

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07D 215/00 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480027474.X

[43] 公开日 2006 年 11 月 1 日

[11] 公开号 CN 1856470A

[22] 申请日 2006.9.17

[21] 申请号 200480027474.X

[30] 优先权

[32] 2003.9.23 [33] US [31] 60/505,123

[86] 国际申请 PCT/US2004/030433 2004.9.17

[87] 国际公布 WO2005/030792 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

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 郭广迅 王景朝

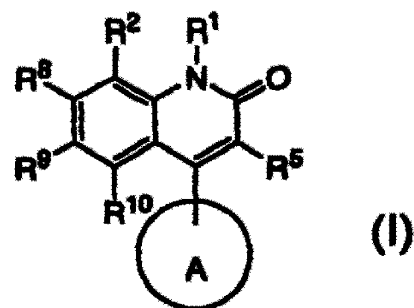
权利要求书 15 页 说明书 45 页

[54] 发明名称

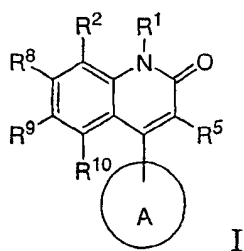
喹啉钾通道抑制剂

[57] 摘要

本发明涉及具有结构(I)的化合物,该化合物可用作钾通道抑制剂,用于治疗心律失常等。



1、以下结构的化合物或其药物可接受的盐：



其中

A 是

a) 芳环，其中任何稳定的芳环原子独立地未取代或被以下取代：

- 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) 杂芳环, 选自

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

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

带有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子环原子的 9 元或 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代基单取代或双取代, 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 选自

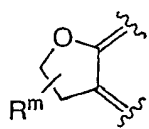
- 1) 氢,
- 2) $(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{R}^{40}$,
- 3) $(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{OR}^{40}$,
- 4) $(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{N}(\text{R}^{40}\text{R}^{41})$,
- 5) $(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{N}(\text{R}^{40})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{41}$,
- 6) $(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{N}(\text{R}^{40})(\text{CR}^c\text{R}^d)_2\text{N}(\text{R}^{41})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

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) $\text{CR}^{43}=\text{C}(\text{R}^{44}\text{R}^{45})$,
- 6) $\text{C}\equiv\text{CR}^{43}$,
- 7) $(\text{CR}^e\text{R}^f)_p\text{OR}^{43}$,
- 8) $(\text{CR}^e\text{R}^f)_p\text{N}(\text{R}^{43}\text{R}^{44})$,
- 9) $(\text{CR}^e\text{R}^f)_p\text{C}(\text{O})\text{R}^{43}$,
- 10) $(\text{CR}^e\text{R}^f)_p\text{C}(\text{O})\text{OR}^{43}$,
- 11) $(\text{CR}^e\text{R}^f)_p\text{R}^{43}$,
- 12) $(\text{CR}^e\text{R}^f)_p\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{60}$,
- 13) $(\text{CR}^e\text{R}^f)_p\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{N}(\text{R}^{43}\text{R}^{44})$,
- 14) $\text{OS}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{60}$,

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

或 R^2 和 R^8 独立地如上定义, 而 R^9 和 R^{10} 与它们所连接的原子一起形成环



, 其中 R^m 是 C_{1-6} 烷基;

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、 R^k 和 R^l 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、芳基和环烷基未取代、被 R^7 单取代、被 R^7 双取代、被 R^7 和 R^{15} 双取代、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} 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 链烯基, 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} 双取代、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} 双取代、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 , 和

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

R^{80} 、 R^{81} 、 R^{83} 和 R^{84} 独立地选自由带有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 和 S 的杂原子环原子的 4-6 元不饱和或饱和的单环, 和带有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子环原子的 9 元或 10 元不饱和或饱和的双环

组成的未取代或取代的杂环;

R^5 选自:

- 1) C_{1-6} 亚烷基- $C(O)R^{11}$,
- 2) C_{1-6} 亚烷基- $C(O)R^{13}$,
- 3) $C(O)R^{11}$,
- 4) $C(O)R^{13}$,
- 5) $C(O)OR^{11}$,
- 6) $C(O)OR^{13}$,
- 7) $C(O)N(R^{11}R^{11})$,
- 8) $C(O)N(R^{13}R^{13})$,
- 9) $C(O)N(R^{11}R^{13})$,
- 10) CN,
- 11) $NHC(O)R^{11}$,
- 12) $NHC(O)CF_3$, 和
- 13) $NHC(O)C_{2-6}$ 烷基;

R^{11} 选自:

- 1) 芳基, 和
- 2) 由带有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 和 S 的杂原子环原子的 4-6 元不饱和或饱和的单环, 和带有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子环原子的 9 元或 10 元不饱和或饱和的双环组成的未取代或取代的杂环; 和

R^{13} 选自:

- 1) C_{1-6} 烷基,
- 2) C_{1-6} 烷氧基,
- 3) C_{1-6} 链烯基,
- 4) C_{1-6} 炔基, 和
- 5) CF_3 ;

n、p、q、r 和 s 独立地是 0、1、2、3、4、5 或 6。

2、权利要求 1 的化合物或其药物可接受的盐,

其中

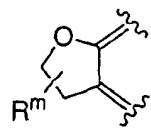
A 是选自如权利要求 1 中的未取代或取代的苯基的芳环, 或选自吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、𪔐唑、吡咯并吡啶、苯并咪唑、苯并𪔐唑、苯

并噻唑和苯并噁二唑的如权利要求 1 中的未取代或取代的杂芳环;

R^2 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立地选自:

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

或 R^2 和 R^8 独立地如上定义, 而 R^9 和 R^{10} 与它们所连接的原子一起形成环



, 其中 R^m 是 C_{1-6} 烷基;

R^1 选自

- 1) 氢,
- 2) $(CR^a R^b)_{1-6} R^{40}$,
- 3) $(CR^a R^b)_{1-6} OR^{40}$,
- 4) $(CR^a R^b)_{1-2} N(R^{40} R^{41})$,
- 5) $(CR^a R^b)_{1-2} N(R^{40}) C(O) OR^{41}$,
- 6) $(CR^a R^b)_{1-2} N(R^{40}) (CR^c R^d)_2 N(R^{41}) C(O) R^{49}$,
- 7) $(CR^a R^b)_{1-2} C(O) OR^{40}$,
- 8) $(CR^a R^b)_{1-2} N(R^{40}) (CR^c R^d)_{1-3} R^{41}$,
- 9) C_{2-6} 链烯基, 和
- 10) 环丙基。

3、权利要求 2 的化合物或其药物可接受的盐, 其中 R^2 、 R^8 和 R^{10} 是氢, 和 R^9 是 OR^{43} 。

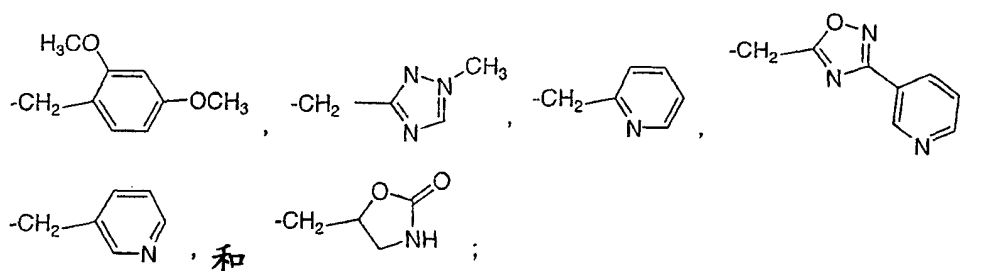
4、权利要求 3 的化合物或其药物可接受的盐, 其中 R^1 选自氢、 C_{2-6} 链烯基和 C_{1-6} 亚烷基- R^{40} 。

5、权利要求 4 的化合物或其药物可接受的盐, 其中 A 是未取代的或被卤素取代的苯环。

6、权利要求 5 的化合物或其药物可接受的盐, 其中 R^5 选自 CN、 $NHC(O)R^{11}$ 、 $NHC(O)CF_3$ 和 $NHC(O)C_{2-6}$ 烷基。

7、权利要求 6 的化合物或其药物可接受的盐, 其中 A 是氟苯基或氯苯基;

R^1 选自氢、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 CH_2CHCH_2 、



R^5 选自 $-\text{CN}$ 和 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CF}_3$; 和

R^9 是 $-\text{OCH}_3$ 。

8、权利要求 7 的化合物或其药物可接受的盐, 选自

1-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(3-氟苄基)-6-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈、

4-(3-氟苄基)-6-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈、

1-烯丙基-4-(3-氟苄基)-6-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈、

1-(2,3-二羟丙基)-4-(3-氟苄基)-6-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈、

4-(3-氟苄基)-6-甲氧基-2-氧代-1-[(3-吡啶-3-基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基]1,2-二氢喹啉-3-腈、

4-(3-氟苄基)-6-甲氧基-1-[(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈、

4-(3-氟苄基)-6-甲氧基-2-氧代-1-(吡啶-3-基甲基)-1,2-二氢喹啉-3-腈、

(±)-4-(3-氟苄基)-6-甲氧基-2-氧代-1-[(2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基]-1,2-二氢喹啉-3-腈、

4-(3-氟苄基)-6-甲氧基-2-氧代-1-(吡啶-2-基甲基)-1,2-二氢喹啉-3-腈、

4-(3-氟苄基)-6-甲氧基-2-氧代-1-(4-戊烯-1-基)-1,2-二氢喹啉-3-腈、

(±)-1-(4,5-二羟戊基)-4-(3-氟苄基)-6-甲氧基-2-氧代-1,2-

二氢喹啉-3-腈、

4-(3-氯苯基)-1-(2,4-二甲氧基苄基)-6-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈、

4-(3-氯苯基)-6-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈, 和

乙酸 2,2,2-三氟-N-[4-(3-氯苯基)-6-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基]酯。

9、治疗哺乳动物的某种状态的方法,该状态的治疗是通过 Kv1.5 抑制实现或促进,包括给予有效抑制 Kv1.5 的量的权利要求 1 的化合物。

10、权利要求 9 的方法,其中所述状态是心律失常。

11、权利要求 10 的方法,其中心律失常是心房纤维性颤动。

12、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。

13、预防哺乳动物的某种状态的方法,该状态的预防是通过 Kv1.5 抑制实现或促进,包括给予有效抑制 Kv1.5 的量的权利要求 1 的化合物。

14、权利要求 13 的方法,其中所述状态是心律失常。

15、权利要求 14 的方法,其中心律失常是心房纤维性颤动。

16、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。

17、权利要求 13 的方法,其中所述状态是血栓栓塞事故。

18、权利要求 13 的方法,其中血栓栓塞事故是中风。

19、权利要求 13 的方法,其中所述状态是充血性心力衰竭。

20、一种药物制剂,其包含药物可接受的载体和权利要求 1 的化合物或其药物可接受的晶体形式或水合物。

21、一种药物组合物,其是通过将权利要求 1 的化合物与药物可接受的载体结合制备的。

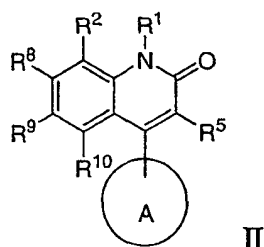
22、治疗心律失常的方法,包括给予权利要求 1 的化合物和选自具有 Kv1.5 阻滞活性的抗心律失常剂、ACE 抑制剂、血管紧张素 II 拮抗剂、强心苷、L 型钙通道阻滞剂、T 型钙通道阻滞剂、选择性和非选择性 β -阻滞剂、内皮素拮抗剂、凝血酶抑制剂、阿司匹林、非选择性 NSAID、苄丙酮香豆素、因子 Xa 抑制剂、低分子量肝素、未精馏肝素、

氯砒格雷、噻氯匹定、IIb/IIIa 受体拮抗剂、5HT 受体拮抗剂、整联蛋白受体拮抗剂、血栓烷受体拮抗剂、TAFI 抑制剂和 P2T 受体拮抗剂的其中一类化合物的化合物。

23、诱发有心房纤维性颤动的患者的正常窦性心律状态的方法，包括用权利要求 1 的化合物治疗患者。

24、治疗患者的心动过速的方法，包括用抗心动过速装置结合权利要求 1 的化合物治疗患者。

25、治疗心律失常患者的心律失常的方法，包括给予患者有效量的通式 II 的化合物或其药物可接受的盐：



其中：

A 是

a) 芳环，其中任何稳定的芳环原子独立地未取代或被以下取代：

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

b) 杂芳环, 选自

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

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

带有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子环原子的 9 元或 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代基单取代或双取代, 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) $N(R^{46})S(O)_xR^{61}$,
- 16) $(CR^iR^j)_rN(R^{46})R^{61}$,
- 17) $(CR^iR^j)_rN(R^{46})R^{61}OR^{47}$,
- 18) $(CR^iR^j)_rN(R^{46})(CR^kR^l)_sC(O)N(R^{47}R^{48})$,
- 19) $N(R^{46})(CR^iR^j)_rR^{61}$,
- 20) $N(R^{46})(CR^iR^j)_rN(R^{47}R^{48})$,
- 21) $(CR^iR^j)_rC(O)N(R^{47}R^{48})$, 或
- 22) 氧代;

