



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201029654 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 08 月 16 日

(21)申請案號：098138673

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 11 月 13 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/47 (2006.01)

A61K31/4709 (2006.01)

C07D215/04 (2006.01)

C07D401/06 (2006.01)

C07D413/04 (2006.01)

A61P9/04 (2006.01)

A61P9/06 (2006.01)

A61P9/10 (2006.01)

(30)優先權：2008/11/14

美國

61/114,952

(71)申請人：吉李德巴洛艾托股份有限公司 (美國) GILEAD PALO ALTO, INC. (US)

美國

(72)發明人：亞伯曼 馬修 ABELMAN, MATTHEW (US)；蔣海波 JIANG, ROBERT (CN)；贊

布洛奇 傑夫 ZABLOCKI, JEFF (US)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 90 頁

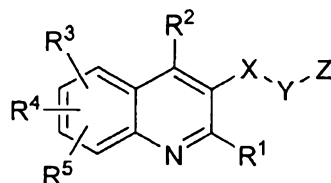
(54)名稱

充當離子通道調節劑之經取代雜環化合物

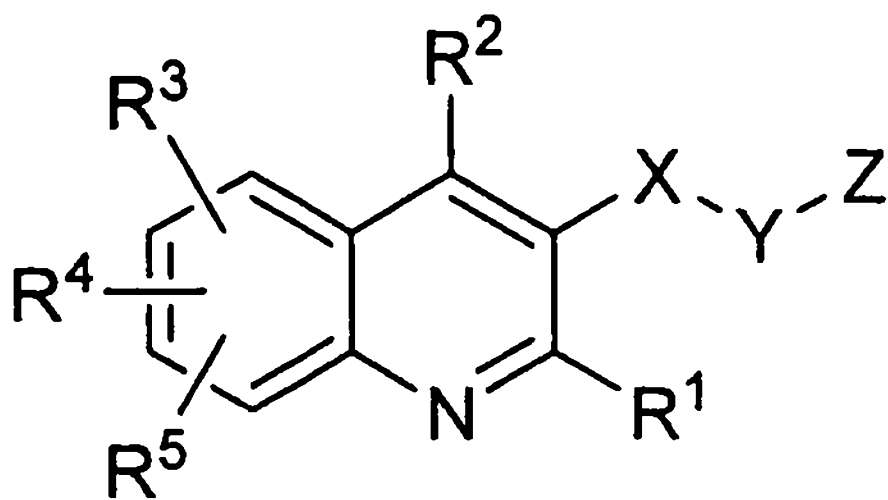
SUBSTITUTED HETEROCYCLIC COMPOUNDS AS ION CHANNEL MODULATORS

(57)摘要

本發明係關於式(I)之鈉通道抑制劑：



(其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、X、Y、及 Z 係如本文所定義者)，以及彼等用於治療各種疾病狀態(包括心血管疾病及糖尿病)的用途。本發明亦關於製備彼等化合物的方法、以及含有如是化合物的藥學組成物。



式 (I)



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201029654 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 08 月 16 日

(21)申請案號：098138673

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 11 月 13 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/47 (2006.01)

A61K31/4709 (2006.01)

C07D215/04 (2006.01)

C07D401/06 (2006.01)

C07D413/04 (2006.01)

A61P9/04 (2006.01)

A61P9/06 (2006.01)

A61P9/10 (2006.01)

(30)優先權：2008/11/14

美國

61/114,952

(71)申請人：吉李德巴洛艾托股份有限公司 (美國) GILEAD PALO ALTO, INC. (US)

美國

(72)發明人：亞伯曼 馬修 ABELMAN, MATTHEW (US)；蔣海波 JIANG, ROBERT (CN)；贊

布洛奇 傑夫 ZABLOCKI, JEFF (US)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 90 頁

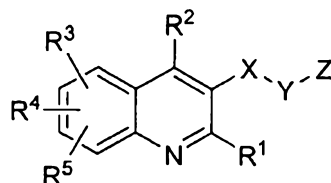
(54)名稱

充當離子通道調節劑之經取代雜環化合物

SUBSTITUTED HETEROCYCLIC COMPOUNDS AS ION CHANNEL MODULATORS

(57)摘要

本發明係關於式(I)之鈉通道抑制劑：



(其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、X、Y、及 Z 係如本文所定義者)，以及彼等用於治療各種疾病狀態(包括心血管疾病及糖尿病)的用途。本發明亦關於製備彼等化合物的方法、以及含有如是化合物的藥學組成物。

六、發明說明：

相關申請案的交互參照

本發明請求美國臨時專利申請案號 61/114,952(2008 年 11 月 14 日申請)的優先權，且其整個內容併入本文作為參考。

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎的化合物以及彼等用於治療各種疾病狀態(包括心血管疾病及糖尿病)的用途。本發明亦關於供製備彼等化合物之方法、以及含有如是化合物的藥學組成物。

【先前技術】

遲發鈉電流(late sodium current)(I_{NAL})乃心臟肌原細胞及神經元之快速 Na^+ 電流的持續成份(sustained component)。許多共通的神經及心臟狀況與異常的(I_{NAL})增強有關，其會促成哺乳動物體內之電流及收縮性障礙的病因。參見，例如，Pathophysiology and Pharmacology of the Cardiac “Late Sodium Current”，Pharmacology and Therapeutics 119 (2008) 326-339。因此，選擇性抑制哺乳動物體內之(I_{NAL})的藥學化合物可用於治療如是疾病狀態。

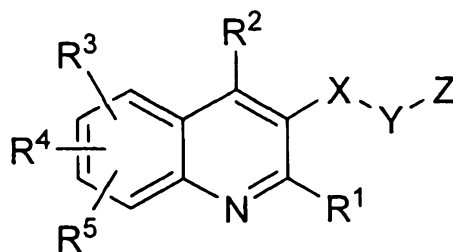
(I_{NAL})之選擇性抑制劑的一例係 RANEXA[®]，其乃經 FDA 核准可用於治療慢性穩定型狹心症(stable angina

pectoris)的化合物。RANEXA[®]亦已經顯示可用於治療各種心血管疾病，包括：局部缺血、再灌流損傷、心律不整及不穩定絞痛症，且亦可用於治療糖尿病。人們切望提供可選擇性抑制哺乳動物體內之(I_{NaL})且具有與 RANEXA[®]類似的活性範圍，但卻對於阻斷鉀 hERG 通道之可能性較低的化合物。

【發明內容】

發明之總論

因此，本發明係提供充當遲發鈉通道阻斷劑之新穎的式(I)化合物，以及彼等之藥學上可接受的鹽類、酯類、前藥、或溶劑化物：



式(I)

其中：

R¹ 示胺基或任意經鹵基所取代之 1-6 個碳原子的烷基、1-6 個碳原子的烷氧基、或是苯氧基(其任意經 1、2、或 3 個獨立選自下列的取代基所取代：鹵基、1-6 個碳原子的烷基、以及 1-6 個碳原子的烷氧基)；或是

R¹ 示經 -NR⁶R⁷ 取代之 1-6 個碳原子的烷基，其中 R⁶ 及 R⁷ 係獨立選自：氫或 1-6 個碳原子的烷基，或是 R⁶ 及 R⁷ 在與彼等所連接的氮原子組合在一起時，係示含氮的

雜環基或雜芳基基團；

R^2 示 1-6 個碳原子的烷基、苯基、或雜芳基，彼等皆任意經鹵基、1-6 個碳原子的烷基、羥基、氰基、1-6 個碳原子的烷氧基或 $-C(O)R$ 所取代，其中 R 示 1-6 個碳原子的烷氧基或 $-NR^6R^7$ ，其中 R^6 及 R^7 係獨立選自：氫及 1-6 個碳原子的烷基；

R^3 、 R^4 、及 R^5 係獨立選自：氫、鹵基、1-6 個碳原子的烷基、羥基、氰基、或 1-6 個碳原子的烷氧基；

X 示一共價鍵、氰基、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-CH(OH)-$ 、或是 $-C(O)NR^6R^7$ ；

Y 示一共價鍵、1-6 個碳原子的伸烷基、雜環基、或雜芳基；

Z 示一共價鍵、氫、苯基、苄基、或 3-8 個碳原子的環烷基，彼等皆任意經苯基或雜芳基所取代，該二者可任意經 1、2 或 3 個獨立選自下列的取代基所取代：鹵基、1-6 個碳原子的烷基、1-6 個碳原子的烷氧基、以及 $-C(O)R^8$ ，其中 R^8 示 1-6 個碳原子烷基、1-6 個碳原子的烷氧基、或是 $-NR^6R^7$ ，其中 R^6 及 R^7 係獨立選自：氫或 1-6 個碳原子的烷基；或是

Z 示苯基，其任意經 1、2、或 3 個獨立選自下列的取代基所取代：鹵基、1-6 個碳原子的烷基(任意經雜芳基所取代)、以及 1-6 個碳原子的烷氧基；

先決條件為： X 、 Y 及 Z 不可皆為共價鍵。

於一體系中，本發明係提供藥學調配物，其包含治療

有效量之式(I)化合物以及至少一個藥學上可接受的賦形劑。

於另一體系中，本發明提供一種方法，其係使用式(I)化合物來治療哺乳動物之易受藉由遲發鈉通道阻斷劑之治療影響的疾病或狀況。因此，本發明之化合物以及彼等之治療上可接受的鹽類、酯類、互變異構體可用作為藥劑，供治療，例如：心血管疾病，諸如，心房及心室性心律不整、心臟衰竭(包括鬱血性心臟衰竭、舒張性心臟衰竭、收縮性心臟衰竭、急性心臟衰竭)、變異型心絞痛(Prinzmetal's (variant) angina)、穩定型及不穩定型心絞痛、運動引起的心絞痛、鬱血性心臟疾病、局部缺血、復發性局部缺血、再灌流損傷、心肌梗塞、急性冠狀動脈症候群、周邊動脈疾病、以及間歇性跛行。如是疾病包括糖尿病，以及與糖尿病有關的狀況，例如，糖尿病性周邊神經病變。

如是疾病亦包括侵擾神經肌肉系統而導致疼痛、發作(seizure)、或麻痺的狀況。還包括中樞神經系統失調，諸如，急性、慢性、神經病性、或炎性疼痛；偏頭痛；頭痛群；三叉神經痛；帶狀疱疹神經痛；一般性神經痛；癲癇症或癲癇狀況；以及神經變性失調。

詳細說明

在本說明書用到的下列字彙及慣用語一般而言意欲具有下文所列的意義，除非使用到彼等的文章內容另有所指

。

「烷基」一詞係指單基之支鏈或未有支鏈的飽和烴鏈，具有 1 至 20 個碳原子。此一術語之例有諸如下列之基團：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、正己基、正癸基、十四基等等。

「經取代的烷基」一詞係指：

1) 如前文所定義的烷基，其具有 1、2、3、4 或 5 個(通常為 1、2 或 3 個)選自下列的取代基：烯基、炔基、烷氧基、環烷基、環烯基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、胺羰基、烷氧羰基胺基、疊氮基、氰基、鹵素、羥基、酮基、硫羰基、羧基、羧烷基、芳硫基、雜芳硫基、雜環基硫基、巯基、烷硫基、芳基、芳氧基、雜芳基、胺磺醯基、胺羰基胺基、雜芳基氧基、雜環基、雜環基氧基、羥胺基、烷氧基胺基、硝基、-SO-烷基、-SO-芳基、-SO-雜芳基、-SO₂-烷基、SO₂-芳基以及-SO₂-雜芳基。除非另外受限於定義，所有的取代基皆可任意進一步經 1、2 或 3 個選自下列的取代基所取代：烷基、羧基、羧烷基、胺羰基、羥基、烷氧基、鹵素、CF₃、胺基、經取代的胺基、氰基、以及-S(O)_nR，其中 R 示烷基、芳基、或雜芳基且 n 示 0、1 或 2；或是

2) 如前文所定義的烷基，其經 1-10 個(例如，1、2、3、4、或 5 個)獨立選自氧、硫以及 NR_a-的原子所間斷，其中 R_a係選自：氫、烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、芳基、雜芳基以及雜環基。所有的取代基皆可任意

進一步經烷基、烷氧基、鹵素、 CF_3 、胺基、經取代的胺基、氰基、或 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$ 所取代，其中 R 示烷基、芳基、或雜芳基且 n 示 0、1 或 2；或是

3) 如前文所定義的烷基，其既具有如前文所定義的 1、2、3、4 或 5 個取代基且經如前文所定義之 1-10 個原子(例如，1、2、3、4、或 5 個原子)所間斷。

「低級烷基」一詞係指單基之支鏈或未有支鏈的飽和烴鏈，其具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子。此術語之例有諸如下列的基團：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、正己基等等。

「經取代之低級烷基」一詞係指如前文所定義之低級烷基，其具有如經取代之烷基中所定義之 1 至 5 個取代基(通常為 1、2 或 3 個取代基)；或是如前文所定義之低級烷基，其經如經取代之烷基中所定義的 1、2、3、4、或 5 個原子所取代；或是如前文所定義的烷基，其既具有 1、2、3、4、或 5 個如前文所定義的取代基且經如前文所定義的 1、2、3、4、或 5 個原子所間斷。

「伸烷基」一詞係指二基之支鏈或未有支鏈的烴鏈，通常具有 1 至 20 個碳原子(例如，1-10 個碳原子，或是 1、2、3、4、5、或 6 個碳原子)。此術語之例有諸如下列之基團：亞甲基($-\text{CH}_2-$)、伸乙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、伸丙基異構體(例如， $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 以及 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$)等等。

「低級伸烷基」一詞係指通常具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之二基的支鏈或未有支鏈的烴鏈。

「經取代的伸烷基」一詞係指：

(1) 如前文所定義的伸烷基，其具有 1、2、3、4 或 5 個(通常為 1、2 或 3 個)選自下列的取代基：烷基、烯基、炔基、烷氧基、環烷基、環烯基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、胺羰基、烷氧羰基胺基、疊氮基、氰基、鹵素、羥基、酮基、硫羰基、羧基、羧烷基、芳硫基、雜芳硫基、雜環基硫基、巯基、烷硫基、芳基、芳氧基、雜芳基、胺磺醯基、胺羰基胺基、雜芳基氧基、雜環基、雜環基氧基、羥胺基、烷氧基胺基、硝基、-SO-烷基、-SO-芳基、-SO-雜芳基、-SO₂-烷基、SO₂-芳基以及 -SO₂-雜芳基。除非另外受限於定義，所有的取代基皆可任意進一步經 1、2 或 3 個選自下列的取代基所取代：烷基、羧基、羧烷基、胺羰基、羥基、烷氧基、鹵素、CF₃、胺基、經取代的胺基、氰基、以及 -S(O)_nR，其中 R 示烷基、芳基、或雜芳基且 n 示 0、1 或 2；或是

(2) 如前文所定義的伸烷基，其經 1-10 個(例如，1、2、3、4、或 5 個)獨立選自 -O-、-S-、磺醯基、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)N-、以及 -NR_a-的基團所間斷，其中 R_a 係選自：氫、任意經取代的烷基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基以及雜環基；或是

(3) 如前文所定義的伸烷基，其既具有如前文所定義的 1、2、3、4 或 5 個取代基且經如前文所定義之 1-10 個基團所間斷。經取代之伸烷基的例子係：氯基亞甲基(-CH(Cl)-)、胺基伸乙基(-CH(NH₂)-CH₂-)、甲基胺基伸乙基

($-\text{CH}(\text{NHMe})\text{CH}_2-$)、2-羧基伸丙基異構型($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2-$)、乙氧基乙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、乙基甲基胺基乙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、1-乙氧基-2-(2-乙氧基-乙氧基)乙烷($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OCH}_2\text{CH}_2-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$)等等。

「芳烷基」一詞係指與伸烷基基團共價鍵聯的芳基基團，其中芳基及伸烷基係如本文所定義者。「任意經取代的芳烷基」係指與任意經取代之伸烷基基團共價鍵聯之任意經取代的芳基基團。如是芳烷基基團的例子有：苄基、苯乙基、3-(4-甲氧基苯基)丙基等等。

「烷氧基」一詞係指 $\text{R}-\text{O}-$ 基團，其中 R 係任意經取代的烷基或任意經取代的環烷基，或是 R 示 $-\text{Y}-\text{Z}$ 基團，其中 Y 係任意經取代的伸烷基且 Z 係任意經取代的烯基、任意經取代的炔基；或是任意經取代的環烯基，其中烷基、烯基、炔基、環烷基以及環烯基係如本文所定義的。典型的烷氧基基團係烷基- $\text{O}-$ 且舉例而言，係包括：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第三丁氧基、第二丁氧基、正戊氧基、正己氧基、1,2-二甲基丁氧基等等。

「低級烷氧基」一詞係指 $\text{R}-\text{O}-$ 基團，其中 R 係任意經取代之如前文所定義的低級烷基。此術語之例有諸如下列之基團：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基、正己氧基等等。

「烷硫基」一詞係指 $\text{R}-\text{S}-$ 基團，其中 R 係如烷氧基

中所定義者。

「烯基」一詞係指單原子團之支鏈或無支鏈之不飽和烴基，通常具有 2 至 20 個碳原子(更典型為 2 至 10 個碳原子，例如，2 至 6 個碳原子)且具有 1 至 6 個碳-碳雙鍵，例如，1、2、或 3 個碳-碳雙鍵。典型的烯基基團包括：乙烯基(亦即， $-\text{CH}=\text{CH}_2$)、1-丙烯基(或烯丙基， $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)、異丙烯基($-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$)、雙環[2.2.1]庚烯等等。要是烯基連結至氮上，則該雙鍵不可相對於該氮呈 α 構形。

「低級烯基」一詞係指如前所定義之具有 2 至 6 個碳原子的烯基。

「經取代的烯基」一詞係指如前所定義的烯基基團，其具有 1、2、3、4 或 5 個(典型上為 1、2、或 3 個)選自下列之的取代基：烷基、烯基、炔基、烷氧基、環烷基、環烯基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、胺基羰基、烷氧羰基胺基、疊氮基、氰基、鹵素、羥基、酮基、硫羰基、羧基、羧烷基、芳硫基、雜芳硫基、雜環基硫基、巯基、烷硫基、芳基、芳氧基、雜芳基、胺磺醯基、胺羰基胺基、雜芳基氧基、雜環基、雜環基氧基、羥胺基、烷氧基胺基、硝基、 $-\text{SO}-$ 烷基、 $-\text{SO}-$ 芳基、 $-\text{SO}-$ 雜芳基、 $-\text{SO}_2-$ 烷基、 SO_2- 芳基以及 $-\text{SO}_2-$ 雜芳基。除非另外受限於定義，所有的取代基皆可任意進一步經 1、2 或 3 個選自下列的取代基所取代：烷基、羧基、羧烷基、胺羰基、羥基、烷氧基、鹵素、 CF_3 、胺基、經取代的胺基、氰基、以及-

