

公告本
-----

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 96122982

※ 申請日期： 96 6. 26

※IPC 分類： ~~C07C, A61K~~

一、發明名稱：(中文/英文)

經四唑取代之芳醯胺類

TETRAZOLE-SUBSTITUTED ARYLAMIDES

C07D<sup>257/24</sup> (2006.01)

C07D<sup>265/30</sup> (2006.01)

C07C<sup>233/65</sup> (2006.01)

A61K<sup>31/41</sup> (2006.01)

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商赫孚孟拉羅股份公司  
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

代表人：(中文/英文)

1. 菲杜林 克勞士納  
KLAUSNER, FRIDOLIN
2. 丹尼斯 史崔柏  
STREBEL, DENISE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士貝士勞市格蘭山查街124號  
124 GRENZACHERSTRASSE CH-4070 BASEL SWITZERLAND

國 籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

## 三、發明人：(共 5 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 陳力  
CHEN, LI
2. 麥可 派翠克 迪倫  
DILLON, MICHAEL PATRICK
3. 馮立春  
FENG, LICHUN
4. 雷諾 查爾斯 豪利  
HAWLEY, RONALD CHARLES
5. 楊民民  
YANG, MINMIN

國 籍：(中文/英文)

1. 中華人民共和國 P.R.C.
2. 英國 U.K.
3. 中華人民共和國 P.R.C.
4. 美國 U.S.A.
5. 中華人民共和國 P.R.C.

#### 四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項  第一款或  第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2006年06月29日；60/817,298

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於適用於治療與P2X嘌呤(purinergic)受體相關之疾病之化合物，且更特定言之係關於可用於治療泌尿生殖器、疼痛、胃腸及呼吸疾病、病狀及病症之P2X<sub>3</sub>及/或P2X<sub>2/3</sub>拮抗劑。

### 【先前技術】

膀胱負責兩個重要的生理功能：儲尿及排尿。此過程包括兩個主要步驟：(1)膀胱逐漸充滿直至其壁內之張力高於臨限水平；及(2)發生稱為排尿反射之神經反射使膀胱排空，或若此失敗則至少引起需要排尿的意識。儘管排尿反射為自主脊髓反射，但其亦可受大腦皮質或腦之中樞抑制或介導。

已暗示經由胞外嘌呤受體起作用之嘌呤具有多種生理學及病理學作用。(參見Burnstock (1993) Drug Dev. Res. 28:195-206)。ATP及較低程度之腺苷，可刺激感覺神經末梢從而產生劇烈疼痛及感覺神經放電明顯增加。ATP受體已基於分子結構、轉導機制及藥理特徵分類為兩個主要家族，P2Y-及P2X-嘌呤受體。P2Y-嘌呤受體為G-蛋白偶聯受體，而P2X-嘌呤受體為ATP-閘控陽離子通道之家族。已知嘌呤受體，尤其P2X受體形成同源多聚體或異源多聚體。目前已選殖若干P2X受體亞型之cDNA，包括：六種同價同作用受體，P2X<sub>1</sub>；P2X<sub>2</sub>；P2X<sub>3</sub>；P2X<sub>4</sub>；P2X<sub>5</sub>；及P2X<sub>7</sub>；及三種異價同作用受體P2X<sub>2/3</sub>、P2X<sub>4/6</sub>、P2X<sub>1/5</sub>(參見例如

Chen 等人 (1995) *Nature* 377:428-431 ; Lewis 等人 (1995) *Nature* 377:432-435 ; 及 Burnstock (1997) *Neuropharmacol.* 36:1127-1139)。亦已描述小鼠染色體組 P2X<sub>3</sub> 受體次單位之結構及染色體定位 (Souslova 等人 (1997) *Gene* 195:101-111)。在活體外，P2X<sub>2</sub> 及 P2X<sub>3</sub> 受體次單位之共同表現為產生具有可見於一些感覺神經元中之特性的 ATP 閘控電流所必需 (Lewis 等人 (1995) *Nature* 377:432-435)。

P2X 受體次單位見於齧齒動物及人類膀胱尿路上皮之傳入神經上。存在提示 ATP 可由於膨脹而自膀胱或其他中空器官之上皮/內皮細胞釋放的資料 (Burnstock (1999) *J. Anatomy* 194:335-342 ; 及 Ferguson 等人 (1997) *J. Physiol.* 505:503-511)。以此方式釋放之 ATP 可在向位於上皮組件 (例如尿道上皮固有層下) 中的感覺神經元傳輸資訊時起作用 (Namasivayam 等人 (1999) *BJU Intl.* 84:854-860)。已研究許多神經元中之 P2X 受體，包括感覺神經元、交感神經元、副交感神經元、腸系膜神經元及中樞神經元 (Zhong 等人 (1998) *Br. J. Pharmacol.* 125:771-781)。此等研究指示嘌呤受體在來自膀胱的傳入神經傳遞中起作用且 P2X 受體之調節劑可能適用於治療膀胱病症及其他泌尿生殖器疾病或病狀。

最近亦有證據提示內源性 ATP 及嘌呤受體於小鼠之避害反應中之作用 (Tsuda 等人 (1999) *Br. J. Pharmacol.* 128:1497-1504)。已證明 ATP 誘導的 P2X 受體在脊髓內背根神經節神經末端上之活化刺激釋放麩胺酸鹽 (一種牽涉於

避害信號傳輸中之關鍵神經傳遞素)(Gu及MacDermott, Nature 389:749-753 (1997))。P2X<sub>3</sub>受體已在牙髓之避害神經元中鑑別出(Cook等人Nature 387:505-508 (1997))。自受損細胞釋放之ATP可因此藉由活化避害感覺神經末梢上含P2X<sub>3</sub>及/或P2X<sub>2/3</sub>之受體而產生疼痛。此與藉由在基於水泡的人類模型中皮下施用ATP誘導疼痛一致(Bleehen, Br J Pharmacol 62:573-577 (1978))。已證明P2X拮抗劑在動物模型中具有止痛效應(Driessen及Starke, Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 350:618-625 (1994))。此證據提示P2X<sub>2</sub>及P2X<sub>3</sub>牽涉於傷痛刺激中，且P2X受體之調節劑可能適用作鎮痛藥。

其他研究者已證明P2X<sub>3</sub>受體在人類結腸中表現且在發炎結腸中以比正常結腸中高的含量表現(Yiangou等人Neurogastroenterol Mot (2001) 13:365-69)。其他研究者已暗示在腸內膨脹或腸內壓偵測及反射性收縮起始中發現P2X<sub>3</sub>受體(Bian等人, J Physiol (2003) 551.1:309-22)，且已將此與結腸炎相聯繫(Wynn等人, Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol (2004)287:G647-57)。

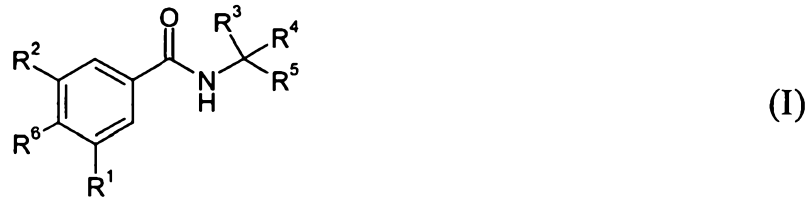
Inge Brouns等人(Am JRespir Cell Mol Biol (2000) 23:52-61)發現P2X<sub>3</sub>受體在肺神經上皮小體(NEB)中表現，暗示其為在肺中傳遞疼痛的受體。更近的時間，其他人已暗示在肺NEB之pO<sub>2</sub>偵測中發現P2X<sub>2</sub>及P2X<sub>3</sub>(Rong等人, J Neurosci (2003) 23(36):11315-21)。

因此，對充當P2X受體調節劑之化合物，包括P2X<sub>3</sub>及

P2X<sub>2/3</sub> 受體之拮抗劑存在需要，且對治療由 P2X<sub>3</sub> 及 / 或 P2X<sub>2/3</sub> 受體介導之疾病、病症及症狀的方法存在需要。本發明滿足此等以及其他需求。

### 【發明內容】

本發明提供式 (I) 之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R<sup>1</sup> 為視情況經取代之四唑基；

R<sup>2</sup> 為視情況經取代之苯基、視情況經取代之吡啶基、視情況經取代之嘧啶基、視情況經取代之噻吩基或視情況經取代之噻吩基；

R<sup>3</sup> 為氫；C<sub>1-6</sub> 烷基；雜 C<sub>1-6</sub> 烷基或氰基；

R<sup>4</sup> 為氫；C<sub>1-6</sub> 烷基或雜 C<sub>1-6</sub> 烷基；

或 R<sup>3</sup> 及 R<sup>4</sup> 與其所連接之原子共同形成 C<sub>3-6</sub> 碳環；

R<sup>5</sup> 為 C<sub>1-6</sub> 烷基；雜 C<sub>1-6</sub> 烷基；鹵基-C<sub>1-6</sub> 烷基；N-C<sub>1-6</sub> 烷基胺基；N,N-二(C<sub>1-6</sub> 烷基)-胺基；C<sub>3-7</sub> 環烷基；芳基；雜芳基；雜環基；C<sub>3-7</sub> 環烷基-C<sub>1-6</sub> 烷基；雜芳基-C<sub>1-6</sub> 烷基；雜環基-C<sub>1-6</sub> 烷基；芳氧基-C<sub>1-6</sub> 烷基；  
-(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>m</sub>-C(O)-R<sup>8</sup>，

其中：

m 為 0 或 1 ；

$R^a$  及  $R^b$  各自獨立地為氫或  $C_{1-6}$  烷基 ； 且

$R^8$  為 氫 ；  $C_{1-6}$  烷基 ； 雜  $C_{1-6}$  烷基 ；  $C_{3-7}$  環烷基 ； 芳基 ； 雜芳基 ； 雜環基 ；  $C_{3-7}$  環烷基- $C_{1-6}$  烷基 ； 芳基- $C_{1-6}$  烷基 ； 雜芳基- $C_{1-6}$  烷基 ； 雜環基- $C_{1-6}$  烷基 ；  $C_{3-7}$  環烷基 ； 芳氧基 ； 雜芳氧基 ； 雜環氧基 ；  $C_{3-7}$  環烷基氧基- $C_{1-6}$  烷基 ； 芳氧基- $C_{1-6}$  烷基 ； 雜芳氧基- $C_{1-6}$  烷基 ； 雜環氧基- $C_{1-6}$  烷基 ； 或  $-NR^9R^{10}$  ， 其中  $R^9$  為 氫 或  $C_{1-6}$  烷基 ； 且  $R^{10}$  為 氫 ；  $C_{1-6}$  烷基 ； 雜  $C_{1-6}$  烷基 ；  $C_{3-7}$  環烷基 ； 芳基 ； 雜芳基 ； 雜環基 ；  $C_{3-7}$  環烷基- $C_{1-6}$  烷基 ； 芳基- $C_{1-6}$  烷基 ； 雜芳基- $C_{1-6}$  烷基 ； 或 雜環基- $C_{1-6}$  烷基 ；

或  $R^4$  及  $R^5$  與其所連接之原子共同形成視情況經羥基取代之  $C_{3-6}$  碳環 ；

或  $R^4$  及  $R^5$  與其所連接之原子共同形成含有一或兩個各自獨立地選自 O、N 及 S 之雜原子的  $C_{4-6}$  雜環 ；

或  $R^3$ 、 $R^4$  及  $R^5$  與其所連接之原子共同形成含有一或兩個氮原子之六員雜芳基，且其視情況經鹵基、胺基或  $C_{1-6}$  烷基取代 ；

$R^6$  為  $C_{1-6}$  烷基 ；  $C_{1-6}$  烷氧基 ； 鹵基 ；  $C_{1-6}$  鹵烷基 ； 或 氫基 ；

其限制條件為當  $R^1$  為 四唑-1-基， $R^2$  為 4-甲基-苯基， $R^3$  為 甲基， $R^4$  為 氫 且  $R^6$  為 氫 時，則  $R^5$  不為 咪喃-2-基。

本發明亦提供包含該等化合物之醫藥組合物、使用該等



化合物之方法及製備該等化合物之方法。

除非另有說明，否則本申請案(包括說明書及申請專利範圍)中所用之以下術語具有以下給出之定義。應注意，除非上下文中另外明確指出，否則本說明書及隨附申請專利範圍中所用之單數形式"一"及"該"包括複數個指示物。

"促效劑"係指增強另一化合物或受體位點之活性之化合物。

"烷基"意謂只由碳及氫原子組成，具有一至十二個碳原子之單價直鏈或支鏈飽和烴部分。"低碳烷基"係指具有一至六個碳原子之烷基，意即C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。烷基之實例包括(但不限於)：甲基、乙基、丙基、異丙基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、正己基、辛基、十二基及其類似基團。

"烯基"意謂含有至少一個雙鍵具有兩至六個碳原子之直鏈單價烴基或具有三至六個碳原子之支鏈單價烴基，例如乙烯基、丙烯基及其類似基團。

"炔基"意謂含有至少一個參鍵具有兩至六個碳原子之直鏈單價烴基或具有三至六個碳原子之支鏈單價烴基，例如乙炔基、丙炔基及其類似基團。

"伸烷基"意謂具有一至六個碳原子之直鏈飽和二價烴基或具有三至六個碳原子之支鏈飽和二價烴基，例如亞甲基、伸乙基、2,2-二甲基伸乙基、伸丙基、2-甲基伸丙基、伸丁基、伸戊基及其類似基團。

可互換使用之"烷氧基"及"烷基氧基"意謂式-OR之部

分，其中R為如本文所定義之烷基部分。烷氧基部分之實例包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、異丙氧基及其類似基團。

"烷氧基烷基"意謂式 $R^a-O-R^b$ -之部分，其中如本文所定義， $R^a$ 為烷基且 $R^b$ 為伸烷基。例示性烷氧基烷基包括(例如)2-甲氧基乙基、3-甲氧基丙基、1-甲基-2-甲氧基乙基、1-(2-甲氧基乙基)-3-甲氧基丙基及1-(2-甲氧基乙基)-3-甲氧基丙基。

"烷基羰基"意謂式 $-R'-R''$ -之部分，其中如本文所定義 $R'$ 為側氧基且 $R''$ 為烷基。

"烷基磺醯基"意謂式 $-R'-R''$ -之部分，其中如本文所定義， $R'$ 為 $-SO_2-$ 且 $R''$ 為烷基。

"烷基磺醯基烷基"意謂式 $-R'-R''-R'''$ -之部分，其中如本文所定義， $R'$ 為伸烷基， $R''$ 為 $-SO_2-$ 且 $R'''$ 為烷基。

"烷基胺基"意謂式 $-NR-R'$ -之部分，其中如本文所定義，R為氫或烷基且 $R'$ 為烷基。

"烷氧基胺基"意謂式 $-NR-OR'$ -之部分，其中如本文所定義，R為氫或烷基且 $R'$ 為烷基。

"烷基硫基"意謂式 $-SR$ -之部分，其中R為如本文所定義之烷基。

"胺基烷基"意謂基團 $-R-R'$ -，其中如本文所定義， $R'$ 為胺基且R為伸烷基。"胺基烷基"包括胺基甲基、胺基乙基、1-胺基丙基、2-胺基丙基及其類似基團。"胺基烷基"之胺基部分可經烷基取代一次或兩次以分別提供"烷基胺

基烷基"及"二烷基胺基烷基"。"烷基胺基烷基"包括甲基胺基甲基、甲基胺基乙基、甲基胺基丙基、乙基胺基乙基及其類似基團。"二烷基胺基烷基"包括二甲基胺基甲基、二甲基胺基乙基、二甲基胺基丙基、N-甲基-N-乙基胺基乙基及其類似基團。

"胺基烷氧基"意謂基團-OR-R'，其中如本文所定義，R'為胺基且R為伸烷基。

"烷基磺醯胺基"意謂式-NR'SO<sub>2</sub>-R之部分，其中R為烷基且R'為氫或烷基。

"胺基羧基氧基烷基"或"胺甲醯基烷基"意謂式-R-O-C(O)-NR'R"之基團，其中如本文所定義，R為伸烷基且R'、R"各自獨立地為氫或烷基。

"炔基烷氧基"意謂式-O-R-R'之基團，其中如本文所定義，R為伸烷基且R'為炔基。

"拮抗劑"係指減低或防止另一化合物或受體位點之作用之化合物。

"芳基"意謂由單環、雙環或三環狀芳族環所組成之單價環狀芳族烴部分。如本文所定義，芳基可視情況經取代。芳基部分之實例包括(但不限於)視情況經取代之苯基、萘基、菲基、蒽基、茚基、并環戊二烯基、萹基、氧基二苯基、聯苯、亞甲基二苯基、胺基二苯基、二苯基硫醚基、二苯基磺醯基、二苯基異亞丙基、苯并二噁烷基、苯并呋喃基、苯并間二氧雜戊烯基、苯并哌喃基、苯并噁嗪基、苯并噁嗪酮基、苯并哌啶基、苯并哌嗪基、苯并吡咯啶

基、苯并嗎啉基、亞甲基二氧基苯基、伸乙基二氧基苯基及其類似基團，包括其部分氫化之衍生物。

可互換使用之"芳基烷基"及"芳烷基"意謂基團 $-R^aR^b$ ，其中如本文所定義， $R^a$ 為伸烷基且 $R^b$ 為芳基；例如，諸如苜基、苯基乙基、3-(3-氯苯基)-2-甲基戊基及其類似基團之苯基烷基為芳基烷基之實例。

"芳基磺醯基"意謂式 $-SO_2-R$ 之基團，其中R為如本文所定義之芳基。

"芳基氧基"意謂式 $-O-R$ 之基團，其中R為如本文所定義之芳基。

"芳烷基氧基"意謂式 $-O-R-R'$ 之基團，其中如本文所定義，R為伸烷基且 $R'$ 為芳基。

"氰基烷基"意謂式 $-R'-R''$ 之部分，其中 $R'$ 為如本文所定義之伸烷基且 $R''$ 為氰基或腈。

"環烷基"意謂由單環或雙環組成之單價飽和碳環部分。除非另外特定指出，否則環烷基可視情況經一或多個取代基取代，其中各取代基獨立地為羥基、烷基、烷氧基、鹵基、鹵烷基、胺基、單烷基胺基或二烷基胺基。環烷基部分之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及其類似基團，包括其部分不飽和衍生物。

"環烷基烷基"意謂式 $-R'-R''$ 之部分，其中如本文所定義， $R'$ 為伸烷基且 $R''$ 為環烷基。

"雜烷基"意謂如本文所定義之烷基，其中一、兩或三個氫原子經獨立地選自由 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 及 $-S(O)_nR^d$ (其中n為0

至2之整數)組成之群的取代基置換，其中應瞭解雜烷基之連接點係經由碳原子，其中 $R^a$ 為氫、鹼基、烷基、環烷基或環烷基烷基； $R^b$ 及 $R^c$ 彼此獨立地為氫、鹼基、烷基、環烷基或環烷基烷基；且當 $n$ 為0時， $R^d$ 為氫、烷基、環烷基或環烷基烷基，且當 $n$ 為1或2時， $R^d$ 為烷基、環烷基、環烷基烷基、胺基、鹼基胺基、單烷基胺基或二烷基胺基。代表性實例包括(但不限於)2-羥乙基、3-羥丙基、2-羥基-1-羥甲基乙基、2,3-二羥丙基、1-羥甲基乙基、3-羥丁基、2,3-二羥丁基、2-羥基-1-甲基丙基、2-胺基乙基、3-胺基丙基、2-甲磺鹼基乙基、胺基磺鹼基甲基、胺基磺鹼基乙基、胺基磺鹼基丙基、甲胺基磺鹼基甲基、甲胺基磺鹼基乙基、甲胺基磺鹼基丙基及其類似基團。

"雜芳基"意謂具有至少一個含有一、兩或三個選自N、O或S之環雜原子且其餘環原子為C的芳族環之具有5至12個環原子的單環或雙環狀基團，其中應瞭解雜芳基之連接點在芳族環上。雜芳基環視情況可如本文所定義經取代。雜芳基部分之實例包括(但不限於)視情況經取代之咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡嗪基、噻吩基(thienyl)、苯并噻吩基(benzothieryl)、噻吩基(thiophenyl)、咪喃基、哌喃基、吡啶基、吡咯基、吡唑基、嘧啶基、喹啉基、異喹啉基、苯并咪喃基、苯并噻吩基(benzothiophenyl)、苯并噻喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并哌喃基、吲哚基、異吲哚基、三唑基、

三嗪基、喹啉基、嘧啶基、喹唑啉基、喹噁基、噻啉基、噻啉基、呋啉基、呋啉基、呋啉基及其類似基團，包括其部分氫化衍生物。

"雜芳基烷基"或"雜芳基"意謂式-R-R'之基團，其中如本文所定義，R為伸烷基且R'為雜芳基。

"雜芳基磺基"意謂式-SO<sub>2</sub>-R之基團，其中R為如本文所定義之雜芳基。

"雜芳基氧基"意謂式-O-R之基團，其中R為如本文所定義之雜芳基。

"雜芳基烷基氧基"意謂式-O-R-R'之基團，其中如本文所定義，R為伸烷基且R'為雜芳基。

可互換使用之術語"鹵基"、"鹵素"及"鹵化物"係指取代基氟、氯、溴或碘。

"鹵烷基"意謂其中一或多個氫經相同或不同鹵素置換之如本文所定義之烷基。例示性鹵烷基包括-CH<sub>2</sub>Cl、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>、全氟烷基(例如，-CF<sub>3</sub>)及其類似基團。

"鹵烷氧基"意謂其中R為如本文所定義之鹵烷基部分之式-OR之部分。例示性鹵烷氧基為二氟甲氧基。

"雜環胺基"意謂其中至少一個環原子為N、NH或N-烷基且其餘環原子形成伸烷基之飽和環。

"雜環基"意謂由併入一、兩或三或四個雜原子(選自氮、氧或硫)的一至三個環組成之單價飽和部分。雜環基環視情況可如本文所定義經取代。雜環基部分之實例包括(但

不限於)視情況經取代之哌啶基、哌嗪基、高哌啶基、氮呋基、吡咯啶基、吡啶啶基、咪唑啉基、咪唑啶基、吡啶基、噻嗪基、噻啶基、噁啶基、噁啶啶基、異噁啶基、嗎啉基、噻啶啶基、異噻啶啶基、吡啶基、喹啉基、異喹啉基、苯并咪唑基、噻二啶啶基、苯并噻啶啶基、苯并啶啶基、二氫呋喃基、四氫呋喃基、二氫哌喃基、四氫哌喃基、噻嗎啉基、噻嗎啉基亞砷、噻嗎啉基砷、二氫喹啉基、二氫異喹啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基及其類似基團。

"雜環基烷基"意謂式-R-R'之部分，其中如本文所定義，R為伸烷基且R'為雜環基。

"雜環基氧基"意謂式-OR之部分，其中R為如本文所定義之雜環基。

"雜環基烷氧基"意謂式-OR-R'之部分，其中如本文所定義，R為伸烷基且R'為雜環基。

"羧基"意謂式-COOH之部分，其中R為如本文所定義之羧基。

"羧基胺基"意謂式-NR-R'之部分，其中如本文所定義，R為氫或烷基且R'為羧基。

"羧基胺基烷基"意謂式-R-NR'-R"之部分，其中如本文所定義，R為伸烷基，R'為氫或烷基且R"為如本文所定義之羧基。

"羧基羧基烷基"或"羧基烷基"意謂式-R-(CO)-OH之基團，其中R為如本文所定義之伸烷基。

"羧基氧基羧基烷基"或"羧基烷氧基羧基烷基"意謂式

-R-C(O)-O-R-OH之基團，其中各R為伸烷基且可相同或不同。

"羥烷基"意謂經一或多個、較佳經一、兩或三個羥基取代的如本文所定義之烷基部分，其限制條件為同一碳原子不攜有一個以上的羥基。代表性實例包括(但不限於)羥甲基、2-羥乙基、2-羥丙基、3-羥丙基、1-(羥甲基)-2-甲基丙基、2-羥丁基、3-羥丁基、4-羥丁基、2,3-二羥丙基、2-羥基-1-羥甲基乙基、2,3-二羥丁基、3,4-二羥丁基及2-(羥甲基)-3-羥丙基。

"羥基環烷基"意謂其中環烷基中之一、兩或三個氫原子經羥基取代基置換之如本文所定義之環烷基部分。代表性實例包括(但不限於)2-、3-或4-羥基環己基及其類似基團。

"脲"或"脲基"意謂式-NR'-C(O)-NR''R'''之基團，其中R'、R''及R'''各自獨立地為氫或烷基。

"胺基甲酸酯基"意謂式-O-C(O)-NR'R''之基團，其中R'及R''各自獨立地為氫或烷基。

"羧基"意謂式-O-C(O)-OH之基團。

"磺醯胺基"意謂式-SO<sub>2</sub>-NR'R''之基團，其中R'、R''及R'''各自獨立地為氫或烷基。

當與"芳基"、"苯基"、"雜芳基"、"環烷基"或"雜環基"結合使用時，"視情況經取代"意謂視情況經選自以下基團之一至四個取代基、較佳一或兩個取代基獨立取代之芳基、苯基、雜芳基、環己基或雜環基：烷基、環烷基、環



烷基烷基、雜烷基、羥烷基、鹵基、硝基、氰基、羥基、烷氧基、胺基、醯基胺基、單烷基胺基、二烷基胺基、鹵烷基、鹵烷氧基、雜烷基、-COR(其中R為氫、烷基、苯基或苯基烷基)、-(CR'R")<sub>n</sub>-COOR(其中n為0至5之整數，R'及R"獨立地為氫或烷基且R為氫、烷基、環烷基、環烷基烷基、苯基或苯基烷基)或-(CR'R")<sub>n</sub>-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>(其中n為0至5之整數，R'及R"獨立地為氫或烷基且R<sup>a</sup>及R<sup>b</sup>彼此獨立地為氫、烷基、環烷基、環烷基烷基、苯基或苯基烷基)。

"芳基"、"苯基"、"雜芳基"、"環烷基"或"雜環基"之某些較佳可選取代基包括烷基、鹵基、鹵烷基、烷氧基、氰基、胺基及烷基磺醯基。更佳取代基為甲基、氟、氯、三氟甲基、甲氧基、胺基及甲烷磺醯基。

"脫離基"意謂具有通常與其在合成有機化學中相關之含義之基團，亦即，在取代反應條件下可置換之原子或基團。脫離基之實例包括(但不限於)鹵素、烷基-或伸芳基磺醯基氧基，諸如甲烷磺醯基氧基、乙烷磺醯基氧基、甲磺基、苯磺醯基氧基、甲苯磺醯基氧基及噻吩基氧基、二鹵基磷醯氧基、視情況經取代之苄氧基、異丙基氧基、醯基氧基及其類似基團。

"調節劑"意謂與目標相互作用之分子。相互作用包括(但不限於)如本文所定義之促效、拮抗及其類似作用。

"可選"或"視情況"意謂隨後所述之事件或情形可能但不一定發生，且該描述包括其中事件或情形發生之情況及其中其未發生之情況。

"疾病"及"疾病病況"意謂任何疾病、病狀、症狀、病症及適應症。

"惰性有機溶劑"或"惰性溶劑"意謂該溶劑在結合其描述的反應條件下為惰性的，包括(例如)苯、甲苯、乙腈、四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺、氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷、乙醚、乙酸乙酯、丙酮、甲基乙基酮、甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、第三丁醇、二噁烷、吡啶及其類似物。除非相反地說明，否則用於本發明之反應中的溶劑為惰性溶劑。

"醫藥學上可接受"意謂適用於製備通常安全、無毒且非生物學上不合乎需要亦非不合乎其他需要之醫藥組合物之物質且包括對於獸醫以及人類醫藥用途可接受之物質。

化合物之"醫藥學上可接受之鹽"意謂如本文所定義之醫藥學上可接受且具有母體化合物之所需藥理活性的鹽。該等鹽包括：

與諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似物之無機酸所形成之酸加成鹽；或與諸如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙烷磺酸、反丁烯二酸、葡糖庚酸、葡糖酸、麩胺酸、乙醇酸、羥基萘酸、2-羥基乙烷磺酸、乳酸、順丁烯二酸、蘋果酸、丙二酸、扁桃酸、甲烷磺酸、黏康酸、2-萘磺酸、丙酸、水楊酸、丁二酸、酒石酸、對甲苯磺酸、三甲基乙酸及其類似物之有機酸所形成之酸加成鹽；或

在母體化合物中所存在之酸性質子經金屬離子(例如鹼

金屬離子、鹼土金屬離子或鋁離子)置換或與有機或無機鹼配位時所形成之鹽。可接受之有機鹼包括二乙醇胺、乙醇胺、N-甲基葡萄糖胺、三乙醇胺、緩血酸胺及其類似物。可接受之無機鹼包括氫氧化鋁、氫氧化鈣、氫氧化鉀、碳酸鈉及氫氧化鈉。

較佳醫藥學上可接受之鹽為由乙酸、鹽酸、硫酸、甲烷磺酸、順丁烯二酸、磷酸、酒石酸、檸檬酸、鈉、鉀、鈣、鋅及鎂所形成之鹽。

應瞭解，所有對於醫藥學上可接受之鹽的提及包括相同酸加成鹽之如本文所定義之溶劑加成形式(溶劑合物)或結晶形式(多晶型物)。

"保護性基團"或"保護基"在通常與合成化學相關的含義中意謂在多官能基化合物中選擇性阻斷一個反應性位點使得化學反應可在另一未經保護的反應性位點上選擇性進行之基團。本發明之某些方法依賴於保護性基團阻斷存在於反應物中之反應性氮原子及/或氧原子。舉例而言，術語"胺基-保護基"及"氮保護基"在本文中可互換使用且係指意欲在合成程序期間保護氮原子免於不合乎需要的反應之彼等有機基團。例示性氮保護基包括(但不限於)三氟乙醯基、乙醯胺基、苄基(Bn)、苄氧基羰基(苯甲氧羰基，CBZ)、對甲氧基苄氧基羰基、對硝基苄氧基羰基、第三丁氧基羰基(BOC)及其類似基團。熟習此項技術者將知曉如何選擇易於移除且能夠耐受隨後反應之基團。

"溶劑合物"意謂含有化學計量或非化學計量之量之溶劑

的溶劑加成形式。某些化合物傾向於將固定莫耳比之溶劑分子以結晶固體狀態截留，從而形成溶劑合物。若溶劑為水，則所形成之溶劑合物為水合物，當溶劑為醇時，所形成之溶劑合物為醇化物。水合物係藉由使一或多個水分子與其中水保持其作為H<sub>2</sub>O之分子狀態之物質中的一者組合而形成，該組合能夠形成一或多種水合物。

"受檢者"意謂哺乳動物及非哺乳動物。哺乳動物意謂哺乳動物綱之任何成員，包括(但不限於)人類；非人類靈長類動物，諸如黑猩猩及其他猿及猴類；農場動物，諸如牛、馬、綿羊、山羊及豬；家畜，諸如家兔、犬及貓；實驗室動物，包括諸如大鼠、小鼠及豚鼠之齧齒動物；及其類似動物。非哺乳動物之實例包括(但不限於)鳥類及其類似動物。術語"受檢者"並不指示特定年齡或性別。

可與"泌尿道症狀"互換使用之"泌尿道病症"或"尿路疾病"意謂泌尿道中之病理性改變。泌尿道病症之實例包括(但不限於)失禁、良性前列腺肥大(BPH)、前列腺炎、逼尿肌過度反射、出口阻塞、尿頻、夜尿症、尿急、膀胱過動症、骨盆過敏、急迫性尿失禁、尿道炎、前列腺痛、膀胱炎、特發性膀胱過敏及其類似病症。

可與"泌尿道症狀"互換使用之"與泌尿道相關之疾病病況"或"泌尿道疾病病狀"或"尿路疾病"意謂泌尿道中的病理性改變或泌尿膀胱平滑肌功能障礙或其神經支配性尿儲存或排空紊亂。泌尿道之症狀包括(但不限於)膀胱過動症(亦稱為逼尿肌過度反射)、出口阻塞、出口不全及骨盆過

敏。

"膀胱過動症"或"逼尿肌過度反射"包括(但不限於)症狀上表現為緊急、頻繁、膀胱容量改變、失禁、排尿臨限、膀胱收縮不穩定、括約肌痙攣、逼尿肌過度反射(神經性膀胱)、逼尿肌不穩定及其類似症狀的改變。

"出口阻塞"包括(但不限於)良性前列腺肥大(BPH)、尿道狹窄病、腫瘤、低流速、排尿啟動困難、尿急、恥骨上疼痛及其類似病症。

"出口不全"包括(但不限於)尿道過度移動、固有括約肌缺陷、混合型失禁、壓力性尿失禁及其類似病症。

"骨盆過敏"包括(但不限於)骨盆疼痛、間質(細胞)膀胱炎、前列腺痛、前列腺炎、外陰疼痛、尿道炎、睪丸痛、膀胱過動症及其類似病症。

"呼吸病症"係指(但不限於)慢性阻塞性肺病(COPD)、哮喘、支氣管痙攣及其類似病症。

"胃腸病症"("GI病症")係指(但不限於)腸急躁症(IBS)、發炎性腸病(IBD)、膽絞痛及其他膽病症、腎絞痛、腹瀉型IBS、GI膨脹相關疼痛及其類似病症。

"疼痛"包括(但不限於):發炎性疼痛、外科疼痛、內臟疼痛、牙疼、經前疼痛、中樞疼痛、燒傷引起之疼痛、偏頭痛或叢集性頭痛(cluster headach)、神經損傷、神經炎、神經痛、中毒、缺血性損傷、間質膀胱炎、癌症疼痛、病毒性、寄生蟲性或細菌性感染、創傷後損傷或腸急躁症相關疼痛。

"治療有效量"意謂當投與受檢者以用於治療病症時，足以實現該疾病病況之治療的化合物之量。"治療有效量"將視化合物、所治療之疾病病況、嚴重度或所治療疾病、受檢者年齡及相對健康、投藥途徑及形式、主治醫生或獸醫從業者之判斷及其他因素而改變。

當提及變數之時，術語"以上所定義者"及"本文中所定義者"以引用方式涵蓋變數之廣泛定義以及(若存在)較佳、更佳及最佳之定義。

疾病病況之"治療"包括：

(i)預防疾病病況，亦即，使疾病病況之臨床症狀在可能會暴露於該疾病病況或易患該疾病病況，但尚未經歷或顯示該疾病病況之症狀的受檢者中不發生。

(ii)抑制疾病病況，亦即，阻滯疾病病況或其臨床症狀之發展，或

(iii)解除疾病病況，亦即，使疾病病況或其臨床症狀臨時性或永久性消退。

當提及化學反應時，術語"處理"、"接觸"及"反應"意謂在適當條件下添加或混合兩種或兩種以上試劑以產生指定及/或所需產物。應瞭解，產生指定及/或所需產物之反應可能不一定直接來自於最初所添加之兩種試劑之組合，亦即可存在一或多種產生於混合物中的中間物，其最終致使形成指定及/或所需產物。

一般而言，本申請案中所用之命名法係基於AUTONOM™ v.4.0，一種產生IUPAC系統命名法之Beilstein

Institute電腦化系統。使用ISIS<sup>®</sup>第2.2版來製備本文中所示之化學結構。在本文結構中碳、氧或氮原子上顯示之任何開放化合價表明存在氫原子。當在結構中存在對掌性中心但對於該對掌性中心而言未展示特定立體化學時，與對掌性結構相關的兩種對映異構體均由該結構所涵蓋。

本文所鑑別的所有專利及公開案之全文係以引用的方式併入本文中。

在式I之許多實施例中， $R^2$ 為視情況經取代之苯基，諸如視情況經任何下列基團取代一次、兩次或三次之苯基： $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、鹵基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基、雜 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基磺醯基或氰基。

在某些實施例中， $R^2$ 為經鹵基或甲基取代一次或兩次之苯基。

在式I之許多實施例中， $R^2$ 為於4位經甲基或鹵基取代且視情況於2位及6位經鹵基取代之苯基。

在式I之許多實施例中， $R^2$ 為於4位經甲基或鹵基取代且視情況於2位經鹵基取代之苯基。

在式I之某些實施例中， $R^2$ 為4-甲基-苯基、2-氟-4-甲基-苯基、2-氟-4-氟-苯基、4-氟-2-氟-苯基、2,4-二氟-苯基、2,4-二氟-苯基或2-氟-4-甲基-苯基。

在式I之某些實施例中， $R^2$ 為4-甲基-苯基或4-氟-苯基。

在式I之某些實施例中， $R^2$ 為4-甲基-苯基。

在式I之某些實施例中， $R^2$ 為2-氟-4-甲基-苯基。

在式I之某些實施例中， $R^2$ 為2-氟-4-氟-苯基。

在式I之某些實施例中， $R^2$ 為4-氯-2-氟-苯基。

在式I之某些實施例中， $R^2$ 為2,4-二氯-苯基。

在式I之某些實施例中， $R^2$ 為2,4-二氟-苯基。

在式I之某些實施例中， $R^2$ 為2-氯-4-甲基-苯基。

在式I之許多實施例中， $R^2$ 為視情況經取代之吡啶基。例示性吡啶基包括吡啶-2-基及吡啶-2-酮-1-基，其各自視情況經任何下列基團取代一次、兩次或三次： $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、鹵基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基、雜 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基磺醯基或氟基。較佳吡啶基包括4-甲基-吡啶-2-基、4-氟-吡啶-2-基及4-甲基-吡啶-2-酮-1-基。

在式I之某些實施例中， $R^2$ 為於5位經甲基或鹵基取代之吡啶-2-基。

在式I之某些實施例中， $R^2$ 為於5位經甲基或鹵基取代且視情況於3位經鹵基取代之吡啶-2-基。

在式I之某些實施例中， $R^2$ 為5-甲基-吡啶-2-基、5-氟-吡啶-2-基、5-氯-吡啶-2-基、5-甲基-3-氟-吡啶-2-基、5-甲基-3-氯-吡啶-2-基、3,5-二氟-吡啶-2-基或3,5-二氯-吡啶-2-基。

在式I之某些實施例中， $R^2$ 為5-甲基-吡啶-2-基。

在式I之某些實施例中， $R^2$ 為5-氟-吡啶-2-基。

在式I之某些實施例中， $R^2$ 為5-氯-吡啶-2-基。

在式I之某些實施例中， $R^2$ 為5-甲基-3-氟-吡啶-2-基。

在式I之某些實施例中， $R^2$ 為5-甲基-3-氯-吡啶-2-基。

在式I之某些實施例中， $R^2$ 為3,5-二氯-吡啶-2-基。



在式I之某些實施例中， $R^2$ 為3,5-二氯-吡啶-2-基。

在式I之某些實施例中， $R^2$ 為視情況經取代之噻嗪基。在該等實施例中， $R^2$ 可為6-氯-噻嗪基或6-甲基-噻嗪基，較佳為6-氯-噻嗪基。

在式I之某些實施例中， $R^2$ 為視情況經取代之噻吩基。在該等實施例中， $R^2$ 可為視情況經 $C_{1-6}$ 烷基或鹵基取代之噻吩-2-基。較佳噻吩基包括3-甲基-噻吩-2-基、5-甲基-噻吩-2-基及5-氯-噻吩-2-基。

在式I之許多實施例中， $R^6$ 為氫。在式I之某些實施例中， $R^6$ 可為甲基。

在式I之許多實施例中， $R^3$ 為氫。

在式I之許多實施例中， $R^3$ 為 $C_{1-6}$ 烷基。該等實施例中之較佳 $C_{1-6}$ 烷基為甲基。

在式I之許多實施例中， $R^4$ 為 $C_{1-6}$ 烷基。該等實施例中之較佳 $C_{1-6}$ 烷基為甲基。

在式I之許多實施例中， $R^3$ 為氫且 $R^4$ 為 $C_{1-6}$ 烷基，較佳為甲基。

在式I之某些實施例中， $R^3$ 及 $R^4$ 為氫。

在式I之某些實施例中， $R^3$ 及 $R^4$ 可與其所連接原子共同形成 $C_{3-6}$ 碳環。

在式I之某些實施例中， $R^3$ 及 $R^4$ 可與其所連接原子共同形成環丙基。

在式I之某些實施例中， $R^4$ 及 $R^5$ 與其所連接原子共同形成視情況經羥基取代之 $C_{3-6}$ 碳環。

在式I之某些實施例中， $R^4$ 及 $R^5$ 可與其所連接原子共同形成環丙基。

在式I之某些實施例中， $R^3$ 為氫且 $R^4$ 及 $R^5$ 與其所連接原子共同形成環丙基。

在式I之某些實施例中， $R^3$ 為氫且 $R^4$ 及 $R^5$ 與其所連接原子共同形成視情況經羥基取代之環戊基。

在式I之某些實施例中， $R^4$ 及 $R^5$ 與其所連接原子共同形成含有一或兩個各自獨立地選自O、N及S之雜原子之 $C_{4-6}$ 雜環。

在式I之某些實施例中， $R^4$ 及 $R^5$ 與其所連接原子共同形成哌啶基或氧雜環丁烷環基。

在式I之某些實施例中， $R^4$ 及 $R^5$ 與其所連接原子共同形成哌啶-3-基或氧雜環丁烷-3-基。

在式I之某些實施例中， $R^3$ 、 $R^4$ 及 $R^5$ 與其所連接原子共同形成含有一或兩個氮原子且視情況經鹵基、胺基或 $C_{1-6}$ 烷基取代之六員雜芳基。

在式I之某些實施例中， $R^3$ 、 $R^4$ 及 $R^5$ 與其所連接原子共同形成選自下列基團之雜芳基：2-側氧基-1,2-二氫-嘓啶基、吡啶基、嘓啶基、噻嗪基或噻嗪基，其各自視情況經甲基或胺基取代。

在式I之某些實施例中， $R^3$ 、 $R^4$ 及 $R^5$ 與其所連接原子共同形成選自下列基團之雜芳基：2-側氧基-1,2-二氫-嘓啶-4-基、2-側氧基-1,2-二氫-嘓啶-4-基、1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-嘓啶-4-基、6-甲基-吡啶-3-基、噻嗪-4-基、6-胺

基-吡啶-2-基、2-氨基嘧啶-4-基或2-氨基-嘧啶-3-基。

在式I之許多實施例中， $R^1$ 為視情況於5位經 $C_{1-6}$ 烷基取代之四唑-1-基。

在式I之某些實施例中， $R^1$ 為視情況於1位經下列基團取代之四唑-5-基： $C_{1-6}$ 烷基、鹵基- $C_{1-6}$ 烷基、雜 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基- $C_{1-6}$ 烷基或氰基。較佳在該等實施例中，1位係經 $C_{1-6}$ 烷基取代。

在式I之某些實施例中， $R^1$ 為視情況於5位經下列基團取代之四唑-1-基： $C_{1-6}$ 烷基、鹵基- $C_{1-6}$ 烷基、雜 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基- $C_{1-6}$ 烷基或氰基。

在式I之某些實施例中， $R^1$ 為於5位經 $C_{1-6}$ 烷基取代之四唑-1-基。

在式I之某些實施例中， $R^1$ 為於5位經鹵基- $C_{1-4}$ 烷基取代之四唑-1-基。

在式I之某些實施例中， $R^1$ 為於5位經選自下列基團之雜 $C_{1-6}$ 烷基取代之四唑-1-基：羥基- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷胺基- $C_{1-6}$ 烷基或N,N-二( $C_{1-6}$ 烷基)-胺基- $C_{1-6}$ 烷基。

在式I之某些實施例中， $R^1$ 為於5位經鹵基- $C_{1-6}$ 烷基取代之四唑-1-基。

在式I之某些實施例中， $R^1$ 為視情況於5位經下列基團取代之四唑-1-基：甲基、乙基、正丙基、正丁基、異丙基、異丁基、第三丁基、環丙基、環丙基甲基、三氟甲基、五氟乙基、1,1-二氟-乙基、1-甲氧基-乙基、1-乙氧基-乙

基、2-甲氧基-1-甲基-乙基、1-羥基-乙基或二甲胺基-甲基。

在式I之某些實施例中， $R^1$ 為於5位經下列基團取代之四唑-1-基：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、環丙基或環丙基-甲基。

在式I之某些實施例中， $R^5$ 為 $C_{1-6}$ 烷基； $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基；羥基- $C_{1-6}$ 烷基； $C_{1-6}$ 烷基硫基- $C_{1-6}$ 烷基； $C_{1-6}$ 烷基磺醯基- $C_{1-6}$ 烷基；胺基- $C_{1-6}$ 烷基；N- $C_{1-6}$ 烷基-胺基- $C_{1-6}$ 烷基；N,N-二 $C_{1-6}$ 烷基-胺基- $C_{1-6}$ 烷基； $C_{3-7}$ 環烷基；視情況經取代之苯基；雜芳基或雜環基- $C_{1-6}$ 烷基。

在式I之某些實施例中， $R^5$ 為經鹵基取代之N- $C_{1-6}$ 烷基-胺基- $C_{1-6}$ 烷基。

在式I之某些實施例中， $R^5$ 為 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基；羥基- $C_{1-6}$ 烷基；雜芳基或雜環基- $C_{1-6}$ 烷基。

