



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102725290 A

(43) 申请公布日 2012. 10. 10

(21) 申请号 201080043104. 0

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限
责任公司 11240

(22) 申请日 2010. 07. 26

代理人 李丙林 张英

(30) 优先权数据

61/228, 864 2009. 07. 27 US

61/360, 037 2010. 06. 30 US

(51) Int. Cl.

C07D 471/04 (2006. 01)

A61K 31/437 (2006. 01)

A61K 31/519 (2006. 01)

A61K 31/4985 (2006. 01)

A61K 31/5025 (2006. 01)

A61P 9/00 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 03. 27

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/043264 2010. 07. 26

(87) PCT申请的公布数据

W02011/014462 EN 2011. 02. 03

(71) 申请人 吉利德科学股份有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 布里顿·科尔基

埃尔法蒂赫·埃尔扎因 罗伯特·江

拉奥·卡拉 小林徹也

德米特里·科尔通 李晓芬

格雷戈里·诺特 埃里克·帕克希尔

陶佩里 杰夫·扎布沃茨基

权利要求书 16 页 说明书 146 页

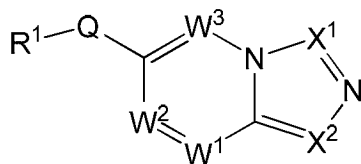
(54) 发明名称

作为离子通道调节剂的稠合杂环化合物

(57) 摘要

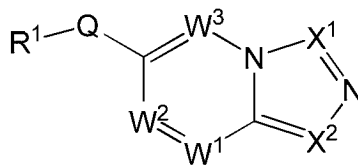
本发明涉及钠通道抑制剂化合物以及它们在治疗各种疾病状态中的用途, 包括心血管疾病和糖尿病。在具体实施方式中, 化合物的结构由式 I 给出; 其中 W¹、W²、W³、R¹、Q、X¹、X²和 X³如本发明所述, 还涉及其制备方法以及化合物的用途和含有

其的药物组合物。



I

1. 一种式 I 化学式的化合物：



I

其中：

R^1 是芳基或杂芳基，

其中所述芳基或杂芳基可选地用 1 个、2 个、或 3 个独立地选自由以下构成的组中的取代基取代：羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 CN 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{26}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 C_1-C_3 烷氧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、环烷基、杂芳基、和杂环基；

其中所述烷氧基、烷基、烯基、炔基、杂芳基、环烷基、或杂环基可选地用 1 个、2 个、或 3 个独立地选自由以下构成的组中的取代基取代：羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_2$ 、苯基、杂环基、杂芳基、环烷基、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 、和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ ，

W^1 是 N 或 CR^2 ，其中 R^2 独立地选自由以下构成的组中：氢、可取代的烷基、氨基、可取代的烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、和 $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})-\text{R}^{22}$ ；

W^2 是 N 或 CR^3 ，其中 R^3 独立地选自由以下构成的组中：氢、可取代的烷基、 $-\text{CF}_3$ 、卤素、和 $-\text{O}-\text{R}^{24}$ ；

W^3 是 N 或 CR^4 ，其中 R^4 独立地选自由以下构成的组中：氢、羟基、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 $-\text{R}^{25}-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{R}^{25}-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{R}^{25}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{R}^{25}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{R}^{25}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{R}^{25}-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{22}$ 、和 $-\text{R}^{25}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ ，

其中所述烷基可选地用 1 个、2 个、或 3 个独立地选自由羟基、卤素构成的组中的取代基取代，

Q 选自共价键或 C_{2-4} 亚炔基；

X^1 是 N 或 CR^a ，其中

R^a 是氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{26}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{26})(\text{R}^{28})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{20}$ 、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基，

其中所述烷基可选地用 1 个、2 个、或 3 个独立地选自由以下构成的组中的取代基取代：羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、环烷基、 $-\text{CN}$ 、和 C_{1-4} 烷氧基；和

所述烷氧基、环烷基、芳基、杂环基、或杂芳基可选地用 1 个、2 个、或 3 个独立地选自由以下构成的组中的取代基取代：羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、苯基、杂环基、杂芳基、环烷基、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 、和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ ；或

R^a 是 $-\text{Y}-\text{Z}-\text{R}^{25}-\text{R}^{23}-\text{R}^{20}$ ，其中

Y 是共价键或选自可选项用 1 个或 2 个 C_1-C_3 烷基或氟基取代的 C_1-C_3 亚烷基；

Z 是 C_{2-4} 亚炔基、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}'$ 、 $-\text{NR}^{5'}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}''-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{5'}$ 、或 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{3'}$ 、其中每个 R'' 和 $\text{R}^{5'}$ 独立地是氢或 C_{1-6} 低级烷基；和

进一步其中所述烷基可选地用 1 个、2 个、或 3 个独立地选自以下构成的组中的取代基取代：羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_2$ 、苯基、杂环基、杂芳基、环烷基、 $-\text{N}(\text{R}^{20})$ (R^{22})、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})$ (R^{22})、 $-\text{CN}$ 、和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ ，

X^2 是 N 或 CR^b ；

R^b 选自以下构成的组中：氢、取代的烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})$ (R^{22})、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{22}$ 、 $-\text{CF}_2-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{CF}_2-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{CF}_2-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{26}$ 、 $-\text{CF}_2-$ 四唑基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{26}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})$ (R^{22})、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})$ (R^{22})、和 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{26}$ 、 $-\text{R}^{25}$ - 可选取代的杂芳基、 $-\text{R}^{25}$ - 可选取代的芳基；

R^{20} 和 R^{22} 在每种情况下独立地选自以下构成的组中：氢、 C_1-C_{15} 烷基、 C_2-C_{15} 烯基、 C_2-C_{15} 炔基、环烷基、杂环基、芳基、和杂芳基，

其中所述烷基、烯基、炔基、杂环基、芳基、和杂芳基可选地用 1 个、2 个、或 3 个独立地选自以下构成的组中的取代基取代：羟基、卤素、烷基、单-或二烷基氨基、烷基或芳基或杂芳基酰胺、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{26}$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、芳基、环烷基、和杂芳基；或

当 R^{20} 和 R^{22} 连接至一共用碳原子， R^{20} 和 R^{22} 可以连接形成一杂环环，其进而可选地用 1 个、2 个、或 3 个独立地选自以下构成的组中的取代基取代：羟基、卤素、烷基、单-或二烷基氨基、烷基或芳基或杂芳基酰胺、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{26}$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、和 $-\text{OCF}_3$ 、芳基、环烷基；

R^{23} 是共价键或选自以下构成的组中：亚环烷基、亚杂环基、亚芳基、和杂亚芳基，

其中所述亚环烷基、亚杂环基、亚芳基、和杂亚芳基可选地用 1 个至 3 个独立地选自以下构成的组中的取代基取代：羟基、卤素、烷基、单-或二烷基氨基、烷基或芳基或杂芳基酰胺、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{26}$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、芳基、环烷基、和杂芳基；

R^{24} 在每种情况下独立地选自烷基或芳基，其每一个可以可选地用 1、2、或 3 个独立地选自以下的取代基取代：羟基， $-\text{OCF}_3$ ，卤素， C_1-C_3 烷氧基， $-\text{O}-\text{R}^{20}$ ，或可选用以下基团取代的烷基：卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})$ (R^{22})、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})$ (R^{22})、 $-\text{CN}$ 、或 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ ；

R^{25} 在每种情况下独立地是共价键或选自可选用 1 个或 2 个 C_1-C_3 烷基基团取代的 C_1-C_3 亚烷基；以及

R^{26} 和 R^{28} 在每种情况下独立地选自氢、烷基、或环烷基，其中所述烷基、苯基和环烷基可以进一步用 1 至 3 个独立地选自以下构成的组中的取代基取代：羟基、卤素、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、和 $-\text{OCF}_3$ ；

或其药用盐、酯、前药、或溶剂化物，

条件是

a. 当 X^1 是 CR^a ， R^a 是 $-\text{Y}-\text{Z}-\text{R}^{25}-\text{R}^{23}-\text{R}^{20}$ ，Y 不是共价键，且 Z 是 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^3-$ 、 $-\text{NR}^{5'}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、或 $\text{NR}''-$ 时，则 R^{25} 不能是键；

b. 当 X^1 是 CR^a ， R^a 是 $-\text{Y}-\text{Z}-\text{R}^{25}-\text{R}^{23}-\text{R}^{20}$ ，Y 是共价键，且 Z 是 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、或 $\text{NR}''-$ 时，则 R^{25} 是共价键，而 R^{23} 不是亚环烷基；

c. 当 Z 是 $-\text{NR}^{5'}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 时，则 Y 不是共价键；

d. R^{23} 和 R^{25} 不能一起是共价键；

e. 当 X^1 是 CR^a ，Q 是键， R^1 是杂芳基，且 W^1 、 W^2 、和 W^3 都是 CH 时，则所述 R^1 杂芳基可以不

进一步用苯基取代；

f. 当 W^1 、 W^2 、和 W^3 都不是 N, R^2 是取代的烷基, X^1 是 CR^a , 且 X^2 是 N 时, 则 R^a 不是烷基、环烷基、或杂环基 ; 和

g. 当 Q 是共价键, R^1 是苯基, W^1 、 W^2 、和 W^3 是 CH, X^1 是 CR^a , 且 X^2 是 N 时, 则 R^a 不是 C_{1-3} 未取代的烷基 ;

h. 当 Q 是共价键, W^1 和 W^2 是 CH, W^3 是 NH, X^1 是 CR^a , 且 X^2 是 N 时, 则 R^1 不是用芳基取代的杂芳基。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 Q 是 C_{2-4} 亚炔基。

3. 权利要求 2 的化合物, 选自以下构成的组中 :

6-(苯基乙炔基)-3-(三氟甲基) [1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ;

3-(三氟甲基)-6- { [4-(三氟甲基) 苯基] 乙炔基 } [1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ;

3-(1,1- 二氟 -2- 甲氧基乙基)-6-(苯基乙炔基) [1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ;

2,2- 二氟 -2-(6- { [4-(三氟甲基) 苯基] 乙炔基 } [1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 -3- 基) 乙醇 ;

3-(1,1- 二氟 -2- 甲氧基乙基)-6- { [4-(三氟甲基) 苯基] 乙炔基 } [1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ;

3- 苯氧基 -6- { [4-(三氟甲基) 苯基] 乙炔基 } [1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ;

3-(1,1- 二氟 -2- 甲氧基乙基)-6- { [4-(三氟甲氧基) 苯基] 乙炔基 } [1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ; 和

3-(1,1- 二氟 -2- 甲氧基乙基)-6- [(4- 氟苯基) 乙炔基] [1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶。

4. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 是杂芳基。

5. 权利要求 4 的化合物, 选自以下构成的组中 :

6-(6- 环丙基吡啶 -3- 基)-3-(三氟甲基) [1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ;

6-(2- 环丙基嘧啶 -5- 基)-3-(三氟甲基) [1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ;

3-(三氟甲基)-6- [6-(三氟甲基) 吡啶 -3- 基] [1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ;

6- [6-(2,2,2- 三氟乙氧基) 吡啶 -3- 基]-3-(三氟甲基) [1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ;

6-(5- 环丙基 -1,3,4- 噻二唑 -2- 基)-3-(三氟甲基) [1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ;

3-(三氟甲基)-6- [6-(三氟甲基) 哒嗪 -3- 基] [1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ;

3-(三氟甲基)-6- [2-(三氟甲基) 嘧啶 -5- 基] [1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ;

3-(1,1- 二氟 -2- 甲氧基乙基)-6- [6-(2,2,2- 三氟乙氧基) 吡啶 -3- 基] [1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ;

6- [6-(环丙基氧基) 吡啶 -3- 基]-3-(三氟甲基) [1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ;

6- [6-(2,2,2- 三氟乙氧基) 哒嗪 -3- 基]-3-(三氟甲基) [1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ;

3- [(环丙基甲氧基) (二氟) 甲基]-6- [6-(三氟甲基) 吡啶 -3- 基] [1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ;

GS-4665533- { 二氟 [(5- 苯基 -1,2- 噁唑 -3- 基) 甲氧基] 甲基 }-6- [6-(三氟甲基)

吡啶-3-基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;和

GS-4666543-{二氟[(5-苯基-1,2-噁唑-3-基)甲氧基]甲基}-6-[6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶。

6. 权利要求1的化合物,其中 W^3 和 X^2 都是N。

7. 权利要求6的化合物,选自以下构成的组中:

- 6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪;
6-(4-苯氧基苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪;
3-(二氟甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪;
3-(二氟甲基)-6-(4-苯氧基苯基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪;
6-(4-苯氧基苯基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪;
6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪;
6-[2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪;
6-(4-苯氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪;
6-(4-苯氧基苯基)-3-(丙烷-2-基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪;
6-[2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(丙烷-2-基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪;
3-叔丁基-6-(4-苯氧基苯基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪;
3-叔丁基-6-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪;
3-乙基-6-(4-苯氧基苯基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪;
3-环丙基-6-(4-苯氧基苯基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪;
4-[6-(4-苯氧基苯基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基]苯甲腈;
4-{6-[2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基}苯甲腈;
4-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基}苯甲腈;
3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(4-苯氧基苯基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪;
4-[6-(4-甲氧基苯基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基]苯甲腈;
3-[6-(4-甲氧基苯基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基]苯甲腈;
3-[4-(甲基磺酰基)苯基]-6-(4-苯氧基苯基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪;
3-{6-[6-(吗啉-4-基)吡啶-3-基][1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基}苯甲腈;
6-(4-苯氧基苯基)-3-[4-(2H-四唑-5-基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪;和
3-[6-(4-氟苯基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基]苯甲腈;
2-[6-(4-苯氧基苯基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基]丙烷-2-醇;
3,6-二[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪;
3-{6-[2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基}苯甲腈;
6-(3,5-二氟-4-苯氧基苯基)-3-(丙烷-2-基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪;
3-(丙烷-2-基)-6-[6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基][1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪;
6-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪;
6-(3,5-二氟-4-苯氧基苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪;

6-[6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪;

6-[4-(4-氯苯氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪;

3-(二氟甲基)-6-[6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基][1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪;

3-(二氟甲基)-6-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪。

8. 权利要求 1 的化合物,其中 W^2 和 X^2 都是 N。

9. 权利要求 8 的化合物,选自以下构成的组中:

6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪;

6-(4-苯氧基苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪;

3-(二氟甲基)-6-(4-苯氧基苯基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪;和

3-(二氟甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪。

10. 权利要求 1 的化合物,其中 X^1 和 X^2 都是 N。

11. 权利要求 10 的化合物,选自以下构成的组中:

6-(4-苯氧基苯基)四唑并[1,5-a]吡啶;

6-[4-(三氟甲氧基)苯基]四唑并[1,5-a]吡啶;

6-[4-(4-氯苯氧基)苯基]四唑并[1,5-a]吡啶;

6-[6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基]四唑并[1,5-a]吡啶;

8-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]四唑并[1,5-a]吡啶;和

5-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]四唑并[1,5-a]吡啶。

12. 权利要求 1 的化合物,其中 X^1 是 R^a 而 X^2 是 R^b 。

13. 权利要求 12 的化合物,选自以下构成的组中:

6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶;

6-(4-苯氧基苯基)-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶;

6-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶;

6-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶;

1-苯基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶;

(2E)-3-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基}

丙-2-烯酸甲酯;

6-[6-(甲基磺酰基)吡啶-3-基]-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶;

6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-腈;

{6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基} 甲醇;

1-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶;

6-[6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基]-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶;

6-(1,3-噁唑-2-基)-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶;

6-(1,3-噻唑-2-基)-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶;

6-苯基-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶;

2-[3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-1,3-苯并噁唑;和

2-[3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-1,3-苯并噻唑。

14. 权利要求 1 的化合物,其中 X^1 、 X^2 和 W^3 都是 N。
15. 权利要求 14 的化合物,即 6-[4-(4-氯苯氧基)苯基]四唑并[1,5-b]吡嗪。
16. 权利要求 1 的化合物,其中 X^2 是 N 而 X^1 是 R^a 。
17. 权利要求 16 的化合物,其中 R^a 是芳基。
18. 权利要求 17 的化合物,选自以下构成的组中:
- 3-苯基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;
- 3-苯基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-胺;
- 3,6-二[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;
- 4-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}苯磺酰胺;
- N-(4-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}苯基)甲磺酰胺;
- 4-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}苯甲酰胺;
- 3,3'-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3,6-二基二苯甲酸二乙酯;
- 4-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}苯甲酸乙酯;
- 3-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}苯甲酸乙酯;
- N-(2-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}苯基)甲磺酰胺;
- N-甲基-3-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}苯甲酰胺;和
- N-[5-(三氟甲氧基)-2-{3-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基}苯基]乙酰胺。
19. 权利要求 16 的化合物,其中 R^a 是 $-Y-Z-R^{25}-R^{23}-R^{20}$ 。
20. 权利要求 19 的化合物,其中 Y 是 $-CF_2-$ 而 Z 是 O。
21. 权利要求 20 的化合物,选自以下构成的组中:
- 3-[二氟(甲氧基)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;
- 3-[二氟(2-甲氧基乙氧基)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;
- 3-{二氟[(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;
- 3-{二氟[(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;
- 3-[(苯氧基)(二氟)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;
- 3-[二氟(吡啶-4-基甲氧基)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;
- 2-(二氟{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}甲氧基)乙醇;
- 1-(二氟{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}甲氧基)丙-2-醇;

3- { 二 氟 [(5- 甲 基 -1,2- 噁 唑 -3- 基) 甲 氧 基] 甲 基 } -6- [4- (三 氟 甲 氧 基) 苯 基] [1,2,4] 三 唑 并 [4,3-a] 吡 啶 ;

3- [二 氟 (吡 啶 -3- 基 甲 氧 基) 甲 基] -6- [4- (三 氟 甲 氧 基) 苯 基] [1,2,4] 三 唑 并 [4,3-a] 吡 啶 ;

3- { [(5- 环 丙 基 -1,2,4- 噁 二 唑 -3- 基) 甲 氧 基] (二 氟) 甲 基 } -6- [4- (三 氟 甲 氧 基) 苯 基] [1,2,4] 三 唑 并 [4,3-a] 吡 啶 ;

3- (二 氟 { [5- (2- 甲 基 丙 基) -1,2,4- 噁 二 唑 -3- 基] 甲 氧 基 } 甲 基) -6- [4- (三 氟 甲 氧 基) 苯 基] [1,2,4] 三 唑 并 [4,3-a] 吡 啶 ;

3- (二 氟 { [5- (丙 烷 -2- 基) -1,2,4- 噁 二 唑 -3- 基] 甲 氧 基 } 甲 基) -6- [4- (三 氟 甲 氧 基) 苯 基] [1,2,4] 三 唑 并 [4,3-a] 吡 啶 ;

3- [二 氟 (吡 啶 -2- 基 甲 氧 基) 甲 基] -6- [4- (三 氟 甲 氧 基) 苯 基] [1,2,4] 三 唑 并 [4,3-a] 吡 啶 ;

4- [(二 氟 { 6- [4- (三 氟 甲 氧 基) 苯 基] [1,2,4] 三 唑 并 [4,3-a] 吡 啶 -3- 基 } 甲 氧 基) 甲 基] 喹 啉 ;

3- [(环 丙 基 甲 氧 基) (二 氟) 甲 基] -6- [4- (三 氟 甲 氧 基) 苯 基] [1,2,4] 三 唑 并 [4,3-a] 吡 啶 ;

3- { 二 氟 [(1- 苯 基 -1H-1,2,3- 三 唑 -4- 基) 甲 氧 基] 甲 基 } -6- [4- (三 氟 甲 氧 基) 苯 基] [1,2,4] 三 唑 并 [4,3-a] 吡 啶 ;

3- [二 氟 (哒 嗪 -3- 基 甲 氧 基) 甲 基] -6- [4- (三 氟 甲 氧 基) 苯 基] [1,2,4] 三 唑 并 [4,3-a] 吡 啶 ;

3- { 二 氟 [1- (4- 氟 苯 基) 乙 氧 基] 甲 基 } -6- [4- (三 氟 甲 氧 基) 苯 基] [1,2,4] 三 唑 并 [4,3-a] 吡 啶 ;

3- { 二 氟 [(1- 甲 基 -5- 苯 基 -1H- 吡 唑 -3- 基) 甲 氧 基] 甲 基 } -6- [4- (三 氟 甲 氧 基) 苯 基] [1,2,4] 三 唑 并 [4,3-a] 吡 啶 ;

3- { [(2,2- 二 氟 -1,3- 苯 并 间 二 氧 杂 环 戊 烯 -5- 基) 甲 氧 基] (二 氟) 甲 基 } -6- [4- (三 氟 甲 氧 基) 苯 基] [1,2,4] 三 唑 并 [4,3-a] 吡 啶 ;

3- { [(2,5- 二 甲 基 -1,3- 噁 唑 -4- 基) 甲 氧 基] (二 氟) 甲 基 } -6- [4- (三 氟 甲 氧 基) 苯 基] [1,2,4] 三 唑 并 [4,3-a] 吡 啶 ;

3- { 二 氟 [(5- 甲 基 -2- 苯 基 -1,3- 噁 唑 -4- 基) 甲 氧 基] 甲 基 } -6- [4- (三 氟 甲 氧 基) 苯 基] [1,2,4] 三 唑 并 [4,3-a] 吡 啶 ;

3- { 二 氟 [1- (吡 啶 -2- 基) 乙 氧 基] 甲 基 } -6- [4- (三 氟 甲 氧 基) 苯 基] [1,2,4] 三 唑 并 [4,3-a] 吡 啶 ;

3- { [1- (4- 氯 苯 基) 乙 氧 基] (二 氟) 甲 基 } -6- [4- (三 氟 甲 氧 基) 苯 基] [1,2,4] 三 唑 并 [4,3-a] 吡 啶 ;

3- [二 氟 (噻 啶 -2- 基 甲 氧 基) 甲 基] -6- [4- (三 氟 甲 氧 基) 苯 基] [1,2,4] 三 唑 并 [4,3-a] 吡 啶 ;

3- { [1- (2,4- 二 氯 苯 基) 乙 氧 基] (二 氟) 甲 基 } -6- [4- (三 氟 甲 氧 基) 苯 基] [1,2,4] 三 唑 并 [4,3-a] 吡 啶 ;

1- [(二 氟 { 6- [4- (三 氟 甲 氧 基) 苯 基] [1,2,4] 三 唑 并 [4,3-a] 吡 啶 -3- 基 } 甲 氧 基)

甲基]环丁醇；

(2S)-2-[(二氟{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}甲氧基)甲基]吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯；

3-[(5-环丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲氧基](二氟)甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；

3-[(二氟{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}甲氧基)甲基]苯甲腈；

3-(二氟{3-[(2-甲氧基苯基)磺酰基]-2-甲基丙氧基}甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；

3-[二氟(1-{3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-5-基}乙氧基)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；

3-(二氟{2-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]乙氧基}甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；

3-[(3-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基](二氟)甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；

5-[(二氟{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}甲氧基)甲基]喹啉；

3-[1-(二氟{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}甲氧基)乙基]喹啉；

3-[[2-(2,6-二甲基苯氧基)乙氧基](二氟)甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；

3-{二氟[(1-苯基-1H-吡唑-4-基)甲氧基]甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；

3-[二氟({2-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1,3-噁唑-4-基}甲氧基)甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；

4-[(二氟{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}甲氧基)甲基]-2-甲基喹啉；

4-[(二氟{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}甲氧基)甲基]-2-(三氟甲基)喹啉；

6-[(二氟{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}甲氧基)甲基]喹啉；

3-[(丁-2-炔-1-基氧基)(二氟)甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；

3-[(2,2-二氟环丙基)甲氧基](二氟)甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；

3-{二氟[(3-苯基丙-2-炔-1-基)氧基]甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；

3-{二氟[(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲氧基]甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；

3-[[1-(苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基](二氟)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苄基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

3-{二氟[(5-苄基-1,2-噁唑-3-基)甲氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苄基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

3-{二氟[(2-苄基-1,3-噁唑-4-基)甲氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苄基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

3-{二氟[(5-甲基-2-苄基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苄基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

3-{二氟[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苄基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

3-[[1-(4-氯苄基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基]甲氧基](二氟)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苄基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

3-[(3,3-二苄基丙氧基)(二氟)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苄基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

3-(二氟{[3-(嘧啶-2-基)苄基]氧基}甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苄基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

3-(二氟{[3-(吡啶-3-基)苄基]氧基}甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苄基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

3-{二氟[(1-甲基-1H-咪唑-3-基)甲氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苄基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

3-(二氟{[2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苄基]氧基}甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苄基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

3-(二氟{[2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)苄基]氧基}甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苄基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

3-(二氟{[2-苄基-5-(三氟甲基)-1,3-噁唑-4-基]甲氧基}甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苄基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

3-(二氟{[1-苄基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]甲氧基}甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苄基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

3-(二氟{[6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基]甲氧基}甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苄基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

6-环丙基-2'-[[二氟{6-[4-(三氟甲氧基)苄基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基]甲氧基]甲基]-3,4'-联吡啶;

3-[[3-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)苄基]氧基](二氟)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苄基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

3-(二氟{[5-(4-氟苄基)-1,2-噁唑-3-基]甲氧基}甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苄基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

3-(二氟{[2-(哌啶-1-基)吡啶-4-基]甲氧基}甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苄基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

3-[[2,2-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-基]甲氧基](二氟)甲基]-6-[4-(三

氟甲氧基) 苯基][1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶;

3-[[2-(2,6-二氟苯基) 乙氧基](二氟) 甲基]-6-[4-(三氟甲氧基) 苯基][1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶;

3-{二氟[(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基) 甲氧基] 甲基}-6-[4-(三氟甲氧基) 苯基][1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶;

3-[[2-(6-环丙基吡啶-3-基) 苄基] 氧基](二氟) 甲基]-6-[4-(三氟甲氧基) 苯基][1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶;

3-[[5-(2-氯苯基)-1,2-噁唑-3-基] 甲氧基](二氟) 甲基]-6-[4-(三氟甲氧基) 苯基][1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶;

GS-4667383-(二氟[[2-(吡啶-3-基) 苄基] 氧基] 甲基)-6-[4-(三氟甲氧基) 苯基][1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶;和

GS-4667393-(二氟[[2-(1H-吡啶-1-基) 苄基] 氧基] 甲基)-6-[4-(三氟甲氧基) 苯基][1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶。

22. 权利要求 19 的化合物,其中 Y 是 $-\text{CF}_2-$ 而 Z 是 O。

23. 权利要求 22 的化合物,选自以下构成的组中:

3-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)-6-[4-(三氟甲氧基) 苯基][1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶;

2,2-二氟-2-[6-(4-苯氧基苯基)][1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶-3-基} 乙醇;

3-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)-6-(4-苯氧基苯基)[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶;

6-[4-(4-氯苯氧基) 苯基]-3-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶;

3-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)-6-[4-(4-氟苯氧基) 苯基][1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶;

3-[1,1-二氟-2-(吡啶-3-基甲氧基) 乙基]-6-[4-(三氟甲氧基) 苯基][1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶;

2-(2,2-二氟-2-[6-[4-(三氟甲氧基) 苯基][1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶-3-基} 乙氧基)-N,N-二甲基乙胺;

(2,2-二氟-2-[6-[4-(三氟甲氧基) 苯基][1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶-3-基} 乙氧基) 乙腈;

1,1-二氟-1-[6-[4-(三氟甲氧基) 苯基][1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶-3-基} 丙-2-醇;

1-环丙基-2,2-二氟-2-[6-[4-(三氟甲氧基) 苯基][1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶-3-基} 乙醇;

(2,2-二氟-2-[6-[4-(三氟甲氧基) 苯基][1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶-3-基} 乙氧基) 乙酸乙酯;

3-[1,1-二氟-2-(吡啶-2-基甲氧基) 乙基]-6-[4-(三氟甲氧基) 苯基][1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶;

1,1-二氟-2-甲基-1-[6-[4-(三氟甲氧基) 苯基][1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶-3-基} 丙-2-醇;

3-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)-6-[3-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

3-{2-[(3,4-二氟苄基)氧基]-1,1-二氟乙基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

3-(二氟{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}甲基)戊-3-醇;和

3-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)-6-[2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

1-(2,2-二氟-2-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}乙氧基)-2-甲基丙-2-醇;

3-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)-6-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

3-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)-6-(3,5-二氟-4-苯氧基苯基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

3-(2-{[3-(4-氯苯基)-1,2-噁唑-5-基]甲氧基}-1,1-二氟乙基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

1-(2-氯苯氧基)-3-(2,2-二氟-2-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}乙氧基)丙-2-醇;

1-(2,2-二氟-2-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}乙氧基)-3-(2,5-二甲基苯氧基)丙-2-醇。

24. 权利要求 16 的化合物,其中 R^a 是可选地用卤素、羟基、环丙基、甲氧基、或氨基取代的 C₁₋₁₅ 烷基。

25. 权利要求 24 的化合物,选自以下构成的组中:

7-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

6-(3-(三氟甲氧基)苯基)-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

3-(三氟甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

6-(2,4-二氯苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

6-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

6-(3-苯氧基苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

6-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

6-(4-氯-3-氟苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

7-甲基-6-[3-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

6-(4-叔丁基苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

3-(三氟甲基)-6-[4-(三甲基硅烷基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

6-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

6-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

4-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯甲酸甲酯;

2-{4-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯基}丙-2-醇;

4-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯甲腈;

6-[2-(1H-四唑-5-基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
6-(联苯基-4-基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
6-[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
6-[4-(4-氟苯氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
6-[4-(4-氯苯氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
2-甲基-2-{4-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯基}丙腈；
6-[3-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
6-[4-(丙-2-基磺酰基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
6-[4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
6-[3-(吗啉-4-基甲基)-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
6-(4-乙氧基苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
6-(4-叔丁氧基苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
6-{3-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-4-(三氟甲氧基)苯基}-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
N,N-二甲基-1-{2-(三氟甲氧基)-5-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯基}甲胺；
2-({2-(三氟甲氧基)-5-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯基}氨基)乙醇；
6-(4-环丙基苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
6-[4-(吡嗪-2-基氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
6-[4-(吡啶-3-基氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
6-[4-(环丙氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
8-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
7-甲氧基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
6-[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
6-(萘-2-基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
3-(三氟甲基)-6-(3,4,5-三甲氧基苯基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
8-(三氟甲氧基)-5-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]喹啉；
6-(3,5-二氟-4-苯氧基苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
6-[4-(4-氟-2-硝基苯氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
6-[4-(2-氟苯氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
6-[4-(吡啶-4-基氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
N-苯基-4-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯胺；
N-(2,2,2-三氟乙基)-4-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯胺；
6-[4-(苯磺酰基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
6-(萘-1-基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；

4-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]-N-(2,2,2-三氟-1-苯基乙基)苯胺;

6-[2-溴-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

6-[2-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

6-[2-(吡啶-3-基)-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

2-(三氟甲氧基)-5-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯胺;

1-{4-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯基}环戊腈;

6-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

6-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

6-[4-(环丙基甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

6-[3-(1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

1-(4-(3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)苯基)乙酮;

5-(三氟甲氧基)-8-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]喹啉;

6-[4-(2-甲基-1,3-二氧杂环戊烷-2-基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

6-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

(2E)-3-{4-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯基}丁-2-烯腈;

N-甲基-2-(三氟甲氧基)-5-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯甲酰胺;

6-[2-(2-甲氧基乙氧基)-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

{5-(三氟甲氧基)-2-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯氧基}乙腈;

6-[3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

6-[4-(三氟甲氧基)-3-(三氟甲基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

1-{4-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯基}环丙腈;

6-[2,4-双(三氟甲基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

5-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

6-[4-(2-甲氧基丙-2-基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

6-[2-乙氧基-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

6-[2-(丙-2-基氧基)-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

4-{4-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯基}四氢-2H-吡

喃-4-腈；

6-{4-[二氟(吡啶-3-基)甲氧基]苯基}-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]

吡啶；

6-{4-[二氟(苯基)甲氧基]苯基}-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；

5-氯-2-({4-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯基}氨基)苯甲腈；

5-(甲氧基甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；

N-甲基-N-苯基-4-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯胺；

({6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-基}甲氧基)乙腈；

4-(二氟{4-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯氧基}甲基)苯甲腈；

4-氯-N-{4-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯基}苯胺；

4-氟-N-{4-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯基}苯胺；

6-[4-(五氟-λ ~ 6 ~ 硫烷基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；

6-(2-氯-4-硝基苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶。

26. 权利要求 16 的化合物,其中 R¹ 是可选用卤素、羟基、甲氧基、乙氧基、-OCF₃、或氨基取代的芳基。

27. 权利要求 26 的化合物,选自以下构成的组中：

{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}乙酸；

3-(二氟甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；

3-(丙-2-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；

6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-羧酸甲酯；

N-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-羧酰胺；

3-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-胺；

3-甲基-6-[2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-胺；

N-{3-甲基-6-[2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基}乙酰胺；

3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；

N-{3-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基}丙酰胺；

N-({6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}甲基)甲磺酰胺；

3-(二氟甲基)-8-甲氧基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；

3-[(苯氧基)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；

3-[(环丙基甲氧基)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；

3-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}甲醇;

3-苯氧基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

2,2,2-三氟-1-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}乙醇;

3-(2-氯-1,1-二氟乙基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

N,N-二甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-胺;

3-(苯基硫烷基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

3-(环丙基乙炔基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

2-甲基-4-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}丁-3-炔-2-醇;

N-(2,2-二氟-2-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}乙基)甲磺酰胺;

N-(2,2-二氟-2-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}乙基)吡啶-2-羧酰胺;

3-甲氧基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

3-(2,2,2-三氟乙氧基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-({[4-(三氟甲基)苄基]氧基}甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

3-{{[4-(氟苄基)氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶};

3-{{[2-(氟苄基)氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶};

6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-({[2-(三氟甲基)苄基]氧基}甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

3-{{[2,4-二氟苄基]氧基}甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

3-{{[4-(氯苄基)氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶};

3-({[4-(三氟甲氧基)苄基]氧基}甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

N-(2,2-二氟-2-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}乙基)苯甲酰胺;

3-((吡啶-2-基甲氧基)甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

3-[(1-苯基乙氧基)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

3-{1-[二氟(吡啶-3-基)甲氧基]乙基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑

并 [4,3-a] 吡啶；

3-[(2,4-二氯苄基)氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；

3-[(2,4-二甲基苄基)氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；

3-[(5-甲基吡啶-2-基)甲氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；

3-[1-(吡啶-2-基甲氧基)乙基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；

3-[[二氟(吡啶-3-基)甲氧基]甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；

6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-[3-(三氟甲基)苯氧基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；

3-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；

1-(2,2-二氟-2-[6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基]乙基)-3-苯基脲；

6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-羧酰胺；

3-(2-甲基苯氧基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；和

3-[氯(二氟)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶。

28. 一种治疗哺乳动物中的疾病状态的方法,所述疾病状态可通过利用能够降低后钠电流的药剂治疗而缓解,包括给予需要其的哺乳动物治疗有效剂量的权利要求 1 的化合物。

29. 权利要求 28 所述的方法,其中所述疾病状态是选自以下的一种或多种心血管疾病:房性和室性心律失常,心力衰竭(包括充血性心力衰竭、舒张性心力衰竭、收缩性心力衰竭、急性心力衰竭),变异型心绞痛,稳定型和不稳定型心绞痛,运动诱发的心绞痛,充血性心脏病,缺血,复发性缺血,脑缺血,中风,肾缺血,与器官移植相关的缺血,再灌注损伤,心肌梗死,急性冠脉综合征,外周动脉病,肺性高血压和间歇性跛行。

30. 权利要求 29 所述的方法,其中所述疾病状态是糖尿病或糖尿病性周围神经病变。

31. 权利要求 29 所述的方法,其中所述疾病状态导致神经性疼痛、癫痫、惊厥、或麻痹中的一种或多种。

32. 一种药物组合物,包括药用赋形剂和治疗有效量的权利要求 1 所述的化合物或其药用盐、酯、前药、或水合物。

作为离子通道调节剂的稠合杂环化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及新的化合物以及它们在治疗各种疾病状态中的用途,包括心血管疾病和糖尿病。本发明还涉及其制备方法,以及含有这样的化合物的药物组合物。

背景技术

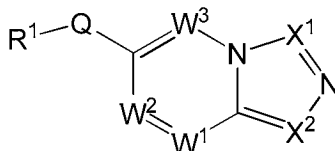
[0002] 晚钠电流(晚钠离子流)(INaL)是心肌细胞和神经元的快速Na⁺电流。许多常见神经和心脏病症与异常(INaL)增加有关,其对哺乳动物的电和收缩功能障碍(contactile dysfunction)二者的发病有作用。参见,例如,Pathophysiology and Pharmacology of the Cardiac "Late Sodium Current", Pharmacology and Therapeutics 119(2008)326-339。因此,在哺乳动物中选择性抑制(INaL)的药物化合物在治疗这样的病症中是有用的。

[0003] (INaL)的选择性抑制剂的一种实例是RANEXA®,一种FDA批准的化合物,用于治疗慢性稳定性心绞痛。RANEXA®已经显示出对于治疗各种心血管疾病是有用的,包括缺血、再灌注损伤、心率失常以及不稳定性心绞痛,并且还用于治疗糖尿病。希望能够提供在哺乳动物中选择性抑制(INaL)并具有对峰值INa抑制与RANEXA®具有相同选择性的新型化合物。

发明内容

[0004] 因此,在典型的实施方式中,本发明提供了起晚钠通道阻断剂作用的新型化合物。在典型的实施方式中,本发明提供式I化合物:

[0005]



I

[0006] 其中:

[0007] R¹ 是芳基或杂芳基,

[0008] 其中所述芳基或杂芳基可选地用 1 个、2 个、或 3 个独立地选自由以下构成的组中的取代基取代:羟基、卤素、-NO₂、CN、-SF₅、-Si(CH₃)₃-O-CF₃、-O-R²⁰、-S-R²⁰、-C(O)-R²⁰、C(O)OH、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-N(R²⁰)-C(O)-R²²、-N(R²⁰)-S(=O)₂-R²⁶、-S(=O)₂-R²⁰、-S(=O)₂-N(R²⁰)(R²²)、C₁-C₃ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、环烷基、杂芳基和杂环基;

[0009] 其中所述烷氧基、烷基、烯基、炔基、杂芳基、环烷基、或杂环基可选地用 1 个、2 个、或 3 个独立地选自由以下构成的组中的取代基取代:羟基、卤素、-NO₂、-O-CF₃、-O-CF₂、苯基、杂环基、杂芳基、环烷基、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-O-R²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CN、和 -O-R²⁰,

[0010] W¹ 是 N 或 CR², 其中 R² 独立地选自由以下构成的组中:氢、可取代的烷基、氨基、

可选取代的烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、和 $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})-\text{R}^{22}$ ；

[0011] W^2 是 N 或 CR^3 ，其中 R^3 独立地选自由以下构成的组中：氢、可选取代的烷基、 $-\text{CF}_3$ 、- 卤素、和 $-\text{O}-\text{R}^{24}$ ；

[0012] W^3 是 N 或 CR^4 ，其中 R^4 独立地选自由以下构成的组中：氢、羟基、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 $-\text{R}^{25}-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{R}^{25}-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{R}^{25}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{R}^{25}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{R}^{25}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{R}^{25}-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{22}$ 、和 $-\text{R}^{25}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ ，

[0013] 其中所述烷基可选地用 1 个、2 个、或 3 个独立地选自由羟基、卤素构成的组中的取代基取代，

[0014] Q 选自共价键或 C_{2-4} 亚炔基；

[0015] X^1 是 N 或 CR^a ，其中

[0016] R^a 是氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{26}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{26})(\text{R}^{28})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{20}$ 、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基，

[0017] 其中所述烷基可选地用 1 个、2 个、或 3 个独立地选自由以下构成的组中的取代基取代：羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、环烷基、 $-\text{CN}$ 、和 C_{1-4} 烷氧基；和

[0018] 所述烷氧基、环烷基、芳基、杂环基、或杂芳基可选地用 1 个、2 个、或 3 个独立地选自由以下构成的组中的取代基取代：羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、苯基、杂环基、杂芳基、环烷基、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 、和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ ；或

[0019] R^a 是 $-\text{Y}-\text{Z}-\text{R}^{25}-\text{R}^{23}-\text{R}^{20}$ ，其中

[0020] Y 是共价键或选自可选项用 1 个或 2 个 C_1-C_3 烷基或氟基取代的 C_1-C_3 亚烷基；

[0021] Z 是 C_{2-4} 亚炔基、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}''$ 、 $-\text{NR}^{5'}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}''-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{5'}$ 、-、或 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^3-$ 、其中每个 R'' 和 $\text{R}^{5'}$ 独立地是氢或 C_{1-6} 低级烷基；和

[0022] 进一步其中所述烷基可选地用 1 个、2 个、或 3 个独立地选自由以下构成的组中的取代基取代：羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_2$ 、苯基、杂环基、杂芳基、环烷基、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 、和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ ，

[0023] X^2 是 N 或 CR^b ；

[0024] R^b 选自由以下构成的组中：氢、取代的烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{22}$ 、 $-\text{CF}_2-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{CF}_2-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{CF}_2-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{26}$ 、 $-\text{CF}_2-$ 四唑基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{26}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、和 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{26}$ 、 $-\text{R}^{25}-$ 可选取代的杂芳基、 $-\text{R}^{25}-$ 可选取代的芳基；

[0025] R^{20} 和 R^{22} 在每种情况下独立地选自由以下构成的组中：氢、 C_1-C_{15} 烷基、 C_2-C_{15} 烯基、 C_2-C_{15} 炔基、环烷基、杂环基、芳基、和杂芳基，

[0026] 其中所述烷基、烯基、炔基、杂环基、芳基、和杂芳基可选地用 1 个、2 个、或 3 个独立地选自由以下构成的组中的取代基取代：羟基、卤素、烷基、单-或二烷基氨基、烷基或芳基或杂芳基酰胺、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{26}$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、芳基、环烷基、和杂芳基；或

[0027] 当 R^{20} 和 R^{22} 连接至一共用氮原子， R^{20} 和 R^{22} 可以连接形成一杂环环，其进而可选地用 1 个、2 个、或 3 个独立地选自由以下构成的组中的取代基取代：羟基、卤素、烷基、单-或二烷基氨基、烷基或芳基或杂芳基酰胺、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{26}$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、和 $-\text{OCF}_3$ 、芳基、环烷基；

[0028] R^{23} 是共价键或选自由以下构成的组中：亚环烷基、亚杂环基、亚芳基、和杂亚芳

基,

[0029] 其中所述亚环烷基、亚杂环基、亚芳基、和杂亚芳基可选地用 1 个至 3 个独立地选自以下构成的组中的取代基取代:羟基、卤素、烷基、单-或二烷基氨基、烷基或芳基或杂芳基酰胺、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{26}$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、芳基、环烷基、和杂芳基;

[0030] R^{24} 在每种情况下独立地选自烷基或芳基,其每一个可以可选地用 1、2、或 3 个独立地选自以下的取代基取代:羟基、 $-\text{OCF}_3$ 、卤素、 C_1-C_3 烷氧基、 $-\text{O}-\text{R}^{20}$,或可选用以下基团取代的烷基:卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 、或 $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

[0031] R^{25} 在每种情况下独立地是共价键或选自可选用 1 个或 2 个 C_1-C_3 烷基基团取代的 C_1-C_3 亚烷基;以及

[0032] R^{26} 和 R^{28} 在每种情况下独立地选自氢、烷基、或环烷基,其中所述烷基、苯基和环烷基可以进一步用 1 至 3 个独立地选自以下构成的组中的取代基取代:羟基、卤素、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、和 $-\text{OCF}_3$;

[0033] 或其药用盐、酯、前药、或溶剂化物,

[0034] 条件是

[0035] a. 当 X^1 是 CR^a , R^a 是 $-\text{Y}-\text{Z}-\text{R}^{25}-\text{R}^{23}-\text{R}^{20}$, Y 不是共价键,且 Z 是 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{3-}$ 、 $-\text{NR}^{5'}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、或 $\text{NR}''-$ 时,则 R^{25} 不能是键;

[0036] b. 当 X^1 是 CR^a , R^a 是 $-\text{Y}-\text{Z}-\text{R}^{25}-\text{R}^{23}-\text{R}^{20}$, Y 是共价键,且 Z 是 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、或 $\text{NR}''-$ 时,则 R^{25} 是共价键,而 R^{23} 不是亚环烷基;

[0037] c. 当 Z 是 $-\text{NR}^{5'}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 时,则 Y 不是共价键;

[0038] d. R^{23} 和 R^{25} 不能都是共价键;

[0039] e. 当 X^1 是 CR^a , Q 是键, R^1 是杂芳基,且 W^1 、 W^2 、和 W^3 都是 CH 时,则所述 R^1 杂芳基可以不进一步用苯基取代;

[0040] f. 当 W^1 、 W^2 、和 W^3 都不是 N , R^2 是取代的烷基, X^1 是 CR^a , 且 X^2 是 N 时,则 R^a 不是烷基、环烷基、或杂环基;和

[0041] g. 当 Q 是共价键, R^1 是苯基, W^1 、 W^2 、和 W^3 是 CH , X^1 是 CR^a , 且 X^2 是 N 时,则 R^a 不是 C_{1-3} 未取代的烷基;

[0042] h. 当 Q 是共价键, W^1 和 W^2 是 CH , W^3 是 NH , X^1 是 CR^a , 且 X^2 是 N 时,则 R^1 不是用芳基取代的杂芳基。

[0043] 一些实施方式提供使用式 I 化合物治疗哺乳动物疾病或病症的方法,其属于通过晚钠通道阻断剂(阻滞剂)治疗。本发明的化合物及其药用盐、酯、互变异构形式潜在地用作药物用于治疗某些疾病,例如,心血管疾病如房性和室性心律失常、心力衰竭(包括充血性心力衰竭、舒张性心力衰竭、收缩性心力衰竭、急性心力衰竭)、变异型心绞痛(Prinzmetal's(variant)angina)、稳定型和不稳定型心绞痛、运动诱发的心绞痛、充血性心脏病、(局部)缺血、复发性缺血、脑缺血、中风、肾缺血、与器官移植相关的缺血、再灌注损伤、心肌梗死、急性冠脉综合征、外周动脉病以及间歇性跛行。这样的疾病还可以包括糖尿病,例如,与糖尿病相关的病症,例如,糖尿病性周围神经病变。这样的疾病还包括影响神经肌肉系统导致癫痫、疼痛、惊厥或麻痹的病症。

[0044] 在某些实施方式中本发明提供了药物制剂,包括治疗有效量的本发明的化合物

(例如式 I 化合物) 以及至少一种药用赋形剂。

[0045] 目前,用于本发明的优选化合物包括但不限于:

[0046] 7-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

[0047] 6-(3-(三氟甲氧基)苯基)-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

[0048] 3-(三氟甲基)-6-[4-(三氟甲基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

[0049] 6-(2,4-二氯苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

[0050] 6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶;

[0051] 6-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

[0052] 6-(4-苯氧基苯基)-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶;

[0053] 6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪;

[0054] 6-(3-苯氧基苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

[0055] 6-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

[0056] 6-(4-苯氧基苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪;

[0057] 3-(二氟甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪;

[0058] 3-(二氟甲基)-6-(4-苯氧基苯基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪;

[0059] 6-(4-氯-3-氟苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

[0060] 6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

[0061] 6-(4-苯氧基苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

[0062] 7-甲基-6-[3-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

[0063] 3-(二氟甲基)-6-(4-苯氧基苯基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

[0064] {6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}乙酸;

[0065] 3-(二氟甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

[0066] 3-苯基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

[0067] 6-(4-苯氧基苯基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪;

[0068] 3-(二氟甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

[0069] 6-(4-叔丁基苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

[0070] 6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪;

[0071] 6-[2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪;

[0072] 3-(三氟甲基)-6-[4-(三甲基硅烷基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

[0073] 6-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶;

[0074] 6-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

[0075] 6-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶;

[0076] 6-(4-苯氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪;

[0077] 6-(4-苯氧基苯基)-3-(丙-2-基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪;

[0078] 6-[2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(丙-2-基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪;

- [0079] 1- 苯基 -6-[4-(三氟甲氧基) 苯基]-3-(三氟甲基) 咪唑并 [1,5-a] 吡啶 ;
- [0080] 3- 叔丁基 -6-(4- 苯氧基苯基) [1,2,4] 三唑并 [4,3-b] 哒嗪 ;
- [0081] 3- 叔丁基 -6-[4-(2,2,2- 三氟乙氧基) 苯基] [1,2,4] 三唑并 [4,3-b] 哒嗪 ;
- [0082] 6-[4-(2,2,2- 三氟乙氧基) 苯基]-3-(三氟甲基) [1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ;
- [0083] 3- 乙基 -6-(4- 苯氧基苯基) [1,2,4] 三唑并 [4,3-b] 哒嗪 ;
- [0084] 3- 环丙基 -6-(4- 苯氧基苯基) [1,2,4] 三唑并 [4,3-b] 哒嗪 ;
- [0085] 4-[6-(4- 苯氧基苯基) [1,2,4] 三唑并 [4,3-b] 哒嗪 -3- 基] 苯甲腈 ;
- [0086] 4- {6-[2- 甲基 -4-(三氟甲氧基) 苯基] [1,2,4] 三唑并 [4,3-b] 哒嗪 -3- 基 } 苯甲腈 ;
- [0087] 4- {6-[4-(三氟甲氧基) 苯基] [1,2,4] 三唑并 [4,3-b] 哒嗪 -3- 基 } 苯甲腈 ;
- [0088] 3-(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) -6-(4- 苯氧基苯基) [1,2,4] 三唑并 [4,3-b] 哒嗪 ;
- [0089] 4-[6-(4- 甲氧基苯基) [1,2,4] 三唑并 [4,3-b] 哒嗪 -3- 基] 苯甲腈 ;
- [0090] 3-[6-(4- 甲氧基苯基) [1,2,4] 三唑并 [4,3-b] 哒嗪 -3- 基] 苯甲腈 ;
- [0091] 4-[3-(三氟甲基) [1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 -6- 基] 苯甲酸甲酯 ;
- [0092] 3-[4-(甲基磺酰基) 苯基]-6-(4- 苯氧基苯基) [1,2,4] 三唑并 [4,3-b] 哒嗪 ;
- [0093] 2- {4-[3-(三氟甲基) [1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 -6- 基] 苯基 } 丙 -2- 醇 ;
- [0094] 3- {6-[6-(吗啉 -4- 基) 吡啶 -3- 基] [1,2,4] 三唑并 [4,3-b] 哒嗪 -3- 基 } 苯甲腈 ;
- [0095] 6-(4- 苯氧基苯基) -3-[4-(2H- 四唑 -5- 基) 苯基] [1,2,4] 三唑并 [4,3-b] 哒嗪 ;
- [0096] 3-[6-(4- 氟苯基) [1,2,4] 三唑并 [4,3-b] 哒嗪 -3- 基] 苯甲腈 ;
- [0097] 3- 苯基 -6-[4-(三氟甲氧基) 苯基] [1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 -8- 胺 ;
- [0098] 4-[3-(三氟甲基) [1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 -6- 基] 苯甲腈 ;
- [0099] 6-[2-(1H- 四唑 -5- 基) 苯基]-3-(三氟甲基) [1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ;
- [0100] 3,6- 二 [4-(三氟甲氧基) 苯基] [1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ;
- [0101] 3-(丙 -2- 基) -6-[4-(三氟甲氧基) 苯基] [1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ;
- [0102] 6-(联苯基 -4- 基) -3-(三氟甲基) [1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ;
- [0103] (2E)-3- {6-[4-(三氟甲氧基) 苯基]-3-(三氟甲基) 咪唑并 [1,5-a] 吡啶 -1- 基 } 丙 -2- 烯酸甲酯 ;
- [0104] 6-(1- 甲基 -1H- 吡唑 -5- 基) -3-(三氟甲基) [1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ;
- [0105] 2-[6-(4- 苯氧基苯基) [1,2,4] 三唑并 [4,3-b] 哒嗪 -3- 基] 丙 -2- 醇 ;
- [0106] 6-[4-(1H-1,2,4- 三唑 -1- 基) 苯基]-3-(三氟甲基) [1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ;
- [0107] 6-[4-(三氟甲氧基) 苯基] [1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 -3- 羧酸甲酯 ;
- [0108] N- 甲基 -6-[4-(三氟甲氧基) 苯基] [1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 -3- 羧酰胺 ;
- [0109] 6-[4-(4- 氟苯氧基) 苯基]-3-(三氟甲基) [1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ;
- [0110] 6-[4-(4- 氯苯氧基) 苯基]-3-(三氟甲基) [1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ;
- [0111] 2- 甲基 -2- {4-[3-(三氟甲基) [1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 -6- 基] 苯基 } 丙腈 ;

- [0112] 6-[3-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0113] 6-[4-(丙-2-基磺酰基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0114] 3-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-胺；
- [0115] 3-甲基-6-[2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-胺；
- [0116] 6-[4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0117] 6-[3-(吗啉-4-基甲基)-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0118] 4-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}苯磺酰胺；
- [0119] 3-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0120] N-(4-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}苯基)甲磺酰胺；
- [0121] N-{3-甲基-6-[2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基}乙酰胺；
- [0122] 6-(4-乙氧基苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0123] 6-(4-叔丁氧基苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0124] 4-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}苯甲酰胺；
- [0125] 3,3'-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3,6-二基二苯甲酸二乙酯；
- [0126] 6-{3-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-4-(三氟甲氧基)苯基}-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0127] 3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0128] N,N-二甲基-1-{2-(三氟甲氧基)-5-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯基}甲胺；
- [0129] 2-({2-(三氟甲氧基)-5-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苄基}氨基)乙醇；
- [0130] N-{3-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基}丙酰胺；
- [0131] 4-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}苯甲酸乙酯；
- [0132] 3-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}苯甲酸乙酯；
- [0133] 6-(6-环丙基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0134] 6-(2-环丙基嘧啶-5-基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0135] 6-(4-环丙基苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0136] 3-(三氟甲基)-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；

- [0137] 6-[6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;
- [0138] N-(2-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}苯基)甲磺酰胺;
- [0139] 6-[4-(吡嗪-2-基氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;
- [0140] N-({6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}甲基)甲磺酰胺;
- [0141] 6-(5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;
- [0142] 6-(4-苯氧基苯基)四唑并[1,5-a]吡啶;
- [0143] 6-[4-(三氟甲氧基)苯基]四唑并[1,5-a]吡啶;
- [0144] N-甲基-3-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}苯甲酰胺;
- [0145] 6-[4-(吡啶-3-基氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;
- [0146] 6-[6-(甲基磺酰基)吡啶-3-基]-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶;
- [0147] 6-[4-(环丙基氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;
- [0148] 8-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;
- [0149] 7-甲氧基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;
- [0150] 6-[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;
- [0151] 6-(萘-2-基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;
- [0152] 3-(三氟甲基)-6-(3,4,5-三甲氧基苯基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;
- [0153] 8-(三氟甲氧基)-5-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]喹啉;
- [0154] 6-(3,5-二氟-4-苯氧基苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;
- [0155] 6-[4-(4-氟-2-硝基苯氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;
- [0156] 2,2-二氟-2-[6-(4-苯氧基苯基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基]乙醇;
- [0157] 6-[4-(2-氟苯氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;
- [0158] 6-[4-(吡啶-4-基氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;
- [0159] N-苯基-4-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯胺;
- [0160] N-(2,2,2-三氟乙基)-4-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯胺;
- [0161] N-[5-(三氟甲氧基)-2-{3-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基}苯基]乙酰胺;
- [0162] 6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-腈(carbonitrile);
- [0163] 3,6-二[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪;

- [0164] 6-[4-(苯基硫烷基 (phenylsulfanyl)) 苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ;
- [0165] 6-(萘-1-基)-3-(三氟甲基)[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ;
- [0166] 3-(三氟甲基)-6-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基][1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ;
- [0167] 3-(三氟甲基)-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基][1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ;
- [0168] 4-[3-(三氟甲基)[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶-6-基]-N-(2,2,2-三氟-1-苯基乙基) 苯胺 ;
- [0169] 6-[2-溴-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ;
- [0170] {6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)咪唑并 [1,5-a] 吡啶-1-基} 甲醇 ;
- [0171] 3-(二氟甲基)-8-甲氧基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ;
- [0172] 3-[(苄氧基)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ;
- [0173] 3-[(环丙基甲氧基)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ;
- [0174] 3-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ;
- [0175] {6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶-3-基} 甲醇 ;
- [0176] 6-[2-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ;
- [0177] 6-[2-(吡啶-3-基)-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ;
- [0178] 1-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)咪唑并 [1,5-a] 吡啶 ;
- [0179] 2-(三氟甲氧基)-5-[3-(三氟甲基)[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶-6-基] 苯胺 ;
- [0180] 1-{4-[3-(三氟甲基)[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶-6-基] 苯基} 环戊腈 ;
- [0181] 3-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)-6-(4-苯氧基苯基)[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ;
- [0182] 6-[4-(4-氯苯氧基)苯基]-3-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ;
- [0183] 3-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)-6-[4-(4-氟苯氧基)苯基][1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ;
- [0184] 3-[1,1-二氟-2-(吡啶-3-基甲氧基)乙基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ;
- [0185] 3-[二氟(甲氧基)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ;
- [0186] 3-[二氟(2-甲氧基乙氧基)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ;
- [0187] 3-{二氟[(3-甲基氧杂环丁烷 (oxetan)-3-基)甲氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ;
- [0188] 3-苯氧基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ;

- [0189] 3-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)-6-[6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0190] 6-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0191] 6-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0192] 3-{二氟[(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0193] 3-[(苄氧基)(二氟)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0194] 3-[二氟(吡啶-4-基甲氧基)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0195] 2-(2,2-二氟-2-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}乙氧基)-N,N-二甲基乙胺；
- [0196] 6-[4-(环丙基甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0197] 6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0198] 6-[3-(1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0199] 1-(4-(3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)苯基)乙酮；
- [0200] 2,2,2-三氟-1-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}乙醇；
- [0201] (2,2-二氟-2-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}乙氧基)乙腈；
- [0202] 2-(二氟{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}甲氧基)乙醇；
- [0203] 1-(二氟{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}甲氧基)丙-2-醇；
- [0204] 3-{6-[2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基}苯甲腈；
- [0205] 3-(2-氯-1,1-二氟乙基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0206] 5-(三氟甲氧基)-8-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]喹啉；
- [0207] 6-[4-(2-甲基-1,3-二氧杂环戊烷-2-基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0208] 6-(苯基乙炔基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0209] 6-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0210] 1,1-二氟-1-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}丙-2-醇；
- [0211] 1-环丙基-2,2-二氟-2-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}乙醇；

- [0212] (2,2-二氟-2-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}乙氧基)乙酸乙酯;
- [0213] N,N-二甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-胺;
- [0214] (2E)-3-{4-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯基}丁-2-烯腈;
- [0215] 3-(苯基磺烷基(phenylsulfanyl))-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;
- [0216] 3-(环丙基乙炔基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;
- [0217] 3-[1,1-二氟-2-(吡啶-2-基甲氧基)乙基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;
- [0218] 2-甲基-4-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}丁-3-炔-2-醇;
- [0219] N-甲基-2-(三氟甲氧基)-5-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯甲酰胺;
- [0220] N-(2,2-二氟-2-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}乙基)甲磺酰胺;
- [0221] 1,1-二氟-2-甲基-1-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}丙-2-醇;
- [0222] 3-(三氟甲基)-6-{[4-(三氟甲基)苯基]乙炔基}[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;
- [0223] 6-[2-(2-甲氧基乙氧基)-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;
- [0224] 6-[6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基]-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶;
- [0225] 6-[6-(环丙基氧基)吡啶-3-基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;
- [0226] {5-(三氟甲氧基)-2-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯氧基}乙腈;
- [0227] 6-[3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;
- [0228] 6-(1,3-噁唑-2-基)-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶;
- [0229] N-(2,2-二氟-2-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}乙基)吡啶-2-羧酰胺;
- [0230] 3-甲氧基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;
- [0231] 3-(2,2,2-三氟乙氧基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;
- [0232] 6-[6-(2,2,2-三氟乙氧基)哒嗪-3-基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;
- [0233] 3-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)-6-[3-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;
- [0234] 6-[4-(三氟甲氧基)-3-(三氟甲基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,

3-a] 吡啶；

[0235] 3-{2-[(3,4-二氟苄基)氧基]-1,1-二氟乙基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；

[0236] 6-(1,3-噻唑-2-基)-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶；

[0237] 3-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)-6-(苯基乙炔基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；

[0238] 3-{二氟[(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)甲氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；

[0239] 6-苯基-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶；

[0240] 1-{4-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯基}环丙腈；

[0241] 2-[3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-1,3-苯并噁唑；

[0242] 3-(二氟{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}甲基)戊-3-醇；

[0243] 2,2-二氟-2-(6-{[4-(三氟甲基)苯基]乙炔基}[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙醇；

[0244] 6-[2,4-二(三氟甲基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；

[0245] 3-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)-6-[2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；

[0246] 6-(3,5-二氟-4-苯氧基苯基)-3-(丙-2-基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪；

[0247] 5-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；

[0248] 3-(丙-2-基)-6-[6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基][1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪；

[0249] 3-[二氟(吡啶-3-基甲氧基)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；

[0250] 1-(2,2-二氟-2-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}乙氧基)-2-甲基丙-2-醇；

[0251] 3-[[5-(环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲氧基](二氟)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；

[0252] 3-(二氟{[5-(2-甲基丙基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲氧基}甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；

[0253] 3-(二氟{[5-(丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲氧基}甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；

