[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 217/00 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480027377.0

[43] 公开日 2006 年 11 月 1 日

[11] 公开号 CN 1856472A

[22] 申请日 2004.9.17
[21] 申请号 200480027377.0
[30] 优先权
[32] 2003. 9.23 [33] US [31] 60/505,215
[86] 国际申请 PCT/US2004/030484 2004.9.17
[87] 国际公布 WO2005/030726 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 C·J·丁斯莫尔 J·M·伯格曼
C·J·麦金太尔 R·伊萨克斯
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 刘维升 王景朝

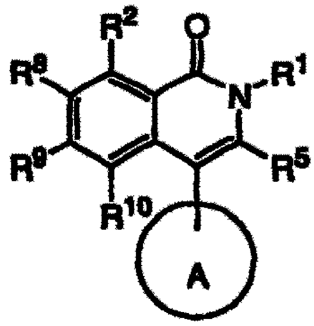
权利要求书 10 页 说明书 41 页

[54] 发明名称

异喹啉酮钾通道抑制剂

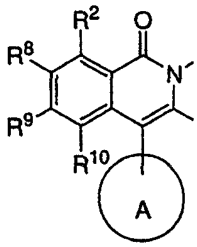
[57] 摘要

本发明涉及具有结构(I)的化合物，用作钾通道抑制剂以治疗心脏心律失常等等。



(I)

1. 下式化合物



I

或其药学上可接受的盐、晶形或水合物，其中：

A 为

a）芳环，其中任一稳定的芳环原子独立地未被取代，或被以下基团取代：

1) 卤素，

2) NO_2，

3) CN，

4) $CR^{46}=C(R^{47}R^{48})_2$，

5) $C\equiv CR^{46}$，

6) $(CR^iR^j)_rOR^{46}$，

7) $(CR^iR^j)_rN(R^{46}R^{47})$，

8) $(CR^iR^j)_rC(O)R^{46}$，

9) $(CR^iR^j)_rC(O)OR^{46}$，

10) $(CR^iR^j)_rR^{46}$，

11) $(CR^iR^j)_rS(O)_{0-2}R^{61}$，

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

13) $OS(O)_{0-2}R^{61}$，

14) $N(R^{46})C(O)R^{47}$，

15) $N(R^{46})S(O)_{0-2}R^{61}$，

16) $(CR^iR^j)_rN(R^{46})R^{61}$，

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

18) $(CR^iR^j)_rN(R^{46})(CR^kR^l)_sC(O)N(R^{47}R^{48})$，

19) $N(R^{46})(CR^iR^j)_rR^{61}$，

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

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

22) 氧，或

b）选自下组的杂芳环:

具有1、2、3或4个选自N、O或S的杂原子的5-元不饱和单环，

具有1、2、3或4个选自N、O和S的杂原子的6-元不饱和单环，

具有1、2、3或4个选自N、O或S的杂原子的9或10元不饱和双环;

其中任何稳定的S杂芳环原子未被取代或被氧单或二取代，并且任何稳定的C或N杂芳环原子独立地未被取代，或被以下基团取代:

1) 卤素,

2) NO_2,

3) CN,

4) $CR^{46}=C(R^{47}R^{48})_2$,

5) $C\equiv CR^{46}$,

6) $(CR^iR^j)_rOR^{46}$,

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

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

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

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

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

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

13) $OS(O)_{0-2}R^{61}$,

14) $N(R^{46})C(O)R^{47}$,

15) $N(R^{46})S(O)_{0-2}R^{61}$,

16) $(CR^iR^j)_rN(R^{46})R^{61}$,

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

18) $(CR^iR^j)_rN(R^{46})(CR^kR^l)_sC(O)N(R^{47}R^{48})$,

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

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

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

22) 氧;

R^1选自：

1）氢，

2） $(CR^aR^b)_nR^{40}$，

3） $(CR^aR^b)_nOR^{40}$，

4） $(CR^aR^b)_nN(R^{40}R^{41})$ ，

5） $(CR^aR^b)_nN(R^{40})C(O)OR^{41}$，

6） $(CR^aR^b)_nN(R^{40})(CR^cR^d)_2N(R^{41})C(O)R^{49}$，

7） C_{3-8}环烷基，

8） $(CR^aR^b)_nC(O)OR^{40}$，

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

10） $(CR^aR^b)_nS(O)_{0-2}R^6$，

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

12） $(CR^aR^b)_nN(R^{40})R^6OR^{41}$，

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

R^5为$-(CH_2)_2R^{22}$或R^{85}；

R^2、R^8、R^9和R^{10}独立地选自：

1）氢，

2） 卤素，

3）NO_2，

4） CN，

5） $CR^{43}=C(R^{44}R^{45})$，

6）$C\equiv CR^{43}$，

7） $(CR^eR^f)_pOR^{43}$，

8） $(CR^eR^f)_pN(R^{43}R^{44})$，

9） $(CR^eR^f)_pC(O)R^{43}$，

10） $(CR^eR^f)_pC(O)OR^{43}$，

11） $(CR^eR^f)_pR^{43}$，

12） $(CR^eR^f)_pS(O)_{0-2}R^{60}$，

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

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) $(CR^eR^f)_pN(R^{43})R^{60}$,

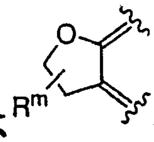
18) $(CR^eR^f)_pN(R^{43})R^{60}OR^{44}$,

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) $(CR^eR^f)_pC(O)N(R^{43}R^{44})$,

或者 R^2 和 R^8 独立地如上所定义，并且 R^9 和 R^{10} 与其所连接的原子一起形成环，其中 R^m 为 C_{1-6} 烷基；

R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^f、R^g、R^h、R^i、R^j、R^k、和 R^l 独立地选自：

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、芳基和环烷基未被取代、被 R^7 单取代、被 R^7 和 R^{15} 二取代、被 R^7、R^{15} 和 R^{16} 三取代，或被 R^7、R^{15}、R^{16} 和 R^{17} 四取代；

R^4、R^{40}、R^{41}、R^{42}、R^{43}、R^{44}、R^{45}、R^{46}、R^{47}、R^{48}、R^{49}、R^{51}、R^{52}、R^{53} 和 R^{54} 独立地选自：

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、芳基和环烷基未被取代、被 R^{18} 单取代、被 R^{18} 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^{63}独立地选自：

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、芳基和环烷基未被取代、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}独立地选自：

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) $S(O)_{0-2}R^{63}$，

15) NO_2，

16) $N(R^{51}R^{52})$，和

17) R^{82}；

R^{22}选自：

1) $NHC(O)R^{88}$，和

2) $N(R^{53}R^{54})$；

R^{88}为C_1-C_6烷基或C_3-C_6环烷基；

R^{80}、R^{81}、R^{82}、R^{83}、R^{84}和R^{85}独立地选自下组未取代或取代的杂环：具有1、2或3个选自N、O和S的杂环原子的3-6元不饱和或饱和单

环，具有1、2、3或4个选自N、O或S的杂环原子的9或10元不饱和或饱和双环；并且

n、p、q、r和s独立地为0、1、2、3、4、5或6。

2.　权利要求1的化合物，或其药学上可接受的盐，其中

A为芳环，选自苯基，其如权利要求1所述未被取代或被取代；或杂芳环，其如权利要求1所述未被取代或被取代，选自吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、吲哚、吡咯并吡啶、苯并咪唑、苯并噁唑、苯并噻唑和苯并噁二唑；

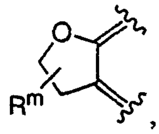
R^2、R^8、R^9和R^{10}独立地选自：

1) 氢，

2) 卤素，

3) OR^{43}，和

4) $(CR^eR^f)_pR^{43}$，

或者R^2和R^8独立地如上所定义，并且R^9和R^{10}与其所连接的原子一起形成环 ，其中R^m为C_{1-6}烷基；

R^1选自：

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。

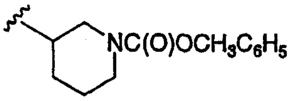
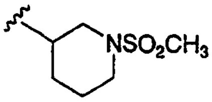
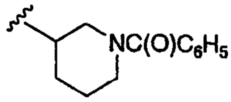
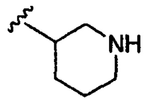
3. 权利要求2的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^2、R^8、R^9和R^{10}独立地选自氢和$(CR^eR^f)_pOR^{43}$。

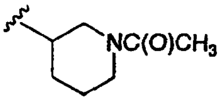
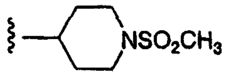
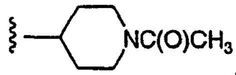
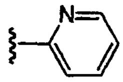
4. 权利要求3的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^1为$(CR^aR^b)_nR^{40}$或C_3-C_{10}环烷基。

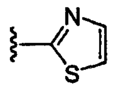
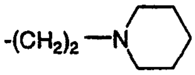
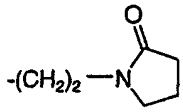
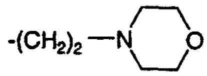
5. 权利要求4的化合物，或其药学上可接受的盐，其中A为未取

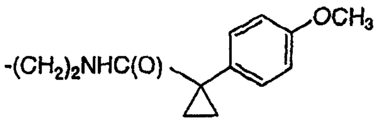
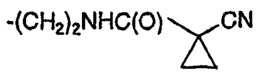
代的芳环。

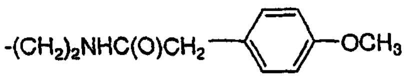
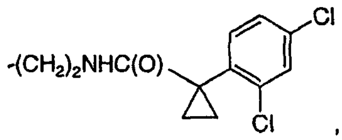
6. 权利要求 5 的化合物，或其药学上可接受的盐，其中 R^5 选自-$(CH_2)_2NH_2$、-$(CH_2)_2NHC(O)CH_3$、-$(CH_2)_2N(CH_2CH_3)_2$、

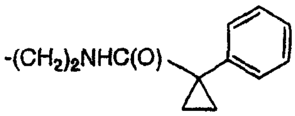
, , , ,

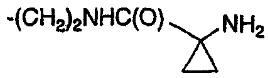
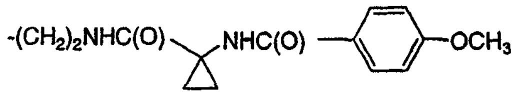
, , , ,

, , , ,

, ,

, ,

, ,

，和 。

7. 权利要求 6 的化合物，或其药学上可接受的盐，其选自：

3-(2-氨乙基)-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮、

N-[2-(6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基]乙酰胺、

6-甲氧基-2-甲基-4-苯基-3-(2-哌啶-1-基乙基)异喹啉-1(2H)-酮、

6-甲氧基-2-甲基-3-[2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙基]-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮、

6-甲氧基-2-甲基-3-(2-吗啉-4-基乙基)-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮、

3-[2-(二乙氨基)乙基]-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮、
N-[2-(6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基]-1-(4-甲氧基苯基)环丙烷羧酰胺、
1-氰基-N-[2-(6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基]环丙烷羧酰胺、
N-[2-(6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基]-1-(4-甲氧基苯基)乙酰胺、
1-(2,4-二氯苯基)-N-[2-(6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基]环丙烷羧酰胺、
N-[2-(6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基]-1-苯基环丙烷羧酰胺、
叔丁基-1-({[2-(6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基]氨基}羰基)环丙基氨基甲酸酯、
1-氨基-N-[2-(6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基]环丙烷羧酰胺、
4-甲氧基-N-[1-({[2-(6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基]氨基}羰基)环丙基]苯甲酰胺、
(±)-苄基-3-(6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)哌啶-1-基羧酸酯、
(±)-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基-3-哌啶-3-基异喹啉-1(2H)-酮、
(±)-3-(1-乙酰基哌啶-3-基)-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮、
3-(1-乙酰基哌啶-4-基)-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮、
6-甲氧基-2-甲基-3-[1-(甲磺酰基)哌啶-4-基]-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮、
(±)-6-甲氧基-2-甲基-3-[1-(甲磺酰基)哌啶-3-基]-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮、
(±)-3-(1-苯甲酰基哌啶-3-基)-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮、
3-(吡啶-2-基)-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮、和

3-(噻唑-2-基)-6-甲氧基-2-环丙基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮。

8. 一种治疗哺乳动物疾病的方法，所述治疗通过Kv1.5抑制实现或促进，其包括给药能有效抑制Kv1.5的量的权利要求1的化合物。

9. 权利要求8的方法，其中所述疾病为心脏心律失常。

10. 权利要求9的方法，其中所述心脏心律失常为心房纤维性颤动。

11. 权利要求9的方法，其中所述心脏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. 一种预防哺乳动物疾病的方法，所述预防通过Kv1.5抑制实现或促进，其包括给药能有效抑制Kv1.5的量的权利要求1的化合物。

