(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118829626 A
(43)申请公布日 2024.10.22

(21)申请号 202380020956.5
(22)申请日 2023.02.09
(30)优先权数据
63/310,219 2022.02.15 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.08.08
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/012660 2023.02.09
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/158584 EN 2023.08.24
(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
大卫·莫雷 阿尼尔·奈尔
阿莱娜·萨法罗娃
马丁·斯莫西纳
克里斯托弗·约翰·格雷厄姆
卢克·詹姆斯·汤普森
马克·查普曼
(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 程金山
(51)Int.Cl.
C07C 275/26(2006.01)
C07D 317/62(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)

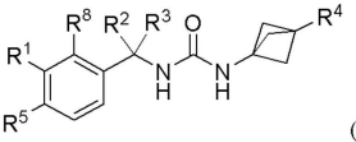
权利要求书10页 说明书82页

(54)发明名称

新颖双环戊烷衍生物

(57)摘要

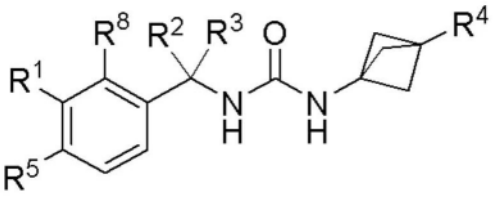
本发明提供了具有通式(I)的新颖双环戊烷基化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1、R^2、R^3、R^4和R^5如本文所定义;包含所述化合物的组合物;制造所述化合物的方法以及使用所述化合物的方法。



(I)

CN 118829626 A

1.一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐：



(I)

其中

R^1选自卤素、氰基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}炔基、氰基C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、SF_5、卤代C_{2-6}烯基、卤代C_{1-6}烷基-硫醇和4元至6元杂环烷基，所述杂环烷基任选地经独立地选自卤素和卤代C_{1-6}烷基中的一个或两个取代基取代；

R^2选自H、D、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基；

R^3选自H、D、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基；或者

R^2和R^3与它们所连接的一个碳原子一起形成饱和单环3元至6元环烷基，所述环烷基任选地经独立地选自卤素和卤代C_{1-6}烷基的一个、两个、三个或四个取代基取代；

R^4选自H、卤素、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}烷基；

R^5选自H、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基；

或者R^1和R^5与它们所连接的两个C原子一起形成4元至6元杂环烷基环系统，所述杂环烷基任选地经独立地选自卤素和卤代C_{1-6}烷基的一个或两个取代基取代；并且

R^8选自H、卤素、卤代C_{1-6}烷基和卤代C_{1-6}烷氧基。

2.根据权利要求1所述的化合物，其中R^1选自卤素、卤代C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、氰基和氰基C_{1-6}烷氧基。

3.根据权利要求2所述的化合物，其中R^1选自卤代C_{1-6}烷氧基、氰基和氰基C_{1-6}烷氧基。

4.根据权利要求2或3所述的化合物，其中R^1为选自F-、Cl-和Br-的卤素。

5.根据权利要求4所述的化合物，其中R^1为F-。

6.根据权利要求2或3所述的化合物，其中R^1为选自CHF_2O-、CFH_2O-、CF_3O-、CHF_2CH_2O-、FCH_2CFHCH_2O-和CF_3CH_2O-中的卤代C_{1-6}烷氧基。

7.根据权利要求6所述的化合物，其中R^1为CHF_2O-或CF_3O-。

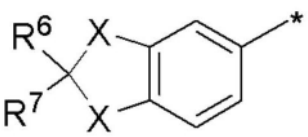
8.根据权利要求2或3所述的化合物，其中R^1为选自CF_3-、CHF_2-、CH_3CF_2-和CFH_2-的卤代C_{1-6}烷基。

9.根据权利要求2或3所述的化合物，其中R^1为氰基。

10.根据权利要求2或3所述的化合物，其中R^1为选自NC-CH_2O-、NC-CH_2CH_2O-和NC-$CH_2CH_2CH_2O$-中的氰基C $_{1-6}$烷氧基。

11.根据权利要求10所述的化合物，其中R^1为NC-CH_2O-。

12.根据权利要求1所述的化合物，其中由R^1和R^5形成的所述环系统具有以下结构：



其中

X为O或S；

R^6选自H、卤素、卤代C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基;并且

R^7选自H、卤素、卤代C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基。

13.根据权利要求12所述的化合物,其中两个X均为O,并且R^6和R^7两者均为选自F-、Cl-和Br-的卤素。

14.根据权利要求13所述的化合物,其中R^6和R^7为F-。

15.根据权利要求1至14中任一项所述的化合物,其中(I)R^2和R^3中的两者均为H或D,或者(ii)R^2和R^3中的一者为H并且另一者为D。

16.根据权利要求15所述的化合物,其中R^2和R^3两者均为H。

17.根据权利要求15所述的化合物,其中R^2和R^3两者均为D。

18.根据权利要求1至14中任一项所述的化合物,其中R^2为羟基C_{1-6}烷基并且R^3为H。

19.根据权利要求18所述的化合物,其中所述羟基C_{1-6}烷基为HOCH2-。

20.根据权利要求1至19中任一项所述的化合物,其中R^4选自卤素、卤代C_{1-6}烷基和卤代C_{1-6}烷氧基。

21.根据权利要求1至20中任一项所述的化合物,其中R^5为H。

22.根据权利要求21所述的化合物,其中R^4为(i)选自CHF_2O-、CFH_2O-、CF_3O-、CHF_2CH_2O-、FCH_2CFHCH_2O-和CF_3CH_2O-中的卤代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,并且R^5为H。