[0254] 6-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪；

[0255] 6-(3,5-二氟-4-苯氧基苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪；

[0256] 3-[二氟(吡啶-2-基甲氧基)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；

[0257] 4-[(二氟{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}甲氧基)甲基]喹啉；

[0258] 2-[3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-1,3-苯并噻唑；

- [0259] 3-[(环丙基甲氧基)(二氟)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0260] 3-{二氟[(1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0261] 3-[二氟(哒嗪-3-基甲氧基)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0262] 3-{二氟[1-(4-氟苯基)乙氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0263] 6-[4-(4-氯苯氧基)苯基]四唑并[1,5-a]吡啶；
- [0264] 6-[6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基]四唑并[1,5-a]吡啶；
- [0265] 6-[4-(2-甲氧基丙-2-基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0266] 6-[6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪；
- [0267] 6-[2-乙氧基-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0268] 6-[2-(丙-2-基氧基)-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0269] 3-{二氟[(1-甲基-5-苯基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0270] 3-[[2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)甲氧基](二氟)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0271] 6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-({[4-(三氟甲基)苄基]氧基}甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0272] 3-[[4-(氟苄基)氧基]甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0273] 3-[[2,5-二甲基-1,3-噁唑-4-基)甲氧基](二氟)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0274] 3-{二氟[(5-甲基-2-苯基-1,3-噁唑-4-基)甲氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0275] 3-{二氟[1-(吡啶-2-基)乙氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0276] 3-{[1-(4-氯苯基)乙氧基](二氟)甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0277] 3-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)-6-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0278] 3-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)-6-(3,5-二氟-4-苯氧基苯基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0279] 3-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)-6-{{[4-(三氟甲基)苯基]乙炔基}[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；

- [0280] 3-(2-([3-(4-氯苯基)-1,2-噁唑-5-基]甲氧基)-1,1-二氟乙基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0281] 6-[4-(4-氯苯氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪；
- [0282] 3-(二氟甲基)-6-[6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基][1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪；
- [0283] 3-[(2-氟苄基)氧基]甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0284] 6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-([2-(三氟甲基)苄基]氧基)甲基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0285] 3-[(2,4-二氟苄基)氧基]甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0286] 3-[(4-氯苄基)氧基]甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0287] 3-([4-(三氟甲氧基)苄基]氧基)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0288] N-(2,2-二氟-2-[6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基]乙基)苯甲酰胺；
- [0289] 3-[(吡啶-2-基甲氧基)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0290] 3-[二氟(咪啶-2-基甲氧基)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0291] 3-[(1-苄基乙氧基)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0292] 3-[[1-(2,4-二氯苯基)乙氧基](二氟)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0293] 1-[(二氟{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}甲氧基)甲基]环丁醇；
- [0294] 3-{1-[二氟(吡啶-3-基)甲氧基]乙基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0295] 3-[(2,4-二氯苄基)氧基]甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0296] 3-[(2,4-二甲基苄基)氧基]甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0297] 3-[(5-甲基吡啶-2-基)甲氧基]甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0298] 3-(二氟甲基)-6-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪；
- [0299] 4-{4-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯基}四氢-2H-吡喃-4-腓；
- [0300] 3-[1-(吡啶-2-基甲氧基)乙基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并

- [4,3-a] 吡啶；
- [0301] (2S)-2-[(二氟 {6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}甲氧基)甲基]吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯；
- [0302] 3-[[二氟(吡啶-3-基)甲氧基]甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0303] 6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-[3-(三氟甲基)苯氧基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0304] 3-[(5-环丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲氧基](二氟)甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0305] 3-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0306] 3-[(二氟 {6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}甲氧基)甲基]苯甲腈；
- [0307] 3-(二氟 {3-[(2-甲氧基苯基)磺酰基]-2-甲基丙氧基}甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0308] 3-[二氟(1-{3-[4-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-5-基}乙氧基)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0309] 1-(2,2-二氟-2-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}乙基)-3-苯基脲；
- [0310] 3-(二氟 {2-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]乙氧基}甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0311] 6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-羧酰胺；
- [0312] 3-[(3-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基](二氟)甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0313] 1-(2-氯苯氧基)-3-(2,2-二氟-2-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}乙氧基)丙-2-醇；
- [0314] 8-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]四唑并[1,5-a]吡啶；
- [0315] 5-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]四唑并[1,5-a]吡啶；
- [0316] 6-[4-(4-氯苯氧基)苯基]四唑并[1,5-b]哒嗪；
- [0317] 6-{4-[二氟(吡啶-3-基)甲氧基]苯基}-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0318] 6-{4-[二氟(苯基)甲氧基]苯基}-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0319] 3-(2-甲基苯氧基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0320] 1-(2,2-二氟-2-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}乙氧基)-3-(2,5-二甲基苯氧基)丙-2-醇；
- [0321] 3-[(环丙基甲氧基)(二氟)甲基]-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0322] 5-氯-2-({4-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯基}氨基)

苯甲腈；

[0323] 5-(甲氧基甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；

[0324] N-甲基-N-苯基-4-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯胺；

[0325] ({6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-基}甲氧基)乙腈；

[0326] 4-(二氟{4-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯氧基}甲基)苯甲腈；

[0327] 5-[(二氟{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}甲氧基)甲基]喹啉；

[0328] 3-[1-(二氟{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}甲氧基)乙基]喹啉；

[0329] 4-氯-N-{4-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯基}苯胺；

[0330] 4-氟-N-{4-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯基}苯胺；

[0331] 3-{{2-(2,6-二甲基苯氧基)乙氧基}(二氟)甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；

[0332] 6-[4-(五氟-λ ~ 6 ~ -磺酰基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；

[0333] 3-{二氟[(1-苯基-1H-吡唑-4-基)甲氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；

[0334] 3-[二氟({2-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噁唑-4-基}甲氧基)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；

[0335] 4-[(二氟{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}甲氧基)甲基]-2-甲基喹啉；

[0336] 4-[(二氟{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}甲氧基)甲基]-2-(三氟甲基)喹啉；

[0337] 6-[(二氟{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}甲氧基)甲基]喹啉；

[0338] 6-(2-氯-4-硝基苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；

[0339] 3-[(丁-2-炔-1-基氧基)(二氟)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；

[0340] 3-[(2,2-二氟环丙基)甲氧基](二氟)甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；

[0341] 3-{二氟[(3-苯基丙-2-炔-1-基)氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；

[0342] 3-{二氟[(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；

[0343] 3-[(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基](二氟)甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；

- [0344] 3-{二氟[(5-苯基-1,2-噁唑-3-基)甲氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;
- [0345] 3-{二氟[(2-苯基-1,3-噁唑-4-基)甲氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;
- [0346] 3-{二氟[(5-甲基-2-苯基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;
- [0347] 3-{二氟[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;
- [0348] 3-[[1-(4-氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基]甲氧基](二氟)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;
- [0349] 3-[(3,3-二苯基丙氧基)(二氟)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;
- [0350] 3-苯氧基-6-[[4-(三氟甲氧基)苯基]乙炔基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;
- [0351] 3-(二氟[[3-(嘧啶-2-基)苄基]氧基]甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;
- [0352] 3-(二氟[[3-(吡啶-3-基)苄基]氧基]甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;
- [0353] 3-{二氟[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;
- [0354] 3-[氯(二氟)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;
- [0355] 3-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)-6-[[4-(三氟甲氧基)苯基]乙炔基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;
- [0356] 3-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)-6-[(4-氟苯基)乙炔基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;
- [0357] 3-(二氟[[2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苄基]氧基]甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;
- [0358] 3-(二氟[[2-(2-甲基-1H-咪唑并[1-1-基)苄基]氧基]甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;
- [0359] 3-(二氟[[2-苯基-5-(三氟甲基)-1,3-噁唑-4-基]甲氧基]甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;
- [0360] 3-(二氟[[1-苯基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]甲氧基]甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;
- [0361] 3-(二氟[[6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基]甲氧基]甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;
- [0362] 6-环丙基-2'-[[二氟{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}甲氧基]甲基]-3,4'-联吡啶;
- [0363] 3-[[[3-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)苄基]氧基](二氟)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;
- [0364] 3-(二氟[[5-(4-氟苯基)-1,2-噁唑-3-基]甲氧基]甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)

基) 苯基][1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ;

[0365] 3-{二氟 [(5- 苯基 -1,2- 噁唑 -3- 基) 甲氧基] 甲基}-6-[6-(三氟甲基) 吡啶 -3- 基][1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ;

[0366] 3-(二氟 {[2-(哌啶 -1- 基) 吡啶 -4- 基] 甲氧基} 甲基)-6-[4-(三氟甲氧基) 苯基][1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ;

[0367] 3-[[2,2- 二甲基 -2,3- 二氢 -1- 苯并呋喃 -7- 基) 甲氧基](二氟) 甲基]-6-[4-(三氟甲氧基) 苯基][1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ;

[0368] 3-[[2-(2,6- 二氟苯基) 乙氧基](二氟) 甲基]-6-[4-(三氟甲氧基) 苯基][1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ;

[0369] 3-{二氟 [(5- 苯基 -1,2,4- 噁二唑 -3- 基) 甲氧基] 甲基}-6-[4-(三氟甲氧基) 苯基][1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ;

[0370] 3-{二氟 [(5- 苯基 -1,2- 噁唑 -3- 基) 甲氧基] 甲基}-6-[6-(2,2,2- 三氟乙氧基) 吡啶 -3- 基][1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ;

[0371] 3-[[2-(6- 环丙基吡啶 -3- 基) 苄基] 氧基](二氟) 甲基]-6-[4-(三氟甲氧基) 苯基][1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ;

[0372] 3-[[5-(2- 氯苯基)-1,2- 噁唑 -3- 基] 甲氧基](二氟) 甲基]-6-[4-(三氟甲氧基) 苯基][1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ;

[0373] 3-(二氟 {[2-(吡啶 -3- 基) 苄基] 氧基} 甲基)-6-[4-(三氟甲氧基) 苯基][1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 ; 以及

[0374] 3-(二氟 {[2-(1H- 吡啶 -1- 基) 苄基] 氧基} 甲基)-6-[4-(三氟甲氧基) 苯基][1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶。

具体实施方式

[0375] 定义和一般参数

[0376] 如在本发明书中所使用的,以下单词和短语通常意在具有如下阐明的含义,除非使用这些单词和短语的上下文另外指明。

[0377] 术语“烷基”是指具有 1 至 20 个碳原子的单价基支链(支化)的或无支链(非支化)的饱和烃链。该术语通过基团如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正己基、正癸基、十四烷基等加以说明。

[0378] 术语“取代的烷基”是指:

[0379] 1) 如上文所定义的烷基基团,具有 1,2,3,4 或 5 个取代基(通常 1 至 3 个取代基),该取代基选自由烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、氨羰基、烷氧羰基氨基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基(硫羰基)、羧基、羧基烷基、芳硫基、杂芳硫基、杂环硫基、硫羟基(巯基, thiol)、烷硫基、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨羰基氨基、杂芳氧基、杂环基、杂环氧基、羟氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO- 烷基、-SO- 芳基、-SO- 杂芳基、-SO₂- 烷基、SO₂- 芳基以及 -SO₂- 杂芳基组成的组。除非另外通过定义限定,否则所有取代基可以可选地进一步被 1,2, 或 3 个取代基取代,该取代基选自烷基、羧基、羧基烷基、氨羰基、羟基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、以及 -S(O)_nR, 其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基以及 n 是 0,1 或 2 ; 或

[0380] 2) 如上所定义的烷基基团,该基团被 1-10 个(例如,1、2、3、4 或 5 个)独立地选自氧、硫以及 NR_a- 的原子中断,其中 R_a 选自氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基以及杂环基。所有取代基可以可选地进一步被烷基、烷氧基、卤素、 CF_3 、氨基、取代的氨基、氰基、或 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$ 取代,其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基以及 n 是 0、1 或 2 ;或

[0381] 3) 如上所定义的烷基基团,该基团具有如上所定义的 1、2、3、4 或 5 个取代基并且还还被如上所定义的 1-10 个原子(例如,1、2、3、4 或 5 个原子)中断。

[0382] 术语“低级烷基”是指具有 1、2、3、4、5、或 6 个碳原子的单价基支链或无支链的饱和和烃链。该术语通过基团如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正己基等加以说明。

[0383] 术语“取代的低级烷基”是指如上所定义的具有 1 至 5 个取代基(通常 1、2、或 3 个取代基)的低级烷基,如针对取代的烷基所定义的;或如上所定义的被如针对取代的烷基所定义的 1、2、3、4、或 5 个原子所中断的低级烷基基团;或如上所定义的低级烷基基团,其具有如上所定义的 1、2、3、4 或 5 个取代基并且被如上所定义的 1、2、3、4、或 5 个原子所中断。

[0384] 术语“亚烷基”是指支链或无支链的饱和烃链的二价基,其具有 1 至 20 个碳原子(例如 1-10 个碳原子,或者 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子)。该术语通过基团如亚甲基($-\text{CH}_2-$)、亚乙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、亚丙基异构体(例如, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$) 等加以说明。

[0385] 术语“低级亚烷基”是指支链或无支链饱和烃链的二价基,其通常具有 1、2、3、4、5、或 6 个碳原子。

[0386] 术语“取代的亚烷基”是指:

[0387] (1) 如上所定义的具有 1、2、3、4、或 5 个取代基(通常 1、2 或 3 个取代基)的亚烷基基团,其中取代基选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、氨羰基、烷氧羰基氨基、叠氨基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羧基、羧基烷基、芳硫基、杂芳硫基、杂环硫基、硫羟基、烷硫基、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨羰基氨基、杂芳氧基、杂环基、杂环氧基、羟氨基、烷氧基氨基、硝基、 $-\text{SO}-$ 烷基、 $-\text{SO}-$ 芳基、 $-\text{SO}-$ 杂芳基、 $-\text{SO}_2-$ 烷基、 SO_2- 芳基以及 $-\text{SO}_2-$ 杂芳基组成的组。除非另外通过定义限定,否则所有取代基可以可选地进一步被 1、2、或 3 个选自烷基、羧基、羧基烷基、氨羰基、羟基、烷氧基、卤素、 CF_3 、氨基、取代的氨基、氰基、以及 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$ 的取代基取代,其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基以及 n 是 0、1 或 2 ;或

[0388] (2) 如上所定义的亚烷基基团,该基团被 1-10 个(例如,1、2、3、4 或 5 个基团)独立地选自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、磺酰基、 $\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}-$ 以及 NR_a- 的基团所中断,其中 R_a 选自氢、可取代的烷基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基以及杂环基 ;或

[0389] (3) 如上所定义的亚烷基基团,该亚烷基基团具有 1、2、3、4 或 5 个如上所定义的取代基并且被如上所定义的 1-10 个基团所中断。取代的亚烷基的实例是氯亚甲基($-\text{CH}(\text{Cl})-$)、氨基亚乙基($-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2-$)、甲氨基亚乙基($-\text{CH}(\text{NHMe})\text{CH}_2-$)、2- 羧基亚丙基异构体($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2-$)、乙氧基乙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、乙基甲氨基乙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、1- 乙氧基-2-(2- 乙氧基- 乙氧基) 乙烷($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OCH}_2\text{CH}_2-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$) 等。

[0390] 术语“芳烷基”是指共价连接于亚烷基基团的芳基基团,其中芳基和亚烷基在本文

中定义。“可选取代的芳烷基”是指共价连接于可选取代的亚烷基基团的可选取代的芳基基团。这样的芳烷基基团实例为苜基、苜乙基、3-(4-甲氧基苜基)丙基等。

[0391] 术语“烷氧基”是指基团 R-O-, 其中 R 是可选取代的烷基或可选取代的环烷基, 或 R 是基团 -Y-Z, 其中 Y 是可选取代的亚烷基而 Z 是可选取代的烯基、可选取代的炔基; 或可选取代的环烯基, 其中烷基、烯基、炔基、环烷基以及环烯基如本文中所定义。典型的烷氧基基团是烷基 -O- 并且包括例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、正己氧基、1,2-二甲基丁氧基等。

[0392] 术语“低级烷氧基”是指基团 R-O-, 其中 R 是如上所定义的可取代的低级烷基。该术语通过如下基团举例说明, 如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、正己氧基等。

[0393] 术语“烷硫基”是指基团 R-S-, 其中 R 如针对烷氧基所定义。

[0394] 术语“烯基”是指通常具有 2 至 20 个碳原子 (更典型的 2 至 10 个碳原子以及例如 2 至 6 个碳原子) 并且具有 1-6 个碳碳双键、例如 1,2 或 3 个碳碳双键的支链或无支链的不饱和烃基团的单价基。典型的烯基基团包括乙烯基 (或乙炔基, 即 $-\text{CH}=\text{CH}_2$)、1-丙烯基 (或烯丙基, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)、异丙烯基 ($-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$)、双环 [2.2.1] 庚烯等。在烯基连接于氮的情况下, 双键不能在氮的 α 位。

[0395] 术语“低级烯基”是指如上所定义的具有 2 至 6 个碳原子的烯基。

[0396] 术语“取代的烯基”是指如上所定义的具有 1,2,3,4 或 5 个取代基 (通常 1,2, 或 3 个取代基) 的烯基基团, 其中所述取代基选自由以下组成的组: 烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、氨羰基、烷氧羰基氨基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羧基、羧基烷基、芳硫基、杂芳硫基、杂环硫基、硫羟基、烷硫基、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨羰基氨基、杂芳氧基、杂环基、杂环氧基、羟氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO- 烷基、-SO- 芳基、-SO- 杂芳基、-SO₂- 烷基、SO₂- 芳基以及 -SO₂- 杂芳基。除非另外通过定义限定, 否则所有取代基可以可选地进一步被 1,2, 或 3 个选自烷基、羧基、羧基烷基、氨羰基、羟基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、以及 -S(O)_nR 的取代基取代, 其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基以及 n 是 0,1 或 2。

[0397] 术语“炔基”是指不饱和烃的单价基, 其通常具有 2 至 20 个碳原子, (更典型地 2 至 10 个碳原子, 例如 2 至 6 个碳原子) 并且具有 1-6 个碳碳三键, 例如 1,2 或 3 个碳碳三键。典型的炔基基团包括乙炔基 ($-\text{C}\equiv\text{CH}$)、炔丙基 (或丙炔基 (propynyl), $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$) 等。在炔基连接于氮的情况下, 三键不能在氮的 α 位。

[0398] 术语“取代的炔基”是指如上所定义的具有 1,2,3,4 或 5 个取代基 (通常 1,2, 或 3 个取代基) 的炔基基团, 其中所述取代基选自由烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、氨羰基、烷氧羰基氨基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羧基、羧基烷基、芳硫基、杂芳硫基、杂环硫基、硫羟基、烷硫基、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨羰基氨基、杂芳氧基、杂环基、杂环氧基、羟氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO- 烷基、-SO- 芳基、-SO- 杂芳基、-SO₂- 烷基、SO₂- 芳基以及 -SO₂- 杂芳基组成的组。除非另外通过定义限定, 否则所有取代基可以可选地进一步被 1,2, 或 3 个选自烷基、羧基、羧基烷基、氨羰基、羟基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、以及 -S(O)_nR 的取代基取代, 其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基以及 n 是 0,1 或 2。

[0399] 术语“氨羰基”是指基团 $-C(O)NRR$ ，其中每个 R 独立地是氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基，或其中两个 R 基团相连以形成杂环基团（例如，吗啉基）。除非另外通过定义限定，否则所有取代基可以可选地进一步被 1、2、或 3 个选自烷基、羧基、羧基烷基、氨羰基、羟基、烷氧基、卤素、 CF_3 、氨基、取代的氨基、氰基、以及 $-S(O)_nR$ 的取代基取代，其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基以及 n 是 0、1 或 2。

[0400] 术语“酯”或“羧酸酯”是指基团 $-C(O)OR$ ，其中 R 为烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基，其可以可选地进一步被烷基、烷氧基、卤素、 CF_3 、氨基、取代的氨基、氰基、或 $-S(O)_nR_a$ ，其中 R_a 是烷基、芳基、或杂芳基以及 n 是 0、1 或 2；

[0401] 术语“酰氨基”是指基团 $-NRC(O)R$ ，其中每个 R 独立地是氢、烷基、芳基、杂芳基、或杂环基。所有取代基可以可选地进一步被烷基、烷氧基、卤素、 CF_3 、氨基、取代的氨基、氰基、以及 $-S(O)_nR$ 取代，其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基以及 n 是 0、1 或 2。

[0402] 术语“酰氧基”是指基团 $-O(O)C-$ 烷基、 $-O(O)C-$ 环烷基、 $-O(O)C-$ 芳基、 $-O(O)C-$ 杂芳基、以及 $-O(O)C-$ 杂环基。除非另外通过定义限定，否则所有取代基可以可选地进一步被 1、2、或 3 个选自烷基、羧基、羧基烷基、氨羰基、羟基、烷氧基、卤素、 CF_3 、氨基、取代的氨基、氰基、或 $-S(O)_nR$ 的取代基取代，其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基以及 n 是 0、1 或 2。

[0403] 术语“芳基”是指具有单环（例如，苯基）或多环（例如，联苯基）、或多个稠环（例如，萘基或蒽基）的 6 至 20 个碳原子的芳香碳环基团。典型的芳基包括苯基、萘基、蒽基、蒽基等。

[0404] 除非另外通过针对芳基取代基的定义进行限定，否则这样的芳基基团可以可选地被 1、2、3、4 或 5 个取代基（典型 1 至 3 个取代基）取代，所述取代基选自由烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、氨羰基、烷氧羰基氨基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羧基、羧基烷基、芳硫基、杂芳硫基、杂环硫基、硫羟基、烷硫基、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨羰基氨基、杂芳氧基、杂环基、杂环氧基、羟氨基、烷氧基氨基、硝基、 $-SO-$ 烷基、 $-SO-$ 芳基、 $-SO-$ 杂芳基、 $-SO_2-$ 烷基、 SO_2- 芳基以及 $-SO_2-$ 杂芳基组成的组。除非另外通过定义限定，否则所有取代基可以可选地进一步被 1、2、或 3 个选自烷基、羧基、羧基烷基、氨羰基、羟基、烷氧基、卤素、 CF_3 、氨基、取代的氨基、氰基、以及 $-S(O)_nR$ 的取代基取代，其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基以及 n 是 0、1 或 2。

[0405] 术语“芳氧基”是指基团芳基 $-O-$ ，其中芳基基团如上所定义，并且包括同样如上所定义的可选取代的芳基基团。术语“芳硫基”是指基团 $R-S-$ ，其中 R 是如针对芳基所定义的。

[0406] 术语“氨基”是指基团 $-NH_2$ 。

[0407] 术语“取代的氨基”是指基团 $-NRR$ ，其中每个 R 独立地选自由氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基以及杂环基组成的组，条件是两个 R 基团不都是氢，或基团 $-Y-Z$ ，其中 Y 是可取代的亚烷基而 Z 是烯基、环烯基、或炔基。除非另外通过定义限定，否则所有取代基可以可选地进一步被 1、2、或 3 个选自烷基、羧基、羧基烷基、氨羰基、羟基、烷氧基、卤素、 CF_3 、氨基、取代的氨基、氰基、以及 $-S(O)_nR$ 的取代基取代，其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基以及 n 是 0、1 或 2。

[0408] 术语“羧基烷基”是指基团 $-C(O)O-$ 烷基或 $-C(O)O-$ 环烷基，其中烷基和环烷基如本文中所定义并且可以可选地进一步被烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤素、 CF_3 、氨基、取代的

氨基、氰基、或 $-S(O)_nR$ 取代, 其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基以及 n 是 0、1 或 2。

[0409] 术语“环烷基”是指具有单环或多个稠环的 3 至 20 个碳原子的环状烷基基团。这样的环烷基基团包括例如单环结构如环丙基、环丁基、环戊基、环辛基等, 或多环结构如金刚烷基、双环 [2. 2. 1] 庚烷, 或与芳基基团稠合的环状烷基基团, 例如茛满等。

[0410] 术语“取代的环烷基”是指具有 1、2、3、4 或 5 个取代基 (典型 1、2、或 3 个取代基) 的环烷基基团, 所述取代基选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、氨羰基、烷氧羰基氨基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羧基、羧基烷基、芳硫基、杂芳硫基、杂环硫基、硫羟基、烷硫基、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨羰基氨基、杂芳氧基、杂环基、杂环氧基、羟氨基、烷氧基氨基、硝基、 $-SO-$ 烷基、 $-SO-$ 芳基、 $-SO-$ 杂芳基、 $-SO_2-$ 烷基、 SO_2- 芳基以及 $-SO_2-$ 杂芳基组成的组。术语“取代的环烷基”还包括环烷基基团, 其中环烷基的一个或多个环碳原子为羰基基团 (即, 氧原子为连接至环的氧代基)。除非另外通过定义限定, 否则所有取代基可以可选地进一步被 1、2、或 3 个选自烷基、羧基、羧基烷基、氨羰基、羟基、烷氧基、卤素、 CF_3 、氨基、取代的氨基、氰基、以及 $-S(O)_nR$ 的取代基取代, 其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基以及 n 是 0、1 或 2。

[0411] 术语“卤素”或“卤基”是指氟基、溴基、氯基、以及碘基。

[0412] 术语“酰基”是指基团 $-C(O)R$, 其中 R 是氢、可取代的烷基、可取代的环烷基、可取代的杂环基、可取代的芳基、以及可取代的杂芳基。

[0413] 术语“杂芳基”是指包括 1 至 15 个碳原子以及在至少一个环内的 1 至 4 个选自氧、氮以及硫的杂原子的基团。术语“杂芳基”通常指术语“芳香杂芳基”和“部分饱和杂芳基”。术语“芳香杂芳基”是指其中至少一个环是芳香性的杂芳基。芳香杂芳基的实例包括吡咯、噁吩、嘧啶、喹啉、蝶啶。术语“部分饱和杂芳基”是指具有对应于基础芳香杂芳基结构的杂芳基, 其在饱和的基础芳香杂芳基的芳香环中具有一个或多个双键。部分饱和杂芳基的实例包括二氢吡咯、二氢吡啶、1, 2, 3, 4- 四氢化萘。

[0414] 除非另外通过针对杂芳基取代基的定义进行限制, 否则这样的杂芳基基团可以可选地被 1 至 5 个取代基 (典型地 1 至 3 个取代基) 取代, 所述取代基选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、氨羰基、烷氧羰基氨基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羧基、羧基烷基 (烷基酯)、芳硫基、杂芳硫基、杂环硫基、硫羟基、烷硫基、芳基、芳氧基、芳烷基、杂芳基、氨基磺酰基、氨羰基氨基、杂芳氧基、杂环基、杂环氧基、羟氨基、烷氧基氨基、硝基、 $-SO-$ 烷基、 $-SO-$ 芳基、 $-SO-$ 杂芳基、 $-SO_2-$ 烷基、 SO_2- 芳基以及 $-SO_2-$ 杂芳基组成的组。除非另外通过定义限定, 否则所有取代基可以可选地进一步被 1、2、或 3 个选自烷基、羧基、羧基烷基、氨羰基、羟基、烷氧基、卤素、 CF_3 、氨基、取代的氨基、氰基、以及 $-S(O)_nR$ 的取代基取代, 其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基而 n 是 0、1 或 2。这样的杂芳基基团可以具有单环 (例如, 吡啶基或吡喃基) 或多个稠环 (例如, 吲哚啉基 (indolizinylyl)、苯并噁唑基、或苯并噁吩基)。氮杂环基或杂芳基的实例包括但不限于吡咯、咪唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、吲哚 (吲哚啉, indolizine)、异吲哚、吲哚、吲唑、嘌呤、喹啉、异喹啉、喹啉、酞嗪 (phthalazine)、萘基吡啶、喹啉、喹唑啉、噌啉、蝶啶、呋唑、呋啉、菲啶、吡啶、菲咯啉 (phenanthroline)、异噁唑、吩嗪、异噁唑、吩噁唑、咪唑啉 (imidazolidine)、咪唑啉等以及含 N- 烷氧 - 氮的杂芳基化合物。

[0415] 术语“杂芳氧基”是指基团杂芳基 $-O-$ 。

[0416] 术语“杂环基”是指具有单环或多个稠环的单价饱和或部分不饱和基团,在环内具有 1 至 40 个碳原子以及 1 至 10 个杂原子,优选 1 至 4 个杂原子,该杂原子选自氮、硫、磷、和 / 或氧。

[0417] 除非另外通过针对杂环取代基的定义进行限定,否则这样的杂环基团可以可选地被 1 至 5 个取代基(典型地 1、2 或 3 个取代基)取代,所述取代基选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、氨羰基、烷氧羰基氨基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羧基、羧基烷基、芳硫基、杂芳硫基、杂环硫基、硫羟基、烷硫基、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨羰基氨基、杂芳氧基、杂环基、杂环氧基、羟氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO- 烷基、-SO- 芳基、-SO- 杂芳基、-SO₂- 烷基、SO₂- 芳基以及 -SO₂- 杂芳基组成的组。除非另外通过定义限定,否则所有取代基可以可选地进一步被 1、2、或 3 个选自烷基、羧基、羧基烷基、氨羰基、羟基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、以及 -S(O)_nR 的取代基取代,其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基而 n 是 0、1 或 2。杂环基团可以具有单环或多个稠环。优选的杂环包括四氢吡喃基、吗啉基(吗啉代)、哌啶基等。

[0418] 术语“硫羟基(thiol)”是指基团 -SH。

[0419] 术语“取代的烷硫基”是指基团 -S- 取代的烷基。

[0420] 术语“杂芳硫基”是指基团 -S- 杂芳基,其中杂芳基基团是如上所定义的,包括同样如上所定义的可选取代的杂芳基基团。

[0421] 术语“亚砷”是指基团 -S(O)R,其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基。“取代的亚砷”是指基团 -S(O)R,其中 R 是取代的烷基、取代的芳基、或取代的杂芳基,如本文中所定义。

[0422] 术语“砷”是指基团 -S(O)₂R,其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基。“取代的砷”是指基团 -S(O)₂R,其中 R 是取代的烷基、取代的芳基、或取代的杂芳基,如本文中所定义。

[0423] 术语“酮基”是指基团 -C(O)-。术语“硫代羰基”是指基团 -C(S)-。术语“羧基”是指基团 -C(O)-OH。

[0424] “可选”或“可选的(地)”是指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生,并且该描述包括其中所述事件或情况发生的实例以及其中它不发生的实例。

[0425] “取代的”基团包括其中单价取代基连接至取代的基团的单个原子(例如,形成支链)的实施方式,也包括其中取代基可以是键连至取代的基团的两个相邻的原子的二价基桥接基团,从而在取代的基团上形成稠合环的实施方式。

[0426] 给定化学式的化合物(例如“化学式 I 的化合物”)用于涵盖如所披露的本发明的化合物,以及这样的化合物的药用盐、药用酯、水合物、多晶型物(polymorph)以及前药。另外,本发明的化合物可以具有一个或多个不对称中心,并且可以作为外消旋混合物或作为单独的对映体或非对映异构体产生。在任何给定的化学式的化合物中存在的立体异构体的数目取决于存在的不对称中心的数目(存在 2ⁿ 种可能的立体异构体,其中 n 是不对称中心的数目)。单独的立体异构体可以通过拆分处于合成的某一合适阶段的中间体的外消旋或非外消旋混合物,或者通过常规方式拆分化合物来获得。单独的立体异构体(包括单独的对映体和非对映异构体)以及立体异构体的外消旋和非外消旋混合物包括在本发明的范围内,除非另有明确指明,否则所有这些旨在通过本说明书的结构来描述。

[0427] “异构体”是具有相同分子式的不同的化合物。

[0428] “立体异构体”是仅原子的空间排列方式不同的异构体。

[0429] “对映体”是一对彼此不能重叠的镜像的立体异构体。一对对映体的 1 : 1 混合物是“外消旋”混合物。在适当的情况下,术语“(±)”用来表示外消旋混合物。

[0430] “非对映异构体”是这样的立体异构体,其具有至少两个不对称原子,但其彼此不是镜像。

[0431] 绝对立体化学 (stereochemistry) 是按照顺序规则系统 (Cahn-Ingold-Prelog R-S system) 规定的。当化合物是纯对映体时,可以用 R 或 S 来规定在每个手性碳处的立体化学。其绝对构型未知的拆分化合物依赖于它们在钠 D 线的波长处旋转偏振光的平面的方向 (右旋 - 或左旋) 指定为 (+) 或 (-)。

[0432] 本文所给出的任何化学式或结构,包括式 I 化合物,也意在表示化合物未标记形式以及同位素标记的形式。同位素标记的化合物具有本文所给出的化学式所表示的结构,只不过一个或多个原子被具有所选的原子质量或质量数的原子所替代。能够结合到本发明的化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟、和氯的同位素,例如,但不限于 2H (氘, D)、 3H (氚)、 11C 、 13C 、 14C 、 15N 、 18F 、 31P 、 32P 、 35S 、 36Cl 以及 125I 。本发明的各种同位素标记的化合物,例如放射性同位素如 3H 、 13C 、 14C 并入到这些化合物中。这样的同位素标记的化合物可以用于代谢研究、反应动力学研究、检测或成像技术,如正电子断层扫描成像 (PET) 或单光子发射计算机断层成像术 (SPECT),包括药物或底物组织分布分析,或在患者中放射性治疗。

[0433] 本发明氘标记的或取代的治疗化合物具有改善的 DMPK (药物代谢及药物动力学) 性能,涉及分布、代谢、以及排泄 (ADME)。用较重的同位素如氘取代可以提供因更高的代谢稳定性而产生某种治疗优点,例如,体内半衰期增加或所需的剂量减少。 18F 标记的化合物对 PET 或 SPECT 是有用的。本发明同位素标记的化合物通常能够通过以下制备:实施在如下所述的反应方案或实施例以及制备例中披露的步骤 (程序),用容易获得的同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂。另外,用较重的同位素,尤其是氘 (即, 2H 或 D), 可以提供更高的代谢稳定性而产生某种治疗优点,例如,体内半衰期增加或所需的剂量减少或治疗因子改善。应当理解,在本文中的氘被认为在式 (I) 化合物中的取代基。

[0434] 这样的较重同位素 (尤其是氘) 的浓度能够通过同位素富集因子来定义。在本发明的化合物中,任何没有明确指明为具体同位素的原子是指该原子的任何合适的同位素。除非另外指明,当一个位置明确指出为“H”或“氢”时,该位置理解为以其天然丰度同位素组成具有氢。因此,在本发明的化合物中,任何原子明确指明为氘 (D) 的原子是指氘。

[0435] 术语“治疗有效量”是指如下面所定义的,当给予需要这样的治疗的哺乳动物时,其足以实施治疗的量。治疗有效量将随着待治疗的主体以及疾病情况,以及患者的重量和年龄、疾病情况的严重性、给药方式等,这能够由本领域普通技术人员容易地确定。

[0436] 术语“治疗”或“治疗”是指对哺乳动物疾病的任何治疗,包括:

[0437] (i) 预防疾病,即,使疾病的临床症状不发展;

[0438] (ii) 抑制疾病,即,阻止临床症状的发展;和 / 或

[0439] (iii) 缓解疾病,即,使临床症状消退。

[0440] 在许多情况下,本发明的化合物借助于氨基和 / 或羧基基团或与其类似基团的存在能够形成酸式盐和 / 或碱式盐。

[0441] 给定化合物的术语“药用盐”是指这样的盐,其保留给定化合物的生物有效性和性

能,并且在生物学上或在其它方面不是不期望的。药用碱加成盐可以由无机碱和有机碱来制备。衍生自无机碱的盐包括(仅举例说明)钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐以及镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于伯胺、仲胺以及叔胺(tertiary amine)的盐,如烷基胺、二烷基胺、三烷基胺、取代的烷基胺、二(取代的烷基)胺、三(取代的烷基)胺、烯基胺、二烯基胺、三烯基胺、取代的烯基胺、二(取代的烯基)胺、三(取代的烯基)胺、环烷基胺、二(环烷基)胺、三(环烷基)胺、取代的环烷基胺、二取代的环烷基胺、三取代的环烷基胺、环烯基胺、二(环烯基)胺、三(环烯基)胺、取代的环烯基胺、二取代的环烯基胺、三取代的环烯基胺、芳基胺、二芳基胺、三芳基胺、杂芳基胺、二杂芳基胺、三杂芳基胺、杂环胺、二杂环胺、三杂环胺、混合的二胺和三胺,其中在胺上的取代基中的至少两个是不同的并且选自烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、芳基、杂芳基、杂环等组成的组。还包括其中两个或三个取代基与氨基氮一起形成杂环或杂芳基基团的胺。

[0442] 合适的胺的具体实例包括(仅通过举例说明)异丙胺、三甲胺、二乙胺、三(异丙)胺、三(正丙)胺、乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、氨丁三醇(缓血酸胺,tromethamine)、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、海巴明(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡糖胺、N-烷基葡糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、吗啉、N-乙基哌啶等。

[0443] 药用酸加成盐可以由无机酸和有机酸来制备。从其可以衍生盐的无机酸包括盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。从其可以衍生盐的有机酸包括醋酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、丙二酸、丁二酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。

[0444] 如本文中所使用的,“药用载体”包括任何和所有溶剂、分散介质、涂层、抗菌药以及抗真菌药、等渗剂以及吸收延迟剂等。这样的介质和药剂用于药物活性物质在本领域中是众所周知的。除非任何常规的介质或药剂与活性组分不相容,否则可以预期其用于治疗组合物。辅助的活性组分也可以加入(结合)到组合物中。

[0445] “冠心病(Coronary diseases)”或“心血管疾病”是由例如以下中的任一个或多个产生的心血管系统的疾病:心力衰竭(包括充血性心力衰竭、舒张性心力衰竭以及收缩性心力衰竭)、急性心力衰竭、局部缺血、复发性缺血、心肌梗死、心律失常、心绞痛(包括运动引起的心绞痛、变异型心绞痛、稳定型心绞痛和不稳定型心绞痛)、急性冠脉综合征、糖尿病以及间歇性跛行。

[0446] “间歇性跛行”是指与外周动脉病(周围动脉疾病)相关的疼痛。“外周动脉病(周围动脉疾病)”或PAD是指周围血管闭塞性疾病(PVD)类型。PAD影响心脏和脑外的动脉。PAD的最常见症状是当行走、爬梯或运动时髁、大腿或小腿的疼痛痉挛。该疼痛称为间歇性跛行。当列出症状间歇性跛行时,其意在包括PAD和PVD。

[0447] 心律失常是指任何失常的心律。心动过缓是指异常缓慢的心律而心动过速是指异常快速的心律。如本文所使用的,治疗心律失常旨在包括治疗室上性心动过速(supra ventricular tachycardias)如心房颤动、心房扑动、房室结折返性心动过速(AV nodal reentrant tachycardia)、房性心动过速(atrial tachycardia)、室性心动过速(VT),包括特发性室性心动过速(idiopathic ventricular tachycardia)、心室纤颤(ventricular fibrillation)、预激综合症(pre-excitation syndrome)、尖端扭转型室性心动过速

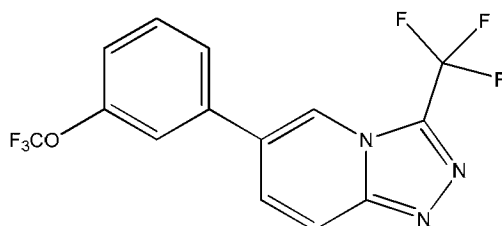
(Torsade de Pointes) (TdP)。

[0448] 其中作为连接至第二基团的给定的基团（部分）描述在本文中，连接的位置不明确 (explicit) 时，该给定的基团可以在该给定基团任何可用的位置连接到第二基团的任何可用的位置。例如，“低级烷基取代的苯基”，其中连接位置没有明确，可以使低级烷基任何可用的位置连接至苯基基团任何可用的位置。在这方面，“可用的位置”是该基团的氢可以被取代基替代的基团位置。

[0449] 命名法

[0450] 本发明的化合物的名称使用用于命名化学化合物的 ACD/ 命名软件 (Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto) 提供。其他化合物或基团命名为通用名或系统命名或非系统命名。本发明的化合物的命名和编号用式 I 所示的化合物举例说明：

[0451]

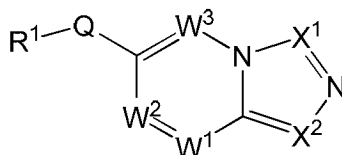


[0452] 其命名为 6-(3-(三氟甲氧基)苯基)-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶。

[0453] 式 I 化合物

[0454] 因此，在典型的实施方式中，本发明提供了发明提供了起晚钠通道阻断剂作用的新型化合物。在典型的实施方式中，本发明提供式 I 化合物：

[0455]



I

[0456] 其中：

[0457] R^1 是芳基或杂芳基，

[0458] 其中所述芳基或杂芳基可选地用 1 个、2 个、或 3 个独立地选自由以下构成的组中的取代基取代：羟基、卤素、 $-NO_2$ 、 CN 、 $-SF_5$ 、 $-Si(CH_3)_3-O-CF_3$ 、 $-O-R^{20}$ 、 $-S-R^{20}$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $C(O)OH$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$ 、 $-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{26}$ 、 $-S(=O)_2-R^{20}$ 、 $-S(=O)_2-N(R^{20})(R^{22})$ 、 C_1-C_3 烷氧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、环烷基、杂芳基和杂环基；

[0459] 其中所述烷氧基、烷基、烯基、炔基、杂芳基、环烷基、或杂环基可选地用 1 个、2 个、或 3 个独立地选自由以下构成的组中的取代基取代：羟基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CF_2$ 、苯基、杂环基、杂芳基、环烷基、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、和 $-O-R^{20}$ ，

[0460] W^1 是 N 或 CR^2 ，其中 R^2 独立地选自由以下构成的组中：氢、可选取代的烷基、氨基、可选取代的烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-CN$ 、和 $-N(R^{20})C(O)-R^{22}$ ；

[0461] W^2 是 N 或 CR^3 , 其中 R^3 独立地选自由以下构成的组中: 氢、可选取代的烷基、 $-CF_3$ 、- 卤素、和 $-OR^{24}$;

[0462] W^3 是 N 或 CR^4 , 其中 R^4 独立地选自由以下构成的组中: 氢、羟基、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 $-R^{25}-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-R^{25}-O-R^{20}$ 、 $-R^{25}-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-R^{25}-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-R^{25}-C(O)-O-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-R^{25}-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$ 、和 $-R^{25}-O-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$,

[0463] 其中所述烷基可选地用 1 个、2 个、或 3 个独立地选自由羟基、卤素构成的组中的取代基取代,

[0464] Q 选自共价键或 C_{2-4} 亚炔基;

[0465] X^1 是 N 或 CR^a , 其中

[0466] R^a 是氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C(O)-O-R^{26}$ 、 $-C(O)-N(R^{26})(R^{28})$ 、 $-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{20}$ 、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基,

[0467] 其中所述烷基可选地用 1 个、2 个、或 3 个独立地选自由以下构成的组中的取代基取代: 羟基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CHF_2$ 、环烷基、 $-CN$ 、和 C_{1-4} 烷氧基; 和

[0468] 所述烷氧基、环烷基、芳基、杂环基、或杂芳基可选地用 1 个、2 个、或 3 个独立地选自由以下构成的组中的取代基取代: 羟基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CHF_2$ 、苯基、杂环基、杂芳基、环烷基、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、和 $-OR^{20}$; 或

[0469] R^a 是 $-Y-Z-R^{25}-R^{23}-R^{20}$, 其中

[0470] Y 是共价键或选自可选项用 1 个或 2 个 C_1-C_3 烷基或氟基取代的 C_1-C_3 亚烷基;

[0471] Z 是 C_{2-4} 亚炔基、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR''$ 、 $-NR^{5'}$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR''-C(O)-NR^{5'}$ 、-、或 $-C(O)-NR^{3'}$ 、其中每个 R'' 和 $R^{5'}$ 独立地是氢或 C_{1-6} 低级烷基; 和

[0472] 进一步其中所述烷基可选地用 1 个、2 个、或 3 个独立地选自由以下构成的组中的取代基取代: 羟基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CHF_2$ 、苯基、杂环基、杂芳基、环烷基、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、和 $-OR^{20}$,

[0473] X^2 是 N 或 CR^b ;

[0474] R^b 选自由以下构成的组中: 氢、取代的烷基、 $-CF_3$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-S-R^{20}$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$ 、 $-CF_2-R^{20}$ 、 $-CF_2-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-CF_2-C(O)-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{26}$ 、 $-CF_2-$ 四唑基、 $-C(O)-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{26}$ 、 $-N(R^{20})-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、和 $-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{26}$ 、 $-R^{25}$ - 可选取代的杂芳基、 $-R^{25}$ - 可选取代的芳基;

[0475] R^{20} 和 R^{22} 在每种情况下独立地选自由以下构成的组中: 氢、 C_1-C_{15} 烷基、 C_2-C_{15} 烯基、 C_2-C_{15} 炔基、环烷基、杂环基、芳基、和杂芳基,

[0476] 其中所述烷基、烯基、炔基、杂环基、芳基、和杂芳基可选地用 1 个、2 个、或 3 个独立地选自由以下构成的组中的取代基取代: 羟基、卤素、烷基、单-或二烷基氨基、烷基或芳基或杂芳基酰胺、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R^{26}$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、芳基、环烷基、和杂芳基; 或

[0477] 当 R^{20} 和 R^{22} 连接至一共用氮原子, R^{20} 和 R^{22} 可以连接形成一杂环环, 其进而可选地用 1 个、2 个、或 3 个独立地选自由以下构成的组中的取代基取代: 羟基、卤素、烷基、单-或二烷基氨基、烷基或芳基或杂芳基酰胺、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R^{26}$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 $-CF_3$ 、和 $-OCF_3$ 、芳基、环烷基;

[0478] R^{23} 是共价键或选自由以下构成的组中: 亚环烷基、亚杂环基、亚芳基、和杂亚芳基,

[0479] 其中所述亚环烷基、亚杂环基、亚芳基、和杂亚芳基可选地用 1 个至 3 个独立地选自以下构成的组中的取代基取代：羟基、卤素、烷基、单-或二烷基氨基、烷基或芳基或杂芳基酰胺、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{26}$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、芳基、环烷基、和杂芳基；

[0480] R^{24} 在每种情况下独立地选自烷基或芳基，其每一个可以可选地用 1、2、或 3 个独立地选自以下的取代基取代：羟基、 $-\text{OCF}_3$ ，卤素， C_1-C_3 烷氧基， $-\text{O}-\text{R}^{20}$ ，或可选用以下基团取代的烷基：卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 、或 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ ；

[0481] R^{25} 在每种情况下独立地是共价键或选自可选用 1 个或 2 个 C_1-C_3 烷基基团取代的 C_1-C_3 亚烷基；以及

[0482] R^{26} 和 R^{28} 在每种情况下独立地选自氢、烷基、或环烷基，其中所述烷基、苯基和环烷基可以进一步用 1 至 3 个独立地选自以下构成的组中的取代基取代：羟基、卤素、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、和 $-\text{OCF}_3$ ；

[0483] 或其药用盐、酯、前药、或溶剂化物，

[0484] 条件是

[0485] a. 当 X^1 是 CR^a ， R^a 是 $-\text{Y}-\text{Z}-\text{R}^{25}-\text{R}^{23}-\text{R}^{20}$ ，Y 不是共价键，且 Z 是 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^3-$ 、 $-\text{NR}^{5'}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、或 $\text{NR}''-$ 时，则 R^{25} 不是键；

[0486] b. 当 X^1 是 CR^a ， R^a 是 $-\text{Y}-\text{Z}-\text{R}^{25}-\text{R}^{23}-\text{R}^{20}$ ，Y 是共价键，且 Z 是 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、或 $\text{NR}''-$ 时，则 R^{25} 是共价键，而 R^{23} 不是亚环烷基；

[0487] c. 当 Z 是 $-\text{NR}^{5'}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 时，则 Y 不是共价键；

[0488] d. R^{23} 和 R^{25} 不能都是共价键；

[0489] e. 当 X^1 是 CR^a ，Q 是键， R^1 是杂芳基，且 W^1 、 W^2 、和 W^3 都是 CH 时，则所述 R^1 杂芳基可以不进一步用苯基取代；

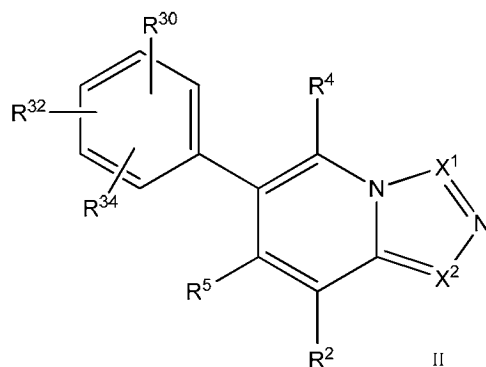
[0490] f. 当 W^1 、 W^2 、和 W^3 都不是 N， R^2 是取代的烷基， X^1 是 CR^a ，且 X^2 是 N 时，则 R^a 不是烷基、环烷基、或杂环基；和

[0491] g. 当 Q 是共价键， R^1 是苯基， W^1 、 W^2 、和 W^3 是 CH， X^1 是 CR^a ，且 X^2 是 N 时，则 R^a 不是 C_{1-3} 未取代的烷基；

[0492] h. 当 Q 是共价键， W^1 和 W^2 是 CH， W^3 是 NH， X^1 是 CR^a ，且 X^2 是 N 时，则 R^1 不是用芳基取代的杂芳基。

[0493] 在一组实施方式中， W^1 是 CR^2 ， W^2 是 CR^3 ， W^3 是 CR^4 ，Q 是共价键， R^1 是取代的苯基，产生的化合物具有式 II 的结构：

[0494]



[0495] 其中：

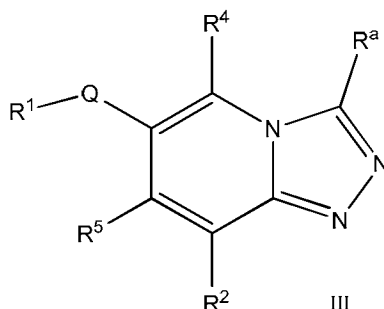
[0496] R^{30} 、 R^{32} 、以及 R^{34} 独立地选自由以下构成的组：氢、羟基、 $-OCF_3$ 、卤素、 C_1-C_3 烷基氧基、 $-O-R^{20}$ 、或可选地被卤素、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-N(R^{20})$ (R^{22})、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})$ (R^{22})、 $-CN$ 、或 $-O-R^{20}$ 取代的烷基，

[0497] 条件是 R^{30} 、 R^{32} 、和 R^{34} 中的至少一个不是氢；以及

[0498] R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^{20} 、 R^{22} 、 X^1 、 X^2 、以及 X^3 是如上所定义的。

[0499] 在另一组实施方式中， W^1 是 CR^2 、 W^2 是 CR^3 、 W^3 是 CR^4 、 X^2 是氮以及 X^1 是 CR^a ，产生的化合物具有式 III 的结构：

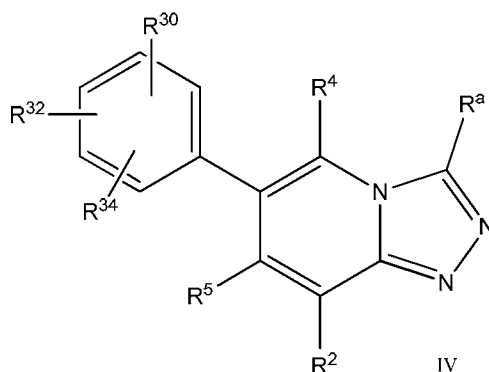
[0500]



[0501] 其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^a 、以及 Q 是如上所定义的。

[0502] 在又一组实施方式中， W^1 是 CR^2 、 W^2 是 CR^3 、 W^3 是 CR^4 ，Q 是共价键， R^1 是取代的苯基， X^2 以及 X^3 均为氮以及 X^1 是 CR^a ，产生的化合物具有式 IV 的结构：

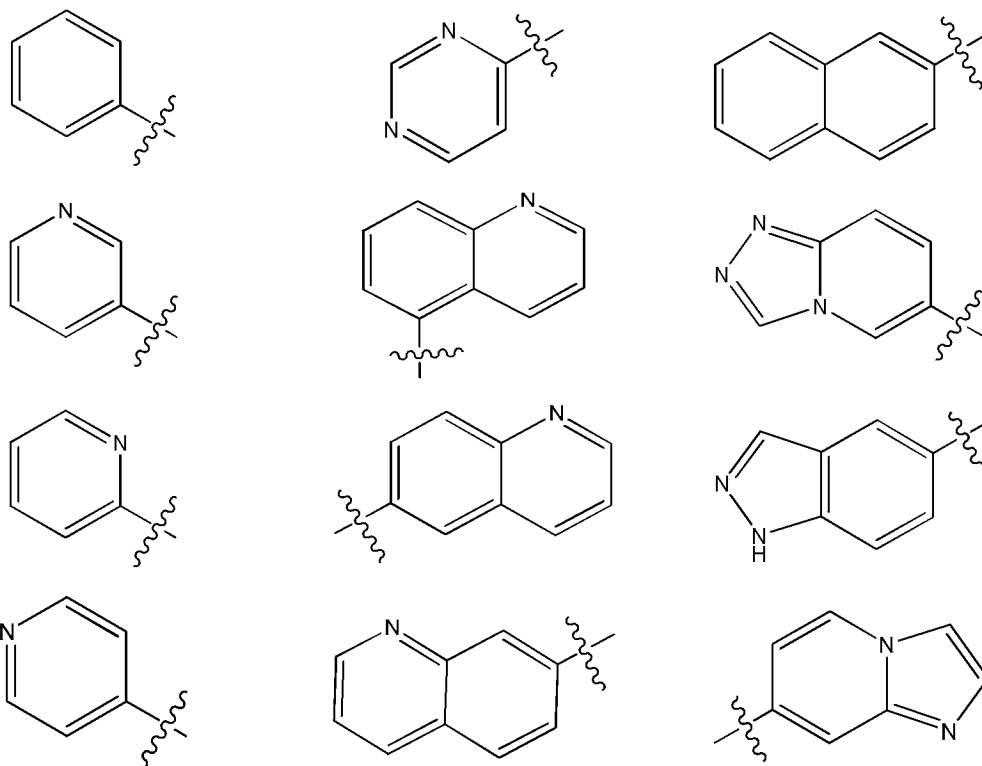
[0503]



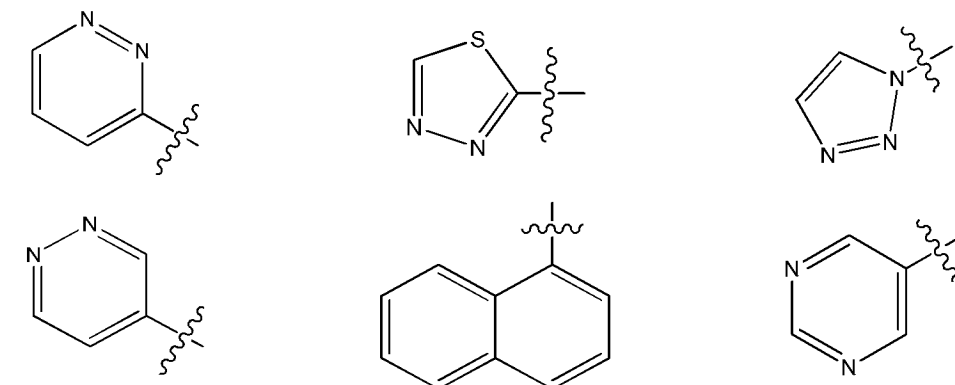
[0504] 其中 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^{20} 、 R^a 、 R^{22} 、 R^{30} 、 R^{32} 、以及 R^{34} 是如上所定义的。

[0505] 典型的 R^1 芳基以及杂芳基取代基具有 1 至 3 个选自 O、N、以及 S 的杂原子的单环或双环。示例性 R^1 部分包括但不限于以下基团：

[0506]

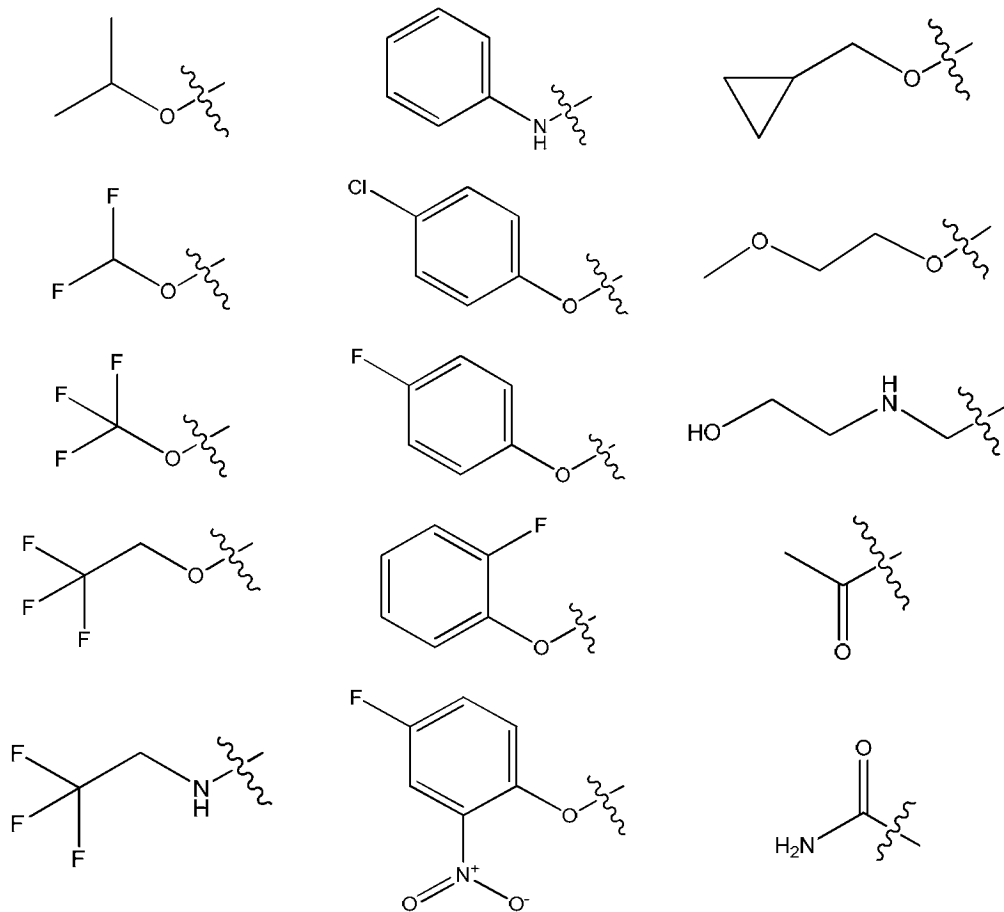


[0507]

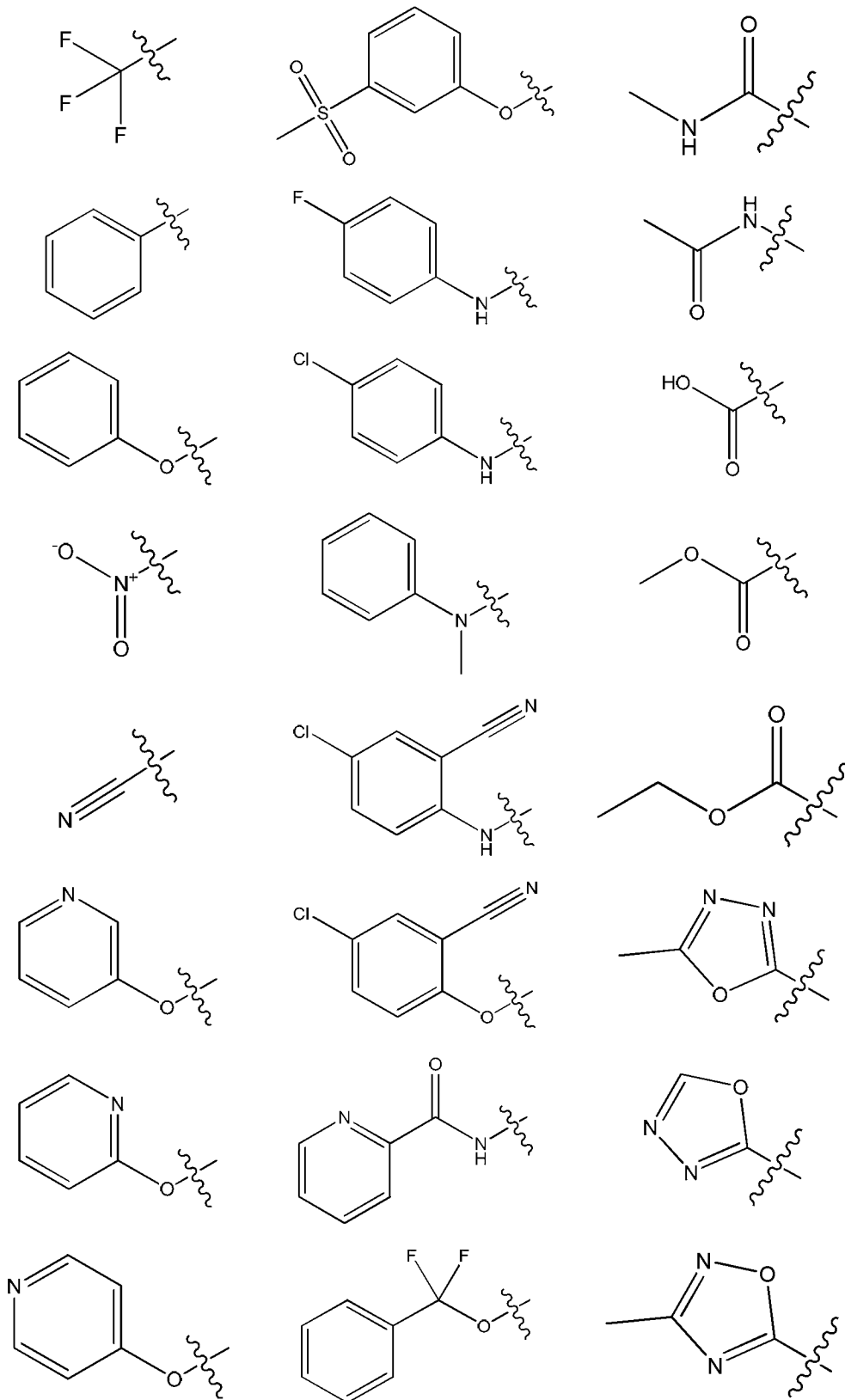


[0508] 在许多实施方式中, R^1 部分被 1 至 3 个如上定义的取代基进一步取代。例如, 当 R^1 是取代的芳基, 如取代的苯基时, 则共用取代基如 R^{30} 、 R^{32} 和 R^{34} 。在 R^1 环结构上的共用取代基包括但不限于氢; 甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基, 卤素; 氨基, 烷基氨基, 如甲基氨基, 二烷基氨基如二甲基氨基, 氨基烷基, 烷基氨基烷基, 二烷基氨基烷基, 芳氧基, 如苯氧基, 卤素取代的烷基, 如 CF_3 和 CHF_2 ; 甲氧基, 乙氧基、丙氧基、异丙氧基、叔丁氧基、甲硫基、乙硫基、丙硫基, 以及卤素取代的烷氧基, 如三氟甲氧基和二氟甲氧基。其他典型的取代基包括但不限于以下基团:

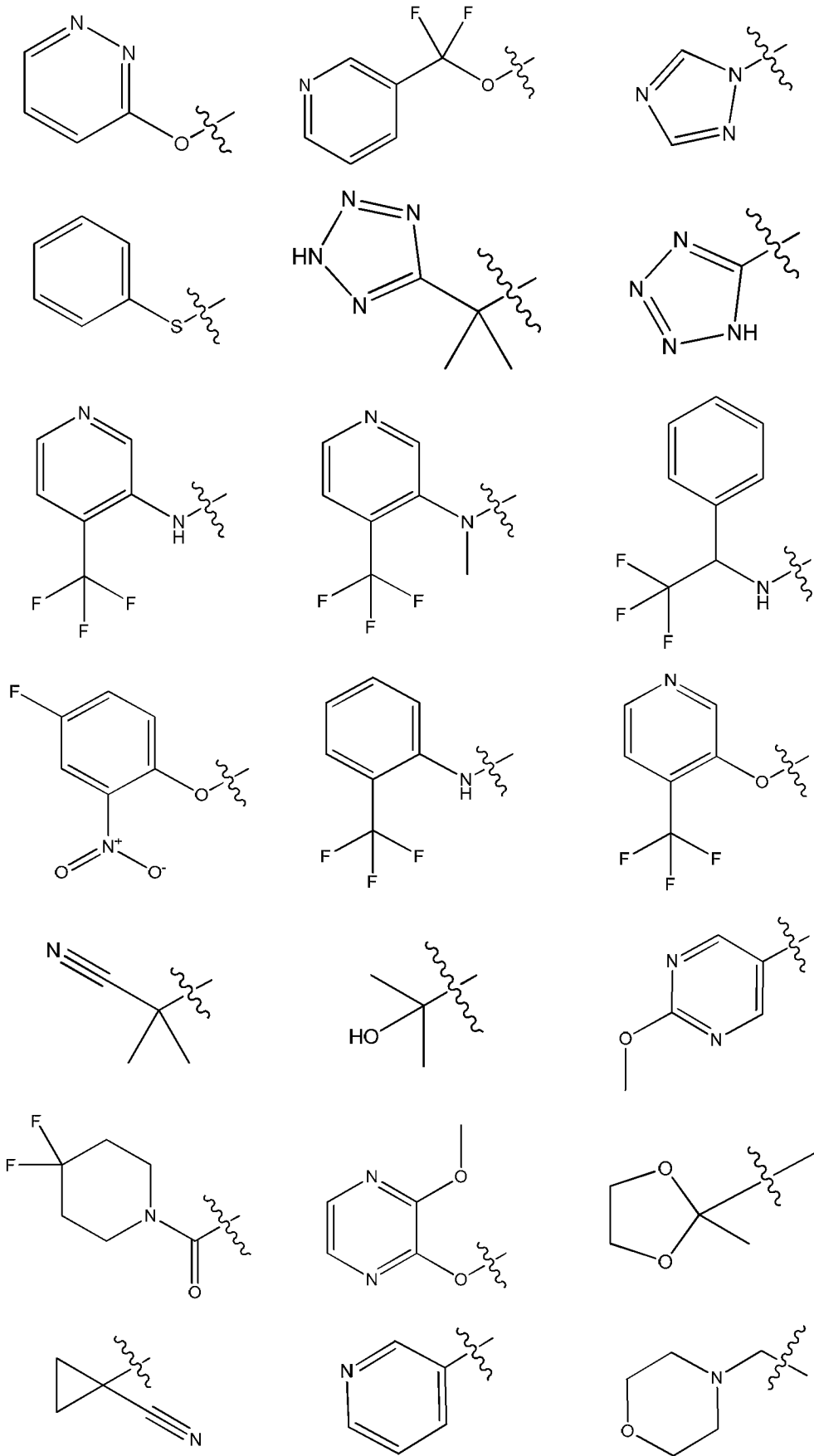
[0509]



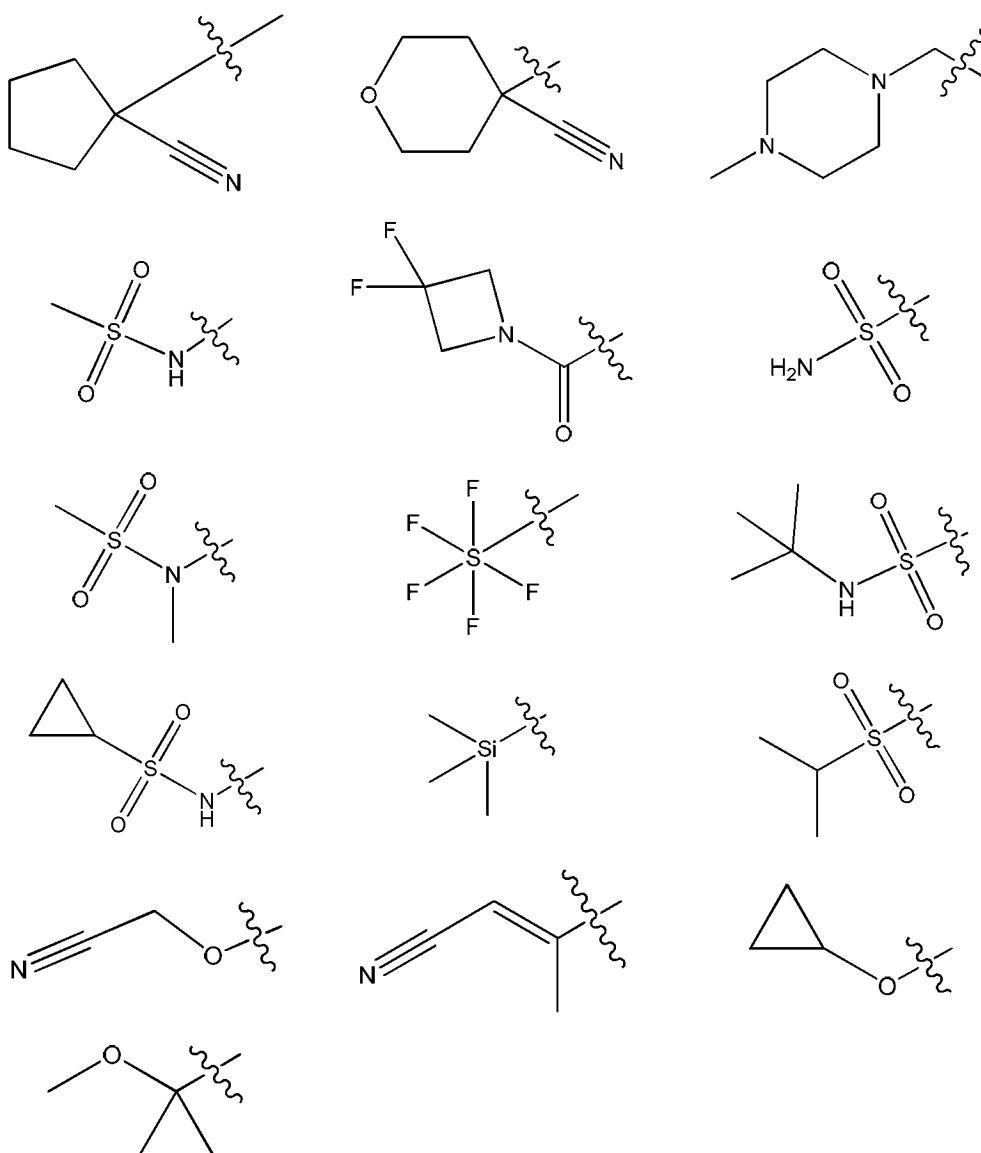
[0510]



[0511]



[0512]



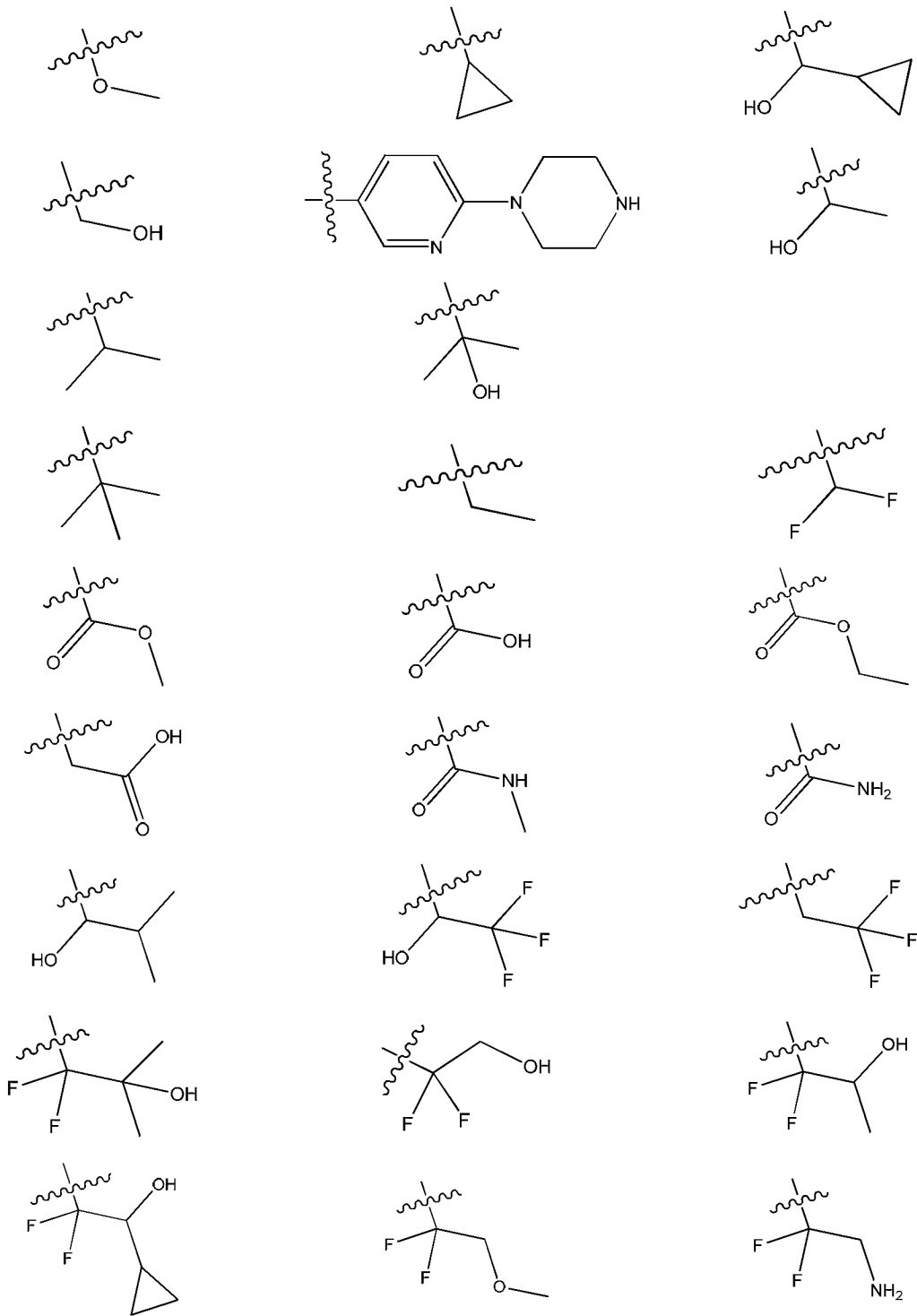
[0513] 当 W^1 是 CR^2 时, 共用 R^2 基团包括但不限于氢、卤素、甲基、甲氧基、羟基、甲基、 CF_3 、氰基、氨基、乙酰胺基、烷基酰氨基 (alkylamido)、以及环烷基甲酰胺基 (cycloalkylcarboxamido)。

[0514] 当 W^2 是 CR^3 时, 典型的 R^3 部分包括但不限于氢、甲氧基和甲基。

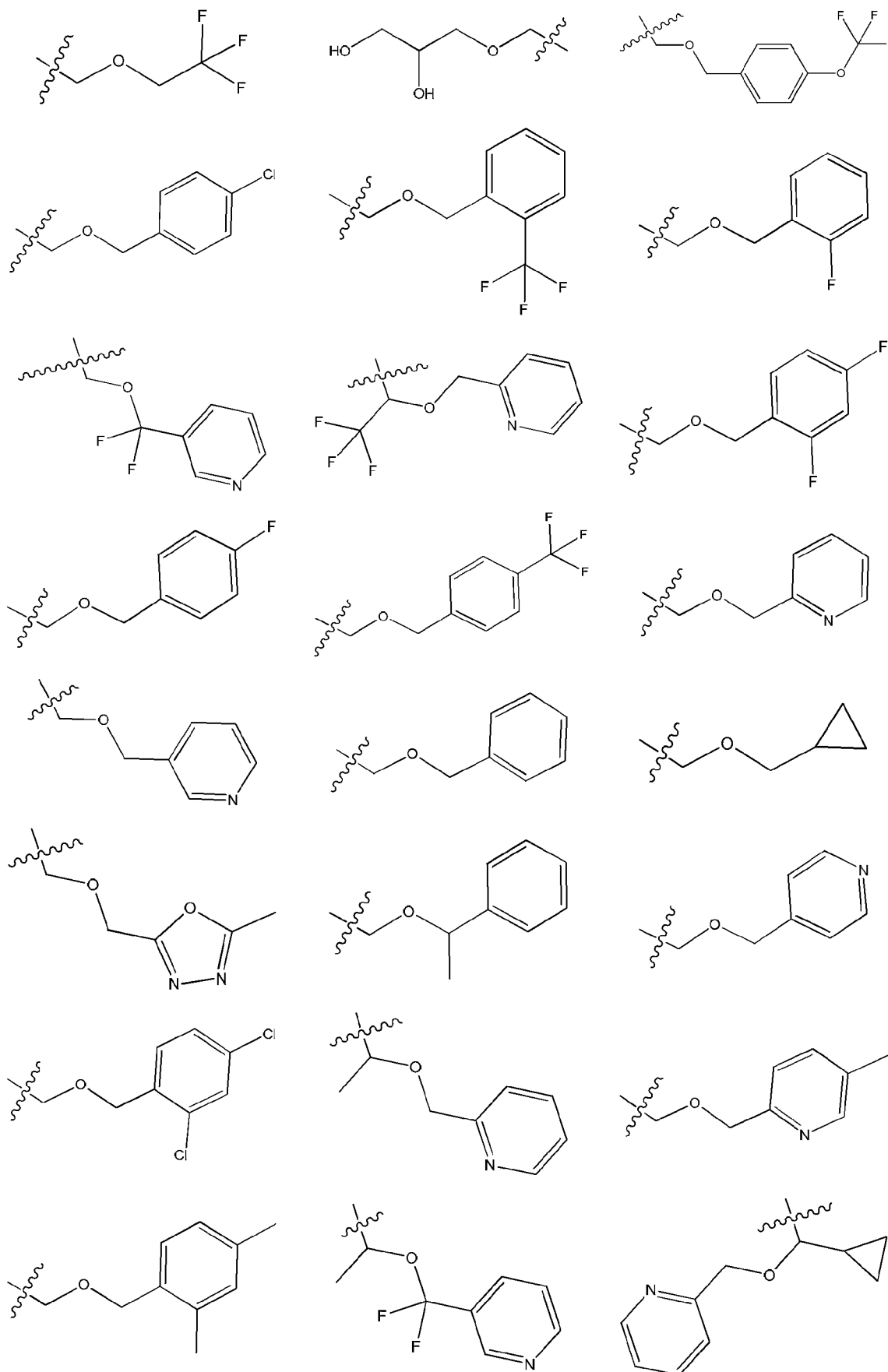
[0515] 当 W^3 是 CR^4 时, 共用 R^4 基团包括但不限于氢、卤素、甲基、甲氧基、羟基、甲基、(吗啉-4-羰基氧基) 甲基、(二甲基氨基甲酰基氧基) 甲基 ((dimethylcarbamoyloxy) methyl)、(氰基甲氧基) 甲基、甲氧基甲基、氨基、二甲基氨基以及环烷基甲酰胺基。

[0516] 当 X^1 是 CR^a 和 / 或 X^2 是 CR^b 时, 共用 R^a 和 R^b 部分包括但不限于氢、甲基、氨基、二甲基氨基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CH_2CONHCH_3$ 、 $-CH_2CON(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CONH(CH_2)_2OH$ 、 $-CH_2NHSO_2CH_3$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-COOCH_2CH_3$ 、 $-CH_2COOCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-COOH$ 、羧基苯基、甲氧基羰基苯基。各种共用的 R^a 和 R^b 部分是氢、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 。示例性 R^a 和 R^b 部分包括但不限于以下基团：

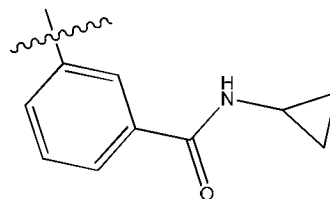
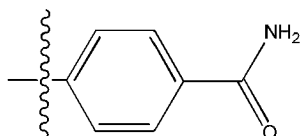
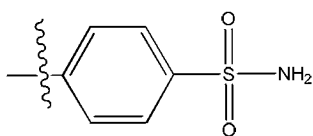
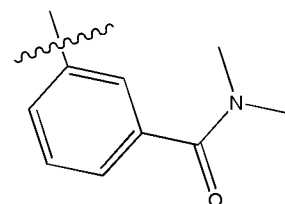
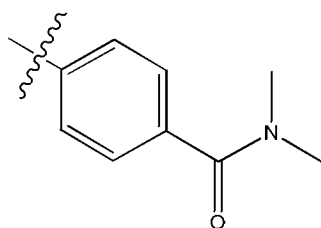
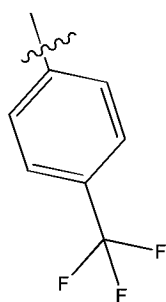
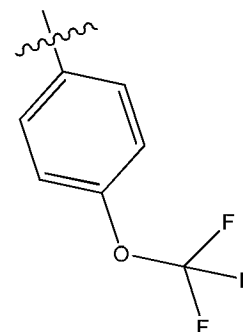
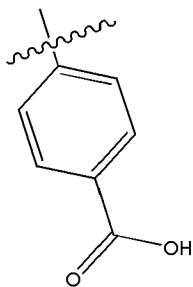
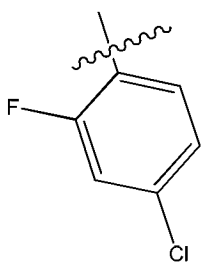
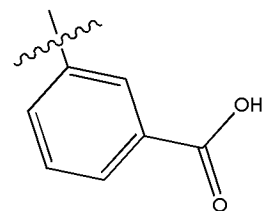
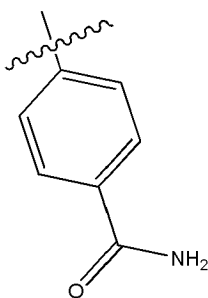
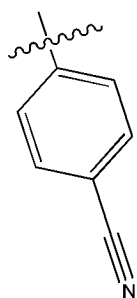
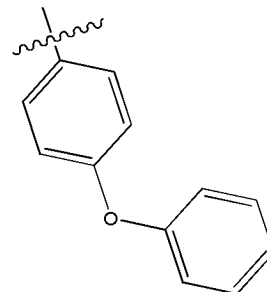
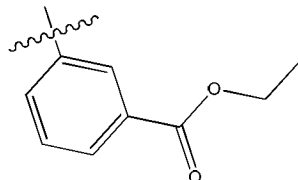
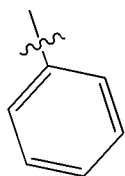
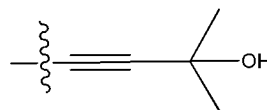
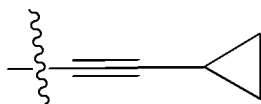
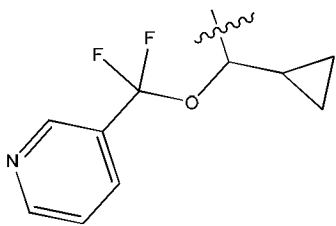
[0517]



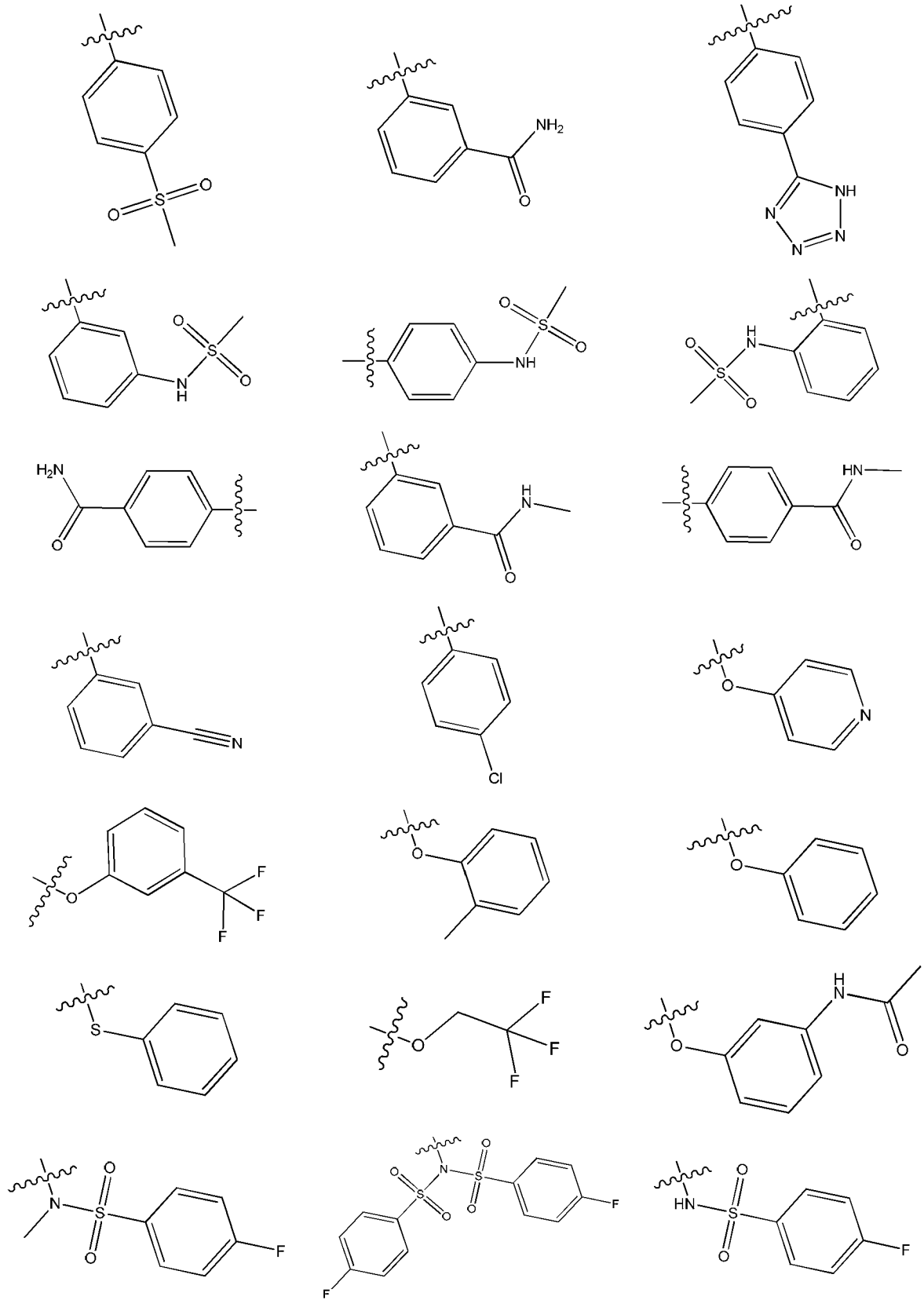
[0518]



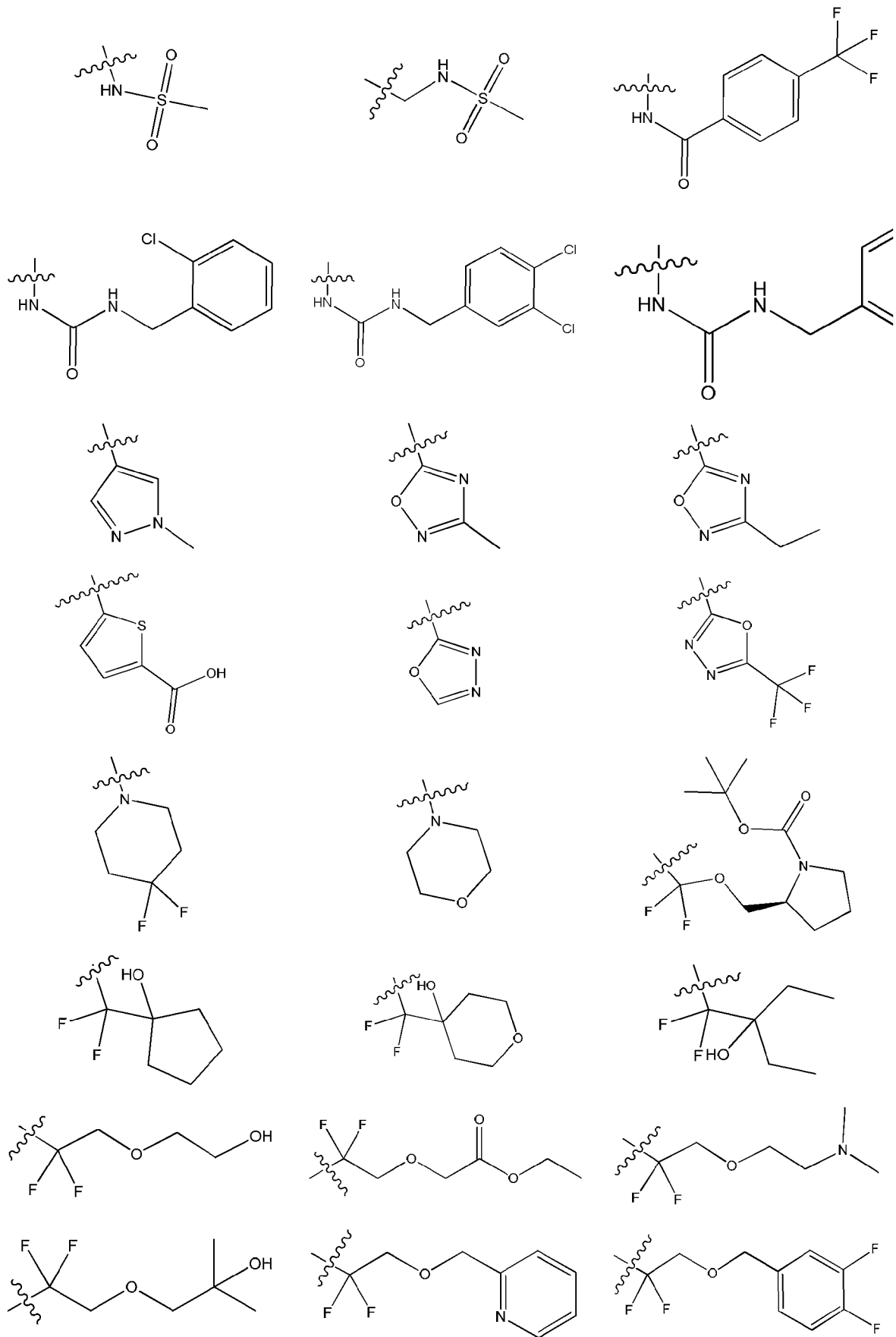
[0519]



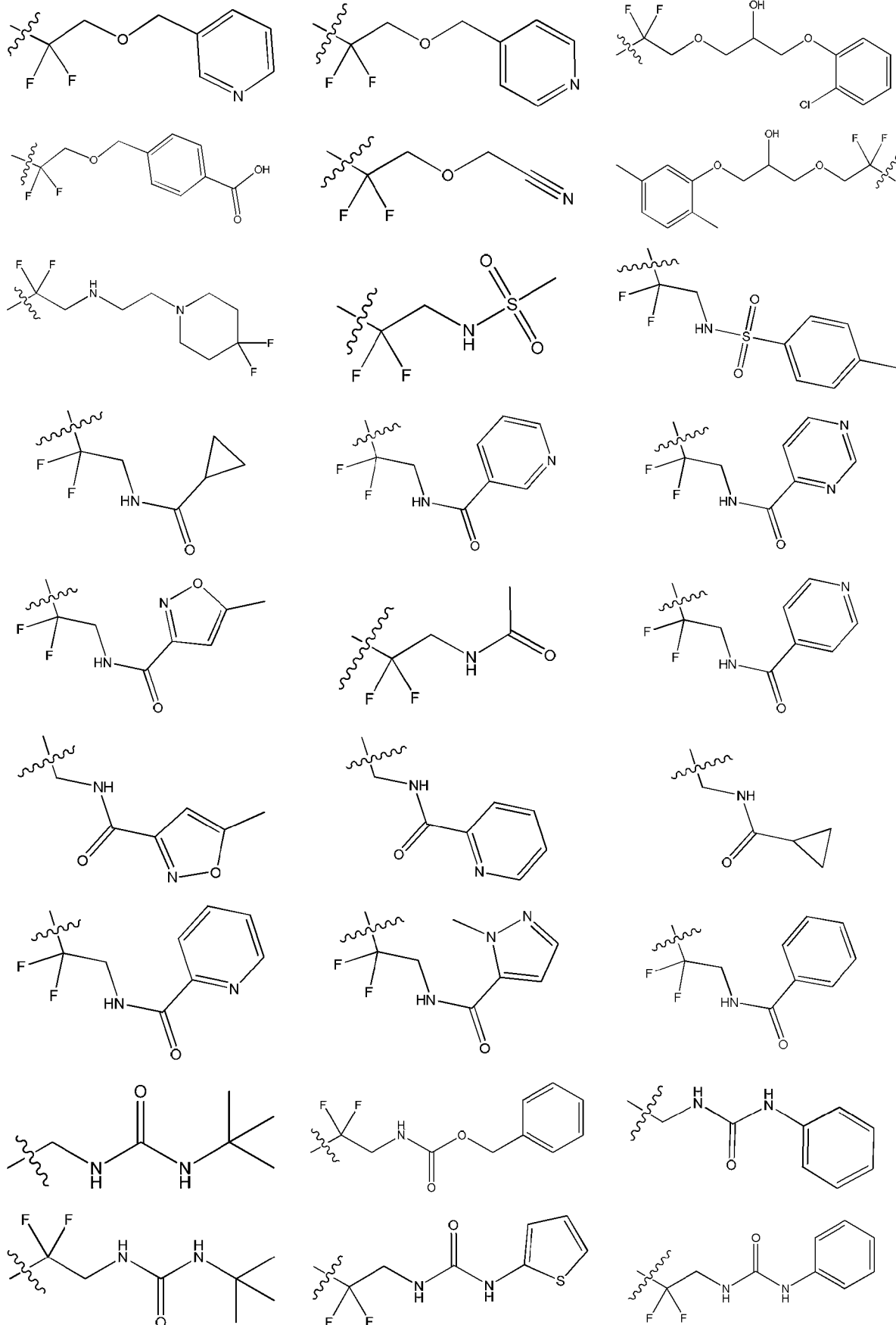
[0520]



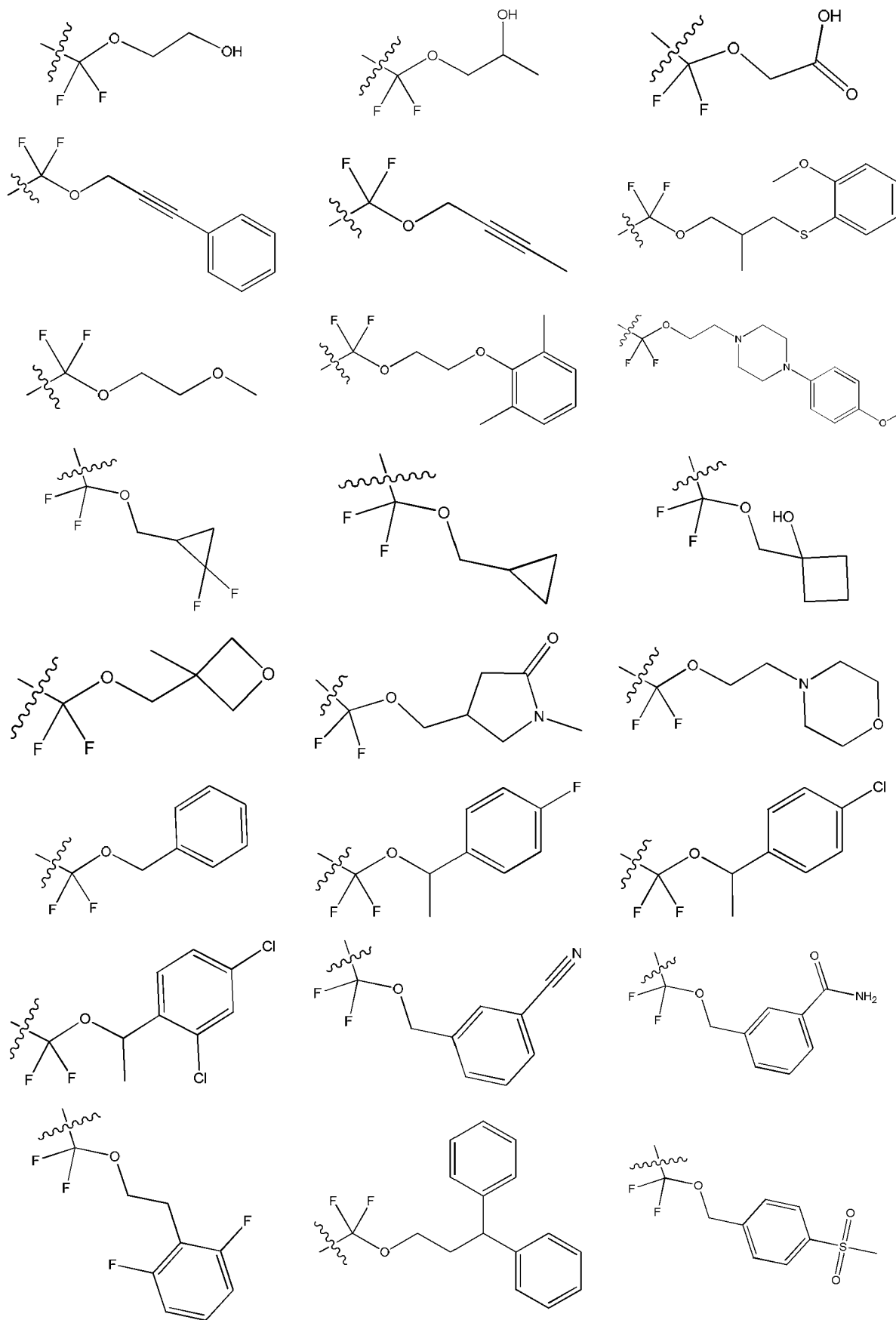
[0521]



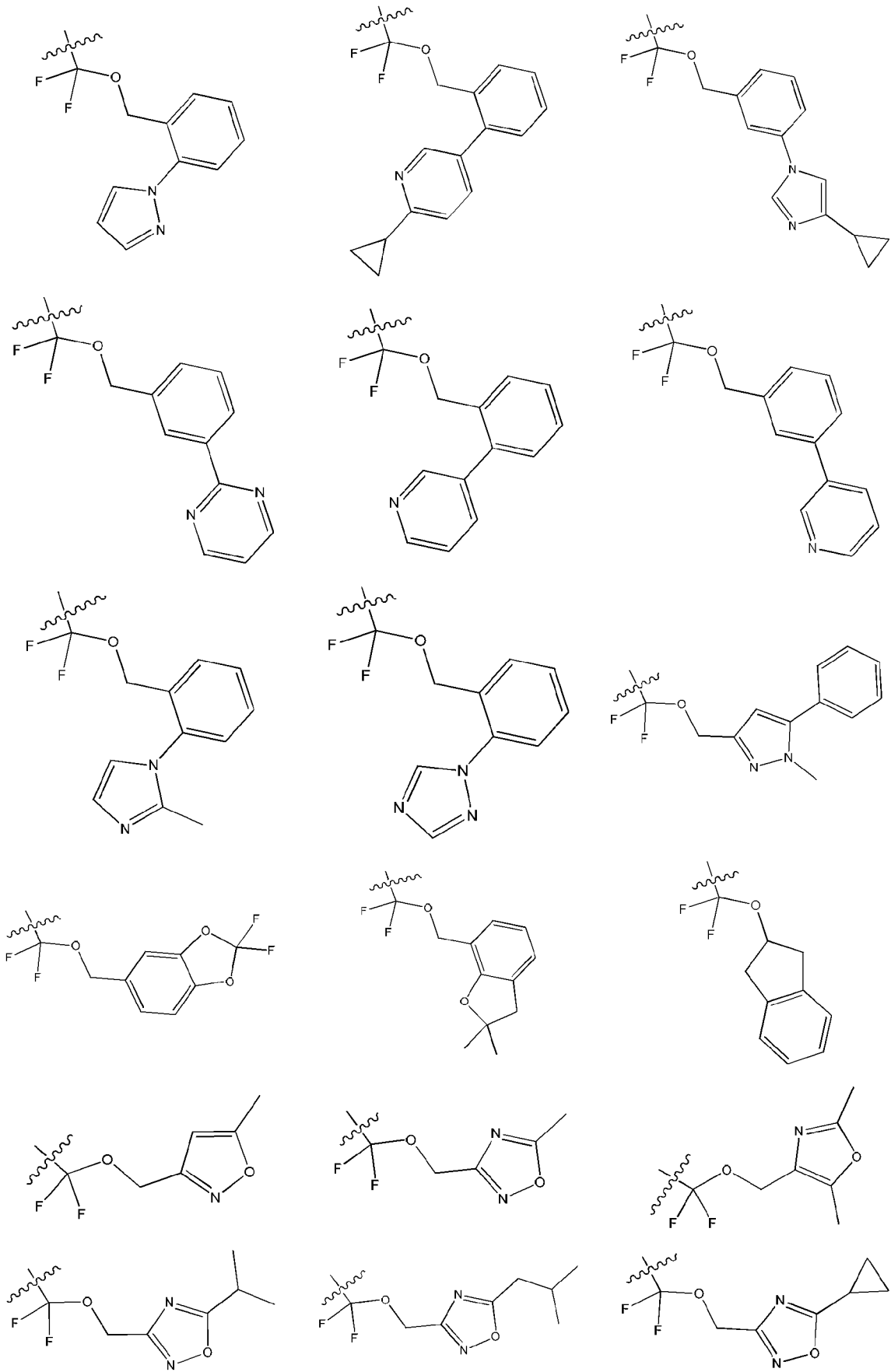
[0522]



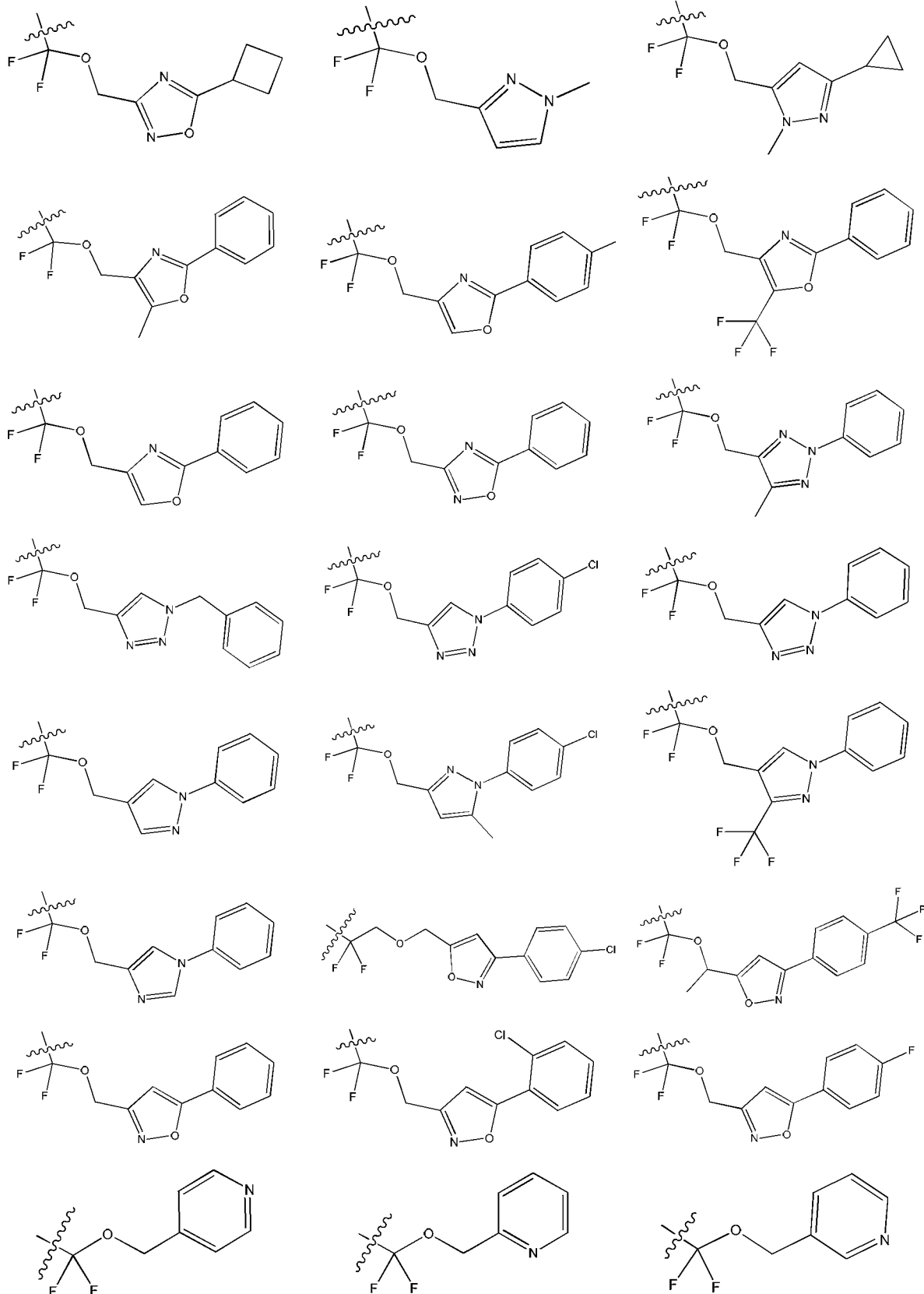
[0523]



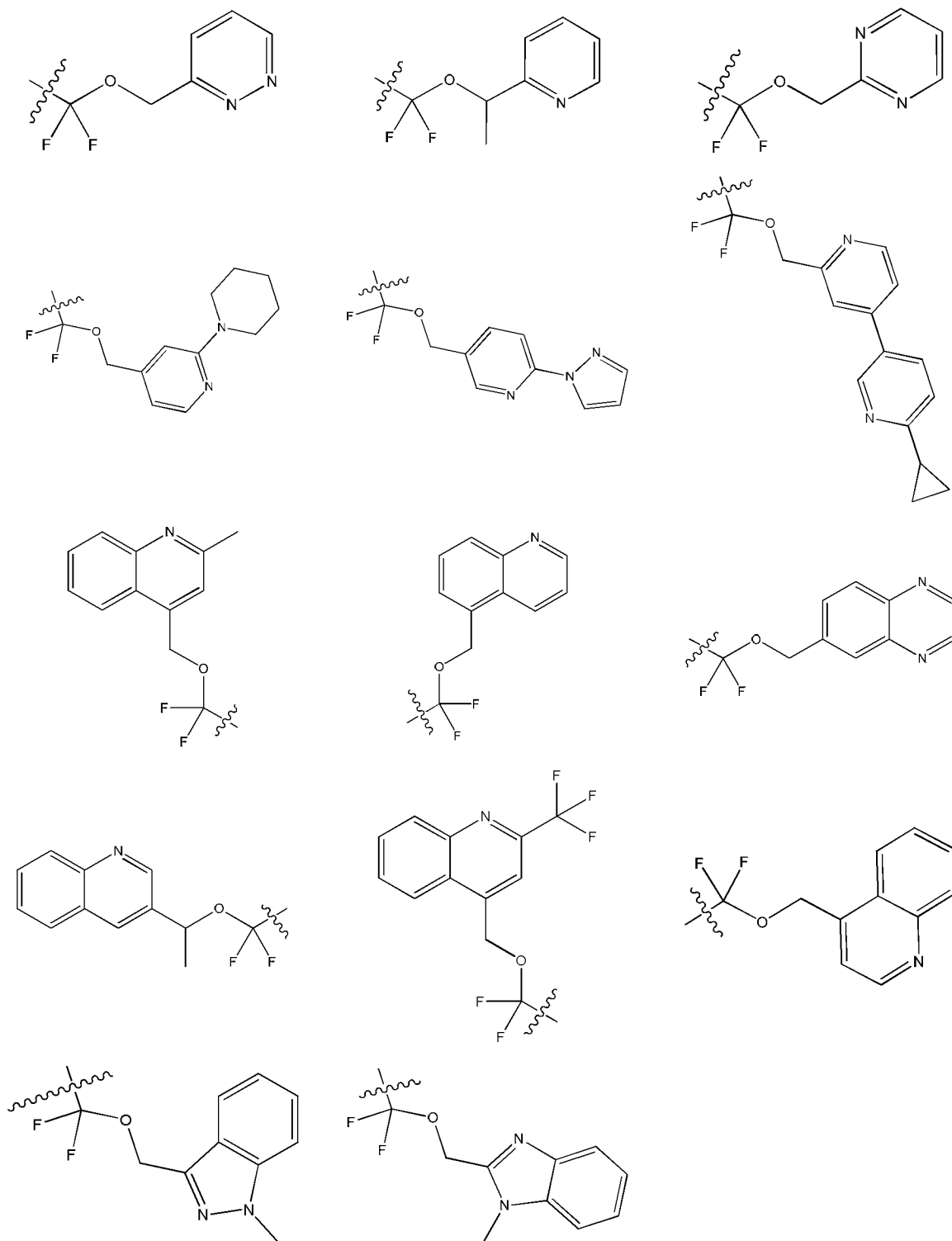
[0524]



[0525]



[0526]



[0527] 进一步的实施方式

[0528] 在典型的实施方式中,本发明提供的化合物在治疗响应于给予晚钠通道阻断剂的已知症状中是有效的,包括但不限于心血管疾病如房性和室性心律失常,包括心房颤动,变异型心绞痛,稳定型心绞痛,不稳定型心绞痛,在心脏、肾脏、肝脏和脑中的局部缺血以及再灌注损伤,运动诱发的心绞痛、肺性高血压,充血性心脏病,包括舒张性和收缩性心力衰竭,以及心肌梗死。在一些实施方式中,本发明提供的起晚钠通道阻断剂作用的化合物可以用于治疗影响神经肌肉系统导致疼痛、瘙痒、惊厥(发作, seizures)或麻痹(paralysis)的

病症,或用于治疗糖尿病或胰岛素敏感性降低,以及与糖尿病相关的疾病状态,如糖尿病性周围神经病变。

[0529] 本发明的某些化合物还具有足够的活性以调节神经元钠通道,即, Nav1. 1.、1. 2、1. 7 和 / 或 1. 8, 并且可以具有合适的药物代谢动力学性能使得它们在中枢神经和 / 或周围神经系统方面是有活性的。因此,本发明的一些化合物还可以用于治疗神经源性癫痫或疼痛或瘙痒。

[0530] 在典型的实施方式中,本发明意在包括这样的化合物的药用盐、药用酯、互变异构形式、多晶型物以及前药。在一些实施方式中,本发明包括本文描述的化合物(例如式 I 化合物)的药用加成盐、药用酯、加成盐的水合物、互变异构形式、多晶型物、对映体、对映体的混合物、立体异构体或立体异构体的混合物(纯的或作为外消旋或非外消旋混合物),如本发明所命名的式 (I) 化合物。

[0531] 药物组合物和给药

[0532] 根据本发明提供的化合物通常以药物组合物的形式给予(给药)。因而本发明提供药物组合物,其含有:作为活性成分,一种或多种所述的化合物、或其药用盐或酯,以及一种或多种药用赋形剂,载体,包括惰性固态稀释剂和填料;稀释剂,包括无菌水溶液和各种有机溶剂;渗透增强剂;增溶剂;以及佐剂。本发明的化合物可以单独给予或与其他治疗剂共同给予。这样的组合物以制药技术领域中的公知方式进行制备(参见,例如, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, PA 17thEd. (1985) 以及 "Modern Pharmaceutics", Marcel Dekker, Inc. 3rdEd. (G. S. Banker&C. T. Rhodes, Eds.))。

[0533] 药物组合物可以通过任何具有类似效用的药剂可接受的给药方式以单剂量或多剂量给予,例如,正如在那些结合于本文作为参考的专利和专利申请中所描述的,包括直肠、口腔、鼻内、和经皮途径,通过动脉内注射、静脉内给药、腹膜内给药、胃肠道外给药、肌肉内给药、皮下给药、口服、局部给药、作为吸入剂,或经过浸渍或涂布装置如支架,例如,或插入动脉的圆柱状聚合物。

[0534] 一种给药方式为胃肠外给药,尤其是通过注射。本发明的新型组合物可结合于其中用于注射给药的形式,包括水或油悬浮液、或乳液,采用芝麻油、玉米油、棉子油、或花生油、以及酞剂、甘露醇、右旋糖、或无菌水溶液,以及类似的药物载体。通常也将盐水溶液用于注射,但在本发明上下文中是较少优选的。也可以使用乙醇、丙三醇、丙二醇、液态聚乙二醇、及其类似物(以及其合适的混合物)、环糊精衍生物、和植物油。适当的流动性可以通过如下方法来保持,例如,通过包衣的使用,如卵磷脂,在分散的情况下通过保持所需要的颗粒尺寸,以及通过使用表面活性剂。可通过使用各种抗菌剂和抗真菌剂来达成预防微生物的作用,例如,对羟基苯甲酸酯类、氯代丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞(乙基汞硫代水杨酸钠, thimerosal)、及其类似物。

[0535] 可注射的无菌溶液的制备如下:在具有如上文所列举的各种其它成分的适当溶剂中加入所需量的根据本发明的化合物,如果需要的话,接着通过过滤灭菌。一般,分散剂的制备如下:将各种经灭菌的活性成分加入无菌载体中,其包含基本的分散介质和以上所列举的所需的其它成分。在无菌粉末用于制备可注射无菌溶液的情况下,优选的制备方法是采用真空干燥和冷冻干燥技术,其由先前无菌过滤的溶液产生活性成分粉末以及任何额外的所需成分的粉末。

[0536] 口服给药是给予根据本发明的化合物的另一种途径。给药可通过胶囊或肠溶衣片剂、或类似物。在制备包括本文所述的至少一种化合物的药物组合物时,活性成分通常用赋形剂稀释和/或封装在这样的载体中,以致可以呈现胶囊剂、小药囊、纸、或其它包装物形式。当赋形剂用作稀释剂时,它可以是固体、半固体、或液体材料(如上所述),就活性成分而言,其起到赋形剂、载体、或介质的作用。因此,该组合物的形式可以是片剂、丸剂、散剂、锭剂、小药囊、扁囊剂、酏剂、悬浮剂、乳剂、溶液、糖浆剂、气雾剂(作为固体或在液体介质中)、含有例如高达10%重量的活性化合物的软膏剂、软胶囊剂和硬胶囊剂、可注射无菌溶液、以及无菌封装的散剂。

[0537] 合适赋形剂的一些例子包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露醇、淀粉、阿拉伯树胶、磷酸钙、藻酸盐、黄芪胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、无菌水、糖浆、以及甲基纤维素。配制剂也包括润滑剂如滑石粉、硬脂酸镁、和矿物油;润湿剂;乳化剂和悬浮剂;防腐剂如羟苯甲酯和羟苯丙酯;甜味剂;以及增香剂。

[0538] 通过采用本领域已知的方法可以配制出本发明的组合物,在对患者给药后,可提供活性成分的快速、持续、或延缓释放。用于口服给药的控释递送系统包括含有聚合物涂布的贮囊或药物-聚合物基体制剂的渗透泵系统和溶解系统。控释系统的实例在美国专利第3,845,770号、第4,326,525号、第4,902,514号、第5,616,345号中给出。本发明使用方法的另一种配制剂采用透皮递药装置(“贴剂”)。这类透皮贴剂可用于提供本发明化合物在受控量下的连续或不连续注入。用于递药的透皮贴剂的结构和使用是本领域熟知的。例如,参见美国专利第5,023,252号、第4,992,445号、和第5,001,139号。这类贴剂构成用于连续、脉冲、或按需要给药。

[0539] 组合物优选配制成单位剂型。术语“单位剂型”是指物理上分离的单位,适用于人类对象和其它哺乳动物的单位剂量,每个单位包括预定量的活性材料,其经计算以产生所需要的治疗效应,结合合适的药物赋形剂(例如,片剂、胶囊剂、和针剂)。化合物通常给予有效药物量。优选地,对于口服给药而言,每剂量单位含有1mg至2g的本文所述的化合物,而对于胃肠外给药来说,优选的是0.1至700mg的本文所述的化合物。然而,需要理解的是,实际给予的化合物的量将由医生根据相关的情况决定,包括要治疗的疾病、选择的给药途径、给予的实际化合物及其相对活性、每个患者的年龄、体重和反应、患者症状的严重程度以及类似情况。

[0540] 为了制备诸如片剂这样的固体组合物,主要的活性成分与药物赋形剂混合形成含有本发明化合物的均相混合物的固体预制剂组合物。当提到这些预制剂组合物为均相时,它是指活性成分均匀地分散到整个组合物中,从而使该组合物可以容易地细分成等效的单位剂型,如片剂、丸剂、和胶囊剂。

[0541] 本发明的片剂或丸剂可以进行包衣或通过其它方式进行混合以提供剂型,其具有作用时间长,或保护免受胃的酸性条件的作用的优点。例如,片剂或丸剂可包括内部剂量成分和外部剂量成分,后者以包封的形式裹住前者。这两种成分可用肠溶层隔开,该肠溶层用于阻止成分在胃中的崩解并使得内部成分完整无损地送入十二指肠或被延缓释放。各种材料都可用于肠溶层或包衣,这些材料包括许多高分子酸以及高分子酸与这样的材料如紫胶、十六烷醇、和乙酸纤维素的混合物。

[0542] 用于吸入剂或吹入剂的组合物包括药用溶液和悬浮液,水性或有机溶剂、或其混

合物、以及粉末。液体或固体组合物可以包含适当的如上文所述的药用赋形剂。优选地,这些组合物可通过口服或鼻吸入途径给予,产生局部或系统的效应。优选的药用溶剂中的组合物可通过使用惰性气体进行雾化。雾化的溶液可通过雾化装置直接吸入或者雾化装置与面罩吸入器、或间歇式正压呼吸机相连。从以适当方式递送成分的装置可给予溶液、悬浮剂、或粉末组合物,优选口服或鼻内给药。

[0543] 联合治疗

[0544] 通过给予本发明的晚钠通道阻断剂治疗的患者通常呈现的疾病或病症能从用其他治疗剂治疗获益。这些疾病或病症具有心血管特性或涉及肺病、代谢紊乱、胃肠道病症等。另外,通过给予本发明的晚钠通道阻断剂治疗的一些冠心病患者呈现的疾病或病症能从用为抗生素、止痛药、和 / 或抗抑郁药以及抗焦虑药的治疗剂治疗获益。

[0545] 心血管药剂联合治疗

[0546] 能够从本发明的晚钠通道阻断剂与其他治疗剂联合治疗获益的心血管相关疾病或病症包括但不限于,心绞痛,包括稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛(UA),运动诱发的心绞痛、变异型心绞痛,心律失常,间歇性跛行,心肌梗死,包括非 STE 心肌梗死(NSTEMI),肺性高血压,包括肺性动脉高血压,心力衰竭,包括充血性(或急性)心力衰竭和舒张性心力衰竭以及具有保留射血分数的心力衰竭(舒张功能不全),急性心力衰竭,或复发性缺血。

[0547] 适合于治疗心血管相关疾病或病症的治疗剂包括抗心绞痛药、心力衰竭药、抗血栓药、抗心律失常药、抗高血压药、以及降脂药。

[0548] 本发明的晚钠通道阻断剂与适合于治疗心血管相关病症的治疗剂的共同给予使得能够提高目前所接受的患者的护理治疗标准。

[0549] 抗心绞痛药

[0550] 抗心绞痛药包括 β -阻断剂、钙通道阻断剂和硝酸酯。 β -阻断剂减少心脏对氧的需要,通过减少其工作负载导致心律降低和较少的强心肌收缩。 β -阻断剂的实例包括醋丁洛尔(Sectral)、阿替洛尔(天诺敏(Tenormin))、倍他洛尔(卡尔仑(Kerlone))、比索洛尔/氢氯噻嗪(Ziac)、比索洛尔(富马酸比索洛尔(Zebeta))、卡替洛尔(Cartrol)、艾司洛尔(esmolol)(Brevibloc)、拉贝洛尔(labetalol)(盐酸拉贝洛尔(Normodyne),盐酸拉贝洛尔(Trandate))、美托洛尔(metoprolol)(酒石酸美托洛尔(Lopressor),酒石酸美托洛尔(Toprol XL))、纳多洛尔(nadolol)(酒石酸美托洛尔(Corgard))、普萘洛尔(propranolol)(心得安(Inderal))、索他洛尔(sotalol)(盐酸索他洛尔制剂(Betapace))、以及噻吗洛尔(timolol)(盐酸索他洛尔制剂(Blocadren))。

[0551] 硝酸酯扩张动脉和静脉,从而提高冠状动脉血流量并降低血压。硝酸酯的实例包括硝酸甘油、硝酸酯贴剂(nitrate patches)、硝酸异山梨酯(isosorbide dinitrate)、以及 5-单硝酸异山梨酯(isosorbide-5-mononitrate)。

[0552] 钙通道阻断剂防止钙的正常流量进入心脏和血管的细胞,导致血管松弛,从而提高血液和氧供应到心脏。钙通道阻断剂的实例包括氨氯地平(amlodipine)(络活喜(Norvasc),氨氯地平和盐酸贝那普利胶囊剂(Lotrel))、苜蓿地尔(bepidil)(伐斯可(Vascor))、地尔硫卓(diltiazem)(合心爽(Cardizem),盐酸地尔硫卓缓释胶囊剂(Tiazac))、非洛地平(felodipine)(波依定(Plendil))、硝苯吡啶(nifedipine)(拜新同(Adalat),心痛定制剂(Procardia))、尼莫地平(nimodipine)(尼膜同(Nimotop))、尼索地

平 (nisoldipine) (尼索地平缓释片剂 (Sular))、维拉帕米 (verapamil) (卡兰 (Calan)、异搏定 (Isoptin))、盐酸维拉帕米缓释胶囊剂 (Verelan))、以及尼卡地平 (nicardipine)。

[0553] 心力衰竭药剂

[0554] 用于治疗心力衰竭的药剂包括利尿剂、ACE 抑制剂、血管扩张剂、以及强心苷类 (cardiac glycosides)。利尿剂消除在组织和循环系统中的过量流体,从而缓解许多心力衰竭的症状。利尿剂的实例包括氢氯噻嗪、美托拉宗 (metolazone) (Zaroxolyn)、呋塞米 (furosemide) (Lasix)、布美他尼 (Bumex)、螺内酯 (spironolactone) (安体舒通 (Aldactone))、以及依普利酮 (eplerenone) (Inspra)。

[0555] 血管紧张素转换酶 (ACE) 抑制剂通过扩张血管和降低对血流的阻力而减少心脏的工作负荷。ACE 抑制剂的实例包括贝那普利 (benazepril) (洛汀新 (Lotensin))、卡托普利 (captopril) (开博通 (Capoten))、依那普利 (enalapril) (Vasotec)、福辛普利 (fosinopril) (蒙诺 (Monopril))、赖诺普利 (lisinopril) (Prinivil、捷赐瑞 (Zestril))、莫昔普利 (moexipril) (盐酸莫昔普利片剂 (Univasc))、培哚普利 (perindopril) (Aceon)、喹那普利 (quinapril) (Accupril)、雷米普利 (ramipril) (Altace)、以及群多普利 (trandolapril) (Mavik)。

[0556] 血管扩张剂通过使血管松弛和扩张而减少对血管的压力。血管扩张剂的实例包括肼苯哒嗪 (hydralazine)、二氮嗪 (diazoxide)、哌唑嗪 (prazosin)、可乐定 (clonidine)、以及甲基多巴 (methyldopa)。ACE 抑制剂、硝酸酯、钾通道活性剂以及钙通道阻断剂也起到血管扩张剂的作用。

