



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101796034 A

(43) 申请公布日 2010.08.04

(21) 申请号 200880102108.4

代理人 任宗华

(22) 申请日 2008.08.06

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

PA200701134 2007.08.08 DK

60/955,081 2007.08.10 US

C07D 249/06 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

A61K 31/4192 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010.02.05

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2008/060307 2008.08.06

(87) PCT申请的公布数据

W02009/019278 EN 2009.02.12

(71) 申请人 神经研究公司

地址 丹麦巴勒鲁普

(72) 发明人 A·纳蒂 J·K·克里斯坦森

D·彼德斯 G·M·奥尔森

T·戴赫林

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

权利要求书 3 页 说明书 17 页 附图 2 页

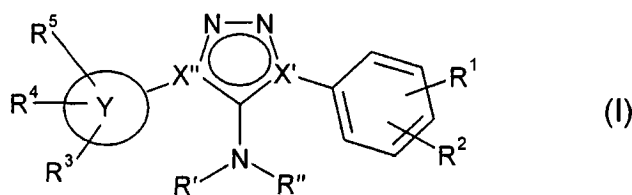
(54) 发明名称

用作烟碱型乙酰胆碱受体的调节剂的新颖的
1,2,3-三唑衍生物

(57) 摘要

本发明涉及新颖的 1,2,3-三唑衍生物,它们被发现是烟碱型乙酰胆碱受体的调节剂。由于它们的药理学行为,本发明化合物可以用于治疗多种涉及中枢神经系统 (CNS)、外周神经系统 (PNS) 的胆碱能系统的疾病或障碍、涉及平滑肌收缩的疾病或障碍、内分泌疾病或障碍、涉及神经变性的疾病或障碍、涉及炎症的疾病或障碍、疼痛以及由化学物质滥用终止所导致的戒断症状。

1. 式 I 表示的 1,2,3- 三唑衍生物



其立体异构体或其立体异构体的混合物,或其药学上可接受的盐,其中

X' 和 X'' 之一表示 C;且

X' 和 X'' 的另一个表示 N;

R' 和 R'' 彼此独立地表示氢或烷基;

R¹, R², R³, R⁴ 和 R⁵ 彼此独立地表示选自氢,烷基,卤代,三氟甲基,三氟甲氧基,氰基,烷氧基,羟基,氨基, N-(烷基-羰基)-氨基,氨磺酰基和噁二唑基的取代基;且

Y 表示选自苯基和异噁唑基的芳基或杂芳基。

2. 权利要求 1 的 1,2,3- 三唑衍生物,其立体异构体或其立体异构体的混合物,或其药学上可接受的盐,其中 X' 和 X'' 之一表示 C;且 X' 和 X'' 的另一个表示 N。

3. 权利要求 1-2 任一项的 1,2,3- 三唑衍生物,其立体异构体或其立体异构体的混合物,或其药学上可接受的盐,其中 R' 和 R'' 彼此独立地表示氢或烷基。

4. 权利要求 1-3 任一项的 1,2,3- 三唑衍生物,其立体异构体或其立体异构体的混合物,或其药学上可接受的盐,其中 R¹, R², R³, R⁴ 和 R⁵ 彼此独立地表示选自氢,烷基,卤代,三氟甲基,三氟甲氧基,氰基,烷氧基,羟基,氨基, N-(烷基-羰基)-氨基,氨磺酰基和噁二唑基的取代基。

5. 权利要求 1-4 任一项的 1,2,3- 三唑衍生物,其立体异构体或其立体异构体的混合物,或其药学上可接受的盐,其中 Y 表示选自苯基和异噁唑基的芳基或杂芳基。

6. 权利要求 1 的 1,2,3- 三唑衍生物,其为:

3-(2,4-二氯-苯基)-5-(4-甲氧基-苯基)-3H-[1,2,3] 三唑-4-基胺;

5-(5-氯-2-甲氧基-苯基)-3-(2-氯-4-三氟甲基-苯基)-3H-[1,2,3] 三唑-4-基胺;

3-(2-氯-4-三氟甲基-苯基)-5-(4-甲氧基-苯基)-3H-[1,2,3] 三唑-4-基胺;

5-(5-氯-2-甲氧基-苯基)-3-(2,4-二氯-苯基)-3H-[1,2,3] 三唑-4-基胺;

3-(2-氯-4-氟-苯基)-5-(4-甲氧基-苯基)-3H-[1,2,3] 三唑-4-基胺;

5-(2,4-二氯-苯基)-3-(4-甲氧基-苯基)-3H-[1,2,3] 三唑-4-基胺;

5-(4-甲氧基-苯基)-3-(5-甲基-异噁唑-3-基)-3H-[1,2,3] 三唑-4-基胺;

2-[5-氨基-1-(2,4-二氯-苯基)-1H-[1,2,3] 三唑-4-基]-4-氯-苯酚;

2-[5-氨基-1-(2-氯-4-三氟甲基-苯基)-1H-[1,2,3] 三唑-4-基]-4-氯-苯酚;

3-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-5-(4-[1,3,4] 噁二唑-2-基-苯基)-3H-[1,2,3] 三唑-4-基胺;

N-{4-[5-氨基-1-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-1H-[1,2,3] 三唑-4-基]-苯基}-乙酰胺;

5-(4-氨基-苯基)-3-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-3H-[1,2,3] 三唑-4-基胺;

4-[5-氨基-4-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-[1,2,3] 三唑-1-基]-苯磺酰胺;

3-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-5-(4-甲氧基-苯基)-3H-[1,2,3] 三唑-4-基胺；
4-[5-氨基-1-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-1H-[1,2,3] 三唑-4-基]-苯酚；
5-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-3-(4-甲氧基-苯基)-3H-[1,2,3] 三唑-4-基胺；
4-[5-氨基-4-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-[1,2,3] 三唑-1-基]-苯酚；
5-(4-氯-苯基)-3-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-3H-[1,2,3] 三唑-4-基胺；
3-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-3H-[1,2,3] 三唑-4-基胺；

4-[5-氨基-1-(2,4-二氯-苯基)-1H-[1,2,3] 三唑-4-基]-苯甲腈；
4-[5-氨基-1-(2-氯-4-三氟甲基-苯基)-1H-[1,2,3] 三唑-4-基]-苯酚；
3-(2,4-二氯-6-碘-苯基)-5-(4-甲氧基-苯基)-3H-[1,2,3] 三唑-4-基胺；
5-(4-氯-2-三氟甲基-苯基)-3-(4-甲氧基-苯基)-3H-[1,2,3] 三唑-4-基胺；
5-(2,4-二氟-苯基)-3-(4-甲氧基-苯基)-3H-[1,2,3] 三唑-4-基胺；
5-(2-氯-4-氟-苯基)-3-(4-甲氧基-苯基)-3H-[1,2,3] 三唑-4-基胺；
5-(3,4-二氯-苯基)-3-(4-甲氧基-苯基)-3H-[1,2,3] 三唑-4-基胺；或
5-(4-氯-2-氟-苯基)-3-(4-甲氧基-苯基)-3H-[1,2,3] 三唑-4-基胺；
其立体异构体或其立体异构体的混合物，或者其药学上可接受的盐。

7. 药物组合物，该组合物包含治疗有效量的权利要求1-6任一项的1,2,3-三唑衍生物或其药学上可接受的加成盐以及至少一种药学上可接受的载体或稀释剂。

8. 权利要求1-6任一项的1,2,3-三唑衍生物或其药学上可接受的加成盐用于制备治疗、预防或减轻哺乳动物，包括人的疾病或障碍或病症的药物组合物的用途，该疾病、障碍或病症对烟碱型乙酰胆碱受体的调节有应答。

9. 权利要求8的用途，其中对烟碱型乙酰胆碱受体的调节有应答的疾病、障碍或病症是焦虑症、认知障碍、学习缺陷、记忆缺陷或功能障碍、阿尔茨海默病、注意缺陷、注意缺陷多动障碍、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化、吉勒德拉图雷特综合征、抑郁症、躁狂症、躁狂性抑郁症、精神病、精神分裂症、强迫症(OCD)、恐慌症、进食障碍，包括神经性厌食、食欲亢进和肥胖症、发作性睡病、伤害感受、AIDS-痴呆、老年性痴呆、外周神经病、孤独症、诵读困难、迟发性运动障碍、运动机能亢进、癫痫、创伤后综合征、社交恐怖症、睡眠障碍、假性痴呆、甘塞尔综合征、经前期综合征、晚黄体期综合征、慢性疲劳综合征、缄默症、拔毛癖、时差综合征、高血压、心律失常、平滑肌收缩障碍，包括惊厥性疾患、心绞痛、早产、惊厥、腹泻、哮喘、癫痫、迟发性运动障碍、运动机能亢进、早泄和勃起困难，内分泌系统疾病，包括甲状腺毒症和嗜铬细胞瘤，神经变性疾病，包括暂时性缺氧和诱导性神经变性，疼痛、轻度、中度或重度疼痛、急性疼痛、慢性疼痛、复发性疼痛，神经性疼痛、由偏头痛所导致的疼痛、术后疼痛、幻肢疼痛、神经性疼痛、慢性头痛、中枢性疼痛、涉及糖尿病性神经病、治疗后神经痛或外周神经损伤的疼痛，炎性疾病，包括炎性皮肤病、痤疮、酒渣鼻、克罗恩病、炎性肠病、溃疡性结肠炎和腹泻，与由成瘾物质使用终止所导致的戒断症状有关的障碍，包括烟碱戒断症状、阿片类药物戒断症状，包括海洛因、可卡因和吗啡；苯并二氮杂~~革~~类戒断症状，包括苯并二氮杂~~革~~样药物和酒精。

10. 治疗、预防或减轻活动物体，包括人的疾病、障碍或病症的方法，该障碍、疾病或病症对烟碱型乙酰胆碱受体的调节有应答，该方法包括对这样的有需要的活动物体给予治疗

有效量的权利要求 1-6 任一项的 1,2,3- 三唑衍生物的步骤。

用作烟碱型乙酰胆碱受体的调节剂的新颖的 1,2,3- 三唑 衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及新颖的 1,2,3- 三唑衍生物,它们被发现是烟碱型乙酰胆碱受体的调节剂。由于它们的药理学行为,本发明化合物可以用于治疗多种涉及中枢神经系统 (CNS)、外周神经系统 (PNS) 的胆碱能系统的疾病或障碍、涉及平滑肌收缩的疾病或障碍、内分泌疾病或障碍、涉及神经变性的疾病或障碍、涉及炎症的疾病或障碍、疼痛以及由化学物质滥用终止所导致的戒断症状。

