

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07D 217/24 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480027486.2

[43] 公开日 2006 年 11 月 1 日

[11] 公开号 CN 1856477A

[22] 申请日 2004.9.22

[21] 申请号 200480027486.2

[30] 优先权

[32] 2003.9.23 [33] US [31] 60/505,216

[86] 国际申请 PCT/US2004/030945 2004.9.22

[87] 国际公布 WO2005/030729 英 2005.4.7

[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 R·伊萨克斯 C·J·丁斯莫尔

B·W·特洛特 N·李弗敦

D·C·贝斯霍雷 N·R·科特

C·J·麦金太尔 K·K·南达

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

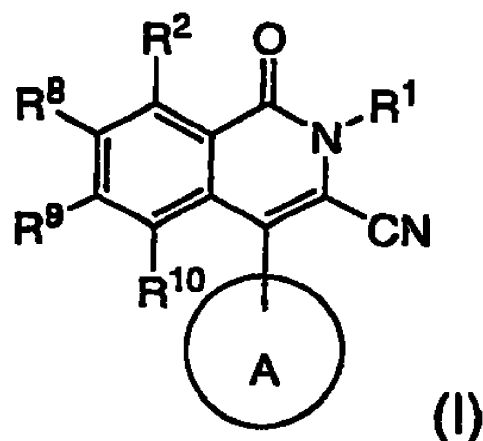
权利要求书 27 页 说明书 82 页

[54] 发明名称

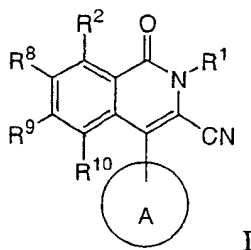
异喹啉钾通道抑制剂

[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) NO_2 ，
- 3) 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) $N(R^{46})(CR^iR^j)_r N(R^{47}R^{48})$,

21) $(CR^iR^j)_r C(O)N(R^{47}R^{48})$, 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) $(CR^iR^j)_r OR^{46}$

7) $(CR^iR^j)_r N(R^{46}R^{47})$,

8) $(CR^iR^j)_r C(O)R^{46}$,

9) $(CR^iR^j)_r C(O)OR^{46}$,

10) $(CR^iR^j)_r R^{46}$,

11) $(CR^iR^j)_r S(O)_{0-2}R^{61}$,

12) $(CR^iR^j)_r S(O)_{0-2}N(R^{46}R^{47})$,

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) $(CR^iR^j)_r N(R^{46})R^{61}$,

17) $(CR^iR^j)_r N(R^{46})R^{61}OR^{47}$,

18) $(CR^iR^j)_r N(R^{46})(CR^kR^l)_s C(O)N(R^{47}R^{48})$,

19) $N(R^{46})(CR^iR^j)_r R^{61}$,

20) $N(R^{46})(CR^iR^j)_r N(R^{47}R^{48})$,

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

22) 氧代;

R^1 是选自如下的基团:

1) 氢,

2) $(CR^aR^b)_n R^{40}$

3) $(CR^aR^b)_n OR^{40}$,

4) $(CR^aR^b)_n N(R^{40}R^{41})$,

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

6) $(CR^aR^b)_n N(R^{40})(CR^cR^d)_2 N(R^{41})C(O)R^{49}$,

7) C_{3-8} 环烷基,

8) $(CR^aR^b)_n C(O)OR^{40}$,

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

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

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

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

13) $(CR^aR^b)_n N(R^{40})(CR^cR^d)_{0-6} C(O)N(R^{41}R^{42})$;

R^2 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 分别选自:

1) 氢,

2) 卤素,

3) NO_2 ,

4) CN ,

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

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

7) $(CR^eR^f)_p OR^{43}$,

8) $(CR^eR^f)_p N(R^{43}R^{44})$,

9) $(CR^eR^f)_p C(O)R^{43}$,

10) $(CR^eR^f)_p C(O)OR^{43}$,

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

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

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

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

- 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:



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} 和 R^{52} 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) $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基,和

8) $\text{C}_2\text{-C}_6$ 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) $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基,

2) 芳基,

3) R^{83} , 和

4) $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 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) $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基,

2) 卤素,

3) OR^{51} ,

4) CF_3 ,

5) 芳基,

6) $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 环烷基,

7) R^{84}

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

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

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

11) CN ,

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

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

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

15) NO_2 ,和

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

R^{80} 、 R^{81} 、 R^{83} 和 R^{84} 分别选自未取代的或取代的由 4-6 元不饱和或饱和单环组成,带有 1、2、3 或 4 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、吡咯、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：

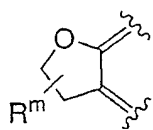
1) 氢，

2) 卤素，

3) OR^{43} ，和

4) $(CR^eR^f)_pR^{43}$ ，

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 是 H，

R^8 是 H 或卤素，

R^{10} 是 H 或卤素，和

R^9 分别选自如下基团:

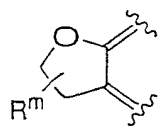
1) 氢,

2) 卤素,

3) OR^{43} , 和

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

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:

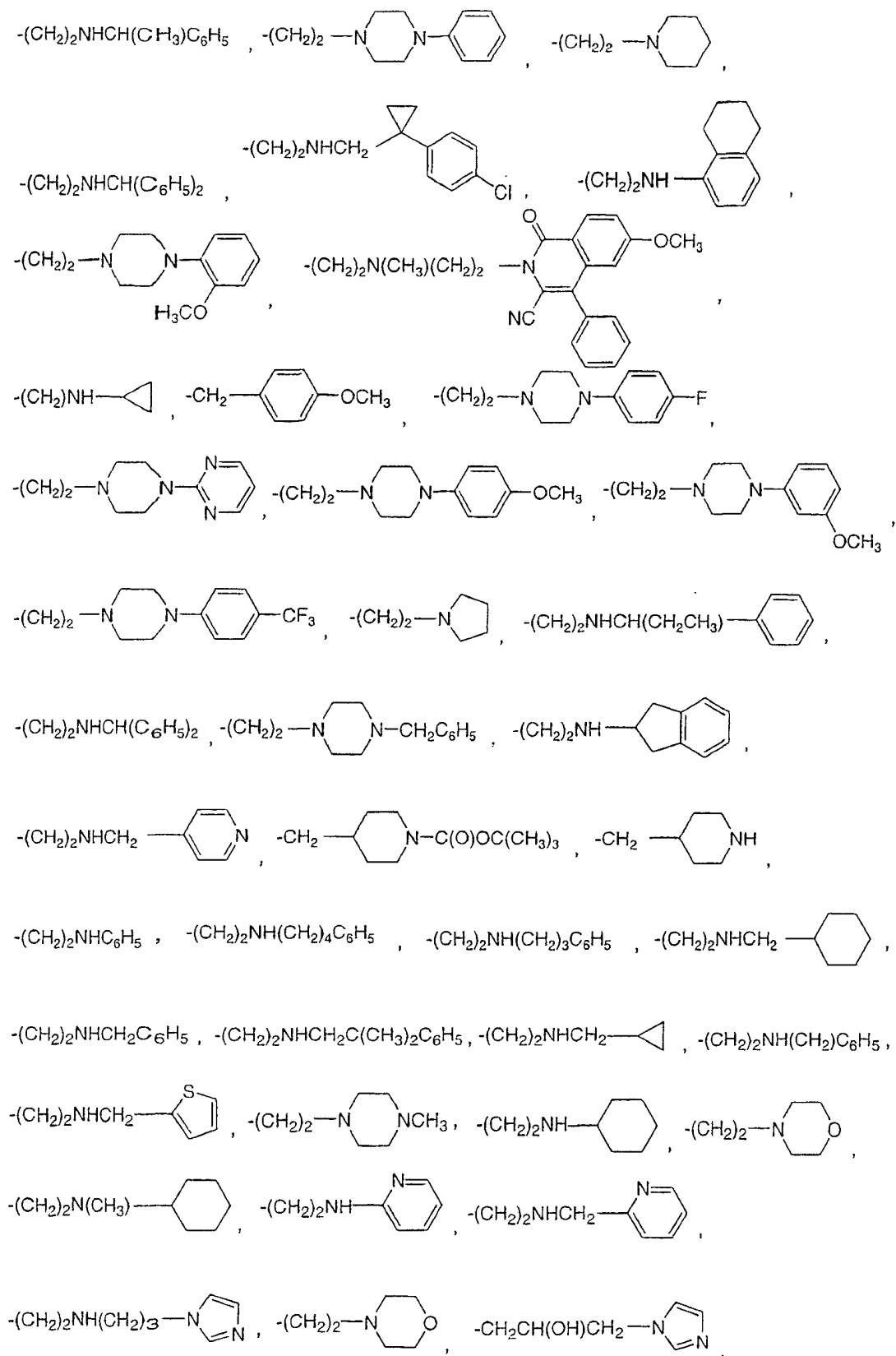


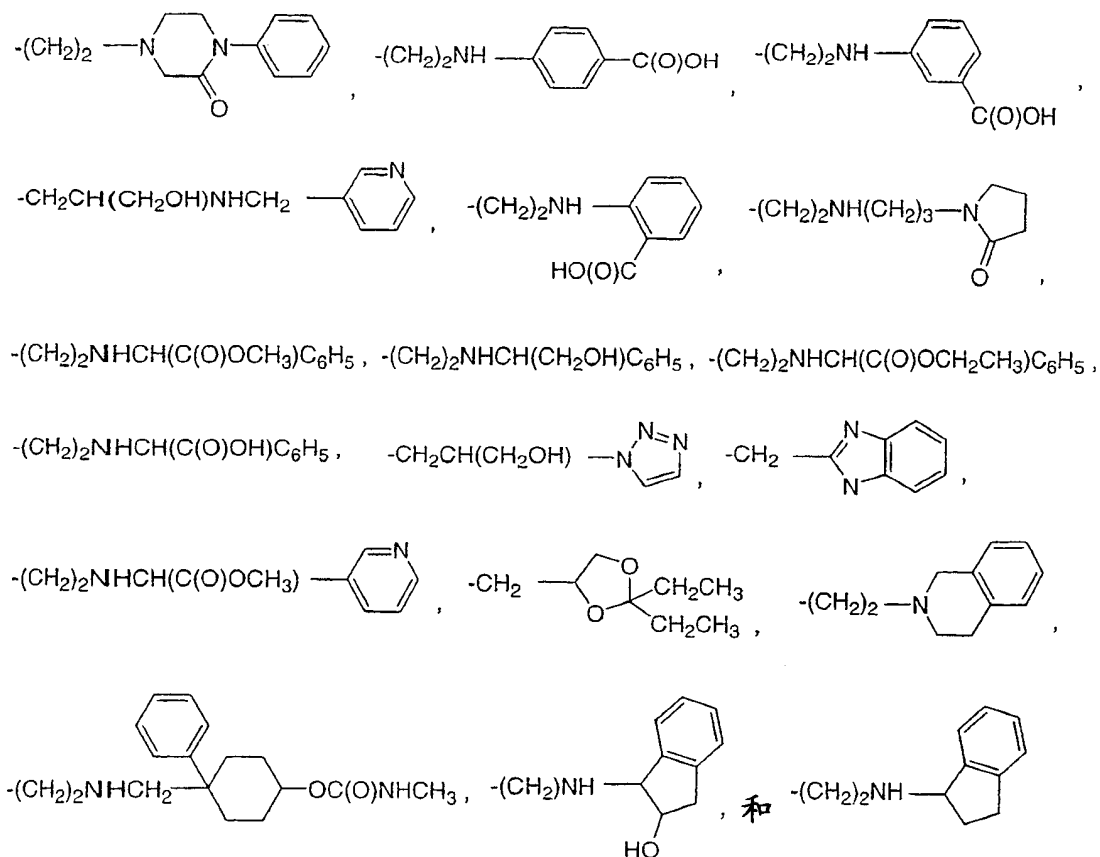
, 其中 R^m 是 C_{1-6} 烷基。

4、权利要求 3 的化合物或其可药用的盐, 其中:

R^1 是选自如下的基团:

$-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_2Cl$, $-CH_3$, 氢, $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH(OCH_2CH_3)_2$,
 $-(CH_2)_3CH_3$, $-(CH_2)_2NHC(O)OC(CH_3)_3$, $-(CH_2)_2NHC(CH_3)_3$, $-(CH_2)_2N(CH_2CH_3)_2$,
 $-(CH_2)_2NHCH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2NH(CH_2)C(CH_3)_3$, $-(CH_2)_2NH(CH_2)_2NHC(O)CH_3$,
 $-CH_2CH(OH)CH_2OH$, $c(C_3H_5)$, $-CH_2CHCH_2$, $-(CH_2)_2N(CH_3)(CH_2)_2OCH_3$,
 $-(CH_2)_2N(CH_3)(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_2NH(CH_2)OCH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHCH_2$,
 $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_2NH(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_3OH$, $-CH_2CH(OH)CH_2N(CH_3)_2$,
 $-CH_2CH(NH_2)CH_2OH$, $-CH_2CH(N(CH_3)_2)CH_2OH$, $-CH_2CH(OH)CH_2OCH(CH_3)_2$, $-CH_2C(O)OCH_2CH_3$,
 $-CH_2CH(OH)CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CH(OH)CH_2OCH_3$,
 $-CH_2CH(OH)CH_2CH_3$, $-CH_2CH(OH)CH_3$, $-CH_2C(OH)(CH_3)_2$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH(CH_3)C(O)OCH_3$,





5、权利要求4的化合物或其可药用的盐，其中

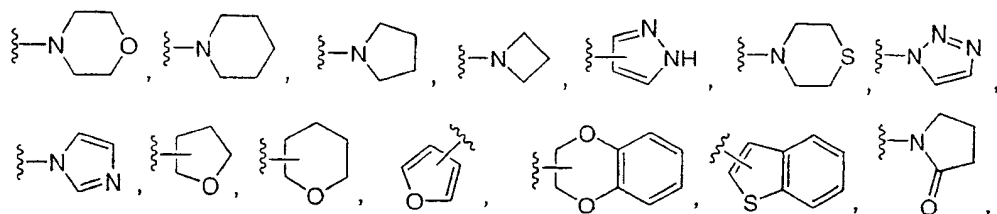
A选自如下基团：

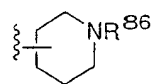
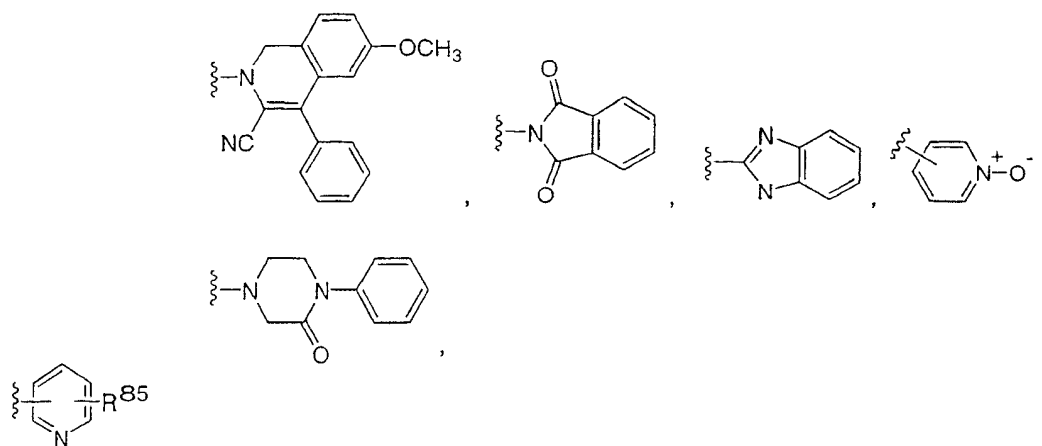
1) 苯基，其中苯基是未取代的或被 F、Cl、CH₃、CF₃、OCH₃、NH₂、CN、CH₂OH 或 C(O) 单-或二取代，和

2) 杂芳基，如上定义未取代的或取代的，选自吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、𫫇、吡咯并吡啶、苯并咪唑、苯并𫫇、苯并噻唑和苯并𫫇二唑。

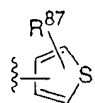
6、权利要求5的化合物或其可药用的盐，其中，

R⁸⁰、R⁸¹、R⁸³ 和 R⁸⁴ 分别选自如下的杂环：

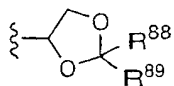




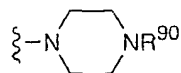
其中 R^{86} 选自 H 和 $-C(O)OC(CH_3)_3$,



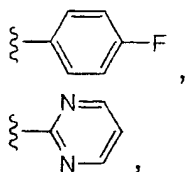
其中 R^{87} 选自 H 和 $-CH_2OH$,

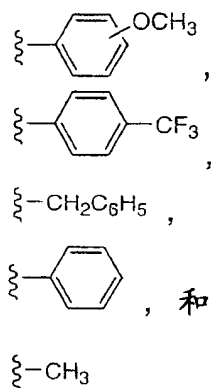


其中 R^{88} 和 R^{89} 选自 H、 NH_2 、 NO_2 和 CH_3 ,



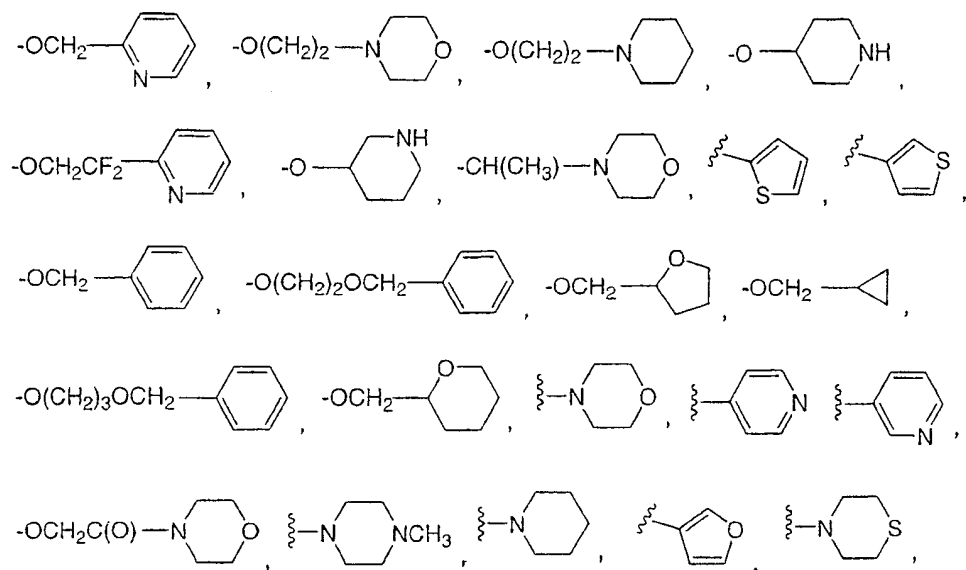
其中 R^{90} 选自 H、

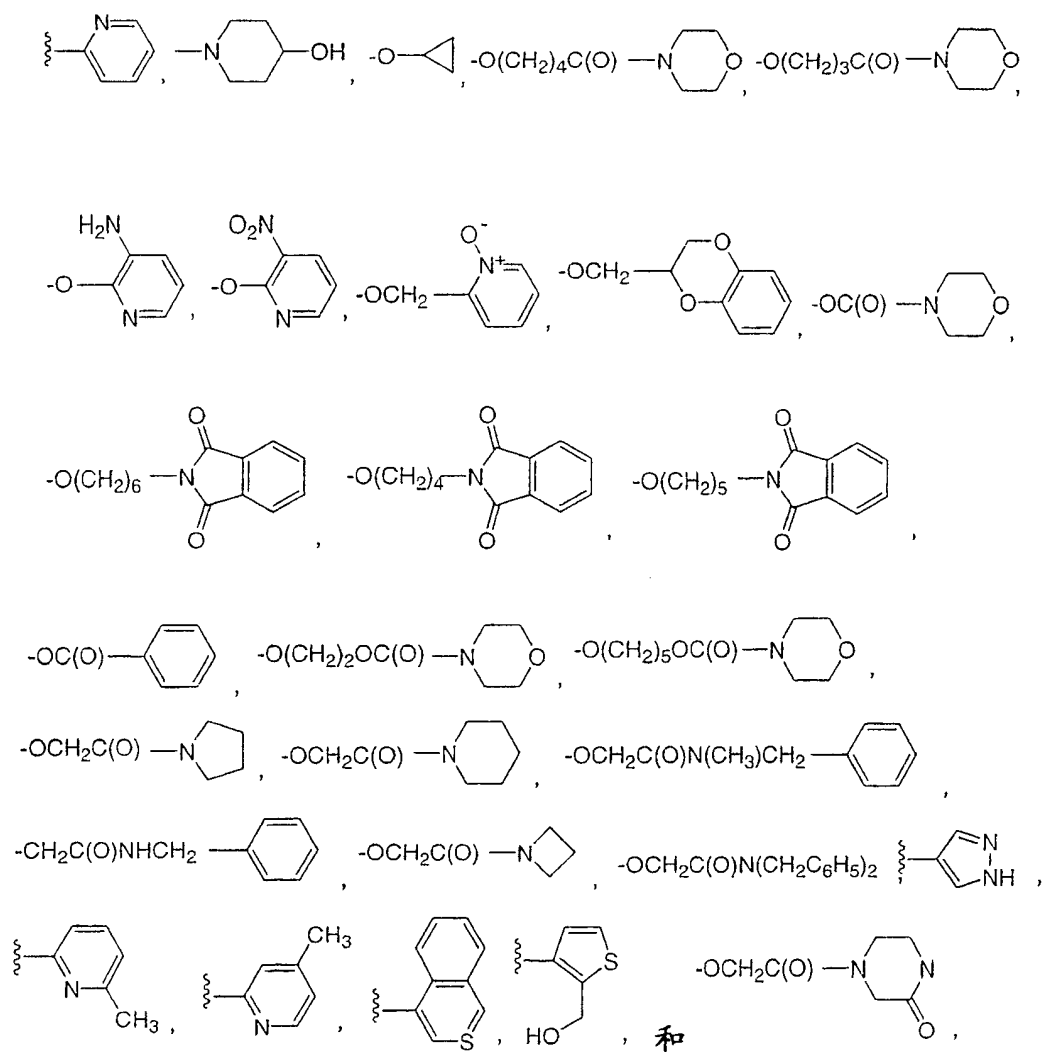




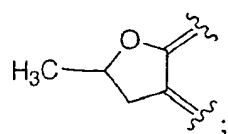
7、权利要求6的化合物或其可药用的盐，其中
 R^9 选自如下基团：

$-OCH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, Cl , $-SCH_3$, I , Br , F , CF_3 ,
 $-O(CH_2)_2NH_2$, $-OCH_2C(O)OH$, $-CH_2NH_2$, $-CH(OH)CH_3$, $-OH$, $-OCH_2CF_3$,
 $-OCH_2CHCH_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$, $-CH(NH_2)CH_3$, $-OCH_2F$,
 $-O(CH_2)_2CH_3$, $-O(CH_2)_2OCH_2CH_3$, $-OCH_2C(O)OCH_2CH_3$, $-O(CH_2)_2OH$,
 $-O(CH_2)_3OH$, $-OCHF_2$, $-OCH_2C(O)N(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_3C(O)OCH_2CH_3$, $O(CH_2)_4C(O)OCH_2CH_3$,
 $-OCHCH_2$, $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_3N(CH_3)_2$,
 $-O(CH_2)_6NH_2$, $-C(CH_2)_3C(O)OH$, $-O(CH_2)_4C(O)OH$, $-O(CH_2)_4NH_2$,
 $-O(CH_2)_5OC(O)CH_3$, $-OCH_2CN$, $-O(CH_2)_5OH$, $-OC(O)CH_3$, $-OSO_2CH_3$,
 $-OCH_2C(O)C(CH_3)_3$,

