



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103096977 B

(45)授权公告日 2017.02.15

(21)申请号 201180042654.5

(22)申请日 2011.06.30

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 103096977 A

(43)申请公布日 2013.05.08

(30)优先权数据

61/361,056 2010.07.02 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2013.03.04

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2011/042700 2011.06.30

(87)PCT国际申请的公布数据

W02012/003392 EN 2012.01.05

(73)专利权人 吉利德科学公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 小林徹也 德米特里·科尔通

格雷戈里·诺特

埃里克·帕克希尔

杰夫·扎布沃茨基

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 邹宗亮

(51)Int.Cl.

C07D 471/04(2006.01)

C07D 519/00(2006.01)

A61K 31/437(2006.01)

A61K 31/506(2006.01)

A61K 31/519(2006.01)

A61K 31/4725(2006.01)

A61K 31/501(2006.01)

A61K 31/444(2006.01)

A61K 31/4709(2006.01)

A61K 31/4545(2006.01)

A61K 31/4985(2006.01)

A61P 9/04(2006.01)

A61P 9/00(2006.01)

A61P 9/10(2006.01)

A61P 3/10(2006.01)

A61P 9/12(2006.01)

A61P 25/08(2006.01)

A61P 25/04(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

(56)对比文件

WO 2006/138657 A1, 2006.12.28, 实施例

64.

(续)

审查员 王一婷

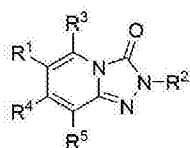
权利要求书13页 说明书162页

(54)发明名称

作为离子通道调节剂的稠杂环化合物

(57)摘要

本公开涉及作为钠通道抑制剂的化合物,并且涉及它们在治疗包括心血管病和糖尿病的各种疾病状态中的用途。在具体的实施方式中,由



通式I给出这些化合物的结构:

I

其中R¹、R²、R³、R⁴和R⁵如本文中所描述,还涉及用

于制备的方法和所述化合物的用途,以及涉及含有所述化合物的药物组合物。

[接上页]

(56)对比文件

TW 200726765 A, 2007.07.16, 权利要求10和14.

CN 1735605 A, 2006.02.15, 权利要求19和29.

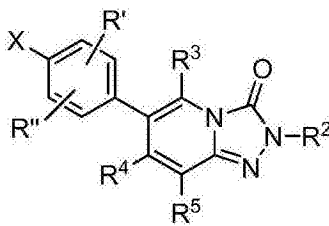
CN 1735605 A, 2006.02.15, 权利要求19和29.

Ming-Hsiang Shin et al.. Synthesis and Characterization of New Blue-Greenish Electroluminescent Materials Based on 1, 3, 4-Oxadiazole-triazolopyridinone Hybrids.《Heteroatom Chemistry》.2007, 第18卷(第3期), 第212—219页.

Ming-Hsiang Shin et al.. New Synthesis of Highly Potential Efficient Bluish-Green Electroluminescent Materials Based on 1, 3, 4-Oxadiazole-Triazolopyridinone-Carbazole Derivatives for Single-Layer Devices.《Heteroatom Chemistry》.2006, 第17卷(第2期), 第160—165页.

Chun-Yen Chiu et al.. Cycloaddition of α -Chloroformylarylhydrazines with Pyridines Afford 2-Aryl-2H-[1, 2, 4] triazolo[4, 3-a]pyridin-3-ones.《Journal of the Chinese Chemical Society》.2001, 第48卷(第6B期), 第1135—1142页.

1. 通式II的化合物:



II

其中:

X是-OCF₃或-CF₃;

R' 和R'' 各自是氢;

R²是氢、C₁₋₁₅烷基、C₁₋₈烷氧基、-C(O)-O-R²⁶、-C(O)-N(R²⁶)(R²⁸)、-N(R²⁰)-S(O)₂-R²⁰、环烷基、芳基、杂芳基、或杂环基,

其中所述C₁₋₁₅烷基可选地被独立地选自以下的一个、两个、或三个取代基取代:羟基、C₁₋₈烷氧基、卤素、-NO₂、-O-CF₃、-O-CHF₂、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、芳基、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,并且

其中所述C₁₋₈烷氧基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、芳基、杂环基、杂芳基、或环烷基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个、或三个取代基取代:羟基、卤素、-NO₂、-O-CF₃、C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基、芳烷基、芳基、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,并且

其中所述C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基、芳烷基、芳基、杂环基、杂芳基、或环烷基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个、或三个取代基取代:氘、羟基、卤素、-NO₂、-O-CF₃、-CF₃、-O-CHF₂、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-O-R²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CN、和-O-R²⁰;

R³选自由以下组成的组中:氢、羟基、卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₃烷氧基、-R²⁵-N(R²⁰)(R²²)、-R²⁵-O-R²⁰、-R²⁵-C(O)-O-R²⁰、-R²⁵-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-R²⁵-C(O)-O-N(R²⁰)(R²²)、-R²⁵-N(R²⁰)-C(O)-R²²、和-R²⁵-O-C(O)-N(R²⁰)(R²²),并且

其中所述C₁₋₄烷基可选地被独立地选自以下的一个、两个、或三个取代基取代:羟基和卤素;

R⁴选自由以下组成的组中:氢、可选取代的烷基、芳基、-CF₃、-卤素、和-O-R²⁴,并且

其中所述芳基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个、或三个取代基取代:羟基、-NO₂、-O-CF₃、C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基、芳烷基、芳基、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;并且

其中所述C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基、芳烷基、芳基、杂环基、杂芳基、环烷基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个、或三个取代基取代:羟基、卤素、-NO₂、-O-CF₃、-CF₃、-O-CHF₂、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-O-R²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CN、和-O-R²⁰;

R⁵选自由以下组成的组中:氢、可选取代的烷基、氨基、可选取代的烷氧基、-CF₃、-O-CF₃、-CN、和-N(R²⁰)C(O)-R²²;

在每种情况下R²⁰和R²²独立地选自由以下组成的组:氢、酰基、C₁₋₁₅烷基、C₂₋₁₅烯基、C₂₋₁₅炔基、环烷基、杂环基、芳基、和杂芳基,并且

其中所述C₁₋₁₅烷基、C₂₋₁₅烯基、C₂₋₁₅炔基、环烷基、杂环基、芳基、或杂芳基可选地被独立地选自以下的一个、两个、或三个取代基取代：羟基、卤素、C₁₋₄烷基、单烷基氨基或二烷基氨基、氨基羰基、-NO₂、-SO₂R²⁶、-CN、C₁₋₃烷氧基、-CF₃、-OCF₃、芳基、环烷基、和杂芳基；或

当R²⁰和R²²连接至共同氮原子时，R²⁰和R²²可选地连接以形成杂环，然后所述杂环可选地被独立地选自以下的一个、两个、或三个取代基取代：羟基、卤素、烷基、芳烷基、苯基、苯氧基、芳烷基、单烷基氨基或二烷基氨基、氨基羰基、-NO₂、-SO₂R²⁶、-CN、C₁₋₃烷氧基、-CF₃、-OCF₃、芳基、和环烷基；

在每种情况下R²⁵独立地是键或选自可选地被一个或两个C₁₋₃烷基取代的C₁₋₆亚烷基；并且

在每种情况下R²⁴、R²⁶、和R²⁸独立地选自氢、烷基、芳基、或环烷基，其中所述烷基、芳基和环烷基进一步被独立地选自以下的1-3个取代基取代：羟基、卤素、C₁₋₄烷氧基、-CF₃、和-OCF₃，

或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求1所述的化合物，

其中R²是氢或C₁₋₁₅烷基，并且

其中所述C₁₋₁₅烷基可选地被独立地选自以下的一个、两个、或三个取代基取代：羟基、C₁₋₈烷氧基、卤素、-NO₂、-O-CF₃、-O-CHF₂、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、芳基、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，并且

其中所述C₁₋₈烷氧基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、芳基、杂环基、杂芳基、或环烷基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个、或三个取代基取代：羟基、卤素、-NO₂、-O-CF₃、C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基、芳烷基、芳基、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，并且

其中所述C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基、芳烷基、芳基、杂环基、杂芳基、或环烷基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个、或三个取代基取代：氘、羟基、卤素、-NO₂、-O-CF₃、-CF₃、-O-CHF₂、-N(R²⁰) (R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-O-R²⁰、-C(O)-N(R²⁰) (R²²)、-CN、和-O-R²⁰。

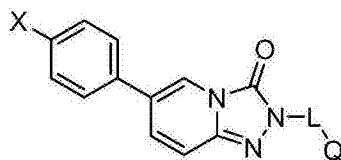
3. 根据权利要求1所述的化合物，其中R³是氢或C₁₋₃烷氧基。

4. 根据权利要求1所述的化合物，其中R³是氢。

5. 根据权利要求1所述的化合物，其中R⁴是氢或被OCF₃取代的苯基。

6. 根据权利要求1所述的化合物，其中R⁵是氢或烷基。

7. 通式IV的化合物：



IV

其中：

X是-OCF₃或-CF₃；

L选自由以下组成的组中：键和直链或支链的C₁₋₆亚烷基，并且

其中所述直链或支链的C₁₋₆亚烷基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个、或三

个取代基取代:羟基、烷氧基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、芳基、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 $-\text{O}-\text{R}^{20}$,并且

其中所述烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、芳基、杂环基、杂芳基、或环烷基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个、或三个取代基取代:羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、芳基、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 $-\text{O}-\text{R}^{20}$;并且

其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、芳基、杂环基、杂芳基、或环烷基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个、或三个取代基取代:羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 、和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

Q选自由以下组成的组中:氢、羟基、烷氧基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、芳基、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 $-\text{O}-\text{R}^{20}$,并且

其中所述烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、芳基、杂环基、杂芳基、或环烷基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个、或三个取代基取代:氘、羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、芳基、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 $-\text{O}-\text{R}^{20}$;并且

其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、芳基、杂环基、杂芳基、或环烷基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个、或三个取代基取代:羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 、和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

在每种情况下 R^{20} 和 R^{22} 独立地选自由以下组成的组中:氢、酰基、 C_{1-15} 烷基、 C_{2-15} 烯基、 C_{2-15} 炔基、环烷基、杂环基、芳基、和杂芳基,并且

其中所述 C_{1-15} 烷基、 C_{2-15} 烯基、 C_{2-15} 炔基、环烷基、杂环基、芳基、或杂芳基可选地被独立地选自以下的一个、两个、或三个取代基取代:羟基、卤素、 C_{1-4} 烷基、单烷基氨基或二烷基氨基、氨基羰基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{26}$ 、 $-\text{CN}$ 、 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} 连接至共同氮原子时, R^{20} 和 R^{22} 可选地连接以形成杂环,然后所述杂环可选地被独立地选自以下的一个、两个、或三个取代基取代:羟基、卤素、烷基、芳烷基、芳基、芳氧基、芳烷氧基、单烷基氨基或二烷基氨基、氨基羰基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{26}$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、芳基、和环烷基;

在每种情况下 R^{26} 独立地选自氢、烷基、芳基、或环烷基,其中所述烷基、芳基和环烷基进一步被独立地选自以下的1-3个取代基取代:羟基、卤素、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、和 $-\text{OCF}_3$;

或其药学上可接受的盐。

8. 根据权利要求7所述的化合物,其中L是直链或支链的 C_{1-6} 亚烷基,

其中所述直链或支链的 C_{1-6} 亚烷基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个、或三个取代基取代:羟基、烷氧基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、芳基、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 $-\text{O}-\text{R}^{20}$,并且

其中所述烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、芳基、杂环基、杂芳基、或环烷基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个、或三个取代基取代:羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷

氧基、芳烷基、芳基、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 $-O-R^{20}$ ；并且

其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、芳基、杂环基、杂芳基、或环烷基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个、或三个取代基取代：羟基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-CHF_2$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、和 $-O-R^{20}$ ；并且

Q选自由以下组成的组中：氢、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、和 $-O-R^{20}$ ，并且

其中所述 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、芳基、杂芳基、或环烷基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个、或三个取代基取代：羟基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、芳基、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 $-O-R^{20}$ ，并且

其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、芳基、杂环基、杂芳基、或环烷基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个、或三个取代基取代：羟基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-CHF_2$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、和 $-O-R^{20}$ 。

9. 根据权利要求7所述的化合物，其中Q是芳基或杂芳基，并且

其中所述芳基或杂芳基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个、或三个取代基取代：羟基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、芳基、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 $-O-R^{20}$ ，并且

其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、芳基、杂环基、杂芳基、或环烷基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个、或三个取代基取代：羟基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-CHF_2$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、和 $-O-R^{20}$ 。

10. 选自由以下组成的组中的化合物：

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

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

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

2-(2-羟基-3-(2-甲氧基苯氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮；

2-((5-甲基异噁唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮；

2-((3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮；

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

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

2-((3-(2,6-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮；

2-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2-(苯并[d]噻唑-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

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

2-((4,5-二甲基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 2-(吡啶-2-基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- 2-(2-(1H-吡唑-1-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- 2-(2-(吡啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- 2-(3-(2-甲氧基苯氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- 2-(3-(4-氯代苯氧基)-2-羟基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- 2-(2-(3-苯氧基吡咯烷-1-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- 2-(2-(4-氯代苯氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- 2-(2-(4-氯代-1H-吡唑-1-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- 2-(2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- 2-(2-羟基-3-苯氧基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- 2-(2-(2,6-二甲基苯氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- 2-(2-(4-苯基-1H-咪唑-1-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- 2-(2-(2-氯代苯氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-(2-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)乙基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- 2-(2-(6-甲基吡啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- 2-(2-(吡啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- 2-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- 2-(3-(2-氟苯氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- 2-(3-(2-氯代苯氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- 2-(2-(3-氯代苯氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

2-(2-(4-氟代苯氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

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

2-(2-(4-环丙基吡啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

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

2-(4-氟苯乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

2-(2-(3-环丙基吡啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

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

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

2-(2,6-二氟苯乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

2-(3-(3-溴-4-氟苯基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

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

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

2-(3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮

2-(3-(4-氯代吡啶-3-基)丙-2-炔)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

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

2-(3-(3-氧代-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)丙氧基)苯并腈;

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

(R)-2-(3-甲氧基-2-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

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

2-(2-(3,3'-联吡啶-6-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

2-(2-(对甲苯氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

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

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

2-(2,4-二氟苯乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

2-(3-(哒嗪-3-基氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

2-(3-(2-氯代苯氧基)-2-甲氧基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮

2-(2-(哒嗪-3-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮

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

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

2-(3-(吡嗪-2-基氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

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

2-(2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

2-(3-(2-氯代苯氧基)-2-(嘧啶-2-基氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

2-(2-(4-环丙基嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

(S)-2-(3-甲氧基-2-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

2-(2-(5-氯代嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮

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

(S)-2-(3-(2-氯代苯氧基)-2-甲氧基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

(R)-2-(3-(2-氯代苯氧基)-2-甲氧基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

2-(2-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

2-(3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-2-羟基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

2-(3-(2-乙氧基苯氧基)-2-羟基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

2-(3-(联苯基-2-基氧基)-2-羟基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

2-(2-羟基-3-(3-氧代-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)丙氧基)苯并脲;

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

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

2-(3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-2-甲氧基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

2-(2-乙氧基-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

2-(2-(4-乙氧基嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

2-(2-羟基-3-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

2-(2-羟基-3-(2-异丙氧基苯氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

2-(4-(嘧啶-2-基氧基)四氢呋喃-3-基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

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

2-(2-(2-氧代-3-苯氧基吡咯烷-1-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

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

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

2-(2-(4-苯基嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

2-(2-(5-甲氧基嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

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

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

3-a]吡啶-3(2H)-酮;

2-(3-(4-氟-3-(噁唑-2-基)苯基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

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

2-(2-乙氧基-3-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

2-(4-(4-乙氧基嘧啶-2-基氧基)四氢呋喃-3-基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

2-(2-(4-(二甲基氨基)-5-氟嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

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

2-(2-(3-氧代-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)乙氧基)嘧啶-4-腈;

2-(2-(5-氯-4-甲氧基嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

2-(2-(4-(4-氯代苯氧基)嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

2-(2-(4-(3,3-二氟吡啶-1-基)-5-氟嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

2-(2-(吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

2-((3-((3-氧代-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)异二氢吡啶-1,3-二酮

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

2-(2-(5-氟嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

2-(2-(2-氯嘧啶-5-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

2-(2-(异喹啉-1-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

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

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

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

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

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

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

(S)-2-((5-(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮

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

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

2-(2-(4-(2-羟基乙氧基)嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

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

(R)-2-((5-(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮

2-(2-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

2-(2-(2-(3-氧代-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)乙氧基)嘧啶-4-基氧基)乙腈;

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

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

2-((3-甲基异噁唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

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

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

2-((3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

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

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

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

- 6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- 2-((5-甲基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- 2-((4,5-二甲基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- 2-(2-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- 2-((5-((吡啶-2-基氧基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- 2-((5-((2-乙氧基苯氧基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- 2-(2-(4-异丙氧基嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- 2-(2-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- 2-(2-(4-(环丙基甲氧基)嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-(2-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基氧基)乙基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- 2-((2-环丙基噁唑-4-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- 2-((5-叔丁基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- 2-((5-叔丁基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- 2-甲基-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- (R)-2-(2-(3-(4-氟苯氧基)吡咯烷-1-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- 5-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- 5-甲基-2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- 2-(2,2,2-三氟乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- 2-异丙基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- 2-((4-甲基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- 2-((4-甲基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- 2-((4-环丙基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡

啖-3 (2H) -酮

2-((4-环丙基噁唑-2-基) 甲基) -6-(4-(三氟甲基) 苯基) -[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

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

2-((2-甲基噁唑-5-基) 甲基) -6-(4-(三氟甲基) 苯基) -[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

2-(3-(4,5-二氯-2-甲氧基苯氧基) -2-羟基丙基) -6-(4-(三氟甲基) 苯基) -[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

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

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

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

或其药学上可接受的盐。

11. 权利要求1所述的化合物在制备用于治疗哺乳动物体内通过用能够减小晚期钠电流的试剂治疗缓解的疾病状态的药物中的用途。

12. 根据权利要求11所述的用途,其中所述疾病状态是选自以下的一种或多种的心血管疾病:房性心律失常、室性心律失常、充血性心力衰竭、舒张性心脏衰竭、收缩性心力衰竭、急性心力衰竭、稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛、运动诱发的心绞痛、局部缺血、复发性缺血、再灌注损伤、心肌梗死、急性冠脉综合征、外周动脉疾病、肺动脉高压、和间歇性跛行。

13. 根据权利要求11所述的用途,其中所述疾病状态是糖尿病或糖尿病性周围神经病变。

14. 根据权利要求11所述的用途,其中所述疾病状态导致神经性疼痛、癫痫、癫痫发作、或瘫痪中的一种或多种。

15. 一种药物组合物,包括药学上可接受的赋形剂和治疗有效量的权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐。

作为离子通道调节剂的稠杂环化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求在35U.S.C. §119 (e) 下于2010年7月2日提交的美国临时申请系列号 61/361,056的权益,其内容通过引用整体并入本文。

技术领域

[0003] 本公开涉及新型化合物并且涉及它们在治疗包括心血管疾病和糖尿病的各种疾病状态的用途。本公开还涉及用于制备它们的方法,并且涉及含有此类化合物的药物组合物。

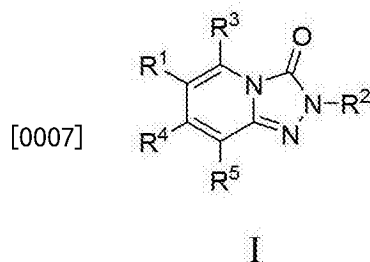
背景技术

[0004] 晚期钠电流 (INaL) 是心肌细胞和神经元的快速Na⁺电流的持续组分。许多常见的神经和心脏疾病与异常的 (INaL) 增强相关,这种增强在哺乳动物体内造成电和收缩机能障碍的发病。参见,例如Pathophysiology and Pharmacology of Cardiac “Late Sodium Current”, Pharmacology and Therapeutics 119 (2008) 326-339。因此,在哺乳动物体内选择性地抑制 (INaL) 的药物化合物在治疗此类疾病状态中是有用的。

[0005] (INaL) 的选择性抑制剂的一个例子是 RANEXA®, 一种由FDA批准用于治疗慢性稳定型心绞痛的化合物。RANEXA® 还显示对于治疗多种心血管疾病 (包括局部缺血、再灌注损伤、心律不齐和不稳定型心绞痛), 以及对于治疗糖尿病是有用的。提供在哺乳动物体内选择性地抑制 (INaL), 以及针对峰值 INa 抑制, 与 RANEXA® 具有相同选择性的新型化合物是令人希望的。

发明内容

[0006] 因此,本发明提供新型化合物,这些新型化合物作为晚期钠通道阻断剂起作用。在一个实施方式中,本发明提供通式 I 的化合物:



[0008] 其中:

[0009] R¹是芳基或杂芳基,

[0010] 其中所述芳基或杂芳基可选地被独立地选自由以下组成的组的一个、两个、或三个取代基取代:羟基、卤素、-NO₂、CN、-SF₅、-Si(CH₃)₃、-O-CF₃、-O-R²⁰、-S-R²⁰、-C(O)-R²⁰、-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)、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、环烷基、芳基、杂芳基、和杂环基,以及

[0011] 其中所述C₁₋₃烷氧基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、环烷基、芳基、杂芳基、或杂环基可选地被独立地选自以下的一个、两个、或三个取代基取代:羟基、卤素、-NO₂、-O-CF₃、-O-CHF₂、芳基、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、或-O-R²⁰;

[0012] R²是氢、C₁₋₁₅烷基、C₁₋₈烷氧基、-C(O)-O-R²⁶、-C(O)-N(R²⁶) (R²⁸)、-N(R²⁰)-S(O)₂-R²⁰、环烷基、芳基、杂芳基、或杂环基,

[0013] 其中所述C₁₋₁₅烷基可选地被独立地选自以下的一个、两个、或三个取代基取代:羟基、C₁₋₈烷氧基、卤素、-NO₂、O-CF₃、-O-CHF₂、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、芳基、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,以及

[0014] 其中所述C₁₋₈烷氧基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、芳基、杂环基、杂芳基、或环烷基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个、或三个取代基取代:羟基、卤素、-NO₂、-O-CF₃、C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基、芳烷基、芳基、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,以及

[0015] 其中所述C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基、芳烷基、芳基、杂环基、杂芳基、或环烷基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个、或三个取代基取代:氘、羟基、卤素、-NO₂、-O-CF₃、-CF₃、-O-CHF₂、-N(R²⁰) (R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-O-R²⁰、-C(O)-N(R²⁰) (R²²)、-CN、和-O-R²⁰;

[0016] R³选自由以下组成的组:氢、羟基、卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、-R²⁵-N(R²⁰) (R²²)、-R²⁵-O-R²⁰、-R²⁵-C(O)-O-R²⁰、-R²⁵-C(O)-N(R²⁰) (R²²)、-R²⁵-C(O)-O-N(R²⁰) (R²²)、-R²⁵-N(R²⁰)-C(O)-R²²、和-R²⁵-O-C(O)-N(R²⁰) (R²²),以及

[0017] 其中所述C₁₋₄烷基可选地被独立地选自羟基、卤素的一个、两个、或三个取代基取代;

[0018] R⁴选自由以下组成的组:氢、可选取代的C₁₋₄烷基、芳基、-CF₃、-卤素、或-O-R²⁴,以及

[0019] 其中所述芳基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个、或三个取代基取代:羟基、卤素、-NO₂、-O-CF₃、C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基、芳烷基、芳基、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,以及

[0020] 其中所述C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基、芳烷基、芳基、杂环基、杂芳基、或环烷基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个、或三个取代基取代:羟基、卤素、-NO₂、-O-CF₃、-CF₃、-O-CHF₂、-N(R²⁰) (R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-O-R²⁰、-C(O)-N(R²⁰) (R²²)、-CN、和-O-R²⁰;

[0021] R⁵选自由以下组成的组:氢、可选取代的烷基、氨基、可选取代的烷氧基、-CF₃、-O-CF₃、-CN、和-N(R²⁰) C(O)-R²²;

[0022] 在每种情况下R²⁰和R²²独立地选自由以下组成的组:氢、酰基、C₁₋₁₅烷基、C₂₋₁₅烯基、C₂₋₁₅炔基、环烷基、杂环基、芳基、和杂芳基,以及

[0023] 其中所述C₁₋₁₅烷基、C₂₋₁₅烯基、C₂₋₁₅炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基可选地被独立地选自以下的一个、两个、或三个取代基取代:羟基、卤素、C₁₋₄烷基、单烷基氨基或二烷基氨基、氨基羰基、-NO₂、-SO₂R²⁶、-CN、C₁₋₃烷氧基、-CF₃、-OCF₃、芳基、环烷基、和杂芳基;或;

[0024] 当R²⁰和R²²连接至共同氮原子时,R²⁰和R²²可以连结以形成杂环,然后所述杂环可选地被独立地选自以下的一个、两个、或三个取代基取代:羟基、卤素、烷基、芳烷基、芳基、芳

氧基、芳烷氧基、单烷基氨基或二烷基氨基、氨基羰基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{26}$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、和环烷基；

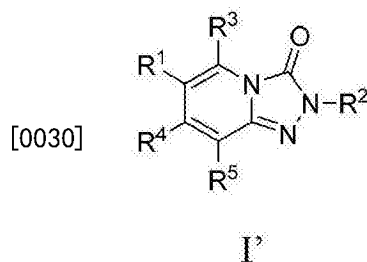
[0025] 在每种情况下 R^{25} 独立地是键或选自被一个或两个 C_{1-3} 烷基基团可选地取代的 C_{1-6} 亚烷基；以及

[0026] 在每种情况下 R^{24} 、 R^{26} 和 R^{28} 独立地选自氢、烷基、芳基、或环烷基，其中所述烷基、芳基和环烷基可以进一步被独立地选自以下的1-3个取代基取代：羟基、卤素、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、和 $-\text{OCF}_3$ ；

[0027] 或其药学上可接受的盐、酯、药物前体、立体异构体、溶剂化物，或水合物，

[0028] 其条件是，所述化合物不是1-(3,4-二氟苯甲基)-2-氧代-N-(3-(3-氧代-2,3-二氢-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-6-基)苯甲基)-1,2-二氢吡啶-3-羧酰胺。

[0029] 在一个实施方式中，本发明提供通式I'的化合物：



[0031] 其中：

[0032] R^1 是芳基或杂芳基，

[0033] 其中所述芳基或杂芳基可选地被独立地选自由以下组成的组的一个、两个、或三个取代基取代：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_{1-3} 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；

[0034] 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被独立地选自以下的一个、两个、或三个取代基取代：羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_2$ 、芳基、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 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ ，

[0035] R^2 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，

[0036] 其中所述 C_{1-15} 烷基可选地被独立地选自以下的一个、两个、或三个取代基取代：羟基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_2$ 、芳基、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 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ ，以及

[0037] 其中所述 C_{1-4} 烷氧基、环烷基、芳基、杂环基、或杂芳基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个、或三个取代基取代：羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、芳基、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 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ ；以及

[0038] 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、芳基、杂环基、杂芳基、环烷基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个、或三个取代基取代：羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 、和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ ，

[0039] R^3 选自由以下组成的组：氢、羟基、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{R}^{25}-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、-

$R^{25}-O-R^{20}$ 、 $-R^{25}-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-R^{25}-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-R^{25}-C(O)-O-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-R^{25}-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$ 和 $-R^{25}-O-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ ，

[0040] 其中所述烷基可选地被独立地选自羟基、卤素的一个、两个、或三个取代基取代，

[0041] R^4 选自由以下组成的组：氢、可选取代的烷基、 $-CF_3$ 、卤素、或 $-O-R^{24}$ ；

[0042] R^5 选自由以下组成的组：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 $-N(R^{20})C(O)-R^{22}$ ；

[0043] 在每种情况下 R^{20} 和 R^{22} 独立地选自由以下组成的组：氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{2-15} 烯基、 C_{2-15} 炔基、环烷基、杂环基、芳基、和杂芳基，

[0044] 其中所述 C_{1-15} 烷基、 C_{2-15} 烯基、 C_{2-15} 炔基、环烷基、杂环基、芳基、或杂芳基可选地被独立地选自以下的一个、两个、或三个取代基取代：羟基、卤素、 C_{1-4} 烷基、单烷基氨基或二烷基氨基、氨基羰基、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R^{26}$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、芳基、环烷基、和杂芳基；或；

[0045] 当 R^{20} 和 R^{22} 连接至共同氮原子时， R^{20} 和 R^{22} 可以连结以形成杂环，然后所述杂环可选地被独立地选自以下的一个、两个、或三个取代基取代：羟基、卤素、烷基、苯甲基、苯基、苯氧基、苯甲氧基、单烷基氨基或二烷基氨基、氨基羰基、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R^{26}$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、芳基、和环烷基；

[0046] 在每种情况下 R^{25} 独立地是键或选自被一个或两个 C_{1-3} 烷基基团可选取代的 C_{1-6} 亚烷基；以及

[0047] 在每种情况下 R^{26} 和 R^{28} 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被独立地选自以下的1-3个取代基取代：羟基、卤素、 C_{1-4} 烷氧基、 $-CF_3$ 、和 $-OCF_3$ ；

[0048] 或其药学上可接受的盐、酯、药物前体、或溶剂化物。

[0049] 本发明的一些实施方式提供在哺乳动物体内治疗疾病状态的方法，通过用能够降低晚期钠电流的试剂进行治疗，可以缓解所述疾病状态，该方法包括向需要其的哺乳动物施用治疗有效剂量的通式I的化合物，或其药学上可接受的盐、酯、药物前体、立体异构体、溶剂化物，或水合物。在一些实施方式中，所述疾病状态是选自以下一种或多种的心血管疾病：心房和心室心律不齐、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）、普林兹迈托（变异性）心绞痛、稳定型和不稳定型心绞痛、运动诱发的心绞痛、充血性心脏疾病、局部缺血、复发性缺血、再灌注损伤、心肌梗死、急性冠脉综合征、外周动脉疾病、肺动脉高压、和间歇性跛行。在一些实施方式中，所述疾病状态是糖尿病或糖尿病性周围神经病变。在一些实施方式中，所述疾病状态导致神经性疼痛、癫痫(epilepsy)、癫痫发作(seizures)、或瘫痪中的一种或多种。

[0050] 在某些实施方式中，本发明提供包括治疗有效量的本发明的化合物（例如，通式I的化合物或其药学上可接受的盐、酯、药物前体、立体异构体、溶剂化物，或水合物和至少一种药学上可接受的赋形剂）的药物组合物。

[0051] 通式I的化合物包括，但不限于：

[0052] 2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮；

[0053] 2-((4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮；

- [0054] 2-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0055] 2-(2-羟基-3-(2-甲氧基苯氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0056] 2-((5-甲基异噁唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0057] 2-((3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0058] 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-((5-(3-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0059] 2-(3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0060] 2-((3-(2,6-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0061] 2-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0062] 2-((5-(2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0063] 2-(4-(三氟甲氧基)苯甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0064] 2-(喹啉-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0065] 2-(1-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0066] 2-((3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0067] 2-(吡啶-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0068] 2-((4-苯基-1,2,5-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0069] 2-((5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0070] 2-(噁唑-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0071] 2-(苯并[d]噻唑-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0072] 2-((5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0073] 2-((4,5-二甲基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-

a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0074] 2-(2-甲氧基-3-(2-甲氧基苯氧基) 丙基)-6-(4-(三氟甲氧基) 苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0075] 2-(3-苯氧基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基) 苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0076] 2-((5-甲基噁唑-2-基) 甲基)-6-(4-(三氟甲氧基) 苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0077] 2-((3-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基) 甲基)-6-(4-(三氟甲氧基) 苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0078] 2-((1,2,4-噁二唑-3-基) 甲基)-6-(4-(三氟甲氧基) 苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0079] 2-(2-苯氧基乙基)-6-(4-(三氟甲氧基) 苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0080] 2-((3-苯甲基-1,2,4-噁二唑-5-基) 甲基)-6-(4-(三氟甲氧基) 苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0081] 5-甲氧基-2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基) 甲基)-6-(4-(三氟甲氧基) 苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0082] 2-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基) 甲基)-6-(3-苯氧基苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0083] 6-(4-(4-氯苯氧基) 苯基)-2-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基) 甲基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0084] 2-((3-(2-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基) 甲基)-6-(4-(三氟甲氧基) 苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0085] 2-(吡啶-2-基)-6-(4-(三氟甲氧基) 苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0086] 2-(2-(1H-吡唑-1-基) 乙基)-6-(4-(三氟甲氧基) 苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0087] 2-(2-(吡啶-2-基) 乙基)-6-(4-(三氟甲氧基) 苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0088] 2-(3-(2-甲氧基苯氧基) 丙基)-6-(4-(三氟甲氧基) 苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0089] 2-(3-(4-氯苯氧基)-2-羟基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基) 苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0090] 2-(2-(3-苯氧基吡咯烷-1-基) 乙基)-6-(4-(三氟甲氧基) 苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0091] 2-(2-(4-氯苯氧基) 乙基)-6-(4-(三氟甲氧基) 苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0092] 2-(2-(4-氯-1H-吡唑-1-基) 乙基)-6-(4-(三氟甲氧基) 苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0093] 2-(2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基) 乙基)-6-(4-(三氟甲氧基) 苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,

3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0094] 2-(2-(2-羟基-3-苯氧基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0095] 2-(2-(2,6-二甲基苯氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0096] 2-(2-(4-苯基-1H-咪唑-1-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0097] 2-(2-(2-氯苯氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0098] 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-(2-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)乙基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0099] 2-(2-(6-甲基吡啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0100] 2-(2-(吡啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0101] 2-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0102] 2-(3-(2-氟苯氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0103] 2-(3-(2-氯苯氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0104] 6-(4-(4-氯苯氧基)苯基)-2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0105] 2-(2-(3-氯苯氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0106] 2-(2-(4-氟苯氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0107] 2-(2-(3-溴吡啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0108] 2-(2-(4-环丙基吡啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0109] 2-(2-(4-甲基吡啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0110] 2-(4-氟苯乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0111] 2-(2-(3-环丙基吡啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0112] 2-(2-(3-甲基吡啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

- [0113] 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0114] 2-(2,6-二氟苯乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0115] 2-(3-(3-溴-4-氟苯基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0116] 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)乙基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0117] 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-(3-(2-(三氟甲基)苯氧基)丙基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0118] 2-(3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0119] 2-(3-(4-氯吡啶-3-基)丙-2-炔)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0120] 2-(2-(2-甲氧基苯氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0121] 2-(3-(3-氧代-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)丙氧基)苯并腈;
- [0122] 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-(3-(2-(三氟甲基)苯氧基)丙基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0123] (R)-2-(3-甲氧基-2-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0124] 2-(2-(吡啶-3-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0125] 2-(2-(3,3'-联吡啶-6-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0126] 2-(2-(对-甲苯氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0127] 2-(3-(4-氟苯基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0128] 2-(色满-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0129] 2-(2,4-二氟苯乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0130] 2-(3-(哒嗪-3-基氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0131] 2-(3-(2-氯苯氧基)-2-甲氧基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0132] 2-(2-(哒嗪-3-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡

啉-3 (2H) -酮

[0133] 2-(2-(5-甲基嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3 (2H) -酮;

[0134] 2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3 (2H) -酮;

[0135] 2-(2-(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3 (2H) -酮;

[0136] 2-(3-(吡嗪-2-基氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3 (2H) -酮;

[0137] 2-(2-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3 (2H) -酮;

[0138] 2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3 (2H) -酮;

[0139] 2-(2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3 (2H) -酮;

[0140] 2-(3-(2-氯苯氧基)-2-(嘧啶-2-基氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3 (2H) -酮;

[0141] 2-(2-(4-环丙基嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3 (2H) -酮;

[0142] (S)-2-(3-甲氧基-2-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3 (2H) -酮;

[0143] 2-(2-(5-氯嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3 (2H) -酮

[0144] 6-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3 (2H) -酮;

[0145] 乙酸(3-((3-氧代-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基酯;

[0146] (S)-2-(3-(2-氯苯氧基)-2-甲氧基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3 (2H) -酮;

[0147] (R)-2-(3-(2-氯苯氧基)-2-甲氧基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3 (2H) -酮;

[0148] 2-(2-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3 (2H) -酮;

[0149] 2-(3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-2-羟基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3 (2H) -酮;

[0150] 2-(3-(2-乙氧基苯氧基)-2-羟基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3 (2H) -酮;

[0151] 2-(3-(联苯基-2-基氧基)-2-羟基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3 (2H) -酮;

- [0152] 2-(2-羟基-3-(3-氧代-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)丙氧基)苯并腈;
- [0153] 2-(2-(吡啶-2-基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0154] 2-(2-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0155] 2-(3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-2-甲氧基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0156] 2-(2-乙氧基-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0157] 2-(2-(4-乙氧基嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0158] 2-(2-羟基-3-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0159] 2-(2-羟基-3-(2-异丙氧基苯氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0160] 2-(4-(嘧啶-2-基氧基)四氢呋喃-3-基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0161] 2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三甲基甲硅烷基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0162] 2-(2-(嘧啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0163] 2-(2-(2-氧代-3-苯氧基吡咯烷-1-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0164] 2-(2-(嘧啶-4-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0165] 2-(2-(吡嗪-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0166] 2-(2-(4-苯基嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0167] 2-(2-(5-甲氧基嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0168] 2-(2-(3-甲基吡嗪-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0169] 2-(2-(3-溴-6-甲氧基吡啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0170] 2-(3-(4-氟-3-(噁唑-2-基)苯基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0171] 6-(4-(4-氯苯氧基)苯基)-2-(2-(嘧啶-2-基氧基)乙基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡

啉-3 (2H) -酮;

[0172] 2-(3-(4-氟-3-(吡啶-3-基) 苯基) 丙基)-6-(4-(三氟甲氧基) 苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0173] 6-(4-(4-氟苯氧基) 苯基)-2-(2-(嘧啶-2-基氧基) 乙基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0174] 2-(2-(嘧啶-2-基氧基) 乙基)-6-(4-(三甲基甲硅烷基) 苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0175] 2-(2-乙氧基-3-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基氧基) 丙基)-6-(4-(三氟甲氧基) 苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0176] 2-(4-(4-乙氧基嘧啶-2-基氧基) 四氢呋喃-3-基)-6-(4-(三氟甲氧基) 苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0177] 2-(2-(4-(二甲基氨基)-5-氟嘧啶-2-基氧基) 乙基)-6-(4-(三氟甲氧基) 苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0178] 6-(3,5-二氟-4-苯氧基苯基)-2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基) 甲基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0179] 2-((5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基) 甲基)-6-(4-(三氟甲氧基) 苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0180] 2-(2-(3-氧代-6-(4-(三氟甲氧基) 苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-2 (3H) -基) 乙基氧代-6-(4-(三氟甲氧基) 苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-2 (3H) -基) 乙氧基) 嘧啶-4-腈;

[0181] 2-(2-(5-氯-4-甲氧基嘧啶-2-基氧基) 乙基)-6-(4-(三氟甲氧基) 苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0182] 6-(4-苯甲酰苯基)-2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基) 甲基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0183] 2-(2-(4-(4-氯苯氧基) 嘧啶-2-基氧基) 乙基)-6-(4-(三氟甲氧基) 苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0184] 2-(2-(4-(3,3-二氟吡啶-1-基)-5-氟嘧啶-2-基氧基) 乙基)-6-(4-(三氟甲氧基) 苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0185] 6-(3,4-二氯苯基)-2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基) 甲基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0186] 2-(2-(吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-基氧基) 乙基)-6-(4-(三氟甲氧基) 苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0187] 2-((3-((3-氧代-6-(4-(三氟甲氧基) 苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-2 (3H) -基) 甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基) 甲基) 异二氢吡啶-1,3-二酮

[0188] 2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基) 甲基)-6-(4-(三氟甲基) 苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0189] 2-(2-(5-氟嘧啶-2-基氧基) 乙基)-6-(4-(三氟甲氧基) 苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0190] 2-(2-(2-氯嘧啶-5-基氧基) 乙基)-6-(4-(三氟甲氧基) 苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-

a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0191] 6-(4-(4-氟苯氧基) 苯基)-2-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基) 甲基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0192] 2-(2-(异喹啉-1-基氧基) 乙基)-6-(4-(三氟甲氧基) 苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0193] 2-((5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基) 甲基)-6-(4-(三氟甲氧基) 苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0194] 6-(4-(4-氟苯氧基) 苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0195] 2-((5-(吡啶-2-基) 异噁唑-3-基) 甲基)-6-(4-(三氟甲氧基) 苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0196] 2-((5-(3-甲基吡啶-2-基) 异噁唑-3-基) 甲基)-6-(4-(三氟甲氧基) 苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0197] 6-(4-(4-氟苯氧基) 苯基)-2-((5-(羟基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基) 甲基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0198] 2-(1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基) 乙基)-6-(4-(三氟甲氧基) 苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0199] 2-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基) 甲基)-6-(4-(三氟甲基) 苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0200] 6-(4-氯苯基)-2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基) 甲基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0201] 6-(3,4-二氟苯基)-2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基) 甲基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0202] 2-肉桂基-6-(4-(三氟甲氧基) 苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0203] (S)-2-((5-(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基) 甲基)-6-(4-(三氟甲氧基) 苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮

[0204] 2-((3-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基) 甲基)-6-(4-(三氟甲氧基) 苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0205] 2-((5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基) 甲基)-6-(4-(三氟甲氧基) 苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0206] 6-(3-氟-4-(三氟甲氧基) 苯基)-2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基) 甲基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0207] 2-(2-(4-(2-羟基乙氧基) 嘧啶-2-基氧基) 乙基)-6-(4-(三氟甲氧基) 苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0208] 2-((5-(氯甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基) 甲基)-6-(4-(三氟甲氧基) 苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0209] (R)-2-((5-(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基) 甲基)-6-(4-(三氟甲氧基) 苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮

[0210] 2-(2-(4-(甲硫基) 嘧啶-2-基氧基) 乙基)-6-(4-(三氟甲氧基) 苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0211] 2-(2-(2-(3-氧代-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)乙基氧代-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)乙氧基)嘧啶-4-基氧基)乙腈;

[0212] 6-(4-氯-3-氟苯基)-2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0213] 2-((5-((嘧啶-2-基氧基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0214] 2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0215] 2-((3-甲基异噁唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0216] 2-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0217] 2-((3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0218] 2-((3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0219] 2-((3-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0220] 2-((3-三氟甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0221] 2-((5-环丙基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0222] 6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0223] 2-((5-甲基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0224] 2-((4,5-二甲基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0225] 2-(2-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0226] 2-((5-((吡啶-2-基氧基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0227] 2-((5-((2-乙氧基苯氧基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0228] 2-(2-(4-异丙氧基嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0229] 2-(2-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0230] 2-(2-(4-(环丙基甲氧基)嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,

2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0231] 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-(2-(5-(三氟甲基)噻唑-2-基氧基)乙基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0232] 2-((2-环丙基噁唑-4-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0233] 2-((5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-6-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0234] 2-((5-叔丁基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0235] 2-((5-叔丁基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0236] 2-甲基-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0237] (R)-2-(2-(3-(4-氟苯氧基)吡咯烷-1-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0238] 5-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0239] 5-甲基-2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0240] 2-(2,2,2-三氟乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0241] 2-异丙基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0242] 2-((4-甲基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0243] 2-((4-甲基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0244] 2-((4-环丙基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮

[0245] 2-((4-环丙基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0246] 6-(4-氯苯基)-2-((5-甲基噁唑-2-基)甲基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0247] 8-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0248] 2-((2-甲基噁唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0249] 2-(3-(4,5-二氯-2-甲氧基苯氧基)-2-羟基丙基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0250] 2-((5-环丙基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0251] 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮; 和

[0252] 2-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮,

[0253] 或其药学上可接受的盐、酯、药物前体、立体异构体、溶剂化物,或水合物。

具体实施方式

[0254] 定义和一般性参数

[0255] 如本说明书中所使用的,以下词语和短语通常认为具有如下阐明的含义,除非在使用这些词语或短语的上下文中另有指明。

[0256] 术语“烷基”是指具有1至20个碳原子的单价的支链或非支链的饱和烃链。该术语通过例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正己基、正癸基、十四烷基等的基团加以举例说明。

[0257] 术语“取代的烷基”是指:

[0258] 1) 如上所定义的烷基基团,具有选自由以下组成的组的1、2、3、4或5个取代基(在一些实施方式中,1、2或3个取代基):烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、氨基羰基、烷氧基羰基氨基、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、巯基、烷硫基、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨基羰基氨基、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。除非被定义另外地限定,否则所有取代基可以可选地进一步被选自以下的1、2或3个取代基取代:烷基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、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,并且n是0、1或2;或

[0259] 2) 如上所定义的烷基基团,其被独立地选自以下的1-10个原子(例如,1、2、3、4或5个原子)中断:氧、硫以及NR^a,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以下基团取代:烷基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、或-S(O)_nR,其中R是烷基、芳基、或杂芳基,并且n是0、1或2;或

[0260] 3) 如上所定义的烷基基团,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。

[0261] 术语“低级烷基”是指具有1、2、3、4、5或6个碳原子的单价的支链或非支链的饱和烃链。该术语通过例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正己基等的基团加以举例说明。

[0262] 术语“取代的低级烷基”是指如上所定义的低级烷基,其具有如针对取代烷基所定义的1至5个取代基(在一些实施方式中,为1、2或3个取代基),或者如上所定义的低级烷基基团,其被如针对取代的烷基所定义的1、2、3、4或5个原子中断,或者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个取代基并且还被如上所定义的1、2、3、4或5个原子中断。

[0263] 术语“亚烷基”是指二价的支链或非支链的饱和烃链,在一些实施方式中,具有1至20个碳原子(例如1-10个碳原子,或1、2、3、4、5或6个碳原子)。该术语通过例如亚甲基(-CH₂-)、亚乙基(-CH₂CH₂-)、亚丙基异构体(例如,-CH₂CH₂CH₂-以及-CH(CH₃)CH₂-)等的基团加以举例说明。

[0264] 术语“低级亚烷基”是指二价的支链或非支链饱和烃链,在一些实施方式中,具有1、2、3、4、5或6个碳原子。

[0265] 术语“取代的亚烷基”是指：

[0266] (1) 如上所定义的亚烷基基团，具有选自由以下组成的组的1, 2, 3, 4或5个取代基（在一些实施方式中，为1, 2或3个取代基）：烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、氨基羰基、烷氧基羰基氨基、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、巯基、烷硫基、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨基羰基氨基、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。除非被定义另外限定，否则所有取代基可以可选地进一步被选自以下的1、2、或3个取代基取代：烷基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、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，并且n是0、1或2；或

[0267] (2) 如上所定义的亚烷基基团，其被独立地选自以下的1-10个基团（例如1, 2, 3, 4或5个基团）中断：-O-、-S-、磺酰基、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)N-以及NR^a，其中R^a选自氢、可选取代的烷基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基以及杂环基，或

[0268] (3) 如上所定义的亚烷基基团，其具有如上所定义的1, 2, 3, 4或5个取代基并且还如被如上所定义的1-10个基团中断。取代的亚烷基的实例是氯亚甲基(-CH(Cl)-)、氨基亚乙基(-CH(NH₂)CH₂-)、甲基氨基亚乙基(-CH(NHMe)CH₂-)、2-羧基亚丙基异构体(-CH₂CH(CO₂H)CH₂-)、乙氧基乙基(-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-)、乙基甲基氨基乙基(-CH₂CH₂N(CH₃)CH₂CH₂-)、1-乙氧基-2-(2-乙氧基-乙氧基)乙烷(-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-OCH₂CH₂-OCH₂CH₂-)等。

[0269] 术语“芳烷基”是指共价连接于亚烷基基团的芳基基团，其中芳基和亚烷基如本文中所定义。“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。这样的芳烷基基团通过苄基、苄基乙基、3-(4-甲氧基苯基)丙基等来加以举例说明。

[0270] 术语“芳烷氧基”是指基团-O-芳烷基。“可选取代的芳烷氧基”是指共价连接于可选取代的亚烷基基团的可选取代的芳烷基基团。这样的芳烷基基团通过苯甲氧基、苄基乙氧基等来加以举例说明。

[0271] 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，或者R是基团-Y-Z-，其中Y是可选取代的亚烷基并且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、环烷基和环烯基如在本文中所定义。在一些实施方式中，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, 2-二甲基丁氧基等等。

[0272] 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。该术语通过例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、正己氧基等的基团来加以举例说明。

[0273] 术语“烯基”是指单价的支链或非支链的不饱和烃基团，其具有2至20个碳原子（在一些实施方式中，具有2至10个碳原子，例如2至6个碳原子），并且具有1~6个碳-碳双键，例如1、2或3个碳-碳双键。在一些实施方式中，烯基基团包括乙烯基(ethenyl)（或乙烯基(vinyl)，即-CH=CH₂）、1-亚丙烯（或烯丙基，-CH₂CH=CH₂）、异亚丙烯(-C(CH₃)=CH₂)、二环[2.2.1]庚烯等等。在烯基与氮相连的情况下，双键不能在氮的α位。

[0274] 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。

[0275] 术语“取代的烯基”是指如上所定义的烯基基团，其具有选自由以下组成的组的1，

2,3,4或5个取代基(在一些实施方式中,具有1,2或3个取代基):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、氨基羰基、烷氧基羰基氨基、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、巯基、烷硫基、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨基羰基氨基、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。除非被定义另外限定,所有取代基可以可选地进一步被选自以下的1,2或3个取代基取代:烷基、羧基、羧烷基、氨基羰基、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、芳基或杂芳基并且n是0、1或2。

[0276] 术语“炔基”是指单价的不饱和烃,在一些实施方式中,其具有2至20个碳原子(在一些实施方式中,具有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。在一些实施方式中,炔基基团包括乙炔基(-C≡CH)、炔丙基(或丙炔基,-C≡CCH₃)等等。在炔基与氮相连的情况下,三键不能在氮的α位。

[0277] 术语“取代的炔基”是指如上所定义的炔基基团,其具有选自由以下组成的组的1,2,3,4或5个取代基(在一些实施方式中,具有1,2或3个取代基):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、氨基羰基、烷氧基羰基氨基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羧基、羧烷基、芳硫基、杂芳硫基、杂环硫基、巯基、烷硫基、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨基羰基氨基、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。除非被定义另外限定,所有取代基可以可选地进一步被选自以下的1,2或3个取代基取代:烷基、羧基、羧烷基、氨基羰基、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、或杂芳基并且n是0、1或2。

[0278] 术语“氨基羰基”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,吗啉代)。除非被定义另外限定,所有取代基可以可选地进一步被选自以下的1,2或3个取代基取代:烷基、羧基、羧烷基、氨基羰基、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、芳基或杂芳基并且n是0、1或2。

[0279] 术语“酯”或“羧酸酯”是指基团-C(O)OR,其中R是烷基、环烷基、芳基、杂芳基、或杂环基,其可可选地进一步被以下基团取代:烷基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基,或-S(O)_nR^a,其中R^a是烷基、芳基、或杂芳基并且n是0、1或2。

[0280] 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、杂芳基和杂环基。所有取代基可以可选地进一步被以下基团取代:烷基、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、芳基或杂芳基并且n是0、1或2。

[0281] 术语“酰氧基”是指基团-OC(O)-烷基、-OC(O)-环烷基、-OC(O)-芳基、-OC(O)-杂芳基、以及-OC(O)-杂环基。除非被定义另外限定,所有取代基可以可选地进一步被选自以下的1,2或3个取代基取代:烷基、羧基、羧烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、或-S(O)_nR,其中R是烷基、芳基、或杂芳基并且n是0、1或2。

[0282] 术语“芳基”是指6至20个碳原子的芳族碳环基团,其具有单环(例如,苯基)或多环(例如,联苯基)、或多稠(稠合)环(例如,萘基、蒽基和蒎基)。在一些实施方式中,芳基包括苯基、蒽基、萘基、蒎基等。

[0283] 除非被针对芳基取代基的定义另外限定,否则这样的芳基基团可以可选地被选自由以下组成的组的1、2、3、4或5个取代基(在一些实施方式中,为1、2或3个取代基)取代:烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、氨基羰基、烷氧基羰基氨基、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、巯基、烷硫基、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨基羰基氨基、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。除非被定义另外限定,否则所有取代基可以可选地进一步被选自以下的1、2或3个取代基取代:烷基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、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、或杂芳基并且n是0、1或2。

[0284] 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。

[0285] 术语“氨基”是指基团-NH₂。

[0286] 术语“取代的氨基”是指基团-NRR,其中每个R独立地选自由以下组成的组:氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基以及杂环基,其条件是两个R基团都不是氢,或基团-Y-Z,其中Y是可取代的亚烷基并且Z是链烯基、环烯基、或炔基。除非被定义另外限定,否则所有取代基可以可选地进一步被选自以下的1、2或3个取代基取代:烷基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、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、或杂芳基并且n是0、1或2。

[0287] 术语“羧基烷基”是指基团-C(O)O-烷基、-C(O)O-环烷基,其中烷基和环烷基如在本文中所定义并且可以可选地进一步被以下基团取代:烷基、链烯基、炔基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、或-S(O)_nR,其中R是烷基、芳基、或杂芳基并且n是0、1或2。

[0288] 术语“环烷基”是指3至20个碳原子的环烷基基团,其具有单环或多稠环。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(adamantanyl)、以及双环[2.2.1]庚烷,或其上稠合芳基基团的环烷基基团,例如茚满等。

