

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07D 217/16 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480027375.1

[43] 公开日 2006年11月1日

[11] 公开号 CN 1856474A

[22] 申请日 2004.9.17

[21] 申请号 200480027375.1

[30] 优先权

[32] 2003.9.23 [33] US [31] 60/505,214

[86] 国际申请 PCT/US2004/030470 2004.9.17

[87] 国际公布 WO2005/046578 英 2005.5.26

[85] 进入国家阶段日期 2006.3.22

[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

C·J·麦金太尔

D·A·克莱尔蒙

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 王景朝

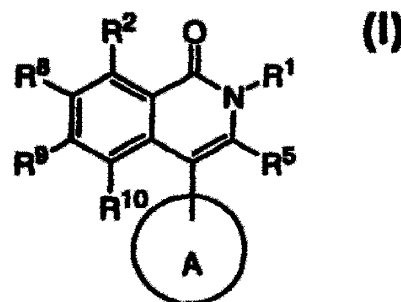
权利要求书 10 页 说明书 38 页

[54] 发明名称

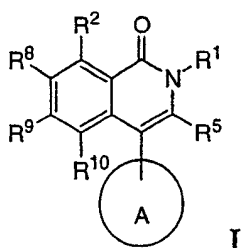
异喹啉钾通道抑制剂

[57] 摘要

本发明涉及用作钾离子通道抑制剂用于治疗心律失常等的结构式 I 的化合物。



## 1. 式 I 化合物:



或可药用的盐、结晶形式或水合物，其中：

A 是

a) 芳基环，其中任何稳定的芳基环原子分别是未取代的或被如下基团取代：

- 1) 卤素，
- 2)  $\text{NO}_2$ ，
- 3)  $\text{CN}$ ，
- 4)  $\text{CR}^{46}=\text{C}(\text{R}^{47}\text{R}^{48})_2$ ，
- 5)  $\text{C}\equiv\text{CR}^{46}$ ，
- 6)  $(\text{CR}^i\text{R}^j)_r\text{OR}^{46}$
- 7)  $(\text{CR}^i\text{R}^j)_r\text{N}(\text{R}^{46}\text{R}^{47})$ ，
- 8)  $(\text{CR}^i\text{R}^j)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^{46}$ ，
- 9)  $(\text{CR}^i\text{R}^j)_r\text{C}(\text{O})\text{OR}^{46}$ ，
- 10)  $(\text{CR}^i\text{R}^j)_r\text{R}^{46}$ ，
- 11)  $(\text{CR}^i\text{R}^j)_r\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{61}$ ，
- 12)  $(\text{CR}^i\text{R}^j)_r\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{N}(\text{R}^{46}\text{R}^{47})$ ，
- 13)  $\text{OS}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{61}$ ，
- 14)  $\text{N}(\text{R}^{46})\text{C}(\text{O})\text{R}^{47}$ ，
- 15)  $\text{N}(\text{R}^{46})\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{61}$ ，
- 16)  $(\text{CR}^i\text{R}^j)_r\text{N}(\text{R}^{46})\text{R}^{61}$ ，
- 17)  $(\text{CR}^i\text{R}^j)_r\text{N}(\text{R}^{46})\text{R}^{61}\text{OR}^{47}$ ，
- 18)  $(\text{CR}^i\text{R}^j)_r\text{N}(\text{R}^{46})(\text{CR}^k\text{R}^l)_s\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{47}\text{R}^{48})$ ，
- 19)  $\text{N}(\text{R}^{46})(\text{CR}^i\text{R}^j)_r\text{R}^{61}$ ，
- 20)  $\text{N}(\text{R}^{46})(\text{CR}^i\text{R}^j)_r\text{N}(\text{R}^{47}\text{R}^{48})$ ，

21)(CR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>)<sub>r</sub>C(O)N(R<sup>47</sup>R<sup>48</sup>),或

22)氧代; 或

b)杂芳基, 其选自:

带有 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,

带有 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

带有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子环原子的 9-或 10-元不饱和双环,

其中任何稳定的 S 杂芳基环原子是未取代的或被氧代单或二取代, 任何稳定的 C 或 N 杂芳基环原子分别是未取代的或被如下基团取代:

1)卤素,

2)NO<sub>2</sub>,

3)CN,

4)CR<sup>46</sup>=C(R<sup>47</sup>R<sup>48</sup>)<sub>2</sub>,

5)C≡CR<sup>46</sup>,

6)(CR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>)<sub>r</sub>OR<sup>46</sup>

7)(CR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>)<sub>r</sub>N(R<sup>46</sup>R<sup>47</sup>),

8)(CR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>)<sub>r</sub>C(O)R<sup>46</sup>,

9)(CR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>)<sub>r</sub>C(O)OR<sup>46</sup>,

10)(CR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>)<sub>r</sub>R<sup>46</sup>,

11)(CR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>)<sub>r</sub>S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>61</sup>,

12)(CR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>)<sub>r</sub>S(O)<sub>0-2</sub>N(R<sup>46</sup>R<sup>47</sup>),

13)OS(O)<sub>0-2</sub>R<sup>61</sup>,

14)N(R<sup>46</sup>)C(O)R<sup>47</sup>,

15)N(R<sup>46</sup>)S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>61</sup>,

16)(CR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>)<sub>r</sub>N(R<sup>46</sup>)R<sup>61</sup>,

17)(CR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>)<sub>r</sub>N(R<sup>46</sup>)R<sup>61</sup>OR<sup>47</sup>,

18)(CR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>)<sub>r</sub>N(R<sup>46</sup>)(CR<sup>k</sup>R<sup>l</sup>)<sub>s</sub>C(O)N(R<sup>47</sup>R<sup>48</sup>),

19)N(R<sup>46</sup>)(CR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>)<sub>r</sub>R<sup>61</sup>,

20)N(R<sup>46</sup>)(CR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>)<sub>r</sub>N(R<sup>47</sup>R<sup>48</sup>),

21)  $(\text{CR}^i\text{R}^j)_r\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{47}\text{R}^{48})$ , 或

22) 氧代;

$\text{R}^1$  是选自如下的基团:

1) 氢,

2)  $(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{R}^{40}$

3)  $(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{OR}^{40}$ ,

4)  $(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{N}(\text{R}^{40}\text{R}^{41})$ ,

5)  $(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{N}(\text{R}^{40})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{41}$ ,

6)  $(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{N}(\text{R}^{40})(\text{CR}^c\text{R}^d)_2\text{N}(\text{R}^{41})\text{C}(\text{O})\text{R}^{49}$ ,

7)  $\text{C}_{3-8}$  环烷基,

8)  $(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^{40}$ ,

9)  $(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{N}(\text{R}^{40})(\text{CR}^c\text{R}^d)_{1-3}\text{R}^{41}$ ,

10)  $(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^6$ ,

11)  $(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{N}(\text{R}^{40}\text{R}^{41})$ ,

12)  $(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{N}(\text{R}^{40})\text{R}^6\text{OR}^{41}$ ,

13)  $(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{N}(\text{R}^{40})(\text{CR}^c\text{R}^d)_{0-6}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{41}\text{R}^{42})$ ;

$\text{R}^5$  是  $-\text{CH}_2\text{R}^{22}$ ;

$\text{R}^2$ 、 $\text{R}^8$ 、 $\text{R}^9$  和  $\text{R}^{10}$  分别选自:

1) 氢,

2) 卤素,

3)  $\text{NO}_2$ ,

4)  $\text{CN}$ ,

5)  $\text{CR}^{43}=\text{C}(\text{R}^{44}\text{R}^{45})$ ,

6)  $\text{C}\equiv\text{CR}^{43}$ ,

7)  $(\text{CR}^e\text{R}^f)_p\text{OR}^{43}$ ,

8)  $(\text{CR}^e\text{R}^f)_p\text{N}(\text{R}^{43}\text{R}^{44})$ ,

9)  $(\text{CR}^e\text{R}^f)_p\text{C}(\text{O})\text{R}^{43}$ ,

10)  $(\text{CR}^e\text{R}^f)_p\text{C}(\text{O})\text{OR}^{43}$ ,

11)  $(\text{CR}^e\text{R}^f)_p\text{R}^{43}$ ,

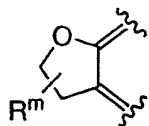
12)  $(\text{CR}^e\text{R}^f)_p\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{60}$ ,

13)  $(\text{CR}^e\text{R}^f)_p\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{N}(\text{R}^{43}\text{R}^{44})$ ,

14)  $\text{OS}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{60}$ ,

- 15)  $N(R^{43})C(O)R^{44}$ ,  
 16)  $N(R^{43})S(O)_{0-2}R^{60}$ ,  
 17)  $(CR^eR^f)_pN(R^{43})R^{60}$ ,  
 18)  $(CR^eR^f)_pN(R^{43})R^{60}OR^{44}$ ,  
 19)  $(CR^eR^f)_pN(R^{43})(CR^gR^h)_qC(O)N(R^{44}R^{45})$ ,  
 20)  $N(R^{43})(CR^eR^f)_pR^{60}$ ,  
 21)  $N(R^{43})(CR^eR^f)_pN(R^{44}R^{45})$ , 和  
 22)  $(CR^eR^f)_pC(O)N(R^{43}R^{44})$ ,

或  $R^2$  和  $R^8$  是如上定义的,  $R^9$  和  $R^{10}$  和与它们相连的原子一起形成如下环:



, 其中  $R^m$  是  $C_{1-6}$  烷基;

$R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$ 、 $R^f$ 、 $R^g$ 、 $R^h$ 、 $R^i$ 、 $R^j$ 、 $R^k$  和  $R^l$  是分别选自如下的基团:

- 1) 氢,
- 2)  $C_1$ - $C_6$  烷基,
- 3) 卤素,
- 4) 芳基,
- 5)  $R^{80}$ ,
- 6)  $C_3$ - $C_{10}$  环烷基, 和
- 7)  $OR^4$ ,

所述烷基、芳基和环烷基是未取代的、被  $R^7$  单取代、被  $R^7$  和  $R^{15}$  二取代、被  $R^7$ 、 $R^{15}$  和  $R^{16}$  三取代或被  $R^7$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  和  $R^{17}$  四取代;

$R^4$ 、 $R^{40}$ 、 $R^{41}$ 、 $R^{42}$ 、 $R^{43}$ 、 $R^{44}$ 、 $R^{45}$ 、 $R^{46}$ 、 $R^{47}$ 、 $R^{48}$ 、 $R^{49}$ 、 $R^{51}$ 、 $R^{52}$ 、 $R^{53}$ 、 $R^{54}$  分别选自如下基团:

- 1) 氢,
- 2)  $C_1$ - $C_6$  烷基,
- 3)  $C_3$ - $C_{10}$  环烷基,
- 4) 芳基,
- 5)  $R^{81}$ ,
- 6)  $CF_3$ ,

7)  $C_2-C_6$  烯基,和

8)  $C_2-C_6$  炔基,

所述烷基、芳基和环烷基是未取代的、被  $R^{18}$  单取代、被  $R^{81}$  和  $R^{19}$  二取代、被  $R^{18}$ 、 $R^{19}$  和  $R^{20}$  三取代或被  $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$  和  $R^{21}$  四取代;

$R^6$ 、 $R^{60}$ 、 $R^{61}$  和  $R^{62}$  分别选自如下基团:

1)  $C_1-C_6$  烷基,

2) 芳基,

3)  $R^{83}$ , 和

4)  $C_3-C_{10}$  环烷基;

所述烷基、芳基和环烷基是未取代的、被  $R^{26}$  单取代、被  $R^{26}$  和  $R^{27}$  二取代、被  $R^{26}$ 、 $R^{27}$  和  $R^{28}$  三取代或被  $R^{26}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{28}$  和  $R^{29}$  四取代;

$R^7$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{26}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{28}$  和  $R^{29}$  分别选自如下基团:

1)  $C_1-C_6$  烷基,

2) 卤素,

3)  $OR^{51}$ ,

4)  $CF_3$ ,

5) 芳基,

6)  $C_3-C_{10}$  环烷基,

7)  $R^{84}$

8)  $S(O)_{0-2}N(R^{51}R^{52})$ ,

9)  $C(O)OR^{51}$ ,

10)  $C(O)R^{51}$ ,

11)  $CN$ ,

12)  $C(O)N(R^{51}R^{52})$ ,

13)  $N(R^{51})C(O)R^{52}$ ,

14)  $S(O)_{0-2}R^{62}$ ,

15)  $NO_2$ ,和

16)  $N(R^{51}R^{52})$ ;

$R^{22}$  选自下列基团:

1)  $OR^{53}$ ,

2)  $SR^{53}$ ,

3)  $S(O)_{0-2}N(R^{53}R^{54})$ , 和

4)  $S(O)_{0-2}R^{62}$ , 和

$R^{80}$ 、 $R^{81}$ 、 $R^{83}$  和  $R^{84}$  分别选自未取代的或取代的由 3-6 元不饱和或饱和单环组成, 带有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子环原子的杂环和带有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 和 S 的杂原子环原子的 9-或 10-元不饱和或饱和二环的基团; 和

n、p、q、r 和 s 分别是 0、1、2、3、4、5 或 6。

2. 权利要求 1 的化合物或其可药用的盐, 其中:

A 是选自如权利要求 1 定义的未取代或取代的苯基或如权利要求 1 定义的未取代或取代的杂芳基环, 其选自吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、咪唑、吡咯并吡啶、苯并咪唑、苯并噁唑、苯并噻唑和苯并噁二唑;

$R^2$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  分别选自如下基团:

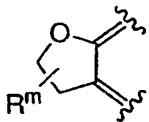
1) 氢,

2) 卤素,

3)  $OR^{43}$ , 和

4)  $(CR^eR^f)_p R^{43}$ ,

或  $R^2$  和  $R^8$  是如上定义的,  $R^9$  和  $R^{10}$  和与它们相连的原子一起形成如下环:



, 其中  $R^m$  是  $C_{1-6}$  烷基; 和

$R^1$  是选自如下的基团:

1) 氢,

2)  $(CR^aR^b)_{1-2}R^{40}$

3)  $(CR^aR^b)_{1-2}OR^{40}$ ,

4)  $(CR^aR^b)_{1-2}N(R^{40}R^{41})$ ,

5)  $(CR^aR^b)_{1-2}N(R^{40})C(O)OR^{41}$ ,

6)  $(CR^aR^b)_{1-2}N(R^{40})(CR^cR^d)_2N(R^{41})C(O)R^{49}$ ,

7)  $(CR^aR^b)_{1-2}C(O)OR^{40}$ ,

8)  $(CR^aR^b)_{1-2}N(R^{40})(CR^cR^d)_{1-3}R^{41}$ , 和

9) 环丙基。

3. 权利要求 2 的化合物或其可药用的盐, 其中:

$R^2$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  独立地选自 H 和  $(CR^eR^f)_pOR^{43}$ ,

4. 权利要求 3 的化合物或其可药用的盐, 其中:

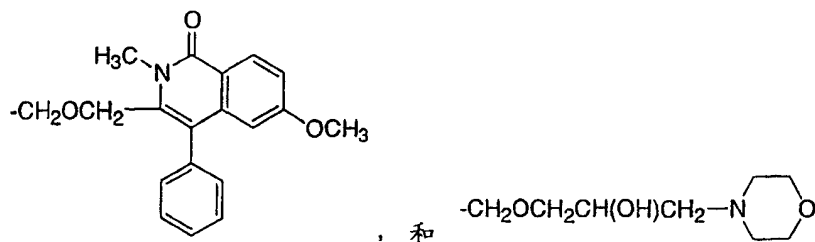
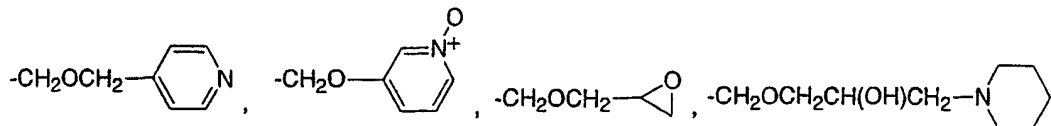
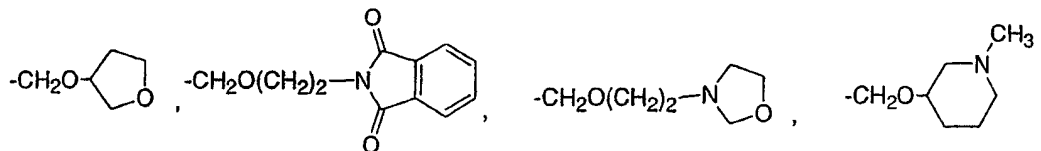
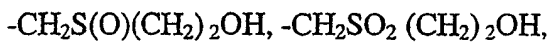
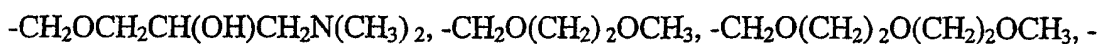
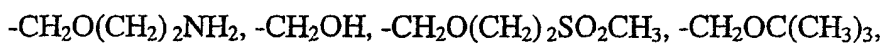
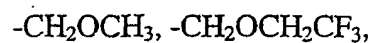
$R^1$  是  $(CR^aR^b)_nR^{40}$ .

5. 权利要求 4 的化合物或其可药用的盐, 其中

A 是未取代的芳环。

6. 权利要求 5 的化合物或其可药用的盐, 其中,

$R^5$  选自下列基团:



7. 权利要求 6 的化合物或其可药用的盐,

选自如下基团:

优选实例包括如下化合物:

6-甲氧基-3-(甲氧基甲基)-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮,

6-甲氧基-2-甲基-4-苯基-3-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]异喹啉-1(2H)-  
酮,

(±)-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基-3-[(四氢呋喃-3-基氧基)甲基]异喹啉-  
1(2H)-酮,



2-{2-[(6-甲氧基-2-甲基-1-氧-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)甲氧基]乙基}-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮,

6-甲氧基-2-甲基-3-[(2-吗啉-4-基乙氧基)甲基]-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮,

(±)-6-甲氧基-2-甲基-3-[(1-甲基哌啶-3-基)氧代]甲基]-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮,

3-[(2-氨基乙氧基)甲基]-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮,

6-甲氧基-2-甲基-4-苯基-3-[(吡啶-4-基甲氧基)甲基]异喹啉-1(2H)-酮,

6-甲氧基-2-甲基-3-[[2-(甲磺酰基)乙氧基]甲基]-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮,

3-(羟甲基)-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮,

6-甲氧基-3-[(6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)甲氧基]甲基]-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮,

6-甲氧基-2-甲基-3-[(1-环氧吡啶-3-基)氧代]甲基]-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮,

(±)-6-甲氧基-2-甲基-3-[(环氧基-2-基甲氧基)甲基]-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮,

3-(叔-丁氧基)-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮,

(±)-3-[(2-羟基-3-哌啶-1-基丙氧基)甲基]-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮,

(±)-3-[(2-羟基-3-吗啉-4-基丙氧基)甲基]-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮,

(±)-3-[(3-二甲氨基)-2-羟基丙氧基]甲基]-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮,

6-甲氧基-3-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮,

6-甲氧基-3-[[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]甲基]-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮,

3-[(2-羟乙基)硫代]甲基]-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮,

3-[[2-(二甲氨基乙基)硫代]甲基]-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮,

(±)-3-[[2-(羟乙基)亚硫酸基]甲基]-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮,

3-[[2-(羟乙基)磺酰基]甲基]-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮,

或其药用盐。

8. 在哺乳动物中治疗通过  $K_v1.5$  抑制受影响或有利于治疗的症状的方法, 其包括给药抑制  $K_v1.5$  的有效数量的权利要求 1 的化合物。

9. 权利要求 8 的方法, 其中症状是心律失常。

10. 权利要求 9 的方法, 其中心律失常是心房纤维性颤动。

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

12. 在哺乳动物中预防通过  $K_v1.5$  抑制受影响或有利于预防的症状的方法, 其包括给药抑制  $K_v1.5$  的有效数量的权利要求 1 的化合物。

13. 权利要求 11 的方法, 其中症状是心律失常。

14. 权利要求 13 的方法, 其中心律失常是心房纤维性颤动。

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

16. 权利要求 11 的方法, 其中症状是血栓栓塞发生。

17. 权利要求 16 的方法, 其中血栓栓塞发生是中风。

18. 权利要求 11 的方法, 其中症状是充血性心力衰竭。

19. 药物制剂, 其含有可药用的载体和权利要求 1 的化合物或其可药用的结晶形式或水合物。

20. 混合权利要求 1 的化合物和可药用的载体制备的药物组合物。

21. 治疗心律失常的方法, 包括给药权利要求 1 的化合物与选自如下化合物种类之一的化合物: 具有  $K_v1.5$  阻断活性的抗心律失常药、ACE 抑制剂、血管紧张素 II 拮抗剂、心脏配糖、L 型钙通道阻断剂、T 型钙通道阻断剂、选择性和非选择性  $\beta$  阻断剂、内皮素拮抗剂、凝血酶抑制剂、阿斯匹林、非选择性 NSAID、华法林、因子 Xa 抑制剂、低分子量肝磷脂、非精馏肝磷脂、氯吡格雷、噻氯匹定、IIb/IIIa 受体拮抗剂、5HT 受体拮抗剂、整合素受体拮抗剂、血栓噁烷受体拮抗剂、

**TAFI 抑制剂和 P2T 受体拮抗剂。**

22. 一种对患有心房纤维性颤动的患者诱导正常静脉窦节律状态的方法，包括使用权利要求 1 的化合物治疗患者。

23. 一种对患者治疗心动过速的方法，包括与权利要求 1 的化合物联合使用抗心动过速装置治疗患者。

## 异喹啉钾通道抑制剂

### 发明背景

本发明广泛地涉及用作钾通道抑制剂的化合物，在此类中的化合物可用作治疗和预防心律失常等的拮抗剂和用作治疗免疫抑制、自身免疫疾病等的 Kvl.3 抑制剂。

电压有闸钾通道(Kv)是由 4 种  $\alpha$  亚单位组成的多元膜蛋白，通常与附属的  $\beta$  亚单元相关。Kv 通道通常在静息膜电位时关闭，但通常在膜去极性时打开，它们包含在动作电位的再极化中，因而包含在神经和肌肉纤维的电应激性中。Kvl 类钾通道由至少 7 个家庭成员，即 Kv 1.1、Kvl.3、Kvl.5 等组成，功能电压有闸  $K^+$  通道可存在为由相同亚单位组成的均一低聚物或不同亚单元组分的杂低聚物。此现象被认为是由于  $K^+$  通道的广泛多样性，然而，在大多数情况下，天然  $K^+$  通道的亚单元组成和特定通道所起的生理学作用仍然是不知的。

Kvl.3 电压有闸钾通道在神经元、血液细胞、破骨细胞和 T-淋巴细胞中发现，通过 Kvl.3 抑制的膜去极性已显示出是预防 T-细胞增生的有效方法，因而应用于许多自身免疫症状中。在人体 T-淋巴细胞的血浆膜中  $K^+$  通道的抑制已被假定为在通过调节细胞外  $Ca^{++}$  体内平衡激发免疫抑制响应中发挥作用，细胞外  $Ca^{++}$  体内平衡已发现在 T-细胞活化中是重要的。Kvl.3 通道的阻断被建议用作激发免疫抑制响应的新机理 (Chandy 等, J. Exp. Med. 160: 369, 1984; Decoursey 等, Nature, 307: 465, 1984)。然而，用于这些早期研究的  $K^+$  通道阻断剂是非选择性的，在最近的研究中，在 T-细胞中仅阻断 Kvl.3 的 Margatoxin 显示了在体外和体内模型中的免疫抑制活性。(Lin 等, J. Exp. Med, 177: 637, 1993)。然而，该化合物的治疗利用被其潜在的毒性所限制。最近，报道了一类化合物，它们可以是上述药物有吸收力的替代物(U.S. 5,670, 504、5,631,282、5,696,156、5,679,705 和 5,696,156)。在提出上述药物某些活性/毒性问题的同时，这些化合物趋向于大分子量，通过天然产物的合成操作制备，其分离是麻烦和费力的。

心房纤维性颤动(AF)是在临床实践中最常见的持久心律失常，同样随着人口的老化增加流行。保守估计显示 AF 影响 >2 百万美国人，

代表超过所有心血管疾病的 5%，导致中风风险 3-5 倍的增加(Kannel 等,Am. J. Cardiol.,82 : 2N-9 N,1998)。尽管 AF 很少致死，但它会影响心脏功能，导致并发症，例如发展为充血性心力衰竭、血栓栓塞或心室纤维性颤动。

再进入刺激(再进入)已显示是男子室上心律失常的突出机理(Nattel, S., Nature, 415 : 219-226,2002)。再进入刺激需要在缓慢传导速率和充分简单冷冻周期间的临界平衡以使得多数再进入电流的引发和维持同时共存和持续 AF。通过延长作用电位持续(APD)增加心肌冷冻预防和/或结束再进入心律失常。作用电位持续由再极化钾电流  $I_{Kr}$ 、 $I_{Ks}$  和  $I_{Kur}$  和瞬态向外电流  $I_{to}$  的作用确定，阻断这些电流的任何之一因而将被预期增加 APD，产生抗心律失常作用。

目前获得的抗心律失常药已开发成用于治疗心室和心房/室上心律失常，恶性心室心律失常是直接危险生命的，需要紧急护理。用于治疗心室心律失常的药物包括 Ia 类(例如普鲁卡因胺、奎纳宁)、Ic 类(例如氟卡尼、普罗帕酮)和 III 类(胺碘酮)，它们导致明显的前心律失常风险。这些 I 类和 III 类药物已显示将 AF 转变为窦性心律，以避免 AF 的重现(Mounsey, JP, DiMarco, JP, Circulation,102 : 2665-2670)，但导致不可接受的潜在致死心室前心律失常风险，因此会增加死亡率(Pratt,CM,Moye,LA,Am J.Cardio.,65: 20B-29B, 1990; Waldo 等,Lancet,348 : 7-12,1996 ; Torp-Pedersen 等,Expert Opin. Invest. Drugs,9: 2695-2704,2000)。这些现象说明了一种需要开发治疗心律失常更安全 and 更有效药物的明显的未满足药物需求。

III 类抗心律失常药引起 APD 的选择性延长，而不明显压制心脏传导或收缩功能，经认可用于心房纤维性颤动临床使用的惟一选择性 III 类药物是多非利特，它通过阻断  $I_{Kr}$ (在人体的心房和心室中发现的  $I_K$  的迅速活化组分)传递其抗心律失常作用(Mounsey, JP, DiMarco, JP,Circulation,102 : 2665-2670)。由于阻断剂增加心房和心室中的 APD 和不反应性而不影响传导本身，理论上它们代表了用于治疗心律失常，如 AF 的潜在有效药物(Torp-Pedersen 等,Expert Opin. Invest.Drugs,9: 2695-2704,2000)。然而，这些药物有在缓慢心率下提高前心律失常风险的主要倾向，例如，在这些化合物使用时，观察到了 torsades de points(Roden,D.M. "Current Status of Class III Antiarrhythmic Drug

Therapy” ,*Ain J. Cardiol.*,72: 44B-49B,1993)。在缓慢心率下此被夸大的效果被称为“倒退频率依赖”，与频率依赖或正向频率依赖作用相反(Hon-deghem, L.M. “Development of ClassIII Antiarrhythmic Agents” . *J. Cardiovasc. Cardiol.*,20(Suppl.2):S17-S22)。胺碘酮已显示了具有感兴趣的 III 类药物性质(Singh B.N.,Vaughan Williams E.M. “A Third Class Of Anti-Arrhythmic Action : Effects On Atrial 和 Ventricular Intracellular Potentials 和 Other Pharmacological Actions On Cardiac Muscle,of MJ 1999 和 AH3747” *Br. J. Pharmacol.*,39: 675-689,1970 ; Singh B.N.,Vaughan Williams E.M, “The Effect Of Amiodarone, A New Anti-Anginal Drug,On Cardiac Muscle” ,*Br. J. Phannacol.*,39: 657-667, 1970), 尽管它不是选择性 III 类药物, 因为它作用于多种离子通道; 此外, 由于它的副作用状况, 其用途是严格限制的(Nademanee,K. “The Amioda-rone Odyssey” . *J. Am. Coll. Cardio.*,20:1063-1065,1992; Fuster 等, *Circulation*, 104 : 2118-2150, 2001 ; Bril,A. *Curr. Opin. Pharmacol.*2: 154-159,2002)。因此, 现存可获得的药物, 例如胺碘酮和 III 类药物产生不利效果的明显风险, 包括发展潜在的致死心室前心律失常。