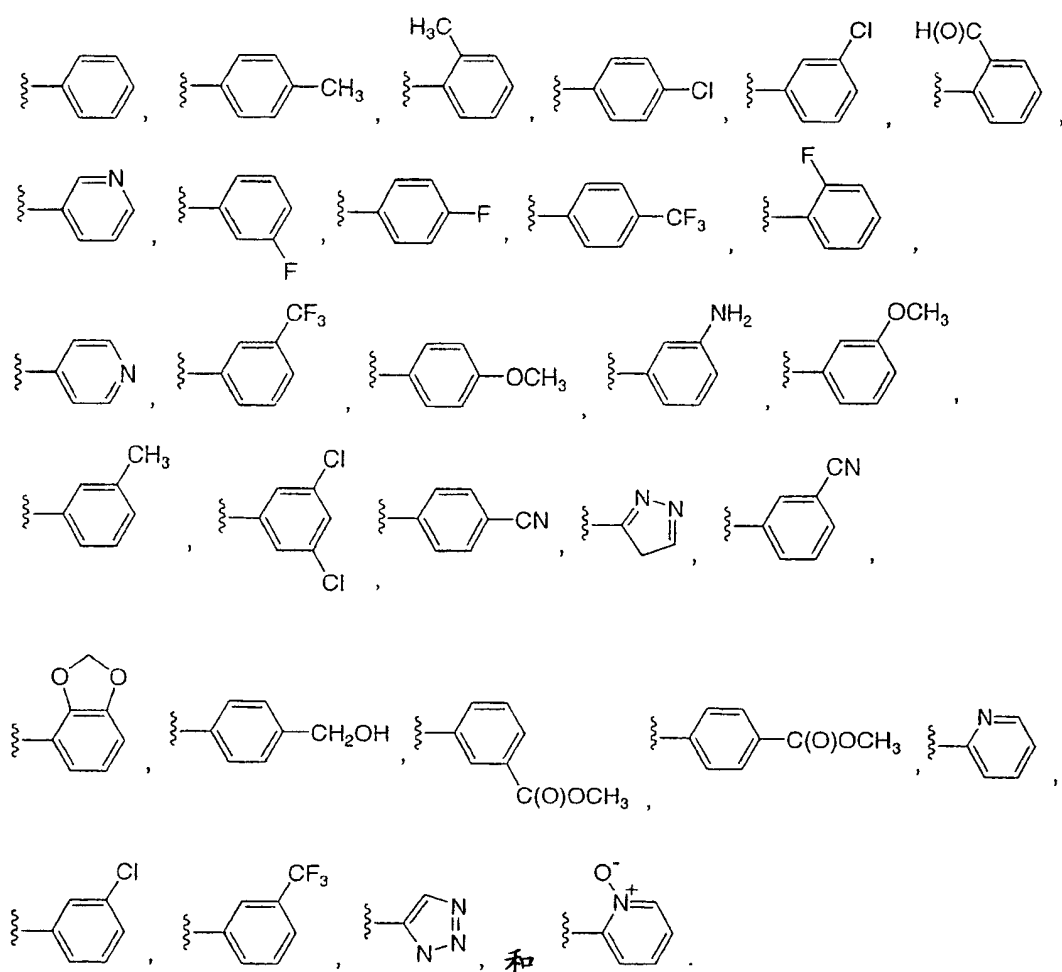




或 R^9 和 R^{10} 和与它们相连的原子一起形成环:



和 A 选自 $\text{---} \text{C}_6\text{H}_5 \text{---}$,



8、权利要求7的化合物或其可药用的盐，其选自如下化合物：

6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-2-[2-(5,6,7,8-四氢萘-1-基氨基)乙基]-1,2-二氢异喹啉-3-腈，

2-(2-羟基乙基)-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈，

2-(2-氯乙基)-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈，

2-[2-(环丙基氨基)乙基]-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈，

6-甲氧基-2-(4-甲氧基苄基)-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈，

2,6-二甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈，

6-乙基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈，

6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈，

2-[2-(二甲基氨基)乙基]-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈，

6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-2-[2-(4-嘧啶-2-基哌嗪-1-基)乙基]-1,2-二氢异喹啉-3-腈，

- 6-甲氧基-2-{2-[4-(4-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]乙基}-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
- 6-甲氧基-2-{2-[4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]乙基}-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
- 6-甲氧基-2-{2-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]乙基}-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
- 2-{2-[4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基]乙基}-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
- 6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-2-(2-{4-[4-(三氟甲基)苯基]哌嗪-1-基}乙基)-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
- 6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
- 2-(2,2-二乙氧基乙基)-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
- 6-甲氧基-2-甲基-4-(4-甲基苯基)-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
- 2-丁基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
- [2-(3-氟基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(IH)-基)乙基]氨基甲酸叔丁基酯,
- 6-甲氧基-2-甲基-4-(2-甲基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
- 6-甲氧基-2-甲基-4-(2-甲基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
- 4-(2-氟苯基)-6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
- 4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
- 4-(2-乙酰基苯基)-6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
- 6-氟-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
- 6-碘-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
- 1-[2-(3-氟基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(IH)-基)乙基]吡咯烷铵三氟乙酸盐,
- N-[2-(3-氟基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(IH)-基)乙基]-2-苯基丁烷-1-铵 三氟乙酸盐,
- N-[2-(3-氟基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(IH)-基)乙基]-2,2-二苯基乙铵三氟乙酸盐,
- 2-[2-(4-苄基哌嗪-1-基)乙基]-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

N-[2-(3-氟基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)乙基]二氯化苄-2-铵三氟乙酸盐,

N-{[1-(4-氯苯基)环丙基]甲基}-2-(3-氟基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)乙胺三氟乙酸盐,

6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-2-{2-[(吡啶-4-基甲基)氨基]乙基}-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

4-[(3-氟基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)甲基]-哌啶-1-羧酸叔丁基酯,

6-溴-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

N-(3-氟基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-6-基)-N-羟基乙酰胺,

N-(3-氟基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-6-基)-N-[(甲基磺酰基)氧基]甲磺酰胺,

4-[(3-氟基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)甲基]哌啶鎓氯化物,

6-氟-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

N-[2-(3-氟基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)乙基]苯铵三氟乙酸盐,

N-[2-(3-氟基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)乙基]-4-苯基丁烷-1-铵三氟乙酸盐,

N-[2-(3-氟基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)乙基]-3-苯基丙烷-1-铵三氟乙酸盐,

N-[2-(3-氟基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)乙基]-2-甲基丙烷-2-铵氟乙酸盐,

2-(3-氟基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)-N-(环己基甲基)-乙铵三氟乙酸盐,

(1S)-N-[2-(3-氟基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)乙基]-1-苯基乙铵三氟乙酸盐,

6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-2-[2-(4-苯基哌嗪-1-基)乙基]-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

1-[2-(3-氟基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)乙基]哌啶鎓三氟乙酸盐,

2-(3-氰基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)-N-(二苯基甲基)-乙铵三氟乙酸盐,

2-(3-氰基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)-N-[2-(3-氰基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)乙基]-N-甲基乙铵三氟乙酸盐,

2-(3-氰基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)-N,N-二乙基乙铵三氟乙酸盐,

N-苄基-2-(3-氰基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)乙铵三氟乙酸盐,

2-(3-氰基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)-N-[(反-4-[(甲基氨基)-羰基]氧基}-1-苯基环己基)甲基]乙铵三氟乙酸盐,

N-[2-(3-氰基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)乙基]-2-甲基-2-苯基丙烷-1-铵三氟乙酸盐,

2-[2-(3-氰基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉鎓三氟乙酸盐,

2-(3-氰基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)-N-(2-噻吩基甲基)-乙铵三氟乙酸盐,

N-[2-(3-氰基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)乙基]二氢化茚-1-铵三氟乙酸盐,

6-甲氧基-2-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

4-[2-(3-氰基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)乙基]吗啉-4-鎓三氟乙酸盐,

N-[2-(3-氰基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)乙基]丙烷-2-铵三氟乙酸盐,

N-[2-(3-氰基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)乙基]环己烷铵三氟乙酸盐,

2-(3-氰基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)-N-(环丙基甲基)-乙铵三氟乙酸盐,

N-[2-(3-氰基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)乙基]-N-甲基环己烷铵三氟乙酸盐,

2-(3-氰基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)-N-(2-苯基乙基)-乙

铵三氟乙酸盐,

N-[2-(3-氟基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(IH)-基)乙基]吡啶-2-铵三氟乙酸盐,

(1R)-N-[2-(3-氟基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(IH)-基)乙基]-1-苯基乙铵三氟乙酸盐,

6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-2-{2-[(吡啶-3-基甲基)氨基]乙基}-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-(2-{[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]氨基}乙基)-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

N-[2-(3-氟基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(IH)-基)乙基]-3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙烷-1-铵三氟乙酸盐,

N-[2-(3-氟基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(IH)-基)乙基]-3,3-二甲基丁烷-1-铵三氟乙酸盐,

2-(乙酰氨基)-N-[2-(3-氟基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(IH)-基)乙基]乙铵三氟乙酸盐,

6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-吡啶-4-基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-3-吡啶-4-基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

5-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

N-(3-氟基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-6-基)乙酰胺,

N-(3-氟基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-6-基)甲磺酰胺,

2-甲基-1-氧代-4-苯基-6-(三氟甲基)-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-(2,3-二羟基丙基)-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

7-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-甲基-7-硝基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-环丙基-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

6-(2-氨基乙氧基)-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

[(3-氟基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-6-基)氧基]乙酸,2[(铵基氧基)甲基]-1-氯-3-氟苯氯化物,

2-烯丙基-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-(2,3-二羟基丙基)-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-

腈,

4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-2-(2-吗啉-4-基乙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-2-{2-[(2-甲氧基苯基)(甲基)氨基]乙基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2,5-二甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

4-(3-氟苯基)-2-{2-[(2-羟基乙基)(甲基)氨基]乙基}-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-2-{2-[(2-甲氧基乙基)氨基]乙基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-甲基-1-氧代-4-苯基-6-(吡啶-2-基甲氧基)-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-甲基-6-(2-吗啉-4-基乙氧基)-1-氧代-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-甲基-1-氧代-4-苯基-6-(2-哌啶-1-基氧基)-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

6-乙酰基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

6-(1-羟基乙基)-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-甲基-1-氧代-4-苯基-6-(哌啶-4-基氧基)-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

6-(2,2-二氟-2-吡啶-2-基乙氧基)-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-环丙基-4-(3-氟苯基)-6-羟基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-甲基-1-氧代-4-苯基-6-(吡咯烷-3-基氧基)-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

4-(4-氟苯基)-6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

5,7-二溴-4-(3-氟苯基)-6-羟基-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

5,7-二溴-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-6-羟基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

5-溴-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-6-羟基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-甲基-6-(1-吗啉-4-基乙基)-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-甲基-6-[(1-氧代吡啶-2-基)甲氧基]-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

6-(烯丙基氧基)-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-环丙基-4-(3-氟苯基)-6-(2-甲氧基乙氧基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-[4-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2-(2,3-二羟基丙基)-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-(2,3-二羟基丙基)-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-环丙基-6-(2,3-二羟基丙氧基)-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-环丙基-6-乙氧基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-烯丙基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

1-(3-氟基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-6-基)乙铵三氟乙酸盐,

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

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

2-甲基-1-氧代-4-苯基-6-噻吩-2-基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-环丙基-6-(氟甲氧基)-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-甲基-1-氧代-4-苯基-6-噻吩-3-基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

4-(3-氟苯基)-2-(2-羟基乙基)-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

4-(3-氟苯基)-2-{2-[(2-羟基乙基)氨基]乙基}-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-[(2s)-2,3-二羟基丙基]-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-[(2r)-2,3-二羟基丙基]-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

4-(2-氟苯基)-6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-烯丙基-4-(2-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-6-丙氧基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

6-(苄氧基)-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

4-(3-氟苯基)-2-(3-羟基乙基)-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-[3-(二甲基氨基)-2-羟基丙基]-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹

啉-3-腈,

6-甲氧基-2-甲基-4-(4-硝基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

6-甲氧基-4-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-(2-氨基-3-羟基丙基)-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-(2,3-二羟基丙基)-4-(2-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

4-[3,5-双(三氟甲基)苯基]-6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

6-[2-(苄氧基)乙氧基]-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-[2-(二甲基氨基)-3-羟基丙基]-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-[3-(二甲基氨基)-2-羟基丙基]-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

4-(2-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-(2-羟基-3-异丙氧基丙基)-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

4-(3-氨基苯基)-6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

6-甲氧基-2-甲基-4-(3-甲基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

4-(3,5-二氟苯基)-6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-6-(四氢呋喃-2-基甲氧基)-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-环丙基-6-(环丙基甲氧基)-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-环丙基-6-(2-乙氧基乙氧基)-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

6-[3-(苄氧基)丙氧基]-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-环丙基-6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-2-基甲氧基)-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-6-(四氢-2H-吡喃-2-基甲氧基)-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

{[3-氟基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代异喹啉-6-基]氧基}乙酸乙酯,
2-环丙基-4-(3-氟苯基)-6-(2-羟基乙氧基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
4-(4-氨基苯氧基)-6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
6-甲氧基-4-(3-甲氧基苯基)-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-苯氧基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2-环丙基-4-(3-氟苯基)-6-(3-羟基丙氧基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2-环丙基-6-(二氟甲氧基)-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2-甲基-6-吗啉-4-基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-甲基-1-氧代-4-苯基-6-吡啶-4-基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2-甲基-1-氧代-4-苯基-6-吡啶-3-基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2- {[3-氟基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]氧基}-
N,N-二甲基乙酰胺,

2-环丙基-4-(3-氟苯基)-6-(2-吗啉-4-基-2-氧代乙氧基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

4-(4-氟基苯基)-6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
4-(3-氟基苯基)-6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
4-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-甲基-1-氧代-4-苯基-6-哌啶-1-基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-(1H-吡唑-3-基)-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

4-[4-(羟基甲基)苯基]-6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

[3-氟基-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代异喹啉-2(1H)-基]乙酸乙酯

2-[2-羟基-3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

6-(3-呋喃基)-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-甲基-1-氧代-4-苯基-6-硫代吗啉-4-基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-环丙基-4-(3-氟苯基)-6-[(3-硝基吡啶-2-基)氧基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

4-{{3-氟基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代异喹啉-6-基}氧基}丁酸乙酯,
5-{{3-氟基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代异喹啉-6-基}氧基}戊酸乙酯,
2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-6-(乙烯基氧基)-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2-甲基-1-氧代-4-苯基-6-吡啶-2-基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2-(3-乙氧基-2-羟基丙基)-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2-(2-羟基-3-甲氧基丙基)-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2-(2-羟基丁基)-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-(2-羟基丙基)-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
6-[(3-氨基吡啶-2-基)氧基]-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
3-(3-氟基-6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基)苯甲酸甲酯,
4-(3-氟基-6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基)苯甲酸甲酯,
2-环丙基-6-[4-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)丁氧基]-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2-环丙基-6-{{5-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)戊基}氧基}-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2-环丙基-6-{{6-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)己基}氧基}-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2-{{3-氟基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基}氧基}-N,N-二甲基乙铵三氟乙酸盐,
3-{{3-氟基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基}氧基}-N,N-二甲基丙烷-1-铵三氟乙酸盐,
6-{{3-氟基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基}氧基}己烷-1-铵三氟乙酸盐,
4-{{3-氟基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基}氧基}丁酸,
4-乙炔基-6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
5-{{3-氟基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基}氧基}戊酸,

4-{{[3-氟基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]氧基}丁烷-1-铵三氟乙酸盐,

5-{{[3-氟基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]氧基}戊烷-1-铵三氟乙酸盐,

6-(4-羟基哌啶-1-基)-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-烯丙基-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代-2-[2-(3-氧代-4-苯基哌嗪-1-基)乙基]-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

4-({2-[3-氟基-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代异喹啉-2(IH)-基]乙基}-氨基)苯甲酸,

3-({2-[3-氟基-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代异喹啉-2(IH)-基]乙基}-氨基)苯甲酸,

2-({2-[3-氟基-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代异喹啉-2(IH)-基]乙基}-氨基)苯甲酸,

4-(3-氟苯基)-2-(2,3-二羟基丙基)-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-环丙基-6-(环丙基氧基)-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-环丙基-4-(3-氟苯基)-6-[(5-吗啉-4-基-5-氧代戊基)氧基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-环丙基-4-(3-氟苯基)-6-(4-吗啉-4-基-4-氧代丁氧基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

5-{{[3-氟基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]氧基}戊基乙酸酯,

2-环丙基-4-(3-氟苯基)-6-(4-羟基丁氧基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

6-(氟基甲氧基)-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-环丙基-4-(3-氟苯基)-6-[(5-羟基戊基)氧基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-(2,3-二羟基丙基)-6-甲氧基-1-氧代-4-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

3-氟基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基吗啉-4-羧酸酯,

2-{3-羟基-2-[(吡啶-3-基甲基)氨基]丙基}-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

3-氰基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基乙酸酯,

4-(3-氟苯基)-2-{2-[(2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基]乙基}-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

(2S)-({2-[3-氰基-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代异喹啉-2(IH)-基]乙基}-氨基)(苯基)乙酸甲酯,

(2R)-({2-[3-氰基-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代异喹啉-2(IH)-基]乙基}-氨基)(苯基)乙酸甲酯,

2-(2-羟基-2-甲基丙基)-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

3-氰基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基苯甲酸酯,

3-氰基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基甲磺酸酯,

6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-(4-苯基乙炔基)-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-{{3-氰基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基}氧基}乙基吗啉-4-羧酸酯,

2-烯丙基-1-氧代-4-苯基-6-噻吩-3-基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-烯丙基-6-(3-呋喃基)-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

5-{{3-氰基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基}氧基}戊基吗啉-4-羧酸酯,

3-{{3-氰基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基}氧基}丙基吗啉-4-羧酸酯,

4-(3-氟苯基)-2-(2-{{(1R)-2-羟基-1-苯基乙基}氨基}-乙基)-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

({2-[3-氰基-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代异喹啉-2(IH)-基]乙基}-氨基)(苯基)乙酸乙酯,

2-(2,3-二羟基丙基)-4-(3-氟苯基)-1-氧代-6-噻吩-3-基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

6-(1-苯并噻吩-3-基)-2-(2,3-二羟基丙基)-4-(3-氟苯基)-1-氧代-3-基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

[3-氰基-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代异喹啉-2(IH)-基]乙酸甲酯,

2-(2,3-二羟基丙基)-4-(3-氟苯基)-6-(3-呋喃基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-

3-腈,

2-(2,3-二羟基丙基)-4-(3-氟苯基)-6-[2-(羟基甲基)噻吩-3-基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

{[3-氰基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]氧基}乙酸叔丁基酯,

[3-氰基-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代异喹啉-2(IH)-基]乙酸,

{[3-氰基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]氧基}乙酸,

({2-[3-氰基-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代异喹啉-2(IH)-基]乙基}氨基)-(苯基)乙酸,

2-[3-羟基-2-(IH-1,2,3-三唑-1-基)丙基]-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

({2-[3-氰基-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代异喹啉-2(IH)-基]乙基}-氨基)(吡啶-3-基)乙酸甲酯,

2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-6-(2-氧代-2-吡咯烷-1-基乙氧基)-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-[3-氰基-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代异喹啉-2(IH)-基]丙酸甲酯,

2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-6-(2-氧代-2-哌啶-1-基乙氧基)-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

N-苄基-2-{[3-氰基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]氧基}-N-甲基乙酰胺,

2-{[3-氰基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]氧基}-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺,

2-{[3-氰基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]氧基}-N-(2-甲氧基乙基)乙酰胺,

2-{[3-氰基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]氧基}-N-(3-甲氧基丙基)乙酰胺,

2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-6-[2-氧代-2-(3-氧代哌嗪-1-基)乙氧基]-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

N-苄基-2-{[3-氰基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]氧基}乙酰胺,

6-(2-氮杂环丁烷-1-基-2-氧代乙氧基)-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-{{[3-氟基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]氧基}-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基乙酰胺,

N,N-二苄基-2-{{[3-氟基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]氧基}乙酰胺,

2-烯丙基-6-甲氧基-1-氧代-4-吡啶-2-基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-(1H-1,2,3-三唑-5-基)-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

{{[3-氟基-6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基]氧基}磺酰基}氨基甲酸甲酯,

7-环丙基-9-(3-氟苯基)-2-甲基-6-氧代-1,2,6,7-四氢呋喃并[3,2-f]-异喹啉-8-腈,

5-烯丙基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-环丙基-5-(2,3-二羟基丙基)-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-(2,3-二羟基丙基)-6-甲氧基-1-氧代-4-吡啶-2-基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-(2,3-二羟基丙基)-6-甲氧基-1-氧代-4-吡啶-2-基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-烯丙基-4-(3-氟苯基)-6-(6-甲基吡啶-2-基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-{{[3-氟基-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代异喹啉-2(1H)-基]甲基}-1H-苯并咪唑-1-鎓氯化物,

4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代-2-{2-[(吡啶-2-基甲基)氨基]乙基}-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-烯丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-6-(1H-吡唑-4-基)-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-[2-烯丙基-3-氟基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基吡啶鎓三氟乙酸盐,

2-[3-氟基-2-(2,3-二羟基丙基)-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-6-甲基吡啶鎓三氟乙酸盐,

4-(3-氟苯基)-2-{{[(4S)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基]甲基}-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-烯丙基-6-甲氧基-1-氧代-4-吡啶-3-基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2-(2,3-二羟基丙基)-6-甲氧基-4-(1-氧化吡啶-2-基)-1-氧代-1,2-二氢异喹
啉-3-腈,和
4-(3-氯苯基)-2-[(2S)-2,3-二羟基丙基]-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉
-3-腈。

9、在哺乳动物中治疗通过 K_vL5 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_vL5 的有效数量的权利要求 1 的化合物。

10、权利要求 9 的方法,其中症状是心律失常。

11、权利要求 10 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、权利要求 11 的方法,其中心律失常是心房纤维性颤动。

13、在哺乳动物中预防通过 K_vL5 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_vL5 的有效数量的权利要求 1 的化合物。

14、权利要求 13 的方法,其中症状是心律失常。

15、权利要求 14 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 15 的方法,其中心律失常是心房纤维性颤动。

17、权利要求 13 的方法,其中症状是血栓栓塞发生。

18、权利要求 17 的方法,其中血栓栓塞发生是中风。

19、权利要求 13 的方法,其中症状是充血性心力衰竭。

20、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。

21、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。

22、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_vL5 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 β 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、血栓烷受体拮抗剂、TAFI 抑制剂和 P2T 受体拮抗剂。

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 α 亚单位组成的多元膜蛋白，通常与附属的 β 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 Pharmacolo-gical 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。

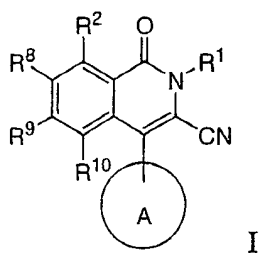
在人体心房中具体地观察到超速延迟整流器 K^+ 电流, I_{Kur} , 但在心室中未观察到。人体心房中的 I_{Kur} 分子关联是称为 Kv1.5 的钾通道。在人体心房组织中检测到 Kv1.5 mRNA(Bertaso, Sharpe, Hendry,和 James, *Bczsic Res. Cardiol.*, 97: 424-433,2002) 和蛋白质(Mays,Foose,Philipson,and Tamkun,J. *Clin. Invest.*, 96:282-292,1995)。在完整人体心房肌细胞中, 已确定了超速活化延迟整流器 K^+ 电流(I_{Kur}), 也称为不变向外电流 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 Kv1.5