$S(O)_nR$ ，其中 R 示烷基、芳基、或雜芳基且 n 示 0、1 或 2。

「炔基」一詞係指單原子團之不飽和烴，其典型上具有 2 至 20 個碳原子(更典型為 2 至 10 個碳原子，例如，2 至 6 個碳原子)且具有 1 至 6 個碳-碳參鍵，例如，1、2 或 3 個碳-碳參鍵。典型的炔基基團包括：乙炔基 ($-C \equiv CH$)、炔丙基(或丙炔基， $-C \equiv CCH_3$)等等。萬一該炔基係鍵結至氮上，則該參鍵不可相對於該氮呈 α 構形。

「經取代的炔基」一詞係指如前所定義之炔基，其具有 1、2、3、4 或 5 個(典型上為 1、2 或 3 個)選自下列的取代基：烷基、烯基、炔基、烷氧基、環烷基、環烯基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、胺基羰基、烷氧羰基胺基、疊氮基、氰基、鹵素、羥基、酮基、硫羰基、羧基、羧烷基、芳硫基、雜芳硫基、雜環基硫基、巯基、烷硫基、芳基、芳氧基、雜芳基、胺磺醯基、胺羰基胺基、雜芳基氧基、雜環基、雜環基氧基、羥胺基、烷氧基胺基、硝基、 $-SO-$ 烷基、 $-SO-$ 芳基、 $-SO-$ 雜芳基、 $-SO_2-$ 烷基、 SO_2- 芳基以及 $-SO_2-$ 雜芳基。除非另外受限於定義，所有的取代基皆可任意進一步經 1、2 或 3 個選自下列的取代基所取代：烷基、羧基、羧烷基、胺羰基、羥基、烷氧基、鹵素、 CF_3 、胺基、經取代的胺基、氰基、以及 $-S(O)_nR$ ，其中 R 示烷基、芳基、或雜芳基且 n 示 0、1 或 2。

「胺羰基」一詞係指 $-C(O)NRR$ 基團，其中各個 R 獨立選自氫、烷基、環烷基、芳基、雜芳基、雜環基或是其

中二個 R 基團連接在一起形成一雜環基團(例如，嗎福啉基)。除非另外受限於定義，所有的取代基皆可任意進一步經 1、2 或 3 個選自下列的取代基所取代：烷基、羧基、羧烷基、胺羰基、羥基、烷氧基、鹵素、 CF_3 、胺基、經取代的胺基、氰基、以及 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$ ，其中 R 示烷基、芳基、或雜芳基且 n 示 0、1 或 2。

「酯」或「羧酸酯」等詞係指 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 基團，其中 R 示烷基、環烷基、芳基、雜芳基、或雜環基，彼等可任意進一步經烷基、烷氧基、鹵素、 CF_3 、胺基、經取代的胺基、氰基、或 $-\text{S}(\text{O})_n\text{Ra}$ 所取代，其中 Ra 示烷基、芳基、或雜芳基且 n 示 0、1 或 2。

「醯基胺基」一詞係指 $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}$ 基團，其中各個 R 係獨立示氫、烷基、芳基、雜芳基、或雜環基。所有的取代基皆可任意進一步經烷基、烷氧基、鹵素、 CF_3 、胺基、經取代的胺基、氰基、以及 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$ ，其中 R 示烷基、芳基、或雜芳基且 n 示 0、1 或 2。

「醯氧基」一詞係指 $-\text{OC}(\text{O})$ -烷基、 $-\text{OC}(\text{O})$ -環烷基、 $-\text{OC}(\text{O})$ -芳基、 $-\text{OC}(\text{O})$ -雜芳基、以及 $-\text{OC}(\text{O})$ -雜環基基團。除非另外受限於定義，所有的取代基皆可任意進一步經 1、2 或 3 個選自下列的取代基所取代：烷基、羧基、羧烷基、胺羰基、羥基、烷氧基、鹵素、 CF_3 、胺基、經取代的胺基、氰基、以及 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$ ，其中 R 示烷基、芳基、或雜芳基且 n 示 0、1 或 2。

「芳基」一詞係指具有 6 至 20 個碳原子的芳族碳環

基團，其具有單一環(例如，苯基)或多環(例如，聯苯基)、或是多縮和(稠和)環(例如，萘基、蒽基或蔥基)。典型的芳基包括：苯基、蒽基、萘基、蔥基等等。須注意到，芳基基團可經由一或是一個以上的位置(例如二個)，鍵結至分子的其餘部分，如本文之其他部分所述之某些式(I)化合物的情況。同樣地，雜芳基基團或雜環基基團可經由一或是一個以上的位置(例如二個)，鍵結至分子的其餘部分，如本文之其他部分所述之某些式(I)化合物的情況。例如，雜芳基基團或雜環基基團可結合至分子之二個不同部分，例如，可為連接分子(例如，式(I)化合物)之二個不同部分的鏈接分子片段。

除非另外受限於芳基取代基的定義，如是芳基基團可任意經 1、2、3、4 或 5 個(通常為 1、2 或 3 個)選自下列的取代基所取代：烷基、烯基、炔基、烷氧基、環烷基、環烯基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、胺羰基、烷氧基羰基胺基、疊氮基、氰基、鹵素、羥基、酮基、硫羰基、羧基、羧烷基、芳硫基、雜芳硫基、雜環基硫基、巯基、烷硫基、芳基、芳氧基、雜芳基、胺磺醯基、胺羰基胺基、雜芳基氧基、雜環基、雜環基氧基、羥胺基、烷氧基胺基、硝基、-SO-烷基、-SO-芳基、-SO-雜芳基、-SO₂-烷基、SO₂-芳基以及-SO₂-雜芳基。除非另外受限於定義，所有的取代基皆可任意進一步經 1、2 或 3 個選自下列的取代基所取代：烷基、羧基、羧烷基、胺羰基、羥基、烷氧基、鹵素、CF₃、胺基、經取代的胺基、氰基、以及-

$S(O)_nR$ ，其中 R 示烷基、芳基、或雜芳基且 n 示 0、1 或 2。

「芳氧基」一詞係指芳基-O-基團，其中該芳基基團係如前文所定義且包括同樣如前文所定義之任意經取代的芳基基團。「芳硫基」一詞係指 $R-S$ -基團，其中 R 係如芳基中所定義者。

「胺基」一詞係指 $-NH_2$ 基團。

「經取代的胺基」係指 $-NRR$ 基團，其中各 R 係獨立選自：氫、烷基、環烷基、芳基、雜芳基以及雜環基，先決條件為：二個 R 基團不皆為氫或 $-Y-Z$ 基團，其中 Y 係任意經取代伸烷基且 Z 係烯基、環烯基、或炔基。除非另外受限於定義，所有的取代基皆可任意進一步經 1、2 或 3 個選自下列的取代基所取代：烷基、羧基、羧烷基、胺羰基、羥基、烷氧基、鹵素、 CF_3 、胺基、經取代的胺基、氰基、以及 $-S(O)_nR$ ，其中 R 示烷基、芳基、或雜芳基且 n 示 0、1 或 2。

「羧烷基」係指基團 $-C(O)O$ -烷基、 $-C(O)O$ -環烷基，其中該烷基及環烷基係如本文所定義者，且可任意進一步經烷基、烯基、炔基、烷氧基、鹵素、 CF_3 、胺基、經取代的胺基、氰基、或 $-S(O)_nR$ 所取代，其中 R 示烷基、芳基、或雜芳基且 n 示 0、1 或 2。

「環烷基」一詞係指 3 至 20 個碳原子的環狀烷基基團，具有單一或多個稠合環。如是環烷基基團包括(舉列而言)：單環結構，諸如，環丙基、環丁基、環戊基、環

辛基等等；或是多環結構，諸如，金剛烷基、雙環並[2.2.1]庚烷；或是與芳基基團稠合的環狀烷基基團，例如，氫茛基等等。

「經取代的環烷基」一詞係指環烷基基團，其具有 1、2、3、4 或 5 個(通常為 1、2 或 3 個)選自下列的取代基：烷基、烯基、炔基、烷氧基、環烷基、環烯基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、胺羰基、烷氧基羰基胺基、疊氮基、氰基、鹵素、羥基、酮基、硫羰基、羧基、羧烷基、芳硫基、雜芳硫基、雜環基硫基、巰基、烷硫基、芳基、芳氧基、雜芳基、胺磺醯基、胺羰基胺基、雜芳基氧基、雜環基、雜環基氧基、羥胺基、烷氧基胺基、硝基、-SO-烷基、-SO-芳基、-SO-雜芳基、-SO₂-烷基、SO₂-芳基以及-SO₂-雜芳基。「經取代的環烷基」一詞係包括：環烷基基團中的一或多個環碳原子係羰基(亦即氧原子對於環而言為酮基)的環烷基。除非另外受限於定義，所有的取代基皆可任意進一步經 1、2 或 3 個選自下列的取代基所取代：烷基、羧基、羧烷基、胺羰基、羥基、烷氧基、鹵素、CF₃、胺基、經取代的胺基、氰基、以及-S(O)_nR，其中 R 示烷基、芳基、或雜芳基且 n 示 0、1 或 2。

「鹵素」或「鹵基」等詞係指氟基、溴基、氯基、以及碘基。

「醯基」一詞係示-C(O)R 基團，其中 R 示氫、任意經取代的烷基、任意經取代的環烷基、任意經取代的雜環基、任意經取代的芳基、以及任意經取代的雜芳基。

「雜芳基」一詞係指在至少一個環內包含 1 至 15 個碳原子以及 1 至 4 個雜原子(選自氧、氮、以及硫)的基團。「雜芳基」一詞係與「芳族雜芳基」以及「部分飽和的雜芳基」等詞通用。「芳族的雜芳基」係指其中至少有一個環係芳族的雜芳基。芳族的雜芳基例子包括：吡咯、噻吩、吡啶、喹啉、喋啶、嘔二唑等等。「部分飽和的雜芳基」一詞係指具有與構成基礎之芳族雜芳基同等之結構的雜芳基，其在構成基礎之芳族雜芳基(飽和的)的芳族環上具有一或多個雙鍵。部分飽和之雜芳基的例子包括：二氫吡咯、二氫吡啶、1,2,3,4-四氫萘。

除非另外受限於雜芳基取代基的定義，如是雜芳基可任意經 1 至 5 個(通常為 1、2、或 3 個)選自下列的取代基所取代：烷基、烯基、炔基、烷氧基、環烷基、環烯基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、胺羰基、烷氧基羰基胺基、疊氮基、氰基、鹵素、羥基、酮基、硫羰基、羧基、羧烷基(烷基酯)、芳硫基、雜芳基、雜芳硫基、雜環基硫基、巯基、烷硫基、芳基、芳氧基、芳烷基、雜芳基、胺磺醯基、胺羰基胺基、雜芳基氧基、雜環基、雜環基氧基、羥胺基、烷氧基胺基、硝基、-SO-烷基、-SO-芳基、-SO-雜芳基、-SO₂-烷基、SO₂-芳基以及-SO₂-雜芳基。除非另外受限於定義，所有的取代基皆可任意進一步經 1、2 或 3 個選自下列的取代基所取代：烷基、羧基、羧烷基、胺羰基、羥基、烷氧基、鹵素、CF₃、胺基、經取代的胺基、氰基、以及-S(O)_nR，其中 R 示烷基、芳基、或雜

[illegible]

「雜芳基氧基」一詞係指雜芳基-O-基團。

「雜環基」一詞係指單原子團的飽和基團，其具有單一或多稠合環，在環內具有 1 至 40 個碳原子以及 1 至 10 個(宜為 1 至 4 個)選自氮、硫、磷及/或氧的雜原子。

除非另外受限於雜環取代基的定義，如是雜環基團可任意經 1 至 5 個(通常為 1、2、或 3 個)選自下列的取代基所取代：烷基、烯基、炔基、烷氧基、環烷基、環烯基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、胺羰基、烷氧基羰基胺基、疊氮基、氰基、鹵素、羥基、酮基、硫羰基、羧基、羧烷基、芳硫基、雜芳硫基、雜環基硫基、巰基、烷硫基、芳基、芳氧基、雜芳基、胺磺醯基、胺羰基胺基、雜芳基氧基、雜環基、雜環基氧基、羥胺基、烷氧基胺基、硝基、-SO-烷基、-SO-芳基、-SO-雜芳基、-SO₂-烷基、SO₂-芳基以及-SO₂-雜芳基。除非另外受限於定義，所有的取代基皆可任意進一步經 1、2 或 3 個選自下列的取代

基所取代：烷基、羧基、羧烷基、胺羰基、羥基、烷氧基、鹵素、 CF_3 、胺基、經取代的胺基、氰基、以及 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$ ，其中 R 示烷基、芳基、或雜芳基且 n 示 0、1 或 2。雜環基團可具有單一環或多稠合環。較佳的雜環基團包括：四氫呋喃基、嗎福啉基、哌啶基等等。

「巰基」一詞係指 $-\text{SH}$ 基團。

「經取代的烷硫基」一詞係指 $-\text{S}-$ 經取代的烷基基團。

「雜芳基硫基」一詞係指 $-\text{S}-$ 雜芳基基團，其中該雜芳基係如前文所定義，包括如前文所定義之任意經取代的雜芳基基團。

「亞磺」一詞係指 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 基團，其中 R 示烷基、芳基、或雜芳基。「經取代的亞磺」係指 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 基團，其中 R 示如本文所定義之經取代的烷基、經取代的芳基、或經取代的雜芳基。

「磺」一詞係指 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 基團，其中 R 示烷基、芳基、或雜芳基。「經取代的磺」係指 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 基團，其中 R 示如本文所定義之經取代的烷基、經取代的芳基、或經取代的雜芳基。

「酮基」一詞係指 $-\text{C}(\text{O})-$ 基團。「硫羰基」一詞係指 $-\text{C}(\text{S})-$ 基團。「羧基」一詞係指 $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ 基團。

「任意」或「任意地」意指接著所敘述的事件或情況係可或可不發生的，且該敘述包括了該事件或情況發生的場合以及未發生的場合。

「經取代之」基團包括了單原子團之取代基鍵結至該經取代之基團的單一原子的體系(例如，形成分支)，且亦包括其中之取代基可為鍵結至該取代基團之二相鄰原子上的二原子團橋連基團，因而在該經取代的基團上形成稠合環的體系。

指定通式之化合物(例如，「式(I)之化合物」)意圖涵蓋所揭示的本發明化合物、以及如是化合物之藥學上可接受的鹽類、藥學上可接受的酯類、水合物、同素異形體、以及前藥。此外，本發明之化合物可具有一或多個不對稱中心，且可以消旋混合物的形式或各別之鏡像異構物或非鏡像異構物的形式製造得。於任何指定通式之指定化合物內所出現之立體異構物的數目係取決於所出現之不對稱中心的數目(可能有 2^n 個立體異構物，其中 n 係不對稱中心的數目)。各別的立體異構物可藉由在合成的某些適當階段，將中間物之消旋或非消旋混合物解析，或是藉由慣用的手段，將化合物解析，而獲得。各別的立體異構物(包括各別的鏡像異構物以及非鏡像異構物)，還有立體異構物之消旋及非消旋混合物係涵蓋於本發明之範圍內，彼等皆意圖藉由本說明書之結構來描述，除非另有特別指明。

「異構物」係指具有相同分子式之不同化合物。

「立體異構物」係指僅在原子於空間的排列方式上有差異的異構物。

「鏡像異構物」乃一對立體異構物，互呈不重疊的鏡像。一對鏡像異構物之 1 : 1 混合物係「消旋」混合物。

「(±)」術語係用來指派消旋混合物，視需要。

「非鏡像異構物」係具有至少二個不對稱原子(但互不呈鏡像)的立體異構物。

絕對立體化學係根據 Cahn Ingold Prelog RS 系統來指定的。當化合物係純鏡像異構物時，各掌性碳上的立體化學可指定為 R 或 S。絕對立體化學未知之解析化合物係指派為(+)或(-)，此乃取決於彼等在鈉光 D 線之波長下旋轉偏極光的方向(右旋或左旋)。

本發明亦包括其中連接至碳原子上的 1 至 n 個氫被氘所取代的式(I)化合物，其中 n 係分子中的氫數。如是化合物呈現出增強的代謝抗性，且因而可用於增加任何式(I)化合物在投藥至哺乳動物時的半衰期。參見，例如，Foster, “Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism”, Trends Pharmacol. Sci. 5(12): 524-527 (1984)。如是之化合物可藉由技藝上熟知的方式合成得，例如，藉由採用其中有一或多個氫已被氘所取代的起始物。

合併療法

藉由投用遲發鈉通道阻斷劑來治療急性心血管疾病事件的冠狀動脈病患常會顯現出因其他治療劑的治療而受益的疾病或狀況。此等疾病或狀況可為具有心血管性質的或是與肺疾病、代謝失調、腸胃疾病等等有關的。此外，某些藉由投用遲發鈉通道阻斷劑來治療急性心血管疾病事件

的冠狀動脈病患，會顯現出因其他治療劑(抗生素、止痛劑、及/或抗抑鬱劑及抗焦慮劑)的治療而受益的狀況。

可因遲發鈉通道阻斷劑與其他治療藥劑之合併療法而受益之與心血管相關的疾病或狀況包括(非侷限於)：心絞痛，包括穩定型心絞痛、不穩定型心絞痛(UA)、運動引起的心絞痛、變異型心絞痛；心律不整；間歇跛；心肌梗塞，包括非 STE 上升型心肌梗塞(NSTEMI)；心臟衰竭，包括鬱血性(或慢性)心臟衰竭、急性心臟衰竭、或再灌流損傷。

適用於治療與心血管相關之疾病或狀況的治療藥劑包括：抗心絞痛劑、心臟衰竭劑、抗血栓形成劑、抗心律不整劑、抗高血壓劑、以及降血脂劑。

遲發鈉通道阻斷劑與適用於治療與心血管相關狀況的治療藥劑的合併用藥，可使得病患目前所接受之照護療法(care therapy)的標準獲得強化。

抗心絞痛劑包括 β -阻斷劑、鈣通道阻斷劑以及硝酸鹽類。 β -阻斷劑可藉由減少心臟的工作負荷(workload)，造成心率降低以及心臟收縮較不激烈，而降低心臟對於氧的需求。 β -阻斷劑的例子包括：亞瑟洛(acebutolol)[心施德(Sectral)]、阿特洛(atenolol)[天諾敏(Tenormin)]、貝它洛(betaxolol)[可絡暢(Kerlone)]、必索洛/氫氯苯噻嗪吡(bisoprolol/hydrochlorothiazide)[Ziac]、必索洛(bisoprolol)[Zebeta]、卡特洛(carteolol)[美特朗(Cartrol)]、艾斯洛(esmolol)[律平(Brevibloc)]、拉貝洛

(labetalol)[Normodyne , Trandate] 、 美 托 洛 爾 (metoprolol)[Lopressor , Toprol XL]、 那 杜 諾 (nadolol)[康 加 爾 (Corgard)]、 普 杷 諾 (propranolol)[恩 特 來 (Inderal)]、 索 它 洛 (sotalol)[Betapace]、 以 及 第 莫 落 (timolol)[普 洛 可 準 (Blocadren)]。