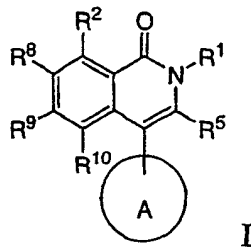
在人体心房中具体地观察到超速延迟整流器  $K^+$  电流,  $I_{Kur}$ , 但在心室中未观察到。人体心房中的  $I_{Kur}$  分子关联是称为  $Kvl.5$  的钾通道。在人体心房组织中检测到  $Kvl.5$  mRNA(Bertaso, Sharpe, Hendry, 和 James, *Bczsic Res. Cardiol.*, 97: 424-433,2002)和蛋白质(Mays,Foose, Philipson,and Tamkun,*J. Clin. Invest.*, 96:282-292,1995)。在完整人体心房肌细胞中, 已确定了超速活化延迟整流器  $K^+$  电流( $I_{Kur}$ ), 也称为不变向外电流  $I_{sus}$  或  $I_{so}$ , 该电流具有相同于由人体  $K^+$  通道克隆(hKv1.5,HK2)[Wang,Fermini 和 Nattel,*Circ.Res.*,73: 1061-1076, 1993; Fedida 等,*Circ.Res.* 73: 210-216,1993 ; Snyders,Tamkunand Bennett, *J. Gen.Physiol.*,101: 513-543,1993]和大鼠大脑的类似克隆(Swanson 等, *Neuron*, 4: 929-939,1990)表达的性质和动力学。此外, 由于其活化和限制的缓慢失活的速度,  $I_{Kur}$  被认为主要用于人体心房的再极化, 因此,  $I_{Kur}$  的特效阻断剂, 即阻断  $Kvl.5$  的化合物, 将通过在人体心房中的再极化的延迟延长不应性, 不导致心室再极化的延迟而克服其它化合物的短处, 心室再极化的延迟引起在用现有 III 类药物治疗时所观察到的

致心律失常后的再极化和获得性长期 QT 综合症。显示这些性质的 Kv1.5 阻断剂在以下文献中描述(Peukert 等, J. Med. Chem., 46 :486-498, 2003; Knobloch 等, Naunyn-Schmedieberg's Arch. Phannacol. 366 :482-287, 2002; Merck & Co., Inc. W00224655, 2002)。

本发明描述的化合物代表新结构类型的 Kv1.5 拮抗剂。

### 发明概述

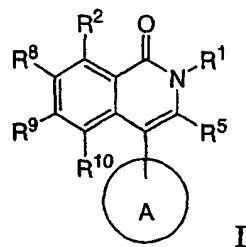
本发明涉及通式 I 的钾通道抑制剂：



本发明的化合物用于治疗 and 预防心律失常等，同样在本发明的范围内是含有式 I 化合物和药物载体的药物制剂。

### 发明详述

本发明是式 I 化合物：



或可药用的盐、结晶形式或水合物，其中：

A 是

a) 芳基环，其中任何稳定的芳基环原子分别是未取代的或被如下基团取代：

- 1) 卤素，
- 2) NO<sub>2</sub>，
- 3) CN，
- 4) CR<sup>46</sup>=C(R<sup>47</sup>R<sup>48</sup>)<sub>2</sub>，
- 5) C≡CR<sup>46</sup>，
- 6) (CR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>)<sub>r</sub>OR<sup>46</sup>

- 7)  $(CR^iR^j)_rN(R^{46}R^{47})$ ,  
 8)  $(CR^iR^j)_rC(O)R^{46}$ ,  
 9)  $(CR^iR^j)_rC(O)OR^{46}$ ,  
 10)  $(CR^iR^j)_rR^{46}$ ,  
 11)  $(CR^iR^j)_rS(O)_{0-2}R^{61}$ ,  
 12)  $(CR^iR^j)_rS(O)_{0-2}N(R^{46}R^{47})$ ,  
 13)  $OS(O)_{0-2}R^{61}$ ,  
 14)  $N(R^{46})C(O)R^{47}$ ,  
 15)  $N(R^{46})S(O)_{0-2}R^{61}$ ,  
 16)  $(CR^iR^j)_rN(R^{46})R^{61}$ ,  
 17)  $(CR^iR^j)_rN(R^{46})R^{61}OR^{47}$ ,  
 18)  $(CR^iR^j)_rN(R^{46})(CR^kR^l)_sC(O)N(R^{47}R^{48})$ ,  
 19)  $N(R^{46})(CR^iR^j)_rR^{61}$ ,  
 20)  $N(R^{46})(CR^iR^j)_rN(R^{47}R^{48})$ ,  
 21)  $(CR^iR^j)_rC(O)N(R^{47}R^{48})$ , 或  
 22) 氧代; 或

b) 杂芳基, 其选自:

带有 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,

带有 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

带有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子环原子的 9-或 10-元不饱和双环,

其中任何稳定的 S 杂芳基环原子是未取代的或被氧代单或二取代, 任何稳定的 C 或 N 杂芳基环原子分别是未取代的或被如下基团取代:

- 1) 卤素,
- 2)  $NO_2$ ,
- 3)  $CN$ ,
- 4)  $CR^{46}=C(R^{47}R^{48})_2$ ,
- 5)  $C \equiv CR^{46}$ ,
- 6)  $(CR^iR^j)_rOR^{46}$



- 7)  $(\text{CR}^i\text{R}^j)_r\text{N}(\text{R}^{46}\text{R}^{47})$ ,
- 8)  $(\text{CR}^i\text{R}^j)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^{46}$ ,
- 9)  $(\text{CR}^i\text{R}^j)_r\text{C}(\text{O})\text{OR}^{46}$ ,
- 10)  $(\text{CR}^i\text{R}^j)_r\text{R}^{46}$ ,
- 11)  $(\text{CR}^i\text{R}^j)_r\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{61}$ ,
- 12)  $(\text{CR}^i\text{R}^j)_r\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{N}(\text{R}^{46}\text{R}^{47})$ ,
- 13)  $\text{OS}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{61}$ ,
- 14)  $\text{N}(\text{R}^{46})\text{C}(\text{O})\text{R}^{47}$ ,
- 15)  $\text{N}(\text{R}^{46})\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{61}$ ,
- 16)  $(\text{CR}^i\text{R}^j)_r\text{N}(\text{R}^{46})\text{R}^{61}$ ,
- 17)  $(\text{CR}^i\text{R}^j)_r\text{N}(\text{R}^{46})\text{R}^{61}\text{OR}^{47}$ ,
- 18)  $(\text{CR}^i\text{R}^j)_r\text{N}(\text{R}^{46})(\text{CR}^k\text{R}^l)_s\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{47}\text{R}^{48})$ ,
- 19)  $\text{N}(\text{R}^{46})(\text{CR}^i\text{R}^j)_r\text{R}^{61}$ ,
- 20)  $\text{N}(\text{R}^{46})(\text{CR}^i\text{R}^j)_r\text{N}(\text{R}^{47}\text{R}^{48})$ ,
- 21)  $(\text{CR}^i\text{R}^j)_r\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{47}\text{R}^{48})$ , 或
- 22) 氧代;

$\text{R}^1$  是选自如下的基团:

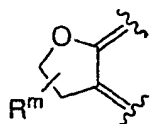
- 1) 氢,
- 2)  $(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{R}^{40}$
- 3)  $(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{OR}^{40}$ ,
- 4)  $(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{N}(\text{R}^{40}\text{R}^{41})$ ,
- 5)  $(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{N}(\text{R}^{40})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{41}$ ,
- 6)  $(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{N}(\text{R}^{40})(\text{CR}^c\text{R}^d)_2\text{N}(\text{R}^{41})\text{C}(\text{O})\text{R}^{49}$ ,
- 7)  $\text{C}_{3-8}$  环烷基,
- 8)  $(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^{40}$ ,
- 9)  $(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{N}(\text{R}^{40})(\text{CR}^c\text{R}^d)_{1-3}\text{R}^{41}$ ,
- 10)  $(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^6$ ,
- 11)  $(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{N}(\text{R}^{40}\text{R}^{41})$ ,
- 12)  $(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{N}(\text{R}^{40})\text{R}^6\text{OR}^{41}$ ,
- 13)  $(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{N}(\text{R}^{40})(\text{CR}^c\text{R}^d)_{0-6}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{41}\text{R}^{42})$ ;

$\text{R}^5$  是  $-\text{CH}_2\text{R}^{22}$ ;

$\text{R}^2$ 、 $\text{R}^8$ 、 $\text{R}^9$  和  $\text{R}^{10}$  分别选自:

- 1) 氢,
- 2) 卤素,
- 3)  $\text{NO}_2$ ,
- 4)  $\text{CN}$ ,
- 5)  $\text{CR}^{43}=\text{C}(\text{R}^{44}\text{R}^{45})$ ,
- 6)  $\text{C}\equiv\text{CR}^{43}$ ,
- 7)  $(\text{CR}^e\text{R}^f)_p\text{OR}^{43}$ ,
- 8)  $(\text{CR}^e\text{R}^f)_p\text{N}(\text{R}^{43}\text{R}^{44})$ ,
- 9)  $(\text{CR}^e\text{R}^f)_p\text{C}(\text{O})\text{R}^{43}$ ,
- 10)  $(\text{CR}^e\text{R}^f)_p\text{C}(\text{O})\text{OR}^{43}$ ,
- 11)  $(\text{CR}^e\text{R}^f)_p\text{R}^{43}$ ,
- 12)  $(\text{CR}^e\text{R}^f)_p\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{60}$ ,
- 13)  $(\text{CR}^e\text{R}^f)_p\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{N}(\text{R}^{43}\text{R}^{44})$ ,
- 14)  $\text{OS}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{60}$ ,
- 15)  $\text{N}(\text{R}^{43})\text{C}(\text{O})\text{R}^{44}$ ,
- 16)  $\text{N}(\text{R}^{43})\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{60}$ ,
- 17)  $(\text{CR}^e\text{R}^f)_p\text{N}(\text{R}^{43})\text{R}^{60}$ ,
- 18)  $(\text{CR}^e\text{R}^f)_p\text{N}(\text{R}^{43})\text{R}^{60}\text{OR}^{44}$ ,
- 19)  $(\text{CR}^e\text{R}^f)_p\text{N}(\text{R}^{43})(\text{CR}^g\text{R}^h)_q\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{44}\text{R}^{45})$ ,
- 20)  $\text{N}(\text{R}^{43})(\text{CR}^e\text{R}^f)_p\text{R}^{60}$ ,
- 21)  $\text{N}(\text{R}^{43})(\text{CR}^e\text{R}^f)_p\text{N}(\text{R}^{44}\text{R}^{45})$ , 和
- 22)  $(\text{CR}^e\text{R}^f)_p\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{43}\text{R}^{44})$ ,

或  $\text{R}^2$  和  $\text{R}^8$  是如上定义的,  $\text{R}^9$  和  $\text{R}^{10}$  和与它们相连的原子一起形成如下环:



, 其中  $\text{R}^m$  是  $\text{C}_{1-6}$  烷基;

$\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ 、 $\text{R}^c$ 、 $\text{R}^d$ 、 $\text{R}^e$ 、 $\text{R}^f$ 、 $\text{R}^g$ 、 $\text{R}^h$ 、 $\text{R}^i$ 、 $\text{R}^j$ 、 $\text{R}^k$  和  $\text{R}^l$  是分别选自如下的基团:

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

- 4)芳基,
- 5) $R^{80}$ ,
- 6) $C_3-C_{10}$  环烷基, 和
- 7) $OR^4$ ,

所述烷基、芳基和环烷基是未取代的、被  $R^7$  单取代、被  $R^7$  和  $R^{15}$  二取代、被  $R^7$ 、 $R^{15}$  和  $R^{16}$  三取代或被  $R^7$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  和  $R^{17}$  四取代;

$R^4$ 、 $R^{40}$ 、 $R^{41}$ 、 $R^{42}$ 、 $R^{43}$ 、 $R^{44}$ 、 $R^{45}$ 、 $R^{46}$ 、 $R^{47}$ 、 $R^{48}$ 、 $R^{49}$ 、 $R^{51}$ 、 $R^{52}$ 、 $R^{53}$ 、 $R^{54}$  分别选自如下基团:

- 1)氢,
- 2) $C_1-C_6$  烷基,
- 3) $C_3-C_{10}$  环烷基,
- 4)芳基,
- 5) $R^{81}$ ,
- 6) $CF_3$ ,
- 7) $C_2-C_6$  烯基,和
- 8) $C_2-C_6$  炔基,

所述烷基、芳基和环烷基是未取代的、被  $R^{18}$  单取代、被  $R^{81}$  和  $R^{19}$  二取代、被  $R^{18}$ 、 $R^{19}$  和  $R^{20}$  三取代或被  $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$  和  $R^{21}$  四取代;

$R^6$ 、 $R^{60}$ 、 $R^{61}$  和  $R^{62}$  分别选自如下基团:

- 1) $C_1-C_6$  烷基,
- 2)芳基,
- 3) $R^{83}$ , 和
- 4) $C_3-C_{10}$  环烷基;

所述烷基、芳基和环烷基是未取代的、被  $R^{26}$  单取代、被  $R^{26}$  和  $R^{27}$  二取代、被  $R^{26}$ 、 $R^{27}$  和  $R^{28}$  三取代或被  $R^{26}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{28}$  和  $R^{29}$  四取代;

$R^7$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{26}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{28}$  和  $R^{29}$  分别选自如下基团:

- 1) $C_1-C_6$  烷基,
- 2)卤素,
- 3) $OR^{51}$ ,
- 4) $CF_3$ ,
- 5)芳基,

- 6)  $C_3-C_{10}$  环烷基,  
 7)  $R^{84}$   
 8)  $S(O)_{0-2}N(R^{51}R^{52})$ ,  
 9)  $C(O)OR^{51}$ ,  
 10)  $C(O)R^{51}$ ,  
 11)  $CN$ ,  
 12)  $C(O)N(R^{51}R^{52})$ ,  
 13)  $N(R^{51})C(O)R^{52}$ ,  
 14)  $S(O)_{0-2}R^{62}$ ,  
 15)  $NO_2$ , 和  
 16)  $N(R^{51}R^{52})$ ;

$R^{22}$  选自含有下列基团:

- 1)  $OR^{53}$   
 2)  $SR^{53}$   
 3)  $S(O)_{0-2}N(R^{53}R^{54})$ , 和  
 4)  $S(O)_{0-2}R^{62}$ , 和

$R^{80}$ 、 $R^{81}$ 、 $R^{83}$  和  $R^{84}$  分别选自未取代的或取代的由 3-6 元不饱和或饱和单环组成, 带有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子环原子的杂环和带有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 和 S 的杂原子环原子的 9-或 10-元不饱和或饱和二环的基团; 和

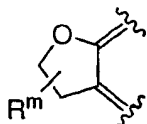
n、p、q、r 和 s 分别是 0、1、2、3、4、5 或 6。

在本发明的一类化合物和其可药用的盐中, A 是选自如上定义的未取代或取代的苯基或如上定义的未取代或取代的杂芳基环, 其选自吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、吲哚、吡咯并吡啶、苯并咪唑、苯并噁唑、苯并噻唑和苯并噁二唑;

$R^2$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  分别选自如下基团:

- 1) 氢,  
 2) 卤素,  
 3)  $OR^{43}$ , 和  
 4)  $(CR^eR^f)_p R^{43}$ ,

或  $R^2$  和  $R^8$  是如上定义的,  $R^9$  和  $R^{10}$  和与它们相连的原子一起形成如下环:



，其中  $R^m$  是  $C_{1-6}$  烷基；和

$R^1$  是选自如下的基团：

- 1) 氢，
- 2)  $(CR^aR^b)_{1-2}R^{40}$
- 3)  $(CR^aR^b)_{1-2}OR^{40}$ ，
- 4)  $(CR^aR^b)_{1-2}N(R^{40}R^{41})$ ，
- 5)  $(CR^aR^b)_{1-2}N(R^{40})C(O)OR^{41}$ ，
- 6)  $(CR^aR^b)_{1-2}N(R^{40})(CR^cR^d)_2N(R^{41})C(O)R^{49}$ ，
- 7)  $(CR^aR^b)_{1-2}C(O)OR^{40}$ ，
- 8)  $(CR^aR^b)_{1-2}N(R^{40})(CR^cR^d)_{1-3}R^{41}$ ，和
- 9) 环丙基。

在本发明的此类型化合物和其可药用的盐的亚类中， $R^2$ ， $R^8$ ， $R^9$  和  $R^{10}$  独立地选自氢原子和  $(CR^eR^f)_pOR^{43}$ 。

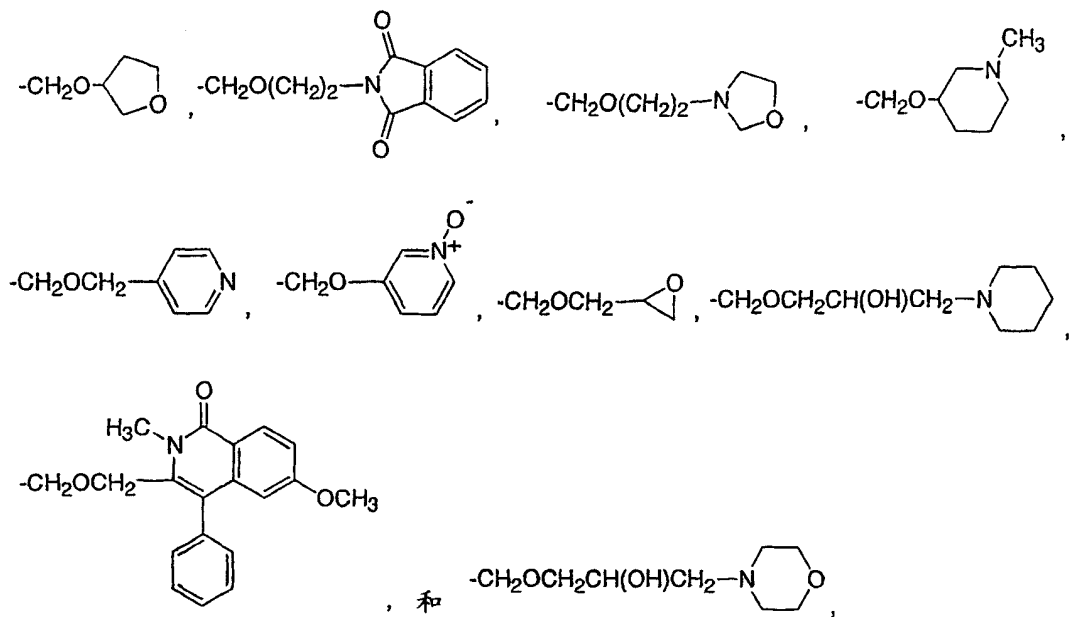
在一组小类化合物或其药用盐中， $R^1$  是  $(CR^aR^b)_nR^{40}$ 。

在一组小类化合物或其药用盐中，A 是未取代的芳环。

在一组小类化合物家族或其药用盐中，

$R^5$  选自

- CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>， -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>，
- CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>， -CH<sub>2</sub>OH， -CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>， -CH<sub>2</sub>OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>，
- CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>， -CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>， -CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>， -
- CH<sub>2</sub>S(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH， -CH<sub>2</sub>S(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>，
- CH<sub>2</sub>S(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH， -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH，



优选实例包括如下化合物:

6-甲氧基-3-(甲氧基甲基)-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮,

6-甲氧基-2-甲基-4-苯基-3-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]异喹啉-1(2H)-酮,

(±)-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基-3-[(四氢呋喃-3-基氧基)甲基]异喹啉-1(2H)-酮,

2-{2-[(6-甲氧基-2-甲基-1-氧-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)甲氧基]乙基}-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮,

6-甲氧基-2-甲基-3-[(2-吗啉-4-基乙氧基)甲基]-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮,

(±)-6-甲氧基-2-甲基-3-[(1-甲基哌啶-3-基)氧代]甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮,

3-[(2-氨基乙氧基)甲基]-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮,

6-甲氧基-2-甲基-4-苯基-3-[(吡啶-4-基甲氧基)甲基]异喹啉-1(2H)-酮,

6-甲氧基-2-甲基-3-[[2-(甲磺酰基)乙氧基]甲基]-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮,

3-(羟甲基)-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮,

6-甲氧基-3-[[6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-

基)甲氧基]甲基}-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮,

6-甲氧基-2-甲基-3-[[1-环氧吡啶-3-基]氧代]甲基]-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮,

(±)-6-甲氧基-2-甲基-3-[(环氧基-2-基甲氧基)甲基]-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮,

3-(叔-丁氧甲基)-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮,

(±)-3-[(2-羟基-3-吡啶-1-基丙氧基)甲基]-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮,

(±)-3-[(2-羟基-3-吗啉-4-基丙氧基)甲基]-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮,

(±)-3-[[3-二甲氨基)-2-羟基丙氧基]甲基]-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮,

6-甲氧基-3-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮,

6-甲氧基-3-[[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]甲基]-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮,

3-[[2-(2-羟基乙基)硫代]甲基]-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮,

3-[[2-(二甲氨基乙基)硫代]甲基]-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮,

(±)-3-[[2-(2-羟基乙基)亚硫酰基]甲基]-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮,

3-[[2-(2-羟基乙基)磺酰基]甲基]-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮,

或其药用盐。

如上列出的化合物在如下所述的  $K_v1.5$  的一种或多种试验中是活性的。

本发明的另一项实施方案是在哺乳动物中治疗或预防通过  $K_v1.5$  抑制受影响或有利于治疗或预防的症状的方法,其包括给药抑制  $K_v1.5$  的有效数量的式 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,例如心房纤维性颤动、心房扑动、心房心律失常和室上性心动过速的方法,包括

给药治疗有效量的式 I 化合物。

另一优选实施方案是预防血栓栓塞发生，例如中风的方法。

另一优选实施方案是预防充血性心力衰竭的方法。

另一优选实施方案是治疗或预防免疫抑制或包含免疫抑制的症状，例如 AIDS、癌症、老年痴呆、外伤(包括创伤愈合、手术和休克)急性细菌感染、中枢神经系统疾病和包括器官或组织移植排斥、骨髓移植带来的移植物宿主排斥的症状的方法。在此实施方案中是通过给药本发明的免疫抑制化合物治疗或预防免疫抑制的方法。

另一优选实施方案是治疗或预防神经胶质瘤，包括较低和较高恶性肿瘤，优选较高恶性肿瘤的方法。

另一优选实施方案是在患有心房纤维性颤动的患者中诱导窦性心律的方法，其中诱导的心律相应于对于与患者类似体重和年龄特征的个体被认为是正常的心律，其包括用本发明的化合物治疗患者。

另一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)的方法，其包括与权利要求 1 的化合物结合用抗心动过速装置(例如去纤颤器或起搏器)治疗患者。

本发明还包括药物制剂，其含有可药用的载体和式 I 化合物或其可药用的结晶形式或水合物。优选实施方案是式 I 化合物的药物组合物，其附加地含有第二种药物。

本发明的化合物可具有不对称中心或不对称轴，本发明包括所有旋光异构体和它们的混合物。除非另有说明，提及的一种异构体涉及两种异构体。

此外，带有碳-碳双键的化合物会存在 Z-和 E-形式，化合物的所有异构形式包括在本发明中。

除非另有说明，用于本文的“烷基”用来包括含有特定碳原子数目的支链和直链饱和脂族烃基，包括所有异构体。烷基的常用缩写用于整个说明书中，例如甲基可用“Me”或  $\text{CH}_3$  表示，乙基可用“Et”或  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  表示，丙基可用“Pr”或  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  表示，丁基可用“Bu”或  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  表示等。例如“ $\text{C}_{1-6}$  烷基”(或“ $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基”)是指含有特定碳原子数目的直链或支链烷基，包括所有异构体。 $\text{C}_{1-6}$  烷基包括所有己基和戊基异构体以及正、异、仲和叔丁基、正和异丙基、乙基和甲基。“ $\text{C}_{1-4}$  烷基”是指正、异、仲和叔丁基、正和异丙基、乙基



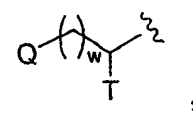
和甲基。术语“烷基”表示通过氧键连接的所示数目碳原子的直链或支链烷基。

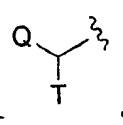
术语“烯基”包括支链和直链不饱和烃基，含有至少两个通过双键连接的碳原子。烯属乙烯用例如“ $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ”或“ $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$ ”表示，例如“ $\text{C}_{2-5}$ 烯基”（或“ $\text{C}_2\text{-C}_5$ 烯基”）是含有 2-5 个碳原子的直链或支链烯基，包括所有戊烯基异构体以及 1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-丙烯基、2-丙烯基和乙烯基，类似的术语，例如“ $\text{C}_{2-3}$ 烯基”具有类似含义。

术语“炔基”包括支链和直链不饱和烃基，含有至少两个通过三键连接的碳原子。炔属乙炔用例如“ $\text{CHCH}$ ”或“ $\text{HC}\equiv\text{CH}$ ”表示，例如“ $\text{C}_{2-5}$ 炔基”（或“ $\text{C}_2\text{-C}_5$ 炔基”）是含有 2-5 个碳原子的直链或支链炔基，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，类似的术语，例如“ $\text{C}_{2-3}$ 炔基”具有类似含义。

除非另有说明，烷基、烯基和炔基是未取代的或在每个碳原子上被 1-3 个取代基取代，取代基选自卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_{20}$  烷基、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 、 $\text{NO}_2$ 、氧代、 $\text{CN}$ 、 $\text{N}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  环烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$  烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$  炔基、 $(\text{C}_0\text{-C}_6\text{烷基})\text{S}(\text{O})_{0-2}$ 、 $(\text{C}_0\text{-C}_6\text{烷基})\text{S}(\text{O})_{0-2}(\text{C}_0\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $(\text{C}_0\text{-C}_6\text{烷基})\text{C}(\text{O})\text{NH}$ 、 $\text{H}_2\text{N-C}(\text{NH})$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})\text{CF}_3$ 、 $(\text{C}_0\text{-C}_6\text{烷基})\text{C}(\text{O})$ 、 $(\text{C}_0\text{-C}_6\text{烷基})\text{OC}(\text{O})$ 、 $(\text{C}_0\text{-C}_6\text{烷基})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $(\text{C}_0\text{-C}_6\text{烷基})\text{C}(\text{O})_{1-2}(\text{C}_0\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $(\text{C}_0\text{-C}_6\text{烷基})\text{OC}(\text{O})\text{NH}$ 、芳基、芳烷基、杂环、杂环基烷基、卤代芳基、卤代芳烷基、卤代杂环、卤代杂环基烷基、氰基芳基、氰基芳烷基、氰基杂环和氰基杂环烷基。

用于表述，例如“ $\text{C}_{0-6}$ 烷基”中的术语  $\text{C}_0$  表示直接的共价键，类似地，当定义在基团中存在的原子的某些数目的整数等于 0 时，它是

指与其相邻的原子通过键直接连接。例如在如下结构中，

其中  $w$  是等于 0、1 或 2 的整数，当  $w$  是 0 时，结构是 .

