



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109562085 A

(43)申请公布日 2019.04.02

(21)申请号 201680043465.2

(22)申请日 2016.06.10

(30)优先权数据

62/174,983 2015.06.12 US

62/194,084 2015.07.17 US

62/236,562 2015.10.02 US

62/263,967 2015.12.07 US

62/278,198 2016.01.13 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.01.24

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/037090 2016.06.10

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/201373 EN 2016.12.15

(71)申请人 阿速万科学有限责任公司

地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 劳伦斯·蒂姆·弗里德霍夫

尚卡尔·拉马斯瓦米 文延东

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

代理人 高瑜 郑霞

(51)Int.Cl.

A61K 31/17(2006.01)

A61K 31/415(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

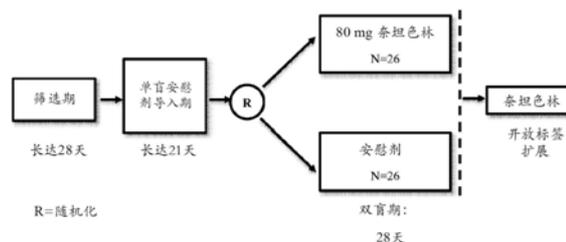
权利要求书4页 说明书147页 附图1页

(54)发明名称

用于预防和治疗REM睡眠行为障碍的二芳基和芳基杂芳基脲衍生物

(57)摘要

本发明涉及调节5-HT<sub>2A</sub>血清素受体活性的某些具有式(I)的吡唑衍生物及其药物组合物,以及它们用于治疗REM睡眠行为障碍的用途。



1. 一种用于在有需要的受试者中预防和/或治疗REM睡眠行为障碍、特发性REM睡眠行为障碍、或其组合的方法,所述方法包括向所述受试者给予治疗有效量的5-HT<sub>2A</sub>反向激动剂。

2. 如权利要求1所述的方法,其中所述5-HT<sub>2A</sub>反向激动剂选自奈坦色林,匹莫范色林,普凡色林,依利色林,氟利色林,格来色林,凯坦色林,利坦色林,氯氮平,或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物。

3. 如权利要求2所述的方法,其中所述5-HT<sub>2A</sub>反向激动剂是奈坦色林或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物。

4. 如权利要求3所述的方法,其中所述奈坦色林或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物选自下组,所述组由以下各项组成:1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲的形式I、1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲的形式II及其组合。

5. 如权利要求3所述的方法,其中奈坦色林或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物的治疗有效量是从10mg至约160mg。

6. 如权利要求3所述的方法,其中奈坦色林或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物的治疗有效量是约10mg、20mg、约40mg、80mg、或约160mg。

7. 如权利要求3所述的方法,其中奈坦色林的治疗有效量是约10mg、20mg、约40mg、80mg、或约160mg。

8. 如权利要求3所述的方法,其中奈坦色林的治疗有效量是约10mg。

9. 如权利要求3所述的方法,其中奈坦色林的治疗有效量是约20mg。

10. 如权利要求3所述的方法,其中奈坦色林的治疗有效量是约40mg。

11. 如权利要求3所述的方法,其中奈坦色林的治疗有效量是约80mg。

12. 如权利要求3所述的方法,其中奈坦色林的治疗有效量是约160mg。

13. 如权利要求1所述的方法,其中所述治疗有效量的所述5-HT<sub>2A</sub>反向激动剂是每天给予一次、每天给予两次、每天给予三次、或每天给予四次。

14. 如权利要求1所述的方法,其中所述5-HT<sub>2A</sub>反向激动剂被配置成用于即释、用于缓释、用于延迟释放、或其任何组合。

15. 如权利要求1所述的方法,其中所述5-HT<sub>2A</sub>反向激动剂是在药物组合物中,并且其中所述药物组合物被配制为用于口服给予。

16. 如权利要求1所述的方法,其中所述治疗有效量的所述5-HT<sub>2A</sub>反向激动剂是每天在早晨给予约一次、每天给予两次、或每天在所述受试者睡前约1小时给予一次。

17. 如权利要求1所述的方法,其中所述受试者是人。

18. 如权利要求17所述的方法,其中所述人是被诊断为患有选自以下项的病症的成人:可能的路易体痴呆、路易体痴呆、帕金森病痴呆、帕金森病、多系统萎缩症、阿尔茨海默病、血管性痴呆、痴呆、轻度认知损害、帕金森病精神病、阿尔茨海默病精神病、睡眠障碍、失眠及其任何组合。

19. 如权利要求17所述的方法,其中所述人被诊断为同时患有REM睡眠行为障碍、特发性REM睡眠行为障碍、或其组合,以及选自可能的路易体痴呆、帕金森病痴呆、帕金森病、多系统萎缩症、轻度认知损害、帕金森病精神病、阿尔茨海默病精神病、睡眠障碍、失眠及其组

合的病症。

20. 如权利要求17所述的方法,其中所述人具有大于或等于约18的简易精神状态检查分数。

21. 如权利要求17所述的方法,其中所述人是被诊断为患有与路易体痴呆相关联的REM睡眠行为障碍的成人。

22. 如权利要求17所述的方法,其中所述人是50-85岁且含50岁和85岁的成人。

23. 如权利要求17所述的方法,其中所述人经历过REM睡眠行为障碍的频繁发作。

24. 如权利要求17所述的方法,其中所述人经历过REM睡眠行为障碍的发作。

25. 如权利要求17所述的方法,其中所述人在一周的至少三至四天内经历过REM睡眠行为障碍的发作。

26. 如权利要求1所述的方法,其中所述受试者同时接受治疗有效量的至少一种另外的治疗剂,所述至少一种另外的治疗剂选自下组,所述组由以下各项组成:褪黑激素、喹硫平、氯硝西洋、左旋多巴、卡比多巴、抗帕金森病药、乙酰胆碱酯酶抑制剂、NMDA受体拮抗剂、及其组合。

27. 如权利要求26所述的方法,其中所述抗帕金森病药选自MAO-B抑制剂、COMT抑制剂、多巴胺激动剂或其任何组合。

28. 如权利要求26所述的方法,其中所述乙酰胆碱酯酶抑制剂选自下组,所述组由以下各项组成:多奈哌齐,利凡斯的明,加兰他敏,及其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物或溶剂化物。

29. 如权利要求26所述的方法,其中所述乙酰胆碱酯酶抑制剂是多奈哌齐或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物。

30. 如权利要求26所述的方法,其中所述乙酰胆碱酯酶抑制剂是利凡斯的明或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物。

31. 如权利要求26所述的方法,其中所述乙酰胆碱酯酶抑制剂是加兰他敏或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物。

32. 如权利要求26所述的方法,其中NMDA受体拮抗剂选自下组,所述组由以下各项组成:美金刚,金刚烷胺,氯胺酮,及其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物或溶剂化物。

33. 如权利要求32所述的方法,其中所述NMDA受体拮抗剂是美金刚或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物。

34. 如权利要求26所述的方法,其中所述NMDA受体拮抗剂是金刚烷胺或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物。

35. 如权利要求1所述的方法,其中治疗有效量的5-HT<sub>2A</sub>反向激动剂的给予导致对REM睡眠行为障碍、特发性REM睡眠行为障碍、或其组合的治疗和/或预防。

36. 如权利要求1所述的方法,其中治疗或预防导致REM睡眠行为障碍发作的频率、严重性、或其组合的降低。

37. 如权利要求1所述的方法,其中治疗或预防导致每个睡眠时期异常的发声和运动行为的频率的减少。

38. 如权利要求1所述的方法,其中治疗导致每个睡眠时期噩梦内容的量的减少。

39. 如权利要求1所述的方法,其中治疗或预防导致在睡眠时期期间降低对所述受试者

的伤害的可能性或伤害。

40. 如权利要求1所述的方法,其中治疗或预防导致伴侣睡眠质量的提高。

41. 如权利要求1所述的方法,其中治疗或预防导致主观睡眠质量、客观睡眠量度、或其组合的改善。

42. 如权利要求1所述的方法,其中治疗或预防导致关于REM睡眠行为障碍整体变化的临床医生评估的改善。

43. 如权利要求1所述的方法,其中治疗或预防导致REM睡眠行为障碍行为的频率的减少。

44. 如权利要求43所述的方法,其中REM睡眠行为障碍行为选自下组,所述组由以下各项组成:发声、简单和复杂的运动行为、及其任何组合。

45. 如权利要求1所述的方法,其中治疗或预防导致REM睡眠行为障碍行为的严重性的降低。

46. 如权利要求1所述的方法,其中治疗或预防导致每周对受试者或床伴有伤害行为的夜晚数量的减少。

47. 如权利要求46所述的方法,其中伤害行为选自下组,所述组由以下各项组成:发声、简单和复杂的运动行为、及其任何组合。

48. 如权利要求1所述的方法,其中治疗或预防导致每周噩梦的数量的减少。

49. 如权利要求1所述的方法,其中治疗或预防导致所述受试者的简易精神状态检查分数的改善。

50. 一种用于在有需要的受试者中预防和/或治疗REM睡眠行为障碍、特发性REM睡眠行为障碍、或其组合的方法,所述方法包括向所述受试者给予每日剂量为约40mg的奈坦色林。

51. 如权利要求50所述的方法,其中所述每日剂量为约40mg的奈坦色林是每天给予一次、每天给予两次、每天给予三次或每天给予四次。

52. 如权利要求50所述的方法,其中所述受试者被诊断为同时患有REM睡眠行为障碍、特发性REM睡眠行为障碍、或其组合,以及选自可能的路易体痴呆、帕金森病痴呆、帕金森病、多系统萎缩症、轻度认知损害、帕金森病精神病、阿尔茨海默病精神病、睡眠障碍、失眠及其组合的病症。

53. 一种用于在有需要的受试者中预防和/或治疗REM睡眠行为障碍、特发性REM睡眠行为障碍、或其组合的方法,所述方法包括向所述受试者给予每日口服剂量为约40mg的奈坦色林。

54. 如权利要求53所述的方法,其中所述每日剂量为约40mg的奈坦色林是每天给予一次、每天给予两次、每天给予三次或每天给予四次。

55. 如权利要求53所述的方法,其中所述受试者被诊断为同时患有REM睡眠行为障碍、特发性REM睡眠行为障碍、或其组合,以及选自可能的路易体痴呆、帕金森病痴呆、帕金森病、多系统萎缩症、轻度认知损害、帕金森病精神病、阿尔茨海默病精神病、睡眠障碍、失眠及其组合的病症。

56. 一种用于在有需要的受试者中预防和/或治疗REM睡眠行为障碍、特发性REM睡眠行为障碍、或其组合的方法,所述方法包括向所述受试者给予每日剂量为约80mg的奈坦色林。

57. 如权利要求56所述的方法,其中所述每日剂量为约80mg的奈坦色林是每天给予一

次、每天给予两次、每天给予三次或每天给予四次。

58. 如权利要求56所述的方法,其中所述受试者被诊断为同时患有REM睡眠行为障碍、特发性REM睡眠行为障碍、或其组合,以及选自可能的路易体痴呆、帕金森病痴呆、帕金森病、多系统萎缩症、轻度认知损害、帕金森病精神病、阿尔茨海默病精神病、睡眠障碍、失眠及其组合的病症。

59. 一种用于在有需要的受试者中预防和/或治疗REM睡眠行为障碍、特发性REM睡眠行为障碍、或其组合的方法,所述方法包括向所述受试者给予每日口服剂量为约80mg的奈坦色林。

60. 如权利要求59所述的方法,其中所述每日剂量为约80mg的奈坦色林是每天给予一次、每天给予两次、每天给予三次或每天给予四次。

61. 如权利要求59所述的方法,其中所述受试者是被诊断为患有选自以下项的病症的成人:可能的路易体痴呆、路易体痴呆、帕金森病痴呆、帕金森病、多系统萎缩症、阿尔茨海默病、血管性痴呆、痴呆、轻度认知损害、帕金森病精神病、阿尔茨海默病精神病、睡眠障碍、失眠及其任何组合。

62. 一种用于在有需要的受试者中预防和/或治疗REM睡眠行为障碍、特发性REM睡眠行为障碍、或其组合的方法,所述方法包括向所述受试者给予约40mg剂量的奈坦色林持续第一时间段,随后向所述受试者给予约80mg剂量的奈坦色林持续第二时间段。

63. 如权利要求62所述的方法,其中所述受试者是被诊断为患有选自以下项的病症的成人:可能的路易体痴呆、路易体痴呆、帕金森病痴呆、帕金森病、多系统萎缩症、阿尔茨海默病、血管性痴呆、痴呆、轻度认知损害、帕金森病精神病、阿尔茨海默病精神病、睡眠障碍、失眠及其任何组合。

## 用于预防和治疗REM睡眠行为障碍的二芳基和芳基杂芳基脲衍生物

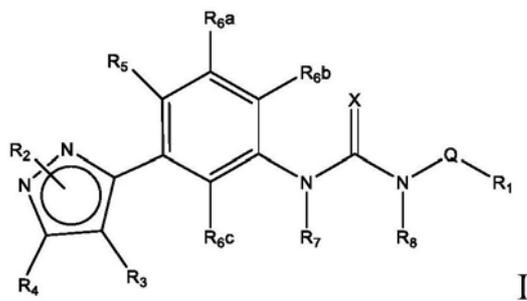
### 相关申请的交叉引用

[0001] 本申请根据35U.S.C.119(e)要求以下项的优先权权益:2015年6月12日提交的美国临时申请号62/174,983、2015年7月17日提交的美国临时申请号62/194,084、2015年10月2日提交的美国临时申请号62/236,562、2015年12月7日提交的美国临时申请号62/263,967和2016年1月13日提交的美国临时申请号62/278,198,这些申请的披露通过引用以其全文结合在此。

### 发明内容

[0002] 本发明涉及调节5-HT<sub>2A</sub>血清素受体的活性的某些具有式(I)的二芳基和芳基杂芳基脲衍生物及其药物组合物。化合物及其药物组合物针对在快速眼动(REM)睡眠行为障碍的预防或治疗中有用的方法。

[0003] 本发明的一个方面涵盖如式I中所示的某些二芳基和芳基杂芳基脲衍生物:



或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物;

其中:

i) R<sub>1</sub>是各自任选地被各自独立地选自下组的R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>、和R<sub>15</sub>取代的芳基或杂芳基,所述组由以下各项组成:C<sub>1-6</sub>酰基、C<sub>1-6</sub>酰氧基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基甲酰胺、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰胺、C<sub>1-6</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷基硫基、C<sub>1-6</sub>烷基脲基、氨基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、C<sub>2-8</sub>二烷基氨基、C<sub>1-6</sub>烷基亚氨基、羰基-C<sub>1-6</sub>-烷氧基、甲酰胺、羧基、氰基、C<sub>3-7</sub>环烷基、C<sub>2-8</sub>二烷基甲酰胺、C<sub>2-8</sub>二烷基磺酰胺、卤素、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基亚磺酰基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基磺酰基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基硫基、杂环、羟基、硫醇、硝基、苯氧基和苯基,或两个相邻的R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>、和R<sub>15</sub>与它们所附接的原子一起形成各自任选地被F、Cl或Br取代的C<sub>5-7</sub>环烷基基团或杂环基团;并且其中所述C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、C<sub>1-6</sub>烷基亚氨基、C<sub>2-8</sub>二烷基氨基、杂环、和苯基各自任选地被独立地选自下组的1至5个取代基取代,所述组由以下各项组成:C<sub>1-6</sub>酰基、C<sub>1-6</sub>酰氧基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基甲酰胺、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰胺、C<sub>1-6</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷基硫基、C<sub>1-6</sub>烷基脲基、氨基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、C<sub>2-8</sub>二烷基氨基、羰基-C<sub>1-6</sub>-烷氧基、甲酰胺、羧基、氰基、C<sub>3-7</sub>环烷基、C<sub>2-8</sub>二烷基甲酰胺、卤素、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基亚磺酰基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基磺酰基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基硫基、羟基、硫醇和硝基;

ii) R<sub>2</sub>选自下组,所述组由以下各项组成:H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基和C<sub>3-7</sub>环烷基;

iii) R<sub>3</sub>选自下组,所述组由以下各项组成:H、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基甲酰胺、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰胺、羰基-C<sub>1-6</sub>-烷氧基、甲酰胺、羧基、氰基、C<sub>3-7</sub>环烷基、C<sub>2-8</sub>二烷基甲酰胺、卤素、杂芳基和苯基;并且其中所述C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰胺、C<sub>3-7</sub>环烷基、杂芳基和苯基基团中的每一个可以任选地被独立地选自下组的1至5个取代基取代,所述组由以下各项组成:C<sub>1-5</sub>酰基、C<sub>1-5</sub>酰氧基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、C<sub>2-8</sub>二烷基氨基、C<sub>1-4</sub>烷基甲酰胺、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-4</sub>烷基磺酰胺、C<sub>1-4</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1-4</sub>烷基磺酰基、C<sub>1-4</sub>烷硫基、C<sub>1-4</sub>烷基脲基、氨基、羰基-C<sub>1-6</sub>-烷氧基、甲酰胺、羧基、氰基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>2-6</sub>二烷基甲酰胺、卤素、C<sub>1-4</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基亚磺酰基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基磺酰基、C<sub>1-4</sub>卤代烷硫基、羟基、硝基和磺酰胺;

iv) R<sub>4</sub>选自下组,所述组由以下各项组成:H、C<sub>1-6</sub>酰基、C<sub>1-6</sub>酰氧基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基甲酰胺、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰胺、C<sub>1-6</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷硫基、C<sub>1-6</sub>烷基脲基、氨基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、C<sub>2-8</sub>二烷基氨基、羰基-C<sub>1-6</sub>-烷氧基、甲酰胺、羧基、氰基、C<sub>3-7</sub>环烷基、C<sub>2-8</sub>二烷基甲酰胺、C<sub>2-8</sub>二烷基磺酰胺、卤素、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基亚磺酰基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基磺酰基、C<sub>1-6</sub>卤代烷硫基、羟基、硫醇、硝基和磺酰胺;

v) R<sub>5</sub>选自下组,所述组由以下各项组成:C<sub>1-6</sub>酰基、C<sub>1-6</sub>酰氧基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基甲酰胺、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰胺、C<sub>1-6</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷硫基、C<sub>1-6</sub>烷基脲基、氨基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、C<sub>2-8</sub>二烷基氨基、羰基-C<sub>1-6</sub>-烷氧基、甲酰胺、羧基、氰基、C<sub>3-7</sub>环烷基、C<sub>2-8</sub>二烷基甲酰胺、C<sub>2-8</sub>二烷基磺酰胺、卤素、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基亚磺酰基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基磺酰基、C<sub>1-6</sub>卤代烷硫基、羟基、硫醇、硝基和磺酰胺,其中所述C<sub>1-6</sub>烷氧基基团可以任选地被独立地选自下组的1至5个取代基取代,所述组由以下各项组成:C<sub>1-5</sub>酰基、C<sub>1-5</sub>酰氧基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-8</sub>烷基、氨基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、C<sub>2-8</sub>二烷基氨基、C<sub>1-4</sub>烷基甲酰胺、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-4</sub>烷基磺酰胺、C<sub>1-4</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1-4</sub>烷基磺酰基、C<sub>1-4</sub>烷硫基、C<sub>1-4</sub>烷基脲基、氨基、羰基-C<sub>1-6</sub>-烷氧基、甲酰胺、羧基、氰基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>2-6</sub>二烷基甲酰胺、卤素、C<sub>1-4</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基亚磺酰基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基磺酰基、C<sub>1-4</sub>卤代烷硫基、羟基、硝基和苯基;并且其中所述氨基和苯基各自任选地被选自下组的1至5个另外的取代基取代,所述组由以下各项组成:卤素和羰基-C<sub>1-6</sub>-烷氧基;

vi) R<sub>6a</sub>、R<sub>6b</sub>、和R<sub>6c</sub>各自独立地选自下组,所述组由以下各项组成:H、C<sub>1-6</sub>酰基、C<sub>1-6</sub>酰氧基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基甲酰胺、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰胺、C<sub>1-6</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷硫基、C<sub>1-6</sub>烷基脲基、氨基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、C<sub>2-8</sub>二烷基氨基、羰基-C<sub>1-6</sub>-烷氧基、甲酰胺、羧基、氰基、C<sub>3-7</sub>环烷基、C<sub>2-8</sub>二烷基甲酰胺、C<sub>2-8</sub>二烷基磺酰胺、卤素、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基亚磺酰基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基磺酰基、C<sub>1-6</sub>卤代烷硫基、羟基、硫醇、硝基和磺酰胺;

vii) R<sub>7</sub>和R<sub>8</sub>独立地是H或C<sub>1-8</sub>烷基;

viii) X是O或S;并且

ix) Q是任选地被选自下组的1至4个取代基取代的C<sub>1-3</sub>亚烷基,所述组由以下各项组成:C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、羧基、氰基、C<sub>1-3</sub>卤代烷基、卤素和氧代;或Q是一个键。

[0004] 本发明的一个方面涵盖药物组合物,所述药物组合物包括本发明的化合物和药学上可接受的载体。

[0005] 本发明的一个方面涵盖用于在个体中预防和/或治疗REM睡眠行为障碍、特发性REM睡眠行为障碍、或其组合的方法,所述方法包括将治疗有效量的根据在此描述的任何实施例的化合物或药物组合物给予至对其有需要的所述个体。

[0006] 一些实施例针对用于在有需要的受试者中预防和/或治疗REM睡眠行为障碍、特发性REM睡眠行为障碍、或其组合的方法,所述方法包括向所述受试者给予治疗有效量的5-HT<sub>2A</sub>反向激动剂。在一些实施例中,治疗有效量的5-HT<sub>2A</sub>反向激动剂的给予导致对REM睡眠行为障碍、特发性REM睡眠行为障碍、或其组合的治疗和/或预防。

[0007] 在一些实施例中,5-HT<sub>2A</sub>反向激动剂选自奈坦色林(nelotanserin),匹莫范色林,普凡色林,依利色林,氟利色林(volinanserin),格来色林,凯坦色林,利坦色林,氯氮平,或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物。在一些实施例中,5-HT<sub>2A</sub>反向激动剂是奈坦色林或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物。在一些实施例中,奈坦色林或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物选自下组,所述组由以下各项组成:1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲的形式I、1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲的形式II及其组合。在一些实施例中,奈坦色林或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物的治疗有效量是从约0.001mg至约1,000mg、约0.001mg至约160mg或约10至约160mg。在一些实施例中,奈坦色林或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物的治疗有效量是约20mg、约40mg、或约80mg。在一些实施例中,治疗有效量的5-HT<sub>2A</sub>反向激动剂是每天给予一次、每天给予两次、或每天给予三次。在一些实施例中,5-HT<sub>2A</sub>反向激动剂被配置成用于即释、用于缓释、用于延迟释放、或其任何组合。在一些实施例中,5-HT<sub>2A</sub>反向激动剂在药物组合物中,其中所述药物组合物被配制为用于口服、鼻腔、舌下、口腔、透皮、阴道或直肠给予。在一些实施例中,在所述受试者睡前约1小时给予治疗有效量的5-HT<sub>2A</sub>反向激动剂。

[0008] 在一些实施例中,所述受试者是人。在一些实施例中,所述受试者是老年人。在一些实施例中,所述人是在被诊断为神经退行性疾病的成人。在一些实施例中,所述神经退行性疾病选自下组,所述组由以下各项组成:可能的路易体痴呆、路易体痴呆、帕金森病痴呆、帕金森病、多系统萎缩症、阿尔茨海默病、血管性痴呆、痴呆、轻度认知损害、帕金森病精神病、阿尔茨海默病精神病、及其任何组合。在一些实施例中,所述人是在被诊断为患有选自以下项的病症的成人:可能的路易体痴呆、路易体痴呆、帕金森病痴呆、帕金森病、多系统萎缩症、阿尔茨海默病、血管性痴呆、痴呆、轻度认知损害、帕金森病精神病、阿尔茨海默病精神病、睡眠障碍、失眠及其任何组合。在一些实施例中,所述人被诊断为同时患有REM睡眠行为障碍、特发性REM睡眠行为障碍、或其组合。在一些实施例中,所述人被诊断为同时患有REM睡眠行为障碍、特发性REM睡眠行为障碍、或其组合,以及选自可能的路易体痴呆、帕金森病痴呆、帕金森病、多系统萎缩症、阿尔茨海默病、血管性痴呆、痴呆、轻度认知损害、帕金森病精神病、阿尔茨海默病精神病、睡眠障碍、失眠及其任何组合的病症。在一些实施例中,所述人具有大于或等于约18的简易精神状态检查分数。在一些实施例中,所述人是在被诊断为患有与路易体痴呆相关联的REM睡眠行为障碍、特发性REM睡眠行为障碍、或其组合的成人。在一些实施例中,所述人是50-85岁且含50岁和85岁的成人。在一些实施例中,所述人经历过REM睡眠行为障碍的频繁发作。在一些实施例中,所述人在一周的至少三至四天内经历过REM睡眠行为障碍。

[0009] 在一些实施例中,所述受试者同时接受治疗有效量的至少一种另外的治疗剂,所述至少一种另外的治疗剂选自下组,所述组由以下各项组成:褪黑激素、喹硫平、氯硝西泮、左旋多巴、卡比多巴、抗帕金森病药、乙酰胆碱酯酶抑制剂、NMDA受体拮抗剂、及其组合。在一些实施例中,褪黑激素的治疗有效量是约1mg至约5mg。在一些实施例中,喹硫平的治疗有效量是约12.5mg至约100mg。在一些实施例中,氯硝西泮的治疗有效量是约0.0625mg至约5mg。在一些实施例中,抗帕金森病药选自MAO-B抑制剂、COMT抑制剂、多巴胺激动剂或其任何组合。在一些实施例中,左旋多巴或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物的治疗有效量是从约0.001mg至约10,000mg、或约0.001mg至约8,000mg。在一些实施例中,左旋多巴或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物的治疗有效量是约285mg、约300mg、约400mg、约435mg、500mg、约585mg、约600mg、约700mg、约735mg、约750mg、约800mg、约980mg、约1,000mg、约1,225mg、约1,250mg、约1,470mg、约1,500mg、约1,715mg、约1,750mg、约1,960mg、约2,000mg、约2,205mg、约2,250mg、约2,450mg、约2,500mg、约2,750mg、约3,000mg、约3,250mg、约3,500mg、约3,750mg、约4,000mg、约4,250mg、约5,000mg、约5,250mg、约5,500mg、约5,750mg、约6,000mg、约6,250mg、约6,500mg、约6,750mg、约7,000mg、约7,250mg、约7,500mg、约7,750mg、或约8,000mg。在一些实施例中,治疗有效量的卡比多巴或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物被配置成用于即释、缓释、延迟释放、或其任何组合。在一些实施例中,卡比多巴的治疗有效量是从约0.001mg至约1,000mg、或从约0.001mg至约700mg。在一些实施例中,卡比多巴的治疗有效量是约30mg、约40mg、约50mg、约60mg、约70mg、约71.25mg、约80mg、约108.75mg、约146.25mg、183.75mg、约245mg、约245mg、约306.25mg、约367.5mg、约428.75mg、约490mg、约551.25mg、或约612.5mg。在一些实施例中,卡比多巴和左旋多巴被同时给予。

[0010] 在一些实施例中,乙酰胆碱酯酶抑制剂选自下组,所述组由以下各项组成:多奈哌齐,利凡斯的明,加兰他敏,及其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物。在一些实施例中,乙酰胆碱酯酶抑制剂是多奈哌齐或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物。在一些实施例中,治疗有效量的多奈哌齐或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物被配置成用于即释、缓释、延迟释放、或其任何组合。在一些实施例中,多奈哌齐或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物的治疗有效量是从约0.001mg至约1,000mg、或约0.001mg至约30mg。在一些实施例中,多奈哌齐或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物的治疗有效量是约5mg、10mg、或23mg。在一些实施例中,乙酰胆碱酯酶抑制剂是利凡斯的明或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物。在一些实施例中,利凡斯的明或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物的治疗有效量是从约0.001mg至约1,000mg、或约0.001mg至约15mg。在一些实施例中,利凡斯的明或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物的治疗有效量是约1.5mg、约3mg、约4.5mg、约6mg、约9mg、约9.5mg、约12mg、或约13.3mg。在一些实施例中,治疗有效量的利凡斯的明或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物被配置成用于即释、用于缓释、用于延迟释放、或其任何组合。在一些实施例中,乙酰胆碱酯酶抑制剂是加兰他敏或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物。在一些实施例中,治疗有效量的加兰他敏或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物被配置成用于即释、缓释、延迟释放、或其任何组合。在一些实施例中,加兰他敏或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型

物、或溶剂化物的治疗有效量是从约0.001mg至约1,000mg、或约0.001mg至约30mg。在一些实施例中,加兰他敏或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物的治疗有效量是约4mg、约8mg、约12mg、约16mg、或约24mg。在一些实施例中,NMDA受体拮抗剂选自下组,所述组由以下各项组成:美金刚,金刚烷胺,氯胺酮,及其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物。在一些实施例中,NMDA受体拮抗剂是美金刚或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物。在一些实施例中,治疗有效量的美金刚或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物被配置成用于即释、缓释、延迟释放、或其任何组合。在一些实施例中,美金刚或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物的治疗有效量是从约0.001mg至约1,000mg、或约0.001mg至约30mg。在一些实施例中,美金刚或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物的治疗有效量是约5mg、约7mg、约10mg、约14mg、约20mg、约21mg、或约28mg。在一些实施例中,治疗有效量的美金刚或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物被配置成用于缓释、用于延迟释放或其组合。在一些实施例中,NMDA受体拮抗剂是金刚烷胺或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物。在一些实施例中,治疗有效量的金刚烷胺或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物被配置成用于即释、缓释、延迟释放、或其任何组合。在一些实施例中,金刚烷胺或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物的治疗有效量是从约0.001mg至约1,000mg、或约0.001mg至约500mg。在一些实施例中,金刚烷胺或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物的治疗有效量是从约100mg至约400mg。在一些实施例中,金刚烷胺或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物的治疗有效量是约100mg、200mg、300mg或约400mg。

[0011] 在一些实施例中,治疗或预防导致REM睡眠行为障碍发作的频率、严重性、或其组合的降低。在一些实施例中,治疗或预防导致每个睡眠时期的异常的发声和运动行为的频率的减少。在一些实施例中,治疗导致每个睡眠时期的噩梦内容的量的减少。在一些实施例中,治疗或预防导致在睡眠时期期间降低对所述受试者的伤害的可能性或伤害。在一些实施例中,治疗或预防导致伴侣睡眠质量的提高。在一些实施例中,治疗或预防导致主观睡眠质量和客观睡眠量度的改善。在一些实施例中,治疗或预防导致关于REM睡眠行为障碍整体变化的临床医生评估的改善。在一些实施例中,治疗或预防导致REM睡眠行为障碍行为的频率的减少。在一些实施例中,REM睡眠行为障碍行为选自下组,所述组由以下各项组成:发声、简单和复杂的运动行为、及其任何组合。在一些实施例中,治疗或预防导致REM睡眠行为障碍行为的严重性的降低。在一些实施例中,治疗或预防导致每周对受试者或床伴有伤害行为的夜晚数量的减少。在一些实施例中,伤害行为选自下组,所述组由以下各项组成:发声、简单和复杂的运动行为、及其任何组合。在一些实施例中,治疗或预防导致每周噩梦的数量减少。在一些实施例中,治疗或预防导致对于与REM睡眠行为障碍行为相关的变化的临床医生整体印象的改善。在一些实施例中,治疗或预防导致受试者的简易精神状态检查分数的改善。

[0012] 一些实施例针对用于在有需要的受试者中预防和/或治疗REM睡眠行为障碍、特发性REM睡眠行为障碍、或其组合的方法,所述方法包括向所述受试者给予每日剂量为约40mg的奈坦色林。在一些实施例中,所述每日剂量为约40mg的奈坦色林是每天给予一次、每天给予两次、每天给予三次或每天给予四次。在一些实施例中,所述受试者被诊断为同时患有

REM睡眠行为障碍、特发性REM睡眠行为障碍、或其组合,以及选自可能的路易体痴呆、帕金森病痴呆、帕金森病、多系统萎缩症、轻度认知损害、帕金森病精神病、阿尔茨海默病精神病、睡眠障碍、失眠及其组合的病症。

[0013] 一些实施例针对用于在有需要的受试者中预防和/或治疗REM睡眠行为障碍、特发性REM睡眠行为障碍、或其组合的方法,所述方法包括向所述受试者给予每日口服剂量为约40mg的奈坦色林。在一些实施例中,所述每日剂量为约40mg的奈坦色林是每天给予一次、每天给予两次、每天给予三次或每天给予四次。在一些实施例中,所述受试者被诊断为同时患有REM睡眠行为障碍、特发性REM睡眠行为障碍、或其组合,以及选自可能的路易体痴呆、帕金森病痴呆、帕金森病、多系统萎缩症、轻度认知损害、帕金森病精神病、阿尔茨海默病精神病、睡眠障碍、失眠及其组合的病症。

[0014] 一些实施例针对用于在有需要的受试者中预防和/或治疗REM睡眠行为障碍、特发性REM睡眠行为障碍、或其组合的方法,所述方法包括向所述受试者给予每日剂量为约80mg的奈坦色林。在一些实施例中,所述每日剂量为约80mg的奈坦色林是每天给予一次、每天给予两次、每天给予三次或每天给予四次。在一些实施例中,所述受试者被诊断为同时患有REM睡眠行为障碍、特发性REM睡眠行为障碍、或其组合,以及选自可能的路易体痴呆、帕金森病痴呆、帕金森病、多系统萎缩症、轻度认知损害、帕金森病精神病、阿尔茨海默病精神病、睡眠障碍、失眠及其组合的病症。

[0015] 一些实施例针对用于在有需要的受试者中预防和/或治疗REM睡眠行为障碍、特发性REM睡眠行为障碍、或其组合的方法,所述方法包括向所述受试者给予每日口服剂量为约80mg的奈坦色林。在一些实施例中,所述每日剂量为约80mg的奈坦色林是每天给予一次、每天给予两次、每天给予三次或每天给予四次。在一些实施例中,所述受试者是被诊断为患有选自以下项的病症的成人:可能的路易体痴呆、路易体痴呆、帕金森病痴呆、帕金森病、多系统萎缩症、阿尔茨海默病、血管性痴呆、痴呆、轻度认知损害、帕金森病精神病、阿尔茨海默病精神病、睡眠障碍、失眠及其任何组合。

[0016] 一些实施例针对用于在有需要的受试者中预防和/或治疗REM睡眠行为障碍、特发性REM睡眠行为障碍、或其组合的方法,所述方法包括向所述受试者给予约40mg剂量的奈坦色林持续第一时间段,随后向所述受试者给予约80mg剂量的奈坦色林持续第二时间段。在一些实施例中,所述受试者是被诊断为患有选自以下项的病症的成人:可能的路易体痴呆、路易体痴呆、帕金森病痴呆、帕金森病、多系统萎缩症、阿尔茨海默病、血管性痴呆、痴呆、轻度认知损害、帕金森病精神病、阿尔茨海默病精神病、睡眠障碍、失眠及其任何组合。

[0017] 随着专利披露的进行,将更详细地阐述在此披露的本发明的这些和其他方面。

## 附图说明

[0018] 图1显示了患有REM睡眠行为障碍的DLB受试者的多中心的、双盲的、随机的、安慰剂对照的、交叉的研究设计。

[0019] 图2显示了患有REM睡眠行为障碍的DLB受试者的视频-PSG睡眠实验室研究的设计。

## 具体实施方式

[0020] 尽管与在此描述的那些方法和材料类似或等效的任何方法和材料均可以用于实施或测试本发明的实施例,但现在描述了示例性方法、装置、和材料。

[0021] 在每个在此描述的实施例中,所述方法可以包括给予治疗有效量的1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。在一些实施例中,1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲还可以称为奈坦色林或RVT-102,并且这些术语可互换地使用。在每个在此描述的实施例中,所述方法可以基本上由给予治疗有效量的1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物组成。在每个在此描述的实施例中,所述方法可以由给予治疗有效量的1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物组成。术语“包括”意指“包括但不限于”。术语“基本上由……组成”意指所述方法或组合物包括具体列举的步骤或组分,并且还可以包括本质上不影响本发明的基础和新颖特征的那些。术语“由……组成”意指所述方法或组合物仅包括具体列举的步骤或组分。必须注意的是,除非上下文另外明确指示,否则如在此和所附权利要求中所使用,单数形式“一个/一种(a/an)”和“所述”包括复数提及物。

[0022] 如在此所使用的,术语“约”意指正在使用的数字的数值加或减10%。因此,约50%意指在45%-55%的范围内。

[0023] “任选”或“任选地”可以被认为是意指随后描述的结构、事件或情况可以发生或不发生,并且所描述的包括事件发生的情况和事件不发生的情况。

[0024] 当与治疗剂结合使用时,“给予”意指将治疗剂直接或间接给予至靶组织中或靶组织上,以将治疗剂给予至患者,由此所述治疗剂积极地影响其靶向的组织。可以通过口服、鼻腔、舌下、颊、透皮、阴道或直肠给予,注射、输注、吸入、吸收或通过与其他已知的技术组合的任何方法来完成“给予”组合物。“给予”可以包括自我给予或通过其他人(例如医疗保健提供者)给予的行为。

[0025] 术语“改善”用于表达本发明改变其所提供、施用或给予的组织的外观、形式、特征、结构、功能和/或物理属性。“改善”还可以指被给予活性剂的个体的整体身体状况。例如,如果通过给予活性剂缓解了疾病、病症或障碍的一种或多种症状,则个体的整体身体状况可以“改善”。

[0026] 如在此所使用的,术语“治疗剂”意指用于治疗、抵抗、减轻或预防患者不希望的疾病、病症或障碍的药剂。

[0027] 在每个在此披露的实施例中,所述化合物和方法可以与对这种治疗有需要(还可以称为“对其有需要”)的受试者一起使用或用于所述受试者。如在此所使用的,短语“对其有需要”意指受试者已经被识别为需要具体的方法或治疗,并且已经为了具体的目的而向所述受试者给予了治疗。

[0028] 如在此所使用的,术语“患者”和“受试者”或“个体”是可互换的,并且可以被认为是意指可以用本发明的化合物治疗的任何活的生物体。同样地,术语“患者”和“受试者”可以包括但不限于任何非人哺乳动物、灵长类动物或人。在一些实施例中,“患者”或“受试者”是成人、老年人、儿童、婴儿、或胎儿。在一些实施例中,老年人是约50岁或更年长的成人。还

在其他实施例中,老年人是年龄在约50至85岁之间的成人。在一些实施例中,“患者”或“受试者”是人。在一些实施例中,“患者”或“受试者”是哺乳动物,例如小鼠、大鼠、其他啮齿动物、兔、狗、猫、猪、牛、绵羊、马、灵长类动物或人。

[0029] 如在此所使用的,术语“治疗有效量”是指在研究者、兽医、内科医生或其他临床医师寻找的组织、系统、动物、个体或人中引起生物或药物反应(包括正治疗的疾病或障碍的症状的缓解)的活性化合物或药剂的量,所述生物或药物反应包括以下中的一个或多个:(1) 预防疾病;例如,在易患但尚未经历疾病、病症或障碍,或显示疾病的病理或症状的个体中预防所述疾病、病症或障碍,(2) 抑制疾病;例如,在经历或显示疾病、病症或障碍的病理或症状的个体中抑制所述疾病、病症或障碍(即,阻止病理和/或症状的进一步发展),和(3) 减轻疾病;例如,在经历或显示疾病、病症或障碍的病理或症状的个体中减轻所述疾病、病症或障碍(即,逆转病理和/或症状)。在一些实施例中,1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲的治疗有效量是从约0.0001至约1,000mg。在一些实施例中,1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲的治疗有效量是从约10至约160mg。在一些实施例中,1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲的治疗有效量是约10mg。在一些实施例中,1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲的治疗有效量是约20mg。在一些实施例中,1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲的治疗有效量是约40mg。在一些实施例中,1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲的治疗有效量是约80mg。在一些实施例中,1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲的治疗有效量是约160mg。在一些实施例中,1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物的治疗有效量是从约0.001mg至约1,000mg、约0.001mg至约160mg或约10至约160mg。在一些实施例中,1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物的治疗有效量是约20mg、约40mg、或约80mg。

[0030] 术语“治疗”可以被认为是意指预防具体的障碍、疾病或病症,缓解与具体的障碍、疾病或病症相关联的症状,和/或预防与具体的障碍、疾病或病症相关联的症状。在一些实施例中,所述术语是指减慢障碍、疾病或病症的进展或缓解与具体的障碍、疾病或病症相关联的症状。在一些实施例中,所述术语是指缓解与具体的障碍、疾病或病症相关联的症状。在一些实施例中,所述术语是指缓解与具体的障碍、疾病或病症相关联的症状。在一些实施例中,所述术语是指由于具体的疾病、障碍或病症而受损或丧失的功能的恢复。

[0031] 如在此所使用的,“需要预防或治疗”是指由护理者(例如在人的情况下是医师、护士、护师等;在动物(包括非人哺乳动物)的情况下是兽医)做出的个体或动物需要或将从预防或治疗中获益的判断。这种判断基于护理者专业知识范围内的各种因素(但是包括个体或动物作为可用本发明的化合物治疗的疾病、病症或障碍的结果患病或将要患病的知识)作出。通常,“需要预防”是指由护理者作出的个体将患病的判断。在本文的上下文中,本发明的化合物以保护性或预防性的方式使用。然而,“需要治疗”是指护理者的判断:所述个体已经患病;因此,本发明的化合物用于缓解、抑制或减轻疾病、病症或障碍。

[0032] 术语“药物组合物”应当意指指包含至少一种活性成分的组合物,其中所述组合物适合于对哺乳动物(例如但不限于人)中的指定有效结果进行调查。本领域的普通技术人员将会理解和领会适合于基于技术人员的需要确定活性成分是否具有所希望的有效结果的技术。药物组合物可以例如含有1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物作为活性成分。可替代地,药物组合物可以含有1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物作为活性成分。

[0033] “药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物”是意指在合理医学判断范围内适合用于与患者的组织接触而没有过度的毒性、刺激性、过敏反应等并且与合理的利益/风险比相称的那些盐、水合物或溶剂化物。药学上可接受的盐是本领域中众所周知的。例如,Berge等人(1977) *J. Pharm. Sciences*, [药物科学杂志]第6卷.1-19,详细描述了药学上可接受的盐。药学上可接受的“盐”是任何酸加成盐,优选药学上可接受的酸加成盐,包括但不限于氢卤酸盐(例如氢溴酸盐、盐酸盐、氢氟酸盐和氢碘酸盐);无机酸盐(例如像硝酸盐、高氯酸盐、硫酸盐和磷酸盐);有机酸盐,例如像磺酸盐(甲磺酸盐、三氟甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐或对甲苯磺酸盐、乙酸盐、苹果酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、葡糖酸盐、乳酸盐、扁桃酸盐、粘酸盐、扑酸盐、泛酸盐、草酸盐和马来酸盐;和氨基酸盐(例如天冬氨酸盐或谷氨酸盐)。酸加成盐可以是单-或二-酸加成盐,例如二氢卤酸(hydrohalogenic)盐、二硫酸盐、二磷酸盐或二有机酸盐。在所有情况下,使用酸加成盐作为非手性试剂(不基于对本披露的产品的具体光学异构体的相互作用或沉淀的任何预期的或已知的偏好进行选择)。

[0034] 如在此所使用的,术语“每日剂量”是指每天给予或开处方给患者的1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物的量。所述量可以以多个单位剂量或以单个单位剂量、一天中一次或一天中多次的给予。在一天中可以给予多个剂量,例如2、3、或4个剂量。在一些实施例中,所述剂量每天给予一次(在早晨、下午、晚上),或每天给予一次(在受试者睡前约1小时)。在一些实施例中,所述剂量每天给予两次。在一些实施例中,1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲或药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物的每日剂量是从约0.0001至约1,000mg。在一些实施例中,1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲或药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物的每日剂量是从约10至约160mg。在一些实施例中,1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲或药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物的每日剂量是约10mg。在一些实施例中,1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲或药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物的每日剂量是约20mg。在一些实施例中,1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲或药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物的每日剂量是约40mg。在一些实施例中,1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲或药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物的每日剂量是约80mg。在一些实施例中,1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲或药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物的每日剂量是约160mg。在一些实施例中,1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二

氟-苯基)-脲或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物的每日剂量是从约0.001mg至约1,000mg、约0.001mg至约160mg或约10至约160mg。在一些实施例中,1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物的每日剂量是约20mg、约40mg、或约80mg。

[0035] “组合物”应当意指包括至少两种化合物或两种组分材料;例如但不限于,药物组合物是包括本发明的化合物和药学上可接受的载体的组合物。

[0036] “化合物功效”应当意指化合物抑制或刺激受体功能的能力的量度,这与受体结合亲和力相反。

[0037] “组成型激活的受体”应当意指经受组成型受体激活的受体。

[0038] “组成型受体激活”应当意指通过除将受体与其内源性配体或其化学等价物结合以外的手段,稳定受体处于活性状态。

[0039] “接触(contact或contacting)”应当意指将指示的部分连在一起,无论是在体外系统还是在体内系统。因此,将5-HT<sub>2A</sub>受体与本发明的化合物“接触”包括将本发明的化合物给予至具有5-HT<sub>2A</sub>受体的个体(优选人),以及例如将本发明的化合物引入至包含含有5-HT<sub>2A</sub>受体的细胞制剂或更纯制剂的样品。

[0040] “内源性”应当意指哺乳动物天然产生的材料。就内源性而言,例如但不限于,术语“受体”应当意指由哺乳动物(例如且不限于人)或病毒天然产生的。

[0041] 相反,在本文的上下文中,术语“非内源性”应当意指不是由哺乳动物(例如且不限于人)或病毒天然产生的。例如且不限于,在其内源形式中不具有组成型活性,但是当被操纵时具有组成型活性的受体在此最优选是指“非内源性、组成型激活的受体”。这两个术语都可以用来描述“体内”和“体外”系统两者。例如但不限于,在筛选方法中,内源性或非内源性受体可以参考体外筛选系统。作为进一步实例但不限于,当哺乳动物的基因组已经操纵为包括非内源性组成型激活的受体时,通过体内系统来筛选候选化合物是可行的。

[0042] 与术语“反应”相关的“抑制(inhibit或inhibiting)”应当意指在存在化合物的情况下,减少或阻止反应,这与不存在化合物时相反。

[0043] “反向激动剂”应当意指结合受体的内源形式的或与受体的组成型激活的形式结合的部分,并且它抑制由受体的活性形式引发的基线细胞内反应(所述基线细胞内反应低于在不存在激动剂或部分激动剂时观察到的正常基础活性水平)或降低GTP与膜结合。优选地,与不存在反向激动剂的基线反应相比,在反向激动剂的存在下,基线细胞内反应被抑制至少30%、更优选至少50%、并且最优选至少75%。

[0044] “配体”应当意指对天然存在的内源性受体具有特异性的天然存在的内源性分子。

[0045] 如在此所使用的,术语“调节(modulate或modulating)”应当意指具体活性、功能或分子的量、质量、反应或效果的增加或减少。

[0046] 在描述本发明的组合物和方法之前,应当理解的是,本发明不限于所描述的具体过程、组合物或方法,因为这些可以变化。此外,具体的实施例中描述的过程、组合物和方法是可互换的。因此,例如,在具体的实施例中描述的组合物、剂量方案、给予途径等可以用于其他具体实施例中描述的任何方法中。还应该理解的是,在本说明书中使用的术语仅用于描述具体的形式或实施例的目的,并且不旨在限制本发明的范围,本发明的范围将仅由所附权利要求书来限制。除非另外定义,否则在此所用的所有技术性和科学性术语具有与本

领域中普通技术人员通常所理解的不同含义。尽管在本发明的实施例的实践或测试中可以使用与在此所描述的方法类似或等同的任何方法,现在描述优选的方法。在此提及的所有出版物和参考文献均通过引用结合。在此没有任何内容应解释为承认本发明无权由于先前发明而早于这些披露内容。

[0047] 围绕受体逐步形成的科学文献已经采用了许多术语来指代对受体具有多种效果的配体。为了清楚和一致,在本专利文件中将使用以下定义。

[0048] “激动剂”应当意指相互作用并激活受体(例如5-HT<sub>2A</sub>受体)和引发所述受体的生理学或药理学反应特征的部分。例如,当部分在与受体结合后激活细胞内反应,或增强GTP与膜的结合。

[0049] 术语“拮抗剂”旨在意指如下部分,所述部分在与激动剂(例如内源性配体)相同的位点上与受体竞争性结合但并不激活由受体的活性形式引发的细胞内反应,并且可以从而抑制通过激动剂或部分激动剂进行细胞内反应。在不存在激动剂或部分激动剂的情况下,拮抗剂不会降低基线细胞内应答。

[0050] 术语“C<sub>1-6</sub>酰基”表示附接至羰基的C<sub>1-6</sub>烷基基团,其中烷基的定义具有与在此所描述的相同的定义;一些实例包括但不限于乙酰基、丙酰基、正丁酰基、异丁酰基、仲丁酰基、叔丁酰基(即新戊酰基)、戊酰基等。

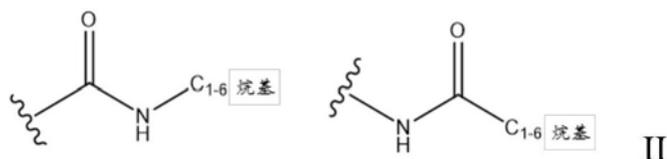
[0051] 术语“C<sub>1-6</sub>酰氧基”表示附接至氧原子的酰基基团,其中酰基具有与在此所描述的相同的定义;一些实例包括但不限于乙酰氧基、丙酰氧基、丁酰氧基、异丁酰氧基、仲丁酰氧基、叔丁酰氧基等。

[0052] 术语“C<sub>2-6</sub>烯基”表示含有2至6个碳的基团,其中至少存在一个碳-碳双键,一些实施例是2至4个碳,一些实施例是2至3个碳,以及一些实施例具有2个碳。术语“烯基”包括E和Z异构体两者。此外,术语“烯基”包括二-和三-烯基。因此,如果存在多于一个双键,则这些键可以全是E或Z或E和Z的混合物。烯基的实例包括乙烯基、丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、2,4-己二烯基等。