硝酸鹽類會擴張動脈及靜脈，因而增加冠狀動脈血流量並且降低血壓。硝酸鹽類的例子包括：耐絞寧 (nitroglycerin)、硝酸鹽貼片 (nitrate patches)、易適倍 (isosorbide dinitrate)、以及愛舒脈 (isosorbide-5-mononitrate)。

鈣通道阻斷劑可防止正常鈣流進入心臟的細胞及血管，造成血管放鬆，因而增加血液及氧供給至心臟。鈣通道阻斷劑的例子包括：阿莫得平 (amlodipine)[脈優 (Norvasc) , Lotrel]、苳普地爾 (bepridil)[Vascor]、迪太贊 (diltiazem)[凱帝心 (Cardizem) , Tiazac]、費洛迪平 (felodipine)[普心寧 (Plendil)]、尼菲迪平 (nifedipine)[冠達悅 (Adalat) , Procardia]、尼莫迪平 (nimodipine)[腦妥 (Nimotop)]、尼索迪平 (nisoldipine)[Sular]、維拉米 (verapamil)[卡蘭 (Calan) , 心舒平 (Isoptin) , 維爾寧 (Verelan)]、以及尼卡迪平 (nicardipine)。

用於治療心臟衰竭的藥劑包括利尿劑、ACE 抑制劑、血管舒張劑、以及強心苷。利尿劑可除去組織及循環內的過量液體，因而可緩解心臟衰竭的許多症狀。利尿劑的例子包括：氫氯苯噻嗪 (hydrochlorothiazide)、美托拉

宗 (metolazone)[利 舒 寧 (Zaroxolyn)] 、 福 若 瑟 美 (furosemide)[樂 泄 (Lasix)] 、 布 美 他 尼 (bumetanide)[Bumex]、 螺 甯 內 酯 (spironolactone)[安 達 通 (Aldactone)]、 以及 艾 瑞 同 (eplerenone)[迎 甦 心 (Inspra)]。

血 管 緊 縮 素 轉 化 酶 (ACE)抑 制 劑 係 藉 由 擴 張 血 管 以 及 減 少 對 於 血 流 的 阻 力，來 降 低 對 於 心 臟 的 工 作 負 荷。ACE 抑 制 劑 的 例 子 包 括：本 那 普 利 (benazepril)[Lotensin]、卡 陀 普 利 (captopril)[血 樂 平 (Capoten)]、依 那 普 利 (enalapril)[Vasotec]、福 辛 普 利 (fosinopril)[脈 樂 普 利 (Monopril)]、立 心 普 利 (lisinopril)[心 寧 衛 (Prinivil)，捷 賜 瑞 (Zestril)]、莫 西 普 利 (moexipril)[Univasc]、培 朵 普 利 (perindopril)[Aceon]、奎 那 普 利 (quinapril)[恩 久 平 (Accupril)]、拉 米 普 利 (ramipril)[Altace]、以及 傳 拉 普 利 (trandolapril)[Mavik]。

血 管 舒 張 劑 藉 由 使 血 管 放 鬆 及 擴 張，來 降 低 施 加 於 血 管 壁 上 的 壓 力。血 管 舒 張 劑 的 例 子 包 括：聯 胺 肼 (hydralazine)、二 氮 吡 (diazoxide)、普 若 心 (prazosin)、可 樂 亭 (clonidine)、以及 甲 基 多 巴 (methyldopa)。ACE 抑 制 劑、硝 酸 鹽 類、鉀 通 道 活 化 劑、以 及 鈣 通 道 阻 斷 劑 亦 可 作 用 為 血 管 舒 張 劑。

強 心 苷 乃 可 增 加 心 臟 收 縮 之 力 量 的 化 合 物。此 等 化 合 物 可 強 化 心 臟 的 循 環 能 力 (pumping capacity)且 改 善 不 規 則 的 心 跳 活 動 (irregular heartbeat activity)。強 心 苷 的 例 子 包 括：毛 地 黃、長 葉 毛 地 黃 苷 (digoxin)、以 及 毛 地 黃 毒

昔。

抗血栓劑可抑制血液的凝固能力。抗血栓劑主要有三種類型：血小板抑制劑、抗凝血劑、以及血栓溶解劑。

血小板抑制劑可抑制血液的凝固能力，因而可減少動脈內的血液凝固。血小板抑制劑的例子包括：乙醯基水楊酸（阿斯匹靈）、梯可比 (ticlopidine)、克比覺 (clopidogrel)[保栓通 (plavix)]、待匹力達 (dipyridamole)、西洛他唑 (cilostazol)、普山亭 (persantine)、苯磺唑酮 (sulfipyrazone)、待匹力達 (dipyridamole)、吲哚美洛辛 (indomethacin)、以及醣蛋白 IIb/IIIa 抑制劑，諸如，阿昔單株抗體 (abciximab)、提若班 (tirofiban)、以及埃替非巴肽 (eptifibatide)[Integrelin]。β-阻斷劑及鈣通道阻斷劑亦具有抑制血小板的效果。

抗凝血劑可預防血栓愈長愈大且預防新血栓的形成。抗凝血劑的例子包括：必凡盧丁 (bivalirudin)[Angiomax]、華法林 (warfarin)[可邁丁 (Coumadin)]、傳統未分解的肝素 (unfractionated heparin)、低分子量肝素、單那洛得 (danaparoid)、里匹盧丁 (lepirudin)、以及亞革措班 (argatroban)。

血栓溶解劑的作用係在於打散既存的血栓。血栓溶解劑的例子包括：鏈球菌激酶 (streptokinase)、尿激酶 (urokinase)、以及天可特酶 (tenecteplase)[TNK]、以及組織胞漿素原活化劑 (t-PA)。

抗心律不整劑係用於治療心跳速率及心律的異常。抗

心律不整劑的例子包括：艾歐達隆 (amiodarone)、奎尼丁 (quinidine)、普魯卡因鹽胺 (procainamide)、厘多卡因 (lidocaine)、以及普羅芬同 (propafenone)。強心苷以及 β 阻斷劑亦可用作為抗心律不整劑。

抗高血壓劑係用來治療高血壓，其乃血壓持續地高於正常值的狀況。高血壓乃與多方面的心血管疾病有關，包括：鬱血性心臟衰竭、動脈硬化以及血栓形成。抗高血壓劑的例子包括： α -1-腎上腺素拮抗劑，諸如，哌唑嗪 (prazosin) [脈寧平 (Minipress)]、甲磺酸多沙唑嗪 (doxazosin mesylate) [Cardura]、鹽酸哌唑嗪 (prazosin hydrochloride) [Minipress]、哌唑嗪 (prazosin)、柏利塞錦 (polythiazide) [Minizide]、以及鹽酸特拉唑嗪 (terazosin hydrochloride) [定脈平 (Hytrin)]； β -腎上腺素拮抗劑，諸如，普萘洛爾 (propranolol) [思特來 (Inderal)]、那洛爾 (nadolol) [康加爾多 (Corgard)]、提目洛 (timolol) [普洛可準 (Blocadren)]、美托洛爾 (metoprolol) [Lopressor]、以及平多洛爾 (pindolol) [Visken]； α -中樞腎上腺素能受體促效劑，諸如，鹽酸可樂定 (clonidine hydrochloride) [降保適 (Catapres)]、鹽酸可樂定 (clonidine hydrochloride) 以及氯薩利酮 (chlorthalidone) [Clorpres, Combipres]、乙酸冠那本 (guanabenz acetate) [Wytensin]、鹽酸呱非辛 (guanfacine hydrochloride) [Tenex]、甲基多巴 (methyldopa) [愛道美 (Aldomet)]、甲基多巴及苯噻噠嗪 (methyldopa and chlorothiazide) [Aldoclor]、甲基多巴以及氫氯苯噻噠

哌(methyldopa and hydrochlorothiazide)[Aldoril]；組合的
 α / β - 腎上腺素拮抗劑，諸如，拉貝他樂
 (labetalol)[Normodyne，湍泰低(Trandate)]、卡維地洛
 (Carvedilol)[Coreg]；腎上腺神經元阻斷劑，諸如，胍乙
 啶(guanethidine)[Ismelin]、血壓平(reserpine)[Serpasil]；
 作用於中樞神經系統的抗高血壓劑，諸如，可樂定
 (clonidine)[降保適(Catapres)]、甲基多巴(methyldopa)[愛
 道美 Aldomet]、冠那本(guanabenz)[Wytensin]；抗血管緊
 縮素 II 藥劑；ACE 抑制劑，諸如，培朵普利
 (perindopril)[Aceon]、卡特普利(captopril)[刻甫定
 (Capoten)]、依那普利(enalapril)[Vasotec]、立辛普利
 (lisinopril)[心寧衛(Prinivil)，捷賜瑞(Zestril)]；血管緊
 縮素 -II 受體拮抗劑，諸如，坎得沙坦
 (Candesartan)[Atacand]、艾普沙坦(Eprosartan)[Teveten]
 、依貝沙坦(Irbesartan)[安普諾維(Avapros)]、羅沙坦
 (Losartan)[可悅您(Cozaar)]、特米沙坦(Telmisartan)[必康
 平(Micardis)]、凡爾沙坦(Valsartan)[得安穩(Diovan)]；
 鈣通道阻斷劑，諸如，維拉帕米(verapamil)[Calan，
 Isoptin]、迪太贊(diltiazem)[凱帝心(Cardizem)]、尼非得
 平(nifedipine)[冠達悅(Adalat)，Procardia]；利尿劑；直
 接血管舒張劑，諸如，壓得疏(nitroprusside)[Nipride]、
 重氮氧化物(diazoxide)[海博舒達(Hyperstat IV)]、聯胺肼
 (hydralazine)[阿普利素寧(Apresoline)]、敏諾西代
 (minoxidil)[洛寧(Loniten)]、維拉米(verapamil)；以及鉀

通道活化劑，諸如，阿普卡林 (aprikalim)、比卡林 (bimakalim)、括馬卡林 (cromakalim)、依馬卡林 (emakalim)、尼可迪爾 (nicorandil)、以及平拉迪爾 (pinacidil)。

降血脂劑係用於降低血液中所出現之膽固醇或脂肪糖 (fatty sugar)。降血脂劑的例子包括：本那非泊 (bezafibrate)[倍利脂 (Bezalip)]、環丙貝特 (ciprofibrate)[Modalim]、以及史塔丁類 (statins)，諸如，阿托凡史塔丁 (atorvastatin)[立普妥 (Lipitor)]、福凡史塔丁 (fluvastatin)[益脂可 (Lescol)]、洛伐史塔丁 (lovastatin)[Mevacor, Altocor]、美凡史塔丁 (mevastatin)、皮他凡史塔丁 (pitavastatin)[Livalo, Pitava]、普凡史塔丁 (pravastatin)[Lipostat]、羅蘇史塔丁 (rosuvastatin)[冠脂妥 (Crestor)]、以及西凡史塔丁 (simvastatin)[素果 (Zocor)]。

在本發明中，需要遲發鈉通道阻斷劑的病患通常患有第二種內科疾病，諸如，一或多種代謝性疾病、肺疾病、周邊血管疾病、或腸胃疾病。如是病患可受惠於合併治療，其包含將本發明之化合物連同至少一種治療劑，投藥給該病患。

肺疾病係指與肺有關的任何疾病或狀況。肺疾病的例子包括(非侷限於)：氣喘、慢性阻塞性肺病 (COPD)、支氣管炎、以及肺氣腫。

用於治療肺疾病之治療劑的例子包括：支氣管擴張藥

(包括 β 2 促效劑及抗膽鹼劑)、皮質類固醇、以及電解質補充劑。用於治療肺疾病之治療劑的特定例子包括：腎上腺激素(epinephrine)、特布他林(terbutaline)[Brethaire, Bricanyl]、阿布特若(albuterol)[Proventil]、沙美特若(salmeterol)[Serevent, Serevent Diskus]、胺非林(theophylline)、異丙托溴胺(ipratropium bromide)[定喘樂(Atrovent)]、提措品(tiotropium)[適喘樂(Spiriva)]、甲基培尼皮質醇(methylprednisolone)[舒汝美卓佑(Solu-Medrol), Medrol]、鎂、以及鉀。

代謝性疾病的例子包括(不侷限於)：糖尿病(包括第 I 型及第 II 型糖尿病)、代謝症候群、異常血脂症、肥胖症、葡萄糖失耐症、高血壓、高血清膽固醇、以及高三酸甘油酯。

用於治療代謝疾病之治療劑的例子包括：抗高血壓劑以及降脂劑，如前述「心血管藥劑合併療法」段落中所記述者。其他用於治療代謝性疾病的治療劑包括：胰島素、磺醯脲類、雙胍類、 α -葡萄糖苷酶抑制劑、以及腸降糖素類似物。

周邊血管疾病係與位於心臟及腦之外的血管(動脈及靜脈)相關的疾病，包括，例如：周邊動脈疾病(PAD)，其乃當供應血液至內部器官、手臂及腿的動脈因動脈硬化的結果而變成完全或部分阻斷時所發展出的狀況。

腸胃疾病係指與消化道有關的疾病及狀況。腸胃疾病的例子包括：胃食道逆流疾病(GERD)、發炎性腸道疾病

(IBD)、腸胃炎、胃炎及消化性潰瘍、以及胰臟炎。

用於治療腸胃疾病的治療劑包括：質子幫浦抑制劑，諸如，潘托普拉若 (pantoprazole)[Protonix]、藍索普拉若 (lansoprazole)[Prevacid]、艾索普拉若 (esomeprazole)[耐適恩 (Nexium)]、奧美普拉若 (omeprazole)[Prilosec]、拉貝普拉若 (rabeprazole)；H₂ 阻斷劑，諸如，西美泰汀 (cimetidine)[泰胃美 (Tagamet)]、拉尼泰汀 (ranitidine)[善胃仙 (Zantac)]、發莫泰汀 (famotidine)[Pepcid]、尼札泰汀 (nizatidine)[Axid]；前列腺素類，諸如，米索普陀 (misoprostol)[喜克潰 (Cytotec)]；斯克拉非 (sucralfate)；以及制酸劑類。

患有急性冠狀動脈疾病事件的患者可能呈現出因抗生素、止痛劑、抗抑鬱劑及抗焦慮劑之治療劑或藥劑連同雷諾心 (ranolazine) 的投藥，而受惠的狀況。

抗生素係將微生物 (既包括細菌，亦包括黴菌) 殺死、或停止其生長的治療劑。抗生素的例子包括： β 內醯胺抗生素，包含青黴素 (胺羧苄青黴素)、頭孢菌素，諸如，頭孢唑林 (cefazolin)、瑟福辛 (cefuroxime)、賜福德修 (cefadroxil)[Duricef]、瑟發樂信 (cephalexin)[優力黴素 (Keflex)]、西法定 (cephradine)[Velosef]、頭孢可若 (cefaclor)[Ceclor]、頭孢呋辛酯 (cefuroxime axetil)[Ceftin]、頭孢丙烯 (cefprozil)[Cefzil]、羅那卡貝 (loracarbef)[Lorabid]、速復適康抗生素 (cefixime)[Suprax]、頭孢泊肱酯 (cefpodoxime

proxetil)[Vantin]、協復鼎(ceftibuten)[Cedax]、頭孢地尼(cefдинир)[Omnicef]、頭孢曲松(ceftriaxone)[羅氏芬(Rocephin)]、碳醯胺基類抗生素(carbapenems)、以及單環胺基類抗生素(monobactams)；四環素類，諸如，四環素；巨環內酯抗生素，諸如，紅黴素；胺基糖苷類，諸如，健地黴素(gentamicin)、托不拉黴素(tobramycin)、康欣黴素(amikacin)；喹啉酮類，諸如，塞普沙辛(ciprofloxacin)；環狀肽類，諸如，萬古黴素(vancomycin)、鏈陽菌素(streptogramins)、多黏菌素(polymyxins)；林可胺類抗生素(lincosamides)，諸如，氯林絲菌素(clindamycin)；噁唑啉酮類，諸如，利奈唑胺(linezolid)；以及磺胺抗生素類(sulfa antibiotics)，諸如，磺胺噻噁啉(sulfisoxazole)。

止痛劑係用於舒緩疼痛的治療劑。止痛劑的例子包括：鴉片類及嗎啡類似物，諸如，吩坦尼(fentanyl)及嗎啡；撲熱息痛(paracetamol)；NSAIDs 以及 COX-2 抑制劑。

抗抑鬱劑及抗焦慮劑包括用於治療焦慮症、抑鬱症、以及用作為鎮靜劑及鎮定劑的藥劑。抗抑鬱劑及抗焦慮劑的例子包括：苯并二氮三烯七環類(benzodiazepines)，諸如，丹祈屏(diazepam)、樂耐平(lorazepam)、以及米達諾(midazolam)；苯并二氮三烯七環類(enxodiazepines)；巴比妥鹽類(barbiturates)；格魯米特(glutethimide)；水化氯醛(chloral hydrate)；美普寐(meprobamate)；舍曲林(sertraline)[Zoloft, Lustral, Apo-Sertral, Asentra,

Gladem , Serlift , Stimuloton] ; 艾西羅普藍 (escitalopram)[立普能 (Lexapro) , Ciprallex] ; 福盧西汀 (fluoxetine)[百解憂 (Prozac) , Sarafem , Fluctin , Fontex , Prodep , Fludep , Lovan] ; 凡拉發心 (venlafaxine)[Effexor XR , 速悅 (Efexor)] ; 西他羅普藍 (citalopram)[Celexa , Cipramil , Talohexane] ; 帕羅西汀 (paroxetine)[Paxil , Seroxat , Aropax] ; 措若同 (trazodone)[Desyrel] ; 阿米曲提林 (amitriptyline)[Elavil] ; 以及佈普平 (bupropion)[威博雋 (Wellbutrin) , 耐煙盼 (Zyban)] 。

「治療上有效量」一詞係指投藥至需要如是治療之哺乳動物時，足以實現治療(如下文所定義者)的量。治療有效量係因受治療之患者及疾病狀況、患者的體重及年齡、疾病狀況的嚴重度、投藥的方式等等而改變，其可輕易地由習於此藝之士來決定。

