

[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 200580025547.6

[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 1993347A

[22] 申请日 2005.7.27

[21] 申请号 200580025547.6

[30] 优先权

[32] 2004.7.29 [33] US [31] 60/592,177

[86] 国际申请 PCT/US2005/026868 2005.7.27

[87] 国际公布 WO2006/015159 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 C·J·丁斯莫尔 J·M·伯格曼

D·C·贝肖尔 B·W·特罗特

K·K·南达 R·伊萨克斯

L·S·佩恩 L·A·奈尔逊

吴志才 M·T·比洛多

P·J·曼利 A·E·巴利查

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王颖煜 李连涛

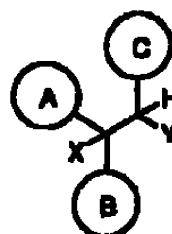
权利要求书 31 页 说明书 126 页

[54] 发明名称

钾通道抑制剂

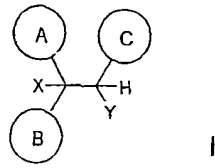
[57] 摘要

本发明涉及具有可用作治疗心律失常等等的钾通道抑制剂结构的化合物。



(I)

1. 式 I 的化合物或其药学可接受的盐, 具有式 I:



或药学可接受的盐, 其中: A 选自

- 1) 芳基环,
- 2) 杂芳基环, 其中与杂芳基环的连结点为碳原子, 杂芳基环选自:
 - a) 具有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子环原子的 5 元不饱和单环,
 - b) 具有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子环原子的 6 元不饱和单环, 和
 - c) 具有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子环原子的 8、9 或 10 元不饱和双环;
- 3) $C_1 - C_{10}$ 烷基, 其中任一稳定的原子独立地是未取代的, 或被选自 R^4 的基团取代,
- 4) $C_3 - C_{10}$ 环烷基环, 其中任一稳定的环原子独立地是未取代的, 或被选自 R^4 的基团取代, 和
- 5) 具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子环原子的 4-6 元饱和杂环,

所述芳基、杂芳基、环烷基和饱和杂环是未取代的、被 R^4 单取代的、被独立选自 R^4 的基团二取代的、被独立选自 R^4 的基团三取代的、或被独立选自 R^4 的基团四取代的, 其中任一稳定的 S 或 N 杂芳基或杂环原子是未取代的或被氧代取代;

B 是杂芳基环, 其中与杂芳基环的连结点为碳原子, 其中杂芳基环选自

- a) 具有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子环原子的 5 元饱和单环,
- b) 具有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子环原子的 6 元不

饱和单环, 和

c) 具有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子环原子的 8、9 或 10 元不饱和双环;

所述杂芳基环是未取代的、被 R^4 单取代的、被独立选自 R^4 的基团二取代的、被独立选自 R^4 的基团三取代的、或被独立选自 R^4 的基团四取代的, 其中任一稳定的 S 或 N 杂芳基环原子是未取代的或被氧代取代;

C 选自:

1) 芳基环, 其中任一稳定的芳基环原子独立地是未取代的或被选自 R^4 的基团取代,

2) 杂芳基环, 其中与杂芳基环的连结点是碳原子, 杂芳基环选自:

a) 具有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子环原子的 5 元不饱和单环,

b) 具有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子环原子的 6 元不饱和单环, 和

c) 具有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子环原子的 8、9 或 10 元不饱和双环;

3) $C_3 - C_{10}$ 环烷基环, 其中任一稳定的环原子独立地是未取代的, 或被选自 R^4 的基团取代,

4) 具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子环原子的 4-6 元饱和杂环, 其中任一稳定的环原子独立地是未取代的或被选自 R^4 的基团取代,

5) $C_1 - C_{10}$ 烷基, 其中任一稳定的原子独立地是未取代的, 或被选自 R^4 的基团取代,

6) $C(O)R^5$,

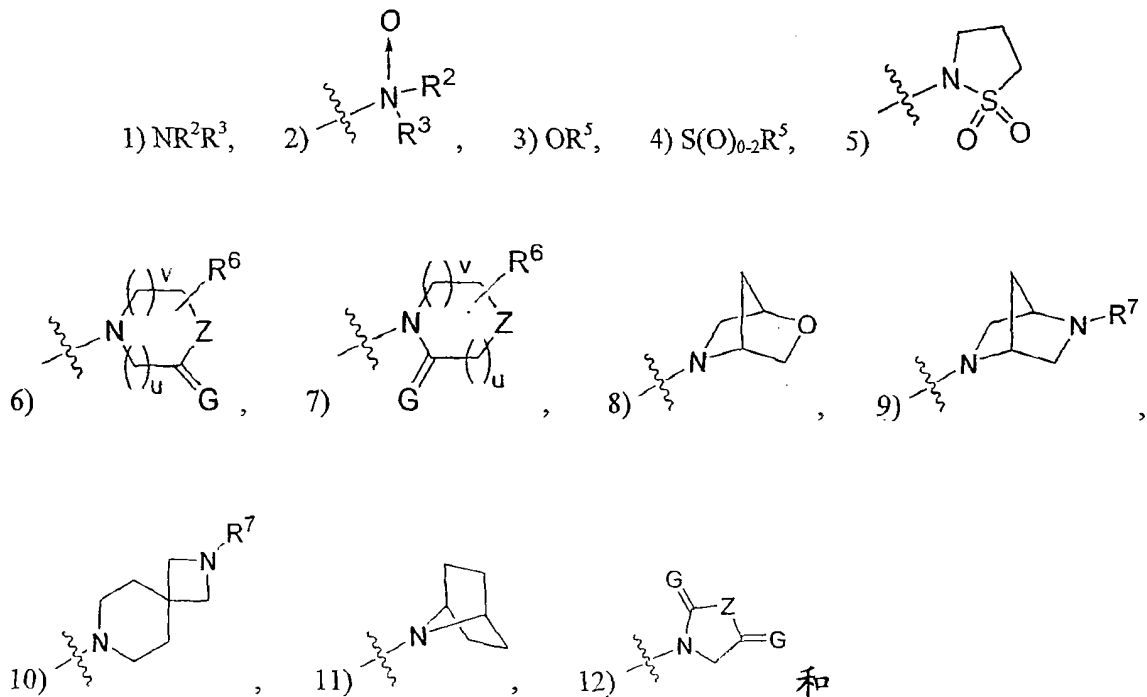
7) $C(O)OR^5$, 和

8) $C(O)N(R^5)_2$, 其中两个 R^5 基团可以连接形成环,

所述芳基、杂芳基、环烷基和饱和杂环是未取代的、被 R^4 单取代的、被独立选自 R^4 的基团二取代的、被独立选自 R^4 的基团三取代的、或被独立选自 R^4 的基团四取代的, 其中任一稳定的 S 或 N 杂芳基或杂环原子是未取代的或被氧代取代;

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

Y 选自



13) 包含氮的杂芳基环，其中与杂芳基环的连结点是氮原子，其中杂芳基环选自：

a) 具有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子环原子的 5 元不饱和单环，

b) 具有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子环原子的 6 元不饱和单环，和

c) 具有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子环原子的 8、9 或 10 元不饱和双环；

所述包含氮的杂芳基环是未取代的、被 R^4 单取代的、被独立选自 R^4 的基团二取代的、被独立选自 R^4 的基团三取代的、或被独立选自 R^4 的基团四取代的，其中任一稳定的 S 或 N 杂芳基或杂环原子是未取代的或被氧代取代；

G，它每次出现时独立地选自 H_2 和 O；

Z 选自 $\text{C}(\text{R}^6)_2$, NR^5 , $\text{NC}(\text{O})\text{R}^5$, $\text{NC}(\text{O})\text{OR}^5$, $\text{NC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{NS}(\text{O})_{1-2}\text{R}^5$, $\text{S}(\text{O})_{0-2}$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{R}^5)=\text{C}(\text{R}^6)-$ 和 O；

R^a ，在它每次出现时，独立地选自

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

所述烷基、芳基、杂环和环烷基是未取代的或被至少一个选自 R^6 的取代基取代;

R^2 和 R^3 独立地选自

- 1) 氢,
- 2) $(CR^a_2)_nOR^5$,
- 3) $(CR^a_2)_nN(R^5)_2$,
- 4) $(CR^a_2)_nC(O)R^5$,
- 5) $(CR^a_2)_nC(O)OR^5$,
- 6) $(CR^a_2)_nR^5$,
- 7) $(CR^a_2)_nS(O)_mR^5$,
- 8) $(CR^a_2)_nS(O)_mN(R^5)_2$,
- 9) $C(O)R^5$,
- 10) $C(O)OR^5$,
- 11) $C(O)N(R^5)_2$,
- 12) $S(O)_mR^5$,
- 13) $S(O)_mN(R^5)_2$,
- 14) $(CR^a_2)_nN(R^5)(CR^a_2)_nC(O)N(R^5)_2$,
- 15) $(CR^a_2)_nC(O)N(R^5)_2$,
- 16) $(CR^a_2)_nN(R^5)(CR^a_2)_nC(O)OR^5$, 和
- 17) $(CR^a_2)_nN(R^5)S(O)_mR^5$;

R^4 , 在它每次出现时, 独立地选自

- 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) $\text{N}(\text{R}^5)(\text{CR}^a_2)_n\text{N}(\text{R}^5)_2$, 和
- 22) $(\text{CR}^a_2)_n\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$;

R^5 , 在它每次出现时, 独立地选自

- 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,
- 6) CF_3 ,
- 7) 未取代或取代的 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ 烯基, 和
- 8) 未取代或取代的 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ 炔基,

或在其中 R^5 与氮原子相连接的情况下, 即氮原子被 R^5 二取代, 每个 R^5 独立地选自 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基, 并且氮原子与每个 R^5 一起形成环;

R^6 , 在它每次出现时, 独立地选自

- 1) 氢,
- 2) 未取代或取代的 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 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,
- 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 ,
- 21) $N(R^5)_2$;
- 22) $SC(O)R^5$,
- 23) $N(R^5)S(O)_mR^5$,

R^7 独立地选自:

- 1) $S(O)_mN(R^5)_2$,
- 2) $C(O)OR^5$,
- 3) $C(O)R^5$,
- 4) $C(O)N(R^5)_2$, 和
- 5) $S(O)_mR^5$;

m 独立地是 0、1 或 2;

n 独立地是 0、1、2、3、4、5 或 6;

u 是 0、1 或 2; 和

v 是 0、1 或 2。

2. 权利要求 1 的化合物或其药学可接受的盐, 其中:

B 是杂芳基环，其中与杂芳基环的连结点为碳原子，其中杂芳基环选自吡啶和嘧啶，其中杂芳基环是未取代的、被 R^4 单取代的、被独立选自 R^4 的基团二取代的、被独立选自 R^4 的基团三取代的、或被独立选自 R^4 的基团四取代的，并且其中 N 杂芳基环原子是未取代的或被氧代取代；和

X 选自氢、OH、 OCH_3 和 F。

3. 权利要求 2 的化合物或其药学可接受的盐，其中 A 选自

1) 苯基环，

2) 吡啶基环，其中与吡啶基环的连结点为碳原子，和

3) $C_1 - C_{10}$ 烷基，其中任一稳定的原子独立地是未取代的，或被选自 R^4 的基团取代，

其中苯基环和吡啶基环是未取代的、被 R^4 单取代的、被独立选自 R^4 的基团二取代的、被独立选自 R^4 的基团三取代的、或被独立选自 R^4 的基团四取代的，并且其中 N 吡啶基环原子是未取代的或被氧代取代；和

C 选自：

1) 芳基环，其中任一稳定的芳基环原子独立地是未取代的或被选自 R^4 的基团取代，

2) 杂芳基环，其中与杂芳基环的连结点为碳原子，杂芳基环选自：

a) 具有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子环原子的 5 元不饱和单环，

b) 具有 1 或 2 个 N 原子的 6-元不饱和单环，和

c) 具有 1 或 2 个选自 N、O 或 S 的杂原子环原子的 8、9 或 10 元不饱和双环，

其中任一稳定的原子独立地是未取代的，或被选自 R^4 的基团取代；

3) 环丙基环，其中任一稳定的环原子独立地是未取代的或被选自 R^4 的基团取代，

4) 具有 1 或 2 个选自 N 和 O 的杂原子环原子的 4-6 元饱和杂环，其中任一稳定的环原子独立地是未取代的或被选自 R^4 的基团取代，和

5) $C_1 - C_6$ 烷基, 其中任一稳定的原子独立地是未取代的或被选自 R^4 的基团取代。

4. 权利要求 3 的化合物或其药学可接受的盐, 其中

B 是吡啶基环, 其中与吡啶基环的连结点为碳原子, 其中吡啶基环是未取代的、被 R^4 单取代的、被独立选自 R^4 的基团二取代的、被独立选自 R^4 的基团三取代的、或被独立选自 R^4 的基团四取代的, 并且其中 N 原子是未取代的或被氧代取代;

X 选自氢、OH、 OCH_3 和 F;

A 选自:

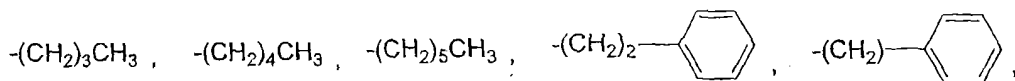
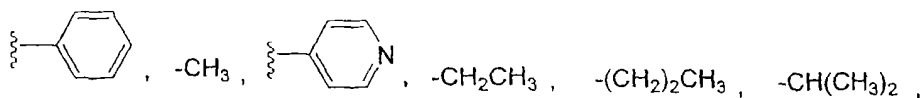
1) 苯基环,

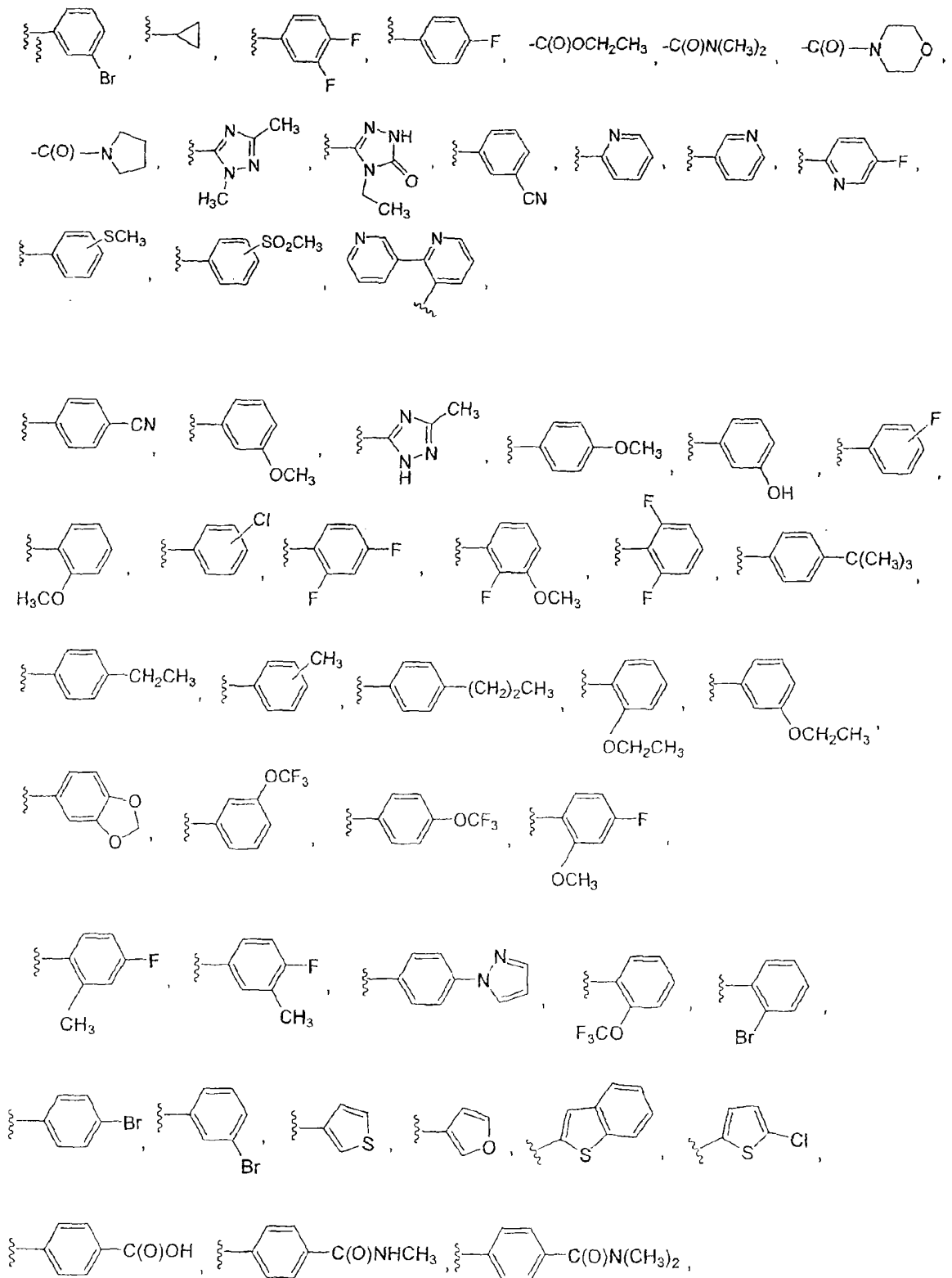
2) 吡啶基环, 其中与吡啶基环的连结点为碳原子, 和

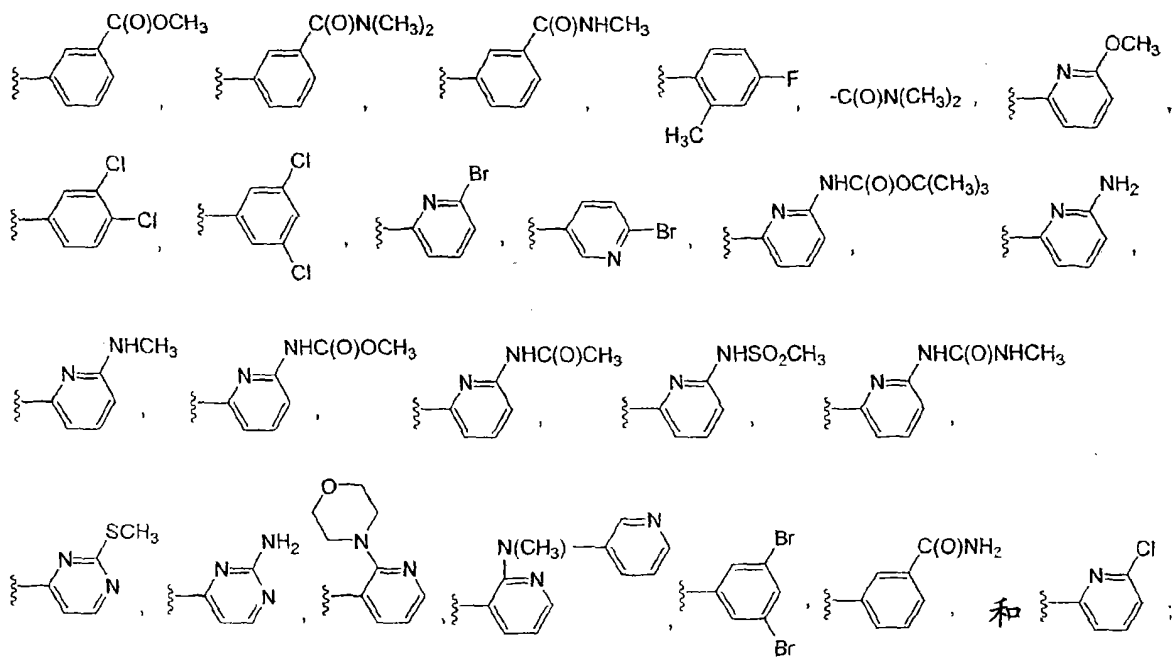
3) $-C(CH_3)_3$,

其中苯基环和吡啶基环是未取代的、被 R^4 单取代的、被独立选自 R^4 的基团二取代的、被独立选自 R^4 的基团三取代的、或被独立选自 R^4 的基团四取代的, 并且其中 N 吡啶基环原子是未取代的或被氧代取代;

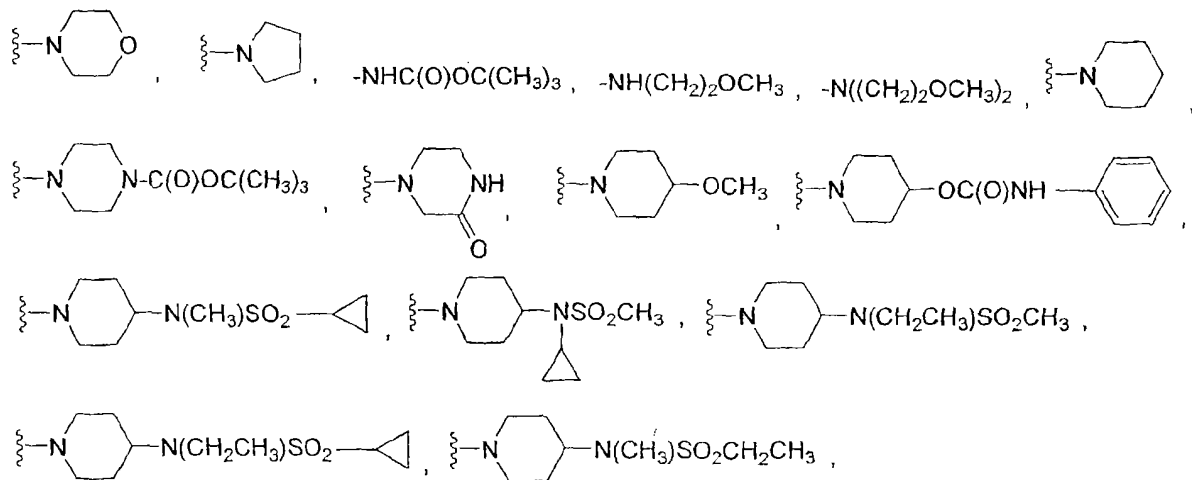
C 选自:

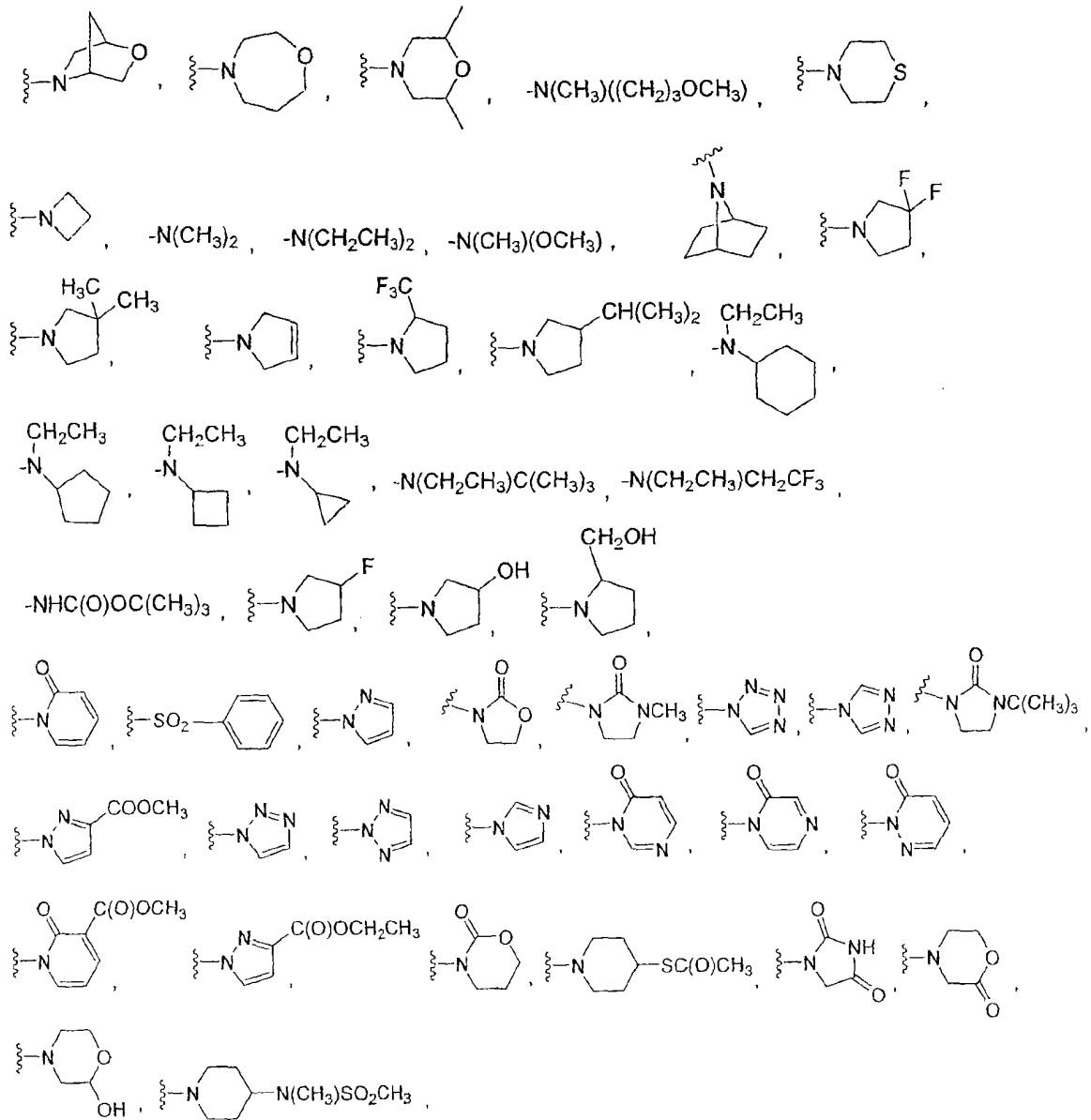


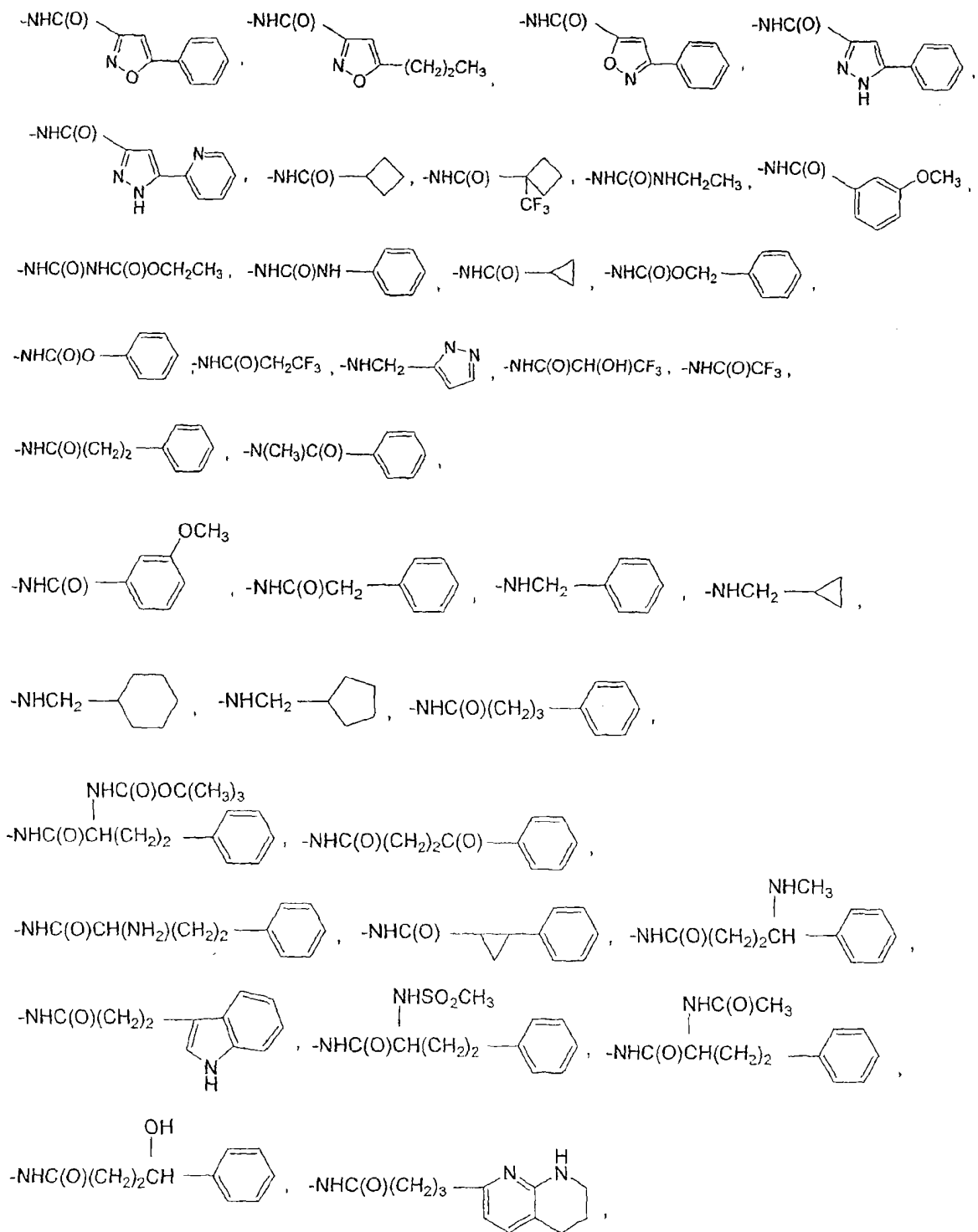


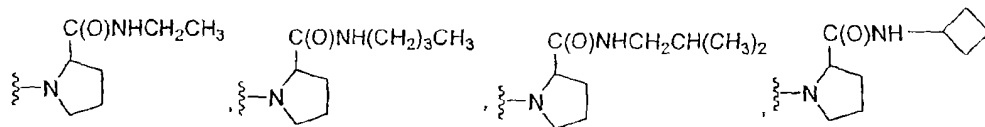
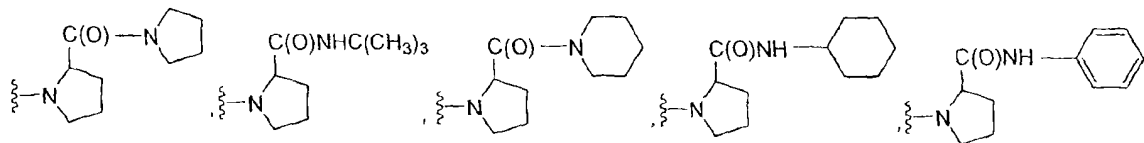
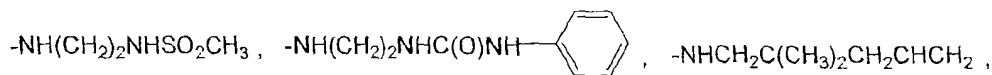
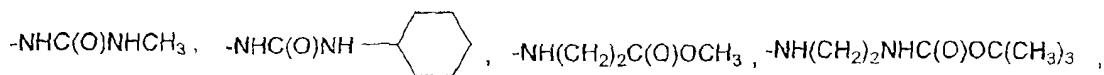
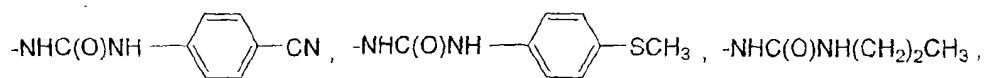
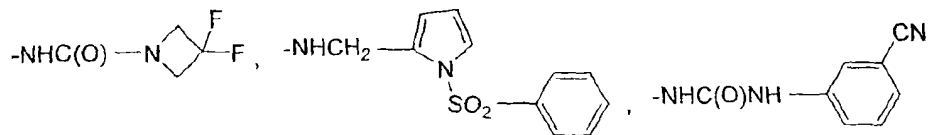
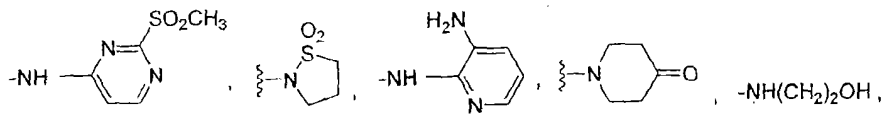
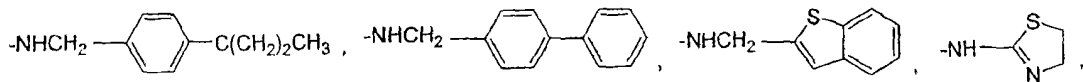
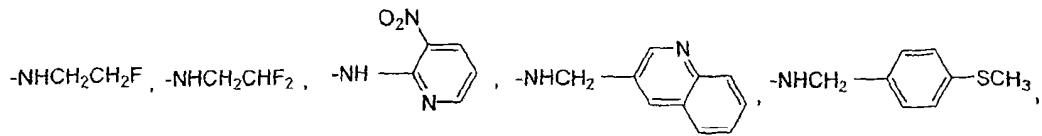
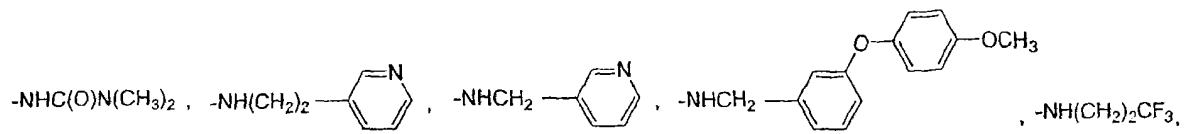


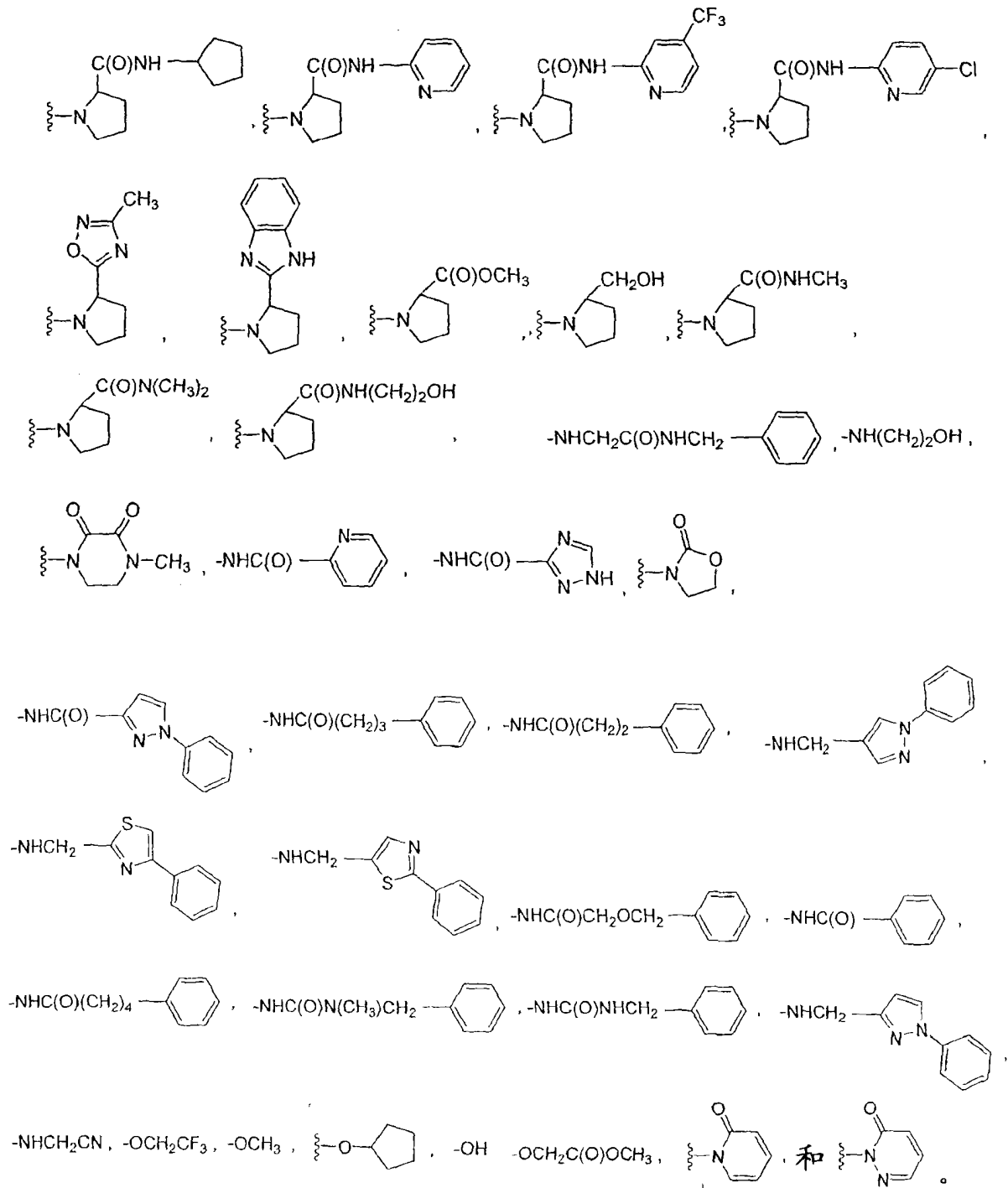
Y选自:











5. 权利要求4的化合物或其药学可接受的盐, 选自

(±)-2-吗啉-4-基-2-苯基-1,1-二吡啶-3-基-乙醇,

(±)-3-甲基-2-吗啉-4-基-1,1-二吡啶-3-基丁-1-醇,

(±)-2-[(2-甲氧基乙基)(甲基)氨基]-2-苯基-1,1-二吡啶-3-基乙醇,

- (±)-2-苯基-2-哌啶-1-基-1,1-二吡啶-3-基乙醇,
- (±)-2-苯基-1,1-二吡啶-3-基-2-吡咯烷-1-基乙醇,
- (±)-4-(2-羟基-1-苯基-2,2-二吡啶-3-基乙基)哌嗪-1-羧酸叔丁基酯,
- 2-[(1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基]-2-苯基-1,1-二吡啶-3-基乙醇,
- (±)-2-(1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基)-2-苯基-1,1-二吡啶-3-基乙醇,
- (+)-2-苯基-1,1-二吡啶-3-基-2-硫吗啉-4-基乙醇,
- (±)-2-(二乙基氨基)-2-苯基-1,1-二吡啶-3-基乙醇,
- (±)-2-(7-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)-2-苯基-1,1-二吡啶-3-基乙醇,
- (±)-2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-2-苯基-1,1-二吡啶-3-基乙醇,
- (±)-2-苯基-1,1-二吡啶-3-基-2-[2-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]乙醇,
- (±)-2-(2-异丙基吡咯烷-1-基)-2-苯基-1,1-二吡啶-3-基乙醇,
- (2R)-2-环丙基-1,1-二吡啶-3-基-2-吡咯烷-1-基乙醇,
- (±)-2-[环丁基(乙基)氨基]-2-苯基-1,1-二吡啶-3-基乙醇,
- (±)-2-[乙基(2,2,2-三氟乙基)氨基]-2-苯基-1,1-二吡啶-3-基乙醇,
- (±)-2-(3-氟吡咯烷-1-基)-2-苯基-1,1-二吡啶-3-基乙醇,
- (±)-2-吗啉-4-基-1,2-二苯基-1-吡啶-2-基-乙醇,
- 2-吗啉-4-基-2-苯基-1-吡啶-2-基-1-吡啶-3-基乙醇,
- (±)-2-苯基-2-(苯磺酰基)-1,1-二吡啶-3-基乙醇,
- (±)-2-(1,3-二甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-1,1-二吡啶-3-基-2-吡咯烷-1-基乙醇,

(±)-1,2-二苯基-2-(1H-吡唑-1-基)-1-吡啶-4-基乙醇,

(±)-3-(2-羟基-1-苯基-2,2-二吡啶-3-基乙基)-1,3-噁唑烷-2-酮,

(±)-3-[2-羟基-1-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苄腈,

(±)-1-[1-(4-氟苯基)-2-羟基-2,2-二吡啶-3-基乙基]-3-甲基咪唑烷-2-酮,

(±)-1-叔丁基-3-[1-(4-氟苯基)-2-羟基-2,2-二吡啶-3-基乙基]咪唑烷-2-酮,

(±)-3-(2-羟基-1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)-1,3-噁唑烷-2-酮,

(±)-2-(1H-吡唑-1-基)-2-吡啶-2-基-1,1-二吡啶-3-基乙醇,

(±)-2-(1H-吡唑-1-基)-1,1,2-三吡啶-3-基乙醇,

(±)-1,1,2-三吡啶-3-基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙醇,

(±)-4-[2-羟基-2,2-二吡啶-3-基-1-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙基]苄腈,

(±)-3-[2-羟基-2,2-二吡啶-3-基-1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙基]苄腈,

(±)-(1-苄基-1H-吡唑-5-基)(二吡啶-3-基)甲醇,

(±)-1-[1-(4-氟苯基)-2-羟基-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2(1H)-酮,

(±)-1-[1-(4-氟苯基)-2-羟基-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡嗪-2(1H)-酮,

(±)-2-[1-(4-氟苯基)-2-羟基-2,2-二吡啶-3-基乙基]哒嗪-3(2H)-酮,

(R)-1-(2-羟基-1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2(1H)-酮,

(S)-1-(2-羟基-1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2(1H)-酮,

(±)-3-(2-羟基-2,2-二吡啶-3-基-1-吡咯烷-1-基乙基)苄腈,

(±)-2-(4-氟苯基)-1,1-二吡啶-3-基-2-吡咯烷-1-基乙醇,

(±)-2-(3-甲氧基苯基)-1,1-二吡啶-3-基-2-吡咯烷-1-基乙醇,

2-[(2r)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]-2-苯基-1,1-二吡啶-3-基乙醇,

(±)-2-(3-溴苯基)-1,1-二吡啶-3-基-2-吡咯烷-1-基乙醇,

(±)-2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-2-(4-氟苯基)-1,1-二吡啶-3-基乙醇,

(±)-2-(5-氯-2-噻吩基)-1,1-二吡啶-3-基-2-吡咯烷-1-基乙醇,

2-[(3R,4R)-3,4-二氟吡咯烷-1-基]-2-苯基-1,1-二吡啶-3-基乙醇,

(±)-1-(2-羟基-1-苯基-2,2-二吡啶-3-基乙基)哌啶-3-醇,

2-(4-氟苯基)-2-[(2S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基]-1,1-二吡啶-3-基乙醇,

(±)-2-(环丁基氨基)-2-(4-氟苯基)-1,1-二吡啶-3-基乙醇,

(±)-2-苯基-1,1-二吡啶-3-基-2-[(2,2,2-三氟乙基)-氨基]乙醇,

2-(苄氧基)-N-[(1R)-2-羟基-1-苯基-2,2-二吡啶-3-基乙基]乙酰胺,

N-[(1R)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2,2-二吡啶-3-基乙基]-3-吡啶-2-基-1H-吡唑-5-羧酰胺,

N-[(1R)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2,2-二吡啶-3-基乙基]-4-苯基丁酰胺,

[(1R)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2,2-二吡啶-3-基乙基]氨基甲酸苄基酯,

- N - [(1R) - 1 - (4 - 氟苯基) - 2 - 羟基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基] - 1 - 苯基 - 1H - 吡唑 - 4 - 羧酰胺,
- (±) - 2 - 苯基 - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基 - 2 - (1H - 吡咯 - 1 - 基)乙醇,
- (±) - 3 - (2 - 羟基 - 1 - 吗啉 - 4 - 基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基)苄腈,
- (±) - 3,3' - (1 - 氟 - 2 - 苯基 - 2 - 吡咯烷 - 1 - 基乙烷 - 1,1 - 二基)联吡啶,
- (±) - 1 - [1 - (4 - 氟苯基) - 2 - 羟基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基]氮杂环丁烷 - 3 - 醇,
- (±) - 1 - [1 - (4 - 氟苯基) - 2 - 羟基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基]氮杂环丁烷 - 3 - 基苯基氨基甲酸酯,
- (±) - 2 - (3,3 - 二氟氮杂环丁烷 - 1 - 基) - 2 - (4 - 氟苯基) - 1 - (1 - 氧化吡啶 - 3 - 基) - 1 - 吡啶 - 3 - 基乙醇,
- (±) - 4 - [1 - (6 - 甲氧基吡啶 - 2 - 基) - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基]吗啉,
- (±) - N - [1 - (4 - 氟苯基) - 2 - 苯基 - 2 - 吡啶 - 3 - 基乙基] - 2 - 甲氧基乙酰胺,
- (±) - 4 - [1 - (4 - 氟苯基) - 2 - 苯基 - 2 - 吡啶 - 3 - 基乙基]吗啉,
- (±) - 1 - [1 - (4 - 氟苯基) - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基]吡咯烷 - 2 - 酮,
- (+) - 4 - [1 - (4 - 氟苯基) - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基]吗啉,
- (±) - [1 - (4 - 氟苯基) - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基](2,2,2 - 三氟乙基)胺,
- (±) - 4 - [1 - (3,4 - 二氟苯基) - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基]吗啉,
- (±) - 4 - (1 - 吡啶 - 2 - 基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基)吗啉,
- (±) - 3,3' - [2 - (4 - 氟苯基) - 2 - 吡咯烷 - 1 - 基乙烷 - 1,1 - 二基]联吡啶,
- (±) - 4 - [1 - (4 - 氟苯基) - 2 - 吡啶 - 2 - 基 - 2 - 吡啶 - 3 - 基乙基]吗啉,
- (±) - 4 - [1 - (3 - 氟苯基) - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基]吗啉,

- (±) - 4 - [1 - (3,5 - 二氯苯基) - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基]吗啉,
- (±) - [1 - (4 - 氟苯基) - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基](3,3,3 - 三氟丙基)胺,
- (±) - [1 - (3 - 氟苯基) - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基](2,2,2 - 三氟乙基)胺,
- (±) - [1 - (3,5 - 二氯苯基) - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基](2,2,2 - 三氟乙基)胺,
- (±) - [1 - (3,4 - 二氯苯基) - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基](2,2,2 - 三氟乙基)胺,
- (±) - 3,3' - [2 - (1,1 - 二氧代异噻唑烷 - 2 - 基) - 2 - (4 - 氟苯基)乙烷 - 1,1 - 二基]联吡啶,
- (±) - 4 - [1 - (6 - 甲氧基吡啶 - 2 - 基) - 2 - 苯基 - 2 - 吡啶 - 2 - 基乙基]吗啉,
- (±) - 4 - [1 - (6 - 溴代吡啶 - 2 - 基) - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基]吗啉,
- (±) - 6 - (1 - 吗啉 - 4 - 基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基)吡啶 - 2 - 胺,
- (±) - N - 甲基 - 6 - (1 - 吗啉 - 4 - 基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基)吡啶 - 2 - 胺,
- (±) - [6 - (1 - 吗啉 - 4 - 基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基)吡啶 - 2 - 基]氨基甲酸甲酯,
- (±) - [1 - (3 - 溴苯基) - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基][[1 - (苯磺酰基) - 1H - 吡咯 - 2 - 基]甲基]胺,
- (±) - 1 - [1 - (3 - 氰基苯基) - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基]脯氨酸甲酯,
- (±) - 3 - {1 - [2 - (羟甲基)吡咯烷 - 1 - 基] - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基}苄腈,
- (±) - 1 - [1 - (3 - 氰基苯基) - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基] - N,N - 二甲基脯氨酸酰胺,
- (±) - 1 - [1 - (3 - 溴苯基) - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基] - 4 - 甲基哌嗪 - 2,3 - 二酮,
- (±) - 3 - [1 - (6 - 溴代吡啶 - 2 - 基) - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基]

- 1,3-噁唑烷-2-酮,

(±)-3-[1-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苄腈,

(±)-(1,2,2-三吡啶-3-基乙基)氨基甲酸苄基酯,

(±)-n-[1-(3-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-2-苯基环丙烷羧酰胺,

(±)-3-(1-[(1-苯基-1h-吡唑-4-基)甲基]氨基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苄腈,

