

[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 200580012140. X

[51] Int. Cl.

A61K 31/343 (2006.01)

C07D 307/81 (2006.01)

A61P 9/06 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 4 月 18 日

[11] 公开号 CN 1950080A

[22] 申请日 2005.4.8

[21] 申请号 200580012140. X

[30] 优先权

[32] 2004. 4. 9 [33] US [31] 60/560,917

[86] 国际申请 PCT/US2005/012138 2005.4.8

[87] 国际公布 WO2005/099684 英 2005.10.27

[85] 进入国家阶段日期 2006.10.8

[71] 申请人 ARYx 医疗有限公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 P·德鲁加拉

[74] 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司
代理人 沙捷

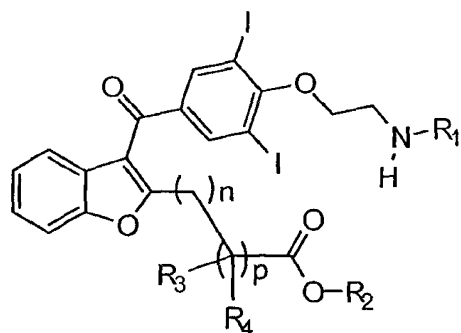
权利要求书 3 页 说明书 19 页 附图 6 页

[54] 发明名称

治疗心律失常的新化合物及其使用方法

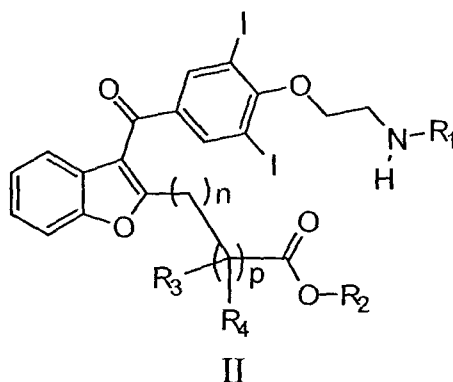
[57] 摘要

本发明提供了用于治疗心律失常的新化合物和使用方法。



(II)

1. 一种具有结构式 II 的基本上纯的化合物:



5

或其药学可接受的盐, 其中

R_1 是 H 或 C_1 - C_{10} 烷基;

R_2 是 H 或任选取代的 C_1 - C_{10} 烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基;

$n = 0$ 到 4;

10 $p = 0$ 或 1;

R_3 和 R_4 分别是 H 或 C_1 - C_4 烷基。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中

R_1 是乙基;

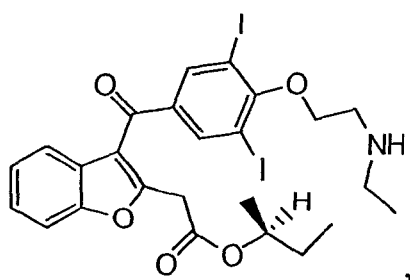
15 R_2 是(S)-2-丁基、(R)-2-丁基、(S)-3-甲基-2-丁基或(R)-3-甲基-2-丁基;

$n = 0$ 或 1, 最优选 $n = 1$;

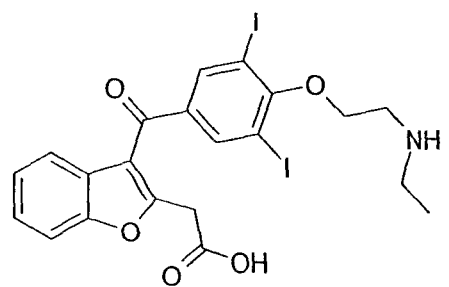
$p = 0$; 以及 R_3 和 R_4 分别为 H 或甲基。

20 3. 根据权利要求 2 的化合物, 其中所述的 n 为 1。

4. 根据权利要求 1 的化合物, 其选自:

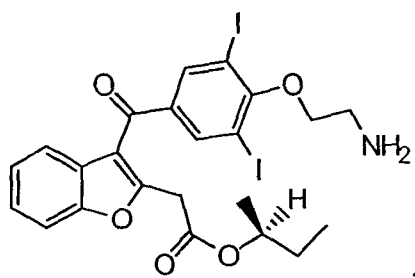


化合物 6

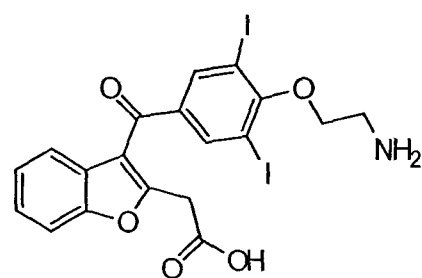


化合物 7

和



化合物 8



化合物 9

5. 根据权利要求 1 的化合物, 其选自

a) (S)-{3-[4-(2-乙氨基-乙氧基)-3,5-二碘-苯甲酰]-苯并呋喃-2-基}-乙酸仲丁酯;

5 b) {3-[4-(2-乙氨基-乙氧基)-3,5-二碘-苯甲酰]-苯并呋喃-2-基}-乙酸;

c) (S)-{3-[4-(2-氨基-乙氧基)-3,5-二碘-苯甲酰]-苯并呋喃-2-基}-乙酸仲丁酯;

d) {3-[4-(2-氨基-乙氧基)-3,5-二碘-苯甲酰]-苯并呋喃-2-基}-乙酸;

10 e) (R)-{3-[4-(2-乙氨基-乙氧基)-3,5-二碘-苯甲酰]-苯并呋喃-2-基}-乙酸仲丁酯;

f) (R)-{3-[4-(2-氨基-乙氧基)-3,5-二碘-苯甲酰]-苯并呋喃-2-基}-乙酸仲丁酯;

15 g) (S)-{3-[4-(2-乙氨基-乙氧基)-3,5-二碘-苯甲酰]-苯并呋喃-2-基}-乙酸 1,2-二甲基丙酯;

h) (R)-{3-[4-(2-乙氨基-乙氧基)-3,5-二碘-苯甲酰]-苯并呋喃-2-基}-乙酸 1,2-二甲基丙酯;

i) (S)-{3-[4-(2-氨基-乙氧基)-3,5-二碘-苯甲酰]-苯并呋喃-2-基}-乙酸 1,2-二甲基丙酯; 以及

j) (R)-{3-[4-(2-氨基-乙氧基)-3,5-二碘-苯甲酰]-苯并呋喃-2-基}-乙酸 1,2-二甲基丙酯。

6. 一种组合物，其包括根据权利要求 1 的化合物和药学可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

7. 一种组合物，其包括根据权利要求 2 的化合物和药学可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

8. 一种组合物，其包括根据权利要求 3 的化合物和药学可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

9. 一种组合物，其包括根据权利要求 4 的化合物和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

10. 一种组合物，其包括根据权利要求 5 的化合物和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

11. 治疗心律失常的方法，该方法包括给予心律失常患者以有效量的根据权利要求 6 的组合物。

12. 治疗心律失常的方法，该方法包括给予心律失常患者以有效量的根据权利要求 7 的组合物。

13. 治疗心律失常的方法，该方法包括给予心律失常患者以有效量的根据权利要求 8 的组合物。

14. 治疗心律失常的方法，该方法包括给予心律失常患者以有效量的根据权利要求 9 的组合物。

15. 治疗心律失常的方法，该方法包括给予心律失常患者以有效量的根据权利要求 10 组合物。

治疗心律失常的新化合物及其使用方法

相关申请案的交叉引用

- 5 本专利申请要求 2004 年 4 月 9 日存档的美国临时申请第 60/560,917 号的优先权。

技术领域

本发明涉及心律失常治疗领域，特别是这一治疗中有用的新化合物和相关方法。

10 背景技术

- 充血性心力衰竭 (CHF) 是一种影响大约 2% 美国人群的疾病 (Sami, M.H. [1991] J. Clin. Pharmacol. 31:1081)。尽管在 CHF 诊断和治疗有了一定进展，但预后仍然很差，从诊断时间开始算起，5 年死亡率高于 50%(McFate Smith, W. [1985] Am. J. Cardiol. 55:3A; McKee, P.A.,
15 W.P. Castelli, P.M. McNamara, W.B. Kannel [1971] N. Engl. J. Med. 285:1441)。在 CHF 患者中，左心室功能严重降低和室性心律失常频繁发作的患者生存率最低。室性心律失常和缺血性心肌病患者猝死的危险性升高。与没有心动过速的严重 CHF 患者相比，有室性心动过速的严重 CHF 患者猝死发生率升高三倍(Bigger, J.T., Jr. [1987] Circulation
20 75 (Supplement IV):28)。因为在 CHF 患者中意外猝死的发生率较高，所以人们对这些患者心律失常的预后兴趣越来越浓。

- 虽然已有几种化合物被用于治疗充血性心力衰竭患者的心律失常。但遗憾的是，抗心律失常药物治疗却令人失望。由于左心室功能下降，抗心律失常药物的疗效显著降低，仅有一小部分 CHF 患者对抗心律失常治疗有反应。没有一种抗心律失常药物能够预防 CHF 患者的猝死。某些抗心律失常药甚至会导致死亡率升高 (the CAST investigators
25 [1989] N. Engl. J. Med. 321:406)。

- 科学家认为心动过速和心室纤颤具有多种性质。折返是绝大多数持续性心律失常的基本机制，这一点现在似乎很明确，在本领域中也
30 被认可。因此，作为一种预防室性心律失常的方法，延长心室复极化，再次引起人们的关注。这表明 III 类药物可被选择用于治疗心律失常。

这里所说的 III 类药物是指 Vaughan-Williams 抗心律失常药物分类中的一类药物。III 类抗心律失常药通过延长心脏动作电位持续时间 (APD), 从而延长有效不应期 (ERP), 发挥主要的抗心律失常活性, 而对传导没有影响。这些通过阻断心脏钾通道引起的电生理学变化, 在本领域中是公知的。因为阻断心脏钾通道不会降低心脏的收缩能力, 所以用于 CHF 患者时, III 类抗心律失常药特别引人注意。遗憾的是, 由于具有另外的药理学活性、缺乏良好的口服生物利用度或不佳的毒理学性质, 现有的 III 类药物的应用受到了限制。目前上市销售的仅有溴苄胺(仅供静脉注射)和乙胺碘呋酮(静脉注射和口服)两种 III 类药物。

