

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580025615.9

[51] Int. Cl.

C07D 401/02 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 7 月 4 日

[11] 公开号 CN 1993348A

[22] 申请日 2005.7.25

[21] 申请号 200580025615.9

[30] 优先权

[32] 2004. 7. 29 [33] US [31] 60/592,242

[86] 国际申请 PCT/US2005/026337 2005.7.25

[87] 国际公布 WO2006/014877 英 2006.2.9

[85] 进入国家阶段日期 2007.1.29

[71] 申请人 默克公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 M·T·比洛多 C·J·丁斯莫尔
J·M·伯格曼 B·W·特罗特
L·A·奈尔森 吴志才 P·曼利
J·哈特尼特

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 吴娟 李连涛

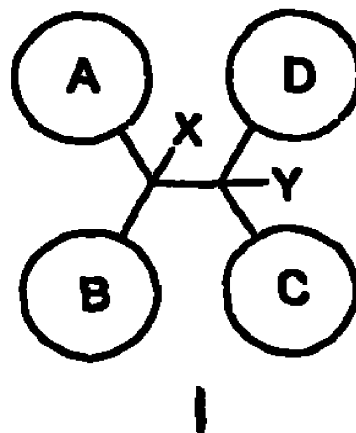
权利要求书 24 页 说明书 115 页

[54] 发明名称

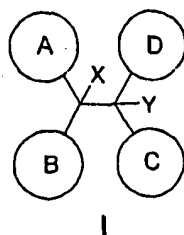
钾通道抑制剂

[57] 摘要

本发明涉及具有以右结构式的化合物，可作为钾通道抑制剂用于治疗心律失常等。



1. 一种下式 I 的化合物或其药学上可接受的盐：



其中：

A、B 和 C 独立选自以下基团：

- 1) 芳环，
- 2) 杂芳环，其中杂芳环的连接点为碳原子，并且杂芳环选自以下基团：
 - a) 含 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的环杂原子的 5 元不饱和和单环，
 - b) 含 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的环杂原子的 6 元不饱和和单环，
 - c) 含 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的环杂原子的 8、9 或 10 元不饱和双环，

所述芳环和杂芳环是未被取代的、被 R^4 单取代的、被独立选自 R^4 的基团双取代的、被独立选自 R^4 的基团三取代的或者被独立选自 R^4 的基团四取代的，并且杂芳环或杂环中的任何稳定的 S 或 N 环原子是未被取代的或被氧代取代的，所述杂芳环的 R^4 取代出现在杂芳环的一个或多个环碳原子上，

前提条件是至少 A、B 和 C 取代基之一为杂芳环；

D 选自以下基团：

- 1) 芳环，
- 2) 杂芳环，其中杂芳环的连接点为碳原子，并且杂芳环选自以

下基团:

- a) 含 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的环杂原子的 5 元不饱和和单环,
 - b) 含 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的环杂原子的 6 元不饱和和单环,
 - c) 含 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的环杂原子的 8、9 或 10 元不饱和和双环,
- 3) 含 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的环杂原子的 4-6 元饱和杂环, 其中杂环的连接点为碳原子,

所述芳环、杂芳环和饱和杂环是未被取代的、被 R^4 单取代的、被独立选自 R^4 的基团双取代的、被独立选自 R^4 的基团三取代的或者被独立选自 R^4 的基团四取代的, 并且杂芳环或杂环中的任何稳定的 S 或 N 环原子是未被取代的或被氧代取代的, 所述杂芳环的 R^4 取代出现在杂芳环的一个或多个环碳原子上;

X 和 Y 独立选自 H、 OR^5 、 NR^5R^5 、F、CN、 $-NHS(O)R^5$ 、 $S(O)_{0-2}R^5$ 、 $C(O)OR^5$ 和 $C(O)N(R^5)_2$;

R^a 在每次出现时独立选自以下基团:

- 1) 氢,
- 2) C_1 - C_6 烷基,
- 3) 卤素,
- 4) 芳基,
- 5) 杂环基,
- 6) C_3 - C_{10} 环烷基, 和
- 7) OR^5 ,

所述烷基、芳基、杂环基和环烷基是未被取代的或者被至少一个选自 R^6 的取代基取代;

R^4 在每次出现时独立选自以下基团:

- 1) 氢,

- 2) 卤素,
- 3) NO_2 ,
- 4) CN ,
- 5) $\text{CR}^4=\text{C}(\text{R}^5)_2$,
- 6) $\text{C}\equiv\text{CR}^5$,
- 7) $(\text{CR}^a_2)_n\text{OR}^5$,
- 8) $(\text{CR}^a_2)_n\text{N}(\text{R}^5)_2$,
- 9) $(\text{CR}^a_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^5$,
- 10) $(\text{CR}^a_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$,
- 11) $(\text{CR}^a_2)_n\text{R}^5$,
- 12) $(\text{CR}^a_2)_n\text{S}(\text{O})_m\text{R}^5$,
- 13) $(\text{CR}^a_2)_n\text{S}(\text{O})_m\text{N}(\text{R}^5)_2$,
- 14) $\text{OS}(\text{O})_m\text{R}^5$,
- 15) $\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^5$,
- 16) $\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O})_m\text{R}^5$,
- 17) $(\text{CR}^a_2)_n\text{N}(\text{R}^6)\text{R}^5$,
- 18) $(\text{CR}^a_2)_n\text{N}(\text{R}^5)(\text{CR}^a_2)_n\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$,
- 19) $(\text{CR}^a_2)_n\text{N}(\text{R}^5)(\text{CR}^a_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$,
- 20) $\text{N}(\text{R}^5)(\text{CR}^a_2)_n\text{R}^5$,
- 21) $\text{N}(\text{R}^5)(\text{CR}^a_2)_n\text{N}(\text{R}^5)_2$,
- 22) $(\text{CR}^a_2)_n\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$,
- 23) N_3 , 和
- 22) $=\text{O}$;

R^5 在每次出现时独立选自以下基团:

- 1) 氢,
- 2) 未取代或取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基,
- 3) 未取代或取代的 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 环烷基,
- 4) 未取代或取代的芳基,
- 5) 未取代或取代的杂环基,
- 6) CF_3 ,
- 7) 未取代或取代的 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基,
- 8) 未取代或取代的 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基,

或者当 R^5 连接被 R^5 二取代的氮原子时, 各个 R^5 独立选自 C_1-C_6 烷基, 并且所述氮原子与各个 R^5 一起构成环;

R^6 在每次出现时独立选自以下基团:

- 1) 氢,
- 2) 未取代或取代的 C_1-C_6 烷基,
- 3) 卤素,
- 4) OR^5 ,
- 5) CF_3 ,
- 6) 未取代或取代的芳基,
- 7) 未取代或取代的 C_3-C_{10} 环烷基,
- 8) 未取代或取代的杂环基,
- 9) $S(O)_mN(R^5)_2$,
- 10) $C(O)OR^5$,
- 11) $C(O)R^5$,
- 12) CN ,
- 13) $C(O)N(R^5)_2$,
- 14) $N(R^5)C(O)R^5$,
- 15) $N(R^5)C(O)OR^5$,
- 16) $N(R^5)C(O)N(R^5)_2$,
- 17) $OC(O)N(R^5)_2$,
- 18) $S(O)_mR^5$,
- 19) $OS(O)_mR^5$,
- 20) NO_2 , 和
- 21) $N(R^5)_2$;

m 独立为 0、1 或 2;

n 独立为 0、1、2、3、4、5 或 6。

2. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:

A 选自以下基团:

- 1) 芳环,
- 2) 杂芳环, 其中杂芳环的连接点为碳原子, 所述杂芳环是含 1、

2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的环杂原子的 6 元不饱和单环，所述芳环和杂芳环是未被取代的、被 R^4 单取代的、被独立选自 R^4 的基团双取代的、被独立选自 R^4 的基团三取代的或者被独立选自 R^4 的基团四取代的，并且杂芳环或杂环中的任何稳定的 S 或 N 环原子是未被取代的或被氧代取代的，所述杂芳环的 R^4 取代出现在杂芳环的一个或多个环碳原子上；

B 选自以下基团：

- 1) 芳环，
- 2) 杂芳环，其中杂芳环的连接点为碳原子，并且杂芳环选自以下基团：
 - a) 含 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的环杂原子的 5 元不饱和和单环，
 - b) 含 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的环杂原子的 6 元不饱和和单环，

所述芳环和杂芳环是未被取代的、被 R^4 单取代的、被独立选自 R^4 的基团双取代的、被独立选自 R^4 的基团三取代的或者被独立选自 R^4 的基团四取代的，并且杂芳环或杂环中的任何稳定的 S 或 N 环原子是未被取代的或被氧代取代的，所述杂芳环的 R^4 取代出现在杂芳环的一个或多个环碳原子上；

C 选自以下基团：

- 1) 芳环，
- 2) 杂芳环，其中杂芳环的连接点为碳原子，所述杂芳环是含 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的环杂原子的 6 元不饱和单环，所述芳环和杂芳环是未被取代的、被 R^4 单取代的、被独立选自 R^4 的基团双取代的、被独立选自 R^4 的基团三取代的或者被独立选自 R^4 的基团四取代的，并且杂芳环或杂环中的任何稳定的 S 或 N 环原子是未被取代的或被氧代取代的，所述杂芳环的 R^4 取代出现在杂芳环的一个或多个环碳原子上；

D 选自以下基团:

- 1) 芳环,
- 2) 杂芳环, 其中杂芳环的连接点为碳原子, 并且杂芳环选自以下基团:
 - a) 含 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的环杂原子的 5 元不饱和和单环,
 - b) 含 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的环杂原子的 6 元不饱和和单环,
- 3) 含 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的环杂原子的 5 元饱和杂环, 其中杂环的连接点为碳原子,

所述芳环、杂芳环和饱和杂环是未被取代的、被 R^4 单取代的、被独立选自 R^4 的基团双取代的、被独立选自 R^4 的基团三取代的或者被独立选自 R^4 的基团四取代的, 并且杂芳环或杂环中的任何稳定的 S 或 N 环原子是未被取代的或被氧代取代的, 所述杂芳环的 R^4 取代出现在杂芳环的一个或多个环碳原子上;

X 和 Y 独立选自 H、 OR^5 和 $-NHS(O)R^5$ 。

3. 权利要求 2 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:

A 选自以下基团:

- 1) 芳环,
- 2) 杂芳环, 其中杂芳环的连接点为碳原子, 所述杂芳环是含 1 或 2 个 N 环原子的 6 元不饱和和单环,

所述芳环和杂芳环是未被取代的、被 R^4 单取代的、被独立选自 R^4 的基团双取代的、被独立选自 R^4 的基团三取代的或者被独立选自 R^4 的基团四取代的, 并且杂芳环或杂环中的任何稳定的 N 环原子是未被取代的或被氧代取代的, 所述杂芳环的 R^4 取代出现在杂芳环的一个或多个环碳原子上;

B 选自以下基团:

- 1) 芳环,

2) 杂芳环, 其中杂芳环的连接点为碳原子, 并且杂芳环选自以下基团:

- a) 含 1 或 2 个 N 环原子和 0 或 1 个氧原子的 5 元不饱和单环,
- b) 含 1 或 2 个 N 原子的 6 元不饱和单环,

所述芳环和杂芳环是未被取代的、被 R^4 单取代的、被独立选自 R^4 的基团双取代的、被独立选自 R^4 的基团三取代的或者被独立选自 R^4 的基团四取代的, 并且杂芳环或杂环中的任何稳定的 N 环原子是未被取代的或被氧代取代的、所述杂芳环的 R^4 取代出现在杂芳环的一个或多个环碳原子上;

C 选自以下基团:

- 1) 芳环,
- 2) 杂芳环, 其中杂芳环的连接点为碳原子, 所述杂芳环是含 1 个 N 原子的 6 元不饱和单环,

所述芳环和杂芳环是未被取代的、被 R^4 单取代的、被独立选自 R^4 的基团双取代的、被独立选自 R^4 的基团三取代的或者被独立选自 R^4 的基团四取代的, 并且杂芳环或杂环中的任何稳定的 N 环原子是未被取代的或被氧代取代的, 所述杂芳环的 R^4 取代出现在杂芳环的一个或多个环碳原子上;

D 选自以下基团:

- 1) 芳环,
- 2) 杂芳环, 其中杂芳环的连接点为碳原子, 并且杂芳环选自以下基团:
 - a) 含 4 个 N 氮原子的 5 元不饱和单环,
 - b) 含 1 或 2 个 N 环原子的 6 元不饱和单环,
- 3) 含 1 个 N 环原子的 5 元饱和杂环, 其中杂环的连接点为碳原子,

所述芳环、杂芳环和饱和杂环是未被取代的、被 R^4 单取代的、被独立选自 R^4 的基团双取代的、被独立选自 R^4 的基团三取代的

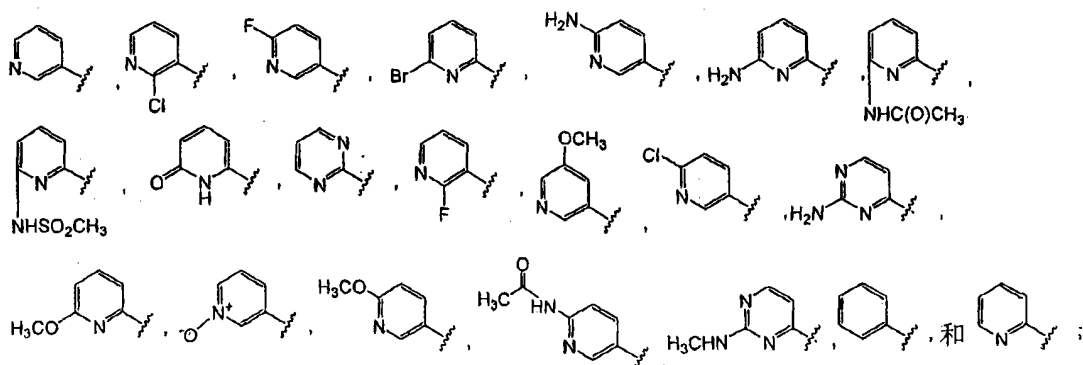
或者被独立选自 R^4 的基团四取代的，并且杂芳环或杂环中的任何稳定的 N 环原子是未被取代的或被氧代取代的，所述杂芳环的 R^4 取代出现在杂芳环的一个或多个环碳原子上。

4. 权利要求 3 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:

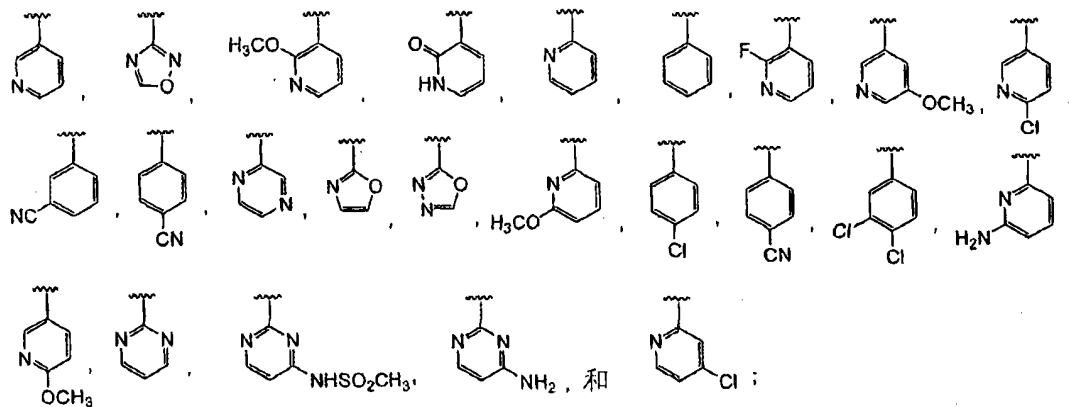
X 选自氢和-OH;

Y 选自氢、-OH 和-NHS(O)C(CH₃)₃;

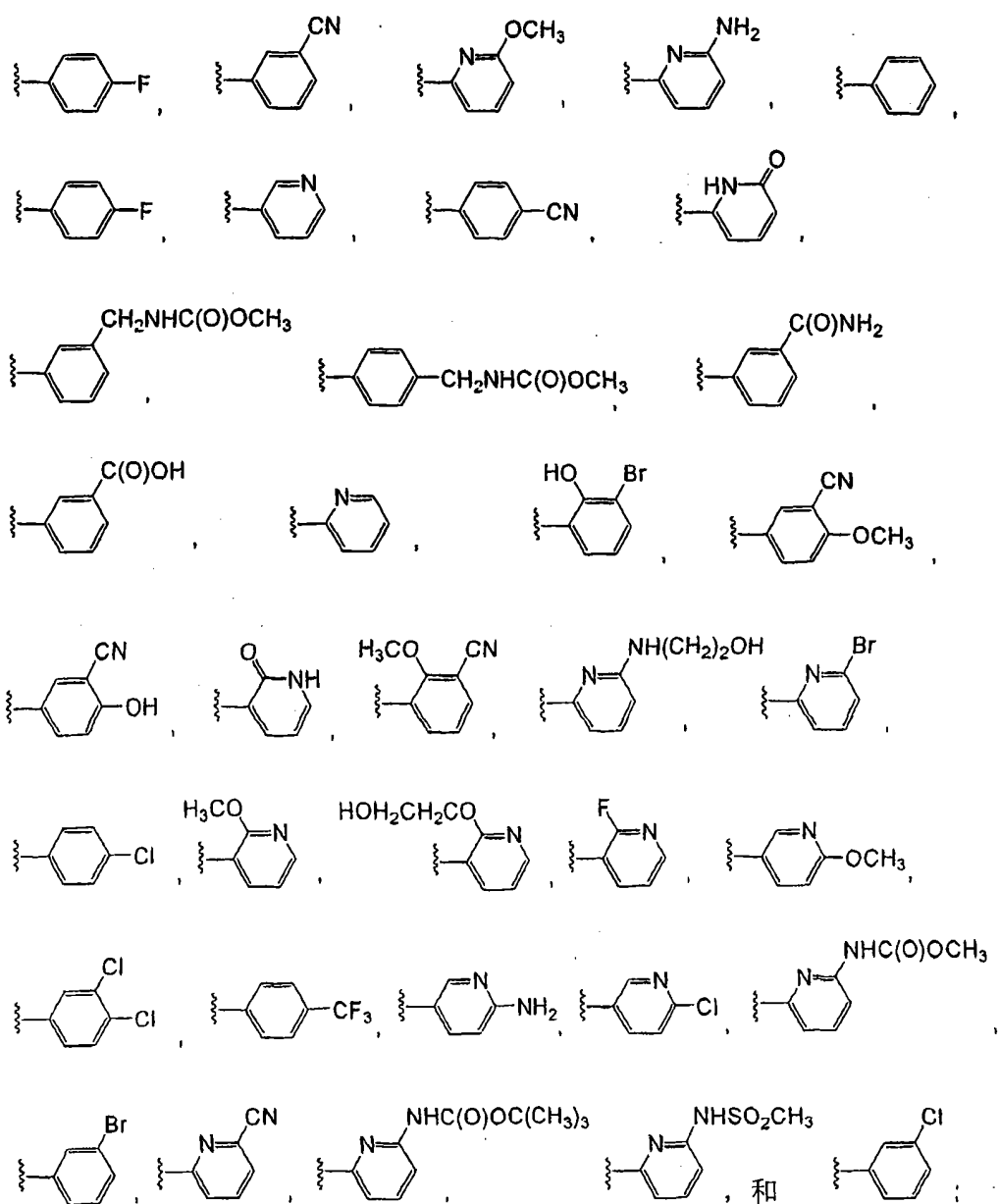
A 选自以下基团:



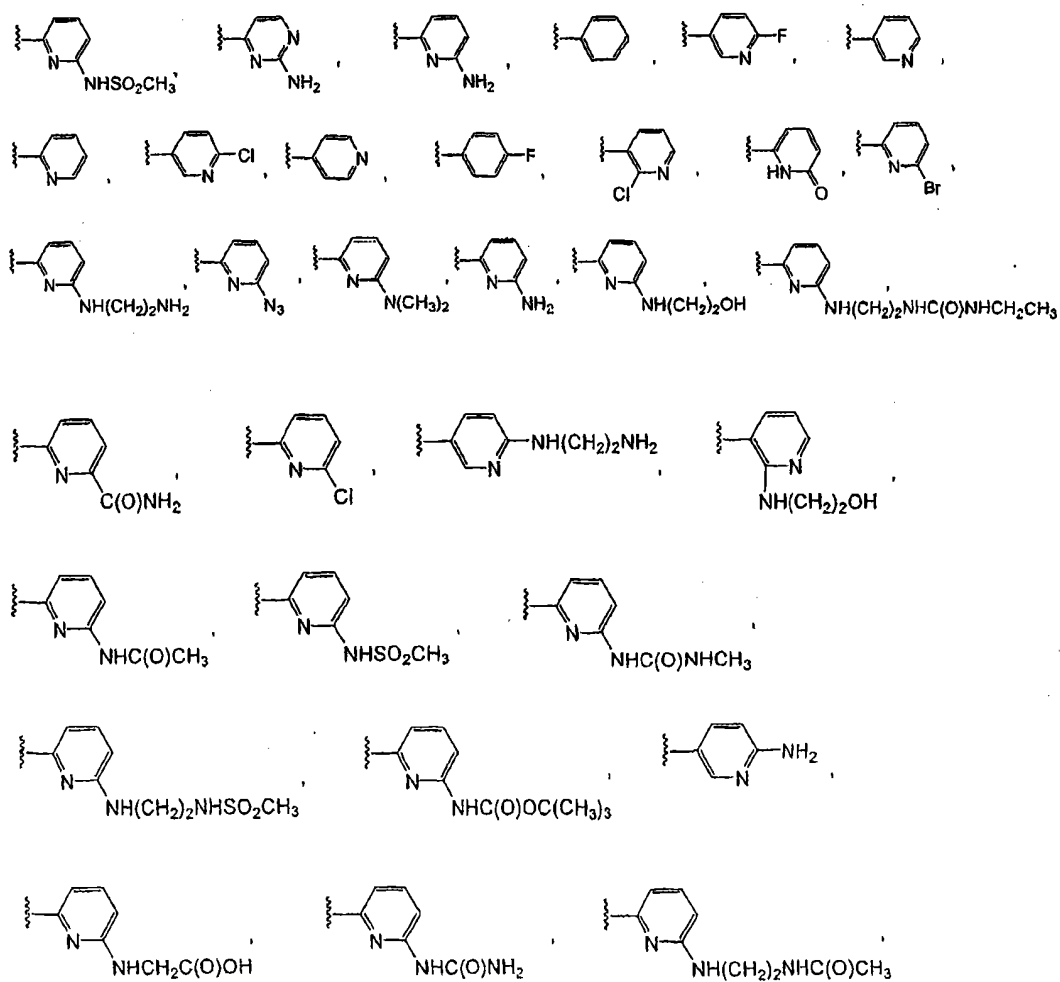
B 选自以下基团:

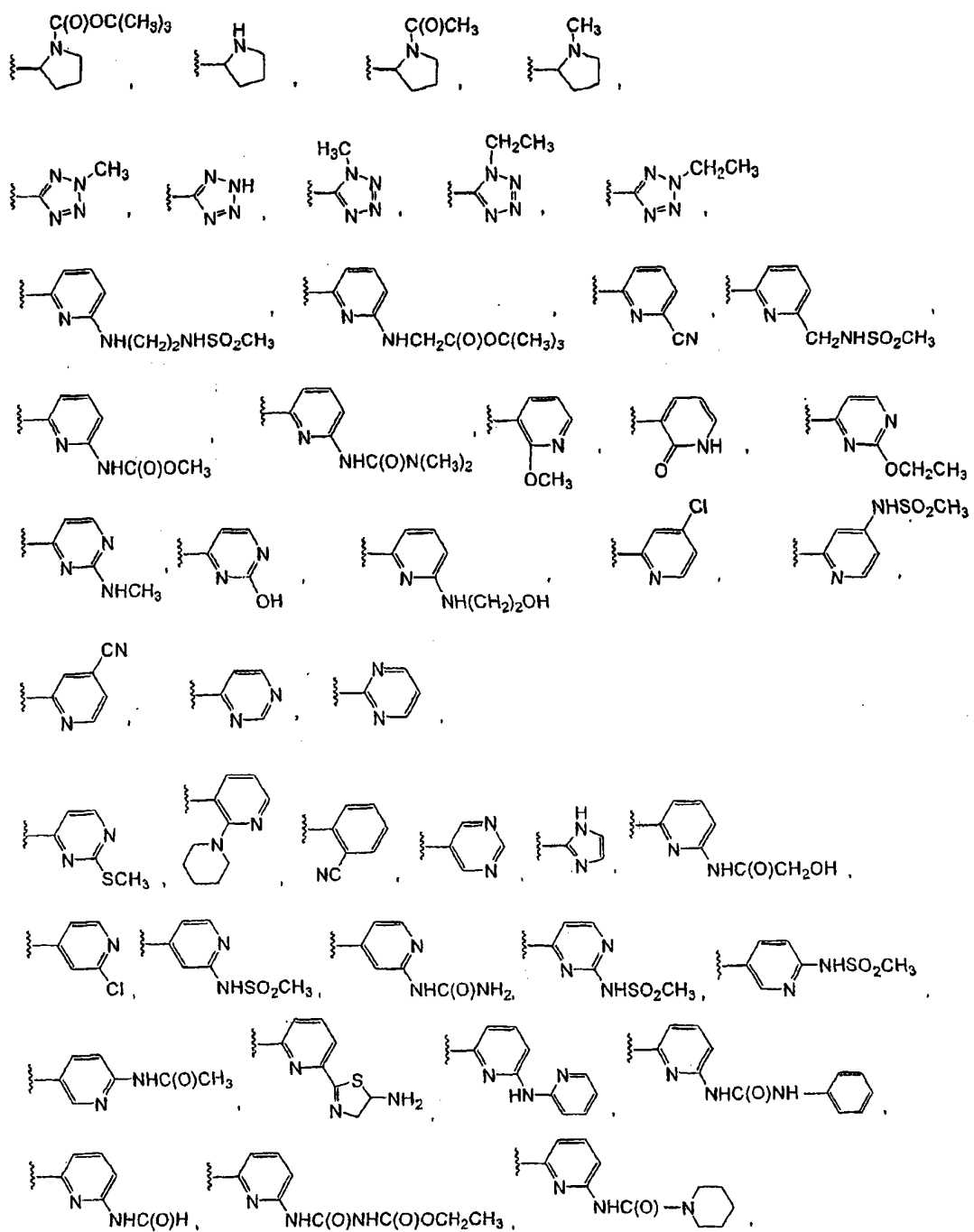


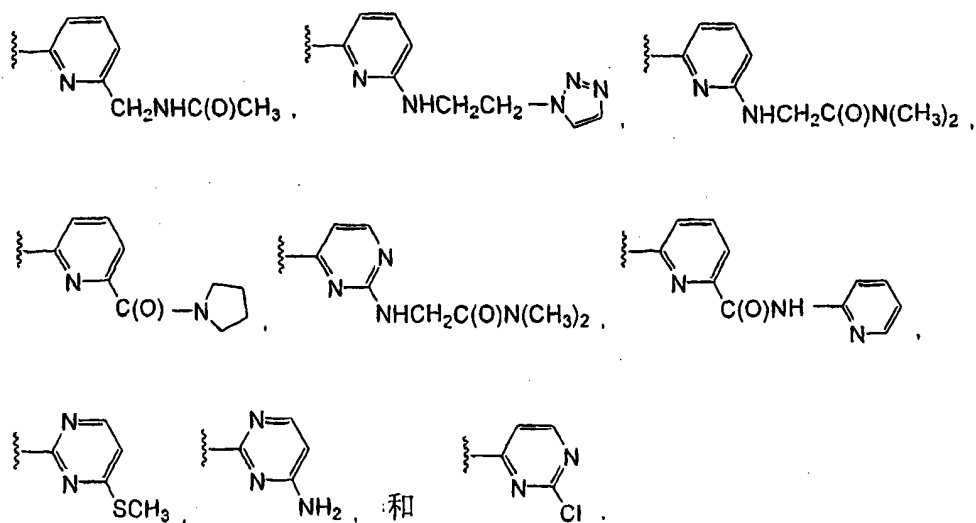
C 选自以下基团:



D 选自以下基团:







5. 权利要求 4 的化合物或其药学上可接受的盐, 所述化合物选自以下的化合物:

- (1) (R)-N-{6-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (2) (S)-N-{6-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (3) (R)-N-{6-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (4) (S)-N-{6-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (5) (R)-N-{6-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (6) (S)-N-{6-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (7) (R)-3-[1-(2-氨基嘧啶-4-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苄腈,
- (8) (S)-3-[1-(2-氨基嘧啶-4-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苄腈,
- (9) 6-[1-(6-氨基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-胺,
- (10) (±)-2-氟-5-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶,
- (11) (±)-3-(1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)苄腈,

- (12) (±)-4-(1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)苄腈,
- (13) (±)-3-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶,
- (14) (±)-2-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶,
- (15) (±)-3-[2-(4-氟苯基)-1-吡啶-3-基-2-吡啶-4-基乙基]吡啶,
- (16) (±)-2-氯-3-[2-(4-氟苯基)-2-吡啶-2-基-1-吡啶-3-基乙基]吡啶,
- (17) (±)-2-氯-3-[2-(4-氟苯基)-2-吡啶-2-基-1-吡啶-3-基乙基]吡啶,
- (18) (±)-2-氯-3-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶,
- (19) (±)-2-氟-5-[2-(4-氟苯基)-2-吡啶-2-基-1-吡啶-3-基乙基]吡啶,
- (20) (±)-6-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-N,N-二甲基吡啶-2-胺,
- (21) (±)-6-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-胺,
- (22) (±)-2-({6-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}氨基)乙醇,
- (23) (±)-N-乙基-N'-[2-({6-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}氨基)乙基]脲,
- (24) (±)-6-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-甲酰胺,
- (25) (±)-3-(1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)苄基氨基甲酸甲酯,
- (26) (±)-4-(1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)苄基氨基甲酸甲酯,
- (27) (±)-3-(1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)苯甲酰胺,
- (28) (±)-3-(1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)苯甲酸,
- (29) (±)-6-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-胺,
- (30) (±)-2-({3-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}氨基)乙醇,
- (31) (±)-N-{6-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}乙酰胺,
- (32) (±)-N-{6-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (33) (±)-N-[2-({6-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}氨基)

乙基]甲磺酰胺,

- (34) $(\pm)$ -6-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-胺,
- (35) $(\pm)$ -5-[2-(4-氟苯基)-2-吡啶-2-基-1-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-胺,
- (36) $(\pm)$ -5-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-胺,
- (37) $(\pm)$ -N-{6-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甘氨酸,
- (38) $(\pm)$ -3-[2-(6-氨基吡啶-2-基)-1-吡啶-2-基-2-吡啶-3-基乙基]苄腈,
- (39) $(\pm)$ -3-[1-(6-氨基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苄腈,
- (40) $(\pm)$ -N-{6-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}脲,
- (41) $(\pm)$ -N-{6-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}乙酰胺,
- (42) $(\pm)$ -N-[2-({6-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}氨基)乙基]乙酰胺,
- (43) $(\pm)$ -N-[2-({6-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}氨基)乙基]甲磺酰胺,
- (44) $(\pm)$ -N-{6-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}乙酰胺,
- (45) $(\pm)$ -N-{6-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}-N'-甲基脲,
- (46) $(\pm)$ -N-{6-[1-(4-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}-N'-甲基脲,
- (47) $(\pm)$ -N-{6-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甘氨酸叔丁酯,
- (48) $(\pm)$ -N-{6-[2-(3-氰基苯基)-2-吡啶-2-基-1-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}乙酰胺,
- (49) $(\pm)$ -N-{6-[2-(3-氰基苯基)-2-吡啶-2-基-1-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (50) $(\pm)$ -6-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-甲

脒,

- (51) (±)-N-[6-(1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基]乙酰胺,
- (52) (±)-6-(1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2-胺,
- (53) (±)-N-({6-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲基)甲磺酰胺,
- (54) (±)-N-[6-(2-苯基-2-吡啶-2-基-1-吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基]甲磺酰胺,
- (55) (±)-N-{6-[2-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2-吡啶-2-基-1-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (56) (±)-N-{6-[2-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2-吡啶-2-基-1-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (57) (±)-N-[6-(2-苯基-1,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基]甲磺酰胺,
- (58) (±)-N-[6-(2-吡啶-2-基-1,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基]甲磺酰胺,
- (59) (±)-N-{6-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}脒,
- (60) (±)-6-(2-苯基-1,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2(1H)-酮,
- (61) (±)-N-[6-(1,2,2-三吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基]乙酰胺,
- (62) (±)-6-(1,2,2-三吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基氨基甲酸甲酯,
- (63) (±)-6-(1,2,2-三吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯,
- (64) (±)-6-(1,2,2-三吡啶-3-基乙基)吡啶-2-胺,
- (65) (±)-2-甲氧基-3-(1,2,2-三吡啶-3-基乙基)吡啶,
- (66) (±)-2-甲氧基-3-(1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)苄脒,
- (67) 3-(1,2-二吡啶-3-基-2-嘧啶-2-基乙基)苄脒,
- (68) (±)-3-[1-(2-乙氧基嘧啶-4-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苄脒,
- (69) (±)-3-{1-[2-(甲基氨基)嘧啶-4-基]-2,2-二吡啶-3-基乙基}苄脒,
- (70) (±)-2-[(6-{1-[6-(2-羟基乙基)氨基吡啶-2-基]-2,2-二吡啶-3-基乙基}吡啶-2-基)氨基]乙醇,
- (71) (±)-6-[2-(6-氨基吡啶-2-基)-1-吡啶-3-基-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-

- 胺,
- (72) (±)-6-[2-(6-氨基吡啶-2-基)-1-吡啶-2-基-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-胺,
- (73) (±)-6-[1-(6-氨基吡啶-2-基)-2-吡啶-2-基-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-胺,
- (74) (±)-6-[1-(6-氨基吡啶-2-基)-2-苯基-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-胺,
- (75) (±)-6-[1-(6-氨基吡啶-2-基)-2-苯基-2-吡啶-2-基乙基]吡啶-2-胺,
- (76) (±)-2-(1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)-4-氰基吡啶,
- (77) (±)-3-(2,2-二吡啶-3-基-1-嘧啶-2-基乙基)苄腈,
- (78) (±)-3-[2-(4-氨基嘧啶-2-基)-1-(6-氨基吡啶-2-基)-2-(3-氰基苯基)乙基]吡啶,
- (79) 2,2',2'',2'''-乙烷-1,1,2,2-四基四吡啶,
- (80) (±)-4-氯-2-(1,2,2-三吡啶-2-基乙基)吡啶,
- (81) (±)-1,2,2-三吡啶-3-基-1-嘧啶-4-基乙醇,
- (82) (±)-1-苯基-2,2-二吡啶-3-基-1-嘧啶-2-基乙醇,
- (83) (±)-1,2,2-三吡啶-3-基-1-嘧啶-2-基乙醇,
- (84) 1,1-二苯基-2,2-二吡啶-3-基乙醇,
- (85) (±)-2-(2-羟基-1-苯基-2,2-二吡啶-3-基乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯,
- (86) (±)-2-(4-氟苯基)-2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-1,1-二吡啶-3-基乙醇,
- (87) (±)-6-[1-(6-氨基吡啶-2-基)-2-(6-氨基吡啶-2-基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-胺,
- (88) (±)-4-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-2-(甲硫基)嘧啶,
- (89) (±)-4-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]嘧啶-2-胺,
- (90) (±)-6-[1-(4-氟苯基)-2,2-双(2-氟吡啶-3-基)乙基]吡啶-2-基氨基甲酸甲酯,