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. Pharmacol. 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

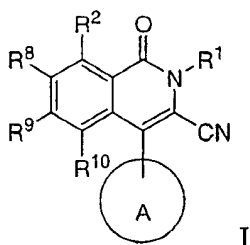
本发明涉及通式 I 的钾通道抑制剂：



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_2 ,
- 3) 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) $(\text{CR}^i\text{R}^j)_r\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{47}\text{R}^{48})$, 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) $\text{CR}^{46}=\text{C}(\text{R}^{47}\text{R}^{48})_2$,
- 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) $(\text{CR}^i\text{R}^j)_r\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{47}\text{R}^{48})$,或
- 22) 氧代;

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



R^2 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 分别选自：

1) 氢,

2) 卤素,

3) NO_2 ,

4) 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 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:



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} 和 R^{52} 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^{80} 、 R^{81} 、 R^{83} 和 R^{84} 分别选自未取代的或取代的由 4-6 元不饱和或饱和单环组成, 带有 1、2、3 或 4 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

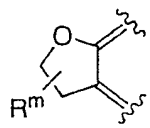
n、p、q、r 和 s 分别是 0、1、2、3、4、5 或 6。

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、苯并噻唑和苯并𫫇二唑;

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 是 H，

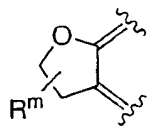
R^8 是 H 或卤素，

R^{10} 是 H 或卤素，和

R^9 分别选自如下基团：

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

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：

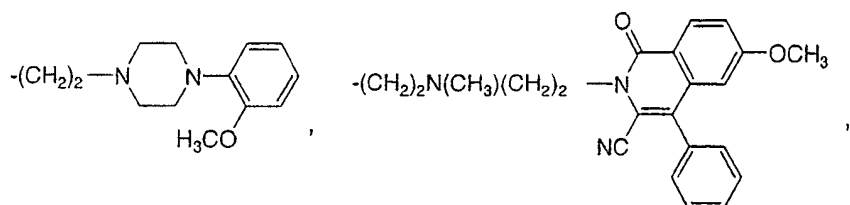
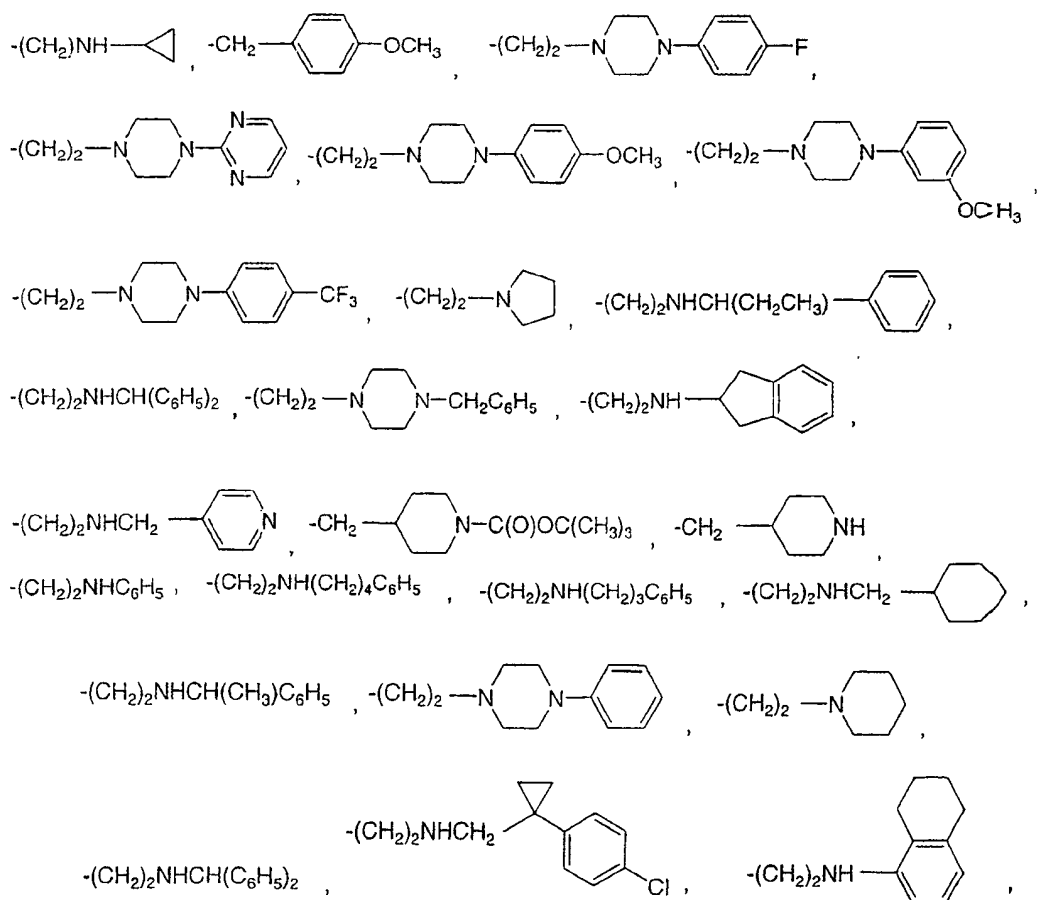


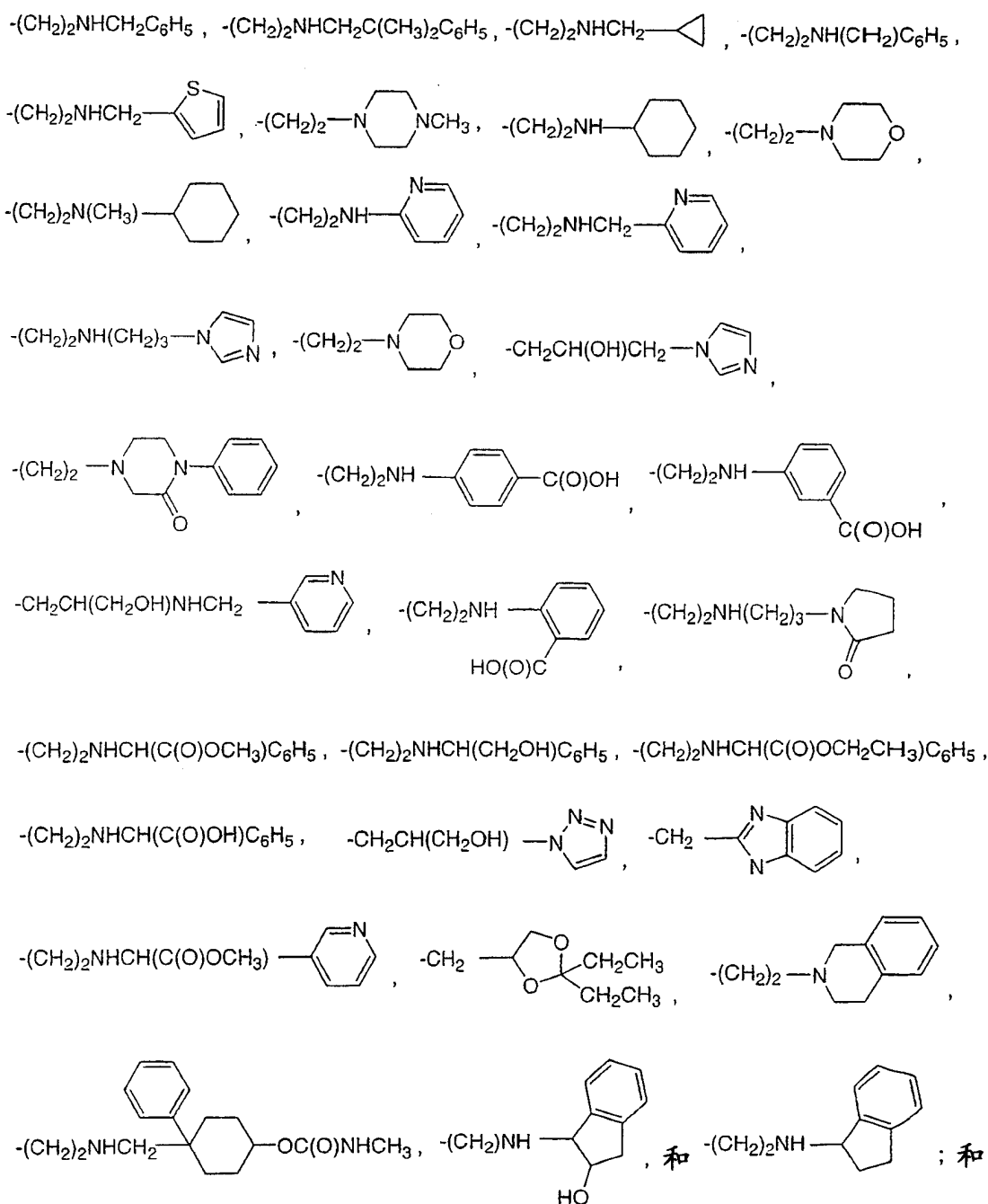
，其中 R^m 是 C_{1-6} 烷基。

在此化合物和其可药用的盐的亚类的组中，

R^1 是选自如下的基团：

$-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_3$, hydrogen, $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$,
 $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$,
 $-(\text{CH}_2)_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{c}(\text{C}_3\text{H}_5)$, $-\text{CH}_2\text{CHCH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$,
 $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHCH}_2$,
 $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{N}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$,
 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCH}_3$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$,





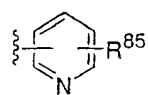
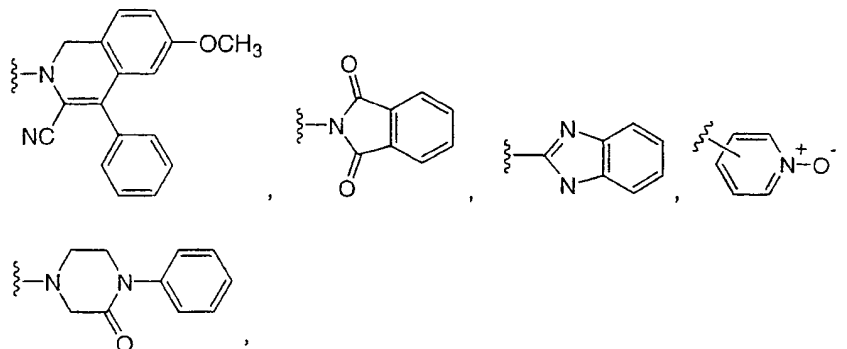
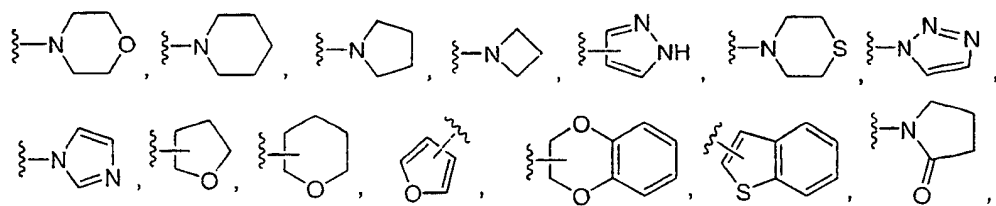
在此组化合物或其可药用的盐的亚组中，A 选自如下基团：

1) 苯基，其中苯基是未取代的或被 F、Cl、CH₃、CF₃、OCH₃、NH₂、CN、CH₂OH 或 C(O)单-或二取代，和

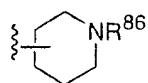
2) 杂芳基，如上定义未取代的或取代的，选自吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、𫫇、吡咯并吡啶、苯并咪唑、苯并𫫇、苯并噻唑和苯并𫫇二唑。

在此亚组化合物和其可药用的盐的家族中，

R⁸⁰、R⁸¹、R⁸³ 和 R⁸⁴ 分别选自如下的杂环：



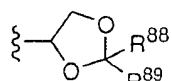
其中 R^{85} 选自 H、 NH_2 、 NO_2 和 CH_3 ,



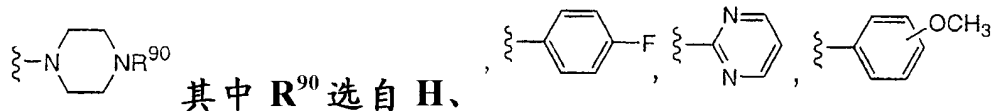
其中 R^{86} 选自 H 和 $-C(O)OC(CH_3)_3$,



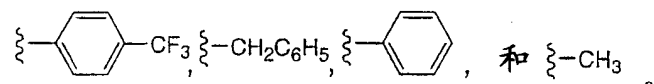
其中 R^{87} 选自 H 和 $-CH_2OH$,



其中 R^{88} 和 R^{89} 选自 H、 NH_2 、 NO_2 和 CH_3 ,

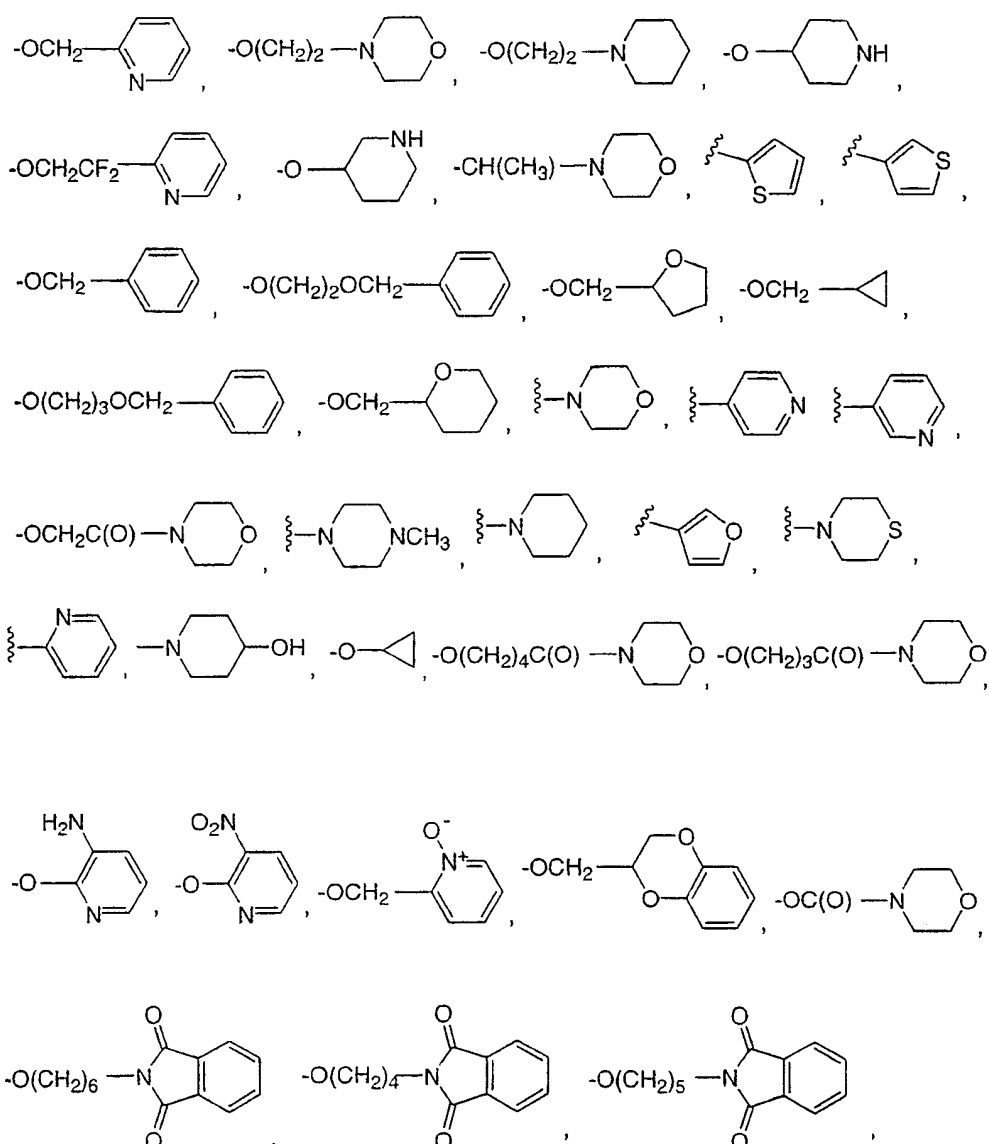


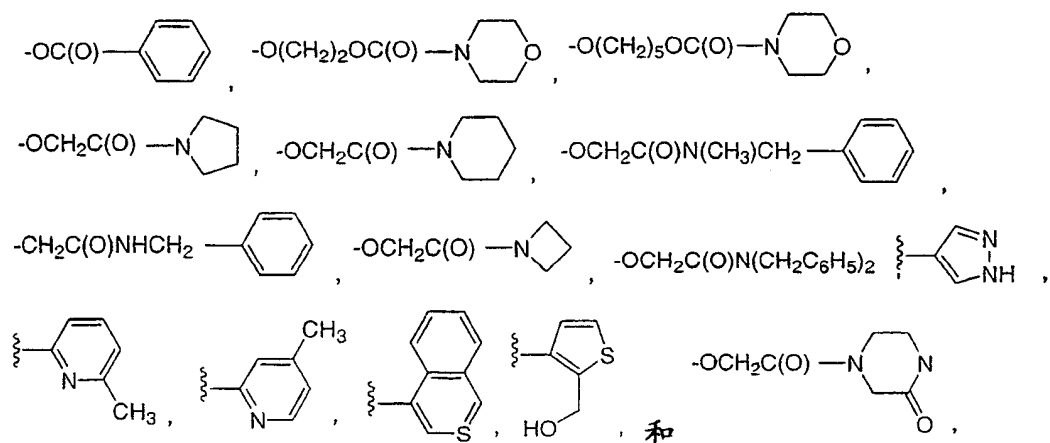
其中 R^{90} 选自 H、



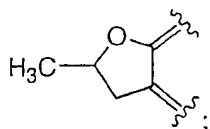
在此家族化合物或其可药用的盐的亚族中, R^9 选自如下基团:

$-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, Cl , $-\text{SCH}_3$, I , Br , F , CF_3 ,
 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$,
 $-\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{F}$,
 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$,
 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$,
 $-\text{OCHCH}_2$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{O}(\text{CH}_2)_6\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$,
 $-\text{O}(\text{CH}_2)_5\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CN}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_5\text{OH}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$,
 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$,

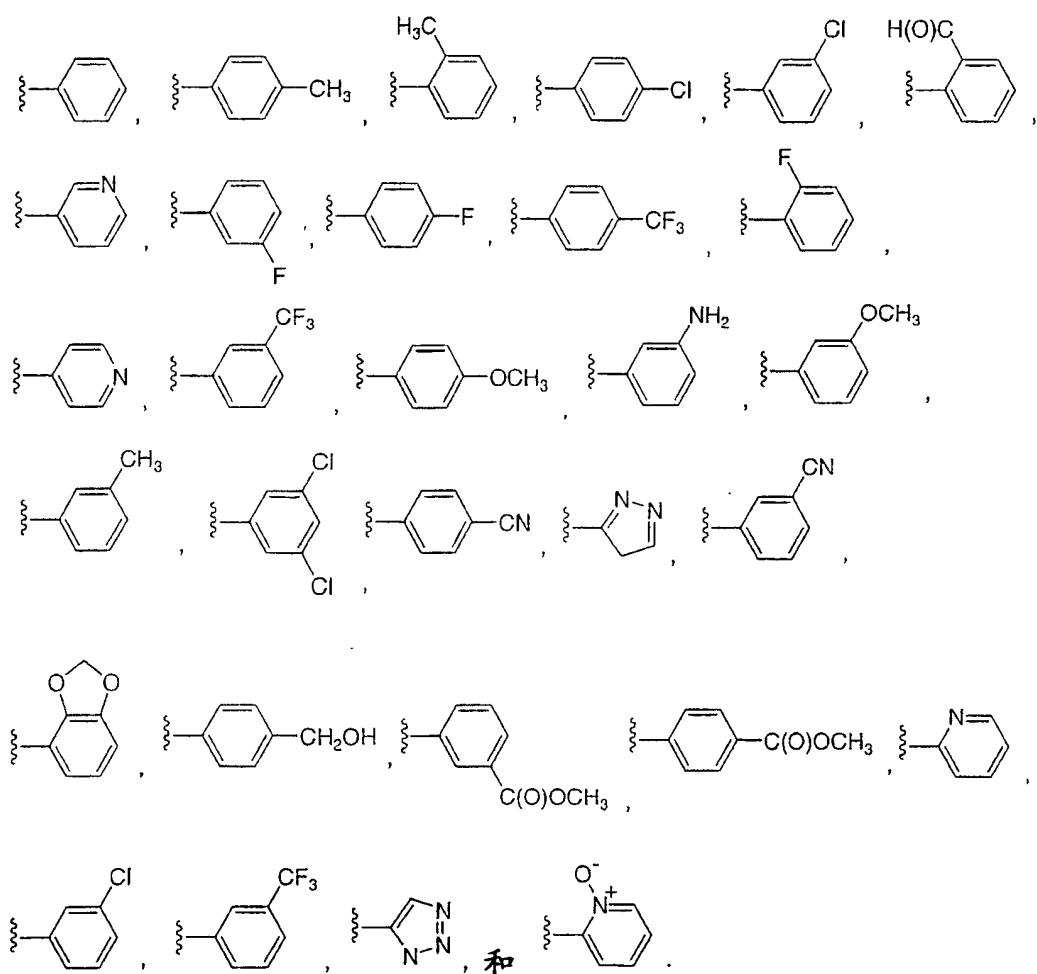




或 R^9 和 R^{10} 和与它们相连的原子一起形成环:



和 A 选自 $-\text{C}_6\text{H}_5$ 、



此亚族的具体实例包括如下化合物:

6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-2-[2-(5,6,7,8-四氢萘-1-基氨基)乙基]-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-(2-羟基乙基)-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-(2-氯乙基)-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-[2-(环丙基氨基)乙基]-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

6-甲氧基-2-(4-甲氧基苄基)-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2,6-二甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

6-乙基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-[2-(二甲基氨基)乙基]-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-2-[2-(4-噻啉-2-基哌嗪-1-基)乙基]-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

6-甲氧基-2-{2-[4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基]乙基}-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

6-甲氧基-2-{2-[4-(3-甲氧基苄基)哌嗪-1-基]乙基}-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

6-甲氧基-2-{2-[4-(2-甲氧基苄基)哌嗪-1-基]乙基}-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-{2-[4-(4-氟苄基)哌嗪-1-基]乙基}-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-2-(2-{4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}乙基)-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-(2,2-二乙氧基乙基)-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

6-甲氧基-2-甲基-4-(4-甲基苄基)-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-丁基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

[2-(3-氟基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(IH)-基)乙基]氨基甲酸叔丁基酯,

6-甲氧基-2-甲基-4-(2-甲基苄基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

6-甲氧基-2-甲基-4-(2-甲基苄基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

4-(2-氯苯基)-6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

4-(3-氯苯基)-6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

4-(2-甲酰基苯基)-6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

6-氯-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

6-碘-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

1-[2-(3-氰基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)乙基]吡咯烷铵三氟乙酸盐,

N-[2-(3-氰基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)乙基]-2-苯基丁烷-1-胺 三氟乙酸盐,

N-[2-(3-氰基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)乙基]-2,2-二苯基乙胺三氟乙酸盐,

2-[2-(4-苄基哌嗪-1-基)乙基]-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

N-[2-(3-氰基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)乙基]二氢化茛-2-胺三氟乙酸盐,