[0289] 术语“环链烯基”是指3-20个碳原子的环烷基基团,其具有单环或多稠环并且具有至少一个双键,以及在一些实施方式中,具有1-2个双键。

[0290] 术语“取代的环烷基”和“取代的环链烯基”是指具有选自由以下组成的组的1、2、3、4或5个取代基(在一些实施方式中,为1、2或3个取代基)的环烷基或环链烯基基团:烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、氨基羰基、烷氧基羰基氨基、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、巯基、烷硫基、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨基羰基氨基、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。术语“取代的环烷基”还包括环烷基基团,其中所述环烷基基团的一个或多个环状碳原子是羰基(即,氧原子为该环上的氧代)。除非被定义另外限定,否则所有取代基可以可选地进一步被选自以下的1、2或3个取代基取代:烷基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、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、或杂芳基并且n是0、1或2。

[0291] 术语“卤素”或“卤代(halo)”是指氟、溴、氯、以及碘。

[0292] 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

选取代的杂环基、可选取代的芳基、以及可选取代的杂芳基。

[0293] 术语“烷氧基羰基氨基”是指基团 $-N(R^d)C(O)$ ，其中R是可选取代的烷基，并且 R^d 是氢或可选取代的烷基。

[0294] 术语“烷基胺”是指 $R-NH_2$ ，其中R是可选取代的烷基。

[0295] 术语“二烷基胺”是指 $R-NHR$ ，其中每个R独立地是可选取代的烷基。

[0296] 术语“三烷基胺”是指 NR_3 ，其中每个R独立地是可选取代的烷基。

[0297] 术语“叠氮基”是指基团 $—\overset{\oplus}{N}=\overset{\ominus}{N}=\overset{\ominus}{N}$ 。

[0298] 术语“羟基(hydroxy)”或“羟基(hydroxyl)”是指基团 $-OH$ 。

[0299] 术语“芳硫基”是指基团 $-S-$ 芳基。

[0300] 术语“杂环硫基”是指基团 $-S-$ 杂环基。

[0301] 术语“烷硫基”是指基团 $-S-$ 烷基。

[0302] 术语“氨基磺酰基”是指基团 $-S(O)_2NRR$ ，其中每个R独立地选自以下组成的组：氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基。除非被定义另外限制，否则所有取代基可可选地进一步被选自以下组成的组的1、2或3个取代基取代：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、氨基羰基、烷氧基羰基氨基、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、巯基、烷硫基、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨基羰基氨基、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、 $-S(O)_2-$ 烷基、 $S(O)_2-$ 芳基以及 $-S(O)_2-$ 杂芳基。

[0303] 术语“氨基羰基氨基”是指基团 $-NR^cC(O)NRR$ ，其中 R^c 是氢或烷基，并且每个R独立地选自以下组成的组：氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基。除非被定义另外限制，否则所有取代基可以可选地进一步被选自以下组成的组的1、2或3个取代基取代：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、氨基羰基、烷氧基羰基氨基、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、巯基、烷硫基、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨基羰基氨基、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、 $-S(O)_2-$ 烷基、 $-S(O)_2-$ 芳基以及 $-S(O)_2-$ 杂芳基。

[0304] 术语“杂环氧基”是指基团 $-O-$ 杂环基。

[0305] 术语“烷氧基氨基”是指基团 $-NHOR$ ，其中R是可选取代的烷基。

[0306] 术语“羟氨基”是指基团 $-NHOH$ 。

[0307] 术语“杂芳基”是指包括单环或多环的基团，在至少一个环内包括1-15个碳原子和1-4个选自氧、氮和硫的杂原子。术语“杂芳基”是术语“芳香族杂芳基”和“部分饱和的杂芳基”的总称。术语“芳香族杂芳基”是指其中至少一个环是芳香族的杂芳基，而不考虑连接点。芳香族杂芳基的实例包括吡咯、噻吩、吡啶、喹啉、蝶啶。术语“部分饱和的杂芳基”是指具有等效于基础芳香族杂芳基的结构杂芳基，所述基础芳香族杂芳基在基础芳香族杂芳基的芳香环中具有一个或多个双键是饱和的。部分饱和的杂芳基的实例包括二氢吡咯、二氢吡啶、色满等等。

[0308] 除非被针对杂芳基取代基的定义另外限定，否则这样的杂芳基基团可以可选地被选自以下组成的组的1-5个取代基（在一些实施方式中，为1、2或3个取代基）取代：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、氨基羰基、烷氧基羰基氨基、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、杂芳基、杂芳硫基、杂环硫基、巯基、烷硫基、芳基、芳氧基、芳烷基、杂芳基、氨基磺酰基、氨基羰基氨基、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。除非被定义另外限定,所有取代基可以可选地进一步被选自以下的1、2或3个取代基取代:烷基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基和-S(O)_nR,其中R是烷基、芳基、或杂芳基并且n是0、1或2。这样的杂芳基基团可具有单环(例如吡啶基或呋喃基)或多稠环(例如吡嗪基、苯并噻唑,或苯并噻吩基(benzothienyl))。氮杂环基和杂芳基的实例包括,但不限于,吡咯、咪唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、吡嗪、异吡唑、吡唑、吡唑、嘌呤、喹啉、喹啉、酞嗪、萘基吡啶、喹啉、喹啉、噻吩、蝶啶、呋喃、呋喃、菲啶、吡啶、菲啶、异噻唑、吩嗪、异噻唑、吩噻唑、吩噻唑、咪唑烷、咪唑啉等以及包含N-烷氧基-氮的杂芳基化合物。

[0309] 术语“杂芳氧基”是指基团杂芳基-O-。

[0310] 术语“杂环基”、“杂环”或“杂环的”是指单价的饱和基团,其具有单环或多稠环,在环内具有1至40个碳原子和1至10个杂原子,和1至4个杂原子(选自氮、硫、磷、和/或氧)。

[0311] 除非被针对杂环取代基的定义另外限定,否则这样的杂环基团可以可选地被选自以下组成的组的1至5个取代基(在一些实施方式中,为1、2或3个取代基)取代:烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、氨基羰基、烷氧基羰基氨基、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、巯基、烷硫基、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨基羰基氨基、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。除非被定义另外限定,否则所有取代基可以可选地进一步被选自以下的1、2或3个取代基取代:烷基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、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、或杂芳基并且n是0、1或2。杂环基的实例包括四氢呋喃基、吗啉基、哌啶基等。

[0312] 术语“巯基”是指基团-SH。

[0313] 术语“取代的烷硫基”是指基团-S-取代的烷基。

[0314] 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。

[0315] 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是如本文中所定义的取代的烷基、取代的芳基、或取代的杂芳基。

[0316] 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是如本文中所定义的取代的烷基、取代的芳基、或取代的杂芳基。

[0317] 术语“酮基”或“氧代”是指基团-C(O)-。

[0318] 术语“硫代羰基”是指基团-C(S)-。

[0319] 术语“羧基”是指基团-C(O)-OH。

[0320] “可选的”或“可选地”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情况以及其中它不发生的情况。

[0321] “取代”的基团包括其中单价取代基结合至取代的基团的单个原子(例如形成分

支)的实施方式,并且还包括其中所述取代基可以是结合至取代的基团的两个相邻原子上的二价桥接基团的实施方式,由此在取代的基团上形成稠环。

[0322] 在给定基团(部分)在本文中描述为与第二基团连接并且并未指明连接位点的情况下,给定基团可在给定基团的任何可利用位点处与该第二基团的任何可利用位点连接。例如,“低级烷基-取代的苯基”,在连接位点为指明的情况下,可以使低级烷基基团的任何可利用位点连接至苯基基团的任何可利用位点。在此方面,“可利用位点”是该基团的氢可以被取代基代替的基团位点。

[0323] 给定通式的化合物(例如,“通式I的化合物”)旨在涵盖本发明的化合物,和这类化合物的药学上可接受的盐、药学上可接受的酯、水合物、多形体、和药物前体。此外,本发明的化合物可以含有一个或多个非对称中心,并且可以生产为外消旋混合物或单个对映异构体或非对映异构体。在给定通式的任何给定的化合物中存在的立体异构体数目取决于存在的非对称中心的数目(存在 2^n 种可能的立体异构体,其中 n 是非对称中心的数目)。在合成的某些合适阶段通过解析中间体的外消旋或非消旋混合物,或者通过常规方法通过解析该化合物,可以获得单独的立体异构体。单独的立体异构体(包括单独的对映异构体和非对映异构体)以及立体异构体的外消旋体和非外消旋体混合物都包含在本发明的范围内,除非另外明确说明,所有这些都旨在通过本说明书的结构加以描述。

[0324] “异构体”是具有相同分子式的不同化合物。异构体包括立体异构体、对映异构体和非对映异构体。

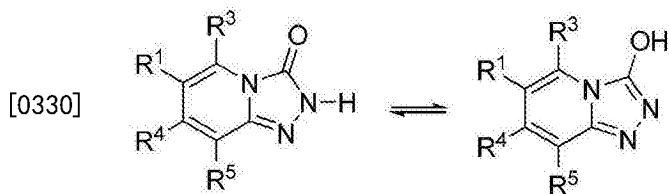
[0325] “立体异构体”是差别仅在于原子在空间的排列方式不同的异构体。

[0326] “对映异构体”是一对立体异构体,其彼此是不能重叠的镜像。一对对映异构体的1:1混合物是“外消旋”混合物。在适宜的情况下,术语“(±)”用来表示外消旋混合物。

[0327] “非对映异构体”是这样的立体异构体,其具有至少两个非对称原子,但它们彼此不是镜像。

[0328] 绝对立体化学是按照Cahn-Ingold-Prelog R-S体系确定的。当化合物是纯对映异构体时,在每个手性碳的立体化学可以通过R或S加以说明。绝对构型未知的解析化合物可以表示为(+)或(-),这取决于在钠D线的波长下它们旋转偏振光平面的方向(右旋或左旋)。

[0329] 一些化合物以互变异构体形式存在。互变异构体彼此处于平衡状态。例如,包含酰胺的化合物可以与亚胺酸互变异构体平衡地存在。不管显示的是哪种互变异构体,并且不管互变异构体之间的平衡性质如何,本领域普通技术人员认为这些化合物包括酰胺和亚胺酸二者。因此,认为含三唑酮的化合物(当 R^2 是H时)包括它们的三唑醇互变异构体。同样地,认为包含三唑醇的化合物包括它们的三唑酮互变异构体。这些互变异构体的非限制性实例显示如下:



[0331] 术语“治疗有效量”是指如下面所定义的,当施用给需要这样治疗的哺乳动物时,足以有效治疗的量。治疗有效量将随着治疗的受试者和病情、受试者的体重和年龄、病情的

严重性、给药方式等而变化,这可以容易地由本领域技术人员加以确定。

[0332] 术语“多形体”是指结晶化合物的不同晶体结构。不同的多形体可以由晶胞堆积(crystal packing)(堆积多晶形)的差别产生,或由在相同分子的不同构象异构体之间堆积的差别(构象多晶形)产生。

[0333] 术语“溶剂化物”是指通过结合通式I的化合物和溶剂形成的复合物。

[0334] 术语“水合物”是指通过结合通式I的化合物和水形成的复合物。

[0335] 术语“药物前体”是指包括化学基团的通式I-IV的化合物,所述化学基团在体内可被转化和/或可从分子的剩余部分上分离以提供活性药物、其药学上可接受的盐,或其生物活性代谢物。

[0336] 本文中给出的任何通式或结构(包括通式I的化合物)还旨在表示化合物的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由本文中给出的通式所述的结构,除了一个或多个原子被具有选定的原子质量或质量数的原子代替。可以结合到本发明化合物中的同位素的例子包括氢、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和¹²⁵I。本发明的各种不同同位素标记的化合物,例如其中结合了放射性同位素例如³H、¹³C和¹⁴C的那些。这样同位素标记的化合物可用在代谢研究、反应动力学研究、检测或成像技术,例如正电子断层成像术(PET)或单光子发射计算机断层成像术(SPECT)中(包括药物或底物组织分布测定),或用在患者的放射性治疗中。

[0337] 氘标记或取代的本发明的治疗性化合物可以具有改善的DMPK(药物新陈代谢和药物动力学)性质,其与分布、新陈代谢和排泄(ADME)相关。用较重同位素例如氘的取代可以提供某些治疗优点(源于更好的代谢稳定性),例如增加的体内半衰期或减少的剂量需求。¹⁸F标记的化合物可用于PET或SPECT研究。通过用容易得到的同位素标记试剂取代非同位素标记的试剂,通常可以通过实施在下面所述的方案中或在下面所述的实施例和制备中公开的步骤来制备本发明的同位素标记化合物及其药物前体。此外,用较重同位素,具体地氘(即,²H或D)取代,可以提供某些治疗优点(源于更好的代谢稳定性),例如,增加的体内的半衰期,或减少的剂量需求或提高的治疗指数。应当理解的是在上下文中的氘被认为是通式(I)的化合物中的取代基。

[0338] 这样的较重同位素(具体地氘)的浓度,可以通过同位素富集因子来定义。在本发明的化合物中,未明确指示为特定同位素的任何原子意味着表示该原子的任何稳定同位素。除非另有说明,当一个位置被明确指定为“H”或“氢”时,该位置被认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,明确地指定为氘(D)的任何原子意味着表示氘。

[0339] 术语“治疗”或“治疗了”是指对哺乳动物体内疾病的任何治疗,包括:

[0340] (i) 预防疾病,即,使疾病的临床症状不发展;

[0341] (ii) 抑制疾病,即,阻止临床症状的发展;和/或

[0342] (iii) 缓解疾病,即,使临床症状消退。

[0343] 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。

[0344] 术语给定化合物的“药学上可接受的盐”是指保留给定化合物的生物有效性和特性的盐,并且所述盐在生物学上或在其他方面不是不期望的。药学上可接受的碱式加成盐

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、仲胺以及叔胺盐,例如烷基胺、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、链烯基胺、二链烯基胺、三链烯基胺、取代的链烯基胺、二(取代的链烯基)胺、三(取代的链烯基)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、环链烯基胺、二(环链烯基)胺、三(环链烯基)胺、取代的环链烯基胺、二取代的环链烯基胺、三取代的环链烯基胺、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以下组成的组:烷基、取代的烷基、链烯基、取代的链烯基、环烷基、取代的环烷基、环链烯基、取代的环链烯基、芳基、杂芳基、杂环等。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。胺具有通式结构 $N(R^{30})(R^{31})(R^{32})$,其中单取代的胺在氮上的3个取代基(R^{30} 、 R^{31} 和 R^{32})有2个是氢,二取代的胺在氮上的3个取代基(R^{30} 、 R^{31} 和 R^{32})有1个是氢,而三取代的胺在氮上的3个取代基(R^{30} 、 R^{31} 和 R^{32})没有一个是氢。 R^{30} 、 R^{31} 和 R^{32} 选自多种取代基,例如氢,可选项取代的烷基、芳基、杂芳基、环烷基、环链烯基、杂环基等。以上提及的胺是指其中在氮上的1个、2个或3个取代基以名称列出的化合物。例如术语“环链烯基胺”是指环链烯基-NH₂,其中“环链烯基”如本文中所定义。术语“二杂芳基胺”是指NH(杂芳基)₂,其中“杂芳基”如本文中所定义,以此类推。

[0345] 合适胺的具体实例包括(仅以举例说明)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、缓血酸胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、海巴明、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-乙基哌啶等等。

[0346] 药学上可接受的酸式加成盐可以由无机酸和有机酸制备。由无机酸衍生的盐包括盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等等。由有机酸衍生的盐包括乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、丙二酸、琥珀酸、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、水杨酸等等。

[0347] 如在本文中所使用的,“药学上可接受的载体”或“药学上可接受的赋形剂”包括任何一种和所有的溶剂、分散介质、涂层料、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂以及吸收延迟剂等。这样的介质和制剂用于药物活性物质在本技术领域是众所周知的。除非任何常规介质或制剂与活性成分不相容,可以考虑将其用于药物组合物中。也可以将辅助的活性组分加入到组合物中。

[0348] “冠状动脉疾病”或“心血管疾病”是指由以下任何一种或多种引起的心血管系统的疾病,例如,心力衰竭(包括充血性心力衰竭、舒张性心力衰竭和收缩性心力衰竭)、急性心力衰竭、局部缺血、复发性局部缺血、心肌梗塞、心律失常、心绞痛(包括运动诱发的心绞痛、变异型心绞痛、稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛)、急性冠脉综合征、糖尿病和间歇性跛行。

[0349] “间歇性跛行”是指外周动脉疾病相关的疼痛。“周围动脉疾病”或PAD是一种阻塞性周围血管疾病(PVD)。PAD会影响心脏和大脑外的动脉。PAD的最常见症状是当步行、爬楼梯或运动时臀部、大腿或小腿疼痛抽筋。这种疼痛被称为间歇性跛行。当列出症状性间歇性跛行时,其旨在包括包括PAD和PVD二者。

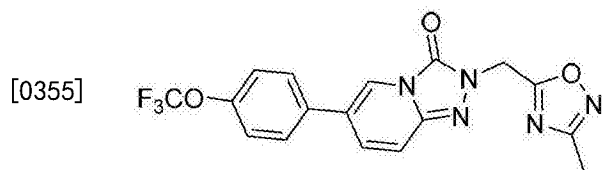
[0350] 心律失常是指任何不正常的心率。心动过缓是指异常缓慢的心率，而心动过速是指异常快速的心率。如本文中所使用的，心律失常的治疗旨在包括治疗室上性心动过速例如心房纤维性颤动、心房扑动，AV房室结折返性心动过速、房性心动过速和室性心动过速(VTs)，包括特发性室性心动过速、心室纤维性颤动、预激综合征和尖端扭转型室性心动过速(TdP)的。

[0351] 在给定基团(部分)在本文中描述为与第二基团连接并且并未明确连接位点的情况下，给定基团可在给定基团的任何可利用位点上与该第二基团的任何可利用位点连接。例如，“低级烷基-取代的苯基”，在连接位点不明确的情况下，可以使该低级烷基基团的任何可利用位点连接至苯基基团的任何可利用位点。在此方面，“可利用位点”是基团的氢可以被取代基代替的基团位点。

[0352] 应当理解的是在前面定义的所有取代的基团中，通过用针对其自身进一步的取代基定义的取代基而得到的聚合物(例如，用取代的芳基作为取代基的取代芳基，所述取代基自身被取代的芳基所取代，等等)并不旨在包括在本文中。还不包括不限数量的取代基，不管这些取代基是相同或不同的。在这样的情形中，这种取代基的最大数目是3。每个以上的定义由此受到限制，即例如，取代的芳基限于-取代的芳基-(取代的芳基)-取代的芳基。

[0353] 命名法

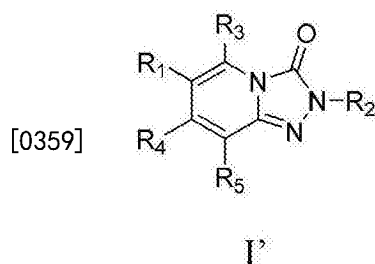
[0354] 使用用于命名化合物的ACD/命名软件提供本发明的化合物名称(Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto)。其他化合物或基团可用通用名，或系统名或非系统名进行命名。用通式I的代表性化合物来阐明本发明的化合物的命名和编号：



[0356] 其被命名为2-((3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮。

[0357] 化合物

[0358] 因此，在一些实施方式中，本发明提供作为钠通道阻断剂起作用的化合物。在一些实施方式中，本发明涉及通式I'的化合物：



[0360] 其中：

[0361] R¹是芳基或杂芳基，

[0362] 其中所述芳基或杂芳基可选地被独立地选自由以下组成的组的一个、两个、或三个取代基取代：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)、C₁₋₃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；

[0363] 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被独立地选自以下的一个、两个、或三个取代基取代：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，

[0364] R²是氢、C₁₋₁₅烷基、C₁₋₄烷氧基、-C(O)-O-R²⁶、-C(O)-N(R²⁶)(R²⁸)、-N(R²⁰)-S(=O)₂-R²⁰、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基，

[0365] 其中所述烷基可选地被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代：羟基、烷氧基、卤素、-NO₂、-O-CF₃、-O-CF₂、芳基、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，以及

[0366] 其中所述烷氧基、环烷基、芳基、杂环基、或杂芳基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代：羟基、卤素、-NO₂、-O-CF₃、C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基、苯甲基、芳基、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；以及

[0367] 其中所述C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基、苯甲基、芳基、杂环基、杂芳基、环烷基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个、或三个取代基取代：羟基、卤素、-NO₂、-O-CF₃、-CF₃、-O-CHF₂、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-O-R²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CN、和-O-R²⁰，

[0368] R³选自由以下组成的组：氢、羟基、卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₃烷氧基、-R²⁵-N(R²⁰)(R²²)、-R²⁵-O-R²⁰、-R²⁵-C(O)-O-R²⁰、-R²⁵-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-R²⁵-C(O)-O-N(R²⁰)(R²²)、-R²⁵-N(R²⁰)-C(O)-R²²、和-R²⁵-O-C(O)-N(R²⁰)(R²²)，

[0369] 其中所述烷基可选地被独立地选自羟基、卤素的一个、两个或三个取代基取代，

[0370] R⁴选自由以下组成的组：氢、可选取代的烷基、-CF₃、-卤素、和-O-R²⁴；

[0371] R⁵选自由以下组成的组：氢、可选取代的烷基、氨基、可选取代的烷氧基、-CF₃、-O-CF₃、-CN、和-N(R²⁰)-C(O)-R²²；

[0372] 在每种情况下R²⁰和R²²独立地选自由以下组成的组：氢、C₁₋₁₅烷基、C₂₋₁₅烯基、C₂₋₁₅炔基、环烷基、杂环基、芳基、和杂芳基，

[0373] 其中所述C₁₋₁₅烷基、C₂₋₁₅烯基、C₂₋₁₅炔基、杂环基、芳基和杂芳基可选地被独立地选自以下的一个、两个、或三个取代基取代：羟基、卤素、C₁₋₄烷基、单烷基氨基或二烷基氨基、氨基羰基、-NO₂、-SO₂R²⁶、-CN、C₁₋₃烷氧基、-CF₃、-OCF₃、芳基、环烷基、和杂芳基；或；

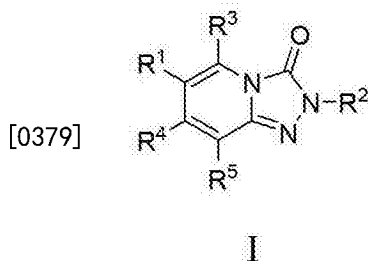
[0374] 当R²⁰和R²²连接至共同氮原子时，R²⁰和R²²可以连结以形成杂环，然后所述杂环可选地被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代：羟基、卤素、烷基、苯甲基、苯基、苯氧基、苯甲氧基、单烷基氨基或二烷基氨基、氨基羰基、-NO₂、-SO₂R²⁶、-CN、C₁₋₃烷氧基、-CF₃、和-OCF₃、芳基、环烷基；

[0375] 在每种情况下R²⁵独立地是共价键或选自被一个或两个C₁₋₃烷基基团可选取代的C₁₋₆亚烷基；以及

[0376] 在每种情况下R²⁶和R²⁸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被独立地选自以下的1-3个取代基取代：羟基、卤素、C₁₋₄烷氧基、-CF₃、和-OCF₃；

[0377] 或其药学上可接受的盐、酯、药物前体、或溶剂化物。

[0378] 在另一实施方式中，本发明涉及通式I的化合物：



[0380] 其中：

[0381] R^1 是芳基或杂芳基，

[0382] 其中所述芳基或杂芳基可选地被独立地选自由以下组成的组的一个、两个、或三个取代基取代：羟基、卤素、 $-NO_2$ 、 CN 、 $-SF_5$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-R^{20}$ 、 $-S-R^{20}$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$ 、 $-N(R^{20})-S(O)_2-R^{26}$ 、 $-S(O)_2-R^{20}$ 、 $-S(O)_2-N(R^{20})(R^{22})$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、环烷基、芳基、杂芳基、和杂环基，以及

[0383] 其中所述 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、环烷基、芳基、杂芳基、或杂环基可选地被独立地选自以下的一个、两个、或三个取代基取代：羟基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CHF_2$ 、芳基、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 $-O-R^{20}$ ；

[0384] R^2 是氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{1-8} 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、或杂环基，

[0385] 其中所述 C_{1-15} 烷基可选地被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代：羟基、 C_{1-8} 烷氧基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CHF_2$ 、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、芳基、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 $-O-R^{20}$ ，以及

[0386] 其中所述 C_{1-8} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、芳基、杂环基、杂芳基、或环烷基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代：羟基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、芳基、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 $-O-R^{20}$ ，以及

[0387] 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、芳基、杂环基、杂芳基、或环烷基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个、或三个取代基取代：氘、羟基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-CHF_2$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、和 $-O-R^{20}$ ；

[0388] R^3 选自由以下组成的组：氢、羟基、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 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 $-R^{25}-O-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ ，以及

[0389] 其中所述 C_{1-4} 烷基可选地被独立地选自羟基、卤素的一个、两个或三个取代基取代；

[0390] R^4 选自由以下组成的组：氢、可选取代的 C_{1-4} 烷基、芳基、 $-CF_3$ 、卤素、和 $-O-R^{24}$ ，以及

[0391] 其中所述芳基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代：羟基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、芳基、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 $-O-R^{20}$ ，以及

[0392] 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、芳基、杂环基、杂芳基、或环烷基可选地进

一步被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代：羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 、和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ ；

[0393] R^5 选自由以下组成的组：氢、可选取代的烷基、氨基、可选取代的烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、和 $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})-\text{R}^{22}$ ；

[0394] 在每种情况下 R^{20} 和 R^{22} 独立地选自由以下组成的组：氢、酰基、 C_{1-15} 烷基、 C_{2-15} 烯基、 C_{2-15} 炔基、环烷基、杂环基、芳基、和杂芳基，以及

[0395] 其中所述 C_{1-15} 烷基、 C_{2-15} 烯基、 C_{2-15} 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基可选地被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代：羟基、卤素、 C_{1-4} 烷基、单烷基氨基或二烷基氨基、氨基羰基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{26}$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、芳基、环烷基、和杂芳基；或；

[0396] 当 R^{20} 和 R^{22} 连接接至共同氮原子时， R^{20} 和 R^{22} 可以连结以形成杂环，然后所述杂环可选地被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代：羟基、卤素、烷基、芳烷基、芳基、芳氧基、芳烷基、单烷基氨基或二烷基氨基、氨基羰基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{26}$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、和环烷基；

[0397] 在每种情况下 R^{25} 独立地是键或选自被一个或两个 C_{1-3} 烷基基团可选地取代的 C_{1-6} 亚烷基；以及

[0398] 在每种情况下 R^{24} 、 R^{26} 和 R^{28} 独立地选自氢、烷基、芳基、或环烷基，其中所述烷基、芳基和环烷基可以进一步被独立地选自以下的1-3个取代基取代：羟基、卤素、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、和 $-\text{OCF}_3$ ；

[0399] 或其药学上可接受的盐、酯、药物前体、立体异构体、溶剂化物、或水合物，

[0400] 其条件是，所述化合物不是1-(3,4-二氟苯甲基)-2-氧代-N-(3-(3-氧代-2,3-二氢-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-6-基)苯甲基)-1,2-二氢吡啶-3-羧酰胺。

[0401] 在一些实施方式中， R^1 是杂芳基，

[0402] 其中所述杂芳基可选地被独立地选自由以下组成的组的一个、两个或三个取代基取代：羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 CN 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{26}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、环烷基、芳基、杂芳基、和杂环基，并且

[0403] 其中所述 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、环烷基、芳基、杂芳基、或杂环基可选地被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代：羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、芳基、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 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 。

[0404] 在一些实施方式中， R^1 是芳基，

[0405] 其中所述芳基可选地被独立地选自由以下组成的组的一个、两个或三个取代基取代：羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 CN 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{26}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、环烷基、芳基、杂芳基、和杂环基，并且

[0406] 其中所述 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、环烷基、芳基、杂芳基、或杂环基可选地被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代：羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、芳基、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 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 。

[0407] 在一些实施方式中, R^1 是苯基,

[0408] 其中所述苯基可选地被独立地选自以下组成的组的一个、两个或三个取代基取代: 羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 CN 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{26}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、环烷基、芳基、杂芳基、和杂环基, 并且

[0409] 其中所述 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、环烷基、芳基、杂芳基、或杂环基可选地被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代: 羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、芳基、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 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 。

[0410] 在一些实施方式中, R^2 是氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{1-8} 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、或杂环基,

[0411] 其中所述 C_{1-15} 烷基可选地被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代: 羟基、 C_{1-8} 烷氧基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、芳基、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 $-\text{O}-\text{R}^{20}$, 并且

[0412] 其中所述 C_{1-8} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、杂环基、或环烷基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代: 羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、芳基、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 $-\text{O}-\text{R}^{20}$, 并且

[0413] 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、芳基、杂环基、杂芳基、或环烷基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代: 氘、羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 、和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 。

[0414] 在一些实施方式中, R^2 是氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{26}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{26})(\text{R}^{28})$ 、和 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$,

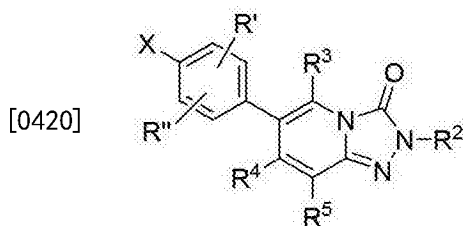
[0415] 其中所述 C_{1-15} 烷基可选地被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代: 羟基、 C_{1-8} 烷氧基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、芳基、杂环基、杂芳基、环烷基、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 、和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$, 并且

[0416] 其中所述 C_{1-8} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、杂环基、杂芳基、或环烷基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代: 羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、芳基、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 $-\text{O}-\text{R}^{20}$, 并且

[0417] 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、芳基、杂环基、杂芳基、或环烷基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代: 氘、羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 、和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 。

[0418] 在一个实施方式中, 本公开涉及如上所述的通式 I 的化合物, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 中至少一个不是氢。

[0419] 在另一实施方式中, 本公开涉及通式 II 的化合物:



[0421] II

[0422] 其中：

[0423] X选自由以下组成的组：羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{26}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、环烷基、芳基、杂芳基、和杂环基，并且

[0424] 其中所述 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、或杂环基可选地被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代：羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、芳基、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 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ ；

[0425] R' 和 R'' 各自独立地选自由以下组成的组：氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、环烷基、芳基、杂芳基、和杂环基，并且

[0426] 其中所述 C_{1-15} 烷基可选地被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代：羟基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、芳基、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 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ ，并且

[0427] 其中所述烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、环烷基、芳基、杂环基、或杂芳基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代：氘、羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、芳基、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 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ ，并且

[0428] 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、芳基、杂环基、杂芳基、或环烷基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代：羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 、和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ ；

[0429] R^2 选自由以下组成的组：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、和杂环基，并且

[0430] 其中所述 C_{1-15} 烷基可选地被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代：羟基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、芳基、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 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ ，并且

[0431] 其中所述 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、环烷基、芳基、杂环基、或杂芳基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代：氘、羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、芳基、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 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ ，并且

[0432] 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、芳基、杂环基、杂芳基、环烷基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代：羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 、和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ ；

[0433] R^3 选自自由以下组成的组：氢、羟基、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 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 $-R^{25}-O-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ ，并且

[0434] 其中所述 C_{1-4} 烷基可选地被独立地选自羟基和卤素的一个、两个或三个取代基取代；

[0435] R^4 选自自由以下组成的组：氢、可选取代的烷基、芳基、 $-CF_3$ 、-卤素和 $-O-R^{24}$ ，并且

[0436] 其中所述芳基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代：羟基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、芳基、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 $-O-R^{20}$ ；并且

[0437] 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、芳基、杂环基、杂芳基、环烷基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代：羟基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-CHF_2$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、和 $-O-R^{20}$ ；

[0438] R^5 选自自由以下组成的组：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 $-N(R^{20})C(O)-R^{22}$ ；

[0439] 在每种情况下 R^{20} 和 R^{22} 独立地选自自由以下组成的组：氢、酰基、 C_{1-15} 烷基、 C_{2-15} 烯基、 C_{2-15} 炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，并且

[0440] 其中所述 C_{1-15} 烷基、 C_{2-15} 烯基、 C_{2-15} 炔基、杂环基、芳基和杂芳基可选地被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代：羟基、卤素、 C_{1-4} 烷基、单烷基氨基或二烷基氨基、氨基羰基、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R^{26}$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、芳基、环烷基和杂芳基；或；

[0441] 当 R^{20} 和 R^{22} 连接至共同氮原子时， R^{20} 和 R^{22} 可以连接以形成杂环，然后所述杂环可选地被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代：羟基、卤素、烷基、芳烷基、芳烷氧基、单烷基氨基或二烷基氨基、氨基羰基、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R^{26}$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、芳基、和环烷基；

[0442] 在每种情况下 R^{25} 独立地是键或选自被一个或两个 C_{1-3} 烷基可选取代的 C_{1-6} 亚烷基；并且

[0443] 在每种情况下 R^{24} 、 R^{26} 和 R^{28} 独立地选自氢、烷基、芳基、或环烷基，其中所述烷基、芳基和环烷基可以进一步被独立地选自以下的1-3个取代基取代：羟基、卤素、 C_{1-4} 烷氧基、 $-CF_3$ 和 $-OCF_3$ ，

[0444] 或其药学上可接受的盐、酯、药物前体、立体异构体、溶剂化物，或水合物。

[0445] 在一些实施方式中，其中X是 C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-4} 烷基，并且

[0446] 其中所述 C_{1-4} 烷基可选地被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代：羟基、烷氧基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CHF_2$ 、芳基、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 $-O-R^{20}$ ，并且

[0447] 其中所述 C_{1-3} 烷氧基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代：羟基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、芳基、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 $-O-R^{20}$ 。

[0448] 在一些实施方式中，X是 OCF_3 ，并且 R' 和 R'' 各自是氢。在一些实施方式中，X是 CF_3 并且 R' 和 R'' 各自是氢。

[0449] 在另一实施方式中，本发明涉及如上所述的通式I的化合物，

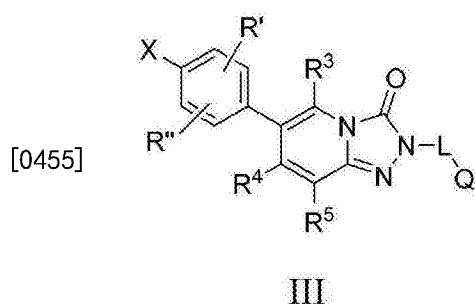
[0450] 其中 R^2 是氢或 C_{1-15} 烷基,并且

[0451] 其中所述 C_{1-15} 烷基可选地被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代:羟基、 C_{1-4} 烷氧基、烷氧基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CHF_2$ 、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、芳基、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 $-O-R^{20}$,并且

[0452] 其中所述 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、环烷基、芳基、杂环基、或杂芳基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代:氘、羟基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、芳基、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 $-O-R^{20}$,并且

[0453] 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、芳基、杂环基、杂芳基、或环烷基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代:羟基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-CHF_2$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、和 $-O-R^{20}$ 。

[0454] 在另一实施方式中,本发明涉及通式III的化合物:



[0456] 其中:

[0457] X选自由以下组成的组: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_{1-3} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、环烷基、芳基、杂芳基、和杂环基,并且

[0458] 其中所述烷氧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、或杂环基可选地被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代:羟基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CHF_2$ 、芳基、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 $-O-R^{20}$;

[0459] R' 和 R'' 各自独立地选自由以下组成的组:氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羟基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、环烷基、芳基、杂芳基、和杂环基,并且;

[0460] 其中所述 C_{1-15} 烷基可选地被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代:羟基、烷氧基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CHF_2$ 、烯基、炔基、芳基、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 $-O-R^{20}$,并且

[0461] 其中所述烷氧基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂环基、或杂芳基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代:氘、羟基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、芳基、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 $-O-R^{20}$,并且

[0462] 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、芳基、杂环基、杂芳基、环烷基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代:羟基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-$

CHF_2 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 、和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

[0463] L选自由以下组成的组:键和直链或支链的 C_{1-6} 亚烷基,

[0464] 其中所述直链或支链的 C_{1-6} 亚烷基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代:羟基、烷氧基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、芳基、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 $-\text{O}-\text{R}^{20}$,并且

[0465] 其中所述烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、环烷基、芳基、杂环基、或杂芳基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代:羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、芳基、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 $-\text{O}-\text{R}^{20}$;并且

[0466] 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、芳基、杂环基、杂芳基、环烷基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代:羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 、和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

[0467] Q选自由以下组成的组:氢、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、芳基、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 $-\text{O}-\text{R}^{20}$,并且

[0468] 其中所述 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、芳基、杂环基、杂芳基、或环烷基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代:氘、羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、芳基、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 $-\text{O}-\text{R}^{20}$;并且

[0469] 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、芳基、杂环基、杂芳基、或环烷基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代:羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 、和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

[0470] R^3 选自由以下组成的组:氢、羟基、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 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 $-\text{R}^{25}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$,并且

[0471] 其中所述 C_{1-4} 烷基可选地被独立地选自羟基和卤素的一个、两个或三个取代基取代;

[0472] R^4 选自由以下组成的组:氢、可选取代的烷基、芳基、 $-\text{CF}_3$ 、-卤素和 $-\text{O}-\text{R}^{24}$,并且

[0473] 其中所述芳基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代:羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、芳基、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 $-\text{O}-\text{R}^{20}$;并且

[0474] 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、芳基、杂环基、杂芳基、环烷基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代:羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 、和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

[0475] R^5 选自由以下组成的组:氢、可选取代的烷基、氨基、可选取代的烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、和 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{22}$;

[0476] 在每种情况下 R^{20} 和 R^{22} 独立地选自由以下组成的组:氢、酰基、 C_{1-15} 烷基、 C_{2-15} 烯基、 C_{2-15} 炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,并且

[0477] 其中所述C₁₋₁₅烷基、C₂₋₁₅烯基、C₂₋₁₅炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基可选地被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代：羟基、卤素、C₁₋₄烷基、单烷基氨基或二烷基氨基、氨基羰基、-NO₂、-SO₂R²⁶、-CN、C₁₋₃烷氧基、-CF₃、-OCF₃、芳基、环烷基、和杂芳基；或

[0478] 当R²⁰和R²²连接至共同氮原子时，R²⁰和R²²可以连接以形成杂环，所述杂环然后可选地被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代：羟基、卤素、烷基、芳烷基、芳氧烷基、单烷基氨基或二烷基氨基、氨基羰基、-NO₂、-SO₂R²⁶、-CN、C₁₋₃烷氧基、-CF₃、-OCF₃、芳基、和环烷基；

[0479] 在每种情况下R²⁵独立地是键或选自被一个或两个C₁₋₃烷基可取代的C₁₋₆亚烷基；并且

[0480] 在每种情况下R²⁴和R²⁶独立地选自氢、烷基、芳基、或环烷基、其中所述烷基、芳基和环烷基可以进一步被独立地选自以下的1-3个取代基取代：羟基、卤素、C₁₋₄烷氧基、-CF₃和-OCF₃；

[0481] 或其药学上可接受的盐、酯、药物前体、立体异构体、溶剂化物，或水合物。

[0482] 在一些实施方式中，L是直链或支链的C₁₋₆亚烷基，

[0483] 其中L是直链或支链的C₁₋₆亚烷基，

[0484] 其中所述直链或支链的C₁₋₆亚烷基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代：羟基、烷氧基、卤素、-NO₂、-O-CF₃、-O-CHF₂、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、芳基、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，并且

[0485] 其中所述烷氧基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、环烷基、芳基、杂环基、或杂芳基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代：羟基、卤素、-NO₂、-O-CF₃、C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基、芳烷基、芳基、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；并且

[0486] 其中所述C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基、芳烷基、芳基、杂环基、杂芳基、或环烷基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代：羟基、卤素、-NO₂、-O-CF₃、-CF₃、-O-CHF₂、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-O-R²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CN、和-O-R²⁰；

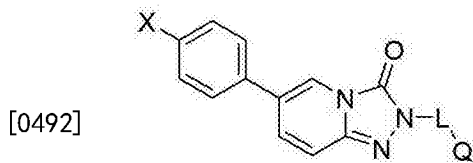
[0487] Q选自由以下组成的组：氢、羟基、C₁₋₄烷氧基、卤素、-NO₂、-O-CF₃、-O-CHF₂、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、芳基、杂环基、杂芳基、环烷基、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-O-R²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CN、和-O-R²⁰，并且

[0488] 其中所述C₁₋₄烷氧基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、芳基、杂环基、杂芳基、或环烷基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代：氘、羟基、卤素、-NO₂、-O-CF₃、C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基、芳烷基、芳基、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；并且

[0489] 其中所述C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基、芳烷基、芳基、杂环基、杂芳基、或环烷基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代：羟基、卤素、-NO₂、-O-CF₃、-CF₃、-O-CHF₂、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-O-R²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CN、和-O-R²⁰。

[0490] 在一些实施方式中，R³是氢或C₁₋₃烷氧基。在另一实施方式中，R³是氢。在一些实施方式中，R⁴是氢或用OCF₃取代的苯基。在一些实施方式中，其中R⁵是氢或烷基。在一些实施方式中，R' 和R' ' 各自是氢。

[0491] 在另一实施方式中,本发明涉及通式IV的化合物:



IV

[0493] 其中:

[0494] X选自由以下组成的组:羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{26}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基,并且

[0495] 其中所述 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、或杂环基可选地被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代:羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、芳基、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 $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

[0496] L选自由以下组成的组:键和直链或支链的 C_{1-6} 亚烷基,并且

[0497] 其中所述直链或支链的 C_{1-6} 亚烷基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代:羟基、烷氧基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、芳基、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 $-\text{O}-\text{R}^{20}$,并且

[0498] 其中所述烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、芳基、杂环基、杂芳基、或环烷基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代:羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、芳基、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 $-\text{O}-\text{R}^{20}$;并且

[0499] 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、芳基、杂环基、杂芳基、或环烷基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代:羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 、和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

[0500] Q选自由以下组成的组:氢、羟基、烷氧基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、芳基、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 $-\text{O}-\text{R}^{20}$,并且

[0501] 其中所述烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、芳基、杂环基、杂芳基、或环烷基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代:氘、羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、芳基、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 $-\text{O}-\text{R}^{20}$;并且

[0502] 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、芳基、杂环基、杂芳基、或环烷基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代:羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 、和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

[0503] 在每种情况下 R^{20} 和 R^{22} 独立地选自由以下组成的组:氢、酰基、 C_{1-15} 烷基、 C_{2-15} 烯基、 C_{2-15} 炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,并且

[0504] 其中所述C₁₋₁₅烷基、C₂₋₁₅烯基、C₂₋₁₅炔基、环烷基、杂环基、芳基、或杂芳基可选地被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代：羟基、卤素、C₁₋₄烷基、单烷基氨基或二烷基氨基、氨基羰基、-NO₂、-SO₂R²⁶、-CN、C₁₋₃烷氧基、-CF₃、-OCF₃、芳基、环烷基和杂芳基；或；

[0505] 当R²⁰和R²²连接至共同氮原子时，R²⁰和R²²可以连接以形成杂环，所述杂环然后可选地被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代：羟基、卤素、烷基、芳烷基、芳基、芳氧基、芳烷氧基、单烷基氨基或二烷基氨基、氨基羰基、-NO₂、-SO₂R²⁶、-CN、C₁₋₃烷氧基、-CF₃、-OCF₃、芳基和环烷基；

[0506] 在每种情况下R²⁶独立地选自氢、烷基、芳基、或环烷基，其中所述烷基、芳基和环烷基可以进一步被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代：羟基、卤素、C₁₋₄烷氧基、-CF₃和-OCF₃；

[0507] 或其药学上可接受的盐、酯、药物前体、立体异构体、溶剂化物，或水合物。

[0508] 在一些实施方式中，X是OCF₃。在其他实施方式中，X是CF₃。

[0509] 在一些实施方式中，L是直链或支链的C₁₋₆亚烷基，

[0510] 其中所述直链或支链的C₁₋₆亚烷基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代：羟基、烷氧基、卤素、-NO₂、-O-CF₃、-O-CHF₂、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、芳基、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，并且

[0511] 其中所述烷氧基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、芳基、杂环基、杂芳基、或环烷基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代：羟基、卤素、-NO₂、-O-CF₃、C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基、芳烷基、芳基、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；并且

[0512] 其中所述C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基、芳烷基、芳基、杂环基、杂芳基、或环烷基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代：羟基、卤素、-NO₂、-O-CF₃、-CF₃、-O-CHF₂、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-O-R²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CN和-O-R²⁰；并且

[0513] Q选自由以下组成的组：氢、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、芳基、杂芳基、环烷基、和-O-R²⁰，并且

[0514] 其中所述C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、芳基、杂芳基、或环烷基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代：羟基、卤素、-NO₂、-O-CF₃、C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基、芳烷基、芳基、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，并且

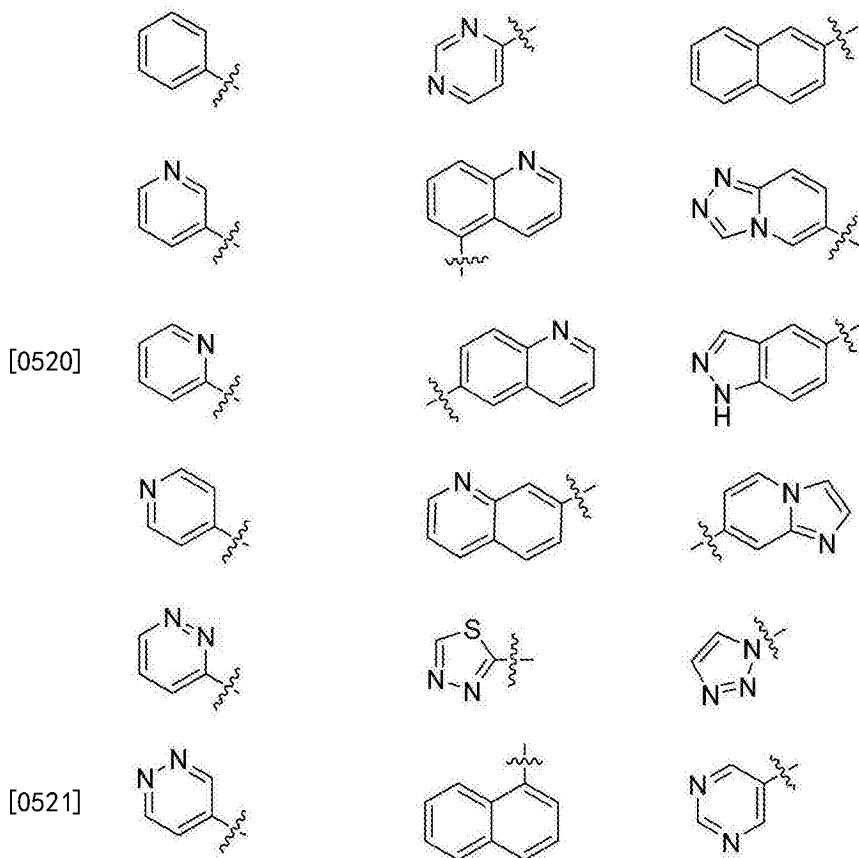
[0515] 其中所述C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基、芳烷基、芳基、杂环基、杂芳基、或环烷基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代：羟基、卤素、-NO₂、-O-CF₃、-CF₃、-O-CHF₂、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-O-R²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CN和-O-R²⁰。

[0516] 在一些实施方式中，Q是芳基或杂芳基，并且

[0517] 其中所述芳基或杂芳基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代：羟基、卤素、-NO₂、-O-CF₃、C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基、芳烷基、芳基、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，并且

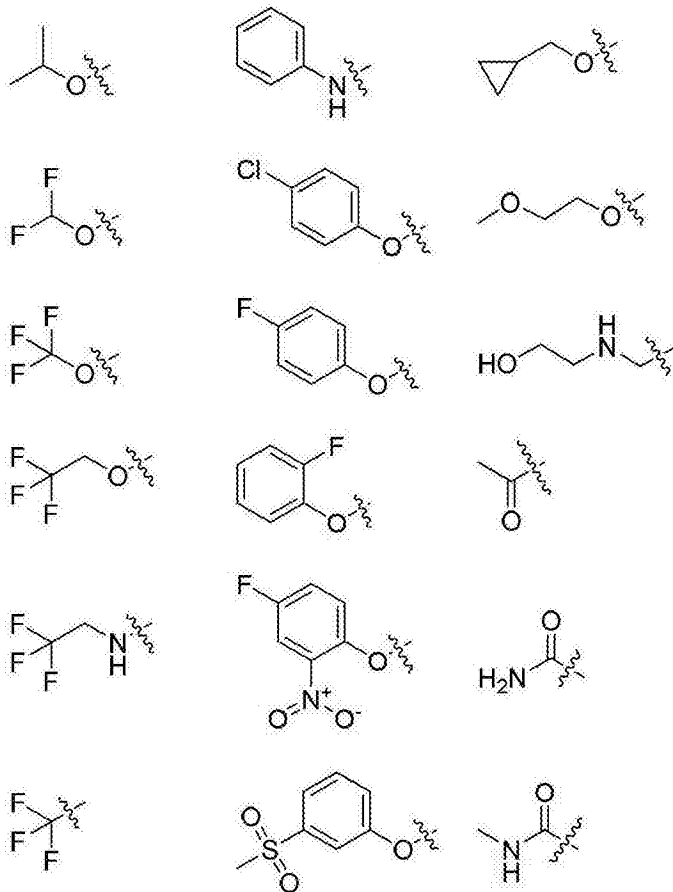
[0518] 其中所述C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基、芳烷基、芳基、杂环基、杂芳基、或环烷基可选地进一步被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代：羟基、卤素、-NO₂、-O-CF₃、-CF₃、-O-CHF₂、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-O-R²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CN、和-O-R²⁰。

[0519] 一些 R^1 芳基和杂芳基取代基是具有选自O、N和S的1-3个杂原子的单环或双环。示例性的 R^1 部分包括,但不限于,以下:

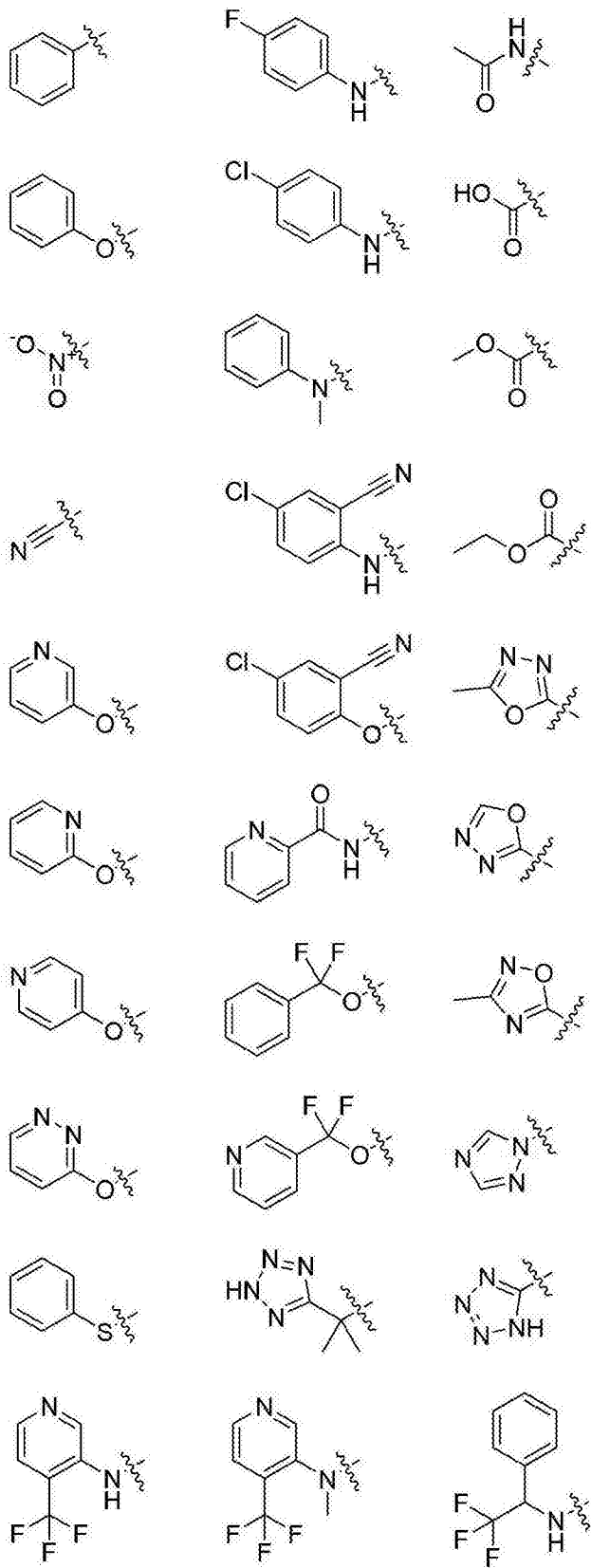


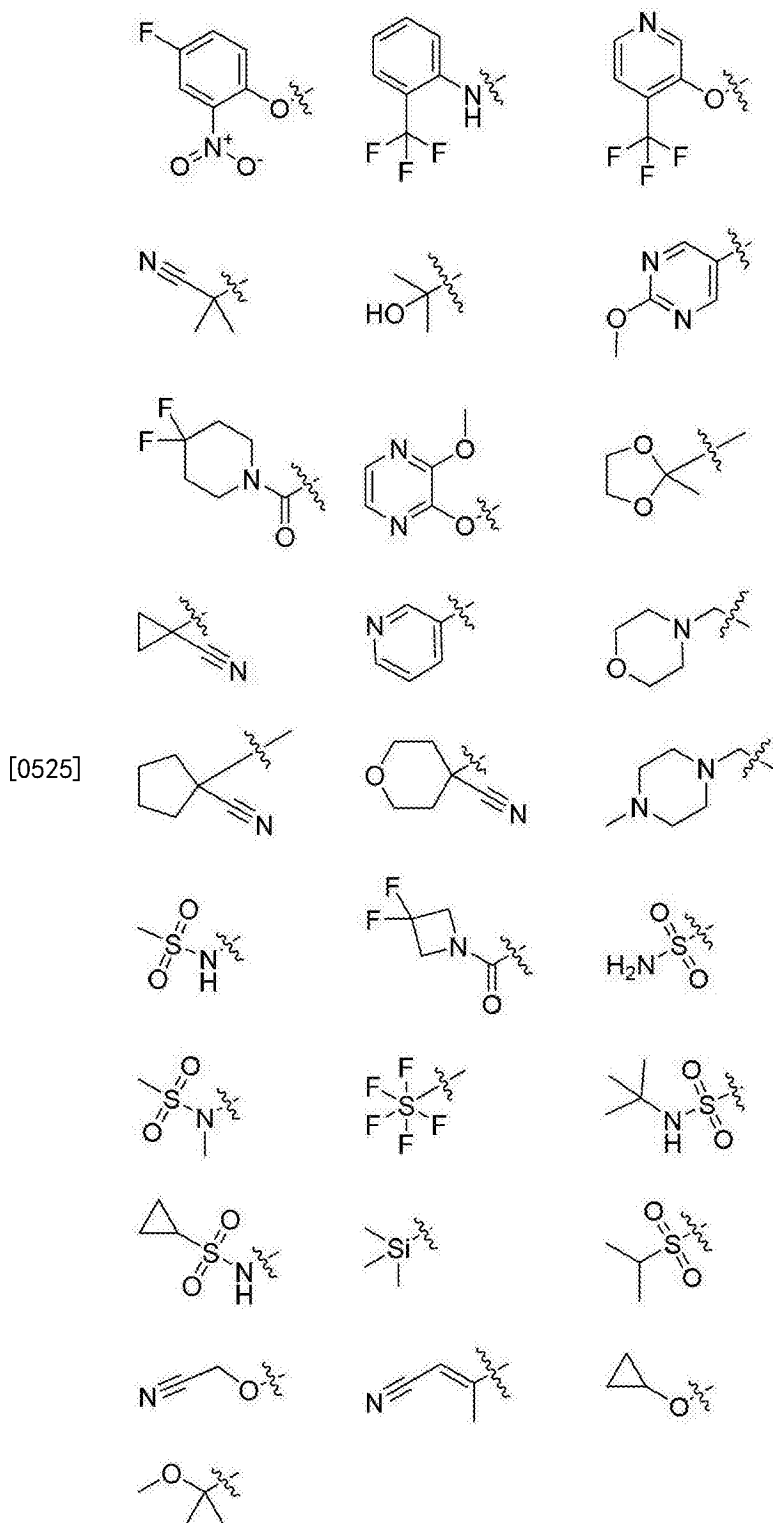
[0522] 在很多实施方式中, R^1 部分进一步被如上定义的1-3个取代基取代。在 R^1 环结构上的常用取代基包括,但不限于,氢;甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、卤素;氨基、烷基氨基,例如甲基氨基、二烷基氨基,例如二甲基氨基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、芳氧基,例如苯氧基、被选自烷基、卤素、硝基等的1、2或3个取代基取代的苯氧基;卤素取代的烷基例如 CF_3 和 CHF_2 ;甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、叔丁氧基、甲硫基、乙硫基、丙硫基、卤素取代的烷氧基,例如三氟甲氧基和二氟甲氧基,以及三烷基甲硅烷基,例如三甲基甲硅烷基。其他取代基包括,但不限于,以下:

[0523]



[0524]





[0526] 应当理解的是,当 R^1 是芳基时,并不旨在包括完全饱和的环烃。

[0527] 常用的 R^5 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、乙酰氨基、烷基酰胺基和环烷基羧酰胺基。

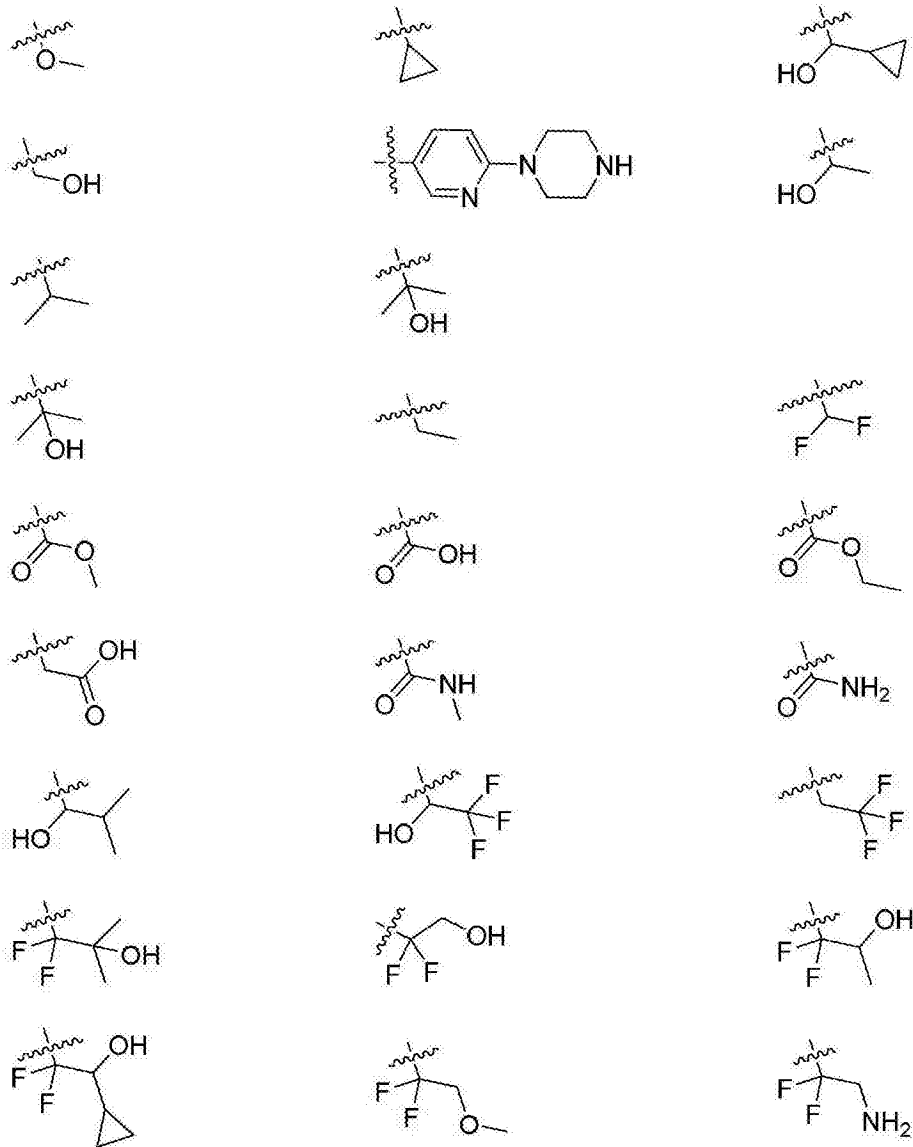
[0528] 在一些实施方式中, R^4 部分包括,但不限于,氢、甲氧基和甲基。

[0529] 常用的 R^3 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、(二甲基氨基甲酰氧基)甲基、(氰基甲氧基)甲基、甲氧基甲基、氨基、二甲基氨基

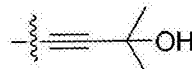
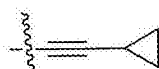
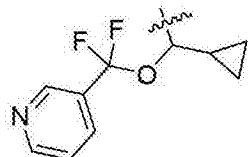
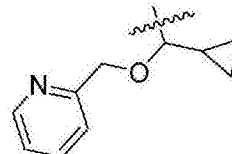
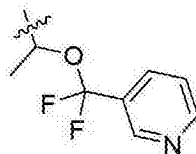
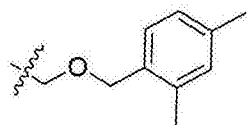
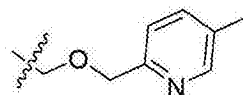
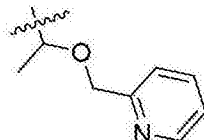
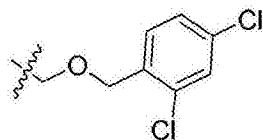
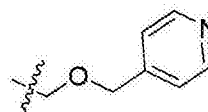
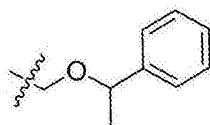
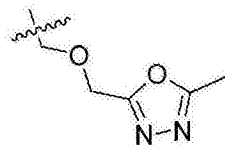
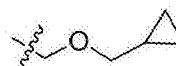
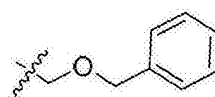
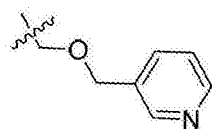
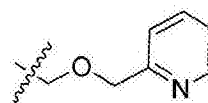
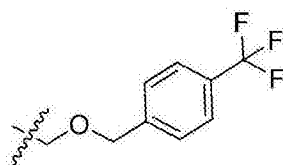
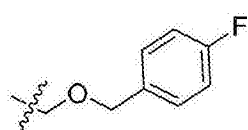
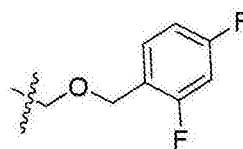
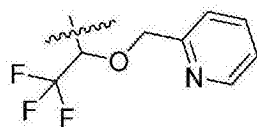
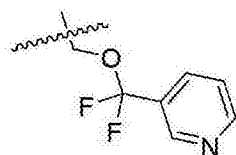
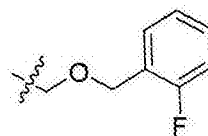
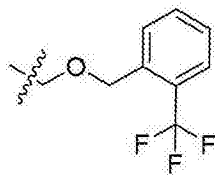
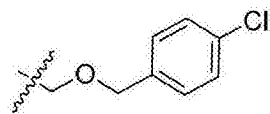
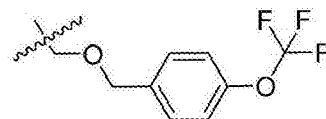
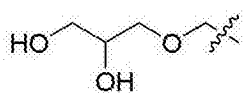
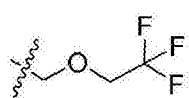
和环烷基羧酰胺基。

[0530] 一些R²部分包括,但不限于,氢、甲基、氨基、二甲基氨基、-CF₃、-OCF₃、-OCH₃、-OCH₂COOH、-NHCH₂CH₃、-CONHCH₃、-CH₂CONH₂、-CH₂CONHCH₃、-CH₂CON(CH₃)₂、-CH₂CONH(CH₂)₂OH、-CH₂NHSO₂CH₃、-CH₂COOH、-COOCH₂CH₃、-CH₂COOCH₂CH₃、-CH₂OH、-COOH、羧基苯基、甲氧基羰基苯基。示例性的R²部分包括,但不限于以下:

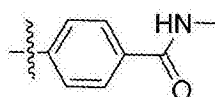
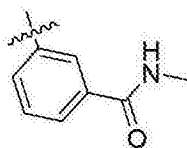
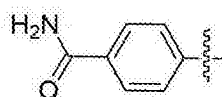
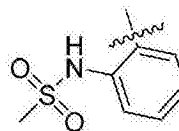
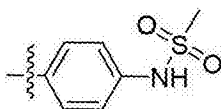
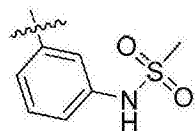
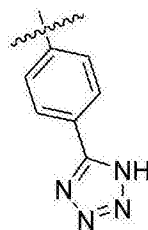
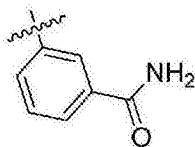
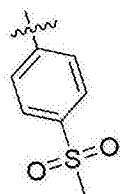
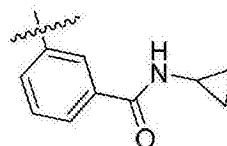
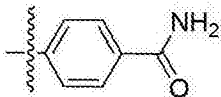
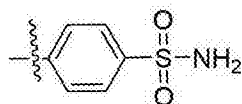
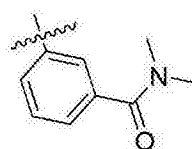
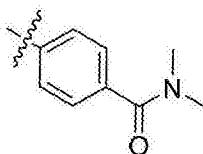
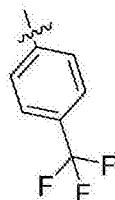
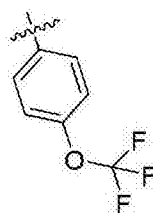
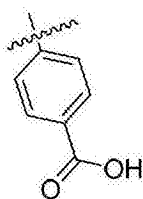
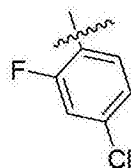
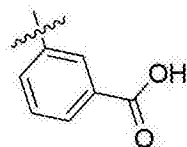
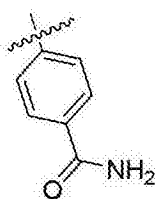
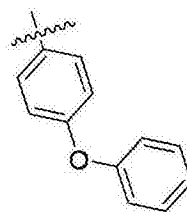
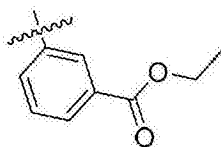
[0531]



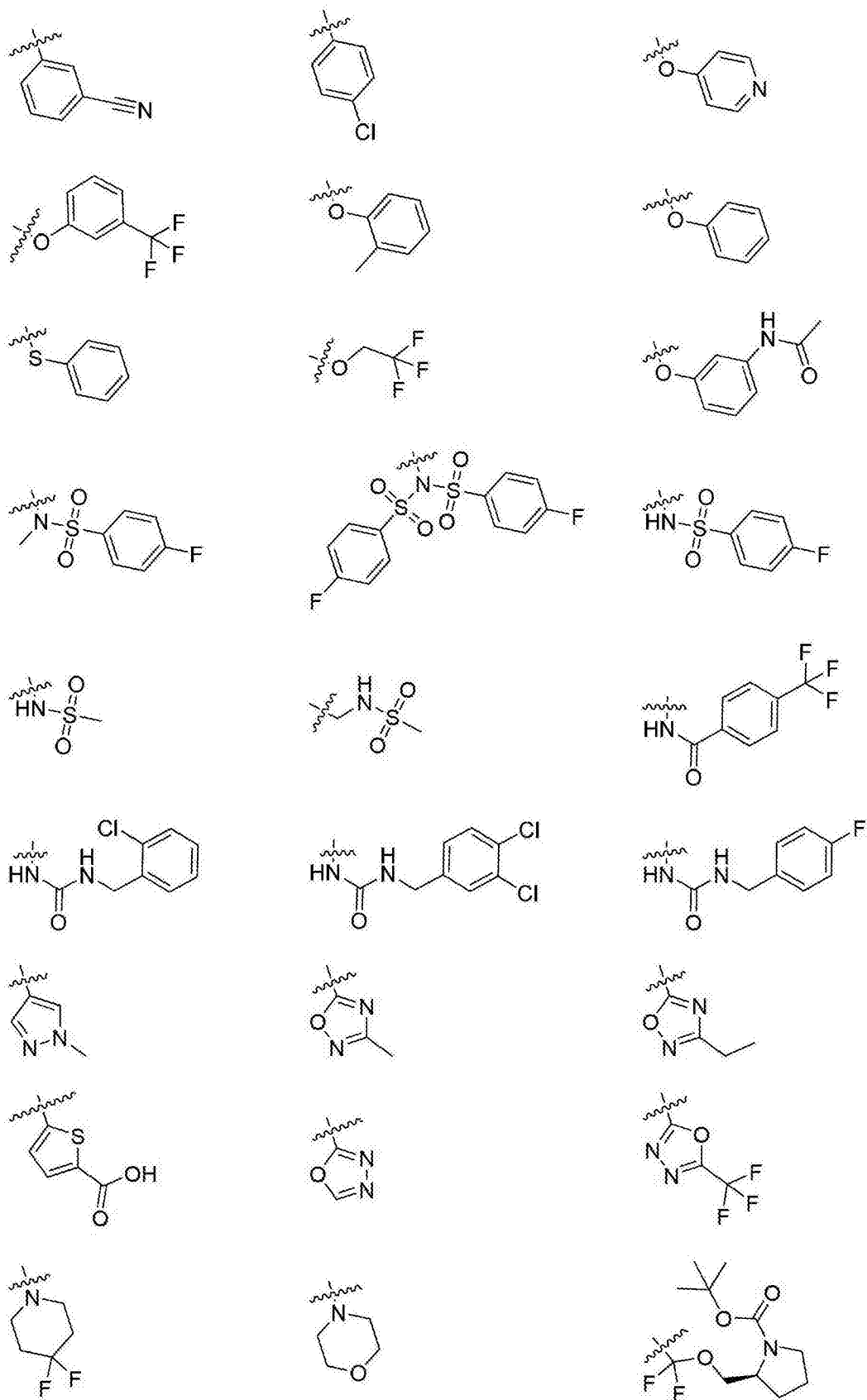
[0532]



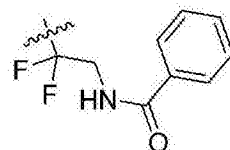
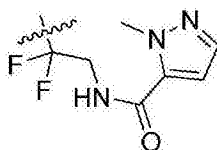
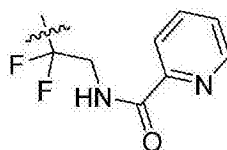
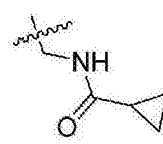
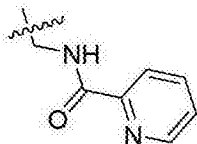
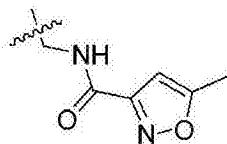
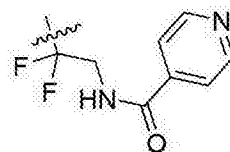
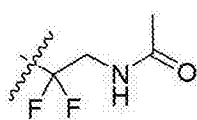
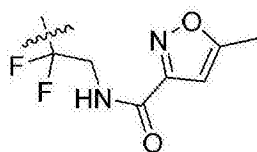
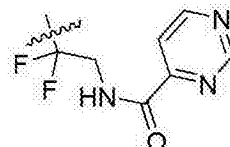
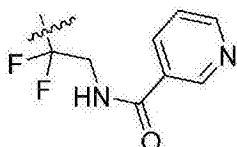
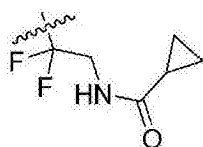
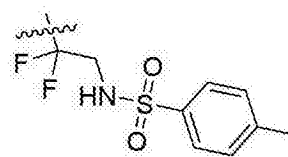
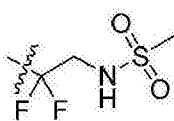
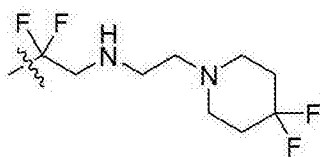
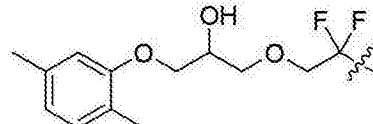
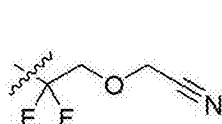
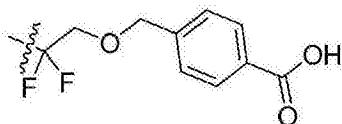
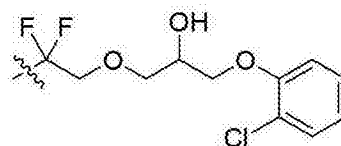
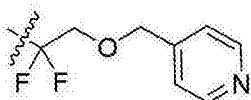
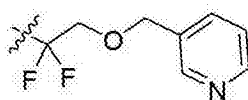
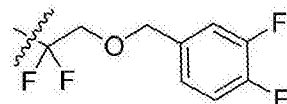
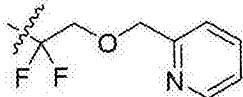
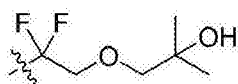
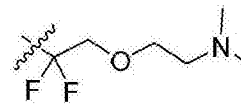
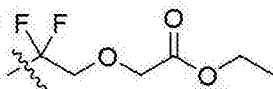
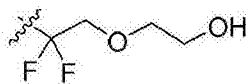
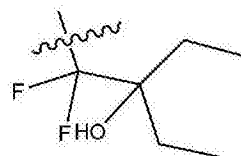
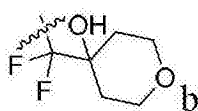
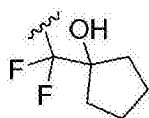
[0533]



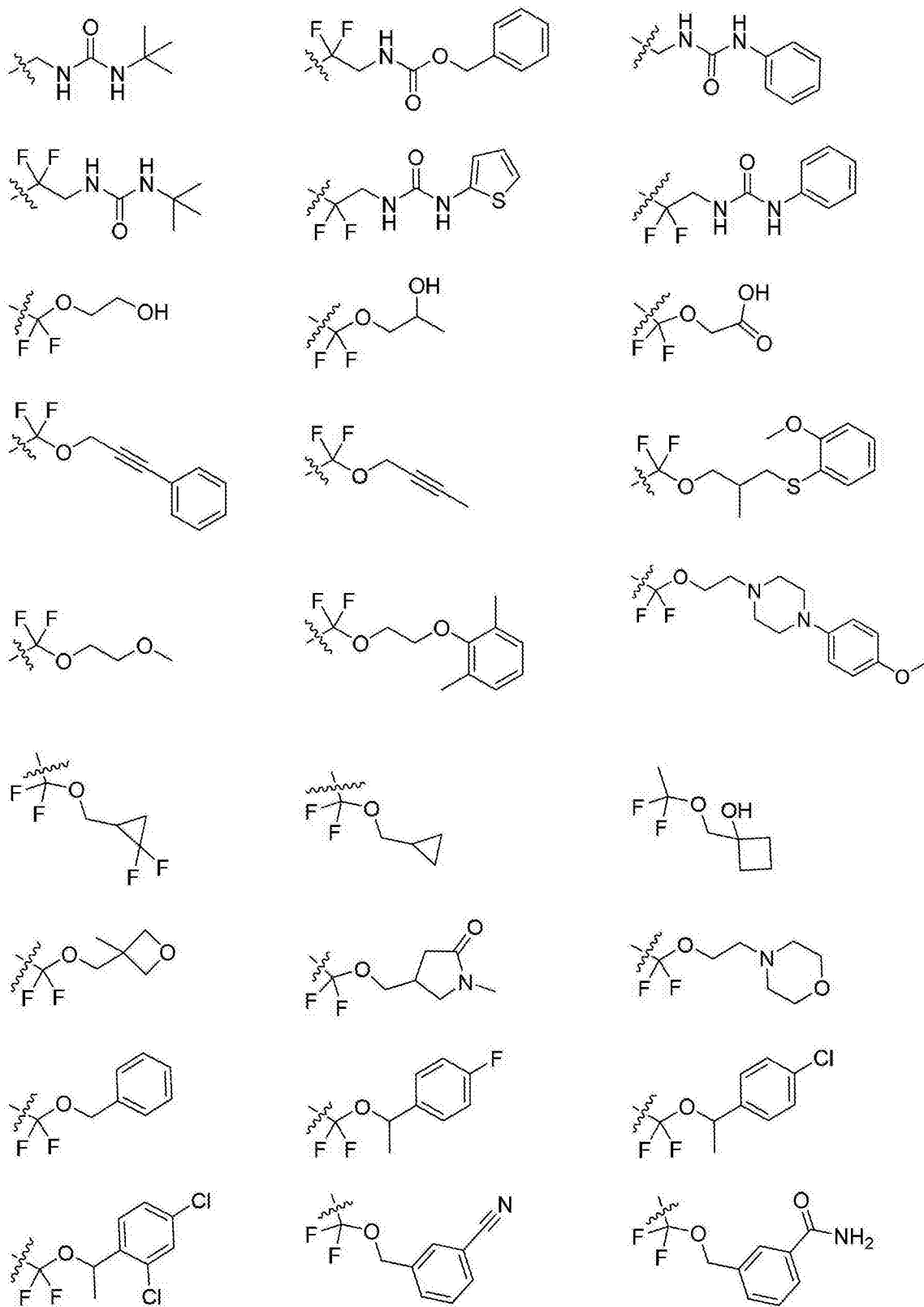
[0534]

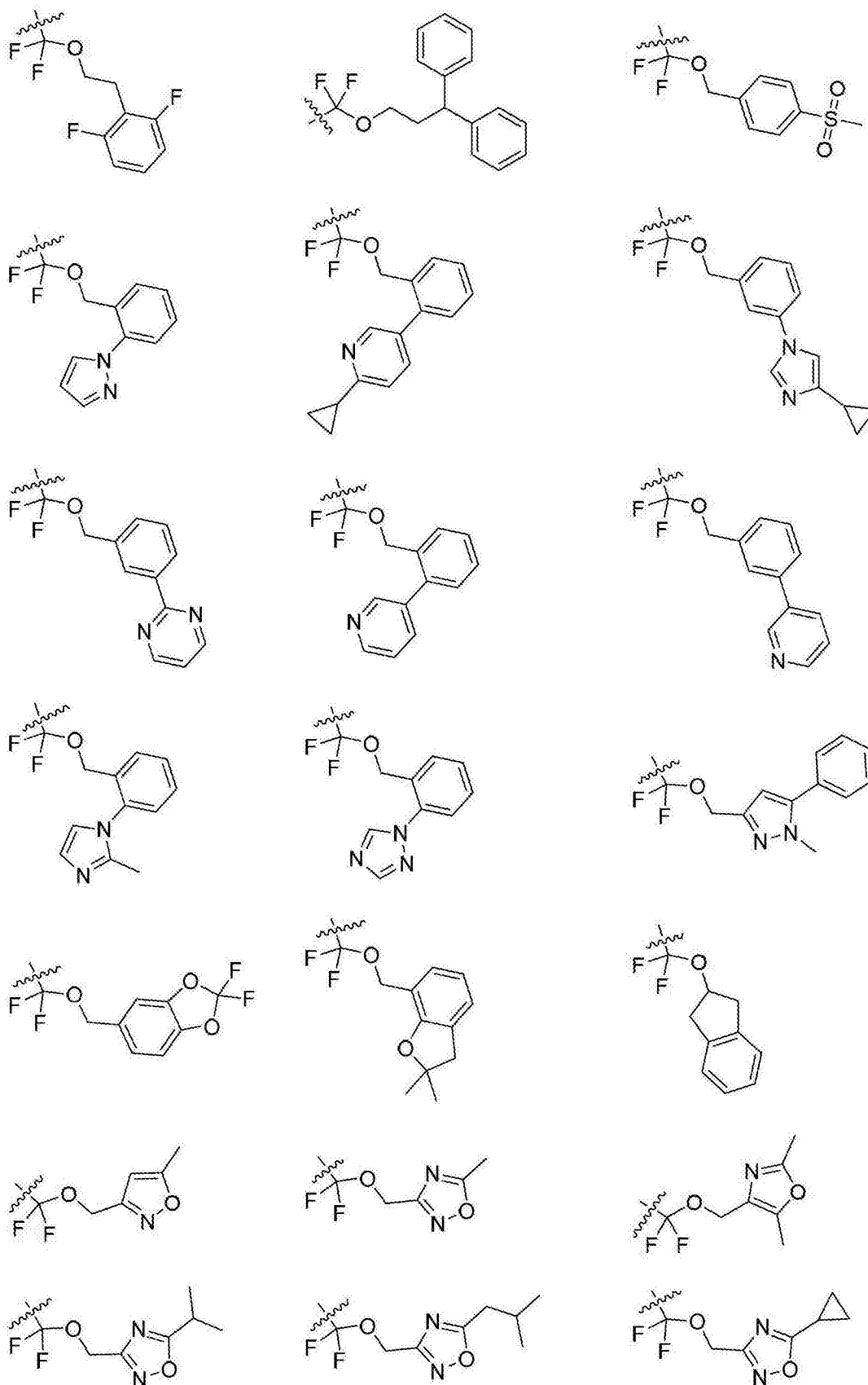


[0535]

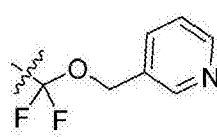
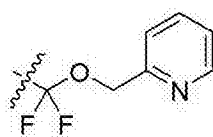
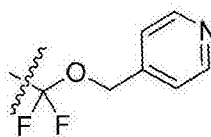
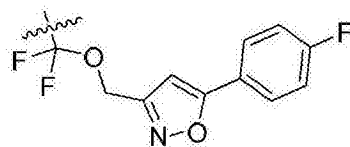
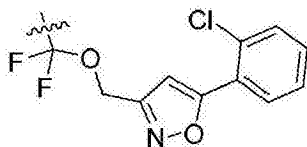
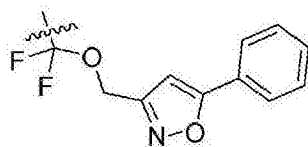
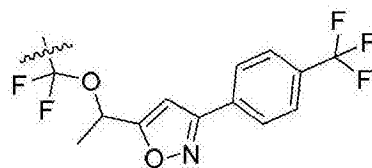
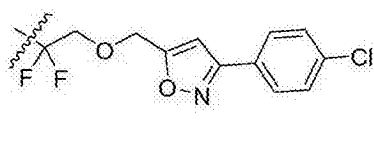
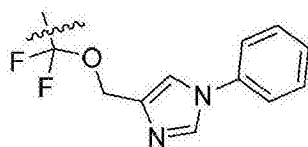
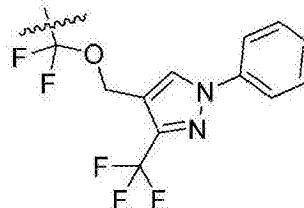
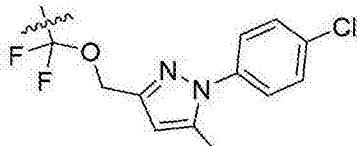
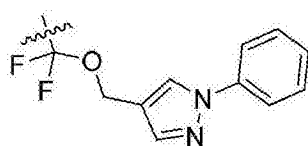
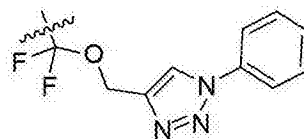
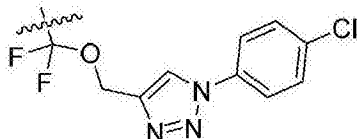
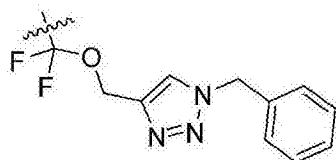
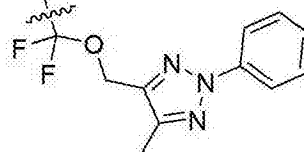
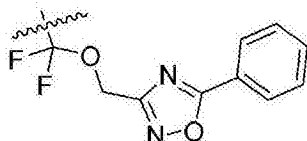
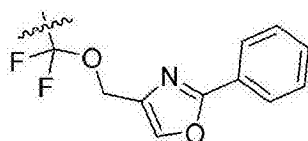
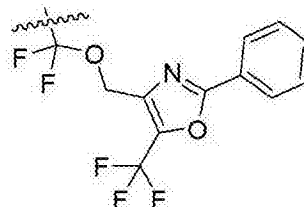
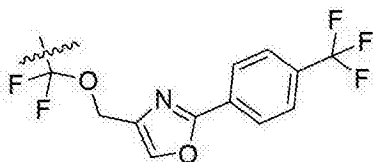
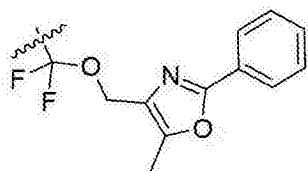
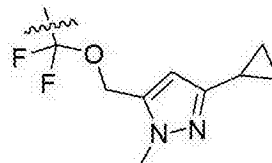
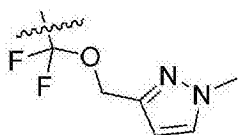
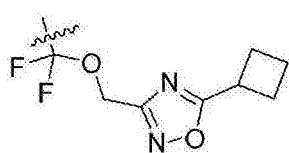


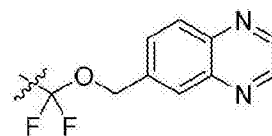
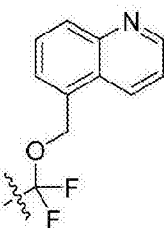
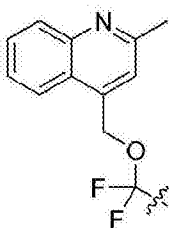
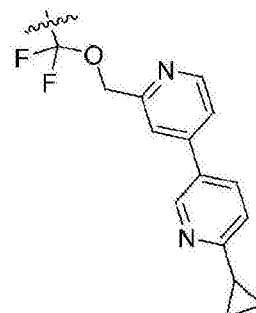
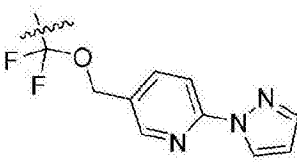
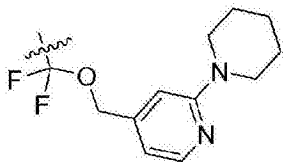
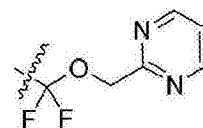
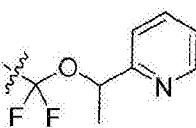
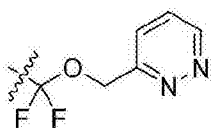
[0536]



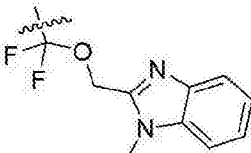
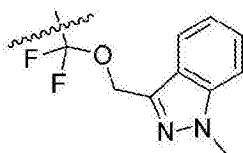
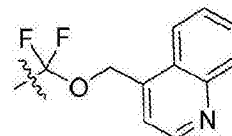
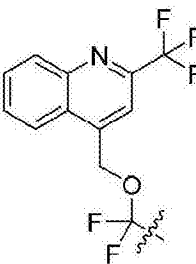
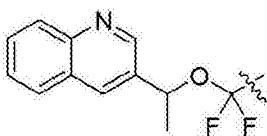


[0538]

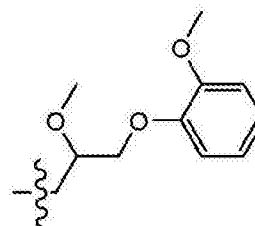
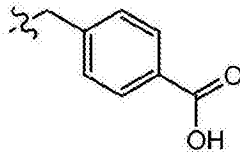
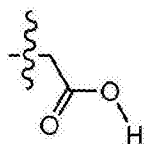
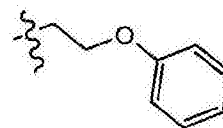
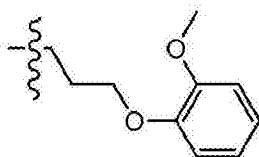


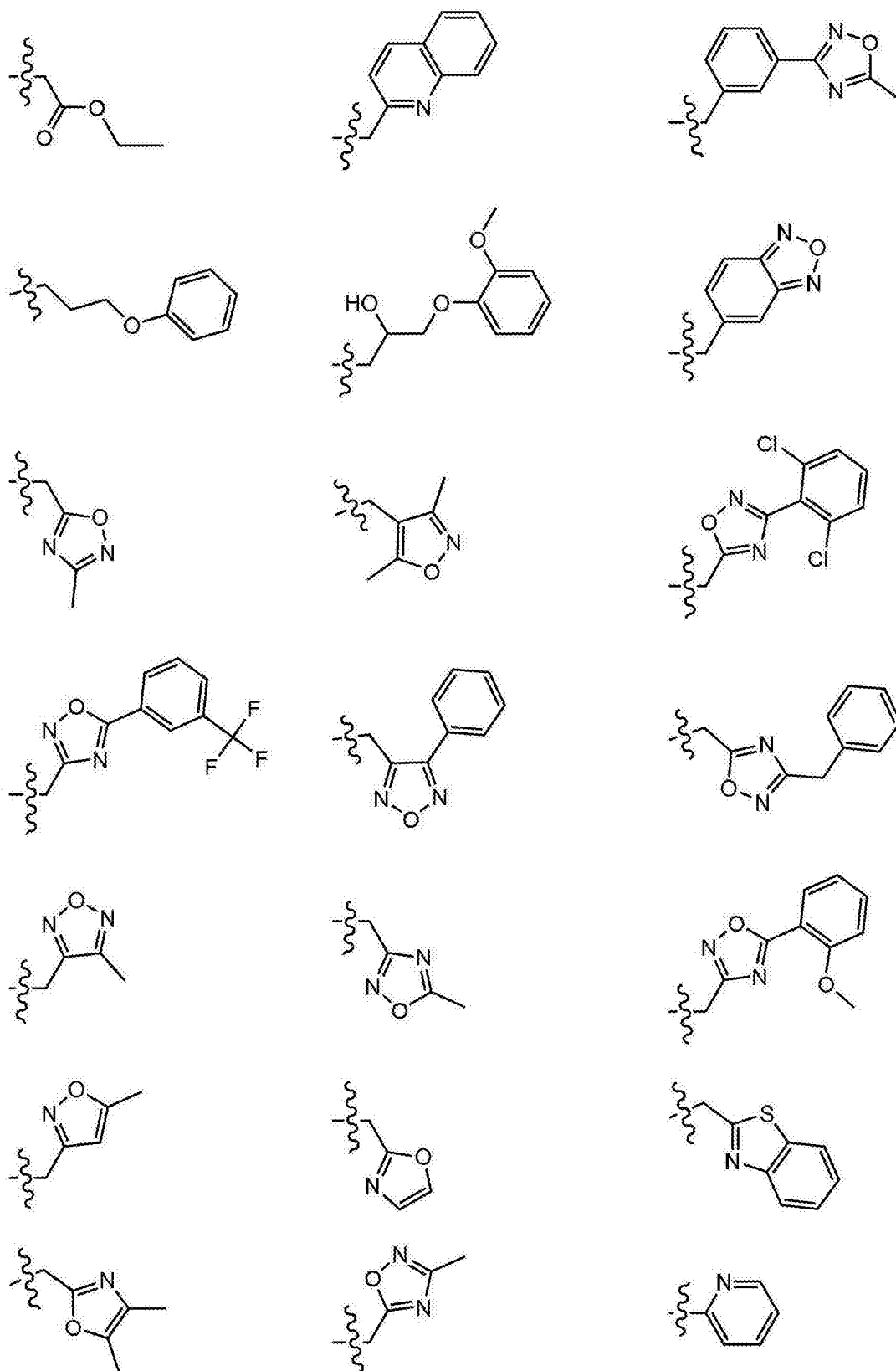


[0539]

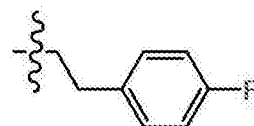
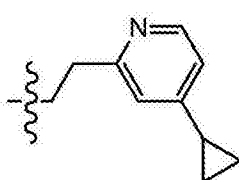
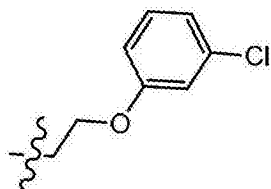
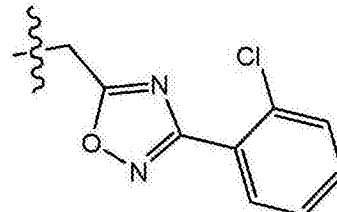
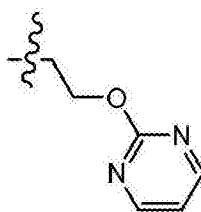
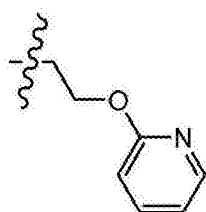
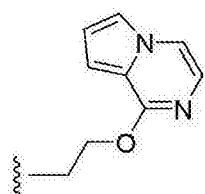
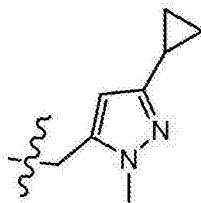
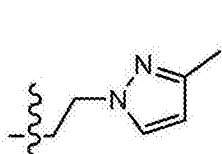
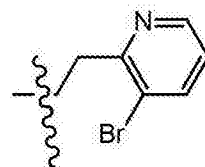
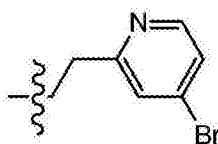
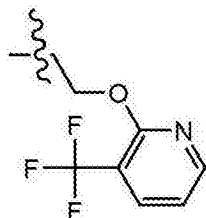
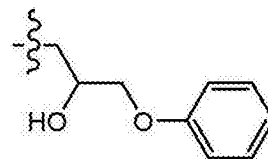
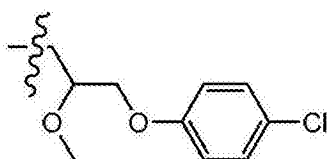
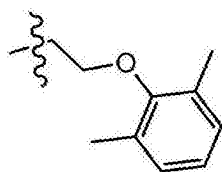
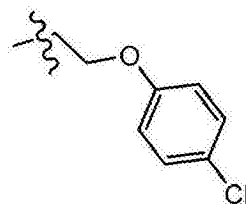
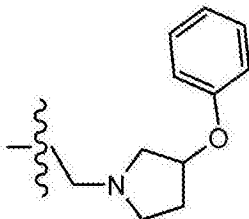
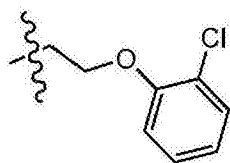
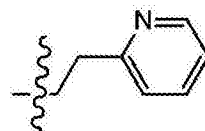
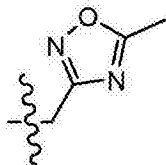
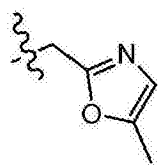


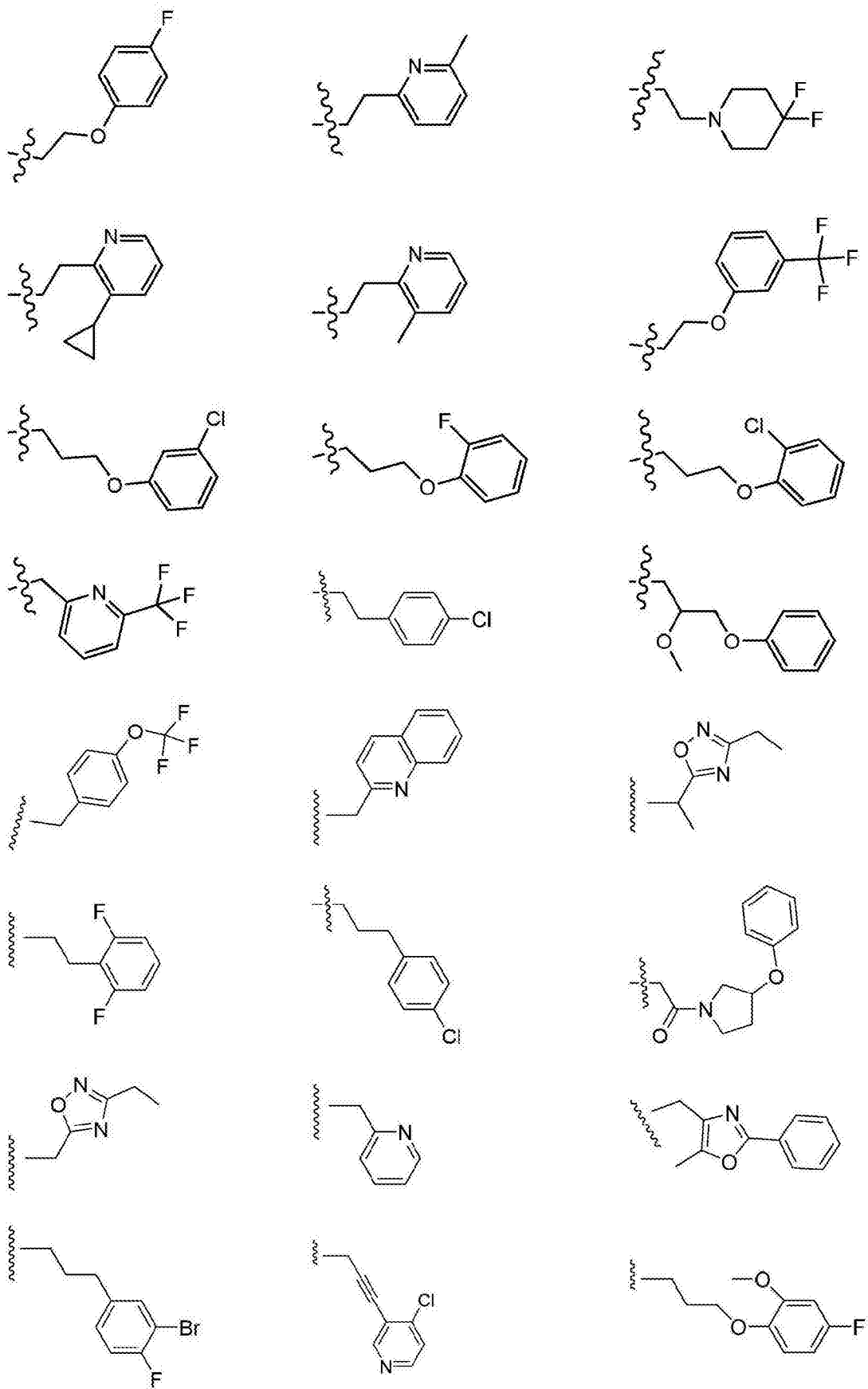
ME

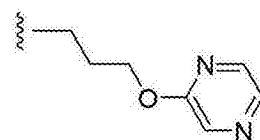
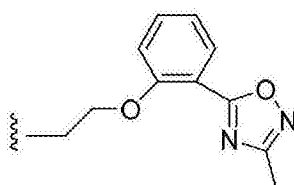
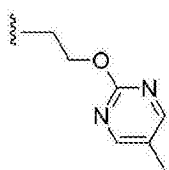
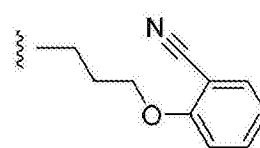
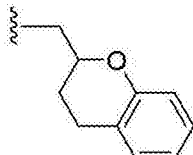
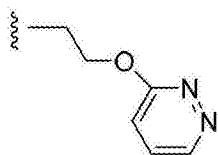
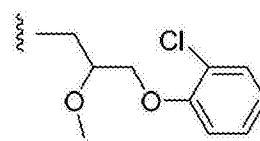
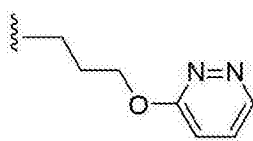
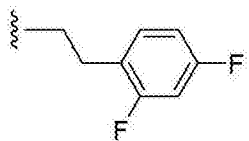
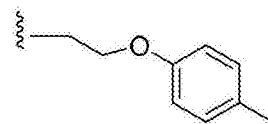
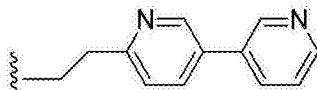
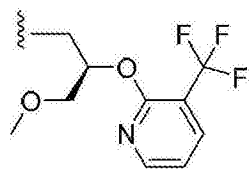




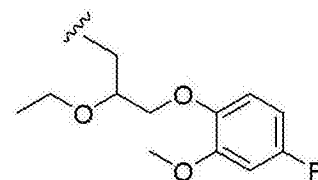
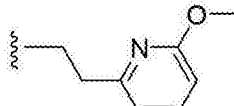
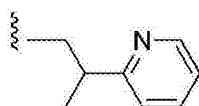
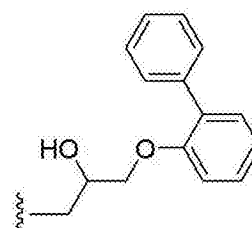
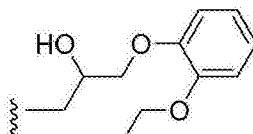
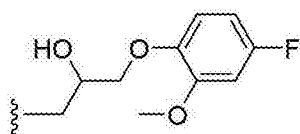
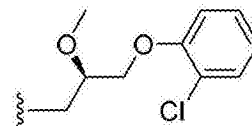
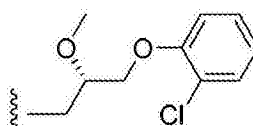
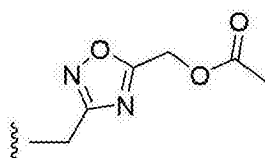
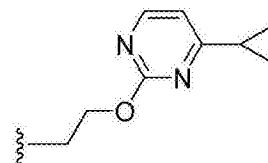
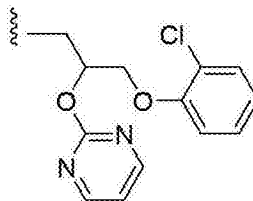
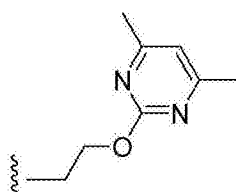
[0541]

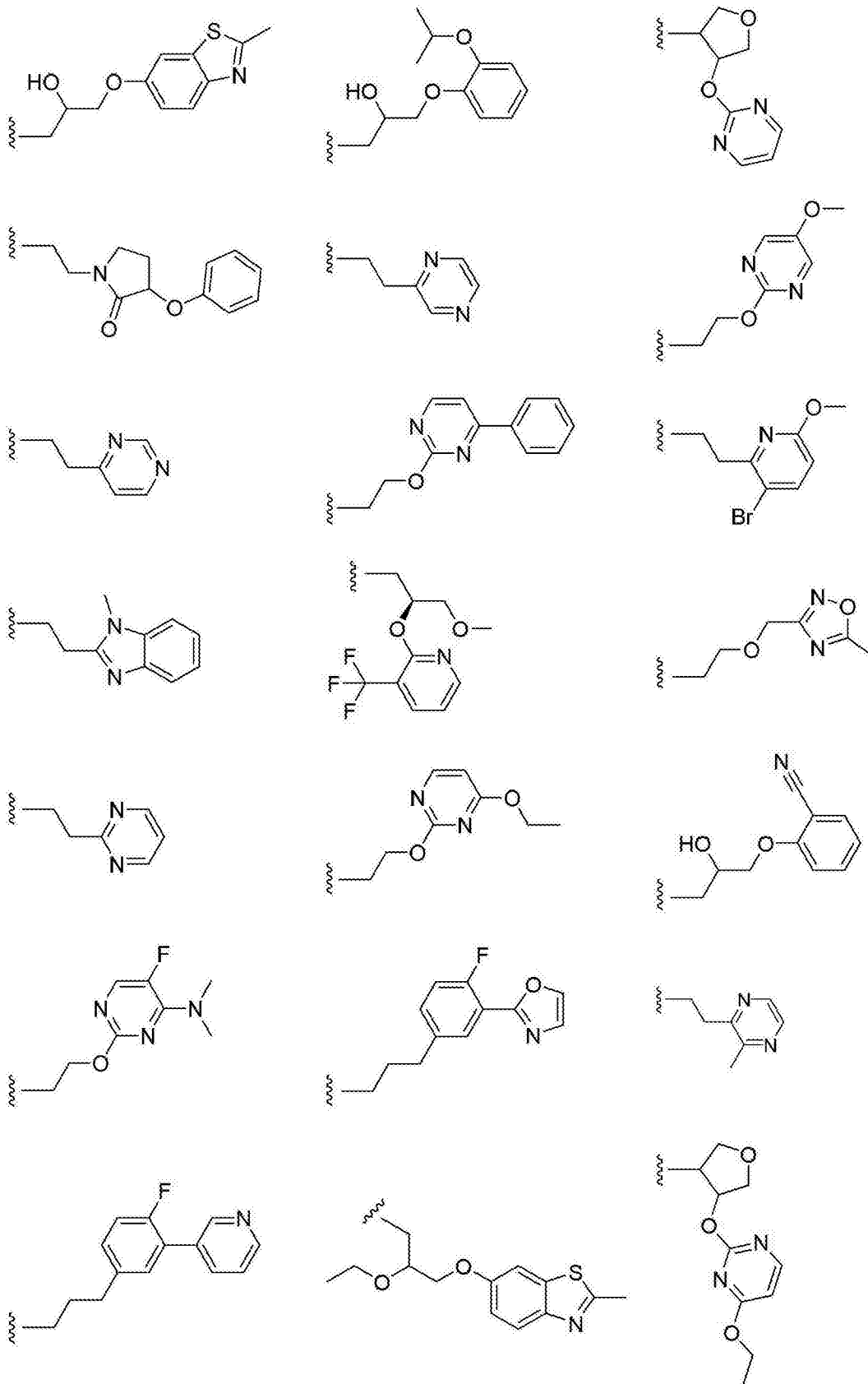




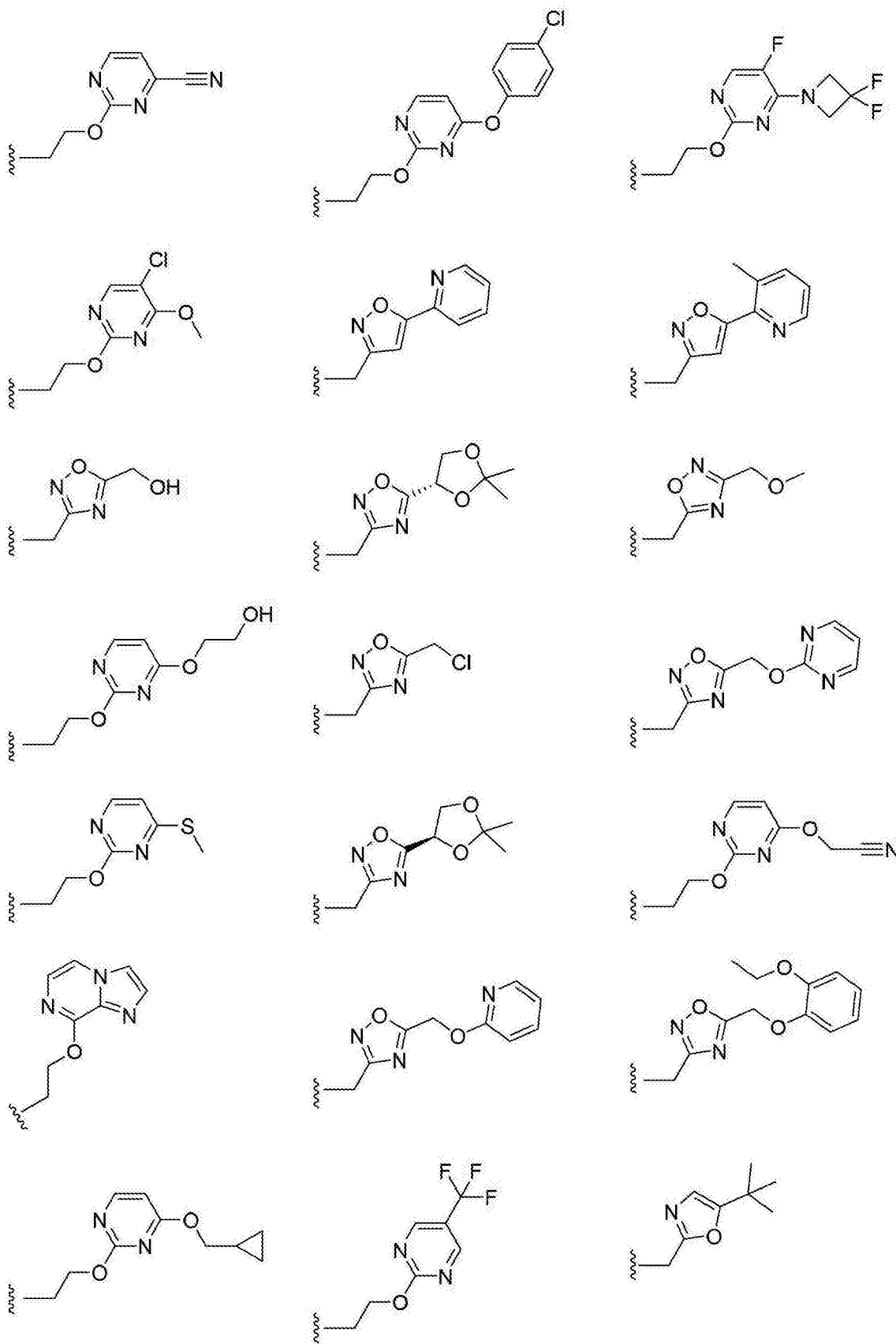


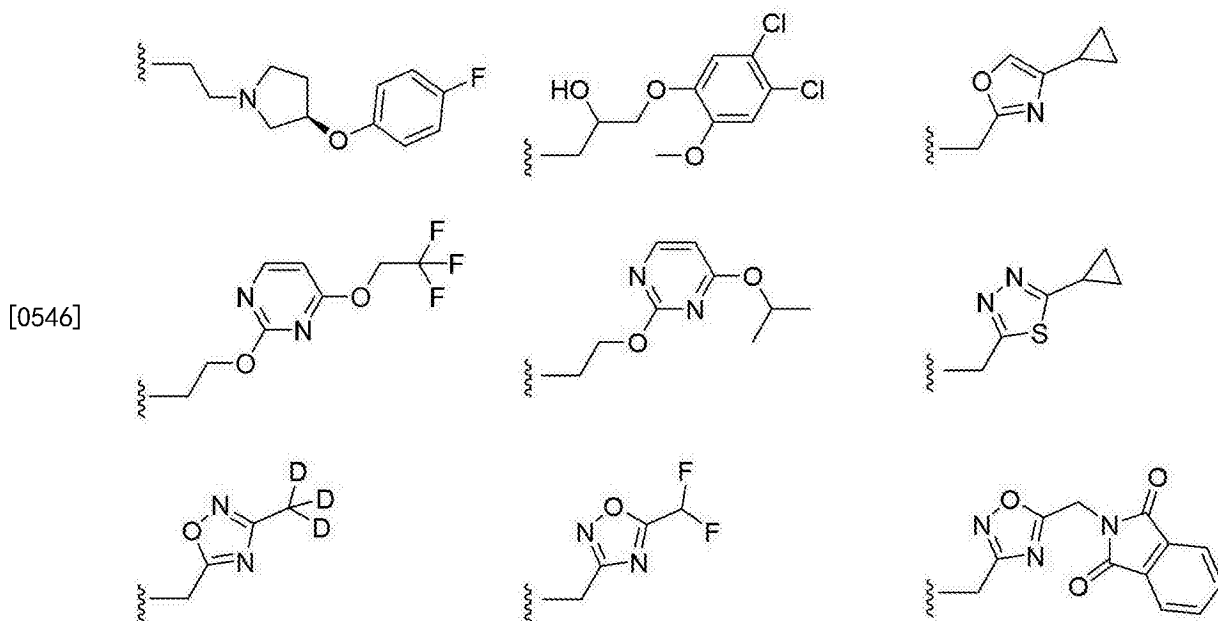
[0543]