- (91) (±)-N-{6-[1-(4-氟苯基)-2,2-双(2-氟吡啶-3-基)乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (92) (±)-N-{6-[1-(4-氟苯基)-2,2-双(2-氟吡啶-3-基)乙基]吡啶-2-基}脒,
- (93) (±)-6-[1-(4-氟苯基)-2,2-双(5-甲氧基吡啶-3-基)乙基]吡啶-2-基氨基甲酸甲酯,
- (94) (±)-N-{6-[2,2-双(6-氯吡啶-3-基)-1-(4-氟苯基)乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (95) (±)-N-{6-[2,2-双(6-氨基吡啶-3-基)-1-(4-氟苯基)乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (96) (±)-4-[1-(4-氯苯基)-2-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-吡啶-3-基乙基]-2-氨基嘧啶,
- (97) N-{6-[2-(3-氰基苯基)-1-(4-氟苯基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (98) N-{6-[2-(4-氰基苯基)-1-(4-氟苯基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (99) N-{6-[(1S)-2-(4-氰基苯基)-1-(4-氟苯基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (100) N-{6-[(1R)-2-(4-氰基苯基)-1-(4-氟苯基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (101) 4-[2-(6-氨基吡啶-2-基)-2-(4-氟苯基)-1-吡啶-3-基乙基]苄腈,
- (102) 2-[2-(6-溴吡啶-2-基)-1,2-二吡啶-3-基乙基]吡嗪,
- (103) 2-[2-(6-溴吡啶-2-基)-1,2-二吡啶-3-基乙基]吡嗪,
- (104) 6-(2-吡嗪-2-基-1,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2-胺,
- (105) 6-(2-吡嗪-2-基-1,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2-胺,
- (106) N-[6-(2-吡嗪-2-基-1,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基]乙酰胺,
- (107) 2-甲氧基-3-[1-(2-甲氧基吡啶-3-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶,
- (108) 3-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-2-哌啶-1-基吡啶,

- (109) 3-{1-[2-(2-羟基乙氧基)吡啶-3-基]-2,2-二吡啶-3-基乙基}苄腈,
- (110) 3-(2,2-二吡啶-3-基-1-嘧啶-5-基乙基)苄腈,
- (111) N-{6-[1-(2-甲氧基吡啶-3-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (112) 4-[1-(2-甲氧基吡啶-3-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]嘧啶-2-胺,
- (113) N-{6-[1-(4-氟苯基)-2-(1,3-噁唑-2-基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (114) N-{6-[1-(4-氟苯基)-2-(1,3-噁唑-2-基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (115) N-{6-[1-(4-氟苯基)-2-(1,3,4-噁二唑-2-基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (116) N-{6-[1-(4-氟苯基)-2-(1,3,4-噁二唑-2-基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (117) 4-[1-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-(1,3-噁唑-2-基)-2-吡啶-3-基乙基]苄腈,
- (118) 4-[1-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-(1,3-噁唑-2-基)-2-吡啶-3-基乙基]苄腈,
- (119) 3-[2-(1H-咪唑-2-基)-2-苯基-1-吡啶-3-基乙基]吡啶,
- (120) 2-羟基-n-{6-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}乙酰胺,
- (121) (±)-6-[1-(6-氨基吡啶-2-基)-2,2-二-(6-甲氧基吡啶-2-基)-乙基]吡啶-2-胺,
- (122) 2-氯-4-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶,
- (123) (±)-6-[1-(6-氨基吡啶-2-基)-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2-吡啶-2-基乙基]吡啶-2-胺,
- (124) 3-[2,2-双(6-氨基吡啶-2-基)-1-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙基]苄腈,
- (125) N-{4-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,

- (126) N-{4-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}脲,
- (127) N-{4-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]嘧啶-2-基}甲磺酰胺,
- (128) N-{6-[1-(4-氟苯基)-2-(1-氧化吡啶-3-基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (129) N-{5-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (130) N-{5-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}乙酰胺,
- (131) 5-{6-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}-1,3,4-噻二唑-2-胺,
- (132) 6-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-N-吡啶-3-基吡啶-2-胺,
- (133) (±)-6-[1-(6-氨基吡啶-2-基)-2-(2-氟吡啶-3-基-2-(4-氯苯基)乙基]吡啶-2-胺,
- (134) 4-[2,2-双(6-氨基吡啶-2-基)-1-(2-氟吡啶-3-基)乙基]苄腈,
- (135) (±)-6-[1-(6-氨基吡啶-2-基)-2-(3,4-二氯苯基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-胺,
- (136) 4-[1,2-双(6-氨基吡啶-2-基)-2-吡啶-3-基乙基]苄腈,
- (137) 4-[1,2-双(6-氨基吡啶-2-基)-2-(2-氟吡啶-3-基)乙基]苄腈,
- (138) 4-[2-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-(4-氯苯基)-1-吡啶-3-基乙基]苄腈,
- (139) N-{6-[2-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-(4-氯苯基)-1-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (140) 4-[2-(6-氨基吡啶-2-基)-1-(4-氯苯基)-2-吡啶-3-基乙基]嘧啶-2-胺,
- (141) 4-[1,2-双(2-氨基嘧啶-4-基)-2-吡啶-3-基乙基]苄腈,
- (142) (±)-4-[1-(4-氯苯基)-2-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-(2-氟吡啶-3-基)乙基]-2-氨基嘧啶,
- (143) 6-(1,2,2-三吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基氨基甲酸乙酯,
- (144) N-苯基-N'-[6-(1,2,2-三吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基]脲,
- (145) 6-(1,2,2-三吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基甲酰胺,

- (146) {[6-(1,2,2-三吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基]氨基}羰基氨基甲酸乙酯,
- (147) N-[6-(1,2,2-三吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基]哌啶-1-甲酰胺,
- (148) N-({6-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲基)乙酰胺,
- (149) 6-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-N-[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙基]吡啶-2-胺,
- (150) 4-[1,2,2-三(6-氨基吡啶-2-基)乙基]氟苯,
- (151) 3-[1,2,2-三(6-氨基吡啶-2-基)乙基]苄腈,
- (152) N-2-{6-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}-N¹,N¹-二甲基甘氨酸酰胺,
- (153) N-{6-[1-(4-氟苯基)-2,2-双(6-甲氧基吡啶-3-基)乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (154) 6-[1-(6-甲氧基嘧啶-2-基)-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2-(6-甲基羰基氨基吡啶-3-基)乙基]吡啶-2-基氨基甲酸甲酯,
- (155) (±)-6-[1-(4-氟苯基)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-(6-甲氧基吡啶-2-基乙基)吡啶-2-胺],
- (156) 2-{2,2-二吡啶-3-基-1-[6-(吡咯烷-1-基羰基)吡啶-2-基]乙基}-6-甲氧基吡啶,
- (157) N-2-{4-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]嘧啶-2-基}-N¹,N¹-二甲基甘氨酸酰胺,
- (158) 4-[1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]嘧啶-2-胺,
- (159) 4-[1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]嘧啶-2-胺,
- (160) N-{6-[1-(4-氟苯基)-2-(2-氟吡啶-3-基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (161) N-{6-[1-(4-氟苯基)-2-(2-氟吡啶-3-基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (162) 6-[1-(4-氟苯基)-2-(2-氟吡啶-3-基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基氨

- 基甲酸甲酯,
- (163) 6-[1-(4-氟苯基)-2-(2-氟吡啶-3-基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基氨基甲酸甲酯,
- (164) N-{6-[1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (165) 6-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-N-吡啶-2-基吡啶-2-甲酰胺,
- (166) 6-[1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基氨基甲酸甲酯,
- (167) N-{6-[1-(3,4-二氯苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (168) N-{6-[1-(4-氯苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (169) N-(6-{2,2-二吡啶-3-基-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基}吡啶-2-基)甲磺酰胺,
- (170) 4-[1-(4-氯苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]嘧啶-2-胺,
- (171) 4-[1-(6-氨基吡啶-3-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]嘧啶-2-胺双(三氟乙酸盐),
- (172) N-{6-[1-(4-氯苯基)-2-(2-氟吡啶-3-基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (173) N-{6-[2-(2-氟吡啶-3-基)-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (174) N-{6-[2-(2-氟吡啶-3-基)-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (175) 4-[1-(4-氯苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-n-甲基嘧啶-2-胺,
- (176) N-{6-[1-(4-氰基苯基)-2-(2-氟吡啶-3-基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (177) N-{6-[1-(4-氰基苯基)-2-(2-氟吡啶-3-基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,

- (178) 4-[1-(6-氯吡啶-3-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]嘧啶，
(179) 4-(1,2,2-三吡啶-3-基乙基)嘧啶，
(180) 4-[1-(2-氨基嘧啶-4-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苄腈，
(181) 4-[1-(2-氨基嘧啶-4-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苄腈，
(182) 5-(2,2-二吡啶-3-基-1-嘧啶-4-基乙基)吡啶-2-胺，
(183) 4-[1-(3,4-二氯苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]嘧啶-2-胺，
(184) 4-{2,2-二吡啶-3-基-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基}嘧啶-2-胺，
(185) 4-[1-(6-氨基吡啶-2-基)-2-(4-氯苯基)-2-吡啶-3-基乙基]嘧啶-2-胺，
(186) 4-[1-(6-氨基吡啶-2-基)-2-(4-氯苯基)-2-吡啶-3-基乙基]嘧啶-2-胺，
(187) 6-[1-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-(4-氯苯基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基氨基甲酸甲酯，
(188) 6-[1-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-(4-氯苯基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基氨基甲酸甲酯，
(189) N-{2-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]嘧啶-4-基}甲磺酰胺，
(190) N-{4-[1-(3-溴苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]嘧啶-2-基}甲磺酰胺，
(191) 2-[1-(3-氯苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-4-(甲硫基)嘧啶，
(192) 2-[1-(3-氯苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]嘧啶-4-胺，
(193) 3-[1-(4-氨基嘧啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苄腈，
(194) 3-[1-(4-氯嘧啶-2-基)-2-吡啶-2-基-2-吡啶-3-基乙基]苄腈，
(195) 2-[2-(4-氨基嘧啶-2-基)-2-(3-氰基苯基)-1-吡啶鎓-3-基乙基]吡啶-1-鎓三(三氟乙酸盐)，
(196) 2-[2-(4-氨基嘧啶-2-基)-2-(3-氰基苯基)-1-吡啶鎓-3-基乙基]吡啶-1-鎓三(三氟乙酸盐)。

6. 权利要求 5 的化合物或其药学上可接受的盐，所述化合物选自以下的化合物：

- (1) (R)-N-{6-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰

- 胺,
- (2) (S)-N-{6-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (3) (R)-N-{6-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (4) (S)-N-{6-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (5) (R)-N-{6-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (6) (S)-N-{6-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (7) (R)-3-[1-(2-氨基嘧啶-4-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苄腈,
- (8) (S)-3-[1-(2-氨基嘧啶-4-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苄腈。

7. 一种治疗哺乳动物病症的方法, 该病症的治疗通过 Kv1.5 抑制作用实现或者得到促进, 该方法包括给予抑制 Kv1.5 的有效量的权利要求 1 的化合物。

8. 权利要求 7 的方法, 其中所述病症是心律失常。

9. 权利要求 8 的方法, 其中所述心律失常是心房纤维性颤动。

10. 一种预防哺乳动物病症的方法, 该病症的预防通过 Kv1.5 抑制作用实现或者得到促进, 该方法包括给予抑制 Kv1.5 的有效量的权利要求 1 的化合物。

11. 权利要求 10 的方法, 其中所述病症是心律失常。

12. 权利要求 11 的方法, 其中所述心律失常是心房纤维性颤动。

13. 一种药物制剂, 该制剂包含药学上可接受的载体和权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的晶型或水合物。

14. 一种药物组合物, 该组合物通过混合权利要求 1 的化合物和药学上可接受的载体而制备。

15. 一种治疗心律失常的方法, 该方法包括给予权利要求 1 的化

合物以及选自以下类型之一的化合物：具有 Kv1.5 阻滞活性的抗心律失常药、ACE 抑制剂、血管紧张素 II 拮抗剂、强心苷、L 型钙通道阻滞剂、T 型钙通道阻滞剂、选择性和非选择性 β 阻滞剂、内皮素拮抗剂、凝血酶抑制剂、阿司匹林、非选择性 NSAID、华法林、Xa 因子抑制剂、低分子量肝素、未分馏肝素、氯吡格雷、噻氯匹定、IIb/IIIa 受体拮抗剂、5HT 受体拮抗剂、整合素受体拮抗剂、血栓烷受体拮抗剂、TAFI 抑制剂和 P2T 受体拮抗剂。

钾通道抑制剂

发明背景

本发明主要涉及可用作钾通道抑制剂的化合物。此类化合物可作为 Kv1.5 拮抗剂，用于治疗 and 预防心律失常等病症。

心房纤维性颤动(AF)是在临床实践中最常见的持续性心律失常，并且很可能随着人口老化变得更加普遍。尽管 AF 很少致死，但它会损害心脏功能，导致并发症，例如发展为充血性心力衰竭、血栓栓塞或心室纤维性颤动。

现有的抗心律失常药已被用于治疗室性和房性/室上性心律失常。恶性室性心律失常会即刻危及生命，需要紧急救护。治疗室性心律失常的药物包括 Ia 类(例如普鲁卡因胺、奎尼丁)、Ic 类(例如氟卡尼、普罗帕酮)和 III 类(胺碘酮)抗心律失常药，它们有很高的致心律失常风险。已经证实，这些 I 类和 III 类药物使 AF 转变为窦性心律，避免 AF 复发(Mounsey, JP, DiMarco, JP, *Circulation*, 102: 2665-2670)，但导致不可接受的潜在致死性室性致心律失常风险，因此可能使死亡率增高(Pratt, CM, Moye, LA, *Am J. Cardiol.*, 65: 20B-29B, 1990; Waldo 等, *Lancet*, 348: 7-12, 1996 ; Torp-Pedersen 等, *Expert Opin. Invest. Drugs*, 9: 2695-2704, 2000)。这些现象表明，我们显然需要开发出用于治疗房性心律失常的更安全、更有效的药物。III 类抗心律失常药引起 APD 选择性延长，而不会明显抑制心脏传导或收缩功能。唯一被批准临床用于心房纤维性颤动的选择性 III 类药物是多非利特，它通过阻滞 I_{Kr} (在人的心房和心室中发现的 I_K 的快速激活成分)产生抗心律失常作用(Mounsey, JP, DiMarco, JP, *Circulation*, 102: 2665-2670)。由于 I_{Kr} 阻滞剂增加心房和心室中的 APD 和不应性，并且不会影响传导本身，所以在理论上，它们

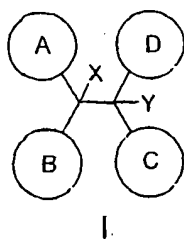
是用于治疗心律失常如 AF 的潜在的有效药物(Torp-Pedersen 等, *Expert Opin. Invest. Drugs*, 9: 2695-2704, 2000)。然而, 这些药物的主要缺陷是在心率缓慢下致心律失常的风险增高。

在人心房中清楚地观测到超速延迟整流钾电流(I_{Kur}), 但在心室中未观测到。人心房中 I_{Kur} 的相关分子是 Kv1.5 钾通道。 I_{Kur} 被认为对人心房的复极化非常重要。因此, I_{Kur} 的特异性阻滞剂, 即阻滞 Kv1.5 的化合物, 能够克服其它化合物的缺点, 它们通过阻滞人心房复极化而延长不应性, 并且不会导致心室复极化延迟, 心室复极化延迟是引起致心律失常的后去极化和获得性长 QT 综合症的原因, 而用现有的 III 类药物治疗时发现上述缺点。已有文献介绍具有这些特性的 Kv1.5 阻滞剂(Peukert 等, *J. Med. Chem.*, 46: 486-498, 2003; Knobloch 等, *Naunyn-Schmedieberg's Arch. Pharmacol.* 366: 482-287, 2002; Merck & Co., Inc. WO0224655, 2002)。

本发明描述的化合物是一类具有新型结构的 Kv1.5 拮抗剂。

发明概述

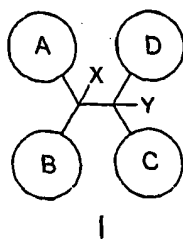
本发明涉及拮抗 Kv1.5 钾通道的下式 I 的化合物:



本发明化合物可用于治疗和预防心律失常等。含有式 I 化合物和药用载体的药物制剂也属于本发明的范围。

发明详述

本发明涉及拮抗 Kv1.5 钾通道的下式 I 的化合物:



其中：

A、B 和 C 独立选自以下基团：

- 1) 芳环，
- 2) 杂芳环，其中杂芳环的连接点为碳原子，并且杂芳环选自以下基团：
 - a) 含 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的环杂原子的 5 元不饱和和单环，
 - b) 含 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的环杂原子的 6 元不饱和和单环，
 - c) 含 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的环杂原子的 8、9 或 10 元不饱和双环，

所述芳环和杂芳环是未被取代的、被 R^4 单取代的、被独立选自 R^4 的基团双取代的、被独立选自 R^4 的基团三取代的或者被独立选自 R^4 的基团四取代的，并且杂芳环或杂环中的任何稳定的 S 或 N 环原子是未被取代的或被氧代取代的，所述杂芳环的 R^4 取代出现在杂芳环的一个或多个环碳原子上，

前提条件是至少 A、B 和 C 取代基之一为杂芳环；

D 选自以下基团：

- 1) 芳环，
- 2) 杂芳环，其中杂芳环的连接点为碳原子，并且杂芳环选自以下基团：
 - a) 含 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的环杂原子的 5 元不饱和和单环，

- b) 含 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的环杂原子的 6 元不饱和和单环,
- c) 含 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的环杂原子的 8、9 或 10 元不饱和双环,
- 3) 含 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的环杂原子的 4-6 元饱和杂环, 其中杂环的连接点为碳原子,

所述芳环、杂芳环和饱和杂环是未被取代的、被 R^4 单取代的、被独立选自 R^4 的基团双取代的、被独立选自 R^4 的基团三取代的或者被独立选自 R^4 的基团四取代的, 并且杂芳环或杂环中的任何稳定的 S 或 N 环原子是未被取代的或被氧代取代的, 所述杂芳环的 R^4 取代出现在杂芳环的一个或多个环碳原子上;

X 和 Y 独立选自 H、 OR^5 、 NR^5R^5 、F、CN、 $-NHS(O)R^5$ 、 $S(O)_{0-2}R^5$ 、 $C(O)OR^5$ 和 $C(O)N(R^5)_2$;

R^a 在每次出现时独立选自以下基团:

- 1) 氢,
- 2) C_1 - C_6 烷基,
- 3) 卤素,
- 4) 芳基,
- 5) 杂环基,
- 6) C_3 - C_{10} 环烷基, 和
- 7) OR^5 ,

所述烷基、芳基、杂环基和环烷基是未被取代的或者被至少一个选自 R^6 的取代基取代;

R^4 在每次出现时独立选自以下基团:

- 1) 氢,
- 2) 卤素,
- 3) NO_2 ,

- 4) CN,
- 5) $\text{CR}^4=\text{C}(\text{R}^5)_2$,
- 6) $\text{C}\equiv\text{CR}^5$,
- 7) $(\text{CR}^{\text{a}2})_n\text{OR}^5$,
- 8) $(\text{CR}^{\text{a}2})_n\text{N}(\text{R}^5)_2$,
- 9) $(\text{CR}^{\text{a}2})_n\text{C}(\text{O})\text{R}^5$,
- 10) $(\text{CR}^{\text{a}2})_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$,
- 11) $(\text{CR}^{\text{a}2})_n\text{R}^5$,
- 12) $(\text{CR}^{\text{a}2})_n\text{S}(\text{O})_m\text{R}^5$,
- 13) $(\text{CR}^{\text{a}2})_n\text{S}(\text{O})_m\text{N}(\text{R}^5)_2$,
- 14) $\text{OS}(\text{O})_m\text{R}^5$,
- 15) $\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^5$,
- 16) $\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O})_m\text{R}^5$,
- 17) $(\text{CR}^{\text{a}2})_n\text{N}(\text{R}^6)\text{R}^5$,
- 18) $(\text{CR}^{\text{a}2})_n\text{N}(\text{R}^5)(\text{CR}^{\text{a}2})_n\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$,
- 19) $(\text{CR}^{\text{a}2})_n\text{N}(\text{R}^5)(\text{CR}^{\text{a}2})_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$,
- 20) $\text{N}(\text{R}^5)(\text{CR}^{\text{a}2})_n\text{R}^5$,
- 21) $\text{N}(\text{R}^5)(\text{CR}^{\text{a}2})_n\text{N}(\text{R}^5)_2$,
- 22) $(\text{CR}^{\text{a}2})_n\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$,
- 23) N_3 , 和
- 22) $=\text{O}$;

R^5 在每次出现时独立选自以下基团:

- 1) 氢,
- 2) 未取代或取代的 C_1 - C_6 烷基,
- 3) 未取代或取代的 C_3 - C_{10} 环烷基,
- 4) 未取代或取代的芳基,
- 5) 未取代或取代的杂环基,
- 6) CF_3 ,
- 7) 未取代或取代的 C_2 - C_6 烯基,
- 8) 未取代或取代的 C_2 - C_6 炔基,

或者当 R^5 连接被 R^5 二取代的氮原子时, 各个 R^5 独立选自 C_1 - C_6 烷基, 并且所述氮原子与各个 R^5 一起构成环;

R^6 在每次出现时独立选自以下基团:

- 1) 氢,
- 2) 未取代或取代的 C_1 - C_6 烷基,
- 3) 卤素,
- 4) OR^5 ,
- 5) CF_3 ,
- 6) 未取代或取代的芳基,
- 7) 未取代或取代的 C_3 - C_{10} 环烷基,
- 8) 未取代或取代的杂环基,
- 9) $S(O)_mN(R^5)_2$,
- 10) $C(O)OR^5$,
- 11) $C(O)R^5$,
- 12) CN ,
- 13) $C(O)N(R^5)_2$,
- 14) $N(R^5)C(O)R^5$,
- 15) $N(R^5)C(O)OR^5$,
- 16) $N(R^5)C(O)N(R^5)_2$,
- 17) $OC(O)N(R^5)_2$,
- 18) $S(O)_mR^5$,
- 19) $OS(O)_mR^5$,
- 20) NO_2 , 和
- 21) $N(R^5)_2$;

m 独立为 0、1 或 2;

n 独立为 0、1、2、3、4、5 或 6。

表述“前提条件是至少 A、B 和 C 取代基之一为杂芳环”是指本发明不包括 A、B 和 C 同时为芳基的化合物。本发明化合物包括 A、B 和 C 中任意一个为杂芳环的化合物, A、B 和 C 中两个为杂芳环的化合物, 以及 A、B 和 C 全为杂芳环的化合物。

本发明的一个实施方案是以下定义的化合物, 其中:

A 选自以下基团:

- 1) 芳环,
- 2) 杂芳环, 其中杂芳环的连接点为碳原子, 所述杂芳环是含 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的环杂原子的 6 元不饱和单环, 所述芳环和杂芳环是未被取代的、被 R^4 单取代的、被独立选自 R^4 的基团双取代的、被独立选自 R^4 的基团三取代的或者被独立选自 R^4 的基团四取代的, 并且杂芳环或杂环中的任何稳定的 S 或 N 环原子是未被取代的或被氧代取代的, 所述杂芳环的 R^4 取代出现在杂芳环的一个或多个环碳原子上;

B 选自以下基团:

- 1) 芳环,
- 2) 杂芳环, 其中杂芳环的连接点为碳原子, 并且杂芳环选自以下基团:
 - a) 含 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的环杂原子的 5 元不饱和单环,
 - b) 含 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的环杂原子的 6 元不饱和单环,

所述芳环和杂芳环是未被取代的、被 R^4 单取代的、被独立选自 R^4 的基团双取代的、被独立选自 R^4 的基团三取代的或者被独立选自 R^4 的基团四取代的, 并且杂芳环或杂环中的任何稳定的 S 或 N 环原子是未被取代的或被氧代取代的, 所述杂芳环的 R^4 取代出现在杂芳环的一个或多个环碳原子上;

C 选自以下基团:

- 1) 芳环,
- 2) 杂芳环, 其中杂芳环的连接点为碳原子, 所述杂芳环是含 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的环杂原子的 6 元不饱和单环, 所述芳环和杂芳环是未被取代的、被 R^4 单取代的、被独立选自 R^4 的基团双取代的、被独立选自 R^4 的基团三取代的或者被独立选自 R^4 的基团四取代的, 并且杂芳环或杂环中的任何稳定的 S

或 N 环原子是未被取代的或被氧代取代的, 所述杂芳环的 R^4 取代出现在杂芳环的一个或多个环碳原子上;

D 选自以下基团:

- 1) 芳环,
- 2) 杂芳环, 其中杂芳环的连接点为碳原子, 并且杂芳环选自以下基团:
 - a) 含 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的环杂原子的 5 元不饱和和单环,
 - b) 含 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的环杂原子的 6 元不饱和和单环,
- 3) 含 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的环杂原子的 5 元饱和杂环, 其中杂环的连接点为碳原子,

所述芳环、杂芳环和饱和杂环是未被取代的、被 R^4 单取代的、被独立选自 R^4 的基团双取代的、被独立选自 R^4 的基团三取代的或者被独立选自 R^4 的基团四取代的, 并且杂芳环或杂环中的任何稳定的 S 或 N 环原子是未被取代的或被氧代取代的, 所述杂芳环的 R^4 取代出现在杂芳环的一个或多个环碳原子上;

X 和 Y 独立选自 H、 OR^5 和 $-NHS(O)R^5$ 。

本发明的一个优选实施方案是以下定义的化合物, 其中:

A 选自以下基团:

- 1) 芳环,
- 2) 杂芳环, 其中杂芳环的连接点为碳原子, 所述杂芳环是含 1 或 2 个 N 环原子的 6 元不饱和单环,

所述芳环和杂芳环是未被取代的、被 R^4 单取代的、被独立选自 R^4 的基团双取代的、被独立选自 R^4 的基团三取代的或者被独立选自 R^4 的基团四取代的, 并且杂芳环或杂环中的任何稳定的 N 环原子是未被取代的或被氧代取代的, 所述杂芳环的 R^4 取代出现在杂芳环的一个或多个环碳原子上;

B 选自以下基团：

- 1) 芳环，
- 2) 杂芳环，其中杂芳环的连接点为碳原子，并且杂芳环选自以下基团：
 - a) 含 1 或 2 个 N 环原子和 0 或 1 个氧原子的 5 元不饱和单环，
 - b) 含 1 或 2 个 N 原子的 6 元不饱和单环，

所述芳环和杂芳环是未被取代的、被 R^4 单取代的、被独立选自 R^4 的基团双取代的、被独立选自 R^4 的基团三取代的或者被独立选自 R^4 的基团四取代的，并且杂芳环或杂环中的任何稳定的 N 环原子是未被取代的或被氧代取代的，所述杂芳环的 R^4 取代出现在杂芳环的一个或多个环碳原子上；

C 选自以下基团：

- 1) 芳环，
- 2) 杂芳环，其中杂芳环的连接点为碳原子，所述杂芳环是含 1 个 N 原子的 6 元不饱和单环，

所述芳环和杂芳环是未被取代的、被 R^4 单取代的、被独立选自 R^4 的基团双取代的、被独立选自 R^4 的基团三取代的或者被独立选自 R^4 的基团四取代的，并且杂芳环或杂环中的任何稳定的 N 环原子是未被取代的或被氧代取代的，所述杂芳环的 R^4 取代出现在杂芳环的一个或多个环碳原子上；

D 选自以下基团：

- 1) 芳环，
- 2) 杂芳环，其中杂芳环的连接点为碳原子，并且杂芳环选自以下基团：
 - a) 含 4 个 N 环原子的 5 元不饱和单环，
 - b) 含 1 或 2 个 N 环原子的 6 元不饱和单环，
- 3) 含 1 个 N 环原子的 5 元饱和杂环，其中杂环的连接点为碳原子，

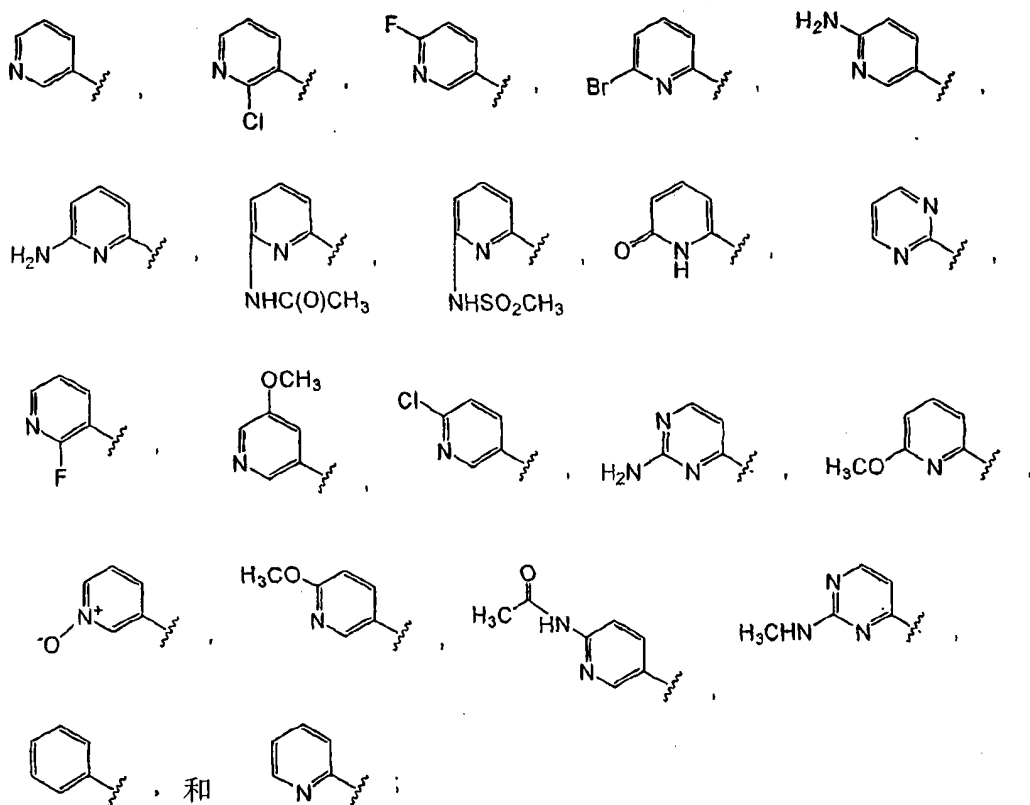
所述芳环、杂芳环和饱和杂环是未被取代的、被 R⁴ 单取代的、被独立选自 R⁴ 的基团双取代的、被独立选自 R⁴ 的基团三取代的或者被独立选自 R⁴ 的基团四取代的，并且杂芳环或杂环中的任何稳定的 N 环原子是未被取代的或被氧代取代的，所述杂芳环的 R⁴ 取代出现在杂芳环的一个或多个环碳原子上。

本发明的一个更优选实施方案是以下定义的化合物，其中：

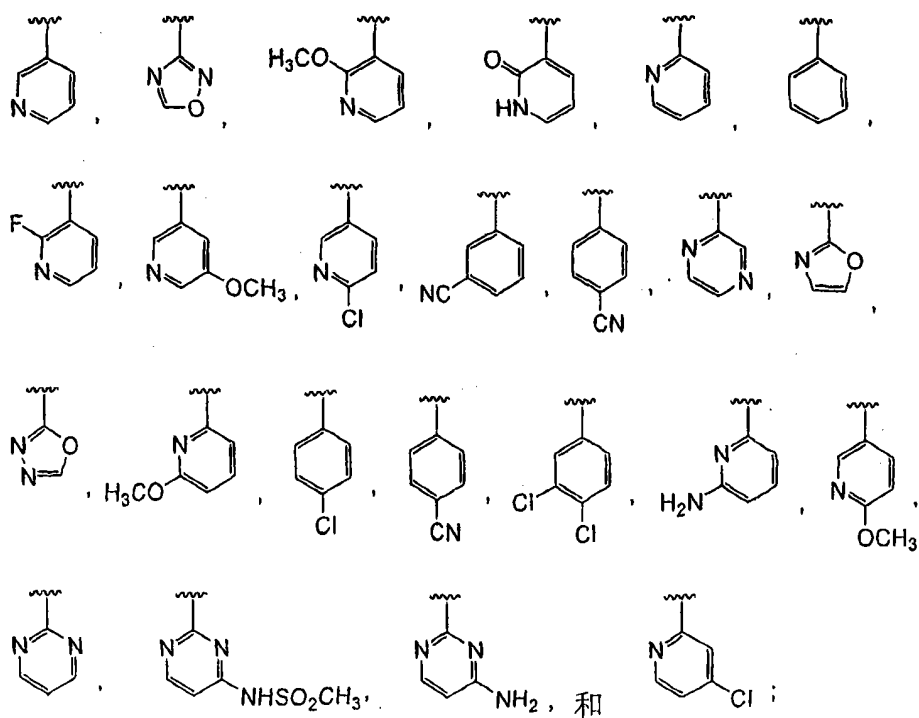
X 选自氢和-OH;

Y 选自氢、-OH 和-NHS(O)C(CH₃)₃;

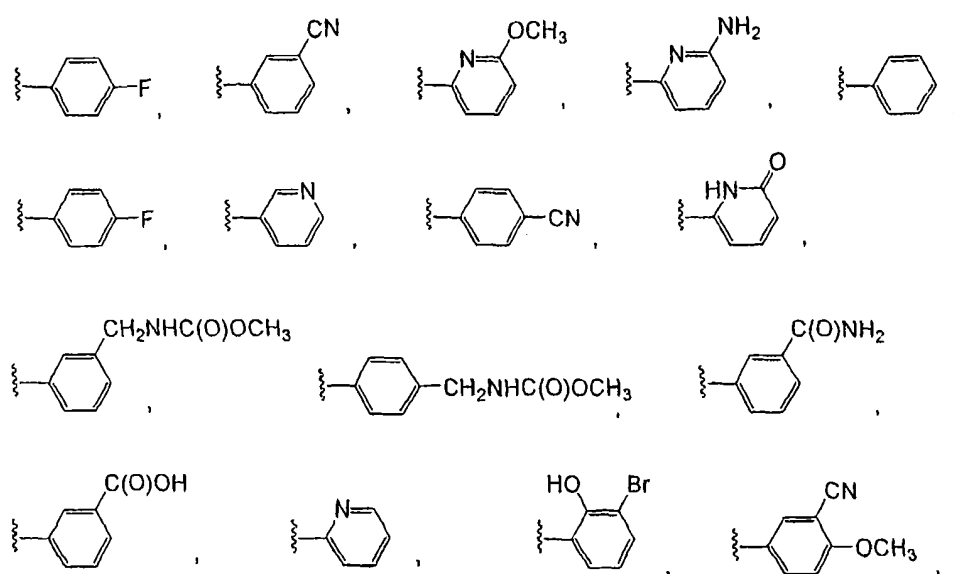
A 选自以下基团:

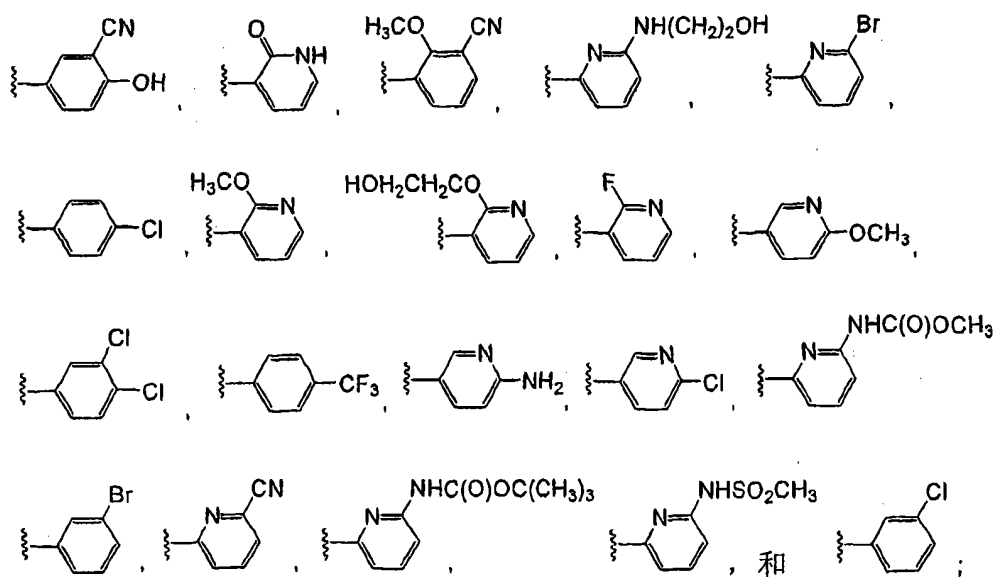


B 选自以下基团:

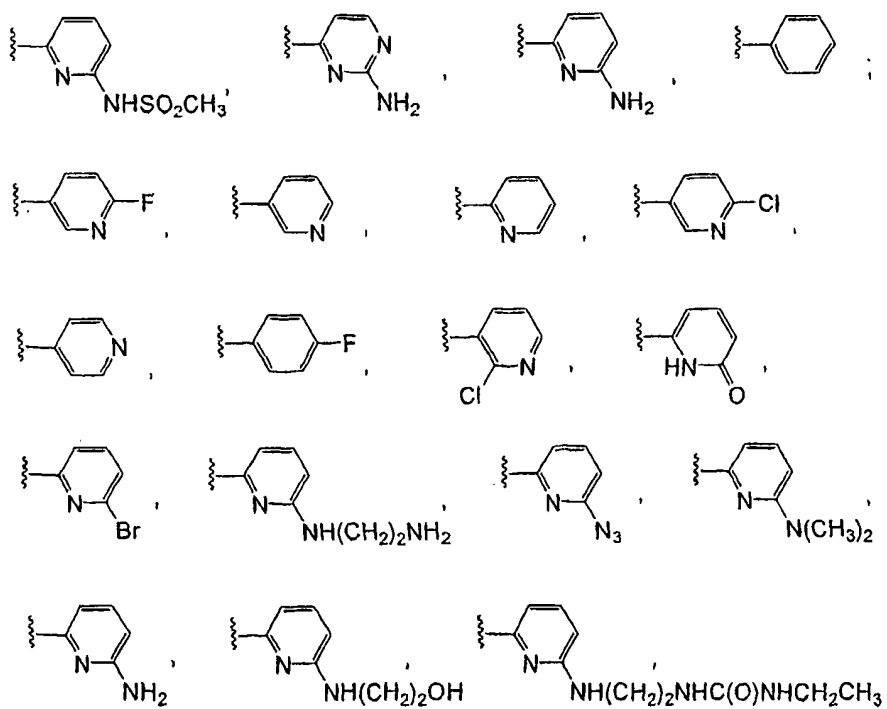


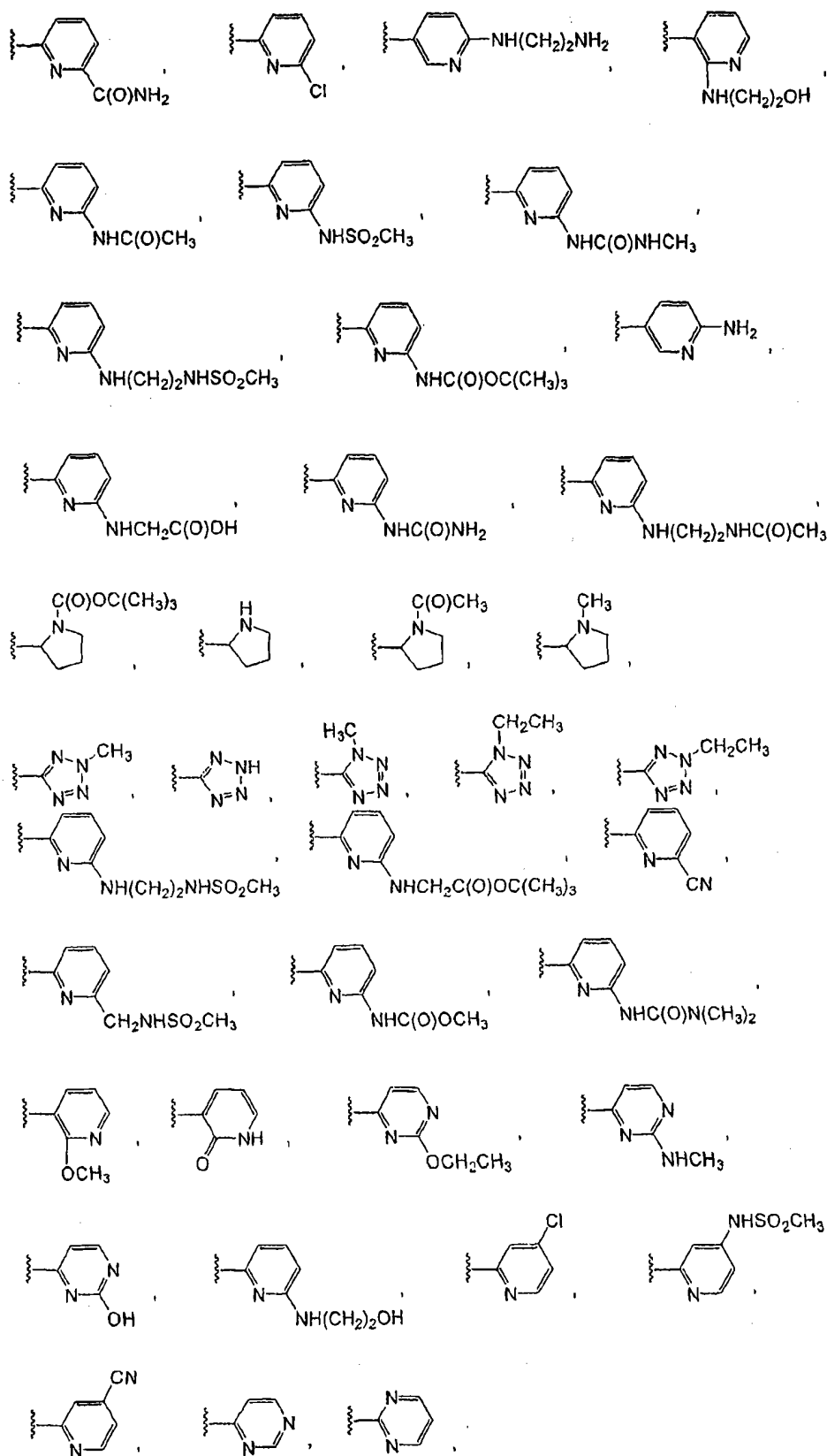
C 选自以下基团:

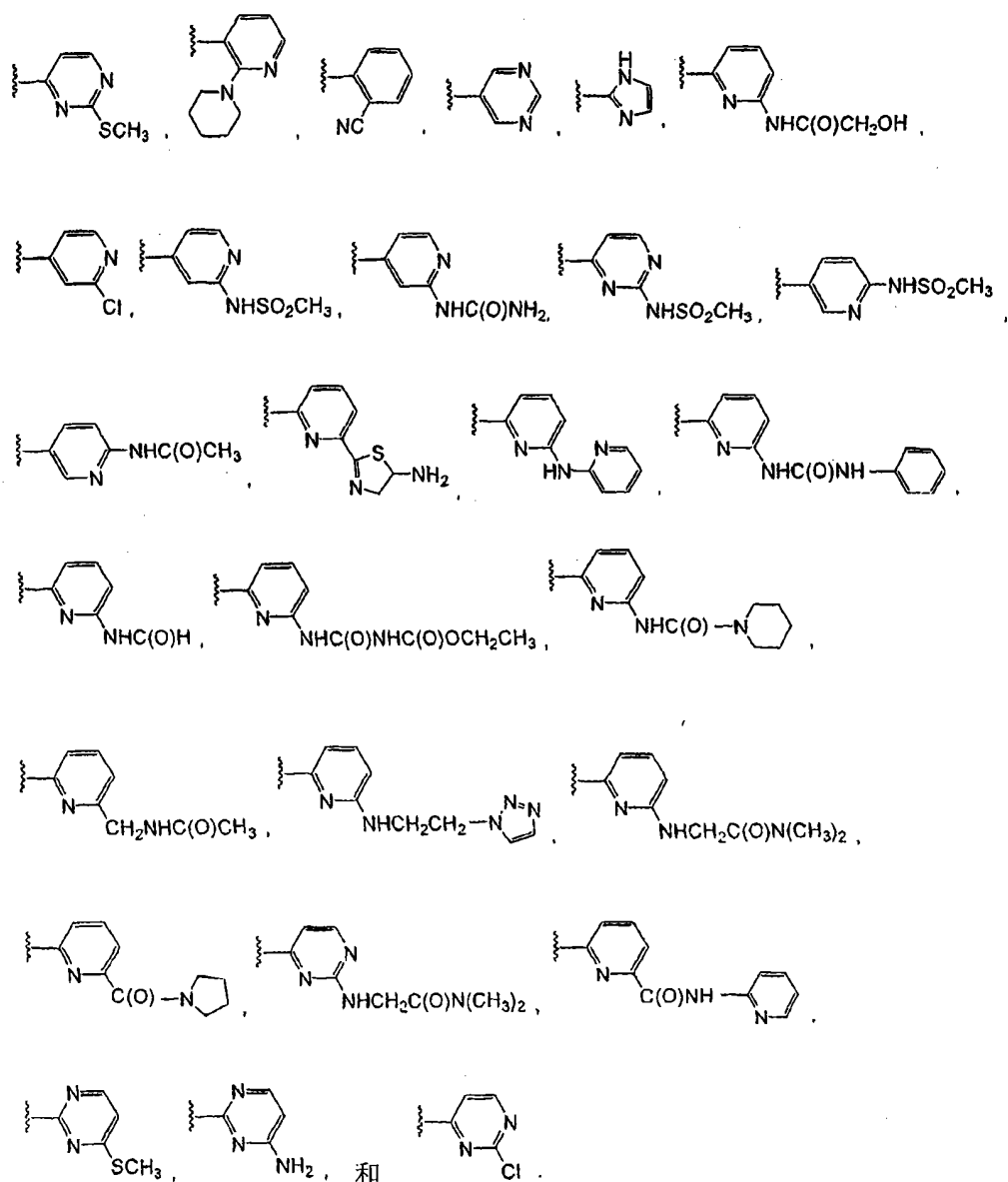




D 选自以下基团:





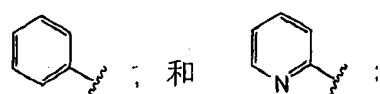
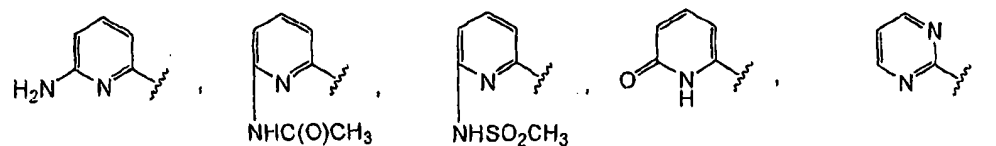
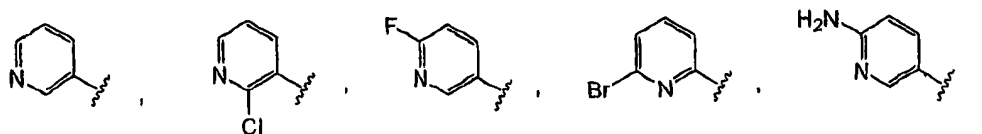


本发明另一更优选实施方案是以下定义的化合物，其中：

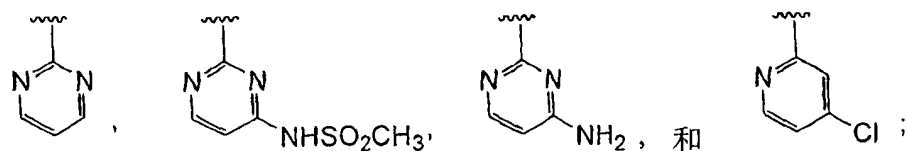
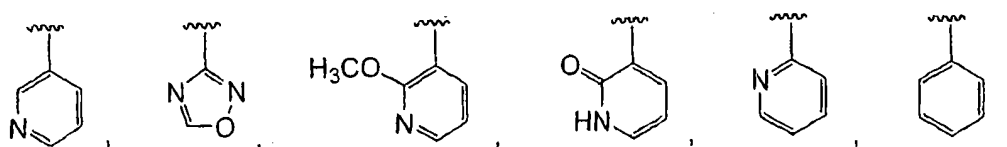
X 选自氢和-OH；

Y 选自氢、-OH 和-NHS(O)C(CH₃)₃；

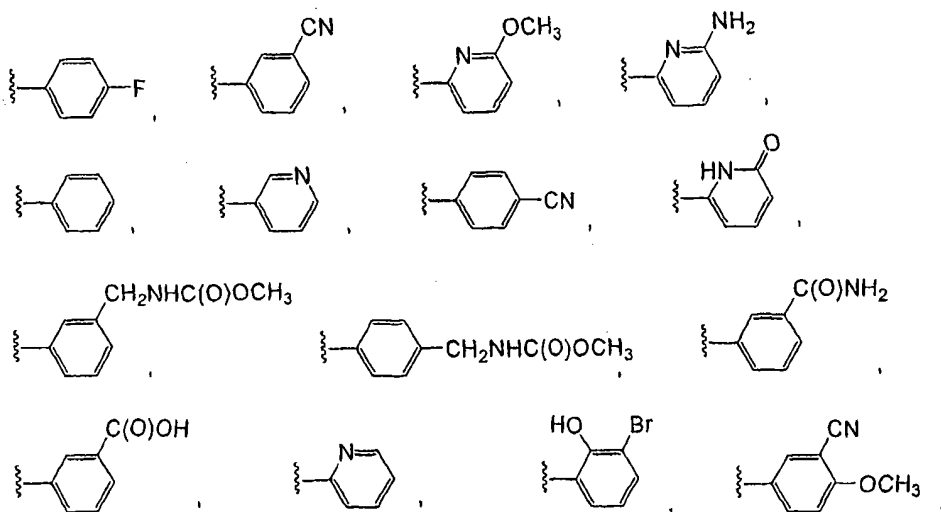
A 选自以下基团：

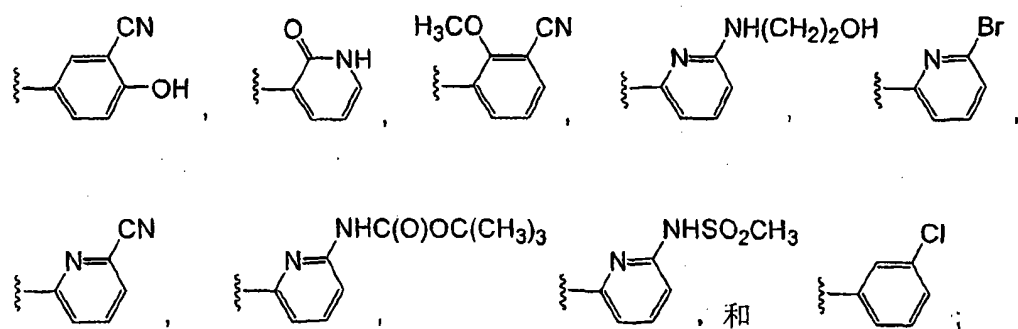


B 选自以下基团:

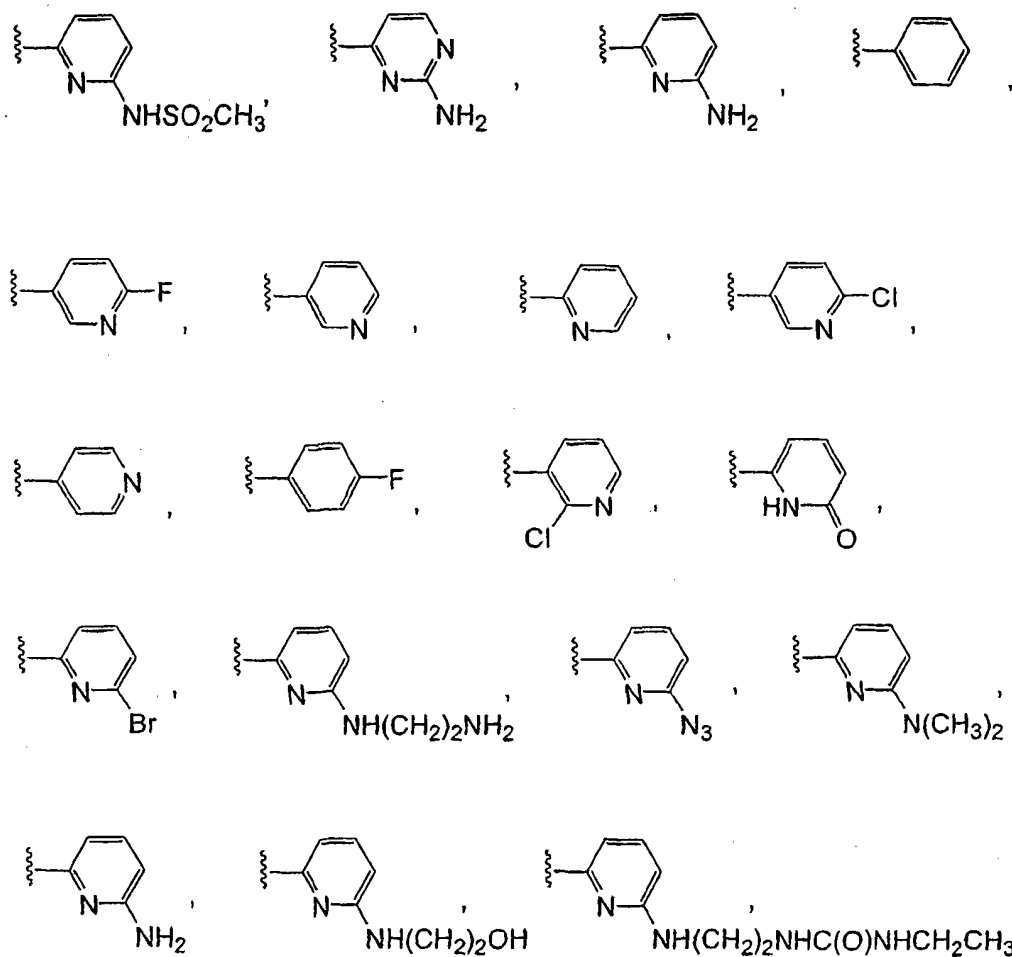


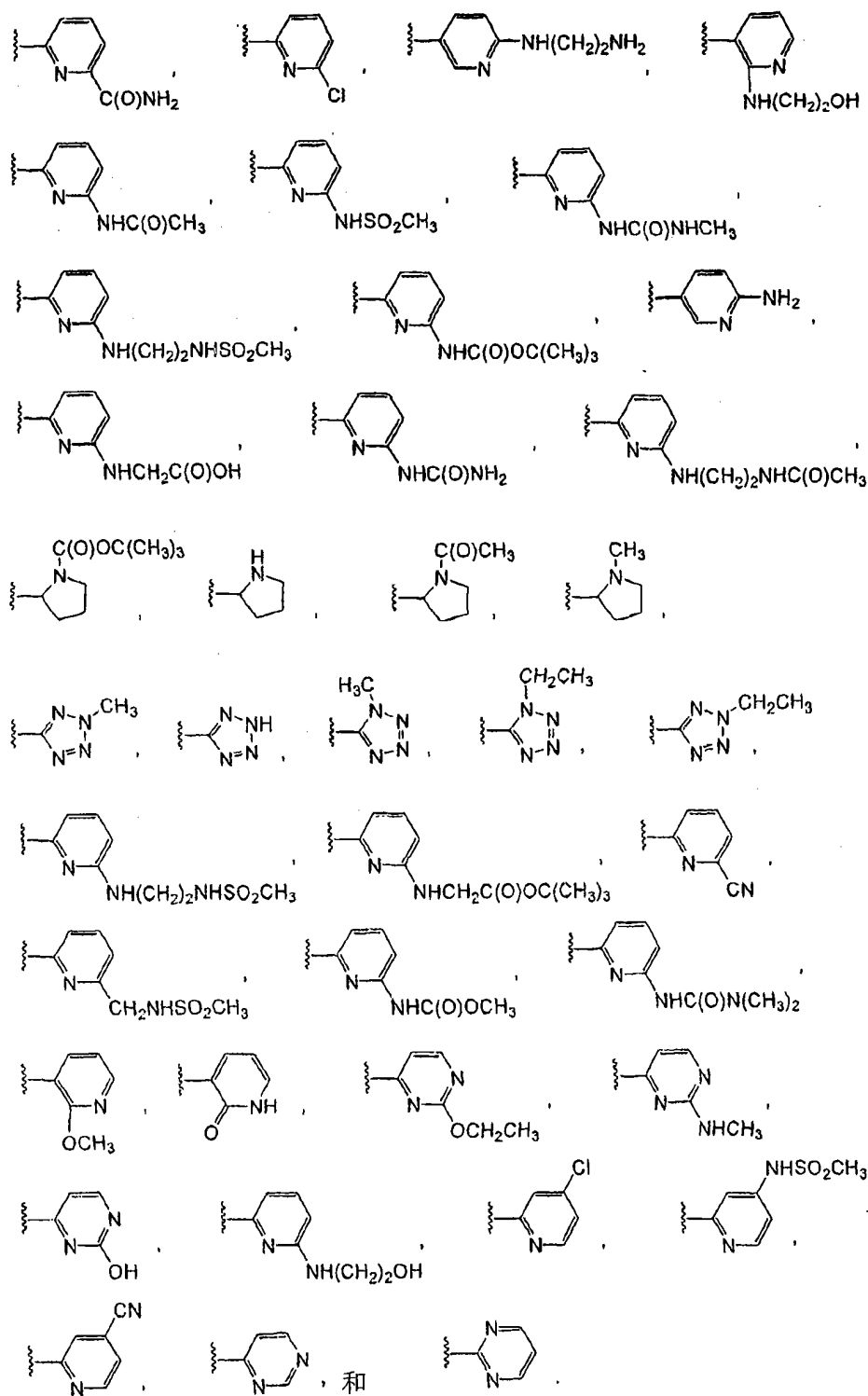
C 选自以下基团:





D 选自以下基团:





- (1) (R)-N-{6-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺，

- (2) (S)-N-{6-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (3) (R)-N-{6-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (4) (S)-N-{6-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (5) (R)-N-{6-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (6) (S)-N-{6-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (7) (R)-3-[1-(2-氨基嘧啶-4-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苄腈,
- (8) (S)-3-[1-(2-氨基嘧啶-4-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苄腈,
- (9) 6-[1-(6-氨基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-胺,
- (10) (±)-2-氟-5-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶,
- (11) (±)-3-(1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)苄腈,
- (12) (±)-4-(1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)苄腈,
- (13) (±)-3-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶,
- (14) (±)-2-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶,
- (15) (±)-3-[2-(4-氟苯基)-1-吡啶-3-基-2-吡啶-4-基乙基]吡啶,
- (16) (±)-2-氯-3-[2-(4-氟苯基)-2-吡啶-2-基-1-吡啶-3-基乙基]吡啶,
- (17) (±)-2-氯-3-[2-(4-氟苯基)-2-吡啶-2-基-1-吡啶-3-基乙基]吡啶,
- (18) (±)-2-氯-3-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶,
- (19) (±)-2-氟-5-[2-(4-氟苯基)-2-吡啶-2-基-1-吡啶-3-基乙基]吡啶,
- (20) (±)-6-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-N,N-二甲基吡啶-2-胺,
- (21) (±)-6-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-胺,
- (22) (±)-2-({6-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}氨基)乙醇,

- (23) (±)-N-乙基-N'-[2-({6-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}氨基)乙基]脲,
- (24) (±)-6-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-甲酰胺,
- (25) (±)-3-(1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)苄基氨基甲酸甲酯,
- (26) (±)-4-(1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)苄基氨基甲酸甲酯,
- (27) (±)-3-(1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)苯甲酰胺,
- (28) (±)-3-(1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)苯甲酸,
- (29) (±)-6-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-胺,
- (30) (±)-2-({3-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}氨基)乙醇,
- (31) (±)-N-{6-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}乙酰胺,
- (32) (±)-N-{6-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (33) (±)-N-[2-({6-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}氨基)乙基]甲磺酰胺,
- (34) (±)-6-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-胺,
- (35) (±)-5-[2-(4-氟苯基)-2-吡啶-2-基-1-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-胺,
- (36) (±)-5-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-胺,
- (37) (±)-N-{6-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甘氨酸,
- (38) (±)-3-[2-(6-氨基吡啶-2-基)-1-吡啶-2-基-2-吡啶-3-基乙基]苄腈,
- (39) (±)-3-[1-(6-氨基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苄腈,
- (40) (±)-N-{6-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}脲,
- (41) (±)-N-{6-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}乙酰胺,
- (42) (±)-N-[2-({6-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}氨基)乙基]乙酰胺,

- (43) (±)-N-[2-({6-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}氨基)乙基]甲磺酰胺,
- (44) (±)-N-{6-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}乙酰胺,
- (45) (±)-N-{6-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}-N'-甲基脲,
- (46) (±)-N-{6-[1-(4-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}-N'-甲基脲,
- (47) (±)-N-{6-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甘氨酸叔丁酯,
- (48) (±)-N-{6-[2-(3-氰基苯基)-2-吡啶-2-基-1-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}乙酰胺,
- (49) (±)-N-{6-[2-(3-氰基苯基)-2-吡啶-2-基-1-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (50) (±)-6-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-甲脒,
- (51) (±)-N-[6-(1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基]乙酰胺,
- (52) (±)-6-(1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2-胺,
- (53) (±)-N-({6-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲基)甲磺酰胺,
- (54) (±)-N-[6-(2-苯基-2-吡啶-2-基-1-吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基]甲磺酰胺,
- (55) (±)-N-{6-[2-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2-吡啶-2-基-1-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (56) (±)-N-{6-[2-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2-吡啶-2-基-1-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (57) (±)-N-[6-(2-苯基-1,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基]甲磺酰胺,
- (58) (±)-N-[6-(2-吡啶-2-基-1,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基]甲磺酰

胺,

- (59) (±)-N-{6-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}脲,
- (60) (±)-6-(2-苯基-1,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2(1H)-酮,
- (61) (±)-N-[6-(1,2,2-三吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基]乙酰胺,
- (62) (±)-6-(1,2,2-三吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基氨基甲酸甲酯,
- (63) (±)-6-(1,2,2-三吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯,
- (64) (±)-6-(1,2,2-三吡啶-3-基乙基)吡啶-2-胺,
- (65) (±)-2-甲氧基-3-(1,2,2-三吡啶-3-基乙基)吡啶,
- (66) (±)-2-甲氧基-3-(1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)苄腈,
- (67) 3-(1,2-二吡啶-3-基-2-嘧啶-2-基乙基)苄腈,
- (68) (±)-3-[1-(2-乙氧基嘧啶-4-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苄腈,
- (69) (±)-3-{1-[2-(甲基氨基)嘧啶-4-基]-2,2-二吡啶-3-基乙基}苄腈,
- (70) (±)-2-[(6-{1-[6-(2-羟基乙基)氨基吡啶-2-基]-2,2-二吡啶-3-基乙基}吡啶-2-基)氨基]乙醇,
- (71) (±)-6-[2-(6-氨基吡啶-2-基)-1-吡啶-3-基-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-胺,
- (72) (±)-6-[2-(6-氨基吡啶-2-基)-1-吡啶-2-基-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-胺,
- (73) (±)-6-[1-(6-氨基吡啶-2-基)-2-吡啶-2-基-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-胺,
- (74) (±)-6-[1-(6-氨基吡啶-2-基)-2-苯基-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-胺,
- (75) (±)-6-[1-(6-氨基吡啶-2-基)-2-苯基-2-吡啶-2-基乙基]吡啶-2-胺,
- (76) (±)-2-(1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)-4-氰基吡啶,
- (77) (±)-3-(2,2-二吡啶-3-基-1-嘧啶-2-基乙基)苄腈,
- (78) (±)-3-[2-(4-氨基嘧啶-2-基)-1-(6-氨基吡啶-2-基)-2-(3-氰基苯基)乙基]吡啶,
- (79) 2,2',2'',2'''-乙烷-1,1,2,2-四基四吡啶,
- (80) (±)-4-氯-2-(1,2,2-三吡啶-2-基乙基)吡啶,

- (81) (±)-1,2,2-三吡啶-3-基-1-嘧啶-4-基乙醇,
- (82) (±)-1-苯基-2,2-二吡啶-3-基-1-嘧啶-2-基乙醇,
- (83) (±)-1,2,2-三吡啶-3-基-1-嘧啶-2-基乙醇,
- (84) 1,1-二苯基-2,2-二吡啶-3-基乙醇,
- (85) (±)-2-(2-羟基-1-苯基-2,2-二吡啶-3-基乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯,
- (86) (±)-2-(4-氟苯基)-2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-1,1-二吡啶-3-基乙醇,
- (87) (±)-6-[1-(6-氨基吡啶-2-基)-2-(6-氨基吡啶-2-基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-胺,
- (88) (±)-4-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-2-(甲硫基)嘧啶,
- (89) (±)-4-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]嘧啶-2-胺,
- (90) (±)-6-[1-(4-氟苯基)-2,2-双(2-氟吡啶-3-基)乙基]吡啶-2-基氨基甲酸甲酯,
- (91) (±)-N-{6-[1-(4-氟苯基)-2,2-双(2-氟吡啶-3-基)乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (92) (±)-N-{6-[1-(4-氟苯基)-2,2-双(2-氟吡啶-3-基)乙基]吡啶-2-基}脲,
- (93) (±)-6-[1-(4-氟苯基)-2,2-双(5-甲氧基吡啶-3-基)乙基]吡啶-2-基氨基甲酸甲酯,
- (94) (±)-N-{6-[2,2-双(6-氯吡啶-3-基)-1-(4-氟苯基)乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (95) (±)-N-{6-[2,2-双(6-氨基吡啶-3-基)-1-(4-氟苯基)乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (96) (±)-4-[1-(4-氯苯基)-2-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-吡啶-3-基乙基]-2-氨基嘧啶,
- (97) N-{6-[2-(3-氰基苯基)-1-(4-氟苯基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}

甲磺酰胺,

(98) N-{6-[2-(4-氰基苯基)-1-(4-氟苯基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}

甲磺酰胺,

(99) N-{6-[(1S)-2-(4-氰基苯基)-1-(4-氟苯基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,

(100) N-{6-[(1R)-2-(4-氰基苯基)-1-(4-氟苯基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,

(101) 4-[2-(6-氨基吡啶-2-基)-2-(4-氟苯基)-1-吡啶-3-基乙基]苄腈,

(102) 2-[2-(6-溴吡啶-2-基)-1,2-二吡啶-3-基乙基]吡嗪,

(103) 2-[2-(6-溴吡啶-2-基)-1,2-二吡啶-3-基乙基]吡嗪,

(104) 6-(2-吡嗪-2-基-1,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2-胺,

(105) 6-(2-吡嗪-2-基-1,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2-胺,

(106) N-[6-(2-吡嗪-2-基-1,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基]乙酰胺,

(107) 2-甲氧基-3-[1-(2-甲氧基吡啶-3-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶,

(108) 3-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-2-哌啶-1-基吡啶,

(109) 3-{1-[2-(2-羟基乙氧基)吡啶-3-基]-2,2-二吡啶-3-基乙基}苄腈,

(110) 3-(2,2-二吡啶-3-基-1-噻啶-5-基乙基)苄腈,

(111) N-{6-[1-(2-甲氧基吡啶-3-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,

(112) 4-[1-(2-甲氧基吡啶-3-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]噻啶-2-胺,

(113) N-{6-[1-(4-氟苯基)-2-(1,3-噁唑-2-基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,

(114) N-{6-[1-(4-氟苯基)-2-(1,3-噁唑-2-基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,

(115) N-{6-[1-(4-氟苯基)-2-(1,3,4-噁二唑-2-基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,

(116) N-{6-[1-(4-氟苯基)-2-(1,3,4-噁二唑-2-基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,

- (117) 4-[1-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-(1,3-噁唑-2-基)-2-吡啶-3-基乙基]苄腈,
- (118) 4-[1-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-(1,3-噁唑-2-基)-2-吡啶-3-基乙基]苄腈,
- (119) 3-[2-(1H-咪唑-2-基)-2-苯基-1-吡啶-3-基乙基]吡啶,
- (120) 2-羟基-n-{6-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}乙酰胺,
- (121) (±)-6-[1-(6-氨基吡啶-2-基)-2,2-二-(6-甲氧基吡啶-2-基)-乙基]吡啶-2-胺,
- (122) 2-氯-4-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶,
- (123) (±)-6-[1-(6-氨基吡啶-2-基)-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2-吡啶-2-基乙基]吡啶-2-胺,
- (124) 3-[2,2-双(6-氨基吡啶-2-基)-1-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙基]苄腈,
- (125) N-{4-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (126) N-{4-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}脲,
- (127) N-{4-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]嘧啶-2-基}甲磺酰胺,
- (128) N-{6-[1-(4-氟苯基)-2-(1-氧化吡啶-3-基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (129) N-{5-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (130) N-{5-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}乙酰胺,
- (131) 5-{6-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}-1,3,4-噻二唑-2-胺,
- (132) 6-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-N-吡啶-3-基吡啶-2-胺,
- (133) (±)-6-[1-(6-氨基吡啶-2-基)-2-(2-氟吡啶-3-基-2-(4-氯苯基)乙基]吡啶-2-胺,
- (134) 4-[2,2-双(6-氨基吡啶-2-基)-1-(2-氟吡啶-3-基)乙基]苄腈,

- (135) (±)-6-[1-(6-氨基吡啶-2-基)-2-(3,4-二氯苯基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-胺,
- (136) 4-[1,2-双(6-氨基吡啶-2-基)-2-吡啶-3-基乙基]苄腈,
- (137) 4-[1,2-双(6-氨基吡啶-2-基)-2-(2-氟吡啶-3-基)乙基]苄腈,
- (138) 4-[2-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-(4-氯苯基)-1-吡啶-3-基乙基]苄腈,
- (139) N-{6-[2-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-(4-氯苯基)-1-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (140) 4-[2-(6-氨基吡啶-2-基)-1-(4-氯苯基)-2-吡啶-3-基乙基]嘧啶-2-胺,
- (141) 4-[1,2-双(2-氨基嘧啶-4-基)-2-吡啶-3-基乙基]苄腈,
- (142) (±)-4-[1-(4-氯苯基)-2-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-(2-氟吡啶-3-基)乙基]-2-氨基嘧啶,
- (143) 6-(1,2,2-三吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基氨基甲酸乙酯,
- (144) N-苯基-N'-[6-(1,2,2-三吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基]脲,
- (145) 6-(1,2,2-三吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基甲酰胺,
- (146) {[6-(1,2,2-三吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基]氨基}羰基氨基甲酸乙酯,
- (147) N-[6-(1,2,2-三吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基]哌啶-1-甲酰胺,
- (148) N-({6-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲基)乙酰胺,
- (149) 6-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-N-[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙基]吡啶-2-胺,
- (150) 4-[1,2,2-三(6-氨基吡啶-2-基)乙基]氟苯,
- (151) 3-[1,2,2-三(6-氨基吡啶-2-基)乙基]苄腈,
- (152) N-2-{6-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}-N¹,N¹-二甲基甘氨酸酰胺,
- (153) N-{6-[1-(4-氟苯基)-2,2-双(6-甲氧基吡啶-3-基)乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,

- (154) 6-[1-(6-甲氧基嘧啶-2-基)-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2-(6-甲基羰基氨基吡啶-3-基)乙基]吡啶-2-基氨基甲酸甲酯,
- (155) (±)-6-[1-(4-氟苯基)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-(6-甲氧基吡啶-2-基乙基)吡啶-2-胺,
- (156) 2-{2,2-二吡啶-3-基-1-[6-(吡咯烷-1-基羰基)吡啶-2-基]乙基}-6-甲氧基吡啶,
- (157) N-2-{4-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]嘧啶-2-基}-N¹,N¹-二甲基甘氨酸酰胺,
- (158) 4-[1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]嘧啶-2-胺,
- (159) 4-[1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]嘧啶-2-胺,
- (160) N-{6-[1-(4-氟苯基)-2-(2-氟吡啶-3-基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (161) N-{6-[1-(4-氟苯基)-2-(2-氟吡啶-3-基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (162) 6-[1-(4-氟苯基)-2-(2-氟吡啶-3-基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基氨基甲酸甲酯,
- (163) 6-[1-(4-氟苯基)-2-(2-氟吡啶-3-基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基氨基甲酸甲酯,
- (164) N-{6-[1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (165) 6-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-N-吡啶-2-基吡啶-2-甲酰胺,
- (166) 6-[1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基氨基甲酸甲酯,
- (167) N-{6-[1-(3,4-二氯苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (168) N-{6-[1-(4-氯苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (169) N-(6-{2,2-二吡啶-3-基-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基}吡啶-2-基)甲

磺酰胺,

(170) 4-[1-(4-氯苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]嘧啶-2-胺,

(171) 4-[1-(6-氨基吡啶-3-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]嘧啶-2-胺双(三氟乙酸盐),

(172) N-{6-[1-(4-氯苯基)-2-(2-氟吡啶-3-基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,

(173) N-{6-[2-(2-氟吡啶-3-基)-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,

(174) N-{6-[2-(2-氟吡啶-3-基)-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,

(175) 4-[1-(4-氯苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-n-甲基嘧啶-2-胺,

(176) N-{6-[1-(4-氰基苯基)-2-(2-氟吡啶-3-基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,

(177) N-{6-[1-(4-氰基苯基)-2-(2-氟吡啶-3-基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,