R^1 选自

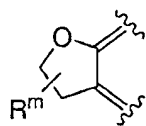
- 1) 氢,
- 2) $(CR^aR^b)_nR^{40}$,
- 3) $(CR^aR^b)_nOR^{40}$,
- 4) $(CR^aR^b)_nN(R^{40}R^{41})$,
- 5) $(CR^aR^b)_nN(R^{40})C(O)OR^{41}$,
- 6) $(CR^aR^b)_nN(R^{40})(CR^cR^d)_2N(R^{41})C(O)R^{49}$,
- 7) C_{3-8} 环烷基,
- 8) $(CR^aR^b)_nC(O)OR^{40}$,
- 9) $(CR^aR^b)_nN(R^{40})(CR^cR^d)_{1-3}R^{41}$,
- 10) $(CR^aR^b)_nS(O)_{0-2}R^6$,
- 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^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) $(\text{CR}^e\text{R}^f)_p\text{N}(\text{R}^{43}\text{R}^{44})$,
- 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 独立地如上定义, 而 R^9 和 R^{10} 与它们所连接的原子一起形成环



, 其中 R^m 是 C_{1-6} 烷基; 和

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) $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基,
- 3) 卤素,
- 4) 芳基,
- 5) R^{80} ,
- 6) $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 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 双取代、被 R^7 和 R^{15} 双取代、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} 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 链烯基, 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} 双取代、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} 双取代、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} 、 R^{29} 和 R^{70} 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 , 和

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

R^{80} 、 R^{81} 、 R^{83} 和 R^{84} 独立地选自由带有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 和 S 的杂原子环原子的 4-6 元不饱和或饱和的单环, 和带有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子环原子的 9 元或 10 元不饱和或饱和的双环组成的未取代或取代的杂环;

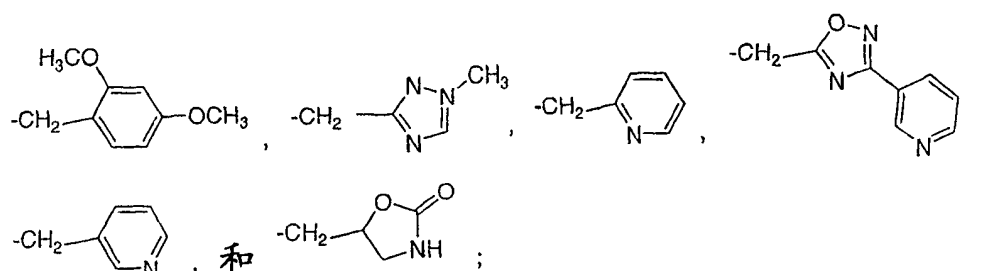
R^5 是 NH_2 或 $-NHC(O)CH_3$; 和

n、p、q、r 和 s 独立地是 0、1、2、3、4、5 或 6。

26、权利要求 24 的方法, 包括给予患者有效量的通式 II 的化合物或其药物可接受的盐, 其中:

A 是氟苯基或氯苯基,

R^1 选自氢、 $-CH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 $-CH_2CH=CH_2$ 、



R^2 、 R^8 和 R^{10} 是氢;

R^5 是 NH_2 或 $-NHC(O)CH_3$; 和

R^9 是 $-OCH_3$ 。

27、权利要求 26 的方法, 包含给予患者有效量的通式 II 的化合物或其药物可接受的盐, 其中所述化合物选自 3-氨基-1-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基喹啉-2-(1H)-酮和 3-氨基-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基喹啉-2-(1H)-酮。

喹啉钾通道抑制剂

发明背景

本发明广泛涉及可用作钾通道抑制剂的化合物。此类化合物可用作治疗和预防心律失常等的 Kv1.5 拮抗剂，和用作治疗免疫抑制、自身免疫性疾病等的 Kv1.3 抑制剂。

电压选通钾通道 (Kv) 是由 4 个 α 亚单位组成的多聚体膜蛋白质，并常常与附属的 β 亚单位相关。Kv 通道通常在静态膜电势下关闭，但在膜去极化作用下打开。它们与作用电势的再极化有关，从而与神经和肌肉纤维的电激发能力有关。Kv1 类钾通道由至少 7 族成员组成，称为 Kv1.1、Kv1.3、Kv1.5 等。功能性电压选通 K^+ 通道可作为由相同亚单位组成的均低聚物，或不同亚单位组分的杂低聚物存在。这种现象被认为是 K^+ 通道广泛的差异所致。然而，天然 K^+ 通道的亚单位组分和特定通道扮演的生理角色在大部分情况下都不清楚。

Kv1.3 电压选通钾通道在神经元、血液细胞、破骨细胞和 T 淋巴细胞中被发现。通过 Kv1.3 抑制进行膜去极化已表明是预防 T 细胞增殖的有效方法，从而用于许多自身免疫性疾病。假定人体 T 淋巴细胞的血浆膜中 K^+ 通道的抑制在通过调节已发现对 T 细胞活化很重要的细胞内的 Ca^{++} 体内平衡来引发免疫抑制响应中起一定作用。Kv1.3 通道的阻断已作为引发免疫抑制剂响应的新颖机理提出 (Chandy 等, J. Exp. Med. 160: 369, 1984; Decoursey 等, Nature, 307: 465, 1984)。然而，这些早期研究中采用的 K^+ 通道阻滞剂是非选择性的。在后期研究，如仅阻滞 T 细胞中的 Kv1.3 的 Margatoxin 的研究中，表明在体外和体内模型中都表现出免疫抑制剂活性 (Lin 等, J. Exp. Med., 177: 637, 1993)。然而该化合物的医疗用途受到其烈性毒性的限制。最近，已报导了一类化合物可作为上述药物有吸引力的选择 (US 5670504、5631282、5696156、5679705 和 5696156)。虽然解决了以上药物的某些活性/毒性问题，但这些化合物往往具有大分子量，通常通过天然产物的合成操作制备，其分离是繁重而费力的。

心房纤维性颤动 (AF) 是临床实践中最常见的持续性心律失常，并很可能随着人口老龄化的流行而增加。保守估计表明 AF 影响了超过

200 万的美国人, 占所有心肌疾病患者的 5% 以上, 并使中风风险增加 3 至 5 倍 (Kannel 等, *Am. J. Cardiol.*, 82:2N-9N, 1998)。虽然 AF 很少致命, 但它会损坏心脏功能并导致诸如充血性心力衰竭、血栓栓塞或心室纤维性颤动的发展的并发症。

重入激励 (兴奋折返) 已表现出是为男性室上性心律失常打下基础的重要机理 (Nattel, S., *Nature*, 415:219-226, 2002)。重入激励要求在缓慢的传导速度和足够短的不应期之间达成临界平衡, 使多重兴奋折返循环的开始和维护同时共存并维持 AF。通过延长作用电位时间 (APD) 提高心肌不应性防止和/或终止重入性心律失常。作用电位时间通过再极化钾电流 I_{Kr} 、 I_{Ks} 和 I_{Kur} , 以及过渡外电流 I_{to} 的贡献测定。因此希望这些电流的任何一个的阻滞剂能增加 APD 并产生抗心律失常作用。

目前可获得的抗心律失常剂已用于心室和心房/室上性的心律失常的治疗。恶性心室心律失常会立即危及生命并需要紧急护理。心室心律失常的药物治疗包括 Class Ia (例如普鲁卡因酰胺、奎尼定)、Class Ic (例如 flecainide、propafenone) 和 Class III (乙胺碘呋酮) 试剂, 它们都有明显的在先心律失常风险。这些 Class I 和 III 药物将 AF 转化成窦性心律, 并防止 AF 的再次发生 (Mounsey, JP, DiMarco, JP, *Circulation*, 102:2665-2670), 但具有不可接受的潜在致命心室在先心律失常风险, 从而提高死亡率 (Pratt, CM, Moye, LA, *Am J. Cardiol.*, 65:20B-29B, 1990; Waldo 等, *Lancet*, 348:7-12, 1996; Torp-Pedersen 等, *Expert Opin. Invest. Drugs*, 9:2695-2704, 2000)。这些观察说明存在明显未满足的医学需求, 以发展更安全和更有效的心房心律失常治疗药物。

Class III 抗心律失常剂导致 APD 的选择性延长, 而不会明显抑制心脏的传导或可收缩功能。批准用于心房纤维性颤动的临床应用的唯一可选择的 Class III 药物是 dofetilide, 它通过阻滞 I_{Kr} 传递其抗心律失常作用, I_K 的快速活化成分在人体心室和心房中都有发现 (Mounsey, JP, DiMarco, JP, *Circulation*, 102:2665-2670)。由于 I_{Kr} 阻滞剂增加了 APD 以及心室和心房中的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类 AF 的潜在可用的试剂 (Torp-Pedersen 等, *Expert Opin. Invest. Drugs*, 9:2695-2704,

2000)。然而, 这些试剂在低心率下有在先心律失常风险增加的主要倾向。例如, 当利用这些化合物时已经观察到 torsades de points (Roden, D. M. “Current Status of Class III Antiarrhythmic Drug Therapy”, Am. J. Cardiol., 72:44B-49B, 1993)。这种低心率下的放大效果称为“频率负相关”, 与频率相关或频率正相关作用相反 (Hondeghe, L. M. “Development of Class III Antiarrhythmic Agents”, J. Cardiovasc. Cardiol., 20(Suppl. 2):S17-S22)。乙胺碘呋酮已表现出具有感兴趣的 Class III 性能 (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 AH 3747” 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), 尽管它不是可选择的 Class III 制剂, 因为它影响多个离子通道; 此外, 其用途由于其副作用而受到严重限制 (Nademanee, K. “The Amiodarone Odyssey”, J. Am. Coll. Cardiol., 20:1063-1065, 1992; Fuster 等, Circulation, 104:2118-2150, 2001; Bril, A. Curr. Opin. Pharmacol. 2:154-159, 2002)。因此, 诸如乙胺碘呋酮和 Class III 药物的目前可获得的制剂给予了包括潜在致命的心室在先心律失常的发展的副作用的明显风险。

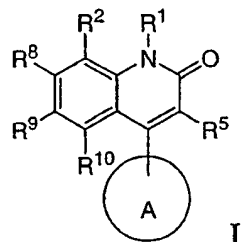
超速延迟的整流器 K^+ 电流 I_{Kur} 已在人体心房而不是心室中明确发现。人体心房中的 I_{Kur} 的分子相关数是标记为 Kv1.5 的钾通道。人体心房组织中已检测出 Kv1.5 mRNA (Bertaso, Sharpe, Hendry 和 James, Basic Res. Cardiol., 97:424-433, 2002) 和蛋白质 (Mays, Foose, Philipson 和 Tamkun, J. Clin. Invest., 96:282-292, 1995)。在未受损的人体心房肌细胞中, 超速活化延迟的整流器 K^+ 电流 (I_{Kur}), 也称为持续外向电流 I_{sus} 或 I_{so} , 已得到确认, 且该电流具有与通过人体 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, Tamkun 和 Bennett, J. Gen. Physiol., 101:513-543, 1993] 和来自大鼠大脑的类似克隆 (Swanson 等, Neuron, 4:929-939,

1990) 表达的电流相同的性能和动力学特性。此外, 由于 I_{Kur} 的快速活化和有限的低速钝化, 因此有理由相信其对人体心房的重新极化有显著影响。因此, I_{Kur} 的特定阻滞剂, 即阻滞 Kv1.5 的化合物, 将通过阻滞人体心房的重新极化, 而不引起构成心律失常症的后去极化基础的心室重新极化的延迟, 并获得用电流 Class III 药物治疗期间观察到的长 QT 征候群, 来延长不应性, 从而克服其他化合物的不足。表现出这些性能的 Kv1.5 阻滞剂已有描述 (Peukert 等, J. Med. Chem., 46:486-498, 2003; Knobloch 等, Naunyn-Schmedieberg's Arch. Pharmacol. 366:482-287, 2002; Merck&Co., Inc. WO 0224655, 2002)。

本发明中描述的化合物代表了 Kv1.5 拮抗剂的新颖结构类型。

发明概述

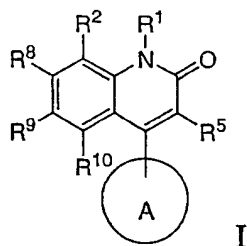
本发明涉及结构通式 I 的钾通道抑制剂:



本发明的化合物可用于心律失常等的治疗和防治。同样在本发明范围内的是包含通式 I 的化合物和药物载体的药物制剂。

公开内容的详细描述

本发明是通式 I 的化合物或其药物可接受盐:



其中

A 是

a) 芳环，其中任何稳定的芳环原子独立地未取代或被以下取代：

- 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) 杂芳环, 选自

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

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

带有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子环原子的 9 元或 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用氧代基单取代或双取代, 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:

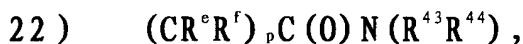
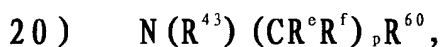
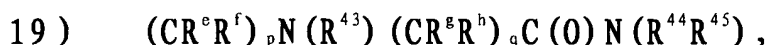
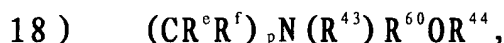
- 1) 卤素,
- 2) NO_2 ,
- 3) CN ,
- 4) $\text{CR}^{46}=\text{C}(\text{R}^{47}\text{R}^{48})_2$,
- 5) $\text{C}\equiv\text{CR}^{46}$,
- 6) $(\text{CR}^i\text{R}^j)_r\text{OR}^{46}$,
- 7) $(\text{CR}^i\text{R}^j)_r\text{N}(\text{R}^{46}\text{R}^{47})$,
- 8) $(\text{CR}^i\text{R}^j)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^{46}$,
- 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) $\text{N}(\text{R}^{46})\text{S}(\text{O})_x\text{R}^{61}$,
- 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^i 选自

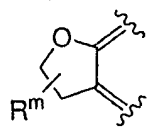
- 1) 氢,
- 2) $(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{R}^{40}$,
- 3) $(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{OR}^{40}$,
- 4) $(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{N}(\text{R}^{40}\text{R}^{41})$,
- 5) $(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{N}(\text{R}^{40})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{41}$,
- 6) $(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{N}(\text{R}^{40})(\text{CR}^c\text{R}^d)_2\text{N}(\text{R}^{41})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

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) $\text{CR}^{43}=\text{C}(\text{R}^{44}\text{R}^{45})$,
- 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) $(\text{CR}^e\text{R}^f)_p\text{N}(\text{R}^{43})\text{R}^{60}$,



或 R^2 和 R^8 独立地如上定义, 而 R^9 和 R^{10} 与它们所连接的原子一起形成环



, 其中 R^m 是 C_{1-6} 烷基;

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、 R^k 和 R^l 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、芳基和环烷基未取代、被 R^7 单取代、被 R^7 双取代、被 R^7 和 R^{15} 双取代、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} 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 链烯基, 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} 双取

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} 双取代、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 ，和
- 16) $N(R^{51}R^{52})$ ；

R^{80} 、 R^{81} 、 R^{83} 和 R^{84} 独立地选自由带有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 和 S 的杂原子环原子的 4-6 元不饱和或饱和的单环，和带有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子环原子的 9 元或 10 元不饱和或饱和的双环组成的未取代或取代的杂环；

R^5 选自：

- 1) C_{1-6} 亚烷基- $C(O)R^{11}$ ，

- 2) C_{1-6} 亚烷基- $C(O)R^{13}$,
- 3) $C(O)R^{11}$,
- 4) $C(O)R^{13}$,
- 5) $C(O)OR^{11}$,
- 6) $C(O)OR^{13}$,
- 7) $C(O)N(R^{11}R^{11})$,
- 8) $C(O)N(R^{13}R^{13})$,
- 9) $C(O)N(R^{11}R^{13})$,
- 10) CN,
- 11) $NHC(O)R^{11}$,
- 12) $NHC(O)CF_3$, 和
- 13) $NHC(O)C_{2-6}$ 烷基;

R^{11} 选自:

- 1) 芳基, 和
- 2) 由带有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 和 S 的杂原子环原子的 4-6 元不饱和或饱和的单环, 和带有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子环原子的 9 元或 10 元不饱和或饱和的双环组成的未取代或取代的杂环; 和

R^{13} 选自:

- 1) C_{1-6} 烷基,
- 2) C_{1-6} 烷氧基,
- 3) C_{1-6} 链烯基,
- 4) C_{1-6} 炔基, 和
- 5) CF_3 ;

n、p、q、r 和 s 独立地是 0、1、2、3、4、5 或 6。

在一类本发明的化合物或其药物可接受盐中,

A 是选自如权利要求 1 中的未取代或取代的苯基的芳环, 或选自吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、𪔐唑、吡咯并吡啶、苯并咪唑、苯并𪔐唑、苯并噻唑和苯并𪔐二唑的如权利要求 1 中的未取代或取代的杂芳环;

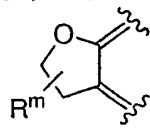
R^2 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立选自:

- 1) 氢,
- 2) 卤素,

3) OR^{43} , 和

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

或 R^2 和 R^8 独立地如上定义, 而 R^9 和 R^{10} 与它们所连接的原子一起形成环



, 其中 R^m 是 C_{1-6} 烷基; 和

R^1 选自

1) 氢,

2) $(CR^a R^b)_{1-6} R^{40}$,

3) $(CR^a R^b)_{1-6} OR^{40}$,

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

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

6) $(CR^a R^b)_{1-2} N(R^{40}) (CR^c R^d)_2 N(R^{41}) C(O) R^{49}$,

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

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

9) C_{2-6} 链烯基, 和

10) 环丙基。

在某类本发明化合物或其药物可接受盐的子类中, R^2 、 R^8 和 R^{10} 是氢, 和 R^9 是 OR^{43} 。

在化合物或其药物可接受盐的子类的组中, R^1 选自氢、 C_{2-6} 链烯基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 亚烷基- R^{40} 。

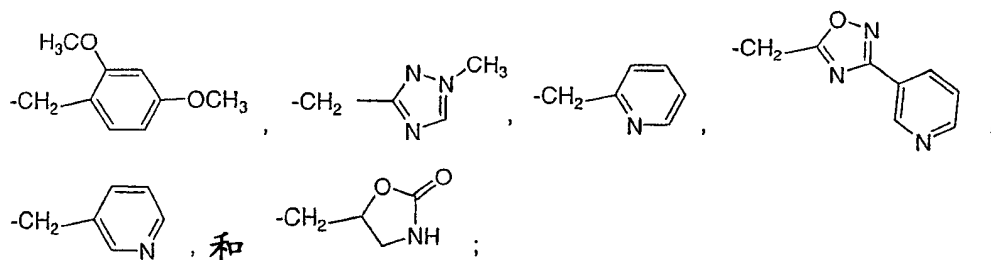
在化合物或其药物可接受盐的组的子组中, A 是未取代或被卤素取代的苯环。

在化合物或其药物可接受盐的子组的族中, R^5 选自 CN 、 $NHC(O)R^{11}$ 、 $NHC(O)CF_3$ 和 $NHC(O)C_{2-6}$ 烷基。

在化合物或其药物可接受盐的族的子族中,

A 是氟苯基或氯苯基;

R^1 选自氢、 $-CH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 CH_2CHCH_2 、



R^5 选自 $-\text{CN}$ 和 $-\text{NHC(O)CF}_3$; 和

R^9 是 $-\text{OCH}_3$ 。

优选实例是选自下列的化合物或它们的药物可接受盐:

1-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈、

4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈、

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

1-(2,3-二羟丙基)-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈、

4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-2-氧代-1-[(3-吡啶-3-基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基]1,2-二氢喹啉-3-腈、

4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-[(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈、

4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-2-氧代-1-(吡啶-3-基甲基)-1,2-二氢喹啉-3-腈、

(±)-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-2-氧代-1-[(2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基]-1,2-二氢喹啉-3-腈、

4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-2-氧代-1-(吡啶-2-基甲基)-1,2-二氢喹啉-3-腈、

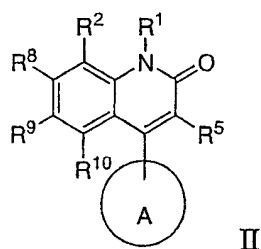
4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-2-氧代-1-(4-戊烯-1-基)-1,2-二氢喹啉-3-腈、

(±)-1-(4,5-二羟戊基)-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈、

4-(3-氟苯基)-1-(2,4-二甲氧基苄基)-6-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈、

4-(3-氯苯基)-6-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈, 和
乙酸 2,2,2-三氟-N-[4-(3-氯苯基)-6-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基]。

本发明还包括治疗心律失常的患者的心律失常的方法, 包括给患者服用有效量的以下通式化合物或其药物可接受盐:



其中:

A 是

a) 芳环, 其中任何稳定的芳环原子独立地未取代或被以下取代:

- 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) 杂芳环, 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 节不饱和单环环,

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

带有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子环原子的 9 节或 10 节不饱和双环环的;

其中任何稳定的 S 杂芳环原子未被取代或被氧代基单取代或双取代, 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) $\text{N}(\text{R}^{46})\text{S}(\text{O})_x\text{R}^{61}$,
- 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 选自

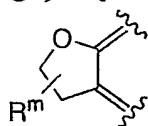
- 1) 氢,
 2) $(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{R}^{40}$,
 3) $(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{OR}^{40}$,
 4) $(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{N}(\text{R}^{40}\text{R}^{41})$,
 5) $(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{N}(\text{R}^{40})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{41}$,
 6) $(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{N}(\text{R}^{40})(\text{CR}^c\text{R}^d)_2\text{N}(\text{R}^{41})\text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

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) $\text{CR}^{43}=\text{C}(\text{R}^{44}\text{R}^{45})$,
 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 独立地如上定义, 而 R^9 和 R^{10} 与它们所连接的原子一起形成环



, 其中 R^m 是 C_{1-6} 烷基; 和

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、芳基和环烷基未取代、被 R^7 单取代、被 R^7 双取代、被 R^7 和 R^{15} 双取代、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} 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 链烯基, 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} 双取代、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} 双取代、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} 、 R^{29} 和 R^{70} 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 , 和
- 16) $N(R^{51}R^{52})$;

R^{80} 、 R^{81} 、 R^{83} 和 R^{84} 独立地选自由带有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 和

S 的杂原子环原子的 4-6 元不饱和或饱和的单环, 和带有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子环原子的 9 元或 10 元不饱和或饱和的双环组成的未取代或取代的杂环;

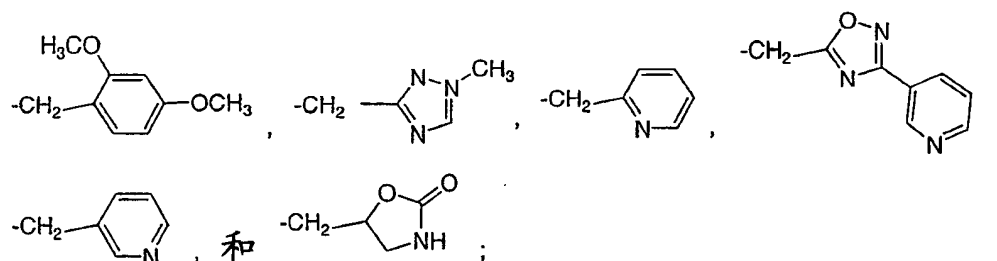
R^5 是 NH_2 或 $-NHC(O)CH_3$; 和

n、p、q、r 和 s 独立地是 0、1、2、3、4、5 或 6。

治疗有心律失常的患者的心律失常的这种方法的优选类包括给患者服用有效量的通式 II 的化合物或其药物可接受的盐, 其中:

A 是氟苯基或氯苯基,

R^1 选自氢、 $-CH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 $-CH_2CH=CH_2$ 、



R^2 、 R^8 和 R^{10} 是氢;

R^5 是 NH_2 或 $-NHC(O)CH_3$; 和

R^9 是 $-OCH_3$ 。

该类的子类包含给患者服用有效量的选自 3-氨基-1-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基喹啉-2-(1H)-酮和 3-氨基-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基喹啉-2-(1H)-酮的化合物。

上面列举的化合物在下面描述的针对 Kv1.5 的一种或多种化验中是活性的。

本发明的另一个实施方案是治疗或预防哺乳动物的疾病的方法, 这种治疗或预防通过 Kv1.5 抑制实现或促进, 包括给予一定量能有效抑制 Kv1.5 的通式 I 的化合物。

优选实施方案是治疗或预防哺乳动物中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心律失常的方法, 包括给予治疗有效量的通式 I 的化合物。

另一个优选实施方案是预防诸如中风的血栓栓塞事故的方法。

另一个优选实施方案是预防充血性心力衰竭的方法。

另一个优选实施方案是治疗或预防免疫力下降或诸如 AIDS 的与免疫力下降有关的失调、癌症、老年痴呆、创伤（包括伤愈、手术和冲击）慢性细菌感染、某些中枢神经系统疾病，和包括对器官或组织移植的排斥、由骨髓移植带来的异体排斥（graft-versus-host）疾病。该实施方案中是通过服用带有免疫抑制剂化合物的本发明化合物治疗或预防免疫力下降的方法。

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

另一个优选实施方案是诱导具有心房纤维性颤动、常规窦性心率状态的患者的方法，其中诱导心率相当于对与患者的体形和年龄特征相似的个体正常的心率，包括用本发明的化合物治疗患者。

另一个优选实施方案是治疗患者的心动过速（即例如每分钟 100 次的快速心跳）的方法，包括将抗心动过速装置（例如除纤颤器或起搏器）与权利要求 1 的化合物结合治疗患者。

