



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118510757 A

(43) 申请公布日 2024. 08. 16

(21) 申请号 202280084319.X

(22) 申请日 2022.12.19

(30) 优先权数据

63/292,482 2021.12.22 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.06.19

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/053308 2022.12.19

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/121992 EN 2023.06.29

(71) 申请人 伊卡根有限责任公司

地址 美国

申请人 豪夫迈·罗氏有限公司

(72) 发明人 西尔万·勒布雷顿 亚伦·格拉赫

罗杰·刘易斯·雷东多佩纳

罗杰·大卫·诺克罗斯 马妮娜

李荣华 大卫·莫雷

阿尼尔·奈尔 英格丽德·梅钦

阿莱娜·萨法罗娃

马丁·斯莫西纳

丹尼尔·马多克斯

克里斯托弗·约翰·格雷厄姆

卡蒂格扬·纳加拉詹

马克·查普曼

尼古拉斯·加雷斯·莫尔斯·戴维

斯

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任

公司 11021

专利代理师 柳春琦 李新红

(51) Int.Cl.

C07D 213/57 (2006.01)

C07D 213/61 (2006.01)

C07D 239/34 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 407/04 (2006.01)

C07D 407/12 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

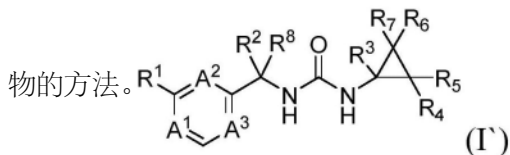
权利要求书11页 说明书146页

(54) 发明名称

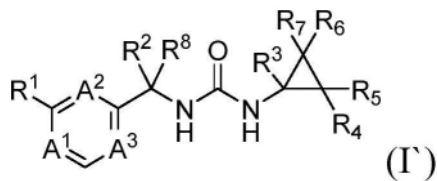
环丙基化合物

(57) 摘要

本发明提供了具有通式(I')的新杂环化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷和R⁸如本文所定义;包括所述化合物的组合物;制造所述化合物的方法;以及使用所述化合物



1. 一种式 (I') 化合物或其溶剂化物或药用盐:



其中

A¹ 为 N 或 CH;

A² 为 N 或 CH;

A³ 为 N 或 CH; 条件是 A¹、A² 或 A³ 中的至少一者为 N;

R¹ 选自氰基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤素、5 元杂芳基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、3 元至 6 元环烷基 C₀₋₆ 烷氧基、4 元至 6 元杂环烷基、4 元至 6 元杂环烷基 C₀₋₆ 烷氧基和苯氧基, 其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C₁₋₆ 烷基和卤代 C₁₋₆ 烷氧基的取代基取代; 并且其中卤代 C₁₋₆ 烷氧基任选地经 C₁₋₆ 烷氧基取代;

R² 选自 H、D 和 C₁₋₆ 烷基;

R³ 为 H 或 C₁₋₆ 烷基;

R⁴ 为 H 或卤素;

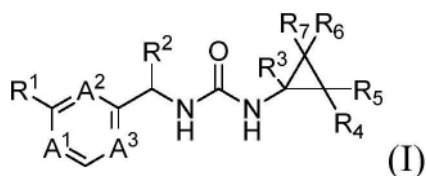
R⁵ 为 H 或卤素;

R⁶ 选自苯基、饱和单环 3 元至 6 元环烷基、C₁₋₆ 烷基、4 元至 6 元杂环烷基和卤代 C₁₋₆ 烷基, 其中苯基、环烷基或杂环烷基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C₁₋₆ 烷基和卤代 C₁₋₆ 烷氧基的取代基取代; 并且

R⁷ 选自 H、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基和卤素; 并且

R⁸ 选自 H、D 和 C₁₋₆ 烷基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其溶剂化物或药用盐, 其中所述化合物具有式 (I):



其中

A¹ 为 N 或 CH;

A² 为 N 或 CH;

A³ 为 N 或 CH; 条件是 A¹、A² 或 A³ 中的至少一者为 N;

R¹ 选自氰基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤素、5 元杂芳基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、3 元至 6 元环烷基 C₀₋₆ 烷氧基、4 元至 6 元杂环烷基、4 元至 6 元杂环烷基 C₀₋₆ 烷氧基和苯氧基, 其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C₁₋₆ 烷基和卤代 C₁₋₆ 烷氧基的取代基取代;

R² 为 H 或 C₁₋₆ 烷基;

R³ 选自 H 或 C₁₋₆ 烷基;

R⁴ 为 H 或卤素;

R^5 为H或卤素；

R^6 选自苯基、饱和单环3元至6元环烷基、 C_{1-6} 烷基、4元至6元杂环烷基和卤代 C_{1-6} 烷基，其中苯基、环烷基或杂环烷基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代；并且

R^7 选自H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和卤素。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物，其中 (i) 仅 A^1 为N；(ii) 仅 A^2 为N；(iii) 仅 A^3 为N；(iv) A^1 和 A^2 两者均为N，或 (v) A^1 和 A^3 两者均为N。

4. 根据权利要求3所述的化合物，其中 (i) 仅 A^1 为N，或 (v) A^1 和 A^3 两者均为N。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的化合物，其中 R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元环烷基 C_{0-6} 氧基和4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的化合物，其中 R^1 为选自吡唑基、咪唑基、噁唑基和噻唑基的未经取代的5元杂芳基。

7. 根据权利要求5所述的化合物，其中 R^1 为：(i) 选自 CHF_2O- 、 CFH_2O- 、 CF_3O- 、 CHF_2CH_2O- 、 FCH_2CFHCH_2O- 和 CF_3CH_2O- 的卤代 C_{1-6} 烷氧基，其任选地经 C_{1-6} 烷氧基取代，或 (ii) 选自 CF_3- 、 CHF_2- 、 CH_3CF_2- 和 CFH_2- 的卤代 C_{1-6} 烷基。

8. 根据权利要求7所述的化合物，其中 R^1 为 CHF_2O- 或 CF_3CH_2O- 。

9. 根据权利要求1至8中任一项所述的化合物，其中 R^2 为H或D。

10. 根据权利要求1至9中任一项所述的化合物，其中 R^3 为H。

11. 根据权利要求1至10中任一项所述的化合物，其中 R^4 和 R^5 中的两者均为H。

12. 根据权利要求1至10中任一项所述的化合物，其中 (i) R^4 和 R^5 中的一者为H，而另一者为卤素；或 (ii) R^4 和 R^5 中的两者均为卤素。

13. 根据权利要求12所述的化合物，其中 R^4 和 R^5 中的两者均为卤素。

14. 根据权利要求12或13所述的化合物，其中每个卤素均为F-。

15. 根据权利要求1至14中任一项所述的化合物，其中 R^6 选自卤代 C_{1-6} 烷基、苯基和 C_{3-6} 饱和单环环烷基，所述苯基和 C_{3-6} 饱和单环环烷基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代。

16. 根据权利要求15所述的化合物，其中 R^6 为卤代 C_{1-6} 烷基，其选自 $(CH_3)_2FC-$ 、 CF_3CH_2- 、 CH_3CF_2- 、 CF_3- 、 CH_2F- 和 CHF_2- 。

17. 根据权利要求16所述的化合物，其中 R^6 为 CF_3- 。

18. 根据权利要求15所述的化合物，其中 R^6 为未经取代的苯基或未经取代的 C_{3-6} 饱和单环环烷基。

19. 根据权利要求18所述的化合物，其中 R^6 为未经取代的苯基。

20. 根据权利要求18所述的化合物，其中 R^6 为未经取代的环己烷基。

21. 根据权利要求1至20中任一项所述的化合物，其中 R^7 为H。

22. 根据权利要求1至21中任一项所述的化合物，其中 R^8 为D。

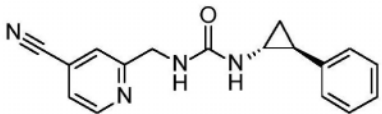
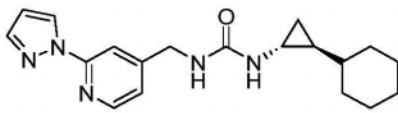
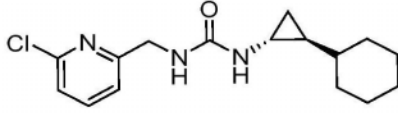
23. 根据权利要求1至21中任一项所述的化合物，其中 A^1 为N， A^2 为CH， A^3 为CH， R^1 为卤代 C_{1-6} 烷氧基， R^2 为H， R^3 为H， R^4 和 R^5 两者均为H， R^6 选自卤代 C_{1-6} 烷基、未经取代的苯基和未经取代的 C_{3-6} 饱和单环环烷基， R^7 为H，并且 R^8 为H。

24. 根据权利要求1至21中任一项所述的化合物,其中A¹为N,A²为CH,A³为CH,R¹为卤代C₁₋₆烷氧基,R²为D,R³为H,R⁴和R⁵两者均为H,R⁶选自卤代C₁₋₆烷基、未经取代的苯基和未经取代的C₃₋₆饱和单环环烷基,R⁷为H,并且R⁸为D。

25. 根据权利要求23所述的化合物,其中A¹为N,A²为CH,A³为CH,R¹为卤代C₁₋₆烷氧基,R²为H,R³为H,R⁴和R⁵两者均为H,R⁶为卤代C₁₋₆烷基,R⁷为H,并且R⁸为H。

26. 根据权利要求24所述的化合物,其中A¹为N,A²为CH,A³为CH,R¹为卤代C₁₋₆烷氧基,R²为D,R³为H,R⁴和R⁵两者均为H,R⁶为卤代C₁₋₆烷基,R⁷为H,并且R⁸为D。

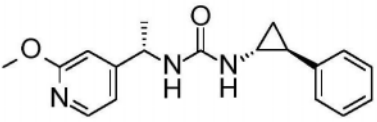
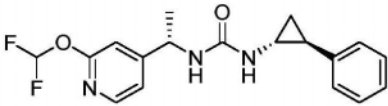
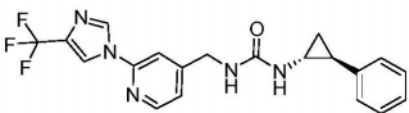
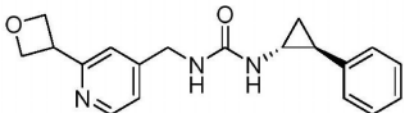
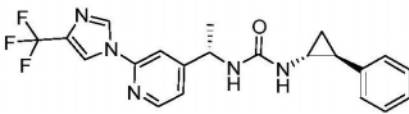
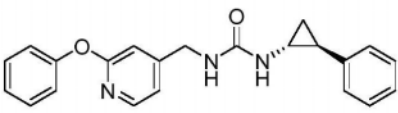
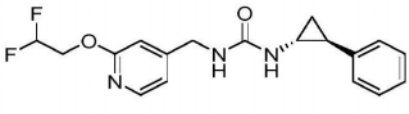
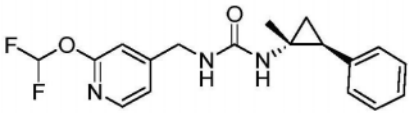
27. 根据权利要求1至26中任一项所述的化合物,其选自由以下项组成的组:

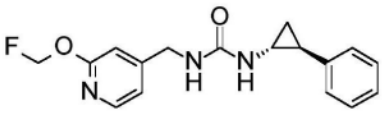
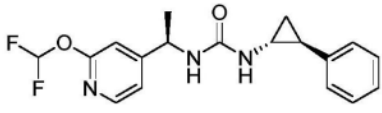
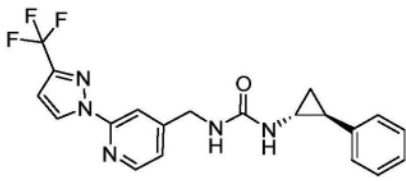
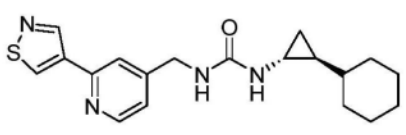
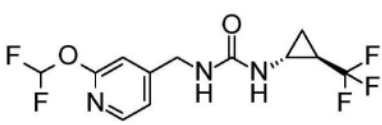
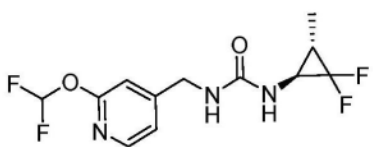
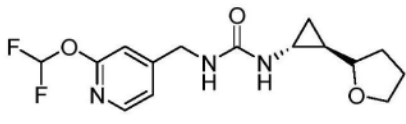
实例	名称	结构
1	1-[(4- 氰基吡啶-2-基) 甲基]-3-[(1R,2S)-2- 苯基环丙基]脲	
2	1-[外消旋 -(1R,2S)-2-环己基环丙基]-3-[(2-吡唑-1-基吡啶-4-基) 甲基]脲	
3	1-[(6- 氯吡啶-2-基) 甲基]-3-[外消旋 -(1R,2S)-2-环己基环丙基]脲	

4	1-[(2-丙烷-2-基嘧啶-4-基)甲基]-3-[外消旋-(1R,2S)-2-环己基环丙基]脲	
5	1-[(2-甲氧基吡啶-4-基)甲基]-3-[外消旋-(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲	
6	1-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]-3-[(2-丙烷-2-基氧基吡啶-4-基)甲基]脲	
7	1-[[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲	
8	1-[(2-氰基吡啶-4-基)甲基]-3-[外消旋-(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲	
9	1-[(2-甲氧基吡啶-4-基)甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲	
10	1-[(2-氰基吡啶-4-基)甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲	
11	1-(2-环己基环丙基)-3-[(2-咪唑-1-基吡啶-4-基)甲基]脲	
12	1-[(2-吡唑-1-基吡啶-4-基)甲基]-3-[外消旋-(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲	

13	1-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]-3-[(2-吡啶-1-基吡啶-4-基)甲基]脲	
14	1-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]-3-[[2-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-4-基]甲基]脲	
15	1-[(1S,2R)-2-环己基环丙基]-3-[(2-咪唑-1-基吡啶-4-基)甲基]脲	
16	1-[[2-(氧杂环丁烷-3-基氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲	
17	1-[(2-氯吡啶-4-基)甲基]-3-[外消旋-(1R,2S)-2-环己基环丙基]脲	
18	1-[(6-氰基吡啶-2-基)甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲	
19	1-[(2-氯吡啶-4-基)甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲	
20	1-[[2-(氧杂环己烷-4-基氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲	

21	1-[[2-(二氟甲基)吡啶-4-基]甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲	
22	1-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]-3-[[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基]脲	
23	1-[[2-(1,3-噁唑-5-基)吡啶-4-基]甲基]-3-[外消旋-(1R,2S)-2-环己基环丙基]脲	
24	1-[外消旋-(1R,2S)-2-环己基环丙基]-3-[[2-[4-(三氟甲基)咪唑-1-基]吡啶-4-基]甲基]脲	
25	1-[(2-环丁基氧基吡啶-4-基)甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲	
26	1-[[2-(1,1-二氟乙基)吡啶-4-基]甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲	
27	1-[(2-咪唑-1-基吡啶-4-基)甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲	
28	1-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]-3-[[2-(三氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]脲	

29	1-[(1S)-1-(2-甲氧基吡啶-4-基)乙基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲	
30	1-((S)-1-(2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基)乙基)-3-((1R,2S)-2-苯基环丙基)脲	
31	1-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]-3-[[2-[4-(三氟甲基)咪唑-1-基]吡啶-4-基]甲基]脲	
32	1-[[2-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-4-基]甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲	
33	1-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]-3-[(1S)-1-[2-[4-(三氟甲基)咪唑-1-基]吡啶-4-基]乙基]脲	
34	1-[(2-苯氧基吡啶-4-基)甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲	
35	1-[[2-(2,2-二氟乙氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲	
36	1-[[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[外消旋-(1R,2S)-1-甲基-2-苯基环丙基]脲	

37	1-[[2-(氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲	
38	1-((R)-1-(2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基)乙基)-3-((1R,2S)-2-苯基环丙基)脲	
39	1-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]-3-[[2-[3-(三氟甲基)吡唑-1-基]吡啶-4-基]甲基]脲	
40	1-[外消旋-(1R,2S)-2-环己基环丙基]-3-[[2-(1,2-噻唑-4-基)吡啶-4-基]甲基]脲	
41	1-[[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[(1R,2R)-2-(三氟甲基)环丙基]脲	
42	1-[[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[外消旋-(1R,3R)-2,2-二氟-3-甲基环丙基]脲	
43	1-[[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[外消旋-(1R,2R)-2-(氧杂环戊烷-2-基)环丙基]脲	

44	1-[[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[外消旋-(1R,2R)-2-(1,1-二氟乙基)环丙基]脲	
45	1-(2-环己基环丙基)-3-[[2-(氧杂环己烷-4-基氧基)吡啶-4-基]甲基]脲	
46	1-[[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[外消旋-(1R,2R)-2-甲基环丙基]脲	
47	1-[[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[外消旋-(1R,2R)-2-甲基-2-(三氟甲基)环丙基]脲	
48	1-[[2-(2,3-二氟丙氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲	
49	1-[[2-(二氟甲氧基)嘧啶-4-基]甲基]-3-[(1R,2R)-2-(三氟甲基)环丙基]脲	
50	1-[二氘代-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[外消旋-(1R,2R)-2-(三氟甲基)环丙基]脲	

51	1-[外消旋-(1R,2R)-2-(三氟甲基)环丙基]-3-[[6-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基]甲基]脲	
52	1-[[6-(二氟甲氧基)嘧啶-4-基]甲基]-3-[(1S,2S)-2-(三氟甲基)环丙基]脲	
53	1-[[2-[(2R)-1,1,1-三氟-3-甲氧基丙烷-2-基]氧基吡啶-4-基]甲基]-3-[外消旋-(1R,2R)-2-(三氟甲基)环丙基]脲	

28. 根据权利要求1至26中任一项所述的式(I)或式(I')化合物或其溶剂化物或药用盐,其中此类式(I)或式(I')化合物表现出在以下范围内的Kv7.2 EC₅₀值和/或Kv7.5_7.3/Kv7.2选择性比率:(i)EC₅₀<3μM,选择性>10x,或(ii)EC₅₀<1μM,选择性>30x。

29. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1至28中任一项所述的式(I)或式(I')化合物或其溶剂化物或药用盐,其使用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷。

30. 根据权利要求1至27中任一项所述的式(I)或式(I')化合物或其溶剂化物或药用盐;或根据权利要求26所述的药物组合物;其使用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷,其中所述障碍、疾病或缺陷选自行为障碍、情绪障碍、神经发育障碍、智力缺陷、癫痫、神经退行性疾病、疼痛、偏头痛和耳鸣。

31. 根据权利要求30所述使用的化合物或药物组合物,其中所述障碍、疾病或缺陷为行为障碍,所述行为障碍为注意力缺陷多动障碍(ADHD)。

32. 根据权利要求30所述使用的化合物或药物组合物,其中所述障碍、疾病或缺陷为情绪障碍,所述情绪障碍为抑郁。

33. 根据权利要求30所述使用的化合物或药物组合物,其中所述障碍、疾病或缺陷为选自自闭症谱系障碍(ASD)和综合征性发育障碍的神经发育障碍。

34. 根据权利要求30所述使用的化合物或药物组合物,其中所述障碍、疾病或缺陷为选自Dup15q综合征(Dup15q)、脆性X综合征(FXS)和安吉尔曼综合征的综合征性发育障碍。

35. 根据权利要求30所述使用的化合物或药物组合物,其中所述障碍、疾病或缺陷为选自广义小儿癫痫、韦斯特综合征、大田原综合征和癫痫性脑病的癫痫。

36. 根据权利要求30所述使用的化合物或药物组合物,其中障碍、疾病或缺陷为选自阿

尔茨海默病和运动神经元疾病的神经退行性疾病。

37. 根据权利要求30至36中任一项所述使用的化合物或药物组合物,其用于全身或局部施用,诸如口腔、鼻腔、肠胃外(如通过静脉内(推注和输注两者)、肌内或皮下注射)、透皮、阴道、口颊、直肠或外用施用模式、脑池内、腹膜内、作为口腔或鼻腔喷雾剂或者作为用于吸入的液体气雾剂或干粉。

38. 根据权利要求1至28中任一项所述的化合物或根据权利要求29所述的药物组合物,其在使用中。

39. 根据权利要求1至28中任一项所述的化合物、或根据权利要求28所述的药物组合物、或根据权利要求30至36中任一项所述使用的药物组合物,其用于制造药物,所述药物用于治疗性和/或预防性治疗与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷。

40. 一种用于治疗性和/或预防性治疗与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的方法,所述方法包括施用治疗有效量的根据权利要求1至28中任一项所述的化合物或根据权利要求29所述的药物组合物、或根据权利要求30至36中任一项所述使用的药物组合物。

41. 一种使用用于治疗性和/或预防性治疗与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的试剂盒,所述试剂盒包括:

b) 根据权利要求1至28中任一项所述的化合物、或根据权利要求29所述的药物组合物、或根据权利要求30至36中任一项所述使用的药物组合物;以及

b) 使用说明书。

42. 如前所述的本发明。

环丙基化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及用作Kv7.2增强剂(或正调节剂)的新型吡啶化合物、它们的制造、药物组合物、包含该化合物的试剂盒,以及它们作为用于治疗性和/或预防性治疗与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的药物的用途。这些障碍、疾病或缺陷可以选自行为障碍、情绪障碍、神经发育障碍、智力缺陷、癫痫、神经退行性疾病、疼痛、偏头痛和耳鸣。

背景技术

[0002] 钾通道家族7(或Q)含有五种蛋白质,该五种蛋白质在人类中由基因KCNQ1、KCNQ2、KCNQ3、KCNQ4和KCNQ5来进行编码。KCNQ蛋白形成同源四聚体通道和异源四聚体通道,这两种通道对膜电压变化做出反应并且打开,以允许钾离子流出细胞膜。同源Kv7.2通道以及异源Kv7.2和Kv7.3通道已经因其独特的分布及其作为许多CNS和PNS通路中神经元兴奋性的主要调节因子的潜在作用而加以研究(Wang等人,1998)。KCNQ2通道控制神经元静息膜电位、神经元放电的峰频率适应和突触前释放。即使当仅在抑制性神经元中丢失时,其功能受损也会导致网络不稳定(Soh等人,2018)。

[0003] 很大一部分儿童癫痫与KCNQ2突变相关(Lee等人,2019)。人类遗传学研究将KCNQ2中的新生(de novo)突变识别为与癫痫性脑病(EE)的第三大有力联系(Zhao等人,2020)。无论是原发性还是继发性EE,癫痫发作活动均会使临床结果恶化并且改变正常的神经发育(von Deimling、Helbig和Marsh,2017)。

[0004] 约每200名儿童中就有1名儿童受小儿癫痫的影响(Waaler等人,2000),该小儿癫痫会导致认知缺陷、行为缺陷和神经功能缺陷(Simkin和Kiskinis,2018)。在特定致病性KCNQ2突变的情况下,尽管大多数个体最终无癫痫发作,但大部分患者会经历发育迟缓(Kato等人,2013)。靶向Kv7通道提供了经过基因验证的抗癫痫靶标,其作用模式与抗癫痫药不同(Gunthorpe、Large和Sankar,2012)。Kv7.2增强剂表现出通过治疗导致EE的神经网络不稳定来转变神经发育轨迹的潜力(Kessi等人,2020)。

[0005] 癫痫与自闭症之间的连接为有力的(Srivastava和Sahin,2017),并且衍射自由众多小的遗传促成因素与环境因素相结合驱动的趋同表型。KCNQ2为与自闭症谱系障碍(ASD)相关的前5个离子通道中的一者,也为ASD中已知的所有新生突变中前30个新生突变中的一者(Zhao等人,2020)。

[0006] ASD的另一个典型特征,非典型感觉处理(ASP)(Thye等人,2018),也由趋同遗传学所驱动,如同对双生对照研究中所见(Neufeld等人,2021)。已经在临床前模型中研究了导致感觉敏感性增加的生物学。在此处,无论最初驱动病理学神经发育的基因操纵如何,均会出现多感官神经元过度兴奋性。一些经过操纵会导致感觉敏感性的基因包括CNTNAP2(Peñagarikano等人,2011)、SHANK3(Holder和Quach,2016)和GABRB3(Tanaka等人,2012)。Kv7.2增强剂表现出通过使网络稳定性、神经信息处理和感觉异常(其最终导致ASD中的非典型的社交行为和重复行为)正常化来纠正ASD中神经发育轨迹的潜力。同样有趣的是,KCNQ2敲除小鼠表现出重复行为以及异常的探索行为和社交行为(Kim等人,2019)。

[0007] Kv7.2增强剂在综合征性神经发育障碍方面也表现出前景,部分原因是癫痫的患病率和影响(Budisteanu等人,2020)。例如,癫痫在安吉尔曼综合征中是很普遍的(>80%),大多在3岁之前开始(Fiumara等人,2010)。

[0008] 另一种神经发育障碍,Dup15q综合征(Dup15q),由15号染色体的部分重复所引起,这有相当大的风险导致自闭症谱系障碍、癫痫和智力缺陷。Dup15q患者来源的诱导多能细胞表现出KCNQ2异常,而瑞替加滨(泛Kv7通道开放剂)会部分纠正其表型(Fink等人,2018)。癫痫为Dup15q的核心,其中Kv7.2增强剂表现出转变该神经发育障碍的潜力。

[0009] 在脆性X综合征中,约15%的个体经历过癫痫(Berry-Kravis,2002)以及感觉处理异常(McCullagh等人,2020)。在啮齿动物模型中,在缺乏脆性X智力低下蛋白(FMRP)的情况下,下调KCNQ2(Kv7.2基因)(Zhang等人,2018)。因此,Kv7.2增强剂可以通过作用于癫痫和感觉处理两者上来对脆性X产生积极影响。

[0010] 婴儿癫痫与智力缺陷有关,而KCNQ2新生突变与智力缺陷显著相关(Zhao等人,2020)。Kv7.2增强可能会解决加剧该缺陷的潜在生物学问题。

[0011] 对于所有这些神经发育障碍,早期诊断和确认正确的抗癫痫治疗是旨在使神经发育轨迹正常化的策略的核心。

[0012] 在行为障碍内,Kv7.2增强剂在治疗注意力缺陷多动障碍(ADHD)以及重度抑郁症(MDD,抑郁)方面表现出前景。一些患有KCNQ2突变和轻度癫痫表型的患者表现出认知延迟和ADHD(Lee等人,2019)。Kv7.2增强剂经建议用以治疗神经网络不稳定和与ADHD相关的行为冲动。在MDD领域,瑞替加滨(Kv7开放剂)通过作用于大脑奖励中心来对患者表现出抗抑郁功效(Tan等人,2018)。使用瑞替加滨会观察到的抑郁症状显著减少,这使得Kv7.2增强剂成为MDD中的候选治疗药物。

[0013] Kv7.2增强剂在疼痛敏感性方面的治疗潜力由Kv7.2通道在背根神经节中的定位及其在疼痛感知中的既定作用来支持(Brown和Passmore,2009)。非选择性Kv7.2增强剂表现出减少人类外周轴突的兴奋性的功效(Lang等人,2008)。瑞替加滨已经在临床前疼痛模型中表现出一些疗效(Korsgaard等人,2005;Xu等人,2010;Wu等人,2017)。瑞替加滨还表现出控制抑郁扩散的功效,该抑郁为与偏头痛相关的细胞去极化波(Aiba和Noebels,2021)。

[0014] 在感觉异常内,KCNQ2通道的异常可塑性与耳鸣的诱发密切相关(Li、Choi和Tzounopoulos,2013)。这种联系基于Kv7.2通道在耳蜗中的定位(Jin等人,2009)以及耳蜗损伤如何依赖于由Kv7.2通道关闭所驱动的神元兴奋性(Liu、Glowatzki和Fuchs,2015)。瑞替加滨预防临床前模型中耳鸣的发展(Li、Choi和Tzounopoulos,2013)。作为支持KCNQ2病理学如何在适应症之间关联的证据,有趣的是发现耳鸣和听觉过敏在ASD中比在普通人群中更普遍(Danesh等人,2015)。

[0015] 在神经退行性疾病中,K⁺稳态失调在慢性神经炎症条件下为疾病进展的核心。例如,在肌萎缩侧索硬化症(ALS),一种致命的运动神经系统的神经退行性疾病中(Hardiman等人,2017),不同的遗传学趋同于运动神经元兴奋性毒性(Kanai等人,2006;Pasinelli和Brown,2006),并且特别是轴突过度兴奋性可预测生存(Kanai等人,2012)。患者来源的运动神经元表现出膜过度兴奋性,并且工具化合物瑞替加滨(泛Kv7增强剂)可挽救表型(Wainger等人,2014)。很早就症状前的体内系统中发现了运动神经元过度兴奋性(Kuo等人,2004),其中它是疾病进展的一个促成因素。最近,瑞替加滨针对ALS的临床试验表现出

对ALS的功能性生物标志物的功效(Wainger等人,2021),并且临床前防止周围神经病变(Nodera等人,2011)。

[0016] 在阿尔茨海默病(AD)中,神经元过度兴奋和网络不稳定(Frere和Slutsky,2018)为散发性AD的IPSC模型(Ghatak等人,2019)和遗传体内模型(Palop等人,2007;Kazim等人,2017;Styr和Slutsky,2018)两者的早期特征。网络不稳定会使蛋白质构象病(proteinopathy)恶化(Dolev等人,2013;Frere和Slutsky,2018)并且对患者造成影响(Vossel等人,2013;Lam等人,2017)。

[0017] 由于运动神经元和皮质神经元变性可以通过减少异常神经元活动来有意减缓,因此Kv7.2增强可以为停止此类异常活性、改变疾病的神经退行性轨迹的有效方法。

[0018] 因此,增强Kv7.2的活性为用于治疗或预防与Kv7.2相关的疾病的有前景策略。这些疾病包括神经发育障碍(如自闭症和脆性X)、癫痫、智力缺陷、抑郁、注意力缺陷多动障碍、运动神经元兴奋性、疼痛、偏头痛和感觉处理障碍。

[0019] W02020/163268涉及作为KCNQ增效剂的吡啶脲衍生物。

[0020] US5,384,330涉及调节钾离子通道Kv7.2-Kv7.5(KCNQ2-KCNQ5)的药理活性1,2,4-三氨基苯衍生物,其用于治疗耐药性癫痫。该化合物表现出耐受性问题和副作用。

[0021] 迄今为止,还没有作用于Kv7.2的药剂经批准用于治疗本文所述的疾病、障碍或缺陷中的任一者,并且因此仍然需要提供治疗益处Kv7.2调节剂。此外,拥有对其他Kv7通道具有高选择性的Kv7.2调节剂将是有益的。需要Kv7.2调节剂,其提供有利的药理学特性(诸如例如效力、选择性和代谢稳定性)的组合。

[0022] 因此,本发明的一个目的为提供具有有利的药理学特性的选择性Kv7.2增强剂,其可用作Kv7.2增强剂(或正调节剂),以用于治疗性和/或预防性治疗与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷。

[0023] 参考文献:

[0024] Aiba,I.和Noebels,J.L.(2021)“Kcnq2/Kv7.2 controls the threshold and bihemispheric symmetry of cortical spreading depolarization,”*Brain:a journal of neurology*.doi:10.1093/brain/awab141.

[0025] Berry-Kravis,E.(2002)“Epilepsy in fragile X syndrome,”*Developmental medicine and child neurology*.Wiley Online Library,44(11),第724-728页.Brown,D.A.和Passmore,G.M.(2009)“Neural KCNQ(Kv7) channels,”*British journal of pharmacology*,156(8),第1185-1195页.

[0026] Budisteanu,M.等人(2020)“Treatment of Epilepsy Associated with Common Chromosomal Developmental Diseases,”*Open life sciences*.Walter de Gruyter GmbH,15(1),第21-29页.

[0027] Danesh,A.A.等人(2015)“Tinnitus and hyperacusis in autism spectrum disorders with emphasis on high functioning individuals diagnosed with Asperger’s Syndrome,”*International journal of pediatric otorhinolaryngology*,79(10),第1683-1688页.

[0028] von Deimling,M.,Helbig,I.和Marsh,E.D.(2017)“Epileptic Encephalopathies-Clinical Syndromes and Pathophysiological Concepts,”*Current*

neurology and neuroscience reports,17(2),第10页.

[0029] Dolev,I.等人(2013)“Spike bursts increase amyloid- β 40/42ratio by inducing a presenilin-1conformational change,”Nature neuroscience,16(5),第587-595页.

[0030] Fink,J.J.等人(2018)“Hyperexcitable phenotypes in iPSC-derived neurons from patients with 15q11-q13 duplication syndrome,a genetic form of autism,”

[0031] BioRxiv.biorxiv.org.Available at:<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/286336v1.abstract>.

[0032] Fiumara,A.等人(2010)“Epilepsy in patients with Angelman syndrome,”Italian Journal of Pediatrics,第31页.doi:10.1186/1824-7288-36-31.

[0033] Frere,S.和Slutsky,I.(2018)“Alzheimer’s Disease:From Firing Instability to Homeostasis Network Collapse,”Neuron,97(1),第32-58页.

[0034] Ghatak,S.等人(2019)“Mechanisms of hyperexcitability in Alzheimer’s disease hiPSC-derived neurons and cerebral organoids vs isogenic controls,”

[0035] eLife,8.doi:10.7554/eLife.50333.

[0036] Gunthorpe,M.J.,Large,C.H.和Sankar,R.(2012)“The mechanism of action of retigabine(ezogabine),a first-in-class K⁺channel opener for the treatment of epilepsy,”Epilepsia,53(3),第412-424页.

[0037] Hardiman,O.等人(2017)“Amyotrophic lateral sclerosis,”Nature reviews.Disease primers,3,第17071页.

[0038] Holder,J.L.,Jr和Quach,M.M.(2016)“The spectrum of epilepsy and electroencephalographic abnormalities due to SHANK3 loss-of-function mutations,”Epilepsia,57(10),第1651-1659页.

[0039] Jin,Z.等人(2009)“Expression and localization of K channels KCNQ2 and KCNQ3 in the mammalian cochlea,”Audiology&neuro-otology,14(2),第98-105页.

[0040] Kanai,K.等人(2006)“Altered axonal excitability properties in amyotrophic lateral sclerosis:impaired potassium channel function related to disease stage,”

[0041] Brain:a journal of neurology,129(Pt 4),第953-962页.

[0042] Kanai,K.等人(2012)“Motor axonal excitability properties are strong predictors for survival in amyotrophic lateral sclerosis,”Journal of neurology,neurosurgery,and psychiatry,83(7),第734-738页.

[0043] Kato,M.等人(2013)“Clinical spectrum of early onset epileptic encephalopathies caused by KCNQ2 mutation,”Epilepsia,54(7),第1282-1287页.

[0044] Kazim,S.F.等人(2017)“Early-Onset Network Hyperexcitability in Presymptomatic Alzheimer’s Disease Transgenic Mice Is Suppressed by Passive Immunization with Anti-Human APP/A β Antibody and by mGluR5 Blockade,”

[0045] Frontiers in aging neuroscience,9,第71页.

[0046] Kessi,M.等人(2020)“Intellectual Disability and Potassium

Channelopathies:A Systematic Review,”Frontiers in genetics,11,第614页.

[0047] Kim,E.C.等人(2019)“Heterozygous loss of epilepsy gene KCNQ2 alters social,repertive,and exploratory behaviors,”Genes,Brain and Behavior.doi:10.1111/gbb.12599.

[0048] Korsgaard,M.P.G.等人(2005)“Anxiolytic effects of Maxipost (BMS-204352) and retigabine via activation of neuronal Kv7 channels,”The Journal of pharmacology and experimental therapeutics,314(1),第282-292页.

[0049] Kuo,J.J.等人(2004)“Hyperexcitability of cultured spinal motoneurons from presymptomatic ALS mice,”Journal of neurophysiology.physiology.org,91(1),第571-575页.

[0050] Lam,A.D.等人(2017)“Silent hippocampal seizures and spikes identified by foramen ovale electrodes in Alzheimer’s disease,”Nature medicine,23(6),第678-680.

[0051] Lang,P.M.等人(2008)“Retigabine reduces the excitability of unmyelinated peripheral human axons,”Neuropharmacology,54(8),第1271-1278.

[0052] Lee,I.-C.等人(2019)“KCNQ2 mutations in childhood nonlesional epilepsy:Variable phenotypes and a novel mutation in a case series,”Molecular genetics&genomic medicine,7(7),第e00816页.

[0053] Li,S.,Choi,V.和Tzounopoulos,T.(2013)“Pathogenic plasticity of Kv7.2/3channel activity is essential for the induction of tinnitus,”Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.National Academy of Sciences,110(24),第9980-9985页.

[0054] Liu,C.,Glowatzki,E.和Fuchs,P.A.(2015)“Unmyelinated type II afferent neurons report cochlear damage,”Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,112(47),第14723-14727页.

[0055] McCullagh,E.A.等人(2020)“Mechanisms underlying auditory processing deficits in Fragile X syndrome,”FASEB journal:official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology.doi:10.1096/fj.201902435R.

[0056] Neufeld,J.等人(2021)“A co-twin-control study of altered sensory processing in autism,”Autism:the international journal of research and practice,25(5),第1422-1432页.

[0057] Ng,F.L等人(2011).Expression and function of the K⁺channel KCNQ genes in human arteries.British Journal of Pharmacology,162(1),42-53.

[0058] Nodera,H.等人(2011)“Neuroprotective effects ofKv7 channel agonist, retigabine,for cisplatin-induced peripheral neuropathy,”Neuroscience letters,505(3),第223-227页.

[0059] Palop,J.J.等人(2007)“Aberrant excitatory neuronal activity and compensatory remodeling of inhibitory hippocampal circuits in mouse models of

Alzheimer's disease,"Neuron,55(5),第697-711.

[0060] Pasinelli,P.和Brown,R.H. (2006) "Molecular biology of amyotrophic lateral sclerosis:insights from genetics,"Nature reviews.Neuroscience,7(9),第710-723页.**Peñagarikano,O.**等人(2011) "Absence of CNTNAP2 leads to epilepsy, neuronal migration abnormalities,and core autism-related deficits,"Cell,147(1),第235-246页.

[0061] Simkin,D.和Kiskinis,E. (2018) "Modeling Pediatric Epilepsy Through iPSC-Based Technologies,"Epilepsy currents/American Epilepsy Society,18(4),第240-245页.

[0062] Soh,H.等人(2018) "Deletion of KCNQ2/3potassium channels from PV+ interneurons leads to homeostatic potentiation of excitatory transmission,"

[0063] eLife,7.doi:10.7554/eLife.38617.

[0064] Srivastava,S.和Sahin,M. (2017) "Autism spectrum disorder and epileptic encephalopathy:common causes,many questions,"Journal of neurodevelopmental disorders,9,第23页.

[0065] Styr,B.和Slutsky,I. (2018) "Imbalance between firing homeostasis and synaptic plasticity drives early-phase Alzheimer's disease,"Nature neuroscience,21(4),第463-473页.

[0066] Tan,A.等人(2018) "Effects of the KCNQ channel opener ezogabine on functional connectivity of the ventral striatum and clinical symptoms in patients with major depressive disorder,"Molecular psychiatry.doi:10.1038/s41380-018-0283-2.

[0067] Tanaka,M.等人(2012) "GABRB3,Epilepsy,and Neurodevelopment,"于Noebels,J.L.等人(编辑)Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies.Bethesda(MD): National Center for Biotechnology Information(US).

[0068] Thye,M.D.等人(2018) "The impact of atypical sensory processing on social impairments in autism spectrum disorder,"Developmental cognitive neuroscience.Elsevier,29,第151-167页.

[0069] Vossel,K.A.等人(2013) "Seizures and epileptiform activity in the early stages of Alzheimer disease,"JAMA neurology,70(9),第1158-1166页.

[0070] Waaler,P.E.等人(2000) "Prevalence,classification,and severity of epilepsy in children in western Norway,"Epilepsia,41(7),第802-810页.

[0071] Wainger,B.J.等人(2014) "Intrinsic membrane hyperexcitability of amyotrophic lateral sclerosis patient-derived motor neurons,"Cell reports,7(1),第1-11页.

[0072] Wainger,B.J.等人(2021) "Effect of Ezogabine on Cortical and Spinal Motor Neuron Excitability in Amyotrophic Lateral Sclerosis:A Randomized Clinical Trial,"JAMA neurology,78(2),第186-196页.

[0073] Wang,H.S.等人(1998) "KCNQ2 and KCNQ3 potassium channel subunits:

molecular correlates of the M-channel,"Science.American Association for the Advancement of Science,282(5395),第1890-1893页.

[0074] Wu,Z.等人(2017) "Activation of KCNQ Channels Suppresses Spontaneous Activity in Dorsal Root Ganglion Neurons and Reduces Chronic Pain after Spinal Cord Injury,"Journal of neurotrauma,34(6),第1260-1270页.

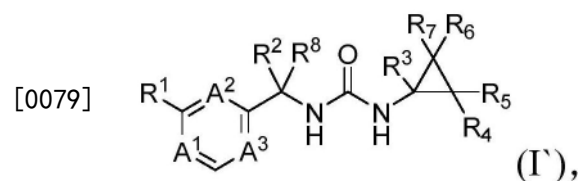
[0075] Xu,W.等人(2010) "Activation of voltage-gated KCNQ/Kv7 channels by anticonvulsant retigabine attenuates mechanical allodynia of inflammatory temporomandibular joint in rats,"Molecular pain,6,第49页.

[0076] Zhang,F.等人(2018) "Fragile X mental retardation protein modulates the stability of its m6A-marked messenger RNA targets,"Human molecular genetics.Oxford Academic,27(22),第3936-3950页.

[0077] Zhao,G.等人(2020) "Gene4Denovo:an integrated database and analytic platform for de novo mutations in humans,"Nucleic acids research.Oxford Academic,48(D1),第D913-D926页.

发明内容

[0078] 在一些方面,本文提供了式(I')化合物或其溶剂化物或药用盐:



[0080] 其中R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷和R⁸如本文所定义。

[0081] 在又一方面,本发明提供了一种药物组合物,其包含式(I')化合物或其溶剂化物或药用盐。

[0082] 在又一方面,本发明提供了式(I')化合物或其溶剂化物或药用盐、或包含其的药物组合物,以用作治疗活性物质。

[0083] 在又一方面,本发明提供了式(I')化合物或其溶剂化物或药用盐、或包含其的药物组合物,其使用于治疗性和/或预防性治疗与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷。

[0084] 在又一方面,本发明提供了式(I')化合物或其溶剂化物或药用盐、或包含其的药物组合物在治疗性和/或预防性治疗与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷中的用途。

[0085] 在又一方面,本发明提供了式(I')化合物或其溶剂化物或药用盐、或包含其的药物组合物用于制造用于治疗性和/或预防性治疗与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的药物的用途。

[0086] 在又一方面,本发明提供了一种用于治疗性和/或预防性治疗与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的方法,该方法包括施用治疗有效量的式(I')化合物或其溶剂化物或药用盐、或包含其的药物组合物。

[0087] 在又一方面,本发明提供了一种使用于治疗性和/或预防性治疗与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的试剂盒,该试剂盒包括:

[0088] a) 式(I')化合物或其溶剂化物或药用盐、或包含其的药物组合物或使用的药物组

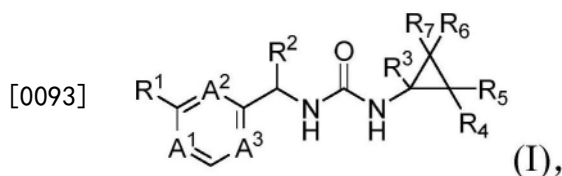
合物;以及

[0089] b) 使用说明书。

[0090] 如本文所述的式(I')化合物或其溶剂化物或药用盐提供了有利的药理学特性(诸如例如效力、选择性和代谢稳定性)的组合。

[0091] 如本文所述的式(I')化合物或其溶剂化物或药用盐提供了有利的药理学特性(诸如例如效力、选择性和代谢稳定性)的组合。合理的代谢稳定性对于确保合适的药理学半衰期非常重要,这最好用具有<20 μ L/min/mg的人肝微粒体清除率的化合物来实现。Kv7家族内的选择性为期望的,以避免对组织产生作用而对本发明所述的适应症没有治疗潜力。例如,对骨骼肌和平滑肌中Kv7.4和Kv7.5的作用会影响人类动脉的功能,而这些组织中KCNQ2表达极少或未被检测到(Ng等人2011)。

[0092] 对于以下项,如上所述的相同具体方面也形成本发明的一部分:式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐:



[0094] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 如本文所定义。

具体实施方式

[0095] 定义

[0096] 结合本发明的特定方面、实施例或实例描述的特征、整数、特性、化合物、化学部分或基团应理解为适用于本文所述的任何其他方面、实施例或实例,除非与其不相容。本说明书(包括任何所附权利要求、摘要和附图)中所公开的所有特征和/或由此公开的任何方法或过程的所有步骤可以任何组合进行组合,除了这些特征和/或步骤中的至少一些互相排斥的组合之外。本发明不限于本文明确公开的任何实施例的细节。本申请中描述的任何实施例可以与任何其他实施例组合。本发明扩展到本说明书(包括任何所附权利要求和摘要)中所公开的特征的任何新颖特征或任何新颖组合,或者扩展到由此公开的任何方法或过程的任何实施例或任何步骤的任何新颖步骤或任何新颖组合。

[0097] 本文提及的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献通过引用以其全文合并于本文。

[0098] 除非另外指示,否则本申请中使用的命名法是基于IUPAC系统命名法。

[0099] 除非另外指示,否则本文结构中碳、氧、硫或氮原子上出现的任何开放价都指示存在氢。

[0100] 当用于如本文所述的障碍、疾病或缺陷的治疗性和/或预防性治疗时,

[0101] “施用”、“所施用的”或“进行施用”意指通过任何方法来向患者或受试者给予本发明的化合物,例如通过输注、吸入、注射、糊剂、栓剂或片剂等。

[0102] 如本文所用,术语“包括”、“含有”和“包含”以其开放的、非限制性的意义使用。

[0103] 如本公开所用的冠词“一”和“一个”可以指该冠词的语法对象中的一个或多个(例如,至少一个)。以举例方式,“一个元素”可意指一个元素或多于一个元素。

[0104] 术语“取代基”表示替换母体分子上的氢原子的原子或原子团。

[0105] 如本文所述,本公开内的化学基团可以被一个或多个取代基(例如,

[0106] 1个、2个、3个、4个或5个)“未取代”或“取代”,诸如本文一般性示出的那些取代基,或如本公开的特定类别、亚类和种类所例示。一般而言,术语“被取代的”是指给定结构中的氢原子被指定的取代基取代。在一些实施例中,多于一个氢原子被特定取代基代替(例如当两个氢原子被一个氧代取代基代替时)。本公开设想的取代基组合通常是形成稳定的或化学上可行的化合物的组合。在一个实施例中,任选地取代的基团具有一个取代基。在另一实施例中,任选地取代的基团具有两个取代基。在另一实施例中,任选地取代的基团具有三个取代基。在另一个实施例中,任选地取代的基团具有如本文所述的取代基。如本文所用,术语“未经取代的”可以意指特定基团在列举的部分之外(例如,其中由氢平衡化合价)不带有取代基。

[0107] 术语“有效量”或“治疗有效量”是指式(I')或式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐、或前述药物组合物的量,该量足以产生期望的治疗结果,诸如减少疾病、障碍或缺陷的持续时间的严重性、稳定疾病、障碍或缺陷的严重性,或消除疾病、障碍或缺陷的体征、症状或病因中的一者或多者。对于治疗用途,有益的或期望的结果可以包括例如,减少疾病、障碍或缺陷所引起的一种或多种症状(生化、组织学和/或行为学),包括其并发症和在疾病、障碍或缺陷发展过程中出现的中间病理表型;提高疾病、障碍或缺陷患者的生活质量;减少治疗疾病、障碍或缺陷所需的其他药物的剂量;增强另一种药物的效果;延迟疾病、障碍或缺陷的进展;和/或延长患者的生存期。

[0108] 术语“药用盐”是指保留游离碱或游离酸的生物效果和性质的那些盐,这些盐在生物学或其他方面不是不合需要的。这些盐用无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等(特别是盐酸)和有机酸诸如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲基磺酸、乙基磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸、N-乙酰基半胱氨酸等形成。另外,这些盐可通过向游离酸中添加无机碱或有机碱来制备。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠、钾、锂、铵、钙、镁盐等。

[0109] 衍生自有机碱的盐包括但不限于以下项的盐:伯胺、仲胺和叔胺、取代胺(包括天然存在的取代胺)、环胺和碱性离子交换树脂(诸如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、赖氨酸、精氨酸、N-乙基哌啶、哌啶、聚亚胺树脂等)。

[0110] 如本文所用,术语“赋形剂”或“药物赋形剂”是指可以用于生产药物或药物组合物(诸如含有如本文所述的化合物(或互变异构体或药用盐)作为活性成分的片剂)的任何药用赋形剂。术语赋形剂可涵盖各种物质,包括但不限于用作稀释剂、填充剂、增量剂、粘合剂、崩解剂、助滑剂、保湿剂、包衣、乳化剂或分散剂、压缩/封装助剂、乳膏或乳液、润滑剂、用于肠胃外施用的溶液、用于咀嚼片的材料、甜味剂或调味剂、悬浮剂/胶凝剂、或湿法制粒剂的任何物质。崩解剂是指当受潮时膨胀并且溶解,从而使得片剂在体内分解并且释放活性成分以用于吸收的赋形剂。实例包括交联聚合物(如交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠等)和改性淀粉(如羟基乙酸淀粉钠)。填充剂是指通过增加总体积来填充片剂尺寸的赋形剂。填充剂使最终产物有可能具有对于患者处理而言适当的体积。填充剂的实例为植物纤维素、乳糖、淀粉、甘露醇等。具体实例为乳糖一水合物(如Pharmatose 200M)、微晶纤维素(MCC)(如Avicel PH101或Avicel PH102)以及喷雾干燥乳糖(如Fast Flo 316™)。粘合剂是

