

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99804373.7

C07C311/20

C07C311/13 C07C311/28

C07D207/16 C07D213/40

C07D213/42 C07D217/26

C07D333/38 A61K 31/18

[43] 公开日 2001 年 5 月 9 日

[11] 公开号 CN 1294577A

[22] 申请日 1999.1.27 [21] 申请号 99804373.7

[30] 优先权

[32] 1998.1.27 [33] US [31] 60/072,719

[86] 国际申请 PCT/US99/01663 1999.1.27

[87] 国际公布 WO99/37607 英 1999.7.29

[85] 进入国家阶段日期 2000.9.25

[71] 申请人 伊卡根公司

地址 美国北卡罗来纳州

[72] 发明人 M·F·格罗斯

N·A·卡斯特勒

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王其源

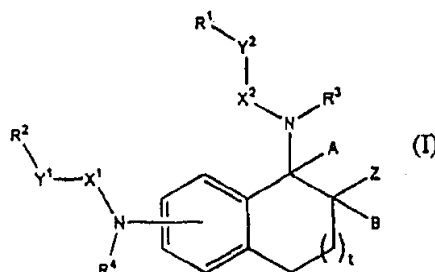
权利要求书 46 页 说明书 35 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 钾通道抑制剂

[57] 摘要

通式式(I)化合物或其药学上可接受的盐或其前体药物可用作钾通道抑制剂,尤其可用以治疗心律失常和细胞增生性疾病;其中t为1或2;A和B各为H或结合在一起形成被取代的碳之间的键; R^1 为H、烷基,或选自可取代的芳基、可取代的杂芳基、可取代的杂环基和可取代的碳环烷基; Y^2 为O、 $(CH_2)_q$ 、 $HC=CH$ 或NH, w 为0、1或2; q 为0、1或2; X^2 为C=O、C=S或 SO_2 ; R^3 为H、烷基、可取代的芳基、可取代的芳烷基、可取代的杂芳基、可取代的杂烷基、可取代杂环、可取代的杂环基、可取代的碳环烷基或亚烷基-(取代的氨基); Z 具体为H或OH; R^2 选自H、烷基、可取代的芳基、可取代的芳烷基、可取代的杂芳基、可取代的杂环基。可取代的杂烷基、可取代的碳环烷基、 R^a-O- 和 R^bR^c-N- ; Y^1 为 $(CH_2)_p$ 、 CHR^{17} 、 $(CH_2)_o$ 、 $HC=CH$ 或乙炔基, p 为0、1、2或3, o 为0、1或2; X^1 为C=O、C=S、 SO_2 或 $(CH_2)_n$; n 为0、1或2; R^4 为

H、烷基、可取代的芳基、可取代的芳烷基、可取代的杂芳基、可取代的杂烷基;可取代的杂环、可取代的杂环基、可取代的碳环烷基或亚烷基-(取代的氨基)。

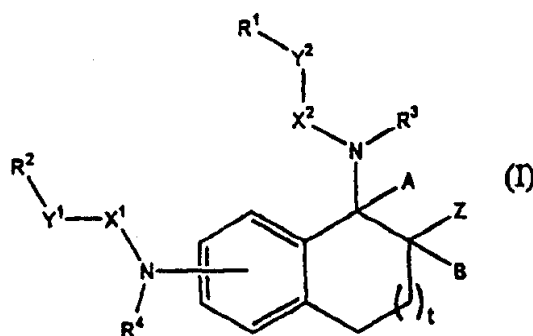


知识产权出版社出版

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 式(I)化合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、水合物、立体异构体、晶形或无定形形式、代谢物、代谢前体或
5 前体药物:



其中 t 为 1 或 2;

A 和 B 各为 H, 或合并在一起形成被取代的碳之间的键;

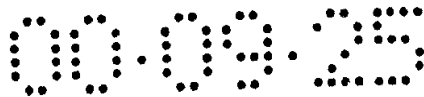
- R^1 为 H、烷基, 或选自可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可
10 选取代的杂环基和可选取代的碳环烷基; 前提是: 当 R^1 为可选取代的
芳基时, 则 R^1 不是二烷氧基苯基;

Y^2 为 $(CH_2)_q$ 、 $(CH_2)_wO$ 、 $HC=CH$ 、乙炔基或 NH , w 为 0、1
或 2, 而 q 为 0、1 或 2, 前提是: 如果 Y^2 为 $(CH_2)_q$ 且 $q=0$, 则 R^1
不是 H;

- 15 X^2 为 $C=O$ 、 $C=S$ 或 SO_2 ; 前提是: 如果 Y^2 为 $(CH_2)_wO$, 则 X^2
不是 SO_2 ;

R^3 为 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代
的杂芳基、可选取代的杂芳烷基; 可选取代的杂环、可选取代的杂环
基、可选取代的碳环烷基或亚烷基-(取代的氨基);

- 20 Z 为 H、烷基、alkylenyl、亚烷基(杂环基)、亚烷基(杂芳基)、亚
烷基-NHC(O)(烷基)、亚烷基-NHC(O)(芳基)、亚烷基-NHC(O)(杂环
基)、亚烷基-NHC(O)(杂芳基)、亚烷基-NHC(O)-(亚烷基-杂环基)、亚
烷基-NHC(O)-(杂芳烷基)、亚烷基-C(O)(烷基)、亚烷基-C(O)O(烷基)、



OR¹⁴、SR¹⁴或NR¹⁵R¹⁶；其中R¹⁴选自H、(CH₂)_m-R⁸或C(O)-(CH₂)_r-R⁸；m为1、2、3或4；r为0、1、2或3；R⁸为CH₂N(R⁹)₂、CH₂N(R⁹)₃L或CO₂R⁹；每个R⁹独立选自H或烷基；L为相反离子；R¹⁵为H或烷基；而R¹⁶为H、烷基或CO₂R¹⁰，而R¹⁰为H或烷基；

- 5 R²选自H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代的杂芳烷基、可选取代的碳环烷基、R^a-O-和R^bR^c-N-；其中R^a和R^b独立选自烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代杂芳烷基、可选取代的碳环烷基；R^c选自H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代的杂芳烷基和可选取代的碳环烷基；或R^b和R^c与连接它们的氮一起形成杂环基；
- 10

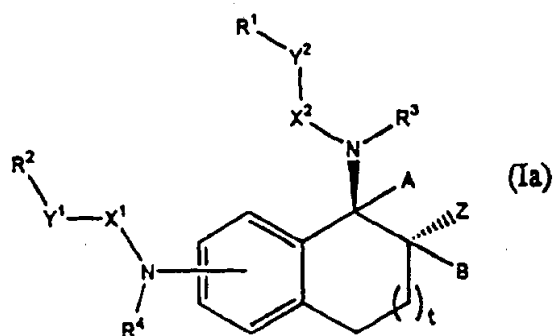
- Y¹为(CH₂)_p、CHR¹⁷(CH₂)_o、HC=CH或乙炔基；其中R¹⁷为烷基或选自可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基和可选取代的碳环烷基；p为0、1、2或3；而o为0、1或2；
- 15

X¹为C=O、C=S、SO₂或(CH₂)_n；其中n为0、1或2；

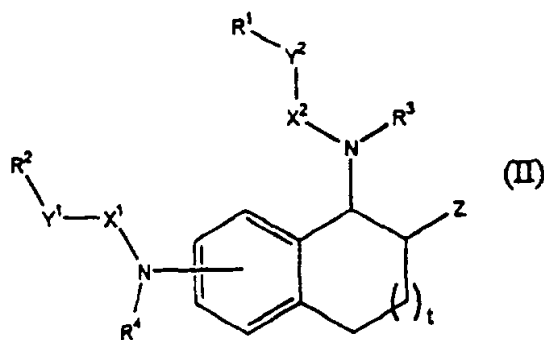
R⁴为H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳烷基；可选取代的杂环、可选取代的杂环基、可选取代的碳环烷基或亚烷基-(取代的氨基)；且

- 20 前提是：(i) 如果Y¹为(CH₂)_p，p为0，且X¹不是(CH₂)_n，则R²不是H，(ii) 如果R²为R^a-O，且Y¹为(CH₂)_p，p=0，则X¹不是SO₂，以及(iii) 如果Z不是H、OR¹⁴、SR¹⁴或NR¹⁵R¹⁶，则X²必须为SO₂。

2. 权利要求1的化合物，其中A和B各为H，而式(I)具有一种立体化学构型的按照下式(Ia)的取代基：



3. 式(II)化合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、水合物、立体异构体、晶形或无定形形式、代谢物、代谢前体或前体药物:



5

其中 t 为 1 或 2;

R^1 为 H、烷基, 或选自可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基和可选取代的碳环烷基; 前提是: 当 R^1 为可选取代的芳基时, 则 R^1 不是二烷氧基苯基;

10 Y^2 为 $(CH_2)_q$ 、 $(CH_2)_wO$ 、 $HC=CH$ 、乙炔基或 NH , w 为 0、1 或 2, 而 q 为 0、1 或 2, 前提是: 如果 Y^2 为 $(CH_2)_q$ 且 $q=0$, 则 R^1 不能是 H;

X^2 为 $C=O$ 、 $C=S$ 或 SO_2 ; 前提是: 如果 Y^2 为 $(CH_2)_wO$, 则 X^2 不是 SO_2 ;

15 R^3 为 H、烷基、可选取代的芳基或可选取代的杂芳基;

Z 为 H、 OR^{14} 、 SR^{14} 或 $NR^{15}R^{16}$; 其中 R^{14} 选自 H、 $(CH_2)_m-R^8$ 或 $C(O)-(CH_2)_r-R^8$; m 为 1、2、3 或 4; r 为 0、1、2 或 3; R^8 为 $CH_2N(R^9)_2$ 、 $CH_2N(R^9)_3L$ 或 CO_2R^9 ; 每个 R^9 独立选自 H 或烷基;

L 为相反离子; R^{15} 为 H 或烷基; 而 R^{16} 为 H、烷基或 CO_2R^{10} , 而 R^{10} 为 H 或烷基;

R^2 选自 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代的碳环烷基、 R^a-O- 和 R^bR^c-N- ; 其中 R^a 和 R^b 独立选自烷基、可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基和可选取代的碳环烷基; R^c 选自 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基和可选取代的碳环烷基;

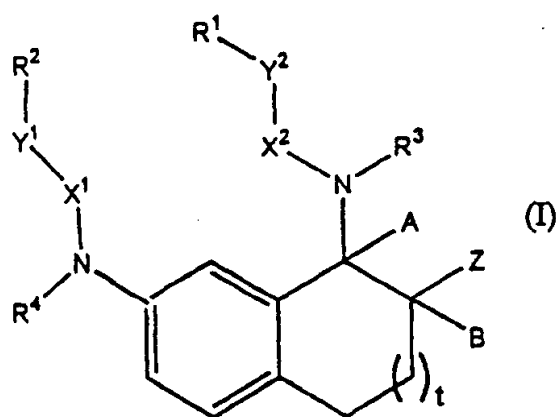
Y^1 为 $(CH_2)_p$ 、 $CHR^{17}(CH_2)_o$ 、 $HC=CH$ 或乙炔基; 其中 R^{17} 为烷基或选自可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基和可选取代的碳环烷基; p 为 0、1、2 或 3; 而 o 为 0、1 或 2;

X^1 为 $C=O$ 、 $C=S$ 、 SO_2 或 $(CH_2)_n$; 其中 n 为 0、1 或 2;

R^4 为 H、烷基、可选取代的芳基或可选取代的杂芳基; 且

前提是: (i) 如果 Y^1 为 $(CH_2)_p$, p 为 0, 且 X^1 不是 $(CH_2)_n$, 则 R^2 不是 H, 以及(ii) 如果 R^2 为 R^a-O- , 且 Y^1 为 $(CH_2)_p$, $p=0$, 则 X^1 不是 SO_2 .

4. 式(I)化合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、水合物、立体异构体、晶形或无定形形式、代谢物、代谢前体或前体药物:



20 其中 t 为 1 或 2;

A 和 B 各为 H, 或合并在一起形成被取代的碳之间的键;

R^1 为 H、烷基, 或选自可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可

选取代的杂环基和可选取代的碳环烷基；前提是：当 R^1 为可选取代的芳基时， R^1 不是二烷氧基苯基；

Y^2 为 $(CH_2)_q$ 、 $(CH_2)_wO$ 、 $HC=CH$ 、乙炔基或 NH ， w 为 0、1 或 2，而 q 为 0、1 或 2，前提是：如果 Y^2 为 $(CH_2)_q$ 且 $q=0$ ，则 R^1 不是 H；

X^2 为 $C=O$ 、 $C=S$ 或 SO_2 ；前提是：如果 Y^2 为 $(CH_2)_wO$ ，则 X^2 不是 SO_2 ；

R^3 为 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳烷基；可选取代的杂环、可选取代的杂环基、可选取代的碳环烷基或亚烷基-(取代的氨基)；

Z 为 H、烷基、alkylenyl、亚烷基(杂环基)、亚烷基(杂芳基)、亚烷基-NHC(O)(烷基)、亚烷基-NHC(O)(芳基)、亚烷基-NHC(O)(杂环基)、亚烷基-NHC(O)(杂芳基)、亚烷基-NHC(O)-(亚烷基-杂环基)、亚烷基-NHC(O)-(杂芳烷基)、亚烷基-C(O)(烷基)、亚烷基-C(O)O(烷基)、
 OR^{14} 、 SR^{14} 或 $NR^{15}R^{16}$ ；其中 R^{14} 选自 H、 $(CH_2)_m-R^8$ 或 $C(O)-(CH_2)_r-R^8$ ； m 为 1、2、3 或 4； r 为 0、1、2 或 3； R^8 为 $CH_2N(R^9)_2$ 、 $CH_2N(R^9)_3L$ 或 CO_2R^9 ；每个 R^9 独立选自 H 或烷基； L 为相反离子；
 R^{15} 为 H 或烷基；而 R^{16} 为 H、烷基或 CO_2R^{10} ，而 R^{10} 为 H 或烷基；

R^2 选自 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代的杂芳烷基、可选取代的碳环烷基、 R^a-O- 和 R^bR^c-N- ；其中 R^a 和 R^b 独立选自烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代杂芳烷基和可选取代的碳环烷基； R^c 选自 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代的杂芳烷基和可选取代的碳环烷基；或 R^b 和 R^c 与连接它们的氮一起形成杂环基；

Y^1 为 $(CH_2)_p$ 、 $CHR^{17}(CH_2)_o$ 、 $HC=CH$ 或乙炔基；其中 R^{17} 为烷基或选自可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基和可

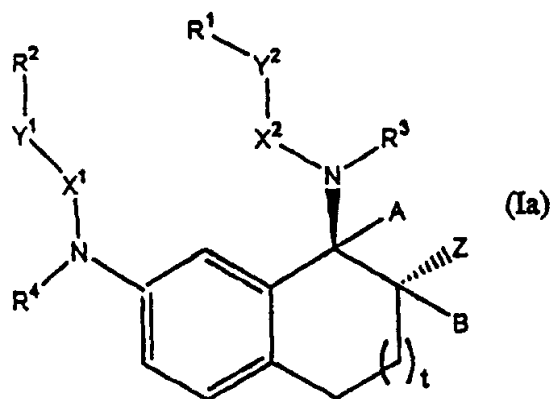
选取代的碳环烷基；p 为 0、1、2 或 3；而 o 为 0、1 或 2；

X^1 为 $C=O$ 、 $C=S$ 、 SO_2 或 $(CH_2)_n$ ；其中 n 为 0、1 或 2；

R^4 为 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳烷基；可选取代的杂环、可选取代的杂环基、可选取代的碳环烷基或亚烷基-(取代的氨基)；且

前提是：(i) 如果 Y^1 为 $(CH_2)_p$ ，p 为 0，且 X^1 不是 $(CH_2)_n$ ，则 R^2 不是 H，(ii) 如果 R^2 为 R^a-O ，且 Y^1 为 $(CH_2)_p$ ，p=0，则 X^1 不是 SO_2 ，以及(iii) 如果 Z 不是 H、 OR^{14} 、 SR^{14} 或 $NR^{15}R^{16}$ ，则 X^2 必须为 SO_2 。

5. 权利要求 4 的化合物，其中 A 和 B 各为 H，而式(I)具有一种
10 立体化学构型的按照下式(Ia)的取代基：



6. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、水合物、立体异构体、晶形或无定形形式、代谢物、代谢前体或前体药物，其中

15 A 和 B 各为 H；

Y^2 为 $(CH_2)_q$ 、 $HC=CH$ 或乙炔基，而 q 为 0、1 或 2；

X^2 为 SO_2 ；

R^1 选自可选取代的芳基和可选取代的杂芳基；

X^1 为 $C=O$ 、 $C=S$ 或 $(CH_2)_n$ ；其中 n 为 0、1 或 2；和

20 Z 为 H 或 OR^{14} 。

7. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、水合物、立体异构体、晶形或无定形形式、代谢物、代

谢前体或前体药物，其中

A 和 B 各为 H；

Y^2 为 $(CH_2)_q$ ，而 q 为 0、1 或 2；

X^2 为 SO_2 ；

5 R^1 为 H 或选自苯基和萘基的可选取代的芳基；

X^1 为 $C=O$ 或 $(CH_2)_n$ ；其中 n 为 0、1 或 2；和

Y^1 为 $(CH_2)_p$ 、 $HC=CH$ 或乙炔基；其中 p 为 0、1、2 或 3。

8. 权利要求 4 的化合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、水合物、立体异构体、晶形或无定形形式、代谢物、代

10 谢前体或前体药物，其中

t 为 1；

A 和 B 各为 H；

Y^2 为 $(CH_2)_q$ 而 q 为 0；

X^2 为 SO_2 ；

15 R^1 为选自苯基和萘基的可选取代的芳基；

X^1 为 $C=O$ 或 $(CH_2)_n$ ；其中 n 为 0、1 或 2；和

Z 为 H 或 OH；和

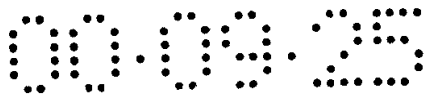
Y^1 为 $CH=CH$ 、乙炔基或 $(CH_2)_p$ ，其中 p 为 0、1、2 或 3。

9. 权利要求 8 的化合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、水合物、立体异构体、晶形或无定形形式、代谢物、代
20 谢前体或前体药物，其中 R^3 为 H。

10. 权利要求 9 的化合物，其中 R^1 为可选取代的苯基。

11. 药用组合物，包含权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、水合物、立体异构体、晶形或无定
25 形形式、代谢物、代谢前体或前体药物以及药学上可接受的稀释剂或载体。

12. 药用组合物，包含权利要求 2 的化合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、水合物、立体异构体、晶形或无定



形形式、代谢物、代谢前体或前体药物以及药学上可接受的稀释剂或载体。

13. 药用组合物，包含权利要求 3 的化合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、水合物、立体异构体、晶形或无定形形式、代谢物、代谢前体或前体药物以及药学上可接受的稀释剂或载体。

14. 药用组合物，包含权利要求 4 的化合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、水合物、立体异构体、晶形或无定形形式、代谢物、代谢前体或前体药物以及药学上可接受的稀释剂或载体。

15. 药用组合物，包含权利要求 5 的化合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、水合物、立体异构体、晶形或无定形形式、代谢物、代谢前体或前体药物以及药学上可接受的稀释剂或载体。

16. 药用组合物，包含权利要求 6 的化合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、水合物、立体异构体、晶形或无定形形式、代谢物、代谢前体或前体药物以及药学上可接受的稀释剂或载体。

17. 药用组合物，包含权利要求 7 的化合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、水合物、立体异构体、晶形或无定形形式、代谢物、代谢前体或前体药物以及药学上可接受的稀释剂或载体。

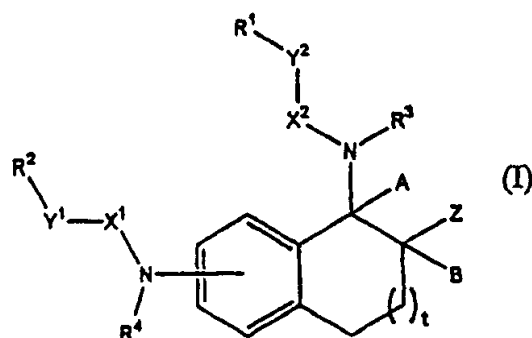
18. 药用组合物，包含权利要求 8 的化合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、水合物、立体异构体、晶形或无定形形式、代谢物、代谢前体或前体药物以及药学上可接受的稀释剂或载体。

19. 药用组合物，包含权利要求 9 的化合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、水合物、立体异构体、晶形或无定

形式、代谢物、代谢前体或前体药物以及药学上可接受的稀释剂或载体。

20. 药用组合物，包含权利要求 10 的化合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、水合物、立体异构体、晶形或无定形式、代谢物、代谢前体或前体药物以及药学上可接受的稀释剂或载体。

21. 抑制跨越具钾通道细胞膜的钾转运的方法，包括使具所述通道的细胞膜暴露于存在式(I)化合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、水合物、立体异构体、晶形或无定形式、代谢物、代谢前体或前体药物的条件下：



其中 t 为 1 或 2；

A 和 B 各为 H，或合并在一起形成被取代的碳之间的键；

- R^1 为 H、烷基，或选自可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基和可选取代的碳环烷基；

Y^2 为 $(CH_2)_q$ 、 $(CH_2)_wO$ 、 $HC=CH$ 、乙炔基或 NH ， w 为 0、1 或 2，而 q 为 0、1 或 2，前提是：如果 Y^2 为 $(CH_2)_q$ 且 $q=0$ ，则 R^1 不能是 H；

- X^2 为 $C=O$ 、 $C=S$ 或 SO_2 ；前提是：如果 Y^2 为 $(CH_2)_wO$ ，则 X^2 不是 SO_2 ；

R^3 为 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳烷基；可选取代的杂环、可选取代的杂环基、可选取代的碳环烷基或亚烷基-(取代的氨基)；

Z 为 H、烷基、alkyenylyl、亚烷基(杂环基)、亚烷基(杂芳基)、亚烷基-NHC(O)(烷基)、亚烷基-NHC(O)(芳基)、亚烷基-NHC(O)(杂环基)、亚烷基-NHC(O)(杂芳基)、亚烷基-NHC(O)-(亚烷基-杂环基)、亚烷基-NHC(O)-(杂芳烷基)、亚烷基-C(O)(烷基)、亚烷基-C(O)O(烷基)、
 5 OR¹⁴、SR¹⁴或NR¹⁵R¹⁶；其中R¹⁴选自H、(CH₂)_m-R⁸或C(O)-(CH₂)_r-R⁸；m为1、2、3或4；r为0、1、2或3；R⁸为CH₂N(R⁹)₂、CH₂N(R⁹)₃L或CO₂R⁹；每个R⁹独立选自H或烷基；L为相反离子；R¹⁵为H或烷基；而R¹⁶为H、烷基或CO₂R¹⁰，而R¹⁰为H或烷基；