「治療」一詞係指哺乳動物之疾病的任何治療，包括：

(i) 預防疾病，亦即，讓疾病之臨床症狀不發展出來；

(ii) 抑制疾病，亦即，中止臨床症狀的發展；
及/或

(iii) 舒緩疾病，亦即，造成臨床症狀退化。

在許多情況下，本發明之化合物能夠因胺基及/或羧基或與彼等類似之基團的出現，而形成酸及/或鹼鹽類。

特定化合物之「藥學上可接受之鹽類」一詞係指保有該特定化合物之生物有效性及性質且並非生物上不利或因其他原因為不利的鹽類。藥學上可接受之鹼加成鹽類可由無機及有機鹼類製備得。衍生自無機鹼的鹽類包括(僅供例示)：鈉、鉀、鋰、銨、鈣及鎂鹽類。衍生自有機鹼類的鹽類包括(不侷限於)：一級、二級及三級胺類，諸如，烷基胺類、二烷基胺類、三烷基胺類、經取代的烷基胺類、二(經取代的烷基)胺類、三(經取代的烷基)胺類、烯基胺類、二烯基胺類、三烯基胺類、經取代的烯基胺類、二(經取代的烯基)胺類、三(經取代的烯基)胺類、環烷基胺類、二(環烷基)胺類、三(環烷基)胺類、經取代的環烷基胺類、二經取代的環烷基胺類、三經取代的環烷基胺類、環烯基胺類、二(環烯基)胺類、三(環烯基)胺類、經取代的環烯基胺類、二經取代的環烯基胺類、三經取代的環烯基胺類、芳基胺類、二芳基胺類、三芳基胺類、雜芳基胺類、二雜芳基胺類、三雜芳基胺類、雜環基胺類、二雜環基胺類、三雜環基胺類、混合的二-及三-胺類(其中，胺上之取代基中至少有二個係互異的且係選自：烷基、經取代的烷基、烯基、經取代的烯基、環烷基、經取代的環烷基、環烯基、經取代的環烯基、芳基、雜芳基、雜環基等等)。還包括其中之二或三個取代基連同胺基的氮一起形成雜環基或雜芳基基團的胺類。

適當胺類的特定例子包括(僅供例示)：異丙胺、三甲基胺、二乙基胺、三(異丙基)胺、三(正丙基)胺、乙醇胺

、2-二甲基胺基乙醇、三木甲胺(tromethamine)、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡鹼、普魯卡因、海巴胺(hydrabamine, N,N'-(脫氫樅醯基)乙二胺)、膽鹼、甜菜鹼、乙二胺、葡萄糖胺、N-烷基還原葡萄糖胺、可可鹼、嘌呤、六氫吡咩、哌啶、嗎福啉、N-乙基哌啶等等。

藥學上可接受之酸加成鹽類可由無機及有機酸類製備得。衍生自無機酸類的鹽類包括：氫氯酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等等。衍生自有機酸類的鹽類包括：乙酸、丙酸、羥基乙酸、丙酮酸、草酸、蘋果酸、丙二酸、琥珀酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、苦杏仁酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸等等。

本文所用之「藥學上可接受之載體」一詞係包括任何及所有溶劑、分散介質、塗料、抗細菌及抗黴菌劑、等滲及吸收延遲劑等等。在技藝上，將如是介質及藥劑用於藥學活性物質係已熟知者。除了在任何習用介質或藥劑與活性成分不相容的情況下，其之用於治療組成物係可預見的。補充的活性成分亦可併入該組成物。

「冠狀動脈疾病」或「心血管疾病」係指由任何或是一種以上，例如，下列所引起之心血管系統(cardiovasculature)的疾病：心臟衰竭(包括鬱血性心臟衰竭、舒張性心臟衰竭及收縮性心臟衰竭)、急性心臟衰竭、局部缺血、復發性局部缺血、心肌梗塞、心律不整、心絞痛(包括：運動引起的心絞痛、變異型心絞痛、穩定型

心絞痛、不穩定型心絞痛)、急性冠狀動脈症候群、糖尿病、以及間歇性跛行。

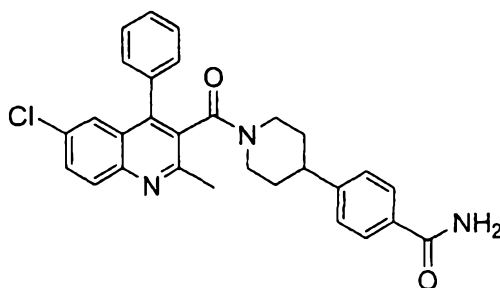
「間歇性跛行」意指與周邊動脈疾病有關的疼痛。「周邊動脈疾病」或 PAD 係一種阻塞性周邊血管疾病(PVD)。PAD 會影響心臟及腦外的動脈。PAD 之最常見的症狀係臀部、大腿、或小腿在走路、爬樓梯、或運動時的痛性痙攣。該疼痛係稱作為間歇性跛行。在列出間歇性跛行的症狀時，意欲同時包括 PAD 及 PVD。

心律不整係指任何異常的心跳速率。心跳遲緩係指心跳速率異常緩慢，而心跳過速係指心跳速率異常快速。如在本文中所用到者，心律不整的治療意欲包括上心室心跳過速(諸如，心房震顫、心房撲動、AV 房室結迴旋性頻脈、心房心跳過速)、以及心室性心跳過速(VTs)(包括自發性心室性心跳過速、心室震顫、早發性興奮症候群(pre-excitation syndrome)、以及多型性心室性心律不整(Torsade de Pointes, TdP))的治療。

當某特定基團(部分)在本文中係被記載為連接至第二個基團且未明示連接的位置時，則該特定基團可在該特定基團之任何可用的位置上，連接至該第二個基團的任何位置上。例如，連接位置未明示之「經低級烷基取代的苯基」可具有連接至苯基基團之任何可用位置上之任何可用的低級烷基位置。就此而言，「可用的位置」係其中基團之氫可被取代基所取代之基團的位置。

命名

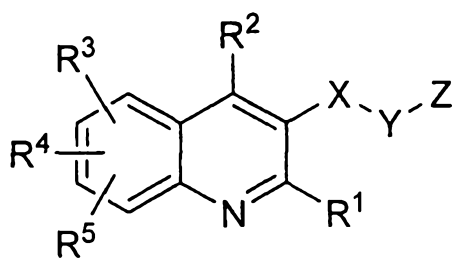
本發明化合物之命名係採用供命名化學化合物之 ACD/Name 軟體 (Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto), 所提供的。其他化合物或原子團可以俗名、或是系統名稱或非系統名稱來命名。茲以具代表性的式 I 化合物, 例示本發明化合物之命名及編號,



其係命名為 4-(1-(6-氯基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-羰基)吡啶-4-基)苯甲醯胺。

發明之詳細說明

本發明係提供充當遲發鈉通道阻斷劑之新穎的式 (I) 化合物, 以及彼等之藥學上可接受的鹽類、酯類、前藥、或溶劑化物:



式 (I)

其中:

R^1 示胺基或任意經鹵基所取代之 1-6 個碳原子的烷基、1-6 個碳原子的烷氧基、或是苯氧基 (其任意經 1、2

、或 3 個獨立選自下列的取代基所取代：鹵基、1-6 個碳原子的烷基、以及 1-6 個碳原子的烷氧基)；或是

R^1 示經 $-NR^6R^7$ 取代之 1-6 個碳原子的烷基，其中 R^6 及 R^7 係獨立選自：氫或 1-6 個碳原子的烷基，或是 R^6 及 R^7 在與彼等所連接的氮原子組合在一起時，係示含氮的雜環基或雜芳基基團；

R^2 示 1-6 個碳原子的烷基、苯基、或雜芳基，彼等皆任意經鹵基、1-6 個碳原子的烷基、羥基、氰基、1-6 個碳原子的烷氧基或 $-C(O)R$ 所取代，其中 R 示 1-6 個碳原子的烷氧基或 $-NR^6R^7$ ，其中 R^6 及 R^7 係獨立選自：氫及 1-6 個碳原子的烷基；

R^3 、 R^4 、及 R^5 係獨立選自：氫、鹵基、1-6 個碳原子的烷基、羥基、氰基、或 1-6 個碳原子的烷氧基；

X 示一共價鍵、氰基、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-CH(OH)-$ 、或是 $-C(O)NR^6R^7$ ；

Y 示一共價鍵、1-6 個碳原子的伸烷基、雜環基、或雜芳基；

Z 示一共價鍵、氫、苯基、苄基、或 3-8 個碳原子的環烷基，彼等皆任意經苯基或雜芳基所取代，該二者可任意經 1、2 或 3 個獨立選自下列的取代基所取代：鹵基、1-6 個碳原子的烷基、1-6 個碳原子的烷氧基、以及 $-C(O)R^8$ ，其中 R^8 示 1-6 個碳原子烷基、1-6 個碳原子的烷氧基、或是 $-NR^6R^7$ ，其中 R^6 及 R^7 係獨立選自：氫或 1-6 個碳原子的烷基；或是

Z 示苯基，其任意經 1、2、或 3 個獨立選自下列的取代基所取代：鹵基、1-6 個碳原子的烷基(任意經雜芳基所取代)、以及 1-6 個碳原子的烷氧基；

先決條件為：X、Y 及 Z 不可皆為共價鍵。

本發明之一體系包括下列化合物：其中 R^1 示 1-6 個碳原子之烷基(尤指其中 R^1 示甲基者)， R^2 示 1-3 個碳原子的烷基或任意經鹵基所取代的苯基，且 R^3 、 R^4 及 R^5 示氫或鹵基。本發明之此體系的一子群包括下列化合物：其中 X 示一共價鍵、 $-C(O)O-$ 、或雜芳基，Y 示亞甲基，且 Z 示環烷基、苯基、或苄基(彼等皆任意經鹵基或雜芳基所取代)。

本發明之另一體系包括下列化合物：其中 R^1 示經乙氧基、4-氯基-2-甲氧基苯基、或 $-NR^6R^7$ 所取代的甲基(其中 R^6 及 R^7 皆為甲基，或是 R^6 及 R^7 在與彼等所連接的氮組合在一起時，示吡咯啉-2,5-二酮、異吲哚啉-1,3-二酮、咪唑基、或四唑基)， R^2 示甲基或任意經鹵基所取代的苯基，且 X 示 $-C(O)-$ 或 $-C(O)O-$ ，尤指其中 R^3 、 R^4 、及 R^5 示氫或鹵基者。

本發明之另一體系包括下列化合物：其中 R^1 示甲基且 R^2 示甲基或任意經鹵基所取代之苯基。

在本發明之範圍內的化合物包括(但不侷限於)：

2,4-二甲基喹啉-3-羧酸 2-溴基苄酯；

2-甲基-4-苯基喹啉-3-羧酸苄酯；

2,4-二甲基喹啉-3-羧酸 4-氯基苄酯；

2-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)-5-(2,4-二甲基喹啉-3-基)-1,3,4-噁二唑；

6-氯基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-羧酸環丙基甲酯；

6-氯基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-羧酸 4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄酯；

6-氯基-2-((4-氯基-2-甲氧基苯氧基)甲基)-4-苯基喹啉-3-羧酸乙酯；

6-氯基-2-((1,3-二酮基異吲哚啉-2-基)甲基)-4-苯基喹啉-3-羧酸乙酯；

2-((1H-咪唑-1-基)甲基)-6-氯基-4-苯基喹啉-3-羧酸乙酯；

6-氯基-2-((2,5-二酮基吡咯啉-1-基)甲基)-4-苯基喹啉-3-羧酸乙酯；

2-((1H-四唑-1-基)甲基)-6-氯基-4-苯基喹啉-3-羧酸乙酯；

6-氯基-2-[(1,3-二酮基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)甲基]-4-苯基喹啉-3-羧酸乙酯；

6-氯基-2-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-苯基喹啉-3-羧酸乙酯；

6-氯基-2-[(2,5-二酮基吡咯啉-1-基)甲基]-4-苯基喹啉-3-羧酸乙酯；

6-氯基-4-苯基-2-(1H-四唑-1-基甲基)喹啉-3-羧酸乙酯；

6-氯基-2-[(4-氯基-2-甲氧基苯氧基)甲基]-4-苯基喹

啉-3-羧酸乙酯；

6-氯基-2-[(二甲基胺基)甲基]-4-苯基喹啉-3-羧酸乙酯；

2-(乙氧基甲基)-4-甲基喹啉-3-羧酸乙酯；

(6-氯基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-基)(哌啶-1-基)甲酮；

4-(1-(6-氯基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-羧基)哌啶-4-基)

苯甲醯胺；

6-氯基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-羧酸(R)-1-苯基乙酯；

6-氯基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-羧酸(S)-1-苯基乙酯；

6-氯基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-羧酸 4-((1H-吡啶-1-基)

甲基)苄酯；

1-(6-氯基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-基)乙醇；

2-(2-(4-氯苄基)丙-2-基)-5-(2,4-二甲基喹啉-3-基)-

1,3,4-嘔二唑；

2-甲基-4-苯基喹啉-3-羧酸苄酯；

6-氯基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-羧酸第三丁酯；

6-氯基-N-(4-氟苄基)-2-甲基-4-苯基喹啉-3-甲醯胺；

6-氯基-3-[5-(4-氯苄基)-1,3,4-嘔二唑-2-基]-2-甲基-4-苯基喹啉；

6-氯基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-羧酸環丙基(苯基)甲酯

；

(6-氯基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-基)(哌啶-1-基)甲酮；

6-氯基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-羧酸(1S)-1-苯基乙酯；

6-氯基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-羧酸(1R)-1-苯基乙酯；

6-氯基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-羧酸環丙基甲酯；

4-{1-[(6-氯基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-基)羰基]哌啶-4-基}苯甲醯胺；

6-氯基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-羧酸 4-(1H-吡唑-1-基甲基)苄酯；

2,4-二甲基喹啉-3-羧酸 4-氯基苄酯；

6-氯基-4-(2-氯苯基)-2-甲基喹啉-3-羧酸第三丁酯；

6-氯基-4-(2-氯苯基)-2-甲基喹啉-3-羧酸乙酯；

6-氯基-4-(2-氟苯基)-2-甲基喹啉-3-羧酸第三丁酯；

6-氯基-4-(2-氯苯基)-2-甲基喹啉-3-羧酸 2-溴基苄酯

；

2,4-二甲基喹啉-3-羧酸 2-溴基苄酯；

6-氯基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-羧酸乙酯；

6-氯基-4-(2-氟苯基)-2-甲基喹啉-3-羧酸乙酯；以及

3-{5-[2-(4-氯苯基)丙-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基}-2,4-二甲基喹啉。

本發明所提供的化合物可有效治療已知對於遲發鈉通道阻斷劑的投藥有反應的狀況，包括：心血管疾病，諸如，心房及心室性心律不整、變異型心絞痛(Prinzmetal's (variant) angina)、穩定型心絞痛、不穩定型心絞痛、局部缺血及心臟、腎、肝臟及腦內的再灌流損傷、運動引起的心絞痛、鬱血性心臟疾病以及心肌梗塞。本發明所提供的化合物可用於治療侵襲神經肌肉系統而造成疼痛、發作

(seizures)、或麻痺的疾病、或是用於治療糖尿病及與糖尿病有關的疾病狀態，諸如，糖尿病性周邊神經病變、以及神經病性疼痛。還包括有中樞神經系統失調，諸如，急性、慢性、神經病性、或炎性疼痛；偏頭痛；頭痛群；三叉神經痛；帶狀疱疹神經痛；一般性神經痛；癲癇症或癲癇狀況；以及神經變性失調。

藥學組成物

根據本發明所提供之化合物通常係以藥學組成物的形式來投藥。因此，本發明提供了藥學組成物，其含有一或多個本文所記述的化合物、或其藥學上可接受之鹽類或酯類（作為活性成分），以及一或多種藥學上可接受之賦形劑、載體（包括惰性固態稀釋劑及填料）、稀釋劑（包括無菌水溶液以及各種有機溶劑）、滲透增強劑、增溶劑及佐劑。該藥學組成物可單獨投藥或是可與其他治療劑合併投藥。如是組成物係依照藥學技藝上已知的方式（參見，例如，Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, PA 17th Ed. (1985)；以及 Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.))，製備而得的。

該藥學組成物可以單一或多重劑量，藉由具有類似效用之藥劑（例如，如併入作為參考之彼等專利及專利申請案中所記載者）的任何可接受投藥模式，包括：經直腸、經頰內、經鼻內以及經皮途徑；藉由動脈內注射；經靜脈

內；經腹膜內；非經腸；經肌內；經皮下；經口；局部（以吸入物的形式）；或是經由經浸漬或塗覆的裝置（諸如，支架）或插入動脈的圓柱型聚合物。

投藥的模式之一係非經腸，尤指藉由注射的方式。本發明之新穎組成物可併入其中供注射投藥的劑型包括：與芝麻油、玉米油、棉花籽油、或花生油，連同醑劑、甘露糖醇、葡萄糖、或無菌水溶液、以及類似的藥學媒液所形成之水性或油性懸浮液、或乳液。在鹽水內的水溶液亦習用於注射用，但是，在本發明之主體中，係非較佳者。亦可使用乙醇、甘油、丙二醇、液態聚乙二醇、以及類似物（及彼等之適當混合物）、環糊精衍生物、以及植物油。例如，藉由使用塗膜（諸如，卵磷脂）、藉由維持所要的粒子大小（在分散液的情況下）、或是藉由使用界面活性劑，可維持適當的流動性。藉由各種抗菌及抗黴菌劑，例如，對羥苯甲酸酯類、氯丁醇、苯酚、山梨酸、乙汞硫柳酸鈉等等，可預防微生物活動的發生。

無菌注射用溶液可藉由將需要量之根據本發明之化合物，與前文所列之各種其他成分一起併入適當的溶劑中，然後進行過濾滅菌，而製備得。一般而言，分散液係藉由將各種滅菌的活性成分併入無菌賦形劑而製備得，該無菌賦形劑含有基本的分散介質以及所需要之選自前文所列者的其他成分。在供製備無菌注射用溶液的無菌粉末的情況下，較佳的製備方法係真空乾燥以及冷凍乾燥技術，彼等可自前述活性成分加上任何另外所需要之成分的經滅菌過

濾溶液，產生出彼等的粉末。

供根據本發明之化合物投藥的另一途徑為經口投藥。可經由囊劑或腸溶衣塗覆的片劑或類似物，來進行投藥。在製造包括至少一個本文所記述之化合物的藥學組成物時，通常係令活性成分稀釋於賦形劑及/或封閉於可呈囊劑、散劑、紙片或其他包容物的載體內。當該賦形劑係充當稀釋劑時，其可呈固態、半固態、或液態物質(如前文)的形式，其係作為活性成分的媒液、載體或介質。因此，該組成物可呈片劑、丸劑、粉劑、錠劑、散劑、藥包、酏劑、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、霧劑(呈固態或於液態介質內)、軟膏(含有，例如，多達 10 重量%之活性化合物)、軟及硬明膠膠囊、無菌注射用溶液、以及無菌經包裝粉末。

適當賦形劑的某些例子包括有：乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨聚糖醇、甘露糖醇、澱粉、阿拉伯樹膠、磷酸鈣、褐藻酸鹽、黃蓍膠、明膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、纖維素、無菌水、糖漿、以及甲基纖維素。彼等調配物還可包括：潤滑劑，諸如，滑石、硬脂酸鎂、以及礦油；潤濕劑；乳化及懸浮劑；防腐劑，諸如，苯甲酸甲酯及羥丙酯；增甜劑；以及調味劑。

可採用技藝上已知的程序，將本發明之組成物加以調配，以便在投藥至病患後，提供快速、持續或遲延釋離的活性成分。供經口投藥之控制釋離藥物遞送系統包括：滲透幫浦系統以及溶解系統(含有經聚合物塗覆的貯庫或藥