(178) 4-[1-(6-氯吡啶-3-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]嘧啶,

(179) 4-(1,2,2-三吡啶-3-基乙基)嘧啶,

(180) 4-[1-(2-氨基嘧啶-4-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苄腈,

(181) 4-[1-(2-氨基嘧啶-4-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苄腈,

(182) 5-(2,2-二吡啶-3-基-1-嘧啶-4-基乙基)吡啶-2-胺,

(183) 4-[1-(3,4-二氯苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]嘧啶-2-胺,

(184) 4-{2,2-二吡啶-3-基-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基}嘧啶-2-胺,

(185) 4-[1-(6-氨基吡啶-2-基)-2-(4-氯苯基)-2-吡啶-3-基乙基]嘧啶-2-胺,

(186) 4-[1-(6-氨基吡啶-2-基)-2-(4-氯苯基)-2-吡啶-3-基乙基]嘧啶-2-胺,

(187) 6-[1-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-(4-氯苯基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基氨基甲酸甲酯,

- (188) 6-[1-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-(4-氯苯基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基氨基甲酸甲酯,
- (189) N-{2-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]嘧啶-4-基}甲磺酰胺,
- (190) N-{4-[1-(3-溴苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]嘧啶-2-基}甲磺酰胺,
- (191) 2-[1-(3-氯苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-4-(甲硫基)嘧啶,
- (192) 2-[1-(3-氯苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]嘧啶-4-胺,
- (193) 3-[1-(4-氨基嘧啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苄腈,
- (194) 3-[1-(4-氯嘧啶-2-基)-2-吡嗪-2-基-2-吡啶-3-基乙基]苄腈,
- (195) 2-[2-(4-氨基嘧啶-2-基)-2-(3-氰基苯基)-1-吡啶鎓-3-基乙基]吡嗪-1-鎓三(三氟乙酸盐),
- (196) 2-[2-(4-氨基嘧啶-2-基)-2-(3-氰基苯基)-1-吡啶鎓-3-基乙基]吡嗪-1-鎓三(三氟乙酸盐)。

本发明化合物的特别实例是选自以下的化合物:

- (1) (R)-N-{6-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (2) (S)-N-{6-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (3) (R)-N-{6-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (4) (S)-N-{6-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (5) (R)-N-{6-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (6) (S)-N-{6-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺,
- (7) (R)-3-[1-(2-氨基嘧啶-4-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苄腈,
- (8) (S)-3-[1-(2-氨基嘧啶-4-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苄腈。

上述化合物在以下有关 Kv1.5 的一种或多种测试中具有活性。

本发明的另一实施方案是治疗或预防哺乳动物病症的方法，该病症的治疗或预防通过 Kv1.5 抑制作用实现或者得到促进，该方法包括给予抑制 Kv1.5 的有效量的式 I 化合物。

一个优选实施方案是治疗或预防哺乳动物的心律失常(例如心房纤维性颤动、心房扑动、房性心律失常和室上性心动过速)的方法，该方法包括给予治疗有效量的式 I 化合物。

另一优选实施方案是预防血栓栓塞事件(例如中风)的方法。

另一优选实施方案是预防充血性心力衰竭的方法。

另一优选实施方案是治疗或预防免疫抑制或涉及免疫抑制的病症的方法，例如 AIDS、癌症、老年痴呆、创伤(包括伤口愈合、外科手术和休克)、慢性细菌感染、某些中枢神经系统疾病以及包括器官或组织移植抵抗、骨髓移植引起的移植物抗宿主病等病症。通过给予本发明化合物和免疫抑制化合物治疗或预防免疫抑制的方法属于此实施方案。

另一优选实施方案是治疗或预防神经胶质瘤的方法，所述神经胶质瘤包括低恶性和高恶性神经胶质瘤，优选高恶性神经胶质瘤。

另一优选实施方案是在心房纤维性颤动患者中诱发常规窦性心律症状的方法，其中诱发的心律相当于在与患者体型和年龄特征类似的个体中被认为是正常的心律，所述方法包括用本发明化合物治疗患者。

另一优选实施方案是治疗患者心动过速(即快速心率，例如每分钟 100 次)的方法，该方法包括使用抗心动过速装置(例如去纤颤器或起搏器)并结合权利要求 1 的化合物治疗患者。

本发明还包括药物制剂，该制剂包含药学上可接受的载体和式 I 化合物或其可药用的晶型或水合物。一种优选实施方案是包含式 I 化合物以及第二种药物的药物组合物。

本发明的化合物可具有手性中心，例如一个手性中心(产生两种立体异构体(R)和(S))，或两个手性中心(产生最多四种立体异构体

(R,R)、(S,S)、(R,S)和(S,R))。本发明包括所有的旋光异构体及其混合物。除非另有说明,否则提及某一种异构体时也适用于任何可能的异构体。只要未指明异构体的组成,就包括所有可能的异构体。

式 I 中定义的化合物的互变异构体也包括在本发明范围内。例如,含羰基-CH₂C(O)- (酮式)的化合物可经互变异构形成羟基-CH=C(OH)- (烯醇式)。酮式和烯醇式均包括在本发明范围内。

另外,含碳碳双键的化合物可存在 Z 型异构体和 E 型异构体,本发明包括化合物的所有异构形式。

缩写:

AAS	原子吸收光谱法
AIDS	获得性免疫缺陷综合征
AF	心房纤维性颤动
ACE	血管紧张素转换酶
APD	动作电位时程
Ar	氩
Boc	丁氧基羰基
Boc ₂ O	二碳酸二叔丁酯
CHO	中国仓鼠卵巢
dba	次苄基丙酮
DEA	二乙胺
DMF	二甲基甲酰胺
DMSO	二甲亚砜
EDTA	乙二胺四乙酸
EGTA	亚乙基双(氧亚乙基次氮基)四乙酸
ESI	电喷雾电离
Et ₃ N	三乙胺
EtOAc	乙酸乙酯
Et ₂ O	乙醚

Et ₃ OBF ₄	三乙基氧鎗四氟硼酸盐
EtOH	乙醇
FAAS	火焰原子吸收光谱法
FBS	胎牛血清
HBSS	Hank 平衡盐溶液
HEPES	N-2-羟基乙基哌嗪-N'-2-乙磺酸
HPLC	高压液相色谱
HRMS	高分辨质谱
i-PrMgCl	异丙基氯化镁
i-PrOH	异丙醇
INH	抑制作用
LDA	二异丙基氨基锂
LiHMDS	六甲基二硅氮化锂(lithium hexamethyldisilazide)
LRMS	低分辨质谱
LYS	溶胞产物
MeOH	甲醇
MS	质谱
n-BuLi	正丁基锂
NMR	核磁共振
NSAID	非甾族抗炎药
PBS	磷酸盐缓冲盐水
SUP	上清液
TAFI	凝血酶激活的纤溶抑制物
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
TsOH	对甲苯磺酸

除非另有说明，否则本文所用的“烷基”包括具有指定数量的碳原子的支链和直链饱和脂族烃基，包括所有的异构体。在整个说

明书中使用烷基的常用缩写,例如甲基可用“Me”或 CH_3 表示,乙基可用“Et”或 CH_2CH_3 表示,丙基可用“Pr”或 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 表示,丁基可用“Bu”或 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 表示。例如,“ C_{1-6} 烷基”(或“ $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基”)是指具有指定数量的碳原子的直链或支链烷基,包括所有的异构体。 C_{1-6} 烷基包括己基和戊基的所有异构体以及正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基、正丙基和异丙基、乙基和甲基。“ C_{1-4} 烷基”是指正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基、正丙基和异丙基、乙基和甲基。术语“烷氧基”表示具有指定数量的碳原子并且经由氧桥连接的直链或支链烷基。

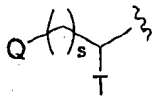
术语“烯基”包括含有至少两个通过双键连接的碳原子的支链和直链不饱和烃基。乙烯用例如“ CH_2CH_2 ”或“ $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$ ”表示。例如“ C_{2-5} 烯基”(或“ $\text{C}_2\text{-C}_5$ 烯基”)是指含有 2-5 个碳原子的直链或支链烯基,包括戊烯基的所有异构体以及 1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-丙烯基、2-丙烯基和乙烯基。类似的术语,例如“ C_{2-3} 烯基”具有类似的含义。

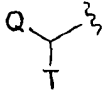
术语“炔基”包括含有至少两个通过三键连接的碳原子的支链和直链不饱和烃基。乙炔用例如“ CHCH ”或“ $\text{HC}\equiv\text{CH}$ ”表示。例如,“ C_{2-5} 炔基”(或“ $\text{C}_2\text{-C}_5$ 炔基”)是指含有 2-5 个碳原子的直链或支链炔基,包括戊炔基的所有异构体以及 1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-丙炔基、2-丙炔基和乙炔基。类似的术语,例如“ C_{2-3} 炔基”具有类似的含义。

除非另有说明,否则只有“未取代(的)”或“取代(的)”修饰的烷基、烯基和炔基是未取代的或者在各个碳原子上被 1-3 个取代基取代的基团,取代基选自卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 烷基、 CF_3 、 NH_2 、 $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 烷基})_2$ 、 NO_2 、氧代、 CN 、 N_3 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 烷基})$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 环烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $(\text{C}_0\text{-C}_6 \text{ 烷基})\text{S}(\text{O})_{0.2}-$ 、 $(\text{C}_0\text{-C}_6 \text{ 烷基})\text{S}(\text{O})_{0.2}(\text{C}_0\text{-C}_6 \text{ 烷基})-$ 、 $(\text{C}_0\text{-C}_6 \text{ 烷基})\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{NH})-$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 烷基})\text{CF}_3$ 、 $(\text{C}_0\text{-C}_6 \text{ 烷基})\text{C}(\text{O})-$ 、 $(\text{C}_0\text{-C}_6 \text{ 烷基})\text{OC}(\text{O})-$ 、 $(\text{C}_0\text{-C}_6 \text{ 烷基})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 烷基})-$ 、 $(\text{C}_0\text{-C}_6$

烷基) $C(O)_{1-2}(C_0-C_6 \text{ 烷基})-$ 、 $(C_0-C_6 \text{ 烷基})OC(O)NH-$ 、 $-NH(C_1-C_6 \text{ 烷基})NHC(O)NH(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-NH(C_1-C_6 \text{ 烷基})NHSO_2(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})NHSO_2(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、卤代芳基、卤代芳烷基、卤代杂环基、卤代杂环基烷基、氰基芳基、氰基芳烷基、氰基杂环基和氰基杂环基烷基。

在例如“ C_{0-6} 烷基”的表述中使用的术语“ C_0 ”是指共价键。类似地，当定义基团中存在的原子数量的整数等于 0 时，是指与其相

邻的原子直接通过化学键相连。例如在结构  中，s 为整数 0、

1 或 2，当 s 为 0 时，则以上结构为 。

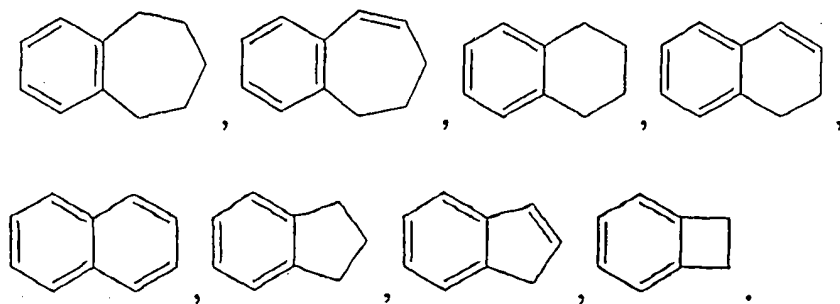
术语“ C_{3-8} 环烷基” (或“ C_3-C_8 环烷基”)是指总共含有 3-8 个碳原子的环烷烃基 (即环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基)。术语“ C_{3-7} 环烷基”、“ C_{3-6} 环烷基”、“ C_{5-7} 环烷基”等具有类似的含义。

术语“卤素” (或“卤代”)是指氟、氯、溴和碘 (或称为氟代(F)、氯代(Cl)、溴代(Br)和碘代(I))。

术语“ C_{1-6} 卤代烷基” (或者可称为“ C_1-C_6 卤代烷基”或“卤代 C_1-C_6 烷基”)是指含有一个或多个卤素取代基的如上定义的 C_1-C_6 直链或支链烷基。术语“ C_{1-4} 卤代烷基”具有类似的含义。术语“ C_{1-6} 氟代烷基”具有类似的含义，只是卤素取代基限定为氟。合适的氟代烷基包括 $(CH_2)_{0-4}CF_3$ (即三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟正丙基等)。

除非另有说明，否则本文所用术语“碳环” (及其变化术语，例如“碳环基”)是指(i) C_3-C_8 饱和或不饱和单环，或者(ii) C_7-C_{12} 饱和或不饱和双环。(ii)中的各个环独立于另一个环或与另一个环稠合，各个环是饱和或不饱和的。碳环基可以在能得到稳定化合物的任何碳

原子处与分子其余部分连接。稠合双环碳环是碳环的子集，即术语“稠合双环碳环”通常是指 C_7 - C_{10} 双环环系，其中各个环是饱和或不饱和的，并且环系中的两个环共有两个相邻碳原子。两个环均是饱和环的稠合双环碳环为饱和双环环系。一个环是苯环而另一个环是饱和环的稠合双环碳环为不饱和的双环环系。一个环是苯环而另一个环是不饱和环的稠合双环碳环为不饱和环系。饱和碳环也称为环烷基环，例如环丙基、环丁基等。除非另有说明，否则碳环基是未被取代的或被 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、芳基、卤素、 NH_2 或 OH 取代的。一个环是苯环而另一个环是饱和环或不饱和环的双环碳环(经任何能够得到稳定化合物的碳原子连接)是稠合的不饱和双环碳环的一个子集。以下是此子集的代表性实例：



术语“芳基”是指芳族的单碳环和多碳环环系，其中多环环系中的各个碳环是稠合的或者经单键彼此连接。合适的芳基包括苯基、萘基和联苯基。

术语“杂环”(及其变化术语，例如“杂环基”)在广义上是指(i)稳定的 4-8 元饱和或不饱和单环，或(ii)稳定的 7-12 元双环环系，(ii)中的各个环独立于其它环或与其它环稠合，各个环是饱和或不饱和的，并且所述单环或双环环系含有一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子(例如 1-6 个杂原子，或 1-4 个杂原子)，其余为碳原子(单环通常含有至少一个碳原子，而环系通常含有至少两个碳原子)；其中任何一个或多个氮和硫杂原子任选被氧化，任何一个或多个氮杂原子任选被季铵化。除非另有说明，否则杂环可以在任何杂原子或碳原子处连接，前提是这种连接形成稳定的结构。除非另有说明，否则当

杂环具有取代基时，应当理解为，取代基可连接在环中的任何原子上，不管是杂原子还是碳原子，只要得到稳定的化学结构。

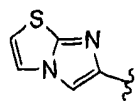
除非另有说明，否则只有“未取代(的)”或“取代(的)”修饰的环烷基、芳基和杂环基是未被取代的或被取代的基团。本文所用术语“取代的 C_3 - C_{10} 环烷基”、“取代的芳基”和“取代的杂环基”包括，除与化合物其余部分的连接点以外，还含 1-3 个取代基的环状基团。优选所述取代基选自，但不限于：卤素、 C_1 - C_{20} 烷基、 CF_3 、 NH_2 、 $N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 NO_2 、氧代、 CN 、 N_3 、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 $(C_0-C_6 \text{ 烷基})S(O)_{0.2}$ -、芳基- $S(O)_{0.2}$ -、 $(C_0-C_6 \text{ 烷基})S(O)_{0.2}(C_0-C_6 \text{ 烷基})$ -、 $(C_0-C_6 \text{ 烷基})C(O)NH$ -、 $H_2N-C(NH)$ -、 $-O(C_1-C_6 \text{ 烷基})CF_3$ 、 $(C_0-C_6 \text{ 烷基})C(O)$ -、 $(C_0-C_6 \text{ 烷基})OC(O)$ -、 $(C_0-C_6 \text{ 烷基})O(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ -、 $(C_0-C_6 \text{ 烷基})C(O)_{1.2}(C_0-C_6 \text{ 烷基})$ -、 $(C_0-C_6 \text{ 烷基})OC(O)NH$ -、芳基、芳烷基、杂芳基、杂环基烷基、卤代芳基、卤代芳烷基、卤代杂环基、卤代杂环基烷基、氰基芳基、氰基芳烷基、氰基杂环基和氰基杂环基烷基。

饱和杂环构成杂环的一个子集，即术语“饱和杂环”通常是指整个环系(无论是单环或多环)是饱和环系的如上定义的杂环。术语“饱和杂环”是指 4-8 元饱和单环或稳定的 7-12 元双环环系，它们由碳原子和一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子组成。代表性实例包括哌啶基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、硫代吗啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基和四氢呋喃基。

杂芳族环构成杂环的另一个子集，即术语“杂芳族环”(或者“杂芳基”)通常是指整个环系(无论是单环或多环)为芳族环系的如上定义的杂环。术语“杂芳族环”是指 5 或 6 元芳族单环或 7-12 元双环，它们由碳原子和一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子组成。含至少一个氮原子的杂芳环(例如吡啶)被取代时，这类取代可以是导致 N-氧化物形成的取代。杂芳族环的代表性实例包括吡啶基、吡咯基、

吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噻唑基和噻二唑基。

双环杂环基的代表性实例包括苯并三唑基、吲哚基、异吲哚基、吲唑基、吲哚啉基、异吲哚啉基、喹啉基、喹唑啉基、噌啉基、苯并二氢吡喃基、异苯并二氢吡喃基、四氢喹啉基、喹啉基、四氢异喹啉基、异喹啉基、2,3-二氢苯并呋喃基、2,3-二氢苯并-1,4-二噁英

基(即 )、咪唑并(2,1-b)(1,3)噻唑(即 )和苯并-1,3-二氧

戊环基(即 )。在本文中某些地方,  也称为具有连接于两个相邻碳原子的取代基亚甲二氧基的苯基。

除非有相反的说明, 否则“不饱和”环是部分不饱和环或完全不饱和环。例如, “不饱和 C₆ 单碳环”是指环己烯、环己二烯和苯。

除非有相反的说明, 否则本文给出的所有值域包括端点, 例如含有“1-4 个杂原子”的杂环是指可含有 1、2、3 或 4 个杂原子的杂环。

当任何变量在图示和描述本发明化合物的任何成分或任何分子式中出现超过一次时, 则其定义在每次出现时独立于所有其它位置出现时的定义。此外, 取代基和/或变量的组合只有在这类组合产生稳定化合物时才被允许。

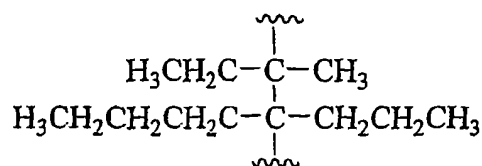
术语“取代(的)”(例如在“任选被一个或多个……取代基取代的芳基”中)包括被指定取代基单取代和多取代到这样的单取代和多取代(包括在相同位置的多取代)在化学上允许的程度。

在含吡啶基 N-氧化物部分的本发明化合物中, 吡啶基 N-氧化物部分用常规表示法进行结构描述, 例如



它们具有同等的含义。

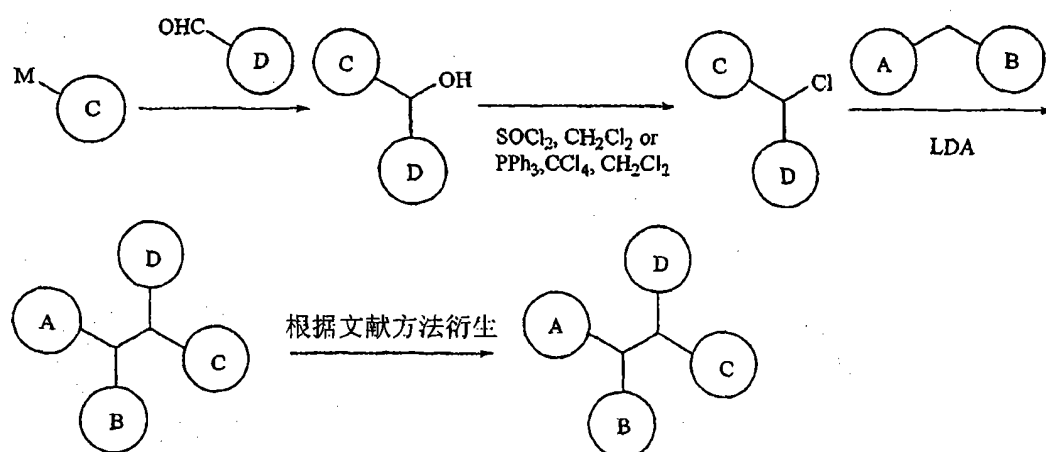
对于含有重复项的变量定义，例如 $(CR^iR^j)_r$ ，其中 r 是整数 2， R^i 是一个定义的变量， R^j 是一个定义的变量，每次出现的 R^i 的值可以是不同的，每次出现的 R^j 的值可以是不同的。例如，如果 R^i 和 R^j 独立选自甲基、乙基、丙基和丁基，则 $(CR^iR^j)_2$ 可以为：



药学上可接受的盐包括金属(无机)盐和有机盐，*Remington's Pharmaceutical Sciences*，第 17 版，1418 页 (1985)中列举了药学上可接受的盐。本领域技术人员熟知根据物理及化学稳定性、流动性、吸湿性和溶解性来选择适当的盐形式。本领域技术人员将会理解，药学上可接受的盐包括但不限于：无机酸盐，例如盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐、磷酸氢盐、氢溴酸盐和硝酸盐，或者有机酸盐，例如苹果酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、乳酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐或 palmoate、水杨酸盐和硬脂酸盐。类似地，药学上可接受的阳离子包括，但不限于：钠、钾、钙、铝、锂和铵(尤其是与仲胺的铵盐)。因为上述理由，本发明的优选盐包括钾盐、钠盐、钙盐和铵盐。式 I 化合物的各种晶型、水合物和溶剂合物也包括在本发明范围内。

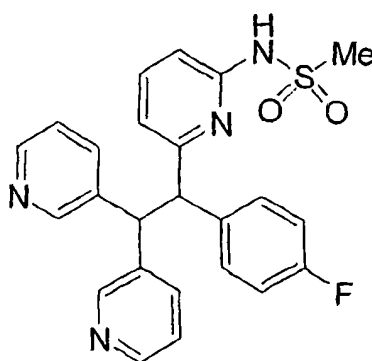
制备本发明化合物的方法在以下流程中示例说明。其它合成方案对本领域技术人员而言是显而易见的。实施例示例说明式 I 化合物的制备方法，而这些说明不能认为是对所附权利要求书阐述的本发明的限制。

流程 I



实施例 I-1

(R 和 S) N-{6-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺



步骤 A

在-78℃、氮气氛下，向 6-溴-2-吡啶甲醛(6.12g, 32.90mmol)和无水 THF (150ml)的混合物中滴加 4-氟苯基溴化镁(2M 乙醚溶液, 17.27ml)。将反应物升至 0℃，搅拌 1.5 小时。将反应物用氯化铵饱和和水溶液猝灭。合并的有机层经无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩，得到(6-溴吡啶-2-基)(4-氟苯基)甲醇。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (t, 1H, J = 7.7), 7.40 (d, 1H, J = 7.8), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.10 (d, 1H, J = 7.6), 7.03 (t, 2H, J = 8.7), 5.73 (d, 1H, J = 4.2), 4.43 (d, 1H, J = 4.4),

LRMS m/z (M+H) 计算值: 282.0, 实测值: 282.0。

步骤 B

向(6-溴吡啶-2-基)(4-氟苯基)甲醇和二氯甲烷(120ml)的 0℃混合物中加入 SOCl_2 (5.870g, 49.34mmol)。让混合物缓慢升至室温, 搅拌 16 小时。冷却混合物至 0℃, 用碳酸氢钠饱和水溶液猝灭。所得混合物用二氯甲烷萃取三次。合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩。所得残余物通过硅胶色谱纯化(20-30%二氯甲烷/己烷), 得到 2-溴-6-[氯(4-氟苯基)甲基]吡啶。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ

7.58 (t, 1H, $J = 7.7$), 7.51 (d, 1H, $J = 7.6$), 7.47-7.39 (m, 3H), 7.04 (t, 2H, $J = 8.7$), 6.08 (s, 1H),

LRMS m/z (M+H) 计算值: 300.0, 实测值: 300.0。

步骤 C

在氮气氛下向 3-(吡啶-3-基甲基)吡啶(2.5g, 14.69mmol)的无水 THF (75ml)溶液。冷却混合物至-78℃, 滴加 LDA (12.24ml, 1.8M)。在-78℃下搅拌混合物 1 小时, 加入 2-溴-6-[氯(4-氟苯基)甲基]吡啶(4.64g, 15.42mmol)。将混合物升至 0℃, 搅拌 2 小时。将反应物用氯化铵饱和水溶液猝灭, 用 EtOAc 萃取三次。合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩。所得残余物通过硅胶色谱纯化(1-3% MeOH/ CH_2Cl_2), 得到 2-溴-6-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶。

$^1\text{H NMR}$

(500 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (d, 1H, $J = 2.0$), 8.45 (d, 1H, $J = 2.0$), 8.35-8.29 (m, 2H), 7.60 (dt, 1H, $J = 7.9$, 1.9), 7.49 (dt, 1H, $J = 7.9$, 1.9), 7.35-7.24 (m, 3H), 7.17 (d, 1H, $J = 7.8$), 7.14-7.07 (m, 2H), 7.05 (d, 1H, $J = 7.6$), 6.86 (t, 2H, $J = 8.7$), 5.13 (d, 1H, $J = 12.2$), 4.78 (d, 1H, $J = 12.0$)

LRMS m/z (M+H) 计算值: 434.0, 实测值: 434.0。

外消旋混合物通过 ChiralPak AD (30% iPrOH/己烷 + DEA 1ml/L)分离。第一个峰为 2-溴-6-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶的对映异构体 A: HRMS m/z (M+H) 计算值: 434.0663, 实测值: 434.0648。第二个峰为 2-溴-6-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶的对映异构体 B: HRMS m/z (M+H) 计算值: 434.0633, 实测值: 434.0646。

步骤 D

将 2-溴-6-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基] (对映异构体 A)

(0.550g, 1.266mmol)、甲磺酰胺(0.144g, 1.518mmol)、 Cs_2CO_3 (0.578g, 1.774mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (23mg, 0.025mmol) 和 xantphos (44mg, 0.076mmol)的混合物在无水二噁烷(5ml)中搅拌。将混合物脱气(抽吸三次/ N_2)，在氮气氛下加热至 100°C 16 小时。冷却混合物至室温，用 CHCl_3 稀释，通过硅藻土垫过滤。硅藻土用 CHCl_3 和 EtOAc 洗涤。浓缩滤液，通过硅胶色谱纯化(1-5% MeOH/ CH_2Cl_2)，得到 N-{6-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺的对映异构体 A。

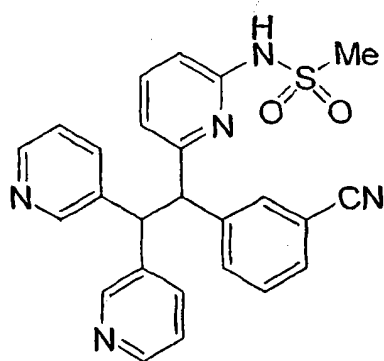
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, d_6 DMSO) δ 10.51 (s, 1H), 8.64 (d, 1H, $J = 2.0$), 8.59 (d, 1H, $J = 2.0$), 8.23 (dd, 2H, $J = 4.6, 1.5$), 7.90 (dt, 1H, $J = 8.0, 1.9$), 7.87 (d, 1H, $J = 7.8$), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.47 (t, 1H, $J = 7.8$), 7.24-7.15 (m, 2H), 7.01 (d, 1H, $J = 7.3$), 6.96 (t, 2H, $J = 8.9$), 6.54 (d, 1H, $J = 8.0$), 5.37 (d, 1H, $J = 12.2$), 5.13 (d, 1H, $J = 12.5$), 3.43 (s, 3H),

HRMS m/z ($M+H$) 计算值: 449.1442, 实测值: 449.1450。

N-{6-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺的对映异构体 B(HRMS m/z ($M+H$) 计算值: 449.1442, 实测值: 449.1459)按照上述方法合成，但是使用 2-溴-6-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶的对映异构体 B。

实施例 I-2

(R 和 S) N-{6-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺



步骤 A

在氮气氛、 -78°C 下，向 2,6-二溴吡啶(6g, 25.33mmol)和无水 THF (150ml)的混合物中滴加 $n\text{-BuLi}$ (10.13ml, 2.5M)。在 -78°C 下搅拌混合物 15 分钟，加入 3-氰基苯甲醛(3.32g, 25.33mmol)的无水 THF

(10ml, 用 5ml 冲洗)溶液。在-78℃下搅拌混合物 20 分钟, 然后升至 0℃, 搅拌 1 小时。混合物用氯化铵饱和水溶液猝灭, 所得混合物用 EtOAc 萃取三次。合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩。残余物通过硅胶色谱纯化(15-30% EtOAc/己烷), 得到 3-[(6-溴吡啶-2-基)(羟基)甲基]苄腈。LRMS m/z (M+H) 计算值: 289.0, 实测值 289.1。

步骤 B

在 0℃、氮气氛下, 向 3-[(6-溴吡啶-2-基)(羟基)甲基]苄腈(4.88g, 16.88mmol)和 CH_2Cl_2 (60ml)的混合物中加入 SOCl_2 (2.01ml, 16.88mmol)。将混合物升至室温, 搅拌 48 小时。冷却混合物至 0℃, 用碳酸氢钠饱和水溶液猝灭, 用 CH_2Cl_2 萃取三次。合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩。残余物通过硅胶色谱纯化(25-50%二氯甲烷/己烷), 得到 3-[(6-溴吡啶-2-基)(氯)甲基]苄腈。LRMS m/z (M+H) 计算值: 307.0, 实测值: 307.0。

步骤 C

在-78℃、氮气氛下, 向 3-(吡啶-3-基甲基)吡啶(0.700g, 4.11mmol)和无水 THF (20ml)的混合物中滴加 LDA (3.43ml, 1.8M)。在-78℃下搅拌混合物 1 小时, 加入 3-[(6-溴吡啶-2-基)(氯)甲基]苄腈。将反应物升至 0℃, 搅拌 2 小时。所得混合物用氯化铵饱和水溶液猝灭, 用 EtOAc 萃取三次。合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩。残余物通过硅胶色谱纯化(1-4% MeOH/ CH_2Cl_2), 得到外消旋的 3-[1-(6-溴吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苄腈。LRMS m/z (M+H) 计算值: 441.0, 实测值: 441.0。外消旋混合物通过 ChiralPak AD 分离(40% iPrOH/己烷 + 1ml/L DEA 至 80% iPrOH/己烷 + 1ml/L DEA, 45 分钟)。第一个峰为 3-[1-(6-溴吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苄腈的对映异构体 A, 第二个峰为 3-[1-(6-溴吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苄腈的对映异构体 B。

步骤 D

将 3-[1-(6-溴吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苄腈的对映异构体

A(0.318g, 0.721mmol)、甲磺酰胺(0.082g, 0.865mmol)、 Cs_2CO_3 (0.329g, 1.01mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (13mg, 0.014mmol)和 xantphos (25mg, 0.043mmol)的混合物在无水二噁烷(5ml)中搅拌。将混合物脱气(抽吸三次/ N_2)，在氮气氛下加热至 100°C 16 小时。冷却反应物至室温，用 CHCl_3 稀释，通过硅藻土垫过滤。硅藻土用 CHCl_3 和 EtOAc 洗涤以除去杂质。然后将硅藻土用 MeOH 洗涤。浓缩滤液，通过硅胶色谱纯化(1-5% MeOH/ CH_2Cl_2)，得到 N-{6-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺的对映异构体 A。

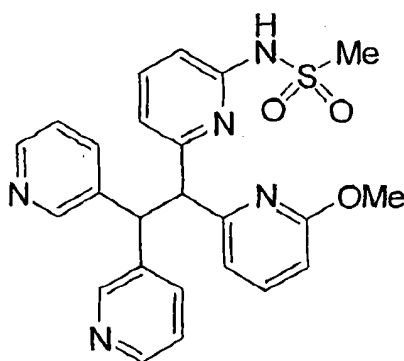
^1H NMR (500 MHz d_6 DMSO)

δ 10.57 (s, 1H), 8.63 (dd, 2H, $J = 5.6, 2.0$), 8.29-8.20 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.90 (d, 2H, $J = 8.1$), 7.84 (d, 1H, $J = 7.8$), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.35 (t, 1H, $J = 7.8$), 7.20 (dd, 2H, $J = 7.9, 4.8$), 7.03 (d, 1H, $J = 7.3$), 6.57 (d, 1H, $J = 8.0$), 5.47 (d, 1H, $J = 12.5$), 5.15 (d, 1H, $J = 12.2$), 3.46 (s, 3H), HRMS m/z ($M+H$)

计算值: 456.1489, 实测值: 456.1460。N-{6-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺的对映异构体 B (HRMS m/z ($M+H$) 计算值: 456.1489, 实测值: 456.1469)按照上述方法合成，但是采用 3-[1-(6-溴吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苄腈的对映异构体 B。

实施例 I-3

(R 和 S) N-{6-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺



在 -78°C 、氮气氛下，向 2-溴-6-甲氧基-吡啶(5.00g, 26.59mmol)和无水 THF (100ml)的混合物中滴加 $n\text{-BuLi}$ (11.701ml, 2.5M)。搅拌混合物 20 分钟，加入 6-溴-2-吡啶甲醛(4.95g, 26.93mmol)。将混合

物升至 0℃，搅拌 1 小时。所得混合物用氯化铵饱和水溶液猝灭，用 EtOAc 萃取三次。合并的有机层经无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩。残余物通过硅胶色谱纯化(15% EtOAc/己烷)，得到(6-溴吡啶-2-基)(6-甲氧基吡啶-2-基)甲醇。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.60-7.49 (m, 3H), 7.37 (dd, 1H, $J = 7.1, 1.5$), 7.12 (d, 1H, $J = 7.3$), 6.64 (d, 1H, $J = 8.3$), 5.78 (d, 1H, $J = 5.4$), 5.27 (d, 1H, $J = 5.4$), 3.97 (s, 3H), LRMS m/z 、(M+H) 计算值: 295.0, 实测值 295.1。

步骤 B

在 0℃、氮气氛下，向(6-溴吡啶-2-基)(6-甲氧基吡啶-2-基)甲醇(5.11g, 17.31mmol)和 CH_2Cl_2 (56ml)的混合物中加入 SOCl_2 (3.09g, 25.97mmol)。然后让混合物升至室温，搅拌 3 小时。再冷却混合物至 0℃，用碳酸氢钠饱和水溶液猝灭。所得混合物用 CH_2Cl_2 萃取三次。合并的有机层经硫酸钠干燥，过滤后浓缩。所得残余物通过硅胶色谱纯化(25-35%二氯甲烷/己烷)，得到 2-溴-6-[氯(6-甲氧基吡啶-2-基)甲基]吡啶。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, 1H, $J = 7.8$), 7.61-7.54 (m, 2H), 7.41 (d, 1H, $J = 7.8$), 7.12 (d, 1H, $J = 7.1$), 6.66 (d, 1H, $J = 8.3$), 6.02 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), LRMS m/z (M+H) 计算值: 313.0, 实测值: 312.9。

步骤 C

在-78℃、氮气氛下，向 3-(吡啶-3-基甲基)吡啶(2g, 11.75mmol)和无水 THF (40ml)的混合物中滴加 LDA (9.79ml, 1.8M)。在-78℃搅拌混合物 1 小时，加入 2-溴-6-[氯(6-甲氧基吡啶-2-基)甲基]吡啶。将混合物升至 0℃，搅拌 2 小时。反应物用氯化铵饱和水溶液猝灭，用 EtOAc 萃取三次。合并的有机层经无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩。残余物通过硅胶色谱纯化(1-5% MeOH/ CH_2Cl_2)，得到 2-溴-6-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.51 (t, 2H, $J = 2.7$), 8.36-8.28 (m, 2H), 7.69 (dt, 1H, $J = 8.1, 2.0$), 7.58 (dt, 1H, $J = 8.0, 1.9$), 7.50 (d, 1H, $J = 7.6$), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.18 (d, 1H, $J = 7.8$), 7.13 (dd, 1H, $J = 7.9, 4.8$), 7.09 (dd, 1H, $J = 7.8, 4.9$), 6.86 (d, 1H, $J = 7.3$), 6.45 (d, 1H, $J = 8.1$), 5.27 (d, 1H, $J = 12.2$), 5.06 (d, 1H, $J = 12.5$), 3.95 (s, 3H), LRMS m/z (M+H)