N-{[1-(4-氯苯基)环丙基]甲基}-2-(3-氰基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)乙胺三氟乙酸盐,

6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-2-{2-[(吡啶-4-基甲基)氨基]乙基}-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

4-[(3-氰基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)甲基]-哌啶-1-羧酸叔丁基酯,

6-溴-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

N-(3-氰基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-6-基)-N-羟基乙酰胺,

N-(3-氰基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-6-基)-N-[(甲基磺酰基)氧基]甲磺酰胺,

4-[(3-氰基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)甲基]哌啶鎓氯化物,

6-氯-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

N-[2-(3-氰基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)乙基]苯胺三氟乙酸盐,

N-[2-(3-氰基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)乙基]-4-苯基丁

烷-1-铵三氟乙酸盐,

N-[2-(3-氟基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)乙基]-3-苯基丙烷-1-铵三氟乙酸盐,

N-[2-(3-氟基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)乙基]-2-甲基丙烷-2-铵氟乙酸盐,

2-(3-氟基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)-N-(环己基甲基)-乙铵三氟乙酸盐,

(1S)-N-[2-(3-氟基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)乙基]-1-苯基乙铵三氟乙酸盐,

6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-2-[2-(4-苯基哌嗪-1-基)乙基]-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

1-[2-(3-氟基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)乙基]吡啶鎓三氟乙酸盐,

2-(3-氟基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)-N-(二苯基甲基)-乙铵三氟乙酸盐,

2-(3-氟基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)-N-[2-(3-氟基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)乙基]-N-甲基乙铵三氟乙酸盐,

2-(3-氟基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)-N,N-二乙基乙铵三氟乙酸盐,

N-苄基-2-(3-氟基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)乙铵三氟乙酸盐,

2-(3-氟基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)-N-[(反-4-[(甲基氨基)-羰基]氧基]-1-苯基环己基)甲基]乙铵三氟乙酸盐,

N-[2-(3-氟基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)乙基]-2-甲基-2-苯基丙烷-1-铵三氟乙酸盐,

2-[2-(3-氟基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉鎓三氟乙酸盐,

2-(3-氟基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)-N-(2-噻吩基甲基)-乙铵三氟乙酸盐,

N-[2-(3-氟基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)乙基]二氢化茚-1-铵三氟乙酸盐,

6-甲氧基-2-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

4-[2-(3-氰基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)乙基]吗啉-4-鎓三氟乙酸盐,

N-[2-(3-氰基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)乙基]丙烷-2-铵三氟乙酸盐,

N-[2-(3-氰基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)乙基]环己烷铵三氟乙酸盐,

2-(3-氰基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)-N-(环丙基甲基)-乙胺三氟乙酸盐,

N-[2-(3-氰基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)乙基]-N-甲基环己烷铵三氟乙酸盐,

2-(3-氰基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)-N-(2-苯基乙基)-乙胺三氟乙酸盐,

N-[2-(3-氰基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)乙基]吡啶-2-铵三氟乙酸盐,

(1R)-N-[2-(3-氰基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)乙基]-1-苯基乙铵三氟乙酸盐,

6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-2-{2-[(吡啶-3-基甲基)氨基]乙基}-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-(2-{[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]氨基}乙基)-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

N-[2-(3-氰基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)乙基]-3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙烷-1-铵三氟乙酸盐,

N-[2-(3-氰基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)乙基]-3,3-二甲基丁烷-1-铵三氟乙酸盐,

2-(乙酰氨基)-N-[2-(3-氰基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基异喹啉-2(1H)-基)乙基]乙铵三氟乙酸盐,

6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-吡啶-4-基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-3-吡啶-4-基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

5-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

N-(3-氟基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-6-基)乙酰胺,
N-(3-氟基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-6-基)甲磺酰胺,
2-甲基-1-氧代-4-苯基-6-(三氟甲基)-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2-(2,3-二羟基丙基)-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
7-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2-甲基-7-硝基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2-环丙基-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
6-(2-氨基乙氧基)-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
[(3-氟基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-6-基)氧基]乙酸,2[(铵基
氧基)甲基]-1-氯-3-氟苯氯化物,
2-烯丙基-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2-(2,3-二羟基丙基)-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-
腈,
4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-2-(2-吗啉-4-基乙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-
腈,
4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-2-{2-[(2-甲氧基苯基)(甲基)氨基]乙基}-1-氧代-
1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2,5-二甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
4-(3-氟苯基)-2-{2-[(2-羟基乙基)(甲基)氨基]乙基}-6-甲氧基-1-氧代-1,2-
二氢异喹啉-3-腈,
4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-2-{2-[(2-甲氧基乙基)氨基]乙基}-1-氧代-1,2-二
氢异喹啉-3-腈,
2-甲基-1-氧代-4-苯基-6-(吡啶-2-基甲氧基)-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2-甲基-6-(2-吗啉-4-基乙氧基)-1-氧代-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2-甲基-1-氧代-4-苯基-6-(2-哌啶-1-基氧基)-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
6-乙酰基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
6-(1-羟基乙基)-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2-甲基-1-氧代-4-苯基-6-(哌啶-4-基氧基)-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
6-(2,2-二氟-2-吡啶-2-基乙氧基)-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-
3-腈,

2-环丙基-4-(3-氟苯基)-6-羟基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2-甲基-1-氧代-4-苯基-6-(吡咯烷-3-基氧基)-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
4-(4-氟苯基)-6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
5,7-二溴-4-(3-氟苯基)-6-羟基-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

5,7-二溴-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-6-羟基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
5-溴-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-6-羟基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2-甲基-6-(1-吗啉-4-基乙基)-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2-甲基-6-[(1-氧代吡啶-2-基)甲氧基]-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
6-(烯丙基氧基)-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2-环丙基-4-(3-氟苯基)-6-(2-甲氧基乙氧基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-[4-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2-(2,3-二羟基丙基)-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2-(2,3-二羟基丙基)-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2-环丙基-6-(2,3-二羟基丙氧基)-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2-环丙基-6-乙氧基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2-烯丙基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
1-(3-氟基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-6-基)乙铵三氟乙酸盐,
5-溴-6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
7-溴-6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2-甲基-1-氧代-4-苯基-6-噻吩-2-基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2-环丙基-6-(氟甲氧基)-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2-甲基-1-氧代-4-苯基-6-噻吩-3-基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

4-(3-氟苯基)-2-(2-羟基乙基)-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
4-(3-氟苯基)-2-{2-[(2-羟基乙基)氨基]乙基}-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢
异喹啉-3-腈,
2-[(2s)-2,3-二羟基丙基]-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-
腈,
2-[(2r)-2,3-二羟基丙基]-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-
腈,
4-(2-氟苯基)-6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2-烯丙基-4-(2-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-6-丙氧基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
6-(苄氧基)-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
4-(3-氟苯基)-2-(3-羟基乙基)-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2-[3-(二甲基氨基)-2-羟基丙基]-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹
啉-3-腈,
6-甲氧基-2-甲基-4-(4-硝基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
6-甲氧基-4-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2-(2-氨基-3-羟基丙基)-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2-(2,3-二羟基丙基)-4-(2-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-
腈,
6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
4-[3,5-双(三氟甲基)苯基]-6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-
腈,
6-[2-(苄氧基)乙氧基]-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-
腈,
2-[2-(二甲基氨基)-3-羟基丙基]-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹
啉-3-腈,
2-[3-(二甲基氨基)-2-羟基丙基]-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢
异喹啉-3-腈,

4-(2-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2-(2-羟基-3-异丙氧基丙基)-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-

腈,

4-(3-氨基苯基)-6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

6-甲氧基-2-甲基-4-(3-甲基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

4-(3,5-二氯苯基)-6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-6-(四氢呋喃-2-基甲氧基)-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-环丙基-6-(环丙基甲氧基)-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-环丙基-6-(2-乙氧基乙氧基)-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

6-[3-(苄氧基)丙氧基]-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-环丙基-6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-2-基甲氧基)-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-6-(四氢-2H-吡喃-2-基甲氧基)-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

{[3-氟基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代异喹啉-6-基]氧基}乙酸乙酯,

2-环丙基-4-(3-氟苯基)-6-(2-羟基乙氧基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

4-(4-氨基苯氧基)-6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

6-甲氧基-4-(3-甲氧基苯基)-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-苯氧基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-环丙基-4-(3-氟苯基)-6-(3-羟基丙氧基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-环丙基-6-(二氟甲氧基)-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-甲基-6-吗啉-4-基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-甲基-1-氧代-4-苯基-6-吡啶-4-基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-甲基-1-氧代-4-苯基-6-吡啶-3-基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-{[3-氟基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]氧基}-N,N-二甲基乙酰胺,

2-环丙基-4-(3-氟苯基)-6-(2-吗啉-4-基-2-氧代乙氧基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

4-(4-氟基苯基)-6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
4-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2-甲基-1-氧代-4-苯基-6-哌啶-1-基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-(1H-吡唑-3-基)-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
4-[4-(羟基甲基)苯基]-6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
[3-氟基-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代异喹啉-2(1H)-基]乙酸乙酯
2-[2-羟基-3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
6-(3-呋喃基)-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2-甲基-1-氧代-4-苯基-6-硫代吗啉-4-基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2-环丙基-4-(3-氟苯基)-6-[(3-硝基吡啶-2-基)氧基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
4-[[3-氟基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代异喹啉-6-基]氧基]丁酸乙酯,
5-[[3-氟基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代异喹啉-6-基]氧基]戊酸乙酯,
2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-6-(乙烯基氧基)-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2-甲基-1-氧代-4-苯基-6-吡啶-2-基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2-(3-乙氧基-2-羟基丙基)-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2-(2-羟基-3-甲氧基丙基)-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2-(2-羟基丁基)-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2-(2-羟基丙基)-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
6-[(3-氨基吡啶-2-基)氧基]-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
3-(3-氟基-6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基)苯甲酸甲酯,
4-(3-氟基-6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基)苯甲酸甲酯,
2-环丙基-6-[4-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)丁氧基]-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2-环丙基-6-[[5-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)戊基]氧基]-4-(3-

氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2-环丙基-6-{{6-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)己基}氧基}-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2-{{3-氟基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基}氧基}-N,N-二甲基乙铵三氟乙酸盐,
3-{{3-氟基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基}氧基}-N,N-二甲基丙烷-1-铵三氟乙酸盐,
6-{{3-氟基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基}氧基}己烷-1-铵三氟乙酸盐,
4-{{3-氟基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基}氧基}丁酸,
4-乙炔基-6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
5-{{3-氟基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基}氧基}戊酸,
4-{{3-氟基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基}氧基}丁烷-1-铵三氟乙酸盐,
5-{{3-氟基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基}氧基}戊烷-1-铵三氟乙酸盐,
6-(4-羟基哌啶-1-基)-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2-烯丙基-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代-2-[2-(3-氧代-4-苯基哌嗪-1-基)乙基]-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
4-({2-[3-氟基-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代异喹啉-2(IH)-基]乙基}-氨基)苯甲酸,
3-({2-[3-氟基-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代异喹啉-2(IH)-基]乙基}-氨基)苯甲酸,

2-({2-[3-氟基-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代异喹啉-2(IH)-基]乙基}-氨基)苯甲酸,
4-(3-氟苯基)-2-(2,3-二羟基丙基)-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
2-环丙基-6-(环丙基氧基)-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-环丙基-4-(3-氟苯基)-6-[(5-吗啉-4-基-5-氧代戊基)氧基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-环丙基-4-(3-氟苯基)-6-(4-吗啉-4-基-4-氧代丁氧基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

5-[[3-氟基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]氧基}戊基乙酸酯,

2-环丙基-4-(3-氟苯基)-6-(4-羟基丁氧基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

6-(氟基甲氧基)-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-环丙基-4-(3-氟苯基)-6-[(5-羟基戊基)氧基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-(2,3-二羟基丙基)-6-甲氧基-1-氧代-4-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

3-氟基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基吗啉-4-羧酸酯,

2-{3-羟基-2-[(吡啶-3-基甲基)氨基]丙基}-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

3-氟基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基乙酸酯,

4-(3-氟苯基)-2-{2-[(2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基]乙基}-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

(2S)-({2-[3-氟基-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代异喹啉-2(1H)-基]乙基}-氨基)(苯基)乙酸甲酯,

(2R)-({2-[3-氟基-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代异喹啉-2(1H)-基]乙基}-氨基)(苯基)乙酸甲酯,

2-(2-羟基-2-甲基丙基)-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

3-氟基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基苯甲酸酯,

3-氟基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基甲磺酸酯,

6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-(4-苯基乙炔基)-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-[[3-氟基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]氧基}乙基吗啉-4-羧酸酯,

2-烯丙基-1-氧代-4-苯基-6-噻吩-3-基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-烯丙基-6-(3-呋喃基)-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

5-{{[3-氟基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]氧基}戊基吗啉-4-羧酸酯,

3-{{[3-氟基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]氧基}丙基吗啉-4-羧酸酯,

4-(3-氟苯基)-2-(2-{{[(1R)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基}-乙基})-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

{{2-[3-氟基-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代异喹啉-2(IH)-基]乙基}-氨基)(苯基)乙酸乙酯,

2-(2,3-二羟基丙基)-4-(3-氟苯基)-1-氧代-6-噻吩-3-基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

6-(1-苯并噻吩-3-基)-2-(2,3-二羟基丙基)-4-(3-氟苯基)-1-氧代-3-基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

[3-氟基-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代异喹啉-2(IH)-基]乙酸甲酯,

2-(2,3-二羟基丙基)-4-(3-氟苯基)-6-(3-呋喃基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-(2,3-二羟基丙基)-4-(3-氟苯基)-6-[2-(羟基甲基)噻吩-3-基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

{{[3-氟基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]氧基}乙酸叔丁基酯,

[3-氟基-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代异喹啉-2(IH)-基]乙酸,

{{[3-氟基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]氧基}乙酸,

{{2-[3-氟基-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代异喹啉-2(IH)-基]乙基}氨基)-(苯基)乙酸,

2-[3-羟基-2-(IH-1,2,3-三唑-1-基)丙基]-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

{{2-[3-氟基-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代异喹啉-2(IH)-基]乙基}-氨基)(吡啶-3-基)乙酸甲酯,

2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-6-(2-氧代-2-吡咯烷-1-基乙氧基)-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-[3-氟基-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代异喹啉-2(IH)-基]丙酸甲酯,

2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-6-(2-氧代-2-吡啶-1-基乙氧基)-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

N-苄基-2-{[3-氟基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]氧基}-N-甲基乙酰胺,

2-{[3-氟基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]氧基}-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺,

2-{[3-氟基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]氧基}-N-(2-甲氧基乙基)乙酰胺,

2-{[3-氟基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]氧基}-N-(3-甲氧基丙基)乙酰胺,

2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-6-[2-氧代-2-(3-氧代吡嗪-1-基)乙氧基]-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

N-苄基-2-{[3-氟基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]氧基}乙酰胺,

6-(2-氮杂环丁烷-1-基-2-氧代乙氧基)-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-{[3-氟基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]氧基}-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基乙酰胺,

N,N-二苄基-2-{[3-氟基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]氧基}乙酰胺,

2-烯丙基-6-甲氧基-1-氧代-4-吡啶-2-基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-(1H-1,2,3-三唑-5-基)-1,2-二氢异喹啉-3-腈,
{[(3-氟基-6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基)氧基]磺酰基}氨基甲酸甲酯,

7-环丙基-9-(3-氟苯基)-2-甲基-6-氧代-1,2,6,7-四氢呋喃并[3,2-f]-异喹啉-8-腈,

5-烯丙基-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-环丙基-5-(2,3-二羟基丙基)-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-(2,3-二羟基丙基)-6-甲氧基-1-氧代-4-吡啶-2-基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-(2,3-二羟基丙基)-6-甲氧基-1-氧代-4-吡啶-2-基-1,2-二氢异喹啉-3-腈, 2-烯丙基-4-(3-氟苯基)-6-(6-甲基吡啶-2-基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-{{[3-氟基-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代异喹啉-2(1H)-基]甲基}-1H-苯并咪唑-1-鎓氯化物,

4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代-2-{2-[(吡啶-2-基甲基)氨基]乙基}-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-烯丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-6-(1H-吡唑-4-基)-1,2-二氢异喹啉-3-腈, 2-[2-烯丙基-3-氟基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基吡啶鎓三氟乙酸盐,

2-[3-氟基-2-(2,3-二羟基丙基)-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-6-甲基吡啶鎓三氟乙酸盐,

4-(3-氟苯基)-2-{{[(4S)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基]甲基}-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-烯丙基-6-甲氧基-1-氧代-4-吡啶-3-基-1,2-二氢异喹啉-3-腈,

2-(2,3-二羟基丙基)-6-甲氧基-4-(1-氧化吡啶-2-基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈,和

4-(3-氟苯基)-2-[(2S)-2,3-二羟基丙基]-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈。

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。在此实施方案中的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，在定义的取代基中的碳原子数目用字母“C”后的下标数字表示，例如 C₂，含有碳原子范围，例如 1-6 个碳原子的取代基的定义可用“C₁₋₆”或“C₁-C₆”表示，因而例如“C₁₋₆ 烷基”和“C₁-C₆ 烷基”具有相等含义。

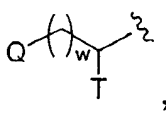
除非另有说明，用于本文的“烷基”用来包括含有特定碳原子数目的支链和直链饱和脂族烃基，包括所有异构体。烷基的常用缩写用于整个说明书中，例如甲基可用“Me”或 CH₃ 表示，乙基可用“Et”或 CH₂CH₃ 表示，丙基可用“Pr”或 CH₂CH₂CH₃ 表示，丁基可用“Bu”或 CH₂CH₂CH₂CH₃ 表示等。例如“C₁₋₆ 烷基”(或“C₁-C₆ 烷基”)是指含有特定碳原子数目的直链或支链烷基，包括所有异构体。C₁₋₆ 烷基包括所有己基和戊基异构体以及正、异、仲和叔丁基、正和异丙基、乙基和甲基。“C₁₋₄ 烷基”是指正、异、仲和叔丁基、正和异丙基、乙基和甲基。术语“烷氧基”表示通过氧键连接的所示数目碳原子的直链或支链烷基。

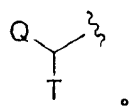
术语“烯基”包括支链和直链不饱和烃基，含有至少两个通过双键连接的碳原子。烯属乙烯用例如“ CH_2CH_2 ”或“ $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$ ”表示，例如“ C_{2-5} 烯基”（或“ $\text{C}_2\text{-C}_5$ 烯基”）是含有 2-5 个碳原子的直链或支链烯基，包括所有戊烯基异构体以及 1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-丙烯基、2-丙烯基和乙烯基，类似的术语，例如“ C_{2-3} 烯基”具有类似含义。

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“ CHCH ”或“ $\text{HC}\equiv\text{CH}$ ”表示，例如“ C_{2-5} 炔基”（或“ $\text{C}_2\text{-C}_5$ 炔基”）是含有 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“ 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、 CF_3 、 NH_2 、 $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ 烷基})_2$ 、 NO_2 、氧代、 CN 、 N_3 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ 烷基})$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 环烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $(\text{C}_0\text{-C}_6\text{ 烷基})\text{S}(\text{O})_{0.2}-$ 、 $(\text{C}_0\text{-C}_6\text{ 烷基})\text{S}(\text{O})_{0.2}(\text{C}_0\text{-C}_6\text{ 烷基})-$ 、 $(\text{C}_0\text{-C}_6\text{ 烷基})\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $\text{H}_2\text{N-C}(\text{NH})-$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ 烷基})\text{CF}_3$ 、 $(\text{C}_0\text{-C}_6\text{ 烷基})\text{C}(\text{O})-$ 、 $(\text{C}_0\text{-C}_6\text{ 烷基})\text{OC}(\text{O})-$ 、 $(\text{C}_0\text{-C}_6\text{ 烷基})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ 烷基})-$ 、 $(\text{C}_0\text{-C}_6\text{ 烷基})\text{C}(\text{O})_{1.2}(\text{C}_0\text{-C}_6\text{ 烷基})-$ 、 $(\text{C}_0\text{-C}_6\text{ 烷基})\text{OC}(\text{O})\text{NH}-$ 、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 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 。

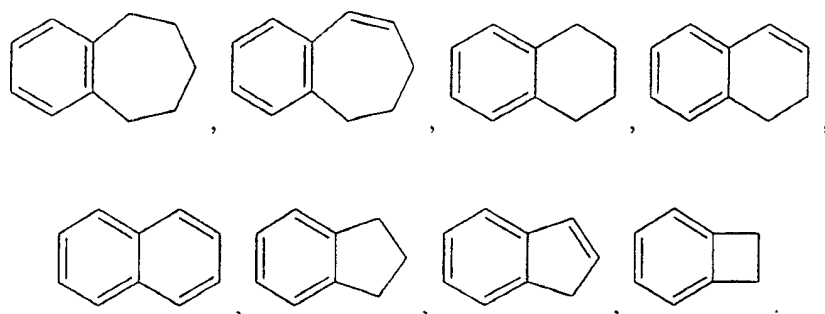
术语“ C_{3-8} 环烷基”（或“ $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基”）是指含有 3-8 个总碳原子的烷烃的环（即环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基）。术语“ C_{3-7} 环烷基”、“ C_{3-6} 环烷基”、“ C_{5-7} 环烷基”等具有类似含义。

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_{1-6} 卤代烷基”(或者它可称为“ C_1-C_6 卤代烷基”或“卤代 C_1-C_6 烷基”)是指带有一个或多个卤素取代基的如上定义的 C_1-C_6 直链或支链烷基, 术语“ C_{1-4} 卤代烷基”具有类似含义。术语“ C_{1-6} 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 $(CH_2)_{0-4}CF_3$ (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_3-C_8 单环饱和或不饱和环或(ii) C_7-C_{12} 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_7-C_{10} 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_{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

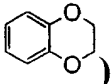
或不饱和的,单环或双环环系含有一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子(例如 1-6 个杂原子,或 1-4 个杂原子)和平衡数量的碳原子(单环通常含有至少一个碳原子,环系通常含有至少两个碳原子);其中氮和硫杂原子的任何一个或多个任选被氧化,氮杂原子的任何一个或多个任选被季铵化。杂环可在任何杂原子或碳原子上连接,其前提是连接形成稳定的结构。当杂环带有取代基时,应理解取代基可连接于环中的任何原子,无论是杂原子或碳原子,其前提是,得到稳定的结构。

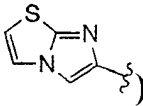
用于本文时,提到的取代的环烷基、取代的芳基和取代的杂环基是指包括碳环,它除连接于化合物其余部分的连接点外含有 1-4 个取代基。取代基优选选自卤素、 C_1 - C_{20} 烷基、 CF_3 、 NH_2 、 $N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 NO_2 、氧代、 CN 、 N_3 、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 $(C_0-C_6 \text{ 烷基})S(O)_{0.2-}$ 、 $(C_0-C_6 \text{ 烷基})S(O)_{0.2-}$ 、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、异噻唑烷基和四氢呋喃基。

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、呔唑基、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、

2,3-二氢苯并呔喃基、2,3-二氢苯并-1,4-二氧杂环己烷基(即 )、

咪唑并(2,1-b)(1,3)噻唑(即 )和苯并-1,3-二氧戊环基(即 )。

在本文的某些内容中， 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 C₆ 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。

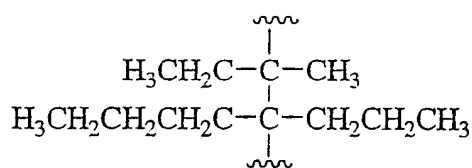
在带有吡啶基 N-氧化物部分的本发明化合物中，吡啶基-N-氧化物部分用常规表述从结构上描述，例如



