

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07D 401/14 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480014560.7

[45] 授权公告日 2009 年 9 月 9 日

[11] 授权公告号 CN 100537564C

[22] 申请日 2004.3.31

[21] 申请号 200480014560.7

[30] 优先权

[32] 2003.4.4 [33] US [31] 60/462,796

[86] 国际申请 PCT/US2004/009750 2004.3.31

[87] 国际公布 WO2004/089306 英 2004.10.21

[85] 进入国家阶段日期 2005.11.28

[73] 专利权人 麦克公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 N·D·P·科克福德

J·R·罗普 L·R·特拉尼

王波维

[56] 参考文献

EP0559363A1 1993.9.8

EP0185256A2 1986.6.25

审查员 王勤耕

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王景朝

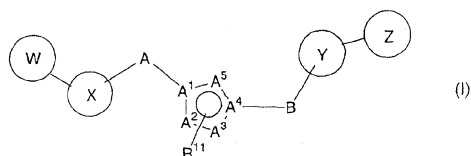
权利要求书 1 页 说明书 43 页

[54] 发明名称

代谢型谷氨酸受体-5 的二芳基取代三唑调节剂

[57] 摘要

新的由式(I)表示的三唑化合物(其中 A、A¹、A²、A³、A⁴、A⁵、B、R¹¹、W、X、Y 和 Z 如本发明说明书中定义), 其中该三唑被下述基团直接取代或通过桥取代: i) 含有与杂芳基连接点相邻的 N 的杂芳基部分; ii) 另一个杂芳基环或芳基环, 其中这些环中的至少一个环被另一个环进一步取代; 这些三唑化合物是代谢型谷氨酸受体-亚型 5 (mGluR5) 调节剂, 用于治疗例如精神分裂症、焦虑症、抑郁症、惊恐障碍和双相性精神障碍等精神障碍和心境障碍, 也用于治疗疼痛、帕金森病、认知功能障碍、癫痫、昼夜节律障碍、药瘾、药物滥用、药物戒断综合征、肥胖症和其它疾病。



1. 一种化合物，其选自：

- 1) 2-[4-(3-甲氧基-4-吡啶-2-基苯基)-2H-1,2,3-三唑-2-基]吡啶；
- 2) 2-[4-(3-甲氧基-4-吡啶-2-基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]吡啶；
- 3) 2-[4-(3-吡啶-2-基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]吡啶；
- 4) 2-[4-(3-吡啶-2-基苯基)-2H-1,2,3-三唑-2-基]吡啶；
- 5) 2-[4-(3-吡啶-3-基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]吡啶；
- 6) 2-[4-(3-吡啶-3-基苯基)-2H-1,2,3-三唑-2-基]吡啶；
- 7) 2-[4-(3-氟-4-吡啶-2-基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]吡啶；
- 8) 2-[4-(3-氟-4-吡啶-2-基苯基)-2H-1,2,3-三唑-2-基]吡啶；
- 9) 2-[2-甲氧基-4-(5-甲基-1-吡啶-2-基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]吡啶；
和
- 10) 2-[2-甲氧基-4-(5-甲基-2-吡啶-2-基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]吡啶，
或其药物可接受的盐。

2. 一种药物组合物，所述组合物包含治疗有效量的权利要求 1 的化合物或其药物可接受的盐；以及药物可接受的载体。

3. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗以下疾病的药物中的用途：疼痛性疾病、锥体束外运动功能障碍、焦虑症、抑郁症、癫痫、认知功能障碍、药瘾、昼夜节律障碍和睡眠障碍以及肥胖症。

4. 权利要求 3 的用途，其中所述疼痛性疾病为急性疼痛、持续性疼痛、慢性疼痛、炎性疼痛或神经病性疼痛。

5. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗以下疾病的药物中的用途：双相性精神障碍、精神病、药物戒断综合征、烟草戒断综合征、记忆丧失、认知减退、痴呆、阿尔茨海默病、精神分裂症或惊恐障碍。

6. 权利要求 3 的用途，其中所述锥体束外运动功能障碍为帕金森病、进行性肌上麻痹、亨廷顿舞蹈病、图雷特综合征或迟发性运动障碍。

代谢型谷氨酸受体-5 的二芳基取代三唑调节剂

发明背景

发明领域

本发明涉及三唑化合物，这些三唑化合物被下述基团取代：i)一个杂芳基环，ii)另一个杂芳基环或芳基环，其中这些环中的至少一个环被另一个环进一步取代。具体地说，本发明涉及被下述基团直接取代或通过桥取代的三唑化合物：i)含有与杂芳基连接点相邻的 N 的杂芳基部分；ii)另一个杂芳基环或芳基环，其中这些环中的至少一个环被另一个环进一步取代，这些化合物是代谢型谷氨酸受体-亚型 5 (“mGluR5”)的调节剂，用于治疗例如精神分裂症、焦虑症、抑郁症、惊恐障碍、双相性精神障碍和昼夜节律障碍等精神障碍和心境障碍，也用于治疗疼痛、帕金森病(Parkinson's disease)、认知功能障碍、癫痫、药瘾、药物滥用、药物戒断综合征(drug withdrawal)、肥胖症和其它疾病。

相关背景

哺乳动物神经系统中的一个主要兴奋性神经递质是谷氨酸分子，该分子能与神经元结合，从而激活细胞表面受体。这些表面受体或以离子型谷氨酸受体为特征，或以代谢型谷氨酸受体为特征。代谢型谷氨酸受体(“mGluR”)为 G 蛋白偶联受体，当与谷氨酸结合时能激活胞内第二信使系统。mGluR 的激活可导致多种细胞反应。特别是 mGluR1 和 mGluR5 激活磷脂酶 C，从而使胞内钙活动化。

对代谢型谷氨酸受体亚型 5 (mGluR5)的调节可用于治疗影响神经系统的疾病(参见例如 W.P.J.M Spooren 等, *Trends Pharmacol. Sci.*, 22:331-337 (2001)及其中引用的参考文献)。例如，最新的证据证实，

mGluR5 参与伤害感受过程, 并且用 mGluR5 选择性化合物调节 mGluR5 可用于治疗各种疼痛状态, 包括急性疼痛、持续性疼痛和慢性疼痛[K Walker 等, *Neuropharmacology*, 40:1-9 (2001); F. Bordi, A. Ugolini *Brain Res.*, 871:223-233 (2001)]、炎性疼痛[K Walker 等, *Neuropharmacology*, 40:10-19 (2001); Bhawe 等, *Nature Neurosci.* 4: 417-423 (2001)]和神经病性疼痛[Dogrul 等, *Neurosci. Lett.* 292:115-118 (2000)]。

进一步的证据支持应用 mGluR5 调节剂来治疗精神障碍和神经障碍。例如, 在包括焦虑症和抑郁症在内的心境障碍的动物模型中, mGluR5 选择性化合物, 例如 2-甲基-6-(苯乙炔)-吡啶(“MPEP”)是有效的[W.P.J.M. Spooren 等, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 295:1267-1275 (2000); E. Tatarczynska 等, *Brit. J. Pharmacol.*, 132:1423-1430 (2001); A. Klodzynska 等, *Pol. J. Pharmacol.*, 132:1423-1430 (2001)]。人类基因表达数据表明, 对 mGluR5 的调节可用于治疗精神分裂症[T. Ohnuma 等, *Mol. Brain. Res.*, 56:207-217 (1998); 出处同上, *Mol. Brain. Res.*, 85:24-31 (2000)]。研究还表明, 在治疗例如帕金森病等运动障碍时 mGluR5 的作用以及 mGluR5 调节化合物的潜在效用[W.P.J.M. Spooren 等, *Europ. J. Pharmacol.* 406:403-410 (2000); H. Awad 等, *J. Neurosci.* 20:7871-7879 (2000); K. Ossawa 等, *Neuropharmacol.* 41:413-420 (2001)]。其它研究支持 mGluR5 调节在治疗以下疾病中的作用: 认知功能障碍[G. Riedel 等, *Neuropharmacol.* 39:1943-1951 (2000)]、癫痫[A. Chapman 等, *Neuropharmacol.* 39:1567-1574 (2000)]和神经保护症[V. Bruno 等, *Neuropharmacol.* 39:2223-2230 (2000)]。mGluR5 敲除小鼠和 MPEP 的研究也提示, 对这些受体的调节可用于治疗药瘾、药物滥用和药物戒断综合征[C. Chiamulera 等, *Nature Neurosci.* 4:873-874 (2001)]。

国际专利公布号 WO 01/12627 和 WO 99/26927 描述了杂多环化合物及其作为代谢型谷氨酸受体拮抗剂的用途。

S. Kamiya 等, *Chem. Pharm. Bull.*, 38(12):3226-3229 (1990)描述了 1-(4-甲氧基苯基)-3-吡啶基-5-羟基-三唑和 1-苯基-3-吡啶基-5-羟基-三唑。

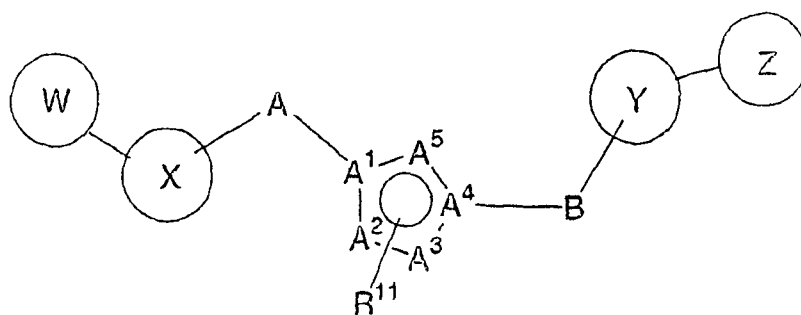
美国专利第 3,647,809 号描述了吡啶基-1,2,4-噁二唑衍生物。美国专利第 4,022,901 号描述了 3-吡啶基-5-异硫氰基苯基噁二唑。国际专利公布号 WO 98/17652 描述了噁二唑, WO 97/03967 描述了各种取代芳族化合物, WO 94/22846 描述了各种杂环化合物。

许多研究人员描述了有效用于许多治疗用途中的包括环状系统的化合物。例如, 国际专利公布号 WO 98/25883 描述了作为钙蛋白酶抑制剂的酮苯甲酰胺; 欧洲专利公布号 EP 811610 和美国专利号 5,679,712、5,693,672 和 5,747,541 描述了取代苯甲酰胍钠通道阻断剂; 美国专利第 5,736,297 号描述了用作光敏组合物的环状系统。

然而, 仍然需要在治疗上以最小副作用抑制 mGluR5 的新型化合物和新型组合物。

发明概述

本发明涉及新的由下式(I)表示的三唑化合物:



(I)

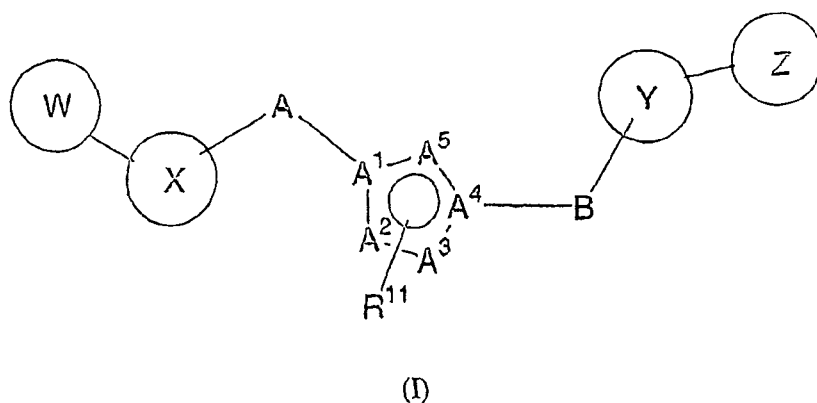
(其中 A、A¹、A²、A³、A⁴、A⁵、B、R¹¹、W、X、Y 和 Z 如本文中所定义)其中三唑被下述基团直接取代或通过桥取代: i)含有与杂芳基连接点相邻的 N 的杂芳基部分; ii)另一个杂芳基环或芳基环, 其中这些环中的至少一个环被另一个环进一步取代, 这些化合物是代谢型谷氨酸受体-亚型 5 调节剂, 用于治疗例如精神分裂症、焦虑

症、抑郁症、双相性精神障碍及惊恐障碍等精神障碍和心境障碍，还用于治疗疼痛、帕金森病、认知功能障碍、癫痫、昼夜节律障碍和睡眠障碍——例如倒班诱发的睡眠障碍和时差综合征、药瘾、药物滥用、药物戒断综合征、肥胖症和其它疾病。本发明还提供一种药物组合物，所述组合物包含有效量的新的被杂芳基部分取代的三唑化合物以及药物可接受的载体。

本发明还提供治疗例如精神分裂症、焦虑症、抑郁症、惊恐障碍、双相性精神障碍以及昼夜节律障碍和睡眠障碍等精神障碍和心境障碍的方法，以及治疗疼痛、帕金森病、认知功能障碍、癫痫、肥胖症、药瘾、药物滥用和药物戒断综合征的方法，所述方法包括给予有效量的新的被杂芳基部分取代的三唑化合物。

发明详述

本发明的化合物或其药物可接受的盐由下式(I)表示：



其中：

X 和 Y 各自独立地为芳基或杂芳基，其中 X 和 Y 中的至少一个为含有分别与 A 或 B 的连接位置相邻的 N 的杂芳基；

A¹、A²、A³、A⁴ 和 A⁵ 中的三个为 N，其余的为 C，而且 A¹ 和 A⁴ 其一必为 N，但 A¹ 和 A⁴ 不同时为 N；

W 为 -C₃₋₇ 环烷基、-杂 C₃₋₇ 环烷基、-C₀₋₆ 烷基芳基或 -C₀₋₆ 烷基杂芳基，它们各自任选被 1-7 个独立的以下取代基取代：卤素、-CN、NO₂、-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烯基、-C₁₋₆ 炔基、-OR¹、-NR¹R²、-C(=NR¹)NR²R³、

-N(=NR¹)NR²R³、-NR¹COR²、-NR¹CO₂R²、-NR¹SO₂R⁴、-NR¹CONR²R³、-SR⁴、-SOR⁴、-SO₂R⁴、-SO₂NR¹R²、-COR¹、-CO₂R¹、-CONR¹R²、-C(=NR¹)R²或-C(=NOR¹)R²;