(R)-3-(1-吗啉-4-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)苄腈,

(S)-3-(1-吗啉-4-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)苄腈,

(±)-3-[2-(4-氟苯基)-1-吡啶-3-基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基]吡啶,

(±)-3-[2-(4-氟苯基)-2-甲氧基-1-吡啶-3-基乙基]吡啶,

(±)-3-[2-(环戊基氧基)-2-(4-氟苯基)-1-吡啶-3-基乙基]吡啶,

(±)-1-[1-(6-氯代吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2(1H)-酮,

(±)-1-(1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2(1H)-酮,

(R)-1-(1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2(1H)-酮,

(S)-1-(1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2(1H)-酮,

(±)-2-[1-(1H-吡唑-1-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶,

(±)-2-[2-(4-氟苯基)-1-(1H-吡唑-1-基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶,

(±)-2-[2-(4-氟苯基)-1-(1H-吡唑-1-基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶,

(±)-2-[1-(4-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶,

- (±)-1-(1,2,2-三吡啶-3-基乙基)吡啶-2(1H)-酮,
- (±)-2-[2,2-二吡啶-3-基-1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙基]吡啶,
- (±)-3-[2,2-二吡啶-3-基-1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙基]苄腈,
- (±)-1-[1(2H)-基]-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2(1H)-酮,
- (±)-1-苯基-1,2-二吡啶-3-基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙醇,
- (±)-1-苯基-1-吡啶-2-基-2-吡啶-3-基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙醇,
- (±)-4-[2-羟基-2,2-二吡啶-3-基-1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙基]苄腈,
- (±)-1-(2-羟基-2-苯基-2-吡啶-2-基-1-吡啶-3-基乙基)吡啶-2(1H)-酮,
- (±)-1-(2-羟基-2-苯基-1,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2(1H)-酮,
- (±)-1-(2-羟基-2-苯基-2-吡啶-2-基-1-吡啶-3-基乙基)吡啶-2(1H)-酮,
- (±)-2-(6-溴代吡啶-3-基)-1,1-二吡啶-3-基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙醇,
- (±)-3-[1-羟基-2-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-吡啶-2-基-1-吡啶-3-基乙基]苄腈,
- (±)-3-(2-羟基-1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)-1,3-氧杂氮杂环己烷-2-酮,
- (±)-3-[2-(6-溴代吡啶-3-基)-1-羟基-1-吡啶-3-基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙基]苄腈,
- (±)-3-[1-羟基-1,2-二吡啶-3-基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙基]苄腈,
- (±)-3-[1-羟基-2-吡啶-2-基-1-吡啶-3-基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙基]苄腈,
- (±)-3-(2-羟基-1-苯基-2,2-二吡啶-3-基乙基)-1,3-

氧杂氮杂环己烷-2-酮,

(±)-3-[1-羟基-2-(2-氧代-1,3-氧杂氮杂环己烷-3-基)-2-吡啶-2-基-1-吡啶-3-基乙基]苄腈,

(S)-{1-[1-(3-溴苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]哌啶-4-基}硫代乙酸酯,

(±)-3-[1-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苄腈,

(±)-3-[1-(2-氧代吗啉-4-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苄腈,

(±)-3-[1-(2-羟基吗啉-4-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苄腈,

(±)-1-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-N,N-双(1-{1-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]脯氨酸})吡咯烷-2-基)脯氨酸酰胺,

(±)-3-(1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)-1,3-噁唑烷-2-酮,

(±)-2-{{1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基}氨基}乙基氨基甲酸叔丁基酯,

(±)-3-[1-(2-氧代-1,3-氧杂氮杂环己烷-3-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苄腈,

(±)-N-2-{{1-(3-溴苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基}氨基}乙基)甲磺酰胺,

(±)-3-(1-吗啉-4-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)酚,

(±)-3-[1-(6-溴代吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-1,3-氧杂氮杂环己烷-2-酮,

(±)-N-(2-{{1-(3-溴苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基}氨基}乙基)-n'-苯基脲,

(±)-N-(叔丁基)-1-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]脯氨酸酰胺,

(±)-1-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-哌啶基脯氨酸酰胺,

(±)-1-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-N-环

己基脯氨酸酰胺,

(±)-1-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-N-苯基脯氨酸酰胺,

(±)-1-[1-(6-溴代吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]脯氨酸甲酯,

(±)-3-(1-[(1-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基]氨基)-2,2-二吡啶-3-基乙基)苄腈,

(±)-1-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]脯氨酸甲酯,

(±)-1-[1-(6-氨基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]脯氨酸甲酯,

(±)-N-{1-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]哌啶-4-基}-N-甲基甲磺酰胺,

(±)-3-[1-(2-氧代吡咯烷-1-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苄腈

(±)-1-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]哌啶-4-基苯基氨基甲酸酯,

(±)-1-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-N-甲基脯氨酸酰胺,

(±)-N-乙基-1-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]脯氨酸酰胺,

(±)-N-{1-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]哌啶-4-基}-N-甲基环丙烷磺酰胺,

(±)-3-[1-(1,1-二氧代异噻唑烷-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苄腈,

(±)-3-[1-(4,5-二氢-1,3-噻唑-2-基氨基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苄腈,

(±)-1-(1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)脯氨酸甲酯,

(±)-N-丁基-1-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]脯氨酸酰胺,

(±)-1-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-N-异

丁基脯氨酸酰胺，

(±)-1-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-N-环
丁基脯氨酸酰胺，

(±)-1-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-N-环
戊基脯氨酸酰胺，

(±)-1-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-N-吡啶
-2-基脯氨酸酰胺，

(±)-1-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-N-[4
-(三氟甲基)吡啶-2-基]脯氨酸酰胺，

(±)-N-(5-氯代吡啶-2-基)-1-[1-(3-氰基苯基)-2,2-
二吡啶-3-基乙基]脯氨酸酰胺，

(±)-4-[1-(3-溴苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吗啉-2-
酮，

(±)-N-{1-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]哌啶
-4-基}-N-环丙基甲磺酰胺，

(±)-N-{1-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]哌啶
-4-基}-N-乙基甲磺酰胺，

(±)-N-{1-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]哌啶
-4-基}-N-乙基环丙烷磺酰胺，

(±)-N-{1-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]哌啶
-4-基}-N-甲基乙磺酰胺，

(±)-1-[1-(3-氰基苯基)-2-吡嗪-2-基-2-吡啶-3-基
乙基]脯氨酸甲酯，

(±)-2-{1-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡咯烷
-2-基}-1H-苯并咪唑，

(±)-1-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]
脯氨酸甲酯，

(±)-3-{1-[2-(1H-苯并咪唑-2-基)吡咯烷-1-基]-2,2-
-二吡啶-3-基乙基}苄腈，

(±)-N-(叔丁基)-1-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡
啶-3-基乙基]脯氨酸酰胺

(±)-2-{1-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基

乙基]吡咯烷-2-基}-1H-苯并咪唑,

(±)-3- {[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]氨基}哌啶-1-羧酸叔丁基酯,

(±)-{1-[2-(6-氨基吡啶-2-基)-1,2-二吡啶-3-基乙基]吡咯烷-2-基}甲醇,

(±)-3-(1- {[4-苯基-1,3-噻唑-2-基]甲基}氨基)-2,2-二吡啶-3-基乙基)苄腈,

(±)-3-(1- {[2-苯基-1,3-噻唑-5-基]甲基}氨基)-2,2-二吡啶-3-基乙基)苄腈,

(±)-3-{2,2-二吡啶-3-基-1- [(吡啶-2-基甲基)氨基]乙基}苄腈,

(±)-3-(1- {[3-(4-甲氧基苯氧基)苄基]氨基}-2,2-二吡啶-3-基乙基)苄腈,

(±)-3-{2,2-二吡啶-3-基-1- [(喹啉-3-基甲基)氨基]乙基}苄腈,

(±)-3-(1- {[4-(甲硫基)苄基]氨基}-2,2-二吡啶-3-基乙基)苄腈,

(±)-3-{1- [(2,2-二甲基戊-4-烯-1-基)氨基]-2,2-二吡啶-3-基乙基}苄腈,

(±)-3-{1- [(4-丙氧基苄基)氨基]-2,2-二吡啶-3-基乙基}苄腈,

(±)-3-{1- [(联苯-4-基甲基)氨基]-2,2-二吡啶-3-基乙基}苄腈,

(±)-3-{1- [(1-苯并噻吩-2-基甲基)氨基]-2,2-二吡啶-3-基乙基}苄腈,

(±)-3-(2,2-二吡啶-3-基-1- {[3-(三氟甲基)苄基]氨基}乙基)苄腈,

(±)-3-{1- [(4-氰苄基)氨基]-2,2-二吡啶-3-基乙基}苄腈,

(±)-3-{1- [2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡咯烷-1-基]-2,2-二吡啶-3-基乙基}苄腈,

(±)-6-{1- [2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡咯烷-1-

基]-2,2-二吡啶-3-基乙基}吡啶-2-胺,

(±)-2-甲氧基-6-{1-[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡咯烷-1-基]-2,2-二吡啶-3-基乙基}吡啶,

(±)-3-{2-(4-氟苯基)-2-[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡咯烷-1-基]-1-吡啶-3-基乙基}吡啶,

(±)-3-{1-[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡咯烷-1-基]-2-吡嗪-2-基-2-吡啶-3-基乙基}苄腈,

(±)-3-{1-[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡咯烷-1-基]-2-吡嗪-2-基-2-吡啶-3-基乙基}苄腈,

(±)-3-[1-(3-羟基哌啶-1-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苄腈,

(±)-4-[2-(6-氨基吡啶-2-基)-2-(3-羟基哌啶-1-基)-1-吡啶-3-基乙基]苄腈,

(±)-4-{2,2-二吡啶-3-基-1-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]乙基}苄腈,

(±)-4-{1-[(2-氟乙基)氨基]-2,2-二吡啶-3-基乙基}苄腈,

(±)-4-{1-[(2,2-二氟乙基)氨基]-2,2-二吡啶-3-基乙基}苄腈,

(±)-N-{1-[4-(甲硫基)苯基]-2,2-二吡啶-3-基乙基}-N-(2,2,2-三氟乙基)胺,

(±)-N-{1-[4-(甲基磺酰基)苯基]-2,2-二吡啶-3-基乙基}-N-(2,2,2-三氟乙基)胺,

(±)-6-{2,2-二吡啶-3-基-1-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]乙基}吡啶-2-胺,

(±)-N-{1-[2-(甲硫基)苯基]-2,2-二吡啶-3-基乙基}-N-(2,2,2-三氟乙基)胺,

(±)-N-{1-[2-(甲基磺酰基)苯基]-2,2-二吡啶-3-基乙基}-N-(2,2,2-三氟乙基)胺,

(±)-N-{1-[3-(甲硫基)苯基]-2,2-二吡啶-3-基乙基}-N-(2,2,2-三氟乙基)胺,

(±)-N-{1-[3-(甲基磺酰基)苯基]-2,2-二吡啶-3-基乙基}

- N - (2,2,2 - 三氟乙基)胺,
- (±) - 1 - (2,3' - 联吡啶 - 3 - 基) - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙胺,
- (±) - 1 - (2,3' - 联吡啶 - 3 - 基) - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基 - N - (2,2,2 - 三氟乙基)乙胺,
- (±) - 3 - [1 - (4 - 氟苯基) - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基] - 1,3 - 噁唑烷 - 2 - 酮,
- (±) - 3 - [1 - (4 - 氯苯基) - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基] - 1,3 - 噁唑烷 - 2 - 酮,
- (±) - 1 - (4 - 氯苯基) - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基氨基甲酸苄基酯
- (±) - 4 - [1 - (2 - 氧代 - 1,3 - 噁唑烷 - 3 - 基) - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基]苄腈,
- (±) - 1 - (4 - 氯苯基) - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基氨基甲酸新戊基酯,
- (±) - N - {1 - [2 - (甲硫基)嘧啶 - 4 - 基] - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基} - n - (2,2,2 - 三氟乙基)胺,
- (±) - 4 - {2 - (2 - 氟吡啶 - 3 - 基) - 2 - 吡啶 - 3 - 基 - 1 - [(2,2,2 - 三氟乙基)氨基]乙基}嘧啶 - 2 - 胺,
- (±) - 6 - {2 - (4 - 氟苯基) - 1 - 吡啶 - 3 - 基 - 2 - [(2,2,2 - 三氟乙基)氨基]乙基}吡啶 - 2 - 胺,
- (±) - 1 - (2 - 吗啉 - 4 - 基吡啶 - 3 - 基) - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙醇,
- (±) - 1 - {2 - [甲基(吡啶 - 3 - 基)氨基]吡啶 - 3 - 基} - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙醇,
- (±) - 3,3',3'' - [2 - (1H - 四唑 - 1 - 基)乙烷 - 1,1,2 - 三基]三吡啶,
- (±) - 3 - [2 - 吡啶 - 2 - 基 - 1 - 吡啶 - 3 - 基 - 2 - (1H - 1,2,3 - 三唑 - 1 - 基)乙基]苄腈,
- (±) - 2 - [2,2 - 二吡啶 - 3 - 基 - 1 - (4H - 1,2,4 - 三唑 - 4 - 基)乙基]吡啶,
- (±) - 4 - {2 - (4 - 氯苯基) - 1 - [2 - (甲硫基)嘧啶 - 4 - 基] - 2 - 吡啶 - 3 - 基乙基}吗啉,
- (±) - 4 - [2 - (4 - 氯苯基) - 1 - 吗啉 - 4 - 基 - 2 - 吡啶 - 3 - 基乙

基]嘧啶-2-胺, 和

(±)-6-[1-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-胺。

6. 治疗哺乳动物的病症的方法, 该治疗是通过抑制 Kv1.5 而实现或促进的, 其包括给予有效抑制 Kv1.5 数量的权利要求 1 的化合物。

7. 权利要求 6 的方法, 其中病症是心律失常。

8. 权利要求 7 的方法, 其中所述心律失常是心房纤颤。

9. 权利要求 7 的方法, 其中心律失常选自心房扑动、房性心律失常和室上性心动过速。

10. 预防哺乳动物的病症的方法, 该预防是通过抑制 Kv1.5 而实现或促进的, 其包括给予有效抑制 Kv1.5 数量的权利要求 1 的化合物。

11. 权利要求 10 的方法, 其中病症是心律失常。

12. 权利要求 11 的方法, 其中心律失常是心房纤颤。

13. 权利要求 11 的方法, 其中心律失常选自心房扑动、房性心律失常和室上性心动过速。

14. 权利要求 10 的方法, 其中病症是血栓栓子现象。

15. 权利要求 14 的方法, 其中血栓栓子现象是中风。

16. 权利要求 10 的方法, 其中病症是充血性心力衰竭

17. 一种药制剂, 包括药学可接受的载体和权利要求 1 的化合物或其药学可接受的晶形或水合物。

18. 一种药物组合物, 通过将权利要求 1 的化合物和药学可接受的载体混合来制备。

19. 一种治疗心律失常的方法, 包括给予权利要求 1 的化合物与一类选自下列的化合物: 具有 Kv1.5 阻断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 型钙通道阻断剂, T 型钙通道阻断剂, 选择性的和非选择性的 β 阻断剂, 内皮素拮抗剂, 凝血抑制剂, 阿斯匹林, 非选择性的 NSAIDs, 华法林, Xa 因子抑制剂, 低分子量肝素, 未分级肝素, 氯吡格雷, 噻氯匹定, IIb/IIIa 受体拮抗剂, 5HT 受体拮抗剂, 整联蛋白受体拮抗剂, 血栓素受体拮抗剂, TAFI 抑制剂和 P2T 受体拮抗剂。

20. 在患有心房纤颤的患者中引起正常窦性节律状态的方法, 包括用权利要求 1 的化合物治疗患者。

21. 治疗患者心动过速的方法, 包括用抗心动过速装置与权利要求 1 的化合物组合治疗患者。

钾通道抑制剂

发明背景

本发明广泛地涉及用作钾通道抑制剂的化合物。这种类别的化合物可以用作 Kv1.5 拮抗剂，用于治疗 and 预防心律失常等等。

心房纤颤(AF)是在临床实践中最常见的持续性心律失常，并且很可能随着人群的老齡化越来越普遍。尽管 AF 很少致命，但它可以削弱心脏功能并导致并发症例如形成充血性心力衰竭、血栓栓塞或心室纤维性颤动。

目前已经开发了适宜的抗心律失常药，用于治疗心室和前房/室上的脉律不齐。恶性的室性心律失常很快会危急生命并需要紧急护理。用于室律不齐的药物疗法包括 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)药剂,其显著地引起前心律失常的危险。已经显示,这些 I 类和 III 类药物可以将 AF 转化为窦性节律,并预防 AF 的反复(Mounsey, JP, DiMarco, JP, *Circulation*, 102:2665 - 2670), 但引起无法接受的、潜在致命性心室前心律失常的危险, 并因此可以增加致死率(Pratt, CM, Moye, LA, *Am J. Cardiol*, 65:20B - 29B, 1990; Waldo 等人, *Lancet*, 348:7 - 12, 1996; Torp - Pedersen 等人, *Expert Opin. Invest. Drugs*, 9:2695 - 2704, 2000)。这些观察结果说明了清晰的未满足的医学需要, 这种需要要求开发更安全且更有效的药物, 用于治疗心房性心律失常。III 类抗心律失常药引起 APD 的选择性延伸, 没有心脏传导或收缩性功能的显著降低。批准用于心房纤颤的临床使用的唯一选择性 III 类药物是多非利特, 其通过阻遏 IKr 来介导抗心律不齐效果, IKr 是在人类的心房和心室两者中发现的 IK 的快速活化组分(Mounsey, JP, DiMarco, JP, *Circulation*, 202:2665 - 2670)。由于 IKr 阻断剂可以在心房和心室两者中增加 APD 和耐不应性, 不影响传导本身, 理论上, 它们显示了用于治疗心律不齐例如 AF 的潜在有效的药剂(Torp - Pedersen, 等人, *Expert Opin. Invest. Drugs*, 9:2695 - 2704, 2000)。然而, 这些药剂在迟缓心跳速度方面具有增加前心律失常危险的主要倾向。

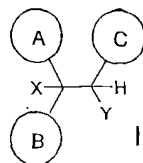
已经在人类的心房而非心室中具体观测到超快速延迟矫正 K⁺电流

I_{Kur} 。人类心房中的 I_{Kur} 的分子相关物是指定为 Kv1.5 的钾通道。 I_{Kur} 被认为可以显著地促使人类心房中的再极化。因此， I_{Kur} 的具体阻断剂，即阻遏 Kv1.5 的化合物，可以通过延缓人类心房中的再极化来延长不应性，不导致构成致心律不齐的后去极化基础的心室再极化的延迟和在用现行 III 类药物治疗期间观测到的长期 QT 综合症，从而克服其它化合物的缺点。已经描述了显现这些性能的 Kv1.5 阻断剂(Peukert 等人, J. Med. Chem., 46:486 - 498, 2003; Knobloch 等人, Naunyn - Schmedieberg's Arch. Pharmacol. 366:482 - 287, 2002; Merck & Co., Inc. WO0224655, 2002)。

本发明中描述的化合物表示了 Kv1.5 拮抗剂的新型结构。

发明概述

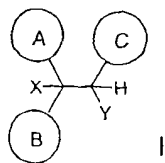
本发明涉及拮抗 Kv1.5 钾通道的式 I 化合物：



本发明的化合物可有效用于治疗 and 预防心律失常等等。还在本发明范围内的是包含式 I 化合物和药学载体的药制剂。

本公开的详细说明

本发明包括式 I 的化合物：



或药学可接受的盐，其中：

A 选自：

- 1) 芳基环，
- 2) 杂芳基环，其中与杂芳基环的连结点为碳原子，杂芳基环选自：

a) 具有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子环原子的 5 元不饱和单环,

b) 具有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子环原子的 6 元不饱和单环, 和

c) 具有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子环原子的 8、9 或 10 元不饱和双环;

3) $C_1 - C_{10}$ 烷基, 其中任一稳定的原子独立地是未取代的, 或被选自 R^4 的基团取代,

4) $C_3 - C_{10}$ 环烷基环, 其中任一稳定的环原子独立地是未取代的, 或被选自 R^4 的基团取代, 和

5) 具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子环原子的 4-6 元饱和杂环,

所述芳基、杂芳基、环烷基和饱和杂环是未取代的、被 R^4 单取代的、被独立选自 R^4 的基团二取代的、被独立选自 R^4 的基团三取代的、或被独立选自 R^4 的基团四取代的, 其中任一稳定的 S 或 N 杂芳基或杂环原子是未取代的或被氧代取代;

B 是杂芳基环, 其中与杂芳基环的连结点为碳原子, 其中杂芳基环选自

a) 具有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子环原子的 5 元饱和单环,

b) 具有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子环原子的 6 元饱和单环, 和

c) 具有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子环原子的 8、9 或 10 元饱和双环;

所述杂芳基环是未取代的、被 R^4 单取代的、被独立选自 R^4 的基团二取代的、被独立选自 R^4 的基团三取代的、或被独立选自 R^4 的基团四取代的, 其中任一稳定的 S 或 N 杂芳基环原子是未取代的或被氧代取代;

C 选自:

1) 芳基环, 其中任一稳定的芳基环原子独立地是未取代的或被选自 R^4 的基团取代,

2) 杂芳基环, 其中与杂芳基环的连结点为碳原子, 杂芳基环选自:

a) 具有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子环原子的 5 元不饱和单环，

b) 具有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子环原子的 6 元不饱和单环，和

c) 具有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子环原子的 8、9 或 10 元不饱和双环；

3) $C_3 - C_{10}$ 环烷基环，其中任一稳定的环原子独立地是未取代的，或被选自 R^4 的基团取代，

4) 具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子环原子的 4-6 元饱和杂环，其中任一稳定的环原子独立地是未取代的或被选自 R^4 的基团取代，

5) $C_1 - C_{10}$ 烷基，其中任一稳定的原子独立地是未取代的，或被选自 R^4 的基团取代，

6) $C(O)R^5$ ，

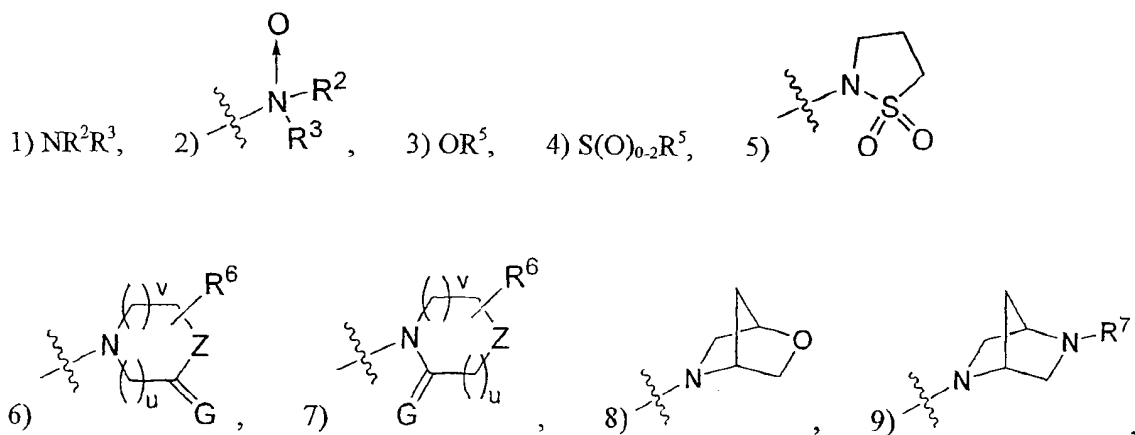
7) $C(O)OR^5$ ，和

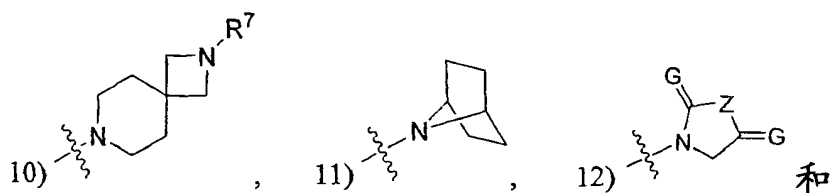
8) $C(O)N(R^5)_2$ ，其中两个 R^5 基团可以连接形成环，

所述芳基、杂芳基、环烷基和饱和杂环是未取代的、被 R^4 单取代的、被独立选自 R^4 的基团二取代的、被独立选自 R^4 的基团三取代的、或被独立选自 R^4 的基团四取代的，其中任一稳定的 S 或 N 杂芳基或杂环原子是未取代的或被氧代取代；

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

Y 选自





13) 含氮的杂芳基环，其中与杂芳基环的连结点是氮原子，其中杂芳基环选自：

a) 具有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子环原子的 5 元不饱和单环，

b) 具有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子环原子的 6 元不饱和单环，和

c) 具有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子环原子的 8、9 或 10 元不饱和双环；

所述包含氮的杂芳基环是未取代的、被 R^4 单取代的、被独立选自 R^4 的基团二取代的、被独立选自 R^4 的基团三取代的、或被独立选自 R^4 的基团四取代的，其中任一稳定的 S 或 N 杂芳基或杂环原子是未取代的或被氧代取代；

G，它每次出现时独立地选自 H_2 和 O；

Z 选自 $C(R^6)_2$, NR^5 , $NC(O)R^5$, $NC(O)OR^5$, $NC(O)N(R^5)_2$, $NS(O)_{1-2}R^5$, $S(O)_{0-2}$, $-N(R^5)C(O)-$, $-C(R^5)=C(R^6)-$ 和 O；

R^a ，在它每次出现时，独立地选自

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

所述烷基、芳基、杂环和环烷基是未取代的或被至少一个选自 R^6 的取代基取代；

R^2 和 R^3 独立地选自

- 1) 氢，

- 2) $(CR^a_2)_nOR^5$
- 3) $(CR^a_2)_nN(R^5)_2$,
- 4) $(CR^a_2)_nC(O)R^5$,
- 5) $(CR^a_2)_nC(O)OR^5$,
- 6) $(CR^a_2)_nR^5$,
- 7) $(CR^a_2)_nS(O)_mR^5$,
- 8) $(CR^a_2)_nS(O)_mN(R^5)_2$,
- 9) $C(O)R^5$,
- 10) $C(O)OR^5$,
- 11) $C(O)N(R^5)_2$,
- 12) $S(O)_mR^5$,
- 13) $S(O)_mN(R^5)_2$,
- 14) $(CR^a_2)_nN(R^5)(CR^a_2)_nC(O)N(R^5)_2$,
- 15) $(CR^a_2)_nC(O)N(R^5)_2$,
- 16) $(CR^a_2)_nN(R^5)(CR^a_2)_nC(O)OR^5$, 和
- 17) $(CR^a_2)_nN(R^5)S(O)_mR^5$;

R^4 , 在它每次出现时, 独立地选自

- 1) 氢,
- 2) 卤素,
- 3) NO_2 ,
- 4) CN ,
- 5) $CR^4=C(R^5)_2$,
- 6) $C\equiv CR^5$,
- 7) $(CR^a_2)_nOR^5$,
- 8) $(CR^a_2)_nN(R^5)_2$,
- 9) $(CR^a_2)_nC(O)R^5$,
- 10) $(CR^a_2)_nC(O)OR^5$,
- 11) $(CR^a_2)_nR^5$,
- 12) $(CR^a_2)_nS(O)_mR^5$,
- 13) $(CR^a_2)_nS(O)_mN(R^5)_2$,
- 14) $OS(O)_mR^5$,
- 15) $N(R^5)C(O)R^5$,

- 16) $N(R^5)S(O)_mR^5$,
 17) $(CR^a_2)_nN(R^6)R^5$,
 18) $(CR^a_2)_nN(R^5)(CR^a_2)_nC(O)N(R^5)_2$,
 19) $(CR^a_2)_nN(R^5)(CR^a_2)_nC(O)OR^5$,
 20) $N(R^5)(CR^a_2)_nR^5$,
 21) $N(R^5)(CR^a_2)_nN(R^5)_2$, 和
 22) $(CR^a_2)_nC(O)N(R^5)_2$;

R^5 , 在它每次出现时, 独立地选自

- 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,
- 6) CF_3 ,
- 7) 未取代或取代的 $C_2 - C_6$ 烯基, 和
- 8) 未取代或取代的 $C_2 - C_6$ 炔基,

或在其中 R^5 与氮原子相连接的情况下, 即氮原子被 R^5 二取代, 每个 R^5 独立地选自 $C_1 - C_6$ 烷基, 并且氮原子与每个 R^5 一起形成环;

R^6 , 在它每次出现时, 独立地选自

- 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,
- 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 ,
- 21) $N(R^5)_2$
- 22) $SC(O)R^5$,
- 23) $N(R^5)S(O)_mR^5$,

R^7 独立地选自:

- 1) $S(O)_mN(R^5)_2$,
- 2) $C(O)OR^5$,
- 3) $C(O)R^5$,
- 4) $C(O)N(R^5)_2$, 和
- 5) $S(O)_mR^5$;

m 独立地是 0、1 或 2;

n 独立地是 0、1、2、3、4、5 或 6;

u 是 0、1 或 2; 和

v 是 0、1 或 2。

本发明的一个实施方案是化合物或其药学可接受的盐, 其中

B 是杂芳基环, 其中与杂芳基环的连结点为碳原子, 且其中杂芳基环选自吡啶和嘧啶, 其中杂芳基环是未取代的、被 R^4 单取代的、被独立选自 R^4 的基团二取代的、被独立选自 R^4 的基团三取代的、或被独立选自 R^4 的基团四取代的, 并且其中 N 杂芳基环原子是未取代的或被氧代取代; 和

X 选自氢、 OH 、 OCH_3 和 F 。

本发明的一个优选实施方案是化合物或其药学可接受的盐, 其中:

A 选自:

- 1) 苯基环,
- 2) 吡啶基环, 其中与吡啶基环的连结点为碳原子, 和
- 3) $C_1 - C_{10}$ 烷基, 其中任一稳定的原子独立地是未取代的, 或被选

自 R^4 的基团取代,

其中苯基环和吡啶基环是未取代的、被 R^4 单取代的、被独立选自 R^4 的基团二取代的、被独立选自 R^4 的基团三取代的、或被独立选自 R^4 的基团四取代的, 并且其中 N 吡啶基环原子是未取代的或被氧代取代; 和 C 选自:

1) 芳基环, 其中任一稳定的芳基环原子独立地是未取代的或被选自 R^4 的基团取代,

2) 杂芳基环, 其中与杂芳基环的连结点为碳原子, 杂芳基环选自:

a) 具有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子环原子的 5 元不饱和单环,

b) 具有 1 或 2 个 N 原子的 6-元不饱和单环, 和

c) 具有 1 或 2 个选自 N、O 或 S 的杂原子环原子的 8、9 或 10 元不饱和双环,

其中任一稳定的原子独立地是未取代的, 或被选自 R^4 的基团取代;

3) 环丙基环, 其中任一稳定的环原子独立地是未取代的或被选自 R^4 的基团取代,

4) 具有 1 或 2 个选自 N 和 O 的杂原子环原子的 4-6 元饱和杂环, 其中任一稳定的环原子独立地是未取代的或被选自 R^4 的基团取代, 和

5) C_1-C_6 烷基, 其中任一稳定的原子独立地是未取代的或被选自 R^4 的基团取代。

本发明的一个更优选实施方案是化合物或其药学可接受的盐, 其中:

B 是吡啶基环, 其中与吡啶基环的连结点为碳原子, 其中吡啶基环是未取代的、被 R^4 单取代的、被独立选自 R^4 的基团二取代的、被独立选自 R^4 的基团三取代的、或被独立选自 R^4 的基团四取代的, 并且其中 N 原子是未取代的或被氧代取代;

X 选自氢、OH、 OCH_3 和 F;

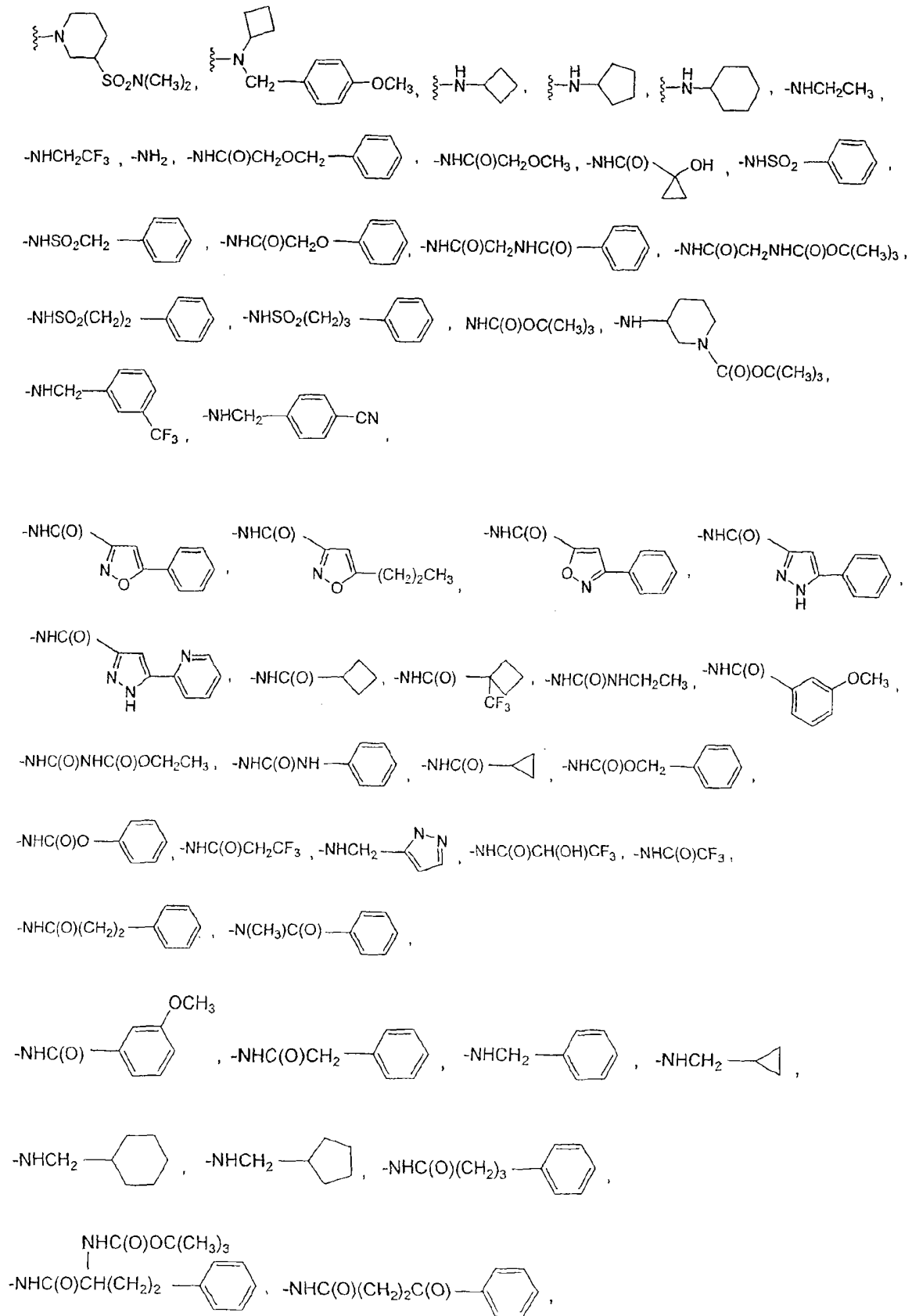
A 选自:

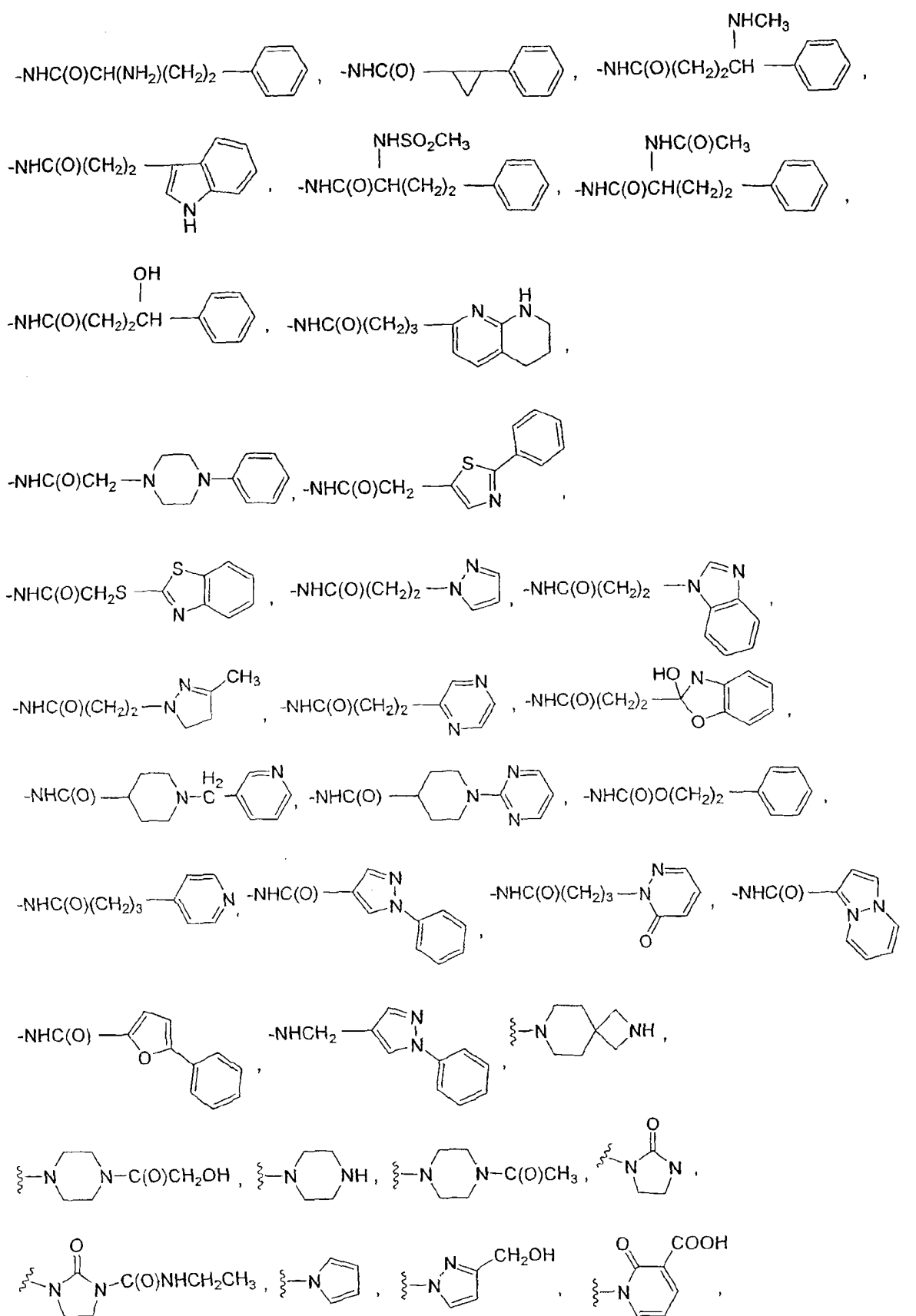
1) 苯基环,

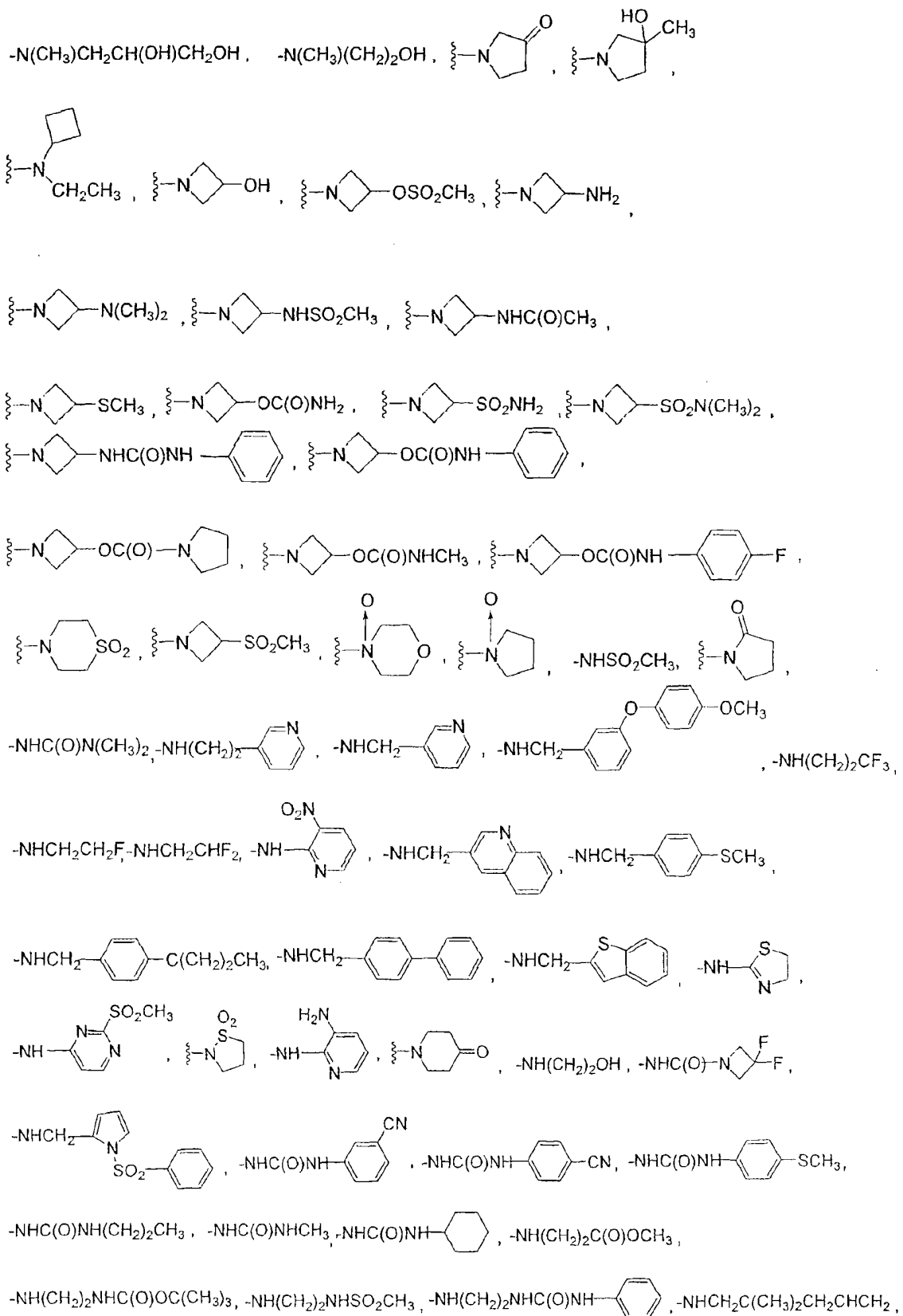
2) 吡啶基环, 其中与吡啶基环的连结点为碳原子, 和

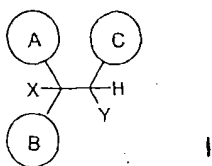
3) $-C(CH_3)_3$,

其中苯基环和吡啶基环是未取代的、被 R^4 单取代的、被独立选自 R^4 的基团二取代的、被独立选自 R^4 的基团三取代的、或被独立选自 R^4 的









其中:

A 选自:

- 1) 芳基环,
- 2) 杂芳基环, 其中与杂芳基环的连结点为碳原子, 杂芳基环选自:
 - a) 具有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子环原子的 5 元不饱和单环,
 - b) 具有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子环原子的 6 元不饱和单环, 和
 - c) 具有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子环原子的 8、9 或 10 元不饱和双环;
- 3) $C_1 - C_{10}$ 烷基, 其中任一稳定的原子独立地是未取代的, 或被选自 R^4 的基团取代,
- 4) $C_3 - C_{10}$ 环烷基环, 其中任一稳定的环原子独立地是未取代的, 或被选自 R^4 的基团取代, 和
- 5) 具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子环原子的 4-6 元饱和杂环,

所述芳基、杂芳基、环烷基和饱和杂环是未取代的、被 R^4 单取代的、被独立选自 R^4 的基团二取代的、被独立选自 R^4 的基团三取代的、或被独立选自 R^4 的基团四取代的, 其中任一稳定的 S 或 N 杂芳基或杂环原子是未取代的或被氧代取代;

B 是杂芳基环, 其中与杂芳基环的连结点为碳原子, 其中杂芳基环选自

- a) 具有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子环原子的 5 元不饱和单环,
- b) 具有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子环原子的 6 元不饱和单环, 和
- c) 具有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子环原子的 8、9 或 10 元不饱和双环;

所述杂芳基环是未取代的、被 R^4 单取代的、被独立选自 R^4 的基团二取代的、被独立选自 R^4 的基团三取代的、或被独立选自 R^4 的基团四取代的，其中任一稳定的 S 或 N 杂芳基环原子是未取代的或被氧代取代；

C 选自：

1) 芳基环，其中任一稳定的芳基环原子独立地是未取代的或被选自 R^4 的基团取代，

2) 杂芳基环，其中与杂芳基环的连结点为碳原子，杂芳基环选自：

a) 具有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子环原子的 5 元不饱和单环，

b) 具有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子环原子的 6 元不饱和单环，和

c) 具有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子环原子的 8、9 或 10 元不饱和双环；

3) $C_3 - C_{10}$ 环烷基环，其中任一稳定的环原子独立地是未取代的，或被选自 R^4 的基团取代，

4) 具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子环原子的 4-6 元饱和杂环，其中任一稳定的环原子独立地是未取代的或被选自 R^4 的基团取代，

5) $C_1 - C_{10}$ 烷基，其中任一稳定的原子独立地是未取代的，或被选自 R^4 的基团取代，

6) $C(O)R^5$

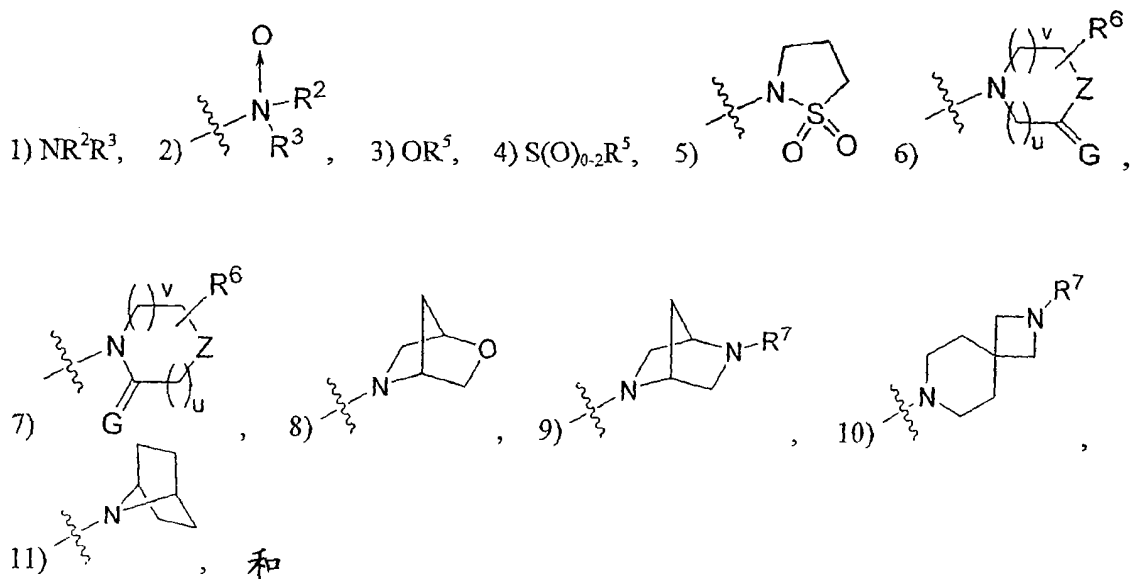
7) $C(O)OR^5$ ，和

8) $C(O)N(R^5)_2$ ，其中两个 R^5 基团可以连接形成环，

所述芳基、杂芳基、环烷基和饱和杂环是未取代的、被 R^4 单取代的、被独立选自 R^4 的基团二取代的、被独立选自 R^4 的基团三取代的、或被独立选自 R^4 的基团四取代的，其中任一稳定的 S 或 N 杂芳基或杂环原子是未取代的或被氧代取代；