13. 权利要求11的方法，其中所述疾病为心脏心律失常。

14. 权利要求13的方法，其中所述心脏心律失常为心房纤维性颤动。

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

16. 权利要求11的方法，其中疾病为血栓栓塞事件。

17. 权利要求16的方法，其中血栓栓塞事件为中风。

18. 权利要求11的方法，其中疾病为充血性心力衰竭。

19. 一种药物制剂，其包括药学上可接受的载体和权利要求1中化合物或其药学上可接受的晶形或水合物。

20. 一种药物组合物，其通过组合权利要求1化合物和药学上可接受的载体制成。

21. 一种治疗心脏心律失常的方法，包括给药权利要求1的化合物和选自以下化合物一种的化合物：具有Kv1.5阻断活性的抗心律失常药、ACE抑制剂、血管紧张素II拮抗剂、强心苷、L型钙通道阻断剂、T型钙通道阻断剂、选择性和非选择性β阻断剂、内皮素拮抗剂、凝血因子抑制剂、阿司匹林、非选择性NSAIDs、华法令、Xa因子抑制剂、低分子量肝素、未分离肝素、氯吡格雷、噻氯匹定、IIb/1IIa受体拮抗剂、5HT受体拮抗剂、整联蛋白受体拮抗剂、凝血噁烷受体拮抗剂、TAFI抑制剂和P2T受体拮抗剂。

22. 一种在患有心房纤维性颤动的患者中诱导产生正常窦性心律的方法，其包括使用权利要求1化合物治疗患者。

23. 一种治疗患者心动过速的方法，其包括结合权利要求 1 的化合物用抗心动过速装置治疗患者。

异喹啉酮钾通道抑制剂

发明背景

本发明广泛涉及可用作钾通道抑制剂的化合物。此类化合物可用作 Kv1.5 拮抗剂用于治疗和预防心律失常等等，并作为 Kv1.3 抑制剂用于治疗免疫抑制、自身免疫疾病等等。

电压门控性钾通道（Kv）为由四个α亚单位组成的多聚体膜蛋白，并且通常与附属β亚单位相关。Kv 通道通常在膜静电位关闭，然而在膜去极化时开放。其涉及作用电位的再极化，并由此涉及神经和肌纤维的电激发。Kv1 类钾通道由至少 7 个系列成员组成，命名为 Kv1.1、Kv1.3、Kv1.5 等。功能性电压门控性 K^+通道可以相同亚单元组成的同低聚物存在，也可以不同亚单元组成的异低聚物存在。这种现象说明 K^+通道的多样性。然而在大多数场合下，天然 K^+通道的亚单元组成以及特定通道的生理学作用仍然不清楚。

Kv1.3 电压门控性钾通道发现于神经元、血细胞、破骨细胞和 T-淋巴细胞中。通过 Kv1.3 抑制的膜的去极化已经表明了一种预防 T-细胞增殖的有效方法，并已经应用于多种自身免疫性病症。已经假定人体 T-淋巴细胞质膜中 K^+通道的抑制在通过调节细胞内 Ca^{++}内环境平衡引起免疫抑制反应中起一定作用，这在 T-细胞活化中已经被认为非常重要。已经建议 Kv1.3 通道的阻断作为引起免疫抑制的新机理(Chandy etal., J. Exp. Med. 160: 369, 1984 ; Decoursey 等人，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。在后来的研究中，Margatoxin(其在 T-细胞中仅仅阻断 Kv1.3)在体内和体外模型中都表现出免疫抑制活性（Lin 等人，J. Exp. Med, 177: 637,1993)。然而这些化合物的治疗实用性受其较强毒性限制。最近已经报道了一类化合物，其可作为上述药物引人注目的选择（美国专利号 5,670,504； 5,631,282； 5,696,156； 5,679,705 和 5,696,156)。当选择前述药物部分活性/毒性问题时，这些化合物倾向于具有大分子量并且通常通过天然产物的合成操作生产，其分离非常繁琐并使用大量劳动力。

心房纤维性颤动（AF）是在实践中最为常见的持续性心律失常，

并且可能随着人口的老龄化发病率增加。保守估计表明，AF影响了两百万以上美国人，表明所有人中超过5%患了心血管性疾病，并且导致中风风险3-5倍的增加（Kannel等人，Am. J. Cardiol.，82：2N-9N，1998）。虽然AF很少致命，其可损伤心脏功能并能引发例如充血性心力衰竭、血栓栓塞或心室纤维性颤动等并发症的发病。

已经表明，折返激动（reentry）为引发人类室上性心律失常的主导性机制（Nattel，S.，Nature，415：219-226，2002）。折返激动需要在减缓传导数度和足够简短的不应期之间的临界平衡，为启动和维持多个折返电路同时共存和支持AF作准备。通过延长作用电位时间（APD）增加心肌不应性预防和/或结束了折返心律失常。作用电位时间通过再极化钾电流 I_{Kr}、I_{Ks} 和 I_{Kur} 与瞬间外向电流 I_{to} 的差确定。由此这些电流中任一的阻断将可预计能够增加APD并产生抗心律失常作用。

现行抗心律失常药已经开发用于心室和心房/室上性心律失常的治疗。恶性心律失常立即危及生命并需要紧急护理。用于心室心律失常的药物疗法包括Ia类（例如普鲁卡因胺、奎尼丁）、Ic类（例如氟卡胺、丙胺苯丙酮）和III类（乙胺碘呋酮）药剂，其引起心律失常的显著风险。这些I和III类药已经显示出将AF转变成窦性心律并预防AF发生的作用（Mounsey，JP，DiMarco，JP，Circulation，102：2665-2670），然而引起潜在致死性心室心律失常的无法接受的风险，并由此可增加死亡率（Pratt，CM，Moye，LA，Am J. Cardiol.，65:20B-29B，1990；Waldo等人，Lancet，348:7-12，1996；Torp-Pedersen等人，Expert Opin. Invest. Drugs，9:2695-2704，2000）。这些结果表明了开发用于治疗心房心律失常更加安全更加有效的药物的医疗需要。

III类抗心律失常药产生APD的选择性延长，而没有明显降低心脏传导或收缩功能。在心房纤维性颤动临床应用中批准使用的仅有的III类药为多非利特，其通过阻断 I_{Kr}，在人类心房和心室中都发现的快速活化组分 I_K，介导了抗心律失常作用（Mounsey，JP，DiMarco，JP，Circulation，102：2665-2670）。由于 I_{Kr} 阻断剂增加了心室和心房的APD和不应性而没有影响传导性本身，理论上其表示治疗例如AF的心律失常的潜在有效的药剂（Torp-Pedersen等人，Expert Opin.

Invest. Drugs, 9: 2695-2704, 2000)。然而这些药剂在减缓心跳速度时具有提高心律失常风险的较大倾向。例如，当使用这些化合物时，已经注意到了峰值扭转（Roden, D. M. “Current Status of Class III Antiarrhythmic Drug Therapy”, Am J. Cardiol., 72: 44B-49B, 1993）。这种在减慢心跳速度的夸张的影响已经被称为“反向频率依赖性”，并且与频率独立或促进频率相关作用相反（Hondeghem, L.M. “Development of Classm Antiarrhythmic Agents”. J. Cardiovasc. Cardiol., 20(Suppl. 2): S17-S22）。虽然由于其影响多个通道，其并非选择性 III 类药剂，乙胺碘呋酮已经显示出了具有令人感兴趣的 III 类性质（Singh B. N., Vaughan Williams E. M. “A Third Class Of Anti-Arrhythmic Action: Effects On Atrial And Ventricular Intracellular Potentials And Other Pharmacological Actions On Cardiac Muscle, of MJ 1999 和 AH3747”, Br. J. Pharmacol., 39: 675-689, 1970; Singh B. N., Vaughan Williams E. M, “The Effect Of Amiodarone, A New Anti-Anginal Drug, On Cardiac Muscle”, Br. J. Pharmacol., 39: 657-667, 1970)，并且由于其副作用其应用受到严重限制（Nademanee, K. “The Amiodarone Odyssey”. J. Am. Coll. Cardiol., 20: 1063-1065, 1992; Fuster 等人, Circulation, 104: 2118-2150, 2001; Bril, A. Curr. Opin. Pharmacol. 2: 154-159, 2002）。因此，例如乙胺碘呋酮的现行药剂和 III 类药物产生较大的副作用风险，包括潜在致死性心室心律失常的发病。

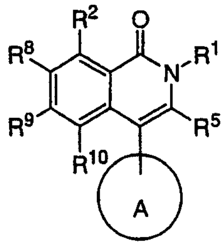
超速延迟整流 K^+电流 I_{Kur} 已经特别在人体心房中存在，而不存在于心室中。人体心房中电流 I_{Kur} 的分子相关物为称为 Kv1.5 的钾通道。在人体心房组织中已经发现了 Kv1.5 mRNA（Bertaso, Sharpe, Hendry 和 James, Basic Res. Cardiol., 97: 424-433, 2002）和蛋白（Mays, Poose, Philipson 和 Tamkun, J. Clin. Invest., 96: 282-292, 1995）。在完整的人体心房肌细胞中，已经发现了超速延迟整流 K^+电流（I_{Kur}），又名持续外向电流 I_{sus} 或 I_{so}，并且这些电流具有等同于人体 K^+通道克隆（hKv1.5, HK2）[Wang, Fermini and Nattel, Circ. Res., 73: 1061-1076, 1993; Fedida 等人, Circ. Res. 73: 210-216, 1993; Snyders, Tamkun and Bennett, J. Gen. Physio., 101: 513-543, 1993]和大鼠大脑类似克隆（Swanson 等人, Neuron, 4:

929-939,1990）表达的性质和动力学。另外，由于其快速活化和有限慢的失活，I_{Kur}被认为明显有助于人体心房的再极化。因此，I_{Kur}的特定阻断剂（其为阻断 Kv1.5 的化合物）将通过延长不应性而克服其它化合物的缺点，即延缓人体心房的再极化而不会引起心室再极化的延迟，其优先于致心律失常的后去极化，并且在使用电流 III 类药物处理期间注意到得到了长期 QT 综合症。已经公开了变现出这些性质的 Kv1.5 阻断剂（Peukert 等人，J. Med.Chem, 46 : 486- 498,2003 ; Knobloch 等人，Naunyn-Schmedieberg's Arch. Pharmacol. 366: 482-287,2002 ; Merck&Co.,Inc. WO0224655,2002）。

本发明中公开的化合物表示 Kv1.5 拮抗剂的新的结构类别。

发明概述

本发明涉及通式 I 的钾通道抑制剂：

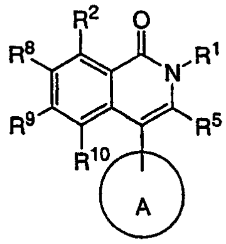


I

本发明化合物用于治疗和预防心脏心律失常等等。本发明还包括含有式 I 化合物和药学上载体的药物制剂。

说明书的详细说明

本发明为式 I 化合物



I

或其药学上可接受的盐、晶形或水合物，其中：

A 为

a）芳环，其中任一稳定的芳环原子独立地未被取代，或被以下基团取代：

1) 卤素，

2) NO_2,

3) CN,

4) $CR^{46}=C(R^{47}R^{48})_2$,

5) $C\equiv CR^{46}$,

6) $(CR^iR^j)_rOR^{46}$,

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

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

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

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

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

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

13) $OS(O)_{0-2}R^{61}$,

14) $N(R^{46})C(O)R^{47}$,

15) $N(R^{46})S(O)_{0-2}R^{61}$,

16) $(CR^iR^j)_rN(R^{46})R^{61}$,

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

18) $(CR^iR^j)_rN(R^{46})(CR^kR^j)_sC(O)N(R^{47}R^{48})$,

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

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

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

22) 氧，

b）选自下组的杂芳环：

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

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

具有 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 杂芳环原子未被取代或被氧单或二取代，并且任何稳定的 C 或 N 杂芳环原子独立地未被取代，或被以下基团取代:

1) 卤素,

2) NO_2,

3) CN,

4) $CR^{46}=C(R^{47}R^{48})_2$,

5) $C\equiv CR^{46}$,

6) $(CR^iR^j)_rOR^{46}$,

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

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

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

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

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

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

13) $OS(O)_{0-2}R^{61}$,

14) $N(R^{46})C(O)R^{47}$,

15) $N(R^{46})S(O)_{0-2}R^{61}$,

16) $(CR^iR^j)_rN(R^{46})R^{61}$,

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

18) $(CR^iR^j)_rN(R^{46})(CR^kR^l)_sC(O)N(R^{47}R^{48})$,

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

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

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

22) 氧;

R^1选自:

1) 氢,

2) $(CR^aR^b)_nR^{40}$,

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

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

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

6) $(CR^aR^b)_nN(R^{40})(CR^cR^d)_2N(R^{41})C(O)R^{49}$,

7) C_{3-8}环烷基,

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

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

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

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

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

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

R^5为$-(CH_2)_2R^{22}$或R^{85};

R^2、R^8、R^9和R^{10}独立地选自:

1)氢,

2) 卤素,

3) NO_2,

4) CN,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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) $(CR^eR^f)_pN(R^{43})R^{60}OR^{44}$,

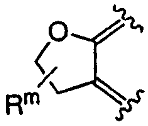
19) $(CR^eR^f)_pN(R^{43})(CR^gR^h)_qC(O)\ N(R^{44}R^{45})$,

20) $N(R^{43})(CR^eR^f)_pR60$,

21) $N(R^{43})(CR^eR^f)_pN(R^{44}R^{45})$, 和

22) $(CR^eR^f)_pC(O)N(R^{43}R^{44})$,

或者R^2和R^8独立地如上所定义,并且R^9和R^{10}与其所连接的原

子一起形成环 ，其中 R^m 为 C_{1-6} 烷基；

R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^f、R^g、R^h、R^i、R^j、R^k、和 R^l 独立地选自：