指将片剂中的成分固定在一起的赋形剂。粘合剂确保片剂和颗粒可以以所需的机械强度而形成。粘合剂的实例为聚乙烯吡咯烷酮(PV)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)、纤维素、糖醇(如山梨糖醇)、蛋白质(如明胶)和聚合物(如PVP,例如共聚维酮(PVP/VA 64)、PEG)等。润滑剂是指防止成分聚集在一起并且防止该成分粘黏至片剂冲压机或胶囊填充机的赋形剂。润滑剂还确保片剂形成和脱模可以在活性成分与壁之间的级分较低的情况下发生。润滑剂的实例为矿物质(如滑石或二氧化硅)和脂肪(如硬脂、硬脂酸镁)等。包衣可以包括例如邻苯二甲酸乙酸纤维素、乙基纤维素、结冷胶、麦芽糖糊精、肠溶包衣等;压缩/封装助剂包括例如碳酸钙、右旋糖、果糖dc(dc-“可直接压缩”)、蜂蜜dc、乳糖(无水物或一水合物;任选地与阿斯巴甜、纤维素或微晶纤维素组合)、淀粉dc、蔗糖等。乳膏或乳液包括,例如,麦芽糖糊精、角叉菜胶等。用于咀嚼片的材料包括例如右旋糖、果糖dc、乳糖(一水合物,任选地与阿斯巴甜或纤维素组合)等。悬浮剂/胶凝剂包括例如角叉菜胶、羟基乙酸淀粉钠、黄原胶等。甜味剂包括例如阿斯巴甜、右旋糖、果糖dc、山梨糖醇、蔗糖dc等。湿法制粒剂包括例如碳酸钙、麦芽糖糊精、微晶纤维素等。在一些情况下,术语“赋形剂”涵盖药用载体。技术人员知道用于治疗患者的合适的药物组合物以及如何生产它们。

[0111] 术语“患者”或“受试者”可以涵盖哺乳动物和非哺乳动物两者。哺乳动物的实例可以包括但不限于哺乳动物类的任何成员:人类;非人灵长类动物,诸如黑猩猩、猴子、狒狒或恒河猴,以及其他猿类和猴类物种;家畜,诸如牛、马、绵羊、山羊和猪;伴侣动物,诸如兔、犬和猫;实验动物,包括啮齿动物诸如大鼠、小鼠和豚鼠;等等。非哺乳动物的实例包括但不限于鸟类、鱼类等。“患者”或“受试者”可包括人类和动物两者。在一些优选的实施例中,“患者”或“受试者”为人。

[0112] 如本文所用,术语“治疗(treat/treatment)”意在指示推迟一种或多种疾病、障碍或缺陷的发展;预防一种或多种疾病、障碍或缺陷的发展;和/或减少将要发展或预期发展的疾病、障碍或缺陷的一种或多种症状的严重性。因此,这些术语可以包括改善一种或多种现有的疾病、障碍或缺陷症状;预防一种或多种附加症状;改善或预防一种或多种症状的根本原因;抑制疾病、障碍或缺陷,例如阻止疾病、障碍或缺陷的发展;缓解疾病、障碍或缺陷;使得疾病、障碍或缺陷消退;缓解由疾病、障碍或缺陷引起的症状;或者停止或减轻疾病、障碍或缺陷的症状。

[0113] 本发明和本公开的化合物可以作为溶剂化物存在。术语“溶剂化物”可以指由溶质和溶剂形成的化学计量比可变的复合物。出于本公开的目的,此类溶剂可能不干扰溶质的生物学活性。合适的溶剂的实例包括但不限于水、MeOH、EtOH和AcOH。其中水作为溶剂分子的溶剂化物通常称为水合物。水合物可包括含有化学计量量的水的组合物以及含有可变量的水的组合物。在一些实施例中,排除溶剂化物。

[0114] 如本文所用,术语“防治”包括:预防或延迟疾病、障碍或缺陷的临床症状的出现,该疾病、障碍或缺陷在可能患有或易患如本文所述的疾病、障碍或缺陷但尚未经历或显示该疾病、障碍或缺陷的临床或亚临床症状的患者或受试者中、尤其是在人类中发展。

[0115] 如本文所用,术语“约”,当指的是数值时,意指涵盖从指定量起的变化,例如在一些实施例中为 $\pm 20\%$,在一些实施例中为 $\pm 10\%$,在一些实施例中为 $\pm 5\%$,在一些实施例中为 $\pm 1\%$,在一些实施例中为 $\pm 0.5\%$,并且在一些实施例中为 $\pm 0.1\%$,因为此类变化适于执行所公开的方法或采用所公开的组合物。

[0116] 若提供数值的范围,则应理解的是,介于该范围上限与下限之间的每个中间值(到下限的单位的十分之一,除非上下文另外明确规定)以及所指定范围内的任何其他指定值或中间值,都涵盖在本发明之内。这些小范围的上限和下限可独立地包括在该较小范围内,并且也涵盖在本发明之内,以所指定范围内任何明确排除的限值为准。若所指定范围包括一个或两个限值,则排除那些所包括限制中的任意一个或两个的范围也包括在本发明中。

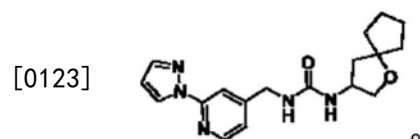
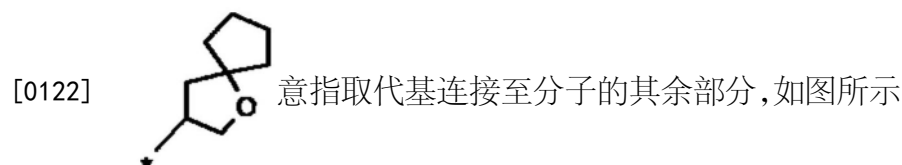
[0117] 如本文所用的数值范围可包括连续整数。例如,表示为“0至5”的范围将包括0、1、2、3、4和5。

[0118] “代谢物”为通过特定化合物或其盐在体内代谢产生的产物。化合物的代谢物可以使用本领域已知的常规技术来识别,并且其活性可以使用诸如本文所述的测试来确定。此类产物可以由所施用的化合物的例如氧化、还原、水解、酰胺化、脱酰胺化、酯化、脱酯化、酶促裂解等产生。因此,本发明包括本发明的化合物的代谢物,包括通过包括使本发明的化合物与哺乳动物接触足以产生其代谢产物的一段时间的方法产生的化合物。

[0119] 术语“包装插页”用于指治疗产品的商业包装中通常包括的说明,其含有涉及此类治疗产品的使用的有关适应症、用法、剂量、施用、禁忌症和/或警告的信息。

[0120] 术语“本发明的化合物(compound of this invention/compounds of the present invention/compounds of the invention)”、“式(I^{`</sup>)化合物”和“式(I)化合物”包括式(I<sup>`})化合物,式(I)化合物,选自式(I*)、(II**)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)等中的任一者的化合物,来自表1、表2等的化合物,立体异构体,几何异构体,溶剂化物,药用盐,互变异构体,代谢物,前药,多晶形物;及其混合物。

[0121] 键末端处的符号“*”或通过键绘制的“---”各自是指官能团或其他化学部分与分子的其余部分(其中其作为一部分)的连接点。因此,例如:



[0124] 绘制进环体系中的键(与连接在不同的顶点处相反)指示该键可以连接至合适的环原子中的任何环原子。

[0125] 如本文所用,术语“可选”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可能但不必发生,并且该描述包括该事件或情况发生的实例和不发生的实例。例如,“任选地取代的”意指任选地取代的部分可以合并氢原子或取代基。“任选地取代的”意指化合物可以为未经取代的或经取代的,如本文所定义。术语“任选地取代的”意指指定基团未经取代或被独立地选自可能的取代基的组的一个或多个取代基取代。当表示取代基的数量时,术语“一个或多个”意指从一个取代基至可能的最高取代数量,即,由取代基代替一个氢直至代替所有氢。

[0126] 术语“独立地”在本文中用于指示在任何一种情况下对变量进行应用,而不考虑同一化合物内是否存在具有相同或不同定义的变量。因此,在其中R¹出现两次并且被定义为“独立地为碳或氮”的化合物中,两个R¹均可以为碳,两个R¹均可以为氮,或者一个R¹可以为

碳而另一个可以为氮。另外,例如在其中例如 R^2 和 R^3 独立地选自氢和羟基 C_{1-6} 烷基的化合物中, R^2 和 R^3 均可以为氢,或者均可以为羟基 C_{1-6} 烷基,或者 R^2 和 R^3 中的一者可以为氢,而另一者为羟基 C_{1-6} 烷基。

[0127] 在本申请中,单位u1、uMol、C等意指 μ l、 μ Mol、 $^{\circ}$ C等。

[0128] 本申请中的术语“ EC_{50} ”被定义为:化合物的激动作用可以通过在如本文所述的体外测定中测试化合物来进行确定,由此在化合物浓度的一定范围内测量化合物的作用。将所得数据绘制为浓度响应曲线,其通常遵循S形函数,由此将化合物的浓度绘制在x轴上并且将响应(激动作用)绘制在y轴上。术语“ EC_{50} ”为“半最大有效浓度”,并且表示获得最大响应(E_{max})的50%所需的特定化合物的浓度,该最大响应为在给定的体外测定中观察到的该化合物的最大响应。

[0129] 本发明的化合物可以以一种或多种立体异构形式存在(例如,其含有一个或多个不对称碳原子)。各种立体异构体(对映异构体和非对映异构体)及其混合物包括在本文所公开的主题范围内。

[0130] 同样地,应当理解,化合物或盐可以以该式中所示以外的互变异构形式存在,并且这些也包括在本文所公开主题的范围。应当理解的是,本文所公开主题包括本文所述特定基团的组合和子集。本文所公开的主题范围包括立体异构体的混合物以及纯化的对映异构体或对映异构体/非对映异构体富集的混合物。应当理解,本文所公开的主题包括本文所定义的特定组的组合和子集。

[0131] 本发明的化合物可以含有若干不对称中心,并且可以以光学纯对映异构体、对映异构体的混合物(诸如例如外消旋物)、光学纯非对映异构体、非对映异构体的混合物、非对映异构体外消旋物或非对映异构体外消旋物的混合物的形式存在。

[0132] 根据Cahn-Ingold-Prelog Convention,不对称碳原子可以是“R”或“S”构型。

[0133] 术语“手性”是指具有与镜像配偶体不重叠性的分子,而术语“非手性”是指与其镜像配偶体可重叠的分子。可以执行外消旋物与其对映异构体组分的手性分离,以分离优异异构体和劣异构体。

[0134] 术语“立体异构体”是指具有相同化学组成,但原子或基团在空间的排列不同的化合物。

[0135] “非对映异构体”表示具有两个或更多个手性中心并且其分子并非彼此镜像的立体异构体。非对映体具有不同的物理性质,例如熔点、沸点、光谱特性和反应性。非对映异构体的混合物可以在高分辨率分析程序(诸如色谱法)下分离。

[0136] “对映异构体”是指化合物的两种立体异构体,所述两种立体异构体是彼此不可重叠的镜像。

[0137] 本文所用的立体化学定义和惯例通常遵循S.P.Parker编,McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(1984) McGraw-Hill Book Company, New York;以及Eliel, E.和Wilken, S., “Stereochemistry of Organic Compounds”, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994。本发明的化合物可含有不对称或手性中心,并因此以不同的立体异构形式存在。意图是本发明化合物的所有立体异构形式均构成本发明的一部分,所述立体异构形式包括但不限于非对映异构体、对映异构体和阻转异构体及其混合物,例如外消旋混合物。任何有机化合物以旋光活性形式存在,即它们具有旋转平面偏振光平面的能力。在

描述光学活性化合物时,前缀D和L或R和S用于表示分子围绕其手性中心的绝对构型。前缀d和l或(+)和(-)用于表示化合物对平面偏振光的旋转的符号,其中(-)或l表示该化合物是左旋的。带有(+)或d前缀的化合物是右旋的。对于既定化学结构,这些立体异构体除了互为镜像外,是完全相同的。特定的立体异构体也可以被称为对映异构体,并且此类异构体的混合物通常被称为对映异构体混合物。对映异构体的50:50混合物称为外消旋混合物或外消旋物,其可能在化学反应或过程中没有立体选择或立体特异性的情况下发生。

[0138] 术语“外消旋混合物”和“外消旋物”是指两种无旋光活性的对映体种类的等摩尔混合物。

[0139] 术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指通过低能垒相互转化的具有不同能量的结构异构体。例如,质子互变异构体(也称为质子异变的互变异构体)包括经由质子迁移的相互转化,诸如酮-烯醇和亚胺-烯胺异构化。价互变异构体包括通过一些键合电子的重组而进行的相互转化。

[0140] 应当理解,各个对映异构体和非对映异构体按化合物名称包含在下表中,并且可以很容易地由此确定其对应结构。在一些情况下,对映异构体或非对映异构体通过它们各自的特性来进行识别,例如,在手性HPLC上的保留时间或它们的生物活性(例如,如实例中进一步描述的),并且一个或多个手性中心的绝对立体构型被任意地指定(例如,所有手性中心的立体化学被任意地指定,或者一个手性中心的立体化学为已知的而剩余的手性中心被任意地指定,等等)。

[0141] 在本发明的一些实施例中,仅使用可能的对映异构体中的一种对映异构体。在其他实施例中,使用对每种组分具有不同百分比的可能对映异构体的混合物。

[0142] 在一些实施例中,本发明的化合物通过其中一个或多个原子被具有不同原子质量或质量数的原子代替而被同位素标记。此类同位素标记(例如,放射性标记)的式(I')或式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐被认为在本公开的范围。可以掺入本发明的化合物中的同位素的实例分别包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯和碘的同位素,诸如但不限于 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 和 ^{125}I 。某些同位素标记的本发明的化合物(例如,掺有放射性同位素的那些)可用于药物和/或基体组织分布研究。放射性同位素氚(即 ^3H)和碳-14(即 ^{14}C)对此特别有用,因为它们容易掺入并且检测手段是现成的。例如,本发明的化合物可以富含1%、2%、5%、10%、25%、50%、75%、90%、95%或99%的给定同位素。

[0143] 在一些方面,特别地设想式(I')或式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐在结构中具有一个或多个氢原子,该一个或多个氢原子被取代为 ^2H

[0144] (氘)、 ^3H (氚),优选地 ^2H (氘)。结构中的任何氢原子可以以该方式被取代,但在一些情况下,优选地可能在 R^2 和 R^8 处存在的氢原子中的一个或两个氢原子被取代,特别是被取代为 ^2H (氘)、 ^3H (氚),优选地 ^2H (氘)。在一些具体方面, R^2 和 R^8 两者均为 ^2H (氘)。

[0145] 用正电子发射同位素(诸如 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 和 ^{13}N)取代可以用于检查底物受体占用的正电子发射断层扫描(PET)研究。同位素标记的本发明的化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或通过类似于如以下所陈述的实例中所述的那些方法使用适当的同位素标记的试剂代替之前使用的非标记的试剂来制备。

[0146] 在一个实施例中,本发明提供了本发明的化合物的药用盐,尤其是选自以下项的

药用盐：盐酸盐、富马酸盐、乳酸盐（特别是衍生自L-(+)-乳酸）、酒石酸盐（特别是衍生自L-(+)-酒石酸）和三氟乙酸盐。在又一个特定实施例中，本发明提供了根据式(I')或式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐，如本文所述（即分别作为“游离碱”或“游离酸”）。

[0147] 当以非立体化学方式（例如扁平）绘制本发明的化合物中的键时，与该键连接的原子包括所有立体化学可能性。当以限定的立体化学方式（例如，粗体、粗体-楔形、虚线或虚线楔形）绘制本文化合物式中的键时，应理解，除非另有说明，否则立体化学键所连接的原子富含所描绘的绝对立体异构体。在一个实施例中，该化合物可以是所描绘的绝对立体异构体的至少51%。在另一个实施例中，该化合物可以是所描绘的绝对立体异构体的至少80%。在另一个实施例中，该化合物可以是所描绘的绝对立体异构体的至少90%。在另一个实施例中，该化合物可以是所描绘的绝对立体异构体的至少95%。在另一个实施例中，该化合物可以是所描绘的绝对立体异构体的至少97%。在另一个实施例中，该化合物可以是所描绘的绝对立体异构体的至少98%。在另一个实施例中，该化合物可以是所描绘的绝对立体异构体的至少99%。

[0148] 术语“烷基”是指单价或多价（例如，单价或二价）直链或支链饱和烃基团，特别是1个至6个碳原子（“C₁₋₆烷基”）（例如，1个、2个、3个、4个、5个或6个碳原子）的烃基团。在一些实施例中，烷基基团含有1至3个碳原子，例如1、2或3个碳原子。甲基（CH₃-）、乙基（CH₃CH₂-）、正丙基（CH₃CH₂CH₂-）、2-丙基（异丙基，（CH₃）₂CH₂-）、正丁基（CH₃CH₂CH₂CH₂-）、异丁基（（CH₃）₂CHCH₂-）、仲丁基（CH₃CH（CH₃）CH₂-）和叔丁基（（CH₃）₃C-）的一些非限制性实例。烷基的优选但非限制性实例为叔丁基（（CH₃）₃C-）或甲基（CH₃-）。烷基的优选但非限制性实例为甲基（CH₃-）。烷基的另一个优选但非限制性实例为叔丁基（（CH₃）₃C-）。

[0149] 术语“烷氧基”是指经由氧原子附接到母体分子部分上的如前所定义的烷基基团。烷氧基基团优选地含有1个至6个碳原子（“C₁₋₆烷氧基”），例如1个、2个、3个、4个、5个或6个碳原子。在其他实施例中，烷氧基基团含有1至4个碳原子。在其他实施例中，烷氧基基团含有1至3个碳原子。烷氧基基团的一些非限制性实例包括CH₃O-（甲氧基）、CH₃CH₂O-（乙氧基）、CH₃CH₂CH₂O-（正丙氧基）和（CH₃）₃CO-

[0150] （叔丁氧基）。烷氧基的特别优选但非限制性实例为甲氧基（CH₃O-）。

[0151] 术语“卤素”或“卤代”是指氟（F）、氯（Cl）、溴（Br）或碘（I）。优选地，术语“卤素”或“卤代”是指氟（F）、氯（Cl）或溴（Br）。“卤素”或“卤代”的特别优选但非限制性实例是氟（F）和氯（Cl）。

[0152] 如本文所用，“杂芳基”是指包含至少一个环杂原子的5元或6元单环芳族基团。在一些实施例中，杂原子独立地选自以下项组成的组：N-原子、O-原子和S-原子。环原子的数量是指在一个环中的碳和杂原子的总和。在一些实施例中，杂芳基为具有两个N-原子的5元或6元单环芳族基团。在一些实施例中，杂芳基为包含一个N-原子的5元或6元单环芳族基团。在一些实施例中，杂芳基为包含一个O-原子和一个S-原子的5元或6元单环芳族基团。在一些实施例中，杂芳基为包含一个N-原子和一个O-原子的5元或6元单环芳族基团。5元杂芳基基团的实例包括但不限于吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、三唑基或呋喃基。在一些优选的实施例中，5元杂芳基为吡唑基、咪唑基、噁唑基或噻唑基。6元杂芳基基团的实例包括但不限于嘧啶基、吡啶基、吡嗪基或哒嗪基。在一些更优选的实施例中，6元杂芳基为吡嗪基、吡啶基或嘧啶基。

[0153] 术语“氰基”是指-CN(腈)基团。

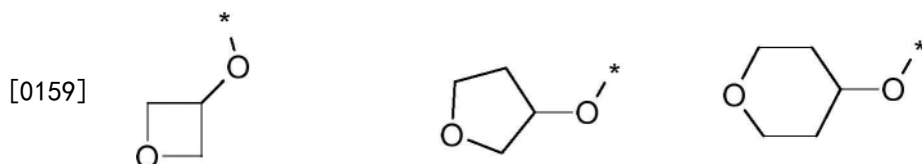
[0154] 术语“羟基(hydroxy/hydroxyl)”是指OH基团。

[0155] 术语“卤代烷基”是指其中烷基基团的氢原子中的至少一个氢原子已经被一个或多个卤素原子代替的烷基基团。优选地,“卤代烷基”是指其中烷基基团的1个、2个或3个氢原子已经被卤素原子代替的C₁₋₆烷基基团,即,卤代烷基包括单卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、全卤代烷基等。卤素原子可以为氟(F)、氯(Cl)或溴(Br)。卤代烷基内的“卤素”的特别优选但非限制性实例为氟(F)和氯(Cl)。更优选地,卤代烷基经氟(F)取代。优选但非限制性的卤代烷基的实例为(CH₃)₂FC- (1-氟-异丙基)、CF₃CH₂- (2,2,2-三氟乙基)、CH₃CF₂- (1,1-二氟乙基)、CF₃- (三氟甲基)、CH₂F- (氟甲基)或CHF₂- (二氟甲基)。特别优选的为CH₃CF₂-、CF₃-,

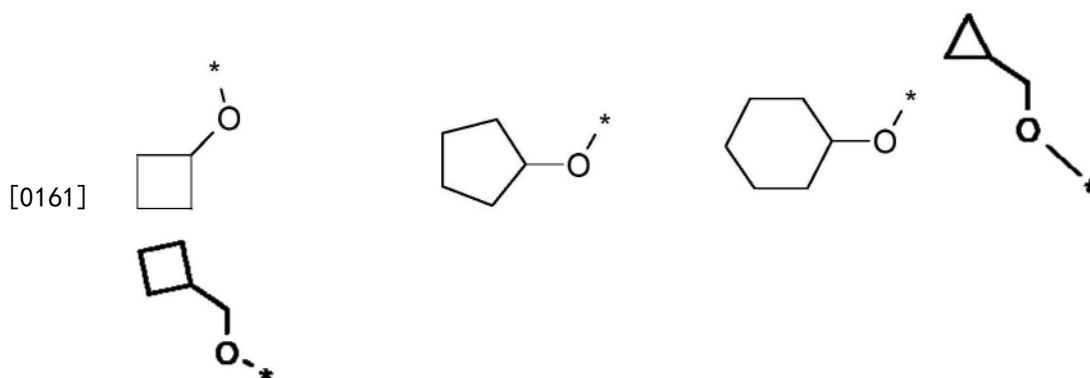
[0156] 如本文所用,“卤代烷氧基”是指其中氢原子中的至少一个氢原子已经被卤素原子代替的烷氧基基团。优选地,“卤代烷氧基”是指烷氧基基团,优选地C₁₋₆烷氧基基团,其中烷基基团的1个、2个或3个氢原子已经被卤素原子代替,即,卤代烷氧基包括单卤代烷氧基、二卤代烷氧基、三卤代烷氧基、全卤代烷氧基等。卤素原子可以为氟(F)、氯(Cl)或溴(Br)。“卤素”的特别优选但非限制性实例为氟(F)和氯(Cl)。更优选地,卤代烷氧基经氟(F)取代。优选但非限制性的卤代烷氧基的实例为CHF₂O-、CH₂FO-、CF₃CH₂O-、CF₂HCH₂O-、CH₃CF₂CH₂O-和CH₃CFHCH₂O-。还优选但非限制性的卤代烷氧基的实例为选自以下项的卤代C₁₋₆烷氧基: CHF₂O-、CH₂FO-、CF₃O-、FCH₂CFHCH₂O-、CH₂FCH₂O-和CF₃CH₂O-。特别优选的为CHF₂O-、CF₃CH₂O-、CF₃O-、CH₂FO-或FCH₂CFHCH₂O-。卤代烷氧基可以任选地经C₁₋₆烷氧基(诸如CF₃CH(CH₂OCH₃)O-)取代。

[0157] 术语“羟基烷基”是指优选地具有一个至六个C-原子的烷基基团,其中烷基基团的氢原子中的至少一个氢原子已经被一个或多个羟基代替。优选地,“羟基烷基”是指烷基基团,优选地C₁₋₆烷基,其中烷基基团的1个、2个或3个氢原子已经被羟基代替,即,羟基烷基包括单羟基烷基、二羟基烷基、三羟基烷基、全羟基烷基等。更优选地,“羟基烷基”是指其中一个氢原子已经被羟基代替的烷基基团。特别优选但非限制性的羟基烷基的实例为HOCH₂- (羟基甲基)、HOCH₂CH₂- (羟基乙基)。

[0158] 如本文所用,“4元至6元杂环烷基C₀₋₆烷氧基”是指连接至C₀₋₆烷氧基基团的4元至6元杂环烷基基团。C₀意指4元至6元杂环烷基C₀₋₆烷氧基基团具有结构“4元至6元杂环烷基-O-”。在一些实施例中,杂环烷基环包含一个或多个O-原子或S-原子。在一些优选的实施例中,杂环烷基环包含一个O-原子。根据本发明的杂环烷基C₀₋₆烷氧基的非限制性实例为:



[0160] 如本文所用,“3元至6元环烷基C₀₋₆烷氧基”是指连接至C₀₋₆烷氧基基团的3元至6元饱和和单环环烷基基团。C₀意指3元至6元环烷基C₀₋₆烷氧基基团具有结构“3元至6元环烷基-O-”。根据本发明的杂环烷基C₀₋₆烷氧基的非限制性实例为:



[0162] 术语“饱和单环3元至6元环烷基”表示3个至6个环碳原子的饱和单价饱和单环烷基基团。此类单环环烷基的实例为环丙基、环丁基、环戊基或环己基。优选但非限制性的实例为环丙基、环丁基或环己基。特别优选的环烷基为环己基。环烷基可以如本文所述被取代。环烷基优选地为未经取代的。

[0163] 术语“4元至6元杂环烷基”表示4个至6个环原子的单价饱和或部分不饱和的单环或双环体系,其包含1个、2个或3个独立地选自N、O和S的环杂原子,剩余的环原子为碳。非限制性实例为氧杂环丁烷基。

[0164] 如本文所用,“苯氧基”是指连接至-O-以形成烷氧基基团的苯基基团,该烷氧基基团具有结构“苯基-O-”,如本文所述任选地经取代。

[0165] 如本文所用,术语“情绪障碍”涉及主要影响人的情绪状态的心理健康问题。该情绪障碍为一种在其中使人经历长时间极度快乐、极度悲伤或两者兼而有之的障碍。最常见的情绪障碍中的两种情绪障碍为抑郁和双相情感障碍。

[0166] 如本文所用,术语“抑郁”涉及导致持续悲伤情感和失去兴趣的情绪障碍。它也被称为重度抑郁症(MDD)。

[0167] 术语“行为障碍”涉及牵涉儿童破坏性行为模式的疾病,该模式持续至少6个月并且在学校、家庭和社交场合引起问题。行为障碍涉及儿童破坏性行为模式,该模式持续至少6个月并且在学校、家庭和社交场合引起问题。最重要的行为障碍为“注意力缺陷多动障碍”(ADHD)。

[0168] 如本文所用,术语“注意力缺陷多动障碍”(ADHD)涉及以注意力不良、或过度活动和冲动为特征的行为障碍。与普通人群相比,ADHD更频繁地发生在患有癫痫的人群中。患有ADHD的儿童具有增加的癫痫发作风险,其中大约14%的患有ADHD的儿童会发展为癫痫发作。

[0169] 如本文所用,术语“发育障碍”或“神经发育障碍”涉及由身体、学习、语言或行为领域的损伤所引起的一组病症。这些病症在发育期期间开始,可能会影响日常功能,并且可能持续一个人的整整一生。神经发育障碍的实例包括自闭症谱系障碍(“ASD”)和综合征性发育障碍。

[0170] 如本文所用,术语“自闭症谱系障碍(ASD)”涉及不同严重性的发育障碍,其以社交互动和沟通困难以及思想和行为模式受限或重复为特征。ASD主要涵盖特发性形式,但也涵盖综合征性形式,并且目前根据诊断与统计手册第5版(DSM V)进行诊断。

[0171] 如本文所用,术语“综合征性发育障碍”涉及具有临床定义的躯体异常模式和可以包括ASD的神经行为表型的发育障碍。诊断通常通过靶向基因检测来进行证实。综合征性发

育障碍的实例包括Dup15q综合征 (Dup15q)、脆性X综合征 (FXS) 和安吉尔曼综合征。

[0172] 如本文所用,术语“Dup15q综合征”或“Duq15q”涉及染色体15q11.2-q13.1重复综合征的通用名称。这是一种综合征性发育障碍,其由15号染色体的部分重复所引起,这有极高的风险导致自闭症谱系障碍、癫痫和智力缺陷。

[0173] 如本文所用,术语“脆性X综合征” (FXS) 涉及以轻度至中度智力缺陷为特征的遗传性障碍。该障碍通常由X染色体上FMR1 (脆性X智力低下1号) 基因内的CGG三联体重复序列扩增所引起。

[0174] 如本文所用,术语“安吉尔曼综合征”涉及一种遗传性障碍,由于遗传自此人母亲的15号染色体部分功能缺乏,因此该遗传性障碍主要影响神经系统。该病症的典型特征包括发育迟缓、智力缺陷、严重言语障碍以及运动和平衡问题 (共济失调)。大多数受影响的儿童还会出现复发性癫痫发作 (癫痫)。

[0175] 本文所使用的术语“智力缺陷” (ID) 涉及以智力和适应性功能显著受损为特征的广泛性神经发育障碍。它由以下项来进行定义: IQ低于70,此外还在影响日常一般生活的两种或更多种适应性行为方面存在缺陷。ID也称为一般学习缺陷,并且以前称为智力低下 (MR)。

[0176] 本文所使用的术语“癫痫”涉及一种神经障碍,其特点为与脑中的异常电活动相关的感觉障碍、意识丧失或惊厥的突然复发性发作。癫痫的实例包括广义小儿癫痫、韦斯特综合征、大田原综合征和癫痫性脑病。

[0177] 本文所用的术语“神经退行性疾病”涉及与神经元的结构或功能的进行性丧失 (包括神经元死亡) 相关的疾病。神经退行性疾病的实例包括但不限于阿尔茨海默病和运动神经元疾病。

[0178] 本文所使用的术语“运动神经元疾病”涉及选择性地影响运动神经元的一组罕见神经退行性障碍。运动神经元疾病的实例包括但不限于肌萎缩侧索硬化症 (ALS)。

[0179] 如本文所用,术语“疼痛”涉及与实际或潜在的组织损伤相关的不愉快的感觉和情感体验。疼痛的实例包括但不限于感受伤害性疼痛、慢性疼痛 (包括特发性疼痛)、神经病性疼痛 (包括化疗诱导的神经病变)、幻痛和精神性疼痛。

[0180] 如本文所用,术语“偏头痛”涉及中度至重度头痛障碍,这导致持续数小时或数天的悸动性或搏动性疼痛。

[0181] 如本文所用,术语“耳鸣”涉及以当不存在对应的外部声音时感知声音为特征的症状。

[0182] 本文所描述的任何疾病、障碍或缺陷还包括与此类疾病、障碍或缺陷相关的任何状态或病症。

[0183] 本发明的化合物

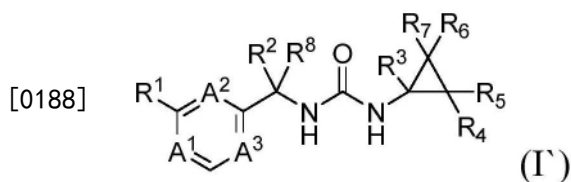
[0184] 化合物结构的所有化合物名称均使用以下项来生成: OpenEye Lexichem, 版本 1.2.0, OpenEye Scientific Software, Santa Fe, NM, USA; www.eyesopen.com。

[0185] 结合本发明的特定方面、实施例或实例描述的特征、整数、特性、化合物、化学部分或基团应理解为适用于本文所述的任何其他方面、实施例或实例,除非与其不相容。本说明书 (包括任何所附权利要求、摘要和附图) 中所公开的所有特征和/或由此公开的任何方法或过程的所有步骤可以任何组合进行组合,除了这些特征和/或步骤中的至少一些互相排

斥的组合之外。本发明不限于本文所述的任何实施例的细节。本申请中描述的任何实施例可以与任何其他实施例组合。例如,本文涉及本发明化合物的任何实施例可以与药物组合物、试剂盒、医疗用途或治疗方法的任何实施例组合。本发明扩展到本说明书(包括任何所附权利要求、摘要和附图)中所公开的特征的任何新颖特征或任何新颖组合,或者扩展到由此公开的任何方法或过程的步骤的任何新颖步骤或任何新颖组合。

[0186] 在本发明的一些实施例中,式(I')或式(I)化合物具有从式(II')、式(I*)、式(II**)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)或式(XI)中的任一者中所描绘的结构。

[0187] 本发明提供了式(I')化合物或其溶剂化物或药用盐:



[0189] 其中

[0190] A^1 为N或CH;

[0191] A^2 为N或CH;

[0192] A^3 为N或CH;条件是 A^1 、 A^2 或 A^3 中的至少一者为N;

[0193] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;并且其中卤代 C_{1-6} 烷氧基任选地经 C_{1-6} 烷氧基取代;

[0194] R^2 选自H、D和 C_{1-6} 烷基;

[0195] R^3 为H、 C_{1-6} 烷基;

[0196] R^4 为H或卤素;

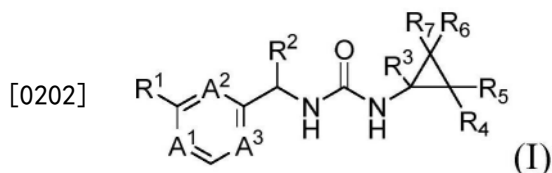
[0197] R^5 为H或卤素;

[0198] R^6 选自苯基、饱和单环3元至6元环烷基、 C_{1-6} 烷基、4元至6元杂环烷基和卤代 C_{1-6} 烷基,其中苯基、环烷基或杂环烷基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[0199] R^7 选自H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和卤素;并且

[0200] R^8 选自H、D和 C_{1-6} 烷基;

[0201] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐:



[0203] 其中

[0204] A^1 为N或CH;

[0205] A^2 为N或CH;

[0206] A^3 为N或CH;条件是 A^1 、 A^2 或 A^3 中的至少一者为N;

[0207] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;并且其中卤代 C_{1-6} 烷氧基任选地经 C_{1-6} 烷氧基取代;

[0208] R^2 为H或 C_{1-6} 烷基;

[0209] R^3 为H或 C_{1-6} 烷基;

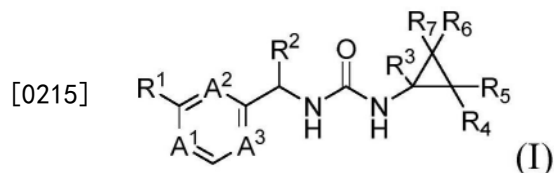
[0210] R^4 为H或卤素;

[0211] R^5 为H或卤素;

[0212] R^6 选自苯基、饱和单环3元至6元环烷基、 C_{1-6} 烷基、4元至6元杂环烷基和卤代 C_{1-6} 烷基,其中苯基、环烷基或杂环烷基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;并且

[0213] R^7 选自H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和卤素。

[0214] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐:



[0216] 其中

[0217] A^1 为N或CH;

[0218] A^2 为N或CH;

[0219] A^3 为N或CH;条件是 A^1 、 A^2 或 A^3 中的至少一者为N;

[0220] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[0221] R^2 为H或 C_{1-6} 烷基;

[0222] R^3 为H或 C_{1-6} 烷基;

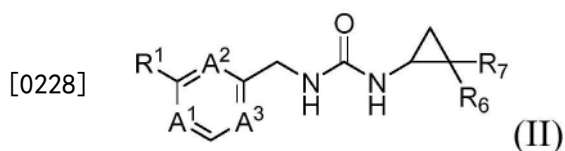
[0223] R^4 为H或卤素;

[0224] R^5 为H或卤素;

[0225] R^6 选自苯基、饱和单环3元至6元环烷基、 C_{1-6} 烷基、4元至6元杂环烷基和卤代 C_{1-6} 烷基,其中苯基、环烷基或杂环烷基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;并且

[0226] R^7 选自H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和卤素。

[0227] 在一个实施例中,本发明提供了式(II)化合物或其溶剂化物或药用盐:



[0229] 其中

[0230] A¹为N或CH;

[0231] A²为N或CH;

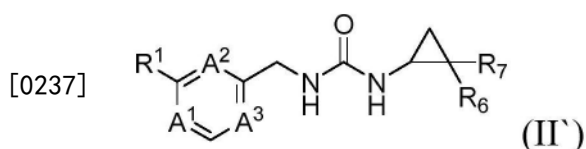
[0232] A³为N或CH;条件是A¹、A²或A³中的至少一者为N;

[0233] R¹选自氰基、卤代C₁₋₆烷基、卤素、5元杂芳基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、3元至6元环烷基C₀₋₆烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基C₀₋₆烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代;

[0234] R⁶选自苯基、饱和单环3元至6元环烷基、C₁₋₆烷基、4元至6元杂环烷基和卤代C₁₋₆烷基,其中苯基、环烷基或杂环烷基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代;并且

[0235] R⁷选自H、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基和卤素。

[0236] 在一个实施例中,本发明提供了式(II')化合物或其溶剂化物或药用盐:



[0238] 其中

[0239] A¹为N或CH;

[0240] A²为N或CH;

[0241] A³为N或CH;条件是A¹、A²或A³中的至少一者为N;

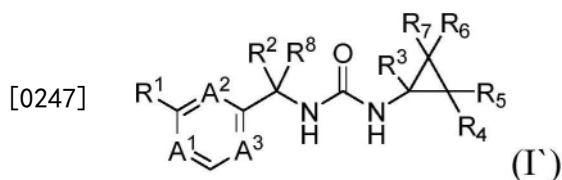
[0242] R¹选自氰基、卤代C₁₋₆烷基、卤素、5元杂芳基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、3元至6元环烷基C₀₋₆烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基C₀₋₆烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代;并且其中卤代C₁₋₆烷氧基任选地经C₁₋₆烷氧基取代;

[0243] R⁶选自苯基、饱和单环3元至6元环烷基、C₁₋₆烷基、4元至6元杂环烷基和卤代C₁₋₆烷基,其中苯基、环烷基或杂环烷基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代;并且

[0244] R⁷选自H、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基和卤素。

[0245] 本说明书(包括任何所附权利要求、摘要和附图)中所公开的与任何由此公开的实施例有关的所有特征可以以任何组合进行组合,除了此类特征和/或步骤中的至少一些特征和/或步骤互相排斥的组合之外。本发明不限于本文所述的任何实施例的细节。本申请中描述的任何实施例可以与任何其他实施例组合。

[0246] 在一个实施例中,本发明提供了式(I')化合物或其溶剂化物或药用盐:



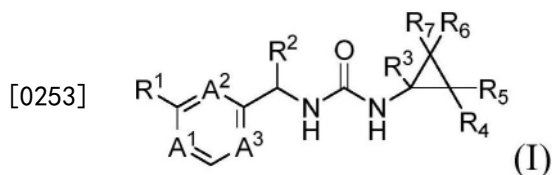
[0248] 其中

[0249] A¹为N或CH;

[0250] A²为N或CH;并且

[0251] A³为N或CH;条件是A¹、A²或A³中的至少一者为N。

[0252] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐:



[0254] 其中

[0255] A¹为N或CH;

[0256] A²为N或CH;并且

[0257] A³为N或CH;条件是A¹、A²或A³中的至少一者为N。

[0258] 在本发明中,式(I')或式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐中的A¹、A²、A³不能同时为CH。

[0259] 在一个实施例中,本发明提供了式(I')或式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中A¹、A²或A³中的一者、两者或三者为N。

[0260] 在一个实施例中,本发明提供了式(I')或式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中A¹、A²或A³中的一者为N。在该实施例中,其他项为CH。

[0261] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I')或式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中仅A¹为N。在该实施例中,A²和A³为CH。

[0262] 在一个实施例中,本发明提供了式(I')或式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中仅A²为N。在该实施例中,A¹和A³为CH。

[0263] 在一个实施例中,本发明提供了式(I')或式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中仅A³为N。在该实施例中,A¹和A²为CH。

[0264] 在一个实施例中,本发明提供了式(I')或式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中A¹、A²或A³中的两者为N。在该实施例中,剩余一项为CH。

[0265] 在一个实施例中,本发明提供了式(I')或式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中仅A¹和A²为N。在该实施例中,A³为CH。

[0266] 在一个实施例中,本发明提供了式(I')或式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中仅A¹和A³为N。在该实施例中,A²为CH。

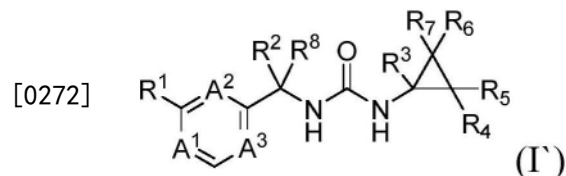
[0267] 在一个实施例中,本发明提供了式(I')或式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中仅A²和A³为N。在该实施例中,A¹为CH。

[0268] 在一个实施例中,本发明提供了式(I')或式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中A¹、A²和A³为N。

[0269] 在本发明中,对于式(I')或式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐, A^1 、 A^2 或 A^3 中的至少一者为N,并且其他项独立地选自如本文所述的CH、 CR^* 、 CR^{**} 和 CR^{***} 。

[0270] 在一些实施例中,本发明提供了式(I')或式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^* 、 R^{**} 或 R^{***} 独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基,全部如本文所述。

[0271] 在一些实施例中,本发明提供了式(I')化合物或其溶剂化物或药用盐:



[0273] 其中

[0274] A^1 为N、CH或 CR^* ;

[0275] A^2 为N、CH;或 CR^{**} ;并且

[0276] A^3 为N、CH或 CR^{***} ;条件是 A^1 、 A^2 或 A^3 中的至少一者为N,

[0277] 其中 R^* 、 R^{**} 或 R^{***} 独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基,并且其中

[0278] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;并且其中卤代 C_{1-6} 烷氧基任选地经 C_{1-6} 烷氧基取代;

[0279] R^2 选自H、D和 C_{1-6} 烷基;

[0280] R^3 H或 C_{1-6} 烷基;

[0281] R^4 为H或卤素;

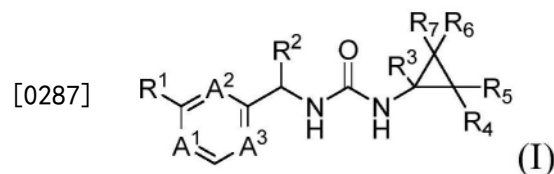
[0282] R^5 为H或卤素;

[0283] R^6 选自苯基、饱和单环3元至6元环烷基、 C_{1-6} 烷基、4元至6元杂环烷基和卤代 C_{1-6} 烷基,其中苯基、环烷基或杂环烷基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[0284] R^7 选自H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和卤素;并且

[0285] R^8 选自H、D和 C_{1-6} 烷基

[0286] 在一些实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐:



[0288] 其中

[0289] A^1 为N、CH或 CR^* ;

[0290] A^2 为N、CH;或 CR^{**} ;并且

[0291] A^3 为N、CH或 CR^{***} ;条件是 A^1 、 A^2 或 A^3 中的至少一者为N,

[0292] 其中 R^* 、 R^{**} 或 R^{***} 独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基,并且其中

[0293] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧

基、3元至6元环烷基C₀₋₆烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基C₀₋₆烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代;并且其中卤代C₁₋₆烷氧基任选地经C₁₋₆烷氧基取代;

[0294] R²为H或C₁₋₆烷基;

[0295] R³为H或C₁₋₆烷基;

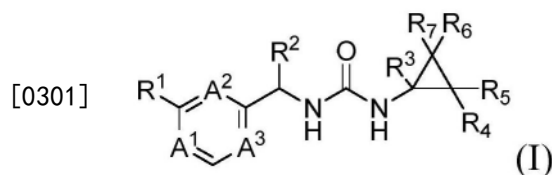
[0296] R⁴为H或卤素;

[0297] R⁵为H或卤素;

[0298] R⁶选自苯基、饱和单环3元至6元环烷基、C₁₋₆烷基、4元至6元杂环烷基和卤代C₁₋₆烷基,其中苯基、环烷基或杂环烷基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代;并且

[0299] R⁷选自H、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基和卤素。

[0300] 在一些实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐:



[0302] 其中

[0303] A¹为N、CH或CR*;

[0304] A²为N、CH;或CR**;

[0305] A³为N、CH或CR***;条件是A¹、A²或A³中的至少一者为N,

[0306] 其中R*、R**或R***独立地选自卤素、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基,并且其中

[0307] R¹选自氰基、卤代C₁₋₆烷基、卤素、5元杂芳基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、3元至6元环烷基C₀₋₆烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基C₀₋₆烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代;

[0308] R²为H或C₁₋₆烷基;

[0309] R³为H或C₁₋₆烷基;

[0310] R⁴为H或卤素;

[0311] R⁵为H或卤素;

[0312] R⁶选自苯基、饱和单环3元至6元环烷基、C₁₋₆烷基、4元至6元杂环烷基和卤代C₁₋₆烷基,其中苯基、环烷基或杂环烷基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代;并且

[0313] R⁷选自H、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基和卤素。

[0314] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R¹选自氰基、卤代C₁₋₆烷基、卤素、5元杂芳基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、4元至6元环烷基C₀₋₆烷氧基、苯氧基、4元至6元杂环烷基和4元至6元杂环烷基C₀₋₆烷氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基烷氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代。

[0315] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 选自氰基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、4元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、苯氧基、4元至6元杂环烷基和4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基烷氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代。

[0316] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 选自氰基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、4元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、苯氧基、4元至6元杂环烷基和4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基烷氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个卤代 C_{1-6} 烷基取代。

[0317] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 选自5元杂芳基、4元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、苯氧基、4元至6元杂环烷基和4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基,其任选地经一个卤代 C_{1-6} 烷基取代。

[0318] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 选自5元杂芳基、4元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、苯氧基、4元至6元杂环烷基和4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基,其任选地经一个选自 $(CH_3)_2CF-$ 、 CH_3CF_2- 、 CF_3- 、 CH_2F- 和 CHF_2- 的卤代 C_{1-6} 烷基取代。

[0319] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 选自5元杂芳基、4元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、苯氧基、4元至6元杂环烷基和4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基,其任选地经一个 CF_3- 取代。

[0320] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为氰基。

[0321] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为选自 F^- 、 Cl^- 或 Br^- 的卤素。

[0322] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 F^- 。

[0323] 在一个更优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 Cl^- 。

[0324] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为5元杂芳基,其为具有两个N-原子的5元单环芳族基团,例如吡唑基或咪唑基。

[0325] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为5元杂芳基,其为包含一个N-原子和一个O-原子的5元单环芳族基团,例如噁唑基。

[0326] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为5元杂芳基,其为包含一个N-原子和一个S-原子的5元单环芳族基团,例如噻唑基。

[0327] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中5元杂芳基选自吡唑基、咪唑基、噁唑基和噻唑基,其如本文所述任选地经取代。

[0328] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中5元杂芳基选自吡唑基、咪唑基、噁唑基和噻唑基,其中吡唑基、咪唑基、噁唑基或噻唑基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代。

[0329] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中

5元杂芳基选自吡唑基、咪唑基、噁唑基和噻唑基,其中吡唑基、咪唑基、噁唑基或噻唑基任选地经一个选自卤素、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代。

[0330] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中5元杂芳基选自吡唑基、咪唑基、噁唑基和噻唑基,其中吡唑基、咪唑基、噁唑基或噻唑基为未经取代的。

[0331] 在一些实施例中,取代基内的卤素选自F⁻、Cl⁻和Br⁻。

[0332] 在一些实施例中,取代基内的卤素为F⁻或Cl⁻。

[0333] 在一些优选的实施例中,取代基内的卤素为Cl⁻。

[0334] 在一些实施例中,取代基内的卤代C₁₋₆烷基选自(CH₃)₂CF⁻、CH₃CF₂⁻、CF₃⁻、CH₂F⁻和CHF₂⁻。

[0335] 在一些实施例中,取代基内的卤代C₁₋₆烷基为CF₃⁻。

[0336] 在一些实施例中,取代基内的卤代C₁₋₆烷氧基选自CHF₂O⁻、CH₂FO⁻、CF₃CH₂O⁻、CF₂HCH₂O⁻、CH₃CF₂CH₂O⁻和CH₃CFHCH₂O⁻。

[0337] 在一些实施例中,取代基内的卤代C₁₋₆烷氧基为CHF₂O⁻或CF₃CH₂O⁻。

[0338] 在一些优选的实施例中,取代基内的卤代C₁₋₆烷氧基为CHF₂O⁻。

[0339] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R¹为未经取代的吡唑基。

[0340] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R¹为经一个、两个、三个独立地选自卤素、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代的吡唑基。

[0341] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R¹为经一个选自F⁻、Cl⁻和Br⁻的卤素取代的吡唑基。

[0342] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R¹为经一个F⁻取代的吡唑基。

[0343] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R¹为经一个Cl⁻取代的吡唑基。

[0344] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R¹为经一个选自(CH₃)₂CF⁻、CH₃CF₂⁻、CF₃⁻、CH₂F⁻和CHF₂⁻的卤代C₁₋₆烷基取代的吡唑基。

[0345] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R¹为经一个CF₃⁻取代的吡唑基。

[0346] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R¹为经一个选自CHF₂O⁻、CH₂FO⁻、CF₃CH₂O⁻、CF₂HCH₂O⁻、CH₃CF₂CH₂O⁻和CH₃CFHCH₂O⁻的卤代C₁₋₆烷氧基取代的吡唑基。

[0347] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R¹为未经取代的咪唑基。

[0348] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R¹为经一个、两个、三个独立地选自卤素、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代的咪唑基。

[0349] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R¹为经一个选自F⁻、Cl⁻和Br⁻的卤素取代的咪唑基。

[0350] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R¹为经

一个F-取代的咪唑基。

[0351] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为经一个C1-取代的咪唑基。

[0352] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为经一个选自 $(CH_3)_2CF-$ 、 CH_3CF_2- 、 CF_3- 、 CH_2F- 和 CHF_2- 的卤代 C_{1-6} 烷基取代的咪唑基。

[0353] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为经一个 CF_3- 取代的咪唑基。

[0354] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为经一个选自 CHF_2O- 、 CH_2FO- 、 CF_3CH_2O- 、 CF_2HCH_2O- 、 $CH_3CF_2CH_2O-$ 和 CH_3CFHCH_2O- 的卤代 C_{1-6} 烷氧基取代的咪唑基。

[0355] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为未经取代的噁唑基。

[0356] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为经一个、两个、三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代的噁唑基。

[0357] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为经一个选自F-、Cl-和Br-的卤素取代的噁唑基。

[0358] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为经一个F-取代的噁唑基。

[0359] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为经一个C1-取代的噁唑基。

[0360] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为经一个选自 $(CH_3)_2CF-$ 、 CH_3CF_2- 、 CF_3- 、 CH_2F- 和 CHF_2- 的卤代 C_{1-6} 烷基取代的噁唑基。

[0361] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为经一个 CF_3- 取代的噁唑基。

[0362] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为经一个选自 CHF_2O- 、 CH_2FO- 、 CF_3CH_2O- 、 CF_2HCH_2O- 、 $CH_3CF_2CH_2O-$ 和 CH_3CFHCH_2O- 的卤代 C_{1-6} 烷氧基取代的噁唑基。

[0363] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为未经取代的噻唑基。

[0364] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为经一个、两个、三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代的噻唑基。