在式I之某些實施例中， $R^5$ 為 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基。一較佳 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基為甲氧基甲基。

在式I之某些實施例中， $R^5$ 為羥基- $C_{1-6}$ 烷基。一較佳羥基- $C_{1-6}$ 烷基為羥甲基。

在式I之某些實施例中， $R^5$ 為雜芳基。

在 $R^5$ 為雜芳基之某些實施例中，該雜芳基可為吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、吡唑基、咪唑基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、三唑基、噁二唑基、3-側氧基-2,3-二氫-異噁唑基、四唑基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[4,5-b]吡啶基及苯并咪唑基，其

各自可視情況經獨立地選自下列各基團之基團取代一次、兩次或三次：C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基、鹵基-C<sub>1-6</sub>烷基、鹵基、胺基、N-C<sub>1-6</sub>烷基-胺基或N,N-二(C<sub>1-6</sub>烷基)-胺基。更佳地，該等雜芳基視情況可經獨立地選自下列各基團之基團取代一次或兩次：甲基、乙基、正丙基、氟、氯、三氟甲基、胺基、甲胺基或二甲胺基。

在R<sup>5</sup>為雜芳基之某些實施例中，該雜芳基可為吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、吡唑基或噻唑基，其各自視情況可經獨立地選自下列各基團之基團取代一次或兩次：甲基、乙基、正丙基、氟、氯、胺基、甲胺基或二甲胺基。

在R<sup>5</sup>為雜芳基之某些實施例中，該雜芳基可為吡啶基、嘧啶基或吡嗪基，其各自視情況可經獨立地選自下列各基團之基團取代一次或兩次：甲基、氟、氯、胺基、甲胺基或二甲胺基。

在R<sup>5</sup>為雜芳基之式I之某些實施例中，該雜芳基可為噻吩-2-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、噁唑-2-基、嘧啶-2-基、噻嗪-4-基、吡嗪-2-基、5-甲基-吡嗪-2-基、咪唑-1-基、吡唑-1-基、3,5-二甲基-吡唑-1-基、2-甲基-噻唑-4-基、3-(2-氯-苯基)-[1,2,4]-噁二唑-5-基、3-(吡啶-4-基)-[1,2,4]-噁二唑-5-基、噻嗪-3-基、2-甲基-吡唑-3-基、噻唑-5-基、1-甲基-咪唑-2-基、6-氯-嘧啶-4-基、4-乙基-[1,2,4]-三唑-3-基、1,3,5-三甲基-吡唑-4-基、1,5-二甲基-吡唑-4-基、1,3-二甲基-吡唑-4-基、3-(2-甲氧基-乙基)-[1,2,4]-噁二唑-5-基、3-(吡啶-3-基-[1,2,4]-噁二唑-5-基、

四唑-5-基、吡唑-3-基、4-氨基-2-甲基-嘧啶-5-基、2-氨基-嘧啶-4-基、6-甲氧基-噻吩-3-基、3-側氧基-2,3-二氫-異噁唑-5-基、3-甲基-噁吩-2-基、5-甲基-[1,3,4]-噁二唑-2-基、4-甲基-異噁唑-3-基、3-三氟甲基-吡唑-1-基、1-甲基-吡唑-3-基、3-甲基-吡唑-1-基、5-甲基-3-三氟甲基-吡唑-1-基、5-環丙基-3-三氟甲基-吡唑-1-基、咪唑并[2,1-b]-噻唑-6-基、噻唑-4-基、2-丙基-吡唑-3-基、2-乙基-吡唑-3-基、5-氨基-噻吩-2-基、3-氨基-噻吩-2-基、3-氟-噻吩-2-基、2-氨基-嘧啶-5-基、1-甲基-咪唑-4-基、6-氨基-吡啶-3-基、6-氨基-噻吩-2-基、2-氨基-吡啶-4-基、2-二甲胺基-嘧啶-5-基、6-氨基-吡啶-2-基、2-甲胺基-吡啶-4-基、2-二甲胺基-吡啶-4-基、3-甲基-2-二甲胺基-吡啶-4-基、嘧啶-5-基、2-甲基-吡啶-4-基、6-甲胺基-吡啶-3-基、6-二甲胺基-吡啶-3-基、6-甲胺基-嘧啶-4-基、6-二甲胺基-吡啶-3-基、6-甲胺基-吡啶-3-基、2-甲胺基-嘧啶-5-基、6-甲基-吡啶-3-基、4-甲基-噻唑-2-基、2,6-二甲基-吡啶-3-基、咪唑并[1,2-a]-吡啶-2-基、6-甲基-吡啶-2-基、1-乙基-吡唑-3-基、3-甲基-吡啶-2-基、4-甲基-噻唑-5-基、1-乙基-咪唑-2-基、1-甲基-吡唑-4-基、咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基、3,5-二氟-吡啶-2-基、6-氟-吡啶-2-基、1,5-二甲基-吡唑-3-基、5-甲基-吡啶-2-基、6-三氟甲基-吡啶-3-基、5-甲基-異噁唑-3-基、5-甲基-咪唑-2-基、5-甲氧基-苯并咪唑-2-基及[1,2,4]三唑-3-基及8-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基。

在式I之某些實施例中，R<sup>5</sup>為雜環基-C<sub>1-6</sub>烷基。

在  $R^5$  為雜環基-C<sub>1-6</sub>烷基之實施例中，該雜環基-C<sub>1-6</sub>烷基可為雜環基-甲基，諸如嗎啉基甲基、哌啶基-甲基、哌嗪基-甲基、硫代嗎啉基甲基、吡咯啶基甲基或吡丁啶基甲基，其各自之雜環基部分可視情況經獨立地選自下列各基團之基團取代一次或兩次：甲基、甲氧基、鹵基、甲烷磺醯基、側氧基或乙醯基。

在  $R^5$  為雜環基甲基之實施例中，該雜環基甲基可為嗎啉-4-基-甲基、4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基-甲基、4-乙醯基-哌嗪-1-基-甲基、哌啶-1-基、硫代嗎啉-4-基-甲基、4-甲基-哌嗪-1-基-甲基、3-側氧基-哌嗪-1-基-甲基、3-甲氧基-哌啶-1-基-甲基、4-甲氧基-哌啶-1-基-甲基、4-羥基-哌啶-1-基-甲基、1-側氧基-硫代嗎啉-4-基-甲基、3-羥基-吡咯啶-1-基-甲基、吡丁啶-3-基-甲基、4-甲烷磺醯基-哌啶-1-基-甲基、4-氟-哌啶-1-基-甲基、4-乙醯基-3-甲基-哌嗪-1-基-甲基、4-乙醯基-3,5-二甲基-哌嗪-1-基-甲基、2,6-二甲基-嗎啉-4-基-甲基、4,4-二氟-哌啶-1-基-甲基、3-氟-哌啶-1-基-甲基、4-甲基-4-羥基-哌啶-1-基-甲基或3-氟-4-甲氧基-哌啶-1-基-甲基。

在式I之某些實施例中， $R^5$  為羥甲基、甲氧基甲基、吡嗪-2-基或5-甲基-吡嗪-2-基。

在式I之某些實施例中， $R^5$  為羥甲基。

在式I之某些實施例中， $R^5$  為甲氧基甲基。

在式I之某些實施例中， $R^5$  為吡嗪-2-基。

在式I之某些實施例中， $R^5$  為5-甲基-吡嗪-2-基。

在式I之某些實施例中， $R^1$ 為視情況於5位經下列基團取代之四唑-1-基： $C_{1-6}$ 烷基、鹵基- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基、羥基- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷胺基- $C_{1-6}$ 烷基、N,N-二( $C_{1-6}$ 烷基)-胺基- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基或 $C_{3-6}$ 環烷基- $C_{1-6}$ 烷基； $R^2$ 為4-甲基-苯基；2-氟-4-甲基-苯基；2-氟-4-氟-苯基；4-氟-2-氟-苯基；2,4-二氟-苯基；2,4-二氟-苯基；或2-氟-4-甲基-苯基； $R^3$ 為氫； $R^4$ 為氫；或甲基；且 $R^5$ 為 $C_{1-6}$ 烷基； $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基；羥基- $C_{1-6}$ 烷基； $C_{1-6}$ 烷基硫基- $C_{1-6}$ 烷基； $C_{1-6}$ 烷基磺基- $C_{1-6}$ 烷基；胺基- $C_{1-6}$ 烷基；N- $C_{1-6}$ 烷基-胺基- $C_{1-6}$ 烷基；N,N-二 $C_{1-6}$ 烷基-胺基- $C_{1-6}$ 烷基； $C_{3-7}$ 環烷基；視情況經取代之苯基；雜芳基或雜環基- $C_{1-6}$ 烷基。

在式I之某些實施例中， $R^1$ 為視情況於5位經下列基團取代之四唑-1-基： $C_{1-6}$ 烷基、鹵基- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基、羥基- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷胺基- $C_{1-6}$ 烷基、N,N-二( $C_{1-6}$ 烷基)-胺基- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基或 $C_{3-6}$ 環烷基- $C_{1-6}$ 烷基； $R^2$ 為5-甲基-吡啶-2-基、5-氟-吡啶-2-基、5-氟-吡啶-2-基、5-甲基-3-氟-吡啶-2-基、5-甲基-3-氟-吡啶-2-基、3,5-二氟-吡啶-2-基或3,5-二氟-吡啶-2-基； $R^3$ 為氫； $R^4$ 為氫；或甲基；且 $R^5$ 為 $C_{1-6}$ 烷基； $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基；羥基- $C_{1-6}$ 烷基； $C_{1-6}$ 烷基硫基- $C_{1-6}$ 烷基； $C_{1-6}$ 烷基磺基- $C_{1-6}$ 烷基；胺基- $C_{1-6}$ 烷基；N- $C_{1-6}$ 烷基-胺基- $C_{1-6}$ 烷基；N,N-二 $C_{1-6}$ 烷基-胺基- $C_{1-6}$ 烷基； $C_{3-7}$ 環烷基；視情況經取代之苯基；雜芳基或雜環基- $C_{1-6}$ 烷基。

在式I之某些實施例中， $R^1$ 為視情況於5位經下列基團取



代之四唑-1-基：C<sub>1-6</sub>烷基、鹵基-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基、羥基-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>環烷基或C<sub>3-6</sub>環烷基-C<sub>1-6</sub>烷基；R<sup>2</sup>為4-甲基-苯基；2-氟-4-甲基-苯基；2-氟-4-氟-苯基；4-氟-2-氟-苯基；2,4-二氟-苯基；2,4-二氟-苯基；或2-氟-4-甲基-苯基；R<sup>3</sup>為氫；R<sup>4</sup>為氫；或甲基；且R<sup>5</sup>為羥甲基；甲氧基甲基；嗎啉-4-基甲基；視情況於4位經甲基、甲烷磺醯基或乙醯基取代之哌啶-1-基甲基；1,1-二側氧基-硫代嗎啉-1-基；視情況經獨立地選自甲基、甲氧基或鹵基之基團取代一次或兩次之哌啶-1-基-甲基；吡啶基；嘧啶基；吡嗪基；噁嗪基；吡唑基；或噻唑基；其中吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噁嗪基、吡唑基及噻唑基各自可視情況經獨立地選自下列各基團之基團取代一次或兩次：甲基、甲胺基、二甲胺基及鹵基。

在式I之某些實施例中，R<sup>1</sup>為視情況於5位經下列基團取代之四唑-1-基：C<sub>1-6</sub>烷基、鹵基-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基、羥基-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷胺基-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>環烷基或C<sub>3-6</sub>環烷基-C<sub>1-6</sub>烷基；R<sup>2</sup>為5-甲基-吡啶-2-基、5-氟-吡啶-2-基、5-氟-吡啶-2-基、5-甲基-3-氟-吡啶-2-基、5-甲基-3-氟-吡啶-2-基、3,5-二氟-吡啶-2-基或3,5-二氟-吡啶-2-基；R<sup>3</sup>為氫；R<sup>4</sup>為氫；或甲基；且R<sup>5</sup>為羥甲基；甲氧基甲基；嗎啉-4-基甲基；視情況於4位經甲基、甲烷磺醯基或乙醯基取代之哌啶-1-基甲基；1,1-二側氧基-硫代嗎啉-1-基；視情況經獨立地選自甲基、甲氧基或鹵基之基團取代一次或兩次之哌啶-1-基；吡啶基；嘧啶基；吡嗪基；噁嗪基；

吡唑基；或噻唑基；其中吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、吡唑基及噻唑基各自可視情況經獨立地選自下列各基團之基團取代一次或兩次：甲基、二甲胺基及鹵基。

在式I之某些實施例中， $R_1$ 為視情況於5位經下列基團取代之四唑-1-基： $C_{1-6}$ 烷基、鹵基- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基、羥基- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基或 $C_{3-6}$ 環烷基- $C_{1-6}$ 烷基； $R^2$ 為4-甲基-苯基；2-氟-4-甲基-苯基；2-氟-4-氟-苯基；4-氟-2-氟-苯基；2,4-二氟-苯基；2,4-二氟-苯基；或2-氟-4-甲基-苯基； $R^3$ 為氫；且 $R^4$ 及 $R^5$ 共同形成環丙基。

在式I之某些實施例中， $R^1$ 為視情況於5位經下列基團取代之四唑-1-基： $C_{1-6}$ 烷基、鹵基- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基、羥基- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷胺基- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基或 $C_{3-6}$ 環烷基- $C_{1-6}$ 烷基； $R^2$ 為5-甲基-吡啶-2-基、5-氟-吡啶-2-基、5-氟-吡啶-2-基、5-甲基-3-氟-吡啶-2-基、5-甲基-3-氟-吡啶-2-基、3,5-二氟-吡啶-2-基或3,5-二氟-吡啶-2-基； $R^3$ 為氫；且 $R^4$ 及 $R^5$ 共同形成環丙基。

在式I之某些實施例中， $R^1$ 為視情況於5位經下列基團取代之四唑-1-基： $C_{1-6}$ 烷基、鹵基- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基、羥基- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷胺基- $C_{1-6}$ 烷基、N,N-二( $C_{1-6}$ 烷基)-胺基- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基或 $C_{3-6}$ 環烷基- $C_{1-6}$ 烷基； $R^2$ 為4-甲基-苯基；2-氟-4-甲基-苯基；2-氟-4-氟-苯基；4-氟-2-氟-苯基；2,4-二氟-苯基；2,4-二氟-苯基；或2-氟-4-甲基-苯基； $R^3$ 為氫； $R^4$ 為甲基；且 $R^5$ 為甲氧基甲基、羥甲基或噻嗪-2-基。

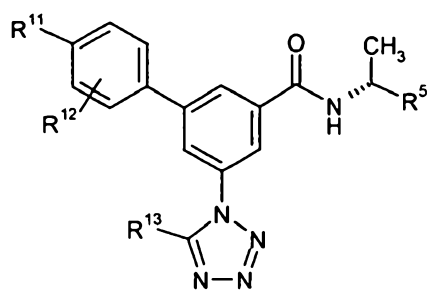
在式I之某些實施例中， $R^1$ 為視情況於5位經下列基團取代之四唑-1-基： $C_{1-6}$ 烷基、鹵基- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基、羥基- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷胺基- $C_{1-6}$ 烷基、N,N-二( $C_{1-6}$ 烷基)-胺基- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基或 $C_{3-6}$ 環烷基- $C_{1-6}$ 烷基； $R^2$ 為5-甲基-吡啶-2-基、5-氟-吡啶-2-基、5-氟-吡啶-2-基、5-甲基-3-氟-吡啶-2-基、5-甲基-3-氟-吡啶-2-基、3,5-二氟-吡啶-2-基或3,5-二氟-吡啶-2-基； $R^3$ 為氫； $R^4$ 為甲基；且 $R^5$ 為甲氧基甲基、羥甲基或噻嗪-2-基。

在式I之某些實施例中， $R^1$ 為視情況於5位經下列基團取代之四唑-1-基： $C_{1-6}$ 烷基、鹵基- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基、羥基- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷胺基- $C_{1-6}$ 烷基、N,N-二( $C_{1-6}$ 烷基)-胺基- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基或 $C_{3-6}$ 環烷基- $C_{1-6}$ 烷基； $R^2$ 為4-甲基-苯基；2-氟-4-甲基-苯基；2-氟-4-氟-苯基；4-氟-2-氟-苯基；2,4-二氟-苯基；2,4-二氟-苯基；或2-氟-4-甲基-苯基； $R^3$ 及 $R^4$ 為氫；且 $R^5$ 為5-甲基-噻嗪-2-基。

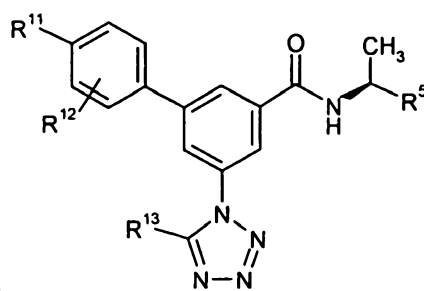
在式I之某些實施例中， $R^1$ 為視情況於5位經下列基團取代之四唑-1-基： $C_{1-6}$ 烷基、鹵基- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基、羥基- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷胺基- $C_{1-6}$ 烷基、N,N-二( $C_{1-6}$ 烷基)-胺基- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基或 $C_{3-6}$ 環烷基- $C_{1-6}$ 烷基； $R^2$ 為5-甲基-吡啶-2-基、5-氟-吡啶-2-基、5-氟-吡啶-2-基、5-甲基-3-氟-吡啶-2-基、5-甲基-3-氟-吡啶-2-基、3,5-二氟-吡啶-2-基或3,5-二氟-吡啶-2-基； $R^3$ 及 $R^4$ 為氫；且 $R^5$ 為5-甲基-噻嗪-2-基。

在本發明之某些實施例中(其中 $R^2$ 為視情況經取代之苯

基， $R^3$ 為氫且 $R^4$ 為甲基)，標的化合物可由式IIa或式IIb表示：



(IIa)



(IIb)

或其醫藥學上可接受之鹽，

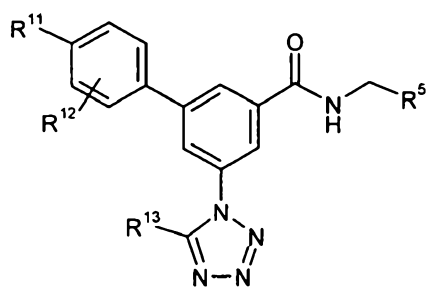
其中：

$R^{11}$ 及 $R^{12}$ 各自獨立地為氫、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、鹵基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基、雜 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基磺醯基或氰基；

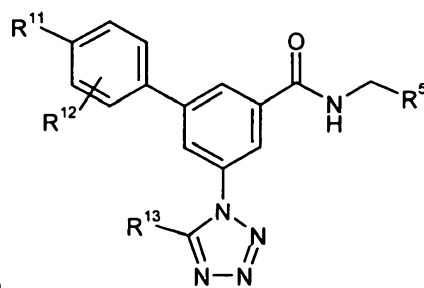
$R^{13}$ 為氫、 $C_{1-6}$ 烷基、鹵基- $C_{1-6}$ 烷基、雜- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基或 $C_{3-6}$ 環烷基- $C_{1-6}$ 烷基或氰基；且

$R^5$ 係如本文所定義。

在本發明之某些實施例中(其中 $R^2$ 為視情況經取代之苯基且 $R^3$ 及 $R^4$ 為氫)，標的化合物可由式IIc或式IIId表示：



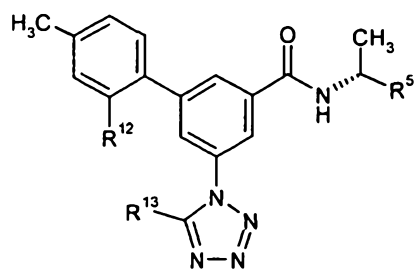
(IIc)



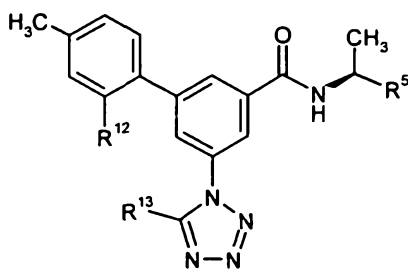
(IIId)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^5$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 及 $R^{13}$ 係如本文所定義。

在本發明之某些實施例中，標的化合物具有式IIIa或IIIb：



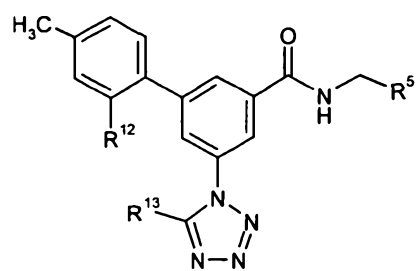
(IIIa)



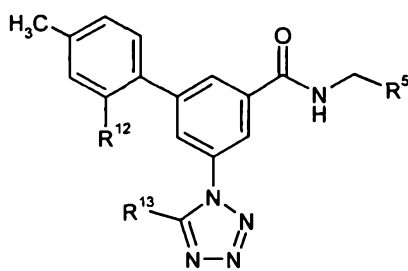
(IIIb)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^5$ 、 $R^{12}$ 及 $R^{13}$ 係如本文所定義。

在本發明之某些實施例中，標的化合物具有式IIIc或IIIId：



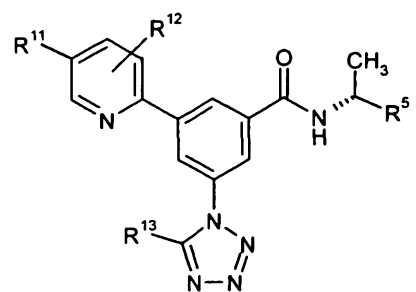
(IIIc)



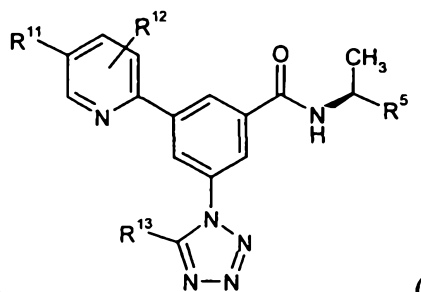
(IIIId)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^5$ 、 $R^{12}$ 及 $R^{13}$ 係如本文所定義。

在本發明之某些實施例中(其中 $R^2$ 為視情況經取代之吡啶基， $R^3$ 為氫且 $R^4$ 為甲基)，標的化合物可由式IVa或式IVb表示：



(IVa)

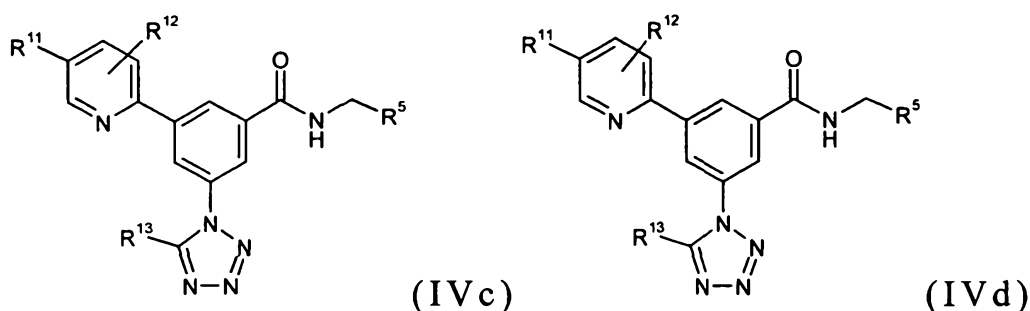


(IVb)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^5$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 及 $R^{13}$ 係如本文所定義。

在本發明之某些實施例中(其中 $R^2$ 為視情況經取代之吡

啉基且  $R^3$  及  $R^4$  為氫)，標的化合物可由式 IVc 或式 IVd 表示：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中  $R^5$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  及  $R^{13}$  係如本文所定義。

在式 I、IIa、IIb、IIc、IId、IVa、IVb、IVc 或 IVd 中任一者之某些實施例中， $R^{11}$  為鹵基或甲基，且  $R^{12}$  為氫、鹵基或甲基。

在式 I、IIa、IIb、IIc、IId、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IVa、IVb、IVc 或 IVd 中任一者之某些實施例中， $R^5$  為：

選自下列各基團之  $C_{1-6}$  烷基：甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、正戊基及異戊基；

選自下列各基團之雜- $C_{1-6}$  烷基： $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷基、羥基- $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基硫基- $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基-亞磺醯基- $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基-磺醯基- $C_{1-6}$  烷基、胺基- $C_{1-6}$  烷基、N- $C_{1-6}$  烷胺基- $C_{1-6}$  烷基及 N,N-二  $C_{1-6}$  烷胺基- $C_{1-6}$  烷基；

選自下列各基團之  $C_{3-7}$  環烷基：環丙基、環丁基、環戊基及環己基，其各自視情況經取代；

選自下列各基團之芳基：視情況經取代之苯基及視情況經取代之萘基；

選自下列各基團之雜芳基：吡啶基、嘧啶基、噻嗪基、吡嗪基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、噁二唑基、3-側氧基-2,3-二氫-異噁唑基、四唑基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[4,5-b]吡啶基、苯并咪唑基、異噁唑基及異噻唑基，其各自視情況經取代；

選自下列各基團之雜環基：哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、硫代嗎啉基、1-側氧基-硫代嗎啉基、1,1-二側氧基-硫代嗎啉基、哌喃基、吡咯啶基、四氫呋喃基、2-氧雜-8-氮雜-螺[4.5]癸-8-基、2-氧雜-5-氮雜-雙環[2.2.1]庚-5-基及3-氧雜-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-8-基及吡丁啶基，其各自視情況經取代；

選自下列各基團之 $C_{3-7}$ 環烷基- $C_{1-6}$ 烷基：環丙基- $C_{1-6}$ 烷基、環丁基- $C_{1-6}$ 烷基、環戊基- $C_{1-6}$ 烷基及環己基- $C_{1-6}$ 烷基，其各自之環烷基部分係視情況經取代；

選自下列各基團之雜芳基- $C_{1-6}$ 烷基：吡啶基- $C_{1-6}$ 烷基、嘧啶基- $C_{1-6}$ 烷基、噻嗪基- $C_{1-6}$ 烷基、吡嗪基- $C_{1-6}$ 烷基、呋喃基- $C_{1-6}$ 烷基、噻吩基- $C_{1-6}$ 烷基、吡咯基- $C_{1-6}$ 烷基、噁唑基- $C_{1-6}$ 烷基、噻唑基- $C_{1-6}$ 烷基、咪唑基- $C_{1-6}$ 烷基、吡唑基- $C_{1-6}$ 烷基、三唑基- $C_{1-6}$ 烷基、噁二唑基- $C_{1-6}$ 烷基、3-側氧基-2,3-二氫-異噁唑基- $C_{1-6}$ 烷基、咪唑并[2,1-b]噻唑基- $C_{1-6}$ 烷基、咪唑并[1,2-a]吡啶基- $C_{1-6}$ 烷基、咪唑并[4,5-b]吡啶基- $C_{1-6}$ 烷基、苯并咪唑基- $C_{1-6}$ 烷基、異噁唑基- $C_{1-6}$ 烷基及異噻唑基- $C_{1-6}$ 烷基，其各自之雜芳基部分係視情況經

取代；

選自下列各基團之雜環基-C<sub>1-6</sub>烷基：哌啶基-C<sub>1-6</sub>烷基、哌嗪基-C<sub>1-6</sub>烷基、嗎啉基-C<sub>1-6</sub>烷基、硫代嗎啉基-C<sub>1-6</sub>烷基、1-側氧基-硫代嗎啉基-C<sub>1-6</sub>烷基、1,1-二側氧基-硫代嗎啉基-C<sub>1-6</sub>烷基、哌喃基-C<sub>1-6</sub>烷基、吡咯啶基-C<sub>1-6</sub>烷基、四氫呋喃基-C<sub>1-6</sub>烷基、2-氧雜-8-氮雜-螺[4.5]癸-8-基-C<sub>1-6</sub>烷基、2-氧雜-5-氮雜-雙環[2.2.1]庚-5-基-C<sub>1-6</sub>烷基、3-氧雜-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-8-基-C<sub>1-6</sub>烷基及吡丁啶-C<sub>1-6</sub>烷基，其各自之雜環基部分係視情況經取代；

選自下列各基團之芳氧基-C<sub>1-6</sub>烷基：苯氧基-C<sub>1-6</sub>烷基及萘氧基-C<sub>1-6</sub>烷基，其各自之芳基部分係視情況經取代；或-C(O)-R<sup>8</sup>或-CH<sub>2</sub>-C(O)-R<sup>8</sup>，其中R<sup>8</sup>係如本文所定義。

在式 I、IIa、IIb、IIc、IId、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IVa、IVb、IVc 或 IVd 中任一者之某些實施例中，R<sup>5</sup>為：

選自下列各基團之 C<sub>1-6</sub> 烷基：甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、正戊基及異戊基；

選自下列各基團之雜-C<sub>1-6</sub>烷基：C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基、羥基-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基硫基-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基-亞磺醯基-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基-磺醯基-C<sub>1-6</sub>烷基、胺基-C<sub>1-6</sub>烷基、N-C<sub>1-6</sub>烷胺基-C<sub>1-6</sub>烷基及 N,N-二 C<sub>1-6</sub>烷胺基-C<sub>1-6</sub>烷基，其烷基部分可視情況經鹵基取代；

選自下列各基團之 C<sub>3-7</sub> 環烷基：環丙基、環丁基、環戊基及環己基，其各自視情況經取代；

選自下列各基團之芳基：視情況經取代之苯基及視情況經



取代之萘基；

選自下列各基團之雜芳基：吡啶基、嘧啶基、噻嗪基、吡嗪基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、噁二唑基、3-側氧基-2,3-二氫-異噁唑基、四唑基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[4,5-b]吡啶基、苯并咪唑基、異噁唑基及異噻唑基，其各自視情況經取代；

選自下列各基團之雜環基：哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、硫代嗎啉基、1-側氧基-硫代嗎啉基、1,1-二側氧基-硫代嗎啉基、哌喃基、吡咯啶基、四氫呋喃基及吡丁啶基，其各自視情況經取代；

選自下列各基團之 $C_{3-7}$ 環烷基- $C_{1-6}$ 烷基：環丙基- $C_{1-6}$ 烷基、環丁基- $C_{1-6}$ 烷基、環戊基- $C_{1-6}$ 烷基及環己基- $C_{1-6}$ 烷基，其各自之環烷基部分係視情況經取代；

選自下列各基團之雜芳基- $C_{1-6}$ 烷基：吡啶基- $C_{1-6}$ 烷基、嘧啶基- $C_{1-6}$ 烷基、噻嗪基- $C_{1-6}$ 烷基、吡嗪基- $C_{1-6}$ 烷基、呋喃基- $C_{1-6}$ 烷基、噻吩基- $C_{1-6}$ 烷基、吡咯基- $C_{1-6}$ 烷基、噁唑基- $C_{1-6}$ 烷基、噻唑基- $C_{1-6}$ 烷基、咪唑基- $C_{1-6}$ 烷基、異噁唑基- $C_{1-6}$ 烷基及異噻唑基- $C_{1-6}$ 烷基，其各自之雜芳基部分係視情況經取代；

選自下列各基團之雜環基- $C_{1-6}$ 烷基：哌啶基- $C_{1-6}$ 烷基、哌嗪基- $C_{1-6}$ 烷基、嗎啉基- $C_{1-6}$ 烷基、硫代嗎啉基- $C_{1-6}$ 烷基、1-側氧基-硫代嗎啉基- $C_{1-6}$ 烷基、1,1-二側氧基-硫代嗎啉基- $C_{1-6}$ 烷基、哌喃基- $C_{1-6}$ 烷基、吡咯啶基- $C_{1-6}$ 烷基、四氫

咪喃基-C<sub>1-6</sub>烷基及吡啶-C<sub>1-6</sub>烷基，其各自之雜環基部分係視情況經取代；

選自下列各基團之芳氧基-C<sub>1-6</sub>烷基：苯氧基-C<sub>1-6</sub>烷基及萘氧基-C<sub>1-6</sub>烷基，其各自之芳基部分係視情況經取代；或-C(O)-R<sup>8</sup>或-CH<sub>2</sub>-C(O)-R<sup>8</sup>，其中R<sup>8</sup>係如本文所定義。

在式 I、IIa、IIb、IIc、IId、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IVa、IVb、IVc或IVd中任一者之某些實施例中，R<sup>5</sup>為選自下列各基團之C<sub>1-6</sub>烷基：甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、正戊基及異戊基。

在式 I、IIa、IIb、IIc、IId、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IVa、IVb、IVc或IVd中任一者之某些實施例中，R<sup>5</sup>為選自下列各基團之雜-C<sub>1-6</sub>烷基：C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基、羥基-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基硫基-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基-亞磺基-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基-磺基-C<sub>1-6</sub>烷基、胺基-C<sub>1-6</sub>烷基、N-C<sub>1-6</sub>烷胺基-C<sub>1-6</sub>烷基及N,N-二C<sub>1-6</sub>烷胺基-C<sub>1-6</sub>烷基。

在式 I、IIa、IIb、IIc、IId、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IVa、IVb、IVc或IVd中任一者之某些實施例中，R<sup>5</sup>為選自下列各基團之C<sub>3-7</sub>環烷基：環丙基、環丁基、環戊基及環己基，其各自視情況經取代。

在式 I、IIa、IIb、IIc、IId、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IVa、IVb、IVc或IVd中任一者之某些實施例中，R<sup>5</sup>為選自視情況經取代之苯基及視情況經取代之萘基之芳基。

在式 I、IIa、IIb、IIc、IId、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IVa、IVb、IVc或IVd中任一者之某些實施例中，R<sup>5</sup>為選自

下列各基團之雜芳基：吡啶基、嘧啶基、噻嗪基、吡嗪基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、異噁唑基及異噻唑基，其各自視情況經取代。

在式 I、IIa、IIb、IIc、IId、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IVa、IVb、IVc 或 IVd 中任一者之某些實施例中，R<sup>5</sup> 為選自下列各基團之雜環基：哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、硫代嗎啉基、1-側氧基-硫代嗎啉基、1,1-二側氧基-硫代嗎啉基、哌喃基、吡咯啶基及四氫呋喃基，其各自視情況經取代。

在式 I、IIa、IIb、IIc、IId、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IVa、IVb、IVc 或 IVd 中任一者之某些實施例中，R<sup>5</sup> 為選自下列各基團之 C<sub>3-7</sub> 環烷基-C<sub>1-6</sub> 烷基：環丙基-C<sub>1-6</sub> 烷基、環丁基-C<sub>1-6</sub> 烷基、環戊基-C<sub>1-6</sub> 烷基及環己基-C<sub>1-6</sub> 烷基，其各自之環烷基部分係視情況經取代。

在式 I、IIa、IIb、IIc、IId、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IVa、IVb、IVc 或 IVd 中任一者之某些實施例中，R<sup>5</sup> 為選自下列各基團之雜芳基-C<sub>1-6</sub> 烷基：吡啶基-C<sub>1-6</sub> 烷基、嘧啶基-C<sub>1-6</sub> 烷基、噻嗪基-C<sub>1-6</sub> 烷基、吡嗪基-C<sub>1-6</sub> 烷基、呋喃基-C<sub>1-6</sub> 烷基、噻吩基-C<sub>1-6</sub> 烷基、吡咯基-C<sub>1-6</sub> 烷基、噁唑基-C<sub>1-6</sub> 烷基、噻唑基-C<sub>1-6</sub> 烷基、咪唑基-C<sub>1-6</sub> 烷基、異噁唑基-C<sub>1-6</sub> 烷基及異噻唑基-C<sub>1-6</sub> 烷基，其各自之雜芳基部分係視情況經取代。

在式 I、IIa、IIb、IIc、IId、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IVa、IVb、IVc 或 IVd 中任一者之某些實施例中，R<sup>5</sup> 為選自

下列各基團之雜環基-C<sub>1-6</sub>烷基：哌啶基-C<sub>1-6</sub>烷基、哌嗪基-C<sub>1-6</sub>烷基、嗎啉基-C<sub>1-6</sub>烷基、硫代嗎啉基-C<sub>1-6</sub>烷基、1-側氧基-硫代嗎啉基-C<sub>1-6</sub>烷基、1,1-二側氧基-硫代嗎啉基-C<sub>1-6</sub>烷基、哌喃基-C<sub>1-6</sub>烷基、吡咯啶基-C<sub>1-6</sub>烷基及四氫咪喃基-C<sub>1-6</sub>烷基，其各自之雜環基部分係視情況經取代。

在式 I、IIa、IIb、IIc、IId、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IVa、IVb、IVc 或 IVd 中任一者之某些實施例中，R<sup>5</sup>為選自下列各基團之芳氧基-C<sub>1-6</sub>烷基：苯氧基-C<sub>1-6</sub>烷基及萘氧基-C<sub>1-6</sub>烷基，其各自之芳基部分係視情況經取代。

在式 I、IIa、IIb、IIc、IId、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IVa、IVb、IVc 或 IVd 中任一者之某些實施例中，R<sup>5</sup>為-C(O)-R<sup>8</sup>且 R<sup>8</sup>係如本文所定義。

在式 I、IIa、IIb、IIc、IId、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IVa、IVb、IVc 或 IVd 中任一者之某些實施例中，R<sup>5</sup>為-CH<sub>2</sub>-C(O)-R<sup>8</sup>，其中 R<sup>8</sup>係如本文所定義。

在式 I、IIa、IIb、IIc、IId、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IVa、IVb、IVc 或 IVd 中任一者之某些實施例中，R<sup>5</sup>為：選自下列各基團之 C<sub>1-6</sub>烷基：甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、正戊基及異戊基；選自下列各基團之 C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基：甲氧基甲基、乙氧基甲基、2-(甲氧基)-乙基、2-(乙氧基)-乙基、3-(甲氧基)-丙基、3-(乙氧基)-丙基、3-甲氧基-3-甲基-丁基、4-甲氧基-丁基或 4-甲氧基-4-甲基-戊基；

選自下列各基團之 C<sub>1-6</sub>烷基硫基-C<sub>1-6</sub>烷基：甲基硫基甲

基、乙基硫基甲基、2-(甲基硫基)-乙基、2-(乙基硫基)-乙基、3-(甲基硫基)-丙基、3-(乙烷基)-丙基、3-甲烷硫基-3-甲基-丁基、4-甲烷硫基-丁基及4-甲基硫基-4-甲基-戊基；  
 選自下列各基團之 $C_{1-6}$ 烷基磺醯基- $C_{1-6}$ 烷基：甲磺醯基甲基、乙基硫基甲基、2-(甲磺醯基)-乙基、2-(乙磺醯基)-乙基、3-(甲磺醯基)-丙基、3-(乙烷基)-丙基、3-甲烷磺醯基-3-甲基-丁基、4-甲烷磺醯基-丁基及4-甲磺醯基-4-甲基-戊基；

選自下列各基團之羥基- $C_{1-6}$ 烷基：羥甲基、2-羥基-乙基、3-羥基-丙基、2-羥基-丙基、2-羥基-2-甲基-丙基、3-羥基-3-甲基丁基、4-羥基-4-甲基戊基、2-羥基-2-乙基-丙基、3-羥基-3-乙基丁基及4-羥基-4-乙基戊基；

選自下列各基團之胺基- $C_{1-6}$ 烷基：胺基-甲基、2-胺基-乙基、3-胺基-丙基、2-胺基-丙基、2-胺基-2-甲基-丙基、3-胺基-3-甲基丁基、4-胺基-4-甲基戊基、2-胺基-2-乙基-丙基、3-胺基-3-乙基丁基及4-胺基-4-乙基戊基；

選自下列各基團之N- $C_{1-6}$ 烷基-胺基- $C_{1-6}$ 烷基：N-甲胺基甲基、2-(N-甲胺基)-乙基、3-(N-甲胺基)-丙基、2-(N-甲胺基)-丙基、2-(N-甲胺基)-2-甲基-丙基、3-(N-甲胺基)-3-甲基丁基、4-(N-甲胺基)-4-甲基戊基、2-(N-甲胺基)-2-乙基-丙基、3-(N-甲胺基)-3-乙基丁基、4-(N-甲胺基)-4-乙基戊基、N-乙胺基甲基、2-(N-乙胺基)-乙基、3-(N-乙胺基)-丙基、2-(N-乙胺基)-丙基、2-(N-乙胺基)-2-甲基-丙基、3-(N-乙胺基)-3-甲基丁基、4-(N-乙胺基)-4-甲基戊基、2-(N-乙胺

基)-2-乙基-丙基、3-(N-乙基胺基)-3-乙基丁基及4-(N-乙基胺基)-4-乙基戊基；

選自下列各基團之N,N-二C<sub>1-6</sub>烷基-胺基-C<sub>1-6</sub>烷基：N,N-二甲胺基甲基、2-(N,N-二甲胺基)-乙基、3-(N,N-二甲胺基)-丙基、2-(N,N-二甲胺基)-丙基、2-(N,N-二甲胺基)-2-甲基-丙基、3-(N,N-二甲胺基)-3-甲基丁基、4-(N,N-二甲胺基)-4-甲基戊基、2-(N,N-二甲胺基)-2-乙基-丙基、3-(N,N-二甲胺基)-3-乙基丁基、4-(N,N-二甲胺基)-4-乙基戊基、N,N-二乙胺基甲基、2-(N,N-二乙胺基)-乙基、3-(N,N-二乙胺基)-丙基、2-(N,N-二乙胺基)-丙基、2-(N,N-二乙胺基)-2-甲基-丙基、3-(N,N-二乙胺基)-3-甲基丁基、4-(N,N-二乙胺基)-4-甲基戊基、2-(N,N-二乙胺基)-2-乙基-丙基、3-(N,N-二乙胺基)-3-乙基丁基及4-(N,N-二乙胺基)-4-乙基戊基；

選自下列各基團之C<sub>3-7</sub>環烷基：環丙基、環丁基、環戊基及環己基，其各自視情況經取代；

選自下列各基團之芳基：視情況經取代之苯基、視情況經取代之萘-1-基及視情況經取代之萘-2-基；

選自下列各基團之雜芳基：吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶-2-基、噁嗪-3-基、噁嗪-4-基、吡嗪-2-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、吡咯-2-基、吡咯-3-基、噁唑-2-基、噁唑-4-基、噁唑-5-基、噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基、咪唑-1-基、咪唑-2-基、咪唑-4-基、異噁唑-3-基、異噁唑-4-基、異噁唑-5-基、異噻唑-3-基、異噻唑-4-基及異

噻唑-5-基，其各自視情況經取代；

選自下列各基團之雜環基：哌啶-1-基、哌啶-4-基、哌嗪-1-基、嗎啉-4-基、硫代嗎啉-4-基、1-側氧基-硫代嗎啉-4-基、1,1-二側氧基-硫代嗎啉-4-基、哌喃-4-基、吡咯啶-1-基、吡咯啶-3-基、四氫呋喃-2-基、四氫呋喃-3-基、2-氧雜-8-氮雜-螺[4.5]癸-8-基、2-氧雜-5-氮雜-雙環[2.2.1]庚-5-基及3-氧雜-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-8-基，其各自視情況經取代；

選自下列各基團之C<sub>3-7</sub>環烷基-C<sub>1-6</sub>烷基：環丙基-甲基、環丁基-甲基、環戊基-甲基、環己基-甲基、環丙基-乙基、環丁基-乙基、環戊基-乙基、環己基-乙基、3-(環丙基)-丙基、3-(環丁基)-丙基、3-(環戊基)-丙基及3-(環己基)-丙基，其各自之環烷基部分係視情況經取代；

選自下列各基團之雜芳基-C<sub>1-6</sub>烷基：吡啶-2-基甲基、吡啶-3-基甲基、吡啶-4-基甲基、嘧啶-2-基甲基、噻嗪-3-基甲基、噻嗪-4-基甲基、吡嗪-2-基甲基、呋喃-2-基甲基、呋喃-3-基甲基、噻吩-2-基甲基、噻吩-3-基甲基、吡咯-1-基甲基、吡咯-2-基甲基、吡咯-3-基甲基、噁唑-2-基甲基、噁唑-4-基甲基、噁唑-5-基甲基、噻唑-2-基甲基、噻唑-4-基甲基、噻唑-5-基甲基、咪唑-1-基甲基、咪唑-2-基甲基、咪唑-4-基甲基、異噁唑-3-基甲基、異噁唑-4-基甲基、異噁唑-5-基甲基、異噻唑-3-基甲基、異噻唑-4-基甲基、異噻唑-5-基甲基、吡啶-2-基乙基、吡啶-3-基乙基、吡啶-4-基乙基、嘧啶-2-基乙基、噻嗪-3-基乙基、噻嗪-4-