1) 氢，

2) C_1-C_6 烷基

3) 卤素，

4) 芳基，

5) R^{80}，

6) C_{3-10} 环烷基，和

7) OR^4，

所述烷基、芳基和环烷基未取代、被 R^7 单取代、被 R^7 和 R^{15} 二取代、被 R^7、R^{15} 和 R^{16} 三取代，或被 R^7、R^{15}、R^{16} 和 R^{17} 四取代；

R^4、R^{40}、R^{41}、R^{42}、R^{43}、R^{44}、R^{45}、R^{46}、R^{47}、R^{48}、R^{49}、R^{51}、R^{52}、R^{53} 和 R^{54} 独立地选自：

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、芳基和环烷基未取代、被 R^{18} 单取代、被 R^{18} 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^{63} 独立地选自：

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、芳基和环烷基未取代、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}独立地选自：

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) $S(O)_{0-2}R^{63}$，
15) NO_2，
16) $N(R^{51}R^{52})$，和
17) R^{82}；

R^{22}选自：

1) $NHC(O)R^{88}$，和
2) $N(R^{53}R^{54})$；

R^{88}为C_1-C_6烷基或C_3-C_6环烷基；

R^{80}、R^{81}、R^{82}、R^{83}、R^{84}和R^{85}独立地选自未取代或取代的杂环：具有1、2或3个选自N、O和S的杂环原子的3-6元不饱和或饱和单环，具有1、2、3或4个选自N、O或S的杂环原子的9或10元不饱和或饱和双环；并且

n、p、q、r和s独立地为0、1、2、3、4、5或6。

在本发明化合物或其药学上可接受的盐中，

A为芳环，选自苯基，其未取代或如上所述被取代；或杂芳环，其未取代或如上所述被取代，选自吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、吲哚、吡咯并吡啶、苯并咪唑、苯并噁唑、苯并噻唑和苯并噁二唑；

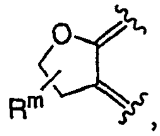
R^2、R^8、R^9和R^{10}独立地选自:

1) 氢,

2) 卤素,

3) OR^{43}, 和

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

或者R^2和R^8独立地如上所定义,并且R^9和R^{10}与其所连接的原子一起形成环,其中R^m为C_{1-6}烷基;

R^1选自:

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

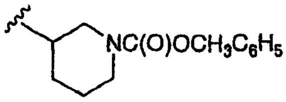
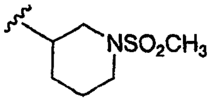
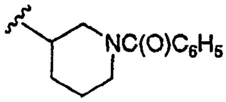
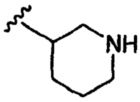
9) 环丙基。

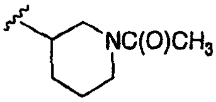
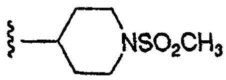
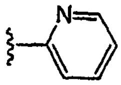
在其化合物或其药学上可接受的盐类的亚类中,R^2、R^8、R^9和R^{10}独立地选自氢和$(CR^eR^f)_pOR^{43}$。

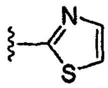
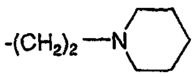
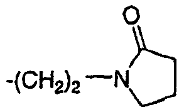
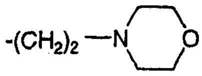
在化合物或其药学上可接受的盐的亚类的组中,R^1为$(CR^aR^b)_nR^{40}$或C_3-C_{10}环烷基。

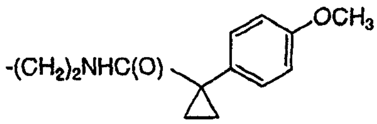
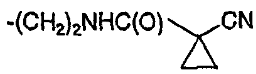
在化合物或其药学上可接受的盐的组的亚组中,A为未取代的芳环。

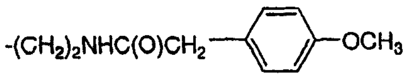
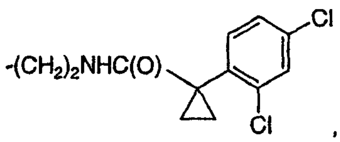
在化合物或其药学上可接受的盐的亚组的家族中,R^5选自-$(CH_2)_2NH_2$、-$(CH_2)_2NHC(O)CH_3$、-$(CH_2)_2N(CH_2CH_3)_2$、

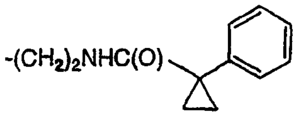
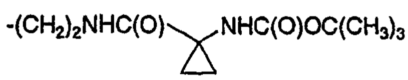
, , , ,

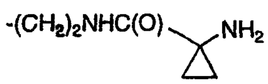
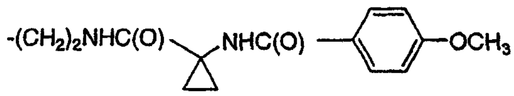
, , , ,

, , , ,

, ,

, ,

, ,

，和 。

优选实施方案为选自下组的化合物：

3-(2-氨乙基)-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮、

N-[2-(6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基]乙酰胺、

6-甲氧基-2-甲基-4-苯基-3-(2-哌啶-1-基乙基)异喹啉-1(2H)-酮、

6-甲氧基-2-甲基-3-[2-(2-氧代吡啶-1-基)乙基]-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮、

6-甲氧基-2-甲基-3-(2-吗啉-4-基乙基)-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮、

3-[2-(二乙氨基)乙基]-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮、

N-[2-(6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基]-1-(4-甲氧基苯基)环丙烷羧酰胺、

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

3-基)乙基]环丙烷羧酰胺、
N-[2-(6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基]-1-(4-甲氧基苯基)乙酰胺、
1-(2,4-二氯苯基)-N-[2-(6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基]环丙烷羧酰胺、
N-[2-(6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基]-1-苯基环丙烷羧酰胺、
叔丁基-1-({[2-(6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基]氨基}羰基)环丙基氨基甲酸酯、
1-氨基-N-[2-(6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基]环丙烷羧酰胺、
4-甲氧基-N-[1-({[2-(6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基]氨基}羰基)环丙基]苯甲酰胺、
(±)-苄基-3-(6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)哌啶-1-羧酸酯、
(±)-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基-3-哌啶-3-基异喹啉-1(2H)-酮、
(±)-3-(1-乙酰基哌啶-3-基)-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮、
3-(1-乙酰基哌啶-4-基)-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮、
6-甲氧基-2-甲基-3-[1-(甲磺酰基)哌啶-4-基]-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮、
(±)-6-甲氧基-2-甲基-3-[1-(甲磺酰基)哌啶-3-基]-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮、
(±)-3-(1-苯甲酰基哌啶-3-基)-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮、
3-(吡啶-2-基)-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮，和
3-(噻唑-2-基)-6-甲氧基-2-环丙基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮，
或其药学上可接受的盐。

上述化合物在下述一个或多个 Kv1.5 测试中具有活性。

本发明另一实施方案为治疗或预防哺乳动物疾病的方法，所述治疗或预防通过抑制 Kv1.5 实现或促进，其包括给药有效量的能有效抑

制Kv1.5的式I化合物。

优选实施方案为在哺乳动物中治疗或预防心脏心律失常，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，其包括给药治疗有效量的式I化合物。

另一优选实施方案为预防血栓栓塞事件，例如中风的方法。

另一优选实施方案为预防充血性心力衰竭的方法。

另一优选实施方案为治疗或预防免疫抑制或涉及免疫抑制疾病的方法，涉及免疫抑制的疾病例如AIDS、癌症、老年性痴呆、创伤（包括伤口愈合、手术和休克）慢性细菌感染、特定中枢神经系统障碍，以及包括通过器官或组织移植引起的抗性疾病、通过骨髓移植引起的移植物抗宿主疾病。该实施方案为通过给药本发明化合物和免疫抑制化合物治疗或预防免疫抑制的方法。

另一优选实施方案为治疗或预防神经胶质瘤的方法，包括低级或高级恶性肿瘤，优选高级恶性肿瘤。

另一优选实施方案为在患有心房纤维性颤动的患者中诱导产生正常窦性心律状态的方法，其中产生的心律与类似身高和年龄特征的个体的正常心律相当，其包括用本发明化合物治疗患者。

另一优选实施方案为治疗患者心动过速（亦即快速心律，例如每分钟跳动100次）的方法，其包括使用抗心动过速装置（例如去颤器或起搏器）结合权利要求1的化合物治疗患者。

本发明还包括包括药学上可接受的载体和式I化合物或其药学上可接受的晶形或水合物的药物制剂。优选方案为式I化合物的药物组合物，其中另外包括第二种药剂。

本发明化合物可具有不对称中心或不对称轴，并且本发明包括所有光学异构体及其混合物。除非另外说明，指的是一种异构体适用于所有异构体。

此外，具有碳碳双键的化合物可以Z-或E-形式存在，所有化合物的异构体形式包括在本发明范围之内。

除另外说明外，此处使用的“烷基”包括直链或支链饱和脂肪烃基，包括具有特定碳原子数的所有异构体。在整个说明书中通常使用烷基的缩写，例如甲基可用“Me”或CH_3表示，乙基可用“Et”或CH_2CH_3表示，丙基可用“Pr”或$CH_2CH_2CH_3$表示，丁基可用“Bu”或$CH_2CH_2CH_2CH_3$

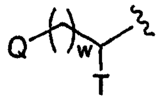
表示，等等。“C_{1-6}烷基”（或“C_1-C_6烷基”）例如表示直链或支链烷基，包括具有特定碳原子数的所有异构体。C_{1-6}烷基包括所有的己基烷基和戊基烷基异构体，以及正、异、仲和叔丁基、正和异丙基、乙基和甲基。“C_{1-4}烷基”指的是正、异、仲和叔丁基、正和异丙基、乙基和甲基。术语“烷氧基”表示通过氧桥连接的指定碳原子的直链或支链烷基。

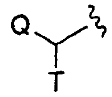
术语“烯基”包括直链或支链不饱和烃基，其中含有至少两个通过双键连接的碳原子。例如乙烯通过“CH_2CH_2”或“$H_2C=CH_2$”表示。例如“C_{2-5}烯基”（或“C_2-C_5烯基”）指的是具有2-5个碳原子的直链或支链烯基，并且其包括所有的戊烯基异构体和1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-丙烯基、2-丙烯基和乙烯基（或ethylenyl）。同样，“C_{2-3}烯基”具有类似定义。

术语“炔基”包括直链或支链不饱和烃基，其中含有至少两个通过三键连接的碳原子。例如通过“CHCH”或“$HC\equiv CH$”表示。例如“C_{2-5}炔基”（或“C_2-C_5炔基”）指的是具有2-5个碳原子的直链或支链炔基，并且其包括所有的戊炔基异构体和1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-丙炔基、2-丙炔基和乙炔基。同样，“C_{2-3}炔基”具有类似定义。

如果没有另外指出，烷基、烯基和炔基未取代，或在每个碳原子上被1-3个选自下组的取代基取代：卤素、C_1-C_{20}烷基、CF_3、NH_2、$N(C_1-C_6$烷基$)_2$、NO_2、氧、CN、N_3、-OH、-O(C_1-C_6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烷基)$S(O)_{0-2}$-、(C_0-C_6烷基)$S(O)_{0-2}$(C_0-C_6烷基)-、(C_0-C_6烷基)C(O)NH-、$H_2N-C(NH)$-、-O(C_1-C_6烷基)CF_3、(C_0-C_6烷基)C(O)-、(C_0-C_6烷基)OC(O)-、(C_0-C_6烷基)O(C_1-C_6烷基)-、(C_0-C_6烷基)$C(O)_{1-2}$(C_0-C_6烷基)-、(C_0-C_6烷基)OC(O)NH-、芳基、芳烷基、杂环基、 杂环烷基、卤代芳基、卤代芳烷基、卤代杂环基、卤代杂环烷基、氰基芳基、氰基芳烷基、氰基杂环基和氰基杂环烷基。

例如“C_0-C_6烷基”中使用的术语“C_0”指的是直接共价键。类似地，当定义基团中存在的碳原子数量的整数为0时，其指的是与其相邻的原子直接通过单键相连。

例如在结构  中，其中w为等于0、1或2的整数，当w为

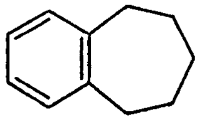
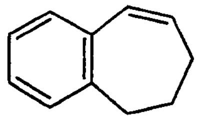
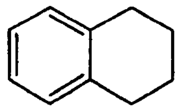
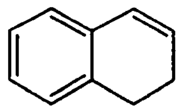
0时，该结构为  。

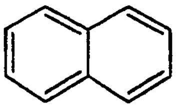
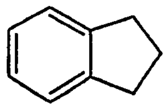
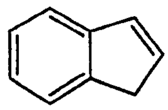
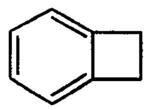
术语“C_{3-8}环烷基”（或“C_3-C_8环烷基”）指的是具有3-8个碳原子的环（亦即环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基）。术语“C_{3-7}环烷基”、“C_{3-6}环烷基”、“C_{5-7}环烷基”等等具有类似定义。

术语“卤素”指的是氟、氯、溴和碘（或者指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)和碘(I)）。

术语“C_{1-6}卤代烷基”（或“C_1-C_6卤代烷基”或卤代的C_1-C_6烷基）指的是具有一个或多个卤素取代基的如上所定义的C_1-C_6直链或支链烷基。术语“C_{1-4}卤代烷基”具有类似定义。术语“C_{1-6}氟代烷基”具有类似定义只不过是卤素取代基仅仅限于氟。合适的氟代烷基包括$(CH_2)_{0-4}CF_3$（亦即三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟正丙基等等）。

除非另有说明，此处使用的碳环(其变量如“碳环基(carbocyclic)或碳环基(carbocyclyl)”)指的是(i)饱和或不饱和C_3-C_8单环或(ii)饱和或不饱和C_7-C_{12}双环。(ii)中的每个环彼此独立或稠合于其它环，并且每个环为饱和或不饱和。碳环可以在任何碳原子上连接到分子的其余部分，以形成稳定化合物。稠合双环碳环为碳环的一部分；亦即，术语“稠合双环碳环”通常指的是C_7-C_{10}双环体系，其中每个环饱和或不饱和，并且两个相邻碳原子被环系中每个环所共享。其中一环饱和另一环也饱和的稠合双环体系为饱和双环体系。其中一环为苯环另一环饱和的稠合双环体系为不饱和双环体系。其中一环为苯环另一环不饱和的稠合双环体系为不饱和双环体系。饱和碳环还称为环烷基环，例如环丙基、环丁基等等。除非另外说明，碳环未取代，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一个小类为其中一环为苯环。另一环为饱和或不饱和环的那些双环碳环，通过任何碳原子相连以产生稳定的化合物。该小类的典型例子包括下列:

, , , ,

, , , .