[0365] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为经一个选自F-、Cl-和Br-的卤素取代的噻唑基。

[0366] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为经一个F-取代的噻唑基。

[0367] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为经一个C1-取代的噻唑基。

[0368] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为经一个选自 $(CH_3)_2CF-$ 、 CH_3CF_2- 、 CF_3- 、 CH_2F- 和 CHF_2- 的卤代 C_{1-6} 烷基取代的噻唑基。

[0369] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为经一个 CF_3 -取代的噻唑基。

[0370] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为经一个选自 CHF_2O^- 、 CH_2FO^- 、 $CF_3CH_2O^-$ 、 $CF_2HCH_2O^-$ 、 $CH_3CF_2CH_2O^-$ 和 $CH_3CFHCH_2O^-$ 的卤代 C_{1-6} 烷氧基取代的噻唑基。

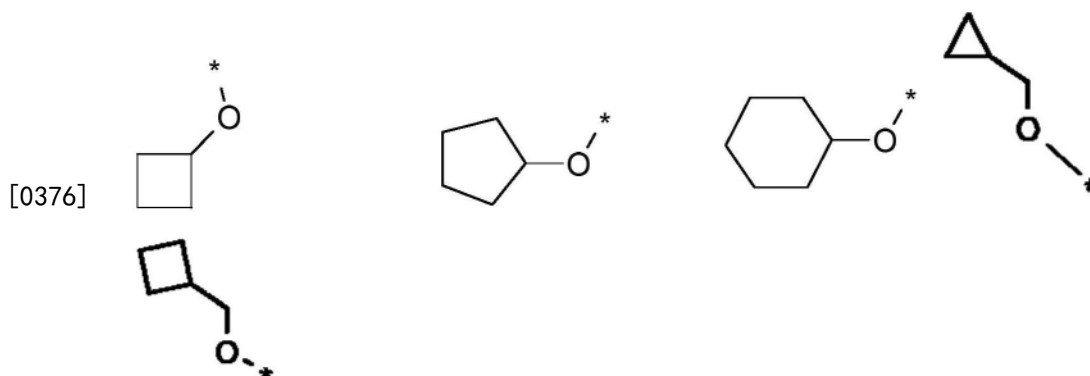
[0371] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 C_{1-6} 烷氧基。

[0372] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为选自 CH_3O^- 、 $CH_3CH_2O^-$ 、 $CH_3CH_2CH_2O^-$ 、 $(CH_3)_2CHO^-$ 和 $(CH_3)_3CO^-$ 的 C_{1-6} 烷氧基。

[0373] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 CH_3O^- 或 $(CH_3)_2CHO^-$ 。

[0374] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基,其任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代。

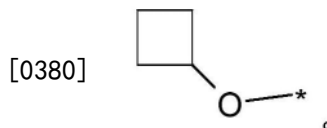
[0375] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为选自以下项的3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基:



[0377] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基,其具有以下结构:



[0379] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基,其具有以下结构

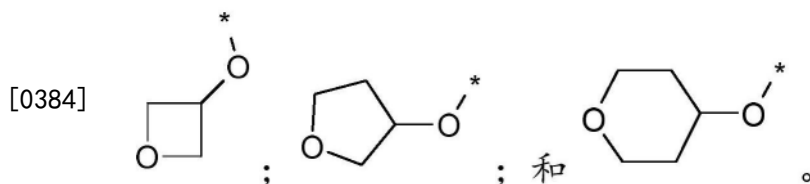


[0381] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基,其如本文所述任选地经取代。

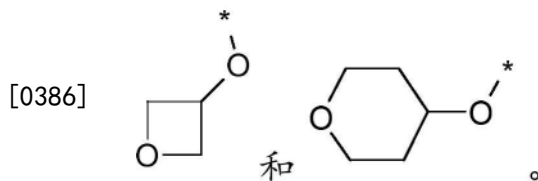
[0382] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为未

经取代的4元至6元杂环烷基C₀₋₆烷氧基。

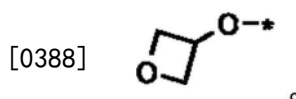
[0383] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R¹为选自以下项的4元至6元杂环烷基C₀₋₆烷氧基:



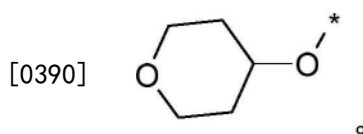
[0385] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R¹为选自以下项的4元至6元杂环烷基C₀₋₆烷氧基:



[0387] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R¹具有以下结构:



[0389] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R¹具有以下结构:



[0391] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R¹为苯氧基。

[0392] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R¹为苯氧基,其任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代。

[0393] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R¹为苯氧基,其如本文所述任选地经取代,其中卤素选自F⁻和Cl⁻。

[0394] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R¹为苯氧基,其如本文所述任选地经取代,其中卤代C₁₋₆烷基选自(CH₃)₂FC⁻、CF₃CH₂⁻、CH₃CF₂⁻、CF₃⁻、CH₂F⁻和CHF₂⁻。

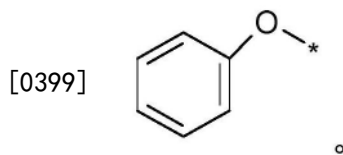
[0395] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R¹为苯氧基,其如本文所述任选地经取代,其中卤代C₁₋₆烷氧基选自CHF₂O⁻、CF₃O⁻、FCH₂CFHCH₂O⁻和CF₃CH₂O⁻。

[0396] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R¹为苯氧基,其任选地经一个CF₃⁻、Cl⁻或F⁻取代。

[0397] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R¹为未

经取代的苯氧基。

[0398] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为未经取代的苯氧基,其具有以下结构:



[0400] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为卤代 C_{1-6} 烷氧基或卤代 C_{1-6} 烷基。

[0401] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物,其中 R^1 为选自 CHF_2O^- 、 CH_2FO^- 、 CF_3O^- 、 $FCH_2CFHCH_2O^-$ 、 $CH_2FCH_2O^-$ 、 $CH_2FCH_2O^-$ 和 $CF_3CH_2O^-$ 的卤代 C_{1-6} 烷氧基。

[0402] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物,其中,其中 R^1 为 CH_2FO^- 。

[0403] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物,其中,其中 R^1 为 CF_3O^- 。

[0404] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物,其中,其中 R^1 为 $FCH_2CFHCH_2O^-$ 。

[0405] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物,其中,其中 R^1 为 $CF_3CH_2O^-$ 。

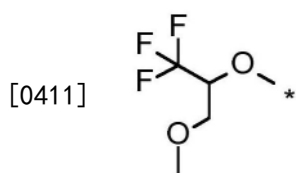
[0406] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物,其中,其中 R^1 为 CHF_2O^- 。

[0407] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物,其中,其中 R^1 为 $CH_2FCH_2O^-$ 。

[0408] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为如本文所定义的卤代 C_{1-6} 烷氧基,其任选地经如本文所定义的 C_{1-6} 烷氧基取代。

[0409] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为如本文所定义的卤代 C_{1-6} 烷氧基,其经如本文所定义的 C_{1-6} 烷氧基取代。

[0410] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为卤代 C_{1-6} 烷氧基经 C_{1-6} 烷氧基取代,并且具有以下结构:



[0412] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^2 为H。

[0413] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^2 为 C_{1-6} 烷基。

[0414] 在本发明中,当在式(I)化合物中 R^2 为H或 C_{1-6} 烷基时,该C-原子处的其他取代基为H。

[0415] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^2 为选自 CH_3^- 、 $CH_3CH_2^-$ 、 $CH_3CH_2CH_2^-$ 、 $(CH_3)_2CH_2^-$ 、 $(CH_3CH_2CH_2CH_2^-)$ 、 $(CH_3)_2CH_2CH_2^-$ 、 $CH_3CH(CH_3)CH_2^-$ 和 $(CH_3)_3C^-$ 的 C_{1-6} 烷基。

[0416] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^2 为 CH_3^- 。

[0417] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代,并且 R^2 为如本文所述的H或 C_{1-6} 烷基。

[0418] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代,并且 R^2 为H。

[0419] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基为未经取代的,并且 R^2 为H。

[0420] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为卤素并且 R^2 为H。

[0421] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 Cl^- ,并且 R^2 为H。

[0422] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为氰基并且 R^2 为H。

[0423] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为5元杂芳基,其如本文所述任选地经取代,并且 R^2 为H。

[0424] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为选自吡唑基、咪唑基、噁唑基和噻唑基的5元杂芳基,其如本文所述任选地经取代,其中 R^2 为H。

[0425] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为选自吡唑基、咪唑基、噁唑基和噻唑基的5元杂芳基,其中吡唑基、咪唑基、噁唑基或噻唑基任选地经一个选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代,并且 R^2 为H。

[0426] 在上述一些实施例中,取代基内的卤素选自 F^- 、 Cl^- 和 Br^- ,并且 R^2 为H。

[0427] 在上述一些实施例中,取代基内的卤素为 F^- 或 Cl^- ,并且 R^2 为H。

[0428] 在如上所述的一些实施例中,取代基内的卤素为 Cl^- ,并且 R^2 为H。

[0429] 在如上所述的一些实施例中,取代基内的卤代 C_{1-6} 烷基选自 $(\text{CH}_3)_2\text{CF}^-$ 、 CH_3CF_2^- 、 CF_3^- 、 CH_2F^- 和 CHF_2^- ,并且 R^2 为H。

[0430] 在如上所述的一些实施例中,取代基内的卤代 C_{1-6} 烷基为 CF_3^- ,并且 R^2 为H。

[0431] 在一些实施例中,取代基内的卤代 C_{1-6} 烷氧基选自 CHF_2O^- 、 CH_2FO^- 、 CF_3O^- 、 $\text{FCH}_2\text{CFHCH}_2\text{O}^-$ 、 $\text{CH}_2\text{FCH}_2\text{O}^-$ 和 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}^-$,并且 R^2 为H。

[0432] 在如上所述的一些实施例中,取代基内的卤代 C_{1-6} 烷氧基为 CHF_2O^- 或 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}^-$,并

且 R^2 为H。

[0433] 在如上所述的一些优选的实施例中,取代基内的卤代 C_{1-6} 烷氧基为 CHF_2O- 、 CH_2FO- 、 CF_3O- 、 FCH_2CFHCH_2O- 、 CH_2FCH_2O- ,并且 R^2 为H。

[0434] 在如上所述的一些优选的实施例中,取代基内的卤代 C_{1-6} 烷氧基为 CHF_2O- ,并且 R^2 为H。

[0435] 在如上所述的一些优选的实施例中,取代基内的卤代 C_{1-6} 烷氧基为 CH_2FO- ,并且 R^2 为H。

[0436] 在如上所述的一些优选的实施例中,取代基内的卤代 C_{1-6} 烷氧基为 CF_3O- ,并且 R^2 为H。

[0437] 在如上所述的一些优选的实施例中,取代基内的卤代 C_{1-6} 烷氧基为 FCH_2CFHCH_2O- ,并且 R^2 为H。

[0438] 在如上所述的一些优选的实施例中,取代基内的卤代 C_{1-6} 烷氧基为 CH_2FCH_2O- ,并且 R^2 为H。

[0439] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为选自未经取代的吡唑基、咪唑基、噁唑基和噻唑基的5元杂芳基,其中 R^2 为H。

[0440] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为未经取代的吡唑基,并且 R^2 为H。

[0441] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为未经取代的咪唑基,并且 R^2 为H。

[0442] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为未经取代的噁唑基,并且 R^2 为H。

[0443] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为未经取代的噻唑基,并且 R^2 为H。

[0444] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为卤代 C_{1-6} 烷氧基,并且 R^2 为H。

[0445] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为选自 CHF_2O- 、 CH_2FO- 、 CF_3O- 、 FCH_2CFHCH_2O- 、 CH_2FCH_2O- 的卤代 C_{1-6} 烷氧基,并且 R^2 为H。

[0446] 在一些实施例中,卤代 C_{1-6} 烷氧基经如本文所述的 C_{1-6} 烷氧基取代。

[0447] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 CHF_2O- ,并且 R^2 为H。

[0448] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 CH_2FO- ,并且 R^2 为H。

[0449] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 CF_3O- ,并且 R^2 为H。

[0450] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 FCH_2CFHCH_2O- ,并且 R^2 为H。

[0451] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 CH_2FCH_2O- ,并且 R^2 为H。

[0452] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中

R^1 为卤代 C_{1-6} 烷基。

[0453] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为选自 $(CH_3)_2FC-$ 、 CF_3CH_2- 、 CH_3CF_2- 、 CF_3- 、 CH_2F- 和 CHF_2- 的卤代 C_{1-6} 烷基,并且 R^2 为H。

[0454] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 $(CH_3)_2FC-$,并且 R^2 为H。

[0455] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 CF_3CH_2- ,并且 R^2 为H。

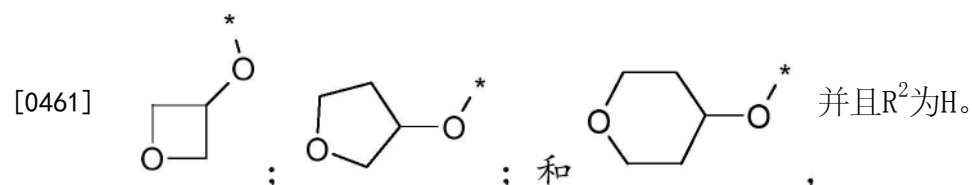
[0456] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 CH_3CF_2- ,并且 R^2 为H。

[0457] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 CF_3- 和 CHF_2- ,并且 R^2 为H。

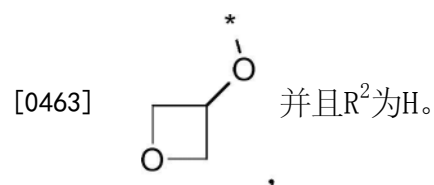
[0458] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 CHF_2- ,并且 R^2 为H。

[0459] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基,并且 R^2 为H。

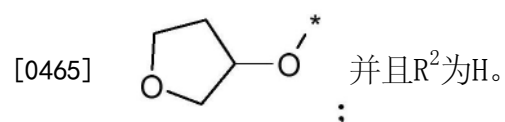
[0460] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为选自以下项的4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基:



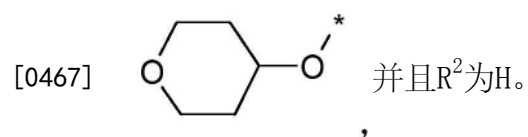
[0462] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为:



[0464] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为



[0466] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为



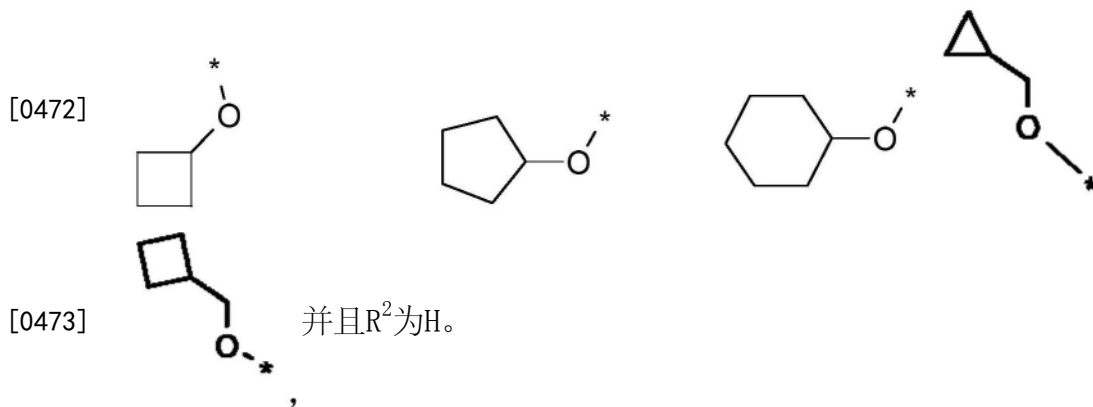
[0468] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为苯氧基,其任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代

基取代,并且 R^2 为H。

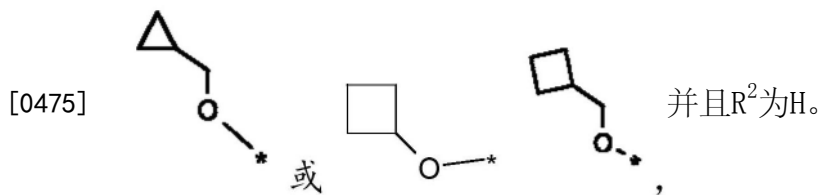
[0469] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为未经取代的苯氧基并且 R^2 为H。

[0470] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基,其任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代,并且 R^2 为H。

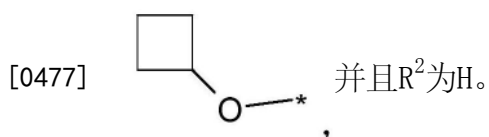
[0471] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为选自以下项的3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基:



[0474] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基,其具有以下结构:



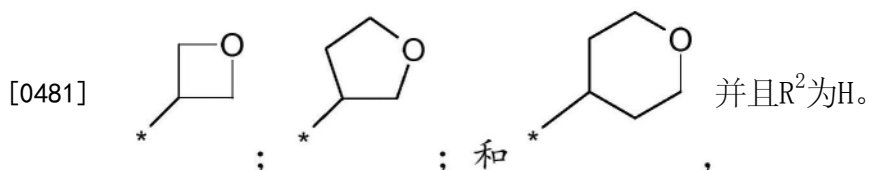
[0476] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基,其具有以下结构



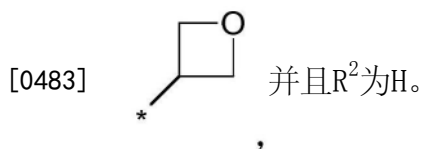
[0478] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为4元至6元杂环烷基,其如本文所述任选地经取代,并且 R^2 为H。

[0479] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为未经取代的4元至6元杂环烷基,并且 R^2 为H。

[0480] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为选自以下项的4元至6元杂环烷基:



[0482] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为



[0484] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R¹为C₁₋₆烷基或卤代C₁₋₆烷氧基,二者均如本文所述,R²为如本文所述的C₁₋₆烷基。

[0485] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R¹为C₁₋₆烷基或卤代C₁₋₆烷氧基,两者均如本文所述,并且R²为CH₃-。

[0486] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R³为H或C₁₋₆烷基。

[0487] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R³为H。

[0488] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R³为C₁₋₆烷基。

[0489] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R³为CH₃-。

[0490] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R¹选自氰基、卤代C₁₋₆烷基、卤素、5元杂芳基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、3元至6元环烷基C₀₋₆烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基C₀₋₆烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代,R²为H,并且R³为选自CH₃-、CH₃CH₂-、CH₃CH₂CH₂-、(CH₃)₂CH₂-、(CH₃CH₂CH₂CH₂-)、(CH₃)₂CH₂CH₂-、CH₃CH(CH₃)CH₂-和(CH₃)₃C-的C₁₋₆烷基。

[0491] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R¹选自氰基、卤代C₁₋₆烷基、卤素、5元杂芳基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、3元至6元环烷基C₀₋₆烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基C₀₋₆烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代,R²为H,并且R³为CH₃-。

[0492] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R¹为如本文所述的卤代C₁₋₆烷氧基,R²为H,并且R³为CH₃-。

[0493] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R¹选自氰基、卤代C₁₋₆烷基、卤素、5元杂芳基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、3元至6元环烷基C₀₋₆烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基C₀₋₆烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代,R²为H,并且R³为H。

[0494] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R¹为氰基,R²为H,并且R³为H。

[0495] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R¹为如本文所述的卤代C₁₋₆烷基,R²为H,并且R³为H。

[0496] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中

R^1 为如本文所述的卤素, R^2 为H, 并且 R^3 为H。

[0497] 在一个优选的实施例中, 本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐, 其中 R^1 为5元杂芳基, 其任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代, R^2 为H, 并且 R^3 为H。

[0498] 在一个优选的实施例中, 本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐, 其中 R^1 为如本文所述的 C_{1-6} 烷基, R^2 为H, 并且 R^3 为H。

[0499] 在一个优选的实施例中, 本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐, 其中 R^1 为如本文所述的 C_{1-6} 烷氧基, R^2 为H, 并且 R^3 为H。

[0500] 在一个优选的实施例中, 本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐, 其中 R^1 为3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基, 其任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代, R^2 为H, 并且 R^3 为H。

[0501] 在一个优选的实施例中, 本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐, 其中 R^1 为未经取代的3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基, R^2 为H, 并且 R^3 为H。

[0502] 在一个优选的实施例中, 本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐, 其中 R^1 为4元至6元杂环烷基, 其任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代, R^2 为H, 并且 R^3 为H。

[0503] 在一个优选的实施例中, 本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐, 其中 R^1 为未经取代的4元至6元杂环烷基, R^2 为H, 并且 R^3 为H。

[0504] 在一个优选的实施例中, 本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐, 其中 R^1 为4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基, 其任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代, R^2 为H, 并且 R^3 为H。

[0505] 在一个优选的实施例中, 本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐, 其中 R^1 为未经取代的4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基, R^2 为H, 并且 R^3 为H。

[0506] 在一个优选的实施例中, 本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐, 其中 R^1 为苯氧基, 其任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代, R^2 为H, 并且 R^3 为H。

[0507] 在一个优选的实施例中, 本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐, 其中 R^1 为未经取代的苯氧基, R^2 为H, 并且 R^3 为H。

[0508] 在一个特别优选的实施例中, 本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐, 其中 R^1 为如本文所述的卤代 C_{1-6} 烷氧基, R^2 为H, 并且 R^3 为H。

[0509] 在一个特别优选的实施例中, 本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐, 其中 R^1 为选自 CHF_2O^- 、 CH_2FO^- 、 CF_3O^- 、 $FCH_2CFHCH_2O^-$ 、 $CH_2FCH_2O^-$ 和 $CF_3CH_2O^-$ 的卤代 C_{1-6} 烷氧基, R^2 为H, 并且 R^3 为H。

[0510] 在一个特别优选的实施例中, 本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐, 其中 R^1 为卤代 C_{1-6} 烷氧基为 CHF_2O^- , R^2 为H, 并且 R^3 为H。

[0511] 在一个特别优选的实施例中, 本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐, 其中 R^1 为 CH_2FO^- , R^2 为H, 并且 R^3 为H。

[0512] 在一个特别优选的实施例中, 本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐, 其中 R^1 为 CF_3O^- , R^2 为H, 并且 R^3 为H。

[0513] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 $FCH_2CFHCH_2O^-$, R^2 为H,并且 R^3 为H。

[0514] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 $CH_2FCH_2O^-$, R^2 为H,并且 R^3 为H。

[0515] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 $CF_3CH_2O^-$, R^2 为H,并且 R^3 为H。

[0516] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为如本文所述的卤代 C_{1-6} 烷氧基, R^2 为 C_{1-6} 烷基,并且 R^3 为H。

[0517] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为如本文所述的卤代 C_{1-6} 烷氧基, R^2 为 CH_3^- ,并且 R^3 为H。

[0518] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为选自 CHF_2O^- 、 CH_2FO^- 、 CF_3O^- 、 $FCH_2CFHCH_2O^-$ 、 $CH_2FCH_2O^-$ 和 $CF_3CH_2O^-$ 的卤代 C_{1-6} 烷氧基, R^2 为 CH_3^- 并且 R^3 为H。

[0519] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 CHF_2O^- , R^2 为 CH_3^- ,并且 R^3 为H。

[0520] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 CH_2FO^- , R^2 为 CH_3^- ,并且 R^3 为H。

[0521] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 CF_3O^- , R^2 为 CH_3^- ,并且 R^3 为H。

[0522] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 $FCH_2CFHCH_2O^-$, R^2 为 CH_3^- ,并且 R^3 为H。

[0523] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 $CH_2FCH_2O^-$, R^2 为 CH_3^- ,并且 R^3 为H。

[0524] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 $CF_3CH_2O^-$, R^2 为 CH_3^- ,并且 R^3 为H。

[0525] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中(i) R^4 和 R^5 中的一者为H并且另一者为卤素,(ii) R^4 和 R^5 两者均为H,或(iii) R^4 和 R^5 为卤素。

[0526] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^4 和 R^5 两者均为H或均为卤素。

[0527] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^4 和 R^5 均为H。

[0528] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^4 和 R^5 两者均为卤素。

[0529] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^4 和 R^5 两者均为选自F-和Cl-的卤素。

[0530] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^4 和 R^5 均为F-。

[0531] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^4 为H并且 R^5 为F-。

[0532] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代, R^2 为H, R^3 为H,并且 R^4 和 R^5 两者均为H。

[0533] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为氰基, R^2 为H, R^3 为H,并且 R^4 和 R^5 两者均为H。

[0534] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为如本文所述的卤代 C_{1-6} 烷基, R^2 为H, R^3 为H,并且 R^4 和 R^5 两者均为H。

[0535] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为如本文所述的卤素, R^2 为H, R^3 为H,并且 R^4 和 R^5 两者均为H。

[0536] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为如本文所述的5元杂芳基,其任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代, R^2 为H, R^3 为H,并且 R^4 和 R^5 两者均为H。

[0537] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为如本文所述的 C_{1-6} 烷基, R^2 为H, R^3 为H,并且 R^4 和 R^5 两者均为H。

[0538] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为如本文所述的 C_{1-6} 烷氧基, R^2 为H, R^3 为H,并且 R^4 和 R^5 两者均为H。

[0539] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基,其任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代, R^2 为H, R^3 为H,并且 R^4 和 R^5 两者均为H。

[0540] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为未经取代的3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基, R^2 为H, R^3 为H,并且 R^4 和 R^5 两者均为H。

[0541] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为4元至6元杂环烷基,其任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代, R^2 为H, R^3 为H,并且 R^4 和 R^5 两者均为H。

[0542] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为未经取代的4元至6元杂环烷基, R^2 为H, R^3 为H,并且 R^4 和 R^5 两者均为H。

[0543] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基,其任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代, R^2 为H, R^3 为H,并且 R^4 和 R^5 两者均为H。

[0544] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为未经取代的4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基, R^2 为H, R^3 为H,并且 R^4 和 R^5 两者均为H。

[0545] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为苯氧基,其任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代, R^2 为H, R^3 为H,并且 R^4 和 R^5 两者均为H。

[0546] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为未经取代的苯氧基, R^2 为H, R^3 为H,并且 R^4 和 R^5 两者均为H。

[0547] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,

其中 R^1 为如本文所述的卤代 C_{1-6} 烷氧基, R^2 为H, R^3 为H,并且 R^4 和 R^5 两者均为H。

[0548] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为选自 CHF_2O^- 、 CH_2FO^- 、 CF_3O^- 、 $FCH_2CFHCH_2O^-$ 、 $CH_2FCH_2O^-$ 和 $CF_3CH_2O^-$ 的卤代 C_{1-6} 烷氧基, R^2 为H, R^3 为H,并且 R^4 和 R^5 两者均为H。

[0549] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为卤代 C_{1-6} 烷氧基为 CHF_2O^- , R^2 为H, R^3 为H,并且 R^4 和 R^5 两者均为H。

[0550] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 CH_2FO^- , R^2 为H, R^3 为H,并且 R^4 和 R^5 两者均为H。

[0551] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 CF_3O^- , R^2 为H, R^3 为H,并且 R^4 和 R^5 两者均为H。

[0552] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 $FCH_2CFHCH_2O^-$, R^2 为H, R^3 为H,并且 R^4 和 R^5 两者均为H。

[0553] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 $CH_2FCH_2O^-$, R^2 为H, R^3 为H,并且 R^4 和 R^5 两者均为H。

[0554] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 $CF_3CH_2O^-$, R^2 为H, R^3 为H,并且 R^4 和 R^5 两者均为H。

[0555] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为如本文所述的卤代 C_{1-6} 烷氧基, R^2 为 C_{1-6} 烷基, R^3 为H,并且 R^4 和 R^5 两者均为H。

[0556] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为如本文所述的卤代 C_{1-6} 烷氧基, R^2 为 CH_3^- , R^3 为H,并且 R^4 和 R^5 两者均为H。

[0557] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为选自 CHF_2O^- 、 CH_2FO^- 、 CF_3O^- 、 $FCH_2CFHCH_2O^-$ 、 $CH_2FCH_2O^-$ 和 $CF_3CH_2O^-$ 的卤代 C_{1-6} 烷氧基, R^2 为 CH_3^- , R^3 为H,并且 R^4 和 R^5 两者均为H。

[0558] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 CHF_2O^- , R^2 为 CH_3^- , R^3 为H,并且 R^4 和 R^5 两者均为H。

[0559] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 CH_2FO^- , R^2 为 CH_3^- , R^3 为H,并且 R^4 和 R^5 两者均为H。

[0560] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 CF_3O^- , R^2 为 CH_3^- , R^3 为H,并且 R^4 和 R^5 两者均为H。

[0561] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 $FCH_2CFHCH_2O^-$, R^2 为 CH_3^- , R^3 为H,并且 R^4 和 R^5 两者均为H。

[0562] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 $CH_2FCH_2O^-$, R^2 为 CH_3^- , R^3 为H,并且 R^4 和 R^5 两者均为H。

[0563] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 $CF_3CH_2O^-$, R^2 为 CH_3^- , R^3 为H,并且 R^4 和 R^5 两者均为H。

[0564] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤

素、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代,R²为H,R³为H,并且R⁴和R⁵两者均为F⁻。

[0565] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R¹为氰基,R²为H,R³为H,并且R⁴和R⁵两者均为F⁻。

[0566] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R¹为如本文所述的卤代C₁₋₆烷基,R²为H,R³为H,并且R⁴和R⁵两者均为F⁻。

[0567] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R¹为如本文所述的卤素,R²为H,R³为H,并且R⁴和R⁵两者均为F⁻。

[0568] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R¹为如本文所述的5元杂芳基,其任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代,R²为H,R³为H,并且R⁴和R⁵两者均为F⁻。

[0569] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R¹为如本文所述的C₁₋₆烷基,R²为H,R³为H,并且R⁴和R⁵两者均为F⁻。

[0570] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R¹为如本文所述的C₁₋₆烷氧基,R²为H,R³为H,并且R⁴和R⁵两者均为F⁻。

[0571] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R¹为3元至6元环烷基C₀₋₆烷氧基,其任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代,R²为H,R³为H,并且R⁴和R⁵两者均为F⁻。

[0572] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R¹为未经取代的3元至6元环烷基C₀₋₆烷氧基,R²为H,R³为H,并且R⁴和R⁵两者均为F⁻。

[0573] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R¹为4元至6元杂环烷基,其任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代,R²为H,R³为H,并且R⁴和R⁵两者均为F⁻。

[0574] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R¹为未经取代的4元至6元杂环烷基,R²为H,R³为H,并且R⁴和R⁵两者均为F⁻。

[0575] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R¹为4元至6元杂环烷基C₀₋₆烷氧基,其任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代,R²为H,R³为H,并且R⁴和R⁵两者均为F⁻。

[0576] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R¹为未经取代的4元至6元杂环烷基C₀₋₆烷氧基,R²为H,R³为H,并且R⁴和R⁵两者均为F⁻。

[0577] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R¹为苯氧基,其任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代,R²为H,R³为H,并且R⁴和R⁵两者均为F⁻。

[0578] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R¹为未经取代的苯氧基,R²为H,R³为H,并且R⁴和R⁵两者均为F⁻。

[0579] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R¹为如本文所述的卤代C₁₋₆烷氧基,R²为H,R³为H,并且R⁴和R⁵两者均为F⁻。

[0580] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R¹为选自CHF₂O⁻、CH₂FO⁻、CF₃O⁻、FCH₂CFHCH₂O⁻、CH₂FCH₂O⁻和CF₃CH₂O⁻的卤代C₁₋₆烷氧基,R²为H,R³为H,并且R⁴和R⁵两者均为F⁻。

[0581] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 CHF_2O^- , R^2 为H, R^3 为H,并且 R^4 和 R^5 两者均为 F^- 。

[0582] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 CH_2FO^- , R^2 为H, R^3 为H,并且 R^4 和 R^5 两者均为 F^- 。

[0583] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 CF_3O^- , R^2 为H, R^3 为H,并且 R^4 和 R^5 两者均为 F^- 。

[0584] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 $\text{FCH}_2\text{CFHCH}_2\text{O}^-$, R^2 为H, R^3 为H,并且 R^4 和 R^5 两者均为 F^- 。

[0585] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 $\text{CH}_2\text{FCH}_2\text{O}^-$, R^2 为H, R^3 为H,并且 R^4 和 R^5 两者均为 F^- 。

[0586] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}^-$, R^2 为H, R^3 为H,并且 R^4 和 R^5 两者均为 F^- 。

[0587] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为如本文所述的卤代 C_{1-6} 烷氧基, R^2 为 C_{1-6} 烷基, R^3 为H,并且 R^4 和 R^5 两者均为 F^- 。

[0588] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为如本文所述的卤代 C_{1-6} 烷氧基, R^2 为 CH_3^- , R^3 为H,并且 R^4 和 R^5 两者均为 F^- 。

[0589] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为选自 CHF_2O^- 、 CH_2FO^- 、 CF_3O^- 、 $\text{FCH}_2\text{CFHCH}_2\text{O}^-$ 、 $\text{CH}_2\text{FCH}_2\text{O}^-$ 和 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}^-$ 的卤代 C_{1-6} 烷氧基, R^2 为 CH_3^- , R^3 为H,并且 R^4 和 R^5 两者均为 F^- 。

[0590] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 CHF_2O^- , R^2 为 CH_3^- , R^3 为H,并且 R^4 和 R^5 两者均为 F^- 。

[0591] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 CH_2FO^- , R^2 为 CH_3^- , R^3 为H,并且 R^4 和 R^5 两者均为 F^- 。

[0592] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 CF_3O^- , R^2 为 CH_3^- , R^3 为H,并且 R^4 和 R^5 两者均为 F^- 。

[0593] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 $\text{FCH}_2\text{CFHCH}_2\text{O}^-$, R^2 为 CH_3^- , R^3 为H,并且 R^4 和 R^5 两者均为 F^- 。

[0594] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 $\text{CH}_2\text{FCH}_2\text{O}^-$, R^2 为 CH_3^- , R^3 为H,并且 R^4 和 R^5 两者均为 F^- 。

[0595] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}^-$, R^2 为 CH_3^- , R^3 为H,并且 R^4 和 R^5 两者均为 F^- 。

[0596] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代, R^2 为H, R^3 为H, R^4 为H,并且 R^5 为 F^- 。

[0597] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为氰基, R^2 为H, R^3 为H, R^4 为H,并且 R^5 为 F^- 。

[0598] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为如

本文所述的卤代C₁₋₆烷基, R²为H, R³为H, R⁴为H, 并且R⁵为F⁻。

[0599] 在一个实施例中, 本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐, 其中R¹为如本文所述的卤素, R²为H, R³为H, R⁴为H, 并且R⁵为F⁻。

[0600] 在一个实施例中, 本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐, 其中R¹为5元杂芳基, 其任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代, R²为H, R³为H, R⁴为H, 并且R⁵为F⁻。

[0601] 在一个实施例中, 本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐, 其中R¹为如本文所述的C₁₋₆烷基, R²为H, R³为H, R⁴为H, 并且R⁵为F⁻。

[0602] 在一个实施例中, 本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐, 其中R¹为如本文所述的C₁₋₆烷氧基, R²为H, R³为H, R⁴为H, 并且R⁵为F⁻。

[0603] 在一个实施例中, 本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐, 其中R¹为3元至6元环烷基C₀₋₆烷氧基, 其任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代, R²为H, R³为H, R⁴为H, 并且R⁵为F⁻。

[0604] 在一个实施例中, 本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐, 其中R¹为未经取代的3元至6元环烷基C₀₋₆烷氧基, R²为H, R³为H, R⁴为H, 并且R⁵为F⁻。

[0605] 在一个实施例中, 本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐, 其中R¹为4元至6元杂环烷基, 其任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代, R²为H, R³为H, R⁴为H, 并且R⁵为F⁻。

[0606] 在一个实施例中, 本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐, 其中R¹为未经取代的4元至6元杂环烷基, R²为H, R³为H, R⁴为H, 并且R⁵为F⁻。

[0607] 在一个实施例中, 本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐, 其中R¹为4元至6元杂环烷基C₀₋₆烷氧基, 其任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代, R²为H, R³为H, R⁴为H, 并且R⁵为F⁻。

[0608] 在一个实施例中, 本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐, 其中R¹为未经取代的4元至6元杂环烷基C₀₋₆烷氧基, R²为H, R³为H, R⁴为H, 并且R⁵为F⁻。

[0609] 在一个实施例中, 本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐, 其中R¹为苯氧基, 其任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代, R²为H, R³为H, R⁴为H, 并且R⁵为F⁻。

[0610] 在一个实施例中, 本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐, 其中R¹为未经取代的苯氧基, R²为H, R³为H, R⁴为H, 并且R⁵为F⁻。

[0611] 在一个实施例中, 本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐, 其中R¹为如本文所述的卤代C₁₋₆烷氧基, R²为H, R³为H, R⁴为H, 并且R⁵为F⁻。

[0612] 在一个实施例中, 本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐, 其中R¹为选自CHF₂O⁻、CH₂FO⁻、CF₃O⁻、FCH₂CFHCH₂O⁻、CH₂FCH₂O⁻和CF₃CH₂O⁻的卤代C₁₋₆烷氧基, R²为H, R³为H, R⁴为H, 并且R⁵为F⁻。

[0613] 在一个实施例中, 本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐, 其中R¹为CHF₂O⁻, R²为H, R³为H, R⁴为H, 并且R⁵为F⁻。

[0614] 在一个实施例中, 本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐, 其中R¹为CH₂FO⁻, R²为H, R³为H, R⁴为H, 并且R⁵为F⁻。

[0615] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 CF_3O^- , R^2 为H, R^3 为H, R^4 为H,并且 R^5 为 F^- 。

[0616] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 $FCH_2CFHCH_2O^-$, R^2 为H, R^3 为H, R^4 为H,并且 R^5 为 F^- 。

[0617] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 $CH_2FCH_2O^-$, R^2 为H, R^3 为H, R^4 为H,并且 R^5 为 F^- 。

[0618] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 $CF_3CH_2O^-$, R^2 为H, R^3 为H, R^4 为H,并且 R^5 为 F^- 。

[0619] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为如本文所述的卤代 C_{1-6} 烷氧基, R^2 为 C_{1-6} 烷基, R^3 为H, R^4 为H,并且 R^5 为 F^- 。

[0620] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为如本文所述的卤代 C_{1-6} 烷氧基, R^2 为 CH_3^- , R^3 为H, R^4 为H,并且 R^5 为 F^- 。

[0621] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为选自 CHF_2O^- 、 CH_2FO^- 、 CF_3O^- 、 $FCH_2CFHCH_2O^-$ 、 $CH_2FCH_2O^-$ 和 $CF_3CH_2O^-$ 的卤代 C_{1-6} 烷氧基, R^2 为 CH_3^- , R^3 为H, R^4 为H,并且 R^5 为 F^- 。

[0622] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 CHF_2O^- , R^2 为 CH_3^- , R^3 为H, R^4 为H,并且 R^5 为 F^- 。

[0623] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 CH_2FO^- , R^2 为 CH_3^- , R^3 为H, R^4 为H,并且 R^5 为 F^- 。

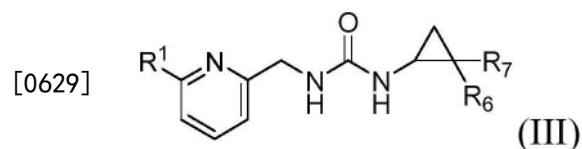
[0624] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 CF_3O^- , R^2 为 CH_3^- , R^3 为H, R^4 为H,并且 R^5 为 F^- 。

[0625] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 $FCH_2CFHCH_2O^-$, R^2 为 CH_3^- , R^3 为H, R^4 为H,并且 R^5 为 F^- 。

[0626] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 $CH_2FCH_2O^-$, R^2 为 CH_3^- , R^3 为H, R^4 为H,并且 R^5 为 F^- 。

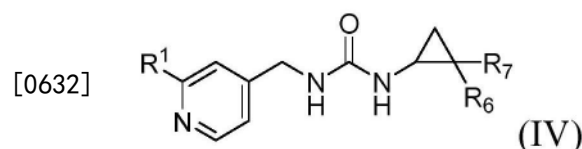
[0627] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为 $CF_3CH_2O^-$, R^2 为 CH_3^- , R^3 为H, R^4 为H,并且 R^5 为 F^- 。

[0628] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(III)化合物或其溶剂化物或药用盐:



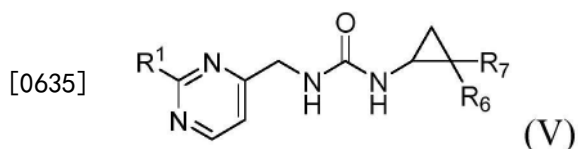
[0630] 其中 R^1 、 R^6 和 R^7 如本文所述。

[0631] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式(IV)化合物或其溶剂化物或药用盐:



[0633] 其中 R^1 、 R^6 和 R^7 如本文所述。

[0634] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式(V)化合物或其溶剂化物或药用盐:



[0636] 其中 R^1 、 R^6 和 R^7 如本文所述。

[0637] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^6 选自苯基、饱和单环3元至6元环烷基、 C_{1-6} 烷基、4元至6元杂环烷基和卤代 C_{1-6} 烷基,其中苯基、环烷基或杂环烷基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代。

[0638] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^6 为苯基,其如本文所述任选地经取代。

[0639] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^6 为未经取代的苯基。

[0640] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^6 为饱和单环3元至6元饱和单环环烷基,其如本文所述任选地经取代。

[0641] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^6 为选自环丙基、环丁基、环戊基和环己基(其如本文所述任选地经取代)的饱和单环3元至6元环烷基。

[0642] 在一个更优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^6 为选自未经取代的环丙基、环丁基、环戊基和环己基的饱和单环3元至6元环烷基。

[0643] 在一个更优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^6 为未经取代的环己基。

[0644] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^6 为 C_{1-6} 烷基。

[0645] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^6 为选自 CH_3- 、 CH_3CH_2- 、 $CH_3CH_2CH_2-$ 、 $(CH_3)_2CH_2-$ 、 $(CH_3CH_2CH_2CH_2-)$ 、 $(CH_3)_2CH_2CH_2-$ 、 $CH_3CH(CH_3)CH_2-$ 和 $(CH_3)_3C-$ 的 C_{1-6} 烷基。

[0646] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^6 为 CH_3- 。

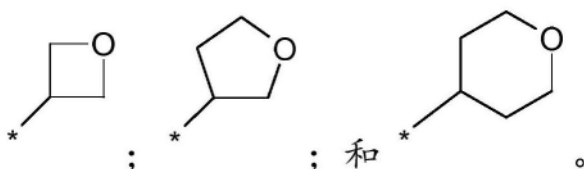
[0647] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^6 为4元至6元杂环烷基。

[0648] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^6 为如本文所述的4元至6元杂环烷基,其任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代。

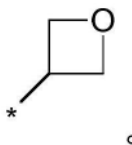
[0649] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^6 为未经取代的如本文所述的4元至6元杂环烷基。

[0650] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^6 为选自以下项的4元至6元杂环烷基:

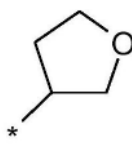
[0651]

[0652] 在一个实施例中,本发明提供了式 (I) 化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^6 为:

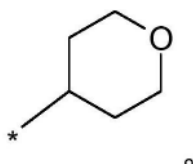
[0653]

[0654] 在一个实施例中,本发明提供了式 (I) 化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^6 为:

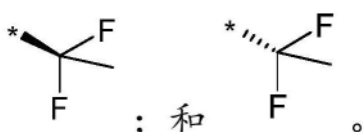
[0655]

[0656] 在一个实施例中,本发明提供了式 (I) 化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^6 为:

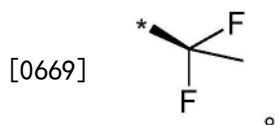
[0657]

[0658] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式 (I) 化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^6 为卤代 C_{1-6} 烷基。[0659] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式 (I) 化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^6 为选自 $(CH_3)_2FC-$ 、 CF_3CH_2- 、 CH_3CF_2- 、 CF_3- 、 CH_2F- 和 CHF_2- 的卤代 C_{1-6} 烷基。[0660] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式 (I) 化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^6 为 CF_3- 。[0661] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式 (I) 化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^6 为 $(CH_3)_2FC-$ 。[0662] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式 (I) 化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^6 为 CF_3CH_2- 。[0663] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式 (I) 化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^6 为 CH_3CF_2- 。[0664] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式 (I) 化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^6 为 CH_2F- 。[0665] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式 (I) 化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^6 为 CH_3CF_2- 。[0666] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式 (I) 化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^6 为 CH_3CF_2- ,其具有选自以下项的结构:

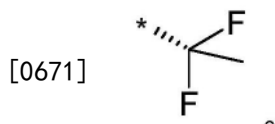
[0667]



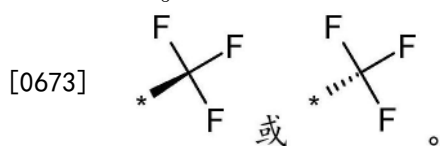
[0668] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^6 为 CH_3CF_2^- ,其具有以下结构:



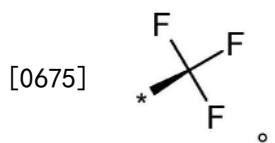
[0670] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^6 为 CH_3CF_2^- ,其具有以下结构:



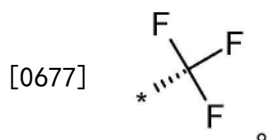
[0672] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^6 为 CF_3^- ,其选自以下结构:



[0674] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^6 为 CF_3^- ,其具有以下结构:



[0676] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^6 为 CF_3^- ,其具有以下结构:



[0678] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代, R^2 为H, R^3 为H, R^4 和 R^5 两者均为H,并且 R^6 为如本文所述的苯基。

[0679] 在一个更优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代, R^2 为H, R^3 为H, R^4 和 R^5 两者均为H,并且 R^6 为如本文所述的苯基。

[0680] 在一个更优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其

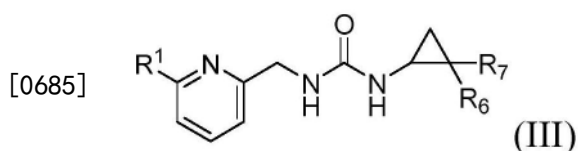
中 R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代, R^2 为H, R^3 为H, R^4 和 R^5 两者均为H,并且 R^6 为如本文所述的饱和单环3元至6元环烷基。

[0681] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代, R^2 为H, R^3 为H, R^4 和 R^5 两者均为H,并且 R^6 为如本文所述的 C_{1-6} 烷基。

[0682] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代, R^2 为H, R^3 为H, R^4 和 R^5 两者均为H,并且 R^6 为如本文所述的4元至6元杂环烷基。

[0683] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代, R^2 为H, R^3 为H, R^4 和 R^5 两者均为H,并且 R^6 为如本文所述的卤代 C_{1-6} 烷基。

[0684] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(III)化合物或其溶剂化物或药用盐:



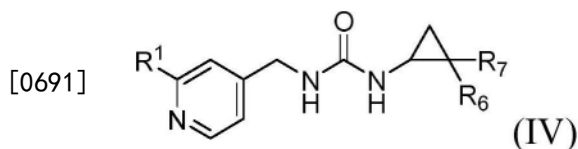
[0686] 其中

[0687] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[0688] R^6 选自苯基、饱和单环3元至6元环烷基、 C_{1-6} 烷基、4元至6元杂环烷基和卤代 C_{1-6} 烷基,其中苯基、环烷基或杂环烷基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代,并且

[0689] R^7 选自H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和卤素。

[0690] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式(IV)化合物或其溶剂化物或药用盐:

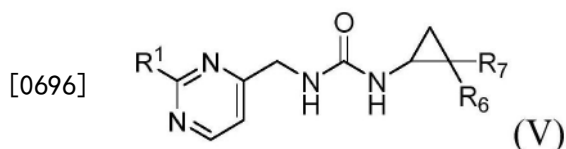


[0692] 其中R¹选自氰基、卤代C₁₋₆烷基、卤素、5元杂芳基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、3元至6元环烷基C₀₋₆烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基C₀₋₆烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代;

[0693] R⁶选自苯基、饱和单环3元至6元环烷基、C₁₋₆烷基、4元至6元杂环烷基和卤代C₁₋₆烷基,其中苯基、环烷基或杂环烷基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代,并且

[0694] R⁷选自H、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基和卤素。

[0695] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式(V)化合物或其溶剂化物或药用盐:



[0697] 其中

[0698] R¹选自氰基、卤代C₁₋₆烷基、卤素、5元杂芳基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、3元至6元环烷基C₀₋₆烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基C₀₋₆烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代;

[0699] R⁶选自苯基、饱和单环3元至6元环烷基、C₁₋₆烷基、4元至6元杂环烷基和卤代C₁₋₆烷基,其中苯基、环烷基或杂环烷基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代,并且

[0700] R⁷选自H、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基和卤素。

[0701] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R⁷为H或C₁₋₆烷基。

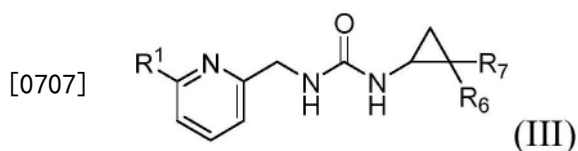
[0702] 在一个更优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R⁷为H。

[0703] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R⁷为C₁₋₆烷基。

[0704] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R⁷为选自CH₃-、CH₃CH₂-、CH₃CH₂CH₂-、(CH₃)₂CH₂-、(CH₃CH₂CH₂CH₂-)、(CH₃)₂CH₂CH₂-、CH₃CH(CH₃)CH₂-和(CH₃)₃C-的C₁₋₆烷基。

[0705] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中R⁷为CH₃-。

[0706] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(III)化合物或其溶剂化物或药用盐:



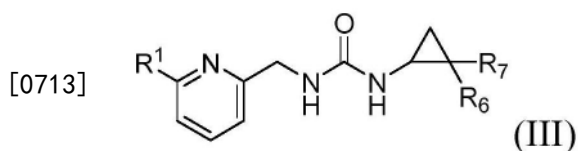
[0708] 其中

[0709] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[0710] R^6 选自苯基、饱和单环3元至6元环烷基、 C_{1-6} 烷基、4元至6元杂环烷基和卤代 C_{1-6} 烷基,其中苯基、环烷基或杂环烷基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代,并且

[0711] R^7 选自H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和卤素。

[0712] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(III)化合物或其溶剂化物或药用盐:



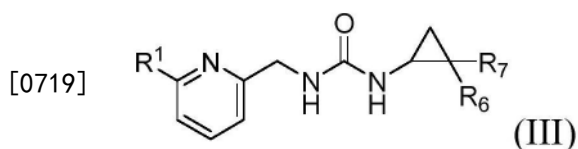
[0714] 其中

[0715] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[0716] R^6 为苯基,其任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代,并且

[0717] R^7 选自H和 C_{1-6} 烷基。

[0718] 在一个更优选的实施例中,本发明提供了式(III)化合物或其溶剂化物或药用盐:



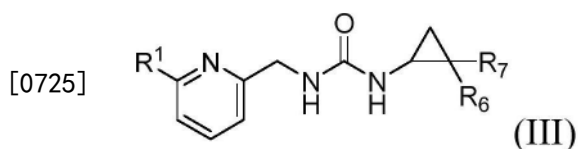
[0720] 其中

[0721] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[0722] R^6 为苯基,其任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代,并且

[0723] R^7 为H。

[0724] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(III)化合物或其溶剂化物或药用盐:



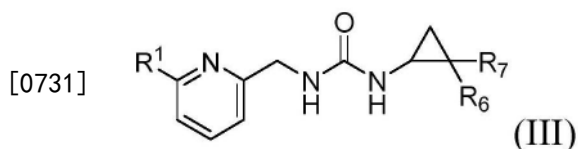
[0726] 其中

[0727] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[0728] R^6 为苯基,其任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代,并且

[0729] R^7 为 C_{1-6} 烷基。

[0730] 在一个更优选的实施例中,本发明提供了式(III)化合物或其溶剂化物或药用盐:



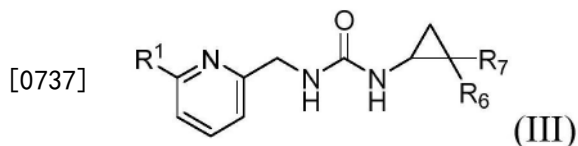
[0732] 其中

[0733] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[0734] R^6 为如本文所述的饱和单环3元至6元环烷基,其任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代,并且

[0735] R^7 选自H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和卤素。

[0736] 在一个更优选的实施例中,本发明提供了式(III)化合物或其溶剂化物或药用盐:



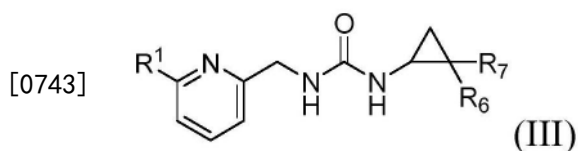
[0738] 其中

[0739] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[0740] R^6 为如本文所述的饱和单环3元至6元环烷基,其任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代,并且

[0741] R^7 选自H和 C_{1-6} 烷基。

[0742] 在一个更优选的实施例中,本发明提供了式(III)化合物或其溶剂化物或药用盐:



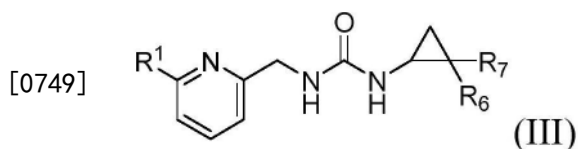
[0744] 其中

[0745] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[0746] R^6 为如本文所述的饱和单环3元至6元环烷基,其任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代,并且

[0747] R^7 为H。

[0748] 在一个更优选的实施例中,本发明提供了式(III)化合物或其溶剂化物或药用盐:



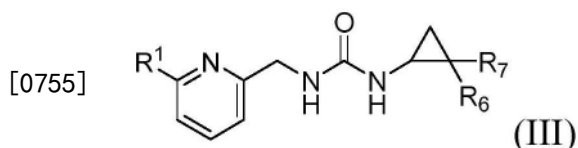
[0750] 其中

[0751] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[0752] R^6 为如本文所述的饱和单环3元至6元环烷基,其任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代,并且

[0753] R^7 为 C_{1-6} 烷基。

[0754] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(III)化合物或其溶剂化物或药用盐:



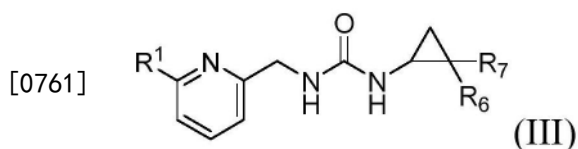
[0756] 其中

[0757] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[0758] R^6 为 C_{1-6} 烷基,并且

[0759] R^7 选自H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和卤素。

[0760] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(III)化合物或其溶剂化物或药用盐:



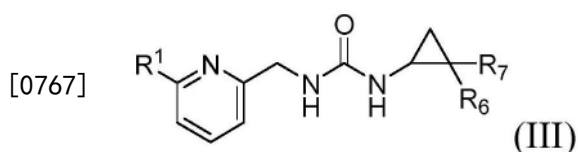
[0762] 其中

[0763] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[0764] R^6 为 C_{1-6} 烷基,并且

[0765] R^7 选自H和 C_{1-6} 烷基。

[0766] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(III)化合物或其溶剂化物或药用盐:



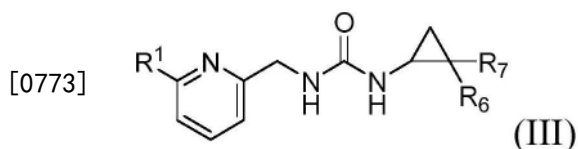
[0768] 其中

[0769] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[0770] R^6 为 C_{1-6} 烷基,并且

[0771] R^7 为H。

[0772] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(III)化合物或其溶剂化物或药用盐:



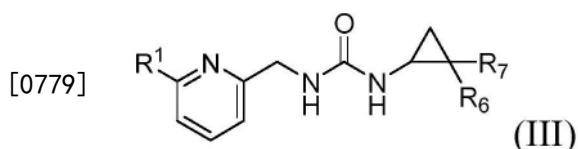
[0774] 其中

[0775] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[0776] R^6 为 C_{1-6} 烷基,并且

[0777] R^7 为 C_{1-6} 烷基。

[0778] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(III)化合物或其溶剂化物或药用盐:



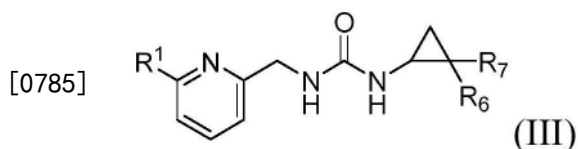
[0780] 其中

[0781] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[0782] R^6 为如本文所述的4元至6元杂环烷基,并且

[0783] R^7 选自H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和卤素。

[0784] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(III)化合物或其溶剂化物或药用盐:



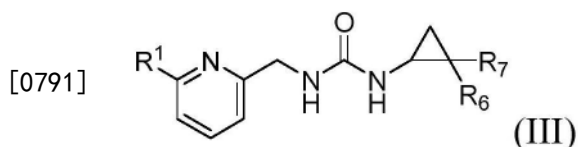
[0786] 其中

[0787] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[0788] R^6 为如本文所述的4元至6元杂环烷基,并且

[0789] R^7 选自H和 C_{1-6} 烷基。

[0790] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(III)化合物或其溶剂化物或药用盐:



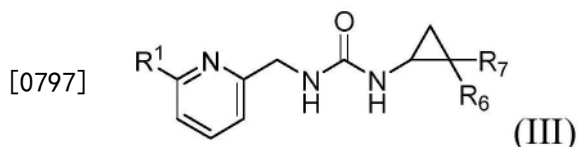
[0792] 其中

[0793] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[0794] R^6 为如本文所述的4元至6元杂环烷基,并且

[0795] R^7 为H。

[0796] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(III)化合物或其溶剂化物或药用盐:



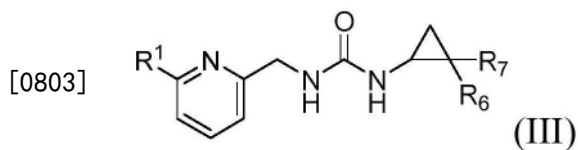
[0798] 其中

[0799] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[0800] R^6 为如本文所述的4元至6元杂环烷基,并且

[0801] R^7 为 C_{1-6} 烷基。

[0802] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(III)化合物或其溶剂化物或药用盐:



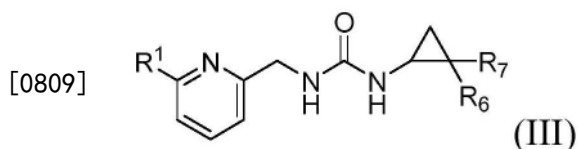
[0804] 其中

[0805] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[0806] R^6 为如本文所述的卤代 C_{1-6} 烷基,并且

[0807] R^7 选自H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和卤素。

[0808] 在一个更优选的实施例中,本发明提供了式(III)化合物或其溶剂化物或药用盐:



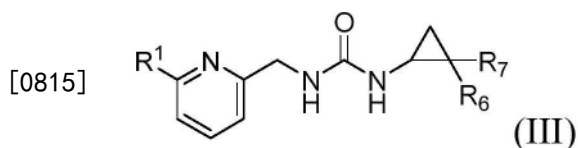
[0810] 其中

[0811] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[0812] R^6 为如本文所述的卤代 C_{1-6} 烷基,并且

[0813] R^7 选自H和 C_{1-6} 烷基。

[0814] 在一个更优选的实施例中,本发明提供了式(III)化合物或其溶剂化物或药用盐:



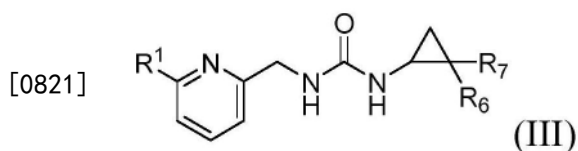
[0816] 其中

[0817] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[0818] R^6 为如本文所述的卤代 C_{1-6} 烷基,并且

[0819] R^7 为H。

[0820] 在一个更优选的实施例中,本发明提供了式(III)化合物或其溶剂化物或药用盐:



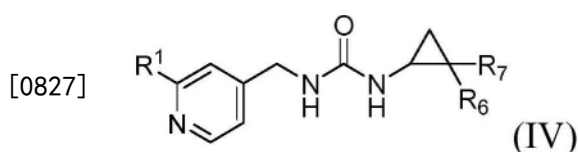
[0822] 其中

[0823] R¹选自氰基、卤代C₁₋₆烷基、卤素、5元杂芳基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、3元至6元环烷基C₀₋₆烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基C₀₋₆烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代;

[0824] R⁶为如本文所述的卤代C₁₋₆烷基,并且

[0825] R⁷为C₁₋₆烷基。

[0826] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式 (IV) 化合物或其溶剂化物或药用盐:



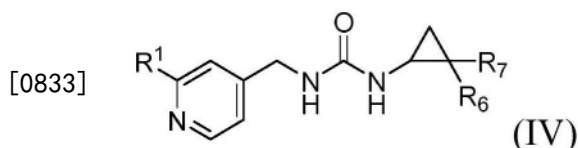
[0828] 其中

[0829] R¹选自氰基、卤代C₁₋₆烷基、卤素、5元杂芳基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、3元至6元环烷基C₀₋₆烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基C₀₋₆烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代;

[0830] R⁶选自苯基、饱和单环3元至6元环烷基、C₁₋₆烷基、4元至6元杂环烷基和卤代C₁₋₆烷基,其中苯基、环烷基或杂环烷基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代,并且

[0831] R⁷选自H、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基和卤素。

[0832] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式 (IV) 化合物或其溶剂化物或药用盐:



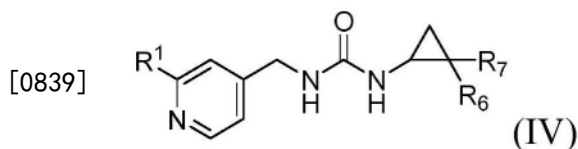
[0834] 其中

[0835] R¹选自氰基、卤代C₁₋₆烷基、卤素、5元杂芳基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、3元至6元环烷基C₀₋₆烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基C₀₋₆烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代;

[0836] R⁶为苯基,其任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代,并且

[0837] R⁷选自H和C₁₋₆烷基。

[0838] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式 (IV) 化合物或其溶剂化物或药用盐:



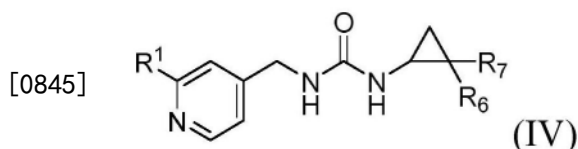
[0840] 其中

[0841] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[0842] R^6 为苯基,其任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代,并且

[0843] R^7 为H。

[0844] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(IV)化合物或其溶剂化物或药用盐:



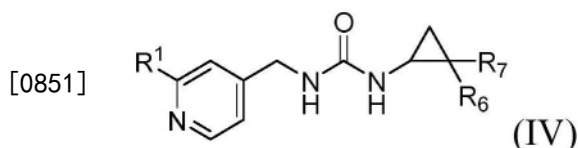
[0846] 其中

[0847] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[0848] R^6 为苯基,其任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代,并且

[0849] R^7 为 C_{1-6} 烷基。

[0850] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(IV)化合物或其溶剂化物或药用盐:



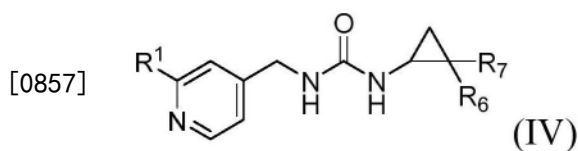
[0852] 其中

[0853] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[0854] R^6 为如本文所述的饱和单环3元至6元环烷基,其任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代,并且

[0855] R^7 选自H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和卤素。

[0856] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(IV)化合物或其溶剂化物或药用盐:



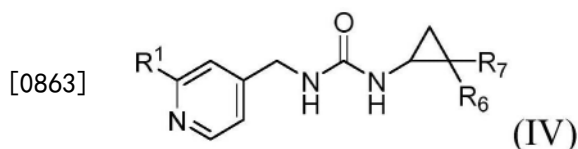
[0858] 其中

[0859] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[0860] R^6 为如本文所述的饱和单环3元至6元环烷基,其任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代,并且

[0861] R^7 选自H和 C_{1-6} 烷基。

[0862] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(IV)化合物或其溶剂化物或药用盐:



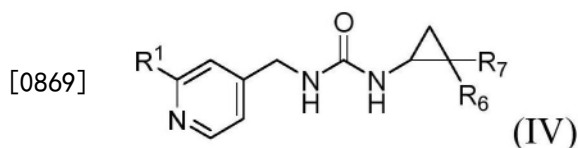
[0864] 其中

[0865] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[0866] R^6 为如本文所述的饱和单环3元至6元环烷基,其任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代,并且

[0867] R^7 为H。

[0868] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(IV)化合物或其溶剂化物或药用盐:



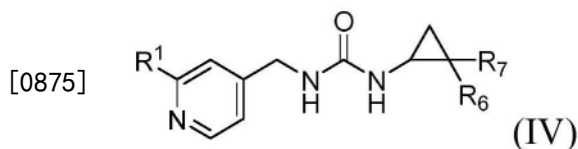
[0870] 其中

[0871] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[0872] R^6 为如本文所述的饱和单环3元至6元环烷基,其任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代,并且

[0873] R^7 为 C_{1-6} 烷基。

[0874] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(IV)化合物或其溶剂化物或药用盐:



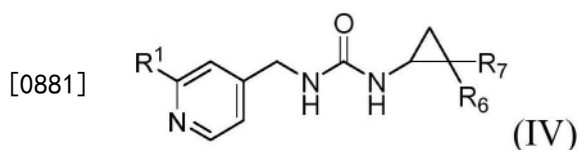
[0876] 其中

[0877] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[0878] R^6 为 C_{1-6} 烷基,并且

[0879] R^7 选自H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和卤素。

[0880] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(IV)化合物或其溶剂化物或药用盐:



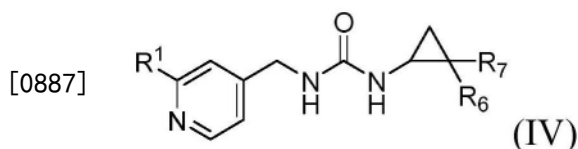
[0882] 其中

[0883] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[0884] R^6 为 C_{1-6} 烷基,并且

[0885] R^7 选自H和 C_{1-6} 烷基。

[0886] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(IV)化合物或其溶剂化物或药用盐:



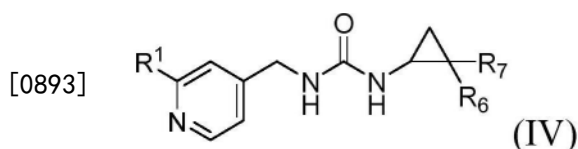
[0888] 其中

[0889] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[0890] R^6 为 C_{1-6} 烷基,并且

[0891] R^7 为H。

[0892] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(IV)化合物或其溶剂化物或药用盐:



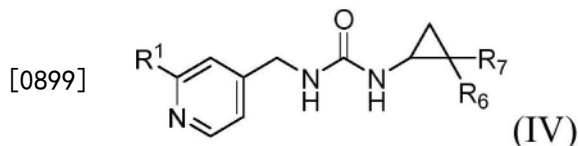
[0894] 其中

[0895] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[0896] R^6 为 C_{1-6} 烷基,并且

[0897] R^7 为 C_{1-6} 烷基。

[0898] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(IV)化合物或其溶剂化物或药用盐:



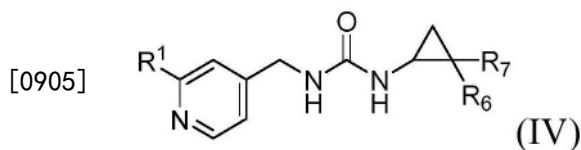
[0900] 其中

[0901] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[0902] R^6 为如本文所述的4元至6元杂环烷基,并且

[0903] R^7 选自H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和卤素。

[0904] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(IV)化合物或其溶剂化物或药用盐:



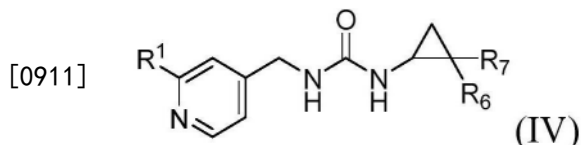
[0906] 其中

[0907] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[0908] R^6 为如本文所述的4元至6元杂环烷基,并且

[0909] R^7 选自H和 C_{1-6} 烷基。

[0910] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(IV)化合物或其溶剂化物或药用盐:



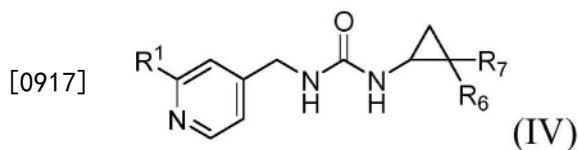
[0912] 其中

[0913] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[0914] R^6 为如本文所述的4元至6元杂环烷基,并且

[0915] R^7 为H。

[0916] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(IV)化合物或其溶剂化物或药用盐:



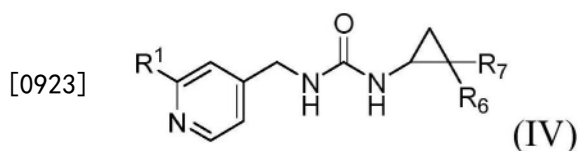
[0918] 其中

[0919] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[0920] R^6 为如本文所述的4元至6元杂环烷基,并且

[0921] R^7 为 C_{1-6} 烷基。

[0922] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(IV)化合物或其溶剂化物或药用盐:



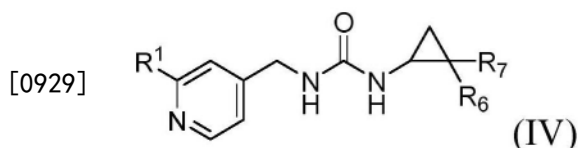
[0924] 其中

[0925] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[0926] R^6 为如本文所述的卤代 C_{1-6} 烷基,并且

[0927] R^7 选自H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和卤素。

[0928] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(IV)化合物或其溶剂化物或药用盐:



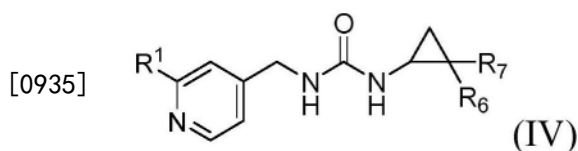
[0930] 其中

[0931] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[0932] R^6 为如本文所述的卤代 C_{1-6} 烷基,并且

[0933] R^7 选自H和 C_{1-6} 烷基。

[0934] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式(IV)化合物或其溶剂化物或药用盐:



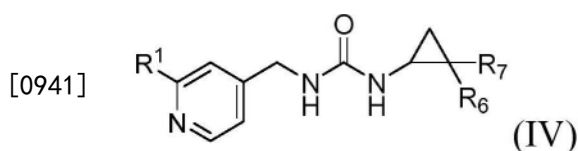
[0936] 其中

[0937] R¹选自氰基、卤代C₁₋₆烷基、卤素、5元杂芳基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、3元至6元环烷基C₀₋₆烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基C₀₋₆烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代;

[0938] R⁶为如本文所述的卤代C₁₋₆烷基,并且

[0939] R⁷为H。

[0940] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式(IV)化合物或其溶剂化物或药用盐:



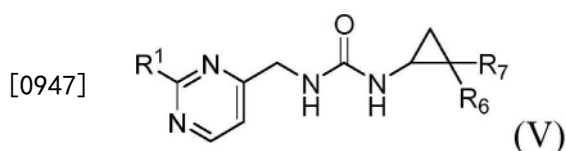
[0942] 其中

[0943] R¹选自氰基、卤代C₁₋₆烷基、卤素、5元杂芳基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、3元至6元环烷基C₀₋₆烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基C₀₋₆烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代;

[0944] R⁶为如本文所述的卤代C₁₋₆烷基,并且

[0945] R⁷为C₁₋₆烷基。

[0946] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(V)化合物或其溶剂化物或药用盐:



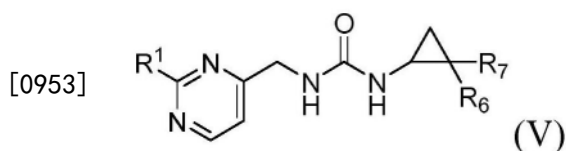
[0948] 其中

[0949] R¹选自氰基、卤代C₁₋₆烷基、卤素、5元杂芳基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、3元至6元环烷基C₀₋₆烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基C₀₋₆烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代;

[0950] R⁶选自苯基、饱和单环3元至6元环烷基、C₁₋₆烷基、4元至6元杂环烷基和卤代C₁₋₆烷基,其中苯基、环烷基或杂环烷基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代,并且

[0951] R⁷选自H、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基和卤素。

[0952] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(V)化合物或其溶剂化物或药用盐:



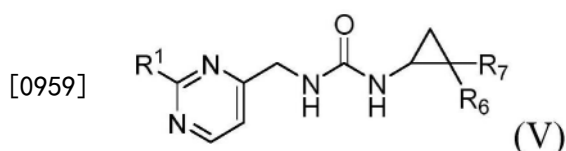
[0954] 其中

[0955] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[0956] R^6 为苯基,其任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代,并且

[0957] R^7 选自H和 C_{1-6} 烷基。

[0958] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(V)化合物或其溶剂化物或药用盐:



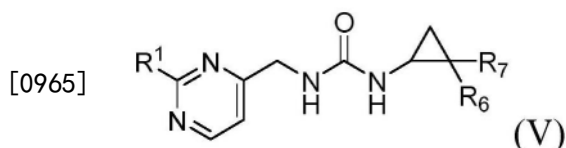
[0960] 其中

[0961] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[0962] R^6 为苯基,其任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代,并且

[0963] R^7 为H。

[0964] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(V)化合物或其溶剂化物或药用盐:



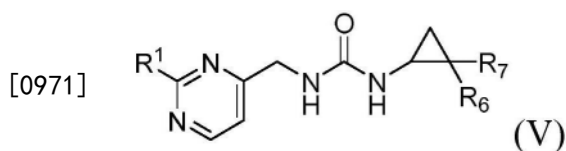
[0966] 其中

[0967] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[0968] R^6 为苯基,其任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代,并且

[0969] R^7 为 C_{1-6} 烷基。

[0970] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(V)化合物或其溶剂化物或药用盐:



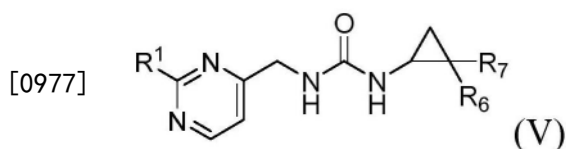
[0972] 其中

[0973] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[0974] R^6 为如本文所述的饱和单环3元至6元环烷基,其任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代,并且

[0975] R^7 选自H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和卤素。

[0976] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(V)化合物或其溶剂化物或药用盐:



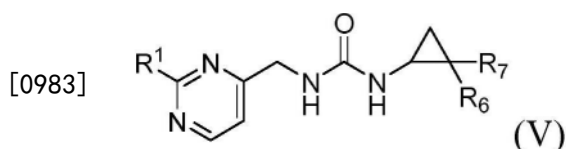
[0978] 其中

[0979] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[0980] R^6 为如本文所述的饱和单环3元至6元环烷基,其任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代,并且

[0981] R^7 选自H和 C_{1-6} 烷基。

[0982] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(V)化合物或其溶剂化物或药用盐:



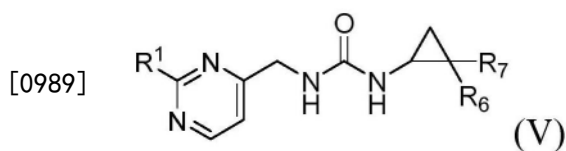
[0984] 其中

[0985] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[0986] R^6 为如本文所述的饱和单环3元至6元环烷基,其任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代,并且

[0987] R^7 为H。

[0988] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(V)化合物或其溶剂化物或药用盐:



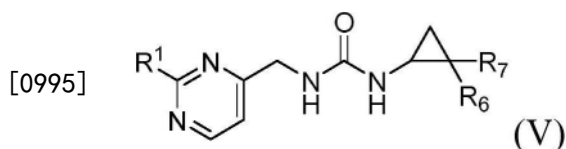
[0990] 其中

[0991] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[0992] R^6 为如本文所述的饱和单环3元至6元环烷基,其任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代,并且

[0993] R^7 为 C_{1-6} 烷基。

[0994] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(V)化合物或其溶剂化物或药用盐:



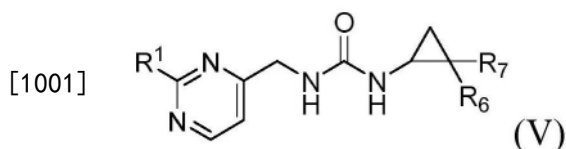
[0996] 其中

[0997] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[0998] R^6 为 C_{1-6} 烷基,并且

[0999] R^7 选自H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和卤素。

[1000] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(V)化合物或其溶剂化物或药用盐:



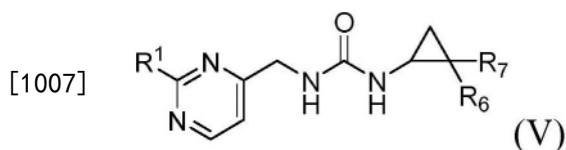
[1002] 其中

[1003] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[1004] R^6 为 C_{1-6} 烷基,并且

[1005] R^7 选自H和 C_{1-6} 烷基。

[1006] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(V)化合物或其溶剂化物或药用盐:



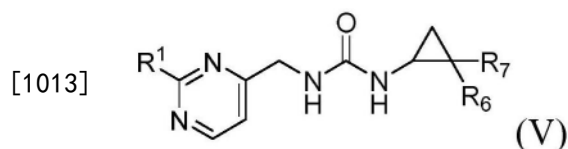
[1008] 其中

[1009] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[1010] R^6 为 C_{1-6} 烷基,并且

[1011] R^7 为H。

[1012] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(V)化合物或其溶剂化物或药用盐:



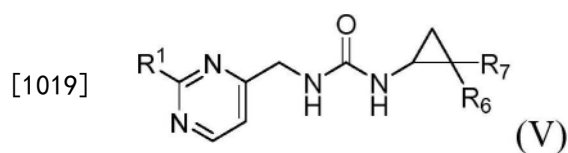
[1014] 其中

[1015] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[1016] R^6 为 C_{1-6} 烷基,并且

[1017] R^7 为 C_{1-6} 烷基。

[1018] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(V)化合物或其溶剂化物或药用盐:



[1020] 其中

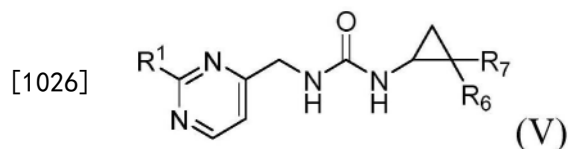
[1021] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、

[1022] 杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[1023] R^6 为如本文所述的4元至6元杂环烷基,并且

[1024] R^7 选自H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和卤素。

[1025] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(V)化合物或其溶剂化物或药用盐:



[1027] 其中

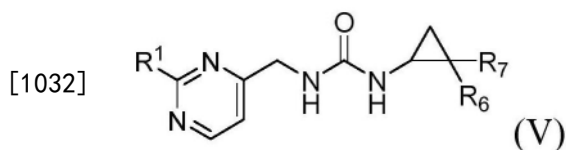
[1028] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三

个独立地选自卤素、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代；

[1029] R⁶为如本文所述的4元至6元杂环烷基，并且

[1030] R⁷选自H和C₁₋₆烷基。

[1031] 在一个优选的实施例中，本发明提供了式 (V) 化合物或其溶剂化物或药用盐：



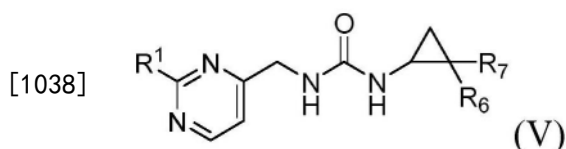
[1033] 其中

[1034] R¹选自氰基、卤代C₁₋₆烷基、卤素、5元杂芳基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、3元至6元环烷基C₀₋₆烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基C₀₋₆烷氧基和苯氧基，其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代；

[1035] R⁶为如本文所述的4元至6元杂环烷基，并且

[1036] R⁷为H。

[1037] 在一个优选的实施例中，本发明提供了式 (V) 化合物或其溶剂化物或药用盐：



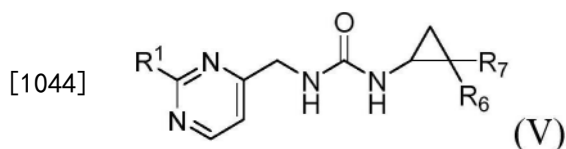
[1039] 其中

[1040] R¹选自氰基、卤代C₁₋₆烷基、卤素、5元杂芳基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、3元至6元环烷基C₀₋₆烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基C₀₋₆烷氧基和苯氧基，其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代；

[1041] R⁶为如本文所述的4元至6元杂环烷基，并且

[1042] R⁷为C₁₋₆烷基。

[1043] 在一个优选的实施例中，本发明提供了式 (V) 化合物或其溶剂化物或药用盐：



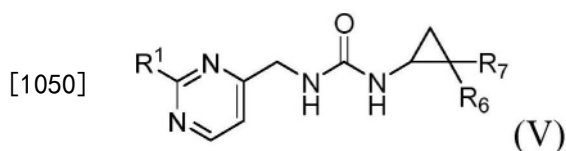
[1045] 其中

[1046] R¹选自氰基、卤代C₁₋₆烷基、卤素、5元杂芳基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、3元至6元环烷基C₀₋₆烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基C₀₋₆烷氧基和苯氧基，其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代；

[1047] R⁶为如本文所述的卤代C₁₋₆烷基，并且

[1048] R⁷选自H、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基和卤素。

[1049] 在一个优选的实施例中，本发明提供了式 (V) 化合物或其溶剂化物或药用盐：



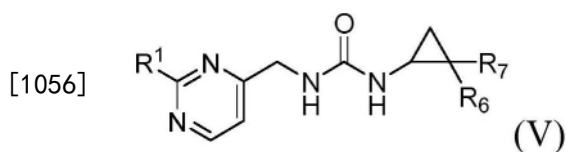
[1051] 其中

[1052] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[1053] R^6 为如本文所述的卤代 C_{1-6} 烷基,并且

[1054] R^7 选自H和 C_{1-6} 烷基。

[1055] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(V)化合物或其溶剂化物或药用盐:



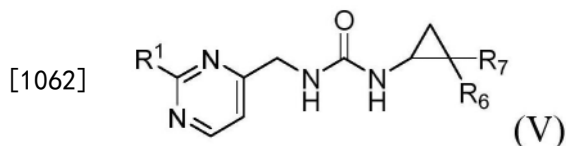
[1057] 其中

[1058] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[1059] R^6 为如本文所述的卤代 C_{1-6} 烷基,并且

[1060] R^7 为H。

[1061] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(V)化合物或其溶剂化物或药用盐:



[1063] 其中

[1064] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[1065] R^6 为如本文所述的卤代 C_{1-6} 烷基,并且

[1066] R^7 为 C_{1-6} 烷基。

[1067] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为氰基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、5元杂芳基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,全部如本文所述, R^2 为H, R^3 为H, R^4 和 R^5 两者均为H, R^6 为未经取代的苯基,并且 R^7 为H。

[1068] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为氰基, R^2 为H, R^3 为H, R^4 和 R^5 两者均为H, R^6 为未经取代的苯基,并且 R^7 为H。

[1069] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为如本文所述的卤素, R^2 为H, R^3 为H, R^4 和 R^5 两者均为H, R^6 为未经取代的苯基,并且 R^7 为H。

[1070] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为如本文所述的 C_{1-6} 烷氧基, R^2 为H, R^3 为H, R^4 和 R^5 两者均为H, R^6 为未经取代的苯基,并且 R^7 为H。

[1071] 在一个更优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为如本文所述的卤代 C_{1-6} 烷氧基, R^2 为H, R^3 为H, R^4 和 R^5 两者均为H, R^6 为未经取代的苯基,并且 R^7 为H。

[1072] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为如本文所述的5元杂芳基, R^2 为H, R^3 为H, R^4 和 R^5 两者均为H, R^6 为未经取代的苯基,并且 R^7 为H。

[1073] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为如本文所述的4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基, R^2 为H, R^3 为H, R^4 和 R^5 两者均为H, R^6 为未经取代的苯基,并且 R^7 为H。

[1074] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为如本文所述的3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基, R^2 为H, R^3 为H, R^4 和 R^5 两者均为H, R^6 为未经取代的苯基,并且 R^7 为H。

[1075] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为如本文所述的苯氧基, R^2 为H, R^3 为H, R^4 和 R^5 两者均为H, R^6 为未经取代的苯基,并且 R^7 为H。

[1076] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为氰基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、5元杂芳基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,全部如本文所述, R^2 为H, R^3 为H, R^4 和 R^5 两者均为H, R^6 为如本文所述的未经取代的饱和单环3元至6元环烷基,并且 R^7 为H。

[1077] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为氰基, R^2 为H, R^3 为H, R^4 和 R^5 两者均为H, R^6 为如本文所述的未经取代的饱和单环3元至6元环烷基,并且 R^7 为H。

[1078] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为如本文所述的卤素, R^2 为H, R^3 为H, R^4 和 R^5 两者均为H, R^6 为如本文所述的未经取代的饱和单环3元至6元环烷基,并且 R^7 为H。

[1079] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为如本文所述的 C_{1-6} 烷氧基, R^2 为H, R^3 为H, R^4 和 R^5 两者均为H, R^6 为如本文所述的未经取代的饱和单环3元至6元环烷基,并且 R^7 为H。

[1080] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为如本文所述的卤代 C_{1-6} 烷氧基, R^2 为H, R^3 为H, R^4 和 R^5 两者均为H, R^6 为如本文所述的未经取代的饱和单环3元至6元环烷基,并且 R^7 为H。

[1081] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为如本文所述的5元杂芳基, R^2 为H, R^3 为H, R^4 和 R^5 两者均为H, R^6 为如本文所述的未经取代的饱和单环3元至6元环烷基,并且 R^7 为H。

[1082] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为如本文所述的4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基, R^2 为H, R^3 为H, R^4 和 R^5 两者均为H, R^6 为如本文所述的未经取代的饱和单环3元至6元环烷基,并且 R^7 为H。

[1083] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为如本文所述的3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基, R^2 为H, R^3 为H, R^4 和 R^5 两者均为H, R^6 为如本文所述的未经取代的饱和单环3元至6元环烷基,并且 R^7 为H。

[1084] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为如本文所述的苯氧基, R^2 为H, R^3 为H, R^4 和 R^5 两者均为H, R^6 为如本文所述的未经取代的饱和单环3元至6元环烷基,并且 R^7 为H。

[1085] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为氰基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、5元杂芳基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,全部如本文所述, R^2 为H, R^3 为H, R^4 和 R^5 两者均为H, R^6 为如本文所述的未经取代的饱和单环3元至6元环烷基,其选自环丙基、环丁基、环戊基和环己基,并且 R^7 为H。

[1086] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为氰基, R^2 为H, R^3 为H, R^4 和 R^5 两者均为H, R^6 为如本文所述的未经取代的饱和单环3元至6元环烷基,其选自环丙基、环丁基、环戊基和环己基,并且 R^7 为H。

[1087] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为如本文所述的卤素, R^2 为H, R^3 为H, R^4 和 R^5 两者均为H, R^6 为如本文所述的未经取代的饱和单环3元至6元环烷基,其选自环丙基、环丁基、环戊基和环己基,并且 R^7 为H。

[1088] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为如本文所述的 C_{1-6} 烷氧基, R^2 为H, R^3 为H, R^4 和 R^5 两者均为H, R^6 为如本文所述的未经取代的饱和单环3元至6元环烷基,其选自环丙基、环丁基、环戊基和环己基,并且 R^7 为H。

[1089] 在一个更优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为如本文所述的卤代 C_{1-6} 烷氧基, R^2 为H, R^3 为H, R^4 和 R^5 两者均为H, R^6 为如本文所述的未经取代的饱和单环3元至6元环烷基,其选自环丙基、环丁基、环戊基和环己基,并且 R^7 为H。

[1090] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为如本文所述的5元杂芳基, R^2 为H, R^3 为H, R^4 和 R^5 两者均为H, R^6 为如本文所述的未经取代的饱和单环3元至6元环烷基,其选自环丙基、环丁基、环戊基和环己基,并且 R^7 为H。

[1091] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为如本文所述的4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基, R^2 为H, R^3 为H, R^4 和 R^5 两者均为H, R^6 为如本文所述的未经取代的饱和单环3元至6元环烷基,其选自环丙基、环丁基、环戊基和环己基,并且 R^7 为H。

[1092] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为如本文所述的3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基, R^2 为H, R^3 为H, R^4 和 R^5 两者均为H, R^6 为如本文所述的未经取代的饱和单环3元至6元环烷基,其选自环丙基、环丁基、环戊基和环己基,并且 R^7 为H。

[1093] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为如本文所述的苯氧基, R^2 为H, R^3 为H, R^4 和 R^5 两者均为H, R^6 为如本文所述的未经取代的饱和单环

3元至6元环烷基,其选自环丙基、环丁基、环戊基和环己基,并且 R^7 为H。

[1094] 在本文所述的一些实施例中,未经取代的饱和单环3元至6元环烷基为未经取代的环己基。

[1095] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为氰基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、5元杂芳基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,全部如本文所述, R^2 为H, R^3 为H, R^4 和 R^5 两者均为H, R^6 为如本文所述的卤代 C_{1-6} 烷基,并且 R^7 为H。

[1096] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为氰基, R^2 为H, R^3 为H, R^4 和 R^5 两者均为H, R^6 为如本文所述的卤代 C_{1-6} 烷基,并且 R^7 为H。

[1097] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为如本文所述的卤素, R^2 为H, R^3 为H, R^4 和 R^5 两者均为H, R^6 为如本文所述的卤代 C_{1-6} 烷基,并且 R^7 为H。

[1098] 在一个更优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为如本文所述的 C_{1-6} 烷氧基, R^2 为H, R^3 为H, R^4 和 R^5 两者均为H, R^6 为如本文所述的卤代 C_{1-6} 烷基,并且 R^7 为H。

[1099] 在一个更优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为如本文所述的卤代 C_{1-6} 烷氧基, R^2 为H, R^3 为H, R^4 和 R^5 两者均为H, R^6 为如本文所述的卤代 C_{1-6} 烷基,并且 R^7 为H。

[1100] 在一个更优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为如本文所述的5元杂芳基, R^2 为H, R^3 为H, R^4 和 R^5 两者均为H, R^6 为如本文所述的卤代 C_{1-6} 烷基,并且 R^7 为H。

[1101] 在一个更优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为如本文所述的4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基, R^2 为H, R^3 为H, R^4 和 R^5 两者均为H, R^6 为如本文所述的卤代 C_{1-6} 烷基,并且 R^7 为H。

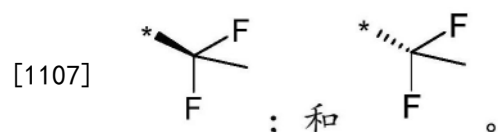
[1102] 在一个更优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为如本文所述的3元至6元环烷基烷氧基, R^2 为H, R^3 为H, R^4 和 R^5 两者均为H, R^6 为如本文所述的卤代 C_{1-6} 烷基,并且 R^7 为H。

[1103] 在一个更优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为如本文所述的苯氧基, R^2 为H, R^3 为H, R^4 和 R^5 两者均为H, R^6 为如本文所述的卤代 C_{1-6} 烷基,并且 R^7 为H。

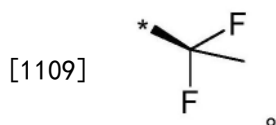
[1104] 在前述实施例的一些前述实施例中, R^6 为选自 $(CH_3)_2FC-$ 、 CF_3CH_2- 、 CH_3CF_2- 、 CF_3- 、 CH_2F- 和 CHF_2- 的卤代 C_{1-6} 烷基。

[1105] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^6 为 CH_3CF_2- 。

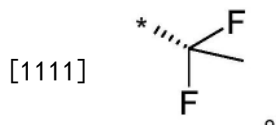
[1106] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^6 为 CH_3CF_2- ,其具有选自以下项的结构:



[1108] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^6 为 CH_3CF_2- ,其具有以下结构:



[1110] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^6 为 CH_3CF_2- ,其具有以下结构:

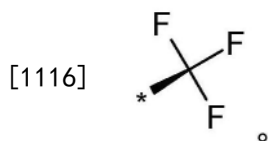


[1112] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^6 为 CF_3- 。

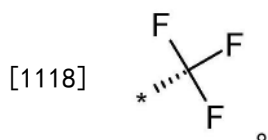
[1113] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^6 为 CF_3- ,其具有以下结构:



[1115] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^6 为 CF_3- ,其具有以下结构:



[1117] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^6 为 CF_3- ,其具有以下结构:



[1119] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为氰基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、5元杂芳基、4元至6元杂环烷基、 C_{0-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、3元至6元环烷基、 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,全部如本文所述, R^2 为H, R^3 为H, R^4 和 R^5 两者均为H, R^6 为如本文所述的卤代 C_{1-6} 烷氧基,并且 R^7 为H。

[1120] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为氰基, R^2 为H, R^3 为H, R^4 和 R^5 两者均为H, R^6 为如本文所述的卤代 C_{1-6} 烷氧基,并且 R^7 为H。

[1121] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为如本文所述的卤素, R^2 为H, R^3 为H, R^4 和 R^5 两者均为H, R^6 为如本文所述的卤代 C_{1-6} 烷氧基,并且 R^7 为H。

[1122] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为如本文所述的 C_{1-6} 烷氧基, R^2 为H, R^3 为H, R^4 和 R^5 两者均为H, R^6 为如本文所述的卤代 C_{1-6} 烷氧基,

并且 R^7 为H。

[1123] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为如本文所述的卤代 C_{1-6} 烷氧基, R^2 为H, R^3 为H, R^4 和 R^5 两者均为H, R^6 为如本文所述的卤代 C_{1-6} 烷氧基,并且 R^7 为H。

[1124] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为如本文所述的5元杂芳基, R^2 为H, R^3 为H, R^4 和 R^5 两者均为H, R^6 为如本文所述的卤代 C_{1-6} 烷氧基,并且 R^7 为H。

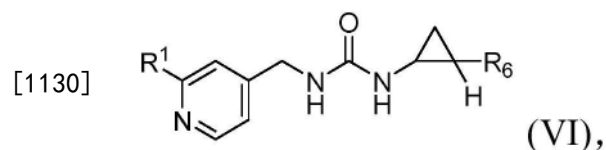
[1125] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为如本文所述的4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基, R^2 为H, R^3 为H, R^4 和 R^5 两者均为H, R^6 为如本文所述的卤代 C_{1-6} 烷氧基,并且 R^7 为H。

[1126] 在一个优选的实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为如本文所述的3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基, R^2 为H, R^3 为H, R^4 和 R^5 两者均为H, R^6 为如本文所述的卤代 C_{1-6} 烷氧基,并且 R^7 为H。

[1127] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^1 为如本文所述的苯氧基, R^2 为H, R^3 为H, R^4 和 R^5 两者均为H, R^6 为如本文所述的卤代 C_{1-6} 烷氧基,并且 R^7 为H。

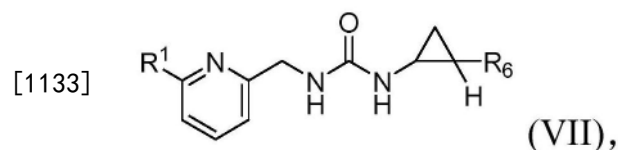
[1128] 在前述实施例中的一些前述实施例中, R^6 为选自 CHF_2O- 和 CH_2FO- 、 CF_3O- 、 FCH_2CFHCH_2O- 、 CH_2FCH_2O- 和 CF_3CH_2O- 的卤代 C_{1-6} 烷氧基。

[1129] 在一个更优选的实施例中,本发明提供了式(VI)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中



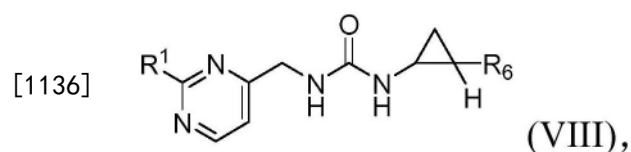
[1131] 其中 R^1 和 R^6 如本文所述。

[1132] 在一个更优选的实施例中,本发明提供了式(VII)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中



[1134] 其中 R^1 和 R^6 如本文所述。

[1135] 在一个更优选的实施例中,本发明提供了式(VIII)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中



[1137] 其中 R^1 和 R^6 如本文所述。

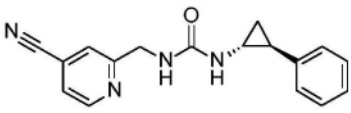
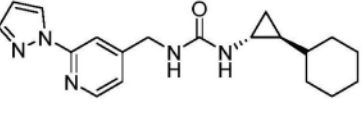
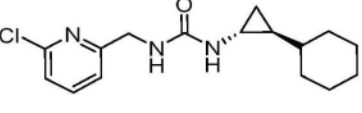
[1138] 根据本发明的方法制备、表征并测试表1中示例性式(I)化合物的 $Kv7.2$ 活化(EC_{50})

小于10微摩尔, μM) 和Kv7.2活化最大%, 并且该化合物具有以下结构和对应名称 (OpenEye Lexichem, 版本1.2.0, OpenEye Scientific Software, Santa Fe, NM, USA; <https://www.eyesopen.com/lexichem-tk>)。

[1139] 在一些实施例中, 化合物选自表1或其溶剂化物或药用盐。

[1140] 表1

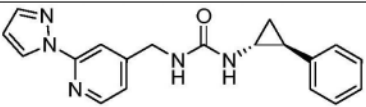
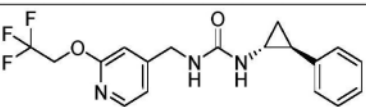
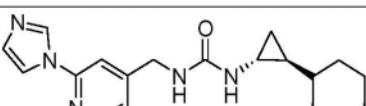
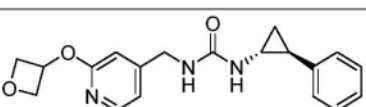
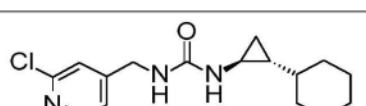
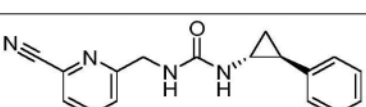
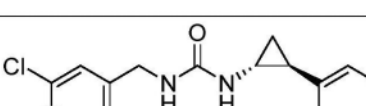
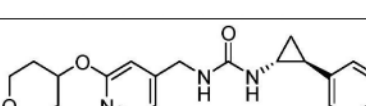
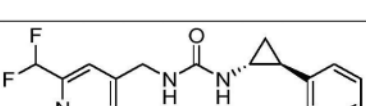
[1141]

实例	名称	结构	Kv7.2 EC ₅₀ (μM)	Kv7.2 E _{max} (%)
1	1-[(4-氰基吡啶-2-基)甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲		4.68	73
2	1-[外消旋-(1R,2S)-2-环己基环丙基]-3-[(2-吡唑-1-基吡啶-4-基)甲基]脲		0.57	84
3	1-[(6-氯吡啶-2-基)甲基]-3-[外消旋-(1R,2S)-2-环己基环丙基]脲		1.54	77

[1142]

4	1-[(2-丙烷-2-基嘧啶-4-基)甲基]-3-[外消旋-(1R,2S)-2-环己基环丙基]脲		4.40	71
5	1-[(2-甲氧基吡啶-4-基)甲基]-3-[外消旋-(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲		3.75	44
6	1-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]-3-[(2-丙烷-2-基氧基吡啶-4-基)甲基]脲		0.66	64
7	1-[[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲		0.10	71
8	1-[(2-氰基吡啶-4-基)甲基]-3-[外消旋-(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲		4.18	40
9	1-[(2-甲氧基吡啶-4-基)甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲		3.41	78
10	1-[(2-氰基吡啶-4-基)甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲		1.19	43
11	1-(2-环己基环丙基)-3-[(2-咪唑-1-基吡啶-4-基)甲基]脲		2.14	52
12	1-[(2-吡唑-1-基吡啶-4-基)甲基]-3-[外消旋-(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲		0.67	69

[1143]