基乙基、吡嗪-2-基乙基、呋喃-2-基乙基、呋喃-3-基乙基、噻吩-2-基乙基、噻吩-3-基乙基、吡咯-1-基乙基、吡咯-2-基乙基、吡咯-3-基乙基、噁唑-2-基乙基、噁唑-4-基乙基、噁唑-5-基乙基、噻唑-2-基乙基、噻唑-4-基乙基、噻唑-5-基乙基、咪唑-1-基乙基、咪唑-2-基乙基、咪唑-4-基乙基、異噁唑-3-基乙基、異噁唑-4-基乙基、異噁唑-5-基乙基、異噻唑-3-基乙基、異噻唑-4-基乙基、異噻唑-5-基乙基、3-(吡啶-2-基)-丙基、3-(吡啶-3-基)-丙基、3-(吡啶-4-基)-丙基、3-(嘧啶-2-基)-丙基、3-(噻嗪-3-基)-丙基、3-(噻嗪-4-基)-丙基、3-(吡嗪-2-基)-丙基、3-(呋喃-2-基)-丙基、3-(呋喃-3-基)-丙基、3-(噻吩-2-基)-丙基、3-(噻吩-3-基)-丙基、3-(吡咯-1-基)-丙基、3-(吡咯-2-基)-丙基、3-(吡咯-3-基)-丙基、3-(噁唑-2-基)-丙基、3-(噁唑-4-基)-丙基、3-(噁唑-5-基)-丙基、3-(噻唑-2-基)-丙基、3-(噻唑-4-基)-丙基、3-(噻唑-5-基)-丙基、3-(咪唑-1-基)-丙基、3-(咪唑-2-基)-丙基、3-(咪唑-4-基)-丙基、3-(異噁唑-3-基)-丙基、3-(異噁唑-4-基)-丙基、3-(異噁唑-5-基)-丙基、3-(異噻唑-3-基)-丙基、3-(異噻唑-4-基)-丙基及3-(異噻唑-5-基)-丙基，其各自之雜芳基部分係視情況經取代；選自下列各基團之雜環基-C<sub>1-6</sub>烷基：哌啶-1-基甲基、哌啶-4-基甲基、哌嗪-1-基甲基、嗎林-4-基甲基、硫代嗎啉-4-基甲基、1-側氧基-硫代嗎啉-4-基甲基、1,1-二側氧基-硫代嗎啉-4-基甲基、哌喃-4-基甲基、吡咯啶-1-基甲基、吡咯啶-3-基甲基、四氫呋喃-2-基甲基、四氫呋喃-3-基甲



基、哌啶-1-基甲基、哌啶-4-基甲基、哌嗪-1-基乙基、嗎啉-4-基乙基、硫代嗎啉-4-基乙基、1-側氧基-硫代嗎啉-4-基乙基、1,1-二側氧基-硫代嗎啉-4-基乙基、哌喃-4-基乙基、吡咯啉-1-基乙基、吡咯啉-3-基乙基、四氫呋喃-2-基乙基、四氫呋喃-3-基乙基、3-(哌啶-1-基)-丙基、3-(哌啶-4-基)-丙基、3-(哌嗪-1-基)-丙基、3-(嗎啉-4-基)-丙基、3-(硫代嗎啉-4-基)-丙基、3-(1-側氧基-硫代嗎啉-4-基)-丙基、3-(1,1-二側氧基-硫代嗎啉-4-基)-丙基、3-(哌喃-4-基)-丙基、吡咯啉-1-基)-丙基、3-(吡咯啉-3-基)-丙基、3-(四氫呋喃-2-基)-丙基、3-(四氫呋喃-3-基)-丙基、2-氧雜-8-氮雜-螺[4.5]癸-8-基甲基、2-氧雜-5-氮雜-雙環[2.2.1]庚-5-基甲基、3-氧雜-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-8-基甲基，其各自之雜環基部分係視情況經取代；或

$-C(O)-R^8$  或  $-CH_2-C(O)-R^8$ ，其中  $R^8$  為  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $N-C_{1-6}$  烷基-胺基、 $N,N$ -二  $C_{1-6}$  烷基-胺基、雜環基、 $N-C_{3-6}$  環烷基-胺基或  $C_{3-6}$  環烷氧基。較佳在該等實施例中， $R^8$  為  $C_{1-6}$  烷氧基、 $N-C_{1-6}$  烷基-胺基或  $N,N$ -二  $C_{1-6}$  烷基-胺基。

在式 I、IIa、IIb、IIc、IId、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IVa、IVb、IVc 或 IVd 中任一者之某些實施例中， $R^5$  為選自下列各基團之  $C_{1-6}$  烷基：甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、正戊基及異戊基。

在 I、IIa、IIb、IIc、IId、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IVa、IVb、IVc 或 IVd 中任一者之某些實施例中， $R^5$  為選自下列

各基團之 C<sub>1-6</sub> 烷氧基 -C<sub>1-6</sub> 烷基：甲氧基甲基、乙氧基甲基、2-(甲氧基)-乙基、2-(乙氧基)-乙基、3-(甲氧基)-丙基、3-(乙氧基)-丙基、3-甲氧基-3-甲基-丁基、4-甲氧基-丁基或 4-甲氧基-4-甲基-戊基。

在式 I、IIa、IIb、IIc、IIId、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IVa、IVb、IVc 或 IVd 中任一者之某些實施例中，R<sup>5</sup> 為選自下列各基團之 C<sub>1-6</sub> 烷基硫基 -C<sub>1-6</sub> 烷基：甲基硫基甲基、乙基硫基甲基、2-(甲基硫基)-乙基、2-(乙基硫基)-乙基、3-(甲基硫基)-丙基、3-(乙烷基)-丙基、3-甲烷基硫基-3-甲基-丁基、4-甲烷基硫基-丁基及 4-甲基硫基-4-甲基-戊基。

在式 I、IIa、IIb、IIc、IIId、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IVa、IVb、IVc 或 IVd 中任一者之某些實施例中，R<sup>5</sup> 為選自下列各基團之 C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基 -C<sub>1-6</sub> 烷基：甲磺醯基甲基、乙基硫基甲基、2-(甲磺醯基)-乙基、2-(乙磺醯基)-乙基、3-(甲磺醯基)-丙基、3-(乙烷基)-丙基、3-甲烷基磺醯基-3-甲基-丁基、4-甲烷基磺醯基-丁基及 4-甲磺醯基-4-甲基-戊基。

在式 I、IIa、IIb、IIc、IIId、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IVa、IVb、IVc 或 IVd 中任一者之某些實施例中，R<sup>5</sup> 為選自下列各基團之羥基 -C<sub>1-6</sub> 烷基：羥甲基、2-羥基-乙基、3-羥基-丙基、2-羥基-丙基、2-羥基-2-甲基-丙基、3-羥基-3-甲基-丁基、4-羥基-4-甲基-戊基、2-羥基-2-乙基-丙基、3-羥基-3-乙基-丁基及 4-羥基-4-乙基-戊基。

在式 I、IIa、IIb、IIc、IIId、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IVa、IVb、IVc 或 IVd 中任一者之某些實施例中，R<sup>5</sup> 為選自

下列各基團之胺基-C<sub>1-6</sub>烷基：胺基-甲基、2-胺基-乙基、3-胺基-丙基、2-胺基-丙基、2-胺基-2-甲基-丙基、3-胺基-3-甲基丁基、4-胺基-4-甲基戊基、2-胺基-2-乙基-丙基、3-胺基-3-乙基丁基及4-胺基-4-乙基戊基。

在式 I、IIa、IIb、IIc、IId、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IVa、IVb、IVc或IVd中任一者之某些實施例中，R<sup>5</sup>為選自下列各基團之N-C<sub>1-6</sub>烷基-胺基-C<sub>1-6</sub>烷基：N-甲胺基甲基、2-(N-甲胺基)-乙基、3-(N-甲胺基)-丙基、2-(N-甲胺基)-丙基、2-(N-甲胺基)-2-甲基-丙基、3-(N-甲胺基)-3-甲基丁基、4-(N-甲胺基)-4-甲基戊基、2-(N-甲胺基)-2-乙基-丙基、3-(N-甲胺基)-3-乙基丁基、4-(N-甲胺基)-4-乙基戊基、N-乙胺基甲基、2-(N-乙胺基)-乙基、3-(N-乙胺基)-丙基、2-(N-乙胺基)-丙基、2-(N-乙胺基)-2-甲基-丙基、3-(N-乙胺基)-3-甲基丁基、4-(N-乙胺基)-4-甲基戊基、2-(N-乙胺基)-2-乙基-丙基、3-(N-乙胺基)-3-乙基丁基及4-(N-乙胺基)-4-乙基戊基。

在式 I、IIa、IIb、IIc、IId、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IVa、IVb、IVc或IVd中任一者之某些實施例中，R<sup>5</sup>為選自下列各基團之N,N-二C<sub>1-6</sub>烷基-胺基-C<sub>1-6</sub>烷基：N,N-二甲胺基甲基、2-(N,N-二甲胺基)-乙基、3-(N,N-二甲胺基)-丙基、2-(N,N-二甲胺基)-丙基、2-(N,N-二甲胺基)-2-甲基-丙基、3-(N,N-二甲胺基)-3-甲基丁基、4-(N,N-二甲胺基)-4-甲基戊基、2-(N,N-二甲胺基)-2-乙基-丙基、3-(N,N-二甲胺基)-3-乙基丁基、4-(N,N-二甲胺基)-4-乙基戊基、N,N-二

乙胺基甲基、2-(N,N-二乙胺基)-乙基、3-(N,N-二乙胺基)-丙基、2-(N,N-二乙胺基)-丙基、2-(N,N-二乙胺基)-2-甲基-丙基、3-(N,N-二乙胺基)-3-甲基丁基、4-(N,N-二乙胺基)-4-甲基戊基、2-(N,N-二乙胺基)-2-乙基-丙基、3-(N,N-二乙胺基)-3-乙基丁基及4-(N,N-二乙胺基)-4-乙基戊基。

在式 I、IIa、IIb、IIc、IId、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IVa、IVb、IVc 或 IVd 中任一者之特定實施例中，R<sup>5</sup> 為選自下列各基團之 C<sub>3-7</sub> 環烷基：環丙基、環丁基、環戊基及環己基，其各自視情況經取代。

在式 I、IIa、IIb、IIc、IId、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IVa、IVb、IVc 或 IVd 中任一者之某些實施例中，R<sup>5</sup> 為選自下列各基團之芳基：視情況經取代之苯基、視情況經取代之萘-1-基及視情況經取代之萘-2-基。

在式 I、IIa、IIb、IIc、IId、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IVa、IVb、IVc 或 IVd 中任一者之某些實施例中，R<sup>5</sup> 為選自下列各基團之雜芳基：吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶-2-基、噻嗪-3-基、噻嗪-4-基、吡嗪-2-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、吡咯-2-基、吡咯-3-基、噁唑-2-基、噁唑-4-基、噁唑-5-基、噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基、咪唑-1-基、咪唑-2-基、咪唑-4-基、異噁唑-3-基、異噁唑-4-基、異噁唑-5-基、異噻唑-3-基、異噻唑-4-基及異噻唑-5-基，其各自視情況經取代。

在式 I、IIa、IIb、IIc、IId、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IVa、IVb、IVc 或 IVd 中任一者之某些實施例中，R<sup>5</sup> 為選自

下列各基團之雜環基：哌啶-1-基、哌啶-4-基、哌嗪-1-基、嗎啉-4-基、硫代嗎啉-4-基、1-側氧基-硫代嗎啉-4-基、1,1-二側氧基-硫代嗎啉-4-基、哌喃-4-基、吡咯啶-1-基、吡咯啶-3-基、四氫呋喃-2-基及四氫呋喃-3-基，其各自視情況經取代。

在式 I、IIa、IIb、IIc、IId、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IVa、IVb、IVc 或 IVd 中任一者之某些實施例中，R<sup>5</sup> 為選自下列各基團之 C<sub>3-7</sub> 環烷基-C<sub>1-6</sub> 烷基：環丙基-甲基、環丁基-甲基、環戊基-甲基、環己基-甲基、環丙基-乙基、環丁基-乙基、環戊基-乙基、環己基-乙基、3-(環丙基)-丙基、3-(環丁基)-丙基、3-(環戊基)-丙基及 3-(環己基)-丙基，其各自之環烷基部分係視情況經取代。

在式 I、IIa、IIb、IIc、IId、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IVa、IVb、IVc 或 IVd 中任一者之某些實施例中，R<sup>5</sup> 為選自下列各基團之雜芳基-C<sub>1-6</sub> 烷基：吡啶-2-基甲基、吡啶-3-基甲基、吡啶-4-基甲基、嘓啶-2-基甲基、噻嗪-3-基甲基、噻嗪-4-基甲基、吡嗪-2-基甲基、呋喃-2-基甲基、呋喃-3-基甲基、噻吩-2-基甲基、噻吩-3-基甲基、吡咯-1-基甲基、吡咯-2-基甲基、吡咯-3-基甲基、噁唑-2-基甲基、噁唑-4-基甲基、噁唑-5-基甲基、噻唑-2-基甲基、噻唑-4-基甲基、噻唑-5-基甲基、咪唑-1-基甲基、咪唑-2-基甲基、咪唑-4-基甲基、異噁唑-3-基甲基、異噁唑-4-基甲基、異噁唑-5-基甲基、異噻唑-3-基甲基、異噻唑-4-基甲基、異噻唑-5-基甲基、吡啶-2-基乙基、吡啶-3-基乙基、

吡啶-4-基乙基、嘧啶-2-基乙基、噻嗪-3-基乙基、噻嗪-4-基乙基、吡嗪-2-基乙基、呋喃-2-基乙基、呋喃-3-基乙基、噻吩-2-基乙基、噻吩-3-基乙基、吡咯-1-基乙基、吡咯-2-基乙基、吡咯-3-基乙基、噁唑-2-基乙基、噁唑-4-基乙基、噁唑-5-基乙基、噻唑-2-基乙基、噻唑-4-基乙基、噻唑-5-基乙基、咪唑-1-基乙基、咪唑-2-基乙基、咪唑-4-基乙基、異噁唑-3-基乙基、異噁唑-4-基乙基、異噁唑-5-基乙基、異噻唑-3-基乙基、異噻唑-4-基乙基、異噻唑-5-基乙基、3-(吡啶-2-基)-丙基、3-(吡啶-3-基)-丙基、3-(吡啶-4-基)-丙基、3-(嘧啶-2-基)-丙基、3-(噻嗪-3-基)-丙基、3-(噻嗪-4-基)-丙基、3-(吡嗪-2-基)-丙基、3-(呋喃-2-基)-丙基、3-(呋喃-3-基)-丙基、3-(噻吩-2-基)-丙基、3-(噻吩-3-基)-丙基、3-(吡咯-1-基)-丙基、3-(吡咯-2-基)-丙基、3-(吡咯-基)-丙基、3-(噁唑-2-基)-丙基、3-(噁唑-4-基)-丙基、3-(噁唑-5-基)-丙基、3-(噻唑-2-基)-丙基、3-(噻唑-4-基)-丙基、3-(噻唑-5-基)-丙基、3-(咪唑-1-基)-丙基、3-(咪唑-2-基)-丙基、3-(咪唑-4-基)-丙基、3-(異噁唑-3-基)-丙基、3-(異噁唑-4-基)-丙基、3-(異噁唑-5-基)-丙基、3-(異噻唑-3-基)-丙基、3-(異噻唑-4-基)-丙基及3-(異噻唑-5-基)-丙基，其各自之雜芳基部分係視情況經取代。

在式 I、IIa、IIb、IIc、IId、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IVa、IVb、IVc 或 IVd 中任一者之某些實施例中，R<sup>5</sup>為選自下列各基團之雜環基-C<sub>1-6</sub>烷基：哌啶-1-基甲基、哌啶-4-基甲基、哌嗪-1-基甲基、嗎啉-4-基甲基、硫代嗎啉-4-基

甲基、1-側氧基-硫代嗎啉-4-基甲基、1,1-二側氧基-硫代嗎啉-4-基甲基、哌喃-4-基甲基、吡咯啉-1-基甲基、吡咯啉-3-基甲基、四氫呋喃-2-基甲基、四氫呋喃-3-基甲基、哌啶-1-基乙基、哌啶-4-基乙基、哌嗪-1-基乙基、嗎啉-4-基乙基、硫代嗎啉-4-基乙基、1-側氧基-硫代嗎啉-4-基乙基、1,1-二側氧基-硫代嗎啉-4-基乙基、哌喃-4-基乙基、吡咯啉-1-基乙基、吡咯啉-3-基乙基、四氫呋喃-2-基乙基、四氫呋喃-3-基乙基、3-(哌啶-1-基)-丙基、3-(哌啶-4-基)-丙基、3-(哌嗪-1-基)-丙基、3-(嗎啉-4-基)-丙基、3-(硫代嗎啉-4-基)-丙基、3-(1-側氧基-硫代嗎啉-4-基)-丙基、3-(1,1-二側氧基-硫代嗎啉-4-基)-丙基、3-(哌喃-4-基)-丙基、吡咯啉-1-基)-丙基、3-(吡咯啉-3-基)-丙基、3-(四氫呋喃-2-基)-丙基、3-(四氫呋喃-3-基)-丙基、2-氧雜-8-氮雜-螺[4.5]癸-8-基甲基、2-氧雜-5-氮雜-雙環[2.2.1]癸-5-基甲基、3-氧雜-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-8-基甲基，其各自之雜環基部分係視情況經取代。

在式 I、IIa、IIb、IIc、IId、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IVa、IVb、IVc 或 IVd 中任一者之某些實施例中， $R^5$  為  $-C(O)-R^8$ ，其中  $R^8$  為  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $N-C_{1-6}$  烷基-胺基、 $N,N$ -二  $C_{1-6}$  烷基-胺基、雜環基、 $N-C_{3-6}$  環烷基-胺基或  $C_{3-6}$  環烷氧基。

在式 I、IIa、IIb、IIc、IId、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IVa、IVb、IVc 或 IVd 中任一者之某些實施例中， $R^5$  為  $CH_2-C(O)-R^8$ ，其中  $R^8$  為  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $N-C_{1-6}$  烷基-胺

基、N,N-二C<sub>1-6</sub>烷基-胺基、雜環基、N-C<sub>3-6</sub>環烷基-胺基或C<sub>3-6</sub>環烷氧基。

在式 I、IIa、IIb、IIc、IId、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IVa、IVb、IVc或IVd中任一者之某些實施例中，R<sup>5</sup>為：

選自下列各基團之雜C<sub>1-6</sub>烷基：羥甲基、2-羥基-2-甲基-戊-1-基及甲氧基甲基；

選自下列各基團之雜環基-C<sub>1-6</sub>烷基：嗎啉-4-基甲基、哌啶-1-基甲基、哌嗪-1-基甲基、硫代嗎啉-1-基甲基、4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基甲基、4-乙醯基-哌嗪-1-基甲基、4-乙醯基-3-甲基-哌嗪-1-基甲基、3-氧基-哌嗪-1-基甲基、4-甲烷磺醯基-哌啶-1-基甲基、4-氟哌啶-1-基甲基、4,4-二氟哌啶-1-基甲基、3-氟-哌啶-1-基甲基、4-甲氧基-哌啶-1-基甲基、3-甲氧基-哌啶-1-基甲基、4-羥基-哌啶-1-基甲基、3-羥基哌啶-1-基甲基、4-甲氧基-3-氟-哌啶-1-基甲基、2,6-二甲基-嗎啉-4-基甲基、1-氧基-硫代嗎啉-4-基甲基及1,1-二氧基-硫代嗎啉-4-基甲基；或

選自下列各基團之雜芳基：吡嗪-2-基、噻嗪-3-基及噻唑-2-基。

在式 I、IIa、IIb、IIc、IId、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IVa、IVb、IVc或IVd中任一者之某些實施例中，R<sup>5</sup>為選自下列各基團之雜C<sub>1-6</sub>烷基：羥甲基、2-羥基-2-甲基-戊-1-基及甲氧基甲基。

在式 I、IIa、IIb、IIc、IId、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IVa、IVb、IVc或IVd中任一者之某些實施例中，R<sup>5</sup>為選自



下列各基團之雜環基-C<sub>1-6</sub>烷基：嗎啉-4-基甲基、哌啶-1-基甲基、哌嗪-1-基甲基、硫代嗎啉-1-基甲基、4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基甲基、4-乙醯基-哌嗪-1-基甲基、4-乙醯基-3-甲基-哌嗪-1-基甲基、3-氧基-哌嗪-1-基甲基、4-甲烷磺醯基-哌啶-1-基甲基、4-氟哌啶-1-基甲基、4,4-二氟哌啶-1-基甲基、3-氟-哌啶-1-基甲基、4-甲氧基-哌啶-1-基甲基、3-甲氧基-哌啶-1-基甲基、4-羥基-哌啶-1-基甲基、3-羥基哌啶-1-基甲基、4-甲氧基-3-氟-哌啶-1-基甲基、2,6-二甲基-嗎啉-4-基甲基、1-氧基-硫代嗎啉-4-基甲基及1,1-二氧基-硫代嗎啉-4-基甲基。

在式 I、IIa、IIb、IIc、IId、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IVa、IVb、IVc 或 IVd 中任一者之某些實施例中，R<sup>5</sup>為選自下列各基團之雜芳基：吡嗪-2-基、噁嗪-3-基及噻唑-2-基。

在式 I 之某些實施例中，R<sup>1</sup>為視情況於 5 位經下列基團取代之四唑-1-基：C<sub>1-6</sub>烷基、鹵基-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基或 C<sub>3-6</sub>環烷基；R<sup>2</sup>為經氟、氯或甲基取代一次或兩次之苯基；R<sup>3</sup>及 R<sup>6</sup>為氫；R<sup>4</sup>為甲基；且 R<sup>5</sup>為 C<sub>1-6</sub>烷基；C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基；羥基-C<sub>1-6</sub>烷基；C<sub>1-6</sub>烷基磺基-C<sub>1-6</sub>烷基；C<sub>1-6</sub>烷基磺醯基-C<sub>1-6</sub>烷基；胺基-C<sub>1-6</sub>烷基；N-C<sub>1-6</sub>烷基-胺基-C<sub>1-6</sub>烷基；N,N-二 C<sub>1-6</sub>烷基-胺基-C<sub>1-6</sub>烷基；C<sub>3-7</sub>環烷基；視情況經取代之苯基；視情況經取代之萘基；視情況經取代之吡啶基；視情況經取代之吡嗪基；視情況經取代之噁嗪基；視情況經取代之噻唑基；視情況經取代之哌啶

基-C<sub>1-6</sub>烷基；視情況經取代之哌嗪基-C<sub>1-6</sub>烷基；視情況經取代之嗎啉基-C<sub>1-6</sub>烷基；視情況經取代之硫代嗎啉基-C<sub>1-6</sub>烷基；視情況經取代之吡咯啉基-C<sub>1-6</sub>烷基；或-C(O)-R<sup>8</sup>或-CH<sub>2</sub>-C(O)-R<sup>8</sup>，其中R<sup>8</sup>為C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、N-C<sub>1-6</sub>烷基-胺基、N,N-二C<sub>1-6</sub>烷基-胺基、雜環基、N-C<sub>3-6</sub>環烷基-胺基或C<sub>3-6</sub>環烷氧基。當R<sup>8</sup>為雜環基時，較佳雜環基包括嗎啉基及哌啉基，其各自視情況經取代。

在式I之某些實施例中，R<sub>1</sub>為視情況於5位經下列基團取代之四唑-1-基：C<sub>1-6</sub>烷基、鹵基-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>3-6</sub>環烷基；R<sup>2</sup>為經氟、氯或甲基取代一次或兩次之苯基；R<sup>3</sup>及R<sup>6</sup>為氫；R<sup>4</sup>為甲基；且R<sup>5</sup>為C<sub>1-6</sub>烷基；在該等實施例中，R<sup>5</sup>可為選自下列各基團之C<sub>1-6</sub>烷基：甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、正戊基及異戊基。

在式I之某些實施例中，R<sup>1</sup>為視情況於5位經下列基團取代之四唑-1-基：C<sub>1-6</sub>烷基、鹵基-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>3-6</sub>環烷基；R<sup>2</sup>為經氟、氯或甲基取代一次或兩次之苯基；R<sup>3</sup>及R<sup>6</sup>為氫；R<sup>4</sup>為甲基；且R<sup>5</sup>為C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基。在該等實施例中，R<sup>5</sup>可為選自下列各基團之C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基：甲氧基甲基、乙氧基甲基、2-(甲氧基)-乙基、2-(乙氧基)-乙基、3-(甲氧基)-丙基、3-(乙氧基)-丙基、3-甲氧基-3-甲基-丁基、4-甲氧基-丁基及4-甲氧基-4-甲基-戊基。

在式I之某些實施例中，R<sup>1</sup>為視情況於5位經下列基團取

代之四唑-1-基：C<sub>1-6</sub>烷基、鹵基-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>3-6</sub>環烷基；R<sup>2</sup>為經氟、氯或甲基取代一次或兩次之苯基；R<sup>3</sup>及R<sup>6</sup>為氫；R<sup>4</sup>為甲基；且R<sup>5</sup>為C<sub>1-6</sub>烷基硫基-C<sub>1-6</sub>烷基。在該等實施例中，R<sup>5</sup>可為選自下列各基團之C<sub>1-6</sub>烷基硫基-C<sub>1-6</sub>烷基：甲基硫基甲基、乙基硫基甲基、2-(甲基硫基)-乙基、2-(乙基硫基)-乙基、3-(甲基硫基)-丙基、3-(乙烷基)-丙基、3-甲烷硫基-3-甲基-丁基、4-甲烷硫基-丁基及4-甲基硫基-4-甲基-戊基。

在式I之某些實施例中，R<sup>1</sup>為視情況於5位經下列基團取代之四唑-1-基：C<sub>1-6</sub>烷基、鹵基-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>3-6</sub>環烷基；R<sup>2</sup>為經氟、氯或甲基取代一次或兩次之苯基；R<sup>3</sup>及R<sup>6</sup>為氫；R<sup>4</sup>為甲基；且R<sup>5</sup>為C<sub>1-6</sub>烷基磺醯基-C<sub>1-6</sub>烷基。在該等實施例中，R<sup>5</sup>可為選自下列各基團之C<sub>1-6</sub>烷基磺醯基-C<sub>1-6</sub>烷基：甲磺醯基甲基、乙基硫基甲基、2-(甲磺醯基)-乙基、2-(乙磺醯基)-乙基、3-(甲磺醯基)-丙基、3-(乙烷基)-丙基、3-甲烷磺醯基-3-甲基-丁基、4-甲烷磺醯基-丁基及4-甲磺醯基-4-甲基-戊基。

在式I之某些實施例中，R<sup>1</sup>為視情況於5位經下列基團取代之四唑-1-基：C<sub>1-6</sub>烷基、鹵基-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>3-6</sub>環烷基；R<sup>2</sup>為經氟、氯或甲基取代一次或兩次之苯基；R<sup>3</sup>及R<sup>6</sup>為氫；R<sup>4</sup>為甲基；且R<sup>5</sup>為羥基-C<sub>1-6</sub>烷基。在該等實施例中，R<sup>5</sup>可為選自下列各基團之羥基-C<sub>1-6</sub>烷基：羥甲基、2-羥基-乙基、3-羥基-丙基、2-羥基-丙基、2-羥基-2-甲基-丙基、3-羥基-3-甲基丁基、4-羥基-4-甲基

戊基、2-羥基-2-乙基-丙基、3-羥基-3-乙基丁基及4-羥基-4-乙基戊基。

在式I之某些實施例中， $R^1$ 為視情況於5位經下列基團取代之四唑-1-基： $C_{1-6}$ 烷基、鹵基- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{3-6}$ 環烷基； $R^2$ 為經氟、氯或甲基取代一次或兩次之苯基； $R^3$ 及 $R^6$ 為氫； $R^4$ 為甲基；且 $R^5$ 為胺基- $C_{1-6}$ 烷基。在該等實施例中， $R^5$ 可為選自下列各基團之胺基- $C_{1-6}$ 烷基：胺基-甲基、2-胺基-乙基、3-胺基-丙基、2-胺基-丙基、2-胺基-2-甲基-丙基、3-胺基-3-甲基丁基、4-胺基-4-甲基戊基、2-胺基-2-乙基-丙基、3-胺基-3-乙基丁基及4-胺基-4-乙基戊基。

在式I之某些實施例中， $R^1$ 為視情況於5位經下列基團取代之四唑-1-基： $C_{1-6}$ 烷基、鹵基- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{3-6}$ 環烷基； $R^2$ 為經氟、氯或甲基取代一次或兩次之苯基； $R^3$ 及 $R^6$ 為氫； $R^4$ 為甲基；且 $R^5$ 為N- $C_{1-6}$ 烷基-胺基- $C_{1-6}$ 烷基。在該等實施例中， $R^5$ 可為選自下列各基團之N- $C_{1-6}$ 烷基-胺基- $C_{1-6}$ 烷基：N-甲胺基甲基、2-(N-甲胺基)-乙基、3-(N-甲胺基)-丙基、2-(N-甲胺基)-丙基、2-(N-甲胺基)-2-甲基-丙基、3-(N-甲胺基)-3-甲基丁基、4-(N-甲胺基)-4-甲基戊基、2-(N-甲胺基)-2-乙基-丙基、3-(N-甲胺基)-3-乙基丁基、4-(N-甲胺基)-4-乙基戊基、N-乙胺基甲基、2-(N-乙胺基)-乙基、3-(N-乙胺基)-丙基、2-(N-乙胺基)-丙基、2-(N-乙胺基)-2-甲基-丙基、3-(N-乙胺基)-3-甲基丁基、4-(N-乙胺基)-4-甲基戊基、2-(N-乙胺基)-2-乙基-丙

基、3-(N-乙基胺基)-3-乙基丁基及4-(N-乙基胺基)-4-乙基戊基。

在式I之某些實施例中， $R^1$ 為視情況於5位經下列基團取代之四唑-1-基： $C_{1-6}$ 烷基、鹵基- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{3-6}$ 環烷基； $R^2$ 為經氟、氯或甲基取代一次或兩次之苯基； $R^3$ 及 $R^6$ 為氫； $R^4$ 為甲基；且 $R^5$ 為N,N-二 $C_{1-6}$ 烷基-胺基- $C_{1-6}$ 烷基。在該等實施例中， $R^5$ 可為選自下列各基團之N,N-二 $C_{1-6}$ 烷基-胺基- $C_{1-6}$ 烷基：N,N-二甲胺基甲基、2-(N,N-二甲胺基)-乙基、3-(N,N-二甲胺基)-丙基、2-(N,N-二甲胺基)-丙基、2-(N,N-二甲胺基)-2-甲基-丙基、3-(N,N-二甲胺基)-3-甲基丁基、4-(N,N-二甲胺基)-4-甲基戊基、2-(N,N-二甲胺基)-2-乙基-丙基、3-(N,N-二甲胺基)-3-乙基丁基、4-(N,N-二甲胺基)-4-乙基戊基、N,N-二乙胺基甲基、2-(N,N-二乙胺基)-乙基、3-(N,N-二乙胺基)-丙基、2-(N,N-二乙胺基)-丙基、2-(N,N-二乙胺基)-2-甲基-丙基、3-(N,N-二乙胺基)-3-甲基丁基、4-(N,N-二乙胺基)-4-甲基戊基、2-(N,N-二乙胺基)-2-乙基-丙基、3-(N,N-二乙胺基)-3-乙基丁基及4-(N,N-二乙胺基)-4-乙基戊基。

在式I之某些實施例中， $R^1$ 為視情況於5位經下列基團取代之四唑-1-基： $C_{1-6}$ 烷基、鹵基- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{3-6}$ 環烷基； $R^2$ 為經氟、氯或甲基取代一次或兩次之苯基； $R^3$ 及 $R^6$ 為氫； $R^4$ 為甲基；且 $R^5$ 為視情況經取代之苯基。在該等實施例中， $R^5$ 可為視情況經下列基團取代一次、兩次或三次之苯基： $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、鹵基、

C<sub>1-6</sub>鹵烷基、雜C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基磺醯基或氰基。在某些實施例中，R<sup>5</sup>為經下列基團取代一次或兩次之苯基：鹵基、氰基、三氟甲基、甲烷磺醯基、甲氧基或甲基。

在式I之某些實施例中，R<sup>1</sup>為視情況於5位經下列基團取代之四唑-1-基：C<sub>1-6</sub>烷基、鹵基-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>3-6</sub>環烷基；R<sup>2</sup>為經氟、氯或甲基取代一次或兩次之苯基；R<sup>3</sup>及R<sup>6</sup>為氫；R<sup>4</sup>為甲基；且R<sup>5</sup>為視情況經取代之吡啶基。在該等實施例中，R<sup>5</sup>可為吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基，其各自視情況經下列基團取代一次、兩次或三次：C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、鹵基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、雜C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基磺醯基或氰基。在某些實施例中，R<sup>5</sup>為吡啶-2-基。

在式I之某些實施例中，R<sup>1</sup>為視情況於5位經下列基團取代之四唑-1-基：C<sub>1-6</sub>烷基、鹵基-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>3-6</sub>環烷基；R<sup>2</sup>為經氟、氯或甲基取代一次或兩次之苯基；R<sup>3</sup>及R<sup>6</sup>為氫；R<sup>4</sup>為甲基；且R<sup>5</sup>為視情況經取代之吡嗪基。在某些實施例中，R<sup>5</sup>可為視情況經下列基團取代一次、兩次或三次之吡嗪-2-基：C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、鹵基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、雜C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基磺醯基或氰基。在某些實施例中，R<sup>5</sup>為吡嗪-2-基。

在式I之某些實施例中，R<sup>1</sup>為視情況於5位經下列基團取代之四唑-1-基：C<sub>1-6</sub>烷基、鹵基-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>3-6</sub>環烷基；R<sup>2</sup>為經氟、氯或甲基取代一次或兩次之苯基；R<sup>3</sup>及R<sup>6</sup>為氫；R<sup>4</sup>為甲基；且R<sup>5</sup>為視情況經取代之

嘧啶基。在某些實施例中， $R^5$ 可為視情況經下列基團取代一次、兩次或三次之嘧啶-2-基：C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、鹵基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、雜C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基磺醯基或氟基。在某些實施例中， $R^5$ 為嘧啶-2-基。

在式I之某些實施例中， $R^1$ 為視情況於5位經下列基團取代之四唑-1-基：C<sub>1-6</sub>烷基、鹵基-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>3-6</sub>環烷基； $R^2$ 為經氟、氯或甲基取代一次或兩次之苯基； $R^3$ 及 $R^6$ 為氫； $R^4$ 為甲基；且 $R^5$ 為視情況經取代之噁嗪基。在某些實施例中， $R^5$ 可為視情況經下列基團取代一次、兩次或三次之噁嗪-3-基：C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、鹵基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、雜C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基磺醯基或氟基。在某些實施例中， $R^5$ 為噁嗪-3-基。

在式I之某些實施例中， $R^1$ 為視情況於5位經下列基團取代之四唑-1-基：C<sub>1-6</sub>烷基、鹵基-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>3-6</sub>環烷基； $R^2$ 為經氟、氯或甲基取代一次或兩次之苯基； $R^3$ 及 $R^6$ 為氫； $R^4$ 為甲基；且 $R^5$ 為視情況經取代之噁唑基。在某些實施例中， $R^5$ 可為視情況經下列基團取代一次、兩次或三次之噁唑基-2-基：C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、鹵基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、雜C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基磺醯基或氟基。

在式I之某些實施例中， $R^1$ 為視情況於5位經下列基團取代之四唑-1-基：C<sub>1-6</sub>烷基、鹵基-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>3-6</sub>環烷基； $R^2$ 為經氟、氯或甲基取代一次或兩次之苯基； $R^3$ 及 $R^6$ 為氫； $R^4$ 為甲基；且 $R^5$ 為視情況經取代之

哌啶基-C<sub>1-6</sub>烷基。在該等實施例中，R<sup>5</sup>可為哌啶-1-基甲基、4-羥基-哌啶-1-基甲基、4-甲氧基-哌啶-1-基甲基、4-甲烷磺醯基-哌啶-1-基甲基、4-氟-哌啶-1-基甲基或4,4-二氟哌啶-1-基甲基。

在式I之某些實施例中，R<sup>1</sup>為視情況於5位經下列基團取代之四唑-1-基：C<sub>1-6</sub>烷基、鹵基-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>3-6</sub>環烷基；R<sup>2</sup>為經氟、氯或甲基取代一次或兩次之苯基；R<sup>3</sup>及R<sup>6</sup>為氫；R<sup>4</sup>為甲基；且R<sup>5</sup>為視情況經取代之哌嗪基-C<sub>1-6</sub>烷基。在該等實施例中，R<sup>5</sup>可為哌嗪-1-基甲基、4-甲基-哌嗪-1-基甲基、4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基甲基、4-乙醯基-哌嗪-1-基甲基、3-甲基-哌嗪-1-基甲基、3,4-二甲基-哌嗪-1-基甲基、3-甲基-4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基甲基、3-甲基-4-乙醯基-哌嗪-1-基甲基、3,5-二甲基-哌嗪-1-基甲基、3,4,5-三甲基-哌嗪-1-基甲基、3,5-二甲基-4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基甲基、3,5-二甲基-4-乙醯基-哌嗪-1-基甲基、4-(嘧啶-2-基)-哌嗪-1-基甲基或3-甲氧基-哌嗪-1-基甲基。

在式I之某些實施例中，R<sup>1</sup>為視情況於5位經下列基團取代之四唑-1-基：C<sub>1-6</sub>烷基、鹵基-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>3-6</sub>環烷基；R<sup>2</sup>為經氟、氯或甲基取代一次或兩次之苯基；R<sup>3</sup>及R<sup>6</sup>為氫；R<sup>4</sup>為甲基；且R<sup>5</sup>為視情況經取代之嗎啉基-C<sub>1-6</sub>烷基。在該等實施例中，R<sup>5</sup>可為嗎啉-4-基甲基。

在式I之某些實施例中，R<sup>1</sup>為視情況於5位經下列基團取



代之四唑-1-基； $C_{1-6}$ 烷基、鹵基- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{3-6}$ 環烷基； $R^2$ 為經氟、氯或甲基取代一次或兩次之苯基； $R^3$ 及 $R^6$ 為氫； $R^4$ 為甲基；且 $R^5$ 為視情況經取代之硫代嗎啉基- $C_{1-6}$ 烷基。在該等實施例中， $R^5$ 可為硫代嗎啉-4-基甲基、1-側氧基-硫代嗎啉-4-基甲基或1,1-二側氧基-硫代嗎啉-4-基甲基。

在式I之某些實施例中， $R^1$ 為視情況於5位經下列基團取代之四唑-1-基； $C_{1-6}$ 烷基、鹵基- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{3-6}$ 環烷基； $R^2$ 為經氟、氯或甲基取代一次或兩次之苯基； $R^3$ 及 $R^6$ 為氫； $R^4$ 為甲基；且 $R^5$ 為視情況經取代之吡咯啉基- $C_{1-6}$ 烷基。在該等實施例中， $R^5$ 可為吡咯啉-1-基甲基或3-羥基吡咯啉-1-基甲基。

在式I之某些實施例中， $R^1$ 為視情況於5位經下列基團取代之四唑-1-基； $C_{1-6}$ 烷基、鹵基- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{3-6}$ 環烷基； $R^2$ 為經氟、氯或甲基取代一次或兩次之苯基； $R^3$ 及 $R^6$ 為氫； $R^4$ 為甲基；且 $R^5$ 為 $-C(O)-R^8$ ，其中 $R^8$ 為 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $N-C_{1-6}$ 烷基-胺基、 $N,N$ -二 $C_{1-6}$ 烷基-胺基、雜環基、 $N-C_{3-6}$ 環烷基-胺基或 $C_{3-6}$ 環烷氧基。

在式I之某些實施例中， $R^1$ 為視情況於5位經下列基團取代之四唑-1-基； $C_{1-6}$ 烷基、鹵基- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{3-6}$ 環烷基； $R^2$ 為經氟、氯或甲基取代一次或兩次之苯基； $R^3$ 及 $R^6$ 為氫； $R^4$ 為甲基；且 $R^5$ 為 $-\text{CH}_2-C(O)-R^8$ ，其中 $R^8$ 為 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $N-C_{1-6}$ 烷基-胺基、 $N,N$ -二 $C_{1-6}$ 烷基-胺基、雜環基、 $N-C_{3-6}$ 環烷基-胺基或 $C_{3-6}$ 環烷

氧基。

在式I之某些實施例中， $R^1$ 為視情況於5位經下列基團取代之四唑-1-基： $C_{1-6}$ 烷基、鹵基- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{3-6}$ 環烷基； $R^2$ 為經氟、氯或甲基取代一次或兩次之苯基； $R^3$ 及 $R^6$ 為氫； $R^4$ 為甲基；且 $R^5$ 為選自下列各基團之雜 $C_{1-6}$ 烷基：羥甲基、2-羥基-2-甲基-戊-1-基及甲氧基甲基；選自下列各基團之雜環基- $C_{1-6}$ 烷基：嗎啉-4-基甲基、哌啶-1-基甲基、哌嗪-1-基甲基、硫代嗎啉-1-基甲基、4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基甲基、4-乙醯基-哌嗪-1-基甲基、4-乙醯基-3-甲基-哌嗪-1-基甲基、3-氧基-哌嗪-1-基甲基、4-甲烷磺醯基-哌啶-1-基甲基、4-氟哌啶-1-基甲基、4,4-二氟哌啶-1-基甲基、3-氟-哌啶-1-基甲基、4-甲氧基-哌啶-1-基甲基、3-甲氧基-哌啶-1-基甲基、4-羥基-哌啶-1-基甲基、3-羥基哌啶-1-基甲基、4-甲氧基-3-氟-哌啶-1-基甲基、2,6-二甲基-嗎啉-4-基甲基、1-氧基-硫代嗎啉-4-基甲基及1,1-二氧基-硫代嗎啉-4-基甲基；或選自下列各基團之雜芳基：吡嗪-2-基、噻嗪-3-基及噻唑-2-基。

在式I之某些實施例中， $R^1$ 為視情況於5位經下列基團取代之四唑-1-基： $C_{1-6}$ 烷基、鹵基- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{3-6}$ 環烷基； $R^2$ 為經氟、氯或甲基取代一次或兩次之苯基； $R^3$ 及 $R^6$ 為氫； $R^4$ 為甲基；且 $R^5$ 為選自下列各基團之雜 $C_{1-6}$ 烷基：羥甲基、2-羥基-2-甲基-戊-1-基及甲氧基甲基。

在式I之某些實施例中， $R^1$ 為四唑-1-基視情況於5位經下

列取代：C<sub>1-6</sub>烷基、鹵基-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>3-6</sub>環烷基；R<sup>2</sup>為經氟、氯或甲基一或二取代之苯基；R<sup>3</sup>及R<sup>6</sup>為氫；R<sup>4</sup>為甲基；R<sup>5</sup>為選自下列之雜環基-C<sub>1-6</sub>烷基：嗎啉-4-基甲基、哌啶-1-基甲基、哌嗪-1-基甲基、硫代嗎啉-1-基甲基、4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基甲基、4-乙醯基-哌嗪-1-基甲基、4-乙醯基-3-甲基-哌嗪-1-基甲基、3-氧基-哌嗪-1-基甲基、4-甲烷磺醯基-哌啶-1-基甲基、4-氟哌啶-1-基甲基、4,4-二氟哌啶-1-基甲基、3-氟-哌啶-1-基甲基、4-甲氧基-哌啶-1-基甲基、3-甲氧基-哌啶-1-基甲基、4-羥基-哌啶-1-基甲基、3-羥基-哌啶-1-基甲基、4-甲氧基-3-氟-哌啶-1-基甲基、2,6-二甲基-嗎啉-4-基甲基、1-氧基-硫代嗎啉-4-基甲基及1,1-二氧基-硫代嗎啉-4-基甲基。

在式I之某些實施例中，R<sup>1</sup>為四唑-1-基視情況於5位經下列取代：C<sub>1-6</sub>烷基、鹵基-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>3-6</sub>環烷基；R<sup>2</sup>為經氟、氯或甲基一或二取代之苯基；R<sup>3</sup>及R<sup>6</sup>為氫；R<sup>4</sup>為甲基；R<sup>5</sup>為選自下列之雜芳基：吡嗪-2-基、噻嗪-3-基及噻唑-2-基。

在式IIa或IIb之某些實施例中，R<sup>11</sup>為氟、氯或甲基；R<sup>12</sup>為氫、氟或氯；R<sup>13</sup>為氫、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基或環丙基；R<sup>5</sup>為C<sub>1-6</sub>烷基；C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基；羥基-C<sub>1-6</sub>烷基；C<sub>1-6</sub>烷基硫基(sulfanyl)-C<sub>1-6</sub>烷基；C<sub>1-6</sub>烷基磺醯基-C<sub>1-6</sub>烷基；胺基-C<sub>1-6</sub>烷基；N-C<sub>1-6</sub>烷基-胺基-C<sub>1-6</sub>烷基；N,N-二C<sub>1-6</sub>烷基-胺基-C<sub>1-6</sub>烷基；C<sub>3-7</sub>環烷基；視情況經取代之苯基；視情況經取代之萘基；視情況經取代之吡啶