本发明还包括包含药物可接受载体和通式 I 的化合物或药物可接受的晶体形式或其水合物的药物制剂。优选实施方案是另外包含第二试剂的通式 I 的化合物的药物组合物。

本发明的化合物可具有不对称中心或不对称轴，且本发明包括所有光学异构体及其混合物。除非另外特别指出，参考一种异构体可应用于多种异构体。

另外，带有碳-碳双键的化合物可以 Z-和 E-形式出现，该化合物的所有异构体形式均包括在本发明中。

除具体指明，这里所用的“烷基”意图包括支链和直链饱和脂族烃基，包括带有特定数量碳原子的所有异构体。对烷基的常用简写贯穿本说明书，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 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 表示、丁基可用“Bu”或 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 表示等。例如“ C_{1-6} 烷基”（或“ $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基”）指直链或支链烷基，包括带有指定数量碳原子的所有异构体。 C_{1-6} 烷基包括所有己基烷基和戊基烷基异构体，以及正、异、仲和叔丁基，正和异丙基、乙基和甲基。“ C_{1-4} 烷基”指正、异、仲和叔丁基、正和异丙基、乙基和甲基。术语“烷氧基”代表通过氧桥带有指定数量碳原子的直链或支链烷基。术语“亚烷基”指带有指定数量碳原子的二价烃基，例如 C_3 亚烷基是由-

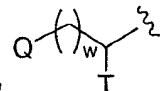
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 表示的亚丙基部分。

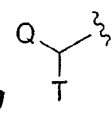
术语“链烯基”包括含有至少两个通过双键连接的碳原子的支链和直链不饱和烃基。烯基亚乙基例如由“ CH_2CH_2 ”表示，或作为选择地由“ $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$ ”表示。例如“ C_{2-5} 链烯基”（或“ C_2-C_5 链烯基”）指带有2-5个碳原子的直链或支链链烯基，包括所有戊烯基异构体，以及1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-丙烯基、2-丙烯基和乙烯基（或乙基烯基）。诸如“ C_{2-3} 链烯基”的类似术语具有类似含义。

术语“炔基”包括含有至少两个通过三键连接的碳原子的支链和直链不饱和烃基。炔乙炔由例如“ CHCH ”，或作为选择由“ $\text{HC}\equiv\text{CH}$ ”表示。例如“ C_{2-5} 炔基”（或“ C_2-C_5 炔基”）指带有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（或乙炔基）。诸如“ C_{2-3} 炔基”的类似术语具有类似含义。

除非另有说明，烷基、烷氧基、链烯基、炔基和亚烷基未取代或在每个碳原子上被卤素、 C_{1-20} 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 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_2-C_6 链烯基、 C_2-C_6 炔基、 $(\text{C}_0-\text{C}_6\text{烷基})\text{S}(\text{O})_{0-2}-$ 、 $(\text{C}_0-\text{C}_6\text{烷基})\text{S}(\text{O})_{0-2}(\text{C}_0-\text{C}_6\text{烷基})-$ 、 $(\text{C}_0-\text{C}_6\text{烷基})\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{NH})-$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})\text{CF}_3$ 、 $(\text{C}_0-\text{C}_6\text{烷基})\text{C}(\text{O})-$ 、 $(\text{C}_0-\text{C}_6\text{烷基})\text{OC}(\text{O})-$ 、 $(\text{C}_0-\text{C}_6\text{烷基})\text{O}((\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})-$ 、 $(\text{C}_0-\text{C}_6\text{烷基})\text{C}(\text{O})_{1-2}(\text{C}_0-\text{C}_6\text{烷基})-$ 、 $(\text{C}_0-\text{C}_6\text{烷基})\text{OC}(\text{O})\text{NH}-$ 、芳基、芳烷基、杂环基、杂环烷基、卤芳基、卤芳烷基、卤杂环基、卤杂环烷基、氰基芳基、氰基芳烷基、氰基杂环基和氰基杂环烷基的1-3个取代基取代。

在诸如“ C_{0-6} 烷基”的表达式中采用的术语“ C_0 ”指直接共价键。同样，当限定基团中存在的一定数量原子的整数等于0时，它指其相

邻的原子通过键直接连接。例如，在结构  中，其中 w 是等于 0、

1 或 2 的整数，则当 w 为 0 时该结构为 。

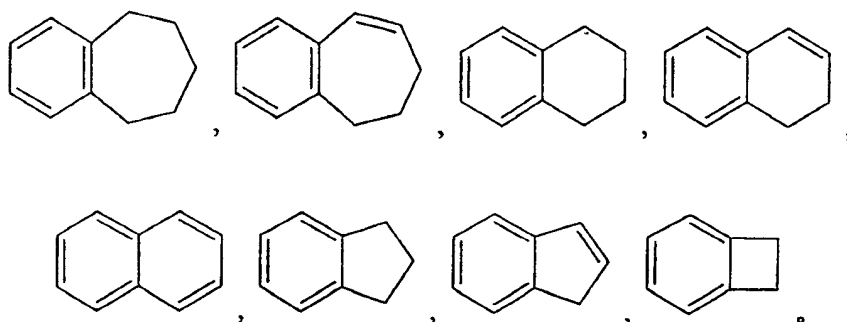
术语“ C_{3-8} 环烷基”（或“ C_3-C_8 环烷基”）指带有3-8个总碳原子的链烷烃的环状环（即环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基）。术语“ C_{3-7} 环烷基”、“ C_{3-6} 环烷基”、“ C_{5-7} 环烷基”等具有类似含义。

术语“卤素”(或“卤”)指氟、氯、溴和碘(作为选择地指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)和碘(I))。

术语“C₁₋₆ 卤烷基”(可作为选择地称为“C₁₋₆ 卤烷基”或“卤化 C₁₋₆ 烷基”)指具有一个或几个卤素取代基的上面定义的 C₁₋₆ 直链或支链烷基。术语“C₁₋₄ 卤烷基”具有类似含义。术语“C₁₋₆ 氟烷基”具有类似含义,只是卤素取代基限定为氟。合适的氟烷基包括 (CH₂)₀₋₄CF₃ 系列(即三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟正丙基等)。

本申请所用术语“碳环”(及其诸如“碳环的”或“碳环基”的变体)除另有说明外均指(i) C₃-C₈ 单环的饱和或不饱和环或(ii) C₇-C₁₂ 双环的饱和或不饱和环体系。(ii)中的每个环是独立的或与其他环融合,且每个环是饱和或不饱和的。碳环可在任何碳原子上与分子的其他部分连接得到稳定的化合物。融合的双环状碳环是碳环的子集,即术语“融合的双环状碳环”通常指其中每个环是饱和或不饱和的,且两个相邻碳原子由环体系中的每个环分享的 C₇-C₁₀ 双环状环体系。其中一个环是饱和的且其他环也是饱和的融合双环状碳环是饱和的双环状环体系。其中一个环是苯,而其他环饱和的融合双环状碳环是不饱和双环状环体系。其中一个环是苯,而其他环不饱和的融合双环状碳环是不饱和的环体系。饱和碳环状环也称为环烷基环,例如环丙基、环丁基等。除非另有说明,碳环是未取代的或被 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 链烯基、C₁₋₆ 炔基、芳基、卤素、NH₂ 或 OH 取代。融合双环状不饱和碳环的一个子集是其中一个环是苯环,而其他环是饱和或不饱和的,通过任何碳原子连接得到稳定化合物的双环状碳环。

该子集的代表性实例包括:



术语“芳基”指芳族单-和多-碳环状环体系,其中多环体系中的

每个碳环状环通过单键融合或相互连接。合适的芳基包括苯基、萘基和亚联苯基 (biphenylenyl)。

术语“杂环”(及其诸如“杂环的”或“杂环基”的变体)泛指(i)稳定的4元至8元饱和或不饱和单环,或(ii)稳定的7元至12元双环体系,其中(ii)中的每个环与其他环相独立,或与其他环融合,且每个环是饱和或不饱和的,而单环或双环体系包含一个或多个选自N、O和S的杂原子(例如1-6个杂原子,或1-4个杂原子)和碳原子平衡(单环通常包含至少一个碳原子,而环体系通常包含至少两个碳原子);且其中任何一个或几个氮和硫杂原子非必需地被氧化,和任何一个或几个氮杂原子非必需地季铵化。杂环可在任何杂原子或碳原子上连接,条件是这种连接能获得稳定的结构。当杂环有取代基时,应当理解,取代基可与环中的任何原子连接,无论是杂原子或碳原子,条件是能获得稳定的化学结构。

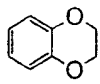
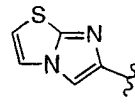
本申请所用术语“取代的 C_3 - C_{10} 环烷基”、“取代的芳基”和“取代的杂环”意图包括除化合物剩余部分的连接点外还包含1-3个取代基的环基。优选地,取代基选自包括但不限于卤素、 C_1 - C_{20} 烷基、 CF_3 、 NH_2 、 $N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 NO_2 、氧代、 CN 、 N_3 、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_2 - C_6 链烯基、 C_2 - C_6 炔基、 $(C_0-C_6\text{烷基})S(O)_{0-2}$ 、 $(C_0-C_6\text{烷基})S(O)_{0-2}(C_0-C_6\text{烷基})-$ 、 $(C_0-C_6\text{烷基})C(O)NH-$ 、 $H_2N-C(NH)-$ 、 $-O(C_1-C_6\text{烷基})CF_3$ 、 $(C_0-C_6\text{烷基})C(O)-$ 、 $(C_0-C_6\text{烷基})OC(O)-$ 、 $(C_0-C_6\text{烷基})O(C_1-C_6\text{烷基})-$ 、 $(C_0-C_6\text{烷基})C(O)_{1-2}(C_0-C_6\text{烷基})-$ 、 $(C_0-C_6\text{烷基})OC(O)NH-$ 、芳基、芳烷基、杂芳基、杂环基烷基、卤芳基、卤芳烷基、卤杂环、卤杂环基烷基、氰基芳基、氰基芳烷基、氰基杂环和氰基杂环基烷基的组。

饱和杂环形成杂环的子集,即术语“饱和杂环”一般指其中整个环体系(单环或多环)都是饱和的上面定义的杂环。术语“饱和杂环”指4元至8元饱和单环,或由碳原子与一个或几个选自N、O和S的杂原子构成的稳定的7元至12元双环体系。代表性实例包括哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基(azepanyl)、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(或四氢呋喃基)。

杂芳族化合物形成杂环的另一个子集,即术语“杂芳族的”(作为

选择地“杂芳基”)通常指其中整个环体系(单环或多环的)是芳环体系的上述杂环。术语“杂芳环”指5元或6元单环芳环,或由碳原子与一个或几个选自N、O和S的杂原子构成的7元至12元双环。杂芳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(或苯硫基)、噻唑基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噻唑基和噻二唑基。

双环杂环的代表性实例包括苯并三唑基、吲哚基、异吲哚基、吡唑基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、喹啉基、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-1,4-二氧杂

环己烯基(即)、咪唑并(2,1-b)(1,3)噻唑(即)、和苯并-1,3-间二氧杂环戊烯基(即)。在本申请的某些内容中,作为选择地指带有与两个相邻碳原子连接的作为取代基的亚甲基二氧基的苯基。

除非有相反的明确说明,“不饱和的”环是部分或全部不饱和的环。例如,“不饱和单环C₆碳环”指环己烯、环己二烯和苯。

除非有相反的明确说明,本申请提及的所有范围都是包括端点在内的。例如,描述成包含“1-4个杂原子”的杂环指可含有1、2、3或4个杂原子的杂环。

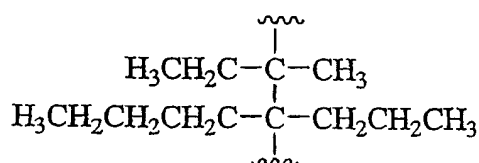
当任何变量在叙述和描述本发明化合物的任何结构或任何通式中不只一次地出现时,每次出现时变量的定义与其他每次出现的它的定义无关。同样,取代基和/或变量的结合只有在这种结合能获得稳定的化合物时才是允许的。

术语“取代的”(例如在“非必需地被一个或几个取代基取代的芳基……”那样)包括通过指定取代基取代至某一程度的单取代和多取代,使这种单次取代和多次取代(包括同一位置的多次取代)是化学允许的。

在具有吡啶基N-氧化物部分的本发明化合物中,吡啶基N-氧化物部分的结构用具有等价的含义的诸如以下的常用表达式描述:



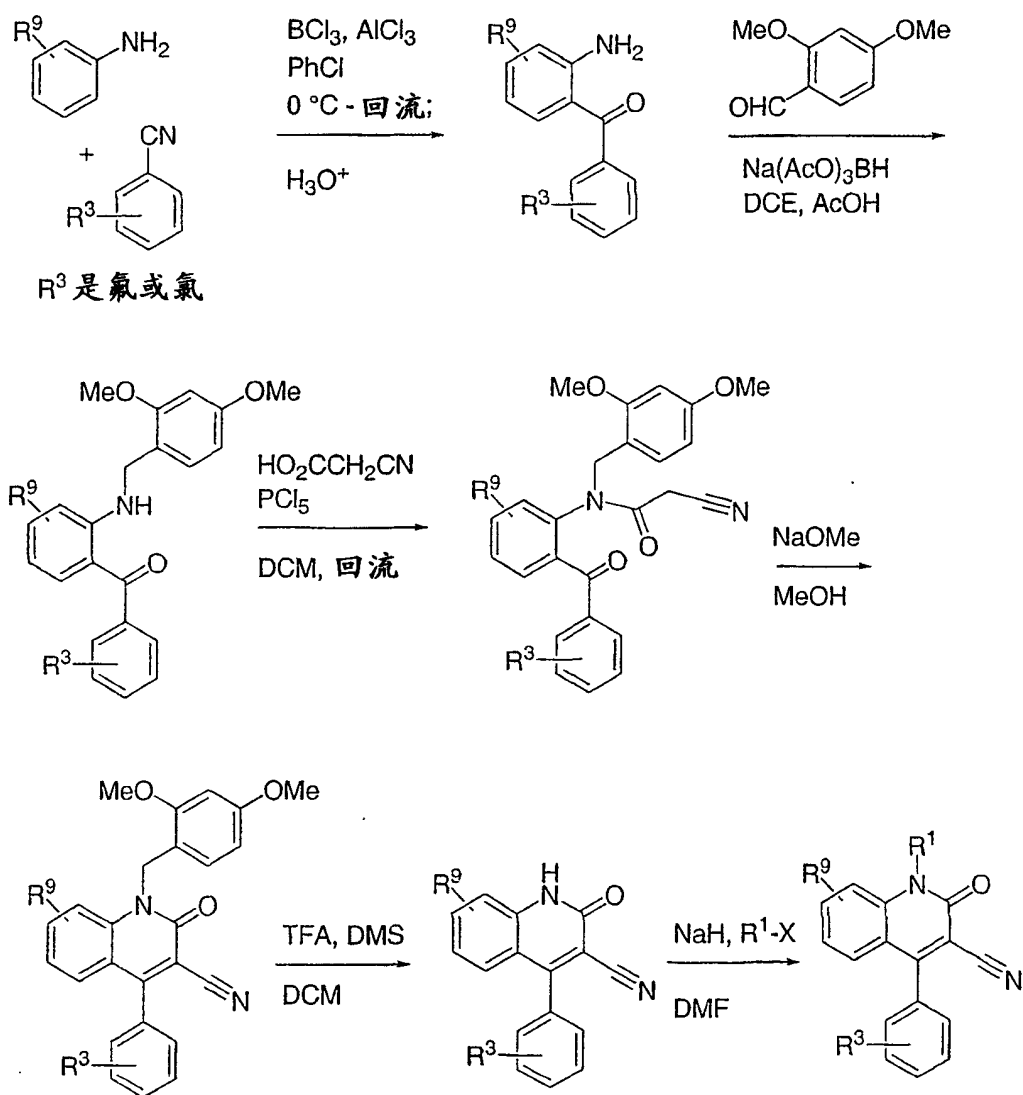
对于包含具有重复术语的术语的变量定义，例如 $(CR^iR^j)_r$ ，其中 r 是整数 2， R^i 是规定变量，且 R^j 是规定变量， R^i 的值可以在其发生的每个实例中都不同，且 R^j 的值可以在其发生的每个实例中都不同。例如，如果 R^i 和 R^j 独立地选自甲基、乙基、丙基和丁基，则 $(CR^iR^j)_2$ 可以是



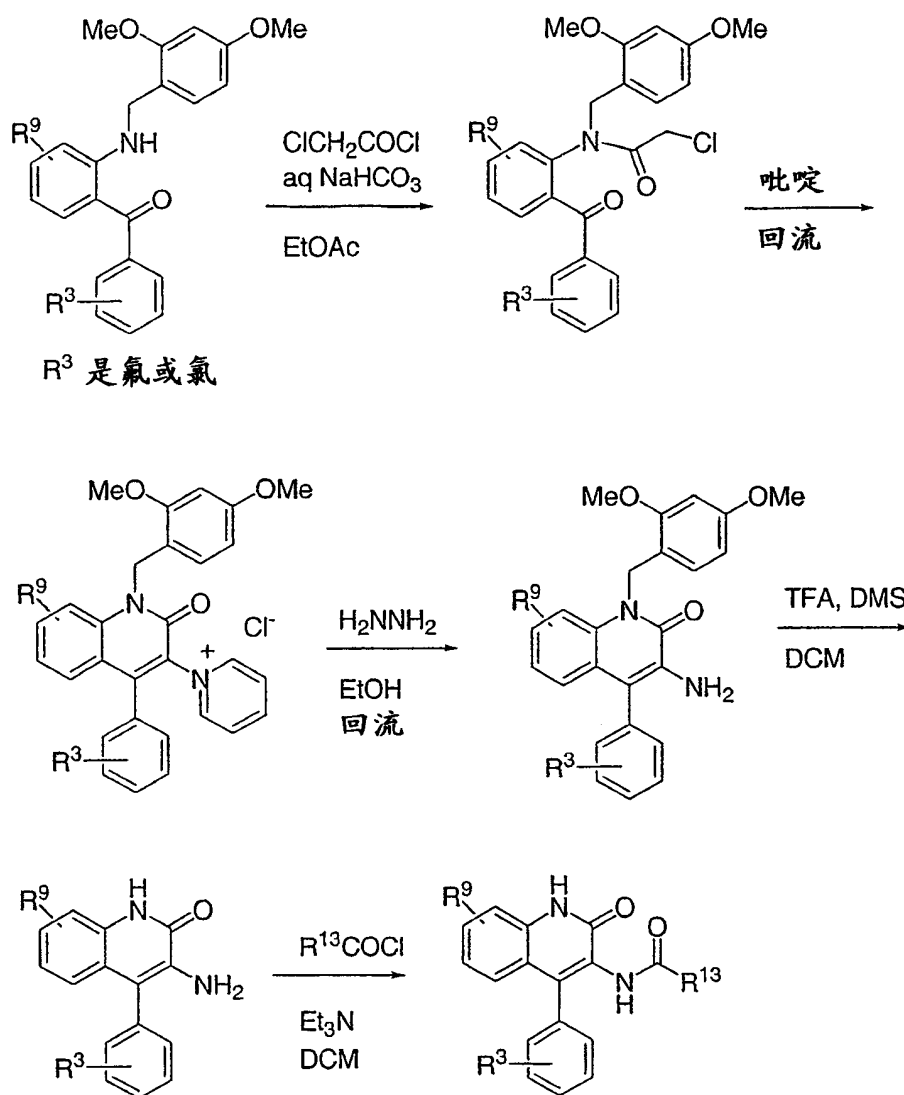
药物可接受的盐既包括金属（无机）盐，也包括有机盐；其名单在 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 17 版, 第 1418 页 (1985) 中给出。本领域普通技术人员都知道，可根据物理和化学稳定性、流动性、吸湿性和溶解度选择合适的盐形式。本领域普通技术人员应该明白，药物可接受的盐包括但不限于诸如氯化物、硫酸盐、磷酸盐、二磷酸盐、氢溴化物的无机酸的盐，和诸如苹果酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、乳酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐或棕榈酸盐、水杨酸盐和硬脂酸盐的有机酸的盐。类似的药物可接受阳离子包括但不限于钠、钾、钙、锂和铵（特别是与仲胺的铵盐）。由于上述原因优选的本发明的盐包括钾、钠、钙和铵盐。同样包括在本发明范围内的是通式 I 的化合物的晶体形式、水合物和溶剂化物。

以下方案中说明本发明化合物的制备方法。所有变量除另有说明外与上文定义相同。本领域普通技术人员很容易明白其他合成方案。

方案 1
 $R^5 = \text{CN}$ 的实例的合成



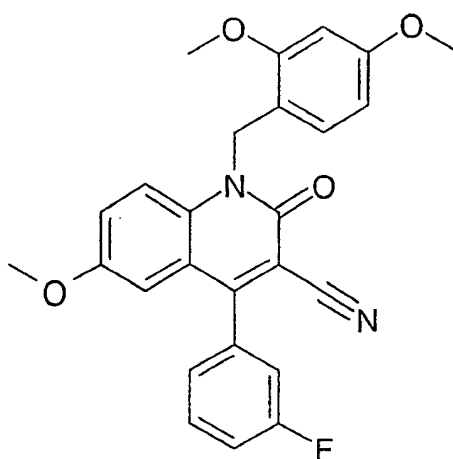
方案 2

 $R^5 = NH_2$ 和 $NHCOR^{13}$ 的实例的合成

以下实施例说明通式 I 的化合物的制备，但这并不意味着限制了至此附属的权利要求中提出的本发明。

实施例 1

1-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈



步骤 A: (2-氨基-5-甲氧基苯基)(3-氟苯基) 甲烷酮

向对茴香胺 (8.13g, 66.0mmol) 在 25mL 氯苯中的 0℃的溶液中滴加 BCl_3 的二氯甲烷 (74.3mL, 1M, 74.3mmol) 溶液。室温下搅拌混合物 1 小时, 然后借助注射器缓慢转移到 3-氟苄腈 (4.00g, 33.0mmol) 和 AlCl_3 (5.06g, 37.9mmol) 在 50mL 氯苯中的 60℃溶液中。滴加完成后, 在 70℃下搅拌反应物 3 小时, 然后冷却到室温并搅拌一夜。加入水 (125mL), 并在 85℃下搅拌混合物 6 小时。冷却到室温后, 将混合物倒入水中, 用饱和 NaHCO_3 溶液和盐水萃取有机层, 用 Na_2SO_4 干燥、过滤并真空浓缩。通过 SiO_2 闪光色谱法 (50-100% CH_2Cl_2 /己烷) 精制粗制残余物, 得到红色油状的标题产物 (1.83g, 23%收率)。该产物的质子 NMR 与标题化合物一致。对 $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{FNO}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 计算的 HRMS (ES) 精确质量: 246.0929。测量值 246.0925。

步骤 B: {2-[(2,4-二甲氧基苄基)氨基]-5-甲氧基苯基}(3-氟苯基) 甲烷酮

向 (2-氨基-5-甲氧基苯基)(3-氟苯基) 甲烷酮 (0.984g, 4.01mmol) 在 15mL 二氯乙烷中的溶液中加入 4Å 粉状分子筛 (1g), 接着加入三乙酰氧基氢硼化钠 (2.55g, 12.0mmol) 和乙酸 (0.69mL, 12.0mmol)。加入 2,4-二甲氧基苯甲醛 (0.667g, 4.01mmol), 并室温搅拌反应物 3 小时。将反应物分离成 EtOAc 和饱和 NaHCO_3 溶液, 用盐水冲洗有机层, 经 Na_2SO_4 干燥、过滤并真空浓缩。离析出红色油状的标题产物 (1.66g), 不经进一步精制就用于下一步骤中。ESI+MS: 396.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

步骤 C: 2-氰基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-[2-(3-氟苯甲酰基)-4-甲氧基苯基]乙酰胺

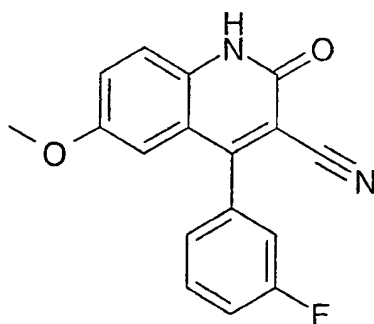
向氰基乙酸 (43.0mg, 0.511mmol) 在 1mL 二氯甲烷中的室温下的溶液中加入 PCl_5 (106mg, 0.511mmol)。将混合物加热回流 10 分钟。加入 {2-[(2,4-二甲氧基苄基)氨基]-5-甲氧基苯基} (3-氟苯基) 甲烷酮 (101mg, 0.255mmol) 在 1mL 二氯甲烷中的溶液, 将反应物再回流 1.5 小时。将反应物分离成 EtOAc 和饱和 NaHCO_3 溶液, 用盐水冲洗有机层, 经 Na_2SO_4 干燥、过滤并真空浓缩。离析出黄色泡沫状标题产物 (117mg, 99% 收率), 不经进一步精制就用于下一步骤中。该产物的质子 NMR 与标题化合物一致。ESI+MS: 463.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 D: 1-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

向 2-氰基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-[2-(3-氟苯甲酰基)-4-甲氧基苯基]乙酰胺 (56.0mg, 0.121mmol) 在 1mL 甲醇中的溶液中加入甲醇钠的甲醇溶液 (0.083mL 的 4.37M, 0.363mmol)。加热回流该溶液 5 分钟, 然后冷却到室温。将反应物分离成 EtOAc 和水, 用盐水冲洗有机层, 经 Na_2SO_4 干燥、过滤并真空浓缩。通过 SiO_2 闪光色谱法 (30-50% EtOAc/己烷) 精制粗制残余物, 得到黄色泡沫状标题产物。 ^1H -NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.56-7.60 (m, 1H), 7.39 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.17-7.21 (m, 2H), 6.91 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.74 (br s, 1H), 6.52 (br s, 1H), 6.38 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (s, 3H) ppm。对 $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{FN}_2\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 计算的 HRMS (ES) 精确质量: 445.1558。测量值 445.1574。