背景技术

[0002] 内源性胆碱能神经递质乙酰胆碱经由两种胆碱能受体类型发挥其生物效应,即毒蕈碱型乙酰胆碱受体 (mAChR) 和烟碱型乙酰胆碱受体 (nAChR)。

[0003] 众所周知,在对记忆和认知有重要意义的大脑区域,毒蕈碱型乙酰胆碱受体比烟碱型乙酰胆碱受体占据数量上的优势,很多针对记忆相关障碍治疗药开发的研究已经集中于毒蕈碱型乙酰胆碱受体调节剂的合成。

[0004] 不过,最近出现对于 nAChR 调节剂开发的关注。几种疾病与胆碱能系统的变性有关,也就是阿尔茨海默型老年性痴呆、血管性痴呆和由直接涉及酒精中毒的器质性脑损伤疾病引起的认知减退。

[0005] Smith 等 (Smith PAS, FriarJJ, Resemann W&Watson AC;Journal of Organic Chemistry 1990 55(10)3351-62) 描述了某些 3-(α -氰基亚苄基)-1-苯基三氮烯类化合物及其转化成二芳基马来酰亚胺类化合物和菲-9,10-N-辛基二环庚烯二甲酰亚胺。然而,未披露本发明的 1,2,3- 三唑衍生物,并且始终未提示它们用作烟碱型受体的调节剂。

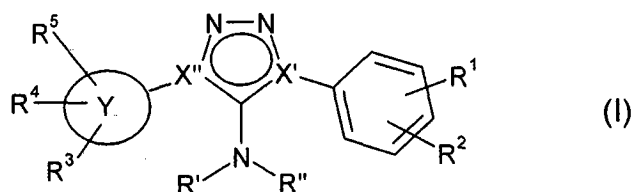
[0006] 发明概述

[0007] 本发明涉及提供新颖的烟碱型受体调节剂,这些调节剂用于治疗与胆碱能受体且特别是烟碱型乙酰胆碱 $\alpha 7$ 受体亚型相关的疾病或障碍。

[0008] 本发明化合物也可以用作各种诊断方法中的诊断工具或监测试剂,特别是体内受体显像 (神经影像),并且它们可以使用被标记或未标记的形式。

[0009] 在其第一个方面,本发明提供了式 I 的 1,2,3- 三唑衍生物

[0010]



[0011] 其立体异构体或其立体异构体的混合物,或其药学上可接受的盐,其中

[0012] X' 和 X'' 之一表示 C; 且

[0013] X' 和 X'' 的另一个表示 N;

[0014] R' 和 R'' 彼此独立地表示氢或烷基;

[0015] R^1 , R^2 , R^3 , R^4 和 R^5 彼此独立地表示选自氢, 烷基, 卤代, 三氟甲基, 三氟甲氧基, 氰基, 烷氧基, 羟基, 氨基, N-(烷基-羰基)-氨基, 氨磺酰基和噁二唑基的取代基; 且

[0016] Y 表示选自苯基和异噁唑基的芳基或杂芳基。

[0017] 在其第二方面, 本发明提供药物组合物, 所述组合物包含治疗有效量的本发明 1, 2, 3- 三唑衍生物或其药学上可接受的加成盐以及至少一种药学上可接受的载体或稀释剂。

[0018] 在进一步的方面, 本发明涉及本发明 1, 2, 3- 三唑衍生物或其药学上可接受的加成盐用于制备治疗、预防或减轻哺乳动物、包括人的疾病或障碍或病症的药物组合物 / 药物的用途, 该疾病、障碍或病症对胆碱能受体的调节有应答。

[0019] 在另一个方面中, 本发明提供了提供治疗、预防或减轻活动物体、包括人的疾病、障碍或病症的方法, 该障碍、疾病或病症对胆碱能受体的调节有应答, 并且该方法包括对这样的有需要的活动物体给予治疗有效量的本发明的 1, 2, 3- 三唑衍生物的步骤。

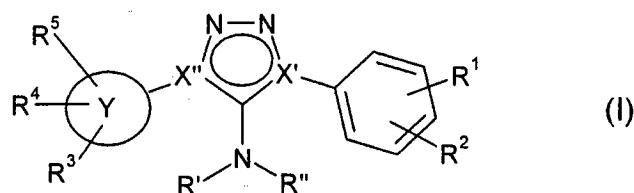
[0020] 本发明的其它目的根据下列详细描述和实施例对本领域技术人员显而易见。

[0021] 发明详述

[0022] 1, 2, 3- 三唑衍生物

[0023] 在其第一个方面, 本发明提供了式 I 的 1, 2, 3- 三唑衍生物

[0024]



[0025] 其立体异构体或其立体异构体的混合物, 或其药学上可接受的盐, 其中

[0026] X' 和 X'' 之一表示 C; 且

[0027] X' 和 X'' 的另一个表示 N;

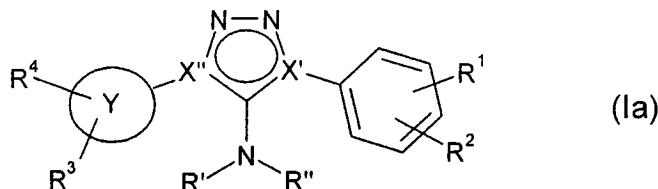
[0028] R' 和 R'' 彼此独立地表示氢或烷基;

[0029] R^1 , R^2 , R^3 , R^4 和 R^5 彼此独立地表示选自氢, 烷基, 卤代, 三氟甲基, 三氟甲氧基, 氰基, 烷氧基, 羟基, 氨基, N-(烷基-羰基)-氨基, 氨磺酰基和噁二唑基的取代基; 且

[0030] Y 表示选自苯基和异噁唑基的芳基或杂芳基。

[0031] 在一个更优选的实施方案中, 本发明的 1, 2, 3- 三唑衍生物是由式 Ia 表示的化合物

[0032]



[0033] 其立体异构体或其立体异构体的混合物, 或其药学上可接受的盐, 其中

[0034] X' 和 X'' 之一表示 C; 且

[0035] X' 和 X'' 的另一个表示 N;

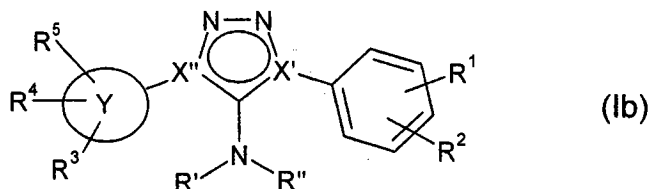
[0036] R' 和 R'' 彼此独立地表示氢或烷基;

[0037] R^1 , R^2 , R^3 和 R^4 彼此独立地表示选自氢, 烷基, 卤代, 三氟甲基, 氰基, 烷氧基和羟基的取代基; 且

[0038] Y 表示选自苯基和异噁唑基的芳基或杂芳基。

[0039] 在另一个更优选的实施方案中, 本发明的 1,2,3- 三唑衍生物是式 Ib 表示的化合物

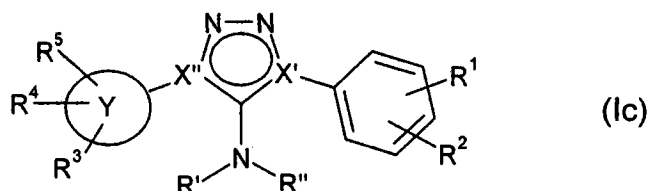
[0040]



[0041] 其立体异构体或其立体异构体的混合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R' , R'' , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 和 Y 如上述所定义。

[0042] 在第三个更优选的实施方案中, 本发明的 1,2,3- 三唑衍生物是式 Ic 表示的化合物

[0043]



[0044] 其立体异构体或其立体异构体的混合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R' , R'' , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 和 Y 如上述所定义。

[0045] 在一个优选的实施方案中, 本发明的 1,2,3- 三唑衍生物是式 I 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 X' 和 X'' 之一表示 C; 且 X' 和 X'' 的另一个表示 N。

[0046] 在一个更优选的实施方案中, X' 表示 C 且 X'' 表示 N。

[0047] 在另一个更优选的实施方案中, X' 表示 N 且 X'' 表示 C。

[0048] 在另一个优选的实施方案中, 本发明的 1,2,3- 三唑衍生物是式 I 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R' 和 R'' 彼此独立地表示氢或烷基。

[0049] 在一个更优选的实施方案中, R' 和 R'' 均表示氢。

[0050] 在另一个优选的实施方案中, R' 和 R'' 均表示烷基。

[0051] 在第三个优选的实施方案中, 本发明的 1,2,3- 三唑衍生物是式 I 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 和 R^5 彼此独立地表示选自氢, 烷基, 卤代, 三氟甲基, 三氟甲氧基, 氰基, 烷氧基, 羟基, 氨基, N-(烷基-羰基)-氨基, 氨磺酰基和噁二唑基的取代基。

[0052] 在一个更优选的实施方案中, R^1 , R^2 , R^3 和 R^4 彼此独立地表示选自氢, 烷基, 卤代, 三氟甲基, 氰基, 烷氧基和羟基的取代基; 且 R^5 表示氢。

[0053] 在另一个更优选的实施方案中, R^1 , R^2 , R^3 和 R^4 彼此独立地表示选自氢, 烷基, 卤代, 三氟甲基, 烷氧基和羟基的取代基, 且 R^5 表示氢。

[0054] 在一个甚至更优选的实施方案中, R^1 和 R^2 之一表示氢; 且 R^1 和 R^2 的另一个表示卤代, 三氟甲基, 氰基, 烷氧基, 羟基, 氨基, N-(烷基-羰基)-氨基, 氨磺酰基或噁二唑基。