X 任选被 1-7 个独立的以下取代基取代: 卤素、-CN、NO₂、-C₁₋₆ 烷基、-C₂₋₆ 烯基、-C₂₋₆ 炔基、-OR¹、-NR¹R²、-C(=NR¹)NR²R³、-N(=NR¹)NR²R³、-NR¹COR²、-NR¹CO₂R²、-NR¹SO₂R⁴、-NR¹CONR²R³、-SR⁴、-SOR⁴、-SO₂R⁴、-SO₂NR¹R²、-COR¹、-CO₂R¹、-CONR¹R²、-C(=NR¹)R²或-C(=NOR¹)R², 其中任选两个取代基结合在一起形成与 X 稠合的环烷基环或杂环烷基环; 其中所述-C₁₋₆ 烷基取代基、环烷基环或杂环烷基环各自任选被 1-5 个独立的以下基团进一步取代: 卤素、-CN、-C₁₋₆ 烷基、-O(C₀₋₆ 烷基)、-O(C₃₋₇ 环烷基)、-O(芳基)、-O(杂芳基)、-N(C₀₋₆ 烷基)(C₀₋₆ 烷基)、-N(C₀₋₆ 烷基)(C₃₋₇ 环烷基)或-N(C₀₋₆ 烷基)(芳基);

R¹、R² 和 R³ 各自独立地为-C₀₋₆ 烷基、-C₃₋₇ 环烷基、杂芳基或芳基; 其中任一个任选被 1-5 个独立的以下取代基取代: 卤素、-CN、-C₁₋₆ 烷基、-O(C₀₋₆ 烷基)、-O(C₃₋₇ 环烷基)、-O(芳基)、-O(杂芳基)、-N(C₀₋₆ 烷基)(C₀₋₆ 烷基)、-N(C₀₋₆ 烷基)(C₃₋₇ 环烷基)或-N(C₀₋₆ 烷基)(芳基);

R⁴ 为-C₁₋₆ 烷基、-C₃₋₇ 环烷基、杂芳基或芳基; 它们各自任选被 1-5 个独立的以下取代基取代: 卤素、-CN、-C₁₋₆ 烷基、-O(C₀₋₆ 烷基)、-O(C₃₋₇ 环烷基)、-O(芳基)、-O(杂芳基)、-N(C₀₋₆ 烷基)(C₀₋₆ 烷基)、-N(C₀₋₆ 烷基)(C₃₋₇ 环烷基)或-N(C₀₋₆ 烷基)(芳基);

A 为-C₀₋₄ 烷基、-C₀₋₂ 烷基-SO-C₀₋₂ 烷基-、-C₀₋₂ 烷基-SO₂-C₀₋₂ 烷基-、-C₀₋₂ 烷基-CO-C₀₋₂ 烷基-、-C₀₋₂ 烷基-NR⁹CO-C₀₋₂ 烷基-、-C₀₋₂ 烷基-NR⁹SO₂-C₀₋₂ 烷基-或-杂 C₀₋₄ 烷基;

Y 任选被 1-7 个独立的以下取代基取代: 卤素、-CN、NO₂、-C₁₋₆ 烷基、-C₂₋₆ 烯基、-C₂₋₆ 炔基、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-C(=NR⁵)NR⁶R⁷、-N(=NR⁵)NR⁶R⁷、-NR⁵COR⁶、-NR⁵CO₂R⁶、-NR⁵SO₂R⁸、-NR⁵CONR⁶R⁷、-SR⁸、-SOR⁸、-SO₂R⁸、-SO₂NR⁵R⁶、-COR⁵、-CO₂R⁵、-CONR⁵R⁶、-

$C(=NR^5)R^6$ 或 $-C(=NOR^5)R^6$, 其中任选两个取代基结合在一起形成与 Y 稠合的环烷基环或杂环烷基环; 其中所述 $-C_{1-6}$ 烷基取代基、环烷基环或杂环烷基环各自任选被 1-5 个独立的以下基团进一步取代: 卤素、 $-CN$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-O(C_{0-6}$ 烷基)、 $-O(C_{3-7}$ 环烷基)、 $-O$ (芳基)、 $-O$ (杂芳基)、 $-N(C_{0-6}$ 烷基)(C_{0-6} 烷基)、 $-N(C_{0-6}$ 烷基)(C_{3-7} 环烷基)或 $-N(C_{0-6}$ 烷基)(芳基);

R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立地为 $-C_{0-6}$ 烷基、 $-C_{3-7}$ 环烷基、杂芳基或芳基; 其中任一个任选被 1-5 个独立的以下取代基取代: 卤素、 $-CN$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-O(C_{0-6}$ 烷基)、 $-O(C_{3-7}$ 环烷基)、 $-O$ (芳基)、 $-O$ (杂芳基)、 $-N(C_{0-6}$ 烷基)(C_{0-6} 烷基)、 $-N(C_{0-6}$ 烷基)(C_{3-7} 环烷基)或 $-N(C_{0-6}$ 烷基)(芳基);

R^8 为 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-7}$ 环烷基、杂芳基或芳基; 它们各自任选被 1-5 个独立的以下取代基取代: 卤素、 $-CN$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-O(C_{0-6}$ 烷基)、 $-O(C_{3-7}$ 环烷基)、 $-O$ (芳基)、 $-O$ (杂芳基)、 $-N(C_{0-6}$ 烷基)(C_{0-6} 烷基)、 $-N(C_{0-6}$ 烷基)(C_{3-7} 环烷基)或 $-N(C_{0-6}$ 烷基)(芳基);

B 为 $-C_{0-4}$ 烷基、 $-C_{0-2}$ 烷基- $SO-C_{0-2}$ 烷基-、 $-C_{0-2}$ 烷基- SO_2-C_{0-2} 烷基-、 $-C_{0-2}$ 烷基- $CO-C_{0-2}$ 烷基-、 $-C_{0-2}$ 烷基- $NR^{10}CO-C_{0-2}$ 烷基-、 $-C_{0-2}$ 烷基- $NR^{10}SO_2-C_{0-2}$ 烷基-或-杂 C_{0-4} 烷基;

R^9 和 R^{10} 各自独立地为 $-C_{0-6}$ 烷基、 $-C_{3-7}$ 环烷基、杂芳基或芳基; 其中任一个任选被 1-5 个独立的以下取代基取代: 卤素、 $-CN$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-O(C_{0-6}$ 烷基)、 $-O(C_{3-7}$ 环烷基)、 $-O$ (芳基)、 $-O$ (杂芳基)、 $-N(C_{0-6}$ 烷基)(C_{0-6} 烷基)、 $-N(C_{0-6}$ 烷基)(C_{3-7} 环烷基)、 $-N(C_{0-6}$ 烷基)(芳基);

Z 为 $-C_{3-7}$ 环烷基、-杂 C_{3-7} 环烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基芳基或 $-C_{0-6}$ 烷基杂芳基, 它们各自任选被 1-7 个独立的以下取代基取代: 卤素、 $-CN$ 、 NO_2 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烯基、 $-C_{1-6}$ 炔基、 $-OR^1$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-C(=NR^1)NR^2R^3$ 、 $-N(=NR^1)NR^2R^3$ 、 $-NR^1COR^2$ 、 $-NR^1CO_2R^2$ 、 $-NR^1SO_2R^4$ 、 $-NR^1CONR^2R^3$ 、 $-SR^4$ 、 $-SOR^4$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-SO_2NR^1R^2$ 、 $-COR^1$ 、 $-CO_2R^1$ 、 $-CONR^1R^2$ 、 $-C(=NR^1)R^2$ 或 $-C(=NOR^1)R^2$;

R^{11} 为卤素、 $-C_{0-6}$ 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷氧基、 $=O$ 、 $=N(C_{0-4}$ 烷基)或 $-N(C_{0-6}$

₄烷基)(C₀₋₄烷基);

任何烷基任选被 1-5 个独立的卤素取代基取代;

任何 N 可以为 N-氧化物; 和

W 和 Z 之一任选不存在。

在一个实施方案中, 本发明的化合物或其药物可接受的盐由式(I)表示, 其中:

A¹、A²、A³、A⁴ 和 A⁵ 中的三个为 N, 其余的为 C, 而且 A¹ 和 A⁴ 其一必为 N, 但 A¹ 和 A⁴ 不同时为 N;

W 为 -C₃₋₇ 环烷基、-杂 C₃₋₇ 环烷基、-C₀₋₆ 烷基芳基或 -C₀₋₆ 烷基杂芳基, 它们各自任选被 1-7 个独立的以下取代基取代: 卤素、-CN、NO₂、-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烯基、-C₁₋₆ 炔基、-OR¹、-NR¹R²、-C(=NR¹)NR²R³、-N(=NR¹)NR²R³、-NR¹COR²、-NR¹CO₂R²、-NR¹SO₂R⁴、-NR¹CONR²R³、-SR⁴、-SOR⁴、-SO₂R⁴、-SO₂NR¹R²、-COR¹、-CO₂R¹、-CONR¹R²、-C(=NR¹)R² 或 -C(=NOR¹)R²;

X 为任选被 1-4 个独立的以下取代基取代的 2-吡啶基: 卤素、-CN、NO₂、-C₁₋₆ 烷基、-C₂₋₆ 烯基、-C₂₋₆ 炔基、-OR¹、-NR¹R²、-C(=NR¹)NR²R³、-N(=NR¹)NR²R³、-NR¹COR²、-NR¹CO₂R²、-NR¹SO₂R⁴、-NR¹CONR²R³、-SR⁴、-SOR⁴、-SO₂R⁴、-SO₂NR¹R²、-COR¹、-CO₂R¹、-CONR¹R²、-C(=NR¹)R² 或 -C(=NOR¹)R², 其中任选两个取代基结合在一起形成与 X 稠合的环烷基环或杂环烷基环; 其中所述 -C₁₋₆ 烷基取代基、环烷基环或杂环烷基环各自任选被 1-5 个独立的以下基团进一步取代: 卤素、-CN、-C₁₋₆ 烷基、-O(C₀₋₆ 烷基)、-O(C₃₋₇ 环烷基)、-O(芳基)、-O(杂芳基)、-N(C₀₋₆ 烷基)(C₀₋₆ 烷基)、-N(C₀₋₆ 烷基)(C₃₋₇ 环烷基)或 -N(C₀₋₆ 烷基)(芳基);

R¹、R² 和 R³ 各自独立地为 -C₀₋₆ 烷基、-C₃₋₇ 环烷基、杂芳基或芳基; 其中任一个任选被 1-5 个独立的以下取代基取代: 卤素、-CN、-C₁₋₆ 烷基、-O(C₀₋₆ 烷基)、-O(C₃₋₇ 环烷基)、-O(芳基)、-O(杂芳基)、-N(C₀₋₆ 烷基)(C₀₋₆ 烷基)、-N(C₀₋₆ 烷基)(C₃₋₇ 环烷基)、-N(C₀₋₆ 烷基)(芳基);

R^4 为 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-7}$ 环烷基、杂芳基或芳基；它们各自任选被 1-5 个独立的以下取代基取代：卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-\text{O}(C_{0-6} \text{ 烷基})$ 、 $-\text{O}(C_{3-7} \text{ 环烷基})$ 、 $-\text{O}(\text{芳基})$ 、 $-\text{O}(\text{杂芳基})$ 、 $-\text{N}(C_{0-6} \text{ 烷基})(C_{0-6} \text{ 烷基})$ 、 $-\text{N}(C_{0-6} \text{ 烷基})(C_{3-7} \text{ 环烷基})$ 、 $-\text{N}(C_{0-6} \text{ 烷基})(\text{芳基})$ ；

A 为 $-C_{0-4}$ 烷基、 $-C_{0-2}$ 烷基- $\text{SO}-C_{0-2}$ 烷基-、 $-C_{0-2}$ 烷基- SO_2-C_{0-2} 烷基-、 $-C_{0-2}$ 烷基- $\text{CO}-C_{0-2}$ 烷基-、 $-C_{0-2}$ 烷基- $\text{NR}^9\text{CO}-C_{0-2}$ 烷基-、 $-C_{0-2}$ 烷基- $\text{NR}^1\text{SO}_2-C_{0-2}$ 烷基-或-杂 C_{0-4} 烷基；

Y 为任选被 1-7 个独立的以下取代基取代的芳基或杂芳基：卤素、 $-\text{CN}$ 、 NO_2 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^5)\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{N}(=\text{NR}^5)\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^5\text{COR}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^5\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{SOR}^8$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{COR}^5$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^5)\text{R}^6$ 或 $-\text{C}(=\text{NOR}^5)\text{R}^6$ ，其中任选两个取代基结合在一起形成与 Y 稠合的环烷基环或杂环烷基环；其中所述 $-C_{1-6}$ 烷基取代基、环烷基环或杂环烷基环各自任选被 1-5 个独立的以下基团进一步取代：卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-\text{O}(C_{0-6} \text{ 烷基})$ 、 $-\text{O}(C_{3-7} \text{ 环烷基})$ 、 $-\text{O}(\text{芳基})$ 、 $-\text{O}(\text{杂芳基})$ 、 $-\text{N}(C_{0-6} \text{ 烷基})(C_{0-6} \text{ 烷基})$ 、 $-\text{N}(C_{0-6} \text{ 烷基})(C_{3-7} \text{ 环烷基})$ 或 $-\text{N}(C_{0-6} \text{ 烷基})(\text{芳基})$ ；

R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立地为 $-C_{0-6}$ 烷基、 $-C_{3-7}$ 环烷基、杂芳基或芳基；其中任一个任选被 1-5 个独立的以下取代基取代：卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-\text{O}(C_{0-6} \text{ 烷基})$ 、 $-\text{O}(C_{3-7} \text{ 环烷基})$ 、 $-\text{O}(\text{芳基})$ 、 $-\text{O}(\text{杂芳基})$ 、 $-\text{N}(C_{0-6} \text{ 烷基})(C_{0-6} \text{ 烷基})$ 、 $-\text{N}(C_{0-6} \text{ 烷基})(C_{3-7} \text{ 环烷基})$ 、 $-\text{N}(C_{0-6} \text{ 烷基})(\text{芳基})$ ；

R^8 为 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-7}$ 环烷基、杂芳基或芳基；它们各自任选被 1-5 个独立的以下取代基取代：卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-\text{O}(C_{0-6} \text{ 烷基})$ 、 $-\text{O}(C_{3-7} \text{ 环烷基})$ 、 $-\text{O}(\text{芳基})$ 、 $-\text{O}(\text{杂芳基})$ 、 $-\text{N}(C_{0-6} \text{ 烷基})(C_{0-6} \text{ 烷基})$ 、 $-\text{N}(C_{0-6} \text{ 烷基})(C_{3-7} \text{ 环烷基})$ 、 $-\text{N}(C_{0-6} \text{ 烷基})(\text{芳基})$ ；

B 为 $-C_{0-4}$ 烷基、 $-C_{0-2}$ 烷基- $\text{SO}-C_{0-2}$ 烷基-、 $-C_{0-2}$ 烷基- SO_2-C_{0-2} 烷基-、 $-C_{0-2}$ 烷基- $\text{CO}-C_{0-2}$ 烷基-、 $-C_{0-2}$ 烷基- $\text{NR}^{10}\text{CO}-C_{0-2}$ 烷基-、 $-C_{0-2}$ 烷基- $\text{NR}^1\text{SO}_2-C_{0-2}$ 烷基-或-杂 C_{0-4} 烷基；