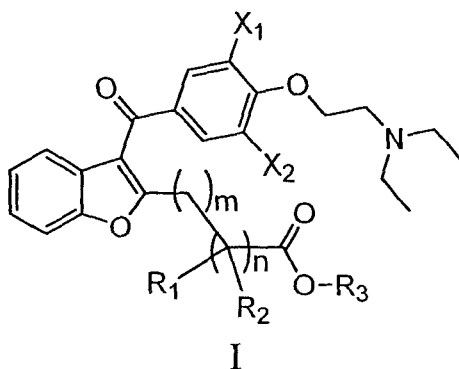
乙胺碘呋酮是一种抗心律失常药, 具有血管扩张作用, 这可能会对严重心力衰竭患者有益。乙胺碘呋酮显示能够提高具有无症状高度室性心律失常的心肌梗塞后患者的生存率, 并证明对耐其它抗心律失常药的患者有效而不损害左心室功能。已有资料描述了心脏保护药和联合使用乙胺碘呋酮和血管扩张剂以及 β 受体阻滞剂的方法在冠状动脉功能不全患者中的应用(美国专利第 5,175,187 号)。还有资料描述了乙胺碘呋酮与抗高血压药, 例如(S)-1-[6-氨基-2-[[羟基(4-苯基丁基)氧磷基]炔氧基]-L-脯氨酸(美国专利第 4,962,095 号)和佐芬普利(美国专利第 4,931,464 号)联合使用, 可减少与 CHF 相关的心律失常。然而, 乙胺碘呋酮是一种很难管理的药物, 因为它有许多副作用, 其中一些副作用是很严重的。

乙胺碘呋酮最严重的长期毒性来自其分布和清除动力学。它吸收缓慢, 生物利用度低, 半衰期较长。这些特性在临床上具有重要影响, 包括需要给予负荷剂量, 延迟达到完全的抗心律失常作用, 以及停药后药物的清除期延长。

乙胺碘呋酮还和许多药物(包括阿普林定、地高辛、氟卡尼、苯妥英、普鲁卡因胺、奎尼丁和华法令)有负性相互作用。它还与儿茶酚胺、地尔硫卓、心得安和奎尼丁有药效学相互作用, 分别引起 α 和 β 拮抗作用、窦性停搏和低血压、心动过缓和窦性停搏, 以及尖端扭转型室性心动过速和室性心动过速。还有证据表明乙胺碘呋酮抑制依赖维生素 K 的凝血因子, 从而增强华法令的抗凝效果。

大量副作用限制了乙胺碘呋酮的临床应用。可发生的一些重要副作用包括：角膜微沉积、甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退、肝功能异常、肺泡炎、光过敏、皮炎、皮肤色素沉着和周围神经病。

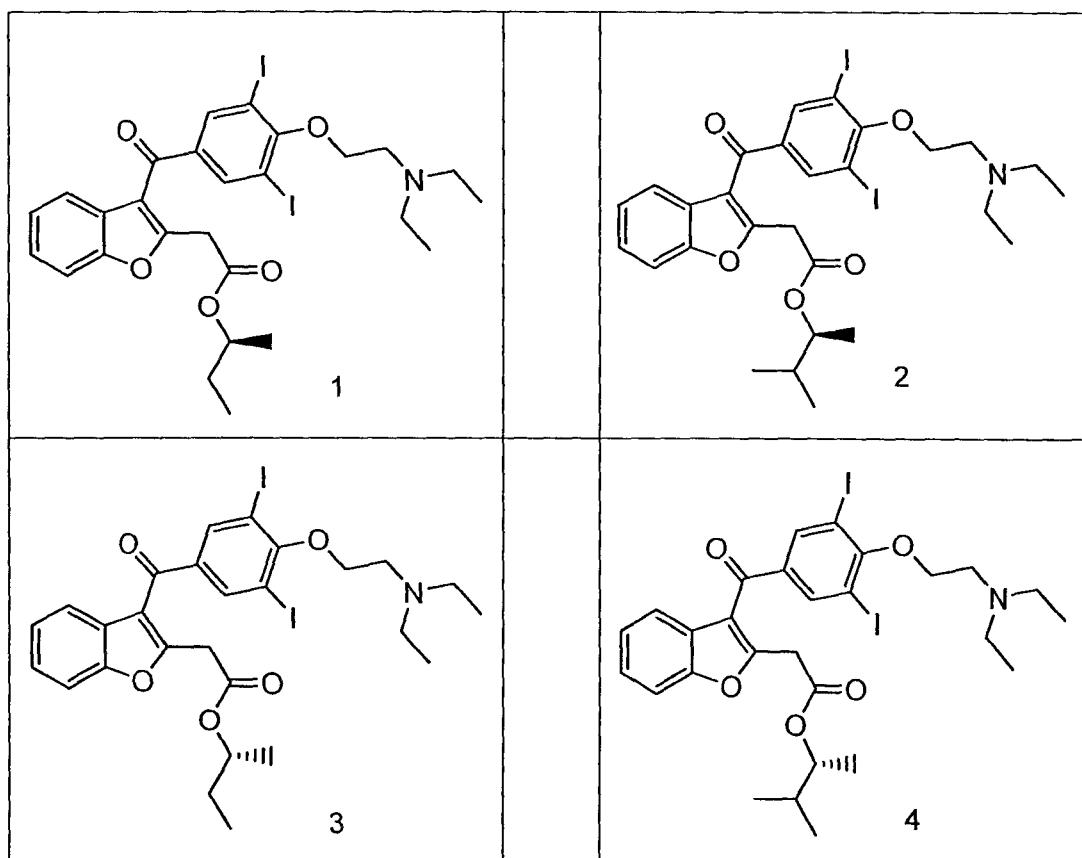
结构式 I 的化合物：



5

及其药学可接受的盐类，其中 m 是 0 到 4， n 是 0 或 1， X_1 和 X_2 是 H、低级烷基或卤素，优选碘， R_1 和 R_2 是低级烷基， R_3 可选择取代的烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基。 R_3 优选是 (R)-2-
10 丁基、(S)-2-丁基、(R)-3-甲基-2-丁基或 (S)-3-甲基-2-丁基。

优选化合物具有下列结构式



并包括其药学可接受的盐类。尤其优选的盐类为柠檬酸盐、(L)-

酒石酸盐、(D)-酒石酸盐、延胡索酸盐、马来酸盐。这些化合物可用于治疗患有室性和室上性心律失常(包括心房颤动)的哺乳动物, 包括人类。

5 当对哺乳动物(包括人类)给药时, 这些化合物产生的代谢物可用于药物监测, 并具有其自身的电生理学特性。

10 目前还没有可安全地用于 CHF 患者的 III 类药物上市销售。在药物研究领域, 心血管药物市场是最大的, 可用于 CHF 患者、有效并安全的 III 类抗心律失常药预计会带来相当大的利益。因此, 一种能够成功改善 CHF 患者预后, 安全性比乙胺碘呋酮更好的药物将会非常有用和非常需要的。以前已经描述了乙胺碘呋酮的各种类似物(美国专利第 6,710,070; 6,683,195; 6,372,783; 6,362,223; 6,316,487; 6,130,240; 5,849,788; 5,440,054; 以及 5,364,880 号)。本发明又增加了这类化合物的范围。

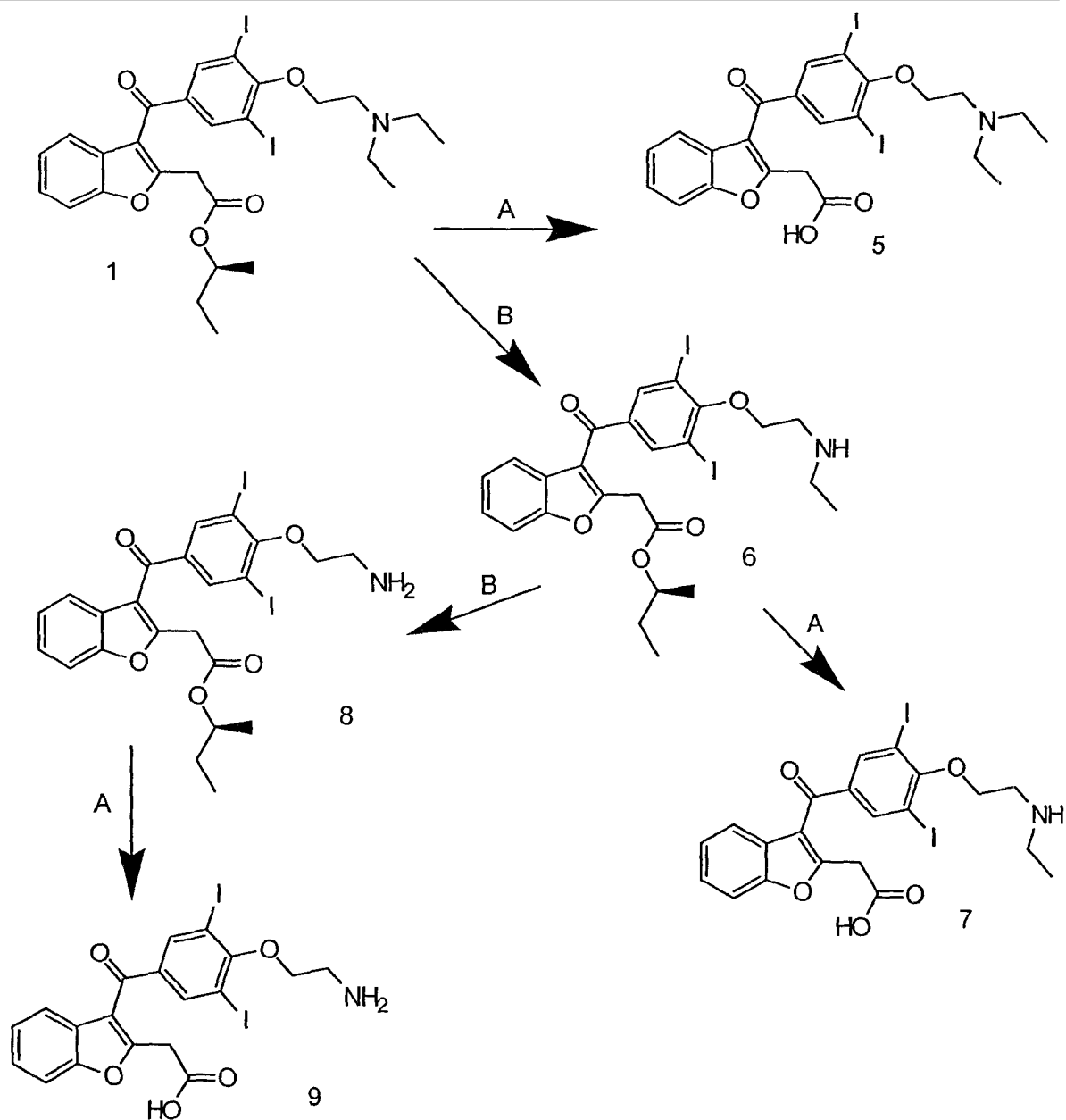
发明内容

15 本发明提供了具有特殊功效的化合物, 可用于治疗危及生命的室性快速性心律失常, 特别是有充血性心力衰竭(CHF)的患者。本发明的化合物也提供了对室性心律失常和室上性心律失常的有效治疗, 包括心房颤动和涉及旁路的折返性快速性心律失常。