13	1-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]-3-[(2-吡啶-1-基吡啶-4-基)甲基]脲		1.34	74
14	1-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]-3-[[2-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-4-基]甲基]脲		0.07	71
15	1-[(1S,2R)-2-环己基环丙基]-3-[(2-咪唑-1-基吡啶-4-基)甲基]脲		1.57	56
16	1-[[2-(氧杂环丁烷-3-基氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲		0.96	57
17	1-[(2-氯吡啶-4-基)甲基]-3-[外消旋-(1R,2S)-2-环己基环丙基]脲		1.76	61
18	1-[(6-氰基吡啶-2-基)甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲		3.02	62
19	1-[(2-氯吡啶-4-基)甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲		6.83	60
20	1-[[2-(氧杂环己烷-4-基氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲		5.93	58
21	1-[[2-(二氟甲基)吡啶-4-基]甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲		3.20	72

[1144]

22	1-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]-3-[[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基]脲		0.72	53
23	1-[[2-(1,3-噁唑-5-基)吡啶-4-基]甲基]-3-[外消旋-(1R,2S)-2-环己基环丙基]脲		0.92	63
24	1-[外消旋-(1R,2S)-2-环己基环丙基]-3-[[2-[4-(三氟甲基)咪唑-1-基]吡啶-4-基]甲基]脲		0.16	45
25	1-[(2-环丁基氧基吡啶-4-基)甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲		1.05	60
26	1-[[2-(1,1-二氟乙基)吡啶-4-基]甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲		1.56	97
27	1-[(2-咪唑-1-基吡啶-4-基)甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲		2.84	45
28	1-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]-3-[[2-(三氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]脲		1.36	62
29	1-[(1S)-1-(2-甲氧基吡啶-4-基)乙基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲		0.52	47
30	1-[(S)-1-(2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基)乙基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲		0.21	72

[1145]

31	1-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]-3-[[2-[4-(三氟甲基)咪唑-1-基]吡啶-4-基]甲基]脲		0.50	44
32	1-[[2-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-4-基]甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲		3.02	40
33	1-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]-3-[(1S)-1-[2-[4-(三氟甲基)咪唑-1-基]吡啶-4-基]乙基]脲		0.31	40
34	1-[(2-苯氧基吡啶-4-基)甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲		4.78	62
35	1-[[2-(2,2-二氟乙氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲		0.20	66
36	1-[[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[外消旋-(1R,2S)-1-甲基-2-苯基环丙基]脲		0.12	69
37	1-[[2-(氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲		0.91	74
38	1-[1-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]乙基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲		3.81	42
39	1-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]-3-[[2-[3-(三氟甲基)咪唑-1-基]吡啶-4-基]甲基]脲		0.07	78

[1146]

40	1-[外消旋-(1R,2S)-2-环己基环丙基]-3-[[2-(1,2-噻唑-4-基)吡啶-4-基]甲基]脲		0.78	57
41	1-[[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[(1R,2R)-2-(三氟甲基)环丙基]脲		0.23	54
42	1-[[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[外消旋-(1R,3R)-2,2-二氟-3-甲基环丙基]脲		1.03	58
43	1-[[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[外消旋-(1R,2R)-2-(氧杂环戊烷-2-基)环丙基]脲		8.01	61
44	1-[[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[外消旋-(1R,2R)-2-(1,1-二氟乙基)环丙基]脲		0.33	40
45	1-(2-环己基环丙基)-3-[[2-(氧杂环己烷-4-基氧基)吡啶-4-基]甲基]脲		0.88	77
46	1-[[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[外消旋-(1R,2R)-2-甲基环丙基]脲		0.90	51
47	1-[[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[外消旋-(1R,2R)-2-甲基-2-(三氟甲基)环丙基]脲		0.05	77
48	1-[[2-(2,3-二氟丙氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲		0.57	70

[1147]	49	1-[[2-(二氟甲氧基)嘧啶-4-基]甲基]-3-[[1R,2R)-2-(三氟甲基)环丙基]脲		3.83	42
	50	1-[二氘代-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[外消旋-(1R,2R)-2-(三氟甲基)环丙基]脲		0.62	47
	51	1-[外消旋-(1R,2R)-2-(三氟甲基)环丙基]-3-[[6-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基]甲基]脲		0.28	52
	52	1-[[6-(二氟甲氧基)嘧啶-4-基]甲基]-3-[[1S,2S)-2-(三氟甲基)环丙基]脲		1.00	43
	53	1-[[2-[(2R)-1,1,1-三氟-3-甲氧基丙烷-2-基]氧基吡啶-4-基]甲基]-3-[外消旋-(1R,2R)-2-(三氟甲基)环丙基]脲		0.36	69

[1148] 本发明的化合物已经表现出作为作用于Kv7.2的药剂,并且因此可用于治疗和/或防治本文所述的任何疾病、障碍或缺陷。它们特别可用于治疗性和/或预防性治疗与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷。更特别地,它们可用于治疗性和/或预防性治疗与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷,其中疾病、障碍或缺陷选自行为障碍、情绪障碍、神经发育障碍、智力缺陷、癫痫、神经退行性疾病、疼痛、偏头痛和耳鸣。行为障碍例如注意力缺陷多动障碍(ADHD)。情绪障碍例如抑郁。神经发育障碍例如自闭症谱系障碍(ASD)或综合征性发育障碍。综合征性发育障碍例如Dup15q综合征(Dup15q)、脆性X综合征(FXS)和安吉尔曼综合征。癫痫例如广义小儿癫痫、韦斯特综合征、大田原综合征和癫痫性脑病。神经退行性疾病例如阿尔茨海默病或运动神经元疾病。

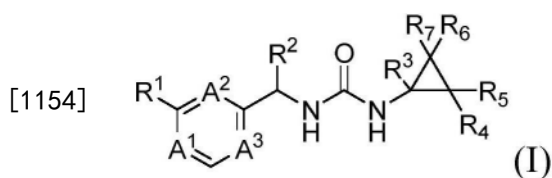
[1149] 因此,本发明的化合物为可用的Kv7.2调节剂,其提供有利的药理学特性,诸如效力、选择性和代谢稳定性。

[1150] 据发现具有以下特征组合中的一种或多种特征组合的化合物显示出在以下范围内的特别有益的Kv7.2 EC_{50} 值和/或Kv7.5_7.3/Kv7.2选择性比

[1151] 率: (i) $EC_{50} < 3\mu M$, 选择性 $> 10x$, 或 (ii) $EC_{50} < 1\mu M$, 选择性 $> 30x$ 。

[1152] 人们发现本发明的化合物,特别是人肝微粒体清除率 $< 20\mu l/min/mg$ 的那些化合物,显示出有益的代谢稳定性。

[1153] 在本发明的一个更优选的实施例中,本发明的化合物具有式



[1155] 其中

[1156] A^1 和 A^3 为N, 并且 A^2 为CH; 或

[1157] A^1 为N, A^2 和 A^3 为CH;

[1158] R^1 为卤代 C_{1-6} 烷氧基;

[1159] R^2 为氢;

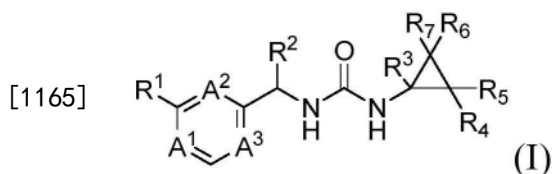
[1160] R^3 为氢;

[1161] R^4 和 R^5 为氢;

[1162] R^6 为卤代 C_{1-6} 烷基; 并且

[1163] R^7 为氢。

[1164] 在本发明的另一个更优选的实施例中, 本发明的化合物具有式



[1166] 其中

[1167] A^1 和 A^3 为N, 并且 A^2 为CH; 或

[1168] A^1 为N, A^2 和 A^3 为CH;

[1169] R^1 为选自 CHF_2O- 、 CFH_2O- 、 CF_3O- 、 CHF_2CH_2O- 、 FCH_2CFHCH_2O- 和 CF_3CH_2O- 的卤代 C_{1-6} 烷氧基;

[1170] R^2 为氢;

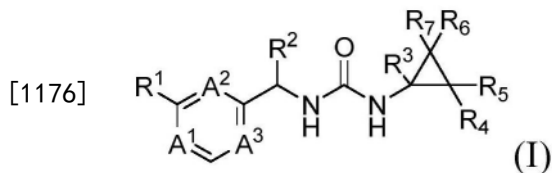
[1171] R^3 为氢;

[1172] R^4 和 R^5 为氢;

[1173] R^6 为选自 CF_3- 、 CHF_2- 、 CH_3CF_2- 和 CFH_2- 的卤代 C_{1-6} 烷基; 并且

[1174] R^7 为氢。

[1175] 在本发明的另一个更优选的实施例中, 本发明的化合物具有式



[1177] 其中

[1178] A^1 和 A^3 为N, 并且 A^2 为CH; 或

[1179] A^1 为N, A^2 和 A^3 为CH;

[1180] R^1 为选自 CHF_2O- 和 CF_3CH_2O- 的卤代 C_{1-6} 烷氧基;

[1181] R^2 为氢;

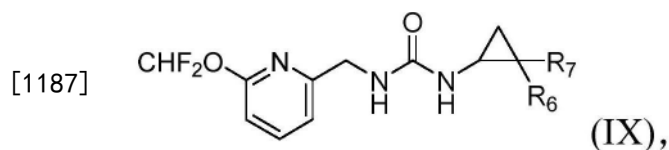
[1182] R^3 为氢;

[1183] R^4 和 R^5 为氢;

[1184] R^6 为选自 CF_3 和 CH_3CF_2 -的卤代 C_{1-6} 烷基;并且

[1185] R^7 为氢。

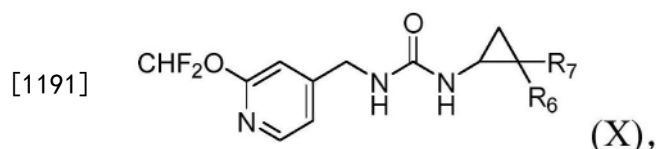
[1186] 在本发明的一个更优选的实施例中,本发明的化合物具有式 (IX):



[1188] 其中 R^6 选自苯基、饱和单环3元至6元环烷基、 C_{1-6} 烷基、4元至6元杂环烷基和卤代 C_{1-6} 烷基,全部如本文所述,其中苯基、环烷基或杂环烷基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[1189] 并且 R^7 选自H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和卤素。

[1190] 在本发明的一个特别优选的实施例中,本发明的化合物具有式 (X):



[1192] 其中 R^6 选自苯基、饱和单环3元至6元环烷基和卤代 C_{1-6} 烷基,全部如本文所述;并且 R^7 选自H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和卤素。

[1193] 在优选的实施例中的一些优选的实施例中,其中化合物具有式 (X), R^6 为未经取代的苯基,并且 R^7 为H或 C_{1-6} 烷基。

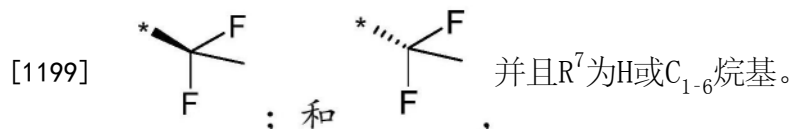
[1194] 在优选的实施例中的一些优选的实施例中,其中化合物具有式 (X), R^6 为未经取代的饱和单环3元至6元环烷基,并且 R^7 为H或 C_{1-6} 烷基。

[1195] 在优选的实施例中的一些优选的实施例中,其中化合物具有式 (X), R^6 为未经取代的饱和单环3元至6元环烷基,其选自环丙基、环丁基、环戊基和环己基,并且 R^7 为H或 C_{1-6} 烷基。

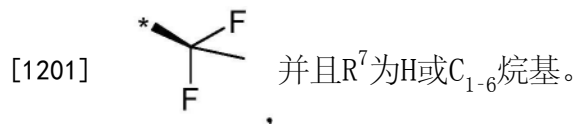
[1196] 在优选的实施例中的一些优选的实施例中,其中化合物具有式 (X), R^6 为选自 $(CH_3)_2FC$ -、 CF_3CH_2 -、 CH_3CF_2 -、 CF_3 -、 CH_2F -和 CHF_2 -的卤代 C_{1-6} 烷基,并且 R^7 为H或 C_{1-6} 烷基。

[1197] 在优选的实施例中的一些优选的实施例中,其中化合物具有式 (X), R^6 为 CH_3CF_2 -,并且 R^7 为H或 C_{1-6} 烷基。

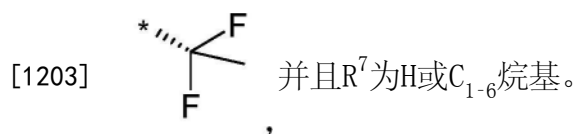
[1198] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式 (X) 化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^6 为 CH_3CF_2 -,其具有选自以下项的结构:



[1200] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式 (X) 化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^6 为 CH_3CF_2 -,其具有以下结构:

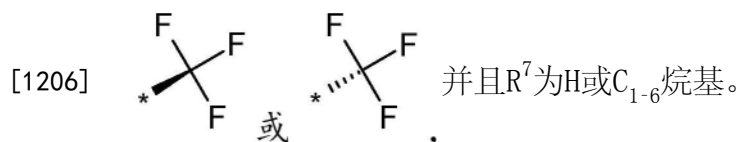


[1202] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式(X)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^6 为 CH_3CF_2- ,其具有以下结构:

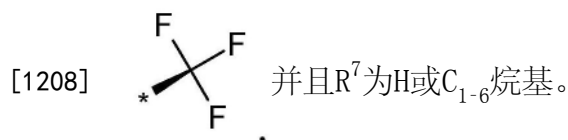


[1204] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式(X)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^6 为 CF_3- 。

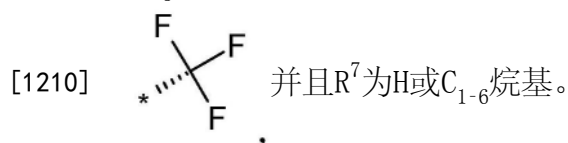
[1205] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式(X)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^6 为 CF_3- ,其具有以下结构:



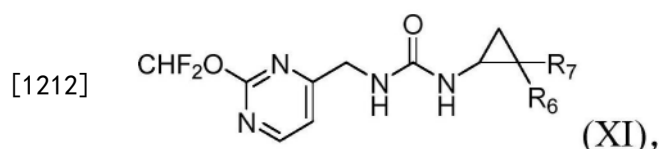
[1207] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式(X)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^6 为 CF_3- ,其具有以下结构:



[1209] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式(X)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^6 为 CF_3- ,其具有以下结构:



[1211] 在本发明的一个优选的实施例中,本发明的化合物具有式(XI):



[1213] 其中 R^6 选自苯基、饱和单环3元至6元环烷基、 C_{1-6} 烷基、4元至6元杂环烷基和卤代 C_{1-6} 烷基,全部如本文所述,其中苯基、环烷基或杂环烷基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;并且 R^7 选自H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和卤素。

[1214] 在优选的实施例中的一些优选的实施例中,其中化合物具有式(XI),其中 R^6 为未经取代的苯基,并且 R^7 为H或 C_{1-6} 烷基。

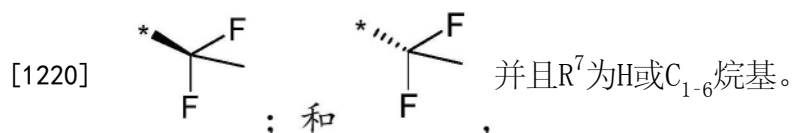
[1215] 在优选的实施例中的一些优选的实施例中,其中化合物具有式(XI),其中 R^6 为未经取代的饱和单环3元至6元环烷基,并且 R^7 为H或 C_{1-6} 烷基。

[1216] 在优选的实施例中的一些优选的实施例中,其中化合物具有式(XI),其中 R^6 为未经取代的饱和单环3元至6元环烷基,其选自环丙基、环丁基、环戊基和环己基,并且 R^7 为H或 C_{1-6} 烷基。

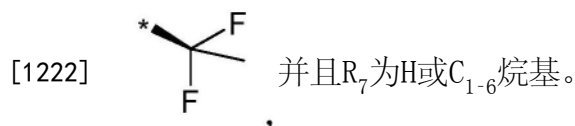
[1217] 在优选的实施例中的一些优选的实施例中,其中化合物具有式(XI), R^6 为选自 $(CH_3)_2FC-$ 、 CF_3CH_2- 、 CH_3CF_2- 、 CF_3- 、 CH_2F- 和 CHF_2- 的卤代 C_{1-6} 烷氧基,并且 R_7 为H或 C_{1-6} 烷基。

[1218] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式(XI)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^6 为 CF_3CH_2- ,并且 R^7 为H或 C_{1-6} 烷基。

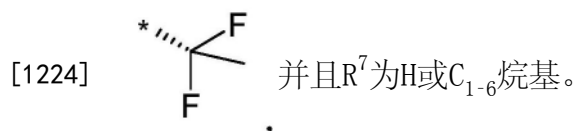
[1219] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式(XI)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^6 为 CF_3CH_2- ,其具有选自以下项的结构:



[1221] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式(XI)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^6 为 CF_3CH_2- ,其具有以下结构:

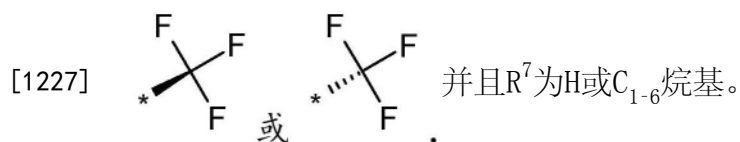


[1223] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式(XI)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^6 为 CF_3CH_2- ,其具有以下结构:

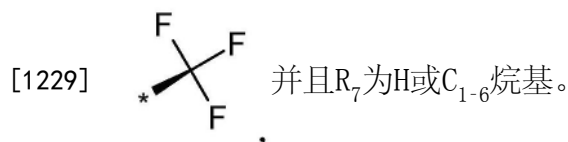


[1225] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式(XI)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^6 为 CF_3- ,并且 R_7 为H或 C_{1-6} 烷基。

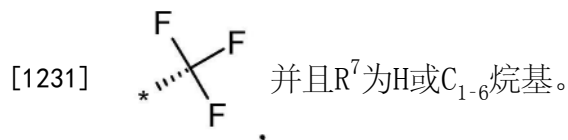
[1226] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式(XI)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^6 为 CF_3- ,其具有以下结构:



[1228] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式(XI)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^6 为 CF_3- ,其具有以下结构:

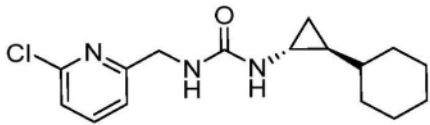
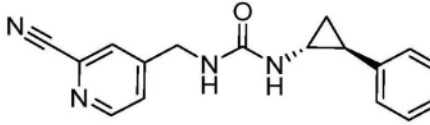
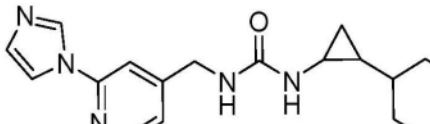
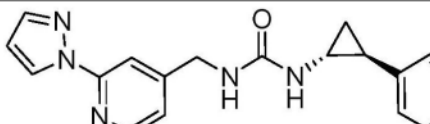
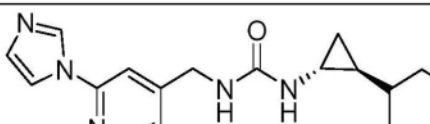
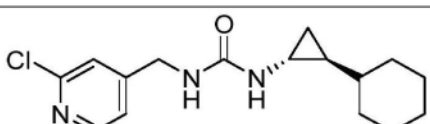
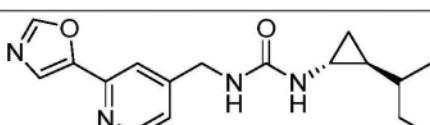
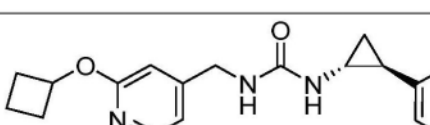
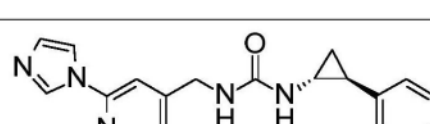


[1230] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了式(XI)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^6 为 CF_3- ,其具有以下结构:



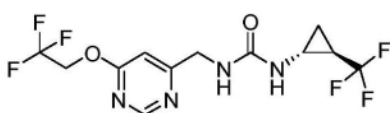
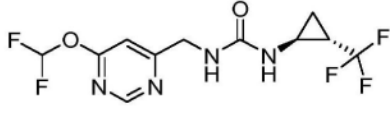
[1232] 在一些优选的实施例中,式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐选自表2 ($Kv7.2$ $EC_{50} < 3\mu M$ 并且;选择性 $Kv7.5_{7.3}/Kv7.2 > 10X$ 。

[1233] 表2

3	1-[(6-氯吡啶-2-基)甲基]-3-[外消旋-(1R,2S)-2-环己基环丙基]脲	
10	1-[(2-氰基吡啶-4-基)甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲	
11	1-(2-环己基环丙基)-3-[(2-咪唑-1-基吡啶-4-基)甲基]脲	
12	1-[(2-吡唑-1-基吡啶-4-基)甲基]-3-[外消旋-(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲	
15	1-[(1S,2R)-2-环己基环丙基]-3-[(2-咪唑-1-基吡啶-4-基)甲基]脲	
17	1-[(2-氯吡啶-4-基)甲基]-3-[外消旋-(1R,2S)-2-环己基环丙基]脲	
23	1-[[2-(1,3-噁唑-5-基)吡啶-4-基]甲基]-3-[外消旋-(1R,2S)-2-环己基环丙基]脲	
25	1-(2-环丁基氧基吡啶-4-基)甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲	
27	1-[(2-咪唑-1-基吡啶-4-基)甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲	

[1235]

37	1-[[2-(氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲	
39	1-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]-3-[[2-[3-(三氟甲基)吡唑-1-基]吡啶-4-基]甲基]脲	
40	1-[外消旋-(1R,2S)-2-环己基环丙基]-3-[[2-(1,2-噻唑-4-基)吡啶-4-基]甲基]脲	
41	1-[[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[(1R,2R)-2-(三氟甲基)环丙基]脲	
44	1-[[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[外消旋-(1R,2R)-2-(1,1-二氟乙基)环丙基]脲	
45	1-(2-环己基环丙基)-3-[[2-(氧杂环己烷-4-基氧基)吡啶-4-基]甲基]脲	
46	1-[[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[外消旋-(1R,2R)-2-甲基环丙基]脲	
50	1-[二氘代-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[外消旋-(1R,2R)-2-(三氟甲基)环丙基]脲	

[1236]	51 1-[外消旋-(1R,2R)-2-(三氟甲基)环丙基]-3-[[6-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基]甲基]脲	
	52 1-[[6-(二氟甲氧基)嘧啶-4-基]甲基]-3-[(1S,2S)-2-(三氟甲基)环丙基]脲	

[1237] 人们发现具有以下特征组合中的一种或多种特征组合的式(I)或式(I')化合物显示出在以下范围内的特别有益的 $Kv7.2$ EC_{50} 值和/或 $Kv7.5_7.3/Kv7.2$ 选择性比率: $EC_{50} < 3\mu M$, 选择性 $>10x$, $EC_{50} < 1\mu M$, 选择性 $>30x$ 或 $EC_{50} < 1\mu M$, 选择性 $>30x$, 该化合物具有有利的代谢稳定性。

[1238] 测量结果已经表现出,如果 $Kv7.2$ $EC_{50} < 3\mu M$ 和选择性比率 $Kv7.5_7.3/Kv7.2 > 10x$, 则式(I)或式(I')化合物或其溶剂化物或药用盐具有如本文所述的有利的药理学特性。

[1239] 测量结果还表现出,式(I)或式(I')化合物或其溶剂化物或药用盐具有如本文所述的有利的药理学特性,并且因此如果它们表现出以下特性中的一种或多种特性,则它们是优选的: $Kv7.5_7.3/Kv7.2$ 选择性比率 $>10x$;

[1240] 和/或

[1241] 人肝微粒体清除率 $<20\mu l/min/mg$;和/或

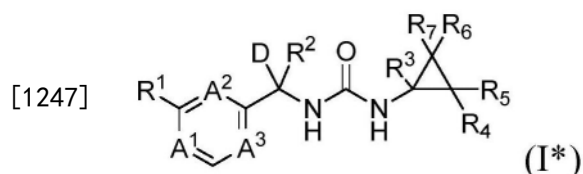
[1242] $Kv7.4/Kv7.2$ 选择性 $>10x$ 。

[1243] 在本发明的一些实施例中,在本发明的化合物中,一个或多个氢原子被氘代替。令人惊讶地发现,本发明的化合物的氘化提供了保留其氢对应物的药理学特征同时积极影响其代谢结果的优点。在本发明的化合物中,用氘选择性代替一个或多个氢会改善本发明的化合物的药物特征(例如,通过减少非期望的代谢物的量(当与其所有氢对应物相比较时)并且通过降低代谢率),并且从而增加半衰期。

[1244] 用于将氘掺入化合物中的方法是很完善的。使用本领域建立的代谢研究,可以测试本发明的化合物以识别用于选择性放置氘同位素的位点,该同位素不会被代谢或会以较低速率代谢。此外,这些研究将代谢的位点识别为放置氘原子的位置。

[1245] 在一个实施例中,本发明提供了一种本发明的化合物,其中氢原子中的一个或多个氢原子被氘代替。

[1246] 在一个实施例中,本发明提供了一种本发明的化合物、式(I*)化合物或其溶剂化物或药用盐:



[1248] 其中

[1249] A^1 为N或CH;

[1250] A^2 为N或CH;

[1251] A^3 为N或CH;条件是 A^1 、 A^2 或 A^3 中的至少一者为N;

[1252] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[1253] R^2 选自H、D或 C_{1-6} 烷基;

[1254] R^3 为H或 C_{1-6} 烷基;

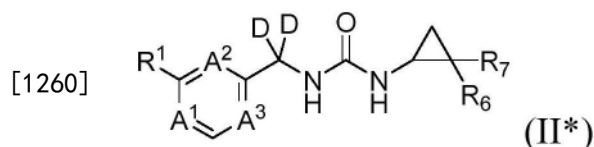
[1255] R^4 为H、D或卤素;

[1256] R^5 为H、D或卤素;

[1257] R^6 选自苯基、饱和单环3元至6元环烷基、 C_{1-6} 烷基、4元至6元杂环烷基和卤代 C_{1-6} 烷基,其中苯基、环烷基或杂环烷基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;并且

[1258] R^7 选自H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和卤素。

[1259] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种本发明的化合物、式(II*)化合物或其溶剂化物或药用盐:



[1261] 其中

[1262] A^1 为N或CH;

[1263] A^2 为N或CH;

[1264] A^3 为N或CH;条件是 A^1 、 A^2 或 A^3 中的至少一者为N;

[1265] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[1266] R^6 选自苯基、饱和单环3元至6元环烷基、 C_{1-6} 烷基、4元至6元杂环烷基和卤代 C_{1-6} 烷基,其中苯基、环烷基或杂环烷基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;并且

[1267] R^7 选自H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和卤素。

[1268] 在式(I*)化合物的一些优选的实施例中, R^2 为氘。

[1269] 在式(I*)或式(II*)化合物的一些优选的实施例中, R^1 为如本文所述的卤代 C_{1-6} 烷氧基, R^2 为氘, R^3 为H, R^4 和 R^5 为H,并且 R^6 选自苯基、饱和单环3元至6元环烷基和卤代 C_{1-6} 烷基,全部如本文所述,并且 R^7 为H或 C_{1-6} 烷基。

[1270] 在式(II*)化合物的一些优选的实施例中, R^1 为如本文所述的卤代 C_{1-6} 烷氧基,并且 R^6 选自苯基、饱和单环3元至6元环烷基和卤代 C_{1-6} 烷基,全部如本文所述,并且 R^7 为H或 C_{1-6} 烷基。

[1271] 在式(II*)化合物的一些更优选的实施例中, R^1 为如本文所述的卤代 C_{1-6} 烷氧基,并且 R^6 为卤代 C_{1-6} 烷基,全部如本文所述,并且 R^7 为H。

[1272] 在一个实施例中,本发明提供了式(I')化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^2 选自H、D和 C_{1-6} 烷基并且其中 R^8 选自H、D和 C_{1-6} 烷基。

[1273] 在一个实施例中,本发明提供了式(I')化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^2 为H或D;并且 R^8 为H或D。

[1274] 在一个实施例中,本发明提供了式(I')化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^2 或 R^8 中的一者为选自 CH_3- 、 CH_3CH_2- 、 $CH_3CH_2CH_2-$ 、 $(CH_3)_2CH_2-$ 、 $(CH_3CH_2CH_2CH_2-)$ 、 $(CH_3)_2CH_2CH_2-$ 、 $CH_3CH(CH_3)CH_2-$ 和 $(CH_3)_3C-$ 的 C_{1-6} 烷基。

[1275] 在一个实施例中,本发明提供了式(I')化合物或其溶剂化物或药用盐,其中 R^2 或 R^8 中的一者为D。

[1276] 变量的附加选项

[1277] 在本文所述的所有方面、实施例、权利要求和化学式中,向变量 R^1 和 R^2 提供了各种选项列表。在附加的、不同的方面、实施例和化学式中, R^1 和 R^2 的这些选项列表可以各自独立地扩展,以包括与如下提供的给定方面、实施例或式相关的列表中的一个或多个列表中的附加选项。这些附加选项可以独立于其他变量的附加选项而包含在式中,例如一个变量(诸如 R^1)的附加选项可以独立地包含在给定的式中,而不需要包含分子中其他变量中的任何变量的附加选项;并且对于其他变量中的任何和所有其他变量也类似。

[1278] 在整个本说明书中,这具有提供附加的方面、实施例、权利要求和式的效果,其中变量 R^1 和 R^2 中的一者或多者的定义被扩展以涵盖以下附加选项。

[1279] 特别地,这些附加选项适用于式(I')、(I)、(II')、(I*)、(II**)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)等中的每一者。

[1280] 类似地,向关于式(I)、(I*)、(II**)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)中的任一者的本文中的变量 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 提供的所有选项、组、亚组和组合也可以适用于任何式(I')和(II')以及如已经关于式(I')所陈述的 R^8 的选项。

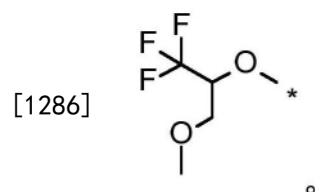
[1281] 在整个本说明书中,这具有提供附加的方面、实施例、权利要求和式的效果,其中变量 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的一者或多者的定义应用于任何式(I')或(II')以及如已经关于式(I')所陈述的 R^8 的选项。

[1282] R^1 的附加选项

[1283] 除了本文在各种列表(包括最一般的列表和较窄的列表,诸如优选的、更优选的和最优选的列表)中的任何列表中针对 R^1 所定义的选项之外, R^1 的选项还可以包括:

[1284] 任选地经 C_{1-6} 烷氧基取代的卤代 C_{1-6} 烷氧基。本文别处提及的卤代 C_{1-6} 烷氧基的选项和优选情况同等适用。 C_{1-6} 烷氧基取代基优选地为 C_{1-3} 烷氧基,更优选地甲氧基。

[1285] R^1 的一个具体附加选项为:



[1287] R^2 的附加选项

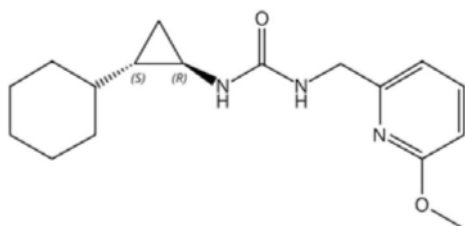
[1288] 除了本文在各种列表(包括最一般的列表和较窄的列表,诸如优选的、更优选的和最优选的列表)中的任何列表中针对 R^2 所定义的选项之外, R^2 的选项还可以包括。

[1289] D.

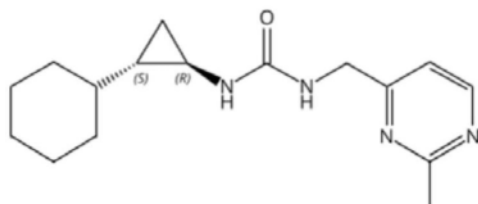
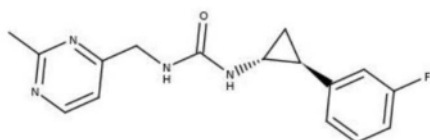
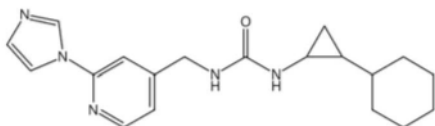
[1290] 式(I')

[1291] 与本文式(I)有关的所有选项、组、亚组和组合还应当应用于式(I')化合物以及所陈述的 R^8 的选项。在特别的优选情况下, R^8 选自H、D和 C_{1-6} 烷基。优选地, R^8 为D。优选地, R^8 为D,并且 R^2 为D。

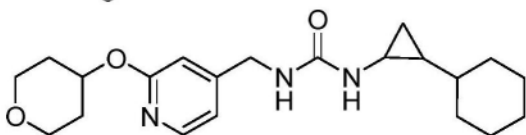
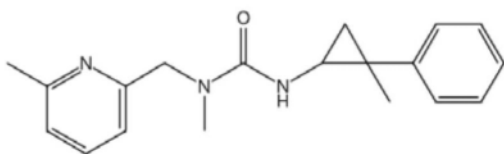
[1292] 在一些实施例中,如果落入本发明的权利要求范围内,则本发明的化合物不包含:



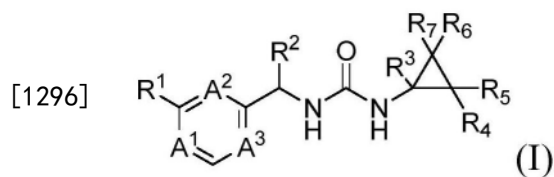
[1293]



[1294]



[1295] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐:



[1297] 其中

[1298] A^1 为N或CH;

[1299] A^2 为N或CH;

[1300] A^3 为N或CH;条件是 A^1 、 A^2 或 A^3 中的至少一者为N;

[1301] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基氧基、杂环烷基、环烷基氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[1302] R^2 为H或 C_{1-6} 烷基;

[1303] R^3 为H或 C_{1-6} 烷基;

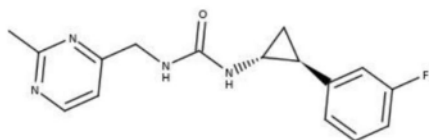
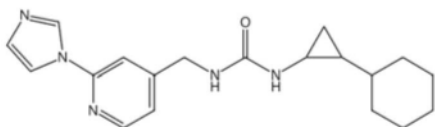
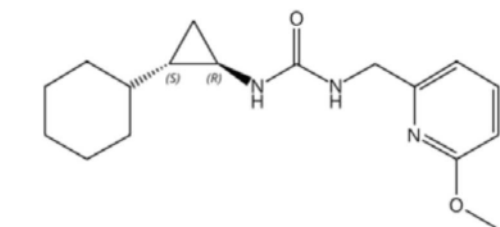
[1304] R^4 为H或卤素;

[1305] R^5 为H或卤素;

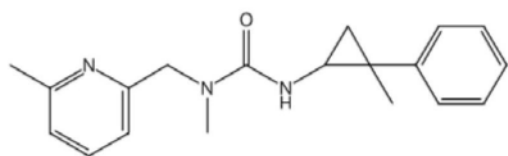
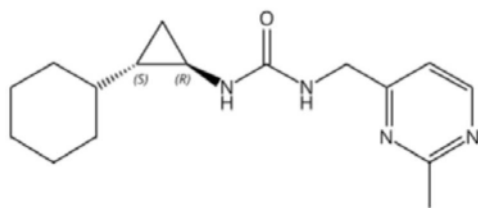
[1306] R^6 选自苯基、饱和单环3元至6元环烷基、 C_{1-6} 烷基、4元至6元杂环烷基和卤代 C_{1-6} 烷基,其中苯基、环烷基或杂环烷基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;并且

[1307] R^7 选自H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和卤素;

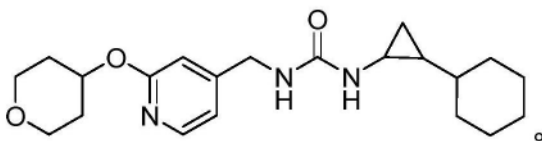
[1308] 排除



[1309]



和



[1310] 药物组合物和施用

[1311] 在一个实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其包含如本文所述的本发明的化合物。

[1312] 在一个实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其包含如本文所述的本发明的化合物和一种或多种药用赋形剂。

[1313] 在一个实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其额外地包含一种或多种选自以下项的药物赋形剂:稀释剂、填充剂、增量剂、粘合剂、崩解剂、助滑剂、保湿剂、包衣、乳化剂或分散剂、压缩/封装助剂、乳膏或乳液、润滑剂、用于肠胃外施用的溶液、用于咀嚼片的材料、甜味剂或调味剂、悬浮剂/胶凝剂、和湿法制粒剂。

[1314] 在一个特别的实施例中,本发明提供如上所述的药物组合物,其特别可用于治疗性和/或预防性治疗与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷。

[1315] 更特别地,如本文所述的药物组合物可用于治疗性和/或预防性治疗与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷,其中疾病、障碍或缺陷选自行为障碍、情绪障碍、神经发育障碍、智力缺陷、癫痫、神经退行性疾病、疼痛、偏头痛和耳鸣。

[1316] 本发明的化合物可以用作药物(例如,以药物制剂的形式)。药物制剂可以内部施用,诸如口服(例如,以片剂、包衣片剂、糖锭剂、硬明胶胶囊和软明胶胶囊、溶液、乳液或混悬剂的形式)、鼻内(例如,以鼻用喷雾的形式)或直肠内(例如,以栓剂的形式)。但是,也可通过肠胃外诸如肌内或静脉内(例如以注射液的形式)给药。

[1317] 本发明的化合物可以与药学上惰性的无机或有机助剂一起加工,以用于生产片剂、包衣片剂、糖锭剂和硬明胶胶囊。例如,可使用乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐等作为此类助剂,以用于片剂、糖锭剂或硬明胶胶囊。

[1318] 用于软明胶胶囊的合适的助剂例如植物油、蜡、脂肪、半固体物质或液体多元醇等。

[1319] 用于生产溶液和糖浆的合适的助剂例如水、多元醇、蔗糖、转化糖或葡萄糖等。

[1320] 用于注射液的合适的助剂例如水、醇、多元醇、甘油或植物油等。

[1321] 用于栓剂的合适的助剂例如天然或硬化油、蜡、脂肪、半固体或液体多元醇等。

[1322] 此外,药物制剂可以含有防腐剂、增溶剂、增粘物质、稳定剂、润湿剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、香料、用于改变渗透压的盐、缓冲剂掩模剂或抗氧化剂。它们还可以含有其他有治疗价值的物质。

[1323] 剂量可以在宽范围内变化,当然将适合每种特定情况下的各种要求。一般而言,口服给药的日剂量每kg体重约0.1mg至20mg、优选每kg体重约0.5mg至4mg(例如每人约300mg)应当是合适的,其优选地分为1-3个单独的剂量(可由例如相同的量组成)。但是,显而易见的是,当显示为标明时,可超过本文中给出的上限。

[1324] 本文提供了包含本发明的化合物的药物组合物。在一些实施例中,药物组合物包含一种或多种药用赋形剂。用于选择和制备合适的药物组合物的常规程序描述于例如:“Pharmaceuticals-The Science of Dosage Form Designs”,M.E.Aulton,Churchill Livingstone,1988年,其据此全文以引用方式并入本文。

[1325] 进一步提供了一种用于制备药物组合物的方法,该方法包括组合一种或多种本发明的化合物。

[1326] 进一步提供了一种用于制备药物组合物的方法,该方法包括将一种或多种本发明

的化合物与一种或多种药用赋形剂组合。药物组合物可以例如根据常规溶解、混合、制粒或包衣方法或其组合来制备。此类药用赋形剂可以包括例如糖(例如乳糖、葡萄糖、蔗糖);淀粉(例如玉米淀粉、马铃薯淀粉);纤维素及其衍生物(例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、乙酸纤维素);西黄蓍胶粉;麦芽;明胶;滑石;可可脂和栓剂蜡;油(例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油、大豆油);二醇类(例如丙二醇);聚乙二醇(PEG);酯(例如油酸乙酯、月桂酸乙酯);琼脂;缓冲剂(例如氢氧化镁、氢氧化铝);海藻酸;无热原水;等渗盐水;林格氏溶液;乙醇;磷酸盐缓冲溶液;无毒的兼容润滑剂(例如十二烷基硫酸钠、硬脂酸镁);着色剂;脱模剂;涂层剂;甜味剂;以及调味剂和芳香剂。根据配制者的判断,防腐剂和抗氧化剂也可以存在于药物组合物中。

[1327] 取决于预期的施用模式不同,所公开的药物组合物可以呈固体、半固体或液体剂型,诸如例如注射剂、片剂、栓剂、丸剂、延时释放胶囊、酏剂、酊剂、乳液、糖浆、粉末、液体、悬浮液等,有时呈单位剂型,并且与常规的制药实践一致。这些模式可包括全身或局部施用,诸如口腔、鼻腔、肠胃外(如通过静脉内(推注和输注两者)、肌肉或皮下注射)、透皮、阴道、口颊、直肠或外用(如粉末、软膏或滴剂)施用模式。这些施用方式还可包括腹腔内、腹膜内、作为口腔或鼻腔喷雾剂或作为液体气雾剂或吸入用干粉药物组合物。在一些实施例中,本文所提供的药物组合物包含一种或多种公开的化合物、其互变异构体和/或其药用盐,并且用于口服施用。在其他实施例中,药物组合物用于静脉内施用。

[1328] 用于口服施用的固体剂型可以包括胶囊(例如,软填充明胶胶囊和硬填充明胶胶囊)、片剂、丸剂、粉末和颗粒。在一些实施例中,固体剂型可以制备成具有一种或多种包衣和/或壳,诸如控释包衣,例如肠溶包衣。固体剂型可以配制为仅、或主要地、或优先地在胃肠道的某一部分释放该一种或多种所公开的化合物(或其溶剂化物、互变异构体或药用盐),任选地以延迟的方式。固体剂型还可以包括例如微囊形式。

[1329] 用于口服施用的液体剂型可以包括例如药用乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。此类液体组合物可以包括例如药用赋形剂(诸如水或其他溶剂、增溶剂、乳化剂、油、聚乙二醇和脂肪酸酯)、助剂、甜味剂、调味剂或芳香剂或其任何组合。可注射药物组合物包括例如无菌可注射水性组合物(例如溶液、悬浮液或乳液)或油质悬浮液。

[1330] 在一些实施例中,可注射药物组合物可以包含一种或多种溶剂和/或稀释剂(诸如水、林格氏溶液、U.S.P.以及等渗氯化钠溶液)、无菌固定油、脂肪酸或其任何组合。在一些实施例中,可注射药物组合物可以制备为冻干粉末,例如在注射前与液体稀释剂混合的冻干粉末。

[1331] 在一些实施例中,可能期望延长一种或多种如本文所公开的化合物或其药用盐通过皮下或肌肉注射来进行施用的效果。此类延迟可以例如通过使用具有较差水溶性的结晶或无定形材料的液体悬浮液;或将化合物或其溶剂化物、互变异构体或药用盐溶解或悬浮在油媒介物中;或通过包括微囊基质(该微囊基质包含一种或多种可生物降解的聚合物)的可注射储库形式来实现。

[1332] 用于直肠或阴道施用的药物组合物可以包括栓剂,该栓剂可以例如使用合适的非刺激性赋形剂(诸如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡);或使用脂肪乳液或悬浮液来进行制备。

[1333] 用于外用或透皮施用的剂型可以包括例如软膏、糊剂、乳膏、乳液、凝胶、粉末、溶液、喷雾、吸入剂或贴剂。还可以制备眼用药物组合物和滴耳剂。

[1334] 本文所提供的药物组合物可以包装在单位剂量或多剂量容器中,例如密封的安瓿瓶或小瓶,并且可以在冷冻干燥(冻干)条件下储存,只需在即将使用前添加无菌液体赋形剂(例如稀释剂、载体,例如水),以用于注射。临时注射溶液和悬浮液可以由本文所述类型的无菌粉末、颗粒或片剂制备。单位剂量制剂包括含有每日剂量或单位每日亚剂量的,或其适当分数的活性成分的那些。

[1335] 本主题进一步提供了兽用组合物,其包含至少一种本文所定义的活性成分以及兽用赋形剂或载体。兽用赋形剂或载体为可用于施用组合物的材料,并且可以是固体、液体或气体材料,其在兽医领域是惰性的或可接受的且与所述活性成分相容。这些兽用组合物可以肠胃外地、口服地或通过任何其他预期途径施用。

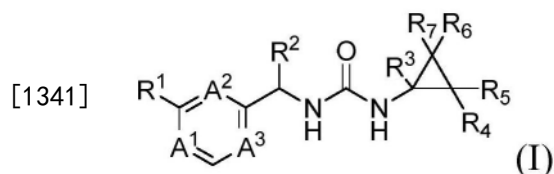
[1336] 医疗用途

[1337] 如本文所述的本发明的化合物或包含其的药物组合物可以用作用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的药物。

[1338] 在一个实施例中,本发明提供了一种用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的方法,该方法包括施用有效量的如本文所述的本发明的化合物或其药物组合物。

[1339] 在一个实施例中,本发明提供了一种用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的方法,该方法包括施用有效量的如本文所述的本发明的化合物或包含其的药物组合物,其中药物组合物进一步包含一种或多种药用赋形剂。

[1340] 在一个实施例中,本发明提供了一种用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的方法,该方法包括式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐:



[1342] 其中

[1343] A^1 为N或CH;

[1344] A^2 为N或CH;

[1345] A^3 为N或CH;条件是 A^1 、 A^2 或 A^3 中的至少一者为N;

[1346] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[1347] R^2 为H或 C_{1-6} 烷基;

[1348] R^3 为H或 C_{1-6} 烷基;

[1349] R^4 为H或卤素;

[1350] R^5 为H或卤素;

[1351] R^6 选自苯基、饱和单环3元至6元环烷基、 C_{1-6} 烷基、4元至6元杂环烷基和卤代 C_{1-6} 烷

基,其中苯基、环烷基或杂环烷基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代;并且

[1352] R⁷选自H、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基和卤素。

[1353] 在一个实施例中,本发明提供了一种用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的方法,该方法包括如本文所述的本发明的化合物(特别是式(I)至式(XI)化合物)或其溶剂化物或药用盐、任何所例示的化合物、任何实施例或实施例的组合。

[1354] 在一个实施例中,本发明提供了一种用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的方法,该方法包括选自如本文所述的化合物的任何列表的化合物或其溶剂化物或药用盐。

[1355] 在一个实施例中,本发明提供了一种用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的方法,该方法包括选自表1和表2的化合物或其溶剂化物或药用盐。

[1356] 在一个实施例中,本发明提供了一种用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的方法,该方法包括式(I)至式(XI)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷选自行为障碍、情绪障碍、神经发育障碍、智力缺陷、癫痫、神经退行性疾病、疼痛、偏头痛和耳鸣。

[1357] 在一个实施例中,本发明提供了用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的上述方法,其中行为障碍为注意力缺陷多动障碍(ADHD)。

[1358] 在一个实施例中,本发明提供了用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的上述方法,其中情绪障碍为抑郁。

[1359] 在一个实施例中,本发明提供了用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的上述方法,其中神经发育障碍选自自闭症谱系障碍(ASD)和综合征性发育障碍。

[1360] 在一个实施例中,本发明提供了用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的上述方法,其中综合征性发育障碍选自Dup15q综合征(Dup15q)、脆性X综合征(FXS)和安吉尔曼综合征。

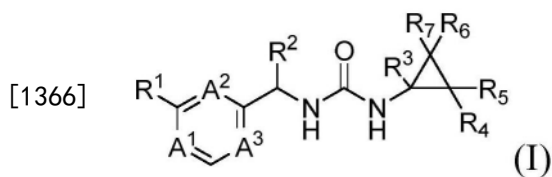
[1361] 在一个实施例中,本发明提供了用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的上述方法,其中癫痫选自广义小儿癫痫、韦斯特综合征、大田原综合征和癫痫性脑病。

[1362] 在一个实施例中,本发明提供了用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的上述方法,其中神经退行性疾病选自阿尔茨海默病和运动神经元疾病。

[1363] 在一个实施例中,本发明提供了一种用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的方法,该方法包括施用有效量的如本文所述的药物组合物。

[1364] 本文进一步提供了如本文所述的化合物、其溶剂化物、其药用盐或药物组合物,其用作治疗活性物质。

[1365] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐的用途:



[1367] 其中

[1368] A^1 为N或CH;

[1369] A^2 为N或CH;

[1370] A^3 为N或CH;条件是 A^1 、 A^2 或 A^3 中的至少一者为N;

[1371] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[1372] R^2 为H或 C_{1-6} 烷基;

[1373] R^3 为H或 C_{1-6} 烷基;

[1374] R^4 为H或卤素;

[1375] R^5 为H或卤素;

[1376] R^6 选自苯基、饱和单环3元至6元环烷基、 C_{1-6} 烷基、4元至6元杂环烷基和卤代 C_{1-6} 烷基,其中苯基、环烷基或杂环烷基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;并且

[1377] R^7 选自H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和卤素;

[1378] 作为治疗活性物质。

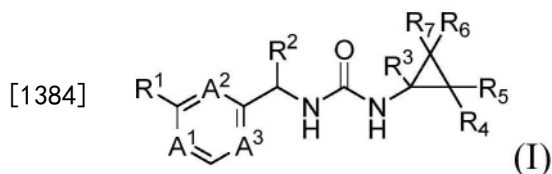
[1379] 在一个实施例中,本发明提供了如本文所述的本发明的化合物(特别是式(I)至式(XI)化合物)或其溶剂化物或药用盐、任何所例示的化合物、任何实施例或实施例的组合作为治疗活性物质的用途。

[1380] 在一个实施例中,本发明提供了选自表1和表2的化合物或其溶剂化物或药用盐作为治疗活性物质的用途。

[1381] 在一个实施例中,本发明提供了选自本文所述的化合物的任何列表的化合物或其溶剂化物或药用盐作为治疗活性物质的用途。

[1382] 本文进一步提供了化合物、其溶剂化物、药用盐或药物组合物,其使用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷。

[1383] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐:



[1385] 其中

[1386] A^1 为N或CH;

[1387] A^2 为N或CH;

[1388] A^3 为N或CH;条件是 A^1 、 A^2 或 A^3 中的至少一者为N;

[1389] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[1390] R^2 为H或 C_{1-6} 烷基;

[1391] R^3 为H或 C_{1-6} 烷基;

[1392] R^4 为H或卤素;

[1393] R^5 为H或卤素;