[0055] 在另一个甚至更优选的实施方案中, R^1 和 R^2 之一表示氢 ; 且 R^1 和 R^2 的另一个表示烷氧基, 且特别是甲氧基, 或羟基。

[0056] 在第三个甚至更优选的实施方案中, R^1 和 R^2 之一表示氢 ; 且 R^1 和 R^2 的另一个表示烷氧基, 且特别是甲氧基。

[0057] 在第四个甚至更优选的实施方案中, R^1 和 R^2 之一表示氢 ; 且 R^1 和 R^2 的另一个表示羟基。

[0058] 在第五个甚至更优选的实施方案中, R^1 和 R^2 之一表示氢 ; 且 R^1 和 R^2 的另一个表示卤代, 三氟甲基, 氰基, 氨基, N-(烷基 - 羰基)- 氨基, 氨磺酰基或噁二唑基。

[0059] 在第六个甚至更优选的实施方案中, R^1 和 R^2 之一表示氢 ; 且 R^1 和 R^2 的另一个表示卤代。

[0060] 在第七个甚至更优选的实施方案中, R^1 和 R^2 之一表示氢 ; 且 R^1 和 R^2 的另一个表示三氟甲基。

[0061] 在第八个甚至更优选的实施方案中, R^1 和 R^2 之一表示氢 ; 且 R^1 和 R^2 的另一个表示氰基。

[0062] 在第九个甚至更优选的实施方案中, R^1 和 R^2 之一表示氢 ; 且 R^1 和 R^2 的另一个表示氨基。

[0063] 在第十个甚至更优选的实施方案中, R^1 和 R^2 之一表示氢 ; 且 R^1 和 R^2 的另一个表示 N-(烷基 - 羰基)- 氨基, 且特别是 N- 甲基 - 羰基 - 氨基。

[0064] 在第十一个甚至更优选的实施方案中, R^1 和 R^2 之一表示氢 ; 且 R^1 和 R^2 的另一个表示氨磺酰基。

[0065] 在第十二个甚至更优选的实施方案中, R^1 和 R^2 之一表示氢 ; 且 R^1 和 R^2 的另一个表示噁二唑基, 且特别是 [1,3,4] 噁二唑 -2- 基。

[0066] 在第十三个甚至更优选的实施方案中, R^1 和 R^2 之一表示卤代, 且特别是氯代 ; 且 R^1 和 R^2 的另一个表示羟基 ; 且 R^5 表示氢。

[0067] 在第十四个甚至更优选的实施方案中, R^1 和 R^2 之一表示卤代, 且特别是氯代 ; 且 R^1 和 R^2 的另一个表示烷氧基, 且特别是甲氧基 ; 且 R^5 表示氢。

[0068] 在另一个甚至更优选的实施方案中, R^3 和 R^4 之一表示卤代, 且特别是氟代或氯代 ; 且 R^3 和 R^4 的另一个表示卤代, 且特别是氟代或氯代, 或三氟甲基 ; 且 R^5 表示氢。

[0069] 在另一个甚至更优选的实施方案中, R^3 和 R^4 之一表示卤代, 且特别是氟代或氯代 ; 且 R^3 和 R^4 的另一个表示卤代, 且特别是氟代或氯代 ; 且 R^5 表示氢。

[0070] 在第三个甚至更优选的实施方案中, R^3 和 R^4 之一表示卤代, 且特别是氟代或氯代 ; 且 R^3 和 R^4 的另一个表示三氟甲基 ; 且 R^5 表示氢。

[0071] 在第四个甚至更优选的实施方案中, R^3 和 R^4 之一表示氢 ; 且 R^3 和 R^4 的另一个表示烷基, 且特别是甲基 ; 且 R^5 表示氢。

[0072] 在第五个甚至更优选的实施方案中, R^3 和 R^4 之一表示氢 ; 且 R^3 和 R^4 的另一个表示烷基, 且特别是甲基 ; 且 R^5 表示氢。

[0073] 在第六个甚至更优选的实施方案中, R^3 , R^4 和 R^5 彼此独立地表示卤代, 且特别是氯代, 或三氟甲基。

[0074] 在第七个甚至更优选的实施方案中, R^3 , R^4 和 R^5 彼此独立地表示卤代, 且特别是代

氯或碘代。

[0075] 在第八个甚至更优选的实施方案中, R^3 和 R^4 均表示氯代; 且 R^5 表示碘代。

[0076] 在第四个优选的实施方案中, 本发明的 1,2,3- 三唑衍生物是式 I 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 Y 表示选自苯基和异噁唑基的芳基或杂芳基。

[0077] 在一个更优选的实施方案中, Y 表示苯基。

[0078] 在另一个更优选的实施方案中, Y 表示异噁唑基, 且特别是异噁唑 -3- 基。

[0079] 在第五个优选的实施方案中, 本发明的 1,2,3- 三唑衍生物是式 I 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

[0080] R^1 和 R^2 之一表示氢; 且 R^1 和 R^2 的另一个表示烷氧基, 且特别是甲氧基;

[0081] R^3 和 R^4 之一表示氢; 且 R^3 和 R^4 的另一个表示烷基, 且特别是甲基; 且 R^5 表示氢; 且

[0082] Y 表示异噁唑基, 且特别是异噁唑 -3- 基。

[0083] 在最优选的实施方案中, 本发明的 1,2,3- 三唑衍生物是

[0084] 3-(2,4- 二氯 - 苯基) -5-(4- 甲氧基 - 苯基) -3H-[1,2,3] 三唑 -4- 基胺;

[0085] 5-(5- 氯 -2- 甲氧基 - 苯基) -3-(2- 氯 -4- 三氟甲基 - 苯基) -3H-[1,2,3] 三唑 -4- 基胺;

[0086] 3-(2- 氯 -4- 三氟甲基 - 苯基) -5-(4- 甲氧基 - 苯基) -3H-[1,2,3] 三唑 -4- 基胺;

[0087] 5-(5- 氯 -2- 甲氧基 - 苯基) -3-(2,4- 二氯 - 苯基) -3H-[1,2,3] 三唑 -4- 基胺;

[0088] 3-(2- 氯 -4- 氟 - 苯基) -5-(4- 甲氧基 - 苯基) -3H-[1,2,3] 三唑 -4- 基胺;

[0089] 5-(2,4- 二氯 - 苯基) -3-(4- 甲氧基 - 苯基) -3H-[1,2,3] 三唑 -4- 基胺;

[0090] 5-(4- 甲氧基 - 苯基) -3-(5- 甲基 - 异噁唑 -3- 基) -3H-[1,2,3] 三唑 -4- 基胺

[0091] 2-[5- 氨基 -1-(2,4- 二氯 - 苯基) -1H-[1,2,3] 三唑 -4- 基] -4- 氯 - 苯酚; 或

[0092] 2-[5- 氨基 -1-(2- 氯 -4- 三氟甲基 - 苯基) -1H-[1,2,3] 三唑 -4- 基] -4- 氯 - 苯酚;

[0093] 3-(2- 氟 -4- 三氟甲基 - 苯基) -5-(4-[1,3,4] 噁二唑 -2- 基 - 苯基) -3H-[1,2,3] 三唑 -4- 基胺;

[0094] N-{4-[5- 氨基 -1-(2- 氟 -4- 三氟甲基 - 苯基) -1H-[1,2,3] 三唑 -4- 基] - 苯基} - 乙酰胺;

[0095] 5-(4- 氨基 - 苯基) -3-(2- 氟 -4- 三氟甲基 - 苯基) -3H-[1,2,3] 三唑 -4- 基胺;

[0096] 4-[5- 氨基 -4-(2- 氟 -4- 三氟甲基 - 苯基) -[1,2,3] 三唑 -1- 基] - 苯磺酰胺;

[0097] 3-(2- 氟 -4- 三氟甲基 - 苯基) -5-(4- 甲氧基 - 苯基) -3H-[1,2,3] 三唑 -4- 基胺;

[0098] 4-[5- 氨基 -1-(2- 氟 -4- 三氟甲基 - 苯基) -1H-[1,2,3] 三唑 -4- 基] - 苯酚;

[0099] 5-(2- 氟 -4- 三氟甲基 - 苯基) -3-(4- 甲氧基 - 苯基) -3H-[1,2,3] 三唑 -4- 基胺;

[0100] 4-[5- 氨基 -4-(2- 氟 -4- 三氟甲基 - 苯基) -[1,2,3] 三唑 -1- 基] - 苯酚;

[0101] 5-(4- 氯 - 苯基) -3-(2- 氟 -4- 三氟甲基 - 苯基) -3H-[1,2,3] 三唑 -4- 基胺;

[0102] 3-(2- 氟 -4- 三氟甲基 - 苯基) -5-(4- 三氟甲氧基 - 苯基) -3H-[1,2,3] 三唑 -4- 基

胺；

[0103] 4-[5-氨基-1-(2,4-二氯-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-苯甲腈；

[0104] 4-[5-氨基-1-(2-氯-4-三氟甲基-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-苯酚；

[0105] 3-(2,4-二氯-6-碘-苯基)-5-(4-甲氧基-苯基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基胺；

[0106] 5-(4-氯-2-三氟甲基-苯基)-3-(4-甲氧基-苯基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基胺；

[0107] 5-(2,4-二氟-苯基)-3-(4-甲氧基-苯基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基胺；

[0108] 5-(2-氯-4-氟-苯基)-3-(4-甲氧基-苯基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基胺；

[0109] 5-(3,4-二氯-苯基)-3-(4-甲氧基-苯基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基胺；或

[0110] 5-(4-氯-2-氟-苯基)-3-(4-甲氧基-苯基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基胺；

[0111] 其立体异构体或其立体异构体的混合物，或其药学上可接受的盐。

[0112] 认为本文所述的两种或多种实施方案的任一组合均属于本发明的范围。

[0113] 取代基的定义

[0114] 在本发明的上下文中，卤代表示氟代，氯代，溴代或碘代。

[0115] 在本发明的上下文中，烷基表示一价饱和的直链或支链烃链。烃链优选地含有一个至十八个碳原子 (C_{1-18} -烷基)，更优选一个至六个碳原子 (C_{1-6} -烷基；低级烷基)，包括戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、己基或异己基。在优选的实施方案中，烷基表示 C_{1-4} -烷基，包括丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。在另一种优选的本发明实施方案中，烷基表示 C_{1-3} -烷基，它特别可以是甲基、乙基、丙基或异丙基。