[0545]





[0547] 在另外的实施方式中,本发明提供选自由以下组成的组的化合物:

[0548] 2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0549] 2-((4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0550] 2-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0551] 2-(2-羟基-3-(2-甲氧基苯氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0552] 2-((5-甲基异噁唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0553] 2-((3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0554] 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-((5-(3-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0555] 2-(3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0556] 2-((3-(2,6-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0557] 2-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0558] 2-((5-(2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0559] 2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

- [0560] 2-(喹啉-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0561] 2-(1-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0562] 2-((3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0563] 2-(吡啶-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0564] 2-((4-苯基-1,2,5-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0565] 2-((5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0566] 2-(噁唑-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0567] 2-(苯并[d]噻唑-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0568] 2-((5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0569] 2-((4,5-二甲基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0570] 2-(2-甲氧基-3-(2-甲氧基苯氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0571] 2-(3-苯氧基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0572] 2-((5-甲基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0573] 2-((3-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0574] 2-((1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0575] 2-(2-苯氧基乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0576] 2-((3-苯甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0577] 5-甲氧基-2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0578] 2-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(3-苯氧基苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0579] 6-(4-(4-氯苯氧基)苯基)-2-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑

[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0580] 2-((3-(2-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0581] 2-(吡啶-2-基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0582] 2-(2-(1H-吡唑-1-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0583] 2-(2-(吡啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0584] 2-(3-(2-甲氧基苯氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0585] 2-(3-(4-氯苯氧基)-2-羟基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0586] 2-(2-(3-苯氧基吡咯烷-1-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0587] 2-(2-(4-氯苯氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0588] 2-(2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0589] 2-(2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0590] 2-(2-羟基-3-苯氧基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0591] 2-(2-(2,6-二甲基苯氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0592] 2-(2-(4-苯基-1H-咪唑-1-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0593] 2-(2-(2-氯苯氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0594] 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-(2-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)乙基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0595] 2-(2-(6-甲基吡啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0596] 2-(2-(吡啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0597] 2-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0598] 2-(3-(2-氟苯氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0599] 2-(3-(2-氯苯氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-

3 (2H) -酮;

[0600] 6-(4-(4-氯苯氧基)苯基)-2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3 (2H) -酮;

[0601] 2-(2-(3-氯苯氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3 (2H) -酮;

[0602] 2-(2-(4-氟苯氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3 (2H) -酮;

[0603] 2-(2-(3-溴吡啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3 (2H) -酮;

[0604] 2-(2-(4-环丙基吡啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3 (2H) -酮;

[0605] 2-(2-(4-甲基吡啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3 (2H) -酮;

[0606] 2-(4-氟苯乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3 (2H) -酮;

[0607] 2-(2-(3-环丙基吡啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3 (2H) -酮;

[0608] 2-(2-(3-甲基吡啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3 (2H) -酮;

[0609] 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3 (2H) -酮;

[0610] 2-(2,6-二氟苯乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3 (2H) -酮;

[0611] 2-(3-(3-溴-4-氟苯基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3 (2H) -酮;

[0612] 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)乙基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3 (2H) -酮;

[0613] 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-(3-(2-(三氟甲基)苯氧基)丙基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3 (2H) -酮;

[0614] 2-(3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3 (2H) -酮;

[0615] 2-(3-(4-氯吡啶-3-基)丙-2-炔基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3 (2H) -酮;

[0616] 2-(2-(2-甲氧基苯氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3 (2H) -酮;

[0617] 2-(3-(3-氧代-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-2 (3H) -基)丙氧基)苯并腈;

[0618] 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-(3-(2-(三氟甲基)苯氧基)丙基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3 (2H) -酮;

- [0619] (R)-2-(3-甲氧基-2-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0620] 2-(2-(吡啶-3-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0621] 2-(2-(3,3'-联吡啶-6-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0622] 2-(2-(对甲苯氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0623] 2-(3-(4-氟苯基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0624] 2-(色满-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0625] 2-(2,4-二氟苯乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0626] 2-(3-(哒嗪-3-基氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0627] 2-(3-(2-氯苯氧基)-2-甲氧基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0628] 2-(2-(哒嗪-3-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0629] 2-(2-(5-甲基嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0630] 2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0631] 2-(2-(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0632] 2-(3-(吡啶-2-基氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0633] 2-(2-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0634] 2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0635] 2-(2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0636] 2-(3-(2-氯苯氧基)-2-(嘧啶-2-基氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0637] 2-(2-(4-环丙基嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0638] (S)-2-(3-甲氧基-2-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)

苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0639] 2-(2-(5-氯嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮

[0640] 6-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0641] 乙酸(3-((3-氧代-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基酯;

[0642] (S)-2-(3-(2-氯苯氧基)-2-甲氧基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0643] (R)-2-(3-(2-氯苯氧基)-2-甲氧基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0644] 2-(2-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0645] 2-(3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-2-羟基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0646] 2-(3-(2-乙氧基苯氧基)-2-羟基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0647] 2-(3-(联苯基-2-基氧基)-2-羟基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0648] 2-(2-羟基-3-(3-氧代-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)丙氧基)苯并腈;

[0649] 2-(2-(吡啶-2-基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0650] 2-(2-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0651] 2-(3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-2-甲氧基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0652] 2-(2-乙氧基-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0653] 2-(2-(4-乙氧基嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0654] 2-(2-羟基-3-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0655] 2-(2-羟基-3-(2-异丙氧基苯氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0656] 2-(4-(嘧啶-2-基氧基)四氢呋喃-3-基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0657] 2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三甲基甲硅烷基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

- [0658] 2-(2-(嘧啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0659] 2-(2-(2-氧代-3-苯氧基吡咯烷-1-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0660] 2-(2-(嘧啶-4-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0661] 2-(2-(吡嗪-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0662] 2-(2-(4-苯基嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0663] 2-(2-(5-甲氧基嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮
- [0664] 2-(2-(3-甲基吡嗪-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0665] 2-(2-(3-溴-6-甲氧基吡啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0666] 2-(3-(4-氟-3-(噁唑-2-基)苯基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0667] 6-(4-(4-氯苯氧基)苯基)-2-(2-(嘧啶-2-基氧基)乙基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0668] 2-(3-(4-氟-3-(吡啶-3-基)苯基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0669] 6-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-2-(2-(嘧啶-2-基氧基)乙基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0670] 2-(2-(嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三甲基甲硅烷基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0671] 2-(2-乙氧基-3-(2-甲基苯并[d]噁唑-6-基氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0672] 2-(4-(4-乙氧基嘧啶-2-基氧基)四氢呋喃-3-基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0673] 2-(2-(4-(二甲基氨基)-5-氟嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0674] 6-(3,5-二氟-4-苯氧基苯基)-2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0675] 2-((5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0676] 2-(2-(3-氧代-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)乙基氧代-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)乙氧基)嘧啶-4-腈;

- [0677] 2-(2-(5-氯-4-甲氧基嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0678] 6-(4-苯甲酰苯基)-2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0679] 2-(2-(4-(4-氯苯氧基)嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0680] 2-(2-(4-(3,3-二氟吡啶-1-基)-5-氟嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0681] 6-(3,4-二氯苯基)-2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0682] 2-(2-(吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0683] 2-((3-((3-氧代-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)异二氢吡啶-1,3-二酮
- [0684] 2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0685] 2-(2-(5-氟嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0686] 2-(2-(2-氯嘧啶-5-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0687] 6-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-2-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0688] 2-(2-(异喹啉-1-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0689] 2-((5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0690] 6-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0691] 2-((5-(吡啶-2-基)异噁唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0692] 2-((5-(3-甲基吡啶-2-基)异噁唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0693] 6-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-2-((5-(羟基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0694] 2-(1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0695] 2-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0696] 6-(4-氯苯基)-2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

- [0697] 6-(3,4-二氟苯基)-2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0698] 2-肉桂基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0699] (S)-2-((5-(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮
- [0700] 2-((3-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0701] 2-((5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0702] 6-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0703] 2-(2-(4-(2-羟基乙氧基)嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0704] 2-((5-(氯甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0705] (R)-2-((5-(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮
- [0706] 2-(2-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0707] 2-(2-(2-(3-氧代-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)乙基氧代-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)乙氧基)嘧啶-4-基氧基)乙腈;
- [0708] 6-(4-氯-3-氟苯基)-2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0709] 2-((5-((嘧啶-2-基氧基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0710] 2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0711] 2-((3-甲基异噁唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0712] 2-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0713] 2-((3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0714] 2-((3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0715] 2-((3-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0716] 2-((3-三氟甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]

三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0717] 2-((5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0718] 6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0719] 2-((5-甲基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0720] 2-((4,5-二甲基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0721] 2-(2-(咪唑并 [1,2-a] 吡嗪-8-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0722] 2-((5-((吡啶-2-基氧基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0723] 2-((5-((2-乙氧基苯氧基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0724] 2-(2-(4-异丙氧基嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0725] 2-(2-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0726] 2-(2-(4-(环丙基甲氧基)嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0727] 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-(2-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基氧基)乙基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0728] 2-((2-环丙基噁唑-4-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0729] 2-((5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-6-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0730] 2-((5-叔丁基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0731] 2-((5-叔丁基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0732] 2-甲基-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0733] (R)-2-(2-(3-(4-氟苯氧基)吡咯烷-1-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0734] 5-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0735] 5-甲基-2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0736] 2-(2,2,2-三氟乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0737] 2-异丙基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮;

[0738] 2-((4-甲基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0739] 2-((4-甲基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0740] 2-((4-环丙基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0741] 2-((4-环丙基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0742] 6-(4-氯苯基)-2-((5-甲基噁唑-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0743] 8-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0744] 2-((2-甲基噁唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0745] 2-(3-(4,5-二氯-2-甲氧基苯氧基)-2-羟基丙基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0746] 2-((5-环丙基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0747] 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;和

[0748] 2-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0749] 或其药学上可接受的盐、酯、药物前体、立体异构体、溶剂化物,或水合物。

[0750] 在另外的实施方式中,本发明的化合物包括,但不限于:

[0751] 6-(3,4-二氟苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0752] 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0753] 2-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0754] 2-(3-氧代-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)乙酸;

[0755] 4-((3-氧代-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)甲基)苯甲酸;

[0756] 2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0757] 2-((4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0758] 2-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0759] 2-(2-羟基-3-(2-甲氧基苯氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0760] 2-((5-甲基异噁唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0761] 2-((3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,

3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0762] 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-((5-(3-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0763] 2-(3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0764] 2-((3-(2,6-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0765] 2-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0766] 2-((5-(2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0767] 2-(喹啉-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0768] 2-((4-苯基-1,2,5-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0769] 2-(噁唑-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0770] 2-(苯并[d]噻唑-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0771] 2-((4,5-二甲基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0772] 2-(2-甲氧基-3-(2-甲氧基苯氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0773] 2-(3-苯氧基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0774] 2-((5-甲基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0775] 2-((3-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0776] 2-(2-苯氧基乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0777] 2-((3-苯甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0778] 5-甲氧基-2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0779] 2-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(3-苯氧基苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0780] 6-(4-(4-氯苯氧基)苯基)-2-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

- [0781] 2-((3-(2-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0782] 2-(吡啶-2-基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0783] 2-(2-(吡啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0784] 2-(3-(2-甲氧基苯氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0785] 2-(2-(3-苯氧基吡咯烷-1-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0786] 2-(2-(4-氯苯氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0787] 2-(2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0788] 2-(2-羟基-3-苯氧基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0789] 2-(3-(4-氯苯氧基)-2-甲氧基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0790] 2-(2-(2,6-二甲基苯氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0791] 2-(2-(2-氯苯氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0792] 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-(2-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)乙基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0793] 2-(2-(6-甲基吡啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0794] 2-(2-(4-溴吡啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0795] 2-(2-(吡啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0796] 2-(2-(嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0797] 2-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0798] 2-(3-(2-氟苯氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0799] 2-(3-(2-氯苯氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;
- [0800] 6-(4-(4-氯苯氧基)苯基)-2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0801] 2-(2-(3-氯苯氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0802] 2-(2-(4-氟苯氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0803] 2-(2-(3-溴吡啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0804] 2-(2-(4-环丙基吡啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0805] 2-(4-氟苯乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0806] 2-(2-(3-环丙基吡啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0807] 2-(2-(3-甲基吡啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0808] 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-(2-(3-(三氟甲基)苯氧基)乙基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0809] 2-(3-(3-氯苯氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0810] 2-(2-氧代-2-(3-苯氧基吡咯烷-1-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0811] 2-(2-甲氧基-3-苯氧基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0812] 2-(4-氯苯乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0813] 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;和

[0814] 2-(3-(4-氯代苯基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;

[0815] 或其药学上可接受的盐、酯、药物前体、立体异构体、溶剂化物,或水合物。

[0816] 进一步的实施方式

[0817] 在一些实施方式中,由本发明提供的化合物在对晚期钠通道阻断剂的给药具有响应的已知病症的治疗中是有效的,所述病症包括,但不限于,心血管疾病,例如心房和心室性心律失常,包括房颤、普林兹迈托(变异性)心绞痛、稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛、在心脏、肾脏、肝脏和大脑中的局部缺血和再灌注损伤、运动诱发的心绞痛、肺动脉高压、包括收缩性和舒张性心力衰竭的充血性心脏病、以及心肌梗死。在一些实施方式中,作为晚期钠通道阻断剂起作用的本发明提供的化合物可以用于治疗影响神经肌肉系统从而导致疼痛、瘙痒、癫痫发作或麻痹的疾病或用于治疗糖尿病或胰岛素敏感性降低,以及与糖尿病有关的疾病状态,如糖尿病性周围神经病变。

[0818] 本发明的某些化合物在调节神经元钠通道,即,Nav1.1、1.2、1.7和/或1.8中也具

有足够的活性,并且可以具有适当的药代动力学特性,使得它们可以对于中枢和/或周围神经系统具有活性。因此,本发明的一些化合物还可以用于治疗神经性起源的癫痫或疼痛或瘙痒。

[0819] 在一些实施方式中,本发明旨在包括本文中公开的化合物,以及这类化合物的药学上可接受的盐、药学上可接受的酯、互变异构形式、多形体、溶剂化物和药物前体。在一些实施方式中,本发明包括本文中所述化合物的药学上可接受的加成盐、药学上可接受的酯、加成盐的水合物、互变异构形式、多形体、对映异构体、对映异构体的混合物、立体异构体或立体异构体的混合物(纯的或作为消旋的或非消旋的混合物),例如通式(I)的化合物;例如本文中命名的通式(I)的化合物。

[0820] 在一个实施方式中,本发明提供治疗哺乳动物体内疾病状态的方法,通过用能够降低晚期钠电流的试剂治疗可以缓和所述疾病状态,所述方法包括向需要其的哺乳动物给予治疗有效剂量的如上所述的通式I的化合物。在另一实施方式中,所述疾病状态是选自以下一种或多种的心血管疾病: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)、普林兹迈托(变异性)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、局部缺血、复发性缺血、再灌注损伤、心肌梗死、急性冠脉综合征、外周动脉疾病、肺动脉高压和间歇性跛行。在另一实施方式中,所述疾病状态是糖尿病或糖尿病性周围神经病变。在进一步的实施方式中,所述疾病状态导致神经性疼痛、癫痫、癫痫发作或瘫痪的一种或多种。

[0821] 药物组合物和给药

[0822] 根据本发明提供的化合物通常以药物组合物的形式来给药。因此,本发明提供药物组合物,所述药物含有,作为活性成分的一种或多种上述化合物,或其药学上可接受的盐或酯,和一种或多种药学上可接受的赋形剂、载体,包括惰性固体稀释剂和填料、稀释剂(包括无菌水溶液和各种有机溶剂)、渗透促进剂、增溶剂和辅助剂。所述药物组合物可以单独给药或与其他治疗剂联合给药。以在药学领域公知的方式来制备这类组合物(参见,例如,Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, PA 17th Ed. (1985); 和 Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.))。

[0823] 所述药物组合物可以通过具有相似效用试剂的任何接受的给药模式以单剂量或多剂量形式给药,例如,如在通过引用结合的那些专利和专利申请中所描述的,包括直肠、口腔、鼻内和经皮路径,通过动脉内注射,静脉内、腹膜内、胃肠外、肌内、皮下、口服、局部,作为吸入剂,或通过浸渍或涂覆设备例如支架,例如,或插入动脉的圆柱形聚合物来给药。

[0824] 给药的一种模式是肠外,特别是通过注射给药。其中可以通过注射给药来结合的本发明的新型组合物的形式包括水性或油性悬浮液,或乳液,其具有芝麻油、玉米油、棉子油或花生油,以及酞剂,甘露糖醇、右旋糖或无菌水溶液,和类似的药物载体。处于盐水中的水溶液也通常用于注射,但在本公开的上下文是较少优选的。也可以使用乙醇、甘油、丙二醇、液体聚乙二醇等(和其合适的混合物)、环糊精衍生物以及植物油。可以例如,通过使用包衣如卵磷脂,在分散体的情况下通过维持所需粒径以及使用表面活性剂来保持适当的流动性。可以通过各种抗菌剂和抗真菌剂例如,对羟基苯甲酸酯类、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞等,来达到预防微生物起作用。

[0825] 通过在具有如上列举的各种其他组分(按需要)的合适的溶剂中按所需量结合根据本发明的化合物,随后过滤灭菌来制备无菌注射溶液。通常,通过将各种无菌活性组分加入到无菌载体中来制备分散体,所述无菌载体含有基本分散介质和来自以上列举那些的所需的其它组分。在用于制备无菌注射溶液的无菌粉末的情况下,一般的制备方法是真空干燥和冷冻干燥技术,所述技术从其预先无菌过滤的溶液中获得活性组分以及任何额外的所需组分的粉末。

[0826] 口服给药是用于给予根据本发明的化合物的另一途径。可以通过胶囊或肠溶衣片剂等来给药。在制备包括至少一种本文中所述的化合物的药物组合物中,活性组分通常被赋形剂稀释和/或包裹在这样的载体中,所述载体可以处于胶囊、囊剂、纸或其他容器的形式。当所述赋形剂用作稀释剂时,其可以处于固体、半固体或液体物质(上述)的形式,其作为活性组分的运输载体、载体或介质起作用。因此,所述组合物可以处于片剂、丸剂、粉剂、锭剂、香囊剂(sachet)、扁囊剂(cachet)、酏剂、混悬剂、乳剂、溶液剂、糖浆剂、气溶胶(作为固体或在液体介质中)、软膏(含有,例如,高达10%重量的活性化合物)、软的和硬的明胶胶囊剂、无菌注射溶液和无菌包装粉末。

[0827] 合适的赋形剂的一些例子包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、淀粉、阿拉伯树胶、磷酸钙、藻酸盐、黄蓍胶、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、和甲基纤维素。配制品另外地可以包括:润滑剂如滑石、硬脂酸镁、和矿物油;润湿剂;乳化剂和悬浮剂;防腐剂如甲基和丙基羟基-苯甲酸盐;增甜剂;和调味剂。

[0828] 可以配制本发明的组合物,以便在通过使用本领域中公知的步骤给予患者之后提供活性成分的快速,持续或延迟的释放。用于口服给药的控制释放药物递送系统包括渗透泵系统和含有聚合物涂覆的储存器或药物-聚合物基质配制品的溶解系统。美国专利号3,845,770、4,326,525、4,902,514和5,616,345中给出了控制释放系统的例子。在本发明的方法中使用的其他配制品使用透皮递药装置(“贴片”)。使用这样的透皮贴片能够以控制的量提供连续或不连续地注入本发明的化合物。用于递送药物试剂的透皮贴片的构造和使用在本领域中是公知的。参见,例如,美国专利号5,023,252、4,992,445和5,001,139。可以构建这样的贴片以连续地、脉冲地或按需要递送药物试剂。

[0829] 在一些实施方式中,以单位剂量形式配制组合物。术语“单位剂量形式”是指物理上分离的单位,其适合用于人类受试者和其他哺乳动物的单位剂量,每个单位包含预定量的计算出产生所期望的治疗效应的活性物质,与合适的药物赋形剂(例如,片剂、胶囊剂、安瓿)结合。一般以药学上有效的量来给予这些化合物。在一些实施方式中,对于口服给药,每个剂量单位包含1mg至2g的本文中所描述的化合物,而对于肠外给药,在一些实施方式中,包含0.1至700mg的本文中所描述的化合物。然而,应当理解的是,实际给予的化合物的量通常由医师根据有关的情况来确定,包括待治疗的病症,选择的给药途径,给予的实际化合物以及其相对活性,个体患者的年龄、体重和反应,患者症状的严重性等。

[0830] 为了制备固体组合物如片剂,将主要的活性组分与药物赋形剂进行混合以形成固体预配制组合物,其包含本发明的化合物的均相混合物。当提及这些预配制组合物为均相时,是指活性组分均匀地分散在整个组合物中,使得该组合物可以容易地被细分成同等有效的单位剂型如片剂、丸剂和胶囊剂。

[0831] 本发明的片剂或丸剂可以被涂布或另外地混合用来提供一种具有延长作用的优

点的剂型,或用来保护以免受胃中酸性条件。例如,片剂或丸剂可以包括内部剂量和外部剂量成分,后者为在前者之上的被膜(envelope)的形式。可以通过肠溶层来隔开这两种成分,其中肠溶层用来阻止在胃中崩解并使得内部成分完整无损地进入十二指肠或被延缓释放。各种材料可以用于这类肠溶层或涂层,这样的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、十六醇、以及醋酸纤维素)的混合物。

[0832] 用于吸入或吹入的组合物包括处于药学上可接受的水溶剂或有机溶剂、或它们的混合物中的溶液和悬浮液,以及粉末。液体或固体组合物可以包含如上文所述的合适的药学上可接受的赋形剂。在一些实施方式中,通过口服或鼻吸入途径给予这些组合物以获得局部或全身效应。可以通过使用惰性气体来雾化处于优选的药学上可接受的溶剂中的组合物。可以直接从雾化装置吸入雾化溶液,或雾化装置可以连接于口罩突出物(facemask tent)、或间歇式正压呼吸机。在一些实施方式中,可以由以适当方式递送配制品的装置,口服地或鼻部地,给予溶液、悬浮液、或粉末组合物。

[0833] 在一个事实方案中,本发明涉及药物组合物,所述药物组合物包括药学上可接受的赋形剂或载体和治疗有效量的如上所述的通式I的化合物或其药学上可接受的盐、酯、药物前体、立体异构体、或水合物。

[0834] 联合疗法

[0835] 通过给予本发明的晚期钠通道阻断剂来进行治疗的患者经常显示出受益于用其他治疗剂治疗的疾病或病症。这些疾病或病症可以为心血管型或者可以与肺部障碍、代谢障碍、肠胃障碍等相关。另外,通过给予本发明的晚期钠通道阻断剂而治疗的一些冠脉患者显示出可受益于用抗生素、止痛药和/或抗抑郁药和抗焦虑药的治疗剂进行治疗的病症。

[0836] 心血管试剂联合疗法

[0837] 可受益于本发明的晚期钠通道阻断剂与其他治疗剂的联合治疗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)、运动引起的心绞痛、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),肺动脉高压(pulmonary hypertension),包括肺动脉动脉压高(pulmonary arterial hypertension),心力衰竭,包括充血性(或慢性)心力衰竭和舒张性心力衰竭和具有保留射血分数的(心脏舒张的功能障碍)的心力衰竭、急性心力衰竭,或者复发性局部缺血。

[0838] 适合用于治疗心血管相关疾病或病症的治疗剂包括抗心绞痛药物、心力衰竭药、抗血栓形成药、抗心律不齐药、抗高血压药和降脂药物。

[0839] 本发明的晚期钠通道阻断剂与适合用于治疗心血管相关病症的治疗剂的共同给药使患者目前接受的护理治疗标准得到增强。

[0840] 抗心绞痛药物

[0841] 抗心绞痛药物包括 β -阻断剂、钙通道阻断剂和硝酸酯。 β 阻断剂通过降低心脏工作负荷降低了心脏对氧的需求,从而导致心率下降以及减少强力的心脏收缩。 β 阻断剂的实例包括醋丁洛尔(Sectral)、阿替洛尔(Tenormin)、倍他索洛尔(Kerlone)、比索洛尔/双氢克尿噻(Ziac)、比索洛尔(Zebeta)、卡替洛尔(Cartrol)、艾司洛尔(Brevibloc)、拉贝洛尔(Normodyne,Trandate)、美托洛尔(Lopressor,Toprol XL)、纳多洛尔(Corgard)、心得安(Inderal)、索他洛尔(Betapace)和噻吗洛尔(Blocadren)。

[0842] 硝酸酯使动脉和静脉膨胀,由此增加冠脉血流量并降低血压。硝酸酯的实例包括

硝基甘油、硝酸酯贴片、异山梨醇二硝酸酯和异山梨醇-5-单硝酸酯。

[0843] 钙通道阻断剂防止了钙正常流动到心脏细胞和血管中,从而导致血管松弛,由此增加对心脏的血液和氧的供应。钙通道阻断剂的实例包括氨氯地平(Norvasc, Lotrel)、苧普地尔(Vascor)、地尔硫卓(Cardizem, Tiazac)、非洛地平(Plendil)、硝苯吡啶(Adalat, Procardia)、尼莫地平(Nimotop)、尼索地平(Sular)、异搏定(Calan, isoptin, Verelan)和尼卡地平。

[0844] 心力衰竭药剂

[0845] 用于治疗心力衰竭的药剂包括利尿剂、ACE抑制剂、血管扩张剂和强心甙。利尿剂消除了组织和循环中的过量流体,由此减轻了心力衰竭的许多症状。利尿剂的实例包括双氢克尿噻、美托拉宗(Zaroxolyn)、利尿磺胺(Lasix)、布美他尼(Bumex)、螺旋内酯固醇(Aldactone)和依匹乐酮(Inspra)。

[0846] 血管紧张肽转换酶(ACE)抑制剂通过扩张血管以及降低对血流的阻力降低了心脏上的工作负荷。ACE抑制剂的实例包括贝那普利(Lotensin)、甲巯丙脯酸(Capoten)、依那普利(Vasotec)、福辛普利(Monopril)、赖诺普利(Prinivil, Zestril)、莫西普利(Univasc)、哌林多普利(Aceon)、喹那普利(Accupril)、雷米普利(Altace)和群多普利(Mavik)。

[0847] 血管扩张剂通过使血管松弛和扩张而降低血管上的压力。血管扩张剂的实例包括肼苯哒嗪、二氮嗪、哌唑嗪、氯压定和甲基多巴。ACE抑制剂、硝酸酯、钾通道活化剂和钙通道阻断剂也充当血管扩张剂。

[0848] 强心甙是增加心脏收缩力的化合物。这些化合物增强了心脏的泵送能力并改善了不规则的心跳活动。强心甙的实例包括毛地黄、地高辛和毛地黄毒苷。

[0849] 抗血栓药

[0850] 抗血栓药抑制了血液的凝结能力。存在三种主要类型的抗血栓药-血小板抑制剂、抗凝血剂和溶栓药。

[0851] 血小板抑制剂抑制了血小板的凝结活性,由此降低了动脉中的凝结。血小板抑制剂的实例包括乙酰水杨酸(aspirin)、噻氯匹定、氯吡格雷(plavix)、潘生丁、西洛他唑、潘生丁磺吡酮、潘生丁、消炎痛和糖蛋白11b/111a抑制剂如阿昔单抗、替罗非班和依替巴肽(Integrelin)。β阻断剂和钙通道阻断剂也具有血小板抑制效果。

[0852] 抗凝血剂防止血块长得更大且防止新血块的形成。抗凝血剂的实例包括比伐卢定(Angiomax)、华法令(Coumadin)、未分级的肝素、低分子量肝素、达那肝素、重组水蛭素和阿戈托班。

[0853] 血栓溶解剂用于打破存在的血块。血栓溶解剂的实例包括链激酶、尿激酶和替奈普酶(TNK)以及组织纤溶酶原激活剂(t-PA)。

[0854] 抗心律不齐药

[0855] 抗心律不齐药用于治疗心率和心律的障碍。抗心律不齐药的实例包括胺碘达隆、决奈达隆、奎尼丁、普鲁卡因酰胺、利多卡因和丙胺苯丙酮。还将强心甙和β阻断剂用作抗心律不齐药。

[0856] 胺碘达隆和决奈达隆的组合是特别令人感兴趣的,其给出了最近发现的晚期钠通道阻断剂雷诺嗪和胺碘达隆以及决奈达隆的协同效应。参见美国专利申请公开号20100056536和美国专利申请12/972,949,上述文献整体并入本文。

[0857] 抗高血压药

[0858] 抗高血压药用于治疗高血压,其中血压始终高于正常的病症。高血压与心血管疾病的许多方面相关,包括充血性心力衰竭、动脉硬化和血块形成。抗高血压药的实例包括 α -1-肾上腺素拮抗剂如哌唑嗪(Minipress)、甲磺酸多沙唑嗪(Cardura)、盐酸哌唑嗪(Minipress)、哌唑嗪、泊利噻嗪(Minizide)和盐酸特拉唑嗪(Hytrin); β -肾上腺素拮抗剂如心得安(Inderal)、纳多洛尔(Corgard)、噻吗心安(Blocadren)、美托洛尔(Lopressor)和心得乐(Visken);中枢 α -肾上腺素受体激动剂如盐酸氯压定(Catapres)、盐酸氯压定和氯噻酮(Clorpres,Combipres)、乙酸胍那苄(Wytensin)、盐酸胍法新(Tenex)、甲基多巴(Aldomet)、甲基多巴和氯噻嗪(Aldoclor)、甲基多巴和双氢克尿噻(Aldoril);结合的 α/β -肾上腺素拮抗剂如拉贝洛尔(Normodyne,Trandate)、卡维地洛(Coreg);肾上腺素能神经元阻断剂如胍乙啶(Ismelin)、利血平(Serpasil);中枢神经系统作用抗高血压药如氯压定(Catapres)、甲基多巴(Aldomet)、胍那苄(Wytensin);抗血管紧张肽II药物;ACE抑制剂如哌林多普利(Aceon)、甲巯丙脯酸(Capoten)、依那普利(Vasotec)、赖诺普利(Prinivil,Zestril);血管紧张肽-II受体拮抗剂如坎地沙坦(Atacand)、依普沙坦(Teveten)、厄贝沙坦(Avapro)、氯沙坦(Cozaar)、替米沙坦(Micardis)、缬沙坦(Diovan);钙通道阻断剂如异搏定(Calan,Isoptin)、地尔硫卓(Cardizem)、硝苯吡啶(Adalat,Procardia);利尿剂;直接血管扩张剂如硝普盐(Nipride)、二氮嗪(Hyperstat IV)、肼苯哒嗪(Apresoline)、米诺地尔(Loniten)、异搏定;以及钾通道活化剂如阿里卡林、比卡林、克罗卡林、依马卡林、尼可地尔和吡那地尔。

[0859] 降脂药

[0860] 降脂药物用于降低血液中的胆固醇或脂肪糖的量。降脂药物的实例包括苯扎贝特(Bezalip)、环丙贝特(Modalim)以及他汀类药物如阿托伐他汀(Lipitor)、氟伐他汀(Lescol)、洛伐他汀(Mevacor,Altacor)、美伐他汀、匹伐他汀(Livalo,Pitava)、普伐他汀(Lipostat)、罗苏伐他汀(Crestor)和斯伐他汀(Zocor)。

[0861] 在本发明中,存在急性冠脉疾病事件的患者通常患有二次医学病症如代谢障碍、肺部障碍、外周血管障碍、或肠胃失调中的一种或多种。这类患者可受益于包括对患者给予雷诺嗪与至少一种治疗剂结合的联合疗法的治疗。

[0862] 肺部障碍联合疗法

[0863] 肺部障碍是指与肺相关的任何疾病或病症。肺部障碍的实例包括但不限于哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、支气管炎和肺气肿。

[0864] 用于治疗肺部障碍的治疗剂的实例包括包含 β 2拮抗剂和抗胆碱能药物的支气管扩张药、皮质类固醇以及电解质添加物。用于治疗肺部障碍的治疗剂的具体实例包括肾上腺素、间羟叔丁肾上腺素(Brethaire,Bricanyl)、沙丁胺醇(Proventil)、沙美特罗(Serevent,Serevent Diskus)、茶碱、异丙托溴铵(Atrovent)、噻托溴铵(Spiriva)、甲基强的松龙(Solu-Medrol,Medrol)、镁、和钾。

[0865] 代谢障碍联合疗法

[0866] 代谢障碍的实例包括,但不限于,包括I型和II型糖尿病的糖尿病、代谢综合症、血脂异常、肥胖、葡萄糖耐受不良、高血压、升高的血清胆固醇、和升高的甘油三酯。

[0867] 用于治疗代谢障碍的治疗剂的实例包括如在上述“心血管药物联合治疗”部分中

所述的抗高血压药和降脂药物。用于治疗代谢障碍的其他治疗剂包括胰岛素、磺酰脲、双胍、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、和肠促胰岛素模拟物。

[0868] 外周血管障碍联合疗法

[0869] 外周血管障碍是与位于心脏和大脑外部的血管(动脉和静脉)相关的障碍,包括例如周围动脉疾病(PAD),其为当对内脏器官、手臂和腿供应血液的动脉因动脉硬化而被完全或部分阻断时所发展的病症。

[0870] 肠胃失调联合疗法

[0871] 肠胃失调是指与胃肠道有关的疾病和病症。肠胃失调的实例包括胃食管反流病(GERD)、发炎性肠病(IBD)、肠胃炎、胃炎和胃溃疡疾病以及胰腺炎。

[0872] 用于治疗肠胃失调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(Nexium)、奥美拉唑(Prilosec)、雷贝拉唑;H₂阻断剂如甲氰咪胍(Tagamet)、甲胺呋硫(Zantac)、法莫替丁(Pepcid)、尼扎替丁(Axid);前列腺素如米索前列醇(Cytotec);硫糖铝;以及抗酸药。

[0873] 抗生素、止痛药、抗抑郁药和抗焦虑药联合疗法

[0874] 存在急性冠心病事件的患者可显示受益于给予一种或多种治疗剂(它们是抗生素、止痛药、抗抑郁药和抗焦虑药)与雷诺嗪结合的病症。

[0875] 抗生素

[0876] 抗生素是杀死微生物(包括细菌和真菌)或停止其生长的治疗剂。抗生素的实例包括 β -内酰胺抗生素,包含青霉素(阿莫西林)、头孢菌素类如唑啉头孢菌素、头孢呋辛、头孢羟苄(Duricet)、头孢氨苄(Keflex)、塞发来定(Velosef)、氯头孢菌素(Ceclor)、头孢呋辛酯(Ceftin)、头孢罗齐(Cefzil)、洛拉卡比(Lorabid)、头孢克肟(Suprax)、头孢泊肟(Vantin)、头孢布坦(Cedax)、头孢地尼(Omnicef)、头孢三嗪(Rocephin)、碳青霉烯类、和单环内酰胺类;四环素类如四环素;大环内酯抗生素如红霉素;氨基糖苷类如艮他霉素、托普霉素、氨丁卡霉素;喹诺酮类如环丙沙星;环肽类如万古霉素、链阳性霉素、多粘霉素;林肯酰胺类如氯林肯霉素;噁唑烷酮类如利奈唑胺;以及磺胺抗生素如硫代异噁唑。

[0877] 止痛药

[0878] 止痛药是用于减轻疼痛的治疗剂。止痛药的实例包括鸦片类和吗啡模拟物类如芬太奴和吗啡;扑热息痛;NSAID和COX-2抑制剂。假定通过抑制NaV1.7和1.8钠通道,本发明的晚期钠通道阻断剂能够治疗神经性疼痛,与止痛药联合是特别看好的。参见美国专利申请公开号2009/0203707。

[0879] 抗抑郁药和抗焦虑药

[0880] 抗抑郁药和抗焦虑药包括用于治疗焦虑症、抑郁症的那些药物以及用作镇静剂和镇定剂的药物。抗抑郁药和抗焦虑药的实例包括苯并二氮卓类如地西洋、氯羟安定和咪达唑仑;enzodiazepine;巴比妥酸盐;导眠能;水合氯醛;眠尔通;舍曲林(Zoloft, Lustral, Apo-Sertral, Asentra, Gladem, Serlift, Stimuloton);依他普仑(Lexapro, Ciprallex);氟西汀(Prozac, Sarafem, Fluctin, Fontex, Prodep, Fludep, Lovan);文拉法辛(Effexor XR, Efexor);西酞普兰(Celexa, Cipramil, Talohexane);帕罗西汀(Paxil, Seroxat, Aropax);曲拉唑酮(Desyrel);阿米替林(Elavil);以及安非他酮(Wellbutrin, Zyban)。

[0881] 因此,本发明的一个方面提供包括本发明的晚期钠通道阻断剂和至少一种治疗剂

的组合物。在替代实施方式中,该组合物包括本发明的晚期钠通道阻断剂和至少两种治疗剂。在另外替代的实施方式中,该组合物包括本发明的晚期钠通道阻断剂和至少三种治疗剂,本发明的晚期钠通道阻断剂和至少四种治疗剂,或本发明的晚期钠通道阻断剂和至少五种治疗剂。

[0882] 联合治疗的方法包括共同给予含有本发明的晚期钠通道阻断剂和一种或多种治疗剂的单个配方,实质上同时给予含有本发明的晚期钠通道阻断剂和一种或多种治疗剂的一种以上的配制品,和以任意顺序连续给予本发明的晚期钠通道阻断剂和一种或多种治疗剂,其中优选存在一个时间期间,其中本发明的晚期钠通道阻断剂和一种或多种治疗剂同时发挥它们的治疗作用。

[0883] 化合物的合成

[0884] 本发明的化合物可以使用本文中公开的方法和通过本文中公开的内容应当是显而易见的其常规修改以及本领域中公知的方法来制备。除了本文中的教导之外,可以使用常规和公知的合成方法。本文中所述的化合物的合成,例如,具有由通式I的一种或多种描述的结构化合物,可以如在以下实施例中所描述的那样来完成。如果可行,试剂可以通过商业途径购买,例如购自Sigma Aldrich或其他的化学品供应商。

[0885] 一般合成

[0886] 根据本发明的化合物的实施方式可以使用下述的通用反应方案来合成。从本文中给出的描述中显而易见的是,可以通过用具有类似结构的其他材料代替原料来改变来通用方案从而获得相应不同的产物。合成的说明接着提供原料如何可以变化从而提供相应产物的大量实施例。给出限定了取代基的期望产物,必要的原料通常可以通过检验来确定。原料可以获自商业来源或使用公开方法来合成。为了合成本发明实施方式的化合物,检验待合成化合物的结构将提供各取代基的特征。本文中给出的实施例,通过简单的检验步骤,最终产物的特征通常使得必要原料的特征显而易见。

[0887] 合成反应参数

[0888] 术语“溶剂”、“惰性有机溶剂”或“惰性溶剂”是指在与其结合描述的反应条件下为惰性的溶剂(包括,例如,苯、甲苯、乙腈、四氢呋喃(“THF”)、二甲基甲酰胺(“DMF”)、氯仿、甲叉二氯(或二氯甲烷)、乙醚、甲醇、吡啶等等)。除非指出相反,在本发明的反应中使用的溶剂是惰性有机溶剂,并且在惰性气体,在一些实施方式中,在氮气下进行所述反应。

[0889] 术语“q.s.”是指加入足以实现所述功能的量,例如使溶液达到所希望的体积(即,100%)。

[0890] 使用,例如以下通用方法和步骤,本发明的化合物可制备自容易得到的原料。应当理解的是,当给出了典型的方法条件(即,反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力等),除非另有说明,否则也可以使用其他方法条件。最佳的反应条件可以随所使用的具体反应物或溶剂而变化,但是这样的条件可以由本领域技术人员通过路径最佳步骤来决定。

[0891] 此外,对本领域技术人员而言显而易见的是,常规的保护基团可能是必要的,从而保护某些官能团免于经历不期望的反应。针对各种官能团的合适的保护基团以及用于保护和脱保护特定官能团的合适条件在本领域中是公知的。例如,在T.W.Greene和G.M.Wuts(1999)Protecting Groups in Organic Synthesis,3rd Edition,Wiley,New York中描述了很多保护基团,并且其作为参考文献引入本文。

[0892] 此外,本发明的化合物含有一个或多个手性中心。因此,如果需要的话,这样的化合物可被制备或分离为纯的立体异构体,即,作为单独的旋光对映体或非对映异构体,或作为富集的立体异构体的混合物。除非另有指示,所有这样的立体异构体(和富集混合物)都包括在本公开的范围。可以使用,例如,本领域中公知的光学活性的原料或立体选择性试剂来制备纯的立体异构体(或富集混合物)。可替代地,可以使用,例如,手性柱色谱、手性拆分试剂等来分离此类化合物的外消旋混合物。

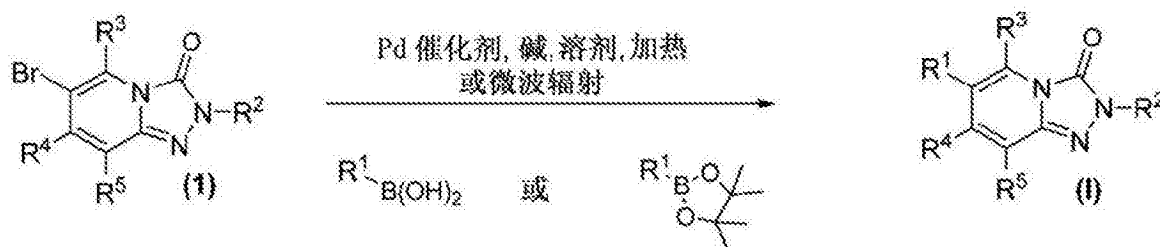
[0893] 用于以下反应的原料是通常已知的化合物,或可以通过已知的步骤或其显而易见的修改来制备。例如,很多原料可获自商业供应者例如Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA)、Bachem (Torrance, California, USA), Emka-Chemce或Sigma (St. Louis, Missouri, USA)。其他的可以通过在标准参考文献正文中描述的步骤或其显而易见的修改来制备,例如Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-15 (John Wiley, and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley, and Sons, 1991); March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley, and Sons, 5th Edition, 2001) 以及 Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)。

[0894] 通式I的化合物的合成

[0895] 通式I的化合物通常通过如下方法制备:首先提供分子的核心(1);其可以商购获得,例如,6-溴-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶、6-溴-3-甲基-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶、6-溴-N-乙基-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3-胺等等,或者重新合成,然后使用已知的Suzuki偶合的条件连接希望的 R^1Q 取代基。这是一种方法,在以下示于通式I的化合物的方案I中。

[0896] 方案I

[0897]



[0898] 通常,通式(I)的卤代化合物,在这种情形中是溴代化合物,在弱碱(例如碳酸钾或碳酸氢钠)存在下,在惰性溶剂(例如N,N-二甲基甲酰胺水溶液)中,与通式 $R^1B(OH)_2$ 的适当取代的硼酸衍生物反应。该反应在具有合适配体的金属催化剂,例如二氯双(三苯基膦)合钯(II)的存在下,在约120-170°C的温度下,进行约10分钟至约1小时或在较低的温度下,即在90-110°C下进行2至5天。当反应基本完成时,通过常规方法分离式I的产物。

[0899] 应当理解的是,可以在加入 R^1 部分之前或之后修改或添加各种R取代基。例如,在某些实施方式中,可以在加入 R^1 取代基之前将 R^2 、 R^3 、 R^4 或 R^5 部分连接至核心。此外,在 R^2 取代基含有杂芳基环的情况下,可以在加入 R^1 部分之前或之后合成或环化所述环。

[0900] 还应当理解的是,任何取代基的加入可以导致生产很多同分异构的产物,可以使用常规技术分离并纯化这些产物中的任何一种或全部。

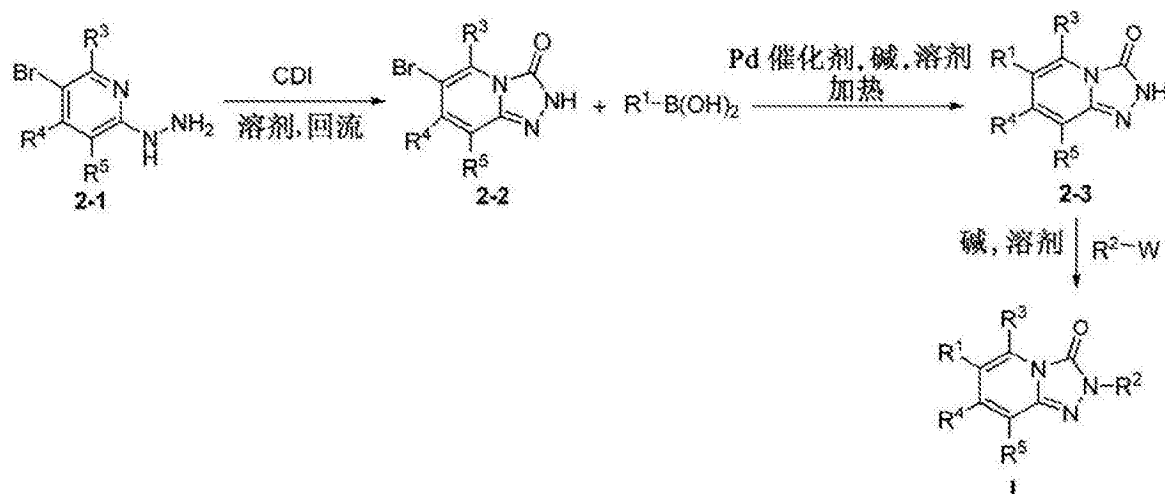
[0901] 光学核心的合成

[0902] 当全新合成通式I的化合物时,典型地通过选择针对核心合成合适的反应物来构建化合物的各个部分。使用常规技术可以随后实施附加的修改以提供希望的 R^2 、 R^3 、 R^4 或 R^5 取代基。

[0903] 在另一实施方式中,通式I的化合物可以如在方案II中所示来制备。

[0904] 方案II

[0905]



[0906] 通常,卤代胍化合物,在这种情况下为溴代化合物2-1,使用N,N'-羰基二咪唑(CDI)或类似试剂来环化从而给出化合物2-2,然后所述化合物2-2在弱碱(例如碳酸钾或碳酸氢钠)存在下,在溶剂(例如甲苯-异丙醇水溶液)中,与通式 $R^1-B(OH)_2$ 的适当取代的硼酸衍生物或其硼酸酯进行反应。该反应在具有合适配体的金属催化剂,例如二氯双(1,1'-双(联苯基膦基)二茂铁)合钯(II)的存在下,在约95°C的温度下,进行2-4天。当反应基本上完成时,通过常规方法分离产物2-3。然后化合物2-3通过在约110°C的温度下,在溶剂(如二甲基乙酰胺)中,在弱碱(例如碳酸钾或碳酸氢钠)存在下,与烷基卤化物(W为卤素)反应约1-5小时而被烷基化。当反应基本完成时,用常规方法分离通式I的产物。

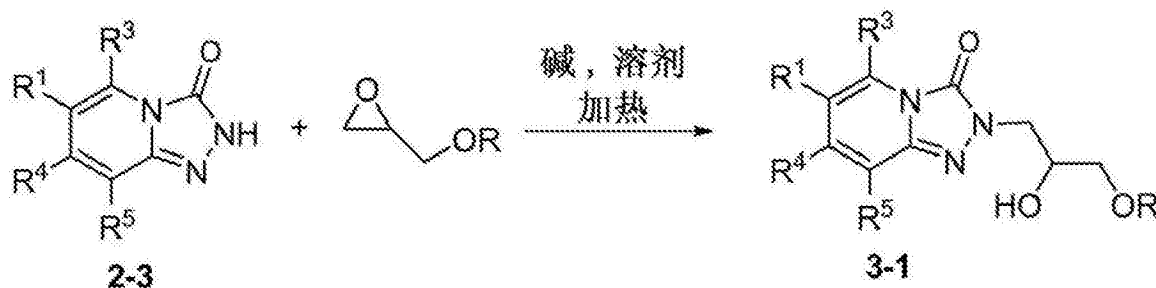
[0907] 应当理解的是,可以在加入 R^1 部分之前(如方案I中所示)或之后(如方案II中所示)修改或加入 R^2 取代基。

[0908] R^2 基团的修改

[0909] 在另一实施方式中,如在方案III中所示合成在 R^2 基团中含有羟基取代基的化合物。

[0910] 方案III

[0911]