基；視情況經取代之吡嗪基；視情況經取代之噻嗪基；視情況經取代之噻唑基；視情況經取代之哌啶基-C<sub>1-6</sub>烷基；視情況經取代之哌嗪基-C<sub>1-6</sub>烷基；視情況經取代之嗎啉基-C<sub>1-6</sub>烷基；視情況經取代之硫代嗎啉基-C<sub>1-6</sub>烷基；視情況經取代之吡咯啶基-C<sub>1-6</sub>烷基；或-C(O)-R<sup>8</sup>或-CH<sub>2</sub>-C(O)-R<sup>8</sup>，其中R<sup>8</sup>為C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、N-C<sub>1-6</sub>烷基-胺基、N,N-二C<sub>1-6</sub>烷基-胺基、雜環基、N-C<sub>3-6</sub>環烷基-胺基或C<sub>3-6</sub>環烷氧基。

在式IIa或IIb之某些實施例中，R<sup>11</sup>為氟、氯或甲基；R<sup>12</sup>為氫、氟或氯；R<sup>13</sup>為氫、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基或環丙基；R<sup>5</sup>為C<sub>1-6</sub>烷基。在該等實施例中，R<sup>5</sup>可為選自下列之C<sub>1-6</sub>烷基：甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、正戊基及異戊基。

在式IIa或IIb之某些實施例中，R<sup>11</sup>為氟、氯或甲基；R<sup>12</sup>為氫、氟或氯；R<sup>13</sup>為氫、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基或環丙基；且R<sup>5</sup>為C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基。在該等實施例中，R<sup>5</sup>可為選自下列各基團之C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基：甲氧基甲基、乙氧基甲基、2-(甲氧基)-乙基、2-(乙氧基)-乙基、3-(甲氧基)-丙基、3-(乙氧基)-丙基、3-甲氧基-3-甲基-丁基、4-甲氧基-丁基及4-甲氧基-4-甲基-戊基。

在式IIa或IIb之某些實施例中，R<sup>11</sup>為氟、氯或甲基；R<sup>12</sup>為氫、氟或氯；R<sup>13</sup>為氫、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基或環丙基；且R<sup>5</sup>為C<sub>1-6</sub>烷基硫基-C<sub>1-6</sub>烷基。在該等實施例中，R<sup>5</sup>可為選自下列各基團之C<sub>1-6</sub>烷基硫基-C<sub>1-6</sub>烷基：甲

基硫基甲基、乙基硫基甲基、2-(甲基硫基)-乙基、2-(乙基硫基)-乙基、3-(甲基硫基)-丙基、3-(乙烷基)-丙基、3-甲  
 烷硫基-3-甲基-丁基、4-甲烷硫基-丁基及4-甲基硫基-4-甲  
 基-戊基。

在式 IIa 或 IIb 之某些實施例中， $R^{11}$  為氟、氯或甲基； $R^{12}$  為氫、氟或氯； $R^{13}$  為氫、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷基或環丙基；且  $R^5$  為  $C_{1-6}$  烷基硫基- $C_{1-6}$  烷基。在該等實施例中， $R^5$  可為選自下列各基團之  $C_{1-6}$  烷基磺醯基- $C_{1-6}$  烷基：甲磺醯基甲基、乙硫基甲基、2-(甲磺醯基)-乙基、2-(乙磺醯基)-乙基、3-(甲磺醯基)-丙基、3-(乙烷基)-丙基、3-甲  
 烷磺醯基-3-甲基-丁基、4-甲烷磺醯基-丁基及4-甲磺醯基-  
 4-甲基-戊基。

在式 IIa 或 IIb 之某些實施例中， $R^{11}$  為氟、氯或甲基； $R^{12}$  為氫、氟或氯； $R^{13}$  為氫、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷基或環丙基；且  $R^5$  為羥基- $C_{1-6}$  烷基。在該等實施例中， $R^5$  可為選自下列各基團之羥基- $C_{1-6}$  烷基：羥甲基、2-羥基-乙  
 基、3-羥基-丙基、2-羥基-丙基、2-羥基-2-甲基-丙基、3-  
 羥基-3-甲基丁基、4-羥基-4-甲基戊基、2-羥基-2-乙基-丙  
 基、3-羥基-3-乙基丁基及4-羥基-4-乙基戊基。

在式 IIa 或 IIb 之某些實施例中， $R^{11}$  為氟、氯或甲基； $R^{12}$  為氫、氟或氯； $R^{13}$  為氫、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷基或環丙基；且  $R^5$  為胺基- $C_{1-6}$  烷基。在該等實施例中， $R^5$  可為選自下列各基團之胺基- $C_{1-6}$  烷基：胺基-甲  
 基、2-胺基-  
 乙基、3-胺基-丙基、2-胺基-丙基、2-胺基-2-甲基-丙基、

3-胺基-3-甲基丁基、4-胺基-4-甲基戊基、2-胺基-2-乙基-丙基、3-胺基-3-乙基丁基及4-胺基-4-乙基戊基。

在式 IIa 或 IIb 之某些實施例中， $R^{11}$  為氟、氯或甲基； $R^{12}$  為氫、氟或氯； $R^{13}$  為氫、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷基或環丙基；且  $R^5$  為  $N-C_{1-6}$  烷基-胺基- $C_{1-6}$  烷基。在該等實施例中， $R^5$  可為選自下列各基團之  $N-C_{1-6}$  烷基-胺基- $C_{1-6}$  烷基：N-甲胺基甲基、2-(N-甲胺基)-乙基、3-(N-甲胺基)-丙基、2-(N-甲胺基)-丙基、2-(N-甲胺基)-2-甲基-丙基、3-(N-甲胺基)-3-甲基丁基、4-(N-甲胺基)-4-甲基戊基、2-(N-甲胺基)-2-乙基-丙基、3-(N-甲胺基)-3-乙基丁基、4-(N-甲胺基)-4-乙基戊基、N-乙胺基甲基、2-(N-乙胺基)-乙基、3-(N-乙胺基)-丙基、2-(N-乙胺基)-丙基、2-(N-乙胺基)-2-甲基-丙基、3-(N-乙胺基)-3-甲基丁基、4-(N-乙胺基)-4-甲基戊基、2-(N-乙胺基)-2-乙基-丙基、3-(N-乙基胺基)-3-乙基丁基及4-(N-乙胺基)-4-乙基戊基。

在式 IIa 或 IIb 之某些實施例中， $R^{11}$  為氟、氯或甲基； $R^{12}$  為氫、氟或氯； $R^{13}$  為氫、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷基或環丙基；且  $R^5$  為  $N,N$ -二  $C_{1-6}$  烷基-胺基- $C_{1-6}$  烷基。在該等實施例中， $R^5$  可為選自下列各基團之  $N,N$ -二  $C_{1-6}$  烷基-胺基- $C_{1-6}$  烷基：N,N-二甲胺基甲基、2-(N,N-二甲胺基)-乙基、3-(N,N-二甲胺基)-丙基、2-(N,N-二甲胺基)-丙基、2-(N,N-二甲胺基)-2-甲基-丙基、3-(N,N-二甲胺基)-3-甲基丁基、4-(N,N-二甲胺基)-4-甲基戊基、2-(N,N-二甲胺基)-2-乙基-丙基、3-(N,N-二甲胺基)-3-乙基丁基、4-(N,N-二甲胺基)-4-乙基戊基。

基)-4-乙基戊基、N,N-二乙胺基甲基、2-(N,N-二乙胺基)-乙基、3-(N,N-二乙胺基)-丙基、2-(N,N-二乙胺基)-丙基、2-(N,N-二乙胺基)-2-甲基-丙基、3-(N,N-二乙胺基)-3-甲基丁基、4-(N,N-二乙胺基)-4-甲基戊基、2-(N,N-二乙胺基)-2-乙基-丙基、3-(N,N-二乙胺基)-3-乙基丁基及4-(N,N-二乙胺基)-4-乙基戊基。

在式 IIa 或 IIb 之某些實施例中， $R^{11}$  為氟、氯或甲基； $R^{12}$  為氫、氟或氯； $R^{13}$  為氫、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷基或環丙基；且  $R^5$  為視情況經取代之苯基。在該等實施例中， $R^5$  可為視情況經下列基團取代一次、兩次或三次之苯基： $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、鹵基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、雜  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基磺醯基或氰基。在某些實施例中， $R^5$  為經下列基團取代一次或兩次之苯基：鹵基、氰基、三氟甲基、甲烷磺醯基、甲氧基或甲基。

在式 IIa 或 IIb 之某些實施例中， $R^{11}$  為氟、氯或甲基； $R^{12}$  為氫、氟或氯； $R^{13}$  為氫、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷基或環丙基；且  $R^5$  為視情況經取代之吡啶基。在該等實施例中， $R^5$  可為吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基，其各自視情況經下列基團取代一次、兩次或三次： $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、鹵基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、雜  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基磺醯基或氰基。在某些實施例中， $R^5$  為吡啶-2-基。

在式 IIa 或 IIb 之某些實施例中， $R^{11}$  為氟、氯或甲基； $R^{12}$  為氫、氟或氯； $R^{13}$  為氫、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷基或環丙基；且  $R^5$  為視情況經取代之吡嗪基。在某些實施例

中， $R^5$ 可為視情況經下列基團取代一次、兩次或三次之吡嗪-2-基：C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、鹵基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、雜C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基磺醯基或氰基。在某些實施例中， $R^5$ 為吡嗪-2-基。

在式IIa或IIb之某些實施例中， $R^{11}$ 為氟、氯或甲基； $R^{12}$ 為氫、氟或氯； $R^{13}$ 為氫、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基或環丙基；且 $R^5$ 為視情況經取代之嘧啶基。在某些實施例中， $R^5$ 可為視情況經下列基團取代一次、兩次或三次之嘧啶-2-基：C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、鹵基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、雜C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基磺醯基或氰基。在某些實施例中， $R^5$ 為嘧啶-2-基。

在式IIa或IIb之某些實施例中， $R^{11}$ 為氟、氯或甲基； $R^{12}$ 為氫、氟或氯； $R^{13}$ 為氫、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基或環丙基；且 $R^5$ 為視情況經取代之噁嗪基。在某些實施例中， $R^5$ 可為視情況經下列基團取代一次、兩次或三次之噁嗪-3-基：C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、鹵基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、雜C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基磺醯基或氰基。在某些實施例中， $R^5$ 為噁嗪-3-基。

在式IIa或IIb之某些實施例中， $R^{11}$ 為氟、氯或甲基； $R^{12}$ 為氫、氟或氯； $R^{13}$ 為氫、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基或環丙基；且 $R^5$ 為視情況經取代之噁唑基。在某些實施例中， $R^5$ 可為視情況經下列基團取代一次、兩次或三次之噁唑基-2-基：C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、鹵基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、雜C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基磺醯基或氰基。



在式 IIa 或 IIb 之某些實施例中， $R^{11}$  為氟、氯或甲基； $R^{12}$  為氫、氟或氯； $R^{13}$  為氫、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷基或環丙基；且  $R^5$  為視情況經取代之哌啶基- $C_{1-6}$  烷基。在該等實施例中， $R^5$  可為哌啶-1-基甲基、4-羥基-哌啶-1-基甲基、4-甲氧基-哌啶-1-基甲基、4-甲烷磺醯基-哌啶-1-基甲基、4-氟-哌啶-1-基甲基或 4,4-二氟哌啶-1-基甲基。

在式 IIa 或 IIb 之某些實施例中， $R^{11}$  為氟、氯或甲基； $R^{12}$  為氫、氟或氯； $R^{13}$  為氫、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷基或環丙基；且  $R^5$  為視情況經取代之哌嗪基- $C_{1-6}$  烷基。在該等實施例中， $R^5$  可為哌嗪-1-基甲基、4-甲基-哌嗪-1-基甲基、4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基甲基、4-乙醯基-哌嗪-1-基甲基、3-甲基-哌嗪-1-基甲基、3,4-二甲基-哌嗪-1-基甲基、3-甲基-4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基甲基、3-甲基-4-乙醯基-哌嗪-1-基甲基、3,5-二甲基-哌嗪-1-基甲基、3,4,5-三甲基-哌嗪-1-基甲基、3,5-二甲基-4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基甲基、3,5-二甲基-4-乙醯基-哌嗪-1-基甲基、4-(嘓啶-2-基)-哌嗪-1-基甲基或 3-甲氧基-哌嗪-1-基甲基。

在式 IIa 或 IIb 之某些實施例中， $R^{11}$  為氟、氯或甲基； $R^{12}$  為氫、氟或氯； $R^{13}$  為氫、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷基或環丙基；且  $R^5$  為視情況經取代之嗎啉基- $C_{1-6}$  烷基。在該等實施例中， $R^5$  可為嗎啉-4-基甲基。

在式 IIa 或 IIb 之某些實施例中， $R^{11}$  為氟、氯或甲基； $R^{12}$  為氫、氟或氯； $R^{13}$  為氫或  $C_{1-6}$  烷基且  $R^5$  為視情況經取代之硫代嗎啉基- $C_{1-6}$  烷基。在該等實施例中， $R^5$  可為硫代嗎

啉-4-基甲基、1-側氧基-硫代嗎啉-4-基甲基或1,1-二側氧基-硫代嗎啉-4-基甲基。

在式 IIa 或 IIb 之某些實施例中， $R^{11}$  為氟、氯或甲基； $R^{12}$  為氫、氟或氯； $R^{13}$  為氫、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷基或環丙基；且  $R^5$  為視情況經取代之吡咯啉基- $C_{1-6}$  烷基。在該等實施例中， $R^5$  可為吡咯啉-1-基甲基或3-羥基吡咯啉-1-基甲基。

在式 IIa 或 IIb 之某些實施例中， $R^{11}$  為氟、氯或甲基， $R^{12}$  為氫、氟或氯， $R^{13}$  為氫、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷基或環丙基，且  $R^5$  為  $-C(O)-R^8$ ，其中  $R^8$  為  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $N-C_{1-6}$  烷基-胺基、 $N,N$ -二  $C_{1-6}$  烷基-胺基、雜環基、 $N-C_{3-6}$  環烷基-胺基或  $C_{3-6}$  環烷基氧基。

在式 IIa 或 IIb 之某些實施例中， $R^{11}$  為氟、氯或甲基， $R^{12}$  為氫、氟或氯， $R^{13}$  為氫、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷基或環丙基，且  $R^5$  為  $-CH_2-C(O)-R^8$ ，其中  $R^8$  為  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $N-C_{1-6}$  烷基-胺基、 $N,N$ -二  $C_{1-6}$  烷基-胺基、雜環基、 $N-C_{3-6}$  環烷基-胺基或  $C_{3-6}$  環烷基氧基。

在式 IIa 或 IIb 之某些實施例中， $R^{11}$  為氟、氯或甲基， $R^{12}$  為氫、氟或氯， $R^{13}$  為氫、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷基或環丙基且  $R^5$  為選自下列各基團之雜  $C_{1-6}$  烷基：羥甲基、2-羥基-2-甲基-戊-1-基及甲氧基甲基；選自下列各基團之雜環基- $C_{1-6}$  烷基：嗎啉-4-基甲基、哌啉-1-基甲基、哌嗪-1-基甲基、硫代嗎啉-1-基甲基、4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基甲基、4-乙醯基-哌嗪-1-基甲基、4-乙醯基-3-甲基-哌嗪-1-

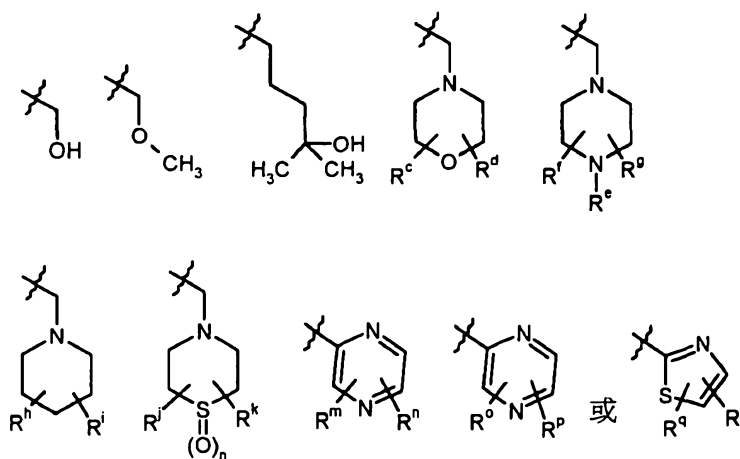
基甲基、3-氧基-哌嗪-1-基甲基、4-甲烷磺醯基-哌啶-1-基甲基、4-氟哌啶-1-基甲基、4,4-二氟哌啶-1-基甲基、3-氟-哌啶-1-基甲基、4-甲氧基-哌啶-1-基甲基、3-甲氧基-哌啶-1-基甲基、4-羥基-哌啶-1-基甲基、3-羥基-哌啶-1-基甲基、4-甲氧基-3-氟-哌啶-1-基甲基、2,6-二甲基-嗎啉-4-基甲基、1-氧基-硫代嗎啉-4-基甲基及1,1-二氧基-硫代嗎啉-4-基甲基；或選自下列各基團之雜芳基：吡嗪-2-基、噻嗪-3-基及噻唑-2-基。

在式 IIa 或 IIb 之某些實施例中， $R^{11}$  為氟、氯或甲基， $R^{12}$  為氫、氟或氯， $R^{13}$  為氫、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷基或環丙基且  $R^5$  為選自下列各基團之雜  $C_{1-6}$  烷基：羥甲基、2-羥基-2-甲基-戊-1-基及甲氧基甲基。

在式 IIa 或 IIb 之某些實施例中， $R^{11}$  為氟、氯或甲基； $R^{12}$  為氫、氟或氯； $R^{13}$  為氫、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷基或環丙基且  $R^5$  為選自下列各基團之雜環基- $C_{1-6}$  烷基：嗎啉-4-基甲基、哌啶-1-基甲基、哌嗪-1-基甲基、硫代嗎啉-1-基甲基、4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基甲基、4-乙醯基-哌嗪-1-基甲基、4-乙醯基-3-甲基-哌嗪-1-基甲基、3-氧基-哌嗪-1-基甲基、4-甲烷磺醯基-哌啶-1-基甲基、4-氟哌啶-1-基甲基、4,4-二氟哌啶-1-基甲基、3-氟-哌啶-1-基甲基、4-甲氧基-哌啶-1-基甲基、3-甲氧基-哌啶-1-基甲基、4-羥基-哌啶-1-基甲基、3-羥基哌啶-1-基甲基、4-甲氧基-3-氟-哌啶-1-基甲基、2,6-二甲基-嗎啉-4-基甲基、1-氧基-硫代嗎啉-4-基甲基及1,1-二氧基-硫代嗎啉-4-基甲基。

在式 IIa 或 IIb 之某些實施例中， $R^{11}$  為氟、氯或甲基， $R^{12}$  為氫、氟或氯， $R^{13}$  為氫、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷基或環丙基且  $R^5$  為選自下列各基團之雜芳基：吡嗪-2-基、噻嗪-3-基及噻唑-2-基。

在式 I、IIa、IIb、IIc、IId、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IVa、IVb、IVc 或 IVd 中任一者之某些實施例中， $R^5$  為：



其中：

$n$  為 0、1 或 2；

$R^c$  及  $R^d$  各自獨立地為氫或  $C_{1-6}$  烷基；

$R^e$  為氫、 $C_{1-6}$  烷基、乙醯基或  $C_{1-6}$  烷基-磺醯基；

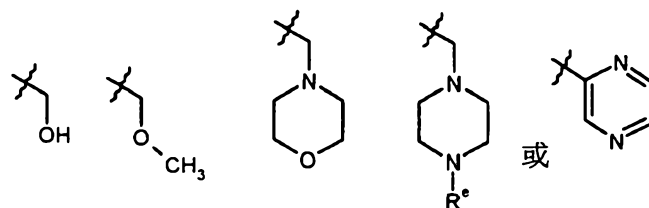
$R^f$  及  $R^g$  各自獨立地為氫或  $C_{1-6}$  烷基；

$R^h$  及  $R^i$  各自獨立地為氫、 $C_{1-6}$  烷基、氟、羥基或  $C_{1-6}$  烷氧基；

$R^j$  及  $R^k$  各自獨立地為氫或  $C_{1-6}$  烷基；且

$R^m$ 、 $R^n$ 、 $R^o$ 、 $R^p$ 、 $R^q$  及  $R^r$  各自獨立地為氫、 $C_{1-6}$  烷基、鹵基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基-磺醯基、鹵基- $C_{1-6}$  烷基或氫基。

在式 I、IIa、IIb、IIc、IId、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IVa、IVb、IVc 或 IVd 中任一者之某些實施例中， $R^5$  為：



其中  $R^e$  係如本文所定義。

其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$ 、 $R^f$ 、 $R^g$ 、 $R^h$ 、 $R^i$ 、 $R^j$ 、 $R^k$ 、 $R^m$ 、 $R^n$ 、 $R^o$ 、 $R^p$ 、 $R^q$  或  $R^r$  中之任一者為烷基或含有烷基部分，該烷基較佳為低碳烷基，亦即  $C_1$ - $C_6$  烷基，且更佳為  $C_1$ - $C_4$  烷基。

本發明亦提供治療由  $P2X_3$  受體拮抗劑、 $P2X_{2/3}$  受體拮抗劑或兩者介導之疾病的方法，該方法包含對有此需要之受檢者投與有效量之式 (I) 至式 (VIII) 中任一者之化合物。該疾病可為生殖泌尿系統疾病或泌尿道疾病。在其他實例中該疾病可為與疼痛相關之疾病。泌尿道疾病可為：膀胱容量降低、頻繁排尿 (frequent micturition)、急迫性尿失禁、壓力性尿失禁、膀胱過度反應、良性前列腺肥大、前列腺炎、逼尿肌過度反射、尿頻、夜尿症、尿急、膀胱過動症、骨盆過敏、尿道炎、前列腺炎、骨盆疼痛症候群、前列腺痛、膀胱炎或特發性膀胱過敏。疼痛相關之疾病可為：發炎性疼痛；外科疼痛；內臟疼痛；牙疼；經前疼痛；中樞疼痛；燒傷引起之疼痛；偏頭痛或叢集性頭痛；神經損傷；神經炎；神經痛；中毒；缺血性損傷；間質膀胱

膀胱炎；癌症疼痛；病毒性、寄生蟲性或細菌性感染；創傷後損傷；與腸急躁症相關的疼痛。該疾病可為呼吸病症，諸如慢性阻塞性肺病(COPD)、哮喘或支氣管痙攣；或胃腸(GI)病症，諸如腸急躁症(IRS)、發炎性腸病(IRD)、膽絞痛及其他膽病症、腎絞痛、腹瀉型IRS、GI膨脹相關疼痛。

本發明方法之代表性化合物展示於表1中。

表1

#	名稱(Autonom™)	Mp或M+H
1	2'-氟-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-咪喃-2-基-乙基)-醯胺	378
2	2',4'-二氟-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-咪喃-2-基-乙基)-醯胺	161.9-163.4°C
3	4'-氟-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-咪喃-2-基-乙基)-醯胺	152.9-155.0°C
4	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸異丙基醯胺	200.8-202.0°C
5	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[1-甲基-2-(4-嘧啶-2-基-哌嗪-1-基)-乙基]-醯胺	106.5-110.7°C
6	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-2-嗎啉-4-基-乙基)-醯胺	122.0-125.0°C
7	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1,1-二甲基-2-嗎啉-4-基-乙基)-醯胺	85.5-87.0°C
8	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	352
9	5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-咪喃-2-基-乙基)-醯胺	360
10	4'-氟-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-咪喃-2-基-乙基)-醯胺	92.3-93.2°C

11	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-噻吩-2-基-乙基)-醯胺	143.2-136.1°C
12	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-丁基)-醯胺	128.3-130.1°C
13	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-苯基-乙基)-醯胺	114.1-115.2°C
14	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸環丙基醯胺	320
15	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-乙基-丙基)-醯胺	350
16	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	338
17	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸第三丁基醯胺	336
18	2'-氟-4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-呋喃-2-基-乙基)-醯胺	392
19	3'-氟-4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-呋喃-2-基-乙基)-醯胺	392
20	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸苄基醯胺	370
21	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-苯基-乙基)-醯胺	384
22	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-苯基-乙基)-醯胺	384
23	2',4'-二氟-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-呋喃-2-基-乙基)-醯胺	428
24	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-萘-2-基-乙基)-醯胺	434
25	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(2-羥基-1-苯基-乙基)-醯胺	400
26	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(2-羥基-1-苯基-乙基)-醯胺	400
27	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[1-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-醯胺	414

28	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[1-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-醯胺	414
29	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[1-(4-氟-苯基)-乙基]-醯胺	418
30	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[1-(4-氟-苯基)-乙基]-醯胺	402
31	4'-乙基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-呋喃-2-基-乙基)-醯胺	388
32	2'-氟-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-呋喃-2-基-乙基)-醯胺	394
33	2'-乙氧基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-呋喃-2-基-乙基)-醯胺	404
34	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-苯基)-醯胺	364
35	4'-溴-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	417
36	4'-溴-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-呋喃-2-基-乙基)-醯胺	439
37	4'-乙基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	366
38	2',4'-二甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	366
39	2'-氟-4'-氟-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	390
40	4'-氟-3'-氟-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	390
41	3'-氟-4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	370
42	2'-氟-4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	370
43	2',4'-二氟-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	406



44	2',4'-二氟-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	374
45	4'-氯-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	372
46	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-羥甲基-2-甲基-丙基)-醯胺	366
47	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1,3-二甲基-丁基)-醯胺	364
48	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸第二丁基醯胺	336
49	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-環己基-乙基)-醯胺	390
50	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-醯胺	398
51	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(4-二乙胺基-1-甲基-丁基)-醯胺	421
52	2-[(4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-羰基)-胺基]-丙酸甲酯	366
53	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸{1-[(吡啶-2-基甲基)-胺甲醯基]-乙基}-醯胺	442
54	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-2-嗎啉-4-基-乙基)-醯胺	407
55	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(2-二甲胺基-1-甲基-乙基)-醯胺	365
56	4'-氯-2'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	386
57	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[2-(4-氯-苯基)-1-甲基-乙基]-醯胺	432
58	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-2-苯氧基-乙基)-醯胺	414
59	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1,1-二甲基-丙基)-醯胺	350

60	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-3-苯基-丙基)-醯胺	412
61	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[2-(2,6-二甲基-苯氧基)-1-甲基-乙基]-醯胺	442
62	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺	385
63	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-吡啶-4-基-乙基)-醯胺	385
64	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-吡啶-3-基-乙基)-醯胺	385
65	2',4'-二氟-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺	439
66	2',4'-二氟-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-吡啶-3-基-乙基)-醯胺	439
67	2',4'-二氟-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-吡啶-4-基-乙基)-醯胺	439
68	2',4'-二氟-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺	407
69	2',4'-二氟-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-吡啶-3-基-乙基)-醯胺	407
70	2',4'-二氟-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-吡啶-4-基-乙基)-醯胺	407
71	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-甲基胺甲醯基-乙基)-醯胺	365
72	3-[(4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-羰基)-胺基]-丁酸乙酯	394
73	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	338
74	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-醯胺	352
75	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	352

76	2'-氟-4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	370
77	2'-氟-4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-2-嗎啉-4-基-乙基)-醯胺	425
78	2'-氟-4'-氟-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-2-嗎啉-4-基-乙基)-醯胺	445
79	2'-氟-4'-氟-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	390
80	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[2-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	484
81	2'-氟-4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[2-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	502
82	2'-氟-4'-氟-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[2-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	522
83	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[2-(4-乙醯基-哌嗪-1-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	448
84	2'-氟-4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[2-(4-乙醯基-哌嗪-1-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	466
85	2'-氟-4'-氟-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[2-(4-乙醯基-哌嗪-1-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	486
86	2'-氟-4'-氟-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-2-嗎啉-4-基-乙基)-醯胺	445
87	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(5-羥基-1,5-二甲基-己基)-醯胺	408
88	2'-氟-4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(5-羥基-1,5-二甲基-己基)-醯胺	426
89	2'-氟-4'-氟-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(5-羥基-1,5-二甲基-己基)-醯胺	446
90	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[1-(5-甲基-咪喃-2-基)-乙基]-醯胺	388
91	2'-氟-4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[1-(5-甲基-咪喃-2-基)-乙基]-醯胺	406

92	2'-氯-4'-氟-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[1-(5-甲基-呋喃-2-基)-乙基]-醯胺	426
93	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-2-嗎啉-4-基-乙基)-醯胺	407
94	4'-氯-2'-氟-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	390
95	2'-氟-4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺	403
96	2'-氟-4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-吡啶-3-基-乙基)-醯胺	403
97	2'-氟-4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-吡啶-4-基-乙基)-醯胺	403
98	2'-氯-4'-氟-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺	423
99	2'-氯-4'-氟-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-吡啶-3-基-乙基)-醯胺	423
100	2'-氯-4'-氟-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-吡啶-4-基-乙基)-醯胺	423
101	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-乙基]-醯胺	462
102	2'-氟-4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-乙基]-醯胺	480
103	2'-氯-4'-氟-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-乙基]-醯胺	500
104	2',4'-二氟-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-乙基]-醯胺	484
105	2',4'-二氯-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-乙基]-醯胺	516
106	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-2-甲硫基-乙基)-醯胺	368
107	2'-氟-4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-2-甲硫基-乙基)-醯胺	386

108	2',4'-二氯-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-2-甲 硫基-乙基)-醯胺	390
109	2',4'-二氯-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-2-甲 硫基-乙基)-醯胺	422
110	2'-氯-4'-氟-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-2-甲 硫基-乙基)-醯胺	406
111	4'-氯-2'-氟-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-2-甲 硫基-乙基)-醯胺	406
112	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[1-(2-氟-苯基)- 乙基]-醯胺	402
113	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[1-(3-氟-苯基)- 乙基]-醯胺	402
114	4'-氯-2'-氟-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-吡啶-2- 基-乙基)-醯胺	423
115	4'-氯-2'-氟-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-吡啶-3- 基-乙基)-醯胺	423
116	4'-氯-2'-氟-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-吡啶-4- 基-乙基)-醯胺	423
117	4'-氯-2'-氟-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[1-(4-甲烷磺 醯基-苯基)-乙基]-醯胺	500
118	4'-氯-2'-氟-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-2-嗎 啉-4-基-乙基)-醯胺	445
119	4'-氯-2'-氟-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1- 甲基-乙基)-醯胺	390
120	2',4'-二氯-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(2-甲烷磺醯 基-1-甲基-乙基)-醯胺	450
121	2'-氯-4'-氟-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(2-甲烷磺醯 基-1-甲基-乙基)-醯胺	438
122	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-2-哌啶- 1-基-乙基)-醯胺	405
123	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(2-乙氧基-1-甲 基-乙基)-醯胺	366

124	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(3-甲氧基-1-甲基-丙基)-醯胺	366
125	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(3-羥基-1-甲基-丙基)-醯胺	352
126	2',4'-二氯-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-2-嗎啉-4-基-乙基)-醯胺	461
127	2',4'-二氟-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-2-嗎啉-4-基-乙基)-醯胺	429
128	2',4'-二氯-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[1-(4-氟-苯基)-乙基]-醯胺	456
129	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[1-(4-氟-苯基)-乙基]-醯胺	402
130	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-2-硫代嗎啉-4-基-乙基)-醯胺	423
131	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[1-甲基-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙基]-醯胺	420
132	N-(1-甲基-2-嗎啉-4-基-乙基)-2-四唑-1-基-6-對甲苯基-異煙鹼醯胺	408
133	N-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-(5-甲基-吡啶-2-基)-5-四唑-1-基-苯甲醯胺	353
134	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[1-(4-溴-苯基)-乙基]-醯胺	463
135	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1,5-二甲基-己基)-醯胺	392
136	4'-氯-2'-氟-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[2-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	522
137	2',4'-二氟-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[2-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	506
138	2',4'-二氯-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[2-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	538
139	N-(1-甲基-2-嗎啉-4-基-乙基)-3-(5-甲基-吡啶-2-基)-5-四唑-1-基-苯甲醯胺	408

140	N-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-(5-甲基-吡啶-2-基)-5-四唑-1-基-苯甲醯胺	353
141	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[2-(3-羥基-哌啶-1-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	421
142	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-3-嗎啉-4-基-丙基)-醯胺	421
143	N-[2-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-1-甲基-乙基]-3-(5-甲基-吡啶-2-基)-5-四唑-1-基-苯甲醯胺	485
144	3-(5-氟-吡啶-2-基)-N-[2-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-1-甲基-乙基]-5-四唑-1-基-苯甲醯胺	489
145	3-(5-氟-吡啶-2-基)-N-(1-甲基-2-嗎啉-4-基-乙基)-5-四唑-1-基-苯甲醯胺	412
146	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[1-甲基-2-(3-側氧基-哌嗪-1-基)-乙基]-醯胺	420
147	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[2-(3-甲氧基-哌啶-1-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	435
148	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[2-(4-甲氧基-哌啶-1-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	435
149	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[2-(4-羥基-哌啶-1-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	421
150	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-噻吩-3-基-乙基)-醯胺	390
151	2'-氟-4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-噻吩-3-基-乙基)-醯胺	408
152	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	386
153	2'-氟-4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	404
154	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[1-甲基-2-(1-側氧基-1λ*4*-硫代嗎啉-4-基)-乙基]-醯胺	439
155	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[2-(3-羥基-吡咯啶-1-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	407

156	6-四唑-1-基-4-對甲苯基-吡啶-2-甲酸[2-(4-乙醯基-哌嗪-1-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	449
157	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-乙基)-醯胺	386
158	2'-氟-4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[2-(3-甲氧基-哌啶-1-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	453
159	2'-氟-4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[2-(4-甲氧基-哌啶-1-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	453
160	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-噻唑-2-基-乙基)-醯胺	391
161	2'-氟-4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-噻唑-2-基-乙基)-醯胺	409
162	2'-氟-4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-嘧啶-2-基-乙基)-醯胺	404
163	2'-氟-4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	420
164	2'-氟-4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	386
165	2'-氟-4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-2-嗎啉-4-基-乙基)-醯胺	441
166	2'-氟-4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[2-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	518
167	2'-氟-4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[2-(4-乙醯基-哌嗪-1-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	482
168	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-噻嗪-4-基-乙基)-醯胺	386
169	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-3-側氧基-3-哌啶-1-基-丙基)-醯胺	433
170	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[3-(1,1-二側氧基-1λ*6*-硫代嗎啉-4-基)-1-甲基-3-側氧基-丙基]-醯胺	483



171	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(2-異丙基胺甲 醯基-1-甲基-乙基)-醯胺	407
172	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-3-側氧 基-3-硫代嗎啉-4-基-丙基)-醯胺	451
173	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(2-環丁基胺甲 醯基-1-甲基-乙基)-醯胺	419
174	N-(1-甲基-2-嗎啉-4-基-乙基)-3-(4-甲基-2-側氧 基-2H-吡啶-1-基)-5-四唑-1-基-苯甲醯胺	424
175	2'-氟-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-2-嗎啉-4- 基-乙基)-醯胺	411
176	4'-氟-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-2-嗎啉-4- 基-乙基)-醯胺	427
177	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[(R)-2-(4-甲烷 磺醯基-哌啶-1-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	483
178	2'-氟-4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[(R)-2- (1,1-二側氧基-1λ*6*-硫代嗎啉-4-基)-1-甲基-乙 基]-醯胺	473
179	2'-氟-4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[(R)-2-(4- 甲烷磺醯基-哌啶-1-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	501
180	2'-氟-4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-噻唑-2- 基-乙基)-醯胺	425
181	2'-氟-4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[(R)-1-甲 基-2-(3-側氧基-哌嗪-1-基)-乙基]-醯胺	454
182	2'-氟-4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[(R)-1-甲 基-2-(3-側氧基-哌嗪-1-基)-乙基]-醯胺	438
183	2'-氟-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸((R)-1-甲基-2-嗎 啉-4-基-乙基)-醯胺	427
184	5-四唑-1-基-2'-三氟甲基-聯苯-3-甲酸((R)-1-甲 基-2-嗎啉-4-基-乙基)-醯胺	461
185	5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸((R)-1-甲基-2-嗎啉-4- 基-乙基)-醯胺	393

186	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[(R)-2-(4-氟-哌啶-1-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	423
187	4'-甲基-5-(5-甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	366
188	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	380
189	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸((R)-1-甲基-2-嗎啉-4-基-乙基)-醯胺	435
190	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	164.5-166.2°C
191	4'-甲基-5-(5-甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	400
192	4'-甲基-5-(5-甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸((R)-1-甲基-2-嗎啉-4-基-乙基)-醯胺	421
193	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[(R)-2-((S)-4-乙醯基-3-甲基-哌嗪-1-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	462
194	2'-氟-4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[(R)-2-((S)-4-乙醯基-3-甲基-哌嗪-1-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	480
195	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[(R)-2-(4-乙醯基-3,5-二甲基-哌嗪-1-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	476
196	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[(R)-2-(2,6-二甲基-嗎啉-4-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	435
197	2'-氟-4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[(R)-2-(1,1-二側氧基-1λ*6*-硫代嗎啉-4-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	489
198	2'-氟-4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[(R)-2-(4-甲磺醯基-哌啶-1-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	517
199	2'-氟-4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[(R)-2-(4-氟-哌啶-1-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	457
200	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[(R)-2-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	441

201	2'-氟-4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[(R)-2-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	475
202	4'-二氟甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-2-嗎啉-4-基-乙基)-醯胺	443
203	5-(5-第三丁基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-2-嗎啉-4-基-乙基)-醯胺	463
204	5-(5-第三丁基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	442
205	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[2-(4-乙醯基-3-甲基-哌嗪-1-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	462
206	2'-氟-4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[2-(4-乙醯基-3-甲基-哌嗪-1-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	480
207	4'-甲基-5-(5-丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	394
208	4'-甲基-5-(5-丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	177.2-178.0°C
209	4'-甲基-5-(5-丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(1-噻唑-2-基-乙基)-醯胺	433
210	4'-甲基-5-(5-丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(1-甲基-2-嗎啉-4-基-乙基)-醯胺	449
211	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[2-(3-氟-哌啶-1-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	423
212	4'-甲基-5-(5-丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸[2-(1,1-二側氧基-1λ*6*-硫代嗎啉-4-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	497
213	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	366
214	2'-氟-4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[2-(3-氟-哌啶-1-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	457
215	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-噻唑-2-基-乙基)-醯胺	419

216	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-噻唑-2-基-乙基)-醯胺	433
217	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	394
218	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[1-甲基-2-(8-氧雜-3-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)-乙基]-醯胺	433
219	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	380
220	2'-氯-4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[1-甲基-2-(8-氧雜-3-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)-乙基]-醯胺	467
221	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	85.5-88.5°C
222	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-2-嗎啉-4-基-乙基)-醯胺	449
223	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	174.6-175.5°C
224	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[2-(4-羥基-4-甲基-哌啶-1-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	435
225	5-(5-環丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[2-(1,1-二側氧基-1λ*6*-硫代嗎啉-4-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	495
226	4'-甲基-5-(5-甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸[2-(1,1-二側氧基-1λ*6*-硫代嗎啉-4-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	469
227	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[2-(1,1-二側氧基-1λ*6*-硫代嗎啉-4-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	483
228	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[2-(1,1-二側氧基-1λ*6*-硫代嗎啉-4-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	497

229	4'-甲基-5-(5-三氟甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸 [2-(1,1-二側氧基-1λ*6*-硫代嗎啉-4-基)-1-甲基- 乙基]-醯胺	523
230	4'-甲基-5-(5-三氟甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸 (2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	420
231	4'-甲基-5-(5-三氟甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸 (2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	406
232	5-(5-環丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(2- 羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	378
233	4'-甲基-5-(5-丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(2-羥 基-1-甲基-乙基)-醯胺	380
234	5-(5-環丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(2- 甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	392
235	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[1-甲基-2-(3-氧 雜-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-8-基)-乙基]-醯胺	433
236	5-(5-環丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1- 噻唑-2-基-乙基)-醯胺	431
237	5-(5-環丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1- 吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	426
238	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-噻 嗪-4-基-乙基)-醯胺	414
239	2'-氯-4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[1-甲基-2- (3-氧雜-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-8-基)-乙基]-醯胺	467
240	4'-甲基-5-(5-三氟甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸 (1-噻唑-2-基-乙基)-醯胺	458
241	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[1-甲基-2-(2-氧 雜-5-氮雜-雙環[2.2.1]庚-5-基)-乙基]-醯胺	419
242	4'-甲基-5-(5-三氟甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸 (1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	454
243	4'-甲基-5-(5-丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(2-羥 基-1-甲基-乙基)-醯胺	380

244	5-(5-環丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	378
245	2'-氯-4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[1-甲基-2-(2-氧雜-5-氮雜-雙環[2.2.1]庚-5-基)-乙基]-醯胺	453
246	4'-甲基-5-(5-三氟甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	406
247	4'-甲基-5-(5-三氟甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(1-甲基-2-嗎啉-4-基-乙基)-醯胺	475
248	5-(5-環丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-2-嗎啉-4-基-乙基)-醯胺	447
249	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[1-甲基-2-(2-氧雜-8-氮雜-螺[4.5]癸-8-基)-乙基]-醯胺	461
250	2'-氯-4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[1-甲基-2-(2-氧雜-8-氮雜-螺[4.5]癸-8-基)-乙基]-醯胺	495
251	5-(5-甲氧基甲基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	396
252	5-(5-乙氧基甲基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	410
253	5-(5-乙氧基甲基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	396
254	5-(5-甲氧基甲基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	382
255	5-(5-甲氧基甲基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	382
256	5-(5-乙氧基甲基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	396
257	5-(5-乙氧基甲基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-噻唑-2-基-乙基)-醯胺	449
258	5-(5-甲氧基甲基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-噻唑-2-基-乙基)-醯胺	435
259	5-(5-甲氧基甲基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	430

260	5-(5-乙氧基甲基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	444
261	5-(5-乙氧基甲基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-2-嗎啉-4-基-乙基)-醯胺	465
262	5-(5-甲氧基甲基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-2-嗎啉-4-基-乙基)-醯胺	451
263	5-(5-甲氧基甲基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[2-(1,1-二側氧基-1λ*6*-硫代嗎啉-4-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	499
264	5-(5-乙氧基甲基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[2-(1,1-二側氧基-1λ*6*-硫代嗎啉-4-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	513
265	2'-氯-4'-氟-5-(5-甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	438
266	2'-氯-4'-氟-5-(5-甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	390
267	2'-氯-4'-氟-5-(5-甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	404
268	2'-氯-4'-氟-5-(5-甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(1-噻唑-2-基-乙基)-醯胺	443
269	2'-氯-5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-氟-聯苯-3-甲酸(1-噻唑-2-基-乙基)-醯胺	457
270	2'-氯-5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-氟-聯苯-3-甲酸(2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	404
271	2'-氯-5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-氟-聯苯-3-甲酸(2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	404
272	2'-氯-4'-氟-5-(5-甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	390
273	2'-氯-4'-氟-5-(5-甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸[2-(1,1-二側氧基-1λ*6*-硫代嗎啉-4-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	507

274	2'-氯-5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-氟-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	418
275	2'-氯-5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-氟-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	418
276	2'-氯-5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-氟-聯苯-3-甲酸(1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	452
277	2'-氯-5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-氟-聯苯-3-甲酸[2-(1,1-二側氧基-1λ*6*-硫代嗎啉-4-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	521
278	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[2-(3-氟-4-甲氧基-哌啶-1-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	453
279	2'-氯-4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[2-(3-氟-4-甲氧基-哌啶-1-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	487
280	4'-甲基-5-(5-甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	366
281	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	380
282	4'-甲基-5-(5-丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	394
283	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	394
284	5-(5-環丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	392
285	5-(5-甲氧基甲基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	396
286	5-(5-乙氧基甲基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	410
287	4'-甲基-5-(5-三氟甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	420
288	2'-氯-4'-氟-5-(5-丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	432



289	2'-氯-4'-氟-5-(5-丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	418
290	2'-氯-4'-氟-5-(5-丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	418
291	2'-氯-4'-氟-5-(5-丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	432
292	2'-氯-4'-氟-5-(5-丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	466
293	2'-氯-4'-氟-5-(5-丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(1-噻唑-2-基-乙基)-醯胺	471
294	2'-氯-4'-氟-5-(5-丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸[2-(1,1-二側氧基-1λ*6*-硫代嗎啉-4-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	535
295	2'-氯-4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[2-(4-乙醯基-3-甲基-哌嗪-1-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	497
296	4'-氯-5-(5-甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	386
297	4'-氯-5-(5-甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	372
298	4'-氯-5-(5-甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	372
299	4'-氯-5-(5-甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	420
300	4'-氯-5-(5-甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(1-甲基-2-嗎啉-4-基-乙基)-醯胺	441
301	5-(5-乙基-四唑-1-基)-6,4'-二甲基-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	394
302	4'-氯-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	414
303	4'-氯-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	400