[0053] 如在此所使用的,术语“C<sub>1-6</sub>烷氧基”表示如在此所定义的直接附接至氧原子的烷基基团。实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基等。

[0054] 术语“C<sub>1-8</sub>烷基”表示含有1至8个碳的直链或支链碳基团,一些实施例是1至6个碳、一些实施例是1至4个碳、一些实施例是1至3个碳、和一些实施例是1或2个碳。烷基的实例包括但不限于:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、叔戊基、新戊基、1-甲基丁基[即,—CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>]、2-甲基丁基[即,—CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>]、正己基等。

[0055] 术语“C<sub>1-6</sub>烷基甲酰胺基”或“C<sub>1-6</sub>烷基甲酰胺”表示附接至酰胺基团的氮的单个C<sub>1-6</sub>烷基基团,其中烷基具有如在此发现的相同的定义。C<sub>1-6</sub>烷基甲酰胺基可以由式II表示:



[0056] 实例包括但不限于:N-甲基甲酰胺、N-乙基甲酰胺、N-正丙基甲酰胺、N-异丙基甲

酰胺、N-正丁基甲酰胺、N-仲丁基甲酰胺、N-异丁基甲酰胺、N-叔丁基甲酰胺等。

[0057] 术语“C<sub>1-3</sub>亚烷基”是指C<sub>1-3</sub>二价直链碳基团。在一些实施例中，C<sub>1-3</sub>亚烷基是指例如—CH<sub>2</sub>—、—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—、—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—等。在一些实施例中，C<sub>1-3</sub>亚烷基是指—CH—、—CHCH<sub>2</sub>—、—CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—等，其中这些实例总体上涉及变量或称为元素“Q”。

[0058] 术语“C<sub>1-6</sub>烷基亚氨基”表示直接附接至—C(=NH)—基团的碳的C<sub>1-6</sub>烷基基团，其中烷基的定义具有如在此所描述的相同的定义；一些实例包括但不限于，1-亚氨基-乙基[即，—C(=NH)CH<sub>3</sub>]、1-亚氨基-丙基[即，—C(=NH)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>]、1-亚氨基-2-甲基-丙基[即，—C(=NH)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]等。

[0059] 术语“C<sub>1-6</sub>烷基亚磺酰基”表示附接至式：—S(O)—的亚磺基团的C<sub>1-6</sub>烷基基团，其中烷基基团具有如在此所描述的相同的定义。实例包括但不限于：甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、正丙基亚磺酰基、异丙基亚磺酰基、正丁基亚磺酰基、仲丁基亚磺酰基、异丁基亚磺酰基、叔丁基亚磺酰基等。

[0060] 术语“C<sub>1-6</sub>烷基磺酰胺”是指式III的基团：

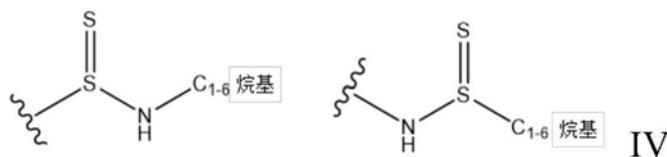


其中C<sub>1-6</sub>烷基具有如在此所描述的相同的定义。

[0061] 术语“C<sub>1-6</sub>烷基磺基”表示附接至式：—S(O)<sub>2</sub>—的磺基的C<sub>1-6</sub>烷基基团，其中烷基基团具有如在此所描述的相同的定义。实例包括但不限于：甲基磺基、乙基磺基、正丙基磺基、异丙基磺基、正丁基磺基、仲丁基磺基、异丁基磺基、叔丁基磺基等。

[0062] 术语“C<sub>1-6</sub>烷基硫基”表示附接至式：—S—的硫化物的C<sub>1-6</sub>烷基基团，其中烷基基团具有如在此所描述的相同的定义。实例包括但不限于：甲基硫烷基(即，CH<sub>3</sub>S—)、乙基硫烷基、正丙基硫烷基、异丙基硫烷基、正丁基硫烷基、仲丁基硫烷基、异丁基硫烷基、叔丁基硫烷基等。

[0063] 术语“C<sub>1-6</sub>烷基硫基甲酰胺”表示具有下式IV的硫代酰胺：



其中C<sub>1-6</sub>烷基具有如在此所描述的相同的定义。

[0064] 术语“C<sub>1-6</sub>烷基硫脒基”表示具有式—NC(S)N—的基团，其中一个是两个氮被相同或不同的C<sub>1-6</sub>烷基基团取代，并且烷基具有如在此所描述的相同的定义。烷基硫脒基的实例包括但不限于：CH<sub>3</sub>NHC(S)NH—、NH<sub>2</sub>C(S)NCH<sub>3</sub>—、(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N(S)NH—、(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N(S)NH—、(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N(S)NCH<sub>3</sub>—、CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>NHC(S)NH—、CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>NHC(S)NCH<sub>3</sub>—等。

[0065] 术语“C<sub>1-6</sub>烷基脒基”表示具有式—NC(O)N—的基团，其中一个是两个氮被相同或不同的C<sub>1-6</sub>烷基基团取代，其中烷基具有如在此所描述的相同的定义。烷基脒基的实例包括但不限于：CH<sub>3</sub>NHC(O)NH—、NH<sub>2</sub>C(O)NCH<sub>3</sub>—、(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NC(O)NH—、(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NC(O)NH—、(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NC(O)NCH<sub>3</sub>—、CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>NHC(O)NH—、CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>NHC(O)NCH<sub>3</sub>—等。

[0066] 术语“C<sub>2-6</sub>炔基”表示含有2至6个碳和至少一个碳-碳三键的基团，一些实施例是2

至4个碳,一些实施例是2至3个碳,以及一些实施例具有2个碳。炔基的实例包括但不限于:乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基等。术语“炔基”包括二炔和三炔。

[0067] 术语“氨基”表示基团—NH<sub>2</sub>。

[0068] 术语“C<sub>1-6</sub>烷基氨基”表示附接至氨基基团的一个烷基基团,其中烷基基团具有如在此所描述的相同的含义。一些实例包括但不限于:甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基、异丙基氨基、正丁基氨基、仲丁基氨基、异丁基氨基、叔丁基氨基等。一些实施例是“C<sub>1-2</sub>烷基氨基”。

[0069] 术语“芳基”表示含有6至10个环碳的芳香族环基团。实例包括苯基和萘基。

[0070] 术语“芳基烷基”定义C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>亚烷基,例如—CH<sub>2</sub>—, —CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—等,其被芳基基团进一步取代。“芳基烷基”的实例包括苄基、苯乙烯等。

[0071] 术语“芳基甲酰氨基”表示附接至酰胺基团的氮的单个芳基基团,其中芳基具有如在此发现的相同的定义。实例是N-苯基甲酰胺。

[0072] 术语“芳基脲基”表示基团—NC(O)N—,其中一个氮被芳基取代。

[0073] 术语“苄基”表示基团—CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>。

[0074] 术语“羰基-C<sub>1-6</sub>-烷氧基”是指羧酸的C<sub>1-6</sub>烷基酯,其中烷基基团是如在此所定义的。实例包括但不限于:羰基甲氧基、羰基乙氧基、羰基丙氧基、羰基异丙氧基、丁氧基羰基、羰基-仲丁氧基、羰基-仲丁氧基、羰基-异丁氧基、羰基-叔丁氧基、羰基-正戊氧基、羰基-异戊氧基、羰基-叔戊氧基、羰基-新戊氧基、羰基-正己基氧基等。

[0075] 术语“甲酰胺”是指基团—CONH<sub>2</sub>。

[0076] 术语“羧基(carboxy或carboxyl)”表示基团—CO<sub>2</sub>H;也称为羧酸基团。

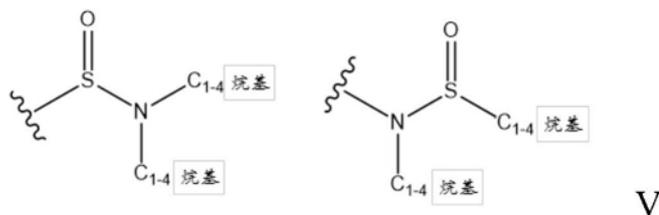
[0077] 术语“氰基”表示基团—CN。

[0078] 术语“C<sub>4-7</sub>环烯基”表示含有4至7个环碳和至少一个双键的非芳香族环基团;一些实施例含有4至6个碳;一些实施例含有4至5个碳;一些实施例含有4个碳。实例包括环丁烯基、环戊烯基、环戊烯基、环己烯基等。

[0079] 术语“C<sub>3-7</sub>环烷基”表示含有3至7个碳的饱和环基团;一些实施例含有3至6个碳;一些实施例含有3至5个碳;一些实施例含有5至7个碳;一些实施例含有3至4个碳。实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等。

[0080] 术语“C<sub>2-8</sub>二烷基氨基”表示被两个相同或不同的C<sub>1-4</sub>烷基基团取代的氨基,其中烷基基团具有如在此所描述的相同的定义。一些实例包括但不限于:二甲基氨基、甲基乙基氨基、二乙基氨基、甲基丙基氨基、甲基异丙基氨基、乙基丙基氨基、乙基异丙基氨基、二丙基氨基、丙基异丙基氨基等。一些实施例是“C<sub>2-4</sub>二烷基氨基”。

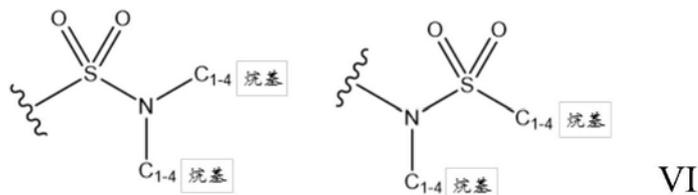
[0081] 术语“C<sub>2-8</sub>二烷基甲酰胺基(C<sub>2-8</sub>dialkylcarboxamido)”或“C<sub>2-8</sub>二烷基甲酰胺(C<sub>2-8</sub>dialkylcarboxamide)”表示附接至酰胺基团的两个烷基基团,这两个烷基基团是相同或不同的,其中烷基具有如在此所描述的相同的定义。C<sub>2-8</sub>二烷基甲酰胺基可以由式V表示:



V

其中C<sub>1-4</sub>具有如在此所描述的相同的定义。二烷基甲酰胺的实例包括但不限于:N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基-N-乙基甲酰胺、N,N-二乙基甲酰胺、N-甲基-N-异丙基甲酰胺等。

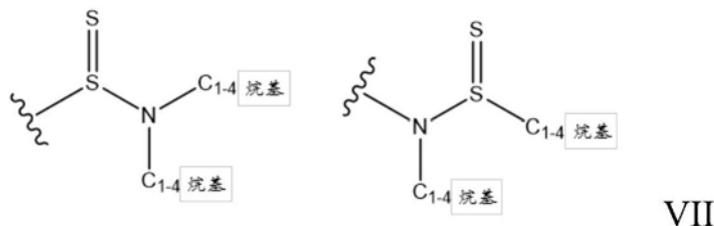
[0082] 术语“C<sub>2-8</sub>二烷基磺酰胺”是指式VI中所示的以下基团之一:



VI

其中C<sub>1-4</sub>具有如在此所描述的相同的定义,例如但不限于,甲基、乙基、正丙基、异丙基等。

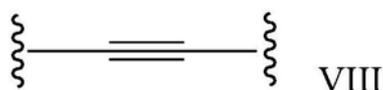
[0083] 术语“C<sub>2-8</sub>二烷基硫基甲酰胺基”或“C<sub>2-8</sub>二烷基硫基甲酰胺”表示附接至硫代酰胺基团的两个烷基基团,这两个烷基基团是相同或不同的,其中烷基具有如在此所描述的相同的定义。C<sub>2-8</sub>二烷基硫基甲酰胺基或C<sub>2-8</sub>二烷基硫基甲酰胺可以由式VII表示:



VII

[0084] 二烷基硫基甲酰胺的实例包括但不限于:N,N-二甲硫基甲酰胺、N-甲基-N-乙硫基甲酰胺等。

[0085] 术语“亚乙炔基”是指如式VIII表示的碳-碳三键基团:



VIII

[0086] 术语“甲酰基”是指基团—CHO。

[0087] 术语“C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基”表示卤代烷基,如在此所定义的,其直接附接至氧原子。实例包括但不限于:二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基,五氟乙氧基等。

[0088] 术语“C<sub>1-6</sub>卤代烷基”表示在此定义的C<sub>1-6</sub>烷基基团,其中烷基被一个卤素取代至完全取代,并且完全取代的C<sub>1-6</sub>卤代烷基可以由式C<sub>n</sub>L<sub>2n+1</sub>表示,其中L是卤素,并且“n”是1、2、3或4。当多于一个卤素存在时,则它们可以是相同或不同的,并且选自下组,所述组由以下各项组成:F、Cl、Br和I,优选F。C<sub>1-4</sub>卤代烷基基团的实例包括但不限于:氟甲基,二氟甲基,三氟甲基,氯二氟甲基,2,2,2-三氟乙基,五氟代乙基等。

[0089] 术语“C<sub>1-6</sub>卤代烷基甲酰胺”表示烷基甲酰胺基团,在此定义的,其中烷基被一个卤素取代至完全取代,并且完全取代的C<sub>1-6</sub>卤代烷基甲酰胺可以由式C<sub>n</sub>L<sub>2n+1</sub>表示,其中L是卤素,并且“n”是1、2、3或4。当多于一个卤素存在时,它们可以是相同或不同的,并且选自下

组,所述组由以下各项组成:F、Cl、Br和I,优选F。

[0090] 术语“C<sub>1-6</sub>卤代烷基亚磺酰基”表示附接至具有式—S(O)—的亚磺基团的卤代烷基基团,其中卤代烷基基团具有如在此所描述的相同的定义。实例包括但不限于:三氟甲基亚磺酰基,2,2,2-三氟乙基亚磺酰基,2,2-二氟乙基亚磺酰基等。

[0091] 术语“C<sub>1-6</sub>卤代烷基磺酰基”表示附接至具有式—S(O)<sub>2</sub>—的磺基的卤代烷基基团,其中卤代烷基具有如在此所描述的相同的定义。实例包括但不限于:三氟甲基磺酰基、2,2,2-三氟乙基磺酰基、2,2-二氟乙基磺酰基等。

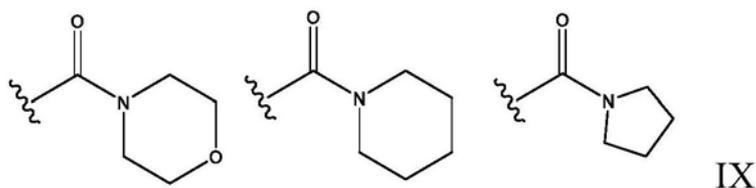
[0092] 术语“C<sub>1-6</sub>卤代烷基硫基”表示直接附接至硫的卤代烷基基团,其中卤代烷基具有如在此所描述的相同的含义。实例包括但不限于:三氟甲硫基(即,CF<sub>3</sub>S—,也称为三氟甲基硫烷基)、1,1-二氟乙硫基,2,2,2-三氟乙硫基等。

[0093] 术语“卤素”或“卤代”表示氟、氯、溴或碘基团。

[0094] 术语“杂芳基”表示可以是单环、两个稠合环或三个稠合环的芳香族环系统,其中至少一个环碳被选自但不限于下组的杂原子替代,所述组由以下各项组成:O,S和N,其中N可以任选地被H、C<sub>1-4</sub>酰基或C<sub>1-4</sub>烷基取代。杂芳基基团的实例包括但不限于:吡啶基、苯并咪唑基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、三嗪基、喹啉、苯并噁唑、苯并噻唑、1H-苯并咪唑、异喹啉、喹啉、喹喔啉等。在一些实施例中,所述杂芳基原子是O、S、NH。实例包括但不限于:吡咯、吡啶等。其他实例包括但不限于表1、表2等中的那些。

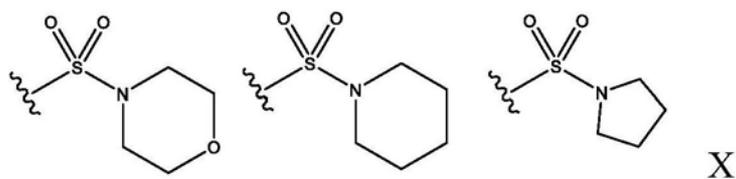
[0095] 术语“杂环”表示非芳香族的碳环(即,如在此所定义的C<sub>3-7</sub>环烷基或C<sub>4-7</sub>环烯基),其中一个、两个或三个环碳被选自但不限于下组的杂原子替代,所述组由以下各项组成:O、S、N,其中N可以任选地被H、C<sub>1-4</sub>酰基或C<sub>1-4</sub>烷基取代,并且环碳原子任选地被氧代或硫代氧代取代,从而形成羰基或硫代羰基基团。杂环基团是含有环的3-、4-、5-、6-或7-元基团。杂环基团的实例包括但不限于:氮丙环-1-基、氮丙环-2-基、氮杂环丁烷-1-基、氮杂环丁烷-2-基、氮杂环丁烷-3-基、哌啶-1-基、哌啶-4-基、吗啉-4-基、哌嗪-1-基、哌嗪-4-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-3-基、[1,3]-二氧戊环-2-基等。

[0096] 术语“杂环甲酰氨基”表示如在此所定义的具有环氮的杂环基团,其中所述环氮直接键合至羰基,形成酰胺。实例包括式IX中的那些,但不限于,



等。

[0097] 术语“杂环磺酰基”表示如在此所定义的具有环氮的杂环基团,其中所述环氮直接键合至—SO<sub>2</sub>—基团,形成磺酰胺。实例包括但不限于式X中的那些,



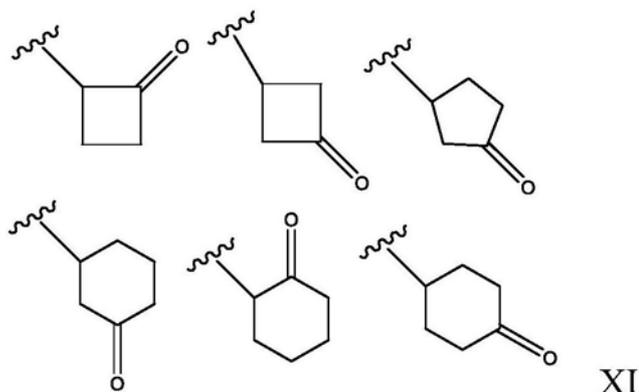
等。

[0098] 术语“羟基”是指基团—OH。

[0099] 术语“羟基氨基”是指基团—NHOH。

[0100] 术语“硝基”是指基团—NO<sub>2</sub>。

[0101] 术语“C<sub>4-7</sub>氧代-环烷基”是指C<sub>4-7</sub>环烷基,如在此所定义的,其中一个环碳被羰基替代。C<sub>4-7</sub>氧代-环烷基的实例包括但不限于:2-氧代-环丁基、3-氧代-环丁基、3-氧代-环戊基、4-氧代-环己基等,并且分别由式XI中的结构表示:



[0102] 术语“全氟烷基”表示具有式—C<sub>n</sub>F<sub>2n+1</sub>的基团;换言之,全氟烷基是如在此所定义的烷基,其中烷基被氟原子完全取代,因此被认为是卤代烷基的子集。全氟烷基的实例包括CF<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、CF(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>CF(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CF(CF<sub>3</sub>)CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>等。

[0103] 术语“苯氧基”是指基团C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O—。

[0104] 术语“苯基”是指基团C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>—。

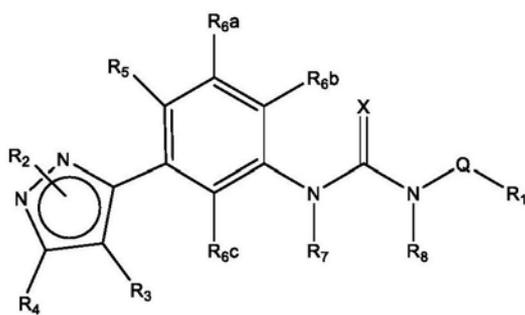
[0105] 术语“磺酸”是指基团—SO<sub>3</sub>H。

[0106] 术语“硫醇”表示基团—SH。

[0107] “密码子”应当意指总体上包括与磷酸基团偶联的核苷[腺苷(A)、鸟苷(G)、胞苷(C)、尿苷(U)和胸苷(T)]并且在翻译时编码氨基酸的三个核苷酸(或核苷酸的等价物)的组。

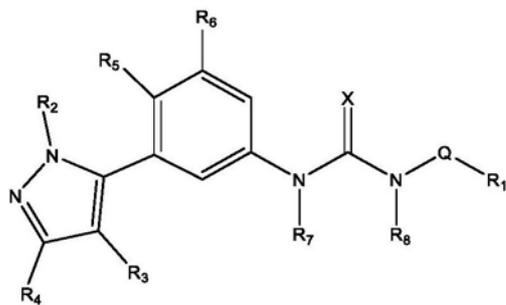
[0108] 本发明的化合物:

[0109] 本发明的一个方面涵盖如式I中所示的某些二芳基和芳基杂芳基脲衍生物:



或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物;其中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6a</sub>、R<sub>6b</sub>、R<sub>6c</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、X、和Q具有如在上文和下文所描述的相同的定义。

[0110] 本发明的一些实施例涵盖如下式II所示的某些二芳基和芳基杂芳基脲衍生物



II

其中：

1) R<sub>1</sub>是任选地被独立地选自下组的R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>、和R<sub>15</sub>取代的芳基或杂芳基，所述组由以下各项组成：C<sub>1-6</sub>酰基、C<sub>1-6</sub>酰氧基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基甲酰胺、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰胺、C<sub>1-6</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷基硫基、C<sub>1-6</sub>烷基脒基、氨基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、C<sub>2-8</sub>二烷基氨基、羰基-C<sub>1-6</sub>-烷氧基、甲酰胺、羧基、氰基、C<sub>3-7</sub>环烷基、C<sub>2-8</sub>二烷基甲酰胺、C<sub>2-8</sub>二烷基磺酰胺、卤素、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基亚磺酰基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基磺酰基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基硫基、羟基、硫醇、硝基、苯氧基和苯基，或两个相邻的R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>、和R<sub>15</sub>与它们所附接的原子一起形成各自任选地被F、Cl或Br取代的C<sub>5-7</sub>环烷基基团或杂环基团；并且其中所述C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>炔基和苯基基团中的每一个可以任选地被独立地选自下组的1至5个取代基取代，所述组由以下各项组成：C<sub>1-6</sub>酰基、C<sub>1-6</sub>酰氧基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基甲酰胺、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰胺、C<sub>1-6</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷基硫基、C<sub>1-6</sub>烷基脒基、氨基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、C<sub>2-8</sub>二烷基氨基、羰基-C<sub>1-6</sub>-烷氧基、甲酰胺、羧基、氰基、C<sub>3-7</sub>环烷基、C<sub>2-8</sub>二烷基甲酰胺、卤素、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基亚磺酰基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基磺酰基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基硫基、羟基、硫醇和硝基；

i i) R<sub>2</sub>选自下组，所述组由以下各项组成：C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基和C<sub>3-7</sub>环烷基；

i i i) R<sub>3</sub>选自下组，所述组由以下各项组成：H、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基甲酰胺、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰胺、羰基-C<sub>1-6</sub>-烷氧基、甲酰胺、羧基、氰基、C<sub>3-7</sub>环烷基、C<sub>2-8</sub>二烷基甲酰胺、卤素、杂芳基和苯基；并且其中所述C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰胺、C<sub>3-7</sub>环烷基、杂芳基和苯基基团中的每一个可以任选地被独立地选自下组的1至5个取代基取代，所述组由以下各项组成：C<sub>1-5</sub>酰基、C<sub>1-5</sub>酰氧基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、C<sub>2-8</sub>二烷基氨基、C<sub>1-4</sub>烷基甲酰胺、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-4</sub>烷基磺酰胺、C<sub>1-4</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1-4</sub>烷基磺酰基、C<sub>1-4</sub>烷基硫基、C<sub>1-4</sub>烷基脒基、氨基、羰基-C<sub>1-6</sub>-烷氧基、甲酰胺、羧基、氰基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>2-6</sub>二烷基甲酰胺、卤素、C<sub>1-4</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基亚磺酰基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基磺酰基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基硫基、羟基、硝基和磺酰胺；

i v) R<sub>4</sub>选自下组，所述组由以下各项组成：H、C<sub>1-6</sub>酰基、C<sub>1-6</sub>酰氧基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基甲酰胺、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰胺、C<sub>1-6</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷基硫基、C<sub>1-6</sub>烷基脒基、氨基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、C<sub>2-8</sub>二烷基氨基、羰基-C<sub>1-6</sub>-烷氧基、甲酰胺、羧基、氰基、C<sub>3-7</sub>环烷基、C<sub>2-8</sub>二烷基甲酰胺、C<sub>2-8</sub>二烷基磺酰胺、卤素、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基亚磺酰基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基磺酰基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基硫基、羟基、硫醇、硝基和磺酰胺；

v) R<sub>5</sub>选自下组，所述组由以下各项组成：C<sub>1-6</sub>酰基、C<sub>1-6</sub>酰氧基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>

烷基、C<sub>1-6</sub>烷基甲酰胺、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰胺、C<sub>1-6</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1-4</sub>烷基磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷硫基、C<sub>1-6</sub>烷基脒基、氨基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、C<sub>2-8</sub>二烷基氨基、羰基-C<sub>1-6</sub>-烷氧基、甲酰胺、羧基、氰基、C<sub>3-7</sub>环烷基、C<sub>2-8</sub>二烷基甲酰胺、C<sub>2-8</sub>二烷基磺酰胺、卤素、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基亚磺酰基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基磺酰基、C<sub>1-6</sub>卤代烷硫基、羟基、硫醇、硝基和磺酰胺，其中所述C<sub>1-6</sub>烷氧基基团可以任选地被独立地选自下组的1至5个取代基取代，所述组由以下各项组成：C<sub>1-5</sub>酰基、C<sub>1-5</sub>酰氧基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、C<sub>2-8</sub>二烷基氨基、C<sub>1-4</sub>烷基甲酰胺、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-4</sub>烷基磺酰胺、C<sub>1-4</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1-4</sub>烷基磺酰基、C<sub>1-4</sub>烷硫基、C<sub>1-4</sub>烷基脒基、氨基、羰基-C<sub>1-6</sub>-烷氧基、甲酰胺、羧基、氰基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>2-6</sub>二烷基甲酰胺、卤素、C<sub>1-4</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基亚磺酰基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基磺酰基、C<sub>1-4</sub>卤代烷硫基、羟基、硝基和苯基，并且其中所述苯基任选地被1至5个卤素原子取代；

vi) R<sub>6</sub>选自下组，所述组由以下各项组成：H、C<sub>1-6</sub>酰基、C<sub>1-6</sub>酰氧基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基甲酰胺、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰胺、C<sub>1-6</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷硫基、C<sub>1-6</sub>烷基脒基、氨基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、C<sub>2-8</sub>二烷基氨基、羰基-C<sub>1-6</sub>-烷氧基、甲酰胺、羧基、氰基、C<sub>3-7</sub>环烷基、C<sub>2-8</sub>二烷基甲酰胺、C<sub>2-8</sub>二烷基磺酰胺、卤素、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基亚磺酰基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基磺酰基、C<sub>1-6</sub>卤代烷硫基、羟基、硫醇、硝基和磺酰胺；

vii) R<sub>7</sub>和R<sub>8</sub>独立地是H或C<sub>1-8</sub>烷基；

viii) X是O或S；以及

ix) Q是任选地被选自下组的1至4个取代基取代的C<sub>1-3</sub>亚烷基，所述组由以下各项组成：C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、羧基、氰基、C<sub>1-3</sub>卤代烷基、卤素和氧代；或Q是一个键；或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

[0111] 应当理解，出于清楚的目的描述于单独实施例的背景下的本发明的某些特征还可以按组合形式提供于单个实施例中。相反地，出于简洁的目的描述于单个实施例的上下文中的本发明不同特征还可以分开地或以任何合适的子组合形式提供。

[0112] 如在此所使用的，“取代的”指示化学基团的至少一个氢原子被非氢取代基或基团替代，所述非氢取代基或基团可以是单价或二价的。当所述取代基或基团是二价时，则应当理解所述基团进一步被另一个取代基或基团取代。当在此的化学基团是“取代的”情况下，它可具有达到完全的取代价；例如，甲基基团可以被1、2、或3个取代基取代，亚甲基基团可以被1或2个取代基取代，苯基基团可以被1、2、3、4、或5个取代基取代，萘基基团可以被1、2、3、4、5、6、或7个取代基取代等。同样地，“被一个或多个取代基取代”是指用一个取代基取代基团至达到所述基团物理上允许的取代基总数。此外，当基团被多于一个基团取代时，它们可以是相同的或者可以是不同的。

[0113] 本发明的化合物还可以包括互变异构体形式，例如酮-烯醇互变异构体等。互变异构体形式可以处于平衡状态，或者通过适当的取代，在空间上锁定为一种形式。应当理解的是，各种互变异构体形式在本发明的化合物的范围内。

[0114] 本发明的化合物还可以包括存在于中间体和/或最终化合物中的所有原子的同位素。同位素包括具有相同原子序数但是不同质量数的那些原子。例如，氢的同位素包括氘和氚。

[0115] 应该理解和认识到，本发明的化合物可以具有一个或多个手性中心，因此可以以

对映异构体和/或非对映异构体存在。本发明被理解为延伸至并涵盖所有此类对映异构体、非对映异构体及其混合物,包括但不限于外消旋体。因此,本发明的一些实施例涉及本发明的化合物,所述化合物是R对映异构体。此外,本发明的一些实施例涉及本发明的化合物,所述化合物是S对映异构体。在存在多于一个手性中心的实例中,本发明的一些实施例包括化合物,这些化合物是RS或SR对映异构体。在进一步实施例中,本发明的化合物是RR或SS对映异构体。应当理解的是,除非另有说明或者显示,否则本发明的化合物旨在表示所有单独的对映异构体及其混合物。

[0116] 在一些实施例中,R<sub>1</sub>是各自任选地被各自独立地选自下组的R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>、和R<sub>15</sub>取代的芳基或杂芳基,所述组由以下各项组成:C<sub>1-6</sub>酰基、C<sub>1-6</sub>酰氧基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基甲酰胺、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰胺、C<sub>1-6</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷基硫基、C<sub>1-6</sub>烷基脒基、氨基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、C<sub>2-8</sub>二烷基氨基、C<sub>1-6</sub>烷基亚氨基、碳-C<sub>1-6</sub>-烷氧基、甲酰胺、羧基、氰基、C<sub>3-7</sub>环烷基、C<sub>2-8</sub>二烷基甲酰胺、C<sub>2-8</sub>二烷基磺酰胺、卤素、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基亚磺酰基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基磺酰基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基硫基、杂环、羟基、硫醇、硝基、苯氧基和苯基,其中所述C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、C<sub>1-6</sub>烷基亚氨基、C<sub>2-8</sub>二烷基氨基、杂环,和苯基各自任选地被独立地选自下组的1至5个取代基取代,所述组由以下各项组成:C<sub>1-6</sub>酰基、C<sub>1-6</sub>酰氧基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基甲酰胺、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰胺、C<sub>1-6</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷基硫基、C<sub>1-6</sub>烷基脒基、氨基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、C<sub>2-8</sub>二烷基氨基、碳-C<sub>1-6</sub>-烷氧基、甲酰胺、羧基、氰基、C<sub>3-7</sub>环烷基、C<sub>2-8</sub>二烷基甲酰胺、卤素、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基亚磺酰基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基磺酰基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基硫基、羟基、硫醇和硝基;

[0117] 本发明的一些实施例涉及化合物,其中R<sub>1</sub>是各自任选地被各自独立地选自下组的R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>、和R<sub>15</sub>取代的苯基或萘基,所述组由以下各项组成:C<sub>1-6</sub>酰基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基、氨基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、C<sub>2-8</sub>二烷基氨基、C<sub>1-6</sub>烷基亚氨基、羰基-C<sub>1-6</sub>-烷氧基、甲酰胺、羧基、氰基、C<sub>3-7</sub>环烷基、卤素、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、杂环、羟基、硝基、和苯基,或两个相邻的R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>、和R<sub>15</sub>与它们所附接的原子一起形成各自任选地被F取代的C<sub>5-7</sub>环烷基基团或杂环基团;并且其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基亚氨基、和杂环各自任选地被独立地选自下组的1至5个取代基取代,所述组由以下各项组成:C<sub>1-6</sub>酰基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基、氨基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、C<sub>2-8</sub>二烷基氨基、甲酰胺、氰基、C<sub>3-7</sub>环烷基、卤素、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、和羟基。

[0118] 本发明的一些实施例涉及化合物,其中R<sub>1</sub>是任选地被各自独立地选自下组的R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、和R<sub>13</sub>取代的苯基,所述组由以下各项组成:C<sub>1-6</sub>酰基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基、氨基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、C<sub>2-8</sub>二烷基氨基、C<sub>1-6</sub>烷基亚氨基、羰基-C<sub>1-6</sub>-烷氧基、甲酰胺、羧基、氰基、C<sub>3-7</sub>环烷基、卤素、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、杂环、羟基、硝基、和苯基,或两个相邻的R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、和R<sub>13</sub>与它们所附接的原子一起形成各自任选地被F取代的C<sub>5-7</sub>环烷基基团或杂环基团;并且其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基亚氨基、和杂环各自任选地被独立地选自下组的1至5个取代基取代,所述组由以下各项组成:C<sub>1-6</sub>酰基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基、氨基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、C<sub>2-8</sub>二烷基氨基、甲酰胺、氰基、C<sub>3-7</sub>环烷基、卤素、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、和羟基。

[0119] 本发明的一些实施例涉及化合物,其中R<sub>1</sub>是各自任选地被各自独立地选自下组的

R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>、和R<sub>15</sub>取代的苯基或萘基,所述组由以下各项组成:C<sub>1-6</sub>酰基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基、氨基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、C<sub>2-8</sub>二烷基氨基、C<sub>1-6</sub>烷基亚氨基、氰基、卤素、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、杂环、羟基、硝基、和苯基,或两个相邻的R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>、和R<sub>15</sub>与它们所附接的原子一起形成各自任选地被F取代的C<sub>5-7</sub>环烷基基团或杂环基团;并且其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基亚氨基、和杂环各自任选地被独立地选自下组的1至5个取代基取代,所述组由以下各项组成:C<sub>1-6</sub>烷基、氨基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、C<sub>2-8</sub>二烷基氨基、和羟基。

[0120] 本发明的一些实施例涉及化合物,其中R<sub>1</sub>是任选地被各自独立地选自下组的R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、和R<sub>13</sub>取代的苯基,所述组由以下各项组成:C<sub>1-6</sub>酰基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基、氨基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、C<sub>2-8</sub>二烷基氨基、C<sub>1-6</sub>烷基亚氨基、氰基、卤素、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、杂环、羟基、硝基、和苯基,或两个相邻的R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、和R<sub>13</sub>与它们所附接的原子一起形成各自任选地被F取代的C<sub>5-7</sub>环烷基基团或杂环基团;并且其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基亚氨基、和杂环各自任选地被1至5个取代基取代,所述1至5个取代基独立地选自下组,所述组由以下各项组成:C<sub>1-6</sub>烷基、氨基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、C<sub>2-8</sub>二烷基氨基、和羟基。

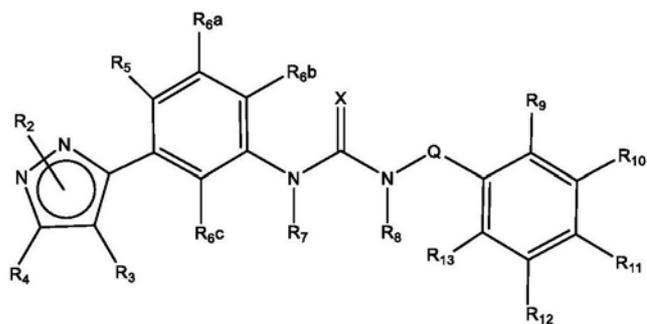
[0121] 本发明的一些实施例涉及化合物,其中R<sub>1</sub>是任选地被各自独立地选自下组的R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>、和R<sub>15</sub>取代的苯基或萘基,所述组由以下各项组成:—C(O)CH<sub>3</sub>、—OCH<sub>3</sub>、—CH<sub>3</sub>、—CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—CH(OH)CH<sub>3</sub>、—N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、(2-二甲基氨基-乙基)-甲基-氨基[即,—N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]、(3-二甲基氨基-丙基)-甲基-氨基[即,—N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]、—C(=NOH)CH<sub>3</sub>、氰基、—F、—Cl、—Br、—OCF<sub>3</sub>、—CF<sub>3</sub>、4-甲基-哌嗪-1-基、吗啉-4-基、4-甲基-哌啶-1-基、羟基、硝基、和苯基。

[0122] 本发明的一些实施例涉及化合物,其中R<sub>1</sub>是任选地被各自独立地选自下组的R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、和R<sub>14</sub>取代的苯基,所述组由以下各项组成:—C(O)CH<sub>3</sub>、—OCH<sub>3</sub>、—CH<sub>3</sub>、—CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—CH(OH)CH<sub>3</sub>、—N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、(2-二甲基氨基-乙基)-甲基-氨基[即,—N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]、(3-二甲基氨基-丙基)-甲基-氨基[即,—N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]、—C(=NOH)CH<sub>3</sub>、氰基、—F、—Cl、—Br、—OCF<sub>3</sub>、—CF<sub>3</sub>、4-甲基-哌嗪-1-基、吗啉-4-基、4-甲基-哌啶-1-基、羟基、硝基、和苯基。

[0123] 本发明的一些实施例涉及化合物,其中R<sub>1</sub>是任选地被各自独立地选自下组的R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>、和R<sub>15</sub>取代的苯基或萘基,所述组由以下各项组成:—OCH<sub>3</sub>、—CH<sub>3</sub>、氰基、—F、—Cl、—Br、—OCF<sub>3</sub>、和—CF<sub>3</sub>。

[0124] 本发明的一些实施例涉及化合物,其中R<sub>1</sub>是任选地被各自独立地选自下组的R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、和R<sub>13</sub>取代的苯基,所述组由以下各项组成:—OCH<sub>3</sub>、—CH<sub>3</sub>、氰基、—F、—Cl、—Br、—OCF<sub>3</sub>、和—CF<sub>3</sub>。

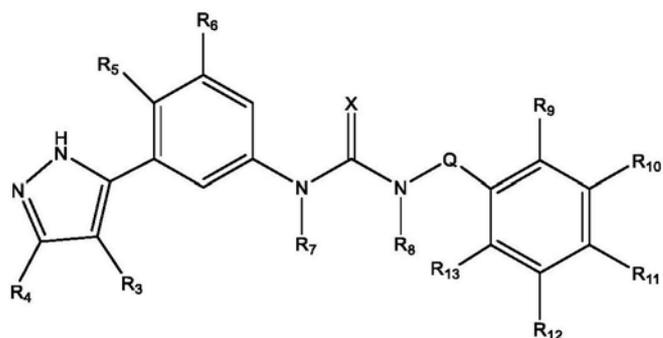
[0125] 本发明的一些实施例涉及化合物,其中R<sub>1</sub>是苯基并且可以由以下所示的式XIII表示:



XIII

其中上式中的每个变量具有如本文的上文和下文所描述的相同的含义。在一些实施例中， $R_7$ 和 $R_8$ 都是一H， $Q$ 是一个键，并且 $X$ 是O。

[0126] 本发明的一些实施例涉及化合物，其中 $R_1$ 是苯基并且可以由如下所示的式XIV表示：



XIV

其中：

$R_9$ 至 $R_{13}$ 取代基各自独立地选自下组，所述组由以下各项组成：H、 $C_{1-6}$ 酰基、 $C_{1-6}$ 酰氧基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基甲酰胺、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰胺、 $C_{1-6}$ 烷基亚磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基硫基、氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基、 $C_{2-8}$ 二烷基氨基、羰基- $C_{1-6}$ 烷氧基、甲酰胺、羧基、氰基、卤素、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、羟基、硝基和苯基，或两个相邻的取代基与苯基一起形成任选地包括1至2个氧原子的 $C_{5-7}$ 环烷基；并且其中每个所述 $C_{1-6}$ 烷基和苯基基团可以任选地被独立地选自下组的1至5个取代基取代，所述组由以下各项组成： $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基、氨基、氰基、卤素、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、羟基和硝基。

[0127] 在一些实施例中， $R_1$ 是任选地被独立地选自下组的 $R_9$ 至 $R_{13}$ 取代基取代的苯基，所述组由以下各项组成： $C_{1-6}$ 酰基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基、氰基、卤素、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、硝基和苯基；并且其中所述苯基可以任选地被独立地选自下组的1至5个取代基取代，所述组由以下各项组成： $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基、氰基、卤素、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基和硝基。

[0128] 在一些实施例中， $R_1$ 是任选地被独立地选自下组的 $R_9$ 至 $R_{13}$ 取代基取代的苯基，所述组由以下各项组成： $C_{1-6}$ 酰基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基、氰基、卤素、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、硝基和苯基。

[0129] 在一些实施例中， $R_1$ 是任选地被独立地选自下组的 $R_9$ 至 $R_{13}$ 取代基取代的苯基，所述组由以下各项组成： $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、氰基、F、Cl、Br、I、-

OCF<sub>3</sub>、—OCHF<sub>2</sub>、—OCFH<sub>2</sub>、—OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、—OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、—CF<sub>3</sub>、—CHF<sub>2</sub>、—CFH<sub>2</sub>、—CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、—CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、硝基和苯基。

[0130] 在一些实施例中, R<sub>1</sub>是任选地被各自独立地选自下组的R<sub>9</sub>指R<sub>13</sub>取代基取代的苯基, 所述组由以下各项组成: —C(O)CH<sub>3</sub>、—OCH<sub>3</sub>、—CH<sub>3</sub>、—CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—CH(OH)CH<sub>3</sub>、—N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、(2-二甲基氨基-乙基)-甲基-氨基、(3-二甲基氨基-丙基)-甲基-氨基、—C(=NOH)CH<sub>3</sub>、氰基、—F、—Cl、—Br、—OCF<sub>3</sub>、—CF<sub>3</sub>、4-甲基-哌嗪-1-基、吗啉-4-基、4-甲基-哌啶-1-基、羟基、硝基、和苯基。

[0131] 在一些实施例中, R<sub>1</sub>是任选地被独立地选自下组的R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>和R<sub>13</sub>取代基取代的苯基, 所述组由以下各项组成: —C(O)CH<sub>3</sub>、—OCH<sub>3</sub>、—CH<sub>3</sub>、氰基、—F、—Cl、—Br、—OCF<sub>3</sub>、—CF<sub>3</sub>、硝基和苯基。

[0132] 本发明的一些实施例涉及化合物, 其中R<sub>1</sub>是任选地被独立地选自下组的R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>和R<sub>15</sub>取代基取代的萘基, 所述组由以下各项组成: C<sub>1-6</sub>酰基、C<sub>1-6</sub>酰氧基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基甲酰胺、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰胺、C<sub>1-6</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷硫基、氨基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、C<sub>2-8</sub>二烷基氨基、羰基-C<sub>1-6</sub>-烷氧基、甲酰胺、羧基、氰基、卤素、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、羟基和硝基; 并且其中所述C<sub>1-6</sub>烷基可以任选地被独立地选自下组的1至5个取代基取代, 所述组由以下各项组成: C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基、氨基、氰基、卤素、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、羟基和硝基。

[0133] 在一些实施例中, R<sub>1</sub>是任选地被独立地选自下组的R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>和R<sub>15</sub>取代基取代的萘基, 所述组由以下各项组成: C<sub>1-6</sub>酰基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基、氰基、卤素、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基和硝基。

[0134] 在一些实施例中, R<sub>1</sub>是任选地被独立地选自下组的R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>和R<sub>15</sub>取代基取代的萘基, 所述组由以下各项组成: —C(O)CH<sub>3</sub>、—C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、—C(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、—C(O)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—OCH<sub>3</sub>、—OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、—OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、—OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—CH<sub>3</sub>、—CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、—CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、—CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、氰基、—F、—Cl、—Br、—I、—OCF<sub>3</sub>、—OCHF<sub>2</sub>、—OCFH<sub>2</sub>、—OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、—OCHF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、—CF<sub>3</sub>、—CHF<sub>2</sub>、—CFH<sub>2</sub>、—CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、—CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>和硝基。

[0135] 在一些实施例中, R<sub>1</sub>是任选地被独立地选自下组的R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>和R<sub>15</sub>取代基取代的萘基, 所述组由以下各项组成: —C(O)CH<sub>3</sub>、—C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、—C(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、—C(O)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—OCH<sub>3</sub>、—OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、—OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、—OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—CH<sub>3</sub>、—CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、—CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、—CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、氰基、—F、—Cl、—Br、—I、—OCF<sub>3</sub>、—OCHF<sub>2</sub>、—OCFH<sub>2</sub>、—OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、—OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、—CF<sub>3</sub>、—CHF<sub>2</sub>、—CFH<sub>2</sub>、—CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、—CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>和硝基。

[0136] 在一些实施例中, R<sub>1</sub>是任选地被独立地选自下组的R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>和R<sub>15</sub>取代基取代的萘基, 所述组由以下各项组成: —C(O)CH<sub>3</sub>、—OCH<sub>3</sub>、—CH<sub>3</sub>、氰基、—F、—Cl、—Br、—OCF<sub>3</sub>、—CF<sub>3</sub>和硝基。

[0137] 本发明的一些实施例涉及化合物, 其中R<sub>1</sub>是任选地被各自独立地选自下组的R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、和R<sub>13</sub>取代的杂芳基, 所述组由以下各项组成: C<sub>1-6</sub>酰基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基、氨基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、C<sub>2-8</sub>二烷基氨基、C<sub>1-6</sub>烷基亚氨基、氰基、卤素、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、杂环、羟基、硝基、和苯基, 或两个相邻的R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>、和R<sub>15</sub>与它们所附接的原

子一起形成各自任选地被F取代的C<sub>5-7</sub>环烷基基团或杂环基团；并且其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基亚氨基、和杂环各自任选地被1至5个取代基取代，所述1至5个取代基独立地选自下组，所述组由以下各项组成：C<sub>1-6</sub>烷基、氨基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、C<sub>2-8</sub>二烷基氨基、和羟基。

[0138] 本发明的一些实施例涉及化合物，其中R<sub>1</sub>是任选地被各自独立地选自下组的R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、和R<sub>13</sub>取代的杂芳基，所述组由以下各项组成：—C(O)CH<sub>3</sub>、—OCH<sub>3</sub>、—CH<sub>3</sub>、—CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—CH(OH)CH<sub>3</sub>、—N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、(2-二甲基氨基-乙基)-甲基-氨基、(3-二甲基氨基-丙基)-甲基-氨基、—C(=NOH)CH<sub>3</sub>、氰基、—F、—Cl、—Br、—OCF<sub>3</sub>、—CF<sub>3</sub>、4-甲基-哌嗪-1-基、吗啉-4-基、4-甲基-哌啶-1-基、羟基、硝基、和苯基。

[0139] 本发明的一些实施例涉及化合物，其中R<sub>1</sub>是任选地被各自独立地选自下组的R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、和R<sub>13</sub>取代的杂芳基，所述组由以下各项组成：—OCH<sub>3</sub>、—CH<sub>3</sub>、氰基、—F、—Cl、—Br、—OCF<sub>3</sub>、和—CF<sub>3</sub>。

[0140] 本发明的一些实施例涉及化合物，其中R<sub>1</sub>是任选地被各自独立地选自下组的R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、和R<sub>13</sub>取代的杂芳基，所述组由以下各项组成：C<sub>1-6</sub>酰基、C<sub>1-6</sub>酰氧基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基甲酰胺、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰胺、C<sub>1-6</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷硫基、氨基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、C<sub>2-8</sub>二烷基氨基、羰基-C<sub>1-6</sub>-烷氧基、甲酰胺、羧基、氰基、卤素、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、羟基、硝基和苯基，或两个相邻的R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>、和R<sub>15</sub>与它们所附接的原子一起形成C<sub>5-7</sub>环烷基基团或杂环基团；并且其中所述C<sub>1-6</sub>烷基和苯基基团中的每一个可以任选地被独立地选自下组的1至5个取代基取代，所述组由以下各项组成：C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基、氨基、氰基、卤素、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、羟基和硝基。

[0141] 在一些实施例中，R<sub>1</sub>是任选地被各自独立地选自下组的R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>和R<sub>13</sub>取代的杂芳基，所述组由以下各项组成：C<sub>1-6</sub>酰基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基、氰基、卤素、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、硝基和苯基；并且其中所述苯基可以任选地被独立地选自下组的1至5个取代基取代，所述组由以下各项组成：C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基、氰基、卤素、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基和硝基。

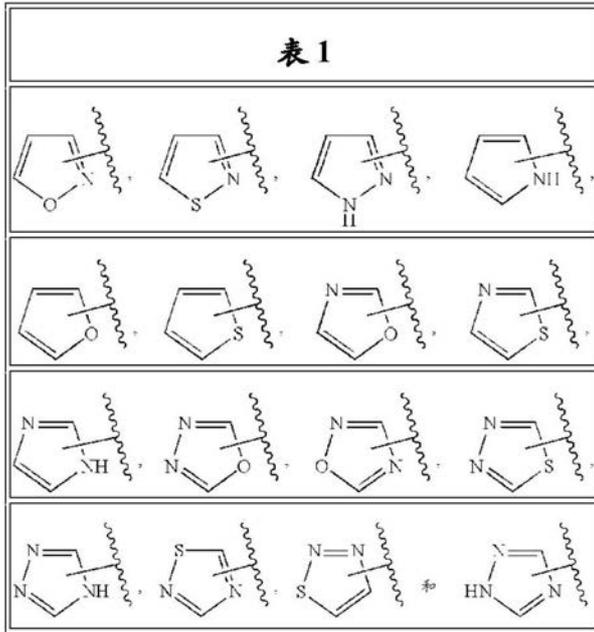
[0142] 在一些实施例中，R<sub>1</sub>是任选地被各自独立地选自下组的R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>和R<sub>13</sub>取代的杂芳基，所述组由以下各项组成：C<sub>1-6</sub>酰基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基、氰基、卤素、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、硝基和苯基。