物-聚合物基質調配物)。控制釋離系統的例子可見於美國專利第 3,845,770 號；第 4,326,525 號；第 4,902,514 號；以及 5,616,345 號。用於本發明之方法的另一調配物係採用經皮遞送裝置(「貼片」)。如是之經皮貼片可用於以控制的用量，提供本發明化合物之連續或非連續的注入。供遞送藥學藥劑之經皮貼片的構造及用途在技藝上係已熟知的。參見，例如，美國專利第 5,023,252 號、第 4,992,445 號以及 5,001,139 號。如是貼片可加以構建，以供連續式、脈動式、或隨需式遞送藥學藥劑。

本發明之組成物宜調配呈單位劑量形式。「單位劑量形式」一詞係指適合作為人類患者及其他哺乳動物之單位劑量的物理上分別的單位，各單位含有預定量之活性物質(經過計算可產生所要之治療效果)連同一種適當的藥學賦形劑，例如，片劑、囊劑、安瓿。本發明之化合物通常係以藥學上有效量來投藥。較佳地，就經口投藥而言，各劑量單位含 1mg 至 2g 本文所記載的化合物，而就非經腸投藥而言，宜為 0.1 至 700 mg 本文所記載的化合物。然而，理應可瞭解到，實際上投藥之化合物的量通常係由醫師，根據相關的條件(包括：接受治療之狀況；所選擇的投藥途徑；實際投藥的化合物及其相關活性；各別病患的年齡、體重以及反應；病患症狀的嚴重性等等)，來決定的。

就製備固態組成物(諸如，片劑)而言，主要的活性成分係與藥學賦形劑混合，而形成一固態的預調配組成物，

其含有本發明化合物之均質混合物。在提到此等預調配組成物為均質時，其意指該活性成分係均勻地分散於整個組成物中，而使得該組成物可立即再細分為同等有效的單位劑量形式，諸如，片劑、丸劑及囊劑。

本發明之片劑或丸劑可經表面塗層或加工，而提供具有長效之優點或是免於遭受胃之酸性環境的劑型。例如，該片劑或丸劑可包含內劑(inner dosage)及外劑(outer dosage)組份，後者係呈包層(envelope)的形式，包住前者。該二組份可由腸衣層所分離，該腸衣層係用來抵抗在胃中的崩解且讓內組份可完整的通過十二指腸或延遲其釋出。有各種物質可用於如是腸衣層或塗層，如是物質包括一些聚合酸類以及聚合酸類與諸如蟲膠、十六碳醇、及乙酸纖維素之物質的混合物。

供吸入或灌入的組成物包括：在藥學上可接受之水性或有機溶劑或彼等之混合物內的溶液及懸浮液、以及粉末。該液態或固態組成物可含有適當之藥學上可接受的賦形劑，如前文所記載者。較佳的是，該組成物係經口或鼻內呼吸途徑來投藥，以達到局部或全身的效果。於較佳之藥學上可接受溶劑內的組成物可藉由使用惰性氣體加以霧化。經霧化的溶液可由霧化裝置直接吸入，或是該霧化裝置可附接於口罩支架或間歇式正壓呼吸器上。溶液、懸浮液、或粉末組成物可以適當的方式，由遞送調配物的裝置來投藥，宜為經口或經鼻。

下文之實施例係提供用來例示本發明之較佳體系。習

於此藝之士應可瞭解到，下文之實施例所揭示的技術乃代表發明人所發現到之在實施本發明時可充分發揮功能的技術，因此，可被視為構成其實施的較佳模式。然而，習於此藝之士基於本發明之揭示內容，應可知曉，可對於所揭示之特定體系進行許多改變，仍可在不偏離本發明之精神及範圍情況下，得到類似或相似的結果。

合成反應參數

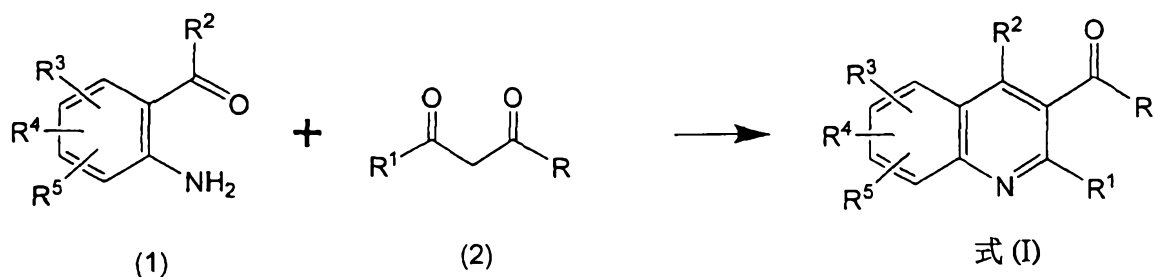
「溶劑」、「惰性有機溶劑」或「惰性溶劑」等詞係指在經記述與其有關的反應條件下呈惰性的溶劑(包括，例如，苯、甲苯、乙腈、四氫呋喃(THF)、二甲基甲醯胺(DMF)、氯仿、二氯甲烷、乙醚、甲醇、吡啶以及類似物)。除非有相反的具體說明，用於本發明的溶劑係惰性的有機溶劑，且反應係於惰性氣體(宜為氮)中進行的。

「適量(q.s.)」一詞係指添加足以達到指定之功能的量，例如，令容易達到所要的體積(亦即，100%)。

式(I)化合物的合成

製備式(I)化合物的方法之一示於反應流程 I。

反應流程 I

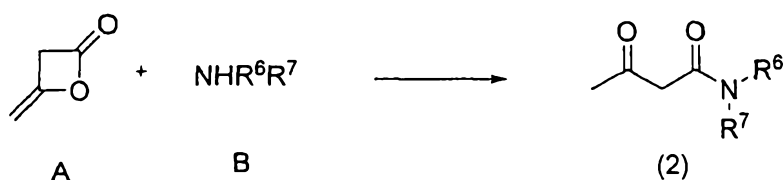


式中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及 R^5 係如前文所定義，且 R 示 -O-烷基、-O-苄基、或 $-NR^6R^7$ 。

一般而言，在惰性溶劑(例如，甲醇或乙醇)內的式(I)化合物係在三級鹼(例如，三乙胺)存在下，與式(2)化合物接觸，且該混合物係於約 60-90°C 下加熱約 10-24 小時。當該反應實質上完成後，藉由習用的方式，例如，藉由沉澱產物之過濾，單離出式(I)產物。

式(2)化合物(其中 R 示 $-NR^6R^7$)的製備係示於反應流程 II。

反應流程 II

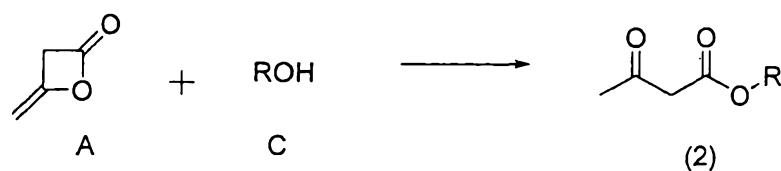


其中， R 示 $-NR^6R^7$ 。

一般而言，於約室溫下，將惰性溶劑內之式 B 所示胺的溶液添加至式 A 化合物(4-亞甲基氧環丁-2-酮)，且該反應液係維持在該溫度下約 10-24 小時。當該反應實質上完成後，藉由習用的方式，將式(2)產物(其中 R 示 $-NR^6R^7$)單離出。

式(2)化合物(其中 R 示任意經取代的 -O-烷基或任意經取代的 -O-苄基)的製備示於反應流程 III。

反應流程 III

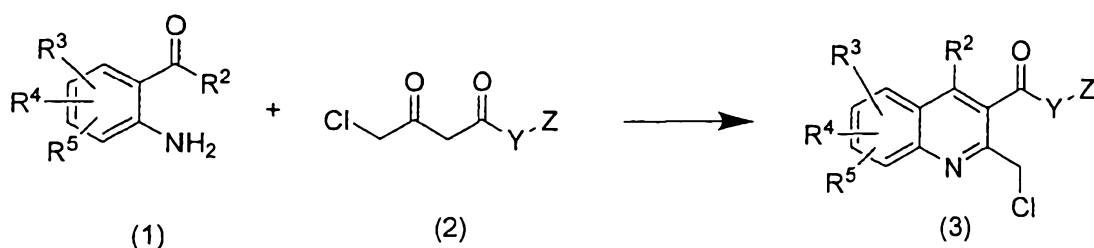


其中，R 示烷氧基或苄氧基。

一般而言，於室溫下，將受阻的三級鹼(例如，4-(N,N-二甲基胺基)吡啶)添加至式 C 化合物於惰性溶劑(例如，四氫呋喃)中的溶液，接著添加式 A 化合物(4-亞甲基氧環丁-2-酮)，並且將該反應混合物維持於該溫度下約 4-24 小時。當反應實質上完成後，藉由習用的方式，單離出式(2)化合物(其中 R 示任意經取代的烷氧基或任意經取代的苄氧基)。

帶有各種 R^1 基團之式(I)化合物的製備可由 2-氯甲基中間物來進行。如是中間物製備的例子之一示於反應流程 IV。

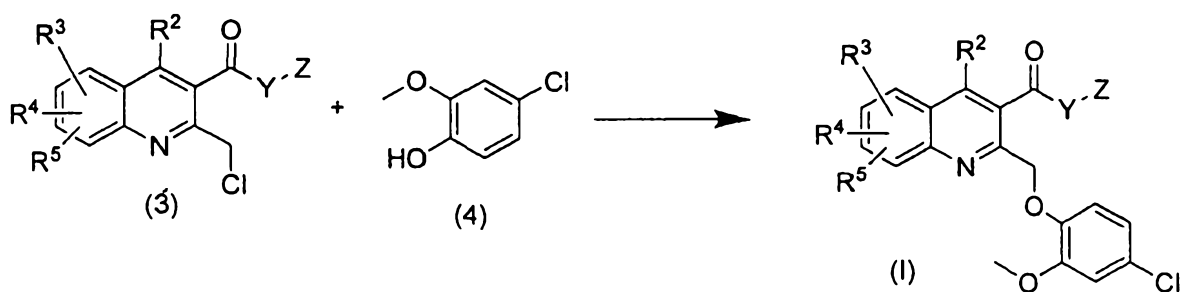
反應流程 IV



一般而言，於室溫下，將式(2)化合物添加至式(1)化合物於惰性溶劑(例如，乙醇)的溶液，接著添加三氟甲磺酸鹽，並且將該混合物維持於約室溫下約 24-72 小時。當反應實質上完成後，藉由習用的方式，將式(3)產物單離出。

然後，藉由習用的合成法，將式(3)之氯甲基化合物轉化為式(I)化合物。如是製備的一例示於反應流程 V。

反應流程 V



於室溫下，先後將式(4)化合物及金屬氫化物(例如氫化鈉)添加至式(2)化合物於惰性溶劑(例如，N,N-二甲基甲醯胺)所形成的的溶液，並且於約室溫下，將該混合物攪拌約 10-48 小時。當反應實質上完成後，藉由習用方式，將式(I)產物單離出。

同樣地，(3)與其他帶有易變氫之化合物的反應可產生其他帶有各種不同 R¹ 的式(I)化合物。

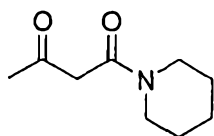
本發明之化合物可係採用本文所揭示的方法以及彼等之例行修改(由本文之揭示內容以及技藝上已熟知的方法，係明顯得知的)，製備得的。除了本文所教示之外，還

可使用習用以及已知的合成方法。試劑可為自市面上購得者，例如，購自 Sigma Aldrich 或其他化學品供應商。

【實施方式】

實施例 1

A. 1-(哌啶-1-基)丁-1,3-二酮的製備



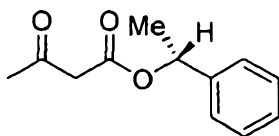
於室溫下，將 4-亞甲基氧環丁-2-酮 (3.8 ml, 50 mmol) 逐滴地添加至哌啶 (4.94 ml, 50 mmol) 於無水四氫呋喃 (100 ml) 所形成的溶液中。在室溫下，將該反應混合物攪拌 24 小時，然後，於減壓下將溶劑移除並且將殘留物溶於乙酸乙酯中。將有機層倒入分液漏斗並且用 1M 含水氫氯酸、水、飽和的含水碳酸氫鈉以及鹽水清洗。分離出有機相，並且於減壓下移除溶劑，而得到呈黏稠油狀物的 1-(哌啶-1-基)丁-1,3-二酮 (8.5 g, 100%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.56(2H, app t); 3.54(s, 2H); 3.24(2H, app t); 2.28(s, 3H); 1.70-1.5(m, 6H)。將該化合物用於下一個反應，未加以純化。

B. 同樣地，依循實施例 1A 的程序，但是用其他的胺類取代哌啶，可製備得其他 β -酮醯胺，例如：

4-(1-(3-酮基丁醯基)哌啶-4-基)苯甲醯胺；(11.5 g, 74%)，呈白色粉末。LCMS (CI) M+H 289。

實施例 2

A. 3-酮基丁酸(R)-1-苯基乙酯的製備



在室溫下，將 4-(N,N-二甲基胺基)吡啶(610 mg, 5.0 mmol)添加至(R)-1-苯基乙醇(6.0 ml, 50 mmol)於無水四氫呋喃(75 ml)所形成的溶液中，接著逐滴添加 4-亞甲基氧環丁-2-酮(3.83 ml, 50 mmol)。在室溫下，將該反應液攪拌 12 小時，然後，於減壓下去除溶劑。將殘留物溶於乙酸乙酯，將其倒入分液漏斗，並且用 1M 含水氫氯酸、水、飽和的含水碳酸氫鈉，然後鹽水，予以清洗。分離出有機相並且於減壓下，將溶劑移除，而得到呈略帶淡紅色之油狀物的 3-酮基丁酸(R)-1-苯基乙酯(10.3 g, 100%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.4-7.2 (m, 5H); 5.94(q, 1H, J=6.6 Hz); 3.45(s, 2H); 2.22(s, 3H); 1.56(d, 3H, J=6.6 Hz)。

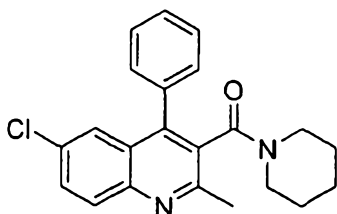
B. 同樣地，依循實施例 2A 的程序，但是用其他醇類取代(R)-1-苯基乙醇，可製備得其他式(2)化合物。例如：

3-酮基丁酸 4-((1H-吡啶-1-基)甲基)苄酯；(7.2 g, 100%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.92(d, 1H, J=2.3 Hz); 7.74-7.67(m, 1H); 7.70(d, 2H, J=8.6 Hz); 7.45(d, 2H, J=8.6 Hz); 7.58(t, 1H, J=2.3 Hz); 5.35(s, 2H); 5.18(s, 2H); 3.4(s, 2H); 2.25(s, 3H)。

實施例 3

一式(I)化合物的製備

A. (6-氯基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-基)(哌啶-1-基)甲酮的製備



於室溫下，將 2-胺基-5-氯基苯基苯乙酮 (1.16 g, 5.0 mmol) 添加至 1-(哌啶-1-基)丁-1,3-二酮 (1.08 g, 6.5 mmol) 於乙醇 (20 ml) 所形成的溶液中，接著添加三氟甲烷磺酸鎢 (294 mg, 0.5 mmol)。於室溫下，將該反應混合物攪拌 12 小時。將反應混合物內所形成的白色粉狀沉澱物過濾出，用乙醇予以清洗，並且於減壓下進行乾燥，而得到呈白色粉末的 (6-氯基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-基)(哌啶-1-基)甲酮 (874 mg, 48%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.1(d, 1H, J=8.6 Hz); 7.67(dd, 1H, J=8.6, 2.3 Hz); 7.63(d, 1H, J=2.3 Hz); 7.6-7.5(m, 4H); 7.33-7.28(m, 1H); 3.55(ddd, 1H, J=13.3, 7.4, 3.1 Hz); 3.37(ddd, 1H, J=13.3, 7.4, 3.1 Hz); 3.05(ddd, 1H, J=13.3, 7.4, 3.1 Hz); 2.80(ddd, 1H, J=13.3, 7.4, 3.1 Hz); 2.77(s, 3H); 1.60-1.2(m, 5H); 1.0(m, 1H)。LC MS (CI) 顯示 M+H 365。

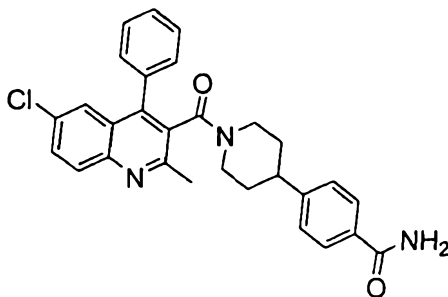
B. 同樣地，依循實施例 3A 的程序，用 4-(1-(3-酮基丁醯基)哌啶-4-基)苯甲醯胺取代 1-(哌啶-1-基)丁-1,3-二酮，可製備得 4-(1-(3-酮基丁醯基)哌啶-4-基)苯甲醯胺

； (1.1 g, 76%)，呈自由流動的白色粉末。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 3 : 1 旋轉異構形 (rotameric forms) 使光譜複雜化，僅記述主要旋轉異構體； δ 8.09(d, 1H, J=8.9 Hz)；7.9(bs, NH, 1H)；7.8(m, 3H)；7.7-7.5(m, 6H)；7.25(bs, NH, 1H)；6.8(app d, 2H)；4.5(d, 1H, J=12.9 Hz)；3.4-3.3(m, 1H)；3.38(s, 3H)；3.13(app t, 1H, J=12.9 Hz)；2.8-2.4(m, 2H)；2.5(s, 3H)；0.72(m, 1H)；0.54(m, 1H)。LC MS (CI)顯示 M+H 484。

實施例 4

一式 (I) 化合物的製備

A. 4-(1-(6-氯基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-羰基)哌啶-4-基)苯甲醯胺的製備



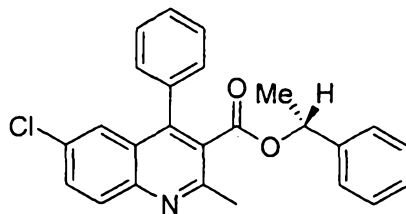
將 4-(1-(3-酮基丁醯基)哌啶-4-基)苯甲醯胺 (893 mg, 3.1 mmol) 添加至 (2-胺基-5-氯苯基)(苯基)甲酮 (693 mg, 3.0 mmol) 於乙醇 (10 ml) 所形成的溶液中，接著添加三氟甲烷磺酸鎂 (186 mg, 0.3 mmol)。在 82℃ 下，將該混合物加熱 12 小時。令該反應混合物冷卻至室溫，並且過濾出因此所得到的白色粉末，用乙醇、乙酸乙酯，最後用乙醚，予以清洗，而得到呈自由流動白色粉末的 4-(1-(6-氯