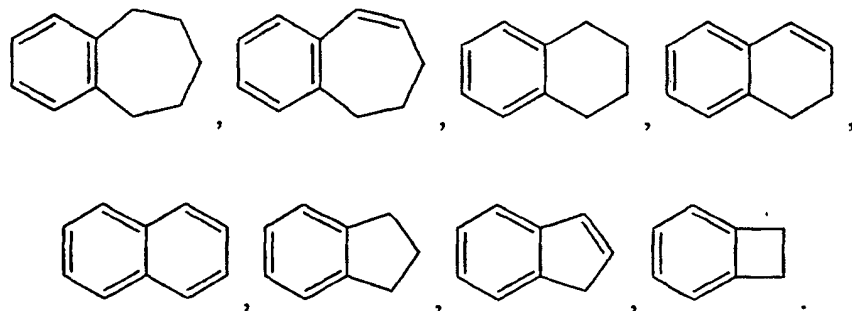
术语“ $\text{C}_{3-8}$ 环烷基”（或“ $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基”）是指含有 3-8 个总碳原子

的烷烃的环(即环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基)。术语“C<sub>3-7</sub>环烷基”、“C<sub>3-6</sub>环烷基”、“C<sub>5-7</sub>环烷基”等具有类似含义。

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

术语“C<sub>1-6</sub>卤代烷基”(或者它可称为“C<sub>1-6</sub>卤代烷基”或“卤代C<sub>1-6</sub>烷基”)是指带有一个或多个卤素取代基的如上定义的C<sub>1-6</sub>直链或支链烷基,术语“C<sub>1-4</sub>卤代烷基”具有类似含义。术语“C<sub>1-6</sub>氟烷基具有类似含义,只是卤素取代基限制为氟。合适的氟代烷基包括系列(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>CF<sub>3</sub>(即,三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟-n-丙基等)。

本文使用的术语“碳环(和其变化,例如“碳环的”或“碳环基”),除非另有说明,是指(i)C<sub>3-8</sub>单环饱和或不饱和环或(ii)C<sub>7-12</sub>双环饱和或不饱和环系。在(ii)中的每个环是独立于或稠合于其它环,每个环是饱和或不饱和的。碳环可在任何位置连接于其余分子以得到稳定的化合物,稠合双环碳环是碳环的子集,即术语“稠合双环碳环”通常是指C<sub>7-10</sub>双环环系,其中每个环是饱和或不饱和的,两个相邻碳原子由环系中的每个环承担。其中一个环是苯,而其它环是不饱和的稠合双环碳环是不饱和环系。饱和碳环还称为环烷基环,例如环丙基、环丁基等。除非另有说明,碳环是未取代的或被C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烯基、C<sub>1-6</sub>炔基、芳基、卤素、NH<sub>2</sub>或OH取代。稠合双环不饱和碳环的子集是其中一个环是苯环,其它环是饱和或不饱和的那些双环碳环,经任何碳原子连接得到稳定化合物。此子集的代表性实例包括如下:



术语“芳基”是指芳香单和多环环系,其中在多环环系中各个碳环是稠合的或经单键彼此连接的。合适的芳基包括苯基、萘基和联苯基。

术语“杂环”(和其变化,例如“杂环的”或“杂环基”)广义地是

指(i)稳定的 4-8 元, 饱和或不饱和的单环, 或(ii)稳定的 7-12 元双环环系, 其中在(ii)中每个环是独立的或与其它环稠合, 每个环是饱和或不饱和的, 单环或双环环系含有一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子(例如 1-6 个杂原子, 或 1-4 个杂原子)和平衡数量的碳原子(单环通常含有至少一个碳原子, 环系通常含有至少两个碳原子); 其中氮和硫杂原子的任何一个或多个任选被氧化, 氮杂原子的任何一个或多个任选被季铵化。杂环可在任何杂原子或碳原子上连接, 其前提是连接形成稳定的结构。当杂环带有取代基时, 应理解取代基可连接于环中的任何原子, 无论是杂原子或碳原子, 其前提是, 得到稳定的结构。

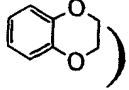
用于本文时, 提到的取代的环烷基、取代的芳基和取代的杂环基是指包括碳环, 它除连接于化合物其余部分的连接点外含有 1-4 个取代基。取代基优选选自卤素、 $C_1-C_{20}$  烷基、 $CF_3$ 、 $NH_2$ 、 $N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $NO_2$ 、氧代、 $CN$ 、 $N_3$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $C_3-C_{10}$  环烷基、 $C_2-C_6$  烯基、 $C_2-C_6$  炔基、 $(C_0-C_6 \text{ 烷基})S(O)_{0.2-}$ 、 $(C_0-C_6 \text{ 烷基})S(O)_{0.2-}$ 、芳基- $S(O)_{0.2-}$ 、 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$ 、 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})C(O)NH-$ 、 $NC(O)NH-$ 、 $H_2N-C(NH)-$ 、 $-O(C_1-C_6 \text{ 烷基})CF_3$ 、 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})C(O)-$ 、 $HC(O)-(C_1-C_6 \text{ 烷基})OC(O)-$ 、 $HOC(O)-$ 、 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})O(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$ 、 $HO(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})C(O)(C_0-C_6 \text{ 烷基})-$ 、 $(C_0-C_6 \text{ 烷基})OC(O)NH-$ 、芳基、 $C_1-C_6$  烷氧基芳基、芳烷基、杂芳基、杂环烷基、卤代芳基、 $-OC(O)NHC_{1-6}$  烷基、卤代芳烷基、卤代杂环、卤代杂环基烷基、氰基芳基、氰基芳烷基、氰基杂环和氰基杂环烷基。

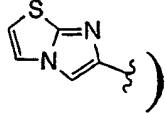
饱和杂环构成杂环的子集, 即术语“饱和杂环”通常是指如上定义的杂环, 其中整个环系(无论是单或多环)是饱和的。术语“饱和杂环”是指 4-8 元饱和单环或稳定的 7-12 元双环环系, 它由碳原子和一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子组成。代表性实例包括哌啶、哌嗪、吡庚因基(azepanyl)、吡咯烷基、咪唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、硫代吗啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基和四氢咪喃基。

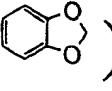

杂芳香环构成杂环的另一子集, 即术语“杂芳香环”(或者是“杂芳基”)通常是指如上定义的杂环, 其中整个环系(无论是单环或多环)是芳香环系。术语“杂芳香环”是指 5-或 6-元单环芳香环或 7-或 12-元双环, 它由碳原子和一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子组成。杂芳香环的代表性实例包括吡啶基、吡咯基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、

噻吩基、噻唑基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基。

双环杂环的代表性实例包括苯并三唑基、吲哚基、异吲哚基、吲唑基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、喹啉基、喹唑啉基、噌啉基、色满基、异色满基、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-1,4-二氧杂环己烷基 (i.e., )、

咪唑并(2,1-b)(1,3)噻唑 (i.e., ) 和苯并-1,3-二氧戊环基

(i.e., )。在本文的某些内容中， 也称为带有连接于相邻两个碳原子的取代基亚甲二氧基的苯基。

除非有相反说明，“不饱和”环是部分或全部不饱和环。例如，“不饱和单环 C<sub>6</sub> 碳环”是指环己烯、环己二烯和苯。

除非有相反说明，本文列出的所有范围是包含的，例如描述为含有“1-4个杂原子”的杂环是指杂环可含有1、2、3或4个杂原子。

当在表述和描述本发明的化合物的任何构成或任何分子式中出现超过一次的变量，在每次出现时的定义独立于在每次其它出现时的它的定义。同样，取代基和/或变量的组合仅在该组合得到稳定的化合物时是可行的。

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)包括被所述的取代基单-和多-取代至单个和多个取代(包括在相同位置多次取代)是化学允许的程度。

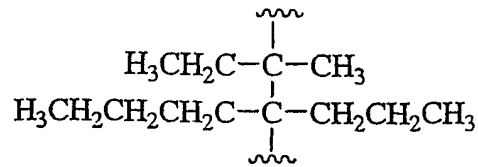
在带有吡啶基 N-氧化物部分的本发明化合物中，吡啶基-N-氧化物部分用常规表述从结构上描述，例如



它们具有相等的含义。

对于包含具有重复术语的可变定义，例如(CR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>)<sub>r</sub>，其中 r 是整数

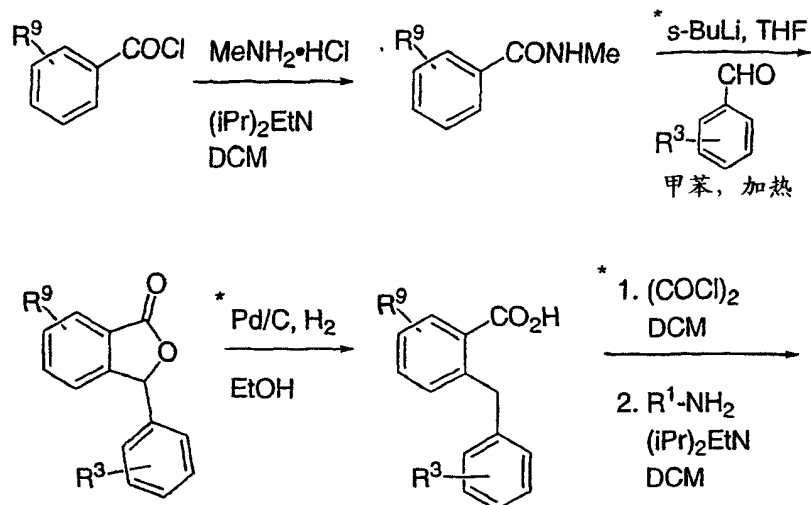
2,  $R^i$  是定义的变量,  $R^j$  是定义的变量,  $R^i$  的值在其出现的每个情况下是不同的,  $R^j$  的值在其出现的每个情况下是不同的。例如, 如果  $R^i$  和  $R^j$  分别选自甲基、乙基、丙基和丁基, 则  $(CR^iR^j)_2$  可以是



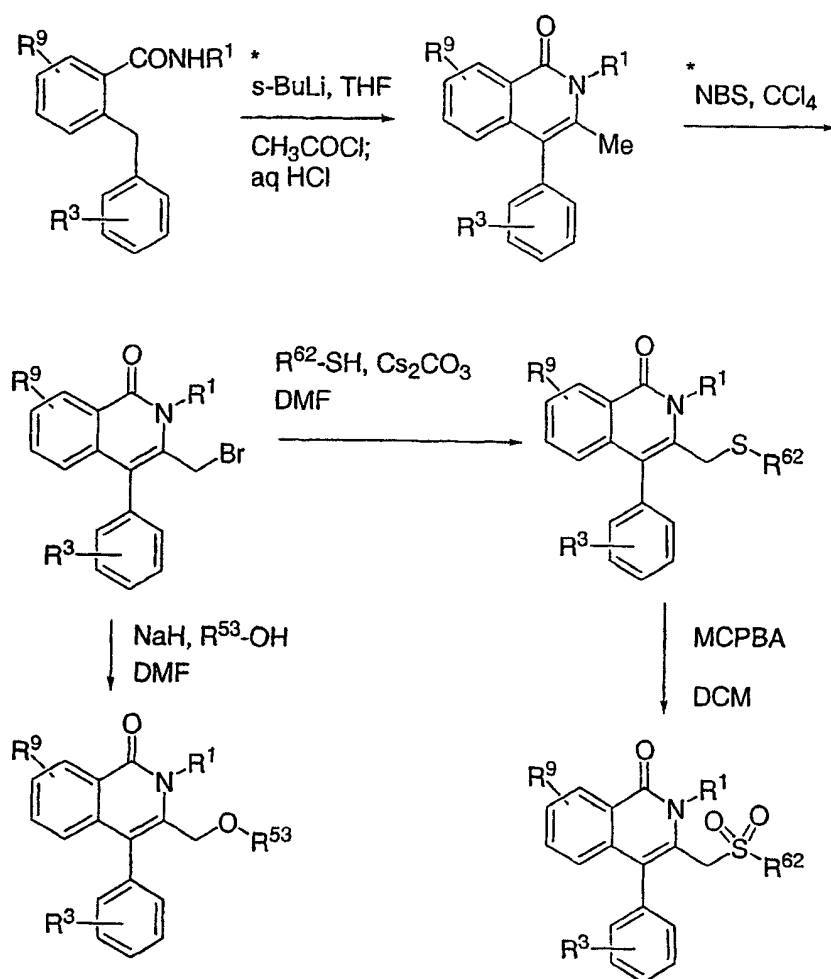
可药用的盐包括金属(无机)盐和有机盐, 其列表在 Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 17 版 1418 页(1985)中给出。本领域技术人员知道合适的盐形式根据物理和化学稳定性、流动性、吸水性和溶解性选择。本领域技术人员将理解的是可药用的盐包括, 但不限于, 无机酸的盐, 例如盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐、磷酸氢盐、氢溴酸盐和硝酸盐和有机酸的盐, 例如苹果酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、乳酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐或 palmoate、水杨酸盐和硬脂酸盐。同样可药用的阳离子包括, 但不限于钠、钾、钙、铝、铵(尤其是带有仲胺的铵盐)。由于上述原因, 本发明的优选盐包括钾、钠、钙和铵盐。同样包括在本发明范围内的是式 I 化合物的结晶形式和水合物和溶剂化物。

制备本发明化合物的方法在如下方案中说明, 其中变量  $R^1$ ,  $R^9$ ,  $R^{53}$ ,  $R^{62}$  是如上定义的。变量  $R^3$  是选自当 A 是被取代芳香环时作为可能取代基的上面列出的取代基中的取代基。其它合成手段对本领域技术人员是显然的。

## 方案1



## 方案1 (续)



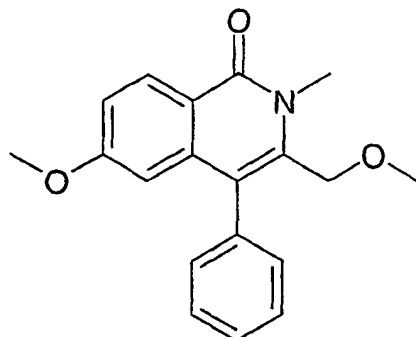
\*described in WO 02/24655

如下实施例说明式 I 化合物的制备方法,其本身不被认为是对所附

权利要求书所述的发明的限制。

### 实施例 1

#### 6-甲氧基-3-(甲氧基甲氧基)-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮



步骤 A: 3-(溴甲基)-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮

该标题化合物使用在 WO 02/24655 中先前报告的合成方式来制备。

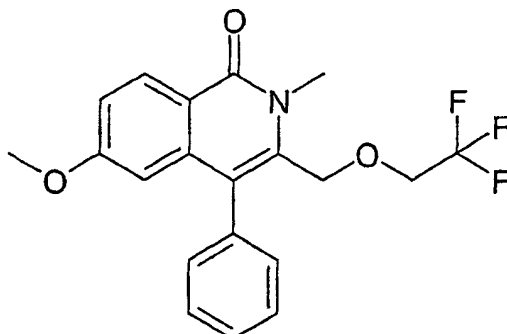
步骤 B; 6-甲氧基-3-(甲氧基甲氧基)-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮

向 2ml 二甲基甲酰胺的甲醇溶液中(0.057ml, 1.40mmol)加入氢氧化钠(45mg, 60%分散在矿物油中, 1.11mmol)。十分钟后, 加入 3-(溴甲基)-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮(100mg, 0.279mmol)。三十分钟后, 该反应混合物冷却到 0℃, 用 1ml 饱和的 NaHCO<sub>3</sub> 溶液骤冷。该混合物分离在 EtOAc 和饱和的用 NaHCO<sub>3</sub> 溶液中间, 用盐水洗该有机层, 用 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 真空浓缩。粗品通过 SiO<sub>2</sub>(50% EtOAc/己烷)闪色谱纯化, 得白色固体标题产品。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

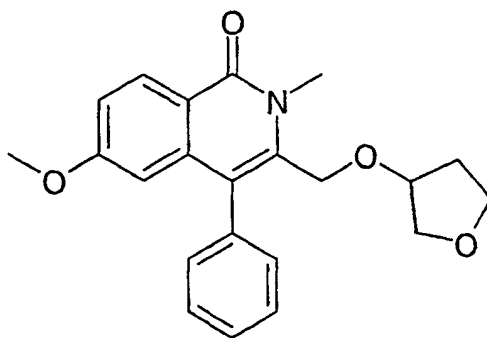
δ 8.43 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.44-7.50 (m, 3H), 7.29-7.31 (m, 2H), 6.91 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.75, (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.24 (s, 3H) ppm. ESI+ MS: 310.23 [M+H]<sup>+</sup>.