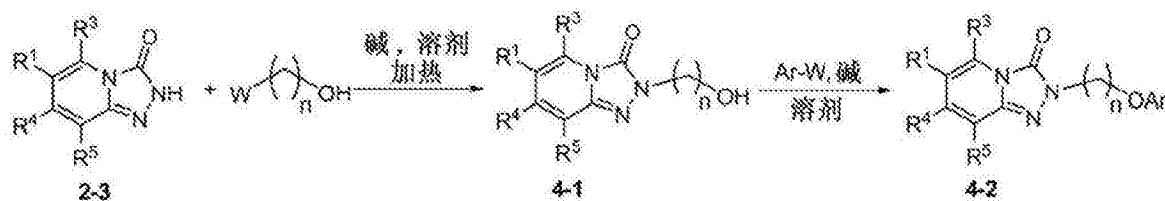


[0912] 化合物2-3在约140℃的温度下,在溶剂(例如二甲基乙酰胺)中,在弱碱(例如碳酸钾或碳酸氢钠)存在下,与环氧乙烷(R是烷基,芳基等)反应约1至2小时。当反应基本上完成时,通过常规方法分离化合物3-1(式I的化合物)。可替代地,可以在溶剂如四氢呋喃中,在碱如氢化钠的存在下,使用烷基卤化物烷基化化合物3-1中的羟基从而给出相应的烷氧基化合物。

[0913] 在另一实施方式中,如在方案IV中所示合成在R²基团中含有芳氧基或杂芳氧基取代基的化合物。

[0914] 方案IV

[0915]

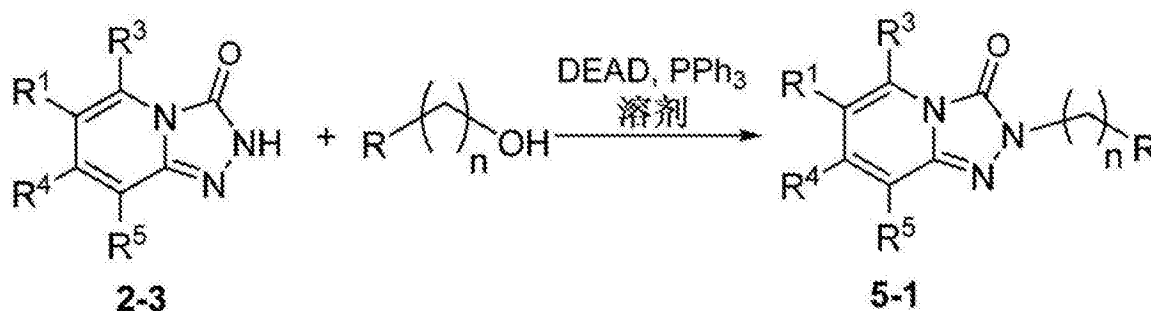


[0916] 化合物2-3在约110℃的温度下,在溶剂例如二甲基乙酰胺中,在弱碱例如碳酸钾或碳酸氢钠的存在下,与含羟基的烷基卤化物烷基化约1至5小时。当反应基本上完成时,通过常规方法分离化合物4-1。然后,在溶剂如二甲基甲酰胺中,在碱如氢化钠的存在下,用芳基/杂芳基卤化物(Ar为芳基或杂芳基,并且W为卤素)处理化合物4-1从而获得化合物4-2(通式I的化合物),其通过常规方法分离。

[0917] 在另一实施方式中,如在方案V中所示通过Mitsunobu反应引入R²基团以制备通式I的化合物。

[0918] 方案V

[0919]

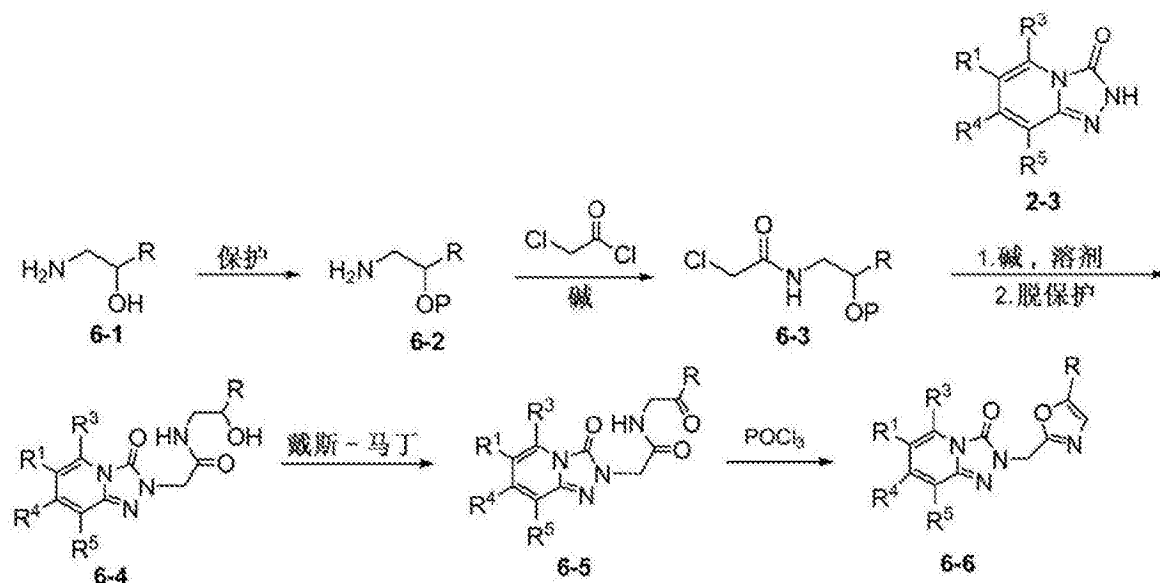


[0920] 将化合物2.3和三苯基膦(PPh₃)溶解在溶剂如THF中,并用醇(R是烷基、芳基,且n=1-6)和偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)在室温下处理该混合物。搅拌几个小时后,通过常规方法分离化合物5-1(通式I的化合物)。

[0921] 在另一实施方式中,如在方案VI中所示在R²中引入噁唑-2-基甲基基团。

[0922] 方案VI

[0923]

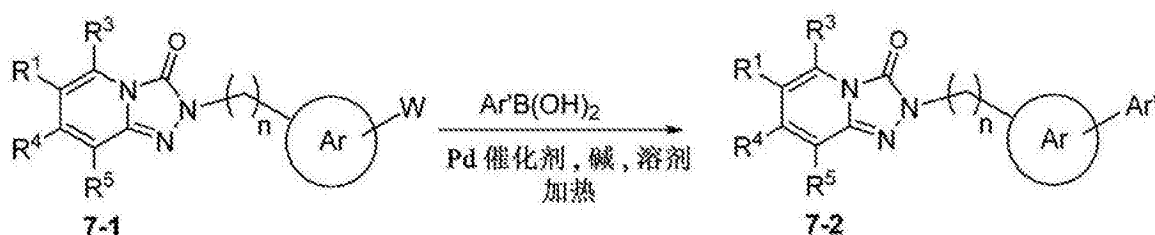


[0924] 用常规保护基如甲硅烷基保护氨基醇6-1中的羟基基团从而得到化合物6-2 (P=保护基团)。然后在0°C下,在溶剂例如CH₂Cl₂存在下,在碱例如*i*-Pr₂NEt (二异丙基乙基胺)存在下,用氯代乙酰氯处理化合物6-2从而得到化合物6-3。在弱碱例如碳酸钾或碳酸氢钠存在下,在溶剂例如DMF中,使化合物6-3与化合物2-3结合,随后除去保护基团,得到化合物6-4。在室温下,在溶剂如THF中,用戴斯-马丁高碘烷 (Dess-Martin periodinane) 处理化合物6-4从而得到希望的酮或醛,化合物6-5。在70-100°C下使化合物6-5与POCl₃分子内环化几个小时得到了希望的噁唑,化合物6-6 (通式I的化合物)。

[0925] 在另一实施方式中,如在方案VII中所示使用Suzuki反应在R²中进一步取代芳基基团。

[0926] 方案VII

[0927]

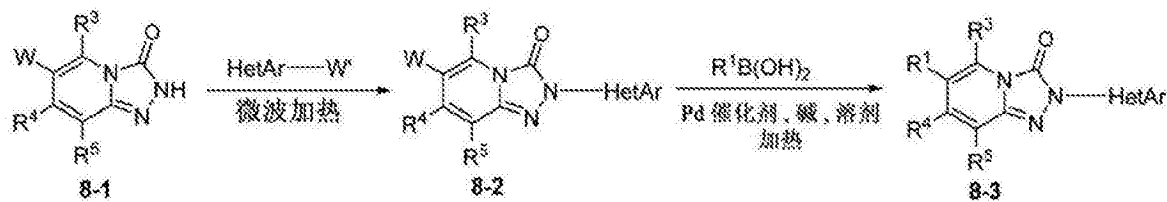


[0928] 如在以上方案V中所示可以制备化合物7-1 (Ar为芳基,并且W是卤素),然后在弱碱如碳酸钾或碳酸氢钠的存在下,在溶剂如DMF中,与通式Ar'-B(OH)₂的适当取代的硼酸衍生物反应。该反应是在约120-170°C的温度下,在具有适当配体的金属催化剂例如四(三苯基膦)合钯(IV)的存在下进行的。当该反应基本上完成时,通过常规方法分离产品7-2 (通式I的化合物,Ar和Ar'独立地为芳基)。

[0929] 在另一实施方式中,如在方案VIII中所示合成包含作为R²的杂芳基的通式I的化合物。

[0930] 方案VIII

[0931]



[0932] 将化合物8-1(W是卤素)和杂芳基卤化物(HetAr是杂芳基并且W'是卤素)的混合物置于密封的微波小瓶中并在微波反应器中加热至约160℃持续约1-3小时。通过常规方法分离产物从而得到化合物8-2,其在如方案II所述的Suzuki反应条件下获得化合物8-3(通式I的化合物)。

[0933] 包括以下的实施例以证明本发明的一些实施方式。本领域技术人员应当理解的是,在下面的这些实施例中公开的技术提供了由本发明人公开的技术以在本发明的实践中良好地起作用,因此可认为构成其实践的模式。然而,根据本公开,本领域技术人员应当理解的是,在不偏离本公开的精神和范围的情况下,可以在公开的具体实施方式中进行很多改变,并仍获得类似或相似的结果。使用本文中描述的步骤以及使用本领域技术人员已知的方法来合成实施例108-196中列出的化合物。如能够从实施例207中的表2和表3中所见的,那些化合物被合成并测试生物活性。

[0934] 还应理解的是,加入任何取代基可以导致产生很多同分异构产物,可以使用常规技术来分离或纯化其中的任何一种或全部。

[0935] 表1.缩写和首字母缩略字列表

缩写	含义
°C	摄氏度
anal	分析
ATP	腺苷-5'-三磷酸
ATX II	槽沟海葵毒素
ACN	乙腈
BOC	叔丁氧羰基
CDI	1,1'-羰基二咪唑
CHO	中国仓鼠卵巢
Cy	环己烷
d	双峰
dd	双重双峰
DABAL-Me ₃	双(三甲基铝)-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷加合物
DEAD	偶氮二甲酸二乙酯
[0936] DIEA	N,N-二异丙基乙胺
DMF	二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
dppf	1,1'-双(联苯基膦基)二茂铁
dt	三重双峰
ECF	细胞外液
EDCI	1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺
EDTA	乙二胺四乙酸
EGTA	乙二醇四乙酸
equiv/eq	当量
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
g	克
G418	遗传霉素
GTP	鸟苷-5'-三磷酸

HEPES	(4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸)
hERG	人类 Ether-à-go-go 相关基因
HPLC	高性能液相色谱法
hrs/h	小时
Hz	赫兹
IC ₅₀	半数最大抑制浓度
IMR-32	人类神经母细胞瘤细胞系
IRES	内核糖体进入位点
IU	国际单位
J	结合常数
Kg	千克
kHz	千赫
L	升
LCMS/LC-MS	液相色谱-质谱法
M	摩尔
m	米
m/z	质量电荷比
M+	质量峰
M+H	质量峰加氢
M+Na	质量峰加钠
Me	甲基
mg	毫克
MHz	兆赫
min	分钟
ml/mL	毫升
mM	毫摩尔
mm	毫米
mmol	毫克分子
mOsmol	毫渗克分子
MRM	磁共振显微镜
MS	质谱
ms	毫秒
mV	毫伏
MW/mw	微波
N	正常
nmol	纳摩尔
NMR	核磁共振
pA	皮安
Ph	苯基
prep	预备
q.s.	足以达到所述功能的量
Rf	保留因子
RT/rt/R.T	室温
s	第二
s	单线态
SEM	标准平均误差
t	三重峰
TB	张力性阻断 (Tonic Block)

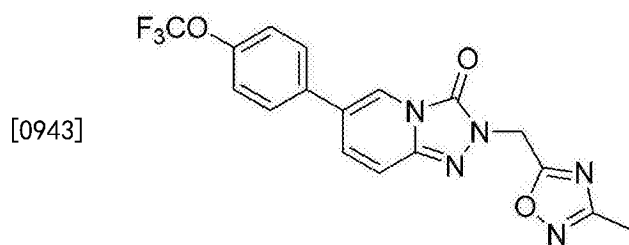
	TEA	三乙胺
	TFA	三氟乙酸
	THF	四氢呋喃
	TLC	薄层色谱法
	TTX	河豚毒素
	UDB	使用依赖性阻断
[0938]	WT	野生型
	δ	化学位移
	μg	微克
	$\mu\text{L}/\mu\text{l}$	微升
	μM	微摩尔
	μm	微米
	μmol	微摩尔

[0939] 实施例

[0940] 实施例1

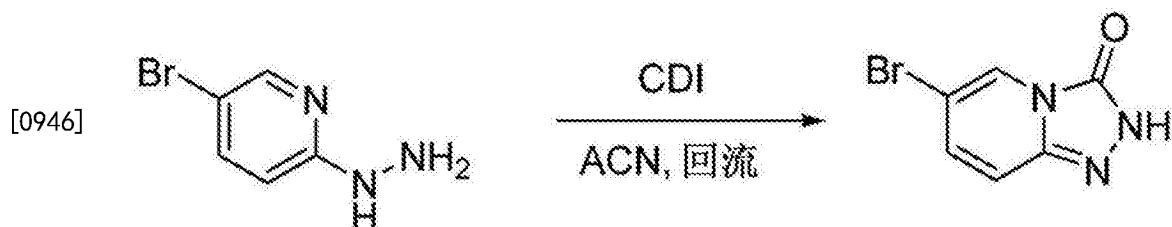
[0941] 通式I的化合物的制备

[0942] 通式I的化合物的制备, 其中 R^1 是4-三氟甲氧基苯基。



[0944] (化合物1)

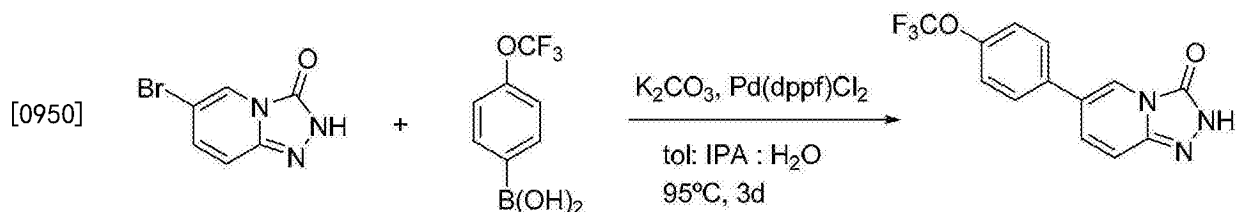
[0945] 步骤1-6-溴-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮的核心合成制备



[0947] 将处于500mL乙腈中的40g 5-溴-2-肼基吡啶(212mmol)和38g 1,1'-羰基二咪唑(234mmol)的悬浮液回流2小时。然后将反应冷却至室温过夜。通过过滤收集沉淀物。收集6-溴-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮, 为浅棕色固体。

[0948] m/z (ESI) = 213.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$. 1H NMR (δ , d_6 -DMSO, 400MHz) 12.59 (s, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.21 (m, 2H)。

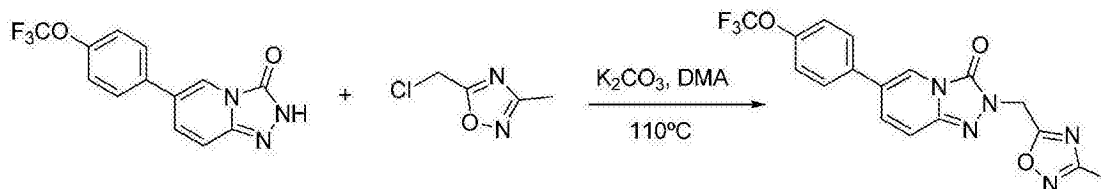
[0949] 步骤2- R^1 部分的加成



[0951] 在密封容器中在95℃下加热处于200mL脱气的2:1:1的甲苯:异丙醇:水中的6.4g6-溴-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(31.3mmol)、12.4g4-(三氟甲氧基)苯基硼酸(60.0mmol)、12.4g碳酸钾(90.0mmol)和1.1g Pd(dppf)Cl₂的混合物。3天后,倾析水层,并浓缩有机层。用乙酸乙酯研磨残余物从而获得6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮,为深灰色固体。 m/z (ESI)=226.2 [M+H]⁺。¹H NMR (δ , d₆-DMSO, 400MHz) 12.55 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.56 (dd, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.33 (d, 1H)

[0952] 步骤2-R²部分的添加

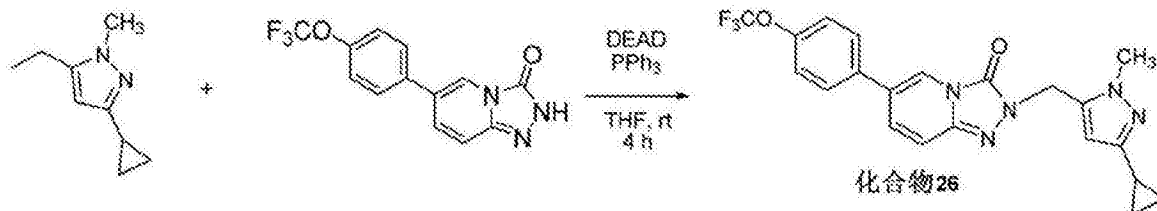
[0953]



[0954] 在110℃下加热处于2mL DMA中的90mg6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(0.30mmol)、40mg5-(氯甲基)-3-甲基-1,2,4-噁二唑(0.30mmol)和23mg碳酸钾(0.17mmol)的混合物持续2小时。然后过滤反应混合物并浓缩滤液。在12g二氧化硅上对残余物进行柱纯化:用36mL处于己烷中的5%的乙酸乙酯进行洗脱,然后用5-50%洗脱超过60mL,然后用50%洗脱120mL。分离2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮,为黄色固体。 m/z (ESI)=392.0 [M+H]⁺。¹H NMR (δ , d₆-DMSO, 400MHz) 7.95 (dd, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.20 (dd, 1H), 5.43 (s, 2H), 2.40 (s, 3H)

[0955] 替代步骤2-通过Mitsunobu反应添加R²部分

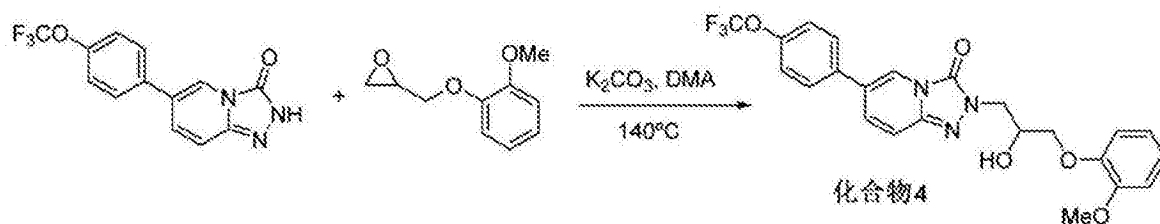
[0956]



[0957] 在氮气氛下将6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(50.0mg, 0.169mmol)、(3-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲醇(38.6mg, 0.2535, 1.5当量)和PPh₃(60.5mg, 0.2535mmol, 1.5当量)置于50mL的圆底烧瓶中。在室温下向该烧瓶中加入THF(3mL)和偶氮二甲酸二乙酯(40%在甲苯中, 110.5mg, 0.2535mmol, 1.5当量)。在相同的温度下搅拌该反应混合物持续4小时。将该反应混合物直接加载在制备型HPLC上从而获得2-((3-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮,为浅黄色晶体。FTIR (ATR) 1710cm⁻¹ (C=O)。

[0958] 替代步骤2-R²部分的添加

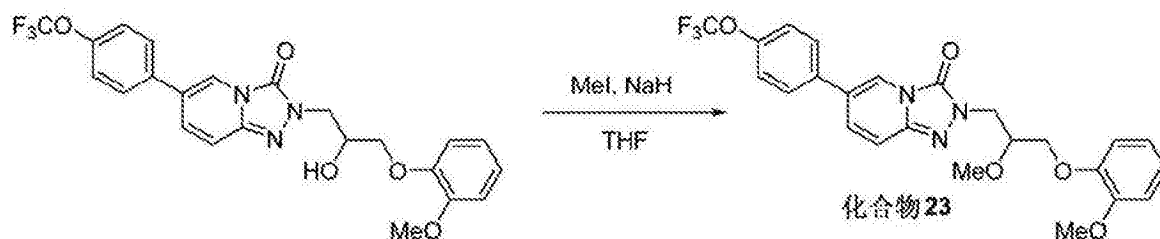
[0959]



[0960] 在140℃下加热处于2mL DMA中的100mg 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(0.34mmol)、61mg 愈创木酚缩水甘油醚(0.34mmol)和93mg 碳酸钾(0.68mmol)的混合物持续1小时。然后过滤反应混合物并浓缩滤液。用具有0.1%TFA的水和具有0.1%TFA的乙腈洗脱,通过反相色谱纯化残余物。收集2-(2-羟基-3-(2-甲氧基苯氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮,为琥珀色固体。 m/z (ESI)=476.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (δ , $CDCl_3$, 400MHz) 7.96 (dd, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.21 (d, 1H), 6.97 (m, 2H), 6.91 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.31 (d, 2H), 4.14 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.49 (s, 1H)。

[0961] 可选步骤3-R²部分的二级修饰

[0962]

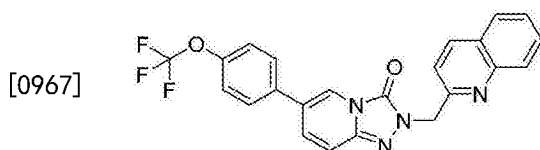


[0963] 在N₂下向处于2mL 无水四氢呋喃中的2-(2-羟基-3-(2-甲氧基苯氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮的溶液中加入3mg NaH, 为60%油悬浮液(79nmol)。搅拌该反应30分钟, 然后加入5μL MeI (79nmol)。2小时后, 浓缩该反应, 并用1:1的乙酸乙酯:己烷洗脱, 通过制备型TLC来纯化。收集2-(2-甲氧基-3-(2-甲氧基苯氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮, 为灰白色固体。 m/z (ESI)=490.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (δ , $CDCl_3$, 300MHz) 7.95 (dd, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.40-7.24 (m, 3H), 7.20 (d, 1H), 7.06-6.81 (m, 4H), 4.31 (d, 2H), 4.25-4.07 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.53 (s, 3H)。

[0964] B. 不同的R¹和R²的通式I的化合物的制备

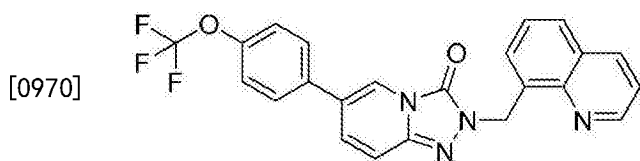
[0965] 类似地, 按照上述实施例1A的步骤, 但是可选地用其他硼酸或频哪醇酯类代替4-三氟甲氧基苯基硼酸和/或用其他卤代的R²反应物代替, 制备通式I的以下化合物:

[0966] 2-(喹啉-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物13)



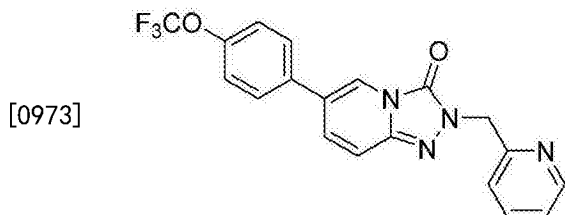
[0968] LCMS (EI:70eV) 437 ($M^+ + 1$)

[0969] 2-(喹啉-8-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物202)



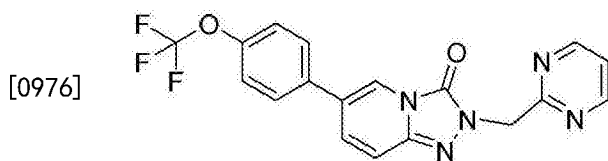
[0971] LCMS (EI:70eV) 437 ($M^+ + 1$)

[0972] 2-(吡啶-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物16)



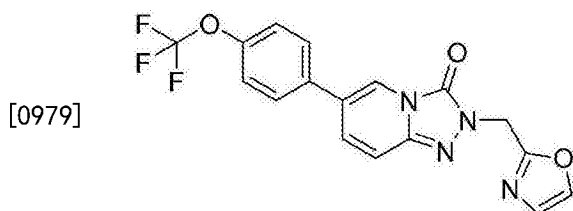
[0974] LCMS (EI:70eV) 387 ($M^+ + 1$)

[0975] 2-(嘧啶-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物203)



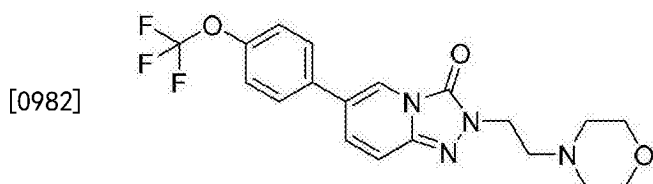
[0977] LCMS (EI:70eV) 388 ($M^+ + 1$)

[0978] 2-(噁唑-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物19)



[0980] LCMS (EI:70eV) 399 ($M^+ + Na$), 377 ($M^+ + 1$)

[0981] 2-(2-吗啉代乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物204)



[0983] LCMS (EI:70eV) 409 ($M^+ + 1$)

[0984] C. 不同的 R^1 、 R^2 和 R^3 的通式I的化合物的制备

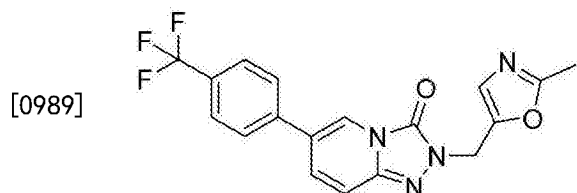
[0985] 类似地,按照上述实施例1A的步骤,但是可选地用其他硼酸或频哪醇酯酯类取代

4-三氟甲氧基苯基硼酸和/或和/或用其他卤代的R²反应物取代,可以制备通式I的其他化合物。

[0986] 类似地,按照上述实施例1的步骤,但是可选地用其他硼酸或频哪醇酯酯类取代4-三氟甲氧基苯基硼酸和/或和/或用其他商购化合物取代5-(氯甲基)-3-甲基-1,2,4-噁二唑,制备以下实施例2-44。

[0987] 实施例2

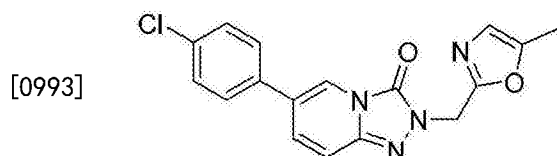
[0988] 2-((2-甲基噁唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物197)



[0990] MS (ESI+) 375.0 (基峰, M+H⁺); 771.1 (2M+Na⁺)。

[0991] 实施例3

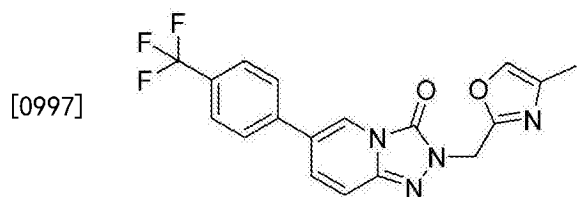
[0992] 6-(4-氯苯基)-2-((5-甲基噁唑-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物195)



[0994] MS (ESI+) 341.0 (基峰, ³⁵Cl-M+H⁺); 343.0 (³⁷Cl-M+H⁺); 703.1 (³⁵Cl₂-2M+Na⁺); 705.1 (³⁵Cl³⁷Cl-2M+Na⁺)。 ¹H NMR 7.91 (s, 1H); 7.44 (s, 4H); 7.38 (d, 1H); 7.20 (d, 1H); 6.72 (s, 1H); 5.28 (s, 2H); 2.29 (s, 3H)。

[0995] 实施例4

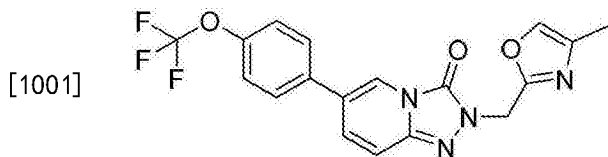
[0996] 2-((4-甲基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物192)



[0998] MS (ESI+) 375.0 (基峰, M+H⁺); 771.2 (2M+Na⁺)。 ¹H NMR 8.02 (s, 1H); 7.73 (d, 2H); 7.63 (d, 2H); 7.40 (dd, 1H); 7.36 (s, 1H); 7.21 (d, 1H); 5.30 (s, 2H); 2.16 (s, 3H)。 ¹⁹F NMR -63.18 (s)。

[0999] 实施例5

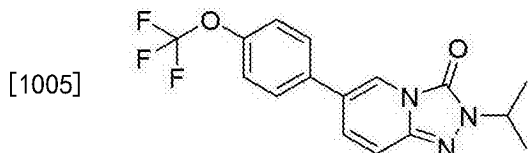
[1000] 2-((4-甲基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物191)



[1002] MS (ESI+) 391.0 (基峰, $M+H^+$) ; 803.2 ($2M+Na^+$) 。 1H NMR 7.95 (s, 1H) ; 7.53 (d, 2H) ; 7.36 (m, 2H) ; 7.31 (d, 2H) ; 7.20 (d, 1H) ; 5.30 (s, 2H) ; 2.16 (s, 3H) 。 ^{19}F NMR -58.36 (s)

[1003] 实施例6

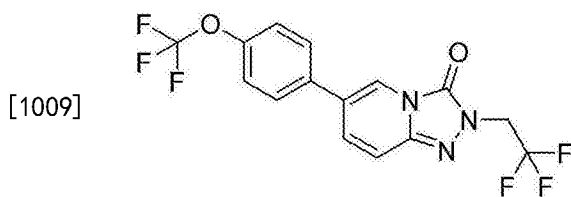
[1004] 2-异丙基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物190)



[1006] MS (ESI+) 338.0 (基峰, $M+H^+$) ; 697.2 ($2M+Na^+$) 。

[1007] 实施例7

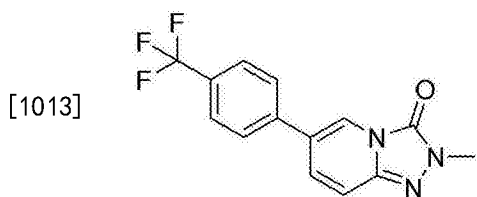
[1008] 2-(2,2,2-三氟乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物189)



[1010] MS (ESI+) 378.0 (基峰, $M+H^+$) 。

[1011] 实施例8

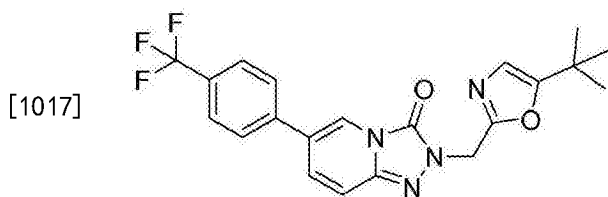
[1012] 2-甲基-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物185)



[1014] MS (ESI+) 294.1 (基峰, $M+H^+$) ; 609.1 ($2M+Na^+$) 。

[1015] 实施例9

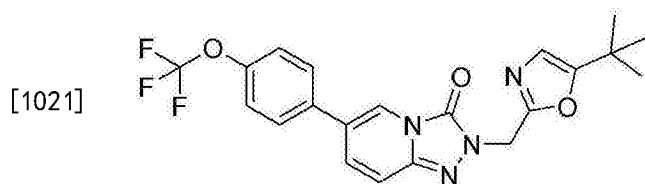
[1016] 2-((5-叔丁基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物184)



[1018] MS (ESI+) 417.1 (基峰, $M+H^+$) ; 855.3 ($2M+Na^+$) 。

[1019] 实施例10

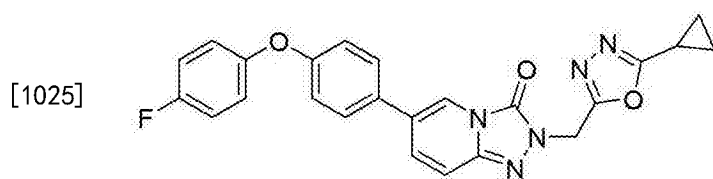
[1020] 2-((5-叔丁基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物183)



[1022] MS (ESI+) 433.1 (基峰, $M+H^+$); 887.3 ($2M+Na^+$)。

[1023] 实施例11

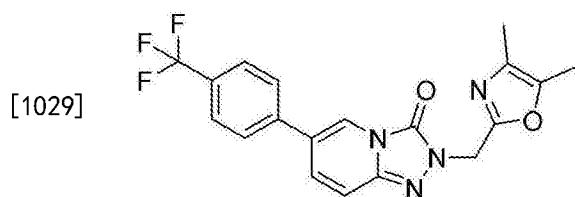
[1024] 2-((5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-6-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物182)



[1026] MS (ESI+) 444.1 (基峰, $M+H^+$); 909.3 ($2M+Na^+$)。

[1027] 实施例12

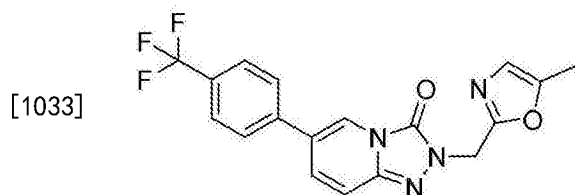
[1028] 2-((4,5-二甲基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物22)



[1030] MS (ESI+) 389.1 (基峰, $M+H^+$); 799.2 ($2M+Na^+$)。

[1031] 实施例13

[1032] 2-((5-甲基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物25)

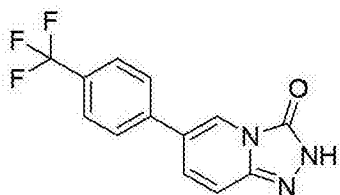


[1034] MS (ESI+) 375.0 (基峰, $M+H^+$); 771.1 ($2M+Na^+$)。8.02 (s, 1H); 7.72 (d, 2H); 7.63 (d, 2H); 7.40 (dd, 1H); 7.21 (d, 1H); 6.74 (s, 1H); 5.30 (s, 2H); 2.30 (s, 3H)。 ^{19}F NMR-63.18 (s)。

[1035] 实施例14

[1036] 6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物171)

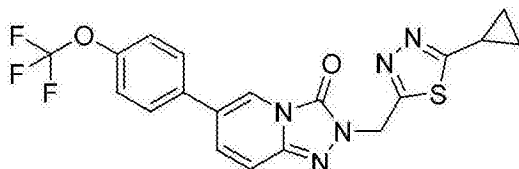
[1037]

[1038] MS (ESI+) 280.0 (基峰, $M+H^+$) ; 581.1 ($2M+Na^+$) 。

[1039] 实施例15

[1040] 2-((5-环丙基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物170)

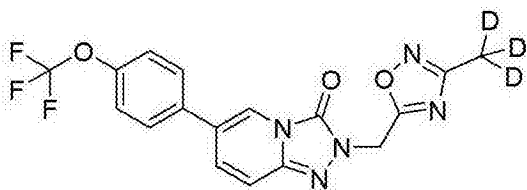
[1041]

[1042] MS (ESI+) 434.0 (基峰, $M+H^+$) ; 889.1 ($2M+Na^+$) 。

[1043] 实施例16

[1044] 2-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噻二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物169)

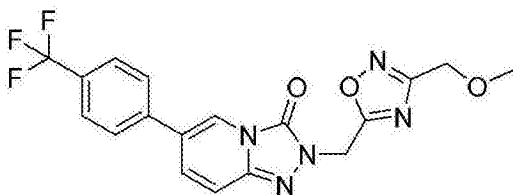
[1045]

[1046] MS (ESI+) 395.0 (基峰, $M+H^+$) ; 811.1 ($2M+Na^+$) 。 1H NMR 7.95 (dd, 1H) 7.54 (d, 2H) , 7.40 (dd, 1H) , 7.32 (d, 2H) , 7.20 (dd, 1H) 5.43 (s, 2H) 。 ^{19}F NMR -58.36 (s) 。

[1047] 实施例17

[1048] 2-((3-(甲氧基甲基)-1,2,4-噻二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物168)

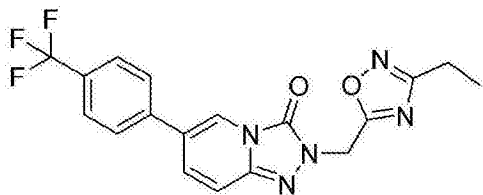
[1049]

[1050] MS (ESI+) 405.4 (基峰, $M+H^+$) ; 427.4 ($M+Na^+$) ; 832.2 ($2M+Na^+$) 。

[1051] 实施例18

[1052] 2-((3-乙基-1,2,4-噻二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物167)

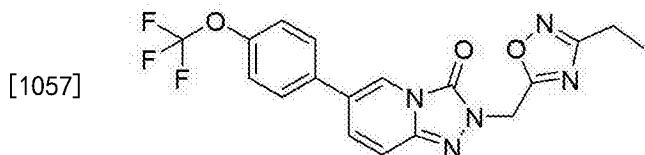
[1053]



[1054] MS (ESI+) 389.5 (基峰, $M+H^+$); 411.4 ($M+Na^+$); 800.2 ($2M+Na^+$)。 1H NMR 8.02 (s, 1H); 7.73 (d, 2H); 7.63 (d, 2H); 7.42 (dd, 1H); 7.22 (d, 1H); 5.44 (s, 2H); 2.77 (q, 2H); 1.31 (t, 3H)。 ^{19}F NMR -63.19 (s)。

[1055] 实施例19

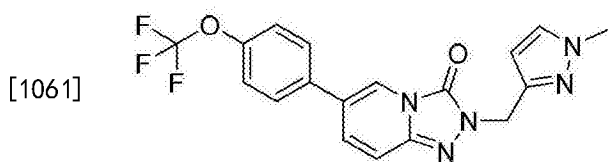
[1056] 2-((3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物166)



[1058] MS (ESI+) 406.0 (基峰, $M+H^+$); 428.0 ($M+Na^+$); 833.1 ($2M+Na^+$)。

[1059] 实施例20

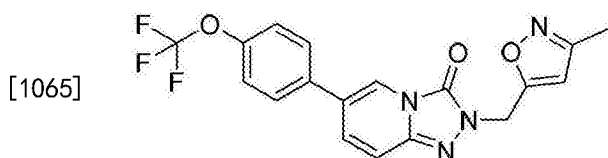
[1060] 2-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物165)



[1062] MS (ESI+) 390.1 (基峰, $M+H^+$); 801.2 ($2M+Na^+$)。

[1063] 实施例21

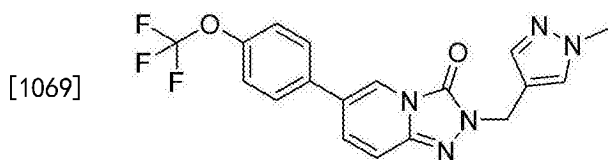
[1064] 2-((3-甲基异噁唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物164)



[1066] MS (ESI+) 391.0 (基峰, $M+H^+$); 413.0 ($M+Na^+$); 803.1 ($2M+Na^+$)。

[1067] 实施例22

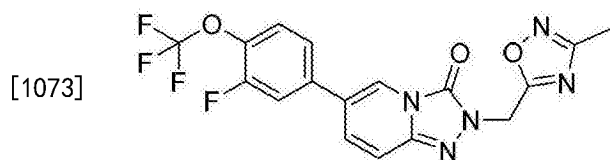
[1068] 2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物163)



[1070] MS (ESI+) 390.1 (基峰, $M+H^+$); 801.2 ($2M+Na^+$)。

[1071] 实施例23

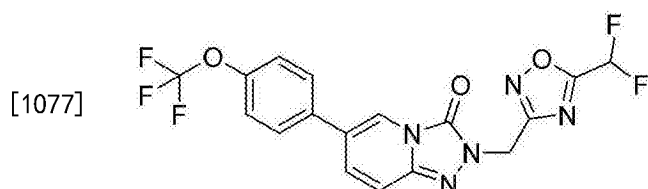
[1072] 6-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物155)



[1074] MS (ESI+) 410.0 (基峰, $M+H^+$); 432.0 ($M+Na^+$); 841.0 ($2M+Na^+$)。

[1075] 实施例24

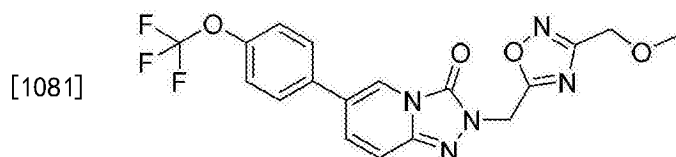
[1076] 2-((5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物154)



[1078] MS (ESI+) 428.0 (基峰, $M+H^+$); 450.0 ($M+Na^+$); 877.1 ($2M+Na^+$)。

[1079] 实施例25

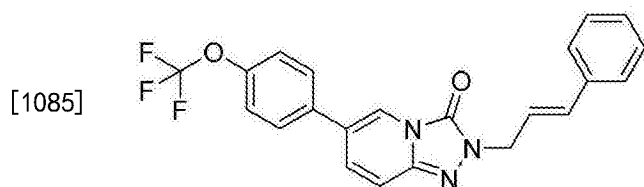
[1080] 2-((3-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物153)



[1082] MS (ESI+) 422.0 (基峰, $M+H^+$); 444.0 ($M+Na^+$); 865.1 ($2M+Na^+$)。

[1083] 实施例26

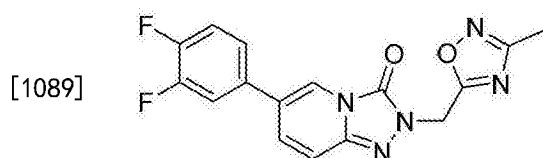
[1084] 2-肉桂基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物151)



[1086] MS (ESI+) 412.0 (基峰, $M+H^+$); 434.0 ($M+Na^+$); 845.2 ($2M+Na^+$)。

[1087] 实施例27

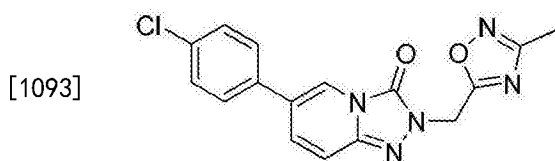
[1088] 6-(3,4-二氟苯基)-2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物150)



[1090] 1H NMR 7.93 (s, 1H); 7.40-7.20 (m, 5H); 5.43 (s, 2H); 2.40 (s, 3H)。 ^{19}F NMR -136.20--136.41 (m, 1F); -137.86--138.02 (m, 1F)。

[1091] 实施例28

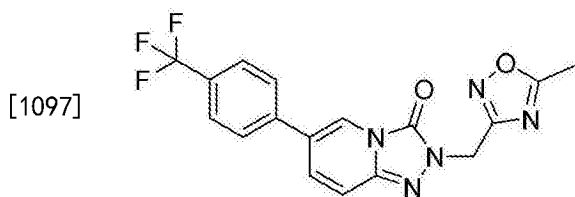
[1092] 6-(4-氯苯基)-2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物149)



[1094] MS (ESI+) 342.0 ($^{35}\text{Cl}-\text{M}+\text{H}^+$); 344.0 ($^{37}\text{Cl}-\text{M}+\text{H}^+$); 364.0 ($^{35}\text{Cl}-\text{M}+\text{Na}^+$); 365.9 ($^{37}\text{Cl}-\text{M}+\text{H}^+$); 705.1 ($^{35}\text{Cl}_2-2\text{M}+\text{Na}^+$); 707.1 ($^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl}-2\text{M}+\text{Na}^+$).

[1095] 实施例29

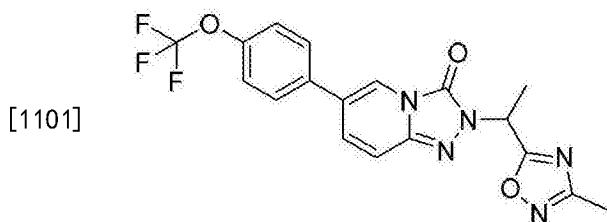
[1096] 2-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物148)



[1098] MS (ESI+) 376.0 (基峰, $\text{M}+\text{H}^+$); 773.1 ($2\text{M}+\text{Na}^+$).

[1099] 实施例30

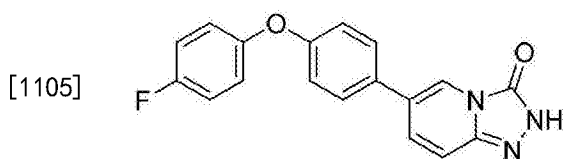
[1100] 2-(1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物147)



[1102] MS (ESI+) 406.1 (基峰, $\text{M}+\text{H}^+$); 428.0 ($\text{M}+\text{Na}^+$); 833.1 ($2\text{M}+\text{Na}^+$).

[1103] 实施例31

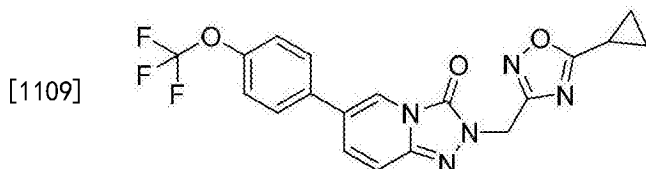
[1104] 6-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物143)



[1106] MS (ESI+) 322.0 (基峰, $\text{M}+\text{H}^+$); 665.1 ($2\text{M}+\text{Na}^+$). ^1H NMR 12.51 (s, 1H); 7.97 (s, 1H); 7.70 (d, 2H); 7.54 (d, 1H); 7.27 (d, 1H); 7.23 (d, 2H); 7.12 (d, 2H); 7.03 (d, 2H). ^{19}F NMR -119.84 (m).