R^9 和 R^{10} 各自独立地为 $-C_{0-6}$ 烷基、 $-C_{3-7}$ 环烷基、杂芳基或芳基；其中任一个任选被 1-5 个独立的以下取代基取代：卤素、 $-CN$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-O(C_{0-6}$ 烷基)、 $-O(C_{3-7}$ 环烷基)、 $-O$ (芳基)、 $-O$ (杂芳基)、 $-N(C_{0-6}$ 烷基)(C_{0-6} 烷基)、 $-N(C_{0-6}$ 烷基)(C_{3-7} 环烷基)、 $-N(C_{0-6}$ 烷基)(芳基)；

Z 为 $-C_{3-7}$ 环烷基、-杂 C_{3-7} 环烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基芳基或 $-C_{0-6}$ 烷基杂芳基，它们各自任选被 1-7 个独立的以下取代基取代：卤素、 $-CN$ 、 NO_2 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烯基、 $-C_{1-6}$ 炔基、 $-OR^1$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-C(=NR^1)NR^2R^3$ 、 $-N(=NR^1)NR^2R^3$ 、 $-NR^1COR^2$ 、 $-NR^1CO_2R^2$ 、 $-NR^1SO_2R^4$ 、 $-NR^1CONR^2R^3$ 、 $-SR^4$ 、 $-SOR^4$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-SO_2NR^1R^2$ 、 $-COR^1$ 、 $-CO_2R^1$ 、 $-CONR^1R^2$ 、 $-C(=NR^1)R^2$ 或 $-C(=NOR^1)R^2$ ；

R^{11} 为卤素、 $-C_{0-6}$ 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷氧基、 $=O$ 、 $=N(C_{0-4}$ 烷基)或 $-N(C_{0-4}$ 烷基)(C_{0-4} 烷基)；

任何烷基任选被 1-5 个独立的卤素取代基取代；

任何 N 可以为 N -氧化物；和

W 和 Z 之一任选不存在。

在另一个实施方案中，本发明的化合物或其药物可接受的盐由式(I)表示，其中：

A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 和 A^5 中的三个为 N ，其余的为 C ，而且 A^1 和 A^4 其一必为 N ，但 A^1 和 A^4 不同时为 N ；

W 为 $-C_{3-7}$ 环烷基、-杂 C_{3-7} 环烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基芳基或 $-C_{0-6}$ 烷基杂芳基，它们各自任选被 1-7 个独立的以下取代基取代：卤素、 $-CN$ 、 NO_2 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烯基、 $-C_{1-6}$ 炔基、 $-OR^1$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-C(=NR^1)NR^2R^3$ 、 $-N(=NR^1)NR^2R^3$ 、 $-NR^1COR^2$ 、 $-NR^1CO_2R^2$ 、 $-NR^1SO_2R^4$ 、 $-NR^1CONR^2R^3$ 、 $-SR^4$ 、 $-SOR^4$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-SO_2NR^1R^2$ 、 $-COR^1$ 、 $-CO_2R^1$ 、 $-CONR^1R^2$ 、 $-C(=NR^1)R^2$ 或 $-C(=NOR^1)R^2$ ；

X 为任选被 1-7 个独立的以下取代基取代的芳基或杂芳基：卤素、 $-CN$ 、 NO_2 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、 $-OR^1$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-C(=NR^1)NR^2R^3$ 、 $-N(=NR^1)NR^2R^3$ 、 $-NR^1COR^2$ 、 $-NR^1CO_2R^2$ 、 $-NR^1SO_2R^4$ 、

$-\text{NR}^1\text{CONR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{SR}^4$ 、 $-\text{SOR}^4$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{COR}^1$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^1$ 、 $-\text{CONR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^1)\text{R}^2$ 或 $-\text{C}(=\text{NOR}^1)\text{R}^2$ ，其中任选两个取代基结合在一起形成与 X 稠合的环烷基环或杂环烷基环；其中所述 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基取代基、环烷基环或杂环烷基环各自任选被 1-5 个独立的以下基团进一步取代：卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{O}(\text{C}_{0-6}$ 烷基)、 $-\text{O}(\text{C}_{3-7}$ 环烷基)、 $-\text{O}(\text{芳基})$ 、 $-\text{O}(\text{杂芳基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{0-6}$ 烷基)(C_{0-6} 烷基)、 $-\text{N}(\text{C}_{0-6}$ 烷基)(C_{3-7} 环烷基)或 $-\text{N}(\text{C}_{0-6}$ 烷基)(芳基)；

R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地为 $-\text{C}_{0-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{3-7}$ 环烷基、杂芳基或芳基；其中任一个任选被 1-5 个独立的以下取代基取代：卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{O}(\text{C}_{0-6}$ 烷基)、 $-\text{O}(\text{C}_{3-7}$ 环烷基)、 $-\text{O}(\text{芳基})$ 、 $-\text{O}(\text{杂芳基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{0-6}$ 烷基)(C_{0-6} 烷基)、 $-\text{N}(\text{C}_{0-6}$ 烷基)(C_{3-7} 环烷基)、 $-\text{N}(\text{C}_{0-6}$ 烷基)(芳基)；

R^4 为 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{3-7}$ 环烷基、杂芳基或芳基；它们各自任选被 1-5 个独立的以下取代基取代：卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{O}(\text{C}_{0-6}$ 烷基)、 $-\text{O}(\text{C}_{3-7}$ 环烷基)、 $-\text{O}(\text{芳基})$ 、 $-\text{O}(\text{杂芳基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{0-6}$ 烷基)(C_{0-6} 烷基)、 $-\text{N}(\text{C}_{0-6}$ 烷基)(C_{3-7} 环烷基)、 $-\text{N}(\text{C}_{0-6}$ 烷基)(芳基)；

A 为 $-\text{C}_{0-4}$ 烷基、 $-\text{C}_{0-2}$ 烷基- $\text{SO}-\text{C}_{0-2}$ 烷基-、 $-\text{C}_{0-2}$ 烷基- $\text{SO}_2-\text{C}_{0-2}$ 烷基-、 $-\text{C}_{0-2}$ 烷基- $\text{CO}-\text{C}_{0-2}$ 烷基-、 $-\text{C}_{0-2}$ 烷基- $\text{NR}^9\text{CO}-\text{C}_{0-2}$ 烷基-、 $-\text{C}_{0-2}$ 烷基- $\text{NR}^1\text{SO}_2-\text{C}_{0-2}$ 烷基-或-杂 C_{0-4} 烷基；

Y 为任选被 1-5 个独立的以下取代基取代的苯基：卤素、 $-\text{CN}$ 、 NO_2 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $-\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^5)\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{N}(=\text{NR}^5)\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^5\text{COR}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^5\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{SOR}^8$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{COR}^5$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^5)\text{R}^6$ 或 $-\text{C}(=\text{NOR}^5)\text{R}^6$ ，其中任选两个取代基结合在一起形成与 Y 稠合的环烷基环或杂环烷基环；其中所述 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基取代基、环烷基环或杂环烷基环各自任选被 1-5 个独立的以下基团进一步取代：卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{O}(\text{C}_{0-6}$ 烷基)、 $-\text{O}(\text{C}_{3-7}$ 环烷基)、 $-\text{O}(\text{芳基})$ 、 $-\text{O}(\text{杂芳基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{0-6}$ 烷基)(C_{0-6} 烷基)、 $-\text{N}(\text{C}_{0-6}$ 烷基)(C_{3-7} 环烷基)或 $-\text{N}(\text{C}_{0-6}$ 烷基)(芳基)；

R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立地为 $-C_{0-6}$ 烷基、 $-C_{3-7}$ 环烷基、杂芳基或芳基；其中任一个任选被 1-5 个独立的以下取代基取代：卤素、 $-CN$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-O(C_{0-6}$ 烷基)、 $-O(C_{3-7}$ 环烷基)、 $-O$ (芳基)、 $-O$ (杂芳基)、 $-N(C_{0-6}$ 烷基)(C_{0-6} 烷基)、 $-N(C_{0-6}$ 烷基)(C_{3-7} 环烷基)、 $-N(C_{0-6}$ 烷基)(芳基)；

R^8 为 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-7}$ 环烷基、杂芳基或芳基；它们各自任选被 1-5 个独立的以下取代基取代：卤素、 $-CN$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-O(C_{0-6}$ 烷基)、 $-O(C_{3-7}$ 环烷基)、 $-O$ (芳基)、 $-O$ (杂芳基)、 $-N(C_{0-6}$ 烷基)(C_{0-6} 烷基)、 $-N(C_{0-6}$ 烷基)(C_{3-7} 环烷基)、 $-N(C_{0-6}$ 烷基)(芳基)；

B 为 $-C_{0-4}$ 烷基、 $-C_{0-2}$ 烷基- SO - C_{0-2} 烷基-、 $-C_{0-2}$ 烷基- SO_2 - C_{0-2} 烷基-、 $-C_{0-2}$ 烷基- CO - C_{0-2} 烷基-、 $-C_{0-2}$ 烷基- $NR^{10}CO$ - C_{0-2} 烷基-、 $-C_{0-2}$ 烷基- NR^1SO_2 - C_{0-2} 烷基-或-杂 C_{0-4} 烷基；

R^9 和 R^{10} 各自独立地为 $-C_{0-6}$ 烷基、 $-C_{3-7}$ 环烷基、杂芳基或芳基；其中任一个任选被 1-5 个独立的以下取代基取代：卤素、 $-CN$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-O(C_{0-6}$ 烷基)、 $-O(C_{3-7}$ 环烷基)、 $-O$ (芳基)、 $-O$ (杂芳基)、 $-N(C_{0-6}$ 烷基)(C_{0-6} 烷基)、 $-N(C_{0-6}$ 烷基)(C_{3-7} 环烷基)、 $-N(C_{0-6}$ 烷基)(芳基)；

Z 为 $-C_{3-7}$ 环烷基、-杂 C_{3-7} 环烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基芳基或 $-C_{0-6}$ 烷基杂芳基，它们各自任选被 1-7 个独立的以下取代基取代：卤素、 $-CN$ 、 NO_2 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烯基、 $-C_{1-6}$ 炔基、 $-OR^1$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-C(=NR^1)NR^2R^3$ 、 $-N(=NR^1)NR^2R^3$ 、 $-NR^1COR^2$ 、 $-NR^1CO_2R^2$ 、 $-NR^1SO_2R^4$ 、 $-NR^1CONR^2R^3$ 、 $-SR^4$ 、 $-SOR^4$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-SO_2NR^1R^2$ 、 $-COR^1$ 、 $-CO_2R^1$ 、 $-CONR^1R^2$ 、 $-C(=NR^1)R^2$ 或 $-C(=NOR^1)R^2$ ；

R^{11} 为卤素、 $-C_{0-6}$ 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷氧基、 $=O$ 、 $=N(C_{0-4}$ 烷基)或 $-N(C_{0-4}$ 烷基)(C_{0-4} 烷基)；

任何烷基任选被 1-5 个独立的卤素取代基取代；

任何 N 可以为 N -氧化物；和

W 和 Z 之一任选不存在。

在又一个实施方案中，本发明的化合物或其药物可接受的盐由式(I)表示，其中：

A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 和 A^5 中的三个为 N，其余的为 C，而且 A^1 和 A^4 其一必为 N，但 A^1 和 A^4 不同时为 N；

W 为 $-C_{3-7}$ 环烷基、-杂 C_{3-7} 环烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基芳基或 $-C_{0-6}$ 烷基杂芳基，它们各自任选被 1-7 个独立的以下取代基取代：卤素、-CN、 NO_2 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烯基、 $-C_{1-6}$ 炔基、 $-OR^1$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-C(=NR^1)NR^2R^3$ 、 $-N(=NR^1)NR^2R^3$ 、 $-NR^1COR^2$ 、 $-NR^1CO_2R^2$ 、 $-NR^1SO_2R^4$ 、 $-NR^1CONR^2R^3$ 、 $-SR^4$ 、 $-SOR^4$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-SO_2NR^1R^2$ 、 $-COR^1$ 、 $-CO_2R^1$ 、 $-CONR^1R^2$ 、 $-C(=NR^1)R^2$ 或 $-C(=NOR^1)R^2$ ；

X 为任选被 1-7 个独立的以下基团取代的芳基或杂芳基：氢、卤素、-CN、 NO_2 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、 $-OR^1$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-C(=NR^1)NR^2R^3$ 、 $-N(=NR^1)NR^2R^3$ 、 $-NR^1COR^2$ 、 $-NR^1CO_2R^2$ 、 $-NR^1SO_2R^4$ 、 $-NR^1CONR^2R^3$ 、 $-SR^4$ 、 $-SOR^4$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-SO_2NR^1R^2$ 、 $-COR^1$ 、 $-CO_2R^1$ 、 $-CONR^1R^2$ 、 $-C(=NR^1)R^2$ 或 $-C(=NOR^1)R^2$ ，其中任选两个取代基结合在一起形成与 X 稠合的环烷基环或杂环烷基环；其中所述 $-C_{1-6}$ 烷基取代基、环烷基环或杂环烷基环各自任选被 1-5 个独立的以下基团进一步取代：卤素、-CN、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-O(C_{0-6}$ 烷基)、 $-O(C_{3-7}$ 环烷基)、 $-O$ (芳基)、 $-O$ (杂芳基)、 $-N(C_{0-6}$ 烷基)(C_{0-6} 烷基)、 $-N(C_{0-6}$ 烷基)(C_{3-7} 环烷基)或 $-N(C_{0-6}$ 烷基)(芳基)；

R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地为 $-C_{0-6}$ 烷基、 $-C_{3-7}$ 环烷基、杂芳基或芳基；其中任一个任选被 1-5 个独立的以下取代基取代：卤素、-CN、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-O(C_{0-6}$ 烷基)、 $-O(C_{3-7}$ 环烷基)、 $-O$ (芳基)、 $-O$ (杂芳基)、 $-N(C_{0-6}$ 烷基)(C_{0-6} 烷基)、 $-N(C_{0-6}$ 烷基)(C_{3-7} 环烷基)、 $-N(C_{0-6}$ 烷基)(芳基)；

R^4 为 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-7}$ 环烷基、杂芳基或芳基；它们各自任选被 1-5 个独立的以下取代基取代：卤素、-CN、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-O(C_{0-6}$ 烷基)、 $-O(C_{3-7}$ 环烷基)、 $-O$ (芳基)、 $-O$ (杂芳基)、 $-N(C_{0-6}$ 烷基)(C_{0-6} 烷基)、 $-N(C_{0-6}$ 烷基)(C_{3-7} 环烷基)、 $-N(C_{0-6}$ 烷基)(芳基)；

A 为 $-C_{0-4}$ 烷基、 $-C_{0-2}$ 烷基-SO- C_{0-2} 烷基-、 $-C_{0-2}$ 烷基-SO₂- C_{0-2} 烷基-、 $-C_{0-2}$ 烷基-CO- C_{0-2} 烷基-、 $-C_{0-2}$ 烷基-NR⁹CO- C_{0-2} 烷基-、 $-C_{0-2}$ 烷基-