基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-羰基)哌啶-4-基)苯甲醯胺 (1.1 g, 76%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 3 : 1 旋轉異構形使光譜複雜化，僅記述主要旋轉異構體； δ 8.09(d, 1H, $J=8.9\text{ Hz}$)；7.9(bs, NH, 1H)；7.8(m, 3H)；7.7-7.5(m, 6H)；7.25(bs, NH, 1H)；6.8(app d, 2H)；4.5(d, 1H, $J=12.9\text{ Hz}$)；3.4-3.3(m, 1H)；3.38(s, 3H)；3.13(app t, 1H, $J=12.9\text{ Hz}$)；2.8-2.4(m, 2H)；2.5(s, 3H)；0.72(m, 1H)；0.54(m, 1H)。LC MC (CI)顯示 $M+H$ 484。

實施例 5

一式(I)化合物的製備

A. 6-氯基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-羧酸(R)-1-苯基乙酯的製備



將 3-酮基丁酸(R)-1-苯基乙酯 (1.3 g, 6.5 mmol) 添加至 (2-胺基-5-氯苯基)(苯基)甲酮 (1.16 g, 5.0 mmol) 於乙醇 (20 ml) 所形成的溶液中，接著添加三氟甲烷磺酸鎂 (294 mg, 0.5 mmol)。於室溫下，將該混合物攪拌 12 小時，然後，於減壓下去除溶劑，並且將殘留的黏稠油狀物溶於乙酸乙酯。將有機相倒入分液漏斗並且用 1M 含水氫氨酸、水、然後鹽水，予以清洗。分離出有機相，並且於減壓下將溶劑移除，而得到一黏稠油狀物。將其溶於少量乙醚中

，並且令該溶液於室溫下靜置一整夜。過濾出所形成的白色沉澱物，用冰乙醚予以清洗，並且於減壓下進行乾燥，而得到呈白色粉末的 6-氨基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-羧酸(R)-1-苯基乙酯(1.33 g, 67%)。Rf=0.26，在以玻璃為襯的矽膠平板上，使用 80:20 己烷:乙酸乙酯洗提劑。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.98(d, 1H, J=8.9Hz); 7.96(d, 1H, J=7.4Hz); 7.72(d, 1H, J=1.95Hz); 7.6-7.1(m, 10H); 5.88(q, 1H, J=6.6Hz); 3.05(s, 3H); 1.3(d, 3H, J=6.6Hz)。LC MS (CI)顯示 M+H 402。

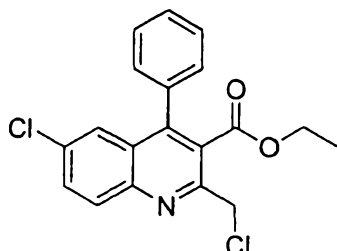
同樣地，依循前述實施例 5A 的程序，但是用 3-酮基丁酸(S)-1-苯基乙酯取代 3-酮基丁酸(R)-1-苯基乙酯，可製備得 6-氨基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-羧酸(S)-1-苯基乙酯。

同樣地，依循前述實施例 5A 的程序，但是用 3-酮基丁酸 4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄酯取代 3-酮基丁酸(R)-1-苯基乙酯，可製備得呈淡黃褐色粉末的 6-氨基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-羧酸 4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄酯。Rf=0.41，在以玻璃為襯的矽膠平板上，使用 1:1 乙酸乙酯:己烷洗提劑。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)顯示約 15%旋轉異構體 δ 9.1(d, 1H, J=8.9Hz); 7.96(dd, 1H, J=8.9, 2.3Hz); 7.86(d, 1H, J=1.95Hz); 7.71(d, 1H, J=2.3Hz); 7.64-7.28(m, 8H); 7.06(d, 2H, J=8.2Hz); 6.52(bs, 1H); 5.53(s, 2H); 5.1(s, 2H); 3.43(s, 3H)。LC MS (CI)顯示 M+H 468。

實施例 6

一式(3)化合物的製備

A. 6-氯基-2-(氯甲基)-4-苯基喹啉-3-羧酸乙酯的製備

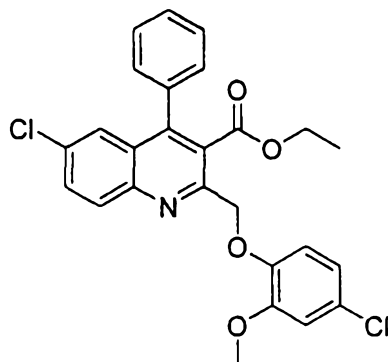


將 4-氯基乙醯乙酸乙酯 (5.3 ml, 39.0 mmol) 添加至 2-胺基-5-氯基二苯基酮 (6.93 g, 30.0 mmol) 於乙醇 (150 ml) 所形成的黃色溶液中，接著添加三氟甲烷磺酸鎂 (1.6 g, 3.0 mmol)。在室溫下，將該混合物攪拌 48 小時，此時可發現量大的白色懸浮物。對該混合物進行過濾，並且先後用乙醇及乙醚清洗沉澱物，而得到呈白色粉末之 6-氯基-2-(氯甲基)-4-苯基喹啉-3-羧酸乙酯 (93%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.08 (d, 1H, J=8.9 Hz) ; 7.71 (dd, 1H, J=8.9, 2.3 Hz) ; 7.59 (d, 1H, J=1.95 Hz) ; 7.54 (m, 3H) ; 7.38-7.30 (m, 2H) ; 5.0 (s, 2H) ; 4.05 (q, 2H, J=7.0 Hz) ; 0.92 (t, 3H, J=7.0 Hz)。LC MS (CI) 顯示 M+H 360。

實施例 7

一式(I)化合物的製備

A. 6-氯基-2-((4-氯基-2-甲氧基苯氧基)甲基)-4-苯基喹啉-3-羧酸乙酯的製備



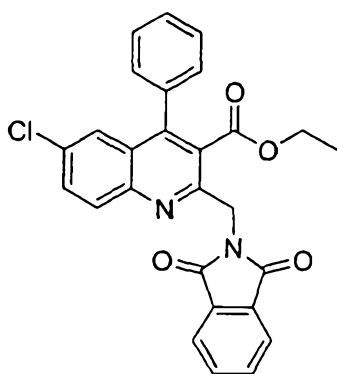
於室溫下，先後將 4-氯基-2-甲氧基酚 (0.301 ml, 2.2 mmol) 及氫化鈉 (88.0 mg 之 60% 油分散物, 2.2 mol), 添加至 6-氯基-2-(氯甲基)-4-苯基喹啉-3-羧酸乙酯 (718 mg, 2.0 mmol) 於無水 N,N-二甲基甲醯胺 (3.0 ml) 所形成的溶液中。於室溫下，將該混合物攪拌 18 小時，然後，用乙酸乙酯稀釋該反應混合物並且將其倒入分液漏斗中。用飽和的碳酸氫鈉及水 (2X)，然後鹽水，清洗有機相。分離出有機相，並且於減壓下去除溶劑，而得到一黏稠油狀物。於室溫下靜置一整夜後，有一固體形成，將 10% 乙酸乙酯/己烷的混合物添加於其中，並且過濾出結果所得到的固體。用 20% 乙酸乙酯/己烷清洗該固體並且於減壓下進行乾燥，可得到 6-氯基-2-((4-氯基-2-甲氧基苯氧基)甲基)-4-苯基喹啉-3-羧酸乙酯，然後提供了 PT-011 (558 mg, 58%)，呈淡黃色粉末。TLC R_f = 0.38，於 30% 乙酸乙酯：己烷中，在以玻璃為襯的矽膠平板上進行。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.08 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 7.69 (dd, 1H, J = 8.9, 2.3 Hz); 7.58 (d, 1H, J = 2.3 Hz); 7.48-7.52 (m, 3H); 7.36-7.30 (m, 2H); 6.95-6.92 (app d, 1H, J = 8.6 Hz); 6.75 (s, 1H); 6.78-6.70 (m, 1H); 5.50 (s, 2H); 3.90 (q, 2H,

$J=7.0\text{ Hz}$) ; $3.80(\text{s}, 3\text{H})$; $0.82(\text{t}, 3\text{H}, J=7.0\text{ Hz})$; LC MS (CI)顯示 $M+H$ 482。

實施例 8

一式(I)化合物的製備

A. 6-氯基-2-((1,3-二酮基異吲哚啉-2-基)甲基)-4-苯基喹啉-3-羧酸乙酯的製備



於室溫下，將酞醯亞胺鉀(278 mg, 1.5 mmol)添加至 6-氯基-2-(氯甲基)-4-苯基喹啉-3-羧酸乙酯(539 mg, 1.5 mmol)於無水 N,N-二甲基甲醯胺(5 ml)所形成的溶液中。在 45℃ 下，將該混合物加熱 48 小時，然後，用乙酸乙酯予以稀釋並且將其倒入分液漏斗內。用飽和的碳酸氫鈉、水(2X)、然後鹽水，清洗有機相。分離出有機相，並且於減壓下，將溶劑移除，留下一白色固體，用 10% 乙醚/己烷予以清洗，於減壓下進行乾燥，而得到 6-氯基-2-((1,3-二酮基異吲哚啉-2-基)甲基)-4-苯基喹啉-3-羧酸乙酯(580 mg, 82%)，呈白色粉末。TLC $R_f=0.41$ ，使用 1:1 乙酸乙酯：己烷洗提劑，在以玻璃為襯的矽膠平板上進行。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.98(m, 2H); 7.78(m, 3H);

7.58(m, 5H) ; 7.38(m, 2H) ; 5.30(s, 2H) ; 4.04(q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$) ; 0.89(t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$)。LC MS (CI)顯示 $M+H$ 471。

B. 同樣地，用琥珀醯亞胺取代酞醯亞胺，可製備得 6-氯基-2-((2,5-二酮基吡咯啉-1-基)甲基)-4-苯基喹啉-3-羧酸乙酯 (704 mg, 83%)，呈白色粉末。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.9(d, 1H, $J=8.9\text{Hz}$) ; 7.62(dd, 1H, $J=8.9$, 2.3Hz) ; 7.52(d, 1H, $J=2.3\text{Hz}$) ; 7.51-7.48(m, 3H) ; 7.34-7.28(m, 2H) ; 5.1(s, 2H) ; 4.03(q, 2H, $J=7.4\text{Hz}$) ; 2.9(bs, 4H) ; 0.5(t, 3H, $J=7.4\text{Hz}$)。LC MS (CI)顯示 $M+H$ 423。

C. 同樣地，用四唑取代酞醯亞胺，可製備得 2-((1H-四唑-1-基)甲基)-6-氯基-4-苯基喹啉-3-羧酸乙酯 (317 mg, 40%)，呈白色粉末。TLC $R_f=0.4$ ，使用 1:1 乙酸乙酯：己烷洗提劑，在以玻璃為襯的矽膠平板上進行。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.93(s, 1H) ; 7.98(d, 1H, $J=8.9\text{Hz}$) ; 7.72(dd, 1H, $J=8.9$, 1.96Hz) ; 7.6(d, 1H, $J=1.96\text{Hz}$) ; 7.58-7.48(m, 3H) ; 7.36-7.28(m, 2H) ; 6.03(s, 2H) ; 4.0(q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$) ; 0.84(t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$)。LC MS (CI)顯示 $M+H$ 394。

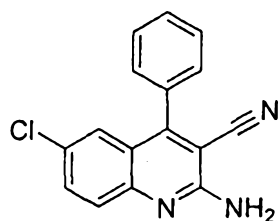
D. 同樣地，用咪唑取代酞醯亞胺，可製備得呈白色固體的 2-((1H-咪唑-1-基)甲基)-6-氯基-4-苯基喹啉-3-羧酸乙酯。TLC $R_f=0.26$ ，使用乙酸乙酯作為洗提劑，在以鋁塑膠為襯的平板上進行。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.08(d, 1H, $J=8.9\text{Hz}$) ; 7.72(bd, 1H, 8.9Hz) ; 7.6(bd,

2H, $J=6.3\text{ Hz}$) ; 7.5(bs, 3H) ; 7.36-7.25(m, 2H) ; 7.02(app
bd, 2H, $J=12.9\text{ Hz}$) ; 5.5(s, 2H) ; 3.4(q, 2H, $J=7.4\text{ Hz}$) ;
0.74(t, 3H, $J=7.4\text{ Hz}$) 。 LC MS (CI)顯示 $M+H$ 392 。

實施例 9

一式(I)化合物的製備

A. 2-胺基-6-氯基-4-苯基喹啉-3-甲腈的製備

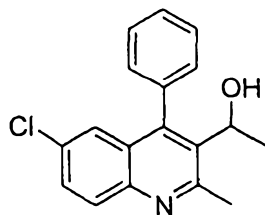


先後將丙二腈 (1.98 g, 30.0 mmol)及乙氧化鈉溶液 (9.6 ml 之在乙醇中的 3.08M 溶液, 30.0 mmol), 添加至 2-胺基-5-氯基二苯基酮 (2.31 g, 10.0 mmol)於溫熱的 (82 °C)無水乙醇 (20 ml)所形成的黃色溶液中。將該反應液加熱回流 48 小時, 然後令其冷卻至室溫, 並且過濾出固體, 用水、乙酸乙酯予以清洗, 並且於減壓下進行乾燥, 而得到呈黃色粉末之 2-胺基-6-氯基-4-苯基喹啉-3-甲腈 (2.44 g, 產率 87%)。TLC $R_f=0.62$, 使用 1:1 乙酸乙酯: 己烷, 在以玻璃為襯的矽膠平板上進行。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 7.70-7.58(m, 5H) ; 7.56-7.5(m, 2H) ; 7.22-7.12(m, 3H)。LC MS (CI)顯示 $M+H$ 280 。

實施例 10

一式(I)化合物的製備

A. 1-(6-氯基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-基)乙醇的製備

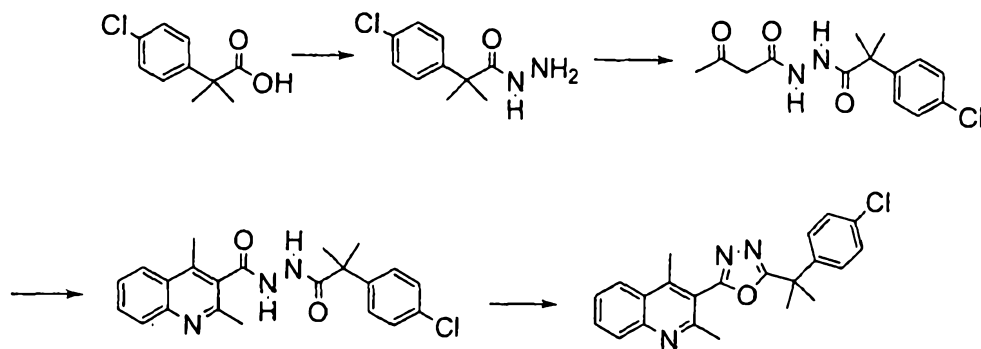


於室溫下，將硼氫化鈉(315 mg, 8.3 mmol)逐份地添加至 1-(6-氯基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-基)乙酮(550 mg, 1.8 mmol)於甲醇(10 ml)所形成的溶液中。在添加後，將該反應液攪拌 3 小時。於減壓下，將大部分的溶劑去除，用乙酸乙酯稀釋殘留物，並且將該混合物倒入分液漏斗。用水(2X)、飽和的碳酸氫鈉、然後用鹽水，清洗有機層。分離出有機層並且於減壓下去除溶劑，而得到呈白色粉末的 1-(6-氯基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-基)乙醇(460 mg, 83%)。TLC $R_f=0.4$ ，使用 1:1 乙酸乙酯:己烷作為洗提劑。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.88(d, 1H, $J=8.9\text{Hz}$) ; 7.54-7.42(m, 4H) ; 7.18-7.08(m, 3H) ; 5.05(q, 1H, $J=7.0\text{Hz}$) ; 2.95(s, 3H) ; 1.0(d, 3H, $J=6.65\text{Hz}$)。LCMS (CI)顯示 $M+H$ 297。

實施例 11

一式(I)化合物的製備

A. 2-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)-5-(2,4-二甲基喹啉-3-基)-1,3,4-噁二唑的製備



A. 2-(4-氯苯基)-2-甲基丙醯肼的製備

於室溫下，先後將 1-羥基苯並三唑 (HOBt, 8.2 g, 61 mmol) 及 乙基二甲胺基丙基碳二醯亞胺氫氯酸鹽 (EDC, 11.65 g, 61 mmol)，添加至 2-(4-氯苯基)-2-甲基丙酸 (10.0 g, 50.5 mmol) 於無水乙腈 (100 ml) 及無水 N,N-二甲基甲醯胺 (25 ml) 所形成的溶液中。於室溫下，將該混合物攪拌 12 小時，此時，TLC (30% 乙酸乙酯：己烷) 分析顯示所有的起始酸皆已被消耗掉。將該反應混合物冷卻至 0℃，並且將其緩慢地添加至肼水合物於乙腈 (50 ml) 所形成之在 0℃ 下的溶液 (4.8 ml, 100 mmol)。在 0℃ 下，將該混合物攪拌 1 小時，令其溫熱至室溫，歷時 3 小時。於減壓下，將溶劑移除，用且用乙酸乙酯予以稀釋，先後用水 (2X) 及鹽水進行清洗。分離出有機相，並且在減壓下，將溶劑移除，而得到呈白色固體之 2-(4-氯苯基)-2-甲基丙醯肼 (9.64 g, 90%)。LCMS (CI) 顯示 M+H 213。

B. N'-(2-(4-氯苯基)-2-甲基丙醯基)-3-酮基丁醯肼的製備

將 2-(4-氯苯基)-2-甲基丙醯肼 (9.0 g, 42.5 mmol) 溶

於無水四氫呋喃(100 ml)，並且逐滴地添加 4-亞甲基氧環丁-2-酮(3.9 ml, 51 mmol)。於室溫下，將該反應混合物攪拌 18 小時，然後，於減壓下去除溶劑，並且添加乙酸乙酯。令該溶液通過 120 g 矽膠管柱，用乙酸乙酯進行洗提，而得到呈黏稠金色油狀物的 N'-(2-(4-氯苯基)-2-甲基丙醯基)-3-酮基丁醯肼(12.2 g, 97%)。TLC R_f=0.47，使用 100%乙酸乙酯作為洗提劑，於以玻璃為襯的矽膠平板上進行。