术语“芳基”指的是芳香族单或多碳环体系，其中多环体系中的各个碳环稠合或通过单键彼此相连。合适的芳基包括苯基、萘基和联苯基。

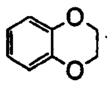
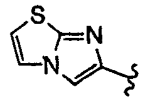
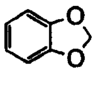
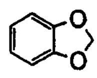
术语“杂环”（以及其变体如“杂环基”（“heterocyclic”）或“杂环基”（“heterocyclyl”））广泛指的是（i）稳定的 4-8 元饱和或不饱和单环，或（ii）稳定的 7-12 元双环体系，其中（ii）中的每个环独立于或稠合到其它环，并且每个环饱和或不饱和，并且单环或双环体系中含有选自 N、O 和 S 的一个或多个杂原子（例如 1-6 个杂原子，或 1-4 个杂原子）并且其余为碳原子（单环通常含有至少一个碳原子并且环系中通常含有至少两个碳原子）；并且其中氮或硫杂原子中的任何一个或多个任选被氧化，并且氮杂原子中的任何一个或多个任选季化。杂环可在任意杂原子或碳原子连接，条件是该连接产生稳定的结构。当杂环具有取代基时，可以理解的是取代基可连接到环上的任意原子上，而不论是杂原子还是碳原子，只要其化学结构稳定。

除非另有说明，此处使用的术语环烷基、芳基和杂环基指的是未取代或取代部分。取代的环烷基（例如取代的 C_3-C_6 环烷基）、取代的芳基和取代的杂环基指的是在连接到其余化合物的点外含有 1-3 个取代基的环基。取代基优选选自下组但不限于下组：卤素、C_1-C_{20} 烷基、CF_3、NH_2、N(C_1-C_6 烷基)$_2$、NO_2、氧、CN、N_3、-OH、-O(C_1-C_6 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 烷基)S(O)$_{0-2}$-、(C_0-C_6 烷基)S(O)$_{0-2}$(C_0-C_6烷基)-、(C_0-C_6烷基)C(O)NH-、H_2N-C(NH)-、-O(C_1-C_6 烷基)CF_3、(C_0-C_6烷基)C(O)-、(C_0-C_6烷基)OC(O)-、(C_0-C_6烷基)O(C_1-C_6 烷基)-、(C_0-C_6烷基)C(O)$_{1-2}$(C_0-C_6烷基)-、(C_0-C_6烷基)OC(O)NH-、芳基、芳基-C(O)-、 芳基-C(O)NH-、氰基、氨基、-NHC(O)O-C_1-C_6烷基、芳烷基、杂芳基、杂环烷基、卤代芳基、卤代芳烷基、卤代杂环基、

卤代杂环烷基、氰基芳基、氰基芳烷基、氰基杂环基和氰基杂环烷基。

饱和杂环形成杂环的子集：即术语“饱和杂环”通常指的是上述定义中整个环系（无论是单环还是多环）为饱和的杂环。术语“饱和杂环”指的是由碳原子和一个或多个选自N、O和S的杂原子组成的4-8元饱和单环或稳定的7-12元双环体系。典型实例包括哌啶基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、硫代吗啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基和四氢呋喃基（或tetrahydrofuranyl）。

杂芳香族形成杂环的另一子集：即术语“杂芳香族”通常指的是上述定义中整个环系（无论是单环还是多环）为芳族环系的杂环。术语“杂芳香族环”指的是由碳原子和一个或多个选自N、O和S的杂原子组成的5或6元单环芳香环或7-12元双环体系。杂芳香族环的典型实例包括吡啶基、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、异噻唑基和噻二唑基。

双环杂环的典型实例包括苯并三唑基、吲哚基、异吲哚基、吲唑基、二氢吲哚基、异二氢氮茚基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、苯并二氢吡喃基、异苯并二氢吡喃基、四氢喹啉基、喹啉基、四氢异喹啉基、异喹啉基、2,3-二氢苯并呋喃基、2,3-二氢苯并-1,4-二噁烯基（即）、咪唑并(2,1,b)(1,3)噻唑（即）和苯并-1,3-二氧基（即）。在此处的某些上下文中，或者指的是具有连接到两个相邻碳原子的亚甲二氧基的苯。

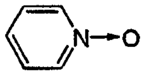
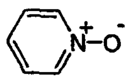
除与此相反特别指出外，“不饱和”环为部分或全部不饱和的环。例如，“不饱和C_6单碳环”指的是环己烯、环己二烯和苯。

除与此相反特别指出外，此处所述所有范围包括在内。例如，描述成含有“1-4个杂原子”的杂环指的是杂环可含有1、2、3或4个杂原子。

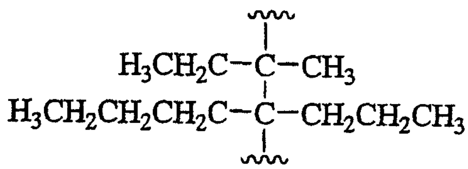
在本发明化合物中所述式子或组分中存在一个以上变量时，其在每处的定义与其它处出现的定义无关。此外，仅仅当这些组合产生稳定化合物时，这些取代基和/或变量的组合才被允许。

术语“取代”（例如在“任选被一个或多个取代基取代的芳基...”

中）包括通过指定取代基单或多取代到只要所述单和多取代（包括在同一位置上的多重取代）被化学允许的程度。

在本发明具有吡啶基 N-氧化物部分的化合物中，吡啶基 N-氧化物部分结构上使用惯用表示法表述，例如   具有等价意义。

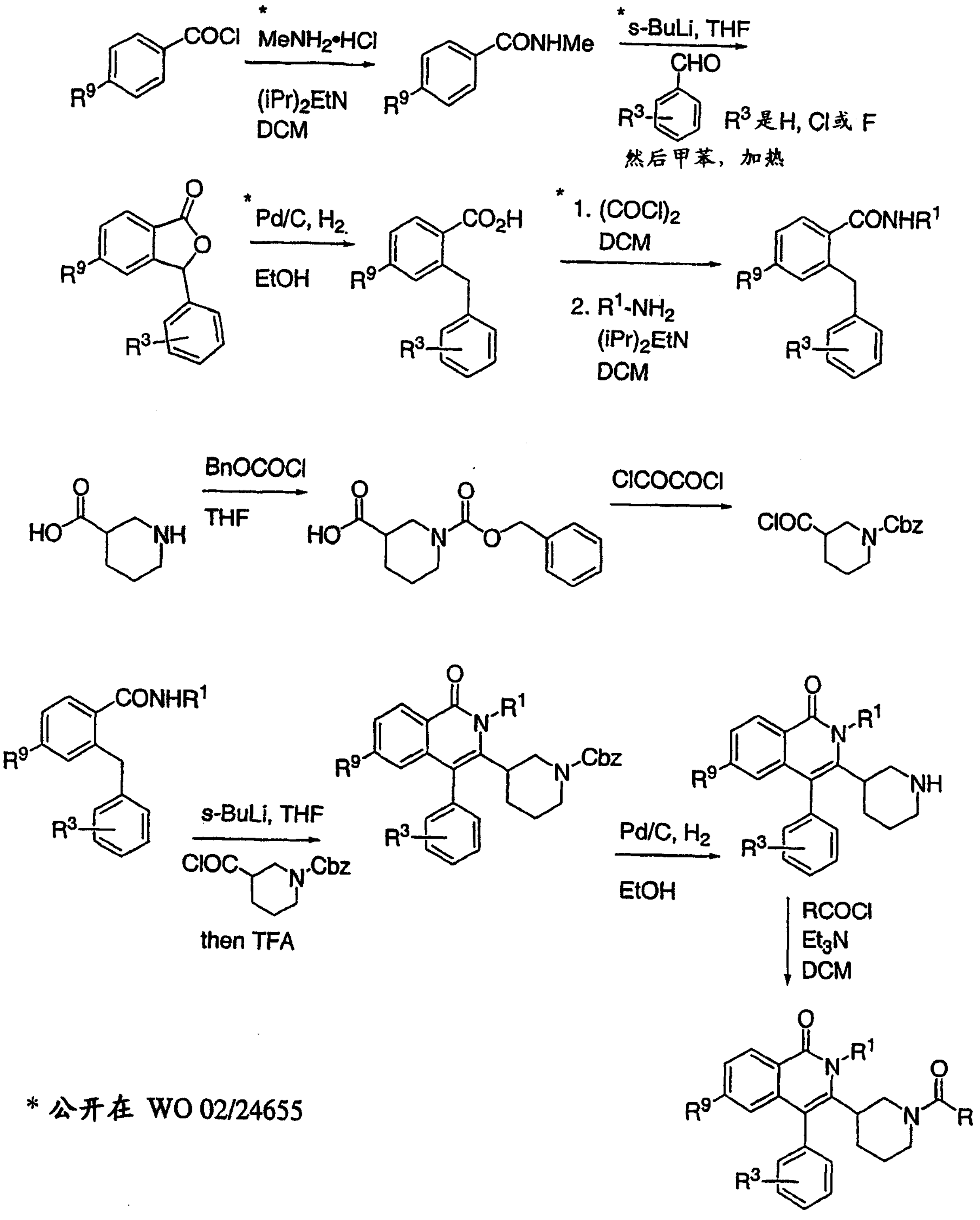
对于具有重复术语的变量定义，例如$(CR^iR^j)_r$，其中 r 为整数 2，R^i 为定义变量，并且 R^j 为定义变量，R^i 的值可在其存在的各个情况下不同，R^j 的值可在其存在的各个情况下不同。例如，如果 R^i 和 R^j 独立地选自甲基、乙基、丙基和丁基，则$(CR^iR^j)_r$可为:



药学上可接受的盐包括金属（无机）盐和有机盐，其列表给出在 Remington's Pharmaceutical Sciences，第 17 版，pg. 1418 (1985)中。本领域熟练技术人员可基于物理和化学稳定性、流动性、吸水性和溶解性选择合适的盐。本领域熟练技术人员能够理解，药学上可接受的盐包括但不限于无机酸的盐，例如盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐、二磷酸盐、氢溴酸盐和硝酸盐，或有机酸的盐，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、醋酸盐、乳酸盐、甲磺酸盐、对-甲苯磺酸盐或棕榈酸盐、水杨酸盐和硬脂酸盐。合适的药学上可接受的阳离子包括但不限于钠、钾、钙、铝、锂和铵（特别是与仲胺的铵盐）。由于上述原因，本发明优选的盐包括钾、钠、钙和铵盐。另外包括在本发明范围内的为式 I 化合物的晶形、水合物和溶剂化物。