[0557] 强心苷类是提高心脏收缩力量的化合物。这些化合物增强心脏的泵送能力并改善心跳不规则的活动。强心苷类的实例包括洋地黄 (digitalis)、地高辛 (digoxin)、以及洋地黄毒苷 (digitoxin)。

[0558] 抗血栓药

[0559] 抗血栓药抑制血液的凝血能力。有三种主要类型的抗血栓药——血小板抑制剂、抗凝血药 (anticoagulants)、和溶血栓药 (thrombolytic agents)。血小板抑制剂的实例包括乙酰水杨酸 (阿司匹林 (aspirin))、噻氯匹定 (ticlopidine)、氯吡格雷 (clopidogrel) (波利维 (plavix))、双嘧达莫 (dipyridamole)、西洛他唑 (cilostazol)、潘生丁 (persantine) 磺吡酮 (sulfipyrazone)、双嘧达莫 (dipyridamole)、吲哚美辛 (indomethacin)、以及糖蛋白 11b/111a 抑制剂、如阿昔单抗 (abciximab)、替罗非班 (tirofiban)、以及依替巴肽 (eptifibatide) (引替瑞林 (Integrelin))。β-阻断剂和钙通道阻断剂也具有血小板抑制作用。

[0560] 抗凝血药 (Anticoagulants) 防止血凝块生长更大并防止新凝块的形成。抗凝血药的实例包括比伐卢定 (bivalirudin) (Angiomax)、华法林 (warfarin) (可密定 (Coumadin))、未分段肝素 (unfractionated heparin)、低分子量肝素、达那肝素 (danaparoid)、来匹卢定 (lepirudin)、以及阿加曲班 (argatroban)。

[0561] 溶血栓药作用是分解存在的血凝块。溶血栓药的实例包括链激酶 (streptokinase)、尿激酶 (urokinase)、和替奈普酶 (tenecteplase) (TNK)、和组织型纤溶酶原激活物 (tissue plasminogen activator) (t-PA)。

[0562] 抗心律失常药

[0563] 抗心律失常药用于治疗心律和节奏的障碍。抗心律失常药的实例包括胺碘酮 (amiodarone)、决奈达隆 (dronedarone)、奎尼丁 (quinidine)、普鲁卡因胺 (procainamide)、利多卡因 (lidocaine)、和普罗帕酮 (propafenone)。强心苷类和 β -阻断剂也用作抗心律失常药。

[0564] 与胺碘酮和决奈达隆的联用是尤其有意义的,因最近发现晚钠通道阻断剂雷诺嗪和胺碘酮 (amiodarone) 和决奈达隆的协同效应。参见美国专利申请公开号 No. 20100056536 和美国临时申请 61/288,739,其全文合并于此。

[0565] 抗高血压药

[0566] 抗高血压药用于治疗高血压,其中血压持续高于正常值的病症。高血压与心血管疾病的许多方面有关,包括充血性心力衰竭、动脉粥样硬化以及凝块形成。抗高血压药的实例包括 α -1-肾上腺素能拮抗剂,如哌唑嗪 (脉宁平 (Minipress))、甲磺酸多沙唑嗪 (可多华 (Cardura))、盐酸哌唑嗪 (脉宁平 (Minipress))、哌唑嗪、泊利噻嗪 (Minizide)、和盐酸特拉唑嗪 (高特灵 (Hytrin)); β -肾上腺素能拮抗剂,如普萘洛尔 (心得安 (Inderal))、纳多洛尔 (Corgard)、噻吗洛尔 (Blocadren)、美托洛尔 (Lopressor)、和吡哌洛尔 (心得静片剂 (Visken)); 中枢 α -肾上腺素能拮抗剂,如盐酸可乐定 (Catapres)、和氯噻酮 (Clorpres、Combipres)、胍那苄醋酸盐 (guanabenz Acetate) (氯压胍 (Wytensin))、胍法辛盐酸盐 (Tenex)、甲基多巴 (爱道美 (Aldomet))、甲基多巴和氯噻嗪 (Aldoclor)、甲基多巴和氢氯噻嗪 (Aldoril); 复合 α/β -肾上腺素能拮抗剂,如拉贝洛尔 (Normodyne, Trandate)、卡维地洛 (Coreg); 肾上腺素能神经元阻滞剂,如胍乙啶 (依斯迈林 (Ismelin))、利血平 (Serpasil); 中枢神经系统作用抗高血压药,如可乐定 (Catapres)、甲基多巴 (爱道美 (Aldomet))、胍那苄 (Wytensin); 抗血管紧张素 II 药剂; ACE 抑制剂,如培哌普利 (Aceon) 卡托普利 (Capoten)、依那普利 (Vasotec)、赖诺普利 (Prinivil、捷赐瑞 (Zestril)); 抗血管紧张素 -II 受体拮抗剂,如坎地沙坦 (Atacand)、依普罗沙坦 (Teveten)、厄贝沙坦 (Avapro)、氯沙坦 (科素亚 (Cozaar))、替米沙坦 (美卡素 (Micardis))、缬沙坦 (Diovan); 钙通道阻断剂,如维拉帕米 (卡兰 (Calan))、异搏定 (Isoptin)、地尔硫卓 (合心爽 (Cardizem))、硝苯吡啶 (拜新同 (Adalat))、心痛定制剂 (Procardia); 利尿剂; 直接血管扩张剂,如硝普钠 (Nipride)、二氮嗪 (Hyperstat IV)、肼苯哒嗪 (阿比西林 (Apresoline))、米诺地尔 (长压定 (Loniten))、维拉帕米; 和钾通道活化剂,如阿普卡林、比卡林、色满卡林、依马卡林、尼可地尔、和吡那地尔。

[0567] 降脂药

[0568] 降脂药用于降低血液中存在的胆固醇或脂肪糖 (fatty sugars) 的量。降脂药的实例包括苯扎贝特 (必降脂 (Bezalip))、环丙贝特 (Modalim)、和他汀类药物,如阿托伐他汀 (立普妥 (Lipitor))、氟伐他汀 (来适可 (Lescol))、洛伐他汀 (美降脂 (Mevacor))、庚胺醇 (Altacor)、美伐他汀、匹伐他汀 (Livalo、Pitava)、普伐他汀 (Lipostat)、罗舒伐他汀 (可定 (Crestor))、和辛伐他汀 (舒降之 (Zocor))。

[0569] 在本发明中,呈现急性冠心病的患者甚至经常患有第二医学病症,如代谢紊乱、肺病、外周血管障碍、或胃肠道病症中的一种或多种。这样的患者可以受益于联合治疗,包括与至少一种治疗剂联合给予患者雷诺嗪。

[0570] 肺痛联合治疗

[0571] 肺病是指与肺相关的任何疾病或病症。肺病的实例包括但不限于哮喘、慢性阻塞性肺疾病 (COPD)、支气管炎、和肺气肿。

[0572] 用于治疗肺病的治疗剂的实例包括支气管扩张剂,包括 β 2- 激动剂和抗胆碱药、皮质类固醇、和电解质补充剂。用于治疗肺病的治疗剂的具体实例包括肾上腺素、特布他林 (硫酸特布他林吸入剂 (Brethaire), 博利康尼 (Bricanyl))、沙丁胺醇 (舒喘宁 (Proventil))、沙美特罗 (施立稳 (Serevent)、Serevent Diskus)、茶碱、异丙托溴铵 (爱喘乐 (Atrovent))、噻托溴铵 (Spiriva)、甲泼尼龙 (甲强龙 (Solu-Medrol)、美卓乐 (Medrol))、镁、和钾。

[0573] 代谢紊乱联合治疗

[0574] 代谢紊乱的实例包括但不限于糖尿病,包括 I 型和 II 型糖尿病、代谢综合征、血脂异常、肥胖、葡糖耐受不良、高血压、升高的血清胆固醇、和升高的甘油三酯。

[0575] 用于治疗代谢紊乱的治疗剂的实例包括抗高血压药和降脂药,如上述“心血管药剂联合治疗”部分中所描述的。用于治疗代谢紊乱的治疗剂的其他实例包括胰岛素、磺酰脲类药物、双胍类、 α - 葡萄糖苷酶抑制剂、和肠降血糖素类似物 (incretin mimetics)。

[0576] 周围血管疾病联合治疗

[0577] 周围血管疾病是与位于心脏和脑外部的血管 (动脉和静脉) 相关的疾病,包括,例如外周动脉病 (周围动脉疾病) (PAD), 当供应血液到内部器官、臂和腿的动脉因为动脉粥样硬化而变得完全或部分堵塞时产生的病症。

[0578] 胃肠道病症 (消化系统疾病) 联合治疗

[0579] 胃肠道病症 (消化系统疾病) 是指与胃肠道相关的疾病和病症。胃肠道病症的实例包括胃食管返流疾病 (GERD)、炎性肠病 (IBD)、胃肠炎、胃炎和消化性溃疡病、和胰腺炎。

[0580] 用于治疗胃肠道病症的治疗剂的实例包括质子泵抑制剂,如泮托拉唑 (Protonix)、兰索拉唑 (Prevacid)、艾美拉唑 (耐信 (Nexium))、奥美拉唑 (Prilosec)、雷贝拉唑; H₂ 阻断剂,如西咪替丁 (泰胃美 (Tagamet))、雷尼替丁 (善胃得 (Zantac))、法莫替丁 (Pepcid)、法莫替丁 (爱希 (Axid)); 前列腺素类,如米索前列醇 (喜克溃 (Cytotec)); 硫糖铝; 和抗酸药。

[0581] 抗生素、止痛药、抗抑郁药和抗焦虑药联合治疗

[0582] 患有急性冠状动脉疾病事件的患者也会呈现一种或多种治疗剂 (其为抗生素、止痛药、抗抑郁药和抗焦虑药) 与雷诺嗪联合给予而受益的病症。

[0583] 抗生素

[0584] 抗生素是杀死微生物 (包括细菌和真菌) 或使其停止生长的治疗剂。抗生素的实例包括 β - 内酰胺抗生素类,包括青霉素类 (阿莫西林 (amoxicillin)), 头孢菌素类,如头孢唑林、头孢呋辛、头孢羟氨苄 (Duricef)、头孢氨苄 (头孢力新 (Keflex))、头孢拉定 (泛捷复 (Velosef))、头孢克洛 (希刻劳 (Ceclor)、头孢呋辛酯 (cefuroxime axetil) (新菌灵 (Ceftin))、头孢丙烯 (施复捷 (Cefzil))、氯碳头孢 (乐君毕 (Lorabid))、头孢克肟 (Suprax)、头孢泊肟酯 (Vantin)、头孢泊肟酯 (先力腾 (Cedax))、头孢地尼 (Omnicef)、头孢曲松 (罗氏芬 (Rocephin)), 碳青霉烯类 (carbapenems), 和单菌胺类; 四环素类,如四环素; 大环内酯类抗生素,如红霉素; 氨基糖苷类,如庆大霉素、妥布霉素、阿米卡星; 喹诺酮类如环丙沙星; 环肽类,如万古霉素,链阳菌素类,多黏菌素类; 林可胺类,如克林霉素; 噁唑烷

酮类 (oxazolidinones), 如利奈唑胺; 和磺胺抗生素类 (sulfa antibiotics), 如磺胺异噁唑。

[0585] 止痛药

[0586] 止痛药是用于缓解疼痛的治疗剂。止痛药的实例包括阿片类和拟吗啡样药物 (morphinomimetics), 如芬太尼和吗啡; 对乙酰氨基酚; 非类固醇性抗炎药 (NSAIDs), 和 COX-2 抑制剂。对于本发明的晚钠通道阻断剂通过抑制 Nav 1.7 和 1.8 钠通道治疗神经病变性疼痛, 与止痛药联合是特别希望的。参见美国专利申请 20090203707。

[0587] 抗抑郁药和抗焦虑药

[0588] 抗抑郁药和抗焦虑药包括用于治疗焦虑疾病、抑郁的那些以及用作镇静药和安定药 (tranquillizers) 的那些。抗抑郁药和抗焦虑药的实例包括苯二氮卓类 (benzodiazepines), 如地西洋、劳拉西洋、和劳拉西洋; 苯二氮卓类 (enzodiazepines); 巴比妥酸盐类; 格鲁米特; 水合氯醛; 甲丙氨酯; 舍曲林 (左洛复 (Zoloft)、Lustral、Apo-Sertral、Asentra、Gladem、Serlift、Stimuloton); 依他普仑 (来士普 (Lexapro)、Ciprallex); 氟西汀 (百忧解 (Prozac)、Sarafem、Fluctin、Fontex、Prodep、Fludep、Lovan); 文拉法辛 (郁复伸 XR (Effexor XR)、Efexor); 西酞普兰 (Celexa)、喜普妙 (Cipramil)、Talohehexane); 帕罗西汀 (Paxil、赛乐特 (Seroxat)、Aropax); 曲唑酮 (Desyrel); 阿米替林 (Elavil); 和安非他酮 (Wellbutrin、Zyban)。

[0589] 因此, 本发明的一个方面提供了一种组合物, 其包括本发明的晚钠通道阻断剂和至少一种治疗剂。在可替换的实施方式中, 该组合物包括本发明的晚钠通道阻断剂和至少两种治疗剂。在另一种可替换的实施方式中, 该组合物包括本发明的晚钠通道阻断剂和至少三种治疗剂, 本发明的晚钠通道阻断剂和至少四种治疗剂, 或本发明的晚钠通道阻断剂和至少五种治疗剂。

[0590] 联合治疗的方法包括: 共同给予包含本发明的晚钠通道阻断剂和一种或多种治疗剂的单一配制剂, 基本上同时给予多于一种包含本发明的晚钠通道阻断剂和一种或多种治疗剂的配制剂, 以任何顺序连续给予本发明的晚钠通道阻断剂和一种或多种治疗剂, 其中优选存在本发明的晚钠通道阻断剂和一种或多种治疗剂同时发挥其治疗作用的时间段。

[0591] 示例化合物的合成

[0592] 本发明的化合物可以利用本文中披露的方法及在给出本文的公开内容之下显而易见的它们的路线变换以及本领域熟知的方法进行制备。除了本文教导的之外, 可以使用常规和熟知的合成方法。本文描述的典型化合物, 例如具有通过一个或多个式 I 描述的结构的化合物的合成, 可以如在以下实施例中所描述的那样实现。如果可利用, 试剂可以, 例如从 Sigma Aldrich 或其他化学品供应商商购。

[0593] 一般合成:

[0594] 依据本发明的化合物的典型实施方式可以利用以下描述的一般反应方案进行合成。给出本文中的描述之下, 显而易见的是, 这些一般方案可以通过将所述起始原料用具有类似结构的其他材料替换而使得产生相应的不同产物。合成的描述接着提供这些起始原料如何可以进行变化以提供相应产物的大量实例。给出取代基被定义的期望产物, 必要的起始原料通常可以通过检验而确定。起始原料典型地获自商业来源或利用公开的方法进行合成。对于合成作为本发明实施方式的化合物, 待合成化合物的结构的检验将提供各个取代

基的特性(鉴别)。给出本文中的实施例下,终产物的特性通过简单的检验过程将通常使得必要的起始原料的特性显而易见。

[0595] 合成反应参数

[0596] 术语“溶剂”、“惰性有机溶剂”或“惰性溶剂”是指在结合其进行描述的反应条件下是惰性的溶剂(包括,例如,苯、甲苯、乙腈、四氢呋喃(“THF”)、二甲基甲酰胺(“DMF”)、氯仿、二氯甲烷(或甲叉二氯)、二乙醚、甲醇、吡啶等)。除非有相反规定,在本发明的反应中使用的溶剂是惰性有机溶剂,并且反应在惰性气体,优选氮气下进行。

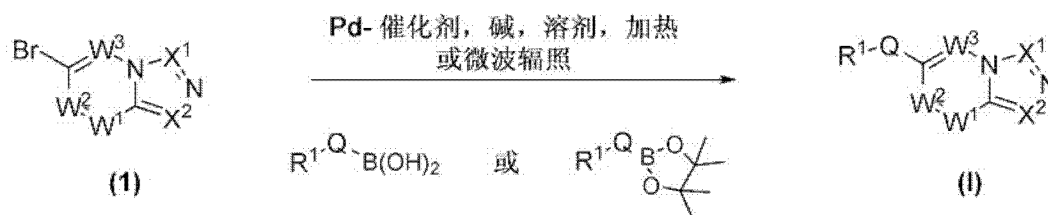
[0597] 术语“q. s(足量)”是指添加足够的量以实现所描述的功能,例如,使溶液达到期望的体积(即100%)。

[0598] 式(I)的化合物的合成

[0599] 式I的化合物典型地制备如下:首先提供分子核(1),其可以商购获得,例如6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶、6-溴-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶、6-溴-N-乙基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-胺等,或从头合成,然后利用称为铃木偶联(Suzuki coupling)的条件连接期望的R¹Q取代基。这个过程在以下用于式IA的化合物的反应方案I中示出。

[0600] 反应方案 I

[0601]



[0602] 总体上,式(1)的卤代化合物,在这种情况下是溴化化合物,在弱碱例如碳酸氢钠存在下,在惰性溶剂例如含水N,N-二甲基甲酰胺中,与适当取代的式R¹-Q-B(OH)₂的硼酸衍生物反应。该反应典型地在约120-170°C的温度下,在具有适当配体的金属催化剂例如二氯双(三苯基膦)合钯(II)存在下,进行约10分钟至约1小时。当反应基本上完成时,通过常规方式分离式I的产物。

[0603] 应当理解,在添加R¹Q部分之前或之后,可以更改或添加各种R取代基。例如,在某些实施方式中,当X¹是CR^a时,R^a部分可以在添加R¹Q取代基之前偶联至所述核。而且,在其中R^a取代基含有杂芳基环的情况下,该环可以在添加R¹Q部分之前或之后合成和环化。

[0604] 还应当理解,任何取代基的添加可以导致产生大量的异构产物,该异构产物的任何或全部可以利用常规技术进行分离和纯化。

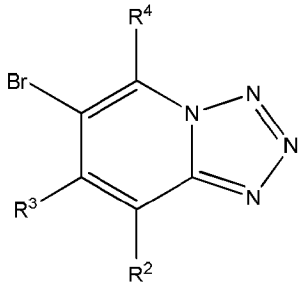
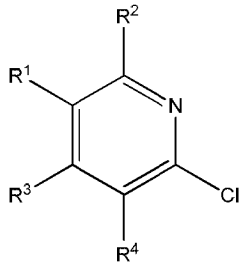
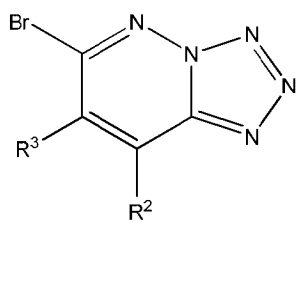
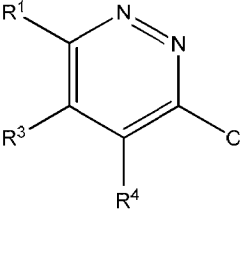
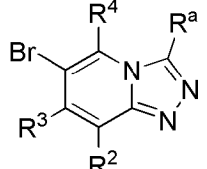
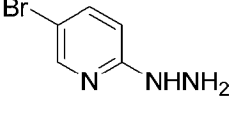
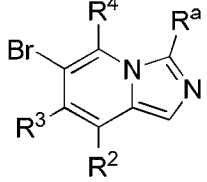
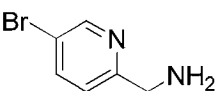
[0605] 可选的核合成

[0606] 当式(1)的化合物从头合成时,该化合物的各种W和X部分典型地通过对核合成选择适当的反应物进行构建。另外的改性以提供期望的R¹、R²、R³、R⁴、R^a或R^b取代基可以利用常规技术后续地进行。

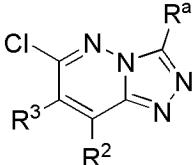
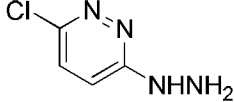
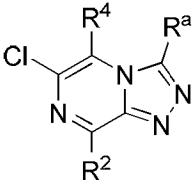
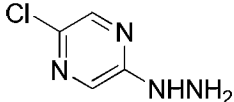
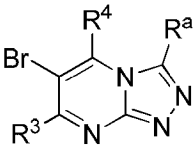
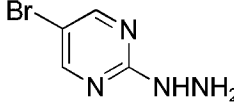
[0607] 下表1举例说明了用于合成式(1)的典型化合物的方法。

[0608] 表1:式(1)核化合物方法

[0609]

预期的式 (1) 结构	反应物	条件
	 NaN_3 , PTTS, DMF	<p>将在无水 DMF 中的吡啶、叠氮化钠和 4-甲基苯磺酸吡啶密封在微波反应瓶中并在 160°C 经受辐照 30 min, 冷却, 并开盖。</p> <p>加入另外的叠氮化钠和 4-甲基苯磺酸吡啶, 封盖, 并在 200°C 经受辐照 30 min。</p> <p>冷却后, 真空下浓缩该混合物, 用 DMF 和 MeOH 稀释, 过滤, 并经受制备性梯度 HPLC。</p>
	 NaN_3 , PTTS, DMF	<p>将在无水 DMF 中的吡啶、叠氮化钠和 4-甲基苯磺酸吡啶密封在微波反应瓶中并在 160°C 经受辐照 30 min, 冷却并开盖。</p> <p>加入另外的叠氮化钠和 4-甲基苯磺酸吡啶, 封盖, 并在 200°C 经受辐照 30 min。</p> <p>冷却后, 真空下浓缩该混合物, 用 DMF 和 MeOH 稀释, 过滤, 并经受制备性梯度 HPLC。</p>
	 $(\text{R}^a\text{CCO})_2\text{O}$	<p>将酸酐缓慢地加入到胍基吡啶中并将反应混合物加热至回流 3 天以上, 浓缩, 并用甲苯共沸地干燥, 然后用梯度色谱纯化。</p>
	 $(\text{R}^a\text{CCO})_2\text{O}$	<p>在室温 (RT) 下将吡啶溶解在溶剂如 CH_2Cl_2 中。在室温下加入碱和酸酐。在室温下搅拌大约 1 小时。加入 POCl_3。在室温下搅拌 12 至 24 小时, 然后在 160°C 下搅拌 0.5 至 2 小时, 然后在 180°C 下搅拌 4-6 小时。</p> <p>在冰浴中以 NaHCO_3 水溶液淬灭 (骤冷), 然后用 EtOAc 萃取 (提取)。通过进一步洗涤和萃取来收集产物, 然后利用常规技术如硅胶色谱纯化。</p>

[0610]

预期的式 (1) 结构	反应物	条件
	 (R ^a CCO) ₂ O	将吡嗪或吡嗪和酸酐置于溶剂如甲苯中，并从 100°C 加热至 120°C 达 1 至 4 小时。然后浓缩反应混合物并通过溶解在 Cl ₂ CH ₂ 中接着用 NaHCO ₃ 洗涤来萃取产物。
	 (R ^a CCO) ₂ O	
	 R ^a COOH	向在溶剂例如二氯甲烷中的胼基嘧啶 (hydrazinopyrimidine) 的溶液中加入醛，接着加入乙酸。反应混合物在室温下搅拌 1-4 小时，然后加入二乙酸碘苯。所得反应混合物在室温下再搅拌 1-4 小时。该混合物在真空下蒸发并通过制备性 TLC 纯化。

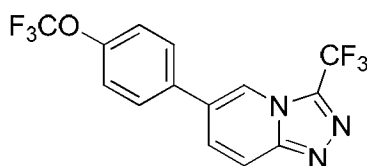
[0611] 包括以下实施例以显示本发明的优选实施方式。本领域技术人员应当理解，以下实施例中披露的技术代表本发明发明人发现的在本发明实施中良好起作用的技术，并因此可以认为构成用于本发明实施的优选模式。然而，依照本发明公开内容，本领域技术人员应当理解，在所披露的具体实施方式中可以形成许多改变并且仍然获得相同或相似的结果，而没有背离本发明的精神和范围。

[0612] 实施例 1

[0613] 式 I 化合物的制备，其中 W¹、W² 和 W³ 是 CH，X¹ 是 CR^a 且 X² 是 N

[0614] A、式 I 化合物的制备，其中 R¹ 是 4-三氟甲氧基苯基，Q 是共价键，W¹、W² 和 W³ 是 CH，X¹ 是 CCF₃，且 X² 是 N

[0615]



[0616] 步骤 1：一种式 (1) 的化合物，6-溴-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶的制备。

[0617]



[0618] 将 5-溴-2-胼基吡啶 (Frontier Scientific, Salt Lake City, UT) (2.092g) 放入装有回流冷凝器的 100mL 圆底烧瓶中。缓慢地加入三氟乙酸酐 (50mL) 并将反应混合物加热至回流 3 天以上，浓缩，并用甲苯共沸干燥。梯度色谱 (乙酸乙酯 / 己烷) 获得棕褐色固体。

[0619] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 8.39 (br s, 1H) ; 7.83 (dd, J = 9.8, 1.0Hz, 1H) ;

7.54(dd, J = 9.8, 1.6Hz, 1H)。

[0620] 可替换的步骤 1:一种式 (1) 的化合物,6-溴-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶的制备。

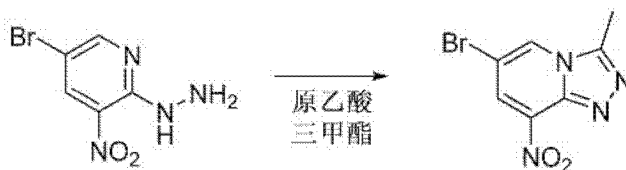
[0621]



[0622] 向在可密封烧瓶中、在 0℃下在丁腈中的酰肼 (35.0g, 0.186mol) 的悬液中,经由注射器以使得内部温度维持在 35℃以下的速率加入三氟乙酸酐 (79mL, 0.558mol)。密封烧瓶并加热至 135℃过夜。反应冷却,并在减压下浓缩。向残留物中加入 H₂O (100ml) 并用 NaHCO₃ (水溶液) 中和混合物。加入 CH₂Cl₂ (200ml), 分离各个层,并且有机层用盐水 (100ml) 洗涤。有机物用 MgSO₄ 干燥,过滤,并浓缩至褐色固体。将这些固体悬浮在己烷/(乙)醚混合物 (2 : 1, 100ml) 中,超声处理直至均匀,并过滤。这些固体用冷己烷/(乙)醚混合物 (10 : 1, 2x 50ml) 洗涤并干燥而获得产物。

[0623] 可替换的步骤 1:一种式 (1) 的化合物,6-溴-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶的制备。

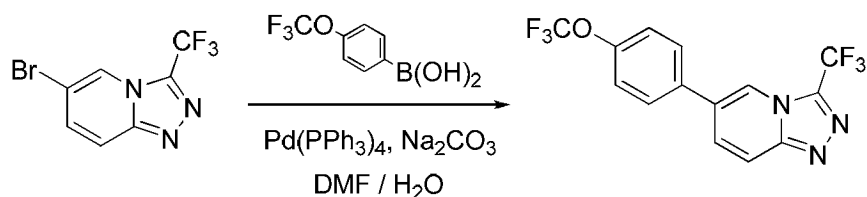
[0624]



[0625] 将在原乙酸三甲酯 (三甲基原乙酸酯, trimethylorthoacetate) (20mL) 中的 5-溴-3-硝基-2-肼基吡啶 (hydrazinopyridine) (2.0g, 8.58mmol) 的悬液在 80℃加热 20h。冷却后,蒸掉溶剂,将残留物溶解在乙酸乙酯 (200mL) 中,用水、盐水洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩而提供产物 6-溴-3-硝基-1,2,4-三唑并[4,3-a]吡啶。

[0626] 步骤 2:6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶的制备。

[0627]



[0628] 在 100mL 圆底烧瓶中,将 6-溴-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶 (2.124g)、4-三氟甲氧基苯基硼酸 (2.466g) 和碳酸钠 (0.635g) 悬浮在 DMF (81mL) 和去离子水 (9mL) 的混合物 (其用氮气脱气) 中。加入四(三苯基膦)合钯 (0.462g) 并将反应混合物在 90℃下搅拌过夜,浓缩,残留物溶解在乙酸乙酯中,并用水 (2x) 和浓 NaHCO₃ 洗涤。合并的有机相用 MgSO₄ 干燥并浓缩,然后经受梯度色谱 (乙酸乙酯/己烷) 而产生黑灰色固体。将该固体从乙酸乙酯/己烷中再结晶以产生灰白色物质。

[0629] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 8.32(s, 1H) ; 8.03(d, J = 9.7Hz, 1H) ; 7.69(d, J = 9.7,

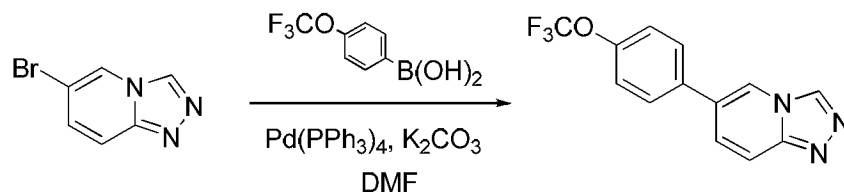
1H) ;7.62(d, J = 7.7Hz, 2H) ;7.41(d, J = 7.7, 2H)。

[0630] ^{19}F NMR(377MHz, CDCl_3) : δ -57.81(s, 1F) ; -62.99(s, 1F)。

[0631] MS(ES+, m/z) 348.0(基峰, $\text{M}+\text{H}^+$) ;370.0($\text{M}+\text{Na}^+$) ;717.0($2\text{M}+\text{Na}^+$)。

[0632] 可替换的步骤 2 :6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶。

[0633]



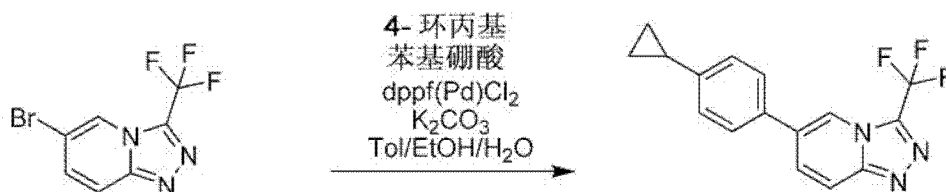
[0634] 在 5mL 瓶中,将 6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(93mg)、4-三氟甲氧基苯基硼酸(115mg)和碳酸钾(187mg)悬浮在之前用氮气脱气的 DMF(2mL)中。加入四(三苯基膦)合钯(20mg)并在微波反应器中在 150℃下将反应混合物加热 30min,过滤,并浓缩。残留物经受梯度色谱(MeOH/二氯甲烷)以产生白色粉末,56.4mg(43%收率)。

[0635] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) : δ 8.89(s, 1H), 8.27(br s, 1H) ;7.89(d, J = 9.2Hz, 1H) ; 7.59(d, J = 8.4, 2H) ;7.52(d, J = 9.6Hz, 1H) ;7.36(d, J = 7.6, 2H)。

[0636] MS(ES+, m/z) 280.0(基峰, $\text{M}+\text{H}^+$) ;581.0($2\text{M}+\text{Na}^+$)。

[0637] 可替换的步骤 2 :6-(4-环丙基苯基)-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶的制备。

[0638]



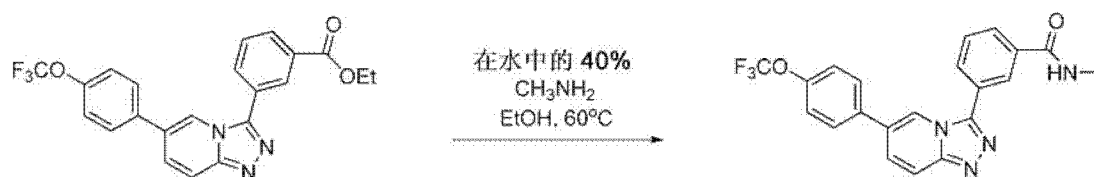
[0639] 将在脱气甲苯(1mL)、脱气水(0.5mL)和脱气乙醇(0.5mL)中的 6-溴-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(50mg, 0.19mmol)、4-环丙基苯基硼酸(34mg, 0.21mmol)、dppf(Pd)Cl₂(6.9mg, 0.094mmol)、碳酸钾(52mg, 0.62mmol)的悬液在 90℃加热 1 小时。分离各个层,浓缩有机层并且残留物通过柱色谱纯化以提供作为白色粉末的 6-(4-环丙基苯基)-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶。

[0640] 304.2($\text{M}+1$)。

[0641] ^1H NMR(DMSO) δ 8.29(s, 1H), 8.01(d, J = 9.6Hz, 1H), 7.74(dd, J = 1.2, 9.6Hz, 1H), 7.46(d, J = 8Hz, 2H), 7.26(s, 1H), 7.22(d, J = 8.4Hz, 1H), 1.94-1.97(m, 1H), 1.05-1.09(m, 2H), 0.75-0.79(m, 1H)。

[0642] 可选的步骤 3 :N-甲基-3-(6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)苯甲酰胺的制备。

[0643]



[0644] 将如上所述制备的 3-(6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)苯甲酸乙酯,在密封管中,在 60℃下,在 H₂O(2.5mL)和 EtOH(1.5mL)的 40% CH₃NH₂ 中搅拌过夜。浓缩反应混合物并通过 HPLC 纯化,接着用制备-TLC(5% MeOH/CH₂Cl₂)进一步纯化而获得 N-甲基-3-(6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)苯甲酰胺。

[0645] MS m/z 413.0(M+H)。

[0646] B、式 I 的化合物的制备,其中改变 R¹ 和 X¹

[0647] 类似地,依照以上实施例 1A 的程序,但可选地用其他硼酸或频那醇酯(pinacolate ester)替换 4-三氟甲氧基苯基硼酸和/或利用其他的式(1)化合物(如在本文中的各个实施例中披露所制得的或商购的和/或不同酸酐制备的不同式(1)前体)替换式(1)的化合物,制得以下式 I 的化合物:

[0648] 3-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

[0649] N-乙基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-胺;

[0650] 6-(4-苯氧基苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

[0651] 3-甲基-6-(4-苯氧基苯基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

[0652] 6-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-3-甲基[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

[0653] N-乙基-6-(4-苯氧基苯基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-胺,

[0654] 331.1(基峰, M+H⁺); 683.3(2M+Na⁺);

[0655] N-(4-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}苯基)甲磺酰胺

[0656] MS m/z 449.0(M+H)

[0657] 4-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}苯甲酰胺

[0658] MS m/z 399.0(M+H)

[0659] 3,3'-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3,6-二基二苯甲酸二乙酯

[0660] MS m/z 416.1(M+H)

[0661] 3-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}苯甲酸乙酯

[0662] MS m/z 428.0(M+H)

[0663] N-(2-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}苯基)甲磺酰胺

[0664] MS m/z 449.0(M+H)

[0665] 4-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}苯磺酰胺

[0666] MS m/z 435.0(M+H)

[0667] N-乙基-6-(3-苯氧基苯基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-胺,

[0668] 331.1(基峰, M+H⁺); 684.3(2M+Na⁺);

[0669] 7-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

[0670] 6-[3-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

[0671] 3-(三氟甲基)-6-[4-(三氟甲基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

[0672] 6-(2,4-二氯苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

- [0673] 6-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0674] 6-(3-苯氧基苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0675] 6-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；
- [0676] 6-(4-氯-3-氟苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶；和
- [0677] 6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；
- [0678] 6-(3-苯氧基苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；
- [0679] 4-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}苯甲酸乙酯
- [0680] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.74 (s, 1H), 8.17 (s, 4H), 8.01 (dd, 1H), 7.91 (dd, 2H), 7.82 (dd, 1H), 7.49 (d, 2H), 4.36 (q, 2H), 1.35 (t, 3H)；
- [0681] MS m/z 428.0 (M+H)
- [0682] 3-苯基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶，
- [0683] MS (ESI+) 356.14 (基峰, M+H⁺)；
- [0684] 3-(三氟甲基)-6-[4-(三氟甲基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶
- [0685] $^1\text{H NMR}$: 8.18 (s, 1H) ; 7.98 (d, 1H) ; 7.42 (d, 1H) ; 7.50 (d, 2H) ; 7.21 (s, 1H) ; 7.18 (d, 1H),
- [0686] $^{19}\text{F NMR}$: -58.24 (s, 1F) ; -63.57 (s, 1F) ；
- [0687] 6-(4-苯氧基苯基)-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶，
- [0688] MS (ESI+) 329.9 (基峰, M+H⁺) ; 680.9 (2M+Na⁺) ；
- [0689] 6-(2,4-二氯苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶，
- [0690] MS (ESI+) 331.9 [基峰, M($^{35}\text{Cl}_2$)+H⁺] ; 333.9 [M($^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl}$)+H⁺] ; 335.9 [M($^{37}\text{Cl}_2$)+H⁺] ; 353.9 ; 686.8。
- [0691] 6-(3-(三氟甲氧基)苯基)-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶
- [0692] MS (ESI+) 347.9 (基峰, M+H⁺) ; 369.9 (M+Na⁺) ; 716.9 (2M+Na⁺) ；
- [0693] 7-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶，
- [0694] $^1\text{H NMR}$: 8.45 (s, 1H) ; 7.95 (s, 1H) ; 7.70 (d, 2H) ; 7.54 (d, 2H) ; 2.39 (d, 3H),
- [0695] $^{19}\text{F NMR}$: -58.50 (s, 1F) ; -63.44 (s, 1F) ；
- [0696] 6-[4-(五氟- $\lambda \sim 6 \sim$ -硫烷基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶 (6-[4-(pentafluoro- $\lambda \sim 6 \sim$ -sulfanyl)phenyl]-3-(trifluoromethyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine)
- [0697] MS (ESI+) 389.9 (基峰, M+H⁺)。
- [0698] 1-(4-(3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)苯基)乙酮
- [0699] MS (ESI+) 306.0 (基峰, M+H⁺) ; 328.0 (M+Na⁺) ; 633.1 (2M+Na⁺)。
- [0700] 6-(4-叔丁氧基苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶
- [0701] MS (ESI+) 336.0 (基峰, M+H⁺) ; 693.1 (2M+Na⁺) ；
- [0702] 6-[4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶，
- [0703] MS (ESI+) 346.0 (基峰, M+H⁺) ; 368.0 (M+Na⁺) ; 713.1 (2M+Na⁺) ；
- [0704] 6-[4-(丙-2-基磺酰基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶

- [0705] MS(ESI+) 370.0(基峰, M+H⁺); 392.0(M+Na⁺); 761.0(2M+Na⁺);
- [0706] 6-[3-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,
- [0707] MS(ESI+) 362.0(基峰, M+H⁺); 384.0(M+Na⁺); 745.1(2M+Na⁺);
- [0708] 2-甲基-2-{4-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯基}丙腈,
- [0709] MS(ESI+) 331.0(基峰, M+H⁺); 353.0(M+Na⁺); 683.1(2M+Na⁺);
- [0710] 6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,
- [0711] MS(ESI+) 318.0(基峰, M+H⁺); 340.0(M+Na⁺); 657.1(2M+Na⁺);
- [0712] 6-(联苯基-4-基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,
- [0713] MS(ESI+) 340.1(基峰, M+H⁺); 701.1(2M+Na⁺);
- [0714] 4-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯甲酸甲酯;
- [0715] 3-(三氟甲基)-6-[4-(三甲基硅烷基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,
- [0716] MS(ESI+) 336.0(基峰, M+H⁺); 358.0(M+Na⁺); 693.1(2M+Na⁺);
- [0717] 6-(4-叔丁基苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,
- [0718] MS(ESI+) 320.2(基峰, M+H⁺);
- [0719] 3-(二氟甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,
- [0720] MS(ESI+) 330.2(基峰, M+H⁺);
- [0721] 6-(4-氯-3-氟苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,
- [0722] MS(ESI+) 315.9(基峰, M+H⁺);
- [0723] 6-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,
- [0724] MS(ESI+) 365.9(基峰, M+H⁺);
- [0725] 6-(3-苯氧基苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,
- [0726] MS(ESI+) 356.0(基峰, M+H⁺); 377.9(M+Na⁺); 733.0(2M+Na⁺);
- [0727] 7-甲基-6-[3-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,
- [0728] MS(ESI+) 361.9(基峰, M+H⁺); 383.9(M+Na⁺); 744.9(2M+Na⁺);
- [0729] 7-甲氧基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,
- [0730] MS(ESI+) 378.0(基峰, M+H⁺); 400.0(M+Na⁺); 777.1(2M+Na⁺);
- [0731] 6-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,
- [0732] ¹H NMR : 8.22(s, 1H); 7.92(d, 1H); 7.63(d, 1H); 7.44(d, 2H); 7.00(d, 2H); 3.85(s, 3H);
- [0733] 6-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,
- [0734] MS(ESI+) 362.0(基峰, M+H⁺); 384.0(M+Na⁺); 745.0(2M+Na⁺);
- [0735] 6-(2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基)-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,
- [0736] MS(ESI+) 361.9(基峰, M+H⁺); 383.9(M+Na⁺);
- [0737] 2-甲基-6-(3-苯氧基苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶;

- [0738] 8-甲基-6-(4-苯氧基苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；
- [0739] 5-甲基-6-[4-(三氟甲基)苯基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；
- [0740] 4-(3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)苯酚；
- [0741] 4-(3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)苯胺；
- [0742] 3-(丙-2-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶，
- [0743] MS(ESI+) 322.0(基峰, M+H⁺)；
- [0744] 6-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶，
- [0745] LCMS(EI:70eV) 293(M⁺+1)；
- [0746] 6-(6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶，
- [0747] LCMS(EI:70eV) 362(M⁺+1)；
- [0748] 6-苯基-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶，
- [0749] LCMS(EI:70eV) 263(M⁺+1)；
- [0750] 6-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶，
- [0751] LCMS(EI:70eV) 293(M⁺+1)；
- [0752] 6-(6-(甲硫基)吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶
(6-(6-(methylthio)pyridin-3-yl)-3-(trifluoromethyl)imidazo[1,5-a]pyridine)，
- [0753] LCMS(EI:70eV) 310(M⁺+1)；
- [0754] 3-(三氟甲基)-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶
- [0755] MS(ESI+) 333.1(M+1)；
- [0756] 6-[6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶，
- [0757] MS(ESI+) 363.1(M+1)；
- [0758] 6-[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶，
- [0759] MS(ESI+) 362.1(M+1)；
- [0760] 8-(三氟甲氧基)-5-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]喹啉，
- [0761] MS(ESI+) 399.1(M+1)；
- [0762] N-苯基-4-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯胺，
- [0763] MS(ESI+) 355.3(M+1)；
- [0764] 6-[4-(苯基硫基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶
(6-[4-(phenylsulfanyl)phenyl]-3-(trifluoromethyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine)，
- [0765] MS(ESI+) 372.1(M+1)，
- [0766] ¹H NMR(CDCl₃) δ 8.33(s, 1H), 8.08-8.19(m, 1H), 7.83(d, J = 6.8Hz, 1H), 7.66-7.72(m, 2H), 7.43-7.53(m, 4H), 7.37-7.45(m, 3H)；
- [0767] 6-[4-(环丙基甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶，
- [0768] MS(ESI+) 334.2(M+1)；以及
- [0769] 5-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶，

[0770] MS(ESI+) 362.2 (M+1),

[0771] ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.87(d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.42(m, 5H), 2.68(s, 3H)。

[0772] C、式 I 的化合物的制备, 其中改变 R^1 、 R^2 和 R^3

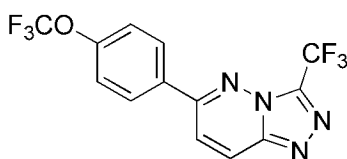
[0773] 类似地, 依照以上实施例 1A 的程序, 但可选地用其他硼酸或频那醇酯 (pinacolate ester) 替换 4-三氟甲氧基苯基硼酸和 / 或用其他的式 (1) 化合物 (商购获得的或利用不同式 (1) 前体或不同酸酐制备的) 替换式 (1) 的化合物, 可以制备式 I 的其他化合物。

[0774] 实施例 2

[0775] 式 I 化合物的制备, 其中 W^1 和 W^2 是 CH, W^3 是 N, 且 X^1 是 CR^a , 以及 X^2 是 N

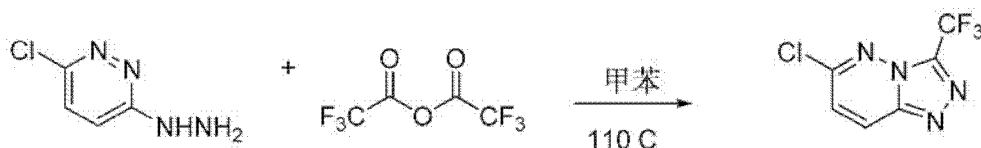
[0776] A、式 I 化合物的制备, 其中 R^1 是 4-三氟甲氧基苯基, Q 是共价键, W^1 和 W^2 是 CH, W^3 是 N, 以及 X^1 是 CCF_3 , 并且 X^2 是 N

[0777]



[0778] 步骤 1: 一种式 (1) 的化合物, 6-氯-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡啶的制备。

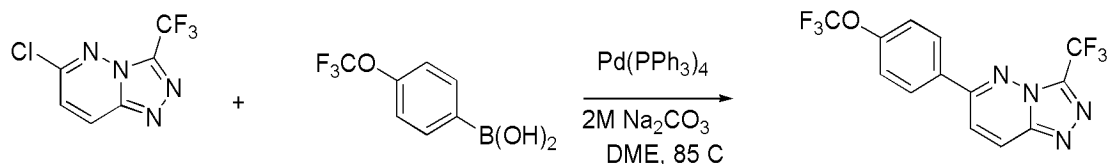
[0779]



[0780] 在厚壁压力管中, 将在甲苯 (10mL) 中的 3-氯-6-肼基吡啶 (6.90mmol) 和三氟乙酸酐 (7.59mmol) 的悬液在 110°C 加热 2 小时。浓缩反应混合物, 残留物溶解在二氯甲烷中并用饱和 NaHCO_3 洗涤。有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥并在真空下蒸发而获得棕褐色化合物 6-氯-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡啶。

[0781] 步骤 2: 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡啶的制备。

[0782]



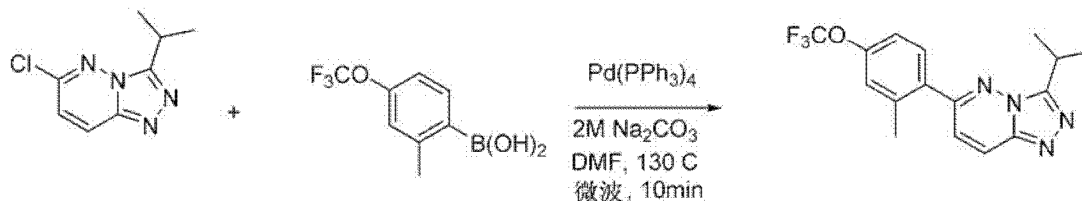
[0783] 向圆底烧瓶中加入 6-氯-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡啶 (0.982mmol)、4-(三氟甲氧基)苯基硼酸 (1.18mmol)、四(三苯基膦)合钯 (0.0491mmol)、2M Na_2CO_3 (2mL) 和 1,2-二甲氧基乙烷 (3mL)。所得混合物在 85°C 下加热 2 小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释并通过赛力特硅藻土 (celite) 过滤。滤液用水洗涤。有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥并在真空下蒸发。粗残留物通过制备性 HPLC 纯化而得到 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡啶。

[0784] ^1H -NMR(DMSO) 7.65(d, 2H, $J = 8.0\text{Hz}$), 8.25(d, 1H, $J = 8.0\text{Hz}$), 8.26(d, 2H, $J =$

8.0Hz), 8.74(d, 1H, J, = 8.0Hz), MS m/z 348.9 (M⁺)。

[0785] 可替换的步骤 2 :3- 异丙基 -6-(2- 甲基 -4-(三氟甲氧基) 苯基) -[1,2,4] 三唑并 [4,3-b] 吡嗪的制备

[0786]



[0787] 向微波反应管中加入如在以上步骤 1 中制得的 6-氯-3-异丙基-[1,2,4]三唑并 [4,3-b] 吡嗪 (1.28mmol)、2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基硼酸 (1.40mmol)、四(三苯基膦)合钯 (0.064mmol)、2M Na₂CO₃ (1mL) 和 DMF (3mL)。所得反应混合物在 130°C 下在微波中加热 10min。反应混合物用乙酸乙酯稀释并通过赛力特硅藻土过滤。滤液用水洗涤。有机萃取物用 Na₂SO₄ 干燥并真空下蒸发。粗残留物通过制备性 HPLC 纯化而获得 3-异丙基-6-(2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并 [4,3-b] 吡嗪。

[0788] MS m/z 337 (M⁺)。

[0789] ¹H-NMR (DMSO) 8.375-8.408 (d, 1H), 7.667-7.695 (d, 1H), 7.525-7.557 (d, 1H), 7.405-7.441 (m, 2H), 3.460-3.645 (m, 1H), 1.420-1.444 (m, 6H)。

[0790] B、式 I 化合物的制备,其中改变 R¹、X¹ 和 X²

[0791] 类似地,依照以上实施例 4A 的程序,但可选地用其他硼酸或频那醇酯替换 4-三氟甲氧基苯基硼酸和 / 或用其他化合物 (商购获得的或利用本领域已知的常规方法或本文披露的方法制得的) 替换式 (1) 的化合物,制备以下式 I 的化合物:

[0792] 6-(4-苯氧基苯基)-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并 [4,3-b] 吡嗪;

[0793] 3-(二氟甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-[1,2,4]三唑并 [4,3-b] 吡嗪;

[0794] 3-(二氟甲基)-6-(4-苯氧基苯基)-[1,2,4]三唑并 [4,3-b] 吡嗪;

[0795] 6-(4-苯氧基苯基)-[1,2,4]三唑并 [4,3-b] 吡嗪,

[0796] MS m/z 405.0 (M⁺);

[0797] 6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-[1,2,4]三唑并 [4,3-b] 吡嗪,

[0798] MS m/z 281.0 (M⁺);

[0799] 3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并 [4,3-a] 吡啶,

[0800] MS m/z 360.1 (M⁺);

[0801] N-[5-(三氟甲氧基)-2-{3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-[1,2,4]三唑并 [4,3-a] 吡啶-6-基}苯基]乙酰胺,

[0802] MS m/z 497.1 (M⁺);

[0803] 3,6-二[4-(三氟甲氧基)苯基]-[1,2,4]三唑并 [4,3-b] 吡嗪,

[0804] MS m/z 441.1 (M⁺);

[0805] 6-[2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并 [4,3-b] 吡嗪,

[0806] MS m/z 363 (M⁺),

- [0807] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO) 8. 671-8. 703 (s, 1H), 7. 847-7. 880 (s, 1H), 7. 691-7. 719 (s, 1H), 7. 400-7. 459 (m, 2H), 2. 442-2. 494 (m, 3H) ;
- [0808] 6-(4- 苯氧基苯基)-3-(丙 -2- 基) [1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-b] 哒嗪,
- [0809] MS m/z 331 (M^+),
- [0810] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO) 8. 361-8. 393 (d, 1H), 8. 126-8. 154 (d, 2H), 7. 875-7. 907 (d, 1H), 7. 429-7. 454 (t, 2H), 7. 113-7. 222 (m, 5H), 3. 600-3. 645 (m, 1H), 1. 155-1. 477 (m, 6H) ;
- [0811] 2-(三氟甲氧基)-5-[3-(三氟甲基) [1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -6- 基] 苯胺,
- [0812] MS m/z 363. 1 (M^+) ;
- [0813] 6-(3, 5- 二氟 -4- 苯氧基苯基)-3-(丙烷 -2- 基) [1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-b] 哒嗪,
- [0814] MS m/z 367. 1 (M^+) ;
- [0815] 3-(丙 -2- 基)-6-[6-(2, 2, 2- 三氟乙氧基) 吡啶 -3- 基] [1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-b] 哒嗪,
- [0816] MS m/z 338. 1 (M^+) ;
- [0817] 6-[3- 氟 -4-(三氟甲氧基) 苯基]-3-(三氟甲基) [1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-b] 哒嗪,
- [0818] MS m/z 367. 1 (M^+),
- [0819] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO) 8. 749-8. 782 (d, 1H), 8. 248-8. 281 (d, 2H), 8. 072-8. 100 (d, 1H), 7. 800-7. 825 (t, 1H) ;
- [0820] 6-(3, 5- 二氟 -4- 苯氧基苯基)-3-(三氟甲基) [1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-b] 哒嗪,
- [0821] MS m/z 393. 1 (M^+) ;
- [0822] 6-[4-(4- 氯苯氧基) 苯基]-3-(三氟甲基) [1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-b] 哒嗪,
- [0823] MS m/z 392. 1 (M^+) ;
- [0824] 3-(二氟甲基)-6-[6-(2, 2, 2- 三氟乙氧基) 吡啶 -3- 基] [1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-b] 哒嗪,
- [0825] MS m/z 346. 1 (M^+) ;
- [0826] 3-(二氟甲基)-6-[3- 氟 -4-(三氟甲氧基) 苯基] [1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-b] 哒嗪,
- [0827] MS m/z 349. 1 (M^+) ;
- [0828] 3- 叔丁基 -6-(4- 苯氧基苯基) [1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-b] 哒嗪,
- [0829] MS m/z 345. 1 (M^+) ;
- [0830] 3- 叔丁基 -6-[4-(2, 2, 2- 三氟乙氧基) 苯基] [1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-b] 哒嗪,
- [0831] MS m/z 351. 1 (M^+) ;
- [0832] 6-[6-(2, 2, 2- 三氟乙氧基) 吡啶 -3- 基]-3-(三氟甲基) [1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-b] 哒嗪,
- [0833] MS m/z 364. 1 (M^+) 。
- [0834] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO) 8. 992 (s, 1H), 8. 703-8. 734 (d, 1H), 8. 483-8. 514 (d, 1H), 8. 256-8. 288 (d, 1H), 7. 245-7. 273 (d, 1H), 5. 105-5. 135 (q, 2H) ;
- [0835] 3- 乙基 -6-(4- 苯氧基苯基) [1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-b] 哒嗪, 以及
- [0836] MS m/z 317. 1 (M^+),
- [0837] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO) 8. 358-8. 390 (d, 1H), 8. 127-8. 155 (d, 2H), 7. 871-7. 903 (d, 1H), 7. 426-7. 479 (m, 2H), 7. 110-7. 245 (m, 5H), 3. 138-3. 163 (m, 2H), 1. 392-1. 442 (t, 3H) 。

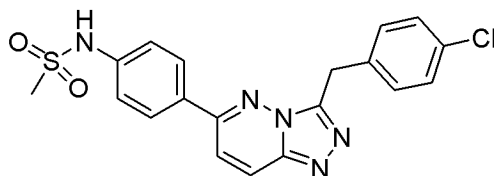
[0838] C、式 I 的化合物的制备,其中改变 R^1 、 X^1 和 X^2

[0839] 类似地,依照以上实施例 4A 的程序,但可选地用其他硼酸或频那醇酯替换 4-三氟甲氧基苯基硼酸的和 / 或用式 (1) 的其他化合物 (商购获得或利用不同式 (1) 前体或不同酸酐制得的) 替换式 (1) 化合物,可以制备式 I 的其他化合物。

[0840] 实施例 3

[0841] 式 I 化合物的制备,其中 W^1 和 W^2 是 CH, W^3 是 N, 以及 X^1 是 CR^a , 并且 X^2 是 N

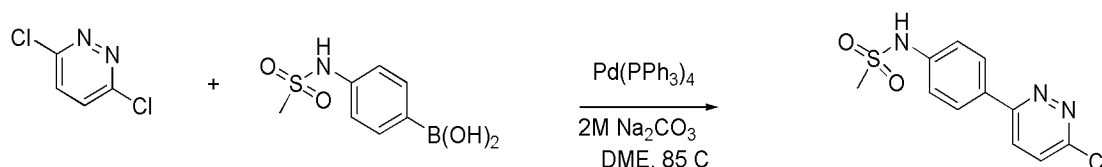
[0842]



[0843] A、式 I 化合物的制备,其中 R^1 是 4-甲基磺酰基苯基, Q 是共价键, W^1 和 W^2 是 CH, W^3 是 N, 以及 X^1 是 CR^a , R^a 是 4-氯苄基, 并且 X^2 是 N

[0844] 步骤 1:一种式 (1) 前体化合物, N-(4-(6-氯吡嗪-3-基)苯基)甲磺酰胺的制备。

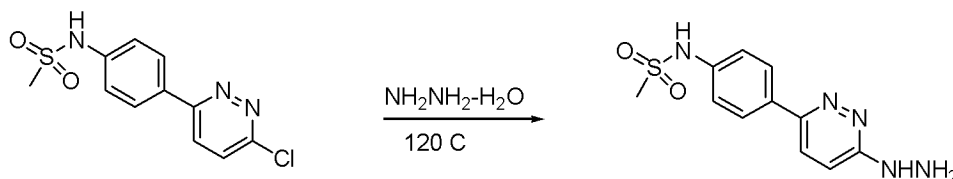
[0845]



[0846] 向圆底烧瓶中,加入 3,6-二氯吡嗪 (20.1mmol)、4-(甲基磺酰氨基)苯基硼酸 (20.1mmol)、四(三苯基膦)合钯 (1.00mmol)、2M Na_2CO_3 (30mL)、和 1,2-二甲氧基乙烷 (120mL)。所得反应混合物在 85°C 加热 22 小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释并通过赛力特硅藻土过滤。滤液用水洗涤。有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥并真空下蒸发。粗残留物通过 biotage 柱色谱 (用 4 : 1 的乙酸乙酯 / 己烷混合物洗脱) 纯化而获得 N-(4-(6-氯吡嗪-3-基)苯基)甲磺酰胺。

[0847] 步骤 2:N-(4-(6-肼基吡嗪-3-基)苯基)甲磺酰胺的制备。

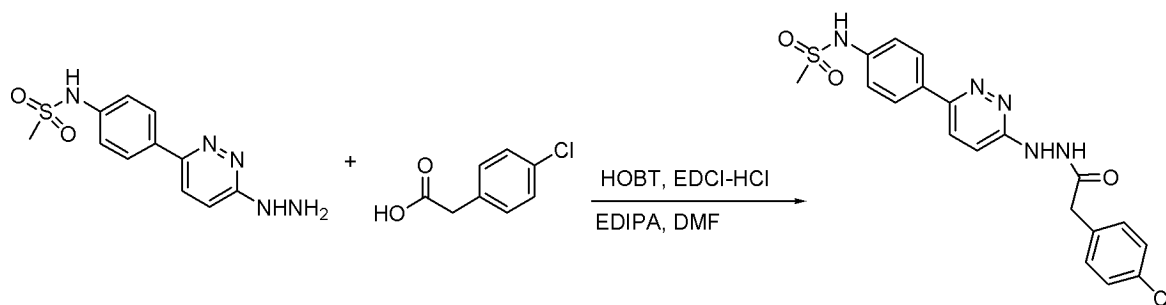
[0848]



[0849] 将在一水合肼 (6mL) 中的 N-(4-(6-氯吡嗪-3-基)苯基)甲磺酰胺 (2.82mmol) 的悬液在 120°C 下加热 1 小时并在真空下蒸发。残留物溶解在二氯甲烷中,用水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,并在真空下蒸发而获得 N-(4-(6-肼基吡嗪-3-基)苯基)甲磺酰胺。

[0850] 步骤 3:N-(4-(6-(2-(2-(4-氯苄基)乙酰基)肼基)吡嗪-3-基)苯基)甲磺酰胺的制备

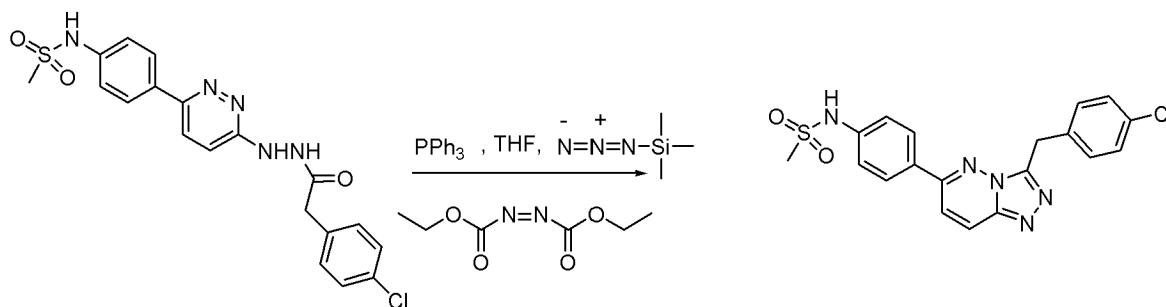
[0851]



[0852] 向在 DMF (7mL) 中的 2-(4-氯苯基)乙酸 (1.07mmol)、HOBT (1.07mmol) 和 EDCI 氢氯化物 (1.61mmol) 的悬液中加入在 10mL 的 DMF 中的 N-(4-(6-(2-(2-(4-氯苯基)乙酰基)肼基)吡嗪-3-基)苯基)甲磺酰胺 (1.07mmol), 接着加入二异丙基乙胺 (3.77mmol)。所得混合物在室温下搅拌 22 小时并在真空下蒸发。期望的产物 N-(4-(6-(2-(2-(4-氯苯基)乙酰基)肼基)吡嗪-3-基)苯基)甲磺酰胺从水中析出。

[0853] 步骤 4: 一种式 I 的化合物, N-(4-(6-(2-(2-(4-氯苯基)乙酰基)肼基)吡嗪-3-基)苯基)甲磺酰胺的制备。

[0854]