20 更具体地说, 新化合物具有特殊的优势, 可减少目前用于治疗这些心律失常的药物所观察到的大量副作用。例如, 目前选择用于治疗心律失常的化合物是乙胺碘呋酮, 它可产生严重的副作用。因为本发明的化合物是化合物(例如 1 到 4)的代谢产物, 它们可用于接受治疗剂量化合物 1 到 4 的患者的治疗药物监测。在下面的流程图 1 中给出的实例中显示了化合物 1 的代谢。

25

流程图 1



流程图 1 描述了化合物 1 在动物(包括人类)中的代谢。“A”表示酯裂解代谢反应，“B”表示 N-脱烷基反应。流程图 1 显示：母体药物，即化合物 1，可发生酯裂解代谢反应，形成化合物 5，或发生 N-脱乙基化反应，形成化合物 6，化合物 6 可酯裂解为化合物 7，或 N-脱乙基化为化合物 8，化合物 8 可以接着被酯酶裂解为化合物 9。虽然流程图 1 只是作为一个说明性的实例，但化合物 2、3 和 4 的代谢流程图，与化合物 1 的流程图很相似。

附图说明

图 1 显示了化合物 6(1 μ M)对心房内传导(S-A 间期)作用的时间过

程。

图 2 显示了化合物 6(1 μ M)对房室结传导(A-H 间期)作用的时间过程。

图 3 显示了化合物 6(1 μ M)对希氏-浦肯野纤维传导(H-V 间期)作用的时间过程。

图 4 显示了化合物 6(1 μ M) 对心室内传导(QRS 间期)作用的时间过程。

图 5 显示了化合物 6(1 μ M)对心室复极化(Q-T 间期)作用的时间过程。

图 6 显示了化合物 6(1 μ M) 对心室复极化(MAPD₉₀)作用的时间过程。

图 7 显示了化合物 7(1 μ M) 对心房内传导(S-A 间期)作用的时间过程。

图 8 显示了化合物 7(1 μ M) 对房室结传导(A-H 间期)作用的时间过程。

图 9 显示了化合物 7(1 μ M)对希氏-浦肯野纤维传导(H-V 间期)作用的时间过程。

图 10 显示了化合物 7(1 μ M)对心室内传导(QRS 间期)作用的时间过程。

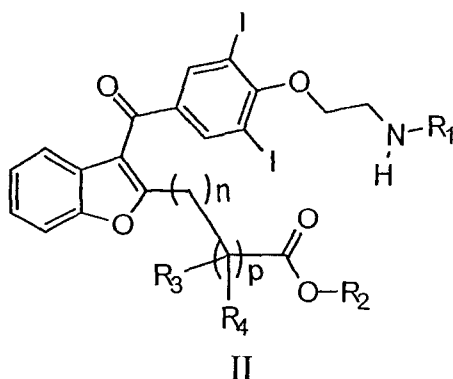
图 11 显示了化合物 7(1 μ M)对心室复极化(Q-T 间期)作用的时间过程。

图 12 显示了化合物 7(1 μ M)对心室复极化(MAPD₉₀)作用的时间过程。

具体实施方式

本发明提供的新化合物能产生乙胺碘呋酮的所需药理学特性, 但不具有乙胺碘呋酮的不良生理学特性。具体来说, 本发明的化合物可减少长期中毒症状(肺纤维化、角膜微沉积等)。此外, 化合物 1 到 4 给予哺乳动物(包括人类)时, 新化合物是结构式 I 化合物, 如化合物 1 到 4 的代谢产物。因此, 这些化合物可用于监测接受化合物 1 到 4 的患者体内的药物水平和药物药代动力学。

本发明提供了结构式 II 的基本上纯的化合物:



及其药学可接受的盐类，其中

R_1 是 H 或 C_1 - C_{10} 烷基；

5 R_2 是 H 或任选取代的 C_1 - C_{10} 烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基；
 $n=0$ 到 4；

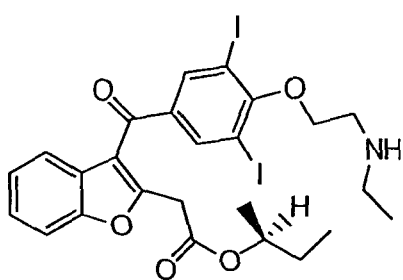
$p=0$ 或 1；

R_3 和 R_4 分别是 H 或 C_1 - C_4 烷基。

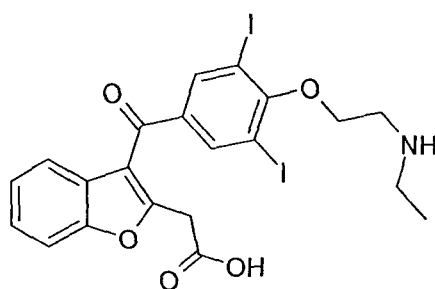
“基本上纯”是指以重量计化合物所含杂质低于 20%，优选低于
 10 10%，更优选低于 5%。（“杂质”不包括药学可接受的载体、稀释剂、
 赋形剂，或类似物等。）

在特别优选的实施方案中， R_1 是乙基； R_2 是(S)-2-丁基、(R)-2-丁基、(S)-3-甲基-2-丁基或(R)-3-甲基-2-丁基； $n=0$ 或 1，优选 $n=1$ ； $p=0$ ；且 R_3 和 R_4 分别是 H 或甲基。

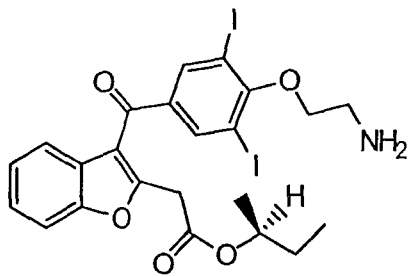
15 在此的具体实施例是下列的化合物(化合物 6 至化合物 9)：



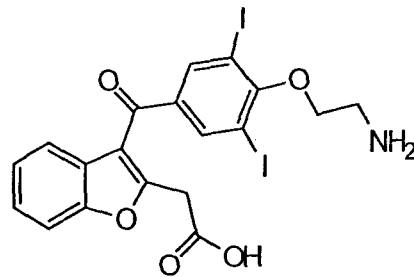
化合物 6



化合物 7



化合物 8



化合物 9

特别优选的化合物包括(S)-{3-[4-(2-乙氨基-乙氧基)-3,5-二碘-苯甲

酰]-苯并呋喃-2-基}-乙酸仲丁酯; {3-[4-(2-乙氨基-乙氧基)-3,5-二碘-苯甲酰]-苯并呋喃-2-基}-乙酸; (S)-{3-[4-(2-氨基-乙氧基)-3,5-二碘-苯甲酰]-苯并呋喃-2-基}-乙酸仲丁酯; {3-[4-(2-氨基-乙氧基)-3,5-二碘-苯甲酰]-苯并呋喃-2-基}-乙酸; (R)-{3-[4-(2-乙氨基-乙氧基)-3,5-二碘-苯甲酰]-苯并呋喃-2-基}-乙酸仲丁酯; (R)-{3-[4-(2-氨基-乙氧基)-3,5-二碘-苯甲酰]-苯并呋喃-2-基}-乙酸仲丁酯; (S)-{3-[4-(2-乙氨基-乙氧基)-3,5-二碘-苯甲酰]-苯并呋喃-2-基}-乙酸 1,2-二甲基丙酯; (R)-{3-[4-(2-乙氨基-乙氧基)-3,5-二碘-苯甲酰]-苯并呋喃-2-基}-乙酸 1,2-二甲基丙酯; (S)-{3-[4-(2-氨基-乙氧基)-3,5-二碘-苯甲酰]-苯并呋喃-2-基}-乙酸 1,2-二甲基丙酯; (R)-{3-[4-(2-氨基-乙氧基)-3,5-二碘-苯甲酰]-苯并呋喃-2-基}-乙酸 1,2-二甲基丙酯。

新化合物还可以其盐的形式提供。因此,发明包括药学可接受的盐,例如无机酸或有机酸的酸加成盐,例如盐酸盐、氢溴酸盐、对甲苯磺酸盐、磷酸盐、硫酸盐、高氯酸盐、醋酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、柠檬酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、乳酸盐、草酸盐、(L)-酒石酸盐、(D)-酒石酸盐、内消旋酒石酸盐以及苯甲酸盐。盐类还可能来自碱类(有机和无机),如碱金属盐类(例如镁或钙盐类),或有机胺盐类,如吗啉、哌啶、二甲胺或二乙胺盐类。

得益于本发明的公开说明书,以及例如美国专利第 6,710,070; 6,683,195; 6,372,783; 6,362,223; 6,316,487; 6,130,240; 5,849,788; 5,440,054; 以及 5,364,880 号的公开说明书,本领域专业技术人员很容易制备本发明的化合物,上述文献在此引用作为参考。

本领域的专业技术人员很容易地对在此公开的化合物进行其他的修饰。因此,实例化合物的类似物和盐类包括在本发明的范围内。如果了解了本发明的化合物,化学专业技术人员可利用已知的方法,从可用的底物合成这些化合物。本申请中使用的术语“类似物”是指基本上与另外一种化合物相同、但可能通过,例如添加其他的侧基被修饰的化合物。本申请中使用的术语“类似物”也可指基本上与另外一种化合物相同、但是在化合物的某些位置上有原子或分子取代的化合物。