计算值: 447.1, 实测值: 447.1。外消旋混合物通过 ChiralPak AD 分离(40% EtOH/己烷 + DEA 1ml/L)。第一个峰为 2-溴-6-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶的对映异构体 A, 第二个峰为 2-溴-6-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶的对映异构体 B。

步骤 D

将 2-溴-6-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶的对映异构体 A (1.00g, 2.235 mmol)、甲磺酰胺(0.255g, 2.683mmol)、Cs₂CO₃ (1.02g, 3.13mmol)、Pd₂(dba)₃ (41mg, 0.045mmol)和 xantphos (78mg, 0.134mmol)和无水二噁烷(10ml)的混合物在氮气氛下脱气(抽吸三次/N₂), 加热至 100℃ 16 小时。冷却混合物至室温, 用 CHCl₃ 稀释。混合物通过硅藻土垫过滤, 用 CHCl₃ 和 EtOAc 洗涤。浓缩滤液, 通过硅胶色谱纯化(1-5% MeOH/CH₂Cl₂)。再将混合物通过酸性反相 HPLC 纯化(95% H₂O : 5% CH₃CN 至 100% CH₃CN + 0.1% TFA)。浓缩馏分, 然后用碳酸氢钠饱和水溶液猝灭, 用 EtOAc 萃取三次。合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 得到 N-{6-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺。

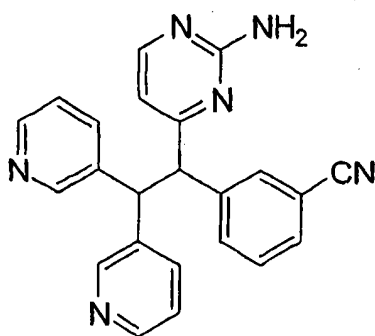
¹H

NMR (500 MHz, d₆ DMSO) δ 10.43 (s, 1H), 8.64 (d, 2H, J = 8.3), 8.22 (t, 2H, J = 5.2), 7.91 (td, 2H, J = 6.2, 1.8, 7.55-7.40 (m, 2H), 7.25-7.10 (m, 3H) 7.06 (d, 1H, J = 7.3), 6.55 (d, 1H, J = 7.6), 6.44 (d, 1H, J = 8.1), 5.43 (d, 1H, J = 12.2), 5.39 (d, 1H, J = 12.2), 3.82 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), LRMS m/z (M+H)

计算值: 462.1595, 实测值: 462.1597。N-{6-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺的对映异构体 B (LRMS m/z (M+H) 计算值: 462.1595, 实测值: 462.1597)按照上述方法合成, 但是采用 2-溴-6-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶的对映异构体 B。

实施例 I-4

(R 和 S)-3-[1-(2-氨基嘧啶-4-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苄腈



步骤 A

向 4-碘-2-(甲硫基)嘧啶(2.52g, 10mmol)和 THF (50ml)的 0℃溶液中加入 *i*-PrMgCl (5ml, 2.0M, 10mmol), 搅拌 1 小时。加入 3-氰基苯甲醛(1.31g, 10mmol)。在 0℃搅拌混合物 2 小时。将反应物用氯化铵饱和水溶液猝灭, 用 CH₂Cl₂ 萃取。干燥合并的有机层, 过滤后浓缩。残余物通过硅胶色谱纯化(20-50% EtOAc/己烷), 得到 3-{羟基[2-(甲硫基)嘧啶-4-基]甲基}苄腈。

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (d, 1H, J = 5.1), 7.72 (s, 1H), 7.65 (d, 1H, J = 7.9), 7.61 (d, 1H, J = 7.8), 7.48 (t, 1H, J = 7.6), 6.84 (d, 1H, J = 5.1), 5.69 (d, 1H, J = 3.7), 4.58 (d, 1H, J = 4.1), 2.60 (s, 3H). LRMS m/z (M+H)

计算值: 258.3, 实测值: 258.1。

步骤 B

向 3-{羟基[2-(甲硫基)嘧啶-4-基]甲基}苄腈(1.65g, 6.41mmol)、CCl₄ (10ml) 和 CH₂Cl₂ (10ml) 的溶液中加入三苯基膦(2.36g, 8.98mmol), 搅拌 4 小时。浓缩混合物, 残余物通过硅胶色谱纯化(20% EtOAc/己烷), 得到 3-{氯[2-(甲硫基)嘧啶-4-基]甲基}苄腈。

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (d, 1H, J = 5.1), 7.79 (s, 1H), 7.70 (d, 1H, J = 8.1), 7.62 (d, 1H, J = 7.8), 7.49 (t, 1H, J = 7.8), 7.25 (d, 1H, J = 4.9), 5.92 (s, 1H), 2.51 (s, 3H). LRMS m/z (M+H)

计算值: 276.8, 实测值: 276.0。

步骤 C

向 3-(吡啶-3-基甲基)吡啶(1.24g, 7.26mmol)和 THF (32ml)的-78℃溶液中加入 LDA (4.4ml, 1.8M), 搅拌 1 小时。加入 3-{氯[2-(甲硫基)嘧啶-4-基]甲基}苄腈(2.0g, 7.25mmol)的 THF (5ml)溶液。在 0℃搅拌

混合物 2 小时。将反应物用冰猝灭，用 CH_2Cl_2 萃取。干燥合并的有机层，过滤后浓缩，得到固体。该固体通过硅胶色谱纯化(3% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)，得到(±)-3-{1-[2-(甲硫基)嘧啶-4-基]-2,2-二吡啶-3-基乙基}苄腈。LRMS m/z ($M+H$) 计算值：410.5，实测值：410.1。

步骤 D

向 3-{1-[2-(甲硫基)嘧啶-4-基]-2,2-二吡啶-3-基乙基}苄腈(1.2g, 2.93mmol)和 CHCl_3 (15ml)的 0°C 溶液中加入间氯过苯甲酸(0.657g, 77%, 2.93mmol)，搅拌 1 小时。浓缩反应混合物，通过硅胶色谱纯化(6% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)，得到(±)-3-{1-[2-(甲基亚磺酰基)嘧啶-4-基]-2,2-二吡啶-3-基乙基}苄腈的非对映异构体混合物。LRMS m/z ($M+H$) 计算值：426.6，实测值：426.1。

步骤 E

将(±)-3-{1-[2-(甲基亚磺酰基)嘧啶-4-基]-2,2-二吡啶-3-基乙基}苄腈的非对映异构体混合物(0.11g, 0.25mmol)与 NH_3 的 DMSO 饱和溶液(2ml)的溶液用微波加热至 100°C 2 小时。浓缩混合物，残余物通过硅胶色谱纯化(5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)，得到(±)-3-[1-(2-氨基嘧啶-4-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苄腈。

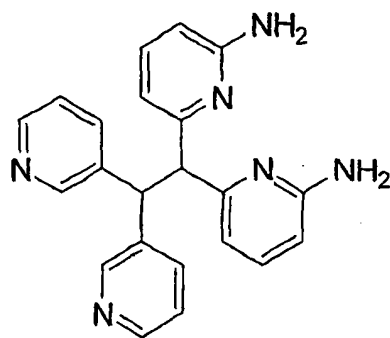
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (d, 1H, $J = 1.5$), 8.60 (d, 1H, $J = 1.5$), 8.29 (d, 1H, $J = 4.6$), 8.23 (d, 1H, $J = 4.6$), 8.00 (d, 1H, $J = 4.8$), 7.95 (s, 1H), 7.90 (t, 2H, $J = 9.4$), 7.80 (d, 1H, $J = 8.0$), 7.55 (d, 1H, $J = 7.6$), 7.40 (t, 1H, $J = 7.8$), 7.25 (dd, 1H, $J = 7.8, 4.6$), 7.19 (dd, 1H, $J = 8.0, 4.6$), 6.67 (d, 1H, $J = 5.1$), 6.54 (s, 2H), 5.25 (d, 1H, $J = 12.5$), 5.20 (d, 1H, $J = 12.4$). LRMS m/z ($M+H$)

计算值：379.4，实测值：379.2。

外消旋混合物通过 Chiralcel OD 分离 (50% $i\text{-PrOH}$ /己烷)。第一个峰为(-)-3-[1-(2-氨基嘧啶-4-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苄腈。第二个峰为(+)-3-[1-(2-氨基嘧啶-4-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苄腈。

实施例 I-5

6-[1-(6-氨基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-胺



步骤 A

向 2,6-二溴吡啶(4.72g, 19.93mmol)和 THF (100ml)的-78℃溶液中加入 n-BuLi (8.8ml, 2.5M, 22mmol), 搅拌 20 分钟。加入 6-溴-2-吡啶甲醛(3.71g, 19.93mmol)。在 0℃搅拌混合物 2 小时。将反应物用冰猝灭, 用 CH₂Cl₂ 萃取。干燥合并的有机层, 过滤后浓缩, 得到固体。该固体通过硅胶色谱纯化(15% EtOAc/己烷), 得到双(6-溴吡啶-2-基)甲醇。LRMS m/z (M+H) 计算值: 345.0, 实测值: 344.9。

步骤 B

向双(6-溴吡啶-2-基)甲醇(1.07g, 3.11mmol)、CCl₄ (15ml)和 CH₂Cl₂ (15ml)的溶液中加入三苯基膦(1.14g, 4.36mmol), 搅拌过夜。浓缩混合物, 残余物通过硅胶色谱纯化(5-10% EtOAc/己烷), 得到 2-溴-6-[(6-溴吡啶-2-基)(氯)甲基]吡啶。LRMS m/z (M+H) 计算值: 362.5, 实测值: 362.8。

步骤 C

向 3-(吡啶-3-基甲基)吡啶(0.085g, 0.5mmol)和 THF (5ml)的-78℃溶液中加入 LDA (0.3ml, 1.8M), 搅拌 1 小时。加入 2-溴-6-[(6-溴吡啶-2-基)(氯)甲基]吡啶(0.181g, 0.5mmol)的 THF (2ml)溶液。在 0℃搅拌混合物 1 小时。将反应物用冰猝灭, 用 CH₂Cl₂ 萃取。干燥合并的有机层, 过滤后浓缩, 得到固体。该固体通过硅胶色谱纯化(50% EtOAc/己烷), 得到 2-溴-6-[1-(6-溴吡啶-2-基)-2-吡啶-2-基-2-吡啶-3-基乙基]吡啶。

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (d, 1H, J = 1.9), 8.47 (d, 1H, J = 4.9), 8.30 (dd, 1H, J = 4.7, 1.5), 7.95 (d, 1H, J = 8.1), 7.44 (td, 1H, J = 7.6, 1.7), 7.39 (t, 2H, J = 7.7), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.20

(d, 1H, J = 7.6), 7.15 (dd, 2H, J = 7.7, 4.7), 7.10 (dd, 1H, J = 7.9, 4.8), 6.97 (dd, 1H, J = 7.4, 4.8), 5.45 (d, 1H, J = 12.0), 5.29 (d, 1H, J = 12.0). LRMS m/z (M+H)

计算值: 497.2, 实测值: 496.9。

步骤 D

将 2-溴-6-[1-(6-溴吡啶-2-基)-2-吡啶-2-基-2-吡啶-3-基乙基]吡啶 (0.180g, 0.363mmol)、氨基甲酸叔丁酯(0.102g, 0.871mmol)、Pd₂(dba)₃ (0.017g, 0.018mmol)、xantphos (0.031g, 0.054mmol)、Cs₂CO₃ (0.331g, 1.016mmol)和二噁烷(5ml)的混合物脱气, 加热至 100℃ 14 小时。反应混合物用水稀释, 用 CH₂Cl₂ 萃取。干燥合并的有机层, 过滤后浓缩, 得到固体。该固体通过硅胶色谱纯化(2-4% MeOH/CH₂Cl₂), 得到 6-(1-{6-[(叔丁氧基羰基)氨基]吡啶-2-基}-2,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯。LRMS m/z (M+H) 计算值: 569.7, 实测值: 569.2。

步骤 E

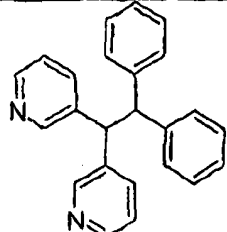
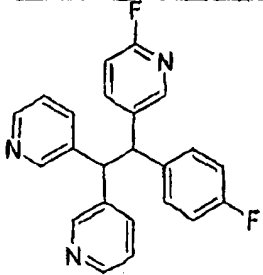
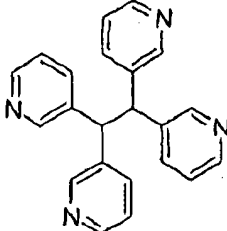
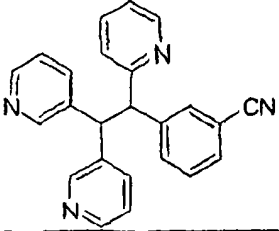
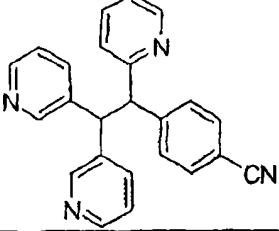
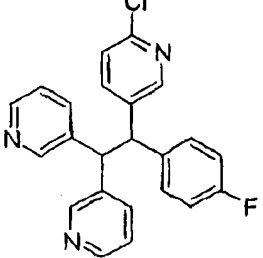
向 6-(1-{6-[(叔丁氧基羰基)氨基]吡啶-2-基}-2-吡啶-2-基-2-吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯(0.12g, 0.211mmol)和 CH₂Cl₂ (2ml) 的溶液中加入 CF₃COOH (2ml), 搅拌 1 小时。浓缩混合物, 将残余物溶于 MeOH (3ml)。加入碳酸钾(200mg), 搅拌 0.5 小时。过滤混合物, 浓缩滤液。残余物通过硅胶色谱纯化(10% MeOH/CH₂Cl₂), 得到标题化合物。

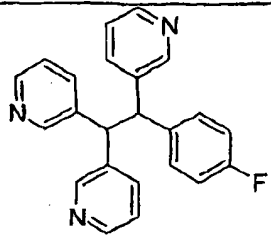
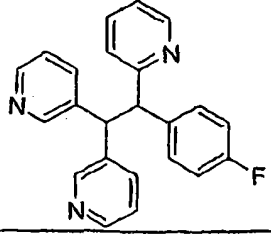
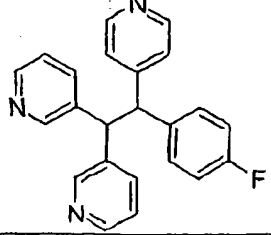
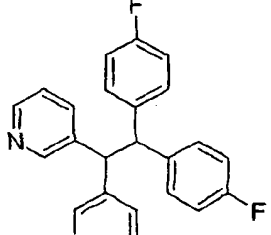
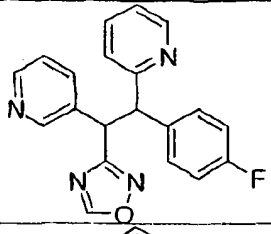
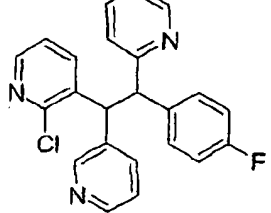
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (s, 2H), 8.32 (d, 2H, J = 4.6), 7.92 (d, 2H, J = 7.8), 7.41 (s, 2H), 7.28 (dd, 2H, J = 7.7, 4.7), 7.15 (宽峰, 4H), 6.60 (d, 2H, J = 7.4), 6.46 (s, 2H), 5.25 (d, 1H, J = 10.3), 4.98 (宽峰, 1H). LRMS m/z (M+H)

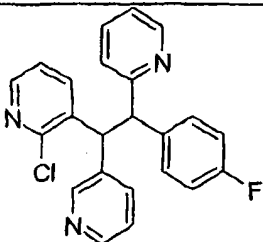
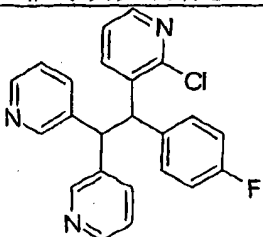
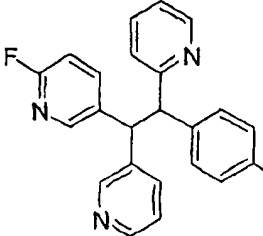
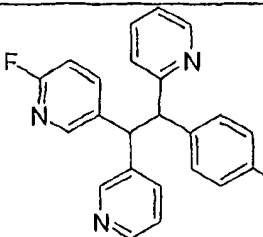
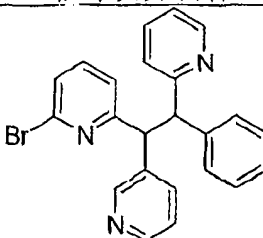
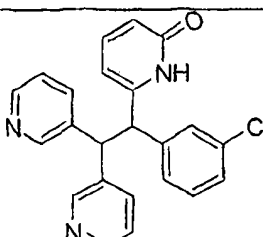
计算值: 369.4, 实测值: 369.1。

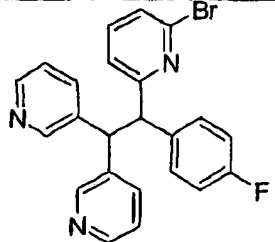
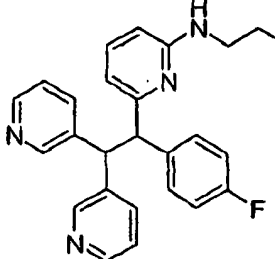
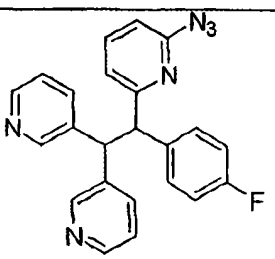
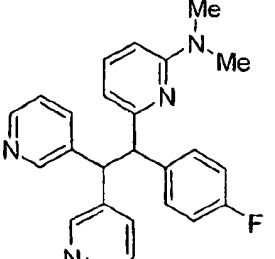
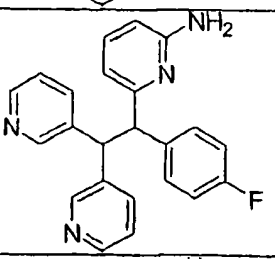
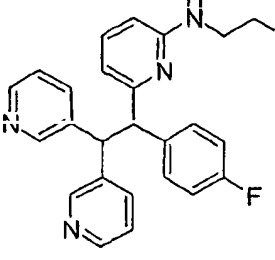
以下化合物按照流程 I 制备, 流程中的中间体根据文献方法修饰。通过将适当芳基锂试剂加入 4-氯-6-甲酯基-吡啶而制备实施例 I-130 至 I-135。在各个情况下, 将所得酮还原(NaBH₄), 得到醇, 将其根据流程 I 加工。

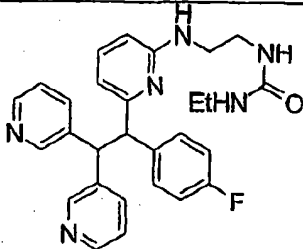
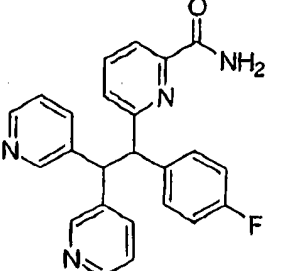
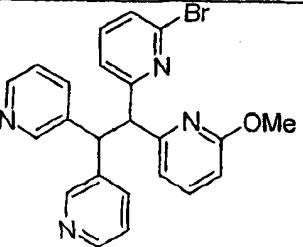
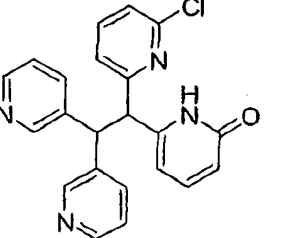
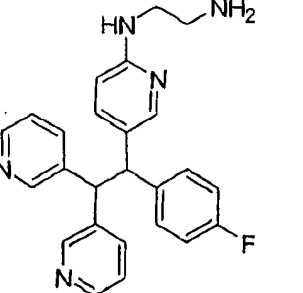
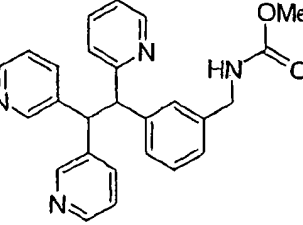
实施例 I-6 – I-250

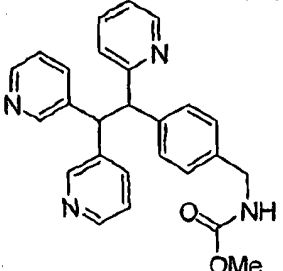
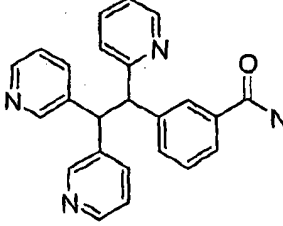
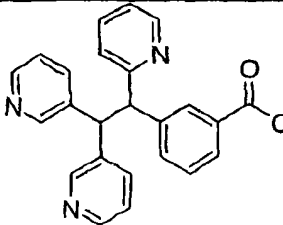
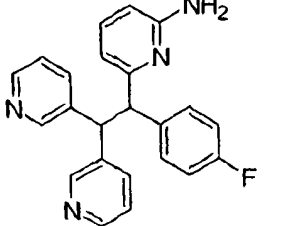
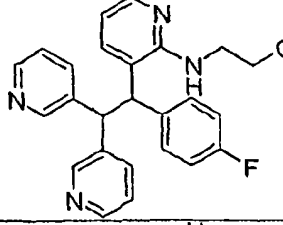
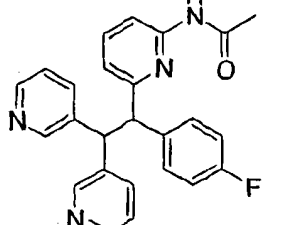
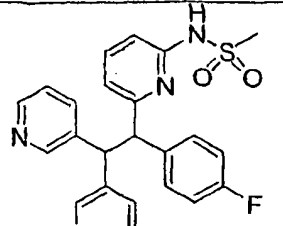
实施例	化合物	名称	MS (M+1)
I-6		(±)-3-(2,2-二苯基-1-吡啶-3-基乙基)吡啶	337.2
I-7		(±)-2-氟-5-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶	374.1
I-8		(±)-3-(1,2,2-三吡啶-3-基乙基)吡啶	339.2
I-9		(±)-3-(1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)苄腈	363.1
I-10		(±)-4-(1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)苄腈	363.0
I-11		(±)-2-氯-5-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶	390.0

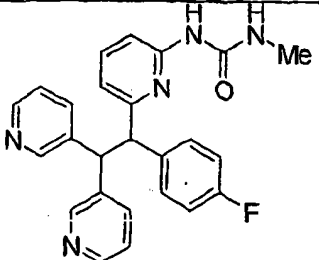
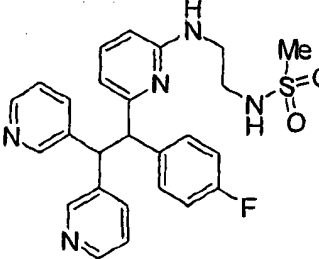
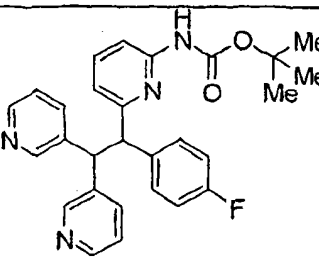
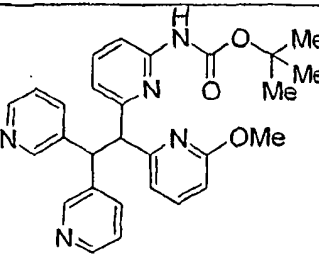
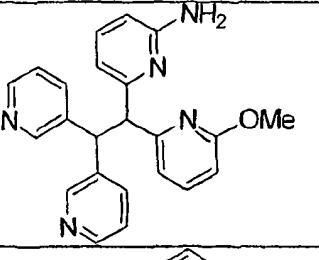
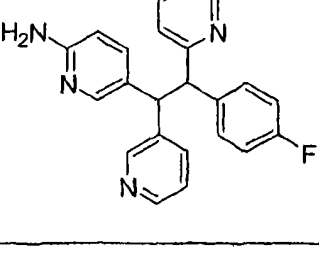
I-12		(±)-3-[1-(4-氟苯基)-2,2-吡啶-3-基乙基]吡啶	356.1550
I-13		(±)-2-[1-(4-氟苯基)-2,2-吡啶-3-基乙基]吡啶	356.1563
I-14		(±)-3-[2-(4-氟苯基)-1-吡啶-3-基-2-吡啶-4-基乙基]吡啶	356.1557
I-15		(±)-3-[2,2-双(4-氟苯基)-1-吡啶-3-基乙基]吡啶	373.1511
I-16		(±)-2-[1-(4-氟苯基)-2-(1,2,4-噁二唑-3-基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶(非对映异构体 A)	347.1325
I-17	 非对映异构体A	(±)-2-氯-3-[2-(4-氟苯基)-2-吡啶-2-基-1-吡啶-3-基乙基]吡啶	390.1162

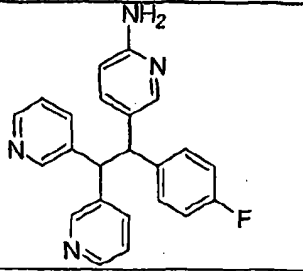
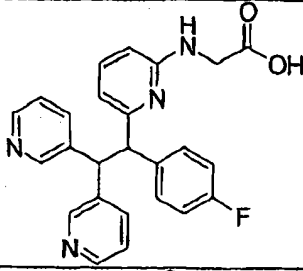
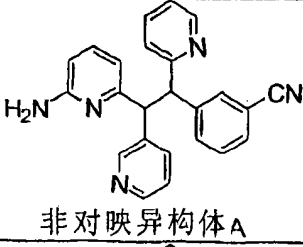
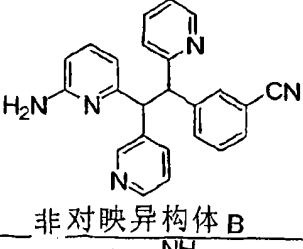
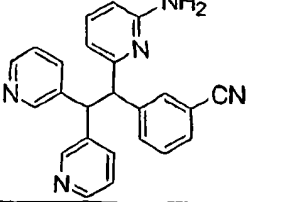
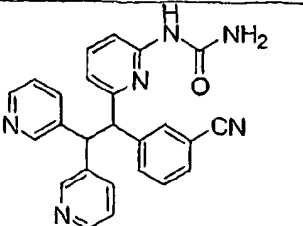
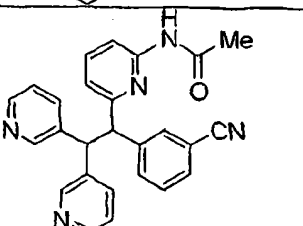
I-18	 非对映异构体B	(±)-2-氯-3-[2-(4-氟苯基)-2-吡啶-2-基-1-吡啶-3-基乙基]吡啶	390.1175
I-19		(±)-2-氯-3-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶	390.1167
I-20	 非对映异构体A	(±)-2-氟-5-[2-(4-氟苯基)-2-吡啶-2-基-1-吡啶-3-基乙基]吡啶	374.1484
I-21	 非对映异构体B	(±)-2-氟-5-[2-(4-氟苯基)-2-吡啶-2-基-1-吡啶-3-基乙基]吡啶	374.1487
I-22		(±)-3-[2-(6-溴吡啶-2-基)-1-吡啶-2-基-2-吡啶-3-基乙基]苯腈 非对映异构体混合物	441.0707
I-23		(±)-3-[1-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苯腈	379.1550

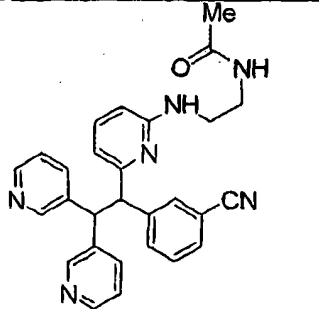
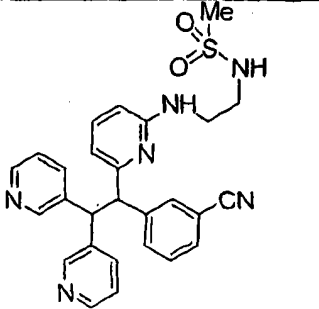
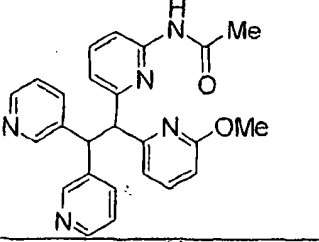
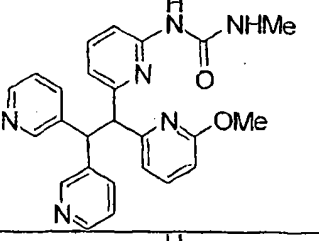
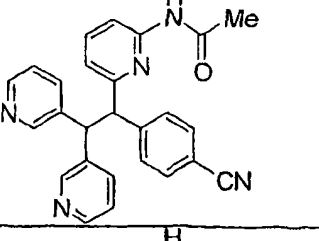
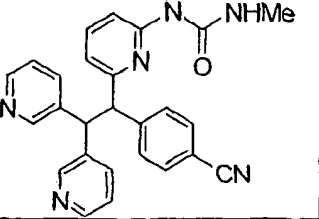
I-24		(±)-2-溴-6-[1-(4-氟苯基)- 2,2-二吡啶-3-基乙基]吡 啶	436.0
I-25		(±)-N-{6-[1-(4-氟苯基)- 2,2-二吡啶-3-基乙基]吡 啶-2-基}乙烷-1,2-二胺	414.2
I-26		(±)-2-叠氮基-6-[1-(4-氟 苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙 基]吡啶	397.0
I-27		(±)-6-[1-(4-氟苯基)-2,2- 二吡啶-3-基乙基]-N,N- 二甲基吡啶-2-胺	399.0
I-28		(±)-6-[1-(4-氟苯基)-2,2- 二吡啶-3-基乙基]吡啶-2- 胺	371.0
I-29		(±)-2-({6-[1-(4-氟苯基)- 2,2-二吡啶-3-基乙基]吡 啶-2-基}氨基)乙醇	415.1

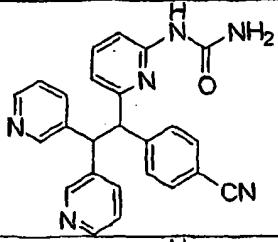
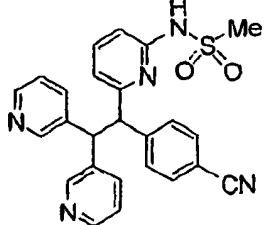
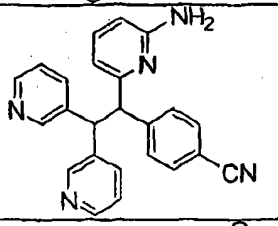
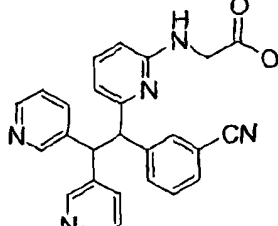
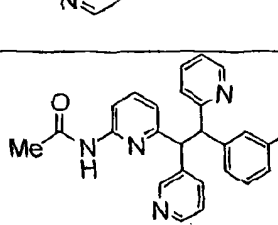
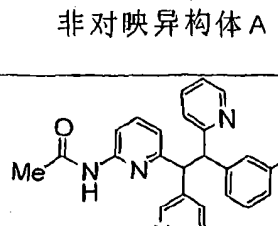
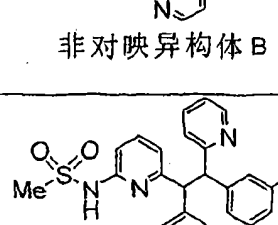
I-30		(±)-N-乙基-N'-[2-((6-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}氨基)乙基]脲	485.1
I-31		(±)-6-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-甲酰胺	399.1
I-32		(±)-2-溴-6-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶	447.0
I-33		(±)-6-[1-(6-氯吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2(1H)-酮	389.0
I-34		(±)-N-{5-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}乙烷-1,2-二胺	414.1
I-35		(±)-3-(1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)苄基氨基甲酸甲酯	424.9

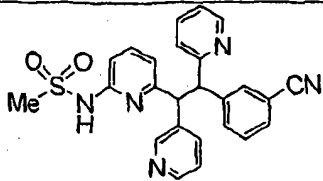
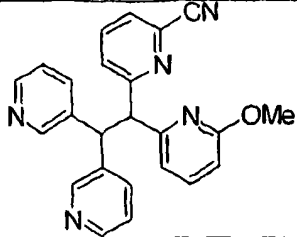
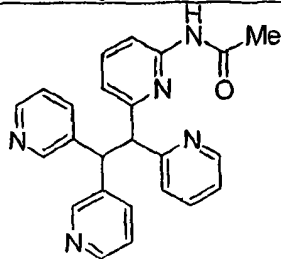
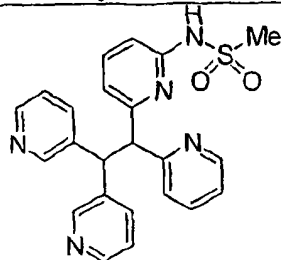
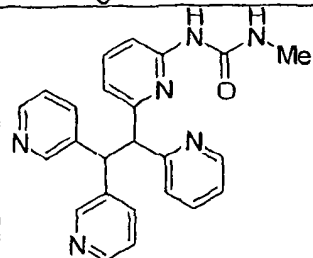
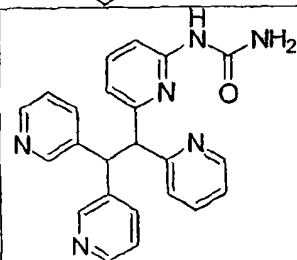
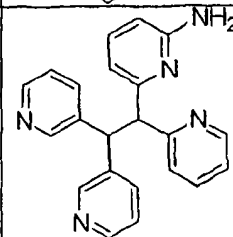
I-36		(±)-4-(1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)苄基氨基甲酸甲酯	425.0
I-37		(±)-3-(1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)苯甲酰胺	380.2
I-38		(±)-3-(1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)苯甲酸	382.1
I-39		(±)-6-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-胺	371.1682
I-40		(±)-2-({3-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}氨基)乙醇	415.1920
I-41		(±)-N-{6-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}乙酰胺	413.1763
I-42		(±)-N-{6-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺	449.1424

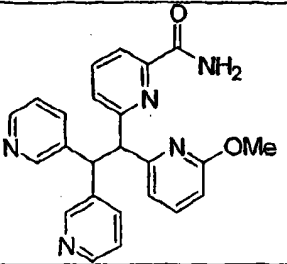
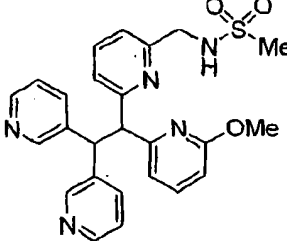
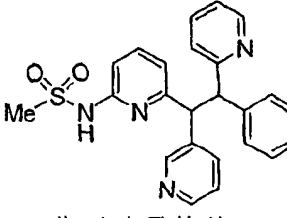
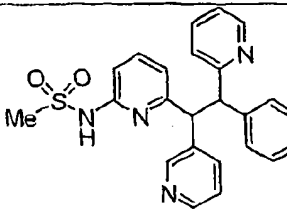
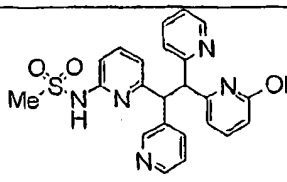
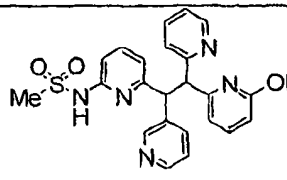
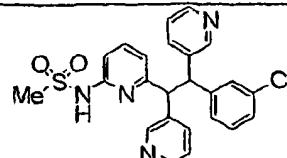
I-43		(±)-N-{6-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}-N'-甲基脲	428.1863
I-44		(±)-N-[2-({6-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}氨基)乙基]甲磺酰胺	492.1825
I-45		(±)-6-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯	471.2179
I-46		(±)-6-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯	484.2355
I-47		(±)-6-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-胺	384.1816
I-48		(±)-5-[2-(4-氟苯基)-2-吡啶-2-基-1-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-胺 非对映异构体混合物	371.1680