[0855] 向圆底烧瓶中,加入 N-(4-(6-(2-(2-(4-氯苯基)乙酰基)肼基)吡嗪-3-基)苯基)甲磺酰胺 (0.928mmol)、三苯基膦 (3.25mmol)、叠氮三甲基硅烷 (3.25mmol)、叠氮羧酸二乙酯 (4.18mmol) 和 THF (13mL)。所得混合物在室温下搅拌 22 小时。反应混合物用二氯甲烷稀释并用饱和 NaHCO₃ 和盐水洗涤。有机萃取物用 Na₂SO₄ 干燥并在真空下蒸发。粗产物用二氯甲烷和甲醇洗涤。黄色固体通过用 DMF 和水重结晶而进一步纯化,从而得到 N-(4-(3-(4-氯苄基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪-6-基)苯基)甲磺酰胺。

[0856] ¹H-NMR (DMSO) 3.10 (s, 3H), 4.58 (s, 2H), 7.36-7.44 (m, 6H), 7.90-7.93 (d, 1H, J, = 12Hz), 8.08-8.11 (d, 2H, J, = 12Hz), 8.39-8.42 (d, 1H, J, = 12Hz), 10.24 (s, 1H),

[0857] MS m/z 413.9 (M⁺)。

[0858] B、式 I 化合物的制备,其中改变 R¹

[0859] 类似地,依照以上实施例 3A 的程序,但用其他硼酸或频那醇酯替换 4-(甲基磺酰氨基)苯基硼酸,制备以下式 I 的化合物:

[0860] N-(4-{3-[4-(三氟甲基)苄基][1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪-6-基}苯基)甲磺酰胺;和

[0861] 3-(二氟甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苄基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪,

[0862] MS m/z 331 (M⁺),

[0863] ¹H-NMR (DMSO) 9.683 (s, 1H), 9.227 (s, 1H), 8.236-8.265 (d, 2H), 8.013-7.669 (t, 1H)。

[0864] C、式 I 化合物的制备,其中改变 R^1 和 R^a

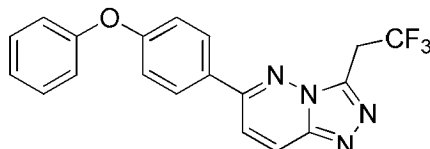
[0865] 类似地,依照以上实施例 3A 的程序,但可选地用其他硼酸或频那醇酯替换 4-(甲基磺酰氨基)苯基硼酸和/或用其他化合物 CR^a 酸衍生物替换叠氮羧酸二乙酯,可以制备式 I 的其他化合物。

[0866] 实施例 4

[0867] 式 I 的化合物的制备,其中 W^1 和 W^2 是 CH, W^3 是 N, 以及 X^1 是 CR^a , 并且 X^2 是 N

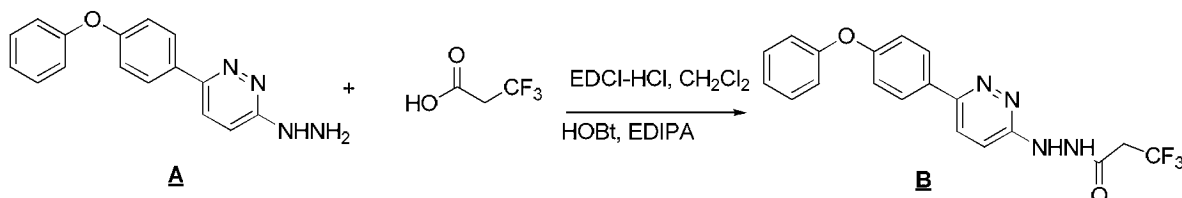
[0868] A、式 I 化合物的制备,其中 R^1 是 4-三氟甲氧基苯基, O 是共价键, W^1 和 W^2 是 CH, W^3 是 N, 以及 X^1 是 CCH_2CF_3 , 并且 X^2 是 N

[0869]



[0870] 步骤 1: 3,3,3-三氟-N'-(6-(4-苯氧基苯基)哒嗪-3-基)丙酰肼 (propanehydrazide) 的制备。

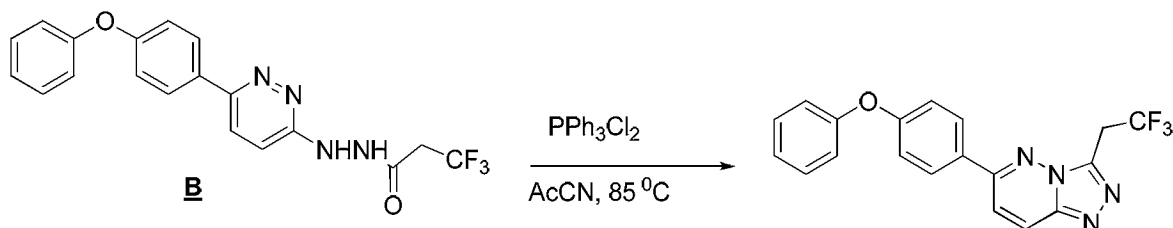
[0871]



[0872] 向在 DCM(10mL) 中的 3,3,3-三氟丙酸 (2.07mmol) 的溶液中加入 EDCI HCl (3.02mmol) 和 HOBT (2.07mmol)。该溶液在室温下搅拌 0.5 小时,接着加入在 30mL 的 DCM 中的 3-肼基-6-(4-苯氧基苯基)哒嗪 A (如实施例 3 中披露而制得的) (2.07mmol) 和 EDIPA (7.24mmol)。偶联反应也与 1,3-环己基碳二亚胺和作为溶剂的 DCM 或 EDCI HCl 以及作为溶剂的甲醇发生。所得反应混合物在室温下搅拌过夜。该混合物用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液稀释。有机萃取物用 H_2O 洗涤并用 Na_2SO_4 干燥,然后在真空下蒸发。粗产物用制备性 TLC (用 5% 甲醇和二氯甲烷混合物洗脱) 纯化,而获得 B。

[0873] 步骤 2: 一种式 I 的化合物, 6-(4-苯氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-[1,2,4]三唑并 [4,3-b] 哒嗪的制备。

[0874]



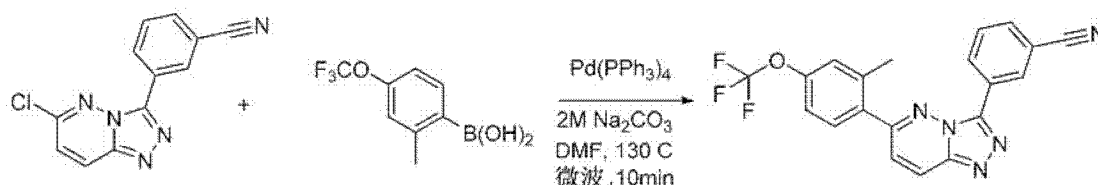
[0875] 向在乙腈中的 B (0.67mmol) 的溶液中加入三苯基膦二氯化物 (4.02mmol)。反应混合物在 85°C 下加热过夜。反应混合物在真空下蒸发。残留物用 DCM 稀释,用水洗涤并通过制备性 HPLC 纯化,而获得 6-(4-苯氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-[1,2,4]三唑并 [4,3-b] 哒嗪。

[0876] MS m/z 371 (M^+)。

[0877] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO) 8.477-8.509 (d, 1H), 8.185-8.214 (d, 2H), 7.997-8.030 (d, 1H), 7.431-7.483 (t, 2H), 7.118-7.229 (m, 5H), 4.400-4.588 (m, 2H)。

[0878] 可选的步骤 3: 经由铃木偶联添加 R^1 部分

[0879]



[0880] 利用通过使 3-(6-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)苯甲腈(利用实施例 3 中披露的方法制得的)与根据实施例 2(可替换的步骤 2)中披露的方法的 2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基硼酸反应,制备化合物 3-(6-(2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)苯甲腈。

[0881] B、式 I 化合物的制备,其中改变 R^1

[0882] 类似地,依照以上实施例 4A 的程序,但用其他胍撑哒嗪替换 3-胍基-6-(4-苯氧基苯基)哒嗪的或用其他酸替换 3,3,3-三氟丙酸,制得以下式 I 的化合物:

[0883] 3-环丙基-6-(4-苯氧基苯基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪,

[0884] MS m/z 329.1(M+);

[0885] 3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(4-苯氧基苯基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪,

[0886] MS m/z 369.1(M+);

[0887] 3-[4-(甲基磺酰基)苯基]-6-(4-苯氧基苯基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪,

[0888] MS m/z 443.1(M+);

[0889] 6-溴-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

[0890] 3-[6-(4-氟苯基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基]苯甲腈,

[0891] MS m/z 316(M+);

[0892] 3-[6-(4-甲氧基苯基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基]苯甲腈,

[0893] MS m/z 328.1(M+);

[0894] 4-[6-(4-甲氧基苯基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基]苯甲腈,

[0895] MS m/z 328.1(M+);

[0896] 4-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基}苯甲腈,

[0897] MS m/z 382.0(M+);

[0898] 4-{6-[2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基}苯甲腈,

[0899] MS m/z 396.1(M+);

[0900] 4-[6-(4-苯氧基苯基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基]苯甲腈,

[0901] MS m/z 390(M+);

[0902] 6-溴-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

[0903] 6-溴-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪;和

[0904] 2-[6-(4-苯氧基苯基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基]丙-2-醇,

[0905] MS m/z 347.1(M+)。

[0906] C、式 I 化合物的制备,其中改变 R^1 和 R^a

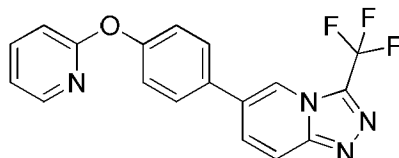
[0907] 类似地,依照以上实施例 4A 的程序,但用其他胍撑哒嗪替换 3-胍基-6-(4-苯氧基苯基)哒嗪的或用其他酸替换 3,3,3-三氟丙酸,可以制备式 I 的其他化合物。

[0908] 实施例 5

[0909] 式 I 化合物的制备,其中 R^1 是取代苯基, W^1 和 W^2 是 CH, W^3 是 N, 以及 X^1 是 CR^a , 并且 X^2 是 N

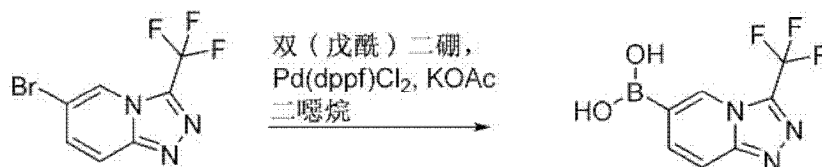
[0910] A、式 I 化合物的制备,其中 R^1 是 4-(吡啶-3-基氧基)苯基)-3-(三氟甲基), Q 是共价键, W^1 、 W^2 和 W^3 是 CH, 以及 X^1 是 CCH_2CF_3 , 并且 X^2 是 N

[0911]



[0912] 步骤 1- 三唑并吡啶硼酸中间体的制备

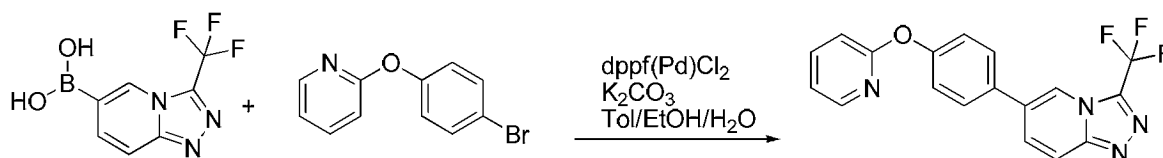
[0913]



[0914] 向芳基溴(如实施例 1 中披露制备的)(10g, 38mmol)、联硼酸双频那醇酯(双(戊酰)二硼, bis(pinacolato)diboron)(14.3g, 56mmol)、Pd(dppf)Cl₂(1.1g, 1.5mmol) 和 KOAc(6.6g, 68mmol) 的混合物中加入脱气的二噁烷(90mL)。反应加热至 75℃ 达 4 小时并加入 AcOH(684mg, 114mmol) 和 H₂O(30mL), 搅拌 10 分钟并冷却。残留物在 2N NaOH 和 Et₂O 之间分配, 分离各层并且含水层用 Et₂O 再洗涤一次。含水层用 1NHCl 酸化至 pH = ~ 2, 并形成沉淀物。过滤含水层, 且固体连续地用 CH₃CN/H₂O(1 : 1)、CH₃CN 和 Et₂O 洗涤。干燥固体并收集, 得到所述硼酸。

[0915] 步骤 2- 式 I 的化合物的制备

[0916]

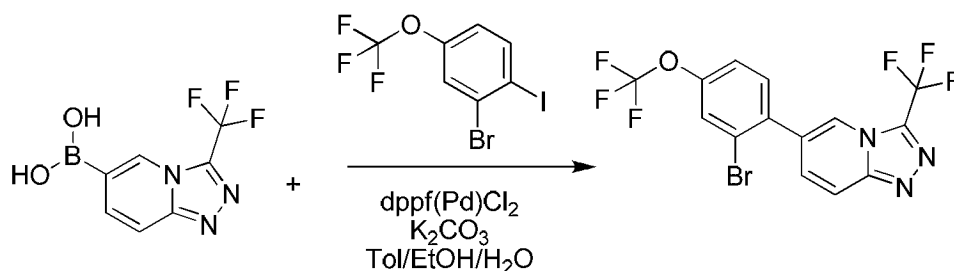


[0917] 将在脱气甲苯(1mL)、脱气水(0.5mL)和脱气乙醇(0.5mL)中的 3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基硼酸(80mg, 0.35mmol)、2-(4-溴苯氧基)吡啶(79mg, 0.32mmol)、dppf(Pd)Cl₂(12mg, 0.016mmol)、碳酸钾(87mg, 0.63mmol) 的悬液在 90℃ 加热 1 小时。除去溶剂并且残留物通过 RP-HPLC 纯化而提供作为白色粉末的产物。

[0918] 357.1 (M+1)。

[0919] 可替换的步骤 2- 式 I 化合物的制备

[0920]



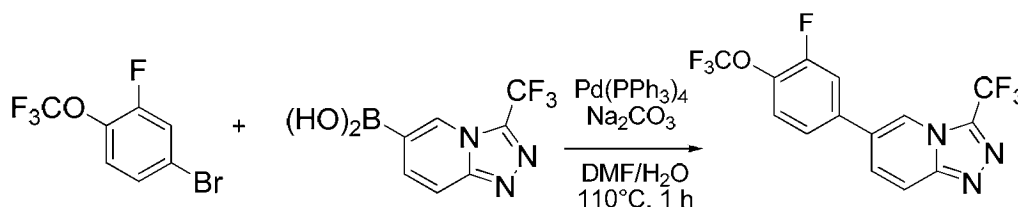
[0921] 将在脱气甲苯 (4mL)、脱气水 (2mL) 和脱氢乙醇 (2mL) 中的硼酸 (360mg, 1.6mmol)、2-溴-4-(三氟甲氧基)碘苯 (575mg, 1.6mmol)、dppf(Pd)Cl₂ (57mg, 0.078mmol)、碳酸钾 (433mg, 3.1mmol) 的悬液在 45°C 加热 3 小时。分离各层并浓缩有机物并且通过柱色谱纯化而提供期望的产物。

[0922] 426.0 (M+1)。

[0923] ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.23 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.30-7.53 (m, 3H)。

[0924] 可替换的步骤 2- 式 I 化合物的制备

[0925]



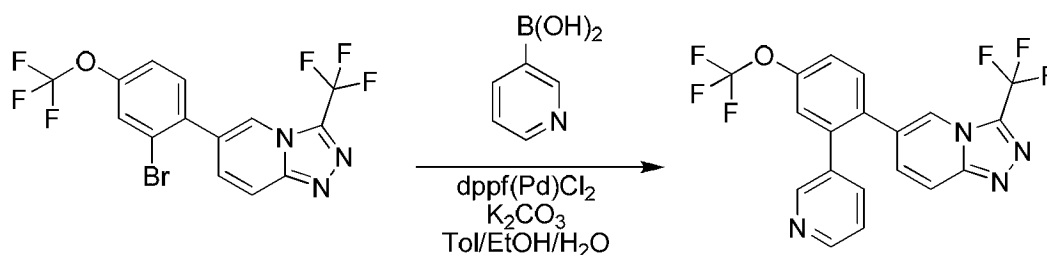
[0926] 将 3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基硼酸 (56.2mg, 0.217mmol)、4-溴-2-氟-1-(三氟甲氧基)苯 (50.0mg, 0.217mmol, 1.0 当量) 和 Pd(PPh₃)₄ (12.6mg, 0.0109mmol, 0.05 当量) 在氮气气氛下放入 50mL 圆底烧瓶中。随后在环境温度下向该烧瓶中加入 2M Na₂CO₃ (1.0mL, 2.0mmol) 和 DMF (4mL)。混合物在 110°C 加热 1 小时。该混合物通过赛力特硅藻土 (3g) 过滤并且赛力特硅藻土用 EtOAc (70mL) 洗涤。有机层用盐水 (30mL) 洗涤并用 Na₂SO₄ 干燥。减压下除去溶剂。获得粗混合物通过柱色谱 (SiO₂ = 25g, EtOAc/己烷 = 1 : 3 至 1 : 1, R_f = 0.3, 其中 EtOAc/己烷 = 1 : 1) 纯化而得到作为无色晶体的 6-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶。

[0927] LCMS (EI : 70eV) 366 (M⁺+1)

[0928] ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : 7.43-7.66 (3H, m), 7.76 (1H, d, J = 9.6Hz), 8.13 (1H, d, J = 9.6Hz), 8.42 (1H, s)。

[0929] B、R¹ 溴基团的可选二次改性 (次级变换, modification)

[0930]



[0931] 化合物 6-(2-(吡啶-3-基)-4-(三氟甲氧基)苯基)-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶利用实施例 1 中披露的方法制备。

[0932] MS m/z 425.1 (M+1)。

[0933] C、式 I 化合物的制备,其中改变 R¹

[0934] 类似地,依照以上实施例 5A 或 5B 的程序,但替换为其他的对-芳基溴或其他溴化 R¹ 部分,制得以下式 I 的化合物:

[0935] 6-(2-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-4-(三氟甲氧基)苯基)-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,

[0936] MS m/z 456.2(M+1);

[0937] 6-(3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,

[0938] LCMS(EI:70eV)382(M⁺+1),

[0939] ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃):7.51(1H, br s),7.64-7.76(2H, m),8.12(1H, d, J = 9.6Hz),8.33(1H, s);

[0940] 5-(三氟甲氧基)-8-(3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)喹啉,

[0941] ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃):7.59(1H, d, J = 9.6Hz),7.63(1H, dd, J = 8.4,4.3Hz),7.83(1H, d, J = 8.4Hz),7.84(1H, dd, J = 8.4,1.7Hz),8.00(1H, d, J = 9.6Hz),8.54(1H, s),8.59(1H, d, J = 8.4Hz),9.01(1H, dd, J = 4.3,1.7Hz);

[0942] 6-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,

[0943] LCMS(EI:70eV)366(M⁺+1),

[0944] ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃):7.17(1H, d, J = 10.8Hz),7.22(1H, d, J = 8.4Hz),7.55(1H, t, J = 8.4Hz),7.62(1H, d, J = 9.6Hz),8.01(1H, d, J = 9.6Hz),8.36(1H, s);

[0945] 6-[4-(吡啶-4-基氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,

[0946] MS m/z 357.1(M+1);和

[0947] 6-[4-(环丙氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,

[0948] MS m/z 320.1(M+1)。

[0949] D、式 I 化合物的制备,其中改变 R¹

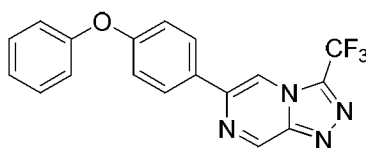
[0950] 类似地,依照以上实施例 5A 或 5B 的程序,但替换为其他芳基溴或其他溴化 R¹ 部分,可以制备式 I 的其他化合物。

[0951] 实施例 6

[0952] 式 I 化合物的可替换制备,其中 W¹ 和 W² 是 CH, W³ 是 N, 以及 X¹ 是 CR^a, 并且 X² 是 N

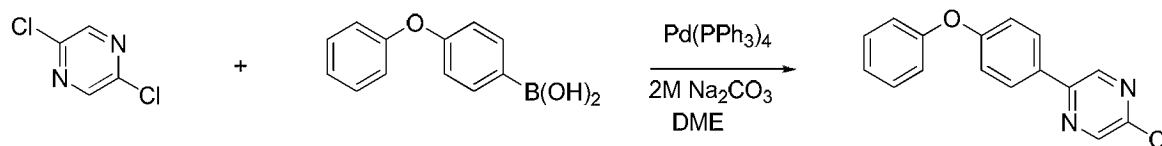
[0953] A、式 I 化合物的制备,其中 R¹ 是 4-三氟甲氧基苯基, Q 是共价键, W¹ 和 W² 是 CH, W³ 是 N, 以及 X¹ 是 CCF₃, 并且 X² 是 N

[0954]



[0955] 步骤 1:一种式 (1) 的化合物,6-氯-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]咪唑的制备。

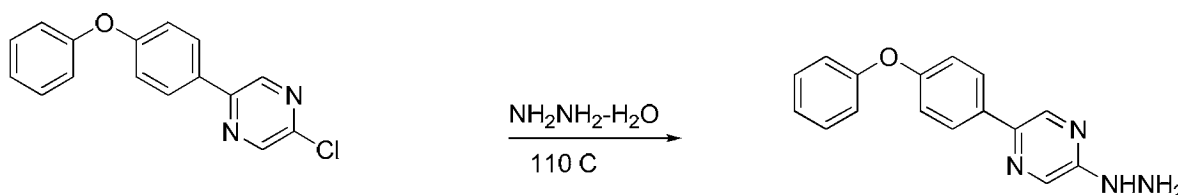
[0956]



[0957] 向在 1,2-二甲氧基乙烷 (9mL) 中的 2,5-二氯吡嗪 (2.91mmol) 的溶液中加入 4-(苯氧基苯基)硼酸 (3.49mmol) 和四(三苯基膦)合钯 (0.145mmol), 接着加入 $2\text{M Na}_2\text{CO}_3$ (3mL)。所得混合物在 85°C 加热 2 小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释并通过赛力特硅藻土过滤。有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥并在真空下蒸发。粗产物通过 biotage 色谱然后用制备性 TLC (用 5% 乙酸乙酯和己烷混合物洗脱) 纯化, 而获得 2-氯-5-(4-苯氧基苯基)吡嗪。

[0958] 步骤 2: 2-肼基-5-(4-苯氧基苯基)吡嗪的制备

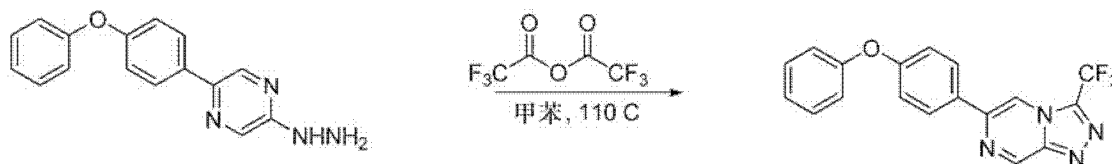
[0959]



[0960] 向在 2mL 乙醇中的 2-氯-5-(4-苯氧基苯基)吡嗪的溶液中加入一水合肼 (2mL)。反应混合物在 110°C 加热 2 小时并在真空下蒸发。残留物溶解在二氯甲烷中, 用水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并在真空下蒸发, 而获得 2-肼基-5-(4-苯氧基苯基)吡嗪。

[0961] 步骤 3: 6-(4-苯氧基苯基)-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪的制备。

[0962]



[0963] 在厚壁压力管中, 将在甲苯 (10mL) 中的 2-肼基-5-(4-苯氧基苯基)吡嗪 (0.827mmol) 和三氟乙酸酐 (0.993mmol) 的悬液在 110°C 加热 2 小时。反应混合物在真空下蒸发并通过制备性 HPLC 纯化而获得 6-(4-苯氧基苯基)-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪。

[0964] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO) 7.12 (t, 2H, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.15 (d, 2H, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.21 (t, 1H, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.45 (t, 2H, $J = 8.0\text{Hz}$), 8.20 (d, 2H, $J = 8.0\text{Hz}$), 8.95 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), (MS m/z 357.0 (M^+))。

[0965] B、式 I 化合物的制备, 其中改变 R^1

[0966] 类似地, 依照以上实施例 6A 的程序, 但用其他 4-(苯氧基苯基)硼酸替换 4-三氟甲氧基苯基硼酸, 制得以下式 I 的化合物:

[0967] 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪。

[0968] C、式 I 化合物的制备, 其中改变 R^1 和 X^1

[0969] 类似地, 依照以上实施例 6A 的程序, 但可选地用其他硼酸或频那醇酯替换 4-(苯氧基苯基)硼酸和/或用式 (1) 的其他化合物 (商购获得或利用不同式 (1) 前体或不同酸

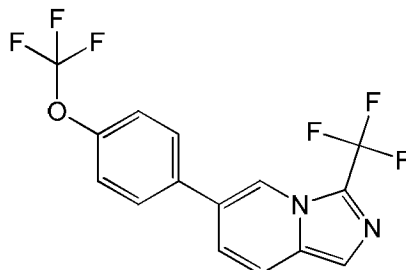
酐制得的) 替换, 可以制备式 I 的其他化合物。

[0970] 实施例 7

[0971] 式 I 化合物的制备, 其中 W^1 、 W^2 和 W^3 是 CH, X^1 是 CR^a , 以及 X^2 是 CR^b

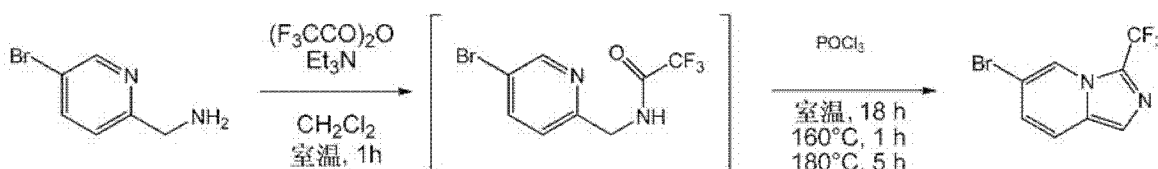
[0972] A、式 I 化合物的制备, 其中 R^1 是 4-三氟甲基苯基, Q 是共价键, W^1 、 W^2 和 W^3 是 CH, X^1 是 CCF_3 , 并且 X^2 是 CH

[0973]



[0974] 步骤 1: 一种式 (1) 的化合物, 6-溴-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶的制备。

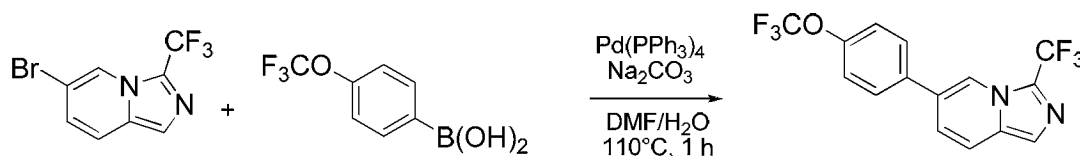
[0975]



[0976] 在 50mL 圆底烧瓶中, 在室温下将 5-溴-2-氨基吡啶 (113.8mg, 0.608mmol) 溶解在 CH_2Cl_2 (2mL) 中。随后加入三乙胺 (0.5mL) 和三氟乙酸酐 (TFAA, 300.0mg, 1.428mmol, 2.35 当量)。在相同温度下搅拌 1h 后, 向反应混合物中加入 $POCl_3$ (1mL)。该混合物在室温下搅拌 18h, 在 160°C 搅拌 1h 然后在 180°C 搅拌 5h。在冰水浴冷却下将反应混合物倒入饱和 $NaHCO_3$ 水溶液 (50mL) 中。混合物用 EtOAc 萃取 (30mL x 3)。合并的有机层用盐水洗涤 (30mL x 2) 并用 Na_2SO_4 干燥。减压下除去溶剂而获得粗物质 (褐色油, 141.4mg)。粗产物通过硅胶柱色谱 ($SiO_2 = 25g$, EtOAc/己烷 = 1 : 3, $R_f = 0.4$) 纯化而获得期望的产物 6-溴-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶, 一种式 (1) 的化合物。

[0977] 步骤 2: R^1 偶联 - 一种式 I 的化合物, 3-乙基-5-((6-(4-苯氧基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1,2,4-噁二唑的制备。

[0978]



[0979] 将 6-溴-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶、4-三氟甲基苯基硼酸 (127.7mg, 0.620mmol, 1.5 当量) 和 $Pd(PPh_3)_4$ (24.3mg, 0.021mmol, 0.05 当量) 在氮气气氛下放入 50mL 圆底烧瓶中。在环境温度下随后向该烧瓶加入 2M Na_2CO_3 (1.0mL, 2.0mmol, 4.8 当量) 和 DMF (4mL)。该混合物在 110°C 下加热 2 小时。混合物通过赛力特硅藻土 (3g) 过滤并且赛力特硅藻土用 EtOAc (70mL) 洗涤。减压下除去溶剂。获得的粗混合物通过柱色谱 ($SiO_2 = 25g$, EtOAc/己烷 = 1 : 3, $R_f = 0.35$) 纯化。含有期望产物的馏分通过旋转蒸发仪浓缩而得到污染物。该污染物溶解在 CH_2Cl_2 (50mL) 中并且该溶液用 2N NaOH 水溶液 (30mL) 洗涤

而获得作为无色晶体的期望产物 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶。

[0980] TLC :Rf0.35(SiO₂, EtOAc/ 己烷 = 1 : 3),

[0981] LCMS(EI :70eV) 347 (M⁺),

[0982] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) :7.18(1H, d, J = 9.6Hz), 7.36(2H, d, J = 8.0Hz), 7.58(1H, s), 7.60(2H, d, J = 8.0Hz), 7.67(1H, d, J = 9.6Hz), 8.25(1H, s)。

[0983] B、式 I 化合物的可替换制备, 其中 R¹ 是杂芳基

[0984] 将 6-溴-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶(如实施例 1 中披露制备的)(46.7mg, 0.176mmol)、4-三氟甲基苯基硼酸(107.8mg, 0.264mmol, 1.5 当量)和 Pd(PPh₃)₄(10.2mg, 0.0088mmol, 0.05 当量)在氮气气氛下放入 50mL 圆底烧瓶中。在环境温度下向该烧瓶中加入 DMF(4mL)中。混合物在 110°C 加热 1 小时。混合物通过赛力特硅藻土(3g)过滤并且赛力特硅藻土用 EtOAc(70mL)洗涤。滤液用盐水(30mL)洗涤并用 Na₂SO₄ 干燥。减压下除去溶剂。获得的粗混合物通过柱色谱(SiO₂ = 25g, EtOAc/ 己烷 = 1 : 3, Rf = 0.37)纯化。含有期望产物的馏分通过旋转蒸发器浓缩而获得有机锡残留物的污染物。将该污染物悬浮在己烷(5mL)中并过滤该悬液而获得作为无色晶体的期望产物, 2-(3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯并[d]噻唑。

[0985] C、式 I 化合物的制备, 其中改变 R¹

[0986] 类似地, 依照以上实施例 7A 或 7B 的程序, 但用其他硼酸或频那醇酯替换 4-三氟甲基苯基硼酸, 制得以下式 I 的化合物:

[0987] 6-(4-苯氧基苯基)-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶;

[0988] 2-(3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯并[d]噻唑,

[0989] LCMS(EI :70eV) 320 (M⁺+1);

[0990] 2-(3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯并[d]噻唑,

[0991] ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) :7.36-7.50(2H, m), 7.58-7.84(5H, m), 7.58(1H, s), 9.04(1H, s);

[0992] 2-(3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)噻唑,

[0993] LCMS(EI :70eV) 270 (M⁺+1); 和

[0994] 2-(3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)噻唑,

[0995] LCMS(EI :70eV) 254 (M⁺+1)。

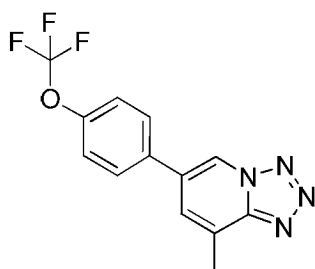
[0996] C、式 I 化合物的制备, 其中改变 R¹、R² 和 R³

[0997] 类似地, 依照以上实施例 7A 的程序, 但可选地用其他硼酸或频那醇酯替换 4-三氟甲氧基苯基硼酸和 / 或用式 (1) 的其他化合物(商购获得的或利用不同式 (1) 前体制得的)替换, 可以制备式 I 的其他化合物。

[0998] 实施例 8

[0999] 式 I 化合物的制备, 其中 W¹ 是 CR², R² 是甲基, W² 和 W³ 是 CH, 以及 X¹ 和 X² 是 N

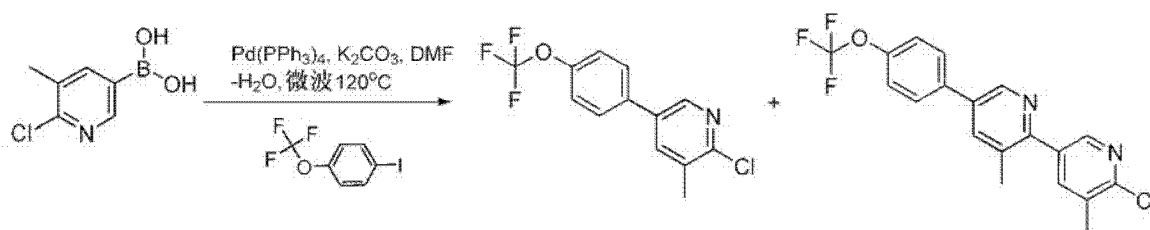
[1000]



[1001] A、式 I 化合物的制备,其中 W¹ 是 CR²,R² 是甲基,W² 和 W³ 是 CH,以及 X¹ 和 X² 是 N

[1002] 步骤 1:一种式 (1) 前体化合物,2-氯-3-甲基-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶的制备。

[1003]



[1004] 向在 DMF (2mL) 中的 1-碘-4-(三氟甲氧基)苯 (288mg, 1.0mmol) 和 6-氯-5-甲基吡啶-3-基硼酸 (223mg, 1.3mmol) 的溶液中加入 K₂CO₃ (552mg, 4.0mmol) 和 H₂O (0.5mL)。反应混合物在干燥 N₂ 气氛下搅拌 5min。加入 Pd(PPh₃)₄ (10mg, 0.009mmol), 并使反应混合物在 120°C 经受辐照 10min。冷却,用 EtOAc (20mL) 稀释,通过一层赛力特硅藻土过滤,用在 EtOAc (50mL) 中的 10% DMF 洗涤,转移到分离漏斗,有机相用 2N Na₂CO₃ (20mL, 4.00mmol)、H₂O (20mL)、30% NH₄Cl 水溶液 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤,并干燥和浓缩。粗混合物经过制备性 HPLC (具有含 0.1% TFA 的梯度 MeCN/H₂O (5% 至 98%)), 而获得 2-氯-3-甲基-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶,

[1005] MS m/z 288.0 (M+H), HPLC 纯度 > 97%。

[1006] 步骤 2:一种式 I 的化合物,8-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)四唑并 [1,5-a] 吡啶的制备。

[1007]



[1008] 将在无水 DMF (2.0mL) 中的 2-氯-3-甲基-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶 (如上所述制得的) (58mg, 0.20mmol)、叠氮化钠 (21mg, 0.30mmol) 和 4-甲基苯磺酸吡啶 (5mg, 0.02mmol) 的混合物封闭在 Biotage 微波反应瓶中并在 160°C 经受辐照 30min。冷却,通过打开盖子释放压力,加入另外的叠氮化钠 (65mg, 1.00mmol) 和 4-甲基苯磺酸吡啶 (52mg, 0.20mmol), 封盖,并在 200°C 经受辐照 30min。冷却后,混合物在真空下浓缩,用 DMF (1.0mL) 和 MeOH (2.0mL) 稀释,过滤,并经过制备性 HPLC (具有含 0.1% TFA 的梯度 MeCN/H₂O (5% 至 98%)), 而获得 8-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)四唑并 [1,5-a] 吡啶。

[1009] MS m/z 295.0 (M+H), HPLC 纯度 > 97%。

[1010] ^1H NMR (400MHz; 丙酮- d_6) δ 9.27 (d, J = 0.8Hz, 1H), 7.98 (m, 3H); 7.52 (d, J = 8.2Hz, 2H); 2.77 (s, 3H)。

[1011] B、式 I 化合物的制备, 其中改变 R^1 、 W^1 和 W^2

[1012] 类似地, 依照以上实施例 8A 的程序, 但用其他前体替换 1-碘-4-(三氟甲氧基)苯或用其他硼酸替换 6-氯-5-甲基吡啶-3-基硼酸, 制得以下式 I 的化合物:

[1013] 6-(4-苯氧基苯基)四唑并[1,5-a]吡啶;

[1014] 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)四唑并[1,5-a]吡啶;

[1015] 6-(4-(4-氯苯氧基)苯基)四唑并[1,5-a]吡啶;

[1016] 6-(4-硝基苯基)四唑并[1,5-a]吡啶;

[1017] 6-(4-(4-氟-2-硝基苯氧基)苯基)四唑并[1,5-a]吡啶;

[1018] N,N-二甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)四唑并[1,5-a]吡啶-5-胺;

[1019] 6-(4-(4-氯苯氧基)苯基)四唑并[1,5-b]哒嗪;

[1020] 5-甲基-6-(6-甲基-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-2-基)四唑并[1,5-a]吡啶;

[1021] 6-(4-(4-氯苯氧基)苯基)四唑并[1,5-a]吡啶-5-胺;

[1022] 6-(2-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)四唑并[1,5-a]吡啶;

[1023] 6-[6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基]四唑并[1,5-a]吡啶;

[1024] 5-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)四唑并[1,5-a]吡啶; 和

[1025] 8-甲基-6-(3-甲基-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-2-基)四唑并[1,5-a]吡啶。

[1026] C、式 I 化合物的制备, 其中改变 R^1 、 W^1 和 W^2

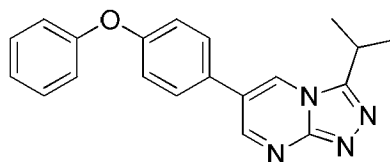
[1027] 类似地, 依照以上实施例 8 的程序, 但用其他前体替换 1-碘-4-(三氟甲氧基)苯或用其他硼酸替换 6-氯-5-甲基吡啶-3-基硼酸, 可以制备式 I 的其他化合物。

[1028] 实施例 9

[1029] 式 I 化合物的制备, 其中 W^1 、 W^2 和 W^3 是 CH, X^1 是 CR^a , 并且 X^2 是 N

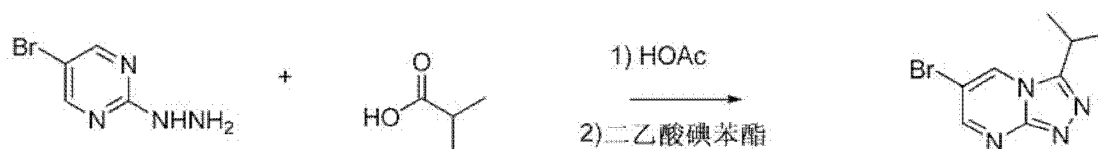
[1030] A、式 I 化合物的制备, 其中 R^1 是 4-苯氧基苯基, Q 是共价键, W^1 是 N, W^2 和 W^3 是 CH, X^1 是异丙基, 并且 X^2 是 N

[1031]



[1032] 步骤 1: 一种式 (1) 的化合物, 6-溴-3-异丙基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶的制备。

[1033]

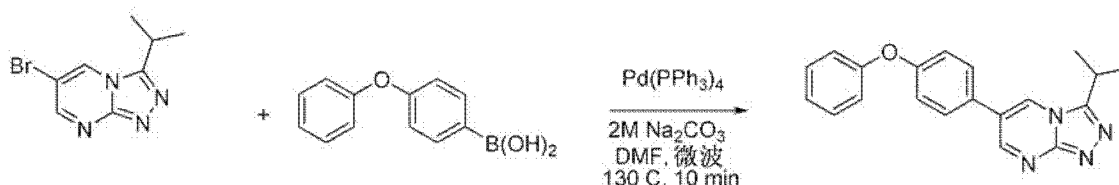


[1034] 向圆底烧瓶中, 加入在二氯甲烷 (40mL) 中的 5-溴-2-胍基嘧啶 (5-bromo-2-hydrazinopyrimidine) (2.65mmol)。向该溶液中加入异丁醛 (2.65mmol), 接着加入 2 滴乙酸。反应混合物在室温下搅拌 2 小时, 之后加入二乙酸碘苯 (2.77mmol)。所得反应混合物在室温下再搅拌 2 小时。混合物在真空下蒸发并通过制备性 TLC (用 5% 甲醇和二氯甲烷混合物洗脱) 纯化, 而获得 6-溴-3-异丙基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶。

[1035] MS m/z 330.1 (M^+)。

[1036] 步骤 2: 3-异丙基-6-(4-苯氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶。

[1037]



[1038] 终产物的形成利用如在实施例 1A 的步骤 2 中披露的那些方法实现。

[1039] MS m/z 330.1 (M^+)。

[1040] B、式 I 化合物的制备, 其中改变 R^1 和 X^1

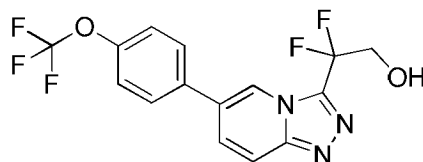
[1041] 类似地, 依照以上实施例 9A 的程序, 但可选地用其他硼酸或频那醇酯替换 4-三氟甲氧基苯基硼酸和 / 或替换为式 (1) 的其他化合物 (商购获得的或利用不同式 (1) 前体或不同酸酐制得的), 可以制备式 I 的其他化合物。

[1042] 实施例 10

[1043] 式 I 化合物的制备

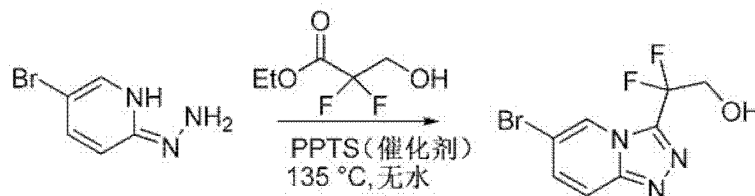
[1044] A、式 I 化合物的制备, 其中 R^1 是 4-三氟甲氧基苯基, Q 是共价键, W^1 、 W^2 和 W^3 是 CH, X^1 是 1,1-二氟-2-羟乙基, 并且 X^2 是 N

[1045]



[1046] 步骤 1: 二氟羟甲基中间体的制备。

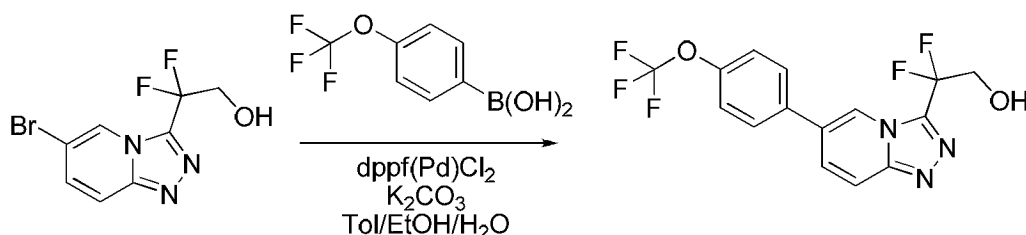
[1047]



[1048] 在可密封烧瓶中, 混合酰肼 (3.84g, 20.4mmol)、2,2-二氟-3-羟基丙酸乙酯 (3.15g, 20.4mmol) 和对甲苯磺酸吡啶 (775mg, 3.06mmol) 并加热至 135°C。注意: 由于 EtOH 放出而产生大量的压力。将所得固体饼悬浮在 EtOAc 中, 用超声处理均化, 并过滤而提供期望产物, 2-(6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-2,2-二氟乙醇。

[1049] 步骤 2: 添加 R^1 部分。

[1050]

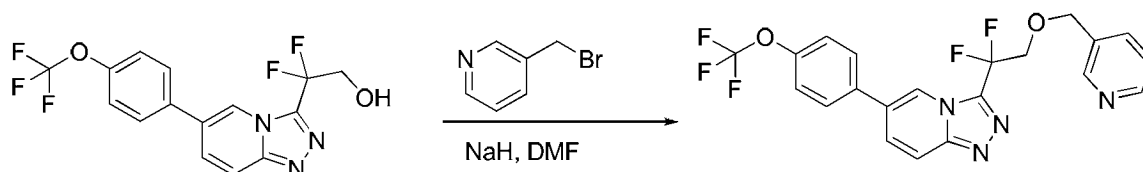


[1051] 终产物的形成利用如实施例 1A 的步骤 2 中披露的那些方法实现, 而获得终产物 2, 2-二氟-2-(6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙醇。

[1052] MS m/z 375.2(M+1)。

[1053] B、 R^a 醇部分的可选二次改性。

[1054]



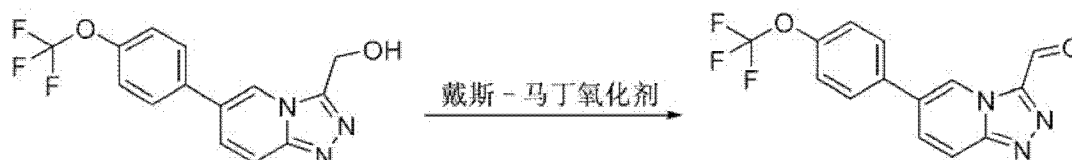
[1055] 向该醇 (55mg, 0.153mmol)、NaH (24mg, 0.60mmol, 60%, 分散在矿物油中) 和 3-(溴甲基)吡啶氢溴化物 (58mg, 0.23mmol) 的混合物中加入 DMF (1mL)。反应在室温下搅拌几小时并浓缩。残留物通过 RP-HPLC 纯化以提供产物, 作为白色粉末的 3-(1,1-二氟-2-(吡啶-3-基甲氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶。

[1056] 451.1(M+1)。

[1057] C、 R^a 醇部分的可选二次改性

[1058] 步骤 1

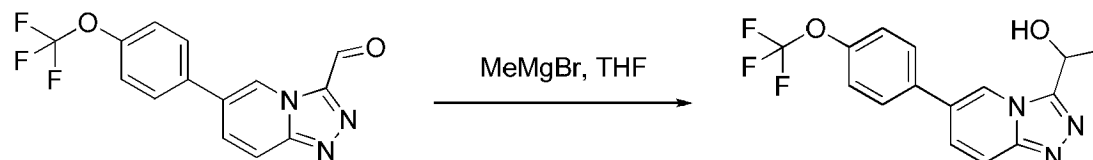
[1059]



[1060] 向在 CH_2Cl_2 (60mL) 中的该醇 (400mg, 1.24mmol) 的溶液中加入戴斯-马丁氧化剂 (戴斯-马丁试剂, Dess Martin periodinane) (610mg, 1.42mmol), 并且反应搅拌 1 小时。加入在 $NaHCO_3$ 水溶液中的 $Na_2S_2O_3$ (430mg, 2.8mmol) 并搅拌 1 小时。分离各层并且含水层用 CH_2Cl_2 (2x 25mL) 洗涤。合并的有机层用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并浓缩而获得产物, 作为白色固体的 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-甲醛 (carbaldehyde)。

[1061] 步骤 2

[1062]



[1063] 在 $0^\circ C$, 向在 THF (1mL) 中的该醛 (65mg, 0.21mmol) 的溶液中加入甲基溴化镁 (75 μL , 0.25mmol, 在 THF 中的 3.0M 溶液)。反应搅拌 10 分钟, 升至室温, 并通过加入水而淬灭。混合物用 EtOAc 稀释, 分离各层, 浓缩有机物并且残留物通过柱色谱 ($R_f = 0.55$,

EtOAc/10% MeOH) 纯化而获得产物, 作为白色固体的 1-(6-(4-(三氟甲氧基) 苯基)-[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 -3-基) 乙醇。

[1064] 324.1 (M+1)。

[1065] 可替换的步骤 2

[1066]

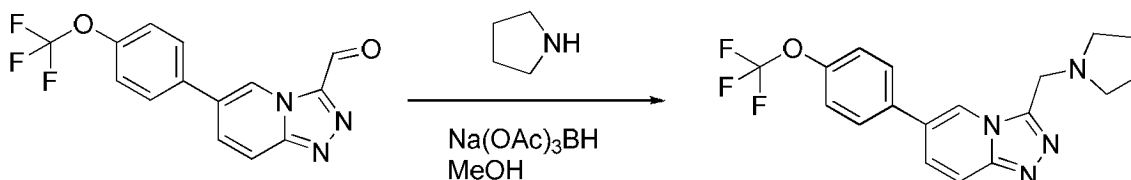


[1067] 向该醛 (62mg, 0.20mmol) 的溶液中加入 TMS-CF₃ (57 μL, 0.36mmol) 并且反应搅拌 1 小时。加入 1N HCl (2mL), 搅拌 1 小时并且反应用 Et₂O 和水稀释。分离各层, 浓缩有机物, 并且残留物通过 RP-HPLC 纯化而获得产物, 作为白色粉末的 2,2,2-三氟 -1-(6-(4-(三氟甲氧基) 苯基)-[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 -3-基) 乙醇。

[1068] 378.1 (M+1)。

[1069] 可替换的步骤 2

[1070]



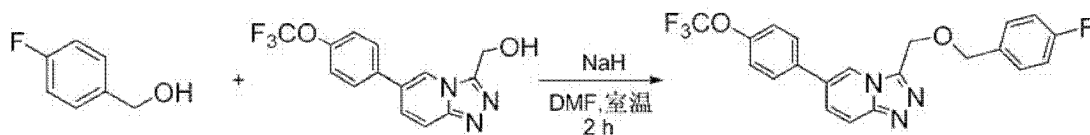
[1071] 向该醛 (70mg, 0.23mmol)、吡咯烷 (38 μL, 0.46mmol) 和 MeOH (1mL) 的混合物中加入三乙酰氧基硼氢化钠 (72mg, 0.34mmol) 并且反应搅拌过夜。浓缩混合物, 并且残留物通过 RP-HPLC 纯化以提供产物, 作为白色粉末的 3-(吡咯烷 -1-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基) 苯基)-[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶。

[1072] 363.1 (M+1)。

[1073] D、R^a 醇部分的可选二次改性

[1074] 步骤 1

[1075]



[1076] 在 50mL 圆底烧瓶中, 将 (6-(4-(三氟甲氧基) 苯基)-[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 -3-基) 甲醇 (50.0mg, 0.162mmol) 溶解在 DMF (3mL) 中。该溶液在室温下用 NaH (60%, 在矿物油中, 9.7mg, 0.243mmol, 1.5 当量) 处理 20min。然后将 4-氟苄基溴 (61.2mg, 0.324mmol, 2.0 当量) 加入到反应混合物中。在相同温度下将该混合物搅拌 1h。向反应混合物中加入 H₂O (30mL) 并且整体用 EtOAc (30mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤并用 Na₂SO₄ 干燥。减压下除去溶剂。获得的粗混合物通过柱色谱 (SiO₂ = 25g, EtOAc/己烷 = 1 : 1 至 EtOAc 至 5% MeOH/EtOAc, 用 EtOAc R_f = 0.2) 纯化, 而获得作为无色油的期望产物。

[1077] LCMS(EI :70eV) 418 (M⁺+1)。

[1078] E、R^a 醇部分的可选二次改性以提供 R^a 氨基

[1079] 步骤 1

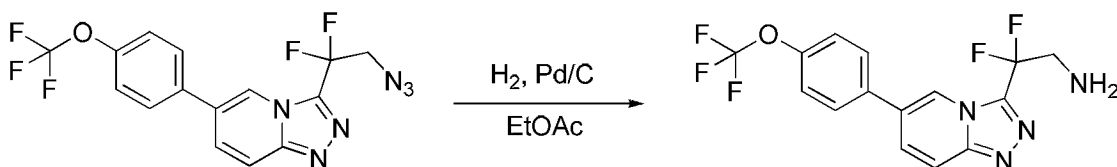
[1080] _____



[1081] 向在 CH₂Cl₂ (7mL) 中的乙醇 (240mg, 0.68mmol) 和 Et₃N (120 μL, 0.88mmol) 的溶液中加入 Tf₂O (140 μL, 0.81mmol), 并且反应在室温下搅拌 30 分钟。浓缩混合物, 残留物溶解在 DMF (2mL) 中, 并加入 NaN₃ (176mg, 2.7mmol)。反应搅拌 1 小时, 浓缩, 并且残留物通过柱色谱 (R_f = 0.43, 1 : 1 己烷 /EtOAc) 纯化而获得产物, 作为褐色固体的 3-(2-叠氨基-1,1-二氟乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶。

[1082] 步骤 2

[1083]

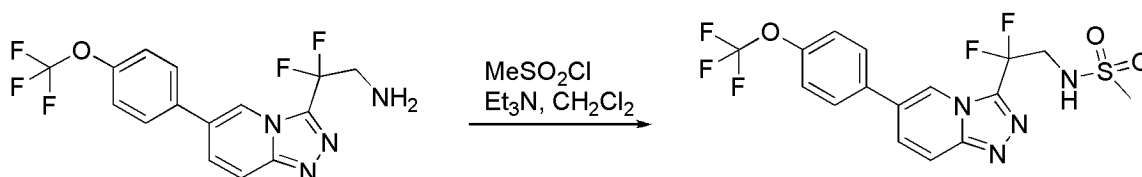


[1084] 向以上分离的物质 (172mg, 0.45mmol) 中加入 10% Pd/C (22mg, 50mg/mmol), 烧瓶用 N₂ 回充并加入 EtOAc (5mL)。反应用 H₂ 吹扫并搅拌 4 小时。混合物通过赛力特硅藻土过滤并且滤液在减压下浓缩至 (残留) 所述胺, 作为褐色固体的 2,2-二氟-2-(6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙胺。

[1085] 359.2 (M+1)。

[1086] 可选的步骤 3-R^a 氨基的改性

[1087]

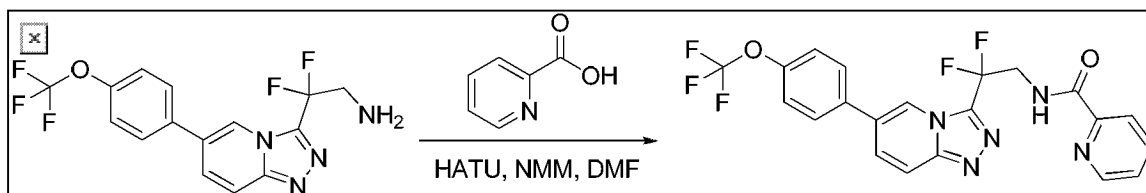


[1088] 向在 CH₂Cl₂ 中的该胺 (34mg, 0.095mmol) 的溶液中加入 Et₃N (40 μL, 0.28mmol) 和 MsCl (甲基硫酸氯) (18 μL, 0.23mmol), 并且反应搅拌 30 分钟。浓缩混合物, 并且残留物通过 RP-HPLC 纯化而提供作为白色粉末的产物。

[1089] 437.0 (M+1)。

[1090] 可选的步骤 3-R^a 氨基的改性

[1091]

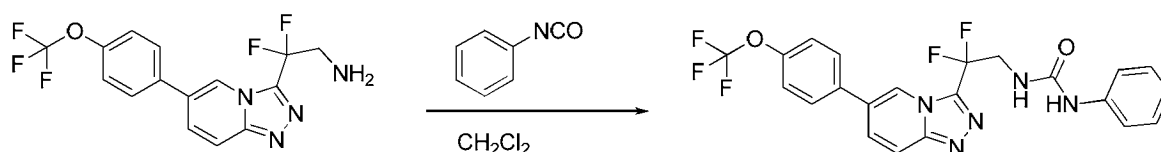


[1092] 向该胺 (49mg, 0.14mmol)、2-吡啶甲酸 (picolinic acid) (19mg, 0.15mmol)、HATU (63mg, 0.16mmol) 和 NMM (18 μ L, 0.16mmol) 的混合物中加入 DMF (1mL) 并且反应搅拌 1 小时。浓缩混合物, 加入 CH_3CN 和 H_2O 并且通过过滤收集固体而获得所述酰胺, 作为白色固体的 N-(2,2-二氟-2-[6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基]乙基)吡啶-2-羧酰胺。可替换地, 该产物可以通过 RP-HPLC 纯化。

[1093] 464.3 (M+1)。

[1094] 可选的步骤 3-R^a 氨基的改性以形成脲键

[1095]



[1096] 向在 CH_2Cl_2 (1mL) 中的该胺 (46mg, 0.15mmol) 的溶液中加入异氰酸苯酯 (18 μ L, 0.16mmol) 并且立即形成沉淀。通过过滤收集固体而提供脲, 作为白色固体的 1-(2,2-二氟-2-[6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基]乙基)-3-苯基脲。可替换地, 该产物可以通过 RP-HPLC 纯化。

[1097] 478.0 (M+1)。

[1098] F、式 I 化合物的制备, 其中改变 R¹ 和 X¹

[1099] 类似地, 依照以上实施例 10A-10E 的程序, 但利用其他前体或二次反应物, 制得以下式 I 的其他化合物:

[1100] 2-(6-(6-环丙基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-2,2-二氟乙醇,

[1101] 317.0 (M+1);

[1102] 3-苄基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,

[1103] 370.2 (M+1),

[1104] ^1H NMR (DMSO) δ 8.73 (s, 1H), 7.83-7.87 (m, 3H), 7.71 (dd, $J = 1.2, 9.6\text{Hz}$, 1H), 7.52 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.28-7.36 (m, 4H), 7.21-7.25 (m, 1H), 4.64 (s, 2H);

[1105] (6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲醇;

[1106] 3-[(1-苯基乙氧基)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,

[1107] ^1H -NMR (丙酮) δ 8.54 (s, 1H), 7.71-7.85 (m, 4H), 7.52 (d, 2H), 7.27-7.41 (m, 5H), 5.03 (s, 2H), 4.67 (q, 1H), 2.80 (d, 3H);

[1108] MS m/z 414.1 (M+H)

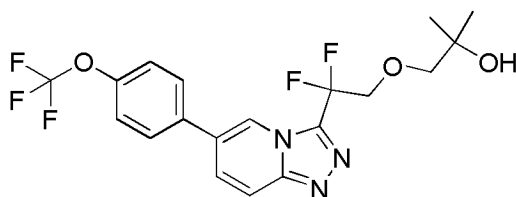
[1109] 3-[[二氟(吡啶-3-基)甲氧基]甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,

[1110] MS m/z 437.0 (M+H)

- [1111] 2-(2,2-二氟-2-(6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙氧基)乙酸乙酯;
- [1112] 2-(2,2-二氟-2-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}乙氧基)-N,N-二甲基乙胺,
- [1113] 431.2(M+1)。
- [1114] N-(2,2-二氟-2-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}乙基)苯甲酰胺,
- [1115] 463.0(M+1)。
- [1116] 3-[1-(吡啶-2-基甲氧基)乙基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,
- [1117] 415.0(M+1)。
- [1118] 3-(二氟(吡啶-2-基甲氧基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,
- [1119] LCMS(EI:70eV)451(M⁺+1)。
- [1120] 2-(二氟(6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲氧基)乙酸乙酯,
- [1121] LCMS(EI:70eV)446(M⁺+1)。
- [1122] 2-(二氟(6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲氧基)乙腈,
- [1123] LCMS(EI:70eV)399(M⁺+1)。
- [1124] 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3-((4-(三氟甲基)苄基氧)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,
- [1125] LCMS(EI:70eV)468(M⁺+1)。
- [1126] 3-((吡啶-2-基甲氧基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,
- [1127] LCMS(EI:70eV)401(M⁺+1)。
- [1128] 3-[1-(吡啶-2-基甲氧基)乙基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,
- [1129] 415.0(M+1)。
- [1130] 3-({[4-(三氟甲氧基)苄基]氧基}甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,
- [1131] 484(M⁺+1)。
- [1132] 3-{[(4-氯苄基)氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,
- [1133] 434(M+1)。
- [1134] D、式 I 化合物的制备,其中改变 R¹ 和 X¹
- [1135] 类似地,依照以上实施例 10A-10D 的程序,但利用其他前体或二次试剂,可以制备式 I 的其他化合物。
- [1136] 实施例 11

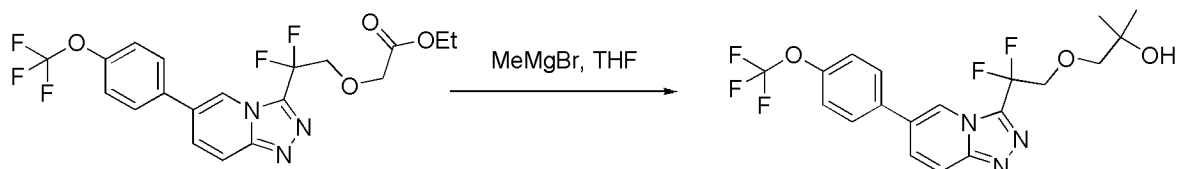
[1137] 式 I 化合物的制备

[1138]



[1139] A、式 I 化合物的制备

[1140]



[1141] 在 0°C 下, 向在 THF (1mL) 中的如在实施例 10 中披露制得的酯 (50mg, 0.11mmol) 的溶液中加入甲基溴化镁 (94 μ l, 0.28mmol, 在 THF 中的 3.0M 溶液)。反应搅拌 10 分钟, 升至室温, 并通过加入水淬灭。混合物用 EtOAc 稀释, 分离各层, 浓缩有机物并且残留物通过 RP-HPLC 纯化而提供作为白色粉末的产物 V。