23.根据权利要求22所述的化合物,其中R^4为CHF_2O-或CF_3-。

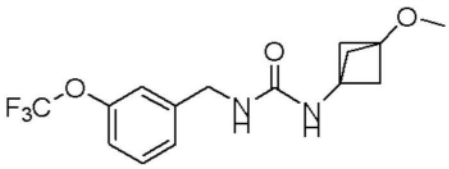
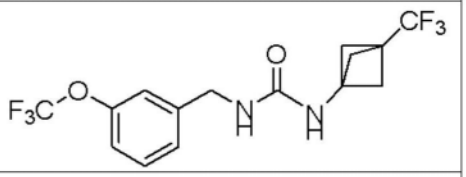
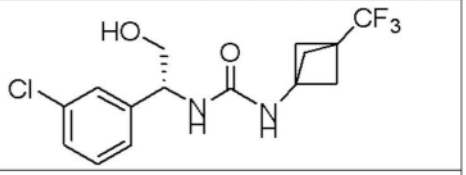
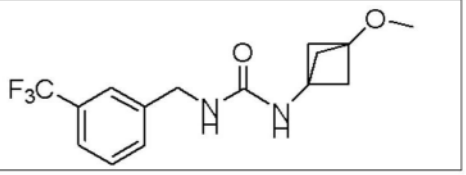
24.根据权利要求1至21中任一项所述的化合物,其中R^8为H或卤素。

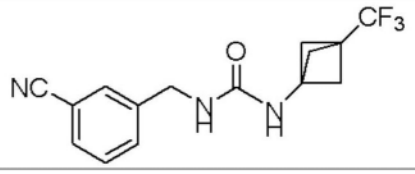
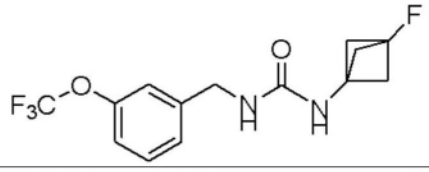
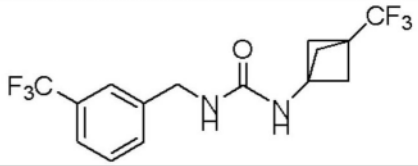
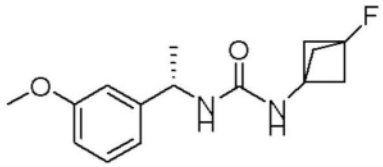
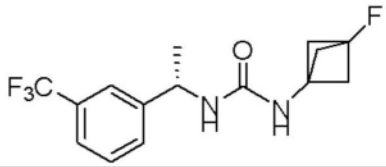
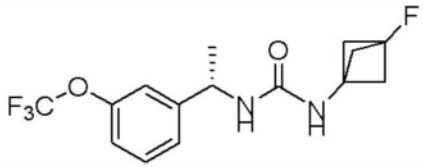
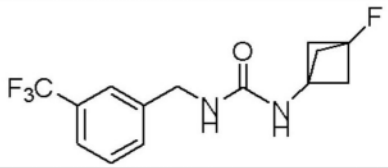
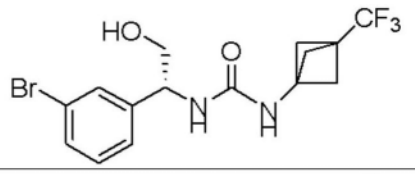
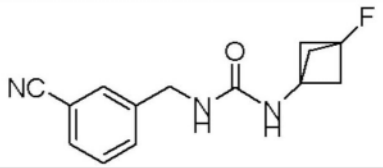
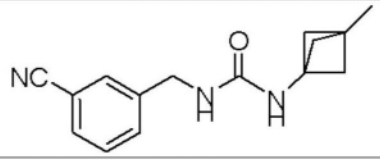
25.根据权利要求24所述的化合物,其中R^8为H。

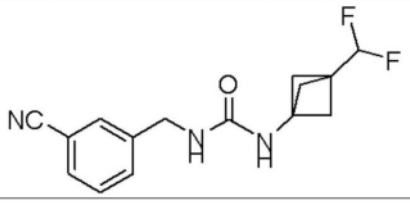
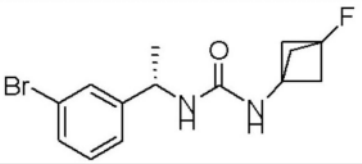
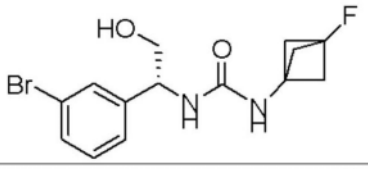
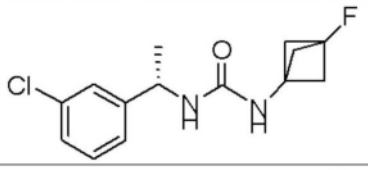
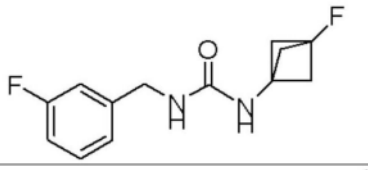
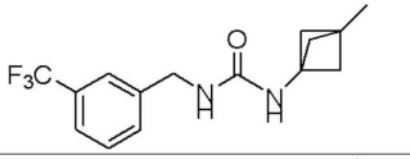
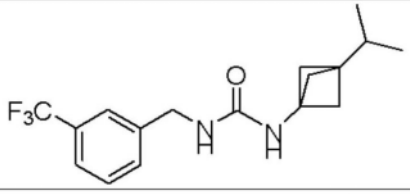
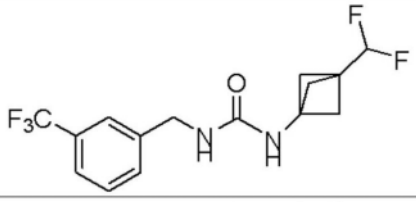
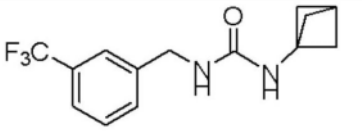
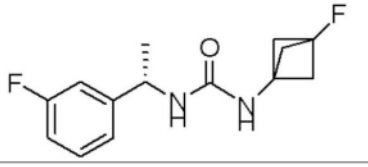
26.根据权利要求1至25中任一项所述的化合物,其中R^1选自卤素、卤代C_{1-6}烷氧基、氰基和氰基C_{1-6}烷基,R^2和R^3中的两者均为H,R^4为卤素或卤代C_{1-6}烷基,R^5为H,并且R^8为H。