$\text{NR}^1\text{SO}_2\text{-C}_{0-2}$ 烷基-或-杂 C_{0-4} 烷基;

Y 为任选被 1-7 个独立的以下取代基取代的芳基或杂芳基: 卤素、 $-\text{CN}$ 、 NO_2 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $-\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^5)\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{N}(=\text{NR}^5)\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^5\text{COR}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^5\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{SOR}^8$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{COR}^5$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^5)\text{R}^6$ 或 $-\text{C}(=\text{NOR}^5)\text{R}^6$, 其中任选两个取代基结合在一起形成与 Y 稠合的环烷基环或杂环烷基环; 其中所述 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基取代基、环烷基环或杂环烷基环各自任选被 1-5 个独立的以下基团进一步取代: 卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{O}(\text{C}_{0-6}$ 烷基)、 $-\text{O}(\text{C}_{3-7}$ 环烷基)、 $-\text{O}(\text{芳基})$ 、 $-\text{O}(\text{杂芳基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{0-6}$ 烷基)(C_{0-6} 烷基)、 $-\text{N}(\text{C}_{0-6}$ 烷基)(C_{3-7} 环烷基)或 $-\text{N}(\text{C}_{0-6}$ 烷基)(芳基);

R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立地为 $-\text{C}_{0-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{3-7}$ 环烷基、杂芳基或芳基; 其中任一个任选被 1-5 个独立的以下取代基取代: 卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{O}(\text{C}_{0-6}$ 烷基)、 $-\text{O}(\text{C}_{3-7}$ 环烷基)、 $-\text{O}(\text{芳基})$ 、 $-\text{O}(\text{杂芳基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{0-6}$ 烷基)(C_{0-6} 烷基)、 $-\text{N}(\text{C}_{0-6}$ 烷基)(C_{3-7} 环烷基)、 $-\text{N}(\text{C}_{0-6}$ 烷基)(芳基);

R^8 为 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{3-7}$ 环烷基、杂芳基或芳基; 它们各自任选被 1-5 个独立的以下取代基取代: 卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{O}(\text{C}_{0-6}$ 烷基)、 $-\text{O}(\text{C}_{3-7}$ 环烷基)、 $-\text{O}(\text{芳基})$ 、 $-\text{O}(\text{杂芳基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{0-6}$ 烷基)(C_{0-6} 烷基)、 $-\text{N}(\text{C}_{0-6}$ 烷基)(C_{3-7} 环烷基)、 $-\text{N}(\text{C}_{0-6}$ 烷基)(芳基);

B 为 $-\text{C}_{0-4}$ 烷基、 $-\text{C}_{0-2}$ 烷基- $\text{SO}-\text{C}_{0-2}$ 烷基-、 $-\text{C}_{0-2}$ 烷基- $\text{SO}_2-\text{C}_{0-2}$ 烷基-、 $-\text{C}_{0-2}$ 烷基- $\text{CO}-\text{C}_{0-2}$ 烷基-、 $-\text{C}_{0-2}$ 烷基- $\text{NR}^{10}\text{CO}-\text{C}_{0-2}$ 烷基-、 $-\text{C}_{0-2}$ 烷基- $\text{NR}^1\text{SO}_2-\text{C}_{0-2}$ 烷基-或-杂 C_{0-4} 烷基;

R^9 和 R^{10} 各自独立地为 $-\text{C}_{0-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{3-7}$ 环烷基、杂芳基或芳基; 其中任一个任选被 1-5 个独立的以下取代基取代: 卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{O}(\text{C}_{0-6}$ 烷基)、 $-\text{O}(\text{C}_{3-7}$ 环烷基)、 $-\text{O}(\text{芳基})$ 、 $-\text{O}(\text{杂芳基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{0-6}$ 烷基)(C_{0-6} 烷基)、 $-\text{N}(\text{C}_{0-6}$ 烷基)(C_{3-7} 环烷基)、 $-\text{N}(\text{C}_{0-6}$ 烷基)(芳基);

Z 为任选被 1-7 个独立的以下取代基取代的 $-\text{C}_{0-6}$ 烷基杂芳基: 卤素、 $-\text{CN}$ 、 NO_2 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烯基、 $-\text{C}_{1-6}$ 炔基、 $-\text{OR}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、

-C(=NR¹)NR²R³、-N(=NR¹)NR²R³、-NR¹COR²、-NR¹CO₂R²、-NR¹SO₂R⁴、
-NR¹CONR²R³、-SR⁴、-SOR⁴、-SO₂R⁴、-SO₂NR¹R²、-COR¹、-CO₂R¹、
-CONR¹R²、-C(=NR¹)R²或-C(=NOR¹)R²;

R¹¹ 为卤素、-C₀₋₆ 烷基、-C₀₋₆ 烷氧基、=O、=N(C₀₋₄ 烷基)或-N(C₀₋₄ 烷基)(C₀₋₄ 烷基);

任何烷基任选被 1-5 个独立的卤素取代基取代;

任何 N 可以为 N-氧化物; 和

W 和 Z 之一任选不存在。

在另一个实施方案中, 本发明的化合物或其药物可接受的盐由式(I)表示, 其中:

X 为任选被 1-4 个独立的以下取代基取代的 2-吡啶基: 卤素、-CN、NO₂、-C₁₋₆ 烷基、-C₂₋₆ 烯基、-C₂₋₆ 炔基、-OR¹、-NR¹R²、-C(=NR¹)NR²R³、-N(=NR¹)NR²R³、-NR¹COR²、-NR¹CO₂R²、-NR¹SO₂R⁴、-NR¹CONR²R³、-SR⁴、-SOR⁴、-SO₂R⁴、-SO₂NR¹R²、-COR¹、-CO₂R¹、-CONR¹R²、-C(=NR¹)R²或-C(=NOR¹)R², 其中任选两个取代基结合在一起形成与 X 稠合的环烷基环或杂环烷基环; 其中所述-C₁₋₆ 烷基取代基、环烷基环或杂环烷基环各自任选被 1-5 个独立的以下基团进一步取代: 卤素、-CN、-C₁₋₆ 烷基、-O(C₀₋₆ 烷基)、-O(C₃₋₇ 环烷基)、-O(芳基)、-O(杂芳基)、-N(C₀₋₆ 烷基)(C₀₋₆ 烷基)、-N(C₀₋₆ 烷基)(C₃₋₇ 环烷基)或-N(C₀₋₆ 烷基)(芳基); 和

Y 为任选被 1-7 个独立的以下取代基取代的芳基或杂芳基: 卤素、-CN、NO₂、-C₁₋₆ 烷基、-C₂₋₆ 烯基、-C₂₋₆ 炔基、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-C(=NR⁵)NR⁶R⁷、-N(=NR⁵)NR⁶R⁷、-NR⁵COR⁶、-NR⁵CO₂R⁶、-NR⁵SO₂R⁸、-NR⁵CONR⁶R⁷、-SR⁸、-SOR⁸、-SO₂R⁸、-SO₂NR⁵R⁶、-COR⁵、-CO₂R⁵、-CONR⁵R⁶、-C(=NR⁵)R⁶或-C(=NOR⁵)R⁶, 其中任选两个取代基结合在一起形成与 Y 稠合的环烷基环或杂环烷基环; 其中所述-C₁₋₆ 烷基取代基、环烷基环或杂环烷基环各自任选被 1-5 个独立的以下基团进一步取代: 卤素、-CN、-C₁₋₆ 烷基、-O(C₀₋₆ 烷基)、-O(C₃₋₇ 环烷基)、-

O(芳基)、-O(杂芳基)、-N(C₀₋₆ 烷基)(C₀₋₆ 烷基)、-N(C₀₋₆ 烷基)(C₃₋₇ 环烷基)或-N(C₀₋₆ 烷基)(芳基)。

在本发明的一个实施方案中，本发明的化合物或其药物可接受的盐由式(I)表示，其中：

X 为任选被 1-7 个独立的以下取代基取代的芳基或杂芳基：卤素、-CN、NO₂、-C₁₋₆ 烷基、-C₂₋₆ 烯基、-C₂₋₆ 炔基、-OR¹、-NR¹R²、-C(=NR¹)NR²R³、-N(=NR¹)NR²R³、-NR¹COR²、-NR¹CO₂R²、-NR¹SO₂R⁴、-NR¹CONR²R³、-SR⁴、-SOR⁴、-SO₂R⁴、-SO₂NR¹R²、-COR¹、-CO₂R¹、-CONR¹R²、-C(=NR¹)R² 或 -C(=NOR¹)R²，其中任选两个取代基结合在一起形成与 X 稠合的环烷基环或杂环烷基环；其中所述-C₁₋₆ 烷基取代基、环烷基环或杂环烷基环各自任选被 1-5 个独立的以下基团进一步取代：卤素、-CN、-C₁₋₆ 烷基、-O(C₀₋₆ 烷基)、-O(C₃₋₇ 环烷基)、-O(芳基)、-O(杂芳基)、-N(C₀₋₆ 烷基)(C₀₋₆ 烷基)、-N(C₀₋₆ 烷基)(C₃₋₇ 环烷基)或-N(C₀₋₆ 烷基)(芳基)；和

Y 为任选被 1-5 个独立的以下取代基取代的苯基：卤素、-CN、NO₂、-C₁₋₆ 烷基、-C₂₋₆ 烯基、-C₂₋₆ 炔基、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-C(=NR⁵)NR⁶R⁷、-N(=NR⁵)NR⁶R⁷、-NR⁵COR⁶、-NR⁵CO₂R⁶、-NR⁵SO₂R⁸、-NR⁵CONR⁶R⁷、-SR⁸、-SOR⁸、-SO₂R⁸、-SO₂NR⁵R⁶、-COR⁵、-CO₂R⁵、-CONR⁵R⁶、-C(=NR⁵)R⁶ 或 -C(=NOR⁵)R⁶，其中任选两个取代基结合在一起形成与 Y 稠合的环烷基环或杂环烷基环；其中所述-C₁₋₆ 烷基取代基、环烷基环或杂环烷基环各自任选被 1-5 个独立的以下基团进一步取代：卤素、-CN、-C₁₋₆ 烷基、-O(C₀₋₆ 烷基)、-O(C₃₋₇ 环烷基)、-O(芳基)、-O(杂芳基)、-N(C₀₋₆ 烷基)(C₀₋₆ 烷基)、-N(C₀₋₆ 烷基)(C₃₋₇ 环烷基)或-N(C₀₋₆ 烷基)(芳基)。

在另一个实施方案中，本发明的化合物或其药物可接受的盐由式(I)表示，其中：

X 为任选被 1-7 个独立的以下取代基取代的芳基或杂芳基：卤素、-CN、NO₂、-C₁₋₆ 烷基、-C₂₋₆ 烯基、-C₂₋₆ 炔基、-OR¹、-NR¹R²、-

$C(=NR^1)NR^2R^3$ 、 $-N(=NR^1)NR^2R^3$ 、 $-NR^1COR^2$ 、 $-NR^1CO_2R^2$ 、 $-NR^1SO_2R^4$ 、 $-NR^1CONR^2R^3$ 、 $-SR^4$ 、 $-SOR^4$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-SO_2NR^1R^2$ 、 $-COR^1$ 、 $-CO_2R^1$ 、 $-CONR^1R^2$ 、 $-C(=NR^1)R^2$ 或 $-C(=NOR^1)R^2$ ，其中任选两个取代基结合在一起形成与 X 稠合的环烷基环或杂环烷基环；其中所述 $-C_{1-6}$ 烷基取代基、环烷基环或杂环烷基环各自任选被 1-5 个独立的以下基团进一步取代：卤素、 $-CN$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-O(C_{0-6}$ 烷基)、 $-O(C_{3-7}$ 环烷基)、 $-O$ (芳基)、 $-O$ (杂芳基)、 $-N(C_{0-6}$ 烷基)(C_{0-6} 烷基)、 $-N(C_{0-6}$ 烷基)(C_{3-7} 环烷基)或 $-N(C_{0-6}$ 烷基)(芳基)；

Y 为任选被 1-7 个独立的以下取代基取代的芳基或杂芳基：卤素、 $-CN$ 、 NO_2 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-C(=NR^5)NR^6R^7$ 、 $-N(=NR^5)NR^6R^7$ 、 $-NR^5COR^6$ 、 $-NR^5CO_2R^6$ 、 $-NR^5SO_2R^8$ 、 $-NR^5CONR^6R^7$ 、 $-SR^8$ 、 $-SOR^8$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-COR^5$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-C(=NR^5)R^6$ 或 $-C(=NOR^5)R^6$ ，其中任选两个取代基结合在一起形成与 Y 稠合的环烷基环或杂环烷基环；其中所述 $-C_{1-6}$ 烷基取代基、环烷基环或杂环烷基环各自任选被 1-5 个独立的以下基团进一步取代：卤素、 $-CN$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-O(C_{0-6}$ 烷基)、 $-O(C_{3-7}$ 环烷基)、 $-O$ (芳基)、 $-O$ (杂芳基)、 $-N(C_{0-6}$ 烷基)(C_{0-6} 烷基)、 $-N(C_{0-6}$ 烷基)(C_{3-7} 环烷基)或 $-N(C_{0-6}$ 烷基)(芳基)；和

Z 为任选被 1-7 个独立的以下取代基取代的 $-C_{0-6}$ 烷基杂芳基：卤素、 $-CN$ 、 NO_2 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烯基、 $-C_{1-6}$ 炔基、 $-OR^1$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-C(=NR^1)NR^2R^3$ 、 $-N(=NR^1)NR^2R^3$ 、 $-NR^1COR^2$ 、 $-NR^1CO_2R^2$ 、 $-NR^1SO_2R^4$ 、 $-NR^1CONR^2R^3$ 、 $-SR^4$ 、 $-SOR^4$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-SO_2NR^1R^2$ 、 $-COR^1$ 、 $-CO_2R^1$ 、 $-CONR^1R^2$ 、 $-C(=NR^1)R^2$ 或 $-C(=NOR^1)R^2$ ；

R^{11} 为卤素、 $-C_{0-6}$ 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷氧基、 $=O$ 、 $=N(C_{0-4}$ 烷基)或 $-N(C_{0-4}$ 烷基)(C_{0-4} 烷基)。

本文所用的“烷基”以及其它具有前缀“烷(alk)”的基团例如烷氧基、烷酰基、烯基、炔基等等，是指可以是直链或支链或其组合的碳链。烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲

丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基等。“烯基”、“炔基”和其它类似术语包括含有至少一个不饱和 C-C 键的碳链。

术语“基团”和“取代基”在本申请中可互换使用。

术语“环烷基”是指不含杂原子的碳环，并且包括单环、二环和三环的饱和碳环以及稠环系。该稠环系可以包括一个部分或完全不饱和的环，例如苯环，以形成稠环系，例如苯并稠合碳环。环烷基包括如螺稠环系一类的稠环系。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、萘烷、金刚烷、茛满基、茛基、茛基、1,2,3,4-四氢化萘等。同样，“环烯基”是指不含杂原子但含有至少一个非芳族 C-C 双键的碳环，并且包括单环、二环及三环的部分饱和碳环，以及苯并稠合环烯烃。环烯基的实例包括环己烯基、茛基等。