R²选自H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代的杂芳烷基、可选取代的碳环烷基、R^a-O-和R^bR^c-N-；其中R^a和R^b独立选自烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代杂芳烷基、可选取代的碳环烷基；R^c选自H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代的杂芳烷基和可选取代的碳环烷基；或R^b和R^c与连接它们的氮一起形成杂环基；
 10 15

Y¹为(CH₂)_p、CHR¹⁷(CH₂)_o、HC=CH或乙炔基；其中R¹⁷为烷基或选自可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基和可选取代的碳环烷基；p为0、1、2或3；而o为0、1或2；

20 X¹为C=O、C=S、SO₂或(CH₂)_n；其中n为0、1或2；

R⁴为H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳烷基；可选取代的杂环、可选取代的杂环基、可选取代的碳环烷基或亚烷基-(取代的氨基)；且

前提是：(i) 如果Y¹为(CH₂)_p，p为0，且X¹不是(CH₂)_n，则R²不是H，(ii) 如果R²为R^a-O-，且Y¹为(CH₂)_p，p=0，则X¹不是SO₂，以及(iii) 如果Z不是H、OR¹⁴、SR¹⁴或NR¹⁵R¹⁶，则X²必须为SO₂。
 25

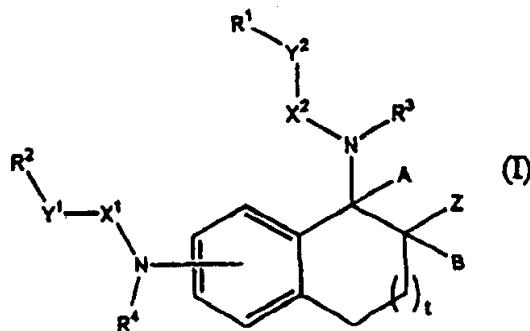
22. 权利要求21的方法，其中所述钾通道为电压门控钾通道。

23. 权利要求22的方法，其中所述钾通道选自引起心脏I_{kur}钾电

流的钾通道。

24. 权利要求 22 的方法，其中所述钾通道为 Kv1.5。

25. 抑制跨越具钾通道细胞膜的钾转运的方法，包括使具所述通道的细胞膜暴露于存在式(I)化合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、水合物、立体异构体、晶形或无定形形式、代谢物、代谢前体或前体药物的条件下：



其中 t 为 1 或 2；

A 和 B 各为 H；

10 R^1 为 H、烷基，或选自可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基和可选取代的碳环烷基；

Y^2 为 $(CH_2)_q$ 、 $HC=CH$ 或乙炔基，而 q 为 0、1 或 2，前提是：

当 Y^2 为 $(CH_2)_q$ 且 q=0 时，则 R^1 不能是 H；

X^2 为 SO_2 ；

15 R^3 为 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳烷基；可选取代的杂环、可选取代的杂环基、可选取代的碳环烷基或亚烷基-(取代的氨基)；

Z 为 H、烷基、alkylenyl、亚烷基(杂环基)、亚烷基(杂芳基)、亚烷基-NHC(O)(烷基)、亚烷基-NHC(O)(芳基)、亚烷基-NHC(O)(杂环基)、亚烷基-NHC(O)(杂芳基)、亚烷基-NHC(O)-(亚烷基-杂环基)、亚烷基-NHC(O)-(杂芳烷基)、亚烷基-C(O)(烷基)、亚烷基-C(O)O(烷基)、
20 OR^{14} 、 SR^{14} 或 $NR^{15}R^{16}$ ；其中 R^{14} 选自 H、 $(CH_2)_m-R^8$ 或 $C(O)-(CH_2)_r-R^8$ ；m 为 1、2、3 或 4；r 为 0、1、2 或 3； R^8 为 $CH_2N(R^9)_2$ 、

$\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^9)_3\text{L}$ 或 CO_2R^9 ; 每个 R^9 独立选自 H 或烷基; L 为相反离子;
 R^{15} 为 H 或烷基; 而 R^{16} 为 H、烷基或 CO_2R^{10} , 而 R^{10} 为 H 或烷基;

R^2 选自 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代的杂芳烷基、可选取代的碳环烷基、 $\text{R}^a\text{-O-}$ 和 $\text{R}^b\text{R}^c\text{-N-}$; 其中 R^a 和 R^b 独立选自烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代杂芳烷基、可选取代的碳环烷基; R^c 选自 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代的杂芳烷基和可选取代的碳环烷基; 或 R^b 和 R^c 与连接它们的氮一起形成杂环基;

Y^1 为 $(\text{CH}_2)_p$ 、 $\text{CHR}^{17}(\text{CH}_2)_o$ 、 HC=CH 或乙炔基; 其中 R^{17} 为烷基或选自可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基和可选取代的碳环烷基; p 为 0、1、2 或 3; 而 o 为 0、1 或 2;

X^1 为 C=O 、 C=S 或 $(\text{CH}_2)_n$; 其中 n 为 0、1 或 2;

R^4 为 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳烷基; 可选取代的杂环、可选取代的杂环基、可选取代的碳环烷基或亚烷基-(取代的氨基); 且

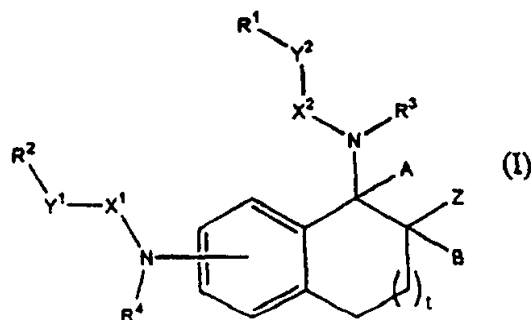
前提是: (i) 当 Y^1 为 $(\text{CH}_2)_p$, p 为 0, 且 X^1 不是 $(\text{CH}_2)_n$ 时, 则 R^2 不是 H, 以及(ii) 如果 R^2 为 $\text{R}^a\text{-O}$, 且 Y^1 为 $(\text{CH}_2)_p$, $p=0$, 则 X^1 不是 SO_2 .

26. 权利要求 25 的方法, 其中所述钾通道为电压门控钾通道。

27. 权利要求 26 的方法, 其中所述钾通道选自引起心脏 I_{Kur} 钾电流的钾通道。

28. 权利要求 26 的方法, 其中所述钾通道为 Kv1.5 。

29. 抑制跨越具钾通道细胞膜的钾转运的方法, 包括使具所述通道的细胞膜处于存在式(I)化合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、水合物、立体异构体、晶形或无定形形式、代谢物、代谢前体或前体药物的条件下:



其中 t 为 1 或 2;

A 和 B 各为 H ;

R^1 为 H 、烷基, 或选自可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基和可选取代的碳环烷基;

Y^2 为 $(CH_2)_q$, 而 q 为 0、1 或 2, 前提是: 当 $q=0$ 时, 则 R^1 不能是 H ;

X^2 为 SO_2 ;

R^3 为 H 、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳烷基; 可选取代的杂环、可选取代的杂环基、可选取代的碳环烷基或亚烷基-(取代的氨基);

Z 为 H 、烷基、alkylenyl、亚烷基(杂环基)、亚烷基(杂芳基)、亚烷基-NHC(O)(烷基)、亚烷基-NHC(O)(芳基)、亚烷基-NHC(O)(杂环基)、亚烷基-NHC(O)(杂芳基)、亚烷基-NHC(O)-(亚烷基-杂环基)、亚烷基-NHC(O)-(杂芳烷基)、亚烷基-C(O)(烷基)、亚烷基-C(O)O(烷基)、 OR^{14} 、 SR^{14} 或 $NR^{15}R^{16}$; 其中 R^{14} 选自 H 、 $(CH_2)_m-R^8$ 或 $C(O)-(CH_2)_r-R^8$; m 为 1、2、3 或 4; r 为 0、1、2 或 3; R^8 为 $CH_2N(R^9)_2$ 、 $CH_2N(R^9)_3L$ 或 CO_2R^9 ; 每个 R^9 独立选自 H 或烷基; L 为相反离子; R^{15} 为 H 或烷基; 而 R^{16} 为 H 、烷基或 CO_2R^{10} , 而 R^{10} 为 H 或烷基;

R^2 选自 H 、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代的杂芳烷基、可选取代的碳环烷基、 R^a-O- 和 R^bR^c-N- ; 其中 R^a 和 R^b 独立选自烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、

可选取代杂芳烷基、可选取代的碳环烷基； R^c 选自H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代的杂芳烷基和可选取代的碳环烷基；或 R^b 和 R^c 与连接它们的氮一起形成杂环基；

- 5 Y^1 为 $(CH_2)_p$ 、 $CHR^{17}(CH_2)_o$ 、 $HC=CH$ 或乙炔基；其中 R^{17} 为烷基或选自可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基和可选取代的碳环烷基； p 为0、1、2或3；而 o 为0、1或2；

X^1 为 $C=O$ 或 $(CH_2)_n$ ；其中 n 为0、1或2；

- 10 R^4 为H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳烷基；可选取代的杂环、可选取代的杂环基、可选取代的碳环烷基或亚烷基-(取代的氨基)；且

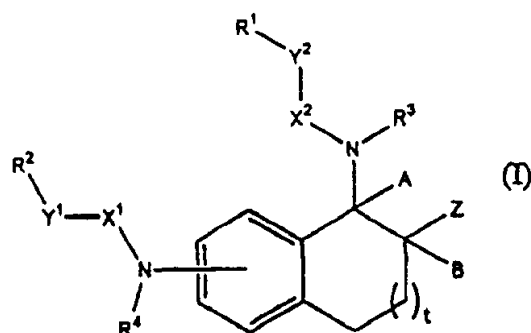
前提是：当 Y^1 为 $(CH_2)_p$ ，而 p 为0时，则 R^2 不是H。

30. 权利要求29的方法，其中所述钾通道为电压门控钾通道。

- 15 31. 权利要求30的方法，其中所述钾通道选自引起心脏 I_{Kur} 钾电流的钾通道。

32. 权利要求30的方法，其中所述钾通道为Kv1.5。

33. 抑制跨越具钾通道细胞膜的钾转运的方法，包括使具所述通道的细胞膜处于存在式(I)化合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、水合物、立体异构体、晶形或无定形形式、代谢物、
20 代谢前体或前体药物的条件下：



其中 t 为1；

A和B各为H；

R^1 为烷基, 或选自可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基和可选取代的碳环烷基;

Y^2 为 $(CH_2)_q$, 而 q 为 0;

X^2 为 SO_2 ;

- 5 R^3 为 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳烷基; 可选取代的杂环、可选取代的杂环基、可选取代的碳环烷基或亚烷基-(取代的氨基);

- 10 Z 为 H、烷基、alkylenyl、亚烷基(杂环基)、亚烷基(杂芳基)、亚烷基-NHC(O)(烷基)、亚烷基-NHC(O)(芳基)、亚烷基-NHC(O)(杂环基)、亚烷基-NHC(O)(杂芳基)、亚烷基-NHC(O)-(亚烷基-杂环基)、亚烷基-NHC(O)-(杂芳烷基)、亚烷基-C(O)(烷基)、亚烷基-C(O)O(烷基)、 OR^{14} 、 SR^{14} 或 $NR^{15}R^{16}$; 其中 R^{14} 选自 H、 $(CH_2)_m-R^8$ 或 $C(O)-(CH_2)_r-R^8$; m 为 1、2、3 或 4; r 为 0、1、2 或 3; R^8 为 $CH_2N(R^9)_2$ 、 $CH_2N(R^9)_3L$ 或 CO_2R^9 ; 每个 R^9 独立选自 H 或烷基; L 为相反离子;
- 15 R^{15} 为 H 或烷基; 而 R^{16} 为 H、烷基或 CO_2R^{10} , 而 R^{10} 为 H 或烷基;

- R^2 选自 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代的杂芳烷基、可选取代的碳环烷基、 R^a-O- 和 R^bR^c-N- ; 其中 R^a 和 R^b 独立选自烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、
- 20 可选取代杂芳烷基、可选取代的碳环烷基; R^c 选自 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代的杂芳烷基和可选取代的碳环烷基; 或 R^b 和 R^c 与连接它们的氮一起形成杂环基;

- Y^1 为 $(CH_2)_p$ 、 $CHR^{17}(CH_2)_o$ 、 $HC=CH$ 或乙炔基; 其中 R^{17} 为烷基
- 25 或选自可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基和可选取代的碳环烷基; p 为 0、1、2 或 3; 而 o 为 0、1 或 2;

X^1 为 $C=O$ 或 $(CH_2)_n$; 其中 n 为 0、1 或 2;

R^4 为 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代

的杂芳基、可选取代的杂芳烷基；可选取代的杂环、可选取代的杂环基、可选取代的碳环烷基或亚烷基-(取代的氨基)；且

前提是：当 Y^1 为 $(CH_2)_p$ ，而 p 为 0 时，则 R^2 不是 H。

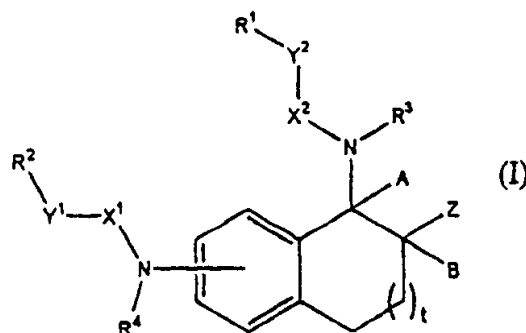
34. 权利要求 33 的方法，其中所述钾通道为电压门控钾通道。

5 35. 权利要求 34 的方法，其中所述钾通道选自引起心脏 I_{kur} 钾电流的钾通道。

36. 权利要求 34 的方法，其中所述钾通道为 Kv1.5。

37. 治疗心律失常的方法，包括给予其需要患者药用有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、水合物、立体异构体、晶形或无定形式、代谢物、代谢前体或前体药物：

10



其中 t 为 1 或 2；

A 和 B 各为 H，或合并在一起形成被取代的碳之间的键；

R^1 为 H、烷基，或选自可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基和可选取代的碳环烷基；

15

Y^2 为 $(CH_2)_q$ 、 $(CH_2)_wO$ 、 $HC=CH$ 、乙炔基或 NH ， w 为 0、1 或 2，而 q 为 0、1 或 2，前提是：如果 Y^2 为 $(CH_2)_q$ 且 $q=0$ ，则 R^1 不能是 H；

X^2 为 $C=O$ 、 $C=S$ 或 SO_2 ；前提是：如果 Y^2 为 $(CH_2)_wO$ ，则 X^2 不是 SO_2 ；

20

R^3 为 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳烷基；可选取代的杂环、可选取代的杂环基、可选取代的碳环烷基或亚烷基-(取代的氨基)；

Z 为 H、烷基、alkylenyl、亚烷基(杂环基)、亚烷基(杂芳基)、亚烷基-NHC(O)(烷基)、亚烷基-NHC(O)(芳基)、亚烷基-NHC(O)(杂环基)、亚烷基-NHC(O)(杂芳基)、亚烷基-NHC(O)-(亚烷基-杂环基)、亚烷基-NHC(O)-(杂芳烷基)、亚烷基-C(O)(烷基)、亚烷基-C(O)O(烷基)、
 5 OR¹⁴、SR¹⁴或NR¹⁵R¹⁶；其中R¹⁴选自H、(CH₂)_m-R⁸或C(O)-(CH₂)_r-R⁸；m为1、2、3或4；r为0、1、2或3；R⁸为CH₂N(R⁹)₂、CH₂N(R⁹)₃L或CO₂R⁹；每个R⁹独立选自H或烷基；L为相反离子；R¹⁵为H或烷基；而R¹⁶为H、烷基或CO₂R¹⁰，而R¹⁰为H或烷基；

R²选自H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代的杂芳烷基、可选取代的碳环烷基、R^a-O-和R^bR^c-N-；其中R^a和R^b独立选自烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代杂芳烷基和可选取代的碳环烷基；R^c选自H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、
 10 基、可选取代的杂芳烷基和可选取代的碳环烷基；或R^b和R^c与连接它们的氮一起形成杂环基；

Y¹为(CH₂)_p、CHR¹⁷(CH₂)_o、HC=CH或乙炔基；其中R¹⁷为烷基或选自可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基和可选取代的碳环烷基；p为0、1、2或3；而o为0、1或2；

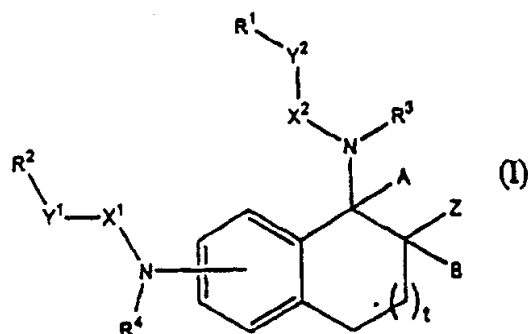
20 X¹为C=O、C=S、SO₂或(CH₂)_n；其中n为0、1或2；

R⁴为H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳烷基；可选取代的杂环、可选取代的杂环基、可选取代的碳环烷基或亚烷基-(取代的氨基)；且

前提是：(i) 如果Y¹为(CH₂)_p，p为0，且X¹不是(CH₂)_n，则R²不是H，(ii) 如果R²为R^a-O，且Y¹为(CH₂)_p，p=0，则X¹不是SO₂，
 25 以及(iii) 如果Z不是H、OR¹⁴、SR¹⁴或NR¹⁵R¹⁶，则X²必须为SO₂。

38. 治疗心律失常的方法，包括给予其需要患者药用有效量的式(II)化合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、水合

物、立体异构体、晶形或无定形形式、代谢物、代谢前体或前体药物：



其中 t 为 1 或 2；

A 和 B 各为 H；

- 5 R^1 为 H、烷基，或选自可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基和可选取代的碳环烷基；

Y^2 为 $(CH_2)_q$ 、 $HC=CH$ 或乙炔基，而 q 为 0、1 或 2，前提是：如果 Y^2 为 $(CH_2)_q$ 且 $q=0$ 时，则 R^1 不能是 H；

X^2 为 SO_2 ；

- 10 R^3 为 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳烷基；可选取代的杂环、可选取代的杂环基、可选取代的碳环烷基或亚烷基-(取代的氨基)；

- 15 Z 为 H、烷基、alkylenyl、亚烷基(杂环基)、亚烷基(杂芳基)、亚烷基-NHC(O)(烷基)、亚烷基-NHC(O)(芳基)、亚烷基-NHC(O)(杂环基)、亚烷基-NHC(O)(杂芳基)、亚烷基-NHC(O)-(亚烷基-杂环基)、亚烷基-NHC(O)-(杂芳烷基)、亚烷基-C(O)(烷基)、亚烷基-C(O)O(烷基)、 OR^{14} 、 SR^{14} 或 $NR^{15}R^{16}$ ；其中 R^{14} 选自 H、 $(CH_2)_m-R^8$ 或 $C(O)-(CH_2)_r-R^8$ ； m 为 1、2、3 或 4； r 为 0、1、2 或 3； R^8 为 $CH_2N(R^9)_2$ 、 $CH_2N(R^9)_3L$ 或 CO_2R^9 ；每个 R^9 独立选自 H 或烷基；L 为相反离子；
- 20 R^{15} 为 H 或烷基；而 R^{16} 为 H、烷基或 CO_2R^{10} ，而 R^{10} 为 H 或烷基；

R^2 选自 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代的杂芳烷基、可选取代的碳环烷基、 R^a-O- 和 R^bR^c-N- ；其中 R^a 和 R^b 独立选自烷基、可选取代

的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、
可选取代杂芳烷基、可选取代的碳环烷基； R^c 选自H、烷基、可选取
代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环
基、可选取代的杂芳烷基和可选取代的碳环烷基；或 R^b 和 R^c 与连接
5 它们的氮一起形成杂环基；

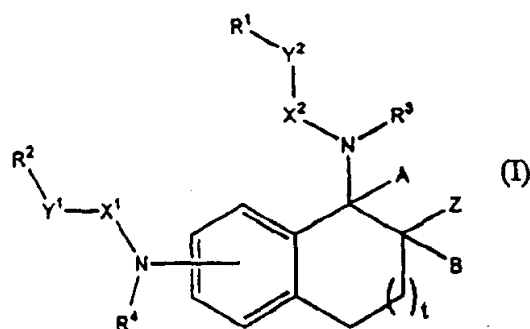
Y^1 为 $(CH_2)_p$ 、 $CHR^{17}(CH_2)_o$ 、 $HC=CH$ 或乙炔基；其中 R^{17} 为烷基
或选自可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基和可
选取代的碳环烷基； p 为0、1、2或3；而 o 为0、1或2；

X^1 为 $C=O$ 、 $C=S$ 或 $(CH_2)_n$ ；其中 n 为0、1或2；

10 R^4 为H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代
的杂芳基、可选取代的杂芳烷基；可选取代的杂环、可选取代的杂环
基、可选取代的碳环烷基或亚烷基-(取代的氨基)；且

前提是：(i) 当 Y^1 为 $(CH_2)_p$ ， p 为0，且 X^1 不是 $(CH_2)_n$ 时， R^2
不是H，以及(ii) 如果 R^2 为 R^a-O ，且 Y^1 为 $(CH_2)_p$ ， $p=0$ ，则 X^1 不是
15 SO_2 。

39. 治疗心律失常的方法，包括给予其需要患者药用有效量的式
(III)化合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、水合
物、立体异构体、晶形或无定形式、代谢物、代谢前体或前体药物：



20 其中 t 为1或2；

A 和 B 各为H；

R^1 为H、烷基，或选自可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可
选取代的杂环基和可选取代的碳环烷基；

Y^2 为 $(CH_2)_q$, 而 q 为 0、1 或 2, 前提是: 如果当 $q=0$ 时, 则 R^1 不能是 H;

X^2 为 SO_2 ;

R^3 为 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳烷基; 可选取代的杂环、可选取代的杂环基、可选取代的碳环烷基或亚烷基-(取代的氨基);

Z 为 H、烷基、alkylenyl、亚烷基(杂环基)、亚烷基(杂芳基)、亚烷基-NHC(O)(烷基)、亚烷基-NHC(O)(芳基)、亚烷基-NHC(O)(杂环基)、亚烷基-NHC(O)(杂芳基)、亚烷基-NHC(O)-(亚烷基-杂环基)、亚烷基-NHC(O)-(杂芳烷基)、亚烷基-C(O)(烷基)、亚烷基-C(O)O(烷基)、 OR^{14} 、 SR^{14} 或 $NR^{15}R^{16}$; 其中 R^{14} 选自 H、 $(CH_2)_m-R^8$ 或 $C(O)-(CH_2)_r-R^8$; m 为 1、2、3 或 4; r 为 0、1、2 或 3; R^8 为 $CH_2N(R^9)_2$ 、 $CH_2N(R^9)_3L$ 或 CO_2R^9 ; 每个 R^9 独立选自 H 或烷基; L 为相反离子; R^{15} 为 H 或烷基; 而 R^{16} 为 H、烷基或 CO_2R^{10} , 而 R^{10} 为 H 或烷基;