## 实施例 2

6-甲氧基-2-甲基-4-苯基-3-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]异喹啉-1(2H)-酮

在实施例 1 的步骤 B 中描述以下方法，用 2,2,2-三氟乙醇代替甲醇，获得标题化合物。质子 NMR 对产品与标题化合物有关。对  $C_{20}H_{18}F_3NO_3$  的 HRMS(ES)精确测试数据  $(M+H)^+$ : 378.1312。实测值 378.1316。

## 实施例 3

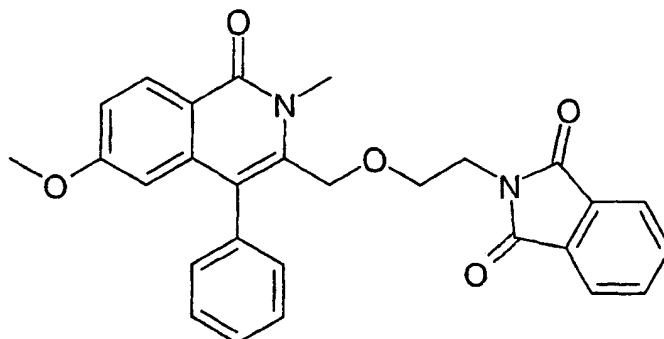
(±)-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基-3-[(四氢呋喃-3-基氧基)甲基]异喹啉-1(2H)-酮

在实施例 1 的步骤 B 中描述以下方法，用(±)-3-羟基四氢呋喃代替甲醇，获得该标题化合物。质子 NMR 对产品与标题化合物有关。对  $C_{22}H_{24}NO_4$  的 HRMS(ES)精确测试数据  $(M+H)^+$ : 366.1699，实测值 366.1719。



### 实施例 4

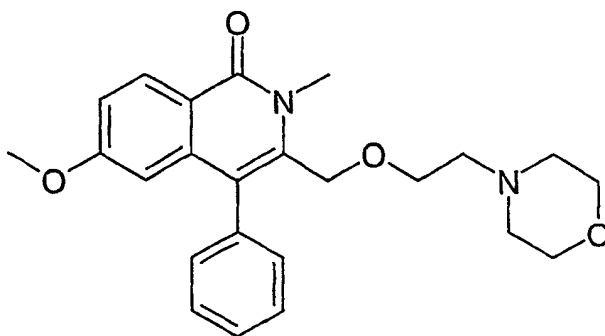
#### 2-[2-[(6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)甲氧基]乙基]-1H-异吲哚-1,3-(2H)-二酮



在实施例 1 的步骤 B 中描述以下方法,用 N-(2-羟乙基)苯邻二甲酰亚胺代替甲醇,获得标题化合物。质子 NMR 对产品与标题化合物有关。对  $C_{28}H_{24}N_2O_5$  的 HRMS(ES)精确测试数据 HRMS(ES)精确测试数据  $(M+H)^+$ : 469.1758, 实测值 469.1753。

### 实施例 5

#### 6-甲氧基-2-甲基-3-[(2-吗啉-4-基乙氧基)甲基]-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮

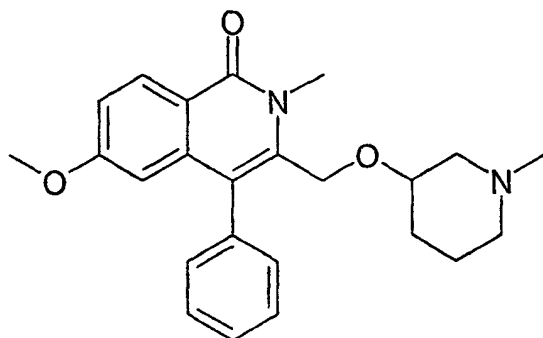


在实施例 1 的步骤 B 中描述以下方法,用 N-(2-羟乙基)吗啉代替甲醇,获得该标题化合物,该产品放入二氯甲烷中,用过量醚的 HCl 处理,真空浓缩获得 HCl 盐非白色泡沫体。

$^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.44 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.46-7.53 (m, 3H), 7.26 (br d,  $J = 8$  Hz, 2H), 7.08 (dd,  $J = 8.8, 2.5$  Hz, 1H), 6.38 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.25 (br t,  $J = 12$  Hz, 2H), 3.90-3.97 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.42 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.93 (m, 2H) ppm. HRMS (ES) 精确测试  $C_{24}H_{28}N_2O_4Na$   $(M+Na^+)$ : 431.1941. 实测值 431.1934.

### 实施例 6

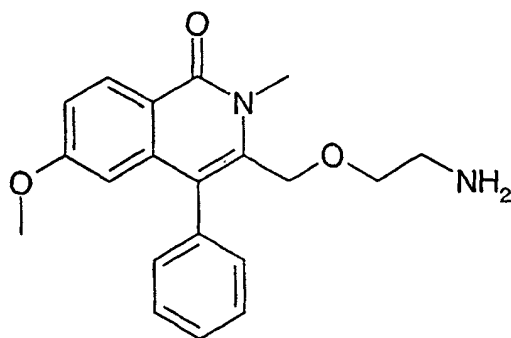
#### (±)-6-甲氧基-2-甲基-3-[(1-甲基哌啶-3-基)氧基]甲基}-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮氢氯化物



在实施例 1 中步骤 B 描述的以下方法，用(±)-N-甲基-3-羟基哌啶代替甲醇，获得标题化合物。该产品放入二氯甲烷中，用过量醚 HCl 处理，真空浓缩获得 HCl 盐非白色泡沫体。对于该产物质子 NMR 与标题化合物有关。C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 的 HRMS(ES)精确测试数据(M+H)<sup>+</sup>: 415.1992。实测值 415.1980。

### 实施例 7

#### 3-[(2-氨基乙氧基)甲基]-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮氢氯化物

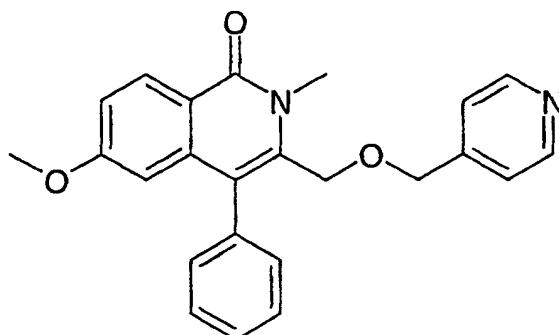


向胼(0.472ml, 15.0mmol)加入在 5ml 乙醇中的 2-{2-[(6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)甲氧基]乙基}-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(47mg, 0.10mmol)。该溶液在 60℃ 搅拌 45 分钟。后冷却至室温，该混合物在 EtOAc 和饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液中间分离，用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液和盐水洗该有机层，Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥、过滤，真空浓缩。剩余物放入二氯甲烷中，用过量醚 HCl 处理，真空浓缩得到 HCl 盐淡黄色泡沫体。质子 NMR 说明该产品与标题化合物有关。HRMS(ES)精确

测试数据  $C_{20}H_{22}N_2O_3(M+H)^+$ : 339.1703, 实测值 339.1707。

### 实施例 8

#### 6-甲氧基-2-甲基-4-苯基-3-[(吡啶-4-基甲氧基)甲基]异喹啉-1(2H)-酮氢氯化物



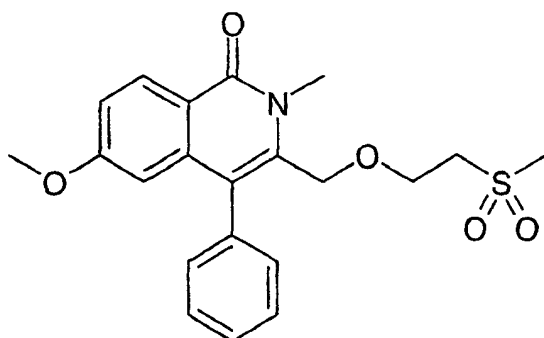
实施例 1 步骤 B 中描述以下方法, 用 4-(羟甲基)吡啶代替甲醇, 获得标题化合物。该产物放入二氯甲烷中, 用过量醚 HCl 处理, 真空浓缩得到 HCl 盐白色泡沫体。

$^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.67 (br d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 8.45 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.75 (br d,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 7.46-7.49 (m, 3H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.10 (dd,  $J = 9.1, 2.5$  Hz, 1H), 6.40 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), ppm.

HRMS (ES) 精确测试数据  $C_{24}H_{23}N_2O_3 (M+H)^+$ : 387.1703. 实测值 387.1699.

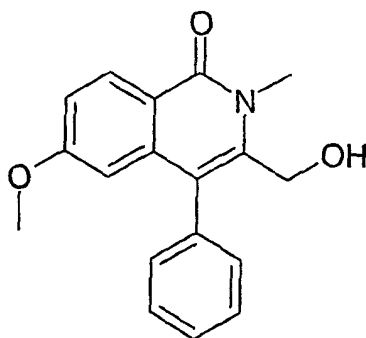
### 实施例 9

#### 6-甲氧基-2-甲基-3-[[2-(甲磺酰基)乙氧基]甲基]-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮



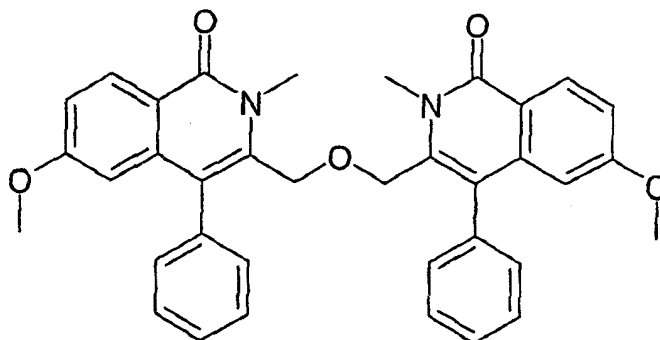
在实施例 1 步骤 B 中描述的方法, 用(2-羟乙基)甲基磺酰基代替甲醇, 获得该标题化合物。HRMS(ES)精确测量数据为  $C_{21}H_{24}NO_5S(M+H)^+$ : 402.1370, 实测值 402.1371。

## 实施例 10

3-(羟基甲基)-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮

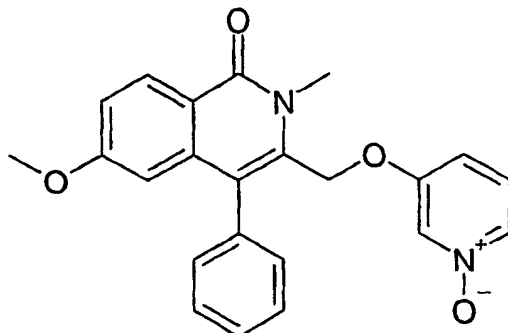
该标题产品从实施例 9 反应描述中分离。HRMS(EI)精确测试数据  $C_{18}H_{17}NO_3(M+H)^+$ : 295.1208, 实测值 295.1204。

## 实施例 11

6-甲氧基-3-[(6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)甲氧基]甲基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮

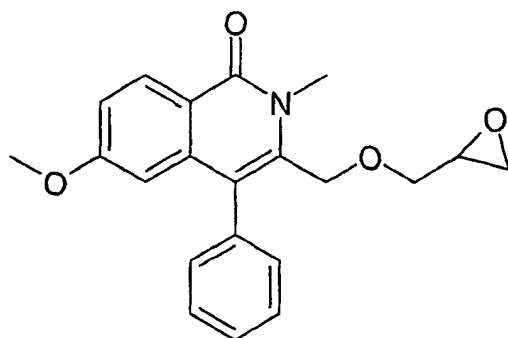
该标题产品在实例 9 中反应描述分离。HRMS(EL)精确测量数据  $C_{36}H_{33}N_2O_5(M+H)^+$ : 573.2384, 实测值 573.2377。

## 实施例 12

6-甲氧基-2-甲基-3-[[1-(环氧吡啶-3-基)氧基]甲基]-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮

随后用实施例 1 步骤 B 中的方法，用 3-羟基吡啶-N-氧化物代替甲醇，获得标题化合物。对于该产品 NMR 与该标题化合物有关，HRMS(ES) 确认测试数据  $C_{23}H_{21}N_2O_4(M+H)^+$ ：389.1496，实测值 389.1495。

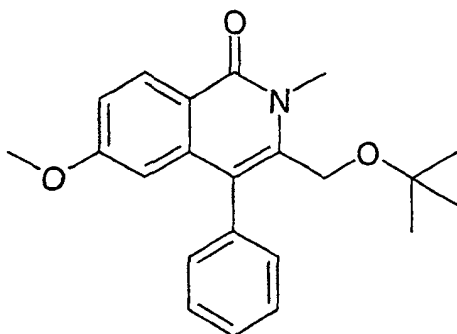
## 实施例 13

(±)-6-甲氧基-2-甲基-3-[(环氧乙烷-2-基甲氧基)甲基]-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮

随后方法在实施例 1 步骤 B 中有描述，用(±)缩水甘油代替甲醇，获得标题化合物。质子 NMR 确认该产品与该标题化合物有关。HRMS(ES) 正确测试数据  $C_{21}H_{21}NO_4(M+H)^+$ ：352.1544，实测值 352.1548。

### 实施例 14

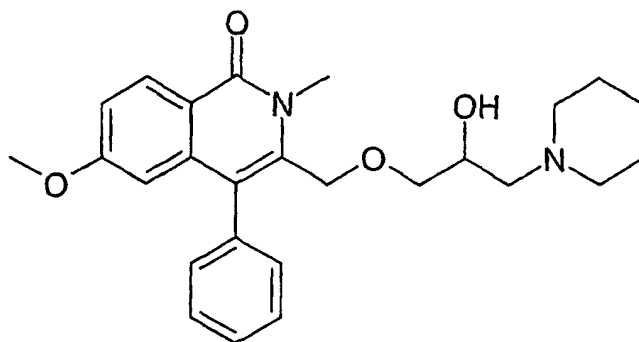
#### 3-(叔-丁氧基甲基)-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮



随后步骤在实施例 1 步骤 B 中有描述, 用 2-甲基-2-丙醇代替甲醇, 获得该标题化合物。HRMS(ES)准确测试数据  $C_{22}H_{25}NO_3(M+H)^+$ : 352.1907, 实测值: 352.1873。

### 实施例 15

#### (±)-3-[(2-羟基-3-哌啶-1-基丙氧基)甲基]-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮氯化物



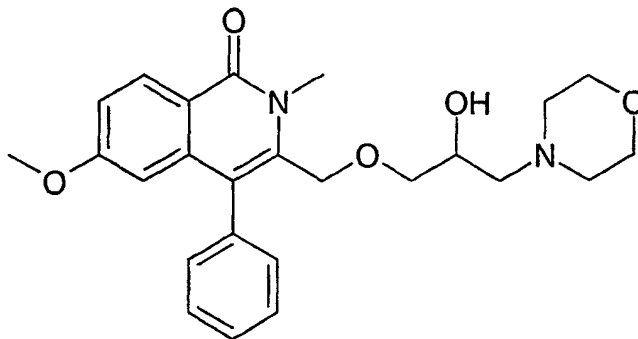
向哌啶(0.041ml, 0.41mmol)中加入在 2ml 的异丙醇中的(±)-6-甲氧基-2-甲基-3-[(环氧乙烷-2-基甲氧基)甲基]-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮(48.0mg, 0.137mmol)溶液。搅拌该溶液在 60℃ 时 4 小时。后冷却至室温, 该混合物在 EtOAc 和饱和  $NaHCO_3$  溶液中分离, 用盐水洗该有机层,  $Na_2SO_4$  干燥, 过滤, 真空浓缩。剩余物放入二氯甲烷中, 用过量醚 HCl 处理, 真空浓缩得到 HCl 盐白色固体。

<sup>1</sup>H-

NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.45-7.49 (m, 3H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.05 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.77, (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.32 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.30-2.37 (m, 4H), 1.56-1.61 (4H), 1.45 (m, 2H) ppm. HRMS (ES) 正确测试数据 C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+H<sup>+</sup>): 437.2435. 实测值 437.2449.

### 实施例 16

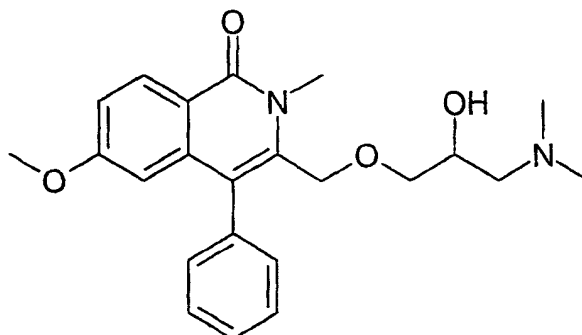
#### (±)-3-[(2-羟基-3-吗啉-4-基丙氧基)甲基]-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮氢氯化物



随后方法用实施例 15 中的描述, 用吗啉代替哌啶, 得到标题化合物。该产品的质子 NMR 说明与该标题化合物有关。HRMS(ES) 确认测试数据 C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>(M+H)<sup>+</sup>: 439.2228, 实测值 439.2237。

### 实施例 17

#### (±)-3-[[3-(二甲基氨基)-2-羟基丙氧基]甲基]-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮氢氯化物

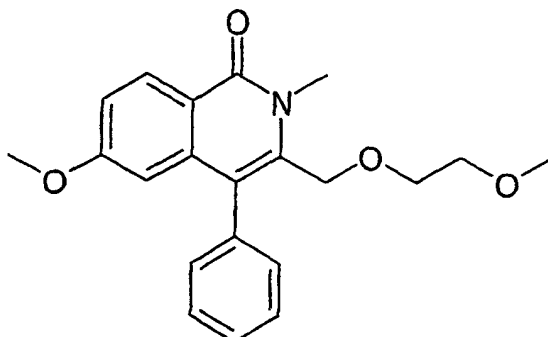


随后方法用在实施例 15 中描述的, 用二甲胺氢氯化物 (5 当量) 和二乙胺 (5 当量) 代替哌啶, 在 SiO<sub>2</sub> (5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 闪色谱纯化后得到该标题化合物。HRMS(ES) 准确测试数据

$C_{23}H_{28}N_2O_4(M+H)^+$ : 397.2122, 实测值 397.2097。

### 实施例 18

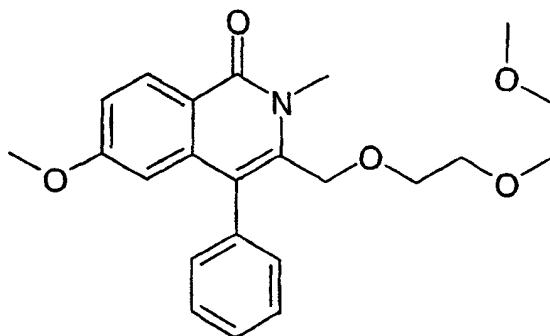
#### 6-甲氧基-3-[(2-甲氧基)甲基]-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮



随后方法在实施例 1 步骤 B 中有描述, 用 2-甲氧基乙醇代替甲醇, 获得标题化合物, 该产品的质子 NMR 与该标题化合物有关。HRMS(ES) 准确测试数据  $C_{21}H_{23}NO_4(M+H)^+$ : 354.1700, 实测值: 354.1711。

### 实施例 19

#### 6-甲氧基-3-[[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]甲基]-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮

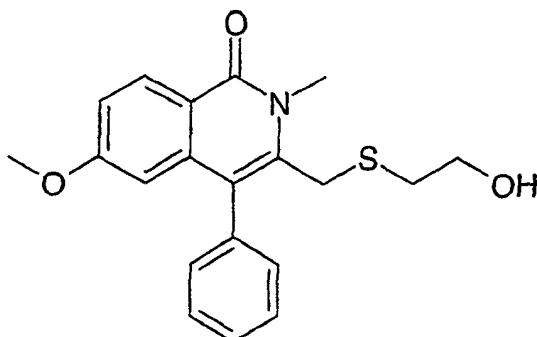


随后采用实施例 1 步骤 B 的描述方法, 用 2-[(2-甲氧基)乙氧基]乙醇代替甲醇, 得到该标题化合物。该产品的质子 NMR 与该标题化合物有关。HRMS(ES) 准确测试数据  $C_{23}H_{27}NO_5(M+H)^+$ : 398.1962, 实测值: 398.1976。



### 实施例 20

#### 3-[(2-羟基乙基)硫代]甲基}-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮

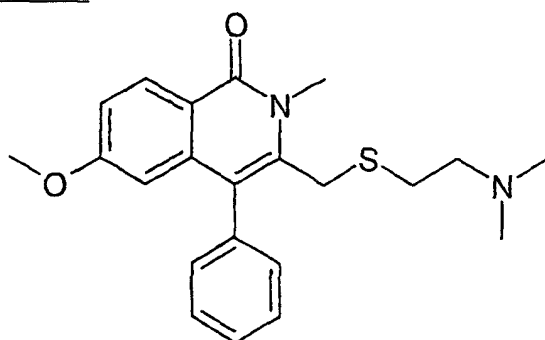


向 2-羟基乙硫醇 (0.027ml, 0.38mmol) 和碳酸铯 (227mg, 0.698mmol) 中加入在 5ml 二甲基甲酰胺中的 3-(溴甲基)-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮(125mg, 0.349mmol)溶液。一小时后, 该反应混合物在 EtOAc 和水中间分离, 用盐水洗该有机层, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 真空浓缩。粗产物经 EtOAc/己烷重结晶纯化获得该标题化合物。<sup>1</sup>H-

NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.41 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.45-7.54 (m, 3H), 7.34-7.36 (m, 2H), 7.04 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.83, (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.41 (m, 2H), 2.58 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H) ppm. ESI+ MS: 356.14 [M+H]<sup>+</sup>.

### 实施例 21

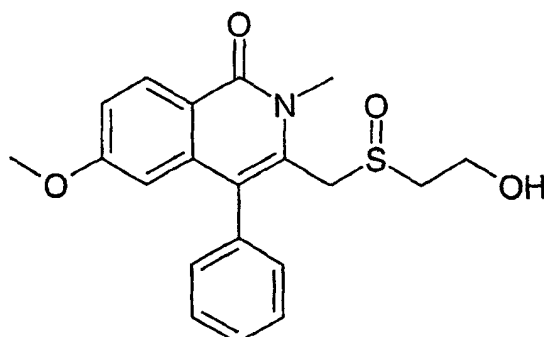
#### 3-[(2-(二甲基氨基)乙基)硫代]甲基}-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮三氟乙酸盐



随后用实施例 20 中描述方法, 用 2-(二甲基氨基)乙硫醇代替 2-羟基乙硫醇, 获得白色固体标题化合物, 后经反相 HPLC 制备纯化。该产品的质子 NMR 与该标题化合物有关, ESI+MS: 383.17(M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 22

#### (±)-3-[[2-(羟乙基)亚硫酰基]甲基]-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮

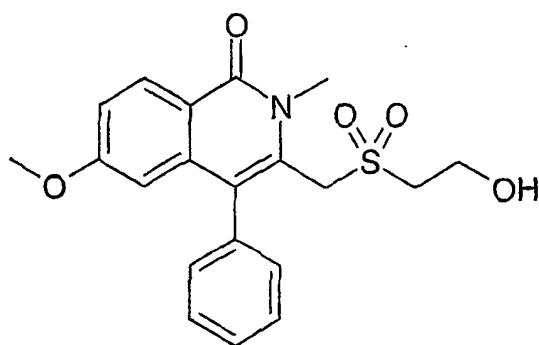


向在 0℃ 间-氯过苯甲酸 (16mg, 0.091mmol) 中加入 3-[[2-(羟乙基)硫代]甲基]-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮 (31mg, 0.087mmol) 的 2ml 二氯甲烷溶液中。15 分钟后, 该反应混合物在 EtOAc 和 2M Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 溶液中分离, 用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液和盐水洗该有机层, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 真空浓缩。该粗产物经反相 HPLC 制备纯化获得该标题化合物。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.43 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.44-7.55 (m, 3H), 7.33 (br d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.06 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.96-4.04 (m, 2H), 3.84, (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), ppm. ESI+ MS: 372.19 [M+H]<sup>+</sup>.