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

Y 选自



12) 含氮的杂芳基环，其中与杂芳基环的连结点是氮原子，其中杂芳基环选自：

a) 具有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子环原子的 5 元不饱和单环，

b) 具有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子环原子的 6 元不饱和单环，和

c) 具有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子环原子的 8、9 或 10 元不饱和双环；

所述含氮的杂芳基环是未取代的、被 R^4 单取代的、被独立选自 R^4 的基团二取代的、被独立选自 R^4 的基团三取代的、或被独立选自 R^4 的基团四取代的，其中任一稳定的 S 或 N 杂芳基或杂环原子是未取代的或被氧代取代；

G 选自 H_2 和 O；

Z 选自 $\text{C}(\text{R}^6)_2$, NR^5 , $\text{NC}(\text{O})\text{R}^5$, $\text{NC}(\text{O})\text{OR}^5$, $\text{NC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{NS}(\text{O})_{1-2}\text{R}^5$, $\text{S}(\text{O})_{0-2}$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{R}^5)=\text{C}(\text{R}^6)-$ 和 O；

R^a ，在它每次出现时，独立地选自

- 1) 氢，
- 2) $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基，
- 3) 卤素，
- 4) 芳基，

- 5) 杂环,
- 6) $C_3 - C_{10}$ 环烷基, 和
- 7) OR^5 ,

所述烷基、芳基、杂环和环烷基是未取代的或被至少一个选自 R^6 的取代基取代;

R^2 和 R^3 独立地选自

- 1) 氢,
- 2) $(CR^a_2)_nOR^5$,
- 3) $(CR^a_2)_nN(R^5)_2$,
- 4) $(CR^a_2)_nC(O)R^5$,
- 5) $(CR^a_2)_nC(O)OR^5$,
- 6) $(CR^a_2)_nR^5$,
- 7) $(CR^a_2)_nS(O)_mR^5$,
- 8) $(CR^a_2)_nS(O)_mN(R^5)_2$,
- 9) $C(O)R^5$,
- 10) $C(O)OR^5$,
- 11) $C(O)N(R^5)_2$,
- 12) $S(O)_mR^5$,
- 13) $S(O)_mN(R^5)_2$,
- 14) $(CR^a_2)_nN(R^5)(CR^a_2)_nC(O)N(R^5)_2$, 和
- 15) $(CR^a_2)_nC(O)N(R^5)_2$;

R^4 , 在它每次出现时, 独立地选自

- 1) 氢,
- 2) 卤素,
- 3) NO_2 ,
- 4) CN ,
- 5) $CR^4=C(R^5)_2$,
- 6) $C \equiv CR^5$,
- 7) $(CR^a_2)_nOR^5$,
- 8) $(CR^a_2)_nN(R^5)_2$,
- 9) $(CR^a_2)_nC(O)R^5$,
- 10) $(CR^a_2)_nC(O)OR^5$,

- 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) $\text{N}(\text{R}^5)(\text{CR}^a_2)_n\text{N}(\text{R}^5)_2$, 和
- 22) $(\text{CR}^a_2)_n\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$;

R^5 , 在它每次出现时, 独立地选自

- 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,
- 6) CF_3 ,
- 7) 未取代或取代的 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ 烯基, 和
- 8) 未取代或取代的 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ 炔基,

或在其中 R^5 与氮原子相连接的情况下, 即氮原子被 R^5 二取代, 每个 R^5 独立地选自 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基, 并且氮原子与每个 R^5 一起形成环;

R^6 , 在它每次出现时, 独立地选自

- 1) 氢,
- 2) 未取代或取代的 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 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 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ 环烷基,
- 8) 未取代或取代的杂环,

- 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) $N(R^5)_2$;

R^7 独立地选自:

- 1) $S(O)_mN(R^5)_2$,
- 2) $C(O)OR^5$,
- 3) $C(O)R^5$,
- 4) $C(O)N(R^5)_2$, 和
- 5) $S(O)_mR^5$;

m 独立地是 0、1 或 2;

n 独立地是 0、1、2、3、4、5 或 6;

u 是 0、1 或 2; 和

v 是 0、1 或 2。

本发明的一个实施方案是化合物, 其中

B 是杂芳基环, 其中与杂芳基环的连结点为碳原子, 其中杂芳基环选自吡啶和嘧啶,

其中杂芳基环是未取代的、被 R^4 单取代的、被独立选自 R^4 的基团二取代的、被独立选自 R^4 的基团三取代的、或被独立选自 R^4 的基团四取代的, 并且其中 **N** 杂芳基环原子是未取代的或被氧代取代; 和

X 选自氢、OH、 OCH_3 和 F。

本发明的一个优选实施方案是一种化合物, 其中

A 选自:

- 1) 苯基环,
- 2) 吡啶基环, 其中与吡啶基环的连结点为碳原子, 和
- 3) $C_1 - C_{10}$ 烷基, 其中任一稳定的原子独立地是未取代的, 或被选自 R^4 的基团取代,

其中苯基环和吡啶基环是未取代的、被 R^4 单取代的、被独立选自 R^4 的基团二取代的、被独立选自 R^4 的基团三取代的、或被独立选自 R^4 的基团四取代的, 并且其中 N 吡啶基环原子是未取代的或被氧代取代; 和

C 选自:

- 1) 芳基环, 其中任一稳定的芳基环原子独立地是未取代的或被选自 R^4 的基团取代,

- 2) 杂芳基环, 其中与杂芳基环的连结点为碳原子, 杂芳基环选自:

- a) 具有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子环原子的 5 元不饱和单环,

- b) 吡啶, 和

- c) 具有 1 或 2 个选自 N、O 或 S 的杂原子环原子的 8、9 或 10 元不饱和双环;

- 3) 环丙基环, 其中任一稳定的环原子独立地是未取代的或被选自 R^4 的基团取代,

- 4) 具有 1 或 2 个选自 N 和 O 的杂原子环原子的 4-6 元饱和杂环, 其中任一稳定的环原子独立地是未取代的或被选自 R^4 的基团取代, 和

- 5) $C_1 - C_6$ 烷基, 其中任一稳定的原子独立地是未取代的或被选自 R^4 的基团取代。

本发明的一个更优选实施方案是一种化合物, 其中

B 是吡啶基环, 其中与吡啶基环的连结点为碳原子, 其中吡啶基环是未取代的、被 R^4 单取代的、被独立选自 R^4 的基团二取代的、被独立选自 R^4 的基团三取代的、或被独立选自 R^4 的基团四取代的, 并且其中 N 原子是未取代的或被氧代取代;

X 选自氢、OH、 OCH_3 和 F;

A 选自:

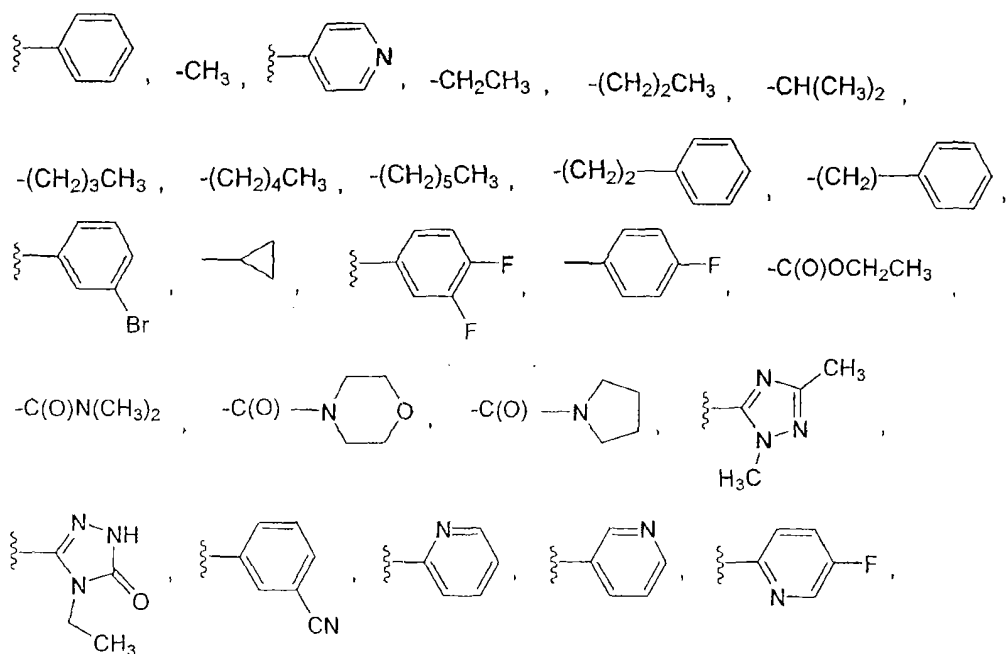
- 1) 苯基环,

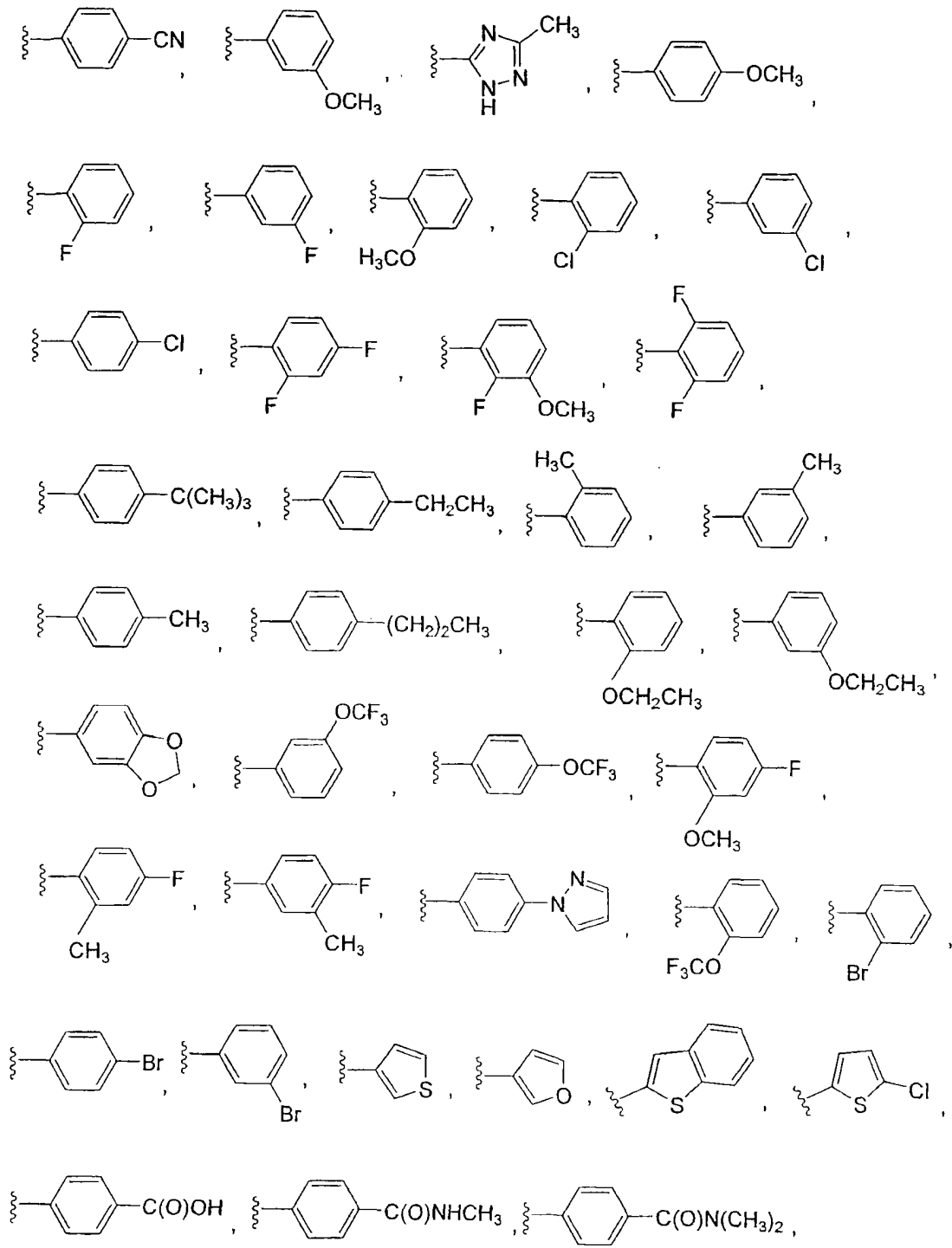
- 2) 吡啶基环, 其中与吡啶基环的连结点为碳原子, 和

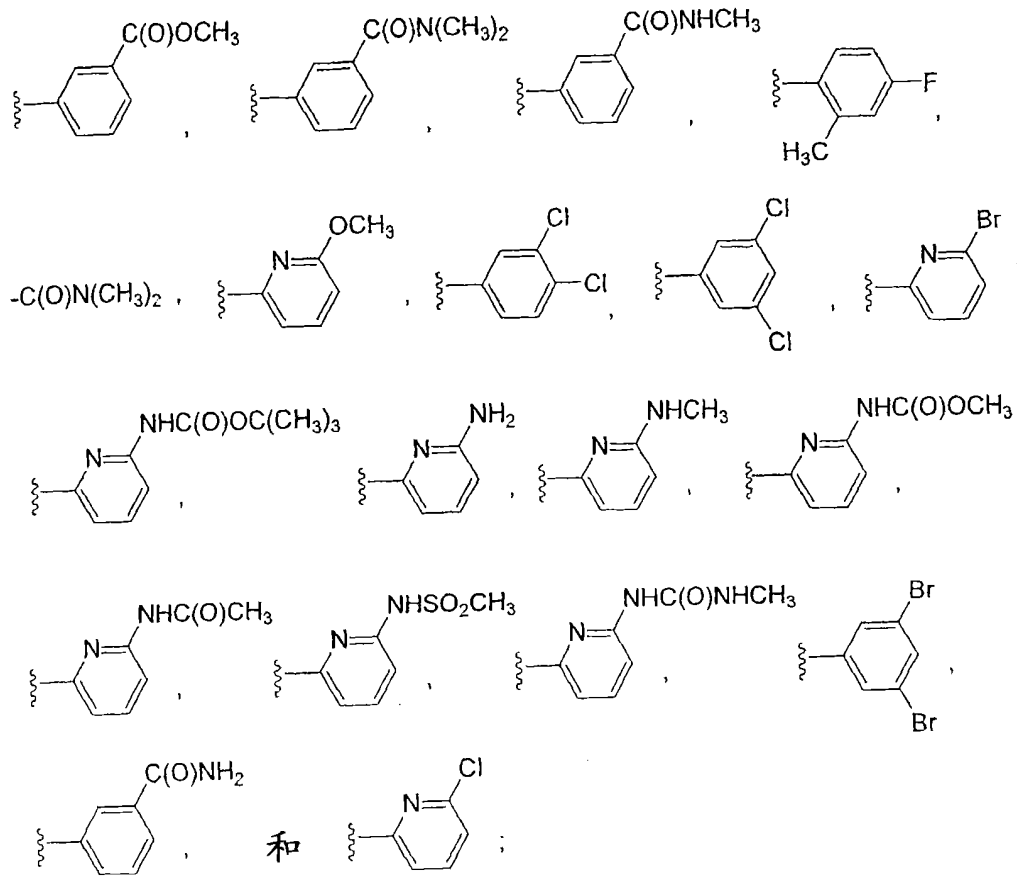
3) -C(CH₃)₃,

其中苯基环和吡啶基环是未取代的、被 R⁴ 单取代的、被独立选自 R⁴ 的基团二取代的、被独立选自 R⁴ 的基团三取代的、或被独立选自 R⁴ 的基团四取代的，并且其中 N 吡啶基环原子是未取代的或被氧代取代；

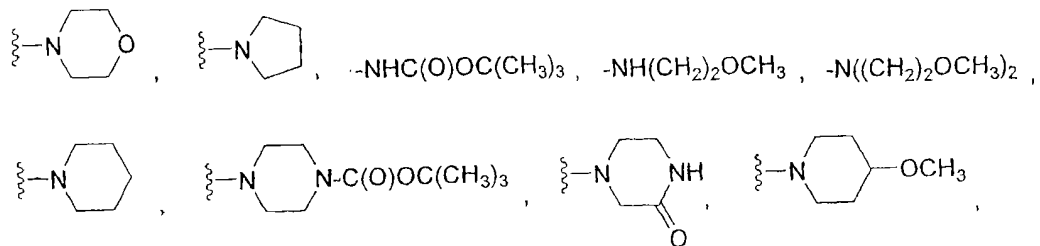
C 选自：

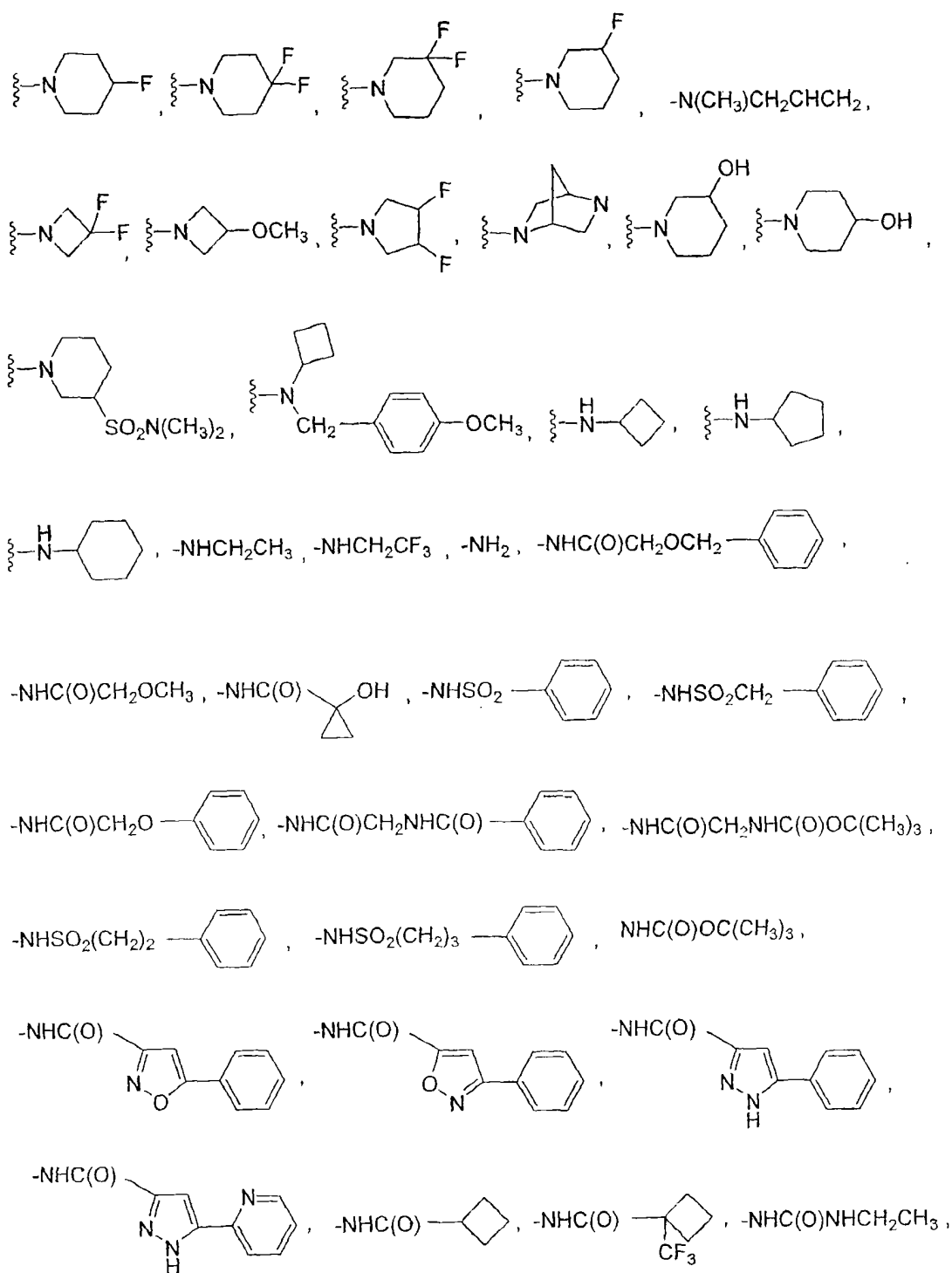


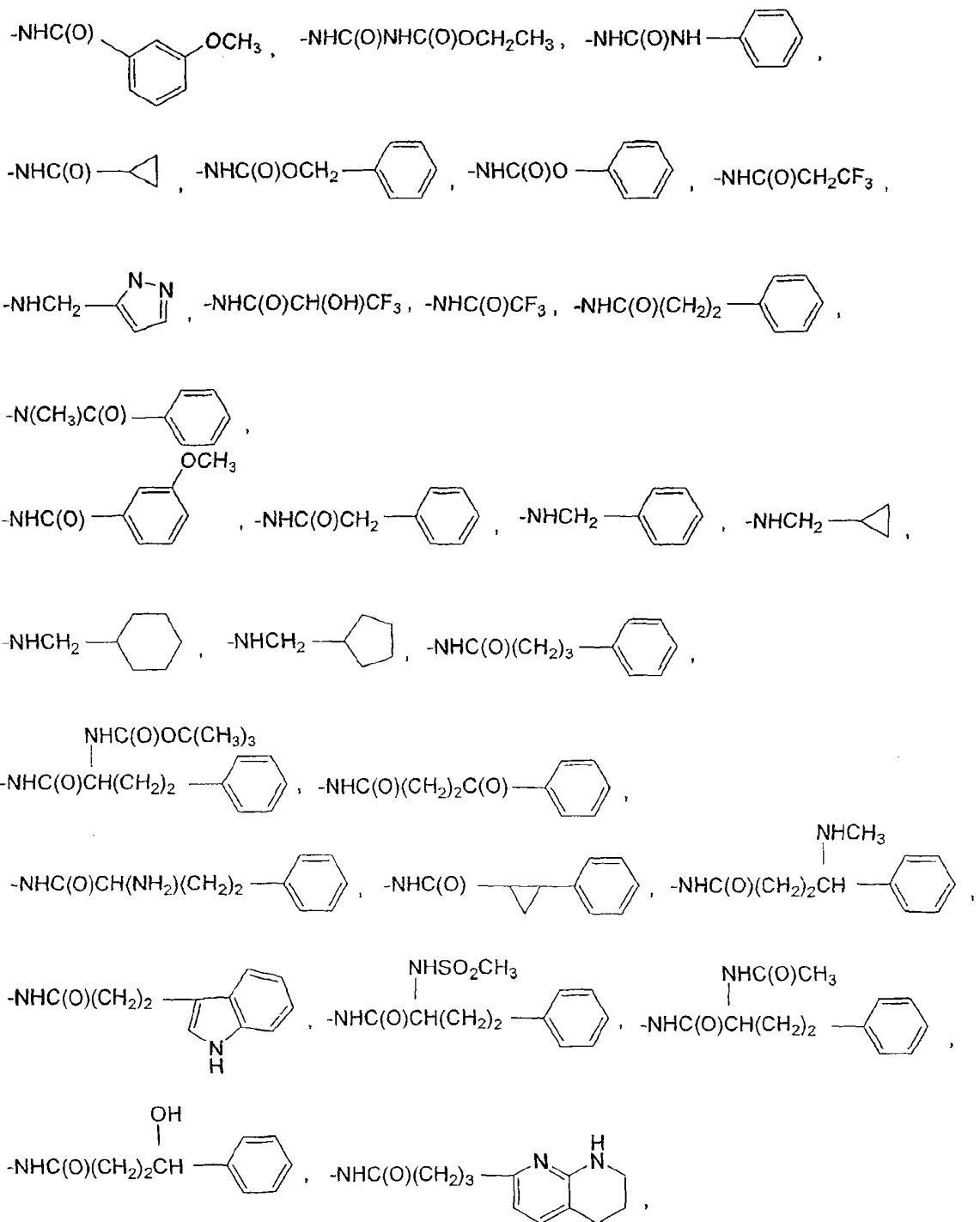


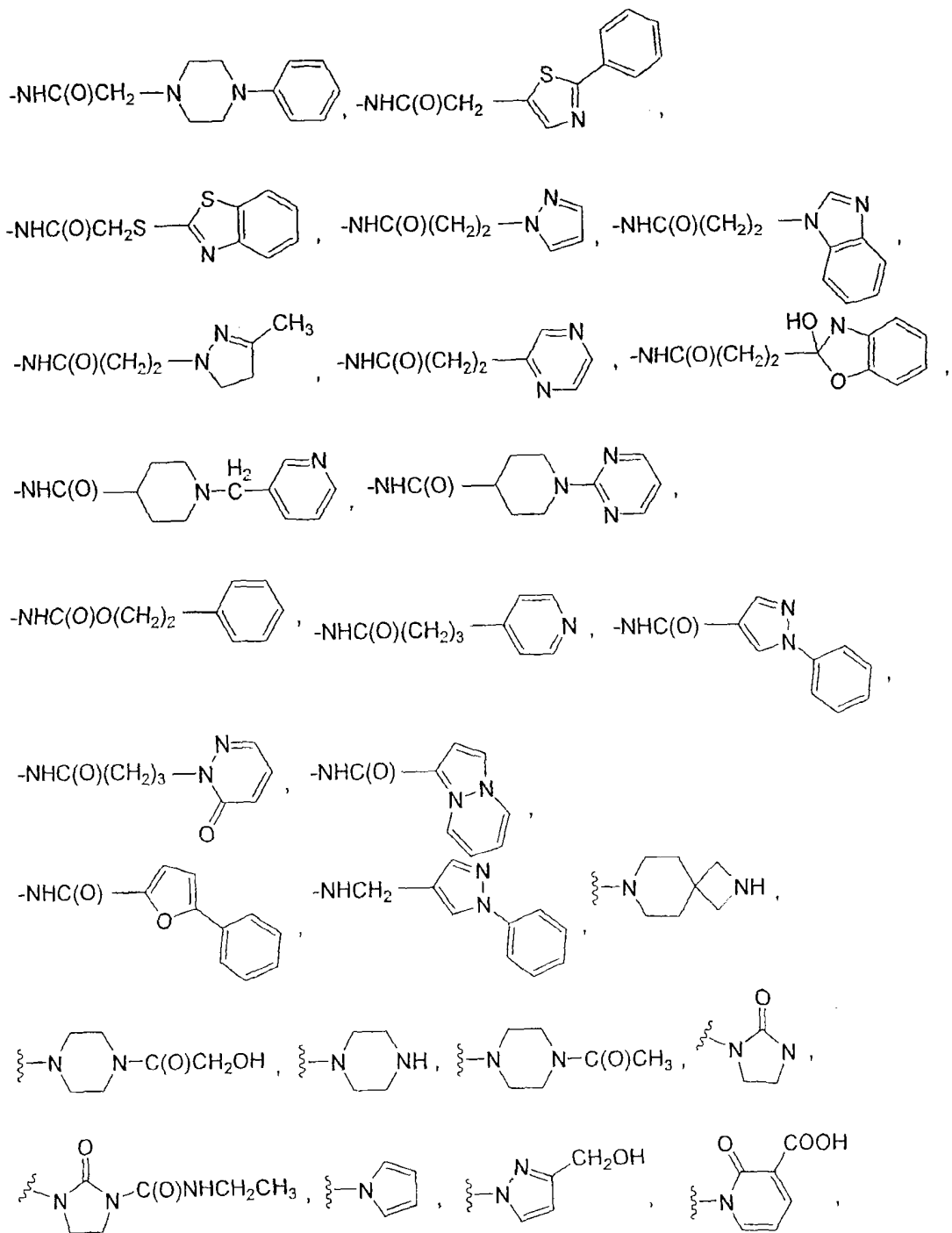


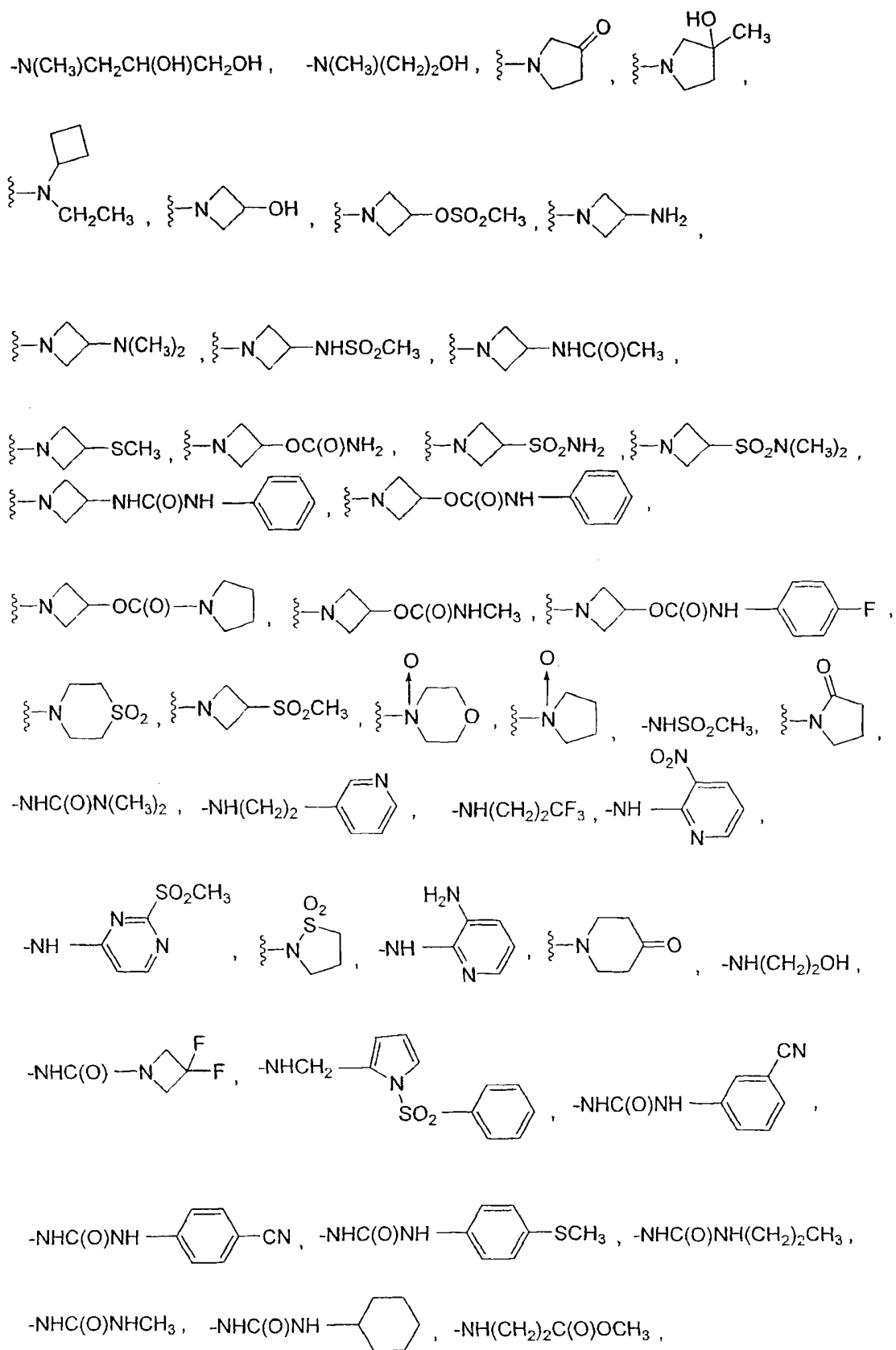
Y 选自

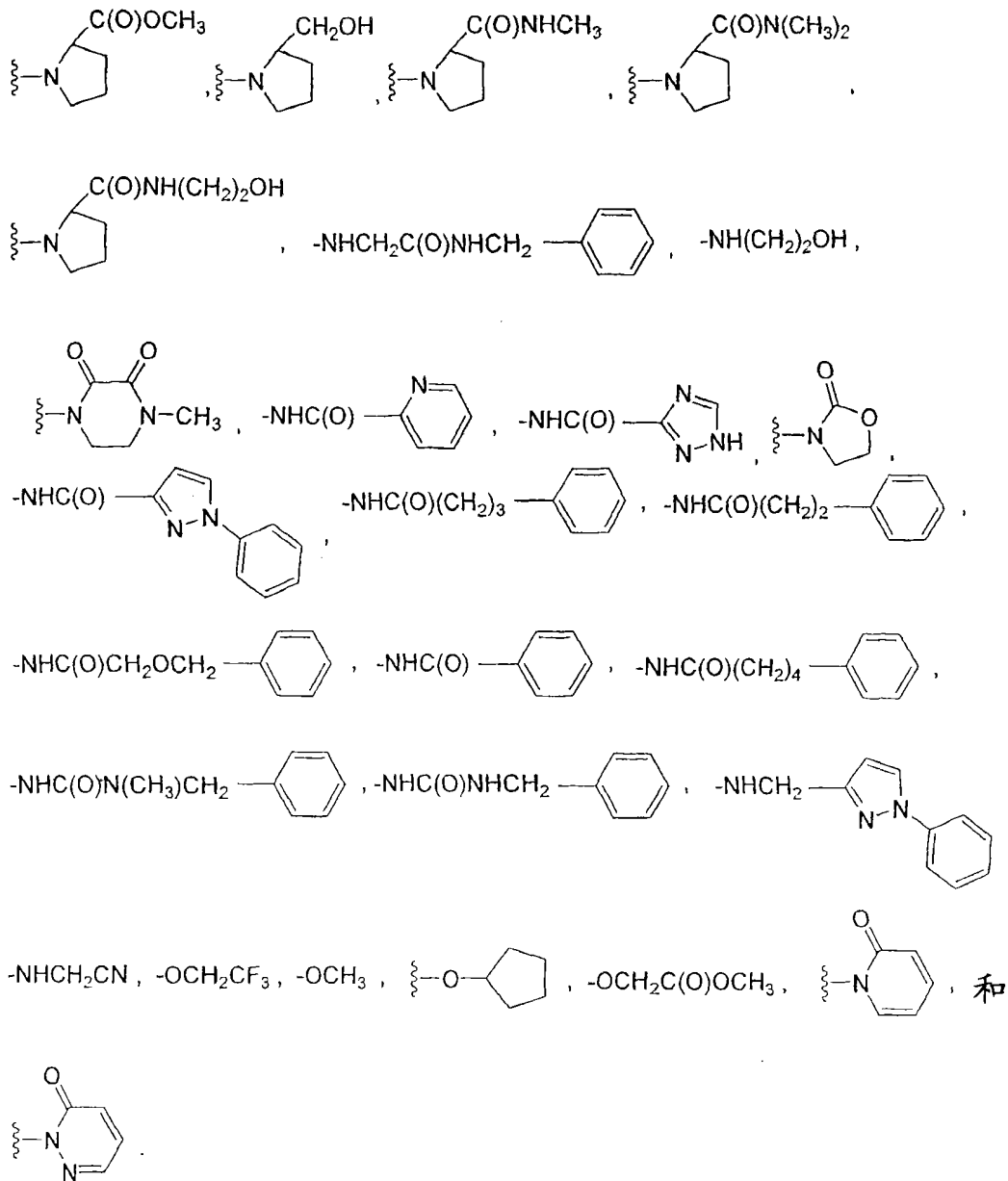












本发明化合物的例子是选自下列的化合物:

- (±)-2-吗啉-4-基-2-苯基-1,1-二吡啶-3-基-乙醇,
 (±)-3-甲基-2-吗啉-4-基-1,1-二吡啶-3-基丁-1-醇,
 (±)-2-[(2-甲氧基乙基)(甲基)氨基]-2-苯基-1,1-二吡啶-3-基乙醇,
 (±)-2-苯基-2-哌啶-1-基-1,1-二吡啶-3-基乙醇,
 (±)-2-苯基-1,1-二吡啶-3-基-2-吡咯烷-1-基乙醇,
 (±)-4-(2-羟基-1-苯基-2,2-二吡啶-3-基乙基)哌嗪-1-

羧酸叔丁基酯,

2 - [(1S,4S) - 2 - 氧杂 - 5 - 氮杂双环[2.2.1]庚 - 5 - 基] - 2 - 苯基 - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基乙醇,

(±) - 2 - (1,4 - 氧杂氮杂环庚烷 - 4 - 基) - 2 - 苯基 - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基乙醇,

(±) - 2 - 苯基 - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基 - 2 - 硫吗啉 - 4 - 基乙醇,

(±) - 2 - (二乙基氨基) - 2 - 苯基 - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基乙醇,

(±) - 2 - (7 - 氮杂双环[2.2.1]庚 - 7 - 基) - 2 - 苯基 - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基乙醇,

(±) - 2 - (3,3 - 二氟吡咯烷 - 1 - 基) - 2 - 苯基 - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基乙醇,

(±) - 2 - 苯基 - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基 - 2 - [2 - (三氟甲基)吡咯烷 - 1 - 基]乙醇,

(±) - 2 - (2 - 异丙基吡咯烷 - 1 - 基) - 2 - 苯基 - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基乙醇,

(2R) - 2 - 环丙基 - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基 - 2 - 吡咯烷 - 1 - 基乙醇,

(±) - 2 - [环丁基(乙基)氨基] - 2 - 苯基 - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基乙醇,

(±) - 2 - [乙基(2,2,2 - 三氟乙基)氨基] - 2 - 苯基 - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基乙醇,

(±) - 2 - (3 - 氟吡咯烷 - 1 - 基) - 2 - 苯基 - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基乙醇,

(±) - 2 - 吗啉 - 4 - 基 - 1,2 - 二苯基 - 1 - 吡啶 - 2 - 基 - 乙醇,

2 - 吗啉 - 4 - 基 - 2 - 苯基 - 1 - 吡啶 - 2 - 基 - 1 - 吡啶 - 3 - 基乙醇,

(±) - 2 - 苯基 - 2 - (苯磺酰基) - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基乙醇,

(±) - 2 - (1,3 - 二甲基 - 1H - 1,2,4 - 三唑 - 5 - 基) - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基 - 2 - 吡咯烷 - 1 - 基乙醇,

(±) - 1,2 - 二苯基 - 2 - (1H - 吡唑 - 1 - 基) - 1 - 吡啶 - 4 - 基乙醇,

(±) - 3 - (2 - 羟基 - 1 - 苯基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基) - 1,3 - 噁唑烷 - 2 - 酮,

(±)-3-[2-羟基-1-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苄腈,

(±)-1-[1-(4-氟苯基)-2-羟基-2,2-二吡啶-3-基乙基]-3-甲基咪唑烷-2-酮,

(±)-1-叔丁基-3-[1-(4-氟苯基)-2-羟基-2,2-二吡啶-3-基乙基]咪唑烷-2-酮,

(±)-3-(2-羟基-1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)-1,3-噁唑烷-2-酮,

(±)-2-(1H-吡唑-1-基)-2-吡啶-2-基-1,1-二吡啶-3-基乙醇,

(±)-2-(1H-吡唑-1-基)-1,1,2-三吡啶-3-基乙醇,

(±)-1,1,2-三吡啶-3-基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙醇,

(±)-4-[2-羟基-2,2-二吡啶-3-基-1-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙基]苄腈,

(±)-3-[2-羟基-2,2-二吡啶-3-基-1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙基]苄腈,

(±)-(1-苄基-1H-吡唑-5-基)(二吡啶-3-基)甲醇,

(±)-1-[1-(4-氟苯基)-2-羟基-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2(1H)-酮,

(±)-1-[1-(4-氟苯基)-2-羟基-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡嗪-2(1H)-酮,

(±)-2-[1-(4-氟苯基)-2-羟基-2,2-二吡啶-3-基乙基]哒嗪-3(2H)-酮,

(R)-1-(2-羟基-1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2(1H)-酮,

(S)-1-(2-羟基-1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2(1H)-酮,

(±)-3-(2-羟基-2,2-二吡啶-3-基-1-吡咯烷-1-基乙基)苄腈,

(±)-2-(4-氟苯基)-1,1-二吡啶-3-基-2-吡咯烷-1-基乙醇,

(±)-2-(3-甲氧基苯基)-1,1-二吡啶-3-基-2-吡咯烷-1-

基乙醇,

2 - [(2r) - 2 - (甲氧基甲基)吡咯烷 - 1 - 基] - 2 - 苯基 - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基乙醇,

(±) - 2 - (3 - 溴苯基) - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基 - 2 - 吡咯烷 - 1 - 基乙醇,

(±) - 2 - (3,3 - 二氟氮杂环丁烷 - 1 - 基) - 2 - (4 - 氟苯基) - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基乙醇,

(±) - 2 - (5 - 氟 - 2 - 噻吩基) - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基 - 2 - 吡咯烷 - 1 - 基乙醇,

2 - [(3R,4R) - 3,4 - 二氟吡咯烷 - 1 - 基] - 2 - 苯基 - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基乙醇,

(±) - 1 - (2 - 羟基 - 1 - 苯基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基)哌啶 - 3 - 醇,

2 - (4 - 氟苯基) - 2 - [(2S) - 2 - (羟甲基)吡咯烷 - 1 - 基] - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基乙醇,

(±) - 2 - (环丁基氨基) - 2 - (4 - 氟苯基) - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基乙醇,

(±) - 2 - 苯基 - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基 - 2 - [(2,2,2 - 三氟乙基) - 氨基]乙醇,

2 - (苄氧基) - N - [(1R) - 2 - 羟基 - 1 - 苯基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基]乙酰胺,

N - [(1R) - 1 - (4 - 氟苯基) - 2 - 羟基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基] - 3 - 吡啶 - 2 - 基 - 1H - 吡啶 - 5 - 羧酰胺,

N - [(1R) - 1 - (4 - 氟苯基) - 2 - 羟基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基] - 4 - 苯基丁酰胺,

[(1R) - 1 - (4 - 氟苯基) - 2 - 羟基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基]氨基甲酸苄基酯,

N - [(1R) - 1 - (4 - 氟苯基) - 2 - 羟基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基] - 1 - 苯基 - 1H - 吡啶 - 4 - 羧酰胺,

(±) - 2 - 苯基 - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基 - 2 - (1H - 吡咯 - 1 - 基)乙醇,

(±) - 3 - (2 - 羟基 - 1 - 吗啉 - 4 - 基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基)苄

睛,

(±)-3,3'-(1-氟-2-苯基-2-吡咯烷-1-基乙烷-1,1-二基)

联吡啶,

(±)-1-[1-(4-氟苯基)-2-羟基-2,2-二吡啶-3-基乙基]氮

杂环丁烷-3-醇,

(±)-1-[1-(4-氟苯基)-2-羟基-2,2-二吡啶-3-基乙基]氮

杂环丁烷-3-基氨基甲酸苯酯,

(±)-2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-2-(4-氟苯基)-1-(1-氧化吡啶-3-基)-1-吡啶-3-基乙醇,

(±)-4-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吗啉,

(±)-N-[1-(4-氟苯基)-2-苯基-2-吡啶-3-基乙基]-2-甲氧基乙酰胺,

(±)-4-[1-(4-氟苯基)-2-苯基-2-吡啶-3-基乙基]吗啉,

(±)-1-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡咯烷-2-酮,

(±)-4-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吗啉,

(±)-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基](2,2,2-三氟乙基)胺,

(±)-4-[1-(3,4-二氯苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吗啉,

(±)-4-(1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)吗啉,

(±)-3,3'-[2-(4-氟苯基)-2-吡咯烷-1-基乙烷-1,1-二基]联吡啶,

(±)-4-[1-(4-氟苯基)-2-吡啶-2-基-2-吡啶-3-基乙基]吗啉,

(±)-4-[1-(3-氯苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吗啉,

(±)-4-[1-(3,5-二氯苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吗啉,

(±)-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基](3,3,3-三氟丙基)胺,

(±)-[1-(3-氯苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基](2,2,2-三氟乙基)胺,

(±)-[1-(3,5-二氯苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基](2,2,2-三氟

乙基)胺,

(±) - [1 - (3,4 - 二氯苯基) - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基](2,2,2 - 三氟乙基)胺,

(±) - 3,3' - [2 - (1,1 - 二氧代异噻唑烷 - 2 - 基) - 2 - (4 - 氟苯基)乙烷 - 1,1 - 二基]联吡啶,

(±) - 4 - [1 - (6 - 甲氧基吡啶 - 2 - 基) - 2 - 苯基 - 2 - 吡啶 - 2 - 基乙基]吗啉,

(±) - 4 - [1 - (6 - 溴代吡啶 - 2 - 基) - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基]吗啉,

(±) - 6 - (1 - 吗啉 - 4 - 基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基)吡啶 - 2 - 胺,

(±) - N - 甲基 - 6 - (1 - 吗啉 - 4 - 基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基)吡啶 - 2 - 胺,

(±) - 甲基[6 - (1 - 吗啉 - 4 - 基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基)吡啶 - 2 - 基]氨基甲酸酯,

(±) - [1 - (3 - 溴苯基) - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基][{1 - (苯磺酰基) - 1H - 吡咯 - 2 - 基}甲基]胺,

(±) - 甲基 1 - [1 - (3 - 氰基苯基) - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基]脯氨酸酯,

(±) - 3 - {1 - [2 - (羟甲基)吡咯烷 - 1 - 基] - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基}苄腈,

(±) - 1 - [1 - (3 - 氰基苯基) - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基] - N,N - 二甲基脯氨酸酰胺,

(±) - 1 - [1 - (3 - 溴苯基) - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基] - 4 - 甲基哌嗪 - 2,3 - 二酮,

(±) - 3 - [1 - (6 - 溴代吡啶 - 2 - 基) - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基] - 1,3 - 噁唑烷 - 2 - 酮,

(±) - 3 - [1 - (2 - 氧代 - 1,3 - 噁唑烷 - 3 - 基) - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基]苄腈,

(±) - (1,2,2 - 三吡啶 - 3 - 基乙基)氨基甲酸苄基酯,

(±) - n - [1 - (3 - 氰基苯基) - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基] - 2 - 苯基环丙烷羧酰胺,

(±)-3-(1-[(1-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基]氨基)-2,2-二吡啶-3-基乙基)苄腈,

(R)-3-(1-吗啉-4-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)苄腈,

(S)-3-(1-吗啉-4-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)苄腈,

(±)-3-[2-(4-氟苯基)-1-吡啶-3-基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基]吡啶,

(±)-3-[2-(4-氟苯基)-2-甲氧基-1-吡啶-3-基乙基]吡啶,

(±)-3-[2-(环戊基氧基)-2-(4-氟苯基)-1-吡啶-3-基乙基]吡啶,

(±)-1-[1-(6-氯代吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2(1H)-酮,

(±)-1-(1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2(1H)-酮,

(R)-1-(1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2(1H)-酮,

(S)-1-(1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2(1H)-酮,

(±)-2-[1-(1-(1H-吡唑-1-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶],

(±)-2-[2-(4-氟苯基)-1-(1H-吡唑-1-基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶,

(±)-2-[2-(4-氟苯基)-1-(1H-吡唑-1-基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶,

(±)-2-[1-(4-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶,

(±)-1-(1,2,2-三吡啶-3-基乙基)吡啶-2(1H)-酮,

(±)-2-[2,2-二吡啶-3-基-1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙基]吡啶,

(±)-3-[2,2-二吡啶-3-基-1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙基]苄腈, 和