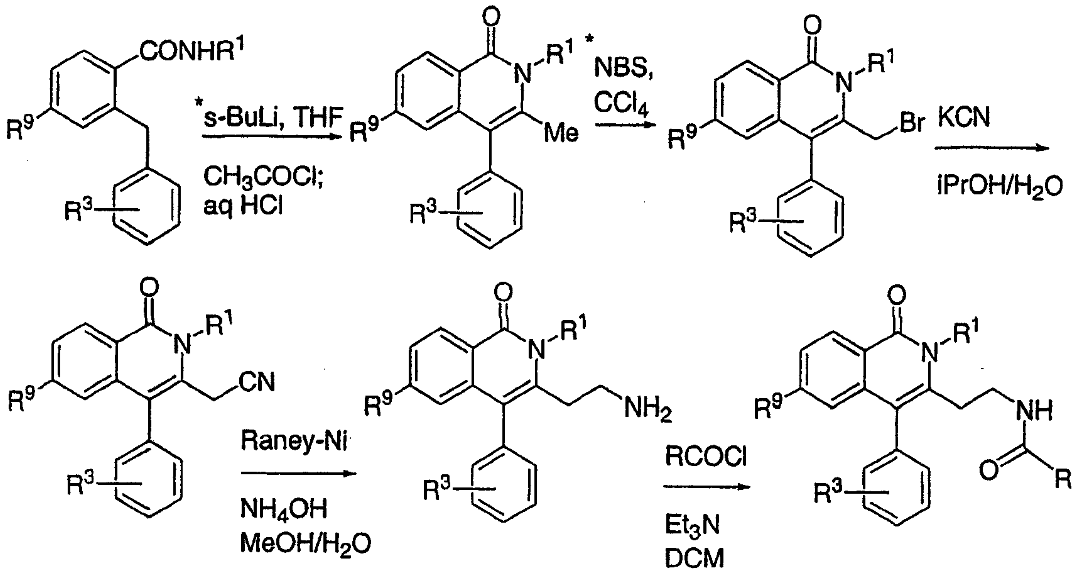
本发明化合物的制备方法由以下流程说明，其中变量 R^1-R^9 如上所定义，并且 R 为 C_1-C_6 烷基、芳基或 C_1-C_6 芳烷基。其它合成方案将对本领域技术人员显而易见。

流程 1



* 公开在 WO 02/24655

流程 2

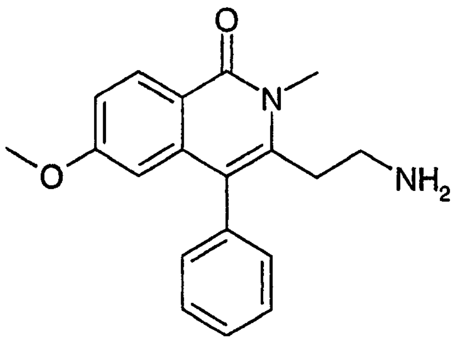


* 公开在 WO 02/24655

以下实施例说明式 I 化合物的制备，并且同样不能被理解为是对所附权利要求中所述的本发明的限制。

实施例 1

<u>3-(2-氨乙基)-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐</u>



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

标题化合物使用前述 WO02/24655 中的合成步骤制备。

<u>步骤 B</u>：<u>3-(氰甲基)-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮</u>

向 3-(溴甲基)-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮(6.82

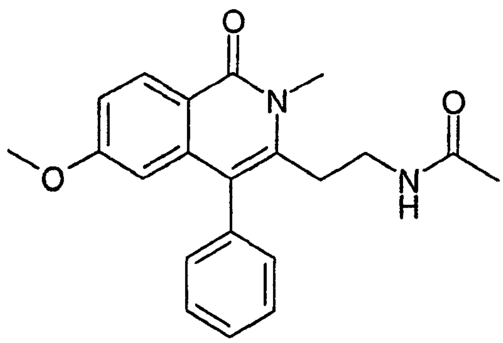
克，19.0 毫摩尔）在 100 毫升异丙醇的溶液中加入氰化钾（2.48 克，38.1 毫摩尔）在 10 毫升水中的溶液。将混合物加热到 80℃。1 小时后加入另一部分氰化钾溶液（300 毫克氰化钾在 5 毫升水中的溶液），并另外搅拌反应 1 小时。溶液冷却至室温，并在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液间分配。水层用乙酸乙酯萃取 2 次，并将合并的有机层用盐水洗涤，用硫酸钠干燥、过滤，并在真空中浓缩。粗固态物料用乙酸乙酯/醚研磨，以得到标题化合物（5.01 克，收率：86%）。用 HRMS（ES）测量精确质量，$C_{19}H_{16}N_2O_2$（$M+H^+$）计算值：305.1285。实测值：305.1269。

步骤 C：3-(2-氨乙基)-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐

向 Parr 烧瓶内 3-(氰甲基)-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮（2.00 克，6.57 毫摩尔）于 150 毫升含有 15%氨水的甲醇的溶液中加入兰尼(Raney)镍(约 5 克水中 50%的悬浮液)。在 60 psi 氢气下，混合物在室温下振荡 2 小时，然后通过硅藻土垫过滤，同时用甲醇清洗。所得溶液在真空中浓缩，然后由甲苯共沸以除去剩余的氨和水。残余物在二氯甲烷和甲醇溶液中吸收、过滤并在真空中浓缩。产品在少量二氯甲烷中吸收，用过量醚制 HCl 处理、过滤，并用乙酸乙酯/醚溶液研磨，以提供标题盐酸盐。^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.39(d, J=8.8Hz, 1H)，7.48(m, 2H)，7.43(m, 1H)，7.25 (m, 2H)，7.00 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H)，6.25(d, J = 2.5 Hz, 1H)，3.71 (s, 3H)，3.66 (s, 3H)，2.85 (br t, J = 7 Hz, 2H)，2.68 (br t, J = 7 Hz, 2H)，1.65 (br s, 2H) ppm。用 HRMS（ES）测量精确质量，$C_{19}H_{21}N_2O_2$（$M+H^+$）计算值：309.1589，实测值：309.1598。

实施例 2

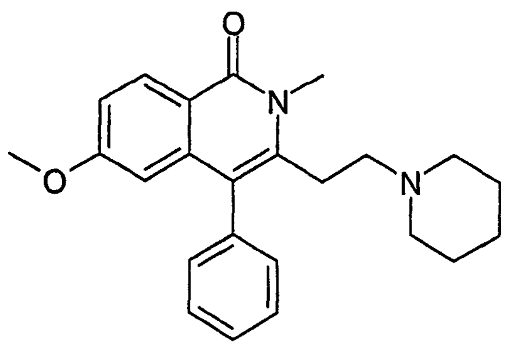
N-[2-(6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基]乙酰胺



向 3-(2-氨乙基)-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐（75 毫克，0.22 毫摩尔）在 2 毫升二氯甲烷的溶液中加入三乙胺（0.076 毫升，0.54 毫摩尔），然后加入乙酰氯（0.017 毫升，0.24 毫摩尔）。45 分钟后，混合物在乙酸乙酯和 10%柠檬酸溶液间分配，并将有机层用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤，通过硫酸钠干燥、过滤，并在真空浓缩。粗残余物通过制备反向 HPLC 纯化，以得到无色油状标题化合物。用 HRMS（ES）测量精确质量，$C_{21}H_{22}N_2O_3$（$M+H^+$）计算值：351.1703，实测值：351.1681。

实施例 3

6-甲氧基-2-甲基-4-苯基-3-(2-哌啶-1-基乙基)异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐

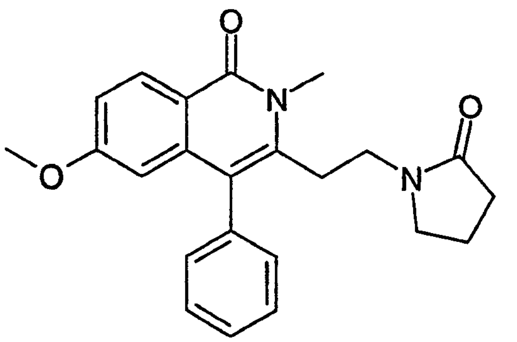


向加压管中 3-(2-氨乙基)-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐（100 毫克，0.290 毫摩尔）在 15 毫升 2-甲基-2-丙醇的溶液中加入三乙胺（0.142 毫升，1.02 毫摩尔）然后加入 1,5-二溴戊烷（0.047 毫升，0.348 毫摩尔）。混合物加热到 150℃过夜。加

入另一部分1,5-二溴戊烷（0.023毫升），并继续加热24小时。冷却至室温后，混合物在真空下浓缩。粗残余物通过制备反向HPLC纯化。纯化部分真空浓缩，用乙酸乙酯吸收，并用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤，通过硫酸钠干燥、过滤，并在真空浓缩。产物在二氯甲烷中吸收，用过量醚制HCl处理，在真空浓缩以得到盐酸盐。产物的氢核NMR与标题化合物一致。ESI+MS: 377.19$[M+H^+]^+$。

实施例4

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

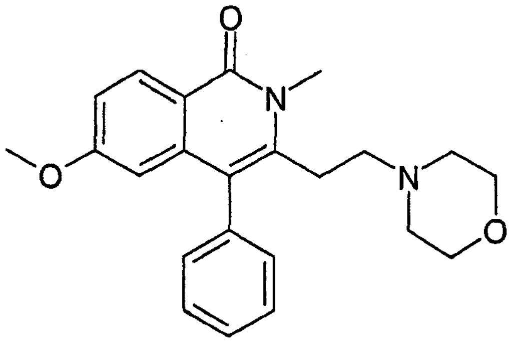


向3-(2-氨乙基)-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐（125毫克，0.362毫摩尔）在15毫升二氯甲烷的溶液中加入三乙胺（0.202毫升，1.45毫摩尔）然后加入4-氯丁酰氯（0.045毫升，0.40毫摩尔）。45分钟后，混合物在真空浓缩。加入四氢呋喃（15毫升），将溶液冷却至0℃。加入氢化钠（58毫克，矿物油中60%分散体，1.45毫摩尔）。反应混合物在0℃搅拌30分钟，并在室温下搅拌16小时，然后在50℃搅拌2小时。溶液在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液间分配，并将有机层用盐水洗涤，通过硫酸钠干燥、过滤，并在真空浓缩。粗残余物通过制备反向HPLC纯化以提供标题产物。产物的氢核NMR与标题化合物一致。ESI+MS: 377.27$[M+H^+]^+$。

实施例5

6-甲氧基-2-甲基-3-(2-吗啉-4-基乙基)-4-苯基异喹啉

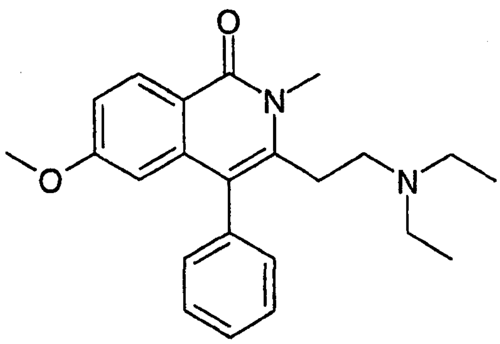
-1(2H)-酮盐酸盐



进行实施例 3 中所述的步骤，用二-(2-溴乙基)醚代替 1,5-二溴戊烷，得到标题化合物。产物的氢核 NMR 与标题化合物一致。^{1}H-NMR (500MHz, d_6-DMSO) δ 10.69 (br s, 1H), 8.23 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.35 (br d, J = 7 Hz, 2H), 7.13 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.65 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.23 (m, 4H), 2.98 (m, 2H), 2.88 (m, 2H) ppm。用 HRMS（ES）测量精确质量，$C_{23}H_{27}N_2O_3$（$M+H^+$）计算值：379.2016，实测值：379.2018。

实施例 6

3-[2-(二乙氨基)乙基]-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮三氟乙酸盐

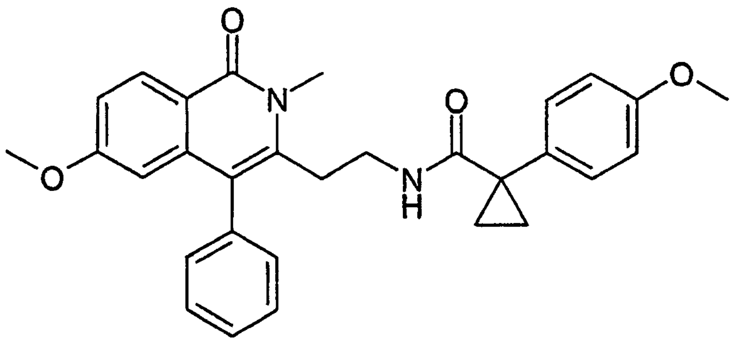


向 3-(2-氨乙基)-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐（100 毫克，0.290 毫摩尔）在 3 毫升 1,2-二氯乙烷的溶液中加

入乙醛（0.017 毫升，0.29 毫摩尔）、三乙酰氧基硼氢化钠（92 毫克，0.43 毫摩尔）和 100 毫克粉状 4Å 分子筛。2 小时后，加入另一部分甲醛（0.017 毫升，0.29 毫摩尔）和三乙酰氧基硼氢化钠（92 毫克，0.43 毫摩尔），并将反应搅拌 3 天。混合物在乙酸乙酯和 10 柠檬酸溶液中分配，并将有机层用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤，硫酸钠干燥、过滤，并在真空浓缩。粗残余物通过制备反向 HPLC 纯化以提供标题产物。产物的氢核 NMR 与标题化合物一致。ESI+MS: 365.21$[M+H^+]^+$。

实施例 7

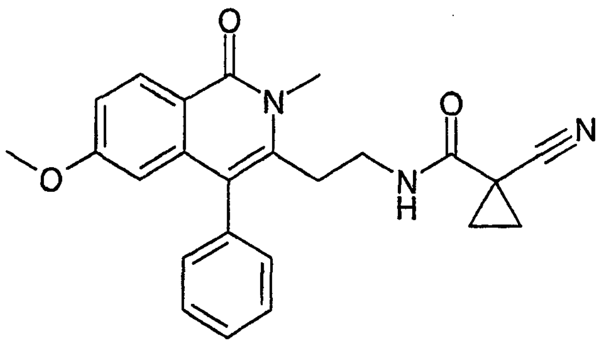
N-[2-(6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基]-1-(4-甲氧基苯基)环丙烷羧酰胺