[0116] 在本发明的上下文中，烷氧基表示“烷基-O-”基团，其中烷基是如上所定义的。本发明优选的烷氧基的实例包括甲氧基和乙氧基。

[0117] 在本发明的上下文中，Y 表示选自苯基和异噁唑基的芳基或杂芳基。异噁唑基特别可以是异噁唑-3-基，异噁唑-4-基或异噁唑-5-基。

[0118] 药学上可接受的盐

[0119] 本发明的 1,2,3-三唑衍生物可以任意适合于给药的形式提供。适合的形式包括本发明化合物在药学上（即生理学上）可接受的盐和前药或前体药物形式。

[0120] 药学上可接受的加成盐的实例非限制性地包括无毒的无机和有机酸加成盐，例如盐酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、高氯酸盐、磷酸盐、硫酸盐、甲酸盐、乙酸盐、阿康酸盐、抗坏血酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、肉桂酸盐、柠檬酸盐、双羟萘酸盐、庚酸盐、富马酸盐、谷氨酸盐、乙醇酸盐、从乳酸衍生的乳酸盐、从马来酸衍生的马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、萘-2-磺酸盐、邻苯二甲酸盐、水杨酸盐、山梨酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、甲苯-对-磺酸盐等。可以借助本领域熟知的和已描述过的工艺生成这类盐。

[0121] 本发明 1,2,3-三唑衍生物的金属盐包括含有羧基的本发明化合物的碱金属盐，例如钠盐。

[0122] 立体异构体

[0123] 本领域技术人员可以理解本发明的 1,2,3-三唑衍生物可以以不同立体异构体形式存在，包括对映异构体、非对映异构体和几何异构体（顺-反异构体）。本发明包括所有这些立体异构体及其任意的混合物，包括外消旋混合物。

[0124] 外消旋形式可以借助已知方法和技术拆分为光学对映异构体。一种分离非对映异

构体化合物（包括对映异构中间体）的方式是 – 在所述化合物为手性酸的情况下 – 利用光学活性胺，并且通过用酸处理释放出非对映异构的拆分的盐。另一种拆分外消旋物为光学对映异构体的方法是基于在光学活性基质上进行色谱分离。本发明的外消旋化合物因而可以被拆分为它们的光学对映异构体，例如通过 D- 或 L-（酒石酸盐、扁桃酸盐或樟脑磺酸盐）盐的分步结晶。

[0125] 其它拆分旋光异构体的方法是本领域已知的。这类方法包括 Jaques J, Collet A, & Wilen S 在 “Enantiomers, Racemates, and Resolutions”, John Wiley and Sons, New York (1981) 中所述的那些。

[0126] 光学活性化合物也可以从光学活性原料或中间体制备。

[0127] 生产 1,2,3- 三唑衍生物的方法

[0128] 可以通过用于化学合成的常规方法，例如制备实施例中所述的那些制备本发明的 1,2,3- 三唑衍生物。用于本申请中所述方法的原料是已知的或易于通过常规方法从商购化学品制备。

[0129] 还可以使用常规方法将本发明的化合物转化成本发明的另一种化合物。

[0130] 可以通过常规技术，例如通过萃取、结晶、蒸馏、色谱等分离本文所述的反应终产物。

[0131] 生物活性

[0132] 本发明致力于提供新颖的烟碱型受体调节剂，这些调节剂可用于治疗涉及胆碱能受体、且特别是烟碱型乙酰胆碱受体 (nAChR) 的疾病或障碍。优选的本发明化合物显示突出的烟碱型乙酰胆碱 $\alpha 7$ 受体亚型选择性。

[0133] 由于它们的药理学行为，本发明化合物可以用于治疗多种涉及中枢神经系统 (CNS)、外周神经系统 (PNS) 的胆碱能系统的疾病或障碍、涉及平滑肌收缩的疾病或障碍、内分泌疾病或障碍、涉及神经变性的疾病或障碍、涉及炎症的疾病或障碍、疼痛以及由化学物质滥用终止所导致的戒断症状。

[0134] 本发明化合物也可以用作各种诊断方法中的诊断工具或监测试剂，且特别是体内受体显像（神经影像），并且它们可以使用被标记或未标记的形式。

[0135] 在优选的实施方案中，本发明化合物关注的且对调节烟碱型受体有应答的疾病、障碍或病症是焦虑症、认知障碍、学习缺陷、记忆缺陷或功能障碍、阿尔茨海默病 (Alzheimer' s disease)、注意缺陷、注意缺陷多动障碍、帕金森病 (Parkinson' s disease)、亨廷顿病 (Huntington' s disease)、肌萎缩性侧索硬化、吉勒德拉图雷特综合征 (Gilles de la Tourette' s syndrome)、抑郁症、躁狂症、躁狂性抑郁症、精神病、精神分裂症、强迫症 (OCD)、恐慌症、进食障碍，包括神经性厌食、食欲亢进和肥胖症、发作性睡病、伤害感受、AIDS- 痴呆、老年性痴呆、外周神经病、孤独症、诵读困难、迟发性运动障碍、运动机能亢进、癫痫、创伤后综合征、社交恐怖症、睡眠障碍、假性痴呆、甘塞尔综合征 (Ganser' s syndrome)、经前期综合征、晚黄体期综合征、慢性疲劳综合征、缄默症、拔毛癖、时差综合征、高血压、心律失常、平滑肌收缩障碍，包括惊厥性疾患、心绞痛、早产、惊厥、腹泻、哮喘、癫痫、迟发性运动障碍、运动机能亢进、早泄和勃起困难，内分泌系统疾病，包括甲状腺毒症和嗜铬细胞瘤，神经变性疾病，包括暂时性缺氧和诱导性神经变性，疼痛、轻度、中度或重度疼痛、急性疼痛、慢性疼痛、复发性疼痛，神经性疼痛、由偏头痛所导致的

疼痛、术后疼痛、幻肢疼痛、神经性疼痛、慢性头痛、中枢性疼痛、涉及糖尿病性神经病、治疗后神经痛或外周神经损伤的疼痛，炎性疾病，包括炎性皮肤病、痤疮、酒渣鼻、克罗恩病 (Chron' s disease)、炎性肠病、溃疡性结肠炎和腹泻，与由成瘾物质使用终止所导致的戒断症状有关的障碍，包括烟碱戒断症状、阿片类药物戒断症状，包括海洛因、可卡因和吗啡；苯并二氮杂~~䄂~~类戒断症状，包括苯并二氮杂~~䄂~~样药物和酒精。

[0136] 在一个更优选的实施方案中，对调节烟碱型受体有应答的疾病、障碍或病症是认知障碍、精神病，精神分裂症或抑郁症。

[0137] 在另一个更优选的实施方案中，对调节烟碱型受体有应答的疾病、障碍或病症与平滑肌收缩相关，包括惊厥性疾患、心绞痛、早产、惊厥、腹泻、哮喘、癫痫、迟发性运动障碍、运动机能亢进、早泄和勃起困难。

[0138] 在另一个更优选的实施方案中，对调节烟碱型受体有应答的疾病、障碍或病症与内分泌系统相关，例如甲状腺毒症和嗜铬细胞瘤。

[0139] 在另一个更优选的实施方案中，对调节烟碱型受体有应答的疾病、障碍或病症是神经变性疾病，包括暂时性缺氧和诱导性神经变性。

[0140] 在另一个更优选的实施方案中，对调节烟碱型受体有应答的疾病、障碍或病症是疼痛，包括急性、慢性或复发性的轻度、中度乃至重度疼痛以及由偏头痛所导致的疼痛、术后疼痛和幻肢疼痛。疼痛特别可以是神经性疼痛、慢性头痛、中枢性疼痛、涉及糖尿病性神经病、治疗后神经痛或外周神经损伤的疼痛。

[0141] 在另一个更优选的实施方案中，对调节烟碱型受体有应答的疾病、障碍或病症是炎性皮肤病，例如痤疮和酒渣鼻、克罗恩病、炎性肠病、溃疡性结肠炎和腹泻。

[0142] 最后，本发明的化合物可以用于治疗由成瘾物质使用终止所导致的易感性和戒断症状。这类成瘾物质包括含有烟碱的产品，例如烟草；阿片类药物，例如海洛因、可卡因、吗啡和大麻；苯并二氮杂~~䄂~~类和苯并二氮杂~~䄂~~样药物；和酒精。成瘾物质戒断一般是一种创伤性体验，以焦虑与挫折、愤怒、焦虑、集中困难、不安静、心率降低以及食欲和体重增加为特征。

[0143] 本文中，“治疗”涵盖戒断症状的治疗、防止、预防和减轻和节制以及导致成瘾物质自愿摄取减少的治疗。

[0144] 药物组合物

[0145] 在另一方面，本发明提供新颖的药物组合物，所述组合物包含治疗有效量的本发明的 1,2,3- 三唑衍生物。

[0146] 尽管用于治疗的本发明 1,2,3- 三唑衍生物可以以原始化合物的形式给药，不过优选将活性成分（任选为生理学上可接受的盐的形式）与一种或多种辅助剂、赋形剂、载体、缓冲剂、稀释剂和 / 或其它惯用药物助剂一起制成药物组合物。

[0147] 在优选的实施方式中，本发明提供药物组合物，包含本发明 1,2,3- 三唑衍生物或其药学上可接受的盐或衍生物以及一种或多种药学上可接受的载体，以及任选的其它治疗性和 / 或预防性成分，这些都是本领域已知和已使用过的。载体在与制剂其它成分相容和对其接受者无害的意义上必须是“可接受的”。

[0148] 本发明的药物组合物可以借助任意适宜的途径给药，它们适合于所需的疗法。优选的给药途径包括口服给药，特别是以片剂、胶囊剂、锭剂、粉剂或液体形式，和肠胃外给

药,特别是经皮、皮下、肌肉或静脉内注射。任何技术人员借助适合于所需制剂的标准方法和常规技术可以制备本发明的药物组合物。在需要时,可以采用持续释放活性成分的组合

[0149] 有关用于制剂和给药的技术的额外详细描述可以在最新版 Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, PA) 中找到。

[0150] 实际剂量依赖于所治疗疾病的属性和严重性,由医师来决定,可以根据本发明特定环境来调整剂量,以产生所需治疗效果。不过,目前所关注的是适合于治疗性处置的药物组合物含有约 0.1 至约 500mg 活性成分每单剂,优选约 1 至约 100mg,最优选约 1 至约 10mg。