R^2 选自 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代的杂芳烷基、可选取代的碳环烷基、 R^a-O- 和 R^bR^c-N- ; 其中 R^a 和 R^b 独立选自烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代杂芳烷基和可选取代的碳环烷基; R^c 选自 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代的杂芳烷基和可选取代的碳环烷基; 或 R^b 和 R^c 与连接它们的氮一起形成杂环基;

Y^1 为 $(CH_2)_p$ 、 $CHR^{17}(CH_2)_o$ 、 $HC=CH$ 或乙炔基; 其中 R^{17} 为烷基或选自可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基和可选取代的碳环烷基; p 为 0、1、2 或 3; 而 o 为 0、1 或 2;

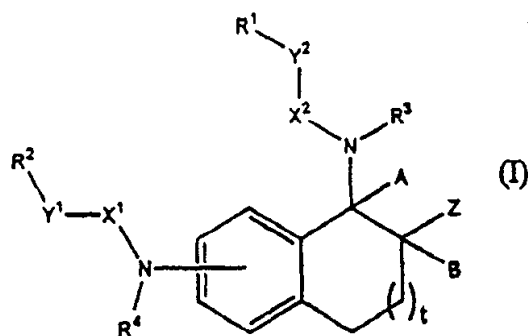
X^1 为 $C=O$ 或 $(CH_2)_n$; 其中 n 为 0、1 或 2;

R^4 为 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳烷基; 可选取代的杂环、可选取代的杂环

基、可选取代的碳环烷基或亚烷基-(取代的氨基); 且

前提是: 当 Y^1 为 $(CH_2)_p$, 而 p 为 0 时, R^2 不是 H。

40. 治疗心律失常的方法, 包括给予其需要患者药用有效量的式 (IV) 化合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、水合物、立体异构体、晶形或无定形形式、代谢物、代谢前体或前体药物:



其中 t 为 1;

A 和 B 各为 H;

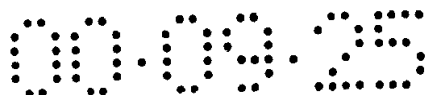
10 R^1 为烷基或选自可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基和可选取代的碳环烷基;

Y^2 为 $(CH_2)_q$, 而 q 为 0;

X^2 为 SO_2 ;

15 R^3 为 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳烷基; 可选取代的杂环、可选取代的杂环基、可选取代的碳环烷基或亚烷基-(取代的氨基);

20 Z 为 H、烷基、alkylenyl、亚烷基(杂环基)、亚烷基(杂芳基)、亚烷基-NHC(O)(烷基)、亚烷基-NHC(O)(芳基)、亚烷基-NHC(O)(杂环基)、亚烷基-NHC(O)(杂芳基)、亚烷基-NHC(O)-(亚烷基-杂环基)、亚烷基-NHC(O)-(杂芳烷基)、亚烷基-C(O)(烷基)、亚烷基-C(O)O(烷基)、 OR^{14} 、 SR^{14} 或 $NR^{15}R^{16}$; 其中 R^{14} 选自 H、 $(CH_2)_m-R^8$ 或 $C(O)-(CH_2)_r-R^8$; m 为 1、2、3 或 4; r 为 0、1、2 或 3; R^8 为 $CH_2N(R^9)_2$ 、 $CH_2N(R^9)_3L$ 或 CO_2R^9 ; 每个 R^9 独立选自 H 或烷基; L 为相反离子;



R^{15} 为 H 或烷基；而 R^{16} 为 H、烷基或 CO_2R^{10} ，而 R^{10} 为 H 或烷基；

R^2 选自 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代的杂芳烷基、可选取代的碳环烷基、 R^a-O- 和 R^bR^c-N- ；其中 R^a 和 R^b 独立选自烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代杂芳烷基和可选取代的碳环烷基； R^c 选自 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代的杂芳烷基和可选取代的碳环烷基；或 R^b 和 R^c 与连接它们的氮一起形成杂环基；

10 Y^1 为 $(CH_2)_p$ 、 $CHR^{17}(CH_2)_o$ 、 $HC=CH$ 或乙炔基；其中 R^{17} 为烷基或选自可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基和可选取代的碳环烷基； p 为 0、1、2 或 3；而 o 为 0、1 或 2；

X^1 为 $C=O$ 或 $(CH_2)_n$ ；其中 n 为 0、1 或 2；

15 R^4 为 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳烷基；可选取代的杂环、可选取代的杂环基、可选取代的碳环烷基或亚烷基-(取代的氨基)；且

前提是：当 Y^1 为 $(CH_2)_p$ ，而 p 为 0 时， R^2 不是 H。

说明书

钾通道抑制剂

5 发明背景1. 发明领域

本发明广义上涉及一类可用作钾通道抑制剂的化合物。

2. 相关领域的描述

10 钾通道在真核细胞和原核细胞中表达，是控制电和非电细胞功能的元件。已经根据氨基酸序列和功能特性对这些通道的亚类命名，包括例如电压门控钾通道(例如 Kv1、Kv2、Kv3、Kv4)。已经根据其推定的功能、药理学以及在细胞和组织中的分布对这些亚类中的亚型进行了特征鉴定(Chandy 和 Gutman, “电压门控钾通道基因”, Handbook
15 of Receptors and Channels - Ligand and Voltage-gated Ion Channels, 编辑 R.A. North, 1995; Doupnik 等, *Curr. Opin. Neurobiol.* 5: 268, 1995)。

钾通道抑制剂导致跨细胞膜的钾离子移动减少。因此，这类抑制剂在含有被抑制或被阻断的钾通道的细胞中诱导电动作电位延长或跨膜电位去极化。电动作电位的延长是治疗某些疾病例如心律失常的优选机制(Colatsky 等, *Circulation* 82:2235, 1990)。跨膜电位的去极化是治
20 疗某些其它疾病诸如涉及免疫系统的疾病的优选机制(Kaczorowski 和 Koo, *Perspectives in Drug Discovery and Design*, 2:233, 1994)。

已经克隆了表现出功能特征、药理学特征和组织分布特征的钾通道。这些克隆的钾通道在鉴定用于治疗各种疾病状态的候选化合物的测定中是有用的靶。例如，人们普遍认为，已经报道的含有 Kv1.5 α -
25 亚基基因产物、称为 I_{kur} 或 I_{sus} 的延迟整流性电压门控钾通道在人心房动作电位的再极化中是重要的，因此是用于治疗心律失常尤其是心房中发生的心律失常的候选钾通道靶(Wang 等, *Circ. Res.* 73:1061, 1993;



Fedida 等, *Circ. Res.* 73:210, 1993; Wang 等, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 272:184, 1995; Amos 等, *J. Physiol.*, 491:31, 1996).

本发明涉及可用作钾通道功能抑制剂的化合物。

5 因此本发明的一个目的是提供可用于治疗哺乳动物包括人的疾病、尤其用于治疗可通过抑制细胞膜钾通道而治疗的疾病的化合物。

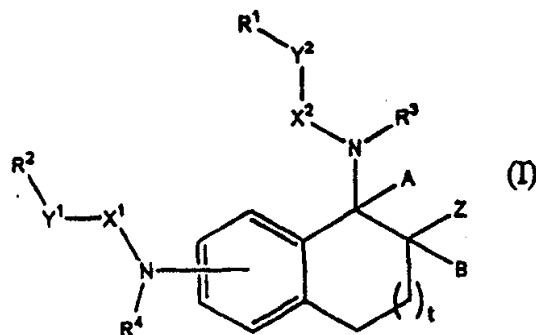
本发明的另一目的是提供用于治疗哺乳动物包括人的疾病的方法, 其中所述疾病对钾通道功能抑制作用反应; 所述方法包括将本发明的化合物给予需要其的哺乳动物。

10 发明详述

本发明描述了化合物及其作为钾通道功能抑制剂的用途。本发明具体涉及抑制能够用作治疗心律失常(即 I_{kur} $Kv1.5$)、尤其是发生在心房的心律失常(例如心房扑动和心房纤维性颤动)的靶的钾通道的化合物(Wang 等, *Circ. Res.* 73:1061, 1993; Fedida 等, *Circ. Res.* 73:210, 1993; 15 Wang 等, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 272:184, 1995)。本发明也提供治疗对抑制钾通道功能反应的疾病的方法。这些疾病包括但不限于心律失常、细胞增生性疾病包括癌、听觉系统障碍、中枢神经系统介导的运动机能障碍以及肺、血管和内脏平滑肌收缩性失调。

20 本发明具体基于我们的发现, 即下式(I)的化合物是钾通道功能的抑制剂, 因此可用以抑制跨越细胞膜的钾转运, 以及可用于治疗心律失常。特别是, 证实这些化合物对人钾通道具有活性。

因此, 本发明的该方面涉及这类方法以及这类具有钾通道抑制剂活性的式(I)化合物及其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、水合物、立体异构体、结晶或无定形形式、代谢物、代谢前体或 25 前体药物:



其中 t 为 1 或 2；

A 和 B 各为 H ，或结合在一起形成被取代的碳之间的键；

R^1 为 H 、烷基，或选自可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基和可选取代的碳环烷基；

Y^2 为 $(CH_2)_q$ 、 $(CH_2)_wO$ 、 $HC=CH$ 、乙炔基或 NH ， w 为 0、1 或 2，而 q 为 0、1 或 2，前提是：如果 Y^2 为 $(CH_2)_q$ 且 $q=0$ ，则 R^1 不是 H ；

X^2 为 $C=O$ 、 $C=S$ 或 SO_2 ；前提是：如果 Y^2 为 $(CH_2)_wO$ ，则 X^2 不是 SO_2 ；

R^3 为 H 、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳烷基；可选取代的杂环、可选取代的杂环基、可选取代的碳环烷基或亚烷基-(取代的氨基)；

Z 为 H 、烷基、alkylenyl、亚烷基(杂环基)、亚烷基(杂芳基)、亚烷基- $NHC(O)$ (烷基)、亚烷基- $NHC(O)$ (芳基)、亚烷基- $NHC(O)$ (杂环基)、亚烷基- $NHC(O)$ (杂芳基)、亚烷基- $NHC(O)$ -(亚烷基-杂环基)、亚烷基- $NHC(O)$ -(杂芳烷基)、亚烷基- $C(O)$ (烷基)、亚烷基- $C(O)O$ (烷基)、 OR^{14} 、 SR^{14} 或 $NR^{15}R^{16}$ ；其中 R^{14} 选自 H 、 $(CH_2)_m-R^8$ 或 $C(O)-(CH_2)_r-R^8$ ； m 为 1、2、3 或 4； r 为 0、1、2 或 3； R^8 为 $CH_2N(R^9)_2$ 、 $CH_2N(R^9)_3L$ 或 CO_2R^9 ；每个 R^9 独立选自 H 或烷基； L 为相反离子； R^{15} 为 H 或烷基；而 R^{16} 为 H 、烷基或 CO_2R^{10} ，而 R^{10} 为 H 或烷基；

R^2 选自 H 、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代的杂芳烷基、可选取代的

5 碳环烷基、 R^a-O- 和 R^bR^c-N- ；其中 R^a 和 R^b 独立选自烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代杂芳烷基和可选取代的碳环烷基； R^c 选自H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代的杂芳烷基和可选取代的碳环烷基；或 R^b 和 R^c 与连接它们的氮一起形成杂环基；

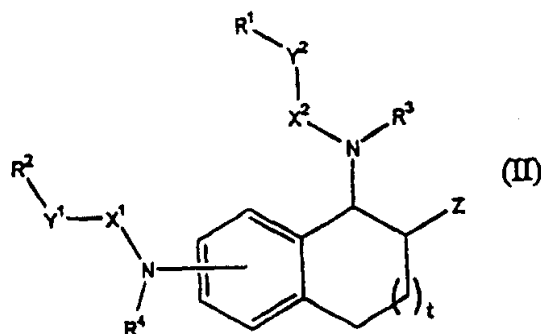
Y^1 为 $(CH_2)_p$ 、 $CHR^{17}(CH_2)_o$ 、 $HC=CH$ 或乙炔基；其中 R^{17} 为烷基或选自可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基和可选取代的碳环烷基； p 为0、1、2或3；而 o 为0、1或2；

10 X^1 为 $C=O$ 、 $C=S$ 、 SO_2 或 $(CH_2)_n$ ；其中 n 为0、1或2；

R^4 为H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳烷基；可选取代的杂环、可选取代的杂环基、可选取代的碳环烷基或亚烷基-(取代的氨基)；且

15 前提是：(i) 如果 Y^1 为 $(CH_2)_p$ ， p 为0，且 X^1 不是 $(CH_2)_n$ ，则 R^2 不是H，(ii) 如果 R^2 为 R^a-O ，且 Y^1 为 $(CH_2)_p$ ， $p=0$ ，则 X^1 不是 SO_2 ，以及(iii) 如果 Z 不是H、 OR^{14} 、 SR^{14} 或 $NR^{15}R^{16}$ ，则 X^2 必须为 SO_2 。

20 本发明的另一方面涉及这类方法以及这类具有钾通道抑制剂活性的式(II)化合物及其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、水合物、立体异构体、结晶或无定形形式、代谢物、代谢前体或前体药物：



其中 t 为1或2；

R^1 为H、烷基，或选自可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可

选取代的杂环基和可选取代的碳环烷基;

Y^2 为 $(CH_2)_q$ 、 $(CH_2)_wO$ 、 $HC=CH$ 、乙炔基或 NH ， w 为 0、1 或 2，而 q 为 0、1 或 2，前提是：如果 Y^2 为 $(CH_2)_q$ 且 $q=0$ ，则 R^1 不是 H；

5 X^2 为 $C=O$ 、 $C=S$ 或 SO_2 ；前提是：如果 Y^2 为 $(CH_2)_wO$ ，则 X^2 不是 SO_2 ；

R^3 为 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的杂芳基；

10 Z 为 H、 OR^{14} 、 SR^{14} 或 $NR^{15}R^{16}$ ；其中 R^{14} 选自 H、 $(CH_2)_m-R^8$ 或 $C(O)-(CH_2)_r-R^8$ ； m 为 1、2、3 或 4； r 为 0、1、2 或 3； R^8 为 $CH_2N(R^9)_2$ 、 $CH_2N(R^9)_3L$ 或 CO_2R^9 ；每个 R^9 独立选自 H 或烷基； L 为相反离子； R^{15} 为 H 或烷基；而 R^{16} 为 H、烷基或 CO_2R^{10} ，而 R^{10} 为 H 或烷基；

15 R^2 选自 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代的碳环烷基、 R^a-O- 和 R^bR^c-N- ；其中 R^a 和 R^b 独立选自烷基、可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基和可选取代的碳环烷基； R^c 选自 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基和可选取代的碳环烷基；

20 Y^1 为 $(CH_2)_p$ 、 $CHR^{17}(CH_2)_o$ 、 $HC=CH$ 或乙炔基；其中 R^{17} 为烷基或选自可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基和可选取代的碳环烷基； p 为 0、1、2 或 3；而 o 为 0、1 或 2；

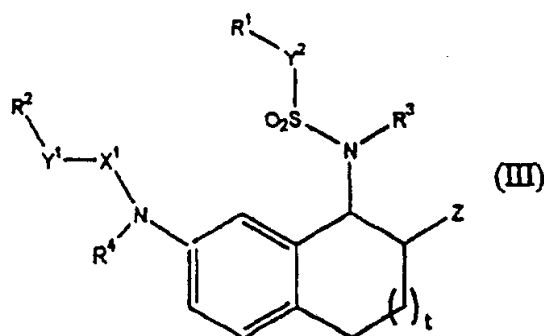
X^1 为 $C=O$ 、 $C=S$ 、 SO_2 或 $(CH_2)_n$ ；其中 n 为 0、1 或 2；

R^4 为 H、烷基、可选取代的芳基或可选取代的杂芳基；且

25 前提是：(i) 如果 Y^1 为 $(CH_2)_p$ ， p 为 0，且 X^1 不是 $(CH_2)_n$ ，则 R^2 不是 H，以及(ii) 如果 R^2 为 R^a-O- ，且 Y^1 为 $(CH_2)_p$ ， $p=0$ ，则 X^1 不是 SO_2 。

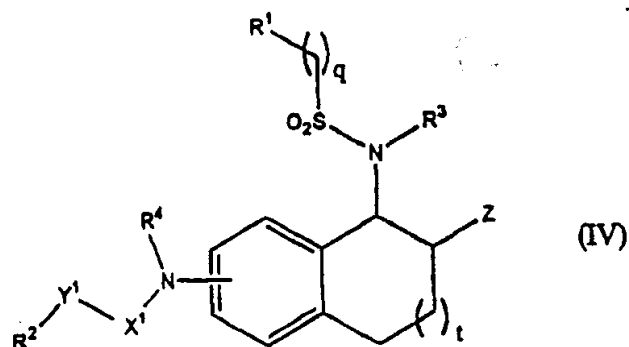
实施这类方法的一个亚组的优选化合物包括由式(III)代表的化合物及其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、水合物、立体异构体、结晶或无定形形式、代谢物、代谢前体或前体药物：

00.09.25



其中 t 、 Y^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如在式(I)化合物方面所叙述的, Y^2 为 $(CH_2)_q$ 、 $HC=CH$ 或乙炔基, 且 q 为 0、1 或 2, R^1 选自可选取代的芳基和可选取代的杂芳基; X^1 为 $C=O$ 、 $C=S$ 或 $(CH_2)_n$; 其中 n 为 0、1 或 2; 而 Z 为 H 或 OR^{14} , 其中 R^{14} 为 H 、 $(CH_2)_m-R^8$ 或 $C(O)-(CH_2)_r-R^8$; m 为 1、2、3 或 4; r 为 0、1、2 或 3; R^8 为 $CH_2N(R^9)_2$ 、 $CH_2N(R^9)_3L$ 或 CO_2R^9 ; 其中每个 R^9 独立选自 H 或烷基; 而 L 为相反离子。

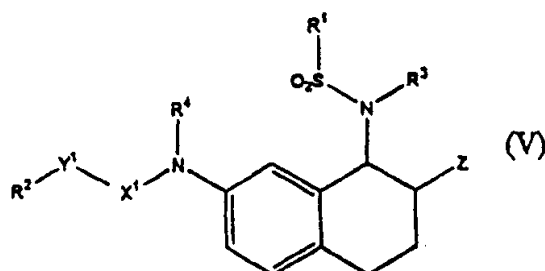
实施这类方法的另一个亚组的优选化合物包括由式(IV)代表的化合物及其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、水合物、立体异构体、结晶或无定形形式、代谢物、代谢前体或前体药物:



其中 t 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如在式(I)化合物方面所叙述的, q 为 0、1 或 2; R^1 为 H 或可选取代的芳基, 选自苯基和萘基, 前提是: 当 $q=0$ 时, 则 R^1 不能为 H ; X^1 为 $C=O$ 或 $(CH_2)_n$; Z 为 H 或 OH ; 其中 n 为 0、1 或 2; 而 Y^1 为 $CH=CH$ 、乙炔基或 $(CH_2)_p$, 其中 p 为 0、1、2 或 3。

实施这类方法的一个亚组的特别优选化合物包括由式(V)代表的

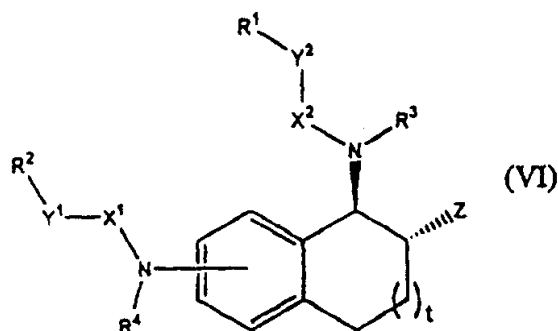
化合物及其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、水合物、立体异构体、结晶或无定形形式、代谢物、代谢前体或前体药物：



其中 R^2 、 R^3 和 R^4 如在式(I)化合物方面所叙述的(R^3 最好为 H)，其中 R^1 为可选取代的芳基，选自苯基和萘基；Z 为 H 或 OH； X^1 为 C=O 或 $(CH_2)_n$ ；其中 n 为 0、1 或 2；而 Y^1 为 CH=CH、乙炔基或 $(CH_2)_p$ ，其中 p 为 0、1、2 或 3。

在以上结构式中，在以上式(I)、(II)、(III)、(IV)和(V)中， R^1 和 R^2 最好是于生理 pH 下非离子化的部分。在本发明的优选方面， R^2 选自 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代的碳环烷基、 R^a -O-和 R^bR^c -N-；其中 R^a 和 R^b 独立选自烷基、可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基和可选取代的碳环烷基，而 R^c 选自 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基和可选取代的碳环烷基； R^3 和 R^4 独立选自 H、烷基、可选取代的芳基或可选取代的杂环基。按照本发明的化合物尤其涉及式(I)、(II)、(III)、(IV)和(V)的那些化合物，前提是：当 R^1 为可选取代的芳基时，则所述可选取代的芳基不是二烷氧基苯基，尤其不是 3,4-二烷氧基苯基。

进一步优选的化合物是具有先前鉴定的结构式(I)(其中 A 和 B 为氢)、(II)、(III)、(IV)或(V)、但具有连接至按照以下代表性式(VI)的核心结构的饱和环的取代基立体化学构型的那些化合物：



本发明的另外的优选化合物是具有以上式(III)和(V)中取向的环取代基的式(I)、(II)、(IV)和(VI)化合物。

此中单独或结合使用的术语“烷基”是指含有 1-10 个碳原子的直链或支链饱和烃基。所述烷基最好为“C₁₋₆ 烷基”或“低级烷基”，是指含有 1-6 个碳原子的这类基团，诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基等。

此中单独或结合使用的相关术语“亚烷基”是指含有 1-10 个碳原子的直链或支链饱和二价烃基。所述亚烷基最好为“C₁₋₆ 亚烷基”或“低级亚烷基”，是指含有 1-6 个碳原子的这类基团，诸如亚甲基、亚乙基、正亚丙基、异亚丙基、正亚丁基、异亚丁基、仲亚丁基、叔亚丁基等。

此中单独或结合使用的术语“烷氧基”是指含有 1-10 个碳原子、通过一个-O-键共价连接至母体分子的直链或支链烷基，术语“C₁₋₆ 烷氧基”和“低级烷氧基”是指含有 1-6 个碳原子的这类基团，诸如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基等基团。