术语“芳基”指芳族取代基，为单环或稠合多环。如果由多环构成，则至少一个组成环为芳族环。优选的芳基取代基为苯基和萘基。

术语“环烷氧基”除非另有说明，否则包括通过短的 C_{1-2} 长度与氧连接原子相连的环烷基。

术语“ C_{0-6} 烷基”包括含有 6、5、4、3、2、1 个或零个碳原子的烷基。零个碳原子的烷基当烷基为端基时为氢原子取代基，而当烷基为桥连基时则为化学键。

术语“杂”除非另有说明，否则包括一个或多个 O、S 或 N 原子。例如，杂环烷基和杂芳基包括环中含有一个或多个 O、S 或 N 原子的环系，包含此类原子的混合原子。杂原子置换环碳原子。因此，例如杂环 C_5 烷基为含有 4 个碳原子至零个碳原子的 5 元环。杂芳基的实例包括吡啶基、喹啉基、异喹啉基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹喔啉基、呋喃基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、噻吩基、苯并噻吩基、吡咯基、吲哚基、吡唑基、吲唑基、噁唑基、苯并噁唑基、异噁唑基、噻唑基、苯并噻唑基、异噻唑基、咪唑基、苯并咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基和四唑基。杂环烷基的实例

包括氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢呋喃基、咪唑啉基、吡咯烷-2-酮、哌啶-2-酮和硫代吗啉基。

术语“杂 C_{0-4} 烷基”是指含有 3、2、1 个碳原子或零个碳原子的杂烷基。然而，必需存在至少一个杂原子。因此，作为实例，不含碳原子但含一个 N 原子的杂 C_{0-4} 烷基，如是桥连基则为-NH-，如是端基则为-NH₂。对于 O 或 S 杂原子，类似的桥连基或端基也是明确的。

术语“胺”除非另有说明，否则包括被 C_{0-6} 烷基取代的伯胺、仲胺和叔胺。

术语“羰基”除非另有说明，否则当羰基为端基时包括 C_{0-6} 烷基取代基。

术语“卤素”包括氟原子、氯原子、溴原子和碘原子。

术语“任选取代”是指既包括取代也包括未取代。因此，例如任选取代芳基可表示五氟苯环或苯环。此外，任选取代多个部分，例如烷基芳基，是指烷基和芳基均为任选取代的。如果多个部分中只有一个为任选取代的，则应当具体说明，例如烷基芳基，其中芳基被卤素或羟基任选取代。

本文描述的化合物包含一个或多个双键，因此可产生顺/反异构体以及其它构象异构体。本发明包括所有这些可能的异构体以及这些异构体的混合物。

本文描述的化合物可以包含一个或多个不对称中心，因此可产生非对映体和旋光异构体。本发明包括所有这些可能的非对映体以及它们的外消旋混合物、它们的基本纯的拆分对映体、所有可能的几何异构体及其药物可接受的盐。上式 I 在某些位置上并未给出确定的立体化学。本发明包括式 I 所有的立体异构体及其药物可接受的盐。此外，还包括了立体异构体的混合物以及分离的具体立体异构体。在用于制备此类化合物的合成过程中，或者在使用本领域技术人员已知的外消旋化或差向异构的过程中，这些过程的产物可以是

立体异构体的混合物。

术语“药物可接受的盐”是指由药物可接受的无毒碱或无毒酸制备的盐。如果本发明的化合物呈酸性，则其相应的盐可以方便地由药物可接受的无毒碱(包括无机碱和有机碱)制备。衍生自此类无机碱的盐包括铝盐、铵盐、钙盐、铜盐(铜盐和亚铜盐)、铁盐、亚铁盐、锂盐、镁盐、锰盐(三价锰盐和锰盐)、钾盐、钠盐、锌盐等。特别优选的是铵盐、钙盐、镁盐、钾盐和钠盐。衍生自药物可接受的有机无毒碱的盐包括伯胺盐、仲胺盐和叔胺盐，还有环胺盐和取代胺盐，例如天然存在的取代胺盐和合成的取代胺盐。可形成盐的其它药物可接受的有机无毒碱包括离子交换树脂，例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙氨基乙醇、2-二甲氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡糖胺(glucamine)、氨基葡萄糖(glucosamine)、组氨酸、海巴胺(hydrabamine)、异丙胺、赖氨酸、甲基葡糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨丁三醇等。

如果本发明的化合物呈碱性，其相应的盐可以方便地从药物可接受的无毒酸(包括无机酸和有机酸)制备。此类酸包括例如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡糖酸、谷氨酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、双羧基酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸等。特别优选的是柠檬酸、氢溴酸、盐酸、马来酸、磷酸、硫酸和酒石酸。

本发明的药物组合物包含作为活性成分的由式 I 表示的化合物(或其药物可接受的盐)、药物可接受的载体以及任选其它的治疗成分或者辅料。该附加治疗成分包括例如 i)阿片激动剂或拮抗剂，ii)钙通道拮抗剂，iii) 5HT 受体激动剂或拮抗剂，iv)钠通道拮抗剂，v) NMDA 受体激动剂或拮抗剂，vi) COX-2 选择性抑制剂，vii) NK1 拮抗剂，viii) 非甾体抗炎药(“NSAID”)，ix) GABA-A 受体调节剂，x)多巴胺激动剂

或拮抗剂, xi)选择性 5-羟色胺重摄取抑制剂(“SSRI”)和/或选择性 5-羟色胺和去甲肾上腺素重摄取抑制剂(“SSNRI”), xii)三环类抗抑郁药, xiv)去甲肾上腺素调节剂, xv) L-DOPA, xvi)丁螺环酮, xvii)锂盐, xviii)丙戊酸盐, ix)加巴喷丁(neurontin, gabapentin), xx)奥氮平, xxi)包括尼古丁在内的烟碱激动剂或拮抗剂, xxii)毒蕈碱激动剂或拮抗剂, xxiii)海洛因替代药例如美沙酮、左旋- α -醋美沙朵、丁丙诺啡和纳曲酮, xxiv)戒酒硫和阿坎酸。所述组合物包含适用于口服、直肠、局部和胃肠外(包括皮下、肌肉和静脉内)给药的组合物, 但是在任何情况下, 活性成分给药的最合适的途径将取决于具体的宿主以及病症的性质和严重程度。所述药物组合物可以呈方便的单位剂型, 并且可以用药领域众所周知的任何方法制备。

含有式 I 化合物的乳膏剂、软膏剂、凝胶剂、溶液剂或混悬剂可适用于局部使用。对于本发明, 局部使用的范围内还包括漱口剂和含漱剂。

剂量水平为约 0.01mg/kg 体重/天至约 140mg/kg 体重/天, 可用于治疗例如精神分裂症、焦虑症、抑郁症、惊恐障碍、双相性精神障碍和昼夜节律障碍等精神障碍和心境障碍, 以及可用于治疗对 mGluR5 抑制有反应的疼痛, 或者剂量水平为每患者每天约 0.5mg 至约 7g。例如, 精神分裂症、焦虑症、抑郁症和惊恐障碍可以通过按每千克体重每天给予约 0.01mg 至 75mg 所述化合物或者每患者每天给予约 0.5mg 至约 3.5g 所述化合物进行有效治疗。疼痛可以通过按每千克体重每天给予约 0.01mg 至 125mg 所述化合物或者每患者每天给予约 0.5mg 至约 5.5g 进行有效治疗。此外, 人们知道, 本发明的 mGluR5 抑制化合物可以按预防有效剂量水平给予, 以预防上述病症。

与载体材料联用制备单剂型的活性成分用量将随待治疗宿主和具体的给药方式而变化。例如, 人体口服给药用制剂可方便地含有约 0.5mg 至约 5g 的活性剂, 并且与适量的载体材料混合在一起, 该

载体材料的用量可占总组合物的约 5%至约 95%。单位剂型一般含有约 1mg 至约 1000mg 的活性成分，典型地为 25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、800mg 或 1000mg。

然而，人们知道，任何具体患者的准确剂量水平将取决于各种因素，包括年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药时间、给药途径、排泄率、药物组合及所治疗的具体疾病的严重程度。

在实践中，可以根据常规制药技术，将本发明由式 I 表示的化合物或其药物可接受的盐作为活性成分与药用载体混合制成均匀混合物。载体可以为各种不同的形式，这取决于给药所需的制剂形式，例如口服或胃肠外(包括静脉内)。因此，本发明的药物组合物可以是适合于口服给药的独立单位，例如胶囊剂、扁囊剂或片剂，其分别含有预定量的活性成分。此外，该组合物还可以为散剂、颗粒剂、溶液剂、水性液体混悬剂、非水性液体混悬剂、水包油乳剂或油包水液体乳剂的形式。除上述普通剂型外，由式 I 表示的化合物或其药物可接受的盐也可通过控释方式和/或递药装置进行给药。所述组合物可以通过任何药学方法制备。一般而言，这些方法包括将活性成分与由一种或多种必需成分所组成的载体混合的步骤。一般而言，通过将活性成分与液体载体或微细固体载体或它们两者混合均匀而制备所述组合物。然后，产品可方便地制成所需的外观形状。

因此，本发明的药物组合物可以包括药物可接受的载体和式 I 的化合物或其药物可接受的盐。所述药物组合物中还可以包含式 I 化合物或其药物可接受的盐以及一种或多种其它治疗活性化合物。

所用的药用载体可以是例如固体、液体或气体。固体载体的实例包括乳糖、石膏粉、蔗糖、滑石粉、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁和硬脂酸。液体载体的实例包括糖浆、花生油、橄榄油和水。气体载体的实例包括二氧化碳和氮气。

在制备口服剂型的组合物时，可以使用任何方便的药物介质。例如水、乙二醇、油、乙醇、矫味剂、防腐剂、着色剂等，来制备

口服液体制剂，例如混悬剂、酏剂和溶液剂等；而例如淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、制粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等载体，可用于制备口服固体制剂，例如散剂、胶囊剂和片剂等。使用固体药用载体的片剂和胶囊剂由于易于给药，所以是优选的口服剂量单位。片剂可任选用标准水成技术包衣或非水成技术包衣。

可通过任选与一种或多种助剂或辅料一起压制或模制而制备含有本发明组合物的片剂。以自由流动形式存在的活性成分例如粉末或颗粒等，任选与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、表面活性剂或分散剂等混合后，在合适的机器中通过压缩制成压制片剂。经惰性液体稀释剂湿润的粉状化合物的混合物，在合适的机器中通过压模制成模制片剂。每一片剂优选含有约 0.1mg 至约 500mg 的活性成分，每粒扁囊剂或胶囊剂优选含有约 0.1mg 至约 500mg 的活性成分。因此，片剂、扁囊剂或胶囊剂可方便地含有 0.1mg、1mg、5mg、25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg 或 500mg 的活性成分，口服每日 1 次、2 次或 3 次，片剂每次 1 片或 2 片，或者扁囊剂或胶囊剂每次 1 粒或 2 粒。

适于胃肠外给药的本发明药物组合物可将活性化合物溶于水中制成溶液剂或混悬剂。可包含合适的表面活性剂，例如羟丙基纤维素。还可用甘油、液态聚乙二醇和其油中的混合物中制备分散剂。另外，可包含防腐剂以防止微生物的有害生长。

适于注射用的本发明药物组合物包含无菌含水溶液剂或分散剂。此外，该组合物可为无菌粉针剂的形式，临用前制成无菌注射液或无菌注射用分散液。在所有情况下，最终的注射形式必须是无菌的，并且必须是流体，从而存在易注射性。所述药物组合物必须在生产和贮藏条件下稳定，并且最好应当防止微生物例如细菌和真菌的污染作用。载体可以是溶剂或分散介质，含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液态聚乙二醇)、植物油及它们的合适混合物。

本发明的药物组合物可为适于局部使用的剂型，例如气雾剂、乳膏剂、软膏剂、洗剂、扑粉等。此外，该组合物可为适用于透皮装置的形式。可以使用本发明中由式 I 表示的化合物或其药物可接受的盐，通过常规的加工方法制备这些制剂。例如，乳膏剂或软膏剂可如下制备：通过将亲水物料和水与约 5% (重量)至约 10% (重量)的化合物混合在一起，制备所需稠度的乳膏剂或软膏剂。

本发明的药物组合物可为适于直肠给药的形式，其中载体为固体。优选混合物形成单位剂量栓剂。合适的载体包括可可脂和本领域常用的其它材料。可通过先将组合物与软化载体或熔化载体混合，然后经冷却，并在模具中成形方便地制成栓剂。

除了前述载体成分之外，上述的药物制剂可以包括一种或多种合适的附加载体成分，例如稀释剂、缓冲剂、矫味剂、粘合剂、表面活性剂、增稠剂、润滑剂、防腐剂(包括抗氧化剂)等。此外，还可以包括其它辅料以提供与接受者血液等渗的制剂。含有式 I 化合物或其药物可接受的盐的组合物，也可制成粉剂或液体浓缩形式。

已经发现，本发明的化合物和药物组合物表现出作为 mGluR5 抑制剂的生物活性。因此，本发明的另一个方面是通过给予有效量的本发明化合物，治疗哺乳动物的精神分裂症、焦虑症、抑郁症、惊恐障碍、双相性精神障碍、昼夜节律障碍和睡眠障碍、疼痛、帕金森病、认知功能障碍、癫痫、药瘾、药物滥用和药物戒断综合征等疾病，所述疾病通过抑制 mGluR5 得到改善。术语“哺乳动物”包括人类以及其它动物，例如狗、猫、马、猪和牛。因此，人们知道，对人除外的哺乳动物的治疗就是对与那些上述人所患疾病的实例在临床上相关的疾病的治疗。

另外，如上所述，本发明的化合物可与其它治疗化合物联合使用。具体地说，本发明的 mGluR5 抑制化合物可与下述化合物有利地联合使用：i)阿片激动剂或拮抗剂，ii)钙通道拮抗剂，iii) 5HT 受体激动剂或拮抗剂，iv)钠通道拮抗剂，v) NMDA 受体激动剂或拮抗剂，

vi) COX-2 选择性抑制剂, vii) NK1 拮抗剂, viii) 非甾体抗炎药 (“NSAID”), ix) GABA-A 受体调节剂, x) 多巴胺激动剂或拮抗剂, xi) 选择性 5-羟色胺重摄取抑制剂 (“SSRI”) 和/或选择性 5-羟色胺和去甲肾上腺素重摄取抑制剂 (“SSNRI”), xii) 三环类抗抑郁药, xiii) 去甲肾上腺素调节剂, xiv) L-DOPA, xv) 丁螺环酮, xvi) 锂盐, xvii) 丙戊酸盐, xviii) 加巴喷丁, xix) 奥氮平, xx) 包括尼古丁在内的烟碱激动剂或拮抗剂, xxi) 毒蕈碱激动剂或拮抗剂, xxii) 海洛因替代药例如美沙酮、左旋- α -醋美沙朵、丁丙诺啡和纳曲酮, 和 xxiii) 戒酒硫和阿坎酸。