[0143] 在一些实施例中，R<sub>1</sub>是任选地被各自独立地选自下组的R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、和R<sub>13</sub>取代的杂芳基，所述组由以下各项组成：—C(O)CH<sub>3</sub>、—C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、—C(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、—C(O)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—OCH<sub>3</sub>、—OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、—OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、—OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—CH<sub>3</sub>、—CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、—CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、—CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、氰基、—F、—Cl、—Br、—I、—OCF<sub>3</sub>、—OCHF<sub>2</sub>、—OCFH<sub>2</sub>、—OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、—OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、—CF<sub>3</sub>、—CHF<sub>2</sub>、—CFH<sub>2</sub>、—CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、—CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、硝基和苯基。

[0144] 在一些实施例中，R<sub>1</sub>是任选地被各自独立地选自下组的R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、和R<sub>13</sub>取代的杂芳基，所述组由以下各项组成：—C(O)CH<sub>3</sub>、—OCH<sub>3</sub>、—CH<sub>3</sub>、氰基、—F、—Cl、—Br、—OCF<sub>3</sub>、—CF<sub>3</sub>、硝基和苯基。在一些实施例中，R<sub>1</sub>是任选地被独立地选自下组的R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、和R<sub>13</sub>取代的杂芳基，所述组由以下各项组成：H、—C(O)CH<sub>3</sub>、—OCH<sub>3</sub>、—CH<sub>3</sub>、氰基、—F、—Cl、—Br、—OCF<sub>3</sub>、—CF<sub>3</sub>、硝基和苯基。

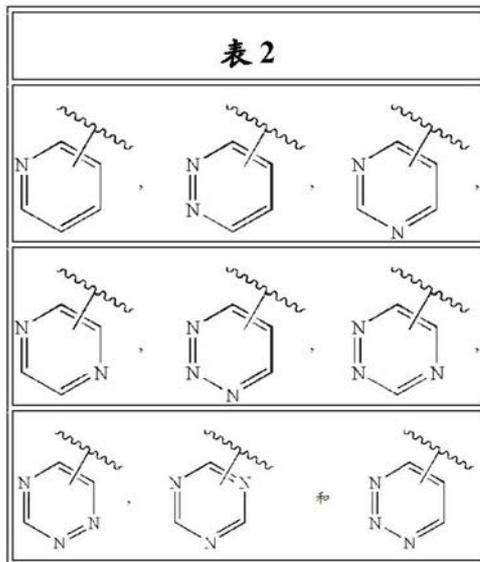
[0145] 在一些实施例中，R<sub>1</sub>是在芳香族环中具有5个原子的杂芳基，所述杂芳基的实例由

表1中的下式表示:



其中所述5元杂芳基是在所述环的任何可用位置处键合,例如,咪唑基环可以在环氮(即,咪唑-1-基基团)中的一个处键合或在环碳(即,咪唑-2-基、咪唑-4-基或咪唑-5-基基团)中的一个处键合。

[0146] 在一些实施例中, $R_1$ 是6元杂芳基,例如,如表2所示的6元杂芳基:



其中所述杂芳基基团在任何环碳处键合。在一些实施例中, $R_1$ 选自下组,所述组由以下各项组成:吡啶基、哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。在一些实施例中, $R_1$ 是吡啶基。

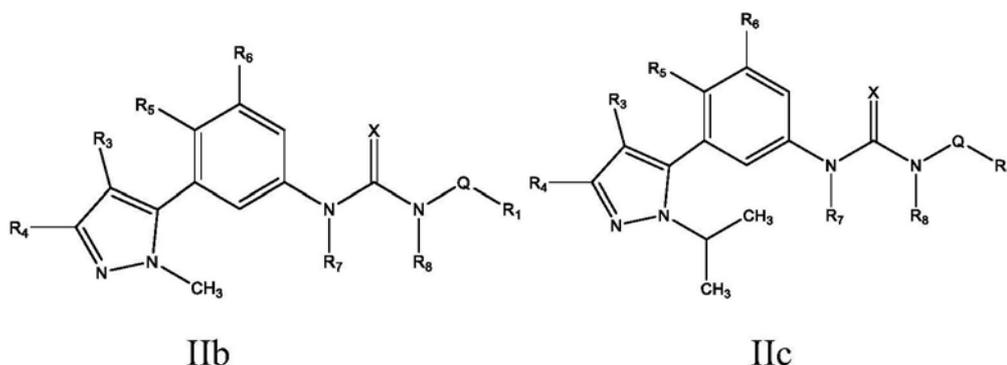
[0147] 在一些实施例中, $R_1$ 是杂芳基,例如但不限于表1和2显示的那些,所述杂芳基任选地被选自下组的1至3个取代基取代,所述组由以下各项组成: $C_{1-6}$ 酰基、 $C_{1-6}$ 酰氧基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基甲酰胺、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰胺、 $C_{1-6}$ 烷基亚磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷硫基、 $C_{1-6}$ 烷基脲基、氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基、 $C_{2-8}$ 二烷基氨基、羰基- $C_{1-6}$ 烷氧基、甲酰胺、羧基、氰基、 $C_{3-7}$ 环烷基、 $C_{2-8}$ 二烷基甲酰胺、 $C_{2-8}$ 二烷基磺酰胺、卤素、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基亚磺酰基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基磺酰基、 $C_{1-6}$ 卤代烷硫基、羟基、硫

醇、硝基、苯氧基和苯基；并且其中所述C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>炔基和苯基基团中的每一个可以任选地被独立地选自下组的1至5个取代基取代，所述组由以下各项组成：C<sub>1-6</sub>酰基、C<sub>1-6</sub>酰氧基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基甲酰胺、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰胺、C<sub>1-6</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷硫基、C<sub>1-6</sub>烷基脒基、氨基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、C<sub>2-8</sub>二烷基氨基、羰基-C<sub>1-6</sub>-烷氧基、甲酰胺、羧基、氰基、C<sub>3-7</sub>环烷基、C<sub>2-8</sub>二烷基甲酰胺、卤素、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基亚磺酰基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基磺酰基、C<sub>1-6</sub>卤代烷硫基、羟基、硫醇和硝基。

[0148] 本发明的一些实施例涉及化合物，其中R<sub>2</sub>是H或C<sub>1-6</sub>烷基。

[0149] 本发明的一些实施例涉及化合物，其中R<sub>2</sub>是C<sub>1-6</sub>烷基。在一些实施例中，R<sub>2</sub>选自下组，所述组由以下各项组成：—CH<sub>3</sub>、—CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、—CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、—CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>和—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。在一些实施例中，R<sub>2</sub>是—CH<sub>3</sub>或—CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。

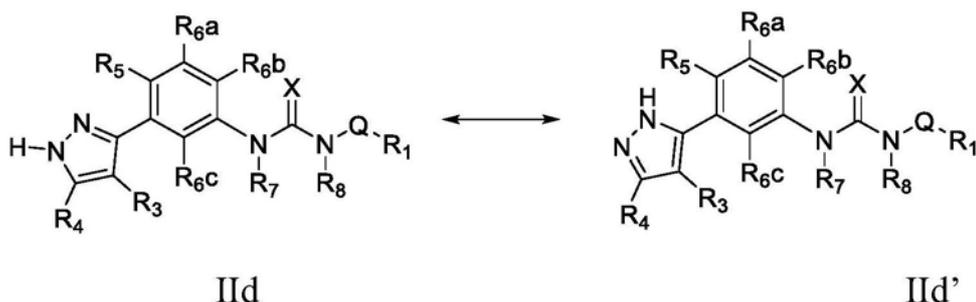
[0150] 本发明的一些实施例可以分别由如下所示的式IIb和IIc表示：



其中式IIb和IIc中的每个变量具有如本文的上文和下文所描述的相同的含义。

[0151] 本发明的一些实施例涉及化合物，其中R<sub>2</sub>是H。

[0152] 应当理解的是，当R<sub>2</sub>是H时，则互变异构体是可能的。本领域中应该完全理解和认识到的是，吡唑可以以各种互变异构体形式存在。以下说明了两种可能的互变异构体形式，如式IIId和IIId'所示：



[0153] 进一步理解的是，互变异构体形式针对每个代表的互变异构体也可以具有相应的命名，例如，式IIId和式IIId'可以分别由一般化学名称1H-吡唑-3-基和2H-吡唑-3-基表示。因此，本发明包括所有互变异构体和各种命名指定。

[0154] 本发明的一些实施例涉及化合物，其中R<sub>2</sub>是C<sub>2-6</sub>烯基。在一些实施例中，R<sub>2</sub>是—CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>。

[0155] 本发明的一些实施例涉及化合物，其中R<sub>2</sub>是C<sub>2-6</sub>炔基。

[0156] 本发明的一些实施例涉及化合物，其中R<sub>2</sub>是C<sub>3-7</sub>环烷基。在一些实施例中，R<sub>2</sub>是环丙

基。

[0157] 本发明的一些实施例涉及化合物,其中 $R_3$ 选自下组,所述组由以下各项组成:H、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基甲酰胺、 $C_{2-6}$ 炔基、羰基- $C_{1-6}$ -烷氧基、甲酰胺、羧基、氰基、 $C_{3-7}$ 环烷基、卤素、杂芳基或苯基;并且其中所述 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 炔基、杂芳基和苯基基团中的每一个可以任选地被独立地选自下组的1至5个取代基取代,所述组由以下各项组成: $C_{1-6}$ 烷基氨基、 $C_{2-8}$ 二烷基氨基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 炔基、氨基、卤素、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基和羟基。

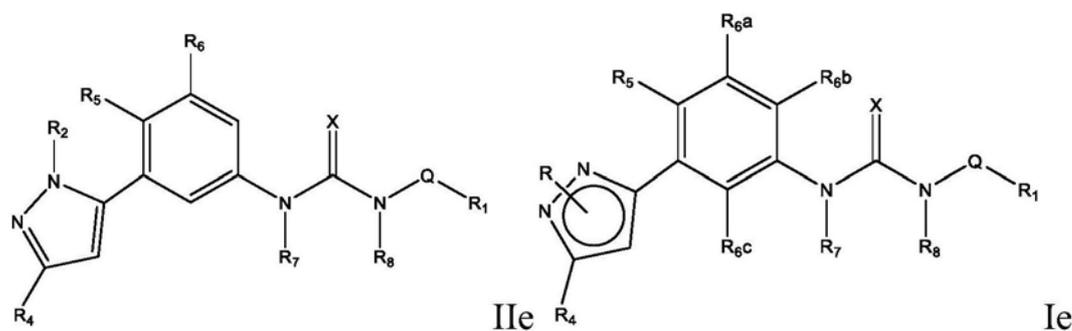
[0158] 在一些实施例中, $R_3$ 选自下组,所述组由以下各项组成:H、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 炔基、羰基- $C_{1-6}$ -烷氧基、羧基、氰基、 $C_{3-7}$ 环烷基、卤素、杂芳基或苯基;并且其中所述 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 炔基和苯基基团中的每一个可以任选地被独立地选自下组的1至5个取代基取代,所述组由以下各项组成: $C_{2-8}$ 二烷基氨基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{2-6}$ 炔基、卤素、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基和羟基。

[0159] 在一些实施例中, $R_3$ 选自下组,所述组由以下各项组成:H、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、羧基、氰基、环丙基、F、Cl、Br、I、硫代苯-2-基、硫代苯-3-基、苯基、 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、 $-CH=CH-C\equiv CH$ 、4-氟苯基、4-三氟甲氧基苯基、 $-CH_2OH$ 和 $-CH_2CH_2OH$ 。

[0160] 本发明的一些实施例涉及化合物,其中 $R_3$ 是H或卤素。

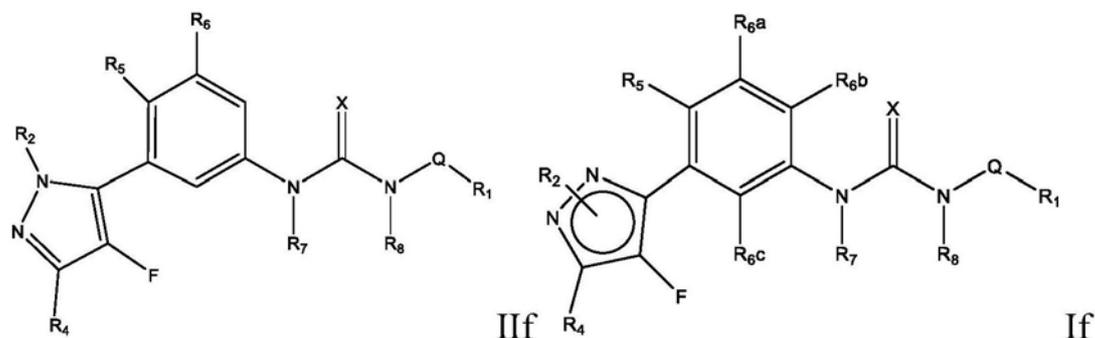
[0161] 在一些实施例中, $R_3$ 是H、F、Cl或Br。

[0162] 本发明的一些实施例涉及具有如下所示的式IIe和Ie的化合物:



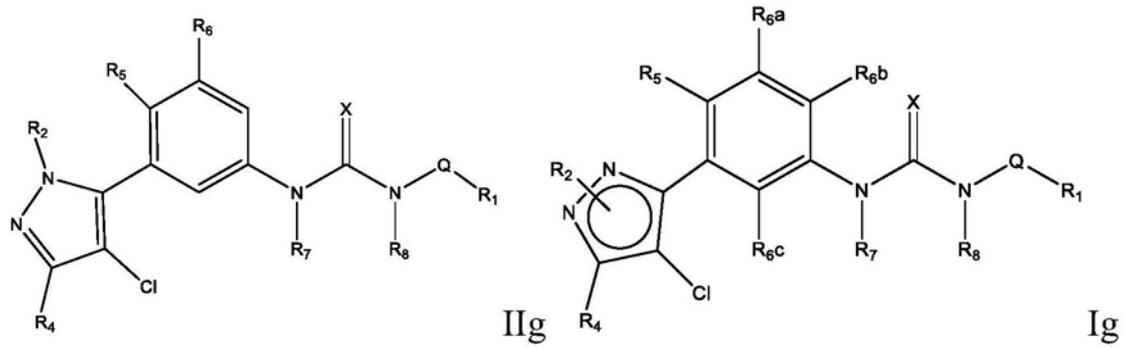
其中式IIe和Ie中的每个变量具有如本文的上文和下文所描述的相同的含义。

[0163] 本发明的一些实施例涉及具有如下所示的式IIIf和If的化合物:



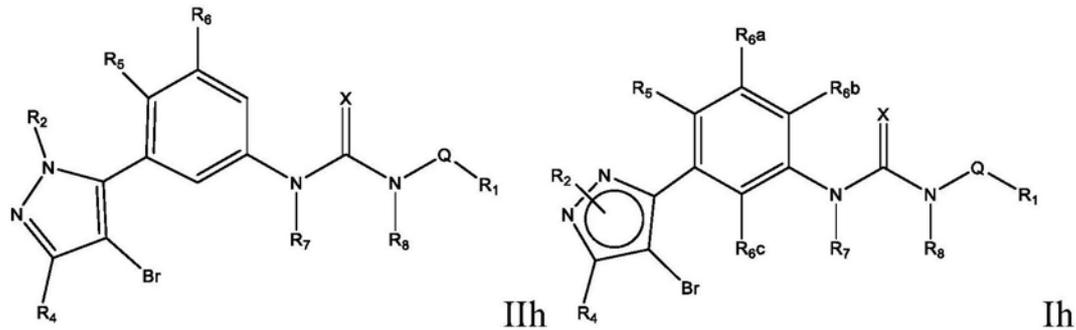
其中式IIIf和If中的每个变量具有如本文的上文和下文所描述的相同的含义。

[0164] 本发明的一些实施例涉及具有如下所示的式IIIg和Ig的化合物:



其中式IIg和Ig中的每个变量具有如本文的上文和下文所描述的相同的含义。

[0165] 本发明的一些实施例涉及具有如下所示的式IIh或Ih的化合物：



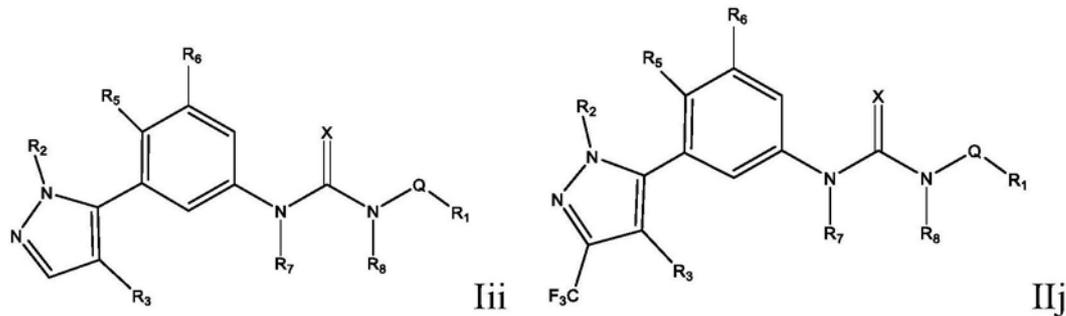
其中式IIh和Ih中的每个变量具有如本文的上文和下文所描述的相同的含义。

[0166] 本发明的一些实施例涉及化合物，其中R<sub>4</sub>选自下组，所述组由以下各项组成：H、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>卤代烷基。

[0167] 在一些实施例中，R<sub>4</sub>选自下组，所述组由以下各项组成：H、—CH<sub>3</sub>、—CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、—CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、—CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、—CF<sub>3</sub>、—CHF<sub>2</sub>、—CFH<sub>2</sub>、—CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>和—CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>。

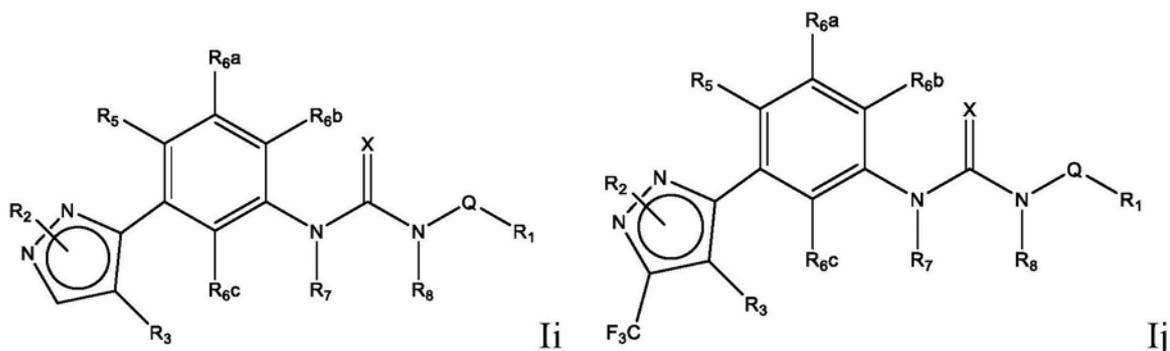
[0168] 在一些实施例中，R<sub>4</sub>选自下组，所述组由以下各项组成：H或—CF<sub>3</sub>。

[0169] 本发明的一些实施例可以由如下所示的式IIi和IIj表示：



其中式IIi和IIj中的每个变量具有如本文的上文和下文所描述的相同的含义。

[0170] 本发明的一些实施例可以由如下所示的式Ii和Ij表示：



其中式Ii和Ij中的每个变量具有如本文的上文和下文所描述的相同的含义。

[0171] 本发明的一些实施例涉及化合物,其中R<sub>5</sub>选自下组,所述组由以下各项组成:C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷硫基、氨基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、C<sub>2-8</sub>二烷基氨基、卤素、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、和羟基,其中所述C<sub>1-6</sub>烷氧基基团可以任选地被独立地选自下组的1至5个取代基取代,所述组由以下各项组成:氨基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、C<sub>2-8</sub>二烷基氨基、氨基、羰基-C<sub>1-6</sub>-烷氧基、甲酰胺、羧基、氰基、卤素、和苯基,并且其中所述氨基和苯基各自任选地被选自下组的1至5个进一步取代基取代,所述组由以下各项组成:卤素和羰基-C<sub>1-6</sub>-烷氧基。

[0172] 本发明的一些实施例涉及化合物,其中R<sub>5</sub>是C<sub>1-6</sub>烷氧基、或羟基,其中所述C<sub>1-6</sub>烷氧基基团可以任选地被独立地选自下组的1至5个取代基取代,所述组由以下各项组成:C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、C<sub>2-8</sub>二烷基氨基、烷基亚磺酰基、C<sub>1-4</sub>烷基磺酰基、C<sub>1-4</sub>烷硫基、氨基、卤素、C<sub>1-4</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基亚磺酰基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基磺酰基、C<sub>1-4</sub>卤代烷硫基、羟基和苯基,并且其中所述苯基任选地被1至5个卤素原子取代。

[0173] 本发明的一些实施例涉及化合物,其中R<sub>5</sub>选自下组,所述组由以下各项组成:C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、和羟基,其中所述C<sub>1-6</sub>烷氧基基团可以任选地被独立地选自下组的1至5个取代基取代,所述组由以下各项组成:氨基、C<sub>2-8</sub>二烷基氨基、羧基、和苯基,并且其中所述氨基和苯基是各自任选地被选自下组的1至5个进一步取代基取代,所述组由以下各项组成:卤素和羰基-C<sub>1-6</sub>-烷氧基。

[0174] 在一些实施例中,R<sub>5</sub>是C<sub>1-6</sub>烷氧基、或羟基,并且其中所述C<sub>1-6</sub>烷氧基基团可以任选地被独立地选自下组的1至5个取代基取代,所述组由以下各项组成:C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、C<sub>2-8</sub>二烷基氨基、氨基、C<sub>1-4</sub>卤代烷氧基、羟基和苯基,其中所述苯基任选地被1至5个卤素原子取代。

[0175] 本发明的一些实施例涉及化合物,其中R<sub>5</sub>选自下组,所述组由以下各项组成:—OCH<sub>3</sub>、—OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、—OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—OCF<sub>3</sub>、羟基、苄基氧基、4-氯-苄基氧基、苯乙基氧基、2-二甲基氨基-乙氧基[即,—OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]、3-二甲基氨基-丙氧基[即,—OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]、羧基甲氧基[即,—OCHC(O)OH]、和2-叔-丁氧基羰基氨基-乙氧基[即,—OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]。

[0176] 在一些实施例中,R<sub>5</sub>选自下组,所述组由以下各项组成:—OCH<sub>3</sub>、—OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、—OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、—OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、羟基、—OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、—OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、—OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、—OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、—OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、—OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、—OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCF<sub>3</sub>、—OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCHF<sub>2</sub>、—OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCFH<sub>2</sub>、—OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、—OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、—OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-o-C1、—OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-m-C1和—OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-

p-Cl。

[0177] 在一些实施例中,  $R_5$ 选自下组, 所述组由以下各项组成:  $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、羟基、 $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2C_6H_5$ 、 $-OCH_2CH_2C_6H_5$ 和 $-OCH_2C_6H_5$ -p-Cl。

[0178] 在一些实施例中,  $R_5$ 是 $-OCH_3$ 。

[0179] 本发明的一些实施例涉及化合物, 其中 $R_6$ 选自下组, 所述组由以下各项组成: H、 $C_{1-6}$ 烷氧基、羰基- $C_{1-6}$ -烷氧基、甲酰胺、羧基、氰基、卤素和羟基。

[0180] 在一些实施例中,  $R_6$ 是H。

[0181] 本发明的一些实施例涉及化合物, 其中 $R_{6a}$ 、 $R_{6b}$ 、和 $R_{6c}$ 各自独立地选自下组, 所述组由以下各项组成: H、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基、氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基、 $C_{2-8}$ 二烷基氨基、氰基、卤素、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、羟基和硝基。

[0182] 本发明的一些实施例涉及化合物, 其中 $R_{6a}$ 、 $R_{6b}$ 、和 $R_{6c}$ 各自独立地选自下组, 所述组由以下各项组成: H、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、氰基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OCF_3$ 、羟基、和硝基。

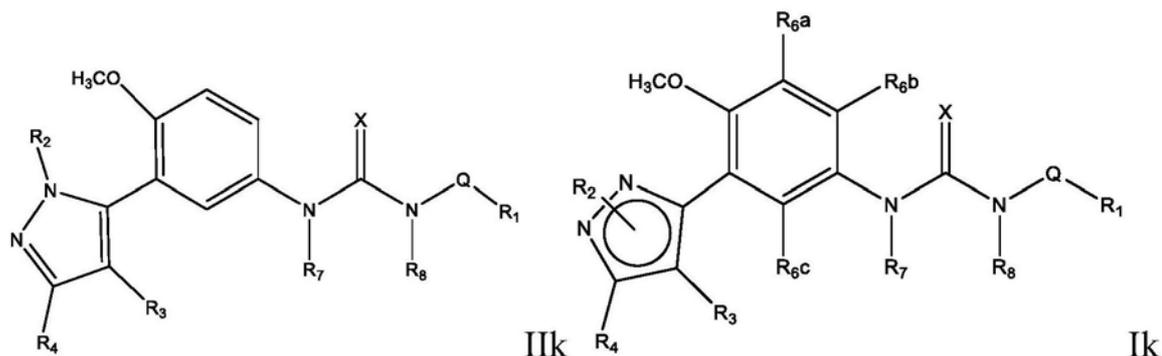
[0183] 本发明的一些实施例涉及化合物, 其中 $R_{6a}$ 、 $R_{6b}$ 、和 $R_{6c}$ 各自独立地选自下组, 所述组由以下各项组成: H、 $C_{1-6}$ 烷氧基、羰基- $C_{1-6}$ -烷氧基、甲酰胺、羧基、氰基、卤素和羟基。

[0184] 本发明的一些实施例涉及化合物, 其中 $R_{6a}$ 、 $R_{6b}$ 、和 $R_{6c}$ 都是H。

[0185] 本发明的一些实施例涉及化合物, 其中 $R_5$ 是 $C_{1-6}$ 烷氧基, 并且 $R_{6a}$ 、 $R_{6b}$ 、和 $R_{6c}$ 都是H。

[0186] 在一些实施例中,  $R_5$ 是 $-OCH_3$ 。

[0187] 本发明的一些实施例涉及由如下所示的式IIk和Ik表示的化合物:



其中式IIK中的每个变量具有如本文的上文和下文所描述的相同的含义。在一些实施例中, 本发明的化合物具有式IIK, 并且Q是一个键。

本发明的一些实施例涉及由式IK表示的化合物, 其中式IK中的每个变量具有如本文的上文和下文所描述的相同的含义。在一些实施例中, 本发明的化合物具有式IK, 并且Q是一个键。

[0188] 本发明的一些实施例涉及化合物, 其中 $R_7$ 是H或 $C_{1-8}$ 烷基。

[0189] 在一些实施例中,  $R_7$ 选自下组, 所述组由以下各项组成: H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 和 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 。

[0190] 在一些实施例中,  $R_7$ 是H。

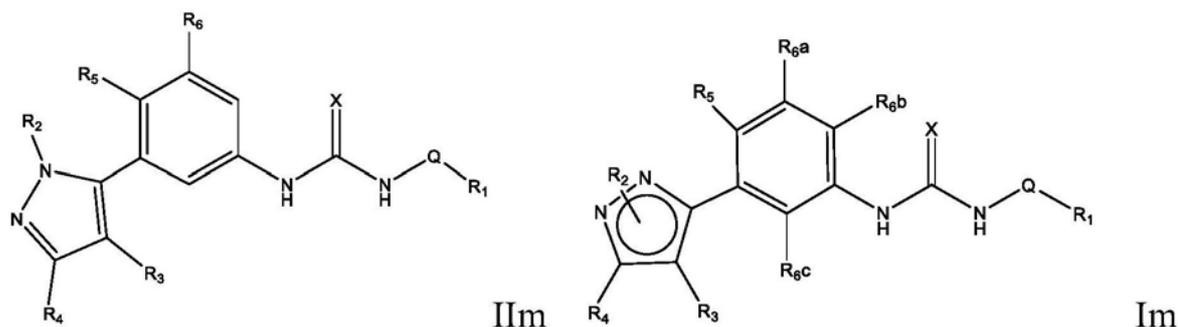
[0191] 本发明的一些实施例涉及化合物, 其中 $R_8$ 是H或 $C_{1-8}$ 烷基。

[0192] 在一些实施例中,  $R_8$ 选自下组, 所述组由以下各项组成: H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 和 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 。

[0193] 在一些实施例中,  $R_8$ 是H。

[0194] 本发明的一些实施例涉及化合物,其中 $R_7$ 和 $R_8$ 都是H。

[0195] 本发明的一些实施例涉及由如下所示的式IIIm和Im表示的化合物:



其中式IIIm和Im中的每个变量具有如本文的上文和下文所描述的相同的含义。

[0196] 本发明的一些实施例涉及化合物,其中X是O(即,氧)。

[0197] 本发明的一些实施例涉及化合物,其中X是S(即,硫)。

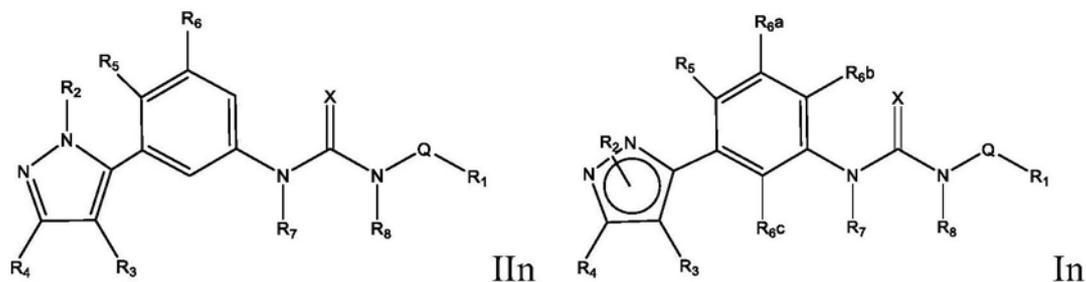
[0198] 本发明的一些实施例涉及化合物,其中Q是任选地被 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 卤代烷基、卤素和氧取代的 $C_{1-3}$ 亚烷基。

[0199] 本发明的一些实施例涉及化合物,其中Q是任选地被氧取代的 $C_{1-3}$ 亚烷基。如在此所使用的,氧代是指双键的氧。在一些实施例中,Q是—C(O)—(即,羰基)。

[0200] 在一些实施例中,Q是—CH<sub>2</sub>—。

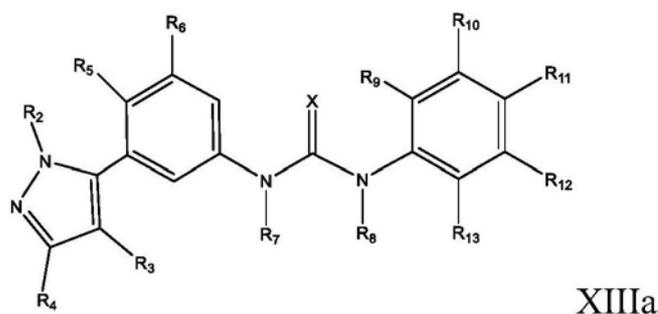
[0201] 本发明的一些实施例涉及化合物,其中Q是一个键。

[0202] 本发明的一些实施例涉及由如下所示的式IIIn和In表示的化合物:



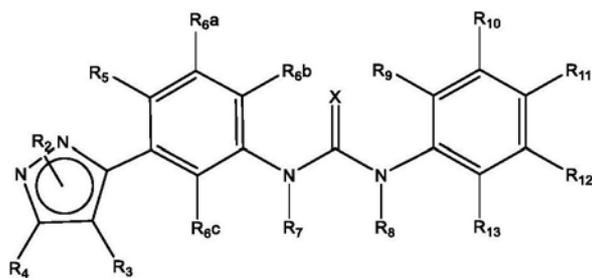
其中式IIIn和In中的每个变量具有如本文的上文和下文所描述的相同的含义。

[0203] 在一些实施例中, $R_1$ 是苯基,并且可以由如下所示的式XIIIa表示:



其中式XIIIa中的每个变量具有如本文的上文和下文所描述的相同的含义。在一些实施例中, $R_7$ 和 $R_8$ 都是H。在一些实施例中,X是O(即,氧)。

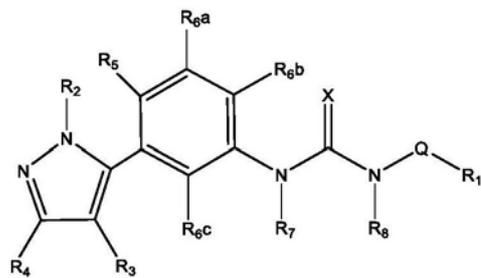
[0204] 在一些实施例中, $R_1$ 是苯基并且可以由如下所示的式XIVa表示:



XIVa

其中式XIVa中的每个变量具有如本文的上文和下文所描述的相同的含义。在一些实施例中,  $R_7$ 和 $R_8$ 都是H。在一些实施例中, X是O(即, 氧)。

[0205] 本发明的一些实施例涉及具有式(IIa)的化合物:



IIa

其中:

$R_1$ 是任选地被各自独立地选自下组的 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{14}$ 、和 $R_{15}$ 取代的苯基或萘基, 所述组由以下各项组成:  $C_{1-6}$ 酰基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基、氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基、 $C_{2-8}$ 二烷基氨基、 $C_{1-6}$ 烷基亚氨基、氰基、卤素、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、杂环、羟基、硝基、和苯基, 或两个相邻的 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{14}$ 、和 $R_{15}$ 与它们所附接的原子一起形成各自任选地被F取代的 $C_{5-7}$ 环烷基基团或杂环基团; 并且其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基亚氨基、和杂环各自任选地被独立地选自下组的1至5个取代基取代, 所述组由以下各项组成:  $C_{1-6}$ 烷基、氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基、 $C_{2-8}$ 二烷基氨基、和羟基;

$R_2$ 是 $C_{1-6}$ 烷基;

$R_3$ 是H或卤素;

$R_4$ 选自下组, 所述组由以下各项组成: H、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 卤代烷基;

$R_5$ 选自下组, 所述组由以下各项组成:  $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、和羟基, 其中所述 $C_{1-6}$ 烷氧基基团可以任选地被独立地选自下组的1至5个取代基取代, 所述组由以下各项组成: 氨基、 $C_{2-8}$ 二烷基氨基、羧基、和苯基, 并且其中所述氨基和苯基各自任选地被选自下组的1至5个进一步取代基取代, 所述组由以下各项组成: 卤素和羰基- $C_{1-6}$ -烷氧基;

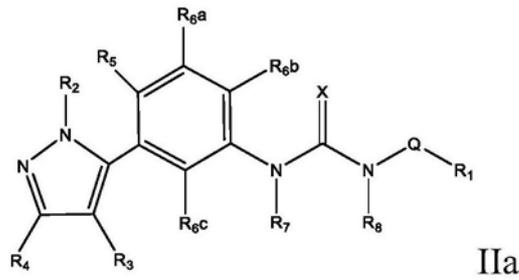
$R_{6a}$ 、 $R_{6b}$ 、和 $R_{6c}$ 各自独立地选自下组, 所述组由以下各项组成: H、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基、氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基、 $C_{2-8}$ 二烷基氨基、氰基、卤素、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、羟基、和硝基

$R_7$ 和 $R_8$ 都是H;

X是O; 并且

Q是一个键。

[0206] 本发明的一些实施例涉及具有式(IIa)的化合物:



其中：

R<sub>1</sub>是任选地被各自独立地选自下组的R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>、和R<sub>15</sub>取代的苯基或萘基，所述组由以下各项组成：—C(O)CH<sub>3</sub>、—OCH<sub>3</sub>、—CH<sub>3</sub>、—CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—CH(OH)CH<sub>3</sub>、—N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、(2-二甲基氨基-乙基)-甲基-氨基、(3-二甲基氨基-丙基)-甲基-氨基、—C(=NOH)CH<sub>3</sub>、氰基、—F、—Cl、—Br、—OCF<sub>3</sub>、—CF<sub>3</sub>、4-甲基-哌嗪-1-基、吗啉-4-基、4-甲基-哌啶-1-基、羟基、硝基、和苯基；

R<sub>2</sub>是—CH<sub>3</sub>或—CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>；

R<sub>3</sub>是H、F、Cl、或Br；

R<sub>4</sub>是—H、或—CF<sub>3</sub>；

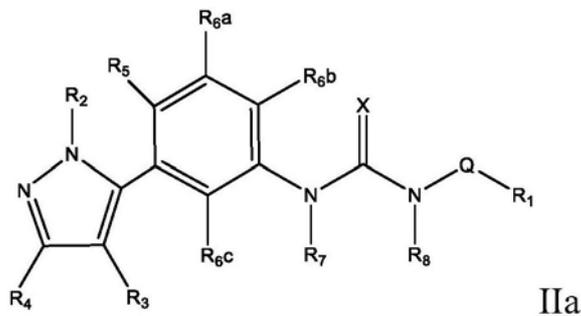
R<sub>5</sub>选自下组，所述组由以下各项组成：—OCH<sub>3</sub>、—OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、—OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—OCF<sub>3</sub>、羟基、苄基氧基、4-氯-苄基氧基、苄乙基氧基、2-二甲基氨基-乙氧基、3-二甲基氨基-丙氧基、羧基甲氧基、和2-叔-丁氧基羰基氨基-乙氧基；

R<sub>6a</sub>、R<sub>6b</sub>、和R<sub>6c</sub>各自独立地选自下组，所述组由以下各项组成：H、—OCH<sub>3</sub>、—CH<sub>3</sub>、—N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、氰基、—F、—Cl、—Br、—OCF<sub>3</sub>、羟基、和硝基；R<sub>7</sub>和R<sub>8</sub>都是H；

X是O；并且

Q是一个键。

[0207] 本发明的一些实施例涉及具有式(IIa)的化合物：



其中：

R<sub>1</sub>是任选地被各自独立地选自下组的R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、和R<sub>13</sub>取代的苯基，所述组由以下各项组成：—C(O)CH<sub>3</sub>、—OCH<sub>3</sub>、—CH<sub>3</sub>、—CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—CH(OH)CH<sub>3</sub>、—N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、(2-二甲基氨基-乙基)-甲基-氨基、(3-二甲基氨基-丙基)-甲基-氨基、—C(=NOH)CH<sub>3</sub>、氰基、—F、—Cl、—Br、—OCF<sub>3</sub>、—CF<sub>3</sub>、4-甲基-哌嗪-1-基、吗啉-4-基、4-甲基-哌啶-1-基、羟基、硝基、和苯基；

R<sub>2</sub>是—CH<sub>3</sub>或—CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>；

R<sub>3</sub>是—H、—F、—Cl、或—Br；

R<sub>4</sub>是—H、或—CF<sub>3</sub>；

R<sub>5</sub>选自下组，所述组由以下各项组成：—OCH<sub>3</sub>、—OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、—OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—OCF<sub>3</sub>、羟基、苄

基氧基、4-氯-苄基氧基、苯乙基氧基、2-二甲基氨基-乙氧基、3-二甲基氨基-丙氧基、羧基甲氧基、和2-叔-丁氧基羰基氨基-乙氧基；

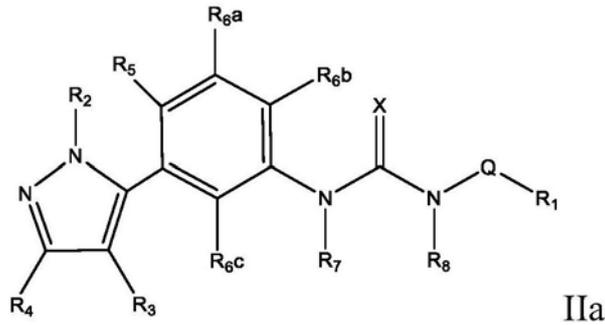
R<sub>6a</sub>、R<sub>6b</sub>、和R<sub>6c</sub>各自独立地选自下组，所述组由以下各项组成：—H、—OCH<sub>3</sub>、—CH<sub>3</sub>、—N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、氰基、F、Cl、Br、—OCF<sub>3</sub>、羟基、和硝基；

R<sub>7</sub>和R<sub>8</sub>都是H；

X是O；并且

Q是一个键。

[0208] 本发明的一些实施例涉及具有式 (IIa) 的化合物：



其中：

R<sub>1</sub>是任选地被各自独立地选自下组的R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、和R<sub>13</sub>取代的苯基，所述组由以下各项组成：—C(O)CH<sub>3</sub>、—OCH<sub>3</sub>、—CH<sub>3</sub>、—CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、氰基、—F、—Cl、—Br、—OCF<sub>3</sub>、—CF<sub>3</sub>、羟基、和硝基；

R<sub>2</sub>是—CH<sub>3</sub>；

R<sub>3</sub>是—H、—F、—Cl、或—Br；

R<sub>4</sub>是—H；

R<sub>5</sub>选自下组，所述组由以下各项组成：—OCH<sub>3</sub>、—OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、—OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—OCF<sub>3</sub>、羟基、苄基氧基、4-氯-苄基氧基、苯乙基氧基、2-二甲基氨基-乙氧基、3-二甲基氨基-丙氧基、羧基甲氧基、和2-叔-丁氧基羰基氨基-乙氧基；

R<sub>6a</sub>、R<sub>6b</sub>、和R<sub>6c</sub>每个都是一H；

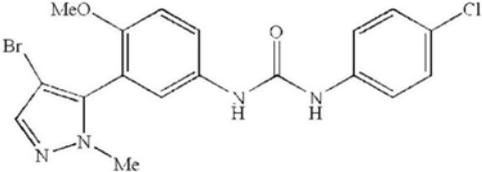
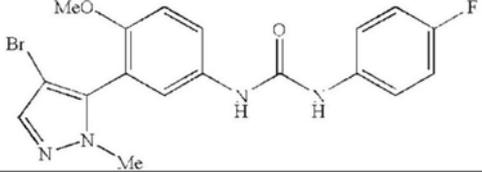
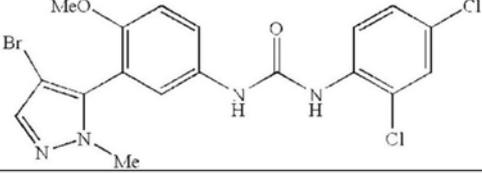
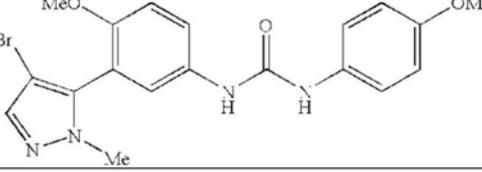
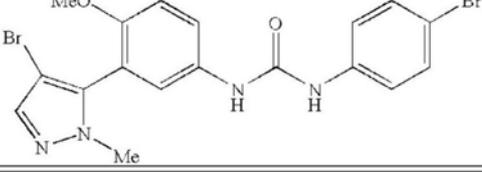
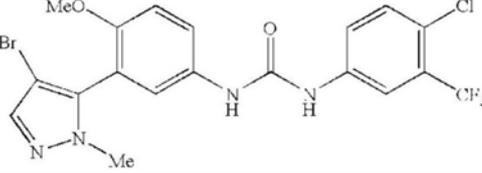
R<sub>7</sub>和R<sub>8</sub>都是一H；

X是O；并且

Q是一个键。

[0209] 本发明的一些实施例包括如下所示的表3展示的化合物：

| 表 3  |    |      |
|------|----|------|
| 化合物# | 结构 | 化学名称 |
|      |    |      |
|      |    |      |

| 表 3  |   |   |
|------|---|---|
| 化合物# | 结构  | 化学名称  |
| 1    |    | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲        |
| 2    |    | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲        |
| 3    |   | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氯-苯基)-脲     |
| 4    |  | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-甲氧基-苯基)-脲      |
| 5    |  | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-溴-苯基)-脲        |
| 6    |  | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-脲 |

| 表 3  |    |  |
|------|----|--|
| 化合物# | 结构 | 化学名称   |
| 7    |    | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3,5-二氟-苯基)-脲    |
| 8    |    | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲    |
| 9    |    | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-4-氯-2-三氟甲基-苯基)-脲 |
| 10   |    | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3,4-二氟-苯基)-脲    |
| 11   |    | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲    |
| 12   |    | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲    |

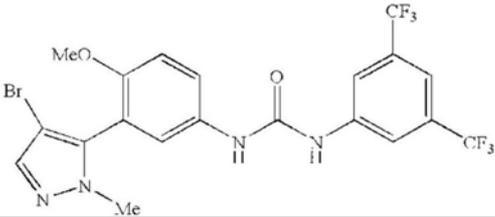
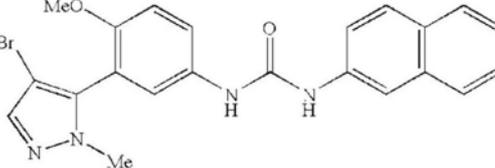
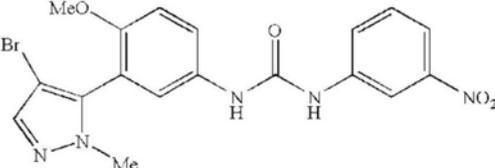
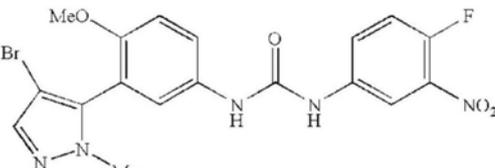
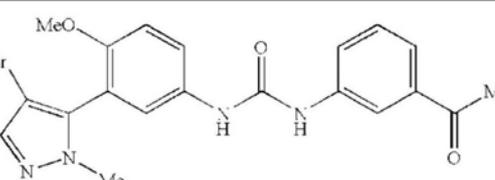
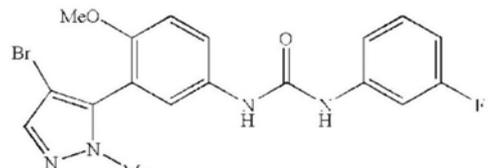
| 表 3  |   |   |
|------|---|---|
| 化合物# | 结构  | 化学名称  |
| 13   |    | 1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲 |
| 14   |    | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-萘-2-基-脲           |
| 15   |   | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-硝基-苯基)-脲       |
| 16   |  | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-3-硝基-苯基)-脲   |
| 17   |  | 1-(3-乙酰基-苯基)-3-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲      |
| 18   |  | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氟-苯基)-脲        |

表 3

| 化合物# | 结构 | 化学名称   |
|------|----|--|
| 19   |    | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-脲 |
| 20   |    | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氯-苯基)-脲     |
| 21   |    | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氰基-苯基)-脲    |
| 22   |    | 1-二苯基-2-基-3-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲      |
| 23   |    | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-异丙基-苯基)-脲   |
| 24   |    | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-萘-1-基-脲        |

| 表 3  |    |   |
|------|----|---|
| 化合物# | 结构 | 化学名称  |
| 25   |    | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2-氟-苯基)-脲    |
| 26   |    | 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲    |
| 27   |    | 1-(4-氯-苯基)-3-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲    |
| 28   |    | 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲    |
| 29   |    | 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲 |
| 30   |    | 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-甲氧基-苯基)-脲  |

| 表 3  |    |  |
|------|----|--|
| 化合物# | 结构 | 化学名称   |
| 31   |    | 1-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲       |
| 32   |    | 1-(3,4-二氟-苯基)-3-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲    |
| 33   |    | 1-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氟-苯基)-脲       |
| 34   |    | 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2-(三氟甲氧基)-苯基)-脲 |
| 35   |    | 1-(3-乙酰基-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲     |
| 36   |    | 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氟-苯基)-脲       |

| 表 3  |    |   |
|------|----|---|
| 化合物# | 结构 | 化学名称  |
| 37   |    | 1-(2,4-二氟-苯基)-3-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲     |
| 38   |    | 1-[3-(4-溴-2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲 |
| 39   |    | 1-[3-(4-溴-2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲 |
| 40   |    | 1-[3-(4-氯-2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲 |
| 41   |    | 1-[3-(4-氯-2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲 |
| 42   |    | 1-(4-氯-苯基)-3-[4-甲氧基-3-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲     |

表 3

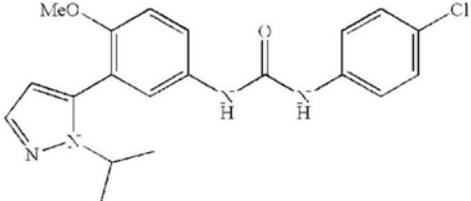
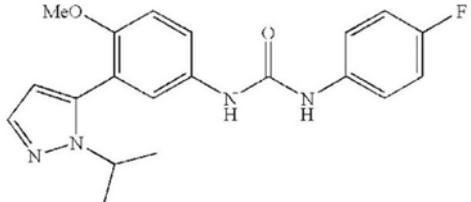
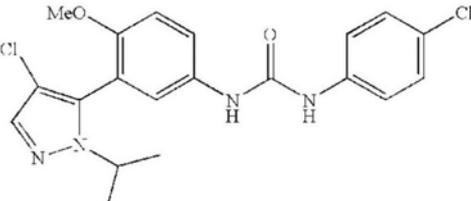
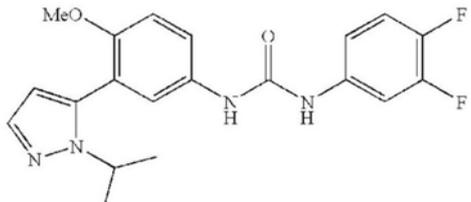
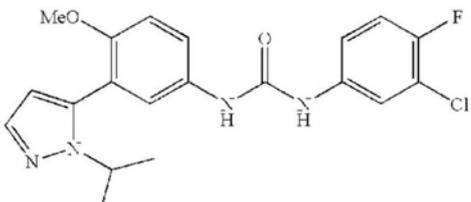
| 化合物# | 结构  | 化学名称  |
|------|---|---|
| 43   |    | 1-(4-氯-苯基)-3-[3-(2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲     |
| 44   |    | 1-(4-氟-苯基)-3-[3-(2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲     |
| 45   |   | 1-[3-(4-氯-2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲 |
| 46   |  | 1-(3,4-二氟-苯基)-3-[3-(2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲  |
| 47   |  | 1-(3-氯-4-氟-苯基)-3-[3-(2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲 |

表 3

| 化合物# | 结构 | 化学名称  |
|------|----|---|
| 48   |    | 1-(2-氯-4-三氟甲基-苯基)-3-[3-(2-异丙基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲  |
| 49   |    | 1-[3-(4-溴-2-异丙基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲     |
| 50   |    | 1-[3-(4-溴-2-异丙基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲     |
| 51   |    | 1-[3-(4-溴-2-异丙基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3,4-二氟-苯基)-脲  |
| 52   |    | 1-[3-(4-溴-2-异丙基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氯-4-氟-苯基)-脲 |

| 表 3  |    |  |
|------|----|--|
| 化合物# | 结构 | 化学名称   |
| 53   |    | 1-[3-(4-溴-2-异丙基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2-氯-4-三氟甲基-苯基)-脲 |
| 54   |    | 1-[3-(4-氯-2-异丙基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲        |
| 55   |    | 1-[3-(4-氯-2-异丙基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3,4-二氟-苯基)-脲     |
| 56   |    | 1-(3-氯-4-氟-苯基)-3-[3-(4-氯-2-异丙基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲    |
| 57   |    | 1-[3-(4-氯-2-异丙基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2-氯-4-三氟甲基-苯基)-脲 |
| 58   |    | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-羟基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲          |

| 表 3  |    |   |
|------|----|---|
| 化合物# | 结构 | 化学名称  |
| 59   |    | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-异丙氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲 |
| 60   |    | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-异丙氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲 |
| 61   |    | 1-[4-苄基氧基-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲 |
| 62   |    | 1-[4-苄基氧基-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲 |

| 表 3  |    |   |
|------|----|---|
| 化合物# | 结构 | 化学名称  |
| 63   |    | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(4-氯-苄基氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲 |
| 64   |    | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(4-氯-苄基氧基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲 |
| 65   |    | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-苄基氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲       |
| 66   |    | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-苄基氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲       |

表 3

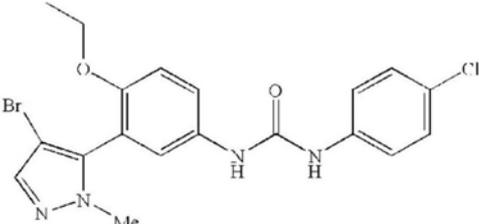
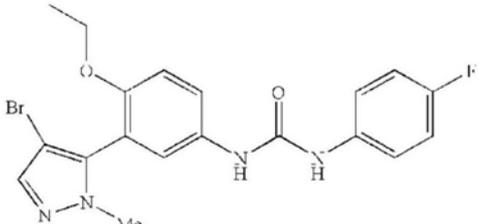
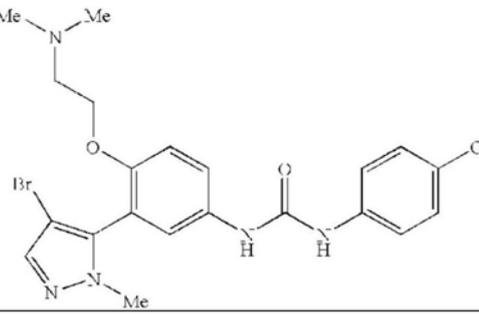
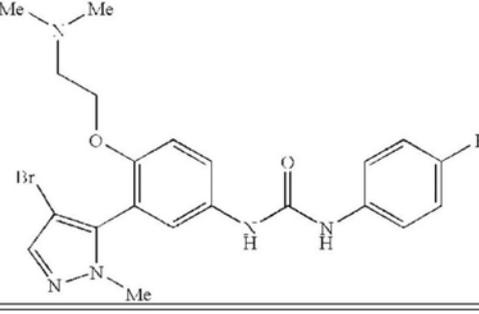
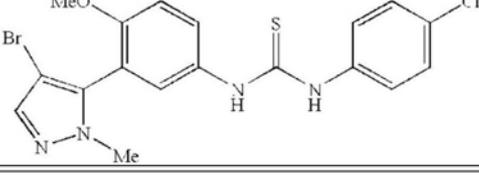
| 化合物# | 结构  | 化学名称   |
|------|---|--|
| 67   |    | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-乙氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲           |
| 68   |    | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-乙氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲           |
| 69   |  | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲 |
| 70   |  | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲 |
| 71   |  | 1-[3-(4-溴-2-甲氧基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-硫脲         |

表 3

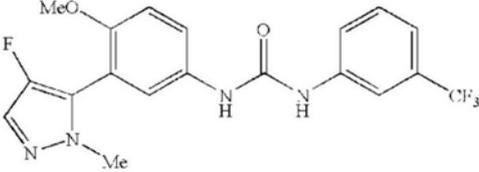
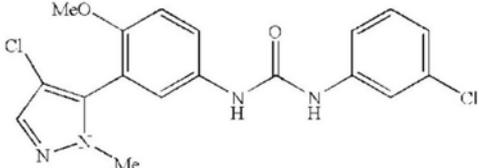
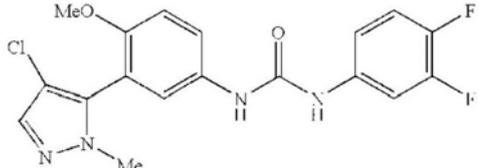
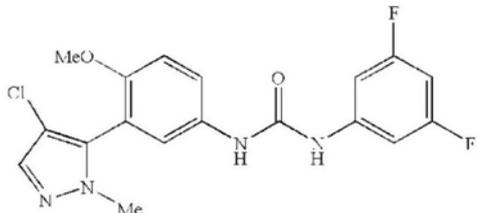
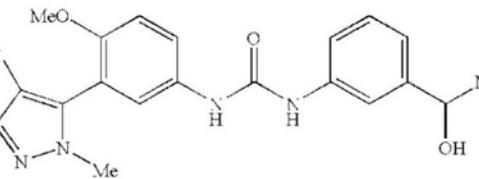
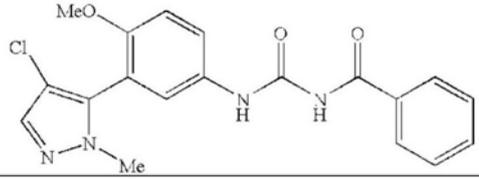
| 化合物# | 结构 | 化学名称  |
|------|----|---|
| 72   |    | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-甲氧基-苯基)-脲  |
| 73   |    | 1-苯甲酰基-3-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲        |
| 74   |    | 1-苄基-3-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲          |
| 75   |    | 1-(4-氯-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲        |
| 76   |    | 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-异丙基-苯基)-脲  |
| 77   |    | 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氯-苯基)-脲 |

表 3

| 化合物# | 结构 | 化学名称  |
|------|----|---|
| 78   |    | 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-喹-1-基-脲           |
| 79   |    | 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-2-三氟甲基-苯基)-脲 |
| 80   |    | 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲     |
| 81   |    | 1-(4-溴-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲        |
| 82   |    | 1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲 |
| 83   |    | 1-(3-氯-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲        |

| 表 3  |    |   |
|------|----|---|
| 化合物# | 结构 | 化学名称  |
| 84   |    | 1-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-3-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲 |
| 85   |    | 1-(4-溴-苯基)-3-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲        |
| 86   |    | 1-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-硫脲    |
| 87   |    | 1-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-甲氧基-苯基)-脲      |
| 88   |    | 1-(3-乙酰基-苯基)-3-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲      |
| 89   |    | 1-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲     |

表 3

| 化合物# | 结构  | 化学名称   |
|------|---|--|
| 90   |    | 1-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲      |
| 91   |    | 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氯-苯基)-脲         |
| 92   |   | 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3,4-二氟-苯基)-脲      |
| 93   |  | 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3,5-二氟-苯基)-脲      |
| 94   |  | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-[3-(1-羟基-乙基)-苯基]-脲 |
| 95   |  | 1-苯甲酰基-3-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲             |

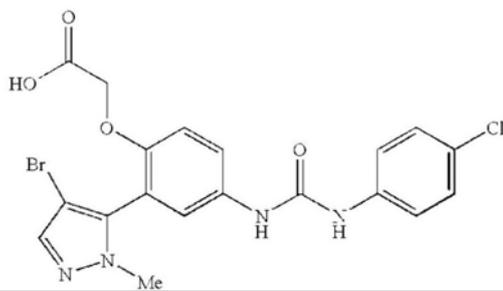
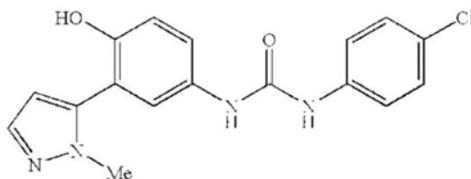
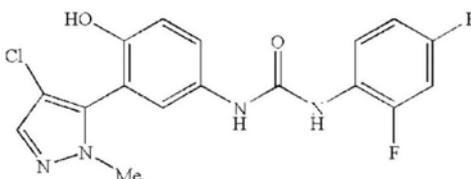
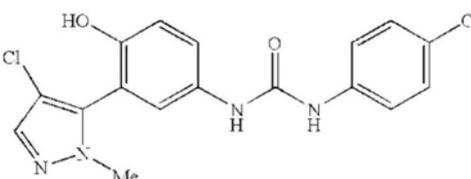
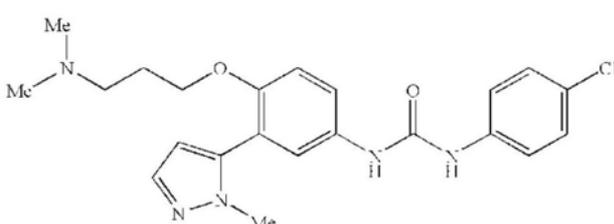
| 表 3  |    |   |
|------|----|---|
| 化合物# | 结构 | 化学名称  |
| 96   |    | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-[3-(1-羟基亚氨基-乙基)-苯基]-脲 |
| 97   |    | 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2-氟-苯基)-脲            |
| 98   |    | 1-(4-氯-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-脲              |
| 99   |    | 1-(2,4-二氟-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-脲           |
| 100  |    | 1-(4-氟-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-脲              |
| 101  |    | 1-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲           |

表 3

| 化合物# | 结构 | 化学名称   |
|------|----|--|
| 102  |    | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-[4-氯-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-脲 |
| 103  |    | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-羟基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲               |
| 104  |    | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-2-吗啉-4-基-苯基)-脲        |
| 105  |    | 1-苄基-3-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲                       |
| 106  |    | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-[4-氯-2-(4-甲基-哌啶-1-基)-苯基]-脲 |

| 表 3  |    |   |
|------|----|---|
| 化合物# | 结构 | 化学名称  |
| 107  |    | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-2-羟基-苯基)-脲                   |
| 108  |    | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲                      |
| 109  |    | 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氰基-苯基)-脲                       |
| 110  |    | 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-硝基-苯基)-脲                       |
| 111  |    | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-{4-氯-2-[(2-二甲基氨基-乙基)-甲基-氨基]-苯基}-脲 |
| 112  |    | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-{4-氯-2-[(3-二甲基氨基-丙基)-甲基-氨基]-苯基}-脲 |

| 表 3  |    |  |
|------|----|--|
| 化合物# | 结构 | 化学名称   |
| 113  |    | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲              |
| 114  |    | 1-(3-乙酰基-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-脲                   |
| 115  |    | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-脲 |
| 116  |    | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-二甲基氨基-苯基)-脲               |
| 117  |    | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲基氨基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲         |

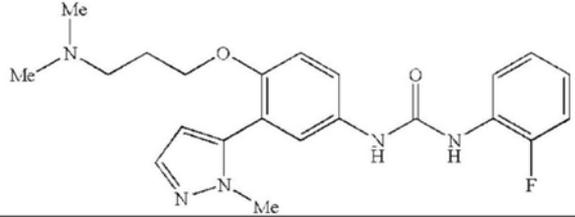
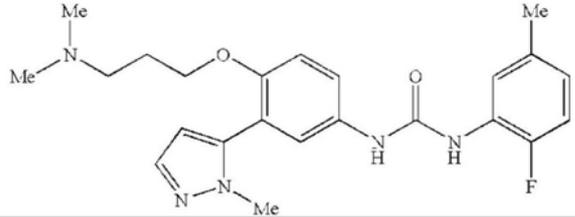
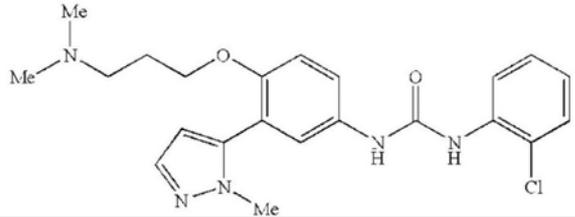
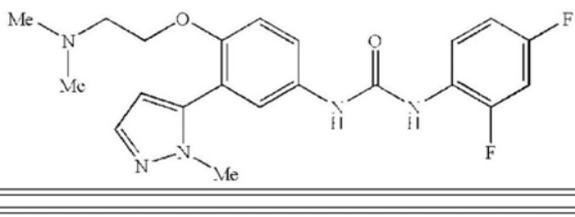
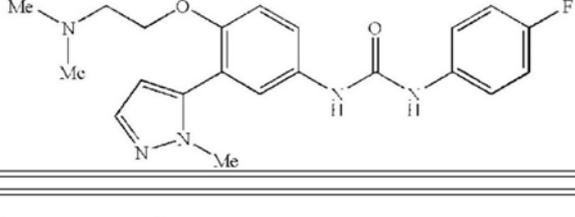
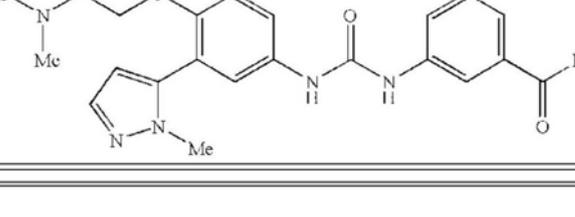
| 表 3  |   |  |
|------|---|--|
| 化合物# | 结构  | 化学名称   |
| 118  |    | {2-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[3-(4-氯-苯基)-脲基]-苯氧基}-乙酸      |
| 119  |    | 1-(4-氯-苯基)-3-[4-羟基-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲            |
| 120  |  | 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-羟基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲     |
| 121  |  | 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-羟基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲        |
| 122  |  | 1-(4-氯-苯基)-3-[4-(3-二甲基氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲 |

| 表 3  |    |   |
|------|----|---|
| 化合物# | 结构 | 化学名称  |
| 123  |    | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲 |
| 124  |    | 1-(2,4-二氟-苯基)-3-[4-(3-二甲基氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲     |
| 125  |    | 1-[4-(3-二甲基氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲        |
| 126  |    | 1-(4-氯-苄基)-3-[4-(3-二甲基氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲        |
| 127  |    | 1-(4-氯-苄基)-3-[4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲        |

表 3

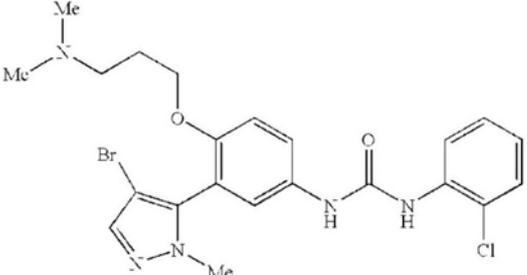
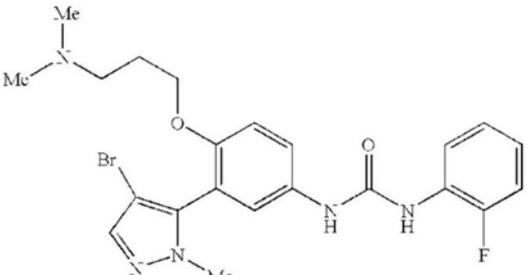
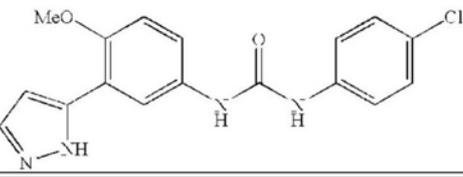
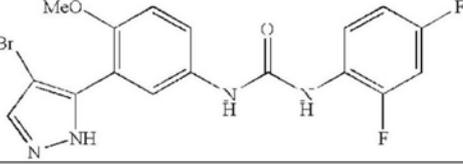
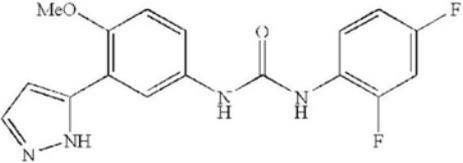
| 化合物# | 结构 | 化学名称   |
|------|----|--|
| 128  |    | 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲基氨基-(丙氧基)-苯基)-3-(4-氯-苯基)-脲              |
| 129  |    | 1-(2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-3-[4-(3-二甲基氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲 |
| 130  |    | 1-[4-(3-二甲基氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-对甲苯基-脲                       |
| 131  |    | 1-[4-(3-二甲基氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-甲氧基-苯基)-脲                 |
| 132  |    | 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲            |

| 表 3  |    |   |
|------|----|---|
| 化合物# | 结构 | 化学名称  |
| 133  |    | 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲基氨基-丙氧基)-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲 |
| 134  |    | 1-(3-氯-苯基)-3-[4-(3-二甲基氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲        |
| 135  |    | 1-(3-氯-4-氟-苯基)-3-[4-(3-二甲基氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲    |
| 136  |    | 1-(3,4-二氟-苯基)-3-[4-(3-二甲基氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲     |
| 137  |    | 1-[4-(3-二甲基氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲     |

| 表 3  |   |   |
|------|---|---|
| 化合物# | 结构  | 化学名称  |
| 138  |    | 1-[4-(3-二甲基氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(2-氟-苯基)-脲      |
| 139  |    | 1-[4-(3-二甲基氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(2-氟-5-甲基-苯基)-脲 |
| 140  |   | 1-(2-氯-苯基)-3-[4-(3-二甲基氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲      |
| 141  |  | 1-(2,4-二氟-苯基)-3-[4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲   |
| 142  |  | 1-[4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲      |
| 143  |  | 1-(3-乙酰基-苯基)-3-[4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲    |

| 表 3  |    |  |
|------|----|--|
| 化合物# | 结构 | 化学名称   |
| 144  |    | 1-(2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-3-[4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲 |
| 145  |    | 1-[4-(3-二甲基氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-苯基-脲                         |
| 146  |    | 1-[4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(3-甲氧基-苯基)-脲                 |
| 147  |    | (2-{2-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[3-(2,4-二氟-苯基)-脲基]-苯氧基}-乙基)-氨基甲酸叔丁基酯        |
| 148  |    | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲基氨基-丙氧基)-苯基]-3-(3,4-二氟-苯基)-脲            |

表 3

| 化合物# | 结构  | 化学名称   |
|------|---|--|
| 149  |    | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲基氨基-丙氧基)-苯基]-3-(2-氯-苯基)-脲 |
| 150  |   | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲基氨基-丙氧基)-苯基]-3-(2-氟-苯基)-脲 |
| 151  |  | 1-(4-氯-苯基)-3-[4-甲氧基-3-(2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲                    |
| 152  |  | 1-[3-(4-溴-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲             |
| 153  |  | 1-(2,4-二氟-苯基)-3-[4-甲氧基-3-(2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲                 |

| 表 3  |    |   |
|------|----|---|
| 化合物# | 结构 | 化学名称  |
| 154  |    | 1-(4-氯-苯基)-3-[4-羟基-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-苯基]-脲                   |
| 155  |    | 1-(4-氯-苯基)-3-[4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲    |
| 156  |    | 1-[4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲    |
| 157  |    | 1-(2,4-二氟-苯基)-3-[4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲 |

| 表 3  |    |   |
|------|----|---|
| 化合物# | 结构 | 化学名称  |
| 158  |    | 1-(4-氯-2-羟基-苯基)-3-[4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲 |
| 159  |    | 1-[4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-2-羟基-苯基)-脲 |
| 160  |    | 1-(4-氯-3-羟基-苯基)-3-[4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲 |
| 161  |    | 1-[4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-3-羟基-苯基)-脲 |

| 表 3  |    |   |
|------|----|---|
| 化合物# | 结构 | 化学名称  |
| 162  |    | 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲      |
| 163  |    | 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲      |
| 164  |    | 1-(4-氯-2-羟基-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-苯基]-脲 |
| 165  |    | 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氟-2-羟基-苯基)-脲 |

| 表 3  |    |   |
|------|----|---|
| 化合物# | 结构 | 化学名称  |
| 166  |    | 1-(4-氯-3-羟基-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-苯基]-脲 |
| 167  |    | 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氟-3-羟基-苯基)-脲 |
| 168  |    | 1-(4-氯-2-羟基-苯基)-3-[4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲     |
| 169  |    | 1-[4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-2-羟基-苯基)-脲     |
| 170  |    | 1-(4-氯-3-羟基-苯基)-3-[4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲     |

| 表 3  |    |   |
|------|----|---|
| 化合物# | 结构 | 化学名称  |
| 171  |    | 1-[4-(2-(2-甲基氨基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基)-3-(4-氟-3-羟基-苯基)-脲     |
| 172  |    | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-(2-甲基氨基-乙氧基)-苯基)-3-(4-氯-2-羟基-苯基)-脲 |
| 173  |    | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-(2-甲基氨基-乙氧基)-苯基)-3-(4-氟-2-羟基-苯基)-脲 |
| 174  |    | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-(2-甲基氨基-乙氧基)-苯基)-3-(4-氯-3-羟基-苯基)-脲 |

| 表 3  |    |   |
|------|----|---|
| 化合物# | 结构 | 化学名称  |
| 175  |    | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氟-3-羟基-苯基)-脲 |
| 176  |    | 1-(4-氯-苯基)-3-[4-(3-二甲基氨基-丙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲      |
| 177  |    | 1-[4-(3-二甲基氨基-丙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲      |
| 178  |    | 1-(2,4-二氟-苯基)-3-[4-(3-二甲基氨基-丙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲   |

表 3

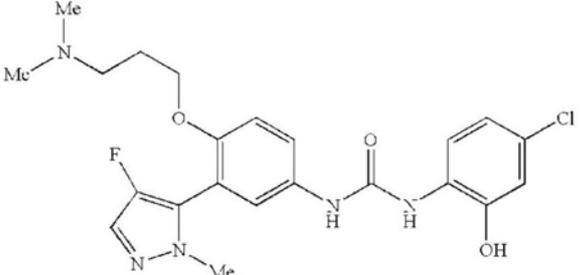
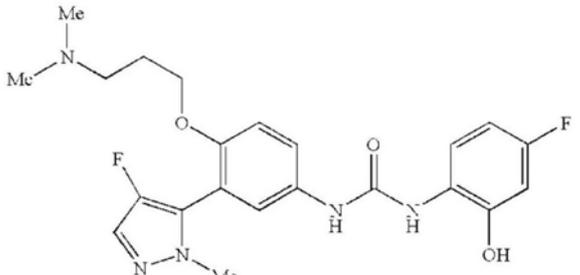
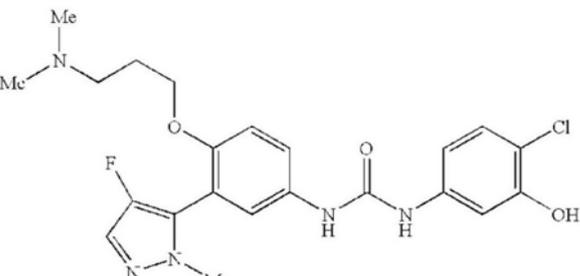
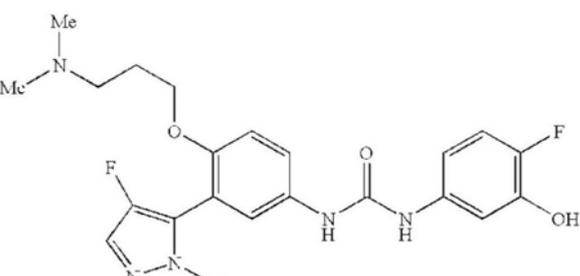
| 化合物# | 结构  | 化学名称  |
|------|---|---|
| 179  |    | 1-(4-氯-2-羟基-苯基)-3-[4-(3-二甲基氨基-丙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲 |
| 180  |   | 1-[4-(3-二甲基氨基-丙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-2-羟基-苯基)-脲 |
| 181  |  | 1-(4-氯-3-羟基-苯基)-3-[4-(3-二甲基氨基-丙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲 |
| 182  |  | 1-[4-(3-二甲基氨基-丙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-3-羟基-苯基)-脲 |

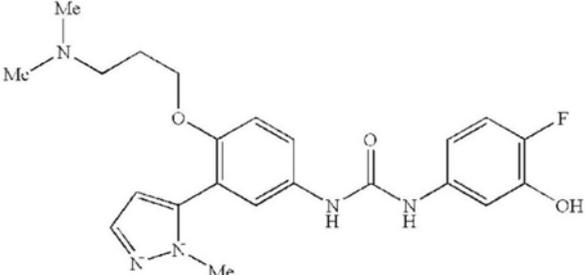
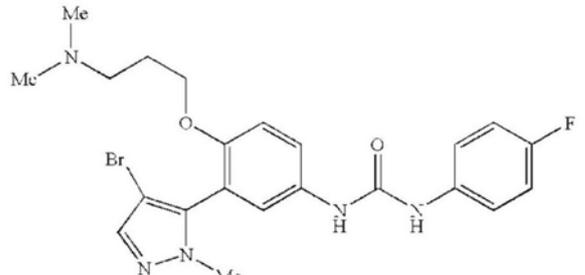
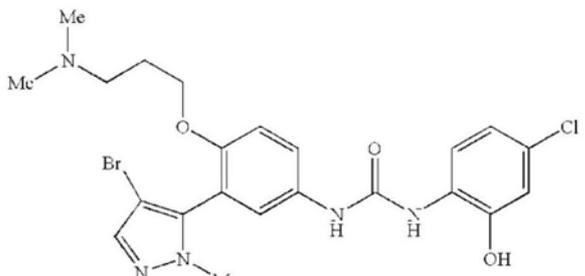
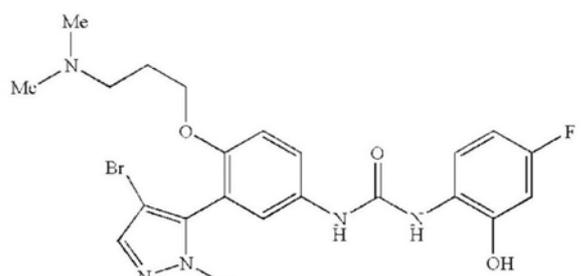
表 3

| 化合物# | 结构 | 化学名称  |
|------|----|---|
| 183  |    | 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲基氨基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲      |
| 184  |    | 1-(4-氯-2-羟基-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲基氨基-丙氧基)-苯基]-脲 |
| 185  |    | 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲基氨基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氟-2-羟基-苯基)-脲 |
| 186  |    | 1-(4-氯-3-羟基-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲基氨基-丙氧基)-苯基]-脲 |

表 3

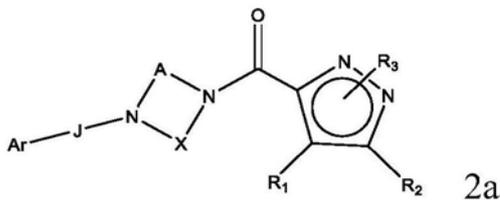
| 化合物# | 结构 | 化学名称  |
|------|----|---|
| 187  |    | 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲基氨基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氟-3-羟基-苯基)-脲 |
| 188  |    | 1-(4-氯-2-羟基-苯基)-3-[4-(3-二甲基氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲     |
| 189  |    | 1-[4-(3-二甲基氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-2-羟基-苯基)-脲     |
| 190  |    | 1-(4-氯-3-羟基-苯基)-3-[4-(3-二甲基氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲     |

表 3

| 化合物# | 结构  | 化学名称  |
|------|---|---|
| 191  |    | 1-[4-(3-(2-甲基氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基)-3-(4-氟-3-羟基-苯基)-脲   |
| 192  |   | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲基氨基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲      |
| 193  |  | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲基氨基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氯-2-羟基-苯基)-脲 |
| 194  |  | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲基氨基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氟-2-羟基-苯基)-脲 |

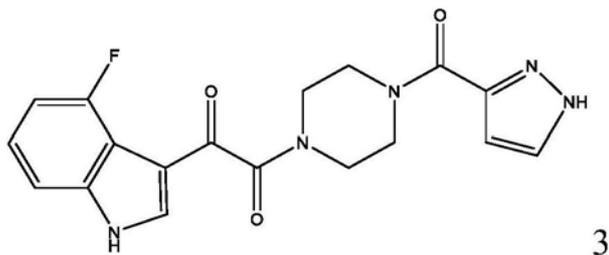
| 表 3  |    |   |
|------|----|---|
| 化合物# | 结构 | 化学名称  |
| 195  |    | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲基氨基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氯-3-羟基-苯基)-脲 |
| 196  |    | 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲基氨基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氟-3-羟基-苯基)-脲 |

[0210] 本发明的一个方面涉及如式2a所示的某些化合物：



或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物；其中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、Ar、A、X和J具有如本文的上文和下文所描述的相同的定义。

[0211] 在一些实施例中，本发明的化合物不是由下式3表示的1-(4-(1H-吡唑-3-羰基)哌嗪-1-基)-2-(4-氟-1H-吡咯-3-基)乙烷-1,2-二酮：

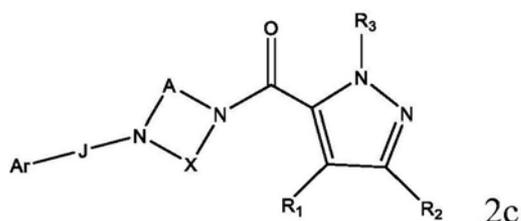


[0212] 应当理解，出于清楚的目的描述于单独实施例的背景下的本发明的某些特征还可以按组合形式提供于单个实施例中。相反地，出于简洁的目的描述于单个实施例的情形中的本发明不同特征还可以分开地或以任何合适的子组合形式提供。涉及在此描述的通用化

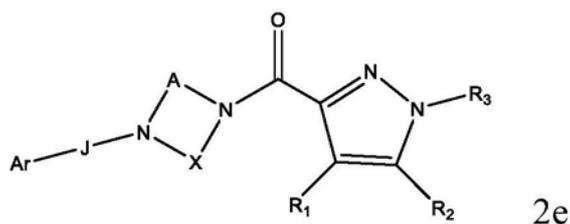
学式(例如(Ia、Ic和Ie))中所含变量(例如,R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、Ar、A、X和J)所代表的化学基团的实施例的所有组合具体涵盖于本发明中,如同它们被清楚地披露至这类组合涵盖导致稳定化合物(即,可被分离、表征和测试其生物活性的化合物)的化合物的程度。此外,描述此类变量的实施例中列出的化学基团的所有亚组合以及在此所描述的用途和医学指征的所有亚组合也具体涵盖于本发明中,如同化学基团的这种亚组合、以及用途和医学指征的亚组合中的每一个在此清楚地披露。

[0213] 应该理解和认识到,具有式2a和与其相关的式的化合物可以具有一个或多个手性中心,并且因此可以以对映异构体和/或非对映异构体存在。本发明被理解为延伸至并涵盖所有此类对映异构体、非对映异构体及其混合物,包括但不限于外消旋体。除非另有说明或显示,否则具有式2a和贯穿本披露中使用的式的化合物旨在表示所有单独的对映异构体及其混合物。

[0214] 本发明的一些实施例涉及具有式2c的化合物:



[0215] 本发明的一些实施例涉及具有式2e的化合物:



[0216] 在一些实施例中,每个R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>独立地选自下组,所述组由以下各项组成:H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、芳基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、卤素、杂芳基、和硝基。

[0217] 在一些实施例中,R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>独立地选自下组,所述组由以下各项组成:H、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、2-甲基苯基、苯基、环丙基、三氟甲基、氟、氯、溴、碘、呋喃-2-基和硝基。

[0218] 在一些实施例中,R<sub>1</sub>是H、卤素或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基;并且R<sub>2</sub>是H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、芳基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、杂芳基或硝基。

[0219] 在一些实施例中,R<sub>1</sub>是H、氟、氯、溴、碘或2-甲基苯基,并且R<sub>2</sub>是H、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、苯基、环丙基、三氟甲基、呋喃-2-基或硝基。

[0220] 在一些实施例中,R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>与它们所键合的碳原子一起形成C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>碳环基。

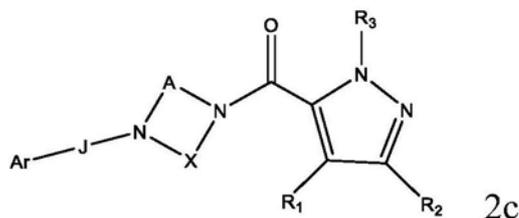
[0221] 在一些实施例中,R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>与它们所键合的碳原子一起形成C<sub>5</sub>碳环基。

[0222] 在一些实施例中,R<sub>3</sub>选自下组,所述组由以下各项组成:H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和芳基;并且其中芳基任选地被C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基取代。

[0223] 在一些实施例中,R<sub>3</sub>选自下组,所述组由以下各项组成:H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和芳基;并且其中芳基任选地被甲氧基取代。

[0224] 在一些实施例中,R<sub>3</sub>选自下组,所述组由以下各项组成:H、甲基、乙基、叔丁基、苯基和4-甲氧基苯基。

- [0225] 在一些实施例中,A和X各自是—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—,各自任选地被C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基取代。
- [0226] 在一些实施例中,A和X各自是—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—,各自任选地被甲基取代。
- [0227] 在一些实施例中,A和X各自独立地是—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—或—CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>—。
- [0228] 在一些实施例中,J是任选地被独立地选自下组的1、2、3或4个取代基取代的—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—,所述组由以下各项组成:C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、羟基、氧代和—NO—C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基。
- [0229] 在一些实施例中,J是任选地被独立地选自下组的1、2、3或4个取代基取代的—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—,所述组由以下各项组成:甲基、羟基、氧代和—NOCH<sub>3</sub>。
- [0230] 在一些实施例中,J是—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—、—C(—NOCH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>—、—C=OCH<sub>2</sub>—、—CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>—、—C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—、或—CHOHCH<sub>2</sub>—。
- [0231] 在一些实施例中,Ar是各自任选地被独立地选自下组的1、2、3、4或5个取代基取代的芳基或杂芳基,所述组由以下各项组成:C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、卤素和杂环基。
- [0232] 在一些实施例中,Ar是各自任选地被独立地选自下组的1、2、3、4或5个取代基取代的芳基或杂芳基,所述组由以下各项组成:甲氧基、甲磺酰基、三氟甲氧基、三氟甲基、氟、氯和吡咯烷-1-基。
- [0233] 在一些实施例中,Ar是萘基、2-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、4-甲磺酰基苯基、4-三氟甲氧基苯基、4-三氟甲基苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基和6-氯-1,3-二氢-吡啶-2-酮。
- [0234] 本发明的一些实施例涉及具有式2c的化合物:



或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物;

其中:

R<sub>1</sub>是H、卤素或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基;

R<sub>2</sub>是H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、芳基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、杂芳基、或硝基;或

R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>与它们所键合的碳原子一起形成C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>碳环基;

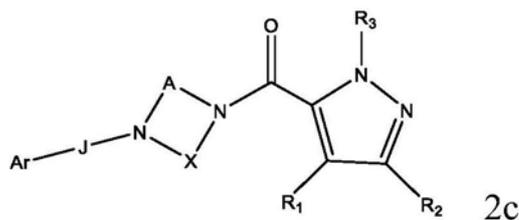
R<sub>3</sub>是H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、芳基、或被C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基取代的芳基;

A和X各自是—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—,各自任选地被C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基取代;

J是任选地被独立地选自下组的1、2、3或4个取代基取代的—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—,所述组由以下各项组成:C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、羟基、氧代和—NO—C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基;并且

Ar是各自任选地被独立地选自下组的1、2、3、4或5个取代基取代的芳基或杂芳基,所述组由以下各项组成:C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、卤素和杂环基。

[0235] 本发明的一些实施例涉及具有式2c的化合物:



或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物；

其中：

R<sub>1</sub>是H、氟、氯、溴、碘或2-甲基苯基；

R<sub>2</sub>是H、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、苯基、环丙基、三氟甲基、呋喃-2-基或硝基；或

R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>与它们所键合的碳原子一起形成C<sub>5</sub>碳环基；

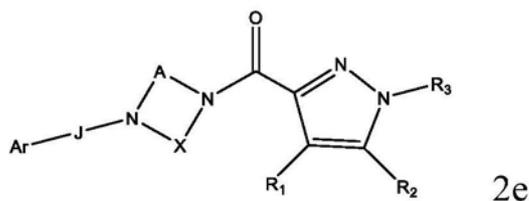
R<sub>3</sub>是H、甲基、乙基、叔丁基、苯基或4-甲氧基苯基；

A和X各自独立地是—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—或—CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>—；

J是—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—、—C(=NOMe)CH<sub>2</sub>—、—C=OCH<sub>2</sub>—、—CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>—、—C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—、或—CHOHCH<sub>2</sub>—；并且

Ar是萘基、2-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、4-甲磺酰基苯基、4-三氟甲氧基苯基、4-三氟甲基苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基和6-氯-1,3-二氢-吡啶-2-酮。

[0236] 本发明的一些实施例涉及具有式2e的化合物：



或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物；

其中：

R<sub>1</sub>是H、卤素或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基；

R<sub>2</sub>是H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、芳基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、杂芳基、或硝基；或

R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>与它们所键合的碳原子一起形成C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>碳环基；

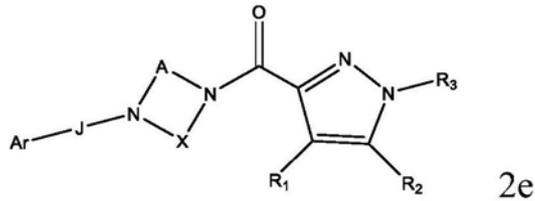
R<sub>3</sub>是H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、芳基、或被C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基取代的芳基；

A和X各自是—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—，各自任选地被C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基取代；

J是任选地被独立地选自下组的1、2、3或4个取代基取代的—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—，所述组由以下各项组成：C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、羟基、氧代和—NO—C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基；并且

Ar是各自任选地被独立地选自下组的1、2、3、4或5个取代基取代的芳基或杂芳基，所述组由以下各项组成：C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、卤素和杂环基。

[0237] 本发明的一些实施例涉及具有式2e的化合物：



或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物；

其中：

R<sub>1</sub>是H、氟、氯、溴、碘或2-甲基苯基；

R<sub>2</sub>是H、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、苯基、环丙基、三氟甲基、呋喃-2-基或硝基；或

R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>与它们所键合的碳原子一起形成C<sub>5</sub>碳环基；

R<sub>3</sub>是H、甲基、乙基、叔丁基、苯基或4-甲氧基苯基；

A和X各自独立地是—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—或—CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>—；

J是—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—、—C(=NOMe)CH<sub>2</sub>—、—C(=O)CH<sub>2</sub>—、—CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>—、—C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—、  
或—CHOHCH<sub>2</sub>—；并且

Ar是萘基、2-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、4-甲磺酰基苯基、4-三氟甲氧基苯基、4-三氟甲基苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基和6-氯-1,3-二氢-吡啶-2-酮。

[0238] 在一些实施例中，其中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>和R<sub>3</sub>都是H；并且A和X都是一—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—；并且J是(CO)<sub>2</sub>；  
则Ar是除了被卤素取代的杂芳基之外的部分。

[0239] 本发明的一些实施例包括选自表4中所示的以下组中的一个或多个化合物的每个组合。

| <b>表 4</b> |      |      |
|------------|------|------|
| 化合物号       | 化学结构 | 化学名称 |
|            |      |      |
|            |      |      |

表 4

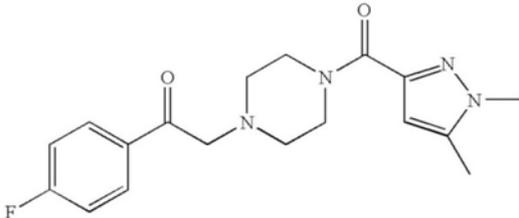
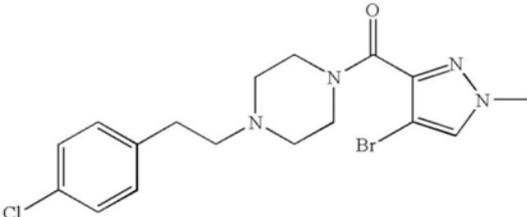
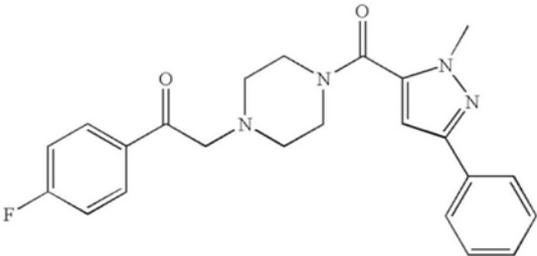
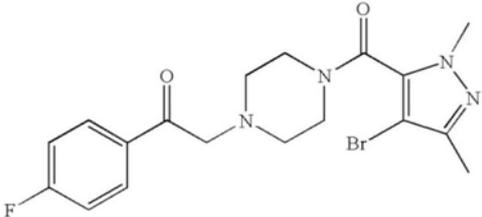
| 化合物号 | 化学结构  | 化学名称  |
|------|---|---|
| 1    |    | 2-[4-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌嗪-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮     |
| 2    |   | (4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-{4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-甲酮  |
| 3    |  | 1-(4-氟-苯基)-2-[4-(2-甲基-5-苯基-2H-吡唑-3-羰基)-哌嗪-1-基]-乙酮   |
| 4    |  | 2-[4-(4-溴-2,5-二甲基-2H-吡唑-3-羰基)-哌嗪-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮 |

表 4

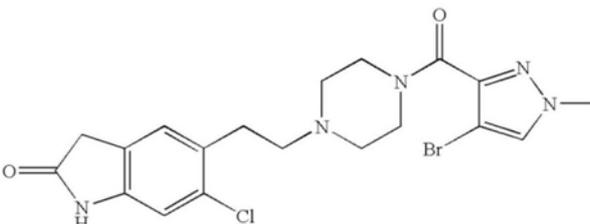
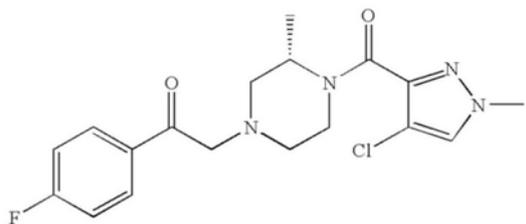
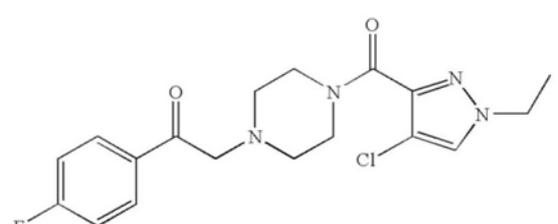
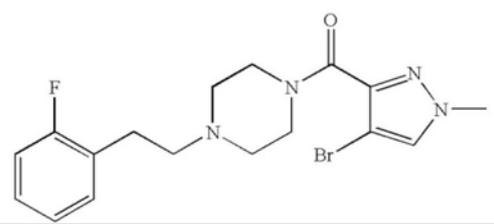
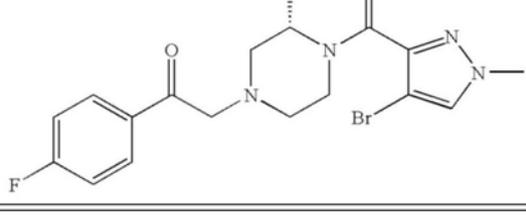
| 化合物号 | 化学结构  | 化学名称  |
|------|---|---|
| 5    |    | 5-{2-[4-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-羧基)-哌嗪-1-基]-乙基}-6-氯-1,3-二氢-吲哚-2-酮 |
| 6    |   | 2-[(S)-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-羧基)-3-甲基-哌嗪-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮   |
| 7    |  | 2-[4-(4-氯-1-乙基-1H-吡唑-3-羧基)-哌嗪-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮            |
| 8    |  | (4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-{4-[2-(2-氟-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-甲酮          |
| 9    |  | 2-[(S)-4-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-羧基)-3-甲基-哌嗪-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮   |

表 4

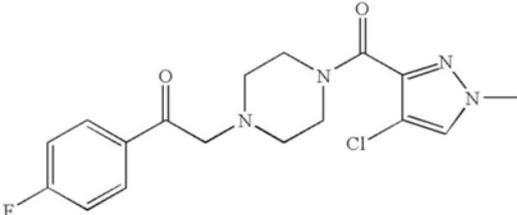
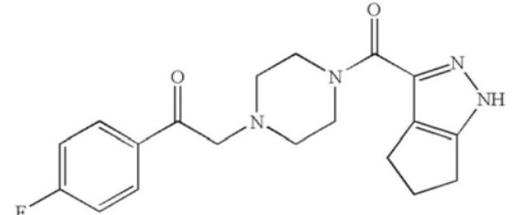
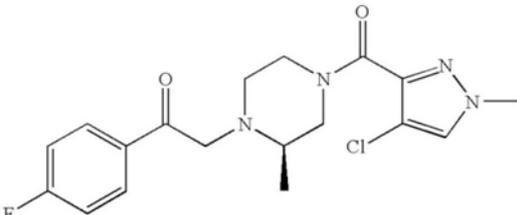
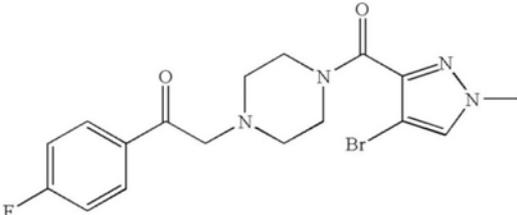
| 化合物号 | 化学结构  | 化学名称  |
|------|---|---|
| 10   |    | 2-[4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌嗪-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮          |
| 11   |   | 1-(4-氟-苯基)-2-[4-(1,4,5,6-四氢-环戊吡唑-3-羰基)-哌嗪-1-基]-乙酮         |
| 12   |  | 2-[(R)-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-2-甲基-哌嗪-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮 |
| 13   |  | 2-[4-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌嗪-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮          |

表 4

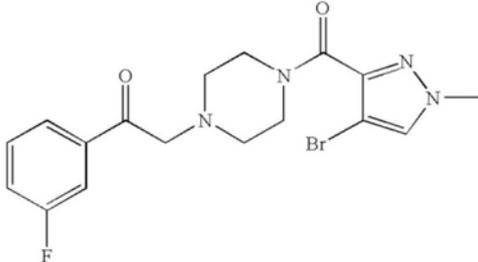
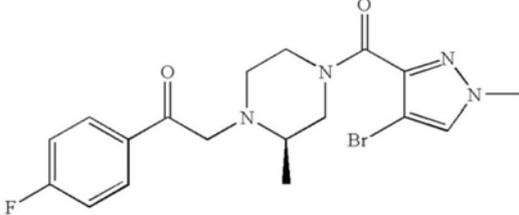
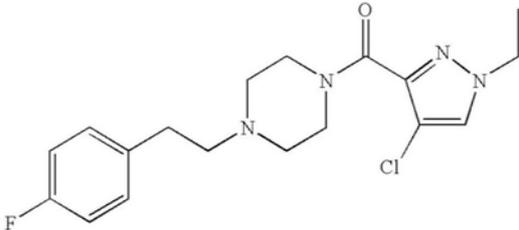
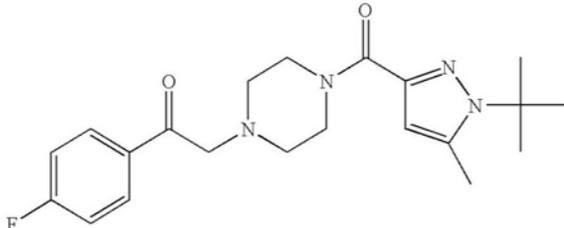
| 化合物号 | 化学结构  | 化学名称  |
|------|---|---|
| 14   |    | 2-[4-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌嗪-1-基]-1-(3-氟-苯基)-乙酮          |
| 15   |   | 2-[(R)-4-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-2-甲基-哌嗪-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮 |
| 16   |  | (4-氯-1-乙基-1H-吡唑-3-基)-{4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-甲酮        |
| 17   |  | 2-[4-(1-叔丁基-5-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌嗪-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮        |

表 4

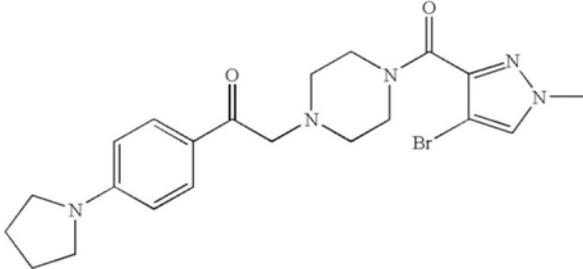
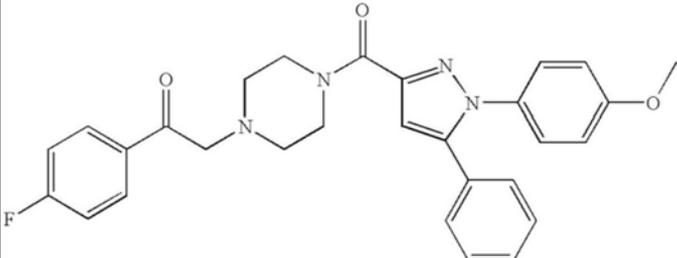
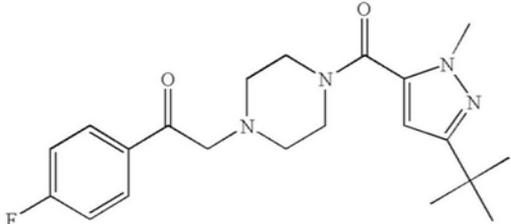
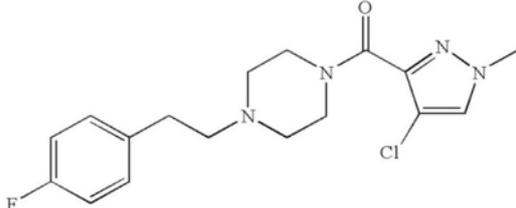
| 化合物号 | 化学结构  | 化学名称  |
|------|---|---|
| 18   |    | 2-[4-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌嗪-1-基]-1-(4-吡咯烷-1-基-苯基)-乙酮    |
| 19   |   | 1-(4-氟-苯基)-2-{4-[1-(4-甲氧基-苯基)-5-苯基-1H-吡唑-3-羰基]-哌嗪-1-基}-乙酮 |
| 20   |  | 2-[4-(5-叔丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-羰基)-哌嗪-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮        |
| 21   |  | (4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-{4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-甲酮        |