C. N'-(2-(4-氯苯基)-2-甲基丙醯基)-2,4-二甲基喹啉-3-甲醯肼的製備

先後將 2-胺基苯乙酮(0.61 ml, 5.0 mmol)及三氟甲烷磺酸鎂(310 mg, 0.5 mmol)，添加至 N'-(2-(4-氯苯基)-2-甲基丙醯基)-3-酮基丁醯肼(1.77 g, 6.0 mmol)於乙醇(15 ml)所形成的溶液中。在 70℃ 下，將該混合物加熱 12 小時，令其冷卻至室溫，並且於減壓下，將乙醇去除。將粗製的殘留物溶於乙酸乙酯，將其倒入分液漏斗中，並且用水(2X)、飽和的碳酸氫鈉、及鹽水，進行清洗。分離出有機層，並且於減壓下去除溶劑，而得到一黏稠的油狀物，其在添加乙醚後固化。過濾出該固體並且用乙醚予以清洗，而得到呈淺黃色粉末的 N'-(2-(4-氯苯基)-2-甲基丙醯基)-2,4-二甲基喹啉-3-甲醯肼(1.8 g, 91%)。TLC R_f=0.44，使用 100%乙酸乙酯洗提劑，在以玻璃為襯的矽膠平板上進行。

D. 2-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)-5-(2,4-二甲基喹啉-3-基)-1,3,4-噁二唑的製備

將柏傑士試劑(Burgess's reagent, 甲氧羰基-胺磺醯基三乙基銨內鹽; 714 mg, 3.0 mmol)添加至 N'-(2-(4-氯苯基)-2-甲基丙醯基)-2,4-二甲基喹啉-3-甲醯肼(592 mg, 1.5 mmol)於無水四氫呋喃(5 ml)所形成的溶液中。於 60 °C 下, 將該混合物加熱 1 小時, 用乙酸乙酯予以稀釋, 並且用水、飽和的碳酸氫鈉、然後鹽水, 進行清洗。分離出有機相, 並且於減壓下移除溶劑, 而得到呈白色粉末的 2-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)-5-(2,4-二甲基喹啉-3-基)-1,3,4-噁二唑(205 mg, 36%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.03(app t, 2H, J=8.2Hz); 7.78(app t, 1H, J=7.0Hz); 7.58(app t, 1H, J=7.0Hz); 7.30(app q, 4H); 2.56(s, 3H); 2.51(s, 3H); 1.90(s, 6H)。LCMS (CI) M+H 378。

實施例 12

其他式(I)化合物的製備

同樣地, 藉由依循前述實施例 1 至 11 所述的程序, 但用其他適當經取代的起始物取代起始物, 可製備得下列化合物:

表 1：

化合物編號	化合物名稱
PT-001	2-甲基-4-苯基喹啉-3-羧酸苄酯
PT-002	6-氯基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-羧酸第三丁酯
PT-003	6-氯基-N-(4-氟苄基)-2-甲基-4-苯基喹啉-3-甲酰胺
PT-004	2-胺基-6-氯基-4-苯基喹啉-3-甲腈
PT-005	6-氯基-3-[5-(4-氯苄基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2-甲基-4-苯基喹啉
PT-006	6-氯基-2-(氯甲基)-4-苯基喹啉-3-羧酸乙酯
PT-007	6-氯基-2-[(1,3-二酮基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)甲基]-4-苯基喹啉-3-羧酸乙酯
PT-008	6-氯基-2-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-苯基喹啉-3-羧酸乙酯
PT-009	6-氯基-2-[(2,5-二酮基吡咯啉-1-基)甲基]-4-苯基喹啉-3-羧酸乙酯
PT-010	6-氯基-4-苯基-2-(1H-四唑-1-基甲基)喹啉-3-羧酸乙酯
PT-011	6-氯基-2-[(4-氯基-2-甲氧基苯氧基)甲基]-4-苯基喹啉-3-羧酸乙酯
PT-012	6-氯基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-羧酸環丙基(苯基)甲酯
PT-013	(6-氯基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-基)(吡啶-1-基)甲酮
PT-014	6-氯基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-羧酸(1S)-1-苯基乙酯
PT-015	6-氯基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-羧酸(1R)-1-苯基乙酯
PT-016	6-氯基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-羧酸環丙基甲酯
PT-017	4-{1-[(6-氯基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-基)羰基]吡啶-4-基}苯甲酰胺
PT-018	6-氯基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-羧酸 4-(1H-吡唑-1-基甲基)苄酯
PT-019	2,4-二甲基喹啉-3-羧酸 4-氯基苄酯
PT-020	6-氯基-4-(2-氯苯基)-2-甲基喹啉-3-羧酸第三丁酯
PT-021	6-氯基-4-(2-氯苯基)-2-甲基喹啉-3-羧酸乙酯
PT-022	6-氯基-4-(2-氟苯基)-2-甲基喹啉-3-羧酸第三丁酯
PT-023	1-(6-氯基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-基)乙醇
PT-024	6-氯基-2-[(二甲胺基)甲基]-4-苯基喹啉-3-羧酸乙酯
PT-025	2,4-二甲基喹啉-3-羧酸甲酯
PT-026	2-(乙氧基甲基)-4-甲基喹啉-3-羧酸乙酯
PT-027	6-氯基-4-(2-氯苯基)-2-甲基喹啉-3-羧酸 2-溴基苄酯
PT-028	2,4-二甲基喹啉-3-羧酸 2-溴基苄酯
PT-029	6-氯基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-羧酸乙酯
PT-030	6-氯基-4-(2-氟苯基)-2-甲基喹啉-3-羧酸乙酯
PT-031	3-{5-[2-(4-氯苯基)丙-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基}-2,4-二甲基喹啉
PT-032	6-氯基-2,4-二甲基喹啉-3-羧酸 2-溴基苄酯

試驗

在下面的實施例中，係採用本文所述以及技藝上已知的方法，進行活性試驗。

鈉電流篩選檢定法：

遲發鈉電流(遲發 I_{Na})以及尖峰鈉電流(尖峰 I_{Na})檢定法係於自動化電生理平台，PatchXpress 7000A (MDS Analytical Technologies, Sunnyvale, CA)上進行的，其採用全細胞膜片箝制技術，來測量一次通過達到 16 個細胞之細胞膜的電流。該檢定法係使用 HEK293(人類胚胎腎)細胞系，其異體表現野生型人類心臟鈉通道， $hNa_v 1.5$ ，購自 Millipore (Billerica, MA)。未有 β 次單元與 Na 通道 α 次單元共表現。以標準的組織培養程序，來維持細胞並且在細胞培養基內，用 $400 \mu g/ml$ 建那黴素(Geneticin)來維持穩定的通道表現。於 Versene 1X 中，將單離出供用於 PatchXpress 的細胞培養 5 分鐘，然後，在 0.0125%胰蛋白酶-EDTA(二者皆在 $37^\circ C$ 下)培養 2 分鐘，以確保 80-90%的細胞係單一的，而非細胞簇的一部分。實驗係於 $24-27^\circ C$ 下進行。

同時就遲發 I_{Na} 以及尖峰 I_{Na} 檢定法而言，串聯電阻補償係設定至 50%且全細胞補償係自動進行的。電流係在 10 kHz 下低通濾波(low-pass filtered)並且在 31.25 kHz 下數位化。通過開放鈉通道的電流被自動記錄下來且儲存於 DataXpress2 資料庫 (MDS Analytical Technologies, Sunnyvale, CA)。

Sunnyvale, CA)。使用 DataXpress2 分析軟體來進行分析並且於 Excel 內進行數據的編譯。

依常規製造化合物備料(在二甲亞砜(DMSO)中，於玻璃小瓶內，達 10mM)。在某些情況下，當化合物不溶於 DMSO 時，彼等可製造於 100%乙醇中。視需要，對備料進行超音波震盪。供篩選遲發 INa 之細胞外溶液係由下列所組成：140mM NaCl、4mM KCl、1.8mM CaCl₂、0.75mM MgCl₂、以及 5mM HEPES，使用氫氧化鈉，將 pH 調為 7.4。供篩選尖峰 INa 的細胞外溶液係由下列所組成：20mM NaCl、120mM N-甲基-D 還原葡萄糖胺、4mM KCl、1.8mM CaCl₂、0.75 mM MgCl₂、以及 5mM HEPES，使用氯化氫，將 pH 調為 7.4。用於灌流供用於遲發 INa 及尖峰 INa 檢定法之細胞內部的細胞內溶液含有：120mM CsF、20mM CsCl、5mM EGTA、5mM HEPES，且用 CsOH，將 pH 調為 7.4。於玻璃小瓶內，將化合物稀釋於細胞外溶液，至達 10 μ M，然後，在自動添加至細胞內之前，將其轉移至玻璃井盤內。用於遲發 INa 及尖峰 INa 檢定法之各試驗結束時供測量基線電流的 0Na 細胞外溶液含有：140mM N-甲基-D-還原葡萄糖胺、4mM KCl、1.8mM CaCl₂、0.75 mM MgCl₂、5mM HEPES 且用 HCl，將 pH 調為 7.4。

遲發 INa 篩選檢定法：

就遲發 INa 檢定法而言，係藉由自 -120mV 的保持電

位，將細胞膜去極化至 -20 mV ，歷時 250 ms ，以每隔 10 s (0.1 Hz)，將鈉通道活化。回應於 -20 mV 電壓步進 (step)，典型的 $\text{Na}_v1.5$ 鈉電流快速地活化至尖峰負電流，然後，在 $3\text{-}4\text{ ms}$ 內，幾乎完全失活。

對所有的化合物進行試驗，以測定彼等阻斷遲發鈉電流的活性。藉由在記錄 Na 電流的同時，添加 $10\text{ }\mu\text{M}$ 七氟菊酯 (Tefluthrin) [pyrethroid (除蟲菊)] 至細胞外溶液，而產生出遲發 INa 電流。

尖峰 INa 篩選檢定法：

亦對於化合物在數種其他檢定法中的效應 (包括彼等對於尖峰 INa 的效應) 進行評估。在某些情況下，係採用來自遲發 INa 檢定法的數據，來測量對於尖峰 INa 的效應。然而，尖峰電流通常過大而使該方法不可能使用，需要獨立的檢定法來評估對於尖峰 INa 的效應。由於尖峰 INa 可能非常大，在記錄中加入了人為因素，因此，浴中的 Na^+ 濃度係被降低至 20 mM 且加入非永久性的陽離子，以補償自標準細胞外溶液被省略掉的 Na^+ (參見前文)。尖峰 INa 檢定法係採用 -100 mV 的保持電位以及 20 ms 試驗脈動至達 0 mV ，以活化通道。如遲發 INa 檢定法中者，電壓步進 (stepping) 至 0 mV 會造成通過 $\text{hNa}_v1.5$ (其在數毫秒內失活) 的負 Na 電流快速增加。就尖峰檢定法，未添加遲發 INa 活性劑。

就獨立的尖峰 INa 檢定法而言，係同時測定 $10\text{ }\mu\text{M}$ 化

合物之尖峰內向鈉電流的持續型阻斷(TB)及使用依賴型阻斷(UDB)。TB 係在休息狀態、通道打開之前的通道阻斷。在此檢定法中，係藉由以低頻率(0.1Hz)刺激通道打開，而激發 TB。此乃爲了測量對照電流振幅以及監視電流的流出，以便在 TB 之阻斷百分比的計算時校正流出。UDB 係藉由在較高的頻率(3Hz)下刺激通道打開，進行測量的且係用於決定化合物所造成之在活化狀態的累積阻斷。在此高頻率下將通道活化，通常亦會降低尖峰電流，甚至某些係在無化合物的情況下。因此，此檢定法係設計成在有及無化合物存在下皆可測量尖峰之使用依賴型降低，且 UDB 的計算係就無化合物存在下的電流降低，校正在化合物存在下所測量得的電流降低。

在建立了全細胞記錄組態後，令電流穩定 6-10 分鐘，同時在 0.1Hz 下，將通道短暫活化。接著在添加化合物之前，先後進行在 3Hz 下的 2 分鐘刺激以及在 0.1Hz 下的 2 分鐘刺激。在 2 至 3 分鐘期間，添加化合物三次，而且在另一回合之於 3Hz 下的 2 分鐘高頻率刺激之前，讓通道暴露於化合物 8 至 9 分鐘。如在遲發 INa 檢定法中者，在結束時，添加二次 0Na 細胞外溶液，以建立基線電流且確認溶液交換的品質及記錄。

hERG 篩選檢定法：

對化合物進行篩選，以測試彼等阻斷 hERG 鉀通道的活性。該 hEGR 通道係異體表現於 CHO(中國倉鼠卵巢)細

胞系。用標準的組織培養程序來維持細胞，且於培養基質中，用 $500 \mu\text{g/ml}$ G418 來維持穩定的通道表現。在裝配有 Accumax 的 PatchXpress 自動膜片鉗 (Innovative Cell Technologies, San Diego, CA) 上，收獲細胞供試驗用之細胞以進行分離出單一細胞。

將下列溶液用於電生理學記錄。外部溶液含有： 2mM CaCl_2 ； 2mM MgCl_2 ； 4mM KCl ； 150mM NaCl ； 10mM 葡萄糖； 10mM HEPES(用 1M 之 NaOH 調至 pH 7.4，容積滲透濃度)。內部溶液含有： 140mM KCl ； 10mM MgCl_2 ； 6mM EGTA； 5mM HEPES； 5mM ATP(用 KOH 調至 pH 7.25)。

hERG 通道係在電壓由 -80 mV 保持電位步進至 $+20 \text{ mV}$ 時，被活化。在 $+20 \text{ mV}$ 的 5 秒步進期間，通道被活化，然後大規模失活，因此電流係相對小的。在由 $+20 \text{ mV}$ 回到 -50 mV 時，隨著失活快速被去除，hERG 電流短暫地變得大很多，然後通道即關閉。歷時 300 毫秒之到達 -50mV 的步進係用作為基線，在通道活化後，供測量步進至 -50 mV 期間的峰振幅。在對照條件下以及添加化合物後，皆對於在 -50mV 下的尖峰電流進行測量。

所有的化合物皆製備呈在玻璃小瓶內的 10 mM DMSO 備料。儲備溶液係藉由激烈的漩渦攪拌，加以混合並且在室溫下，予以超音波震盪約 2 分鐘。在試驗時，採用中度稀釋步驟(intermediate dilution step)，於玻璃小瓶中，將化合物稀釋於純 DMSO 內，然後，進一步在外部溶液內，

予以稀釋至使用濃度。稀釋液係在不超過使用前 20 分鐘時製備。

在達到全細胞組態後，監測細胞 90 秒，以評估其穩定性且用外部溶液予以清洗 66 秒。然後，每隔 12 秒以及在整過全部過程中，將前文所述的電壓規則(protocol)施用於細胞。僅讓有穩定記錄參數且符合指定健康標準進入化合物添加程序。

將含有 0.1% DMSO(賦形劑)的外部溶液施用於細胞，首先建立對照的尖峰電流振幅。在令電流穩定了 3 至 5 分鐘後，先後施用 $1\mu\text{M}$ 及 $10\mu\text{M}$ 受試化合物。各化合物濃度係添加四次且細胞係維持在試驗溶液中，直到化合物的效應達到定態或是最大限 12 分鐘。在添加了受試化合物後，添加正對照物($1\mu\text{M}$ 希塞菩(Cisapride))且必須阻斷 >95% 的電流，實驗才能被視為有效。在外部溶液隔室的清洗操作係進行至電流的恢復達到定態為止。使用 DataXpress，Clampfit(Molecular Devices, Inc., Sunnyvale)及 Origin 7 (Originlab Corp.)，進行數據的分析。

L-類型鈣通道活性井盤檢定法：

細胞培養物：IMR-32(人類神經胚細胞瘤)，得自 The American Type Culture Collection。將細胞維持於補充有下列物質的 MEM 中：10%胎牛血清、2mM L-穀醯胺、100 IU/ml 青黴素、50 $\mu\text{g/ml}$ 鏈黴素、1%丙酮酸鈉、1%碳

酸氫鈉以及 1%非必需胺基酸。在 37℃ 下，於加濕之 5% CO₂/95%空氣的培養箱內，培養細胞。每隔二天交換培養基且當細胞達到 70-80%合流時，將彼等再培養。

檢定法：以 200,000 細胞/孔(200 μ l 培養基)的密度，將 IMR-32 細胞播種於 Microtest 96 孔的檢定盤(BD FALCON™)，歷時一整夜。移除培養基，並且用 120 μ l Ca-4 染料(MDS Analytical Technologies, Sunnyvale, CA)[於含有 2mM 丙磺舒(probenecid)的 HBSS(1x 亨克平衡鹽溶液(Hank's Balanced Salt solution)加上 20 mM HEPES, pH 7.4)中]，取而代之。然後，在培養箱中，於 37℃ 下，將細胞培養 1 小時。於 HBSS 中，將試驗化合物由 5 μ M-50 μ M 稀釋，並且在檢定之前，將 40 μ l 添加至細胞內。在添加 40 μ l 之 1 μ M (-)Bay K8644 加上 50 mM KCl(最終濃度)之後，使用 FlexStation (Molecular Devices)，添加試驗化合物之後，立即測量 L-類型鈣通道活性(最大-最小)。然後，計算化合物之 L-類型鈣通道活性的抑制率。

使用所記載的檢定法，試驗化合物。數據示於下列的表 2。所顯示之數據乃在遲發 INa 及尖峰 INa 檢定法中以 10 μ M 之濃度，而在 hERG 及 L-類型鈣通道檢定法中以 1 μ M 及 10 μ M 之濃度，試驗所列出之化合物所得到的結果。

表 2：檢 定 結 果

化合物編號	遲發INa 阻斷% (10 μ M受試 化合物)	遲發INa 阻斷% (1 μ M受試 化合物)	hERG 膜片鉗	
			hERG 阻斷% (10 μ m受試 化合物)	hERG 阻斷% (1 μ m受試 化合物)
PT-001	78.3			
PT-002	61.1			
PT-003	26.3			
PT-004	15.2			
PT-005	43.6		32.5	10.5
PT-006	48.8			
PT-007	24.0			
PT-008	41.1		94.5	43.0
PT-009	53.3		65.5	24.0
PT-010	41.6		66.0	18.5
PT-011	18.1			
PT-012	20.5		13.5	10.5
PT-013	30.2			
PT-014	36.1			
PT-015	37.0			
PT-016	59.0		73.0	30.5
PT-017	29.4		51.0	28.5
PT-018	54.5			
PT-019	70.1	22.5	62.5	10.0
PT-020	32.9			
PT-021	70.2			
PT-022	46.9			
PT-023	29.8			
PT-024	57.8			
PT-025	26.6			
PT-026	23.4			
PT-027	45.3			
PT-028	82.4	39.2		
PT-029	70.2			
PT-030	55.4			
PT-031	64.4			
PT-032	82.4			

表 15 所示之檢定結果確定受試化合物顯示出作為遲發鈉通道之調節劑的活性，例如藉由抑制(或降低)遲發鈉通道電流。(註：上述表中的零可能表示結果係低於偵測的位準)。