(±)-1-[1(2H)-基]-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2(1H)-

酮。

上述列出的化合物在如下所述的一个或多个 Kv 1.5 的试验中是活性的。

本发明的另一个实施方案是治疗或预防哺乳动物中的病症的方法，该治疗或预防是通过抑制 Kv 1.5 而实现或促进的，其包括给予有效抑制 Kv 1.5 的适量式 I 化合物。

优选实施方案是在哺乳动物中治疗或预防心律失常的方法，例如心房纤颤、心房扑动、房性心律失常和室上性心动过速，包括给予治疗有效量的式 I 的化合物。

另一个优选实施方案是预防血栓栓子现象例如中风的方法。

另一个优选实施方案是预防充血性心力衰竭的方法。另一个优选实施方案是治疗或预防免疫抑制或病症的方法，包括免疫抑制例如 AIDS，肿瘤，老年性痴呆，外伤(包括创伤愈合，手术和休克)长期细菌感染，某些中枢神经系统病症和症状，包括器官或组织移植的排斥，骨髓移植导致的移植物抗宿主病。在这种实施方案中，是通过给予本发明化合物与免疫抑制化合物来治疗或预防免疫抑制的方法。

另一个优选实施方案是治疗或预防神经胶质瘤的方法，神经胶质瘤包括低级和高级恶性肿瘤，优选高级恶性肿瘤。

另一个优选实施方案是在患有心房纤颤的患者中引起正常窦性节律状态的方法，其中引起的节律相当于与患者具有相似身材和年龄特征的个体可能被认为正常的节奏，该方法包括用本发明的化合物治疗患者。

另一个优选实施方案是在患者中治疗心动过速(即快速心率例如每分钟 100 次搏动)的方法，包括用抗心动过速装置(例如心脏除颤器或起搏器)与权利要求 1 的化合物组合治疗患者。

本发明还包括药制剂，其包括药学可接受的载体和式 I 的化合物或其药学可接受的晶形或水合物。优选实施方案是式 I 化合物的药物组合物，此外包括第二种药剂。

本发明的化合物可以具有不对称中心或非对称轴，并且本发明包括全部旋光异构体和其混合物。除非另外说明，否则一种异构体的参考适用于任何可能的异构体。只要未指明异构组合物，则包括所有的可能异构体。

此外，具有碳-碳双键的化合物可以存在 Z-和 E-形式，化合物的

所有异构形式包括在本发明内。

简写表:

AAS	原子吸收光谱
AIDS	获得性免疫缺乏综合症
AF	心房纤颤
ACE	血管紧张肽转化酶
ACN	乙腈
APD	动作电位时间
CHO	中国仓鼠卵巢
DAST	三氟化(二乙基氨基)硫化物
DCM	二氯甲烷
dba	二亚苄基丙酮
DMA	二甲基乙酰胺
DMF	二甲基甲酰胺
DMSO	二甲亚砷
dppf	1,1'-(二苯基膦基)二茂铁
EDTA	乙二胺四乙酸
EGTA	亚乙基双(氧基亚乙基次氨基)四乙酸
ESI	电喷雾离子化
EtOAc	乙酸乙酯
Et ₂ O	乙醚
FAAS	火焰原子吸收光谱
FBS	胎牛血清
HBSS	Hank's 平衡盐液
HEPES	N-2-羟乙基哌嗪-N'-2-乙磺酸
HPLC	高压液相色谱法
HRMS	高分辨率质谱
i-BuOH	异丁醇
i-Pr ₂ Net	N,N-二异丙基乙胺
INH	抑制作用
LDA	二异丙基胺化锂

LIHMDS	六甲基二硅胺化锂
LRMS	低分辨率质谱
LYS	溶解产物
MCPBA	间氯代过苯甲酸
MeOH	甲醇
MS	质谱
MsCl	甲磺酰氯
n - BuLi	正丁基锂
NMO	N - 甲基吗啉 - N - 氧化物
NMR	核磁共振
NSAID	非甾族类抗炎药
PBS	磷酸缓冲盐水
RT	室温
SUP	上清液
TAFI	凝血酶 - 活化纤维蛋白溶解抑制剂
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
TMSCHN₂	三甲硅烷基重氮甲烷
TPAP	过钌酸四丙基铵盐

除其中注释的之外，本文使用的“烷基”包括具有具体数目碳原子的枝状和直链饱和脂肪烃基团，包括所有的异构体。贯穿该说明书所使用的烷基通常使用的缩写，例如甲基可以由“Me”或 CH_3 代表，乙基可以由“Et”或 CH_2CH_3 代表，丙基可以由“Pr”或 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 代表，丁基可以由“Bu”或 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 代表等等。例如“ C_{1-6} 烷基”（或“ $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基”）是指具有具体数目碳原子的直链或支链烷基，包括所有的异构体。 C_{1-6} 烷基包括所有己基烷基和戊基烷基异构体以及正、异、仲和叔丁基、正和异丙基、乙基和甲基。“ C_{1-4} 烷基”是指正、异、仲和叔丁基、正和异丙基、乙基和甲基。术语“烷氧基”表示通过氧桥连接的、标明数目碳原子的直链或支链烷基。

术语“烯基”包括含有至少两个通过双键连接的碳原子的枝状和直链不饱和烃基团。烯基乙烯基由例如“ CH_2CH_2 ”或者“ $\text{H}_2\text{C} = \text{CH}_2$ ”表

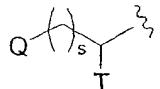
示。“C₂₋₅烯基”(或“C₂-C₅烯基”)是指例如具有从2至5个碳原子的直链或支链烯基基团,并且包括所有戊烯基异构体以及1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-丙烯基、2-丙烯基和乙烯基(或乙烯基)。类似的术语例如“C₂₋₃烯基”具有类似的含义。

术语“炔基”包括含有至少两个通过三键连接的碳原子的枝状和直链不饱和烃基团。炔基乙炔基由例如“CHCH”或者“HC≡CH”表示。

“C₂₋₅炔基”(或“C₂-C₅炔基”)是指例如具有从2至5个碳原子的直链或支链炔基基团,并且包括所有戊炔基异构体以及1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-丙炔基、2-丙炔基和乙炔基(或乙炔基)。类似的术语例如“C₂₋₃炔基”具有类似的含义。

除非具体指明,否则仅仅“未取代”或仅仅“取代的”烷基、烯基和炔基是未取代的或在每个碳原子上被1至3个下列取代基取代:卤素, C₁-C₂₀烷基, CF₃, NH₂, N(C₁-C₆烷基)₂, NO₂, 氧代, CN, N₃, -OH, -O(C₁-C₆烷基), C₃-C₁₀环烷基, C₂-C₆烯基, C₂-C₆炔基, (C₀-C₆烷基)S(O)₀₋₂-, (C₀-C₆烷基)S(O)₀₋₂(C₀-C₆烷基)-, (C₀-C₆烷基)C(O)NH-, H₂N-C(NH)-, -O(C₁-C₆烷基)CF₃, (C₀-C₆烷基)C(O)-, (C₀-C₆烷基)OC(O)-, (C₀-C₆烷基)O(C₁-C₆烷基)-, (C₀-C₆烷基)C(O)₁₋₂(C₀-C₆烷基)-, (C₀-C₆烷基)OC(O)NH-, 芳基, 芳烷基, 杂环, 杂环烷基, 卤代芳基, 卤代芳烷基, 卤代杂环, 卤代杂环烷基, 氰基-芳基, 氰基-芳烷基, 氰基-杂环和氰基-杂环烷基。

在例如“C₀₋₆烷基”中所使用的术语“C₀”是指直接共价键。类似地,当在基团中定义若干原子存在的整数等于零时,这指的是与其相邻

的原子直接通过一根键连接。例如在结构  中,其中s是等于0、

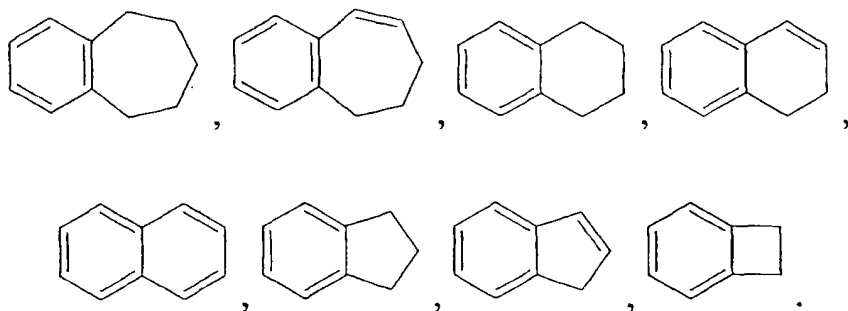
1或2的整数,当s是0时,结构是  。

术语“C₃₋₈环烷基”(或“C₃-C₈环烷基”)是指具有三个至八个总碳原子的环状烷烃环(即,环丙基,环丁基,环戊基,环己基,环庚基或环辛基)。术语“C₃₋₇环烷基”、“C₃₋₆环烷基”、“C₅₋₇环烷基”等等具有类似的含义。

术语“卤素”(或“卤代”)是指氟、氯、溴和碘(或者称为氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)和碘(I))。

术语“ C_{1-6} 卤代烷基”(其或者可以称为“ C_1-C_6 卤代烷基”或“卤代 C_1-C_6 烷基”)是指具有一个或多个卤素取代基的如上所述 C_1 至 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} 氟烷基”具有类似的含义,除了卤素取代基只限于氟之外。合适的氟烷基包括 $(CH_2)_{0-4}CF_3$ 系列(即,三氟甲基,2,2,2-三氟乙基,3,3,3-三氟-正丙基等等)。

除非另有陈述,本文中使用的术语“碳环”(和其变体例如“碳环的”或“碳环”)是指(i) C_3 至 C_8 单环的饱和或不饱和环,或(ii) C_7 至 C_{12} 双环的饱和或不饱和环系。在(ii)中的每个环既可以独立于其它环、也可以与其它环稠合,并且每个环是饱和或不饱和的。碳环可以与任一碳原子上的分子其余部分连接,产生稳定化合物。稠合双环碳环是碳环的亚型;即术语“稠合双环碳环”泛指 C_7 至 C_{10} 双环系统,其中每个环是饱和或不饱和的,并且两个相邻碳原子被环系中的每个环共享。其中一个环是饱和的且其它环也是饱和的稠合双环碳环,其是饱和双环系统。其中一个环是苯且其它环是饱和的稠合双环碳环,其是不饱和的双环系统。其中一个环是苯且其它环是不饱和的稠合双环碳环,其是不饱和的环系。饱和碳环还称为环烷基环,例如,环丙基,环丁基等等。除非另作说明,碳环是未取代的或被 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。稠合双环不饱和碳环的亚型是其中一个环是苯环且其它环是饱和或不饱和环的那些双环碳环,同时通过任一产生稳定化合物的碳原子连接。这种亚型的代表性例子包括下列:



术语“芳基”是指芳香的单和多碳环系统,其中在多环系中的独立

碳环是稠合的或通过单键相互连接的。合适的芳基包括苯基，萘基和联苯烯基。


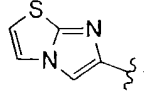


术语“杂环”(和其变体例如“杂环的”或“杂环基”)泛指(i)稳定的4-至8-元饱和或不饱和的单环,或(ii)稳定的7-至12-元双环系统,其中在(ii)中的每个环独立于其它环或与其它环稠合,并且每个环是饱和或不饱和的,单环或双环系统含有一个或多个选自N、O和S的杂原子(例如从1至6个杂原子,或从1至4个杂原子)和其余的碳原子(单环典型地含有至少一个碳原子,环系典型地含有至少两个碳原子);其中任何一个或多个氮和硫杂原子任选被氧化,任何一个或多个氮杂原子任选被季铵化。杂环可以在任一杂原子或碳原子处连接,条件是连接导致形成稳定结构。当杂环具有取代基时,应理解,取代基可以与环中的任一原子连接,无论是杂原子或碳原子,条件是得到稳定的化学结构。

除非另外指明,否则仅仅“未取代”或仅仅“取代的”环烷基、芳基和杂环基团,是未取代的或取代的。本文中使用的术语“取代的C₃-C₁₀环烷基”、“取代的芳基”和“取代的杂环”是除了与化合物其余部分的连结点之外,还包括含有从1至3个取代基的环状基团。优选,取代基选自下列基团,其包括但不限于:卤代,C₁-C₂₀烷基,CF₃,NH₂,N(C₁-C₆烷基)₂,NO₂,氧代,CN,N₃,-OH,-O(C₁-C₆烷基),C₃-C₁₀环烷基,C₂-C₆烯基,C₂-C₆炔基,(C₀-C₆烷基)S(O)₀₋₂-,芳基-S(O)₀₋₂-, (C₀-C₆烷基)S(O)₀₋₂(C₀-C₆烷基)-, (C₀-C₆烷基)C(O)NH-, H₂N-C(NH)-, -O(C₁-C₆烷基)CF₃, (C₀-C₆烷基)C(O)-, (C₀-C₆烷基)OC(O)-, (C₀-C₆烷基)O(C₁-C₆烷基)-, (C₀-C₆烷基)C(O)₁₋₂(C₀-C₆烷基)-, (C₀-C₆烷基)OC(O)NH-, 芳基, 芳烷基, 杂芳基, 杂环烷基, 卤代芳基, 卤代芳烷基, 卤代杂环, 卤代杂环烷基, 氰基-芳基, 氰基-芳烷基, 氰基-杂环和氰基-杂环烷基。

饱和杂环形成杂环的亚集;即术语“饱和杂环”泛指如上所述的杂环,其中整个环系(无论单或多环)是饱和的。术语“饱和杂环”是指4-至8-元饱和单环或稳定的7-至12-元双环系统,其包括碳原子和一个或多个选自N、O和S的杂原子。代表性的例子包括哌啶基,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,硫吗啉基,噻唑烷基,异噻唑烷基,和四氢呋喃基(或四氢呋喃基)。

杂芳环形成杂环的另一个亚集；即术语“杂芳环”(或者“杂芳基”)泛指如上所述的杂环，其中整个环系(无论单或多环)是芳香环系统。术语“杂芳环”指的是5-或6-元单环芳香环或7-至12-元双环，其包括碳原子和一个或多个选自N、O和S的杂原子。在含有至少一个氮原子的取代杂芳基环(例如吡啶)情况下，这种取代可以是产生N-氧化物形式的那些。杂芳环的代表性例子包括吡啶基，吡咯基，吡嗪基，嘧啶基，哒嗪基，噻吩基(或噻吩基)，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。

双环杂环的代表性例子包括：苯并三唑基，吲哚基，异氮茛基，吲唑基，二氢吲哚基，异二氢氮茛基，喹啉基，喹唑啉基，噌琳基，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-1,4-二氧

六环基(即 )，咪唑并(2,1-b)(1,3)噻唑(即 )，和苯并-1,3-二氧杂戊环基(即 )。在本文的某些上下文中，被认为是被与两个相邻碳原子连接的亚甲基二氧基取代的苯基。

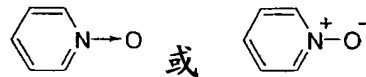
除非明确陈述，否则“不饱和的”环是部分或完全不饱和的环。例如，“不饱和的单环C₆碳环”是指环己烯、环己二烯和苯。

除非有与此相反的确切陈述，本文包括所有的引用范围。例如，描述为含有从“1至4个杂原子”的杂环是指杂环可以含有1、2、3或4个杂原子。

当任一变量在描绘和描述本发明化合物的任何结构成分或任何式中出现不止一次时，其在每次出现时的定义是独立于其在所有其他出现时的定义的。同样，只有当这种组合产生稳定化合物时，才允许取代基和/或变量的组合。

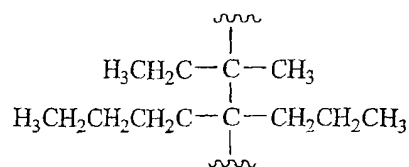
术语“取代的”(例如在“任选被一个或多个取代基取代的芳基”中)包括被指定取代基单和多取代至这种单和多重取代(包括在相同位点多重取代)化学上所允许的程度。

在具有 N-氧化物部分的本发明化合物中,例如吡啶基 N-氧化物部分,使用惯用表示法在结构上描述 N-氧化物部分。例如吡啶基-N-氧化物部分在结构上描绘为:



其具有相等的含义。

对于含有重复术语的术语的变量定义,例如 $(CR^iR^j)_r$,其中 r 是整数 2, R^i 是定义变量, R^j 是定义变量, R^i 值可以在其每次出现时不同,并且 R^j 值可以在其每次出现时不同。例如,如果 R^i 和 R^j 独立地选自甲基、乙基、丙基和丁基,则 $(CR^iR^j)_2$ 可以是

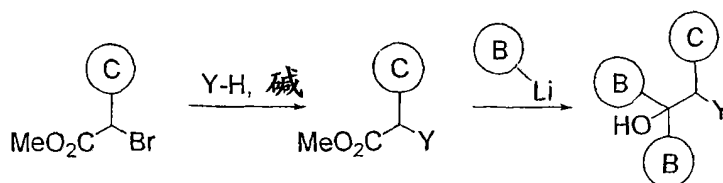


药学可接受的盐包括金属(无机)盐和有机盐两种;其列表在 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17 版, pg. 1418 (1985) 中给出。本领域技术人员众所周知,可根据物理和化学稳定性,流动性,吸水性和溶解度选择适当的盐形式。本领域技术人员可以理解,药学可接受的盐包括但不局限于:无机酸盐例如盐酸盐,硫酸盐,磷酸盐,二磷酸盐,氢溴酸盐,和硝酸盐,或有机酸盐例如苹果酸盐,马来酸盐,富马酸盐,酒石酸盐,琥珀酸盐,柠檬酸盐,乙酸盐,乳酸盐,甲磺酸盐,对-甲苯磺酸盐或棕榈酸盐,水杨酸盐和硬脂酸盐。类似地,药学可接受的阳离子包括但不局限于:钠、钾、钙、铝、锂和铵(特别是与仲胺的铵盐)阳离子。由于上面引用的原因,本发明的优选盐包括钾、钠、钙和铵盐。还包括在本发明范围内的是式 I 化合物的晶形、水合物和溶剂化物。

在下面方案中说明了制备本发明化合物的方法。其它合成方案对本领域技术人员是显而易见的。实施例说明了式 I 化合物的制备,并因此认为其不限制本发明在本文附加权利要求中所列出的。在下文描述

的实施例包括本发明的进一步实施方案。

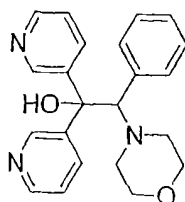
方案 1



方案中的变量 C、B 和 Y 如“式 I”中所定义。

实施例 1

(±)-2-吗啉-4-基-2-苯基-1,1-二吡啶-3-基-乙醇



步骤 A:

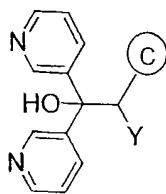
将 α -溴苯基乙酸甲酯(3.79 克, 16.5 毫摩尔)溶于 50 毫升干燥 ACN 中, 向其中加入三乙胺(3.46 毫升, 24.8 毫摩尔)和吗啉(1.73 毫升, 19.8 毫摩尔), 并搅拌该混合物 18 小时。将混合物倾倒入水中, 用 EtOAc 提取两次。将合并的有机提取物用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩, 提供吗啉-4-基(苯基)乙酸甲酯。ESI+ MS: 236.2[M+H]⁺。

步骤 B:

将 3-溴吡啶(8.37 毫升, 13.9 毫摩尔)溶于 350 毫升干燥 Et_2O 中, 并冷却至 -78°C 。通过加入漏斗用 30 分钟逐滴加入正丁基锂(35.1 毫升, 2.5M 溶液, 在己烷中, 87.8 毫摩尔)。搅拌 15 分钟之后, 用 30 分钟逐滴加入吗啉-4-基-(苯基)乙酸甲酯(6.88 克, 29.3 毫摩尔)的 50 毫升(4:1; Et_2O / THF)溶液。将反应在 -78°C 搅拌 1 小时, 并升温至 0°C , 搅拌 30 分钟。将反应用 NaHCO_3 (饱和水溶液)淬灭, 并倾倒入 NaHCO_3 (饱和水溶液)中, 用 EtOAc 提取 3X, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤

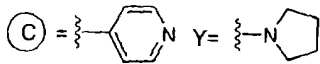
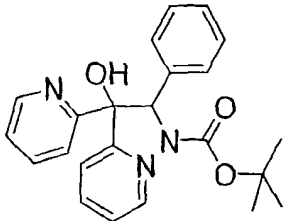
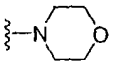
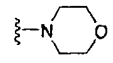
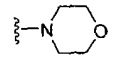
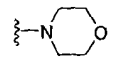
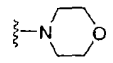
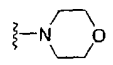
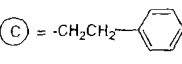
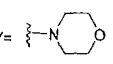
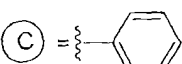
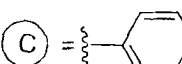
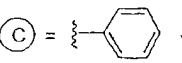
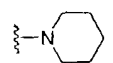
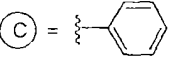
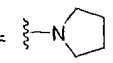
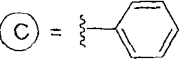
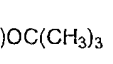
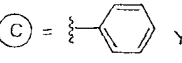
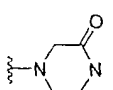
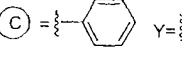
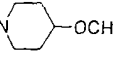
并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱(100 / 0 / 0 至 92 / 8 / 0.8 CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH)纯化, 提供标题化合物。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.01 (d, J= 1.9 Hz, 1H), 6.53 (dd, J= 2.4, 0.7 Hz, 1H), 8.48 (dd, J= 4.6, 1.5 Hz, 1H), 8.16 (dd, J= 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.02 (dt, J= 8.0, 2.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 3H), 7.16 - 7.08 (m, 3H), 6.95 (dd, J= 8.1, 4.9 Hz, 1H), 5.63 (br s, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.59 - 3.51 (m, 4H), 2.41 (br dt, J= 12.0, 4.7 Hz, 2H), 2.18 (br dt, J= 11.7, 4.8 Hz, 2H). HRMS[M+H]C₂₂H₂₄N₃O₂ 计算值 362.1863, 测定值 362.1851.

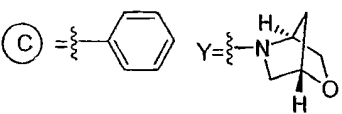
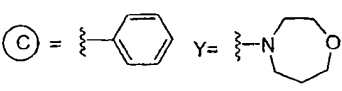
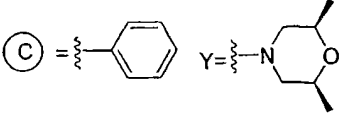
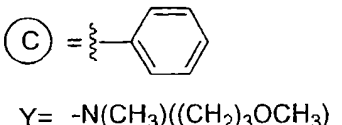
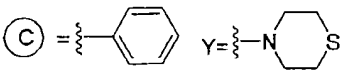

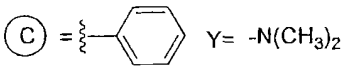
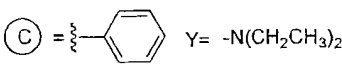
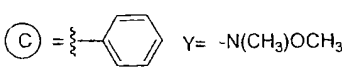
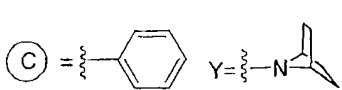
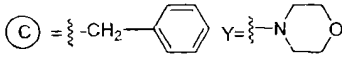
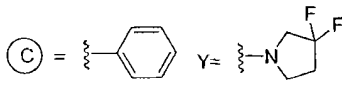
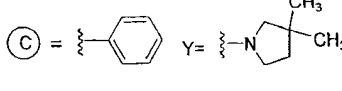

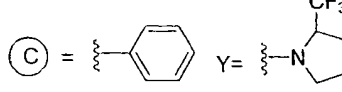
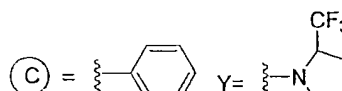
下列化合物是按照方案 1 制备的, 其中方案中的中间体是按照文献方法修饰的。从 2-吡啶基锂(由 2-溴吡啶和叔丁基锂制备)与 3-吗啉-4-基-3-苯基丙酸甲酯的反应中分离实施例 2。实施例 51 是通过标准脱保护、由相应的仲醇叔丁基二甲基甲硅烷基醚制备的。除非另外说明, 否则列于表中的实施例 2-51、58-121、4-1 至 4-21、123-201、202-302 和 5-1 的化合物结构由下列结构的定义变量“C”和“Y”代表:

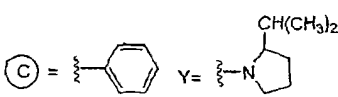
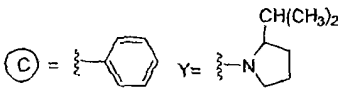
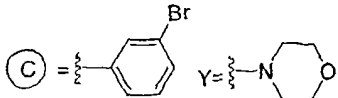
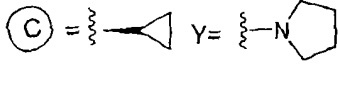
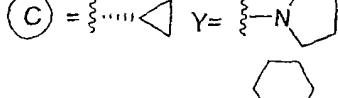
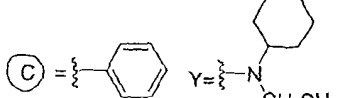
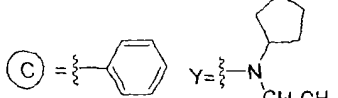
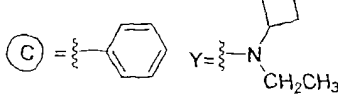
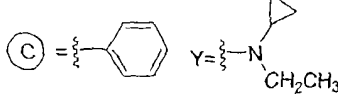
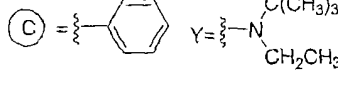
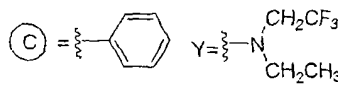
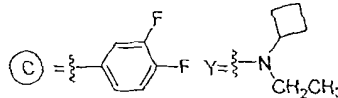


实施例 2 - 51

实施例	化合物	名称	MS (M+1)
2		(±)-3,3-二甲基-1-吗啉-4-基-1-苯基-2-吡啶-2-基丁-2-醇(非对映体 A)	363.2069 (M+Na ⁺)
3	C = Y =	(±)-2-吗啉-4-基-1,1-二吡啶-3-基丙-1-醇	300.1701

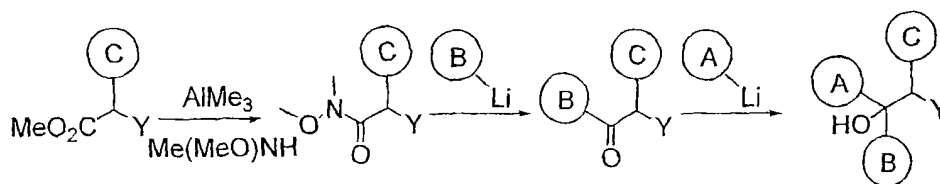
4		(±)-1,1-二吡啶-3-基-2-吡啶-4-基-2-吡咯烷-1-基乙醇	347.1867
5		(±)-叔丁基(2-羟基-1-苯基-2,2-二吡啶-2-基乙基)氨基甲酸酯	392.1966
6	$\text{C} = -\text{CH}_2\text{CH}_3$ 	(±)-2-吗啉-4-基-1,1-二吡啶-3-基丁-1-醇	314.1864
7	$\text{C} = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 	(±)-2-吗啉-4-基-1,1-二吡啶-3-基戊-1-醇	328.2019
8	$\text{C} = -\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 	(±)-3-甲基-2-吗啉-4-基-1,1-二吡啶-3-基丁-1-醇	328.2019
9	$\text{C} = -(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 	(±)-2-吗啉-4-基-1,1-二吡啶-3-基己-1-醇	342.2173
10	$\text{C} = -(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 	(±)-2-吗啉-4-基-1,1-二吡啶-3-基庚-1-醇	356.2330
11	$\text{C} = -(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ 	(±)-2-吗啉-4-基-1,1-二吡啶-3-基辛-1-醇	370.2487
12	$\text{C} = -\text{CH}_2\text{CH}_2-$  	(±)-2-吗啉-4-基-4-苯基-1,1-二吡啶-3-基丁-1-醇	390.2176
13	 $\text{Y} = -\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)$	(±)-2-[(2-甲氧基乙基)(甲基)氨基]-2-苯基-1,1-二吡啶-3-基乙醇	364.2027
14	 $\text{Y} = -\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$	(±)-2-[双(2-甲氧基乙基)氨基]-2-苯基-1,1-二吡啶-3-基乙醇	408.2279
15	 	(±)-2-苯基-2-哌啶-1-基-1,1-二吡啶-3-基乙醇	360.2072
16	 	(±)-2-苯基-1,1-二吡啶-3-基-2-吡咯烷-1-基乙醇	346.1910
17	 $\text{Y} =$ 	(±)-叔丁基 4-(2-羟基-1-苯基-2,2-二吡啶-3-基乙基)哌嗪氨基甲酸酯	461.2537
18	 	(±)-4-(2-羟基-1-苯基-2,2-二吡啶-3-基乙基)哌嗪-2-酮	375.1803
19	 	(±)-2-(4-甲氧基哌啶-1-基)-2-苯基-1,1-二吡啶-3-基乙醇	390.2167

20		2 - [(1S,4S) - 2 - 氧杂 - 5 - 氮杂双环[2.2.1]庚 - 5 - 基] - 2 - 苯基 - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基乙醇 (非对映体 1:1 混合物)	374.1846
21		(±) - 2 - (1,4 - 氧杂氮杂环庚烷 - 4 - 基) - 2 - 苯基 - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基乙醇	376.2001
22		(±) - 2 - [(2R,6S) - 2,6 - 二甲基吗啉 - 4 - 基] - 2 - 苯基 - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基乙醇	390.2168
23		(±) - 2 - [(3 - 甲氧基丙基) (甲基)氨基] - 2 - 苯基 - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基乙醇	378.2167
24		(±) - 2 - 苯基 - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基 - 2 - 硫吗啉 - 4 - 基乙醇	378.1617
25		(±) - 2 - 氮杂环丁烷 - 1 - 基 - 2 - 苯基 - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基乙醇	332.1760
26		(±) - 2 - (二甲基氨基) - 2 - 苯基 - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基乙醇	320.1752
27		(±) - 2 - (二乙基氨基) - 2 - 苯基 - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基乙醇	348.2064
28		(±) - 2 - [甲氧基(甲基)氨基] - 2 - 苯基 - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基乙醇	336.1698
29		(±) - 2 - (7 - 氮杂双环[2.2.1]庚 - 7 - 基) - 2 - 苯基 - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基乙醇	372.2061
30		(±) - 2 - 吗啉 - 4 - 基 - 3 - 苯基 - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基丙 - 1 - 醇	376.2035
31		(±) - 2 - (3,3 - 二氟吡咯烷 - 1 - 基) - 2 - 苯基 - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基乙醇	382.1717
32		(±) - 2 - (3,3 - 二甲基吡咯烷 - 1 - 基) - 2 - 苯基 - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基乙醇	374.2210
33		(±) - 2 - (2,5 - 二氢 - 1H - 吡咯 - 1 - 基) - 2 - 苯基 - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基乙醇	344.1762
34		(±) - 2 - 苯基 - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基 - 2 - [2 - (三氟甲基)吡咯烷 - 1 - 基]乙醇(非对映体 A)	414.1798
35		(±) - 2 - 苯基 - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基 - 2 - [2 - (三氟甲基)吡咯烷 - 1 - 基]乙醇(非对映体 B)	414.1810

- 36  (±)-2-(2-(2-异丙基吡咯烷-1-基)-2-苯基-1,1-二吡啶-3-基)乙醇(非对映体 A) 388.3
- 37  (±)-2-(2-(2-异丙基吡咯烷-1-基)-2-苯基-1,1-二吡啶-3-基)乙醇(非对映体 B) 388.3
- 38  (±)-2-(3-溴苯基)-2-吗啉-4-基-1,1-二吡啶-3-基-乙醇 440.0978
- 39  (2R)-2-环丙基-1,1-二吡啶-3-基-2-吡咯烷-1-基)乙醇 310.1915
- 40  (2S)-2-环丙基-1,1-二吡啶-3-基-2-吡咯烷-1-基)乙醇 310.1913
- 41  (±)-2-[环己基(乙基)氨基]-2-苯基-1,1-二吡啶-3-基-乙醇 402.2542
- 42  (±)-2-[环戊基(乙基)氨基]-2-苯基-1,1-二吡啶-3-基-乙醇 388.2376
- 43  (±)-2-[环丁基(乙基)氨基]-2-苯基-1,1-二吡啶-3-基-乙醇 374.2234
- 44  (±)-2-[环丙基(乙基)氨基]-2-苯基-1,1-二吡啶-3-基-乙醇 360.2067
- 45  (±)-2-[叔丁基(乙基)氨基]-2-苯基-1,1-二吡啶-3-基-乙醇 376.2378
- 46  (±)-2-[乙基(2,2,2-三氟乙基)氨基]-2-苯基-1,1-二吡啶-3-基-乙醇 402.1807
- 47  (±)-2-[环丁基(乙基)氨基]-2-(3,4-二氟苯基)-1,1-二吡啶-3-基-乙醇 410.2053

48		叔丁基(1S)-2-羟基-1-苯基-2,2-二吡啶-3-基乙基氨基甲酸酯	392.1986
49		叔丁基(1R)-2-羟基-1-苯基-2,2-二吡啶-3-基乙基氨基甲酸酯	392.1985
50		(±)-2-(3-氟吡咯烷-1-基)-2-苯基-1,1-二吡啶-3-基乙醇(非对映体 1:1 混合物)	364.1813
51		(±)-1-(2-羟基-1-苯基-2,2-二吡啶-3-基乙基)吡咯烷-3-醇(非对映体 1:1 混合物)	362.1879

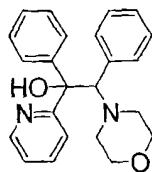
方案 2



方案中的变量 C、B、A 和 Y 如“式 I”中所定义。

实施例 52

(±)-2-吗啉-4-基-1,2-二苯基-1-吡啶-2-基-乙醇(非对映体 A)



步骤 A:

将 N,O-二甲基羟胺盐酸盐(1.66 克, 17.0 毫摩尔)悬浮在 20 毫升干燥 THF 中, 并冷却至 0℃。慢慢地加入三甲基铝(8.50 毫升, 2.0M 溶液, 在甲苯中, 17.0 毫摩尔), 并搅拌 30 分钟。将吗啉-4-基-(苯基)乙酸甲酯(1.00g, 4.25 毫摩尔)加入到在 8 毫升 THF 溶液中的冷却混合物中。

将反应升温至室温，保持 18 小时。将混合物倒在 1N HCl (aq) 中，并搅拌 1 小时。然后将混合物倾倒入 NaHCO₃ (sat) 中，并用 EtOAc 提取 3X。将合并的有机层用盐水洗涤 1X，过滤并真空浓缩，提供 N-甲氧基-N-甲基-2-吗啉-4-基-2-苯乙酰胺。HRMS[M+H]C₁₄H₂₁N₂O₃ 计算值 265.1547，测定值 265.1553。

步骤 B:

将 N-甲氧基-N-甲基-2-吗啉-4-基-2-苯乙酰胺(215 毫克, 0.813 毫摩尔)溶于 10 毫升干燥 THF 中，并冷却至 -78℃。在独立的烧瓶中，将 2-溴吡啶(97 μl, 1.0 毫摩尔)溶于 5 毫升干燥 THF 中，并冷却至 -78℃，向其中逐滴加入叔丁基锂(1.20 毫升, 1.7M 溶液，在戊烷中, 2.0 毫摩尔)。搅拌 30 分钟之后，将混合物逐滴转入酰胺烧瓶中，并搅拌大约一个小时。将混合物用 NaHCO₃ (饱和)淬灭，升温至室温，并倾倒入水中。将水层用 EtOAc 提取 3X，并将合并的有机提取物用 Na₂SO₄ 干燥，过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱(100 / 0 / 0 至 9 / 1 / 0.1 CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH)纯化残余物，提供部分纯化的标题产物。通过反相制备 HPLC 进一步纯化残余物。将合适的馏份倾倒入 NaHCO₃ (饱和水溶液)中，并用 EtOAc 提取两次。将合并的有机提取物用 Na₂SO₄ 干燥，过滤并真空浓缩，提供 2-吗啉-4-基-2-苯基-1-吡啶-2-基乙酮。ESI+ MS: 283.1[M+H]⁺。

步骤 C:

将 2-吗啉-4-基-2-苯基-1-吡啶-2-基-乙酮(15 毫克, 0.053 毫摩尔)溶于 3 毫升干燥 THF 中，并冷却至 -78℃。逐滴加入苯基溴化镁(159 μl, 1.0 M 溶液在 THF, 0.159 毫摩尔)，并搅拌该混合物 15 分钟。将反应用 1 毫升 NaHCO₃ 水溶液(饱和)淬灭，升温至室温。将混合物倾倒入 NaHCO₃ (饱和)中，并用 EtOAc 提取 2X。将合并的有机提取物用 Na₂SO₄ 干燥，过滤并真空浓缩。通过制备 HPLC 纯化残余物。将合适的馏份倾倒入 NaHCO₃ (sat)中，并用 EtOAc 提取 2X。将合并的有机提取物用 Na₂SO₄ 干燥，过滤并真空浓缩，提供标题化合物。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.19 (d, J= 4.6 Hz, 1H) 7.86 (d, J= 7.6 Hz, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.36 - 7.28 (m, 4H), 7.22 (t, J= 7.2 Hz, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 6.86 (ddd, J= 6.5, 4.9, 1.4 Hz, 1H), 6.28 (br s, 1H), 4.62 (br s, 1H), 3.56 - 3.39 (br m, 4H), 2.65 - 2.60 (br m, 2H), 2.42 - 2.20 (br m, 2H).

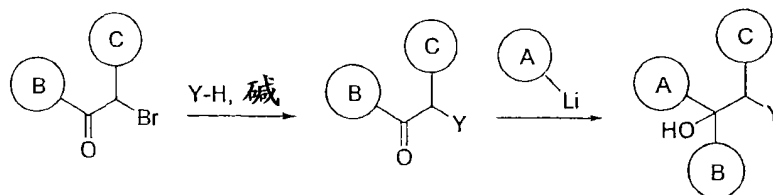
HRMS[M+H]C₂₃H₂₅N₂O₂ 计算值 361.1911, 测定值 361.1914.

下列化合物是按照方案 2 制备的, 其中方案中的中间体是按照文献方法修饰的。

实施例 53 - 55

实施例	化合物	名称	MS (M+1)
53		2-吗啉-4-基-2-苯基-1-吡啶-2-基-1-吡啶-3-基乙醇 (非对映体 A)	362.1857
54		(±)-3-甲基-2-吗啉-4-基-1-苯基-1-吡啶-3-基丁-1-醇(非对映体 A)	327.2079
55		(±)-3-甲基-2-吗啉-4-基-1-吡啶-2-基丁-1-醇(非对映体 A)	327.2079

方案 3

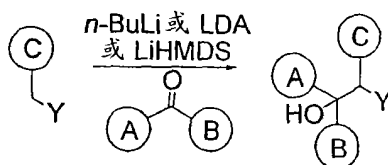


方案中的变量 C、B、A 和 Y 如“式 I”中所定义。

下列化合物是按照方案 3 制备的。

56		2-[(2S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基]-1,2-二苯基-1-吡啶-2-基乙醇(非对映体 A)	375.2063
----	--	--	----------

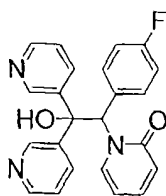
方案 4



方案中的变量 C、B、A 和 Y 如“式 I”中所定义。

实施例 57

(±)-1-[1-(4-氟苯基)-2-羟基-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2(1H)-酮



步骤 A

在 -78°C ，将正丁基锂(42 毫升，1.6M，67 毫摩尔)加入到 3-溴吡啶(5.9 毫升，9.74 克，62 毫摩尔)的醚(200 毫升)溶液中。将得到的黄色悬浮液搅拌 1 小时。然后加入烟碱醛(5.3 毫升，6 克，56 毫摩尔)的醚(25 毫升)溶液。搅拌 0.5 小时之后，将反应混合物逐渐地温热至 0°C 然后通过加入半饱和的盐水(100 毫升)猝灭反应混合物。将得到的混合物用乙酸乙酯提取一次和用氯仿提取一次。干燥(1:1 $\text{Na}_2\text{SO}_4 / \text{K}_2\text{CO}_3$)并浓缩，得到二吡啶-3-基甲醇非常粘稠的橙色油，其不用进一步纯化就可以使用。 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ 8.58 (d, 2H, $J = 1.74$ Hz); 8.42 (dd, 2H, $J = 1.28, 4.85$ Hz); 7.82 (m, 2H); 7.39 (m, 2H); 5.93 (s, 1H)。

步骤 B:

向二吡啶-3-基甲醇(9 克，48 毫摩尔)的 9:1 二氯甲烷/乙腈(100 毫升)溶液中加入粉末 4A 分子筛(24 克)和 NMO(8.5g, 72 毫摩尔)。将得到的混合物在冰浴中冷却，并分 3 部分、以 5 分钟间隔小心地加入

TPAP (0.85 克, 2.4 毫摩尔)。搅拌 15 分钟之后, 除去冰浴, 并在 RT 下继续搅拌。搅拌 3 天之后, 将反应混合物通过硅藻土过滤, 并用二氯甲烷而后氯仿充分地洗涤滤饼。将滤液浓缩至大约 1/3 原始体积, 然后加入硅胶。除去剩余溶剂, 吸附到硅胶上的粗品为黛绿粉末。将这种粉末在布氏漏斗中、在等体积的硅胶上铺层, 并用醚冲洗。除去这些洗液。然后首先用二氯甲烷重复冲洗硅胶垫, 然后用氯仿冲洗, 直至没有进一步洗脱出产物。浓缩暗红色滤液, 得到棕红色固体。用醚研磨, 得到二吡啶-3-基甲酮白色粉末。将母液汽提并色谱分离(用 24:1 二氯甲烷/甲醇洗脱)残余物。将富集在产物中馏份合并, 汽提, 并用醚研磨残余物, 得到第二批纯品酮。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ 8.92 (m, 2H); 8.79 (m, 2H); 8.22 (m, 2H); 7.61 (m, 2H)。

步骤 C:

在 0°C, 将 NaH (0.61 克, 25 毫摩尔)加入到 2-羟基吡啶(2 克, 21 毫摩尔)的 DMF (20 毫升)溶液中。搅拌 15 分钟之后, 加入对-氟苄基溴化物(4.4 克, 2.9 毫摩尔, 23 毫摩尔), 并使反应混合物逐渐地温热至 RT。将反应混合物通过加入冰猝灭, 然后倾倒在醚中, 并用冰水提取若干次。然后用 Na_2SO_4 干燥有机相, 浓缩, 并将得到的黄色油通过正相 Gilson 色谱纯化, 用 10% DCM、70% 己烷、20% EtOAc 洗脱。分离 1-(4-氟苄基)吡啶-2(1H)-酮白色固体。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ 7.67 (m, 1H); 7.50 (m, 1H); 7.34 (m, 2H); 7.05 (m, 2H); 6.54 (m, 1H); 6.37 (m, 1H); 5.15 (s, 2H)。

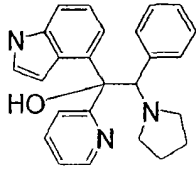
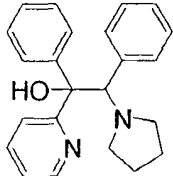
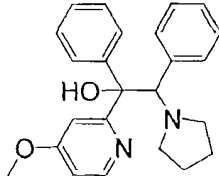
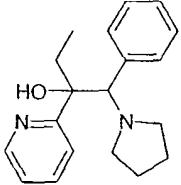
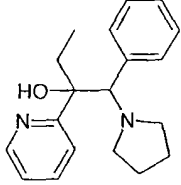
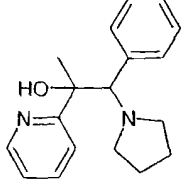
步骤 D:

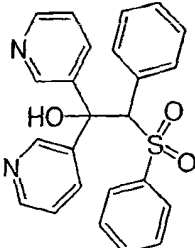
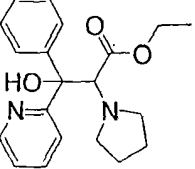
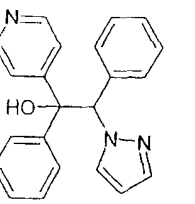
将二吡啶-3-基甲酮(1 克, 5.9 毫摩尔)和 1-(4-氟苄基)吡啶-2(1H)-酮(1 克, 4.9 毫摩尔)的 THF (50 毫升)溶液冷却至 -78°C。向得到的白色悬浮液中以逐滴的方式加入 LiHMDS (1M, 在 THF 中, 6 毫升)。将得到的膏状物悬浮液搅拌 30 分钟, 然后用 1 小时逐渐地温热至 -30°C。将反应混合物用饱和 NaHCO_3 淬灭, 而后用醚提取一次和用乙酸乙酯提取一次。将合并的提取物用 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩。将得到的黄色油通过正相 Gilson 色谱纯化, 用 98% DCM、2% 甲醇洗脱。将白色固体产物分离。 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ 8.63 (s, 1H); 8.49 (br s, 1H); 8.36 (m, 3H); 7.93 (m, 1H); 7.75 (br s, 1H); 7.54 (br s, 2H);

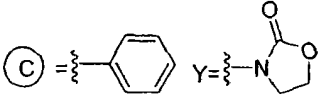
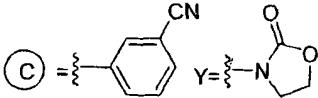
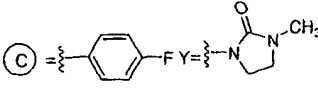
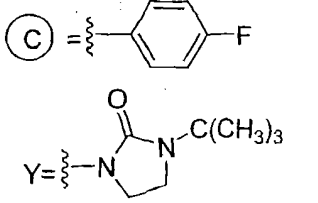
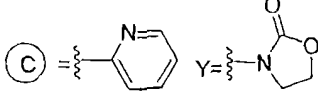
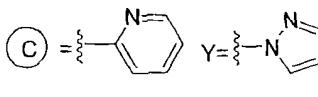
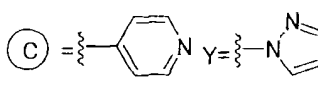
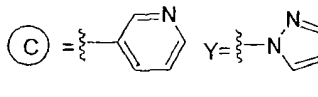
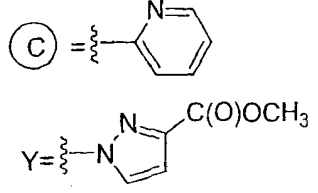
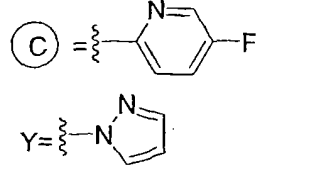
7.34 (m, 3H); 7.15 (br s, 1H); 6.96 (m, 2H); 6.29 (m, 2H)。

下列化合物是按照方案 4 制备的, 其中方案中的中间体是按照文献方法修饰的。实施例 58 - 64 是使用 Kessar (Chem Rev. 1997, 97, 721) 的方法、由 1-苄基吡咯烷和必要的酮制备的。通过相应的 1-(2,4-二甲氧基苄基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基衍生物的三氟乙酸脱保护来制备实施例 120。实施例 121 是通过相应的吡啶酮环二苄醚的氢化制备的。