表 4

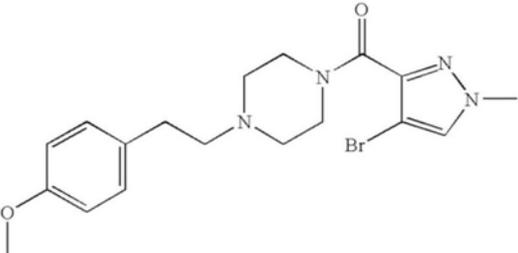
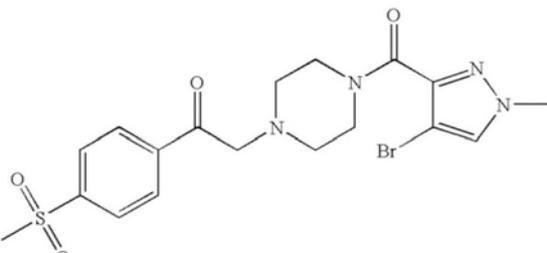
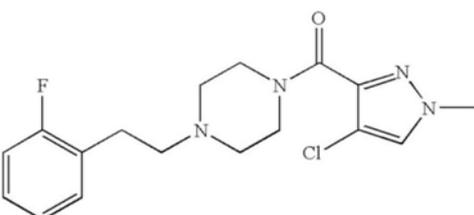
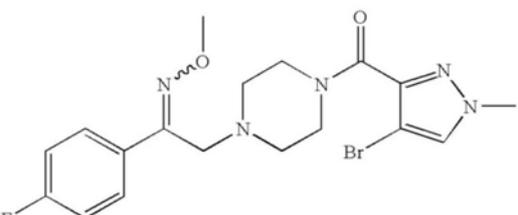
| 化合物号 | 化学结构  | 化学名称   |
|------|---|--|
| 22   |    | (4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-{4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-甲酮   |
| 23   |   | 2-[4-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌嗪-1-基]-1-(4-甲磺酰基-苯基)-乙酮    |
| 24   |  | (4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-{4-[2-(2-氟-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-甲酮     |
| 25   |  | 2-[4-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌嗪-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮 O-甲基肟 |

表 4

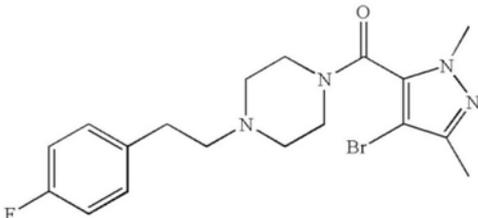
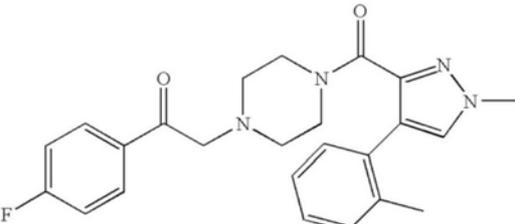
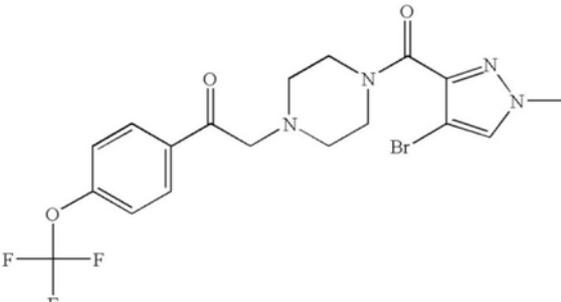
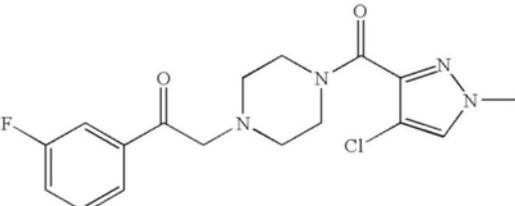
| 化合物号 | 化学结构  | 化学名称  |
|------|---|---|
| 26   |    | (4-溴-2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基)-{4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-甲酮 |
| 27   |   | 1-(4-氟-苯基)-2-[4-(1-甲基-4-邻甲苯基-1H-吡唑-3-羰基)-哌嗪-1-基]-乙酮   |
| 28   |  | 2-[4-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌嗪-1-基]-1-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙酮  |
| 29   |  | 2-[4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌嗪-1-基]-1-(3-氟-苯基)-乙酮      |

表 4

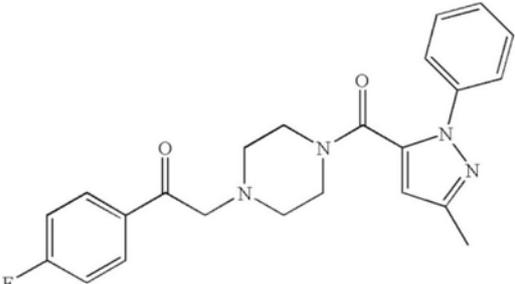
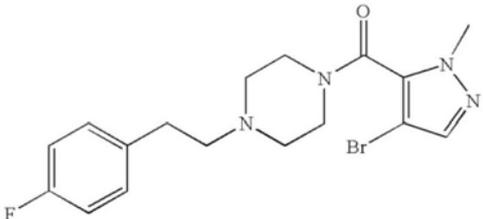
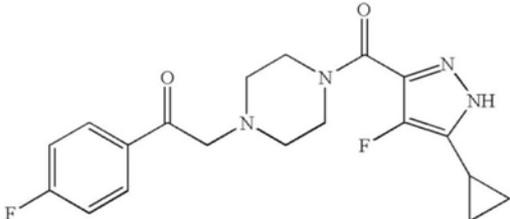
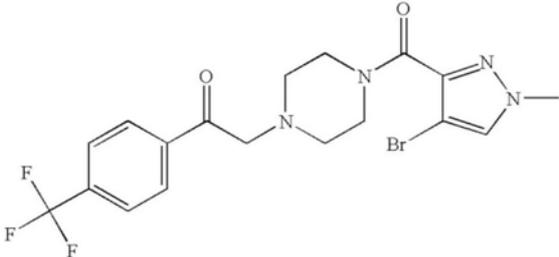
| 化合物号 | 化学结构  | 化学名称  |
|------|---|---|
| 30   |    | 1-(4-氟-苯基)-2-[4-(5-甲基-2-苯基-2H-吡唑-3-羰基)-哌嗪-1-基]-乙酮   |
| 31   |   | (4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-{4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-甲酮  |
| 32   |  | 2-[4-(5-环丙基-4-氟-1H-吡唑-3-羰基)-哌嗪-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮   |
| 33   |  | 2-[4-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌嗪-1-基]-1-(4-三氟甲基-苯基)-乙酮 |

表 4

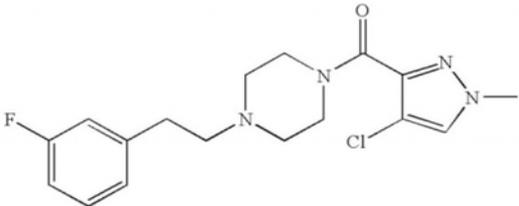
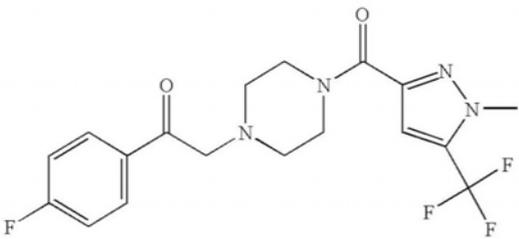
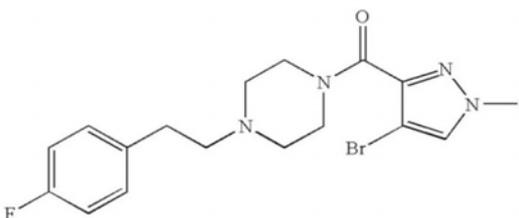
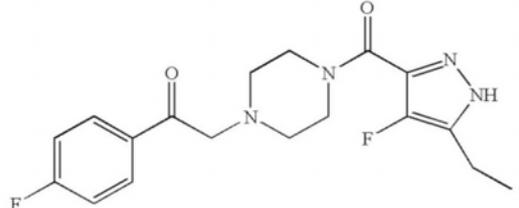
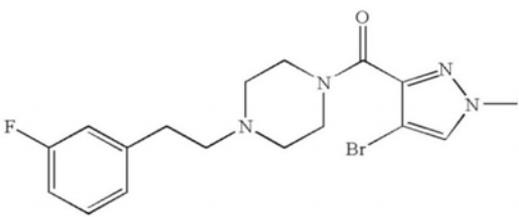
| 化合物号 | 化学结构  | 化学名称  |
|------|---|---|
| 34   |    | (4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-{4-[2-(3-氟-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-甲酮  |
| 35   |   | 1-(4-氟-苯基)-2-[4-(1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌嗪-1-基]-乙酮 |
| 36   |  | (4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-{4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-甲酮  |
| 37   |  | 2-[4-(5-乙基-4-氟-1H-吡唑-3-羰基)-哌嗪-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮    |
| 38   |  | (4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-{4-[2-(3-氟-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-甲酮  |

表 4

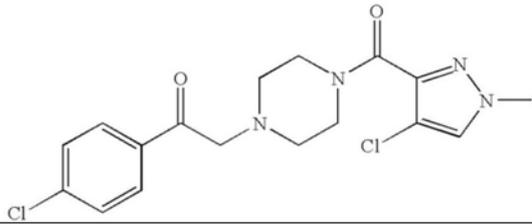
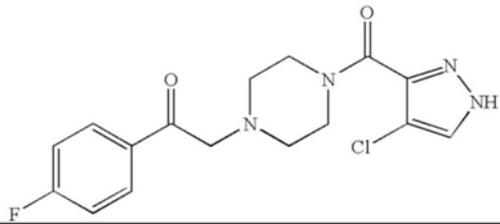
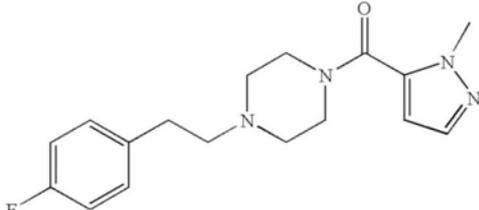
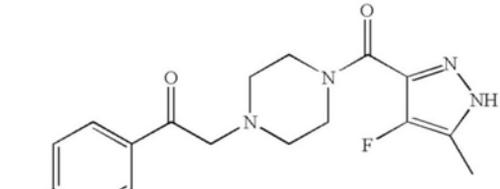
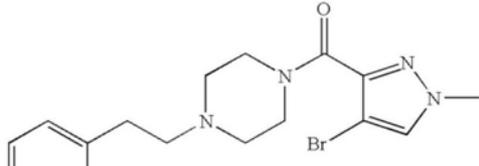
| 化合物号 | 化学结构  | 化学名称   |
|------|---|--|
| 39   |    | 2-[4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌嗪-1-基]-1-(4-氯-苯基)-乙酮 |
| 40   |   | 2-[4-(4-氯-1H-吡唑-3-羰基)-哌嗪-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮      |
| 41   |  | {4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-甲酮   |
| 42   |  | 2-[4-(4-氟-5-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌嗪-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮 |
| 43   |  | (4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-(4-苯乙基-哌嗪-1-基)-甲酮           |

表 4

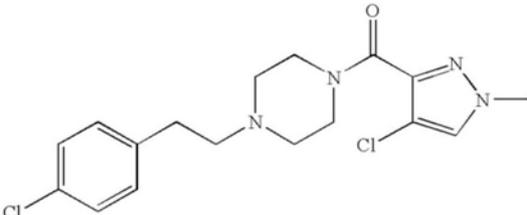
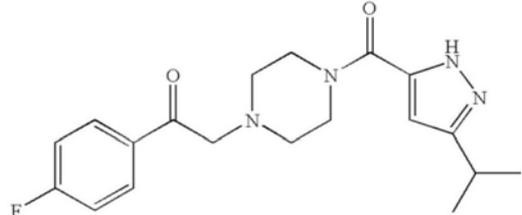
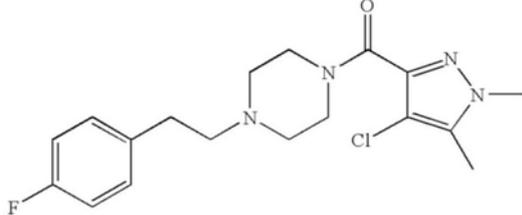
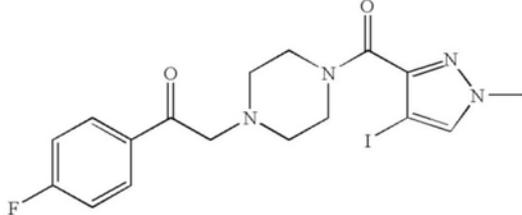
| 化合物号 | 化学结构  | 化学名称  |
|------|---|---|
| 44   |    | (4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-{4-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-甲酮    |
| 45   |   | 1-(4-氟-苯基)-2-[4-(5-异丙基-2H-吡唑-3-羰基)-哌嗪-1-基]-乙酮         |
| 46   |  | (4-氯-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-{4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-甲酮 |
| 47   |  | 1-(4-氟-苯基)-2-[4-(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌嗪-1-基]-乙酮      |

表 4

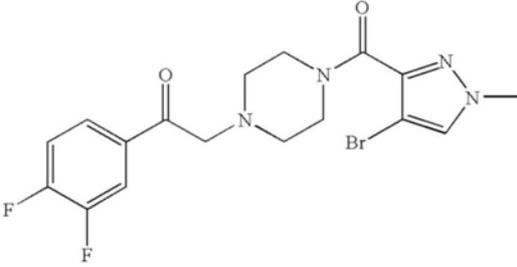
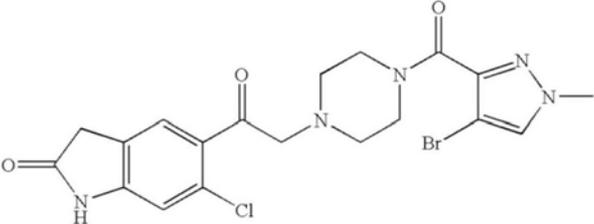
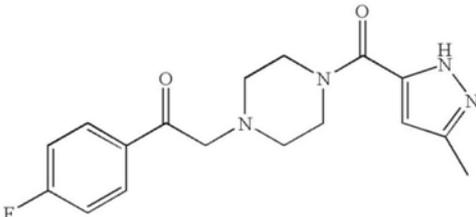
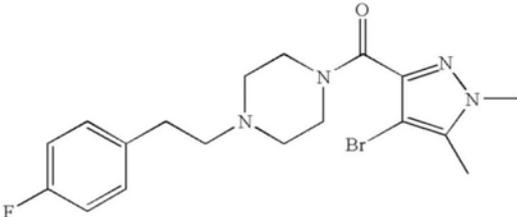
| 化合物号 | 化学结构  | 化学名称   |
|------|---|--|
| 48   |    | 2-[4-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌嗪-1-基]-1-(3,4-二氟-苯基)-乙酮          |
| 49   |   | 5-{2-[4-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌嗪-1-基]-乙酰基}-6-氯-1,3-二氢-吲哚-2-酮 |
| 50   |  | 1-(4-氟-苯基)-2-[4-(5-甲基-2H-吡唑-3-羰基)-哌嗪-1-基]-乙酮                 |
| 51   |  | (4-溴-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-{4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-甲酮        |

表 4

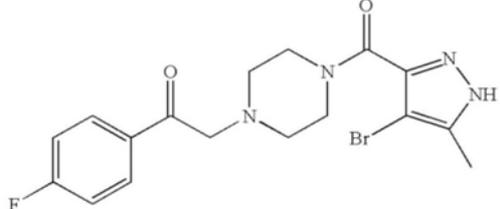
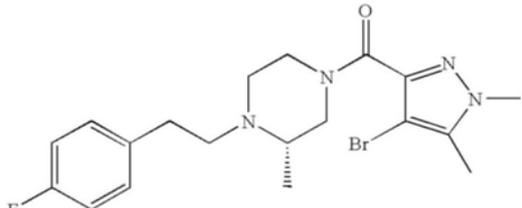
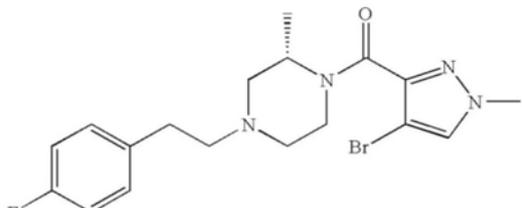
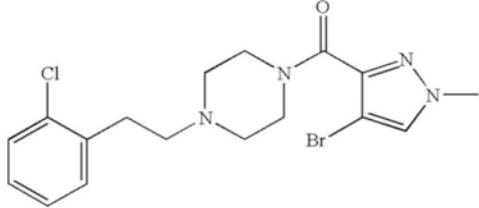
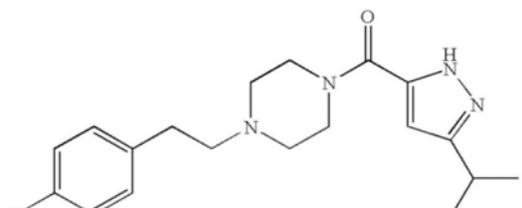
| 化合物号 | 化学结构  | 化学名称   |
|------|---|--|
| 52   |    | 2-[4-(4-溴-5-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌嗪-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮               |
| 53   |   | (4-溴-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-{(S)-4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-3-甲基-咪唑-1-基}-甲酮 |
| 54   |  | (4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-{(S)-4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-2-甲基-咪唑-1-基}-甲酮    |
| 55   |  | (4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-{4-[2-(2-氯-苯基)-乙基]-咪唑-1-基}-甲酮             |
| 56   |  | {4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-咪唑-1-基}-{(5-异丙基-2H-吡唑-3-基)-甲酮               |

表 4

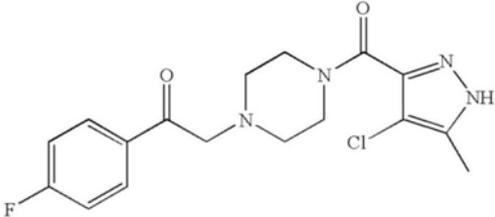
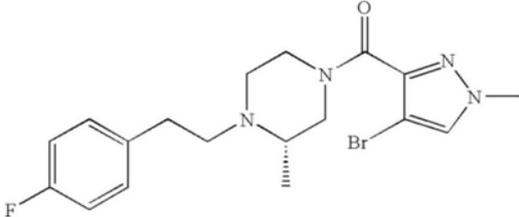
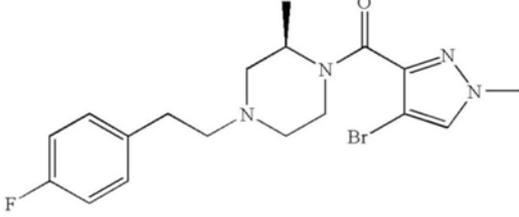
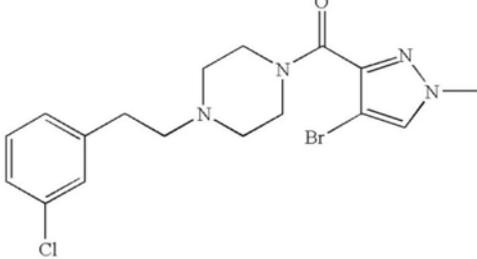
| 化合物号 | 化学结构  | 化学名称  |
|------|---|---|
| 57   |    | 2-[4-(4-氯-5-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌嗪-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮            |
| 58   |   | (4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-{(S)-4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-3-甲基-哌嗪-1-基}-甲酮 |
| 59   |  | (4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-{(R)-4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-2-甲基-哌嗪-1-基}-甲酮 |
| 60   |  | (4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-{4-[2-(3-氯-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-甲酮          |

表 4

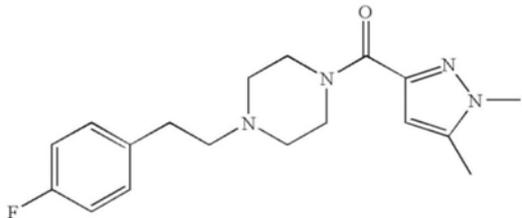
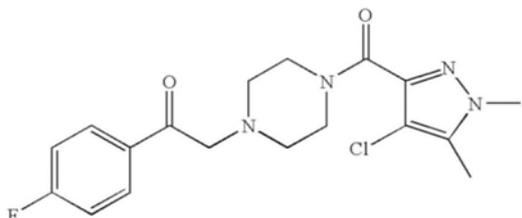
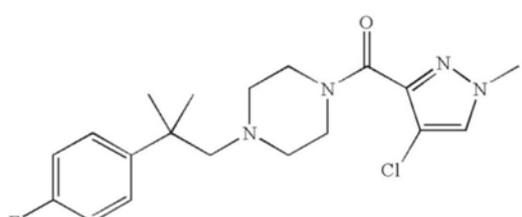
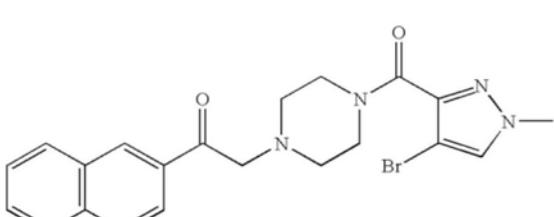
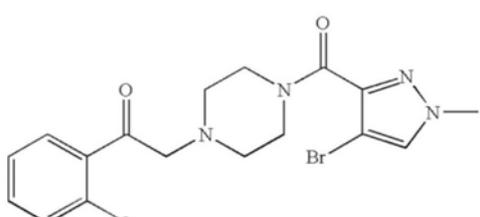
| 化合物号 | 化学结构  | 化学名称  |
|------|---|---|
| 61   |    | (1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-{4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-甲酮       |
| 62   |   | 2-[4-(4-氯-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌嗪-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮     |
| 63   |  | (4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-{4-[2-(4-氟-苯基)-2-甲基-丙基]-哌嗪-1-基}-甲酮 |
| 64   |  | 2-[4-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌嗪-1-基]-1-萘-2-基-乙酮           |
| 65   |  | 2-[4-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌嗪-1-基]-1-(2-甲氧基-苯基)-乙酮      |

表 4

| 化合物号 | 化学结构 | 化学名称  |
|------|------|---|
| 66   |      | 1-(4-氟-苯基)-2-[4-(5-咪唑-2-基-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌嗪-1-基]-乙酮 |
| 67   |      | {4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-甲酮        |
| 68   |      | 2-[4-(4-溴-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌嗪-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮   |
| 69   |      | (4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-{4-[2-(4-氟-苯基)-丙基]-哌嗪-1-基}-甲酮    |
| 70   |      | 2-[4-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌嗪-1-基]-1-(4-氯-苯基)-乙酮      |

表 4

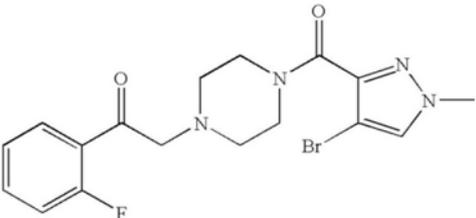
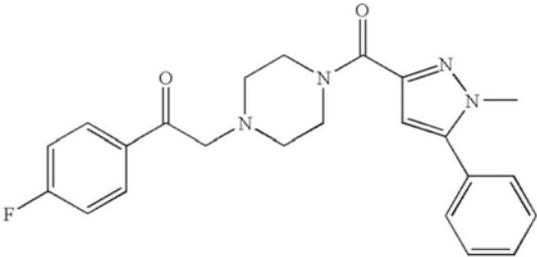
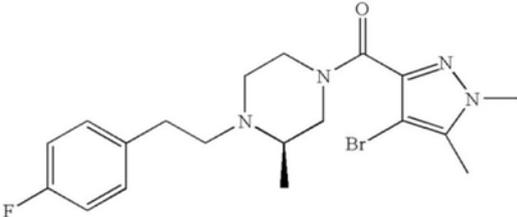
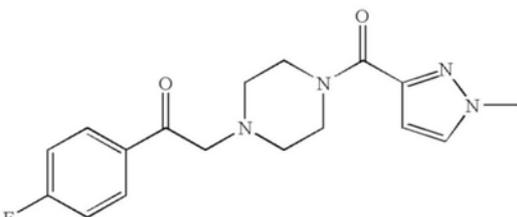
| 化合物号 | 化学结构  | 化学名称   |
|------|---|--|
| 71   |    | 2-[4-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌嗪-1-基]-1-(2-氟-苯基)-乙酮               |
| 72   |   | 1-(4-氟-苯基)-2-[4-(1-甲基-5-苯基-1H-吡唑-3-羰基)-哌嗪-1-基]-乙酮              |
| 73   |  | (4-溴-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-{(R)-4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-3-甲基-哌嗪-1-基}-甲酮 |
| 74   |  | 1-(4-氟-苯基)-2-[4-(1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌嗪-1-基]-乙酮                   |

表 4

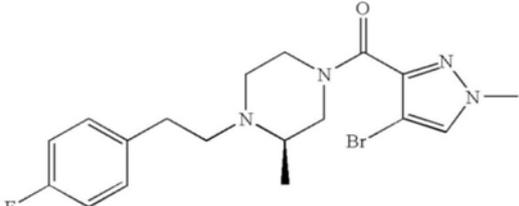
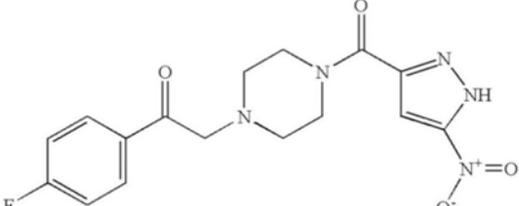
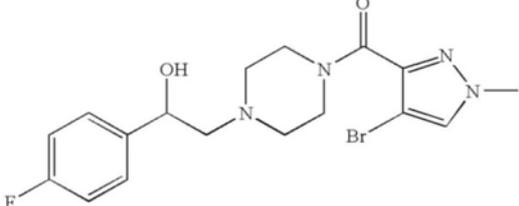
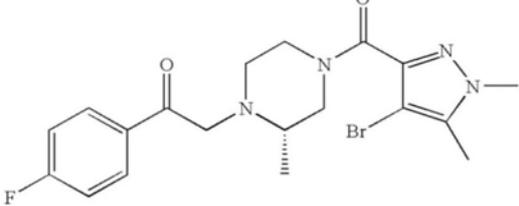
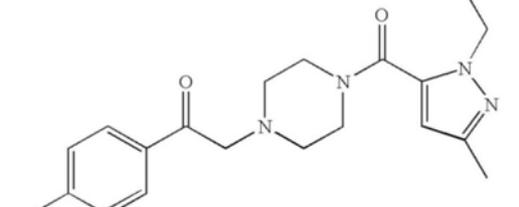
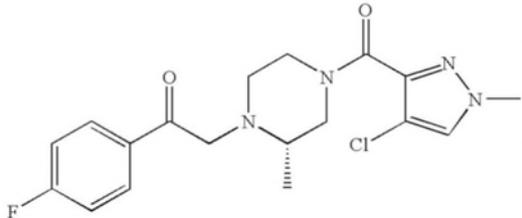
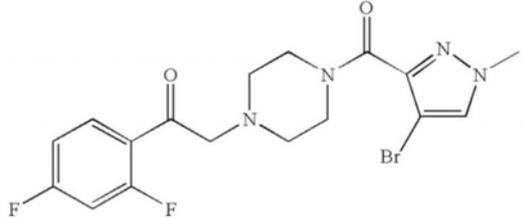
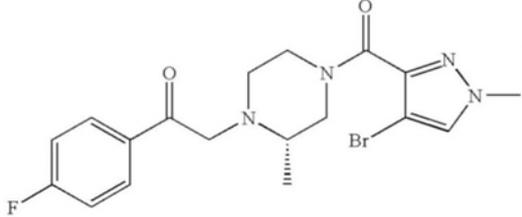
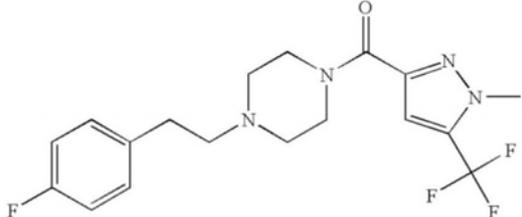
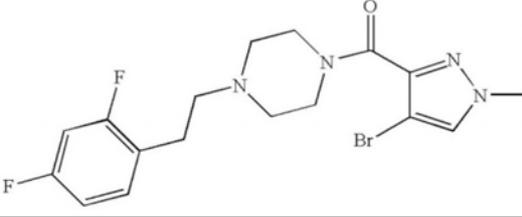
| 化合物号 | 化学结构  | 化学名称   |
|------|---|--|
| 75   |    | (4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-{(R)-4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-3-甲基-哌嗪-1-基}-甲酮  |
| 76   |   | 1-(4-氟-苯基)-2-[4-(5-硝基-1H-吡唑-3-羰基)-哌嗪-1-基]-乙酮                 |
| 77   |  | (4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-{4-[2-(4-氟-苯基)-2-羟基-乙基]-哌嗪-1-基}-甲酮      |
| 78   |  | 2-[(S)-4-(4-溴-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-羰基)-2-甲基-哌嗪-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮 |
| 79   |  | 2-[4-(2-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-羰基)-哌嗪-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮            |

表 4

| 化合物号 | 化学结构  | 化学名称  |
|------|---|---|
| 80   |    | 2-[(S)-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-2-甲基-哌嗪-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮 |
| 81   |   | 2-[4-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌嗪-1-基]-1-(2,4-二氟-苯基)-乙酮       |
| 82   |  | 2-[(S)-4-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-2-甲基-哌嗪-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮 |
| 83   |  | {4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-[1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-3-基]-甲酮     |
| 84   |  | (4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-{4-[2-(2,4-二氟-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-甲酮     |

| <b>表 4</b> |      |   |
|------------|------|---|
| 化合物号       | 化学结构 | 化学名称  |
| 85         |      | (4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-{4-[2-(2,4-二氟-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-甲酮 |

[0240] 另外,本发明的单个化合物和化学种类,例如表4中发现的那些化合物(包括其非对映异构体和对映异构体),涵盖所有其药学上可接受的盐、溶剂化物,并且特别涵盖其水合物。

[0241] 本发明的一些实施例涉及1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲。

[0242] 本发明的一个方面涉及1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲的新型、固体-剂量配制品,其提供以下的一个或多个:(a)与液体配制品相当的高的口服生物利用度;(b)关于结晶形式的物理稳定性;和(c)比液体配制品更好的化学稳定性。因此,在此披露的固体-剂量配制品可用于治疗某些5-HT<sub>2A</sub>血清素受体相关的障碍,例如REM睡眠行为障碍。

[0243] 本发明的一些实施例涉及N-(4-氟苯基甲基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-N'-(4-(2-甲基丙基氧基)苯基甲基)尿素或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物,其也称为匹莫范色林。本发明的一些实施例涉及普凡色林、依利色林、氟利色林、格来色林、凯坦色林、利坦色林、氯氮平,或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物。

[0244] 另外,本发明的化合物(例如式(I)和相关的式)涵盖所有其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物,并且具体涵盖其水合物。

[0245] 本发明还涵盖非对映异构体以及光学异构体,例如包括外消旋混合物的对映异构体的混合物,以及由于本发明某些化合物中的结构不对称性而出现的单个对映异构体和非对映异构体。通过应用本领域从业人员熟知的各种方法来完成单独异构体的分离或单独异构体的选择性合成。

[0246] REM睡眠行为障碍的预防和/或治疗

[0247] 正常睡眠周期分为5个阶段:非REM阶段1、非REM阶段2、非REM阶段3、非REM阶段4和REM。表5总结了每个阶段的特征。

表5:睡眠阶段

| 阶段                     | 特征                                   | 花费时间            | 与阶段相关联的睡眠障碍  |
|------------------------|--------------------------------------|-----------------|--|
| <b>醒着</b><br>(阶段 0)    | 眼睛睁着,对外部刺激作出反应,可以进行清晰的谈话             | 16-18 小时/<br>天  | 发作性睡病<br>幻觉  |
| <b>非 REM</b>           |                                      | 4-7 小时/晚        | 失眠<br>NREM 相关的异睡症: 意识不清的觉醒 (confusional arousal)、夜惊、梦游症 (梦游) |
| *阶段 1-浅睡眠              | 醒着和睡眠之间转换,如果被唤醒的人会声称没有入睡             |                 |  |
| *阶段 2-浅睡眠              | 浅睡的主体                                |                 |  |
| *阶段 3&4-深睡眠            | EEG 读数慢 ( $\delta$ ) 波, 最深度和最具恢复性的睡眠 |                 |  |
| <b>REM *</b><br>(快速眼动) | 脑波与苏醒相似,在此阶段发生了最生动的梦,身体动弹不得          | 90-120 分钟/<br>晚 | REM 睡眠行为障碍   |

\*每晚经历5个阶段的周期

[0248] 不同的睡眠障碍是与非REM和REM相关联,每个都具有不同的病理生理学。例如,梦游症(梦游)和相关障碍与梦境扮演无关,而是在从慢波睡眠不完全觉醒后发生。所有非REM异睡症都具有共同的病理生理学,其依赖于慢波睡眠期间觉醒和睡眠调节系统之间的界限的分解。与快速眼动(REM)相比,在REM睡眠期间发生的睡眠行为障碍(RBD)可能与梦境扮演相关。

[0249] 路易体痴呆(DLB)是进行性神经认知疾病,其病理特征是存在 $\alpha$ 突触核蛋白和其他聚集在大脑中并破坏认知功能的蛋白质构成的弥散簇。DLB被认为是老年群体退行性痴呆的第二大流行原因,占老年痴呆表现的多达15%-25%,占所有尸检证实的老年痴呆的15%-20%。50%至80%之间的患有帕金森病的受试者在其疾病历程期间可能会经历痴呆。尽管很少发表关于DLB确切患病率的研究,但路易体痴呆协会(Lewy Body Dementia Association)估计,仅在美国就有110万个体受到DLB的影响。虽然表现为注意力缺陷和波动的认知功能障碍是DLB的核心组分,但受试者在疾病早期还展现出突出的行为障碍,包括RBD行为。RBD影响50%至80%之间的患有DLB的患者,其特征是在与REM相关联的睡眠阶段和睡眠阶段转换期间存在异常行为和发声。尽管在REM睡眠期间,个体通常动弹不得,患有RBD的个体在其他完整REM睡眠期间肌张力缺失现象缺乏。因此,患者展现出反映其梦想内容的暴力行为,包括在睡眠中尖叫和跑步,以及踢、拳打、或扼杀他们的床伴。患者对这些行

为的回忆是有限的,这些行为往往只能由他们的床伴观察到。虽然对RBD的病理生理学的了解非常少,但这种病症与路易体疾病的视觉幻觉有关。RBD的存在与帕金森病的幻觉和妄想风险的增加相关联。此外,睡眠开始的REM时期期间的梦的内容可以类似于日间幻觉的内容,并且患者对梦的内容(往往涉及被追逐或被攻击的主题)作出反应。此外,已经显示视觉幻觉可以与REM的时期重合。因此,减少视觉幻觉的药物也可以具有减少REM睡眠行为的潜力。尽管RBD患病率很高,对患者及其家属的生活质量有显著的影响,但目前还没有药物被批准用于治疗。事实上,很少有随机对照试验来评价用药物来治疗RBD的疗效和安全性。氯硝西泮(长效苯并二氮杂卓)通常用于标签外(off-label)治疗患有RBD的患者。所述药物与有关老年患者中的副作用(包括错乱、日间镇静以及跌倒风险增加)相关联。此外,已经显示苯并二氮杂卓的长期使用与认知损害相关联,具体涉及患有痴呆的患者中的副作用。对患有RBD的患者的安全有效的新疗法仍存在重大的未满足的需求。

[0250] 除了在此披露的5-HT<sub>2A</sub>受体活性调节剂的上述有益用途之外,认为在此披露的化合物可用于治疗REM睡眠行为障碍并减轻其症状。

[0251] 快速眼动(REM)睡眠行为障碍是一种睡眠障碍,其中受试者在REM睡眠期间身体表现出生动的、经常令人不愉快的梦,这些梦伴随口中发声,以及突然的、通常是猛烈的手臂和腿部运动,有时称为梦境扮演行为。

[0252] 在REM睡眠期间,受试者通常不会移动,这是夜间多次发生的正常睡眠阶段。约20%的受试者的睡眠花费在REM睡眠,即通常用于做梦的时间中,主要发生在当晚的后半夜期间。REM睡眠行为障碍的发作通常是突然的,并且发作可以是偶尔的或每晚发生几次。所述障碍可以随时间恶化。

[0253] REM睡眠行为障碍通常可以与其他神经学病症(例如路易体痴呆(其包括路易体痴呆、帕金森病痴呆)、帕金森病或多系统萎缩症和阿尔茨海默病)相关联。

[0254] 本发明的代表性方法

[0255] 本发明的一个方面涵盖用于在个体中预防或治疗REM睡眠行为障碍的方法,所述方法包括将治疗有效量的根据在此描述的任何实施例的化合物或药物组合物给予至对其有需要的所述个体。在一些实施例中,所述个体还可以患有其他神经学病症,例如但不限于路易体痴呆(其包括路易体痴呆)、帕金森病或多系统萎缩症。

[0256] 本发明的一个方面涵盖用于制备组合物的方法,所述方法包括混合根据在此描述的任何实施例的化合物和药学上可接受的载体。

[0257] 本发明的一个方面是化合物用于产生药物的用途,所述药物用于在预防或治疗REM睡眠行为障碍中使用。

[0258] 本发明的一个实施例是化合物用于产生药物的用途,所述药物用于在预防或治疗REM睡眠行为障碍中使用。

[0259] 本发明的一个方面是根据在此描述的任何实施例的化合物,用于在通过疗法治疗人或动物体的方法中使用。

[0260] 本发明的一个方面是根据在此描述的任何实施例的化合物,用于如在此描述的通过疗法在人或动物体中来预防或治疗REM睡眠行为障碍的方法中使用。

[0261] 本发明的一个方面涉及药物组合物,所述药物组合物包含:(a) 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲;和(b)选自以下项的赋形剂:

PVP和coPVP,以及它们在治疗和预防REM睡眠行为障碍中的用途。

[0262] 本发明的一个方面涉及用于在个体中预防或治疗REM睡眠行为障碍的试剂盒,所述试剂盒包括容器和本发明的药物组合物。

[0263] 本发明的一个方面涵盖用于在个体中预防和/或治疗REM睡眠行为障碍、特发性REM睡眠行为障碍、或其组合的方法,所述方法包括将治疗有效量的根据在此描述的任何实施例的化合物或药物组合物给予至对其有需要的所述个体。

[0264] 一些实施例针对用于在有需要的受试者中预防和/或治疗REM睡眠行为障碍、特发性REM睡眠行为障碍、或其组合的方法,所述方法包括向所述受试者给予治疗有效量的5-HT<sub>2A</sub>反向激动剂。在一些实施例中,治疗有效量的5-HT<sub>2A</sub>反向激动剂的给予导致对REM睡眠行为障碍、特发性REM睡眠行为障碍、或其组合的治疗和/或预防。

[0265] 一些实施例针对在有需要的受试者中降低REM睡眠行为障碍发作的频率、严重性、或其组合的方法,所述方法包括向所述受试者给予治疗有效量的5-HT<sub>2A</sub>反向激动剂。一些实施例针对在有需要的受试者中减少每个睡眠时期异常的发声和运动行为的频率的方法,所述方法包括向所述受试者给予治疗有效量的5-HT<sub>2A</sub>反向激动剂。一些实施例针对在有需要的受试者中减少每个睡眠时期的噩梦内容的量方法,所述方法包括向所述受试者给予治疗有效量的5-HT<sub>2A</sub>反向激动剂。一些实施例针对在有需要的受试者中在睡眠时期期间降低对所述受试者的伤害的可能性或伤害的方法,所述方法包括向所述受试者给予治疗有效量的5-HT<sub>2A</sub>反向激动剂。一些实施例针对提高受试者的伴侣睡眠的质量的方法,所述方法包括向所述受试者给予治疗有效量的5-HT<sub>2A</sub>反向激动剂。一些实施例针对在对其有需要的受试者中改善主观睡眠质量、客观睡眠质量量度、或其组合的方法,所述方法包括向所述受试者给予治疗有效量的5-HT<sub>2A</sub>反向激动剂。一些实施例针对在有需要的受试者中改善关于REM睡眠行为障碍整体变化的临床医生评估的方法,所述方法包括向所述受试者给予治疗有效量的5-HT<sub>2A</sub>反向激动剂。一些实施例针对在有需要的受试者中减少REM睡眠行为障碍行为的频率的方法,所述方法包括向所述受试者给予治疗有效量的5-HT<sub>2A</sub>反向激动剂。一些实施例针对在有需要的受试者中降低REM睡眠行为障碍行为的严重性的方法,所述方法包括向所述受试者给予治疗有效量的5-HT<sub>2A</sub>反向激动剂。在一些实施例中,REM睡眠行为障碍行为选自下组,所述组由以下各项组成:发声、简单和复杂的运动行为、及其任何组合。一些实施例针对在有需要的受试者中减少每周对受试者或床伴具有伤害行为的夜晚数量的方法,所述方法包括向所述受试者给予治疗有效量的5-HT<sub>2A</sub>反向激动剂。在一些实施例中,这些伤害行为选自下组,所述组由以下各项组成:发声、简单和复杂的运动行为、及其任何组合。一些实施例针对在有需要的受试者中减少每周噩梦的数量的方法,所述方法包括向所述受试者给予治疗有效量的5-HT<sub>2A</sub>反向激动剂。一些实施例针对在对其有需要的受试者中改善受试者的简易精神状态检查分数的方法,所述方法包括向所述受试者给予治疗有效量的5-HT<sub>2A</sub>反向激动剂。

[0266] 在一些实施例中,5-HT<sub>2A</sub>反向激动剂选自奈坦色林(nelotanserin),匹莫范色林,普凡色林,依利色林,氟利色林(volinanserin),格来色林,凯坦色林,利坦色林,氯氮平,或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物。在一些实施例中,5-HT<sub>2A</sub>反向激动剂是奈坦色林或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物。在一些实施例中,奈坦色林或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物选自下组,所述组由以下各项

组成：1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲的形式I、1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲的形式II及其组合。在一些实施例中，奈坦色林或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物的治疗有效量是从约0.001mg至约1,000mg、约0.001mg至约160mg或约10至约160mg。在一些实施例中，奈坦色林或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物的治疗有效量是约20mg、约40mg、约80mg或约160mg。在一些实施例中，5-HT<sub>2A</sub>反向激动剂是匹莫范色林或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物。在一些实施例中，匹莫范色林或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物的治疗有效量是从约0.001mg至约1,000mg、约17mg至约34mg。在一些实施例中，匹莫范色林或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物的治疗有效量是约17mg、或约34mg。在一些实施例中，5-HT<sub>2A</sub>反向激动剂的治疗有效量是每天给予一次、每天给予两次、或每天给予三次。在一些实施例中，5-HT<sub>2A</sub>反向激动剂被配置成用于即释、用于缓释、用于延迟释放、或其任何组合。在一些实施例中，5-HT<sub>2A</sub>反向激动剂是在药物组合物中，并且其中所述药物组合物被配制为用于口服给予。在一些实施例中，治疗有效量的5-HT<sub>2A</sub>反向激动剂是每天在早晨给予一次、每天给予两次、或每天在受试者睡前约1小时给予一次。

[0267] 在一些实施例中，所述受试者是人。在一些实施例中，所述受试者是老年人。在一些实施例中，所述人是在被诊断为神经退行性疾病的成人。在一些实施例中，所述神经退行性疾病选自下组，所述组由以下各项组成：可能的路易体痴呆、路易体痴呆、帕金森病痴呆、帕金森病、多系统萎缩症、阿尔茨海默病、血管性痴呆、痴呆、轻度认知损害、帕金森病精神病、阿尔茨海默病精神病、及其任何组合。在一些实施例中，所述人是在被诊断为患有选自以下项的病症的成人：可能的路易体痴呆、路易体痴呆、帕金森病痴呆、帕金森病、多系统萎缩症、阿尔茨海默病、血管性痴呆、痴呆、轻度认知损害、帕金森病精神病、阿尔茨海默病精神病、睡眠障碍、失眠及其任何组合。在一些实施例中，所述人被诊断为同时患有REM睡眠行为障碍、特发性REM睡眠行为障碍、或其组合。在一些实施例中，所述人被诊断为同时患有REM睡眠行为障碍、特发性REM睡眠行为障碍、或其组合，以及选自可能的路易体痴呆、帕金森病痴呆、帕金森病、多系统萎缩症、阿尔茨海默病、血管性痴呆、痴呆、轻度认知损害、帕金森病精神病、阿尔茨海默病精神病、睡眠障碍、失眠及其任何组合的病症。在一些实施例中，所述人具有大于或等于约18的简易精神状态检查分数。在一些实施例中，所述人是在被诊断为患有与路易体痴呆相关联的REM睡眠行为障碍、特发性REM睡眠行为障碍、或其组合的成人。在一些实施例中，所述人是50-85岁且含50岁和85岁的成人。在一些实施例中，所述人经历过REM睡眠行为障碍的频繁发作。在一些实施例中，所述人在一周的至少三至四天内经历过REM睡眠行为障碍。

[0268] 一些实施例针对用于在有需要的受试者中预防和/或治疗REM睡眠行为障碍、特发性REM睡眠行为障碍、或其组合的方法，所述方法包括向所述受试者给予每日剂量为约40mg的奈坦色林。在一些实施例中，所述每日剂量为约40mg的奈坦色林是每天给予一次、每天给予两次、每天给予三次或每天给予四次。在一些实施例中，所述受试者被诊断为同时患有REM睡眠行为障碍、特发性REM睡眠行为障碍、或其组合，以及选自可能的路易体痴呆、帕金森病痴呆、帕金森病、多系统萎缩症、轻度认知损害、帕金森病精神病、阿尔茨海默病精神病、睡眠障碍、失眠及其组合的病症。

[0269] 一些实施例针对用于在有需要的受试者中预防和/或治疗REM睡眠行为障碍、特发性REM睡眠行为障碍、或其组合的方法,所述方法包括向所述受试者给予每日口服剂量为约40mg的奈坦色林。在一些实施例中,所述每日剂量为约40mg的奈坦色林是每天给予一次、每天给予两次、每天给予三次或每天给予四次。在一些实施例中,所述受试者被诊断为同时患有REM睡眠行为障碍、特发性REM睡眠行为障碍、或其组合,以及选自可能的路易体痴呆、帕金森病痴呆、帕金森病、多系统萎缩症、轻度认知损害、帕金森病精神病、阿尔茨海默病精神病、睡眠障碍、失眠及其组合的病症。

[0270] 一些实施例针对用于在有需要的受试者中预防和/或治疗REM睡眠行为障碍、特发性REM睡眠行为障碍、或其组合的方法,所述方法包括向所述受试者给予每日剂量为约80mg的奈坦色林。在一些实施例中,所述每日剂量为约80mg的奈坦色林是每天给予一次、每天给予两次、每天给予三次或每天给予四次。在一些实施例中,所述受试者被诊断为同时患有REM睡眠行为障碍、特发性REM睡眠行为障碍、或其组合,以及选自可能的路易体痴呆、帕金森病痴呆、帕金森病、多系统萎缩症、轻度认知损害、帕金森病精神病、阿尔茨海默病精神病、睡眠障碍、失眠及其组合的病症。

[0271] 一些实施例针对用于在有需要的受试者中预防和/或治疗REM睡眠行为障碍、特发性REM睡眠行为障碍、或其组合的方法,所述方法包括向所述受试者给予每日口服剂量为约80mg的奈坦色林。在一些实施例中,所述每日剂量为约80mg的奈坦色林是每天给予一次、每天给予两次、每天给予三次或每天给予四次。在一些实施例中,所述受试者是被诊断为患有选自以下项的病症的成人:可能的路易体痴呆、路易体痴呆、帕金森病痴呆、帕金森病、多系统萎缩症、阿尔茨海默病、血管性痴呆、痴呆、轻度认知损害、帕金森病精神病、阿尔茨海默病精神病、睡眠障碍、失眠及其任何组合。

[0272] 一些实施例针对用于在有需要的受试者中预防和/或治疗REM睡眠行为障碍、特发性REM睡眠行为障碍、或其组合的方法,所述方法包括向所述受试者给予约40mg剂量的奈坦色林持续第一时间段,随后向所述受试者给予约80mg剂量的奈坦色林持续第二时间段。在一些实施例中,所述受试者是被诊断为患有选自以下项的病症的成人:可能的路易体痴呆、路易体痴呆、帕金森病痴呆、帕金森病、多系统萎缩症、阿尔茨海默病、血管性痴呆、痴呆、轻度认知损害、帕金森病精神病、阿尔茨海默病精神病、睡眠障碍、失眠及其任何组合。