[0151] 活性成分可以每天分一剂或多剂给药。在某些情形中,在低达 $0.1 \mu\text{g/kg i.v.}$ 和 $1 \mu\text{g/kg p.o.}$ 的剂量下可以获得令人满意的结果。剂量范围的上限目前被视为约 10mg/kg i.v. 和 100mg/kg p.o. 。优选的范围是约 $0.1 \mu\text{g/kg}$ 至约 10mg/kg/天 i.v. 和约 $1 \mu\text{g/kg}$ 至约 100mg/kg/天 p.o. 。

[0152] 治疗方法

[0153] 本发明的 1,2,3-三唑衍生物是有价值的烟碱型受体调节剂,因此可用于治疗多种涉及胆碱能功能障碍的疾病以及多种对 nAChR 调节剂作用有应答的障碍。

[0154] 在另一方面,本发明提供治疗、预防或减轻活动物体、包括人的疾病、障碍或病症的方法,该障碍、疾病或病症对胆碱能受体的调节有应答,该方法包括对有需要的这样的活动物体,包括人给予有效量的本发明 1,2,3-三唑衍生物。

[0155] 在本发明的上下文中,术语“治疗”涵盖治疗、预防、防止或减轻,且术语“疾病”涵盖与所述疾病相关的病症、疾病、障碍和病情。

[0156] 本发明关注的优选适应征是上述那些。

[0157] 目前所关注的是适合的剂量范围为 0.1 至 1000 毫克每天,10 至 500 毫克每天,尤其 30 至 100 毫克每天,通常依赖于确切的给药方式、给药的剂型、给药所针对的适应征、所涉及的受治疗者和所涉及的受治疗者的体重,以及主治医师或兽医的优选和经验。

[0158] 在某些情形中,可以在低达 0.005mg/kg i.v. 和 0.01mg/kg p.o. 的剂量下获得令人满意的结果。剂量范围的上限是约 10mg/kg i.v. 和 100mg/kg p.o. 。优选的范围是约 0.001 至约 1mg/kg i.v. 和约 0.1 至约 10mg/kg p.o. 。

[0159] 附图简述

[0160] 通过参照附图进一步示范本发明,其中图 1A 和 1B 表示化合物 1 (即 3-(2,4-二氯-苯基)-5-(4-甲氧基-苯基)-3H-[1,2,3] 三唑-4-基胺) 的调节作用;且图 2A 和 2B 表示化合物 3 (即 3-(2-氯-4-三氟甲基-苯基)-5-(4-甲氧基-苯基)-3H-[1,2,3] 三唑-4-基胺) 对爪蟾卵母细胞中表达的 nAChR $\alpha 7$ 受体中诱导的乙酰胆碱电流的调节作用:

[0161] 图 1A 表示没有和有 0.01 至 $31.6 \mu\text{M}$ 化合物 1 存在下 $100 \mu\text{M}$ 乙酰胆碱诱导的电流痕量;

[0162] 图 1B 表示化合物 1 诱导的 $100 \mu\text{M}$ 乙酰胆碱应答的正调节的浓度-应答相关性;即对照调节%与 $\log[c] (\text{M})$ 的关系。计算的 EC_{50} -值是 $4.9 \mu\text{M}$ 且最大乙酰胆碱应答调节率是 561%;

[0163] 图 2A 表示没有和有 0.01 至 $31.6 \mu\text{M}$ 化合物 3 存在下 $100 \mu\text{M}$ 乙酰胆碱诱导的电流痕量;且

[0164] 图 2B 表示化合物 3 诱导的 100 μ M 乙酰胆碱应答的正调节的浓度 - 应答相关性；即对照调节 % 与 $\log[c]$ (M) 的关系。计算的 EC_{50} 值是 1.7 μ M 且最大乙酰胆碱应答调节率是 563%。

实施例

[0165] 参照下列实施例进一步示范本发明, 这些实施例并非以任何方式指定限制请求保护的本发明范围。

[0166] 实施例 1

[0167] 制备实施例

[0168] 一般实验方法

[0169] 关注通过使用适当取代的芳基叠氮化物化学合成本发明的 1,2,3- 三唑衍生物。通过亲核芳香取代由相应的商品胺类, 通过在重氮盐中间体上叠氮离子的加合物形成和随后通过脱氮使该加合物分解制备这些衍生物。得到的芳基叠氮化物最终进行碱催化 and 区域特异性的与适当活化的亚甲基化合物, 即 (取代或未取代的) 商品苯基乙腈类化合物的缩合。在有甲基醚取代基存在下, 在使用路易斯酸三溴化硼的温和亲核取代时发生醚裂解。

[0170] 3-(2,4-二氯-苯基)-5-(4-甲氧基-苯基)-3H-[1,2,3] 三唑-4-基胺 (1)

[0171] 向保持在氮气环境中的冰冷却和搅拌的 1-叠氮基-2,4-二氯-苯 (0.400g, 1eq) 和商品 (4-甲氧基-苯基)-乙腈 (0.376g, 1.2eq) 在乙醇 (3ml) 中的混合物中滴加在乙醇 (2ml) 中的甲醇钠溶液 (0.172g, 1.5eq) (15min)。添加后, 该反应混合物自发地达到室温且然后在室温下持续搅拌过夜。用乙酸乙酯 (25ml) 稀释得到的反应混合物, 用水 (2 $\times$ 25ml) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥并且蒸发至干。通过从二氯甲烷和己烷 (1 : 1) 的混合物中结晶纯化黄色半固体残余物 (0.750g), 得到标题化合物, 为白色固体 (0.315g, 44% 产率)。M. p. 149.2-150.7 $^{\circ}C$ 。

[0172] 5-(5-氯-2-甲氧基-苯基)-3-(2-氯-4-三氟甲基-苯基)-3H-[1,2,3] 三唑-4-基胺 (2)

[0173] 向保持在氮气环境中的冰冷却和搅拌的 1-叠氮基-2-氯-4-三氟甲基-苯 (0.500g, 1eq) 和商品 (5-氯-2-甲氧基-苯基)-乙腈 (0.492g, 1.2eq) 在乙醇 (4ml) 中的混合物中滴加在乙醇 (2ml) 中的甲醇钠溶液 (0.183g, 1.5eq) (15min)。添加后, 该反应混合物自发地达到室温且然后在室温下持续搅拌过夜。用乙酸乙酯 (25ml) 稀释得到的反应混合物, 用水 (2 $\times$ 25ml) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥并且蒸发至干。通过从二氯甲烷和己烷 (1 : 1) 的混合物中结晶纯化黄色固体残余物 (0.610g), 得到标题化合物, 为白色固体 (0.450g, 50% 产率)。M. p. 152.8-153.3 $^{\circ}C$ 。

[0174] 3-(2-氯-4-三氟甲基-苯基)-5-(4-甲氧基-苯基)-3H-[1,2,3] 三唑-4-基胺 (3)

[0175] 向保持在氮气环境中的冰冷却和搅拌的 1-叠氮基-2-氯-4-三氟甲基-苯 (1.00g, 1eq) 和商品 (4-甲氧基-苯基)-乙腈 (0.797g, 1.2eq) 在乙醇 (10ml) 中的混合物中滴加在乙醇 (10ml) 中的甲醇钠溶液 (0.366g, 1.5eq) (20min)。添加后, 该反应混合物自发地达到室温且然后在室温下持续搅拌过夜。用乙酸乙酯 (40ml) 稀释得到的反应混合物, 用水 (2 $\times$ 50ml) 洗涤, 用干燥 $MgSO_4$ 并且蒸发至干。通过快速色谱法纯化黄色固体残余

物 (1.20g), 其中使用 60-120 目硅胶和用 15% 在己烷中的乙酸乙酯洗脱, 得到标题化合物, 为白色固体 (0.324g, 30% 产率)。M. p. 130.0-130.7°C。

[0176] 5-(5-氯-2-甲氧基-苯基)-3-(2,4-二氯-苯基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基胺 (4)

[0177] 向保持在氮气环境中的冰冷却和搅拌的 1-叠氮基-2,4-二氯-苯 (0.9g, 1eq) 和商品 (5-氯-2-甲氧基-苯基)-乙腈 (1.04g, 1.2eq) 在乙醇 (10ml) 中的混合物中滴加在乙醇 (10ml) 中的甲醇钠溶液 (0.388g, 1.5eq) (20min)。添加后, 该反应混合物自发地达到室温且然后在室温下持续搅拌过夜。用乙酸乙酯 (40ml) 稀释得到的反应混合物, 用水 (2×50ml) 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥并且蒸发至干。通过从二氯甲烷和己烷 (1 : 1) 的混合物中结晶纯化黄色固体残余物 (0.820g), 得到标题化合物, 为白色固体 (0.480g, 28% 产率)。M. p. 153.5-154.7°C。

[0178] 3-(2-氯-4-氟-苯基)-5-(4-甲氧基-苯基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基胺 (5)

[0179] 向保持在氮气环境中的冰冷却和搅拌的 1-叠氮基-2-氯-4-氟-苯 (0.300g, 1eq) 和商品 (4-甲氧基-苯基)-乙腈 (0.309g, 1.2eq) 在乙醇 (5ml) 中的混合物中滴加在乙醇 (5ml) 的甲醇钠溶液 (0.142g, 1.5eq) (15min)。添加后, 该反应混合物自发地达到室温且然后在室温下持续搅拌过夜。用乙酸乙酯 (20ml) 稀释得到的反应混合物, 用水 (2×25ml) 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥并且蒸发至干。通过快速色谱法纯化黄色半固体残余物 (~0.500g), 其中使用 60-120 目硅胶和用 20% 在己烷中的乙酸乙酯洗脱, 得到标题化合物, 为白色固体 (0.190g, 34% 产率)。M. p. 136.3-141.2°C。

[0180] 5-(2,4-二氯-苯基)-3-(4-甲氧基-苯基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基胺 (6)

[0181] 向保持在氮气环境中的冰冷却和搅拌的 1-叠氮基-4-甲氧基-苯 (0.750g, 1eq) 和商品 (2,4-二氯-苯基)-乙腈 (1.12g, 1.2eq) 在乙醇 (10ml) 中的混合物中滴加在乙醇 (10ml) 中的甲醇钠溶液 (0.408g, 1.5eq) (25min)。添加后, 该反应混合物自发地达到室温且然后在室温下持续搅拌过夜。用乙酸乙酯 (40ml) 稀释得到的反应混合物, 用水 (2×50ml) 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥并且蒸发至干。通过快速色谱法纯化黄色半固体残余物 (0.842g), 其中使用 60-120 目硅胶和用 15% 在己烷中的乙酸乙酯洗脱, 得到标题化合物, 为白色固体 (0.428g, 24% 产率)。M. p. 154.6-163.9°C。