Na_v1.7 篩選檢定法：

證據支持對於河豚毒素敏感之 Na_v1.7 在疼痛致病機轉中所扮演的角色。在此檢定中，使用全細胞膜片箝制技術來測定式(I)化合物對於表現於 HEK293 細胞之人類 Na_v1.7(hNa_v1.7+β1 次單元)通道的效應。藉由以人類 Na_v1.7α 單元及 β1 次單元將 HEK293 細胞穩定地轉染，來製備 Na_v1.7 細胞系。藉由膜片箝制技術，來分析穩定表現 huNa_v1.7 的 HEK293 細胞且發現到在 -400 至 -1800 pA 之間有 Na⁺電流(在未轉染的細胞內未記錄到電流)。利用河豚毒素，以 10⁻⁷4 nmol/L 的 IC₅₀ 值，來阻斷此等細胞內的 Na⁺電流。使用膜電位敏感染料可得到類似的結果。

在正要使用之前，製備式 I 化合物(受試化合物)於 DMSO 中的儲備溶液，濃度 40 mmol/L。各受試化合物係以 100μM，然後，以 4 個連續稀釋所產生之 8 個供試驗的濃度，重複試驗二次。使用 TTX 作為 Na_v1.7 電流的對照抑制劑。

使用螢光染料基的膜電位檢定套組(#R8123)(來自 Molecular Devices, California, USA)，來測量受試化合

物減少 $\text{Na}_v1.7$ Na^+ 電流的效應。簡而言之，細胞係於檢定進行之 24 小時前，播種於經聚 D-離胺酸預塗覆之黑壁、底部透明的 96 孔 Biocoat 培養盤 ($100\ \mu\text{L}$ 生長培養基)。在檢定的當天，製備膜電位染料並且用 Hepes-HBSS 溶液，予以預熱至 37°C 。將 $100\ \mu\text{L}$ 染料添加至各孔並且在 37°C 下培養 60 分鐘。將藜蘆定鹼 (veratridine) 添加至各孔，達到 $50\ \mu\text{Mol/L}$ 的最終濃度。然後，以所要的濃度，將受試化合物添加至各孔中，並且記錄螢光。就各受試化合物的數據組，根據所產生的檢定點，計算 IC_{50} 值。

受試化合物包括 PT-005 及 PT-016。在此檢定法中所測得之各化合物的 IC_{50} 經發現為 $37.5\ \mu\text{M}$ (就 PT-016 而言) 以及 $0.2\ \mu\text{M}$ (就 PT-005 而言)。經發現，式 (I) 化合物可阻斷 $\text{Na}_v1.7$ 電流。

在某些體系中，通常係希望化合物的效應對於遲發鈉電流具有專一性，而對於一或多個其他離子通道顯示少許或無活性。因此，在某些體系中，具有減少遲發鈉電流活性的化合物對於尖峰鈉電流亦呈現出少許或無活性。在特定體系中，具有減少遲發鈉電流活性之化合物對於 hERG 鉀通道亦呈現出少許或無活性。在某些體系中，具有減少遲發鈉電流活性之化合物對於 L-類型鈣通道亦呈現出少許或無活性。例如，某一指定化合物在本文所述之檢定法中，可提供遲發鈉電流之 30% 的減少 (或更多，例如，大於 40%、大於 50%、大於 60%、大於 70%、大於 80%)，而相同的化合物可能對於一或多個尖峰鈉電流、hERG 鉀

通道、以及 L-類型鈣通道，呈現出少許或無活性。就此而言，具有「少許」效應的化合物在使用本文所述之檢定法進行測量時，對於指定的活性(例如，尖峰 INa、hERG、L-類型鈣)，一般係顯示出小於 30%的減少率(例如，小於 20%的減少率、小於 15%的減少率、小於 10%的減少率)。就此而言，「無」效應係指任何所測得的活性與對照組的差異係小於測量的標準誤差。進行用來測量此方面之活性的檢定法應如前文所述地來進行，化合物的濃度為 10 μ M(視需要，或為溶解度的上限)。

在特定的體系中，化合物對於遲發鈉電流調節活性呈現出高選擇性，與一或多種其他離子通道相較之下。可藉由測定因化合物所造成之遲發鈉電流的降低百分比(藉由前述檢定法測量得)，來決定化合物的選擇性。如前文所述地測定因化合物所造成之一其他離子通道(諸如，hERG 鉀通道或 L-類型鈣通道)活性的降低百分比。選擇性係由(遲發鈉電流減少百分比)相對於(一其他離子通道活性之降低百分比)的比來決定的。進行用來測量此方面之活性的檢定法應如前文所述地來進行，化合物的濃度為 10 μ M(視需要，或為溶解度的上限)。在特定體系中，當將遲發鈉電流的降低百分比相對於尖峰鈉電流、hERG 鉀通道電流、或 L-類型鈣通道中之一者的降低百分比作比較時，本發明化合物之選擇性係至少 5 : 1，例如，至少 6 : 1、至少 7 : 1、至少 8 : 1、至少 9 : 1、至少 10 : 1、至少 12 : 1、至少 15 : 1、至少 20 : 1、或是至少 25 : 1。

860733

發明專利說明書

(本申請書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：98138673

※申請日期：98 年 11 月 13 日

※IPC 分類：

A61k 31/47 (2006.01)

A61k 31/4709 (2006.01)

C07D 215/64 (2006.01)

C07D 401/66 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

A61P 9/06 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

原申請案號：98138673

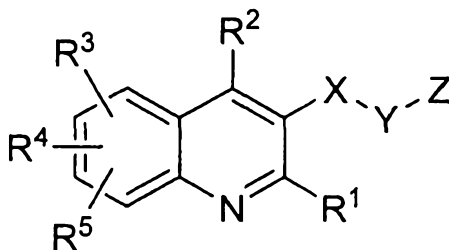
一、發明名稱：(中文／英文)

充當離子通道調節劑之經取代雜環化合物

Substituted heterocyclic compounds as ion channel modulators

二、中文發明摘要：

本發明係關於式(I)之鈉通道抑制劑：



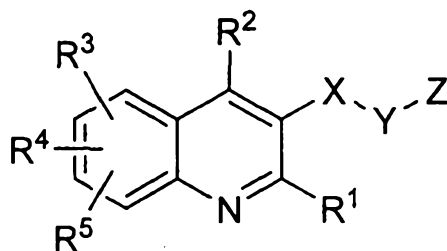
(其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、X、Y、及 Z 係如本文所定義者)，

以及彼等用於治療各種疾病狀態(包括心血管疾病及糖尿病)的用途。

本發明亦關於製備彼等化合物的方法、以及含有如是化合物的藥學組成物。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to sodium channel inhibitors of Formula (I):

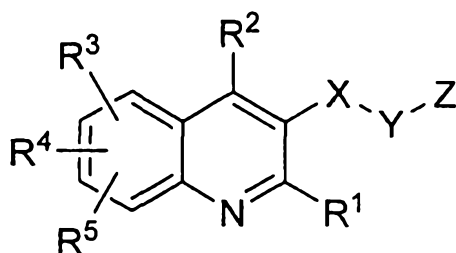


in which R¹, R², R³, R⁴, R⁵, X, Y, and Z are as defined herein, and to their use in the treatment of various disease states, including cardiovascular diseases and diabetes.

The invention also relates to methods for the preparation of the compounds, and to pharmaceutical compositions containing such compounds.

七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物，



式(I)

其中：

R¹ 示胺基或任意經鹵基所取代之 1-6 個碳原子的烷基、1-6 個碳原子的烷氧基、或是苯氧基(其任意經 1、2、或 3 個獨立選自下列的取代基所取代：鹵基、1-6 個碳原子的烷基、以及 1-6 個碳原子的烷氧基)；或是

R¹ 示經 -NR⁶R⁷ 取代之 1-6 個碳原子的烷基，其中 R⁶ 及 R⁷ 係獨立選自：氫或 1-6 個碳原子的烷基，或是 R⁶ 及 R⁷ 在與彼等所連接的氮原子組合在一起時，係示含氮的雜環基或雜芳基基團；

R² 示 1-6 個碳原子的烷基、苯基、或雜芳基，彼等皆任意經鹵基、1-6 個碳原子的烷基、羥基、氰基、1-6 個碳原子的烷氧基或 -C(O)R 所取代，其中 R 示 1-6 個碳原子的烷氧基或 -NR⁶R⁷，其中 R⁶ 及 R⁷ 係獨立選自：氫及 1-6 個碳原子的烷基；

R³、R⁴、及 R⁵ 係獨立選自：氫、鹵基、1-6 個碳原子的烷基、羥基、氰基、或 1-6 個碳原子的烷氧基；

X 示一共價鍵、氰基、-C(O)-、-C(O)O-、-CH(OH)-、或是 -C(O)NR⁶R⁷；

Y 示一共價鍵、1-6 個碳原子的伸烷基、雜環基、或雜芳基；

Z 示一共價鍵、氫、苯基、苄基、或 3-8 個碳原子的環烷基，彼等皆任意經苯基或雜芳基所取代，該二者可任意經 1、2 或 3 個獨立選自下列的取代基所取代：鹵基、1-6 個碳原子的烷基、1-6 個碳原子的烷氧基、以及 $-C(O)R^8$ ，其中 R^8 示 1-6 個碳原子烷基、1-6 個碳原子的烷氧基、或是 $-NR^6R^7$ ，其中 R^6 及 R^7 係獨立選自：氫或 1-6 個碳原子的烷基；或是

Z 示苯基，其任意經 1、2、或 3 個獨立選自下列的取代基所取代：鹵基、1-6 個碳原子的烷基(任意經雜芳基所取代)、以及 1-6 個碳原子的烷氧基；

先決條件為：X、Y 及 Z 不可皆為共價鍵；
或彼等之藥學上可接受的鹽類、酯類、前藥、或溶劑化物。

2.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中， R^2 示 1-3 個碳原子的烷基或任意經鹵基所取代的苯基。

3.如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中， R^3 、 R^4 、及 R^5 獨立選自：氫及鹵基。

4.如申請專利範圍第 3 項之化合物，其中， R^1 示 1-6 個碳原子的烷基。

5.如申請專利範圍第 4 項之化合物，其中，X 示一共價鍵、 $-C(O)O-$ 、或雜芳基，Y 示亞甲基，且 Z 示環烷基或苯基，彼等皆可任意經鹵基或雜芳基所取代。

6.如申請專利範圍第 5 項之化合物，其中， R^1 及 R^2 皆示甲基， R^3 、 R^4 、及 R^5 皆示氫，X 示 $-C(O)O-$ ，Y 示亞甲基，且 Z 示 2-溴苯基，亦即，2,4-二甲基喹啉-3-羧酸 2-溴基苄酯。

7.如申請專利範圍第 5 項之化合物，其中， R^1 示甲基， R^2 示苯基， R^3 、 R^4 、及 R^5 皆示氫，X 示 $-C(O)O-$ ，Y 示亞甲基，且 Z 示苯基，亦即，2-甲基-4-苯基喹啉-3-羧酸苄酯。

8.如申請專利範圍第 5 項之化合物，其中， R^1 及 R^2 皆示甲基， R^3 、 R^4 、及 R^5 皆示氫，X 示 $-C(O)O-$ ，Y 示亞甲基，且 Z 示 4-氯苯基，亦即，2,4-二甲基喹啉-3-羧酸 4-氯基苄酯。

9.如申請專利範圍第 5 項之化合物，其中， R^1 及 R^2 皆示甲基， R^3 、 R^4 、及 R^5 皆示氫，X 示一共價鍵，Y 示 1,3,4-嘔二唑，且 Z 示 (4-氯苯基)丙-2-基，亦即，2-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)-5-(2,4-二甲基喹啉-3-基)-1,3,4-嘔二唑。

10.如申請專利範圍第 5 項之化合物，其中， R^1 示甲基， R^2 示苯基， R^3 及 R^4 示氫， R^5 示 6-氯基，X 示 $-C(O)O-$ ，Y 示亞甲基，且 Z 示環丙基，亦即，6-氯基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-羧酸環丙基甲酯。

11.如申請專利範圍第 5 項之化合物，其中， R^1 示甲基， R^2 示苯基， R^3 及 R^4 示氫， R^5 示 6-氯基，X 示 $-C(O)O-$ ，Y 示亞甲基，且 Z 示 4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基，亦即，6-氯基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-羧酸 4-((1H-吡

唑-1-基)甲基)苄酯。

12.如申請專利範圍第1項之化合物，其中：

R^1 示 1-3 個碳原子之烷基(任意經 1-3 個碳原子的烷氧基所取代)、苯氧基(任意經 1 或 2 個獨立選自下列的取代基所取代：鹵基及 1-3 個碳原子的烷氧基)；或是 R^1 示經 $-NR^6R^7$ 所取代之 1-3 個碳原子的烷基，其中 R^6 及 R^7 係獨立選自：氫或 1-6 個碳原子之烷基，或是 R^6 及 R^7 在與彼等所連接之氮原子組合在一起時，示含氮的雜環基或雜芳基基團，

R^2 示 1-3 個碳原子的烷基或任意經鹵基所取代的苯基；

R^3 、 R^4 、及 R^5 獨立選自：氫及鹵基；

X 示 $-CN$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、或噤二唑基；

Y 示 1-4 個碳原子的伸烷基、吡咯啉基、或哌啉基；

Z 示一共價鍵、氫、或是任意經鹵基或 $-C(O)R^8$ 所取代的苯基，其中 R^8 示氫、1-3 個碳原子的烷氧基、或胺基。

13.如申請專利範圍第12項之化合物，其中：

R^1 示經乙氧基、4-氯基-2-甲氧基苯基、或 $-NR^6R^7$ 所取代的甲基，其中 R^6 及 R^7 皆示甲基，或是 R^6 及 R^7 在與彼等所連接的氮組合在一起時，示吡咯啉-2,5-二酮、異吡啶-1,3-二酮、咪唑基、或四唑基；

R^2 示苯基；且

X 示 $-C(O)-$ 或 $-C(O)O-$ 。

14.如申請專利範圍第 13 項之化合物，其係選自：

6-氯基-2-((4-氯基-2-甲氧基苯氧基)甲基)-4-苯基喹啉-3-羧酸乙酯；

6-氯基-2-((1,3-二酮基異吲哚啉-2-基)甲基)-4-苯基喹啉-3-羧酸乙酯；

2-((1H-咪唑-1-基)甲基)-6-氯基-4-苯基喹啉-3-羧酸乙酯；

6-氯基-2-((2,5-二酮基吡咯啉-1-基)甲基)-4-苯基喹啉-3-羧酸乙酯；

2-((1H-四唑-1-基)甲基)-6-氯基-4-苯基喹啉-3-羧酸乙酯；

6-氯基-2-[(1,3-二酮基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)甲基]-4-苯基喹啉-3-羧酸乙酯；

6-氯基-2-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-苯基喹啉-3-羧酸乙酯；

6-氯基-2-[(2,5-二酮基吡咯啉-1-基)甲基]-4-苯基喹啉-3-羧酸乙酯；

6-氯基-4-苯基-2-(1H-四唑-1-基甲基)喹啉-3-羧酸乙酯；

6-氯基-2-[(4-氯基-2-甲氧基苯氧基)甲基]-4-苯基喹啉-3-羧酸乙酯；

6-氯基-2-[(二甲基胺基)甲基]-4-苯基喹啉-3-羧酸乙酯；以及

2-(乙氧基甲基)-4-甲基喹啉-3-羧酸乙酯。

15.如申請專利範圍第 12 項之化合物，其中， R^1 示甲基且 R^2 示甲基或任意經鹵基所取代的苯基。

16.如申請專利範圍第 15 項之化合物，其係選自：

(6-氯基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-基)(哌啶-1-基)甲酮；

4-(1-(6-氯基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-羰基)哌啶-4-基)

苯甲醯胺；

6-氯基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-羧酸(R)-1-苯基乙酯；

6-氯基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-羧酸(S)-1-苯基乙酯；

6-氯基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-羧酸 4-((1H-吡唑-1-基)

甲基)苄酯；

1-(6-氯基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-基)乙醇；

2-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)-5-(2,4-二甲基喹啉-3-基)-

1,3,4-噁二唑；

2-甲基-4-苯基喹啉-3-羧酸苄酯；

6-氯基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-羧酸第三丁酯；

6-氯基-N-(4-氟苄基)-2-甲基-4-苯基喹啉-3-甲醯胺；

6-氯基-3-[5-(4-氯苄基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2-甲基-

4-苯基喹啉；

6-氯基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-羧酸環丙基(苯基)甲酯

；

(6-氯基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-基)(哌啶-1-基)甲酮；

6-氯基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-羧酸(1S)-1-苯基乙酯；

6-氯基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-羧酸(1R)-1-苯基乙酯；

6-氯基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-羧酸環丙基甲酯；

4-{1-[(6-氨基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-基)羰基]哌啶-4-基}苯甲醯胺；

6-氨基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-羧酸 4-(1H-吡唑-1-基甲基)苄酯；

2,4-二甲基喹啉-3-羧酸 4-氨基苄酯；

6-氨基-4-(2-氯苯基)-2-甲基喹啉-3-羧酸第三丁酯；

6-氨基-4-(2-氯苯基)-2-甲基喹啉-3-羧酸乙酯；

6-氨基-4-(2-氟苯基)-2-甲基喹啉-3-羧酸第三丁酯；

6-氨基-4-(2-氯苯基)-2-甲基喹啉-3-羧酸 2-溴基苄酯

；

2,4-二甲基喹啉-3-羧酸 2-溴基苄酯；

6-氨基-2-甲基-4-苯基喹啉-3-羧酸乙酯；

6-氨基-4-(2-氟苯基)-2-甲基喹啉-3-羧酸乙酯；以及

3-{5-[2-(4-氯苯基)丙-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基}-2,4-二甲基喹啉。

17.一種治療哺乳動物之疾病狀態的方法，該疾病狀態係藉由能夠減少遲發鈉電流之藥劑的治療獲得緩解，該方法包含：將治療有效劑量之申請專利範圍第1項之化合物投藥給有此需要的哺乳動物。

18.如申請專利範圍第17項之方法，其中，該疾病狀態係選自下列一或多者的心血管疾病：心房及心室性心律不整、心臟衰竭(包括鬱血性心臟衰竭、舒張性心臟衰竭、收縮性心臟衰竭、急性心臟衰竭)、變異型心絞痛、穩定型及不穩定型心絞痛、運動引起的心絞痛、鬱血性心臟

疾病、局部缺血、復發性局部缺血、再灌流損傷、心肌梗塞、急性冠狀動脈症候群、周邊動脈疾病、以及間歇性跛行。

19.如申請專利範圍第 17 項之方法，其中，該疾病狀態係糖尿病或糖尿病性周邊神經病變。

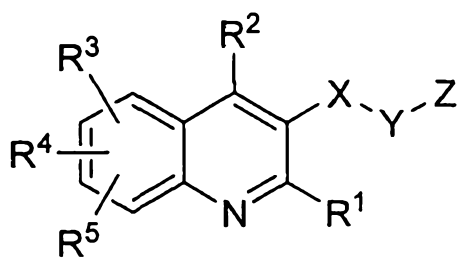
20.一種藥學組成物，其包含藥學上可接受的賦形劑以及治療有效量之申請專利範圍第 1 項之化合物。

四、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：無。

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



式 (I)