304	5-(5-乙基-四唑-1-基)-6,4'-二甲基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-2-嗎啉-4-基-乙基)-醯胺	448
305	4'-氯-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	400
306	4'-氯-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(1-甲基-2-嗎啉-4-基-乙基)-醯胺	469
307	4'-氯-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	448
308	4'-氯-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸[2-(4-乙醯基-哌嗪-1-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	510
309	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-6,4'-二甲基-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	408
310	4'-氯-5-(5-乙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(1-甲基-2-嗎啉-4-基-乙基)-醯胺	455
311	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-6,4'-二甲基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-2-嗎啉-4-基-乙基)-醯胺	463
312	4'-氯-5-(5-乙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	434
313	6,4'-二甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-2-嗎啉-4-基-乙基)-醯胺	421
314	N-((R)-1-甲基-2-嗎啉-4-基-乙基)-3-(3-甲基-噻吩-2-基)-5-四唑-1-基-苯甲醯胺	413
315	N-((R)-1-甲基-2-嗎啉-4-基-乙基)-3-(5-甲基-噻吩-2-基)-5-四唑-1-基-苯甲醯胺	413
316	3-(5-氯-噻吩-2-基)-N-((R)-1-甲基-2-嗎啉-4-基-乙基)-5-四唑-1-基-苯甲醯胺	433
317	5-(1-乙基-1H-四唑-5-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	380
318	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(5-胺基-吡嗪-2-基甲基)-醯胺	429
319	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(3-胺基-吡嗪-2-基甲基)-醯胺	429

320	2'-氟-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸((S)-1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	79.5-81.9°C
321	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-吡啶-2-基-環丙基)-醯胺	110.0-114.0°C
322	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-羥甲基-環丙基)-醯胺	392
323	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基甲基)-醯胺	416
324	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(3-氣-吡嗪-2-基甲基)-醯胺	198.5-200.5°C
325	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[1-(2-胺基-嘓啶-5-基)-乙基]-醯胺	184.0-185.0°C
326	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-4-基甲基)-醯胺	218.0-220.3°C
327	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[1-(6-胺基-吡啶-3-基)-乙基]-醯胺	428
328	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[1-(6-胺基-吡嗪-2-基)-乙基]-醯胺	429
329	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[1-(2-胺基-吡啶-4-基)-乙基]-醯胺	428
330	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[1-(2-二甲胺基-嘓啶-5-基)-乙基]-醯胺	471
331	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(6-胺基-吡啶-2-基甲基)-醯胺	428
332	2'-氟-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(2-側氧基-1,2-二氫-嘓啶-4-基)-醯胺	416
333	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸哌啶-3-基醯胺	405
334	5-[5-(1-乙氧基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯苯-3-甲酸((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	424
335	5-[5-(1-乙氧基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯苯-3-甲酸((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	410

336	5-[5-(1-乙氧基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	474
337	5-[5-(1-乙氧基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-醯胺	474
338	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(2-甲胺基-吡啶-4-基甲基)-醯胺	444
339	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(2-二甲胺基-吡啶-4-基甲基)-醯胺	458
340	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸((S)-2-羥基-1-甲基-丙基)-醯胺	380
341	4'-甲基-5-(5-三氟甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-醯胺	470
342	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[1-(2-二甲胺基-吡啶-4-基)-乙基]-醯胺	472
343	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[1-(2-甲胺基-吡啶-4-基)-乙基]-醯胺	458
344	3-(5-異丙基-四唑-1-基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-N-(1-吡嗪-2-基-乙基)-苯甲醯胺	429
345	3-(5-異丙基-四唑-1-基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-N-(1-嘧啶-5-基-乙基)-苯甲醯胺	429
346	3-(5-異丙基-四唑-1-基)-N-(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲醯胺	165.0-168.0°C
347	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-嘧啶-5-基-乙基)-醯胺	428
348	5-[5-(1-甲氧基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-嘧啶-5-基-乙基)-醯胺	444
349	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[1-(2-甲基-吡啶-4-基)-乙基]-醯胺	441
350	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(2-側氧基-1,2-二氫-嘧啶-4-基)-醯胺	416
351	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(2-側氧基-1,2-二氫-嘧啶-4-基)-醯胺	402

352	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(5-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-嘓啶-4-基)-醯胺	430
353	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(6-甲胺基-吡啶-3-基甲基)-醯胺	428
354	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(6-二甲胺基-吡啶-3-基甲基)-醯胺	442
355	4'-甲基-5-(5-三氟甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(1-嘓啶-5-基-乙基)-醯胺	454
356	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[(S)-1-(6-甲胺基-嘓啶-4-基)-乙基]-醯胺	108.0-109.4°C
357	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[1-(6-二甲胺基-吡啶-3-基)-乙基]-醯胺	456
358	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[1-(6-甲胺基-吡啶-3-基)-乙基]-醯胺	442
359	5-[5-((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯苯-3-甲酸((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	410
360	5-[5-((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	458
361	5-[5-((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-醯胺	458
362	5-[5-((S)-1-甲氧基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯苯-3-甲酸((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	396
363	5-[5-((S)-1-甲氧基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	444
364	5-[5-((S)-1-甲氧基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-醯胺	444
365	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[1-(2-甲胺基-嘓啶-5-基)-乙基]-醯胺	154.0-155.0°C
366	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-嘓啶-4-基)-醯胺	430
367	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[1-(6-甲基-吡啶-3-基)-乙基]-醯胺	441

368	5-[5-((R)-1-甲氧基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯 苯-3-甲酸((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	396
369	5-[5-((R)-1-甲氧基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯 苯-3-甲酸(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-醯胺	444
370	5-[5-((S)-1-甲氧基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯 苯-3-甲酸(1-嘧啶-5-基-乙基)-醯胺	444
371	5-[5-((R)-1-甲氧基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯 苯-3-甲酸(1-嘧啶-5-基-乙基)-醯胺	444
372	5-[5-(1-甲氧基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯苯-3- 甲酸(1-嘧啶-5-基-乙基)-醯胺	444
373	2'-氟-5-[5-(1-羥基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯 苯-3-甲酸((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	400
374	2'-氟-5-[5-(1-羥基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯 苯-3-甲酸(1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	448
375	2'-氟-5-[5-(1-羥基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯 苯-3-甲酸(1-嘧啶-5-基-乙基)-醯胺	448
376	2'-氟-5-[5-(1-羥基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯 苯-3-甲酸(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-醯胺	448
377	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸氧 雜環丁烷-3-基醯胺	378
378	2'-氟-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲 酸氧雜環丁烷-3-基醯胺	396
379	2'-氟-5-[5-(1-甲氧基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基- 聯苯-3-甲酸((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	414
380	2'-氟-5-[5-(1-甲氧基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基- 聯苯-3-甲酸(1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	462
381	2'-氟-5-[5-(1-甲氧基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基- 聯苯-3-甲酸(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-醯胺	462
382	5-[5-(1-二甲胺基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯 苯-3-甲酸((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	409
383	5-[5-(1-二甲胺基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯 苯-3-甲酸(1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	457

384	5-[5-(1-二甲氨基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-醯胺	457
385	5-[5-((S)-1-羥基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯苯-3-甲酸((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	382
386	5-[5-((S)-1-羥基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	430
387	5-[5-((S)-1-羥基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-醯胺	430
388	5-(5-二甲氨基甲基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	395
389	5-(5-二甲氨基甲基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	443
390	5-(5-二甲氨基甲基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-醯胺	443
391	5-[5-(1-羥基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯苯-3-甲酸((S)-1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	90.0-92.0°C
392	2'-氟-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[1-(6-甲基-吡啶-3-基)-乙基]-醯胺	459
393	2'-氟-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[1-(6-氟-5-甲基-吡啶-2-基)-乙基]-醯胺	493
394	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[1-(4-甲基-噻唑-2-基)-乙基]-醯胺	447
395	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(2,6-二甲基-吡啶-3-基甲基)-醯胺	441
396	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[1-(2,6-二甲基-吡啶-3-基)-乙基]-醯胺	441
397	<i>N</i> -環丙基-3-(5-異丙基-四唑-1-基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲醯胺	363
398	3-[5-(1-甲氧基-乙基)-四唑-1-基]-5-(5-甲基-吡啶-2-基)- <i>N</i> -(1-吡嗪-2-基-乙基)-苯甲醯胺	445
399	3-[5-(1-甲氧基-乙基)-四唑-1-基]- <i>N</i> -(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲醯胺	445

400	<i>N</i> -(( <i>S</i> )-2-羥基-1-甲基-乙基)-3-[5-(1-甲氧基-乙基)-四唑-1-基]-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲醯胺	397
401	<i>N</i> -環丙基-3-[5-(1-甲氧基-乙基)-四唑-1-基]-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲醯胺	379
402	3-(5-氯-吡啶-2-基)-5-(5-乙基-四唑-1-基)- <i>N</i> -(1-吡嗪-2-基-乙基)-苯甲醯胺	70.9-73.3°C
403	3-(5-氯-吡啶-2-基)-5-(5-乙基-四唑-1-基)- <i>N</i> -(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-苯甲醯胺	170.1-172.4°C
404	3-(5-氯-吡啶-2-基)-5-(5-異丙基-四唑-1-基)- <i>N</i> -(1-吡嗪-2-基-乙基)-苯甲醯胺	449
405	3-(5-乙基-四唑-1-基)- <i>N</i> -(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲醯胺	168.0-171.1°C (HCl鹽)
406	3-(5-氯-吡啶-2-基)-5-(5-異丙基-四唑-1-基)- <i>N</i> -(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-苯甲醯胺	179.5-181.2°C
407	3-(5-乙基-四唑-1-基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)- <i>N</i> -(1-吡嗪-2-基-乙基)-苯甲醯胺	168.0-169.3°C
408	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(2 <i>H</i> -吡唑-3-基甲基)-醯胺	402
409	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(噻唑-2-基甲基)-醯胺	419
410	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1 <i>H</i> -咪唑-2-基甲基)-醯胺	402
411	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-2-基甲基)-醯胺	452
412	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(6-甲基-吡啶-2-基甲基)-醯胺	427
413	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-乙基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基甲基)-醯胺	430
414	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(3-甲基-吡啶-2-基甲基)-醯胺	427
415	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(4-甲基-噻唑-5-基甲基)-醯胺	433



416	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-乙基-1 <i>H</i> -咪唑-2-基甲基)-醯胺	430
417	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-乙基-1 <i>H</i> -咪唑-2-基甲基)-醯胺	430
418	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基甲基)-醯胺	416
419	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i> ]吡啶-2-基甲基)-醯胺	453
420	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(3,5-二氟-吡啶-2-基甲基)-醯胺	449
421	3-(3,5-二甲基-吡啶-2-基)-5-(5-乙基-四唑-1-基)- <i>N</i> -(1-吡嗪-2-基-乙基)-苯甲醯胺	429
422	3-(3,5-二甲基-吡啶-2-基)-5-(5-乙基-四唑-1-基)- <i>N</i> -(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-苯甲醯胺	429
423	3-(3,5-二甲基-吡啶-2-基)-5-(5-異丙基-四唑-1-基)- <i>N</i> -(1-吡嗪-2-基-乙基)-苯甲醯胺	443
424	3-(3,5-二甲基-吡啶-2-基)-5-(5-異丙基-四唑-1-基)- <i>N</i> -(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-苯甲醯胺	443
425	3-(3,5-二甲基-吡啶-2-基)- <i>N</i> -(( <i>S</i> )-2-羥基-1-甲基-乙基)-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-苯甲醯胺	395
426	<i>N</i> -(( <i>S</i> )-2-羥基-1-甲基-乙基)-3-(5-異丁基-四唑-1-基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲醯胺	395
427	3-(5-異丁基-四唑-1-基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)- <i>N</i> -(1-吡嗪-2-基-乙基)-苯甲醯胺	443
428	3-(5-異丁基-四唑-1-基)- <i>N</i> -(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲醯胺	443
429	<i>N</i> -環丙基-3-(5-異丁基-四唑-1-基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲醯胺	377
430	3-(5-異丁基-四唑-1-基)- <i>N</i> -(( <i>R</i> )-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲醯胺	409
431	3-(3-氯-5-甲基-吡啶-2-基)-5-(5-異丙基-四唑-1-基)- <i>N</i> -(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-苯甲醯胺	125.4-128.3°C (HCl鹽)

432	3-(3-氟-5-甲基-吡啶-2-基)-5-(5-異丙基-四唑-1-基)- <i>N</i> -(1-吡嗪-2-基-乙基)-苯甲醯胺	185.4-186.3°C (HCl鹽)
433	3-(3-氟-5-甲基-吡啶-2-基)- <i>N</i> -(( <i>S</i> )-2-羥基-1-甲基-乙基)-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-苯甲醯胺	110.0-112.0°C
434	3-(3-氟-5-甲基-吡啶-2-基)-5-(5-異丙基-四唑-1-基)- <i>N</i> -(1-吡嗪-2-基-乙基)-苯甲醯胺	447
435	3-(3-氟-5-甲基-吡啶-2-基)-5-(5-異丙基-四唑-1-基)- <i>N</i> -(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-苯甲醯胺	447
436	3-(3-氟-5-甲基-吡啶-2-基)- <i>N</i> -(( <i>S</i> )-2-羥基-1-甲基-乙基)-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-苯甲醯胺	399
437	3-(5-乙基-四唑-1-基)-5-(3-氟-5-甲基-吡啶-2-基)- <i>N</i> -(1-吡嗪-2-基-乙基)-苯甲醯胺	433
438	3-(5-乙基-四唑-1-基)-5-(3-氟-5-甲基-吡啶-2-基)- <i>N</i> -(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-苯甲醯胺	433
439	3-(5-乙基-四唑-1-基)-5-(3-氟-5-甲基-吡啶-2-基)- <i>N</i> -(( <i>S</i> )-2-羥基-1-甲基-乙基)-苯甲醯胺	385
440	<i>N</i> -(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-3-(5-甲基-吡啶-2-基)-5-(5-三氟甲基-四唑-1-基)-苯甲醯胺	167.0-170.0°C (HCl鹽)
441	3-(5-甲基-吡啶-2-基)- <i>N</i> -(1-吡嗪-2-基-乙基)-5-(5-三氟甲基-四唑-1-基)-苯甲醯胺	144.0-146.0°C (HCl鹽)
442	<i>N</i> -(( <i>S</i> )-2-羥基-1-甲基-乙基)-3-(5-甲基-吡啶-2-基)-5-(5-三氟甲基-四唑-1-基)-苯甲醯胺	184.3-185.1°C (HCl鹽)
443	<i>N</i> -環丙基-3-(5-甲基-吡啶-2-基)-5-(5-三氟甲基-四唑-1-基)-苯甲醯胺	204.2-205.1°C (HCl鹽)
444	3-(5-氟-吡啶-2-基)- <i>N</i> -(3,5-二氟-吡啶-2-基甲基)-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-苯甲醯胺	80.0-82.0°C
445	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(6-氟-吡啶-2-基甲基)-醯胺	80.0-81.0°C
446	3-(5-氟-吡啶-2-基)- <i>N</i> -(6-氟-吡啶-2-基甲基)-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-苯甲醯胺	80.0-81.0°C
447	3-(5-氟-吡啶-2-基)- <i>N</i> -(( <i>S</i> )-2-羥基-1-甲基-乙基)-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-苯甲醯胺	124.0-125.0°C

448	<i>N</i> -(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-3-(5-甲基-吡啶-2-基)-5-(5-五氟乙基-四唑-1-基)-苯甲醯胺	132.0-133.0°C (HCl鹽)
449	3-(5-甲基-吡啶-2-基)-5-(5-五氟乙基-四唑-1-基)- <i>N</i> -(1-吡嗪-2-基-乙基)-苯甲醯胺	134.0-135.0°C (HCl鹽)
450	<i>N</i> -(( <i>S</i> )-2-羥基-1-甲基-乙基)-3-(5-甲基-吡啶-2-基)-5-(5-五氟乙基-四唑-1-基)-苯甲醯胺	193.0-193.5°C (HCl鹽)
451	<i>N</i> -環丙基-3-(5-甲基-吡啶-2-基)-5-(5-五氟乙基-四唑-1-基)-苯甲醯胺	182.0-183.0°C (HCl鹽)
452	3-[5-(1,1-二氟-乙基)-四唑-1-基]- <i>N</i> -(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲醯胺	188.0-190.0°C (HCl鹽)
453	3-[5-(1,1-二氟-乙基)-四唑-1-基]-5-(5-甲基-吡啶-2-基)- <i>N</i> -(1-吡嗪-2-基-乙基)-苯甲醯胺	187.5-188.0°C (HCl鹽)
454	3-[5-(1,1-二氟-乙基)-四唑-1-基]- <i>N</i> -(( <i>S</i> )-2-羥基-1-甲基-乙基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲醯胺	207.5-208.5°C (HCl鹽)
455	<i>N</i> -環丙基-3-[5-(1,1-二氟-乙基)-四唑-1-基]-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲醯胺	190.4-192.0°C (HCl鹽)
456	3-(5-氟-吡啶-2-基)- <i>N</i> -環丙基-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-苯甲醯胺	107.0-108.0°C (HCl鹽)
457	3-(5-氟-吡啶-2-基)- <i>N</i> -(( <i>S</i> )-2-羥基-1-甲基-乙基)-5-(5-三氟甲基-四唑-1-基)-苯甲醯胺	172.0-173.0°C (HCl鹽)
458	3-(5-異丙基-四唑-1-基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)- <i>N</i> -(( <i>S</i> )-1-吡嗪-2-基-乙基)-苯甲醯胺	165.0-165.6°C (HCl鹽)
459	3-(5-氟-吡啶-2-基)- <i>N</i> -環丙基-5-(5-三氟甲基-四唑-1-基)-苯甲醯胺	221.3-223.0°C (HCl鹽)
460	3-(3-氟-5-甲基-吡啶-2-基)- <i>N</i> -(1-吡嗪-2-基-乙基)-5-(5-三氟甲基-四唑-1-基)-苯甲醯胺	473
461	3-(3-氟-5-甲基-吡啶-2-基)- <i>N</i> -(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-5-(5-三氟甲基-四唑-1-基)-苯甲醯胺	473
462	3-(3-氟-5-甲基-吡啶-2-基)- <i>N</i> -(( <i>S</i> )-2-羥基-1-甲基-乙基)-5-(5-三氟甲基-四唑-1-基)-苯甲醯胺	425
463	<i>N</i> -環丙基-3-(3-氟-5-甲基-吡啶-2-基)-5-(5-三氟甲基-四唑-1-基)-苯甲醯胺	407

464	3-(5-氯-吡啶-2-基)- <i>N</i> -(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-5-(5-三氟甲基-四唑-1-基)-苯甲醯胺	166.0-168.0°C (HCl鹽)
465	3-(5-氯-吡啶-2-基)-5-(5-異丁基-四唑-1-基)- <i>N</i> -(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-苯甲醯胺	109.0-110.0°C (HCl鹽)
466	3-(5-氯-吡啶-2-基)- <i>N</i> -(( <i>S</i> )-2-羥基-1-甲基-乙基)-5-(5-異丁基-四唑-1-基)-苯甲醯胺	94.5-96.0°C (HCl鹽)
467	<i>N</i> -(3,5-二氯-吡啶-2-基甲基)-3-(5-異丙基-四唑-1-基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲醯胺	450
468	<i>N</i> -(1,5-二甲基-1 <i>H</i> -吡啶-3-基甲基)-3-(5-異丙基-四唑-1-基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲醯胺	152.0-153.0°C (HCl鹽)
469	3-(5-異丙基-四唑-1-基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)- <i>N</i> -[1-(5-甲基-吡啶-2-基)-乙基]-苯甲醯胺	153.0-155.0°C (HCl鹽)
470	3-(5-異丙基-四唑-1-基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)- <i>N</i> -[1-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙基]-苯甲醯胺	161.5-162.0°C (HCl鹽)
471	3-(5-異丙基-四唑-1-基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)- <i>N</i> -(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-苯甲醯胺	149.0-151.0°C (HCl鹽)
472	3-(5-丁基-四唑-1-基)- <i>N</i> -(( <i>R</i> )-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲醯胺	409
473	3-(5-丁基-四唑-1-基)- <i>N</i> -環丙基-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲醯胺	377
474	3-(5-丁基-四唑-1-基)- <i>N</i> -(( <i>S</i> )-2-羥基-1-甲基-乙基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲醯胺	395
475	3-(5-丁基-四唑-1-基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)- <i>N</i> -(1-吡嗪-2-基-乙基)-苯甲醯胺	443
476	3-(5-丁基-四唑-1-基)- <i>N</i> -(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲醯胺	443
477	3-(3,5-二氯-吡啶-2-基)-5-(5-異丙基-四唑-1-基)- <i>N</i> -(1-吡嗪-2-基-乙基)-苯甲醯胺	451
478	3-(3,5-二氯-吡啶-2-基)-5-(5-異丙基-四唑-1-基)- <i>N</i> -(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-苯甲醯胺	451
479	3-(5-氟甲基-吡啶-2-基)-5-(5-異丙基-四唑-1-基)- <i>N</i> -(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-苯甲醯胺	135.6-137.5°C (HCl鹽)

480	3-(3,5-二氟-吡啶-2-基)- <i>N</i> -(( <i>S</i> )-2-羥基-1-甲基-乙基)-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-苯甲醯胺	403
481	<i>N</i> -環丙基-3-(3,5-二氟-吡啶-2-基)-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-苯甲醯胺	385
482	<i>N</i> -[( <i>S</i> )-1-(5-甲基-吡嗪-2-基)-乙基]-3-(5-甲基-吡啶-2-基)-5-(5-三氟甲基-四唑-1-基)-苯甲醯胺	455
483	3-(5-氟-吡啶-2-基)-5-(5-異丙基-四唑-1-基)- <i>N</i> -(1-吡嗪-2-基-乙基)-苯甲醯胺	88.0-89.0 5°C (HCl鹽)
484	3-(5-氟-吡啶-2-基)-5-(5-異丙基-四唑-1-基)- <i>N</i> -(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-苯甲醯胺	149.0-150.0°C (HCl鹽)
485	3-(5-氟-吡啶-2-基)- <i>N</i> -環丙基-5-(5-異丁基-四唑-1-基)-苯甲醯胺	104.0-105.0°C (HCl鹽)
486	3-(5-氟-吡啶-2-基)- <i>N</i> -異丙基-5-(5-三氟甲基-四唑-1-基)-苯甲醯胺	216.5-217.7°C (HCl鹽)
487	3-(5-氟-吡啶-2-基)-5-(5-異丁基-四唑-1-基)- <i>N</i> -(1-吡嗪-2-基-乙基)-苯甲醯胺	114.0-115.0°C (HCl鹽)
488	3-(5-氟-吡啶-2-基)- <i>N</i> -(( <i>S</i> )-2-羥基-1-甲基-乙基)-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-苯甲醯胺	104.5-105.0°C (HCl鹽)
489	<i>N</i> -環丙基-3-(5-氟-吡啶-2-基)-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-苯甲醯胺	94.0-95.0°C (HCl鹽)
490	3-(3,5-二氟-吡啶-2-基)-5-(5-異丁基-四唑-1-基)- <i>N</i> -(1-吡嗪-2-基-乙基)-苯甲醯胺	465
491	3-(3,5-二氟-吡啶-2-基)-5-(5-異丁基-四唑-1-基)- <i>N</i> -(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-苯甲醯胺	465
492	3-(3,5-二氟-吡啶-2-基)- <i>N</i> -(( <i>S</i> )-2-羥基-1-甲基-乙基)-5-(5-異丁基-四唑-1-基)-苯甲醯胺	417
493	<i>N</i> -環丙基-3-(3,5-二氟-吡啶-2-基)-5-(5-異丁基-四唑-1-基)-苯甲醯胺	399
494	3-(5-甲基-吡啶-2-基)- <i>N</i> -[2-(3-側氧基-哌嗪-1-基)-乙基]-5-(5-三氟甲基-四唑-1-基)-苯甲醯胺	178.0-179.0°C
495	3-(5-第三丁基-四唑-1-基)- <i>N</i> -(( <i>R</i> )-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲醯胺	409

496	3-(5-第三丁基-四唑-1-基)-N-環丙基-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲醯胺	377
497	3-(5-第三丁基-四唑-1-基)-N-((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲醯胺	395
498	3-(5-第三丁基-四唑-1-基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-N-(1-吡嗪-2-基-乙基)-苯甲醯胺	443
499	3-(5-第三丁基-四唑-1-基)-N-(5-甲基-吡嗪-2-基-甲基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲醯胺	443
500	3-(5-甲基-吡啶-2-基)-5-(5-丙基-四唑-1-基)-N-(1-吡嗪-2-基-乙基)-苯甲醯胺	114.0-115.0°C (HCl鹽)
501	N-(5-甲基-吡嗪-2-基-甲基)-3-(5-甲基-吡啶-2-基)-5-(5-丙基-四唑-1-基)-苯甲醯胺	148.0-149.0°C (HCl鹽)
502	N-環丙基-3-(5-甲基-吡啶-2-基)-5-(5-丙基-四唑-1-基)-苯甲醯胺	120.0-121.0°C (HCl鹽)
503	N-((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-3-(5-甲基-吡啶-2-基)-5-(5-丙基-四唑-1-基)-苯甲醯胺	121.0-122.0°C (HCl鹽)
504	3-(5-氯-吡啶-2-基)-5-(5-丙基-四唑-1-基)-N-(1-吡嗪-2-基-乙基)-苯甲醯胺	85.0-86.0°C (HCl鹽)
505	3-(5-氯-吡啶-2-基)-N-(5-甲基-吡嗪-2-基-甲基)-5-(5-丙基-四唑-1-基)-苯甲醯胺	90.0-91.0°C (HCl鹽)
506	3-(5-氯-吡啶-2-基)-N-((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-5-(5-丙基-四唑-1-基)-苯甲醯胺	401
507	N-環丙基-3-(5-環丙基-甲基-四唑-1-基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲醯胺	375
508	3-(5-環丙基-甲基-四唑-1-基)-N-((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲醯胺	393
509	3-(5-環丙基-甲基-四唑-1-基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-N-(1-吡嗪-2-基-乙基)-苯甲醯胺	441
510	3-(5-環丙基-甲基-四唑-1-基)-N-(5-甲基-吡嗪-2-基-甲基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲醯胺	441
511	3-(5-二氟-甲基-吡啶-2-基)-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-N-(5-甲基-吡嗪-2-基-甲基)-苯甲醯胺	465

512	3-(5-二氟甲基-吡啶-2-基)-5-(5-異丙基-四唑-1-基)- <i>N</i> -(1-吡嗪-2-基-乙基)-苯甲醯胺	465
513	3-(5-甲基-吡啶-2-基)-5-(5-甲基-四唑-1-基)- <i>N</i> -(1-吡嗪-2-基-乙基)-苯甲醯胺	144.5-146.0°C (HCl鹽)
514	<i>N</i> -(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-3-(5-甲基-吡啶-2-基)-5-(5-甲基-四唑-1-基)-苯甲醯胺	158.0-160.0°C (HCl鹽)
515	<i>N</i> -(( <i>S</i> )-2-羥基-1-甲基-乙基)-3-(5-甲基-吡啶-2-基)-5-(5-甲基-四唑-1-基)-苯甲醯胺	192.3-193.4°C (HCl鹽)
516	3-(5-環丙基甲基-四唑-1-基)- <i>N</i> -(2-二甲胺基-1-甲基-乙基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲醯胺	406
517	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(2-二甲胺基-1-甲基-乙基)-醯胺	393
518	3-(5-異丙基-四唑-1-基)-5-(5-甲基-嘧啶-2-基)- <i>N</i> -(1-吡嗪-2-基-乙基)-苯甲醯胺	430
519	3-(5-異丙基-四唑-1-基)- <i>N</i> -(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-5-(5-甲基-嘧啶-2-基)-苯甲醯胺	430
520	<i>N</i> -(( <i>S</i> )-2-羥基-1-甲基-乙基)-3-(5-異丙基-四唑-1-基)-5-(5-甲基-嘧啶-2-基)-苯甲醯胺	382
521	<i>N</i> -環丙基-3-(5-異丙基-四唑-1-基)-5-(5-甲基-嘧啶-2-基)-苯甲醯胺	364
522	3-(5-氟-吡啶-2-基)-5-(5-異丁基-四唑-1-基)- <i>N</i> -(1-吡嗪-2-基-乙基)-苯甲醯胺	84.0-86.0°C (HCl鹽)
523	3-(5-氟-吡啶-2-基)-5-(5-異丁基-四唑-1-基)- <i>N</i> -(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-苯甲醯胺	80.0-83.0°C (HCl鹽)
524	<i>N</i> -環丙基-3-(5-氟-吡啶-2-基)-5-(5-異丁基-四唑-1-基)-苯甲醯胺	78.0-80.0°C (HCl鹽)
525	3-[5-(1,1-二氟-乙基)-四唑-1-基]-5-(5-甲基-吡啶-2-基)- <i>N</i> -(( <i>S</i> )-1-吡嗪-2-基-乙基)-苯甲醯胺	85.0-86.0°C
526	3-(5-異丙基-四唑-1-基)- <i>N</i> -(5-甲基-異噁唑-3-基甲基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲醯胺	418
527	3-(5-異丙基-四唑-1-基)- <i>N</i> -(5-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-2-基甲基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲醯胺	417

528	3-(5-異丙基-四唑-1-基)-N-(6-甲基-吡啶-3-基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲醯胺	414
529	3-(5-異丙基-四唑-1-基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-N-(4H-[1,2,4]三唑-3-基甲基)-苯甲醯胺	404
530	3-(5-異丙基-四唑-1-基)-N-(5-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基甲基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲醯胺	483
531	3-(5-氯-吡啶-2-基)-5-(5-乙基-四唑-1-基)-N-(2-羥基-1-甲基-乙基)-苯甲醯胺	89.0-90.0°C (HCl鹽)
532	3-(5-氯-吡啶-2-基)-5-(5-環丙基-四唑-1-基)-N-(1-吡嗪-2-基-乙基)-苯甲醯胺	447
533	3-(5-氯-吡啶-2-基)-5-(5-環丙基-四唑-1-基)-N-(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-苯甲醯胺	447
534	3-(5-氯-吡啶-2-基)-5-(5-環丙基-四唑-1-基)-N-(2-羥基-1-甲基-乙基)-苯甲醯胺	399
535	3-(5-氯-吡啶-2-基)-N-環丙基-5-(5-環丙基-四唑-1-基)-苯甲醯胺	381
536	3-(5-環丙基-四唑-1-基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-N-(1-吡嗪-2-基-乙基)-苯甲醯胺	427
537	3-(5-環丙基-四唑-1-基)-N-(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲醯胺	427
538	3-(5-環丙基-四唑-1-基)-N-(2-羥基-1-甲基-乙基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲醯胺	379
539	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸噻嗪-4-基醯胺	386
540	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(6-胺基-吡啶-2-基)-醯胺	115.7-118.5°C
541	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(2-胺基-嘓啶-4-基)-醯胺	415
542	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(2-胺基-吡啶-4-基)-醯胺	249.7-251.0°C
543	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(2-胺基-吡啶-4-基)-醯胺	414



544	2'-氯-4'-氟-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸 ((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	418
545	2'-氯-5-(5-環丙基-四唑-1-基)-4'-氟-聯苯-3-甲酸 ((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	416
546	2'-氯-5-(5-環丙基-四唑-1-基)-4'-氟-聯苯-3-甲酸 ((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	430
547	2'-氯-4'-氟-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸 ((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	431
548	2'-氯-4'-氟-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸 [(R)-2-(1,1-二側氧基-1λ <sup>6</sup> -硫代嗎啉-4-基)-1-甲 基-乙基]-醯胺	535
549	2'-氯-5-(5-環丙基-四唑-1-基)-4'-氟-聯苯-3-甲酸 [(R)-2-(1,1-二側氧基-1λ <sup>6</sup> -硫代嗎啉-4-基)-1-甲 基-乙基]-醯胺	533
550	2'-氯-5-(5-環丙基-四唑-1-基)-4'-氟-聯苯-3-甲酸 (1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	478
551	2'-氯-5-(5-環丙基-四唑-1-基)-4'-氟-聯苯-3-甲酸 (1-噻唑-2-基-乙基)-醯胺	483
552	2'-氯-5-(5-環丙基-四唑-1-基)-4'-氟-聯苯-3-甲酸 (2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	416
553	2'-氯-5-(5-環丙基-四唑-1-基)-4'-氟-聯苯-3-甲酸 (2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	430
554	2'-氯-4'-氟-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸 (2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	418
555	2'-氯-4'-氟-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸 (1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	480
556	2'-氯-4'-氟-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸 (1-噻唑-2-基-乙基)-醯胺	485
557	2'-氯-4'-氟-5-(5-異丁基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸 ((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	446
558	2'-氯-4'-氟-5-(5-異丁基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸 ((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	432

559	2'-氯-4'-氟-5-(5-異丁基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸 (2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	432
560	2'-氯-4'-氟-5-(5-異丁基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸 (2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	446
561	2'-氯-4'-氟-5-(5-異丁基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸 (1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	494
562	2'-氯-4'-氟-5-(5-異丁基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸 (1-噻唑-2-基-乙基)-醯胺	499
563	2'-氯-4'-氟-5-(5-異丁基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸 [(R)-2-(1,1-二側氧基-1λ <sup>6</sup> -硫代嗎啉-4-基)-1-甲 基-乙基]-醯胺	549
564	5-(5-異丁基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸 [(R)-2-(1,1-二側氧基-1λ <sup>6</sup> -硫代嗎啉-4-基)-1-甲 基-乙基]-醯胺	511
565	5-(5-異丁基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸((S)- 2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	408
566	5-(5-異丁基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸((S)- 2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	394
567	5-(5-異丁基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(2- 羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	394
568	5-(5-異丁基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(2- 甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	408
569	5-(5-異丁基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1- 噻唑-2-基-乙基)-醯胺	461
570	2'-氯-4'-氟-5-(5-三氟甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲 酸(2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	444
571	2'-氯-4'-氟-5-(5-三氟甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲 酸((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	444
572	2'-氯-4'-甲基-5-(5-甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸 (1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	418
573	2'-氟-4'-甲基-5-(5-甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸 (1-噻唑-2-基-乙基)-醯胺	423

574	2'-氟-4'-甲基-5-(5-甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸 ((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	370
575	4'-氟-5-(5-乙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	400
576	2'-氟-4'-甲基-5-(5-甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸 (2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	370
577	4'-氟-5-(5-乙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	386
578	2'-氟-4'-甲基-5-(5-甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸 (2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	384
579	4'-氟-5-(5-乙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	396
580	2'-氟-4'-甲基-5-(5-甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸 ((R)-1-甲基-2-嗎啉-4-基-乙基)-醯胺	481
581	4'-氟-5-(5-乙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	386
582	4'-氟-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	400
583	4'-氟-5-(5-乙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸環丙基醯胺	368
584	4'-氟-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸環丙基醯胺	382
585	2'-氟-5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸 ((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	400
586	2'-氟-5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸 (2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	400
587	2'-氟-5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸 (2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	414
588	2'-氟-5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸 環丙基醯胺	382
589	2'-氟-5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸 (1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	464

590	2'-氯-5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸 ((R)-1-甲基-2-嗎啉-4-基-乙基)-醯胺	469
591	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸((R)-2- 甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	380
592	4'-甲基-5-(5-甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸((R)-2- 甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	366
593	4'-甲基-5-(5-丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸((R)-2- 甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	394
594	5-(5-甲氧基甲基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲 酸((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	396
595	5-(5-乙氧基甲基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲 酸((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	410
596	4'-甲基-5-(5-三氟甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸 ((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	420
597	5-(5-異丁基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸 ((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	408
598	5-(5-異丁基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1- 吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	442
599	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-羥 甲基-2-甲基-丙基)-醯胺	422
600	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸環丙 基醯胺	348
601	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(2-羥 基-1,1-二甲基-乙基)-醯胺	380
602	2'-氯-4'-氟-5-(5-三氟甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲 酸((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	458
603	2'-氯-4'-氟-5-(5-三氟甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲 酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	458
604	2'-氯-4'-氟-5-(5-三氟甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲 酸[(R)-2-(1,1-二側氧基-1λ <sup>6</sup> -硫代嗎啉-4-基)-1-甲 基-乙基]-醯胺	561

605	5-(5-乙基-四唑-1-基)-2',4'-二氟-聯苯-3-甲酸((R)-1-甲基-2-嗎啉-4-基-乙基)-醯胺	457
606	2',4'-二氟-5-(5-甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸環丙基醯胺	356
607	5-(5-環丙基-四唑-1-基)-2',4'-二氟-聯苯-3-甲酸環丙基醯胺	382
608	5-(5-環丙基-四唑-1-基)-2',4'-二氟-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	414
609	5-(5-乙基-四唑-1-基)-2',4'-二氟-聯苯-3-甲酸((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	388
610	5-(5-環丙基-四唑-1-基)-2',4'-二氟-聯苯-3-甲酸((R)-1-甲基-2-嗎啉-4-基-乙基)-醯胺	469
611	2',4'-二氟-5-(5-甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸((R)-1-甲基-2-嗎啉-4-基-乙基)-醯胺	443
612	5-(5-環丙基-四唑-1-基)-2',4'-二氟-聯苯-3-甲酸((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	400
613	2',4'-二氟-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸((R)-1-甲基-2-嗎啉-4-基-乙基)-醯胺	471
614	3-(5-乙基-四唑-1-基)-N-((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲醯胺	367
615	N-((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-3-(5-異丙基-四唑-1-基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲醯胺	381
616	5-(5-乙基-四唑-1-基)-2',4'-二氟-聯苯-3-甲酸環丙基醯胺	370
617	2',4'-二氟-5-(5-甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	374
618	2',4'-二氟-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸環丙基醯胺	384
619	3-(5-乙基-四唑-1-基)-N-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲醯胺	381
620	5-(5-乙基-四唑-1-基)-2',4'-二氟-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	402

621	2',4'-二氟-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸 ((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	402
622	3-(5-異丙基-四唑-1-基)-N-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲醯胺	395
623	2',4'-二氟-5-(5-乙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	434
624	2',4'-二氟-5-(5-乙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	420
625	2',4'-二氟-5-(5-乙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	420
626	2',4'-二氟-5-(5-乙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸((R)-1-甲基-2-嗎啉-4-基-乙基)-醯胺	489
627	2',4'-二氟-5-(5-乙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	484
628	2',4'-二氟-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	416
629	2',4'-二氟-5-(5-甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	388
630	2'-氟-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	120.0-121.0°C
631	2'-氟-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	412
632	2'-氟-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	446
633	2'-氟-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	412
634	5-(5-乙基-四唑-1-基)-2'-氟-4'-甲基-聯苯-3-甲酸((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	384
635	5-(5-乙基-四唑-1-基)-2'-氟-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	398
636	5-(5-乙基-四唑-1-基)-2'-氟-4'-甲基-聯苯-3-甲酸((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	398

637	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[2-(1-乙醯基-吡啶-3-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	447
638	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-2-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	428
639	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(2-咪唑-1-基-1-甲基-乙基)-醯胺	416
640	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-噁嗪-3-基-乙基)-醯胺	93.3-96.6°C
641	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(吡嗪-2-基-甲基)-醯胺	400
642	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	444
643	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-2-吡唑-1-基-乙基)-醯胺	416
644	4'-氯-5-(5-乙基-四唑-1-基)-2'-氟-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	418
645	4'-氯-5-(5-乙基-四唑-1-基)-2'-氟-聯苯-3-甲酸((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	418
646	4'-氯-5-(5-乙基-四唑-1-基)-2'-氟-聯苯-3-甲酸(2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	404
647	4'-氯-5-(5-乙基-四唑-1-基)-2'-氟-聯苯-3-甲酸((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	404
648	4'-氯-5-(5-乙基-四唑-1-基)-2'-氟-聯苯-3-甲酸(1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	452
649	4'-氯-2'-氟-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	432
650	4'-氯-2'-氟-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	432
651	4'-氯-2'-氟-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	418
652	4'-氯-2'-氟-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	418

653	4'-氯-2'-氟-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸 (1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	466
654	4'-氯-2'-氟-5-(5-甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(2- 甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	404
655	4'-氯-2'-氟-5-(5-甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸 ((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	404
656	4'-氯-2'-氟-5-(5-甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(2- 羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	390
657	4'-氯-2'-氟-5-(5-甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸 ((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	390
658	4'-氯-2'-氟-5-(5-甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(1- 吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	438
659	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(2-甲 氧基-乙基)-醯胺	366
660	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[2-(2- 羥基-乙氧基)-乙基]-醯胺	394
661	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[1-(2- 甲基-噻唑-4-基)-乙基]-醯胺	433
662	5-(5-乙基-四唑-1-基)-2'-氟-4'-甲基-聯苯-3-甲酸 (2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	384
663	2'-氯-5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸 [2-(1-乙醯基-吡啶-3-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	481
664	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸{(R)-1- [雙-(2-羥基-乙基)-胺甲醯基]-乙基}-醯胺	467
665	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸((R)-1- 甲基-2-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	428
666	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(2-羥 基-2-甲基-丙基)-醯胺	380
667	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-氟 基-環丙基)-醯胺	373
668	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸((R)-2- 羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	366



669	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(2-羥基-乙基)-醯胺	352
670	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(2-羥基-丙基)-醯胺	366
671	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸{1-[3-(2-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-乙基}-醯胺	514
672	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[1-(3-吡啶-4-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-乙基]-醯胺	481
673	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸{(R)-2-[雙-(2-羥基-乙基)-胺基]-1-甲基-乙基}-醯胺	453
674	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[1-(3,5-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-乙基]-醯胺	430
675	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-2-羥基-環戊基)-醯胺	392
676	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )-2-羥基-環戊基)-醯胺	392
677	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸噁嗪-4-基醯胺	386
678	5-(5-乙基-四唑-1-基)-2'-氟-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	407
679	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸((R)-2-羥基-1-甲氧基甲基-乙基)-醯胺	114.3-115.0°C
680	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸((R)-2-羥基-1-甲氧基甲基-乙基)-醯胺	396
681	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸((R)-2-羥基-1-甲氧基甲基-乙基)-醯胺	410
682	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(5-羥基-1,5-二甲基-己基)-醯胺	436
683	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(5-羥基-1,5-二甲基-己基)-醯胺	450
684	甲烷磺酸(R)-2-{{5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-羥基}-胺基}-丙酯	444

685	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(2,3-二羥基-丙基)-醯胺	382
686	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(吡嗪-2-基甲基)-醯胺	414
687	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[1-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-3-基)-乙基]-醯胺	172.8-174.2°C
688	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-醯胺	96.9-99.3°C
689	2',4'-二氟-5-(5-甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	422
690	5-(5-環丙基-四唑-1-基)-2',4'-二氟-聯苯-3-甲酸(1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	448
691	2',4'-二氟-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	450
692	5-(5-乙基-四唑-1-基)-2',4'-二氟-聯苯-3-甲酸(1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	436
693	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(噻唑-5-基甲基)-醯胺	76.0-79.0°C
694	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-2-基甲基)-醯胺	205.0-207.0°C
695	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[1-(6-氯-嘓啶-4-基)-乙基]-醯胺	75.0-78.5°C
696	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(( <i>S</i> )-1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	113.8-117.7°C
697	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[1-(4-乙基-4 <i>H</i> -[1,2,4]三唑-3-基)-乙基]-醯胺	417
698	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[1-(1,3,5-三甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-乙基]-醯胺	430
699	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[1-(1,5-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-乙基]-醯胺	416
700	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[1-(1,3-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-乙基]-醯胺	416

701	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸{1-[3-(2-甲氧基-乙基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-乙基}-醯胺	448
702	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[1-(3-吡啶-3-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-乙基]-醯胺	483
703	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[1-(1 <i>H</i> -四唑-5-基)-乙基]-醯胺	390
704	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-苯基-環丙基)-醯胺	424
705	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸{(R)-2-[(2-羥基-乙基)-甲基-胺基]-1-甲基-乙基}-醯胺	439
706	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸第 三丁基醯胺	378
707	4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[(R)-2-(3-氯-2-氟-丙胺基)-1-甲基-乙基]-醯胺	447
708	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸 [(R)-2-(3-氯-2-氟-丙胺基)-1-甲基-乙基]-醯胺	473
709	2'-氯-5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸 [(R)-2-(3-氯-2-氟-丙胺基)-1-甲基-乙基]-醯胺	493
710	2'-氯-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲 酸((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	428
711	2'-氯-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲 酸(2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	414
712	2'-氯-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲 酸((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	414
713	2'-氯-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲 酸(1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	462
714	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸環 丙基醯胺	396
715	2'-氯-4'-甲基-5-(5-丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸 (1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	462
716	2'-氯-4'-甲基-5-(5-丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸 (1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	446