术语“烷氧基烷基”是指用烷氧基取代的烷基。

术语“卤代烷基”是用一个或多个卤素原子取代的烷基，最好是取代的低级烷基，最好是用 1-3 个卤素原子取代的 C₁-C₄ 烷基。卤代烷基的一个实例是三氟甲基。

此中单独的或结合使用的术语“烷酰基”是指得自链烷羧酸、特别是低级链烷羧酸的酰基，包括诸如乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基和 4-甲基戊酰基的实例。

术语“氨羰基”是指氨基取代的羰基(氨基甲酰基或甲酰胺), 其中所述氨基可以是伯、仲氨基(一取代的氨基)或叔氨基(二取代的氨基), 最好是具有作为低级烷基的取代基的氨基。

5 术语“碳环烷基”是指稳定的、3-15个碳原子的饱和或部分不饱
和的单环、桥连单环、双环和螺环烷基, 诸如环丙基、环丁基、环戊
基、环己基、环庚基、双环己基、双环辛基、双环壬基、螺壬基和螺
癸基。当此中涉及“碳环烷基”时, 术语“可选取代的”表示所述碳
10 环烷基可以在一个或多个可取代的环位置上被一个或多个独立选自以
下的基团取代: 烷基(最好是低级烷基)、芳烷基、烷氧基(最好是低级
烷氧基)、硝基、单烷基氨基(最好是低级烷基氨基)、二烷基氨基(最好
是二[低级]烷基氨基)、氰基、卤代、卤代烷基(最好是三氟甲基)、烷酰
基、氨羰基、单烷基氨羰基、二烷基氨羰基、烷基酰氨基(最好是低级
15 烷基酰氨基)、烷氧基烷基(最好是低级烷氧基[低级]烷基)、烷氧羰基(最
好是低级烷氧羰基)、烷基羰基氧基(最好是低级烷基羰基氧基)和芳基
(最好是苯基), 所述芳基可选地被卤代、低级烷基和低级烷氧基取代。

本文所用的术语“杂环基”是指含有碳原子和选自氮、硫和/或氧
的其它原子的、稳定的饱和或部分不饱和的单环、桥连单环、双环和
螺环系统。杂环基最好是由碳原子组成并含有1、2或3个杂原子的5
或6元单环或8-11元双环, 所述杂原子选自氮、氧和/或硫。当此中涉
20 及“杂环基”时, 术语“可选取代的”表明所述杂环基可以在一个或
多个可取代的环位置上被一个或多个独立选自以下的基团取代: 烷基
(最好是低级烷基)、芳烷基、烷氧基(最好是低级烷氧基)、硝基、单烷
基氨基(最好是低级烷基氨基)、二烷基氨基(最好是二[低级]烷基氨
基)、氰基、卤代、卤代烷基(最好是三氟甲基)、烷酰基、氨羰基、单
25 烷基氨羰基、二烷基氨羰基、烷基酰氨基(最好是低级烷基酰氨基)、
烷氧基烷基(最好是低级烷氧基[低级]烷基)、烷氧羰基(最好是低级烷氧
羰基)、烷基羰基氧基(最好是低级烷基羰基氧基)和芳基(最好是苯基),
所述芳基可选地被卤代、低级烷基和低级烷氧基取代。这类杂环基的

实例为异噁唑基、咪唑啉基、噻唑啉基、咪唑烷基、吡咯基、吡咯啉基、吡喃基、吡嗪基、哌啶基、吗啉基和三唑基。所述杂环基可以通过一个碳原子或所述杂环基的任一杂原子连接至母体结构，这导致稳定的结构。

5 本文所用的术语“杂芳基”是指含有碳原子和选自氮、硫和/或氧的其它原子的、稳定的芳族单环或双环系统。杂芳基最好是由碳原子组成并含有 1、2 或 3 个杂原子的 5 或 6 元单环(可选地苯并稠合)或 8-11 元双环，所述杂原子选自氮、氧和/或硫。当此中涉及“杂芳基”时，术语“可选取代的”表明所述杂芳基可以在一个或多个可取代的
10 环位置上被一个或多个独立选自以下的基团取代：烷基(最好是低级烷基)、芳烷基、烷氧基(最好是低级烷氧基)、硝基、单烷基氨基(最好是低级烷基氨基)、二烷基氨基(最好是二[低级]烷基氨基)、氰基、卤代、卤代烷基(最好是三氟甲基)、烷酰基、氨羰基、单烷基氨羰基、二烷基氨羰基、烷基酰氨基(最好是低级烷基酰氨基)、烷氧基烷基(最好是低级烷氧基[低级]烷基)、烷氧羰基(最好是低级烷氧羰基)、烷基羰基氧基(最好是低级烷基羰基氧基)和芳基(最好是苯基)，所述芳基可选地被
15 卤代、低级烷基和低级烷氧基取代。这类杂芳基的实例为异噁唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、呋喃基、嘧啶基、吡唑基、哒嗪基、呋咱基和噻吩基。所述杂芳基可以通过一个碳原子或所述杂芳基的任一杂原子连接至母体结构，这导致稳定的结构。
20

 本文所用的术语“杂芳烷基”是指其中一个氢原子被如上定义的一个杂芳基取代的如上所述的低级烷基。当此中涉及“杂芳烷基”时，术语“可选取代的”表明所述杂芳基可以在一个或多个可取代的环位置上被一个或多个独立选自以下的基团取代：烷基(最好是低级烷基)、芳烷基、烷氧基(最好是低级烷氧基)、硝基、单烷基氨基(最好是低级烷基氨基)、二烷基氨基(最好是二[低级]烷基氨基)、氰基、卤代、卤代烷基(最好是三氟甲基)、烷酰基、氨羰基、单烷基氨羰基、二烷基氨羰基、烷基酰氨基(最好是低级烷基酰氨基)、烷氧基烷基(最好是
25

低级烷基[低级]烷基)、烷基氧羰基(最好是低级烷基氧羰基)、烷基羰基氧基(最好是低级烷基羰基氧基)和芳基(最好是苯基), 所述芳基可选地被卤代、低级烷基和低级烷基氧基取代。这类杂芳烷基的实例为 2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、3-吡啶基乙基和 4-嘧啶基甲基。

先前鉴定的钾通道抑制剂化合物中的末端 R^1 和 R^2 的可选取代的杂环基和杂芳基的具体化学性质并不是严格要求的, 如上所述设想了种类繁多的取代基。选择所述杂环基和杂芳基的取代基, 使得包括所述取代的杂环基和杂芳基在内的碳原子和杂原子的总数不多于约 25。

本文所用的鉴定取代基部分的术语“卤代”和“卤素”表示氟、氯、溴或碘, 最好是氯或氟。

当单独或结合使用时, 术语“芳基”是指未取代的或可选取代的单环或双环芳族烃环系统。优选任选取代的苯基或萘基。所述芳基可以在一个或多个可取代的环位置上被一个或多个独立选自以下的基团取代: 烷基(最好是低级烷基)、芳烷基、烷基氧基(最好是低级烷基氧基)、硝基、单烷基氨基(最好是低级烷基氨基)、二烷基氨基(最好是二[低级]烷基氨基)、氰基、卤代、卤代烷基(最好是三氟甲基)、烷基酰基、氨基羰基、单烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基酰氨基(最好是低级烷基酰氨基)、烷基氧基烷基(最好是低级烷基氧基[低级]烷基)、烷基氧羰基(最好是低级烷基氧羰基)、烷基羰基氧基(最好是低级烷基羰基氧基)和芳基(最好是苯基), 所述芳基可选地被卤代、低级烷基和低级烷基氧基取代。所述芳基最好是用至多 4 个、通常用一个或两个基团取代的苯基, 所述基团优选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氧基以及氰基、三氟甲基或卤代。

单独或结合的术语“芳烷基”是指其中一个氢原子被如上定义的一个芳基取代的如上所述的低级烷基, 包括苄基和 α -苄乙基。所述芳烷基可以在一个或多个可取代的环位置上被一个或多个独立选自以下的基团取代: 烷基(最好是低级烷基)、芳烷基、烷基氧基(最好是低级烷基

氧基)、硝基、单烷基氨基(最好是低级烷基氨基)、二烷基氨基(最好是二[低级]烷基氨基)、氰基、卤代、卤代烷基(最好是三氟甲基)、烷酰基、
 5 氧羰基、单烷基氧羰基、二烷基氧羰基、烷基酰氨基(最好是低级烷基酰氨基)、烷氧基烷基(最好是低级烷氧基[低级]烷基)、烷氧羰基(最好是低级烷氧羰基)、烷基羰基氧基(最好是低级烷基羰基氧基)和芳基(最好是苯基), 所述芳基可选地被卤代、低级烷基和低级烷氧基取代。

单独或结合的术语“烷氧羰基”是指式-C(O)-烷氧基的基团, 其中烷氧基如上定义。

10 单独或结合的术语“烷基羰基氧基”是指式-O-C(O)-烷基的基团, 其中烷基如上定义。

术语“链烯基”是指 2-7 个碳、含一个或多个双键、最好一个或两个双键的直链或支链烃。链烯基的实例包括亚乙烯基、亚丙烯基、1,3-丁二烯基和 1,3,5-己三烯基。

15 术语“取代基的氨基”是指式 $NZ'Z''$ 的基团, 其中 Z' 为 H、烷基、碳环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、杂芳烷基或杂环基(亚烷基), 而 Z'' 为 H、烷基、碳环烷基、或用羧酸或羧酸酯进一步取代的芳基, 前提是: 当 Z' 为 H 时, 则 Z'' 不是 H, 或 Z' 和 Z'' 与连接它们的氮原子一起为 1-吡咯烷基、1-哌啶基、1-氮杂茛基、4-吗啉基、4-硫杂吗啉基、1-哌嗪基、4-烷基-1-哌嗪基、4-芳烷基-1-哌嗪基、4-二芳烷基-
 20 1-哌嗪基, 每个可选地用烷基、烷氧基、烷硫基、卤代、芳基或羟基取代。

25 本文所用的术语“治疗”描述对患有病症、疾病或失调的患者的治疗或护理, 为此给予本发明的化合物改变钾通道作用或活性, 以预防与所述病症、疾病或失调有关的症状或并发症的发生, 缓解由所述病症、疾病或失调引起的症状或并发症, 或消除所述病症、疾病或失调。

人们会认识到, 在本发明范围内的所述化合物中可以有一个或两个手性中心, 因此这类化合物将以各种立体异构体形式存在。申请人

计划在本发明范围内包括所有各种立体异构体，本文称为“药学上可接受的立体异构体”。因此，本发明将包括式 I-IV 化合物的顺式和反式异构体和相应的对映体。尽管所述化合物可以以外消选体制备并可以方便地照原样使用，但如果需要也可以用已知技术分离或优先合成各种对映体。这类外消选体和各种对映体及其混合物将包括在本发明的范围内。

本发明也包括式(I)、(II)、(III)和(IV)化合物的药学上可接受的酯、酰胺、络合物、螯合物、水合物、结晶或无定形式、代谢物、代谢前体或前体药物。通过分别使羟基或氨基官能团与药学上可接受的有机酸诸如以下鉴定的有机酸反应，可以制备药学上可接受的酯和酰胺。前体药物是已经被化学改性的药物，可以在其作用部位无生物活性，但通过一种或多种酶或其它体内过程降解或改性为母体生物活性形式。一般而言，前体药物的药代动力学类型不同于母体药物，使得例如它更容易通过粘膜上皮而被吸收，它的盐形成更好或溶解性更好和/或它的系统稳定性更好(例如血浆半衰期增加)。

本领域技术人员认识到，产生前体药物的母体药物的化学改性包括：(1) 对酯酶或脂酶切割敏感的末端酯或酰胺衍生物；(2) 可以被特异性或非特异性蛋白酶识别的末端肽；或(3) 通过膜选择引起所述前体药物在作用部分积累的衍生物，以及以上技术的组合。选择和制备前体药物衍生物的常规方法描述于 H. Bundgaard, *Design of Prodrugs*, (1985)。本领域技术人员在前体药物制备方面是相当精通的，并且熟知其意义。

本发明的化合物可以其纯形式或衍生自无机酸或有机酸的药学上可接受的盐形式使用。可以用以形成本发明化合物的药学上可接受的酸加成盐的酸的实例包括诸如盐酸、硫酸和磷酸的无机酸，以及诸如草酸、马来酸、琥珀酸和柠檬酸的有机酸。因此这些盐包括但不限于以下：乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、柠檬酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、二葡

葡萄糖酸盐、环戊烷丙酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、富马酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、烟酸盐、2-萘磺酸盐、草酸盐、扑酸盐、果胶酯酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐和十一酸盐。

此外，所述碱性含氮基团可以用诸如以下的试剂季铵化：低级烷基卤，诸如甲基、乙基、丙基和丁基氯、溴和碘；硫酸二烷基酯，如硫酸二甲酯、二乙酯、二丁酯和二戊酯；长链卤化物，诸如癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂基氯、溴和碘；芳烷基卤，诸如苄基溴和苯乙基溴和其它卤化物。一般由此获得水溶性或油溶性或可分散的产物。

本发明化合物的药学上可接受的盐也可以以各种溶剂合物存在，诸如与水、甲醇、乙醇、二甲基甲酰胺、乙酸乙酯等的溶剂合物。也可以制备这类溶剂合物的混合物。这类溶剂合物属于本发明范围。

本领域技术人员采用常规试验，诸如以下实施例中描述的方法和技术，可以容易地评定本发明化合物的钾通道抑制活性的药理学类型。评价特定化合物活性的测定可以使用被稳定转染以表达特定钾通道的细胞以及首次用于实验的哺乳动物细胞。具体地说，将已经用电压依赖性荧光染料诸如双-(1,3-二丁基巴比土酸)三次甲基氧杂菁处理的、稳定转染表达特定钾通道的细胞，用以测定可以与已知抑制剂相比较的钾通道抑制剂化合物的抑制活性。或者，用可检测的种类诸如⁸⁶Rb 激活这类细胞，然后在适用于激活所述钾通道的不同条件下用特定化合物攻击，以评估所述化合物的钾抑制活性。采用分离的哺乳动物细胞以及全细胞形式的已知的膜片钳技术(Hamill 等, *Pflugers Archiv* 391:85, 1981)，也可以确定化合物的钾通道抑制活性。本领域技术人员容易使用这些技术和其它已知技术，来评估本发明的钾通道抑制剂化合物的活性水平。

可以通过多种途径，包括经口、胃肠外、舌下、鼻内、吸入喷雾

剂、直肠或局部途径，以根据需要含有常规无毒药理学上可接受的载体、辅助剂和溶媒的剂量单位制剂，给予本发明的化合物。本文所用的术语胃肠外包括皮下注射、静脉注射、肌肉注射、心内注射或输注技术。局部给药也可以包括使用经皮给药，诸如经皮贴剂或离子电渗疗法装置。

可以按照已知技术，采用合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂，配制注射制剂例如无菌注射水性或油脂性悬浮液。所述无菌注射制剂也可以是无毒胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射液或悬浮液，诸如 1,2-丙二醇中的溶液。在可以使用的可接受的溶媒或溶剂中有水、Ringer 溶液和等渗氯化钠溶液。另外，无菌固定油常规用作溶剂或悬浮介质。为此，可以使用任何温和的固定油，包括合成的甘油一酯或甘油二酯。另外，诸如油酸的脂肪酸可用于注射液的制备。

通过将所述药物与在常温下为固体而在直肠温度下为液体的合适的无刺激赋形剂诸如可可脂和聚乙二醇混合，可以制备用于直肠给予所述药物的栓剂，因此栓剂将融化于直肠并释放所述药物。

用于口服的固体剂型可以包括胶囊剂、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在这类固体剂型中，所述活性化合物可以与至少一种惰性稀释剂诸如蔗糖、乳糖或淀粉混合。这类剂型也可以如通常的作法，包含惰性稀释剂以外的其它物质，例如润滑剂如硬脂酸镁。在胶囊、片剂和丸剂的情况下，所述剂型也可以包含缓冲剂。片剂和丸剂可以另外备有肠衣。

用于口服的液体剂型可以包括含有本领域常用的惰性稀释剂诸如水的药理学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。这类组合物也可以包含辅助剂诸如润湿剂、乳化剂和悬浮剂以及甜味剂、调味剂和香料。

本发明的化合物也可以以脂质体形式给予。正如本领域已知的，脂质体一般得自于磷脂或其它脂质物质。脂质体以分散于水性介质中的单层或多层水合液体晶体形成。任何无毒的生理上可接受和可代谢

的、能够形成脂质体的脂质均可以使用。脂质体形式的本发明化合物除含有本发明化合物外，还可以含有稳定剂、防腐剂、赋形剂等。优选的脂质是天然和合成的磷脂和磷脂酰胆碱(卵磷脂)。形成脂质体的方法是本领域已知的，参见例如 Prescott 编辑, *Methods in Cell Biology*, 第 XIV 卷, Academic Press, New York, N.Y. (1976), 第 33 页, 以及下列等等。

为了从不太优选的化合物中选择优选的化合物，人们使用例如在下文副标题生物测定中详述的体外测定。通常，优选化合物在所述体外测定中，在约 10nM 至约 1 μ M 范围的浓度下产生半最大阻断活性。本领域技术人员会认识到，对于任何给定的药物，将凭经验确定最终和最佳的剂量和给药方案。

以单剂量或分次剂量给予宿主的总日剂量可以为例如每日 0.001-100 mg 活性组分/kg 体重，更常用 0.01-10 mg/kg/天。剂量单位组合物可以含有其几分之一量以构成所述日剂量。预期活性组分的治疗有效血清浓度为 10 nM-10 μ M (5ng/ml-5 μ g/ml)。

可以与载体物质混合以产生单剂量形式的活性组分的量将根据所治疗的宿主和具体的给药模式而变化。

然而，任何特定患者的具体剂量水平将根据多种因素而变化，所述因素包括所用的具体化合物的活性、患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食、给药时间、给药途径、排泄速率、是否联合使用药物以及特定疾病的严重程度。

在下面的实施例中更详细地解释本发明。这些实施例用以说明本发明，不是限制本发明。除非另有说明，否则所有的份数和百分比标准均基于重量，而所有的温度均以摄氏度表示。本发明的范围不能解释为仅由以下实施例构成。

实施例

除非另有说明，否则所有溶剂和试剂均购自商业供应商并且不用

进一步纯化而使用。分析型薄层层析(TLC)在 Whatman Inc. 的 60 硅胶板(厚度为 0.25 mm)上进行。在 UV 灯下或用 KMnO_4/KOH 、茚三酮或 Hanessian 溶液显色而显现化合物。用 Selectro Scientific 的硅胶(粒子大小为 32-63)进行快速层析。分别于 300 MHz 和 75.5 MHz 下记录 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 谱。

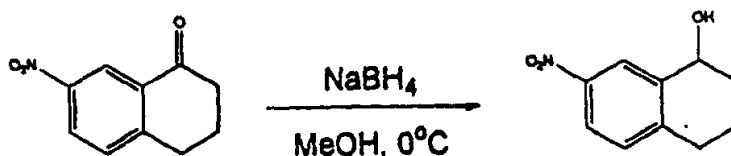
化合物的制备

按照以下制备中关于四氢萘所述的几个连续步骤, 可以制备四氢萘(1,2,3,4-四氢化萘)和苯并环庚烷, 可用作按照本发明的钾通道抑制剂的以上式(I)、(II)、(III)和(IV)化合物。

制备 1

7-硝基-1,2,3,4-四氢-2-萘酚(naphthalenol)的合成

该制备表明将硝基四氢萘酮还原可以产生相应的醇。



将 7-硝基-1-四氢萘酮(10.14 g, 0.053 mol)在 MeOH (600 ml) 中的悬浮液冷却至 0 °C 并用 NaBH_4 (4.25 g, 0.11 mol, 2.1 当量) 处理。通过将 1-四氢萘酮硝化, 将所需产物与少量的副产物组分分离, 可以获得硝基四氢萘酮。反应混合物几乎立即变为均一。于 0 °C 搅拌 30 分钟后, 加入 2N HCl (100 ml) 并再继续搅拌 30 分钟。减压浓缩反应混合物(约 150 ml), 并用二氯甲烷(200 ml)和水(100 ml)稀释。分离水层并用额外的二氯甲烷(2 × 100 ml)萃取。合并的有机层用盐水(100 ml)洗涤, 干燥(硫酸钠)、过滤并减压浓缩为 7-硝基-1,2,3,4-四氢-2-萘酚白色固体(10.13 g, 99%), 该化合物不经进一步纯化而用于下一步。 R_f (硅胶): 0.50 (40% 己烷:40%二氯甲烷:20% EtOAc); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.29 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J=2$ 和 8.1 Hz, 1H), 7.21 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.80-

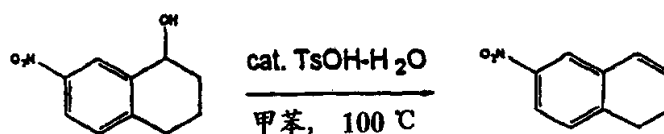
4.77 (m, 1H), 2.94-2.73 (m, 2H), 2.47 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 2.12-1.93 (m, 2H), 1.90-1.74 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 146.5, 145.1, 140.6, 129.9, 123.6, 122.2, 67.8, 31.9, 29.3, 18.6.

5

制备 2

7-硝基-3,4-二氢萘的合成

该制备描述使制备 1 的醇产物经过酸催化的脱水产生相应的 tetralene.



10

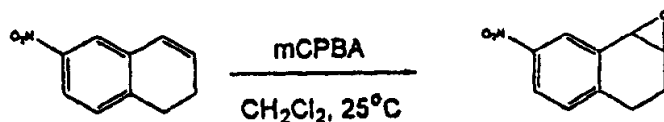
将 7-硝基-1,2,3,4-四氢-2-萘酚(10.13 g, 0.053 mol)(得自制备 1)在 TsOH- H_2O (1.72 g, 0.009 mol, 0.2 当量)存在下, 在甲苯(150 ml)中于 100 $^{\circ}\text{C}$ 加热 2 小时。减压除去溶剂, 残留物用 EtOAc (150 ml)和饱和碳酸氢钠水溶液(150 ml)处理。分离水层并用额外的 EtOAc (2×100 ml)萃取。合并的有机层用饱和氯化钠水溶液(200 ml)洗涤, 干燥(硫酸钠)、
15 过滤并减压浓缩, 得到 7-硝基-3,4-二氢萘褐色油状物(9.18 g, 100%), 该化合物不经进一步纯化而用于下一步。 R_f (硅胶): 0.79 (70% 己烷: 30% EtOAc); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.95 (dd, $J=2.4$ 和 8.1 Hz, 1H), 7.83 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J=6.50$ Hz, 1H), 6.18 (dt, $J=4.5$ 和 9.6 Hz, 2H), 2.88 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 2.40-2.34 (m, 2H);
20 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 147.1, 143.1, 135.3, 131.4, 128.2, 126.5, 121.8, 120.3, 27.4, 22.5.