本文所用的缩写词的含义见下表。下表未列举的缩写词的含义与常用含义相同, 除非另有说明。

Ac	乙酰基
AIBN	2,2'-偶氮二异丁腈
BINAP	1,1'-二(2-萘酚)
Bn	苄基
CAMP	环腺苷-3',5'-一磷酸
DAST	三氟化(二乙氨基)硫
DEAD	偶氮二羧酸二乙酯
DBU	1,8-二氮杂双环[5.4.0]-十一碳-7-烯
DIBAL	氢化二异丁基铝
DMAP	4-(二甲氨基)吡啶
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
dppf	1,1'-双(二苯膦基)-二茂铁
EDCI	1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐
Et ₃ N	三乙胺
GST	谷胱甘肽转移酶
HMDS	六甲基二硅酰胺
LDA	二异丙基氨基锂
m-CPBA	间氯过苯甲酸

MMPP	单过氧邻苯二甲酸
MPPM	单过氧邻苯二甲酸镁盐•6H ₂ O
Ms	甲磺酰基= mesyl = SO ₂ Me
MsO	甲磺酸酯= mesylate
NBS	N-溴代琥珀酰亚胺
NSAID	非甾体抗炎药
o-Tol	邻二甲苯基
OXONE®	2KHSO ₅ •KHSO ₄ •K ₂ SO ₄
PCC	氯铬酸吡啶鎓
Pd ₂ (dba) ₃	双(二亚苺基丙酮)合钯(0)
PDC	重铬酸吡啶鎓
PDE	磷酸二酯酶
Ph	苯基
Phe	苯二基
PMB	对甲氧基苺基
Pye	吡啶二基
r.t.	室温
Rac.	外消旋的
SAM	氨磺酰基或氨磺酰或 SO ₂ NH ₂
SEM	2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲氧基
SPA	闪烁亲近测定法
TBAF	氟化四正丁基铵
Th	2-噻吩基或 3-噻吩基
TFA	三氟乙酸
TFAA	三氟乙酸酐
THF	四氢呋喃
Thi	噻吩二基

TLC	薄层色谱法
TMS-CN	氰化三甲基硅烷
TMSI	碘化三甲基硅烷
Tz	1H (或 2H)-四唑-5-基
XANTPHOS	4,5-双(二苯基磷酰)-9,9-二甲基-9H-咕吨
C ₃ H ₅	烯丙基

烷基缩写词

Me	=	甲基
Et	=	乙基
<i>n</i> -Pr	=	正丙基
<i>i</i> -Pr	=	异丙基
<i>n</i> -Bu	=	正丁基
<i>i</i> -Bu	=	异丁基
<i>s</i> -Bu	=	仲丁基
<i>t</i> -Bu	=	叔丁基
c-Pr	=	环丙基
c-Bu	=	环丁基
c-Pen	=	环戊基
c-Hex	=	环己基

证明生物活性的试验

对本发明的化合物抗小鼠成纤维细胞 Ltk 细胞(hmGluR5a/L38-20 细胞系)中稳定表达的 hmGluR5a 受体进行了测试,使用 Ca⁺⁺敏感性荧光染料 fura-2 测量的[Ca⁺⁺]_i变化来测定活性。用稳定表达 hmGluR5a 的小鼠成纤维细胞 Ltk 细胞(LM5a 细胞系)进行 InsP 试验。可以使用国际专利公布号 WO 0116121 中描述的测定法。

钙流出试验

对化合物抗小鼠成纤维细胞 Ltk⁻细胞(hmGluR5a/L38 细胞系)中稳定表达的 hmGluR5a 受体的活性进行了检测。一般参见 Daggett 等, *Neuropharmacology* 34:871-886 (1995)。使用钙敏感性荧光染料 fura-2 测量的胞内钙($[Ca^{2+}]_i$)变化测定受体活性。将 hmGluR5a/L38-20 细胞接种到 96 孔板中, 加入 3 μ M fura-2, 孵育 1 小时。洗去细胞中的未掺入染料, 将细胞板移至 96 管荧光计(SIBIA-SAIC, La Jolla, CA)下, 该荧光计与全自动板操作系统和液体传送系统连成一体。用带有滤光器的氙源在 350nm 和 385nm 下激发细胞。通过分色镜和 510nm 干涉滤光片采集样品的发射光并使其直接射入冷却了的 CCD 相机(Princeton Instruments)中。大约每 1 秒抓拍图像对, 背景扣除后绘出比例图像。经 20 秒的基础读数后, 向各孔中加入 EC₈₀ 浓度的谷氨酸(10 μ M), 并对反应再进行 60 秒做出评价。将筛选化合物存在时谷氨酸引起的($[Ca^{2+}]_i$)增加与仅有谷氨酸时的反应(阳性对照)进行比较。

磷脂酰肌醇水解(PI)试验

用 Berridge 等描述的方法[Berridge 等, *Biochem. J.* 206: 587-5950 (1982); 和 Nakajima 等, *J. Biol. Chem.* 267: 2437-2442 (1992)]略作修改进行肌醇磷酸试验。将表达 hmGluR5 的小鼠成纤维细胞 Ltk 细胞(hmGluR5/L38-20 细胞)接种到 24 孔板中, 其密度为 8×10^5 细胞/孔。向各孔中加入 1 μ Ci [³H]-肌醇(Amersham PT6-271; Arlington Heights, Ill.; 比活 = 17.7Ci/mmol), 于 37℃孵育 16 小时。用 0.5ml 标准 Hepes 缓冲盐缓冲液(HBS: 125mM NaCl、5mM KCl、0.62mM MgSO₄、1.8mM CaCl₂、20mM HEPES、6mM 葡萄糖, pH 至 7.4)洗涤细胞两次, 孵育 45 分钟。细胞用含 10mM LiCl 的 HBS 洗涤, 然后向每孔中加入 400 μ L 缓冲液。细胞于 37℃孵育 20 分钟。为了进行试验, 加入 50 μ L 本发明实际使用的 10X 化合物(用 HBS/LiCl (100mM)制备)并孵育 10 分钟。通过加入 10 μ M 谷氨酸激活细胞, 将各板于 37℃放置 1 小时。

向各孔中加入 1ml 用冰冷却的甲醇结束孵育。为了分离肌醇磷酸(IP), 从各孔中刮出细胞, 将其放入已编号的玻璃试管中。每支试管加入 1ml 氯仿, 将试管混合, 通过离心分离各相。经 Dowex 阴离子交换柱(AG 1-X8 100-200 目甲酸型)分离出 IP。将上面的水层(750 μ L)加入到 Dowex 柱中, 柱子用 3ml 蒸馏水进行洗脱。弃洗脱液, 再用 10ml 60mM 甲酸铵/5mM 硼砂洗柱, 同样弃掉洗脱液。最后, 柱子用 4ml 800mM 甲酸铵/0.1M 甲酸洗脱, 样品收集在闪烁小瓶中。每个小瓶中加入闪烁液, 摇动闪烁小瓶, 2 小时后用闪烁计数器计数。将用某些示例性化合物处理的细胞中的磷脂酰肌醇水解与用仅有激动剂而无化合物处理的细胞中的磷脂酰肌醇水解进行比较。

本申请的化合物具有 mGluR5 抑制活性, 在钙流出试验中, 其 IC_{50} 值小于 10 μ M, 或者在 PI 试验中, 其浓度为 100 μ M 时抑制>50%。优选本申请的化合物在钙流出试验中 IC_{50} 值应当小于 1 μ M, 而在 PI 试验中 IC_{50} 值应当小于 10 μ M。甚至更优选本申请的化合物在钙流出试验中 IC_{50} 值应当小于 100 nM, 而在 PI 试验中 IC_{50} 值应当小于 1 μ M。

实施例 1-10 具有 mGluR5 抑制活性, 在钙流出试验中, 其 IC_{50} 值为 10 μ M 或更好, 和/或在 PI 试验中, 其浓度为 100 μ M 时抑制>50%。

下述实施例是用于说明本发明的某些优选实施方案, 决不是对本发明的限制。

除非另有说明, 否则实验程序在下列条件下进行。所有操作都在室温或者环境温度下进行, 即在 18-25 $^{\circ}$ C 的温度范围内进行。浴温度达 60 $^{\circ}$ C 时, 用旋转蒸发器在减压(600-4000 帕: 4.5-30 mmHg)下进行溶剂蒸发。反应过程后使用薄层色谱(TLC), 给出的反应时间仅用于说明。熔点未经校正, 'd'表示分解。给出的熔点是从按所描述的方法制备的材料中得到的。在某些制备中, 多晶型现象可导致所分离的物质具有不同的熔点。所有最终产物的结构和纯度由至少以下一种技术得到确证: TLC、质谱法、核磁共振(NMR)波谱法或微量分析数据。报告结果时, 收率仅用于说明。报告结果时, NMR 数据对

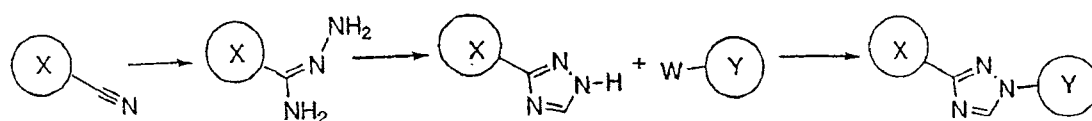
于主要鉴定质子为 δ 值形式, 用相对于作为内标的四甲基硅烷(TMS)的百万分之几(ppm)表示, 用指示溶剂在 300MHz、400MHz 或 500MHz 测定。信号波形所使用的常规缩写词为: s. 单峰; d. 双峰; t. 三重峰; m. 多重峰; br. 宽峰; 等等。另外, “Ar”表示芳族信号。化学符号为其常用含义, 可以使用下列缩写词: v (体积)、w (重量)、b.p. (沸点)、m.p. (熔点)、L (升)、ml (毫升)、g (克)、mg (毫克)、mol (摩尔)、mmol (毫摩尔)、eq (当量)。

合成方法

可以按照以下反应方案中所示的下述方法, 制备本发明的化合物。因此, 本发明提供新的杂芳基取代三唑化合物的制备方法。可用本领域众所周知的合成化学技术(参见 *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Katritzky, A. R. 和 Rees, C. W. 编著, Pergamon Press, Oxford, 1984), 由本发明的杂芳基取代三唑(式(I))开始, 制备本发明的一些新的杂环化合物。

在方案 1-10 中, 除非另有定义, 否则取代基与式 I 的相同。因此, 下述方案 1 中, X 和 Y 的定义同上。根据上下文对式(I)取代基的描述或者得到式(I)取代基, 取代基例如 R_1 和 R_2 都是清楚的。

方案 1



因此, 在方案 1 中, 在 0°C 至 100°C 的温度范围内, 目前优选 25°C , 在合适的溶剂(例如 EtOH、MeOH、iPrOH、 H_2O 等)中, 使含环系 X 的腈部分(用本领域众所周知的合成化学技术制备)与水合肼反应足够时间(通常约 12-18 小时), 得到取代氨基腈衍生物(参见例如 Hage, R. 等, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1987**, 1389-1395)。然后, 在合适的条件(例如热 HCO_2H 或加入催化量酸的原甲酸三烷基酯)下, 使所得

氨基脒环化, 得到所示的单取代的 1,2,4-三唑衍生物(参见 Sugiyarto, J.H.等, *Aust. J. Chem.* **1995**, 48, 35-54 和 Beck, J.R.; Babbitt, G.E.; Lynch, M.P. *J. Heterocyclic Chem.* **1988**, 25, 1467-1470)。

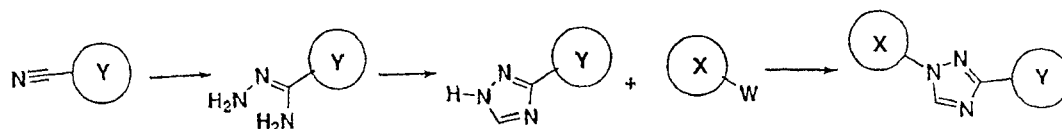
如方案 1 所示, 然后, 可以使所得 1,2,4-三唑与被 W 基团取代的 Y 物质偶联。W 可以是非金属物质, 例如 B(OR)₂、BiLn 等, 可以用化学计量或催化量的金属盐例如 Cu(OAc)₂、CuI 或 CuOTf 等促进该反应。通常, 还存在碱(例如吡啶、NEt₃、Cs₂CO₃、K₂CO₃ 等), 在合适的溶剂(例如 DCM、THF、DME、甲苯、MeCN、DMF、H₂O 等)中进行该反应。另外, 可以用分子筛作为助催化剂(参见例如 Fedorov, A.Y.; Finet, J-P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2747-2748)。或者, W 也可为卤素或者能够进行金属催化 N-芳基化交叉偶联反应的其它官能团。在此情况下, 反应混合物中也可以加入另外的助催化剂, 例如 1,10-菲咯啉和二亚苄基丙酮。可在环境温度或者加热到约 30℃至 150℃的温度范围内进行该交叉偶联反应。然后, 将反应混合物保持在合适的温度下长达约 4 小时至 72 小时, 通常约 18 小时就足够。该反应的产物可以用溶剂萃取法、色谱法、结晶法、蒸馏法等标准技术进行分离纯化(参见例如 Lam, P.Y.S.; Clark, C.G.; Saubern, S.; Adams, J.; Winters, M.P.; Cham, D.M.T.; Combs, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2941-2944 和 Kiyomori, A.; Marcoux, J.F.; Buchwald, S.L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2657-2660)。

在本发明的另一个实施方案中, 如果 W 为很好的芳基离去基团, 例如 F, Y 为缺电子基团或者具有一个或多个吸电子取代基(例如 NO₂、CN 等), 可以在约 60℃至约 250℃的温度范围内加热条件下完成该偶联反应。通常, 在碱(例如吡啶、NEt₃、Cs₂CO₃、K₂CO₃ 等)存在下, 在合适的溶剂例如 DMSO、DMF、DMA H₂O 等中进行该反应, 反应时间为 1 小时至约 72 小时, 通常 18 小时就足够(参见例如 Russell, S.S.; Jahangir; *Synth. Commun.* **1994**, 24, 123-130)。