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(CRⁱR^j)_r，其中 r 是整数 2，Rⁱ 是定义的变量，R^j 是定义的变量，Rⁱ 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

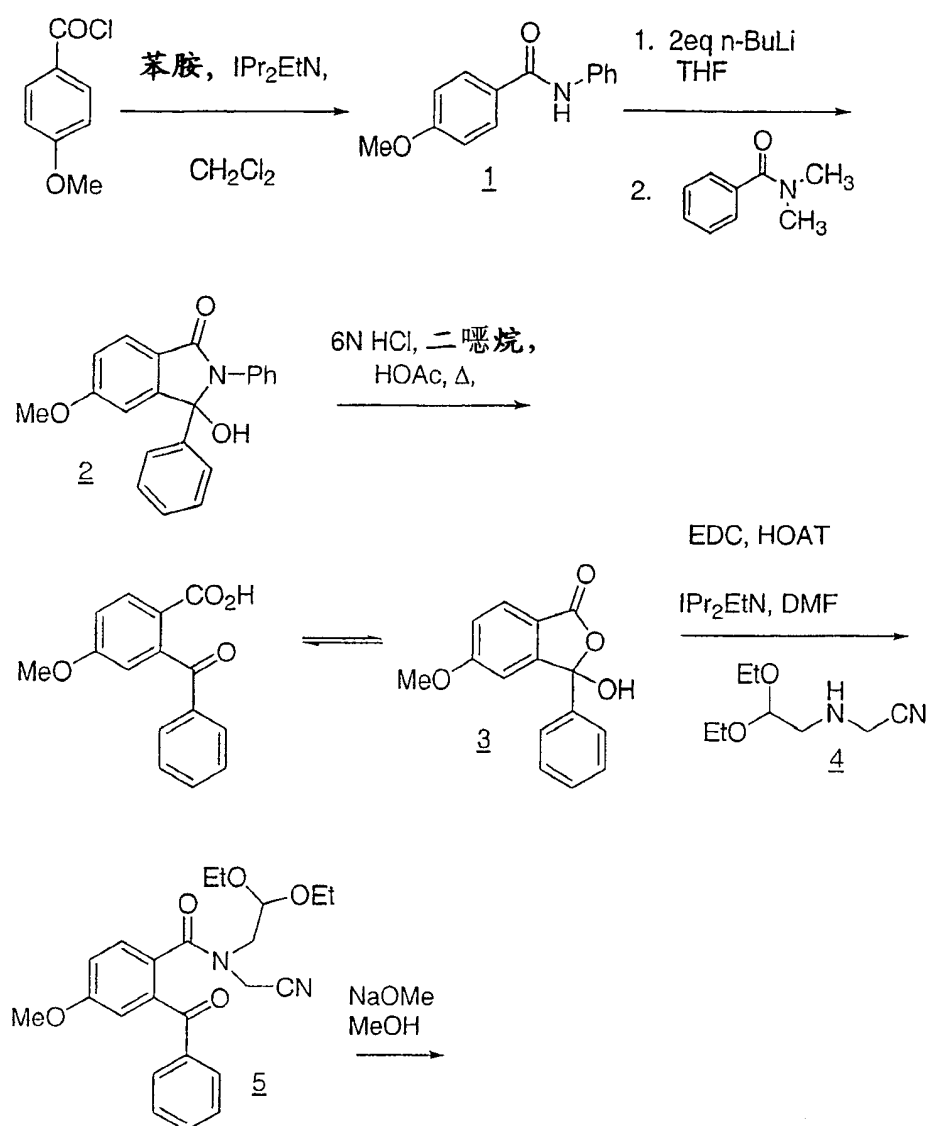


可药用的盐包括金属(无机)盐和有机盐，其列表在 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17 版 1418 页(1985)中给出。本领域技术人员知道合适的盐形式根据物理和化学稳定性、流动性、吸水性和溶解性选择。本领域技术人员将理解的是可药用的盐包括，但不限于，无机酸的盐，例如盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐、磷酸氢盐、氢溴酸盐和硝酸盐和有机酸的盐，例如苹果酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、乳酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐或 palmoate、水杨酸盐和硬脂酸盐。同样可药用的阳离子包括，但不限于钠、钾、钙、铝、铵(尤其是带有仲胺的铵盐)。由于上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

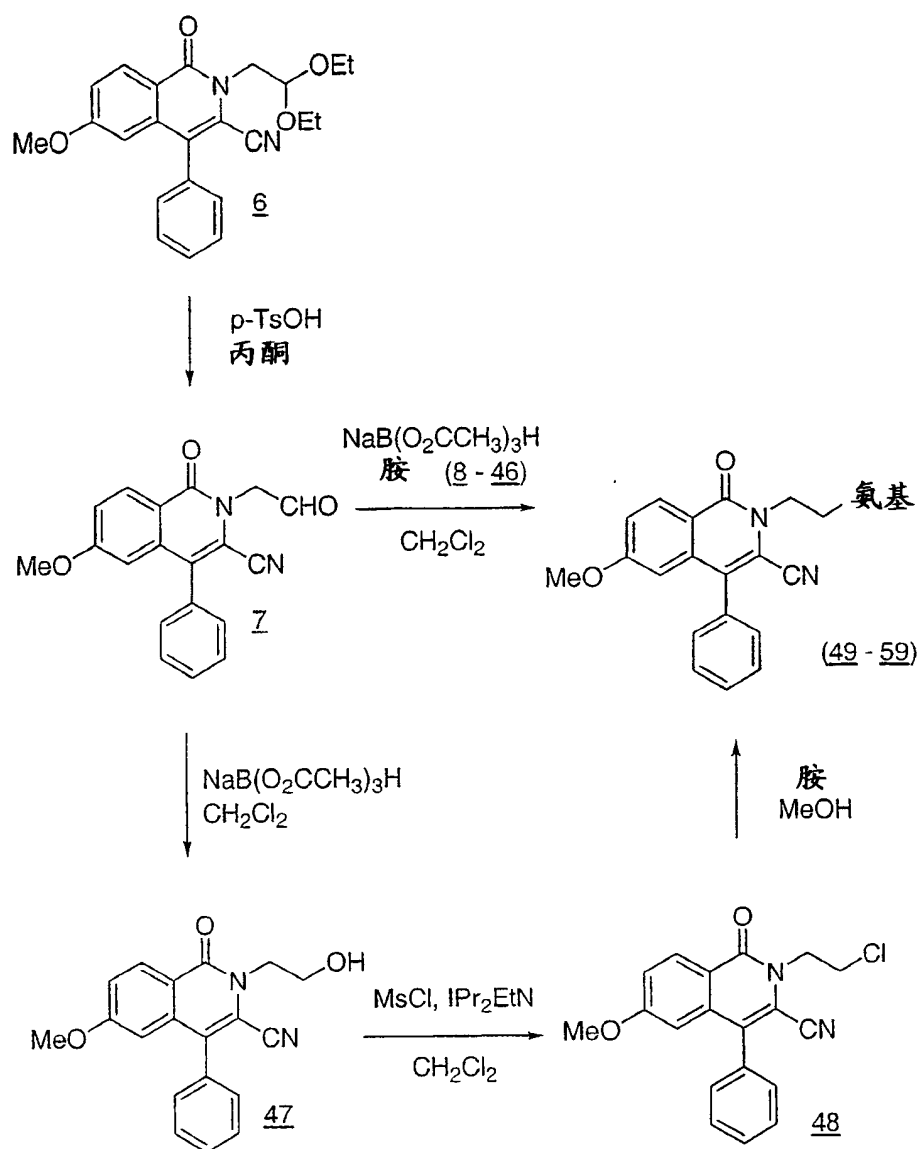
用于制备本发明的化合物的方法在如下方案中说明，其中变量 R^1 是如上定义的， R^aO- 是选自如下的如上定义的取代基： $-OR^{43}$ 、 $-O(CR^eR^f)_{2-6}S(O)_{0-2}R^{60}$ 、 $-O(CR^eR^f)_{1-6}R^{43}$ 、 $-O(CR^eR^f)_{2-6}O(CR^gR^h)_{0-6}$ -芳基、 $-O(CR^eR^f)_{2-6}O(CR^gR^h)_{0-6}C_{1-6}$ 烷基、 $-O(CR^eR^f)_{0-6}C(O)OC_{1-6}$ 烷基、 $-O(CR^eR^f)_{2-6}OC(O)C_{1-6}$ 烷基、 $-O(CR^eR^f)_{0-6}C(O)R^{82}$ 、 $-O(CR^eR^f)_{2-6}OC(O)R^{82}$ 、 $-O(CR^eR^f)_{0-6}C(O)N(R^{43})(CR^gR^h)$ -芳基、 $-O(CR^eR^f)_{0-6}C(O)N(R^{43}R^{44})$ 、 $-O(CR^eR^f)_{0-6}C(O)N(R^{43})(OR^{44})$ 。其它合成手段对本领域技术人员是显然的。

制备本发明化合物的方法在如下方案中说明，除非另有说明，变量是如上定义的。其它合成手段对本领域技术人员是显然的。

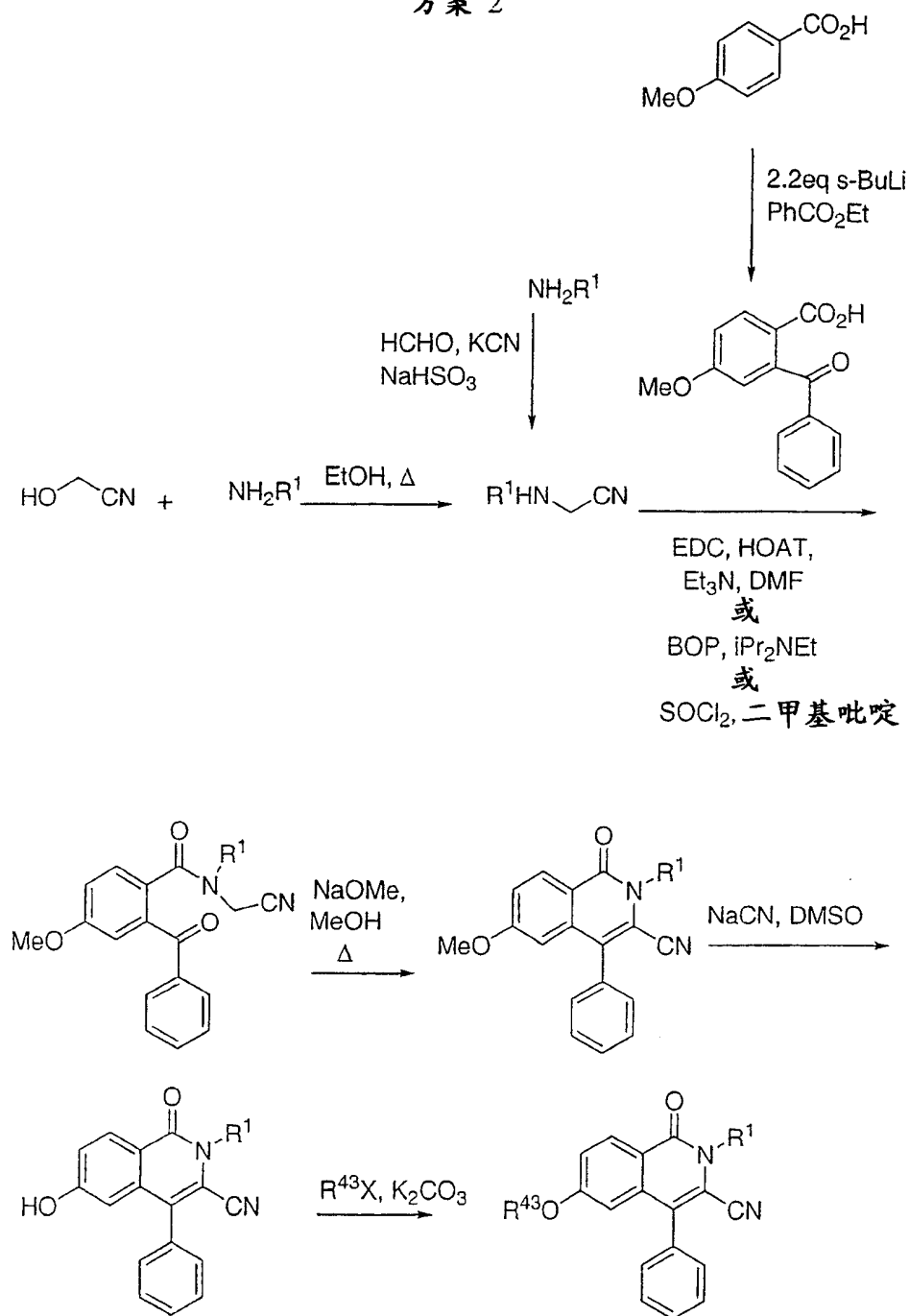
方案1



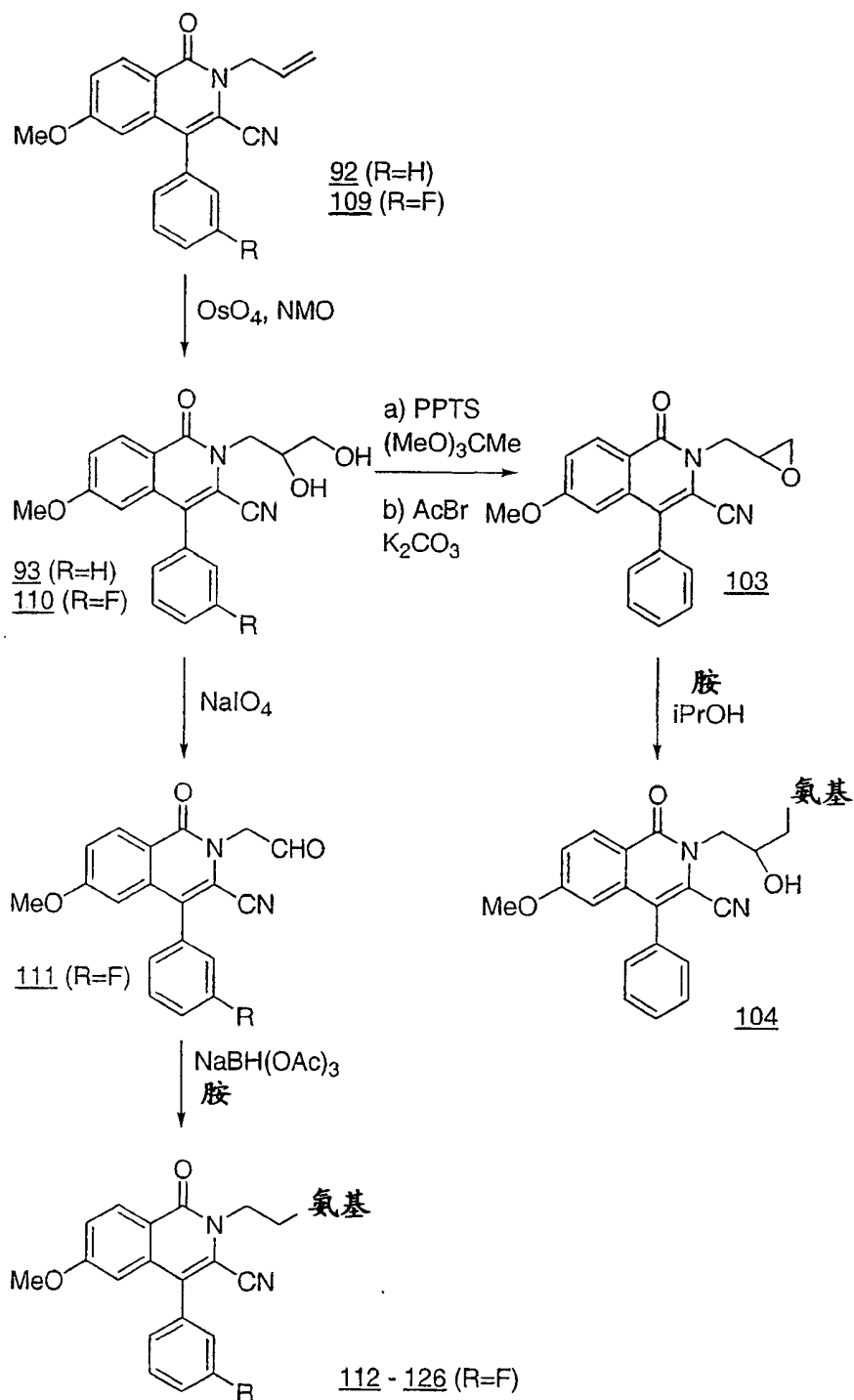
方案1 (续)



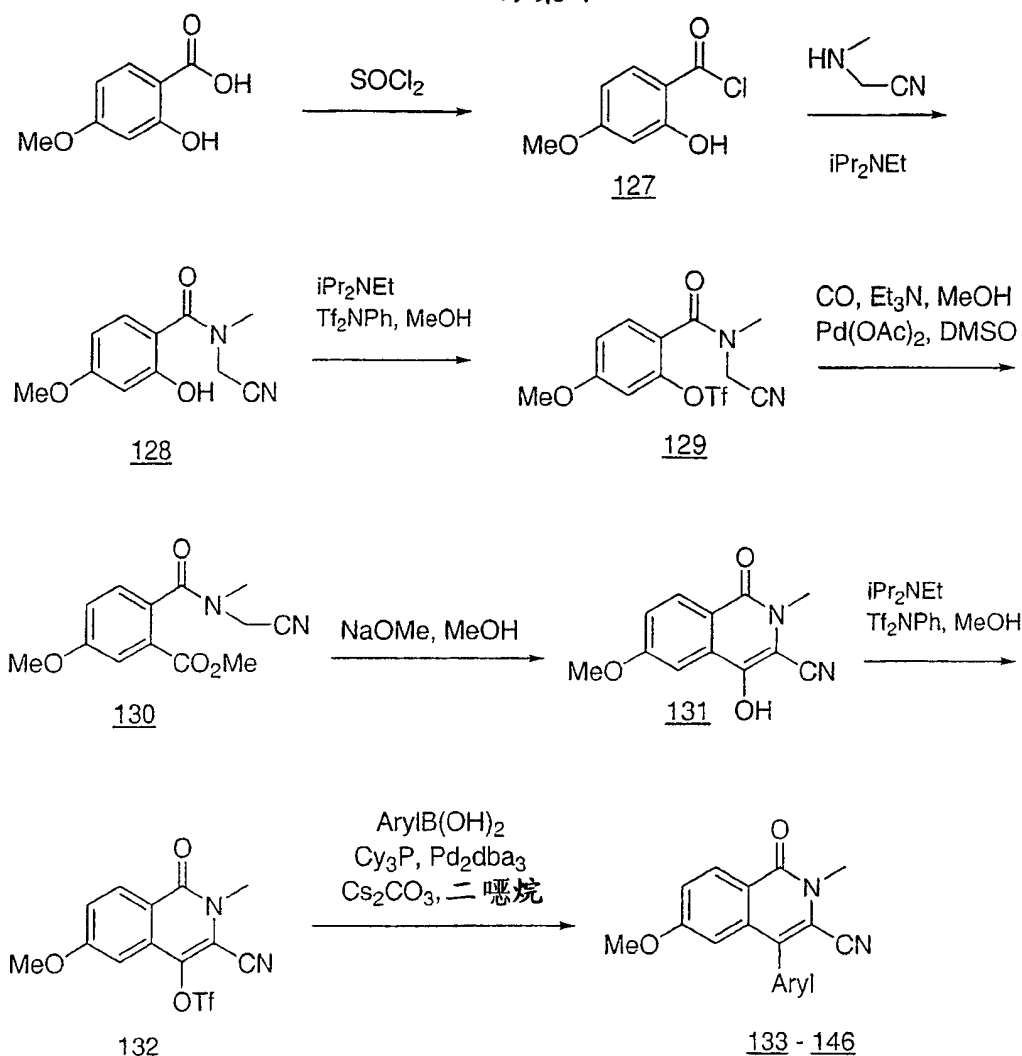
方案 2



方案3



方案 4



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，提供实施例用于帮助进一步理解本发明。所采用的特定原料、种类和条件用来进一步说明本发明，不是对其合理范围的限制。在所有情况下，每个产物的质子 NMR 与所示的结构一致。

实施例 I

2-(2-氨基-(5, 6,7, 8-四氢-1-萘基)乙基)-3-氰基-6-甲氧基-4-苯基-2H 异喹啉-1-酮(8)的制备

步骤 A:4-甲氧基-N-苯基-苯甲酰胺(1)

在氩气下将 p-茴香酰氯(10g,58.5mmol)溶解在二氯甲烷(500mL)中，在搅拌下滴加苯胺(8.0mL,87.7mmol)，滴加二异丙基乙胺以得到

白色悬浮液。3 小时后，反应烧瓶的物质用 5%碳酸氢钾和饱和碳酸氢钠洗涤。有机部分用硫酸钠(无水)干燥，过滤和真空蒸发得到固体。用乙酸乙酯研制得到标题化合物 1 白色固体(3.37g,25%)

$^1\text{H NMR}(\text{CHCl}_3, 300\text{MHz})\delta$ 7.88-7.82(m,2H); 7.74(s,br,1H); 7.66-7.60(m,2H); 7.42-7.34(m,2H), 7.18-7.10(m,1H); 7.02-6.94(m,2H); 3.88(s,3H)。

步骤 B: 3-羟基-5-甲氧基-2,3-二苯基-2,3-二氢-异吲哚-1-酮(2)

在用干冰/异丙醇浴冷却下，在-78℃向 1(3.00g,13.2mmol)在四氢呋喃的溶液中滴加正丁基锂(2.5M 己烷溶液,11.1mL,27.8mmol)。在搅拌 0.5h 后，反应混合物在 0.5 小时内温热到-15℃，在 IPA/干冰浴中重新冷却后，加入 N,N-二甲基苯甲酰胺(2.38g,15.8mmol)的四氢呋喃溶液。将反应混合物温热到补天浴日，用水骤冷，真空除去溶剂，加入饱和碳酸氢钠，混合物用乙酸乙酯(3x)提取。合并的有机部分用硫酸钠(无水)干燥，过滤和浓缩，得到固体。它用乙醚研制得到 2 白色固体(3.11g,71%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CHCl}_3, 300\text{MHz})\delta$ 7.60(d,1H); 7.48-7.35(m,4H); 7.28-7.05(m,6H); 6.85(m,1H), 6.75(m,1H); 4.00(s,1H); 3.79(s,3H)。

步骤 C: 3-羟基-5-甲氧基-3-苯基-3H-异苯并呋喃-1-酮(3)

将 2(3.11g,9.39mmol)在 6N 盐酸(150mL)和二噁烷(150mL)的混合物中的溶液在 Ar 下回流加热 18 小时，加入乙酸(50mL)，持续加热 4 小时。真空除去有机溶剂，残余含水物质用乙酸乙酯(3x)提取，用盐水洗涤，用硫酸钠(无水)干燥。过滤后真空除去溶剂得到 3 白色固体(1.32g,55%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CHCl}_3, 300\text{MHz})\delta$ 8.05(d,1H); 7.74(d,2H); 7.55(m,1H); 7.41(m,2H), 7.02(m,1H); 6.83(m,1H); 3.86(s,3H)。

步骤 D: [(2,2-二乙氧基乙基)氨基]-乙腈(4)

将乙醇腈(8.33g,70%水溶液,0.1 mol)和氨基二乙缩醛(14.5 mL,0.1 mol)的混合物回流加热 3 小时。冷却后，混合物过滤以除去痕量固体，滤液真空浓缩得到所需产物 4。