[1107] 实施例32

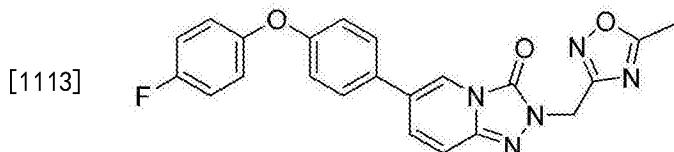
[1108] 2-((5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物142)



[1110] ^1H NMR 7.96 (s, 1H); 7.77 (d, 2H); 7.38 (d, 1H); 7.32 (d, 2H); 7.20 (d, 1H); 5.27 (s, 2H); 2.19 (m, 1H); 1.22 (m, 4H)。

[1111] 实施例33

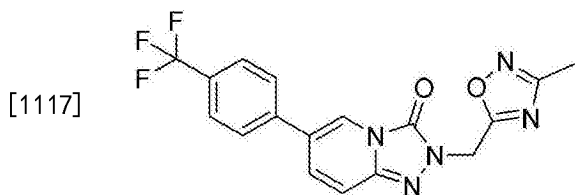
[1112] 6-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-2-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑 [4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物140)



[1114] MS (ESI+) 418.1 (基峰, $\text{M}+\text{H}^+$)。

[1115] 实施例34

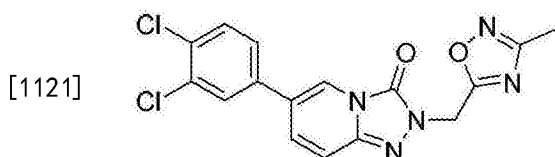
[1116] 2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑 [4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物137)



[1118] ^1H NMR 8.02 (s, 1H); 7.74 (d, 2H); 7.63 (d, 2H); 7.42 (dd, 1H); 7.22 (d, 1H); 5.44 (s, 2H); 2.40 (s, 3H)。 ^{19}F NMR -63.20 (s)。

[1119] 实施例35

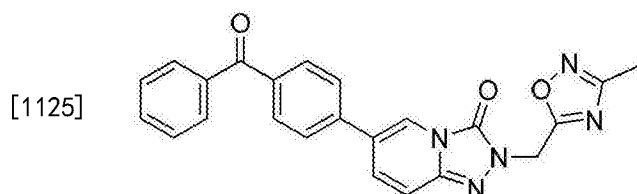
[1120] 6-(3,4-二氯苯基)-2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-[1,2,4]三唑 [4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物134)



[1122] MS (ESI+) 346.0 ($^{35}\text{Cl}_2\text{-M}+\text{H}^+$); 348.0 ($^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl-2M}+\text{Na}^+$); 773.0 ($^{35}\text{Cl}_4\text{-M}+\text{Na}^+$); 775.0 (基峰, $^{35}\text{Cl}_3^{37}\text{Cl-2M}+\text{Na}^+$); 776.9 ($^{35}\text{Cl}_2^{37}\text{Cl}_2\text{-2M}+\text{Na}^+$)。

[1123] 实施例36

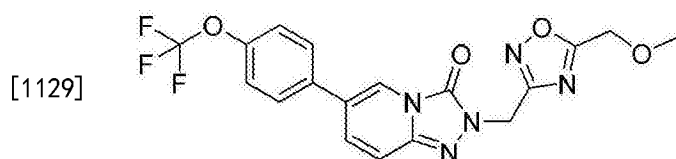
[1124] 6-(4-苯甲酰苯基)-2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-[1,2,4]三唑 [4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物131)



[1126] ^1H NMR 8.05 (s, 1H); 7.87 (d, 2H); 7.82 (d, 2H); 7.70–7.60 (m, 3H); 7.60–7.48 (m, 3H); 7.22 (d, 1H); 5.44 (s, 2H); 2.40 (s, 3H)。

[1127] 实施例37

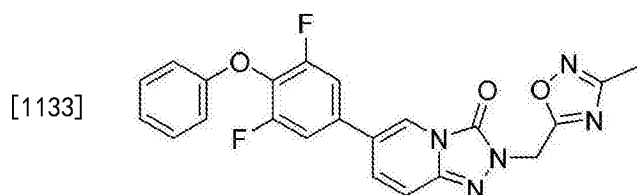
[1128] 2-((5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物128)



[1130] MS (ESI+) 422.1 (基峰, $\text{M}+\text{H}^+$); 444.0 ($\text{M}+\text{Na}^+$); 865.1 ($2\text{M}+\text{Na}^+$)。

[1131] 实施例38

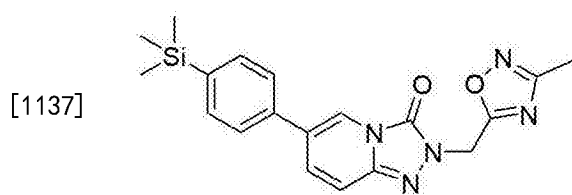
[1132] 6-(3,5-二氟-4-苯氧基苯基)-2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物127)



[1134] MS (ESI+) 436.1 (基峰, $\text{M}+\text{H}^+$); 458.0 ($\text{M}+\text{Na}^+$); 893.1 ($2\text{M}+\text{Na}^+$)。

[1135] 实施例39

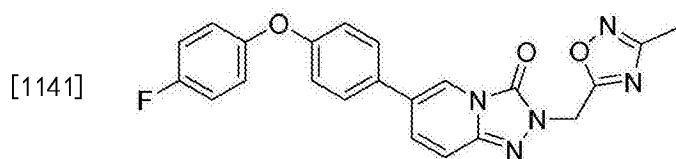
[1136] 2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三甲基甲硅烷基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物110)



[1138] MS (ESI+) 380.1 (基峰, $\text{M}+\text{H}^+$); 402.1 ($\text{M}+\text{Na}^+$); 781.2 ($2\text{M}+\text{Na}^+$)。

[1139] 实施例40

[1140] 6-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物93)

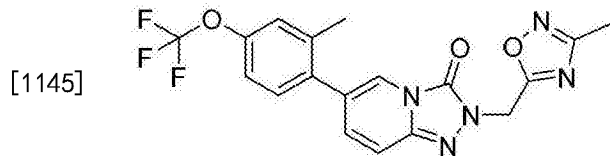


[1142] MS (ESI+) 418.1 (基峰, $\text{M}+\text{H}^+$); 440.1 ($\text{M}+\text{Na}^+$); 857.2 ($2\text{M}+\text{Na}^+$)。 ^1H NMR 7.92 (s, 1H)；

7.47 (d, 2H) ; 7.41 (d, 1H) ; 7.20 (d, 1H) ; 7.08–7.00 (m, 6H) ; 5.43 (s, 2H) ; 2.40 (s, 2H) 。¹⁹F NMR-119.64 (m) 。

[1143] 实施例41

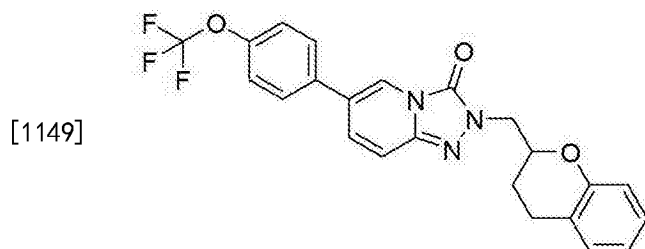
[1144] 2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物87)



[1146] MS (ESI+) 406.2 (基峰, $M+H^+$) 。

[1147] 实施例42

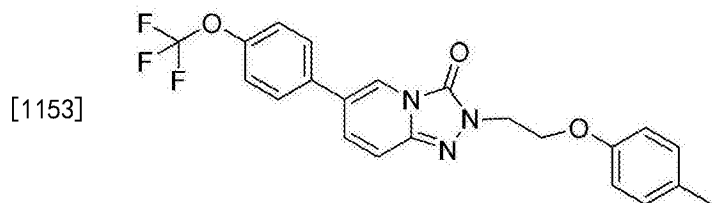
[1148] 2-(色满-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物77)



[1150] MS (ESI+) 442.1 (基峰, $M+H^+$) ; 905.2 ($2M+Na^+$) 。

[1151] 实施例43

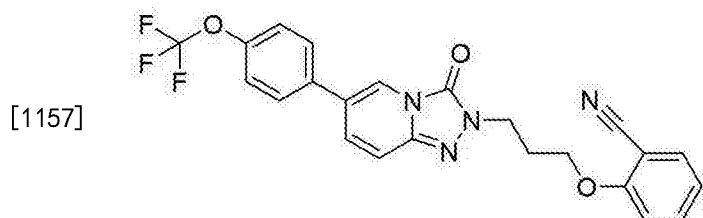
[1152] 2-(2-(对甲苯氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物75)



[1154] MS (ESI+) 430.1 (基峰, $M+H^+$) ; 452.0 ($M+Na^+$) ; 881.2 ($2M+Na^+$) 。

[1155] 实施例44

[1156] 2-(3-(3-氧代-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)丙氧基)苯并腈(化合物70)

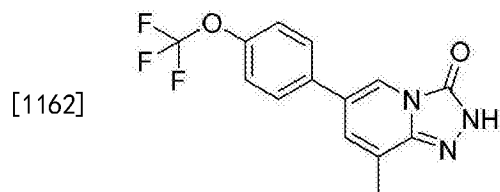


[1158] MS (ESI+) 455.1 (基峰, $M+H^+$) ; 931.2 ($2M+Na^+$) 。

[1159] 类似地,按照上述步骤,但是可选地用其他取代的胍基吡啶衍生物取代5-溴-2-胍基吡啶,制备以下实施例45-47。

[1160] 实施例45

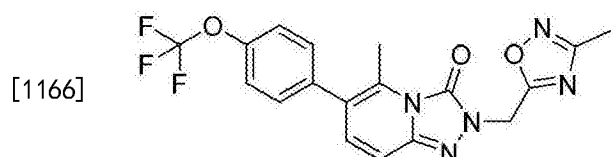
[1161] 8-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物196)



[1163] MS (ESI+) 310.0 (基峰, $M+H^+$); 332.0 ($M+Na^+$); 641.1 ($2M+Na^+$)。 1H NMR 12.52 (s, 1H); 7.96 (s, 1H); 7.81 (d, 2H); 7.43-7.40 (m, 3H); 2.30 (s, 3H)。 ^{19}F NMR -57.28 (s)。

[1164] 实施例46

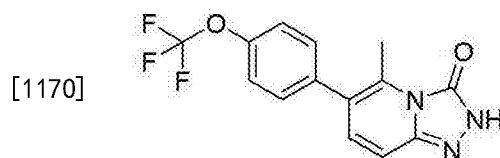
[1165] 5-甲基-2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物188)



[1167] MS (ESI+) 406.1 (基峰, $M+H^+$); 428.0 ($M+Na^+$); 833.2 ($2M+Na^+$)。

[1168] 实施例47

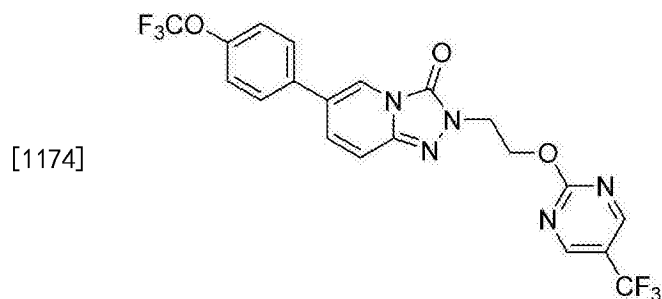
[1169] 5-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物187)



[1171] 1H NMR 12.36 (s, 1H); 7.49-7.42 (m, 4H); 7.03-6.98 (m, 2H); 2.62 (s, 3H)。 ^{19}F NMR -57.26 (s)。

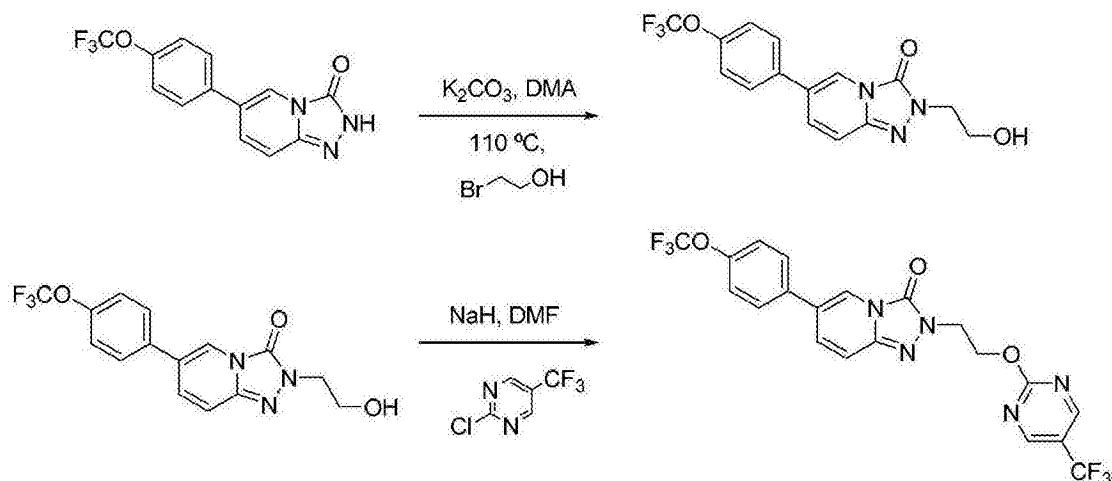
[1172] 实施例48

[1173] 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-(2-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基氧基)乙基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物180)



[1175] 可选步骤2-R²部分的添加

[1176]

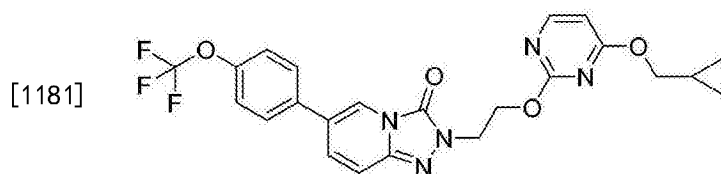


[1177] 将来自以上实施例1的6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(825mg)溶解在DMA(10mL)中,加入2-溴乙醇(1.0g)和碳酸钾(235mg)。在110℃下加热过夜。过滤,浓缩并通过色谱法纯化(乙酸乙酯/己烷)。获得2-(2-羟基乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮,为白色固体(830mg)。 m/z (ESI)=340.0 (基峰, $M+H^+$); 701.1 ($2M+Na^+$)。将2-(2-羟基乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(50mg)溶解在干燥的DMF中,并且加入NaH悬浮液(12mg, 60%在油中),接着立刻加入2-氯-5-三氟甲基吡啶(54mg)。浓缩并使用乙酸乙酯/己烷梯度在二氧化硅上纯化以获得化合物180(71mg),为白色固体。 m/z (ESI)=486.1 (基峰, $M+H^+$); 508.1 ($M+Na^+$); 993.2 ($2M+Na^+$)。 1H NMR (δ , $CDCl_3$, 400MHz) 8.75 (s, 2H); 7.98 (d, 1H); 7.53 (d, 2H); 7.40-7.30 (m, 3H); 7.18 (d, 1H); 4.90 (t, 2H); 4.49 (t, 2H)。 ^{19}F NMR (δ , $CDCl_3$, 376MHz) -58.36 (s, 1F); -61.99 (s, 1F)。

[1178] 类似地,按照以上步骤,但是可选地用其他反应性亲电子试剂取代2-氯-4-三氟甲基吡啶,并且用其他溴代醇类取代2-溴乙醇,制备以下实施例49-71。

[1179] 实施例49

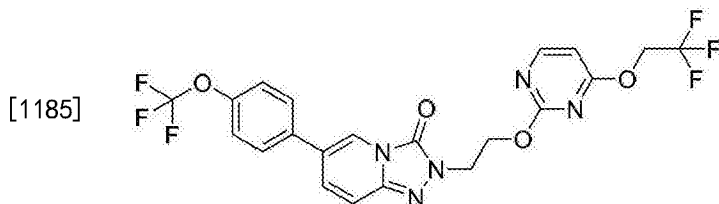
[1180] 2-(2-(4-(环丙基甲氧基)嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物179)



[1182] MS (ESI+) 488.1 (基峰, $M+H^+$); 997.3 ($2M+Na^+$)。

[1183] 实施例50

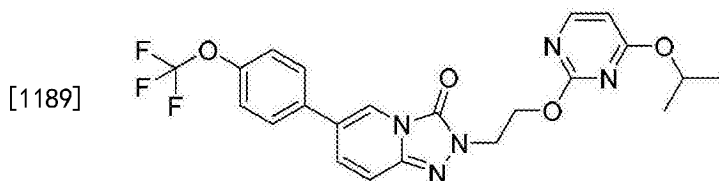
[1184] 2-(2-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物178)



[1186] MS (ESI+) 516.1 (基峰, $M+H^+$); 538.1 ($M+Na^+$); 1053.2 ($2M+Na^+$)。

[1187] 实施例51

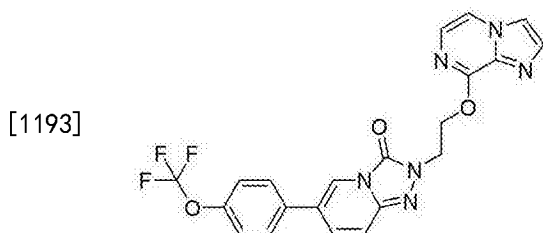
[1188] 2-(2-(4-异丙氧基嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物177)



[1190] MS (ESI+) 476.1 (基峰, $M+H^+$); 973.3 ($2M+Na^+$)。

[1191] 实施例52

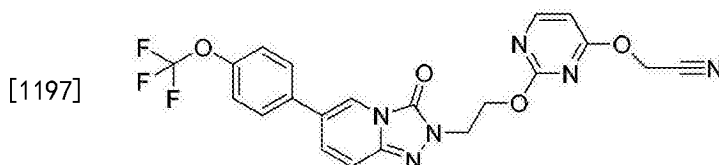
[1192] 2-(2-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物174)



[1194] MS (ESI+) 457.1 (基峰, $M+H^+$); 935.2 ($2M+Na^+$)。

[1195] 实施例53

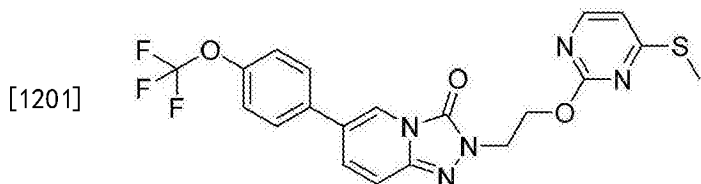
[1196] 2-(2-(2-(3-氧代-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)乙基氧基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)乙氧基)嘧啶-4-基氧基)乙腈(化合物160)



[1198] MS (ESI+) 473.1 (基峰, $M+H^+$); 495.0 ($M+Na^+$); 967.2 ($2M+Na^+$)。

[1199] 实施例54

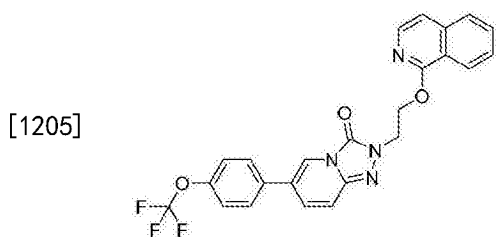
[1200] 2-(2-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物159)



[1202] MS (ESI+) 464.0 (基峰, $M+H^+$); 949.1 ($2M+Na^+$). 1H NMR 8.11 (d, 1H); 7.91 (s, 1H); 7.53 (d, 2H); 7.38-7.28 (m, 3H); 7.19 (d, 1H); 6.81 (d, 1H); 4.82 (t, 2H); 4.66 (t, 2H)。

[1203] 实施例55

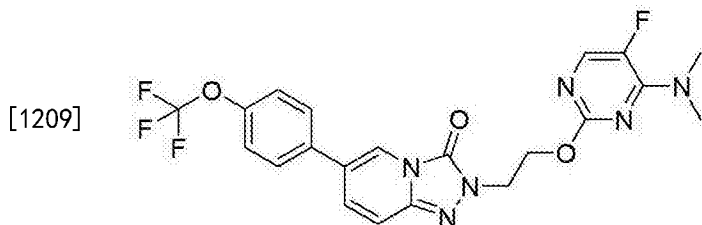
[1204] 2-(2-(异喹啉-1-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物141)



[1206] MS (ESI+) 467.1 (基峰, $M+H^+$); 489.0 ($M+Na^+$); 955.2 ($2M+Na^+$). 1H NMR 8.22 (d, 1H); 7.94 (s, 1H); 7.65 (d, 2H); 7.61 (t, 1H); 7.51 (d, 2H); 7.32-7.27 (m, 2H); 7.20 (d, 1H); 7.18 (d, 1H); 4.91 (t, 2H); 4.55 (t, 2H). ^{19}F NMR -58.39 (s)。

[1207] 实施例56

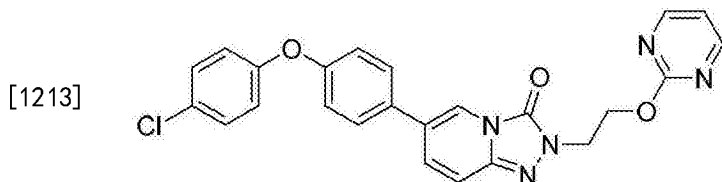
[1208] 2-(2-(4-(二甲基氨基)-5-氟嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物126)



[1210] MS (ESI+) 479.1 (基峰, $M+H^+$); 979.2 ($2M+Na^+$). 1H NMR 7.92 (s, 1H); 7.80 (d, 1H); 7.53 (d, 2H); 7.34 (dd, 1H); 7.31 (d, 2H); 7.19 (d, 2H); 4.69 (t, 2H); 4.43 (t, 2H); 3.21 (s, 3H); 3.20 (s, 3H). ^{19}F NMR -58.36 (s, 3F), -158.51 (br s, 1F)。

[1211] 实施例57

[1212] 6-(4-(4-氯苯氧基)苯基)-2-(2-(嘧啶-2-基氧基)乙基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物120)



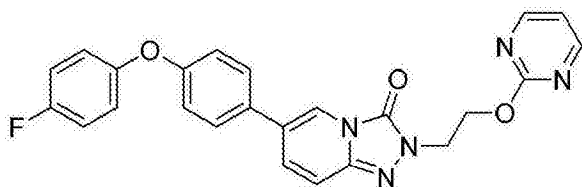
[1214] MS (ESI+) 460.1 (基峰, $^{35}Cl-M+H^+$); 462.0 ($^{37}Cl-M+H^+$); 941.1 ($^{35}Cl_2-2M+Na^+$)。

[1215] 实施例58

[1216] 6-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-2-(2-(嘧啶-2-基氧基)乙基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡

啉-3 (2H)-酮 (化合物122)

[1217]

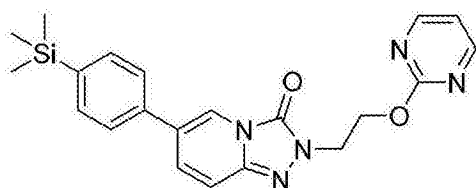


[1218] MS (ESI+) 444.0 (基峰, $M+H^+$); 908.9 ($2M+Na^+$)。

[1219] 实施例59

[1220] 2-(2-(嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三甲基甲硅烷基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3 (2H)-酮 (化合物123)

[1221]

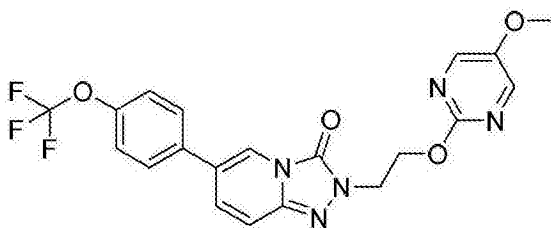


[1222] MS (ESI+) 406.0 (基峰, $M+H^+$); 832.9 ($2M+Na^+$)。 1H NMR 8.50 (d, 2H); 7.99 (s, 1H); 7.80 (d, 2H); 7.50 (d, 2H); 7.39 (d, 1H); 7.18 (d, 1H); 6.96 (t, 1H); 4.81 (t, 2H); 4.47 (t, 2H); 0.29 (s, 9H)。

[1223] 实施例60

[1224] 2-(2-(5-甲氧基嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3 (2H)-酮 (化合物116)

[1225]

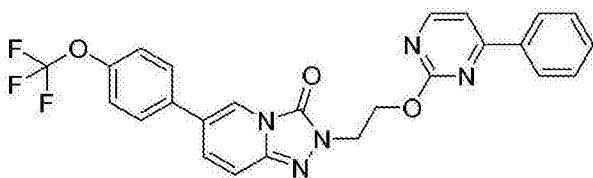


[1226] MS (ESI+) 448.1 (基峰, $M+H^+$); 917.1 ($2M+Na^+$)。

[1227] 实施例61

[1228] 2-(2-(4-苯基嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3 (2H)-酮 (化合物115)

[1229]

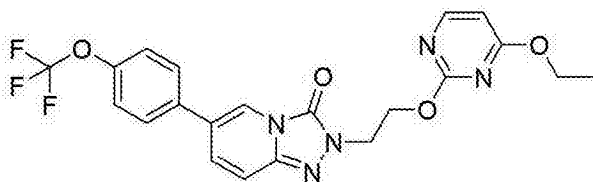


[1230] MS (ESI+) 494.1 (基峰, $M+H^+$); 1009.2 ($2M+Na^+$)。

[1231] 实施例62

[1232] 2-(2-(4-乙氧基嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3 (2H)-酮 (化合物106)

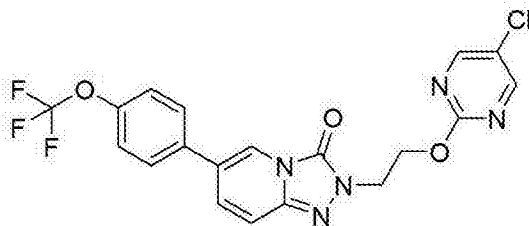
[1233]

[1234] MS (ESI+) 462.1 (基峰, $M+H^+$) ; 945.2 ($2M+Na^+$) 。

[1235] 实施例63

[1236] 2-(2-(5-氯嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物92)

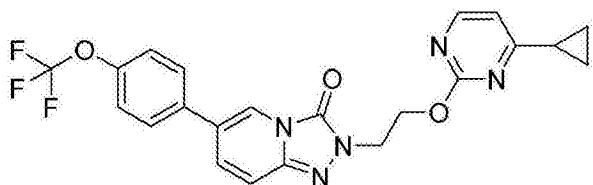
[1237]

[1238] MS (ESI+) 452.0 (基峰, $^{35}Cl-M+H^+$) ; 454.0 ($^{37}Cl-M+H^+$) ; 925.0 ($^{35}Cl_2-2M+Na^+$) 。

[1239] 实施例64

[1240] 2-(2-(4-环丙基嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物90)

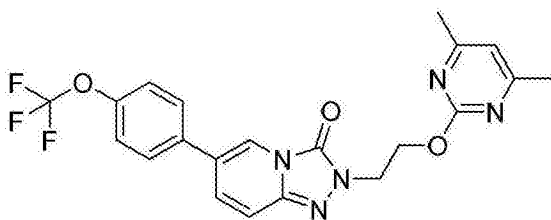
[1241]

[1242] MS (ESI+) 458.1 (基峰, $M+H^+$) ; 937.2 ($2M+Na^+$) 。 1H NMR 8.25 (d, 1H) ; 7.90 (s, 1H) ; 7.52 (d, 2H) ; 7.34-7.29 (m, 3H) ; 7.17 (d, 1H) ; 6.81 (d, 1H) ; 4.75 (t, 2H) ; 4.43 (t, 2H) ; 1.97 (m, 1H) ; 1.18 (m, 2H) ; 1.08 (m, 2H) 。 ^{19}F NMR -58.36 (s)

[1243] 实施例65

[1244] 2-(2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物88)

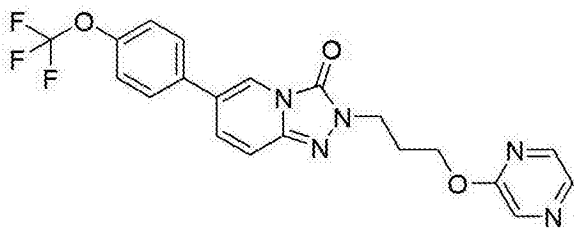
[1245]

[1246] MS (ESI+) 446.1 (基峰, $M+H^+$) ; 913.2 ($2M+Na^+$) 。

[1247] 实施例66

[1248] 2-(3-(吡嗪-2-基氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物85)

[1249]

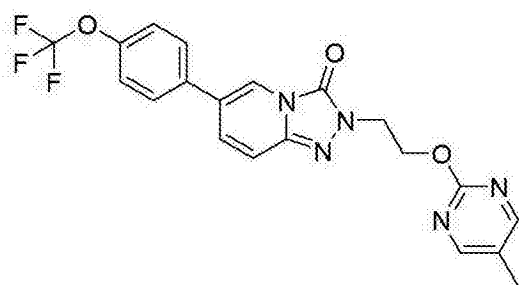


[1250] MS (ESI+) 418.0 (基峰, $M+H^+$); 440.0 ($M+Na^+$). 1H NMR 8.22 (s, 1H); 8.11 (s, 1H); 8.05 (s, 1H); 7.94 (s, 1H); 7.53 (d, 2H); 7.39–7.24 (m, 3H); 7.19 (d, 1H); 4.77 (t, 2H); 4.44 (t, 2H); 2.39 (五重峰, 1H). ^{19}F NMR –58.36 (s).

[1251] 实施例67

[1252] 2-(2-(5-甲基嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物82)

[1253]

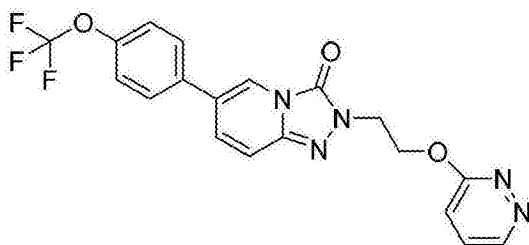


[1254] MS (ESI+) 432.1 (基峰, $M+H^+$); 885.2 ($2M+Na^+$).

[1255] 实施例68

[1256] 2-(2-(哒嗪-3-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物81)

[1257]

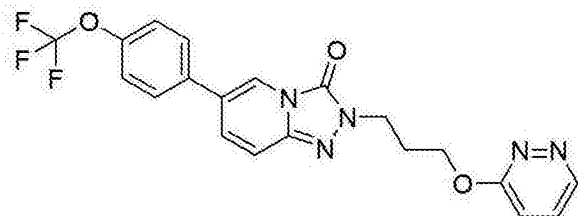


[1258] MS (ESI+) 418.0 (基峰, $M+H^+$); 857.1 ($2M+Na^+$).

[1259] 实施例69

[1260] 2-(3-(哒嗪-3-基氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物79)

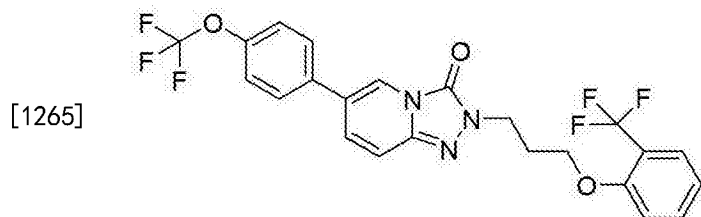
[1261]



[1262] MS (ESI+) 432.1 (基峰, $M+H^+$); 885.2 ($2M+Na^+$). 1H NMR 8.82 (d, 1H); 7.92 (s, 1H); 7.53 (d, 2H); 7.40 (dd, 1H); 7.57 (d, 2H); 7.38 (d, 1H); 7.35 (d, 2H); 7.18 (d, 1H); 7.02 (d, 1H); 4.61 (t, 2H); 4.25 (t, 2H); 2.41 (五重峰, 1H).

[1263] 实施例70

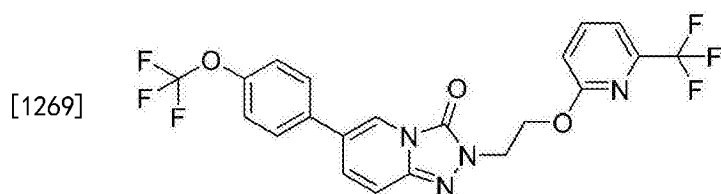
[1264] 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-(3-(2-(三氟甲基)苯氧基)丙基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物71)



[1266] MS (ESI+) 499.1 (基峰, $M+H^+$); 1019.2 ($2M+Na^+$)。 1H NMR 8.28 (dd, 1H); 7.93 (d, 1H); 7.86 (dd, 2H); 7.57 (d, 2H); 7.36-7.30 (m, 3H); 7.20 (d, 1H); 6.96 (dd, 1H); 4.53 (t, 2H); 4.24 (t, 2H); 2.39 (五重峰, 1H)。 ^{19}F NMR -58.36 (s, 1F), -64.37 (s, 1F)。

[1267] 实施例71

[1268] 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)乙基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物72)

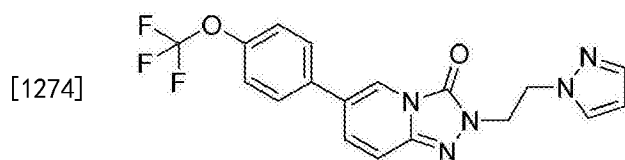


[1270] MS (ESI+) 485.0 (基峰, $M+H^+$); 991.1 ($2M+Na^+$)。

[1271] 使用实施例1中描述的步骤,制备以下实施例72-88。

[1272] 实施例72

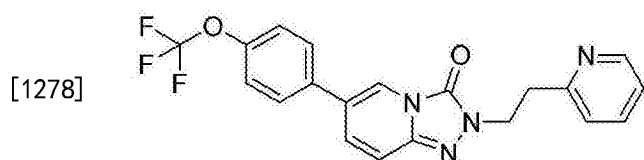
[1273] 2-(2-(1H-吡唑-1-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物35)



[1275] $C_{18}H_{14}F_3N_5O_2$, m/z (ESI) = 390.1 [$M+H$] $^+$ 。

[1276] 实施例73

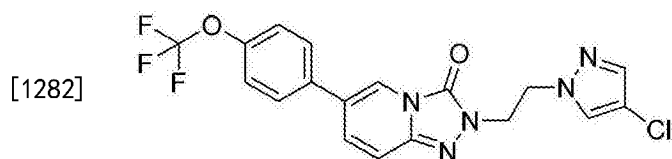
[1277] 2-(2-(吡啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物36)



[1279] $C_{20}H_{15}F_3N_4O_2$, m/z (ESI) = 401.0 [$M+H$] $^+$ 。 1H NMR (δ , d_6 -DMSO, 400MHz) 8.40-8.46 (m, 1H), 8.09 (t, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.83 (dt, $J=1.6, 8.8$ Hz, 2H), 7.66 (dt, $J=2.0, 6.4$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J=1.6, 9.6$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.35 (dd, $J=0.8, 9.6$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 4.28 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.21 (t, $J=8.0$ Hz, 2H)。

[1280] 实施例74

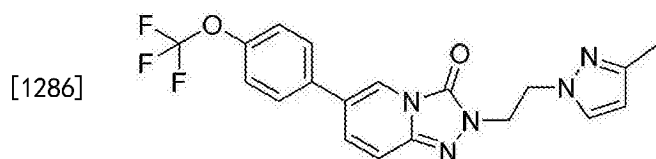
[1281] 2-(2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物41)



[1283] $C_{18}H_{13}ClF_3N_5O_2$, m/z (ESI) = 424.1 $[M+H]^+$.

[1284] 实施例75

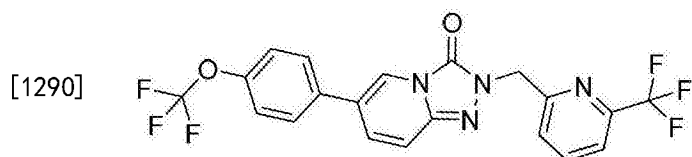
[1285] 2-(2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物42)



[1287] $C_{19}H_{16}F_3N_5O_2$, m/z (ESI) = 404.1 $[M+H]^+$.

[1288] 实施例76

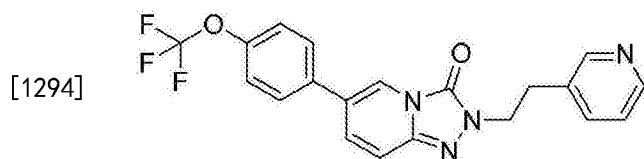
[1289] 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物62)



[1291] $C_{20}H_{12}F_6N_4O_2$, m/z (ESI) = 455.1 $[M+H]^+$.

[1292] 实施例77

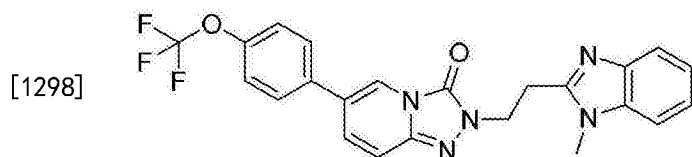
[1293] 2-(2-(吡啶-3-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物73)



[1295] $C_{20}H_{15}F_3N_4O_2$, m/z (ESI) = 401.1 $[M+H]^+$.

[1296] 实施例78

[1297] 2-(2-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物97)

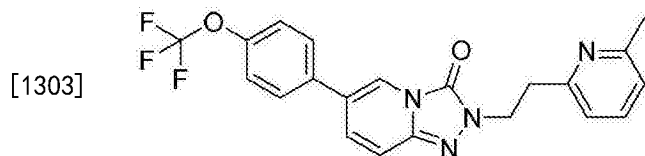


[1299] $C_{23}H_{18}F_3N_5O_2$, m/z (ESI) = 454.1 $[M+H]^+$.

[1300] 使用实施例1的替代步骤2中描述的步骤,制备以下实施例79-89。

[1301] 实施例79

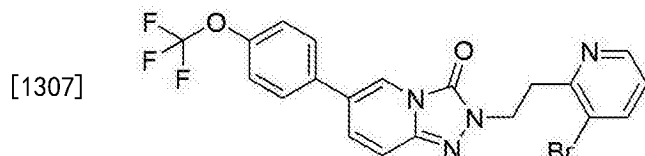
[1302] 2-(2-(6-甲基吡啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物48)



[1304] $C_{21}H_{17}F_3N_4O_2$, m/z (ESI) = 415.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (δ , d_6 -DMSO, 400MHz) 8.11 (s, 1H), 7.82-7.85 (m, 2H), 7.60 (dd, $J=2.0, 10.0$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J=1.2, 10.0$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.24 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.15 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H)。

[1305] 实施例80

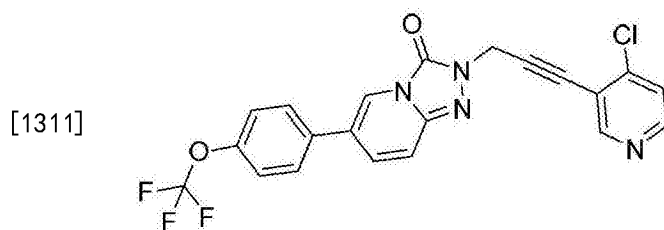
[1306] 2-(2-(3-溴吡啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物56)



[1308] $C_{20}H_{14}BrF_3N_4O_2$, m/z (ESI) = 481.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (δ , d_6 -DMSO, 400MHz) 8.47 (dd, $J=1.2, 4.4$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02 (dd, $J=1.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.60 (dd, $J=2.0, 10.0$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J=4.0, 7.6$ Hz, 1H), 4.32 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.37 (t, $J=6.8$ Hz, 2H)。

[1309] 实施例81

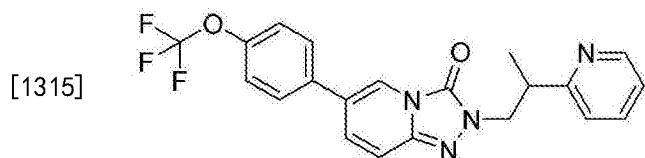
[1310] 2-(3-(4-氯吡啶-3-基)丙-2-炔基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮9(化合物68)



[1312] $C_{21}H_{12}ClF_3N_4O_2$, m/z (ESI) = 445.0 $[M+H]^+$.

[1313] 实施例82

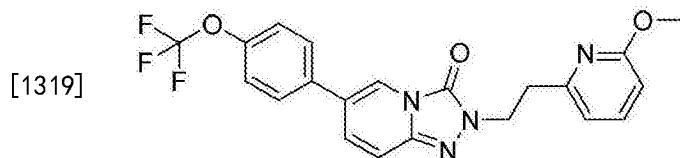
[1314] 2-(2-(吡啶-2-基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物102)



[1316] $C_{21}H_{17}F_3N_4O_2$, m/z (ESI) = 415.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (δ , d_6 -DMSO, 400MHz) 8.49–8.51 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.82 (dt, J =2.0, 8.8Hz, 2H), 7.67 (ddd, J =2.0, 9.2, 17.2Hz, 1H), 7.59 (dd, J =2.0, 9.6Hz, 1H), 7.43 (d, J =7.6Hz, 2H), 7.34 (dd, J =0.8, 9.6Hz, 1H), 7.27 (d, J =7.6Hz, 1H), 7.19–7.22 (m, 1H), 4.11–4.21 (m, 2H), 3.50 (q, J =7.2Hz, 1H), 1.21 (d, J =6.4Hz, 3H)。

[1317] 实施例83

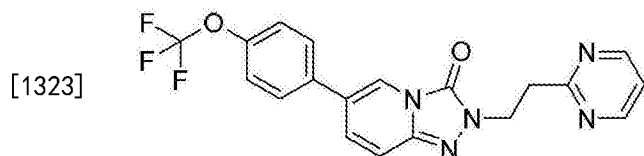
[1318] 2-(2-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物103)



[1320] $C_{21}H_{17}F_3N_4O_3$, m/z (ESI) = 431.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (δ , d_6 -DMSO, 400MHz) 8.09 (s, 1H), 7.81–7.85 (m, 2H), 7.60 (dd, J =1.6, 9.6Hz, 1H), 7.56 (dd, J =7.6, 8.4Hz, 1H), 7.43 (d, J =8.0Hz, 2H), 7.36 (d, J =9.6Hz, 1H), 6.82 (d, J =7.2Hz, 1H), 6.60 (d, J =8.0Hz, 1H), 4.28 (t, J =6.8Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.14 (t, J =6.8Hz, 2H)。

[1321] 实施例84

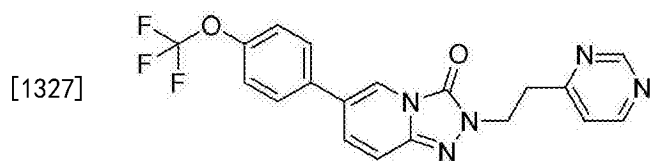
[1322] 2-(2-(嘧啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物111)



[1324] $C_{19}H_{14}F_3N_5O_2$, m/z (ESI) = 402.0 $[M+H]^+$ 。

[1325] 实施例85

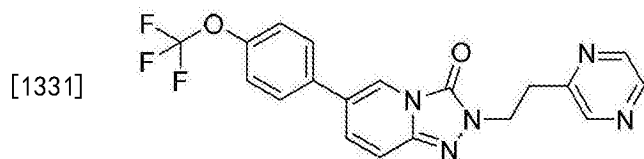
[1326] 2-(2-(嘧啶-4-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物113)



[1328] $C_{19}H_{14}F_3N_5O_2$, m/z (ESI) = 402.0 $[M+H]^+$ 。

[1329] 实施例86

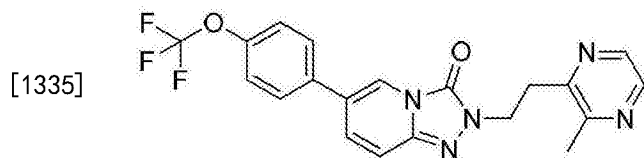
[1330] 2-(2-(吡嗪-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物114)



[1332] $C_{19}H_{14}F_3N_5O_2$, m/z (ESI) = 402.0 $[M+H]^+$ 。

[1333] 实施例87

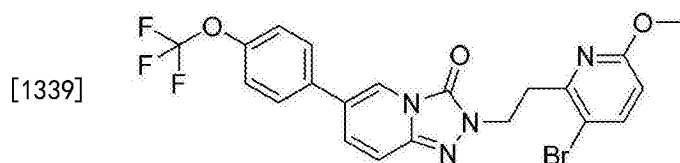
[1334] 2-(2-(3-甲基吡嗪-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物117)



[1336] $C_{20}H_{16}F_3N_5O_2$, m/z (ESI) = 416.1 $[M+H]^+$.

[1337] 实施例88

[1338] 2-(2-(3-溴-6-甲氧基吡啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物118)

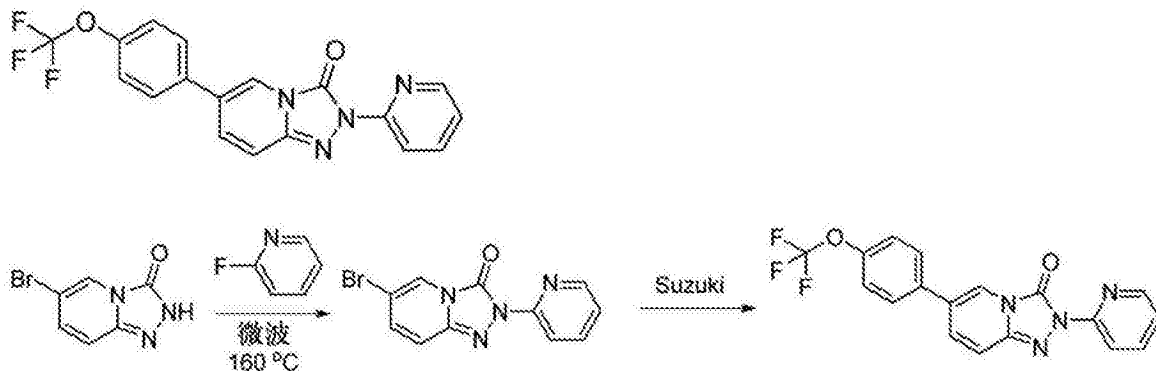


[1340] $C_{21}H_{16}BrF_3N_4O_3$, m/z (ESI) = 509.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (δ , d_6 -DMSO, 400MHz) 8.10 (s, 1H), 7.80-7.85 (m, 3H), 7.60 (dd, J =2.0, 9.6Hz, 1H), 7.43 (d, J =8.4Hz, 2H), 7.35 (d, J =9.6Hz, 1H), 6.43 (d, J =8.4Hz, 1H), 4.33 (t, J =6.8Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.26-3.30 (m, 2H).

[1341] 实施例89

[1342] 2-(吡啶-2-基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物34)

[1343]

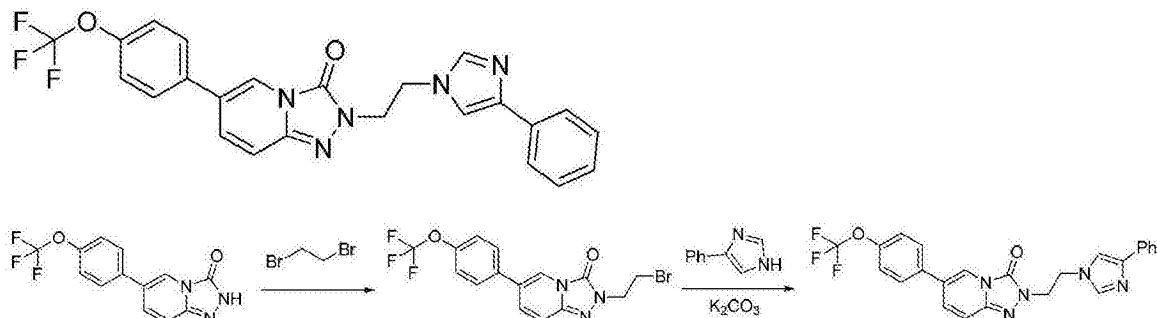


[1344] 将6-溴-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(100mg, 0.467mmol)、 K_2CO_3 (129mg, 0.94mmol)和2-氟吡啶(1mL)的混合物置于密封的微波小瓶中并在微波反应器中加热至160 $^{\circ}C$ 持续90分钟。冷却该反应,用水/EtOAc稀释并分离层。有机层用 $NaHCO_3$ 和盐水洗涤。干燥有机层($MgSO_4$),过滤,浓缩,并通过快速色谱法(R_f =0.23, 1:2己烷:EtOAc)纯化,以获得70mg (51%产率)6-溴-2-(吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮,在接下来的反应中直接使用该化合物($M+1$ =292.1)。根据实施例1中公开的步骤合成化合物34,然而,该反应在24小时内完成(28%产率)。 $C_{18}H_{11}F_3N_4O_2$, m/z (ESI) = 373.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (δ , d_6 -DMSO, 400MHz) 8.54-8.57 (m, 1H), 8.22 (t, J =1.2Hz, 2H), 7.98-8.07 (m, 2H), 7.88 (dt, J =2.0, 8.4Hz, 2H), 7.72 (dd, J =2.0, 9.6Hz, 1H), 7.43-7.47 (m, 3H), 7.36-7.40 (m, 1H)

[1345] 实施例90

[1346] 2-(2-(4-苯基-1H-咪唑-1-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物45)

[1347]

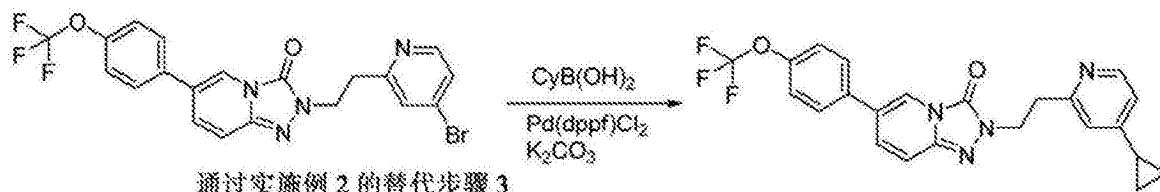


[1348] 将6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(根据实施例1合成, 500mg, 1.69mmol)溶解在5ml DMF中, 并加入1,2-二溴乙烷(1.0mL, 11.8mmol)。将该反应加热至95℃过夜。将反应冷却, 用水/EtOAc稀释, 并且将层分离。有机层用NaHCO₃洗涤。干燥有机层(MgSO₄), 过滤, 浓缩, 并通过快速色谱法(R_f=0.46, 1:1己烷:EtOAc)纯化, 以获得2-(2-溴乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮。向处于1mL DMF中的2-(2-溴乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(50mg, 0.124mmol)的溶液中加入K₂CO₃(51mg, 0.372mmol)和4-苯基-1H-咪唑(36mg, 0.249mmol), 并将该反应加热至85℃持续24-72小时, 直至SM被消耗。浓缩该反应并通过反相HPLC纯化以获得化合物100(24mg, 41%)。GS-490257。C₂₄H₁₈F₃N₅O₂, m/z (ESI)=466.2 [M+H]⁺。

[1349] 实施例91

[1350] 2-(2-(4-环丙基吡啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物57)

[1351]

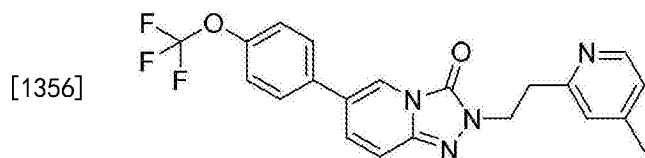


[1352] 在100℃下加热处于脱气二氧六环(1mL)中的2-(2-(4-溴吡啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(根据实施例1合成, 40mg, 0.084mmol)、环丙基硼酸(22mg, 0.25mmol)、dppf (Pd) Cl₂(9.0mg, 0.013mmol)、碳酸钾(46mg, 0.33mmol)的混合物持续3小时。浓缩该反应并通过反相HPLC纯化残余物以获得化合物57(30mg, 81%产率), 为白色粉末。C₂₃H₁₉F₃N₄O₂, m/z (ESI)=441.1 [M+H]⁺。

[1353] 使用实施例91中描述的步骤, 制备以下实施例92-94。

[1354] 实施例92

[1355] 2-(2-(4-甲基吡啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物58)



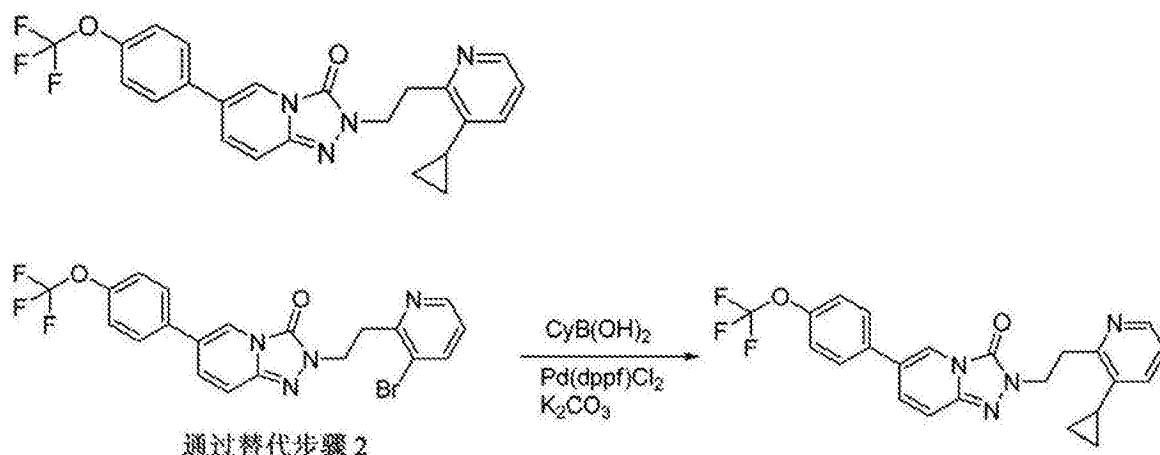
[1357] 使用甲基硼酸代替环丙基硼酸。

[1358] $C_{21}H_{17}F_3N_4O_2$, m/z (ESI) = 415.1 $[M+H]^+$ 。

[1359] 实施例93

[1360] 2-(2-(3-环丙基吡啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物60)

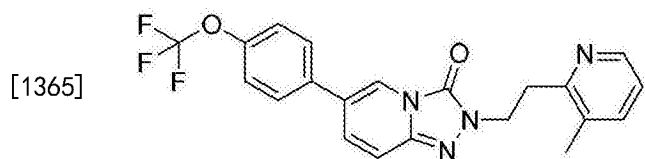
[1361]



[1362] $C_{23}H_{19}F_3N_4O_2 \cdot HCO_2H$, m/z (ESI) = 441.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (δ , d_6 -DMSO, 400MHz) 8.27–8.30 (m, 1H), 8.25 (s, 1H, 甲酸盐), 8.11 (s, 1H), 7.84 (d, J =8.8Hz, 2H), 7.60 (dd, J =1.6, 10.0Hz, 1H), 7.43 (d, J =8.0Hz, 2H), 7.36 (d, J =10.0Hz, 1H), 7.32 (d, J =8.0Hz, 1H), 7.14 (dd, J =4.8, 7.6Hz, 1H), 4.35 (t, J =7.2Hz, 2H), 3.40 (t, J =7.2Hz, 2H), 1.93–1.98 (m, 1H), 0.87–0.92 (m, 2H), 0.60–0.63 (m, 2H)。

[1363] 实施例94

[1364] 2-(2-(3-甲基吡啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物61)



[1366] 使用甲基硼酸代替环丙基硼酸。

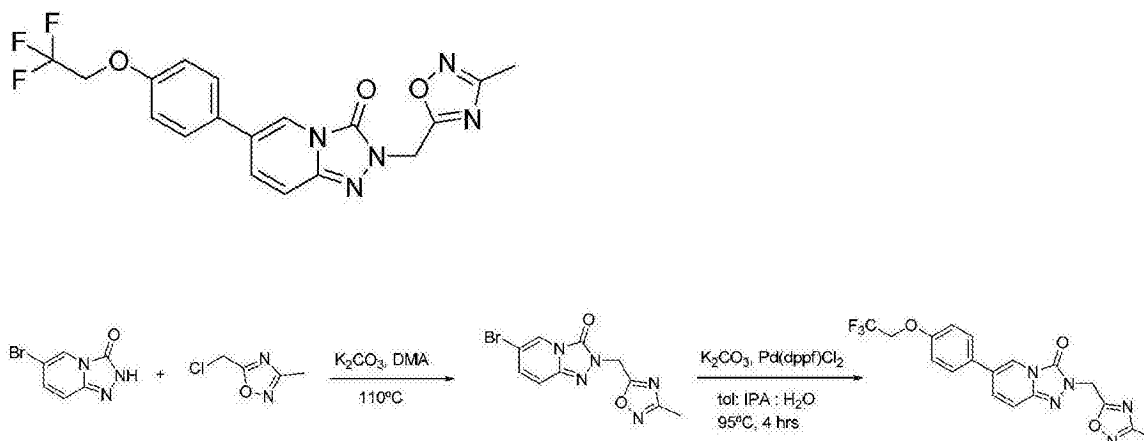
[1367] $C_{21}H_{17}F_3N_4O_2 \cdot HCO_2H$, m/z (ESI) = 415.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (δ , d_6 -DMSO, 400MHz) 8.40 (s, 1H, 甲酸盐), 8.31 (d, J =4.4Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.84 (d, J =8.4Hz, 2H), 7.61 (dd, J =2.0, 10.0Hz, 1H), 7.53 (d, J =8.0Hz, 1H), 7.44 (d, J =8.0Hz, 2H), 7.36 (d, J =10.0Hz, 1H), 7.14 (dd, J =5.2, 7.6Hz, 1H), 4.31 (t, J =7.6Hz, 2H), 3.21 (t, J =7.6Hz, 2H), 2.26 (s, 3H)。

[1368] 实施例95

[1369] 2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-[1,2,

4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮 (化合物83)

[1370]

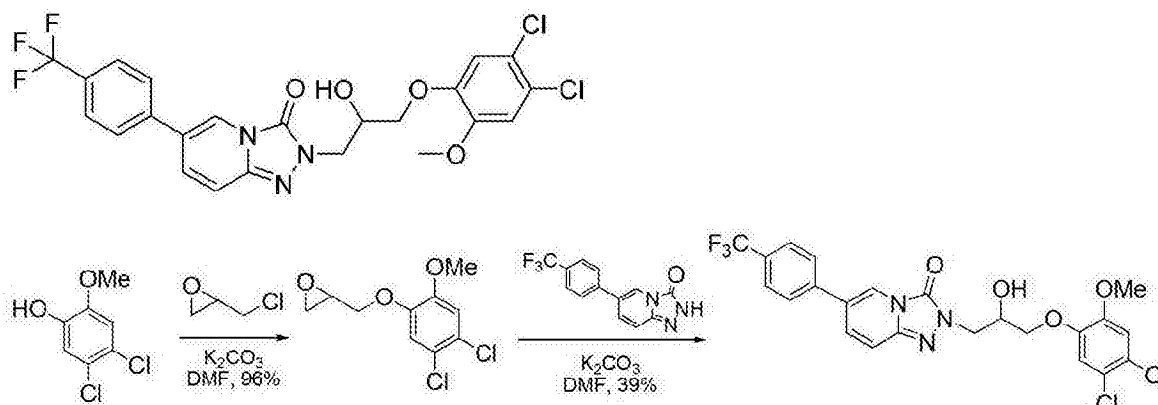


[1371] 使用与实施例1中相同的试验条件合成该化合物,但步骤的顺序是相反的。作为已经历过烷基化反应的三唑酮的结果,随后的Suzuki反应通常发生得更快。 $C_{18}H_{14}F_3N_5O_3$, m/z (ESI) = 406.0 $[M+H]^+$ 。

[1372] 实施例96

[1373] 2-(3-(4,5-二氯-2-甲氧基苯氧基)-2-羟基丙基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮 (化合物198)

[1374]