[1394] R^6 选自苯基、饱和单环3元至6元环烷基、 C_{1-6} 烷基、4元至6元杂环烷基和卤代 C_{1-6} 烷基,其中苯基、环烷基或杂环烷基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;并且

[1395] R^7 选自H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和卤素;

[1396] 其使用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷。

[1397] 在一个实施例中,本发明提供了如本文所述的本发明的化合物(特别是式(I)至式(XI)化合物)或其溶剂化物或药用盐、任何所例示的化合物、任何实施例或实施例的组合,其使用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷。

[1398] 在一个实施例中,本发明提供了选自表1和表2的化合物或其溶剂化物或药用盐,其使用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷。

[1399] 在一个实施例中,本发明提供了选自本发明的化合物的任何列表的化合物,其使用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷。

[1400] 在一个实施例中,本发明提供了一种本发明的化合物,其使用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷,其中此类障碍、疾病或缺陷选自行为障碍、情绪障碍、神经发育障碍、智力缺陷、癫痫、神经退行性疾病、疼痛、偏头痛和耳鸣。

[1401] 在一个实施例中,本发明提供了一种本发明的化合物,其使用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷,其中行为障碍为注意力缺陷多动障碍(ADHD)。

[1402] 在一个实施例中,本发明提供了一种本发明的化合物,其使用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷,其中情绪障碍为抑郁。

[1403] 在一个实施例中,本发明提供了一种本发明的化合物,其使用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷,其中神经发育障碍选自自闭症谱系障碍(ASD)和综合征性发育障碍。

[1404] 在一个实施例中,本发明提供了一种本发明的化合物,其使用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷,其中综合征性发育障碍选自Dup15q综合征(Dup15q)、脆性X综合征(FXS)和安吉尔曼综合征。

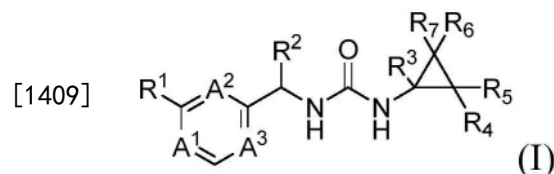
[1405] 在一个实施例中,本发明提供了一种本发明的化合物,其使用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷,其中癫痫选自广义小儿癫

痫、韦斯特综合征、大田原综合征和癫痫性脑病。

[1406] 在一个实施例中,本发明提供了一种本发明的化合物,其使用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷,其中神经退行性疾病选自阿尔茨海默病和运动神经元疾病。

[1407] 本文进一步提供了本发明的化合物在治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷中的用途。

[1408] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐的用途:



[1410] 其中

[1411] A^1 为N或CH;

[1412] A^2 为N或CH;

[1413] A^3 为N或CH;条件是 A^1 、 A^2 或 A^3 中的至少一者为N;

[1414] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[1415] R^2 为H或 C_{1-6} 烷基;

[1416] R^3 为H或 C_{1-6} 烷基;

[1417] R^4 为H或卤素;

[1418] R^5 为H或卤素;

[1419] R^6 选自苯基、饱和单环3元至6元环烷基、 C_{1-6} 烷基、4元至6元杂环烷基和卤代 C_{1-6} 烷基,其中苯基、环烷基或杂环烷基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;并且

[1420] R^7 选自H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和卤素;

[1421] 其用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷。

[1422] 在一个实施例中,本发明提供了如本文所述的本发明的化合物(特别是式(I)至式(XI)化合物)或其溶剂化物或药用盐、任何所例示的化合物、任何实施例或实施例的组合(如本文所述)用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的用途。

[1423] 在一个实施例中,本发明提供了选自表1和表2的化合物或其溶剂化物或药用盐用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的用途。

[1424] 在一个实施例中,本发明提供了选自本文所述的化合物的任何列表的化合物或其溶剂化物或药用盐用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的用途。

[1425] 在一个实施例中,本发明提供了本发明的化合物在治疗性和/或预防性治疗有此

需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷中的用途,其中与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷选自行为障碍、情绪障碍、神经发育障碍、智力缺陷、癫痫、神经退行性疾病、疼痛、偏头痛和耳鸣。

[1426] 在一个实施例中,本发明提供了本发明的化合物在治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷中的用途,其中行为障碍为注意力缺陷多动障碍(ADHD)。

[1427] 在一个实施例中,本发明提供了本发明的化合物在治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷中的用途,其中情绪障碍为抑郁。

[1428] 在一个实施例中,本发明提供了本发明的化合物在治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷中的用途,其中神经发育障碍选自自闭症谱系障碍(ASD)和综合征性发育障碍。

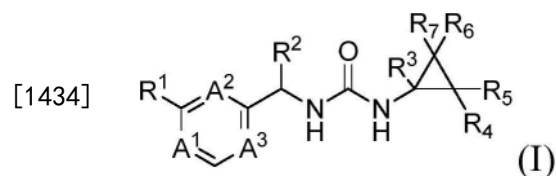
[1429] 在一个实施例中,本发明提供了本发明的化合物在治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷中的用途,其中综合征性发育障碍选自Dup15q综合征(Dup15q)、脆性X综合征(FXS)和安吉尔曼综合征。

[1430] 在一个实施例中,本发明提供了本发明的化合物在治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷中的用途,其中癫痫选自广义小儿癫痫、韦斯特综合征、大田原综合征和癫痫性脑病。

[1431] 在一个实施例中,本发明提供了本发明的化合物在治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷中的用途,神经退行性疾病选自阿尔茨海默病和运动神经元疾病。

[1432] 本文进一步提供了本发明的化合物或包含其的药物组合物用于制造用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的药物的用途。

[1433] 在一个实施例中,本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐的用途:



[1435] 其中

[1436] A^1 为N或CH;

[1437] A^2 为N或CH;

[1438] A^3 为N或CH;条件是 A^1 、 A^2 或 A^3 中的至少一者为N;

[1439] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[1440] R^2 为H或 C_{1-6} 烷基;

[1441] R^3 为H或 C_{1-6} 烷基;

[1442] R^4 为H或卤素;

[1443] R^5 为H或卤素;

[1444] R^6 选自苯基、饱和单环3元至6元环烷基、 C_{1-6} 烷基、4元至6元杂环烷基和卤代 C_{1-6} 烷基,其中苯基、环烷基或杂环烷基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;并且

[1445] R^7 选自H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和卤素;

[1446] 其用于制造使用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的药物。

[1447] 在一个实施例中,本发明提供了如本文所述的本发明的化合物(特别是式(I)至式(XI)化合物)或其溶剂化物或药用盐、任何所例示的化合物、任何实施例或实施例的组合用于制造使用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的药物的用途。

[1448] 在一个实施例中,本发明提供了选自表1和表2的化合物或其溶剂化物或药用盐用于制造使用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的药物的用途。

[1449] 在一个实施例中,本发明提供了选自本文所述的化合物的任何列表的化合物或其溶剂化物或药用盐用于制造使用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的药物的用途。

[1450] 在一个实施例中,本发明提供了本发明的化合物用于制造使用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的药物的用途,其中与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷选自行为障碍、情绪障碍、神经发育障碍、智力缺陷、癫痫、神经退行性疾病、疼痛、偏头痛和耳鸣。

[1451] 在一个实施例中,本发明提供了本发明的化合物用于制造使用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的药物的用途,其中行为障碍为注意力缺陷多动障碍(ADHD)。

[1452] 在一个实施例中,本发明提供了本发明的化合物用于制造使用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的药物的用途,其中情绪障碍为抑郁。

[1453] 在一个实施例中,本发明提供了本发明的化合物用于制造使用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的药物的用途,其中神经发育障碍选自自闭症谱系障碍(ASD)和综合征性发育障碍。

[1454] 在一个实施例中,本发明提供了本发明的化合物用于制造使用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的药物的用途,其中综合征性发育障碍选自Dup15q综合征(Dup15q)、脆性X综合征(FXS)和安吉尔曼综合征。

[1455] 在一个实施例中,本发明提供了本发明的化合物用于制造使用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的药物的用途,其中癫痫选自广义小儿癫痫、韦斯特综合征、大田原综合征和癫痫性脑病。

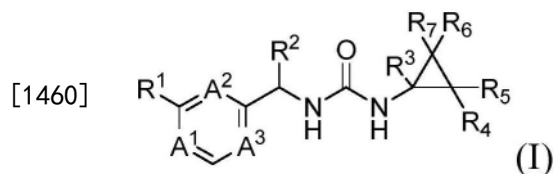
[1456] 在一个实施例中,本发明提供了本发明的化合物用于制造使用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的药物的用途,神经退行性疾病选自阿尔茨海默病和运动神经元疾病。

[1457] 进一步提供了一种药物组合物,其包含如本文所述的化合物或其溶剂化物或药用

盐。

[1458] 进一步提供了一种药物组合物,其包含如本文所述的化合物或其溶剂化物或药用盐,其中药物组合物进一步包含一种或多种药用赋形剂。

[1459] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其包含式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐:



[1461] 其中

[1462] A^1 为N或CH;

[1463] A^2 为N或CH;

[1464] A^3 为N或CH;条件是 A^1 、 A^2 或 A^3 中的至少一者为N;

[1465] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[1466] R^2 为H或 C_{1-6} 烷基;

[1467] R^3 为H或 C_{1-6} 烷基;

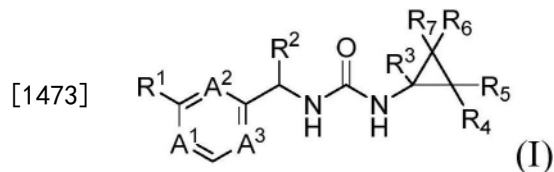
[1468] R^4 为H或卤素;

[1469] R^5 为H或卤素;

[1470] R^6 选自苯基、饱和单环3元至6元环烷基、 C_{1-6} 烷基、4元至6元杂环烷基和卤代 C_{1-6} 烷基,其中苯基、环烷基或杂环烷基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;并且

[1471] R^7 选自H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和卤素。

[1472] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其包含式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐:



[1474] 其中

[1475] A^1 为N或CH;

[1476] A^2 为N或CH;

[1477] A^3 为N或CH;条件是 A^1 、 A^2 或 A^3 中的至少一者为N;

[1478] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[1479] R^2 为H或 C_{1-6} 烷基;

[1480] R^3 为H或 C_{1-6} 烷基;

[1481] R^4 为H或卤素;

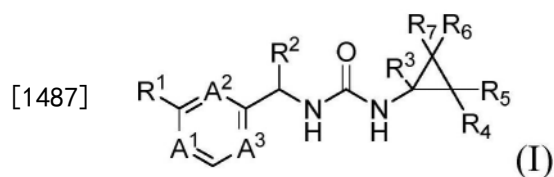
[1482] R^5 为H或卤素;

[1483] R^6 选自苯基、饱和单环3元至6元环烷基、 C_{1-6} 烷基、4元至6元杂环烷基和卤代 C_{1-6} 烷基,其中苯基、环烷基或杂环烷基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;并且

[1484] R^7 选自H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和卤素;

[1485] 并且其中药物组合物进一步包含一种或多种药用赋形剂。

[1486] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其包含式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐:



[1488] 其中

[1489] A^1 为N或CH;

[1490] A^2 为N或CH;

[1491] A^3 为N或CH;条件是 A^1 、 A^2 或 A^3 中的至少一者为N;

[1492] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[1493] R^2 为H或 C_{1-6} 烷基;

[1494] R^3 为H或 C_{1-6} 烷基;

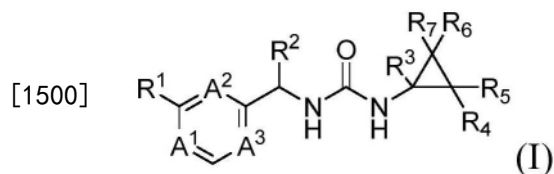
[1495] R^4 为H或卤素;

[1496] R^5 为H或卤素;

[1497] R^6 选自苯基、饱和单环3元至6元环烷基和卤代 C_{1-6} 烷基,其中苯基或环烷基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;并且

[1498] R^7 选自H和 C_{1-6} 烷基。

[1499] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其包含式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐:



[1501] 其中

[1502] A^1 为N或CH;

[1503] A^2 为N或CH;

[1504] A^3 为N或CH;条件是 A^1 、 A^2 或 A^3 中的至少一者为N;

[1505] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[1506] R^2 为H或 C_{1-6} 烷基;

[1507] R^3 为H或 C_{1-6} 烷基;

[1508] R^4 为H或卤素;

[1509] R^5 为H或卤素;

[1510] R^6 选自苯基、饱和单环3元至6元环烷基和卤代 C_{1-6} 烷基,其中苯基、环烷基或杂环烷基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;并且

[1511] R^7 选自H和 C_{1-6} 烷基;

[1512] 并且其中药物组合物进一步包含一种或多种药用赋形剂。

[1513] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其包含如本文所述的本发明的化合物(特别是式(I)至式(XI)化合物)或其溶剂化物或药用盐,其使用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷。

[1514] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其包含如本文所述的式(I)至式(XI)化合物或其溶剂化物或药用盐,其使用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷,其中障碍、疾病或缺陷选自行为障碍、情绪障碍、神经发育障碍、智力缺陷、癫痫、神经退行性疾病、疼痛、偏头痛和耳鸣。

[1515] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种包含本发明的化合物的药物组合物,其使用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷,其中行为障碍为注意力缺陷多动障碍(ADHD)。

[1516] 在一个实施例中,本发明提供了一种包含本发明的化合物的药物组合物,其使用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷,其中情绪障碍为抑郁。

[1517] 在一个实施例中,本发明提供了一种包含本发明的化合物的药物组合物,其使用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷,其中神经发育障碍选自自闭症谱系障碍(ASD)和综合征性发育障碍。

[1518] 在一个实施例中,本发明提供了一种包含本发明的化合物的药物组合物,其使用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷,其中综合征性发育障碍选自Dup15q综合征(Dup15q)、脆性X综合征(FXS)和安吉尔曼综合征。

[1519] 在一个实施例中,本发明提供了一种包含本发明的化合物的药物组合物,其使用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷,其中癫痫选自广义小儿癫痫、韦斯特综合征、大田原综合征和癫痫性脑病。

[1520] 在一个实施例中,本发明提供了一种包含本发明的化合物的药物组合物,其使用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷,其中神经退行性疾病选自阿尔茨海默病和运动神经元疾病。

[1521] 在一个实施例中,本发明提供了如上所述的药物组合物,其包含如本文所述的式(I)至式(XI)化合物或其溶剂化物或药用盐、任何所例示的化合物、任何实施例或实施例的组合。

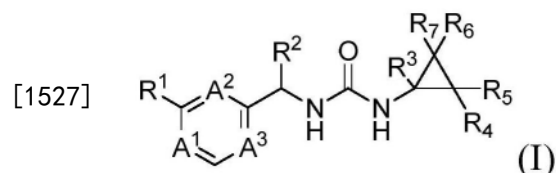
[1522] 在一个实施例中,本发明提供了如上所述的药物组合物,其包含选自表1和表2的化合物或其溶剂化物或药用盐。

[1523] 在一个实施例中,本发明提供了如上所述的药物组合物,其包含选自本文所述的化合物的任何列表的化合物或其溶剂化物或药用盐。

[1524] 进一步提供了一种包含本发明的化合物的药物组合物,其使用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的方法。

[1525] 进一步提供了一种包含本发明的化合物和一种或多种药用赋形剂的药物组合物,其使用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的方法。

[1526] 在一个实施例中,本发明提供了一种使用于治疗方法的药物组合物,其包含式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐:



[1528] 其中

[1529] A^1 为N或CH;

[1530] A^2 为N或CH;

[1531] A^3 为N或CH;条件是 A^1 、 A^2 或 A^3 中的至少一者为N;

[1532] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[1533] R^2 为H或 C_{1-6} 烷基;

[1534] R^3 为H或 C_{1-6} 烷基;

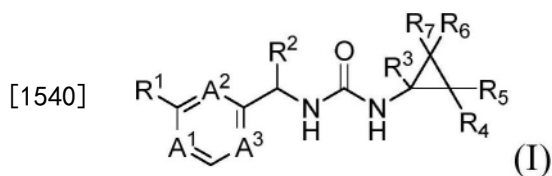
[1535] R^4 为H或卤素;

[1536] R^5 为H或卤素;

[1537] R^6 选自苯基、饱和单环3元至6元环烷基、 C_{1-6} 烷基、4元至6元杂环烷基和卤代 C_{1-6} 烷基,其中苯基、环烷基或杂环烷基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;并且

[1538] R^7 选自H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和卤素。

[1539] 在一个实施例中,本发明提供了一种使用于治疗方法的药物组合物,其包含式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐:



[1541] 其中

[1542] A^1 为N或CH;

[1543] A^2 为N或CH;

[1544] A^3 为N或CH;条件是 A^1 、 A^2 或 A^3 中的至少一者为N;

[1545] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[1546] R^2 为H或 C_{1-6} 烷基;

[1547] R^3 为H或 C_{1-6} 烷基;

[1548] R^4 为H或卤素;

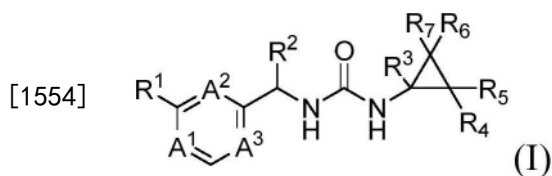
[1549] R^5 为H或卤素;

[1550] R^6 选自苯基、饱和单环3元至6元环烷基、 C_{1-6} 烷基、4元至6元杂环烷基和卤代 C_{1-6} 烷基,其中苯基、环烷基或杂环烷基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;并且

[1551] R^7 选自H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和卤素;

[1552] 并且其中药物组合物进一步包含一种或多种药用赋形剂。

[1553] 在一个实施例中,本发明提供了一种使用于治疗方法的药物组合物,其包含式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐:



[1555] 其中

[1556] A^1 为N或CH;

[1557] A^2 为N或CH;

[1558] A^3 为N或CH;条件是 A^1 、 A^2 或 A^3 中的至少一者为N;

[1559] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[1560] R^2 为H或 C_{1-6} 烷基;

[1561] R^3 为H或 C_{1-6} 烷基;

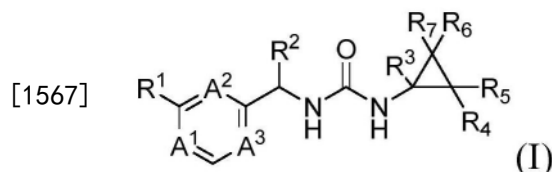
[1562] R^4 为H或卤素;

[1563] R^5 为H或卤素;

[1564] R^6 选自苯基、饱和单环3元至6元环烷基、 C_{1-6} 烷基、4元至6元杂环烷基和卤代 C_{1-6} 烷基,其中苯基、环烷基或杂环烷基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;并且

[1565] R^7 选自H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和卤素。

[1566] 在一个实施例中,本发明提供了一种使用于治疗方法的药物组合物,其包含式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐:



[1568] 其中

[1569] A^1 为N或CH;

[1570] A^2 为N或CH;

[1571] A^3 为N或CH;条件是 A^1 、 A^2 或 A^3 中的至少一者为N;

[1572] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[1573] R^2 为H或 C_{1-6} 烷基;

[1574] R^3 为H或 C_{1-6} 烷基;

[1575] R^4 为H或卤素;

[1576] R^5 为H或卤素;

[1577] R^6 选自苯基、饱和单环3元至6元环烷基、 C_{1-6} 烷基、4元至6元杂环烷基和卤代 C_{1-6} 烷基,其中苯基、环烷基或杂环烷基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;并且

[1578] R^7 选自H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和卤素;

[1579] 并且其中药物组合物进一步包含一种或多种药用赋形剂。

[1580] 在一个实施例中,本发明提供了一种使用于治疗方法的包含本发明的化合物的药物组合物,其用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷。

[1581] 在一个实施例中,本发明提供了一种使用于治疗方法的包含本发明的化合物的药物组合物,其用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷,其中障碍、疾病或缺陷选自行为障碍、情绪障碍、神经发育障碍、智力缺陷、癫痫、神经退行性疾病、疼痛、偏头痛和耳鸣。

[1582] 在一个实施例中,本发明提供了一种使用于治疗方法的包含本发明的化合物的药物组合物,其用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷,其中行为障碍为注意力缺陷多动障碍(ADHD)。

[1583] 在一个实施例中,本发明提供了一种使用于治疗方法的包含本发明的化合物的药物组合物,其用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病

或缺陷,其中情绪障碍为抑郁。

[1584] 在一个实施例中,本发明提供了一种使用于治疗方法的包含本发明的化合物的药物组合物,其用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷,其中神经发育障碍选自自闭症谱系障碍(ASD)和综合征性发育障碍。

[1585] 在一个实施例中,本发明提供了一种使用于治疗方法的包含本发明的化合物的药物组合物,其用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷,其中综合征性发育障碍选自Dup15q综合征(Dup15q)、脆性X综合征(FXS)和安吉尔曼综合征。

[1586] 在一个实施例中,本发明提供了一种使用于治疗方法的包含本发明的化合物的药物组合物,其用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷,其中癫痫选自广义小儿癫痫、韦斯特综合征、大田原综合征和癫痫性脑病。

[1587] 在一个实施例中,本发明提供了一种使用于治疗方法的包含本发明的化合物的药物组合物,其用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷,其中神经退行性疾病选自阿尔茨海默病和运动神经元疾病。

[1588] 在一个实施例中,本发明提供了如上所述的药物组合物,其包含如本文所述的选自式(I)至式(XI)中的任一者的化合物或其溶剂化物或药用盐、任何所例示的化合物、任何实施例或实施例的组合。

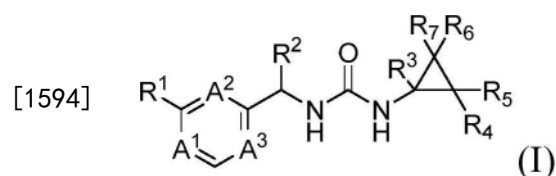
[1589] 在一个实施例中,本发明提供了如上所述的药物组合物,其包含选自表1和表2的化合物或其溶剂化物或药用盐。

[1590] 在一个实施例中,本发明提供了如上所述的药物组合物,其包含选自本文所述的化合物的任何列表的化合物或其溶剂化物或药用盐。

[1591] 进一步提供了包含如本文所述的化合物或其溶剂化物或药用盐的药物组合物,其使用于制造用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的药物。

[1592] 进一步提供了包含如本文所述的化合物或其溶剂化物或药用盐的药物组合物,其使用于制造用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的药物,其中药物组合物进一步包含一种或多种药用赋形剂。

[1593] 在一个实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其使用于制造用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的药物,其包含式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐:



[1595] 其中

[1596] A¹为N或CH;

[1597] A²为N或CH;

[1598] A³为N或CH;条件是A¹、A²或A³中的至少一者为N;

[1599] R¹选自氰基、卤代C₁₋₆烷基、卤素、5元杂芳基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧

基、3元至6元环烷基C₀₋₆烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基C₀₋₆烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代;

[1600] R²为H或C₁₋₆烷基;

[1601] R³为H或C₁₋₆烷基;

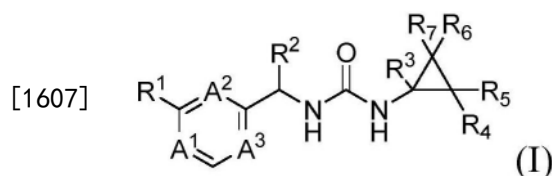
[1602] R⁴为H或卤素;

[1603] R⁵为H或卤素;

[1604] R⁶选自苯基、饱和单环3元至6元环烷基、C₁₋₆烷基、4元至6元杂环烷基和卤代C₁₋₆烷基,其中苯基、环烷基或杂环烷基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代;并且

[1605] R⁷选自H、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基和卤素。

[1606] 在一个实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其使用于制造用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的药物,其包含式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐:



[1608] 其中

[1609] A¹为N或CH;

[1610] A²为N或CH;

[1611] A³为N或CH;条件是A¹、A²或A³中的至少一者为N;

[1612] R¹选自氰基、卤代C₁₋₆烷基、卤素、5元杂芳基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、3元至6元环烷基C₀₋₆烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基C₀₋₆烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代;

[1613] R²为H或C₁₋₆烷基;

[1614] R³为H或C₁₋₆烷基;

[1615] R⁴为H或卤素;

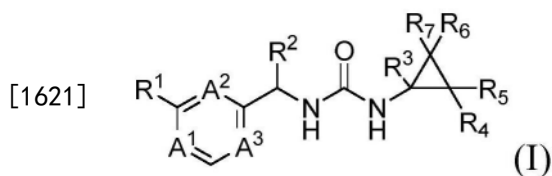
[1616] R⁵为H或卤素;

[1617] R⁶选自苯基、饱和单环3元至6元环烷基、C₁₋₆烷基、4元至6元杂环烷基和卤代C₁₋₆烷基,其中苯基、环烷基或杂环烷基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代;并且

[1618] R⁷选自H、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基和卤素;

[1619] 并且其中药物组合物进一步包含一种或多种药用赋形剂。

[1620] 在一个实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其使用于制造用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的药物,其包含式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐:



[1622] 其中

[1623] A^1 为N或CH;

[1624] A^2 为N或CH;

[1625] A^3 为N或CH;条件是 A^1 、 A^2 或 A^3 中的至少一者为N;

[1626] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[1627] R^2 为H或 C_{1-6} 烷基;

[1628] R^3 为H或 C_{1-6} 烷基;

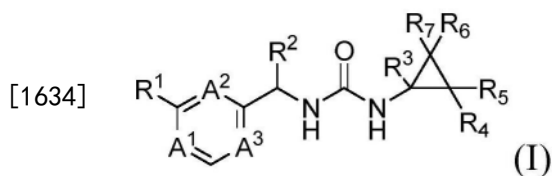
[1629] R^4 为H或卤素;

[1630] R^5 为H或卤素;

[1631] R^6 选自苯基、饱和单环3元至6元环烷基、 C_{1-6} 烷基、4元至6元杂环烷基和卤代 C_{1-6} 烷基,其中苯基、环烷基或杂环烷基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;并且

[1632] R^7 选自H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和卤素。

[1633] 在一个实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其使用于制造用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的药物,其包含式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐:



[1635] 其中

[1636] A^1 为N或CH;

[1637] A^2 为N或CH;

[1638] A^3 为N或CH;条件是 A^1 、 A^2 或 A^3 中的至少一者为N;

[1639] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[1640] R^2 为H或 C_{1-6} 烷基;

[1641] R^3 为H或 C_{1-6} 烷基;

[1642] R^4 为H或卤素;

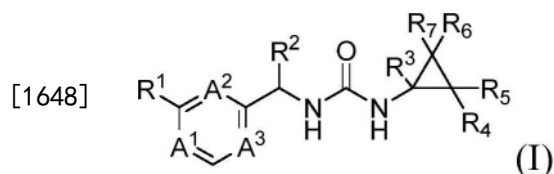
[1643] R^5 为H或卤素;

[1644] R^6 选自苯基、饱和单环3元至6元环烷基、 C_{1-6} 烷基、4元至6元杂环烷基和卤代 C_{1-6} 烷基,其中苯基、环烷基或杂环烷基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;并且

[1645] R^7 选自H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和卤素;

[1646] 并且其中药物组合物进一步包含一种或多种药用赋形剂。

[1647] 在一个实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其使用于制造用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的药物,其包含式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐:



[1649] 其中

[1650] A^1 为N或CH;

[1651] A^2 为N或CH;

[1652] A^3 为N或CH;条件是 A^1 、 A^2 或 A^3 中的至少一者为N;

[1653] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[1654] R^2 为H或 C_{1-6} 烷基;

[1655] R^3 为H或 C_{1-6} 烷基;

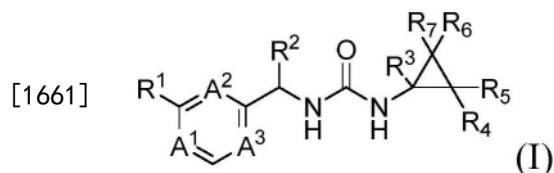
[1656] R^4 为H或卤素;

[1657] R^5 为H或卤素;

[1658] R^6 选自苯基、饱和单环3元至6元环烷基、 C_{1-6} 烷基、4元至6元杂环烷基和卤代 C_{1-6} 烷基,其中苯基、环烷基或杂环烷基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;并且

[1659] R^7 选自H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和卤素。

[1660] 在一个实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其使用于制造用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的药物,其包含式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐:



[1662] 其中

[1663] A^1 为N或CH;

[1664] A^2 为N或CH;

[1665] A^3 为N或CH;条件是 A^1 、 A^2 或 A^3 中的至少一者为N;

[1666] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[1667] R^2 为H或 C_{1-6} 烷基;

[1668] R^3 为H或 C_{1-6} 烷基;

[1669] R^4 为H或卤素;

[1670] R^5 为H或卤素;

[1671] R^6 选自苯基、饱和单环3元至6元环烷基、 C_{1-6} 烷基、4元至6元杂环烷基和卤代 C_{1-6} 烷基,其中苯基、环烷基或杂环烷基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;并且

[1672] R^7 选自H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和卤素;

[1673] 并且其中药物组合物进一步包含一种或多种药用赋形剂。

[1674] 在一个实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其使用于制造用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的药物,其包含如本文所述的式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其使用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷。

[1675] 在一个实施例中,本发明提供了一种包含本发明的化合物的药物组合物,其使用于制造用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的药物,其中障碍、疾病或缺陷选自行为障碍、情绪障碍、神经发育障碍、智力缺陷、癫痫、神经退行性疾病、疼痛、偏头痛和耳鸣。

[1676] 在一个实施例中,本发明提供了一种包含本发明的化合物的药物组合物,其使用于制造用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的药物,其中行为障碍为注意力缺陷多动障碍(ADHD)。

[1677] 在一个实施例中,本发明提供了一种包含本发明的化合物的药物组合物,其使用于制造用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的药物,其中情绪障碍为抑郁。

[1678] 在一个实施例中,本发明提供了一种包含本发明的化合物的药物组合物,其使用于制造用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的药物,其中神经发育障碍选自自闭症谱系障碍(ASD)和综合征性发育障碍。

[1679] 在一个实施例中,本发明提供了一种包含本发明的化合物的药物组合物,其使用于制造用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的药物,其中综合征性发育障碍选自Dup15q综合征(Dup15q)、脆性X综合征(FXS)和安吉尔曼综合征。

[1680] 在一个实施例中,本发明提供了一种包含本发明的化合物的药物组合物,其使用于制造用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的药物,其中癫痫选自广义小儿癫痫、韦斯特综合征、大田原综合征和癫痫性脑病。

[1681] 在一个实施例中,本发明提供了一种包含本发明的化合物的药物组合物,其使用于制造用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷

的药物,其中神经退行性疾病选自阿尔茨海默病和运动神经元疾病。

[1682] 在一个实施例中,本发明提供了如上所述的药物组合物,其包含如本文所述的选自式(I)至式(XI)中的任一者的化合物或其溶剂化物或药用盐、任何所例示的化合物、任何实施例或实施例的组合。

[1683] 在一个实施例中,本发明提供了如上所述的药物组合物,其包含选自表1和表2的化合物或其溶剂化物或药用盐。

[1684] 在一个实施例中,如上所述的药物组合物包含选自本文所述的化合物的任何列表的化合物或其溶剂化物或药用盐。

[1685] 本章节中涉及医疗用途、治疗方法和用于治疗的化合物的前述实施例中的任何前述实施例可以包括或涉及如本文所述的式(I')或式(II')化合物来代替式(I)或其他式的化合物。

[1686] 除了本章节医疗用途、治疗方法和用于治疗的化合物中所定义的选项之外,式(I)化合物还可以包括如段落“变量的附加选项”、“R¹的附加选项”、“R²的附加选项”下所提供的化合物以及如本文所定义的式(I')。

[1687] 联合疗法

[1688] 本发明的化合物可以与一种或多种本发明的其他化合物或一种或多种其他治疗剂如其任何组合进行组合,用于治疗本文所提供的疾病、障碍或缺陷。例如,本发明的化合物可以与已知可用于治疗疾病或障碍(该疾病或障碍选自本文所列举的那些疾病或障碍)的其他治疗剂同时、依次或分开进行组合施用。

[1689] 在一些实施例中,本发明的化合物可以与在治疗本文所述的任何疾病、障碍或缺陷中具有协同作用的另一种治疗活性剂组合。

[1690] 如本文所用,“组合”是指一种或多种本发明的化合物与一种或多种本发明的化合物与一种或多种本发明的其他化合物,或一种或多种其他治疗剂的任何混合物或组合排列。除非上下文另有明确说明,否则“组合”可以包括本发明的化合物与一种或多种治疗剂的同时或依次递送。除非上下文另有明确说明,否则“组合”可以包括本发明化合物与另一种治疗剂的剂型。除非上下文另有明确说明,否则“组合”可以包括本发明化合物与另一种治疗剂的施用途。除非上下文另有明确说明,否则“组合”可以包括本发明化合物与另一种治疗剂的制剂。剂型、施用途和药物组合物包括但不限于本文所述的那些。

[1691] 制品

[1692] 在一个实施例中,本发明提供了一种制品,或“试剂盒”,其含有可用于治疗本文所述的障碍、疾病或缺陷的材料。

[1693] 在本发明的一个实施例中,试剂盒包括包含本发明的化合物的容器,如本发明的任何实施例所述。

[1694] 在一个实施例中,本发明提供了一种包括容器的试剂盒,该容器包含如本文所述的本发明的化合物或其药物组合物。

[1695] 在一个实施例中,本发明提供了一种试剂盒,其包括如本文所述的本发明的化合物、任何所例示的化合物、任何实施例或实施例的组合、或其药物组合物。

[1696] 在一个实施例中,本发明提供了一种试剂盒,其中化合物选自如本文所述的式(I)至式(XI)或其溶剂化物、药用盐或药物组合物。

[1697] 在一个实施例中,本发明提供了一种试剂盒,其中化合物选自表1和表2、其溶剂化物、药用盐或药物组合物,如本文所述。

[1698] 在一个实施例中,本发明提供了一种使用用于治疗与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的试剂盒,其包括:

[1699] a) 包含本发明的化合物的第一药物组合物;和

[1700] b) 使用说明书。

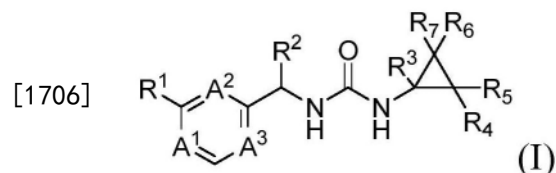
[1701] 在一个实施例中,本发明提供了一种使用用于治疗性和/或预防性治疗与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的试剂盒,其包括:

[1702] a) 本发明的化合物、或药物组合物、或其用于使用的药物组合物;如本文所述;以及

[1703] b) 使用说明书。

[1704] 在一个实施例中,本发明提供了一种试剂盒,其使用用于治疗性和/或预防性治疗与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷,该障碍、疾病或缺陷选自行为障碍、情绪障碍、神经发育障碍、智力缺陷、癫痫、神经退行性疾病、疼痛、偏头痛和耳鸣,该试剂盒包括:

[1705] a) 包含式(I)化合物或溶剂化物或药用盐的第一药物组合物、药物组合物、或用于使用的药物组合物;如本文所述:



[1707] 其中

[1708] A¹为N或CH;

[1709] A²为N或CH;

[1710] A³为N或CH;条件是A¹、A²或A³中的至少一者为N;

[1711] R¹选自氰基、卤代C₁₋₆烷基、卤素、5元杂芳基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、3元至6元环烷基C₀₋₆烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基C₀₋₆烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基烷氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代;

[1712] R²为H或C₁₋₆烷基;

[1713] R³为H或C₁₋₆烷基;

[1714] R⁴为H或卤素;

[1715] R⁵为H或卤素;

[1716] R⁶选自苯基、饱和单环3元至6元环烷基、C₁₋₆烷基、4元至6元杂环烷基和卤代C₁₋₆烷基,其中苯基、环烷基或杂环烷基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代;并且

[1717] R⁷选自H、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基和卤素;

[1718] 和

[1719] b) 使用说明书。

[1720] 在一个实施例中,本发明提供了一种使用用于治疗性和/或预防性治疗与Kv7.2相关

的障碍、疾病或缺陷的试剂盒。这些障碍、疾病或缺陷可以选自行为障碍、情绪障碍、神经发育障碍、智力缺陷、癫痫、神经退行性疾病、疼痛、偏头痛和耳鸣,该试剂盒包括如本文所述的化合物、药物组合物、或其用于使用的药物组合物。

[1721] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述使用的试剂盒,其中行为障碍为注意力缺陷多动障碍(ADHD)。

[1722] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述使用的试剂盒,其中情绪障碍为抑郁。

[1723] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述使用的试剂盒,其中神经发育障碍选自自闭症谱系障碍(ASD)和综合征性发育障碍。

[1724] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述使用的试剂盒,其中综合征性发育障碍选自Dup15q综合征(Dup15q)、脆性X综合征(FXS)和安吉尔曼综合征。

[1725] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述使用的试剂盒,其中癫痫选自广义小儿癫痫、韦斯特综合征、大田原综合征和癫痫性脑病。

[1726] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述使用的试剂盒,其中神经退行性疾病选自阿尔茨海默病和运动神经元疾病。

[1727] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述使用的试剂盒,其中试剂盒进一步包括在容器上或与容器相关的标签或包装插页。术语“包装插页”用于指治疗产品的商业包装中通常包括的说明,其含有涉及此类治疗产品的使用的有关适应症、用法、剂量、施用、禁忌症和/或警告的信息。

[1728] 合适的容器包括,例如,瓶子、小瓶、注射器、泡罩包装等。容器可以由诸如玻璃或塑料等多种材料形成。

[1729] 容器可以容纳对病症治疗有效的本发明的化合物或其制剂,并且可以具有无菌进出口(例如,容器可以是静脉内溶液袋或带有皮下注射针可刺穿的塞子的小瓶)。组合物中的至少一种活性剂为本发明的化合物。标签或包装插页表明化合物用于治疗所选择的病症,诸如癌症。另外,标签或包装说明书可以指示要治疗的患者是患有诸如过度增殖性疾病、动脉粥样硬化、神经变性、心脏肥大、疼痛、偏头痛或神经外伤性疾病或事件的疾患的患者。在一个实施例中,标签或包装插页指示包含本发明的化合物的组合物可以用于治疗由异常细胞生长引起的障碍。标签或包装说明书也可表明该组合物可用于治疗其他疾患。可替代地或另外地,制品可进一步包括第二容器,该第二容器盛有药用缓冲液,诸如抑菌性注射用水(BWFI)、磷酸盐缓冲盐水、林格氏溶液和葡萄糖溶液。该制品可以进一步包括从商业和用户角度所期望的其他材料,包括其他缓冲液、稀释剂、过滤器、针头和注射器。

[1730] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述使用的试剂盒,其中试剂盒进一步包括用于施用本发明的化合物和第二药物制剂(如果存在的话)的说明。例如,如果试剂盒包括第一组合物(包含本发明的化合物)和第二药物制剂,则试剂盒可以进一步包含用于向有此需要的患者将第一药物组合物和第二药物组合物同时、依次或分开施用的说明。

[1731] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述使用的试剂盒,其中试剂盒适用于递送本发明的化合物的固体口服形式,诸如片剂或胶囊。此类试剂盒优选地包括许多单位剂量。此类试剂盒可包括具有按照其预期用途的次序定向的剂量的卡。此类试剂盒的实例是泡罩包装。泡罩包装在包装工业中是众所周知的,并广泛用于包装药物单位剂型。如果

需要,可例如以数字、字母或其他标记的形式或用指定治疗时间表中可以施用剂量的日期的日历插入事件提供记忆辅助。

[1732] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述使用的试剂盒,其中试剂盒包括(a)其中容纳本发明的化合物的第一容器;以及任选地(b)其中容纳第二药物制剂的第二容器,其中第二药物制剂包含具有抗过度增殖活性的第二化合物。可替代地或另外地,试剂盒可进一步包括第三容器,该第三容器盛有药用缓冲液,诸如抑菌性注射用水(BWFI)、磷酸盐缓冲盐水、林格氏溶液和葡萄糖溶液。该制品可以进一步包括从商业和用户角度所期望的其他材料,包括其他缓冲液、稀释剂、过滤器、针头和注射器。

[1733] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述使用的试剂盒,其中试剂盒包括本发明的组合物和第二治疗剂,试剂盒可以包含用于容纳单独的组合物的容器(诸如分开的瓶子或分开的箔包装),但是,单独的组合物也可以容纳在单个不分开容器中。通常,试剂盒包括用于施用单独组分的说明。当单独的组分优选地以不同的剂型(例如,口服和肠胃外)施用时,以不同的剂量间隔施用时,或者当处方医师希望滴定组合的各种组分时,试剂盒形式是特别有利的。

[1734] 本章节中涉及制品的前述实施例中的任何前述实施例可以包括如本文所述的式(I¹)或式(II¹)化合物来代替式(I)或其他式的化合物。

[1735] 除了本章节制品中所定义的选项之外,式(I)化合物还可以包括如段落“变量的附加选项”、“R¹的附加选项”、“R²的附加选项”下所提供的化合物以及如本文所定义的式(I¹)。

[1736] 制造方法

[1737] 在又一方面,本发明提供了一种根据本文所述的方法制造的式(I¹)或式(I)化合物或溶剂化物或药用盐。

[1738] 本发明的化合物,特别是式(I)至式(XI)、式(I¹)和式(II¹)化合物的制备可以按顺序或汇聚式合成路线来执行。

[1739] 本发明的合成如以下总体方案所示。执行反应和纯化所得产物所需的技能对于本领域的技术人员是已知的。除非指明是相反情况,否则以下方法说明中所用的取代基和指数具有本文所提供的含义。

[1740] 在涉及本申请中描述的方案或实例(该方案或实例涉及本发明的化合物)的实施例中的任何实施例中,任何实施例均可以与任何其他实施例组合,除非相互矛盾。

[1741] 如果起始材料、中间体或本发明的化合物(特别是式(I)至式(XI)、式(I¹)和式(II¹)化合物)中的一者含有一种或多种在一个或多个反应步骤的反应条件下不稳定或具有反应性的官能团,则可以在关键步骤之前应用本领域中众所周知的方法引入适当的保护基团(例如以下文献所述:T.W.Greene和P.G.M.Wutts,“Protective Groups in Organic Chemistry”,第5版,2014年,John Wiley&Sons,N.Y.)。此类保护基可在合成的后期使用文献中所述的标准方法去除。

[1742] 如果起始材料或中间体含有立体异构中心,则可能获得呈非对映异构体或对映异构体的混合物形式的本发明的化合物(特别是式(I)至式(XI)、式(I¹)和式(II¹)化合物),其可以通过本领域中众所周知的方法(例如,手性HPLC、手性SFC或手性结晶)进行分离。外消旋化合物可例如通过非对映体盐分离为相应的对应体,其通过用光学纯的酸进行结晶,或通过使用手性吸附剂或手性洗脱剂的特定色谱法分离对映体。同样可分离含有立体异构

中心的起始物质和中间体,以提供非对映异构体/对映异构体富集的起始物质和中间体。在本发明的化合物的合成中使用此类非对映异构体/对映异构体富集的起始材料和中间体通常将得到相应的非对映异构体/对映异构体富集的本发明的化合物。

[1743] 本领域的技术人员将认识到,在式本发明的化合物(特别是式(I)至式(XI)、式(I')和式(II')化合物)的合成中(如果不希望如此)将应用“正交保护基团策略”,其允许每次裂解若干保护基团而不影响分子中的其他保护基团。正交保护的原理是本领域中众所周知的,并且也已经见诸文献报道(例如,Barany和R.B.Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 7363; H. Waldmann等人, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1996, 35, 2056)。

[1744] 本领域的技术人员将认识到,反应顺序可根据中间体的反应性和性质而变化。

[1745] 更详细地,本发明的化合物(即选自式(I)至式(XI)等的化合物)或其溶剂化物或药用盐可以通过下文给出的方法、通过实例中给出的方法或通过类似的方法来进行制造。各个反应步骤的适当反应条件是本领域技术人员已知的。同样,有关文献中报道的影响所述反应的反应条件,参见例如: *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 第2版, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999。在存在或不存在溶剂的情况下进行反应都很方便。对所用溶剂的性质没有特别的限制,只要它对反应或所涉及的试剂没有不利影响并且至少在一定程度上可以溶解试剂即可。所描述的反应可以在很宽的温度范围内发生,并且精确的反应温度对于本发明不是关键的。可以方便地在-78℃至回流的温度范围内执行上述反应。反应所需的时间还可在很大范围内变化,这取决于许多因素,特别是反应温度和试剂的性质。但是,通常需要0.5小时至几天的时间以得到所述的中间体和化合物。反应顺序不限于方案中显示的顺序,但是,根据起始物质及其相应的反应性不同,可自由改变反应步骤的顺序。

[1746] 如果起始材料或中间体无法商购获得,或者其合成未见诸文献报道,则可以采用类似于接近的类似物的现有制备方法或按照实验部分的概述进行制备。

[1747] 缩写

[1748] EtOAc为乙酸乙酯

[1749] CDI为1,1'-羰基二咪唑

[1750] DCM为二氯甲烷

[1751] DIPEA为N,N-二异丙基乙胺

[1752] DMA为二甲基乙酰胺

[1753] DMF为N,N-二甲基甲酰胺

[1754] HCl为氯化氢

[1755] HPLC为高压液相色谱

[1756] LCMS为液相色谱质谱

[1757] mCPBA为3-氯过氧苯甲酸

[1758] NaHCO₃为碳酸氢钠

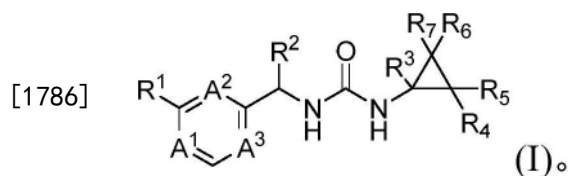
[1759] NaOH为氢氧化钠

[1760] NMP为N-甲基吡咯烷酮

[1761] MeOH为甲醇

[1762] MgSO₄为硫酸镁

- [1763] Pd(dppf)Cl₂为1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁二氯化钯
- [1764] PYBROP为三吡咯烷基溴化磷六氟磷酸盐
- [1765] o/n为过夜
- [1766] RT为室温
- [1767] TLC为薄层色谱
- [1768] CHO为中国仓鼠卵巢
- [1769] CMV为巨细胞病毒
- [1770] FBS为胎牛血清
- [1771] NEAA为非必需氨基酸
- [1772] NaCl为氯化钠
- [1773] KCl为氯化钾
- [1774] CaCl₂ 为氯化钙
- [1775] MgCl₂ 为氯化镁
- [1776] HEPES为4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪乙磺酸
- [1777] NMDG为N-甲基-D-葡萄糖胺泛影酸盐
- [1778] EGTA为乙二醇-双(β-氨基乙基醚)-N,N,N',N'-四乙酸
- [1779] EDTA为乙二胺四乙酸
- [1780] DPBS为Dulbecco的磷酸盐缓冲盐水
- [1781] mV 为毫伏
- [1782] TEA 为四乙铵
- [1783] NADPH为烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸盐
- [1784] CL_{int} 为内在清除率
- [1785] 本发明提供了式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐:

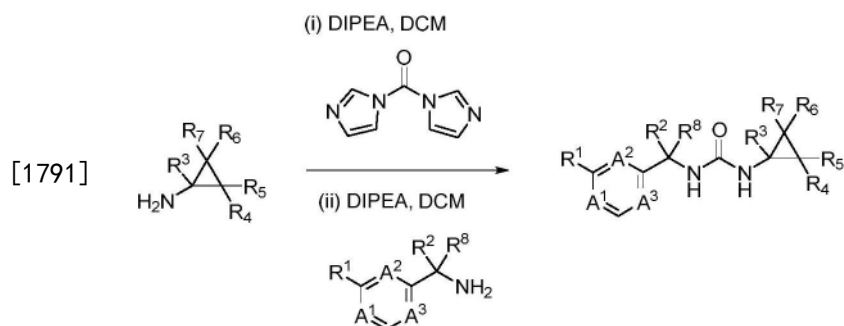


[1787] 式(I)化合物或本发明的其他化合物的制备可以通过使胺与1,1'-羰基二咪唑反应,然后原位添加第二胺来执行;或通过首先使胺与对硝基-苯基氯甲酸酯或氯甲酸苯酯反应以产生对应的氨基甲酸酯中间体来执行,该氨基甲酸酯中间体可以进行纯化或通过添加第二胺来原位使用。以下方案和49个具体实例的描述中显示了本发明的化合物的合成。执行所得产物的反应和纯化所需的技能是本领域技术人员已知的。

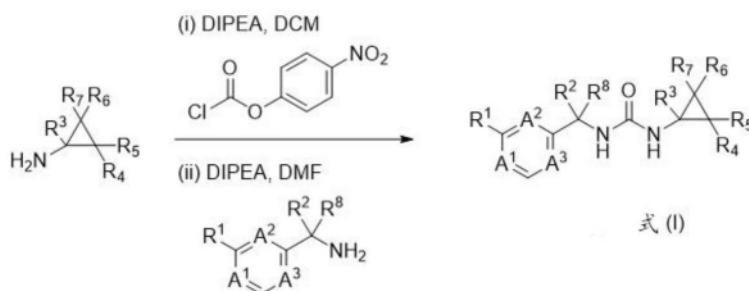
[1788] 更详细地,本发明的化合物(例如,选自式(I)至式(XI)、式(I')或式(II')的化合物)或其溶剂化物或药用盐可以通过实例中给出的方法或通过类似的方法来进行制造。起始材料可商购获得,或者可以通过类似于下文给出的方法的方法或通过本领域已知的方法来进行制备。

[1789] 一般程序

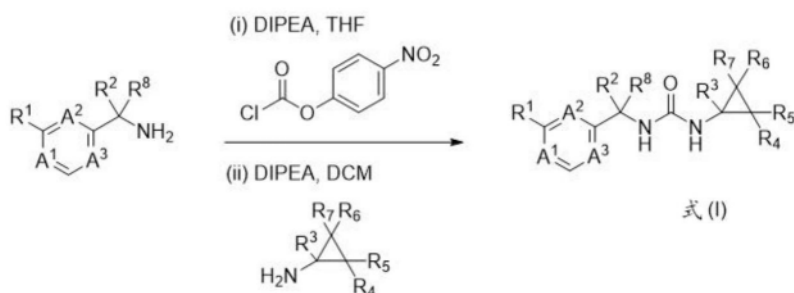
[1790] 关于一般程序的更多信息,请参考涉及制备本发明的化合物、特别是式(I')化合物的方法的实施例,如本文所述。