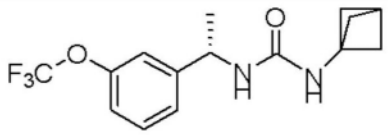
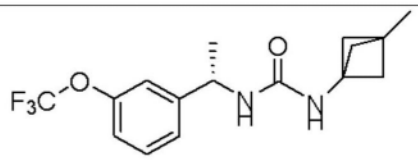
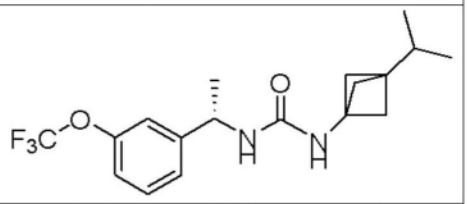
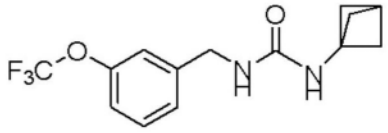
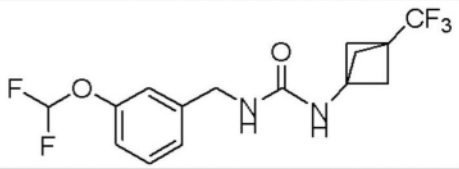
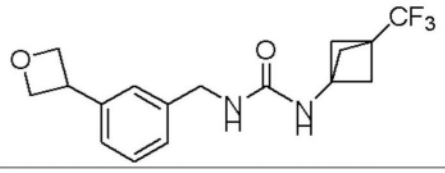
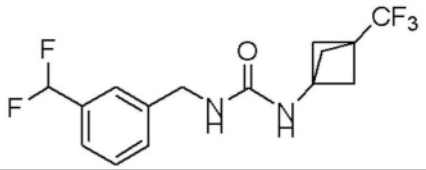
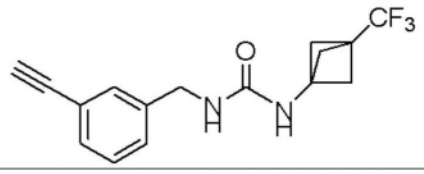
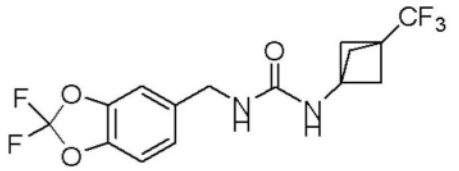
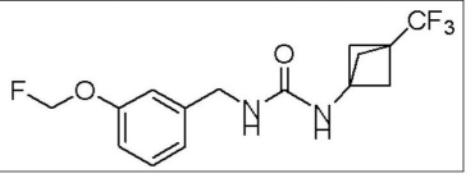
27.根据权利要求26所述的化合物,其中R^1为F-或CF_3O-,R^2和R^3中的两者均为H,R^4为F-或CF_3-,R^5为H,并且R^8为H。

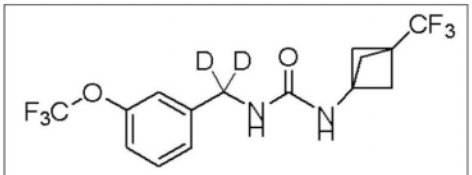
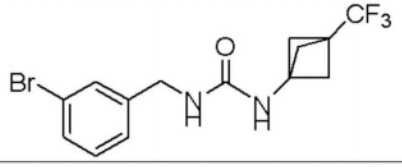
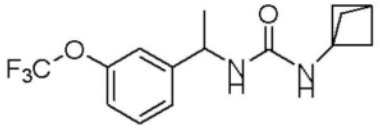
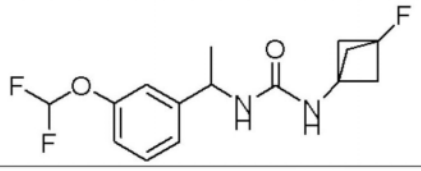
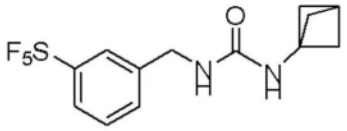
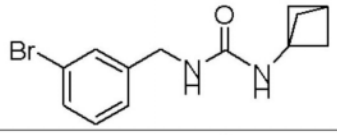
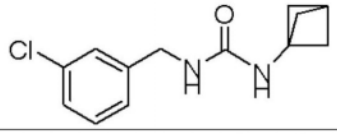
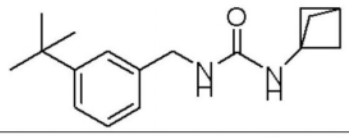
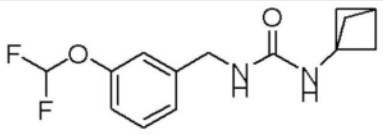
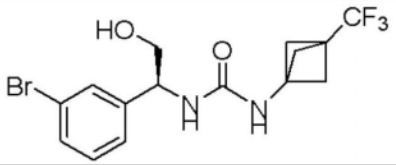
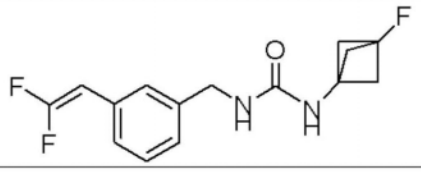
28.根据权利要求1所述的化合物,其选自由以下项组成的组:

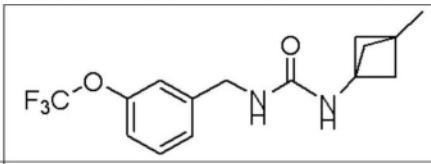
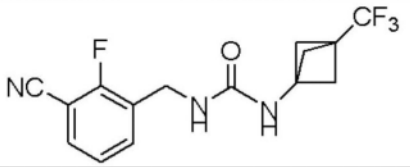
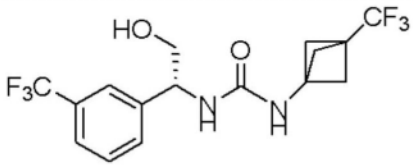
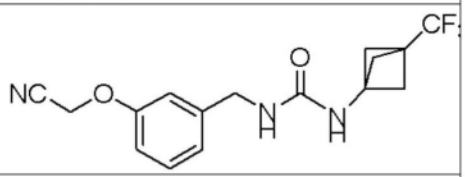
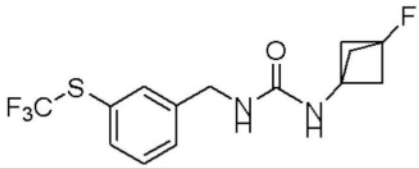
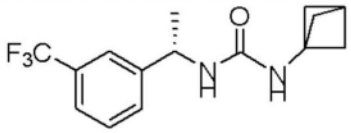
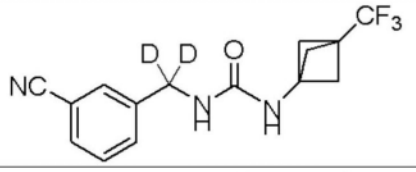
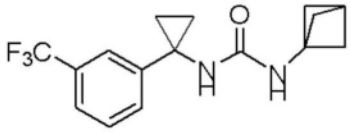
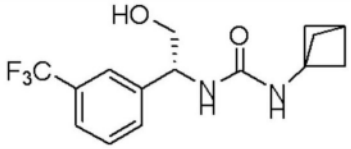
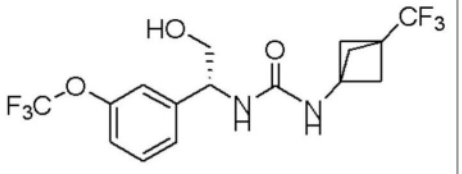
实例	名称	结构
1	1-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[[3-(三氟甲氧基)苯基]甲基]脲	
2	1-[[3-(三氟甲氧基)苯基]甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲	
3	1-[(1R)-1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲	
4	1-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]脲	

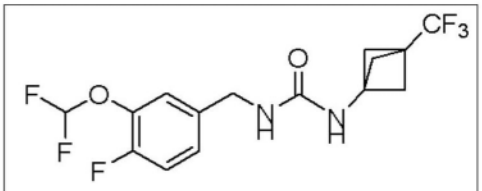
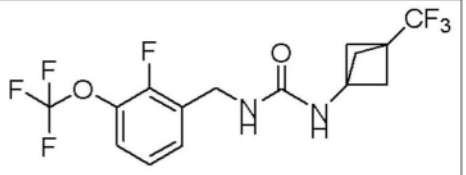
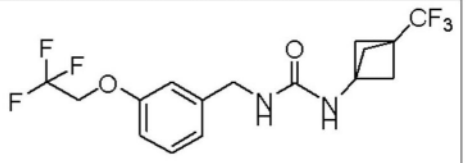
5	1-[(3-氰基苯基)甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲	
6	1-(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[[3-(三氟甲氧基)苯基]甲基]脲	
7	1-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]-3-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]脲	
8	1-(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[(1S)-1-(3-甲氧基苯基)乙基]脲	
9	1-(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[(1S)-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]脲	
10	1-(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[(1S)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基]脲	
11	1-(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]脲	
12	1-[(1R)-1-(3-溴苯基)-2-羟基乙基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲	
13	1-[(3-氰基苯基)甲基]-3-(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)脲	
14	1-[(3-氰基苯基)甲基]-3-(3-甲基-1-双环[1.1.1]戊烷基)脲	

15	1-[(3-氰基苯基)甲基]-3-[3-(二氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲	
16	1-[(1S)-1-(3-溴苯基)乙基]-3-(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)脲	
17	1-[(1R)-1-(3-溴苯基)-2-羟基乙基]-3-(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)脲	
18	1-[(1S)-1-(3-氯苯基)乙基]-3-(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)脲	
19	1-(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[(3-氟苯基)甲基]脲	
20	1-(3-甲基-1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]脲	
21	1-(3-丙烷-2-基-1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]脲	
22	1-[3-(二氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]-3-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]脲	
23	1-(1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]脲	
24	1-(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[(1S)-1-(3-氟苯基)乙基]脲	

25	1-(1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[(1S)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基]脲	
26	1-(3-甲基-1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[(1S)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基]脲	
27	1-(3-丙烷-2-基-1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[(1S)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基]脲	
28	1-(1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[[3-(三氟甲氧基)苯基]甲基]脲	
29	1-[[3-(二氟甲氧基)苯基]甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲	
30	1-[[3-(氧杂环丁烷-3-基)苯基]甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲	
31	1-[[3-(二氟甲基)苯基]甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲	
32	1-[(3-乙炔基苯基)甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲	
33	1-[(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲	
34	1-[[3-(氟甲氧基)苯基]甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲	

35	1-[二氘代-[3-(三氟甲氧基)苯基]甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲	
36	1-[(3-溴苯基)甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲	
37	1-(1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基]脲	
38	1-[1-[3-(二氟甲氧基)苯基]乙基]-3-(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)脲	
39	1-(1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[[3-(五氟-λ6-硫醇)苯基]甲基]脲	
40	1-(1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[(3-溴苯基)甲基]脲	
41	1-(1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[(3-氯苯基)甲基]脲	
42	1-(1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[(3-叔丁基苯基)甲基]脲	
43	1-(1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[[3-(二氟甲氧基)苯基]甲基]脲	
44	1-[(1S)-1-(3-溴苯基)-2-羟基乙基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲	
45	1-[[3-(2,2-二氟乙烯基)苯基]甲基]-3-(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)脲	

46	1-(3-甲基-1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[[3-(三氟甲氧基)苯基]甲基]脲	
47	1-[(3-氰基-2-氟苯基)甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲	
48	1-[(1R)-2-羟基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲	
49	1-[[3-(氰基甲氧基)苯基]甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲	
50	1-(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[[3-(三氟甲基硫醇)苯基]甲基]脲	
51	1-(1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[(1S)-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]脲	
52	1-[(3-氰基苯基)-二氘代甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲	
53	1-(1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[1-[3-(三氟甲基)苯基]环丙基]脲	
54	1-(1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[(1R)-2-羟基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]脲	
55	1-[(1R)-2-羟基-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲	