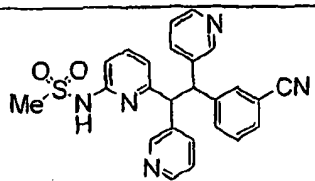
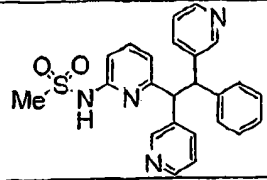
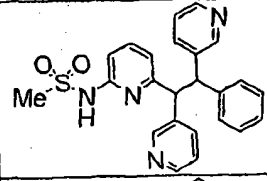
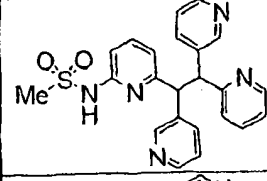
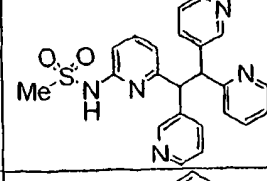
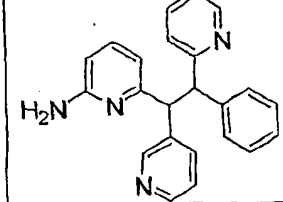
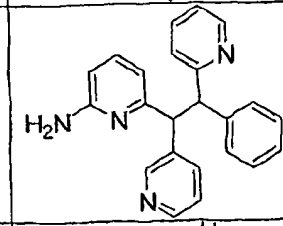
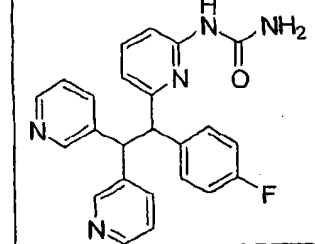
I-49		(±)-5-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-胺	371.1672
I-50		(±)-N-{6-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甘氨酸	429.1716
I-51	 非对映异构体A	(±)-3-[2-(6-氨基吡啶-2-基)-1-吡啶-2-基-2-吡啶-3-基乙基]苄腈	378.1709
I-52	 非对映异构体B	(±)-3-[2-(6-氨基吡啶-2-基)-1-吡啶-2-基-2-吡啶-3-基乙基]苄腈	378.1710
I-53		(±)-3-[1-(6-氨基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苄腈	378.1711
I-54		(±)-N-{6-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}脲	421.1783
I-55		(±)-N-{6-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}乙酰胺	420.1827

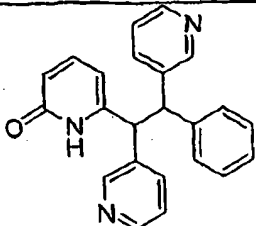
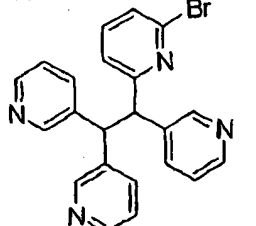
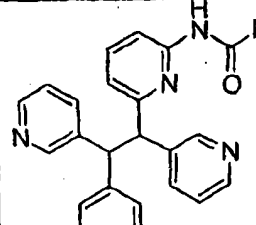
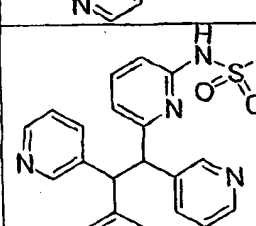
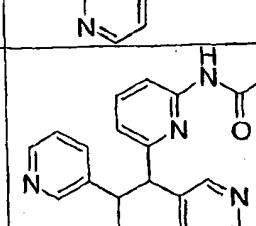
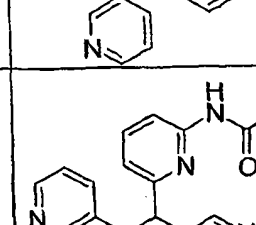
I-56		(±)-N-[2-({6-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}氨基)乙基]乙酰胺	463.2237
I-57		(±)-N-[2-({6-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}氨基)乙基]甲磺酰胺	499.1905
I-58		(±)-N-(6-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基)乙酰胺	426.1914
I-59		(±)-N-(6-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基)-N'-甲基脲	441.2028
I-60		(±)-N-(6-[1-(4-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基)乙酰胺	420.1819
I-61		(±)-N-(6-[1-(4-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基)-N'-甲基脲	435.1922

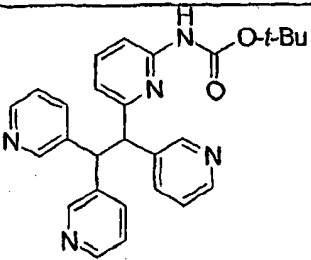
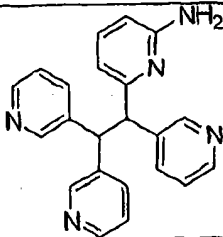
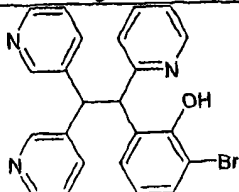
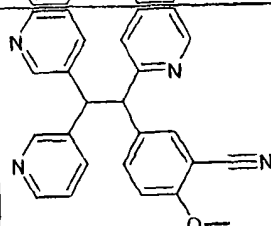
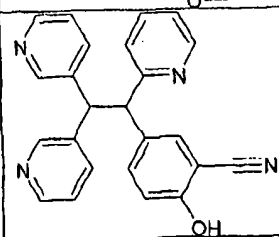
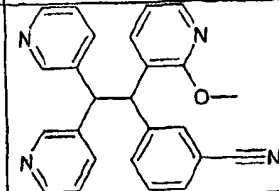
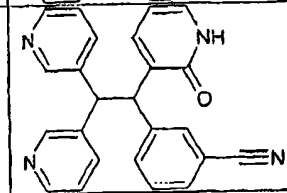
I-62		(±)-N-{6-[1-(4-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}脲	421.1766
I-63		(±)-N-{6-[1-(4-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺	456.1488
I-64		(±)-4-[1-(6-氨基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苯腈	378.1693
I-65		(±)-N-{6-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甘氨酸叔丁酯	492.2374
I-66	 非对映异构体 A	(±)-N-{6-[2-(3-氰基苯基)-2-吡啶-2-基-1-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}乙酰胺	420.1805
I-67	 非对映异构体 B	(±)-N-{6-[2-(3-氰基苯基)-2-吡啶-2-基-1-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}乙酰胺	420.1804
I-68	 非对映异构体 A	(±)-N-{6-[2-(3-氰基苯基)-2-吡啶-2-基-1-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺	456.1478

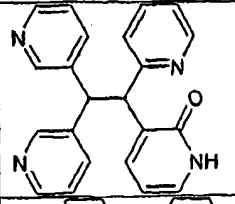
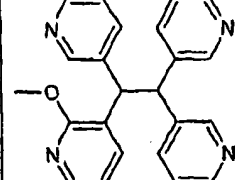
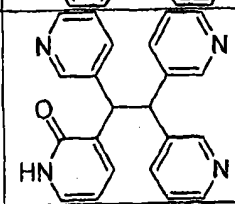
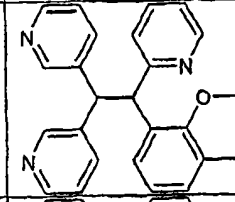
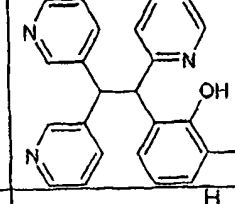
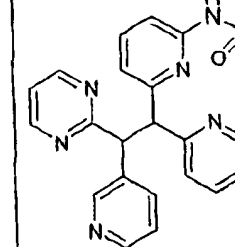
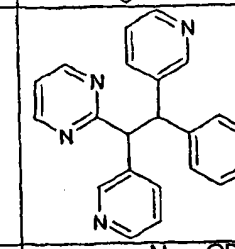
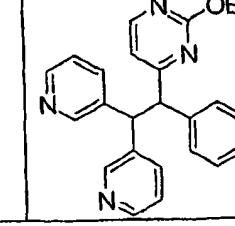
I-69	 非对映异构体 B	(±)-N-(6-[2-(3-氰基苯基)-2-吡啶-2-基-1-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基)甲磺酰胺	456.1478
I-70		(±)-6-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-甲腈	394.1650
I-71		(±)-N-[6-(1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基]乙酰胺	396.1805
I-72		(±)-N-[6-(1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基]甲磺酰胺	432.1479
I-73		(±)-N-甲基-N'-[6-(1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基]脲	411.1931
I-74		(±)-N-[6-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基]脲	397.1775
I-75		(±)-6-(1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2-胺	354.1723

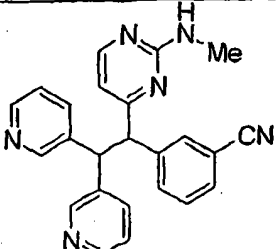
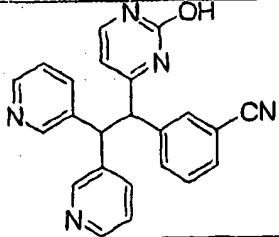
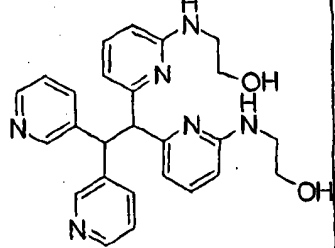
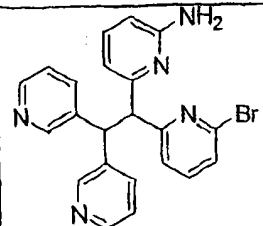
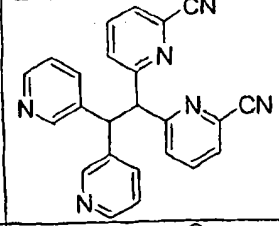
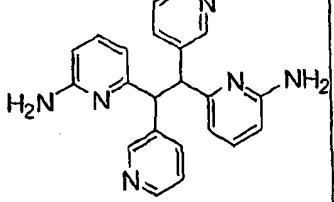
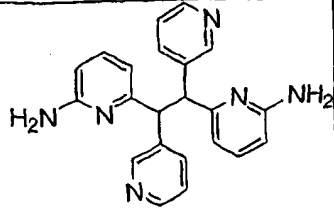
I-76		(±)-6-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-甲酰胺	412.1767
I-77		(±)-N-({6-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲基)甲磺酰胺	476.1740
I-78	 非对映异构体 A	(±)-N-[6-(2-苯基-2-吡啶-2-基-1-吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基]甲磺酰胺	431.1525
I-79	 非对映异构体 B	(±)-N-[6-(2-苯基-2-吡啶-2-基-1-吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基]甲磺酰胺	431.1539
I-80		(±)-N-{6-[2-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2-吡啶-2-基-1-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺 (非对映异构体 A)	462.1564
I-81		(±)-N-{6-[2-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2-吡啶-2-基-1-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺 (非对映异构体 B)	462.1566
I-82		(±)-N-{6-[2-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2-吡啶-2-基-1-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺 (非对映异构体)	456.1509

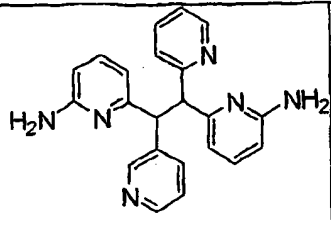
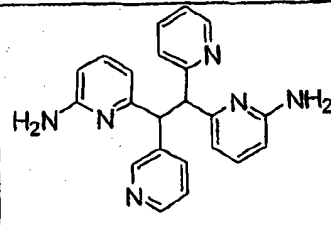
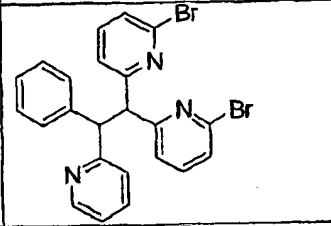
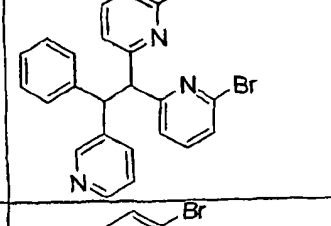
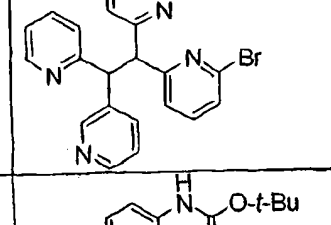
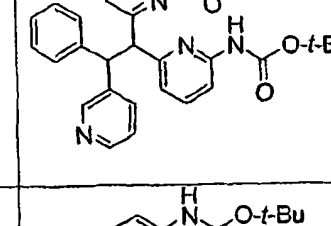
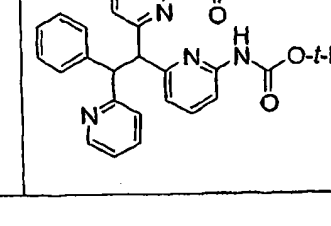
		构体 A)	
I-83		(±)-N-{6-[2-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2-吡啶-2-基-1-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺 (非对映异构体 B)	456.1490
I-84		(±)-N-[6-(2-苯基-1,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基]甲磺酰胺 (非对映异构体 A)	431.1530
I-85		(±)-N-[6-(2-苯基-1,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基]甲磺酰胺 (非对映异构体 B)	431.1532
I-86		(±)-N-[6-(2-吡啶-2-基-1,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基]甲磺酰胺 (非对映异构体 A)	432.1479
I-87		(±)-N-[6-(2-吡啶-2-基-1,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基]甲磺酰胺 (非对映异构体 B)	432.1478
I-88		(±)-6-(2-苯基-2-吡啶-2-基-1-吡啶-3-基乙基)吡啶-2-胺 (非对映异构体 A)	353.1770
I-89		(±)-6-(2-苯基-2-吡啶-2-基-1-吡啶-3-基乙基)吡啶-2-胺 (非对映异构体 B)	353.1772
I-90		(±)-N-{6-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}脲	414.1732

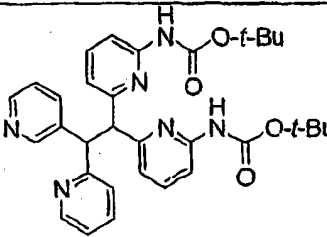
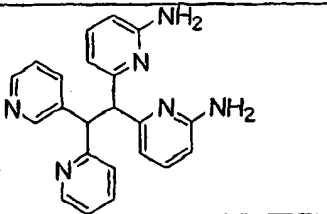
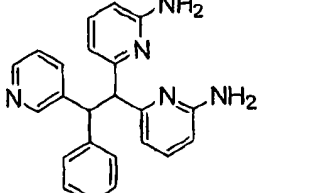
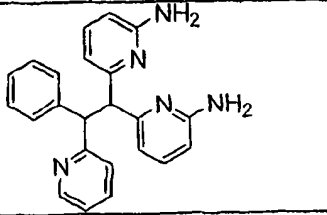
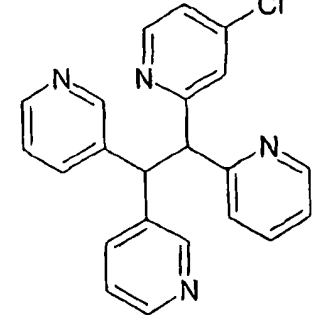
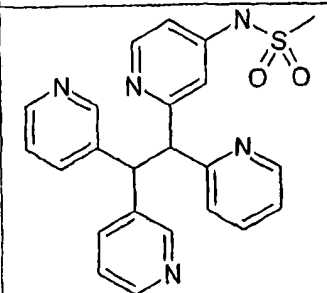
I-91		(±)-6-(2-苯基-1,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2(1H)-酮 (非对映异构体 A)	354.1611
I-92		(±)-2-溴-6-(1,2,2-三吡啶-3-基乙基)吡啶	419.0
I-93		(±)-N-[6-(1,2,2-三吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基]乙酰胺	396.1
I-94		(±)-N-[6-(1,2,2-三吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基]甲磺酰胺	432.1
I-95		(±)-6-(1,2,2-三吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基氨基甲酸甲酯	412.0
I-96		(±)-N,N-二甲基-N'-[6-(1,2,2-三吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基]脲	425.1

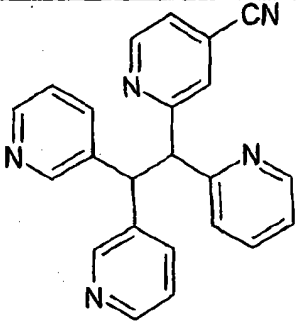
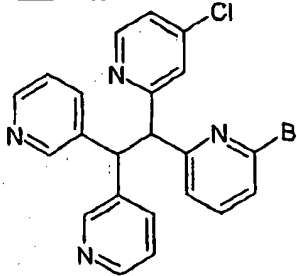
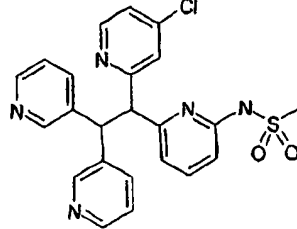
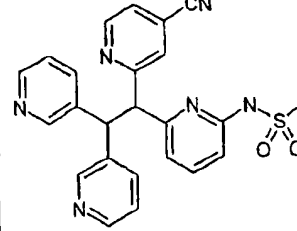
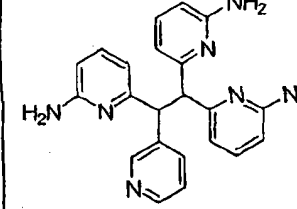
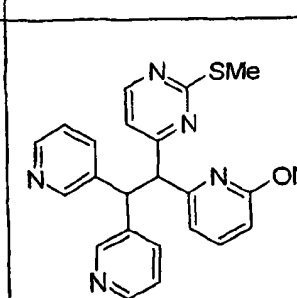
I-97		(±)-6-(1,2,2-三吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯	454.2
I-98		(±)-6-(1,2,2-三吡啶-3-基乙基)吡啶-2-胺	354.1
I-99		(±)-2-溴-6-(1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)苯酚	432.0702
I-100		(±)-2-甲氧基-5-(1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)苯腈	393.1698
I-101		(±)-2-羟基-5-(1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)苯腈	379.1535
I-102		(±)-3-[1-(2-甲氧基吡啶-3-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苯腈	393.1686
I-103		(±)-3-[1-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苯腈	379.1535

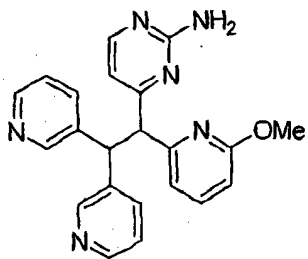
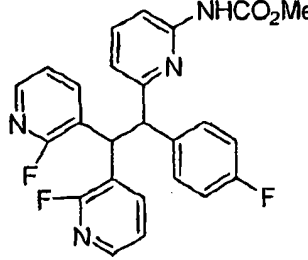
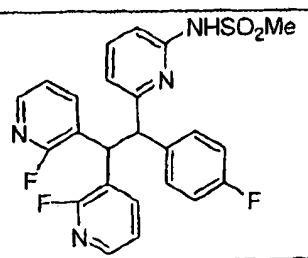
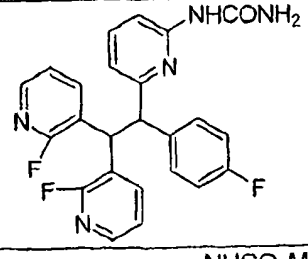
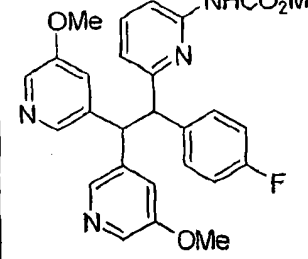
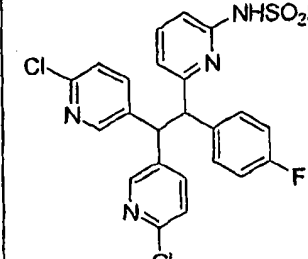
I-104		(±)-3-(1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2(1H)-酮	355.1540
I-105		(±)-2-甲氧基-3-(1,2,2-三吡啶-3-基乙基)吡啶	369.1707
I-106		(±)-3-(1,2,2-三吡啶-3-基乙基)吡啶-2(1H)-酮	355.1557
I-107		(±)-2-甲氧基-3-(1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)苄腈	393.1722
I-108		(±)-2-羟基-3-(1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)苄腈	379.1557
I-109		N-{6-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2-吡啶-3-基-2-嘧啶-2-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺 (非对映异构体的混合物)	463.1530
I-110		3-(1,2-二吡啶-3-基-2-嘧啶-2-基乙基)苄腈 (非对映异构体的混合物)	364.1543
I-111		(±)-3-[1-(2-乙氧基嘧啶-4-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苄腈	408.0

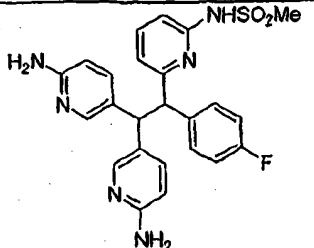
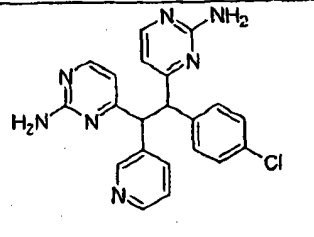
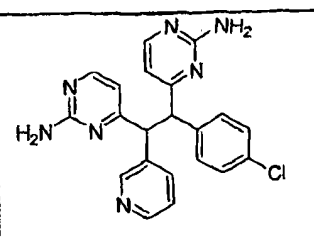
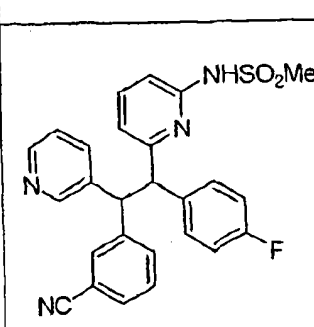
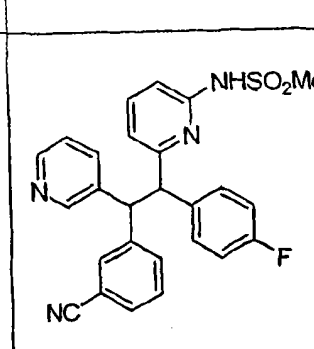
I-112		(±)-3-{1-[2-(甲基氨基)吡啶-4-基]-2,2-二吡啶-3-基乙基}吡啶	393.1
I-113		(±)-3-[1-(2-羟基吡啶-4-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶	380.1
I-114		(±)-2-[(6-{1-[6-(2-羟基乙基)氨基]吡啶-2-基}-2,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基]氨基乙醇	457.2
I-115		(±)-6-[1-(6-溴吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-胺	432.0
I-116		(±)-6-[1-(6-溴吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-甲腈	389.1
I-117		(±)-6-[2-(6-氨基吡啶-2-基)-1-吡啶-3-基-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-胺 (非对映异构体 A)	369.1801
I-118		(±)-6-[2-(6-氨基吡啶-2-基)-1-吡啶-3-基-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-胺 (非对映异构体 B)	369.1809

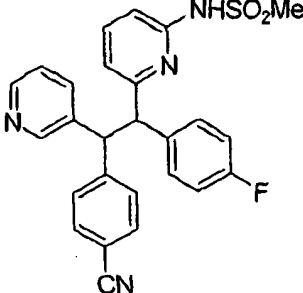
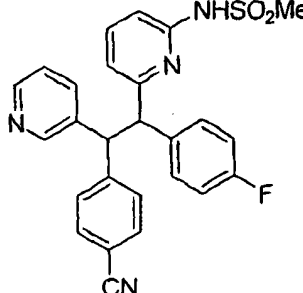
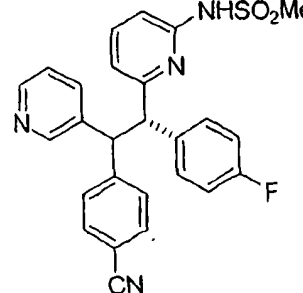
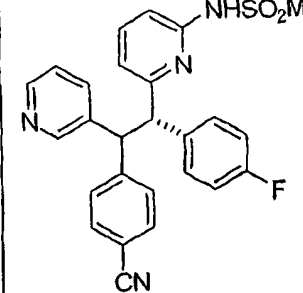
I-119		(±)-6-[2-(6-氨基吡啶-2-基)-1-吡啶-2-基-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-胺 (非对映异构体 A)	369.1812
I-120		(±)-6-[2-(6-氨基吡啶-2-基)-1-吡啶-2-基-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-胺 (非对映异构体 B)	369.1813
I-121		(±)-2-溴-6-[1-(6-溴吡啶-2-基)-2-苯基-2-吡啶-2-基乙基]吡啶	495.8
I-122		(±)-2-溴-6-[1-(6-溴吡啶-2-基)-2-苯基-2-吡啶-3-基乙基]吡啶	495.8
I-123		(±)-2-溴-6-[1-(6-溴吡啶-2-基)-2-吡啶-2-基-2-吡啶-3-基乙基]吡啶	496.9
I-124		(±)-6-(1-{6-[(叔丁氧基羰基)氨基]吡啶-2-基}-2-苯基-2-吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯	568.1
I-125		(±)-6-(1-{6-[(叔丁氧基羰基)氨基]吡啶-2-基}-2-苯基-2-吡啶-2-基乙基)吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯	568.1

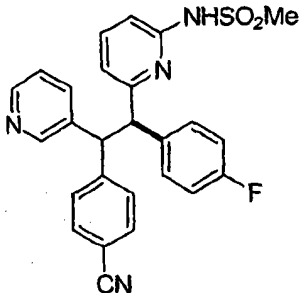
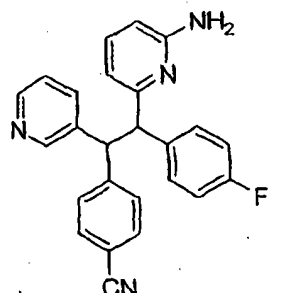
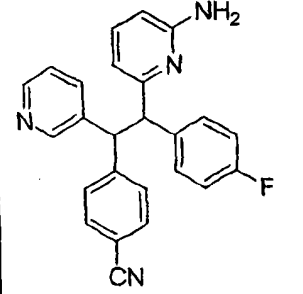
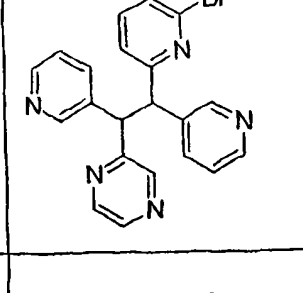
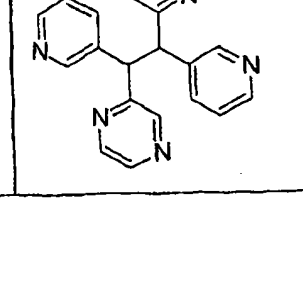
I-126		(±)-6-(1-{6-[(叔丁氧基羰基)氨基]吡啶-2-基}-2-吡啶-2-基-2-吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯	569.2
I-127		(±)-6-[1-(6-氨基吡啶-2-基)-2-吡啶-2-基-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-胺	369.1
I-128		(±)-6-[1-(6-氨基吡啶-2-基)-2-苯基-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-胺	368.1
I-129		(±)-6-[1-(6-氨基吡啶-2-基)-2-苯基-2-吡啶-2-基乙基]吡啶-2-胺	368.1
I-130		4-氯-2-(1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶	373.1225
I-131		N-[2-(1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基]甲磺酰胺	432.1486

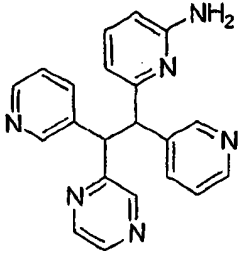
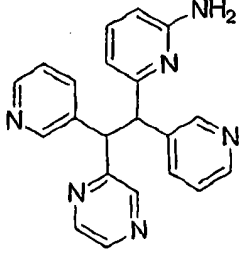
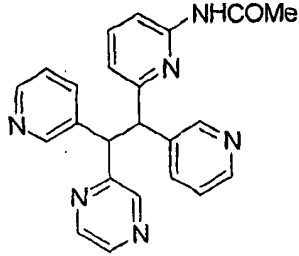
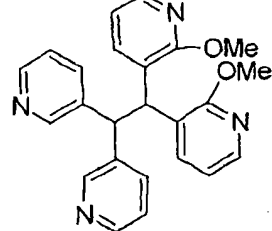
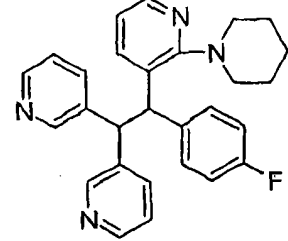
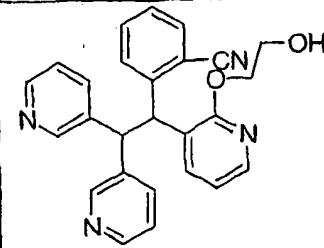
I-132		2-(1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)-4-氰基吡啶	364.1555
I-133		2-[1-(6-溴吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-4-氯吡啶	451.0316
I-134		N-{6-[1-(4-氯吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺	466.1074
I-135		N-{6-[1-(4-氰基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺	457.1434
I-136		(±)-6-[1-(6-氨基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-胺	384.15
I-137		(±)-4-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-2-(甲硫基)嘧啶	416.2

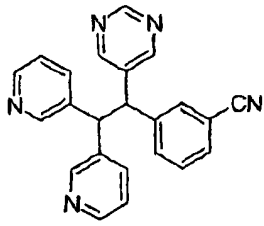
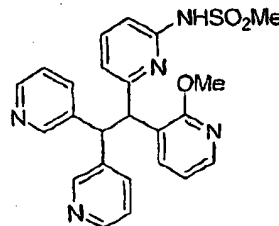
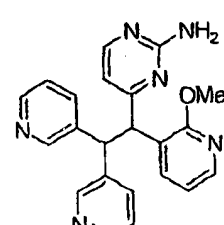
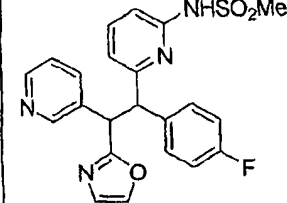
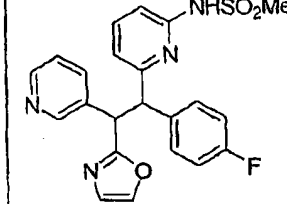
I-138		(±)-4-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-胺	385.2
I-139		(±)-6-[1-(4-氟苯基)-2,2-双(2-氟吡啶-3-基)乙基]吡啶-2-基氨基甲酸甲酯	465.2
I-140		(±)-N-{6-[1-(4-氟苯基)-2,2-双(2-氟吡啶-3-基)乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺	485.1
I-141		(±)-N-{6-[1-(4-氟苯基)-2,2-双(2-氟吡啶-3-基)乙基]吡啶-2-基}脲	450.17
I-142		(±)-6-[1-(4-氟苯基)-2,2-双(5-甲氧基吡啶-3-基)乙基]吡啶-2-基氨基甲酸甲酯	489.2
I-143		(±)-N-{6-[2,2-双(6-氯吡啶-3-基)-1-(4-氟苯基)乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺	517.1

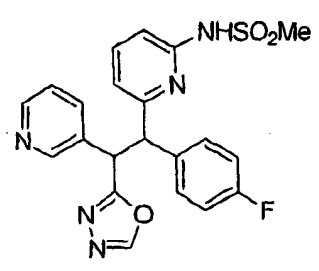
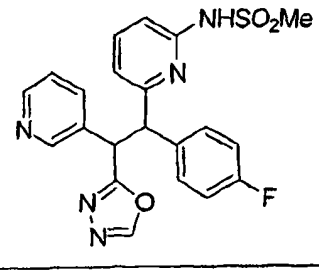
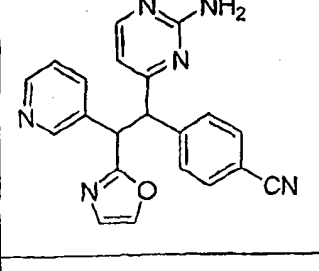
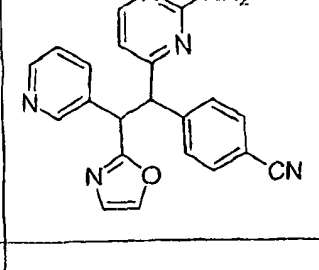
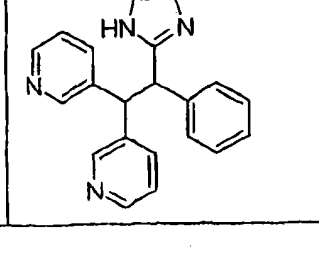
I-144		(±)-N-{6-[2,2-双(6-氨基吡啶-3-基)-1-(4-氟苯基)乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺	479.3
I-145		(±)-4-[1-(4-氯苯基)-2-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-吡啶-3-基乙基]-2-氨基嘧啶(非对映异构体 A)	404.3
I-146		(±)-4-[1-(4-氯苯基)-2-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-吡啶-3-基乙基]-2-氨基嘧啶(非对映异构体 B)	404.3
I-147		N-{6-[2-(3-氰基苯基)-1-(4-氟苯基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺 (非对映异构体 A)	473.1417
I-148		N-{6-[2-(3-氰基苯基)-1-(4-氟苯基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺 (非对映异构体 B)	473.1415

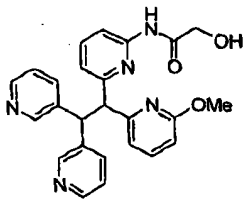
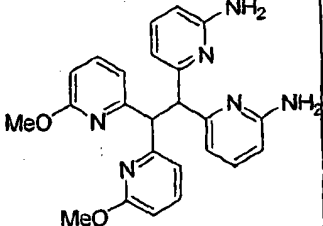
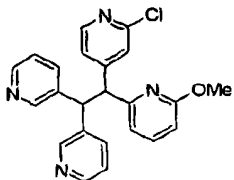
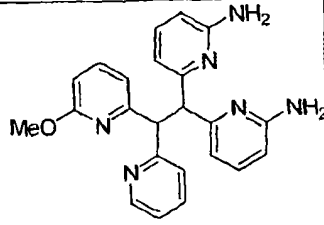
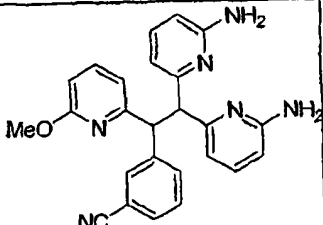
I-149		N-{6-[2-(4-氰基苯基)-1-(4-氟苯基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺 (非对映异构体 A)	473.1443
I-150		N-{6-[2-(4-氰基苯基)-1-(4-氟苯基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺 (非对映异构体 B)	473.144
I-151		N-{6-[(1S)-2-(4-氰基苯基)-1-(4-氟苯基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺 (I-149 的对映异构体 A)	473.1438
I-152		N-{6-[(1S)-2-(4-氰基苯基)-1-(4-氟苯基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺 (I-150 的对映异构体 A)	473.1437

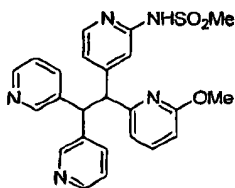
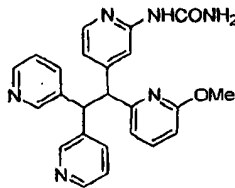
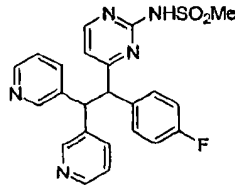
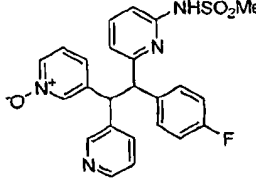
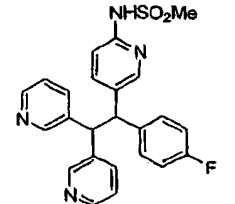
I-153		N-{6-[(1R)-2-(4-氰基苯基)-1-(4-氟苯基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺 (I-149 的对映异构体 B)	473.1425
I-154		4-[2-(6-氨基吡啶-2-基)-2-(4-氟苯基)-1-吡啶-3-基乙基]苄腈 (非对映异构体 A)	395.1688
I-155		4-[2-(6-氨基吡啶-2-基)-2-(4-氟苯基)-1-吡啶-3-基乙基]苄腈 (非对映异构体 B)	395.169
I-156		2-[2-(6-溴吡啶-2-基)-1,2-二吡啶-3-基乙基]吡嗪	418.069
I-157		2-[2-(6-溴吡啶-2-基)-1,2-二吡啶-3-基乙基]吡嗪	418.0693

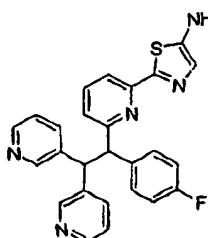
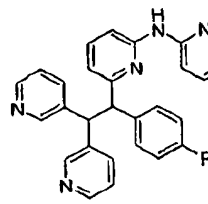
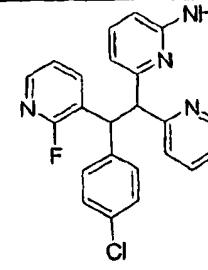
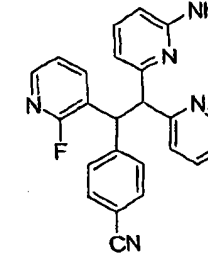
I-158		6-(2-吡啶-2-基-1,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2-胺	355.1678
I-159		6-(2-吡啶-2-基-1,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2-胺	355.1676
I-160		N-[6-(2-吡啶-2-基-1,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基]乙酰胺, 三(三氟乙酸)盐	397.1789
I-161		2-甲氧基-3-[1-(2-甲氧基吡啶-3-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶	399.1821
I-162		3-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-2-哌啶-1-基吡啶	439.2
I-163		3-{1-[2-(2-羟基乙氧基)吡啶-3-基]-2,2-二吡啶-3-基乙基}吡啶	423.1832