实施例 2

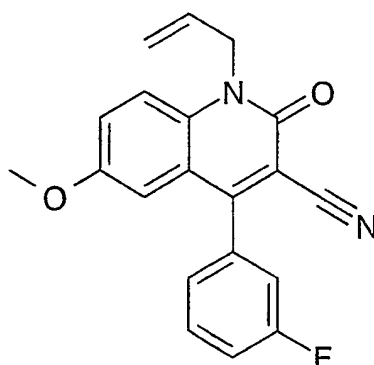
4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈



将 1-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(3-氟苄基)-6-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈 (42mg, 0.094mmol) 在 0.5mL 二氯甲烷和 1mL 三氟乙酸中的溶液加入二甲硫 (0.10mL) 中。搅拌 2 天后, 加热回流反应物 10 小时, 然后真空浓缩。用 EtOAc 研制该粗制品, 提供浅黄色固体标题产物。该产物的质子 NMR 与标题化合物一致。对 $C_{17}H_{11}FN_2O_2$ ($M+H^+$) 计算的 HRMS (ES) 精确质量: 295.0878。测量值 295.0879。

实施例 3

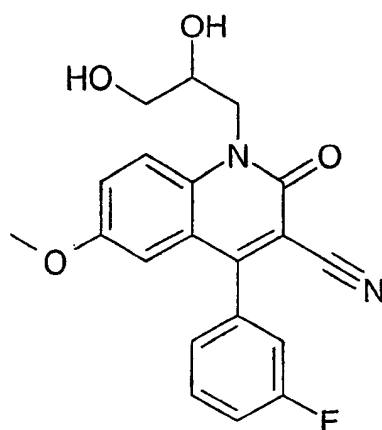
1-烯丙基-4-(3-氟苄基)-6-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈



将 4-(3-氟苄基)-6-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈 (1.00g, 3.40mmol) 在 20mL 0℃的 N,N-二甲基甲酰胺中的溶液加入氯化钠 (163mg 矿物油中的 60%分散体, 4.08mmol) 中。30 分钟后加入烯丙基碘 (0.342mL, 3.74mmol), 并搅拌反应混合物 2 小时。用水熄灭该反应, 并在 EtOAc 和水之间分配, 用盐水冲洗有机层, 经 Na_2SO_4 干燥、过滤并真空浓缩。将粗制残余物通过 SiO_2 闪光色谱法 (5-60%EtOAc/己烷) 精制, 得到作为第一洗脱产物的标题化合物。产物的 1H NMR、nOe 差和 HMQC NMR 光谱数据与标题化合物一致。ESI+MS: 335.1 $[M+H]^+$ 。

实施例 4

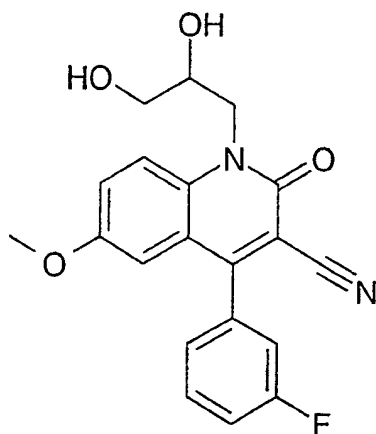
1-(2,3-二羟丙基)-4-(3-氟苄基)-6-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈, 对映体 A



向 1-烯丙基-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈在 tBuOH:THF:水 (10:3:1) 中的溶液中加入 N-甲基吗啉 N-氧化物 (1.2 当量), 接着加入 OsO_4 (0.05 当量, 相当于 0.25M 水溶液)。搅拌 18 小时后, 用 EtOAc 稀释反应物, 用饱和 NaHCO_3 溶液、10%柠檬酸和盐水冲洗, 并经 Na_2SO_4 干燥有机层、过滤并真空浓缩。将粗制残渣 (118mg) 通过 Chiralcel 10J 柱 (含有 0.1% 二乙胺: EtOH 的 70% 己烷) 制备手性 HPLC。采集第一洗脱峰并真空浓缩得到标题产物。对 $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FN}_2\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 计算的 HRMS (ES) 精确质量: 369.1245。测量值 369.1248。

实施例 5

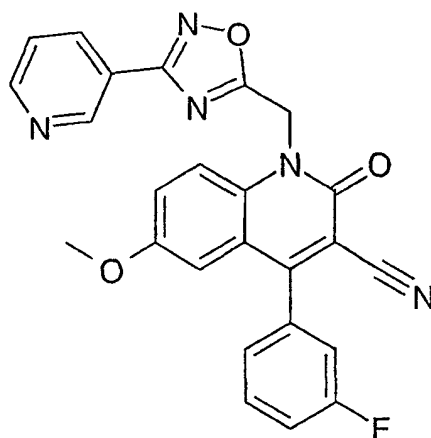
1-(2,3-二羟丙基)-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈, 对映体 B



将来自实施例 4 的粗制残渣通过 Chiralcel 0J 柱 (含有 0.1% 二乙胺: EtOH 的 70% 己烷) 制备手性 HPLC。采集第二洗脱峰并真空浓缩得到标题产物。对 $C_{20}H_{18}FN_2O_4$ ($M+H^+$) 计算的 HRMS (ES) 精确质量: 369.1245。测量值 369.1248。

实施例 6

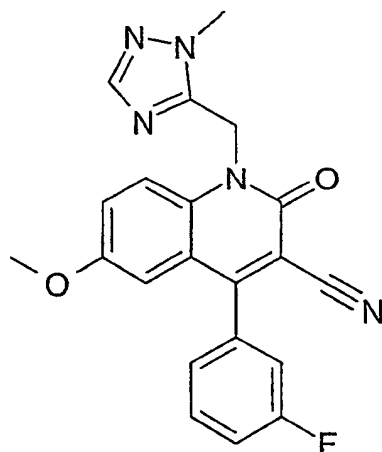
4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-2-氧代-1-[(3-吡啶-3-基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基]-1,2-二氢喹啉-3-腈



按照实施例 3 中描述的过程, 用 5-氯甲基-3-(吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑代替烯丙基碘, 通过硅胶的闪光色谱法精制后作为第二洗脱产物获得标题化合物 (EtOAc: 己烷)。产物的 1H NMR、 nOe 差和 HMQC NMR 光谱数据与标题化合物一致。对 $C_{25}H_{17}FN_5O_3$ ($M+H^+$) 计算的 HRMS (ES) 精确质量: 454.1310。测量值 454.1313。

实施例 7

4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-[(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈



步骤 A: 甲磺酸(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲酯

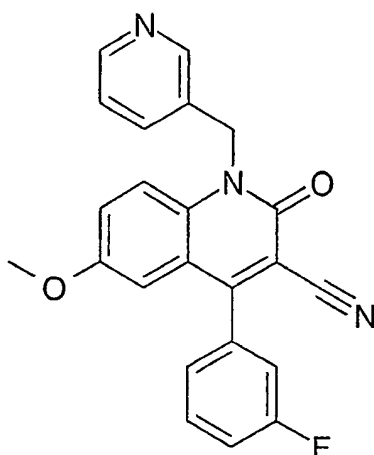
向(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲醇(53mg, 0.47mmol)在2mL二氯甲烷中的溶液中加入三乙胺(0.13mL, 0.94mmol),接着加入甲磺酰氯(0.044mL, 0.56mmol)。室温搅拌混合物3小时,然后在EtOAc和水之间分配。用饱和NaHCO₃溶液和盐水冲洗有机层,经Na₂SO₄干燥、过滤并真空浓缩得到标题产物。ESI+MS: 192.2 [M+H]⁺。

步骤 B: 4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-1-[(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

向4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(46.0mg, 0.156mmol)在0℃下的2mL 1,2-二甲氧基乙烷和0.5mL N,N-二甲基甲酰胺中的溶液中加入氢化钠(8.0mg 矿物油中的60%分散体, 0.23mmol)。10分钟后加入溴化锂(27mg, 0.31mmol),并搅拌反应物1小时。加入甲磺酸(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲酯(33mg, 0.17mmol)在0.5mL N,N-二甲基甲酰胺中的溶液,并使反应混合物升温到室温。1小时后用水熄灭该反应,并在EtOAc和水之间分配,用盐水冲洗有机层,经Na₂SO₄干燥、过滤并真空浓缩。从EtOAc/己烷结晶出粗制产物得到标题产物。产物的¹H NMR、nOe差和HMQC NMR光谱数据与标题化合物一致。对C₂₁H₁₆FN₅O₂ (M+H⁺)计算的HRMS(ES)精确质量: 390.1361。测量值 390.1409。

实施例 8

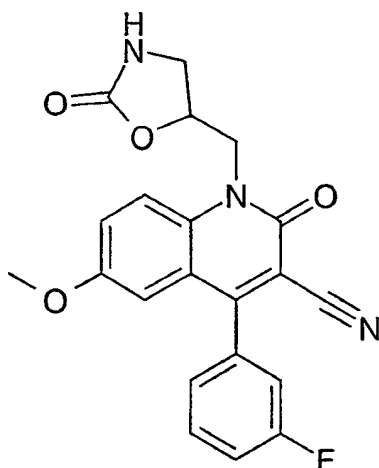
4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-2-氧代-1-(吡啶-3-基甲基)

-1,2-二氢喹啉-3-腈

按照实施例 7 的步骤 B 中描述的过程, 用 2-(氯甲基)吡啶盐酸盐代替甲磺酸 (1-甲基-1H-1, 2, 4-三唑-5-基) 甲酯, 用 3 当量氢氧化钠, 在用制备的反相 HPLC 精制后得到作为第一洗脱产物的标题化合物。产物的 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 和 HMQC NMR 光谱数据与标题化合物一致。对 $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{FN}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 计算的 HRMS (ES) 精确质量: 386.1299。测量值 386.1303。

实施例 9

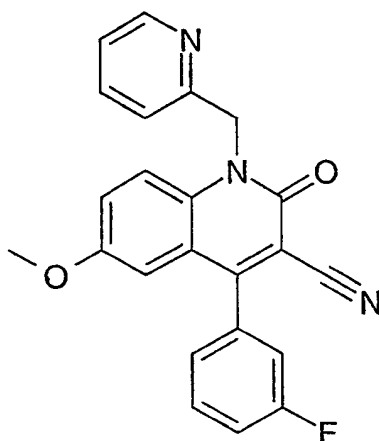
(±)-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-2-氧代-1-[(2-氧代-1,3-噁唑啉-5-基)甲基]-1,2-二氢喹啉-3-腈



按照实施例 3 中描述的过程, 用 5-(氯甲基)-1, 3-噁唑啉-2-酮代替烯丙基碘, 并在 120℃ 加压管中加热反应物 16 小时, 用制备的反相 HPLC 精制后得到标题化合物 (第二洗脱产物)。产物的 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、COSY 和 HMQC NMR 光谱数据与标题化合物一致。对 $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{FN}_3\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 计算的 HRMS (ES) 精确质量: 394.1198。测量值 394.1202。

实施例 10

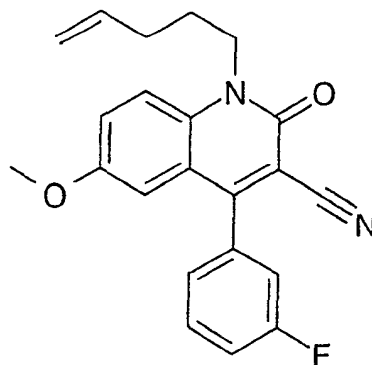
4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-2-氧代-1-(吡啶-2-基甲基)-1, 2-二氢喹啉-3-腈



按照实施例 7 的步骤 B 中描述的过程, 用 2-(溴甲基)吡啶氢溴酸盐代替甲磺酸 (1-甲基-1H-1, 2, 4-三唑-5-基) 甲酯, 用 3 当量氢氧化钠, 通过从 EtOAc/己烷结晶精制后得到标题化合物。产物的 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 和 HMQC NMR 光谱数据与标题化合物一致。对 $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{FN}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 计算的 HRMS (ES) 精确质量: 386.1299。测量值 386.1303。

实施例 11

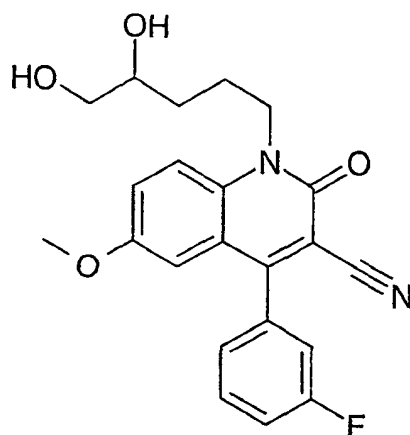
4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-2-氧代-1-(4-戊烯-1-基)-1, 2-二氢喹啉-3-腈