[0273] 在一些实施例中,所述受试者同时接受治疗有效量的至少一种另外的治疗剂,所述至少一种另外的治疗剂选自下组,所述组由以下各项组成:褪黑激素、喹硫平、氯氮平、利培酮、氯硝西洋、左旋多巴、卡比多巴、抗帕金森病药、乙酰胆碱酯酶抑制剂、NMDA受体拮抗剂、非典型抗精神病药剂、多巴胺能剂、苯并二氮杂卓、抗抑郁剂、及其组合。在一些实施例中,褪黑激素的治疗有效量是约1mg至约5mg。在一些实施例中,喹硫平的治疗有效量是约12.5mg至约100mg。在一些实施例中,氯硝西洋的治疗有效量是约0.0625mg至约5mg。在一些实施例中,抗帕金森病药选自MAO-B抑制剂、COMT抑制剂、多巴胺激动剂或其任何组合。在一些实施例中,左旋多巴或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物的治疗有效量是从约0.001mg至约10,000mg、或约0.001mg至约8,000mg。在一些实施例中,左旋多巴或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物的治疗有效量是约285mg、约300mg、约400mg、约435mg、500mg、约585mg、约600mg、约700mg、约735mg、约750mg、约800mg、约980mg、约1,000mg、约1,225mg、约1,250mg、约1,470mg、约1,500mg、约1,715mg、约1,750mg、约1,

960mg、约2,000mg、约2,205mg、约2,250mg、约2,450mg、约2,500mg、约2,750mg、约3,000mg、约3,250mg、约3,500mg、约3,750mg、约4,000mg、约4,250mg、约5,000mg、约5,250mg、约5,500mg、约5,750mg、约6,000mg、约6,250mg、约6,500mg、约6,750mg、约7,000mg、约7,250mg、约7,500mg、约7,750mg、或约8,000mg。在一些实施例中,治疗有效量的卡比多巴或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物被配置成用于即释、缓释、延迟释放、或其任何组合。在一些实施例中,卡比多巴的治疗有效量是从约0.001mg至约1,000mg、或从约0.001mg至约700mg。在一些实施例中,卡比多巴的治疗有效量是约30mg、约40mg、约50mg、约60mg、约70mg、约71.25mg、约80mg、约108.75mg、约146.25mg、183.75mg、约245mg、约245mg、约306.25mg、约367.5mg、约428.75mg、约490mg、约551.25mg、或约612.5mg。在一些实施例中,乙酰胆碱酯酶抑制剂选自下组,所述组由以下各项组成:多奈哌齐,利凡斯的明,加兰他敏,及其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物。在一些实施例中,乙酰胆碱酯酶抑制剂是多奈哌齐或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物。在一些实施例中,治疗有效量的多奈哌齐或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物被配置成用于即释、缓释、延迟释放、或其任何组合。在一些实施例中,多奈哌齐或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物的治疗有效量是从约0.001mg至约1,000mg、或约0.001mg至约30mg。在一些实施例中,多奈哌齐或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物的治疗有效量是约5mg、10mg、或23mg。在一些实施例中,乙酰胆碱酯酶抑制剂是利凡斯的明或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物。在一些实施例中,利凡斯的明或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物的治疗有效量是从约0.001mg至约1,000mg、或约0.001mg至约15mg。在一些实施例中,利凡斯的明或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物的治疗有效量是约1.5mg、约3mg、约4.5mg、约6mg、约9mg、约9.5mg、约12mg、或约13.3mg。在一些实施例中,治疗有效量的利凡斯的明或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物被配置成用于即释、用于缓释、用于延迟释放、或其任何组合。在一些实施例中,乙酰胆碱酯酶抑制剂是加兰他敏或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物。在一些实施例中,治疗有效量的加兰他敏或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物被配置成用于即释、缓释、延迟释放、或其任何组合。在一些实施例中,加兰他敏或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物的治疗有效量是从约0.001mg至约1,000mg、或约0.001mg至约30mg。在一些实施例中,加兰他敏或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物的治疗有效量是约4mg、约8mg、约12mg、约16mg、或约24mg。在一些实施例中,NMDA受体拮抗剂选自下组,所述组由以下各项组成:美金刚,金刚烷胺,氯胺酮,及其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物。在一些实施例中,NMDA受体拮抗剂是美金刚或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物。在一些实施例中,治疗有效量的美金刚或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物被配置成用于即释、缓释、延迟释放、或其任何组合。在一些实施例中,美金刚或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物的治疗有效量是从约0.001mg至约1,000mg、或约0.001mg至约30mg。在一些实施例中,美金刚或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物的治疗有效量是约5mg、约7mg、约10mg、约14mg、约20mg、约21mg、或约28mg。在一些实施例中,治疗有效量的美金刚或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物被配置成用于缓释、用于延迟释放或其组合。在一些实施例中,NMDA受体拮抗剂是

金刚烷胺或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物。在一些实施例中，治疗有效量的金刚烷胺或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物被配置成用于即释、缓释、延迟释放、或其任何组合。在一些实施例中，金刚烷胺或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物的治疗有效量是从约0.001mg至约1,000mg、或约0.001mg至约500mg。在一些实施例中，金刚烷胺或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物的治疗有效量是从约100mg至约400mg。在一些实施例中，金刚烷胺或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物的治疗有效量是约100mg、200mg、300mg或约400mg。

[0274] 在一些实施例中，所述至少一种另外的治疗剂是3-苯基磺酰基-8-哌嗪基-1基-喹啉。在一些实施例中，以治疗有效量给予3-苯基磺酰基-8-哌嗪基-1基-喹啉。在一些实施例中，治疗有效量的3-苯基磺酰基-8-哌嗪基-1基-喹啉或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物被配置成用于缓释，并且可用于治疗神经退行性疾病的另外的治疗剂被配置成用于即释、持续释放、缓释、或其任何组合。在一些实施例中，3-苯基磺酰基-8-哌嗪基-1基-喹啉或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物的治疗有效量是从约0.001mg至约1,000mg、约0.001mg至约200mg、约0.001mg至约175mg、或0.001mg至约70mg。在一些实施例中，3-苯基磺酰基-8-哌嗪基-1基-喹啉或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、或溶剂化物的治疗有效量是约15mg、约35mg、或约70mg。

[0275] 在一些实施例中，所述至少一种另外的治疗剂是单克隆抗体。在一些实施例中，第二治疗剂是人单克隆抗体。在一些实施例中，第二治疗剂是人源化单克隆抗体。在一些实施例中，所述单克隆抗体靶向 $\beta$ -淀粉样蛋白。在一些实施例中，所述 $\beta$ -淀粉样蛋白可以包括聚集的 $\beta$ -淀粉样蛋白，例如但不限于可溶性低聚物、沉积到淀粉样斑块中的不溶性原纤维、或其组合。在一些实施例中，所述单克隆抗体是阿杜卡尼单抗 (Aducanumab) (BIIB037)、甘替鲁单抗 (Gantenerumab)、巴匹珠单抗 (Bapineuzumab)、克雷内治单抗 (Crenezumab)、拍珠单抗 (Ponezumab)、苏兰珠单抗 (Solanezumab)、SAR228810、MEDI1814、BAN2401、或其任何组合。在一些实施例中，所述单克隆抗体靶向 $\alpha$ -突触核蛋白。在一些实施例中，靶向 $\alpha$ -突触核蛋白的单克隆抗体是RG-7935、Posiphen、Affitope PD03A、Affitope PD01A、或其任何组合。

[0276] 在一些实施例中，所述至少一种另外的治疗剂是BACE酶抑制剂。在一些实施例中，所述BACE酶抑制剂是CTS-21166、MK-8931、AZD3293、LY3314814、BI 1181181、LY2886721、E2609、RG7129、JNJ-5486911、TAK-070、或其任何组合。

[0277] 在一些实施例中，所述至少一种另外的治疗剂是RAGE抑制剂。在一些实施例中，所述RAGE抑制剂是TTP488 (Azeliragon)、TTP4000、FPS-ZM1、或其任何组合。

[0278] 在一些实施例中，所述至少一种另外的治疗剂是靶向 $\tau$ 的抗体。在一些实施例中，靶向 $\tau$ 的抗体是AADVAC-1、AADVAC-2、ACI-35、BMS-986168、RG7345、TRx-237-015 (LMTX)、AV-1451、AV-680、Posiphen、或其任何组合。

[0279] 在一些实施例中，所述至少一种另外的治疗剂是 $\alpha$ 7烟碱乙酰胆碱受体调节剂。在一些实施例中， $\alpha$ 7烟碱乙酰胆碱受体调节剂是Encenicline (EVP-6124)、ABT-126、ABT 418、RG3487、伐尼克兰、A-867744、TC-5219、AVL3288、BMS933043、DSP-3748、或其任何组合。

[0280] 在一些实施例中，所述至少一种另外的治疗剂可以包括一个或多个用于阿尔茨海默病的治疗，例如Namzaric™、Exelon®、Aricept® (盐酸多奈哌齐)、Namenda® (盐酸

美金刚)、或氢溴酸加兰他敏。在一些实施例中,描述的组合物和配制品可以与一种或多种用于帕金森病的治疗组合给予,所述治疗例如ABT-126(雅培实验室(Abbott Laboratories))、pozanicline(雅培实验室)、MABT-5102A(AC Immune)、Affitope AD-01(AFFiRiS股份有限公司(AFFiRiS GmbH))、Affitope AD-02(AFFiRiS股份有限公司)、davunetide(Allon治疗公司(Allon Therapeutics Inc))、尼伐地平衍生物(阿切尔制药(Archer Pharmaceuticals))、Anapsos(ASAC药业国际公司(ASAC Pharmaceutical International AIE))、ASP-2535(Astellas制药公司(Astellas Pharma Inc))、ASP-2905(Astellas制药公司)、11C-AZD-2184(阿斯利康公司(AstraZeneca plc))、11C-AZD-2995(阿斯利康公司)、18F-AZD-4694(阿斯利康公司)、AV-965(Avera制药公司(Avera Pharmaceuticals Inc))、AVN-101(Avineuro制药公司(Avineuro Pharmaceuticals Inc))、免疫球蛋白静脉注射(百特国际有限公司(Baxter International Inc))、EVP-6124(拜耳公司(Bayer AG))、尼莫地平(拜耳公司)、BMS-708163(百时美施贵宝公司(Bristol-Myers Squibb Co))、CERE-110(Ceregene公司(Ceregene Inc))、CLL-502(CLL药业(CELL Pharma))、CAD-106(Cytos生物技术股份公司(Cytos Biotechnology AG))、米莫派唑(mimopezil)((德彪集团(Debiopharm SA))、DCB-AD1(生物技术发展中心(Development Centre for Biotechnology))、EGb-761(威玛舒培博士公司(Dr Willmar Schwabe GmbH & Co))、E-2012(卫材有限公司(Eisai Co Ltd))、ACC-001(Elan公司(Elan Corp plc))、bapineuzumab(Elan公司(Elan Corp plc))、ELND-006(Elan制药公司(Elan Pharmaceuticals Inc))、阿托西汀(礼来公司(Eli Lilly&Co))、LY-2811376(礼来公司)、LY-451395(礼来公司)、m266(礼来公司)、semagacestat(礼来公司)、solanezumab(礼来公司)、AZD-103(Ellipsis神经治疗公司(Ellipsis Neurotherapeutics Inc))、FGLL(ENKAM制药(ENKAM Pharmaceuticals A/S))、EHT-0202(ExonHit治疗公司(ExonHit Therapeutics SA))、塞来昔布(塞尔公司(GD Searle&Co))、GSK-933776A(葛兰素史克公司(GlaxoSmithKline plc))、罗格列酮XR(葛兰素史克公司)、SB-742457(葛兰素史克公司)、R-1578(霍夫曼罗氏公司(Hoffmann-La Roche AG))、HF-0220(Hunter-Fleming有限公司(Hunter-Fleming Ltd))、奥拉西坦(ISF公司(ISF Societa Per Azioni))、KD-501(光东制药公司(Kwang Dong Pharmaceutical Co Ltd))、NGX-267(以色列生命科学研究(Life Science Research Israel))、石杉碱甲(huperzine A)(梅奥基金会(Mayo Foundation))、Dimebon(Medivation公司(Medivation Inc))、MEM-1414(记忆制药公司(Memory Pharmaceuticals Corp))、MEM-3454(记忆制药公司)、MEM-63908(记忆制药公司)、MK-0249(默克公司(Merck&Co Inc))、MK-0752(默克公司)、simvastatin(默克公司)、V-950(默克公司)、美金刚(梅尔茨公司(Merz&Co GmbH))、neramexane(梅尔茨公司)、Epadel(持田制药有限公司(Mochida Pharmaceutical Co Ltd))、123I-MNI-330(分子神经影像公司(Molecular Neuroimaging Lie))、gantenerumab(莫弗西斯公司(MorphoSys AG))、NIC5-15(西奈山伊坎医学院(Mount Sinai School of Medicine))、石杉碱甲(Neuro-Hitech公司(Neuro-Hitech Inc))、OXIGON(纽约大学)、NP-12(Noscira公司(Noscira SA))、NP-61(Noscira公司(Noscira SA))、利凡斯的明(诺华公司(Novartis AG))、ECT-AD(NsGene公司(NsGene A/S))、arundic acid(小野制药股份有限公司(Ono Pharmaceutical Co Ltd))、PF-3084014(辉瑞公司(Pfizer Inc))、PF-3654746(辉瑞公司)、RQ-00000009(辉瑞公司)、

PYM-50028 (植物药公司 (Phytopharm pic))、Gero-46 (PN Gerolymatos 公司 (PN Gerolymatos SA))、PBT-2 (普拉纳生物技术有限公司 (Prana Biotechnology Ltd))、PRX-03140 (Predix 制药公司 (Predix Pharmaceuticals Inc))、Exebryl-1 (普罗透斯科技有限公司 (ProteoTech Inc))、PF-4360365 (里纳特神经科学生物技术公司 (Rinat Neuroscience Corp))、HuCAL 抗- $\beta$ 淀粉样蛋白单克隆抗体 (罗氏公司 (Roche AG))、EVT-302 (罗氏控股公司 (Roche Holding AG))、尼伐地平 (罗斯坎普学院 (Roskamp Institute))、加兰他敏 (Sanochemia 制药公司 (Sanochemia Pharmazeutika AG))、SAR-110894 (赛诺菲公司 (sanofi-aventis))、INM-176 (Scigenic&Scigen Harvest 公司 (Scigenic&Scigen Harvest))、米莫派啉 (中国科学院上海药物研究所 (Shanghai Institute of Materia Medica of the Chinese Academy of Sciences))、NEBO-178 (Stegram 制药 (Stegram Pharmaceuticals))、SUVN-502 (Suven 生命科学 (Suven Life Sciences))、TAK-065 (武田制药 (Takeda Pharmaceutical))、异丙克兰 (ispronicline) (Targacept 公司 (Targacept Inc))、雷沙吉兰 (梯瓦制药 (Teva Pharmaceutical Industries))、T-817MA (富山化学 (Toyama Chemical))、PF-4494700 (TransTec 制药有限公司 (TransTech Pharma Inc))、CX-717 (加利福尼亚大学 (University of California))、18F-FDDNP (加州大学洛杉矶分校 (University of California Los Angeles))、GTS-21 (佛罗里达大学 (University of Florida))、18F-AV-133 (密歇根大学 (University of Michigan))、18F-AV-45 (密歇根大学)、四硫钼酸盐 (密歇根大学)、1231-IMPY (宾夕法尼亚大学 (University of Pennsylvania))、18F-AV-1/ZK (宾夕法尼亚大学)、11C-6-Me-BTA-1 (匹兹堡大学 (University of Pittsburgh))、18F-6-OH-BTA-1 (匹兹堡大学)、MCD-386 (托莱多大学 (University of Toledo))、醋酸亮丙瑞林植入剂 (leuprolide acetate implant) (Voyager 药业有限公司 (Voyager Pharmaceutical Corp))、阿来西宁 (aleplasinin) (惠氏公司 (Wyeth))、begacestat (惠氏公司 (Wyeth))、GSI-136 (惠氏公司)、NSA-789 (惠氏公司)、SAM-531 (惠氏公司)、CTS-21166 (Zapaq 公司 (Zapaq))、和 ZSET-1446 (Zenyaku Kogyo 公司 (Zenyaku Kogyo))。

[0281] 在一些实施例中、所述至少一种另外的治疗剂可以包括一个或多个用于治疗运动神经元紊乱的药剂,例如 AEOL-10150 (埃俄罗斯制药有限公司 (Aeolus Pharmaceuticals Inc))、利鲁唑 (安万特制药公司 (Aventis Pharma AG))、ALS-08 (阿维森纳集团有限公司 (Avicena Group Inc))、肌酸 (阿维森纳集团有限公司 (Avicena Group Inc))、arimoclomol (Biorex 研究开发公司 (Biorex Research and Development Co))、甲钴胺 (卫材有限公司 (Eisai Co Ltd))、他仑帕奈 (talampanel) (礼来公司 (Eli Lilly&Co))、R-7010 (霍夫曼罗氏有限公司 (F Hoffmann-La Roche Ltd))、依达拉奉 (三菱东京制药公司 (Mitsubishi-Tokyo Pharmaceuticals Inc))、阿诺酸 (arundic acid) (小野制药股份有限公司 (Ono Pharmaceutical Co Ltd))、PYM-50018 (植物药公司 (Phytopharm pic))、RPI-MN (ReceptoPharm 公司 (ReceptoPharm Inc))、SB-509 (Sangamo 生物科学公司 (Sangamo Biosciences Inc))、奥利索西 (Trophos 公司 (Trophos SA))、苯基丁酸钠 (Ucyclyd 制药公司 (Ucyclyd Pharma Inc))、和 R-普拉克索 (弗吉尼亚大学 (University of Virginia))。

[0282] 在一些实施例中、所述至少一种另外的治疗剂可以是已知修饰胆碱能传递的药剂,例如 M1 毒蕈碱受体激动剂或变构调节剂, M2 毒蕈碱拮抗剂, 乙酰胆碱酯酶抑制剂, 烟碱

受体激动剂或变构调节剂,5-HT<sub>4</sub>受体部分激动剂或5HT<sub>1A</sub>受体拮抗剂和NMDA受体拮抗剂或调节剂,谷氨酸盐拮抗剂,GABA能拮抗剂,H3拮抗剂,推定代谢/线粒体调节剂,或疾病修饰剂例如β或γ-分泌酶抑制剂、τ-靶向疗法、β-淀粉样蛋白聚集抑制剂和β-淀粉样蛋白免疫疗法,抗抑郁剂例如三环药、MAOI(单胺氧化酶抑制剂)、SSRI(选择性血清素再摄取抑制剂)、SNRI(血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂)或NaSSA(去甲肾上腺素能的和特异的血清素能抗抑郁剂)。特异的抗抑郁剂化合物的实例包括阿米替林、氯米帕明、西酞普兰、度硫平、多塞平、氟西汀、丙咪嗪、洛非帕明、米氮平、吗氯贝胺、去甲替林、帕罗西汀、苯乙肼、瑞波西汀、舍曲林、反苯环丙胺、曲唑酮或文拉法辛。在一些实施例中,另外的治疗剂可以包括抗精神病药物,例如奥氮平、氯氮平、利培酮、喹硫平、阿立哌唑或帕利哌酮。

[0283] 在一些实施例中,治疗或预防导致REM睡眠行为障碍发作的频率、严重性、或其组合的降低。在一些实施例中,治疗或预防导致每个睡眠时期异常的发声和运动行为的频率的减少。在一些实施例中,治疗导致每个睡眠时期的噩梦内容的量的减少。在一些实施例中,治疗或预防导致在睡眠时期期间降低对所述受试者的伤害的可能性或伤害。在一些实施例中,治疗或预防导致伴侣睡眠质量的提高。在一些实施例中,治疗或预防导致主观睡眠质量和客观睡眠量度的改善。在一些实施例中,治疗或预防导致关于REM睡眠行为障碍整体变化的临床医生评估的改善。在一些实施例中,治疗或预防导致REM睡眠行为障碍行为的频率的减少。在一些实施例中,REM睡眠行为障碍行为选自下组,所述组由以下各项组成:发声、复杂的运动行为、及其任何组合。在一些实施例中,治疗或预防导致REM睡眠行为障碍行为的严重性的降低。在一些实施例中,治疗或预防导致每周对受试者或床伴有伤害行为的夜晚数量的减少。在一些实施例中,伤害行为选自下组,所述组由以下各项组成:发声、复杂的运动行为、及其任何组合。在一些实施例中,治疗或预防导致每周噩梦的数量的减少。在一些实施例中,治疗或预防导致主观睡眠质量和客观睡眠量度的改善。在一些实施例中,治疗或预防导致对于与REM睡眠行为障碍行为相关的变化的临床医生整体印象的改善。在一些实施例中,治疗或预防导致受试者的简易精神状态检查分数的改善。

[0284] 本发明的一个方面涉及用于在个体中预防或治疗REM睡眠行为障碍、特发性REM睡眠行为障碍、或其组合的方法,所述方法包括将治疗有效量的本发明的药物组合物给予至对其有需要的个体。

[0285] 在一些实施例中,所述药物组合物是口服、经鼻腔、舌下、颊、透皮、阴道或直肠给予。

[0286] 在一些实施例中,所述药物组合物是口服给予。

[0287] 本发明的一个方面涉及本发明的药物组合物在制造用于治疗5-HT<sub>2A</sub>血清素受体相关障碍的药物中的用途。

[0288] 本发明的一个方面涉及本发明的药物组合物在制造用于治疗REM睡眠行为障碍的药物中的用途。

[0289] 本发明的一个方面针对用于在个体中预防或治疗REM睡眠行为障碍、特发性REM睡眠行为障碍、或其组合的方法,所述方法包括将治疗有效量的本发明的组合物给予至对其有需要的个体。

[0290] 本发明的一个方面涉及本发明的组合物在制造用于预防或治疗REM睡眠行为障碍的药物中的用途。

[0291] 本发明的一个方面涉及本发明的组合物在制造用于治疗REM睡眠行为障碍的药物中的用途。

[0292] 药物组合物

[0293] 本发明的另外的方面涉及药物组合物,所述药物组合物包含一种或多种如在此所描述的化合物和一种或多种药学上可接受的载体。一些实施例涉及药物组合物,所述药物组合物包含本发明的化合物和药学上可接受的载体。

[0294] 本发明的一个方面涉及药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲;和PVP、甲基纤维素、或其混合物。本发明的一个方面涉及药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲。在一些实施例中,1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲的治疗有效量是从约0.0001至约1,000mg。在一些实施例中,1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲的治疗有效量是从约10至约160mg。在一些实施例中,1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲的治疗有效量是约10mg。在一些实施例中,1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲的治疗有效量是约20mg。在一些实施例中,1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲的治疗有效量是约40mg。在一些实施例中,1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲的治疗有效量是约80mg。在一些实施例中,1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲的治疗有效量是约160mg。

[0295] 本发明的一些实施例包括产生药物组合物的方法,所述方法包括混合至少一种根据在此披露的任何化合物实施例的化合物和药学上可接受的载体。

[0296] 配制品可以通过任何合适的方法制备,典型地通过将一种或多种活性化合物与液体或细碎的固体载体或两者以所需的比例均匀混合,然后如果需要,将所得的混合物形成成为所希望形状。

[0297] 本发明的一个方面涉及用于制备本发明的药物组合物的方法,本发明的药物组合物包含:(a) 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲;和(b) 选自PVP和coPVP的赋形剂;所述方法包括将1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲和赋形剂在共混器中共混。

[0298] 本发明的一个方面涉及剂型,所述剂型包括治疗有效量的1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲;和PVP、甲基纤维素、或其混合物。本发明的一个方面涉及剂型,所述剂型包括治疗有效量的1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲。在一些实施例中,1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲的治疗有效量是从约0.0001至约1,000mg。在一些实施例中,1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲的治疗有效量是从约10至约160mg。在一些实施例中,1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲的治疗有效量是约10mg。在一些实施例中,1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲的治疗有效量是约20mg。在一些实施例中,1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-

甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲的治疗有效量是约40mg。在一些实施例中,1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲的治疗有效量是约80mg。在一些实施例中,1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲的治疗有效量是约160mg。

[0299] 常规赋形剂,例如粘合剂、填充剂、可接受的润湿剂、压片润滑剂和崩解剂可以在用于口服给予的片剂和胶囊剂中使用。用于口服给予的液体制剂可以是处于溶液剂、乳剂、水性或油性混悬剂和糖浆剂的形式。可替代地,口服制剂可以是处于干粉剂形式,其可以在使用前用水或另外的合适的液体运载体重构。可以将另外的添加剂如助悬剂或乳化剂、非水运载体(包括食用油)、防腐剂和调味剂和着色剂加入到液体制剂中。肠胃外剂型可以通过将本发明的化合物溶解在合适的液体运载体中并且在填充和密封适当的小瓶或安瓿之前将溶液过滤灭菌来制备。这些只是本领域熟知的用于制备剂型的许多合适方法的一些实例。

[0300] 可以使用本领域技术人员熟知的技术将本发明的化合物配制成药物组合物。那些在此提及的之外的合适的药学上可接受的载体是本领域已知的;例如,参见Remington, *The Science and Practice of Pharmacy* [药学科学与实践], 第20版, 2000, Lippincott Williams&Wilkins出版社, (编辑:Gennaro, A.R. 等人)。

[0301] 虽然用于预防或治疗的本发明化合物可以以可替代的用途作为原料化学品或纯化学品给予,但优选将化合物或活性成分呈现为药物配制品或组合物(进一步包含药学上可接受的载体)。

[0302] 本发明因此进一步提供了包含本发明化合物或其药学上可接受的盐或衍生物以及一种或多种其药学上可接受的载体和/或预防性成分的药物配制品。在与配制品的其他成分相容的意义上讲,载体(一种或多种)必须是“可接受的”,并且对其接受者没有过度毒害。

[0303] 药物配制品包括适合于口服、直肠、鼻腔、局部(包括口腔和舌下)、阴道或肠胃外(包括肌肉内、皮下和静脉内)给予的那些,或者处于适合通过吸入、隔离(insulation)或通过透皮贴剂的形式。透皮贴剂以受控的速率、通过以有效的方式呈现药物以便吸收同时使药物降解最小化来分配药物。典型地,透皮贴剂包含不可渗透的背层、单一压敏胶粘剂和具有离型衬垫的可移除保护层。本领域普通技术人员将会理解和领会基于技术人员的需要适合于制造所希望的有效的透皮贴剂的技术。

[0304] 因此,可以将本发明的化合物与常规的佐剂、载体或稀释剂一起置于药物配制品和其单位剂量的形式中,并且以这种形式可以以固体(例如片剂或填充胶囊剂)或液体(例如溶液剂、混悬剂、乳剂、酞剂、凝胶或用其填充的胶囊剂)的形式使用,全部用于口服;以用于直肠给予的栓剂的形式;或以用于肠胃外(包括皮下)使用的无菌注射溶液的形式。这类药物组合物及其单位剂型可以按常规比例包含常规成分,具有或不具有另外的活性化合物或要素,并且这类单位剂型可含有任何合适的有效量的活性成分,其量与预期使用的每日剂量范围相称。

[0305] 用于口服给予,所述药物组合物可以是例如片剂、胶囊剂、混悬剂或液体的形式。优选地,所述药物组合物被制成一种剂量单位,所述剂量单位含有特定量的活性成分。这样的剂量单位的实例是胶囊剂、片剂、粉剂、颗粒剂或混悬剂,具有常规添加剂如乳糖、甘露

醇、玉米淀粉或马铃薯淀粉；具有粘合剂如结晶纤维素、纤维素衍生物、阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶；具有崩解剂如玉米淀粉、马铃薯淀粉或羧甲基纤维素钠；以及具有润滑剂如滑石粉或硬脂酸镁。活性成分还可以作为组合物通过注射给予，其中例如盐水、右旋糖或水可以用作合适的药学上可接受的载体。

[0306] 本发明的化合物或其溶剂化物或生理学功能衍生物可以用作药物组合物中的活性成分，特别是作为5-HT<sub>2A</sub>受体调节剂。术语“活性成分”在“药物组合物”的上下文中被定义，并且应当意指提供主要药理学效果的药物组合物的组分，这与“非活性成分”相反，其通常被认为不提供药物益处。

[0307] 使用本发明的化合物时，剂量可以在很宽的范围内变化，并且按照惯例和医师已知的情况，剂量是针对每个情况下的个体的病症而定制的。这取决于例如待治疗的疾病的性质和严重性、患者的病症、所采用的化合物、或进行治疗或预防的是急性还是慢性疾病状态或除了本发明的化合物之外是否给予了其他活性化合物。本发明的代表性剂量包括但不限于：约0.001mg至约5000mg、约0.001mg至约2500mg、约0.001mg至约1000mg、0.001mg至约500mg、0.001mg至约250mg、约0.001mg至100mg、约0.001mg至约50mg、和约0.001mg至约25mg。本发明的代表性剂量包括但不限于：约0.0001至约1,000mg、约10至约160mg、约10mg、约20mg、约40mg、约80mg或约160mg。在一天中可以给予多个剂量，尤其是当认为需要相对大量时，例如2、3或4个剂量。在一些实施例中，所述剂量每天在早晨给予一次、每天给予两次、或每天在受试者睡前约1小时给予一次。取决于个体，并且从患者的医师或护理者认为适当的情况下，可能有必要从在此所描述的剂量向上或向下偏离。

[0308] 用于治疗所需的活性成分或其活性盐或衍生物的量将不仅随所选择的具体盐而变化，而且随着给予途径、正在治疗的病症的性质和患者的年龄与情况而变化，并且最终在于主治医师或临床医师的判断。通常，本领域技术人员理解如何将在模型系统（典型地是动物模型）中获得的体内数据外推到其他者（例如人）。在一些情况下，这些外推可以仅仅基于动物模型相对于其他者（例如哺乳动物，优选人）的重量；然而，更常见的是，这些外推不是简单地基于重量，而是包含各种因素。代表性因素包括患者的类型、年龄、体重、性别、饮食和医学状况，疾病的严重性，给予途径，药理学考虑因素，例如所采用的具体化合物的活性、功效、药代动力学和毒理学特征，是否利用药物递送系统，正在治疗和预防的是急性还是慢性疾病状态，或除了本发明化合物之外是否给予了其他活性化合物以及是否作为药物组合的一部分给予了其他活性化合物。根据上文举出的各种因素选择用于用本发明的化合物和/或组合物来治疗疾病病症的剂量方案。因此，所采用的实际剂量方案可能变化很大，因此可能偏离优选的剂量方案，并且本领域技术人员将认识到，可以对这些典型范围以外的剂量和剂量方案进行测试，并且在适当的情况下可以用于本发明的方法。

[0309] 所希望的剂量可以以单次剂量存在，或者以适当的间隔给予分剂量，例如每天两次、三次、四次或更多次剂量。亚剂量本身可以被进一步分开，例如分成多个离散的松散分开的给药。每日剂量可以分成几个例如2、3或4个部分给药，尤其是当认为给予相对大量适当的时候。如果适当的话，根据个体的情况，可能需要向上或向下偏离所指示的每日剂量。

[0310] 本发明的化合物可以以各种各样的口服和肠胃外剂型给予。对本领域的普通技术人员将显而易见的是，以下剂型可以包括作为活性组分的本发明的一种化合物或本发明的一种化合物的药学上可接受的盐。

[0311] 为了从本发明的化合物制备药物组合物,合适的药学上可接受的载体的选择可以是固体、液体或两者的混合物。固体形式的制剂包括粉剂、片剂、丸剂、胶囊剂、扁囊剂、栓剂、以及可分散的颗粒剂。固体载体可以是一种或多种以下物质,这些物质还可以作为稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、助悬剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂、或胶囊化材料。

[0312] 在粉剂中,所述载体是与细碎的活性组分处于混合物形式的细碎的固体。

[0313] 在片剂中,所述活性组分被与处于适合的比例的具有必需的结合能力的载体混合并且被压实为所希望的形状和尺寸。

[0314] 所述粉剂和片剂可以含有不同百分比量的活性化合物。所述粉剂或片剂中的代表量可以含有0.5%至约90%的活性化合物;然而,技术人员会知道什么时候超出这个范围的量是必要的。适合的用于粉剂和片剂的载体是碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄芪胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可油、以及类似物。术语“制剂”旨在包括所述活性化合物与作为提供胶囊的载体的胶囊化材料的配制品,在所述胶囊中所述活性组分(具有或不具有载体)被一种载体包围,因此所述活性组分与所述载体相关。类似地,包括扁囊剂和锭剂。可以将片剂、粉剂、胶囊剂、丸剂、扁囊剂、以及锭剂用作适于口服给予的固体形式。

[0315] 为了制备栓剂,首先熔化低熔点蜡(例如脂肪酸甘油酯或可可油的混合物),并通过搅拌将活性组分均匀分散于其中。然后将熔化的均匀混合物倒入合适尺寸的模具中,使其冷却并由此固化。

[0316] 适合用于阴道给予的配制品可以呈现为阴道栓剂、卫生棉条、乳膏、凝胶、糊剂、泡沫或喷雾的形式,其除了活性成分还含有例如本领域已知适当的载体。

[0317] 液体形式制剂包括溶液剂、混悬剂、以及乳剂,例如水或水-丙二醇溶液。例如,肠胃外注射液体制剂可以被配制为处于聚乙二醇水溶液中的溶液。可注射制剂例如无菌可注射水性或油性混悬剂可以根据已知技术使用适合的分散剂或湿润剂和助悬剂来配制。无菌可注射的配制品也可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂(例如1,3-丁二醇溶液)中的无菌可注射溶液剂或混悬剂。可以采用的可接受的运载体和溶剂有水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。此外,常规采用无菌的非挥发油作为溶剂或悬浮介质。出于此目的,可以采用包括合成的甘油单酯或甘油二酯在内的任何无刺激性的不挥发性油。另外,在制备注射剂中可使用脂肪酸如油酸。

[0318] 根据本发明的化合物因此可以被配制为用于肠胃外给予(例如,通过注射,例如弹丸注射或连续输注)并且可以在安瓿、预填充的注射器、小体积的输注中或在具有添加的防腐剂的多剂量容器中的单位剂量形式存在。这些药物组合物可以采用这样一些形式,如在油性或水性运载体中的混悬剂、溶液剂、或乳剂,并且可以含有配制剂,如助悬剂、稳定剂和/或分散剂。可替代地,所述活性成分可以处于在使用之前用一种适合的运载体(例如无菌的无热原水)复水的粉末形式,所述粉末通过无菌固体的消毒分离或通过从溶液中冻干而获得。

[0319] 可以通过将活性组分溶解或悬浮于水中并且按需要添加适合的着色剂、调味剂、稳定剂以及增稠剂来制备适于口服使用的水性配制品。

[0320] 可以通过用粘性材料(例如天然的或合成的胶质、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、或其他熟知的助悬剂)将细碎的活性组分分散于水中来制造适于口服使用的水性混

悬剂。

[0321] 还包括固体形式的制剂,其在使用前不久旨在被转化成用于口服给予的液体形式制剂。此类液体组合物包括溶液剂、混悬剂和乳剂。除了活性组分外,这些制剂还可以含有着色剂、调味剂、稳定剂、缓冲剂、人造和天然甜味剂、分散剂、增稠剂、增溶剂等。

[0322] 为了局部给予至表皮,根据本发明的化合物可以被配制成软膏剂、乳膏剂或洗液,或者作为透皮贴剂。

[0323] 软膏剂以及乳膏剂可以,例如,用水基或油基同时添加适合的增稠剂和/或胶凝剂配制。洗液可以用一种水基或油基配制,并且将总体上还包含一种或多种乳化剂、稳定剂、分散剂、助悬剂、增稠剂、或着色剂。

[0324] 适于在口腔中局部给予的配制品包括锭剂,它包括在调味基底(通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄芪胶)中的活性剂;软锭剂,它包括在惰性基底中的活性成分,所述惰性基底是例如明胶和甘油、或蔗糖和阿拉伯胶;以及漱口剂,它包括在适合的液体载体中的活性成分。

[0325] 通过常规手段直接将溶液或混悬剂施用至鼻腔,例如用滴管、移液管或喷雾。这些配制品能以单一或多剂型提供。在滴管或移液管的后一种情况下,这可以通过给予患者适当的、预定体积的溶液剂或混悬剂来实现。在喷雾的情况下,这可以例如通过计量雾化喷雾泵来实现。

[0326] 给呼吸道的给予还可以通过气溶胶配制品来实现,其中活性成分被提供于具有合适的推进剂的加压包装中。如果本发明的化合物或包含它们的药物组合物作为气溶胶(例如作为鼻腔气溶胶)或通过吸入给予,这可以例如使用喷雾器、雾化器、泵式雾化器、吸入装置、计量吸入器或干粉剂吸入器来进行。用于本发明的化合物作为气溶胶给予的药物形式可以通过本领域技术人员熟知的方法制备。为了制备它们,例如,可以使用常规添加剂(例如苯甲醇或其他合适的防腐剂、用于增加生物利用度的吸收促进剂、增溶剂、分散剂等,如果合适的话,使用常规推进剂例如包括二氧化碳、CFC(例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷或二氯四氟乙烷)等,来采用本发明的化合物在水、水/醇混合物或合适的盐水溶液中的溶液或分散体。气溶胶可以方便地还含有表面活性剂如卵磷脂。药物的剂量可以通过提供计量阀来控制。

[0327] 在预期用于向呼吸道给予的配制品(包括鼻内配制品)中,所述化合物将通常具有小的粒度,例如10微米的量级或更小。可以通过本领域已知的手段获得这样的粒度,例如通过微粉化。当需要时,可以使用适合于持续释放活性成分的配制品。

[0328] 可替代地,活性成分可以以干粉剂(例如,在合适的粉剂基(例如乳糖、淀粉、淀粉衍生物如羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮(PVP))中的化合物的粉剂混合物)形式提供。粉剂载体方便地将在鼻腔中形成凝胶。粉剂组合物可以以单位剂量形式存在,例如以具有明胶的胶囊剂或盒或泡罩包装形式存在,粉剂可以通过吸入器从其中给予:

[0329] 这些药物制剂优选地处于单位剂型。在这样的形式中,所述制剂被再分为包含适当数量的活性组分的单位剂量。单位剂型可以是一种包装的制剂,所述包装含有不连续量的制剂,如小瓶或安瓿中的包装片剂、胶囊剂和粉剂。此外,单位剂型本身可以是胶囊、片剂、扁囊剂或锭剂,或它可以是呈包装形式的适当数目的任何这些剂型。

[0330] 用于口服给予的片剂或胶囊剂和用于静脉内给予的液体是优选的组合物。

[0331] 根据本发明的化合物可以任选地以药学上可接受的盐(包括由药学上可接受的无毒酸(包括无机酸和有机酸)制备的药学上可接受的酸加成盐)存在。代表性酸包括但不限于:乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、二氯乙酸、甲酸、富马酸、葡糖酸、谷氨酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、草酸、扑酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、草酸、对甲苯磺酸等,例如Journal of Pharmaceutical Science[药物科学杂志],66,2(1977)中列出的那些药学上可接受的盐;通过引用以其全文结合在此。

[0332] 酸加成盐可以作为化合物合成的直接产物获得。可替代地,可以将游离碱溶解在含有合适酸的合适溶剂中,并且通过蒸发溶剂或另外分离盐和溶剂来分离盐。可以使用本领域技术人员已知的方法将本发明的化合物与标准低分子量溶剂形成溶剂化物。

[0333] 本发明的化合物可以转化为“前药”。术语“前药”是指已经用本领域已知的具体化学基团修饰的化合物,并且当给予至个体时,这些基团进行生物转化以产生母体化合物。因此可以将前药视为含有一种或多种特化的无毒保护基团的本发明化合物,这些无毒保护基团以瞬时方式用于改变或消除化合物的特性。在一个总体方面,使用“前药”途径促进口服吸收。深入讨论提供于A.C.S.学术讨论会论文集的第14卷T.Higuchi和V.Stella,“Pro-drugs as Novel Delivery Systems[作为新颖递送系统的前药]”中,以及Bioreversible Carriers in Drug Design[生物可逆载体在药物设计中的应用],Edward B.Roche编辑,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press[美国制药协会和佩加蒙出版社],1987中,两者均通过引用以其整体特此结合。

[0334] 本发明的一些实施例包括产生用于“组合-疗法”的药物组合物的方法,所述方法包括混合至少一种根据在此披露的任何化合物实施例的化合物与至少一种如在此所描述的已知药剂和药学上可接受的载体。

[0335] 应当指出,当5-HT<sub>2A</sub>受体调节剂被用作药物组合物中的活性成分时,这些调节剂并不旨在仅用于人,而也用于其他非人哺乳动物。实际上,动物保健领域的最近进展要求考虑使用活性剂(例如5-HT<sub>2A</sub>受体调节剂)来用于在家畜(例如猫和狗)和其他家畜(例如牛、鸡、鱼等)中治疗5-HT<sub>2A</sub>介导的疾病或障碍。本领域的普通技术人员很容易理解此类化合物在这种情况下下的用途。

[0336] 本发明的一个方面涵盖用于在个体中预防和/或治疗REM睡眠行为障碍、特发性REM睡眠行为障碍、或其组合的方法,所述方法包括将治疗有效量的根据在此描述的任何实施例的化合物或药物组合物给予至对其有需要的个体。在一些实施例中,所述化合物是1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲。在一些实施例中,1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲的治疗有效量是从约0.0001至约1,000mg。在一些实施例中,1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲的治疗有效量是从约10至约160mg。在一些实施例中,1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲的治疗有效量是约10mg。在一些实施例中,1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲的治疗有效量是约20mg。在一些实施例中,1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲的治疗有效量是约40mg。在一些实施例中,1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-

脲的治疗有效量是约80mg。在一些实施例中,1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲的治疗有效量是约160mg。

[0337] 在一些实施例中,所述个体是哺乳动物。在一些实施例中,所述受试者是人。在一些实施例中,所述受试者是老年人。在一些实施例中,所述人是在被诊断为神经退行性疾病的成人。在一些实施例中,所述神经退行性疾病选自下组,所述组由以下各项组成:可能的路易体痴呆、路易体痴呆、帕金森病痴呆、帕金森病、多系统萎缩症、阿尔茨海默病、血管性痴呆、痴呆、轻度认知损害、帕金森病精神病、阿尔茨海默病精神病、及其任何组合。在一些实施例中,所述人是在被诊断为患有选自以下项的病症的成人:可能的路易体痴呆、路易体痴呆、帕金森病痴呆、帕金森病、多系统萎缩症、阿尔茨海默病、血管性痴呆、痴呆、轻度认知损害、帕金森病精神病、阿尔茨海默病精神病、睡眠障碍、失眠及其任何组合。在一些实施例中,所述人被诊断为同时患有REM睡眠行为障碍、特发性REM睡眠行为障碍、或其组合。在一些实施例中,所述人被诊断为同时患有REM睡眠行为障碍、特发性REM睡眠行为障碍、或其组合,以及选自可能的路易体痴呆、帕金森病痴呆、帕金森病、多系统萎缩症、阿尔茨海默病、血管性痴呆、痴呆、轻度认知损害、帕金森病精神病、阿尔茨海默病精神病、睡眠障碍、失眠及其任何组合的病症。在一些实施例中,所述人具有大于或等于约18的简易精神状态检查分数。在一些实施例中,所述人是在被诊断为患有与路易体痴呆相关联的REM睡眠行为障碍、特发性REM睡眠行为障碍、或其组合的成人。在一些实施例中,所述人是50-85岁且含50岁和85岁的成人。在一些实施例中,所述人经历过REM睡眠行为障碍的频繁发作。在一些实施例中,所述人在一周的至少三至四天内经历过REM睡眠行为障碍。在一些实施例中,所述人是在基于DSM-5标准被诊断为可能的路易体痴呆;帕金森病、帕金森病痴呆、或其任何组合,以及基于DSM-5标准被诊断为患有REM睡眠行为障碍的成人。在一些实施例中,所述人是在被诊断为患有路易体痴呆的成人。在一些实施例中,所述人是在被诊断为患有与路易体痴呆相关联的REM睡眠行为障碍的成人。在一些实施例中,所述人是在基于DSM-5标准被诊断为同时患有路易体痴呆和REM睡眠行为障碍。在一些实施例中,所述人具有大于或等于约18的简易精神状态检查分数。在一些实施例中,所述人患有轻度或最佳控制的阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)或其任何组合。

[0338] 在一些实施例中,所述人是50-85岁(含50岁和85岁)的成人。在一些实施例中,所述人每周经历至少四次RBD发作。在一些实施例中,所述个体是同时接受稳定的褪黑激素治疗,氯硝西洋<5mg/天,最佳控制的(阻塞性睡眠呼吸暂停)OSA;稳定剂量的抗帕金森病药物持续至少1个月,稳定剂量的乙酰胆碱酯酶抑制剂(AchEI)持续至少1个月,稳定剂量的美金刚持续至少1个月。

[0339] 在一些实施例中,治疗导致异常的发声和运动行为频率的减少,如在约28天的治疗后床伴通过日记所监测的。在一些实施例中,治疗导致异常的发声和运动行为的严重性的降低,如在约28天的治疗后护理者/伴侣在REM睡眠行为障碍视觉模拟评分上所记录的。在一些实施例中,治疗导致每晚噩梦内容的量的减少,如在约28天的治疗后患者所记录的。在一些实施例中,治疗导致伤害可能性和伤害降低,如在约28天的治疗后护理者/伴侣所测量的。在一些实施例中,治疗导致伴侣睡眠质量提高,如在约28天的治疗后视觉模拟评分所测量的。在一些实施例中,治疗导致视觉幻觉的频率和/或严重性的降低,如在约28天的治疗后由受试者和他/她的主要护理者完成的视觉模拟评分所测量的。在一些实施例中,治

疗导致视觉幻觉的频率和/或严重性的降低,如在约28天的治疗后的阳性症状评估量表的视觉幻觉组分所测量的。在一些实施例中,治疗导致幻觉和妄想的减少,如在约28天的治疗后的阳性症状评估量表所测量的。在一些实施例中,治疗导致认知的增加,如在约28天治疗后的注意力认知药物研究(Cognitive Drug Research Power of Attention)计算机化测试所测量的。

[0340] 在一些实施例中,治疗导致RBD行为的夜间频率的减少。在一些实施例中,RBD行为选自发声、复杂的运动行为、及其任何组合。在一些实施例中,RBD行为的夜间频率是通过在睡眠实验室进行的视频/音频评估、在受控制的家庭环境中进行的视频/音频评估或其任何组合来测量的。在一些实施例中,治疗导致RBD行为的夜间严重性的降低。在一些实施例中,RBD行为选自发声、复杂的运动行为、及其任何组合。在一些实施例中,RBD行为的夜间频率是通过在睡眠实验室进行的视频/音频评估、在受控制的家庭环境中进行的视频/音频评估或其任何组合来测量的。在一些实施例中,治疗导致RBD行为的夜间频率和严重性的降低。在一些实施例中,RBD行为选自发声、复杂的运动行为、及其任何组合。在一些实施例中,RBD行为的夜间频率是通过在睡眠实验室进行的视频/音频评估、在受控制的家庭环境中进行的视频/音频评估或其任何组合来测量的。在一些实施例中,治疗导致每周具有RBD行为的夜晚数量的减少。在一些实施例中,RBD行为选自发声、复杂的运动行为、及其任何组合。在一些实施例中,RBD行为的夜间频率是通过在睡眠实验室进行的视频/音频评估、在受控制的家庭环境中进行的视频/音频评估或其任何组合来测量的。在一些实施例中,治疗导致每周对受试者或床伴有伤害行为的夜晚数量的减少。在一些实施例中,RBD行为选自发声、复杂的运动行为、及其任何组合。在一些实施例中,每周对受试者或床伴有伤害行为的夜晚数量是通过在睡眠实验室进行的视频/音频评估、在受控制的家庭环境中进行的视频/音频评估、由受试者和/或床伴/护理者完成的研究日记、或其任何组合测量的。在一些实施例中,治疗导致每周有噩梦的夜晚数量的减少。在一些实施例中,每周有噩梦的夜晚数量是通过在睡眠实验室进行的视频/音频评估、在受控制的家庭环境中进行的视频/音频评估、由受试者和/或床伴/护理者完成的研究日记、或其任何组合测量的。在一些实施例中,治疗导致主观睡眠质量的改善。在一些实施例中,主观睡眠质量是通过帕金森病结果量表(SCOPA)-睡眠量表测量的。在一些实施例中,治疗导致床伴睡眠的质量的改善。在一些实施例中,床伴睡眠质量的改善是通过由床伴完成的VAS测量的。在一些实施例中,治疗导致对于与RBD行为相关的变化的临床医生整体印象的改善。在一些实施例中,治疗导致对于与RBD行为相关的变化的临床医生整体印象的改善。在一些实施例中,治疗导致视觉幻觉的减少。在一些实施例中,视觉幻觉的减少通过由受试者和/或床伴/护理者完成的研究日记测量的。在一些实施例中,治疗导致受试者的简易精神状态检查分数的改善。

[0341] 本发明的实施例不限于由上所述的药剂类别所涵盖的任何具体药剂,并且属于这些类别中的任何类别的任何药剂可以用于本发明的实施例中。出于清楚的目的,提供了此类药剂的非限制性实例。上面描述的任何第二药剂可以用于本发明的实施例中。

[0342] 出于简洁的目的分别描述的用于本发明方法的疾病状态、受试者类型、每日剂量、治疗有效量、无可观察的不良反应水平剂量、无效剂量、药物组合物和手性纯度的实施例可以以任何合适的组合结合起来。

[0343] 除非另外指明,否则本说明书和权利要求书中使用的表示成分的量、特性(例如分

子量、反应条件)等的所有数字应理解为在所有情况下用术语“约”来修饰。因此,除非相反地指出,在说明书和所附权利要求中提出的数值参数是可以根据试图由本发明得到的期望特性而变化的近似值。至少并且不是试图限制将等同物的教义应用至权利要求范围,每个数值参数应当至少根据所报道的有效数字的数目并且通过应用常规修约技术来解释。虽然阐述本发明的广泛范围的数字范围和参数是近似值,但是在具体实例中阐述的数值被尽可能地精确地报道。然而,任何数值固有地包含由它们相应测试测量中发现的标准偏差必然导致的某些误差。