[1792] 方案1:使用CDI来合成式 (I) 化合物



[1793]



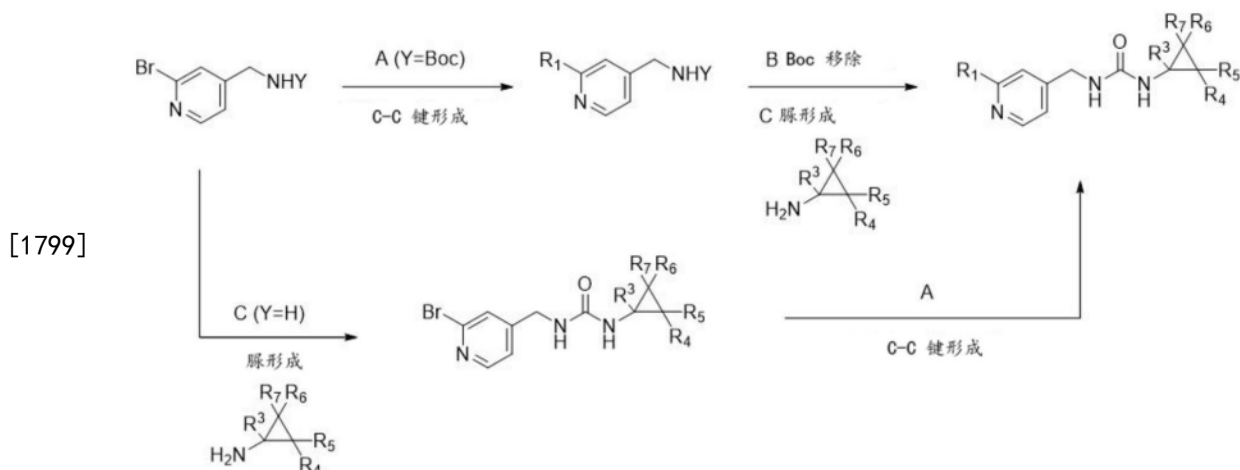
[1794] 方案2:使用4-硝基苯基氯甲酸酯来合成式 (I) 化合物

[1795] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 如本文所定义。

[1796] 脲的形成可以通过使第一胺与1,1'-羰基二咪唑 (方案1) 在溶剂 (DCM、AcN、THF) 中并且在合适的碱 (DIPEA、 NEt_3) 的存在下反应以生成活化的脲,然后添加第二胺 (或对应的盐) 来完成;或者通过使第一胺与对硝基苯基氯甲酸酯 (方案2) 或氯甲酸苯酯在溶剂 (DCM、THF) 中并且在碱 (DIPEA、 NEt_3) 的存在下反应以生成氨基甲酸酯来完成,该氨基甲酸酯可以进行纯化或与第二胺一起原位使用以产生期望的脲。

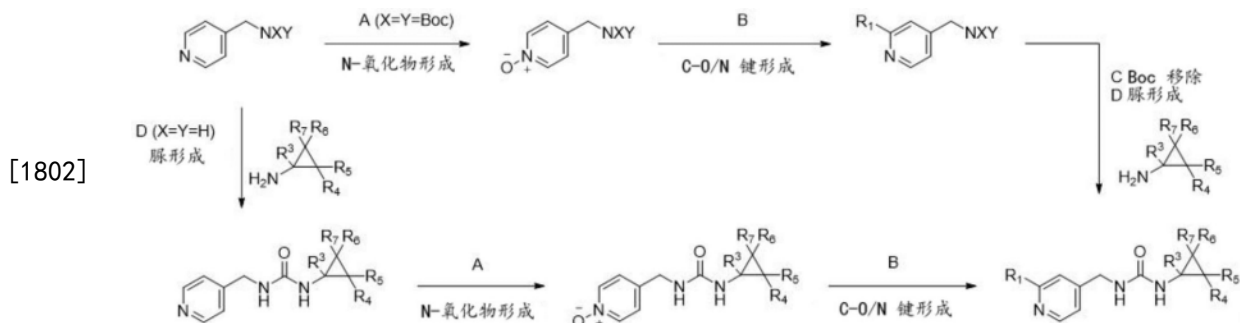
[1797] 优选的条件为:在 0°C 下使用CDI与作为碱的DIPEA和作为溶剂的DCM反应45min,并且然后添加第二胺并在 35°C 下搅拌2小时至6小时。

[1798] 式I的脲可以通过2-溴-吡啶与硼酸或酯之间的Suzuki偶联,使用钯催化剂 (如Pd (dppf) Cl_2) 在碱 (如碳酸钾) 的存在下在溶剂 (如乙腈) 中 (方案3) 或在Boc保护的胺或脲上进行制备。可替代地,2-溴-吡啶可以与溴-氧杂环丁烷在吡啶-2,6-二羧酰亚胺酰胺二盐酸盐、碘化镍 (II)、碘化钠、锌和三氟乙酸的存在下在溶剂 (如DMA) 中反应,以得到基于2- (氧杂环丁烷-3-基) 吡啶的产品。



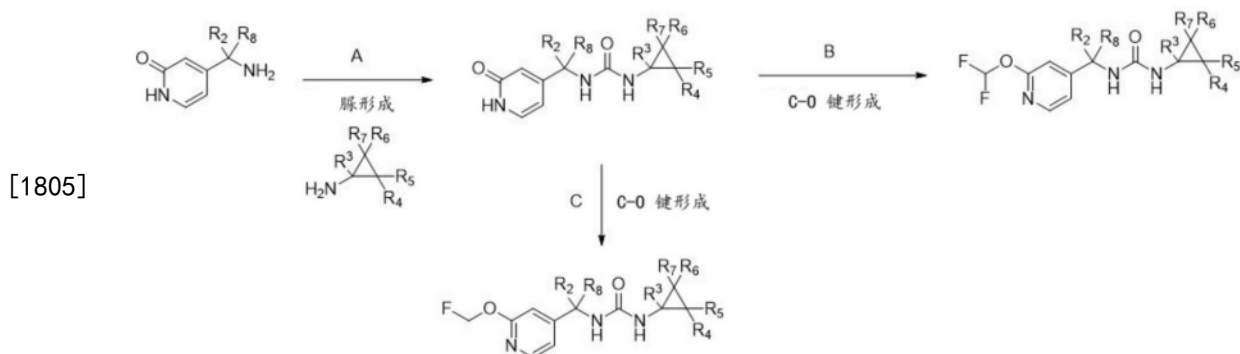
[1800] 方案3: 式(I)化合物的合成

[1801] 式(I)的脲 (R^2 为H) 可以通过使吡啶与mCPBA在溶剂(如DCM)中反应以生成N-氧化物中间体(作为二-Boc保护的胺或脲), 然后可以使其在PYBROP和碱(如 NaHCO_3)的存在下在溶剂(如DCM)中(方案4)与亲核试剂(如经取代的咪唑或苯酚)反应来进行制备。



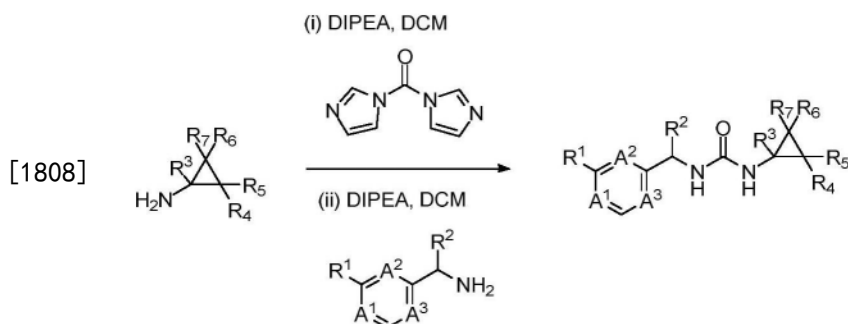
[1803] 方案4: 式(I)化合物的合成

[1804] 吡啶酮可以通过在碱(如碳酸钾)的存在下并且在溶剂(如NMP)中与二氟氯乙酸钠进行反应而转化为其对应的2-(二氟甲氧基)吡啶(方案5)。可替代地, 吡啶酮可以在碱(如碳酸铯)的存在下并且在溶剂(如DMF)中与2-((氟甲基)(对甲苯基)-14-亚氢硫基(sulfaneylidene))丙二酸酯反应, 以生成2-(氟甲氧基)吡啶X

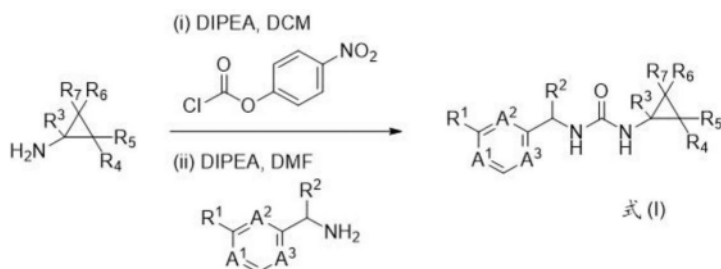


[1806] 方案5: 式(I)化合物的合成

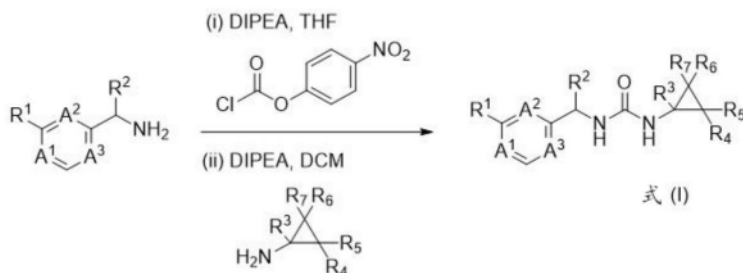
[1807] 关于一般程序的更多信息, 请参考涉及制备本发明的化合物、特别是式(I)至式(XI)化合物的方法的实施例, 如本文所述。



[1809] 方案1:使用CDI来合成式(I)化合物



[1810]



[1811] 方案2:使用4-硝基苯基氯甲酸酯来合成式(I)化合物

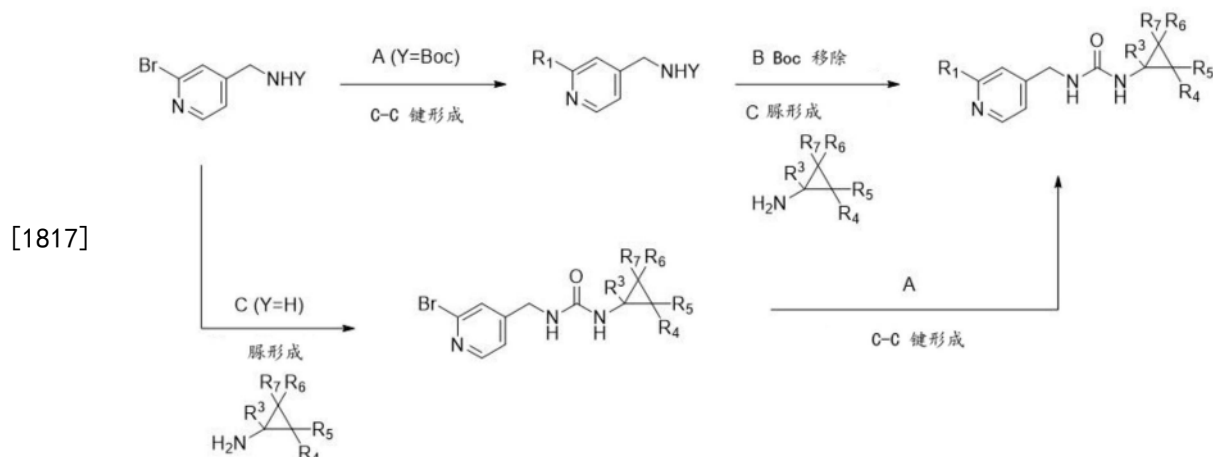
[1812] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 如本文所定义。

[1813] 脲的形成可以通过使第一胺与1,1'-羰基二咪唑(方案1)在溶剂(DCM、AcN、THF)中并且在合适的碱(DIPEA、 NEt_3)的存在下反应以生成活化的脲,然后添加第二胺(或对应的盐)来完成;或者通过使第一胺与对硝基苯基氯甲酸酯(方案2)或氯甲酸苯酯在溶剂(DCM、THF)中并且在

[1814] 碱(DIPEA、 NEt_3)的存在下反应以生成氨基甲酸酯来完成,该氨基甲酸酯可以进行纯化或与第二胺一起原位使用以产生期望的脲。

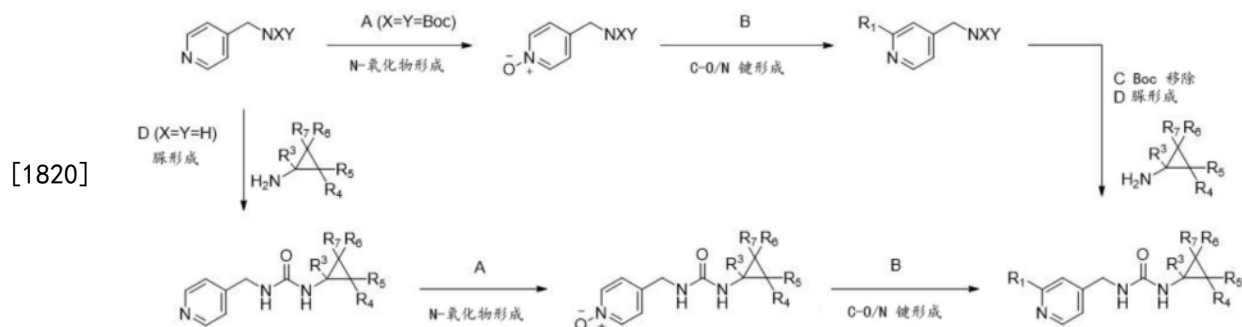
[1815] 优选的条件为:在0℃下使用CDI与作为碱的DIPEA和作为溶剂的DCM反应45min,并且然后添加第二胺并在35℃下搅拌2小时至6小时。

[1816] 式I的脲可以通过2-溴-吡啶与硼酸或酯之间的Suzuki偶联,使用钯催化剂(如Pd(dppf)Cl₂)在碱(如碳酸钾)的存在下在溶剂(如乙腈)中(方案3)或在Boc保护的胺或脲上进行制备。可替代地,2-溴-吡啶可以与溴-氧杂环丁烷在吡啶-2,6-二羧酰亚胺酰胺二盐酸盐、碘化镍(II)、碘化钠、锌和三氟乙酸的存在下在溶剂(如DMA)中反应,以得到基于2-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶的产品。



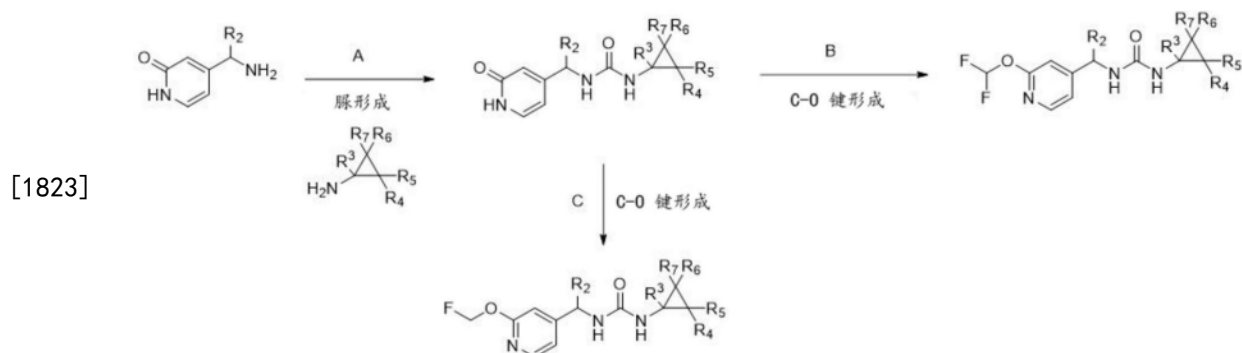
[1818] 方案3:式(I)化合物的合成

[1819] 式(I)的脲(R^2 为H)可以通过使吡啶与mCPBA在溶剂(如DCM)中反应以生成N-氧化物中间体(作为二-Boc保护的胺或脲),然后可以使其在PYBROP和碱(如 NaHCO_3)的存在下在溶剂(如DCM)中(方案4)与亲核试剂(如经取代的咪唑或苯酚)反应来进行制备。



[1821] 方案4:式(I)化合物的合成

[1822] 吡啶酮可以通过在碱(如碳酸钾)的存在下并且在溶剂(如NMP)中与二氟氯乙酸钠进行反应而转化为其对应的2-(二氟甲氧基)吡啶(方案5)。可替代地,吡啶酮可以在碱(如碳酸铯)的存在下并且在溶剂(如DMF)中与2-((氟甲基)(对甲苯基)-14-亚氢硫基(sulfaneylidene))丙二酸酯反应,以生成2-(氟甲氧基)吡啶X



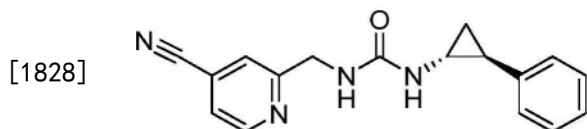
[1824] 方案5:式(I)化合物的合成

[1825] 化合物的离析和纯化

[1826] 如果需要,本文所述的化合物和中间体的离析和纯化可以通过任何合适的分离或纯化程序来进行,诸如例如过滤、萃取、结晶、柱色谱、厚层色谱、制备型低压或高压液相色谱或这些程序的组合。然而,当然也可以使用其他等效的分离或离析程序。式(I)的手性化

合物的混合物可以使用制备型手性HPLC纯化来进行分离。手性HPLC纯化在AccQPrep HP125 (Teledyne ISCO) 系统上执行,该系统具有内径为 $5\mu\text{m}$ $250\text{mm} \times 21.2\text{mm}$ 的来自Phenomenex的手性色谱柱(Amylose-1、Cellulose-1或Cellulose-4),其以 20.8mL min^{-1} 的流速运行,使用UV(214nm和254nm)和ELS检测。洗脱液:水;乙腈。

[1827] 实例1:1-[(4-氰基吡啶-2-基)甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲



[1829] a) 4-硝基苯基((1R,2S)-2-苯基环丙基)氨基甲酸酯

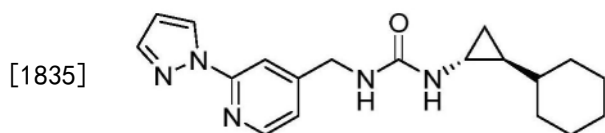
[1830] 将(1R,2S)-2-苯基环丙烷-1-胺盐酸盐(500mg, 2.95mmol)在无水DCM(15mL)中与DIPEA(1.13mL, 6.48mmol)一起搅拌,并且在 N_2 下冷却至 0°C 。然后向其缓慢添加4-硝基苯基氨基甲酸酯(623.8mg, 3.1mmol)在无水DCM(7.5mL)中的溶液,并且在 0°C 下将反应在 N_2 下搅拌1h,然后在室温下搅拌1h。将反应用40mL DCM稀释并且用30mL饱和 NaHCO_3 洗涤。进一步用40mL DCM萃取水相,并且将合并的有机物用2x 30mL饱和 NaHCO_3 、20mL饱和盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥并且在真空中浓缩。将粗品干负载至硅胶上并且通过快速色谱法来进行纯化,以得到4-硝基苯基((1R,2S)-2-苯基环丙基)氨基甲酸酯(519mg, 59%)。

[1831] b) 1-[(4-氰基吡啶-2-基)甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲

[1832] 向4-(氨基甲基)吡啶甲腈(35mg, 0.264mmol)在DMF(1.5mL)和DIPEA(92 μL , 0.53mmol)中的溶液添加4-硝基苯基((1R,2S)-2-苯基环丙基)氨基甲酸酯(75mg, 0.25mmol)。将反应在室温下搅拌2小时。添加1当量的胺和5当量的DIPEA,2小时后反应完成。通过制备型HPLC来进行纯化以得到标题产物,其为白色固体(产率64%)。

[1833] MS(m/z): 293[M+H]⁺。

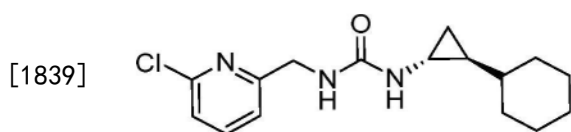
[1834] 实例2:1-[外消旋-(1R,2S)-2-环己基环丙基]-3-[(2-吡唑-1-基吡啶-4-基)甲基]脲



[1836] 在冰浴中向(3-(1H-吡唑-1-基)苯基)甲胺(15mg, 0.087mmol)在DCM(0.5mL)中的溶液添加DIPEA(15 μL , 0.087mmol)和氯甲酸苯酯(13.6mg, 0.087mmol)。在 0°C 下将反应搅拌1小时,然后添加外消旋-(1R,2S)-2-环己基环丙烷-1-胺盐酸盐(15mg, 0.087mmol)和DIPEA(15 μL , 0.087mmol)在DCM(0.5mL)中的溶液。将反应在 35°C 搅拌2小时。在真空中移除溶剂,添加DMF(2mL)并且通过制备型HPLC来进行纯化以得到标题化合物,其为白色固体(产率41%)。

[1837] MS(m/z): 340.1[M+H]⁺。

[1838] 实例3:1-[(6-氯吡啶-2-基)甲基]-3-[外消旋-(1R,2S)-2-环己基环丙基]脲

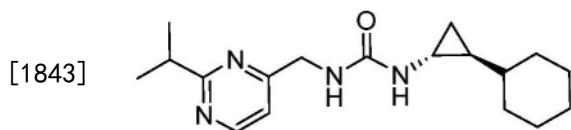


[1840] 类似于实例2,使用(6-氯吡啶-2-基)甲胺、外消旋-(1R,2S)-2-环己基环丙烷-1-

胺和氯甲酸苯酯来获得标题化合物,其为白色固体(产率30%)。

[1841] MS(m/z): 308.6[M+H]⁺。

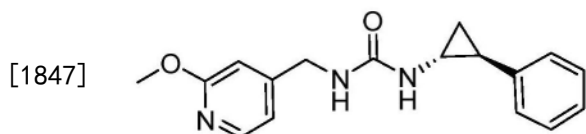
[1842] 实例4: 1-[(2-丙烷-2-基嘧啶-4-基)甲基]-3-[外消旋-(1R,2S)-2-环己基环丙基]脲



[1844] 类似于实例2,使用(2-异丙基嘧啶-4-基)甲胺、外消旋-(1R,2S)-2-环己基环丙烷-1-胺和氯甲酸苯酯来获得标题化合物,其为白色固体(产率43%)。

[1845] MS(m/z): 317.6[M+H]⁺。

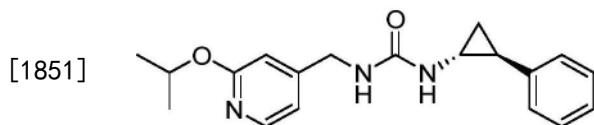
[1846] 实例5: 1-[(2-甲氧基吡啶-4-基)甲基]-3-[外消旋-(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲



[1848] 类似于实例2,使用(2-甲氧基吡啶-4-基)甲胺、外消旋-(1R,2S)-2-苯基环丙烷-1-胺和氯甲酸苯酯来获得标题化合物,其为白色固体(产率53%)。

[1849] MS(m/z): 298.1[M+H]⁺。

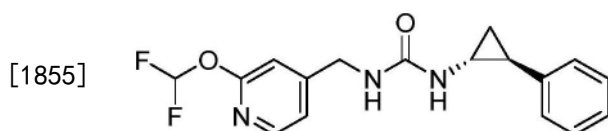
[1850] 实例6: 1-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]-3-[(2-丙烷-2-基氧基吡啶-4-基)甲基]脲



[1852] 类似于实例7,使用(2-异丙氧基吡啶-4-基)甲胺、(1R,2S)-2-苯基环丙烷-1-胺和N,N'-羰基二咪唑来获得标题化合物,其为白色固体(产率44%)。

[1853] MS(m/z): 326.2[M+H]⁺。

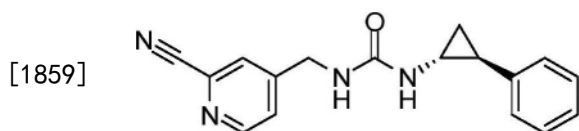
[1854] 实例7: 1-[[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲



[1856] 在冰浴中向(1R,2S)-2-苯基环丙烷-1-胺(20mg,0.12mmol)在DCM(0.5ml)中的溶液添加DIPEA(40μl,0.24mmol)和N,N'-羰基二咪唑(19.1mg,0.12mmol)。在0℃下将反应搅拌45min,然后添加(2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基)甲胺(20.5mg,0.12mmol)。将反应在35℃搅拌15小时。真空去除溶剂。添加DMF(2ml)并且通过制备型HPLC来进行纯化以得到标题化合物,其为白色固体(39mg,产率64%)。

[1857] MS(m/z): 334.2[M+H]⁺。

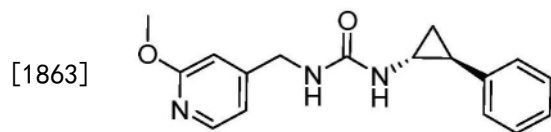
[1858] 实例8: 1-[(2-氰基吡啶-4-基)甲基]-3-[外消旋-(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲



[1860] 类似于实例2,使用4-(氨基甲基)吡啶甲腈、外消旋-(1R,2S)-2-苯基环丙烷-1-胺和氯甲酸苯酯来获得标题化合物,其为白色固体(产率46%)。

[1861] MS(m/z): 293.3[M+H]⁺。

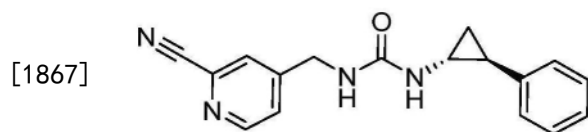
[1862] 实例9:1-[(2-甲氧基吡啶-4-基)甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲



[1864] 类似于实例7,使用(2-甲氧基吡啶-4-基)甲胺、(1R,2S)-2-苯基环丙烷-1-胺和N,N'-羰基二咪唑来获得标题化合物,其为白色固体(产率60%)。

[1865] MS(m/z): 298.2[M+H]⁺。

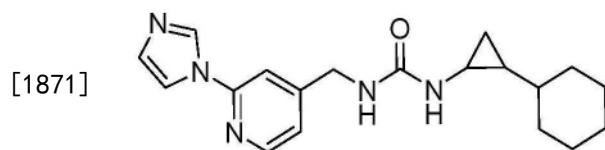
[1866] 实例10:1-[(2-氰基吡啶-4-基)甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲



[1868] 类似于实例2,使用4-(氨基甲基)吡啶甲腈、(1R,2S)-2-苯基环丙烷-1-胺和氯甲酸苯酯来获得标题化合物,其为白色固体(产率50%)。

[1869] MS(m/z): 293.3[M+H]⁺。

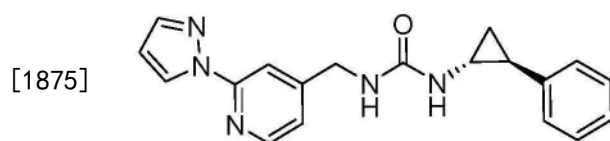
[1870] 实例11:1-(2-环己基环丙基)-3-[(2-咪唑-1-基吡啶-4-基)甲基]脲



[1872] 该化合物可以通过类似于本文所述的那些方法的方法来进行制备。

[1873] MS(m/z): 340.1[M+H]⁺。

[1874] 实例12:1-[(2-吡唑-1-基吡啶-4-基)甲基]-3-[外消旋-(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲

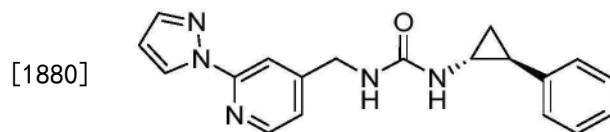


[1876] 类似于实例2,使用(2-(1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)甲胺、外消旋-(1R,2S)-2-苯基环丙烷-1-胺和氯甲酸苯酯来获得标题化合物,其为白色固体

[1877] (产率37%)。

[1878] MS(m/z): 334.5[M+H]⁺。

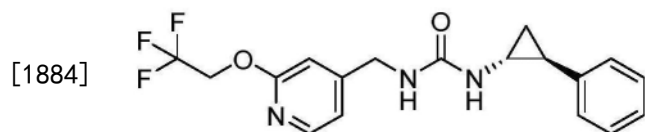
[1879] 实例13:1-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]-3-[(2-吡唑-1-基吡啶-4-基)甲基]脲



[1881] 类似于实例7,使用(2-(1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)甲胺、(1R,2S)-2-苯基环丙烷-1-胺和N,N'-羰基二咪唑来获得标题化合物,其为白色固体(产率69%)。

[1882] MS (m/z) : 334.4 [M+H]⁺。

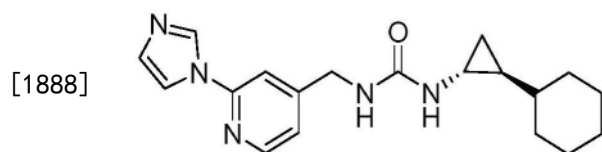
[1883] 实例14: 1-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]-3-[[2-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-4-基]甲基]脲



[1885] 类似于实例7,使用(2-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-4-基)甲胺、(1R,2S)-2-苯基环丙烷-1-胺和N,N'-羰基二咪唑来获得标题化合物,其为白色固体(产率70%)。

[1886] MS (m/z) : 366.5 [M+H]⁺。

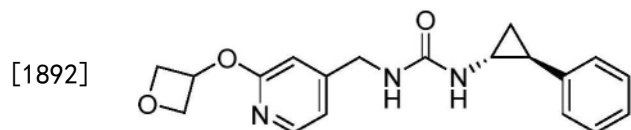
[1887] 实例15: 1-[(1S,2R)-2-环己基环丙基]-3-[(2-咪唑-1-基吡啶-4-基)甲基]脲



[1889] 通过实例11的手性HPLC分离来获得标题化合物(114mg,产率38%),其为白色固体(Amylose 1柱,在40:60水:MeCN中)。

[1890] MS (m/z) : 340.3 [M+H]⁺。

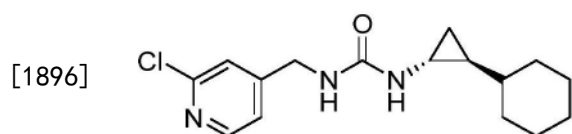
[1891] 实例16: 1-[[2-(氧杂环丁烷-3-基氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲



[1893] 类似于实例7,使用(2-(氧杂环丁烷-3-基氧基)吡啶-4-基)甲胺、(1R,2S)-2-苯基环丙烷-1-胺和N,N'-羰基二咪唑来获得标题化合物,其为白色固体(产率55%)。

[1894] MS (m/z) : 340.2 [M+H]⁺。

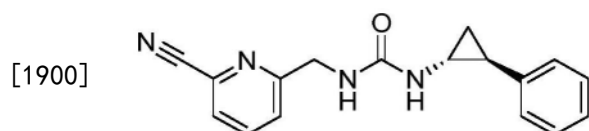
[1895] 实例17: 1-[(2-氯吡啶-4-基)甲基]-3-[外消旋-(1R,2S)-2-环己基环丙基]脲



[1897] 类似于实例7,使用(2-氯吡啶-4-基)甲胺、外消旋-(1R,2S)-2-环己基环丙烷-1-胺和N,N'-羰基二咪唑来获得标题化合物,其为白色固体(产率45%)。

[1898] MS (m/z) : 308.2 [M+H]⁺。

[1899] 实例18: 1-[(6-氰基吡啶-2-基)甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲

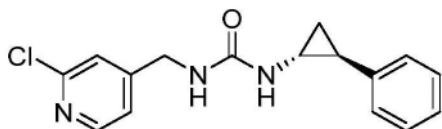


[1901] 类似于实例1,使用6-(氨基甲基)吡啶甲腈、(1R,2S)-2-苯基环丙烷-1-胺和4-硝基苯基氯甲酸酯来获得标题化合物,其为白色固体(产率60%)。

[1902] MS (m/z) : 293.3 [M+H]⁺。

[1903] 实例19:1-[(2-氯吡啶-4-基)甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲

[1904]

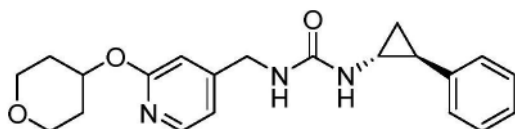


[1905] 类似于实例1,使用(2-氯吡啶-4-基)甲胺和(1R,2S)-2-苯基环丙烷-1-胺和4-硝基苯基氯甲酸酯来获得标题化合物,其为白色固体(产率28%)。

[1906] MS(m/z): 302.3[M+H]⁺。

[1907] 实例20:1-[[2-(氧杂环己烷-4-基氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲

[1908]

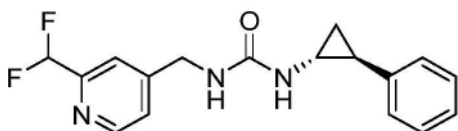


[1909] 类似于实例7,使用(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶-4-基)甲胺、(1R,2S)-2-苯基环丙烷-1-胺和N,N'-羰基二咪唑来获得标题化合物,其为白色固体(产率42%)。

[1910] MS(m/z): 368.3[M+H]⁺。

[1911] 实例21:1-[[2-(二氟甲基)吡啶-4-基]甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲

[1912]

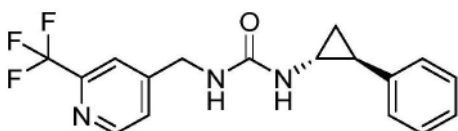


[1913] 类似于实例7,使用(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)甲胺、(1R,2S)-2-苯基环丙烷-1-胺和N,N'-羰基二咪唑来获得标题化合物,其为白色固体(产率61%)。

[1914] MS(m/z): 318.3[M+H]⁺。

[1915] 实例22:1-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]-3-[[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基]脲

[1916]

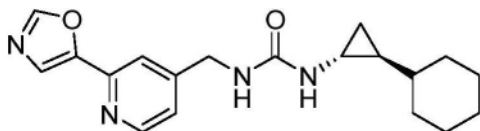


[1917] 类似于实例7,使用(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)甲胺、(1R,2S)-2-苯基环丙烷-1-胺和N,N'-羰基二咪唑来获得标题化合物,其为白色固体(产率78%)。

[1918] MS(m/z): 336.3[M+H]⁺。

[1919] 实例23:1-[[2-(1,3-噁唑-5-基)吡啶-4-基]甲基]-3-[外消旋-(1R,2S)-2-环己基环丙基]脲

[1920]



[1921] a)N-[[2-(1,3-噁唑-5-基)吡啶-4-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯

[1922] 在N₂下,向叔丁基-N-[(2-溴吡啶-4-基)甲基]氨基甲酸酯(100mg,0.35mmol,1当量)、噁唑-5-硼酸频哪醇酯(74.7mg,0.38mmol,1.1当量)、碳酸钾(96.3mg,0.7mmol,2当量)在乙腈(1.5mL)和水(1.5mL)中的混合物添加1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁二氯化钯

(11.35mg, 0.02mmol, 0.05当量)。再次将 N_2 通入反应混合物5min, 并且然后在 N_2 下于80℃加热2小时, 然后允许其冷却至室温并且放置过夜。将混合物在EtOAc (25ml) 与水 (15ml) 之间分配。将有机层用盐水 (20ml) 洗涤、干燥 ($MgSO_4$) 并且在真空中蒸发, 以得到粗制棕色油状物 (130mg), 将其通过硅胶快速色谱法 (用庚烷-60% EtOAc/庚烷梯度洗脱) 来进行纯化, 以得到N- {[2- (1,3-噁唑-5-基) 吡啶-4-基] 甲基} 氨基甲酸叔丁酯 (94mg, 0.29mmol, 97%), 其为白色固体。

[1923] MS (m/z) : 176 [M-Boc+H]⁺。

[1924] b) [2- (1,3-噁唑-5-基) 吡啶-4-基] 甲胺:

[1925] 在 N_2 下, 向N- {[2- (1,3-噁唑-5-基) 吡啶-4-基] 甲基} 氨基甲酸叔丁酯 (90mg, 0.33mmol, 1当量) 在乙酸乙酯 (2mL) 中的溶液缓慢添加HCl (4M在二噁烷中的溶液) (2.04mL (4M), 8.17mmol, 25当量)。在室温下, 将反应在 N_2 下搅拌过夜。将反应混合物在冰浴中冷却, 并且滤出白色沉淀并用冷乙醚洗涤。将所收集的固体在高真空下干燥, 以得到[2- (1,3-噁唑-5-基) 吡啶-4-基] 甲胺二盐酸盐, 其为灰白色固体 (73mg, 90%), 其不经进一步纯化即继续使用。

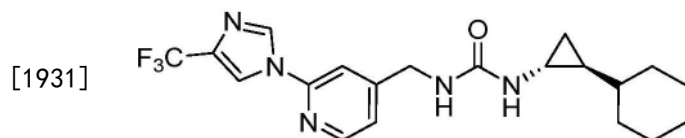
[1926] MS (m/z) : 176 [M+H]⁺。

[1927] c) 1-[[2- (1,3-噁唑-5-基) 吡啶-4-基] 甲基]-3-[外消旋-(1R,2S)-2-环己基环丙基] 脲:

[1928] 类似于实例7, 使用[2- (1,3-噁唑-5-基) 吡啶-4-基] 甲胺二盐酸盐、外消旋-(1R,2S)-2-环己基环丙烷-1-胺盐酸盐和N,N'-羰基二咪唑来获得标题化合物, 其为白色固体 (产率33%)。

[1929] MS (m/z) : 341 [M+H]⁺。

[1930] 实例24: 1-[外消旋-(1R,2S)-2-环己基环丙基]-3-[[2-[4-(三氟甲基) 咪唑-1-基] 吡啶-4-基] 甲基] 脲



[1932] a) 4-((双(叔丁氧基羰基)氨基)甲基)吡啶1-氧化物

[1933] 将(叔丁氧基羰基)(吡啶-4-基甲基)氨基甲酸叔丁酯 (1g, 3.24mmol, 1当量) 和3-氯过氧苯甲酸 (2.14mL (77%), 0.56g/mL, 5.35mmol, 1.65当量) 在烧瓶中混合, 并且添加DCM (35mL)。通过添加TLC和1N NaOH溶液 (40ml) 和DCM (40ml), 几分钟后反应完成。将水相用DCM (2x 40ml) 萃取。将合并的有机相干燥 ($MgSO_4$) 并且在真空中蒸发, 以得到4-((双(叔丁氧基羰基)氨基)甲基)吡啶1-氧化物, 其为黄色油状物 (1.1g, 3.79mmol, 100%)。

[1934] MS (m/z) : 325 [M+H]⁺。

[1935] b) N-(叔丁氧基羰基)-N-({2-[4-(三氟甲基) 咪唑-1-基] 吡啶-4-基} 甲基) 氨基甲酸叔丁酯

[1936] 向含有4-((双(叔丁氧基羰基)氨基)甲基)吡啶1-氧化物 (400mg, 1.23mmol, 1当量) 的经 N_2 冲刷的烧瓶添加DCM (6mL), 然后添加DIPEA (0.81mL, 4.62mmol, 3.75当量) 和4-(三氟甲基)-1H-咪唑 (218.14mg, 1.6mmol, 1.3当量)。将反应混合物进行超声处理, 以使咪唑进入溶液中。添加PYBROP (747.3mg, 1.6mmol, 1.3当量) 并且使其在室温下搅拌过夜。添加

DCM(30ml)和饱和NaHCO₃溶液(25ml)并且进行分配。将有机层干燥(MgSO₄)并且在真空中蒸发,以得到粗制浅黄色油状物(1.35g)。通过硅胶快速色谱法(用庚烷-32% EtOAc/庚烷(梯度)洗脱)来进行纯化,以得到期望的N-(叔丁氧基羰基)-N-({2-[4-(三氟甲基)咪唑-1-基]吡啶-4-基}甲基)氨基甲酸叔丁酯(463mg,1.05mmol,85%)。

[1937] MS(m/z):443[M+H]⁺。

[1938] c) (2-(4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)甲胺

[1939] 在N₂下,向N-(叔丁氧基羰基)-N-({2-[4-(三氟甲基)咪唑-1-基]吡啶-4-基}甲基)氨基甲酸叔丁酯(460mg,1.04mmol,1当量)在乙酸乙酯(4mL)中的溶液缓慢添加HCl(4M在二噁烷中的溶液)(4.16mL(4M),

[1940] 16.64mmol,16当量)。在室温下,将反应在N₂下搅拌过夜。将反应混合物在冰浴中冷却,并且滤出并用冷乙醚洗涤。收集白色沉淀并且在真空下干燥,以得到(2-(4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)甲胺,其为灰白色固体(264mg,0.84mmol,80.7%)。

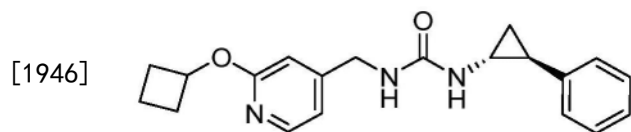
[1941] MS(m/z):243[M+H]⁺。

[1942] d) 1-[外消旋-(1R,2S)-2-环己基环丙基]-3-[[2-[4-(三氟甲基)咪唑-1-基]吡啶-4-基]甲基]脒

[1943] 类似于实例7,使用(2-(4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)甲胺、外消旋-(1R,2S)-2-环己基环丙烷-1-胺和N,N'-羰基二咪唑来获得标题化合物,其为白色固体(产率64%)。

[1944] MS(m/z):408[M+H]⁺。

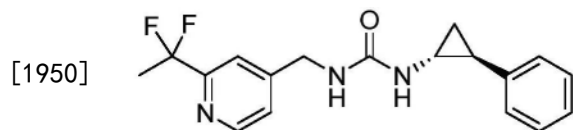
[1945] 实例25:1-[(2-环丁基氧基吡啶-4-基)甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脒



[1947] 类似于实例7,使用(2-环丁氧基吡啶-4-基)甲胺、(1R,2S)-2-苯基环丙烷-1-胺和N,N'-羰基二咪唑来获得标题化合物,其为白色固体(产率32%)。

[1948] MS(m/z):338.4[M+H]⁺。

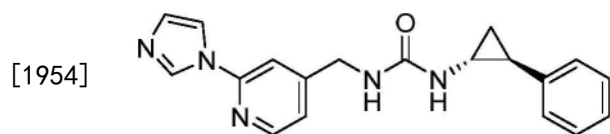
[1949] 实例26:1-[[2-(1,1-二氟乙基)吡啶-4-基]甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脒



[1951] 类似于实例1,使用(2-(1,1-二氟乙基)吡啶-4-基)甲胺、(1R,2S)-2-苯基环丙烷-1-胺和4-硝基苯基氯甲酸酯来获得标题化合物,其为白色固体(产率72%)。

[1952] MS(m/z):332[M+H]⁺。

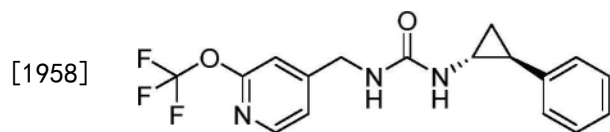
[1953] 实例27:1-[(2-咪唑-1-基吡啶-4-基)甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脒



[1955] 类似于实例1,使用(2-(1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)甲胺、(1R,2S)-2-苯基环丙烷-1-胺和4-硝基苯基氯甲酸酯来获得标题化合物,其为白色固体(产率70%)。

[1956] MS (m/z) : 334 [M+H]⁺。

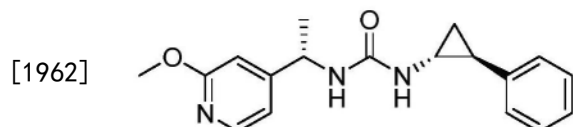
[1957] 实例28: 1-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]-3-[[2-(三氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]脲



[1959] 类似于实例1,使用(2-(三氟甲氧基)吡啶-4-基)甲胺、(1R,2S)-2-苯基环丙烷-1-胺和4-硝基苯基氯甲酸酯来获得标题化合物,其为白色固体(产率84%)。

[1960] MS (m/z) : 352 [M+H]⁺。

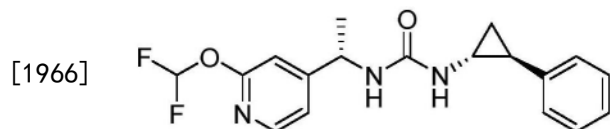
[1961] 实例29: 1-[(1S)-1-(2-甲氧基吡啶-4-基)乙基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲



[1963] 类似于实例1,使用(S)-1-(3-甲氧基苯基)乙烷-1-胺、(1R,2S)-2-苯基环丙烷-1-胺和4-硝基苯基氯甲酸酯来获得标题化合物,其为白色固体(产率68%)。

[1964] MS (m/z) : 312 [M+H]⁺。

[1965] 实例30: 1-((S)-1-(2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基)乙基)-3-((1R,2S)-2-苯基环丙基)脲



[1967] a) 1-(1-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)乙基)-3-((1R,2S)-2-苯基环丙基)脲

[1968] 类似于实例1,使用4-(1-氨基乙基)吡啶-2-醇、(1R,2S)-2-苯基环丙烷-1-胺和4-硝基苯基氯甲酸酯来获得标题化合物,其为白色固体(产率84%)。

[1969] MS (m/z) : 298.1 [M+H]⁺。

[1970] b) 1-((S)-1-(2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基)乙基)-3-((1R,2S)-2-苯基环丙基)

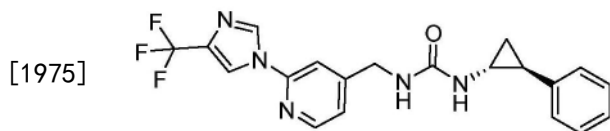
[1971] 脲

[1972] 向配备有磁力搅拌器的烘干反应小瓶并且在氮气下添加二氟氯乙酸钠97% (75.9mg, 0.5mmol) 和碳酸钾 (68.8mg, 0.5mmol)。添加1-(1-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)乙基)-3-((1R,2S)-2-苯基环丙基)脲 (98.7mg, 0.33mmol) 在NMP (2mL) 中的溶液,并且将混合物在75℃下搅拌6小时,然后使其在60℃下搅拌过夜。LCMS表现出反应不完全。允许反应混合物冷却,然后添加额外的二氟氯乙酸钠 (75.9mg, 0.5mmol)、碳酸钾 (68.8mg, 0.5mmol) 和NMP (1.5mL),并且将反应在80℃下加热3小时。允许反应冷却,然后在真空中浓缩。将材料过滤 (0.2μm PTFE) 并且用DMSO (1mL) 冲洗过滤器。将合并的溶液直接注射并且通过制备型HPLC自动快速色谱法来进行纯化,以得到1-(1-(2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基)乙基)-3-((1R,2S)-2-苯基环丙基)脲 (59mg, 产率51%)。进行手性HPLC分离 (Amylose 1柱, 在55:45 水:MeCN中), 以得到标题化合物 (22.3mg, 产率37.9%), 其为白色固体, 以及其非对映异构体 (实例38)。

[1973] MS (m/z) : 348.2 [M+H]⁺。

[1974] 实例31: 1-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]-3-[[2-[4-(三氟甲基)咪唑-1-基]吡啶-4-

基]甲基]脲



[1976] a) 1-((1R,2S)-2-苯基环丙基)-3-(吡啶-4-基甲基)脲

[1977] 类似于实例7,使用吡啶-4-基甲胺、(1R,2S)-2-苯基环丙烷-1-胺和N,N'-羰基二咪唑来获得化合物,其为白色固体(产率80%)。

[1978] MS(m/z): 268 [M+H]⁺。

[1979] b) 4-((3-((1R,2S)-2-苯基环丙基)脲基)甲基)吡啶1-氧化物

[1980] 向1-((1R,2S)-2-苯基环丙基)-3-(吡啶-4-基甲基)脲(1g, 3.74mmol)在DCM(50mL)中的溶液添加3-氯过氧苯甲酸(2.47mL (77%), 0.56g/mL, 6.17mmol)。混合物立即变成溶液。将反应在室温下搅拌过夜。添加DCM(50mL)和1N NaOH(50mL)。将各层分离,并且用DCM(6x 100mL+若干mL的iPrOH)再萃取水相。将合并的有机相干燥(MgSO₄)并且在真空中蒸发,以得到粗制油状物(1.2g)。通过快速色谱法(硅胶)(用DCM-15% MeOH/DCM梯度洗脱)来进行纯化,以得到期望的产物,其为白色泡沫(84.3%)。

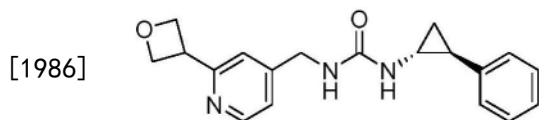
[1981] MS(m/z): 284 [M+H]⁺。

[1982] c) 1-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]-3-[[2-[4-(三氟甲基)咪唑-1-基]吡啶-4-基]甲基]脲

[1983] 向含有4-((3-((1R,2S)-2-苯基环丙基)脲基)甲基)吡啶1-氧化物(60mg, 0.21mmol, 1当量)在DCM(2mL)中的溶液的经N₂冲刷的烧瓶添加DIPEA(0.14mL, 0.79mmol, 3.75当量)和4-(三氟甲基)-1H-咪唑(37.5mg, 0.28mmol, 1.3当量)。然后添加PYBROP(128.34mg, 0.28mmol, 1.3当量),并且将反应在室温下搅拌48小时。添加DCM(20mL)和饱和NaHCO₃溶液(20mL)并且进行分配。将合并的有机相干燥(MgSO₄)并且在真空中蒸发,以得到粗制油状物(215mg),将其施加至硅胶柱(用DCM-7% MeOH/DCM洗脱),以得到不纯的产物(82mg)。将固体溶解在DMSO(2mL)中并且通过制备型HPLC来进行纯化,以得到标题产物,其为白色固体(47mg, 产率55%)。

[1984] MS(m/z): 402 [M+H]⁺。

[1985] 实例32: 1-[[2-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-4-基]甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲



[1987] a) 1-((2-溴吡啶-4-基)甲基)-3-((1R,2S)-2-苯基环丙基)脲

[1988] 类似于实例1,使用(2-溴吡啶-4-基)甲胺二盐酸盐、(1R,2S)-2-苯基环丙烷-1-胺和4-硝基苯基氯甲酸酯来获得标题化合物,其为白色固体(产率57%)。

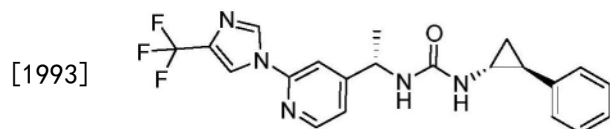
[1989] LCMS: m/z = 346.1 [M+H]⁺。

[1990] b) 1-[[2-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-4-基]甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲向8mL小瓶依次添加DMA(1mL)、吡啶-2,6-二羧酰亚胺酰胺二盐酸盐(1.77mg, 7.51μmol, 0.05当量)、碘化镍(II)(2.35mg, 7.51μmol, 0.05当量)、碘化钠(5.63mg, 0.04mmol, 0.25当量)。

然后向其中添加溶解在DMA (1mL) 中的1-[(2-溴吡啶-4-基)甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲 (52mg, 0.15mmol, 1当量), 然后添加3-溴氧杂环丁烷 (24.92 μ L, 1.65g/mL, 0.3mmol, 2当量)、锌 (19.64mg, 0.3mmol, 2当量), 并且最终添加三氟乙酸 (1.15 μ L, 0.02mmol, 0.1当量)。将小瓶用隔膜盖密封, 并且用N₂吹扫顶部空间。然后将反应混合物在60℃下在加热器/摇床上搅动过夜 (约10min后, Zn进入溶液中)。LMCS仅指示出痕量反应。将除了脲SM之外的附加试剂 (与反应开始时相同的量) 再次添加至小瓶, 吹扫顶部空间并且将反应混合物在60℃下在加热器/摇床上进一步加热18小时。LCMS现在表现出产物为主峰。将反应混合物用EtOAc稀释并且通过硅藻土柱 (2.5g) (用EtOAc洗涤) 来进行过滤。然后用经稀释的氨水溶液来洗涤滤液。然后将水相用EtOAc反萃取一次, 将合并的有机物经MgSO₄干燥并且在减压下浓缩, 以得到橙色油状物。将其溶解于0.5mL的10% MeOH/DMSO中, 通过棉絮塞过滤, 并且然后通过制备型HPLC (用5%至95% ACN/0.1% FA在水/0.1% FA中的溶液洗脱) 来进行纯化, 以得到标题产物, 其为白色粉末 (产率8.0%)。

[1991] LCMS: m/z = 324.2 [M+H]。

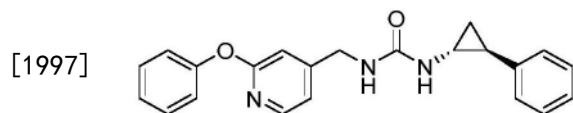
[1992] 实例33: 1-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]-3-[(1S)-1-[2-[4-(三氟甲基)咪唑-1-基]吡啶-4-基]乙基]脲



[1994] 类似于实例31, 使用4-((S)-1-(3-((1R,2S)-2-苯基环丙基)脲基)乙基)吡啶1-氧化物、4-(三氟甲基)-1H-咪唑和PYBROP来获得标题化合物, 其为白色固体 (产率81%)。

[1995] MS (m/z): 416 [M+H]⁺。

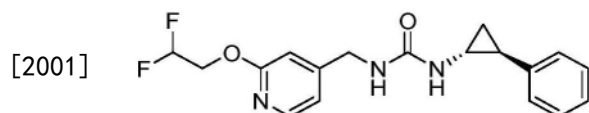
[1996] 实例34: 1-[(2-苯氧基吡啶-4-基)甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲



[1998] 类似于实例31, 使用4-((3-((1R,2S)-2-苯基环丙基)脲基)甲基)吡啶1-氧化物、苯酚和PYBROP来获得标题化合物, 其为白色固体 (产率76%)。

[1999] MS (m/z): 360 [M+H]⁺。

[2000] 实例35: 1-[[2-(2,2-二氟乙氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲

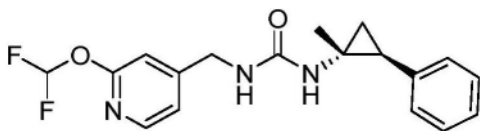


[2002] 类似于实例1, 使用(2-(2,2-二氟乙氧基)吡啶-4-基)甲胺、(1R,2S)-2-苯基环丙烷-1-胺和4-硝基苯基氯甲酸酯来获得标题化合物, 其为白色固体 (产率43%)。

[2003] MS (m/z): 348 [M+H]⁺。

[2004] 实例36: 1-[[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[外消旋-(1R,2S)-1-甲基-2-苯基环丙基]脲

[2005]

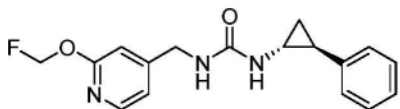


[2006] 类似于实例1,使用(2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基)甲胺、外消旋-(1R,2S)-1-甲基-2-苯基环丙烷-1-胺和4-硝基苯基氯甲酸酯来获得标题化合物,其为白色固体(产率27%)。

[2007] MS (m/z) : 348 [M+H]⁺.