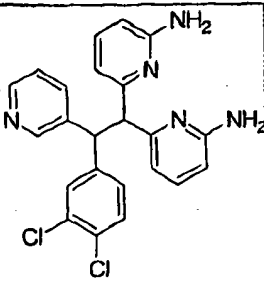
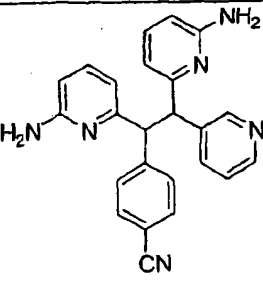
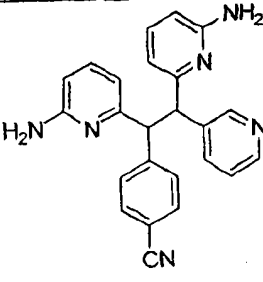
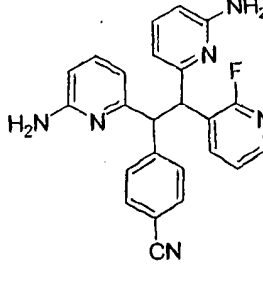
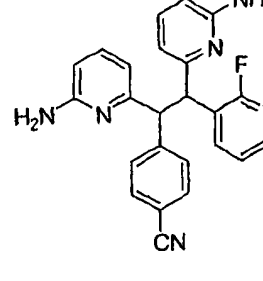
I-164		3-(2,2-二吡啶-3-基-1-嘧啶-5-基乙基)苄腈	364.1543
I-165		N-{6-[1-(2-甲氧基吡啶-3-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺	462.1614
I-166		4-[1-(2-甲氧基吡啶-3-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]嘧啶-2-胺	385.1783
I-167		N-{6-[1-(4-氟苯基)-2-(1,3-噁唑-2-基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺	439.1218
I-168		N-{6-[1-(4-氟苯基)-2-(1,3-噁唑-2-基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺	439.1215

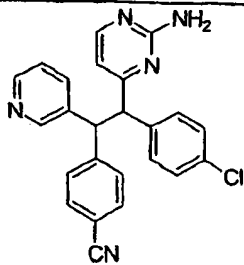
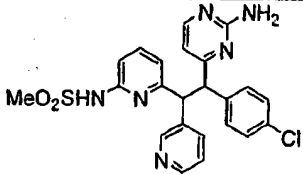
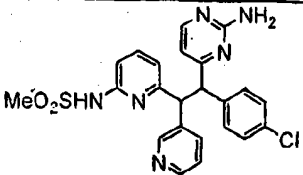
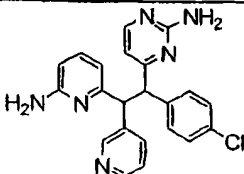
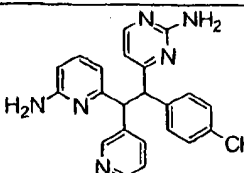
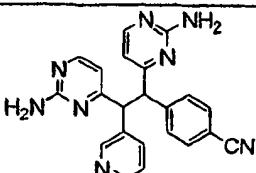
I-169		N-{6-[1-(4-氟苯基)-2-(1,3,4-噁二唑-2-基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺	440.1175
I-170		N-{6-[1-(4-氟苯基)-2-(1,3,4-噁二唑-2-基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺	440.1174
I-171		4-[1-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-(1,3-噁唑-2-基)-2-吡啶-3-基乙基]苄腈	369.1454
I-172		4-[1-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-(1,3-噁唑-2-基)-2-吡啶-3-基乙基]苄腈	369.1453
I-173		3-[2-(1H-咪唑-2-基)-2-苯基-1-吡啶-3-基乙基]吡啶	327.1620

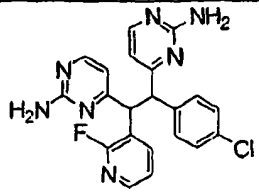
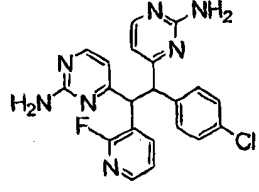
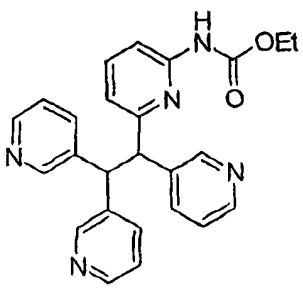
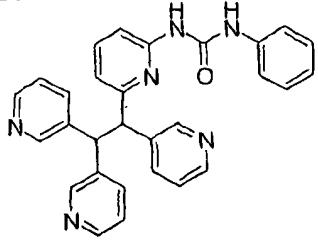
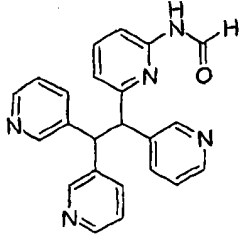
I-174		2-羟基-n-{6-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}乙酰胺	442.1862
I-175		(±)-6-[1-(6-氨基吡啶-2-基)-2,2-二-(6-甲氧基吡啶-2-基)-乙基]吡啶-2-胺	429.2015
I-176		2-氯-4-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶	403.1298
I-177		(±)-6-[1-(6-氨基吡啶-2-基)-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2-吡啶-2-基乙基]吡啶-2-胺	399.1910
I-178		3-[2,2-双(6-氨基吡啶-2-基)-1-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙基]苄腈	423.1910

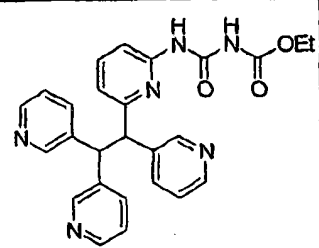
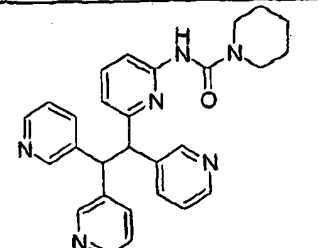
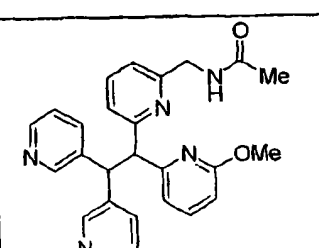
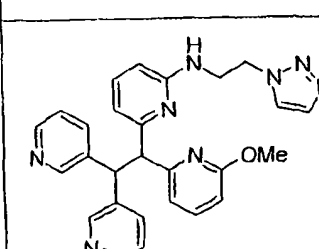
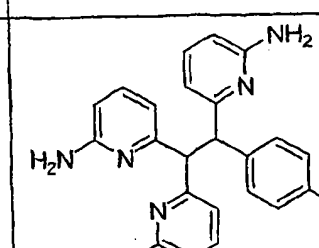
I-179		N-{4-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺	462.1607
I-180		N-{4-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}脲	427.1889
I-181		N-{4-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺	450.1420
I-182		N-{6-[1-(4-氟苯基)-2-(1-氧化吡啶-3-基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺	465.1421
I-183		N-{5-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺	449.1487

I-184		N-(5-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基)乙酰胺	413.1777
I-185		5-{6-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}-1,3,4-噻二唑-2-胺	455.1425
I-186		6-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-N-吡啶-3-基吡啶-2-胺	448.1931
I-187		(±)-6-[1-(6-氨基吡啶-2-基)-2-(2-氟吡啶-3-基-2-(4-氯苯基)乙基)吡啶-2-基]吡啶-2-胺	440.1401
I-188		4-[2,2-双(6-氨基吡啶-2-基)-1-(2-氟吡啶-3-基)乙基]苄腈	411.1713

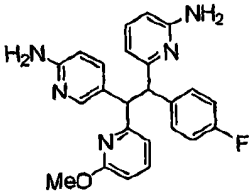
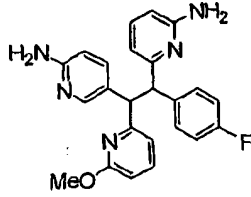
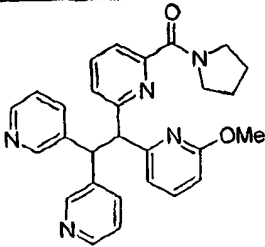
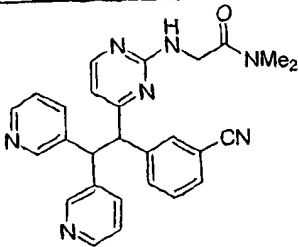
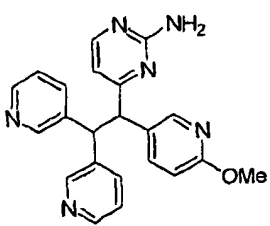
I-189		(±)-6-[1-(6-氨基吡啶-2-基)-2-(3,4-二氯苯基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-胺	402.1495
I-190		4-[1,2-双(6-氨基吡啶-2-基)-2-吡啶-3-基乙基]苜 腈	393.1835
I-191		4-[1,2-双(6-氨基吡啶-2-基)-2-吡啶-3-基乙基]苜 腈 (非对映异构体 2)	393.1828
I-192		4-[1,2-双(6-氨基吡啶-2-基)-2-(2-氟吡啶-3-基)乙基]苜腈 (非对映异构体 A)	411.1744
I-193		4-[1,2-双(6-氨基吡啶-2-基)-2-(2-氟吡啶-3-基)乙基]苜腈 (非对映异构体 B)	411.1744

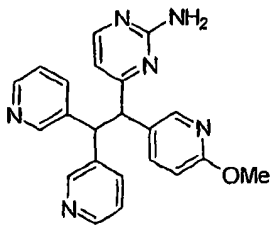
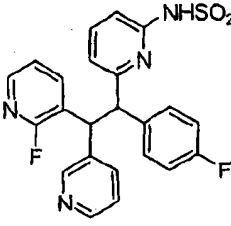
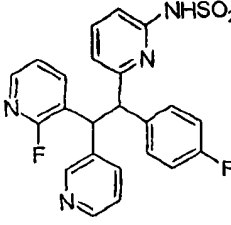
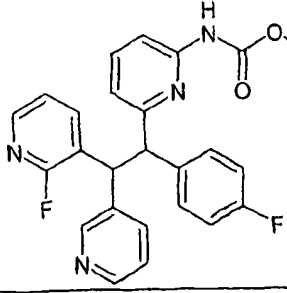
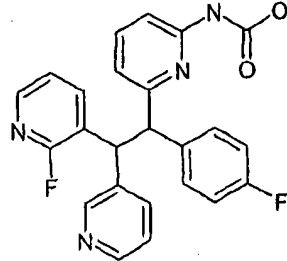
I-194		4-[2-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-(4-氯苯基)-1-吡啶-3-基乙基]苄腈 (非对映异构体 A)	412.1321
I-195		N-{6-[2-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-(4-氯苯基)-1-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺 (非对映异构体 A)	481.03
I-196		N-{6-[2-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-(4-氯苯基)-1-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺 (非对映异构体 B)	481.1201
I-197		4-[2-(6-氨基吡啶-2-基)-1-(4-氯苯基)-2-吡啶-3-基乙基]嘧啶-2-胺 (非对映异构体 A)	403.1429
I-198		4-[2-(6-氨基吡啶-2-基)-1-(4-氯苯基)-2-吡啶-3-基乙基]嘧啶-2-胺 (非对映异构体 B)	403.1420
I-199		4-[1,2-双(2-氨基嘧啶-4-基)-2-吡啶-3-基乙基]苄腈 (非对映异构体的混合物)	395.1688

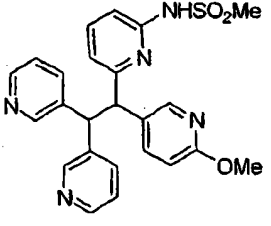
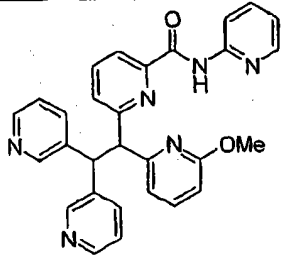
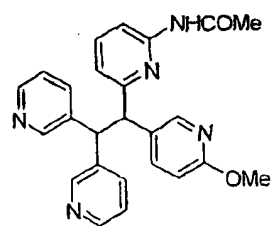
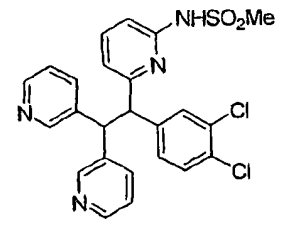
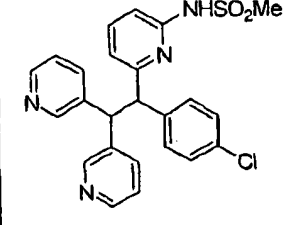
I-200		(±)-4-[1-(4-氯苯基)-2-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-(2-氟吡啶-3-基)乙基]-2-氨基嘧啶(非对映异构体 A)	421.96
I-201		(±)-4-[1-(4-氯苯基)-2-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-(2-氟吡啶-3-基)乙基]-2-氨基嘧啶(非对映异构体 B)	421.95
I-202		6-(1,2,2-三吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基氨基甲酸乙酯	426.2
I-203		N-苯基-N'-[6-(1,2,2-三吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基]脲	473.2
I-204		6-(1,2,2-三吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基甲酰胺	382.1691

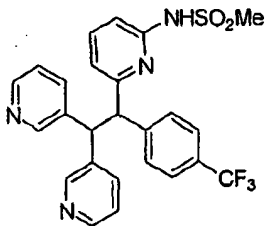
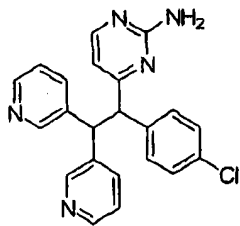
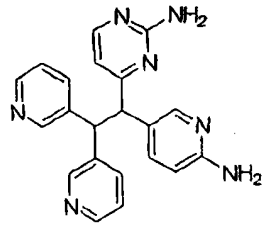
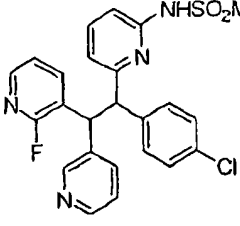
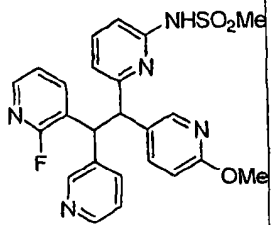
I-205		{[6-(1,2,2-三吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基]氨基}羰基氨基甲酸乙酯	469.2
I-206		N-[6-(1,2,2-三吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基]哌啶-1-甲酰胺	465.3
I-207		N-({6-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲基)乙酰胺	440.20
I-208		6-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-N-[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙基]吡啶-2-胺	479.25
I-209		4-[1,2,2-三(6-氨基吡啶-2-基)乙基]氟苯	401.2

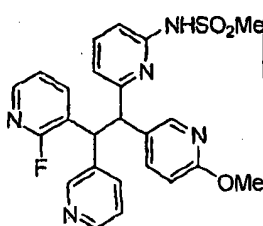
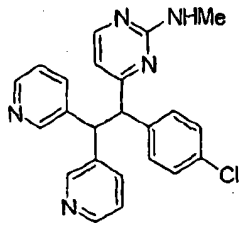
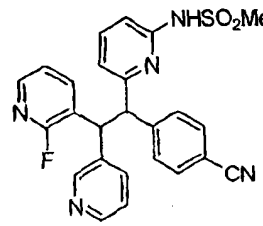
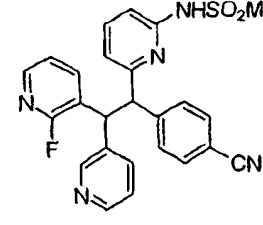
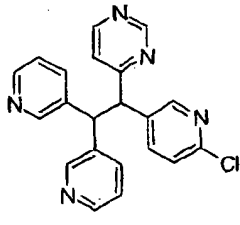
I-210		3-[1,2,2-三(6-氨基吡啶-2-基)乙基]丙腈	408.2
I-211		N-2-{6-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}-N',N'-二甲基甘氨酸	469.2
I-212		N-{6-[1-(4-氟苯基)-2,2-双(6-甲氧基吡啶-3-基)乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺	509.1
I-213		6-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2-(6-甲基氨基吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基氨基甲酸甲酯 (非对映异构体 A)	513.2
I-214		6-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2-(6-甲基氨基吡啶-3-基)乙基]吡啶-2-基氨基甲酸甲酯 (非对映异构体 B)	513.2

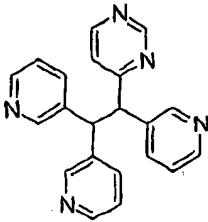
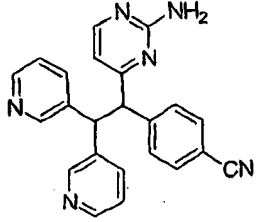
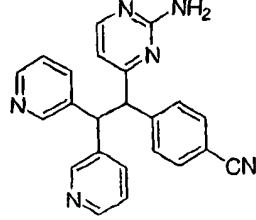
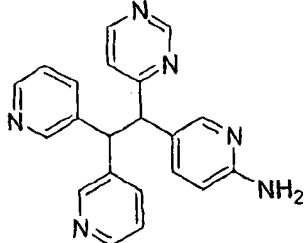
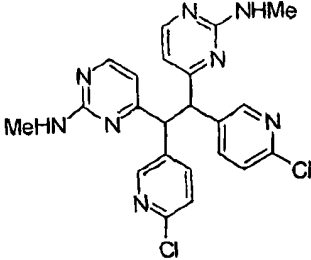
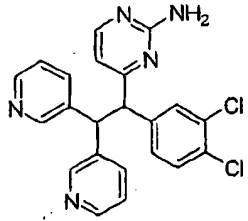
I-215		(±)-6-[1-(4-氟苯基)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-(6-甲氧基吡啶-2-基乙基]吡啶-2-胺 (非对映异构体 A)	416.2
I-216		(±)-6-[1-(4-氟苯基)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-(6-甲氧基吡啶-2-基乙基]吡啶-2-胺 (非对映异构体 B)	416.2
I-217		2-{2,2-二吡啶-3-基-1-[6-(吡咯烷-1-基羰基)吡啶-2-基]乙基}-6-甲氧基吡啶	466.20
I-218		N-2-{4-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]嘧啶-2-基}-N',N'-二甲基甘氨酸酰胺	464.2
I-219		4-[1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]嘧啶-2-胺	385.1

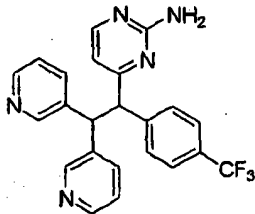
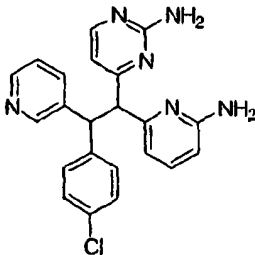
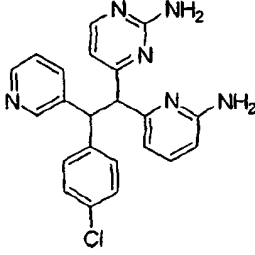
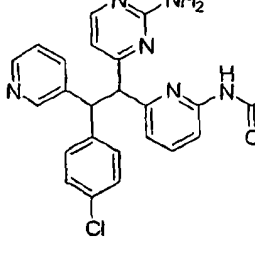
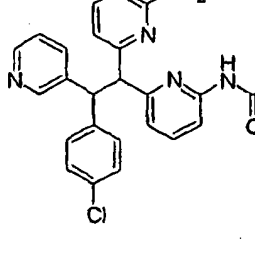
I-220		4-[1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]嘧啶-2-胺	385.1
I-221		N-{6-[1-(4-氟苯基)-2-(2-氟吡啶-3-基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺	467.2
I-222		N-{6-[1-(4-氟苯基)-2-(2-氟吡啶-3-基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺	467.2
I-223		6-[1-(4-氟苯基)-2-(2-氟吡啶-3-基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基氨基甲酸甲酯	447.2
I-224		6-[1-(4-氟苯基)-2-(2-氟吡啶-3-基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基氨基甲酸甲酯	447.2

I-225		N-(6-[1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基)甲磺酰胺	462.2
I-226		6-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-N-吡啶-2-基吡啶-2-甲酰胺	489.2
I-227		6-[1-(6-甲氧基吡啶-3-yl)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基氨基甲酸甲酯	442.3
I-228		N-(6-[1-(3,4-二氯苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基)甲磺酰胺	499.2
I-229		N-(6-[1-(4-氯苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基)甲磺酰胺	465.3

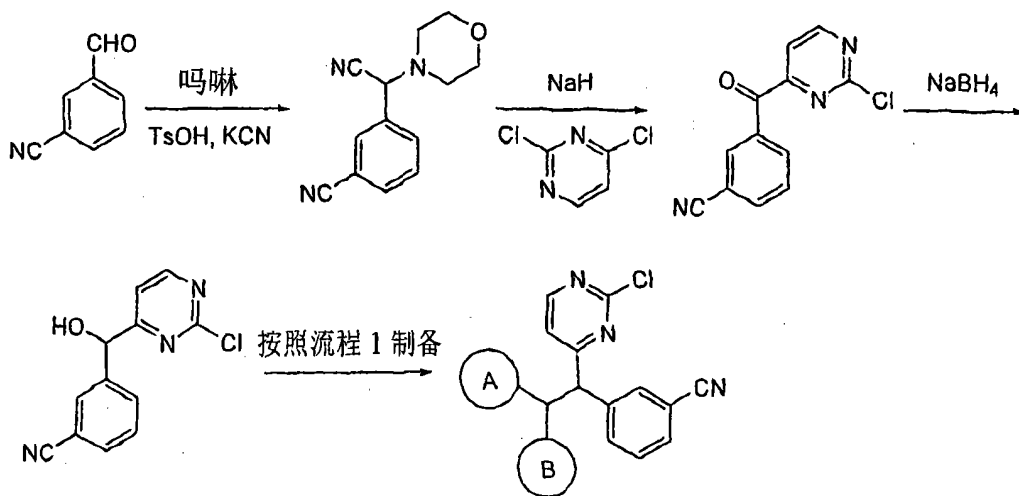
I-230		N-(6-(2,2-二吡啶-3-基-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基)吡啶-2-基)甲磺酰胺	499.2
I-231		4-[1-(4-氯苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]嘧啶-2-胺	388.3
I-232		4-[1-(6-氨基吡啶-3-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]嘧啶-2-胺 双(三氟乙酸盐)	370.2
I-233		N-{6-[1-(4-氯苯基)-2-(2-氟吡啶-3-基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺	483.2
I-234		N-{6-[2-(2-氟吡啶-3-基)-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺	480.3

I-235		N-(6-[2-(2-氟吡啶-3-基)-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基)甲磺酰胺	480.3
I-236		4-[1-(4-氯苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-n-甲基嘧啶-2-胺	402.3
I-237		N-(6-[1-(4-氰基苯基)-2-(2-氟吡啶-3-基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基)甲磺酰胺	474.3
I-238		N-(6-[1-(4-氰基苯基)-2-(2-氟吡啶-3-基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基)甲磺酰胺	474.3
I-239		4-[1-(6-氯吡啶-3-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]嘧啶	374.1

I-240		4-(1,2,2-三吡啶-3-基乙基)嘧啶	340.2
I-241		4-[1-(2-氨基嘧啶-4-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶	379.3
I-242		4-[1-(2-氨基嘧啶-4-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶	379.3
I-243		5-(2,2-二吡啶-3-基-1-嘧啶-4-基乙基)吡啶-2-胺	355.3
I-244		未命名	467.2
I-245		4-[1-(3,4-二氯苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]嘧啶-2-胺	422.1

I-246		4-(2,2-二吡啶-3-基-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基)嘧啶-2-胺	422.1
I-247		4-[1-(6-氨基吡啶-2-基)-2-(4-氯苯基)-2-吡啶-3-基乙基]嘧啶-2-胺	403.1
I-248		4-[1-(6-氨基吡啶-2-基)-2-(4-氯苯基)-2-吡啶-3-基乙基]嘧啶-2-胺	403.1
I-249		6-[1-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-(4-氯苯基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基氨基甲酸甲酯	461.1
I-250		6-[1-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-(4-氯苯基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基氨基甲酸甲酯	461.1

流程 II



3-[(2-氯嘧啶-4-基)(羟基)甲基]苄腈根据以上流程 II 和以下步骤 A-C 制备, 将此醇中间体根据流程 I 转化为实施例 II-1 至 II-3。实施例 II-4 和 II-5 按照相同的方法制备, 在步骤 B 中用 2-氯嘧啶替代 2,4-二氯嘧啶。

步骤 A

向 3-氰基苯甲醛(8.0g, 61.0mmol)中加入吗啉(10.63g, 122.0 mmol), 对甲苯磺酸(12.18g, 64.05mmol), 然后加入氰化钾(3.97g, 61.0mmol)在 12ml 水中的溶液。将混合物回流 75 分钟, 然后冷却至室温, 在饱和碳酸氢钠和二氯甲烷间分配。含水部分用二氯甲烷萃取 1 次, 所得有机部分用饱和亚硫酸氢钠洗涤 1 次。有机部分经硫酸钠干燥, 真空浓缩。用热乙醇结晶, 得到 3-[氰基(吗啉-4-基)甲基]苄腈(11.83g, 85%)。LRMS m/z (M+H) 计算值: 228.3, 实测值: 228.1。

步骤 B

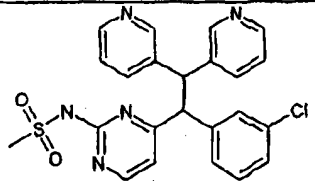
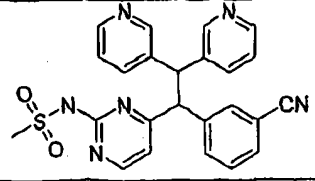
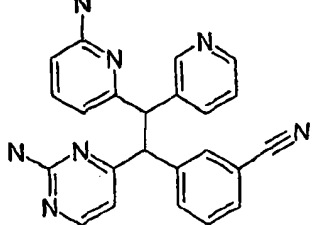
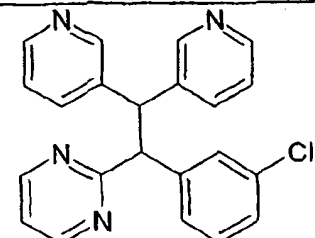
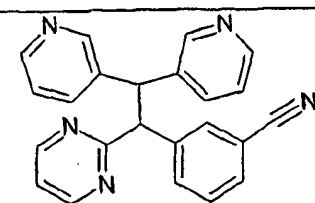
将 3-[氰基(吗啉-4-基)甲基]苄腈(5g, 22.0mmol)溶于 175ml 无水 DMF, 冷却至 0℃。一次性加入氢化钠(Aldrich, 0.58g, 24.2mmol), 在 0℃搅拌 25 分钟。一次性加入 2,4-二氯嘧啶(Aldrich, 9.83g, 66.0mmol)。10 分钟后, 再一次性加入氢化钠(1.16g, 48.4mmol), 让冷却浴升至室温。15 小时后, 将反应物用水猝灭, 在乙酸乙酯和饱

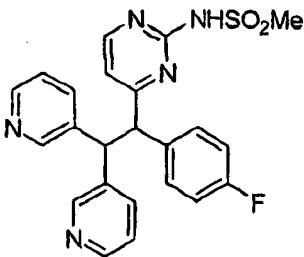
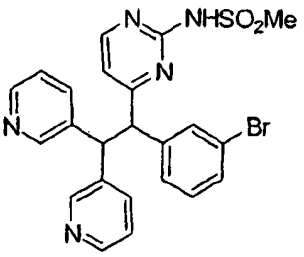
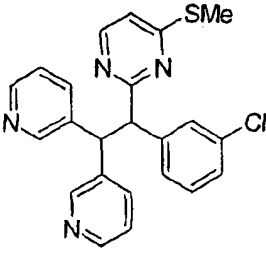
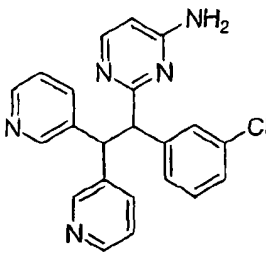
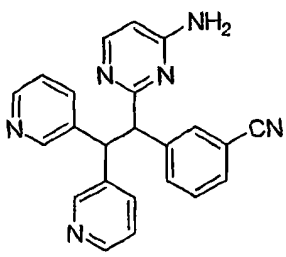
和碳酸氢钠间分配。含水部分用乙酸乙酯萃取 2 次。合并的有机部分经硫酸钠干燥，真空浓缩。将粗产物溶于 175ml 70% (v/v) 乙酸/水，回流 45 分钟。冷却反应混合物至室温，用水稀释，然后用乙酸乙酯萃取 2 次。合并的有机部分用饱和碳酸氢钠洗涤 1 次，经硫酸钠干燥，真空浓缩。粗产物通过硅胶色谱纯化(3-35%乙酸乙酯/己烷)，真空浓缩含产物的馏分，得到 3-[(2-氯嘧啶-4-基)羰基]苄腈(3.0g, 56%)。LRMS m/z (M+H) 计算值：244.7，实测值 244.0。

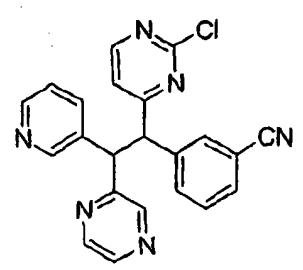
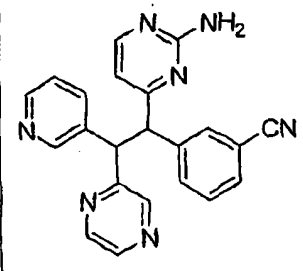
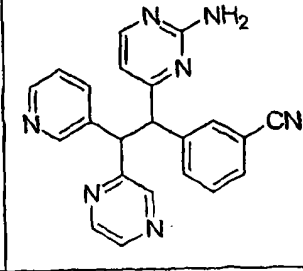
步骤 C

将 3-[(2-氯嘧啶-4-基)羰基]苄腈(3g, 12.31mmol)溶于 90ml 无水甲醇，冷却至 0℃。将硼氢化钠(Acros, 0.512g, 13.54mmol)溶于 30ml 无水甲醇，由注射器缓慢加入，在 0℃搅拌反应混合物 100 分钟。再将另外的硼氢化钠(0.256g, 6.77mmol)溶于 15ml 无水甲醇，由注射器加入。20 分钟后，反应混合物用二氯甲烷稀释，用饱和碳酸氢钠猝灭。所得混合物在二氯甲烷和饱和碳酸氢钠间分配。含水部分用二氯甲烷萃取 3 次，合并的有机部分经硫酸钠干燥，真空浓缩，得到 3-[(2-氯嘧啶-4-基)(羟基)甲基]苄腈(2.9g, 96%)。LRMS m/z (M+H) 计算值：246.7，实测值：246.0。

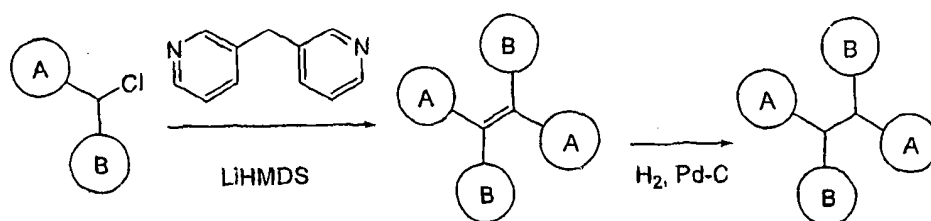
实施例 II-1 – II-13

II-1		(±)-N-{4-[1-(3-氯苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺	466.1090
II-2		(±)-N-{4-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}甲磺酰胺	457.1436
II-3		(±)-3-[2-(6-氨基吡啶-2-基)-1-(2-氨基吡啶-4-基)-2-吡啶-3-基乙基]腈 非对映异构体的混合物 (1:1)	394.1766
II-4		(±)-2-[1-(3-氯苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶	373.1217
II-5		(±)-3-(2,2-二吡啶-3-基-1-吡啶-2-基乙基)腈	364.1539

II-6		N-{2-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]嘧啶-4-基}甲磺酰胺	450.1379
II-7		N-{4-[1-(3-溴苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]嘧啶-2-基}甲磺酰胺	510.0576
II-8		2-[1-(3-氯苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-4-(甲硫基)嘧啶	419.1092
II-9		2-[1-(3-氯苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]嘧啶-4-胺	388.1
II-10		3-[1-(4-氨基嘧啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苯腈	379.1657

II-11		3-[1-(4-氯吡啶-2-基)-2-吡啶-2-基-2-吡啶-3-基乙基]吡啶	399.1137
II-12		2-[2-(4-氨基吡啶-2-基)-2-(3-氰基苯基)-1-吡啶-3-基乙基]吡啶-1-鎓 三(三氟乙酸盐)	380.1619
II-13		2-[2-(4-氨基吡啶-2-基)-2-(3-氰基苯基)-1-吡啶-3-基乙基]吡啶-1-鎓 三(三氟乙酸盐)	380.1633

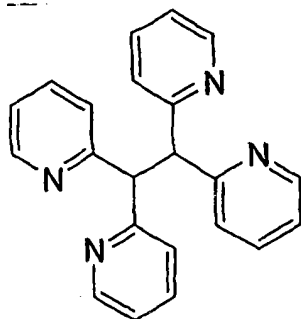
流程 III



本流程中的变量 A 和 B 如“式 I”中的定义。

实施例 III-1

2,2',2'',2'''-乙烷-1,1,2,2-四吡啶



步骤 A

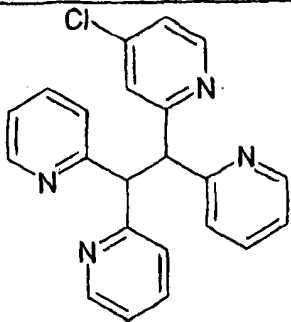
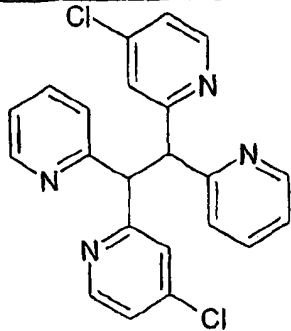
将双(3-吡啶基)甲烷(128mg)的 5ml THF 溶液冷却至-78℃。加入 LiHMDS (0.753ml 1M THF 溶液), 在-78℃搅拌 1.25 小时。用套管加入 4-氯-2-[氯(吡啶-2-基)甲基]吡啶(150mg, 参见流程 1)的 2ml THF 溶液。在-78℃搅拌 3 分钟, 然后升至 0℃, 搅拌 1 小时。撤去冰浴, 在室温下搅拌 20 小时。用饱和 NH_4Cl 猝灭, 在二氯甲烷和碳酸氢钠间分配, 含水溶液再用 CH_2Cl_2 萃取一次。合并的有机溶液经硫酸钠干燥后浓缩。快速色谱(0-8% $\text{MeOH-NH}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)处理, 得到棕黄色油状物, 将其通过反相 HPLC 进一步纯化, 得到 109mg 图示烯烃异构体的 2:1 混合物。

步骤 B

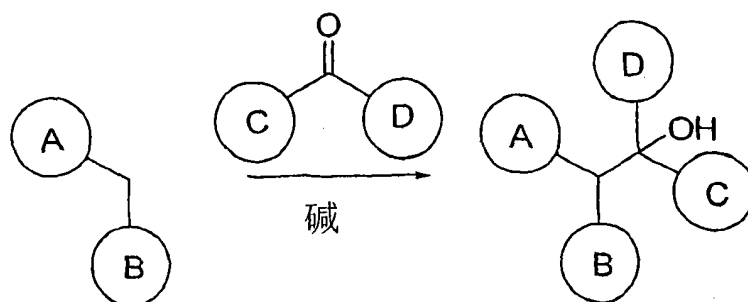
将以上烯烃异构体的混合物(40mg)与 10% Pd-C (10mg)的 约 1ml 95% EtOH 悬浮液混合。混合物用氩净化, 然后用氢短暂净化, 在氢气罐、室温下搅拌 8 小时。撤去气罐, 反应物中通入氩。通过硅藻土过滤, 用 EtOH 冲洗, 浓缩得到残余物, 通过反相 HPLC 纯化, 获得标题化合物。HRMS $[\text{M}+\text{H}] \text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4$, 实测值 339.1614。

以下化合物根据流程 III 制备, 并分离为以上步骤 B 的产物。

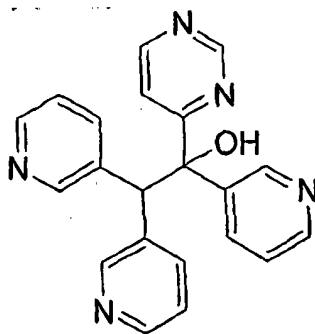
实施例 III-2 至 III-3

实施例	化合物	名称	MS (M+1)
III-2		(±)-4-氯-2-(1,2,2-三吡啶-2-基乙基)吡啶	373.1222
III-3		4-氯-2-[2-(4-氯吡啶-2-基)-1,2-二吡啶-2-基乙基]吡啶外消旋体:内消旋体 (1:1)	407.0823

流程 IV



实施例 IV-1

(±)-1,2,2-三吡啶-3-基-1-嘧啶-4-基乙醇

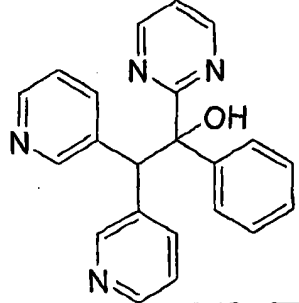
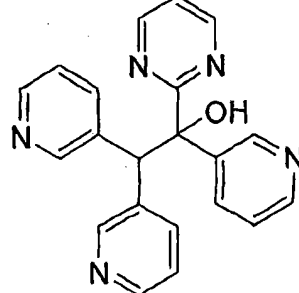
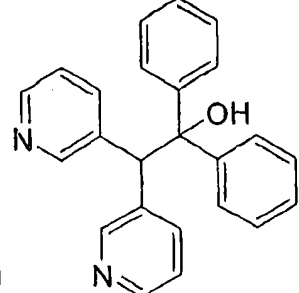
在火焰干燥的烧瓶中、氮气氛下，将二异丙基胺(0.079ml, 0.56mmol)溶于 THF (1ml)。冷却溶液至 0℃。缓慢加入正丁基锂(2.5M 己烷溶液, 0.215ml, 0.54mmol), 在 0℃搅拌反应物 15 分钟。缓慢滴加 3-(吡啶-3-基甲基)吡啶(0.087g, 0.51mmol)的 THF (1ml)溶液。反应物变为暗红色。10 分钟后,缓慢滴加吡啶-3-基(嘧啶-4-基)甲酮(0.099g, 0.54mmol, *J. Heterocyclic Chem.*, 34, 17 (1997))的 THF (1ml)溶液。在 0℃搅拌反应物 3 小时, 然后撤去冰浴。加入饱和氯化铵水溶液(20ml), 剧烈搅拌反应物。产物用 EtOAc (4 x 50ml)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 获得油状物, 通过反相 HPLC 纯化(5-95% CH₃CN/H₂O + 0.05% NH₄OH)。合并馏分, 真空浓缩, 获得为白色固体的标题化合物。

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.01 (d, 1H, J = 1.22 Hz), 8.85 (d, 1H, J = 1.95 Hz), 8.70 (d, 1H, J = 5.37 Hz), 8.58 (d, 1H, J = 2.19 Hz), 8.42 (dd, 1H, J = 1.46 Hz), 8.38-8.33 (m, 3H), 7.94-7.87 (m, 2H), 7.70-7.67 (m, 1H), 7.07 (dd, 1H, J = 1.22 Hz), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.13-7.08 (m, 2H), 5.98 (s, 1H), 5.12 (s, 1H).