在本发明的另一个实施方案中, 本发明的化合物可按下述方案 2

所示制备。

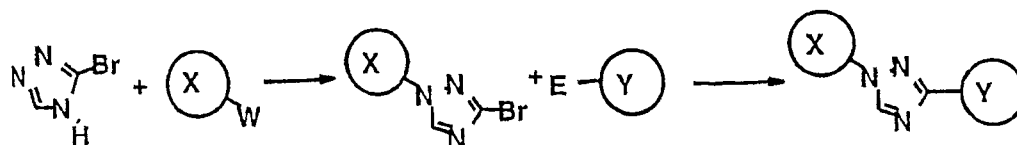
方案 2



在方案 2 中, 使用与方案 1 相同的合成化学, 但此时腈官能团与 Y 基团相连, W 与环系 X 键合。方案 1 及方案 2 的产物即双取代 1,2,4-三唑可以用溶剂萃取法、酸碱萃取法、色谱法、结晶法、蒸馏等标准技术进行分离纯化。

在本发明的另一个实施方案中, 本发明的化合物可按下述方案 3 所示制备。

方案 3



因此, 使 3-溴-1,2,4-三唑(通过本领域技术人员众所周知的合成化学制备(参见例如 Bagal, L.I.等, *Khim. Geterotsykl. Soedin.* 1970, 6, 1701-1703))与被 W 基团取代的 X 物质偶联, 得到卤化 1,2,4-三唑衍生物。W 可以是非金属物质, 例如 B(OR)₂、BiLn 等, 可以用化学计量的金属盐或催化量的金属盐例如 Cu(OAc)₂、CuI 或 CuOTf 等促进该反应。通常, 还存在碱(例如吡啶、NEt₃、Cs₂CO₃、K₂CO₃ 等), 在合适的溶剂(例如 DCM、THF、DME、甲苯、MeCN、DMF、H₂O 等)中进行该反应。另外, 可以用分子筛作为助催化剂(参见例如 Fedorov, A. Y.; Finet, J-P. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 2747-2748)。

或者, W 也可以是卤素或者能够进行金属催化的 N-芳基化交叉偶联反应的其它官能团, 在此情况下, 反应混合物中还可加入另外的助催化剂, 例如 1,10-菲咯啉和二亚苄基丙酮。可在环境温度或者

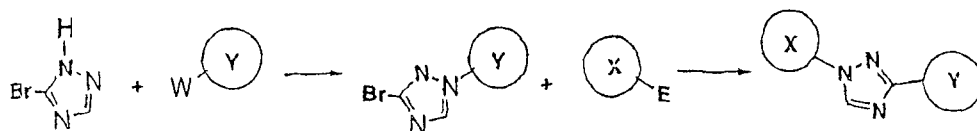
加热到约 30℃至 150℃的温度范围内进行该交叉偶联反应。然后，将反应混合物保持在合适的温度下长达约 4 小时至 72 小时，通常约 18 小时就足够(参见例如 Lam, P.Y.S.; Clark, C.G.; Saubern, S.; Adams, J.; Winters, M.P.; Cham, D.M.T.; Combs, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2941-2944 和 Kiyomori, A.; Marcoux, J.F.; Buchwald, S.L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2657-2660)。

在本发明的另一个实施方案中，如果 **W** 为很好的芳基离去基团，例如 F，**Y** 为缺电子基团或者具有一个或多个吸电子取代基(例如 NO₂、CN 等)，可以在约 60℃至约 250℃的温度范围内加热条件下完成该偶联反应。通常，在碱(例如吡啶、NEt₃、Cs₂CO₃、K₂CO₃ 等)存在下，在合适的溶剂例如 DMSO、DMF、DMA H₂O 等进行该反应，反应时间为 1 小时至约 72 小时，通常 18 小时就足够(参见例如 Russell, S.S.; Jahangir; *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 123-130)。该反应的产物可以用溶剂萃取法、酸碱萃取法、色谱法、结晶法、蒸馏法等标准技术进行分离纯化。

接着，在金属催化的交叉偶联条件下，使**方案 3** 中制备的卤化 1,2,4-三唑衍生物与 **Y** 物质进行反应，其中 **E** 为能够进行金属催化的交叉偶联反应的金属或非金属物质，例如 B(OR)₂、Li、MgHal、SnR₃、ZnHal、SiR₃ 等。在合适的溶剂(例如 THF、DME、甲苯、MeCN、DMF、H₂O 等)中，可以用均相催化剂例如 Pd(PPh₃)₄ 或者用非均相催化剂例如 Pd/C 促进该偶联。通常，在反应混合物中也会存在碱例如 K₂CO₃、NEt₃ 等。也可以使用其它助催化剂，例如 CsF。通常，使反应温度在几小时内慢慢从约 0℃升至室温就可以进行该偶联反应。然后将反应混合物保持在环境温度下，或者加热至介于 30℃至 150℃之间的温度。然后将反应混合物保持在合适的温度下长达约 4 小时至 48 小时，通常约 18 小时就足够(参见例如 Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483)。该反应的产物可以用溶剂萃取法、酸碱萃取法、色谱法、结晶法、蒸馏法等标准技术进行分离纯化。

在本发明的另一个实施方案中，本发明的化合物可按下述**方案 4**所示制备。

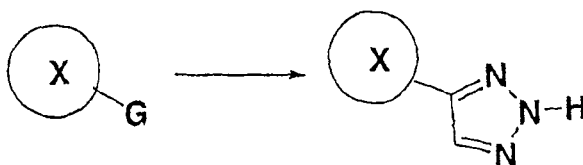
方案 4



在**方案 4**中，使用与**方案 3**相同的合成化学，但此时 **W** 官能团与 **Y** 基团连接，**E** 与 **X** 环系键合。**方案 4**的产物双取代 1,2,4-三唑可以用溶剂萃取法、酸碱萃取法、色谱法、结晶法、蒸馏法等标准技术进行分离纯化。

本发明的另一个实施方案如下述**方案 5**所示。

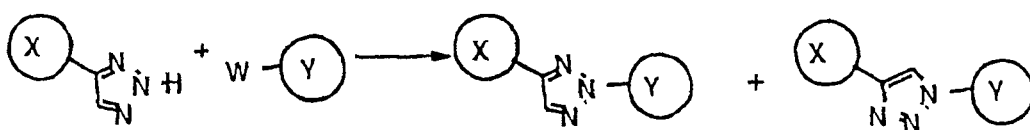
方案 5



因此，在**方案 5**中，**X** 物质(可用本领域众所周知的方法制备)包含可以是炔基或 2-硝基乙烯基部分的 **G** 官能团。在合适的溶剂(例如甲苯、苯、二甲苯等)中，在约 25℃ 至约 180℃ 的温度范围内，使 **X** 物质与叠氮化物部分例如 LiN_3 、 NaN_3 或 TMSN_3 反应，生成单取代三唑。该反应常常在附加催化剂例如氟化四丁基铵或氧化二丁锡存在下进行(参见例如 Moltzen, E.K.; Pedersen, H.; Boegesoe, K.P.; Meier, E.; Frederiksen, K. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 4085-4099)。

在一个实施方案中，本发明的化合物按照下述**方案 6**来制备：

方案 6



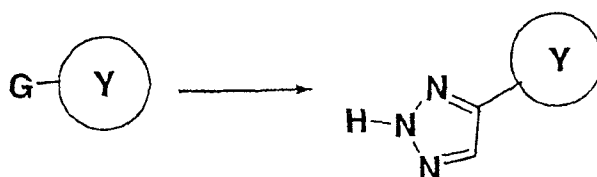
然后,可以使**方案 5**所得的产物 1,2,3-三唑与被 **W** 基团取代的 **Y** 物质偶联。**W** 可以是非金属物质,例如 $B(OR)_2$ 、 $BiLn$ 等;可以用化学计量的金属盐或催化量的金属盐例如 $Cu(OAc)_2$ 、 CuI 或 $CuOTf$ 等促进该反应。通常,还存在碱(例如吡啶、 NEt_3 、 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 等),在合适的溶剂(例如 DCM、THF、DME、甲苯、MeCN、DMF、 H_2O 等)中进行该反应。另外,可以用分子筛作为助催化剂(参见例如 Fedorov, A.Y.; Finet, J-P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2747-2748)。

或者,**W** 也可以是卤素或者能够进行金属催化的 *N*-芳基化交叉偶联反应的其它官能团,在此情况下,反应混合物中还可加入另外的助催化剂,例如 1,10-菲咯啉和二亚苄基丙酮。可在环境温度或者加热到约 $30^\circ C$ 至 $150^\circ C$ 的温度范围内进行该交叉偶联反应。然后,将反应混合物保持在合适的温度下长达约 4 小时至 72 小时,通常约 18 小时就足够(参见例如 Lam, P.Y.S.; Clark, C.G.; Saubern, S.; Adams, J.; Winters, M.P.; Cham, D.M.T.; Combs, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2941-2944 和 Kiyomori, A.; Marcoux, J.F.; Buchwald, S.L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2657-2660)。

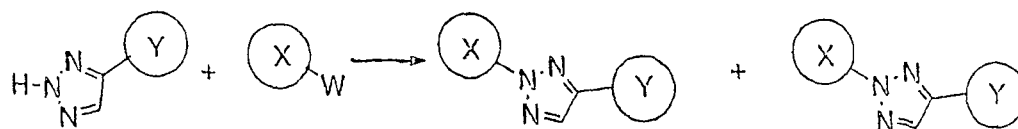
在本发明的另一个实施方案中,如果 **W** 为很好的芳基离去基团,例如 **F**, **Y** 为缺电子基团或者具有一个或多个吸电子取代基(例如 NO_2 、 CN 等),可以在约 $60^\circ C$ 至约 $250^\circ C$ 的温度范围内加热条件下完成该偶联反应。通常,在碱(例如吡啶、 NEt_3 、 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 等)存在下,在合适的溶剂例如 DMSO、DMF、DMA H_2O 等中进行该反应,反应时间为 1 小时至约 72 小时,通常 18 小时就足够(参见例如 Russell, S.S.; Jahangir; *Synth. Commun.* **1994**, 24, 123-130)。

方案 6 的产物即两种异构体双取代 1,2,3-三唑,可以用溶剂萃取法、酸碱萃取法、色谱法、结晶法、蒸馏法等标准技术进行分离纯化。

本发明的另一个实施方案如下述**方案 7**和**方案 8**所示:

方案 7

因此,在方案 7 中, Y 物质(可用本领域众所周知的方法制备)含有可为炔基或 2-硝基乙烯基部分的 G 官能团。在合适的溶剂(例如甲苯、苯、二甲苯等)中,在约 25℃ 至约 180℃ 的温度范围内,使 Y 物质与叠氮化物部分例如 LiN_3 、 NaN_3 或 TMSN_3 反应,生成单取代三唑。该反应常常在附加催化剂例如氟化四丁基铵或氧化二丁锡存在下进行(参见例如 Moltzen, E.K.; Pedersen, H.; Boegesoe, K.P.; Meier, E.; Frederiksen, K. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 4085-4099)。

方案 8

然后,可以使方案 7 所得的 1,2,3-三唑与被 W 基团取代的 X 物质偶联(方案 8)。W 可以是非金属物质,例如 B(OR)_2 、 BiLn 等;可以用化学计量的金属盐或催化量的金属盐例如 Cu(OAc)_2 、 CuI 或 CuOTf 等促进该反应。通常,还存在碱(例如吡啶、 NEt_3 、 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 等),在合适的溶剂(例如 DCM、THF、DME、甲苯、MeCN、DMF、 H_2O 等)中进行该反应。另外,可以用分子筛作为助催化剂(参见例如 Fedorov, A.Y.; Finet, J-P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2747-2748)。

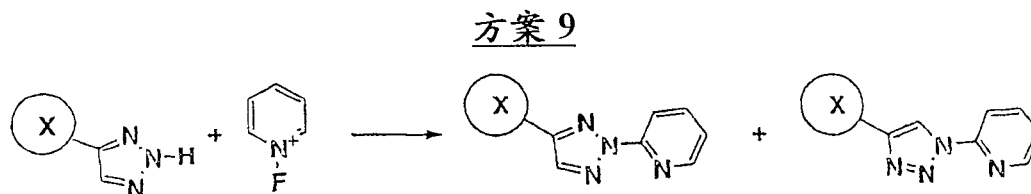
或者, W 也可以是卤素或者能够进行金属催化的 N-芳基化交叉偶联反应的其它官能团,在此情况下,反应混合物中还可加入另外的助催化剂,例如 1,10-菲咯啉和二亚苄基丙酮。可在环境温度或者加热到约 30℃ 至 150℃ 的温度范围内进行该交叉偶联反应。然后,将反应混合物保持在合适的温度下长达约 4 小时至 72 小时,通常约

18 小时就足够(参见例如 Lam, P.Y.S.; Clark, C.G.; Saubern, S.; Adams, J.; Winters, M. P.; Cham, D.M.T.; Combs, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2941-2944 和 Kiyomori, A.; Marcoux, J.F.; Buchwald, S.L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2657-2660)。

在本发明的另一个实施方案中, 如果 **W** 为很好的芳基离去基团, 例如 F, **Y** 为缺电子基团或者具有一个或多个吸电子取代基(例如 NO₂、CN 等), 可以在约 60℃ 至约 250℃ 的温度范围内加热条件下完成该偶联反应。通常, 在碱(例如吡啶、NEt₃、Cs₂CO₃、K₂CO₃ 等)存在下, 在合适的溶剂例如 DMSO、DMF、DMA H₂O 等进行该反应, 反应时间为 1 小时至约 72 小时, 通常 18 小时就足够(参见例如 Russell, S.S.; Jahangir; *Synth. Commun.* **1994**, 24, 123-130)。

方案 8 的产物即两种异构体双取代 1,2,3-三唑, 可以用溶剂萃取法、酸碱萃取法、色谱法、结晶法、蒸馏法等标准技术进行分离纯化。

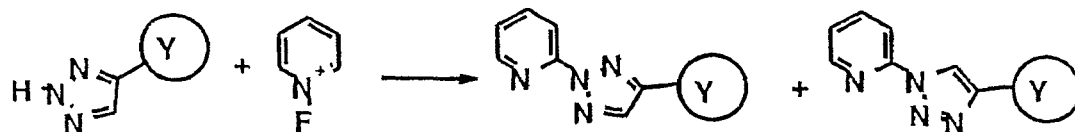
本发明的又一个实施方案如下述**方案 9**所示:



在**方案 9**中, 单取代三唑按**方案 5**制备。然后, 在-100℃至 50℃ 的温度范围内, 目前优选-78℃至 23℃, 在合适的碱(例如 MeONa、EtONa、*t*BuOK 等)存在下, 使所得三唑与 N-氟吡啶鎓盐(可被任选取代)反应约 1-12 小时(参见例如 Kiselyov, A.S.和 Strekowski, L.. *J. Heterocyclic Chem.* **1993**, 30, 1361-1364)。**方案 9**的产物即异构体 2-吡啶基三唑衍生物, 可以用溶剂萃取法、酸碱萃取法、色谱法、结晶法、蒸馏法等标准技术进行分离纯化。