56	1-[[3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基]甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲	
57	1-[[2-氟-3-(三氟甲氧基)苯基]甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲	
58	1-[[3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲	

29.根据权利要求1至28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)化合物显示在以下范围内的Kv7.2EC50值和/或Kv7.5_7.3/Kv7.2选择性比:(i)EC_{50}<3μM,并且选择性>10x,或者(ii)EC_{50}<1μM,并且选择性>30x。

30.一种药物组合物,其包含根据权利要求1至29中任一项所述的式(,I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其用于在有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中使用。

31.根据权利要求1至29中任一项所述的式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐;或根据权利要求30所述的药物组合物;其用于在有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中使用,其中所述障碍、疾病或残疾选自行为障碍、心境障碍、神经发育障碍、智力残疾、癫痫、神经退行性疾病、疼痛、偏头痛和耳鸣。

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

33.根据权利要求31所述使用的化合物或药物组合物,其中所述障碍、疾病或残疾为心境障碍,所述心境障碍为抑郁症。

34.根据权利要求31所述使用的化合物或药物组合物,其中所述障碍、疾病或残疾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。

35.根据权利要求31所述使用的化合物或药物组合物,其中所述障碍、疾病或残疾为选自Dup1 5q综合征(Dup1 5q)、脆性X综合征(FXS)和天使综合征的综合征性发育障碍。

36.根据权利要求31所述使用的化合物或药物组合物,其中所述障碍、疾病或残疾为选自广泛性儿童癫痫、West综合征、大田原综合征和癫痫性脑病的癫痫。

37.根据权利要求31所述使用的化合物或药物组合物,其中障碍、疾病或残疾为选自阿尔茨海默病和运动神经元病的神经退行性疾病。

38.根据权利要求31至37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,诸如口服、经鼻、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、直肠或表面施用方式、脑池内、腹膜内、作为口腔或鼻腔喷雾剂、或作为吸入用液体气雾剂或干粉。

39.根据权利要求1至29中任一项所述的化合物或根据权利要求30所述的药物组合物，其用于在疗法中使用。

40.根据权利要求1至29中任一项所述的化合物，或根据权利要求30所述的药物组合物，或根据权利要求31至38中任一项所述使用的药物组合物，其用于制造药物，所述药物用于在与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中使用。

41.一种用于与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗的方法，所述方法包括施用治疗有效量的根据权利要求1至29中任一项所述的化合物、或根据权利要求30所述的药物组合物、或根据权利要求31至38中任一项所述使用的药物组合物。

42.一种用于在与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中使用的试剂盒，所述试剂盒包括：

a)根据权利要求1至29中任一项所述的化合物、或根据权利要求30所述的药物组合物、或根据权利要求31至38中任一项所述使用的药物组合物；以及

b)使用说明书。

43.如前所述的本发明。

新颖双环戊烷衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及用作Kv7.2增强剂(或正向调节剂)的新颖双环戊烷基化合物,它们的制造,包含该化合物的药物组合物、试剂盒,以及它们作为用于与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗的药物的用途。这些障碍、疾病或残疾可选自行为障碍、心境障碍、神经发育障碍、智力残疾、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,在人类中由基因KCNQ1、KCNQ2、KCNQ3、KCNQ4和KCNQ5编码。KCNQ蛋白形成同源和异源四聚体通道,这些通道对膜电压变化做出反应并打开以使钾离子流出细胞膜。同质Kv7.2通道以及异质Kv7.2和Kv7.3通道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主要调节因子的潜在作用而得到研究(Wang等人,1998)。KCNQ2通道控制神经元静息膜电位、神经元放电的尖峰频率适应和突触前释放。即使仅在抑制性神经元中丢失,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突变相关联(Lee等人,2019)。人类遗传学研究将KCNQ2中的新生突变鉴别为与癫痫性脑病(EE)相关的第三大有力的原因(Zhao等人,2020)。无论是原发性还是继发性EE,惊厥发作活动都会恶化,临床结果并且改变正常的神经发育(von Deimling、Helbig和Marsh,2017)。

[0004] 大约每200名儿童中有1人患有小儿癫痫(Waaler等人,2000),导致认知、行为和神经功能缺陷(Simkin和Kiskinis,2018)。在特定的致病性KCNQ2突变的情况下,尽管大多数个体最终不发生惊厥发作,但大多数患者会经历发育迟缓(Kato等人,2013)。针对Kv7通道提供了经过基因验证的抗癫痫靶标,其具有与抗癫痫药物不同的作用模式(Gunthorpe、Large和Sankar,2012)。Kv7.2增强子显示出通过治疗导致EE的神经网络不稳定性来改变神经发育轨迹的潜力(Kessi等人,2020)。

[0005] 癫痫与自闭症之间的联系是牢固的(Srivastava和Sahin,201 7),并且源自由众多小的遗传贡献者与环境因素相结合所驱动的趋同表型。KCNQ2是与自闭症谱系障碍(ASD)相关联的前5个离子通道之一,并且是ASD中已知的所有新生突变中排名前30突变中的一者(Zhao等人,2020)。

[0006] ASD的另一个定义性特征非典型感觉处理(ASP)(Thye等人,2018)也是由趋同遗传学驱动的,如双生对照研究中所见(Neufeld等人,2021)。已在临床前模型中研究了负责提高感觉敏感性的生物学。其中,无论最初驱动病理性神经发育的基因操作如何,都会出现多感觉神经元过度兴奋。一些经过操作而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增强子显示出通过使最终导致ASD中的非典型社会和重复行为的网络稳定性、神经信息处理和感觉异常正常化来纠正ASD中神经发育轨迹的潜力。同样有趣的是,KCNQ2被敲除的小鼠表现出重复行为以及异常的探索和社会交行为(Kim等人,2019)。