利用公知的标准反应,可以容易地制备实例化合物的类似物。这

些标准反应包括但不限于氢化、甲基化、乙酰化、卤代以及酸化反应。例如，通过添加适量的无机酸(例如 HCl、H₂SO₄ 等)或强有机酸，例如甲酸、草酸等，形成母体化合物或其衍生物的酸加成盐，制成本发明范围内的新盐类。还可按照已知方法，使用合成类型反应，在实例化合物内添加或修饰多个基团，从而产生本发明范围内的其它化合物。

更进一步，本发明涉及对映体分离的化合物，和包括阻断钙离子通道的化合物的组合物。本发明分离的对映体形式的化合物，基本上是互相分离的(即对映体过量)。换句话说，化合物的“R”形式基本上与化合物的“S”形式分离，因此“S”形式对映体过量。相反，化合物的“S”形式基本上与化合物的“R”形式分离，因此“R”形式对映体过量。在本发明的一个实施方案中，分离的对映体化合物至少大约 80%对映体过量。在优选的实施方案中，化合物至少大约 90%对映体过量。在更优选的实施方案中，化合物至少大约 95%对映体过量。在更加优选的实施方案中，化合物至少大约 97.5%对映体过量。在最优选的实施方案中，化合物至少大约 99%对映体过量。

本发明的一个方面进一步涉及当本发明的治疗化合物被水解酶，如酯酶作用时产生的分解产物。尿液或血清中这些分解产物的存在可用于监测患者中治疗化合物的清除率。

通过评价该化合物的热力学性质，例如测定其在水和辛醇之间的分配系数，通过测定其在缓冲液和人血浆中的稳定性评价其清除动力学，以及评价其在豚鼠心脏标本中的电生理学特性，均证明了新化合物在 CHF 治疗中的成功应用。

更具体地说，新化合物可用于治疗危及生命的室性快速性心律失常，特别是有充血性心力衰竭(CHF)的患者。因此，本发明的化合物不仅可有效治疗室性快速性心律失常和不严重的室性心律失常，还可治疗心房颤动和涉及旁路的折返性快速性心律失常。与现有的抗心律失常药如乙胺碘呋酮相比，包括具有更快清除速率的新化合物的组合物具有许多优势。

这些优势包括：

- (i)起效更快，
- (ii)长期毒性降低，并且更易管理，以及

(iii)药物相互作用的可能性更低。

此外，新化合物可以包括在包括第二种活性成分的组合物中。第二种活性成分可用于共同或协同治疗心律失常，或治疗与心律失常或 CHF 一同存在，或由心律失常或 CHF 引起的不相关事件。

5 本发明化合物具有和乙胺碘呋酮相似的热力学性质，但提供了更好的特性，能够在血浆中快速代谢为水溶性代谢产物。更具体地说，本发明的化合物是电学、立体化学和热力学性质与乙胺碘呋酮相似的 III 类药物，但是结构内嵌入了对酶不稳定的酯基，因此药物在血浆中很容易水解为极性、水溶性的代谢产物。此水溶性代谢产物可以被肾
10 清除。与乙胺碘呋酮(乙胺碘呋酮主要在肝脏内代谢)相比，这无疑是一个优点。在这样的情况下，新化合物的清除增加，导致药物更快地从磷脂结合部位解离。化合物的蓄积，取决于药物的稳态组织浓度，因而取决于剂量，是容易逆转的。因此得出结论，当包括新化合物之一的药物停止使用时，药物从身体中很快被清除。清除的增加使得使用
15 本发明化合物或包括本发明化合物的组合物的抗心律失常疗法更易于管理。

此外，本发明的化合物可以与其它化合物或其组合物联合给药。这些化合物及其组合物可包括已知可用于治疗心律失常的其它化合物、心脏保护剂、抗生素、抗病毒药物或血栓溶解剂(例如链激酶、组
20 织纤溶酶原激活物或重组组织纤溶酶原激活物)。本发明的化合物和组合物可特别用于治疗危及生命的室性快速性心律失常，特别有充血性心力衰竭(CHF)的患者。心肌梗塞后患者也可受益于本发明的化合物和组合物的给药；因此，本发明也提供了治疗心肌梗塞后患者的方法。“个体”或“患者”包括需要接受心律失常治疗的动物和人类。在一个优选的实施方案中，个体是人类。

心脏保护剂包括用于冠状动脉功能不全患者的血管扩张剂和 β 受体阻滞剂(如美国专利第 5,175,187 号所述或其它专业技术人员已知的药物)。其它心脏保护剂包括已知的抗高血压药，例如(S)-1-[6-氨基
-2-[[羟基(4-苯基丁基)氧磷基]炔氧基]-L-脯氨酸(美国专利第 4,962,095
30 号)和佐芬普利(美国专利第 4,931,464 号)]。其他的心脏保护剂包括但不限于阿斯匹林、肝素、华法令、洋地黄、洋地黄毒甙、硝酸甘油、

硝酸异山梨醇酯、胍屈嗪、硝普盐、卡托普利、依那普利和赖诺普利。

化合物和组合物也提供了对室性心律失常和室上性心律失常的有效治疗，包括心房颤动和涉及旁路的折返性快速性心律失常。本发明的化合物和组合物也用于治疗室性和室上性心律失常，包括心房颤动
5 和扑动、发作性室上性心动过速、室性早搏 (VPB)、持续性和非持续性室性心动过速(VT)以及心室纤颤(VF)。本发明的化合物可治疗的心律失常的其他非限制性实例包括：窄 QRS 心动过速(房性、房室结内/旁或旁路)、室性心动过速以及心肌病中的室性心律失常。

本发明的化合物具有与未修饰的母体化合物相似的疗效。因此，
10 公开的化合物的用药速度和给药途径与本领域中已经使用的、技术人员所公知的药物相似。(见，例如 Physicians' Desk Reference. 54th Ed., Medical Economics Company, Montvale, NJ, 2000。)

本发明的化合物可根据制备有效药物组合物的公知方法进行配制。在为本领域专业技术人员所公知并很容易获得的许多资料对配方
15 进行了详细描述。例如，E.W. Martin 的 Remington' s Pharmaceutical Science 描述了可以与本发明结合使用的配方。通常，本发明组合物的配制是使有效量的生物活性化合物与适当的载体结合，以促进组合物的有效给药。

根据本发明提供的药物组合物包括有效量的一种或多种化合物作为
20 活性成分，以及一种或多种无毒的药学可接受的载体或稀释剂。本发明中使用的载体实例包括乙醇、二甲亚砜、甘油、二氧化硅、氧化铝、淀粉以及相类似的载体和稀释剂。

进一步可接受的载体可以是固体或液体。固态制剂包括粉剂、片剂、丸剂、胶囊剂、扁囊剂、栓剂和分散性颗粒剂。固体载体可以是
25 可用作稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘合剂、防腐剂、药片崩解剂或胶囊包封材料的一种或多种物质。

公开的药物组合物可被再分成含有适量活性成分的单位剂量。单位剂型可以是有包装的制剂，例如包装在纸质或塑料容器或小瓶或安瓿内的片剂、胶囊剂和粉剂。单位剂量也可以是基于液体的制剂，或
30 配制到固体食品、口香糖或锭剂中。

对于本发明，将使用下列定义(除非另行特别声明)：

为简单起见，定义了化学组成部分，是指单价的化学组成部分(例如烷基、芳基等)。尽管如此，这些术语也用于表示对于本领域专业技术人员很明显的适当结构环境下的相应多价组成部分。例如，当“烷基”泛指单价基团(例如 $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$)时，在某些情况下，二价连接部分
5 可以是“烷基”，而在这样情况下，本领域专业技术人员应理解烷基指的是二价基(例如 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$)，相当于术语“烯基”。(同样，在需要二价部分，并称为“芳基”的情况下，本领域专业技术人员要理解术语“芳基”是指相应的二价部分，亚芳基。)应理解所有原子其正常数目的原子价用于键形成(即碳为 4，N 为 3，O 为 2，S 为 2、4 或 6，取决于 S 的氧化状态]。有时，可能对组成部分进行定义，例如作为 $(\text{A})_a\text{-B-}$ ，
10 其中 a 为 0 或 1。在此情况下，当 a 是 0 时，组成部分是 B-，当 a 是 1 时，组成部分是 A-B-。

术语“烃基”指的是直的、分支的或环状的烷基、烯基或炔基，每个都如此定义。“ C_0 ”烃基用于指共价键。因此，“ $\text{C}_0\text{-C}_3$ -烃基”包括
15 共价键、甲基、乙基、乙烯基、乙炔基、丙基、丙烯基、丙炔基和环丙基。

这里所使用的术语“烷基”指的是具有 1 到 12 个碳原子的直链和支链脂肪基，优选 1-8 个碳原子，更优选 1-6 个碳原子，可任选被一个、两个或三个取代基取代。优选的烷基包括但不限于甲基、乙基、丙基、
20 异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基。“ C_0 ”烷基(如在“ $\text{C}_0\text{-C}_3$ -烷基”中)是共价键(像“ C_0 ”烃基一样)。如在此所使用的“低级烷基”是指 1 到 6 个碳的烷基组成部分。

在此使用的术语“烯基”是指具有 2 到 12 个碳原子的、有一个或多个碳-碳双键的不饱和直链或支链脂肪基，优选 2-8 个碳原子，更优选
25 2-6 个碳原子，可任选被一个，两个或三个取代基取代。优选的烯基包括但不限于乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基和己烯基。

在此使用的术语“炔基”是指具有 2 到 12 个碳原子的、有一个或多个碳-碳三键的不饱和直链或支链脂肪基，优选 2-8 个碳原子，更优选 2-6 个碳原子，可任选被一个，两个或三个取代基取代。优选的炔基
30 包括但不限于乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基和己炔基。

“亚烃基”、“亚烯基”或“亚炔基”是位于两个其他的化学基团

之间, 并用来连接两个化学基团的如上所定义的烷基、烯基或炔基。优选的亚烃基包括但不限于亚甲基、乙烯基、丙烯基和丁烯基。优选的亚烯基包括但不限于亚乙烯基、亚丙烯基和亚丁烯基。优选的亚炔基包括但不限于亚乙炔基、亚丙炔基和亚丁炔基。

- 5 在此使用的术语“环烷基”包括具有 3 到 12 个碳的饱和和部分不饱和环烃基, 优选 3 到 8 个碳, 更优选 3 到 6 个碳, 其中环烷基可任选被取代。优选的环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基和环辛基。