向 3-(2-氨乙基)-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐（70 毫克，0.20 毫摩尔）在 3 毫升二甲基甲酰胺的溶液中加入 1-(4-甲氧基苯基)环丙烷羧酸（0.39 毫克，0.20 毫摩尔）、三乙胺（0.085 毫升，0.61 毫摩尔）、1-羟基苯并三唑水合物（37 毫克，0.24 毫摩尔）和 1-[3-(二甲氨基)丙基]-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐（47 毫克，0.24 毫摩尔）。3 小时后，混合物在乙酸乙酯和水间分配，并将有机层用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤，通过硫酸钠干燥、过滤，并在真空浓缩。粗残余物使用醚-己烷溶液研磨以得到标题产物。用 HRMS（ES）测量精确质量，$C_{30}H_{30}N_2O_4$（$M+H^+$）计算值：483.2258，实测值：483.2279。

实施例 8

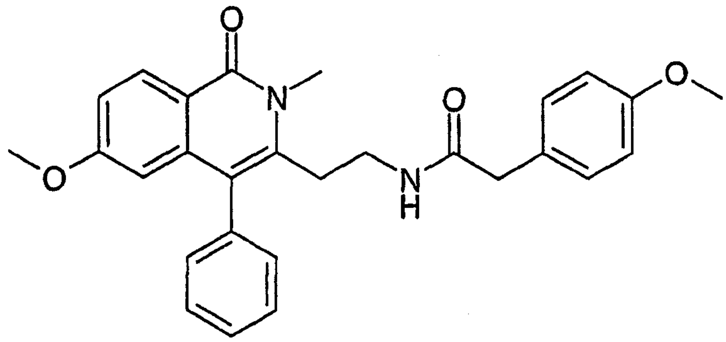
1-氰基-N-[2-(6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基]环丙烷羧酰胺



进行实施例 7 所述步骤，用 1-氰基-1-环丙烷羧酸代替 1-(4-甲氧基苯基)环丙烷羧酸，得到标题化合物。产物的氢核 NMR 与标题化合物一致。用 HRMS(ES)测量精确质量，$C_{24}H_{23}N_{3}O_{3}$(M+H^{+})计算值：402.1812，实测值：402.1803。

实施例 9

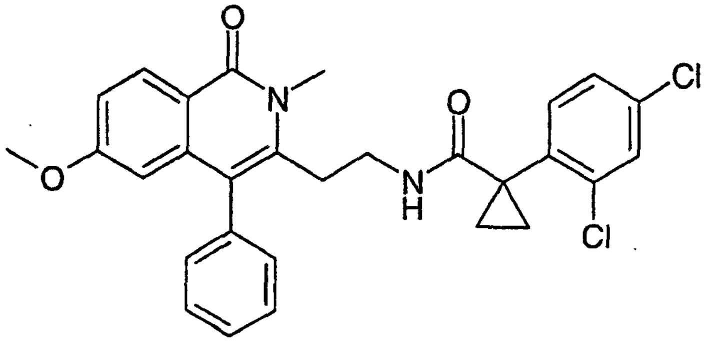
N-[2-(6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基]-1-(4-甲氧基苯基)乙酰胺



进行实施例 7 所述步骤，用 1-(4-甲氧基苯基)乙酸代替 1-(4-甲氧基苯基)环丙烷羧酸，通过制备反向 HPLC 纯化后得到标题化合物。产物的氢核 NMR 与标题化合物一致。用 HRMS（ES）测量精确质量，$C_{28}H_{28}N_{2}O_{4}$（M+H^{+}）计算值：457.2122，实测值：457.2112。

实施例 10

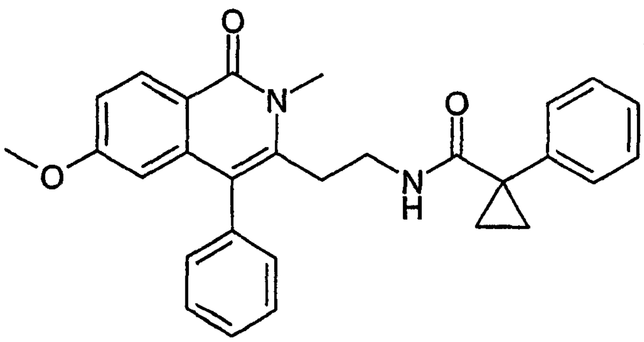
1-(2,4-二氯苯基)-N-[2-(6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基]环丙烷羧酰胺



进行实施例 7 所述步骤，用 1-(2,4-二氯苯基)环丙烷羧酸代替 1-(4-甲氧基苯基)环丙烷羧酸，通过制备反向 HPLC 纯化后得到标题化合物。产物的氢核 NMR 与标题化合物一致。用 HRMS（ES）测量精确质量，$C_{29}H_{26}Cl_2N_2O_3$（$M+H^+$）计算值：521.1393，实测值：521.1379。

实施例 11

N-[2-(6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基]-1-苯基环丙烷羧酰胺

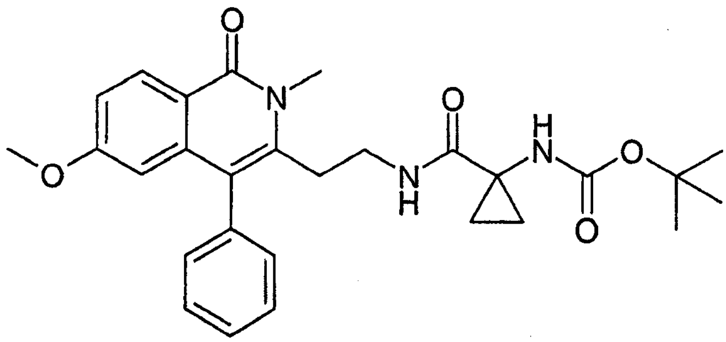


进行实施例 7 所述步骤，用 1-苯基环丙烷-1-羧酸代替 1-(4-甲氧基苯基)环丙烷羧酸，通过制备反向 HPLC 纯化后得到标题化合物。^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 (d, J= 8.8 Hz, 1H)，7.38-7.45 (m, 3H)，7.25-7.30 (m, 5H)，7.11 (m, 2H)，7.00 (dd, J = 8. 8, 2.5

Hz，1H)，6.17 (d，J = 2.5 Hz，1H)，5.34 (m，1H)，3.80 (s，3H)，3.65 (s，3H)，3.21 (m，2H)，2.68 (m，2H)，1.57(m，2H)，1.02 (dd，J = 6.8，3.7 Hz，2H) ppm。用 HRMS(ES)测量精确质量，$C_{29}H_{28}N_2O_3$ ($M+H^+$) 计算值：453.2173，实测值：453.2158。

实施例 12

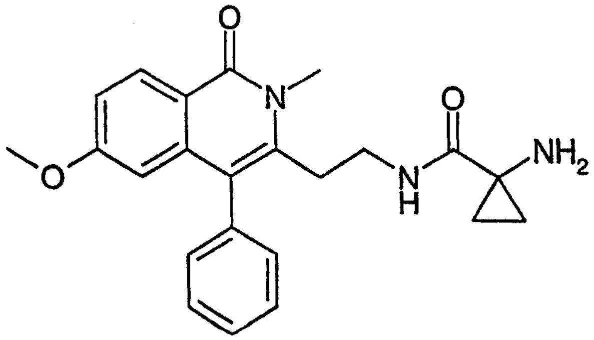
叔丁基-1-({[2-(6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基]氨基}羰基)环丙基氨基甲酸酯



进行实施例 7 所述步骤，用 N-(叔丁氧基羰基)-1-氨基-1-环丙烷羧酸代替 1-(4-甲氧基苯基)环丙烷羧酸，得到标题化合物。产物的氢核 NMR 与标题化合物一致。用 HRMS(ES)测量精确质量，$C_{28}H_{22}N_3O_5$($M+H^+$) 计算值：492.2493，实测值：492.2481。

实施例 13

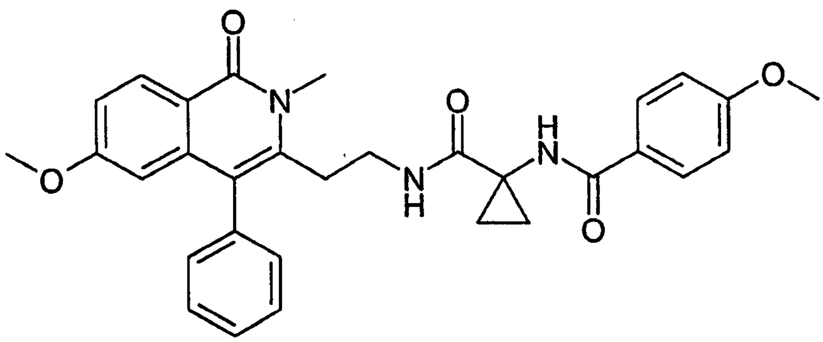
1-氨基-N-[2-(6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基]环丙烷羧酰胺盐酸盐



在 0℃，无水 HCl 气体通入叔丁基-1-({[2-(6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基]氨基}羰基)环丙基氨基甲酸酯（约 100 毫克）在乙酸乙酯的溶液中鼓泡 3 分钟。将溶液搅拌 1 小时，然后在真空浓缩得到标题盐。产物的氢核 NMR 与标题化合物一致。用 HRMS(ES)测量精确质量，$C_{23}H_{25}N_3O_3$ ($M+H^+$)计算值：392.1969，实测值：392.1960。

实施例 14

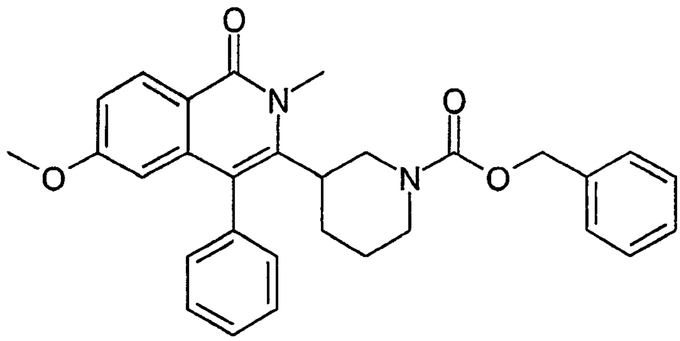
4-甲氧基-N-[1-({[2-(6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基]氨基}羰基)环丙基]苯甲酰胺



向 1-氨基-N-[2-(6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基]环丙烷羧酰胺盐酸盐（30 毫克，0.117 毫摩尔）在 3 毫升二甲基甲酰胺的溶液中加入三乙胺（0.049 毫升，0.35 毫摩尔），随后加入 4-(甲氧基)苯甲酰氯（24 毫克，0.14 毫摩尔）。3 天后，混合物在真空浓缩。通过制备反向 HPLC 纯化后得到标题化合物。ESI+MS：526.0$[M+H]^+$。

实施例 15

(±)-苄基-3-(6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)哌啶-1-羧酸酯



步骤A：(±)-1-[(苄氧基)羰基]哌啶-3-羧酸

向冰冷却的哌啶甲酸（10.0克，77.5毫摩尔）、氢氧化钠（3.4克，85毫摩尔）和四氢呋喃（50毫升）在水（100毫升）的溶液中同时滴加四氢呋喃（50毫升）中的氯甲酸苄基酯（13.3毫升，93毫摩尔）和水（50毫升）中的氢氧化钠（3.4克，85毫摩尔）。缓慢温热至室温。24小时后，在真空中除去四氢呋喃，将所得溶液混合物用3N盐酸酸化并用二氯甲烷萃取（3次）。合并的有机部分用无水硫酸镁干燥。过滤然后在真空中蒸发滤液，得到标题化合物。^{1}HNMR ($CHCl_3$, 300MHz) δ 7.45-7.20 (m, 5H)；5.14 (m, 2H)；4.21 (brs, 1H)；3.96 (m, 1H)，3.15 (br s, 1H)；2.93 (m, 1H)；2.51 (m, 1H)；2.09 (m, 1H)；1.80-1.60 (m, 2H)；1.50 (m, 1H) ppm。

步骤B：(±)-苄基-3-(氯羰基)哌啶-1-羧酸酯

在氮气气氛下，向冰冷却的1-[(苄氧基)羰基]哌啶-3-羧酸（512毫克，1.95毫摩尔）在二氯甲烷的溶液中加入草酰氯（0.185毫升，1.95毫摩尔）和几滴N,N-二甲基甲酰胺。反应烧瓶缓慢加热到室温，并在2小时后真空除去溶剂。加入甲苯并在真空除去（重复2次）以得到标题化合物。