717	2'-氟-4'-甲基-5-(5-丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸 ((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	398
718	4'-氟-5-(5-丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(1-吡嗪- 2-基-乙基)-醯胺	448
719	4'-氟-5-(5-丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸((S)-2-羥 基-1-甲基-乙基)-醯胺	400
720	4'-甲基-5-(5-丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(5-甲 基-吡嗪-2-基甲基)-醯胺	75.3-81.0°C
721	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸 ((R)-1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	83.0-86.9°C
722	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸((S)- 1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	95.5-99.0°C
723	2'-氟-5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸 (5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-醯胺	448
724	2'-氟-4'-甲基-5-(5-丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸 (5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-醯胺	462
725	2'-氟-4'-甲基-5-(5-丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸 (5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-醯胺	446
726	4'-氟-5-(5-丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(5-甲基- 吡嗪-2-基甲基)-醯胺	448
727	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1 <i>H</i> -吡 唑-3-基甲基)-醯胺	190.1-191.3°C
728	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(5- 甲基-吡嗪-2-基甲基)-醯胺	152.0-154.5°C
729	2'-氟-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲 酸(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-醯胺	71.0-76.0°C
730	2'-氟-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲 酸(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-醯胺	85.0-90.0°C
731	4'-氟-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(5-甲 基-吡嗪-2-基甲基)-醯胺	448
732	4'-氟-2'-氟-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸 (5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-醯胺	80.1-86.0°C

733	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-氟基-環丙基)-醯胺	85.0-89.6°C
734	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(吡啶-2-基甲基)-醯胺	399
735	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(吡啶-3-基甲基)-醯胺	399
736	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(吡啶-4-基甲基)-醯胺	399
737	2'-氟-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(吡啶-2-基甲基)-醯胺	431
738	2'-氟-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(吡啶-3-基甲基)-醯胺	431
739	2'-氟-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(吡啶-4-基甲基)-醯胺	431
740	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸{1-[4-(2-甲氧基-乙基)-4 <i>H</i> -[1,2,4]三唑-3-基]-乙基}-醯胺	88.0-94.0°C
741	4'-氟-2'-氟-5-(5-丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-醯胺	52.0-55.0°C
742	4'-氟-2'-氟-5-(5-丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(( <i>S</i> )-2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	58.0-60.3°C
743	3-(6-氟-噁嗪-3-基)-5-(5-異丙基-四唑-1-基)- <i>N</i> -(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-苯甲醯胺	450
744	3-(6-氟-噁嗪-3-基)- <i>N</i> -(( <i>S</i> )-2-羥基-1-甲基-乙基)-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-苯甲醯胺	402
745	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(( <i>R</i> )-1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	77.0-83.0°C
746	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺	413
747	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-吡啶-3-基-乙基)-醯胺	413

748	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-吡啶-4-基-乙基)-醯胺	413
749	2'-氟-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺	461
750	2'-氟-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-吡啶-3-基-乙基)-醯胺	461
751	2'-氟-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-吡啶-4-基-乙基)-醯胺	461
752	2'-氟-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺	445
753	2'-氟-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-吡啶-3-基-乙基)-醯胺	445
754	2'-氟-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-吡啶-4-基-乙基)-醯胺	445
755	2'-氟-4'-甲基-5-(5-丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(1-吡啶-2-基-乙基)-醯胺	445
756	2'-氟-4'-甲基-5-(5-丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(1-吡啶-3-基-乙基)-醯胺	445
757	2'-氟-4'-甲基-5-(5-丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(1-吡啶-4-基-乙基)-醯胺	445
758	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(4-胺基-2-甲基-嘧啶-5-基甲基)-醯胺	443
759	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(2-胺基-吡啶-4-基甲基)-醯胺	428
760	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(6-胺基-吡啶-3-基甲基)-醯胺	428
761	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[(R)-2-(3-羥基-吡啶-1-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	435
762	2'-氟-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[(R)-2-(3-羥基-吡啶-1-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	453

763	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸 [(R)-2-(3-氟-吡啶-1-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	437
764	2'-氟-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲 酸[(R)-2-(3-氟-吡啶-1-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	455
765	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[(S)- 1-(6-甲氧基-噻吩-3-基)-乙基]-醯胺	104.9-109.0°C
766	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(2-羥 基-1-吡啶-3-基-乙基)-醯胺	429
767	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(3- 側氧基-2,3-二氫-異噁唑-5-基甲基)-醯胺	419
768	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(3- 甲基-噻吩-2-基甲基)-醯胺	432
769	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[1- (3-氟-苯基)-環丙基]-醯胺	456
770	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(5- 甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基甲基)-醯胺	418
771	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(4- 甲基-異噁唑-3-基甲基)-醯胺	417
772	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(噁 唑-2-基甲基)-醯胺	403
773	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[1- 甲基-2-(3-三氟甲基-吡唑-1-基)-乙基]-醯胺	498
774	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[1- (1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)-乙基]-醯胺	444
775	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[1- 甲基-2-(3-甲基-吡唑-1-基)-乙基]-醯胺	444
776	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸 [1-甲基-2-(5-甲基-3-三氟甲基-吡唑-1-基)-乙基]- 醯胺	512
777	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[2- (5-環丙基-3-三氟甲基-吡唑-1-基)-1-甲基-乙基]- 醯胺	538

778	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[1-(4-氟-苯基)-環丙基]-醯胺	456
779	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-環丙基-乙基)-醯胺	390
780	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(咪唑并[2,1- <i>b</i> ]噻唑-6-基甲基)-醯胺	458
781	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[1-(2-甲基-噻唑-4-基)-乙基]-醯胺	433
782	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-噻唑-4-基-乙基)-醯胺	419
783	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(2-丙基-2 <i>H</i> -吡唑-3-基甲基)-醯胺	444
784	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[2-(1,3-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	458
785	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-3-基甲基)-醯胺	444
786	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(2-乙基-2 <i>H</i> -吡唑-3-基甲基)-醯胺	458
787	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[( <i>R</i> )-2-(3-甲氧基-吡啶-1-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	449
788	2'-氟-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[( <i>R</i> )-2-(3-甲氧基-吡啶-1-基)-1-甲基-乙基]-醯胺	467
789	5-[5-(1-羥基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(( <i>S</i> )-2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	382
790	5-[5-(1-羥基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(( <i>R</i> )-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	396
791	5-[5-(1-羥基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	430
792	5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-醯胺	427



793	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-醯胺	441
794	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[(R)-1-(6-甲氧基-噁嗪-3-基)-乙基]-醯胺	458
795	5-[5-(1-甲氧基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯苯-3-甲酸((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺	410
796	5-[5-(1-甲氧基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯苯-3-甲酸((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺	396
797	5-[5-(1-甲氧基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	444
798	5-[5-(1-甲氧基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-醯胺	444
799	5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸((S)-2-羥基-1,2-二甲基-丙基)-醯胺	86.0-89.0°C
800	4'-氯-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸((S)-1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺	448
801	3-(5-異丙基-四唑-1-基)-N-(8-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲醯胺	467
802	N-(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基甲基)-3-(5-異丙基-四唑-1-基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲醯胺	454
803	3-(5-溴-吡啶-2-基)-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-N-(1-吡嗪-2-基-乙基)-苯甲醯胺	494
804	3-(5-溴-吡啶-2-基)-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-N-(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-苯甲醯胺	494

### 【實施方式】

本發明之化合物可藉由以下所示及所述之說明性合成反應流程中所述的各種方法來製備。

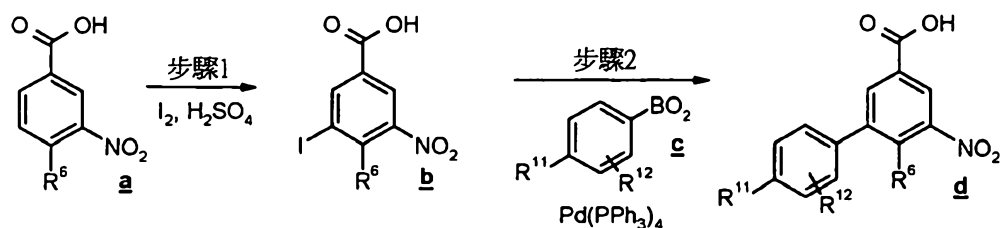
製備此等化合物中所用之起始物質及試劑通常係自商業供應商購得，諸如Aldrich Chemical Co.，或者遵循參考文獻中所述之程序由熟習此項技術者已知之方法製備，參考

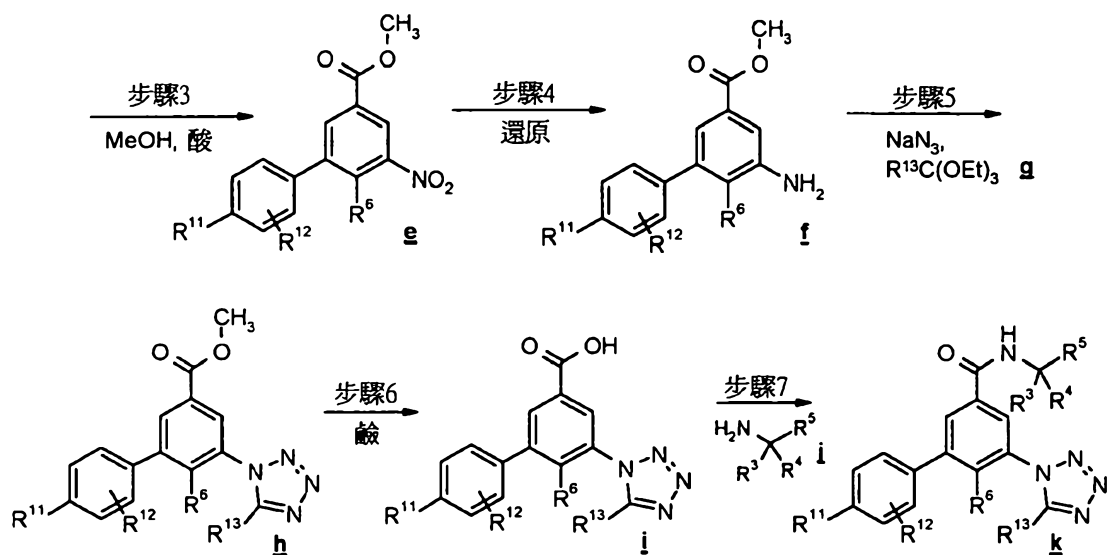
文獻諸如 *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*; Wiley & Sons: New York, 1991, 第1-15卷; *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Elsevier Science Publishers, 1989, 第1-5卷及 Supplementals; 及 *Organic Reactions*, Wiley & Sons: New York, 1991, 第1-40卷。以下合成反應流程僅說明一些可用以合成本發明化合物之方法，此等合成反應流程可作各種修改，熟習此項技術者參考本案所含之揭示內容將可獲得提示。

若需要，可使用習知技術將合成反應流程之起始物質及中間物分離及純化，習知技術包括(但不限於)：過濾、蒸餾、結晶、層析及類似技術。此等物質可使用習知方式(包括物理常數及光譜資料)來表徵。

除非相反指定，否則本文所描述之反應較佳在惰性氣氛下於大氣壓下，於約  $-78^{\circ}\text{C}$  至約  $150^{\circ}\text{C}$ ，更佳約  $0^{\circ}\text{C}$  至約  $125^{\circ}\text{C}$ ，最佳且適宜於約室溫(或周圍溫度)(例如約  $20^{\circ}\text{C}$ )之反應溫度範圍內進行。

以下流程A說明一種可用以製備式(I)之特定化合物的合成程序，其中  $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^{11}$ 、 $\text{R}^{12}$  及  $\text{R}^{13}$  係如本文所定義。





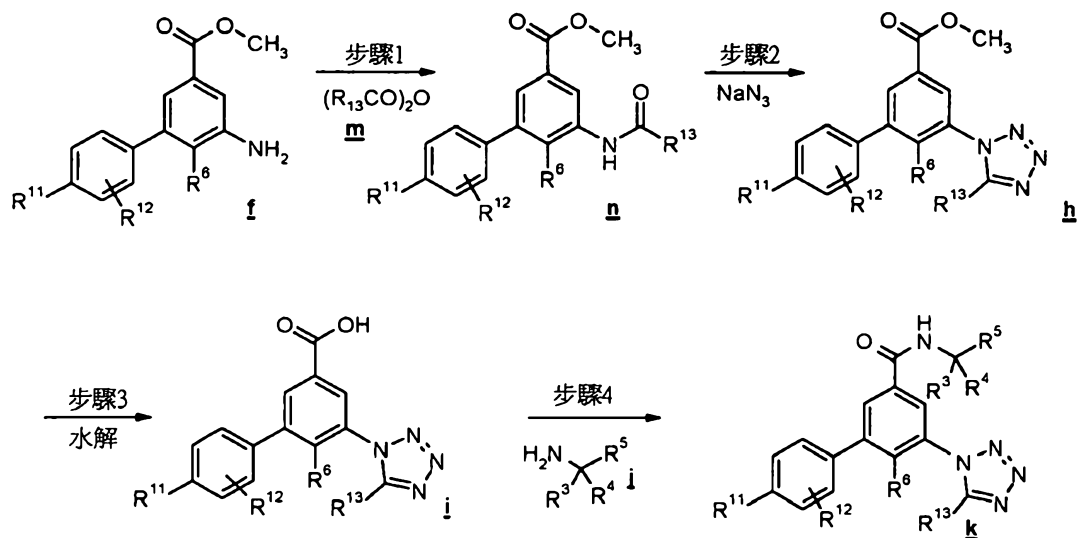
### 流程 A

在流程 A 之步驟 1 中，使硝基苯甲酸 **a** 在硫酸條件下經受碘化以提供碘-硝基苯甲酸 **b**。使苯甲酸化合物 **b** 與芳基酮酸化合物 **c** 在肆-(三苯膦)鈀催化劑存在下反應以提供聯苯酸化合物 **d**。在步驟 3 中藉由酯化保護聯苯酸 **d** 之酸基以形成聯苯酸甲酯 **e**。接著於步驟 4 中使聯苯酯 **e** 經受還原以形成聯苯胺 **f**。於步驟 5 中藉由以疊氮化鈉及縮醛化合物 **g** 處理聯苯胺 **f** 來進行環化反應以提供聯苯四唑化合物 **h**。在步驟 6 中，使化合物 **h** 之酯基水解以提供酸化合物 **i**。在步驟 7 中，藉由使聯苯四唑化合物 **i** 與胺 **i** 在碳化二醯亞胺存在下反應來達成醯胺形成，以提供化合物 **k**，其為本發明之式 I 化合物。

許多流程 A 之變型為可能的且其本身為熟習此項技術者所已知。在步驟 2 中展示芳基酮酸為苯基酮酸，但在本發明之其他實施例中其可以吡啶基酮酸所替代。在許多實施例中，胺化合物 **h** 為具有特定立體化學之二級胺。在某些實施例中，步驟 7 之醯胺形成可於步驟 5 之四唑形成之前進

行。步驟3中之甲醇可以其他低級醇所替代。

以下流程B說明可用以製備式(I)之特定化合物的另一合成程序，其中 $R^6$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 及 $R^{13}$ 係如本文所定義。



### 流程 B

在流程B之步驟1中，聯苯胺化合物**f**藉由與酐**m**反應而經受N醯化以提供醯胺化合物**n**。在許多實施例中，可以相應的酸氯化物來替代酐**m**。在步驟2中醯胺**n**藉由與疊氮化鈉反應而經受環化以產生聯苯四唑化合物**h**。根據以上流程A之程序，接著可在步驟3中使化合物**h**水解以形成酸化合物**i**，使其與胺**j**反應以提供化合物**k**，其為如上所述之式I化合物。

如流程A，許多流程B之變型為可能的且其本身為熟習此項技術者所已知。

產生本發明化合物之特定細節係描述於以下實例部分中。

本發明化合物可用於治療廣泛範圍之泌尿生殖器疾病、

病狀及病症，包括與膀胱出口阻塞相關的泌尿道疾病病況及泌尿系統失禁病狀，諸如膀胱容量降低、頻繁排尿、急迫性尿失禁、壓力性尿失禁、膀胱過度反應、良性前列腺肥大(BPH)、前列腺炎、逼尿肌過度反射、尿頻、夜尿症、尿急、膀胱過動症、骨盆過敏、尿道炎、前列腺炎、骨盆疼痛症候群、前列腺痛、膀胱炎或特發性膀胱過敏，及其他膀胱過動症相關症狀。

預期發現本發明化合物作為治療與源自多種起因之疼痛相關之疾病及病狀之鎮痛藥的效用，該等疾病及病狀包括(但不限於)發炎性疼痛、外科疼痛、內臟疼痛、牙疼、經前疼痛、中樞疼痛、燒傷引起之疼痛、偏頭痛或叢集性頭痛、神經損傷、神經炎、神經痛、中毒、缺血性損傷、間質膀胱炎、癌症疼痛、病毒性、寄生蟲性或細菌性感染、創傷後損傷(包括骨折及運動損傷)及與諸如腸急躁症之功能性腸病症相關的疼痛。

此外，本發明化合物適用於治療包括慢性阻塞性肺病(COPD)、哮喘、支氣管痙攣及其類似病症之呼吸病症。

另外，本發明化合物適用於治療胃腸病症，包括腸急躁症(IBS)、發炎性腸病(IBD)、膽絞痛及其他膽病症、腎絞痛、腹瀉型IBS、GI膨脹相關疼痛及其類似病症。

本發明包括包含至少一種本發明化合物或其個別異構體、異構體之外消旋或非外消旋混合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物連同至少一種醫藥學上可接受之載劑及視情況之其他治療性及/或預防性成份的醫藥組合物。

一般而言，本發明化合物將以治療有效量藉由任何用於提供類似效用之藥劑之可接受投藥模式投與。視諸多因素而定，諸如所欲治療之疾病的嚴重程度、受檢者之年齡及相對健康狀況、所用化合物之效力、投藥途徑及形式、投藥所針對之適應症以及所參與之執業醫師之偏好及經驗，適當劑量範圍通常為每日1-500 mg，較佳每日1-100 mg，且最佳每日1-30 mg。普通熟習治療該等疾病之技術者無需過度實驗且依賴個人學識及本申請案之揭示內容將能夠確定本發明之化合物用於給定疾病的治療有效量。

本發明化合物可作為包括彼等適於口服(包括經口腔及舌下)、直腸、鼻、局部、肺、陰道或非經腸(包括肌肉內、動脈內、鞘內、皮下及靜脈內)投藥或呈適於藉由吸入或吹入投藥之形式的醫藥調配物投藥。較佳投藥方式通常為使用便利每日給藥方式口服，其可根據病痛程度來調整。

可將本發明化合物連同一或多種習知佐劑、載劑或稀釋劑置於醫藥組合物形式及單位劑型中。醫藥組合物及單位劑型可包含習知比例之習知成份，含有或不含其他活性化合物或成份，且單位劑型可含有與欲採用之預訂每日劑量範圍相匹配的任何適當有效量之活性成份。醫藥組合物可以固體(諸如錠劑或填充式膠囊)、半固體、粉末、持續釋放調配物或液體(諸如用於經口使用之溶液、懸浮液、乳液、酏劑或填充式膠囊)之形式使用；或以用於直腸或陰道投藥之栓劑形式使用；或以用於非經腸投藥之無菌注射

溶液形式使用。因此每錠劑含有約一(1)毫克活性成份或更廣而言之約0.01至約一百(100)毫克活性成份的調配物為合適的代表性單位劑型。

本發明化合物可以多種經口投藥劑型調配。醫藥組合物及劑型可包含本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽作為活性組份。醫藥學上可接受之載劑可為固體或液體。固態製劑包括散劑、錠劑、丸劑、膠囊、扁囊劑、栓劑及可分散顆粒。固體載劑可為一或多種亦可用作稀釋劑、調味劑、增溶劑、潤滑劑、懸浮劑、黏合劑、防腐劑、錠劑崩解劑或囊封材料的物質。在散劑中，載劑通常為細粉狀固體，其為具有細粉狀活性組份之混合物。在錠劑中，活性組份通常係以適當比例與具有必需黏合能力之載劑混合且壓縮成所要形狀及尺寸。散劑與錠劑較佳含有約百分之一(1)至約百分之七十(70)之活性化合物。合適載劑包括(但不限於)碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石、糖、乳糖、果膠、糊精、澱粉、明膠、黃芪膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、低熔點蠟、可可脂及其類似物。術語"製劑"意欲包括以囊封材料作為載劑之活性化合物之調配物，提供其中活性組份(含有或不含載劑)係由與其結合之載劑包圍的膠囊。類似地，包括扁囊劑及口含劑。錠劑、粉末、膠囊、丸劑、扁囊劑及口含劑可作為適於經口投藥之固體形式。

其他適於經口投藥的形式包括液態製劑(包括乳液、糖漿、醃劑、水溶液、水性懸浮液)或欲在使用前即時轉化成液態製劑的固態製劑。乳液可在例如丙二醇水溶液之溶

液中製備，或可含有諸如卵磷脂、脫水山梨糖醇單油酸酯或阿拉伯膠之乳化劑。水溶液可藉由將活性組份溶於水中且添加適當著色劑、調味劑、穩定劑及增稠劑來製備。水性懸浮液可藉由將細粉狀活性組份以諸如天然或合成樹膠、樹脂、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及其他熟知懸浮劑之黏性物質分散於水中而製備。固態製劑包括溶液、懸浮液及乳液，且除活性組份外亦可含有著色劑、調味劑、穩定劑、緩衝劑、人造及天然甜味劑、分散劑、增稠劑、增溶劑及其類似物。

本發明化合物可經調配用於非經腸投藥(例如藉由注射，例如快速注射或連續輸液)且可以添加防腐劑的安瓿、預填充注射器、小體積輸液或多劑量容器中之單位劑型存在。該等組合物可採用諸如於油性或水性媒劑中之懸浮液、溶液或乳液形式，例如於水性聚乙二醇中之溶液。油性或非水性載劑、稀釋劑、溶劑或媒劑之實例包括丙二醇、聚乙二醇、植物油(例如橄欖油)及可注射有機酯(例如油酸乙酯)，且可含有調配劑，諸如防腐劑、增濕劑、乳化劑或懸浮劑、穩定劑及/或分散劑。或者，活性成份在與適當媒劑(例如無菌無熱原水)聯用之前，可藉由無菌固體之滅菌分離或藉由自構成用溶液凍乾而以粉末形式獲得。

本發明化合物可經調配作為軟膏、乳膏或洗劑或作為經皮貼片而用於表皮局部投藥。軟膏及乳膏可(例如)藉由添加適當增稠劑及/或膠凝劑以水性或油性基質調配。洗劑



可以水性或油性基質調配，且通常亦含有一或多種乳化劑、穩定劑、分散劑、懸浮劑、增稠劑或著色劑。適於口中局部投藥之調配物包括：口含劑，其於調味基質中包含活性劑，該等調味基質通常為蔗糖及阿拉伯膠或黃芪膠；片劑，其於惰性基質中包含活性成份，該惰性基質諸如明膠及甘油或蔗糖及阿拉伯膠；及漱口藥，其於適當液體載劑中包含活性成份。

本發明化合物可經調配以用於栓劑形式之投藥。首先使諸如脂肪酸甘油酯與可可脂之混合物的低熔點蠟熔融且使活性組份藉由(例如)攪拌均勻分散。接著將熔融之均勻混合物傾入適宜尺寸之模具中，使其冷卻且固化。

本發明化合物可經調配以用於陰道投藥。除活性成份之外，含有載劑之子宮托、棉塞、乳膏、凝膠、糊劑、泡沫劑或噴霧劑在此項技術中已知為適當的。

該等標的化合物可經調配用於經鼻投藥。該等溶液或懸浮液係藉由例如滴管、吸管或噴霧之習知方式直接施用於鼻腔。該等調配物可以單劑型或多劑型提供。在滴管或吸移管之後種情況中，此可藉由患者投與適當預定體積之溶液或懸浮液來達成。在噴霧之情況下，此可(例如)藉助於計量霧化噴霧泵來達成。

本發明化合物可經調配用於氣溶膠投藥，尤其用以呼吸道投藥且包括鼻內投藥。該化合物通常將具有例如約五(5)微米或五(5)微米以下之較小粒度。該粒度可藉由此項技術中已知之方式獲得，例如藉由微粉化。活性成份係提供於

具有諸如氯氟碳化物(CFC)(例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷或二氯四氟乙烷)或二氧化碳或其他合適氣體之合適推進劑的加壓包裝中。氣溶膠亦可適宜地含有諸如卵磷脂之界面活性劑。藥物劑量可由計量閥控制。或者，該等活性成份可以乾粉形式提供，例如化合物在諸如乳糖、澱粉、澱粉衍生物(諸如羥丙基甲基纖維素)及聚乙烯吡咯啉(PVP)之適當粉末基質中之粉末混合物。粉末載劑在鼻腔內會形成凝膠。粉末組合物可以單位劑型存在，例如粉末可藉助於吸入器自其中投與之(例如)明膠之膠囊或藥包或發泡包裝。

當需要時，調配物可以適合於活性成份之持續或控制釋放投藥之腸溶衣來製備。舉例而言，本發明之化合物可於經皮或皮下藥物遞送裝置中調配。當需要化合物持續釋放時且當關於治療方案患者順應性為關鍵時，此等遞送系統為有利的。經皮遞送系統中之化合物通常連接至皮膚黏附性固體支撐物。亦可使所關注之化合物與穿透增強劑例如氮酮(1-十二烷基氮雜環庚烷-2-酮)組合。持續釋放遞送系統係藉由手術或注射皮下插入皮下層。皮下植入物將該化合物包裹於脂質可溶性膜中，該膜例如矽橡膠或可生物降解之聚合物，例如聚乳酸。

醫藥製劑較佳為單位劑型。在該形式中，將製劑再分成含有適當量之活性組份的單位劑量。單位劑型可為經包裝製劑，該包裝含有離散量之製劑，諸如經包裝錠劑、膠囊及小瓶或安瓿中之粉末。同樣，單位劑型可為膠囊、錠

劑、扁囊劑或口含劑本身，或其可為適當數量之此等經包裝形式中之任一者。

其他合適醫藥載劑及其調配物描述於 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* 1995, Martin編，Mack Publishing Company，第19版，Easton, Pennsylvania中。

以下描述含有本發明化合物之代表性醫藥調配物。

### 實例

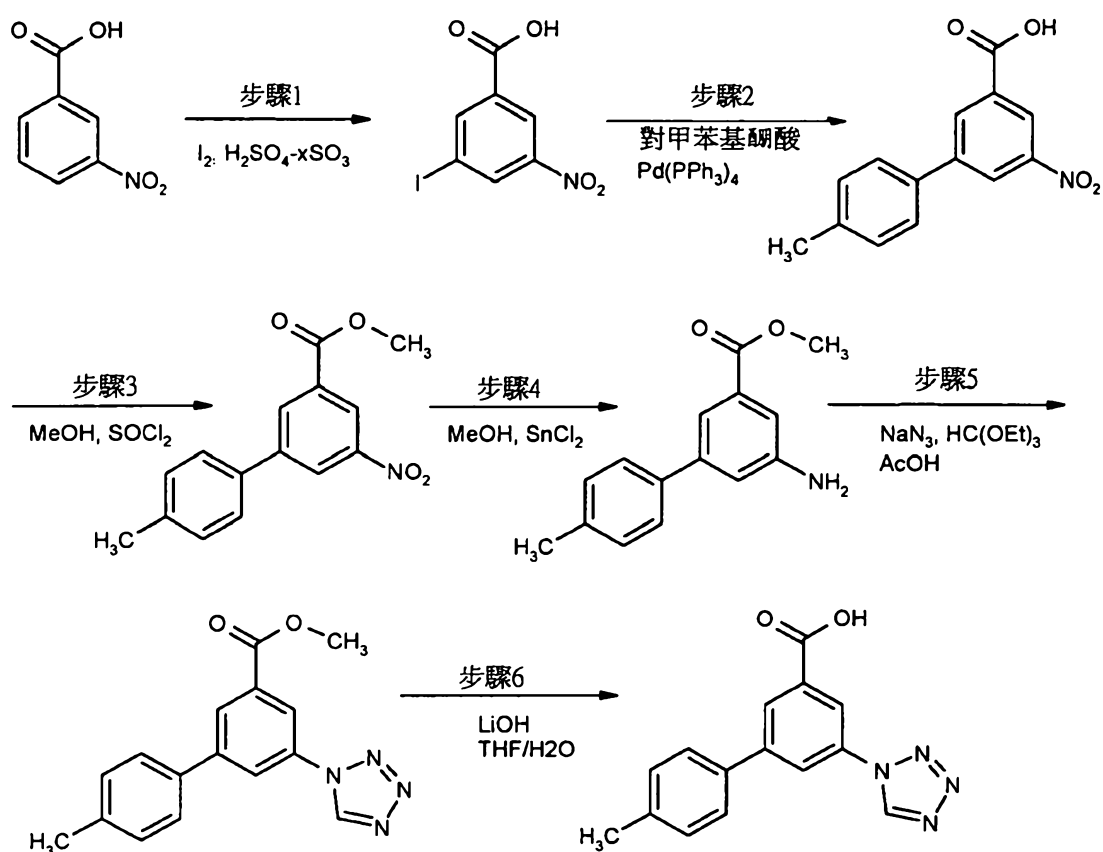
給出以下製備及實例以使得熟習此項技術者能夠更清楚地理解及實施本發明。其不應理解為限制本發明之範疇，而僅對其加以說明及代表。

除非另外說明，否則包括熔點(亦即MP)之所有溫度係以攝氏度(°C)為單位。應瞭解，產生指定及/或所需產物之反應可能不一定直接來自於最初所添加之兩種試劑之組合，亦即可存在一或多種產生於混合物中的中間物，其最終致使形成指定及/或所需產物。在製備及實例中可使用以下縮寫。

縮寫：DBU：1,8-二氮雙環[5.4.0]十一-7-烯；DCM：二氯甲烷；DMF：N,N-二甲基甲醯胺；DMAP：4-二甲胺基吡啶；ECDI：1-乙基-3-(3'-二甲胺基丙基)碳化二醯亞胺；EtOAc：乙酸乙酯；EtOH：乙醇；gc：氣相層析；HMPA：六甲基磷醯胺；HOBt：N-羥基苯并三唑；Hplc：高效液相層析；mCPBA：間氯過苯甲酸；MeCN：乙腈；NMP：N-甲基吡咯啉酮；TEA：三乙胺；THF：四氫呋喃；LDA：二異丙基胺鋰；TLC：薄層層析

## 製備 1：4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸

此製備中所使用之合成程序概述於以下流程 C 中。



## 流程 C

## 步驟 1 3-碘-5-硝基-苯甲酸

在 RT 下，向碘 (137.95 g, 0.5436 mmol) 於發煙硫酸 (250 ml) 中之攪拌溶液中添加間硝基苯甲酸 (64.6 g, 0.3866 mmol)。將反應混合物緩慢加熱至 85°C 歷時 2 小時且在相同溫度下再攪拌 12 小時。將反應混合物冷卻至 RT 且傾入冰中，且以二氯甲烷萃取水溶液。將有機相分離且以水、2.0 M Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 溶液及鹽水洗滌，且接著經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。在減壓下移除溶劑以產生呈淺黃色固體狀之 3-碘-5-硝基苯甲酸，111 g，產率 98%。MS (M+H)=294。

**步驟 2 4'-甲基-5-硝基-聯苯-3-甲酸**

在 RT 下，向 3-碘-5-硝基苯甲酸 (15.48 g, 52.83 mmol) 及  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  (1.84 g, 1.69 mmol) 於 300 ml 甲苯及 50 ml 乙醇中之攪拌溶液中添加對甲苯醯酸 (7.87 g, 58.11 mmol) 及  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (18.89 g, 58.11 mmol) 於 20 ml 水中之溶液。使反應物達至回流歷時 18 小時且接著冷卻至 RT。向溶液中添加 2 N NaOH，且攪拌反應混合物 30 min。分離有機相，且使用 12 N HCl 將水相調節至  $\text{pH} < 4$ 。將所得固體沈澱過濾且以甲苯洗滌以提供 13.2 g 呈淺黃色固體狀之 4'-甲基-5-硝基-聯苯-3-甲酸 (97.2%)。MS (M+H)=258。

**步驟 3 4'-甲基-5-硝基-聯苯-3-甲酸甲酯**

在 0°C 下，向 4'-甲基-5-硝基-聯苯-3-甲酸 (10.00 g, 0.039 mol) 於甲醇中之溶液中添加  $\text{SOCl}_2$  (5.09 g, 0.043 mol)。使反應混合物溫至 RT 且接著加熱至回流歷時 2 小時。在真空中移除溶劑以提供呈淺黃色固體狀之 4'-甲基-5-硝基-聯苯-3-甲酸甲酯 (9.72 g, 92%)。MS (M+H)=273。

**步驟 4 5-胺基-4'-甲基-聯苯-3-甲酸甲酯**

在 RT 下，向 4'-甲基-5-硝基-聯苯-3-甲酸甲酯 (10.00 g, 36.9 mmol) 於甲醇中之溶液中添加  $\text{SnCl}_2$  (27.98 g, 147.6 mmol)。使反應混合物回流 3 小時，接著冷卻。在真空中移除溶劑且將殘餘物溶解於  $\text{H}_2\text{O}$  中，接著藉由添加  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  鹼化至  $\text{pH} = 9$ 。將混合物以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取，且將有機相以水，隨後以鹽水洗滌且經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥。在真空中移除溶劑得到呈黃色油狀之 5-胺基-4'-甲基-聯苯-3-甲酸甲酯 (8.48 g，

95%)。MS (M+H)=242。

#### 步驟5 4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸甲酯

在RT下，向5-胺基-4'-甲基-聯苯-3-甲酸甲酯(10 g, 41.5 mmol)及NaN<sub>3</sub>(4.99 g, 76.76 mmol)於AcOH(80 mL)中之溶液中添加HC(OEt)<sub>3</sub>(29.5 g, 199.2 mmol)，接著加熱至回流歷時4 h。在真空中移除溶劑且將殘餘物藉由矽膠層析純化得到呈淺黃色固體狀之4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸甲酯(11.22 g, 92%)。MS (M+H)=295。

#### 步驟6 4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸

在0°C下將LiOH·H<sub>2</sub>O(1.86 g, 44.2 mmol)於H<sub>2</sub>O(40 mL)中之溶液逐滴添加至4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸甲酯(10 g, 34 mmol)於THF(25 mL)中之懸浮液中。使反應混合物溫至RT且攪拌直至反應溶液變為透明。在真空中移除溶劑且藉由添加10% HCl將水溶液酸化至pH=3。將所得沈澱收集且乾燥以提供呈白色固體狀之4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(8.85 g, 93%)。MS (M+H)=281。

於步驟2中使用經適當取代之苯基酰胺類似地製備下列各物：

2'-氟-4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸，MS (M+H)=299；

2'-氯-4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸，MS (M+H)=315；

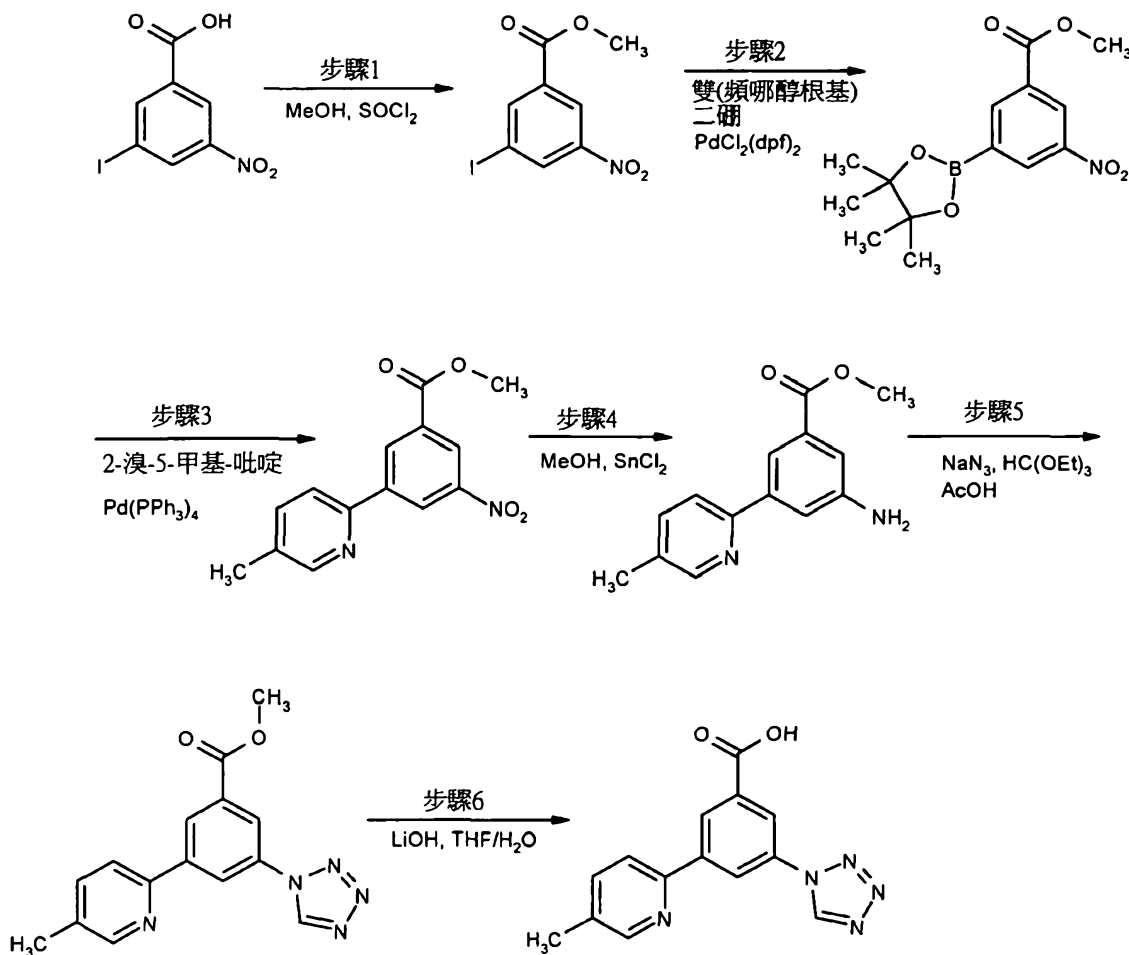
2',4'-二氟-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸，MS (M+H)=303；

2'-氯-4'-氟-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸，MS (M+H)=319；

2',4'-二氯-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸，MS (M+H)=335；及  
4'-氯-2'-氟-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸，MS (M+H)=319。

### 製備 2：3-(5-甲基-吡啶-2-基)-5-四唑-1-基-苯甲酸

此製備中所使用之合成程序概述於以下流程 D 中。



### 流程 D

#### 步驟 1 3-碘-5-硝基-苯甲酸甲酯

在 0°C 下，向 3-碘-5-硝基苯甲酸 (20.00 g, 0.068 mol) 於  
甲醇 (50 mL) 中之溶液中添加 SOCl<sub>2</sub> (5.45 g, 0.075 mol)。  
使反應混合物溫至 RT 且接著加熱至回流歷時 2 小時。冷卻  
反應物且在真空中移除溶劑以提供呈淺黃色固體狀之 3-碘-  
5-硝基-苯甲酸甲酯 (20.67 g, 99%)。MS (M+H)=309。

## 步驟2 3-硝基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苯甲酸甲酯

向3-碘-5-硝基-苯甲酸甲酯(5.0 g, 0.016 mol)、雙(頻哪醇根基)二硼(4.55 g, 0.018 mol)及KOAc (4.80 g, 0.049 mol)於DMSO (50 mL)中之攪拌溶液中添加PdCl<sub>2</sub>(dpf)<sub>2</sub> (0.40 g, 0.50 mmol)。將混合物以N<sub>2</sub>吹拂且加熱至80°C歷時2 h。使反應混合物冷卻至RT後，添加H<sub>2</sub>O (20 mL)且以Et<sub>2</sub>O (3×30 mL)萃取混合物。將有機層分離且以H<sub>2</sub>O、鹽水洗滌且經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥。移除溶劑且以管柱層析(EtOAc/己烷= 1:3)純化殘餘物以提供呈白色固體狀之3-硝基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苯甲酸甲酯(3.30 g, 67%)。MS (M+H)=308。

## 步驟3 3-(5-甲基-吡啶-2-基)-5-硝基-苯甲酸甲酯

向3-硝基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苯甲酸甲酯(100 mg, 0.326 mmol)、2-溴-5-甲基-吡啶(56 mg, 0.326 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (138 mg, 0.652 mmol)於二甲氧基乙烯(3 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (11.3 mg, 0.001 mmol)。將混合物以N<sub>2</sub>吹拂且在130°C之微波下加熱30 min。冷卻反應混合物，在減壓下移除溶劑，且以管柱層析(EtOAc/己烷= 1:3)純化殘餘物以提供呈白色固體狀之3-(5-甲基-吡啶-2-基)-5-硝基-苯甲酸甲酯(50 mg, 56%)。MS (M+H)=273。

## 步驟4 3-胺基-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲酸甲酯

在RT下向3-(5-甲基-吡啶-2-基)-5-硝基-苯甲酸甲酯(410



mg, 36.9 mmol)於甲醇中之溶液中添加  $\text{SnCl}_2$  (1.36 g, 6.03 mmol)。使反應混合物回流3小時且接著冷卻。在真空中移除溶劑且將殘餘物溶解於  $\text{H}_2\text{O}$  中且以  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  鹼化至  $\text{pH}=9$ 。將混合物以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取，且將有機相以水、鹽水洗滌且經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥。在真空中移除溶劑得到呈黃色油狀之 3-胺基-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲酸甲酯 (362 mg, 100%)。MS (M+H)=244。

#### 步驟5 3-(5-甲基-吡啶-2-基)-5-四唑-1-基-苯甲酸甲酯

在 RT 下，向 3-胺基-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲酸甲酯 (362 mg, 1.51 mmol) 及  $\text{NaN}_3$  (182 mg, 2.8 mmol) 於  $\text{AcOH}$  中之溶液中添加  $\text{HC}(\text{OEt})_3$  (1074 mg, 7.25 mmol)。將反應混合物加熱至回流歷時4小時且接著冷卻至 RT。在真空中移除溶劑且將殘餘物藉由矽膠層析純化得到呈淺黃色固體狀之 3-(5-甲基-吡啶-2-基)-5-四唑-1-基-苯甲酸甲酯 (440 mg, 100%)。MS (M+H)=296。

#### 步驟6 3-(5-甲基-吡啶-2-基)-5-四唑-1-基-苯甲酸

在  $0^\circ\text{C}$  下將  $\text{LiOH}$  水合物 (82 mg, 1.94 mmol) 於  $\text{H}_2\text{O}$  (7 mL) 中之溶液逐滴添加至 3-(5-甲基-吡啶-2-基)-5-四唑-1-基-苯甲酸甲酯 (440 mg, 1.49 mmol) 於  $\text{THF}$  (4 mL) 中之懸浮液中。使反應混合物溫至 RT 且攪拌直至反應溶液變為透明。在真空中移除溶劑且以 10%  $\text{HCl}$  將所得水溶液酸化至  $\text{pH}=6\sim 7$ 。將所得沈澱收集且乾燥以提供呈黃色固體狀之 3-(5-甲基-吡啶-2-基)-5-四唑-1-基-苯甲酸 (390 mg, 93%)。MS (M+H)=282。

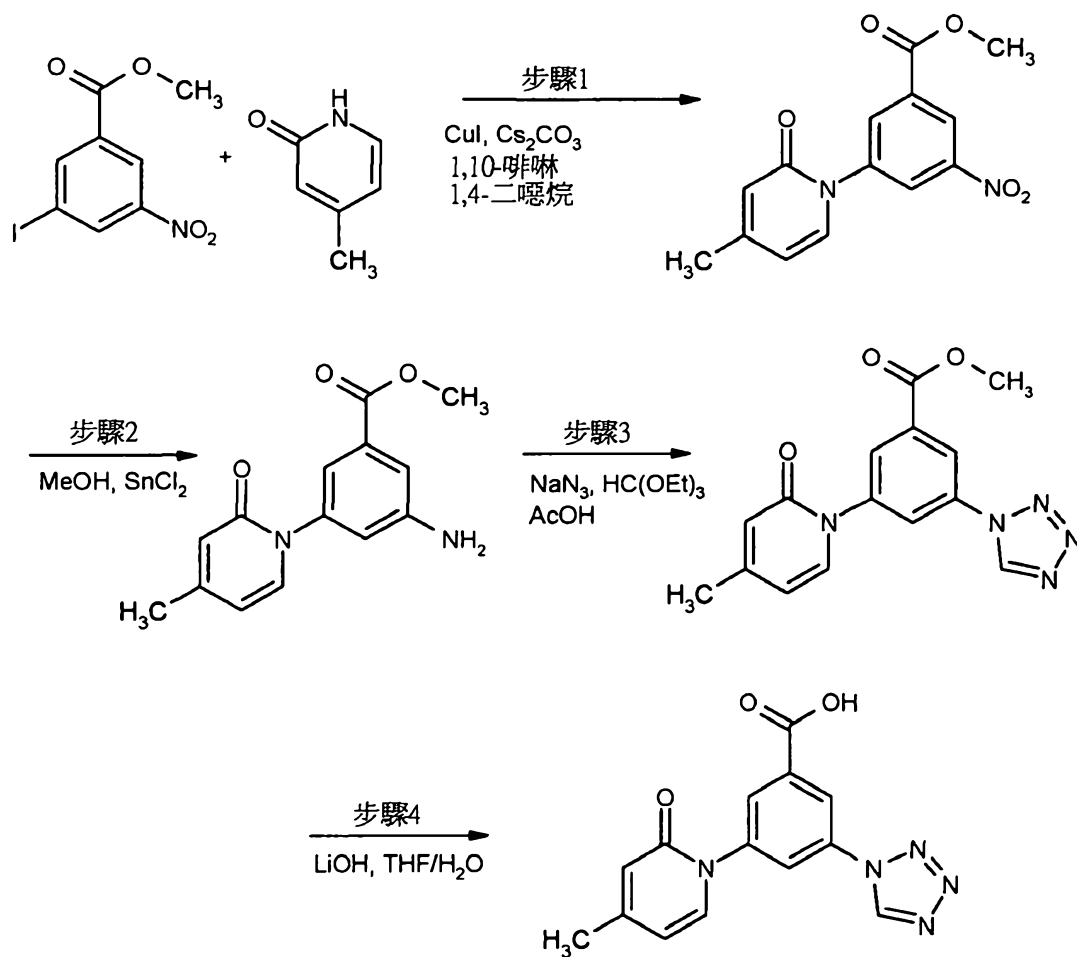
類似地製備 3-(5-氟-吡啶-2-基)-N-(1-甲基-2-嗎啉-4-基-乙基)-5-四唑-1-基-苯甲醯胺，MS (M+H)=412。