### 实施例 23

#### 3-[[2-(羟基乙基)磺酰基]甲基]-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮



以下用实施例 22 描述的方法, 用 3.2 当量间-氯过苯甲酸, 搅拌该反应 3 小时, 获得标题化合物白色固体后用闪色谱 (50-100% EtOAc/

己烷)纯化。该产品质子 NMR 与该标题化合物有关。ESI+MS: 388.1(M+H)<sup>+</sup>。

使用如下所述的方法,本发明的代表性化合物在 Kv1.5 试验中被评价和发现显示活性,从而说明和证实本发明的化合物作为 Kv1.5 抑制剂和抗心律失常药物的用途。此类型的化合物显示向前速率依赖、阻断向后 KA 电流至较大或在去极化的较快速率或心率是优先的。该化合物可如下所述的电生理学研究中被认同。例如,在去极化序列以 1 Hz 和 3 Hz 的频率输送时,如果在 3 Hz 下 10 秒序列时观察到的阻断数量大于在 1 Hz 的时,阻断是“速率依赖的”。在向个 K<sup>+</sup>电流的阻断随使用增加或在心脏细胞的重复去极化过程中,Kv1.5 阻断剂还显示使用依赖的。阻断的使用依赖在脉冲或去极化以给定的速度或频率下 10 去极化序列中,阻断的使用依赖出现至较大程度。例如,在 1 Hz 频率下 10 去极化序列过程中,如果在第十脉冲时的阻断数量大于序列的第一脉冲,阻断是“使用依赖”的,Kv1.5 阻断剂可显示使用依赖和速率依赖的。

Kv1.5 阻断剂还可通过使用来自不同种类,包括但不限于人体、大鼠、小鼠、狗、猴、雪貂、兔子、豚鼠或山羊的心肌细胞或其它组织的天然 I<sub>Kur</sub> 电生理学研究证实。在天然组织中,Kv1.5 可作为均齐聚物或作为与其它 Kv 家庭成员的杂齐聚物存在,或可在与 β 亚单元的配合物中存在。本发明的化合物可阻断 Kv1.5 均或杂齐聚物或在与 β 亚单元的配合物中的 Kv1.5。

### Kv1.5 试验

高通量 Kv1.5 平面膜片箱试验是系统初筛分,它证实活性和提供药物特异地影响 Kv1.5 钾通道的效力的功能测量。Kiss 等(Assay 和 Drug Dev. Tech., 1(1-2): 127-135,2003)和 Schroeder 等(J. of Biomol. Screen.,8(1); 50-64,2003)描述了用于 Kv1.5 的装置以及其它电压阈离子通道。

稳定表达由人体心脏克隆的人体 Kv1.5 钾 α 通道亚单元的中国仓鼠卵巢细胞(CHO)在用 10% FBS、100 U/ml 青霉素、100 μg/ml 金霉素、1000 μg/ml G-418 硫酸盐补强的 Ham's F12 培养基中生长至 90-100% 融合,细胞通过用 Versene 处理次培养,悬浮在磷酸盐缓冲盐水(PBS)中,

离心。细胞小球重新悬浮在 PBS 中，得到的悬浮液放置在 IonWorks™ HT 装置的细胞贮存器中。

电生理学记录用细胞内溶液进行，所述溶液含有(mM): K-葡萄糖酸盐 100、KCl 40、MgCl<sub>2</sub> 3.2、EGTA 3、N-2-羟基乙基哌嗪-N<sup>1</sup>-2-乙磺酸(HEPES) 5，调节到 pH 7.3。两性霉素(Sigma)制备成 30mg/ml 原料溶液，在内缓冲溶液中稀释到 0.1 mg/ml 的最终工作浓度。外部溶液是 Dulbecco's PBS (Invitrogen)，含有(mM): CaCl<sub>2</sub> 0.90、KCl 2.67、KPO<sub>4</sub> 1.47、MgCl<sub>2</sub> 0.50、NaCl 138、NaPO<sub>4</sub> 8.10，pH 7.4。所有化合物在 DMSO 中制备成 10 mM 原料溶液，化合物在外部缓冲液中稀释，随后在实验过程中由药物板转移到膜板(Patchplate)(最终 DMSO 浓度 < 0.66% vol.)。

Kvl.5 离子电流在室温下记录，膜电流被放大(RMS~10pA)，在 10 kHz 下取样。在所有实验中，通过在试验脉冲前施加 160 ms 超极化(10 mV)预脉冲 200 ms 进行峰值减少以测量峰值电导系数。

膜片箝刺激草案如下：

1. 在膜板孔中加入 3.5 $\mu$ L 外部缓冲液。
2. 平面微型吸管孔阻力(Rp)通过在每个孔上施加 10mV, 160 ms 势差测定(孔试验)。
3. 细胞用吸管移入膜板中，在每个膜板孔底部形成 1-2  $\mu$ m 孔的高阻力密封，进行密封试验扫描以确定多少孔有形成密封的细胞。
4. 为达到与细胞的电子通路，将含有两性霉素的细胞内溶液在膜板底侧循环 4 分钟。
5. 在膜板的每个孔上施加化合物加入前试验脉冲。草案：细胞在 -80 mV 的膜保持电势下箝压 15 秒，随后施加 5 Hz 刺激序列(27 x 150 ms 去极化至 +40 mV)，膜电势进行到 +40mV 引起向外(正)离子电流。
6. 将化合物加入每个膜板的孔中，使化合物培养 5 分钟。
7. 应用化合物加入后试验脉冲草案。草案：细胞在 -80 mV 的膜保持电势下箝压 15 秒，随后施加 5 Hz 刺激序列(27 x 150 ms 去极化至 +40mV)。

离线进行数据。采用药物加入前和药物加入后的成对比较以确定每个化合物的抑制效果。在第 27 次去极化至 +40 mV(在 5 Hz 序列)过程中峰值对照电流的 % 抑制率作为抑制剂浓度的函数绘图。抑制 50%

电流所需的药物浓度( $IC_{50}$ )通过符合浓度响应数据的 Hill 方程式确定:  
对照% =  $100 \times (1 + ([\text{药物}] / IC_{50})^p)^{-1}$ 。

对每个细胞得到 4 个算术度量:

- 1) 密封阻力
- 2) 基线度量(在第一次去极化至+40 mV 前由 5-45ms 时在-70 mV 时的平均电流)
- 3) 电流升高度量(化合物加入前在第 1 次去极化至+40 mV 时的平均电流振幅-化合物加入前在第 27 次去极化至+40 mV 时的平均电流振幅)
- 4) 峰值电流(在 5 Hz 序列时在第 27 次去极化至+40 mV 时最大电流振幅)。

得到化合物加入前和后的所有度量, 由进一步分析如果出现以下情况细胞被排除:

- 1) 密封阻力 < 50 M $\Omega$
- 2) 在化合物加入前的基线度量 >  $\pm 100$  pA
- 3) 电流升高度量 > 0.2 nA
- 4) 峰值电流 < 400 pA。

在如上所述的高通量 Kvl.5 平面膜片箱试验中, 上述列出的化合物在 33  $\mu$ M 或更低的浓度下提供 > 20% 的抑制。用于具体化合物的数据如下所示:

#### 原子吸收光谱方案:

本试验通过使用火焰原子吸收光谱法(FAAS)测量的  $Rb^+$  通量确定特异地阻断在 CHO 细胞中异种表达的人体 Kvl.5  $K^+$  通道的药物。用于测量离子通道活性的 FAAS 的应用参见 Terstappen 等, Anal. Biochem., 272: 149-155, 1999。

如上所述培养表达人体 Kvl.5 的 CHO 细胞, 随后用胰岛素-EDTA 收获, 用培养基洗涤。

1. 在 96 孔细胞培养板(试验板)中接种每孔 40000 细胞, 细胞在 37  $^{\circ}$ C 下生长 48 小时。

2. 除去培养基, 在 37  $^{\circ}$ C 和 5%  $CO_2$  下加入 200  $\mu$ L Rb Load Buffer(Aurora Biomed, Vancouver, BC) 3 小时。

3. 细胞用 200  $\mu$ L Hank's Balanced Salt Solution(HBSS)洗涤 5 次, 随

后加入 100 $\mu$ L 含有试验化合物或 0.5 % DMSO 的 HBSS。

4.10 分钟后，加入含有 140 mM KCl 的 HEPES 缓冲的盐水，在轻微振荡下在 RT 培养 5 分钟。

5.随后立即将 150 $\mu$ L 上清液转移到新的 96 孔板中，吸出其余的上清液。

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

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

通量%=100% \*(SUP/(LYS+SUP))，% INH=100% \*(1-(A-B)/(C-B))

其中 A 是在试验化合物存在下的通量%，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-二甲基甲铵氧化物存在下的通量%，C 是在 0.25% DMSO 存在下的通量%。

上述列出的化合物在上述 AAS 试验中在 25 $\mu$ M 或更低的浓度下提供 $\geq$ 25%的抑制。

本发明的化合物可通过以任何引起活性成分化合物与温血动物身体的作用部位接触的方式给药用于治疗或预防本发明的苦恼、症状和疾病。例如给药可以是口服、局部，包括经眼、眼部、颊、鼻内、吸入、鞘内、直肠、脑池内和肠胃外。用于本文的术语“肠胃外”涉及给药方式，其包括皮下、静脉内、肌内、关节内注射或输液、胸骨内和腹膜内。

化合物可通过任何用于与药物，无论作为单个治疗药物或在治疗药物的组合结合的方式给药。它们可单独地给药，但通常与根据给药的选择途径和标准药物实践选择的药物载体一起给药。

对于本文的公开内容，温血动物是具有体内平衡机理的动物王国的成员，包括哺乳动物和鸟类。

给药的剂量将根据患者的年龄、健康和体重、疾病程度、如果有的话，同时进行的治疗的种类、治疗的频率和所需的影响性质。通常活性成分化合物的日剂量将是每天约 1-500 mg，通常，以一次或多次施用每天 10-100mg 有效得到所需结果。这些剂量对于治疗和预防上述苦恼、症状和疾病，例如心律失常，例如心房纤维性颤动、心房扑动、心房心律失常和室上性心动过速、血栓栓塞发生，例如中风和充血性

心力衰竭和免疫抑制是有效数量。

活性成分可以固体剂型，例如胶囊、片剂、含片、糖衣丸、粒剂和粉剂或液体剂型，例如酞剂、糖浆、乳液、分散液和悬浮液口服给药。活性成分还可以以无菌液体剂型，例如分散液、悬浮液或溶液肠胃外给药。也可使用其它剂型给药活性成分，如用于局部给药的软膏、乳液、滴剂、皮下斑或粉剂，用于眼部给药的眼药溶液或悬浮液配方，即眼滴液、用于吸入或鼻内给药的气溶胶喷雾剂或粉末组合物或用于直接或鞘内给药的乳液、软膏、喷雾或栓剂。

明胶胶囊含有活性成分和粉末载体，例如乳糖、淀粉、纤维素衍生物、硬脂酸镁、硬脂酸等。类似的稀释剂可用于制备压制的片剂，片剂和胶囊可制备成延迟释放产物以提供在几个小时内药物的连续释放，压制的片剂可以是糖涂覆或薄膜涂覆的以掩盖不愉快的口味和隔绝片剂的空气，或是肠衣涂覆的以在胃肠道中选择性崩解。

用于口服给药的液体剂型可含有色素和香料以增加患者的接受。

通常水、合适的油、盐水、含水葡萄糖和相关的糖溶液，例如丙二醇或聚乙二醇是用于肠胃外溶液的合适载体。用于肠胃外给药的溶液优选含有活性成分的水溶性盐、合适的增溶剂和如果需要，缓冲物质。抗氧化剂，例如亚硫酸氢钠、亚硫酸钠或抗坏血酸，单独或结合地，是合适的增溶剂，还使用柠檬酸和其盐和 EDTA 钠。此外，肠胃外溶液可含有防腐剂，例如苯扎氯、对羟丙基苯甲酸甲酯或丙酯和氯丁醇。

合适药用载体在 Remington's Pharmaceutical Science, A.Osol, 本领域的标准参考文献中描述。

用于吸入给药，本发明的化合物可方便地以气溶胶喷雾形式由加压包装或喷雾器输送。化合物还可作为配制的粉末输送，粉末组合物可借助于吸入粉末吸入器装置吸入。用于吸入的优选输送系统是计量剂量吸入(MDI)气溶胶，它可配制成式 I 化合物在合适的推进剂，例如氟烃或烃中的悬浮液或溶液。

用于眼部给药时，眼药制剂可用式 I 化合物在合适眼药赋形剂中的合适重量百分数溶液或悬浮液配制，使得化合物保持与眼球表面接触足够的时间以使化合物渗透到眼睛的角膜和内部区域。

用于给药本发明化合物的有用药物剂型包括，但不限于，硬和软

明胶胶囊、片剂、肠胃外注射液和口服悬浮液。

许多单位胶囊通过用 100mg 粉末活性成分、150 mg 乳糖、50 mg 纤维素和 6 mg 硬脂酸镁填充标准两片的硬明胶胶囊制备。

制备在可消化的油，例如大豆油、棉籽油或橄榄油中的活性成分的混合物，通过用正位移泵注射到白明胶中形成含有 100 mg 活性成分的软明胶胶囊，胶囊被洗涤和干燥。

许多片剂用常规方法制备，从而单位剂量是 100 mg 活性成分、0.2 mg 胶体二氧化硅、5 mg 硬脂酸镁、275 mg 微晶纤维素、11 mg 淀粉和 98.8 mg 乳糖，可使用合适的涂层以增加美味或延迟吸收。

适用于通过注射给药的肠胃外组合物通过在按体积计 10% 丙二醇中搅拌按重量计 1.5% 活性成分制备，溶液用注射用水构成体积并灭菌。

制备用于口服给药的含水悬浮液，从而使每 5ml 含有 100 mg 细粉碎的活性成分、100 mg 羧甲基纤维素钠、5 mg 苯甲酸钠、1.0g 山梨糖醇溶液 U.S.P. 和 0.025ml 香兰素。

当本发明的化合物逐步给药或与其它治疗药物结合给药时通常使用相同的剂型，当药物以物理结合给药时，剂型和给药途径应根据结合药物的相容性选择。因此，术语共同给药应理解为包括伴随或依次给药两种药物或作为两种活性成分化合物的固定剂量组合。

本发明的化合物可作为惟一的活性成分给药或与第二种活性成分结合，所述第二种活性成分包括，其它具有 Kv1.5 阻断活性的抗心律失常药，例如奎纳定、普罗帕酮、氨巴利特、胺碘酮、氟卡尼、索他洛尔、溴苄胺、多非利特、阿莫兰特、苻普地尔、氯非胺；具有 Kv1.5 阻断活性的其它化合物，例如克霉唑、酮康唑、bupivacaine、红霉素、维拉帕米、硝苯地平、扎替雷定、双唛基马来酰亚胺；其它心血管药物，例如，但不限于 ACE 抑制剂，例如贝那普利、卡托普利、依那普利、福辛普利、赖诺普利、莫昔普利、培哌普利 erbumine、喹那普利、雷米普利和群多普利；血管紧张素 II 拮抗剂，例如坎地沙坦、依普罗沙坦、厄贝沙坦、氯沙坦、olmesartan、替米沙坦和缬沙坦；心脏配糖，例如地高辛；L 型钙通道阻断剂；T 型钙通道阻断剂；选择性和非选择性  $\beta$  阻断剂；免疫抑制化合物；内皮素拮抗剂；凝血酶抑制剂；阿斯匹林；除阿斯匹林外的非选择性 NSAID，例如萘普生、华法林；



因子 Xa 抑制剂；低分子量肝磷脂；非精馏肝磷脂；氯吡格雷；噻氯匹定；IIb/IIIa 受体拮抗剂，例如替罗非班；5HT 受体拮抗剂；整合素受体拮抗剂；血栓噁烷受体拮抗剂；TAFI 抑制剂和 P2T 受体拮抗剂。本发明的化合物还可用作唯一的活性成分给药或与起搏器或去纤颤器装置结合使用。