步骤C：4-甲氧基-N-甲基-2-(苯甲基)苯甲酰胺

标题化合物使用WO02/24655中所述合成步骤制备标题化合物。

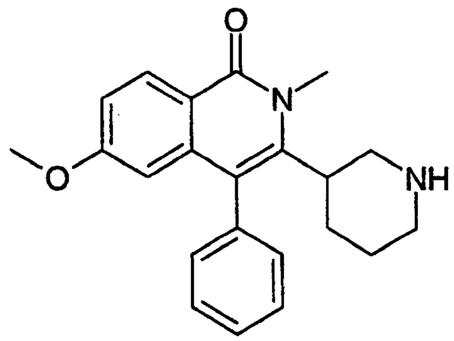
步骤D：(±)-苄基-3-(6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)哌啶-1-羧酸酯

向异丙醇-干冰冷却的4-甲氧基-N-甲基-2-(苯甲基)苯甲酰胺（500毫克，1.96毫摩尔）在四氢呋喃（90毫升）的溶液中滴加1.3M仲丁基锂溶液（3.09毫升，4.02毫摩尔）。15分钟后，加入(±)-苄

基-3-(氯羰基)哌啶-1-羧酸酯（550 毫克，1.96 毫摩尔）在四氢呋喃（10 毫升）中的溶液。0.5 小时后，首先将反应烧瓶中的物质加热至室温，然后在真空除去溶剂。所得混合物用 1 M 盐酸处理并用乙酸乙酯萃取（3 次）。合并的有机萃取物用无水硫酸钠干燥、过滤并真空蒸发。加入三氟乙酸（1 毫升）并将所得溶液搅拌 10 分钟。反应用水淬灭，并用饱和碳酸氢钠调成碱性。用乙酸乙酯萃取（3 次），用无水硫酸钠干燥合并的有机物，并在真空除去溶剂得到白色泡沫。以快速柱色谱（50% 乙酸乙酯/己烷）得到白色泡沫状标题化合物。产物的氢核 NMR 与标题化合物一致。ESI+MS: 483.3[M+H]$^+$。

实施例 16

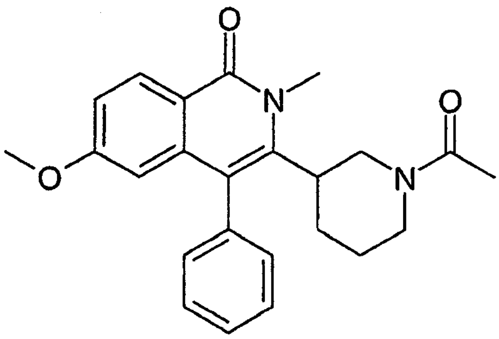
(±)-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基-3-哌啶-3-基异喹啉-1(2H)-酮



向 Parr 氢化罐内(±)-苄基-3-(6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)哌啶-1-羧酸酯（201 毫克，0.417 毫摩尔）的乙醇（15 毫升）溶液中加入负载于炭上的 10% 钯催化剂（50 毫克）。罐内物质在 60 psi 氢化 4 小时。通过硅藻土过滤，随后真空蒸发溶剂得到白色泡沫状标题化合物。产物的氢核 NMR 与标题化合物一致。ESI+MS: 349.3[M+H]$^+$。

实施例 17

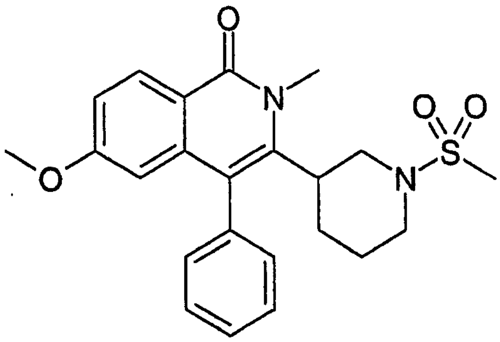
(±)-3-(1-乙酰基哌啶-3-基)-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮



向(±)-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基-3-哌啶-3-基异喹啉-1(2H)-酮(30毫克,0.086毫摩尔)和N,N-二异丙基乙胺(0.017毫升,0.095毫摩尔)的二氯甲烷(0.100毫升)溶液中加入乙酰氯(0.007毫升,0.095毫摩尔)。24小时后加入饱和碳酸氢钠和另外的二氯甲烷。分层并将有机相用无水硫酸镁干燥。真空蒸发溶剂,随后用醚-乙酸乙酯研磨得到白色固体,其通过真空过滤分离得到标题化合物。ESI+MS: 391.3[M+H]$^+$。

实施例18

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

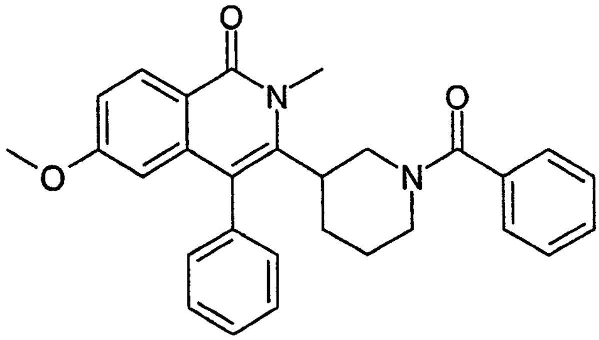


向(±)-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基-3-哌啶-3-基异喹啉-1(2H)-酮(30毫克,0.086毫摩尔)和N,N-二异丙基乙胺(0.017毫升,0.095毫摩尔)的二氯甲烷(0.100毫升)溶液中加入甲磺酰氯(0.017毫升,0.095毫摩尔)。24小时后加入饱和碳酸氢钠和另外的二氯甲烷。分层并将有机相用无水硫酸镁干燥。真空蒸发溶剂,随后用醚-乙酸乙酯研磨得到白色固体,其通过真空过滤分离得到标题化合物。ESI+MS:

427.1[M+H]$^+$。

实施例 19

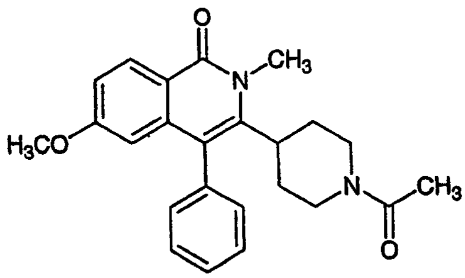
(±)-3-(1-苯甲酰基哌啶-3-基)-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮



向(±)-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基-3-哌啶-3-基异喹啉-1(2H)-酮(30毫克,0.086毫摩尔)和N,N-二异丙基乙胺(0.017毫升,0.095毫摩尔)的二氯甲烷(0.100毫升)溶液中加入苯甲酰氯(0.011毫升,0.095毫摩尔)。24小时后加入饱和碳酸氢钠和另外的二氯甲烷。分层并将有机相用无水硫酸镁干燥。真空蒸发溶剂,随后用醚-乙酸乙酯研磨得到白色固体,其通过真空过滤分离得到标题化合物。ESI+MS: 453.3[M+H]$^+$。

实施例 20

3-(1-乙酰基哌啶-4-基)-6-甲氧基-2-甲基-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮



步骤 A

在氩气气氛下，向异丙醇/干冰冷却的4-甲氧基-N-甲基-2-(苯甲基)苯甲酰胺（250毫克，0.980毫摩尔）在THF（50毫升）的溶液中滴加仲丁基锂溶液（1.3 M，1.55毫升，2.00毫摩尔）。10分钟后，苄基-4-(氯羰基)哌啶-1-羧酸酯（275毫克，980毫摩尔）的THF（10毫升）溶液快速加入到反应溶液中。10分钟后，反应用水淬灭，然后温至室温。加入饱和碳酸氢钠，将所得混合物用乙酸乙酯萃取（3次）并用无水硫酸镁干燥。过滤然后真空蒸发溶剂以得到粗产物，将其进行快速柱色谱（己烷:乙酸乙酯 50:50）得到白色泡沫状苄基-4-(3-羟基-6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)哌啶-1-羧酸酯（242毫克，0.484毫摩尔，49%）。MS $[M+H]^+$：501.2。

步骤 B

在室温下，向三氟乙酸中搅拌加入苄基-4-(3-羟基-6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)哌啶-1-羧酸酯（215毫克，0.443毫摩尔）。10分钟后，反应混合物用2 N氢氧化钠调成碱性，用二氯甲烷萃取（3次）并用无水硫酸钠干燥。过滤并真空蒸发溶剂得到固体，其用己烷-乙酸乙酯研磨，以固体得到苄基-4-(6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)哌啶-1-羧酸酯（141毫克，0.292毫摩尔，66%）。MS $[M+H]^+$：483.2。

步骤 C

向装有苄基-4-(6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)哌啶-1-羧酸酯（120毫克，0.249毫摩尔）的乙醇（5毫升）溶液的Parr瓶中加入负载于炭上的10%钯催化剂(30毫克).Parr瓶中的物质在60 psi氢化3小时。反应混合物通过硅藻土过滤，随后在真空蒸发溶剂，用醚研磨后以固体得到6-甲氧基-2-甲基-4-苯基-3-哌啶-4-基-异喹啉-1(2H)-酮（60毫克，0.172毫摩尔，69%）。MS $[M+H]^+$：349.1。

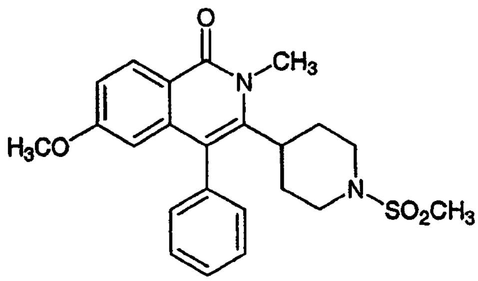
步骤 D

在氩气气氛下，向搅拌下的6-甲氧基-2-甲基-4-苯基-3-哌啶-4-基-异喹啉-1(2H)-酮（20毫克，0.057毫摩尔）和N,N-二异丙基乙胺（0.011毫升，0.063毫摩尔）的二氯甲烷（0.300毫升）溶液中加入乙酰氯（0.005毫升，0.063毫摩尔）。24小时后加入饱和碳酸氢钠，

并将分离的有机层用无水硫酸镁干燥。过滤然后真空除去溶剂得到固体，其使用醚-乙酸乙酯研磨以固体得到标题化合物。MS [M+H]$^+$: 391.1。

实施例 21

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



在氩气气氛下，向搅拌下的 6-甲氧基-2-甲基-4-苯基-3-哌啶-4-基-异喹啉-1(2H)-酮（20 毫克，0.057 毫摩尔）和 N,N-二异丙基乙胺（0.011 毫升，0.063 毫摩尔）的二氯甲烷（0.300 毫升）溶液中加入甲磺酰氯（0.005 毫升，0.063 毫摩尔）。24 小时后加入饱和碳酸氢钠，并将分离的有机层用无水硫酸镁干燥。过滤然后真空除去溶剂得到固体，其使用醚-乙酸乙酯研磨以固体得到标题化合物。MS [M+H]$^+$: 427.1。

使用如下所述的方法评价了本发明代表性的化合物，并发现其在 Kv1.5 测试中表现出活性，由此表明和证实了本发明化合物作为 Kv1.5 抑制剂和抗心律失常药的实用性。此类化合物可表现出正向心率依赖性（forward rate-deperdence）、更大程度的阻断了外向 K$^+$电流，或优选更快速的去极化或心跳速率。此类化合物可在如下所述的电生理学研究中鉴定。例如，在 1 Hz 和 3 Hz 的频率下产生的一系列去极化中，如果在 10 秒训练中在 3 Hz 的阻断量大于在 1 Hz 的阻断量，则阻断为“速率依赖的”。在外向 K$^+$电流的阻断随着使用增加时，或者在心脏细胞的反复去极化期间，Kv1.5 阻断剂还显示出使用依赖性。随着一

次训练中或一系列脉冲中在给定速率或频率下的每次连续去极化中，阻断的使用依赖性产生到更大的程度。例如在频率为 1 Hz 的 10 次去极化期间，如果在此期间第 10 次脉冲的阻断量比第一次大，则阻断为“使用依赖性”。Kv1.5 阻断剂可表现出使用依赖性和速率依赖性。

Kv1.5 阻断剂还可使用来自各种物种的心肌细胞或其它组织通过天然 I_{Kur} 的电生理学研究鉴定，包括但不限于人、大鼠、小鼠、狗、猴、雪貂、兔、荷兰猪或山羊。在天然组织中，Kv1.5 可以同-低聚物存在，或与其它 Kv 一起作为异低聚物存在，或可以存在于有 β-亚单元的络合物中。本发明的化合物可以阻断 Kv1.5 同元寡聚物或多元寡聚物，或 Kv1.5 与β-亚单元的络合物。

Kv1.5 测试

高流通量 Kv1.5 平板膜片钳测试为体系初步筛选。其证明活性，并提供特别影响 Kv1.5 钾通道的药剂效力的功能测试。Kiss 等人（Assay and Drug Dev. Tech. , 1 (1-2): 127-135,2003）和 Schroeder 等人（J.of Biomol. Screen., 8(1) ; 50-64,2003）描述了用于 Kv1.5 和其它电压门控性离子通道的设备的使用。