[0182] 5-(4-甲氧基-苯基)-3-(5-甲基-异噁唑-3-基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基胺 (7)

[0183] 向保持在氮气环境中的冰冷却和搅拌的 3-叠氮基-5-甲基-异噁唑 (0.5g, 1eq) 和商品 (4-甲氧基-苯基)-乙腈 (0.712g, 1.2eq) 在乙醇 (10ml) 中的混合物中滴加在乙醇 (10ml) 中的甲醇钠溶液 (0.327g, 1.5eq) (15min)。添加后, 该反应混合物自发地达到室温且然后在室温下持续搅拌过夜。用乙酸乙酯 (40ml) 稀释得到的反应混合物, 用水 (2×50ml) 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥并且蒸发至干。通过快速色谱法纯化黄色半固体残余物 (~0.900g), 其中使用 60-120 目硅胶和用 20% 在己烷中的乙酸乙酯洗脱, 得到标题化合物, 为白色固体 (0.120g, 11% 产率)。M. p. 136.3-141.2°C。

[0184] 2-[5-氨基-1-(2,4-二氯-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-4-氯-苯酚 (8)

[0185] 向冷却至 0°C 和氮气流中的搅拌的 5-(5-氯-2-甲氧基-苯基)-3-(2,4-二氯-苯基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基胺 (前文描述为化合物 4) (0.3g, 1eq) 在干二氯甲烷 (5ml)

中的溶液中滴加三溴化硼 (0.15ml, 2eq) 在 5ml 干二氯甲烷中的溶液。在 0℃ 下持续搅拌 1 小时并且在室温下持续搅拌 1 小时。用冰 - 盐浴再次冷却得到的混合物并且在用甲醇 (5ml), 随后用水 (5ml) 处理时分解试剂。再用水 (8ml) 洗涤有机层, 用 MgSO_4 干燥并且在真空中蒸发, 得到粗的固体残余物 (~ 0.250g), 通过快速色谱法纯化, 其中使用 60-120 目硅胶和用 15% 在己烷中的乙酸乙酯洗脱, 得到标题化合物, 为紫色固体 (0.075g, 37% 产率)。M. p. 131.3-135.6℃。

[0186] 2-[5-氨基-1-(2-氯-4-三氟甲基-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-4-氯-苯酚 (9)

[0187] 向冷却至 0℃ 和氮气流中的搅拌的 5-(5-氯-2-甲氧基-苯基)-3-(2-氯-4-三氟甲基-苯基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基胺 (前文描述为化合物 5) (0.3g, 1eq) 在干二氯甲烷 (5ml) 中的溶液中滴加三溴化硼 (0.15ml, 2eq) 在 5ml 干二氯甲烷中的溶液。在 0℃ 下持续搅拌 1 小时并且在室温下持续搅拌 1 小时。用冰 - 盐浴再次冷却得到的混合物并且在用甲醇 (5ml), 随后用水 (5ml) 处理时分解试剂。再用水 (8ml) 洗涤有机层, 用 MgSO_4 干燥并且在真空中蒸发, 得到粗的固体残余物 (~ 0.200g), 通过从二氯甲烷中结晶纯化, 得到标题化合物, 为紫色固体 (0.075g, 37% 产率)。M. p. 74.5-77.5℃。

[0188] 3-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-5-(4-[1,3,4]噁二唑-2-基-苯基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基胺 (10)

[0189] 在氮气环境中向搅拌和冰冷冷却的甲醇钠 (0.158g, 2.9252mmol) 在甲醇 (25ml) 中的溶液中加入商品 2-[4-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]乙腈 (0.430g, 2.3401mmol) 和 1-叠氮基-2-氟-4-三氟甲基-苯 (0.400g, 1.9501mmol)。将该反应混合物保持在 0℃ 下 1h, 且然后过夜自发达到室温。浓缩该反应混合物, 加入水 (30ml), 并且用乙酸乙酯萃取 (3×100ml)。用 MgSO_4 干燥合并的有机层, 过滤并且蒸发, 得到粉红色固体 (0.74g, 97% 质量平衡)。通过硅胶 (230-400 目) 柱色谱法纯化粗残余物, 用 50% 在石油醚中的乙酸乙酯洗脱, 得到标题化合物, 为黄色固体 (0.280g, 37% 产率)。M. p. 184.6-186.1℃。LC-ESI-HRMS 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 显示 391.0927 道尔顿, 计算值 391.093046 道尔顿, 偏差 -0.9ppm。

[0190] N-{4-[5-氨基-1-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-苯基}-乙酰胺 (11)

[0191] 在氮气环境中向搅拌和冰冷冷却的叔丁醇钾 (0.432g, 3.6566mmol) 在叔丁醇 (15ml) 中的溶液中加入商品 4-乙酰氨基苯基乙腈 (0.5096g, 2.9252mmol) 和 1-叠氮基-2-氟-4-三氟甲基-苯 (0.500g, 2.4377mmol) 并且使该反应混合物自发达到室温 (1h) 且最终回流 6h。浓缩得到的该反应混合物, 加入水, 并且用乙酸乙酯萃取 (3×100ml)。用 MgSO_4 干燥合并的有机层, 过滤并且蒸发, 得到暗褐色树胶状物质 (0.900g, 97% 质量平衡)。通过硅胶 (230-400 目) 柱色谱法纯化粗残余物, 用 50% 在石油醚中的乙酸乙酯洗脱, 得到标题化合物, 为淡黄色固体 (0.270g, 30% 产率)。M. p. 114.8-116.2℃。LC-ESI-HRMS 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 显示 380.1125 道尔顿, 计算值 380.113447 道尔顿, 偏差 -2.5ppm。

[0192] 5-(4-氨基-苯基)-3-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基胺 (12)

[0193] 在氮气环境中向搅拌和冰冷冷却的叔丁醇钾 (1.728g, 14.626mmol) 在叔丁醇 (50ml) 中的溶液中加入商品 4-氨基苯基乙腈 (1.418g, 10.7258mmol) 和 1-叠氮

基-2-氟-4-三氟甲基-苯 (2.000g, 9.7507mmol) 并且使该反应混合物自发达到室温 (1h) 且最终回流 6h。浓缩得到的该反应混合物, 加入水, 并且用乙酸乙酯萃取 (3×100ml)。用 MgSO_4 干燥合并的有机层, 过滤并且蒸发, 得到暗褐色树胶状物质 (3.289g, 100% 质量平衡)。通过硅胶 (230-400 目) 柱色谱法纯化粗残余物, 用 25% 在石油醚中的乙酸乙酯洗脱, 得到标题化合物, 为淡黄色固体 (0.700g, 21% 产率)。M. p. 163.6-165.0°C。LC-ESI-HRMS 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 显示 338.1021 道尔顿, 计算值 338.102882 道尔顿, 偏差 -2.3ppm。

[0194] 4-[5-氨基-4-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-[1,2,3]三唑-1-基]-苯磺酰胺 (13)

[0195] 向搅拌和冰冷却的 2-氟-4-(三氟甲基)苯基乙腈 (1.066g, 5.2471mmol) 和 4-叠氮基-苯磺酰胺 (0.800g, 4.0362mmol) 在甲醇 (50ml) 中的溶液中逐步加入甲醇钠 (0.3271g, 6.0543mmol) 并且使该反应混合物自发达到室温且在该温度下再搅拌 24 小时。浓缩该反应混合物, 加入水 (10ml), 并且用乙酸乙酯萃取 (3×80ml)。用盐水 (15ml) 洗涤合并的有机层, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并且浓缩至得到黄白色固体 (1.61g, ~99% 产率, 在 HPLC 下 97.7% 纯)。M. p. 183.8-185.2°C。LC-ESI-HRMS 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 显示 402.0638 道尔顿, 计算值 402.064783 道尔顿, 偏差 -2.4ppm。

[0196] 3-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-5-(4-甲氧基-苯基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基胺 (14)

[0197] 向搅拌和冰冷却的甲醇钠 (1.659g, 30.7146mmol) 在甲醇 (50ml) 中的溶液中逐步加入 4-甲氧基苯基乙腈 (3.728g, 24.5717mmol) 和 1-叠氮基-2-氟-4-三氟甲基-苯 (4.200g, 20.4764mmol) 并且使该反应混合物自发达到室温且回流过夜。浓缩得到的反应混合物, 加入水, 并且用氯仿萃取 (3×100ml)。用 MgSO_4 干燥合并的有机层, 过滤并且浓缩至得到淡棕色树胶状物质 (5.900g, 82% 质量平衡)。通过硅胶 (230-400 目) 柱色谱法纯化粗残余物, 用 15% 在己烷中的乙酸乙酯洗脱, 得到标题化合物, 为灰色固体 (0.120g, 1.5% 产率)。分离并且表征的主要的杂质是 5-(4-甲氧基-苯基)-3-(2-甲氧基-4-三氟甲基-苯基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基胺 (2.400g, ~33% 产率)。

[0198] 4-[5-氨基-1-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-苯酚 (15)

[0199] 向冷却至 -78°C 并且在氮气流中的搅拌的 3-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-5-(4-甲氧基-苯基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基胺 (14) (0.400g, 1.1354mmol) 下无水二氯甲烷 (25ml) 中的溶液中滴加三溴化硼 (1.991g, ~0.75ml, 7.9478mmol) 在 5ml 无水二氯甲烷中的溶液。使该混合物自发达到室温过夜且然后用冰-盐浴再次冷却并且在滴加 10ml 甲醇和 10ml 水时分解试剂。5min 搅拌后, 加入 10% 氢氧化钠溶液 (10ml) 并且一旦分离就用 10% 盐酸溶液酸化水层且用氯仿 (3×70ml) 萃取。用 MgSO_4 干燥合并的有机层, 过滤并且蒸发至得到固体残余物 (0.350g)。通过硅胶 (60-120 目) 柱色谱法纯化它, 用 16% 在己烷中的乙酸乙酯洗脱 (0.150g, 40% 产率)。M. p. 163.5-165.2°C。LC-ESI-HRMS 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 显示 339.0853 道尔顿, 计算值 339.086898 道尔顿, 偏差 -4.7ppm。