[1142] MS m/z 432. 1. 1 (M+1)。

[1143] B、式 I 其他化合物的制备

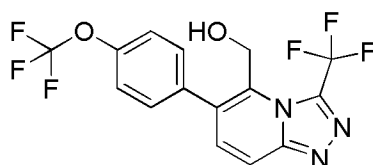
[1144] 类似地, 依照以上实施例 11A 的程序, 但替换为其他酯化合物, 可以制得式 I 的其他化合物。

[1145] 实施例 12

[1146] 式 I 化合物的制备, 其中 W³ 是 C-R⁴

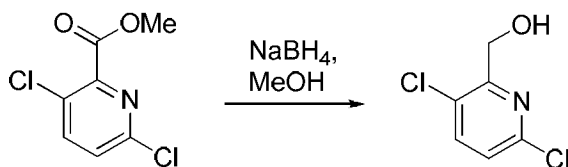
[1147] A、式 I 化合物的制备, 其中 R⁴ 是羟甲基

[1148]



[1149] 步骤 1- 羟甲基基团的形成

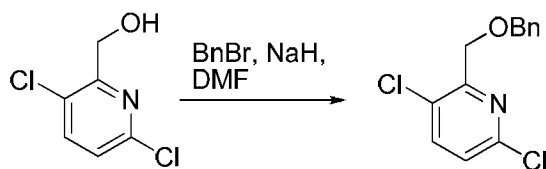
[1150]



[1151] 向在 0°C 下在 MeOH (50mL) 中的商购获得的酯 (2.1g, 10mmol) 的溶液中经过 30 分钟分批加入 NaBH₄ (570mg, 0.15mmol)。反应搅拌另外 30 分钟并且通过加入水淬灭。用 EtOAc (100mL) 稀释反应, 并且用 NaHCO₃ 和盐水洗涤有机物。用 MgSO₄ 干燥有机层, 过滤并浓缩以提供作为黄色油的醇。

[1152] 步骤 2- 羟基基团的保护

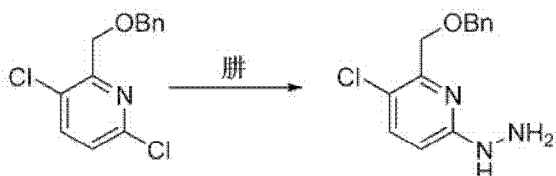
[1153]



[1154] 向在 DMF (8mL) 中的在步骤 1 中制备的醇 (775mg, 4.34mmol) 和苄基溴 (570 μ L, 4.8mmol) 的混合物中加入 NaH (522mg, 13mmol, 在矿物油中的 60% 分散体)。将反应搅拌 2 小时并用 EtOAc (50mL) 稀释, 用盐水 (2x) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥有机物, 过滤并浓缩。通过柱色谱 ($R_f = 0.5, 5 : 1$ 己烷 / EtOAc) 来纯化残留物以提供产物。

[1155] 步骤 3- 胍链的添加

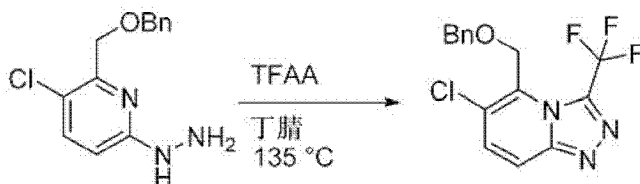
[1156]



[1157] 密封烧瓶装载有如在步骤 2 中制备的 2-(苄氧基甲基)-3,6-二氯吡啶 (950mg, 3.5mmol), 加入水合胍 (1mL), 并且将反应加热至 120 $^{\circ}C$ 过夜。冷却后, 通过过滤来收集固体以提供 2-(苄氧基甲基)-3-氯-6-胍基吡啶。

[1158] 步骤 4- 核的环化

[1159]



[1160] 使用与在实施例 1A, 步骤 1 中披露的那些方法相同的方法来实现氯化核的形成。

[1161] 步骤 5- 羟基基团的去保护

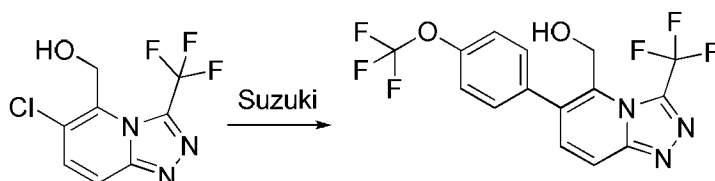
[1162]



[1163] 向如在步骤 4 中所描述制备的 5-(苄氧基甲基)-6-氯-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并 [4,3-a] 吡啶 (700mg, 2.1mmol) 的溶液中加入甲磺酸 (2mL, 在水中 70%), 并且将反应加热至回流过夜。将反应浓缩并通过快速色谱来纯化残留物以获得 (6-氯-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并 [4,3-a] 吡啶-5-基) 甲醇。

[1164] 步骤 6- R^1 部分的添加

[1165]



[1166] 使用与在实施例 1A, 步骤 2 中披露的那些方法相同的方法来实现最终产物的形成。

[1167] MS m/z 378.1(M+1)。

[1168] 可选的步骤 7-R⁴ 羟基基团的改性

[1169]



[1170] 按照实施例 10B 中披露的方法来实现最终产物 5-(甲氧基甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶的形成。

[1171] MS m/z 392.2(M+1)。

[1172] B、式 I 化合物的制备, 改变 R⁴

[1173] 类似地, 按照上面实施例 12A 的程序, 但是利用其他前体或次级反应物 (secondary reactants), 制备式 I 的以下化合物:

[1174] {6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-基}甲氧基}乙腈,

[1175] MS m/z 416.3(M+1)。

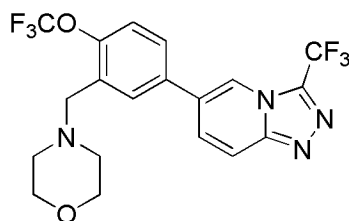
[1176] C、式 I 化合物的制备, 改变 R¹、R⁴ 和 X¹

[1177] 类似地, 按照上面实施例 12A 的程序, 但是利用其他前体或次级反应物 (secondary reactants), 制备式 I 的其他化合物。

[1178] 实施例 13

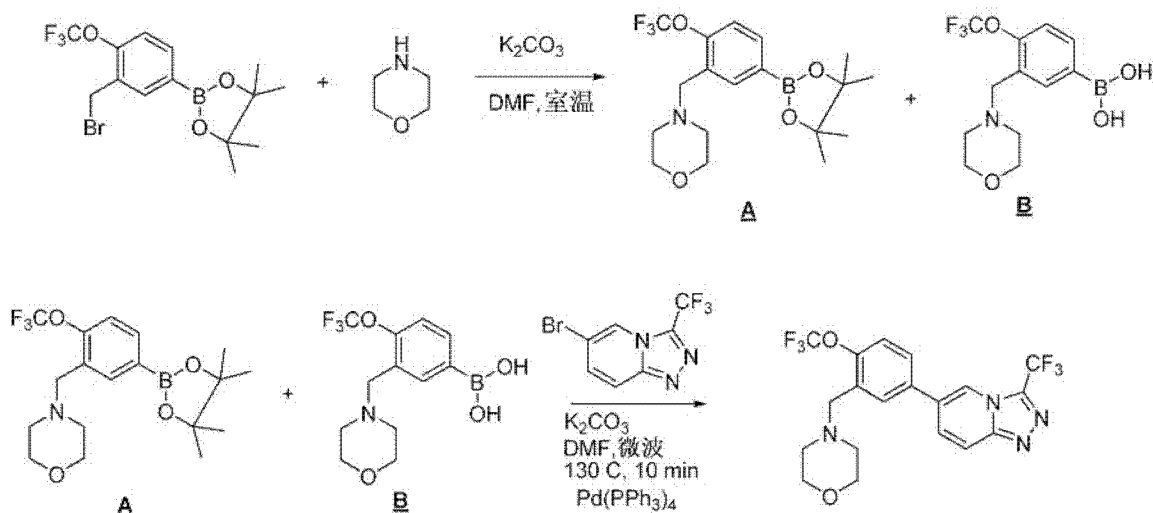
[1179] 式 I 化合物的制备, 其中 R¹ 是 2-(吗啉基甲基)-3-(三氟甲氧基)苯基, W¹、W² 和 W³ 是 CH, 且 X¹ 是 CHCF₃, 并且 X² 是 N

[1180]



[1181] A、式 I 化合物的制备, 其中 R¹ 是 2-(吗啉基甲基)-3-(三氟甲氧基)苯基, W¹、W² 和 W³ 是 CH, 且 X¹ 是 CHCF₃, 并且 X² 是 N

[1182]



[1183] 向圆底烧瓶中加入在 DMF (3mL) 中的 3-溴甲基-4-三氟甲氧基苯基硼酸频那醇酯 (0.420mmol)。向该溶液中加入碳酸钾 (0.840mmol)，接着加入吗啉 (0.84mmol)。将悬浮液在室温下搅拌 4 小时，之后，将反应混合物转移至微波反应管。向该混合物中加入四(三苯基膦)合钯 (0.021mmol) 和 1mL 的水，接着加入 6-溴-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并 [4,3-b] 吡啶 (0.462mmol)。将所得的反应混合物在微波中在 130°C 下加热 10 分钟。用乙酸乙酯稀释反应混合物并且通过赛力特硅藻土过滤。用水洗涤滤液。用 Na_2SO_4 干燥有机提取物，并且在真空中蒸发。通过制备性 HPLC 来纯化粗残留物以获得 4-(2-(三氟甲氧基)-5-(3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并 [4,3-a] 吡啶-6-基)苯基)吗啉。

[1184] MS m/z 447.1 (M^+)。

[1185] B、式 I 化合物的制备, 改变 R^1 、 W^1 、和 W^2

[1186] 类似地，按照上面实施例 13A 的程序，但是用其他前体替换 6-溴-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并 [4,3-b] 吡啶或者用其他硼酸替换 3-溴甲基-4-三氟甲氧基苯基硼酸频那醇酯，制备式 I 的以下化合物：

[1187] 6-{3-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-4-(三氟甲氧基)苯基}-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并 [4,3-a] 吡啶，

[1188] MS m/z 460.1 (M^+)；以及

[1189] 2-({2-(三氟甲氧基)-5-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并 [4,3-a] 吡啶-6-基]苯基}氨基)乙醇，

[1190] MS m/z 421.1 (M^+)。

[1191] C、式 I 化合物的制备, 改变 R^1

[1192] 类似地，按照上面实施例 13A 的程序，但是用其他前体替换 6-溴-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并 [4,3-b] 吡啶或者用其他硼酸替换 3-溴甲基-4-三氟甲氧基苯基硼酸频那醇酯，可以制备式 I 的其他化合物。

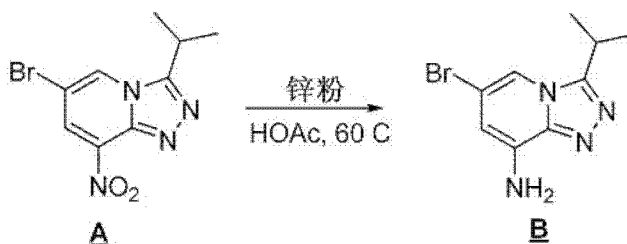
[1193] 实施例 14

[1194] 式 I 化合物的制备, 其中 R^2 是氨基

[1195] A、式 I 化合物的制备, 其中 R^1 是 4-三氟甲基苯基, W^1 、 W^2 和 W^3 是 CH, R^2 是 NH_2 , 并且 X^1 是 CHR^a , R^a 是异丙基, 且 X^2 是 N

[1196] 步骤 1- 硝基基团的还原以形成胺

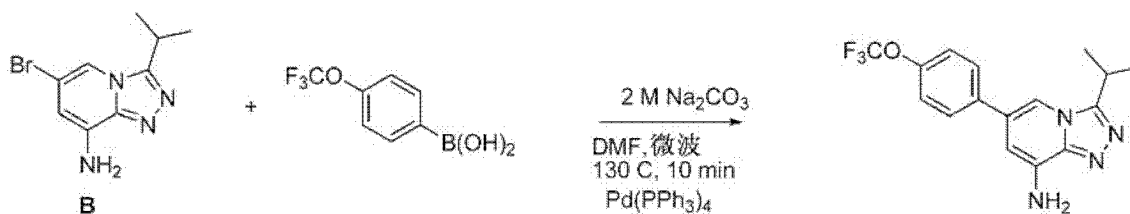
[1197]



[1198] 在 60°C 下在锌粉 (3.89mmol) 存在的情况下, 通过加热在乙酸 (6mL) 中的如在实施例 9A, 步骤 1 中所描述制备的 **A**, 6-溴-3-异丙基-8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶 (0.777mmol) 来制备化合物 **B**。然后用甲醇稀释反应混合物并用赛力特硅藻土过滤。对滤液进行浓缩, 然后通过硅胶首先用乙酸乙酯然后用甲醇和二氯甲烷的 1 : 4 混合物来过滤残留物。将滤液在真空下蒸发以获得 **B**, 6-溴-3-异丙基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-胺。

[1199] 步骤 2. R¹ 部分的添加

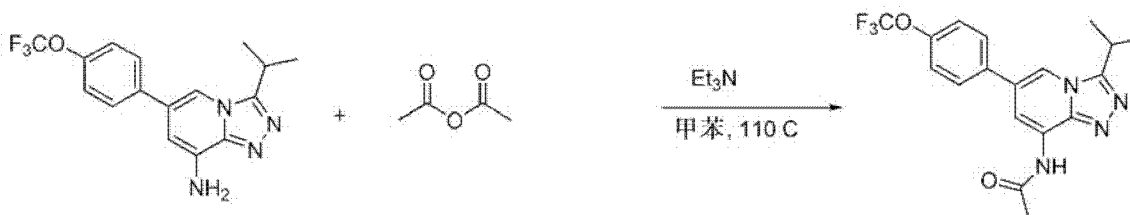
[1200]



[1201] 使用与在实施例 1A, 步骤 2 中披露的那些方法相同的方法来实现最终产物的形成, 以提供最终产物 3-异丙基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-胺。

[1202] MS m/z 337.1 (M⁺)。[1203] B、R² 氨基基团的可选二次改性

[1204]



[1205] 在厚壁压力管中 (heavy-wall pressure tube) 加入在甲苯中的在 9A 中制备的 3-异丙基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-胺。向该悬液中加入乙酸酐 (0.1mL), 接着加入三乙胺 (0.1mL)。将该混合物在 110°C 油浴中加热 12 小时。在真空中蒸发反应混合物并且通过制备性 HPLC 纯化以提供 N-(3-异丙基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基)乙酰胺。

[1206] MS m/z 379.1 (M⁺)。[1207] C、式 I 化合物的制备, 改变 R¹、R²、X¹ 和 X²

[1208] 类似地, 按照上面实施例 14A 和 B 的程序, 但是用其他硝基前体替换 6-溴-3-异丙基-8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶, 用其他硼酸替换 4-(三氟甲氧基)苯基硼酸, 或者用其他酸酐替换乙酸酐, 制备式 I 的以下化合物。

[1209] N-{3-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基}丙酰胺,

[1210] MS m/z 365(M⁺);

[1211] 3-甲基-6-[2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-胺,

[1212] MS m/z 323(M⁺);

[1213] 3-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-胺,

[1214] MS m/z 309(M⁺);

[1215] 3-苯基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-胺。

[1216] MS m/z 371.1(M⁺);以及

[1217] N-{3-甲基-6-[2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基}乙酰胺,

[1218] MS m/z 365(M⁺)。

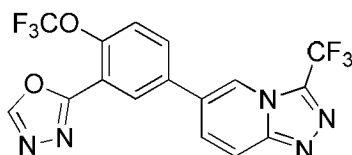
[1219] D、式 I 化合物的制备,改变 R¹、R²、X¹ 和 X²

[1220] 类似地,按照上面实施例 14A 和 B 的程序,但是用其他硝基前体替换 6-溴-3-异丙基-8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,用其他硼酸替换 4-(三氟甲氧基)苯基硼酸,或者用其他酸酐替换乙酸酐,可以制备式 I 的其他化合物。

[1221] 实施例 15

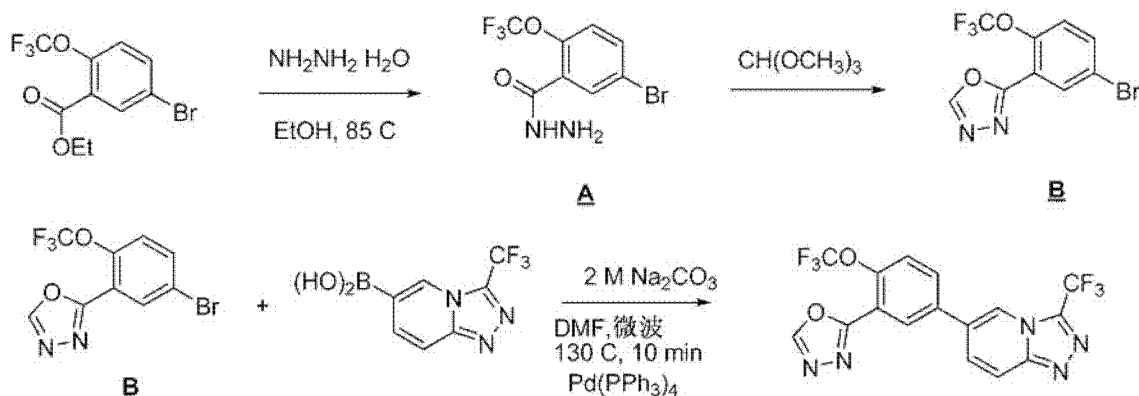
[1222] 式 I 化合物的制备,其中 R¹ 是 3-(1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯基, W¹、W² 和 W³ 是 CH, 且 X¹ 是 CHCF₃, 并且 X² 是 N

[1223]



[1224] A、式 I 化合物的制备,其中 R¹ 是 3-(1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯基, W¹、W² 和 W³ 是 CH, 且 X¹ 是 CHCF₃, 并且 X² 是 N

[1225]



[1226] 向圆底烧瓶中加入在乙醇(10mL)中的5-溴-2-(三氟甲氧基)苯甲酸乙酯(0.638mmol)。向该溶液中加入1mL的一水合肼,并且将所得的混合物回流过夜。在真空中蒸发反应混合物以获得A。在厚壁压力管中向A中加入原甲酸三甲酯(trimethylorthoformate)。将该所得的混合物在100°C下加热18小时。将反应混合物浓

缩并通过制备性 TLC 纯化以提供 B, 使用上面披露的方法使 B 与 3-(三氟甲基)-[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 -6-基硼酸偶联, 以获得 2-(2-(三氟甲氧基)-5-(3-(三氟甲基)-[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 -6-基) 苯基)-1,3,4-噁二唑。

[1227] MS m/z 416.1 (M^+)。

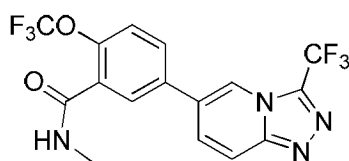
[1228] B、式 I 化合物的制备, 改变 R^1 、 W^1 和 W^2

[1229] 类似地, 按照上面实施例 15A 的程序, 但是用其他前体替换 5-溴-2-(三氟甲氧基) 苯甲酸乙酯或者用其他硼酸替换 3-(三氟甲基)-[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 -6-基硼酸, 可以制备式 I 的其他化合物。

[1230] 实施例 16

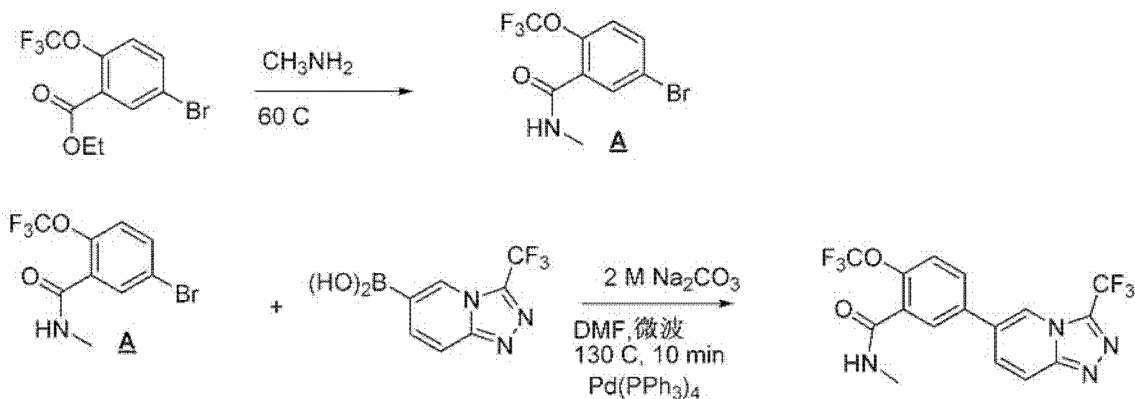
[1231] 式 I 化合物的制备, 其中 R^1 是 3-(甲基氨基甲酰基)-4-(三氟甲氧基) 苯基, W^1 、 W^2 和 W^3 是 CH, 且 X^1 是 $CHCF_3$, 并且 X^2 是 N

[1232]



[1233] A、式 I 化合物的制备, 其中 R^1 是 3-(甲基氨基甲酰基)-4-(三氟甲氧基) 苯基, W^1 、 W^2 和 W^3 是 CH, 且 X^1 是 $CHCF_3$, 并且 X^2 是 N

[1234]



[1235] 在厚壁压力管中加入 5-溴-2-(三氟甲氧基) 苯甲酸乙酯 (0.3mL) 和甲胺 (1.5mL)。将混合物在 60C 下加热 2 小时。将反应混合物浓缩以提供 A, 使用上面披露的方法使 A 与 3-(三氟甲基)-[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 -6-基硼酸偶联以提供 N-甲基-2-(三氟甲氧基)-5-[3-(三氟甲基)-[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 -6-基] 苯甲酰胺。

[1236] MS m/z 405.1 (M^+)。

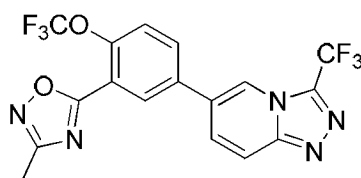
[1237] B、式 I 化合物的制备, 改变 R^1 、 W^1 和 W^2

[1238] 类似地, 按照上面实施例 16A 的程序, 但是用其他前体替换 5-溴-2-(三氟甲氧基) 苯甲酸乙酯或者用其他硼酸替换 3-(三氟甲基)-[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 -6-基硼酸, 可以制备式 I 的其他化合物。

[1239] 实施例 17

[1240] 式 I 化合物的制备, 其中 R^1 被噁二唑 -5-基取代

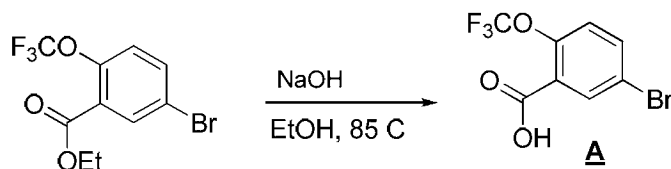
[1241]



[1242] A、式 I 化合物的制备, 其中 R^1 是 3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-4-(三氟甲氧基) 苯基, W^1 、 W^2 和 W^3 是 CH, 且 X^1 是 $CHCF_3$, 并且 X^2 是 N

[1243] 步骤 1- 酸前体的形成

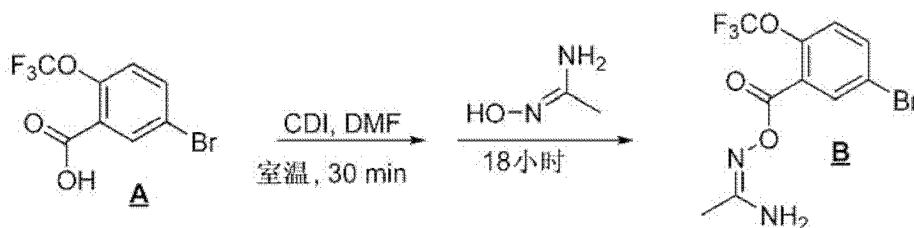
[1244]



[1245] 向圆底烧瓶中加入在乙醇 (12mL) 中的 5-溴-2-(三氟甲氧基) 苯甲酸乙酯 (1.59mmol) 和氢氧化钠 (3.99mmol)。将反应混合物回流 18 小时。将混合物浓缩并用水稀释, 然后用二氯甲烷洗涤。含水层用 1N HCl 处理至 pH 4。对沉淀物进行过滤并空气干燥过夜以提供 A。

[1246] 步骤 2- 环状链的添加

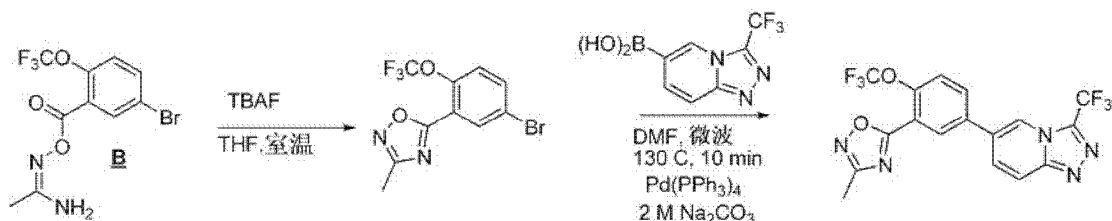
[1247]



[1248] 向圆底烧瓶中加入在 DMF (3mL) 中的 A (0.484) 和 1,1-羰基二咪唑 (CDI) (0.964mmol)。将混合物在室温下搅拌 30 分钟, 接着加入羟基乙酰亚氨基酰胺 (hydroacetimidamide)。所得的混合物在室温下搅拌另外 18 小时。将反应混合物浓缩并通过制备性 TLC 纯化以提供 B。

[1249] 步骤 3- 噁二唑环的环化并偶联于化合物核

[1250]



[1251] 向圆底烧瓶中加入在 THF (3mL) 中的 B (0.322mmol) 和四丁基氟化铵水合物 (0.645mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物浓缩并通过制备性 TLC 纯化以提供 C, 然后使 C 与期望的硼酸偶联以提供 6-[3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-4-(三氟甲氧基) 苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶。

[1252] MS m/z 430.1 (M^+)。

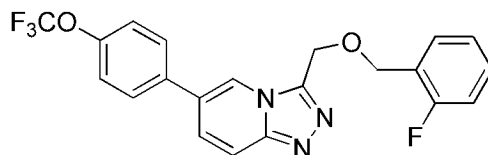
[1253] B、式 I 的化合物的制备, 改变 R^1 、 W^1 和 W^2

[1254] 类似地,按照上面实施例 17A 的程序,但是用其他前体替换 5-溴-2-(三氟甲氧基)苯甲酸乙酯或 1,1-羰基二咪唑或者用其他硼酸替换 3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基硼酸,可以制备式 I 的其他化合物。

[1255] 实施例 18

[1256] 式 I 化合物的制备,其中 R¹ 是 4-(三氟甲氧基)苯基, W¹、W² 和 W³ 是 CH, 并且 X¹ 是 CH-R^a, R^a 是 2-氟苄氧基)甲基且 X² 是 N

[1257]



[1258] A、式 I 化合物的制备

[1259]



[1260] 向圆底烧瓶中加入在 DMF 中的如在实施例 10 中披露的制备的 A, (6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲醇 (0.162mmol) 和 2-氟苄基溴 (0.324mmol), 接着加入氢氧化钠。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时。将混合物用 1N HCl 处理。过滤沉淀物, 3-[[2-(氟苄基)氧基]甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶, 并且通过制备性 HPLC 纯化。

[1261] MS m/z 418.1 (M⁺)。

[1262] ¹H-NMR (DMSO) 8.694 (s, 1H), 7.764-7.913 (m, 4H), 7.526-7.554 (d, 2H), 7.200-7.411 (m, 2H), 7.123-7.173 (m, 2H), 5.169 (s, 2H), 4.665 (s, 2H)。

[1263] B、式 I 化合物的制备, 改变 R^a

[1264] 类似地,按照上面实施例 18A 的程序,但是用其他前体替换 2-氟苄基溴,制备式 I 的以下化合物:

[1265] 3-(1,1-二氟-2-(环氧乙烷(氧杂环丙烷, oxiran)-2-基甲氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

[1266] 6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-([2-(三氟甲基)苄基]氧基)甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,

[1267] MS m/z 468.1 (M⁺),

[1268] ¹H-NMR (DMSO) 8.771 (s, 1H), 7.513-7.930 (m, 10H), 5.225 (s, 2H), 4.782 (s, 2H);

[1269] 3-[[2,4-二氟苄基]氧基]甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,

[1270] MS m/z 436.1 (M⁺),

[1271] ¹H-NMR (DMSO) 8.681 (s, 1H), 7.763-7.911 (m, 4H), 7.451-7.555 (m, 3H), 7.200-7.311 (t, 1H), 7.000-7.173 (t, 1H), 5.158 (s, 2H), 4.630 (s, 2H);

[1272] 3-[[2-(氟苄基)氧基]甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,

3-a] 吡啶,

[1273] MS m/z 469.1 (M^+),

[1274] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO) 8.741 (s, 1H), 7.803-7.889 (m, 4H), 7.402-7.549 (m, 5H), 5.212 (s, 2H), 4.668 (s, 2H);

[1275] 3-[(2,4-二甲基苄基)氧基]甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,

[1276] MS m/z 428.1 (M^+),

[1277] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO) 8.657 (s, 1H), 7.827-7.883 (m, 4H), 7.519-7.546 (d, 2H), 7.119-7.911 (d, 1H), 6.856-7.000 (m, 1H), 5.113 (s, 2H), 4.546 (s, 2H), 2.162-2.208 (m, 6H);

[1278] 3-[(5-甲基吡啶-2-基)甲氧基]甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,

[1279] MS m/z 415.1 (M^+);

[1280] 3-[(苄氧基)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,

[1281] 400.1 ($M+1$);

[1282] 3-[(环丙基甲氧基)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,

[1283] 364.1 ($M+1$); 以及

[1284] 3-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,

[1285] 392.1 ($M+1$).

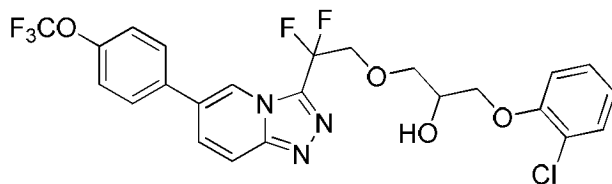
[1286] C、式 I 化合物的制备, 改变 R^1

[1287] 类似地, 按照上面实施例 18A 的程序, 但是用其他前体替换 2-氟苄基溴, 或者用其他醇取代的核替换 (6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基) 甲醇, 可以制备式 I 的其他化合物。

[1288] 实施例 19

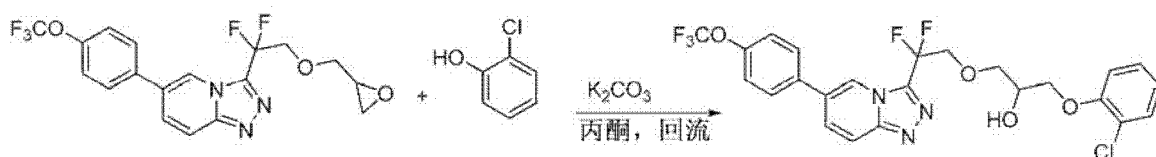
[1289] 式 I 化合物的制备, 其中 R^1 是 4-(三氟甲氧基)苯基, X^1 是 CH-R^a , R^a 是 1,1-二氟-2-(环氧乙烷-2-基甲氧基)乙基, W^1 、 W^2 和 W^3 是 CH_2 , 并且 X^2 是 N

[1290]



[1291] A、式 I 化合物的制备

[1292]



[1293] 向圆底烧瓶中加入在丙酮中的如在实施例 15 中所描述制备的 3-(1,1-二

氟-2-(环氧乙烷-2-基甲氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶和2-氯酚,接着加入碳酸钾(室温下在DMF中的氢化钠也会起作用)。将反应混合物回流过夜。过滤出碳酸钾。将滤液浓缩并通过制备性TLC,接着通过制备性HPLC纯化,以提供1-(2-氯苯氧基)-3-(2,2-二氟-2-(6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙氧基)丙-2-醇。

[1294] MS m/z 545.1(M⁺)。

[1295] B、式 I 化合物的制备,改变 R^a

[1296] 类似地,按照上面实施例 19A 的程序,但是用其他羟基取代的化合物替换 2-氯酚,制备式 I 的以下化合物:

[1297] 1-(2,2-二氟-2-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}乙氧基)-3-(2,5-二甲基苯氧基)丙-2-醇,

[1298] MS m/z 538.1(M⁺)。

[1299] C、式 I 化合物的制备,改变 R¹、W¹ 和 W²

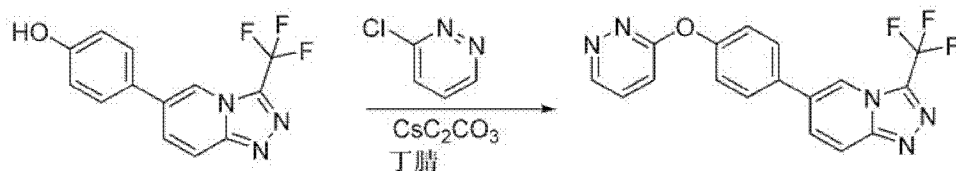
[1300] 类似地,按照上面实施例 19A 的程序,但是用其他羟基取代的化合物替换 2-氯酚,或者用其他环氧乙烷-2-基取代的化合物替换 3-(1,1-二氟-2-(环氧乙烷-2-基甲氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,可以制备式 I 的其他化合物。

[1301] 实施例 20

[1302] 式 I 化合物的制备 -R¹ 羟基基团的改性

[1303] A、式 I 化合物的制备

[1304]

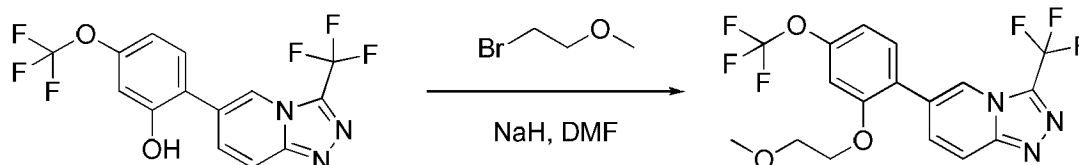


[1305] 在密封烧瓶中,将如在实施例 1 中描述制备的苯酚,4-(3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)苯酚(47mg,0.17mmol)、杂芳基氯(39mg,0.34mmol)、Cs₂CO₃(111mg,0.34mmol)、丁腈(1mL)加热至 140°C 过夜。将反应浓缩并通过 RP-HPLC 纯化以提供期望的产物,6-(4-(吡啶-3-基氧基)苯基)-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶。

[1306] MS m/z 358.1(M+1)。

[1307] B、可替换的式 I 化合物的制备

[1308]



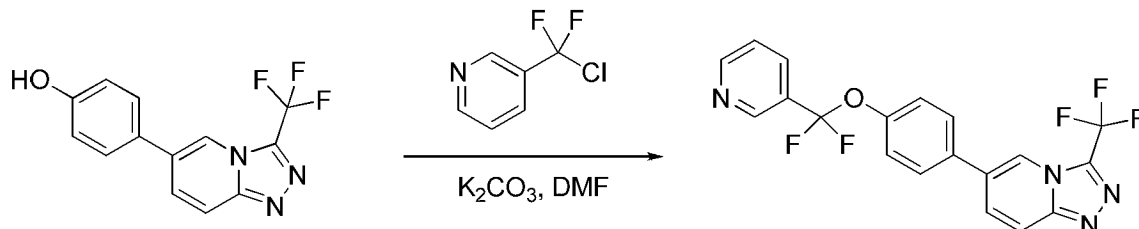
[1309] 向如在实施例 1 中描述制备的苯酚(40mg,0.11mmol)、NaH(8mg,0.33mmol,在矿物油中的 60% 分散体)、和 1-溴-2-甲氧基乙烷(16 μL,0.17mmol)的混合物中加入 DMF(1mL)。将反应在室温下搅拌几小时并浓缩。通过 RP-HPLC 来纯化残留物以提供作为白

色粉末的产物 6-[2-(2-甲氧基乙氧基)-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶。

[1310] MS m/z 422.4(M+1)。

[1311] C、可替换的式 I 化合物的制备

[1312]

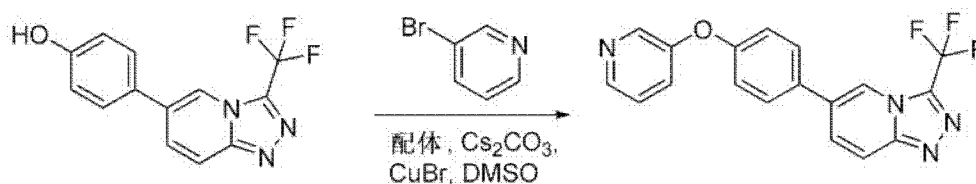


[1313] 向如在实施例 1 中描述制备的苯酚 (50mg, 0.18mmol)、 K_2CO_3 (75mg, 0.54mmol) 和 3-(氯二氟甲基)吡啶 (147mg, 0.90mmol) 的混合物中加入 DMF (1mL)。将反应在 100-140°C 下搅拌过夜 (对于更少的反应底物 (反应基质, reactive substrates), 需要更高的温度范围的端值)。用 EtOAc 和水稀释反应, 分离层, 并且浓缩有机物。通过 RP-HPLC 过滤残留物以提供作为白色粉末的产物, 6-[4-[二氟(吡啶-3-基)甲氧基]苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶。

[1314] MS m/z 407.2(M+1)。

[1315] D、式 I 化合物的制备

[1316]



[1317] 在密封烧瓶中, 将如在实施例 1 中描述制备的苯酚, 4-(3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)苯酚 (47mg, 0.17mmol)、芳基卤 (46mg, 0.29mmol)、 Cs_2CO_3 (132mg, 0.41mmol)、2-氧代环己烷羧酸乙酯 (62 μ L, 0.039mmol)、CuBr (2.8mg, 0.019mmol) 和 DMSO (1mL) 的悬浮液加热至 100°C 过夜。将反应浓缩并通过 RP-HPLC 纯化以提供 20mg 的期望产物, 6-(4-(吡啶-3-基氧基)苯基)-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶。

[1318] 357.1(M+1)。

[1319] D、式 I 化合物的制备, 改变 R^1

[1320] 类似地, 按照上面实施例 20A、B、C 或 D 的程序, 但是用其他卤化物化合物替换 R^1 羟基化合物, 制备式 I 的以下化合物:

[1321] 6-(4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,

[1322] MS m/z 358.1(M+1);

[1323] {5-(三氟甲氧基)-2-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯氧基}乙腈,

[1324] MS m/z 403.2(M+1);

[1325] 6-[6-(甲基硫烷基)吡啶-3-基]-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶 (6-[6-(methylsulfanyl)pyridin-3-yl]-3-(trifluoromethyl)imidazo[1,5-a]

pyridine),

[1326] MS m/z 434.1(M+1);

[1327] 6-[2-乙氧基-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,

[1328] MS m/z 392.3(M+1),

[1329] ^1H NMR(CDCl_3) δ 8.47(s, 1H), 7.95(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.65(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.41(d, J = 8.4Hz, 1H), 6.97(d, J = 7.2Hz, 1H), 6.87(s, 1H), 4.11(q, J = 6.8Hz, 1H), 1.42(t, J = 6.8Hz, 3H);

[1330] 6-{4-[二氟(苯基)甲氧基]苯基}-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,

[1331] MS m/z 406.2(M+1),

[1332] ^1H NMR(DMSO) 8.74(s, 1H), 8.16(dd, J = 1.2, 10.0Hz, 1H), 8.01(dd, J = 1.2, 9.6Hz, 1H), 7.90(t, J = 4.8Hz, 1H), 7.88(t, J = 4.8Hz, 1H), 7.79-7.83(m, 2H), 7.57-7.66(m, 3H), 7.48(t, J = 8.4Hz, 2H);

[1333] 4-(二氟{4-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯氧基}甲基)苯甲腈,

[1334] MS m/z 431.2(M+1),

[1335] ^1H NMR(DMSO) 8.73(s, 1H), 8.15(d, J = 9.6Hz, 1H), 8.08(d, J = 8.4Hz, 2H), 7.89-8.04(m, 3H), 7.89(d, J = 8.4Hz, 2H), 7.49(d, J = 8.4Hz, 2H); 以及

[1336] 6-[2-(丙-2-基氧基)-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶

[1337] MS m/z 406.1(M+1),

[1338] ^1H NMR(CDCl_3) δ 8.47(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.63(s, 1H), 7.40(d, J = 8.4Hz, 1H), 6.95(d, J = 7.6Hz, 1H), 6.87(s, 1H), 4.64(sept, J = 6.0Hz, 1H), 1.35(d, J = 6.0Hz, 6H)。

[1339] F、式 I 化合物的制备, 改变 R^1 、 W^1 和 W^2

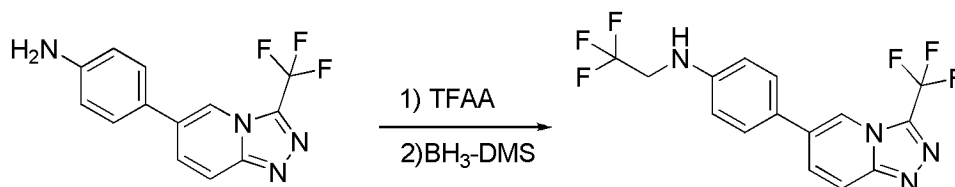
[1340] 类似地, 按照上面实施例 20A、B、C 或 D 的程序, 但是用其他卤化物化合物替换 R^1 羟基化合物, 可以制备式 I 的其他化合物。

[1341] 实施例 21

[1342] 式 I 化合物的制备 - R^1 氨基基团的改性

[1343] A、式 I 化合物的制备

[1344]



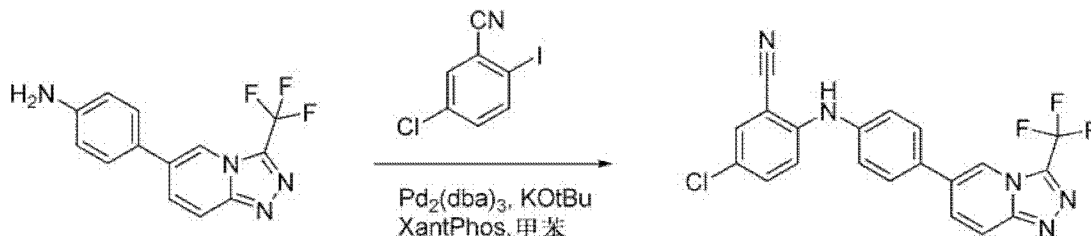
[1345] 向在 CH_2Cl_2 (2mL) 中的在实施例 1 中制备的苯胺 (104mg, 0.37mmol) 的悬浮液中加入三氟乙酸酐 (58 μL , 0.41mmol), 并且立即进行反应。加入 CH_2Cl_2 (10mL) 并且通过过滤来收集固体以获得 122mg 的固体。向在 THF (2mL) 中的收集固体的悬浮液中加入 $\text{BH}_3 \cdot$ 二甲硫醚 (硼烷二甲硫醚, $\text{BH}_3 \cdot \text{dimethylsulfide}$) (48 μL , 0.48mmol) 的 10.1M 溶液。将反

应加热至 90℃ 持续 90 分钟, 加入另外的硼烷溶液 (16 μ L, 0.16mmol) 的等分部分并搅拌 30 分钟。将反应冷却, 加入 1N HCl (1mL) 和 MeOH (1mL), 并且将反应加热至 60℃ 持续 15 分钟。将反应浓缩并通过 RP-HPLC 纯化残留物以提供作为白色粉末的产物, N-(2,2,2-三氟乙基)-4-(3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)苯胺。

[1346] MS m/z 361.1(M+1)。

[1347] B、式 I 化合物的制备

[1348]

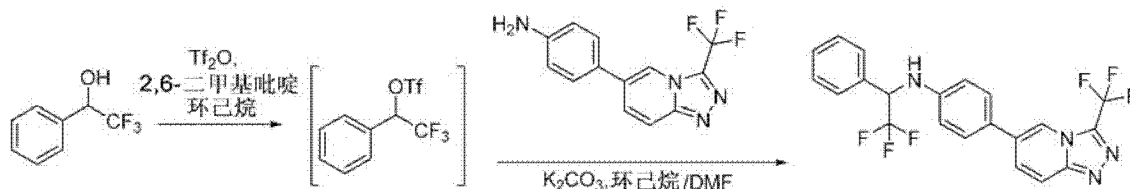


[1349] 使在密封烧瓶中的在实施例 1 中制备的苯胺 (50mg, 0.18mmol)、5-氯-2-碘代苯甲腈 (72mg, 0.27mmol)、Pd₂(dba)₃ (8.2mg, 0.0090mmol)、4,5-二(二苯基膦基)-9,9-二甲基夹氧杂蒽(三环二苯并吡喃, xanthene) (16mg, 0.030mmol) 和 KOTu (28mg, 0.25mmol) 的混合物充入 N₂, 加热至 100℃ 并搅拌过夜。将反应浓缩并通过 RP-HPLC 纯化残留物以提供作为白色粉末的产物, 5-氯-2-(4-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯基)氨基)苯甲腈。

[1350] MS m/z 414.2(M+1)。

[1351] C、式 I 化合物的制备

[1352]

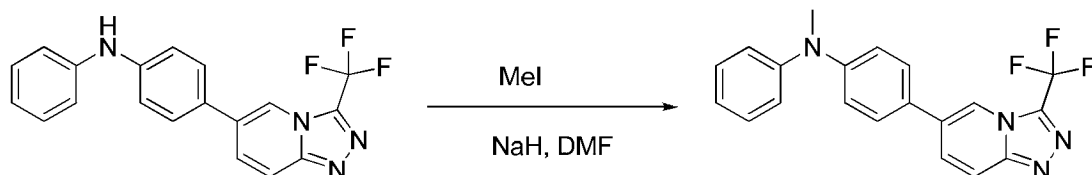


[1353] 将在环己烷 (1mL) 中的 α -三氟甲基苯醇 (73 μ L, 0.54mmol) 和 2,6-二甲基吡啶 (2,6lutidine) (100 μ L, 0.81mmol) 的溶液冷却至 0℃ 并加入三氟乙酸酐 (140 μ L, 0.78mmol)。将混合物搅拌 30 分钟, 温热至室温, 并且加入水 (5mL) 和环己烷 (5mL)。分离各层并且用盐水洗涤有机层, 用 MgSO₄ 干燥、过滤并浓缩。向在环己烷 (1mL) 中的浓缩物质的溶液中加入苯胺, 如在实施例 1 中制备的 4-(3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)苯胺 (90mg, 0.33mmol)、K₂CO₃ (90mg, 0.66mmol) 和 DMF (1mL)。将反应搅拌过夜, 浓缩, 并且通过 RP-HPLC 纯化残留物以提供作为白色粉末的产物, N-(2,2,2-三氟-1-苯基乙基)-4-(3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)苯胺。

[1354] 437.2(M+1)。

[1355] D、式 I 化合物的制备 -R¹ 氨基基团的烷基化

[1356]



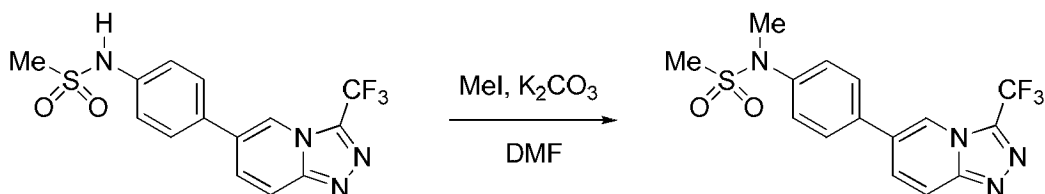
[1357] 向在实施例 1 中制备的苯胺 (20mg, 0.056mmol)、NaH(7mg, 0.11mmol, 在矿物油中的 60% 分散体) 和碘代甲烷 (11 μ L, 0.11mmol) 的混合物中加入 DMF (0.5mL)。将反应在室温下搅拌 2 小时并浓缩。通过柱色谱 ($R_f = 0.53, 1:1$ 己烷/EtOAc) 来纯化残留物以提供产物 N-甲基-N-苯基-4-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯胺。

[1358] MS m/z 369.2 ($M+1$)。

[1359] 1H NMR (DMSO) 8.57 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 1.6, 9.6$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.10 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.33 (s, 3H)。

[1360] R^1 氨基基团的替代烷基化

[1361]



[1362] 将 N-(4-(3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)苯基)甲磺酰胺 (10mg) 溶解在 DMF (1mL) 中并且在 85°C 下与碳酸钾 (39mg) 和甲基碘 (40mg) 一起加热 2 小时。将反应混合物过滤、浓缩并且使用在二氯甲烷中的 2% MeOH 作为洗脱剂通过色谱进行纯化。获得作为白色固体的 N-甲基-N-(4-(3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)苯基)甲磺酰胺。

[1363] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): 8.61 (s, 1H); 8.03 (d, 1H); 7.69 (d, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.58 (m, 4H), 3.40 (s, 3H), 2.91 (s, 3H)。

[1364] MS (ES+, m/z) 371.0 (基峰, $M+H^+$); 763.0 ($2M+Na^+$)。

[1365] E、式 I 化合物的制备, 改变 R^1

[1366] 类似地, 按照上面实施例 21A、B 或 C 的程序, 但是用其他卤化物或酸酐化合物替换其他 R^1 氨基化合物, 制备式 I 的以下其他化合物。

[1367] 4-氯-N-{4-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯基}苯胺,

[1368] MS m/z 389.2 ($M+1$); 以及

[1369] 4-氟-N-{4-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯基}苯胺,

[1370] MS m/z 373.2 ($M+1$)。

[1371] F、式 I 的化合物的制备, 改变 R^1 、 W^1 和 W^2

[1372] 类似地, 按照上面实施例 21A、B 或 C 的程序, 但是用其他卤化物或酸酐化合物替换其他 R^1 氨基化合物, 可以制备式 I 的其他化合物。

[1373] 实施例 22

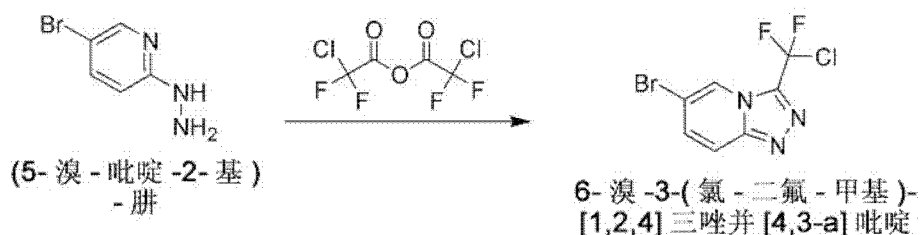
[1374] 式 I 化合物的制备

[1375] A、式 I 化合物的制备, 其中 R^1 是 4-三氟甲氧基苯基, Q 是共价键, W^1 、 W^2 和 W^3 是

CH, X^1 是 CCF_2Cl , 并且 X^2 是 N

[1376] 步骤 1. 一种式 (1) 的化合物, 6-溴-3-(氯-二氟-甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶的制备。

[1377]

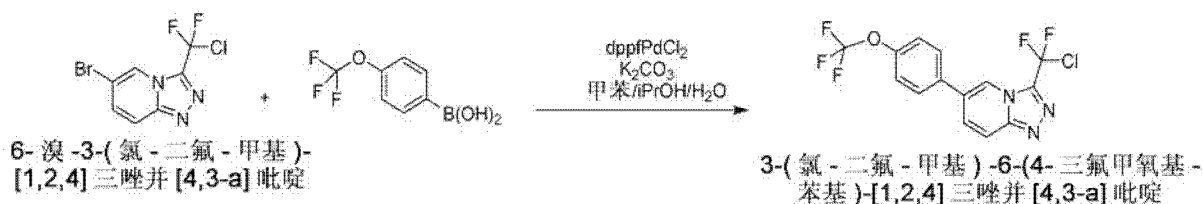


[1378] 将在氯二氟乙酸酐 (11mL) 中的 (5-溴-吡啶-2-基)-肼 (5.0g, 26.5mmol) 在微波中在小心监控压力的情况下在 160°C 下加热 1 小时。在用针小心通气 (vent) 之前将反应冷却至室温。将反应缓慢加入到碳酸氢钠 (250mL) 的搅拌饱和溶液中, 用乙酸乙酯萃取并且干燥, 之后通过快速色谱 ($rf = 0.5$ 在 1 : 1 己烷 / 乙酸乙酯中) 来纯化以获得作为浅黄色粉末的 6-溴-3-(氯-二氟-甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶。

[1379] $M+1 = 282/284$ 。

[1380] 步骤 2. 一种式 I 的化合物, 3-(氯-二氟-甲基)-6-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶的制备。

[1381]

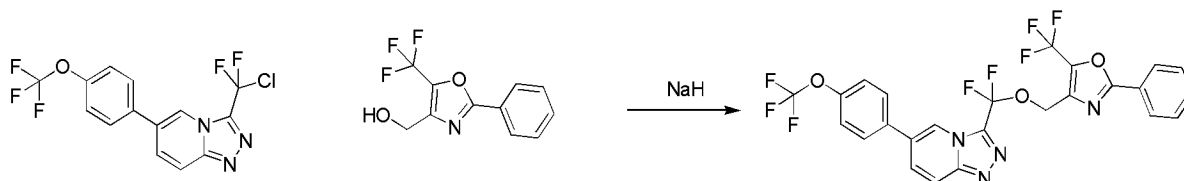


[1382] 在氮气的气氛下将 6-溴-3-(氯-二氟-甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶 (2.76g, 9.8mmol)、4-三氟甲氧基苯基硼酸 (2.5g, 12.1mmol)、 $dppfPdCl_2$ (二氯化(1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁合钯)) (350mg, 0.5mmol) 和碳酸钾 (2.76g, 20mmol) 悬浮在脱气甲苯 (20mL)、脱气异丙醇 (10mL) 和脱气水 (10mL) 中。将反应混合物在 70°C 下加热 1 小时, 之后冷却至室温。将含水相丢弃并且对有机相进行浓缩并通过快速色谱 ($rf = 0.5$ 在 1 : 1 己烷 / 乙酸乙酯中) 纯化以获得作为浅橙色粉末的 3-(氯-二氟-甲基)-6-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶。

[1383] $M+1 = 364$ 。

[1384] 可选的步骤 3. 一种式 I 的化合物, 4-(((二氟(6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲氧基)甲基)-2-苯基-5-(三氟甲基)噁唑)的制备

[1385]



[1386] 在 5mL 的微波瓶中在氮气气氛下, 将在 DMF (3mL) 中的 3-(氯-二氟-甲基)-6-(4-三

氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(100mg,0.275mmol)、(2-苯基-5-(三氟甲基)噁唑-4-基)甲醇(107mg,0.440mmol)和NaH(39mg,0.96mmol)合并,然后搅拌10分钟。将反应混合物用1M HCl淬灭,并浓缩,之后通过制备性HPLC纯化产物,4-((二氟(6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲氧基)甲基)-2-苯基-5-(三氟甲基)噁唑(HCl)。

[1387] 571.1(M+1)。

[1388] B、式 I 化合物的制备,改变 R¹ 和 R^a

[1389] 类似地,按照上面实施例 22A 的程序,但是用其他醇替换(2-苯基-5-(三氟甲基)噁唑-4-基)甲醇或者用其他硼酸替换 4-三氟甲氧基苯基硼酸,制备式 I 的以下化合物:

[1390] 3-[二氟(甲氧基)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶

[1391] 360.1(M+1)。

[1392] ¹H NMR(DMSO) δ 8.64(s,1H),8.09(dd,J = 9.2,1.2Hz,1H),7.90(m,3H),7.55(d,J = 8.0Hz,2H),3.88(s,3H)。

[1393] ¹⁹F NMR(DMSO) δ -57.3(s,3F),-70.1(s,2F)。

[1394] 3-[二氟(2-甲氧基乙氧基)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶

[1395] 404.1(M+1)。

[1396] ¹H NMR(DMSO) δ 8.69(s,1H),8.10(dd,J = 9.6,1.2Hz,1H),7.94(dd,J = 8.0,1.6Hz,1H),7.87(m,2H),7.56(dd,J = 8.8,0.8Hz,2H),4.34(m,2H),3.67(m,2H),3.27(s,3H)。

[1397] ¹⁹F NMR(DMSO) δ -57.3(s,3F),-67.6(s,2F)。

[1398] 3-{二氟[(3-甲基氧杂环丁烷(methyloxetan)-3-基)甲氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶

[1399] 430.1(M+1)。

[1400] ¹H NMR(DMSO) δ 8.68(s,1H),8.11(d,J = 8.0Hz,1H),7.95(d,J = 8.0Hz,1H),7.86(d,J = 8.0Hz,2H),7.54(d,J = 8.0Hz,2H),4.53(m,2H),4.35(m,4H),1.27(s,3H)。

[1401] ¹⁹F NMR(DMSO) δ -57.2(s,3F),-66.7(s,2F)。

[1402] 3-{二氟[2-(吗啉-4-基)乙氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶

[1403] 459.1(M+1)。

[1404] ¹H NMR(DMSO) δ 10.45(br,1H),8.74(s,1H),8.12(d,J = 8.8Hz,1H),7.92(m,3H),7.55(d,J = 8.0Hz,2H),4.67(m,2H),3.95(m,2H),3.10-3.80(m,8H)。

[1405] ¹⁹F NMR(DMSO) δ -57.3(s,3F),-69.0(s,2F)。

[1406] 3-{二氟[(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶

[1407] 442.1(M+1)。

[1408] ¹H NMR(DMSO) δ 8.90(s,1H),8.11(dd,J = 9.6,1.6Hz,1H),7.96(dd,J = 9.6,1.6Hz,1H),7.91(dd,J = 6.8,2.0Hz,2H),7.57(d,J = 8.4Hz,2H),5.52(s,2H),2.57(s,

3H)。

[1409] ^{19}F NMR(DMSO) δ -57.3(s, 3F), -68.9(s, 2F)。

[1410] 3-[(苄氧基)(二氟)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶

[1411] 436.1(M+1)。

[1412] ^1H NMR(DMSO) δ 8.51(s, 1H), 8.09(dd, $J = 9.6, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.91(dd, $J = 9.6, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.75(m, 2H), 7.53(m, 4H), 7.41(m, 3H), 5.32(s, 2H)。

[1413] ^{19}F NMR(DMSO) δ -57.3(s, 3F), -66.8(s, 2F)。

[1414] 3-[二氟(吡啶-4-基甲氧基)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶

[1415] 437.1(M+1)。

[1416] ^1H NMR(DMSO) δ 8.63(m, 3H), 8.11(m, 1H), 7.93(dd, $J = 9.6, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.83(m, 2H), 7.53(m, 4H), 5.41(s, 2H)。

[1417] ^{19}F NMR(DMSO) δ -57.3(s, 3F), -67.4(s, 2F)。

[1418] 2-(二氟{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}甲氧基)乙醇

[1419] 390.1(M+1)。

[1420] ^1H NMR(DMSO) δ 8.83(s, 1H), 8.09(dd, $J = 9.6, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.93(m, 3H), 7.52(dd, $J = 8.8, 1.0\text{Hz}$, 2H), 5.14(m, 1H), 4.24(m, 2H), 3.75(m, 2H)。

[1421] ^{19}F NMR(DMSO) δ -57.2(s, 3F), -67.4(s, 2F)。

[1422] 1-(二氟{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}甲氧基)丙-2-醇

[1423] 404.1(M+1)。

[1424] ^1H NMR(DMSO) δ 8.85(s, 1H), 8.09(dd, $J = 9.6, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.91(m, 3H), 7.53(dd, $J = 9.2, 1.2\text{Hz}$, 2H), 5.14(d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 4.14(m, 1H), 4.00(m, 2H), 1.15(d, $J = 6.0\text{Hz}$, 3H)。

[1425] ^{19}F NMR(DMSO) δ -57.2(s, 3F), -67.4(s, 2F)。

[1426] 3-[二氟(吡啶-3-基甲氧基)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶

[1427] 437.1(M+1)。

[1428] ^1H NMR(DMSO) δ 8.80(s, 1H), 8.65(m, 1H), 8.59(s, 1H), 8.13(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 8.09(d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 7.93(m, 1H), 7.81(m, 2H), 7.59(m, 1H), 7.54(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 5.43(s, 2H)。

[1429] ^{19}F NMR(DMSO) δ -57.3(s, 3F), -67.3(s, 2F)。

[1430] 3-[[5-(环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲氧基](二氟)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶

[1431] 468.1(M+1)。

[1432] ^1H NMR(DMSO) δ 8.84(s, 1H), 8.12(dd, $J = 9.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.95(dd, $J = 9.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.90(m, 2H), 7.56(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 5.46(s, 2H), 2.31(m, 1H), 1.19(m, 2H),

1. 01 (m, 2H)。

[1433] ^{19}F NMR(DMSO) δ -57.3 (s, 3F), -68.8 (s, 2F)。

[1434] 3-(二氟{[5-(2-甲基丙基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲氧基}甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶

[1435] 484.1 (M+1)。

[1436] ^1H NMR(DMSO) δ 8.90 (s, 1H), 8.11 (dd, $J = 9.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.96 (dd, $J = 9.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.56 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 5.54 (s, 2H), 2.79 (d, $J = 6.8, 2\text{H}$), 2.01 (sept, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 0.84 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 6H)。

[1437] ^{19}F NMR(DMSO) δ -57.3 (s, 3F), -68.8 (s, 2F)。3-(二氟{[5-(丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲氧基}甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶

[1438] 470.1 (M+1)。

[1439] ^1H NMR(DMSO) δ 8.86 (s, 1H), 8.22 (dd, $J = 9.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.95 (dd, $J = 9.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.55 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 5.52 (s, 2H), 3.24 (sept, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 1.22 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 6H)。