- 10 术语“杂烷基”是指如上所定义的烷基, 其中链中的一个或多个碳原子被选自 O、S 和 N 的杂原子替代。

- “芳基”是指包括一到三个芳香环的 C_6-C_{14} 芳香烃组成部分, 可任选被取代。优选芳基是 C_6-C_{10} 芳基。优选的芳基包括但不限于苯基、萘基、蒽基和芴基。“芳烷基”或“芳基烷基”包括与烷基共价结合的芳基, 两个基团可分别任选被取代或不被取代。优选的芳烷基是(C_1-C_6)
15 烷基(C_6-C_{10})芳基, 包括但不限于苯甲基、苯乙基和萘甲基。

- “杂环”基团(可另称为“杂环基”或“杂环烷基”)是一种可任选取代的非芳香单环、双环或三环结构, 具有大约 3 到 14 个原子, 其中一个或多个原子选自 N、O 和 S。双环杂环的一个环或三环杂环的两个环可能为芳香族的, 如在茚满和 9,10-二氢蒽中。杂环基可在碳上,
20 任选被氧或上面列举的一个取代基取代。杂环基也可以在氮上单独地被烷基、芳基、芳烷基、烷基碳酰基、烷基磺酰基、芳基碳酰基、芳基磺酰基、烷氧碳酰基、芳烷氧碳酰基取代, 或在硫上被氧或低级烷基取代。优选的杂环基包括但不限于环氧基、氮丙啶基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、噻唑烷基、噁唑烷基、噁唑烷酮基和吗
25 啉基。在某些优选实施方案中, 杂环基与芳基、杂芳基或环烷基结合。这种稠杂环的实例包括但不限于四氢喹啉和二氢苯并呋喃。具体地说, 在从这一术语范围排除的化合物中, 环形的 O 或 S 原子与另外一个 O 或 S 原子相邻。

- 在此使用的术语“杂芳基”是指具有 5 到 14 个环原子的任意取代
30 的基团, 优选具有 5、6、9 或 10 个环原子; 在环状排列中, 共用 6、10 或 14 个 π 电子; 除了碳原子之外, 具有一个或多个选自 N、O 和 S

的杂原子。例如，杂芳基可以是嘧啶基、吡啶基、苯并咪唑基、噻吩基、苯并噻唑基、苯并呋喃基和二氢吲哚基。优选杂芳基包括但不限于噻吩基、苯并噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吲哚基、喹啉基、
5 异喹啉基、喹喔啉基、四唑基、噁唑基、噻唑基、三唑基和异噁唑基。

“杂芳烷基”或“杂芳基烷基”包括一个与烷基共价结合的杂芳基，两者分别地被任意取代或不被取代。优选杂烷基包括 C_1 - C_6 烷基和具有 5、6、9 或 10 个环原子的杂芳基。具体来说，在从这一术语范围排除的化合物具有邻近的环形 O 和/或 S 原子。优选的杂芳烷基实例包
10 括吡啶甲基、吡啶乙基、吡咯甲基、吡咯乙基、咪唑甲基、咪唑乙基、噻唑甲基和噻唑乙基。

“亚芳基”、“杂亚芳基”或“亚杂环烯基”是位于两个其它化学基团之间，并用于连接两个化学基团的如上所定义的芳基、杂芳基或杂环基。

15 优选杂环基和杂芳基包括但不限于吡啶基、吡辛因基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、吡唑基、4aH-吡唑基、吡啉基、色满基、色烯基、喹啉基、去氢喹啉基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]四氢呋喃基、
20 呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吲哚基、indolanyl、二氢吲哚基、吲哚基、吲哚基、3H-吲哚基、异苯并呋喃基、异色满基、异吲哚基、异二氢吲哚基、异吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、异噁唑基、亚甲基二氧苯基、吗啉基、萘啶基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁
25 唑烷基、噁唑基、噁唑烷基、嘧啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、苯并氧硫杂环己二烯基(phenoxathiinyl)、吩噁嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、胡椒基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁
30 唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、氮苯基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、4H-喹
嗪基、喹喔啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉

基、四唑基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒎基、噻唑基、噻吩基、噻吩并噻唑基、噻吩并噻唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、噻嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕吨基。

5 如这里所用，当组成部分(例如环烷基、烃基、芳基、杂芳基、杂环基、脲等)被描述为“任意取代”时，是指该基团可任选地具有一到四个非氢取代基，优选一到三个，更优选一个或两个。适合的取代基包括但不限于卤素、羟基、氧(例如环形的-CH-被氧取代后成为-C(O)-)、硝基、卤烷基、烃基、芳基、芳烷基、烷氧基、卤烷氧基、芳氧基、
10 杂芳氧基、氨基、酰氨基、烷基氨基甲酰基、芳基甲酰基、氨基烷基、酰基、羧基、羟基烷基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、磺酰氨基、烷基磺酰氨基、芳基磺酰氨基、芳烷基磺酰氨基、烷基碳酰基、酰氧基、氰基、烷基硫基、脲基和脲基烷基。优选取代基是其本身，而没有进一步被取代(除非另行特别声明)：

15 (a) 卤素、氰基、氧、烷基、烷氧基、烷基硫基、卤烷氧基、氨基烷基、氨基烷氧基、羧基、甲酰基、硝基、氨基、脒基、氨基甲酰基、胍基、C₃-C₇ 杂环基、杂环烷基、杂环羰基、羟烷基、烷氧基烷基，

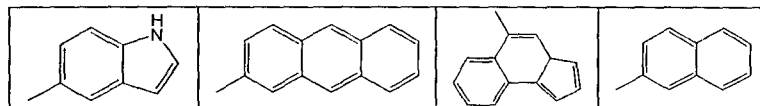
(b) C₁-C₅ 烷基或烯基或芳基烷基亚氨基、氨基甲酰基、氨基甲酸酯、叠氮基、羧氨基、硫基、羟基、羟基烷基、烷基芳基、芳基烷基、
20 C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 烯基、C₁-C₈ 烷氧基、C₁-C₈ 烷氧基碳酰基、芳氧基碳酰基、C₂-C₈ 酰基、C₂-C₈ 酰氨基、C₁-C₈ 烷基硫基、芳基烷基硫基、芳硫基、杂芳硫基、C₁-C₈ 烷基亚硫酰基、芳基烷基亚硫酰基、芳基亚硫酰基、C₁-C₈ 烷基磺酰基、芳基烷基磺酰基、芳基磺酰基、C₀-C₆ N-烷基氨基甲酰基、C₂-C₁₅ N,N-二烷基氨基甲酰基、C₃-C₇ 环烷基、芳酰基、
25 芳氧基、杂芳氧基、芳基烷基醚、C₃-C₇ 杂环烷基醚、芳基、与环烷基或杂环或另外一个芳香环结合的芳基、C₃-C₇ 杂环基、杂芳基、芳基氨基甲酰基，或与环烷基、杂环基或芳基结合或螺旋结合的任何环，其中可另外被取代的任何前述基团可进一步任选被上面(a)列出的另外一个组成部分取代；以及

30 (c) $-(CH_2)_s-NR^{30}R^{31}$ ，其中 s 为 0(其中氮直接与被取代的部分结合)到 6，R³⁰ 和 R³¹ 分别是独立的氢、氰基、氧、羰基氨基、脒基、C₁-C₈

- 羟基烷基、 C_1 - C_3 烷基芳基、芳基- C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烯基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 烷氧碳酰基、芳氧基碳酰基、芳基- C_1 - C_3 烷氧基碳酰基、 C_2 - C_8 酰基、 C_1 - C_8 烷基磺酰基、芳基烷基磺酰基、芳基磺酰基、芳酰基、芳基、环烷基、杂环基或杂芳基，其中前面的每一个都可进
- 5 一步任选地被上面(a)中列举的另一部分取代；或

R^{30} 和 R^{31} 一起与它们附着的 N 形成杂环或杂芳基，其中每个都可任选地被上述(a)中的 1 到 3 个取代基取代。

- 此外，环状部分上的取代基(即环烷基、杂环基、芳基、杂芳基)包括 5-6 个成员的单环部分和 9-14 个成员的双环部分，它们与母环部分结合，形成双环或三环稠环系统。例如，一个任意取代的苯基包括
- 10 但不限于下列的结构：



环状部分上的优选取代基(即环烷基、杂环基、芳基、杂芳基)，也包括结构式- K^1 -N(H)(R^{10})，其中

K^1 是 C_0 - C_4 亚烃基；

- 15 R^{10} 是 C_0 - C_4 亚烃基- Z' ，以及

Z' 是环烷基、芳基、杂芳基或杂环基，其中每个可被任意取代，可任选地与一个或多个芳基或杂芳基环，或一个或多个饱和或部分不饱和的环烷基或杂环结合。

- “卤烷基”是一种烷基组成部分，其中一个到全部氢被一个或多个
- 20 个卤素取代。

- 在此使用的术语“卤素”是指氯、溴、氟或碘。在此使用的术语“酰基”是指烷基碳酰基或芳基碳酰基取代基。术语“酰氨基”是指附着于氮原子的酰胺基(即 R -CO-NH-)。术语“氨甲酰基”是指附着于羰基碳原子的酰胺基(即 NH_2 -CO-)。酰氨基或氨甲酰基取代基的氮原子
- 25 可任选另外被取代。术语“磺酰氨基”是指被硫或氮原子附着的磺酰胺取代基。术语“氨基”是指 NH_2 、烷基氨基、芳基氨基和环氨基。在此使用的术语“脲基”是指被取代的或未被取代的脲部分。

在此使用的术语“基团”是指包含一个或多个不成对电子的化学组成部分。

在整个说明书中,确定了一个或多个化学取代基的优选实施方案。也优选这些优选实施方案的组合。

本发明的一些化合物,可具有手性中心和/或几何同分异构中心(E-和 Z-异构体),应该理解的是本发明包括所有这些光学、非对映异构体和几何异构体。本发明也包括在此公开的化合物的所有互变异构形式。当本发明的化合物包括手性中心时,本发明包括这些化合物纯的对映体异构体、这些化合物富集的对映体混合物和这些化合物的外消旋混合物。

下面的实施例对本发明的一些方面进行了说明。这些实施例不应理解为是限制性的。

实施例 1-化合物 6 的电生理学作用

用于检验化合物 6 的电生理学特性的模型使用心房起搏的(循环时间 = 300 ms)、灌注了 36°C Krebs-Henseleit 溶液的豚鼠分离心脏。记录如下:

电生理学记录: 心房和希氏束电描记图。

EP 测定: SA、AH、HV、QRS 和 QT 间期。

化合物 6 通过输液泵给予到灌注液管路内。在 1 μ M 化合物 6 时测定时间依赖的 EP 作用。化合物 6 输注 90 分钟,然后冲洗 90 分钟。每 10 分钟,测定一次 EP。数据的分析采用单因素重复测量 ANOVA 分析,然后对多重比较进行 SNK 检验。

结果见图 1-6。

实施例 2-化合物 7 的电生理学作用

用于检验化合物 7 的电生理学特性的模型使用心房起搏的(循环时间 = 300 ms)、灌注了 36°C Krebs-Henseleit 溶液的豚鼠分离心脏。记录如下:

电生理学记录: 心房和希氏束电描记图。

EP 测定: SA、AH、HV、QRS 和 QT 间期。

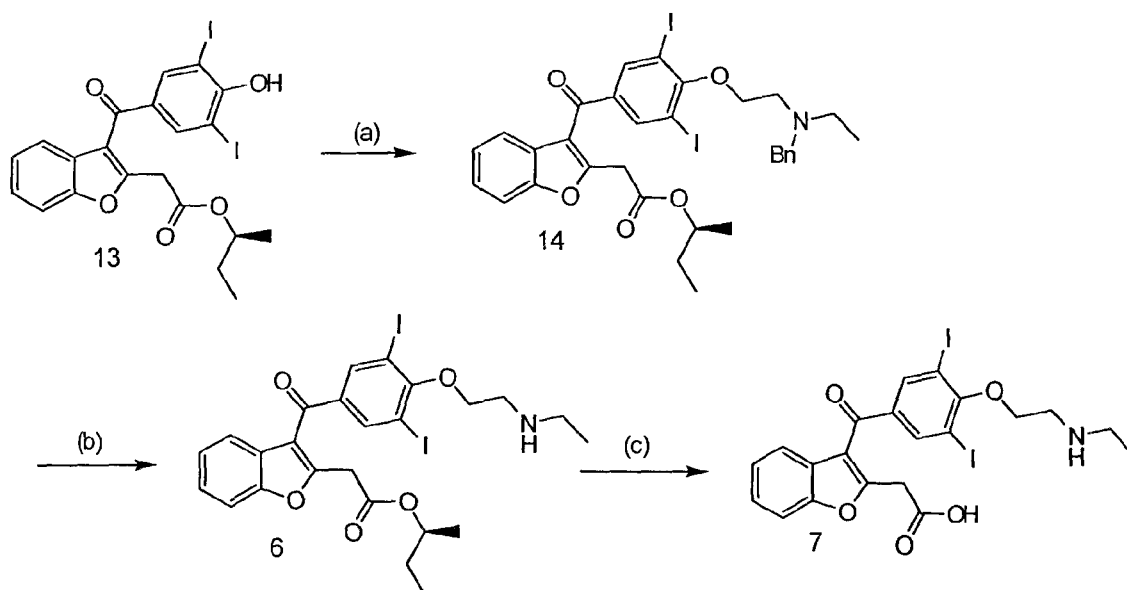
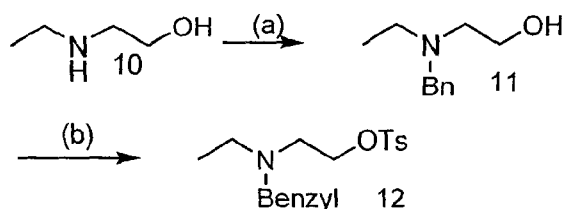
化合物 7 通过输液泵给予到灌注液管路内。在 1 μ M 化合物 7 时,测定时间依赖的 EP 作用。化合物 7 输注 90 分钟,然后冲洗 90 分钟。每 10 分钟,测定一次 EP。数据的分析采用单因素重复测量 ANOVA 分析,然后对多重比较进行 SNK 检验。

结果见图 7-12。

实施例 3-化合物的合成

得益于本公开说明书以及,例如美国专利第 6,710,070; 6,683,195; 6,372,783; 6,362,223; 6,316,487; 6,130,240; 5,849,788; 5,440,054; 以及 5,364,880 号的公开说明书,本领域专业技术人员很容易能够制备或分离本发明的化合物。流程图 2 和 3 提供了制备化合物 6 和 7 的合成步骤(实施例中,酯部分为(S)-2-丁基)。