[0007] Kv7.2增强子在综合征性神经发育障碍方面也显示出前景,部分原因在于癫痫的

患病率和影响(Budisteanu等人,2020)。例如,在天使综合征中癫痫很常见(>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)是由15号染色体部分重复引起的,其赋予相当大的自闭症谱系障碍、癫痫和智力残疾的风险。Dup1 5q患者来源的诱导多能细胞显示出KCNQ2异常,并且泛Kv7通道开放剂瑞替加滨(Retigabine)可部分纠正其表型(Fink等人,2018)。癫痫是Dup1 5q的核心,其中Kv7.2增强子显示出改变这种神经发育障碍的潜力。

[0009] 在脆性X综合征中,约15%的人患有癫痫(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,KCNQ2(Kv7.2基因)下调(Zhang等人,2018)。因此,Kv7.2增强子可通过作用于癫痫和感觉处理两者以对脆性X产生积极影响。

[0010] 婴儿癫痫与智力残疾相关联,并且KCNQ2新生突变与智力残疾显著相关联(Zhao等人,2020)。Kv7.2增强可能会解决加剧残疾的潜在生物学问题。

[0011] 对于所有这些神经发育障碍,早期诊断并确定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] 在行为障碍中,Kv7.2增强子在治疗注意缺陷多动障碍(ADHD)和重度抑郁症(MDD,抑郁症)方面显示出前景。一些具有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增强子被建议用于治疗神经网络不稳定以及与ADHD相关的行为冲动。在MDD领域,瑞替加滨(Kv7开放剂)通过作用于大脑奖赏中枢而对患者显示出抗抑郁有效性(Tan等人,2018)。使用瑞替加滨观察到的抑郁症状显著减少,使得Kv7.2增强子成为MDD的候选治疗药物。

[0013] 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支持Kv7.2增强子在疼痛敏感性方面的治疗潜力(Brown和Passmore,2009)。非选择性Kv7.2增强子显示出降低人类外周轴突兴奋性的有效性(Lang等人,2008)。瑞替加滨已经在临床前疼痛模型中显示出一定的有效性(Korsgaard等人,2005;Xu等人,2010;Wu等人,2017)。瑞替加滨还显示出控制抑郁症扩散(一阵与偏头痛相关联的细胞去极化波)的有效性(Aiba和Noebels,2021)。

[0014] 在感觉异常中,KCNQ2通道的异常可塑性与诱发耳鸣密切相关(Li、Choi和Tzounopoulos,2013)。这种关联基于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Kv7.2通道关闭所驱动的神经元兴奋性(Liu、Glowatzki和Fuchs,201 5)。在临床前模型中,瑞替加滨可预防耳鸣的发生(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力过敏在ASD中比在一般人群中更普遍(Danesh等人,2015)。

[0015] 在神经退行性疾病中,慢性神经炎性病症下的K+稳态失调是疾病进展的核心。例如,肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)是一种致命的运动神经系统神经退行性疾病(Hardiman等人,2017),不同的遗传因素会导致运动神经元兴奋性毒性(Kanai等人,2006;Pasinelli和Brown,2006),并且具体地,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,并且工具化合物瑞替加滨(泛Kv7增强子)可挽救表型(Wainger等人,2014)。运动神经元过度兴奋在症状前体内系统中很早就被发现(Kuo等人,

2004),它是疾病进展的促成因素。最近,瑞替加滨在ALS中的临床试验显示出对ALS的功能生物标志物的有效性(Wainger等人,2021),并且在临床前可预防周围神经病(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)是散发性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。网络不稳定会加剧蛋白质病(Dolev等人,2013;Frere和Slutsky,2018)以及对患者的后果(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通过减少异常神经元活动得到有效减缓,因此Kv7.2增强可能是阻止此类异常活动、改变疾病的神经退行性轨迹的有效方法。

[0018] 因此,增强Kv7.2的活性是与Kv7.2相关联的疾病的治疗或预防的有前景的策略。这些疾病包括神经发育障碍,如自闭症和脆性X、癫痫、智力残疾、抑郁症、注意缺陷多动障碍、运动神经元兴奋性、疼痛、偏头痛和感觉处理障碍。

[0019] WO2020/163268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)以用于治疗耐药性癫痫的药理活性1,2,4-三氨基苯衍生物。这些化合物表现出耐受性问题及其他副作用。

[0021] 迄今为止,不存在作用于Kv7.2的药剂获准用于治疗本文所述的任何疾病、障碍或残疾,因此仍然需要提供治疗益处的Kv7.2调节剂。进一步,拥有比其他Kv7通道具有高选择性的Kv7.2调节剂将是有益的。需要提供有利的药理学特性(诸如功效、选择性和代谢稳定性)的组合的Kv7.2调节剂。

[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(或正向调节剂),该增强剂用于与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗。

[0023] 参考文献:

[0024] Aiba,I.和Noebels,J.L(2021)“Kcnq2/Kv7.2controls 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.

[0026] Brown,D.A.和Passmore,G.M.(2009)“Neural KCNQ(Kv7)channels,”British journal of pharmacology,156(8),第1185-1195页.

[0027] 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.

[0028] 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.

[0029] von Deimling,M.,Helbig,I.和Marsh,E.D.(2017)“Epileptic Encephalopathies-Clinical Syndromes and Pathophysiological Concepts,”Current

neurologyand neuroscience reports,17(2),第10页.

[0030] Dolev,I.等人(2013)“Spike bursts increase amyloid-β40/42ratio by inducing a presenilin-1 conformational change,”Nature neuroscience,16(5),第587-595页.

[0031] Fink,J.J.等人(2018)“Hyperexcitable phenotypes in iPSC-derived neurons from patients with 15q11-q13 duplication syndrome,a genetic form of autism,”BioRxiv.biorxiv.org.可从以下网址获取: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.(201 8)“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,”eLife,8.doi:10.7554/eLife.50333.

[0035] Gunthorpe,M.J.,Large,C.H.和Sankar,R.(2012)“The mechanism of action of retigabine(ezogabine),a first-in-class K+chanel opener for the treatment of epilepsy,”Epilepsia,53(3),第412-424页.

[0036] Hardiman,O.等人(2017)“Amyotrophic lateral sclerosis,”Natufe reviews.Disease primers,3,第17071页.

[0037] 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.

[0038] 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.