制备 3

1,2-环氧-7-硝基-3,4-二氢萘的合成

25

在该制备中, 将制备 2 的 tetralene 中的双键氧化, 得到相应的环氧化物。

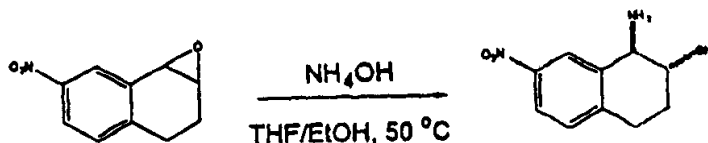


将 7-硝基-3,4-二氢萘(9.18 g, 0.052 mol)(得自制备 2)的二氯甲烷(600 ml)溶液冷却至 0 °C 并用 57-58% *m*-CPBA (13.86 g, 约 0.056 mol, 约 1.1 当量)处理。将反应混合物搅拌 48 小时, 缓慢温至室温。混合物用碳酸氢钠水溶液(300 ml)处理并分离有机层。有机层用额外的碳酸氢钠水溶液萃取, 用氯化钠水溶液洗涤, 干燥(硫酸钠)、过滤并减压浓缩, 得到 1,2-环氧-7-硝基-3,4-二氢萘白色固体(9.94, 100%), 该化合物不经进一步纯化而用于下一步。 R_f (硅胶): 0.56 (70% 己烷: 30% EtOAc); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.24 (s, 1H), 8.08 (dd, $J=1.8$ 和 8.1 Hz, 1H), 7.23 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 3.92 (d, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 3.77 (s, 1H), 2.87-2.62 (m, 2H), 2.47 (dd, $J=6.6$ 和 14.4 Hz, 1H), 1.78 (dt, $J=5.7$ 和 14.1 Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 146.5, 144.7, 134.5, 129.4, 124.4, 123.4, 54.7, 51.8, 24.5, 21.0。

制备 4

反式-1-氨基-7-硝基-1,2,3,4-四氢-2-萘酚的合成

在该制备中, 使所述环氧化物与氢氧化铵反应, 得到相应的氨基醇。



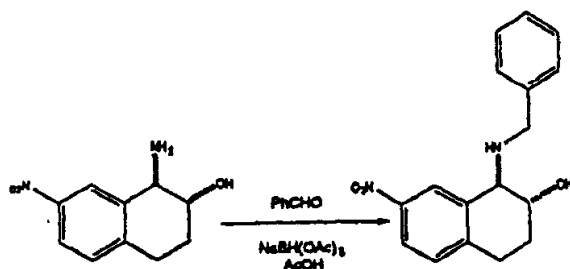
将 1,2-环氧-7-硝基-3,4-二氢萘(10.84 g, 0.057 mol) (得自制备 3)在 THF (50 ml)和 EtOH (50 ml)的溶液加热至 40 °C, 在 1 小时内滴加 NH_4OH (60 ml)。加入完成后, 将温度升至 60 °C, 将反应物搅拌 24 小时。加入另外 50 ml NH_4OH 并将反应物再搅拌 24 小时。减压除去溶剂得到褐色粉末(10.73 g), 将其于 40 °C 高度真空下干燥 48 小时。反式-1-氨基-7-硝基-1,2,3,4-四氢-2-萘酚不经进一步纯化而用于以下的两种

制备中。

制备 5

如合成产生反式-N-(苄基)-1-氨基-7-硝基-1,2,3,4-四氢-2-萘酚所述的仲胺的一般合成

在该制备中，使所述氨基醇与醛反应以将 R' 部分连接至氨基，其中 R' 相当于式(I)中定义的 R³。



在还原氨基化条件下，使所述氨基醇在合适的溶剂中与所述醛反应。可以在其中进行反应的合适的溶剂包括冰乙酸、MeOH 或 1,2-二氯乙烷。合适的还原剂包括三乙酸基硼氢钠、氰基硼氢钠或硼氢化钠。

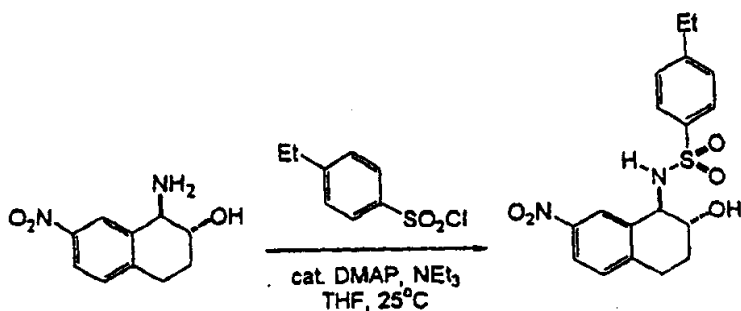
将反式-1-氨基-7-硝基-1,2,3,4-四氢-2-萘酚(0.58 g, 2.8 mmol)(得自制备 4)的冰乙酸溶液用苯甲醛(0.31 ml; 3.0 mmol, 1.1 当量)处理，然后用三乙酸基硼氢钠(0.82 g, 3.9 mmol, 1.4 当量)处理。将反应混合物于室温下搅拌 16 小时。反应混合物用 EtOAc (50 ml)稀释，并通过加入 1 N NaOH 将 pH 调至 pH = 9。分离有机层，用氯化钠水溶液(50 ml)洗涤，过滤，干燥(硫酸钠)并减压浓缩。粗产物经硅胶快速层析纯化，得到反式-N-(苄基)-1-氨基-7-硝基-1,2,3,4-四氢-2-萘酚(0.37 g, 44%)。R_f(硅胶): 0.58 (60% EtOAc:20% 己烷:20% 二氯甲烷); ¹H NMR (300 MHz, d₆-丙酮) 8.38 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.96 (dd, J=2.1 和 8.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.35-7.30 (m, 3H), 7.25-7.20 (m, 1H), 4.20-4.14 (m, 1H), 3.93 (d, J=13.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.80 (d, J=6 Hz, 1H), 3.77 (d, J=13.5 Hz, 1H), 3.07-2.84 (m, 2H), 2.27-2.17 (m, 1H), 1.97-1.96 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, d₆-丙酮) 146.5, 145.6, 141.3, 139.8, 129.6, 128.3 (两个碳), 128.2 (两个碳), 126.8, 124.2, 121.1, 67.2, 61.9, 49.8, 27.5, 26.3。

制备 6

如反式-N-(4-乙基苯磺酰基)-1-氨基-7-硝基-1,2,3,4-四氢-2-萘酚的合成
所述合成磺酰胺的通用方法

当制备 4 或 5 的氨基醇可以可选地用通常用以封闭或保护所述氨基(-NH₂)和/或所述羟基(-OH)官能性的常规保护基保护,而使母体化合物上的其它官能团反应时,该(和随后的)制备表明,不用任何保护基而使所述氨基醇直接反应是可能的。

在该制备中,使所述氨基醇与磺酰氯反应以将 R'-SO₂-部分连接至所述氨基,其中 R'相当于式(I)和其它地方中定义的 R¹-Y²。在合适的溶剂中,使所述氨基醇与所述磺酰氯(R'SO₂Cl)或磺酰酐在酸清除剂存在下反应。可以在其中进行该反应的合适的溶剂包括二氯甲烷、DMF 和四氢呋喃。合适的酸清除剂包括三乙胺和吡啶。



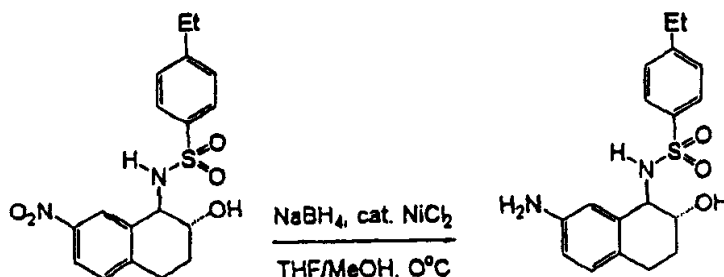
将反式-1-氨基-7-硝基-1,2,3,4-四氢-2-萘酚(0.91 g, 4.37 mmol)(得自制备 4)的 THF (20 ml)溶液冷却至 0 °C 并用 DMAP (0.010 g, 0.082 mmol, 0.02 当量)、NEt₃ (0.90 ml, 6.46 mmol, 1.5 当量)和 4-乙基苯磺酰氯(1.05 g, 5.13 mmol, 1.2 当量)处理。于 0 °C 15 分钟后,将反应物温至室温,并再搅拌 24 小时。减压除去溶剂,残留物用 EtOAc (150 ml)和 20%浓盐酸水溶液(50 ml)处理。分离有机层,用氯化钠水溶液(50 ml)洗涤,过滤,干燥(硫酸钠)并浓缩。粗产物经硅胶快速层析纯化,得到反式-N-(4-乙基苯磺酰基)-1-氨基-7-硝基-1,2,3,4-四氢-2-萘酚黄褐色固体(1.10 g, 67%)。R_f (硅胶): 0.67 (60% EtOAc:20%己烷:20%二氯甲烷); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.93 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.7 Hz, 1H),

5.21 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.28 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.07-4.04 (m, 1H), 3.03 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 2.98-2.88 (m, 2H), 2.77 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.51-2.16 (m, 1H), 1.29 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 150.7, 146.5, 144.7, 136.9, 135.7, 129.7, 129.1 (两个碳), 127.1 (两个碳), 123.8, 122.3, 70.4, 58.4, 28.6, 27.1, 26.3, 14.7.

制备 7

如反式-N1-(4-乙基苯磺酰基)-1,7-二氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘酚的合成所述还原芳族硝基官能度的通用方法

在该制备中将制备 6 的磺酰化产物还原, 得到相应的苯胺。



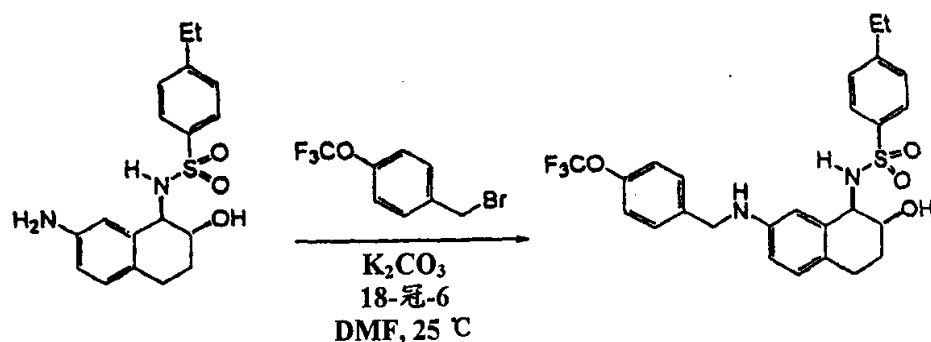
将反式-N-(4-乙基苯磺酰基)-1-氨基-7-硝基-1,2,3,4-四氢-2-萘酚 (0.96 g, 2.6 mmol)(得自制备 6)在 THF (15 ml)和 MeOH (10 ml)中的溶液冷却至 0 °C 并用 NaBH_4 (0.46 g, 12.2 mmol, 4.7 当量)处理, 然后立即用 NiCl_2 (0.15 g, 1.2 mmol, 0.5 当量)处理。于 0 °C 15 分钟后, 让反应物温至室温, 并再搅拌 1 小时。减压除去溶剂, 留下黑色残留物, 将其用 EtOAc (100 ml)和氯化钠水溶液(100 ml)处理。分离水层, 用另外的 EtOAc (3 × 50 ml)萃取。将合并的有机层干燥(硫酸钠)、过滤并减压浓缩, 得到反式-N1-(4-乙基苯磺酰基)-1,7-二氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘酚黄褐色固体(0.79 g, 89%), 该化合物不经进一步纯化而用于下一步。 R_f (硅胶): 0.43 (60% EtOAc:20%己烷:20%二氯甲烷); ^1H NMR (300 MHz, d_4 -MeOH) 7.86 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J=2.4$ 和 8.4 Hz, 1H), 6.03 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 3.92-3.88 (m, 1H), 2.81-2.71 (m, 3H), 2.60-2.51 (m, 1H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.81-1.73 (m, 1H), 1.30 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75

MHZ, d_6 -DMSO) 148.8, 146.8, 140.8, 135.5, 129.1, 128.8, 127.1, 124.5, 115.5, 114.5, 68.4, 57.1, 28.4, 25.9, 23.4, 15.5.

制备 8

5 反式-N1-(4-乙基苯磺酰基)-N7-(4-三氟甲氧基苄基)-1,7-二氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘酚的合成

在该制备中, 取代制备 7 的苯胺产物上的氨基。



10 将反式-N1-(4-乙基苯磺酰基)-1,7-二氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘酚 (0.049 g, 0.14 mmol)(得自制备 6)的无水 DMF (2 ml)溶液用碳酸钾 (0.040 g, 0.29 mmol, 2.1 当量)和 18-冠-6 (0.060 g, 0.23 mmol, 1.6 当量)处理, 然后用 4-三氟甲氧基苄基溴(30 μM , 0.19 mmol; 1.3 当量)处理。将反应混合物加热至 60 $^\circ\text{C}$ 并将其搅拌 24 小时。反应混合物用 EtOAc

15 (10 ml)和 1 N HCl (20 ml)稀释。分离有机层, 用额外的 1 N HCl (20 ml)和盐水(20 ml)洗涤, 干燥(硫酸钠)、过滤并浓缩。粗产物经硅胶快速层析纯化, 得到反式-N1-(4-乙基苯磺酰基)-N7-(4-三氟甲氧基苄基)-1,7-二氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘酚白色固体(0.035 g, 48%)。 R_f (硅胶): 0.54 (30% EtOAc:40%己烷:30%二氯甲烷); ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) 7.84 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J=6.0$ Hz, 2h), 7.28 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.70 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.39 (dd, J 2.1 和 8.4 Hz, 1H), 6.03 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 5.89 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 4.03-3.88 (m, 3H), 3.68 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 2.58 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.64-2.57 (m, 1H), 2.39-2.30 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 1H),

20 1.60-1.54 (m, 1H), 1.12 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, d_6 -DMSO)

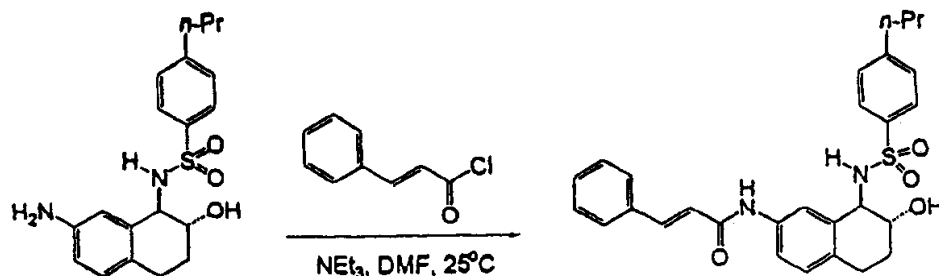
25

148.8, 147.7, 146.9, 140.5, 140.4, 135.3, 129.7, 129.3, 128.8, 127.2, 124.9, 121.4, 113.5, 113.0, 68.8, 57.0, 46.2, 28.3, 25.6, 23.2, 15.3.

制备 9

5 反式-N1-(4-正丙基苯磺酰基)-N7-(苯乙烯基氨基甲酰基)-1,7-二氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘酚的合成

在该制备中, 例如用其中 R 相当于式(I)和其它地方中定义的 R²-Y¹ 而 X¹ 为 C=O 的 RCOCl, 将制备 7 的苯胺的类似苯胺酰化, 以将取代基连接至所述氨基。



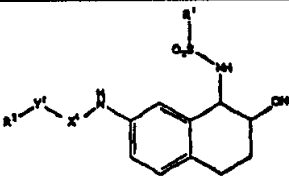
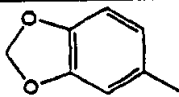
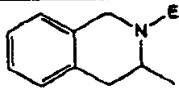
10 将反式-N1-(4-正丙基苯磺酰基)-1,7-二氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘酚 (0.076 g, 0.21 mmol) 的无水 DMF (2 ml) 溶液冷却至 0 °C 并用 NEt₃ (30 μl, 0.22 mmol, 1 当量) 处理, 然后用肉桂酰氯 (0.049 g, 0.29 mmol, 1.4 当量) 处理。于 0 °C 15 分钟后, 让反应物温至室温并再搅拌 12 小时。反应
15 混合物用 EtOAc (15 ml) 和 1 N HCl (20 ml) 稀释。分离有机层, 用额外的 1 N HCl (20 ml) 和盐水 (20 ml) 洗涤, 干燥(硫酸钠)、过滤并浓缩。粗产物经硅胶快速层析纯化, 得到反式-N1-(4-正丙基苯磺酰基)-N7-(苯乙烯基氨基甲酰基)-1,7-二氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘酚白色固体 (0.061 g, 59%)。R_f (硅胶): 0.61 (60% EtOAc:20% 己烷:20% 二氯甲烷); ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) 10.06 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.62-7.53 (m, 4H), 7.46-7.39 (m, 5H), 7.04 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J=15.6 Hz, 1H), 4.81 (d, J=3.0 Hz, 1H), 4.16 (d, J=4.1 Hz, 1H), 3.61 (d, J=2.7 Hz, 1H), 2.76-2.66 (m, 1H), 2.61 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.58-2.50 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 1H), 1.60-1.53 (m, 3H), 0.85 (t, J=7.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, d₆-DMSO) 163.8, 147.2, 140.6, 140.4, 137.5,
25

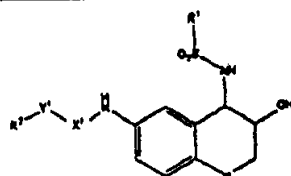
135.6, 135.4, 132.5, 130.2, 129.6 (两个碳), 129.4 (两个碳), 129.1, 128.2 (两个碳), 126.9 (两个碳), 123.0, 121.9, 119.4, 67.9, 56.8, 37.4, 25.2, 24.0, 23.5, 13.9。

当在具体合成中使用保护基时, 所用的保护基的种类不重要, 只要衍生化-NH₂ 或-OH 基团对随后反应的条件稳定, 并可以在合适的点被去除, 而不破坏该分子的其余部分。关于氨基保护基, 参见 T.W. Greene 和 P. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 第 7 章 (1991)。优选的氨基保护基是叔丁氧羰基(Boc)、苯邻二甲酰亚胺、环烷基和苄氧羰基。关于羟基保护基参见 T.W. Greene 和 P. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 第 2 章(1991)。合适的“羟基保护基”包括其中一种通常用以封闭或保护所述羟基的羟基醚或酯衍生物, 而反应在化合物的其它官能团上进行。羟基保护基包括叔丁基二苯基甲硅烷氧基(TBDPS)、叔丁基二甲基甲硅烷氧基(TBDMS)、三苯基甲基(三苯甲基)、一或二甲氧基三苯甲基或烷基酯或芳基酯。

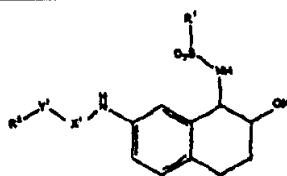
采用制备 1-9 的原理和技术(以及可得自文献诸如 WO 98/04521 和 WO 98/36749 中的方法)和合适的原材料, 这对于本领域技术人员是不言而喻的, 可以合成多种属于本发明范围的其它化合物。在该方面, 可以合成列于以下表 1A、1B 和 1C 中的化合物。

表 1A

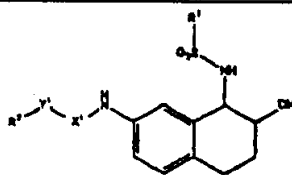
			
条目	R ¹	R ²	-Y ¹ -X ¹ -
1	4-乙基苯基	3-甲氧基苯基	-C(O)-
2	3-乙基苯基	3-甲氧基苯基	-C(O)-
3	3-正丙基苯基	3-甲氧基苯基	-C(O)-
4	4-乙基苯基	4-甲氧基苯基	-C(O)-
5	4-乙基苯基	4-氯苯基	-C(O)-
6	4-乙基苯基	4-戊氧基苯基	-C(O)-
7	4-异丙基苯基	3-甲氧基苯基	-C(O)-
8	4-正丙基苯基	3-甲氧基苯基	-C(O)-
9	4-乙基苯基	3-乙氧基苯基	-C(O)-
10	4-氯苯基	3-乙氧基苯基	-C(O)-
11	4-氯苯基	苯基	-C(O)-
12	4-溴苯基	3-乙氧基苯基	-C(O)-
13	4-乙基苯基	2-甲氧基苯基	-C(O)-
14	4-苯乙烯基	3-甲基苯基	-C(O)-
15	4-异丙基苯基	4-甲基苯基	-反式-CHCHC(O)-
16	4-异丙基苯基	4-氯苯基	-反式-CHCHC(O)-
17	4-正丙基苯基	苯基	-反式-CHCHC(O)-
18	2-二甲基氨基-6-萘基	4-乙基苯基	-C(O)-
19	4-正丁基苯基	3-甲氧基苯基	-C(O)-
20	4-叔丁基苯基	4-甲基苯基	-C(O)-
21	4-正戊基苯基	3-甲氧基苯基	-C(O)-
22	4-乙基苯基	苯基	-环丙基-C(O)-
23	4-乙基苯基		-C(O)-
24	4-乙基苯基		-C(O)-



25	反式-2-(4-氯苯基)乙烯基	3-甲氧基苯基	-C(O)-
26	4-氯苯基乙炔基	3-甲氧基苯基	-C(O)-
27	苯基乙炔基	3-甲氧基苯基	-C(O)-
28	4-乙基苯基	苯基	-C≡CC(O)-
29	4-乙基苯基	苯基	-CH ₂ CH ₂ C(O)-
30	3-甲苯基	苯基	-CH ₂ CH ₂ C(O)-
31	4-氯基苯基	苯基	-CH ₂ CH ₂ C(O)-
32	4-叔丁基苯基	3-甲氧基苯基	-C(O)-
33	4-乙基苯基	3-氯苯基	-C(O)-
34	4-乙基苯基	苯基	-NHC(O)-
35	4-乙基苯基	苯基	-反式-CHCHC(O)-
36	4-乙基苯基	苯基乙炔基	-C(O)-
37	4-乙基苯基	3-甲氧基苯基	-C≡CC(O)-
38	4-正丙基苯基	2-甲氧基苯基	-C(O)-
39	4-乙基苯基	4-乙基苯基	-C(O)-
40	4-异丙基苯基	4-乙基苯基	-C(O)-
41	4-正丙基苯基	4-乙基苯基	-C(O)-
42	4-乙基苯基	3-甲苯基	-C(O)-
43	4-联苯基	3,5-二甲氧基苯基	-C(O)-
44	4-正丙基苯基	3-甲苯基	-C(O)-
45	4-乙基苯基	3-乙氧基苯基	-C(O)-
46	4-异丙基苯基	3-乙氧基苯基	-C(O)-
47	4-正丙基苯基	3-乙氧基苯基	-C(O)-
48	2-萘基	4-甲氧基苯基	-C(O)-
49	4-异丙基苯基	苯基	-反式-CHCHC(O)-
50	4-甲氧基苯基	苯基	-反式-CHCHC(O)-
51	3-甲苯基	苯基	-反式-CHCHC(O)-
52	苯基	苯基	-反式-CHCHC(O)-
53	反式-2-(4-氯苯基)乙烯基	苯基	-反式-CHCHC(O)-
54	反式-2-(4-氯苯基)乙烯基	4-甲苯基	-C≡CC(O)-
55	3-甲苯基	2,2-二苯乙基	-C(O)-
56	苯基	2,2-二苯乙基	-C(O)-
57	4-甲氧基-2,6-二甲基苯基	3-甲氧基苯基	-C(O)-
58	4-乙基苯基	苯基-NH-	-CH ₂ C(O)-
59	5-氯-2-萘基	4-甲氧基苯基	-C(O)-
60	4-乙基苯基	4-三氟甲氧基苯基	-CH ₂ -
61	3,4-二氯苯基	3-三氟甲氧基苯基	-C(O)-