[1440] ^{19}F NMR(DMSO) δ -57.3 (s, 3F), -68.8 (s, 2F)。

[1441] 3-[二氟(吡啶-2-基甲氧基)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶

[1442] 437.1 (M+1)。

[1443] ^1H NMR(DMSO) δ 8.94 (s, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.09 (dd, $J = 9.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.88 (m, 4H), 7.60 (m, 3H), 7.42 (m, 1H), 5.41 (s, 2H)。

[1444] ^{19}F NMR(DMSO) δ -57.3 (s, 3F), -67.4 (s, 2F)。

[1445] 4-[(二氟{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}甲氧基)甲基]喹啉

[1446] 487.1 (M+1)。

[1447] ^1H NMR(DMSO) δ 8.92 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.87 (dd, $J = 9.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.64 (m, 4H), 7.47 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 5.88 (s, 2H)。

[1448] ^{19}F NMR(DMSO) δ -57.3 (s, 3F), -67.6 (s, 2F)。

[1449] 3-[(环丙基甲氧基)(二氟)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶

[1450] 400.1 (M+1)。

[1451] ^1H NMR(DMSO) δ 8.66 (s, 1H), 8.10 (dd, $J = 9.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.94 (dd, $J = 9.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.55 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 4.09 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 1.27 (m, 1H), 0.60 (m, 2H), 0.38 (m, 2H)。

[1452] ^{19}F NMR(DMSO) δ -57.3 (s, 3F), -66.7 (s, 2F)。

[1453] 3-{二氟[(1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶

[1454] 503.1 (M+1)。

[1455] ^1H NMR(DMSO) δ 9.03 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.08 (dd, $J = 9.6, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.90 (m,

5H), 7.60(m, 2H), 7.53(m, 1H), 7.41(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 5.51(s, 2H)。

[1456] ^{19}F NMR(DMSO) δ -57.3(s, 3F), -67.7(s, 2F)。

[1457] 3-[二氟(哒嗪-3-基甲氧基)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶

[1458] 438.1(M+1)。

[1459] ^1H NMR(DMSO) δ 9.30(m, 1H), 9.02(s, 1H), 8.10(dd, $J = 9.6, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.95(m, 4H), 7.81(m, 1H), 7.55(dd, $J = 9.2, 0.8\text{Hz}$, 2H), 5.65(s, 2H)。

[1460] ^{19}F NMR(DMSO) δ -57.2(s, 3F), -67.6(s, 2F)。

[1461] 3-{二氟[(1-甲基-5-苯基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶

[1462] 516.1(M+1)。

[1463] ^1H NMR(DMSO) δ 8.62(s, 1H), 8.07(dd, $J = 9.6, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.91(dd, $J = 9.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.80(m, 2H), 7.48(m, 5H), 7.38(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 6.58(s, 1H), 5.25(s, 2H), 3.74(s, 3H)。

[1464] ^{19}F NMR(DMSO) δ -57.3(s, 3F), -67.3(s, 2F)。

[1465] 3-{[(2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯(benzodioxol)-5-基)甲氧基](二氟)甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶

[1466] 516.1(M+1)。

[1467] ^1H NMR(DMSO) δ 8.52(s, 1H), 8.08(d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 7.91(d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 7.78(m, 2H), 7.66(s, 1H), 7.51(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.45(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.39(m, 1H), 5.32(s, 2H)。

[1468] ^{19}F NMR(DMSO) δ -49.7(s, 2H), -57.3(s, 3F), -66.9(s, 2F)。

[1469] 3-{[(2,5-二甲基-1,3-噁唑-4-基)甲氧基](二氟)甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶

[1470] 455.1(M+1)。

[1471] ^1H NMR(DMSO) δ 8.64(s, 1H), 8.08(dd, $J = 9.6, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.92(dd, $J = 9.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.87(m, 2H), 7.56(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 5.13(s, 2H), 2.28(s, 3H), 2.21(s, 3H)。

[1472] ^{19}F NMR(DMSO) δ -57.3(s, 3F), -67.6(s, 2F)。

[1473] 3-{二氟[(5-甲基-2-苯基-1,3-噁唑-4-基)甲氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶

[1474] 517.1(M+1)。

[1475] ^1H NMR(DMSO) δ 8.57(s, 1H), 8.06(dd, $J = 9.6, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.85(m, 3H), 7.72(m, 2H), 7.48(m, 3H), 7.23(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 5.26(s, 2H), 2.43(s, 3H)。

[1476] ^{19}F NMR(DMSO) δ -57.2(s, 3F), -67.4(s, 2F)。

[1477] 3-{二氟[1-(吡啶-2-基)乙氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶

[1478] 451.1(M+1)。

[1479] ^1H NMR(DMSO) δ 8.82(s, 1H), 8.50(d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 8.07(d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 7.92(dd, $J = 10.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.85(m, 3H), 7.59(m, 3H), 7.36(m, 1H), 5.85(q, $J = 6.4\text{Hz}$,

1H), 1.68(d, J = 6.4Hz, 3H)。

[1480] ^{19}F NMR(DMSO) δ -57.3(s, 3F), -63.5(d, J = 155Hz, 1F), -68.1(d, J = 155Hz, 1F)。

[1481] 3-{[1-(4-氯苯基)乙氧基](二氟)甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶

[1482] 484.1(M+1)。

[1483] ^1H NMR(DMSO) δ 8.19(s, 1H), 8.06(dd, J = 9.2, 1.2Hz, 1H), 7.90(dd, J = 9.2, 1.2Hz, 1H), 7.71(m, 2H), 7.53(m, 4H), 7.40(m, 2H), 5.80(q, J = 6.8Hz, 1H), 1.67(d, J = 6.8Hz, 3H)。

[1484] ^{19}F NMR(DMSO) δ -57.2(s, 3F), -65.1(d, J = 155Hz, 1F), -66.6(d, J = 155Hz, 1F)。

[1485] 3-[二氟(嘧啶-2-基甲氧基)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶

[1486] 438.1(M+1)。

[1487] ^1H NMR(DMSO) δ 9.43(s, 1H), 8.83(d, J = 5.2Hz, 2), 8.11(dd, J = 9.2, 1.2Hz, 1H), 7.96(dd, J = 9.6, 1.6Hz, 1H), 7.92(m, 3H), 7.63(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.56(t, J = 5.2Hz, 1H), 5.52(s, 2H)。

[1488] ^{19}F NMR(DMSO) δ -57.3(s, 3F), -67.7(s, 2F)。

[1489] 3-{[(5-环丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲氧基](二氟)甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶

[1490] 482.1(M+1)。

[1491] ^1H NMR(DMSO) δ 8.87(s, 1H), 8.11(dd, J = 9.6, 1.2Hz, 1H), 7.95(dd, J = 9.6, 1.6Hz, 1H), 7.90(m, 2H), 7.56(d, J = 8.0Hz, 2H), 5.52(s, 2H), 3.81(quint, J = 8.0Hz, 1H), 2.30(m, 4H), 2.04(m, 1H), 1.87(m, 1H)。

[1492] ^{19}F NMR(DMSO) δ -57.3(s, 3F), -68.8(s, 2F)。

[1493] 3-[(二氟{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}甲氧基)甲基]苯甲腈

[1494] 461.1(M+1)。

[1495] ^1H NMR(DMSO) δ 8.59(s, 1H), 8.09(m, 2H), 7.90(m, 3H), 7.80(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.63(t, J = 8.0Hz, 1H), 7.54(d, J = 8.0Hz, 2H), 5.38(s, 2H)。

[1496] ^{19}F NMR(DMSO) δ -57.3(s, 3F), -67.2(s, 2F)。

[1497] 3-[(环丙基甲氧基)(二氟)甲基]-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶

[1498] 385.1(M+1)。

[1499] ^1H NMR(DMSO) δ 9.16(d, J = 2.4Hz, 1H), 8.87(s, 1H), 8.48(dd, J = 8.0, 2.4Hz, 1H), 8.17(dd, J = 9.6, 1.2Hz, 1H), 8.09(d, J = 8.4Hz, 1H), 8.02(dd, J = 9.6, 1.6Hz, 1H), 4.10(d, J = 7.2Hz, 2H), 1.28(m, 1H), 0.59(m, 2H), 0.40(m, 2H)。

[1500] ^{19}F NMR(DMSO) δ -66.7(s, 2F), -66.9(s, 3F)。

[1501] 5-[(二氟{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}甲氧基)甲基]喹啉

[1502] 487.1(M+1)。

[1503] ^1H NMR(DMSO) δ 8.90(d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 8.68(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 8.28(s, 1H), 8.05(m, 2H), 7.83(d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 7.76(m, 2H), 7.57(dd, $J = 8.4, 4.4\text{Hz}$, 1H), 7.48(m, 4H), 5.83(s, 2H)。

[1504] ^{19}F NMR(DMSO) δ -57.3(s, 3F), -67.1(s, 2F)。

[1505] 3-[1-(二氟{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}甲氧基)乙基]喹啉

[1506] 501.1(M+1)。

[1507] ^1H NMR(DMSO) δ 9.04(d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 8.48(d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 8.23(s, 1H), 8.01(m, 2H), 7.95(m, 1H), 7.80(m, 2H), 7.62(m, 3H), 7.34(dd, $J = 9.2, 1.0\text{Hz}$, 2H), 6.06(q, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 1.84(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H)。

[1508] ^{19}F NMR(DMSO) δ -57.2(s, 3F), -65.2(d, $J = 157\text{Hz}$, 1F), -66.6(d, $J = 157\text{Hz}$, 1F)。

[1509] 3-{[2-(2,6-二甲基苯氧基)乙氧基](二氟)甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶

[1510] 494.1(M+1)。

[1511] ^1H NMR(DMSO) δ 8.82(s, 1H), 8.11(d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 7.94(d, $J = 9.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.77(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.23(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 6.92(m, 3H), 4.55(m, 2H), 4.12(m, 2H), 2.10(s, 6H)。

[1512] ^{19}F NMR(DMSO) δ -57.3(s, 3F), -67.7(s, 2F)。

[1513] 3-{二氟[(1-苯基-1H-吡唑-4-基)甲氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶

[1514] 502.1(M+1)。

[1515] ^1H NMR(DMSO) δ 8.74(s, 1H), 8.51(s, 1H), 8.06(d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 7.89(m, 2H), 7.81(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.73(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.50(m, 2H), 7.34(m, 3H), 5.31(s, 2H)。

[1516] ^{19}F NMR(DMSO) δ -57.3(s, 3F), -67.0(s, 2F)。

[1517] 3-[二氟({2-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噁唑-4-基}甲氧基)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶

[1518] 571.1(M+1)。

[1519] ^1H NMR(DMSO) δ 8.58(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.09(m, 4H), 7.88(m, 4H), 7.70(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.21(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 5.33(s, 2H)。

[1520] ^{19}F NMR(DMSO) δ -57.5(s, 3F), 62.3(s, 3H), -67.5(s, 2F)。

[1521] 4-[(二氟{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}甲氧基)甲基]-2-甲基喹啉

[1522] 501.1(M+1)。

[1523] ^1H NMR(DMSO) δ 8.59(s, 1H), 8.35(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 8.28(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 8.07(d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 7.98(m, 1H), 7.90(m, 2H), 7.80(m, 1H), 7.71(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.47(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 6.03(s, 2H), 1.73(s, 3H)。

[1524] ^{19}F NMR(DMSO) δ -57.3(s, 3F), -67.8(s, 2F)。

[1525] 6-[(二氟{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}甲氧基)甲基]喹啉

- [1526] 488.1 (M+1)。
- [1527] ^1H NMR(DMSO) δ 8.98(s, 2H), 8.60(s, 1H), 8.26(d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 8.15(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 8.07(dd, $J = 9.6, 1.2\text{Hz}$, 1H), 8.01(dd, $J = 9.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.90(dd, 9.6, 1.6Hz, 1H), 7.76(m, 2H), 7.45(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 5.61(s, 2H)。
- [1528] ^{19}F NMR(DMSO) δ -57.3(s, 3F), -67.0(s, 2F)。
- [1529] 3-[(丁-2-炔-1-基氧基)(二氟)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶
- [1530] 398.1 (M+1)。
- [1531] ^1H NMR(DMSO) δ 8.63(s, 1H), 8.10(d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 7.93(dd, $J = 9.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.88(m, 2H), 7.56(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 4.94(q, $J = 2.4\text{Hz}$, 2H), 1.79(t, $J = 2.4\text{Hz}$, 3H)。
- [1532] ^{19}F NMR(DMSO) δ -57.3(s, 3F), -68.6(s, 2F)。
- [1533] 3-[(2,2-二氟环丙基)甲氧基](二氟)甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶
- [1534] 436.1 (M+1)。
- [1535] ^1H NMR(DMSO) δ 8.64(s, 1H), 8.10(d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 7.94(d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 7.88(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.54(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 4.43(m, 1H), 4.23(m, 1H), 2.31(m, 1H), 1.77(m, 1H), 1.62(m, 1H). δ -57.3(s, 3F), -68.0(m, 2F), 128.7(m, 1F), 142.6(m, 1F)。
- [1536] 3-{二氟[(3-苯基丙-2-炔-1-基)氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶
- [1537] 460.1 (M+1)。
- [1538] ^1H NMR(DMSO) δ 8.67(s, 1H), 8.09(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.91(dd, $J = 9.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.84(m, 2H), 7.40(m, 7H), 5.26(s, 2H). δ -57.3(s, 3F), -68.5(m, 2F)。
- [1539] 3-{二氟[(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶
- [1540] 490.1 (M+1)。
- [1541] 3-[(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基](二氟)甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶
- [1542] 517.1 (M+1)。
- [1543] 3-{二氟[(5-苯基-1,2-噁唑-3-基)甲氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶
- [1544] 503.1 (M+1)。
- [1545] ^1H NMR(DMSO) δ 8.78(s, 1H), 8.01(d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 7.90(m, 5H), 7.55(m, 3H), 7.38(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.39(s, 1H), 5.52(s, 2H)。
- [1546] ^{19}F NMR(DMSO) δ -57.3(s, 3F), -68.1(s, 2F)。
- [1547] 3-{二氟[(2-苯基-1,3-噁唑-4-基)甲氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶
- [1548] 503.1 (M+1)。
- [1549] 3-{二氟[(5-甲基-2-苯基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶

- [1550] 517.1(M+1)。
- [1551] 3-[[1-(4-氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基]甲氧基](二氟)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶
- [1552] 550.1(M+1)。
- [1553] 3-[(3,3-二苯基丙氧基)(二氟)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶
- [1554] 540.1(M+1)。
- [1555] 3-(二氟{[3-(咪唑-2-基)苄基]氧基}甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶
- [1556] 514.1(M+1)。
- [1557] 3-(二氟{[3-(吡啶-3-基)苄基]氧基}甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶
- [1558] 513.1(M+1)。
- [1559] 3-{二氟[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶
- [1560] 490.1(M+1)。
- [1561] ^1H NMR(DMSO) δ 8.45(s, 1H), 8.05(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.87(m, 2H), 7.63(m, 3H), 7.47(d, J = 8.4Hz, 2H), 7.41(t, J = 8.8Hz, 1H), 7.14(t, J = 8.0Hz, 1H), 5.65(s, 2H), 3.96(s, 3H)。
- [1562] ^{19}F NMR(DMSO- d_6) δ -57.3(s, 3F), -67.3(s, 2F)。
- [1563] 3-(二氟{[2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苄基]氧基}甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶
- [1564] 503.1(M+1)。
- [1565] 3-(二氟{[2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)苄基]氧基}甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶
- [1566] 516.1(M+1)。
- [1567] 3-(二氟{[2-苯基-5-(三氟甲基)-1,3-噁唑-4-基]甲氧基}甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶
- [1568] 571.1(M+1)。
- [1569] 3-(二氟{[6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基]甲氧基}甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶
- [1570] 503.1(M+1)。
- [1571] 6-环丙基-2'-[[二氟{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基]甲氧基]甲基]-3,4'-联吡啶
- [1572] 554.1(M+1)。
- [1573] 3-[[3-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)苄基]氧基](二氟)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶
- [1574] 521.1(M+1)。
- [1575] 3-(二氟{[2-(哌啶-1-基)吡啶-4-基]甲氧基}甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)

苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶

[1576] 520.1(M+1)。

[1577] 3-{[(2,2-二甲基-2,3-二氢-1-苯并咪唑-7-基)甲氧基](二氟)甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶

[1578] 506.1(M+1)。

[1579] 3-{[2-(2,6-二氟苯基)乙氧基](二氟)甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶

[1580] 486.1(M+1)。

[1581] 3-{二氟[(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶

[1582] 504.1(M+1)。

[1583] $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 8.87(s, 1H), 8.11(dd, $J = 9.6, 1.2\text{Hz}$, 1H), 8.04(m, 2H), 7.94(dd, $J = 9.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.86(m, 2H), 7.72(m, 1H), 7.60(m, 2H), 7.41(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 5.63(s, 2H)。

[1584] $^{19}\text{F NMR}$ (DMSO) δ -57.2(s, 3F), -68.6(s, 2F)。

[1585] 3-[[2-(6-环丙基吡啶-3-基)苄基]氧基](二氟)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶

[1586] 553.1(M+1)。

[1587] 3-(二氟(3-(2-甲氧基苯基硫)-2-甲基丙氧基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶：

[1588] LCMS(EI :70eV) 540 (M^+ +1)

[1589] 3-(二氟(2-(4-(4-甲氧基苯基)哌嗪-1-基)乙氧基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶：

[1590] LCMS(EI :70eV) 564 (M^+ +1)

[1591] 3-(((3-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)二氟甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶：

[1592] LCMS(EI :70eV) 480 (M^+ +1)。

[1593] C、式 I 化合物的制备, 改变 R^1 和 X^1

[1594] 类似地, 按照上面实施例 22A 的程序, 但是可选地用其他硼酸或频那醇酯 (pinacolate esters) 替换 4-三氟甲氧基苯基硼酸和 / 或用其他醇替换 (2-苯基-5-(三氟甲基)噁唑-4-基) 甲醇, 可以制备式 I 的其他化合物。

[1595] 实施例 23

[1596] 式 I 化合物的制备

[1597] A、式 I 化合物的制备, 其中 R^1 是 4-三氟甲氧基苯基, O 是共价键, W^1 、 W^2 和 W^3 是 CH, X^1 是 CCF_2Cl , 并且 X^2 是 N

[1598] 步骤 1. R^a 基团和环状链的添加

[1599]



[1600] 将 5-溴-2-肼基吡啶 (1.83g, 9.73mmol) 和 2,2-二氟-3-甲氧基丙酸甲酯 (1.00g, 6.49mmol) 在甲苯 (35mL) 中回流过夜。将反应混合物浓缩并通过色谱 (EtOAc : 己烷 = 1 : 4) 纯化, 以获得 N'-(5-溴吡啶-2-基)-2,2-二氟-3-甲氧基丙酰肼 (methoxypropanehydrazide)。

[1601] 步骤 2. 环化

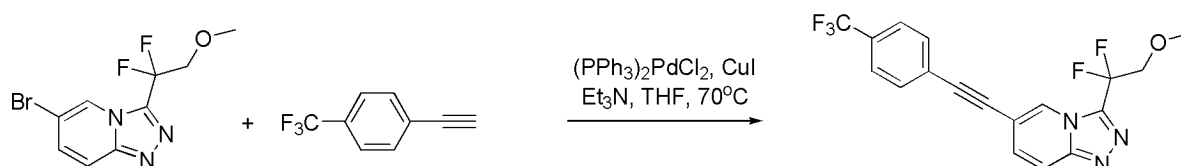
[1602]



[1603] 将在 1,4-二噁烷 (3.5mL) 中的 N'-(5-溴吡啶-2-基)-2,2-二氟-3-甲氧基丙酰肼 (methoxypropanehydrazide) (0.25g, 0.81mmol) 和对甲苯磺酸一水合物 (0.12g, 0.65mmol) 在置于微波上 160°C 下 80 分钟。用 EtOAc 稀释反应混合物, 并且顺序用 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤。用 Na₂SO₄ 干燥有机层。蒸发溶剂并通过 HPLC 的纯化获得 6-溴-3-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)-[1,2,4]三唑并 [4,3-a] 吡啶。

[1604] 可选的步骤 3. “Q” 亚炔基 (Alenkynylene) 接头的形成和 R¹ 基团的添加

[1605]



[1606] 向在 THF (5mL) 中的 6-溴-3-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)-[1,2,4]三唑并 [4,3-a] 吡啶 (46mg, 0.16mmol) 的搅拌溶液中加入催化量的二氯二(三苯基膦)合钯 (II) (11mg) 和碘化亚铜 (I) (3mg), 接着加入 1-乙炔基-4-(三氟甲基)苯 (41mg, 0.24mmol)。用 N₂ 冲洗反应混合物, 并且加入 Et₃N (2mL)。在 70°C 下搅拌反应混合物过夜, 并且通过制备性 TLC (EtOAc : 己烷 = 2 : 3), 接着通过 HPLC 纯化以提供 3-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)-6-((4-(三氟甲基)苯基)乙炔基)-[1,2,4]三唑并 [4,3-a] 吡啶。

[1607] MS m/z 382.0 (M+H)

[1608] ¹H-NMR (丙酮) δ 8.81 (s, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.83 (dd, 4H), 7.65 (dd, 1H), 4.36 (t, 2H), 3.52 (s, 3H);

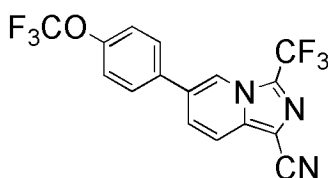
[1609] B、式 I 化合物的制备, 改变 R¹ 和 R^a

[1610] 类似地, 按照上面实施例 23A 的程序, 但是用其他前体替换 2,2-二氟-3-甲氧基丙酸甲酯, 或者用其他炔基 R¹ 化合物替换 1-乙炔基-4-(三氟甲基)苯, 制备式 I 的以下化合物:

[1611] 3-(三氟甲基)-6-[[4-(三氟甲基)苯基]乙炔基]-[1,2,4]三唑并 [4,3-a] 吡啶,

[1612] MS m/z 356.0 (M+H);

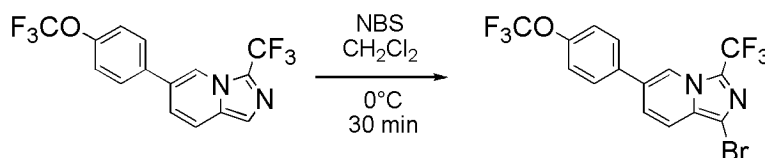
- [1613] 3-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,
- [1614] MS m/z 374.0(M+H) ;
- [1615] 6-[4-(4-氯苯氧基)苯基]-3-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶
- [1616] MS m/z 416.0(M+H)
- [1617] 3-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)-6-[4-(4-氟苯氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶
- [1618] MS m/z 400.0(M+H)
- [1619] 3-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)-6-[6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶
- [1620] MS m/z 389.0(M+H)
- [1621] 3-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)-6-[3-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶
- [1622] MS m/z 388.0(M+H)
- [1623] 3-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)-6-[2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶
- [1624] MS m/z 388.0(M+H)
- [1625] 3-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)-6-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶
- [1626] MS m/z 392.0(M+H)
- [1627] 3-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)-6-(3,5-二氟-4-苯氧基苯基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶
- [1628] MS m/z 418.0(M+H)
- [1629] 3-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)-6-(苯基乙炔基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,
- [1630] MS m/z 314.1(M+H) ;以及
- [1631] 2,2-二氟-2-(6-[[4-(三氟甲基)苯基]乙炔基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙醇,
- [1632] MS m/z 368.0(M+H)。
- [1633] C、式 I 化合物的制备,改变 R¹ 和 R^a
- [1634] 类似地,按照上面实施例 23A 的程序,但是用其他前体替换 2,2-二氟-3-甲氧基丙酸甲酯,或者用其他炔基 R¹ 化合物替换 1-乙炔基-4-(三氟甲基)苯,可以制备式 I 的其他化合物。
- [1635] 实施例 24
- [1636] 式 I 化合物的制备,其中 X² 是 C-R^b
- [1637]



[1638] A、式 I 化合物的制备,其中 X^2 是 $C-R^b$

[1639] 步骤 1- 卤化物中间体的形成

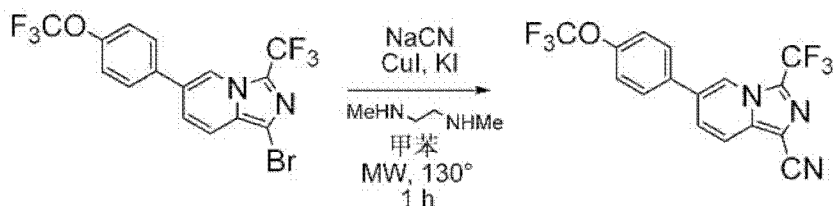
[1640]



[1641] 在 250mL 圆底烧瓶中将 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3-(三氟甲基)咪唑并 [1,5-a] 吡啶 (1.2001g, 3.466mmol) 溶解在 CH_2Cl_2 (20mL) 中。在 $0^\circ C$ 下用 NBS (925.4mg, 5.199mmol, 1.5 当量) 处理溶液 30 分钟。然后,通过旋转蒸发除去溶剂以获得粗混合物。通过柱色谱 ($SiO_2 = 80g, EtOAc/己烷 = 1 : 7, R_f = 0.5$) 来纯化获得的粗混合物以获得作为无色油的 1-溴-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3-(三氟甲基)咪唑并 [1,5-a] 吡啶。

[1642] 步骤 2- R^b 部分的添加

[1643]



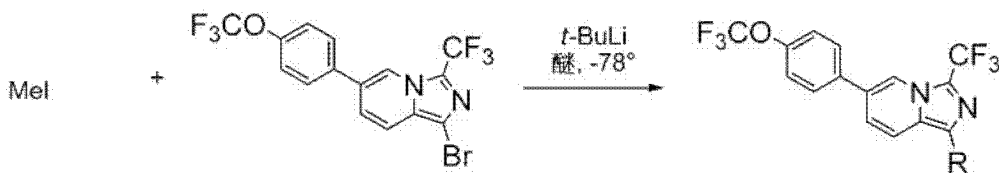
[1644] 将 1-溴-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3-(三氟甲基)咪唑并 [1,5-a] 吡啶 (50.0mg, 0.118mmol)、NaCN (7.0mg, 0.142mmol, 1.2 当量)、CuI (2.2mg, 0.0118mmol, 0.1 当量) 和 KI (3.9mg, 0.0236mmol, 0.2 当量) 顺序置于 5mL 斯密斯反应瓶 (Smith vial) 中。向该瓶中加入在甲苯 (5mL) 中的 N, N'-二甲基乙二胺 (10.4mg, 0.118mmol, 1.0 当量) 的溶液。通过微波反应器 (Biotage, Personal Chemistry) 在 $130^\circ C$ 下加热悬浮液 60 分钟。使用 EtOAc (70mL) 通过赛力特硅藻土 (3g) 来过滤悬浮液。在降低的压力下从滤液中除去溶剂以获得粗混合物。通过制备性 TLC ($SiO_2 = 1$ 板, $EtOAc/己烷 = 1 : 7, R_f = 0.1$) 来纯化粗混合物以获得作为无色晶体的 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3-(三氟甲基)咪唑并 [1,5-a] 吡啶-1-腈。

[1645] LCMS (EI :70eV) 372 ($M^+ + 1$),

[1646] ^1H-NMR (300MHz, $CDCl_3$) : 7.40 (2H, d, $J = 8.4Hz$), 7.57 (1H, d, $J = 9.6Hz$), 7.61 (2H, d, $J = 8.4Hz$), 7.93 (1H, d, $J = 9.6Hz$), 8.35 (1H, s)。

[1647] 可替换的步骤 2- 经由锂化添加 R^b 部分

[1648]

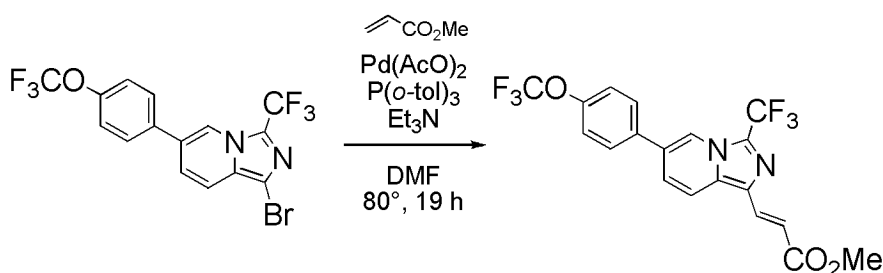


[1649] 在氮气氛下在 50mL 圆底烧瓶中,将 1- 溴 -6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3-(三氟甲基)咪唑并 [1,5-a] 吡啶 (50.0mg, 0.118mmol) 溶解在 (乙) 醚 (2mL) 中。将溶液冷却至 -78°C 并用叔丁基锂 (t-BuLi) (1.7M 戊烷溶液, 0.15mL, 0.255mmol, 2.2 当量) 处理 5 分钟。向混合物中加入在 (乙) 醚 (1mL) 中的 MeI (65.8mg, 0.464mmol, 4.0 当量) 的溶液。使反应温热至室温持续 30 分钟。向混合物中加入 H_2O (30mL) 并且整个用 EtOAc (30mL x 3) 萃取。用盐水 (30mL) 洗涤合并的有机层并且用 Na_2SO_4 干燥。在降低的压力下除去溶剂以获得粗混合物。通过制备性 TLC ($\text{SiO}_2 = 1$ 板, 醚 / 己烷 = 1 : 3, $R_f = 0.4$) 来纯化粗混合物以获得作为淡黄色晶体的 1- 甲基 -6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3-(三氟甲基)咪唑并 [1,5-a] 吡啶。

[1650] LCMS (EI :70eV) 361 ($\text{M}^+ + 1$)。

[1651] 可替换的步骤 2- R^b 烷氧羰基部分的添加

[1652]

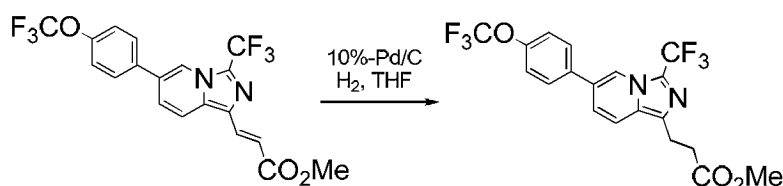


[1653] 在氮气氛下,将 1- 溴 -6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3-(三氟甲基)咪唑并 [1,5-a] 吡啶 (50.0mg, 0.118mmol)、 $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ (2.6mg, 0.0118mmol, 0.1 当量) 和 $\text{P}(\text{o-tol})_3$ (三(邻甲基苯基)膦) (14.4mg, 0.0472mmol, 0.4 当量) 置于 50mL 圆底烧瓶中。向该烧瓶中加入 DMF (1mL), 顺序加入在 DMF (1mL) 中的 Et_3N (30.0mg, 0.295mmol, 2.5 当量) 的溶液和丙烯酸甲酯 (50.8mg, 0.59mmol, 5.0 当量) 的溶液。将该混合物在 80°C 下加热 19 小时。然后, 从反应混合物中除去溶剂以获得粗混合物。通过柱色谱 ($\text{SiO}_2 = 25\text{g}$, EtOAc / 己烷 = 1 : 7 至 1 : 3, $R_f = 0.1$ 其中 EtOAc / 己烷 = 1 : 7) 来纯化粗混合物以获得作为淡黄色晶体的 (E)-3-(6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3-(三氟甲基)咪唑并 [1,5-a] 吡啶 -1-基) 丙酸甲酯。

[1654] LCMS (EI :70eV) 431 ($\text{M}^+ + 1$)。

[1655] 可选的步骤 3- R^b 烷氧羰基烯基部分的饱和

[1656]



[1657] 在氮气氛下,将 (E)-3-(6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3-(三氟甲基)咪唑并 [1,5-a] 吡啶 -1-基) 丙酸甲酯 (25.6mg, 0.0595mmol) 和 10% Pd/C (25.6mg) 置于 100mL 圆底烧瓶中。向该烧瓶中加入 THF (5mL)。然后, 用氢气置换氮气。在室温下搅拌反应混合物。在 17 小时 (57% 转化率) 之后, 通过过滤使用赛力特硅藻土 (3g) 除去 Pd 催化剂。在氢气氛下在 45°C 下利用 Pd/C (25.6mg) 开始反应。在 4 小时 (100% 转化率) 之后, 以类似的方

式除去 Pd 催化剂。在降低的压力下从滤液中除去溶剂以获得粗混合物。通过柱色谱 ($\text{SiO}_2 = 25\text{g}$, $\text{EtOAc}/\text{己烷} = 1 : 7$ 至 $1 : 3$, $R_f = 0.4$ 其中 $\text{EtOAc}/\text{己烷} = 1 : 3$) 来纯化该粗混合物以获得作为无色晶体的 3-(6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)丙酸酯。

[1658] LCMS (EI : 70eV) 433 ($M^+ + 1$)。

[1659] B、式 I 化合物的制备, 改变 R^b

[1660] 类似地, 按照上面实施例 24A 的程序, 但是用其他亲电子试剂替换 MeI, 制备式 I 的以下化合物:

[1661] 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲醇,

[1662] LCMS (EI : 70eV) 377 ($M^+ + 1$)。

[1663] C、式 I 化合物的制备, 改变 R^b

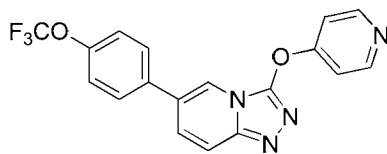
[1664] 类似地, 按照上面实施例 24A 的程序, 但是用其他亲电子试剂替换 MeI, 或者用其他 R^b 未取代的核替换 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶, 可以制备式 I 的其他化合物。

[1665] 实施例 25

[1666] 通过向核中添加 R^a 来制备式 I 的化合物

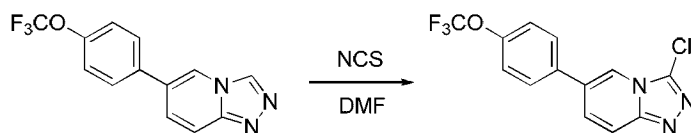
[1667] A、式 I 化合物的制备, 其中 R^1 是 4-三氟甲氧基苯基, Q 是共价键, W^1 、 W^2 和 W^3 是 CH, X^1 是 O-(4-Py), 并且 X^2 和 X^3 是 N

[1668]



[1669] 步骤 1. 3-氯-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶 (1) 的制备。

[1670]

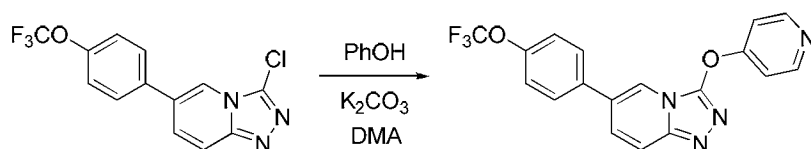


[1671] 将 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶 (0.6g) 置于 50mL 圆底烧瓶中并且溶解在 10mL 的 DMF 中。加入 NCS (0.43g), 并且将反应混合物加热至 50°C 持续 1 小时, 用 EtOAc (100mL) 稀释, 用水、盐水洗涤 3 次, 用 Na_2SO_4 干燥, 并且浓缩以提供包含 3-氯-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶和痕量的琥珀酸亚胺 ($< 5\text{wt}\%$) 的橙色固体。

[1672] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.11 (t, 1H); 7.62 (dd, 1H); 7.62 (d, 2H), 7.57 (dd, 1H), 7.38 (d, 2H)。

[1673] 步骤 2. 通过 $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 反应来制备 3-(吡啶-4-基氧基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶

[1674]



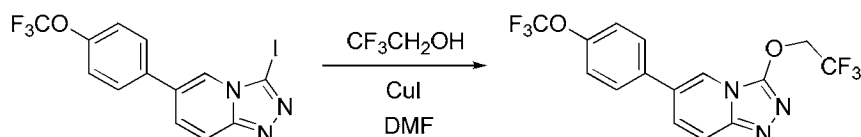
[1675] 在 15mL 的圆底烧瓶中, 将 3-氯-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶 (100mg)、4-羟基吡啶 (60mg) 和碳酸钾 (88mg) 悬浮在 DMA (3mL) 中。将反应混合物在 150℃ 下搅拌 6 小时, 浓缩, 并使残留物经受梯度色谱 (MeOH/二氯甲烷) 从而产生作为琥珀色油的 3-(吡啶-4-基氧基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶 (28mg, 24%)。

[1676] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.99 (s, 1H); 7.88 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H); 7.63-7.53 (m, 5H); 7.30 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H); 6.59 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H)。

[1677] MS (ES+, m/z) 373.0 (基峰, $\text{M}+\text{H}^+$); 767.1 ($2\text{M}+\text{Na}^+$)。

[1678] 可替换的步骤 2. 通过乌尔曼 (Ullmann) 偶联来制备 3-(吡啶-4-基氧基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶。

[1679]



[1680] 在 15mL 圆底烧瓶中, 向在 DMF (3mL) 中的三氟乙醇 (0.072mL) 的溶液中加入 NaH (60wt%, 40mg)。在 10 分钟后, 加入按照在步骤 1 中披露的方法制备的 3-碘-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶 (100mg) 和 CuI (48mg)。在 90℃ 下搅拌反应混合物 4 小时, 浓缩, 使残留物经受梯度色谱 (乙酸乙酯/己烷)。使所得的混合物经受氢解 (环己烯/Pd 碳 (碳载 Pd), 10% 在 EtOAc 中), 并且首先使用在二氯甲烷中的 3% MeOH, 然后使用 1:1 EtOAc/己烷使所得的混合物再经受色谱, 以产生作为琥珀色油的 3-(吡啶-4-基氧基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶 (3.4mg, 3.6%)。

[1681] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.02 (s, 1H); 7.82 (d, 1H); 7.63-7.53 (m, 3H); 7.39 (d, 2H)。

[1682] ^{19}F NMR (377MHz, CDCl_3): δ -58.39 (s, 1F); -74.48 (t, 1F)。

[1683] MS (ES+, m/z) 378.0 (基峰, $\text{M}+\text{H}^+$); 777.1 ($2\text{M}+\text{Na}^+$)。

[1684] B、式 I 化合物的制备, 改变 R^1 、 X^1 和 X^2

[1685] 类似地, 按照上面实施例 25A 对于上面 $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ 或乌尔曼 (Ullmann) 反应的程序, 但是可选地用其他 O-、N- 或 S- 亲核试剂替换 4-羟基吡啶和 / 或用 N-溴琥珀酰亚胺或 N-碘琥珀酰亚胺替换 N-氯琥珀酰亚胺并且利用相应的 3-溴-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶或 3-碘-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶, 制备式 I 的以下化合物:

[1686] 3-(苯硫基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶

[1687] MS (ESI+) 388.0 (基峰, $\text{M}+\text{H}^+$); 797.1 ($2\text{M}+\text{Na}^+$);

[1688] N,N-二甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-胺,

[1689] MS (ESI+) 323.0 (基峰, $\text{M}+\text{H}^+$); 667.1 ($2\text{M}+\text{Na}^+$);

[1690] 3-苯氧基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,

- [1691] MS(ESI+) 365. 0 (基峰, $M+H^+$) ; 751. 1 ($2M+Na^+$) ;
- [1692] 6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-[3-(三氟甲基)苯氧基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,
- [1693] MS(ESI+) 440. 0 (基峰, $M+H^+$) ;
- [1694] 3-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,
- [1695] MS(ESI+) 399. 2 (基峰, $M+H^+$) ; 以及
- [1696] 3-(2-甲基苯氧基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,
- [1697] MS(ESI+) 386. 1 (基峰, $M+H^+$) ; 793. 1 ($2M+Na^+$)。
- [1698] C、式 I 化合物的制备, 改变 R^1 、 X^1 和 X^2

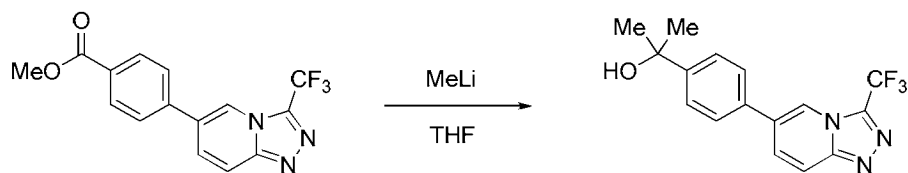
[1699] 类似地, 按照上面实施例 25A 对于上面 S_NAr 或乌尔曼 (Ullmann) 反应的程序, 但是可选地用其他 O-、N- 或 S- 亲核试剂替换 4-羟基吡啶和 / 或用 N-溴琥珀酰亚胺或 N-碘琥珀酰亚胺替换 N-氯琥珀酰亚胺并且利用相应的 3-溴-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶或 3-碘-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶, 可以制备式 I 的其他化合物。

[1700] 实施例 26

[1701] 式 I 化合物的制备 - R^1 甲基酯基团的改性

[1702] A、式 I 化合物的制备

[1703]



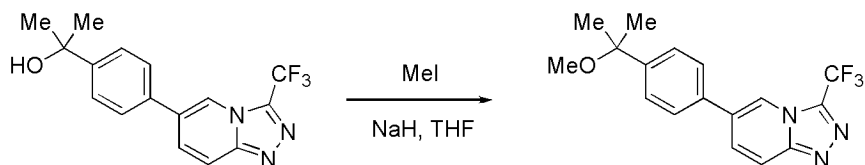
[1704] 将 4-(3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)苯甲酸酯 (33mg) 溶于 THF (1mL) 中并冷却至 $-78^{\circ}C$ 。将甲基锂 (在 (乙) 醚中 1.6M) 作为一份加入。用 1mL 其中加入 2 滴 1N HCl 的水淬灭。用 EtOAc 萃取并通过色谱利用 1 : 1 己烷 / 乙酸乙酯作为洗脱液纯化。分离 11mg 的 2-(4-(3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)苯基)丙-2-醇 (33%)。

[1705] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) : δ 8.32 (s, 1H) ; 7.99 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H) ; 7.73 (dd, $J = 10.8, 1.5$ Hz, 1H) ; 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H) ; 7.55 (d, $J = 8.4$, 2H) ; 1.91 (s, 1H) ; 1.65 (s, 6H)。

[1706] MS(ES+, m/z) 322. 1 (基峰, $M+H^+$) ; 665. 1 ($2M+Na^+$)。

[1707] 羟基基团的可选的次级改性

[1708]



[1709] 在 10-mL 装备有磁力搅拌棒的球形烧瓶中, 将 2-(4-(3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)苯基)丙-2-醇 (28mg) 溶解于干燥的 THF (1mL) 中, 并加入 NaH (60% 悬浮在矿物油中, 20 当量) 和 MeI (50 当量)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。用

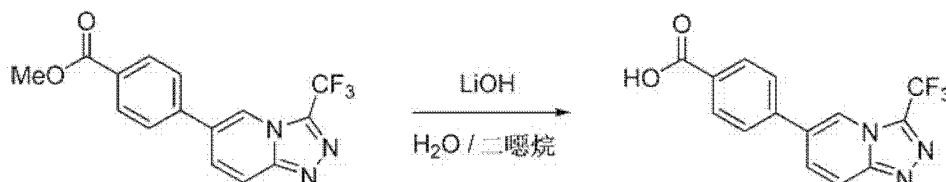
水和 EtOAc 萃取,有机层用 MgSO_4 干燥,浓缩,并通过色谱纯化(在二氯甲烷中的 3% MeOH)。分离期望的 6-(4-(2-甲氧基丙-2-基)苯基)-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶。

[1710] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) : δ 8.27(s, 1H) ;7.95(d, 1H) ;7.70(d, 1H) ;7.53(br s, 4H) ;3.09(s, 3H) ;1.54(s, 6H)。

[1711] MS(ES+, m/z) 336.1(基峰, $\text{M}+\text{H}^+$) ;358.1($\text{M}+\text{Na}^+$) ;693.1($2\text{M}+\text{Na}^+$)。

[1712] B、式 I 化合物的制备

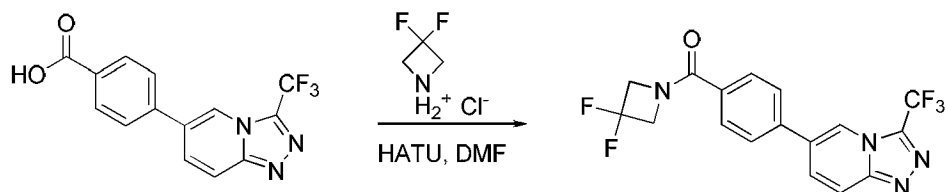
[1713]



[1714] 步骤 1

[1715] 将 4-(3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)苯甲酸甲酯(12mg)溶于二噁烷中(1.5mL)。将氢氧化锂(在水中 1M, 0.5mL)作为一份加入。24h 之后,用 1N HCl 淬灭。用二氯甲烷萃取,用 MgSO_4 干燥,并浓缩。分离 11mg 的 4-(3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)苯甲酸(~100%)。

[1716]



[1717] 步骤 2

[1718] 将 4-(3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)苯甲酸(52mg)溶于 DMF(2mL)中。后续加入 3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸盐(3,3-difluoroazetidine hydrochloride)(26mg)、二异丙基乙基胺(35 μL)和 HATU(93mg)。24h 之后,加入另外量的二异丙基乙基胺(105 μL)和 HATU(279mg)。当反应基本上完成时,用乙酸乙酯/水淬灭,用 0.1N HCl 和浓 NaHCO_3 洗涤。在制备-TLC 板上利用 5% MeOH/二氯甲烷纯化。分离 37mg 的(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)(4-(3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)苯基)甲酮(57%)。

[1719] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) : δ 8.35(s, 1H) ;8.01(d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H) ;7.80(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H) ;7.71(dd, $J = 9.2, 1.2\text{Hz}$, 1H) ;7.66(d, $J = 8.4$, 2H) ;4.57(t, $J = 11.8\text{Hz}$)。

[1720] ^{19}F NMR(377MHz, CDCl_3) : δ -63(s, 3F) ;-100(五重峰, 2F)。

[1721] MS(ES+, m/z) 383.2(基峰, $\text{M}+\text{H}^+$)。

[1722] C、式 I 化合物的制备,改变 R^1

[1723] 类似地,依照上面的程序,但可选地将 3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸盐替换为 4,4-二氟嘧啶盐酸盐,制备以下的式 I 化合物

[1724] (4,4-二氟嘧啶-1-基)(4-(3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)苯基)甲酮,

[1725] ^{19}F NMR ; -63.49 (s, 3F) ; -98.47 (m, 2F)。

[1726] D、式 I 化合物的制备, 改变 R^1 、 X^1 和 X^2

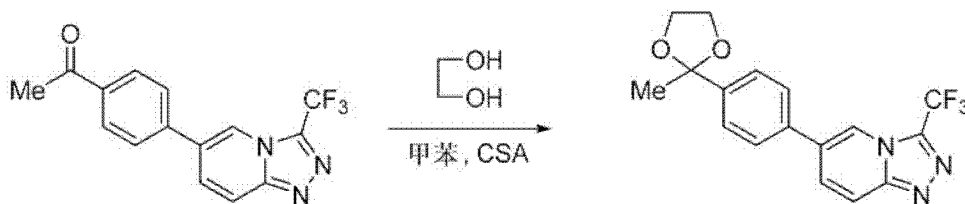
[1727] 类似地, 依照以上的实施例 26A 或 B 的程序, 但可选地用其它苯甲酸酯替换 4-(3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)苯甲酸甲酯或者用其它化合物替换甲基锂、氢氧化锂、或 4,4-二氟嘧啶盐酸盐, 可以制备其它的式 I 化合物。

[1728] 实施例 27

[1729] 式 I 化合物的制备 - 甲基酯乙酮 (Methy EsterEthanone) 基团的改性

[1730] A、式 I 化合物的制备

[1731]



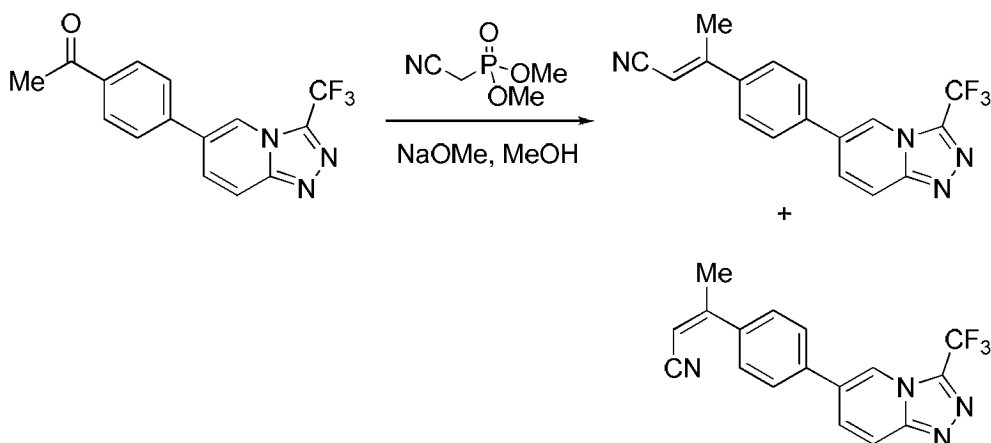
[1732] 在 50-mL 装备有磁力搅拌棒的圆底烧瓶中, 将 1-(4-(3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)苯基)乙酮 (50mg) 溶解于干燥的甲苯 (1mL) 中, 并加入乙二醇 (0.1mL) 和樟脑磺酸 (camphorsulfonic acid) (少许晶体)。在回流温度下将反应混合物搅拌过夜。用浓 NaHCO_3 和 EtOAc 萃取, 有机层用 MgSO_4 干燥, 浓缩, 并通过色谱纯化 (1 : 1 己烷/EtOAc)。分离期望的 6-(4-(2-甲基-1,3-二氧杂环戊烷-2-基)苯基)-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶。

[1733] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 8.38 (s, 1H) ; 8.02 (d, 1H) ; 7.75 (d, 1H) ; 7.70 (d, 2H) ; 7.57 (d, 2H) ; 4.12 (t, 2H) ; 3.83 (t, 2H)。

[1734] MS (ES+, m/z) 350.0 (基峰, $\text{M}+\text{H}^+$) ; 721.1 ($2\text{M}+\text{Na}^+$)。

[1735] B、式 I 化合物的制备

[1736]



[1737] 在 50-mL 装备有磁力搅拌棒的圆底烧瓶中, 将氰基甲基磷酸乙酯 (ethyl cyanomethylphosphonate) (73mg) 与在 4mL 的 MeOH 中的 NaOMe (0.1mL, 在 MeOH 中 25wt. %) 混合, 并在室温下搅拌 15min。向该混合物中加入作为在 MeOH (1mL) 中溶液的 1-(4-(3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)苯基)乙酮 (104mg) 和干燥的 THF (3mL)。在回流温度下将反应混合物搅拌过夜。用水和二氯甲烷萃取, 有机层用 MgSO_4 干燥, 浓缩,

并通过反相色谱 (C(18), ACN/水) 分离混合物。

[1738] 分离 (Z)-3-(4-(3-(三氟甲基)-[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 -6-基) 苯基) 丁-2-烯腈, 并实测为 ~ 100% 的纯度。

[1739] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.35(s, 1H); 8.03(d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H); 7.75(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H); 7.64(s, 4H); 5.72(s, 1H); 2.54(s, 3H)。

[1740] MS(ES+, m/z) 329.0 (基峰, $M+H^+$); 351.0 ($M+Na^+$); 679.1 ($2M+Na^+$)。

[1741] 将 (E)-3-(4-(3-(三氟甲基)-[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 -6-基) 苯基) 丁-2-烯腈分离为与 (Z)-3-(4-(3-(三氟甲基)-[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 -6-基) 苯基) 丁-2-烯腈为 5 : 1 的混合物。

[1742] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.35(s, 1H); 8.03(d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H); 7.75-7.70(m, 3H); 7.64(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H); 5.49(s, 1H); 2.34(s, 3H)。

[1743] MS(ES+, m/z) 329.0 (基峰, $M+H^+$); 351.0 ($M+Na^+$); 679.1 ($2M+Na^+$)。

[1744] A、式 I 化合物的制备, 改变 R^1 、 X^1 和 X^2

[1745] 类似地, 依照以上的实施例 27A 或 B 的程序, 但可选地用其它乙酰酮替换 1-(4-(3-(三氟甲基)-[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 -6-基) 苯基) 乙酰酮或者用其它化合物替换乙二醇或氰基甲基磷酸乙酯 (ethyl cyanomethylphosphonate), 可以制备其它的式 I 化合物。

[1746] 实施例 28

[1747] 制备含有以下成份的硬胶囊:

	成份	量 (mg/胶囊)
[1748]	活性成份	30.0
	淀粉	305.0
	硬脂酸镁	5.0

[1749] 将以上成份混合并填充入硬胶囊。

[1750] 实施例 29

[1751] 利用以下成份制备式 (I) 的片剂:

	成份	量 (mg/片剂)
[1752]	活性成份	25.0
	纤维素, 微晶的	200.0
	二氧化硅胶体	10.0
	硬脂酸	5.0

[1753] 将各组分掺混并压制以形成片剂。

[1754] 实施例 30

[1755] 制备含有以下成份的干粉吸入制剂：

[1756] 成份 重量%

[1757] 活性成份 5

[1758] 乳糖 95

[1759] 将活性成份与乳糖混合，并将混合物添加入干粉吸入装置 (appliance) 中。

[1760] 实施例 31

[1761] 制备如下的片剂，每片含有 30mg 的活性成份：

	<u>成份</u>	<u>量</u> (mg/片剂)
	活性成份	30.0 mg
[1762]	淀粉	45.0 mg
	微晶纤维素	35.0 mg
	聚乙烯吡咯烷酮 (作为在无菌水中的 10%溶液)	4.0 mg
	羟甲基淀粉钠	4.5 mg
	硬脂酸镁	0.5 mg
[1763]	滑石	<u>1.0 mg</u>
	总计	120 mg

[1764] 将活性成份、淀粉和纤维素通过 20 目的美国标准筛，并充分混合。将聚乙烯吡咯烷酮溶液与得到的粉末混合，其接着通过 16 目的美国标准筛。将如此生产的颗粒在 50°C 至 60°C 下干燥，并通过 16 目的美国标准筛。将羟甲基淀粉钠和之前通过 30 目的美国标准筛的滑石接着加入至上述颗粒中，其在混合之后在压片机上压制以生产每片重量为 120mg 的片剂。

[1765] 实施例 32

[1766] 制备如下的栓剂，每个含有 25mg 活性成份：

[1767] 成份 量

[1768] 活性成份 25mg

[1769] 饱和脂肪酸甘油酯至 2,000mg

[1770] 将活性成份通过 60 目的美国标准筛，并悬浮在之前利用最小的必需热量熔融的饱和脂肪酸甘油酯中。然后将混合物倾倒入标称 2.0g 容量的栓剂模中，并使其冷却。

[1771] 实施例 33

[1772] 制备如下的栓剂，每个含有每 5.0mL 剂量 50mg 活性成份：

	<u>成份</u>	<u>量</u>
	活性成份	50.0 mg
	黄原胶	4.0 mg
[1773]	羟甲基纤维素钠 (11%)	
	微晶纤维素 (89%)	50.0 mg
	蔗糖	1.75 g
	苯甲酸钠	10.0 mg
[1774]	香料和着色剂	适量 (q.v.)
	纯净水至	5.0 mL
[1775]	将活性成份、蔗糖和黄原胶掺混,通过 10 目的美国标准筛,接着与之前制备的微晶纤维素和羟甲基纤维素钠的水溶液混合。将苯甲酸钠、香料和着色剂用一些水稀释并在搅拌下添加。然后加入充分的水以生产所需要的体积。	
[1776]	<u>实施例 34</u>	
[1777]	可以制备如下的皮下制剂:	
[1778]	<u>成份</u>	<u>量</u>
[1779]	活性成份	5.0mg
[1780]	玉米油	1.0mL
[1781]	<u>实施例 35</u>	
[1782]	制备具有以下组成的可注射制剂:	
	<u>成份</u>	<u>量</u>
	活性成份	2.0 mg/ml
[1783]	甘露醇, USP	50 mg/ml
	葡糖酸, USP	足量 (pH 5-6)
	水 (蒸馏、灭菌)	足量至 1.0 ml
	氮气, NF	足量
[1784]	<u>实施例 36</u>	
[1785]	制备具有以下组成的局部用制剂:	
	<u>成份</u>	<u>克</u>
[1786]	活性成份	0.2-10
	斯潘 60 (Span 60)	2.0
	吐温 60 (Tween 60)	2.0

	矿物油	5.0
	矿脂 (Petrolatum)	0.10
[1787]	尼泊金甲酯	0.15
	尼泊金丙酯	0.05
	BHA (丁羟基茴香醚 (butylated hydroxy anisole))	0.01
	水	足量至 100

[1788] 将以上除水之外的所有的成份合并,并在搅拌下加热至 60°C。然后在强烈搅拌下加入 60°C 的水以乳化各成份,接着加入足量的水至 100g。

[1789] 实施例 37

[1790] 持续释放组合物

	<u>成份</u>	<u>重量范围%</u>
	活性成份	50-95
	微晶纤维素 (填料)	1-35
[1791]	甲基丙烯酸共聚物	1-35
	氢氧化钠	0.1-1.0
	羟甲基纤维素	0.5-5.0
	硬脂酸镁	0.5-5.0

[1792] 本发明的持续释放制剂如下制备:化合物和 pH- 依赖粘合剂以及任何可选的赋形剂直接混合 (干掺混)。然后将干掺混的混合物在强碱水溶液的存在下造粒,该强碱被喷入掺混的粉末中。将颗粒干燥,过筛,与可选的润滑剂 (如滑石或硬脂酸镁) 混合,并压制成片剂。强碱的优选水溶液是碱金属氢氧化物 (如氢氧化钠或氢氧化钾,优选氢氧化钠) 在水中的溶液 (可选含有可达 25% 的水混溶性溶剂如低级醇类)。

[1793] 得到的片剂可以用可选的成膜剂包衣,用于辨识、遮味 (taste-masking) 的目的和用以提高吞咽的适宜性。成膜剂将典型地以片剂重量的 2% 至 4% 的量的范围存在。适宜的成膜剂是本领域熟知的,包括羟丙基甲基纤维素、阳离子型甲基丙烯酸酯共聚物 (甲基丙烯酸二甲胺乙酯 / 甲基丙烯酸甲基 - 丁基酯共聚物 - Eudragit® E- Röhm. Pharma) 等。这些成膜剂可以可选地包含色素、增塑剂、和其它补充成份。

[1794] 压制的片剂优选具有足以承受 8Kp 压缩的硬度。片剂大小将主要取决于片剂中的化合物的量。片剂将包括 300 至 1100mg 的化合物游离碱。优选地,片剂将包括范围为 400-600mg, 650-850mg, 和 900-1100mg 的化合物游离碱的量。

[1795] 为了影响溶解速率 (溶出率), 控制在期间含有粉末的化合物被湿混合的时间。优选地, 总粉末混合时间, 即在该期间粉末暴露于氢氧化钠溶液的时间, 范围将在 1-10 分钟, 优选在 2-5 分钟。在造粒之后, 将颗粒物从造粒机中移出并置于流化床干燥器中用于在大约 60°C 下干燥。

[1796] 实施例 38

[1797] 在以下实施例中利用本文中描述的方法以及本领域熟知的那些方法进行活性测定。

[1798] 钠电流筛选实验（筛选测定）：

[1799] 晚钠电流（晚 INa, Late INa）测定和峰值钠电流（峰 INa, Peak INa）测定在自动电生理学平台 PatchXpress 7000A (MDS Analytical Technologies, Sunnyvale, CA) 上实施, 其使用全细胞膜片钳技术 (whole cell patch clamp technique) 以测量一次通过多达 16 个细胞的细胞膜的电流。该测定使用 HEK293 (人胚肾) 细胞系, 其异源表达野生型人心脏钠通道, hNa_v1.5, 购自 Millipore (Billerica, MA)。没有 β-亚单位与 Na 通道 α-亚单位共表达。细胞用标准组织培养程序维持, 且稳定的通道表达用在培养基中的 400 μg/ml 遗传霉素维持。将分离用于在 PatchXpress 上使用的细胞在维尔烯 (乙二胺四乙酸, Versene) 1X 中孵育 5 分钟, 接着在 0.0125% 胰蛋白酶-EDTA 中孵育 2 分钟 (均在 37°C 下) 以确保 80-90% 的细胞是单个的而非细胞群集的一部分。实验在 24-27°C 下进行。

[1800] 对于晚 INa (Late INa) 测定和峰 INa (Peak INa) 测定二者, 串联电阻补偿设定为 50%, 且全细胞补偿自动实施。各个电流在 10kHz 下低通滤波且在 31.25kHz 下数字化。通过开放钠通道的各个电流被自动记录且储存于 DataXpress2 数据库 (MDS Analytical Technologies, Sunnyvale, CA)。分析利用 DataXpress2 分析软件进行, 且数据以 Excel 编辑。