$^1\text{H NMR}(\text{CHCl}_3, 300\text{MHz})\delta$ 4.61(t,1H,J = 5.18 Hz); 3.72(m,2H); 3.64(s,2H); 3.55(m,2H); 2.86(d,J = 5.19 Hz); 1.78(brs); 1.23(t,6H,J = 7.0 Hz)

步骤 E :2-苯甲酰基-N-氰基甲基-N-(2,2-二乙氧基乙基)-4-甲氧基苯甲酰基(5)

将 **3**(1.00g,3.91mmol)、**4**(740mg,4.30mmol)、1-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-乙基碳化二亚胺硅酸盐(826mg,4.30mmol)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑(585mg, 4.30mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(0.748mL,4.30mmol)在 N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液在室温下搅拌 2 天。将反应烧瓶中的物质倾入水和饱和碳酸氢钠中,用乙酸乙酯(3x)提取。有机层用硫酸钠(无水)干燥,过滤和真空浓缩。经快速柱色谱法(己烷/乙酸乙酯 70:30)得到 **5**(1.05g,68%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CHCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$ 7.86(d,br,2H); 7.60(m,1H); 7.52-7.40(m,3H); 7.14-7.06(m,2H); 4.40(s,2H); 3.87(s,3H); 3.80-3.40(m,7H); 1.30(m,6H)。

步骤 F:3-氰基-2-(2,2-二乙氧基乙基)-6-甲氧基-4-苯基-2H-异喹啉-1-酮(6)

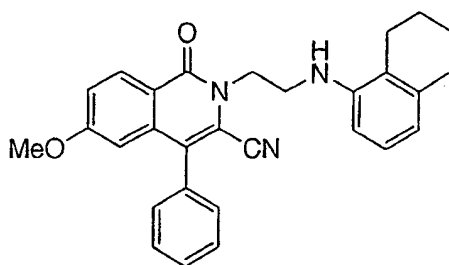
将 **5**(1.05g,2.65mmol)、甲醇钠(4.62M 甲醇溶液,1.43mL,6.63mmol)和甲醇(50mL)的溶液回流加热 2 小时,真空除去溶剂,加入饱和碳酸氢钠,得到的混合物用二氯甲烷(3x)提取。合并的有机均聚物用碳酸镁(无水)干燥,过滤,滤液真空浓缩得到油,它用己烷/乙酸乙酯研制得到 **6**白色固体(805mg,77%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CHCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$ 8.45(d,1H); 7.60-7.50(m,3H); 7.44-7.36(m,2H); 7.22(dd,1H),6.64(d,1H); 4.92(t,1H); 4.44(d,2H); 3.87-3.76(m,2H); 3.75(s,3H); 3.60-3.47(s,2H); 1.19(t,6H)。

步骤 G:3-氰基-6-甲氧基-2-(2-氧代乙基)-4-苯基-2H-异喹啉-1-酮(7)

在 Ar 下将 **6**(805mg,2.50mmol)和对甲苯磺酸(催化量)在丙酮(40mL)中的溶液加热到 40℃ 8 小时,加入饱和碳酸氢钠,混合物真空蒸发以除去有机溶剂。得到的混合物用乙酸乙酯(3x)提取,合并的有机提取物用碳酸镁(无水)干燥并过滤。滤液真空浓缩得到油,它经快速柱色谱法(己烷/乙酸乙酯,70:30-20:80)得到 **7**白色固体(479mg,73%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CHCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$ 9.80(s,1H); 8.45(d,2H); 7.60-7.52(m,3H); 7.48-7.42 (m, 2H),7.26-7.20(m,1H); 6.70(d,1H); 5.19(s,2H); 3.77(s,3H)。



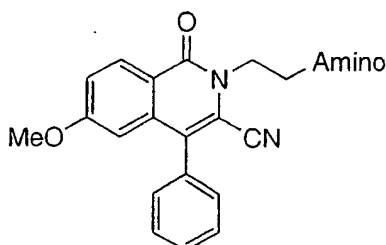
步骤 H:2-(2-氨基-(5,6,7,8-四氢-1-萘基)乙基)-3-氰基-6-甲氧基-4-苯基-
2H-异喹啉-1-酮(8)

将 7(25.0mg,0.0786mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(25.0mg,0.118mmol)和 1-氨基-5,6,7,8-四氢萘(12.0mg,0.0786mmol)在二氯甲烷(0.250mL)中的溶液在 Ar 下和在室温下搅拌 48 小时。加入饱和碳酸氢钠,有机相通过含有碳酸镁(无水)的 pasteur 移液管。真空蒸发溶剂,随后用乙醚研制得到 8 固体。

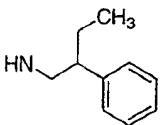
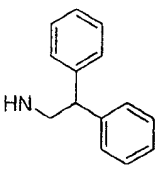
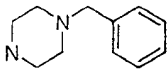
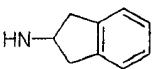
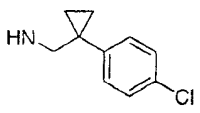
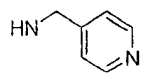
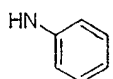
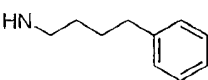
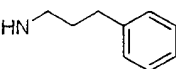
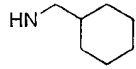
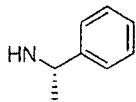
¹H NMR (CHCl₃, 300 MHz) δ 8.48 (d, 1H); 7.54 (m, 3H); 7.35 (m, 2H); 7.23 (dd, 1H); 6.92 (m, 1H); 6.61 (d, 1H); 6.46 (m, 2H); 4.65 (m, 2H); 4.37 (m, 1H); 3.76 (s, 3H); 3.70 (m, 2H); 2.70 (m, 2H); 2.41 (m, 2H); 1.86 (m, 2H); 1.71 (m, 2H).

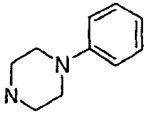
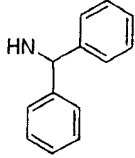
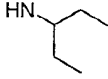
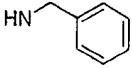
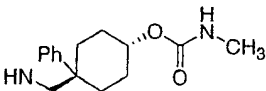
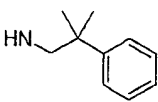
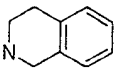
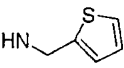
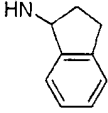
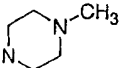
通过在步骤 H 中替代合适的胺，基本上按照上述实施例 I 制备 8 的方法制备化合物 9-46(表 1)。尽管实施例 I，步骤 H 描述了进行还原胺化反应的具体设定的条件，但应理解将需要所述手段的改进或其它标准手段的使用以获得任何或全部化合物 9-46。所述改进和替代的手段将是已知的，对本领域任何技术人员是可执行的。

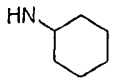
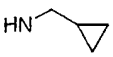
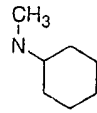
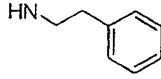
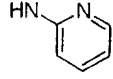
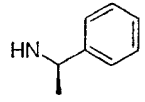
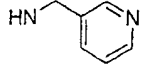
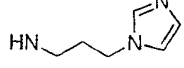
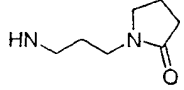
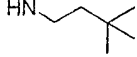
表 1: 化合物 9-46 的数据

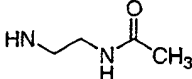
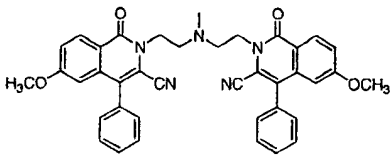


化合物	氨基	MS [M + H] ⁺
9		374.19

<u>10</u>		452.23
<u>11</u>		500.23
<u>12</u>		479.25
<u>13</u>		436.20
<u>14</u>		484.18
<u>15</u>		411.18
<u>16</u>		396.16
<u>17</u>		452.23
<u>18</u>		438.21
<u>19</u>		376.20
<u>20</u>		416.23
<u>21</u>		424.20

<u>22</u>		465.22
<u>23</u>		388.20
<u>24</u>		486.21
<u>25</u>		376.20
<u>26</u>		410.18
<u>27</u>		565.27
<u>28</u>		452.23
<u>29</u>		436.20
<u>30</u>		416.14
<u>31</u>		436.20
<u>32</u>		403.21
<u>33</u>		390.18

<u>34</u>		362.18
<u>35</u>		402.21
<u>36</u>		374.18
<u>37</u>		416.23
<u>38</u>		424.20
<u>39</u>		397.16
<u>40</u>		424.20
<u>41</u>		411.18
<u>42</u>		428.20
<u>43</u>		445.22
<u>44</u>		404.23

45		405.19
46		636.25

实施例 II

3-氰基-2-(2-羟基乙基)-6-甲氧基-4-苯基-2H-异喹啉-1-酮(47)的制备

将 7(250mg,0.786mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(333mg,1.57mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液在室温下搅拌 24 小时,加入饱和碳酸氢钠,混合物用二氯甲烷(3x)提取。合并的有机提取物用硫酸镁(无水)干燥和过滤。滤液真空浓缩得到 47白色固体。

$^1\text{H NMR}(\text{CHCl}_3, 300\text{MHz})\delta$ 8.46(d,1H); 7.55(m,3H); 7.42(m,2H); 7.23(dd,1H), 6.67(d, 1H); 4.55(m,2H); 4.10(m,2H); 3.76(s,3H); 2.55(m,1H)。

实施例 III

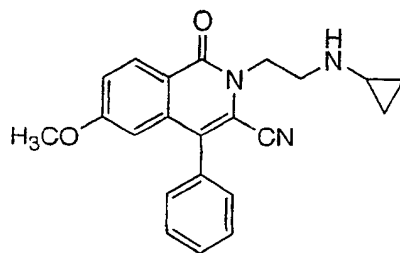
2-(2-氯乙基)-3-氰基-6-甲氧基-4-苯基-2H-异喹啉-1-酮(48)的制备

在氮气下向 47(217mg,0.679mmol)和二异丙基乙胺(0.153mL,0.883mmol)在二氯甲烷(2mL)中的溶液中加入甲磺酰氯(0.068mL,0.883mmol)。在 3 小时后,加入饱和碳酸氢钠溶液,混合物用二氯甲烷(3x)提取。合并的有机提取物用硫酸镁(无水)干燥并过滤。滤液真空浓缩得到无色油,它经快速柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)得到 48浅色固体。

$^1\text{H NMR}(\text{CHCl}_3, 300\text{MHz})\delta$ 8.46(d,1H); 7.56(m,3H); 7.43(m,2H); 7.22(dd,1H), 4.65(t,2H); 3.96(t,2H); 3.75(s,3H)。

实施例 IV

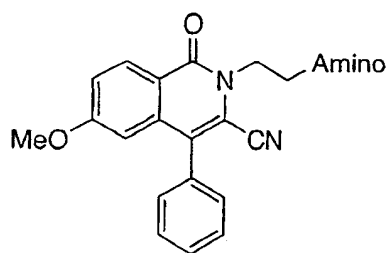
3-氰基-2-(2-(环丙基氨基)乙基)-6-甲氧基-4-苯基-2H-异喹啉-1-酮(49)的制备



在氮气下在螺纹玻璃管中混合 **48**(40.0mg,0.118mmol)、环丙胺(0.500mL, 7.23mmol)和甲醇(5mL), 将管密封, 在 80℃油浴中加热。24 小时后, 将管冷却, 管内物质真空蒸发, 加入饱和碳酸氢钠, 得到的混合物用二氯甲烷(3x)提取。合并的有机提取物用硫酸镁(无水)干燥并过滤, 滤液真空浓缩得到黄色油, 它用己烷/乙酸乙酯研制得到 **49** 白色固体。

MS[M +H]⁺ 360.2。

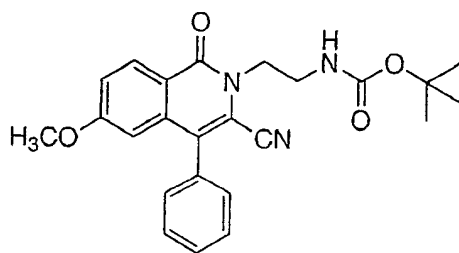
通过替代合适的胺, 基本上按照上述实施例 IV 制备 **49** 的方法制备化合物 **50-56**(表 2)。尽管实施例 IV 描述了具体设置的条件, 但应理解将需要所述手段的改进或其它标准手段的使用以获得任何或全部化合物 **50-56**。所述改进和替代的手段将是已知的, 对本领域任何技术人员是可执行的。

表 2: 化合物 50-56 的数据

化合物	氨基	MS [M + H] ⁺
<u>50</u>		348.2
<u>51</u>		467.2
<u>52</u>		495.2
<u>53</u>		495.2
<u>54</u>		495.2
<u>55</u>		483.2
<u>56</u>		533.2

实施例 V

[2-(3-氰基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1H-异喹啉-2-基)-乙基]-氨基甲酸叔丁基酯(56a)的制备

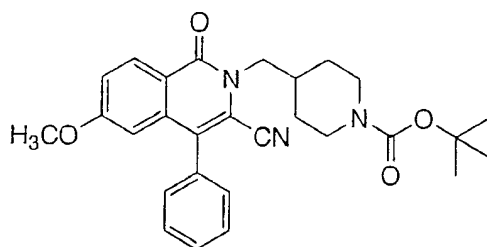


基本上按照上述实施例 I 描述的化合物 8 的方法, 通过使用 N-(2-氨基乙基)-氨基甲酸叔丁基酯代替步骤 D 的氨基二乙缩醛制备化合物 56a。

$^1\text{H NMR}(\text{CHCl}_3, 300\text{MHz})\delta$ 8.46(d, 1H); 7.60-7.50(m, 3H); 7.50-7.40(m, 2H); 7.22 (dd, 1H), 6.66(d, 1H); 5.00(s, br, 1H); 4.45(m, 2H); 3.75(s, 3H); 3.65(m, 2H); 1.30(s, 9H)。

实施例 VI

12-(3-氰基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1H-异喹啉-2-基)-甲基哌啶-4-基]-氨基甲酸叔丁基酯(57)的制备

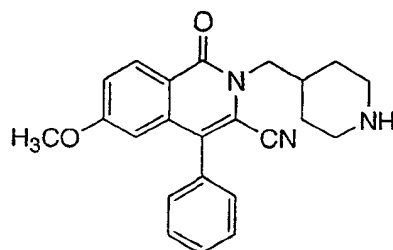


基本上按照上述实施例 I 描述的化合物 8 的方法, 通过使用 N-(4-氨基甲基哌啶基)氨基甲酸叔丁基酯代替步骤 D 的氨基二乙缩醛制备化合物 57。

$^1\text{H NMR}(\text{CHCl}_3, 300\text{MHz})\delta$ 8.46(d, 1H); 7.58-7.52(m, 3H); 7.46-7.38(m, 2H); 7.22 (dd, 1H), 6.66(d, 1H); 4.25-4.05(m, br, 4H); 3.76(s, 3H); 2.68(m, 2H); 2.16(m, 1H); 1.70(m, 2H); 1.48(m, 11H)。

实施例 VII

3-氰基-6-甲氧基-4-苯基-2-[(哌啶-4-基)甲基]-2H-异喹啉-1-酮盐酸盐(58)的制备

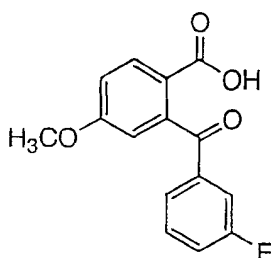


将 57(200mg,0.423mmol)在乙酸乙酯(100mL)中的溶液在冰浴中冷却,用氯化氢气体处理 10 分钟。得到的溶液搅拌 1.5h,随后温热到室温,真空蒸发溶剂得到 58白色固体。

MS[M + H]⁺ 374.2。

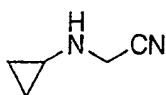
实施例 VIII

2-环丙基-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈(61)的制备



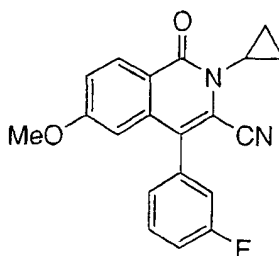
步骤 A:2-(3-氟苯甲酰基)-4-甲氧基苯甲酸(59)

在-78℃下 90 分钟内将 s-丁基锂(52mL,1.4 M 戊烷溶液,72 mmol)加入 p-茴香酸(5 g,33 mmol)和 TMEDA(11 ml,72 mmol)在 THF(80 mL)中的溶液中。在搅拌 15 分钟后,一次加入 3-氟苯甲酸乙酯(5 mL,40 mmol),反应混合物搅拌 15 分钟,随后用水(20 mL)骤冷。随后将反应混合物温热到室温,倾入水(1.5 L)中,加入 1N NaOH(30ml),反应混合物用 EtOAc 提取。弃掉提取物,水相用浓缩盐酸酸化到 pH 1,用 EtOAc 提取。干燥(Na₂SO₄)和浓缩得到残余物,它在己烷/EtOAc 中重结晶得到标题化合物 59白色固体。



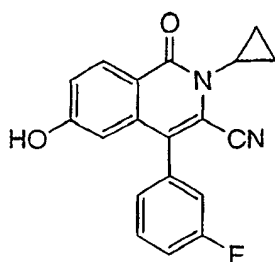
步骤 B:(环丙基氨基)乙腈(60)

在 0℃将甲醛(37 wt%水溶液,13.4 ml,175 mmol)加入亚硫酸氢钠(18.2 g, 175 mmol)在水(64 ml)中的溶液,在搅拌 1.5 h 后,一次迅速加入环丙胺(12 ml, 175 mmol)。反应混合物温热到室温,搅拌 1.5 h,加入 KCN(11.4 g, 175 mmol)在水(25 ml)中的溶液,反应混合物搅拌过夜。反应混合物用苯提取,提取物用 Na₂SO₄ 干燥。浓缩得到所需产物黄色油,它无需纯化而使用。

**步骤 C : 2-环丙基-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈(61)**

将酸 59(3.2g,11.7 mmol)与甲苯共沸,随后溶解在无水二氯甲烷(50 mL)中,加入磺酰氯(2.8 ml,17.6 mmol),随后加入 5 滴无水 DMF,得到的混合物回流加热 30 分钟。在冷却到室温后,减压除去挥发组分,残余物与甲苯共沸。将得到的物质溶解在无水甲苯(50 mL)中,向其中加入胺(1.7 g,17.6 mmol)和 2,6-二甲基吡啶(2.7 ml,23.5 mmol),得到的混合物回流加热过夜。随后加入 EtOH(50 ml)和 NaOMe(4.4 M 甲醇溶液, 8 ml,35 mmol),使混合物冷却到 80℃,搅拌 30 分钟。将反应物进一步冷却到室温,用水稀释,用 EtOAc 提取。合并的有机物用 1N 盐酸洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥,过滤和真空浓缩。残余物通过由热己烷/EtOAc 和己烷重结晶纯化得到固体 61。

实施例 IX**2-环丙基-4-(3-氟苯基)-6-羟基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈(62)制备**

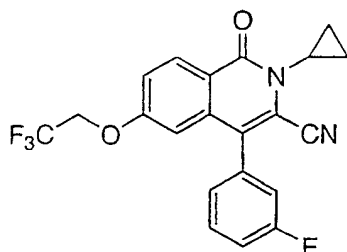


将二甲醚 **61** (3 g, 9 mmol) 和 NaCN (3.5 g, 72 mmol) 在 DMSO 中的混合物在 160℃ 加热 3 小时, 将混合物冷却, 用水稀释, 用浓盐酸酸化, 随后用 EtOAc 提取。合并的有机提取物用 1N NaOH 碱化, 用洗涤。水层用浓盐酸酸化, 随后用 EtOAc 提取。用 Na₂SO₄ 干燥, 真空浓缩得到残余物, 它通过由 EtOAc/己烷结晶纯化。

HRMS(ES) C₁₉H₁₄N₂O₂F, 理论值 321.1034, 测量值 321.1049。

实施例 X

2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,2-二氢异喹啉-3-腈(63)制备



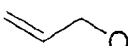
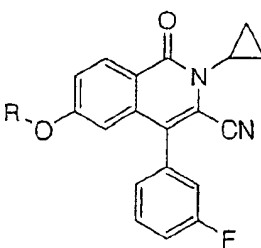
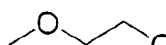
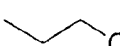
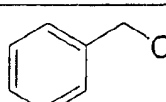
将酚 **62** (64 mg, 0.2 mmol)、K₂CO₃ (83 mg, 0.6 mmol) 和三氟乙基三氟甲磺酸酯 (70 mg, 0.3 mmol) 在 DMF (3 mL) 中的混合物在 50℃ 加热 30 分钟。将反应冷却, 倾入饱和含水 NaHCO₃ 中, 用 EtOAc 提取。合并的有机提取物用 1N 盐酸和盐水洗涤 1 次, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤和真空浓缩。残余物用 EtOAc/己烷研制得到所需产物 **63**。

HRMS(ES) C₂₁H₁₅N₂O₂F₄, 理论值 403.1064, 测量值 403.1053。

通过用合适的亲电试剂代替三氟乙基三氟甲磺酸酯, 基本上按照实施例 X 所述的制备化合物 **63** 的方法制备化合物 **64-69**。对本领域技术人员显然的是对某些化合物, 所述亲电试剂必须在使用前合适地保护。此外, 合适的保护和脱保护手段的选择对本领域任何技术人员是

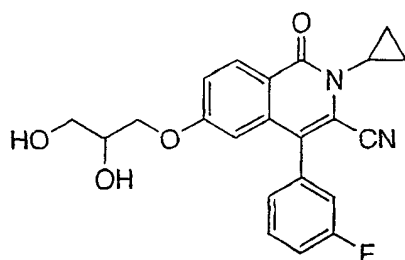
已知的和可执行的。

表 3: 化合物 64-69 的数据

化合物	RO	式	HRMS 理论值	HRMS (ES) 测量值
<u>64</u>			C ₂₂ H ₁₈ N ₂ O ₂ F	361.1347 361.1342
<u>65</u>		C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₂ F	379.1453 379.1446	
<u>66</u>		C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₂ F	349.1347 349.1348	
<u>67</u>		C ₂₀ H ₁₅ N ₂ O ₂ F ₂	353.1096 353.1114	
<u>68</u>		C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₂ F	363.1504 363.1497	
<u>69</u>		C ₂₆ H ₂₀ N ₂ O ₂ F	411.1504 411.1492	

实施例 XI

2-环丙基-6-(2,3-二羟基丙氧基)-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈(70)的制备



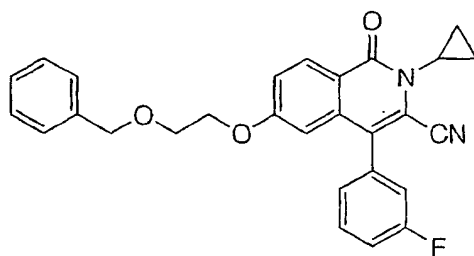
向烯丙基醚 64(40 mg, 111 μmol)在丙酮(6 mL)和水(2.5mL)中的溶液中加入 OsO₄(0.15mL, 2.5 wt%叔丁醇溶液, 11 μmol)和 NMO(16

mg,133 mmol)。在室温下搅拌 4 小时后，混合物倾入饱和 $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{SO}_3$ 的 1:1 混合物中，用 EtOAc 提取。合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥，过滤和真空浓缩，残余物用热己烷/EtOAc 研制得到所需产物 **70**。

HRMS(ES) $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}$, 理论值 395.1402, 测量值 395.1402。