按照实施例 3 中描述的过程, 用 5-溴戊烯代替烯丙基碘, 通过从 EtOAc/己烷结晶精制, 接着通过制备的反相 HPLC 进一步精制后得到标题化合物 (第二洗脱产物)。产物的 ^1H NMR、 $n\text{Oe}$ 差、COSY 和 HMQC NMR 光谱数据与标题化合物一致。对 $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{FN}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 计算的 HRMS (ES) 精确质量: 363.1504。测量值 363.1471。

实施例 12

(±)-1-(4,5-二羟戊基)-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈



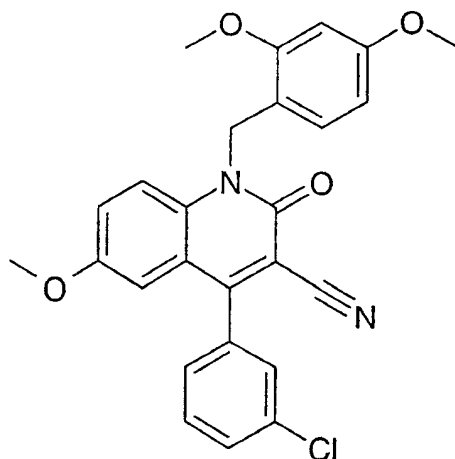
按照实施例 4 中描述的过程, 用 4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-2-氧代-1-(4-戊烯-1-基)-1,2-二氢喹啉-3-腈代替 1-烯丙基-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈, 从 EtOAc/己烷冲击粗制产物后得到标题化合物。 ^1H -NMR (500MHz, d_6 -DMSO) δ 7.86 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.70 (ddd, $J=8.1, 7, 7$ Hz, 1H), 7.52-7.57 (m, 2H), 7.49 (ddd,

$J=9.0, 8, 2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.42 (br d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 6.75 (d, $J=3.0\text{ Hz}$, 1H), 4.49–4.55 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.49 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.42 (m, 1H) ppm。

对 $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FN}_2\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 计算的 HRMS (ES) 精确质量: 397.1558。测量值 397.1576。

实施例 13

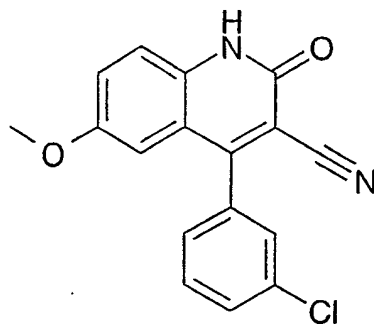
4-(3-氯苄基)-1-(2,4-二甲氧基苄基)-6-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈



按照实施例 1 的步骤 A–D 中描述的过程, 用 3-氯苄腈代替步骤 A 中的 3-氯苄腈, 得到标题化合物。

实施例 14

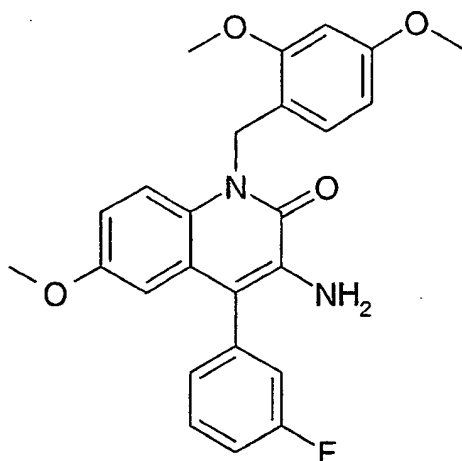
4-(3-氯苄基)-6-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈



按照实施例 2 中描述的过程, 用 4-(3-氯苯基)-1-(2, 4-二甲氧基苄基)-6-甲氧基-2-氧代-1, 2-二氢喹啉-3-腈代替 1-(2, 4-二甲氧基苄基)-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-2-氧代-1, 2-二氢喹啉-3-腈, 粗制产物从 EtOAc 结晶后得到标题化合物。产物的质子 NMR 与标题化合物一致。ESI+MS: 311.0 [M+H]⁺。

实施例 15

3-氨基-1-(2, 4-二甲氧基苄基)-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基喹啉-2-(1H)-酮



步骤 A: 2-氯-N-(2, 4-二甲氧基苄基)-N-[2-(3-氟苯甲酰基)-4-甲氧基苄基]乙酰胺

向 {2-[(2, 4-二甲氧基苄基) 氨基]-5-甲氧基苄基} (3-氟苯基) 甲烷酮 (190mg, 0.480mmol) 在 5mL 二氯甲烷中的 0℃溶液中加入三乙胺 (0.335mL, 2.40mmol), 接着加入氯乙酰氯 (0.115mL, 1.44mmol)。30 分钟后加入另一部分氯乙酰氯 (0.115mL, 1.44mmol), 并搅拌混合物一夜。将反应物在 EtOAc 和饱和 NaHCO₃ 溶液之间分配, 用饱和 NH₄Cl 溶液和盐水冲洗有机层, 经 Na₂SO₄ 干燥、过滤并真空浓缩。离析出棕色泡沫标题产物 (229mg, 100%产率), 不经进一步精制就用于下一步骤中。ESI+MS: 472.1 [M+H]⁺。

步骤 B: 氯化 1-[1-(2, 4-二甲氧基苄基)-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-2-氧代-1, 2-二氢喹啉-3-基]吡啶鎓

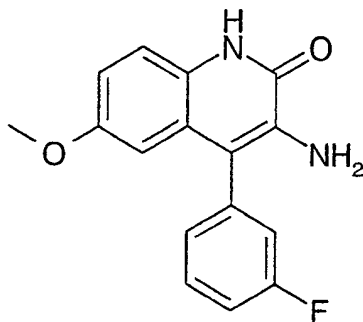
将 2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-[2-(3-氟苯甲酰基)-4-甲氧基苄基]乙酰胺 (229mg, 0.485mmol) 在 3mL 吡啶中的溶液加热至回流。整夜搅拌该混合物时形成沉淀。混合物冷却到室温后加入醚 (10mL), 并用冰浴进一步冷却混合物。过滤该悬浮液, 用冷醚冲洗滤液并真空干燥得到深褐色固体状标题盐, 而且不经进一步精制就用于下一步骤。对 $C_{30}H_{25}FN_2O_4$ ($M+H^+$) 计算的 HRMS (ES) 精确质量: 497.1871。测量值 497.1884。

步骤 C: 3-氨基-1-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基喹啉-2-(1H)-酮

将氯化 1-[1-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基]吡啶鎓 (225mg, 0.422mmol) 和胂 (0.133mL, 4.22mmol) 在 3mL 乙醇中的溶液加热至回流。1 小时后将反应物冷却到室温。将反应物在 EtOAc 和饱和 $NaHCO_3$ 溶液之间分配, 经 Na_2SO_4 干燥有机层、过滤并真空浓缩。通过 SiO_2 闪光色谱法 (0-5% MeOH/ CH_2Cl_2) 精制粗制残余物, 得到白色泡沫状标题产物。 1H -NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 (m, 1H), 7.18 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.12 (m, 1H), 6.81 (dd, $J=9.2, 2.7$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.52 (br s, 1H), 6.34 (dd, $J=8.5, 2.2$ Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.65 (s, 3H) ppm。对 $C_{25}H_{23}FN_2O_4$ ($M+H^+$) 计算的 HRMS (ES) 精确质量: 435.1715。测量值 435.1732。

实施例 16

3-氨基-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基喹啉-2-(1H)-酮

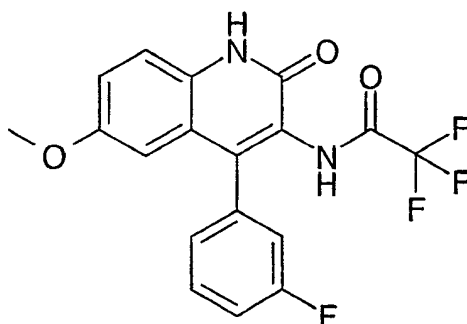


向 3-氨基-1-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(3-氟苯基)-6-甲氧基喹啉

-2-(1H)-酮 (62mg, 0.143mmol) 在 3mL 三氟乙酸中的溶液中加入二甲硫 (0.30mL)。搅拌 2 天后加热回流反应物 3 小时, 然后真空浓缩。通过 SiO₂ 闪光色谱法 (1-3% MeOH/CH₂Cl₂) 精制粗制残余物, 得到黄色固体状标题产物。产物的质子 NMR 与标题化合物一致。对 C₁₆H₁₃FN₂O₂ (M+H⁺) 计算的 HRMS (ES) 精确质量: 285.1034。测量值 285.1029。

实施例 17

乙酸 2, 2, 2-三氟-N-[4-(3-氟苯基)-6-甲氧基-2-氧代-1, 2-二氢喹啉-3-基]酯



从实施例 16 描述的反应物中离析出白色固体状标题产物。¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ11.83 (br s, 1H), 8.20 (br s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.35 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.15-7.23 (m, 3H), 7.09 (br d, J=9.0Hz, 1H), 6.77 (d, J=2.7Hz, 1H), 3.70 (s, 3H) ppm。对 C₁₈H₁₂F₄N₂O₃ (M+H⁺) 计算的 HRMS (ES) 精确质量: 381.0857。测量值 381.0860。

采用下述方法, 评价和发现本发明的代表性化合物在 Kv1.5 试验中表现出活性, 从而说明和证实本发明化合物作为 Kv1.5 抑制剂和抗心律失常的应用。此类化合物可表现出正向速率相关性, 较大程度地阻滞外向 K⁺电流, 或在较快去极化速率或心率下优先阻滞。这种化合物可以以下文描述的电生理研究鉴别。例如, 在以 1Hz 和 3Hz 频率输送的一连串去极化作用期间, 如果 3Hz 下的 10 秒序列期间观察到的阻滞数量大于 1Hz 下的数量, 这种阻滞就是“速率相关的”。Kv1.5 阻滞剂还可表现出使用相关性, 期间外向 K⁺电流的阻滞随着使用, 或在心

脏细胞的重复去极化期间增加。阻滞的使用相关性在给定速率或频率的一连串或一序列脉冲或去极化作用中的每个连续去极化下发生到较大程度。例如，在一连串 1Hz 频率的 10 个去极化期间，如果序列中第 10 个脉冲的阻滞量大于第 1 个脉冲的阻滞量，该阻滞就是“使用相关的”。Kv1.5 阻滞剂可同时表现出使用相关性和速率相关性。

Kv1.5 阻滞剂还可通过对采用来自包括但不限于人、大鼠、猫、狗、猴、雪貂、兔子、豚鼠或山羊的各种物种的心肌细胞或其他组织的天然 I_{Kur} 的电生理研究鉴别。在天然组织中，Kv1.5 可与其他 Kv 家族成员一起作为均低聚物，或作为杂低聚物存在，或与 β 亚单位一起存在于配合物中。本发明的化合物可阻滞 Kv1.5 均低聚物或杂低聚物或与 β 亚单位的配合物中的 Kv1.5。

Kv1.5 试验

高通过率 Kv1.5 平面插入夹板试验是系统性的初筛分。它确定具体影响 Kv1.5 钾通道的试剂的活性并提供试剂效力的功能性量度。Kiss 等 (Assay and Drug Dev. Tech., 1(1-2):127-135, 2003) 和 Schroeder 等 (J. of Biomol. Screen., 8(1):50-64, 2003) 描述了这种仪器对于 Kv1.5 及其他电压选通的离子通道的用途。

将稳定表达从人类心脏克隆的人体 Kv1.5 钾通道 α 亚单位的中国仓鼠卵巢细胞 (CHO) 在补充了 10% FBS、100U/ml 青霉素、100 μ g/ml 链霉素、1000 μ g/ml G-418 硫酸盐的 Ham's F12 介质中生长到 90-100% 集合。细胞通过 Versene 处理传代培养，然后悬浮在磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 中并离心分离。将细胞切片重新悬浮在 PBS 中，将所得悬浮液置于 Ion Works™ HT 仪器的细胞槽中。

电生理学记录用调节到 pH 7.3 的含有 (mM): K-葡糖酸盐 100、KCl 40、MgCl₂ 3.2、EGTA 3、N-2-羟乙基哌嗪-N¹-2-乙磺酸 (HEPES) 5 的细胞内溶液进行。作为 30mg/ml 储备溶液制备两性霉素 (Sigma)，在内缓冲液中稀释到 0.1mg/ml 的最终工作浓度。外部溶液是 Dulbecco's PBS (Invitrogen) 并含有 (mM): CaCl₂ 0.90、KCl 2.67、KPO₄ 1.47、MgCl₂ 0.50、NaCl 138、NaPO₄ 8.10 且 pH 值为 7.4。所有化合物均在 DMSO 中作为 10mM 储备溶液制备。将化合物在外缓冲液中稀释，然后在试验期间从药品托盘中转移到 Patchplate 中 (最终 DMSO 浓度 < 0.66% (体积))。

在室温下记录 Kv1.5 离子电流。将膜电流放大 ($\text{RMS} \sim 10\text{pA}$) 并在 10kHz 下取样。通过在试验脉冲前施加 160ms 超极化 (10mV) 的超前脉冲 200ms , 在所有试验中进行漏电扣除, 以测量漏电传导。插入夹板刺激方案如下:

- 1、在 Patchplate 井中装载 $3.5\mu\text{L}$ 外缓冲液;
- 2、在每个孔两端施加 10mV 、 160ms 电势差, 测定平面微量吸移管孔电阻 (R_p) (Hole 试验);
- 3、将细胞吸移到 Patchplate 板中, 形成在每个 Patchplate 井底部都有 $1\text{--}2\mu\text{m}$ 孔的高电阻密封。进行密封试验扫描, 确定有多少 Patchplate 井具有已形成密封的细胞;
- 4、为了使细胞获得电通路, 使含有两性霉素的细胞内溶液在 Patchplate 底部循环 4 分钟;
- 5、在 Patchplate 的每个井上施加前化合物添加试验脉冲。方案: 以 -80mV 的膜保持电势用电压夹持细胞 15 秒。接着施加 5Hz 激励序列 ($27 \times 150\text{ms}$ 去极化至 $+40\text{mV}$)。膜电势步进至 $+40\text{mV}$ 时激发了向外的 (正的) 离子电流;
- 6、将化合物加入 Patchplate 的每个井中。将化合物培育 5 分钟;
- 7、施加后化合物添加试验脉冲方案。方案: 以 -80mV 的膜保持电势用电压夹持细胞 15 秒。接着施加 5Hz 激励序列 ($27 \times 150\text{ms}$ 去极化至 $+40\text{mV}$)。

离线进行数据分析。前药物和后药物添加之间的成对比较用于确定每种化合物的抑制效果。绘制第 27 次去极化至 $+40\text{mV}$ (5Hz 序列中) 期间峰值控制电流的抑制百分比与拮抗剂浓度的函数曲线。将电流抑制到 50% (IC_{50}) 要求的药物浓度通过 Hill 公式拟合浓度响应数据来测定: $\text{控制百分比} = 100 \times (1 + ([\text{药物}]/\text{IC}_{50})^p)^{-1}$ 。

每个细胞都获得 4 个算术度量标准:

- 1) 密封电阻
- 2) 基线度量 (第一次去极化至 $+40\text{mV}$ 前的 $5\text{--}45\text{ms}$ 内 -70mV 处的平均电流)
- 3) 电流起动度量 (第一次去极化至 $+40\text{mV}$ 期间的前化合物平均电流幅度减去第 27 次去极化至 $+40\text{mV}$ 期间的前化合物平均电流幅度)

- 4) 峰值电流 (5Hz 序列期间第 27 次去极化至+40mV 阶段的最大电流幅度)。

所有度量都在前化合物和后化合物添加踪迹期间获得。在以下情况下, 细胞不必进一步分析:

- 1) 密封电阻 $<50\text{M}\Omega$
- 2) 前化合物期间的基线度量 $>\pm 100\text{pA}$
- 3) 电流起动度量 $>-0.2\text{nA}$
- 4) 前读取峰值度量 $<400\text{pA}$ 。

以上列举的化合物在上述高通过率 Kv1.5 平面插入夹持试验中在 $33\mu\text{M}$ 或更低的浓度下提供了 $\geq 20\%$ 的抑制。

原子吸收光谱方案:

本试验用火焰原子吸收光谱 (FAAS) 法确定了通过 Rb^+ 流量测量的在 CHO 细胞中异种表达的特别阻滞人体 Kv1.5 K^+ 通道的试剂。FAAS 用于测量离子通道活性的应用从 Terstappen 等的 Anal. Biochem., 272: 149-155, 1999 采用。

如上文所述培养表达人体 Kv1.5 的 CHO 细胞, 然后用胰蛋白酶-EDTA 收获并用介质冲洗。

- 1、将每个井 40000 个细胞播种到 96 孔细胞培养板 (试验板) 中, 并在 37°C 下使细胞生长 48 小时;

- 2、除去介质并在 $5\%\text{CO}_2$ 下于 37°C 用 3 小时加入 $200\mu\text{l}$ Rb Load Buffer (Aurora Biomed, Vancouver, BC);

- 3、用 $200\mu\text{l}$ Hank's Balanced Salt Solution (HBSS) 冲洗细胞 5 遍, 接着加入含有试验化合物或 0.5% DMSO 的 $100\mu\text{l}$ HBSS;

- 4、10 分钟后加入含有 140mM KCl 的 $100\mu\text{l}$ HEPES 缓冲盐水, 并在室温下轻微摇晃培育该板 5 分钟;

- 5、此后立即将 $150\mu\text{l}$ 上层清液转移到新的 96 孔板中, 并将剩余上层清液抽出;

- 6、将 $120\mu\text{l}$ Cell Lysis Buffer (Aurora Biomed, Vancouver, BC) 加入化验板, 并在分析前摇晃 10 分钟;

- 7、用 ICR-8000 自动 AAS 仪器 (Aurora Biomed, Vancouver, BC) 测量上层清液 (SUP) 和溶胞产物 (LYS) 的试样中 Rb 的含量。

$$\% \text{FLUX} = 100\% * (\text{SUP} / (\text{LYS} + \text{SUP}))。 \% \text{INH} = 100\% * (1 - (\text{A} - \text{B}) / (\text{C} - \text{B})),$$

其中 A 是所试验的化合物存在下的%FLUX, B 是 10mM (6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-4-苯基-1, 2-二氢异喹啉-3-基)-N, N-二甲基甲氯化铵存在下的%FLUX, C 是 0.25%DMSO 存在下的%FLUX。

以上列举的化合物在上述 AAS 试验中在 25 μ M 或更低的浓度下提供了 $\geq 25\%$ 的抑制。

本发明化合物可通过影响活性成分化合物与温血动物体内作用位置接触的任何措施, 给药治疗或预防根据本发明的痛苦、疾病和病症。例如, 给药可以是口服、局部给药, 包括经皮、眼睛、口、鼻内、吸入、阴道内、直肠、脑池内和不经肠的给药。这里采用的术语“不经肠的”指包括皮下的、静脉内的、肌肉内的、关节内的注射或输液、腹板内的和腹腔的。

该化合物可通过与药物有关的任何常用手段, 作为单一治疗剂或与治疗剂结合给药。它们可单独给药, 但通常与基于所选择的给药路径和标准药物疗程选择的药物载体一起给药。

为了本公开的目的, 温血动物是具有适应性机能的动物王国的一员, 包括哺乳动物和鸟类。

给药剂量取决于接受者的年龄、健康状况和体重、疾病的程度、同时进行的治疗的类型, 如果有的话, 还取决于治疗频率和所期望效果的性质。通常情况下, 活性成分化合物的日剂量约为 1-500mg/天。正常情况下, 在一次或几次应用中服用 10-100mg/天可有效获得期望的结果。这些剂量是治疗和预防上述痛苦、疾病和病症, 例如诸如心房纤维性颤动、心房颤振、心房心律失常和室上性心动过速的心律失常, 诸如中风和充血性心力衰竭的血栓栓塞事故, 以及免疫抑制的有效用量。

活性成分可以诸如胶囊、小片、片剂、糖衣药丸、颗粒和粉的固体剂型, 或诸如配剂、糖浆剂、乳液、分散体和悬浮液的液体剂型口服给药。该活性成分还可以诸如分散体、悬浮液或溶液的无菌液体剂型不经肠地给药。同样可用于给服活性成分的其他剂型如用于局部给药的软膏、乳油、滴剂、经皮膏药或粉剂; 用于眼部给药的眼科溶液或悬浮液, 即滴眼液; 用于吸入或鼻内给药的气溶胶喷剂或粉剂组合物; 或用于直肠或阴道给药的乳油、软膏、喷剂或栓剂。

胶囊含有诸如乳糖、淀粉、纤维素衍生物、硬脂酸镁、硬脂酸等

的活性成分和粉末载体。可以使用类似稀释剂制造压缩片剂。片剂和胶囊都可制成持续释放的产品，以便在几个小时内持续释放药物。压缩片剂可以是糖衣包覆或膜包覆的，以遮掩任何讨厌的气味并将片剂与空气隔离，或在胃肠器官系统中选择性分解的肠溶片。

口服给药的液体剂型可含有着色剂和调味剂，以提高患者的接受性。

通常情况下，水、合适的油、盐水、含水葡萄糖（葡萄糖），以及有关的糖溶液和诸如丙二醇或聚乙二醇的多元醇都是用于胃肠外溶液的合适载体。用于胃肠外给药的溶液优选含有活性成分的水溶性盐、合适的稳定剂，如果需要的话还有缓冲物质。诸如亚硫酸氢钠、亚硫酸钠或抗坏血酸的抗氧化剂，它们可单独使用或结合使用，都是合适的稳定剂。还可采用柠檬酸及其盐和乙二胺四乙酸钠。另外，胃肠外溶液可含有诸如 benzalkonium chloride、对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯和氯丁醇的防腐剂。

合适的药用载体描述在 Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osal 中，这是本领域的标准参考书。

为了通过吸入给药，本发明的化合物可以加压包装或喷雾器喷出的气溶胶喷剂形式方便地输送。该化合物还可作为配制粉剂输送，且该粉末组合物可借助吹入法粉末吸入器装置吸入。优选的吸入输送系统是计量剂量吸入（MDI）气溶胶，它可配制成通式 I 的化合物在诸如碳氟化合物或碳氢化合物的合适推进剂中的悬浮液或溶液。

为了经眼睛给药，可用适当重量百分比的通式 I 化合物的溶液或悬浮液在适当的眼科载体中配制眼科制剂，使得该化合物与眼睛表面保持接触足够长时间，使该化合物渗透到眼睛的角膜和内部区域。

用于本发明化合物给药的可用的药物剂型包括但不限于硬的和软的胶囊、片剂、胃肠外血管注射剂和口服悬浮液。

通过填入标准的两片装硬胶囊制备大量单位胶囊，每片包含 100mg 粉状活性成分、150mg 乳糖、50mg 纤维素和 6mg 硬脂酸镁。

制备活性成分在诸如大豆油、棉籽油或橄榄油的可消化油中的混合物，并借助容积式泵注入明胶中，形成含有 100mg 活性成分的软明胶胶囊。清洗并干燥该胶囊。

通过常规方法制备大量片剂，使剂量单位为 100mg 活性成分、

0.2mg 胶体二氧化硅、5mg 硬脂酸镁、275mg 微晶纤维素、11mg 淀粉和 98.8mg 乳糖。可涂覆适当的涂层以增加可口性或延迟吸收。

适合注射给药的胃肠外组合物通过搅拌 10% (容积) 丙二醇中的 1.5% (重量) 活性成分制备。该溶液用水配制到注射用体积并消毒。

制备含水悬浮液用于口服给药, 使得每 5mL 含有 100mg 细分散的活性成分、100mg 羧甲基纤维素钠、5mg 苯甲酸钠、1.0g 山梨醇溶液、U.S.P. 和 0.025mL 香草醛。

当本发明的化合物逐步给药或与另一种治疗剂结合给药时, 通常可采用相同的剂型。当药物以物理结合形式给药时, 剂型和给药途径应根据所结合药物的相容性选择。因此共同给药期限可理解成包括两种制剂共同地或连续地给药, 或作为选择地以两种活性成分的固定剂量结合给药。

本发明化合物可作为单独的活性成分给药, 或与第二种活性成分结合给药, 所述第二种活性成分包括诸如奎尼定、普罗帕酮、ambasilide、乙胺碘呋酮、氟卡尼、甲磺胺心定、溴苄乙铵 (bretylum)、dofetilide、almokalant、bepiridil、clofilium 的具有 Kv1.5 阻滞活性的其他抗心律失常剂; 诸如克霉唑、ketoconazole、丁哌卡因、红霉素、戊脉安、硝苯吡啶、zatebradine、双吲哚基马来酰亚胺的其他具有 Kv1.5 阻滞活性的化合物; 或其它心血管剂, 诸如但不限于例如 benazepril、巯甲丙脯酸 (captopril)、enalapril、fosinopril、lisinopril、moexipril、perindopril erbumine、quinapril、ramipril 和 trandolapril 的 ACE 抑制剂; 诸如 candesartan、eprosartan、irbesartan、losartan、olmesartan、telmisartan 和 valsartan 的血管紧张素 II 拮抗剂; 诸如 digoxin 的强心苷; L 型钙通道阻滞剂、T 型钙通道阻滞剂、选择性和非选择性 β -阻滞剂; 免疫抑制剂化合物、内皮素拮抗剂、凝血酶抑制剂、阿司匹林、除阿司匹林以外的诸如 naproxen 的非选择性 NSAID、苄丙酮香豆素、因子 Xa 抑制剂、低分子量肝素、未精馏肝素、氯吡格雷 (clopidogrel)、噻氯匹定 (ticlopidine); 诸如 tirofiban 的 IIb/IIIa 受体拮抗剂、5HT 受体拮抗剂、整联蛋白受体拮抗剂、血栓烷受体拮抗剂、TAFI 抑制剂和 P2T 受体拮抗剂。本发明的化合物也可作为单独的活性成分或与起搏器或除颤器结合给药。