得到了本公开说明书, 本领域专业化学技术人员就能很容易地 确定具体的反应条件。此外, 专业化学技术技术人员将认识到相同的合成流程图可用于制备本发明化合物。



在此引用的专利、专利申请书、临时申请和出版物，包括所有图表均整体地合并为参考文献，它们与本说明书的清楚讲述并不矛盾。

应该理解的是在此所述的实施例和实施方案仅用于说明目的，对

于本领域专业技术人员可以进行各种修改或变化，这些修改或变化包括在本申请书的精神和范围之内。

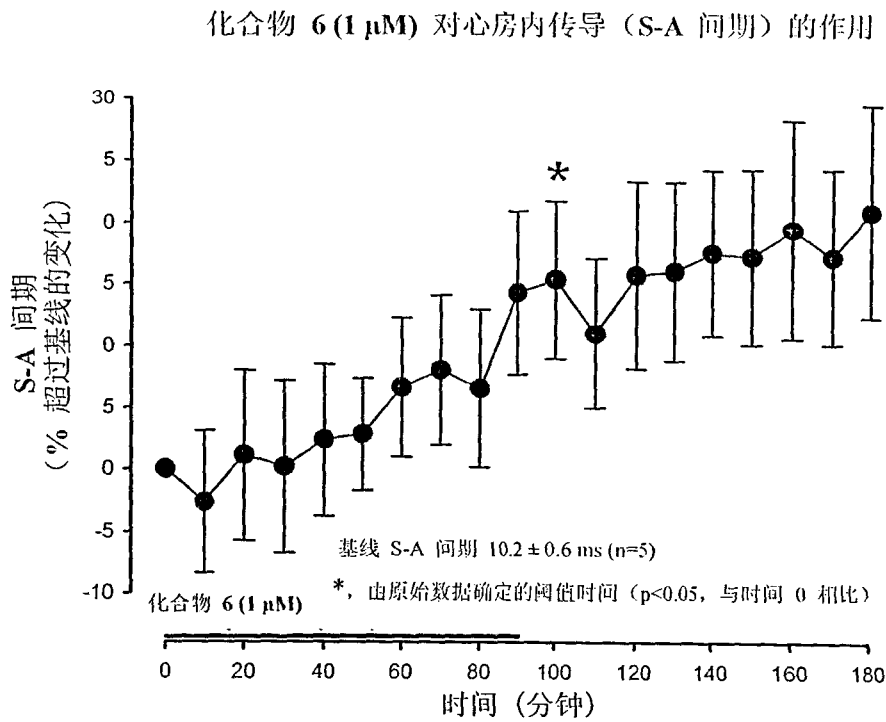


图 1

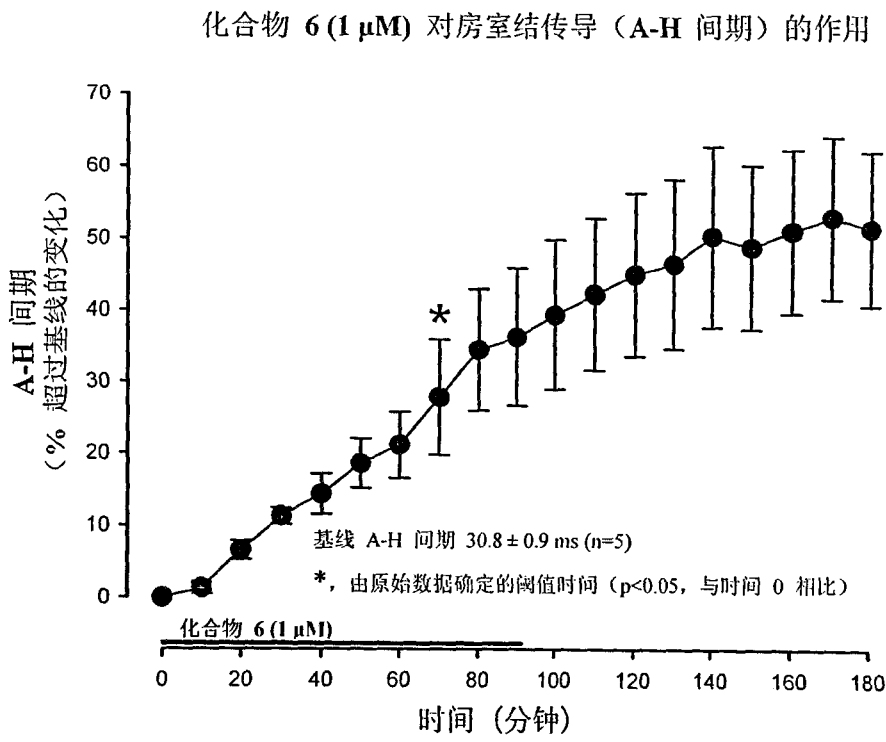


图 2

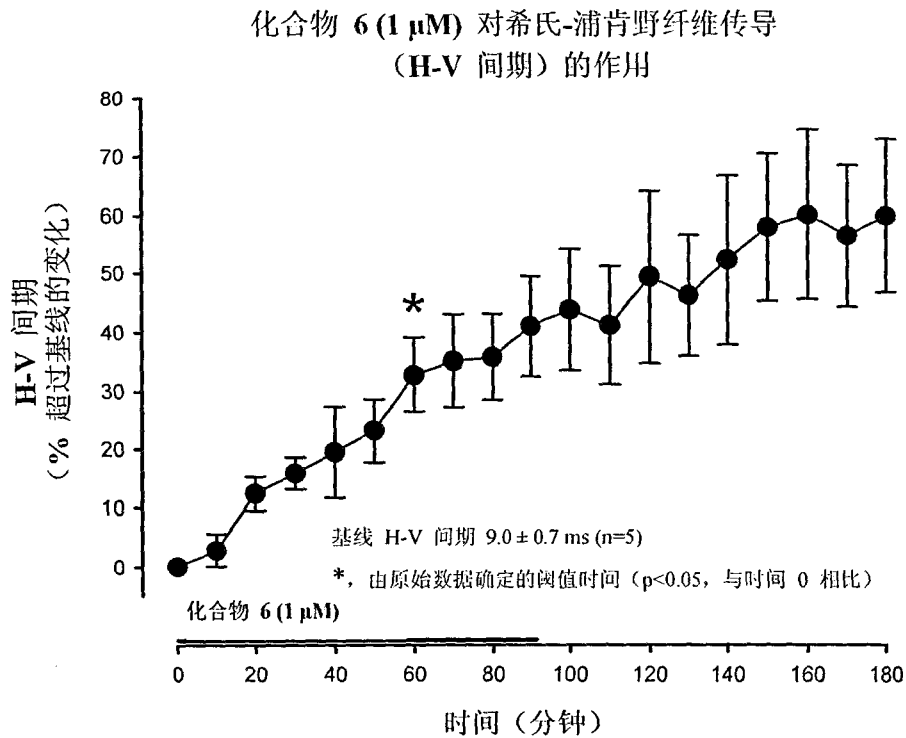


图 3

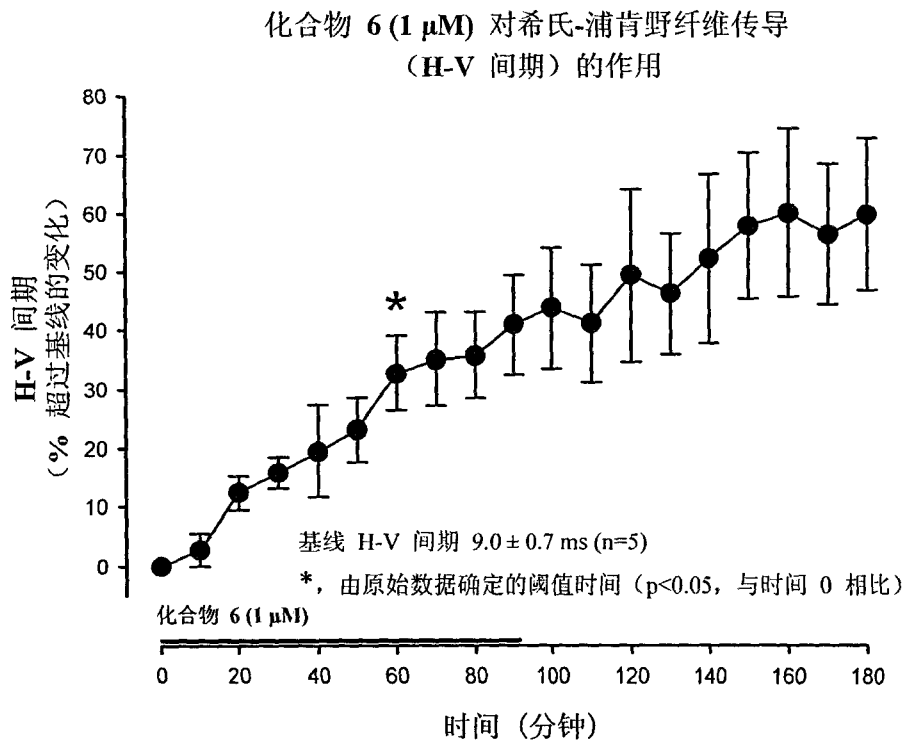