[1801] 化合物原料常规地在玻璃瓶中在二甲亚砜 (DMSO) 中制成为 10mM。在一些情况下, 当化合物在 DMSO 中不稳定时, 它们在 100% 乙醇中制成。如果需要, 将原料超声处理。用于筛选晚 INa (Late INa) 的细胞外溶液由以下组成: 140mM NaCl、4mM KCl、1.8mM CaCl₂、0.75mM MgCl₂ 和 5mM HEPES, 具有利用 NaOH 调节至 7.4 的 pH。用于筛选峰 INa (Peak INa) 的细胞外溶液由以下组成: 20mM NaCl、120mM N-甲基-D-葡萄糖胺、4mM KCl、1.8mM CaCl₂、0.75mM MgCl₂ 和 5mM HEPES, 具有利用 HCl 调节至 7.4 的 pH。用以灌注到细胞内部的针对晚 INa (Late INa) 测定和峰 INa (Peak INa) 测定的细胞内溶液含有: 120mM CsF、20mM CsCl、5mM EGTA、5mM HEPES, 且 pH 用 CsOH 调节至 7.4。化合物在玻璃小瓶中在细胞外溶液中被稀释至 10 μM, 接着在利用机器人添加至细胞之前转移至玻璃孔板中。在针对晚 INa (Late INa) 测定和峰 INa (Peak INa) 测定的每个实验的最后使用的以测量基线电流的 0Na 细胞外溶液含有: 140mM N-甲基-D-葡萄糖胺、4mM KCl、1.8mM CaCl₂、0.75mM MgCl₂、5mM HEPES, 且 pH 用 HCl 调节至 7.4。

[1802] 晚 INa (Late INa) 筛选实验（筛选测定）：

[1803] 针对晚 INa (Late INa) 测定, 钠通道通过使细胞膜从 -120mV 的保持电位 (holding potential) 去极化至 -20mV 持续 250 毫秒 (ms) 而每 10 秒 (0.1Hz) 被启动。响应于 -20mV 电压阶跃, 典型的 Na_v1.5 钠电流迅速激活至负峰电流 (peak negative current) 然后在 3-4ms 内接近完全失活 (去活, inactivate)。

[1804] 测试所有的化合物以确定它们在阻断 (阻滞) 晚钠电流中的活性。晚 INa (Late INa) 电流通过向细胞外溶液中加入 10 μM 七氟菊酯 (Tefluthrin) (拟除虫菊酯 (pyrethroid)) 同时记录 Na 电流而产生。对于一些实验, 使用 50nM ATX II (海葵毒素)、另外的晚 INa (late INa) 激活剂以产生晚成分 (后电位, late component)。两种激活剂

都产生足够大的晚成分 (late component), 通过化合物的晚成分的阻断能够被很容易地测量。针对筛选目的, 晚 INa (late INa) 被定义为在步进 (stepping) 至 -20mV 以启动钠通道之后在 225ms 至 250ms 之间的平均电流。在建立全细胞记录模式 (全细胞记录配置, whole cell recording configuration) 之后, 向每一孔在 $16\text{--}17$ 分钟的期间加入 4 次晚 INa (late INa) 激活剂, 使得 Na 电流的晚成分 (后电位) 达到一稳定值。然后在晚 INa 激活剂存在下加入化合物 (典型地以 $10\ \mu\text{M}$), 在 7 或 8 分钟的期间加入 3 次。测量典型地在暴露于第三次化合物添加的结束时进行。测量在暴露于第三次化合物添加的结束时进行, 并且各个值被归一化为当所有 Na^+ 在 0Na-ECF 两次添加之后从细胞外溶液中除去时的电流水平。结果报告为晚 INa 的阻断百分比。

[1805] hERG 筛选实验:

[1806] 筛选化合物以测试它们在阻断 hERG 钾通道中的活性。hERG 通道在 CHO (中国仓鼠卵巢) 细胞系中异源表达。细胞用标准组织培养程序维持, 且稳定的通道表达用在培养基中的 $500\ \mu\text{g/ml}$ G418 维持。收获细胞用于在 PatchXpress 带有 Accumax 的自动膜片钳上 (Innovative Cell Technologies, San Diego, CA) 测试以分离单个细胞。

[1807] 使用以下溶液用于电生理记录。外部溶液含有: 2mM CaCl_2 、 2mM MgCl_2 、 4mM KCl 、 150mM NaCl 、 10mM 葡萄糖、 10mM HEPES (用 1M NaOH (调节) pH 7.4 , 渗透性)。内部溶液含有 140mM KCl 、 10mM MgCl_2 、 6mM EGTA、 5mM HEPES、 5mM MATP (用 KOH 调节 pH 至 7.25)。

[1808] 当电压从 -80mV 保持电位 (holding potential) 步进至 $+20\text{mV}$ 时 hERG 通道被启动。在 $+20\text{mV}$ 处的 5 秒步进期间, 通道激活接着很大程度上失活, 使得电流相对较低。一旦从 $+20\text{mV}$ 返回至 -50mV , 由于失活迅速除去且接着通道关闭, hERG 电流短暂地变得非常大。第一步 (梯阶) 至 -50mV 持续 300ms 被用作用于测量在通道激活之后至 -50mV 的步骤 (步长) 期间的峰值 (peak amplitude) 的基线在 -50mV 处的峰值电流在对照条件下和添加化合物之后二者都被测量。

[1809] 在玻璃瓶中将所有化合物制备成 10mM DMSO 储备液。储备溶液 (stock solution) 通过在室温下激烈涡旋并超声处理大约 2 分钟而混合。为了测试, 将化合物在玻璃瓶中利用在纯 DMSO 中的中间稀释步骤而稀释, 接着进一步稀释至在外部溶液中的工作浓度。在使用前不超过 20 分钟配制稀释物。

[1810] 在完成全细胞模式 (配置) 之后, 监测细胞 90 秒以评估稳定性, 并用外部溶液洗涤 66 秒。将以上描述的电压方案 (voltage protocol) 接着每 12 秒施加于细胞并贯穿整个程序。仅有带有稳定记录参数并满足规定的健康标准的细胞被允许进入化合物添加程序。

[1811] 含有 0.1% DMSO (媒介物) 的外部溶液被施加至细胞首先以建立对照峰值电流幅度。在使得电流稳定 $3\text{--}5$ 分钟之后, 施加 $1\ \mu\text{M}$ 接着 $10\ \mu\text{M}$ 测试化合物。每种化合物浓度添加 4 次, 且细胞保留在测试溶液中直至化合物的效力达到稳定状态或持续最大 12 分钟。在添加测试化合物之后, 添加阳性对照 ($1\ \mu\text{M}$ 西沙必利), 且必须阻断 $> 95\%$ 的用于被认为是有效的实验的电流。在外部溶液隔室中实施冲洗, 直至电流的恢复达到稳定状态。利用 DataXpress, Clampfit (Molecular Devices, Inc., Sunnyvale) 和 Origin7 (Originlab Corp.) 分析数据。

[1812] L-型钙通道活性孔板实验:

[1813] 细胞培养: IMR-32 (人神经母细胞瘤) 细胞获自美国典型培养物保藏中心

(The American Type Culture Collection)。细胞保持在补充有 10% 胎牛血清、2mM 的 L-谷氨酰胺、100IU/ml 的青霉素、50 μ g/ml 的链霉素、1% 的丙酮酸钠、1% 的碳酸氢钠和 1% 的非必需氨基酸的 MEM 中。细胞在 37°C 在增湿的 5% CO₂/95% 空气培养箱中培养。培养基每两天更换，且当细胞达到 70-80% 汇合时进行细胞再培养。

[1814] 实验 (测定): 将 IMR-32 细胞以 200,000 细胞 / 孔的密度接种在微实验 96-孔测定板 (BD FALCON™) 上的 200 μ l 培养基中过夜。将培养基除去并在含有 2mM 丙磺舒的 HBSS (1x 汉克平衡盐溶液加 20mM HEPES, pH 7.4) 中的 120 μ l Ca-4 染料 (MDS Analytical Technologies, Sunnyvale, CA) 替换。然后将细胞在培养箱中在 37°C 下孵育 1 小时。在 HBSS 中将测试化合物从 5 μ M-50 μ M 稀释, 并在测定之前在细胞中加入 40 μ l。L-型钙通道活性 (最大 - 最小) 在添加测试化合物之后立即添加 40 μ l 的 1 μ M (-) Bay K 8644 加上 50mM KCl (终浓度) 之后利用 FlexStation (Molecular Devices) 测量。然后计算对于化合物的 L-型钙通道活性的抑制。

[1815] 测试化合物并找出利用所描述的测定方法以 1 μ M 和 10 μ M 的浓度在晚 INa (late INa) 测定和峰 INa (Peak INa) 测定中、以及以 1 μ M 和 10 μ M 对于 hERG 测定和 L-型钙通道测定中具有效应的化合物。测定结果表明经测试化合物显示作为晚钠电流的调节剂活性, 例如通过抑制 (或降低) 晚钠电流。

[1816] 利用所描述的测定方法测试化合物。数据通过测试所列出的化合物以 10 μ M 和 1 μ M 浓度在晚 INa (late INa) 测定中、以及以 1 μ M 和 10 μ M 对于 hERG 测定和 L-型钙通道测定而得到。对于那些通过以 10 μ M 浓度抑制晚 INa (late INa) 至少 10% 的化合物的数据示出在表 1 中。

[1817] 表 1: 晚 INa 实验结果

[1818]

实施例编号	命名 (名称)	晚 INa_ 1uM	晚 INa_ 10uM
BHN-1.	7-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	49	67.5
BHN-2.	6-(3-(三氟甲氧基)苯基)-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶		52.9
BHN-3.	3-(三氟甲基)-6-[4-(三氟甲基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	60	76.8
BHN-4.	6-(2,4-二氯苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶		53.5
BHN-5.	6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶	50.3	81.3
BHN-6.	6-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶		54
BHN-7.	6-(4-苯氧基苯基)-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶		55.4
BHN-8.	6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪	36	78.8
BHN-9.	6-(3-苯氧基苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	29.6	75.7
BHN-10.	6-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶		51.2
BHN-11.	6-(4-苯氧基苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪		44.7
BHN-12.	3-(二氟甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪	39.6	79.7
BHN-13.	3-(二氟甲基)-6-(4-苯氧基苯基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪	44.8	87.1
BHN-14.	6-(4-氯-3-氯苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶		28.3
BHN-15.	6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶		52.5
BHN-16.	6-(4-苯氧基苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶		54.3
BHN-17.	7-甲基-6-[3-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶		25.3
BHN-18.	3-(二氟甲基)-6-(4-苯氧基苯基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶		54.6

[1819]

实施例编号	命名 (名称)	晚 INa_ 1uM	晚 INa_ 10uM
BHN-19.	{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}乙酸		35.4
BHN-20.	3-(二氟甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	46.6	72.9
BHN-21.	3-苯基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	65.1861	86.5
BHN-22.	6-(4-苯氧基苯基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪		58.9946
BHN-23.	3-(二氟甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	53.5406	74.6757
BHN-24.	6-(4-叔丁基苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	67.723	89.4833
BHN-25.	6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪		38.9637
BHN-26.	6-[2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪	64.4143	75.3492
BHN-27.	3-(三氟甲基)-6-[4-(三甲基硅烷基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	71.9653	84.8865
BHN-28.	6-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶	46.1443	78.3068
BHN-29.	6-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	20.888	62.8222
BHN-30.	6-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶	24.5771	77.2627
BHN-31.	6-(4-苯氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪	57.5195	82.5547
BHN-32.	6-(4-苯氧基苯基)-3-(丙烷-2-基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪	63.4332	83.3609
BHN-33.	6-[2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(丙-2-基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪	59.2146	75.9223
BHN-34.	1-苯基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶		33.3917
BHN-35.	3-叔丁基-6-(4-苯氧基苯基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪		68.5617
BHN-36.	3-叔丁基-6-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪		64.5106
BHN-37.	6-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	41.7903	59.7614
BHN-38.	3-乙基-6-(4-苯氧基苯基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪	54.508	79.348
BHN-39.	3-环丙基-6-(4-苯氧基苯基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪	44.4142	74.2699

[1820]

实施例编号	命名 (名称)	晚 INa_ 1uM	晚 INa_ 10uM
BHN-40.	4-[6-(4-苯氧基苯基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪-3-基]苯甲腈		38.2354
BHN-41.	4-{6-[2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪-3-基}苯甲腈		59.1461
BHN-42.	4-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪-3-基}苯甲腈		43.8433
BHN-43.	3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(4-苯氧基苯基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪		25.2135
BHN-44.	4-[6-(4-甲氧基苯基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪-3-基]苯甲腈		15.0257
BHN-45.	3-[6-(4-甲氧基苯基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪-3-基]苯甲腈		36.2623
BHN-46.	4-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯甲酸甲酯		53.9313
BHN-47.	3-[4-(甲基磺酰基)苯基]-6-(4-苯氧基苯基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪		50.7485
BHN-48.	2-{4-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯基}丙-2-醇		18.8946
BHN-49.	3-{6-[6-(吗啉-4-基)吡啶-3-基][1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪-3-基}苯甲腈		
BHN-50.	6-(4-苯氧基苯基)-3-[4-(2H-四唑-5-基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪		31.0469
BHN-51.	3-[6-(4-氟苯基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪-3-基]苯甲腈		40.5409
BHN-52.	3-苯基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-胺		44.8746
BHN-53.	4-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯甲腈		25.1019
BHN-54.	6-[2-(1H-四唑-5-基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶		
BHN-55.	3,6-二[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	89.1394	90.7299
BHN-56.	3-(丙-2-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶		48.512
BHN-57.	6-(联苯基-4-基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	45.8426	39.4525
BHN-58.	(2E)-3-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基}丙-2-烯酸甲酯 (prop-2-enotate)		27.6455
BHN-59.	6-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶		39.8471

[1821]

实施例编号	命名(名称)	晚 INa_ 1uM	晚 INa_ 10uM
BHN-60.	2-[6-(4-苯氧基苯基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪-3-基]丙-2-醇		48.5826
BHN-61.	6-[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶		23.4548
BHN-62.	6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-羧酸甲酯		
BHN-63.	N-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-羧酰胺		
BHN-64.	6-[4-(4-氟苯氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	38.1971	69.6326
BHN-65.	6-[4-(4-氯苯氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	55.5803	85.7214
BHN-66.	2-甲基-2-{4-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯基}丙腈	33.1801	70.6838
BHN-67.	6-[3-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	71.8028	80.6821
BHN-68.	6-[4-(丙-2-基磺酰基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶		21.9692
BHN-69.	3-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-胺		32.102
BHN-70.	3-甲基-6-[2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-胺		40.385
BHN-71.	6-[4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶		20.5184
BHN-72.	6-[3-(吗啉-4-基甲基)-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶		26.735
BHN-73.	4-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}苯磺酰胺		17.4588
BHN-74.	3-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	46.9061	67.0321
BHN-75.	N-(4-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}苯基)甲磺酰胺		30.0736
BHN-76.	N-{3-甲基-6-[2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基}乙酰胺		31.8678
BHN-77.	6-(4-乙氧基苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶		56.8121
BHN-78.	6-(4-叔丁氧基苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶		49.8074
BHN-79.	4-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}苯甲酰胺		19.2748

[1822]

实施例编号	命名(名称)	晚 INa _{1uM}	晚 INa _{10uM}
BHN-80.	3,3'-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3,6-二基二苯甲酸二乙酯		58.9887
BHN-81.	6-{3-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-4-(三氟甲氧基)苯基}-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶		30.3438
BHN-82.	3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶		38.8602
BHN-83.	N,N-二甲基-1-{2-(三氟甲氧基)-5-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯基}甲胺		29.7759
BHN-84.	2-({2-(三氟甲氧基)-5-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苄基}氨基)乙醇		
BHN-85.	N-{3-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基}丙酰胺		20.5208
BHN-86.	4-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}苯甲酸乙酯	82.7225	86.8539
BHN-87.	3-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}苯甲酸乙酯	38.949	72.2054
BHN-88.	6-(6-环丙基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶		35.9522
BHN-89.	6-(2-环丙基嘧啶-5-基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶		20.4645
BHN-90.	6-(4-环丙基苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	63.3768	74.8949
BHN-91.	3-(三氟甲基)-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶		46.7392
BHN-92.	6-[6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	63.5039	76.3047
BHN-93.	N-(2-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}苯基)甲磺酰胺		20.9754
BHN-94.	6-[4-(吡嗪-2-基氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶		27.4516
BHN-95.	N-({6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}甲基)甲磺酰胺		
BHN-96.	6-(5-环丙基-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	20.2987	
BHN-97.	6-(4-苯氧基苯基)四唑并[1,5-a]吡啶	73.2015	
BHN-98.	6-[4-(三氟甲氧基)苯基]四唑并[1,5-a]吡啶	54.0834	
BHN-99.	N-甲基-3-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}苯甲酰胺	19.5847	
BHN-100.	6-[4-(吡啶-3-基氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	27.6277	

[1823]

实施例编号	命名 (名称)	晚 INa_ 1uM	晚 INa_ 10uM
BHN-101.	6-[6-(甲基硫烷基 (methylsulfanyl)) 吡啶-3-基]-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶	32.3221	
BHN-102.	6-[4-(环丙基氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	45.5067	
BHN-103.	8-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	40.7323	
BHN-104.	7-甲氧基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	31.6916	
BHN-105.	6-[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	49.3177	
BHN-106.	6-(萘-2-基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	38.2035	
BHN-107.	3-(三氟甲基)-6-(3,4,5-三甲氧基苯基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	16.5096	
BHN-108.	8-(三氟甲氧基)-5-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]喹啉	45.7361	63.0914
BHN-109.	6-(3,5-二氟-4-苯氧基苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	61.8009	
BHN-110.	6-[4-(4-氟-2-硝基苯氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	18.2387	
BHN-111.	2,2-二氟-2-[6-(4-苯氧基苯基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基]乙醇	28.9842	
BHN-112.	6-[4-(2-氯苯氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	32.8537	
BHN-113.	6-[4-(吡啶-4-基氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	20.132	
BHN-114.	N-苯基-4-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯胺	37.3626	
BHN-115.	N-(2,2,2-三氟乙基)-4-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯胺	18.9269	
BHN-116.	N-[5-(三氟甲氧基)-2-{3-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基}苯基]乙酰胺	16.4416	
BHN-117.	6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-腈	66.3166	
BHN-118.	3,6-二[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪	46.2911	
BHN-119.	6-[4-(苯基硫烷基 (phenylsulfanyl)) 苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	70.4905	
BHN-120.	6-(萘-1-基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	20.3841	

[1824]

实施例编号	命名 (名称)	晚 INa_ 1uM	晚 INa_ 10uM
BHN-121.	3-(三氟甲基)-6-[6-(三氟甲基)吡嗪-3-基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	21.9422	
BHN-122.	3-(三氟甲基)-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	31.8383	
BHN-123.	4-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]-N-(2,2,2-三氟-1-苯基乙基)苯胺	23.357	
BHN-124.	6-[2-溴-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	81.9921	
BHN-125.	{6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基}甲醇	33.8728	
BHN-126.	3-(二氟甲基)-8-甲氧基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	26.8698	
BHN-127.	3-[(苯氧基)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	93.196	
BHN-128.	3-[(环丙基甲氧基)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	65.6436	
BHN-129.	3-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	48.3508	
BHN-130.	{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}甲醇	21.9314	
BHN-131.	6-[2-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	18.5361	
BHN-132.	6-[2-(吡啶-3-基)-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	29.4015	
BHN-133.	1-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶	42.4689	
BHN-134.	2-(三氟甲氧基)-5-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯胺	27.754	
BHN-135.	1-{4-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯基}环戊腈	49.1989	
BHN-136.	3-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)-6-(4-苯氧基苯基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	44.9887	
BHN-137.	6-[4-(4-氯苯氧基)苯基]-3-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	48.1809	
BHN-138.	3-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)-6-[4-(4-氟苯氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	42.777	
BHN-139.	3-[1,1-二氟-2-(吡啶-3-基甲氧基)乙基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	15.3935	
BHN-140.	3-[二氟(甲氧基)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	53.2223	

[1825]

实施例编号	命名(名称)	晚 INa _{1uM}	晚 INa _{10uM}
BHN-141.	3-[二氟(2-甲氧基乙氧基)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	32.4632	
BHN-142.	3-{二氟[(3-甲基氧杂环丁烷(methyloxetan)-3-基)甲氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	38.7883	
BHN-143.	3-苯氧基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	81.4091	
BHN-144.	3-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)-6-[6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	36.3798	
BHN-145.	6-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	55.3219	
BHN-146.	6-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	58.2431	
BHN-147.	3-{二氟[(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	29.0541	
BHN-148.	3-[(苄氧基)(二氟)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	71.6539	
BHN-149.	3-[二氟(吡啶-4-基甲氧基)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	34.0139	
BHN-150.	2-(2,2-二氟-2-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}乙氧基)-N,N-二甲基乙胺	15.6231	
BHN-151.	6-[4-(环丙基甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	43.0922	
BHN-152.	6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	71.7552	
BHN-153.	6-[3-(1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	17.1762	
BHN-154.	1-(4-(3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)苯基)乙酮	19.2153	
BHN-155.	2,2,2-三氟-1-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}乙醇	16.193	
BHN-156.	(2,2-二氟-2-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}乙氧基)乙腈	22.3286	
BHN-157.	2-(二氟{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}甲氧基)乙醇	18.2775	
BHN-158.	1-(二氟{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}甲氧基)丙-2-醇	32.8836	
BHN-159.	3-{6-[2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-b]吡啶-3-基}苯甲腈		

[1826]

实施例编号	命名(名称)	晚 INa _{1uM}	晚 INa _{10uM}
BHN-160.	3-(2-氯-1,1-二氟乙基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	61.9972	
BHN-161.	5-(三氟甲氧基)-8-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]喹啉	49.498	
BHN-162.	6-[4-(2-甲基-1,3-二氧杂环戊烷-2-基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	29.9168	
BHN-163.	6-(苯基乙炔基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	57.2895	
BHN-164.	6-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	50.7435	
BHN-165.	1,1-二氟-1-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}丙-2-醇	28.0578	
BHN-166.	1-环丙基-2,2-二氟-2-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}乙醇	29.4783	
BHN-167.	(2,2-二氟-2-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}乙氧基)乙酸乙酯	45.8073	
BHN-168.	N,N-二甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-胺	36.0758	
BHN-169.	(2E)-3-{4-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯基}丁-2-烯腈	30.5402	
BHN-170.	3-(苯基硫烷基(phenylsulfanyl))-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	66.193	
BHN-171.	3-(环丙基乙炔基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	49.2574	
BHN-172.	3-[1,1-二氟-2-(吡啶-2-基甲氧基)乙基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	30.6872	
BHN-173.	2-甲基-4-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}丁-3-炔-2-醇	30.761	
BHN-174.	N-甲基-2-(三氟甲氧基)-5-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯甲酰胺	16.021	
BHN-175.	N-(2,2-二氟-2-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}乙基)甲磺酰胺	16.3147	
BHN-176.	1,1-二氟-2-甲基-1-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}丙-2-醇	15.2148	
BHN-177.	3-(三氟甲基)-6-{[4-(三氟甲基)苯基]乙炔基}[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	23.6006	
BHN-178.	6-[2-(2-甲氧基乙氧基)-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	28.5149	
BHN-179.	6-[6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基]-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶	49.6909	

[1827]

实施例编号	命名(名称)	晚 INa _{1uM}	晚 INa _{10uM}
BHN-180.	6-[6-(环丙基氧基)吡啶-3-基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	21.0867	
BHN-181.	{5-(三氟甲氧基)-2-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯氧基}乙腈	18.745	
BHN-182.	6-[3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	18.9433	
BHN-183.	6-(1,3-噁唑-2-基)-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶	19.4806	
BHN-184.	N-(2,2-二氟-2-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}乙基)吡啶-2-羧酰胺	29.83	
BHN-185.	3-甲氧基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	29.11	
BHN-186.	3-(2,2,2-三氟乙氧基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	45.1555	
BHN-187.	6-[6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡嗪-3-基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	15.2091	
BHN-188.	3-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)-6-[3-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	41.2582	
BHN-189.	6-[4-(三氟甲氧基)-3-(三氟甲基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	56.8752	
BHN-190.	3-{2-[(3,4-二氟苄基)氧基]-1,1-二氟乙基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	24.3379	
BHN-191.	6-(1,3-噁唑-2-基)-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶	19.7625	
BHN-192.	3-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)-6-(苯基乙炔基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	31.0201	
BHN-193.	3-{二氟[(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)甲氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	54.7255	
BHN-194.	6-苯基-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶	22.1586	
BHN-195.	1-{4-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯基}环丙腈	47.3307	
BHN-196.	2-[3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-1,3-苯并噁唑	26.84	
BHN-197.	3-(二氟{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}甲基)戊-3-醇	25.3533	
BHN-198.	2,2-二氟-2-(6-{[4-(三氟甲基)苯基]乙炔基}[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙醇	17.4232	
BHN-199.	6-[2,4-二(三氟甲基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	20.5936	

[1828]

实施例编号	命名 (名称)	晚 INa _{1uM}	晚 INa _{10uM}
BHN-200.	3-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)-6-[2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	40.8285	
BHN-201.	6-(3,5-二氟-4-苯氧基苯基)-3-(丙-2-基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪	29.6644	
BHN-202.	5-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	74.1576	
BHN-203.	3-(丙-2-基)-6-[6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基][1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪	19.2583	
BHN-204.	3-[二氟(吡啶-3-基甲氧基)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	43.8565	
BHN-205.	1-(2,2-二氟-2-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}乙氧基)-2-甲基丙-2-醇	25.1679	
BHN-206.	3-{(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲氧基}(二氟)甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	44.7461	
BHN-207.	3-(二氟{[5-(2-甲基丙基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲氧基}甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	60.2606	
BHN-208.	3-(二氟{[5-(丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲氧基}甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	70.5329	
BHN-209.	6-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪	60.9978	
BHN-210.	6-(3,5-二氟-4-苯氧基苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪	33.773	
BHN-211.	3-[二氟(吡啶-2-基甲氧基)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	57.4166	
BHN-212.	4-[二氟{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}甲氧基]甲基]喹啉	59.6452	
BHN-213.	2-[3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-1,3-苯并噻唑	23.9625	
BHN-214.	3-[(环丙基甲氧基)(二氟)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	80.8168	
BHN-215.	3-{二氟[(1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	36.4338	
BHN-216.	3-[二氟(吡啶-3-基甲氧基)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	26.1001	
BHN-217.	3-{二氟[1-(4-氟苯基)乙氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	16.834	
BHN-218.	6-[4-(4-氯苯氧基)苯基]四唑并[1,5-a]吡啶	35.9854	

[1829]

实施例编号	命名 (名称)	晚 INa _{1uM}	晚 INa _{10uM}
BHN-219.	6-[6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基]四唑并[1,5-a]吡啶	36.8658	
BHN-220.	6-[4-(2-甲氧基丙-2-基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	58.508	
BHN-221.	6-[6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪	55.0196	
BHN-222.	6-[2-乙氧基-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	65.3354	
BHN-223.	6-[2-(丙-2-基氧基)-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	54.5146	
BHN-224.	3-{二氟[(1-甲基-5-苯基-1H-吡啶-3-基)甲氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	24.1854	
BHN-225.	3-{[(2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯(benzodioxol)-5-基)甲氧基](二氟)甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	63.0442	
BHN-226.	6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-({[4-(三氟甲基)苄基]氧基}甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	59.326	
BHN-227.	3-{[(4-氟苄基)氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	79.7579	
BHN-228.	3-{[(2,5-二甲基-1,3-噁唑-4-基)甲氧基](二氟)甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	73.0091	
BHN-229.	3-{二氟[(5-甲基-2-苯基-1,3-噁唑-4-基)甲氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	72.1636	
BHN-230.	3-{二氟[1-(吡啶-2-基)乙氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	42.2926	
BHN-231.	3-{[1-(4-氯苯基)乙氧基](二氟)甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	62.9341	
BHN-232.	3-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)-6-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	45.3007	
BHN-233.	3-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)-6-(3,5-二氟-4-苯氧基苯基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	31.397	
BHN-234.	3-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)-6-{{[4-(三氟甲基)苯基]乙炔基}[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	57.8164	
BHN-235.	3-(2-{{[3-(4-氯苯基)-1,2-噁唑-5-基]甲氧基}-1,1-二氟乙基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	41.5423	

[1830]

实施例编号	命名 (名称)	晚 INa _{1uM}	晚 INa _{10uM}
BHN-236.	6-[4-(4-氯苯氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪	39.9596	
BHN-237.	3-(二氟甲基)-6-[6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基][1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪	44.7068	
BHN-238.	3-{{(2-氟苄基)氧基}甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	80.6183	
BHN-239.	6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-{{[2-(三氟甲基)苄基]氧基}甲基}[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	65.115	
BHN-240.	3-{{(2,4-二氟苄基)氧基}甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	83.3836	
BHN-241.	3-{{(4-氯苄基)氧基}甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	82.2111	
BHN-242.	3-{{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧基}甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	72.2094	
BHN-243.	N-(2,2-二氟-2-{{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}乙基)苯甲酰胺	20.9902	
BHN-244.	3-[(吡啶-2-基甲氧基)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	17.5037	
BHN-245.	3-[二氟(嘧啶-2-基甲氧基)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	38.7693	
BHN-246.	3-[(1-苄基乙氧基)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	85.8171	
BHN-247.	3-{{[1-(2,4-二氯苄基)乙氧基](二氟)甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	74.1378	
BHN-248.	1-[(二氟{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}甲氧基)甲基]环丁醇	50.2191	
BHN-249.	3-{{1-[二氟(吡啶-3-基)甲氧基]乙基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	22.7039	
BHN-250.	3-{{(2,4-二氯苄基)氧基}甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	79.0732	
BHN-251.	3-{{(2,4-二甲基苄基)氧基}甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	75.7567	
BHN-252.	3-{{(5-甲基吡啶-2-基)甲氧基}甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	20.6482	
BHN-253.	3-(二氟甲基)-6-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪	39.3884	
BHN-254.	4-{{4-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苄基}四氢-2H-吡喃-4-腈	24.5777	
BHN-255.	3-[1-(吡啶-2-基甲氧基)乙基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	22.7999	

[1831]

实施例编号	命名 (名称)	晚 INa_ 1uM	晚 INa_ 10uM
BHN-256.	(2S)-2-[(二氟{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}甲氧基)甲基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯	62.5676	
BHN-257.	3-{{二氟(吡啶-3-基)甲氧基}甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	46.2206	
BHN-258.	6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-[3-(三氟甲基)苯氧基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	80.1084	
BHN-259.	3-{{(5-环丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲氧基}(二氟)甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	71.5761	
BHN-260.	3-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	38.4527	
BHN-261.	3-[(二氟{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}甲氧基)甲基]苯甲腈	56.8413	
BHN-262.	3-(二氟{3-[(2-甲氧基苯基)硫烷基(sulfanyl)]-2-甲基丙氧基}甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	47.7989	
BHN-263.	1-(2,2-二氟-2-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}乙基)-3-苯基脲	22.5529	
BHN-264.	3-(二氟{2-[4-(4-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]乙氧基}甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	54.3394	
BHN-265.	6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-羧酰胺	15.3022	
BHN-266.	3-{{(3-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基}(二氟)甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	50.2004	
BHN-267.	1-(2-氯苯氧基)-3-(2,2-二氟-2-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}乙氧基)丙-2-醇	26.5068	
BHN-268.	8-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]四唑并[1,5-a]吡啶	43.151	
BHN-269.	5-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]四唑并[1,5-a]吡啶	44.6912	
BHN-270.	6-[4-(4-氯苯氧基)苯基]四唑并[1,5-b]哒嗪	21.7058	
BHN-271.	6-{4-[二氟(吡啶-3-基)甲氧基]苯基}-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	19.8602	
BHN-272.	6-{4-[二氟(苯基)甲氧基]苯基}-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	64.8954	
BHN-273.	3-(2-甲基苯氧基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	68.6671	

[1832]

实施例编号	命名 (名称)	晚 INa_ 1uM	晚 INa_ 10uM
BHN-274.	1-(2,2-二氟-2-{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}乙氧基)-3-(2,5-二甲基苯氧基)丙-2-醇	38.8563	
BHN-275.	3-[(环丙基甲氧基)(二氟)甲基]-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	28.6093	
BHN-276.	5-氯-2-({4-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯基}氨基)苯甲腈	16.248	
BHN-277.	5-(甲氧基甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	38.0075	
BHN-278.	N-甲基-N-苯基-4-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯胺	54.2033	
BHN-279.	({6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-基}甲氧基)乙腈	19.1346	
BHN-280.	4-(二氟{4-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯氧基}甲基)苯甲腈	63.6981	
BHN-281.	5-[(二氟{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}甲氧基)甲基]喹啉	53.9362	
BHN-282.	3-[1-(二氟{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}甲氧基)乙基]喹啉	62.7413	
BHN-283.	4-氯-N-{4-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯基}苯胺	27.1761	
BHN-284.	4-氟-N-{4-[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]苯基}苯胺	31.3958	
BHN-285.	3-{[2-(2,6-二甲基苯氧基)乙氧基](二氟)甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	68.0043	
BHN-286.	6-[4-(五氯-λ~6~-硫烷基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	56.4045	
BHN-287.	3-{二氟[(1-苯基-1H-吡唑-4-基)甲氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	47.119	
BHN-288.	3-[二氟({2-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噁唑-4-基}甲氧基)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	39.2489	
BHN-289.	4-[(二氟{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}甲氧基)甲基]-2-甲基喹啉	47.9164	
BHN-290.	4-[(二氟{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}甲氧基)甲基]-2-(三氟甲基)喹啉	34.6127	
BHN-291.	6-[(二氟{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}甲氧基)甲基]喹啉	47.0299	

[1833]

实施例编号	命名(名称)	晚 INa _{1uM}	晚 INa _{10uM}
BHN-292.	6-(2-氯-4-硝基苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	25.9657	
BHN-293.	3-[(丁-2-炔-1-基氧基)(二氟)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	80.6107	
BHN-294.	3-[(2,2-二氟环丙基)甲氧基](二氟)甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	77.5676	
BHN-295.	3-{二氟[(3-苯基丙-2-炔-1-基)氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	87.7093	
BHN-296.	3-{二氟[(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	40.1113	
BHN-297.	3-[(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基](二氟)甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	63.3909	
BHN-298.	3-{二氟[(5-苯基-1,2-噁唑-3-基)甲氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	70.3125	
BHN-299.	3-{二氟[(2-苯基-1,3-噁唑-4-基)甲氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	51.1075	
BHN-300.	3-{二氟[(5-甲基-2-苯基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	62.965	
BHN-301.	3-{二氟[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	29.8716	
BHN-302.	3-[[1-(4-氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑基-3-基]甲氧基](二氟)甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	52.8348	
BHN-303.	3-[(3,3-二苯基丙氧基)(二氟)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	51.0168	
BHN-304.	3-苯氧基-6-{[4-(三氟甲基)苯基]乙炔基}[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	28.2018	
BHN-305.	3-(二氟{[3-(嘧啶-2-基)苄基]氧基}甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	59.565	
BHN-306.	3-(二氟{[3-(吡啶-3-基)苄基]氧基}甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	49.7279	

[1834]

实施例编号	命名 (名称)	晚 INa _{1uM}	晚 INa _{10uM}
BHN-307.	3-{二氟[(1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲氧基]甲基}-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	68.4897	
BHN-308.	3-[氯(二氟)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	71.237	
BHN-309.	3-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)-6-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙炔基}[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	25.1867	
BHN-310.	3-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)-6-[(4-氯苯基)乙炔基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	21.69	
BHN-311.	3-(二氟{[2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苄基]氧基}甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	47.274	
BHN-312.	3-(二氟{[2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)苄基]氧基}甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	51.3863	
BHN-313.	3-(二氟{[2-苄基-5-(三氟甲基)-1,3-噁唑-4-基]甲氧基}甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	49.9572	
BHN-314.	3-(二氟{[1-苄基-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基]甲氧基}甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	24.1634	
BHN-315.	3-(二氟{[6-(1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基]甲氧基}甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	55.8573	
BHN-316.	6-环丙基-2'-[(二氟{6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基}甲氧基)甲基]-3,4'-联吡啶	59.01	
BHN-347.	3-[[3-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)苄基]氧基](二氟)甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	46.44	
BHN-318.	3-(二氟{[5-(4-氟苯基)-1,2-噁唑-3-基]甲氧基}甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	28.92	
BHN-319.	3-{二氟[(5-苄基-1,2-噁唑-3-基)甲氧基]甲基}-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	30.50	
BHN-320.	3-(二氟{[2-(哌啶-1-基)吡啶-4-基]甲氧基}甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	76.34	

[1835]

实施例编号	命名(名称)	晚 INa_ 1uM	晚 INa_ 10uM
BHN-321.	3-[[2,2-二甲基-2,3-二氢-1-苯并咪唑-7-基]甲氧基](二氟)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	65.59	
BHN-322.	3-[[2-(2,6-二氟苯基)乙氧基](二氟)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	72.48	
BHN-323.	3-{二氟[(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲氧基]甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	73.00	
BHN-324.	3-{二氟[(5-苯基-1,2-噁唑-3-基)甲氧基]甲基]-6-[6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	46.33	
BHN-325.	3-[[2-(6-环丙基吡啶-3-基)苄基]氧基](二氟)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	68.33	
BHN-326.	3-[[5-(2-氯苯基)-1,2-噁唑-3-基]甲氧基](二氟)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	52.39	
BHN-327.	3-(二氟{[2-(吡啶-3-基)苄基]氧基}甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	54.20	
BHN-328.	3-(二氟{[2-(1H-吡唑-1-基)苄基]氧基}甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶	70.86	
BHN-329.	6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶		38.7
BHN-330.	3-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶		57.2
BHN-331.	N-乙基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-胺		38.2
BHN-332.	6-(4-苯氧基苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶		83.5
BHN-333.	3-甲基-6-(4-苯氧基苯基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶		61.6
BHN-334.	N-乙基-6-(4-苯氧基苯基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-胺		40.6
BHN-335.	6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶		87.7
BHN-336.	7-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶		67.5
BHN-337.	6-[3-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶		52.9

[1836]

实施例编号	命名 (名称)	晚 INa_ 1uM	晚 INa_ 10uM
BHN-338.	3-(三氟甲基)-6-[4-(三氟甲基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶		76.8
BHN-339.	6-(2,4-二氯苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶		53.5
BHN-340.	6-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶		54
BHN-341.	6-(3-苯氧基苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶		75.7
BHN-342.	6-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶		51.2
BHN-343.	6-(4-氯-3-氟苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶		28.3
BHN-344.	6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶		81.3
BHN-345.	6-(4-苯氧基苯基)-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶		55.4
BHN-346.	6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶		75.1
BHN-347.	6-(3-苯氧基苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶		73.6
BHN-348.	2-甲基-6-(3-苯氧基苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶		65.7
BHN-349.	8-甲基-6-(4-苯氧基苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶		65.1
BHN-350.	5-甲基-6-[4-(三氟甲基)苯基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶		44.5
BHN-351.	6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪		78.8
BHN-352.	6-(4-苯氧基苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪		44.7
BHN-353.	3-(二氟甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪		79.7
BHN-354.	3-(二氟甲基)-6-(4-苯氧基苯基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪		87.1
BHN-355.	6-(4-苯氧基苯基)-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪		54.3

[1837] 上表 1 中所述的实验结果示出了作为晚钠电流调节剂的所示的测试化合物的活性,例如通过抑制(或减少)晚钠电流。

[1838] 在一些实施方式中,式 I 的化合物的效果对于晚钠电流是特异性的并且相对于其他离子通道而言表现出很小的活性或无活性。因此,在一些实施方式中,具有减小晚钠电流活性的化合物相对于峰值钠电流而言也表现出很小的活性或无活性。在特定的实施方式中,具有减小晚钠电流活性的化合物相对于 hERG 钾通道也表现出很小的活性或无活性。在一些实施方式中,具有减小晚钠电流活性的化合物相对于 L-型钙通道而言也表现出很

小的活性或无活性。例如,在本文所描述的实验中,给定的化合物可提供 30% (或更大,例如大于 40%,大于 50%,大于 60%,大于 70%,大于 80%) 的晚钠电流减小,并且该化合物对于峰值钠电流、hERG 钾通道、和 L-型钙通道中的一种或多种可表现出很小的活性或无活性。这样,当利用本文中所描述的实验进行测量时,具有“很小的”效果的化合物通常会表现出给定活性(例如峰值 INa、hERG、L-型钙)的少于 30% 的减少(例如,少于 20% 的减少,少于 15% 的减少,少于 10% 的减少)。这样,“无”效果意味着所测量的任何活性均不同于通过少于所述测量方法的标准误差的对照值。这样,所进行的测量活性的实验应该如上文所描述,用浓度为 10 μ M (或溶解度的上限,如果该溶解度的上限较小的话) 的该化合物进行。

[1839] L-型 Ca²⁺ 通道实验 -ChanTest (实验)

[1840] 筛选所选择的化合物以用于阻断心脏 L-型 Ca²⁺ 通道 (hCav1.2, 由人 CACNA1C 基因编码并与以下亚基共表达: β 2-亚基, 由人 CACNB2 基因编码, 以及 α 2 Δ 1, 由 CACNA2D1 基因编码)。该 Ca²⁺ 通道在 CHO (中华仓鼠卵巢) 细胞系中被异源表达。在以下的标准组织培养程序后保持细胞, 并在培养基中用适当选择的抗生素保持稳定的通道表达。收获细胞以用于在 PatchXpress 自动化膜片钳 (Model 7000A, Molecular Devices, Sunnyvale, CA) 上进行测试, 用汉克平衡盐溶液 (Hank's Balanced Salt Solution) 洗涤两次, 用胰蛋白酶处理该细胞, 并将细胞重悬浮于培养基中 (20mL 培养基中 4-6 \times 10⁶ 个细胞)。使悬浮液中的细胞在 37 $^{\circ}$ C, 湿度为 95% 的空气, 5% CO₂ 气氛的组织培养箱中复原 10 分钟。

[1841] 使用以下的溶液进行电生理学记录。外部溶液 (external solution) 含有 (mM): 137NaCl、4KCl、1.8CaCl₂、1MgCl₂、10 葡萄糖、10HEPES (用 NaOH 调至 pH 7.4)。内部溶液 (internal solution) 含有 (mM): 130 天冬氨酸铯、5MgCl₂、5EGTA、4ATP、0.1GTP、10HEPES (用 N-甲基-D-葡萄糖胺将 pH 调节至 7.2)。

[1842] 将载体施加于稚细胞 ($n \geq 2$, 其中 n = 细胞数) 持续 5-10 分钟的暴露间隔。每一次溶液替换都平行进行四次。在每次试验结束时, 加入饱和浓度的硝苯地平 (10 μ M) 以阻断 hCav_{1.2} 电流。从总膜电流记录中数字上扣除漏电流。

[1843] 通过加入二甲亚砜 (DMSO) 并冷冻保存来制备测试化合物储备溶液。每一测试化合物 DMSO 储备液都在环境室温下进行超声处理 (Model 2510/5510, Branson Ultrasonics, Danbury, CT) 至少 20 分钟以促进溶解。通过每天将储备溶液溶解于标准的胞外生理盐水溶液 (参见上文) 来制备测试化合物浓聚物。与化合物一起加入的 DMSO 的最大百分比为 0.1%。在装载到 PatchXpress 之前, 将所有的测试化合物和对照溶液置于搪瓷 (glass-lined) 的 96 孔化合物板中。

[1844] 利用一次性聚乙烯微量加样器吸头以五 (5) 分钟的间隔向稚细胞 ($n \geq 2$, 其中 n = 细胞数 / 浓度) 施加一种或两种浓度 (1 μ M、10 μ M) 的每一种测试化合物。每一种测试化合物平行四次施加于细胞。暴露于每一种测试化合物浓度的总时间为 5 分钟。

[1845] 以 10s 的间隔从 -80mV 保持电位 hCav1.2 的开始和稳态阻断 (利用由去极化实验脉冲 (持续时间, 200ms; 振幅, 10mV) 构成的激励电压波形 (stimulus voltage pattern) 测量 α 1C/ β 2/ α 2 δ 通道)。以 10mV 的步长测量峰值电流。

[1846] 实施例 39

[1847] Na_v1.7 筛选实验:

[1848] 有证据支持河豚毒素敏感性 $\text{Na}_v1.7$ 在疼痛的发病机制中的作用。在该实验中,使用全细胞膜片钳技术来确定式(I)化合物对在 HEK293 细胞中表达的人 $\text{Nav}1.7(\text{hNav}1.7+\beta 1\text{-亚基})$ 的影响。通过用人 $\text{Na}_v1.7\alpha\text{-亚基}$ 和 $\beta 1\text{-亚基}$ 稳定转染 HEK293 细胞来制备 $\text{Na}_v1.7$ 细胞系。通过膜片钳技术来分析稳定表达 $\text{huNa}_v1.7$ 的 HEK293 细胞,并且发现其具有 -400pA 至 -1800pA 的 Na^+ 电流(在未转染的细胞中没有记录到电流)。通过具有 $10\text{-}74\text{nmol/L}$ 的 IC_{50} 值的河豚毒素(TTX)来阻断这些细胞中的 Na^+ 电流。通过使用膜电位敏感性染料获得了类似的结果。

[1849] 在使用前在 DMSO 中制备浓度为 40mmol/L 的式 I 化合物(“测试化合物”)的储备溶液。每一种测试化合物以 $100\ \mu\text{M}$ 平行测试两次,然后 $1:4$ 连续稀释以得到 8 个用于测试的浓度。使用 TTX 作为 $\text{Na}_v1.7$ 电流的对照抑制剂。

[1850] 利用获自 Molecular Devices(加利福尼亚, USA) 的荧光染料类的膜电位实验试剂盒(#R8123)来测试化合物减小 $\text{Na}_v1.7\text{Na}^+$ 电流的作用。简言之,在实验前 24 小时将细胞接种于多聚-D-赖氨酸预涂覆的透明底 96 孔 Biocoat 板的黑色孔中的 $100\ \mu\text{l}$ 生长培养基中。在实验当日制备膜电位染料并用 HEPES-HBSS 预热至 37°C 。向每个孔中加入 $100\ \mu\text{l}$ 染料并在 37°C 温育 60 分钟。向每个孔中加入藜芦定(veratridine)以达到 $50\ \mu\text{mol/L}$ 的终浓度。然后以所需的浓度向每个孔中加入测试化合物,并记录荧光值。对于每一测试化合物数据组,基于所产生的测定点来计算 IC_{50} 值。

[1851] 在特定的实施方式中,与一种或多种其他离子通道中的活性相比,化合物会表现出对于晚钠电流调节活性的高选择性。可通过测定由该化合物引起的晚钠电流的减小百分比来确定化合物的选择性,如通过上文所述的实验来测量。如上文所述来确定由该化合物引起的一种其他的离子通道活性的减小百分比,例如 hERG 钾通道或 L-型钙通道。通过获取(晚钠电流的减小百分比)与(一种其他的离子通道活性的减小百分比)之比来确定选择性。这样,为了测量活性而进行的实验应该如上文所描述,利用浓度为 $10\ \mu\text{M}$ (或溶解度的上限,如果该溶解度的上限较小的话)的化合物来进行。在特定的实施方式中,当晚钠电流中的减小百分比与峰值钠电流、hERG 钾通道电流、或 L-型钙通道之一的减小百分比进行比较时,本发明化合物的选择性为至少 $5:1$,例如至少 $6:1$,至少 $7:1$,至少 $8:1$,至少 $9:1$,至少 $10:1$,至少 $12:1$,至少 $15:1$,至少 $20:1$,或至少 $25:1$ 。

[1852] 实施例 40

[1853] 材料和方法

[1854] 人 $\text{Nav}1.1\text{cDNA}$ 的表达

[1855] 我们的实验室之前已经研究了所有的野生型(WT)和突变型构建体(Kahlig, 2008; Lossin, 2002; Rhodes, 2004)并且如前所描述实施了 cDNA 表达(Kahlig, 2008)。简言之,已通过利用 Qiagen Superfect 试剂瞬时转染实现了 $\text{Nav}1.1$ 的表达(以对于 $\alpha 1:\beta 1:\beta 2$ 的质粒质量比为 $10:1:1$ 转染 $5.5\ \mu\text{g}$ 的 DNA)。将人 $\beta 1$ 和 $\beta 2\text{cDNA}$ 克隆到含有标记基因 DsRed(DsRed-IRES2-h $\beta 1$)或 EGFP(EGFP-IRES2-h $\beta 2$)以及内核糖体进入位点(IRES)的质粒中。除非另外提及,所有的试剂均购自 Sigma-Aldrich(St Louis, MO, U. S. A.)。

[1856] 电生理学

[1857] 如上文所描述,利用全细胞电压钳记录来测量 WT 和突变型 $\text{Na}_v1.1$ 通道的生理学

特性 (Kahlig, 2008)。简言之,电极内液 (pipette solution) 由 110CsF、10NaF、20CsCl、2EGTA、10HEPES 组成 (以 mM 计), pH 7.35 且渗透量 (osmolarity) 为 300mOsmol/kg。槽 (对照) 溶液 (bath(control) solution) 含有 (以 mM 计) 145NaCl、4KCl、1.8CaCl₂、1MgCl₂、10 葡萄糖、10HEPES, pH 7.35 且渗透量 (osmolarity) 为 310mOsmol/kg。在建立全细胞模式 (全细胞配制, whole-cell configuration) 之后,测量电流之前,使细胞稳定化 10 分钟。串联电阻补偿设定为 90% 以保证钳制电位 (指令电位) 达到微秒的范围内,且电压误差 < 2mV。通过利用在线 P/4 程序扣除漏电流并且所有的电流以 5kHz 进行 Bessel 低通滤波并以 50kHz 被数字化。为了清楚起见,对代表性的斜率电流以 50kHz 进行离线低通滤波。

[1858] 如插图中所示使用评价通道活性、快速失活以及在重复刺激过程中的可用性的具体电压钳实验方案。由通过 $G_{Na} = I_{Na}/(V-E_{Na})$ 放大和归一化为 -80mV 至 +20mV 的最大电导的峰值电流计算得到全细胞电导。将电导 - 电压和稳态通道可用性曲线与玻尔兹曼函数拟合以确定半数最大激活 / 失活的电压 ($V_{1/2}$) 和坡度因子 (k)。从失活的时间依赖性进入和复活是通过将峰值电流恢复与以下双指数函数相拟合来评价的: $I/I_{max} = A_f \times [1 - \exp(-t/\tau_f)] + A_s \times [1 - \exp(-t/\tau_s)]$, 其中 τ_f 和 τ_s 表示时间常数 (分别表示快分量和慢分量), A_f 和 A_s 表示快分数振幅和慢分数振幅。

[1859] 对于用途依赖性研究 (功能依赖性研究, use-dependent studies), 用来自 -120mV 保持电位的去极化脉冲串 (-10mV, 5ms, 300 次脉冲, 10Hz) 刺激细胞。然后将电流归一化为响应于每一频率串中的第一次脉冲记录的峰值电流。对于紧张性阻断 (tonic block) 研究, 在存在和不存在 0.5 μ M 河豚毒素 (TTX) 的情况下所记录的电流的数字减影 (数字扣减, digital subtraction) 之后响应于 200ms 去极化至 -10mV (0.2Hz) 来评价峰值电流和持续电流。在 200ms 步长的最后 10ms 中计算持续电流。利用 Clampfit9.2 (Axon Instruments, Union City, CA, U. S. A)、Excel 2002 (Microsoft, Seattle, WA, U. S. A)、和 OriginPro 7.0 (OriginLab, Northampton, MA, U. S. A) 软件进行数据分析。结果以平均值 \pm SEM 来表示。除非另外指出, 在参照 WT-Na_v1.1 的 Tukey 事后检验 (post-hoc test) 之后, 利用单向 ANOVA 进行统计学比较。

[1860] 体外药理学

[1861] 在 0.1M HCl 中制备 20mM 雷诺嗪 (Gilead, Foster City, CA) 的储备溶液。在每个实验日制备槽溶液中的式 IA 或式 IB 化合物的新鲜稀释液并将 pH 重新调节至 7.35。利用 Perfusion Pencil 系统 (Automate, Berkeley, CA) 将灌注溶液直接施加于被钳制细胞。通过利用 250 微米尖端以 350 μ L/min 的流速通过重力来驱动直接细胞灌注。这种系统将灌注流中的被钳制细胞隔离并且能够在 1 秒内完成溶液替换。在建立全细胞模式 (whole-cell configuration) 后立即启动继续灌注被钳制细胞。在对照溶液灌注过程中测量对照电流。

[1862] 在记录电流之前灌注含有本发明化合物的溶液三分钟以达到平衡态 (紧张性) 药物阻断。测量来自该稳态条件下的峰值电流和持续电流的紧张性阻断。将三个顺序的电流迹线平均化以获得对于每一记录条件的平均电流 (对照、雷诺嗪和 TTX)。该平均电流迹线被用于离线减影 (离线扣减, offline subtraction) 和分析。在来自 -120mV 保持电位的脉冲串的脉冲数为 300 (-10mV, 5ms, 300 次脉冲, 10Hz) 时, 测量峰值电流的用途 (功能) 依赖性阻断。将两个连续脉冲串刺激同时平均化以获得每一记录条件的平均电流迹线, 然后将该平均电流迹线用于离线减影 (离线扣减) 和分析。通过电压每 30s 受激的以 20mV/s 的

速率从 -120mV 的保持电位升高至 +20mV 来评价坡度电流 (ramp current) 的阻断。为了使时间依赖性电流漂移最小化,仅分析对照、本发明的化合物、或 TTX 表面灌流过程之一所记录的迹线。TTX 在雷诺嗪的存在下施加。用希尔方程 (Hill equation) 来拟合浓度抑制曲线: $I/I_{\max} = 1/[1+10^{(\log IC_{50}-I)*k}]$, 其中 IC_{50} 为产生半数抑制的浓度, 而 k 为希尔坡度因子 (Hillslope factor)。

[1863] 体内药理学

[1864] 使用实施了颈静脉插管的雄性 SD 大鼠 (250-350g, Charles River Laboratories, Hollister, CA) 来研究本发明的化合物的体内脑渗透。动物是经公共动物保健和使用委员会 (Institutional Animal Care and Use Committee, Gilead Sciences) 的批准后使用的。每组三只大鼠以 85.5 μ g/kg/min 静脉灌注溶解于盐水中的本发明化合物。在 1 小时、2.5 小时或 5 小时后,将动物处死以用于收集血浆和脑,并通过液相色谱法与串联质谱法的结合 (LC-MS/MS) 来测量本发明化合物的浓度。在 1% 2N HCl 酸化的 5% 氟化钠中均质化 (将最终的匀浆稀释 3 倍)。将血浆和脑匀浆样品与作为内标的氘化 D3- 雷诺嗪一起沉淀、涡旋并离心。转移上清液 (50 μ L) 并在注射 (10 μ L) 前用水 (450 μ L) 稀释。利用岛津 (Shimadzu) LC-10AD 液相色谱仪以及装有由含 0.1% 甲酸的水 (溶液 A) 和乙腈 (溶液 B) 组成的流动相的 Luna C18 (2), 3 μ m, 20x 2.0mm 柱在等度洗脱条件下 (75% 溶液 A、25% 溶液 B; 流速 0.300ml/min) 实施高效液相色谱分析。利用在具有 MRM 跃迁 428.1 > 98 的阳离子模式下操作的 API3000 质谱仪来 (Applied Biosystems, Foster City, CA) 进行质谱分析。计算对于每一样品的脑与血浆的雷诺嗪之比,结果以 ng 雷诺嗪 /g 脑除以 ng 雷诺嗪 /ml 血浆表示。

[1865] 结果

[1866] 利用上述方法能够证明,本发明的化合物具有抑制 WT- $Na_v1.1$ 和一组与癫痫症和偏头痛综合征 GEFS+, SMEI 和 FHM3 有关的 $Na_v1.1$ 突变体通道的能力,这表明本发明的化合物能够优先阻断由这些突变体通道带来的异常增加的持续电流。利用上述方法也可以确定本发明化合物穿过血脑屏障的能力。

[1867] 实施例 41

[1868] 方法和材料

[1869] 人 $Nav1.2$ cDNA 的表哒

[1870] 使用稳定转染在中华仓鼠卵巢 (CHO) 细胞中的野生型 (WT) cDNA 来记录 Na^+ 电流。除非另外提到,所有的试剂购自 Sigma-Aldrich (St Louis, MO, U. S. A.)。

[1871] 电生理学

[1872] 利用全细胞电位钳记录来测量 WT 的生物生理学特性。简言之,电极内液 (以 mM 计) 由 110CsF、10NaF、20CsCl、2EGTA、10HEPES 组成, pH 7.35 且渗透量为 300mOsmol/kg。槽 (对照) 溶液含有 (以 mM 计): 145NaCl、4KCl、1.8CaCl₂、1MgCl₂、10 葡萄糖、10HEPES, pH 7.35 且渗透量为 310mOsmol/kg。在建立全细胞模式之后,测量电流之前,将细胞稳定化 10 分钟。串联电阻补偿设定为 90% 以保证钳制电位 (指令电位) 达到微秒的范围内,且电压误差 < 2mV。通过利用在线 P/4 程序扣除漏电流并且所有的电流以 5kHz 进行 Bessel 低通滤波并以 50kHz 被数字化。

[1873] 为了清楚起见,对代表性的斜率电流以 50kHz 进行离线低通滤波。使用用于评价

通道活化、快速失活和重复刺激过程中的可用性的特定电压钳实验方案。结果表示为平均值 \pm SEM, 并且除非另外指出, 利用单向 ANOVA 进行统计学比较。

[1874] 测量峰值电流的紧张性阻断。利用平均电流迹线来进行离线减影 (离线扣减) 和分析。在脉冲串的脉冲数为 300 (-10mV, 5ms, 300 脉冲) 时, 以来自 -120mV 的保持电位的 10Hz 至 135Hz 的频率测量峰值电流的用途 (功能) 依赖性阻断。将两个连续脉冲串刺激同时平均化以获得每一记录条件的平均电流迹线, 然后将该平均电流迹线用于离线减影 (扣减) 和分析。

[1875] 使用用于评价通道活化、快速失活和重复刺激过程中的可用性的特定电压钳实验方案。由通过 $G_{Na} = I_{Na}/(V-E_{Na})$ 放大和归一化为 -80mV 至 +20mV 的最大电导的峰值电流计算得到全细胞电导。将电导 - 电压和稳态通道可用性曲线与玻尔兹曼函数拟合以确定半数最大激活 / 失活的电压 ($V_{1/2}$) 和坡度因子 (k)。从失活的时间依赖性进入和复活是通过将峰值电流恢复与以下双指数函数相拟合来评价的: $I/I_{max} = A_f \times [1 - \exp(-t/\tau_f)] + A_s \times [1 - \exp(-t/\tau_s)]$, 其中 τ_f 和 τ_s 表示时间常数 (分别表示快分量和慢分量), A_f 和 A_s 表示快分数振幅和慢分数振幅。

[1876] 对于用途 (功能) 依赖性研究, 用来自 -120mV 的保持电位的去极化脉冲串 (-10mV, 5ms, 300 次脉冲, 10Hz) 刺激细胞。然后将电流归一化为响应于每一频率串中的第一次脉冲记录的峰值电流。对于紧张性阻断研究, 在存在和不存在 0.5 μ M 河豚毒素 (TTX) 的情况下记录的电流的数字减影 (数字扣减) 之后, 响应于 200ms 去极化至 -10mV (0.2Hz) 来评价峰值电流和持续电流。在 200ms 步长的最后 10ms 中记录持续电流。利用 Clampfit 9.2 (Axon Instruments, Union City, CA, U. S. A)、Excel 2002 (Microsoft, Seattle, WA, U. S. A)、和 OriginPro 7.0 (OriginLab, Northampton, MA, U. S. A) 软件进行数据分析。结果以平均值 \pm SEM 来表示。除非另外指出, 在参照 WT-Na_v1.2 的 Tukey 事后检验 (post-hoc test) 之后, 利用单向 ANOVA 进行统计学比较。

[1877] 体外药理学

[1878] 在 0.1M HCl 中制备 20mM 本发明化合物的储备溶液 (Gilead, Foster City, CA)。在每个实验日制备槽溶液中的本发明化合物的新鲜稀释液并将 pH 重新调节至 7.35。利用 Perfusion Pencil 系统 (Automate, Berkeley, CA) 将灌注溶液直接施加于被钳制细胞。通过利用 250 微米尖端以 350 μ L/min 的流速通过重力来驱动直接细胞灌注。这种系统将灌注流中的被钳制细胞隔离并且能够在 1 秒内完成溶液替换。在建立全细胞模式后立即启动继续灌注被钳制细胞。在对照溶液灌注过程中测量对照电流。

[1879] 在记录电流之前灌注含有雷诺嗪的溶液三分钟以使得达到平衡态 (紧张性) 药物阻断。测量来自该稳态条件下的峰值电流和持续电流的紧张性阻断。将三个顺序的电流迹线平均化以获得对于每一记录条件的平均电流 (对照、本发明的化合物和 TTX)。该平均电流迹线被用于离线减影 (离线扣减, offline subtraction) 和分析。在来自 -120mV 保持电位的脉冲串的脉冲数为 300 (-10mV, 5ms, 300 次脉冲, 10Hz) 时, 测量峰值电流的用途 (功能) 依赖性阻断。将两个连续脉冲串刺激同时平均化以获得每一记录条件的平均电流迹线, 然后将该平均电流迹线用于离线减影 (扣减) 和分析。通过电压每 30s 受激的以 20mV/s 的速率从 -120mV 的保持电位升高至 +20mV 来评价坡度电流 (ramp current) 的阻断。为了使时间依赖性电流漂移最小化, 仅分析对照、本发明的化合物、或 TTX 表面灌注过程中之一

所记录的迹线。TTX 在本发明化合物的存在下施加。用希尔方程来拟合浓度抑制曲线： $I/I_{\max} = 1/[1+10^{(\log IC_{50}-I)*k}]$ ，其中 IC_{50} 为产生半数抑制的浓度，而 k 为希尔坡度因子。

[1880] 结果

[1881] 结果表明，本发明的化合物具有抑制 WT- $Na_v1.2$ 的能力，这表示本发明的化合物能够优先阻断由该通道带来的异常增加的持续电流。