稳定表达人体 Kv1.5 钾通道α亚单元、克隆自人体心脏的中国仓鼠卵巢细胞（CHO）在添加有 10%FBS、100 U/ml 青霉素、100 微克/毫升链霉素、1000 微克/毫升 G-418 硫酸盐的 Ham's F-12 培养基中培养达到 90-100%的融合。该细胞通过用 Versene 处理再次培养，然后悬浮在磷酸缓冲盐溶液（PBS）中并离心。将细胞小粒再次悬浮在 PBS 中，并将所得悬浮液放置于 IonWorks™ HT 仪器的细胞容器中。

在含有（mM）: 葡糖酸钾 100、KC140、$MgCl_2$3.2、EGTA3、N-2-羟乙基哌嗪-N'-2-乙磺酸（HEPES）5 并调节到 pH7.3 的胞内溶液中进行电生理学记录。制备两性霉素（Sigma）作为 30 毫克/毫升的储备液，并在内部缓冲溶液中稀释到最后处理浓度 0.1 毫克/毫升。外部溶液为 Dulbecco's PBS (Invitrogen)并含有（mM）: $CaCl_2$ 0.90、KCl 2.67、KPO_4 1.47、$MgCl_2$ 0.50、NaCl 138、$NaPO_4$ 8.10，并具有 pH 7.4。所有化合物制备为 DMSO 中的 10 mM 的储备溶液。化合物稀释到外部缓冲剂中，然后在试验中由药物板转移到膜板（最终 DMSO 浓度小于 0.66 体积%）。

Kv1.5 离子电流在室温下记录。放大膜电流（RMS ~10 pA）并在

10 kHz 取样。在所有试验中在测试脉冲之前施加 160 毫秒超极化（10 毫伏）预脉冲 200 毫秒进行泄漏扣减，以测定泄漏电导。膜片钳刺激方案如下：

1. 膜板孔装有 3.5 微升外用缓冲剂。

2. 通过在每个孔（测试孔）施加 10 毫伏 160 毫秒电势差确定平板微孔吸液管孔电阻（Rp）。

3. 将细胞移进模板，并在每个模板孔的底部用 1-2 微米孔形成高电阻密封。进行密封试验扫描，以确定形成密封的具有细胞的模板孔的数量。

4. 为得到通向细胞的电通路，在模板的底部循环含有两性霉素的胞内溶液 4 分钟。

5. 在膜板上施加预先化合物加入试验脉冲。方案：细胞在保持-80 毫伏电势的膜上电压固定 15 秒。然后施加 5 Hz 刺激训练（27×150 毫秒去极化到+40 毫伏）。膜电位达到+40 毫伏时产生外向（正）离子电流。

6. 将化合物加入到膜板的每个孔内。将化合物培养 5 分钟。

7. 施加后化合物加入试验脉冲。方案：细胞在保持-80 毫伏电势的膜上电压固定 15 秒。然后施加 5 Hz 刺激训练（27×150 毫秒去极化到+40 毫伏）。

进行脱机数据分析。前药和后药加入间的成对比较用来确定每种化合物的抑制作用。在第 27 次去极化到+40 毫伏（在 5 Hz 训练）期间峰值控制电流的抑制百分数绘制成拮抗剂浓度的函数。抑制 50%电流（IC_{50}）所需的药物浓度通过将 Hill 方程式应用到浓度相应数据确定：抑制% = 100× $(1+([\text{药物}]/IC_{50})^{p})^{-1}$。

对于每个细胞得到 4 个数学度量标准：

1）密封电阻

2）基线度量（在第一次去极化到+40 毫伏前在-70 毫伏时 5-45 毫秒的平均电流）

3）电流增加度量（在第 1 次去极化到+40 毫伏期间前化合物平均电流值减去第 27 次去极化到+40 毫伏期间前化合物平均电流值）

4）峰值电流（在第 27 次去极化到+40 毫伏期间在 5Hz 训练期间的最大电流值）。

在前和后化合物加入期间得到所有度量。如果出现以下情况，细胞从进一步分析中除去：

1）密封电阻小于 50 MΩ

2）在前化合物期间基线度量大于±100 pA

3）电流增加度量大于-0.2 nA

4）峰值电流度量小于 400 pA，

上述化合物在 33 μM 或更少的浓度在如上所述的高通量 Kv1.5 平板膜片钳分析中提供大于 20%的抑制。

<u>原子吸收光谱学方案：</u>

当使用火焰原子吸收光谱学（FAAS）通过 Rb+流出测定时，该分析鉴定特别阻断人体 Kv1.5 K^+通道、各种以 CHO 细胞表达的药剂。FAAS 用于测定离子通道活性的应用改编自 erstappen 等人，Anal. Biochem.，272: 149-155,1999。

表达人体 Kv1.5 的 CHO 细胞如上所述培养，然后用胰蛋白酶-EDTA 收集并用培养基洗涤。

1. 以每孔 40,000 细胞在 96 孔细胞培养板（测试板）上播种，并使细胞在 37℃生长 48 小时。

2. 除去培养基并在 37℃在 5%二氧化碳下加入 200 微升 Rb 载入缓冲液（Aurora Biomed，Vancouver，BC）3 小时。

3. 细胞用 200 微升 Hank's 平衡盐液（HBSS）洗涤 5 次，然后加入 100 微升含有测试化合物或 0.5%DMSO 的 HBSS。

4. 10 分钟后，加入 100 微升含有 140 mM KCl 的 HEPES 缓冲盐水，然后平板在轻微搅拌下在室温培养 5 分钟。

5. 此后立即将 150 微升上清液转入到新鲜 96 孔板，并将剩余上清液吸出。

6. 向测试板加入 120 微升细胞溶菌缓冲液（Aurora Biomed，Vancouver，BC），并在分析前振荡 10 分钟。

7. 使用 ICR-8000 自动 AAS 仪器（Aurora Biomed，Vancouver，BC）测试上清液（SUP）和溶胞产物（LYS）样品中的 Rb 含量。

% FLUX=100%*(SUP/(LYS+SUP))。% INH=100%*(1-(A-B)/(C-B))，其中 A 为测试化合物存在下的% FLUX，B 为 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-二甲基氯化铵存

在下的% FLUX，C 为 0.25%DMSO 存在下的% FLUX。

在上述 AAS 分析中，在 25μM 或更低的浓度下，上述化合物提供≥25%的抑制。

根据本发明，本发明化合物可通过能够使活性组分化合物与温血动物体内作用点接触的任何方式给药，用于治疗或预防痛苦、疾病和病症。例如给药方式可为口服、局部给药，包括经皮、经过眼、口腔、鼻腔、吸入、阴道内、直肠、脑池内和肠胃外给药。此处使用的术语“肠胃外”指的是包括皮下、静脉、肌内、关节内注射或输液、胸骨内和腹膜内给药。

该化合物可通过任何惯常使用的方式与药物一起、以单独治疗剂或治疗剂的组合给药。其可单独给药，然而通常与基于选定给药途径和标准药物学惯例选定的药物学载体同时给药。

对于说明书目的来说，温血动物为具有自动平衡机理的动物王国中的成员并包括哺乳动物和鸟类。

给药剂量通常取决于年龄、受者健康状况和体重、患病程度、并发治疗的种类，如果有的话，还取决于治疗频率和所需治疗性质。活性组分的日给药量通常为每天约 1-500 毫克。通常，每天以一种或多种方式使用 10-100 毫克能够有效达到所需效果。这些剂量为治疗或预防如上所述痛苦、疾病和病症的有效量，例如心脏心律失常，如心房纤维性颤动、心房扑动、心房紊乱心律和室上性心动过速，血栓栓塞事件，例如中风和充血性心力衰竭和免疫抑制。

活性组分可以固体剂型给药，例如胶囊、片剂、锭剂、糖锭、粒剂和粉末，或以液体剂型给药，例如酏剂、糖浆剂、乳剂、分散体和悬浮液。活性组分还可以无菌液体剂型肠胃外给药，例如分散体、悬浮液或溶液。其它剂型也可用来给药活性组分，例如用于局部给药的膏剂、乳剂、滴剂、透皮贴片或粉末；例如用于眼部给药的眼用溶液或悬浮液形式，亦即眼药水；例如用于吸入或鼻腔给药的气溶胶或粉状组合物；或作为直肠或阴道给药的乳剂、膏剂、喷剂或栓剂。

胶囊中含有活性组分和粉末载体，例如乳糖、淀粉、纤维素衍生物、硬脂酸镁、硬脂酸等等。类似的稀释剂可用于制备压片。片剂和胶囊都可制成缓释产品，以在数小时内提供药物的连续释放。压片可用糖衣或薄膜包衣，以掩盖任何异味并防止片剂在大气中氧化，或用

肠衣包衣以在胃肠道选择性崩解。

用于口服给药的液体剂型可含有着色剂或调味剂以利于患者接受。

通常，水、适当的油、盐水、葡萄糖水溶液和相关的糖溶液，以及二醇，例如丙二醇或聚乙二醇，为肠胃外溶液合适的载体。肠胃外给药的溶液中优选含有活性组分的水溶性盐类、合适的稳定剂，并且如果有必要还含有缓冲物质。例如亚硫酸氢钠、亚硫酸钠或抗坏血酸的抗氧化剂为合适的稳定剂。还可使用柠檬酸及其盐，以及 EDTA 钠。另外，肠胃外溶液可含有防腐剂，例如苯扎氯铵、对羟苯甲酸甲酯或丙酯，以及氯丁醇。

合适的药物学载体公开于 Remington′s Pharmaceutical Sciences, A. Osol，其为本领域标准参考文献。

对于吸入式给药，本发明化合物可由加压包装或喷雾器产生的气溶胶的形式方便的给药。本发明化合物还可以配制成粉末形式给药，并且粉状组合物可通过粉末吸入装置吸入。优选的吸入给药系统为定量吸入（MDI）气雾剂，其可在合适的气雾剂基质（如氟烃或烃）中配制成式 I 化合物的悬浮液或溶液。

对于眼部给药，眼用制剂可在合适的眼用赋形剂中配制成合适重量百分比浓度的溶液或悬浮液，由此化合物可在足够时间期限内与眼的表面接触，并允许化合物渗透角膜和眼的内部区域。

本发明化合物药物学上有用的给药剂型包括但不限于硬和软胶囊、片剂、肠胃外注射液和口服悬浮液。

通过在标准两层硬胶囊中填充 100 毫克粉状活性组分、150 毫克乳糖、50 毫克纤维素和 6 毫克硬脂酸镁制备多组胶囊。

制备活性组分在可消化油（例如豆油、棉籽油或橄榄油）中的混合物，并通过正排量泵注入到明胶中以形成含有 100 毫克活性组分的软胶囊。胶囊洗涤并干燥。

通过常用方法制备大量片剂，以使剂量单元为 100 毫克活性组分、0.2 毫克胶态二氧化硅、5 毫克硬脂酸镁、275 毫克微晶纤维素、11 毫克淀粉和 98.8 毫克乳糖。可以加入合适的涂层以增加适口性或延缓吸收。

适于通过注射肠胃外给药的组合物通过在 10 体积%的丙二醇中搅

拌 1.5 重量%的活性组分制备。该溶液用注射用水稀释并消毒。

制备口服给药的水悬浮液，以使每 5 毫升中含有 100 毫克精细分散的活性组分、100 毫克羧甲基纤维素钠、5 毫克苯甲酸钠、1.0 毫克山梨糖醇溶液（U.S.P.）和 0.025 毫升香草醛。

当本发明化合物逐步给药或与另一治疗剂一起给药时，通常可使用相同剂型。当药物以物理组合给药时，应当根据混合药物的相容性选择剂型和给药途径。术语共同给药将被理解为包括两种药剂同时或连续给药，或两种活性组分的确定药剂组合给药。

本发明化合物可作为单独活性组分给药，或与其它活性组分组合给药，其他活性组分包括具有 Kv1.5 阻断活性的其它抗心律失常药，例如奎尼丁、普罗帕酮、氨巴利特、胺碘酮、氟卡胺、索他洛尔、溴苯乙胺、多非利特、阿莫兰特、苄普地尔、氯非铵，具有 Kv1.5 阻断活性的其它化合物，例如克霉唑、酮康唑、丁哌卡因、红霉素、维拉帕米、硝苯吡啶、扎替雷定、双吲哚亚醯铵，或其它心血管性药物，例如但不限于，ACE 抑制剂，如苯那普利、卡托普利、依那普利、福辛普利、赖诺普利、莫昔普利、培哚普利、喹那普利、雷米普利、和群多普利；血管抗张素 II 拮抗剂，如坎地沙坦、依普沙坦、依贝沙坦、氯沙坦、奥美沙坦、替米沙坦和缬沙坦；强心苷例如地高辛；L 型钙通道阻断剂、T 型钙通道阻断剂、选择性和非选择性β阻断剂、免疫抑制剂化合物、内皮素拮抗剂、凝血因子抑制剂、阿斯匹林；除阿司匹林外的非选择性 NSAIDs，例如萘普生、华法令、Xa 因子抑制剂、低分子量肝素、未分离肝素（unfractioned heparin）、氯吡格雷、噻氯匹定；IIb/IIIa 受体拮抗剂，例如替罗非班、5HT 受体拮抗剂、整联蛋白受体拮抗剂、凝血噁烷受体拮抗剂、TAFI 抑制剂和 P2T 受体拮抗剂。本发明化合物还可以单独活性成分给药，或与起搏器或去颤器装置组合使用。