图 4

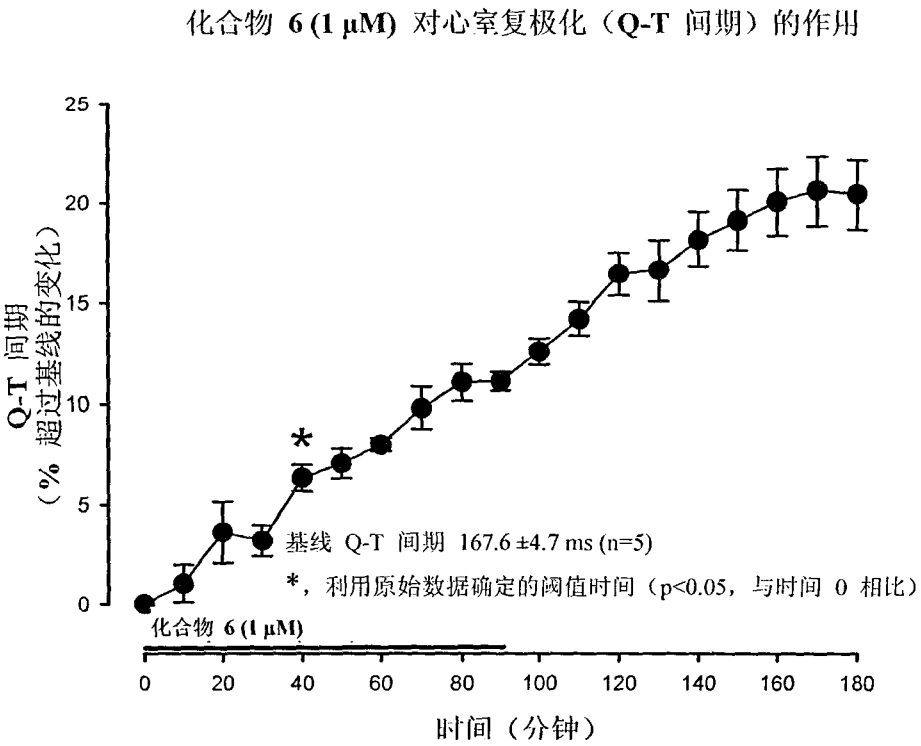


图 5

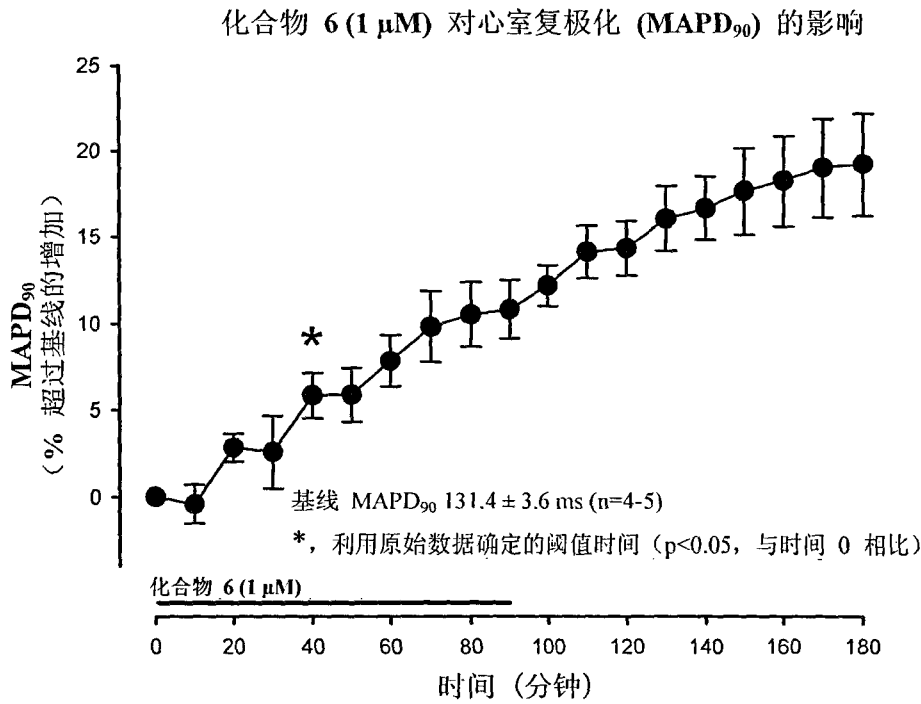


图 6

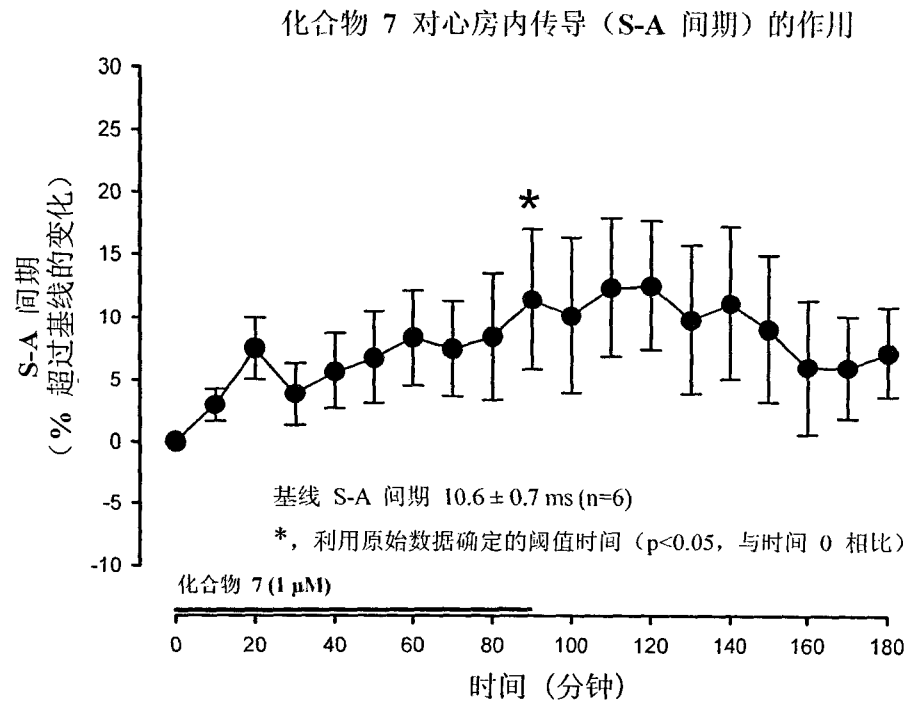


图 7

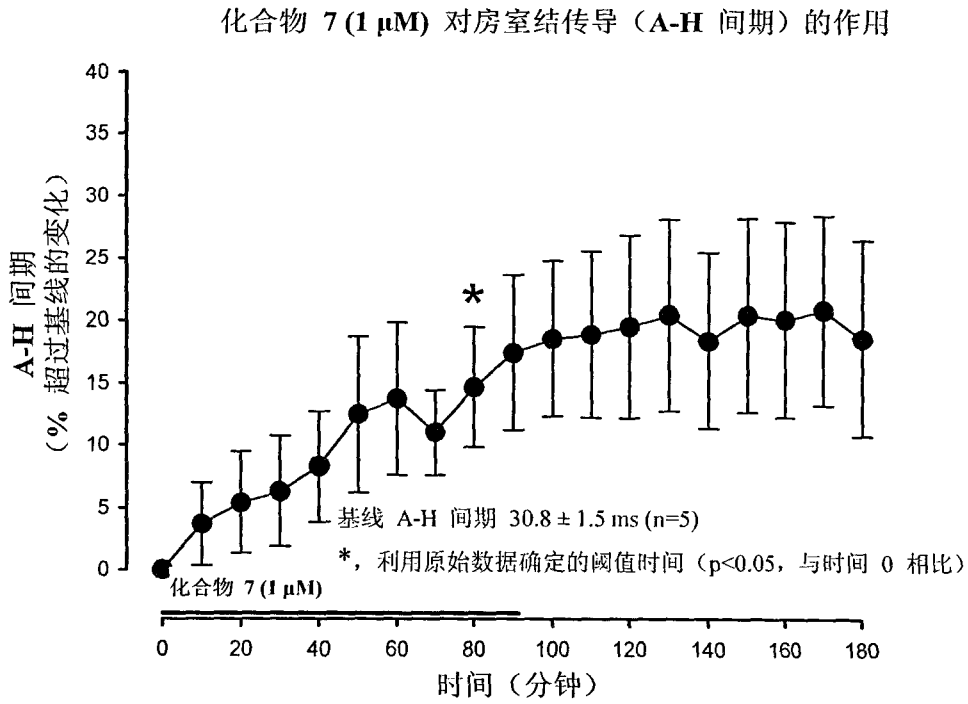


图 8

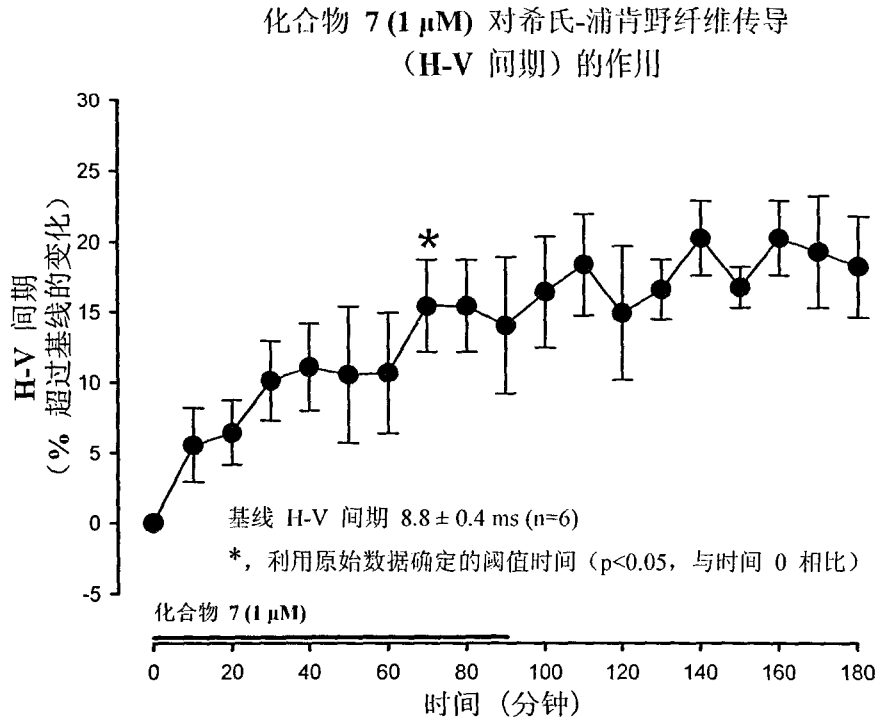


图 9

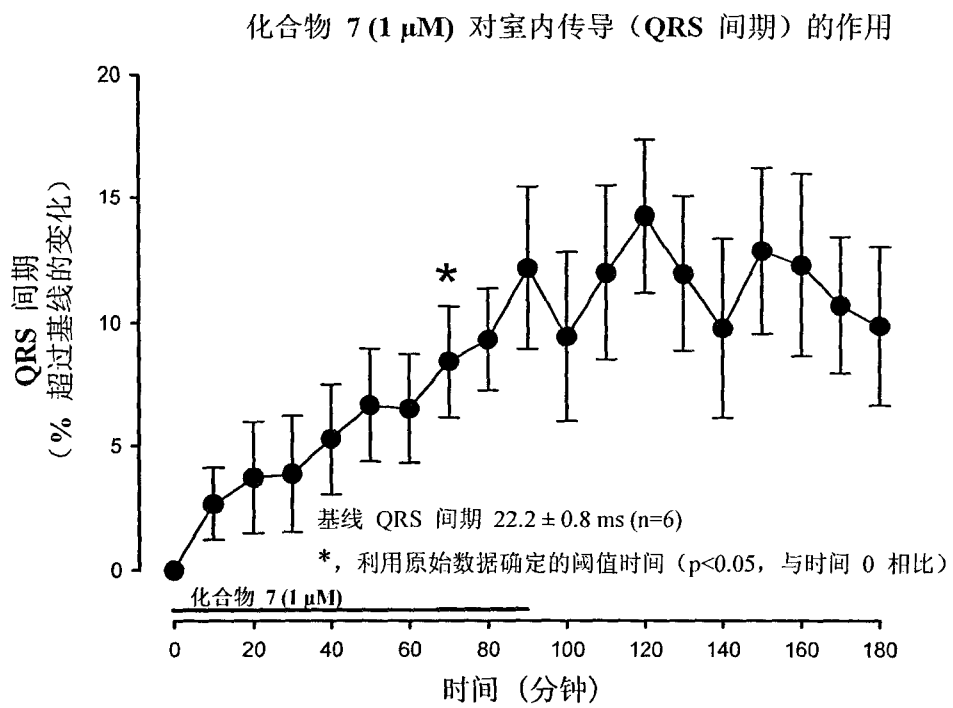


图 10

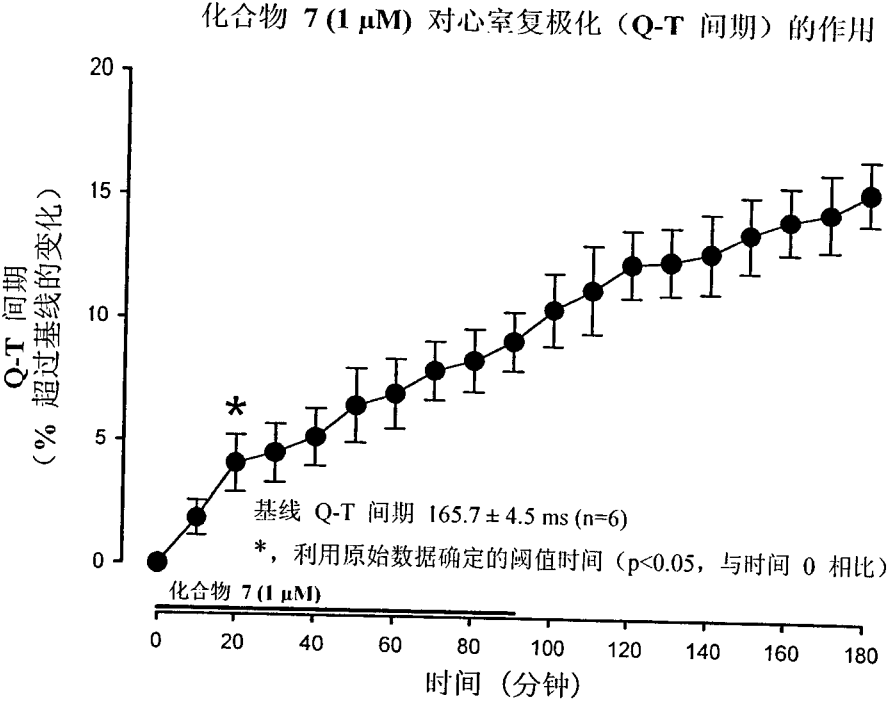


图 11

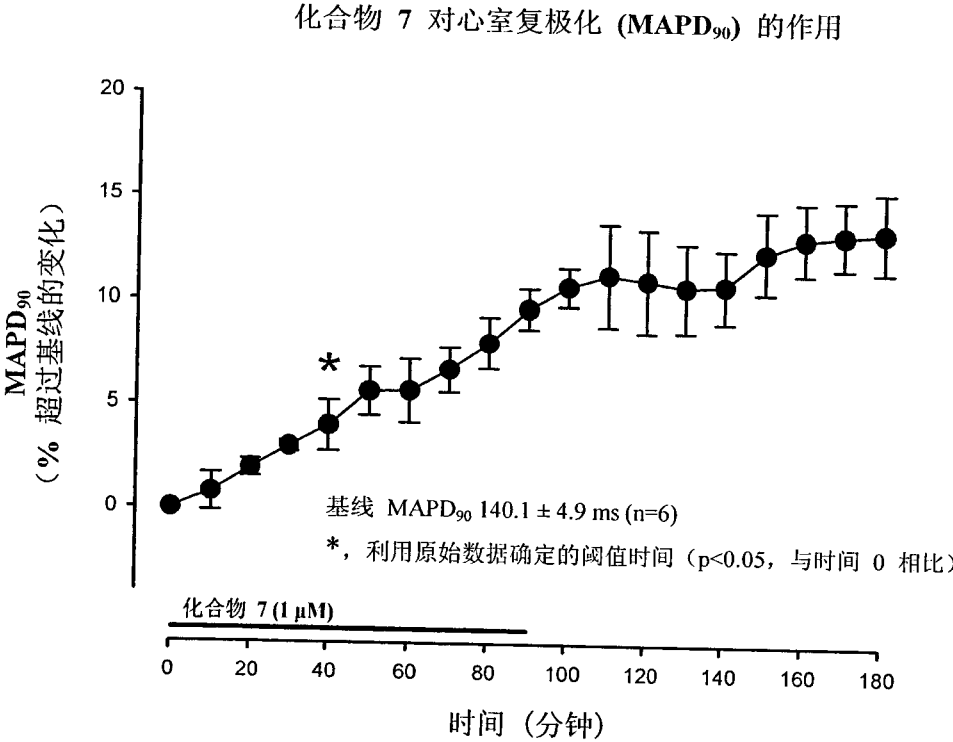


图 12