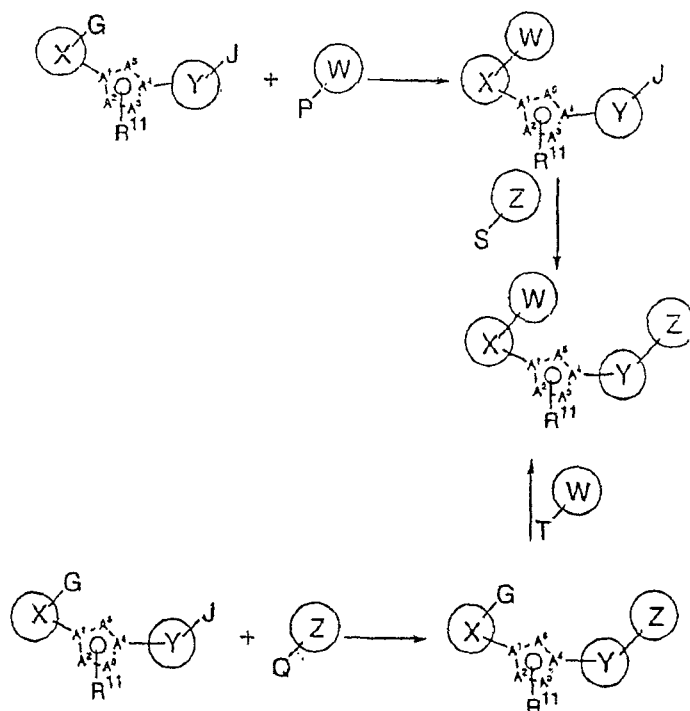
本发明的再一个实施方案如下述**方案 10**所示:

方案 10



在方案 10 中, 单取代三唑按方案 7 制备。然后, 在 -100°C 至 50°C 的温度范围内, 目前优选 -78°C 至 23°C , 在合适的碱(例如 MeONa、EtONa、*t*BuOK 等)存在下, 使所得三唑与 N-氟吡啶鎓盐(可被任选取代)反应约 1-12 小时(参见例如 Kiselyov, A.S. 和 Strekowski, L., *J. Heterocyclic Chem.* **1993**, 30, 1361-1364)。方案 10 的产物即异构体 2-吡啶基三唑衍生物, 可以用溶剂萃取法、酸碱萃取法、色谱法、结晶法、蒸馏法等标准技术进行分离纯化。

在上述方案中, 环系 X 和/或 Y 可已含有侧环 W 和/或 Z。然而, 如果需要, 环系 W 和/或 Z 可以分别侧接 X 和/或 Y, 其中 G 和/或 J 为能够经历金属催化的交叉偶联的官能团(例如卤素、三氟甲磺酸酯、 $\text{B}(\text{OR})_2$ 、 ZnX 、 SnR_3 等 - 以下方案 11)。环系 W 和 Z 均被基团 P、Q、S 和 T 取代, 所述基团可以是例如卤素、三氟甲磺酸酯、 $\text{B}(\text{OR})_2$ 、 ZnX 、 SnR_3 等。通常, 可以使用过渡金属催化剂例如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{NiCl}_2(\text{dppe})$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 、 CuI 等以及合适的碱例如 K_2CO_3 、 K_3PO_4 、 Cs_2CO_3 、 Et_3N 、吡啶等。另外, 可以加入配体例如 BINAP、二叔丁基膦基联苯基、二环己基膦基联苯基、三叔丁基膦、XANTPHOS、三苯基膦等。在合适的溶剂例如甲苯、DME、二噁烷、THF、水或上述试剂的组合中, 通常在 50°C - 150°C 加热 1-48 小时, 进行该反应。该反应物可以是均相的或是非均相的(参见例如 Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457-2483; 和 Dai, C.; Fu, G.C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 2719-2724; 和 Littke, A.F.; Fu, G.C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 6, 2411-2413; 和 Dai, C.; Fu, G.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2719-2724)。

方案 11

或者，环系 W 或 Z 可以是含氮杂环，其中该氮分别直接连接到环系 X 或 Y。在此情况下，G 和/或 J 是能够经历金属催化的 *N*-芳基交叉偶联的基团(例如卤素、三氟甲磺酸酯、B(OR)₂、ZnX、SnR₃等 - 方案 6)。通常，可以使用过渡金属例如 CuI、Cu(OAc)₂、Cu(OTf)₂、Pd(PPh₃)₄、Pd(PPh₃)₂Cl₂、Pd(OAc)₂、Pd₂(dba)₃、NiCl₂(dppe)以及合适的碱例如 K₂CO₃、K₃PO₄、Cs₂CO₃、NaOtBu 等。另外，可以加入含磷配体例如 BINAP、二叔丁基膦基联苯基、二环己基膦基联苯基、三叔丁基膦、XANTPHOS 等。此外，可以使用添加剂例如 1,10-菲咯啉、1,2-二氨基环己烷、二亚苄基丙酮。在溶剂例如甲苯、DME、二噁烷、THF、水或上述试剂的组合中，通常在 50℃-150℃加热 1-48 小时，进行该反应。该反应物可以是均相的或是非均相的。方案 11 的产物可以用溶剂萃取法、酸碱萃取法、色谱法、结晶法、蒸馏法等标准技术进行分离纯化(参见例如 Lam, P.Y.S.; Clark, C.G.; Saubern, S.; Adams, J.; Winters, M.P.; Cham, D.M.T.; Combs, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2941-2944; 和 Kiyomori, A.; Marcoux, J.F.; Buchwald, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2657-2660; 和 Wolfe, J.P.; Tomori, H.;

Sadighi, J.P.; Yin, J.; Buchwald, S.L. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 1158-1174; 和 Yin, J.; Buchwald, S.L.; *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 1101-1104)。

另外, 可以用本领域众所周知的其它合成化学技术(参见 *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Katritzky, A.R. 和 Rees, C.W. 编著, Pergamon Press, Oxford, 1984)及其中引用的参考文献, 制备许多上述杂环化合物。

化合物 1

1-(3-甲氧基-4-吡啶-2-基苯基)-2-硝基乙醇

将 3-甲氧基-4-吡啶-2-基苯甲醛(0.3g, 1.4mmol)、硝基甲烷(0.23ml, 4.2mmol)和 TEA (0.2ml, 1.4mmol)的 THF 溶液在 55℃ 下搅拌过夜, 浓缩, 经硅胶纯化(2:1 己烷-乙酸乙酯), 得到黄色泡沫状物。

化合物 2

2-{2-甲氧基-4-[(Z)-2-硝基乙烯基]苯基}吡啶

1-(3-甲氧基-4-吡啶-2-基苯基)-2-硝基乙醇(290mg, 1.06mmol)的无水二氯甲烷(5ml)溶液用三乙胺(0.24ml, 1.69mmol)处理, 之后用甲磺酰氯(0.10ml, 1.27mmol)处理, 1 小时后, 使混合物在饱和 NaHCO_3 (10ml)和二氯甲烷(20ml)之间分配。分离各相, 水层用二氯甲烷(3 x 10ml)萃取。将合并的有机层干燥(MgSO_4), 过滤并浓缩, 得到黄色固体。

化合物 3

2-[2-甲氧基-4-(1H-1,2,3-三唑)-4-基苯基]吡啶

将 2-{2-甲氧基-4-[(Z)-2-硝基乙烯基]苯基}吡啶(0.23g, 0.89mmol)和 TMSN_3 (0.18ml, 1.34mmol)的 DMF (1ml)溶液慢慢加热至 50℃, 同时在 20 分钟内, 滴加 TBAF (0.98ml, 1.0M 的 THF 溶液, 0.98 mmol)。将所得反应混合物在 50℃ 下连续搅拌 30 分钟。使混合物在饱和 NaHCO_3 (20ml)和 EtOAc (60ml)之间分配。分离各相, 水层用 EtOAc (3

x 60ml)萃取。将合并的有机层干燥(MgSO₄), 过滤并浓缩。残余物经硅胶纯化(20:1 己烷-乙酸乙酯), 得到黄色固体。

实施例 1

2-[4-(3-甲氧基-4-吡啶-2-基苯基)-2H-1,2,3-三唑-2-基]吡啶

向 2-[2-甲氧基-4-(1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]吡啶(180mg, 0.71mmol)的无水 MeOH 溶液中, 加入 Cs₂CO₃ (462mg, 1.42mmol)和三氟甲磺酸 1-氟吡啶鎓(350mg, 1.42mmol)。将所得反应混合物搅拌过夜。使混合物在 10% NaOH 水溶液(10ml)和 EtOAc (60ml)之间分配。分离各相, 水层用 EtOAc (3 x 60ml)萃取。将合并的有机层干燥(MgSO₄), 过滤并浓缩。残余物经硅胶纯化(20:1 己烷-乙酸乙酯), 得到 2-[4-(3-甲氧基-4-吡啶-2-基苯基)-2H-1,2,3-三唑-2-基]吡啶, 将其溶于乙醚中, 然后加入 HCl (1N 的乙醚溶液)。将所得溶液过滤, 得到 HCl 盐, 为白色固体。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.86-8.47 (m, 1H), 8.72-8.68 (m, 1H), 8.64-8.62 (m, 2H), 8.39-8.37 (m, 1H), 8.26-8.25 (m, 1H), 8.15-8.11 (m, 1H), 8.07-8.04 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.91-7.80 (m, 2H), 7.60 (m, 1H)。MS (ESI) 330 (M+H⁺)。

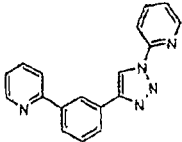
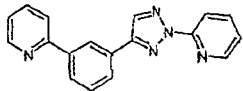
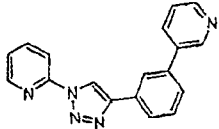
实施例 2

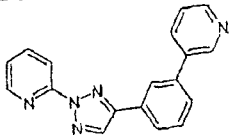
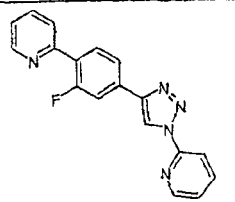
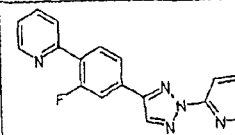
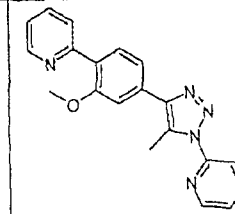
2-[4-(3-甲氧基-4-吡啶-2-基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]吡啶

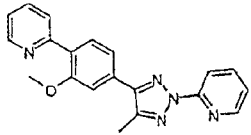
从上述反应的 2-[2-甲氧基-4-(2-苯基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]吡啶(实施例 1)中分离出标题化合物, 得到异构体 2-[4-(3-甲氧基-4-吡啶-2-基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]吡啶, 将其溶于乙醚中, 然后加入 HCl (1N 的乙醚溶液)。将所得溶液过滤, 得到 HCl 盐, 为白色固体。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9.41 (s, 1H), 8.85-8.83 (m, 1H), 8.69-8.68 (m, 1H), 8.38-8.37 (m, 2H), 8.24 (m, 1H), 8.12-8.11 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.86-7.85 (m, 2H), 7.54 (m, 1H)。MS (ESI) 330 (M+H⁺)。

下表所示的实施例 3 至实施例 10 的制备同上述方案和步骤(ND=

未测定)。

实施例	结构	¹ H NMR	MS (ESI)	名称
3		δ 9.34 (s, 1H), 8.90-8.88 (m, 1H), 8.73-8.72 (m, 1H), 8.62-8.61 (m, 1H), 8.60-8.59 (m, 1H), 8.51-8.49 (m, 1H), 8.32-8.30 (m, 1H), 8.26-8.24 (m, 1H), 8.13-8.07 (m, 2H), 7.98-7.97 (m, 1H), 7.84-7.81 (m, 1H), 7.54-7.53 (m, 1H).	300.1 (M+H ⁺)	2-[4-(3-吡啶-2-基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]吡啶
4		δ 8.82-8.81 (m, 1H), 8.68-8.64 (m, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.56-8.52 (m, 2H), 8.45-8.43 (m, 1H), 8.28-8.26 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.07-8.00 (m, 2H), 7.94-7.92 (m, 1H), 7.77-7.74 (m, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H).	300.1 (M+H ⁺)	2-[4-(3-吡啶-2-基苯基)-2H-1,2,3-三唑-2-基]吡啶
5		δ 9.13-9.12 (m, 2H), 8.87-8.84 (m, 1H), 8.71-8.70 (d, 1H), 8.44-8.43 (d, 1H), 8.28-8.27 (m, 1H), 8.07-8.02 (m, 2H), 8.00-7.96 (m, 1H), 7.94-7.91 (m, 1H).	300.1 (M+H ⁺)	2-[4-(3-吡啶-3-基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]吡啶

		7.70-7.68 (m, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H).		
6		δ 9.24 (m, 1H), 9.00-8.98 (m, 1H), 8.84-8.872 (m, 1H), 8.50-8.46 (m, 3H), 8.18-8.14 (m, 3H), 8.04-8.03 (m, 1H), 7.84-7.83 (m, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.44 (m, 1H).	300.1 (M+H ⁺)	2-[4-(3-吡啶-3-基苯基)-2H-1,2,3,-三唑-2-基]吡啶
7		δ 9.28-9.27 (m, 1H), 8.69-8.68 (m, 1H), 8.62-8.61 (m, 1H), 8.24-8.22 (m, 1H), 8.12-8.10 (m, 1H), 7.96-7.87(m, 5H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H).	318.1 (M+H ⁺)	2-[4-(3-氟-4-吡啶-2-基苯基)-1H-1,2,3,-三唑-1-基]吡啶
8		δ 8.98-8.97 (m, 1H), 8.80-8.76 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.63-8.62 (m, 1H), 8.44-8.41 (m, 1H), 8.31-8.30 (m, 1H), 8.22-8.15 (m, 4H), 8.02-7.98 (m, 1H), 7.61-7.59 (m, 1H).	318.1 (M+H ⁺)	2-[4-(3-氟-4-吡啶-2-基苯基)-2H-1,2,3,-三唑-2-基]吡啶
9		δ 8.62-8.61(m, 1H), 8.55-8.54 (m, 1H), 8.16-8.15 (m, 1H), 8.07-8.04 (m, 1H), 7.87-7.86 (m, 2H), 7.31-7.32 (m, 1H),	344.2 (M+H ⁺)	2-[2-甲氧基-4-(5-甲基-1-吡啶-2-基-1H-1,2,3,-三唑-4-基)苯基]吡啶

		7.69 (m, 1H), 7.57-7.55 (m, 1H), 4.47-4.44 (m, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.68 (s, 3H).		
10		δ 8.63-8.58 (m, 2H), 8.28-8.25 (m, 1H), 8.18-8.17 (m, 1H), 8.09-8.06 (m, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.75-7.67 (m, 2H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.78 (s, 3H).	344.2 (M+H ⁺)	2-[2-甲氧基-4-(5-甲基-2-吡啶-2-基-2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)苯基]吡啶

对于本领域技术人员显而易见的其它变化或修改，都在本发明的范围和公开内容中。本发明仅受所附权利要求范围的限制。