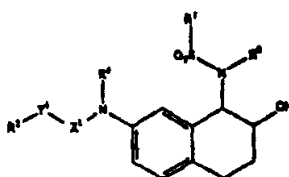


62	3-甲苯基	3-三氟甲氧基苯基	-C(O)-
63	反式-β-苯乙烯基	3-三氟甲氧基苯基	-C(O)-
64	4-溴苯基	3-乙氧基苯基	-C(O)-
65	4-硝基苯基	3-甲氧基苯基	-C(O)-
66	4-氯苯基乙炔基	4-甲苯基	-C≡CC(O)-
67	4-氯苯基乙炔基	苯基	-C≡CC(O)-
68	4-氯苯基乙炔基	4-甲苯基	-反式-CHCHC(O)-
69	4-氯苯基乙炔基	苯基	-反式-CHCHC(O)-
70	苄基	3-甲氧基苯基	-C(O)-
71	苄基	4-乙基苯基	-C(O)-
72	4-硝基苯基	2-甲氧基苯基	-C(O)-
73	4-正丙基苯基	4-甲氧基苯基	-C(O)-
74	4-乙基苯基	3-乙酰基苯基	-C(O)-
75	4-乙酰基苯基	4-甲苯基	-C(O)-
76	4-甲苯基	3-甲氧基苯基	-C(O)-
77	4-甲苯基	4-乙基苯基	-C(O)-
78	4-甲氧基苯基	3-甲苯基	-C(O)-
79	苯基	3-甲氧基苯基	-C(O)-
80	4-甲氧基苯基	3-甲氧基苯基	-C(O)-
81	2-噻吩基	3-甲氧基苯基	-C(O)-
82	4-乙基苯基	苯基	-CH ₂ C(O)-
83	4-正丁基苯基	苯基	-CH ₂ C(O)-
84	4-正戊基苯基	苯基	-CH ₂ C(O)-
85	4-正丙基苯基	4-硝基苯基	-C(O)-
86	苯基	4-乙基苯基	-C(O)-
87	苯基	3,4-二甲基苯基	-C(O)-
88	3-三氟甲基苯基	3,4-二甲基苯基	-C(O)-
89	4-乙基苯基	3-甲苯基	-C(O)-
90	4-异丙基苯基	3-甲苯基	-C(O)-
91	4-甲氧基苯基	3-甲苯基	-C(O)-
92	4-乙基苯基	4-氟苯基	-C(O)-
93	4-异丙基苯基	4-氟苯基	-C(O)-
94	4-正丙基苯基	4-氟苯基	-C(O)-
95	3-甲苯基	4-乙基苯基	-C(O)-
96	3-硝基苯基	3,5-二甲氧基苯基	-C(O)-
97	3-甲苯基	3-甲苯基	-C(O)-
98	4-乙基苯基	二苯乙基	-C(O)-



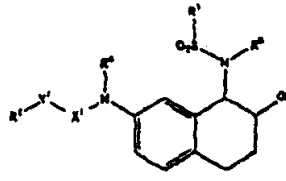
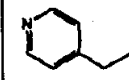
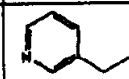
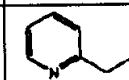
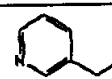
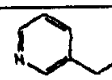
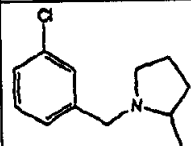
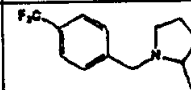
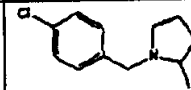
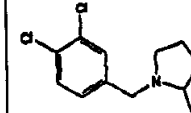
99	4-异丙基苯基	二苯乙基	-C(O)-
100	4-正丙基苯基	二苯乙基	-C(O)-
101	4-甲氧基苯基	二苯乙基	-C(O)-
102	3-甲苯基	苯氧基	-CH ₂ C(O)-
103	4-乙基苯基	2-噻吩基	-C(O)-
104	4-乙基苯基	4-二甲基氨基苯基	-C(O)-
105	4-异丙基苯基	2,2-二甲基乙烯基	-C(O)-
106	4-异丙基苯基	4-硝基苯基	-C(O)-
107	3-甲苯基	4-氟苯基	-C(O)-
108	3-甲苯基	3-甲氧基苯基	-C(O)-
109	2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯基	3-甲氧基苯基	-C(O)-
110	4-甲氧基-2,3,6-三甲基苯基	苯基	-C(O)-
111	2-苯乙基	3-甲氧基苯基	-C(O)-
112	反式-2-苯基乙烯基	3-甲氧基苯基	-C(O)-
113	4-正丙基苯基	3,5-二甲氧基苯基	-C(O)-
114	4-叔戊基苯基	3-甲氧基苯基	-C(O)-
115	4-异丙基苯基	4-甲氧基苯基	-CH ₂ C(O)-
116	4-三氟甲氧基苯基	苯基	-C(O)-
117	4-三氟甲基苯基	3-甲苯基	-C(O)-
118	3-氟苯基	3-甲氧基苯基	-C(O)-

表 1B



条目	R ¹	R ²	R ⁴	R ³	-Y ¹ -X ¹ -
119	4-乙基苯基	3-甲氧基苯基	苄基	H	-C(O)-
120	4-乙基苯基	环丙基	苄基	H	-C(O)-
121	4-乙基苯基	3-甲氧基苯基	苄基	H	-C(O)-
122	4-乙基苯基	3-甲氧基苯基		H	-C(O)-
123	4-乙基苯基	环丙基		H	-C(O)-
124	4-甲氧基-2,3,6-三甲基苯基	3-吡啶	H	H	-CH ₂ -

00.09.25

					
125	4-乙基苯基	环丙基		H	-C(O)-
126	4-三氟甲氧基苯基	3-甲基苯基		H	-C(O)-
127	4-乙基苯基	3-甲氧基苯基		H	-C(O)-
128	4-乙基苯基	4-吡啶	H	H	-CH ₂ -
129	4-甲氧基-2,3,6-三氟甲基苯基	2-吡啶	H	H	-CH ₂ -
130	4-乙基苯基	3-甲氧基苯基	乙基	H	-C(O)-
131	4-乙基苯基	叔丁基	H		-C(O)-
132	4-乙基苯基	3-甲氧基苯基	H		-C(O)-
133	4-乙基苯基	3-甲氧基苯基	H	苄基	-C(O)-
134	4-乙基苯基	3-甲氧基苯基	H	丁基	-C(O)-
135	4-乙基苯基		H	H	-C(O)-
136	4-乙基苯基		H	H	-C(O)-
137	4-乙基苯基		H	H	-C(O)-
138	4-乙基苯基		H	H	-C(O)-
139	4-乙基苯基	苯基-NH-	H	H	-CH ₂ C(O)-
140	4-乙基苯基	苄基-NH-	H	H	-CH ₂ C(O)-
141	4-乙基苯基	3,4-二甲氧基苯基-NH-	H	H	-CH ₂ C(O)-
142	4-乙基苯基	3,4-二甲氧基苯基-N(CH ₃)-	H	H	-CH ₂ C(O)-
143	4-乙基苯基	4-氯苄基-N(CH ₃)-	H	H	-CH ₂ C(O)-
144	4-乙基苯基	苄基-N(CH ₃)-	H	H	-CH ₂ C(O)-
145	4-乙基苯基	4-甲氧基苄基-N(CH ₃)-	H	H	-CH ₂ C(O)-

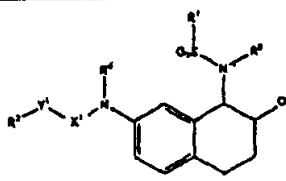
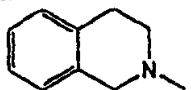
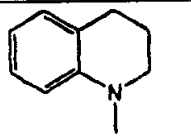
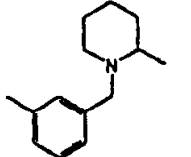
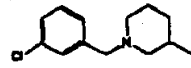
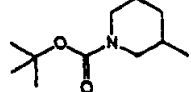
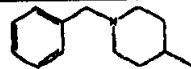
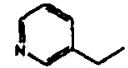
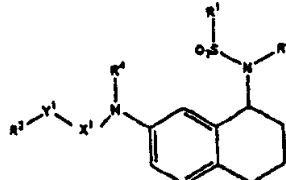
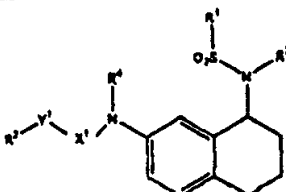
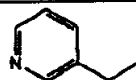
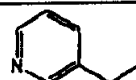
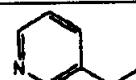
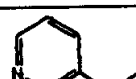
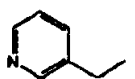
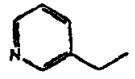
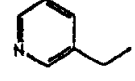
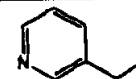
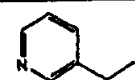
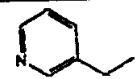
					
146	4-乙基苯基	3,4-二甲氧基 苯基-N(CH₃)-	H	H	-CH₂C(O)-
147	4-乙基苯基		H	H	-CH₂C(O)-
148	对乙基苯基		H	H	-CH₂C(O)-
149	4-乙基苯基		H	H	-C(O)-
150	4-乙基苯基		H	H	-C(O)-
151	4-乙基苯基		H	H	-C(O)-
152	4-乙基苯基		H	H	-C(O)-
153	4-乙基苯基	4-甲氧基苯基	乙基	甲基	-C(O)-
154	4-乙基苯基	4-甲氧基苯基		甲基	-C(O)-
155	4-乙基苯基	3-吡啶	乙基	H	-CH₂-
156	4-乙基苯基	3-甲氧基苯基	甲基	甲基	-CH₂-
157	4-乙基苯基	苯基	甲基	H	-CH₂C(O)-

表 1C

					
条目	R¹	R²	R⁴	R³	-Y¹-X¹-
158	4-乙基苯基	3-甲氧基苯基	H	H	-C(O)-
159	4-乙基苯基	4-甲氧基苯基	H	H	-C(O)-
160	4-乙基苯基	叔丁基	H	H	-C(O)-

					
161	4-乙基苯基	3-氯苯基	H	H	-C(O)-
162	4-乙基苯基	环丙烷		H	-C(O)-
163	4-乙基苯基	甲基		H	-C(O)-
164	4-乙基苯基	叔丁基		H	-C(O)-
165	4-乙基苯基	3-甲氧基苯基		H	-C(O)-
166	4-乙基苯基	3-甲氧基苯基	H		-C(O)-
167	4-乙基苯基	环丙烷	H		-C(O)-
168	4-乙基苯基	叔丁基	H		-C(O)-
169	4-乙基苯基	H		H	-CH ₂ -
170	4-甲氧基-2,3,6-三甲基苯基	3-吡啶基	H	H	-CH ₂ -
171	4-乙基苯基	4-吡啶基	H	H	-CH ₂ -
172	4-乙基苯基	3-吡啶基	甲基	H	-CH ₂ -
173	4-乙基苯基	4-CF ₃ O-苯基	H	H	-CH ₂ -
174	4-乙基苯基	3-吡啶基	H		-CH ₂ -
175	4-乙基苯基	4-乙基苯基	H		-CH ₂ -

实施例：生物测定

⁸⁶Rb 流出量测定：

在 96 孔组织培养板中，使用人 Kv1.5 的 cDNA (在 pcDNA3 载体

中)稳定转染的细胞在含有 10%热灭活胎牛血清和 400 $\mu\text{g/ml}$ G418 的 MEM α 中生长为铺满的单层。将细胞在含有 1 $\mu\text{Ci/ml}$ ^{86}Rb 的生长培养基中培养过夜, 以允许细胞内摄入该同位素。在培养期结束时, 吸出 ^{86}Rb 溶液, 细胞用 Earls 平衡盐溶液(EBSS)洗涤 3 次, 该溶液含有(以 mM 计) 132 NaCl、 5.4 KCl、 1.8 CaCl_2 、 0.8 mM MgCl_2 、 10 mM HEPES 和 5 mM 葡萄糖。然后将细胞于室温下在 100 μl /孔 EBSS 或含测试化合物的 EBSS 中预温育 10 分钟。在该时期结束时, 吸出各孔内容物, 然后每孔加入 100 μl 含 70 mM KCl (用 KCl 取代 NaCl)和该测试化合物的改进的 EBSS。用高浓度 KCl 将细胞去极化至激活 Kv1.5 通道的跨膜电位。在 70 mM KCl EBSS 加测试化合物中温育 1 分钟后, 取出溶液, 将其置于 96 孔计数板的合适孔中以进行分析。最后, 每孔加入 100 μl 0.1%十二烷基硫酸钠的 EBSS 溶液以裂解细胞。然后取裂解液进行分析, 以测定 ^{86}Rb 的最终细胞含量。在 Wallac Microbeta 液闪计数器中通过 Cerekov 发射对样品计数。流出量以 ^{86}Rb 初始细胞含量的百分比表示。

用该测定对表 1A-C 的选择化合物的测试结果在表 2 (流出量)中以本发明化合物对通过在 CHO 中表达的 Kv1.5 钾通道的 ^{86}Rb 流出抑制的效力进行报告。

电生理学研究

用全细胞形式的膜片钳技术(Hamill 等, *Pflugers Archiv* 391:85, 1981), 电生理学记录在稳定表达 Kv1.5 钾通道亚基的基因构成物的中国仓鼠卵巢细胞中的钾电流。用本领域技术人员已知的技术制备表达 Kv1.5 的细胞系。将细胞以 2×10^4 细胞/盖玻片的密度铺于盖玻片上并在 24-48 小时内使用。用于电生理记录的溶液如下。细胞外浴溶液(bathing solution)含有(以 mM 计) 132 NaCl、 5.4 KCl、 1.8 CaCl_2 、 0.8 MgCl_2 、 10 HEPES 和 5 葡萄糖, pH 7.3。用于测定 Kv1.5 的电极吸管溶液(electrode pipette solution)含有(以 mM 计) 100 KF、 40 KCl、 5

NaCl、2 MgCl₂、5 mM EGTA、10 mM HEPES 和 5 葡萄糖, pH 7.4, 295 mOsm。将盖玻片置于倒置显微镜机械台的小室(体积约 200 μ l)中, 灌注(2 ml/min)细胞外记录溶液。用位于距细胞约 200 μ m 的一系列窄孔径玻璃毛细管(内径约 100 μ m)施用药物。

- 5 用该测定对表 1A-C 的选择化合物的测试结果在表 2 (EP)中以本发明化合物抑制 Kv1.5 钾电流的效力进行报告。

表 2

条目 #	IC ₅₀ (μ M) (EP)	IC ₅₀ (μ M) (流出量)
1	0.25	6.8
13	0.4	>50
19	0.05	2.9
24	0.6	5.9
28	0.09	5.9
40	ND	9
60	0.5	>50
70	2.1	29
85	ND	46
97	ND	39
103	ND	20
110	ND	12
123	0.1	ND
132	0.5	ND
135	0.1	ND
158	0.6	ND
162	0.2	ND

式。然而，此中计划保护的本发明不能解释为限于所公开的具体形式，因为它们说明性的，而不是限制性的。本领域技术人员在不脱离本发明精神的情况下可以进行变化和修改。本领域技术人员能够辨别以上所述方法中的变化和确定根据以上公开的制备和使用本发明化合物的内容所作的合适改进。

5

在以上具体说明中，使用以下缩写：

<u>标识</u>	<u>试剂或片段</u>
m-CPMA	间氯过苯甲酸
THF	四氢呋喃
TLC	薄层层析
DMF	二甲基甲酰胺
DMAP	对二甲基氨基吡啶
Me	甲基
Et	乙基
EtOH	乙醇
MeOH	甲醇
EtOAc	乙酸乙酯
TsOH·H ₂ O	对甲苯磺酸·水
NEt ₃	三乙胺
DMSO	二甲基亚砷
n-Pr	正丙基
NMR	核磁共振
MHz	兆赫兹
Hz	赫兹
CDCl ₃	氯仿-d
UV	紫外线
R _f	保留因数
cat.	催化

(I)

20 Z 为 H、烷基、alkylenyl、亚烷基(杂环基)、亚烷基(杂芳基)、亚烷基-NHC(O)(烷基)、亚烷基-NHC(O)(芳基)、亚烷基-NHC(O)(杂环基)、亚烷基-NHC(O)(杂芳基)、亚烷基-NHC(O)-(亚烷基-杂环基)、亚烷基-NHC(O)-(杂芳烷基)、亚烷基-C(O)(烷基)、亚烷基-C(O)O(烷基)、OR¹⁴、SR¹⁴或 NR¹⁵R¹⁶; 其中 R¹⁴ 选自 H、(CH₂)_m-R⁸或 C(O)-(CH₂)_r-

R^8 ; m 为 1、2、3 或 4; r 为 0、1、2 或 3; R^8 为 $CH_2N(R^9)_2$ 、 $CH_2N(R^9)_3L$ 或 CO_2R^9 ; 每个 R^9 独立选自 H 或烷基; L 为相反离子;
 R^{15} 为 H 或烷基; 而 R^{16} 为 H、烷基或 CO_2R^{10} , 而 R^{10} 为 H 或烷基;

R^2 选自 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代的杂芳烷基、可选取代的碳环烷基、 R^a-O- 和 R^bR^c-N- ; 其中 R^a 和 R^b 独立选自烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代杂芳烷基、可选取代的碳环烷基; R^c 选自 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代的杂芳烷基和可选取代的碳环烷基; 或 R^b 和 R^c 与连接它们的氮一起形成杂环基;

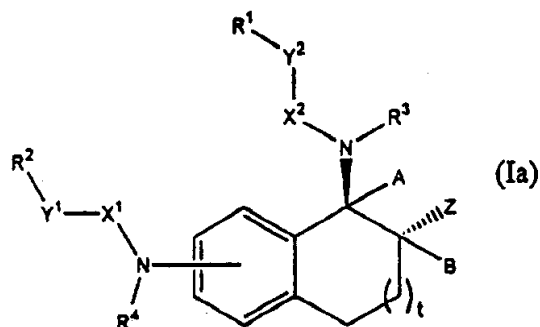
Y^1 为 $(CH_2)_p$ 、 $CHR^{17}(CH_2)_o$ 、 $HC=CH$ 或乙炔基; 其中 R^{17} 为烷基或选自可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基和可选取代的碳环烷基; p 为 0、1、2 或 3; 而 o 为 0、1 或 2;

X^1 为 $C=O$ 、 $C=S$ 、 SO_2 或 $(CH_2)_n$; 其中 n 为 0、1 或 2;

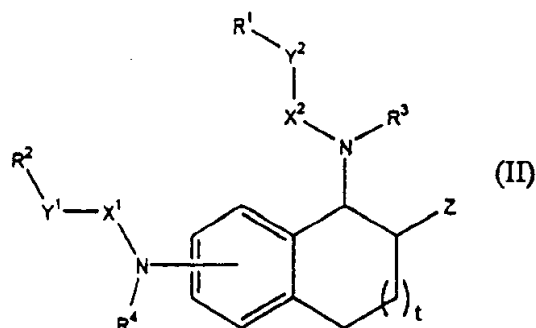
R^4 为 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳烷基; 可选取代的杂环、可选取代的杂环基、可选取代的碳环烷基或亚烷基-(取代的氨基); 且

前提是: (i) 如果 Y^1 为 $(CH_2)_p$, p 为 0, 且 X^1 不是 $(CH_2)_n$, 则 R^2 不是 H, (ii) 如果 R^2 为 R^a-O , 且 Y^1 为 $(CH_2)_p$, $p=0$, 则 X^1 不是 SO_2 , (iii) 如果 Z 不是 H、 OR^{14} 、 SR^{14} 或 $NR^{15}R^{16}$, 则 X^2 必须为 SO_2 , 以及(iv) 如果 $t = 1$, A 、 B 和 Z 各为 H, X^2 为 $C=O$ 或 $C=S$, Y^2 为 NH, R^3 为 H 或烷基, R^1 为 H 或烷基, X^1 为 $C=O$ 或 $C=S$, R^4 为 H, 而 Y^1 为 $(CH_2)_p$, p 为 0, 则 R^2 不能是烷基或 R^bR^c-N .