[0344] 在此叙述值的范围仅旨在用作个别参考所述范围内的每个单独数值的简写方法。除非在此另外指示,将每个单独数值结合在说明书中,就好像它在此被单独引用一样。在此描述的所有方法能以任何适合的顺序进行,除非在此另外指示或明显地与上下文矛盾。在此提供的任何和所有实例或示例性语言(例如,“诸如”)的使用仅旨在更好地描述本发明并且不对本发明的范围构成限制,除非另外指示。说明书中的任何语言都不应当解释为指示任何未要求保护的要素为实践本发明所必需的。

[0345] 在此披露的本发明的可替代要素或实施例的分组不应被解释为限制。每个组成员可以被单独地或者与所述组中的其他成员或在此发现的其他要素一起被引用和保护。出于便利性和/或专利性的目的,预计一个组中的一个或多个成员可被包括在组中或从组中删除。当发生任何这种纳入或删除时,所述说明书被认为包含修改的组,从而实现所附权利要求中使用的所有马库什群组的书面描述。

[0346] 在此描述了本发明的某些实施例,包括诸位发明人已知的用于实施本发明的最佳模式。当然,通过阅读前面的描述,对于本领域的普通技术人员而言,这些所描述的实施例的变化将变得清楚。本发明人期望技术人员适当地采用这样的变化,并且本发明人希望以不同于在此具体描述的方式实施本发明。因此,本发明包括如法律允许的所附权利要求书中记载的主题的所有修改和等同物。此外,除非在此另有说明或者与上下文明显矛盾,否则本发明涵盖上述要素在其所有可能变化中的任何组合。

[0347] 在此披露的具体实施例可以在使用“由……组成”或“基本上由……组成”的语言而不是“包括”的权利要求中进一步限制。当在权利要求书中使用时,无论是按照修正案提交还是添加,过渡术语“由……组成”排除权利要求中未指定的任何要素、步骤或成分。过渡术语“基本上由……组成”将权利要求的范围限制为指定的材料或步骤以及不会实质上影响基本和新颖特征的那些。如此要求保护的本发明的实施例在此是固有地或明确地描述和实现的。

[0348] 最后,应该理解,在此披露的本发明的实施例是对本发明原理的说明。可以采用的其他修改在本发明的范围内。因此,作为实例而非限制,根据在此的传授可以使用本发明的可替代配置。因此,本发明不限于如所示和所描述的那样。

#### 实例

[0349] 实例1-在患有路易体痴呆的患者中的REM行为障碍(RBD)方面,对奈坦色林和安慰剂进行的2期双盲随机化的以安慰剂为对照的交叉研究

[0350] 主要目的:在28天的治疗后,评估奈坦色林和安慰剂对如床伴的日记所监测的异常发声和运动行为的频率的影响。

[0351] 次要目的:在28天的治疗后,评估奈坦色林和安慰剂对如通过护理者/伴侣的RBD

VAS上所记录的异常的发声和运动行为的严重性的影响；

[0352] 在28天的治疗后,评估奈坦色林和安慰剂对如患者记录的每晚噩梦内容的量的影响；

[0353] 在28天的治疗后,评估奈坦色林和安慰剂对如护理者/伴侣所测量的伤害可能性和伤害的影响；

[0354] 在28天的治疗后,评估奈坦色林和安慰剂对通过VAS所测量的伴侣睡眠质量的影响；

[0355] 在28天的治疗后,评估奈坦色林对如通过SCOPA-夜间和SCOPA-日间唤醒评分中的变化所测量的主观睡眠质量的影响；并且

[0356] 评估奈坦色林的安全性和耐受性以及奈坦色林对如通过UPDRS所测量的运动症状的影响。

[0357] 目标群体:被诊断为患有可能的路易体痴呆或帕金森病并被诊断为患有REM睡眠行为障碍的成人受试者,表征为:在多导睡眠图(PSG)中存在没有张力缺失的REM睡眠(RSWA);至少存在以下一种病症:(1)有具有伤害性、潜在的伤害性或破坏性的睡眠相关行为(例如梦境扮演行为)的病史;(2)在PSG监测期间记录的异常REM睡眠行为;在REM睡眠期间的脑电图(EEG)上没有癫痫样活动(除非RBD可以清晰地与任何并发的REM睡眠相关的发作障碍区分);另一种睡眠障碍、医学或神经障碍、精神障碍、药物使用或物质使用障碍不能更好地解释睡眠障碍。在一些情况下,可以允许氯硝西洋救护,并且测量氯硝西洋的频率作为端点。

[0358] 纳入标准:在诊断为同时患有DLB或PD的患者中的RBD诊断;PD-RBD的诊断;PD-RBD的诊断,当患者处于PD早期阶段(定义为Hoehn&Yahr阶段1-3)时,可以将其纳入;如果筛选前处于持续至少4周的稳定剂量,则可以允许稳定的褪黑激素治疗;如床伴的报告,针对过去四周的每一周,每周的RBD发作持续四次或更多;以及最佳控制的OSA;

[0359] 排除标准:已知对褪黑激素或氯硝西洋高度过敏;在过去四周内用氯硝西洋或任何其他苯二氮卓进行治疗;目前使用镇静催眠药物;有癫痫病史,目前使用抗癫痫药物;酗酒;缺乏在同一房间睡觉的床伴/室友/看管者;怀孕;多系统萎缩症;发作性睡病;未治疗或未最佳治疗的OSA;双相情感障碍、精神病和重度抑郁症;服用 $\beta$ 阻滞剂和抗抑郁药的患者;或已经停用抗抑郁药超过3个月;患有其他异睡症的患者;患有其他睡眠相关的运动障碍(即节律性运动障碍)的患者;以及患有临床相关的RLS的患者。

[0360] 计划的受试者的数量:大约36名随机的受试者(奈坦色林80mg:18名受试者;安慰剂:18名受试者)。

[0361] 计划的研究中心的数量:大约4个。

[0362] 研究设计:这是一项在患有RBD的患者中的多中心双盲随机化的以安慰剂对照的交叉研究。当给予每周至少经历四次RBD发作的患者时,经10周时期评价每天80mg剂量的奈坦色林的功效和安全性。随机化比例将是1:1;(80mg奈坦色林:安慰剂)。诊断为同时患有DLB或PD的RBD受试者将被纳入研究。所有受试者都将经历PSG,以确认是否存在没有张力缺失的REM睡眠。筛选后,受试者将进入为期两周的安慰剂导入期。在此引入期结束时,研究中的所有受试者将以1:1被随机化以每天一次接受80mg的奈坦色林或安慰剂。安全性数据将在整个研究中收集。主要和次要端点的功效数据将在治疗第4周和第10周以及第6周和基线

时在预先指定的主要端点处收集。

[0363] 治疗的持续时间:研究参与将持续大约14周:0至14天用于筛选,两周的安慰剂导入期,四周的随机治疗期,两周的清除阶段(wash-out phase),四周的治疗期,随后是两周的随访期。在第二个四周的治疗期之后,所有受试者将有资格参与使用奈坦色林的40周的开放标签扩展研究。

[0364] 安全性评价:安全性将基于不良事件(AE)、体格检查、生命体征、心电图(ECG)和常规临床实验室评估来进行评价。

[0365] 实例2-在患有路易体痴呆(DLB)、经历REM睡眠行为障碍(RBD)的患者中,对奈坦色林和安慰剂的2期双盲随机化的以安慰剂为对照的研究

[0366] 方案概述

|      |  |
|------|--|
| 研究题目 | 在患有路易体痴呆(DLB)、经历REM睡眠行为障碍(RBD)的患者中,对奈坦色林和安慰剂的2期双盲随机化的以安慰剂为对照的研究  |
| 目的   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 在患有DLB的患者中的RBD的管理中确定奈坦色林的功效是否优于安慰剂</li> <li>• 在患有DLB的患者中评价奈坦色林的安全性和耐受性</li> </ul>         |
| 研究阶段 | 2期   |
| 目标群体 | <p>纳入标准:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 年龄在50-85岁(含50岁和85岁)、基于DSM-5标准诊断为患有可能的重度神经认知障碍(痴呆)和路易体(DLB)的成人受试者</li> </ol> |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>2. 基于 DSM-5 标准诊断为同时患有 REM 睡眠行为障碍 (RBD); 受试者必须</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. 在筛选前 (访视 1) 和在单盲安慰剂导入期期间经历频繁的 RBD 发作; 以及</li> <li>b. 在单盲安慰剂导入期中在视频-多导睡眠描记 (视频-PSG) 研究期间, 具有 REM 睡眠的至少一个合格的夜晚。REM 睡眠合格的夜晚定义为 REM 睡眠持续时间 <math>\geq 10</math> 分钟夜晚;</li> <li>c. 在单盲安慰剂导入期期间, 基于获得自睡眠实验室的视频-PSG 数据的集中评论, 在 1 个或多个合格的夜晚期间, 每 10 分钟的 REM 睡眠具有 4 次或更多次 RBD 发作 (其中一次或多次必须包括复杂的 RBD 事件);</li> </ol> <p>3. 简易精神状态检查分数 <math>\geq 18</math>;</p> <p>4. 如果筛选前 <math>\leq 25</math> mg/天的稳定剂量持续至少四周, 并且期望在整个研究期间继续稳定的方案, 则允许稳定的喹硫平治疗;</p> <p>5. 如果筛选前稳定的剂量持续至少四周, 并且期望在整个研究期间继续稳定方案, 则允许低剂量氯硝西泮 (<math>\leq 1</math> mg/天) 或褪黑激素治疗; 服用抗帕金森病药 (例如, 左旋多巴) 的受试者必须在筛选前处于稳定的剂量持续至少 4 周, 并且期望在整个研究期间继续稳定的方案;</p> <p>6. 服用乙酰胆碱酯酶抑制剂 (AChEI) 或美金刚的受试者必须在筛选前处于稳定的剂量持续至少 4 周, 并且期望在整个研究期间继续稳定的方案;</p> <p>7. 受试者必须有护理者或家庭成员, 他们可以充当研究评估的并行通知者 (collateral informant), 并在必要时提供代理同意以参与研究;</p> <p>8. 女性:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. 已经经历了手术摘除子宫或摘除两个卵巢, 或</li> <li>b. 自然绝经后持续至少连续 24 个月 (即在前 24 个连续月期间的任何时间没有任何月经)。</li> </ol> <p>排除标准:</p> <p>1. 受试者的睡眠行为症状是继发于另外的医学病症或被另外</p> |
|--|---|

|            |  |
|------------|--|
|            | <p>的医学病症（例如，未治疗的或次佳治疗的阻塞性睡眠呼吸暂停[OSA]）、精神病学障碍（例如，其他非 REM 异睡症、多系统萎缩症）、或物质滥用（例如酗酒）更好地解释；</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. 受试者目前诊断为患有显著的精神病障碍，包括但不限于精神分裂症或双相情感障碍；</li> <li>3. 在过去四周内受试者的环境有任何显著的变化；</li> <li>4. 受试者有重大脑血管事件病史；</li> <li>5. 受试者目前患有严重和/或不稳定的心血管、呼吸系统、甲状腺、胃肠、肾脏、血液学或其他医学障碍；</li> <li>6. 使用剂量 &lt; 25 mg/天的稳定的喹硫平以外的任何抗精神病药物；</li> <li>7. 受试者目前使用镇静催眠药物（不是稳定的低剂量氯硝西泮和/或褪黑激素）；</li> <li>8. 受试者患有药物诱发的 RBD 或接受可以诱发 RBD 行为的文拉法辛和米氮平；</li> <li>9. 受试者目前使用抗癫痫药物或有癫痫病史；</li> <li>10. 受试者对奈坦色林过敏或超敏；</li> <li>11. 筛选时证实有肝功能受损的受试者（天冬氨酸转氨酶 [AST/SGOT] 或丙氨酸转氨酶 [ALT/SGPT] 的实验室测试值 <math>\geq</math> 实验室参考（正常）范围上限（ULN）的 3 倍）；</li> <li>12. 受试者在第一剂量的研究药物之前 30 天内使用过任何调查药物。</li> </ol> |
| 计划的受试者的数量  | <p>总共 52 名随机的受试者：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 奈坦色林 80 mg: 26 名受试者</li> <li>2. 安慰剂: 26 名受试者</li> </ol>  |
| 计划的研究中心的数量 | 大约 15-20   |
| 研究设计       | <p>这是一项在患有 RBD 的 DLB 受试者中的多中心双盲随机化的以安慰剂为对照的研究。受试者将在单盲安慰剂导入期间和在双盲治疗结束时在指定的睡眠实验室参与整夜视频-PSG 研究。为了使受试者适应睡眠实验室环境，受试者将在睡眠实验室中度过至少两个（最好连续的）夜晚。在此研究期间，所述受试者必须至少有一个 REM 睡眠的合格的夜晚（REM 睡眠合</p>  |

|         |   |
|---------|---|
|         | <p>格的夜晚被定义为 REM 睡眠持续时间 <math>\geq 10</math> 分钟(的夜晚)。ActiGraph 活动监测仪将用于在研究期间评估睡眠期间的身体活动。</p> <p>这项研究的主要目的将是评价在同时诊断为患有 RBD (具有频繁 RBD 行为) 的 DLB 受试者中, 奈坦色林与安慰剂相比的功效和安全性。</p> <p>在起始筛选后, 符合条件的受试者将进入持续时间多达 3 周的单盲安慰剂导入期。在此期间结束时, 所有继续符合资格标准的受试者将进入为期四周的双盲治疗期。每个受试者将以 1:1 随机化到奈坦色林 80 mg 或匹配的安慰剂。对于分配到奈坦色林 80 mg 的受试者, 在起始用 40 mg 奈坦色林处理 5 天后, 剂量将以盲法方式滴定至 80 mg 剂量强度。</p> <p>在最终访视之后, 所有已经完成研究的受试者将有资格参与使用奈坦色林的开放标签扩展期。本研究设计概括于图 1 中。</p> |
| 治疗的持续时间 | <p>研究的参与将持续大约 7-11 周: 0-28 天用于筛选, 多达 3 周的单盲安慰剂导入期以评价基准状态, 和一个四周的随机双盲治疗期。在最终访视之后, 符合条件的受试者可以选择参加奈坦色林的开放标签扩展期。</p>  |
| 用于评价的标准 | <p>主要功效测量:</p> <p>基于睡眠实验室进行的视频/音频评估, 来评估奈坦色林和安慰剂对特征性 RBD 行为(简单或主要运动和发声两者)的频率/10 分钟 REM 睡眠的影响。</p> <p>主要端点被定义为 RBD 行为的频率/10 分钟 REM 睡眠从基线(安慰剂导入 2 周后的整夜睡眠研究)到治疗结束(治疗结束时的整夜睡眠研究)的变化。</p> <p>次要功效测量:</p> <p>评估奈坦色林和安慰剂对通过在睡眠实验室进行的视频/音频评估所测量的严重 RBD 行为的比例的变化的影响;</p> <p>基于在睡眠实验室进行的视频/音频测量的 RBD 行为的夜间严重性和夜间频率两者, 来评估奈坦色林和安慰剂对综合评分的变化的影响;</p> <p>评估奈坦色林和安慰剂对如受试者和/或床伴/护理者完成的研究日记所记录的对受试者或床伴有伤害行为的夜晚数量的变化的影响;</p>                           |

|  |  |
|--|--|
|  | <p>评估奈坦色林和安慰剂对如受试者和/或床伴/护理者完成的研究日记所记录的每周有戏剧性梦的夜晚数量的变化的影响；</p> <p>评估奈坦色林和安慰剂对如帕金森病结果量表 (SCOPA) -睡眠量表所测量的主观睡眠质量的变化的影响；</p> <p>评估奈坦色林和安慰剂对如床伴完成的视觉模拟评分 (VAS) 所测量的床伴睡眠质量的变化的影响；</p> <p>评估奈坦色林和安慰剂对与 RBD 行为相关的变化的临床医生整体印象 (CGIC) 的影响；</p> <p>评估奈坦色林和安慰剂对获得自睡眠实验室的 PSG 客观睡眠参数变化的影响；</p> <p>评估奈坦色林和安慰剂对如 ActiGraph 活动监测仪所测量的在睡眠期间的身体活动的变化的影响；</p> <p>评估奈坦色林和安慰剂对如受试者和/或床伴/护理者完成的研究日记所记录的 VH 的持续时间的变化的影响；</p> <p>评估奈坦色林和安慰剂对如受试者和/或床伴/护理者完成的研究日记所记录的听觉幻觉的持续时间的变化的影响；</p> <p>安全性评价：</p> <p>安全性将基于不良事件 (AE)、体格检查、生命体征、心电图 (ECG) 和常规临床实验室评估来进行评价。用帕金森病统一评分量表的运动部分 (UPDRS, 第 II 和第 III 部分) 来评估锥体外系体征。用蒙特利尔认知评估 (MoCA) 量表和简易精神状态检查 (MMSE) 来评估认知功能。</p> <p>药代动力学评价：</p> <p>在最后一个剂量的研究治疗后，将采集用于确定血浆奈坦色林和 M1 代谢物浓度的血液样品。</p> |
|--|--|

|      |  |
|------|--|
| 统计方法 | <p>样品大小：52 名受试者（每个治疗组 26 名受试者）的样本大小将提供 0.80 的系数，以检测在 RBD 行为（简单和主要运动和发声两者）的夜间频率（通过在睡眠实验室进行的视频评估所测量）中从基线到治疗结束的变化中的 0.8 单位治疗组差异，假设 SD 为 1 单位（使用具有单个两水平组间固定效应和两个协变量的协方差分析（ANCOVA）模型）以及 I 型误差的显著性水平 (<math>\alpha</math>) 为 0.05。</p> <p>功效：对于在单盲安慰剂导入期（访视 3[V3]）期间和治疗结束时在睡眠实验室中观察到的 RBD 行为频率的变化，将使用 ANCOVA 模型（包括治疗作为固定效应，以及 V3 时的 RBD 行为的频率和褪黑激素/氯硝西洋的背景治疗两者作为协变量）来分析在从 V3 到治疗结束每 10 分钟 REM 睡眠的 RBD 行为频率变化方面奈坦色林 80 mg 和安慰剂之间的治疗组比较。</p> <p>对于在 V3 和治疗结束时在睡眠实验室中观察到的 RBD 行为的严重性的变化，将使用广义估计方程式（GEE）（包括治疗组、访视、治疗组和访视的相互作用作为固定效应，以及褪黑激素/氯硝西洋的背景治疗作为协变量）来分析在 V3 和治疗结束时分类为严重 RBD 行为的比例变化方面奈坦色林 80 mg 和安慰剂之间的治疗组比较。</p> <p>将使用 ANCOVA 模型（包括治疗作为固定效应，以及功效端点的基线值和褪黑激素/氯硝西洋的背景治疗两者作为协变量）来分析将仅在基线和最后一次访视时评估的每个连续的次要功效端点的治疗结束值的治疗比较。</p> <p>将使用 ANCOVA 模型（包括治疗作为固定效应，以及褪黑激素/氯硝西洋的背景治疗两者作为协变量）来分析将仅在最后一次访视时评估的每个连续的次要功效端点的治疗结束值（即，CGIC）的治疗比较。</p> <p>对于将在研究过程中每日进行评估的连续的次要功效端点，将针对每周试验来计算结果的每日平均值。将使用 ANCOVA 模型（治疗作为固定效应，以及褪黑激素/氯硝西洋的背景治疗两者作为协变量）来分析从基线周（在安慰剂导入的最后 7 天内）到最后一周（在治疗的最后 7 天内）的平均结果评分的变化中的治疗比较。</p> <p>将使用费希尔精确检验（Fisher's exact test）来分析组之间的分类次要功效端点的治疗比较。</p> <p>安全性：将通过总结和分析 AE、实验室分析物、生命体征、体</p> |
|------|--|

|  |   |
|--|---|
|  | <p>格检查和 ECG 参数来评估安全性。</p> <p>对于 UPDRS II、UPDRS III、和 UPDRS II 和 III 综合评分的变化以及 MMSE 和 MoCA 评分的变化的治疗比较，将使用单变量 ANCOVA 模型（包括治疗组作为固定效应，以及将评分的基线值和褪黑激素/氯硝西洋的背景治疗两者作为协变量）来估计治疗值结束时治疗组差异的统计显著性。</p> <p>药代动力学/药效学 (PK/PD)：将列出和总结血浆奈坦色林和 M1 代谢物浓度。探索性 PK/PD 分析将包括奈坦色林和 M1 血浆浓度与 RBD 行为夜间频率变化的图。</p> |
|--|---|

[0367] 在路易体痴呆 (DLB) 中的快速眼动 (REM) 睡眠行为障碍 (RBD)：路易体痴呆 (DLB) 是进行性神经认知疾病，其病理特征是存在 $\alpha$ 突触核蛋白和其他聚集在大脑中并破坏认知功能的蛋白质构成的弥散簇。DLB被认为是老年群体退行性痴呆的第二大流行原因 (McKeith 2004)，占老年痴呆表现的多达15%-25% (McKeith 2000)，占所有尸检证实的老年痴呆的15%-20% (Mosimann 2003)。50%至80%之间的患有帕金森病的受试者在其疾病历程期间可能会经历痴呆 (Alzheimer's Association [阿尔茨海默病协会] 2015)。尽管很少发表关于DLB确切患病率的研究，但路易体痴呆协会 (Lewy Body Dementia Association) 估计，仅在美国就有110万个体受到DLB的影响。

[0368] 虽然表现为注意力缺陷和波动的认知功能障碍是DLB的核心组分，但受试者在疾病早期还展现出突出的行为障碍，包括快速眼动 (REM) 睡眠行为障碍 (RBD) 行为。RBD影响50%至80%之间的患有DLB的患者 (Boeve 2007)，其特征是在与REM相关联的睡眠阶段和睡眠阶段转换期间存在异常行为和发声。尽管在REM睡眠期间，个体通常动弹不得，患有RBD的个体在其他完整REM睡眠期间肌张力缺失现象缺乏。因此，患者展现出反映其梦境内容的暴力行为，包括在睡眠中尖叫和跑步，以及踢、拳打、或扼杀他们的床伴。患者对这些行为的回忆是有限的，这些行为往往只能由他们的床伴观察到。

[0369] 虽然对RBD的病理生理学的了解非常少，但这种病症与路易体疾病的视觉幻觉 (VH) 有关。RBD的存在与帕金森病的幻觉和妄想风险的增加相关联 (Pacchetti 2005)。此外，睡眠开始的REM期间的梦的内容可以类似于日间幻觉的内容 (Pfeiffer 2013)，并且患者对梦的内容 (往往涉及被追逐或被攻击的主题) 作出反应 (Pfeiffer 2013)。此外，已经显示VH可以与REM的时期重合 (Pfeiffer 2013)。因此，减少VH的药物也可以具有减少REM睡眠行为的潜力。

[0370] 尽管RBD患病率很高，对患者及其家属的生活质量有显著的影响，但目前还没有药物被批准用于治疗。事实上，很少有随机对照试验来评价用药物来治疗RBD的疗效和安全性。氯硝西洋 (长效苯并二氮杂卓) 通常用于标签外 (off-label) 治疗患有RBD的患者。所述药物与有关老年患者中的副作用 (包括错乱、日间镇静以及跌倒风险增加) 相关联 (Anderson 2009)。此外，已经显示苯并二氮杂卓的长期使用与认知损害相关联

(Barker2004),具体涉及患有痴呆的患者中的副作用。对患有RBD的患者的安全有效的新疗法仍存在重大的未满足的需求。

[0371] 奈坦色林:奈坦色林(RVT-102),以前称为APD-125,是一种有效的选择性5HT<sub>2a</sub>受体反向激动剂,目前正在开发将其作为患有DLB的患者的REM睡眠行为障碍的口服治疗。最初为原发性失眠而开发,迄今为止已经完成了七项临床研究,其中包括五项1期和两项2期研究,并且792名个体在20至160mg的剂量范围内暴露于奈坦色林,并且多达14天。在迄今为止完成的研究中,奈坦色林展现出有利的安全性和耐受性特征。

[0372] 指示基本原理:针对患有DLB的患者中的RBD行为的治疗而言对奈坦色林的评价是通过如下来证实:(1)1期和2期研究的证据:奈坦色林增加慢波睡眠并改善睡眠维持和巩固;(2)证据:奈坦色林减少睡眠阶段转换的数量,所述转换代表了RBD患者具体处于睡眠行为风险中的关键连结点;(3)在RBD发作期间经历的VH和梦的内容重叠,这表明降低VH的药物也可以以减少暴力行为的表现的方式影响梦的内容;(4)证据:阻断5-HT<sub>2a</sub>神经传递的其他药剂(例如匹莫范色林)可以改善患有帕金森病(这种疾病与DLB具有相似的路易体疾病病理和临床表现)的患者的睡眠质量(Cummings 2014;Friedman 2013);以及,(5)基于迄今的先前临床研究,在所提出的剂量范围内,奈坦色林的可接受的安全性和耐受性概况。

[0373] 剂量基本原理:基于迄今为止进行的非临床研究和可用的临床数据,80mg剂量被认为是具有足够安全余量的剂量,以便在具有RBD行为的DLB患者中进行评价。

| 目的   | 端点   |
|--|--|
| <b>主要</b>  |  |
| 基于睡眠实验室进行的视频/音频评估，来评估奈坦色林和安慰剂对特征性 RBD 行为（简单和主要的运动和发声两者）的频率的影响。 | RBD 行为的频率/10 分钟 REM 睡眠从基线（安慰剂导入期 2 周后的整夜睡眠研究）到治疗结束（治疗结束时的整夜睡眠研究）的变化。 |
| <b>次要</b>  |  |
| 评估奈坦色林和安慰剂对通过睡眠实验室进行的视频/音频评估所测量的 RBD 行为的严重性的影响；                | 被评为严重的 RBD 行为百分比的从基线到治疗结束的变化。  |
| 评估奈坦色林和安慰剂对通过在睡眠实验室进行的视频/音频评估所测量的 RBD 行为的严重性和频率两者的影响           | 基于 RBD 行为的严重性和频率二者从基线到治疗结束的综合评分的变化。                                  |
| 评估奈坦色林和安慰剂对如受试者和/或床伴/护理者完成的研究日记所记录的对受试者或床伴伤害的数量的影响             | 每周对受试者或床伴有伤害行为的夜晚数量的从基线到治疗结束的变化。                                     |
| 评估奈坦色林和安慰剂对如受试者和/或床伴/护理者完成的研究日记所记录的每周有戏剧性梦的夜晚数量的影响             | 每周有戏剧性梦的夜晚的数量从基线到治疗结束的变化。  |
| 评估奈坦色林和安慰剂对主观睡眠质量的影响   | 帕金森病结果量表（SCOPA）-夜间和 SCOPA-日间分量表总分从基线到治疗结束时的变化。                       |
| 评估奈坦色林和安慰剂对如床伴完成的视觉模拟评分（VAS）所测量的床伴睡眠质量的影响                      | 通过床伴完成的 VAS 所测量的床伴睡眠质量从基线到治疗结束的变化。                                   |

|  |   |
|--|---|
| 评估奈坦色林和安慰剂对 RBD 行为的临床医生评价的变化的影响                  | 治疗结束时, RBD 行为变化的临床医生整体印象 (CGIC-RBD) 的比较。  |
| 评估奈坦色林和安慰剂对在睡眠实验室获得的客观睡眠参数的影响                    | 客观睡眠参数从基线到治疗结束的变化。  |
| 评估奈坦色林和安慰剂对在睡眠期间的身体活动的影响                         | 通过 ActiGraph 活动监测仪所测量的睡眠期间的行为数量从基线到治疗结束时的变化。  |
| 评估奈坦色林和安慰剂对如受试者和/或床伴/护理者完成的研究日记所记录的视觉幻觉的影响       | 总的 VH 的每日持续时间从基线到治疗结束的变化。   |
| 评估奈坦色林和安慰剂对如受试者和/或床伴/护理者完成的研究日记所记录的听觉幻觉 (AH) 的影响 | 总的 AH 的每日持续时间从基线到治疗结束的变化。   |
| <b>安全性</b>                                       |   |
| 在具有 RBD 行为的 DLB 受试者中评估奈坦色林的安全性                   | 安全性将通过分析不良事件 (AE)、实验室值、生命体征和体格检查来评估。用帕金森病统一评分量表的运动部分 (UPDRS, 第 II 和第 III 部分) 来评估锥体外系体征。用蒙特利尔认知评估 (MoCA) 量表和简易精神状态检查 (MMSE) 来评估认知功能。 |
| <b>药代动力学</b>                                     |   |
| 评估奈坦色林和 M1 代谢物的稳定状态血浆暴露, 以及与主要端点的关系              | 第 29 天血浆奈坦色林和 M1 代谢物的浓度。<br>对血浆奈坦色林与 M1 浓度之间的关系及 RBD 行为夜间频率变化的分析。   |

[0374] **整体设计:**这是一项在患有RBD的DLB受试者中的多中心双盲随机化的以安慰剂为对照的研究。受试者将在单盲安慰剂导入期期间和在双盲治疗结束时在指定的睡眠实验室参与整夜视频-多导睡眠描记(视频-PSG)研究。为了使受试者适应睡眠实验室环境,受试者将在睡眠实验室中度过至少两个(最好连续的)夜晚。在此研究期间,所述受试者必须至少有一个REM睡眠的合格的夜晚(REM睡眠合格的夜晚被定义为REM睡眠持续时间 $\geq 10$ 分钟夜晚)。佩戴在两个手腕上的ActiGraph活动监测仪将用于在研究期间评估睡眠期间的身体活动。

[0375] 这项研究的主要目的将是评价在同时诊断为患有RBD(具有频繁RBD行为)的DLB受试者中,奈坦色林与安慰剂相比的功效和安全性。

[0376] 在起始筛选后,符合条件的受试者将进入持续时间多达3周的单盲安慰剂导入期。在此期间结束时,所有继续符合资格标准的受试者将进入为期四周的双盲治疗期。每个受试者将以1:1随机化到奈坦色林80mg或匹配的安慰剂。对于分配到奈坦色林80mg的受试者,在起始用40mg奈坦色林处理5天后,剂量将以盲法方式滴定至80mg剂量强度。

[0377] 在最终访视之后,所有已经完成研究的受试者将有资格参与使用奈坦色林的开放标签扩展期。本研究设计概括于图1中。

[0378] 受试者群体:

[0379] 本研究将随机化大约52名患有DLB的符合以下项的受试者:在筛选前经历频繁RBD行为,以及在单盲安慰剂导入期(基于获得自睡眠实验室的视频-PSG数据的集中评论),在1个或多个合格的夜晚期间,每10分钟的REM睡眠具有4个或更多个RBD发作(其中一个或多个必须包括复杂的RBD事件):奈坦色林80mg-26名受试者,安慰剂-26名受试者。

[0380] 纳入标准:年龄在50-85岁(含50岁和85岁)、基于DSM-5标准诊断为患有可能的重度神经认知障碍(痴呆)和路易体(DLB)的成人受试者基于DSM-5标准诊断为同时患有REM睡眠行为障碍(RBD);受试者必须:a)在筛选前(访视1)和在单盲安慰剂导入期期间经历频繁的RBD发作;和b)在单盲安慰剂导入期中在视频-PSG研究期间,具有至少1个REM睡眠合格的夜晚。REM睡眠合格的夜晚定义为REM睡眠持续时间 $\geq 10$ 分钟;在单盲安慰剂导入期期间,基于获得自睡眠实验室的视频-PSG数据的集中评论,在1个或多个合格的夜晚期间,每10分钟的REM睡眠具有4次或更多次RBD发作(其中一次或多次必须包括复杂的RBD事件);简易精神状态检查分数 $\geq 18$ ;如果筛选前 $\leq 25$ mg/天的稳定剂量持续至少四周,并且期望在整个研究期间继续稳定的方案,则允许稳定的喹硫平治疗;如果筛选前稳定的剂量持续至少四周,并且期望在整个研究期间继续稳定方案,则允许低剂量氯硝西洋( $\leq 1$ mg/天)或褪黑激素治疗;服用抗帕金森病药(例如,左旋多巴)的受试者必须在筛选前处于稳定的剂量持续至少4周,并且期望在整个研究期间继续稳定的方案;服用乙酰胆碱酯酶抑制剂(AchEI)或美金刚的受试者必须在筛选前处于稳定的剂量持续至少4周,并且期望在整个研究期间继续稳定的方案;受试者必须有护理者或家庭成员,他们可以充当研究评估的并行通知者(collateral informant),并在必要时提供代理同意以参与研究;已经经历了手术摘除子宫或摘除两个卵巢,或自然绝经后至少连续24个月(即在前24个连续月期间的任何时间没有任何月经)的女性。

[0381] 排除标准:受试者的睡眠行为症状是继发于另外的医学病症或被另外的医学病症(例如,未治疗的或次佳治疗的阻塞性睡眠呼吸暂停[OSA])、精神病学障碍(例如,其他非REM异睡症、多系统萎缩症)、或物质滥用(例如酗酒)更好地解释;受试者目前诊断为患有显著的精神病障碍,包括但不限于精神分裂症或双相情感障碍;在过去4周内受试者的环境有任何显著的变化;受试者有重大脑血管事件病史;受试者目前患有严重和/或不稳定的心血管、呼吸系统、甲状腺、胃肠、肾脏、血液学或其他医学障碍;使用剂量 $\leq 25$ mg/天的稳定的喹硫平以外的任何抗精神病药物;受试者目前使用镇静催眠药物(不是稳定的低剂量氯硝西洋和/或褪黑激素);受试者患有药物诱发的RBD或接受可以诱发RBD行为的文拉法辛和米氮平;受试者目前使用抗癫痫药物或有癫痫病史;受试者对奈坦色林过敏或超敏;筛选时证实有肝功能受损的受试者(天冬氨酸转氨酶[AST/SGOT]或丙氨酸转氨酶[ALT/SGPT]的实验室测试值 $\geq$ 实验室参考(正常)范围上限(ULN)的3倍);受试者在第一剂量的研究药物之前30

天内使用过任何调查药物。

[0382] 其他资格标准考虑:为了评估对安全性方面的受试者资格的任何可能的影响,调查者必须参考以下一个或多个文件来获取有关在这项研究中使用的的一个或多个研究性产品的警告、预防措施、禁忌症、AE和其他显著的数据的详细信息: Nelotanserin Investigator's Brochure [奈坦色林调查者手册]。

[0383] 筛选失败:筛选失败被定义为受试者为研究签署知情同意书(ICF),但随后未被随机化,并且没有进入单盲安慰剂导入期。筛选失败信息的最小集合是必需的,包括人口统计学、筛选失败细节、资格标准和任何AE。筛选失败的受试者仅可以在研究医疗监查员批准后再被筛选一次。

[0384] 退出标准:从研究中退出被定义为在进入单盲安慰剂导入期之后和研究访视结束(访视5)的完成之前的任何时候退出。永久停止使用调查产品的受试者将被视为退出研究。受试者可随时因任何原因退出研究。调查者(或指定人员)必须在病例报告表(CRF)的研究结论部分记录撤回的原因。与AE有关的信息将继续按照针对已停止使用调查产品的受试者的常规程序收集。退出的受试者将不会被替换。受试者退出的原因将被记录,并且可以包括但不限于:任何临床AE、实验室异常或其他医学状况或情况发生,使得调查者认为继续参与研究将不符合受试者的最佳利益;重大的协议违反;由于任何原因,受试者要求停止;重要的是确定撤回同意是否主要是由于AE、缺乏功效、或其他原因;受试者不符合基线资格标准(访视4)。在所有情况下上述原因并不会自动导致退出研究。最终决定将基于主要调查者和研究医疗监查员之间的协商,最终决定由主要调查者或受试者做出。如果受试者在治疗期间符合停药标准,则需要提前终止访视。

[0385] 受试者退出程序:如果受试者过早地停止用一种或多种调查产品进行治疗,调查者必须尽一切努力来执行针对提前终止访视安排的评价(表8)。如果受试者在安排的门诊访视之间永久停用研究药物,应尽快将他/她召回诊所,并且优选在停用研究药物7天内将其召回以便进行提前终止访视;记录最后一次研究剂量的日期是很重要的。

[0386] 失访:如果受试者失访,研究中心人员必须尽一切努力与受试者联系,询问停止/退出的原因,并随访任何未解决的AE/严重不良事件(SAE)。应该进行至少3次联系尝试,其中通过确认函进行1次联系。在这些尝试期间,必须记录所有联系受试者和获取信息所采取的措施。

[0387] 调查产品和其他研究治疗:奈坦色林20mg片剂和匹配的安慰剂片剂由在压实的粉剂共混物中的含有普通药物赋形剂的即释型蓝色长方形片剂构成。所拟定的临床方案所用的赋形剂通常是可获得的,一般认为是安全的,并针对适当的药典验收标准进行过测试。这些片剂涂覆有装饰彩色的薄膜包衣。乳糖一水合物是制造源于动物的RVT-102片剂中使用的唯一的赋形剂。此赋形剂的来源供应商已经证明了在制造一水合乳糖中使用的成分没有牛海绵状脑病(BSE)/传染性海绵状脑病(TSE)。

[0388] 随机化/治疗分配:在筛选期间和单盲安慰剂导入期期间,受试者将通过其姓名首字母、筛选次数和出生日期来识别。在访视2时符合所有筛选资格标准的受试者将在单盲安慰剂导入期期间接受单盲安慰剂(2x安慰剂片剂)长达3周。将在每天晚上在睡前大约1小时给予一次片剂。受试者将被指示每天在同一时间左右服用研究药物。如果受试者继续满足所有资格标准,他们将被随机化并分配一个随机化识别号码(三位数)。筛选和随机化号码

两者将用于根据任何相关研究文件识别受试者。调查者将保留使得受试者的姓名与他们的识别号码相关联的记录,以允许在需要时方便地检查受试者档案中的数据。将利用中心随机化过程(IVRS)。调查场所将提供4位数字(例如1001)随机化号码(randnum)和3位数(例如123)试剂盒ID(kitid)。randnum和kitid两者都将被输入到每个受试者的CRF中。符合条件的受试者将在双盲期期间被随机(1:1)分配到奈坦色林80mg治疗组或安慰剂组。将根据受试者是否将在进行研究治疗的同时继续服用氯硝西洋或褪黑激素来将随机化分层。试验中使用的研究药物是奈坦色林20mg和匹配的安慰剂片剂。随机分配到奈坦色林80mg的受试者将接受两(2)次20mg奈坦色林片剂(40mg/天),持续5天,之后在双盲期的剩余时间将剂量滴定至四(4)片奈坦色林20mg片剂(80mg/天)。为了掩蔽治疗分配,随机分配到安慰剂的受试者将类似地接受两(2)片安慰剂片剂,持续5天,并且然后在双盲期的剩余时间接受四(4)片匹配的安慰剂片剂。

[0389] 盲法:20mg奈坦色林和匹配的安慰剂片剂将在外观上是相同的。

[0390] 伴随药物和非药物治疗:

[0391] 允许的药物和非药物治疗:如果在筛选前剂量稳定并持续至少4周,并且预期受试者在整个研究中继续此稳定剂量,则将允许喹硫平<25mg/天;如果在筛选前剂量稳定并持续至少四周,并且预期受试者在整个研究中继续此稳定剂量,则允许低剂量氯硝西洋( $\leq$ 1mg/天)或褪黑激素;服用抗帕金森病药(例如,左旋多巴)的受试者必须在筛选前处于稳定的剂量持续至少4周,并且期望在整个研究期间继续稳定的方案;服用乙酰胆碱酯酶抑制剂(AchEI)或美金刚的受试者必须在筛选前处于稳定的剂量持续至少4周,并且期望在整个研究期间继续稳定的方案

[0392] 禁用药物和非药物治疗:禁用药物包括可能干扰单盲安慰剂导入和治疗期期间的研究评估的任何药物,如表7所示。

表7-可能增加或减少暴露于奈坦色林的药物

| CYP3A4 抑制剂  | CYP3A4 诱导剂                             |
|---|--|
| 波普瑞韦,<br>克拉霉素,<br>考尼伐坦,<br>葡萄柚汁,<br>茚地那韦,<br>伊曲康唑,<br>酮康唑,<br>洛匹那韦/利托那韦,<br>米贝拉地尔,<br>奈法唑酮,<br>奈非那韦,<br>泊沙康唑,<br>利托那韦,<br>沙奎那韦, | 阿伐麦布,<br>卡巴咪嗪,<br>苯妥英,<br>利福平,<br>圣约翰草 |
| 特拉匹韦,<br>泰利霉素,<br>伏立康唑  |  |

[0393] 任何用于治疗RBD行为的除本研究中允许的那些药物以外的药物。可以诱发RBD行为的文拉法辛和米氮平。

[0394] 膳食和饮食限制:研究药物可以与或不与食物一起给予。由于可能提高RVT102浓度,受试者应避免食用葡萄柚或葡萄柚汁。

[0395] 研究评估和程序:

[0396] 时间和事件:时间和事件安排表显示每个研究评估和程序以及发生的时间。所有调查评估均应由针对本研究经批准和记录的调查者、和/或具有合适资格的指定人员进行。在本研究中,所有评估者都将经过培训和认证或以其他方式被主办者视为合格以进行具体的评定量表。重要的是,尽一切努力确保访视按照协议安排而进行。如果与所要求的访视有冲突,则可以利用10天窗口。这包括-3天和+7天窗口。在单盲安慰剂导入期期间,不允许使用-3天窗口,因为需要收集持续2周时期的关键数据,以确认符合进入双盲随机期的资格条件。不应相对于基线访视来安排访视。如果使用访视窗口,则应从上次访视之日起计算后续访视或联系。信息将被记录在源文件中,并在适当的情况下记录在CRF中。如果医学评估被安排为相同的标称时间,则评估应在认知测试后给予,并按照以下顺序发生:12导联心电图

(ECG)、生命体征、抽血。

[0397] 筛选期(访视2前多达28天):在访视1和筛选期期间,将筛选受试者的资格。如果可以,ICF将由每个受试者签署,或者在受试者同意的情况下由护理者签署。在任何研究特定的程序进行之前,ICF也将由护理者签署。将根据研究纳入/排除标准筛选受试者。在此期间不符合本研究资格的受试者将被视为筛选失败。在筛选期筛选失败的受试者可能会在与医疗监查员讨论后被再筛选。注意:筛选失败的受试者仅能进行一次再筛选。

[0398] 单盲导入期(A期)(A期,长达21天):在访视2时,符合所有研究筛选标准的受试者将进入单盲安慰剂导入期(A期)。将分配调查产品。将指示受试者在每天晚上在睡前大约1小时服用一次调查产品(2片)。访视2评估和程序将按照下表8进行。在整个研究中,在睡眠期间受试者的两个手腕都会佩戴ActiGraph活动监测仪。

[0399] 睡眠实验室访视(访视3):在访视3中,在受试者完成2周的安慰剂导入治疗后,所述受试者将在指定的睡眠实验室中参与整夜视频-PSG研究,在此期间,将在继续他/她的安慰剂治疗的同时评价他/她的RBD行为。为了允许受试者适应睡眠实验室环境,受试者将在当地睡眠实验室中度过至少两个(最好连续的)夜晚。在本研究期间,受试者必须具有至少一个REM睡眠合格的夜晚。REM睡眠的合格的夜晚被定义为REM睡眠持续时间 $\geq 10$ 分钟的夜晚。如果受试者不能实现REM睡眠合格的一个或多个夜晚,则可以将视频-PSG研究重复长达2夜,作为一个或多个未安排的访视。如果在睡眠研究期间做出睡眠呼吸暂停的新诊断,则可以治疗所述睡眠呼吸暂停,并且可以在经过医疗监查员的批准后最多再睡2个晚上的睡眠实验室。如果发生这种情况,应该完成2个没有呼吸暂停的睡眠研究的合格夜晚并发送至中心评论者。视频-PSG数据将由中心评论者评论,以确定受试者是否符合随机化标准。在这段时间内,受试者将继续接受安慰剂,直到被通知返回以便下一次访视。所述期间可以延长7天,以适应访视4的安排。双盲治疗期(B期):基线/随机化(访视4-第0天):在访视4(第0天)时,在摄取双盲调查产品之前,将进行基线评估以确定受试者的资格。为了在访视4时有资格进行随机化,受试者必须在基线时符合协议指定的RBD行为标准,退回未使用的研究药物,被认为能够完成研究评估,并继续满足所有其他资格要求。符合条件的受试者将以1:1随机(通过使用氯硝西洋/褪黑激素分层)分到奈坦色林80mg治疗组或安慰剂组。在为期四周的双盲治疗期(B期)中,调查产品将在访视4(第0天)分配,并将在访视5(第28天)(最终研究访视)时返回。随机分配到奈坦色林80mg的受试者将接受两(2)片20mg奈坦色林片剂(40mg/天),持续5天,然后在双盲期的剩余时间将剂量滴定至四(4)片20mg奈坦色林片剂(80mg/天)。为了掩蔽治疗分配,随机分配到安慰剂的受试者将同样接受两(2)片安慰剂片剂,持续5天,并且然后在双盲期的剩余时间接受四(4)片匹配的安慰剂剂。将提醒受试者在每天晚上的同一时间(在睡前大约1小时)服用盲法调查产品。在双盲期期间,出于安全性/耐受性原因,调查者可以判断将研究药物剂量以一个或多个片剂的递减来减少(仅能减少一次)。安全性/耐受性事件消退后,研究药物剂量可以恢复至80mg。所有剂量调整必须在研究门诊进行安全性评价后进行。

[0400] 通话(第14天):在双盲期中,大约14天时将有一个电话联系,在此期间将解决研究治疗的安全性/耐受性问题(如果有的话),并且将收集AE。现场人员还将确保受试者符合研究药物给药和协议程序,包括持续记录睡眠行为,并在家中每晚佩戴ActiGraph活动监测仪。

[0401] 最终研究访视(第28天的访视5):受试者将返回门诊所进行访视5(第28天),以完成最终研究评估。受试者将在双盲期结束时(访视5)在指定的睡眠实验室进行至少两个(优选连续的)整夜视频-PSG研究的夜晚,在此期间将评价他/她的RBD行为。在此期间,需要至少有一个REM睡眠合格的夜晚。REM睡眠合格的夜晚被定义为10分钟或更长的REM睡眠持续时间。如果受试者不能完成一个或多个REM睡眠合格的夜晚,则可以将视频-PSG研究重复长达两夜,作为一个或多个未安排的访视。提前停止研究药物治疗的受试者必须尽快与研究现场人员联系,以安排整夜视频-PSG研究。研究评估和程序将按照下表8进行。评估的顺序应保持一致。如果可能,其他评估(包括ECG、生命体征和抽血)应该在认知测试后进行。在双盲期期间,在睡眠期间受试者两个手腕都会继续佩戴ActiGraph活动监测仪。通常,将允许一个10天访视窗口(-3/+7天)以调解安排。应鼓励过早停止双盲调查产品的受试者返回诊所进行提前终止访视和访视5评估,并且将完成程序。

[0402] 未安排的访视:出于以下原因,受试者可能被要求返回诊所进行未安排的访视:重复整个夜间睡眠研究;由于耐受性或安全性考虑,减少剂量(剂量递减可以是一个或多个片剂,并且剂量减少只能在双盲期期间发生一次);在剂量减少后将剂量滴定回80mg;根据调查者的要求进行另外的安全性评估。随访访视/通话:对于不参加开放标签研究的受试者,在最终研究访视后大约14天将进行(如调查者认为合适的)随访访视或通话。在这次访视/通话期间,调查者将评论和记录受试者的研究后药物和AE。在本次访视中可以进行调查者认为必要的另外的安全性评估(例如,随访ECG和临床实验室评估)。