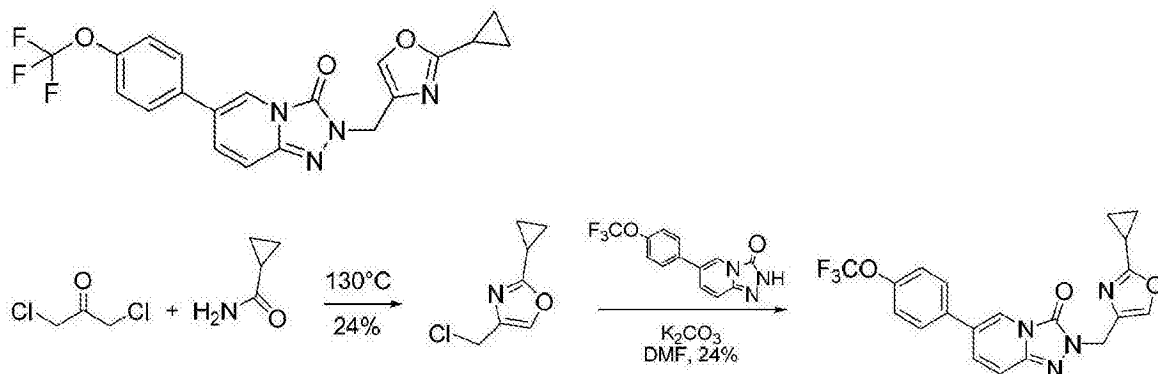
[1375] 在氮气氛下将4,5-二氯-2-甲氧基酚(200.0mg, 1.036mmol)、表氯醇(958.6mg, 10.36mmol, 10当量)和 K_2CO_3 (1.43g, 10.36mmol, 10当量)置于50mL圆底烧瓶中。在环境温度下向该烧瓶中加入DMF(3mL)。在70℃下加热该混合物16小时。向该混合物中加入水(30mL)。然后用EtOAc(30mL x3)萃取整体。合并的有机层用盐水洗涤,并在 Na_2SO_4 上干燥。在减压下除去溶剂。粗产物(2-((4,5-二氯-2-甲氧基苯氧基)甲基)环氧乙烷, 248.7mg, 0.998mmol, 96.4%)用于随后步骤,而不再进一步纯化。在氮气氛下将6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮(47.2mg, 0.169mmol)、2-((4,5-二氯-2-甲氧基苯氧基)甲基)环氧乙烷(50.5mg, 0.2028mmol, 1.2当量)和 K_2CO_3 (46.8mg, 0.339mmol, 2.0当量)置于50mL圆底烧瓶中。在环境温度下向该烧瓶中加入DMF(3mL)。在80℃下加热该混合物1小时。通过硅藻土过滤该混合物并将滤液注入制备型HPLC中以获得化合物198,为无色油状物(24.3mg, 0.0460mmol, 27.2%)。LCMS (EI: 70eV) 552 ($M^+ + 2Na$), 551 ($M^+ + 1Na$), 550 ($M^+ + Na$), 530 ($M^+ + 2$),

529 ($M^+ + 1$), 528 (M^+)。

[1376] 实施例97

[1377] 2-((2-环丙基噁唑-4-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物181)

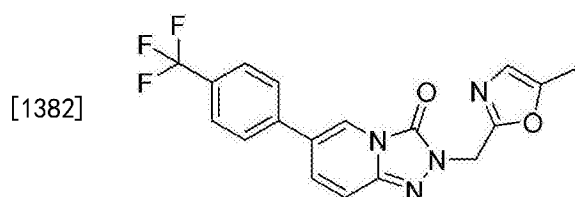
[1378]



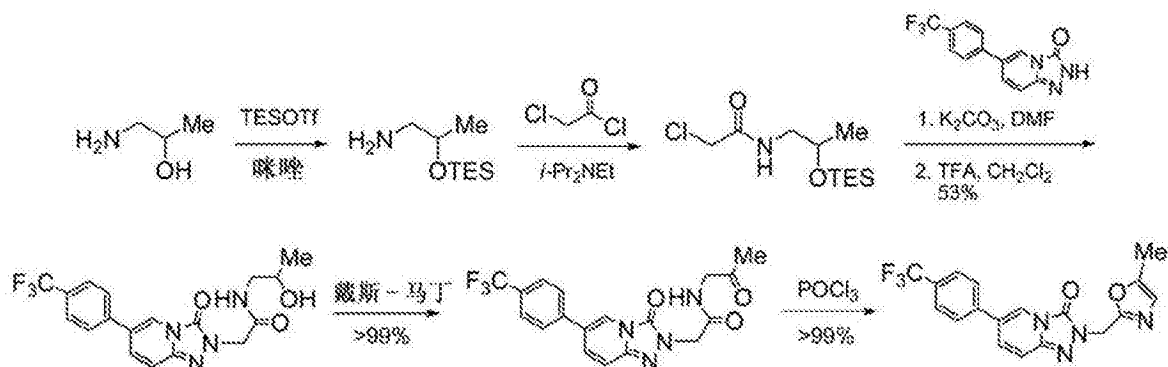
[1379] 将二氯丙酮(1.0g, 7.876mmol)和乙酰胺(670.2mg, 7.876mmol, 1当量)置于50mL圆底烧瓶中。在130℃下加热该混合物1小时。将该混合物溶解在DMF中并加载在硅胶柱色谱上(SiO_2 =25g, AcOEt:己烷=1:3)以进行纯化。色谱法给出希望的噁唑, 为无色油状物(4-(氯甲基)-2-环丙基噁唑, 297.9mg, 1.890mmol, 24.0%)。将6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(50.0mg, 0.169mmol)、4-(氯甲基)-2-环丙基噁唑(40.0mg, 0.2535mmol, 1.5当量)、 K_2CO_3 (46.7mg, 0.338mmol, 2当量)和NaI(25.3mg, 0.169mmol, 1.0当量)置于50mL的圆底烧瓶中。在80℃下加热该混合物1小时。通过棉片部件过滤该混合物, 然后注射入制备型HPLC中。该纯化获得化合物194, 为无色晶体(17.2mg, 0.0413mmol, 24.4%)。LCMS (EI: 70eV) 417 ($M^+ + 1$)

[1380] 实施例98

[1381] 2-((5-甲基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物172)



[1383]



[1384] 在50mL圆底烧瓶中,将1-甲基-2-氨基乙醇(500.0mg,6.66mmol)和咪唑(498.8mg,7.326mmol,1.1当量)溶解在THF(3mL)中。将该混合物冷却至-78℃,然后在相同的温度下加入TESOTf(1.76g,6.66mmol,1.0当量)。使该混合物升至室温。搅拌1小时后,向该混合物中加入水(30mL),并整体用EtOAc(30mL x3)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,并在Na₂SO₄上干燥。在减压下除去溶剂以获得0-硅烷基化的氨基醇,为无色油状物(2-(三乙基甲硅烷基氧基)丙-1-胺,2.34g)。获得的产品立即在随后步骤中使用。

[1385] 在50mL圆底烧瓶中将2-(三乙基甲硅烷基氧基)丙-1-胺(6.66mmol)和*i*-Pr₂NEt(2.58g,19.98mmol,3.0当量)溶解在CH₂Cl₂(10mL)中。在0℃下向该混合物中加入处于CH₂Cl₂(5mL)中的氯乙酰氯(1.5g,13.32mmol,2.0当量)的溶液。搅拌20分钟后,向该混合物中加入水(30mL),并整体用EtOAc(30mL x3)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,并在Na₂SO₄上干燥。在减压下除去溶剂以获得粗产品,为棕色油状物(8.39g)。通过柱色谱法纯化该粗产品(SiO₂=80g,EtOAc/己烷=1:7至1:3,R_f=0.35)。通过旋转蒸发器浓缩含有希望的产品部分以获得希望的产品,为浅棕色油状物(2-氯代-N-(2-(三乙基甲硅烷基氧基)丙基)乙酰胺,859.4mg)。

[1386] 将6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(99.0mg,0.355mmol)和K₂CO₃(98.1mg,0.71mmol,2.0当量)置于50mL圆底烧瓶中。在室温下向该混合物中加入处于DMF(3mL)中的2-氯-N-(2-(三乙基甲硅烷基氧基)丙基)乙酰胺(94.4mg,0.355mmol,1.0当量)的溶液,该混合物在室温下搅拌1小时,然后在80℃下搅拌1小时。向该混合物中加入水(30mL),并整体用EtOAc(30mL x3)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,并在Na₂SO₄上干燥。在减压下除去溶剂以获得粗产品,为棕色油状物和固体(252.0mg)。然后在室温下用处于CH₂Cl₂(5mL)中的TFA(0.5mL)处理该粗产品持续1小时。在减压下除去溶剂和反应物。向获得的混合物中加入CH₂Cl₂(5mL)以形成悬浮液。通过玻璃滤器过滤该悬浮液。收集在滤器上的晶体(N-(2-羟基丙基)-2-(3-氧代-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)乙酰胺,浅棕色粉末,73.6mg,0.187mmol,52.6%)。LCMS(EI:70eV)417(M⁺+Na),395(M⁺+1)。

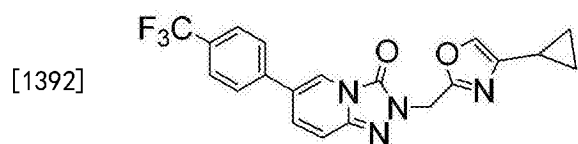
[1387] 在室温下在50mL圆底烧瓶中用处于THF(2mL)中的戴斯-马丁高碘烷(Dess-Martin periodinane)(64.6mg,0.1522mmol,2.0当量)处理N-(2-羟基丙基)-2-(3-氧代-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)乙酰胺(30.0mg,0.0761mmol)。搅拌1小时后,加入水(30mL)并整体用EtOAc(30mL x3)萃取。合并的有机层用饱和的Na₂S₂O₃水溶液(30mL)、饱和的NaHCO₃水溶液(30mL)和盐水(30mL)依次地洗涤。有机层在Na₂SO₄上干燥。在减压下除去溶剂以获得希望的产品,为无色晶体(2-(3-氧代-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-N-(2-氧代丙基)乙酰胺,30.3mg,0.077mmol,>99%)。LCMS(EI:70eV)415(M⁺+Na),393(M⁺+1)。

[1388] 在50mL圆底烧瓶中将2-(3-氧代-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-N-(2-氧代丙基)乙酰胺溶解在POCl₃(3mL)中。在70-90℃下加热该混合物2小时,然后在100℃下加热15小时。在减压下除去POCl₃后,用饱和的NaHCO₃水溶液(30mL)淬灭获得的残余物。整体用EtOAc(30mL x3)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤并在Na₂SO₄上干燥。在减压下除去溶剂以获得化合物172,为粉红色晶体,(30.3mg,0.0756mmol,>99%)。LCMS(EI:70eV)397(M⁺+Na),375(M⁺+1)。

[1389] 使用本文中所述的步骤制备以下实施例99-101。

[1390] 实施例99

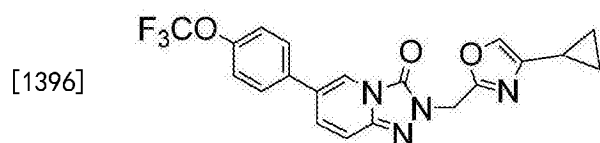
[1391] 2-((4-环丙基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物194)



[1393] LCMS (EI:70eV) 423 (M^+Na), 401 (M^++1)。

[1394] 实施例100

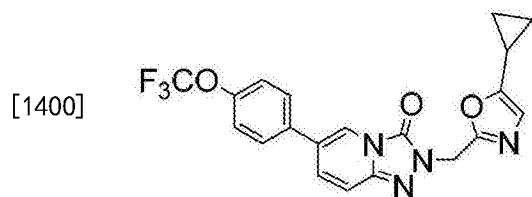
[1395] 2-((4-环丙基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物193)



[1397] LCMS (EI:70eV) 440 (M^+Na), 417 (M^++1)。

[1398] 实施例101

[1399] 2-((4-环丙基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物199)

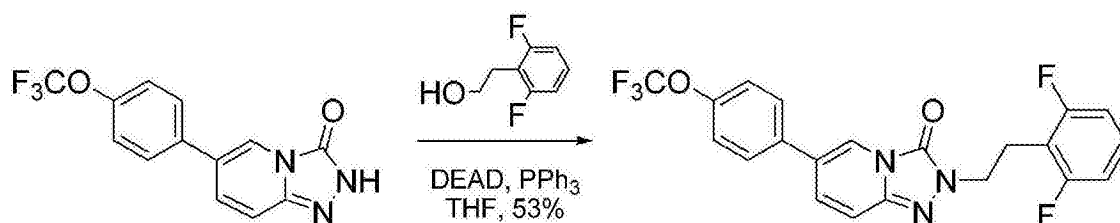


[1401] LCMS (EI:70eV) 440 (M^+Na), 417 (M^++1)。

[1402] 实施例102

[1403] (2-(2,6-二氟苯乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物63)

[1404]

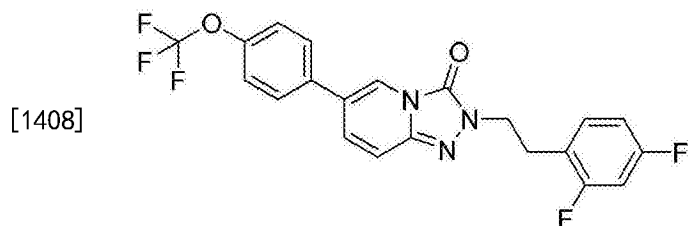


[1405] 在氮气氛围下在50mL圆底烧瓶中将6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(50.0mg, 0.169mmol)、2-(2,6-二氟苯基)乙醇(40.1mg, 0.2535mmol, 1.5当量)和PPh₃(66.5mg, 0.2535mmol, 1.5当量)溶解在THF(3mL)中。在室温下用二乙基偶氮二甲酰胺(40%甲苯溶液, d=0.956, 0.12mL, 0.2535mmol, 1.5当量)处理该混合物。搅拌5小时后, 将该混合物直接加载到制备型HPLC上。HPLC纯化给出化合物63, 为无色晶体(38.6mg,

0.0887mmol, 52.5%)。LCMS (EI:70eV) 458 ($M^+ + Na$), 436 ($M^+ + 1$)。FTIR (ATR) 1701 (C=O)。

[1406] 实施例103

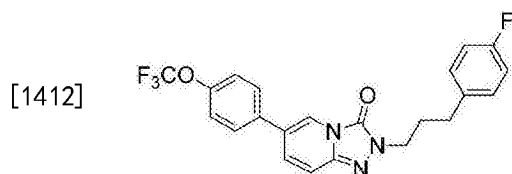
[1407] 2-(2,4-二氟苄基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑-4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物78)



[1409] LCMS (EI:70eV) 436 ($M^+ + 1$), 458 ($M^+ + Na$)。FTIR (ATR) 1717 (C=O)。

[1410] 实施例104

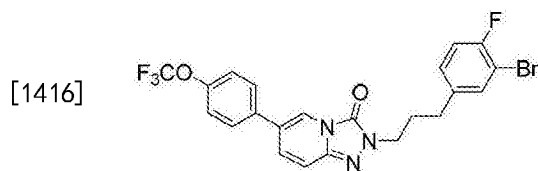
[1411] 2-(3-(4-氟苄基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑-4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物76)



[1413] LCMS (EI:70eV) 431 ($M^+ + 1$), 453 ($M^+ + Na$)。FTIR (ATR) 1713 (C=O)。

[1414] 实施例105

[1415] 2-(3-(3-溴-4-氟苄基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑-4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物64)

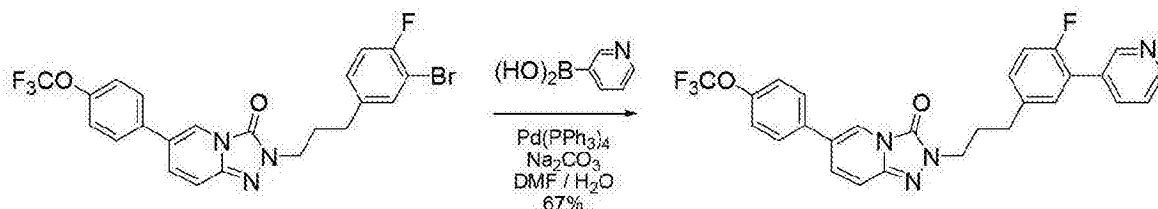


[1417] LCMS (EI:70eV) 510 (M^+), 512 ($M^+ + 2$), 532 ($M^+ + Na - 1$), 534 ($M^+ + Na + 1$)。FTIR (ATR) 1707 (C=O)。

[1418] 实施例106

[1419] 2-(3-(4-氟-3-(吡啶-3-基)苄基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑-4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物121)

[1420]

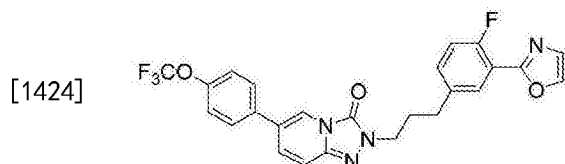


[1421] 将化合物64(70.0mg, 0.137mmol)、3-吡啶硼酸(25.3mg, 0.2055mmol, 1.5当量)和Pd(PPh₃)₄(7.9mg, 0.00685mmol, 0.05当量)置于2-5mL史密斯工艺瓶中。在氮气氛下,向该混合物中加入DMF(4mL)和2M-Na₂CO₃(1mL)。使用微波反应器(Biotage, Optimizer)在160℃下

加热该反应混合物10分钟。加热之后,使用EtOAc (70mL),通过硅藻土 (3g) 过滤该混合物。获得的滤液用盐水 (30mL) 洗涤,并在Na₂SO₄上干燥。在减压下除去溶剂以获得粗产品。通过柱色谱法纯化该粗产品 (SiO₂=25g, EtOAc/己烷=1:1至完全的EtOAc)。通过旋转蒸发器浓缩含有希望产品的部分以获得化合物121,为无色油状物 (46.7mg, 0.0918mmol, 67.0%)。LCMS (EI:70eV) 509 (M⁺+1), 531 (M⁺+Na)。FTIR (ATR) 1703 (C=O)。

[1422] 实施例107

[1423] 2-(3-(4-氟-3-(噁唑-2-基)苯基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)-苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物119)

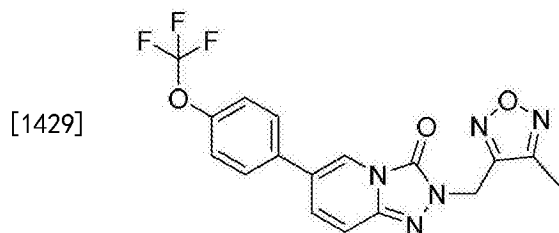


[1425] LCMS (EI:70eV) 499 (M⁺+1), 531 (M⁺+Na)。

[1426] 使用本文中所描述的方法合成以下实施例108-196。

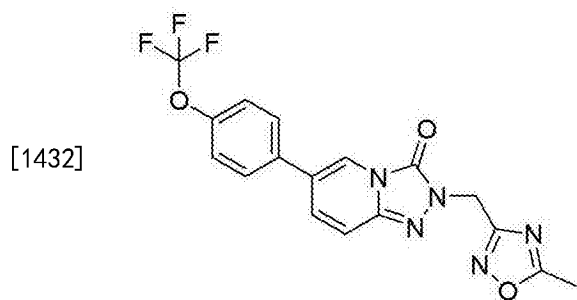
[1427] 实施例108

[1428] 2-((4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物2)



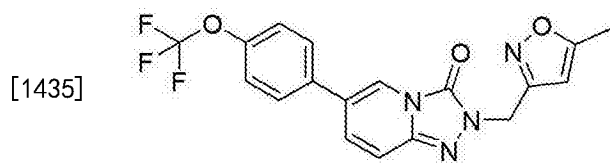
[1430] 实施例109

[1431] 2-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物3)



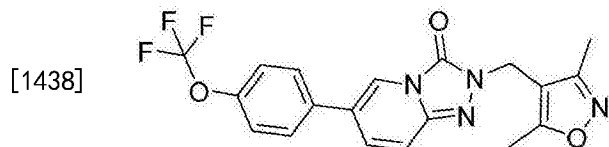
[1433] 实施例110

[1434] 2-((5-甲基异噁唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物5)



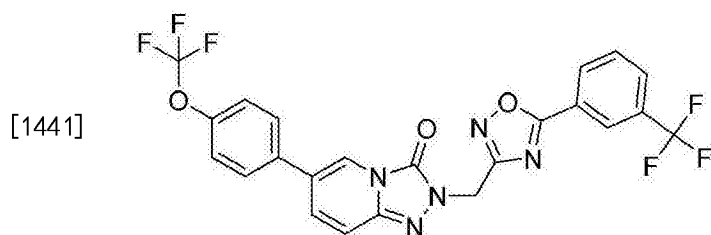
[1436] 实施例111

[1437] 2-((3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物6)



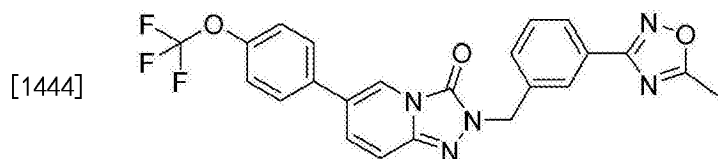
[1439] 实施例112

[1440] 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-((5-(3-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物7)



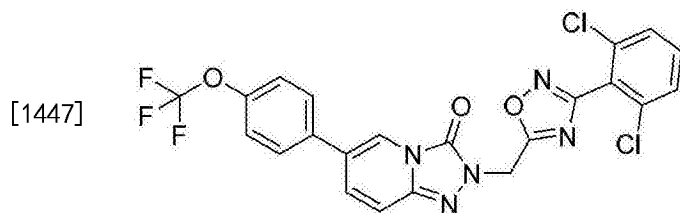
[1442] 实施例113

[1443] 2-(3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物8)



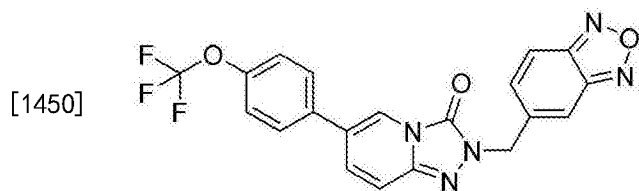
[1445] 实施例114

[1446] 2-((3-(2,6-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物9)



[1448] 实施例115

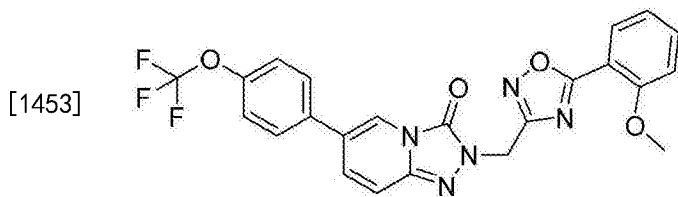
[1449] 2-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物10)



[1451] 实施例116

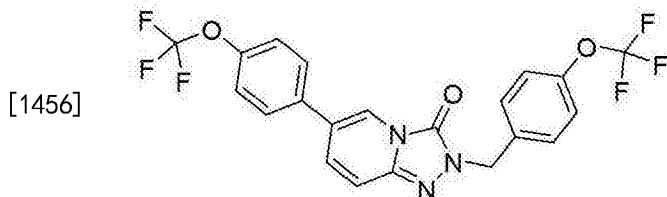
[1452] 2-((5-(2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-

[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮 (化合物11)



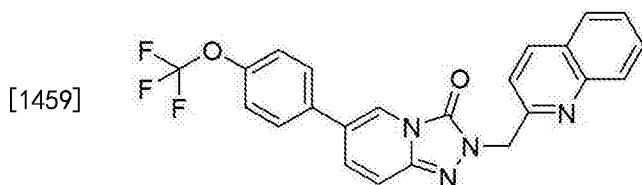
[1454] 实施例117

[1455] 2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮 (化合物12)



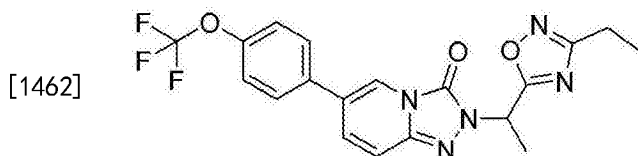
[1457] 实施例118

[1458] 2-(喹啉-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮 (化合物13)



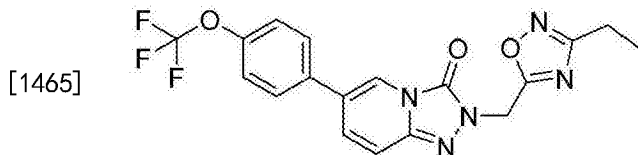
[1460] 实施例119

[1461] 2-(1-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮 (化合物14)



[1463] 实施例120

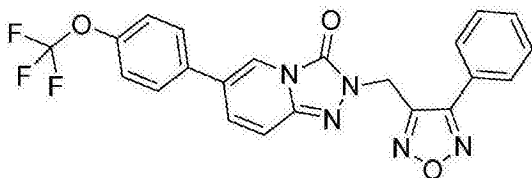
[1464] 2-((3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮 (化合物15)



[1466] 实施例121

[1467] 2-((4-苯基-1,2,5-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮 (化合物17)

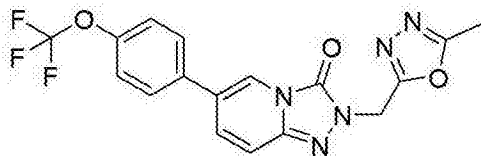
[1468]



[1469] 实施例122

[1470] 2-((5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物18)

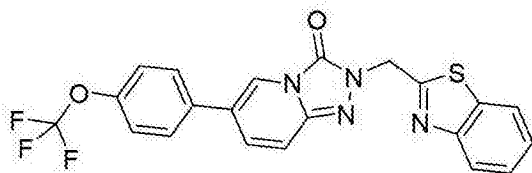
[1471]



[1472] 实施例123

[1473] 2-(苯并[d]噻唑-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物20)

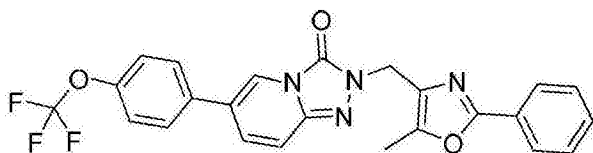
[1474]



[1475] 实施例124

[1476] 2-((5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物21)

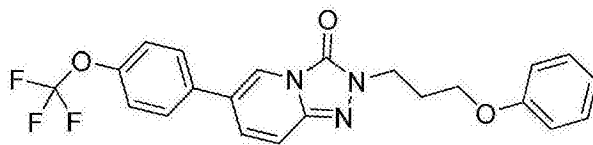
[1477]



[1478] 实施例125

[1479] 2-(3-苯氧基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物24)

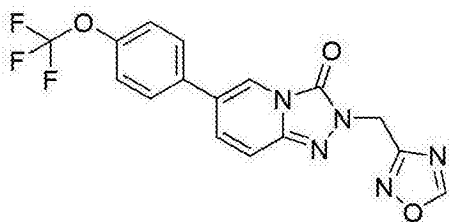
[1480]



[1481] 实施例126

[1482] 2-((1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物27)

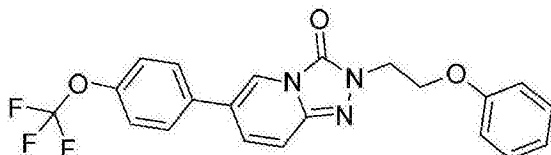
[1483]



[1484] 实施例127

[1485] 2-(2-苯氧基乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物28)

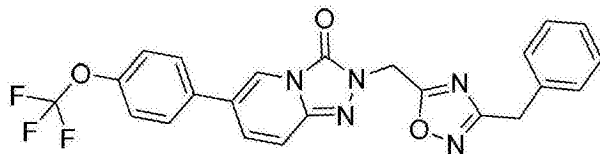
[1486]



[1487] 实施例128

[1488] 2-((3-苯甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物29)

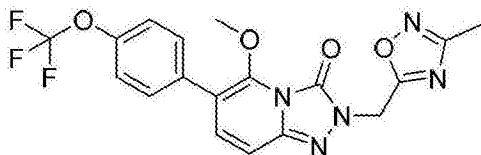
[1489]



[1490] 实施例129

[1491] 5-甲氧基-2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物30)

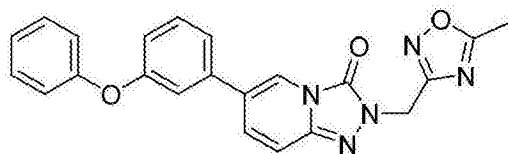
[1492]



[1493] 实施例130

[1494] 2-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(3-苯氧基苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物31)

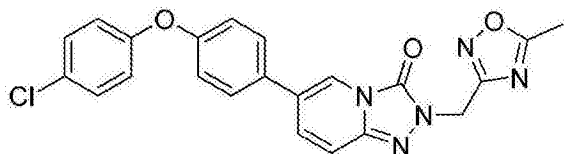
[1495]



[1496] 实施例131

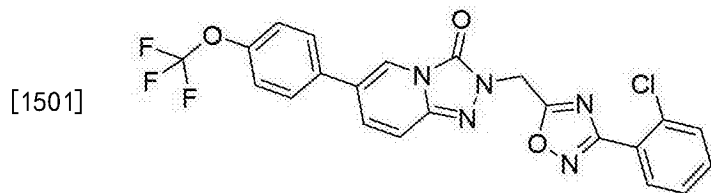
[1497] 6-(4-(4-氯苯氧基)苯基)-2-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物32)

[1498]



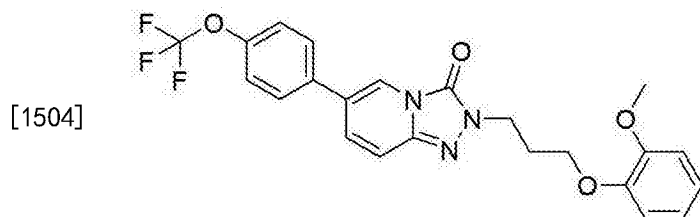
[1499] 实施例132

[1500] 2-((3-(2-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物33)



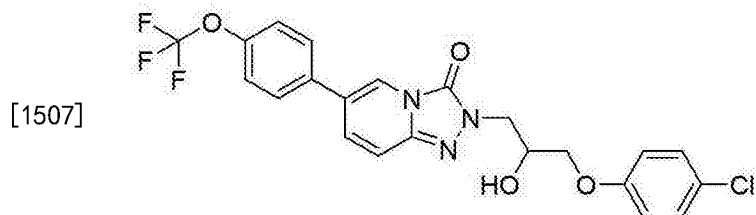
[1502] 实施例133

[1503] 2-(3-(2-甲氧基苯氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物37)



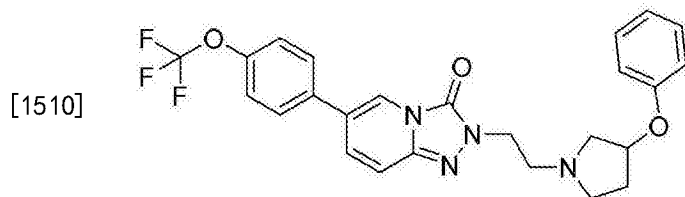
[1505] 实施例134

[1506] 2-(3-(4-氯苯氧基)-2-羟基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物38)



[1508] 实施例135

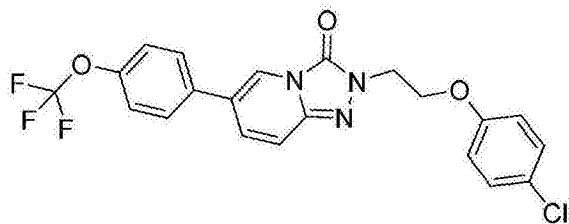
[1509] 2-(2-(3-苯氧基吡咯烷-1-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物39)



[1511] 实施例136

[1512] 2-(2-(4-氯苯氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物40)

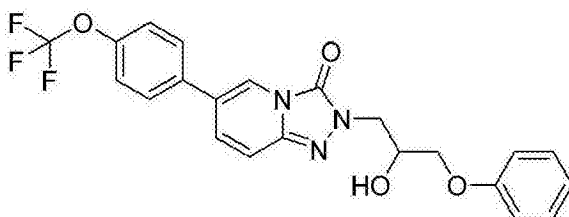
[1513]



[1514] 实施例137

[1515] 2-(2-羟基-3-苯氧基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物43)

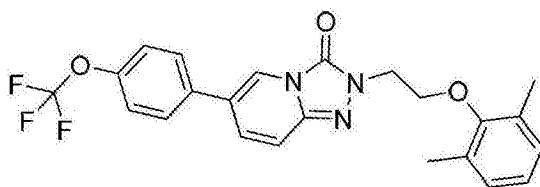
[1516]



[1517] 实施例138

[1518] 2-(2-(2,6-二甲基苯氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物44)

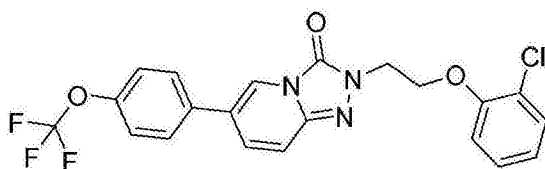
[1519]



[1520] 实施例139

[1521] 2-(2-(2-(2-氯苯氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物46)

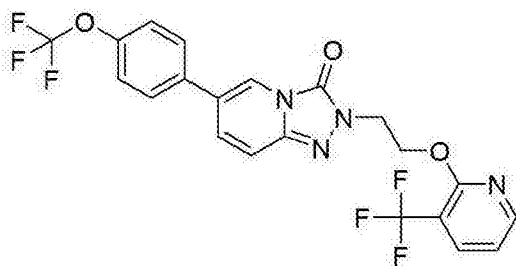
[1522]



[1523] 实施例140

[1524] 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-(2-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)乙基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物47)

[1525]

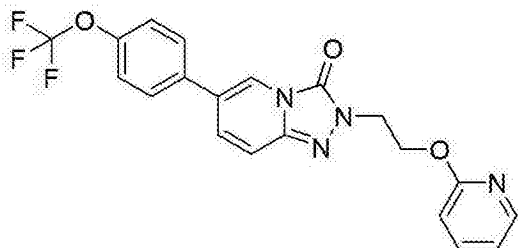


[1526] 实施例141

[1527] 2-(2-(吡啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡

啉-3 (2H)-酮 (化合物49)

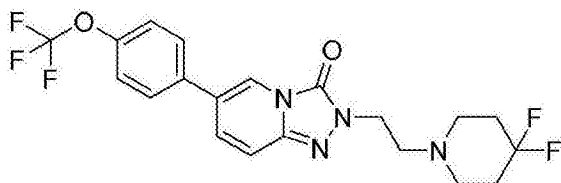
[1528]



[1529] 实施例142

[1530] 2-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啉-3 (2H)-酮 (化合物50)

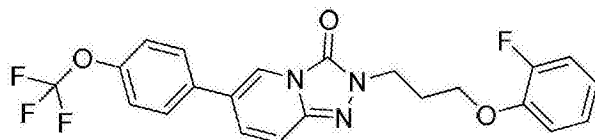
[1531]



[1532] 实施例143

[1533] 2-(3-(2-氟苯氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啉-3 (2H)-酮 (化合物51)

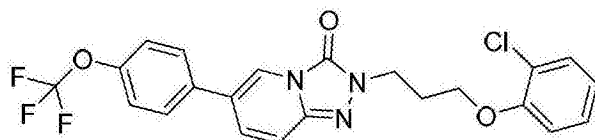
[1534]



[1535] 实施例144

[1536] 2-(3-(2-氯苯氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啉-3 (2H)-酮 (化合物52)

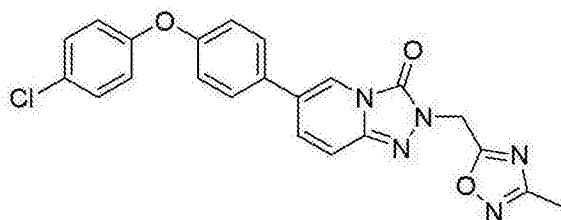
[1537]



[1538] 实施例145

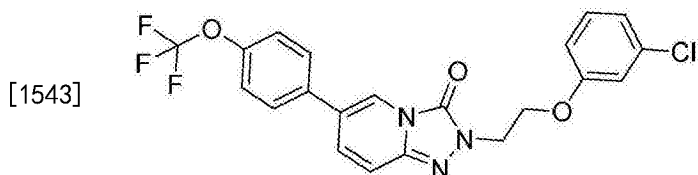
[1539] 6-(4-(4-氯苯氧基)苯基)-2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啉-3 (2H)-酮 (化合物53)

[1540]



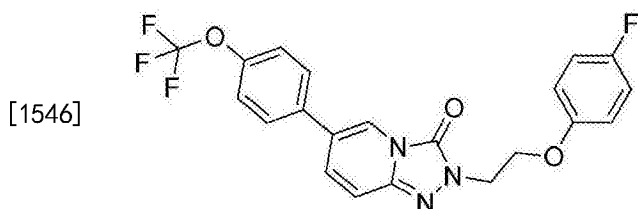
[1541] 实施例146

[1542] 2-(2-(3-氯苯氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啉-3 (2H)-酮 (化合物54)



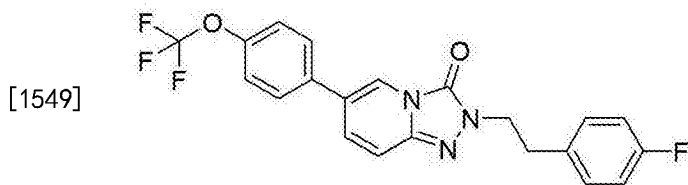
[1544] 实施例147

[1545] 2-(2-(4-氟苯氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物55)



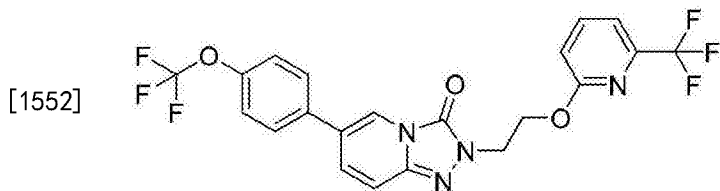
[1547] 实施例148

[1548] 2-(4-氟苯乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物59)



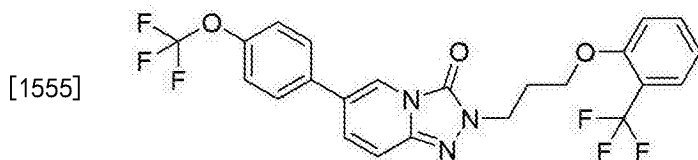
[1550] 实施例149

[1551] 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)乙基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物65)



[1553] 实施例150

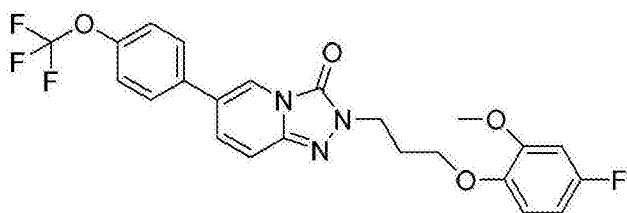
[1554] 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-(3-(2-(三氟甲基)苯氧基)丙基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物66)



[1556] 实施例151

[1557] 2-(3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物67)

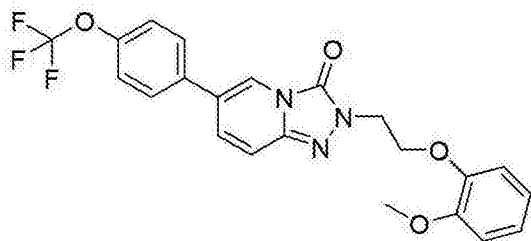
[1558]



[1559] 实施例152

[1560] =2-(2-(2-甲氧基苯氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物69)

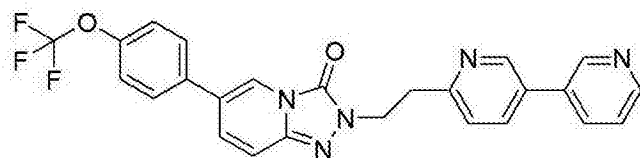
[1561]



[1562] 实施例153

[1563] 2-(2-(3,3'-联吡啶-6-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物74)

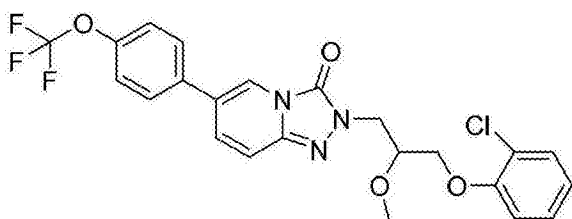
[1564]



[1565] 实施例154

[1566] 2-(3-(2-氯苯氧基)-2-甲氧基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物80)

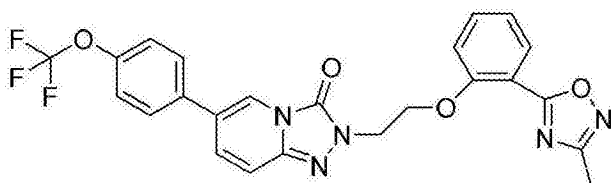
[1567]



[1568] 实施例155

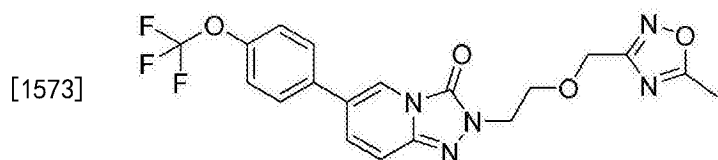
[1569] 2-(2-(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物84)

[1570]



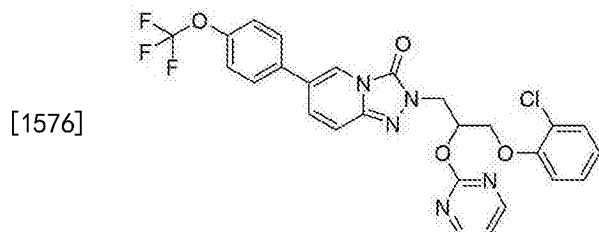
[1571] 实施例156

[1572] 2-(2-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物86)



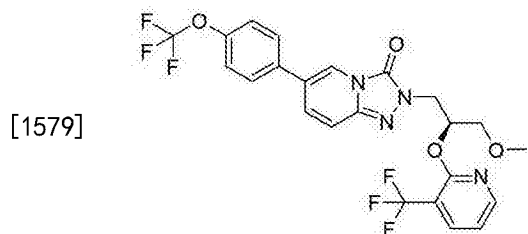
[1574] 实施例157

[1575] 2-(3-(2-氯苯氧基)-2-(噻唑-2-基氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物89)



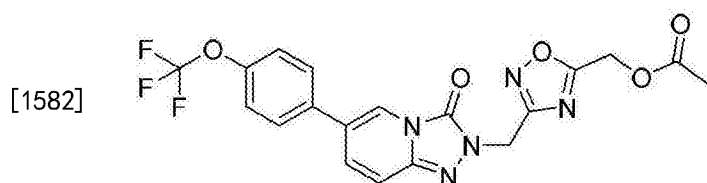
[1577] 实施例158

[1578] (S)-2-(3-甲氧基-2-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物91)



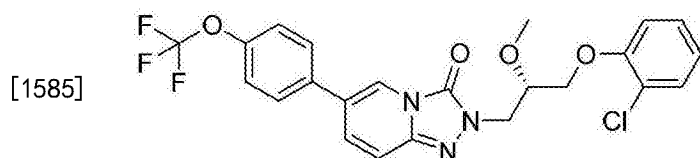
[1580] 实施例159

[1581] 乙酸(3-((3-氧代-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基酯(化合物94)



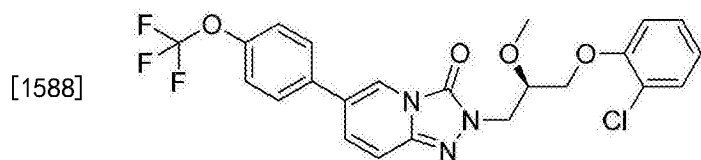
[1583] 实施例160

[1584] (S)-2-(3-(2-氯苯氧基)-2-甲氧基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物95)



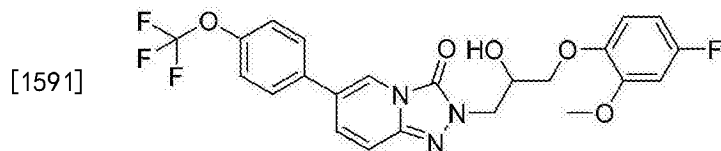
[1586] 实施例161

[1587] (R)-2-(3-(2-氯苯氧基)-2-甲氧基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物96)



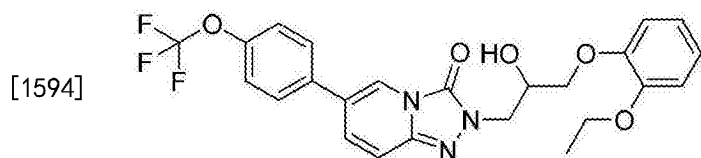
[1589] 实施例162

[1590] 2-(3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-2-羟基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物98)



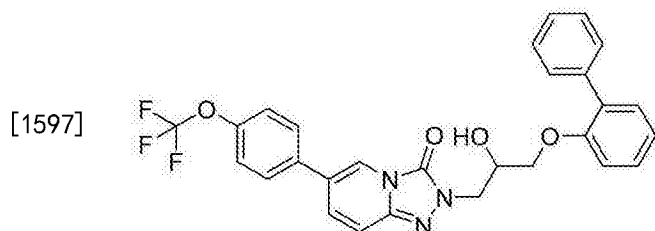
[1592] 实施例163

[1593] 2-(3-(2-乙氧基苯氧基)-2-羟基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物99)



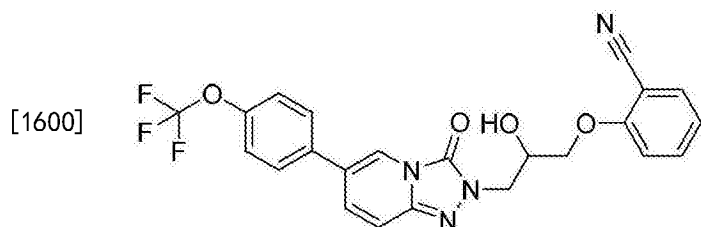
[1595] 实施例164

[1596] 2-(3-(联苯基-2-基氧基)-2-羟基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物100)



[1598] 实施例165

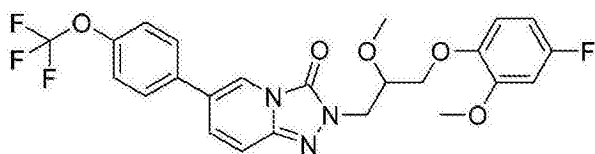
[1599] 2-(2-羟基-3-(3-氧代-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)丙氧基)苯并腈(化合物101)



[1601] 实施例166

[1602] 2-(3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-2-甲氧基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物104)

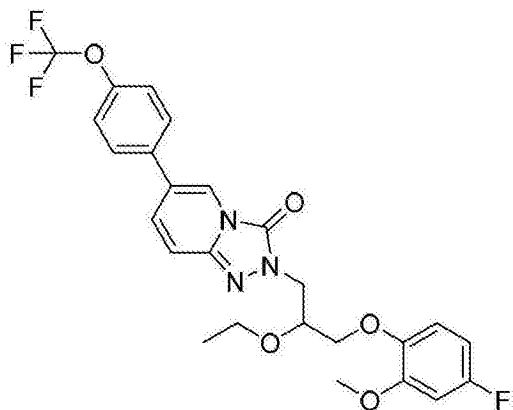
[1603]



[1604] 实施例167

[1605] 2-(2-乙氧基-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物105)

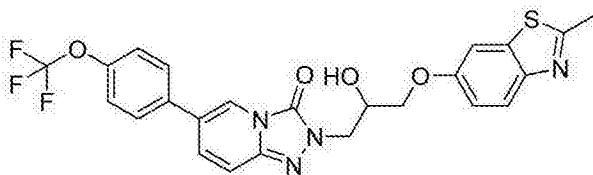
[1606]



[1607] 实施例168

[1608] 2-(2-羟基-3-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物107)

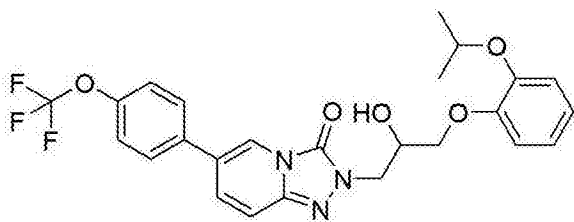
[1609]



[1610] 实施例169

[1611] 2-(2-羟基-3-(2-异丙氧基苯氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物108)

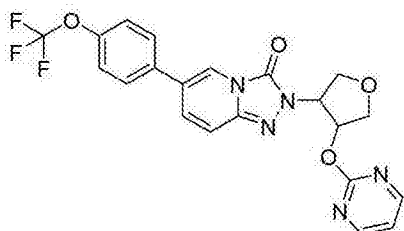
[1612]



[1613] 实施例170

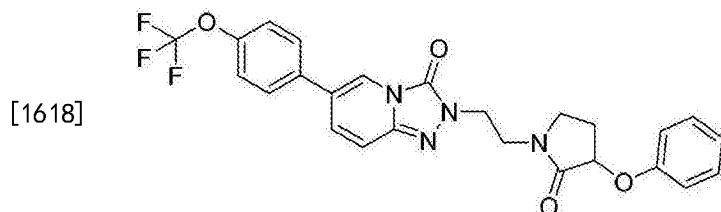
[1614] 2-(4-(噻唑-2-基氧基)四氢呋喃-3-基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物109)

[1615]



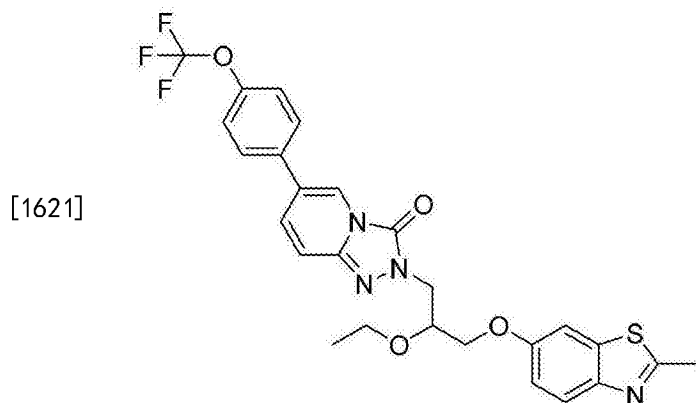
[1616] 实施例171

[1617] 2-(2-(2-氧代-3-苯氧基吡咯烷-1-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物112)



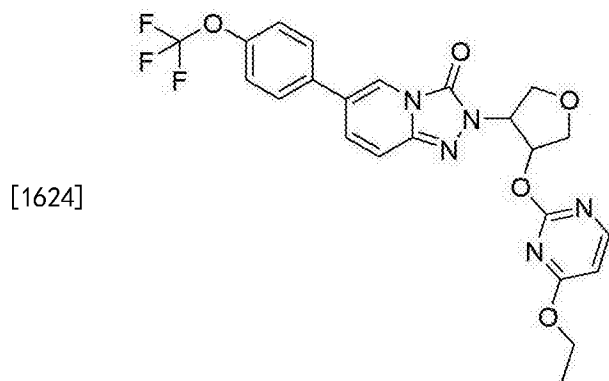
[1619] 实施例172

[1620] 2-(2-乙氧基-3-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物124)



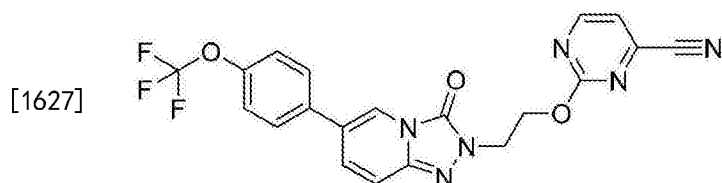
[1622] 实施例173

[1623] 2-(4-(4-乙氧基嘧啶-2-基氧基)四氢呋喃-3-基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物125)



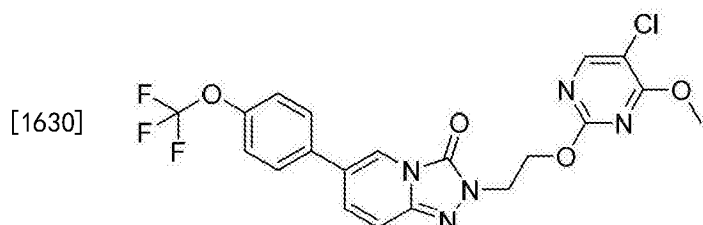
[1625] 实施例174

[1626] 2-(2-(3-氧代-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)乙基氧代-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)乙氧基)嘧啶-4-腈(化合物129)



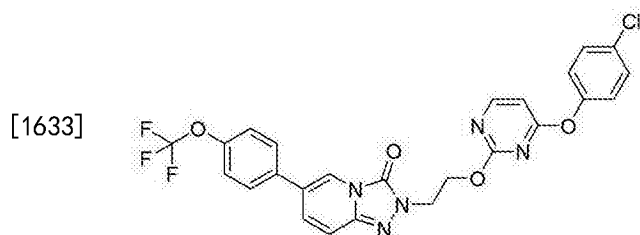
[1628] 实施例175

[1629] 2-(2-(5-氯-4-甲氧基咪唑-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物130)



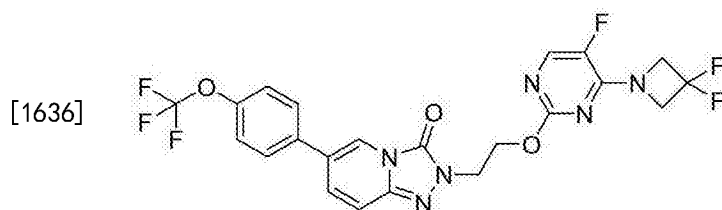
[1631] 实施例176

[1632] 2-(2-(4-(4-氯苯氧基)咪唑-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物132)



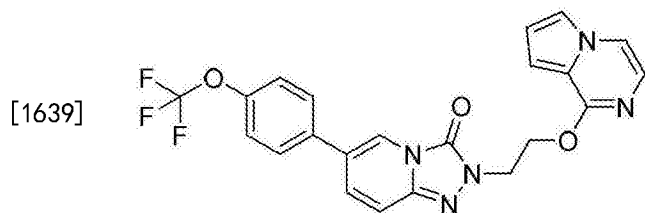
[1634] 实施例177

[1635] 2-(2-(4-(3,3-二氟吡丁啉-1-基)-5-氟咪唑-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物133)



[1637] 实施例178

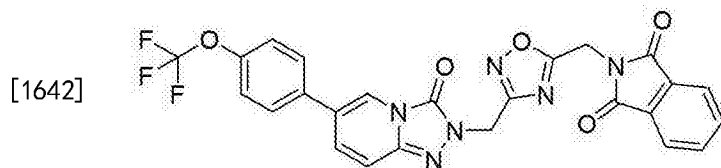
[1638] 2-(2-(吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物135)