類似地製備(但省略步驟6)3-胺基-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲酸，MS (M+H)=229。

類似地製備(但在步驟3中以2,5-二氯-吡啶替代2-溴-5-甲基-吡啶且省略步驟6)3-胺基-5-(氯-吡啶-2-基)-苯甲酸，MS (M+H)=249。

製備 3：3-(4-甲基-2-側氧基-2H-吡啶-1-基)-5-四唑-1-基-苯甲酸

此製備中所使用之合成程序概述於以下流程 E 中。



流程 E

### 步驟1 3-(4-甲基-2-側氧基-2H-吡啶-1-基)-5-硝基-苯甲酸甲酯

向 25 ml 圓底燒瓶中添加 2-羥基-4-甲基吡啶 (17.9 mg, 0.164 mmol)、3-碘-5-硝基-苯甲酸甲酯 (40 mg, 0.137 mmol)、CuI (5.2 mg, 0.027 mmol) 及 1,4-二噁烷 (10 ml)。攪拌反應混合物 5 min 以溶解 2-羥基-4-甲基吡啶及 3-碘-5-硝基-苯甲酸甲酯，其後添加 1,10-菲啉 (9.84 mg, 0.055 mmol)，隨後添加  $K_3PO_4$  (174 mg, 0.082 mmol)。將反應混合物以  $N_2$  吹拂且加熱至  $110^\circ C$  歷時 24 小時。冷卻至 RT 後，將混合物以  $H_2O$  稀釋且以乙酸乙酯萃取。將經合併之有機層以鹽水洗滌、經  $Na_2SO_4$  乾燥且在減壓下濃縮。以急驟層析純化殘餘物得到呈淺黃色固體狀之 3-(4-甲基-2-側氧基-2H-吡啶-1-基)-5-硝基-苯甲酸甲酯 (39.45 mg, 61%)。MS (M+H)=289。

### 步驟2 3-胺基-5-(4-甲基-2-側氧基-2H-吡啶-1-基)苯甲酸甲酯

在 RT 下向 3-(4-甲基-2-側氧基-2H-吡啶-1-基)-5-硝基-苯甲酸甲酯 (1000 mg, 3.47 mmol) 於甲醇中之溶液中添加  $SnCl_2$  (2.63 g, 13.9 mmol)。使反應混合物回流 3 小時，接著冷卻至 RT。在真空中移除溶劑且將殘餘物溶解於  $H_2O$  中且藉由添加  $Na_2CO_3$  鹼化至 pH=9。將混合物以  $CH_2Cl_2$  萃取，且將經合併之有機相以水、鹽水洗滌且經  $Na_2SO_4$  乾燥。在真空下移除溶劑得到呈黃色固體狀之 3-胺基-5-(4-甲基-2-側氧基-2H-吡啶-1-基)苯甲酸甲酯 (895 mg, 89.5%)。

100%)。MS (M+H)=260。

### 步驟3 3-(4-甲基-2-側氧基-2H-吡啶-1-基)5-四唑-1-基-苯甲酸甲酯

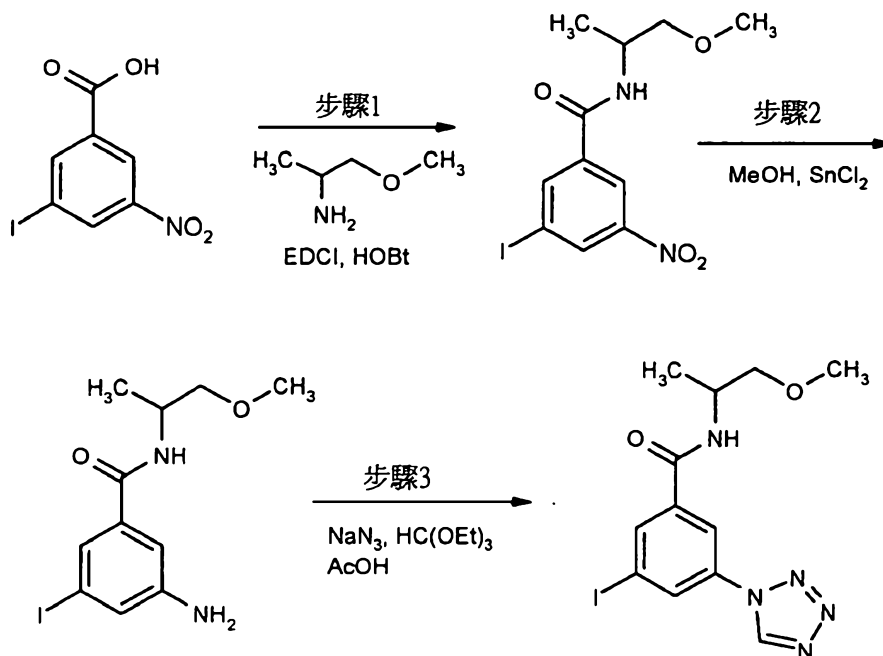
在RT下，向3-胺基-5-(4-甲基-2-側氧基-2H-吡啶-1-基)苯甲酸甲酯(500 mg, 1.93 mmol)及NaN<sub>3</sub>(233 g, 3.58 mmol)於AcOH中之溶液中添加HC(OEt)<sub>3</sub>(1378.6 mg, 9.3 mmol)。將反應混合物加熱至回流歷時4小時且接著冷卻至RT。在真空中移除溶劑且將殘餘物藉由矽膠層析純化得到呈淺黃色固體狀之3-(4-甲基-2-側氧基-2H-吡啶-1-基)5-四唑-1-基-苯甲酸甲酯(602 mg, 100%)。MS (M+H)=312。

### 步驟4 3-(4-甲基-2-側氧基-2H-吡啶-1-基)-5-四唑-1-基-苯甲酸

在0°C下將LiOH·H<sub>2</sub>O(95 mg, 2.25 mmol)於H<sub>2</sub>O(7 mL)中之溶液逐滴添加至3-(4-甲基-2-側氧基-2H-吡啶-1-基)5-四唑-1-基-苯甲酸甲酯(500 g, 1.61 mmol)於THF(4 mL)中之懸浮液中。使反應混合物溫至RT且攪拌直至反應溶液變為透明。在真空中移除溶劑且藉由添加10% HCl將水溶液酸化至pH=2。將所得沈澱收集且乾燥以提供呈黃色固體狀之3-(4-甲基-2-側氧基-2H-吡啶-1-基)-5-四唑-1-基-苯甲酸(453 mg, 95%)。MS (M+H)=298。

### 製備4：3-碘-N-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-5-四唑-1-基-苯甲醯胺

此製備中所使用之合成程序概述於以下流程F中。



### 流程 F

#### 步驟 1 3-碘-N-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-5-硝基-苯甲醯胺

在 0°C 下，將 EDCI (7.07 g, 36.9 mmol) 一次性添加至 3-碘-5-硝基-苯甲酸 (2.31 g, 24.6 mmol)、HOBt (4.985 g, 36.9 mmol)、2-氨基-1-甲氧基丙烷 (2.73 ml, 24.6 mmol) 及 NMP (4.06 ml, 36.9 mmol) 於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (120 ml) 及 DMF (10 ml) 中之攪拌溶液中。使反應物溫至 RT 且攪拌隔夜。接著將反應混合物以 2 N NaOH、水、鹽水洗滌且經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。在真空中移除溶劑得到 2.50 g 呈淺黃色固體狀之 3-碘-N-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-5-硝基-苯甲醯胺。MS (M+H)=365。此物質無需進一步純化即可使用。

#### 步驟 2 3-碘-5-(2-甲氧基-1-甲基-乙基胺甲醯基)-苯基-銨

在 RT 下，向 3-碘-N-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-5-硝基-苯甲醯胺 (8.05 g, 20.5 mmol) 於甲醇中之溶液中添加 SnCl<sub>2</sub> (17.34 g, 76.87 mmol)。使反應混合物回流 3 小時。在真空

中移除溶劑且將殘餘物溶解於H<sub>2</sub>O中，接著藉由添加Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>鹼化至pH=9。將混合物以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取，且將有機相以水、鹽水洗滌且經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥。在真空下移除溶劑得到呈黃色油狀之3-碘-5-(2-甲氧基-1-甲基-乙基胺甲醯基)-苯基-銨(7.40 mg, 92.5%)。MS (M+H)=336。

### 步驟3 3-碘-N-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-5-四唑-1-基-苯甲醯胺

在RT下，向3-碘-5-(2-甲氧基-1-甲基-乙基胺甲醯基)-苯基-銨(7.47 g, 22.4 mmol)及NaN<sub>3</sub>(2.68 g, 41.2 mmol)於AcOH(100 mL)中之溶液中添加HC(OEt)<sub>3</sub>(18.3 mg, 110 mmol)。使反應物混合物回流4小時，接著冷卻至RT。在真空中移除溶劑且將殘餘物藉由矽膠層析純化得到呈白色固體狀之3-碘-N-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-5-四唑-1-基-苯甲醯胺(6.30 g, 72%)。MS (M+H)=388。

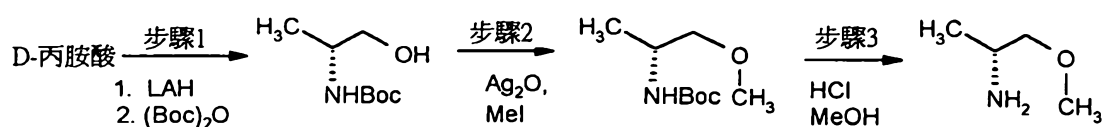
於步驟1中使用適當胺類似地製備下列各物：

N-(1-咪喃-2-基-乙基)-3-碘-5-四唑-1-基-苯甲醯胺，MS (M+H)=410；及

3-碘-N-(1-甲基-2-嗎啉-4-基-乙基)-5-四唑-1-基-苯甲醯胺，MS (M+H)=443。

### 製備5：(S)-2-甲氧基-1-甲基-乙胺

此實例中所使用之合成程序概述於流程G中。



### 流程 G

**步驟 1 (S)-Boc-2-胺基-丙醇**

將 D-丙胺酸 (3.5 g, 39.3 mmol) 以小份添加至  $\text{LiAlH}_4$  (2.89 g, 76.26 mmol) 於回流 THF 中之懸浮液中。回流持續 12 小時，接著使反應混合物冷卻至  $0^\circ\text{C}$  且藉由小心添加 15% NaOH 水溶液 (3 ml) 及水 (9 ml) 中止過量試劑。在 RT 下攪拌 10 min 後，添加  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (8.31 g, 38.13 mmol) 於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 ml) 中之溶液。將反應混合物在  $60^\circ\text{C}$  下攪拌 6 小時，冷卻至 RT，經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  墊過濾，且將濾液在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化提供呈白色固體狀之 (S)-Boc-2-胺基-丙醇，產率：63%。MS (M+H)=176。

**步驟 2 (S)-Boc-2-甲氧基-1-甲基-乙胺**

在 RT 下，向 (S)-Boc-2-胺基-丙醇 (2.00 g, 11.4 mmol) 之溶液中連續添加  $\text{Ag}_2\text{O}$  (5.89 g, 25.4 mmol) 及碘代甲烷 (16.00 g, 112.7 mmol)。將反應混合物在 RT 下攪拌 2 天。將固體過濾去且將濾液在真空下濃縮以提供呈無色油狀之 (S)-Boc-2-甲氧基-1-甲基-乙胺，其無需進一步純化即可使用。

**步驟 3 (S)-2-甲氧基-1-甲基-乙胺**

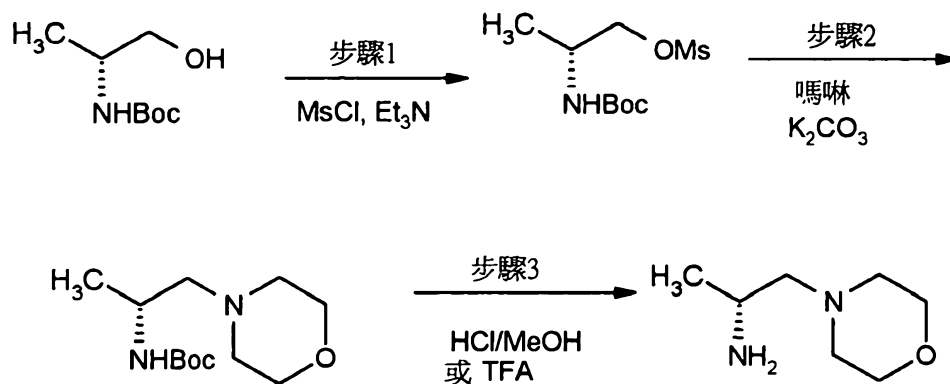
將 (S)-Boc-2-甲氧基-1-甲基-乙胺溶解於 MeOH (40 mL) 中且添加 3 M HCl (10 mL)。將反應混合物在 RT 下攪拌隔夜，接著在減壓下移除溶劑且將殘餘物與額外 EtOH (20 mL) 共蒸發以提供呈淺棕色油狀的鹽酸鹽形式之 (S)-2-甲氧基-1-甲基-乙胺 (1.42 g, 100%)。MS (M+H)=90。

類似地製備 (S)-2-乙氧基-1-甲基-乙胺。

類似地由L-丙胺酸製備(R)-2-甲氧基-1-甲基-乙胺及(R)-2-乙氧基-1-甲基-乙胺。

### 製備 6：(S)-1-甲基-2-嗎啉-4-基-乙胺

用於此製備之合成程序概述於以下流程 H 中。



#### 流程 H

##### 步驟 1 甲烷磺酸 2-第三丁氧基羰基胺基-丙酯

在 0°C 下，向 (S)-Boc-2-胺基-丙醇 (4.91 g, 0.028 mol)、Et<sub>3</sub>N (1.5 當量) 於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中之溶液中添加甲烷磺醯基氯 (1.1-1.2 當量)。在 0°C 下，攪拌反應物 30 min。添加水 (5 ml) 且將有機層分離，以飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、鹽水洗滌且以 MgSO<sub>4</sub> 乾燥。在真空下移除溶劑以提供呈白色固體狀之甲烷磺酸 2-第三丁氧基羰基胺基丙酯，產率：98%。MS (M+H)=254。

##### 步驟 2 (1-甲基-2-嗎啉-4-基-乙基)-胺基甲酸第三丁酯

在 RT 下向甲烷磺酸 2-第三丁氧基羰基胺基-丙酯 (23 mmol) 於 CH<sub>3</sub>CN (20 mL) 中之溶液中添加嗎啉 (28 mmol) 及 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (23 mmol)。使反應混合物達至 50°C 且保持於相同溫度下隔夜。使反應混合物冷卻且在減壓下移除溶劑，且以



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL)及H<sub>2</sub>O (50 mL)處理殘餘物。將有機層分離且以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取水層。將經合併之有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥。將溶劑在減壓下移除且以管柱層析(乙酸乙酯)純化殘餘物以提供呈黏性液體狀之(1-甲基-2-嗎啉-4-基-乙基)-胺基甲酸第三丁酯，產率：62%。MS (M+H)=245。

### 步驟3 (S)-1-甲基-2-嗎啉-4-基-乙胺

在0°C下，向(1-甲基-2-嗎啉-4-基-乙基)-胺基甲酸第三丁酯(0.30 g, 1.22 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加2 N HCl (5 mL)。使反應混合物溫至RT且攪拌隔夜。在真空下移除溶劑得到呈淺黃色固體狀之(S)-1-甲基-2-嗎啉-4-基-乙胺(250 mg, 96%)。MS (M+H)=145。

類似製備下列各物：

(S)-1-甲基-2-硫代嗎啉-4-基-乙基胺，

(S)-1-[4-(2-胺基-丙基)-哌嗪-1-基]-乙酮，

(S)-1-(2-胺基-丙基)-哌啶-4-醇，

(S)-1-(2-胺基-丙基)-哌啶-3-醇，

(S)-1-甲基-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙基胺，

(S)-1-甲基-2-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-乙基胺，

(S)-4-(2-胺基-丙基)-哌嗪-2-酮，

1-甲基-2-哌啶-1-基-乙基胺，

1-(2-胺基-丙基)-吡咯啶-3-醇，

(S)-2-(4-甲氧基-哌啶-1-基)-1-甲基-乙基胺，

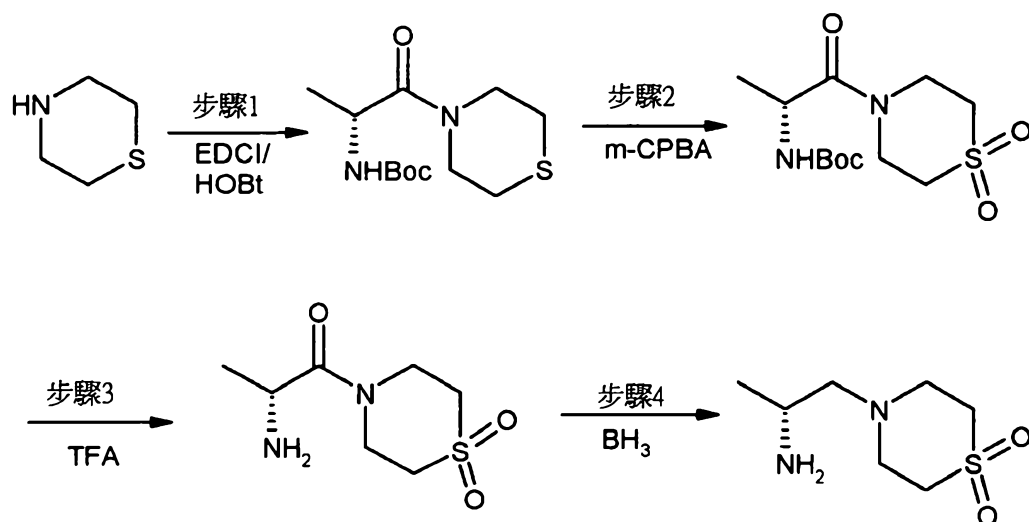
(S)-2-(3-甲氧基-哌啶-1-基)-1-甲基-乙基胺，

(S)-2-(4-甲烷磺醯基-哌啶-1-基)-1-甲基-乙基胺，及其他2-

胺基-1-雜環基丙烷。

製備 7：(S)-2-(1,1-二側氧基-1λ\*6\*-硫代嗎啉-4-基)-1-甲基-乙胺

用於此製備之合成程序概述於以下流程 I 中。



流程 I

步驟 1 (1-甲基-2-側氧基-2-硫代嗎啉-4-基-乙基)-胺基甲酸第三丁酯

在 0°C 下，向 2-第三丁氧基羰基胺基-丙酸 (3.5 g, 18.5 mmol)、HOBt (22.2 mmol)、NMP (22.2 mmol) 及 EDCI (22.2 mmol) 於  $CH_2Cl_2$  中之溶液中添加硫代嗎啉 (2.29 g, 22.2 mmol)。將反應混合物在 0°C 下攪拌隔夜，接著以 2% NaOH 水溶液、水、鹽水洗滌且經  $Na_2SO_4$  乾燥。在真空下移除溶劑得到 (1-甲基-2-側氧基-2-硫代嗎啉-4-基-乙基)-胺基甲酸第三丁酯 (5.0 g)，產率 98%。MS (M+H)=275。

步驟 2 [2-(1,1-二側氧基-1λ\*6\*-硫代嗎啉-4-基)-1-甲基-2-側氧基-乙基]-胺基甲酸第三丁酯

在 0°C 下，向 (1-甲基-2-側氧基-2-硫代嗎啉-4-基-乙基)-

胺基甲酸第三丁酯 (5.0 g, 18.2 mmol) 於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中之溶液中添加 *m*-CPBA (11.4 g, 46.25 mmol)。將反應混合物在 RT 下攪拌隔夜。藉由過濾移除固體且將濾液以  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  洗滌且經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥。在真空下移除溶劑得到 [2-(1,1-二側氧基-1 $\lambda^*6^*$ -硫代嗎啉-4-基)-1-甲基-2-側氧基-乙基]-胺基甲酸第三丁酯 (5.6 g), 產率 100%。MS (M+H)=307。

**步驟 3 2-胺基-1-(1,1-二側氧基-1 $\lambda^*6^*$ -硫代嗎啉-4-基)-丙-1-酮**

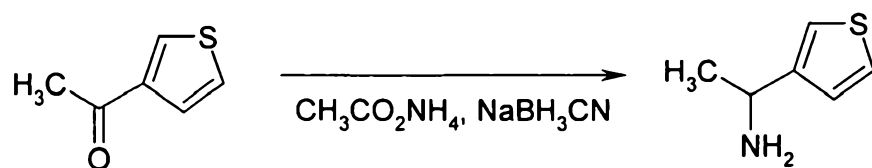
在 0°C 下, 向 [2-(1,1-二側氧基-1 $\lambda^*6^*$ -硫代嗎啉-4-基)-1-甲基-2-側氧基-乙基]-胺基甲酸第三丁酯 (5.6 g, 18.2 mmol) 於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (70 mL) 中之溶液中添加三氟乙酸 (5 mL)。使反應混合物溫至 RT 且攪拌 3 小時。在減壓下移除  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  及過量三氟乙酸後, 獲得呈白色固體狀之 2-胺基-1-(1,1-二側氧基-1 $\lambda^*6^*$ -硫代嗎啉-4-基)-丙-1-酮 (6.0 g, 產率 100%)。MS (M+H)=207。

**步驟 4 (S)-2-(1,1-二側氧基-1 $\lambda^*6^*$ -硫代嗎啉-4-基)-1-甲基-乙胺**

將 2-胺基-1-(1,1-二側氧基-1 $\lambda^*6^*$ -硫代嗎啉-4-基)-丙-1-酮 (6.0 g, 18.2 mmol) 與  $\text{BH}_3$  (THF 中 1 M, 110 mL) 之混合物加熱至回流歷時 48 h, 接著冷卻至 RT 且以 MeOH 中止。在真空下移除揮發物。將 2 N HCl (100 mL) 添加至殘餘物中且加熱至回流歷時 18 h。在真空下移除溶劑得到呈白色固體狀之 (S)-2-(1,1-二側氧基-1 $\lambda^*6^*$ -硫代嗎啉-4-基)-1-甲基-乙胺 (4.5 g), 產率 90%。MS (M+H)=193。

## 製備 8：1-噻吩-3-基-乙胺

用於此製備之合成程序概述於以下流程 J 中。



## 流程 J

向 3-乙醯基噻吩 (2.0 g, 15.85 mmol) 及 乙酸銨 (12.2 g, 158.5 mmol) 於 甲醇 (50 mL) 中之溶液中一次性添加 氰基硼氫化鈉 (0.7 g, 11.1 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌隔夜。移除 甲醇後，向殘餘物中添加水 (20 mL) 且藉由添加 氫氧化鈉使所得溶液鹼化至 pH=13。將水溶液以二氯甲烷萃取且將經合併之有機相經硫酸鈉乾燥。在減壓下移除溶劑提供 1.5 g 1-噻吩-3-基-乙胺，產率：75%。MS (M+H)=128。

由適當雜芳基甲基酮或苯基甲基酮類似地製備下列各物：

- 1-吡啶-2-基-乙基胺，
- 1-吡啶-3-基-乙基胺，
- 1-吡啶-4-基-乙基胺，
- 1-(2-氟-苯基)-乙基胺，
- 1-(3-氟-苯基)-乙基胺，
- 1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-乙基胺，
- 1-咪喃-2-基-乙基胺，
- 1-(5-甲基-咪喃)-2-基-乙基胺，

1-噻唑-2-基-乙基胺，

1-噻吩-2-基-乙基胺，

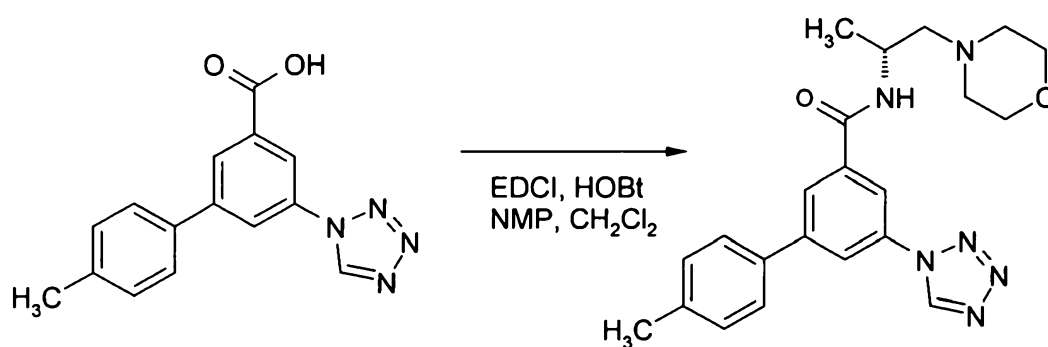
1-吡嗪-2-基-乙基胺，

1-嘧啶-2-基-乙基胺，

1-噁嗪-4-基-乙基胺及其他1-雜芳基乙基胺及1-芳基乙基胺。

**實例 1：4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-2-嗎啉-4-基-乙基)-醯胺**

用於此實例之合成程序概述於以下流程K中。



### 流程 K

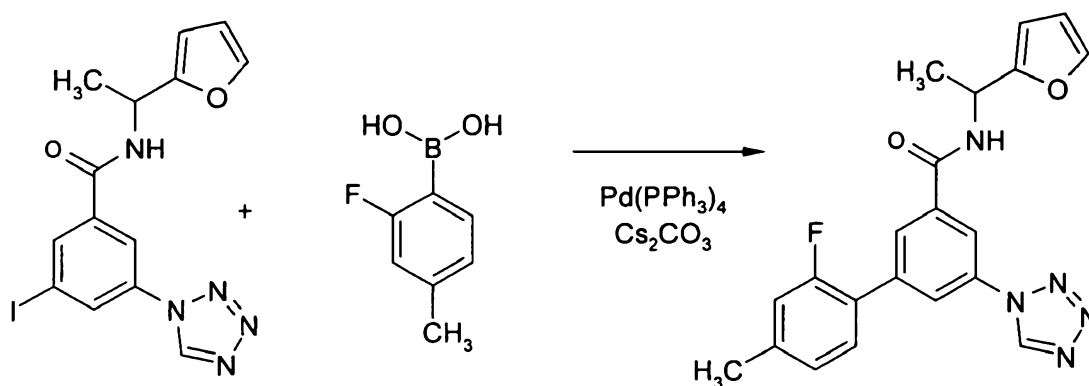
在 0°C 下將 EDCI (54.0 mg, 0.282 mmol) 一次性添加至 4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸 (60.0 mg, 0.214 mmol)、HOBt (40.0 mg, 0.296 mmol) 及 NMP (101.5 mg, 1.000 mmol) 於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) 中之溶液中。將反應物在 0°C 下攪拌 1 小時後，添加 (S)-1-甲基-2-嗎啉-4-基-乙胺 (50.0 mg, 0.230 mmol)。使反應混合物溫至室溫且攪拌隔夜。在減壓下移除溶劑，且以管柱層析 (EtOAc) 純化殘餘物以提供呈白色固體狀之 4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-2-嗎啉-4-基-乙基)-醯胺 (70 mg, 81%)。MS (M+H)=407。

以實例 1 之程序，使用適當胺及四唑-聯苯甲酸製備之其

他化合物展示於表 1 中。

**實例 2：2'-氟-4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-呋喃-2-基-乙基)-醯胺**

用於此實例之合成程序概述於以下流程 L 中。



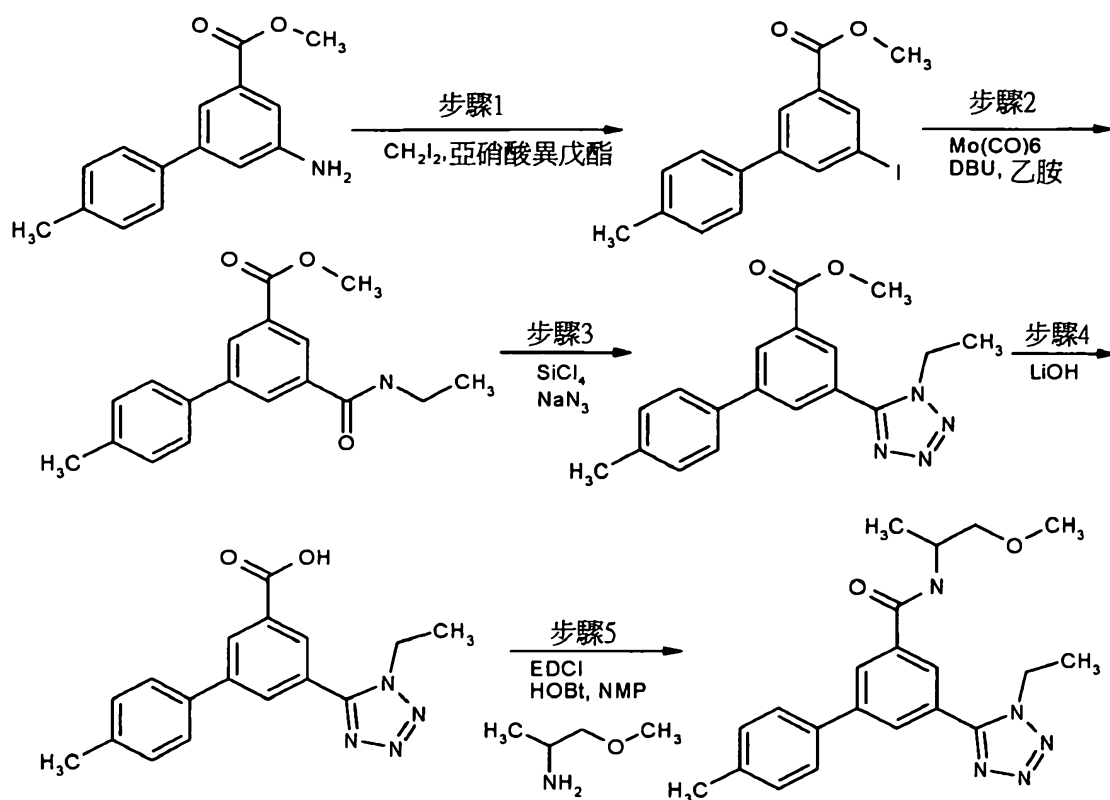
**流程 L**

將 N-(1-呋喃-2-基-乙基)-3-碘-5-四唑-1-基-苯甲醯胺 (60 mg, 0.146 mmol)、2-氟-4-甲基-苯基醯酸 (27.1 mg, 0.176 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.35 mL, 0.5 N, 0.176 mmol) 及 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (8.5 mg, 0.00735 mmol) 於甲苯 (1.5 mL) 及 THF (1.5 mL) 中之混合物在 130°C 下在微波加熱下攪拌 30 min。使反應混合物冷卻後，在真空下移除溶劑且將殘餘物以管柱層析 (己烷/EtOAc=1:2) 純化以提供呈白色固體狀之 2'-氟-4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-呋喃-2-基-乙基)-醯胺 (57 mg, 98%)。MS (M+H)=392。

由實例 2 之程序製備之其他化合物展示於表 1 中。

**實例 3：5-(1-乙基-1H-四唑-5-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺**

用於此實例之合成程序概述於以下流程 M 中。



## 流程 M

### 步驟 1 5-碘-4'-甲基-聯苯-3-甲酸甲酯

將 5-氨基-4'-甲基-聯苯-3-甲酸甲酯 (10.9 g, 45.2 mmol)、亞硝酸異戊酯 (36.5 ml, 271.4 mmol) 及二碘甲烷 (23 ml, 271.4 mmol) 之混合物在 RT 下攪拌 1 小時。接著將混合物加熱至 65°C 且保持於此溫度 8 小時。使反應混合物達至 RT 且接著將其添加至哌啶/CH<sub>3</sub>CN (V:V=90 ml : 90 ml) 之攪拌溶液中。接著發生劇烈放熱反應。藉由旋轉蒸發移除過量揮發性試劑。將殘餘物以乙酸乙酯稀釋，以 10% 鹽酸、水、鹽水洗滌，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且於真空中濃縮。將殘餘物以急驟管柱層析純化，以正己烷，隨後以正己烷/乙酸乙酯 (20:1) 溶離，得到呈白色黃色固體狀之 5-碘-4'-甲基-聯苯-3-甲酸甲酯 (10.5 g, 66%)。

### 步驟 2 5-乙基胺甲醯基-4'-甲基-聯苯-3-甲酸甲酯

向 20 mL 小瓶中饋入 5-碘-4'-甲基-聯苯-3-甲酸甲酯 (500 mg, 1.42 mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (9.6 mg, 0.043 mmol)、Mo(CO)<sub>6</sub> (413.5 mg, 1.566 mmol)、乙胺 (於 MeOH 中 2.0 M, 1.068 mL, 2.136 mmol)、DBU (426 μL, 2.848 mmol) 及無水 THF (10 mL)。即刻在大氣壓下將小瓶以 Teflon 隔膜加蓋且以微波輻射加熱至 100°C 歷時 15 min。冷卻後，將反應混合物經短矽藻土墊過濾且在減壓下移除溶劑及過量 DBU。以製備型 HPLC 純化殘餘物以提供 210 mg 5-乙基胺甲醯基-4'-甲基-聯苯-3-甲酸甲酯 (產率 50%)。MS (M+H)=298。

### 步驟 3 5-(1-乙基-1H-四唑-5-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸甲酯

將疊氮化鈉 (145.8 mg, 16.2 mmol) 添加至 5-乙基胺甲醯基-4'-甲基-聯苯-3-甲酸甲酯 (210 mg, 0.7 mmol) 及 SiCl<sub>4</sub> (0.62 mL, 5.4 mmol) 於無水乙腈 (14 mL) 中之溶液中。在 RT 下攪拌反應物 24 小時後，將反應混合物傾入冷飽和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液中。將此混合物以乙酸乙酯萃取且以無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。在減壓下移除溶劑以提供 200 mg 5-(1-乙基-1H-四唑-5-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸甲酯 (產率 89%)。MS (M+H)=323。

### 步驟 4 5-(1-乙基-1H-四唑-5-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸

在 0°C 下將 LiOH·H<sub>2</sub>O (39.1 mg, 0.931 mmol) 於 H<sub>2</sub>O (8 mL) 中之溶液逐滴添加至 5-(1-乙基-1H-四唑-5-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸甲酯 (200 mg, 0.621 mmol) 於 THF (5 mL) 中之懸浮液中。使反應混合物溫至 RT 且攪拌直至混合物變為透



明。在真空下移除 THF 且以 10% HCl 將水溶液酸化至 pH=3。將沈澱收集且乾燥以提供呈白色固體狀之 5-(1-乙基-1*H*-四唑-5-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸 (162 g, 84%)。MS (M+H)=309。

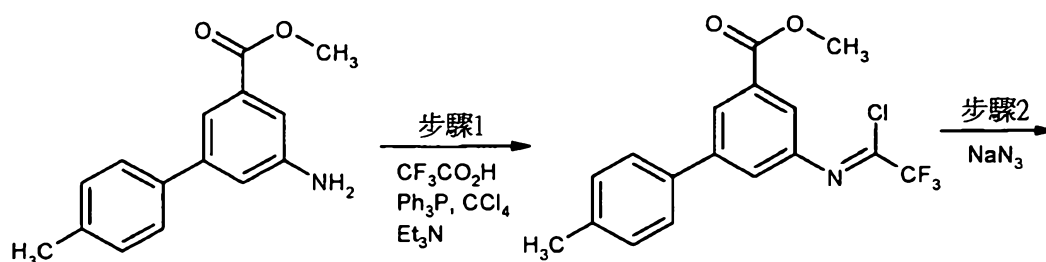
#### 步驟 5 5-(1-乙基-1*H*-四唑-5-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸 (2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺

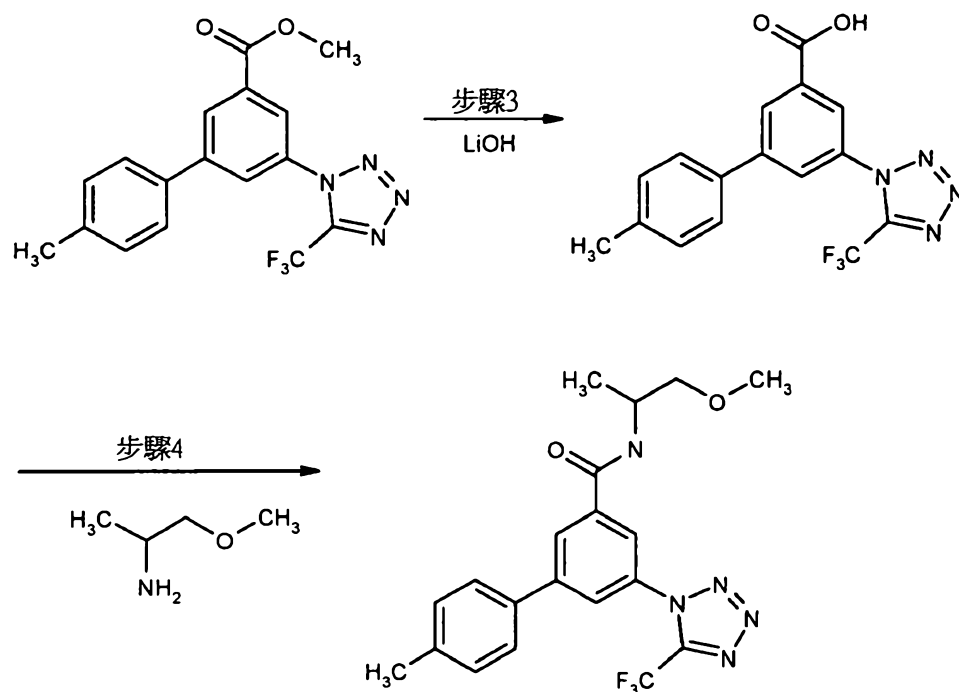
在 0°C 下將 EDCI (54.0 mg, 0.282 mmol) 一次性添加至 5-(1-乙基-1*H*-四唑-5-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸 (70.0 mg, 0.229 mmol)、HOBt (40.0 mg, 0.296 mmol) 及 NMP (101.5 mg, 1.000 mmol) 於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) 中之溶液中。在相同溫度下攪拌反應物 1 小時後，添加 2-甲氧基-1-甲基-乙胺 (64.3 mg, 0.72 mmol)。使反應混合物溫至室溫且攪拌隔夜。在減壓下移除溶劑，且以管柱層析純化殘餘物以提供呈白色固體狀之 5-(1-乙基-1*H*-四唑-5-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸 (2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺 (40 mg, 46%)。MS (M+H)=380。

由以上程序製造之其他化合物展示於表 1 中。

#### 實例 4：4'-甲基-5-(5-三氟甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸 (2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺

用於此實例之合成程序概述於以下流程 N 中。





### 流程 N

#### 步驟 1 5-[1-氯-2,2,2-三氟-亞乙-(Z)-基胺基]-4'-甲基-聯苯-3-甲酸甲酯

將 CF<sub>3</sub>COOH (5.19 mmol, 398 mL)、PPh<sub>3</sub> (15.56 mmol, 4.08 g) 及 NEt<sub>3</sub> (6.22 mmol, 868 μL) 於 10 mL CCl<sub>4</sub> 中之混合物在 0°C 下攪拌 10 min。接著將 5-胺基-4'-甲基-聯苯-3-甲酸甲酯 (1.5 g, 6.22 mmol) 添加至反應混合物中且將混合物加熱至回流歷時 2 小時。在減壓下移除溶劑且將殘餘物以急驟層析純化，以正己烷:乙酸乙酯 (10:1) 溶離，得到呈淺黃色油狀之 5-[1-氯-2,2,2-三氟-亞乙-(Z)-基胺基]-4'-甲基-聯苯-3-甲酸甲酯 (1.3 g, 60% 產率)。

#### 步驟 2 4'-甲基-5-(5-三氟甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸甲酯

將 NaN<sub>3</sub> (481 mg, 7.4 mmol) 及 5-[1-氯-2,2,2-三氟-亞乙-(Z)-基胺基]-4'-甲基-聯苯-3-甲酸甲酯 (1.3 g, 3.7 mmol) 於 10 ml 無水 ACN 中之混合物在 RT 下攪拌 16 小時。將反應混

合物傾入冰冷 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 水溶液中，以乙酸乙酯萃取。將有機層以鹽水洗滌，經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將所得粗4'-甲基-5-(5-三氟甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸甲酯(1.34 g, 99%產率)直接用於下一步驟。

### 步驟3 4'-甲基-5-(5-三氟甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸

向4'-甲基-5-(5-三氟甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸甲酯(3.7 mmol, 1.34 g)於50 ml THF中之攪拌溶液中添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (18.5 mmol, 776.3 mg)於12 mL水中之溶液。將反應混合物加熱至回流歷時3.5小時，接著將其冷卻至室溫。在減壓下移除溶劑，且藉由添加2 N HCl水溶液將液體殘餘物之pH值調節至2.0。將混合物以乙酸乙酯萃取且將經合併之乙酸乙酯層經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥且在真空中濃縮得到呈淺黃色固體狀之4'-甲基-5-(5-三氟甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(1.25 g, 97%產率)。

### 步驟4 4'-甲基-5-(5-三氟甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺

使用實例3中步驟4之程序使4'-甲基-5-(5-三氟甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺與2-甲氧基-1-甲基-乙胺反應得到4'-甲基-5-(5-三氟甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸。MS (M+H)=420。

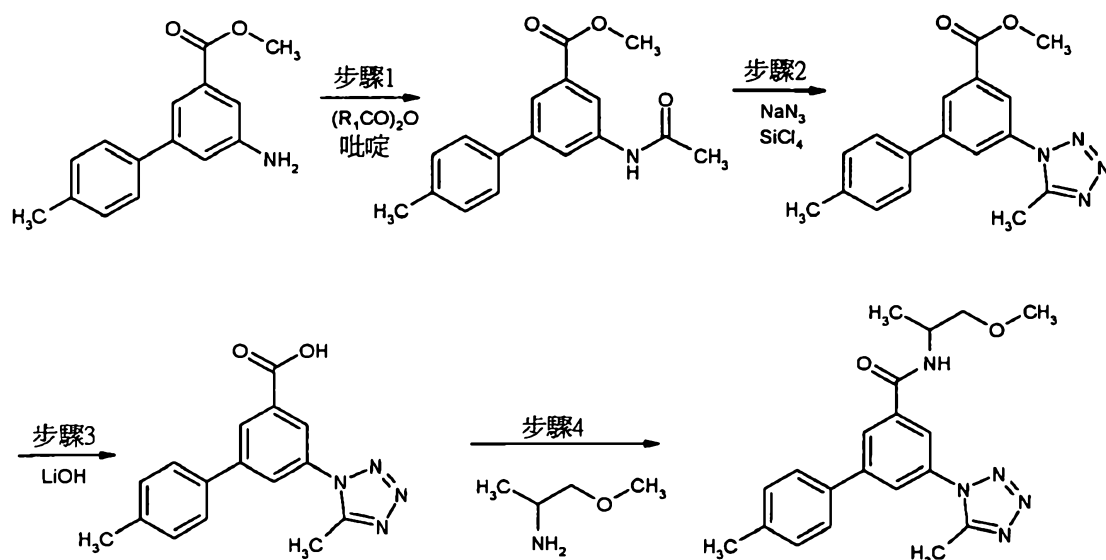
類似地(但在步驟1中以3-胺基-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲酸甲酯替代5-胺基-4'-甲基-聯苯-3-甲酸甲酯且在步驟4中以C-(5-甲基-吡嗪-2-基)-甲胺替代2-甲氧基-1-甲基-乙胺)製備N-(5-甲基-吡嗪-2-基)-3-(5-甲基-吡啶-2-基)-