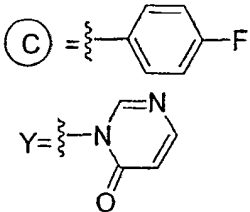
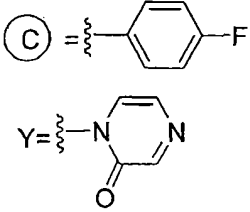
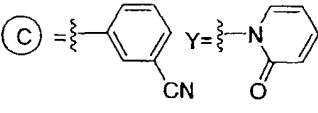
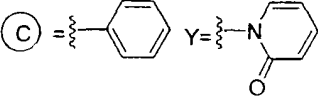
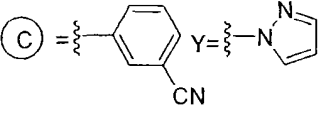
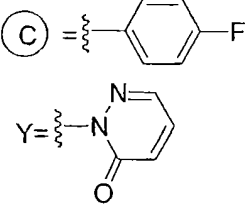
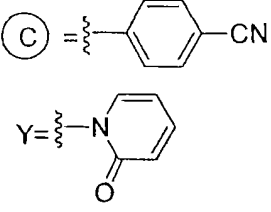
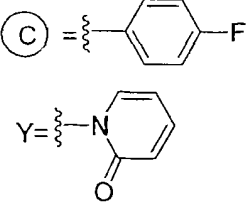
实施例 58 - 121 和 4 - 1 至 4 - 21

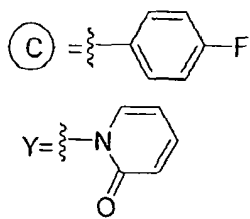
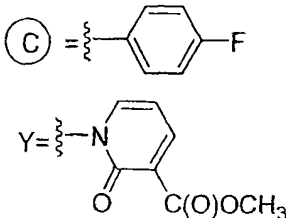
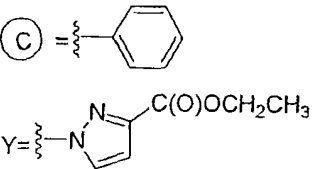
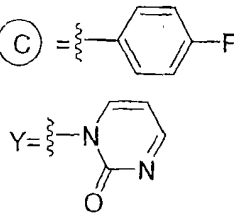
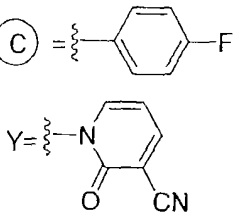
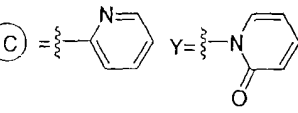
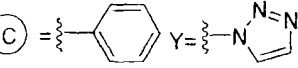
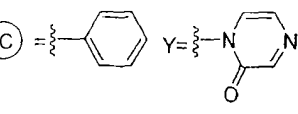
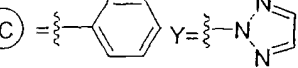
实施例	化合物	名称	MS (M+1)
58		(±)-1-(1H-咪唑-4-基)-2-苄基-1-吡啶-2-基-2-吡咯烷-1-基乙醇(非对映体的 1:1 混合物)	384.2059
59		(±)-1,2-二苄基-1-吡啶-2-基-2-吡咯烷-1-基乙醇(非对映体 a)	345.1966
60		(±)-1-(4-甲氧基吡啶-2-基)-1,2-二苄基-2-吡咯烷-1-基乙醇(非对映体 a)	375.2063
61		(±)-1-苄基-2-吡啶-2-基-1-吡咯烷-1-基丁-2-醇(非对映体 A)	297.1962
62		(±)-1-苄基-2-吡啶-2-基-1-吡咯烷-1-基丁-2-醇(非对映体 B)	297.1959
63		(±)-1-苄基-2-吡啶-2-基-1-吡咯烷-1-基丙-2-醇	283.1808

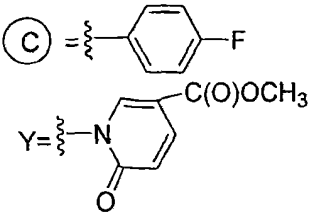
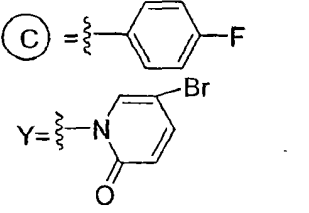
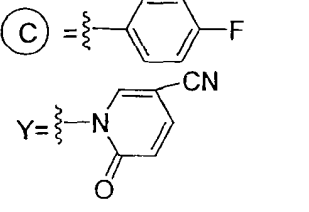
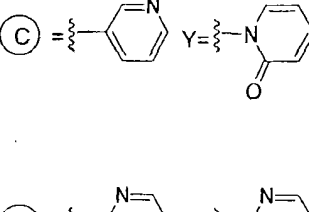
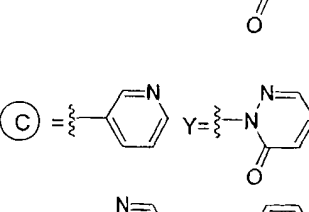
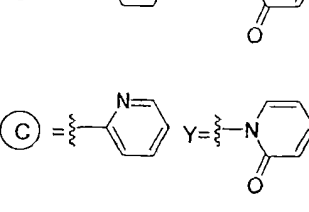
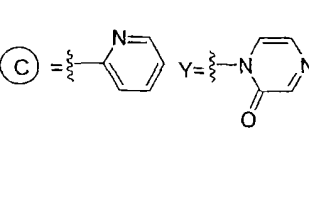

- 64  (±)-2-苯基-2-(苯磺酰)-1,1-二吡啶-3-基乙醇 417.1257
- 65  (±)-3-羟基-3-苯基-3-吡啶-2-基-2-吡咯烷-1-基丙酸乙酯(非对映体 A) 341.1855
- 66 $\textcircled{\text{C}} = \text{---C(O)N(CH}_3)_2$ $\text{Y} = \text{---N}$ (±)-3-羟基-N,N-二甲基-3,3-二吡啶-3-基-2-吡咯烷-1-基丙酰胺 341.2
- 67 $\textcircled{\text{C}} = \text{---C(O)-N}$ $\text{Y} = \text{---N}$ (±)-3-吗啉-4-基-3-氧代-1,1-二吡啶-3-基-2-吡咯烷-1-基丙-1-醇 383.2070
- 68 $\textcircled{\text{C}} = \text{---C(O)-N}$ $\text{Y} = \text{---N}$ (±)-3-氧代-1,1-二吡啶-3-基-2,3-二吡咯烷-1-基丙-1-醇 367.2124
- 69 $\textcircled{\text{C}} = \text{---N(CH}_3)_2$ $\text{Y} = \text{---N}$ (±)-2-(1,3-二甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-1,1-二吡啶-3-基-2-吡咯烷-1-基乙醇 365.2090
- 70  (±)-1,2-二苯基-2-(1H-吡唑-1-基)-1-吡啶-4-基乙醇(非对映体 A) 342.1598
- 71 $\textcircled{\text{C}} = \text{---N(CH}_3)_2$ $\text{Y} = \text{---N}$ (±)-2-(1,3-二甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-1,1-二吡啶-3-基-2-吡咯烷-1-基乙醇 365.2090
- 72 $\textcircled{\text{C}} = \text{---NH}$ $\text{Y} = \text{---N}$ (±)-4-乙基-5-(2-羟基-2,2-二吡啶-3-基-1-吡咯烷-1-基乙基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮 381.2025
- 73 $\textcircled{\text{C}} = \text{---F}$ $\text{Y} = \text{---N}$ (±)-3-[1-(4-氟苯基)-2-羟基-2,2-二吡啶-3-基乙基]-1,3-噁唑烷-2-酮 380.1444

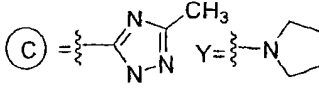
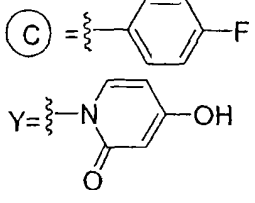
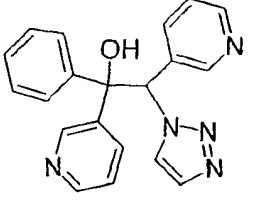
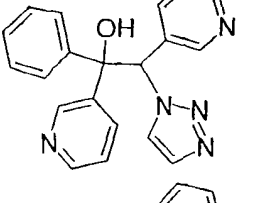
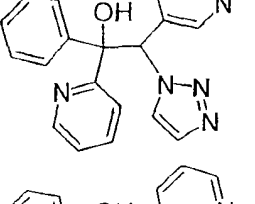
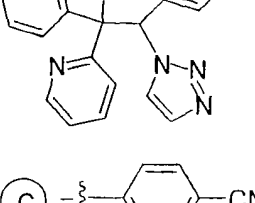
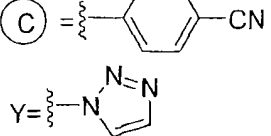
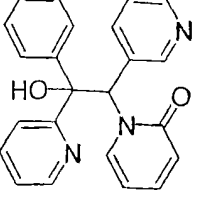
74		(±)-3-(2-羟基-1-苯基-2,2-二吡啶-3-基乙基)-1,3-噁唑烷-2-酮	362.1542
75		(±)-3-[2-羟基-1-(2-氰代-1,3-噁唑烷-3-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苄腈	387.1464
76		(±)-1-[1-(4-氟苯基)-2-羟基-2,2-二吡啶-3-基乙基]-3-甲基咪唑烷-2-酮	393.1767
77		(±)-1-叔丁基-3-[1-(4-氟苯基)-2-羟基-2,2-二吡啶-3-基乙基]咪唑烷-2-酮	435.2203
78		(±)-3-(2-羟基-1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)-1,3-噁唑烷-2-酮	363.1
79		(±)-2-(1H-吡啶-1-基)-2-吡啶-2-基-1,1-二吡啶-3-基乙醇	344.1502
80		(±)-2-(1H-吡啶-1-基)-1,1-二吡啶-3-基-2-吡啶-4-基乙醇	344.1507
81		(±)-2-(1H-吡啶-1-基)-1,1,2-三吡啶-3-基乙醇	344.1504
82		(±)-1-(2-羟基-1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)-1H-吡啶-3-羧酸甲酯	402.1558
83		(±)-2-(5-氟吡啶-2-基)-2-(1H-吡啶-1-基)-1,1-二吡啶-3-基乙醇	362.1413

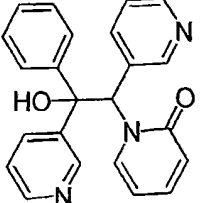
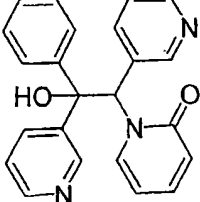
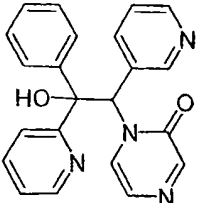
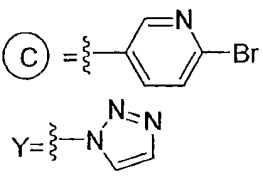
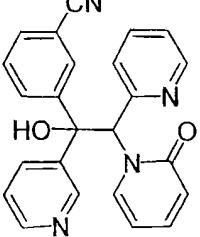
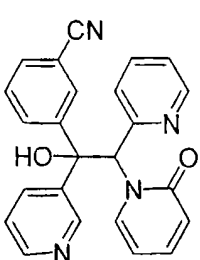
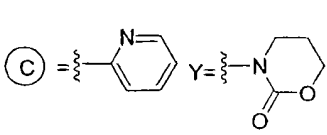
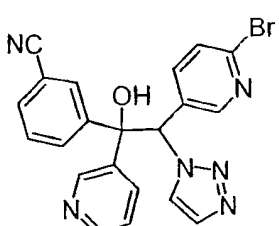
- | | | | |
|----|--|--|----------|
| 84 | | (±)-1,1,2-三吡啶-3-基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙醇 | 345.1463 |
| 85 | | (±)-4-[2-羟基-2,2-二吡啶-3-基-1-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙基]苄腈 | 369.1456 |
| 86 | | (±)-4-[2-羟基-2,2-二吡啶-3-基-1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙基]苄腈 | 369.1457 |
| 87 | | (±)-3-[2-羟基-2,2-二吡啶-3-基-1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙基]苄腈 | 369.1459 |
| 88 | | (±)-3-[2-羟基-2,2-二吡啶-3-基-1-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙基]苄腈 | 369.1454 |
| 89 | | (±)-2-(1H-咪唑-1-基)-2-苯基-1,1-二吡啶-3-基乙醇 | 343.1553 |
| 90 | | (±)-(1-苄基-1H-吡唑-5-基)(二吡啶-3-基)甲醇 | 343.1554 |
| 91 | | (±)-2-(3-甲氧基苯基)-2-(1H-吡唑-1-基)-1,1-二吡啶-3-基乙醇 | 373.1673 |
| 92 | | (±)-2-(4-氟苯基)-2-(1H-吡唑-1-基)-1,1-二吡啶-3-基乙醇 | 361.1466 |
| 93 | | (±)-1-[1-(4-氟苯基)-2-羟基-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2(1H)-酮 | 388.1461 |

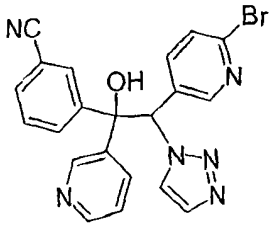
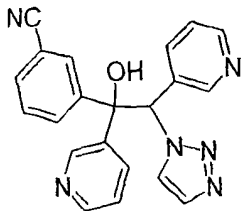
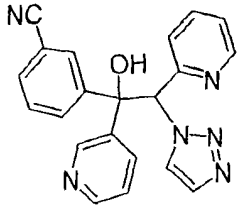
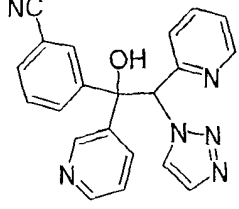
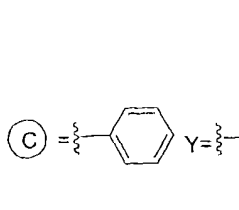
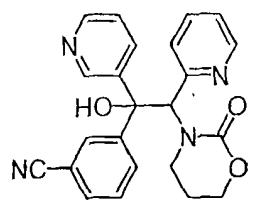
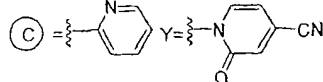
- 94  (±)-3-[1-(4-氟苯基)-2-羟基-2,2-二吡啶-3-基乙基]嘧啶-4(3H)-酮 389.1417
- 95  (±)-1-[1-(4-氟苯基)-2-羟基-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡嗪-2(1H)-酮 389.1413
- 96  (±)-3-[2-羟基-1-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苄腈 395.2
- 97  (±)-1-(2-羟基-1-苯基-2,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2(1H)-酮 370.2
- 98  (±)-3-[2-羟基-1-(1H-吡啶-1-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苄腈 368.1506
- 99  (±)-2-[1-(4-氟苯基)-2-羟基-2,2-二吡啶-3-基乙基]哒嗪-3(2H)-酮 389.1416
- 100  (±)-4-[2-羟基-1-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苄腈 395.1520
- 101  1-[1-(4-氟苯基)-2-羟基-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2(1H)-酮(对映体 A) 388.1

- 102  1 - [1 - (4 - 氟苯基) - 2 - 羟基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基]吡啶 - 2 (1H) - 酮(对映体 B) 388.1
- 103  (±) - 1 - [1 - (4 - 氟苯基) - 2 - 羟基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基] - 2 - 氧代 - 1,2 - 二氢吡啶 - 3 - 羧酸甲酯 446.1512
- 104  (±) - 1 - (2 - 羟基 - 1 - 苯基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基) - 1H - 吡啶 - 4 - 羧酸乙酯 415.1786
- 105  (±) - 1 - [1 - (4 - 氟苯基) - 2 - 羟基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基] 啞啶 - 2 (1H) - 酮 389.2
- 106  (±) - 1 - [1 - (4 - 氟苯基) - 2 - 羟基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基] - 2 - 氧代 - 1,2 - 二氢吡啶 - 3 - 腈 413.1
- 107  (±) - 1 - (2 - 羟基 - 1 - 吡啶 - 2 - 基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基)吡啶 - 2 (1H) - 酮 371.1520
- 108  (±) - 2 - 苯基 - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基 - 2 - (1H - 1,2,3 - 三唑 - 1 - 基)乙醇 344.1505
- 109  (±) - 1 - (2 - 羟基 - 1 - 苯基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基)吡啶 - 2 (1H) - 酮 371.1516
- 110  (±) - 2 - 苯基 - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基 - 2 - (2H - 1,2,3 - 三唑 - 2 - 基)乙醇 344.1516

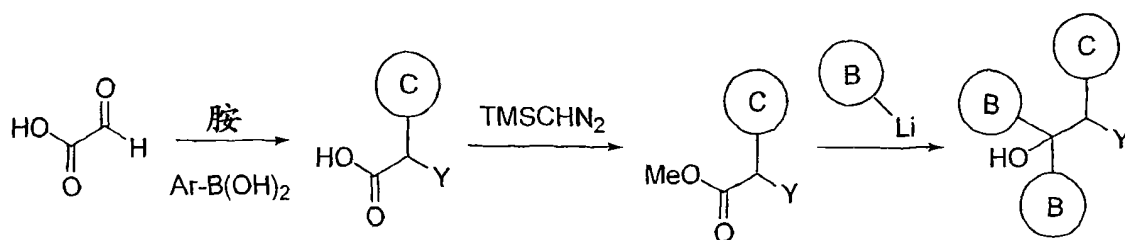
- 111  (±)-1-[1-[4-氟苯基]-2-羟基-2,2-二吡啶-3-基乙基]-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯 446.5
- 112  (±)-5-溴-1-[1-(4-氟苯基)-2-羟基-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2(1H)-酮 468.2 (M+2)
- 113  (±)-1-[1-(4-氟苯基)-2-羟基-2,2-二吡啶-3-基乙基]-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-腈 413.5
- 114  (±)-1-(2-羟基-1,2,2-三吡啶-3-基乙基)吡啶-2(1H)-酮 371.4
- 115  (±)-2-(2-羟基-1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-3(2H)-酮 372.5
- 116  (±)-2-(2-羟基-1,2,2-三吡啶-3-基乙基)吡啶-3(2H)-酮 372.2
- 117  1-(2-羟基-1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2(1H)-酮(对映体 A) 371.2
- 118  1-(2-羟基-1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2(1H)-酮(对映体 B) 371.2
- 119 (±)-1-(2-羟基-1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2(1H)-酮 372.3

- 120  (±)-2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-1,1-二吡啶-3-基-2-吡咯烷-1-基乙醇 351.1
- 121  (±)-1-[1-(4-氟苯基)-(2-羟基-2,2-二吡啶-3-基乙基)-4-羟基吡啶-2(1H)-酮] 404.5
- 4-1  (±)-1-苯基-1,2-二吡啶-3-基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙醇(非对映体 A) 344.1511
- 4-2  (±)-1-苯基-1,2-二吡啶-3-基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙醇(非对映体 B) 344.1512
- 4-3  (±)-1-苯基-1-吡啶-2-基-2-吡啶-3-基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙醇(非对映体 A) 344.1504
- 4-4  (±)-1-苯基-1-吡啶-2-基-2-吡啶-3-基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙醇(非对映体 B) 344.1513
- 4-5  (±)-4-[2-羟基-2,2-二吡啶-3-基-1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙基]苯腈 369.1477
- 4-6  (±)-1-(2-羟基-2-苯基-2-吡啶-2-基-1-吡啶-3-基乙基)吡啶-2(1H)-酮 370.3

- 4-7  (±)-1-(2-羟基-2-苯基-1,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2(1H)-酮(非对映体 C) 370.3
- 4-8  (±)-1-(2-羟基-2-苯基-1,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2(1H)-酮(非对映体 D) 370.3
- 4-9  (±)-1-(2-羟基-2-苯基-2-吡啶-2-基-1-吡啶-3-基乙基)吡啶-2(1H)-酮 371.3
- 4-10  (±)-2-(6-溴代吡啶-3-基)-1,1-二吡啶-3-基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙醇 423.0582
- 4-11  (±)-3-[1-羟基-2-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-吡啶-2-基-1-吡啶-3-基乙基]苄腈(非对映体 X) 395.2
- 4-12  (±)-3-[1-羟基-2-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-吡啶-2-基-1-吡啶-3-基乙基]苄腈(非对映体 Y) 395.2
- 4-13  (±)-3-(2-羟基-1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)-1,3-氧杂氮杂环己烷-2-酮 377.1607
- 4-14  (±)-3-[2-(6-溴代吡啶-3-基)-1-羟基-1-吡啶-3-基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙基]苄腈(非对映体 A) 447.0558

- 4-15  (±)-3-[2-(6-溴代吡啶-3-基)-1-羟基-1-吡啶-3-基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙基]苄腈(非对映体 B) 447.0559
- 4-16  (±)-3-[1-羟基-1,2-二吡啶-3-基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙基]苄腈 369.1457
- 4-17  (±)-3-[1-羟基-2-吡啶-2-基-1-吡啶-3-基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙基]苄腈(非对映体 A) 369.1464
- 4-18  (±)-3-[1-羟基-2-吡啶-2-基-1-吡啶-3-基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙基]苄腈(非对映体 B) 369.1464
- 4-19  (+)-3-(2-羟基-1-苄基-2,2-二吡啶-3-基乙基)-1,3-氧杂氮杂环己烷-2-酮 376.1646
- 4-20  (±)-3-[1-羟基-2-(2-氧代-1,3-氧杂氮杂环己烷-3-基)-2-吡啶-2-基-1-吡啶-3-基乙基]苄腈 401.1
- 4-21  (±)-1-(2-羟基-1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基 2-氧代-1,2-二氢吡啶-腈) 396.4

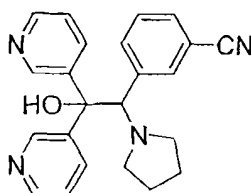
方案 5



方案中的变量 C、B 和 Y 如“式 I”中所定义。

实施例 122

(±)-3-(2-羟基-2.2-二吡啶-3-基-1-吡咯烷-1-基乙基)苄腈



步骤 A:

向乙醛酸一水合物(1.54 克)、吡咯烷(1.19 克)和 220 毫升乙腈的混合物中加入 3-溴苯基硼酸(3.35 克)。将反应在 80℃加热 93 小时。冷却至室温之后，真空除去挥发物，并将残余物溶于 75 毫升的苯和 38 毫升甲醇。通过注射管加入三甲硅烷基重氮甲烷(2M 在己烷，16.7 毫升)，并在室温下搅拌反应 2.5 小时。真空除去挥发物，并将残余物通过快速色谱法纯化，提供 1.53 克的(3-溴苯基)(吡咯烷-1-基)乙酸甲酯。MS 298, 300 (Br)。

步骤 B:

将 3-溴吡啶(1.62 克)的 40 毫升乙醚溶液冷却至 -78℃。通过注射管加入正丁基锂(2.87 M，在己烷中，3.6 毫升)，并将得到的混合物搅拌 15 分钟。通过小管加入(3-溴苯基)-(吡咯烷-1-基)乙酸甲酯(1.53 克)的 10 毫升 THF 溶液。将反应在 -78℃搅拌 5 分钟，然后在 0℃搅拌 2.5 小时。用饱和 NH₄Cl 水溶液淬灭之后，将混合物在乙酸乙酯和

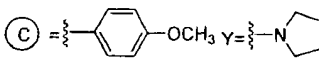
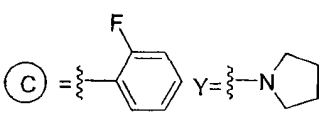
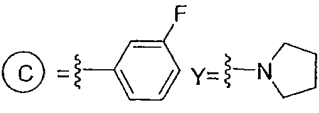
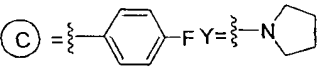
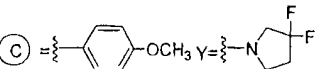
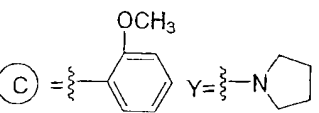
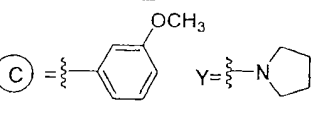
饱和 NaHCO_3 水溶液之间分配。用乙酸乙酯提取水溶液一次，并将合并的有机溶液干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。利用快速色谱法，提供固体，将其用乙醚研磨，得到 893 毫克 2-(3-溴苯基)-1,1-二吡啶-3-基-2-吡咯烷-1-基乙醇。HRMSc $_{22}\text{H}_{23}\text{BrN}_3\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 的计算值: 424.1019; 测定值: 424.1025. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 9.11 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H); 8.51 – 8.48 (m, 2H); 8.14 – 8.11 (m, 2H); 7.60 (ddd, $J = 1.6, 2.3, 8.2$ Hz, 1H); 7.46 (t, $J = 3.5$ Hz, 1H); 7.29 (dd, $J = 4.8, 8.1$ Hz, 1H); 7.20 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H); 6.97 – 6.92 (m, 2H); 5.94 (s, 1H); 4.44 (s, 1H); 2.26 (m, 4H); 1.63 (m, 4H)。

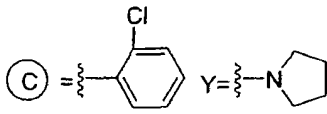
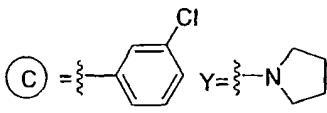
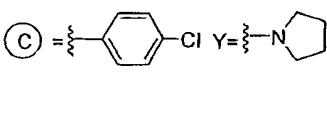
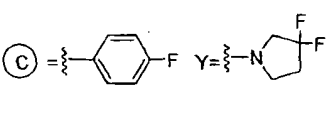
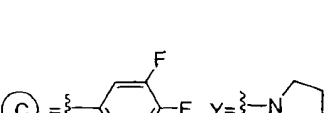
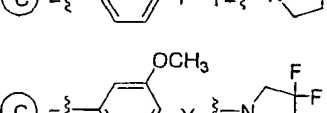
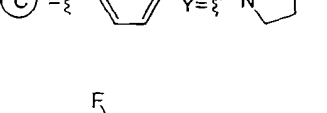
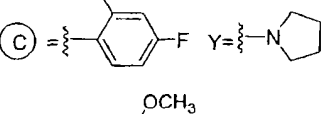
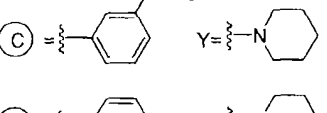
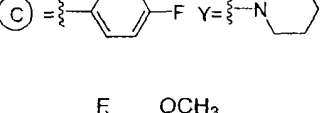
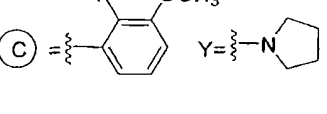
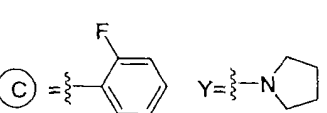
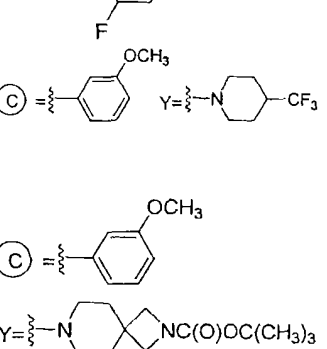
步骤 C:

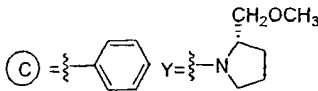
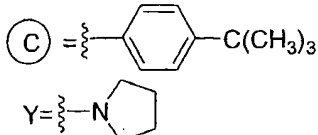
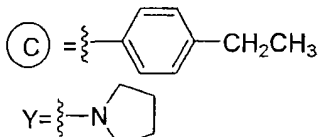
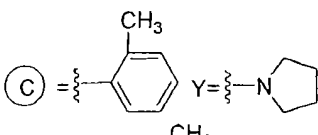
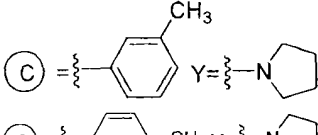
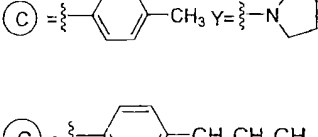
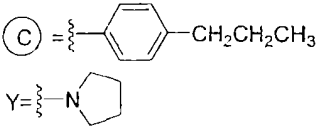
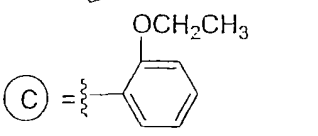
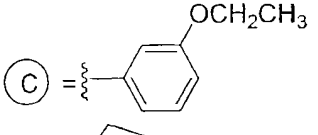
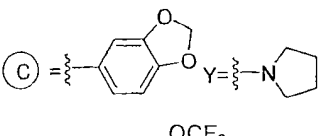
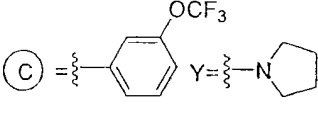
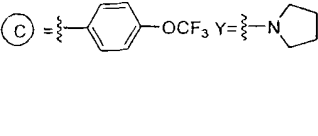
将 2-(3-溴苯基)-1,1-二吡啶-3-基-2-吡咯烷-1-基乙醇(40 毫克, 0.094 毫摩尔)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3 毫克, 0.003 毫摩尔)、dppf (4 毫克, 0.008 毫摩尔)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (22 毫克, 0.189 毫摩尔)和锌粉(1 毫克, 0.011 毫摩尔)在烧瓶中混合, 用氩气吹扫, 而后加入 1.5 毫升 DMA。将该混合物在 120°C 加热 3.5 小时, 然后冷却至室温。然后用 EtOAc 稀释反应混合物, 并用 2N NH_4OH 水溶液洗涤(1x)。将有机层用 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩。通过反相 HPLC 纯化得到的粘性液体。将纯品馏份合并, 并用 CH_2Cl_2 从饱和 NaHCO_3 水溶液中提取(3x)。用无水 Na_2SO_4 干燥合并的有机提取物, 并浓缩, 得到标题化合物白色固体(22 毫克, 63%)。HRMS $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 的计算值: 371.1853; 测定值: 371.1867. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 9.11 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H); 8.51 (dd, $J = 1.2, 4.6$ Hz, 1H); 8.47 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H); 8.13 (m, 2H); 7.64 (s, 1H); 7.59 (m, 1H); 7.53 (br d, $J = 6.6$ Hz, 1H); 7.37 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H); 7.31 (dd, $J = 4.6, 7.8$ Hz, 1H); 7.21 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H); 6.94 (dd, $J = 4.6, 8.1$ Hz, 1H); 5.71 (br, 1H); 5.30 (s, 1H); 2.25 (br d, $J = 26.9$ Hz, 4H); 1.65 (s, 4H)。

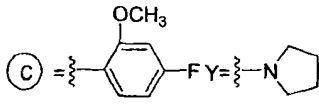
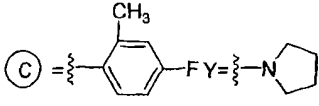
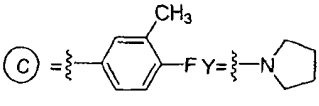
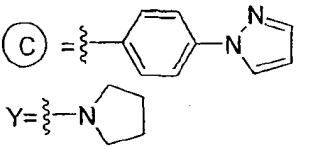
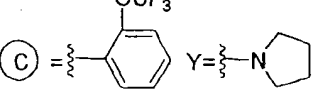
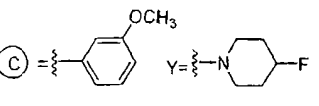
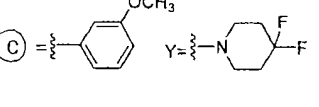
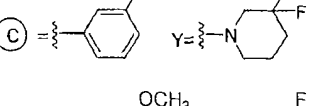
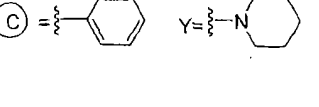
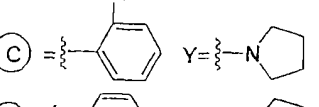

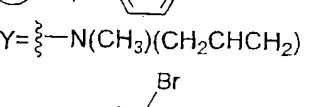
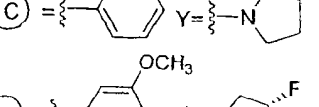
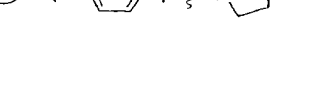
下列化合物是按照方案 5 制备的, 其中方案中的中间体是按照文献方法修饰的。实施例 181 是通过相应的氨基甲酸叔丁基酯衍生物的酸脱保护制备的。实施例 182 – 189 是通过相应的伯或仲叔丁基二甲基甲硅烷基醚的氟化物介导的脱保护来制备的。实施例 192 是通过实施例 191 的三氟乙酸脱保护制备的, 实施例 193 – 201 是以同样方式、由相应的 4-甲氧苯甲基胺制备的。

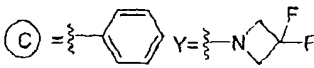
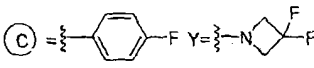
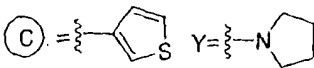
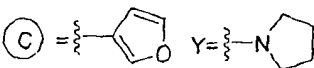
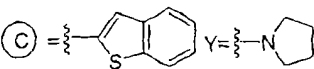
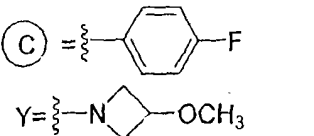
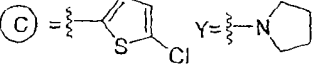
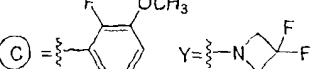
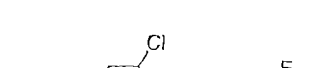
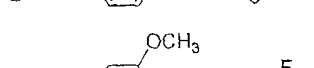
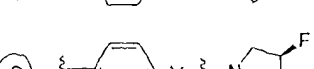

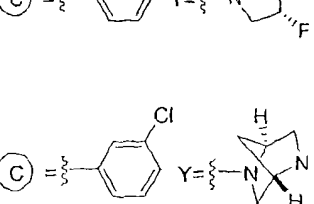

实施例 123 - 201

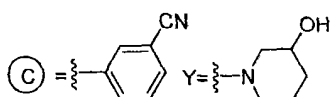
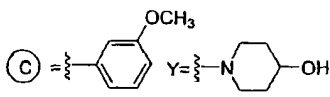
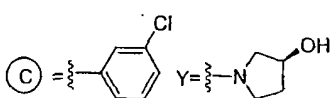
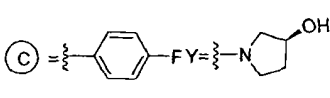
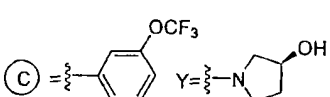
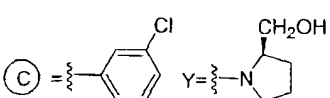
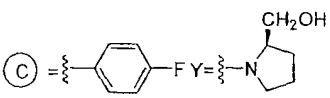
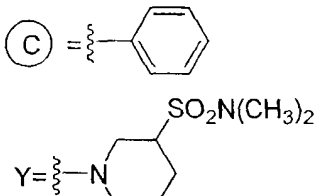
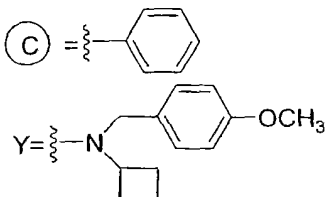
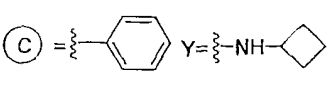
实施例	化合物	名称	MS (M+1)
123		(±)-2-(4-甲氧基苯基)-1,1-二吡啶-3-基-2-吡咯烷-1-基乙醇	376.2047
124		(±)-2-(2-氟苯基)-1,1-二吡啶-3-基-2-吡咯烷-1-基乙醇	364.1817
125		(±)-2-(3-氟苯基)-1,1-二吡啶-3-基-2-吡咯烷-1-基乙醇	364.1816
126		(±)-2-(4-氟苯基)-1,1-二吡啶-3-基-2-吡咯烷-1-基乙醇	364.1817
127		(±)-2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-2-(4-甲氧基苯基)-1,1-二吡啶-3-基乙醇	412.1849
128		(±)-2-(2-甲氧基苯基)-1,1-二吡啶-3-基-2-吡咯烷-1-基乙醇	376.2039
129		(±)-2-(3-甲氧基苯基)-1,1-二吡啶-3-基-2-吡咯烷-1-基乙醇	376.2042

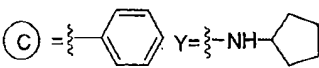
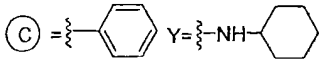
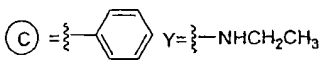
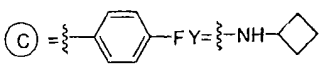
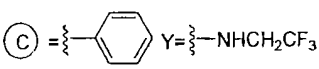
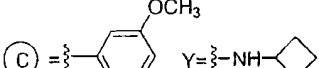
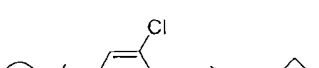

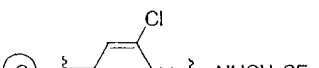
- 130  (±)-2-(2-氯苯基)-1,1-二吡啶-3-基-2-吡咯烷-1-基乙醇 380.1536
- 131  (±)-2-(3-氯苯基)-1,1-二吡啶-3-基-2-吡咯烷-1-基乙醇 380.1525
- 132  (±)-2-(4-氯苯基)-1,1-二吡啶-3-基-2-吡咯烷-1-基乙醇 380.1546
- 133  (±)-2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-2-(4-氟苯基)-1,1-二吡啶-3-基乙醇 400.1646
- 134  (±)-2-(3,4-二氟苯基)-1,1-二吡啶-3-基-2-吡咯烷-1-基乙醇 382.1722
- 135  (±)-2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-2-(3-甲氧基苯基)-1,1-二吡啶-3-基乙醇 412.1837
- 136  (±)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二吡啶-3-基-2-吡咯烷-1-基乙醇 382.1722
- 137  (±)-2-(3-甲氧基苯基)-2-哌啶-1-基-1,1-二吡啶-3-基乙醇 390.2173
- 138  (±)-2-(4-氟苯基)-2-哌啶-1-基-1,1-二吡啶-3-基乙醇 378.1973
- 139  (±)-2-(2-氟-3-甲氧基苯基)-1,1-二吡啶-3-基-2-吡咯烷-1-基乙醇 394.1929
- 140  (±)-2-(2,6-二氟苯基)-1,1-二吡啶-3-基-2-吡咯烷-1-基乙醇 382.1719
- 141  (±)-2-(3-甲氧基苯基)-1,1-二吡啶-3-基-2-[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]乙醇 458.2077
- 142  (±)-7-[2-羟基-1-(3-甲氧基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羧酸叔丁基酯 531.2993

- 143  2 - [(2r) - 2 - (甲氧基甲基)吡咯烷 - 1 - 基] - 2 - 苯基 - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基乙醇(非对映体 1:1 混合物) 390.2175
- 144  (±) - 2 - (4 - 叔丁基苯基) - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基 - 2 - 吡咯烷 - 1 - 基乙醇 402.2554
- 145  (±) - 2 - (4 - 乙基苯基) - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基 - 2 - 吡咯烷 - 1 - 基乙醇 374.2264
- 146  (±) - 2 - (2 - 甲基苯基) - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基 - 2 - 吡咯烷 - 1 - 基乙醇 360.2093
- 147  (±) - 2 - (3 - 甲基苯基) - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基 - 2 - 吡咯烷 - 1 - 基乙醇 360.2079
- 148  (±) - 2 - (4 - 甲基苯基) - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基 - 2 - 吡咯烷 - 1 - 基乙醇 360.2078
- 149  (±) - 2 - (4 - 丙基苯基) - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基 - 2 - 吡咯烷 - 1 - 基乙醇 388.2379
- 150  (±) - 2 - (2 - 乙氧苯基) - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基 - 2 - 吡咯烷 - 1 - 基乙醇 390.2184
- 151  (±) - 2 - (3 - 乙氧苯基) - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基 - 2 - 吡咯烷 - 1 - 基乙醇 390.2188
- 152  (±) - 2 - (1,3 - 苯并二氧杂环戊二烯 - 5 - 基) - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基 - 2 - 吡咯烷 - 1 - 基乙醇 390.1819
- 153  (±) - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基 - 2 - 吡咯烷 - 1 - 基 - 2 - [3 - (三氟甲氧基)苯基]乙醇 430.1738
- 154  (±) - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基 - 2 - 吡咯烷 - 1 - 基 - 2 - [4 - (三氟甲氧基)苯基]乙醇 430.1736

- 155  (±)-2-(4-氟-2-甲
氧基苯基)-1,1-二吡
啉-3-基-2-吡咯烷-1-
基乙醇 394.1921
- 156  (±)-2-(4-氟-2-甲
基苯基)-1,1-二吡
啉-3-基-2-吡咯烷-1-
基乙醇 378.1975
- 157  (±)-2-(4-氟-3-甲
基苯基)-1,1-二吡
啉-3-基-2-吡咯烷-1-
基乙醇 378.1970
- 158  (±)-2-[4-(1H-吡
啉-1-基)苯基]-1,1-二
吡啉-3-基-2-吡咯
烷-1-基乙醇 412.2120
- 159  (±)-1,1-二吡啉-3-
基-2-吡咯烷-1-基
-2-[2-(三氟甲氧基)
苯基]乙醇 430.1743
- 160  (±)-2-(4-氟哌啶-1-
基)-2-(3-甲氧基苯
基)-1,1-二吡啉-3-
基乙醇 408.2091
- 161  (±)-2-(4,4-二氟哌
啶-1-基)-2-(3-甲
氧基苯基)-1,1-二吡
啉-3-基乙醇 426.1988
- 162  (±)-2-(3,3-二氟哌
啶-1-基)-2-(3-甲
氧基苯基)-1,1-二吡
啉-3-基乙醇 426.1995
- 163  (±)-2-(3-氟哌啶-1
-基)-2-(3-甲氧基
苯基)-1,1-二吡啉-3-
基乙醇(非对映体 1:1 混
合物) 408.2097
- 164  (±)-2-(2-溴苯基)-
1,1-二吡啉-3-基-2
-吡咯烷-1-基乙醇 424.1021
- 165  (±)-2-(4-溴苯基)-
1,1-二吡啉-3-基-2
-吡咯烷-1-基乙醇 424.1021
- 166  (±)-2-[烯丙基(甲基)
氨基]-2-苯基)-1,1-
二吡啉-3基乙醇 346.1923
- 167  (±)-2-(3-溴苯基)-
1,1-二吡啉-3-基-2
-吡咯烷-1-基乙醇 424.1025
- 168  2-[(3S)-3-氟吡咯烷
-1-基]-2-(3-甲
氧基苯基)-1,1-二吡
啉-3-基乙醇(非对映体 A) 394.1931

- 169  (±)-2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-2-苯基-1,1-二吡啶-3-基乙醇 368.1568
- 170  (±)-2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-2-(4-氟苯基)-1,1-二吡啶-3-基乙醇 386.1466
- 171  (±)-1,1-二吡啶-3-基-2-吡咯烷-1-基-2-(3-噻吩基)乙醇 352.1485
- 172  (±)-2-(3-呋喃基)-1,1-二吡啶-3-基-2-吡咯烷-1-基乙醇 336.1704
- 173  (±)-2-(1-苯并噻吩-2-基)-1,1-二吡啶-3-基-2-吡咯烷-1-基乙醇 402.1649
- 174  (±)-2-(4-氟苯基)-2-(3-甲氧基杂环丁烷-1-基)-1,1-二吡啶-3-基乙醇 380.1765
- 175  (±)-2-(5-氯-2-噻吩基)-1,1-二吡啶-3-基-2-吡咯烷-1-基乙醇 386.1110
- 176  (±)-2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-2-(2-氟-3-甲氧基苯基)-1,1-二吡啶-3-基乙醇 416.1573
- 177  (±)-2-(3-氯苯基)-2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-1,1-二吡啶-3-基乙醇 402.1183
- 178  (±)-2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-2-(3-甲氧基苯基)-1,1-二吡啶-3-基乙醇 398.1674
- 179  2-[(3R,4R)-3,4-二氟吡咯烷-1-基]-2-苯基-1,1-二吡啶-3-基乙醇(非对映体 A) 382.1744
- 180  2-[(3R,4R)-3,4-二氟吡咯烷-1-基]-2-苯基-1,1-二吡啶-3-基乙醇(非对映体 B) 382.1740
- 181  2-(3-氯苯基)-2-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]-1,1-二吡啶-3-基乙醇(非对映体 2:1 混合物) 407.1617
- 182  (±)-1-(2-羟基-1-苯基-2,2-二吡啶-3-基乙基)哌啶-3-醇(非对映体 1:1 混合物) 376.2010


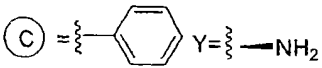
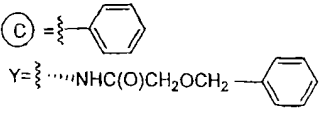
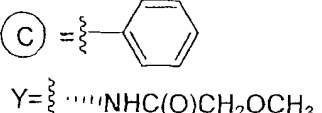
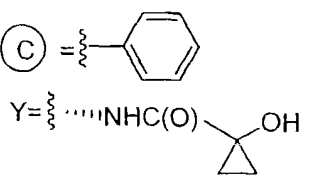
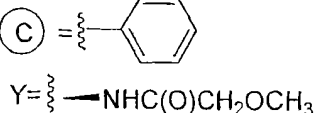
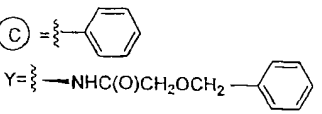
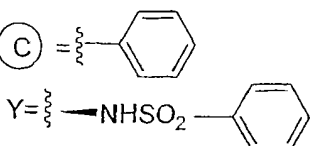
- 183  (±)-3-[2-羟基-1-(3-羟基哌啶-1-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苄腈(非对映体 2:1 混合物) 401.1947
- 184  (±)-1-[2-羟基-1-(3-甲氧基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]哌啶-4-醇 406.2132
- 185  (3R)-1-[1-(3-氯苯基)-2-羟基-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡咯烷-3-醇(非对映体 1:1 混合物) 396.1490
- 186  (3R)-1-[1-(4-氟苯基)-2-羟基-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡咯烷-3-醇(非对映体 1:1 混合物) 380.1770
- 187  (3R)-1-[2-羟基-2,2-二吡啶-3-基-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基]吡咯烷-3-醇(非对映体 1:1 混合物) 446.1694
- 188  2-(3-氯苯基)-2-[(2S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基]-1,1-二吡啶-3-基乙醇(非对映体 A) 410.1642
- 189  2-(4-氟苯基)-2-[(2S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基]-1,1-二吡啶-3-基乙醇(非对映体 A) 394.1943
- 190  (±)-1-(2-羟基-1-苯基-2,2-二吡啶-3-基乙基)-n,n-二甲基哌啶-3-氨磺酰(非对映体 A) 467.2109
- 191  (±)-2-[环丁基(4-甲氧基苯基)氨基]-2-(4-氟苯基)-1,1-二吡啶-3-基乙醇 484.2425
- 192  (±)-2-(环丁基氨基)-2-苯基-1,1-二吡啶-3-基乙醇 346.1918