[2008] 实例37:1-[[2-(氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲

[2009]



[2010] a) 1-((2-羟基吡啶-4-基)甲基)-3-((1R,2S)-2-苯基环丙基)脲

[2011] 类似于实例1,使用4-(氨基甲基)吡啶-2-醇盐酸盐、(1R,2S)-2-苯基环丙烷-1-胺和4-硝基苯基氯甲酸酯来获得1-((2-羟基吡啶-4-基)甲基)-3-((1R,2S)-2-苯基环丙基)脲,其为白色固体(产率74%)。

[2012] MS (m/z) : 284 [M+H]⁺.

[2013] b) 1-[[2-(氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲

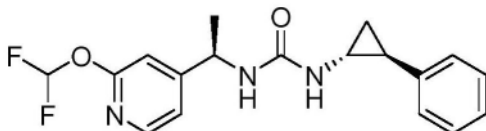
[2014] 在氮气下,将1-((2-羟基吡啶-4-基)甲基)-3-((1R,2S)-2-苯基环丙基)脲(0.50mmol,1.0当量)、碳酸铯(325mg,1.0mmol,2.0当量)和叶立德2-((氟甲基)(对甲苯基)-14-亚氢硫基)丙二酸二甲酯⁽¹⁾(272mg,1.0mmol,2.0当量)放入配备有搅拌棒的烘干Schlenk管中。将管快速用橡胶塞密封,并且添加3.0mL新蒸馏的DMF。将反应在40℃下搅拌30min。然后将反应混合物冷却至室温。添加20mL蒸馏水和40mL Et₂O,然后将有机相分离。

[2015] 将有机相用H₂O (5x 20mL) 洗涤,并且将有机萃取物干燥 (Na₂SO₄) 并且在真空中浓缩。粗产物通过硅胶快速色谱法来进行纯化,以得到标题产物,其为白色固体 (产率3.3%)。

[2016] MS (m/z) : 316 [M+H]⁺.

[2017] 实例38:1-[1-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]乙基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲

[2018]

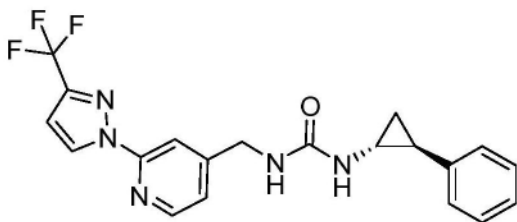


[2019] 标题化合物为通过实例30的手性分离而分离出的另一种非对映异构体 (21.9mg, 产率37.2%)。

[2020] MS (m/z) : 348.2 [M+H]⁺.

[2021] 实例39:1-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]-3-[[2-[3-(三氟甲基)吡唑-1-基]吡啶-4-基]甲基]脲

[2022]

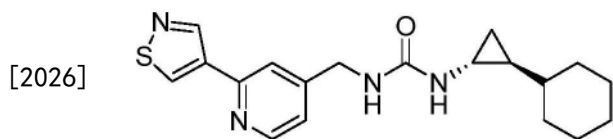


[2023] 类似于实例31,使用4-((3-((1R,2S)-2-苯基环丙基)脲基)甲基)吡啶1-氧化物、

3-(三氟甲基)-1H-吡唑和PYBROP来获得标题化合物,其为白色固体(产率56%)。

[2024] MS(m/z): 402.2[M+H]⁺。

[2025] 实例40: 1-[外消旋-(1R,2S)-2-环己基环丙基]-3-[[2-(1,2-噻唑-4-基)吡啶-4-基]甲基]脲



[2027] a) 1-[(2-溴吡啶-4-基)甲基]-3-[(1R,2S)-2-环己基环丙基]脲

[2028] 类似于实例1,使用(2-溴吡啶-4-基)甲胺、外消旋-(1R,2S)-2-环己基环丙烷-1-胺和4-硝基苯基氯甲酸酯来获得标题化合物,其为微黄色固体(产率65%)。

[2029] MS(m/z): 352[M+H]⁺。

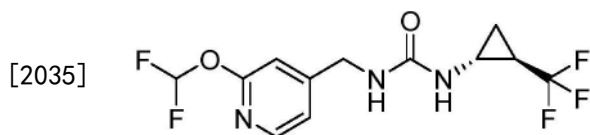
[2030] b) 1-[外消旋-(1R,2S)-2-环己基环丙基]-3-[[2-(1,2-噻唑-4-基)吡啶-4-基]甲基]脲:

[2031] 在8mL微波小瓶中制备异噻唑-4-硼酸频哪醇酯(32.0mg, 0.15mmol, 1当量)、1-[(2-溴吡啶-4-基)甲基]-3-[(1R,2S)-2-环己基环丙基]脲(80mg, 0.23mmol, 1.5当量)和1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁二氯化钨(4.94mg, 0.01mmol, 0.05当量)在乙腈(1mL)和水(0.1mL)中的混合物,并且脱气10min。将反应进行微波照射至100℃持续20min。将反应通过硅藻土过滤,并且用EtOAc洗涤并浓缩。将粗品通过制备型HPLC

[2032] (用5%至95% ACN/0.1% FA在水/0.1% FA中的溶液洗脱)来进行纯化,以得到标题产物,其为桃色固体(产率25%)。

[2033] MS(m/z): 357.2[M+H]⁺。

[2034] 实例41: 1-[[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[(1R,2R)-2-(三氟甲基)环丙基]脲



[2036] a) 4-硝基苯基N-[[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]氨基甲酸酯

[2037] 将4-硝基苯基氯甲酸酯(6.94g, 34.45mmol, 1.2当量)在THF(130mL)中的溶液在N₂下冷却至-5℃。在45min内,向其中逐滴添加1-[[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]胺(5g, 28.71mmol, 1当量)和DIPEA(5mL, 28.71mmol, 1当量)在THF(100mL)中的溶液。5min后,移除冷却浴以允许反应温热至室温。2.5h后,通过LCMS来完成反应并且在将其真空中浓缩,以得到黄色油状物,将其在EtOAc(2x 120mL)与NaHCO₃溶液(120mL)之间分配。将合并的有机层干燥(MgSO₄)并且在真空中浓缩,以得到粗制黄色固体(11g),将其通过硅胶快速色谱法(用庚烷-43% EtOAc/庚烷(梯度)洗脱)来进行纯化,以得到4-硝基苯基N-[[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]氨基甲酸酯,其为略微不纯的浅黄色固体(8.17g, 24.08mmol, 83.9%)。

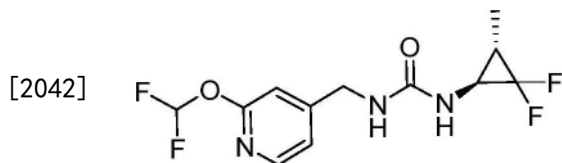
[2038] b) 1-[[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[(1R,2R)-2-(三氟甲基)环丙基]脲

[2039] 向(1R,2R)-2-(三氟甲基)环丙烷-1-胺盐酸盐(48.5mg, 0.3mmol, 1当量)在DCM(3mL)中的混合物添加DIPEA(0.1mL, 0.6mmol, 2当量),然后添加4-硝基苯基N-[[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]氨基甲酸酯(101.8mg, 0.3mmol, 1当量)。将反应在室温下搅拌过夜,

然后在真空中浓缩,以得到粗制油状物,将其溶解在DMSO(2ml)中并且通过制备型HPLC来进行纯化,以得到标题产物(75mg,0.23mmol,产率76.9%)。

[2040] MS(m/z):326.1[M+H]⁺。

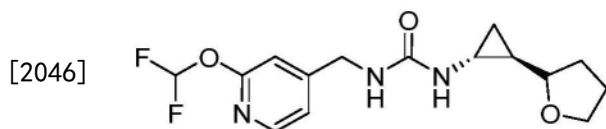
[2041] 实例42:1-[[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[外消旋-(1R,3R)-2,2-二氟-3-甲基环丙基]脲



[2043] 类似于实例7,使用(2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基)甲胺盐酸盐、外消旋-(1S,3S)-2,2-二氟-3-甲基环丙烷-1-胺盐酸盐和N,N'-羰基二咪唑来获得标题化合物,其为灰白色固体(产率66%)。

[2044] MS(m/z):308[M+H]⁺。

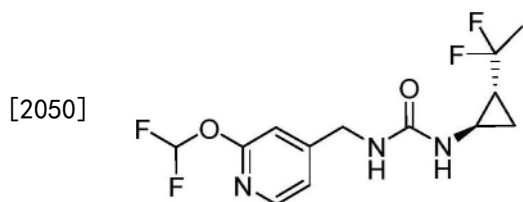
[2045] 实例43:1-[[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[外消旋-(1R,2R)-2-(氧杂环戊烷-2-基)环丙基]脲



[2047] 类似于实例41,使用(2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基)甲胺、外消旋-(1R,2R)-2-(氧杂环戊烷-2-基)环丙烷-1-胺草酸和4-硝基苯基氯甲酸酯来获得标题化合物,其为白色固体(产率28%)。

[2048] MS(m/z):328.1[M+H]⁺。

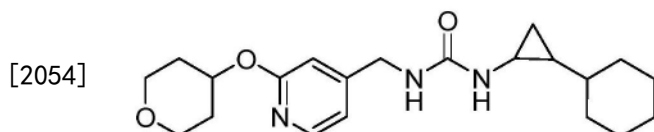
[2049] 实例44:1-[[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[外消旋-(1R,2R)-2-(1,1-二氟乙基)环丙基]脲



[2051] 类似于实例7,使用(2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基)甲胺盐酸盐、外消旋-(1R,2R)-2-(1,1-二氟乙基)环丙烷-1-胺盐酸盐和N,N'-羰基二咪唑来获得标题化合物,其为桃色固体(产率47%)。

[2052] MS(m/z):322.1[M+H]⁺。

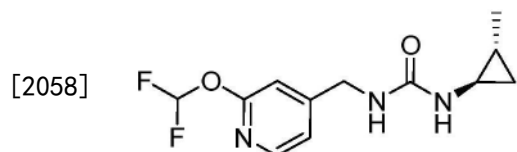
[2053] 实例45:1-(2-环己基环丙基)-3-[[2-(氧杂环己烷-4-基氧基)吡啶-4-基]甲基]脲



[2055] 该化合物可以通过类似于本文所述的那些方法的方法来进行制备。

[2056] MS (m/z) : 374.2 [M+H]⁺。

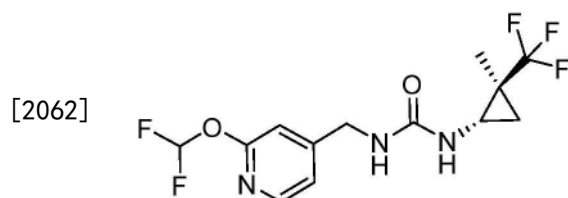
[2057] 实例46: 1-[[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[外消旋-(1R,2R)-2-甲基环丙基]脲



[2059] 类似于实例7,使用(2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基)甲胺盐酸盐、外消旋-(1R,2R)-2-甲基环丙烷-1-胺盐酸盐和N,N'-羰基二咪唑来获得标题化合物,其为桃色固体(产率38%)。

[2060] MS (m/z) : 272.1 [M+H]⁺。

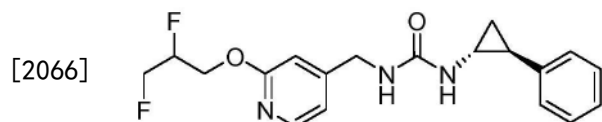
[2061] 实例47: 1-[[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[外消旋-(1R,2R)-2-甲基-2-(三氟甲基)环丙基]脲



[2063] 类似于实例41,使用(2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基)甲胺、外消旋-(1R,2R)-2-甲基-2-三氟甲基环丙烷-1-胺盐酸盐和4-硝基苯基氯甲酸酯来获得标题化合物,其为灰白色固体(产率49%)。

[2064] MS (m/z) : 340.1 [M+H]⁺。

[2065] 实例48: 1-[[2-(2,3-二氟丙氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲



[2067] a) 2-(2,3-二氟丙氧基)吡啶-4-基)甲胺

[2068] 将叔丁基-(2-氯吡啶-4-基)甲基氨基甲酸酯(1g, 4.12mmol, 1当量)、tBuBrettPhos Pd G3(70.41mg, 0.08mmol, 0.02当量)和碳酸铯(2.01g, 6.18mmol, 1.5当量)合并干燥的100mL烧瓶中。将其用氮气冲刷,然后添加经脱气的甲苯(15mL),其具有2,3-二氟丙烷-1-醇(0.59g, 6.18mmol, 1.5当量)作为溶液。在80℃下,将所得棕色混合物在N₂下加热。在3h后,允许反应混合物冷却,用CH₂Cl₂稀释,并且通过硅藻土过滤。将滤液在真空中蒸发,以得到粗固体(1.49g),将其通过硅胶快速色谱法(用庚烷-25% EtOAc/庚烷洗脱)来进行纯化,以得到N-[[2-(2,3-二氟丙氧基)吡啶-4-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯,其为黄色油状物(1.05g, 3.46mmol, 84.1%)。然后将产物溶解在乙酸乙酯(15mL)中并且添加HCl(4M在二噁烷中的溶液)(17.2mL(4M), 68.8mmol, 20当量),并且将混合物搅拌过夜。形成白色沉淀。将反应在冰浴中冷却,并且添加一些冷乙醚。滤出沉淀,用更多冷乙醚洗涤并且在真空中干燥,以得到[2-(2,3-二氟丙氧基)吡啶-4-基]甲胺二盐酸盐(825mg, 87.2%),其为白色固体。

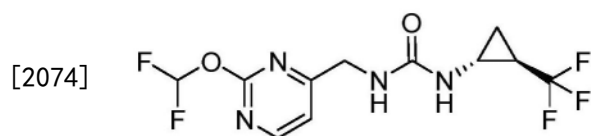
[2069] MS (m/z) : 203 [M+H]⁺。

[2070] b) 1-[[2-(2,3-二氟丙氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲

[2071] 类似于实例41,使用(2-(2,3-二氟丙氧基)吡啶-4-基)甲胺二盐酸盐、(1R,2S)-2-苯基环丙烷-1-胺盐酸盐和4-硝基苯基氯甲酸酯来获得标题化合物,其为白色固体(产率55%)。

[2072] MS (m/z) : 362.1 [M+H]⁺。

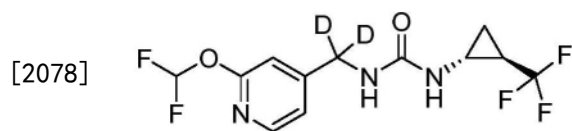
[2073] 实例49: 1-[[2-(二氟甲氧基)嘧啶-4-基]甲基]-3-[(1R,2R)-2-(三氟甲基)环丙基]脲



[2075] 类似于实例1,使用(1R,2R)-2-(三氟甲基)环丙烷-1-胺、[2-(二氟甲氧基)嘧啶-4-基]甲胺和4-硝基苯基氯甲酸酯来获得标题化合物,其为米色固体(产率36%)。

[2076] MS (m/z) : 327.1 [M+H]⁺。

[2077] 实例50: 1-[[二氘代-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[外消旋-(1R,2R)-2-(三氟甲基)环丙基]脲



[2079] a) N-{[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-(²H₂)甲基}氨基甲酸叔丁酯

[2080] 将氯化镍(II)二甲氧基乙烷加合物(49.0mg, 0.22mmol)添加至4-溴-2-(二氟甲氧基)吡啶(1g, 4.46mmol)、Boc-Gly-OH-2,2-d₂(1186.6mg, 6.7mmol)、(4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶)双[3,5-二氟-2-[5-三氟甲基-2-吡啶基-kN)苯基-kC]六氟磷酸铟(III), 99%(50.1mg, 0.04mmol)和4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶(59.9mg, 0.22mmol)在无水DMF(40mL)中的脱气溶液。然后将溶液分开装入两个含有碳酸铯(1.09g, 3.35mmol)的40mL小瓶。在22℃下,将小瓶在蓝色LED(450nm, 54W, 60%强度)下照射2h。然后将反应在水中稀释,并且将产物用EtOAc萃取,并且将有机层合并,用5% LiCl(水溶液)和盐水洗涤,用MgSO₄干燥、过滤并且浓缩。粗品通过硅胶色谱法(用0%至65%乙酸乙酯在庚烷中的溶液洗脱)来进行纯化,以得到产物(280mg, 1.01mmol, 产率22.7%),其为灰白色固体。

[2081] MS (m/z) : 277.2 [M+H]⁺。

[2082] b) (2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基) (²H₂) 甲胺

[2083] 将HCl(4M在二噁烷中的溶液)(2.53mL, 10.13mmol)添加至N-{[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-(²H₂)甲基}氨基甲酸叔丁酯(280mg, 1.01mmol)在乙酸乙酯(10mL)中的溶液,并且在室温下搅拌过夜。添加另一份HCl(4M在二噁烷中的溶液)(2.53mL, 10.13mmol)并且搅拌3h。

[2084] 将HCl用冷乙醚进一步沉淀,并且然后在真空下过滤。然后将该盐用更冷的乙醚洗涤并且使其在真空下干燥20min,以得到呈盐酸盐形式的产物(160mg, 0.75mmol, 产率74.3%),其为白色固体。

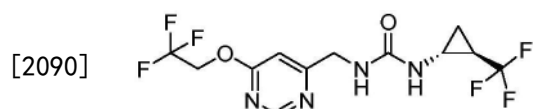
[2085] MS (m/z) : 177.2 [M+H]⁺。

[2086] c) 1-[二氟代-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[外消旋-(1R,2R)-2-(三氟甲基)环丙基]脲

[2087] 类似于实例7,使用外消旋-(1R,2R)-2-(三氟甲基)环丙烷1-胺盐酸盐、(2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基)(²H₂)甲胺盐酸盐和N,N'-羰基二咪唑来获得标题化合物,其为白色固体(产率59.6%)。

[2088] MS(m/z): 328.1[M+H]⁺。

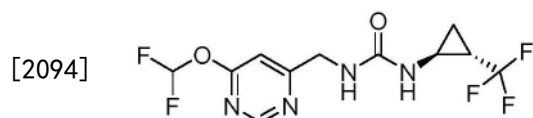
[2089] 实例51: 1-[外消旋-(1R,2R)-2-(三氟甲基)环丙基]-3-[[6-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基]甲基]脲



[2091] 类似于实例1,使用[6-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基]甲胺盐酸盐、外消旋-(1R,2R)-2-(三氟甲基)环丙烷1-胺盐酸盐和4-硝基苯基氯甲酸酯来获得标题化合物,其为白色固体(产率50.6%)。

[2092] MS(m/z): 359.1[M+H]⁺。

[2093] 实例52: 1-[[6-(二氟甲氧基)嘧啶-4-基]甲基]-3-[(1S,2S)-2-(三氟甲基)环丙基]脲



[2095] a) 4-(二氟甲氧基)-6-甲基嘧啶

[2096] 将6-甲基-3,4-二氢嘧啶-4-酮(1g, 9.08mmol)和氯(二氟)乙酸钠(1.66g, 10.9mmol)在乙腈(50mL)中的溶液在N₂下吹扫,并且然后在90℃下加热32h。将反应冷却至室温然后通过硅藻土过滤,并且用戊烷洗涤,将滤液浓缩并且将粗品通过硅胶色谱法(用0%至100%二氯甲烷在戊烷中的溶液洗脱)来进行纯化,以得到产物(152.5mg, 0.95mmol, 产率10.5%),其为奶油色固体。

[2097] MS(m/z): 161[M+H]⁺。

[2098] B) 4-(溴甲基)-6-(二氟甲氧基)嘧啶

[2099] 向4-(二氟甲氧基)-6-甲基嘧啶(312mg, 1.95mmol)在四氯化碳(15mL)中的溶液添加N-溴代琥珀酰亚胺(346.8mg, 1.95mmol)和过氧化苯甲酰(0.02mL, 1.16g/mL, 0.1mmol)。将氮气进一步通入反应,然后在80℃下加热回流16h。此后允许反应冷却至室温。将反应用二氯甲烷稀释,并且将粗品吸附至溶质以用于通过硅胶色谱法(用0%至20%乙酸乙酯在庚烷中的溶液洗脱)来进行纯化,以得到产物(44.34mg, 0.19mmol, 产率9.5%),其为米黄色固体。

[2100] c) (6-(二氟甲氧基)嘧啶-4-基)甲胺

[2101] 将4-(溴甲基)-6-(二氟甲氧基)嘧啶(44mg, 0.18mmol)溶解在30mL微波小瓶中的氨(0.15mL, 1.02g/mL, 7M, 9.2mmol)中。将其在80℃下微波处理10min。在减压下移除过量的氨,然后与EtOAc(3x 5mL)共蒸发,以得到粗产物,其为奶油色固体(35.86mg, 0.18mmol, 产率99%)。

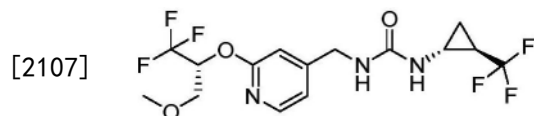
[2102] MS(m/z): 176 [M+H]⁺。

[2103] d) 1-[[6-(二氟甲氧基)嘧啶-4-基]甲基]-3-[(1S,2S)-2-(三氟甲基)环丙基]脲

[2104] 类似于实例7,使用(1S,2S)-2-(三氟甲基)环丙烷-1-胺盐酸盐、(6-(二氟甲氧基)嘧啶-4-基)甲胺和N,N'-羰基二咪唑来获得标题化合物,其为米色固体(产率40.7%)。

[2105] MS(m/z): 327.1 [M+H]⁺。

[2106] 实例53: 1-[[2-[(2R)-1,1,1-三氟-3-甲氧基丙烷-2-基]氧基吡啶-4-基]甲基]-3-[外消旋-(1R,2R)-2-(三氟甲基)环丙基]脲



[2108] a) 2-[(1,1,1-三氟-3-甲氧基丙烷-2-基)氧基]吡啶-4-甲腈

[2109] 在N₂下,向1,1,1-三氟-3-甲氧基丙烷-2-醇(623.98mg,4.33mmol)在DMF(15mL)中的冰冷溶液一次性添加氢化钠(164.54mg(60%),4.11mmol)在一份中。允许将反应搅拌5min,然后缓慢添加2-氯异烟腈(300mg,2.17mmol)在DMF(5mL)中的溶液。5min后,允许将反应温热至室温,并且将反应搅拌2小时。将混合物在EtOAc(40mL)与NH₄Cl溶液(30mL)之间分配,将有机层用盐水(3x 30mL)洗涤。将有机层干燥(MgSO₄)并且在真空中浓缩,以得到粗固体,将其通过硅胶色谱法(用庚烷-20% EtOAc/庚烷洗脱)来进行纯化,以得到期望的产物,其为无色液体

[2110] (385mg,1.56mmol,产率72.2%)。

[2111] MS(m/z): 247 [M+H]⁺。

[2112] b) {2-[(1,1,1-三氟-3-甲氧基丙烷-2-基)氧基]吡啶-4-基}甲胺

[2113] 在0℃下,将氯化钴(II)(443.0mg,3.41mmol)在N₂下添加至2-[(1,1,1-三氟-3-甲氧基丙烷-2-基)氧基]吡啶-4-甲腈(420mg,1.71mmol)在甲醇(12mL)和THF(12mL)中的溶液。将反应搅拌1min,然后在10min内分批添加硼氢化钠(645.4mg,17.06mmol),然后允许其缓慢温热至室温并且使其搅拌过夜。添加EtOAc并且通过硅藻土塞过滤。将滤液用水洗涤(用若干mL NH₃(水溶液)碱化),并且将水层用其他EtOAc(50mL)萃取。将合并的有机层干燥(MgSO₄)并且在减压中浓缩,以得到粗产物

[2114] (420mg,1.68mmol,产率98.4%),其为淡棕色液体,其不经进一步纯化即继续使用。

[2115] MS(m/z): 251 [M+H]⁺。

[2116] c) 1-[[2-[(2R)-1,1,1-三氟-3-甲氧基丙烷-2-基]氧基吡啶-4-基]甲基]-3-[外消旋-(1R,2R)-2-(三氟甲基)环丙基]脲

[2117] 类似于实例1,使用{2-[(1,1,1-三氟-3-甲氧基丙烷-2-基)氧基]吡啶-4-基}甲胺、外消旋-(1R,2R)-2-(三氟甲基)环丙烷1-胺盐酸盐和4-硝基苯基氯甲酸酯来获得1-({2-[(1,1,1-三氟-3-甲氧基丙烷-2-基)氧基]吡啶-4-基}甲基)-3-[(1R,2R)-2-(三氟甲基)环丙基]脲,其为白色固体(产率50.6%)。通过手性HPLC(Cellulose-4柱,用水:乙腈65:35洗脱)来进行纯化,以得到标题产物(产率22.3%,100%de),其为无色胶状物。

[2118] MS(m/z): 402.1 [M+H]⁺。

[2119] 参考文献:

[2120] (1) Monofluoromethyl-Substituted Sulfonium Ylides: Electrophilic Monofluoromethylating Reagents with Broad Substrate Scopes. Liu, Y.; Lu, L.; Shen, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 9930-9934. [DOI:10.1002/anie.201704175].

[2121] 生物实验

[2122] Kv7增强剂的效力使用SyncroPatch 384 (Nanion) 高通量电生理学平台来进行确定。

[2123] 实例54细胞培养

[2124] 在组成型CMV启动子下稳定表达人Kv7.2、Kv7.4或Kv7.5/7.3的CHO细胞使用于这些研究。在37℃下、5% CO₂中,将细胞维持在补充有10% FBS (Sigma)、0.3x NEAA (非必需G氨基酸) 和400ug/ml G418的F12 Hams+1mM L谷氨酰胺 (Hyclone) 中。在电生理记录之前,将细胞在T-225烧瓶 (Nunc) 中培养2天至3天,以达到85%至95%汇合率 (confluence)。

[2125] 实例55溶液

[2126] 溶液具有以下组成:

[2127] Earle平衡盐溶液 (以mM为单位): 135NaCl、5.4KCl、5葡萄糖、2CaCl₂、1MgCl₂、5HEPES, pH 7.4。密封增强剂溶液 (以mM为单位): 90NaCl、3KCl、35CaCl₂、10MgCl₂、10HEPES, pH 7.4。细胞外记录溶液 (以mM为单位): 71NaCl、70NMDG、13KCl、5葡萄糖、2CaCl₂、1MgCl₂、10HEPES, pH 7.4。细胞内记录溶液 (以mM为单位): 130KF、20KCl、4EGTA、10HEPES、2EDTA、0.01七叶皂苷 (Escin), pH 7.2。

[2128] 实例56细胞制备

[2129] 在达到适当的汇合率后,收获细胞以用于电生理记录。首先在DPBS

[2130] (Hyclone, 目录号SH30028.03) 中洗涤细胞,然后在28℃下添加2ml的Accutase (MP Biomedicals#1000449),直至约90%的细胞发生悬浮。然后将F12 HAM的培养基+1mM L-谷氨酰胺 (Hyclone, SH30026.02) 添加至烧瓶,以稀释细胞消化液 (accutase)。然后研磨细胞直至获得单细胞悬浮液,执行细胞计数,并且将细胞以1,000rpm离心2min。然后抽吸培养基,并且将细胞重悬于Earle平衡盐溶液至浓度为0.75X 10⁶个细胞/ml,并且允许在10℃下恢复25min。

[2131] 实例57SyncroPatch记录

[2132] 在每次测定开始时,20μl细胞悬浮液通过板载移液器来分配至多孔384孔SyncroPatch芯片的每个孔中。开始细胞密封,并且添加密封增强剂溶液以促进密封形成。密封完成后,将细胞用细胞外记录溶液洗涤3次,并且开始测定电压方案。人Kv7.2、Kv7.4或Kv7.5/7.3通道使用电压方案来进行评估,其中细胞在-60mV的保持电位下进行电压钳位。用一系列三个电压阶跃来连续活化钾电流,达到-30mV持续3秒、40mV持续1秒和-90mV持续4秒,其中连续电压扫描之间间隔12秒。钾电流从-90mV复极化步骤进行测量。在添加5.6μM吡啶硫酮锌 (对于Kv7.4,为1μM) 之前评估基线电流,持续3.5分钟。在存在吡啶硫酮锌的情况下,在五分钟内获得Kv7.2、Kv7.4或Kv7.5/7.3电流,以允许通道在添加测试剂之前达到稳态活性。在添加30μM ML-213 (3分钟) 之前监测通道活性三分钟,以实现最大活化。将具有10μM XE-991的150mM TEA施加2分钟,以测量Kv7.2、Kv7.4或Kv7.5/7.3通道最大抑制期间的漏电流。

[2133] 实例58数据分析

[2134] 数据使用PatchControl软件(Nanion)在SyncroPatch平台上进行收集,并且使用DataControl软件(Nanion)来进行处理和分析。如下根据钾电流来计算活化百分比:紧接在添加测试剂之前,在吡啶硫酮锌的存在下进行5次扫描的平均电流被视为“对照”数据。同样,紧接在添加30μMML-213之前,在测试剂的存在下进行5次扫描的平均钾电流被确定为“药物”数据。紧接在添加150mM TEA+10μM XE-991之前进行5次扫描的平均钾电流被确定为“最大活化”数据,而紧接在添加TEA之后进行5次扫描的平均电流被确定为“最大抑制”数据。用Pipeline Pilot(Accelrys)将密封芯片的384个孔中的每个孔的活化百分比计算为 $((\text{“药物”} - \text{“最大抑制”}) / (\text{“最大活化”} - \text{“最大抑制”})) * 100$ 。将活化百分比绘制为浓度的函数,并且浓度-响应曲线用逻辑斯谛方程 $\{Y \text{ is Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogEC}_{50} - X) * \text{HillSlope}))}\}$ 进行拟合,以用于确定 EC_{50} (IDBS ABASE)。在表1中提供了人Kv7.2的 EC_{50} 值。

[2135] 实例59微粒体清除率

[2136] 混合性别人肝微粒体购自BioIVT,其浓度为20mg蛋白质/mL,并且储存在-80℃下。孵育在V形底350μL聚丙烯96孔板中进行。将化合物在磷酸盐缓冲液中稀释(最终浓度0.5μM化合物,0.5% DMSO),并且与经稀释的肝微粒体($\text{fc } 0.25\text{mg/mL}$)混合。将该混合物等分至测定板上(每种化合物六孔)并且在37℃下预温热十分钟。向每个孔添加NADPH($\text{fc } 0.5\text{mM}$,最终孵育体积100μL)从而开始时间进程。在0.5分钟、3分钟、5分钟、10分钟、20分钟和30分钟处,通过添加含有内标(IS;0.125μg/mL黄豆苷元)的150μL乙腈来停止反应,并且将停止的样品移至干净的聚丙烯板。测定结束时,将板冷藏一小时,并且然后在4℃下以3000rpm离心10分钟。将上清液的样品移至新的板并且用50:50乙腈:水稀释10倍,然后热封。通过液相色谱结合串联质谱法(LC-MS/MS)来进行分析物水平和IS水平的分析。生成了分析物和IS峰面积的比率,以用于结果计算(IS比率)。在每个实验中均包括右美沙芬和维拉帕米作为用于高清除率化合物的对照。IS比率数据被转换成自然对数值,将其相对于时间进行绘制并且应用了线性回归拟合。将直线的斜率返回,并且通过乘以-1来转换成消除常数(k_{el})。消除常数用于计算体外 CL_{int} :体外 CL_{int}

[2137] ($\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$ 蛋白质)为 $k_{el} * (1000/\text{蛋白质浓度,单位为mg/mL})$ 。

[2138] 实例60

[2139] 式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐可以以本身已知的方式用作产生以下组成的片剂的活性成分:

[2140] 每个片剂

活性成分	200 mg
微晶纤维素	155 mg
玉米淀粉	25 mg
[2141] 滑石	25 mg
羟丙基甲基纤维素	20 mg
	425 mg

[2142] 实例61

[2143] 式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐可以以本身已知的方式用作产生以下组成的胶囊的活性成分:

[2144] 每个胶囊

活性成分	100.0 mg
玉米淀粉	20.0 mg
乳糖	95.0 mg
[2145] 滑石	4.5 mg
硬脂酸镁	<u>0.5 mg</u>
	220.0 mg

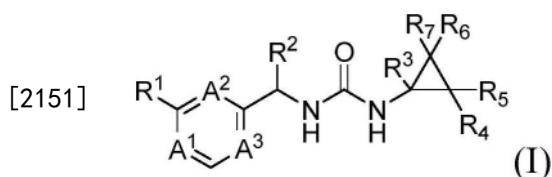
[2146] 为了清楚和理解的目的,已经通过说明和示例的方式详细地描述了前述发明。对于本领域的技术人员显而易见的是,可以在所附权利要求书的范围内进行改变和修改。因此,应当理解,上述说明书旨在是说明性的而非限制性的。因此,本发明的范围不应参考上述说明书来确定,而应参考所附的权利要求书及其所享有的等同形式的全部范围来确定。

[2147] 本申请中引用的所有专利、专利申请和出版物通过引用而以其整体并入本文以用于全部目的,引用程度如同每一个体专利、专利申请或出版物被如此独立地表示。

[2148] 具体实施例和组合

[2149] 以下经编号的条款代表形成本发明的一部分的具体实施例和特征的组合。

[2150] 1.一种式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐:



[2152] 其中

[2153] A^1 为N或CH;

[2154] A^2 为N或CH;

[2155] A^3 为N或CH;条件是 A^1 、 A^2 或 A^3 中的至少一者为N;

[2156] R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3元至6元环烷基 C_{0-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基和苯氧基,其中杂芳基、杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基氧基或苯氧基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

[2157] R^2 为H或 C_{1-6} 烷基;

[2158] R^3 为H或 C_{1-6} 烷基;

[2159] R^4 为H或卤素;

[2160] R^5 为H或卤素;

[2161] R^6 选自苯基、饱和单环3元至6元环烷基、 C_{1-6} 烷基、4元至6元杂环烷基和卤代 C_{1-6} 烷基,其中苯基、环烷基或杂环烷基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;并且

- [2162] R^7 选自H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和卤素。
- [2163] 2. 根据条款1所述的化合物, 其中 (i) 仅 A^1 为N; (ii) 仅 A^2 为N; (iii) 仅 A^3 为N; 或 (iii) A^1 和 A^2 两者均为N。
- [2164] 3. 根据条款2所述的化合物, 其中仅 A^1 为N。
- [2165] 4. 根据条款1至3中任一项所述的化合物, 其中 R^1 选自氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、5元杂芳基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、4元至6元杂环烷基、4元至6元环烷基 C_{0-6} 氧基和4元至6元杂环烷基 C_{0-6} 烷氧基。
- [2166] 5. 根据条款1至4中任一项所述的化合物, 其中 R^1 为选自吡唑基、咪唑基、噁唑基和噻唑基的未经取代的5元杂芳基。
- [2167] 6. 根据条款4所述的化合物, 其中 R^1 为: (i) 选自 CHF_2O- 、 CFH_2O- 、 CF_3O- 、 CHF_2CH_2O- 、 FCH_2CFHCH_2O- 和 CF_3CH_2O- 的卤代 C_{1-6} 烷氧基, 或 (ii) 选自 CF_3- 、 CHF_2- 、 CH_3CF_2- 和 CFH_2- 的卤代 C_{1-6} 烷基。
- [2168] 7. 根据条款6所述的化合物, 其中 R^1 为 CHF_2O- 。
- [2169] 8. 根据条款1至7中任一项所述的化合物, 其中 R^2 为H。
- [2170] 9. 根据条款1至8中任一项所述的化合物, 其中 R^3 为H。
- [2171] 10. 根据条款1至9中任一项所述的化合物, 其中 R^4 和 R^5 中的两者均为H。
- [2172] 11. 根据条款1至9中任一项所述的化合物, 其中 (i) R^4 和 R^5 中的一者为H, 而另一者为卤素; 或 (ii) R^4 和 R^5 中的两者均为卤素。
- [2173] 12. 根据条款11所述的化合物, 其中 R^4 和 R^5 中的两者均为卤素。
- [2174] 13. 根据条款11或12所述的化合物, 其中每个卤素均为F-。
- [2175] 14. 根据条款1至13中任一项所述的化合物, 其中 R^6 选自卤代 C_{1-6} 烷基、苯基和 C_{3-6} 饱和单环环烷基, 所述苯基和 C_{3-6} 饱和单环环烷基任选地经一个、两个或三个独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代。
- [2176] 15. 根据条款14所述的化合物, 其中 R^6 为卤代 C_{1-6} 烷基, 其选自 $(CH_3)_2FC-$ 、 CF_3CH_2- 、 CH_3CF_2- 、 CF_3- 、 CH_2F- 和 CHF_2- 。
- [2177] 16. 根据条款15所述的化合物, 其中 R^6 为 CF_3- 。
- [2178] 17. 根据条款14所述的化合物, 其中 R^6 为未经取代的苯基或未经取代的 C_{3-6} 饱和单环环烷基。
- [2179] 18. 根据条款17所述的化合物, 其中 R^6 为未经取代的苯基。
- [2180] 19. 根据条款17所述的化合物, 其中 R^6 为未经取代的环己烷基。
- [2181] 20. 根据条款1至19中任一项所述的化合物, 其中 R^7 为H。
- [2182] 21. 根据条款1所述的化合物, 其中 A^1 为N, A^2 为CH, A^3 为CH, R^1 为卤代 C_{1-6} 烷氧基, R^2 为H, R^3 为H, R^4 和 R^5 两者均为H, R^6 选自卤代 C_{1-6} 烷基、未经取代的苯基和未经取代的 C_{3-6} 饱和单环环烷基, 并且 R^7 为H。
- [2183] 22. 根据条款21所述的化合物, 其中 A^1 为N, A^2 为CH, A^3 为CH, R^1 为卤代 C_{1-6} 烷氧基, R^2 为H, R^3 为H, R^4 和 R^5 两者均为H, R^6 为卤代 C_{1-6} 烷基, 并且 R^7 为H。
- [2184] 23. 根据条款1所述的化合物, 其选自由以下项组成的组:

实例	名称	结构
1	1-[(4-氰基吡啶-2-基)甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲	
2	1-[外消旋-(1R,2S)-2-环己基环丙基]-3-[(2-吡唑-1-基吡啶-4-基)甲基]脲	
3	1-[(6-氯吡啶-2-基)甲基]-3-[外消旋-(1R,2S)-2-环己基环丙基]脲	
4	1-(2-丙烷-2-基嘧啶-4-基)甲基]-3-[外消旋-(1R,2S)-2-环己基环丙基]脲	
5	1-[(2-甲氧基吡啶-4-基)甲基]-3-[外消旋-(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲	
6	1-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]-3-[(2-丙烷-2-基氧基吡啶-4-基)甲基]脲	
7	1-[[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲	
8	1-(2-氰基吡啶-4-基)甲基]-3-[外消旋-(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲	
9	1-(2-甲氧基吡啶-4-基)甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲	

[2185]

[2186]

10	1-[(2-氰基吡啶-4-基)甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲	
11	1-(2-环己基环丙基)-3-[(2-咪唑-1-基吡啶-4-基)甲基]脲	
12	1-[(2-吡唑-1-基吡啶-4-基)甲基]-3-[外消旋-(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲	
13	1-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]-3-[(2-吡唑-1-基吡啶-4-基)甲基]脲	
14	1-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]-3-[[2-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-4-基]甲基]脲	
15	1-[(1S,2R)-2-环己基环丙基]-3-[(2-咪唑-1-基吡啶-4-基)甲基]脲	
16	1-[[2-(氧杂环丁烷-3-基氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲	
17	1-[(2-氯吡啶-4-基)甲基]-3-[外消旋-(1R,2S)-2-环己基环丙基]脲	
18	1-[(6-氰基吡啶-2-基)甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲	
19	1-[(2-氯吡啶-4-基)甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲	
20	1-[[2-(氧杂环己烷-4-基氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲	
21	1-[[2-(二氟甲基)吡啶-4-基]甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲	
22	1-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]-3-[[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基]脲	

[2187]

23	1-[[2-(1,3-噁唑-5-基)吡啶-4-基]甲基]-3-[外消旋-(1R,2S)-2-环己基环丙基]脲	
24	1-[外消旋-(1R,2S)-2-环己基环丙基]-3-[[2-[4-(三氟甲基)咪唑-1-基]吡啶-4-基]甲基]脲	
25	1-[(2-环丁基氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲	
26	1-[[2-(1,1-二氟乙基)吡啶-4-基]甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲	
27	1-[(2-咪唑-1-基)吡啶-4-基]甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲	
28	1-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]-3-[[2-(三氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]脲	
29	1-[(1S)-1-(2-甲氧基吡啶-4-基)乙基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲	
30	1-[(S)-1-(2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基)乙基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲	
31	1-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]-3-[[2-[4-(三氟甲基)咪唑-1-基]吡啶-4-基]甲基]脲	
32	1-[[2-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-4-基]甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲	
33	1-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]-3-[(1S)-1-[2-[4-(三氟甲基)咪唑-1-基]吡啶-4-基]乙基]脲	
34	1-[(2-苯氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲	

[2188]

35	1-[[2-(2,2-二氟乙氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲	
36	1-[[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[外消旋-(1R,2S)-1-甲基-2-苯基环丙基]脲	
37	1-[[2-(氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲	
38	1-((R)-1-(2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基)乙基)-3-((1R,2S)-2-苯基环丙基)脲	
39	1-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]-3-[[2-[3-(三氟甲基)吡唑-1-基]吡啶-4-基]甲基]脲	
40	1-[外消旋-(1R,2S)-2-环己基环丙基]-3-[[2-(1,2-噻唑-4-基)吡啶-4-基]甲基]脲	
41	1-[[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[(1R,2R)-2-(三氟甲基)环丙基]脲	
42	1-[[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[外消旋-(1R,3R)-2,2-二氟-3-甲基环丙基]脲	
43	1-[[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[外消旋-(1R,2R)-2-(氧杂环戊烷-2-基)环丙基]脲	
44	1-[[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[外消旋-(1R,2R)-2-(1,1-二氟乙基)环丙基]脲	
45	1-(2-环己基环丙基)-3-[[2-(氧杂环己烷-4-基氧基)吡啶-4-基]甲基]脲	

[2189]	46	1-[[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[外消旋-(1R,2R)-2-甲基环丙基]脲	
	47	1-[[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[外消旋-(1R,2R)-2-甲基-2-(三氟甲基)环丙基]脲	
	48	1-[[2-(2,3-二氟丙氧基)吡啶-4-基]甲基]-3-[(1R,2S)-2-苯基环丙基]脲	
	49	1-[[2-(二氟甲氧基)嘧啶-4-基]甲基]-3-[(1R,2R)-2-(三氟甲基)环丙基]脲	

[2190] 24. 根据条款1至23中任一项所述的式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其中此类式(I)化合物表现出在以下范围内的Kv7.2 EC50值和/或Kv7.3_7.5/Kv7.2 选择性比率:
(i) EC50<3μM, 选择性 >10x, 或 (ii) EC50<1μM, 选择性>30x。

[2191] 25. 一种药物组合物,其包含根据条款1至24中任一项所述的式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐,其使用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷。

[2192] 26. 根据条款1至24中任一项所述的式(I)化合物或其溶剂化物或药用盐;或根据条款25所述的药物组合物;其使用于治疗性和/或预防性治疗有此需要的受试者的与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷,其中该障碍、疾病或缺陷选自行为障碍、情绪障碍、神经发育障碍、智力缺陷、癫痫、神经退行性疾病、疼痛、偏头痛和耳鸣。

[2193] 27. 根据条款26所述使用的化合物或药物组合物,其中障碍、疾病或缺陷为行为障碍,该行为障碍为注意力缺陷多动障碍(ADHD)。

[2194] 28. 根据条款26所述使用的化合物或药物组合物,其中障碍、疾病或缺陷为情绪障碍,该情绪障碍为抑郁。

[2195] 29. 根据条款26所述使用的化合物或药物组合物,其中障碍、疾病或缺陷为选自自闭症谱系障碍(ASD)和综合征性发育障碍的神经发育障碍。

[2196] 30. 根据条款26所述使用的化合物或药物组合物,其中障碍、疾病或缺陷为选自Dup15q综合征(Dup15q)、脆性X综合征(FXS)和安吉尔曼综合征的综合征性发育障碍。

[2197] 31. 根据条款26所述使用的化合物或药物组合物,其中障碍、疾病或缺陷为选自广义小儿癫痫、韦斯特综合征、大田原综合征和癫痫性脑病的癫痫。

[2198] 32. 根据条款26所述使用的化合物或药物组合物,其中障碍、疾病或缺陷为选自阿尔茨海默病和运动神经元疾病的神经退行性疾病。

[2199] 33. 根据条款26至32中任一项所述使用的化合物或药物组合物,其用于全身或局部施用,诸如口腔、鼻腔、肠胃外(如通过静脉内(推注和输注两者)、肌肉或皮下注射)、透皮、阴道、口腔、直肠或外用施用模式、脑池内、腹膜内、作为口腔或鼻腔喷雾剂或者作为用于吸入的液体气雾剂或干粉。

[2200] 34. 根据条款1至24中任一项所述的化合物或根据条款25所述的药物组合物,其使用于疗法中。

[2201] 35. 根据条款1至24中任一项所述的化合物、或根据条款25所述的药物组合物、或根据条款26至32中任一项所述使用的药物组合物,其用于制造药物,该药物使用于治疗性和/或预防性治疗与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷。

[2202] 36. 一种用于治疗性和/或预防性治疗与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的方法,该方法包括施用治疗有效量的根据条款1至24中任一项所述的化合物或根据条款25所述的药物组合物、或根据条款26至32中任一项所述使用的药物组合物。

[2203] 37. 一种使用于治疗性和/或预防性治疗与Kv7.2相关的障碍、疾病或缺陷的试剂盒,该试剂盒包括:

[2204] a) 根据条款1至24中任一项所述的化合物、或根据条款25所述的药物组合物、或根据条款26至32中任一项所述使用的药物组合物;以及

[2205] b) 使用说明书。

[2206] 38. 如前所述的本发明。