[0039] Kanai,K.等人(2006)“Altered axonal excitability properties in amyotrophic lateral sclerosis:impaired potassium channel function related to disease stage,”Brain:a journal of neurology,129(Pt 4),第953-962页.

[0040] 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.

[0041] Kato,M.等人(201 3)“Clinical spectrum of early onset epileptic encephalopathies caused by KCNQ2 mutation,”丘Pilepsia,54(7),第1282-1287页.

[0042] 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/AβAntibody and by mGluR5 Blockade,”Frontiers in aging neuroscience,9,第71页.

[0043] Kessi,M.等人(2020)“Intellectual Disability and Potassium Channelopathies:A Systematic Review,”Frontiers in genetics,11,第61 4页.

[0044] Kim,E.C.等人(2019)“Heterozygous loss of epilepsy gene KCNQ2 alters social,repetitive,and exploratory behaviors,”Genes,Brain and Behavior.doi:10.1111/gbb.12599.

[0045] 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.

[0046] 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.

[0047] Lam,A.D.等人(2017)“Silenthippocampal seizures and spikes identified by foramen ovale electrodesin Alzheimer's disease,”Nature medicine,23(6),第678-680页.

[0048] Lang,P.M.等人(2008)“Retigabine reduces the excitability of unmyelinated peripheral human axons,”Neuropharmacology,54(8),第1271-1278页.

[0049] 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.

[0050] Li,S.,Choi,V.和Tzounopoulos,T.(2013)“Pathogenic plasticity of Kv7.2/3 channel 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.

[0051] Liu,C.,Glowatzki,E.和Fuchs,P.A.(201 5)“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.

[0052] 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.

[0053] 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.

[0054] 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.

[0055] Nodera,H.等人(2011)“Neuroprotective effects of Kv7 channel agonist, retigabine,for cisplatin-induced peripheral neuropathy,”Neuroscience letters,505(3),第223-227页.

[0056] 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页.

[0057] 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.

[0058] 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.

[0059] Simkin,D.和Kiskinis,E.(2018)“Modeling Pediatric Epilepsy Through iPSC-Based Technologies,”Epilepsycu currents/American Epilepsy Society,18(4),第240-245页.

[0060] Soh,H.等人(2018)“Deletion of KCNQ2/3 potassium channels from PV+ interneurons leads to homeostatic potentiation of excitatory transmission,”eLife,7.doi:10.7554/eLife.38617.

[0061] Srivastava,S.和Sahin,M.(2017)“Autism spectrum disorder and epileptic encephalopathy:common causes,many questions,”Journal of neurodevelopmental disorders,9,第23页.

[0062] Styr,B.和Slutsky,I.(2018)“Imbalance between firing homeostasis and synaptic plasticitydrives early-phase Alzheimer’s disease,”Natureneuroscience,21(4),第463-473页.

[0063] 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.

[0064] Tanaka,M.等人(2012)“GABRB3,Epilepsy,and Neurodevelopment,”收录于:Noebels,J.L等人(编),Jasper’s Basic Mechanisms of the Epilepsies.Bethesda(MD):National Centerfor Biotechnology Information(US).Thye,M.D.等人(2018)“The impact of atypical sensory processing on social impairments in autism spectrum disorder,”Developmental cognitive neuroscienee.Elsevier,29,第151-167页.

[0065] 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.

[0066] Waaler,P.E.等人(2000)“Prevalence,classification,and severity of epilepsy in children in western Norway,”Epilepsia,41(7),第802-810页.

[0067] Wainger,B.J.等人(2014)“Intrinsic membrane hyperexcitability of amyotrophic lateral sclerosis patient-derived motor neurons,”Cellreports,7(1),第1-11页.

[0068] 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.

[0069] 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1 890-1 893页.

[0070] 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1 260-1270页.

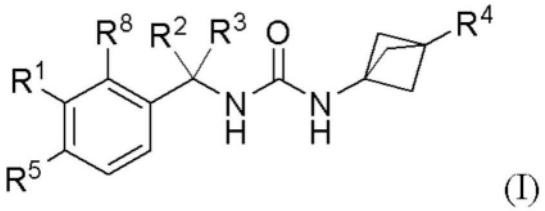
[0071] Xu,W.等人(2010)"Activation of voltage-gated KCNQ/Kv7 channels by anticonvulsant retigabine attenuates mechanical allodynia of inflammatory temporomandibular joint in rats,"Molecular pain,6,第49页.

[0072] 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.

[0073] 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

[0074] 在一些方面,本文提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐:

[0075] 

(I)

[0076] 其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和R^8如本文所定义。

[0077] 在另一方面,本发明提供了一种药物组合物,该药物组合物包含式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐。

[0078] 在另一方面,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐、或包含其的药物组合物,其用作治疗活性物质。

[0079] 在另一方面,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐、或包含其的药物组合物,其用于在与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中使用。

[0080] 在另一方面,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与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中的用途。

[0081] 在另一方面,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药物的用途,该药物用于与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗。

[0082] 在另一方面,本发明提供了一种用于与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗的方法,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。

[0083] 在另一方面,本发明提供了一种用于在与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗

性和/或预防性治疗中使用的试剂盒,该试剂盒包括:

[0084] 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供使用的药物组合物;以及

[0085] b)使用说明书。

[0086] 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(诸如功效、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,其最好通过具有<20μL/min/mg的人肝微粒体清除率的化合物来实现。Kv7家族内的选择性对于避免作用于组织而对本发明中描述的适应症无治疗潜力是符合期望的。例如,骨骼肌和平滑肌中Kv7.4和Kv7.5的作用影响人动脉的功能,其中在这些组织中很少或未检测到KCNQ2的表达(Ng等人,2011)。

具体实施方式

[0087] 定义

[0088] 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。

[0089] 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实施例、或任何方法或过程的步骤的任何新颖实施例或步骤、或任何新颖组合。

[0090] 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。

[0091] 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。

[0092] 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。

[0093] 当用于如本文所述的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗时,“施用(administer/administered/administering)”意指通过任何方法(例如,通过输注、吸入、注射、糊剂、栓剂或片剂等)向患者或受试者给予本发明的化合物。