实施例 XII

6-[2-(苄氧基)乙氧基]-2-环丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈(71)的制备

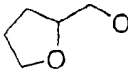
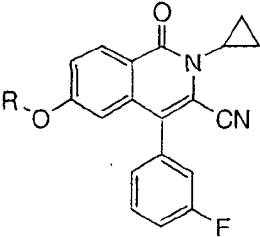
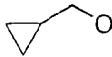
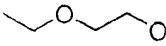
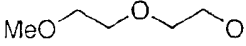
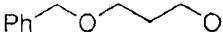
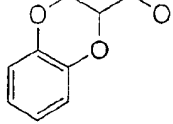
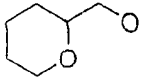
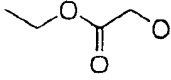
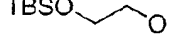
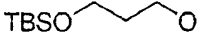
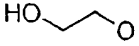


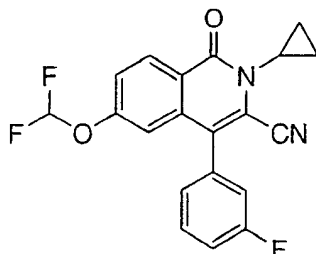
将酚 **62**(80 mg,0.25mmol)、 K_2CO_3 (104 mg,0.75 mmol)和苄氧基乙基溴(64 mg,0.3 mmol)在 DMF(3mL)中的混合物在微波反应器中在 120 $^{\circ}\text{C}$ 加热 15 分钟。过滤混合物，直接用自动高压色谱仪纯化。

HRMS(ES) $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}$, 理论值 455.1766, 测量值 455.1766。

通过用合适的亲电试剂代替苄氧基乙基溴，基本上按照实施例 XII 所述的制备化合物 **71** 的方法制备化合物 **72-82**。对本领域技术人员显然的是对某些化合物，所述亲电试剂必须在使用前合适地保护。此外，合适的保护和脱保护手段的选择对本领域任何技术人员是已知的和可执行的。

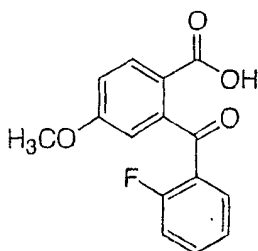
表 4: 化合物 72-82 的数据

化合物	RO	式	HRMS	
			理论值	(ES) 测量值
<u>72</u>			C ₂₄ H ₂₂ N ₂ O ₃ F	405.1609 405.1595
<u>73</u>		C ₂₃ H ₂₀ N ₂ O ₂ F	375.1504	375.1495
<u>74</u>		C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₃ F	393.1609	393.1609
<u>75</u>		C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₄ F	423.1715	423.1705
<u>76</u>		C ₂₉ H ₂₆ N ₂ O ₃ F	469.1922	469.1937
<u>77</u>		C ₂₈ H ₂₂ N ₂ O ₄ F	469.1558	469.1562
<u>78</u>		C ₂₅ H ₂₄ N ₂ O ₃ F	419.1766	419.175
<u>79</u>			LRMS	407.2
<u>80</u>			LRMS	479.2
<u>81</u>			LRMS	493.45
<u>82</u>		C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₃ F	365.1926	365.1923

实施例 XIII**2-环丙基-6-(二氟甲氧基)-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈(83)的制备**

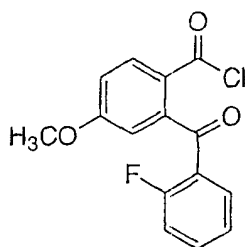
将酚 62(105 mg, 0.33 mmol)溶解在 DMF(5 mL)中,加入 K_2CO_3 (136 mg, 0.98 mmol), 混合物在密封管中冷却到 0℃。氟里昂通过混合物鼓泡 5 分钟, 随后密封容器, 在 100℃加热 15 小时。混合物冷却到室温, 倾入 $NaHCO_3$ (饱和), 用 EtOAc 提取。合并的有机提取物用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤和真空浓缩。残余物用自动快速色谱法(100/0-0/100 Hex/EtOAc)纯化得到所需产物 83。

HRMS(ES) $C_{20}H_{13}N_2O_2F_3$, 理论值 371.1002, 测量值 371.1003。

实施例 XIV**4-(2-氟苯基)-6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈(86)的制备****步骤 A: 2-(2-氟苯甲酰基)-4-甲氧基苯甲酸(84)**

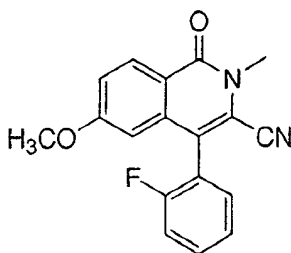
将 4-(甲氧基)苯甲酸(5.00 g, 32.9 mmol)与甲苯共沸三次, 随后溶解在 80mL 无水 THF 中, 加入 TMEDA(10.9mL, 72.3 mmol), 混合物冷却到 -78℃。在 30 分钟内滴加 s-BuLi(51.6mL 的 1.40 M 环己烷溶液, 72.3 mmol), 溶液搅拌 15 分钟, 一次加入 2-氟苯甲酸甲酯(5.02mL, 39.4 mmol), 在搅拌 15 分钟后, 反应用 20mL 水骤冷。混合

物温热到室温，倾入 1.5 L 水中，加入 30mL 1N NaOH，水层用 EtOAc 提取 1 次；随后放弃有机层。水层用浓盐酸酸化至 pH = 1，随后用 EtOAc 提取两次。合并的有机均聚物用 Na₂SO₄ 干燥，过滤和真空浓缩。粗残余物用 SiO₂ 快速色谱法(40-100% EtOAc/己烷)纯化得到所需产物 (4.72 g, 52% 收率) 白色固体。ESI+ MS: 275.2[M+H]⁺。



步骤 B: 2-(2-氟苯甲酰基)-4-甲氧基苯甲酰基氯(85)

向 2-(2-氟苯甲酰基)-4-甲氧基苯甲酸(84)(2.05 g, 7.48 mmol) 在 50 mL 二氯甲烷中的溶液中加入磺酰氯，随后加入 3 滴 DMF。反应温热到回流，1 小时后，LC-MS(用吡咯烷/ACN/H₂O 骤冷的等分液)显示反应完全(ESI+ MS: 相应的吡咯烷酰胺: 328.2[M+H]⁺)。将反应物真空浓缩得到油，它无需纯化用于下一步骤。



步骤 C: 4-(2-氟苯基)-6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈(86)

向 2-(2-氟苯甲酰基)-4-甲氧基苯甲酰基氯(285 mg, 0.974 mmol) 在甲苯(10 mL)中的溶液中加入 2,6-二甲基吡啶(227 mL, 1.95 mmol)和(甲基氨基)腈(96 mL, 1.27 mmol)。将混合物回流加热，16 小时后，将溶液冷却到 0℃，加入 10 mL 乙醇，随后加入甲醇钠溶液(0.67 mL 4.37 M 甲醇溶液, 2.92 mmol)。将反应物加热到 80℃ 1 小时，随后冷却到室温，溶液在 EtOAc 和水之间分配，用 3N 盐酸溶液洗涤，用 Na₂SO₄ 干燥

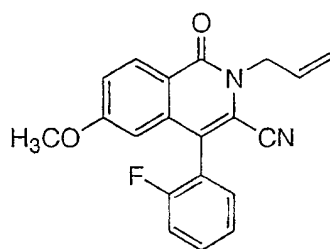
和真空浓缩得到白色固体。用 20% EtOAc/己烷研制得到标题产物 **86** 白色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.46(d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.55(m, 1H), 7.40(br t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.35(br t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.29(br t, $J = 9$ Hz, 1H), 7.22(br d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.56(br s, 1H), 3.84(s, 3H), 3.77(s, 3H) ppm.

HRMS(ES) $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{FN}_2\text{O}_2$ 准确质量计算值($\text{M}+\text{H}^+$): 309.1034 测量值 309.1028.

实施例 XV

2-烯丙基-4-(2-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈(87)的制备



按照实施例 XVII 的步骤 C 描述的方法, 用(甲基氨基)腈代替(烯丙基氨基)腈(来自实施例 VIII 步骤 B), 得到标题化合物 **87**。产物的质子 NMR 与标题化合物一致。

HRMS(ES) $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{O}_2$ 准确质量计算值($\text{M}+\text{H}^+$): 335.1191. 测量值 335.1188.

实施例 XVI

2-烯丙基-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈(88)的制备

基本上按照实施例 XIV 描述的方法, 通过替代合适的键试剂制备化合物 **88**。产物的质子 NMR 与标题化合物一致。

HRMS(ES) $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ 准确质量计算值($\text{M}+\text{H}^+$): 317.1298. 测量值 317.1285.

实施例 XVII

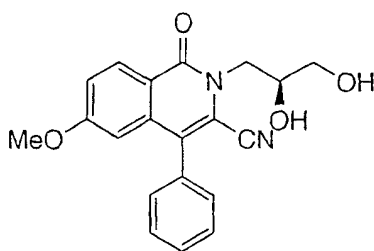
2-(2,3-二羟基丙基)-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈(89)的制备

将化合物 88(261 mg, 0.83 mmol)溶解在 24 mL 丙酮和 10 mL 水中, 加入 OsO_4 (Aldrich, 2.5%的 2-Me-2-丙醇溶液, 1.04 mL), 随后加入 NMO(116 mg, 1 mmol)。得到的混合物在室温下搅拌过夜, 用 1: 1 饱和 NaHCO_3 /饱和 Na_2SO_3 稀释。将其在 EtOAc 和含水 NaHCO_3 之间分配, 有机相用盐水洗涤一次。合并的水相用 EtOAc 洗涤一次, 干燥(Na_2SO_4), 浓缩得到标题化合物 89 浅棕色固体。

HRMS(ES) $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ 准确质量计算值($\text{M}+\text{H}^+$): 351.1339. 测量值 351.1351。

实施例 XVIII

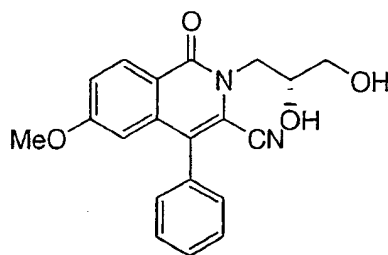
2-[(2S)-2,3-二羟基丙基]-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈(90)的制备



化合物 90, 化合物 88 的对映体经手性 HPLC 柱通过拆分制备。

实施例 XIX

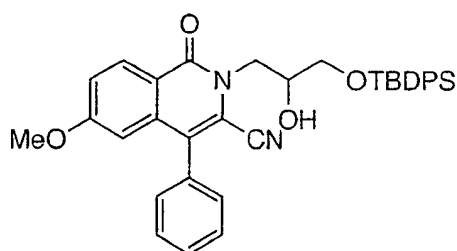
2-[(2R)-2,3-二羟基丙基]-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈(90)的制备



化合物 91, 化合物 88 的对映体经手性 HPLC 柱通过拆分制备。

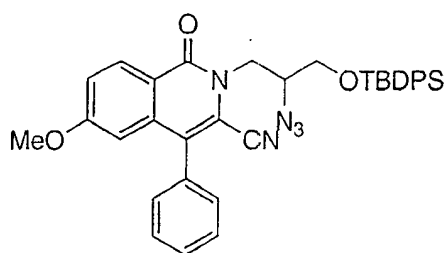
实施例 XX

2-(2-氨基-3-羟基丙基)-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈(95)的制备



步骤 A: 2-(3-([叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基)-2-羟基丙基)-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈(92)

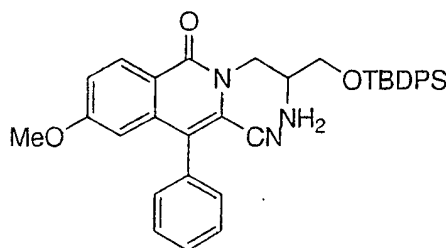
向二醇 88 (100 mg, 0.29 mmol) 在 CH_2Cl_2 (1.5 mL) 中的悬浮液中加入 TBDPSCl (86 mg, 0.32 mmol)、 Et_3N (0.052 mL, 0.37 mmol) 和 DMAP (7 mg, 0.06 mmol)。在室温下搅拌过夜后，反应混合物用饱和 NH_4Cl 骤冷，随后在 NH_4Cl 和 EtOAc 之间分配。有机相用盐水 (1 x) 洗涤，干燥 (Na_2SO_4) 和浓缩，粗产物用自动快速色谱法 9: 1-3: 2 己烷/EtOAc 纯化得到 92。



步骤 B: 2-(2-叠氮基-3-([叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基)丙基)-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈(93)

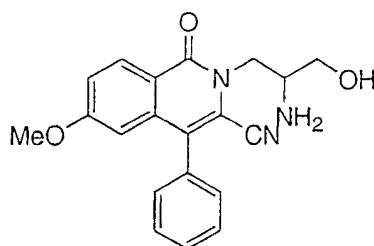
在 0℃ 向醇 92 (117 mg, 0.2 mmol) 在 CH_2Cl_2 (4 mL) 中的溶液中加入 MsCl (0.017 mL, 0.22 mmol)，随后加入 Et_3N (0.042 mL, 0.3 mmol)。在搅拌 4 小时后，反应在 CH_2Cl_2 和 NaHCO_3 之间分配，水相用 CH_2Cl_2 提取一次以上，将合并的提取物干燥 (Na_2SO_4)。过滤和浓缩得到残余物，将其溶解在 DMF (8 mL) 中，加入叠氮化钠 (129 mg, 2 mmol)，反

应混合物加热到 80℃ 2 小时。将其冷却到室温，用 CH₂Cl₂ 稀释和过滤，浓缩和用自动快速色谱法 97: 3-65: 35 己烷/EtOAc 纯化得到叠氮化物 93。



步骤 C: 2-(2-氨基-3-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基]丙基)-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈(94)

向叠氮化物 93(39 mg, 0.064 mmol) 在 EtOAc(5 mL) 中的溶液中加入 25 mg 10% Pd/C 在 EtOAc 中的浆料，得到的混合物在 45 psi 下氢化过夜，过滤和浓缩得到胺 94。



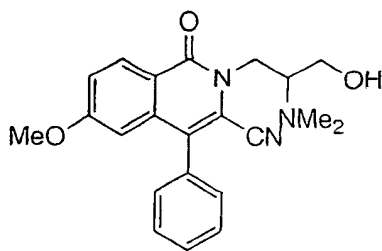
步骤 D: 2-(2-氨基-3-羟基丙基)-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈(95)

在室温下向 94(37 mg, 0.063 mmol) 在 THF 中的溶液中加入在 THE(1.5 mL) 中的 1M TBAF, 2 小时后，反应混合物在 EtOAc 和 1N HCl 之间分配。有机相用 1N HCl 洗涤一次以上，合并的水相用 NaOH 碱化，随后用 CH₂Cl₂(3x) 提取。有机相干燥(Na₂SO₄)和浓缩后得到残余物，它经高压快速色谱法(0-10% MeOH(NH₃)/EtOAc)纯化得到 95。

HRMS(ES) C₂₀H₁₉N₃O₃ 准确质量计算值(M+H⁺): 350.1499. 测量值 350.1504。

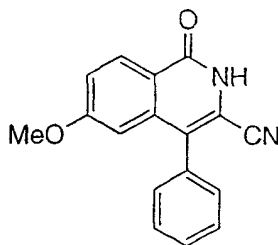
实施例 XXI

2-[2-(二甲基氨基)-3-羟基丙基]-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹

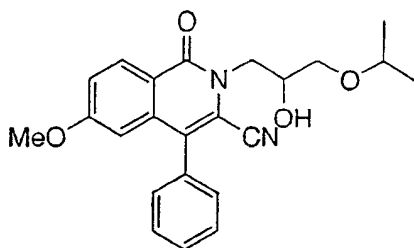
啉-3-腈(96)的制备

基本上按照实施例 XX 制备化合物 95 所述的方法, 通过用二甲胺替代步骤 B 中的叠氮化钠和省略步骤 C 制备氨基醇 96。

HRMS(ES) $C_{22}H_{23}N_3O_3$ 准确质量计算值(M+H⁺): 378.1812 测量值 378.1802。

实施例 XXII2-(2-羟基-3-异丙氧基丙基)-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈(98)的制备步骤 A : 6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈(97)

将烯丙基醚 88(0.5g,1.6 mmol)溶解在二噁烷(10 mL)中, 加入三乙胺(0.55 mL,4 mmol)和甲酸(0.12 mL,3.2 mmol), 反应混合物用氩气吹扫。加入 $Pd(PPh_3)_4$ (91 mg,0.08 mmol), 混合物在 Ar 气流下加热到 100 °C 1.5 h, 在冷却时形成沉淀。它通过过滤分离得到 97 白色固体。



步骤 B: 2-(2-羟基-3-异丙氧基丙基)-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈(98)

向 97 (52 mg, 0.19 mmol) 在 iPrOH (3 mL) 中的悬浮液中加入吡啶 (0.03 mL, 0.38 mmol) 和缩水甘油基异丙基醚 (0.047 mL, 0.38 mmol)。得到的混合物回流加热过夜，冷却到室温。将其在 EtOAc 和 NaHCO₃ 间分配，有机相用盐水洗涤，干燥 (Na₂SO₄) 和浓缩。产物 98 用自动快速色谱法 (20-50% EA/Hex) 纯化。

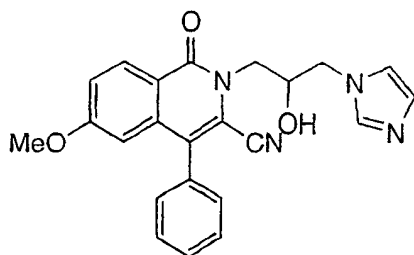
HRMS(ES) C₂₃H₂₄N₂O₄ 准确质量计算值 (M+H⁺): 393.1809. 测量值 393.1806。

实施例 XXIII

2-[2-羟基-3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈(100)的制备

步骤 A: 6-甲氧基-2-(环氧乙烷-2-基甲基)-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈(99)

在室温下向二醇 89 (352 mg, 1 mmol) 和 PPTS (12 mg, 0.05 mmol) 在 CH₂Cl₂ (10 mL) 中的悬浮液中加入三甲基原乙酸酯 (0.153 mL, 1.2 mmol)，在 2 分钟内得到透明溶液。在 RT 搅拌 3.5 h 后，浓缩反应混合物。残余物溶解在 CH₂Cl₂ (10 mL) 中，加入乙酰基溴 (0.089 mL, 1.2 mmol)，在 RT 搅拌 1.5 h 后，浓缩反应混合物。将残余物溶解在 2 mL MeOH (2 mL) 中得到橙棕色悬浮液，加入 K₂CO₃ (153 mg, 1.1 mol)，得到的混合物在室温下搅拌 2 h。随后在饱和 NH₄Cl 和 CH₂Cl₂ 之间分配，水相用 CH₂Cl₂ 洗涤一次以上，提取物干燥 (Na₂SO₄) 和浓缩。产物 99 用自动快速色谱法 (40-80% EA/Hex) 纯化。



步骤 B: 2-[2-羟基-3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-

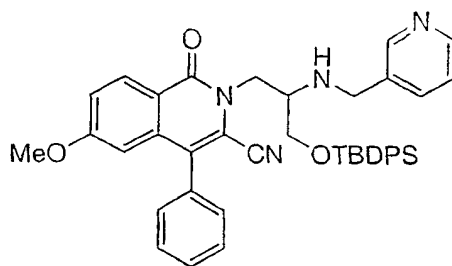
1,2-二氢异喹啉-3-腈(100)的制备

将咪唑(77 mg, 1.13 mmol)加入环氧化物 99(75 mg, 0.23 mmol)在 iPrOH (2.5 mL)中的悬浮液中, 得到的混合物回流加热, 在 10 分钟内得到透明溶液。2 小时后反应混合物冷却, 随后在 CH₂Cl₂ 和 NaHCO₃ 之间分配。水相用 CH₂Cl₂ 提取一次以上, 合并的有机物经干燥(Na₂SO₄)和浓缩, 产物 100 用自动快速色谱法(0-10% EA/Hex)纯化。

HRMS(ES)C₂₃H₂₀N₄O₃ 准确质量计算值(M+H⁺): 401.1608. 测量值 401.1608。

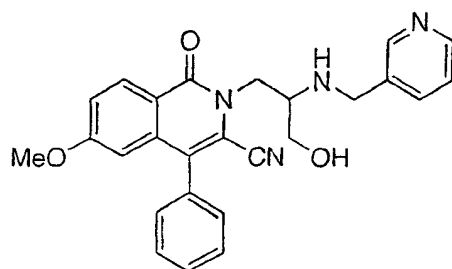
实施例 XXIV

2-{3-羟基-2-[(吡啶-3-基甲基)氨基]丙基}-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈(102)的制备



步骤 A: 2-{3-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基}-2-[(吡啶-3-基甲基)氨基]-丙基}-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3 腈(101)

向胺 94(51 mg, 0.075 mmol)在二氯乙烷(2 mL)中的溶液中加入吡啶 3- 甲醛(0.017 mL, 180 mmol), 在 RT 搅拌 15 分钟后, 加入 NaBH(OAc)₃(48 mg, 0.23 mmol)。在搅拌过夜后, 加入 1.2 当量醛和 1.5 当量 NaBH(OAc)₃。在搅拌 5h 后, 反应混合物用 NaHCO₃/EtOAc 稀释, 搅拌 10 分钟。随后将其在 EtOAc 和 NaHCO₃ 之间分配, 有机相用盐水洗涤一次, 随后干燥(Na₂SO₄)和浓缩, 产物用自动快速色谱法(70-100% EtOAc/己烷)纯化。



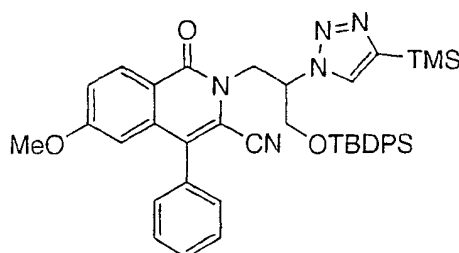
步骤 B : 2-[3-羟基-2-[(吡啶-3-基甲基)氨基]丙基]-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈(102)

将 TBAF(1M THF 溶液,0.15 mL,0.15 mmol)加入甲硅烷基醚 101 在 THF (2.5 mL)中的溶液中,在搅拌 2 小时后,反应混合物在 EtOAc 和 NaHCO₃ 之间分配。有机相用盐水洗涤一次,干燥(Na₂SO₄)和浓缩。产物用自动快速色谱法(0-8% MeOH(NH₃)/EtOAc)纯化。

HRMS(ES) C₂₆H₂₄N₄O₃ 准确质量计算值(M+H⁺): 441.1921.测量值 441.1907。

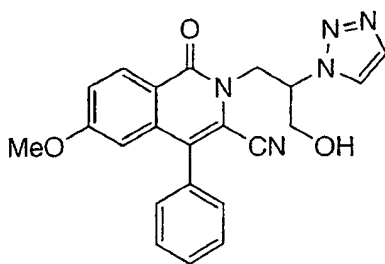
实施例 XXV

2-[3-羟基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙基]-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈(104)的制备



步骤 A: 2-[3-[(叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基]-2-[4-(三甲基甲硅烷基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙基]-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈(103)

将 TMS 乙炔(0.27 mL,1.9 mmol)加入叠氮化物 93(118 mg,0.19 mmol)在 DMF(1mL)中的溶液中,得到的混合物在密封管中在 80℃油浴中加热过夜,浓缩得到产物白色固体。



步骤 B : 2-[3-羟基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙基]-6-甲氧基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-腈(104)