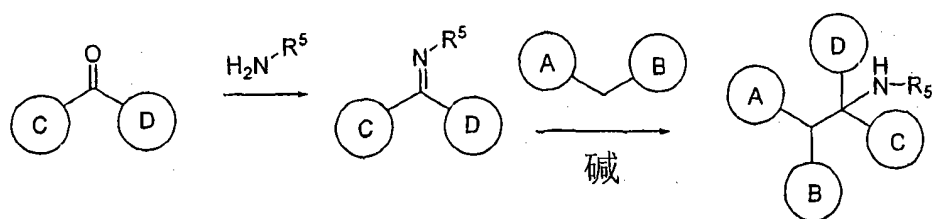
HRMS m/z (M+H) 计算值: 356.1506, 实测值: 356.1519。

以下化合物根据流程 IV 制备, 流程中的中间体根据文献方法修饰。

实施例 IV-2 至 IV-4

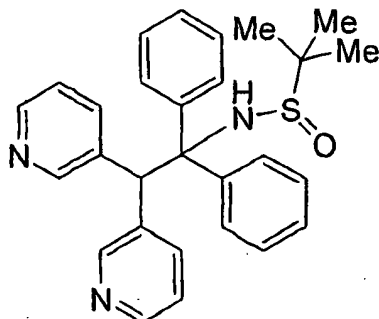
实施例	化合物	名称	MS (M+1)
IV-2		1-苯基-2,2-二吡啶-3-基-1-吡啶-2-基乙醇	355.1550
IV-3		1,2,2-三吡啶-3-基-1-吡啶-2-基乙醇	356.1510
IV-4		1,1-二苯基-2,2-二吡啶-3-基乙醇	353.2

流程 V



实施例 V-1

(S)-N-(1,1-二苯基-2,2-二吡啶-3-基乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



步骤 A

在火焰干燥的烧瓶中、氮气氛下，将二苯甲酮(0.514g, 2.82mmol)溶于无水二噁烷(5ml)。依次加入乙醇钛(IV) (1.479ml, 7.05mmol)、(S)-(-)-2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺(0.376g, 3.10mmol)。将混合物(rxn)加热至 105℃。4.5 小时后，冷却反应物至室温，加入盐水(15ml)。形成沉淀，快速搅拌反应物 10 分钟。通过硅藻土过滤悬浮液，滤饼用盐水和乙酸乙酯洗涤。滤液的分层分离。有机层经硫酸钠干燥，过滤后真空浓缩，获得黄色油状物。油状物通过快速柱色谱纯化(90:10 己烷/乙酸乙酯)。合并馏分，真空浓缩，获得浅黄色油状的(S)-N-(二苯基亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.51-7.43 (宽峰 m, 10H), 1.30 (s, 9H)。[M+H]⁺ = 286.1。

步骤 B

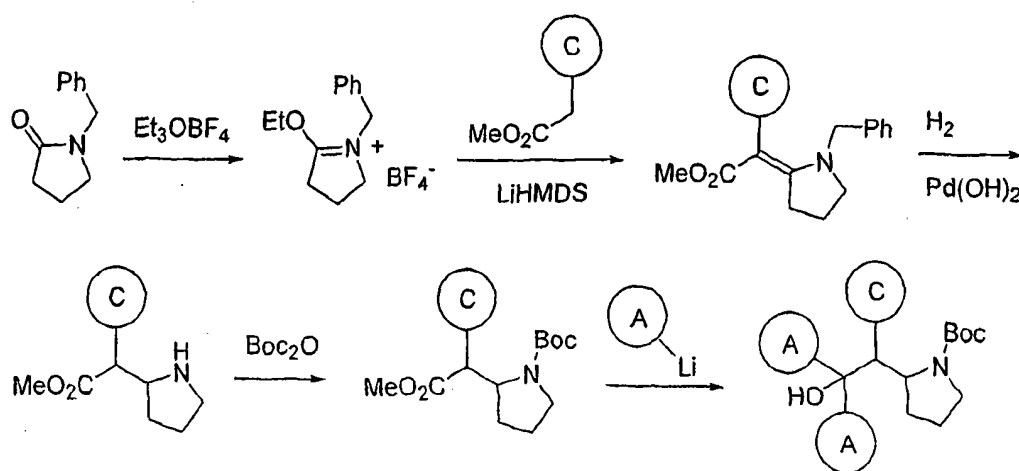
在火焰干燥的烧瓶中、氮气氛下，将 3-(吡啶-3-基甲基)吡啶(0.072g, 0.42mmol)溶于 THF (3ml)。冷却溶液至 0℃。缓慢加入双(三甲基甲硅烷基)氨基锂(1M THF 溶液, 0.465ml, 0.47mmol)，在 0℃搅拌反应物 15 分钟。反应物变为暗红色。缓慢滴加 N-(二苯基亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.121 g, 0.42mmol)的 THF (1ml)溶液。在 0℃搅拌反应物 1 小时，然后撤去冰浴。加入饱和氯化铵水溶液(20ml)，剧烈搅拌反应物。产物用 EtOAc (3 x 50ml)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥，过滤后浓缩，获得油状物，通过快速柱色谱纯化(0-5%

MeOH/CH₂Cl₂)。合并馏分，真空浓缩，获得为白色固体的标题化合物。(S)对映异构体在硫处：

¹H NMR (CD₃OD) δ 8.49 (d, 1H, J = 2.20 Hz), 8.46 (dd, 1H, J = 1.46 Hz), 8.36 (dd, 1H, J = 5.37 Hz), 8.30 (d, 1H, J = 2.20 Hz), 7.49-7.33 (m, 11H), 7.25-7.23 (m, 3H), 5.78 (s, 1H), 1.08 (s, 1H).

HRMS m/z (M+H) 实测值：478.1920 (M+Na)。

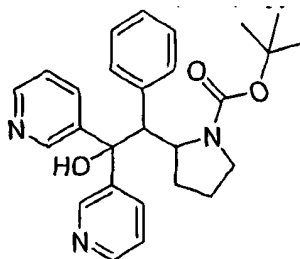
流程 VI



本流程中的变量 C 和 A 如“式 I”中的定义。

实施例 VI-1

(±)-2-(2-羟基-1-苯基-2,2-二吡啶-3-基乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (非对映异构体 A)



步骤 A:

在 0℃，向 N-苄基吡咯烷酮(2.18g, 12.4mmol)的 25ml 乙醚溶液

中加入三乙基氧膦四氟硼酸盐(2.15g, 11.3mmol)。让反应物升至环境温度, 搅拌 30 分钟, 在此期间, 固体产物从反应物中沉淀。倾析除去乙醚, 剩余残渣用乙醚洗涤三次。真空除去剩余溶剂, 得到 1-苄基-5-乙氧基-3,4-二氢-2H-吡咯膦四氟硼酸盐。

步骤 B:

将六甲基二硅氮化锂溶液(8.39ml 1M 四氢呋喃溶液, 8.39mmol)加入无水 THF 中, 冷却至 -78°C 。滴加苯基乙酸甲酯(1.15ml, 7.99mmol), 搅拌反应物 15 分钟。滴加 1-苄基-5-乙氧基-3,4-二氢-2H-吡咯膦四氟硼酸盐的 5ml 四氢呋喃溶液, 1 小时后, 让反应物升至室温。混合物用饱和碳酸氢钠溶液猝灭, 升至环境温度, 倒入水中。含水层用 EtOAc 萃取, 有机萃取物用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤后真空浓缩。残余物通过硅胶色谱纯化(25-30% EtOAc/己烷), 获得 2-(1-苄基吡咯烷-2-亚基)(苯基)乙酸甲酯。ESI + MS: 308.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 C:

向 2-(1-苄基吡咯烷-2-亚基)(苯基)乙酸甲酯(0.505g, 1.64mmol)的 5ml 甲醇溶液中加入氢氧化钡(II) (231mg, 1.64mmol), 在氢气罐下搅拌反应物。三天后, 通过硅藻土过滤混合物, 将硅藻土垫用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 冲洗, 真空浓缩滤液, 得到苯基(吡咯烷-2-基)乙酸甲酯(为两种非对映异构体的混合物)。ESI + MS: 220.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 D:

向苯基(吡咯烷-2-基)乙酸甲酯(0.360g, 1.64mmol)的 5ml 四氢呋喃溶液中加入二碳酸二叔丁酯(717mg, 3.28mmol), 搅拌反应物过夜。真空浓缩混合物, 然后通过硅胶色谱纯化(20% EtOAc/己烷), 得到 2-(2-甲氧基-2-氧代-1-苯基乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。ESI + MS: 264.2 $[\text{M}+\text{H}-\text{异丁烯}]^+$ 。

步骤 E:

将 3-溴吡啶(0.790ml, 8.20mmol)溶于 30ml 无水乙醚, 冷却至-

78°C。在 10 分钟内通过注射器滴加正丁基锂(3.28ml, 2.5M 己烷溶液, 8.20mmol)。在搅拌 15 分钟后, 滴加 2-(2-甲氧基-2-氧代-1-苯基乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.524g, 1.64mmol)的 5ml 乙醚溶液。在 -78°C 搅拌反应物 45 分钟, 用碳酸氢钠饱和水溶液猝灭, 倒入碳酸氢钠饱和水溶液和 EtOAc 中。有机层用盐水萃取, 经硫酸钠干燥, 过滤后真空浓缩。残余物通过制备反相 HPLC 纯化, 合并的纯馏分在 CH₂Cl₂ 和碳酸氢钠饱和水溶液间分配。浓缩有机馏分, 得到标题化合物的一种非对映异构体。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.03 (br s, 1H), 8.56 (br s, 1H), 8.52 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (br s, 1H), 7.36 (dd, *J* = 7.8 and 4.8 Hz, 1H), 7.06-7.12 (m, 4H), 7.02 (dd, *J* = 7.8 and 4.8 Hz, 1H), 5.1 (br s, 1H), 4.28 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.50 (m, 9H), 1.30 (m, 1H). HRMS [M+H]

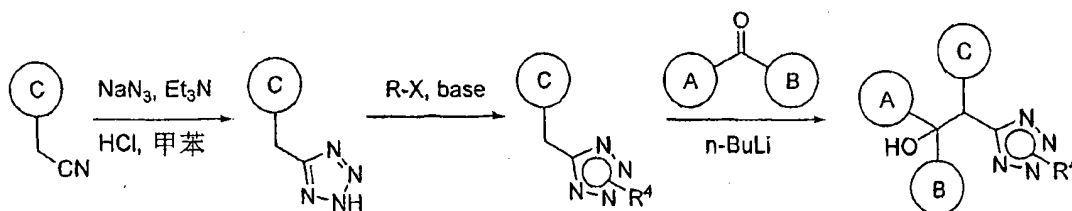
C₂₇H₃₂N₃O₃ 计算值: 446.2438, 实测值: 446.2424。

以下化合物根据流程 VI 制备, 流程中的中间体根据文献方法修饰。通过氨基甲酸酯 VI-I 的酸脱保护反应制备实施例 VI-2。用醋酸酐乙酰化 VI-2, 得到 VI-3。实施例 VI-4 和 VI-5 用 N-甲基吡咯烷酮按照流程制备, 省略 Boc 保护步骤。

实施例 VI-2 — VI-5

实施例	化合物	名称	MS (M+1)
VI-2		(±)-2-苯基-1,1-二吡啶-3-基-2-吡咯烷-2-基乙醇 (非对映异构体 A)	346.1902
VI-3		(±)-2-(1-乙酰基吡咯烷-2-基)-2-苯基-1,1-二吡啶-3-基乙醇 (非对映异构体 A)	388.2009
VI-4		(±)-2-(4-氟苯基)-2-(1-甲基吡咯烷-2-基)-1,1-二吡啶-3-基乙醇 (非对映异构体 A)	378.1974
VI-5		(±)-2-(4-氟苯基)-2-(1-甲基吡咯烷-2-基)-1,1-二吡啶-3-基乙醇 (非对映异构体 B)	378.1976

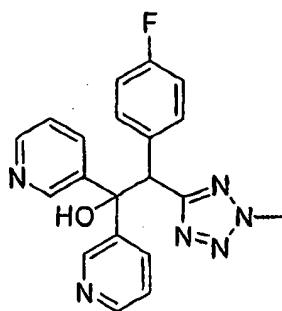
流程 VII



本流程中的变量 A、B、C 和 R⁴ 如“式 I”中的定义。X 为离去基团，例如卤化物。

实施例 VII-1

(±)-2-(4-氟苯基)-2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-1,1-二吡啶-3-基乙醇

**步骤 A:**

向(4-氟苄基)乙腈(5.00g, 37.0mmol)的 100ml 甲苯溶液中加入叠氮化钠(7.22g, 111mmol)、三乙胺(15.5ml, 111mmol)和浓 HCl 水溶液(9.25ml, 111mmol)。将反应物在 90℃加热过夜。冷却溶液至室温, 用水和 1N NaOH 溶液萃取。合并的水层用乙醚洗涤 3 次, 用浓 HCl 水溶液酸化, 过滤收集所得沉淀, 用 0.1N HCl 溶液冲洗。所得固体与甲苯共沸甲苯, 得到 5-(4-氟苄基)-2H-四唑。ESI + MS: 178.9 [M+H]⁺。

步骤 B:

向 5-(4-氟苄基)-2H-四唑 (0.500g, 2.81mmol)的 10ml 乙腈溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺(9.8ml, 56mmol)和碘甲烷(0.227ml, 3.65mmol)。将溶液在 60℃微波照射 2 小时, 然后冷却至室温。混合物在水和 EtOAc 间分配, 有机层用 1N NaOH 溶液和盐水萃取。干燥 (Na₂SO₄)有机层, 过滤后真空浓缩, 得到 5-(4-氟苄基)-2-甲基-2H-四唑和 5-(4-氟苄基)-1-甲基-1H-四唑的混合物(1:1), 将其与甲苯共沸, 然后用于下一反应。两种异构体的 ESI + MS: 193.2 [M+H]⁺。

步骤 C:

在-78℃,向 5-(4-氟苄基)-2-甲基-2H-四唑和 5-(4-氟苄基)-1-甲基-1H-四唑的 1:1 混合物(0.209g, 1.09mmol)的乙醚:四氢呋喃(10ml, 1:1)溶液中滴加 n-BuLi (0.434ml 2.5 M 己烷溶液, 1.09mmol)。搅拌 1 小时后, 滴加二吡啶-3-基甲酮(200mg, 1.09mmol)的 3ml 四氢呋喃溶液。30 分钟后, 将反应物用套管转移到-78℃的含 1ml 浓 HCl 水溶液的 100ml 乙醚溶液, 由此猝灭反应。真空浓缩混合物后, 将所得残余物

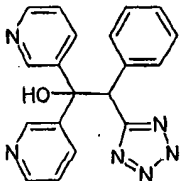
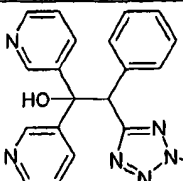
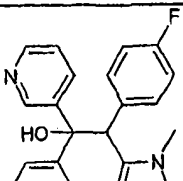
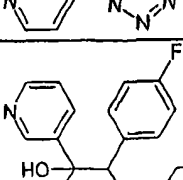
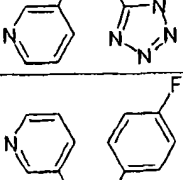
溶于 EtOAc，用 10%碳酸钠水溶液和盐水萃取，干燥(Na_2SO_4)，过滤后真空浓缩。残余物通过制备反相 HPLC 纯化，得到标题化合物以及一种区域异构体(实施例 VII-4)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, d_6 -DMSO): δ 8.91 (br s, 1H), 8.66 (br s, 1H), 8.36 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.07 (br d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.82 (br d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.7$ and 5.6 Hz, 2H), 7.29 (dd, $J = 8.3$ and 4.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 8.0$ and 4.6 Hz, 1H), 6.95 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.16 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.23 (s, 3H).

HRMS $[\text{M}+\text{H}]$ $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FN}_6\text{O}$ 计算值: 377.1521 , 实测值: 377.1527。

以下化合物根据流程 VII 制备，流程中的中间体根据文献方法修饰。通过 2-苯基-1,1-二吡啶-3-基-2-(2-三苯甲基-2H-四唑-5-基)乙醇的酸脱保护反应制备实施例 VII-2。

实施例 VII-2 — VII-6

实施例	化合物	名称	MS (M+1)
VII-2		(±)-2-苯基-1,1-二吡啶-3-基-2-(2H-四唑-5-基)乙醇	345.1468
VII-3		(±)-2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-2-苯基-1,1-二吡啶-3-基乙醇	359.1630
VII-4		(±)-2-(4-氟苯基)-2-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-1,1-二吡啶-3-基乙醇	377.1526
VII-5		(±)-2-(1-乙基-1H-四唑-5-基)-2-(4-氟苯基)-1,1-二吡啶-3-基乙醇	391.1683
VII-6		(±)-2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-2-(4-氟苯基)-1,1-二吡啶-3-基乙醇	391.1688

使用下述方法,评估了本发明的代表性化合物,发现它们在 Kv1.5 测试中具有活性,从而证实了本发明化合物作为 Kv1.5 抑制剂和抗心律失常药的用途。此类化合物具有正向速率依赖性,大幅度地阻滞外向钾电流,或者优先以快速的去极化或心率阻滞外向钾电流。下述的电生理学研究可鉴定这类化合物。例如,在以 1Hz 和 3Hz 的频率输出去极化训练时,如果在长 10 秒的训练中,在 3Hz 下观测到的阻滞量大于在 1Hz 的阻滞量,则阻滞具有“速率依赖性”。在随着阻滞剂的使用外向钾电流阻滞量增加或心肌细胞的反复去极化过程中, Kv1.5 阻滞剂还可能显示使用依赖性。随着训练或一系列特定

速率或频率的脉冲或去极化中的各次连续的去极化作用，出现很大程度的阻滞使用依赖性。例如，在频率为 1Hz，10 次去极化的训练中，如果该训练中第 10 次脉冲的阻滞量大于第 1 次脉冲的阻滞量，则阻滞具有“使用依赖性”，Kv1.5 阻滞剂可具有使用依赖性和速率依赖性。

使用不同物种(包括但不限于人、大鼠、小鼠、狗、猴子、白鼬、兔、豚鼠或山羊)的心肌细胞或其它组织，通过天然 I_{Kur} 电生理学研究也可鉴定 Kv1.5 阻滞剂。在天然组织中，Kv1.5 可作为同源寡聚体或含其它 Kv 家庭成员的异源寡聚体存在，或者可存在于与 β 亚基的复合物中。本发明化合物可阻滞 Kv1.5 同源或异源寡聚体或者含 β 亚基的复合物中的 Kv1.5。

Kv1.5 测定法

高通量 Kv1.5 平面膜片箝测试是系统性初筛。它证实特异性作用 Kv1.5 钾通道药物的活性并提供所述药物功效的功能测量。Kiss 等在 Assay and Drug Dev. Tech., 1(1-2): 127-135, 2003 中、Schroeder 等在 J. of Biomol. Screen., 8(1): 50-64, 2003 中介绍了这种用于 Kv1.5 以及其它电压门控离子通道的仪器的应用。

将稳定表达人 Kv1.5 钾通道 α 亚基(克隆自人心脏)的中国仓鼠卵巢细胞(CHO)在补充了 10% FBS、100U/ml 青霉素、100 μ g/ml 链霉素、1000 μ g/ml G-418 硫酸盐的 Ham F12 培养基中生长至 90-100%汇合。将细胞通过用 Versene 处理继代培养，然后悬浮在磷酸盐缓冲盐水(PBS)中，离心。将细胞沉淀重新悬浮在 PBS 中，所得悬浮液置于 IonWorks™ HT 设备的细胞贮存器中。

电生理学记录采用胞内溶液进行，所述溶液含有以下物质：K-葡萄糖酸盐 100mM、KCl 40mM、MgCl₂ 3.2mM、EGTA 3mM、N-2-羟基乙基哌嗪-N¹-2-乙磺酸(HEPES) 5mM，调节至 pH 7.3。将两性霉素(Sigma)制备为 30mg/ml 母液，用内部缓冲液稀释至 0.1mg/ml 的最终工作浓度。外部溶液是 Dulbecco's PBS (Invitrogen)，并且包含：CaCl₂

0.90mM、KCl 2.67mM、K₃PO₄ 1.47mM、MgCl₂ 0.50mM、NaCl 138mM、Na₃PO₄ 8.10mM，其 pH 为 7.4。所有化合物用 DMSO 制备为 10mM 母液。将各化合物稀释到外部缓冲液中，随后在实验过程中从药物板转移到 Patchplate (最终 DMSO 浓度 < 0.66% vol.)。

在室温下记录 Kv1.5 离子电流，放大膜电流(RMS ~ 10pA)，在 10 kHz 下取样。在所有实验中，在测试脉冲前施加 160ms 超极化(10mV)预脉冲 200ms 进行漏减(leak subtraction)，从而测量漏泄电导。膜片箴刺激方案如下：

1. 在 Patchplate 孔中加载 3.5 μ l 外部缓冲液。
2. 通过在每个孔上施加 10mV，160ms 电位差，测定平面微量移液管孔阻抗(Rp) (孔试验)。
3. 将细胞用移液管移入 Patchplate 中，在每个 Patchplate 孔底部形成具有 1-2 μ m 孔的高阻抗封接，进行封接测试扫描以确定有多少 Patchplate 孔具有形成了封接的细胞。
4. 为了增加进入细胞的电流，将含两性霉素的胞内溶液在 Patchplate 底侧循环 4 分钟。
5. 在 Patchplate 的每个孔上施加化合物加入前的测试脉冲。方案：将细胞在 -80mV 的膜保持电位下电压钳制 15 秒，随后施加 5Hz 刺激训练(27 x 150ms 去极化至 +40mV)，膜电位阶跃至 +40mV，引起外向(正)离子电流。
6. 将化合物加入 Patchplate 的各个孔中。让化合物孵育 5 分钟。
7. 应用化合物加入后的测验脉冲方案。方案：细胞在 -80mV 的膜保持电位下电压钳制 15 秒，随后施加 5Hz 刺激训练(27 x 150ms 去极化至 +40mV)。

脱机进行数据分析。进行药物加入前和药物加入后的成对比较，以确定每个化合物的抑制效果。将在第 27 次去极化至 +40mV(5Hz 训练)期间的峰值对照电流的抑制百分数作为拮抗剂浓度的函数绘图。通过 Hill 方程对浓度反应数据拟合，求出抑制 50% 电流所需的药物

浓度(IC_{50}): 对照百分数 = $100 \times (1 + ([\text{药物}]/IC_{50})^p)^{-1}$ 。

对每个细胞得到 4 个算术度量值:

1)封接阻抗

2)基线度量值(第一次去极化至+40mV 前, 在-70mV 下 5-45ms 间的平均电流)

3)电流升高度量值(化合物加入前第 1 次去极化至+40mV 期间的平均电流振幅减去化合物加入前第 27 次去极化至+40mV 期间的平均电流振幅)

4)峰值电流(在 5Hz 训练期间第 27 次去极化至+40mV 间最大电流振幅)。

获得化合物加入前和加入后的所有度量值。如果出现以下结果, 则不对该细胞进行进一步的分析:

1)封接阻抗 < 50M Ω

2)化合物加入前的基线度量值 > $\pm 100\text{pA}$

3)电流升高度量值 > -0.2nA

4)读数前的峰值电流 < 400pA。

在以上高通量 Kv1.5 平面膜片箝测试中, 上述化合物在 33 μM 或更低浓度下的抑制作用大于等于 20%。

原子吸收光谱方案:

本测试鉴定特异性阻滞在 CHO 细胞中异种表达的人 Kv1.5 钾通道的药物, 采用火焰原子吸收光谱法(FAAS)测量 Rb^+ 外向通量。所应用的测量离子通道活性的 FAAS 改编自 Terstappen 等所著的 *Anal. Biochem.*, 272: 149-155, 1999。

按照上述方法培养表达人 Kv1.5 的 CHO 细胞, 随后用胰岛素-EDTA 收获, 用培养基洗涤。

1. 将细胞以 40000 细胞/孔接种到 96 孔细胞培养板(试验板), 让细胞在 37 $^{\circ}\text{C}$ 下生长 48 小时。

2. 除去培养基, 在 37℃、5% CO₂ 下加入 200μl Rb Load Buffer (Aurora Biomed, Vancouver, BC) 3 小时。

3. 细胞用 200μl Hank 平衡盐溶液(HBSS)洗涤 5 次, 随后加入 100μl 含试验化合物或 0.5% DMSO 的 HBSS。

4. 10 分钟后, 加入含 140mM KCl 的 HEPES 缓冲的盐水, 将板在室温、轻微振荡下孵育 5 分钟。

5. 随后立即将 150μl 上清液转移到新的 96 孔板中, 吸出剩余的上清液。

6. 向试验板中加入 120μl Cell Lysis Buffer (Aurora Biomed, Vancouver, BC), 在分析前振荡 10 分钟。

7. 用 ICR-8000 自动 AAS 设备(Aurora Biomed, Vancouver, BC) 测量在上清液(SUP)和溶胞产物(LYS)样品中的 Rb 含量。

通量百分数 = 100% × (SUP/(LYS+SUP))。

% INH = 100% × (1-(A-B)/(C-B)), 其中 A 是在试验化合物存在下的通量百分数, B 是在 10mM (6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)-N,N-二甲基甲铵氯化物存在下的通量百分数, C 是在 0.25% DMSO 存在下的通量百分数。

在以上的 AAS 测试中, 上述化合物在 25μM 或更低浓度下的抑制作用大于等于 25%。

本发明化合物可以通过使活性成分化合物与温血动物身体的作用位点接触的任何方式给予, 用于治疗或预防本发明所述的痛苦和疾病。例如, 可以通过口服、局部(包括透皮)、眼部、含化、鼻内、吸入、阴道内、直肠、池内和胃肠外给药。本文所用术语“胃肠外给药”是指包括皮下、静脉内、肌内、关节内注射或输注、胸骨内和腹膜内给药的方式。

本发明化合物可以通过任何常规的联合各种药物使用的方式, 作为独立的治疗药物或者以与治疗药物组合的形式给药。它们可以被单独给予, 但是通常结合根据所选给药途径和标准药学实践选择

的药用载体一起给予。

对于本文公开的目的来讲，温血动物是具有体内平衡机制的动物界成员，包括哺乳动物和鸟类。

给药剂量取决于接受者的年龄、健康状况和体重、疾病程度、同时进行的疗法类型(如果有的话)、治疗的频率以及所需效果的性质。通常，活性成分化合物的日剂量为每天约 1-500mg。一般来说，每天分一次或多次给予 10-100mg 可有效获得所需疗效。这些剂量是治疗和预防上述痛苦和疾病，例如心律失常(例如心房纤维性颤动、心房扑动、房性心律失常和室上性心动过速)、血栓栓塞事件(例如中风和充血性心力衰竭)以及免疫抑制的有效量。

活性成分可以固体剂型(例如胶囊剂、片剂、锭剂、糖锭剂、粒剂和散剂)或液体剂型(例如酏剂、糖浆剂、乳剂、分散体和混悬剂)口服给予。活性成分还可以以无菌液体剂型(例如分散体、混悬剂或溶液剂)胃肠外给予。也可使用其它剂型给予活性成分，如用于局部给药的软膏剂、乳膏剂、滴剂、透皮贴剂或散剂，用于眼部给药的眼用溶液剂或混悬剂(即眼滴剂)，用于吸入或鼻内给药的气雾剂或粉末组合物，或者用于直肠或阴道内给药的乳膏剂、软膏剂、气雾剂或栓剂。

明胶胶囊剂含有活性成分和粉末载体，例如乳糖、淀粉、纤维素衍生物、硬脂酸镁、硬脂酸等。类似的稀释剂可用于制备压制片剂，片剂和胶囊剂都可制备成持续释放产品，以便在数小时内连续释放药物。压制片剂可以是糖包衣或薄膜包衣的，以掩盖不愉快的口味，避免片剂接触空气，或者是肠包衣的，以便在胃肠道中选择性崩解。

口服液体剂型可包含着色剂和矫味剂，以提高患者的接受程度。

通常，水、合适的油、盐水、葡萄糖水溶液以及相关的糖溶液和二元醇类(例如丙二醇或聚乙二醇)是用于胃肠外溶液剂的合适载体。胃肠外给药的溶液剂优选包含活性成分的水溶性盐、合适的稳

定剂、以及缓冲物质(必要时)。单独的抗氧化剂(例如亚硫酸氢钠、亚硫酸钠或抗坏血酸)或者它们的组合物是合适的稳定剂。还可使用柠檬酸及其盐和 EDTA 钠。此外,胃肠外溶液可含有防腐剂,例如苯扎氯铵、对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯和氯丁醇。

本领域的标准参考文献 *Remington's Pharmaceutical Sciences* (A. Osol)中介绍了合适的药用载体。

对于吸入给药,本发明化合物可方便地以气雾剂形式由加压容器或喷雾器给予。本发明化合物还可作为配制的散剂给予,粉末组合物可借助于粉末吸入装置吸入。优选的吸入给药系统是定量吸入(MDI)气雾剂,它可配制为式 I 化合物在合适的抛射剂(例如氟烃或烃)中的混悬剂或溶液剂。

对于眼部给药,眼用制剂可以用式 I 化合物在合适的眼用溶媒中的适当重量百分比的溶液或悬浮液配制,使得化合物与眼球表面的接触保持足够长的时间,从而允许化合物渗入眼角膜和眼的内部区域。

本发明化合物可任选通过在患者中植入冠状动脉支架的方式给予需要 Kv1.5 抑制作用的患者。所述支架可以通过本领域技术人员已知的任何标准方式包含本发明化合物,例如通过涂覆或其它方式将化合物结合到支架表面,或者将化合物浸渗到支架中。这类支架可以用于采用导管或监测节律的其它装置的心包内给药和心内给药。

可用于给予本发明化合物的药物剂型包括但不限于:硬质明胶胶囊剂、软质明胶胶囊剂、片剂、胃肠外注射剂和口服混悬剂。

如下制备大量单位胶囊剂:将 100mg 粉末活性成分、150mg 乳糖、50mg 纤维素和 6mg 硬脂酸镁填充到标准两段式硬质明胶胶囊中。

制备活性成分与可消化油(例如大豆油、棉籽油或橄榄油)的混合物,通过容积式泵注射到明胶中,形成含 100mg 活性成分的软质明胶胶囊剂。将胶囊剂洗涤后干燥。

大量片剂通过常规方法制备,使得剂量单位包含 100mg 活性成分、0.2mg 胶体二氧化硅、5mg 硬脂酸镁、275mg 微晶纤维素、11mg 淀粉和 98.8mg 乳糖。可以使用合适的包衣,以改善适口性或延迟吸收。

将 1.5%(重量)活性成分在 10%(体积)丙二醇中搅拌,从而制备适合注射给药的胃肠外组合物。加水使溶液达到注射体积,然后灭菌。

制备用于口服的水性混悬剂,使得每 5ml 混悬剂中含有 100mg 微细活性成分、100mg 羧甲基纤维素钠、5mg 苯甲酸钠、1.0g 山梨糖醇溶液(U.S.P.)和 0.025ml 香草醛。

通常,在分步给予或者联合另一种治疗药物给予本发明化合物时,可以使用同样的剂型。当各种药物以物理组合形式给予时,剂型和给药途径应当根据组合药物的相容性进行选择。因此,术语联合给药应当理解为包括同时或顺序给予两种药物,或者以两种活性成分的固定剂量组合物形式给予。

本发明化合物可作为唯一的活性成分给予或者联合第二种活性成分给予,所述第二种活性成分包括其它具有 Kv1.5 阻滞活性的抗心律失常药,例如奎尼丁、普罗帕酮、氨巴利特、胺碘酮、氟卡尼、索他洛尔、溴苄胺、多非利特、阿莫兰特、苄普地尔、氯非胺;具有 Kv1.5 阻滞活性的其它化合物,例如克霉唑、酮康唑、布比卡因、红霉素、维拉帕米、硝苯地平、扎替雷定、双吡啶基马来酰亚胺;其它心血管药物,例如但不限于:ACE 抑制剂(例如贝那普利、卡托普利、依那普利、福辛普利、赖诺普利、莫昔普利、培哚普利特丁胺、喹那普利、雷米普利和群多普利)、血管紧张素 II 拮抗剂(例如坎地沙坦、依普罗沙坦、厄贝沙坦、氯沙坦、奥美沙坦、替米沙坦和缬沙坦)、强心苷(例如地高辛)、L 型钙通道阻滞剂、T 型钙通道阻滞剂、选择性和非选择性 β 阻滞剂、免疫抑制化合物、内皮素拮抗剂、凝血酶抑制剂、阿司匹林、除阿司匹林以外的非选择性 NSAID(例如萘普生)、华法林、Xa 因子抑制剂、低分子量肝素、未分馏肝素、氯

吡格雷、噻氯匹定、IIb/IIIa 受体拮抗剂(例如替罗非班)、5HT 受体拮抗剂、整合素受体拮抗剂、血栓烷受体拮抗剂、TAFI 抑制剂和 P2T 受体拮抗剂。本发明化合物还可作为唯一的活性成分给予或与起搏器或去纤颤器结合使用。