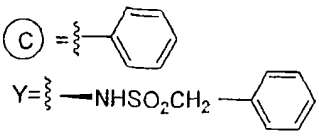
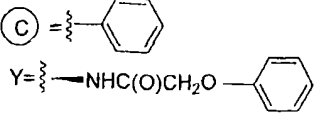
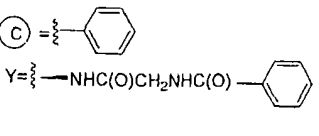
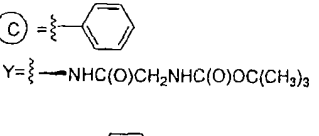
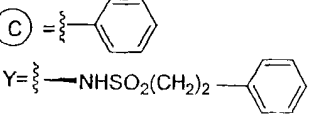
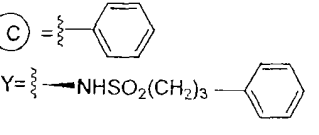
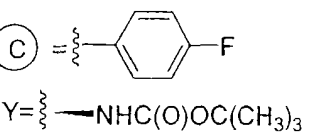
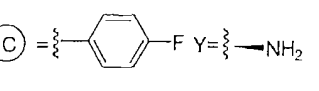
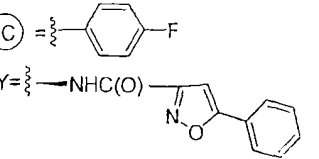
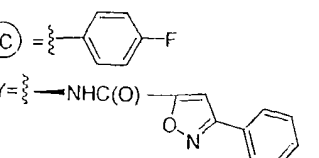
193		(±)-2-(环戊基氨基)-2-苯基-1,1-二吡啶-3-基乙醇	360.2075
194		(±)-2-(环己基氨基)-2-苯基-1,1-二吡啶-3-基乙醇	374.2230
195		(±)-2-(乙氨基)-2-苯基-1,1-二吡啶-3-基乙醇	320.1769
196		(±)-2-(环丁基氨基)-2-(4-氟苯基)-1,1-二吡啶-3-基乙醇	364.1818
197		(±)-2-苯基-1,1-二吡啶-3-基-2-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]乙醇	374.1471
198		(±)-2-苯基-1,1-二吡啶-3-基-2-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]乙醇	376.2016
199		(±)-2-(3-氯苯基)-2-(环丁基氨基)-1,1-二吡啶-3-基乙醇	380.1521
200		(±)-2-(4-氟苯基)-1,1-二吡啶-3-基-2-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]乙醇	392.1378
201		(±)-2-(3-氯苯基)-1,1-二吡啶-3-基-2-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]乙醇	408.1100

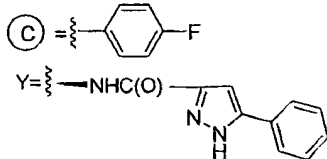
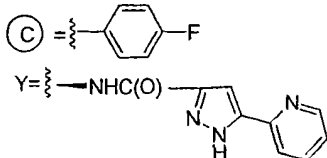
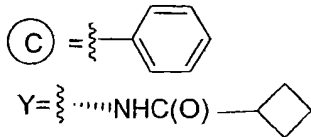
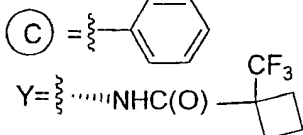
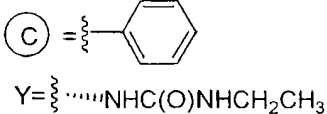
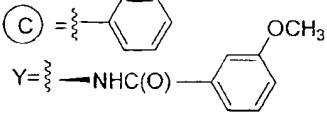
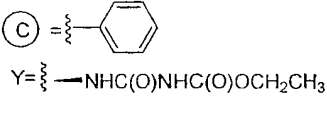
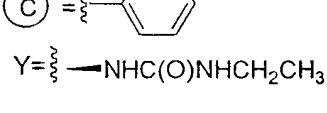
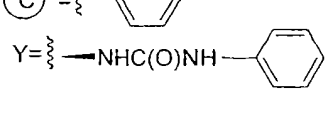
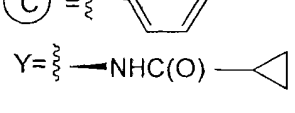
下列化合物是使用本领域技术人员已知的方法、由实施例 1-201 中的化合物制备的。实施例 202、203、281 和 284 分别是通过实施例 48、49、142 和 17 的酸脱保护来制备的。实施例 217 是通过相应的氨基甲酸叔丁基酯的酸脱保护制备的。实施例 204-280、282 和 285 是由实施例 202、203、217 或 284、通过酰化或还原胺化或两者联用来制备的。实施例 283 是通过实施例 1 的 O-烷基化制备的。实施例 286 是通过实施例 77 的三氟乙酸处理制备的，实施例 287 是由实施例 286 制备的。实施例 288 是通过实施例 33 的 MnO_2 氧化来制备的。实施例 289 和 290 分别是通过实施例 82 和 104 的还原制备的。酸 291 是通过钌介导的羰基化、由溴化物 165 制备的，并通过标准酰胺偶合转变为酰胺 292 和 293。酰胺 295 和 296 是以同样方式、由衍生自溴化物 167 的羰

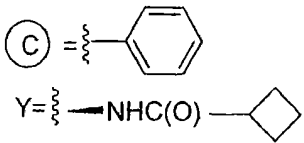
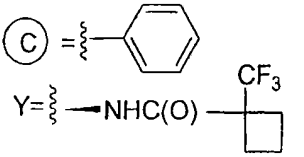
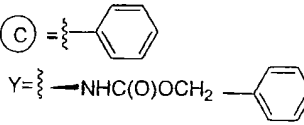
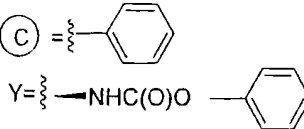
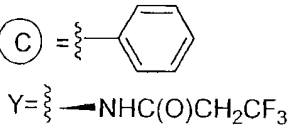
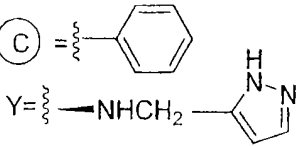
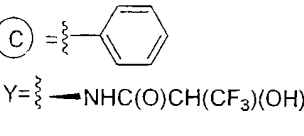
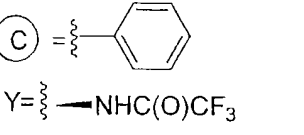
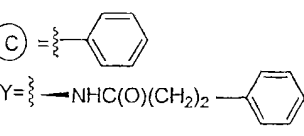
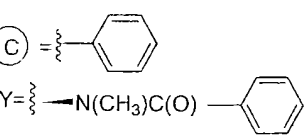
基化的羧酸制备的，酯 294 是使用三甲硅烷基重氮甲烷、由相同酸制备的。实施例 297 是通过实施例 103 的水解制备的。实施例 298 是通过溴化物 38 的钯介导的氰化作用制备的。实施例 299 是通过烯烃二羟基化、由实施例 166 制备的，实施例 300 是通过 NaIO_4 氧化裂解而后硼氢化钠还原、由实施例 299 制备的。实施例 301 是通过实施例 51 的氧化制备的，使用过量甲基格氏试剂，301 转变为 302。

实施例 202 - 302 和 5 - 1

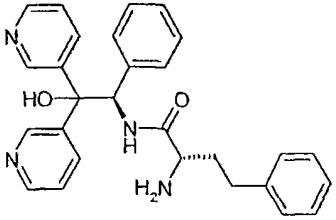
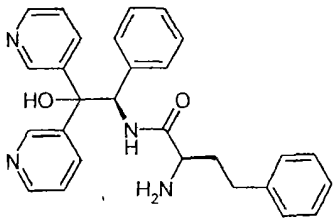
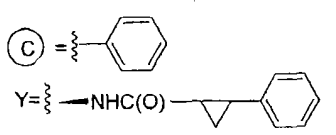
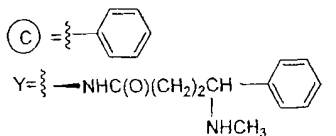
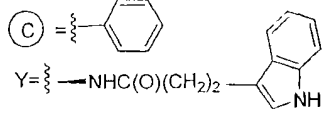
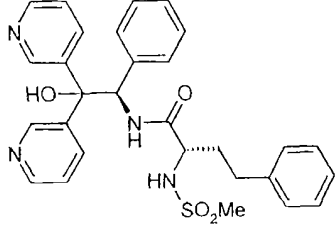
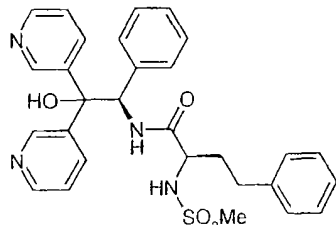
实施例	化合物	名称	MS (M+1)
202		(2S)-2-氨基-2-苯基-1,1-二吡啶-3-基乙醇 (2R)-2-氨基-2-苯基-1,1-二吡啶-3-基乙醇	292.1454
203		醇	292.1455
204		2-(苄氧基)-N-[(1S)-2-羟基-1-苯基-2,2-二吡啶-3-基乙基]乙酰胺	440.1970
205		N-[(1S)-2-羟基-1-苯基-2,2-二吡啶-3-基乙基]-2-甲氧基乙酰胺	364.1657
206		1-羟基-N-[(1S)-2-羟基-1-苯基-2,2-二吡啶-3-基乙基]环丙烷羧酰胺	376.1664
207		N-[(1R)-2-羟基-1-苯基-2,2-二吡啶-3-基乙基]-2-甲氧基乙酰胺	364.2
208		2-(苄氧基)-N-[(1R)-2-羟基-1-苯基-2,2-二吡啶-3-基乙基]乙酰胺	440.1974
209		N-[(1R)-2-羟基-1-苯基-2,2-二吡啶-3-基乙基]-1-苯磺酰胺	432.2

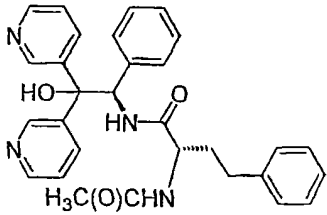
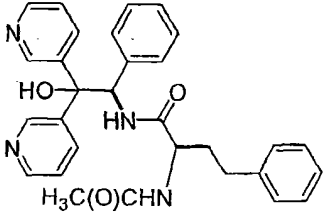
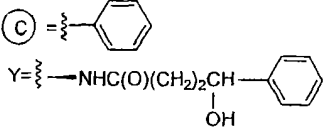
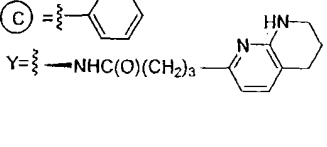
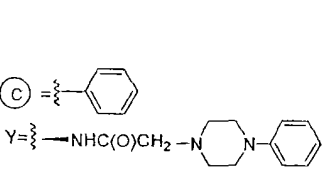
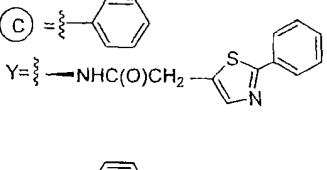
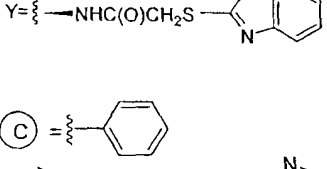
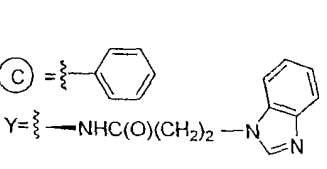
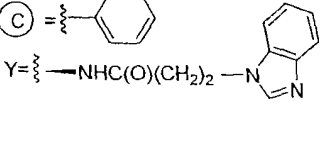
- 210  **N - [(1R) - 2 - 羟基 - 1 - 446.3**
- 苯基 - 2,2 - 二吡啶 - 3
- 基乙基] - 1 - 苯基甲磺
酰胺
- 211  **N - [(1R) - 2 - 羟基 - 1 - 426.4**
- 苯基 - 2,2 - 二吡啶 - 3
- 基乙基] - 2 - 苯氧基乙
酰胺
- 212  **(1R) - N² - 苯甲酰基 - 453.2**
N¹ - (2 - 羟基 - 1 - 苯基
- 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙
基)甘氨酸酰胺
- 213  **(1R) - N² - Boc - N¹ - (2 449.5**
- 羟基 - 1 - 苯基 - 2,2 -
二吡啶 - 3 - 基乙基)甘氨酸
酰胺
- 214  **N - [(1R) - 2 - 羟基 - 1 - 460.0**
- 苯基 - 2,2 - 二吡啶 - 3
- 基乙基] - 2 - 苯乙烷磺
酰胺
- 215  **N - [(1R) - 2 - 羟基 - 1 - 474.2**
- 苯基 - 2,2 - 二吡啶 - 3
- 基乙基] - 3 - 苯丙烷 -
1 - 氨基磺酰
- 216  **(1R) - 1 - (4 - 氟苯基) - 410.1879**
2 - 羟基 - 2,2 - 二吡啶 -
3 - 基乙基氨基甲酸叔丁
基酯
- 217  **(2R) - 2 - 氨基 - 2 - (4 - 310.2**
氟苯基) - 1,1 - 二吡啶 -
3 - 基乙醇
- 218  **N - [(1R) - 1 - (4 - 氟苯 481.3**
基) - 2 - 羟基 - 2,2 - 二
吡啶 - 3 - 基乙基] - 5 -
苯基异噁唑 - 3 - 甲酰胺
- 219  **N - [(1R) - 1 - (4 - 氟苯 481.3**
基) - 2 - 羟基 - 2,2 - 二
吡啶 - 3 - 基乙基] - 3 -
苯基异噁唑 - 5 - 羧酰胺

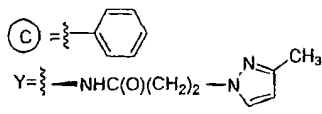
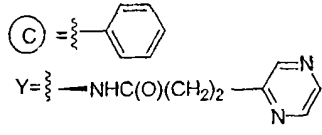
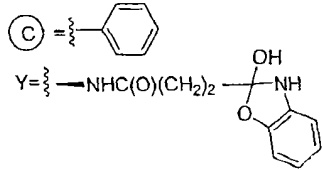
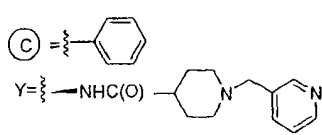
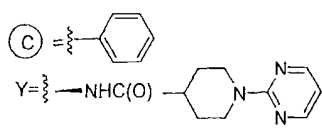
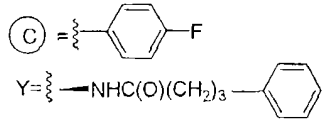
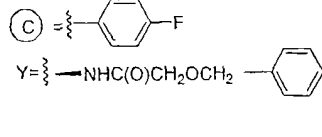
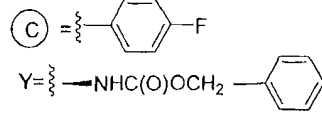
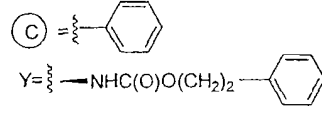
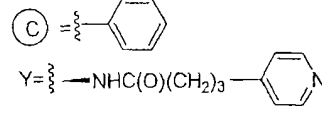
- 220  N - [(1R) - 1 - (4 - 氟苯基) - 2 - 羟基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基] - 3 - 苯基 - 1H - 吡唑 - 5 - 羧酰胺 480.6
- 221  N - [(1R) - 1 - (4 - 氟苯基) - 2 - 羟基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基] - 3 - 吡啶 - 2 - 基 - 1H - 吡唑 - 5 - 羧酰胺 481.3
- 222  N - [(1S) - 2 - 羟基 - 1 - 苯基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基] 环丁烷羧酰胺 374.1886
- 223  N - [(1S) - 2 - 羟基 - 1 - 苯基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基] - 1 - (三氟甲基) 环丁烷羧酰胺 442.1736
- 224  N - 乙基 - N' - [(1S) - 2 - 羟基 - 1 - 苯基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基] 脲 363.1816
- 225  N - [(1R) - 2 - 羟基 - 1 - 苯基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基] - 3 - 甲氧基苯甲酰胺 426.1801
- 226  (1R) - {(2 - 羟基 - 1 - 苯基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基) 氨基 | 羰基} 氨基甲酸乙酯 407.1717
- 227  (1R) - N - 乙基 - N' - (2 - 羟基 - 1 - 苯基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基) 脲 363.1815
- 228  (1R) - N - (2 - 羟基 - 1 - 苯基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基) - N - 苯基脲 411.1816
- 229  N - [(1R) - 2 - 羟基 - 1 - 苯基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基] - 环丙烷羧酰胺 360.1

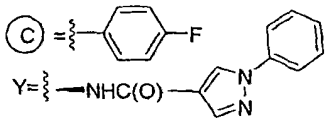
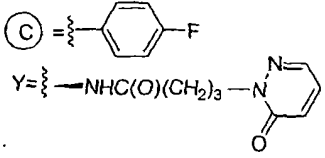
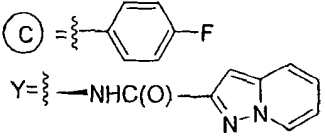
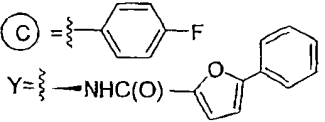
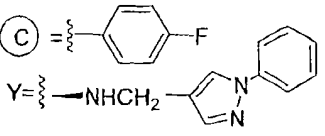
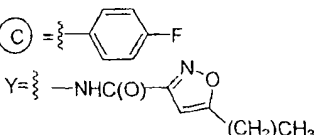
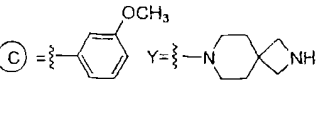
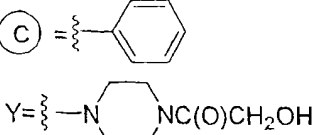
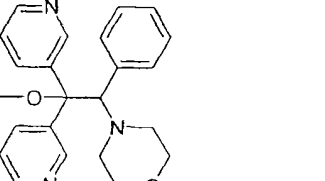
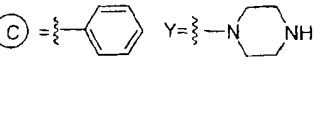
- 230  (1R) - N - (2 - 羟基 - 1 - 374.1855
- 苯基 - 2,2 - 二吡啶 - 3
- 基乙基)环丁烷甲酰胺
- 231  (1R) - N - (2 - 羟基 - 1 - 442.1714
- 苯基 - 2,2 - 二吡啶 - 3
- 基乙基) - 1 - (三氟甲
基)环丁烷羧酰胺
- 232  [(1R) - 2 - 羟基 - 1 - 苯 426.1799
基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基
乙基]氨基甲酸苄基酯
- 233  [(1R) - 2 - 羟基 - 1 - 苯 412.1655
基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基
乙基]氨基甲酸苯基酯
- 234  (1R) - 3,3,3 - 三氟 - N - 402.1405
(2 - 羟基 - 1 - 苯基 - 2,2
- 二吡啶 - 3 - 基乙基)丙
酰胺
- 235  (2R) - 2 - 苯基 - 2 - [(1H 372.1825
- 吡唑 - 5 - 基甲基)氨
基] - 1,1 - 二吡啶 - 3 -
基乙醇
- 236  (1R) - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 418.1369
羟基 - N - (2 - 羟基 - 1
- 苯基 - 2,2 - 二吡啶 - 3
- 基乙基)丙酰胺
- 237  (1R) - 2,2,2 - 三氟 - N - 388.1283
(2 - 羟基 - 1 - 苯基 - 2,2
- 二吡啶 - 3 - 基乙基)乙
酰胺
- 238  (1R) - N - (2 - 羟基 - 1 - 424.2017
- 苯基 - 2,2 - 二吡啶 - 3
- 基乙基) - 3 - 苯基丙酰
胺
- 239  (1R) - N - [(1R) - 2 - 羟 410.1860
基 - 1 - 苯基 - 2,2 - 二吡
啶 - 3 - 基乙基] - N - 甲
基苯甲酰胺

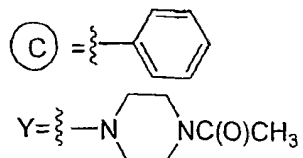
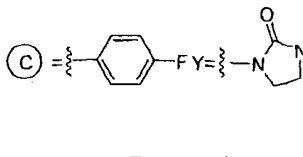
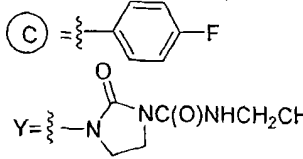
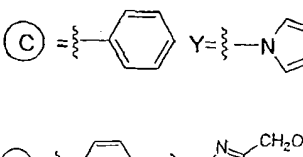
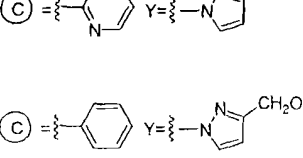
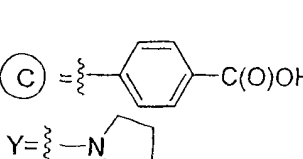
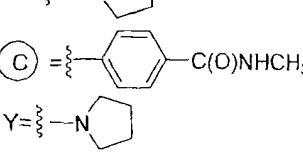
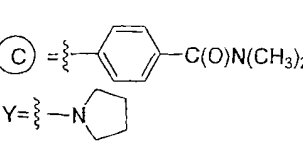
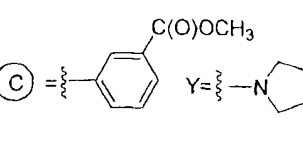
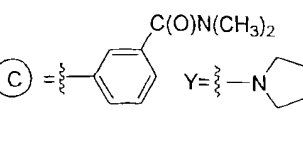
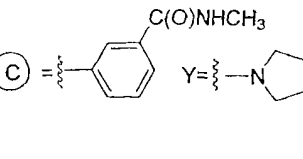

- 240 (1R) - N - (2 - 羟基 - 1 - 426.4
- 苯基 - 2,2 - 二吡啶 - 3
- 基乙基) - 2 - 甲氧基苯
甲酰胺
- 241 (1R) - N - (2 - 羟基 - 1 - 410.1860
- 苯基 - 2,2 - 二吡啶 - 3
- 基乙基) - 2 - 苯乙酰胺
- 242 (1R) - 2 - (苄基氨基) - 2 - 382.1912
- 苯基 - 1,1 - 二吡啶 - 3
- 基乙醇
- 243 (1R) - 2 - [(环丙基甲基) 346.1913
氨基] - 2 - 苯基 - 1,1 -
二吡啶 - 3 - 基乙醇
- 244 (1R) - 2 - [(环己基甲基) 388.2381
氨基] - 2 - 苯基 - 1,1 -
二吡啶 - 3 - 基乙醇
- 245 (2R) - 2 - [(环戊基甲基) 374.2218
氨基] - 2 - 苯基 - 1,1 -
二吡啶 - 3 - 基乙醇
- 246 (1R) - N - (2 - 羟基 - 1 - 438.2174
- 苯基 - 2,2 - 二吡啶 - 3
- 基乙基) - 4 - 苯基丁酰
胺
- 247 [(1S) - 1 - ([(1R) - 2 - 553.2786
羟基 - 1 - 苯基 - 2,2 - 二
吡啶 - 3 - 基乙基]氨基
羰基) - 3 - 苯丙基]氨基
甲酸叔丁基酯
- 248 [(1R) - 1 - ([(1R) - 2 - 553.2787
羟基 - 1 - 苯基 - 2,2 - 二
吡啶 - 3 - 基乙基]氨基
羰基) - 3 - 苯丙基]氨基
甲酸叔丁基酯
- 249 N - [(1R) - 2 - 羟基 - 1 - 452.1950
- 苯基 - 2,2 - 二吡啶 - 3
- 基乙基] - 4 - 氧代 - 4
- 苯基丁酰胺

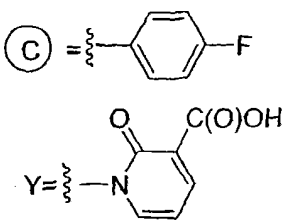
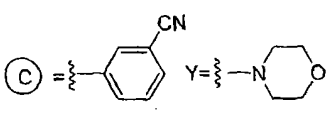
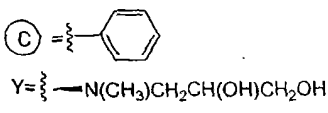
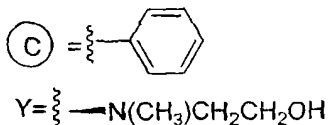
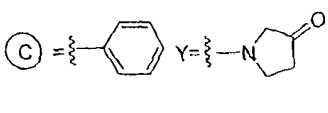
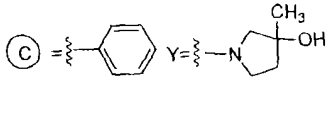
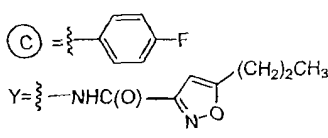
- 250  (2S) - 2 - 氨基 - N - [(1R) - 2 - 羟基 - 1 - 苯基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基] - 4 - 苯基丁酰胺 453.2269
- 251  (2R) - 2 - 氨基 - N - [(1R) - 2 - 羟基 - 1 - 苯基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基] - 4 - 苯基丁酰胺 453.2268
- 252  反式 - N - [(1R) - 2 - 羟基 - 1 - 苯基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基] - 2 - 苯基环丙烷羧酰胺 436.2015
- 253  N - [(1R) - 2 - 羟基 - 1 - 苯基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基] - 4 - (甲基氨基) - 4 - 苯基丁酰胺 467.2435
- 254  N - [(1R) - 2 - 羟基 - 1 - 苯基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基] - 3 - (1H - 吲哚 - 3 - 基)丙酰胺 463.2127
- 255  (2S) - [(1R) - 2 - 羟基 - 1 - 苯基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基] - 2 - [(甲基磺酰基)氨基] - 4 - 苯基丁酰胺 531.2051
- 256  (2S) - [(1R) - 2 - 羟基 - 1 - 苯基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基] - 2 - [(甲基磺酰基)氨基] - 4 - 苯基丁酰胺 531.2054

- 257  (2S)-2-(乙酰氨基)-N-[(1R)-2-羟基-1-苯基-2,2-二吡啶-3-基乙基]-4-苯基丁酰胺 495.2394
- 258  (2R)-2-(乙酰氨基)-N-[(1R)-2-羟基-1-苯基-2,2-二吡啶-3-基乙基]-4-苯基丁酰胺 495.2395
- 259  4-羟基-N-[(1R)-2-羟基-1-苯基-2,2-二吡啶-3-基乙基]-4-苯基丁酰胺 454.2137
- 260  N-[(1R)-2-羟基-1-苯基-2,2-二吡啶-3-基乙基]-4-(5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萆-2-基)丁酰胺 494.2547
- 261  N-[(1R)-2-羟基-1-苯基-2,2-二吡啶-3-基乙基]-2-(4-苯基哌嗪-1-基)乙酰胺 494.2552
- 262  N-[(1R)-2-羟基-1-苯基-2,2-二吡啶-3-基乙基]-2-(2-苯基-1,3-噻唑-5-基)乙酰胺 493.1699
- 263  2-(1,3-苯并噻唑-2-基硫基)-N-[(1R)-2-羟基-1-苯基-2,2-二吡啶-3-基乙基]乙酰胺 499.1249
- 264  3-(1-H-苯并咪唑-1-基)-N-[(1R)-2-羟基-1-苯基-2,2-二吡啶-3-基乙基]丙酰胺 464.2077
- 265  N-[(1R)-2-羟基-1-苯基-2,2-二吡啶-3-基乙基]-3-(1-H-吡唑-1-基)丙酰胺 414.1927

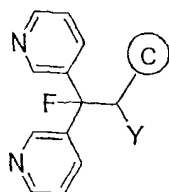
- 266  **N - [(1-R) - 2 - 羟基 - 1 - 苯基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基] - 3 - (3 - 甲基 - 1 - h - 吡唑 - 1 - 基)丙酰胺** 428.2076
- 267  **N - [(1R) - 2 - 羟基 - 1 - 苯基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基] - 3 - 吡啶 - 2 - 基丙酰胺** 426.1920
- 268  **3 - (2 - 羟基 - 2,3 - 二氢 - 1,3 - 苯并咪唑 - 2 - 基) - N - [(1R) - 2 - 羟基 - 1 - 苯基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基]丙酰胺** 483.2040
- 269  **N - [(1R) - 2 - 羟基 - 1 - 苯基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基] - 1 - (吡啶 - 3 - 基甲基)哌啶 - 4 - 羧酰胺** 494.2562
- 270  **N - [(1R) - 2 - 羟基 - 1 - 苯基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基] - 1 - 嘧啶 - 2 - 基哌啶 - 4 - 羧酰胺** 481.2350
- 271  **N - [(1R) - 1 - (4 - 氟苯基) - 2 - 羟基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基] - 4 - 苯基丁酰胺** 456.2089
- 272  **2 - (苄氧基) - N - [(1R) - 1 - (4 - 氟苯基) - 2 - 羟基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基]乙酰胺** 458.1885
- 273  **[(1R) - 1 - (4 - 氟苯基) - 2 - 羟基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基]氨基甲酸苄基酯** 444.1725
- 274  **2 - 苄乙基[(1R) - 2 - 羟基 - 1 - 苯基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基]氨基甲酸酯** 440.1907
- 275  **N - [(1R) - 2 - 羟基 - 1 - 苯基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基] - 4 - 吡啶 - 4 - 基丁酰胺** 439.2129

- 276  N - [(1R) - 1 - (4 - 氟苯基) - 2 - 羟基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基] - 1 - 苯基 - 1H - 吡唑 - 4 - 羧酰胺 480.1830
- 277  N - [(1R) - 1 - (4 - 氟苯基) - 2 - 羟基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基] - 4 - (6 - 氧代吡嗪 - 1 (6H) - 基)丁酰胺 474.1928
- 278  N - [(1R) - 1 - (4 - 氟苯基) - 2 - 羟基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基]吡唑并 [1,5 - a]吡啶 - 2 - 羧酰胺 454.1688
- 279  N - [(1R) - 2 - 羟基 - 1 - 苯基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基] - 5 - 苯基 - 2 - 糠酰胺 462.1818
- 280  (2R) - 2 - 苯基 - 2 - {(1 - 苯基 - 1h - 吡唑 - 4 - 基)甲基}氨基} - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基乙醇 448.2136
- 280a  (±) - N - [1 - (4 - 氟苯基) - 2 - 羟基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基] - 5 - 丙基异噁唑 - 3 - 羧酰胺 447.1849
- 281  (±) - 2 - (2,7 - 二氮杂螺 [3,5] 壬 - 7 - 基) - 2 - (3 - 甲氧基苯基) - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基乙醇 461.2435
- 282  (±) - 2 - 苯基 - 2 - (N - 羟基乙酰基) - 哌嗪 - 1 - 基 - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基乙醇 419.2097
- 283  (±) - 4 - (2 - 甲氧基 - 1 - 苯基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基)吗啉 376.2023
- 284  (±) - 2 - 苯基 - 2 - 哌嗪 - 1 - 基 - 1,1 - 二吡啶 - 3 - 基乙醇 361.2020

- 285  (±)-2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-苯基-1,1-二吡啶-3-基乙醇 403.2126
- 286  (±)-1-[1-(4-氟苯基)-2-羟基-2,2-二吡啶-3-基乙基]咪唑烷-2-酮 379.1575
- 287  (±)-N-乙基-3-[1-(4-氟苯基)-2-羟基-2,2-二吡啶-3-基乙基]-2-氧代咪唑烷-1-甲酰胺 450.1
- 288  (±)-2-苯基-1,1-二吡啶-3-基-2-(1H-吡咯-1-基)-乙醇 342.1607
- 289  (±)-2-[3-(羟甲基)-1H-吡啶-1-基]-2-吡啶-2-基-1,1-二吡啶-3-基乙醇 374.1624
- 290  (±)-2-[4-(羟甲基)-1H-吡啶-1-基]-2-苯基-1,1-二吡啶-3-基乙醇 373.2
- 291  (±)-4-(2-羟基-2,2-二吡啶-3-基-1-吡咯烷-1-基乙基)苯甲酸 390.1795
- 292  (±)-4-(2-羟基-2,2-二吡啶-3-基-1-吡咯烷-1-基乙基)-N-甲基苯甲酰胺 403.2108
- 293  (±)-4-(2-羟基-2,2-二吡啶-3-基-1-吡咯烷-1-基乙基)-N,N-二甲基苯甲酰胺 417.2287
- 294  (±)-3-(2-羟基-2,2-二吡啶-3-基-1-吡咯烷-1-基乙基)苯甲酸甲酯 404.1956
- 295  (±)-3-(2-羟基-2,2-二吡啶-3-基-1-吡咯烷-1-基乙基)-N,N-二甲基苯甲酰胺 417.2301
- 296  (±)-3-(2-羟基-2,2-二吡啶-3-基-1-吡咯烷-1-基乙基)-N-甲基苯甲酰胺 403.2147

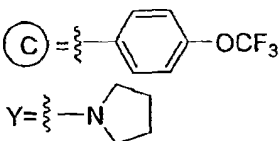
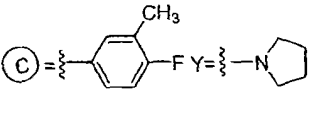
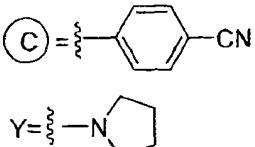
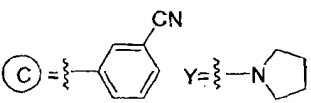
- 297  (±)-1-[1-(4-氟苯基)-2-羟基-2,2-二吡啶-3-基乙基]-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-羧酸 432.1354
- 298  (±)-3-(2-羟基-1-吗啉-4-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)苄腈 387.1817
- 299  (±)-3-[(2-羟基-1-苯基-2,2-二吡啶-3-基乙基)(甲基氨基)丙烷-1,2-二醇(非对映体 1:1 混合物)] 380.1959
- 300  (±)-2-[羟乙基(甲基氨基)-2-苯基-1,1-二吡啶-3-基乙醇] 350.1851
- 301  (±)-1-(2-羟基-1-苯基-2,2-二吡啶-3-基乙基)吡咯烷-3-酮 360.1709
- 302  (±)-1-(2-羟基-1-苯基-2,2-二吡啶-3-基乙基)-3-甲基吡咯烷-3-醇(非对映体 5:1 混合物) 376.2009
- 5-1  (±)-N-[1-(4-氟苯基)-2-羟基-2,2-二吡啶-3-基乙基]-5-丙基异噁唑-3-羧酰胺 447.1849

下列氟化物是按照文献方法、通过用 DAST 处理实施例 1-201 化合物来制备的。化合物 303-319 的结构通过定义下列结构的变量“C”和“Y”表示：

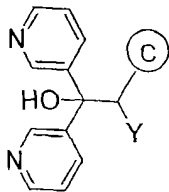


实施例 303-319

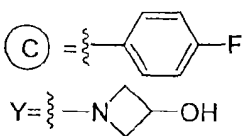
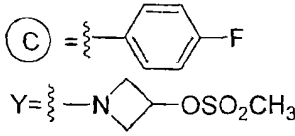
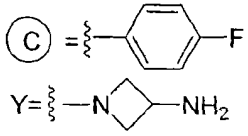
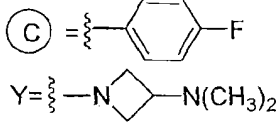
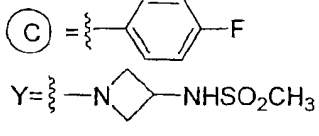
实施例	化合物	名称	MS (M+1)
303		(±)-3,3'-[2-(2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)-1-氟-2-苯乙烷-1,1-二基]联吡啶	346.1719
304		(±)-3,3'-[2-(3-氯苯基)-2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-1-氟代乙烷-1,1-二基]联吡啶	404.2
305		(3R)-1-[2-氟-1-(3-甲氧基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡咯烷-3-醇	394.1921
306		(±)-3,3'-[1-氟-2-吡咯烷-1-基-2-(3-噻吩基)乙烷-1,1-二基]联吡啶	354.1448
307		(±)-3,3'-[1-氟-2-苯基-2-吡咯烷-1-基乙烷-1,1-二基]联吡啶	348.1871
308		(±)-3,3-二氟-1-[2-氟-1-(2-氟-3-甲氧基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]氮杂环丁烷	418.3
309		(±)-3,3'-[1-氟-2-(4-氟苯基)-2-哌啶-1-基乙烷-1,1-二基]联吡啶	380.1938
310		(±)-3,3'-[1-氟-2-(4-甲基苯基)-2-吡咯烷-1-基乙烷-1,1-二基]联吡啶	362.2031
311		(±)-3,3'-[2-(1,3-苯并二氧杂环戊二烯-5-基)-1-氟-2-吡咯烷-1-基乙烷-1,1-二基]联吡啶	392.1822
312		(±)-N-乙基-N-(2-氟-1-苯基-2,2-二吡啶-3-基乙基)环丁烷胺	376.2190
313		(±)-3,3'-[2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-1-氟-2-苯乙烷-1,1-二基]联吡啶	384.1681
314		(±)-3,3'-[1-氟-2-(4-氟-2-甲基苯基)-2-吡咯烷-1-基乙烷-1,1-二基]联吡啶	380.1943
315		(±)-3-氟-N,N-二甲基-3,3-二吡啶-3-基-2-吡咯烷-1-基丙酰胺	343.1932

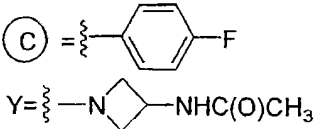
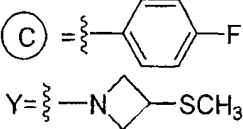
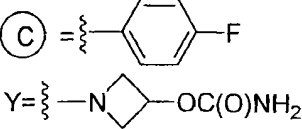
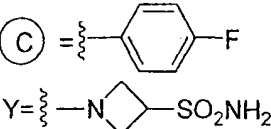
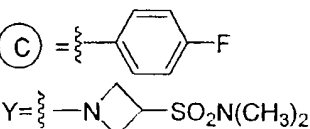
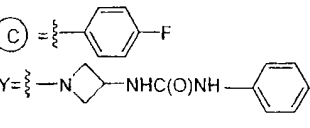
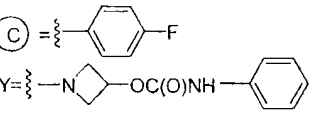
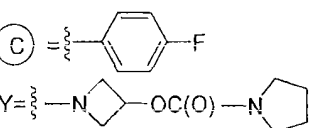
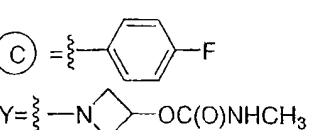
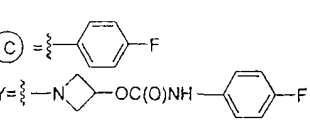
316		(±)-3,3'-{1-氟-2-吡咯烷-1-基-2-[4-(三氟甲氧基)苯基]乙烷-1,1-二基}联吡啶	432.1736
317		(±)-3,3'-[1-氟-2-(4-氟-3-甲基苯基)-2-吡咯烷-1-基乙烷-1,1-二基]联吡啶	380.1957
318		(±)-4-(2-氟-2,2-二吡啶-3-基-1-吡咯烷-1-基乙基)苄腈	373.1834
319		(±)-3-(2-氟-2,2-二吡啶-3-基-1-吡咯烷-1-基乙基)苄腈	373.1828

下列化合物是由 2-(3-{{叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基}氮杂环丁烷-1-基)-2-(4-氟苯基)-1,1-二吡啶-3-基乙醇制备的, 其是按照方案 5、使用本领域技术人员已知的方法制备的。除非另外说明, 化合物 320-334 和 335-342 的结构通过定义下列结构的变量 “C” 和 “Y” 表示:



实施例 320 - 334

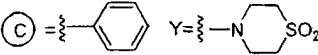
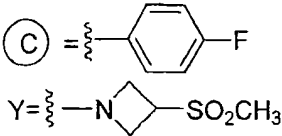
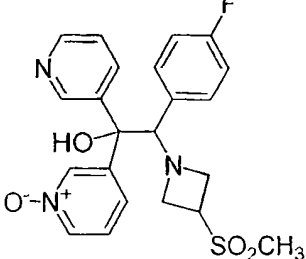
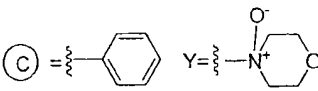
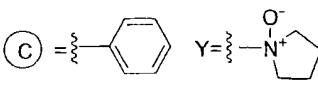
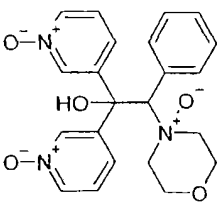
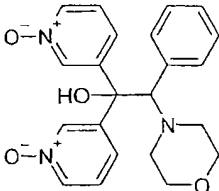
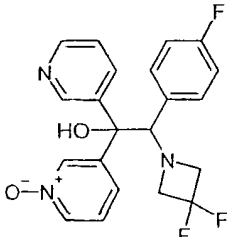
实施例	化合物	名称	MS (M+1)
320		(±)-1-[1-(4-氟苯基)-2-羟基-2,2-二吡啶-3-基乙基]氮杂环丁烷-3-醇	366.1595
321		(±)-1-[1-(4-氟苯基)-2-羟基-2,2-二吡啶-3-基乙基]氮杂环丁烷-3-基-甲磺酸酯	444.1374
322		(±)-2-(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)-2-(4-氟苯基)-1,1-二吡啶-3-基乙醇	365.1763
323		(±)-2-[3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基]-2-(4-氟苯基)-1,1-二吡啶-3-基乙醇	393.2064
324		(±)-N-[1-[1-(4-氟苯基)-2-羟基-2,2-二吡啶-3-基乙基]氮杂环丁烷-3-基]甲磺酰胺	443.1534

- 325  (±)-N-{1-[1-(4-氟苯基)-2-羟基-2,2-吡啶-3-基乙基]氮杂环丁烷-3-基}乙酰胺 407.1857
- 326  (±)-2-(4-氟苯基)-2-[3-(甲硫基)氮杂环丁烷-1-基]-1,1-二吡啶-3-基乙醇 396.1554
- 327  (±)-1-[1-(4-氟苯基)-2-羟基-2,2-吡啶-3-基乙基]氮杂环丁烷-3-基氨基甲酸酯 409.1667
- 328  (±)-1-[1-(4-氟苯基)-2-羟基-2,2-吡啶-3-基乙基]氮杂环丁烷-3-基磺酰胺 429.1357
- 329  (±)-1-[1-(4-氟苯基)-2-羟基-2,2-吡啶-3-基乙基]-N,N-二甲基氮杂环丁烷-3-基磺酰胺 457.1700
- 330  (±)-N-{1-[1-(4-氟苯基)-2-羟基-2,2-吡啶-3-基乙基]氮杂环丁烷-3-基}-N'-苯基脲 484.2135
- 331  (±)-1-[1-(4-氟苯基)-2-羟基-2,2-吡啶-3-基乙基]氮杂环丁烷-3-基苯基氨基甲酸酯 485.1966
- 332  (±)-1-[1-(4-氟苯基)-2-羟基-2,2-吡啶-3-基乙基]氮杂环丁烷-3-基吡咯烷-1-羧酸酯 463.2154
- 333  (±)-1-[1-(4-氟苯基)-2-羟基-2,2-吡啶-3-基乙基]氮杂环丁烷-3-基甲基氨基甲酸酯 423.1845
- 334  (±)-1-[1-(4-氟苯基)-2-羟基-2,2-吡啶-3-基乙基]氮杂环丁烷-3-基(4-氟苯基)氨基甲酸酯 503.1897

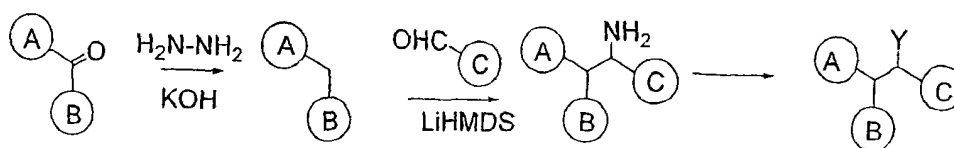
下列化合物是使用本领域技术人员已知的氧化方法、由实施例 1 - 201 中的化合物制备的。MCPBA 氧化用来将实施例 24 转化为 335、

实施例 316 转化为 336 和 337、实施例 1 转化为 338、实施例 16 转化为 339。甲基三氧代铈用来将实施例 1 转化为 340 和 341、实施例 170 转化为 342。

实施例 335 - 342

实施例	化合物	名称	MS (M+1)
335		(±)-2-(1,1-二氧化硫 吗啉-4-基)-2-苯基- 1,1-二吡啶-3-基乙醇	410.1513
336		(±)-2-(4-氟苯基)-2 -[3-(甲基磺酰基)氮杂环 丁烷-1-基]-1,1-二吡 啶-3-基乙醇	428.1457
337		(±)-2-(4-氟苯基)-2 -[3-(甲基磺酰基)氮杂环 丁烷-1-基]-1-(1-氧 化吡啶-3-基)-1-吡啶 -3-基乙醇(非对映体 1:1 混合物)	444.1391
338		(±)-2-(4-氧化吗啉-4 -基)-2-苯基-1,1-二 吡啶-3-基乙醇	378.1799
339		(±)-2-(1-氧化吡咯烷 -1-基)-2-苯基-1,1- 二吡啶-3-基乙醇	362.1859
340		(±)-2-(4-氧化吗啉-4 -基)-1,1-双(1-氧化吡 啶-3-基)-苯乙醇	410.1711
341		(±)-2-吗啉-4-基- 1,1-双(1-氧化吡啶-3- 基)-2-苯乙醇	394.1762
342		(±)-2-(3,3-二氟氮杂 环丁烷-1-基)-2-(4- 氟苯基)-1-(1-氧化吡 啶-3-基)-1-吡啶-3 -基乙醇(1:1 非对映体混 合物)	402.1447

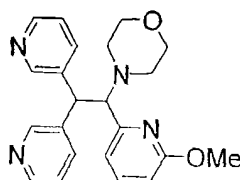
方案 6



方案中的变量 C、B、A 和 Y 如“式 I”中所定义。

实施例 343

(±)-4-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吗啉



步骤 A

将二吡啶-3-基甲酮(1-1, 2.630 克, 14.28 毫摩尔)悬浮在乙二醇(28 毫升)中。加入 KOH (1.682 克, 29.98 毫摩尔), 并在 RT 搅拌反应 1 小时, 直至大部分固体溶解。加入胍一水合物(1.596 毫升, 32.84 毫摩尔), 并将混合物加热至 185℃。1 小时 45 分钟之后, 将反应冷却至 RT, 用 H₂O (150 毫升)稀释, 并用 CH₂Cl₂ (4 x 100 毫升)提取。用水洗涤、用盐水(2x)洗涤合并的有机物, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到 3-(吡啶-3-基甲基)吡啶浅黄色固体。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.52 - 8.49 (m, 4H), 7.47 - 7.45 (m, 2H), 7.25 - 7.22 (m, 2H), 3.99 (s, 2H).[M+H]⁺ = 171.2。

步骤 B

将 LiHMDS(2.45 毫升, 1.2 M, 在 THF 中, 2.94 毫摩尔)加入到热干燥的圆底烧瓶中。将混合物冷却至 0℃, 然后加入 6-甲氧基吡啶-2-甲醛(Comins, Daniel L.; Killpack, Michael O. J.Org.Chem. 1990, 55, 69 - 73, 161 毫克, 1.18 毫摩尔)。30 分钟之后, 加入二-3-吡啶基甲烷(200 毫克, 1.18 毫摩尔)的干燥 THF (2.0 毫升)溶液。2