[0200] 5-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-3-(4-甲氧基-苯基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基胺 (16)

[0201] 向在氮气流中的冰-冷却的 1-叠氮基-4-甲氧基-苯 (0.450g, 3.0171mmol) 和商品 2-氟-4-(三氟甲基)苯基乙腈 (0.736g, 3.6205mmol) 在无水乙醇 (10ml) 中的溶液中

滴加甲醇钠 (0.2445g, 4.5257mmol) 在无水乙醇 (5ml) 中的溶液并且使得到的混合物自发达到室温过夜。蒸发该反应混合物并且将固体残余物溶于二氯甲烷 (80ml) 且用水 (60ml), 盐水 (60ml) 洗涤有机溶液, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并且蒸发 ($\sim 1\text{g}$)。通过从二氯甲烷和石油醚的混合物中结晶纯化粗残余物而得到标题化合物, 为黄色固体 (0.570g, 53% 产率)。M. p. 164.6–165.5°C。LC-ESI-HRMS 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 显示 353.1028 道尔顿, 计算值 353.102548 道尔顿, 偏差 0.7ppm。

[0202] 4-[5-氨基-4-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-[1,2,3]三唑-1-基]-苯酚 (17)

[0203] 向冷却至 -78°C 并且在氮气流中的搅拌的 5-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-3-(4-甲氧基-苯基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基胺 (16) (0.450g, 1.2774mmol) 在无水二氯甲烷 (15ml) 中的溶液中滴加三溴化硼 (2.240g, $\sim 0.84\text{ml}$, 8.9418mmol) 在 5ml 无水二氯甲烷中的溶液。使该混合物自发达到室温过夜且然后再用冰-盐浴冷却它并且在滴加 10ml 甲醇和 10ml 水时分解试剂。10min 搅拌后, 加入 10% 氢氧化钠溶液 (15ml) 并且一旦分离就用 10% 盐酸溶液酸化水层且用氯仿 ($3\times 50\text{ml}$) 萃取。用 MgSO_4 干燥合并的有机层, 过滤并且蒸发至得到固体残余物 (0.380g, 88% 产率, 在 HPLC 下 99.71% 纯)。M. p. 176.2–177.5°C。LC-ESI-HRMS 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 显示 339.0854 道尔顿, 计算值 339.08698 道尔顿, 偏差 -4.4ppm。

[0204] 5-(4-氯-苯基)-3-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基胺 (18)

[0205] 向在氮气环境中的搅拌和冰冷却的甲醇钠 (0.296g, 5.4848mmol) 在甲醇 (25ml) 中的溶液中逐步加入商品 4-氯苄基氰化物 (0.610g, 4.0222mmol) 和 1-叠氮基-2-氟-4-三氟甲基-苯 (0.750g, 3.6565mmol)。使该反应混合物自发达到室温过夜, 在真空中浓缩, 加入水并且用乙酸乙酯 ($3\times 80\text{ml}$) 萃取。用 MgSO_4 干燥合并的有机层, 过滤并且蒸发而得到红色固体残余物 (1.200g, 92% 质量平衡)。通过硅胶 (230–400 目) 柱色谱法纯化该粗物质, 用 10% 在石油醚中的乙酸乙酯洗脱, 得到标题化合物, 为黄白色固体 (0.350g, 26% 产率)。M. p. 169.9–170.2°C。LC-ESI-HRMS 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 显示 357.0516 道尔顿, 计算值 357.053011 道尔顿, 偏差 -4ppm。

[0206] 3-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基胺 (19)

[0207] 向在氮气环境中的搅拌和冰冷却的甲醇钠 (0.296g, 5.4848mmol) 在甲醇 (25ml) 中的溶液中逐步加入商品 4-(三氟甲氧基)苯基乙腈 (0.809g, 4.0222mmol) 和 1-叠氮基-2-氟-4-三氟甲基-苯 (0.750g, 3.6565mmol)。使该反应混合物自发达到室温过夜, 在真空中浓缩, 加入水并且用乙酸乙酯 ($3\times 80\text{ml}$) 萃取。用 MgSO_4 干燥合并的有机层, 过滤并且蒸发而得到褐色固体残余物 (1.385g, 94% 质量平衡)。通过硅胶 (230–400 目) 柱色谱法纯化该粗物质, 用 9% 在石油醚中的乙酸乙酯洗脱, 得到标题化合物, 为黄白色固体 (0.490g, 33% 产率)。M. p. 134.2–134.9°C。LC-ESI-HRMS 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 显示 407.0747 道尔顿, 计算值 407.074282 道尔顿, 偏差 1ppm。

[0208] 4-[5-氨基-1-(2,4-二氯-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-苯甲腈 (20)

[0209] 向在氮气环境中的搅拌和冰冷却的甲醇钠 (0.388g, 7.1802mmol) 在甲醇 (30ml) 中的溶液中逐步加入 4-氰基苯基乙腈 (0.817g, 5.7442mmol) 和 1-叠氮基-2,4-二氯-苯 (0.900g, 4.7868mmol)。使该反应混合物自发达到室温过夜, 在真空中浓缩, 加入水并且用乙酸乙酯 ($3\times 100\text{ml}$) 萃取。用 MgSO_4 干燥合并的有机层, 过滤并且蒸发而得到暗褐色树

胶状残余物 (1.425g, 90% 质量平衡)。通过硅胶 (230-400 目) 柱色谱法纯化该粗物质, 用 20% 在石油醚中的乙酸乙酯洗脱, 得到标题化合物, 为黄色固体 (0.450g, 29% 产率)。LC-ESI-HRMS 的 $[M+H]^+$ 显示 330.0319 道尔顿, 计算值 330.031326 道尔顿, 偏差 1.7ppm。

[0210] 4-[5-氨基-1-(2-氯-4-三氟甲基-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-苯酚 (21)

[0211] 向冷却至 -78°C 并且在氮气流中的搅拌和冰-冷却的 3-(2-氯-4-三氟甲基-苯基)-5-(4-甲氧基-苯基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基胺 (3) (1.000g, 2.7119mmol) 在无水二氯甲烷 (20ml) 中的溶液中滴加三溴化硼 (11.5497g, $\sim$ 4.36ml, 46.1023mmol) 在 10ml 无水二氯甲烷中的溶液。使该混合物自发达到室温过夜且然后再用冰-盐浴冷却它并且在滴加 10ml 甲醇和 10ml 水时分解试剂。10min 搅拌后, 加入 10% 氢氧化钠溶液 (20ml) 并且一旦分离就用 10% 盐酸溶液酸化水层且用氯仿 ($3 \times 70\text{ml}$) 萃取。用 MgSO_4 干燥合并的有机层, 过滤并且蒸发至得到固体灰色残余物 (0.800g, 83% 产率, 在 HPLC 下 99.47% 纯)。M. p. $161-162.3^{\circ}\text{C}$ 。LC-ESI-HRMS 的 $[M+H]^+$ 显示 355.0579 道尔顿, 计算值 355.057348 道尔顿, 偏差 1.6ppm。

[0212] 3-(2,4-二氯-6-碘-苯基)-5-(4-甲氧基-苯基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基胺 (22)

[0213] 向搅拌和冰-冷却的 2-叠氨基-1,5-二氯-3-碘-苯 (0.500g, 1.5928mmol) 和 4-甲氧基苯基乙腈 (0.29g, 1.9114mmol) 在无水乙醇 (6ml) 中的溶液中滴加冰-冷却的甲醇钠 (0.129g, 2.3892mmol) 在无水乙醇 (4ml) 中的溶液并且使该混合物自发达到室温过夜。蒸发得到的反应混合物并且通过硅胶 (60-120 目) 柱色谱法纯化树胶状残余物 (0.740g, 100% 质量平衡), 用 0-15% 在己烷中的乙酸乙酯洗脱, 得到标题化合物, 为棕色固体 (0.072g, 10% 产率)。M. p. $72.5-73.6^{\circ}\text{C}$ 。LC-ESI-HRMS 的 $[M+H]^+$ 显示 460.9425 道尔顿, 计算值 460.943317 道尔顿, 偏差 -1.8ppm。

[0214] 5-(4-氯-2-三氟甲基-苯基)-3-(4-甲氧基-苯基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基胺 (23)

[0215] 向搅拌和冰-冷却的 1-叠氨基-4-甲氧基-苯 (0.500g, 3.3523mmol) 和 4-氯-2-(三氟甲基)苯基乙腈 (1.104g, 5.0284mmol) 在无水乙醇 (15ml) 中的溶液中滴加冰-冷却的甲醇钠 (0.217g, 4.0228mmol) 在无水乙醇 (8ml) 中的溶液。蒸发得到的反应混合物并且将残余物溶于二氯甲烷并且用水、盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并且蒸发而得到 $\sim 1.25\text{g}$ 粗物质, 为浅褐色固体。通过从二氯甲烷和石油醚中结晶纯化该物质, 得到标题化合物, 为棕色固体 (1.05g, 83% 产率)。M. p. $159.2-160.2^{\circ}\text{C}$ 。LC-ESI-HRMS 的 $[M+H]^+$ 显示 369.0712 道尔顿, 计算值 369.072998 道尔顿, 偏差 -4.9ppm。

[0216] 5-(2,4-二氟-苯基)-3-(4-甲氧基-苯基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基胺 (24)

[0217] 向搅拌和冰-冷却的 1-叠氨基-4-甲氧基-苯 (1.000g, 6.7046mmol) 和 2,4-二氟苯基乙腈 (1.27g, 8.0455mmol) 在无水乙醇 (20ml) 中的溶液中滴加冰-冷却的甲醇钠 (0.543g, 10.0569mmol) 在无水乙醇 (10ml) 中的溶液。蒸发得到的反应混合物并且将残余物溶于二氯甲烷并且用水、盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并且蒸发而得到 $\sim 2\text{g}$ 粗物质, 为浅褐色固体。通过从二氯甲烷和石油醚中结晶纯化该物质, 得到标题化合物, 为棕色固体 (1.10g, 48% 产率)。M. p. $152-156.5^{\circ}\text{C}$ 。LC-ESI-HRMS 的 $[M+H]^+$ 显示 303.1046 道尔顿, 计算值 303.105742 道尔顿, 偏差 -3.8ppm。