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 A 和 B 各为 H, 而式(I)具有一种立体化学构型的按照下式(Ia)的取代基:



3. 式(II)化合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、水合物、立体异构体、晶形或无定形形式、代谢物、代谢前体或前体药物:



5

其中 t 为 1 或 2;

R^1 为 H、烷基, 或选自可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基和可选取代的碳环烷基; 前提是: 当 R^1 为可选取代的芳基时, 则 R^1 不是二烷氧基苯基;

10 Y^2 为 $(CH_2)_q$ 、 $(CH_2)_wO$ 、 $HC=CH$ 、乙炔基或 NH , w 为 0、1 或 2, 而 q 为 0、1 或 2, 前提是: 如果 Y^2 为 $(CH_2)_q$ 且 $q=0$, 则 R^1 不能是 H;

X^2 为 $C=O$ 、 $C=S$ 或 SO_2 ; 前提是: 如果 Y^2 为 $(CH_2)_wO$, 则 X^2 不是 SO_2 ;

15 R^3 为 H、烷基、可选取代的芳基或可选取代的杂芳基;

Z 为 H、 OR^{14} 、 SR^{14} 或 $NR^{15}R^{16}$; 其中 R^{14} 选自 H、 $(CH_2)_m-R^8$ 或 $C(O)-(CH_2)_r-R^8$; m 为 1、2、3 或 4; r 为 0、1、2 或 3; R^8 为 $CH_2N(R^9)_2$ 、 $CH_2N(R^9)_3L$ 或 CO_2R^9 ; 每个 R^9 独立选自 H 或烷基; L 为相反离子; R^{15} 为 H 或烷基; 而 R^{16} 为 H、烷基或 CO_2R^{10} , 而 R^{10}

为 H 或烷基;

R^2 选自 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代的碳环烷基、 R^a-O- 和 R^bR^c-N- ; 其中 R^a 和 R^b 独立选自烷基、可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基和可选取代的碳环烷基; R^c 选自 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基和可选取代的碳环烷基;

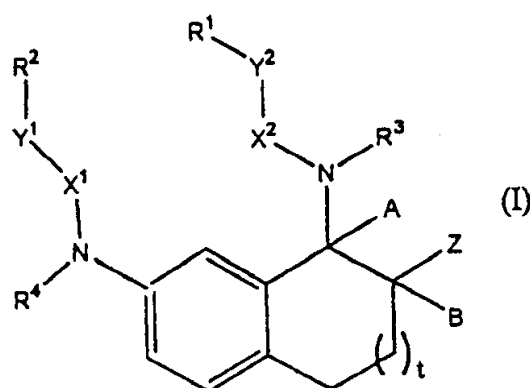
Y^1 为 $(CH_2)_p$ 、 $CHR^{17}(CH_2)_o$ 、 $HC=CH$ 或乙炔基; 其中 R^{17} 为烷基或选自可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基和可选取代的碳环烷基; p 为 0、1、2 或 3; 而 o 为 0、1 或 2;

10 X^1 为 $C=O$ 、 $C=S$ 、 SO_2 或 $(CH_2)_n$; 其中 n 为 0、1 或 2;

R^4 为 H、烷基、可选取代的芳基或可选取代的杂芳基; 且

前提是: (i) 如果 Y^1 为 $(CH_2)_p$, p 为 0, 且 X^1 不是 $(CH_2)_n$, 则 R^2 不是 H, (ii) 如果 R^2 为 R^a-O- , 且 Y^1 为 $(CH_2)_p$, $p=0$, 则 X^1 不是 SO_2 , 以及(iii) 如果 $t = 1$, Z 为 H, X^2 为 $C=O$ 或 $C=S$, Y^2 为 NH, R^3 为 H 或烷基, R^1 为 H 或烷基, X^1 为 $C=O$ 或 $C=S$, R^4 为 H, 而 Y^1 为 $(CH_2)_p$, p 为 0, 则 R^2 不能是烷基或 R^bR^c-N .

4. 式(I)化合物及其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、水合物、立体异构体、晶形或无定形形式、代谢物、代谢前体或前体药物:



20

其中 t 为 1 或 2;

A 和 B 各为 H, 或合并在一起形成被取代的碳之间的键;

R^1 为 H、烷基、或选自可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基和可选取代的碳环烷基；前提是：当 R^1 为可选取代的芳基时，则 R^1 不是二烷氧基苯基；

Y^2 为 $(CH_2)_q$ 、 $(CH_2)_wO$ 、 $HC=CH$ 、乙炔基或 NH ， w 为 0、1 或 2，而 q 为 0、1 或 2，前提是：如果 Y^2 为 $(CH_2)_q$ 且 $q=0$ ，则 R^1 不是 H；

X^2 为 $C=O$ 、 $C=S$ 或 SO_2 ；前提是：如果 Y^2 为 $(CH_2)_wO$ ，则 X^2 不是 SO_2 ；

R^3 为 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳烷基；可选取代的杂环基、可选取代的碳环烷基或亚烷基-(取代的氨基)；

Z 为 H、烷基、alkylenyl、亚烷基(杂环基)、亚烷基(杂芳基)、亚烷基-NHC(O)(烷基)、亚烷基-NHC(O)(芳基)、亚烷基-NHC(O)(杂环基)、亚烷基-NHC(O)(杂芳基)、亚烷基-NHC(O)-(亚烷基-杂环基)、亚烷基-NHC(O)-(杂芳烷基)、亚烷基-C(O)(烷基)、亚烷基-C(O)O(烷基)、 OR^{14} 、 SR^{14} 或 $NR^{15}R^{16}$ ；其中 R^{14} 选自 H、 $(CH_2)_m-R^8$ 或 $C(O)-(CH_2)_r-R^8$ ； m 为 1、2、3 或 4； r 为 0、1、2 或 3； R^8 为 $CH_2N(R^9)_2$ 、 $CH_2N(R^9)_3L$ 或 CO_2R^9 ；每个 R^9 独立选自 H 或烷基； L 为相反离子； R^{15} 为 H 或烷基；而 R^{16} 为 H、烷基或 CO_2R^{10} ，而 R^{10} 为 H 或烷基；

R^2 选自 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代的杂芳烷基、可选取代的碳环烷基、 R^a-O- 和 R^bR^c-N- ；其中 R^a 和 R^b 独立选自烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代杂芳烷基和可选取代的碳环烷基； R^c 选自 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代的杂芳烷基和可选取代的碳环烷基；或 R^b 和 R^c 与连接它们的氮一起形成杂环基；

Y^1 为 $(CH_2)_p$ 、 $CHR^{17}(CH_2)_o$ 、 $HC=CH$ 或乙炔基；其中 R^{17} 为烷基

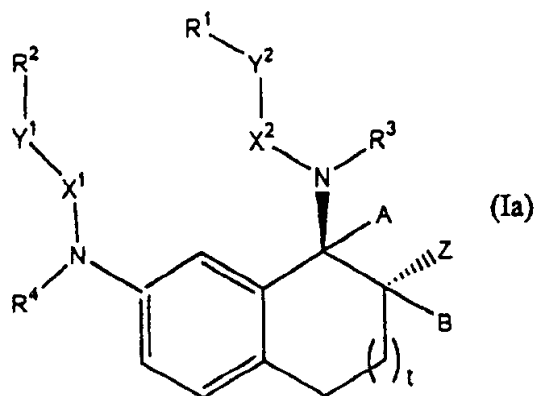
或选自可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基和可选取代的碳环烷基；p 为 0、1、2 或 3；而 o 为 0、1 或 2；

X^1 为 $C=O$ 、 $C=S$ 、 SO_2 或 $(CH_2)_n$ ；其中 n 为 0、1 或 2；

R^4 为 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳烷基；可选取代的杂环、可选取代的杂环基、可选取代的碳环烷基或亚烷基-(取代的氨基)；且

前提是：(i) 如果 Y^1 为 $(CH_2)_p$ ，p 为 0，且 X^1 不是 $(CH_2)_n$ ，则 R^2 不是 H，(ii) 如果 R^2 为 R^a-O ，且 Y^1 为 $(CH_2)_p$ ，p=0，则 X^1 不是 SO_2 ，(iii) 如果 Z 不是 H、 OR^{14} 、 SR^{14} 或 $NR^{15}R^{16}$ ，则 X^2 必须为 SO_2 ，以及(iv) 如果 $t = 1$ ，A、B 和 Z 各为 H， X^2 为 $C=O$ 或 $C=S$ ， Y^2 为 NH， R^3 为 H 或烷基， R^1 为 H 或烷基， X^1 为 $C=O$ 或 $C=S$ ， R^4 为 H，而 Y^1 为 $(CH_2)_p$ ，p 为 0，则 R^2 不能是烷基或 R^bR^c-N 。

5. 权利要求 4 的化合物，其中 A 和 B 各为 H，而式(I)具有一种立体化学构型的按照下式(Ia)的取代基：



15

6. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、水合物、立体异构体、晶形或无定形形式、代谢物、代谢前体或前体药物，其中

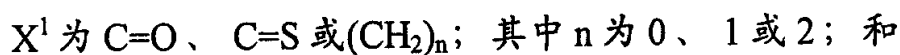
A 和 B 各为 H；

Y^2 为 $(CH_2)_q$ 、 $HC=CH$ 或乙炔基，而 q 为 0、1 或 2；

X^2 为 SO_2 ；

R^1 选自可选取代的芳基和可选取代的杂芳基；

20



Z 为 H 或 OR¹⁴。

7. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、水合物、立体异构体、晶形或无定形形式、代谢物、代

5 谢前体或前体药物, 其中

A 和 B 各为 H;

Y^2 为 $(CH_2)_q$, 而 q 为 0、1 或 2;

X^2 为 SO_2 ;

R^1 为 H 或选自苯基和萘基的可选取代的芳基;

10 X¹ 为 C=O 或 (CH₂)_n; 其中 n 为 0、1 或 2; 和

Y¹ 为(CH₂)_p、HC=CH 或乙炔基; 其中 p 为 0、1、2 或 3.

8. 权利要求 4 的化合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、水合物、立体异构体、晶形或无定形形式、代谢物、代谢前体或前体药物，其中

15 t 为 1；

A 和 B 各为 H;

Y^2 为 $(CH_2)_q$ 而 q 为 0;

X^2 为 SO_2 ;

R¹为选自苯基和萘基的可选取代的芳基;

20 X^1 为 $C=O$ 或 $(CH_2)_n$; 其中 n 为 0、1 或 2; 和

Z 为 H 或 OH; 和

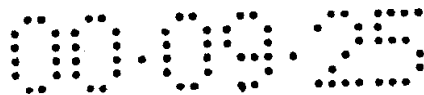
Y¹ 为 CH=CH、乙炔基或(CH₂)_p，其中 p 为 0、1、2 或 3。

9. 权利要求 8 的化合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、水合物、立体异构体、晶形或无定形形式、代谢物、代

25 谢前体或前体药物, 其中 R^3 为 H。

10. 权利要求 9 的化合物, 其中 R^1 为可选取代的苯基。

11. 药用组合物, 包含权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、水合物、立体异构体、晶形或无定



形形式、代谢物、代谢前体或前体药物以及药学上可接受的稀释剂或载体。

12. 药用组合物，包含权利要求 2 的化合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、水合物、立体异构体、晶形或无定
5 形形式、代谢物、代谢前体或前体药物以及药学上可接受的稀释剂或载体。

13. 药用组合物，包含权利要求 3 的化合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、水合物、立体异构体、晶形或无定
10 形形式、代谢物、代谢前体或前体药物以及药学上可接受的稀释剂或载体。

14. 药用组合物，包含权利要求 4 的化合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、水合物、立体异构体、晶形或无定
形形式、代谢物、代谢前体或前体药物以及药学上可接受的稀释剂或载体。

15. 药用组合物，包含权利要求 5 的化合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、水合物、立体异构体、晶形或无定
15 形形式、代谢物、代谢前体或前体药物以及药学上可接受的稀释剂或载体。

16. 药用组合物，包含权利要求 6 的化合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、水合物、立体异构体、晶形或无定
20 形形式、代谢物、代谢前体或前体药物以及药学上可接受的稀释剂或载体。

17. 药用组合物，包含权利要求 7 的化合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、水合物、立体异构体、晶形或无定
25 形形式、代谢物、代谢前体或前体药物以及药学上可接受的稀释剂或载体。

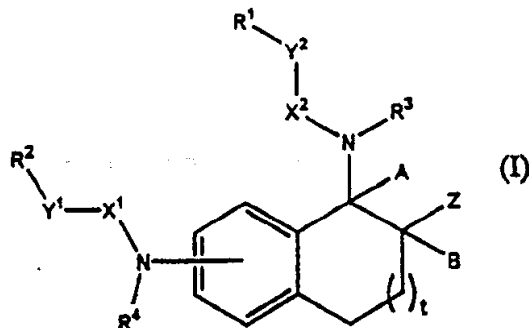
18. 药用组合物，包含权利要求 8 的化合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、水合物、立体异构体、晶形或无定

形形式、代谢物、代谢前体或前体药物以及药学上可接受的稀释剂或载体。

19. 药用组合物，包含权利要求 9 的化合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、水合物、立体异构体、晶形或无定形形式、代谢物、代谢前体或前体药物以及药学上可接受的稀释剂或载体。

20. 药用组合物，包含权利要求 10 的化合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、水合物、立体异构体、晶形或无定形形式、代谢物、代谢前体或前体药物以及药学上可接受的稀释剂或载体。

21. 抑制跨越具钾通道细胞膜的钾转运的方法，包括使具所述通道的细胞膜处于存在式(I)化合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、水合物、立体异构体、晶形或无定形形式、代谢物、代谢前体或前体药物的条件下：



15

其中 t 为 1 或 2；

A 和 B 各为 H，或合并在一起形成被取代的碳之间的键；

R^1 为 H、烷基，或选自可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基和可选取代的碳环烷基；

- 20 Y^2 为 $(CH_2)_q$ 、 $(CH_2)_wO$ 、 $HC=CH$ 、乙炔基或 NH ， w 为 0、1 或 2，而 q 为 0、1 或 2，前提是：如果 Y^2 为 $(CH_2)_q$ 且 $q=0$ ，则 R^1 不能是 H；

X^2 为 $C=O$ 、 $C=S$ 或 SO_2 ；前提是：如果 Y^2 为 $(CH_2)_wO$ ，则 X^2

不是 SO_2 ;

R^3 为 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳烷基; 可选取代的杂环、可选取代的杂环基、可选取代的碳环烷基或亚烷基-(取代的氨基);

- 5 Z 为 H、烷基、alkylenyl、亚烷基(杂环基)、亚烷基(杂芳基)、亚烷基-NHC(O)(烷基)、亚烷基-NHC(O)(芳基)、亚烷基-NHC(O)(杂环基)、亚烷基-NHC(O)(杂芳基)、亚烷基-NHC(O)-(亚烷基-杂环基)、亚烷基-NHC(O)-(杂芳烷基)、亚烷基-C(O)(烷基)、亚烷基-C(O)O(烷基)、
10 OR^{14} 、 SR^{14} 或 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$; 其中 R^{14} 选自 H、 $(\text{CH}_2)_m\text{-R}^8$ 或 $\text{C(O)-}(\text{CH}_2)_r\text{-R}^8$; m 为 1、2、3 或 4; r 为 0、1、2 或 3; R^8 为 $\text{CH}_2\text{N(R}^9)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{N(R}^9)_3\text{L}$ 或 CO_2R^9 ; 每个 R^9 独立选自 H 或烷基; L 为相反离子;
 R^{15} 为 H 或烷基; 而 R^{16} 为 H、烷基或 CO_2R^{10} , 而 R^{10} 为 H 或烷基;

- R^2 选自 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代的杂芳烷基、可选取代的
15 碳环烷基、 $\text{R}^a\text{-O-}$ 和 $\text{R}^b\text{R}^c\text{-N-}$; 其中 R^a 和 R^b 独立选自烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、
 可选取代杂芳烷基、可选取代的碳环烷基; R^c 选自 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环
 基、可选取代的杂芳烷基和可选取代的碳环烷基; 或 R^b 和 R^c 与连接
20 它们的氮一起形成杂环基;

Y^1 为 $(\text{CH}_2)_p$ 、 $\text{CHR}^{17}(\text{CH}_2)_o$ 、 HC=CH 或乙炔基; 其中 R^{17} 为烷基或选自可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基和可选取代的碳环烷基; p 为 0、1、2 或 3; 而 o 为 0、1 或 2;

X^1 为 C=O 、 C=S 、 SO_2 或 $(\text{CH}_2)_n$; 其中 n 为 0、1 或 2;

- 25 R^4 为 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳烷基; 可选取代的杂环、可选取代的杂环基、可选取代的碳环烷基或亚烷基-(取代的氨基); 且

 前提是: (i) 如果 Y^1 为 $(\text{CH}_2)_p$, p 为 0, 且 X^1 不是 $(\text{CH}_2)_n$, 则 R^2

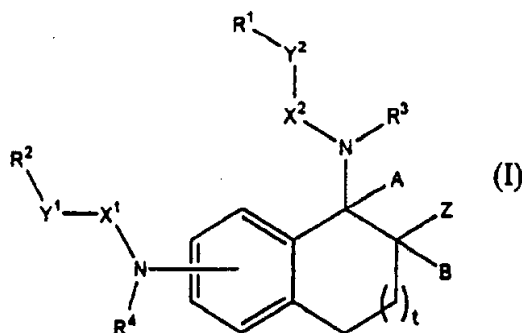
不是 H, (ii) 如果 R^2 为 R^a-O , 且 Y^1 为 $(CH_2)_p$, $p=0$, 则 X^1 不是 SO_2 , 以及(iii) 如果 Z 不是 H、 OR^{14} 、 SR^{14} 或 $NR^{15}R^{16}$, 则 X^2 必须为 SO_2 .

22. 权利要求 21 的方法, 其中所述钾通道为电压门控钾通道。

23. 权利要求 22 的方法, 其中所述钾通道选自引起心脏 I_{kur} 钾电
5 流的钾通道。

24. 权利要求 22 的方法, 其中所述钾通道为 Kv1.5。

25. 抑制跨越具钾通道细胞膜的钾转运的方法, 包括使具所述通道的细胞膜处于存在式(I)化合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、水合物、立体异构体、晶形或无定形形式、代谢物、
10 代谢前体或前体药物的条件下:



其中 t 为 1 或 2;

A 和 B 各为 H;

R^1 为 H、烷基, 或选自可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可
15 选取代的杂环基和可选取代的碳环烷基;

Y^2 为 $(CH_2)_q$ 、 $HC=CH$ 或乙炔基, 而 q 为 0、1 或 2, 前提是:

当 Y^2 为 $(CH_2)_q$ 且 $q=0$ 时, 则 R^1 不能是 H;

X^2 为 SO_2 ;

R^3 为 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代
20 的杂芳基、可选取代的杂芳烷基; 可选取代的杂环、可选取代的杂环基、可选取代的碳环烷基或亚烷基-(取代的氨基);

Z 为 H、烷基、alkylenyl、亚烷基(杂环基)、亚烷基(杂芳基)、亚烷基-NHC(O)(烷基)、亚烷基-NHC(O)(芳基)、亚烷基-NHC(O)(杂环

- 基)、亚烷基-NHC(O)(杂芳基)、亚烷基-NHC(O)-(亚烷基-杂环基)、亚
 烷基-NHC(O)-(杂芳烷基)、亚烷基-C(O)(烷基)、亚烷基-C(O)O(烷基)、
 OR¹⁴、SR¹⁴或NR¹⁵R¹⁶；其中R¹⁴选自H、(CH₂)_m-R⁸或C(O)-(CH₂)_r-
 R⁸；m为1、2、3或4；r为0、1、2或3；R⁸为CH₂N(R⁹)₂、
 5 CH₂N(R⁹)₃L或CO₂R⁹；每个R⁹独立选自H或烷基；L为相反离子；
 R¹⁵为H或烷基；而R¹⁶为H、烷基或CO₂R¹⁰，而R¹⁰为H或烷基；

R²选自H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取
 代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代的杂芳烷基、可选取代的
 碳环烷基、R^a-O-和R^bR^c-N-；其中R^a和R^b独立选自烷基、可选取代
 10 的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、
 可选取代杂芳烷基、可选取代的碳环烷基；R^c选自H、烷基、可选取
 代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环
 基、可选取代的杂芳烷基和可选取代的碳环烷基；或R^b和R^c与连接
 它们的氮一起形成杂环基；

- 15 Y¹为(CH₂)_p、CHR¹⁷(CH₂)_o、HC=CH或乙炔基；其中R¹⁷为烷基
 或选自可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基和可
 选取代的碳环烷基；p为0、1、2或3；而o为0、1或2；

X¹为C=O、C=S或(CH₂)_n；其中n为0、1或2；

- 20 R⁴为H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代
 的杂芳基、可选取代的杂芳烷基；可选取代的杂环、可选取代的杂环
 基、可选取代的碳环烷基或亚烷基-(取代的氨基)；且

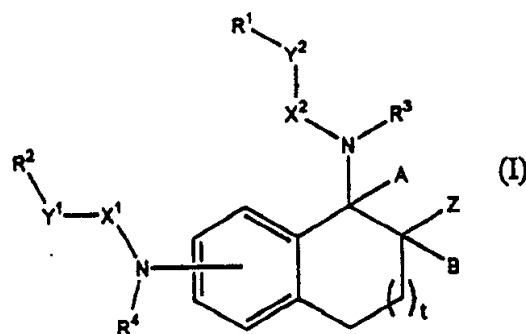
前提是：(i) 当Y¹为(CH₂)_p，p为0，且X¹不是(CH₂)_n时，则R²
 不是H，以及(ii) 如果R²为R^a-O，且Y¹为(CH₂)_p，p=0，则X¹不是
 SO₂。

- 25 26. 权利要求25的方法，其中所述钾通道为电压门控钾通道。

27. 权利要求26的方法，其中所述钾通道选自引起心脏I_{Kur}钾电
 流的钾通道。

28. 权利要求26的方法，其中所述钾通道为Kv1.5。

29. 抑制跨越具钾通道细胞膜的钾转运的方法, 包括使具所述通道的细胞膜处于存在式(I)化合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、水合物、立体异构体、晶形或无定形形式、代谢物、代谢前体或前体药物的条件下:



5

其中 t 为 1 或 2;

A 和 B 各为 H;

R^1 为 H、烷基, 或选自可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基和可选取代的碳环烷基;

10 Y^2 为 $(CH_2)_q$, 而 q 为 0、1 或 2, 前提是: 当 $q=0$ 时, 则 R^1 不能是 H;

X^2 为 SO_2 ;

R^3 为 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳烷基; 可选取代的杂环、可选取代的杂环基、可选取代的碳环烷基或亚烷基-(取代的氨基);

15 Z 为 H、烷基、alkylenyl、亚烷基(杂环基)、亚烷基(杂芳基)、亚烷基-NHC(O)(烷基)、亚烷基-NHC(O)(芳基)、亚烷基-NHC(O)(杂环基)、亚烷基-NHC(O)(杂芳基)、亚烷基-NHC(O)-(亚烷基-杂环基)、亚烷基-NHC(O)-(杂芳烷基)、亚烷基-C(O)(烷基)、亚烷基-C(O)O(烷基)、
20 OR^{14} 、 SR^{14} 或 $NR^{15}R^{16}$; 其中 R^{14} 选自 H、 $(CH_2)_m-R^8$ 或 $C(O)-(CH_2)_r-R^8$; m 为 1、2、3 或 4; r 为 0、1、2 或 3; R^8 为 $CH_2N(R^9)_2$ 、 $CH_2N(R^9)_3L$ 或 CO_2R^9 ; 每个 R^9 独立选自 H 或烷基; L 为相反离子; R^{15} 为 H 或烷基; 而 R^{16} 为 H、烷基或 CO_2R^{10} , 而 R^{10} 为 H 或烷基;

- R^2 选自 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代的杂芳烷基、可选取代的碳环烷基、 R^a-O- 和 R^bR^c-N- ；其中 R^a 和 R^b 独立选自烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代杂芳烷基、可选取代的碳环烷基； R^c 选自 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代的杂芳烷基和可选取代的碳环烷基；或 R^b 和 R^c 与连接它们的氮一起形成杂环基；