[1640] 实施例179

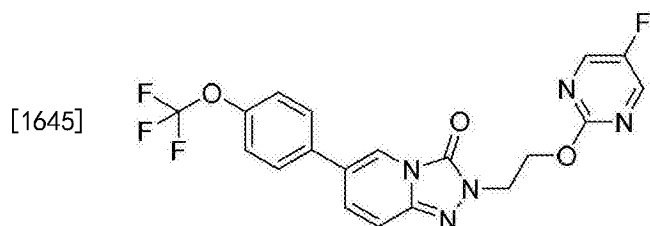
[1641] 2-((3-((3-氧代-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-2(3H)-

基) 甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基) 甲基) 异二氢呋唑-1,3-二酮(化合物136)



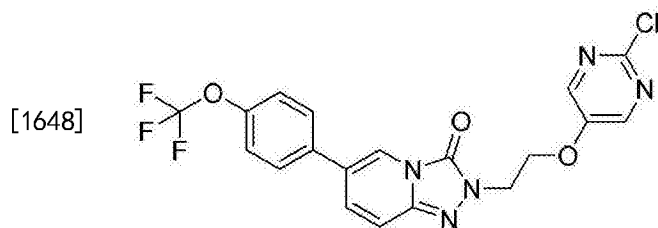
[1643] 实施例180

[1644] 2-(2-(5-氟嘧啶-2-基氧基) 乙基)-6-(4-(三氟甲氧基) 苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3(2H)-酮(化合物138)



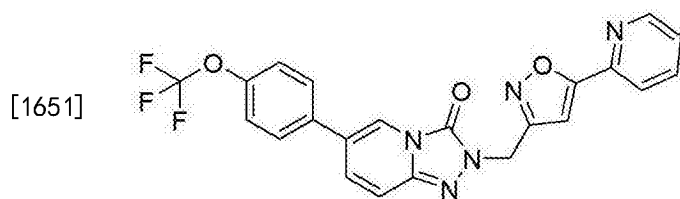
[1646] 实施例181

[1647] 2-(2-(2-氯嘧啶-5-基氧基) 乙基)-6-(4-(三氟甲氧基) 苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3(2H)-酮(化合物139)



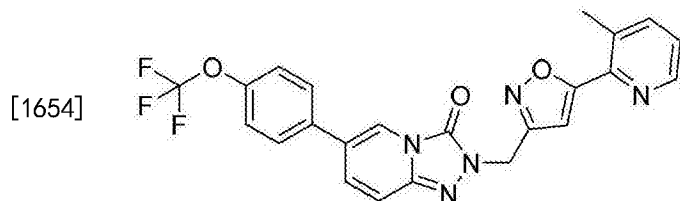
[1649] 实施例182

[1650] 2-((5-(吡啶-2-基) 异噁唑-3-基) 甲基)-6-(4-(三氟甲氧基) 苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3(2H)-酮(化合物144)



[1652] 实施例183

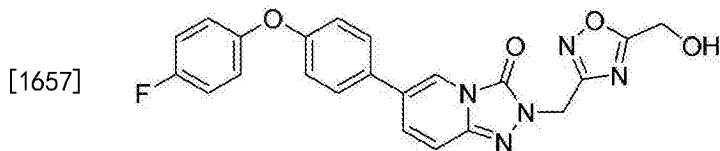
[1653] 2-((5-(3-甲基吡啶-2-基) 异噁唑-3-基) 甲基)-6-(4-(三氟甲氧基) 苯基)-[1,2,4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3(2H)-酮(化合物145)



[1655] 实施例184

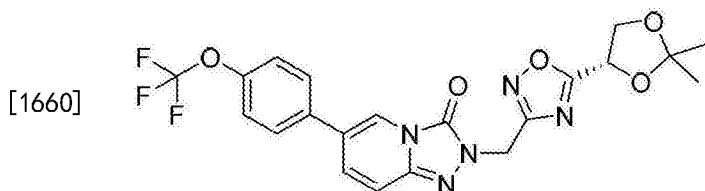
[1656] 6-(4-(4-氟苯氧基) 苯基)-2-((5-(羟基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基) 甲基)-[1,2,

4] 三唑 [4,3-a] 吡啶-3 (2H) -酮 (化合物146)



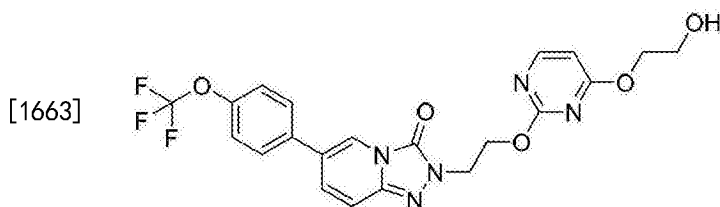
[1658] 实施例185

[1659] (S)-2-((5-(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3 (2H) -酮 (化合物152)



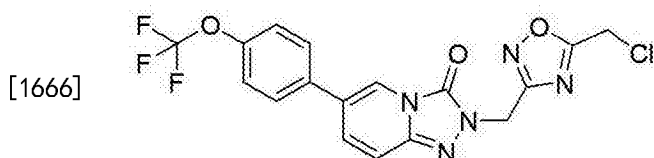
[1661] 实施例186

[1662] 2-(2-(4-(2-羟基乙氧基)嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3 (2H) -酮 (化合物156)



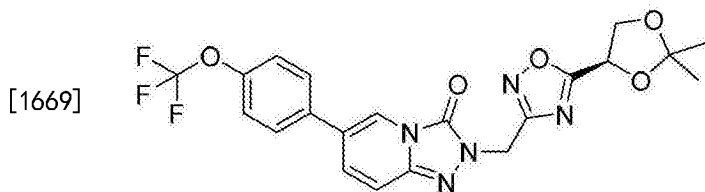
[1664] 实施例187

[1665] 2-((5-(氯甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3 (2H) -酮 (化合物157)



[1667] 实施例188

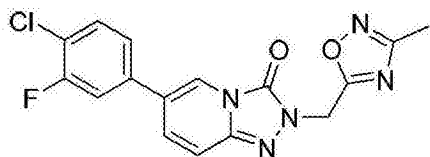
[1668] (R)-2-((5-(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3 (2H) -酮 (化合物158)



[1670] 实施例189

[1671] 6-(4-氯-3-氟苯基)-2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3 (2H) -酮 (化合物161)

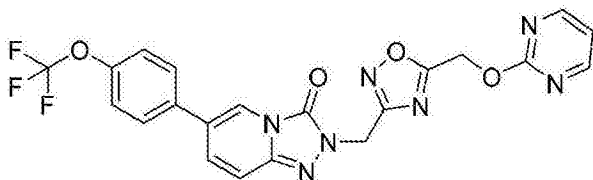
[1672]



[1673] 实施例190

[1674] 2-((5-((嘧啶-2-基氧基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物162)

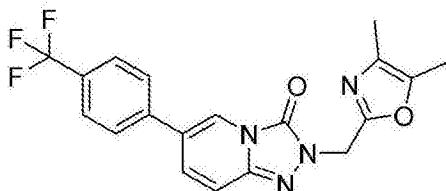
[1675]



[1676] 实施例191

[1677] 2-((4,5-二甲基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物173)

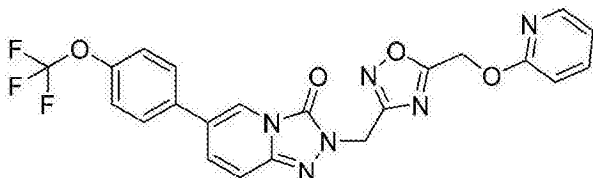
[1678]



[1679] 实施例192

[1680] 2-((5-((吡啶-2-基氧基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物175)

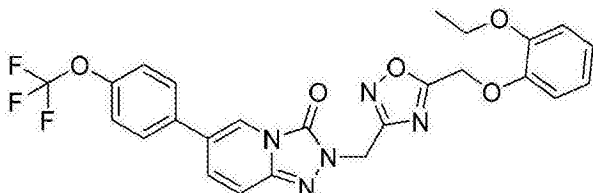
[1681]



[1682] 实施例193

[1683] 2-((5-((2-乙氧基苯氧基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物176)

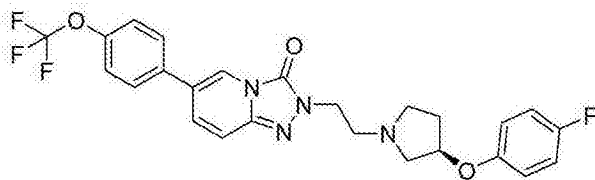
[1684]



[1685] 实施例194

[1686] (R)-2-(2-(3-(4-氟苯氧基)吡咯烷-1-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物186)

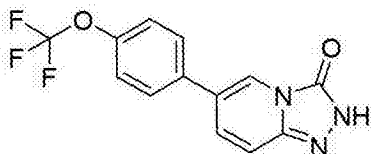
[1687]



[1688] 实施例195

[1689] 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物200)

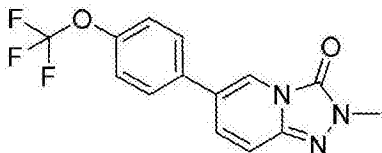
[1690]



[1691] 实施例196

[1692] 2-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(化合物201)

[1693]



[1694] 实施例197

[1695] 制备含有以下组分的硬明胶胶囊：

<u>组分</u>	<u>数量</u> <u>(mg/胶囊)</u>
[1696] 活性组分	30.0
淀粉	305.0
硬脂酸镁	5.0

[1697] 混合以上组分并装填入硬明胶胶囊中。

[1698] 实施例198

[1699] 使用以下组分制备片剂配方(I)：

<u>组分</u>	<u>数量</u> <u>(mg/片)</u>
[1700] 活性组分	25.0
纤维素，微晶的	200.0

- [1701] 胶体二氧化硅 10.0
- 硬脂酸 5.0
- [1702] 混合以上成分并压制以形成片剂。
- [1703] 实施例199
- [1704] 制备含有以下成分的干粉吸入剂配制品：
- [1705] 组分 重量%
- [1706] 活性组分 5
- [1707] 乳糖 95
- [1708] 将活性组分与乳糖混合，然后将该混合物加入到干粉吸入器具中。
- [1709] 实施例200
- [1710] 如下制备片剂，每个含有30mg的活性组分：

<u>组分</u>	<u>数量</u> (mg/片)
活性组分	30.0 mg
淀粉	45.0 mg
微晶纤维素	35.0 mg
[1711] 聚乙烯吡咯烷酮	
(为处于无菌水中的 10%溶液)	4.0 mg
羧甲基淀粉钠	4.5 mg
硬脂酸镁	0.5 mg
滑石粉	1.0 mg
总计	120 mg

[1712] 使活性组分、淀粉和纤维素通过第20目美国筛并充分混合。使聚乙烯吡咯烷酮溶液与得到的粉末混合，然后使该混合物通过16目美国筛。在50℃-60℃下干燥如此生产出的颗粒并通过16目美国筛。然后向该颗粒中加入预先通过第30目美国筛的羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁和滑石，该颗粒在混合后在压片机上被压缩以产生各自重120mg的片剂。

- [1713] 实施例201
- [1714] 如下制备栓剂，每个含25mg的活性组分：
- [1715] 组分 量
- [1716] 活性组分 25mg

[1717] 饱和脂肪酸甘油酯至 2,000mg

[1718] 使活性组分通过第60目美国筛并悬浮在预先用必要的最少热量熔化的饱和脂肪酸甘油酯中。然后将该混合物倒入标称2.0g容量的栓剂模具中,并使其冷却。

[1719] 实施例202

[1720] 如下制备悬浮液,每个含50mg活性组分/5.0mL剂量:

<u>组分</u>	<u>量</u>
活性组分	50.0 mg
黄原胶	4.0 mg
羧甲基纤维素钠 (11%)	
[1721] 微晶纤维素 (89%)	50.0 mg
蔗糖	1.75 g
苯甲酸钠	10.0 mg
调味剂和着色剂	q.v.
纯水至	5.0 mL

[1722] 共混活性组分、蔗糖和黄原胶,通过第10目美国筛,然后与预先制备的处于水中的微晶纤维素和羧甲基纤维素钠的溶液混合。用一些水稀释苯甲酸钠、调味剂和着色剂并在搅拌下加入。然后加入足够的水以达到所需体积。

[1723] 实施例203

[1724] 可以如下制备皮下配制品:

<u>组分</u>	<u>量</u>
[1726] 活性组分	5.0mg
[1727] 玉米油	1.0mL

[1728] 实施例204

[1729] 制备具有以下组成的可注射制剂:

	<u>组分</u>	<u>量</u>
	活性组分	2.0 mg/ml
[1730]	甘露醇, USP	50 mg/ml
	葡萄糖酸, USP	q.s. (pH 5-6)
	水 (蒸馏的, 无菌)	q.s. 至 1.0 ml
	氮气, NF	q.s.

[1731] 实施例205

[1732] 制备具有以下组成的局部制剂:

	<u>组分</u>	<u>克</u>
	活性组分	0.2-10
[1733]	司盘 60 (Span 60)	2.0
	吐温 60 (Tween 60)	2.0
	矿物油	5.0
	矿脂	0.10
	对羟基苯甲酸甲基酯	0.15
[1734]	对羟基苯甲酸丙酯	0.05
	BHA (丁基化的羟基茴香醚)	0.01
	水	q.s. 至 100

[1735] 结合所有以上组分,除了水之外,并在搅拌下加热至60℃。然后在60℃下在剧烈搅拌下加入足够量的水以乳化这些组分,然后加入水(q.s.100g)。

[1736] 实施例206

[1737] 持续释放的组合物

组分	重量范围%
活性组分	50-95
微晶纤维素 (填料)	1-35
[1738] 甲基丙烯酸共聚物	1-35
氢氧化钠	0.1-1.0
羟丙基甲基纤维素	0.5-5.0
硬脂酸镁	0.5-5.0

[1739] 如下制备本公开的持续释放的配制品：紧密地混合化合物和pH依赖性粘合剂以及任意可选的赋形剂(干混)。然后在强碱水溶液存在下造粒该干混混合物，所述强碱水溶液被喷入共混的粉末中。将颗粒干燥、筛分、与可选的润滑剂(例如滑石或硬脂酸镁)混合，并压缩为片剂。在一些实施方式中，强碱水溶液是碱金属氢氧化物(例如氢氧化钠或氢氧化钾，典型地氢氧化钠)在水中的溶液(可选地含有高达25%的水可溶混的溶剂，例如低级醇类)。

[1740] 可以用可选的成膜剂涂布所得的片剂，用于识别、味觉掩蔽的目的，以及便于吞咽。在一些实施方式中，成膜剂将以在片剂重量的2%至4%之间范围的量存在。适宜的成膜剂是本领域熟知的并且包括羟丙基甲基纤维素、阳离子甲基丙烯酸酯共聚物(二甲基氨基乙基甲基丙烯酸酯/甲基-丁基甲基丙烯酸酯共聚物-Eudragit® E - Röhm. Pharma)等。这些成膜剂可以可选地包含着色剂、增塑剂、以及其他补充组分。

[1741] 在一些实施方式中，压制片剂具有足以承受8Kp压力的硬度。片剂大小将主要取决于片剂中化合物的量。片剂将包括300至1100mg的化合物游离碱。在一些实施方式中，片剂将包括400-600mg、650-850mg、以及900-1100mg的化合物游离碱的量。

[1742] 为了影响溶出速率，对湿法混合含化合物粉末的时间加以控制。在一些实施方式中，总粉末混合时间，即，粉末暴露于氢氧化钠溶液的时间，将在1至10分钟的范围内并且在一些实施方式中，为2至5分钟。在造粒以后，从造粒机中移开颗粒并放置在流化床干燥机中以便在约60℃下进行干燥。

[1743] 实施例207

[1744] 使用本文中描述的方法和本领域中公知的那些方法在以下实施例中实施活性测试。

[1745] 钠电流筛选试验

[1746] 晚期钠电流(晚期INa, Late INa)测定和峰值钠电流(峰INa, Peak INa)测定在自动的电生理学平台, PatchXpress7000A (MDS Analytical Technologies, Sunnyvale, CA) 上进行, 其使用全细胞膜片钳技术(whole cell patch clamp technique)来测量一次通过多达16个细胞的细胞膜的电流。该测定使用异源地表达野生型人心脏钠通道(hNav1.5)的HEK293(人胚肾)细胞系(购自Millipore (Billerica, MA))。没有β-亚基与Na通道α-亚基一

起共表达。细胞用标准组织培养方法维持,且稳定的通道表达用在培养基中的400 μ g/ml遗传霉素维持。将分离用于PatchXpress上的细胞在Versene1X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 $^{\circ}$ C下)以确保80-90%的细胞是单个的而非细胞群集的一部分。试验在24-27 $^{\circ}$ C下进行。

[1747] 对于晚期INa(Late INa)测定和峰INa(Peak INa)测定二者,串联电阻补偿设定为50%,并且自动地进行全细胞补偿。电流在10kHz下低通过滤且在31.25kHz下数字化。通过开放钠通道的电流被自动记录且储存于DataXpress2数据库中(MDS Analytical Technologies, Sunnyvale, CA)。利用DataXpress2分析软件进行分析,且在Excel中编辑数据。

[1748] 化合物原料常规地在玻璃瓶中制成在二甲亚砜(DMSO)中10mM。在一些情况下,当化合物不溶于DMSO中时,它们在100%乙醇中制备。如果需要,将原料超声处理。用于筛选晚期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,利用NaOH调节pH至7.4。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,利用HCl调节pH至7.4。对于晚期INa(Late INa)测定和峰INa(Peak INa)测定两者,用于灌注到细胞内部的细胞内溶液含有:120mM CsF、20mM CsCl、5mM EGTA、5mM HEPES,且用CsOH调节pH至7.4。化合物在玻璃小瓶中在细胞外溶液中被稀释至10 μ M,接着在利用机器人添加至细胞之前转移至玻璃孔板中。在晚期INa(Late INa)测定和峰INa(Peak INa)测定的每个试验(用来测量基线电流)的最后使用的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,且用HCl调节pH至7.4。

[1749] 晚期INa(Late INa)筛选测定

[1750] 对于晚期INa(Late INa)测定,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)每10秒(0.1Hz)将钠通道活化。响应于-20mV电压阶跃,典型的Nav1.5钠电流迅速地活化成峰值负电流(peak negative current)然后在3-4ms内接近完全失活(inactivate)。

[1751] 测试所有的化合物以确定它们在阻断晚期钠电流中的活性。晚期INa(Late INa)电流通过向细胞外溶液中加入10 μ M七氟菊酯(Tefluthrin)(拟除虫菊酯(pyrethroid))而产生同时记录Na电流。对于一些试验,使用50nM ATX II(海葵毒素)、其他的晚期INa(late INa)激活剂来产生晚期成分(late component)。两种激活剂都产生足够大的晚期成分(late component),可以容易地测量通过化合物阻断晚期成分。为了筛选的目的,晚期INa(late INa)被定义为在步进(steping)至-20mV以活化钠通道之后在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,在16-17分钟内向每个孔4次加入晚期INa(late INa)激活剂,使得Na电流的晚期成分达到稳定值。然后在晚期INa激活剂存在下加入化合物(典型地以10 μ M),在7或8分钟的期间内加入3次。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测量,并且在两次添加0Na-ECF之后当从细胞外溶液中去除所有Na⁺时将这些值归一化为电流水平。结果报告为晚期INa的阻断百分比。

[1752] 峰值INa筛选测定

[1753] 在数个其他测定中还评估化合物的效果,包括它们对峰值INa的效果。在针对晚期

INa筛选化合物之后,在数个其他测定中评估所选择的化合物的效果,包括其对峰值INa的效果。此程序的一个目的是避免峰值INa的显著阻断。因为在我们的细胞中峰值INa可以非常大,在记录中引入人造物(artifact),在该浴(bath)中的 Na^+ 浓度降低至20mM,并且添加非渗透的阳离子以补偿 Na^+ ,所述 Na^+ 被去除以保持溶液的渗透性和离子强度(参见前述溶液细节)。在两次添加0Na-ECF之后当从细胞外溶液中除去所有 Na^+ 时将所有测量值归一化为电流水平。

[1754] 在某些情况下,我们使用来自晚期Ina测定的数据来测量化合物对峰值INa的影响。但是通常峰值电流太大而使这成为不可能,需要进行单独的测试以评估对峰值INa的影响。对于原始峰值Ina测定,通过将细胞膜自-120mV的保持电位去极化至-20mV持续250ms每10秒活化通道。在建立全细胞记录配置之后,使所记录的电流稳定6-7分钟。在8-9分钟的时间内以10 μM 添加化合物三次。峰值Ina的分析通常要求在测定峰值电流被测试化合物阻断的%之前针对降低(rundown)进行校正。

[1755] 开发新型峰值INa筛选测定,用来在低和高刺激频率两种情况下评估化合物对峰值INa的影响。目的是发现对于晚期INa的阻断具有高度选择性,但并不阻断峰值INa的化合物。使用0.1Hz的低刺激频率来确定当在静止(关闭)状态下通道花费大部分时间时,化合物的效果,并且提供有关Tonic Block(TB)的信息。使用较高刺激频率(3Hz)来测量当在活化和非活化状态下花费较多时间时,通道的阻断,并提供用途依赖性阻断(UDB)的测量。选择-100mV保持电位和3Hz刺激频率,使得在试验条件下我们的基准化合物可以具有较小的但可检测的效果,可以使新化合物与基准化合物直接进行比较。

[1756] 就新的峰值INa测定而言,通过将细胞膜从-100mV的保持电位去极化至0mV持续20毫秒来活化 Na^+ 通道。建立全细胞记录配置(recording configuration)后,以低频率刺激(0.1Hz)刺激通道开放7分钟,使得我们可监测记录并评估记录稳定的程度。在该稳定期之后,刺激频率增至3Hz持续2分钟,然后返回至0.1Hz。因为3Hz刺激引起峰值电流小幅降低(甚至在化合物不存在的情况下),当不存在化合物时我们使用针对每个细胞的这个内部对照,用来校正当化合物存在时来自3Hz刺激的结果。在控制条件下在3Hz刺激之后,在添加化合物之前,使细胞恢复200秒。以60秒间隔添加化合物(10 μM)3次,同时在0.1Hz下刺激通道开放以监测阻断的进展。第三次添加化合物之后,给予320秒等待期,允许在3Hz刺激的第二个周期开始之前达到平衡。在3Hz刺激第二个周期之前测量TB。通过结合峰值INa的降低(rundown)校正来分析TB和UDB两者,通过在化合物不存在的情况下补偿刺激方案对峰值Ina的较小的用途依赖性作用来计算UDB。

[1757] hERG筛选测定:

[1758] 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)细胞系中异源性表达。细胞用标准组织培养方法维持,且稳定的通道表达用处于培养基中的500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ G418来维持。收获细胞用于在带有Accumax的PatchXpress的自动膜片钳上(Innovative Cell Technologies, San Diego, CA)测试以分离单个细胞。

[1759] 使用以下溶液进行电生理记录。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)pH7.4,渗透性)。内部溶液含有140mM KCl 、10mM MgCl_2 、6mM EGTA、5mM HEPES、5mM ATP(用KOH调节pH至7.25)。

[1760] 当电压从-80mV保持电位(holding potential)步进至+20mV时HERG通道被活化。

在+20mV下的5秒步进期间,通道活化然后较大地失活,使得电流相对较低。当从+20mV返回至-50mV时,当失活被迅速除去且然后关闭通道时,hERG电流短暂地变得非常大。第一步进至-50mV持续300ms被用于测量在通道活化之后步进至-50mV期间的峰值(peak amplitude)的基线。在-50mV下的峰值电流在控制条件下和添加化合物之后进行测量。

[1761] 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)通过在室温下剧烈涡旋并超声处理大约2分钟而混合。为了测试,在纯DMSO中使用中间稀释步骤在玻璃瓶中将化合物稀释,然后在外部溶液中进一步稀释至工作浓度。在使用前不超过20分钟配制稀释物。

[1762] 在完成全细胞配置之后,监测细胞90秒以评估稳定性,并用外部溶液洗涤66秒。然后将上述电压方案(voltage protocol)每12秒施加于细胞并贯穿整个程序。仅具有稳定记录参数并满足特定健康标准的细胞允许进入化合物添加程序。

[1763] 含有0.1%DMSO(运载体)的外部溶液被首先施加至细胞以建立对照峰值电流幅度。在使电流稳定3-5分钟之后,施加1 μ M然后10 μ M测试化合物。每种化合物浓度添加4次,且将细胞保持在测试溶液中直至化合物的作用达到稳定状态或持续12分钟的最大值。在添加测试化合物之后,添加阳性对照(1 μ M西沙必利),且必须阻断>95%的被认为有效的试验的电流。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.)来分析数据。

[1764] L-型钙通道活性孔板测定:

[1765] 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 $^{\circ}$ C下在增湿的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。

[1766] 测定:将IMR-32细胞以在200 μ l培养基中200,000细胞/孔的密度接种在Microtest96-孔测定板(BD FALCON™)上过夜。将培养基除去并以处于含有2mM丙磺舒的HBSS(1x汉克平衡盐溶液加20mM HEPES, pH7.4)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 $^{\circ}$ 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。在立即地添加测试化合物之后在添加40 μ l的1 μ M(-) Bay K8644加上50mM KCl(终浓度)之后利用FlexStation(Molecular Devices)来测量L-型钙通道活性(最大值-最小值)。然后计算化合物对L-型钙通道活性的抑制。

[1767] 测试化合物并发现利用所述的测定方法在晚期INa(late INa)测定和峰值INa(Peak INa)测定中在1 μ M和10 μ M的浓度下、以及对于hERG和L-型钙通道测定中在1 μ M和10 μ M下,具有作用。测定结果表明测试的化合物显示作为晚期钠电流的调节剂的活性,例如通过抑制(或降低)晚期钠电流。

[1768] 利用所述的测定方法来测试化合物。通过在晚期INa(late INa)测定中在10 μ M和1 μ M浓度下、以及对于hERG和L-型钙通道测定中在1 μ M和10 μ M下测试所列出的化合物而得到数据。对于在1 μ M浓度下抑制晚期INa(late INa)至少10%的那些化合物的数据示出在下面

表1中。

[1769] 表2:晚期INa测定结果

[1770]

化合物 编号	名称	晚期 INa 1 μ M
1.	2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	27.4926
2.	2-((4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	41.3107
3.	2-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	29.2706
4.	2-(2-羟基-3-(2-甲氧基苯氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	20.8324

[1771]

化合物 编号	名称	晚期 INa 1 μ M
5.	2-((5-甲基异噁唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	28.3468
6.	2-((3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	15.22
7.	6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-((5-(3-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	24.4883
8.	2-(3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	16.2849
9.	2-((3-(2,6-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	29.8408
10.	2-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	16.8658
11.	2-((5-(2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	22.0027
12.	2-(4-(三氟甲氧基)苯甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	11.1423
13.	2-(喹啉-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	24.606
14.	2-(1-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	11.9819
15.	2-((3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	13.5253
16.	2-(吡啶-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	11.5042
17.	2-((4-苯基-1,2,5-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	18.4092
18.	2-((5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	11.5167

[1772]

化合物 编号	名称	晚期 INa 1 μ M
19.	2-(噁唑-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	18.1054
20.	2-(苯并[d]噁唑-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	17.4367
21.	2-((5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	11.0036
22.	2-((4,5-二甲基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	29.4152
23.	2-(2-甲氧基-3-(2-甲氧基苯氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	55.0886
24.	2-(3-苯氧基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	25.0109
25.	2-((5-甲基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	30.2998
26.	2-((3-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	19.285
27.	2-((1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	11.2187
28.	2-(2-苯氧基乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	46.3013
29.	2-((3-苯甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	27.1643
30.	5-甲氧基-2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	18.2013
31.	2-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(3-苯氧基苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	24.3518
32.	6-(4-(4-氯代苯氧基)苯基)-2-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	68.4737

[1773]

化合物 编号	名称	晚期 INa 1 μ M
33.	2-((3-(2-氯代苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	20.4663
34.	2-(吡啶-2-基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	26.0109
35.	2-(2-(1H-吡唑-1-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	12.2358
36.	2-(2-(吡啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	48.3966
37.	2-(3-(2-甲氧基苯氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	34.546
38.	2-(3-(4-氯苯氧基)-2-羟基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	10.8406
39.	2-(2-(3-苯氧基吡咯烷-1-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	45.4051
40.	2-(2-(4-氯苯氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	34.2725
41.	2-(2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	12.2348
42.	2-(2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	18.874
43.	2-(2-羟基-3-苯氧基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	19.2769
44.	2-(2-(2,6-二甲基苯氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	43.0789
45.	2-(2-(4-苯基-1H-咪唑-1-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	11.7826
46.	2-(2-(2-氯苯氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	43.2338

[1774]

化合物 编号	名称	晚期 INa 1 μ M
47.	6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-(2-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)乙基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	43.6421
48.	2-(2-(6-甲基吡啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	34.9249
49.	2-(2-(吡啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	29.9253
50.	2-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	14.1515
51.	2-(3-(2-氟苯氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	25.6438
52.	2-(3-(2-氯苯氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	33.3316
53.	6-(4-(4-氯苯氧基)苯基)-2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	55.8815
54.	2-(2-(3-氯苯氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	20.2003
55.	2-(2-(4-氟苯氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	24.2631
56.	2-(2-(3-溴吡啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	39.7828
57.	2-(2-(4-环丙基吡啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	20.7
58.	2-(2-(4-甲基吡啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	14.8908
59.	2-(4-氟苯乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	27.0505
60.	2-(2-(3-环丙基吡啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	34.0592

[1775]

化合物 编号	名称	晚期 INa 1 μ M
61.	2-(2-(3-甲基吡啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	41.5137
62.	6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	21.6
63.	2-(2,6-二氟苯乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	46.8866
64.	2-(3-(3-溴-4-氟苯基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	16.71
65.	6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)乙基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	21.1403
66.	6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-(3-(2-(三氟甲基)苯氧基)丙基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	14.6604
67.	2-(3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮	19.181
68.	2-(3-(4-氯吡啶-3-基)丙-2-炔基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	11.1201
69.	2-(2-(2-甲氧基苯氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	32.512
70.	2-(3-(3-氧代-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)丙氧基)苯并腈;	29.8771
71.	6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-(3-(2-(三氟甲基)苯氧基)丙基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	26.0692
72.	(R)-2-(3-甲氧基-2-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	41.8779
73.	2-(2-(吡啶-3-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	10.383
74.	2-(2-(3,3'-联吡啶-6-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	11.127

[1776]

化合物 编号	名称	晚期 INa 1 μ M
75.	2-(2-(对甲苯氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	25.684
76.	2-(3-(4-氟苯基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	19.0357
77.	2-(色满-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	32.1188
78.	2-(2,4-二氟苯乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	36.6993
79.	2-(3-(吡嗪-3-基氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	11.7081
80.	2-(3-(2-氯苯氧基)-2-甲氧基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮	33.3906
81.	2-(2-(吡嗪-3-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮	10.9591
82.	2-(2-(5-甲基嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	32.5156
83.	2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	10.7427
84.	2-(2-(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	34.274
85.	2-(3-(吡嗪-2-基氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	12.2393
86.	2-(2-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	17.4537
87.	2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	21.3128
88.	2-(2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	20.752

[1777]

化合物 编号	名称	晚期 INa 1 μ M
89.	2-(3-(2-氯苯氧基)-2-(嘧啶-2-基氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	16.0092
90.	2-(2-(4-环丙基嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	36.2522
91.	(S)-2-(3-甲氧基-2-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	58.3263
92.	2-(2-(5-氯嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮	35.2602
93.	6-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	71.2637
94.	乙酸(3-((3-氧代-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基酯;	28.2375
95.	(S)-2-(3-(2-氯苯氧基)-2-甲氧基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	42.5175
96.	(R)-2-(3-(2-氯苯氧基)-2-甲氧基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	46.11
97.	2-(2-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	15.9545
98.	2-(3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-2-羟基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	23.2121
99.	2-(3-(2-乙氧基苯氧基)-2-羟基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	36.5416
100.	2-(3-(联苯基-2-基氧基)-2-羟基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	17.9635
101.	2-(2-羟基-3-(3-氧代-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)丙氧基)苯并腈;	11.6837
102.	2-(2-(吡啶-2-基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	36.2033

[1778]

化合物 编号	名称	晚期 INa 1 μ M
103.	2-(2-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	49.6619
104.	2-(3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-2-甲氧基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	41.4787
105.	2-(2-乙氧基-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	45.016
106.	2-(2-(4-乙氧基嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	47.1789
107.	2-(2-羟基-3-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	22.4131
108.	2-(2-羟基-3-(2-异丙氧基苯氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	41.5295
109.	2-(4-(嘧啶-2-基氧基)四氢呋喃-3-基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	12.9149
110.	2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三甲基甲硅烷基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	44.3346
111.	2-(2-(嘧啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	18.5967
112.	2-(2-(2-氧代-3-苯氧基吡咯烷-1-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	11.1418
113.	2-(2-(嘧啶-4-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	17.8222
114.	2-(2-(吡嗪-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	14.4366
115.	2-(2-(4-苯基嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	22.8879
116.	2-(2-(5-甲氧基嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	31.3385

[1779]

化合物 编号	名称	晚期 INa 1 μ M
117.	2-(2-(3-甲基吡嗪-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	18.2437
118.	2-(2-(3-溴-6-甲氧基吡啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	47.8823
119.	2-(3-(4-氟-3-(噁唑-2-基)苯基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	21.9669
120.	6-(4-(4-氯苯氧基)苯基)-2-(2-(嘧啶-2-基氧基)乙基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	73.8868
121.	2-(3-(4-氟-3-(吡啶-3-基)苯基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	13.0775
122.	6-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-2-(2-(嘧啶-2-基氧基)乙基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	58.5091
123.	2-(2-(嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三甲基甲硅烷基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	38.0351
124.	2-(2-乙氧基-3-(2-甲基苯并[d]噁唑-6-基氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	31.2346
125.	2-(4-(4-乙氧基嘧啶-2-基氧基)四氢呋喃-3-基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	14.1326
126.	2-(2-(4-(二甲基氨基)-5-氟嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	32.5571
127.	6-(3,5-二氟-4-苯氧基苯基)-2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	21.5076
128.	2-((5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	21.9863
129.	2-(2-(3-氧代-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)乙基氧代-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)乙氧基嘧啶-4-腈;	16.1133
130.	2-(2-(5-氯-4-甲氧基嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	32.4282

[1780]

化合物 编号	名称	晚期 INa 1 μ M
131.	6-(4-苯甲酰苯基)-2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	34.7287
132.	2-(2-(4-(4-氯苯氧基)嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	11.019
133.	2-(2-(4-(3,3-二氟吡丁啶-1-基)-5-氟嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	20.4635
134.	6-(3,4-二氯苯基)-2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	15.5405
135.	2-(2-(吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	41.4713
136.	2-((3-((3-氧代-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)异二氢吡啶-1,3-二酮	25.2136
137.	2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	28.8284
138.	2-(2-(5-氟嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	32.4352
139.	2-(2-(2-氯嘧啶-5-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	20.1502
140.	6-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-2-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	60.6005
141.	2-(2-(异喹啉-1-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	29.8617
142.	2-((5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	20.0298
143.	6-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	56.6125
144.	2-((5-(吡啶-2-基)异噁唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	19.2199

[1781]

化合物 编号	名称	晚期 INa 1 μ M
145.	2-((5-(3-甲基吡啶-2-基)异噁唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	37.6986
146.	6-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-2-((5-(羟基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	32.5672
147.	2-(1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	13.4441
148.	2-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	11.6007
149.	6-(4-氟苯基)-2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	26.174
150.	6-(3,4-二氟苯基)-2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	12.8483
151.	2-肉桂基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	16.5462
152.	(S)-2-((5-(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮	10.66
153.	2-((3-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	23.2052
154.	2-((5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	21.0473
155.	6-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	18.817
156.	2-(2-(4-(2-羟基乙氧基)嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	6.6206
157.	2-((5-(氯甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	22.6872
158.	(R)-2-((5-(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮	25.2502

[1782]

化合物 编号	名称	晚期 INa 1 μ M
159.	2-(2-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	49.6175
160.	2-(2-(2-(3-氧代-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)乙基氧代-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)乙氧基)嘧啶-4-基氧基)乙腈;	24.6907
161.	6-(4-氯-3-氟苯基)-2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	13.8693
162.	2-((5-((嘧啶-2-基氧基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	18.5454
163.	2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	11.9553
164.	2-((3-甲基异噁唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	16.9216
165.	2-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	10.8304
166.	2-((3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	24.3827
167.	2-((3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	26.1662
168.	2-((3-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	19.1476
169.	2-((3-三氟甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	24.0589
170.	2-((5-环丙基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	18.0428
171.	6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	19.6069
172.	2-((5-甲基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	24.7699

[1783]

化合物 编号	名称	晚期 INa 1 μ M
173.	2-((4,5-二甲基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	22.2478
174.	2-(2-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	26.2891
175.	2-((5-((吡啶-2-基氧基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	28.8663
176.	2-((5-((2-乙氧基苯氧基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	25.5442
177.	2-(2-(4-异丙氧基嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	25.8338
178.	2-(2-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	14.2338
179.	2-(2-(4-(环丙基甲氧基)嘧啶-2-基氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	30.2966
180.	6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-(2-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基氧基)乙基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	22.6454
181.	2-((2-环丙基噁唑-4-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	23.8732
182.	2-((5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-6-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	45.9277
183.	2-((5-叔丁基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	14.6104
184.	2-((5-叔丁基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	18.8675
185.	2-甲基-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	10.0707
186.	(R)-2-(2-(3-(4-氟苯氧基)吡咯烷-1-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	37.2878

[1784]

化合物 编号	名称	晚期 INa 1 μ M
187.	5-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	29.8408
188.	5-甲基-2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	17.3208
189.	2-(2,2,2-三氟乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	15.2595
190.	2-异丙基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	17.5984
191.	2-((4-甲基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	28.8653
192.	2-((4-甲基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	34.4214
193.	2-((4-环丙基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮	33.7808
194.	2-((4-环丙基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	21.636
195.	6-(4-氯苯基)-2-((5-甲基噁唑-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮	31.2149
196.	8-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	38.29
197.	2-((2-甲基噁唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	19.6737
198.	2-(3-(4,5-二氯-2-甲氧基苯氧基)-2-羟基丙基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	14.7506
199.	2-((5-环丙基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	22.5
200.	6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	26.5

[1785]

化合物 编号	名称	晚期 I _{Na} 1μM
201.	2-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮;	38.7

[1786] 上表2中所述的测定结果示出了所测试化合物显示作为晚期钠电流调节剂的活性,例如通过抑制(或降低)晚期钠电流。

[1787] 在一些实施方式中,式I化合物的作用对于晚期钠电流是特异性的并且相对于一个或多个其他离子通道表现出很小的活性或无活性。因此,在一些实施方式中,具有减小的晚期钠电流活性的化合物相对于峰值钠电流也表现出很小的活性或无活性。在具体实施方式中,具有减小的晚期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,具有减小的晚期钠电流活性的化合物相对于L-型钙通道也表现出很小的活性或无活性。例如,在本文所描述的测定中,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%)的晚期钠电流减小,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。在此方面,当利用本文中所描述的测定进行测量时,具有“很小的”作用的化合物通常会表现出给定活性(例如峰值I_{Na}、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)。在此方面,“无”作用意味着所测量的任何活性均不同于对照值,小于所述测量的标准误差。在此方面,所进行的测量活性的测定应该如上文所述,用浓度为10μM(或溶解度的上限,如果较小的话)的化合物进行。

[1788] L-型Ca²⁺通道测定-Chan测试(Test)

[1789] 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β2-亚基共表达,由人CACNB2基因编码,以及α2Δ1,由CACNA2D1基因编码)。该Ca²⁺通道在CHO(中华仓鼠卵巢)细胞系中被异源性表达。按照标准组织培养方法保持细胞,并用处于培养基中的适当的选择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(Model7000A,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中4-6×10⁶个细胞))。使悬浮液中的细胞在设定在37℃下,在潮湿的95%的空气,5%CO₂气氛的组织培养箱中恢复10分钟。

[1790] 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pH7.4)。内部溶液(internal solution)含有(mM):130天冬氨酸钾、5MgCl₂、5EGTA、4ATP、0.1GTP、10HEPES(用N-甲基-D-葡萄糖胺将pH调节至7.2)。

[1791] 将载体施加于天然细胞(naïve cell)(n≥2,其中n=细胞数)持续5-10分钟的暴露间隔。每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(10μM)以阻断hCav1.2电流。从总膜电流记录中数字地减去漏电流。

[1792] 通过加入二甲亚砜(DMSO)来制备测试化合物储备溶液并冷冻保存。每个测试化合物DMSO储备液都在环境室温下进行超声处理(Model2510/5510,Branson Ultrasonics,

Danbury, CT)持续至少20分钟以促进溶解。通过每天将储备溶液稀释于标准的胞外生理盐水溶液(参见上文)来新鲜地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%。在加载到PatchXpress上之前,将所有的测试化合物和对照溶液置于玻璃衬里(glass-lined)的96孔化合物板中。

[1793] 通过一次性聚乙烯微量加样器吸头以五(5)分钟的间隔向天然细胞(naïve cell)($n \geq 2$, 其中 n =细胞数/浓度)施加一种或两种浓度(1 μ M、10 μ M)的每种测试化合物。每种测试化合物浓度一式四份地施加于细胞。暴露于每种测试化合物浓度的总时间为5分钟。

[1794] 以10s的间隔从-80mV保持电位利用由去极化试验脉冲(持续时间, 200ms; 振幅, 10mV)构成的刺激电压模式(stimulus voltage pattern)来测量hCav1.2 α 1C/ β 2/ α 2 δ 通道的开始和稳态阻断。在步进到10mV的期间测量峰值电流。

[1795] 实施例208

[1796] Nav1.7筛选测定:

[1797] 有证据支持河豚毒素敏感性Nav1.7在疼痛的发病机制中的作用。在该测定中,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Nav1.7(hNav1.7+ β 1-亚基)通道的影响。通过用人Nav1.7 α 亚基和 β 1亚基稳定地转染HEK293细胞来制备Nav1.7细胞系。通过膜片钳技术来分析稳定表达huNav1.7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)。这些细胞中的Na⁺电流被河豚毒素(TTX)阻断,其中IC₅₀值为10-74nmol/L。通过使用膜电位敏感性染料获得了类似的结果。

[1798] 在使用前在DMSO中以40mmol/L的浓度制备式I化合物(“测试化合物”)的储备溶液。每种测试化合物在100 μ M下测试两次,然后1:4连续稀释从而得到用于测试的8个浓度。使用TTX作为Nav1.7电流的对照抑制剂。

[1799] 利用获自Molecular Devices(加利福尼亚,美国)的荧光染料类的膜电位测定试剂盒(#R8123)来测量测试化合物减小Nav1.7Na⁺电流的作用。简言之,在测定前24小时将细胞接种于聚-D-赖氨酸预涂覆的黑壁,透明底部的96孔Biocoat板中(处于100 μ l生长培养基中)。在测定当日制备膜电位染料并与Hepes-HBSS溶液一起预热至37 $^{\circ}$ C。向每个孔中加入100 μ l染料并在37 $^{\circ}$ C下温育60分钟。向每个孔中加入藜芦定(veratridine)以达到50 μ mol/L的终浓度。然后以希望的浓度向每个孔中加入测试化合物,并记录荧光值。对于每个测试化合物数据组,基于所产生的测定点来计算IC₅₀值。

[1800] 在具体实施方式中,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期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期钠电流的百分比减小来确定化合物的选择性(如通过上文所述的测定测量的)。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百分比减小(例如hERG钾通道或L-型钙通道)。通过使用(晚期钠电流的百分比减小)与(一种其他的离子通道活性的百分比减小)之比来确定选择性。在此方面,为了测量活性而进行的测定应该如上文所描述进行(使用浓度为10 μ M(或溶解度的上限,如果较小的话)的化合物)。在具体实施方式中,当晚期钠电流的百分比减小与峰值钠电流、hERG钾通道电流、或L-型钙通道之一的百分比减小进行比较时,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

[1801] 实施例209

[1802] 材料和方法

[1803] 人Nav1.1cDNA的表达

[1804] 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)并且如前所描述进行cDNA表达(Kahlig,2008)。简言之,利用Qiagen Superfect试剂通过瞬时转染实现了Nav1.1的表达(以对于 $\alpha 1:\beta 1:\beta 2$ 的10:1:1的质粒质量比来转染5.5 μ g的DNA)。将人 $\beta 1$ 和 $\beta 2$ cDNA克隆到含有标记基因DsRed(DsRed-IRES2-h $\beta 1$)或EGFP(EGFP-IRES2-h $\beta 2$)连同内核糖体进入位点(IRES)一起的质粒中。除非另外指出,所有的试剂均购自Sigma-Aldrich(St Louis,MO,U.S.A.)。

[1805] 电生理学

[1806] 如上文所描述,利用全细胞电压钳记录来测量WT和突变型Nav1.1通道的生理学特性(Kahlig,2008)。简言之,移液管溶液(pipette solution)由110CsF、10NaF、20CsCl、2EGTA、10HEPES组成(以mM计),其中pH为7.35且渗透性(osmolality)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,其中pH为7.35且渗透性(osmolality)为310mOsmol/kg。在建立全细胞模式(全细胞配制,whole-cell configuration)之后,在测量电流之前,使细胞稳定10分钟。串联电阻被补偿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程序来减去漏电流并且所有的电流在5kHz下进行低通Bessel过滤并在50kHz下数字化。为了清楚起见,在50kHz下离线地对代表性的斜坡电流(ramp current)进行低通过滤。

[1807] 如插图所示,使用在重复刺激过程中评估通道活化、快速失活以及可用性的具体电压钳实验方案。通过 $G_{Na} = I_{Na} / (V - E_{Na})$ 由峰值电流幅度来计算全细胞电导并且归一化为-80mV至+20mV的最大电导。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活化/失活的电压($V_{1/2}$)和坡度因子(k)。时间依赖性进入和从失活中恢复是通过将峰值电流恢复与以下双指数函数拟合来评估的: $I/I_{max} = A_f \times [1 - \exp(-t/\tau_f)] + A_s \times [1 - \exp(-t/\tau_s)]$,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。

[1808] 对于用途依赖性研究(use-dependent study),通过由-120mV的保持电位去极化脉冲序列(-10mV,5ms,300次脉冲,10Hz)来刺激细胞。然后将电流归一化为响应于每个频率序列中的第一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)的情况下在所记录的电流的数字减去之后响应于200ms去极化至-10mV(0.2Hz)来评估峰值电流和持续电流。在200ms步进的最后10ms期间计算出持续电流。利用Clampfit9.2(Axon Instruments,Union City,CA,U.S.A)、Excel2002(Microsoft,Seattle,WA,U.S.A.)、和OriginPro7.0(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,利用单程ANOVA进行统计学比较,紧接着参照WT-Nav1.1进行Tukey事后检验(post-hoc test)。

[1809] 体外药理学

[1810] 在0.1M HCl中制备20mM雷诺嗪(Gilead,Foster City,CA)的储备溶液。在每个实验日制备处于槽溶液中的式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钳制细胞。利用

250微米尖端以350μL/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钳制细胞。在对照溶液灌注过程中测量对照电流。

[1811] 在电流记录之前灌注含有本发明化合物的溶液持续三分钟以达到平衡态(紧张性)药物阻断。由这种稳态条件下测量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针对每个记录条件的平均电流(对照、雷诺嗪和TTX)。该平均电流迹线用于离线扣减(off-line subtraction)和分析。在来自-120mV保持电位的脉冲序列的脉冲数为300(-10mV, 5ms, 300次脉冲, 10Hz)期间, 测量峰值电流的用途依赖性阻断。将两个连续脉冲序列刺激平均以获得针对每种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扣减和分析。通过每30s刺激以20mV/s的速率使电压从-120mV的保持电位升高至+20mV来评估坡度电流(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表面灌流过程中记录的一个迹线。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(Hill slope factor)。

[1812] 体内药理学

[1813] 使用实施了颈静脉插管的雄性Sprague Dawley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。动物使用是经公共动物保健和使用委员会(Institutional Animal Care and Use Committee, Gilead Sciences)批准的。每组三只大鼠以85.5μg/kg/min静脉灌注处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% 氟化钠中均质化脑组织(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(50μL)并在注射(10μL)前用水(450μL)稀释。利用岛津(Shimadzu)LC-10AD液相色谱仪以及Luna C18(2), 3μm, 20x 2.0mm柱, 使用由含0.1%甲酸的水(溶液A)和乙腈(溶液B)组成的流动相在等度洗脱条件下(75%溶液A、25%溶液B; 流速0.300ml/min)来进行高效液相色谱分析。利用API3000质谱仪(Applied Biosystems, Foster City, CA)在MRM跃迁(MRM transition)为428.1>98的阳离子模式下操作进行质谱分析。针对每个样品计算出脑与血浆雷诺嗪的比率, 以ng表示(雷诺嗪/g脑除以ng雷诺嗪/ml血浆)。

[1814] 结果

[1815] 利用上述方法能够证明, 本发明的化合物具有抑制WT-Nav1.1和一组与癫痫症和偏头痛综合征GEFS+, SMEI和FHM3有关的Nav1.1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。

[1816] 实施例210

[1817] 方法和材料

[1818] 人Nav1.2cDNA的表达

[1819] 使用在中华仓鼠卵巢(CHO)细胞中稳定转染的野生型(WT) cDNA来记录Na⁺电流。除非另外指出, 所有的试剂购自Sigma-Aldrich(St Louis, MO, U.S.A.)。

[1820] 电生理学

[1821] 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,移液管溶液(pipette solution)(以mM计)由110CsF、10NaF、20CsCl、2EGTA、10HEPES组成,其中pH为7.35且渗透性为300mOsmol/kg。槽(对照)溶液含有(以mM计):145NaCl、4KCl、1.8CaCl₂、1MgCl₂、10葡萄糖、10HEPES,其中pH为7.35且渗透性为310mOsmol/kg。在建立全细胞模式之后,在测量电流之前,将细胞稳定10分钟。串联电阻补偿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程序减去漏电流并且所有的电流在5kHz下进行低通Bessel过滤并在50kHz下数字化。

[1822] 为了清楚起见,在50kHz下离线地对代表性的斜坡电流进行低通过滤。使用在重复刺激过程中评估通道活化、快速失活和可用性的特定电压钳实验方案。结果表示为平均值±SEM,并且除非另外指出,利用单程ANOVA进行统计学比较。

[1823] 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扣减和分析。以由-120mV的保持电位在10Hz至135Hz的频率下在脉冲序列的脉冲数为300(-10mV,5ms,300次脉冲)期间,测量峰值电流的用途依赖性阻断。将两个连续脉冲序列刺激平均以获得针对每个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扣减和分析。

[1824] 使用在重复刺激过程中评价通道活化、快速失活和可用性的特定电压钳实验方案。通过 $G_{Na} = I_{Na} / (V - E_{Na})$ 由峰值电流幅度计算全细胞电导并且归一化为-80mV至+20mV的最大电导。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活化/失活的电压($V_{1/2}$)和坡度因子(k)。时间依赖性进入和从失活中恢复是通过将峰值电流恢复与以下双指数函数拟合来评估的: $I/I_{max} = A_f \times [1 - \exp(-t/\tau_f)] + A_s \times [1 - \exp(-t/\tau_s)]$,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。

[1825] 对于用途依赖性研究,用来自-120mV的保持电位的去极化脉冲序列(-10mV,5ms,300次脉冲,10Hz)来刺激细胞。然后将电流归一化为响应于在每个频率序列中第一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0.5μM河豚毒素(TTX)的情况下在记录的电流的(数字扣减之后,响应于200ms去极化至-10mV(0.2Hz)来评估峰值电流和持续电流。在200ms步进的最后10ms期间计算持续电流。利用Clampfit9.2(Axon Instruments, Union City, CA, U.S.A.)、Excel2002(Microsoft, Seattle, WA, U.S.A.)、和OriginPro7.0(OriginLab, Northampton, MA, U.S.A)软件进行数据分析。结果以平均值±SEM来表示。除非另外指出,利用单程ANOVA进行统计学比较,紧接着参照WT-Nav1.2进行Tukey事后检验(post-hoc test)。

[1826] 体外药理学

[1827] 在0.1M HCl中制备20mM本发明化合物的储备溶液(Gilead, Foster City, CA)。在每个实验日制备处于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钳制细胞。通过利用250微米尖端以350μL/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连续地灌注钳制细胞。在对照溶液灌注过程中测量对照电流。

[1828] 在电流记录之前灌注含有雷诺嗪的溶液持续三分钟以使得达到平衡态(紧张性)药物阻断。由这种稳态条件下测量峰值电流和持续电流的紧张性阻断。将三个顺序的电流

迹线平均化以获得针对每个记录条件的平均电流(对照、本发明的化合物和TTX)。该平均电流迹线用于离线扣减(offline subtraction)和分析。在来自-120mV的保持电位在脉冲序列的脉冲数为300(-10mV, 5ms, 300次脉冲, 10Hz)期间, 测量峰值电流的用途依赖性阻断。将两个连续脉冲序列刺激平均以获得针对每个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扣减和分析。以每30s刺激以20mV/s的速率通过从-120mV的保持电位将电压升高至+20mV来评估坡度电流(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表面灌流过程中记录的一个迹线。在本发明化合物存在下施加TTX。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。

[1829] 结果

[1830] 结果表明, 本发明的化合物具有抑制WT-Nav1.2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。