[0218] 5-(2-氯-4-氟-苯基)-3-(4-甲氧基-苯基)-3H-[1,2,3] 三唑-4-基胺 (25)

[0219] 向搅拌和冰-冷却的 1-叠氮基-4-甲氧基-苯 (1.000g, 6.7046mmol) 和 2-氯-4-氟苯基乙腈 (1.758g, 10.0569mmol) 在无水乙醇 (15ml) 中的溶液中滴加冰-冷却的甲醇钠 (0.435g, 8.0455mmol) 在无水乙醇 (10ml) 中的溶液。蒸发得到的反应混合物并且将残余物溶于二氯甲烷并且用水、盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并且蒸发而得到 ~ 2.2g 粗物质, 为浅褐色固体。通过从二氯甲烷和石油醚中结晶纯化该物质, 得到标题化合物, 为淡黄色固体 (1.42g, 66% 产率)。M. p. 175-176.8°C。LC-ESI-HRMS 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 显示 319.0745 道尔顿, 计算值 319.076192 道尔顿, 偏差 -5.3ppm。

[0220] 5-(3,4-二氯-苯基)-3-(4-甲氧基-苯基)-3H-[1,2,3] 三唑-4-基胺 (26)

[0221] 向搅拌和冰-冷却的 1-叠氮基-4-甲氧基-苯 (2.000g, 13.4090mmol) 和 3,4-二氯苯基乙腈 (2.994g, 16.0909mmol) 在无水乙醇 (30ml) 中的溶液中滴加冰-冷却的甲醇钠 (1.087g, 20.1136mmol) 在无水乙醇 (20ml) 中的溶液。蒸发得到的反应混合物并且将残余物溶于二氯甲烷并且用水、盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并且蒸发而得到 ~ 4.5g 粗物质, 为浅褐色固体。通过从二氯甲烷和石油醚中结晶纯化该物质, 得到标题化合物, 为淡红色固体 (1.536g, 34% 产率)。M. p. 189.9-191.3°C。LC-ESI-HRMS 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 显示 335.0483 道尔顿, 计算值 335.046642 道尔顿, 偏差 4.9ppm。

[0222] 5-(4-氯-2-氟-苯基)-3-(4-甲氧基-苯基)-3H-[1,2,3] 三唑-4-基胺 (27)

[0223] 向搅拌和冰-冷却的 1-叠氮基-4-甲氧基-苯 (2.000g, 13.4090mmol) 和商品 (4-氯-2-氟-苯基)-乙腈 (2.729g, 16.0909mmol) 在无水乙醇 (30ml) 中的溶液中滴加甲醇钠 (1.087g, 20.1136mmol) 在无水乙醇 (20ml) 中的溶液。蒸发得到的反应混合物并且将残余物溶于二氯甲烷并且用水、盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并且蒸发而得到 ~ 4.3g 粗物质, 为浅褐色固体。通过柱色谱法纯化这一粗产物, 用 25-35% 在己烷中的乙酸乙酯洗脱而得到标题化合物, 为黄色固体 (0.140g, 3.25% 产率)。M. p. 147.9-149.5°C。LC-ESI-HRMS 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 显示 319.0779 道尔顿, 计算值 319.076192 道尔顿, 偏差 5.4ppm。

[0224] 实施例 2

[0225] 生物活性

[0226] 在本实施例中, 使用在光滑爪蟾 (*Xenopus laevis*) 卵母细胞中异源表达的 nAChR $\alpha 7$ 受体测定化合物 1 (图 1A 和 1B) 和化合物 3 (图 2A 和 2B) 对野生型 nAChR $\alpha 7$ 受体的正调节作用。

[0227] 使用常规两-电极电压箱测定通过 nAChR $\alpha 7$ 通道的电流并且通过将含激动剂的溶液脉冲施加在表达 nAChR $\alpha 7$ 的卵母细胞上激活 nAChR $\alpha 7$ 电流。简言之, 将卵母细胞放入记录室并且持续灌注含 90mM NaCl, 2.5mM KCl, 2.5mM CaCl_2 , 1mM MgCl_2 和 5mM HEPES (pH 调节至 7.4) 的 Oocyte Ringer (OR) 溶液。在 -60mV 固定卵母细胞并且通过施加 20s 脉冲的溶于 OR 的 100 μM 乙酰胆碱诱导电流。施加乙酰胆碱之间的间隔是 5 分钟, 在此过程中, 用 OR 洗涤卵母细胞。前三次施加是对照施加以确保 100 μM 乙酰胆碱的恒定应答水平。为了随后的 8 次试验施加, 在施加乙酰胆碱 (100 μM) 前 30s 和过程中施用增加浓度 (0.01-31.6 μM) 的化合物 1 或化合物 3, 这导致乙酰胆碱-诱导的电流振幅显著增加。

[0228] 将有化合物 1 和化合物 3 存在下的正调节率计算为 (试验 - 对照) / 对照 $\times 100\%$ 并且使用于该正调节的浓度应答曲线拟合 S 形逻辑方程: $I = I_{\max} / (1 + (\text{EC}_{50} / [\text{化合物}])^n)$,

其中 $I_{\max}$ 表示对照应答的最大调节率, EC_{50} 是导致半数最大应答的浓度, 且 n 是斜率系数。

[0229] 对化合物 1 和化合物 3 计算的 EC_{50} 值分别是 $4.9 \mu M$ 和 $1.7 \mu M$, 而对照应答的最大调节率 $I_{\max}$ 值就化合物 1 和化合物 3 而言分别是 561% 和 563%。

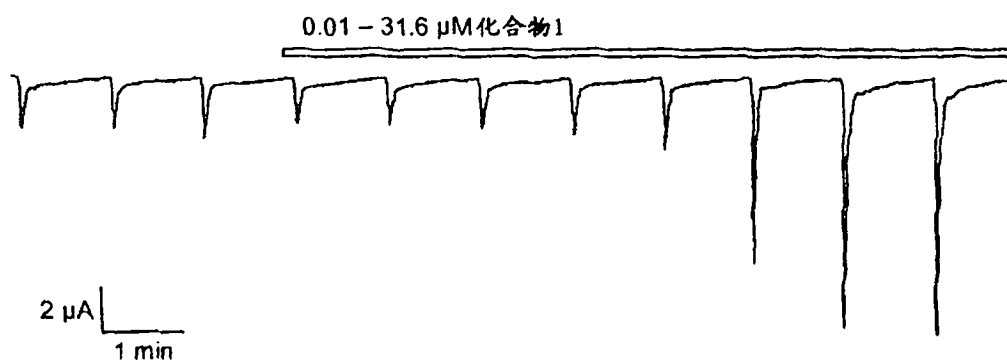


图 1A

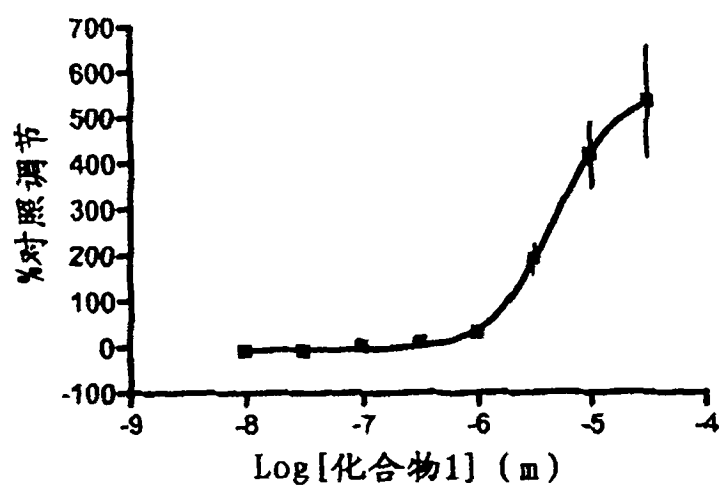


图 1B

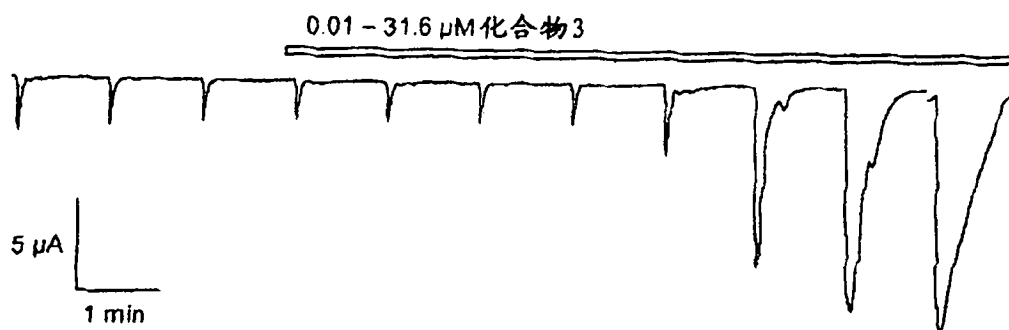


图 2A

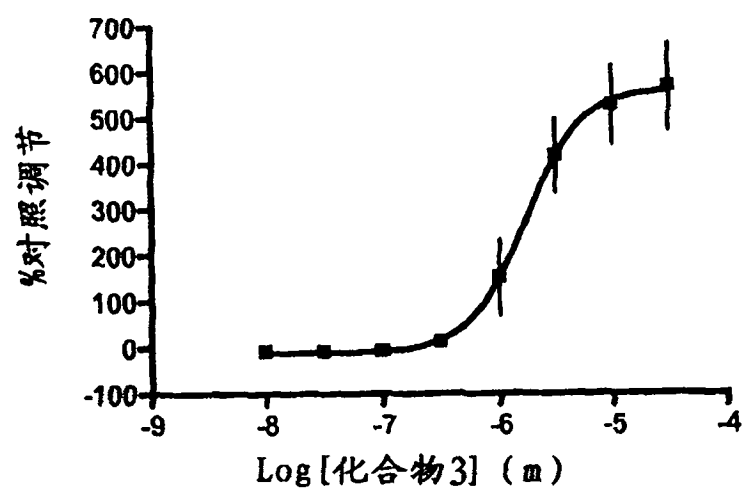


图 2B