向甲硅烷基醚 103(144 mg,0.2 mmol)在 THF(5 mL)中的溶液中加入 TBAF (1M THF 溶液,0.61 mL,0.61 mmol)溶液,在室温下搅拌过夜后,发生 O-脱甲硅烷基过程。加入 6 μ L AcOH,在 RT 持续搅拌过夜。反应混合物用 MeOH 稀释和浓缩。产物经自动快速色谱法(0-4% MeOH/EtOAc)纯化。

HRMS(ES) $C_{22}H_{19}N_5O_3$ 准确质量计算值(M+H⁺): 402.1561.测量值 402.1563。

实施例 XXVI

2-烯丙基-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈(105)的制备

基本上按照实施例 XIV 描述的方法,通过用合适的键试剂替代制备化合物 105,产物的质子 NMR 与标题化合物一致。

实施例 XXVII

2-(2,3-二羟基丙基)-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈(106)的制备

基本上按照实施例 XVII 制备化合物 89 描述的方法制备化合物 106。

实施例 XXVIII

4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代-2-(2-氧代乙基)-1,2-二氢异喹啉-3-腈(107)的制备

在 0℃将过碘酸钠(368 mg,1.72 mmol)在水(7mL)中的溶液加入二

醇 106 (0.96 mmol) 在 THF (15 mL) 中的溶液中, 7 小时后, 加入附加的 1.8 当量 NaIO_4 。反应混合物搅拌过夜, 随后在 EtOAc 和 NaHCO_3 之间分配, 水相用 EtOAc 提取, 将合并的提取物干燥 (MgSO_4), 浓缩得到所需产物 107。

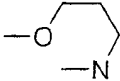
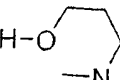
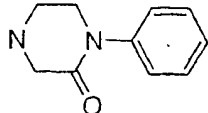
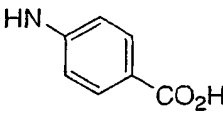
实施例 XXIX

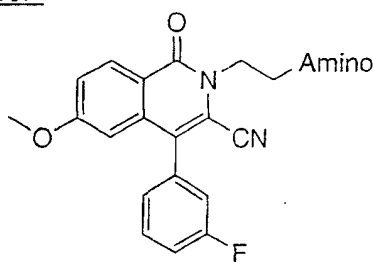
4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-2-(2-吗啉-4-基乙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈(108)的制备

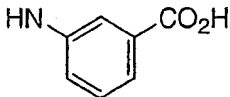
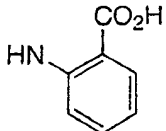
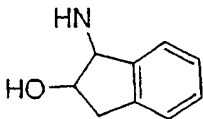
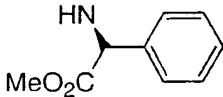
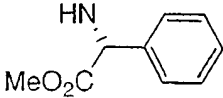
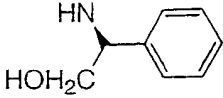
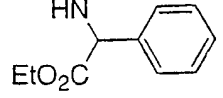
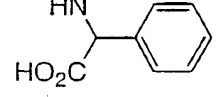
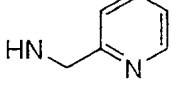
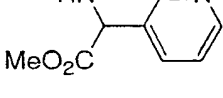
基本上按照实施例 I, 步骤 H 所述的制备化合物 8 的方法, 通过用吗啉作为反应的胺组分制备化合物 108。

通过在步骤 H 中替代合适的胺, 基本上按照上述实施例 I 制备化合物 8 的方法制备化合物 109-122 (表 5)。尽管实施例 I, 步骤 H 描述了进行还原胺化反应的具体设定的条件, 但应理解将需要所述手段的改进或其它标准手段的使用以获得任何或全部化合物 109-122。所述改进和替代的手段将是已知的, 对本领域任何技术人员是可执行的。

表 5: 化合物 109-122 的数据

化合物	氨基	HRMS 理论值	HRMS (ES) 测量值
<u>109</u>		410.1874	410.1866
<u>110</u>		396.1718	396.1712
<u>111</u>		497.1984	497.1990
<u>112</u>		458.1511	458.1513



<u>113</u>		458.1511	458.1520
<u>114</u>		458.1511	458.1529
<u>115</u>		470.1875	470.1865
<u>116</u>		486.1824	486.1804
<u>117</u>		486.1824	486.1814
<u>118</u>		458.1875	458.1875
<u>119</u>		500.1980	500.1991
<u>120</u>		472.1667	472.1671
<u>121</u>		429.1721	429.1733
<u>122</u>		487.1776	487.1805

实施例 XXX

6-甲氧基-2-甲基-4-(2-甲基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈(129)的制备

步骤 A:2-羟基-4-甲氧基苯甲酰基氯(123)

向 2-羟基-p 茴香酸(0.2g,1.2 mmol)在 DCE(8 mL)中的溶液中加入

磺酰氯(0.13 mL, 1.8 mmol)和 1 滴 DMF, 在室温下搅拌 4.5h 后, 将反应混合物浓缩, 用苯共沸几次得到酰氯 123 白色固体(222 mg)。

步骤 B: N-((氰基甲基)-2-羟基-4-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺(124)

向酰氯 123(22.2 g, 119 mmol)在 DCE(500mL)中的溶液中加入 N-甲基乙腈(11 mL, 143 mmol)和 2,6-二甲基吡啶(21 mL, 178 mmol)。得到的混合物在室温下搅拌过夜, 随后用 EtOAc 稀释。有机层用 1N HCl(3x)洗涤, 随后用盐水洗涤。在用 MgSO₄ 干燥后, 将其浓缩得到酰胺 124(25 g)。

步骤 C: 2-((((氰基甲基)(甲基)氨基)羰基)-5-甲氧基苯基三氟三氟甲磺酸盐(125)

向酚 124(1.31g, 5.9 mmol)在甲醇(18mL)中的溶液中加入 Hunig's 碱(1.5mL, 8.9mmol), 反应混合物冷却到 0℃, 随后加入 N-苯基三氟甲亚酰胺(3.2g, 8.9 mmol)。在室温下搅拌过夜, 随后将反应混合物浓缩, 残余物用快速色谱法(在己烷中的 10-0% EtOAc)纯化, 产物 125 是无色液体(1.6g)。

步骤 D: 2-((((氰基甲基)(甲基)氨基)羰基)-5-甲氧基苯甲酸甲酯(126)

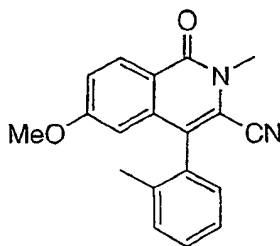
将一氧化碳鼓泡通过三氟甲磺酸盐 125(1.6g, 4.5 mmol)和三乙胺(1.4mL, 10.3 mmol)在 DMSO(30mL)和 MeOH(15 mL)中的溶液 5 分钟, 加入乙酸钨(60 mg, 0.27 mmol)和 DPPF(296 mg, 0.54 mmol), 反应混合物在 70℃在用气球维持的一氧化碳气氛下加热过夜。将反应混合物冷却, 在 EtOAc 和水之间分配。水层用 EtOAc 提取, 合并的有机物用半饱和的盐水洗涤。干燥(MgSO₄)、浓缩和快速色谱法(在己烷中的 10-70% EtOAc, 含有 5% MeOH)得到酯 126(0.69 g)。

步骤 E: 4-羟基-6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈(127)

将 NaOMe(4.4M MeOH 溶液, 1.2 mL, 5.3 mmol)加入酯 126(0.69g, 2.6 mmol)在 MeOH(20 mL)中的溶液, 得到的混合物回流加热 2 小时。随后将其冷却, 加入在乙醚(5.5 mL)中的浓 1M HCl, 过滤混合物, 浓缩得到产物 127 黄褐色固体(0.87 g)。

步骤 F: 3-氰基-6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基三氟甲磺酸盐(128)

基本上如上述步骤 C 将酚 127 转化为三氟甲磺酸盐 128。



步骤 G : 6-甲氧基-2-甲基-4-(2-甲基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈 (129)

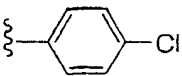
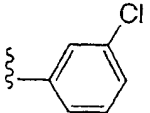
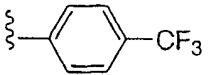
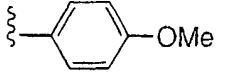
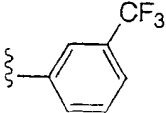
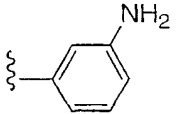
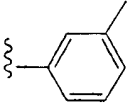
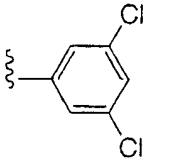
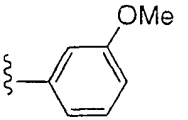
将三氟甲磺酸盐 (100 mg, 0.276 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (13 mg, 0.014 mmol)、 Cy_3P (8 mg, 0.028 mmol)、O-甲基苯硼酸 (41 mg, 0.304 mmol) 和碳酸铯 (108 mg, 0.331 mmol) 在二噁烷 (1 mL) 中的混合物在密封管中在 110℃ 加热过夜。反应混合物过滤，浓缩，残余物用自动快速色谱法纯化得到所需产物 129。

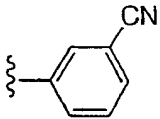
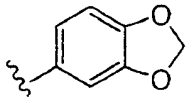
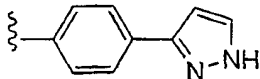
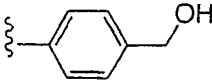
HRMS(ES) $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$, 理论值 305.1285, 实验值 305.1277。

基本上按照在实施例 XXXII 中制备化合物 133 所述的方法，通过在步骤 G 中替代合适的硼酸或酯制备化合物 130-146 (表 6)。尽管实施例 XXX，步骤 G 描述了用于进行 Suzuki 反应的具体设定的条件，但应理解所述手段的改进或使用其它标准手段将是需要的，以得到任何或所有化合物 130-142。所述改进和替代手段是本领域技术人员已知的和可执行的。

表 6: 化合物 130-142 的数据



化合物	芳基	HRMS 理论值	HRMS (ES) 测量值
<u>130</u>		325.0739	325.0734
<u>131</u>		325.0739	325.0733
<u>132</u>		359.1002	359.0994
<u>133</u>		321.1234	321.1228
<u>134</u>		359.1002	359.0991
<u>135</u>		306.1237	306.1233
<u>136</u>		305.1285	305.1276
<u>137</u>		359.0349	359.0348
<u>138</u>		321.1234	321.1227

<u>139</u>		316.1081	316.1085
<u>140</u>		335.1027	335.1020
<u>141</u>		281.1033	281.1033
<u>142</u>		321.1234	321.1231

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⁺ 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_{Kur} 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 平面膜片箝试验是系统初筛分, 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门离子通道。

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 μ g/ml 金霉素、1000 μ g/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 IonWorksTM 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、MgCl₂ 3.2、EGTA 3、N-2-羟基乙基哌嗪-N¹-2-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): CaCl₂ 0.90、KCl 2.67、KPO₄ 1.47、MgCl₂ 0.50、NaCl 138、NaPO₄ 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.)。

Kv1.5 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 μ 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 μ 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. 将化合物加入每个模板的孔中,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(IC₅₀)通过符合浓度响应数据的 Hill 方程式确定:对照%=100X(1+([药物]/IC₅₀)^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:

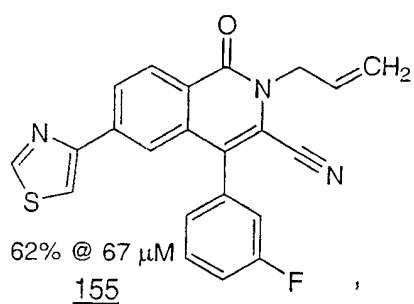
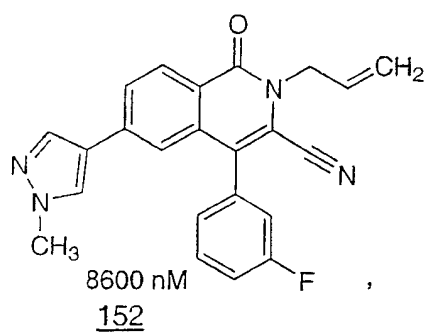
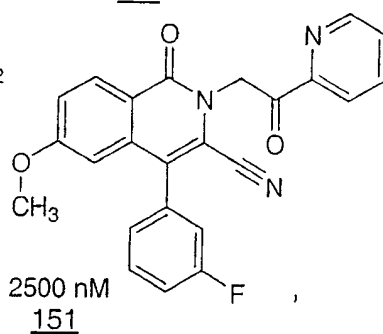
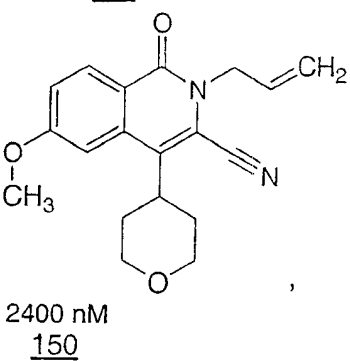
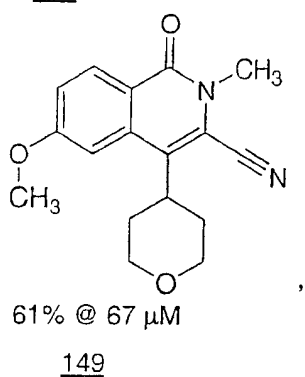
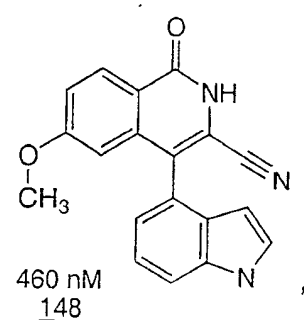
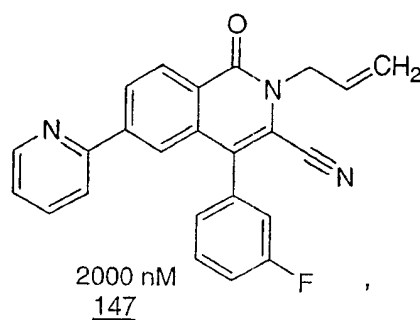
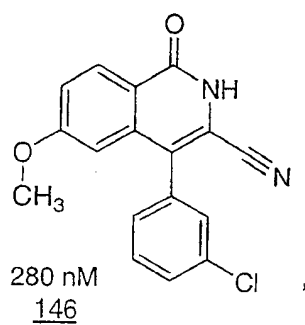
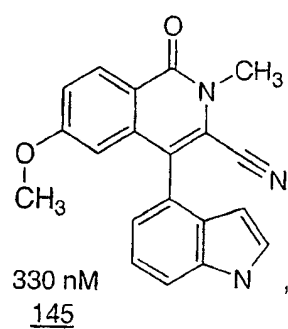
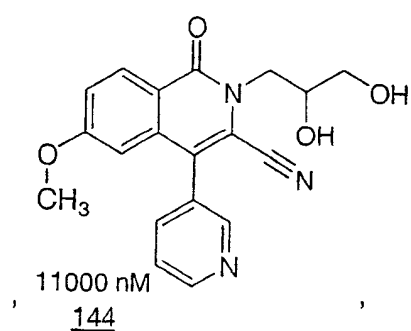
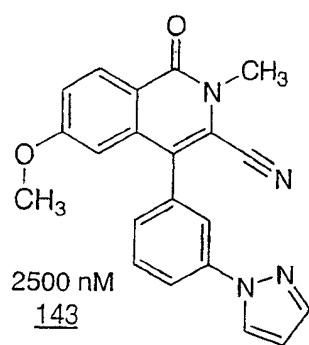
1) 密封阻力<50MΩ

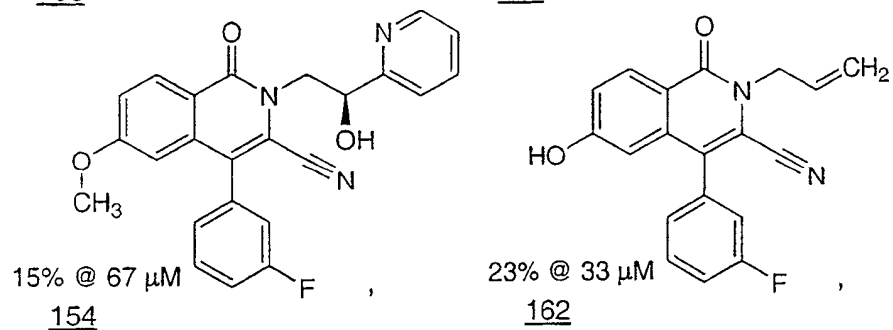
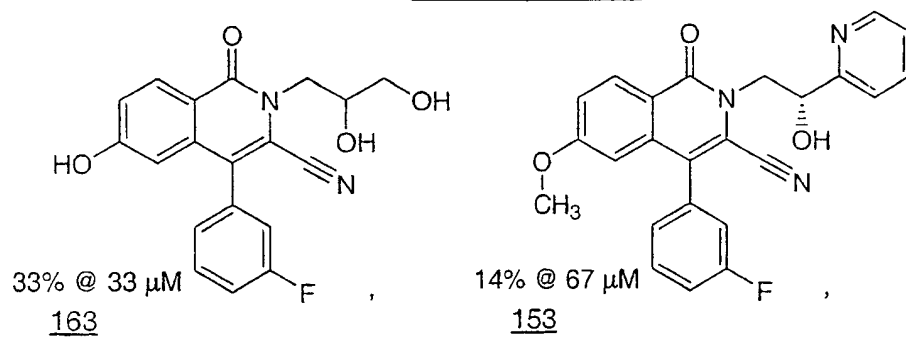
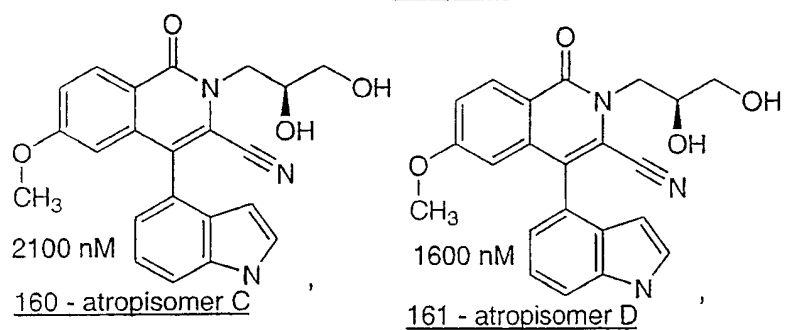
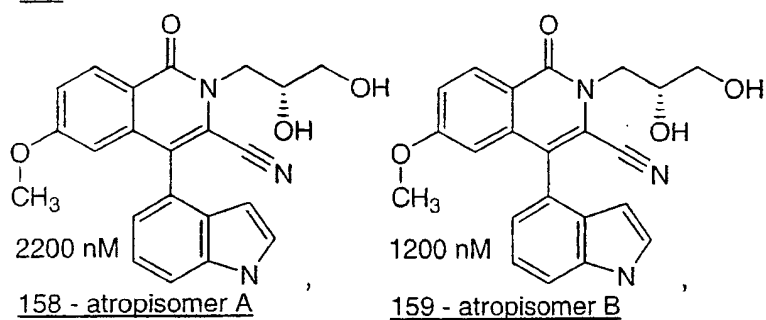
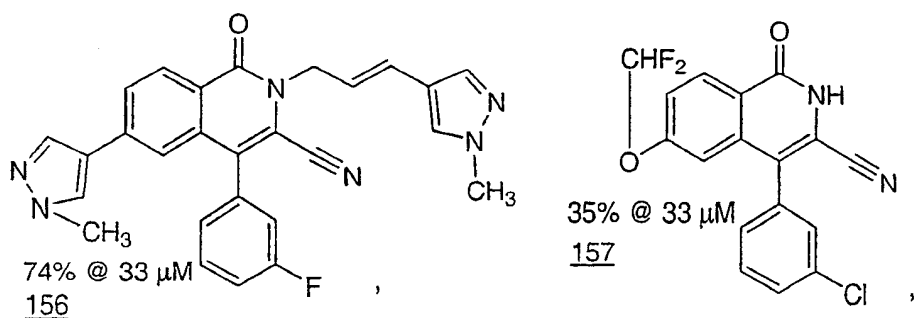
2) 在化合物加入前的基线度量>±100pA

3) 电流升高度量>0.2nA

4) 峰值电流<400pA。

在如上所述的高通量 Kv1.5 平面膜片箝试验中,上述列出的化合物在 33μM 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:





化合物名称:

- 6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-[3-(1H-吡唑-1-基)苯基]-1,2-二氢异喹啉-3-腈(143),
- 2-(2,3-二羟基丙基)-6-甲氧基-1-氧代-4-吡啶-3-基-1,2-二氢异喹啉-3-腈(144),
- 4-(1H-吡啶-4-基)-6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈(145),
- 4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈(146),
- 2-[2-烯丙基-3-氟基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]吡啶鎓三氟乙酸盐(147),
- 4-(1H-吡啶-4-基)-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈(148),
- 6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-(四氢-2h-吡喃-4-基)-1,2-二氢异喹啉-3-腈(149),
- 2-烯丙基-6-甲氧基-1-氧代-4-(四氢-2h-吡喃-4-基)-1,2-二氢异喹啉-3-腈(150),
- 4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧代-2-(2-氧代-2-吡啶-2-基乙基)-1,2-二氢异喹啉-3-腈(151),
- 2-烯丙基-4-(3-氟苯基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈(152),
- 4-(3-氟苯基)-2-(2-羟基-2-吡啶-2-基乙基)-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈(153),
- 4-(3-氟苯基)-2-(2-羟基-2-吡啶-2-基乙基)-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈(154),
- 2-烯丙基-4-(3-氟苯基)-1-氧代-6-(1,3-噻唑-4-基)-1,2-二氢异喹啉-3-腈(155),
- 4-(3-氟苯基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-[(2E)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙-2-烯-1-基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈(156),
- 4-(3-氟苯基)-6-(二氟甲氧基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈(157),
- 2-(2,3-二羟基丙基)4-(1H-吡啶-4-基)-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈(158-阻转异构体 A),
- 2-(2,3-二羟基丙基)4-(1H-吡啶-4-基)-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈(159-阻转异构体 B),
- 2-(2,3-二羟基丙基)4-(1H-吡啶-4-基)-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-

3-腈(160-阻转异构体 C),
2-(2,3-二羟基丙基)4-(1H-吡啶-4-基)-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈(161-阻转异构体 D),
2-烯丙基-4-(3-氟苯基)-6-羟基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈(162),
2-(2,3-二羟基丙基)4-(3-氟苯基)-6-羟基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-腈(163)。

原子吸收光谱草案:

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 °C 下生长 48 小时。

2. 除去培养基, 在 37 °C 和 5% CO_2 下加入 200 μ L Rb Load Buffer(Aurora Biomed, Vancouver, BC)3 小时。

3. 细胞用 200 μ L Hank's Balanced Salt Solution(HBSS)洗涤 5 次, 随后加入 100 μ 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 μ 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 μ 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% = $100\% \times (SUP / (LYS + SUP))$, % INH = $100\% \times (1 - (A - B) / (C - B))$

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 μ 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，例如酏剂、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 Sciences, 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吹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 Kvl.5 阻断活性的抗心律失常药，例如奎纳定、普罗帕酮、氯巴利特、胺碘酮、氟卡尼、索他洛尔、溴苄胺、多非利特、阿莫兰特、苄普地尔、氯非胺；具有 Kvl.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、双吡啶基马来酰亚胺；其它心血管药物，例如，但不限于 ACE 抑制剂，例如贝那普利、卡托普利、依那普利、福辛普利、赖诺普利、莫昔普利、培哚普利 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 β 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；除阿斯匹林处的非选择性 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惟一的活性成分给药或与起搏器或去纤颤器装置结合使用。