5-(5-三氟甲基-四唑-1-基)-苯甲醯胺，MS (M+H)=455。

由以上程序製備之其他化合物展示於表1中。

**實例5：4'-甲基-5-(5-甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺**

用於此實例之合成程序概述於以下流程O中。



### 流程 O

#### 步驟1 5-乙醯胺基-4'-甲基-聯苯-3-甲酸甲酯

在 RT 下向 5-胺基-4'-甲基-聯苯-3-甲酸甲酯 (3.672 mmol, 884.9 mg) 及吡啶 (36.7 mmol, 3 mL) 於 8 mL 無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中之經攪拌溶液中添加乙酸酐 (7.3 mmol)。將混合物在 RT 下攪拌 1 小時，接著以乙酸乙酯 (150 mL) 稀釋。將有機層以飽和  $\text{CuSO}_4$  水溶液、鹽水洗滌，經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾且於真空中濃縮得到 5-乙醯胺基-4'-甲基-聯苯-3-甲酸甲酯 (定量產率)，其直接用於下一步驟。

#### 步驟2 4'-甲基-5-(5-甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸甲酯

將四氯矽烷 (10.07 mmol, 2 mL)、 $\text{NaN}_3$  (30.21 mmol，

1.96 g)及5-乙醯胺基-4'-甲基-聯苯-3-甲酸甲酯(3.36 mmol, 950.9 mg)於10 ml無水乙腈中之混合物在RT下攪拌16小時。將反應混合物傾入冰冷 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 水溶液中且以乙酸乙酯(100 mL)萃取。將有機層以鹽水洗滌，經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將所得粗4'-甲基-5-(5-甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸甲酯直接用於下一步驟(880 mg, 85%產率)。

### 步驟3 4'-甲基-5-(5-甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸

向4'-甲基-5-(5-甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸甲酯(1 mmol, 308 mg)於10 ml THF中之攪拌溶液中添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (5 mmol, 210 mg)於2 mL水中之溶液。將反應混合物加熱至回流歷時3.5小時且接著冷卻至RT。在減壓下移除溶劑，且藉由添加2 N HCl水溶液將液體殘餘物之pH值調節至2.0。將混合物以乙酸乙酯萃取且將經合併之乙酸乙酯層經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥且在真空中濃縮得到呈白色固體狀之4'-甲基-5-(5-甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(279 mg, 95%產率)。

### 步驟4 4'-甲基-5-(5-甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺

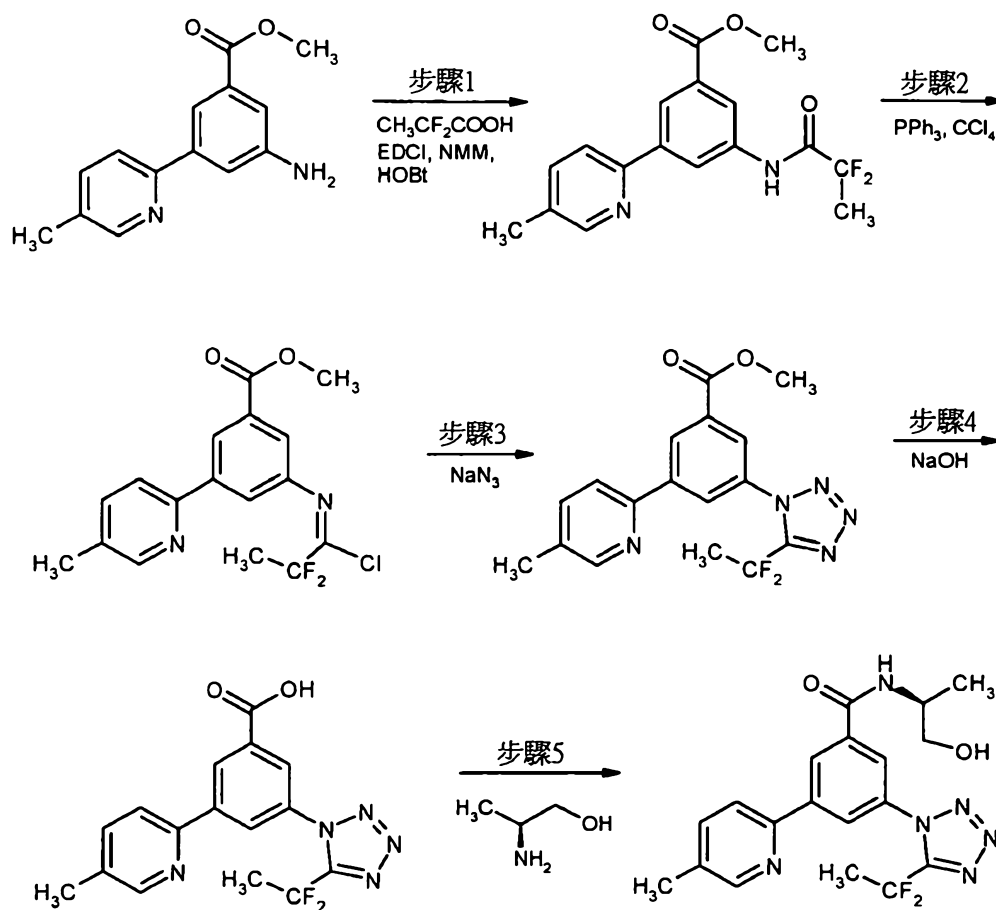
向4'-甲基-5-(5-甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(0.3402 mmol, 100 mg)、HOBt(0.6804 mmol, 91.9 mg)、2-甲氧基-1-甲基-乙胺(0.4083 mmol, 43  $\mu\text{L}$ )及NMP(1.0206 mmol, 112  $\mu\text{L}$ )於 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1 mL)及DMF(0.5 mL)中之攪拌溶液中添加EDCI(0.6804 mmol, 130.4 mg)且在RT下攪拌

混合物 18 小時。將混合物以乙酸乙酯萃取且將有機層以 2 N NaOH 水溶液、1 N HCl 水溶液、鹽水洗滌，經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾且於真空中濃縮。將殘餘物以急驟管柱層析純化，以正己烷:乙酸乙酯 (4:1) 溶離得到 4'-甲基-5-(5-甲基-四唑-1-基)-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺 (白色粉末，90% 產率)。MS (M+H)=366。

由以上程序製備之其他化合物展示於表 1 中。

**實例 6：3-[5-(1,1-二氟-乙基)-四唑-1-基]-N-((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲醯胺**

用於此實例之合成程序概述於以下流程 P 中。



**流程 P**

**步驟 1 3-(2,2-二氟-丙醯胺基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲酸**

### 甲酯

將3-氨基-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲酸甲酯(0.7 g, 2.89 mmol, 來自製備2)、2,2-二氟丙酸(0.370 g, 2.89 mmol)、EDCI (4.34 mmol)及HOBt (4.34 mmol)及NMM (14.45 mmol)添加至25 mL乙腈中。將反應混合物在RT下攪拌21小時,其後在減壓下移除乙腈。將殘餘物在水與EtOAc之間分溶,且將經合併之有機層以水洗滌,乾燥(MgSO<sub>4</sub>),過濾且在減壓下濃縮。以急驟層析(EtOAc/己烷35:1)純化殘餘物得到0.630 g呈白色固體狀之3-(2,2-二氟-丙醯胺基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲酸甲酯, MS (M+H)=335。

### 步驟2 3-(1-氯-2,2-二氟-亞丙基胺基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲酸甲酯

將3-(2,2-二氟-丙醯胺基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲酸甲酯(0.630 g, 1.88 mmol)及三苯基膦(0.989 g, 3.77 mmol)添加至15 mL CCl<sub>4</sub>中。將反應混合物加熱至95°C且在氮氣下攪拌48小時。將反應混合物過濾且將濾液在減壓下濃縮得到0.612 g之3-(1-氯-2,2-二氟-亞丙基胺基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲酸甲酯,其無需進一步純化即可直接用於下一步驟。

### 步驟3 3-[5-(1,1-二氟-乙基)-四唑-1-基]-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲酸甲酯

將3-(1-氯-2,2-二氟-亞丙基胺基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲酸甲酯(0.611 g, 1.732 mmol)及NaN<sub>3</sub> (0.225 g, 3.464 mmol)添加至10 mL乙腈中且將混合物在RT下攪拌90

min。在減壓下移除溶劑且將殘餘物在水與EtOAc之間分溶。將經合併之有機層以水洗滌，乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，過濾且在減壓下濃縮得到0.605 g呈白色粉末狀之3-[5-(1,1-二氟-乙基)-四唑-1-基]-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲酸甲酯，MS (M+H)=360。

#### 步驟4 3-[5-(1,1-二氟-乙基)-四唑-1-基]-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲酸

將3-[5-(1,1-二氟-乙基)-四唑-1-基]-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲酸甲酯(0.605 g, 0.68 mmol)添加至甲醇(10 mL)、二氯甲烷(2 mL)及3 N NaOH水溶液(0.5 mL)之混合物中。將反應混合物在RT下攪拌18小時，接著在減壓下移除溶劑。將液體殘餘物以水稀釋且藉由添加1 N HCl水溶液酸化至pH 5。將所得混合物以EtOAc萃取，且將經合併之有機層以水洗滌，乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，過濾且在減壓下濃縮得到0.552 g之3-[5-(1,1-二氟-乙基)-四唑-1-基]-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲酸。

#### 步驟5 3-[5-(1,1-二氟-乙基)-四唑-1-基]-N-((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲醯胺

使用實例5中步驟4之程序使3-[5-(1,1-二氟-乙基)-四唑-1-基]-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲酸與(R)-2-氨基-丙-1-醇反應以提供3-[5-(1,1-二氟-乙基)-四唑-1-基]-N-((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲醯胺，MS (M+H)=403。

類似地(但以C-(5-甲基-吡啶-2-基)-甲胺替代步驟4中之



(*R*)-2-胺基-丙-1-醇)製備 3-[5-(1,1-二氟-乙基)-四唑-1-基]-*N*-(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲醯胺，MS (M+H)=451。

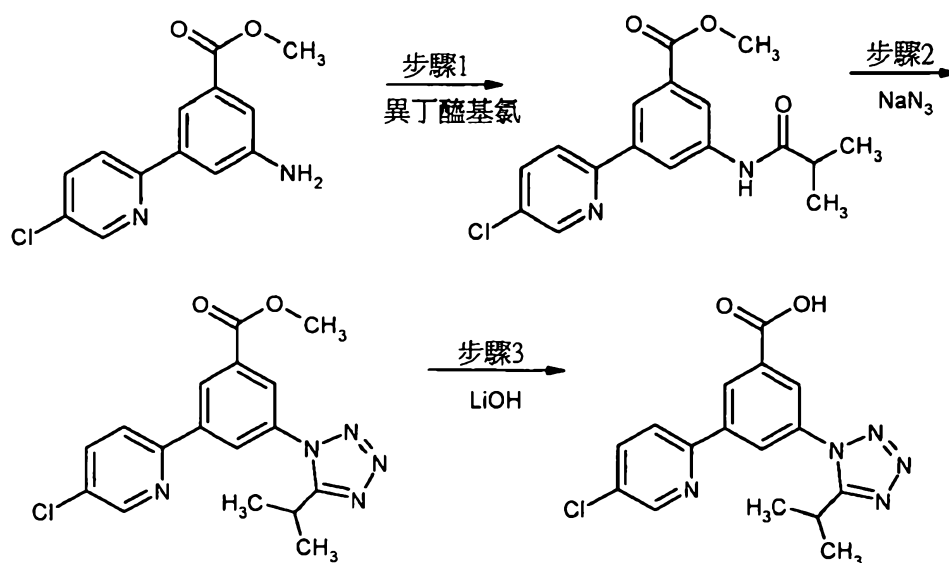
類似地(但以 1-吡嗪-2-基-乙胺替代步驟 4 中之(*R*)-2-胺基-丙-1-醇)製備 3-[5-(1,1-二氟-乙基)-四唑-1-基]-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-*N*-(1-吡嗪-2-基-乙基)-苯甲醯胺，MS (M+H)=451。

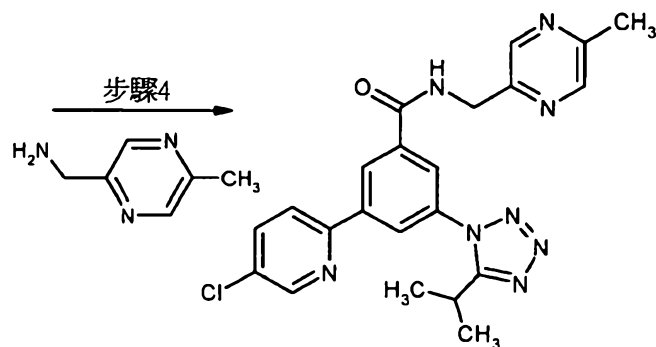
類似地(但以環丙胺替代步驟 4 中之(*R*)-2-胺基-丙-1-醇)製備 *N*-環丙基-3-[5-(1,1-二氟-乙基)-四唑-1-基]-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲醯胺，MS (M+H)=385。

由以上程序製備之其他化合物展示於表 1 中。

實例 7：3-(5-氯-吡啶-2-基)-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-*N*-(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-苯甲醯胺

用於此實例之合成程序概述於以下流程 Q 中。





## 流程 Q

### 步驟 1 3-(5-氯-吡啶-2-基)-5-異丁醯基胺基-苯甲酸甲酯

將 3-胺基-5-(5-氯-吡啶-2-基)-苯甲酸甲酯 (1.5 g, 5.71 mmol, 來自製備 2) 及  $\text{Et}_3\text{N}$  (2.39 mL, 17.13 mmol) 溶解於 30 mL 二氯甲烷中且添加異丁醯基氯 (72 mL, 6.85 mmol)。將反應混合物在 RT 下攪拌兩小時，且接著在水與二氯甲烷之間分溶。將經合併之有機層乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，過濾且在減壓下濃縮得到 1.29 g 之 3-(5-氯-吡啶-2-基)-5-異丁醯基胺基-苯甲酸甲酯，MS ( $\text{M}+\text{H}$ )=333。

### 步驟 2 3-(5-氯-吡啶-2-基)-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-苯甲酸甲酯

將 3-(5-氯-吡啶-2-基)-5-異丁醯基胺基-苯甲酸甲酯 (1.90 g, 5.71 mmol) 溶解於乙腈中，且添加  $\text{NaN}_3$  (3.71 g, 5.71 mmol) 及  $\text{SiCl}_4$  (1.64 mL, 14.28 mmol)。將反應混合物在  $60^\circ\text{C}$  下攪拌 18 小時，接著冷卻且傾入冷飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液中。將所得混合物以  $\text{EtOAc}$  萃取，且將經合併之有機層乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，過濾且在減壓下濃縮得到 1.84 g 之 3-(5-氯-吡啶-2-基)-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-苯甲酸甲酯，MS ( $\text{M}+\text{H}$ )=358。

**步驟3 3-(5-氯-吡啶-2-基)-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-苯甲酸**

將3-(5-氯-吡啶-2-基)-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-苯甲酸甲酯(1.84 g, 5.14 mmol)溶解於MeOH (15 mL)、水(2 mL)及THF (2 mL)之混合物中，且添加LiOH (308 mg, 12.86 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌18小時，且接著在水與1 N HCl水溶液之間分溶。將經合併之有機層乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，過濾且在減壓下濃縮得到1.70 g之3-(5-氯-吡啶-2-基)-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-苯甲酸，Mp=179.5-181.2°C，MS (M+H)=344。

**步驟4 3-(5-氯-吡啶-2-基)-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-N-(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-苯甲醯胺**

將3-(5-氯-吡啶-2-基)-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-苯甲酸(650 mg, 1.89 mmol)、C-(5-甲基-吡嗪-2-基)-甲胺(233 mg, 1.89 mmol)、EDCI (362 mg, 1.89 mmol)、HOBt (255 mg, 1.89 mmol)及Et<sub>3</sub>N (1.32 mL, 9.45 mmol)添加至10 mL二氯甲烷中。將反應混合物在RT下攪拌18小時，且接著在水與二氯甲烷之間分溶。將經合併之有機層乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，過濾且在減壓下濃縮。將所得殘餘物經由急驟層析(80-100% EtOAc/己烷)純化得到492 mg之3-(5-氯-吡啶-2-基)-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-N-(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-苯甲醯胺，MS (M+H)=449。

類似地(但於步驟4中以1-吡嗪-2-基-乙胺替代C-(5-甲基-吡嗪-2-基)-甲胺)製備3-(5-氯-吡啶-2-基)-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-N-(1-吡嗪-2-基-乙基)-苯甲醯胺，MS

(M+H)=449。

類似地(但於步驟4中以3,5-二氟-吡啶-2-基甲胺替代C-(5-甲基-吡嗪-2-基)-甲胺)製備3-(5-氯-吡啶-2-基)-N-(3,5-二氟-吡啶-2-基甲基)-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-苯甲醯胺，Mp=80.0-82.0°C。

類似地(但於步驟4中以(S)-2-羥基-1-甲基-乙胺替代C-(5-甲基-吡嗪-2-基)-甲胺)製備3-(5-氯-吡啶-2-基)-N-((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-苯甲醯胺，Mp=124.0-125.0°C。

類似地(但於步驟4中以環丙胺替代C-(5-甲基-吡嗪-2-基)-甲胺)製備3-(5-氯-吡啶-2-基)-N-環丙基-5-(5-異丙基-四唑-1-基)-苯甲醯胺，Mp=107.0-108.0°C。

類似地(但以3-胺基-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲酸甲酯替代3-胺基-5-(5-氯-吡啶-2-基)-苯甲酸甲酯)製備3-(5-異丙基-四唑-1-基)-N-(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲醯胺，MS (M+H)=429。

類似地(但以3-甲基-丁醯基氯替代步驟1中之異丁醯基氯)製備3-(5-氯-吡啶-2-基)-5-(5-異丁基-四唑-1-基)-N-(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-苯甲醯胺，MS (M+H)=463。

類似地(但於步驟1中以5-胺基-4'-甲基-聯苯-3-甲酸甲酯替代3-胺基-5-(5-氯-吡啶-2-基)-苯甲酸甲酯)製備5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-醯胺，Mp=152-154.5°C。

由以上程序製備之其他化合物展示於表1中。

**實例 8：調配物**

如下表中所示調配用於藉由各種途徑遞送之醫藥製劑。表中所使用之"活性成份"或"活性化合物"意謂一或多種式 I 化合物。

**用於經口投藥之組合物**

成份	% wt./wt.
活性成份	20.0%
乳糖	79.5%
硬脂酸鎂	0.5%

將該等成份混合且分配入膠囊中，各含有約 100 mg；一個膠囊近似於總每日劑量。

**用於經口投藥之組合物**

成份	% wt./wt.
活性成份	20.0%
硬脂酸鎂	0.5%
交聯羧甲基纖維素鈉	2.0%
乳糖	76.5%
PVP(聚乙烯吡咯啉)	1.0%

將該等成份組合且使用諸如甲醇之溶劑粒化。接著將調配物乾燥且以適當製錠機製成錠劑(含有約 20 mg 活性化合物)。

**用於經口投藥之組合物**

成份	量
活性化合物	1.0 g
反丁烯二酸：	0.5 g
氯化鈉：	2.0 g
對羥基苯甲酸甲酯	0.15 g
對羥基苯甲酸丙酯	0.05 g
砂糖	25.5 g
山梨糖醇(70%溶液)	12.85 g
Veegum K(Vanderbilt Co.)	1.0 g
調味劑	0.035 ml
著色劑	0.5 mg
蒸餾水	補足至100 ml

將該等成份混合以形成用於經口投藥之懸浮液。

#### 非經腸調配物

成份	% wt./wt.
活性成份	0.25 g
氯化鈉	補足以使等張
注射用水	100 ml

將活性成份溶於注射用水之一部分中。接著伴隨攪拌添加足量的氯化鈉以使溶液等張。以剩餘的注射用水將溶液重量補足，經0.2微米膜式過濾器過濾且在無菌條件下包裝。

#### 栓劑調配物

成份	% wt./wt.
活性成份	1.0%
聚乙二醇1000	74.5%
聚乙二醇4000	24.5%

將該等成份一起熔融且於蒸汽浴上混合且傾入模具中，其含有 2.5 g 總重量。

#### 局部調配物

成份	公克
活性化合物	0.2-2
Span 60	2
Tween 60	2
礦物油	5
石蠟油	10
對羥基苯甲酸甲酯	0.15
對羥基苯甲酸丙酯	0.05
BHA(丁基化羥基大茴香醚)	0.01
水	補足至100

將所有成份(除水外)組合且伴隨攪拌加熱至約 60°C。接著在約 60°C 下伴以劇烈攪拌添加足量水以使該等成份乳化，且接著添加水補足至約 100 g。

#### 鼻噴霧調配物

製備若干含有約 0.025-0.5% 活性化合物之水性懸浮液作為鼻噴霧調配物。調配物視情況含有非活性成份，諸如微晶纖維素、羧甲基纖維素鈉、右旋糖及其類似物。可添加鹽酸以調節 pH 值。鼻噴霧調配物可經由鼻噴霧計量泵遞送，該計量泵每啟動一次通常遞送約 50-100 微升之調配物。典型給藥時程為每 4-12 小時 2-4 次噴霧。

#### 實例 9：P2X<sub>3</sub>/P2X<sub>2/3</sub> FLIPR(螢光成像盤讀取器)檢定

將 CHO-K1 細胞用選殖之大鼠 P2X<sub>3</sub> 或人類 P2X<sub>2/3</sub> 受體次單位轉染且在燒瓶中繼代。FLIPR 實驗前 18-24 小時，將細

胞自其燒瓶中釋放、離心且以每毫升 $2.5 \times 10^5$ 個細胞再懸浮於營養培養基中。將細胞以每孔50000個細胞之密度等分於黑壁96孔盤中且在 $37^\circ\text{C}$ 下於5%  $\text{CO}_2$ 中培育隔夜。實驗當天，將細胞以FLIPR緩衝液(不含鈣及鎂之漢克氏平衡鹽溶液(Hank's balanced salt solution), 10 mM HEPES, 2 mM  $\text{CaCl}_2$ , 2.5 mM丙磺舒(probenecid); FB)洗滌。各孔接收100  $\mu\text{l}$  FB及100  $\mu\text{l}$ 螢光染料Fluo-3 AM [2  $\mu\text{M}$ 最終濃度]。在 $37^\circ\text{C}$ 下將染料負載培育1小時後，將該等細胞以FB洗滌4次，且每孔中最終留下75微升/孔FB。

將測試化合物(以10 mM溶解於DMSO中且以FB連續稀釋)或媒劑添加至各孔中(25  $\mu\text{l}$ 之4倍溶液)且使其在RT下平衡20 min。接著將該等盤置於FLIPR中且獲得基線螢光量測(於488 nm下激發且於510-570 nm下發射)，10秒後添加每孔100  $\mu\text{l}$ 促效劑或媒劑。促效劑為 $\alpha, \beta$ -meATP之2倍溶液，產生1  $\mu\text{M}$ ( $\text{P2X}_3$ )或5  $\mu\text{M}$ ( $\text{P2X}_{2/3}$ )之最終濃度。添加促效劑後以1秒時間間隔再量測螢光歷時2 min。最終對FLIPR測試盤之各孔添加離子黴素(ionomycin)(5  $\mu\text{M}$ ，最終濃度)以確定細胞生存力及染料結合胞內鈣之最大螢光。量測對添加 $\alpha, \beta$ -meATP(在測試化合物不存在及存在之情況下)回應產生之峰值螢光且使用非線性回歸產生抑制曲線。將PPADS(一種標準 $\text{P2X}$ 拮抗劑)用作陽性對照。

使用以上檢定，確定表1之化合物均對 $\text{P2X}_3$ 受體具有活性。大部分化合物對 $\text{P2X}_3$ 具有約6.0與約8.8之間的 $\text{IC}_{50}$ 。許多化合物對 $\text{P2X}_3$ 具有約8.0與約8.8之間的 $\text{IC}_{50}$ 。舉例而



言，5-(5-異丁基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺展現約8.8之 $IC_{50}$ 。

使用以上檢定，確定表1之大部分化合物對 $P2X_{2/3}$ 受體具有活性。大部分化合物對 $P2X_{2/3}$ 具有約5.5與約8.1之間的 $IC_{50}$ 。許多化合物對 $P2X_{2/3}$ 具有約7.0與約8.1之間的 $IC_{50}$ 。舉例而言，5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺展現約8.1之 $IC_{50}$ 。

#### 實例10：哮喘及肺功能之活體內檢定

● 使BALb/cJ小鼠經標準免疫方案免疫。簡言之，於第0日及第14日將小鼠(N=每組8隻)以蓉中之卵白蛋白(OVA; 10  $\mu$ g)腹膜內免疫。接著於第21日及第22日將小鼠以霧化OVA(5%)激發。使動物均於第20日開始接收媒劑(p.o.)或本發明化合物(100 mg/kg p.o.)。

在第23日使用Buxco系統量測對氣溶膠乙醯甲膽鹼(methacholine)激發反應之PenH以評估肺功能。接著使小鼠安樂死且在此項研究結束時收集血漿樣品。

#### ● 實例11：容量誘發之膀胱收縮檢定

將雌性Sprague-Dawley大鼠(200-300 g)以胺基甲酸酯(1.5 g/kg, sc)麻醉。將該等動物氣管切開，且向頸動脈及股靜脈中分別插入套管用於量測血壓及投藥。執行剖腹術且將輸尿管接合且在接近接合處切斷。將外部尿道以絲質縫合線接合且在膀胱中經由圓頂插入導管用於鹽水輸液及膀胱壓力量測。

15-30 min之穩定化時期後，向膀胱以100  $\mu$ l/min輸入RT

生理食鹽水直至觀察到連續容量誘導之膀胱收縮(VIBC)。接著使輸液速率降至3-5  $\mu\text{l}/\text{min}$ 歷時30 min，隨後使膀胱排空且使其靜置30 min。如所述執行隨後之所有輸液，但僅保持較低輸液速率15 min而非30 min。重複膀胱填充及排空週期直至較低輸液速率後對於兩個連續基線值而言臨限容量(TV；引起首次排尿膀胱收縮所需之容量)變化小於10%且收縮頻率在10 min之時期內2次收縮之內。一旦確定可重現之TV及VIBC，使膀胱排空且使動物在下一時程輸液開始前3 min服用藥物或媒劑(0.5 ml/kg, i.v.)。

#### 實例 12：福馬林(Formalin)疼痛檢定

將雄性 Sprague Dawley 大鼠 (180-220 g) 置放於個別 Plexiglas 缸中且使其經 30 min 適應測試環境。以 5 ml/kg 皮下投與媒劑、藥物或陽性對照(嗎啡鹼 2 mg/kg)。給藥 15 min 後，使用 26 規格針頭將福馬林 (5  $\mu\text{l}$  中 5%) 注射至右後爪之足底面中。將大鼠即刻放回觀察室。置於該室周圍之鏡子允許不受妨礙地觀察經福馬林注射的爪子。由不知情觀察者使用自動化行為計時器記錄各動物傷痛刺激行為的持續時間。以 5 min bin 獨立地記錄後爪舔吮及搖動/升提歷時總共 60 min。將以秒計時間為 0 至 5 分鐘內用於舔吮或搖動之時間總和視為早期階段，而稍後階段為 15 至 40 min 內用於舔吮或搖動的秒數總和。收集血漿樣本。

#### 實例 13：結腸疼痛檢定

在一動物養護設施中每籠圈養 1-2 隻成年雄性 Sprague-Dawley 大鼠 (350-425 g; Harlan, Indianapolis, IN)。藉由

腹膜內投與戊巴比妥鈉(pentobarbital sodium)(45 mg/kg)使大鼠深度麻醉。安置電極且固定於外傾斜肌以用於肌電圖(EMG)記錄。將電極引線皮下穿過且在頸背處外露用於以後接取。手術後，將大鼠單獨圈養且使其在測試前復原4-5天。

使降結腸及直腸藉由沿可撓性管打結之7-8 cm長可撓性乳膠氣球之壓力控制充氣而膨脹。氣球經潤滑、經由肛門插入結腸且藉由將該氣球導管縛在尾巴基部固定。結腸直腸膨脹(CRD)係藉由開放一螺線管閘至恆壓氣體儲集器而達成。藉由壓力控制設備控制且持續監控結腸內壓力。反應量化為內臟運動反應(VMR)，即腹部及後肢肌肉組織的收縮。由外部傾斜肌收縮產生之EMG活性係使用Spike2軟體(Cambridge Electronic Design)量化。各膨脹試驗持續60秒，且EMG活性在膨脹前20秒(基線)、20秒膨脹期間及膨脹後20秒量化。將基線上膨脹期間所記錄計數之總數增加定義為反應。在任何處理前獲得有意識、未經鎮靜處理的大鼠對CRD之合適基線反應(10、20、40及80 mmHg，20秒，4 min分離)。

最初在急性內臟傷痛刺激模型中及由以插入約6 cm深度之管飼針緩慢灌輸入結腸的酵母聚糖(zymosan)(1 mL，25 mg/mL)結腸內處理產生的結腸過敏模型中評估化合物對結腸膨脹反應之效應。實驗組各組將由8隻大鼠組成。

急性內臟傷痛刺激：對於測試藥物對急性內臟傷痛刺激之效應而言，在建立基線反應後投與3劑量藥物、媒劑或

陽性對照(嗎啡鹼，2.5 mg/kg)之一；接下來60-90 min內為對膨脹之反應。

內臟過敏：對於測試以酵母聚糖結腸內處理後藥物或媒劑之效應而言，在建立基線反應後給予結腸內處理。在藥物測試前4小時，評估對膨脹之反應以確定過敏存在。在經酵母聚糖處理之大鼠中，酵母聚糖處理後4小時給予3劑量藥物、媒劑或陽性對照(嗎啡鹼，2.5 mg/kg)之一的投藥；且接下來60-90 min內為對膨脹之反應。

#### ● 實例 14：患有坐骨神經慢性壓迫損傷之大鼠之冷超敏

本發明化合物對冷超敏之效應係使用大鼠中神經疼痛之慢性壓迫損傷(CCI)模型測定，其中冷超敏係在冷水浴中量測，在冷水浴中具有金屬盤底部及深度為1.5-2.0 cm之水及3-4°C之溫度(Gogas等人，*Analgesia*，1997，3：1-8)。

● 特定言之，使CCI大鼠麻醉；定位坐骨神經之三叉且將4個結(4-0或5-0外科羊腸線)環繞置於接近三叉的坐骨神經周圍。接著使該等大鼠自外科手術恢復。於手術後4-7日，藉由將動物個別置放於冷水浴中且於1 min之時間段中記錄受損爪總升提數來初始評估大鼠之冷誘發之異常疼痛：使受損爪升提出水。不記錄與移動或身體換位相關的爪升提。認為在外科手術後4-7日展示每分鐘5次或5次以上升提之大鼠展現冷超敏且將其用於後繼研究。在急性研究中，將媒劑、參考化合物或本發明化合物在測試前30 min皮下(s.c.)投與。於最後一次經口投與以下方案後14、

20或38 h確定重複投與本發明化合物對冷超敏之效應：以約12 h之時間間隔(BID)經口(p.o.)投與媒劑、參考化合物或本發明之化合物歷時7天。

#### 實例16：C3H/HeJ小鼠之癌症骨疼痛

本發明化合物對骨疼痛之效應係在將2472肉瘤細胞骨髓內注射入C3H/HeJ小鼠末梢股骨後第7日至第18日之間測定。

特定言之，根據ATCC標準培養及維持先前展示在骨髓內注射後在骨中形成溶解性病變之NCTC 2472腫瘤細胞(美國典型培養物收藏中心(American Type Culture Collection, ATCC))。將約 $10^5$ 個細胞直接注射入麻醉C3H/HeJ小鼠之末梢股骨的髓腔中。於約第7日開始，評估該等小鼠之自發避害行為(退縮及防衛)、觸診誘發的避害行為(退縮及防衛)、受迫步行防衛及肢體使用。於第7日-第15日單一急性(s.c.)投藥後測定本發明化合物之效應。此外，於在第7、9、11、13及15日首次投藥1小時內測定於第7日-第15日重複(BID)投與本發明化合物之效應。

儘管本發明已參考其特定實施例加以描述，但熟習此項技術者應瞭解，可進行各種改變且可替換等效物而不悖離本發明之真實精神及範疇。此外，可作出許多修改以使特定情況、材料、物質之組合物、方法、方法步驟或步驟適於本發明之客觀精神及範疇。所有該等修改意欲處於附屬於本文之申請專利範圍之範疇內。

## 五、中文發明摘要：

一種式(I)之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>1</sup>為視情況經取代之四唑基，R<sup>2</sup>為視情況經取代之苯基、視情況經取代之吡啶基或視情況經取代之噻吩基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>係如本文所定義。亦提供使用該等化合物治療P2X<sub>3</sub>及/或P2X<sub>2/3</sub>受體拮抗劑所調解之疾病的方法及製備該等化合物之方法。

## 六、英文發明摘要：

Compounds of the formula I:

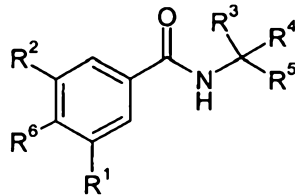


or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein, R<sup>1</sup> is optionally substituted tetrazolyl, R<sup>2</sup> is optionally substituted phenyl, optionally substituted pyridinyl or optionally substituted thienyl, and R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> are as defined herein. Also provided are methods of using the compounds for treating diseases mediated by a P2X<sub>3</sub> and/or a P2X<sub>2/3</sub> receptor antagonist and methods of making the compounds.

**七、指定代表圖：**

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

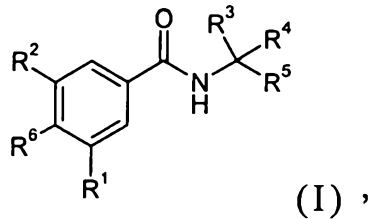
**八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：**

(I)

十、申請專利範圍：

99年8月5日修正本

1. 一種式(I)之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

$R^1$  為視情況經取代之四唑基；

$R^2$  為視情況經取代之苯基、視情況經取代之吡啶基、  
 視情況經取代之嘧啶基、視情況經取代之噻嗪基或  
 視情況經取代之噻吩基；

$R^3$  為氫； $C_{1-6}$ 烷基；雜 $C_{1-6}$ 烷基或氰基；

$R^4$  為氫； $C_{1-6}$ 烷基或雜 $C_{1-6}$ 烷基；

或 $R^3$ 及 $R^4$ 與其所連接之原子共同形成 $C_{3-6}$ 碳環；

$R^5$  為 $C_{1-6}$ 烷基；雜 $C_{1-6}$ 烷基；N,N-二( $C_{1-6}$ 烷基)-胺基；  
 $C_{3-7}$ 環烷基；芳基；雜芳基；雜芳基- $C_{1-6}$ 烷基；雜環  
 基- $C_{1-6}$ 烷基；芳氧基- $C_{1-6}$ 烷基；羥甲基；甲氧基甲  
 基；吡嗪-2-基；5-甲基-吡嗪-2-基；或 $-(CR^aR^b)_m-$   
 $C(O)-R^8$ ，

其中：

m為0或1；

$R^a$ 及 $R^b$ 各自獨立地為氫；且

$R^8$ 為雜環基；或 $-NR^9R^{10}$ ，其中 $R^9$ 為氫或 $C_{1-6}$ 烷



基；且R<sup>10</sup>為氫；或C<sub>1-6</sub>烷基；

或R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>與其所連接之原子共同形成C<sub>3-6</sub>碳環，其視情況經羥基取代；

或R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>與其所連接之原子共同形成含有一或兩個雜原子各自獨立地選自O、N及S之C<sub>4-6</sub>雜環；

或R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>與其所連接之原子共同形成含有一或兩個氮原子之六員雜芳基，其視情況經鹵基、胺基或C<sub>1-6</sub>烷基取代；

R<sup>6</sup> 為氫；或C<sub>1-6</sub>烷基；

其限制條件為當R<sup>1</sup>為四唑-1-基，R<sup>2</sup>為4-甲基-苯基，R<sup>3</sup>為甲基，R<sup>4</sup>為氫且R<sup>6</sup>為氫時，R<sup>5</sup>不為咪喃-2-基，

其中當"視情況經取代"與四唑基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基或噁吩基結合使用時，意謂視情況經選自以下基團之一至四個取代基獨立取代：烷基、環烷基、環烷基烷基、雜烷基、羥烷基、鹵基、烷氧基、胺基、單烷基胺基、二烷基胺基、鹵烷基、-COR(其中R為烷基)、氧基及甲磺醯基；

或該化合物係

4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[1-甲基-2-(4-嘧啶-2-基-哌嗪-1-基)-乙基]-醯胺；

4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(4-二乙胺基-1-甲基-丁基)-醯胺；

2-[(4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-羰基)-胺基]-丙酸甲酯；

- 4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(2-二甲胺基-1-甲基-乙基)-醯胺；
- 4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-3-苯基-丙基)-醯胺；
- 3-[(4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-羰基)-胺基]-丁酸乙酯；
- 4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-2-甲硫基-乙基)-醯胺；
- 2'-氟-4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-2-甲硫基-乙基)-醯胺；
- 2',4'-二氟-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-2-甲硫基-乙基)-醯胺；
- 2',4'-二氯-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-2-甲硫基-乙基)-醯胺；
- 2'-氯-4'-氟-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-2-甲硫基-乙基)-醯胺；
- 4'-氯-2'-氟-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-2-甲硫基-乙基)-醯胺；
- 2',4'-二氯-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(2-甲烷磺醯基-1-甲基-乙基)-醯胺；
- 2'-氯-4'-氟-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(2-甲烷磺醯基-1-甲基-乙基)-醯胺；
- 4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(2-乙氧基-1-甲基-乙基)-醯胺；

- 4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸(3-甲氧基-1-甲基-丙基)-醯胺；
- 4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[1-甲基-2-(3-側氧基-哌嗪-1-基)-乙基]-醯胺；
- 4'-甲基-5-四唑-1-基-聯苯-3-甲酸[1-甲基-2-(1-側氧基-1λ\*4\*-硫代嗎啉-4-基)-乙基]-醯胺；
- N-(1-甲基-2-嗎啉-4-基-乙基)-3-(4-甲基-2-側氧基-2H-吡啶-1-基)-5-四唑-1-基-苯甲醯胺；
- 5-(5-乙氧基甲基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺；
- 5-(5-甲氧基甲基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺；
- 5-(5-乙氧基甲基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-噻唑-2-基-乙基)-醯胺；
- 5-(5-甲氧基甲基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-噻唑-2-基-乙基)-醯胺；
- 5-(5-甲氧基甲基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺；
- 5-(5-乙氧基甲基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺；
- 5-(5-乙氧基甲基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-2-嗎啉-4-基-乙基)-醯胺；
- 5-(5-甲氧基甲基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-2-嗎啉-4-基-乙基)-醯胺；

- 5-(5-甲氧基甲基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[2-(1,1-二側氧基-1λ\*6\*-硫代嗎啉-4-基)-1-甲基-乙基]-醯胺；
- 5-(5-乙氧基甲基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[2-(1,1-二側氧基-1λ\*6\*-硫代嗎啉-4-基)-1-甲基-乙基]-醯胺；
- 5-(5-甲氧基甲基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺；
- 5-(5-乙氧基甲基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺；
- 5-[5-(1-乙氧基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯苯-3-甲酸((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺；
- 5-[5-(1-乙氧基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯苯-3-甲酸((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺；
- 5-[5-(1-乙氧基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺；
- 5-[5-(1-乙氧基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-醯胺；
- 5-[5-(1-甲氧基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-嘧啶-5-基-乙基)-醯胺；
- 5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(2-側氧基-1,2-二氫-嘧啶-4-基)-醯胺；
- 5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(2-側氧基-1,2-二氫-嘧啶-4-基)-醯胺；

- 5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(5-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-嘓啶-4-基)-醯胺；
- 5-[5-((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯苯-3-甲酸((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺；
- 5-[5-((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺；
- 5-[5-((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-醯胺；
- 5-[5-((S)-1-甲氧基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯苯-3-甲酸((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺；
- 5-[5-((S)-1-甲氧基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺；
- 5-[5-((S)-1-甲氧基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-醯胺；
- 5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-嘓啶-4-基)-醯胺；
- 5-[5-((R)-1-甲氧基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯苯-3-甲酸((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺；
- 5-[5-((R)-1-甲氧基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-醯胺；
- 5-[5-((S)-1-甲氧基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-嘓啶-5-基-乙基)-醯胺；
- 5-[5-((R)-1-甲氧基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-嘓啶-5-基-乙基)-醯胺；

- 5-[5-(1-甲氧基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯苯-3-甲酸  
(1-嘧啶-5-基-乙基)-醯胺；
- 2'-氟-5-[5-(1-甲氧基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯苯-  
3-甲酸((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺；
- 2'-氟-5-[5-(1-甲氧基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯苯-  
3-甲酸(1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺；
- 2'-氟-5-[5-(1-甲氧基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯苯-  
3-甲酸(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-醯胺；
- 5-[5-(1-二甲胺基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯苯-3-甲  
酸((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺；
- 5-[5-(1-二甲胺基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯苯-3-甲  
酸(1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺；
- 5-[5-(1-二甲胺基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯苯-3-甲  
酸(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-醯胺；
- 5-(5-二甲胺基甲基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸  
((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺；
- 5-(5-二甲胺基甲基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸  
(1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺；
- 5-(5-二甲胺基甲基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸  
(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-醯胺；
- 3-[5-(1-甲氧基-乙基)-四唑-1-基]-5-(5-甲基-吡啶-2-  
基)-N-(1-吡嗪-2-基-乙基)-苯甲醯胺；
- 3-[5-(1-甲氧基-乙基)-四唑-1-基]-N-(5-甲基-吡嗪-2-基  
甲基)-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲醯胺；

- N-((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-3-[5-(1-甲氧基-乙基)-四唑-1-基]-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲醯胺；
- N-環丙基-3-[5-(1-甲氧基-乙基)-四唑-1-基]-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯甲醯胺；
- 3-(5-甲基-吡啶-2-基)-N-[2-(3-側氧基-哌嗪-1-基)-乙基]-5-(5-三氟甲基-四唑-1-基)-苯甲醯胺；
- 5-(5-甲氧基甲基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺；
- 5-(5-乙氧基甲基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺；
- 5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[2-(1-乙醯基-吡啶-3-基)-1-甲基-乙基]-醯胺；
- 5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[2-(2-羥基-乙氧基)-乙基]-醯胺；
- 2'-氯-5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[2-(1-乙醯基-吡啶-3-基)-1-甲基-乙基]-醯胺；
- 5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸{(R)-1-[雙-(2-羥基-乙基)-胺甲醯基]-乙基}-醯胺；
- 5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸{1-[3-(2-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-乙基}-醯胺；
- 5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[1-(3-吡啶-4-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-乙基]-醯胺；
- 5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸{(R)-2-[雙-(2-羥基-乙基)-胺基]-1-甲基-乙基}-醯胺；

- 甲烷磺酸(R)-2-{[5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-羰基]-胺基}-丙酯；
- 5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸{1-[3-(2-甲氧基-乙基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-乙基}-醯胺；
- 5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[1-(3-吡啶-3-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-乙基]-醯胺；
- 5-(5-乙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸{1-[4-(2-甲氧基-乙基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-乙基}-醯胺；
- 5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(3-側氧基-2,3-二氫-異噁唑-5-基甲基)-醯胺；
- 5-(5-異丙基-四唑-1-基)-4'-甲基-聯苯-3-甲酸[1-甲基-2-(3-三氟甲基-吡唑-1-基)-乙基]-醯胺；
- 5-[5-(1-甲氧基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯苯-3-甲酸((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-醯胺；
- 5-[5-(1-甲氧基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯苯-3-甲酸((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺；
- 5-[5-(1-甲氧基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(1-吡嗪-2-基-乙基)-醯胺；或
- 5-[5-(1-甲氧基-乙基)-四唑-1-基]-4'-甲基-聯苯-3-甲酸(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-醯胺。

2. 如請求項1之式I化合物，其中R<sup>1</sup>為四唑-1-基視情況於5位經C<sub>1-6</sub>烷基或鹵基-C<sub>1-6</sub>烷基取代。
3. 如請求項1之式I化合物，其中R<sup>2</sup>為4-甲基-苯基或5-甲基-吡啶-2-基。



4. 如請求項1之式I化合物，其中 $R^3$ 為氫。
5. 如請求項1之式I化合物，其中 $R^4$ 為氫或甲基。
6. 如請求項1之式I化合物，其中 $R^3$ 為氫， $R^4$ 及 $R^5$ 與其所連接之原子共同形成環丙基。
7. 一種如請求項1之式I化合物之用途，其係用於製造供治療與P2X嘌呤(purinergic)受體，更特定言之P2X<sub>3</sub>及/或P2X<sub>2/3</sub>嘌呤受體相關之疾病，例如治療泌尿生殖、疼痛、胃腸及呼吸疾病、病狀及病症之藥物。
8. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1之式I化合物。