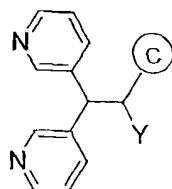
小时后，将混合物升温至 RT，用饱和 NH_4Cl 淬灭，用 CH_2Cl_2 (3x) 和 $i\text{BuOH}$ (2x) 提取。将合并的有机层干燥(MgSO_4)，并浓缩。将残余物接纳在 MeOH (5 毫升) 中，并加入 H_2NOH (0.4 毫升, 50%, 在 H_2O 中)。18 小时后，将混合物浓缩。利用快速柱(梯度, 0 - 10% $\text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$)，得到 1 - (6 - 甲氧基吡啶 - 2 - 基) - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙胺浅黄色油(168 毫克, 47%): $^1\text{H} - \text{NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.64 (d, $J = 1.95$ Hz, 1 H), 8.51 (dd, $J = 1.46$ and 3.17 Hz, 1 H), 8.36 (d, $J = 1.95$ Hz, 1 H), 8.32 (dd, $J = 1.46$ and 3.18 Hz, 1 H), 7.76 (d, $J = 7.82$ Hz, 1 H), 7.49 (d, $J = 8.06$ Hz, 1 H), 7.37 - 7.27 (m, 2 H), 7.09 (m, 1 H), 6.56 (d, $J = 7.08$ Hz, 1 H), 6.52 (d, $J = 7.81$ Hz, 1 H), 4.59 (d, $J = 9.28$ Hz, 1 H), 4.42 (d, $J = 9.28$ Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H)。

步骤 C

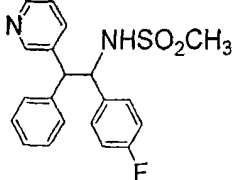
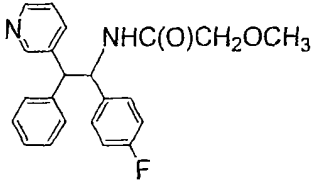
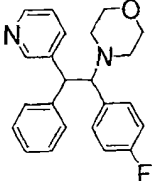
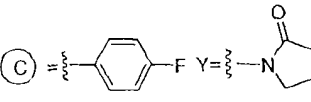
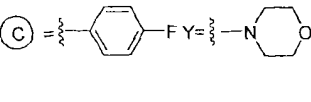
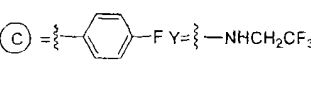
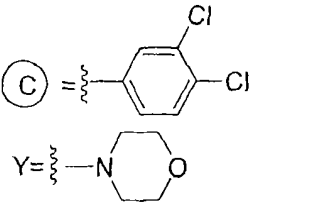
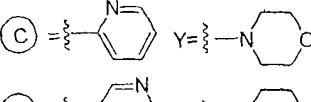
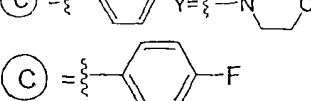
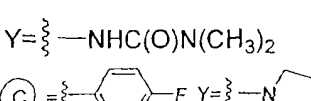

向 1 - (6 - 甲氧基吡啶 - 2 - 基) - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙胺(75 毫克, 0.25 毫摩尔)的 CH_3CN (1 毫升)溶液中加入 2,2' - 氧基二乙醛的水(1.47 毫升, 0.5 M, 0.73 毫摩尔)溶液。10 分钟之后，加入 NaBH_3CN (92 毫克, 1.47 毫摩尔)。2 小时之后，加入 1N HCl (2 毫升)。1 小时后，将 pH 值调节至 8，用 CH_2Cl_2 (3x) 和 $i\text{BuOH}$ (1x) 提取混合物。将合并的有机层干燥(MgSO_4)，并浓缩。利用快速柱(梯度, 0 - 10% $\text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$)，得到混合馏份。将含有产物的馏份集中，并浓缩。通过反相 HPLC (5 - 100% $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O} + 0.1\%$ TFA) 将混合物纯化。将含有产物的馏份集中，用饱和 NaHCO_3 使其呈碱性，并用 CH_2Cl_2 (3x) 提取。将合并的有机层干燥(MgSO_4)，过滤并浓缩，得到标题化合物(15 毫克, 16%)白色固体: $^1\text{H} - \text{NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.70 (bs, 1 H), 8.48 (bs, 1 H), 8.39 (bs, 1 H), 8.26 (bd, $J = 3.9$ Hz, 1 H), 7.71 (d, $J = 7.82$ Hz, 1 H), 7.44 - 7.36 (m, 2 H), 7.28 (m, 1 H), 7.03 (m, 1 H), 6.52 (m, 2 H), 5.01 (d, $J = 11.72$ Hz, 1 H), 4.27 (d, $J = 11.72$ Hz, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.49 (m, 2 H), 3.35 (m, 2 H), 2.63 (m, 2 H), 2.42 (m, 2 H); HRMS, $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+1$) 计算值, 377.1972; 测定值 377.1944。

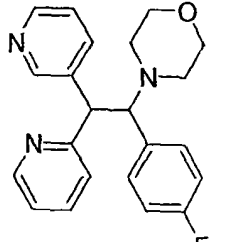
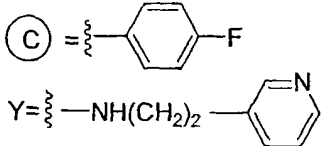
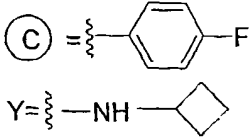
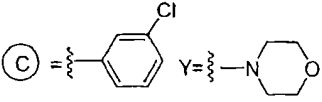
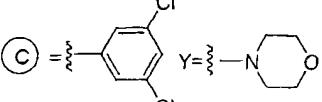
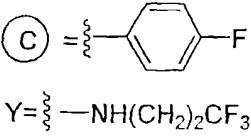
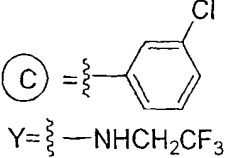
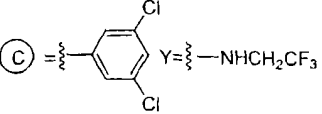
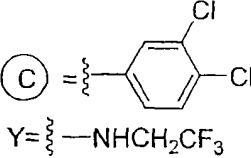
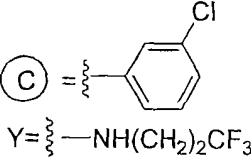
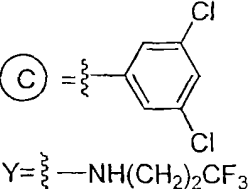
下列化合物是按照方案 6 制备的，其中方案中的中间体是按照文献方法修饰的。实施例 347 是通过相应的(1 - 芳基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基)胺与 4 - 氯丁酰氯反应、而后在碱性条件下闭环来制备的。

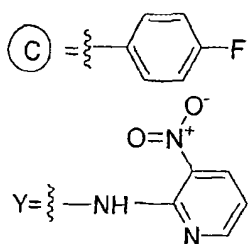
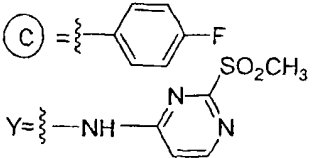
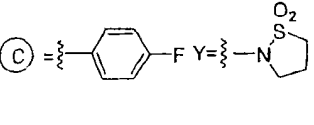
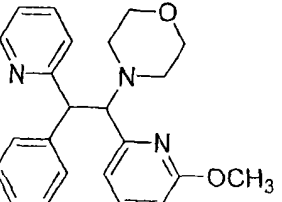
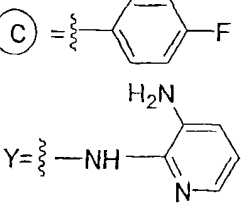
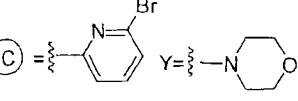
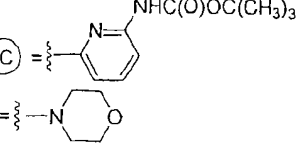
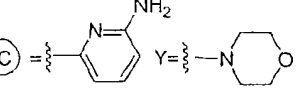
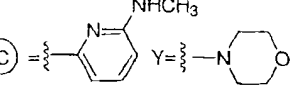
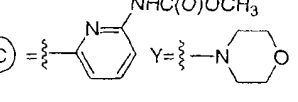
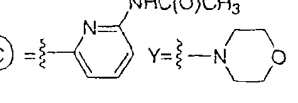
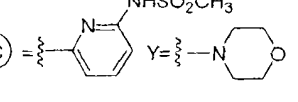
实施例 368 是通过胺与 3-氯丙磺酰氯反应、而后在碱性条件下闭环来制备的。实施例 372、375-378 是通过 371 与相应的氨基甲酸酯、酰胺、氯磺酰或脲的钨催化胺化来制备的。实施例 373 是通过 372 的脱保护制备的。实施例 379 是通过 372 的甲基化作用和脱保护来制备的。实施例 380 和 381 是使用 Tschaen 等人(J. Org. Chem. 1995, 60, 4324)的方法、由相应的(1-芳基-2,2-二吡啶-3-基乙基)胺制备的。实施例 394 是通过在还原胺化条件下、用甲基-4-溴-2-氧代戊酸酯处理相应的伯胺来制备的。实施例 394 中的化合物的酯还原,提供实施例 395。实施例 394 中的化合物的酯水解,提供相应的羧酸,将其进行标准肽偶合条件,提供实施例 396、397 和 398 中的酰胺。实施例 401 是按照公开方法(Tetrahedron Lett. 2000, 41, 8735)、通过[1-(3-溴苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]胺与[甲基(2-氧代乙基)氨基](氧代)乙酸甲酯的还原胺化来制备的。实施例 405 和 406 是通过相应的(1-芳基-2,2-二吡啶-3-基乙基)胺与 2-氯乙基氯甲酸酯反应、而后在碱性条件下闭环来制备的。除非另外说明,化合物 344-420 和 6-1 至 6-87 的结构通过定义下列结构的变量“C”和“Y”表示:

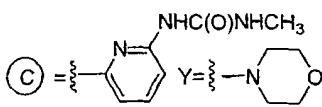
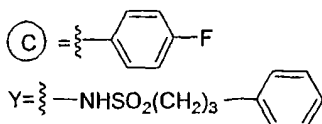
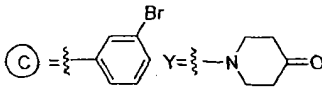
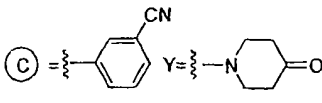
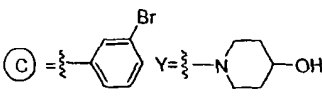
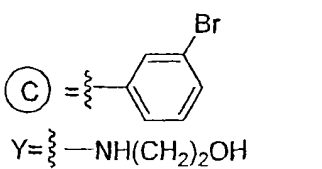
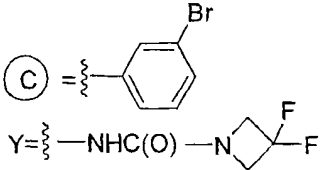
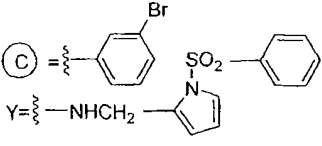
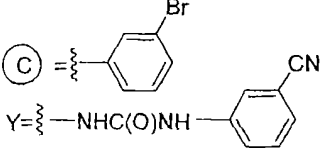
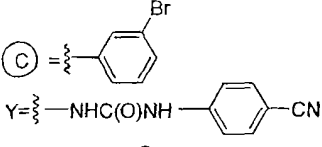
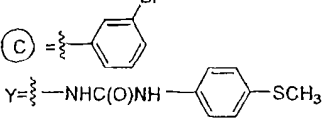
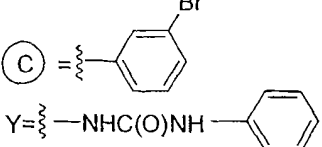


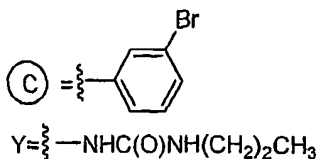

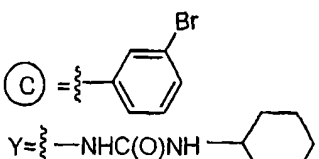
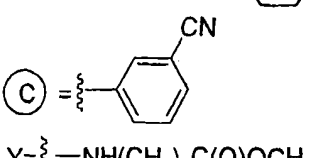
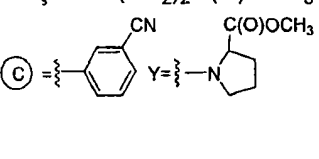
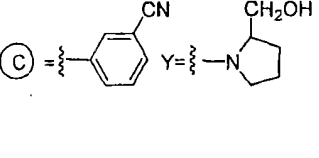
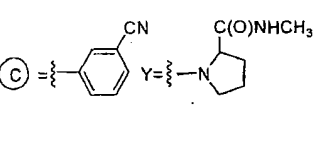
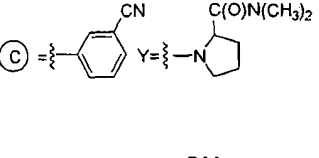
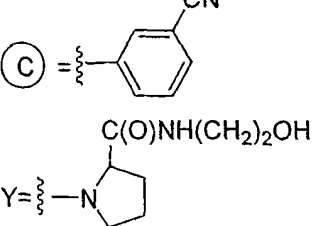
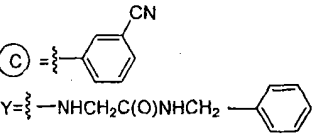
实施例 344 - 420 和 6 - 1 至 6 - 87

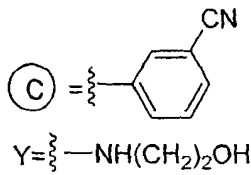
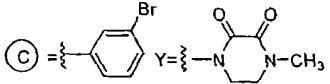
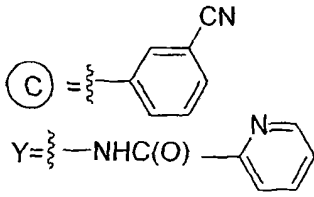
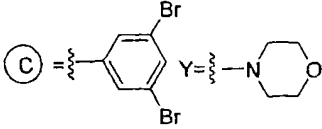
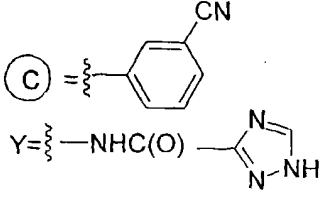
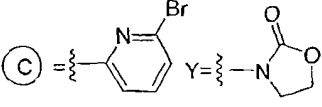
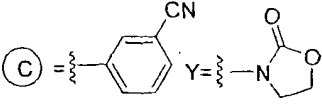
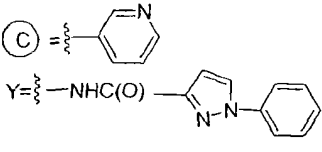
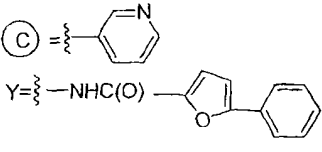
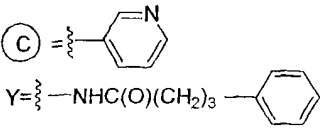
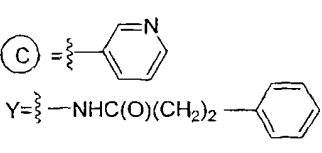
实施例	化合物	名称	MS (M+1)
344		(±)-N-[1-(4-氟苯基)-2-苯基-2-吡啶-3-基乙基]甲磺酰胺	371.3
345		(±)-N-[1-(4-氟苯基)-2-苯基-2-吡啶-3-基乙基]-2-甲氧基乙酰胺	365.1642
346		(±)-4-[1-(4-氟苯基)-2-苯基-2-吡啶-3-基乙基]吗啉	363.1862
347		(±)-1-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡咯烷-2-酮	362.1663
348		(±)-4-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吗啉	364.1
349		(±)-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基](2,2,2-三氟乙基)胺	376.2
350		(±)-4-[1-(3,4-二氯苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吗啉	414.1111
351		(±)-4-(1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)吗啉	347.1893
352		(±)-4-(1,2,2-三吡啶-3-基乙基)吗啉	347.1896
353		(±)-N'-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-N,N-二甲脲	365.1763
354		(±)-3,3'-[2-(4-氟苯基)-2-吡咯烷-1-基乙烷-1,1-二基]联吡啶	348.1879

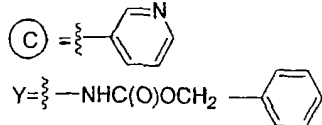
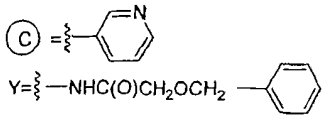
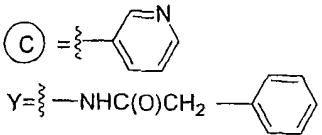
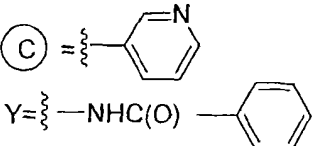
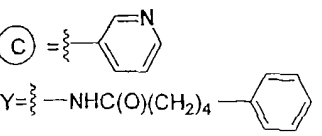
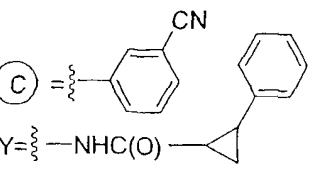
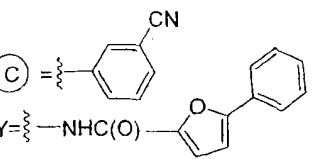
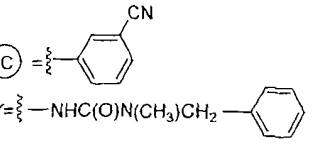
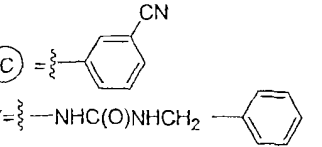
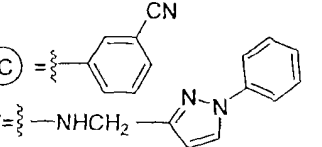
- 355  (±)-4-[1-(4-氟苯基)-2-吡啶-2-基-2-吡啶-3-基乙基]吗啉 364.1834
- 356  (±)-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基](2-吡啶-3-基乙基)胺 399.2
- 357  (±)-N-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]环丁胺 347.9
- 358  (±)-4-[1-(3-氯苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吗啉 380.1504
- 359  (±)-4-[1-(3,5-二氯苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吗啉 414.1114
- 360  (±)-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基](3,3,3-三氟丙基)胺 390.1
- 361  (±)-[1-(3-氯苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基](2,2,2-三氟乙基)胺 392.1
- 362  (±)-[1-(3,5-二氯苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基](2,2,2-三氟乙基)胺 426.0
- 363  (±)-[1-(3,4-二氯苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基](2,2,2-三氟乙基)胺 427.8
- 364  (±)-N-[1-(3-氯苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-3,3,3-三氟丙-1-胺 406.0
- 365  (±)-N-[1-(3,5-二氯苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-3,3,3-三氟丙-1-胺 441.8

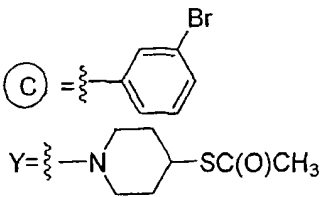
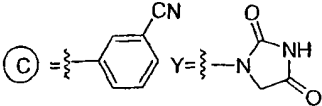
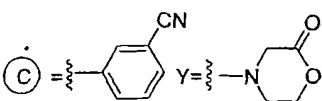
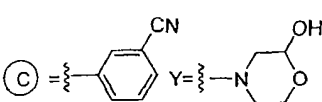
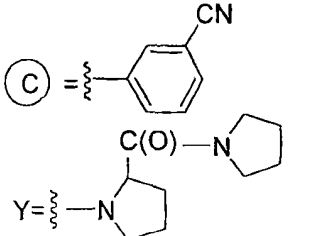
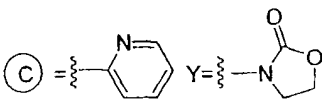
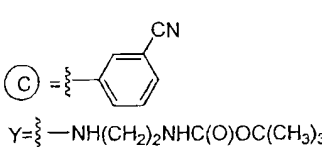
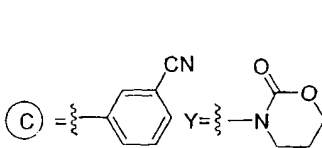
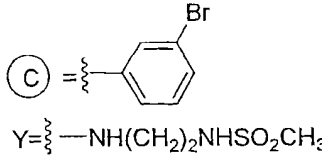
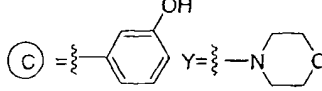
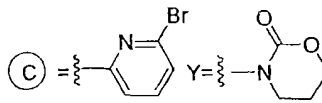
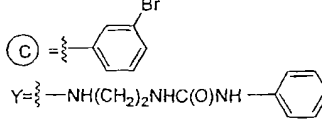
- 366  (±)-N-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-3-硝基吡啶-2-胺 416.1
- 367  (±)-N-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-2-(甲基磺酰基)吡啶-4-胺 450.1
- 368  (±)-3,3'-[2-(1,1-二氧代异噻唑烷-2-基)-2-(4-氟苯基)乙烷-1,1-二基]联吡啶 398.1
- 369  (±)-4-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2-苯基-2-吡啶-2-基乙基]吗啉 398.1830 (M+Na+)
- 370  (±)-N-2-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2,3-二胺 386.1
- 371  (±)-4-[1-(6-溴代吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吗啉 425.1005
- 372  (±)-[6-(1-吗啉-4-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁基酯 462.2547
- 373  (±)-6-(1-吗啉-4-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2-胺 362.1957
- 374  (±)-N-甲基-6-(1-吗啉-4-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2-胺 376.2126
- 375  (±)-[6-(1-吗啉-4-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基]氨基甲酸甲酯 420.2017
- 376  (±)-N-[6-(1-吗啉-4-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基]乙酰胺 404.2068
- 377  (±)-N-[6-(1-吗啉-4-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基]甲磺酰胺 440.1734

- 378  (±)-N-甲基-N'-[6-(1-吗啉-4-基-2,2-吡啶-3-基乙基)吡啶-2-基]脲 419.2182
- 379  (±)-N-[4-(1-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-3-苯丙烷-1-氨磺酰 476.1794
- 380  (±)-1-[1-(3-溴苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-哌啶-4-酮 436.1023
- 381  (±)-3-[1-(4-氧代哌啶-1-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]腈 383.1859
- 382  (±)-1-[1-(3-溴苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-哌啶-4-醇 438.1181
- 383  (±)-2-[[1-(3-溴苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]氨基]乙醇 398.0875
- 384  (±)-N-[1-(3-溴苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羧酰胺 473.0779
- 385  (±)-[1-(3-溴苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基][1-(苯磺酰)-1H-吡咯-2-基]甲基胺 573.0959
- 386  (±)-N-[1-(3-溴苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-N'-(3-氰基苯基)脲 498.0930
- 387  (±)-N-[1-(3-溴苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-N'-(4-氰基苯基)脲 498.0930
- 388  (±)-N-[1-(3-溴苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-N'-[4-(甲硫基)苯基]脲 519.0850
- 389  (±)-N-[1-(3-溴苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-N'-苯基脲 473.0966

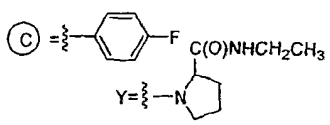
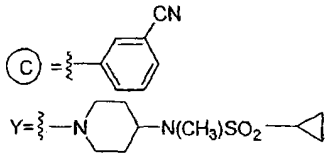
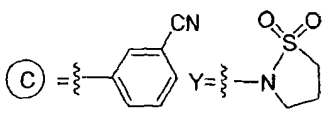
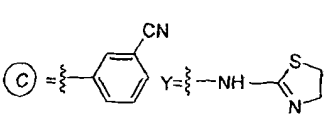
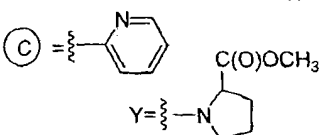
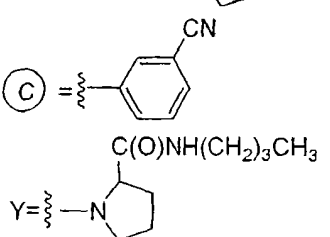
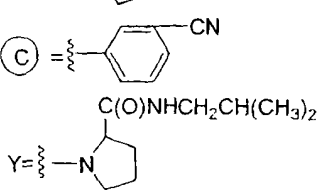
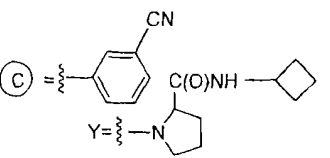
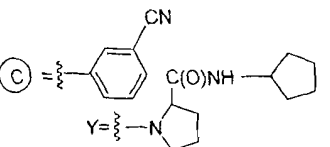
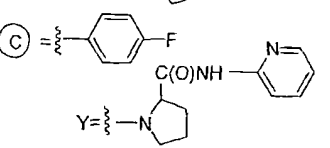
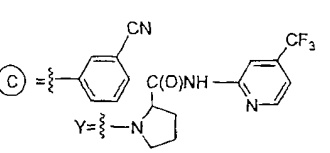
- 390  (±)-N-[1-(3-溴苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-N'-丙基脲 439.1134
- 391  (±)-N-[1-(3-溴苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-N'-甲脲 411.0821
- 392  (±)-N-[1-(3-溴苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-N'-环己基脲 479.1448
- 393  (±)-N-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-β-丙氨酸甲酯 387.1815
- 394  (±)-1-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]脯氨酸甲酯(非对映体A) 413.1978
- 395  (±)-3-{1-[2-(羟甲基)吡咯烷-1-基]-2,2-二吡啶-3-基乙基}苄腈(非对映体A) 385.2020
- 396  (±)-1-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-N-甲基脯氨酸酰胺(非对映体A) 412.2137
- 397  (±)-1-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-N,N-二甲基脯氨酸酰胺(非对映体A) 446.2291
- 398  (±)-1-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-N-(2-羟乙基)脯氨酸酰胺(非对映体A) 442.2235
- 399  (±)-N¹-苯甲基-1-N₂-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]甘氨酸酰胺 448.2143

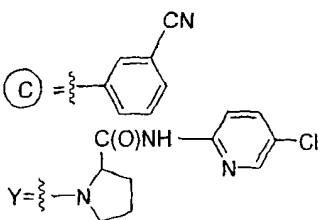
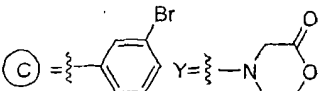
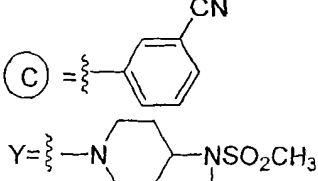
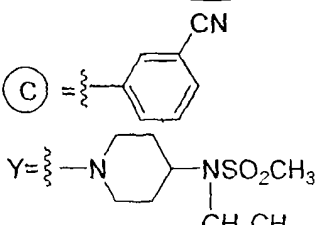
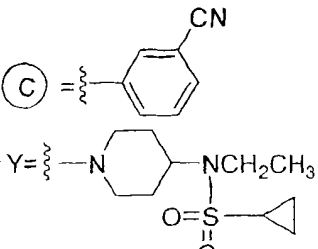
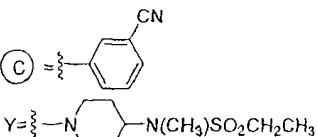
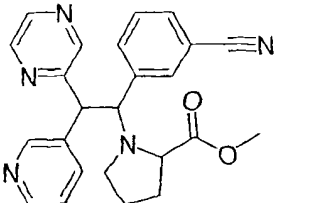
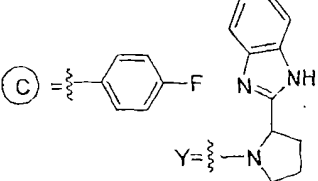
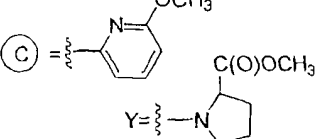
- 400  (±)-3-[1-(2-羟乙基)氨基]-2,2-二吡啶-3-基乙基} 苄腈 345.1
- 401  (±)-1-[1-(3-溴苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-4-甲基哌嗪-2,3-二酮 465.0928
- 402  (±)-N-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-羧酰胺 406.1652
- 403  (±)-4-[1-(3,5-二溴苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吗啉 502.0123
- 404  (±)-N-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-1H-1,2,4-三唑-3-羧酰胺 396.1578
- 405  (±)-3-[1-(6-溴代吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-1,3-噁唑烷-2-酮 425.0603
- 406  (±)-3-[1-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苄腈 371.1473
- 407  (±)-1-苯基-N-(1,2,2-三吡啶-3-基乙基)-1H-吡唑-4-羧酰胺 447.1928
- 408  (±)-5-苯基-N-(1,2,2-三吡啶-3-基乙基)-2-糠酰胺 447.1814
- 409  (±)-4-苯基-N-(1,2,2-三吡啶-3-基乙基)丁酰胺 423.2181
- 410  (±)-3-苯基-N-(1,2,2-三吡啶-3-基乙基)丙酰胺 409.2021

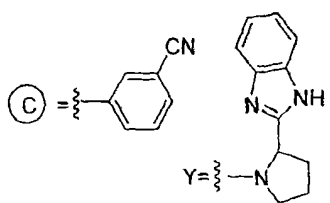
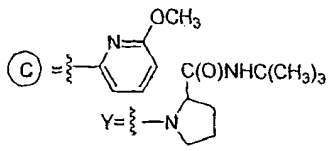
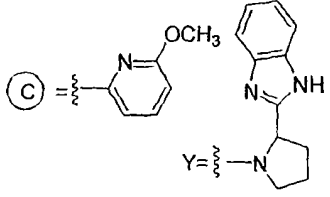
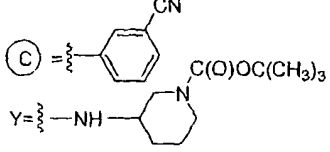
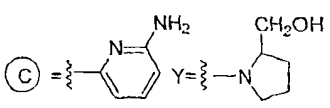
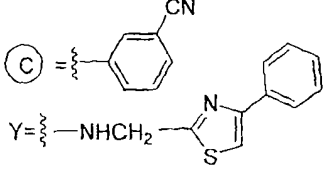
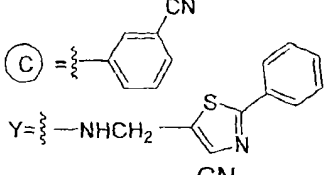
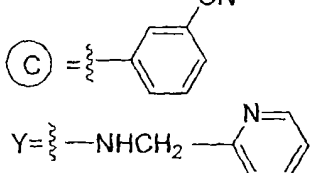
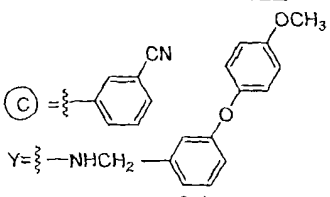
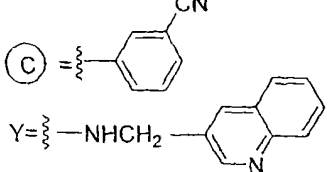
- 411  (±)-(1,2,2-三吡啶-3-基乙基)氨基甲酸苄基酯 411.1805
Y = $\text{NHC(O)OCH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$
- 412  (±)-2-(苄氧基)-N-(1,2,2-三吡啶-3-基乙基)乙酰胺 425.1955
Y = $\text{NHC(O)CH}_2\text{OCH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$
- 413  (±)-2-苯基-N-(1,2,2-三吡啶-3-基乙基)乙酰胺 395.1867
Y = $\text{NHC(O)CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$
- 414  (±)-N-(1,2,2-三吡啶-3-基乙基)苯甲酰胺 381.1671
Y = $\text{NHC(O)-C}_6\text{H}_5$
- 415  (±)-5-苯基-N-(1,2,2-三吡啶-3-基乙基)戊酰胺 437.6
Y = $\text{NHC(O)(CH}_2)_4\text{-C}_6\text{H}_5$
- 416  (±)-N-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-2-苯基-环丙烷羧酰胺 445.1980
Y = $\text{NHC(O)-C}_3\text{H}_5\text{-C}_6\text{H}_5$
- 417  (±)-N-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-5-苯基-2-糠酰胺 471.1780
Y = $\text{NHC(O)-C}_5\text{H}_4\text{O-C}_6\text{H}_5$
- 418  (±)-N-苄基-N'-[1(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-N-甲脲 448.2105
Y = $\text{NHC(O)N(CH}_3)_2\text{-C}_6\text{H}_5$
- 419  (±)-N-苄基-N'-[1(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]脲 434.1936
Y = $\text{NHC(O)NHCH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$
- 420  (±)-3-(1-[(1-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基]氨基)乙基)苄胺 457.7
Y = $\text{NHCH}_2\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}_2\text{-C}_6\text{H}_5$

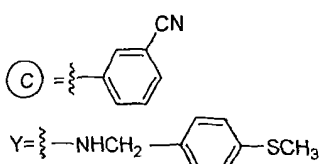
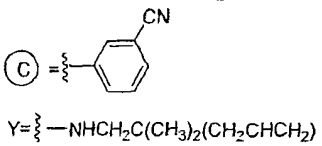
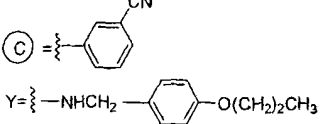
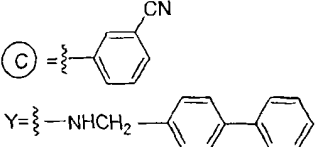
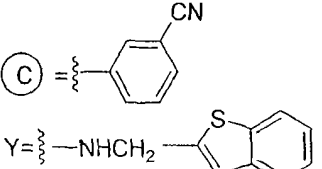
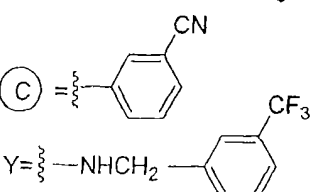
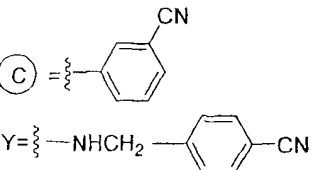
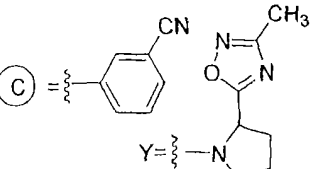
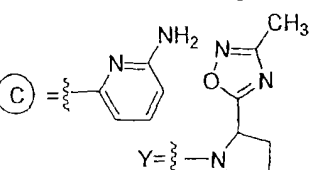
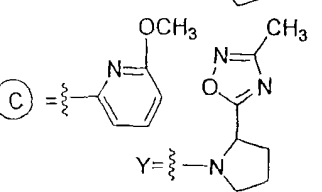
6-1		(S) - { 1 - [1 - (3 - 溴苯基) - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基] 哌啶 - 4 - 基 } 硫代乙酸酯 (ethanethioate)	496.1062
6-2		(±) - 3 - [1 (2,4 - 二氧代咪唑烷 - 1 - 基) - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基] 苄腈	384.1
6-3		(±) - 3 - [1 - (2 - 氧代吗啉 - 4 - 基) - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基] 苄腈	385.1655
6-4		(±) - 3 - [1 - (2 - 羟基吗啉 - 4 - 基) - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基] 苄腈	387.1815
6-5		(±) - 1 - [1 - (3 - 氰基苯基) - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基] - N,N - 双(1 - {1 - [1 - (3 - 氰基苯基) - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基] 脯氨酸基} - 吡咯烷 - 2 - 基) 脯氨酸酰胺	452.2435
6-6		(±) - 3 - (1 - 吡啶 - 2 - 基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基) - 1,3 - 噁唑烷 - 2 - 酮	347.1487
6-7		(±) - 2 - {[1 - (3 - 氰基苯基) - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基] 氨基} 乙基氨基甲酸叔丁基酯	444.2414
6-8		(±) - 3 - [1 - (2 - 氧代 - 1,3 - 氧杂氮杂环己烷 - 3 - 基) - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基] 苄腈	384.1655
6-9		(±) - N - (2 - {[1 - (3 - 溴苯基) - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基] 氨基} 乙基) 甲磺酰胺	475.08
6-10		(±) - 3 - (1 - 吗啉 - 4 - 基 - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基) 酚	362.1864
6-11		(±) - 3 - [1 - (6 - 溴代吡啶 - 2 - 基) - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基] - 1,3 - 氧杂氮杂环己烷 - 2 - 酮	439.0767
6-12		(±) - N - (2 - {[1 - (3 - 溴苯基) - 2,2 - 二吡啶 - 3 - 基乙基] 氨基} - 乙基) - n' - 苯基脲	516.1428

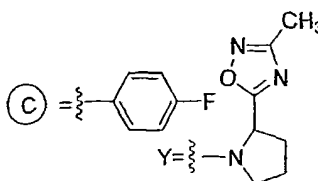
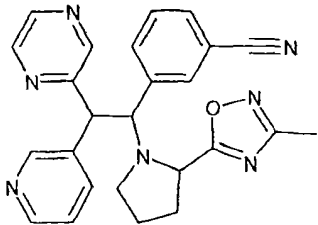
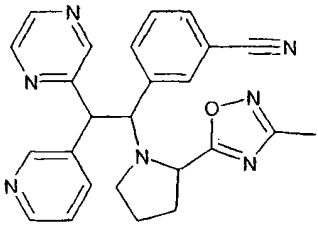
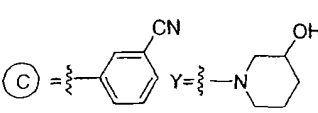
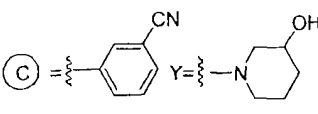
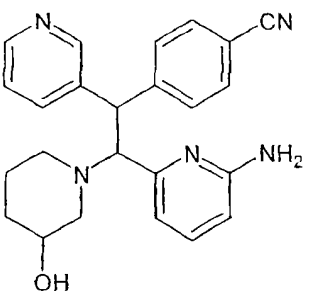
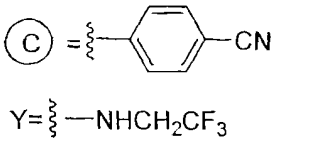
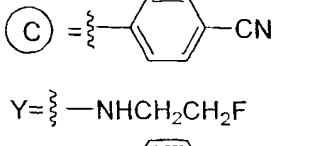
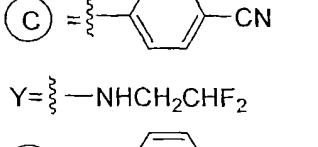
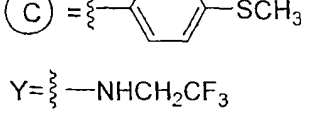
6-13		(±)-N-(叔丁基)-1-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]脯氨酸酰胺	454.261
6-14		(±)-1-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-哌啶基脯氨酸酰胺	466.2577
6-15		(±)-1-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-N-环己基脯氨酸酰胺	480.1538
6-16		(±)-1-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-N-苯基脯氨酸酰胺	474.2268
6-17		(±)-1-[1-(6-溴代吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]脯氨酸甲酯	467.1065
6-18		(±)-3-(1-[(1-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基]氨基)-2,2-二吡啶-3-基乙基)苄腈	404.2073
6-19		(±)-1-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]脯氨酸甲酯	406.192
6-20		(±)-1-[1-(6-氨基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]脯氨酸甲酯	404.2073
6-21		(±)-N-{1-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]哌啶-4-基}-N-甲基甲磺酰胺	476.2107
6-22		(±)-3-[1-(2-氧代吡咯烷-1-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苄腈	369.172
6-23		(±)-1-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]哌啶-4-基苯基氨基甲酸酯	504.2386
6-24		(±)-1-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-N-甲基脯氨酸酰胺	405.2085

6-25		(±)-N-乙基-1-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]脯氨酸酰胺	419.2228
6-26		(±)-N-{1-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]哌啶-4-基}-N-甲基环丙基磺酰脲	502.2268
6-27		(±)-3-[1-(1,1-二氧化异噻唑烷-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苄腈	405.1381
6-28		(±)-3-[1-(4,5-二氢-1,3-噻唑-2-基氨基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苄腈	471.1398
6-29		(±)-1-(1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)脯氨酸甲酯	389.1964
6-30		(±)-N-丁基-1-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]脯氨酸酰胺	454.2573
6-31		(±)-1-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-N-异丁基脯氨酸酰胺	454.2603
6-32		(±)-1-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-N-环丁基脯氨酸酰胺	452.2435
6-33		(±)-1-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-N-环戊基脯氨酸酰胺	466.2597
6-34		(±)-1-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-N-吡啶-2-基脯氨酸酰胺	468.2193
6-35		(±)-1-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-N-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]脯氨酸酰胺	543.2113

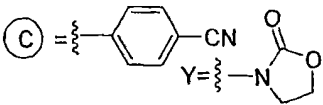
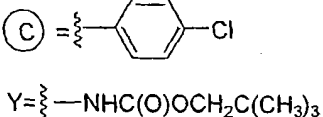
- 6-36  (±)-N-(5-氯代吡啶-2-基)-1-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]脯氨酸酰胺
509.1885
- 6-37  (±)-4-[1-(3-溴苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吗啉-2-酮
438.0836
- 6-38  (±)-N-{1-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]哌啶-4-基}-N-环丙基甲磺酰胺
502.2274
- 6-39  (±)-N-{1-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]哌啶-4-基}-N-乙基甲磺酰胺
490.2277
- 6-40  (±)-N-{1-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]哌啶-4-基}-N-乙基环丙烷磺酰胺
516.4
- 6-41  (±)-N-{1-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]哌啶-4-基}-N-甲基乙磺酰胺
490.2301
- 6-42  (±)-1-[1-(3-氰基苯基)-2-吡啶-2-基-2-吡啶-3-基乙基]脯氨酸甲酯
414.1946
- 6-43  (±)-2-{1-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基-吡咯烷-2-基]-1H-苯并咪唑
464.2278
- 6-44  (±)-1-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基]乙基]脯氨酸甲酯
419.2099

- 6-45  (±)-3-{1-[2-(1H-苯并咪唑-2-基)吡咯烷-1-基]-2,2-二吡啶-3-基乙基}苄腈 471.2305
- 6-46  (±)-N-(叔丁基)-1-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]脯氨酸酰胺 460.2725
- 6-47  (±)-2-{1-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡咯烷-2-基}-1H-苯并咪唑 477.2426
- 6-48  (±)-3-[[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]氨基]哌啶-1-羧酸叔丁基酯 484.5
- 6-49  (±)-{1-[2-(6-氨基吡啶-2-基)-1,2-二吡啶-3-基乙基]-吡咯烷-2-基}甲醇 376.2137
- 6-50  (±)-3-(1-[(4-苯基-1,3-噻唑-2-基)甲基]氨基)-2,2-二吡啶-3-基乙基}苄腈 474.1764
- 6-51  (±)-3-(1-[(2-苯基-1,3-噻唑-5-基)甲基]氨基)-2,2-二吡啶-3-基乙基}苄腈 474.1772
- 6-52  (±)-3-{2,2-二吡啶-3-基-1-[(吡啶-2-基)甲基]氨基}乙基}苄腈 392.1875
- 6-53  (±)-3-(1-[(3-(4-甲氧基-苯氧基)苄基]氨基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苄腈 513.2304
- 6-54  (±)-3-{2,2-二吡啶-3-基-1-[(喹啉-3-基)甲基]氨基}乙基}苄腈 442.2035

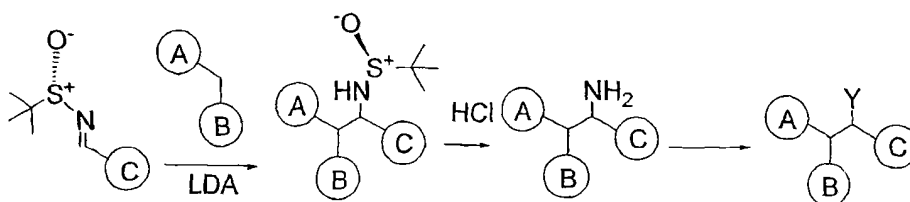
- 6-55  (±)-3-(1-[[4-(甲硫基)苄基]氨基]-2,2-二吡啶-3-基乙基)苄腈 437.1817
- 6-56  (±)-3-{1-[(2,2-二甲基戊-4-烯-1-基)氨基]-2,2-二吡啶-3-基乙基}苄腈 397.2395
- 6-57  (±)-3-{1-[(4-丙氧基苄基)氨基]-2,2-二吡啶-3-基乙基}苄腈 449.2351
- 6-58  (±)-3-{1-[(联苯-4-基甲基)氨基]-2,2-二吡啶-3-基乙基}苄腈 467.2251
- 6-59  (±)3-{1-[(1-苯并噻吩-2-基甲基)氨基]-2,2-二吡啶-3-基乙基}苄腈 447.1645
- 6-60  (±)-3-(2,2-二吡啶-3-基-1-[[3-(三氟甲基)苄基]氨基]乙基)苄腈 459.1804
- 6-61  (±)-3-{1-[(4-氰苄基)氨基]-2,2-二吡啶-3-基乙基}苄腈 416.1876
- 6-62  (±)-3-{1-[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡咯烷-1-基]-2,2-二吡啶-3-基乙基}苄腈 437.2085
- 6-63  (±)-6-{1-[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡咯烷-1-基]-2,2-二吡啶-3-基乙基}吡啶-2-胺 428.2174
- 6-64  (±)-2-甲氧基-6-{1-[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡咯烷-1-基]-2,2-二吡啶-3-基乙基}吡啶 443.2168

- 6-65  (±)-3-{2-(4-氟苯基)-2-[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡咯烷-1-基]-1-吡啶-3-基乙基}吡啶 430.2014
- 6-66  (±)-3-{1-[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡咯烷-1-基]-2-吡嗪-2-基-2-吡啶-3-基乙基}苄腈 438.2012
- 6-67  (±)-3-{1-[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡咯烷-1-基]-2-吡嗪-2-基-2-吡啶-3-基乙基}苄腈 438.2013
- 6-68  (±)-3-[1-(3-羟基哌啶-1-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-苄腈(非对映体 A) 385.2012
- 6-69  (±)-3-[1-(3-羟基哌啶-1-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-苄腈(非对映体 B) 385.2012
- 6-70  (±)-4-[2-(6-氨基吡啶-2-基)-2-(3-羟基哌啶-1-基)-1-吡啶-3-基乙基]苄腈 400.2129
- 6-71  (±)-4-{2,2-二吡啶-3-基-1-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]-乙基}苄腈 383.145
- 6-72  (±)-4-{1-[(2-氟乙基)氨基]-2,2-二吡啶-3-基乙基}苄腈 347.167
- 6-73  (±)-4-{1-[(2,2-二氟乙基)氨基]-2,2-二吡啶-3-基乙基}苄腈 365.1576
- 6-74  (±)-N-{1-[4-(甲硫基)-苯基]-2,2-二吡啶-3-基乙基}-N-(2,2,2-三氟乙基)胺 404.1407

6-75		(±)-N-{1-[4-(甲基磺酰基)-苯基]-2,2-二吡啶-3-基乙基}-N-(2,2,2-三氟乙基)胺	436.1305
	Y =		
6-76		(±)-6-{2,2-二吡啶-3-基-1-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]乙基}吡啶-2-胺	374.1596
	Y =		
6-77		(±)-N-{1-[2-(甲硫基)苯基]-2,2-二吡啶-3-基乙基}-N-(2,2,2-三氟乙基)胺	404.1411
	Y =		
6-78		(±)-N-{1-[2-(甲基磺酰基)苯基]-2,2-二吡啶-3-基乙基}-N-(2,2,2-三氟乙基)胺	436.1301
	Y =		
6-79		(±)-N-{1-[3-(甲硫基)苯基]-2,2-二吡啶-3-基乙基}-N-(2,2,2-三氟乙基)胺	404.1404
	Y =		
6-80		(±)-N-{1-[3-(甲基磺酰基)苯基]-2,2-二吡啶-3-基乙基}-N-(2,2,2-三氟乙基)胺	436.1305
	Y =		
6-81		(±)-1-(2,3'-双吡啶-3-基)-2,2-二吡啶-3-基乙胺	354
	Y =		
6-82		(±)-1-(2,3'-双吡啶-3-基)-2,2-二吡啶-3-基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙胺	436.1
	Y =		
6-83		(±)-3-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-1,3-噁唑烷-2-酮	364.0
	Y =		
6-84		(±)-3-[1-(4-氯苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-1,3-噁唑烷-2-酮	371.1
	Y =		
6-85		(±)-1-(4-氯苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基氨基甲酸苄基酯	444.0
	Y =		