- Y^1 为 $(CH_2)_p$ 、 $CHR^{17}(CH_2)_o$ 、 $HC=CH$ 或乙炔基；其中 R^{17} 为烷基或选自可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基和可选取代的碳环烷基； p 为 0、1、2 或 3；而 o 为 0、1 或 2；

X^1 为 $C=O$ 或 $(CH_2)_n$ ；其中 n 为 0、1 或 2；

- R^4 为 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳烷基；可选取代的杂环、可选取代的杂环基、可选取代的碳环烷基或亚烷基-(取代的氨基)；且

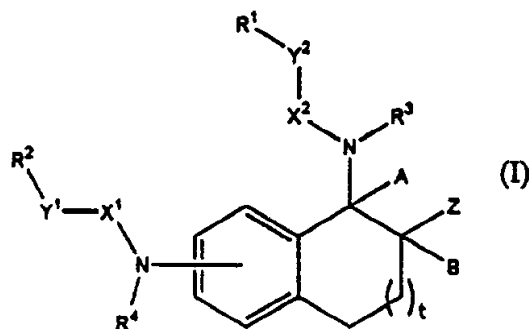
前提是：当 Y^1 为 $(CH_2)_p$ ，而 p 为 0 时，则 R^2 不是 H。

30. 权利要求 29 的方法，其中所述钾通道为电压门控钾通道。

31. 权利要求 30 的方法，其中所述钾通道选自引起心脏 I_{Kur} 钾电流的钾通道。

- 20 32. 权利要求 30 的方法，其中所述钾通道为 $Kv1.5$ 。

33. 抑制跨越具钾通道细胞膜的钾转运的方法，包括使具所述通道的细胞膜处于存在式(I)化合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、水合物、立体异构体、晶形或无定形形式、代谢物、代谢前体或前体药物的条件下：



其中 t 为 1;

A 和 B 各为 H ;

R^1 为烷基, 或选自可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基和可选取代的碳环烷基;

Y^2 为 $(CH_2)_q$, 而 q 为 0;

X^2 为 SO_2 ;

R^3 为 H 、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳烷基; 可选取代的杂环、可选取代的杂环基、可选取代的碳环烷基或亚烷基-(取代的氨基);

Z 为 H 、烷基、alkylenyl、亚烷基(杂环基)、亚烷基(杂芳基)、亚烷基-NHC(O)(烷基)、亚烷基-NHC(O)(芳基)、亚烷基-NHC(O)(杂环基)、亚烷基-NHC(O)(杂芳基)、亚烷基-NHC(O)-(亚烷基-杂环基)、亚烷基-NHC(O)-(杂芳烷基)、亚烷基-C(O)(烷基)、亚烷基-C(O)O(烷基)、 OR^{14} 、 SR^{14} 或 $NR^{15}R^{16}$; 其中 R^{14} 选自 H 、 $(CH_2)_m-R^8$ 或 $C(O)-(CH_2)_r-R^8$; m 为 1、2、3 或 4; r 为 0、1、2 或 3; R^8 为 $CH_2N(R^9)_2$ 、 $CH_2N(R^9)_3L$ 或 CO_2R^9 ; 每个 R^9 独立选自 H 或烷基; L 为相反离子; R^{15} 为 H 或烷基; 而 R^{16} 为 H 、烷基或 CO_2R^{10} , 而 R^{10} 为 H 或烷基;

R^2 选自 H 、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代的杂芳烷基、可选取代的碳环烷基、 R^a-O- 和 R^bR^c-N- ; 其中 R^a 和 R^b 独立选自烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代杂芳烷基、可选取代的碳环烷基; R^c 选自 H 、烷基、可选取

代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代的杂芳烷基和可选取代的碳环烷基；或 R^b 和 R^c 与连接它们的氮一起形成杂环基；

- 5 Y^1 为 $(CH_2)_p$ 、 $CHR^{17}(CH_2)_o$ 、 $HC=CH$ 或乙炔基；其中 R^{17} 为烷基或选自可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基和可选取代的碳环烷基； p 为 0、1、2 或 3；而 o 为 0、1 或 2；

X^1 为 $C=O$ 或 $(CH_2)_n$ ；其中 n 为 0、1 或 2；

- 10 R^4 为 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳烷基；可选取代的杂环、可选取代的杂环基、可选取代的碳环烷基或亚烷基-(取代的氨基)；且

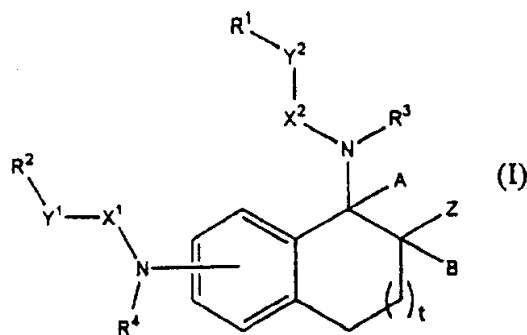
前提是：当 Y^1 为 $(CH_2)_p$ ，而 p 为 0 时，则 R^2 不是 H。

34. 权利要求 33 的方法，其中所述钾通道为电压门控钾通道。

35. 权利要求 34 的方法，其中所述钾通道选自引起心脏 I_{Kur} 钾电流的钾通道。

- 15 36. 权利要求 34 的方法，其中所述钾通道为 Kv1.5。

37. 治疗心律失常的方法，包括给予其需要患者药用有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、水合物、立体异构体、晶形或无定形式、代谢物、代谢前体或前体药物：



- 20 其中 t 为 1 或 2；

A 和 B 各为 H，或合并在一起形成被取代的碳之间的键；

R^1 为 H、烷基，或选自可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基和可选取代的碳环烷基；

Y^2 为 $(CH_2)_q$ 、 $(CH_2)_wO$ 、 $HC=CH$ 、乙炔基或 NH ， w 为 0、1 或 2，而 q 为 0、1 或 2，前提是：如果 Y^2 为 $(CH_2)_q$ 且 $q=0$ ，则 R^1 不能是 H ；

X^2 为 $C=O$ 、 $C=S$ 或 SO_2 ；前提是：如果 Y^2 为 $(CH_2)_wO$ ，则 X^2 不是 SO_2 ；

R^3 为 H 、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳烷基；可选取代的杂环、可选取代的杂环基、可选取代的碳环烷基或亚烷基-(取代的氨基)；

Z 为 H 、烷基、alkyenylyl、亚烷基(杂环基)、亚烷基(杂芳基)、亚烷基-NHC(O)(烷基)、亚烷基-NHC(O)(芳基)、亚烷基-NHC(O)(杂环基)、亚烷基-NHC(O)(杂芳基)、亚烷基-NHC(O)-(亚烷基-杂环基)、亚烷基-NHC(O)-(杂芳烷基)、亚烷基-C(O)(烷基)、亚烷基-C(O)O(烷基)、 OR^{14} 、 SR^{14} 或 $NR^{15}R^{16}$ ；其中 R^{14} 选自 H 、 $(CH_2)_m-R^8$ 或 $C(O)-(CH_2)_r-R^8$ ； m 为 1、2、3 或 4； r 为 0、1、2 或 3； R^8 为 $CH_2N(R^9)_2$ 、 $CH_2N(R^9)_3L$ 或 CO_2R^9 ；每个 R^9 独立选自 H 或烷基； L 为相反离子； R^{15} 为 H 或烷基；而 R^{16} 为 H 、烷基或 CO_2R^{10} ，而 R^{10} 为 H 或烷基；

R^2 选自 H 、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代的杂芳烷基、可选取代的碳环烷基、 R^a-O- 和 R^bR^c-N- ；其中 R^a 和 R^b 独立选自烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代杂芳烷基和可选取代的碳环烷基； R^c 选自 H 、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代的杂芳烷基和可选取代的碳环烷基；或 R^b 和 R^c 与连接它们的氮一起形成杂环基；

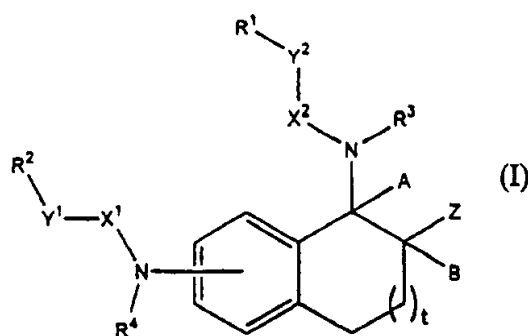
Y^1 为 $(CH_2)_p$ 、 $CHR^{17}(CH_2)_o$ 、 $HC=CH$ 或乙炔基；其中 R^{17} 为烷基或选自可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基和可选取代的碳环烷基； p 为 0、1、2 或 3；而 o 为 0、1 或 2；

X^1 为 $C=O$ 、 $C=S$ 、 SO_2 或 $(CH_2)_n$ ；其中 n 为 0、1 或 2；

R^4 为 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳烷基；可选取代的杂环、可选取代的杂环基、可选取代的碳环烷基或亚烷基-(取代的氨基)；且

- 前提是：(i) 如果 Y^1 为 $(CH_2)_p$ ， p 为 0，且 X^1 不是 $(CH_2)_n$ ，则 R^2 不是 H，(ii) 如果 R^2 为 R^a-O ，且 Y^1 为 $(CH_2)_p$ ， $p=0$ ，则 X^1 不是 SO_2 ，以及(iii) 如果 Z 不是 H、 OR^{14} 、 SR^{14} 或 $NR^{15}R^{16}$ ，则 X^2 必须为 SO_2 。

38. 治疗心律失常的方法，包括给予其需要患者药用有效量的式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、水合物、立体异构体、晶形或无定形形式、代谢物、代谢前体或前体药物：



10

其中 t 为 1 或 2；

A 和 B 各为 H；

R^1 为 H、烷基，或选自可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基和可选取代的碳环烷基；

- 15 Y^2 为 $(CH_2)_q$ 、 $HC=CH$ 或乙炔基，而 q 为 0、1 或 2，前提是：如果 Y^2 为 $(CH_2)_q$ 且 $q=0$ 时，则 R^1 不能是 H；

X^2 为 SO_2 ；

- 20 R^3 为 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳烷基；可选取代的杂环、可选取代的杂环基、可选取代的碳环烷基或亚烷基-(取代的氨基)；

Z 为 H、烷基、alkylenyl、亚烷基(杂环基)、亚烷基(杂芳基)、亚烷基-NHC(O)(烷基)、亚烷基-NHC(O)(芳基)、亚烷基-NHC(O)(杂环基)、亚烷基-NHC(O)(杂芳基)、亚烷基-NHC(O)-(亚烷基-杂环基)、亚

烷基-NHC(O)-(杂芳烷基)、亚烷基-C(O)(烷基)、亚烷基-C(O)O(烷基)、
 OR¹⁴、SR¹⁴或NR¹⁵R¹⁶；其中R¹⁴选自H、(CH₂)_m-R⁸或C(O)-(CH₂)_r-
 R⁸；m为1、2、3或4；r为0、1、2或3；R⁸为CH₂N(R⁹)₂、
 CH₂N(R⁹)₃L或CO₂R⁹；每个R⁹独立选自H或烷基；L为相反离子；
 5 R¹⁵为H或烷基；而R¹⁶为H、烷基或CO₂R¹⁰，而R¹⁰为H或烷基；

R²选自H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代的杂芳烷基、可选取代的碳环烷基、R^a-O-和R^bR^c-N-；其中R^a和R^b独立选自烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、
 10 可选取代杂芳烷基、可选取代的碳环烷基；R^c选自H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代的杂芳烷基和可选取代的碳环烷基；或R^b和R^c与连接它们的氮一起形成杂环基；

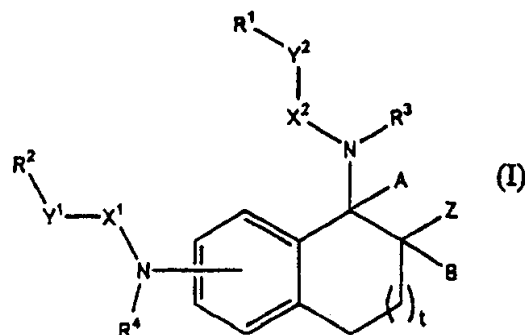
Y¹为(CH₂)_p、CHR¹⁷(CH₂)_o、HC=CH或乙炔基；其中R¹⁷为烷基
 15 或选自可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基和可选取代的碳环烷基；p为0、1、2或3；而o为0、1或2；

X¹为C=O、C=S或(CH₂)_n；其中n为0、1或2；

R⁴为H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳烷基；可选取代的杂环、可选取代的杂环
 20 基、可选取代的碳环烷基或亚烷基-(取代的氨基)；且

前提是：(i) 当Y¹为(CH₂)_p，p为0，且X¹不是(CH₂)_n时，R²不是H，以及(ii) 如果R²为R^a-O，且Y¹为(CH₂)_p，p=0，则X¹不是SO₂。

39. 治疗心律失常的方法，包括给予其需要患者药用有效量的式
 25 (III)化合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、水合物、立体异构体、晶形或无定形形式、代谢物、代谢前体或前体药物：



其中 t 为 1 或 2；

A 和 B 各为 H；

R^1 为 H、烷基，或选自可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基和可选取代的碳环烷基；

Y^2 为 $(CH_2)_q$ ，而 q 为 0、1 或 2，前提是：如果当 $q=0$ 时，则 R^1 不能是 H；

X^2 为 SO_2 ；

R^3 为 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳烷基；可选取代的杂环、可选取代的杂环基、可选取代的碳环烷基或亚烷基-(取代的氨基)；

Z 为 H、烷基、alkylenyl、亚烷基(杂环基)、亚烷基(杂芳基)、亚烷基-NHC(O)(烷基)、亚烷基-NHC(O)(芳基)、亚烷基-NHC(O)(杂环基)、亚烷基-NHC(O)(杂芳基)、亚烷基-NHC(O)-(亚烷基-杂环基)、亚烷基-NHC(O)-(杂芳烷基)、亚烷基-C(O)(烷基)、亚烷基-C(O)O(烷基)、 OR^{14} 、 SR^{14} 或 $NR^{15}R^{16}$ ；其中 R^{14} 选自 H、 $(CH_2)_m-R^8$ 或 $C(O)-(CH_2)_r-R^8$ ； m 为 1、2、3 或 4； r 为 0、1、2 或 3； R^8 为 $CH_2N(R^9)_2$ 、 $CH_2N(R^9)_3L$ 或 CO_2R^9 ；每个 R^9 独立选自 H 或烷基；L 为相反离子； R^{15} 为 H 或烷基；而 R^{16} 为 H、烷基或 CO_2R^{10} ，而 R^{10} 为 H 或烷基；

R^2 选自 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代的杂芳烷基、可选取代的碳环烷基、 R^a-O- 和 R^bR^c-N- ；其中 R^a 和 R^b 独立选自烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、

可选取代杂芳烷基和可选取代的碳环烷基; R^c 选自 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代的杂芳烷基和可选取代的碳环烷基; 或 R^b 和 R^c 与连接它们的氮一起形成杂环基;

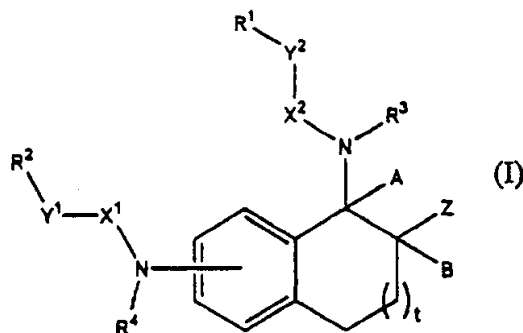
- 5 Y^1 为 $(CH_2)_p$ 、 $CHR^{17}(CH_2)_o$ 、 $HC=CH$ 或乙炔基; 其中 R^{17} 为烷基或选自可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基和可选取代的碳环烷基; p 为 0、1、2 或 3; 而 o 为 0、1 或 2;

X^1 为 $C=O$ 或 $(CH_2)_n$; 其中 n 为 0、1 或 2;

- 10 R^4 为 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳烷基; 可选取代的杂环、可选取代的杂环基、可选取代的碳环烷基或亚烷基-(取代的氨基); 且

前提是: 当 Y^1 为 $(CH_2)_p$, 而 p 为 0 时, R^2 不是 H。

40. 治疗心律失常的方法, 包括给予其需要患者药用有效量的式 (IV) 化合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、水合物、立体异构体、晶形或无定形形式、代谢物、代谢前体或前体药物:



其中 t 为 1;

A 和 B 各为 H;

- 20 R^1 为烷基或选自可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基和可选取代的碳环烷基;

Y^2 为 $(CH_2)_q$, 而 q 为 0;

X^2 为 SO_2 ;

R^3 为 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳烷基；可选取代的杂环、可选取代的杂环基、可选取代的碳环烷基或亚烷基-(取代的氨基)；

Z 为 H、烷基、alkyenylyl、亚烷基(杂环基)、亚烷基(杂芳基)、亚
5 烷基-NHC(O)(烷基)、亚烷基-NHC(O)(芳基)、亚烷基-NHC(O)(杂环
基)、亚烷基-NHC(O)(杂芳基)、亚烷基-NHC(O)-(亚烷基-杂环基)、亚
烷基-NHC(O)-(杂芳烷基)、亚烷基-C(O)(烷基)、亚烷基-C(O)O(烷基)、
OR¹⁴、SR¹⁴或NR¹⁵R¹⁶；其中R¹⁴选自H、(CH₂)_m-R⁸或C(O)-(CH₂)_r-
R⁸；m为1、2、3或4；r为0、1、2或3；R⁸为CH₂N(R⁹)₂、
10 CH₂N(R⁹)₃L或CO₂R⁹；每个R⁹独立选自H或烷基；L为相反离子；
R¹⁵为H或烷基；而R¹⁶为H、烷基或CO₂R¹⁰，而R¹⁰为H或烷基；

R²选自H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代的杂芳烷基、可选取代的碳环烷基、R^a-O-和R^bR^c-N-；其中R^a和R^b独立选自烷基、可选取代
15 的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、
可选取代杂芳烷基和可选取代的碳环烷基；R^c选自H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环
基、可选取代的杂芳烷基和可选取代的碳环烷基；或R^b和R^c与连接
它们的氮一起形成杂环基；

20 Y¹为(CH₂)_p、CHR¹⁷(CH₂)_o、HC=CH或乙炔基；其中R¹⁷为烷基
或选自可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基和可
选取代的碳环烷基；p为0、1、2或3；而o为0、1或2；

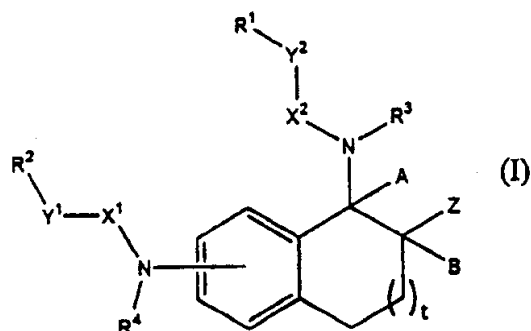
X¹为C=O或(CH₂)_n；其中n为0、1或2；

R⁴为H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代
25 的杂芳基、可选取代的杂芳烷基；可选取代的杂环、可选取代的杂环
基、可选取代的碳环烷基或亚烷基-(取代的氨基)；且

前提是：当Y¹为(CH₂)_p，而p为0时，R²不是H。

41. 式(I)化合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯

合物、水合物、立体异构体、晶形或无定形形式、代谢物、代谢前体或前体药物:



其中 t 为 1 或 2;

5 A 和 B 各为 H, 或合并在一起形成被取代的碳之间的键;

R^1 为 H、烷基, 或选自可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基和可选取代的碳环烷基; 前提是: 当 R^1 为可选取代的芳基时, 则 R^1 不是二烷氧基苯基;

10 Y^2 为 $(CH_2)_q$ 、 $HC=CH$ 、乙炔基或 NH , w 为 0、1 或 2, 而 q 为 0、1 或 2, 前提是: 如果 Y^2 为 $(CH_2)_q$ 且 $q=0$, 则 R^1 不能是 H;

X^2 为 SO_2 ;

R^3 为 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳烷基; 可选取代的杂环、可选取代的杂环基、可选取代的碳环烷基或亚烷基-(取代的氨基);

15 Z 为 H、烷基、alkylenyl、亚烷基(杂环基)、亚烷基(杂芳基)、亚烷基-NHC(O)(烷基)、亚烷基-NHC(O)(芳基)、亚烷基-NHC(O)(杂环基)、亚烷基-NHC(O)(杂芳基)、亚烷基-NHC(O)-(亚烷基-杂环基)、亚烷基-NHC(O)-(杂芳烷基)、亚烷基-C(O)(烷基)、亚烷基-C(O)O(烷基)、 OR^{14} 、 SR^{14} 或 $NR^{15}R^{16}$; 其中 R^{14} 选自 H、 $(CH_2)_m-R^8$ 或 $C(O)-(CH_2)_r-$
20 R^8 ; m 为 1、2、3 或 4; r 为 0、1、2 或 3; R^8 为 $CH_2N(R^9)_2$ 、 $CH_2N(R^9)_3L$ 或 CO_2R^9 ; 每个 R^9 独立选自 H 或烷基; L 为相反离子; R^{15} 为 H 或烷基; 而 R^{16} 为 H、烷基或 CO_2R^{10} , 而 R^{10} 为 H 或烷基;

R^2 选自 H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取

- 代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代的杂芳烷基、可选取代的碳环烷基、 R^a-O- 和 R^bR^c-N- ；其中 R^a 和 R^b 独立选自烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代杂芳烷基和可选取代的碳环烷基； R^c 选自H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代的杂芳烷基和可选取代的碳环烷基；或 R^b 和 R^c 与连接它们的氮一起形成杂环基；

- Y^1 为 $(CH_2)_p$ 、 $CHR^{17}(CH_2)_o$ 、 $HC=CH$ 或乙炔基；其中 R^{17} 为烷基或选自可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基和可选取代的碳环烷基； p 为0、1、2或3；而 o 为0、1或2；

X^1 为 $C=O$ 、 $C=S$ 、 SO_2 或 $(CH_2)_n$ ；其中 n 为0、1或2；

R^4 为H、烷基、可选取代的芳基、可选取代的芳烷基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂芳烷基；可选取代的杂环、可选取代的杂环基、可选取代的碳环烷基或亚烷基-(取代的氨基)；且

- 前提是：(i) 如果 Y^1 为 $(CH_2)_p$ ， p 为0，且 X^1 不是 $(CH_2)_n$ ，则 R^2 不是H；(ii) 如果 R^2 为 R^a-O ，且 Y^1 为 $(CH_2)_p$ ， $p=0$ ，则 X^1 不是 SO_2 。