[0403] 表8.时间和事件安排

| 研究访问号码:                    | 筛选             |                 | 单盲安慰剂导入期 (A期) |                      | 基线                |                 | 双盲治疗 (B期) |   | 提前终止 | 未安排的访问           | 随访访问/电话联系:     |
|----------------------------|----------------|-----------------|---------------|----------------------|-------------------|-----------------|-----------|---|------|------------------|----------------|
|                            | V1             | V2 <sup>1</sup> | V3 睡眠实验室      | V4 剂量 <sup>1,2</sup> | 电话联系 <sup>1</sup> | V5 <sup>1</sup> |           |   |      |                  |                |
| 研究周:                       | W (-6)         | W (-3)          | W (-1)        | W (0)                | W (2)             | W (4)           |           |   |      | V99 <sup>3</sup> |                |
| 研究天:<br>(相对于基线)            | 高达-49          | -21             | -7            | 0                    | 14                | 28              |           |   |      |                  |                |
| 知情同意书                      | X              |                 |               |                      |                   |                 |           |   |      |                  |                |
| 转入和排除标准                    | X              |                 |               | X                    |                   |                 |           |   |      |                  |                |
| 病史/人口统计                    | X              |                 |               |                      |                   |                 |           |   |      |                  |                |
| 伴随药物评论                     | X              | X               |               | X                    |                   |                 | X         | X | X    | X <sup>3</sup>   | X              |
| 血乙醇和尿药筛选                   | X <sup>4</sup> |                 |               |                      |                   |                 |           |   |      |                  |                |
| 剂量测定递增指导                   |                |                 |               | X                    |                   |                 |           |   |      |                  |                |
| 哥伦比亚自杀严重性评定量表, 医师给予        | X <sup>4</sup> |                 |               |                      |                   |                 | X         | X |      |                  |                |
| 神经学检查                      | X <sup>4</sup> |                 |               | X                    |                   |                 | X         | X |      | X <sup>3</sup>   | X <sup>3</sup> |
| 体格检查                       | X <sup>4</sup> | X               |               | X                    |                   |                 | X         | X |      | X <sup>3</sup>   | X <sup>3</sup> |
| 12 导联 ECG                  | X <sup>4</sup> |                 |               | X                    |                   |                 | X         | X |      | X <sup>3</sup>   | X <sup>3</sup> |
| 生命体征 <sup>5</sup>          | X              | X               |               | X                    |                   |                 | X         | X |      | X <sup>3</sup>   |                |
| 评论不良事件                     |                | X               |               |                      |                   |                 | X         | X |      | X <sup>3</sup>   | X              |
| 血清化学、血液学、尿分析 <sup>6</sup>  | X <sup>4</sup> |                 |               | X                    |                   |                 | X         | X |      | X <sup>3</sup>   | X <sup>3</sup> |
| TSH 和维生素 B12 <sup>6</sup>  | X <sup>4</sup> |                 |               |                      |                   |                 |           |   |      |                  |                |
| 梅毒血清学 <sup>6</sup>         | X <sup>4</sup> |                 |               |                      |                   |                 |           |   |      |                  |                |
| HBSAg, 丙型肝炎抗体 <sup>6</sup> | X <sup>4</sup> |                 |               |                      |                   |                 |           |   |      |                  |                |

| 研究访视号码:                      | 筛选             |        | 单盲安慰剂导入期 (A期)   |        | 基线       |                       | 双盲治疗 (B期)         |       | 提前终止 | 未安排的访视         | 随访访视/电话联系:     |
|------------------------------|----------------|--------|-----------------|--------|----------|-----------------------|-------------------|-------|------|----------------|----------------|
|                              | V1             | W (-6) | V2 <sup>1</sup> | W (-3) | V3/睡眠实验室 | V4 预测量 <sup>1,2</sup> | 电话联系 <sup>1</sup> | W (4) |      |                |                |
| 研究天:<br>(相对于基线)              |                | 高达-49  |                 | -21    | -7       | 0                     | 14                | 28    |      |                |                |
| MMSE                         | X <sup>4</sup> |        |                 |        |          | X                     |                   | X     | X    |                |                |
| MoCA                         | X <sup>4</sup> |        |                 |        |          | X                     |                   | X     | X    |                |                |
| 视频-多导睡眠图/睡眠实验室               |                |        |                 |        | X        |                       |                   | X     | X    | X <sup>3</sup> | X <sup>3</sup> |
| ActiGraph 活动监测仪              |                |        |                 |        |          |                       |                   |       |      |                |                |
| 分配/收集研究日记                    |                |        | X               |        |          | X                     |                   | X     | X    |                |                |
| 评论研究日记                       |                |        |                 |        |          | X                     |                   | X     | X    |                |                |
| SCOPA-睡眠                     |                |        |                 |        |          | X                     |                   | X     | X    |                |                |
| VAS 床伴睡眠质量                   |                |        |                 |        |          | X                     |                   | X     | X    |                |                |
| 对于 RBD 变化的临床医生整体印象           |                |        |                 |        |          |                       |                   | X     | X    |                |                |
| 帕金森病统一评分量表, 第 II 部分和第 III 部分 |                |        |                 |        |          | X                     |                   | X     | X    |                |                |
| 分配研究药物                       |                |        | X               |        |          | X                     |                   |       |      |                |                |
| 返回研究药物                       |                |        |                 |        |          | X                     |                   | X     | X    |                |                |

缩写: ALT = 丙氨酸氨基转移酶; AST = 天冬氨酸氨基转移酶; BUN = 尿素氮; CRF = 病例报告表; ECG = 心电图; GGT =  $\gamma$  谷氨酰转移酶; HBsAg = 乙型肝炎表面抗原; MCH = 平均红细胞血红蛋白; MCV = 平均红细胞体积; MoCA = 蒙特利尔认知评估; TSH = 促甲状腺激素; V = 访视; W = 周。

1. 应该尽一切努力维持协议安排,但是在有安排冲突的情况下,可以利用如下10天窗口: -3天或+7天。
2. 将进行预剂量评估(以针对每个治疗期建立基线)。
3. 在未安排的访视中进行的评估和程序可以是调查者判断的表2中的那些的子集。
4. 评估和程序必须在受试者稳定在以下药物下至少四周之后进行: 噻硫平  $\leq 25$  mg/天、乙酰胆碱酯酶抑制剂 (AChEI)、美金刚、抗帕金森药(例如左旋多巴)、氯硝西泮  $\leq 1$  mg/天、和/或褪黑激素。
5. 每次访视时都要在受试者处于坐位5分钟后测量生命体征,将包括: 温度、脉搏率、呼吸速率、体重、身高(仅在基线时),并且血压将在仰卧位和站位测量。姿势变化将在适当的位置变化的3分钟内测量。
6. 中心实验室将用于此临床研究。实验室测试将包括: 血液学(血小板计数、红细胞计数、血红蛋白、血细胞比容、MCV、MCH、嗜中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞)、化学(BUN、肌酐、葡萄糖、钾、钠、钙、氯化物、碳酸氢盐、AST、ALT、碱性磷酸酶、总胆红素和直接胆红素、总蛋白、白蛋白、GGT)、尿液分析(比重、pH、葡萄糖、蛋白质、血液和酮(通过浸渍法))-如果血液或蛋白质呈阳性,则需要进行显微镜检查)、药物和酒精筛选、HBsAg、丙型肝炎抗体、TSH、维生素 B12、梅毒血清学。所有实验室按照针对此患者群体的协议来完成是至关重要的。请注意,在访视2的3个月内进行的肝炎筛选是可以接受的,并且不需要针对此临床研究的目的进行重复测试。
7. 用于药代动力学的血液样品将在访视4和访视5时收集。

[0404] 关键基线评估: 受试者需要继续满足REM睡眠行为的资格标准: 受试者必须在筛选前(访视1)经历频繁的RBD发作。此外,在单盲安慰剂导入期内,基于获得自睡眠实验室的视频-PSG数据的集中评论,在1个或多个合格的夜晚期间,每10分钟的REM睡眠具有四(4)次或更多次RBD发作(其中一次或多次必须包括复杂的RBD事件)。

[0405] 功效评估: 所有研究评估均应由调查者、和/或具有合适资格的指定人员进行,这些人都经过批准和认证以执行针对本研究的测量。应尽一切努力让同一人在每次研究访视时对每个单独受试者进行具体的评估。将针对质量监测评估。将对筛选和基线评估以及伴随的数据进行评论,以确保受试者符合纳入标准。将通过使用收集的数据来监测其他评估。

[0406]

[0407] 功效评估:所有研究评估均应由调查者、和/或具有合适资格的指定人员进行,这些人都经过批准和认证以执行针对本研究的测量。应尽一切努力让同一人在每次研究访视时对每个单独受试者进行具体的评估。将针对质量监测评估。将对筛选和基线评估以及伴随的数据进行评论,以确保受试者符合纳入标准。将通过使用收集的数据来监测其他评估。

[0408] 在睡眠实验室中用视频-多导睡眠图观察到的REM睡眠行为:整夜视频-PSG研究将按照目前的标准进行。视频-PSG将提供有关REM的数量、REM持续时间以及RBD行为的数量和性质的信息。在REM期间的视频数据将按照研究手册中包括的方法集中评论。现将程序简要总结如下。将对视频录像进行评论和分析,以确定RBD的行为特征。一个小组将由3至4名成员组成,并将由在睡眠医学方面经委员会认证的专业神经病学家和视频分析专家组成。视频将由所述小组成员之一进行分析,并由小组进行监督。所有模棱两可的案例将由小组裁决。所有可见运动(无论类型、幅度和持续时间)都将被分析。每一个运动都将根据运动类型、形貌涉及(身体部位的涉及)和相关觉醒的存在进行分类。所有的运动将被分为初级/简单和复杂/主要两种。初级/简单的运动被定义为小的不自主运动或刻板运动。复杂/主要运动被定义为显示复杂动作并同时涉及较多肌肉群的运动、或暴力运动。还分析了发声(谈话、哭泣、笑、叫喊、咒骂);将针对复杂/主要行为和发声评估表观情绪状态(阳性,例如,当受试者笑时;阴性,例如,当受试者尖叫或哭泣时;中性)。RBD行为被定义为具有目的成分的运动行为和/或发声,看似表现受试者的心理状态。舒适动作、颈部肌阵挛、呼吸噪声和与觉醒有关的事件将被排除在外。RBD行为的频率将缩放到时间函数,以计算每10分钟REM睡眠的RBD行为数量。严重RBD行为将基于观察者评分。具体来说,每个行为将分别分为三个严重性类别之一:轻度、中度或重度。RBD行为频率和严重性两者的综合测量将基于每个RBD行为的严重性的权重来推导,轻度RBD行为接受权重为1,中度RBD行为接受权重为2,严重RBD行为接受权重为3。然后将综合值计算为所有行为的产物的总和,并缩放至时间函数以计算每10分钟REM睡眠的经严重性权重的RBD行为。对于REM睡眠行为变化的临床医生整体印象:对于RBD变化的临床医生整体印象(CGIC-RBD)是整体评价的顺序量表,其评估与治疗开始相关的RBD总体状态的变化。所述量表只有一个项目,其通过调查员用从1到7的7分量表来测量RBD的总体状态的整体变化(改善或恶化),其中1=非常好,7=非常糟糕。将根据表8中描述的时间和事件安排来评估CGIC-RBD。

[0409] RBD相关的伤害:对受试者或床伴的RBD相关伤害将在由床伴或护理者完成的每日RBD日记上获取,在需要时由受试者提供信息。对受试者或床伴的伤害的数量将被记录下来。

[0410] 戏剧性梦:戏剧性梦(可怕、非常不愉快、和/或涉及攻击或追逐场景)及其内容将在由床伴或护理者完成的每日RBD日记上获取,在需要时由受试者提供信息。戏剧性梦的数量将被记录下来。

[0411] 帕金森病结果量表-帕金森病结果睡眠量表(SCOPA)-睡眠是一个经过验证的简短问卷,用于评估患有帕金森病的受试者的夜间睡眠(NS)问题和日间嗜睡度(DS)。大约需要10分钟完成。NS分量表在过去一个月中解决NS问题,并且包括5个项目,其中有4个回答选项。此分量表的满分是15,分数越高反映睡眠问题越严重。另外一个问题是在7分量表上评价整体睡眠质量(范围从非常好的睡眠至非常差的睡眠)。此项目的分数不包括在NS量表的

分数中,而是单独使用作为睡眠质量的整体量度。DS分量表评价在过去一个月中的DS,并且包括6个项目,其中有4个回答选项,范围从0(从不)至3(经常)。满分是18,分数越高反映嗜睡度越严重。

[0412] 针对床伴睡眠质量的视觉模拟评分:将使用VAS评估床伴的睡眠质量,其中VAS的一端(标记为“0”)代表“完全不能入睡”和VAS的另一端(标记为“10”)代表“不间断的睡眠”。床伴会把一个X放在量表上,指示他/她在过去7天内的睡眠状况。床伴被定义为与受试者在同一卧室睡觉的人。

[0413] 视觉幻觉和听觉幻觉:受试者和护理者将共同完成一份每日研究日记,其中他们将记录受试者所经历的视觉和听觉幻觉的频率和严重性。所述日记将在一个限定的时间(即在研究期间首次完成日记时的1小时内)完成。受试者和护理者将注意受试者在一天过程中是否经历任何幻觉,并且将描述幻觉的大致数量及其持续时间、幻觉的质量以及幻觉对受试者和护理者的干扰程度。此每日研究日记将由调查者根据上述的时间和事件安排进行评论。

[0414] 通过多导睡眠图测量的客观睡眠参数:将用PSG测量客观睡眠参数。这些将包括:入睡后觉醒(WASO),觉醒(AR)次数,睡眠效率(SE),睡眠阶段(阶段1非REM[NREM][N1]、阶段2NREM[N2]、阶段3NREM[N3]、和REM)的%和持续时间,到阶段N1、阶段N2、阶段N3、和REM的潜伏期,入睡潜伏期,总睡眠时间(TST),一个或多个REM开始和结束时间,总记录时间-“熄灯”至“开灯”(TRT),阶段W(觉醒)的持续时间,睡眠的周期性腿动指数(PLMSI),睡眠觉醒的周期性腿动指数(PLMSArI),总呼吸暂停低通气指数(AHI),和REMAHI。

[0415] 在用ActiGraph测量的睡眠期间的身体活动:ActiGraphwGT3X-BT将用于客观测量在睡眠期间的身体活动。将指示受试者每天晚上在两个手腕佩戴监测仪,并记录他们的睡眠时间。通过活动监测仪在睡眠时间期间获取的“总计数”将被用作睡眠期间身体活动的量度。

[0416] 安全性和筛选评估:

[0417] 不良事件:调查者或现场工作人员负责检测、记录和报告符合AE或SAE定义的事件。

[0418] 不良事件的定义:

[0419] AE是与使用药物相关联(无论是否认为是药物相关)的任何不利医学事件。因此,AE可以是任何不利和非预期的体征(包括异常的实验室发现或生命体征测量)、症状或与使用医药产品暂时相关联的疾病,其中没有任何关于因果关系的判断。

[0420] 符合AE定义的事件包括:慢性或间歇性预先存在的病症的加重,包括病症的频率和/或强度的增加;在给予调查产品后检测或诊断到新病症,即使其在研究开始之前可能已经存在;怀疑药物相互作用的体征、症状、或临床后遗症;怀疑过量的调查产品或伴随药物的体征、症状、或临床后遗症;临床显著异常发现(实验室测试结果、生命体征、体格检查发现、ECG、放射学检查或其他研究)应记录为AE。“临床显著”发现是影响临床管理(包括另外的访视、监测或转诊,诊断测试或改变治疗),或由调查者认为有临床显著性的那种。临床显著发现可以是以前已经异常,但现在需要另外的行动的测试的变化;当进行医学或外科手术时,应将导致手术的病症记录为AE。

[0421]

[0422] 不符合AE定义的事件包括:

[0423] 除非调查者判断受试者的潜在病症比预期更严重,否则在研究开始时存在或检测到一个或多个预先存在的疾病或病症的预期日常波动或期望进展;未标示为具有临床显著性的异常实验室、ECG或生命体征测量(见上述定义);没有发生不利医学事件的情况(社会和/或便利入院);在不存在其他AE的情况下,服药过量本身不会被报告为AE;在指示恶化的研究过程期间哥伦比亚自杀严重性评定量表(C-SSRS)应由调查者评价临床显著性,并且如果临床显著(例如需要医疗护理或干预的改变),则应该记录相关的AE(如果存在的话)。AE应该是评价为临床显著的主要潜在临床表现,而不是评分本身的变化;不良事件是从签署知情同意书的时间起记录的,包括在单盲安慰剂导入期期间发生的那些事件。治疗紧急不良事件(TEAE)被定义为在第一剂量的调查产品的日期之时或之后发生的事件。严重不良事件的定义:

[0424] 根据调查者或主办者的观点,如果AE导致以下任何一种结果:死亡、危及生命的AE,则认为所述AE是严重的;根据调查者或主办者的观点,如果AE的发生将患者或受试者置于立即死亡风险,则认为所述AE是“危及生命的”。它不包括以更严重的形式发生并且可能已导致死亡的AE。确定AE是否危及生命可以基于调查者或主办者的意见。因此,如果任一方认为它符合危及生命的定义,就必须出于报告目的认为是危及生命的。住院治疗或现有住院时间延长,进行正常生活功能的能力持续或显著丧失或严重破坏,或先天性异常/先天缺陷。基于适当的医学判断,当重要的医学事件可能会危及患者或受试者并可能需要医学或手术干预以防止此定义列出的结果之一时,可以将这些可能不会导致死亡、危及生命、或需要住院治疗的重要的医学事件认为是严重的。此类医学事件的实例包括需要在急诊室或家中进行强化治疗的过敏性支气管痉挛、不会导致住院治疗的血质不调或抽搐、或药物依赖性药物滥用的发展。SAE的定义允许主办者或调查者决定事件是否严重。由于SAE对于识别重大安全性问题至关重要,因此美国食品和药物管理局(FDA)认为考虑调查者和主办者两者的评估是重要的。例如,调查者的观点可以通过实际观察事件来通知,并且主办者可能具有更广泛的关于药物及其效果的知识,以通知其对事件的显著性的评价。如果主办者或调查者认为事件是严重的,则必须认为所述事件是严重的,并由主办者进行评价以用于可能的速报。用于收集不良事件和严重不良事件信息的时间段和频率:AE和SAE的收集将在受试者签署知情同意书的时间开始,并持续到最后一次研究访视/随访电话联系,如时间和事件安排所示(表8)。必须收集和报告在最后一次研究访视/随访电话联系后以及在最后一个剂量的调查产品后30天后由受试者或受试者代表自发报告的、或由调查者或指定人员发现的SAE。所有SAE将在调查者意识到SAE后的24小时内记录并向主办者报告。调查者没有义务在前面的研究受试者中主动寻找AE或SAE。然而,如果调查者在受试者已经退出研究后的任何时间了解到任何SAE(包括死亡),并且他/她认为事件与调查产品或研究参与是合理相关的,则调查者必须及时通知主办者或主办者代表。

[0425] 不良事件的评估:每个AE的严重性将由本研究批准和记录的调查者或指定人员评估,基于以下定义分为轻度、中度或重度:轻度:通常是短暂的并且可能只需要最小的治疗或治疗干预的事件。所述事件总体上不会干扰日常生活的常见活动。中度:通常是通过另外的特定治疗干预缓解的事件。所述事件干扰日常生活的常见活动,引起不适,但不会对受试

者造成显著永久的危害风险。严重：中断日常生活的常见活动或显著影响临床状态、或可能需要强化治疗干预的事件。将使用以下类别评估结果：恢复/解决、未恢复/未解决、恢复/解决后具有遗症、致命或未知。此外，调查者必须确定研究药物的给予与AE/SAE的发生之间的未怀疑或怀疑的关系，如下所定义：未怀疑：意指AE与研究药物的给予没有因果关系或有不密切的因果关系，或其他药物、治疗干预或潜在病症为观察到的事件提供了足够的解释。怀疑：意指研究药物的给予引起AE有合理可能性。“合理可能性”意指有证据表明研究药物与AE之间存在因果关系。应基于目前可用的信息来评估和提供针对每个AE/SAE的因果关系。在可以获得其他信息时，将对因果关系进行重新评估和提供。检测不良事件和严重不良事件的方法：当检测AE和/或SAE时，将小心勿引入偏见。开放式和非主导的口头提问是询问有关AE发生的优选方法。适当的问题包括：“感觉如何？”、“自最后一次访视/联系以来是否有任何(其他)医学问题？”“自最后一次访视/联系以来，是否服用了任何除本研究提供的药以外的新药物？”

[0426] 不良事件和严重不良事件的随访：在初始的AE/SAE报告之后，调查者需要在后续访视/联系时主动跟踪每个受试者。所有的AE和SAE都将被跟踪直到解决、直到病症稳定、直到所述事件有其他解释，或直到受试者失访。

[0427] 体格检查：体格检查将按表8所指示的进行。一项完整的体格检查将至少包括：心血管系统、呼吸系统、胃肠道系统和神经系统的评估。神经学检查将包括：步态、平衡、协调、脑神经、和运动和感觉系统的评估。简言之，症状指导的体格检查将至少包括包括：肺、心血管系统和腹部(肝脏和脾脏)的评估。在筛选和访视5/提前终止时的体格检查将是全面检查；在所有其他的研究访视中，需要进行简短的体格检查。在筛选访视时，任何临床显著发现都将被认为是病史。调查者将评估来自筛选访视的身体和神经系统检查中的任何变化是否反映了AE。

[0428] 生命体征：生命体征将在受试者坐位5分钟后进行测量，并将包括温度、收缩压和舒张压、脉搏率和呼吸速率。在每次访视时也会记录体重，以及在筛选时记录身高。还将在仰卧位和站位测量血压。在仰卧位的血压将在受试者仰卧至少3分钟后进行测量；在站位的血压将在受试者站立至少3分钟后进行测量。这两个结果将在适当的CRF页上报告。调查者将评估任何与位置变化相关联的血压下降的临床显著性。在筛选访视时，任何临床显著发现都将被认为是病史。调查者将评估来自筛选访视的生命体征的任何变化是否反映了AE。

[0429] 心电图：将在研究期间的每个时间点(表8)使用ECG机器(所述机器自动计算心率，并测量RR、PR、QRS、QT、QTcB(使用Bazett方法针对心率进行QT校正)和QTcF(使用Fridericia方法针对心率进行QT校正)间隔)获得相距15分钟的12导联ECG的两个描图，其中受试者处于仰卧位。在现场，调查者或指定合格的医师将对筛选ECG进行针对任何异常值的评价，这些异常应将受试者从本研究排除，或需要进行急性另外的评价或干预。他们还应该对所有后续访视的ECG打印输出进行针对任何新异常值的评价。任何异常值应该包括临床显著性的确定。临床显著ECG发现需要另外的医学评价或治疗。临床显著的异常ECG发现应该在CRF上记录为AE或病史(如果在筛选访视中注意到)。

[0430] 临床安全性实验室评估：所有协议需要的实验室评估，如表3所定义，必须按照研究程序手册和协议时间与事件安排(表8)进行。中心实验室将用于此临床协议。临床显著的异常实验室测试也应该在CRF上记录为AE或病史(如果在筛选期间注意到)。临床显著性意

指证实的异常测试结果对患者管理有影响,包括附加的监测诊断测试或治疗的变化。同样的标准适用于在机构的当地实验室进行的另外的非协议指定的实验室评估,并导致受试者管理的变化(即监测,诊断测试,或治疗的任何改变)。血液学、临床化学、尿分析和其他待测试的筛选实验室参数列于表9。

表9-协议需要的筛选和安全性实验室评估

| 实验室评估 | 参数  |
|-------|---|
| 血液学   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 血小板计数</li> <li>• RBC 计数</li> <li>• 血红蛋白</li> <li>• 血细胞比容</li> </ul> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> <div style="text-align: center;"> <u>RBC 指数</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MCV</li> <li>• MCH</li> </ul> </div> <div style="text-align: center;"> <u>WBC 分类计数</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 嗜中性粒细胞</li> <li>• 淋巴细胞</li> <li>• 单核细胞</li> <li>• 嗜酸性粒细胞</li> <li>• 嗜碱性粒细胞</li> </ul> </div> </div> |
| 临床化学  | <ul style="list-style-type: none"> <li style="width: 33%;">• BUN</li> <li style="width: 33%;">• 钾</li> <li style="width: 33%;">• AST</li> <li style="width: 33%;">• 肌酸酐</li> <li style="width: 33%;">• 钠</li> <li style="width: 33%;">• ALT</li> <li style="width: 33%;">• 葡萄糖</li> <li style="width: 33%;">• 钙</li> <li style="width: 33%;">• 碱性磷酸酶</li> <li style="width: 33%;">• 氯化物</li> <li style="width: 33%;">• 总胆红素和直接胆红素</li> <li style="width: 33%;">• 碳酸氢盐</li> </ul>  |

|         |  |
|---------|--|
|         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 总蛋白</li> <li>• 白蛋白</li> <li>• GGT</li> </ul>  |
| 尿常规     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 比重</li> <li>• pH、葡萄糖、蛋白质、血液和酮（通过浸渍法）</li> <li>显微镜检查（如果血液或蛋白质异常）</li> </ul>  |
| 仅筛选测试   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 尿药和血清酒精筛查</li> <li>• HBsAg</li> <li>• 丙型肝炎抗体</li> <li>• TSH</li> <li>• 维生素 B<sub>12</sub></li> <li>• 梅毒血清学</li> </ul> |
| PK 样品抽取 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 将收集单个稳定状态的血液样品。处理和运输细节概述于实验手册</li> </ul>  |

缩写:ALT=丙氨酸氨基转移酶;AST=天冬氨酸氨基转移酶;BUN=血尿素氮;FSH=促卵泡激素;GGT= $\gamma$  谷氨酰转移酶;HBsAg=乙型肝炎表面抗原;hCG=人绒毛膜促性腺激素;MCH=平均红细胞血红蛋白;MCV=平均红细胞体积;RBC=红细胞;TSH=促甲状腺激素;WBC=白血细胞。

[0431] 在参与研究期间或在给予最后一个剂量的调查产品后的7天内,应该重复所有具有被认为是临床显著异常值的实验室测试,直到这些值恢复至正常或基线、或直到值稳定。如果调查者判断此类数值在一段时间内未恢复正常,则应该识别病因,并通知医疗监测者。

[0432] 自杀倾向评估:将使用哥伦比亚自杀严重性评定量表(C-SSRS)在研究之前和期间评估受试者的自杀倾向。被认为有显著风险的受试者将被排除在本研究之外。C-SSRS是一种简单的措施,目的是通过整合行为和意念两者来评估自杀倾向的严重性和变化。它评估意念的强度(严重性的潜在重要标志),在各自评估的时间表期间具体询问最为严重的意念的频率、持续时间、可控性、妨碍物和原因。自杀行为还将通过询问进一步的问题来评估,以将这些行为分类为实际的、中断的或中止的尝试;以及准备性和非自杀性的自伤行为。C-SSRS将由培训和认证的评定等级者完成,以给予这个量表。指示自杀倾向的存在的C-SSRS评分中的任何变化都应由调查者评价临床显著性,以确定继续的研究资格和适当的临床行动(包括但不限于转诊到精神卫生专业人员)。临床上有意义的自杀意念、自杀行为和完成的自杀应记录为AE。

[0433] 帕金森症的评估:将使用帕金森病统一评分量表(UPDRS)第II部分和第III部分(Fahn 1987)在研究之前和期间评估受试者的帕金森症的体征。UPDRS第II部分包括13个自

我报告的针对日常生活活动 (ADL) 的能力的项目,包括讲话、吞咽、书写、着装、跌倒、流涎、行走和震颤。UPDRS第III部分是14项临床医生评分的运动评价,包括僵硬、手指轻拍、休息时震颤、姿势、腿部敏捷性、运动迟缓。UPDRS第II部分产生0至52(包含端点)的评分范围为,而UPDRS第III部分的评分范围为0至108(包含端点),这两个部分中的分数越高指示残疾度越大。

[0434] 简易精神状态检查:MMSE (Folstein 1975)由11项关于定向、记忆(近期和即时)、专注、语言和实践的测试组成。评分范围为从0到30,评分越低指示认知损害越大。它是基于受试者的表现,并且需要大约5到10分钟的时间给出。

[0435] 蒙特利尔认知评估量表:蒙特利尔认知评估 (MoCA) 量表 (Nasreddine 2005) 的目的是评估不同认知领域:注意力和专注、执行功能、记忆、语言、视觉构造技能、概念思维、计算和定向。Biundo等人和其他正在进行的工作表明,在PD和DLB中,MoCA对检测最早阶段更为敏感,而MMSE在更晚期阶段更敏感,导致欧盟联合项目-神经退行性疾病研究 (Joint Programme-Neurodegenerative Disease Research, JPND) 工作小组对纵向组群的建议:这两项措施都纳入这些患者群体的研究中。给出MoCA的时间约为10分钟。总的可能得分是30分;认为26分或更高得分是正常的。

[0436] 怀孕:本研究将允许绝经后至少连续24个月和经历了手术摘除子宫或摘除两个卵巢的女性受试者。

[0437] 药代动力学评估:将在表8中指示的时间点收集用于血浆奈坦色林和M1代谢物浓度的药代动力学分析的两个血浆样品。将记录每个血液样品收集的实际日期和时间、以及在药代动力学取样当天的研究治疗的剂量的日期和时间。对于访视5时的药代动力学样品,还将记录研究治疗的以前剂量的日期和时间。

[0438] 统计考虑与数据分析:

[0439] 假设:对于主要功效端点分析,基于在睡眠实验室进行的视频评估,待测试的零假设是每10分钟REM睡眠中RBD行为(简单和主要的运动和发声)的频率从基线(在单盲安慰剂导入期的最后一天的整夜睡眠研究)到治疗结束(治疗的最后一天的整夜睡眠研究)的变化幅度对于奈坦色林和安慰剂治疗组来说在统计学上将是相当的。

[0440] 对于次要功效端点分析,将测试以下零假设:基于在睡眠实验室进行的视频评估,从基线到治疗结束期间被评定为严重RBD行为的比例对于奈坦色林和安慰剂治疗组来说在统计学上将是相当的。基于在睡眠实验室进行的视频评估,从基线到治疗结束期间RBD行为的严重性和频率两者的综合值的变化幅度对于奈坦色林和安慰剂治疗组来说在统计学上将是相当的。基于来自每日研究日记的自我或护理者的报告,从基线到治疗结束期间每周对受试者或床伴有伤害行为的夜晚的数量变化幅度对于奈坦色林和安慰剂治疗组来说在统计学上将是相当的。基于来自每日研究日记的自我或护理者的报告,从基线到治疗结束期间每周有戏剧性梦的夜晚数量变化幅度对于奈坦色林和安慰剂治疗组来说在统计学上将是相当的。基于SCOPA-夜间分量表总分,从基线到治疗结束期间夜间睡眠质量的变化幅度对于奈坦色林和安慰剂治疗组来说在统计学上将是相当的。基于SCOPA-日间分量表总分,从基线到治疗结束期间日间嗜睡度的变化幅度对于奈坦色林和安慰剂治疗组来说在统计学上将是相当的。基于床伴完成的VAS,从基线到治疗结束期间床伴睡眠质量的变化幅度对于奈坦色林和安慰剂治疗组来说在统计学上将是相当的。基于在治疗结束时给出的

CGIC-RBD, 临床医生判断RBD行为的整体变化对于奈坦色林和安慰剂治疗组来说在统计学上将是相当的。客观睡眠参数的变化的幅度(客观睡眠参数包括WASO; 觉醒次数; 睡眠效率; 总睡眠时间[TST]的持续时间; 在阶段1NREM[N1]、阶段2NREM[N2]、阶段3NREM[N3]、和REM中睡眠时间的持续时间和比例; 入睡潜伏期; 到阶段N1、阶段N2、阶段N3、和REM的潜伏期; 觉醒的持续时间[阶段W]; 睡眠的周期性腿动指数[PLMSI]; 睡眠觉醒的周期性腿动指数[PLMSArI]; 总呼吸暂停低通气指数[AHI]; 和REM AHI.), 基于来自PSG的评估, 从基线到治疗结束, 对于奈坦色林和安慰剂治疗组来说在统计学上将是相当的。基于在研究期间佩戴的ActiGraph wGT3X-BT活动监测仪的总计数评估, 从基线到治疗结束期间在睡眠时间内夜间身体活动的变化幅度对于奈坦色林和安慰剂治疗组来说在统计学上将是相当的。基于来自每日研究日记的自我和护理者的报告, 从基线到治疗结束期间总的VH的每日持续时间的变化幅度对于奈坦色林和安慰剂治疗组来说在统计学上将是相当的。基于来自每日研究日记的自我或护理者的报告, 从基线到治疗结束期间总的AH的每日持续时间的变化幅度对于奈坦色林和安慰剂治疗组来说在统计学上将是相当的。

[0441] 对于安全性端点分析, 将测试以下零假设: 基于UPDRS第II部分, 从基线到治疗结束, 受试者报告的从事ADL的能力的变化对于奈坦色林和安慰剂治疗组来说在统计学上将是相当的。基于UPDRS第III部分, 从基线到治疗结束期间临床医生报告的锥体外系体征的变化对于奈坦色林和安慰剂治疗组来说在统计学上将是相当的。从基线到治疗结束期间MMSE分数的变化幅度对于奈坦色林和安慰剂治疗组来说在统计学上将是相当的。从基线到治疗结束期间MoCA分数的变化幅度对于奈坦色林和安慰剂治疗组来说在统计学上将是相当的。

[0442] 样品量的考虑: 感兴趣的主要比较是比较在四周的治疗期后, 在奈坦色林和安慰剂组之间, 患有LBD的患者中特征性RBD行为的夜间频率的变化。52名受试者(每个治疗组26名受试者)的样本大小将提供0.80的系数(1-β), 以检测在RBD行为的夜间频率(通过在睡眠实验室进行的视频评估所测量)中从基线到治疗结束的变化中的0.8单位治疗组差异, 假设SD为1单位(使用具有单个两水平组间固定效应和两个协变量的协方差分析(ANCOVA)模型)以及I型误差的显著性水平(α)为0.05。

[0443] 分析群体: 功效分析群体将由全部随机化的受试者(这些受试者已服用至少一个剂量的调查产品和具有至少一个基线后功效评估)组成。这将是用于功效分析的主要群体。用于安全性分析的主要群体将是安全性群体, 其将由所有被随机化的和服用至少一个剂量的调查产品的受试者组成。

[0444] 分析计划的关键要素: 本研究的主要目的是评价奈坦色林在四周治疗后在减少特征性RBD行为的夜间频率中的功效和安全性。将呈现本研究过程的所有功效和安全性措施的描述性统计。连续数据将通过均值、SD、标准误差(SE)、中位数、四分位数范围(IQR)、最大观察值、最小观察值和受试者数量进行总结。分类数据将通过频率计数和比例来总结。列表将按受试者、时期和时间的顺序排序。将通过治疗和时间来呈现总结。版本9.2或更高版本的SAS系统将用于分析数据以及生成表、图和列表。在统计分析计划中将提供进一步的待进行的分析细节。按照当前的CDISC指南, 将使用版本SAS9.2或更高版本构建分析数据集。将使用末次观察推进法(LOCF)插补缺失的数据。在统计分析计划(SAP)中将记录插补的细节和所需的任何变化或改进。根据缺失值的范围, 使用不同的插补方法, 可以对分析结果的敏

感性进行进一步的调查。

[0445] 功效分析:将按时期和整体上,按照治疗和评估时间来总结和列出功效数据。对于跨两个时间点(即,基线和治疗结束)中感兴趣的功效端点变化的治疗比较,将使用单变量ANCOVA模型(包括治疗组作为固定效应,以及将功效端点的基线值和褪黑激素/氯硝西泮的背景治疗两者作为协变量)来估计在从基线到治疗访视结束的值变化中的组间差异的统计学显著性。将从这些模型对以下功效端点估计从基线到治疗结束的值变化的最小二乘平均值和标准误差、治疗组之间的均数差的最小二乘平均差的大小和95%CI、以及治疗的固定效应的检验的p-值:基于在睡眠实验室进行的视频评估,在基线和治疗结束时,每10分钟REM睡眠的RBD行为频率的变化;基于在睡眠实验室进行的视频评估,在基线和治疗结束时,RBD行为的频率和严重性的综合值的变化;基于来自研究每日日记的自我或护理者的报告,在单盲安慰剂导入期的最后7天和双盲治疗期的最后7天中具有一种或多种伤害行为的夜晚的平均数量的变化;基于来自研究每日日记的自我或护理者的报告,在单盲安慰剂导入期的最后7天和双盲治疗期的最后7天中具有一种或多种戏剧性梦的夜晚的平均数量的变化;基于SCOPA-夜间分量表总分,在基线和治疗结束时,夜间睡眠质量的变化;基于SCOPA-日间分量表总分,在基线和治疗结束时,日间嗜睡度的变化;基于通过床伴完成的VAS,在基线和在治疗结束时,床伴的睡眠质量的变化;基于给出的CGIC-RBD,在基线和治疗结束时,临床医生对RBD行为的整体变化的判断的变化;基于在睡眠实验室进行的PSG,在基线和治疗结束时,WASO的持续时间(以分钟计)的变化;基于在睡眠实验室进行的PSG,在基线和治疗结束时,觉醒次数的变化;基于在睡眠实验室进行的PSG,在基线和治疗结束时,睡眠效率的变化;基于在睡眠实验室进行的PSG,在基线和治疗结束时,TST的持续时间(以分钟计)的变化;基于在睡眠实验室进行的PSG,在基线和治疗结束时,在睡眠阶段1中的睡眠时间的持续时间(以分钟计)的变化;基于在睡眠实验室进行的PSG,在基线和治疗结束时,在睡眠阶段N1中的睡眠时间的比例的变化;基于在睡眠实验室进行的PSG,在基线和治疗结束时,在睡眠阶段N2中的睡眠时间的持续时间(以分钟计)的变化;基于在睡眠实验室进行的PSG,在基线和治疗结束时,在睡眠阶段N2中的睡眠时间的比例的变化;基于在睡眠实验室进行的PSG,在基线和治疗结束时,在睡眠阶段N3中的睡眠时间的持续时间(以分钟计)的变化;基于在睡眠实验室进行的PSG,在基线和治疗结束时,在睡眠阶段3中的睡眠时间的比例的变化;基于在睡眠实验室进行的PSG,在基线和治疗结束时,在REM睡眠中的睡眠时间的持续时间(以分钟计)的变化;基于在睡眠实验室进行的PSG,在基线和治疗结束时,在REM睡眠中的睡眠时间的比例的变化;基于在睡眠实验室进行的PSG,在基线和治疗结束时,达到睡眠阶段N1的潜伏期(以分钟计)的变化;基于在睡眠实验室进行的PSG,在基线和治疗结束时,达到睡眠阶段N2的潜伏期(以分钟计)的变化;基于在睡眠实验室进行的PSG,在基线和治疗结束时,达到睡眠阶段N3的潜伏期(以分钟计)的变化;基于在睡眠实验室进行的PSG,在基线和治疗结束时,达到REM睡眠的潜伏期(以分钟计)的变化;基于在睡眠实验室进行的PSG,在基线和治疗结束时,觉醒(阶段W)的持续时间(以分钟计)的变化;基于在睡眠实验室进行的PSG,在基线和治疗结束时,PLMSI的变化;基于在睡眠实验室进行的PSG,在基线和治疗结束时,PLMSArI的变化;基于在睡眠实验室进行的PSG,在基线和治疗结束时,总AHI的变化;基于在睡眠实验室进行的PSG,在基线和治疗结束时,REM AHI的变化;基于来自在睡眠实验室的ActiGraph wGT3X-BT活动监测仪的评估,在基线和治疗结束时,在睡眠期间身体活动的

总计数变化;基于来自在受控制的睡眠环境中佩戴的ActiGraph wGT3X-BT活动监测仪的评估,在单盲安慰剂导入期的最后7天和双盲治疗期的最后7天中身体活动的平均总计数变化;基于由受试者和护理者共同完成的研究每日日记,在基线和治疗结束时,总的VH的每日持续时间(以分钟计)的变化;基于由受试者和护理者共同完成的研究每日日记,在基线和治疗结束时,总的AH的每日持续时间(以分钟计)的变化。对于RBD行为的严重性的变化的治疗比较,将使用广义估计方程式(GEE,包括治疗组、访视、和治疗组和访视之间的相互作用作为固定效应,以及将褪黑激素/氯硝西洋的背景治疗作为协变量)来估计在从基线到治疗访视结束时严重RBD行为比例的变化中的组间差异的统计学显著性。将估计关于对严重RBD行为比例的固定效应的检验的参数系数和p-值。对多于两个时间点(即,所述试验的每周)的感兴趣的功效端点的变化的治疗比较,将使用重复测量混合效应模型(包括治疗作为受试者之间的固定效应、周作为重复测量固定效应、治疗和周之间的相互作用作为固定效应、受试者作为随机效应、以及将褪黑激素/氯硝西洋的背景治疗作为协变量)来估计整个试验期间的组间差异的统计学显著性。包括治疗组作为固定效应,以及将功效端点的基线值和褪黑激素/氯硝西洋的背景治疗两者作为协变量的模型。从这些模型针对以下功效端点估计每周每个治疗组的值的最小二乘平均值和标准误差、固定效应的多类题检验的p值、每周治疗组之间的均数差的最小二乘平均差的大小和95%CI、以及跨治疗组和周的成对比较的事后检验的p-值(针对多重性进行调整):基于来自RBD每日日记的自我或护理者的报告,每周具有一种或多种伤害行为的夜晚的数量;基于来自RBD每日日记的自我或护理者的报告,每周具有一种或多种戏剧性梦的夜晚的数量;基于来自在受控制的家中环境中佩戴的ActiGraphwGT3X-BT活动监测仪的评估,身体活动的总计数。

[0446] 安全性分析:安全性分析将基于安全性群体。将通过总结和分析AE、实验室分析物、生命体征、ECG参数、体格检查发现和伴随药物来评估安全性。

[0447] 不良事件:将使用“药事管理医学词典(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)”通过身体系统和优选的(编码的)术语来编码和分类AE逐字文本。基于接受的最后一次剂量将AE分配至治疗。所有AE都会被列出。AE、药物相关的AE、SAE、导致调查产品的停止的AE将由治疗组总结。将分别针对单盲导入期和双盲治疗期总结AE。临床实验室测试:将为安全群体中的受试者提供临床实验室数据的总结。不会提供推理统计。将通过每个定量实验室值的计划的标称时间和治疗对定量值和定量值从基线的变化进行总结。将提供所有实验室结果和参考范围的列表。对于同一时间点的多个实验室评估,将使用最差的值来进行数据总结。落在参考范围之外的实验室值将被标记为H=高或L=低。可以提供实验室移动表,以将基线显示到最差的后值。不符合实验室异常值的实验室值将在移动表中被分配为N=正常。

[0448] 生命体征、心电图、体格检查发现和其他安全性评价:对每个研究访视和治疗组的病史、生命体征、体重和ECG参数的描述性总结将分别呈现。临床上显著异常的形态学ECG结果将通过研究访视来总结。异常体格检查发现将被总结为包括经历每种治疗紧急异常体格检查发现的受试者的数量和百分比。这些数据将由治疗组进行总结。

[0449] 自杀意念和行为(C-SSRS):将分别针对每个研究访视和治疗组提出C-SSRS上的评分的描述性总结。分数将由三个组成值组成:自杀意念、自杀行为和自杀意念或行为。每个值是二进制的:对意念项目(项目1-5)中的一个或多个回答‘是’的受试者将被归类为具有

自杀意念;对行为项目(项目6-10)中的一个或多个回答‘是’的受试者将被归类为具有自杀意念;以及对项目(项目1-10)组中的一个或多个回答‘是’的受试者将被归类为具有自杀意念或行为。

[0450] 帕金森症(UPDRS II和III):UPDRS II、UPDRS III、和UPDRS II和III的综合的描述性分数总结将分别针对每个研究访视和治疗组提出。对于UPDRS II、UPDRS III、和UPDRS II和III综合评分的变化的治疗比较,将使用单变量ANCOVA模型(包括治疗组作为固定效应,以及将UPDRS评分的基线值和褪黑激素/氯硝西洋的背景治疗两者作为协变量)来估计在从基线到治疗访视结束时值变化中的治疗组差异的统计学显著性。将从这些模型针对这三种测量的每一种来估计从基线到治疗结束的值变化的最小二乘平均值和标准误差、治疗组之间的均数差的最小二乘平均差的大小和95%CI、以及治疗的固定效应检验的p-值。对于每个治疗组,从基线到治疗结束的UPDRS II和III的综合评分的变化均值将与五个点的最小临床重要变化的确定阈值进行比较(Cummings2014)。此外,将使用费希尔精确检验来计算和比较从基线到治疗结束(至少5个点),UPDRS II和III综合评分增加的每个治疗组中的受试者的比例。

[0451] MMSE:将分别针对每个研究访视和治疗组提出MMSE评分的描述性总结。对于MMSE评分的变化的治疗比较,将使用单变量ANCOVA模型(包括治疗组作为固定效应,以及将MMSE评分的基线值和褪黑激素/氯硝西洋的背景治疗两者作为协变量)来估计在从基线到治疗访视结束的值变化中的治疗组差异的统计学显著性。将从这个模型估计从基线到治疗结束的值变化的最小二乘平均值和标准误差、治疗组之间的均数差的最小二乘平均差的大小和95%CI、以及治疗的固定效应检验的p-值。

[0452] MOCA:将分别针对每个研究访视和治疗组提出MOCA评分的描述性总结。对于MOCA评分变化的治疗比较,将使用单变量ANCOVA模型(包括治疗组作为固定效应,以及将MOCA评分的基线值和褪黑激素/氯硝西洋的背景治疗两者作为协变量)来估计在从基线到治疗访视结束的值变化中的治疗组差异的统计学显著性。将从这个模型估计从基线到治疗结束的值变化的最小二乘平均值和标准误差、治疗组之间的均数差的最小二乘平均差的大小和95%CI、以及治疗的固定效应检验的p-值。

[0453] 药代动力学/药效学(PK/PD)分析:通过访视将列出和总结血浆奈坦色林和M1代谢物浓度。探索性PK/PD分析将包括在访视5(第29天)收集的血浆奈坦色林和M1浓度相对于从基线到治疗结束(主要功效端点)的RBD行为夜间频率变化的散点图。其他分析(如果有)将在SAP中指定。

[0454]

[0455] 其他分析:数据的另外的分析可以在认为适当的情况下进行,并且将在SAP中详细描述。在本研究完成后,SAP中未指定的数据的进一步分析可作为事后分析开始进行。所有研究评估的结果将包括在研究报告的附录中。

[0456] 实例3-睡眠实验室和基于家庭的睡眠监测研究中的双盲视频-PSG

[0457] 图2显示了研究设计。本研究将涉及在基线(安慰剂导入期结束)和双盲治疗期结束时在睡眠实验室中的视频-PSG。在研究期间每晚进行基于家庭的睡眠监测(音频/视频记录);由专家小组集中读取。

[0458] 端点包括:睡眠实验室中的视频记录中观察到的特征性RBD行为的变化;在基于家

庭的视频记录中观察到的特征性RBD行为的变化。

[0459] 视频分析方法

[0460] 主要结果测量:复杂场景行为和发声的夜间发生的变化。这些定义为:

[0461] 复杂场景行为:这些运动通常持续时间较长。在观察视频时,可以看到明显的表演梦或明显是故意/有终极目的的行为。

[0462] 发声:这些将根据发声类型细分。

[0463] 获取的其他数据:

[0464] 肌阵挛样运动:非常简短的肌肉抽搐样运动,没有可识别的明显是故意/有终极目的的运动。

[0465] 其他简单的运动事件:头部或肢体小的偏移,没有明确的肌肉抽搐样或抽动样外观。

[0466] 纳入标准:基于DSM-5标准诊断为同时患有DLB和RBD;在筛选和在安慰剂导入期结束时受试者必须每周经历>4晚的RBD行为,并且受试者必须在安慰剂导入期结束时在睡眠实验室的视频-PSG中具有至少6次RBD行为(通过以前描述的方法进行评估);简易精神状态检查分数 $\geq 18$ ;允许患有轻度阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)或有最佳控制的OSA的受试者;允许稳定的褪黑激素和低剂量氯硝西泮( $\leq 1\text{mg}/\text{天}$ );抗帕金森病药、乙酰胆碱酯酶抑制剂、或美金刚必须在筛选前处于稳定持续至少4周。

[0467] 排除标准:受试者的RBD行为被另外的医学病症(例如,未治疗的或次佳治疗的阻塞性睡眠呼吸暂停[OSA])、精神病学障碍(例如,其他非REM异睡症、多系统萎缩症)、或物质滥用(例如酗酒)更好地解释;受试者有重大脑血管事件病史;受试者目前使用镇静催眠药物(不是稳定的低剂量氯硝西泮和/或褪黑激素);受试者患有药物诱发的RBD或接受可以诱发RBD行为的文拉法辛和/或胺碘酮;受试者目前使用抗癫痫药物或有癫痫病史。

虽然本发明已经参照其某些优选实施例进行了相当详细的描述,但其他形式也是可能的。因此,所附权利要求书中的精神和范围不应仅限于本说明书中所包含的描述和优选版本。

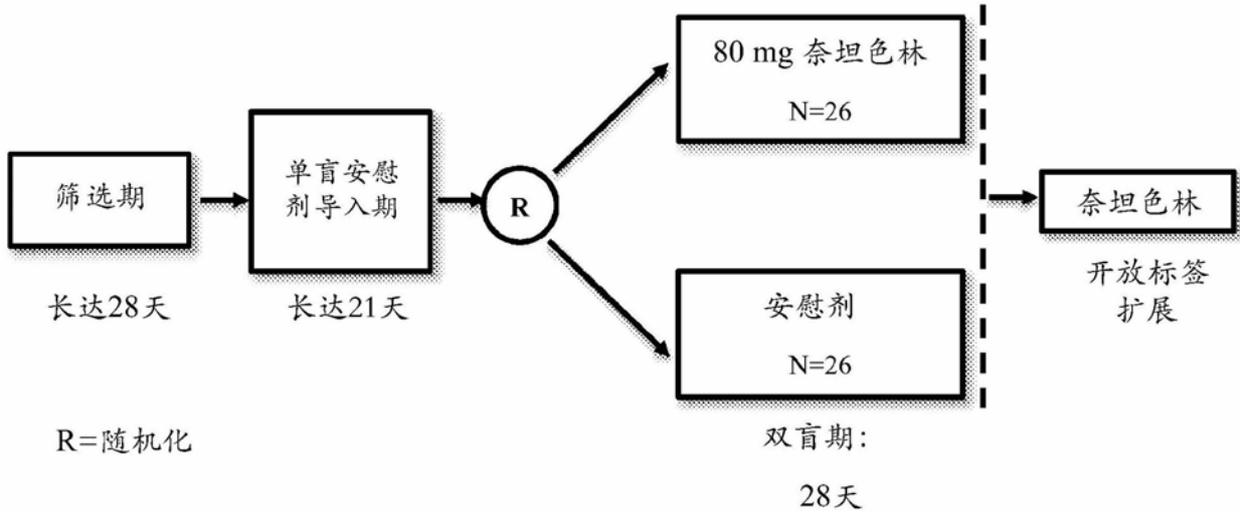


图1

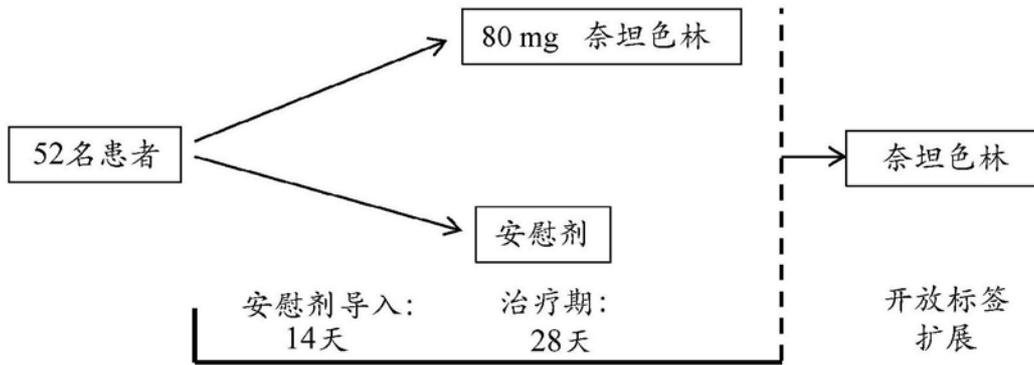


图2