6-86		(±)-4-[1-(2-氧代-1,3-咪唑烷-3-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]苄腈	317.15
6-87		(±)-1-(4-氯苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基氨基甲酸新戊基酯	424

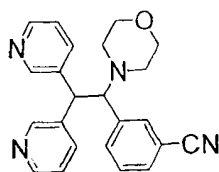
方案 7



方案中的变量 C、B、A 和 Y 如“式 I”中所定义。

实施例 421

3-(1-吗啉-4-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)苄腈(对映体 B)



步骤 A

在 N_2 氛围下，在热干燥的烧瓶中，将 3-氰基苯甲醛(7.050 克，53.76 毫摩尔)溶于无水二噁烷(100 毫升)中。加入乙醇 Ti(IV) (28.183 毫升，134.40 毫摩尔)，而后加入(S)-(-)-2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺(7.167 克，59.14 毫摩尔)。将混合物加热至 110°C 。2.5 小时之后，将反应冷却至 RT，并加入盐水(150 毫升)。形成沉淀，并将反应快速搅拌 1 小时。将悬浮液通过硅藻土过滤，并将滤饼用盐水和乙酸乙酯洗涤。分离滤液层。将水层用乙酸乙酯(1x)提取。将合并的有机物用 Na_2SO_4 干燥，过滤并真空浓缩，得到(S)-N-[(3-氰基苯基)亚甲基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺淡橙色固体。 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.61 (s, 1H),

8.26 (s, 1H), 8.22 – 8.20 (m, 1H), 7.94 – 7.92 (m, 1H), 7.72 (t, 1H, J = 7.81 Hz), 1.28 (s, 9H)。

步骤 B

在 N₂ 氛围下, 将二异丙胺(1.647 毫升, 11.75 毫摩尔)溶于无水 THF (5 毫升)中, 并将溶液冷却至 0℃。加入 nBuLi (2.5 M 溶液, 在己烷中, 4.406 毫升, 11.02 毫摩尔), 并将反应在 0℃ 搅拌 15 分钟。慢慢地加入 3-(吡啶-3-基甲基)吡啶(1.250 克, 7.34 毫摩尔)的无水 THF (15 毫升)溶液, 反应变成暗红色。15 分钟之后, 加入(S)-N-[(3-氰基苯基)亚甲基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.893 克, 8.08 毫摩尔)的无水 THF (10 毫升)溶液。将反应在 0℃ 搅拌 2.5 小时, 并用饱和 NH₄Cl 水溶液(150 毫升)淬灭。将产物用乙酸乙酯(4 x 100 毫升)提取。用 Na₂SO₄ 干燥合并的有机物, 过滤, 真空浓缩, 通过反相 HPLC(DeltaPak C₁₈, 47 毫米 x 300 毫米, 15 D, 0% CH₃OH / 100% H₂O 至 100% CH₃OH / 0% H₂O)纯化。将含有各个非对映体的馏份分别合并, 真空浓缩, 得到 N-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺两个非对映体; 非对映体 A 是泡沫状的白色固体, 非对映体 B 是白色固体。

非对映体 A: ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.67 (s, 1H), 8.62 (d, 1H, J = 4.64 Hz), 8.37 (d, 1H, J = 4.64 Hz), 8.17 (d, 1H, J = 1.95 Hz), 7.94 – 7.93 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53 – 7.51 (m, 1H), 7.43 (dd, 1H, J = 4.88 Hz), 7.39 – 7.37 (m, 2H), 7.32 (t, 1H, J = 7.57 Hz), 7.13 (dd, 1H, J = 4.64 Hz), 5.15 (d, 1H, J = 10.75 Hz), 4.22 (d, 1H, J = 10.98 Hz), 1.06 (s, 9H). [M+H]⁺ = 405.1。

非对映体 B: ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.66 (s, 1H), 8.54 (d, 1H, J = 3.91 Hz), 8.37 (s, 2H), 7.73 – 7.71 (m, 1H), 7.55 – 7.50 (m, 3H), 7.47 – 7.45 (m, 1H), 7.39 (t, 1H, J = 7.57 Hz), 7.43 (dd, 1H, J = 4.88 Hz), 7.14 (dd, 1H, J = 4.88 Hz), 5.16 (dd, 1H, J = 7.57 Hz), 4.44 (d, 1H, J = 10.74 Hz), 3.52 (d, 1H, J = 7.81 Hz), 0.96 (s, 9H). [M+H]⁺ = 404.9。

步骤 C

将 N-[1-(3-氰基苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(非对映体 B, 1.567 克, 3.87 毫摩尔)溶于 CH₃OH (15 毫升)中, 并将该溶液冷却至 0℃。滴加入 HCl (4 M 溶液, 在二噁烷中, 2.905 毫升, 11.62 毫摩尔)。将反应升温至室温, 并搅拌 7 小时。用水

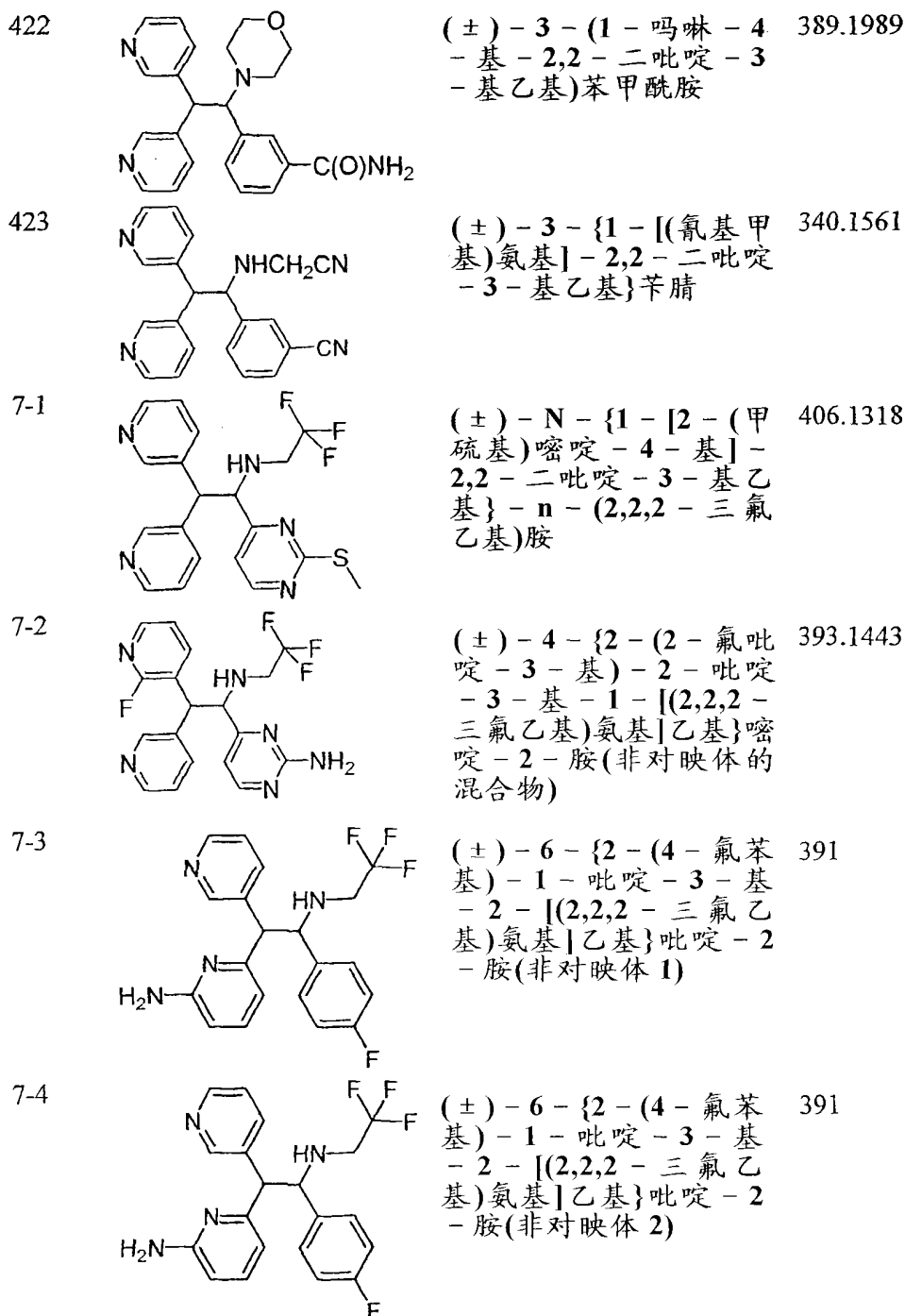
稀释反应，使用饱和 NaHCO_3 水溶液调节 pH 值=7。将产物用乙酸乙酯(3 x 75 毫升)而后异丁醇(6 x 50 毫升)提取。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机物，过滤并真空浓缩，得到 3-(1-氨基-2,2-二吡啶-3-基乙基)苜蓿泡沫状的浅黄色固体。对映体 B: $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.78 (d, 1H, $J = 1.53$ Hz), 8.51 (d, 1H, $J = 3.66$ Hz), 8.35 (d, 1H, $J = 1.53$ Hz), 8.25 - 8.24 (m, 1H), 8.18 - 8.14 (m, 1H), 7.84 - 7.79 (m, 2H), 7.72 - 7.70 (m, 1H), 7.60 - 7.43 (m, 3H), 7.26 (dd, 1H, $J = 4.88$ Hz), 5.13 (d, 1H, $J = 10.99$ Hz), 4.53 (d, 1H, $J = 11.29$ Hz). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 301.1$ 。

步骤 D

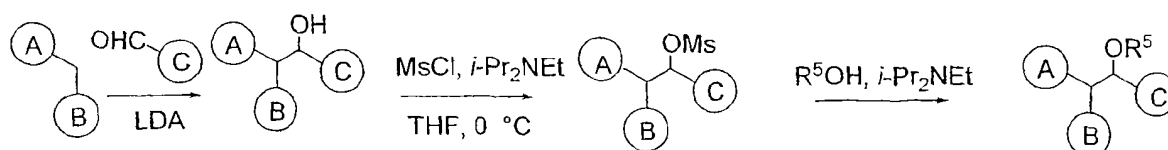
按照实施例 343 的步骤 C 的方法，将 3-(1-氨基-2,2-二吡啶-3-基乙基)苜蓿(对映体 B, 0.503 克, 1.68 毫摩尔)转变为标题化合物。将产物通过反相 HPLC(5 - 95% $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O} + 0.05\% \text{NH}_4\text{OH}$)而后快速柱色谱(0 - 9% $\text{CH}_3\text{OH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$)纯化。合并馏份，真空浓缩，得到标题化合物泡沫状的白色固体。对映体 B: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.67 (d, 1H, $J = 1.95$ Hz), 8.51 (dd, 1H, $J = 1.22$ Hz), 8.37 (d, 1H, $J = 2.20$ Hz), 8.30 (dd, 1H, $J = 1.22$ Hz), 7.69 - 7.67 (m, 1H), 7.52 - 7.50 (m, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 4H), 7.29 (dd, 1H, $J = 4.88$ Hz), 7.07 (dd, 1H, $J = 4.88$ Hz), 4.62 (d, 1H, $J = 11.96$ Hz), 4.37 (d, 1H, $J = 12.21$ Hz), 3.53 - 3.50 (m, 2H), 3.49 - 3.37 (m, 2H), 2.50 - 2.47 (m, 2H), 2.29 - 2.26 (m, 2H). $(\text{M}+\text{H})^+ = 371.1870$ 。

下列化合物是按照方案 7 制备的，其中方案中的中间体是按照文献方法修饰的。使用文献方法、使用叔丁基磺酰亚胺 (sulfonimine) 而非叔丁基亚磺酰亚胺 (sulfinimine) 来合成实施例 7-3 和 7-4。

实施例 422 - 423 和 7-1 至 7-4



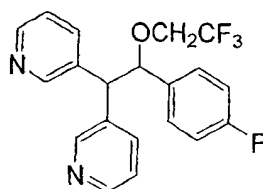
方案 8



方案中的变量 C、B、A 和 R⁵ 如“式 I”中所定义。

实施例 424

(±)-3-[2-(4-氟苯基)-1-吡啶-3-基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基]吡啶



步骤 A

在 -78°C ，向 3-(吡啶-3-基甲基)吡啶(0.195 克, 1.15 毫摩尔)的 THF (5 毫升)溶液中加入 LDA (0.7 毫升, 1.8 M)，并搅拌 1 小时。加入 4-氟苯甲醛(0.171 克, 1.37 毫摩尔)的 THF (1 毫升)溶液。将混合物在 -78°C 下搅拌 10 分钟，而后在 -45°C 下搅拌 0.5 小时。将反应用冰淬灭，并用 CH_2Cl_2 提取。将合并的有机层干燥，过滤并浓缩，得到固体。用 CH_2Cl_2 研磨固体，得到 1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙醇。
 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (d, 1H, $J = 1.7$), 8.45 (d, 1H, $J = 1.9$), 8.38 (dd, 1H, $J = 4.7, 1.2$), 8.27 (dd, 1H, $J = 4.6, 1.2$), 7.91 (d, 1H, $J = 7.8$), 7.76 (d, 1H, $J = 8.0$), 7.34 - 7.29 (m, 3H), 7.19 (dd, 1H, $J = 7.8, 4.9$), 7.02 (t, 2H, $J = 8.8$), 5.68 (d, 1H, $J = 4.9$), 5.45 (dd, 1H, $J = 8.5, 4.8$), 4.34 (d, 1H, $J = 8.8$). LRMS m/z (M+H) 计算值: 295.3, 测定值: 295.1。

步骤 B

在 0°C ，向 1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙醇(0.2 克, 0.68 毫摩尔)的 THF (4 毫升)溶液中加入 $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (0.4 毫升, 2.3 毫摩尔)而后加入甲磺酰氯(0.1 毫升, 1.3 毫摩尔)。将反应混合物搅拌 10 小时。用饱和 NaHCO_3 稀释，用 CH_2Cl_2 提取。将合并的有机层干燥，过滤并浓缩，得到 1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基甲磺酸酯。LRMS m/z (M+H) 计算值: 373.4, 测定值: 373.0。

步骤 C

将 1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙基甲磺酸酯(0.1 克, 0.27 毫摩尔)和 $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (0.1 毫升)的混合物在 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (1 毫升)中回流加热 10 小时。用 Na_2CO_3 水溶液(2M)稀释，用 CH_2Cl_2 提取。将合

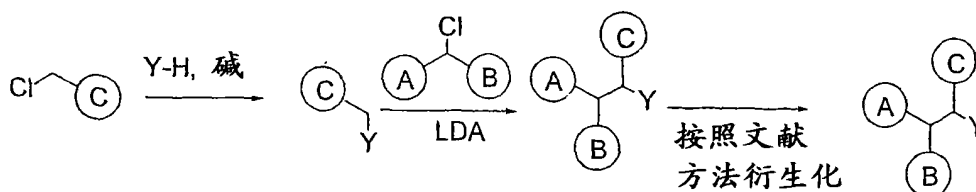
并的有机层干燥，过滤并浓缩。通过反相 HPLC(5 - 100% CH₃CN / H₂O+ 0.1% TFA)纯化残余物，得到(±)-3-[2-(4-氟苯基)-1-吡啶-3-基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基]吡啶的三氟乙酸盐。1H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.38 (宽峰, 2H), 8.68 (d, 2H, J = 32.7), 8.55 (d, 2H, J = 14.9), 8.0 (d, 1H, J = 8.0), 7.75 (d, 1H, J = 8.0), 7.58 - 7.60 (m, 1H), 7.40 - 7.42 (m, 1H), 7.08 - 7.11 (m, 2H), 6.99 - 7.02 (t, 2H, J = 8.3), 5.16 (d, 1H, J = 7.3), 4.40 (d, 1H, J = 7.3), 3.63 - 3.76 (m, 2H). (LRMS m/z (M+H) 计算值: 377.3, 测定值: 377.2.

下列化合物是按照方案 8 制备的，其中方案中的中间体是按照文献方法修饰的。

实施例 425 - 427 和 8-1 至 8-2

实施例	化合物	名称	MS (M+1)
425		(±)-3-[2-(4-氟苯基)-2-甲氧基-1-吡啶-3-基乙基]吡啶	309.3
426		(±)-3-[2-(环戊基氧基)-2-(4-氟苯基)-1-吡啶-3-基乙基]吡啶	363.2
427		(±)-[1-(4-氟苯基)-2,2-二吡啶-3-基乙氧基]乙酸甲酯	367.1
8-1		(±)-1-(2-吗啉-4-基吡啶-3-基)-2,2-二吡啶-3-基乙醇	363.182
8-2		(±)-1-[2-[甲基(吡啶-3-基)氨基]吡啶-3-基]-2,2-二吡啶-3-基乙醇	384.1798

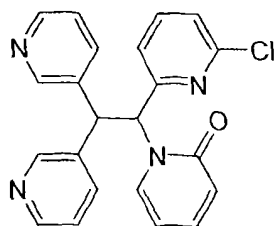
方案 9



方案中的变量 C、B、A 和 Y 如“式 I”中所定义。

实施例 428

(±)-1-[1-(6-氯代吡啶-2-基)-2.2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2(1H)-酮



步骤 A

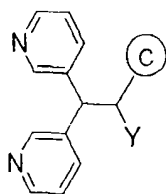
向 2-氯-6-氯甲基吡啶(1.62 克, 10 毫摩尔)的 DMF (10 毫升)溶液中加入 2-羟基吡啶(0.95 克, 10 毫摩尔)和 Cs_2CO_3 (6.52 克, 20 毫摩尔)。搅拌混合物过夜, 然后用水稀释并用 CH_2Cl_2 提取。将合并的有机层干燥, 过滤并浓缩, 得到固体。将固体通过硅胶色谱(2-4% MeOH, 在 CH_2Cl_2 中)纯化, 得到 1-[(6-氯代吡啶-2-基)甲基]吡啶-2(1H)-酮。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (t, 1H, $J = 7.8$), 7.51 (dd, 1H, $J = 6.8, 2.0$), 7.31 - 7.37 (m, 2H), 7.25 (d, 1H, $J = 8.3$), 6.59 (d, 1H, $J = 9.2$), 6.21 (td, 1H, $J = 6.6, 1.3$), 5.19 (s, 2H)。LRMS m/z (M+H) 计算值: 221.7, 测定值: 221.0。

步骤 B

在 -78°C , 向 1-[(6-氯代吡啶-2-基)甲基]吡啶-2(1H)-酮 (0.3 克, 1.36 毫摩尔)的 THF (6 毫升)溶液中加入 LDA (0.83 毫升, 1.8 M), 并在 -78°C 搅拌 1 小时。加入 3-[氯(吡啶-3-基)甲基]吡啶(0.278

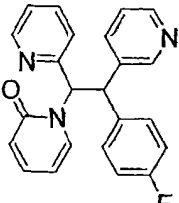
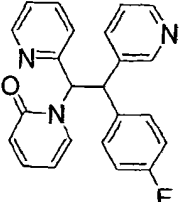
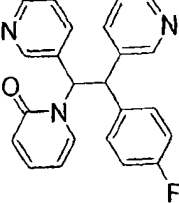
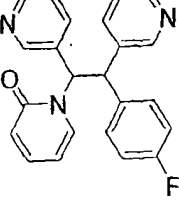
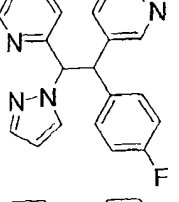
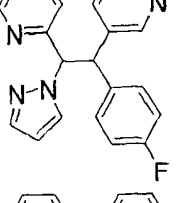
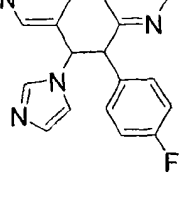
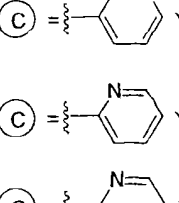

克, 1.36 毫摩尔)的 THF (3 毫升)溶液, 并将混合物升温至 0℃, 在 0℃ 搅拌 1 小时。将反应用水淬灭, 并用 CH₂Cl₂ 提取。将合并的有机层干燥、过滤和浓缩。将残余物通过硅胶色谱(3% MeOH / CH₂Cl₂)纯化, 得到(±)-1-[1-(6-氯代吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2(1H)-酮。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (d, 1H, J = 2.2), 8.53 (d, 1H, J = 2.0), 8.42(dd, 1H, J = 4.6, 1.2), 8.35 (dd, 1H, J = 4.6, 1.2), 7.92 (d, 1H, J = 6.6), 7.84 (d, 1H, J = 8.0), 7.64 (d, 1H, J = 8.0), 7.48 (t, 1H, J = 7.7), 7.25 - 7.09(m, 6H), 6.41 (d, 1H, J = 9.0), 6.09 (t, 1H, J = 6.7), 5.30 (d, 1H, J = 12.2). LRMS m/z (M+H) 计算值: 389.8, 测定值: 389.0。

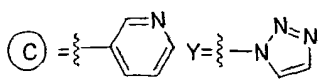
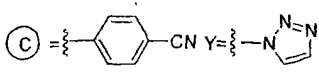
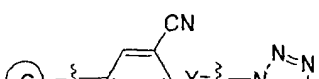
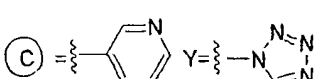
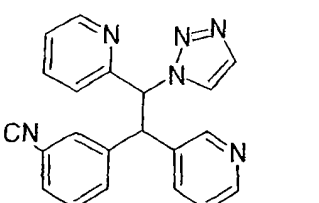
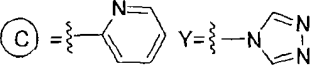
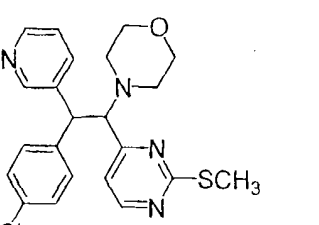
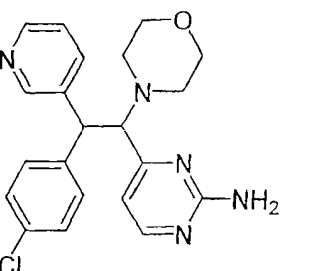
下列化合物是按照方案 9 制备的, 其中方案中的中间体是按照文献方法修饰的。除非另外说明, 化合物 429 - 437、9 - 1 至 9 - 5 和 444 - 446 的结构通过定义下列结构中的变量 “C” 和 “Y” 表示:



实施例 429 - 437 和 9 - 1 至 9 - 5

实施例	化合物	名称	MS (M+1)
429		(±)-1-(1-(吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2(1H)-酮	355.0
430		(±)-2-[1-(1H-吡啶-1-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶	328.0

- 431  (±)-1-[2-(4-氟苯基)-1-吡啶-2-基-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2
- 432  (±)-1-[2-(4-氟苯基)-1-吡啶-2-基-2-吡啶-3-基乙基]吡啶-2 (1H)-酮(非对映体 B)
- 433  (±)-1-[2-(4-氟苯基)-1,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2 (1H)-酮(非对映体 A)
- 434  (±)-1-[2-(4-氟苯基)-1,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2 (1H)-酮(非对映体 B)
- 435  (±)-2-[2-(4-氟苯基)-1-(1H-吡唑-1-基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶(非对映体 A)
- 436  (±)-2-[2-(4-氟苯基)-1-(1H-吡唑-1-基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶(非对映体 B)
- 437  (±)-2-[1-(4-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-2-吡啶-3-基乙基]吡啶(非对映体的混合物)
- 438  (±)-1-(1,2,2-三吡啶-3-基乙基)吡啶-2 (1H)-酮
- 439  (±)-2-(1-吡啶-2-基-2,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-3 (2H)-酮
- 440 (±)-2-[2,2-二吡啶-3-基-1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙基]吡啶

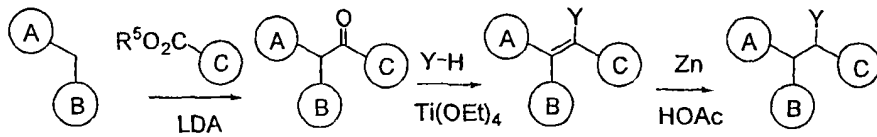
- 441  (±)-3,3',3''-[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙烷-1,1,2-三基]三吡啶 329.2
- 442  (±)-4-[2,2-二吡啶-3-基-1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙基]苄腈 353.3
- 443  (±)-3-[2,2-二吡啶-3-基-1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙基]苄腈 353.3
- 9-1  (±)-3,3',3''-[2-(1H-四唑-1-基)乙烷-1,1,2-三基]三吡啶 330.1464
- 9-2  (±)-3-[2-吡啶-2-基-1-吡啶-3-基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙基]苄腈 353.4
- 9-3  (±)-2-[2,2-二吡啶-3-基-1-(4H-1,2,4-三唑-4-基)乙基]吡啶 329.1525
- 9-4  (±)-4-[2-(4-氯苯基)-1-[2-(甲硫基)嘧啶-4-基]-2-吡啶-3-基乙基]吗啉 427.1
- 9-5  (±)-4-[2-(4-氯苯基)-1-吗啉-4-基-2-吡啶-3-基乙基]嘧啶-2-胺 396

下列化合物是使用本领域技术人员已知的方法、由实施例 428 制备的。

实施例 444 - 446

实施例	化合物	名称	MS (M+1)
444		(±)-1-(1-{6-[(2-羧乙基)氨基]吡啶-2-基}-2,2-二吡啶-3-基乙基)吡啶-2(1H)-酮	448.1
445		(±)-N-{6-[1-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-基}氨基甲酸酯	470.0
446		(±)-1-[1(2H)-基]-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2(1H)-酮	370.1

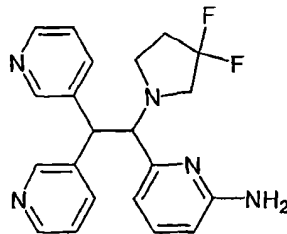
方案 10



方案中的变量 A、B、C 和 R⁵ 如“式 I”中所定义。

实施例 447

(±)-6-[1-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶-2-胺



步骤 A

在 -78℃，向二-3-吡啶基甲烷(250 毫克，1.47 毫摩尔)的干燥 THF (5 毫升)溶液中慢慢地加入 LDA (2.1 毫升，3.16 毫摩尔)。30 分钟

之后，慢慢地加入 2-溴吡啶-6-羧酸甲酯(349 毫克，1.62 毫摩尔)的干燥 THF (3 毫升)溶液。30 分钟之后，除去冷却浴，将混合物升温至 RT。4 小时之后，将混合物用饱和 NH_4Cl 稀释，并用 EtOAc (3x) 提取。将合并的有机层干燥(MgSO_4)，过滤并浓缩。利用快速柱(100% EtOAc)，得到 1-(6-溴代吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙酰酮黄色油。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.66 (m, 2 H), 8.53 (m, 2 H), 8.06 (dd, $J = 0.98$ 和 6.35 Hz, 1 H), 7.80 (m, 4 H), 7.28 (m, 2 H), 6.79 (s, 1 H)。

步骤 B

向 1-(6-溴代吡啶-2-基)-2,2-二吡啶-3-基乙酰酮(154 毫克，0.44 毫摩尔)的干燥 1,4-二噁烷(2 毫升)溶液中加入 3,3-二氟吡咯烷盐酸盐(75 毫克，0.52 毫摩尔)、TEA (0.079 毫升，0.57 毫摩尔)，和 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (0.18 毫升，0.87 毫摩尔)。将混合物加热至回流。2 小时之后，将混合物冷却至 RT，用盐水稀释，通过硅藻土垫过滤。将垫用 EtOAc 洗涤。分离滤液层，并用 EtOAc(3x)提取水层。将合并的有机层干燥(MgSO_4)，过滤并浓缩至褐色泡沫体，其不用纯化就可以在下一步中使用。

步骤 C

在室温，向粗品亚胺(134 毫克，0.3 毫摩尔)的 HOAc (3 毫升)溶液中加入锌粉(198 毫克，3.02 毫摩尔)。16 小时之后，用硅藻土衬垫过滤混合物，并浓缩。将残余物接纳在 1M NaOH 中，并用 CH_2Cl_2 (3x)提取。将合并的有机层干燥(MgSO_4)，过滤并浓缩。利用快速柱(梯度，0-10% MeOH / CH_2Cl_2)，得到 2-溴-6-[1-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶黄色固体。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz CDCl_3) δ 8.72 (s, 1 H), 8.49 (d, $J = 4.89$ Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.27 (d, $J = 4.88$ Hz, 1 H), 7.75 (d, $J = 7.57$ Hz, 1 H), 7.43 (d, $J = 7.57$ Hz, 1 H), 7.37 (t, $J = 7.32$ Hz, 1 H), 7.30 (m, 2 H), 7.04 (dd, $J = 4.89$ 和 2.93 Hz, 1 H), 6.88 (d, $J = 7.33$ Hz, 1 H), 4.88 (d, $J = 11.71$ Hz, 1 H), 4.53 (d, $J = 11.48$ Hz, 1 H), 3.10 (m, 1 H), 2.88 (m, 2 H), 2.70 (m, 1 H), 2.0 (m, 2 H)。

步骤 D

将 2-溴-6-[1-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-2,2-二吡啶-3-基乙基]吡啶(73 毫克，0.16 毫摩尔)、氨基甲酸叔丁基酯(23 毫克，0.2

毫摩尔)、 Cs_2CO_3 (75 毫克, 0.23 毫摩尔)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3 毫克, 0.003 毫摩尔)和 xantphos (6 毫克, 0.01 毫摩尔)在干燥 1,4 - 二噁烷(1.5 毫升)中混合。将混合物脱气(3 x pump/ N_2 , 然后加热到 100 °C。5 小时之后, 将混合物冷却至 RT, 用 EtOAc 稀释, 通过硅藻土垫过滤, 浓缩。在室温, 将残余物吸收在 1 毫升 CH_2Cl_2 中, 向其中加入 1 毫升 TFA。90 分钟之后, 浓缩混合物。将残余物接纳在饱和 NaHCO_3 中, 并用 CH_2Cl_2 (3x)提取。将合并的有机层干燥(MgSO_4), 并浓缩。利用快速柱(梯度, 0 - 10% MeOH / CH_2Cl_2), 得到标题化合物黄色泡沫体。 $^1\text{H} - \text{NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.68 (d, $J = 2.20$ Hz, 1 H), 8.47 (d, $J = 4.15$ Hz, 1 H), 8.37 (d, $J = 2.19$ Hz, 5 1 H), 8.25 (d, $J = 3.90$ Hz, 1 H), 7.74 (d, $J = 8.06$ Hz, 1 H), 7.41 (d, $J = 7.81$ Hz, 1 H), 7.25 (m, 2 H), 7.02 (m, 1 H), 6.27 (m, 2 H), 4.85 (d, $J = 11.47$ Hz, 1 H), 4.39 (s, 2 H), 4.35 (d, $J = 11.72$ Hz, 1 H), 3.10 (m, 1 H), 2.86 (m, 2 H), 2.67 (m, 1 H), 2.0 (m, 2 H); MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 382.0。

使用如下所述的方法, 评价本发明的代表性化合物, 并发现其在 Kv1.5 试验中显现活性, 由此说明并确定本发明化合物作为 Kv1.5 抑制剂和抗心律失常药的应用性。这种类型的化合物可以显现正向速度 - 依赖性, 更大程度地阻遏外向 K^+ 电流, 或在更快速度的去极化或心跳速度方面择优选择。这种化合物可以在如下所述的电生理学研究中进行鉴定。例如, 在以 1 Hz 和 3 Hz 的频率递送一系列去极化期间, 如果在 10 秒系列期间, 在 3 Hz 所观测到的阻遏量大于在 1 Hz 所观测到的阻遏量, 阻遏是“速度 - 依赖性”的。Kv1.5 阻断剂还可以显示使用 - 依赖性, 在此期间, 外向 K^+ 电流的阻遏随着使用而提高, 或在心脏细胞的反复去极化期间。在脉冲系列或序列或以给定速度或频率去极化的过程中, 随着各个连续去极化, 更大程度地出现阻遏的使用依赖性。例如, 在以 1 Hz 频率进行的 10 个系列去极化期间, 如果对于系列的 10th 脉冲的阻遏量大于系列的 1st 脉冲的阻遏量, 阻遏是“使用 - 依赖性”的。Kv1.5 阻断剂可以显现使用 - 依赖性和速度 - 依赖性两者。

还可以使用各种物种的心脏肌细胞或其它组织, 通过天然 I_{Kur} 的电生理学研究来鉴定 Kv1.5 阻断剂, 各种物种包括但不限于人类, 大鼠, 小鼠, 狗, 猴子, 白鼬, 兔, 豚鼠或山羊。在天然组织中, Kv1.5 可以以与其它 Kv 家族成员的同型齐聚物的形式存在、或以异型齐聚物

的形式存在，或可以在与 β -亚单元的复合物中存在。本发明的化合物可以阻遏 Kv1.5 同型或异型齐聚物或在与 β -亚单元的复合物中的 Kv1.5。

Kv1.5 试验

高流通量 Kv1.5 平面膜片钳试验是系统的初级筛选。它确定具体影响 Kv1.5 钾通道的药剂效能的活性并提供功能性测定。Kiss 等人 (Assay and Drug Dev. Tech., 1 (1-2): 127-135, 2003) 和 Schroeder 等人 (J. of Biomol. Screen., 8 (1); 50-64, 2003) 描述了这种仪器对于 Kv1.5 以及其它电压门控离子通道的用途。

由人类心脏克隆的、稳定表达人类 Kv1.5 钾通道 α 亚单元的中国仓鼠卵巢细胞(CHO)，在补充有 10% FBS、100 U/毫升青霉素、100 μ g/毫升链霉素、1000 μ g/毫升 G-418 硫酸盐的 Ham's F12 介质中生长至 90-100% 融合。通过用 Versene 处理来再次培养细胞，然后悬浮在磷酸缓冲盐水(PBS)中并离心。将细胞颗粒再悬浮在 PBS 中，并将得到的悬浮液放入 IonWorksTM HT 仪器的细胞储存器中。

用含有下列(mM)的胞内溶液进行电生理学记录：K-葡糖酸盐 100, KCl 40, MgCl₂ 3.2, EGTA 3, N-2-羟基乙基哌嗪-N¹-2-乙磺酸(HEPES) 5, 调节 pH 值至 7.3。将两性霉素(Sigma)制备为 30 毫克/毫升的储备溶液，并在内部缓冲溶液中稀释至 0.1 毫克/毫升的最终使用浓度。外部溶液是 Dulbecco's PBS (Invitrogen)，并且含有(mM): CaCl₂ 0.90, KCl 2.67, K₃PO₄ 1.47, MgCl₂ 0.50, NaCl 138, Na₃PO₄ 8.10, 具有 7.4 的 pH 值。将所有化合物在 DMSO 中制备为 10 mM 储备溶液。在实验期间，将化合物稀释到外部缓冲液中，然后从药物平皿转移到 Patchplate 中(最终 DMSO 浓度<0.66% 体积)。

在室温下记录 Kv1.5 离子电流。膜电流增强(RMS ~ 10pA)并在 10 kHz 处取样。在试验脉冲以前，通过在所有的实验中运用 160 ms 极度极化(10 mV)预脉冲 200 ms 进行泄漏扣除，以测定漏泄电导。膜片钳刺激方案如下：

1. 将膜片平皿的孔中装入 3.5 μ L 外部缓冲液。
2. 通过运用跨越各个孔的 10 mV、160 ms 位差来确定平面微量吸液管孔阻抗(Rp) (孔试验)。
3. 将细胞吸取到膜片平皿中，并用 1-2 μ m 孔在各个膜片平皿

孔的底部形成高电阻密封。进行密封试验扫描，以确定多少个膜片平皿孔具有已经形成密封的细胞。

4. 为了获得至细胞的电通道，将含有两性霉素的胞内溶液在膜片平皿的底部循环4分钟。

5. 将加入化合物前的试验脉冲施用于膜片平皿上的各个孔。方案：将细胞在拥有-80 mV电位的膜处进行15秒电压定位。而后运用5 Hz刺激系列(27 x 150 ms去极化至+40 mV)。膜电位逐步达到引起外向(阳性)离子电流的+40 mV。

6. 将化合物加入到膜片平皿的各个孔中。将化合物培养5分钟。

7. 运用加入化合物后的试验脉冲方案。方案：将细胞在拥有-80 mV电位的膜处进行15秒电压定位。而后运用5 Hz刺激系列(27 x 150 ms去极化至+40 mV)。

脱线进行数据分析。在给药前和给药后之间进行成对比较，来确定各个化合物的抑制效果。在27th去极化至+40 mV(在5 Hz系列中)期间的峰值控制电流的%抑制，绘制其随拮抗剂浓度而变的图。通过Hill方程式与浓度响应数据的拟合来确定所要求的抑制50% (IC₅₀)电流的药物浓度： $\% \text{控制} = 100 \times (1 + ([\text{药物}]/\text{IC}_{50})^p)^{-1}$

对于每种细胞，获得四个运算标准：

1) 密封阻抗

2) 基线量度(在第一次去极化至+40 mV以前，在-70 mV处从5至45 ms的平均电流)

3) 电流增高量度(在1st去极化至+40 mV期间的给予化合物前平均电流振幅，减去在27th去极化至+40 mV期间的给予化合物前平均电流振幅)

4) 峰值电流(在27th去极化至+40 mV期间、在5 Hz系列期间的最大电流振幅)。

在加入痕量化合物前和后两者期间，获得所有的标准。如果存在下列情况，从进一步的分析中除去细胞：

1) 密封阻抗 < 50 MΩ

2) 在给予化合物前期间，基线量度 > ± 100 pA

3) 电流增高量度 > - 0.2 nA

4) 预读数峰值量度 < 400 pA。

在如上所述的高流通量 Kv1.5 平面膜片钳试验中，上述列出的化合物以 33 μM 或更小的浓度提供了 $\geq 20\%$ 抑制。

原子吸收光谱方案：

通过使用火焰原子吸收光谱(FAAS)测定 Rb^+ 流出量，这种试验鉴定了具体阻遏人类 Kv1.5 K^+ 通道的药剂，其中人类 Kv1.5 K^+ 通道是在 CHO 细胞中异源表达的。运用测定离子通道活性的 FAAS，是从 Terstappen 等人 *anal. Biochem.*, 272:149 - 155, 1999 修改得来的。

表达人类 Kv1.5 的 CHO 细胞按如上所述进行培养，然后用胰蛋白酶 - EDTA 采集，并用介质洗涤。

1. 在 96 - 孔细胞培养平皿(试验平皿)中每孔播种 40,000 个细胞，并使细胞在 37°C 生长 48 小时。

2. 在 37°C，在 5% CO_2 氛围下，除去介质，加入 200 μl Rb 加载缓冲液(Aurora Biomed, Vancouver, BC)，保持 3 小时。

3. 用 200 μl Hank's 平衡盐液(HBSS)洗涤细胞 5 次，而后加入 100 μl 含有试验化合物或 0.5% DMSO 的 HBSS。

4. 10 分钟之后，加入含有 140 mM KCl 的 100 μl HEPES - 缓冲盐水，并将平皿在 RT 在温和摇动下培养 5 分钟。

5. 而后很快将 150 μl 上清液转入新鲜 96 孔平皿中，并吸出剩余上清液。

6. 将 120 μl 细胞溶解缓冲液(Aurora Biomed, Vancouver, BC) 加入到试验平皿中，并摇动 10 分钟，而后进行分析。

7. 使用 ICR - 8000 自动化 AAS 仪器(Aurora Biomed, Vancouver, BC)，测定上清液(SUP)和溶解产物(LYS)样品中的 Rb 含量。

$\% \text{FLUX} = 100\% * (\text{SUP} / (\text{LYS} + \text{SUP}))$ 。 $\% \text{INH} = 100\% * (1 - (\text{A} - \text{B}) / (\text{C} - \text{B}))$ ，其中 A 是在试验化合物存在下的 % FLUX，B 是在 10 mM (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 % FLUX，C 是在 0.25% DMSO 存在下的 % FLUX。

在如上所述的 AAS 试验中，上述列出的化合物以 25 μM 或更小的浓度提供了 $\geq 25\%$ 的抑制。

按照本发明，通过可以实现活性组分化合物与温血动物体内的作用位点接触的任一方法，可以给予本发明的化合物，用于治疗或预

防痛苦、疾病和病症。例如，可以口服、局部给药，包括透皮、眼睛、口腔、鼻内、吸入、阴道内、直肠、脑池内和肠胃外给药。本文中使用的术语“肠胃外的”是指给药模式，其包括皮下、静脉内、肌肉内、关节内注射液或输液、胸骨内和腹膜内给药。

可以通过与作为独立治疗剂的药物的结合、或与治疗剂的组合中有效使用的任何常规方法给予化合物。它们可以单独给予，但通常与药学载体一起给予，药学载体是根据所选择的给药途径和标准药学实践来选择的。

对本公开来说，温血动物是具有稳态机制的动物界的成员，并且包括哺乳动物和鸟。

给药剂量取决于接受者的年龄、健康和重量、疾病的程度、并行治疗的型式（如果有的话）、治疗频率和所需要效果的性质。通常，活性组分化合物的每日剂量是每天从约 1 - 500 毫克。通常，在一或多种用药中，每天从 10 至 100 毫克可以有效获得所需要的效果。这些剂量是有效用于治疗 and 预防如上所述痛苦、疾病和病症的数量，例如心律失常例如心房纤颤，心房扑动，房性心律失常和室上性心动过速，血栓栓子现象例如中风和充血性心力衰竭和免疫抑制。

活性组分可以以固体剂型口服给药，例如胶囊、片剂、锭剂、糖衣丸、颗粒剂和粉末，或以液体剂型，例如酏剂、糖浆剂、乳状液、分散体和悬浮液。还可以胃肠外给予活性组分，以无菌的液体剂型，例如分散体、悬浮液或溶液。还可以用来给予活性组分的其它剂型，如用于局部给药的油膏、膏状物、滴剂、透皮膜片或粉末，用于眼睛给药的眼用溶液或悬浮液形式，即滴眼剂，用于吸入或鼻内给药的气溶胶喷射或粉末组合物，或用于直肠或阴道给药的膏状物、油膏、喷雾剂或栓剂。

胶囊含有活性组分和粉末载体例如乳糖、淀粉、纤维素衍生物、硬脂酸镁、硬脂酸等等。类似的稀释剂可用于制备压制片。片剂和胶囊两者可以以持续释放产物的形式制备，以在几小时期间内提供连续释放的药物。压制片可以包有糖衣或涂布膜，以屏蔽任何令人不快的味觉，并使片剂免于周围环境的影响，或肠溶包衣，用于在胃肠道中选择性分解。

用于口服的液体剂型可以含有着色和调味剂，以增加患者接受性。

通常，水、合适的油、生理盐水、葡萄糖(葡糖)水溶液和相关糖液和二醇例如丙二醇或聚乙烯二醇是用于肠胃外溶液的合适的载体。用于肠胃外给药的溶液优选含有活性组分的水溶性盐类、合适的稳定剂，如果需要的话，含有缓冲物质。抗氧化剂例如亚硫酸氢钠、亚硫酸钠或抗坏血酸，可以单独或组合使用，是合适的稳定剂。还使用的是柠檬酸和其盐和 EDTA 钠。此外，肠胃外溶液可以含有防腐剂，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代丁醇。

合适的药学载体描述在 Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osol 中，其是本领域的标准参考文献。

对于吸入给予，本发明的化合物可以方便地以从加压包装或喷雾器中喷出的气溶胶喷雾剂的形式递送。化合物还可以以粉末形式递送，粉末可以配制，并且可以借助于喷射粉末吸入装置来吸入粉末组合物。吸入剂的优选递送系统是计量的剂量吸入(MDI)气溶胶，其可以在合适的发射剂例如氟烃或烃中配制为式 I 化合物的悬浮液或溶液。

对于眼睛给予，可以在合适的眼用赋形剂中将眼用制剂配制为式 I 化合物的合适重量百分数的溶液或悬浮液，这样化合物就可以与眼睛表面保持接触足够的时间，使化合物渗入眼睛的角膜和内部区域。

用于给予本发明化合物的有效药学剂量形式包括但不限于：硬的和软的胶囊，片剂，肠胃外注射剂和口服悬浮液。

可通过装填标准两段硬胶囊制备大量的单元胶囊，其中每个胶囊加入 100 毫克活性组分的粉末，150 毫克乳糖，50 毫克纤维素和 6 毫克硬脂酸镁。

在可消化的油比如豆油、棉子油或橄榄油中制备活性组分混合物，通过正排量泵注射到凝胶中，形成含有 100 毫克活性组分的软胶囊。将胶囊洗涤和干燥。

可通过常规方法制备大量片，以使剂量单元含有 100 毫克活性组分，0.2 毫克胶体二氧化硅，5 毫克硬脂酸镁，275 毫克微晶纤维素，11 毫克淀粉和 98.8 毫克乳糖。可以应用合适的包衣，以提高适口性或延迟吸收性。

适合于通过注射给予的肠胃外组合物，是通过将 1.5% 重量活性组分在 10% 体积丙二醇中搅拌来制备的。将溶液用注射用水调至一定体积并消毒。

制备用于口服的水悬浮液，以使每个 5 毫升含有 100 毫克细碎的活性组分，100 毫克羧甲基纤维素钠盐，5 毫克苯甲酸钠，1.0 克山梨糖醇溶液，U.S.P.和 0.025 毫升香草醛。

当分步或与其它治疗剂结合给予本发明的化合物时，通常可以使用相同剂型。当以物理组合的形式给予药物时，应该根据组合药物的相容性选择剂型和给药途径。因此应当理解术语共同给药包括伴随或顺序给予两个药剂，或者是两个活性组分的固定剂量组合形式。

本发明的化合物可以以单一活性组分的形式给予，或与第二种活性组分组合给予，第二种活性组分包括具有 Kv1.5 阻遏活性的其它抗心律失常药，例如奎尼丁，普罗帕酮，氨巴利特(ambasilide)，乙胺碘呋酮，氟卡胺，甲磺胺心定，溴苄胺(Bretylum)，多非利特(Dofetilide)，阿莫兰特(almokalant)，苺普地尔，氯非铵(Clofilium)，具有 Kv1.5 阻遏活性的其它化合物例如克霉唑，酮康唑，丁哌卡因，红霉素，维拉帕米，硝苯地平，扎达维林(zatebradine)，bisindolylmaleimide，或其它心血管药剂例如但不局限于至，ACE 抑制剂例如苯那普利，卡托普利，依那普利，福辛普利，赖诺普利，莫昔普利(Moexipril)，培哌普利，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，依普沙坦，伊贝沙坦，氯沙坦，奥美沙坦(Ohnesartan)，替米沙坦，和丙戊沙坦，强心苷例如地高辛，L 型钙通道阻断剂，T 型钙通道阻断剂，选择性的和非选择性的 β 阻断剂，免疫抑制化合物，内皮素拮抗剂，凝血抑制剂，阿斯匹林，非选择性的除阿司匹林外的 NSAIDs 例如萘普生，华法林，因子 Xa 抑制剂，低分子量肝素，未分级的肝素，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，整联蛋白受体拮抗剂，血栓素受体拮抗剂，TAFI 抑制剂和 P2T 受体拮抗剂。本发明的化合物还可以以单一活性组分或与起搏器或心脏除颤器装置组合的形式给予。