[0094] 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。

[0095] 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。

[0096] 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。

[0097] 如本文所述,本公开内的化学基团可以“未经取代”或经一个或多个取代基(例如,1个、2个、3个、4个或5个)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、亚类和种类所例示的取代基“取代”。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,多于一个氢原子经指定的取代基替代(例如,当两个氢原子经一个氧代取代基替代时)。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,任选地经取代的基团具有一个取代基。在另一实施例中,任选地经取代的基团具有两个取代基。在另一实施例中,任选地经取代的基团具有三个取代基。在另一个实施例中,任选地经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"可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。

[0098] 术语"有效量"或"治疗有效量"是指足以产生所需的疗效(诸如降低疾病、障碍或残疾的严重程度、持续时间,稳定疾病、障碍或残疾的严重程度,或消除疾病、障碍或残疾的一种或多种体征、症状或原因)的上述本发明的化合物(特别是式(I)化合物)、或其溶剂化物或药用盐、或药物组合物的量。对于治疗用途,有益的或期望的结果包括例如,减少疾病、障碍或残疾所引起的一种或多种症状(生化、组织学和/或行为学),包括其并发症以及在疾病、障碍或残疾发展过程中出现的中间病理表型;提高罹患疾病、障碍或残疾的患者的生活质量;减少治疗疾病、障碍或残疾所需的其他药物的剂量;增强另一种药物的效果;延迟疾病、障碍或残疾的进展;和/或延长患者的生存期。

[0099] 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。

[0100] 衍生自有机碱的盐包括但不限于以下各项的盐: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)。

[0101] 如本文所用的术语"赋形剂"或"药物赋形剂"是指可用于生产药物或药物组合物的任何药用赋形剂,诸如包含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。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、扩展剂、粘结剂、崩解剂、助流剂、湿润剂、包衣、乳化剂或分散剂、压缩/包囊助剂、乳霜或洗液、润滑剂、肠胃外施用溶液、可咀嚼片剂的材料、甜味剂或调味剂、悬浮剂/胶凝剂或湿法制粒剂的任何物质。崩解剂是指湿润时膨胀并且溶解,导致片剂在体内分解并且释放出活性成分以供吸收的赋形剂。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)以及改性淀粉(如羟基乙酸淀粉钠)。填充剂是指通过增加体积来填充片剂尺寸的赋形剂。填充剂使最终产品能够具有适合患者处理的适当体积。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 PH1 01或Avicel PH102)以及喷雾干燥的乳糖(如Fast Flo 316™)。粘结剂是指将片剂中的成分固定在一起的赋形剂。粘结剂确保片剂和颗粒剂能够形成所需的机械强度。粘结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结块并且粘附到片剂冲头或胶囊填充机上的赋形剂。润滑剂还确保片剂形成和喷射可以在活性成分与壁之间以较低的分数发生。润滑剂的实例为矿物质(如滑石或二氧化硅)以及脂肪(如硬脂、硬脂酸镁等)。包衣可包括例如醋酸邻苯二甲酸纤维素、乙基纤维

素、结冷胶、麦芽糖糊精、肠溶衣等;压缩/包囊助剂包括例如碳酸钙、葡聚糖、果糖dc(dc-“可直接压缩”)、蜂蜜dc、乳糖(无水或一水合物;任选地与阿斯巴甜、纤维素或微晶纤维素结合使用)、淀粉dc、蔗糖等。乳霜或洗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葡聚糖、果糖dc、乳糖(一水合物,任选地与阿斯巴甜或纤维素组合)。悬浮剂/胶凝剂包括例如角叉菜胶、淀粉羟乙酸钠、黄原胶等。甜味剂包括例如阿斯巴甜、葡聚糖、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。

[0102] 术语“患者”或“受试者”可涵盖哺乳动物和非哺乳动物两者。哺乳动物的实例可包括但不限于哺咒动物类的任何成员: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”是人。

[0103] 如本文所用,术语“治疗(treat/treatment)”旨在表示延缓一种或多种疾病、障碍或残疾的发展;防止一种或多种疾病、障碍或残疾的发展;和/或降低将会或预期发生的疾病、障碍或残疾的一种或多种症状的严重程度。因此,这些术语可能包括减轻一种或多种现有的障碍、疾病或残疾症状;防止一种或多种其他症状;改善或预防一种或多种症状的潜在病因;抑制障碍、疾病或残疾,例如阻止障碍、疾病或残疾的发展;减轻障碍、疾病或残疾;导致障碍、疾病或残疾消退;减轻由障碍、疾病或残疾引起的症状;或者停止或缓解障碍、疾病或残疾的症状。

[0104] 本发明和公开的化合物可作为溶剂化物存在。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,排除了溶剂化物。

[0105] 如本文所用的术语“预防”包括:预防或延迟如本文所述的疾病、障碍或残疾的临床症状的出现,该疾病、障碍或残疾在可能患有或易患该疾病、障碍或残疾但尚未经历或显示该疾病、障碍或残疾的临床或亚临床症状的患者或受试者(尤其是在人类)中发展。

[0106] 如本文所用的术语“约”,当指的是数值时,是指包括从指定量起的变化,例如在一些实施例中为±20%,在一些实施例中为±10%,在一些实施例中为±5%,在一些实施例中为±1%,在一些实施例中为±0.5%,在一些实施例中为±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。

[0107] 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。这些较小范围的上限和下限可独立地包括在该较小范围内,并且也为本发明所涵盖,以所指定范围内任何明确排除的限制为准。当所述范围包括一个或两个极限时,排除那些所包括的极限中的一个或两个的范围也包括在本发明中。

[0108] 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、

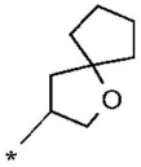
2、3、4和5。

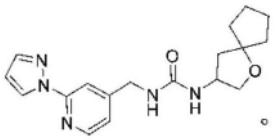
[0109] “代谢物”为通过特定化合物或其盐在体内代谢产生的产物。化合物的代谢物可使用本领域已知的常规技术来鉴定,并且其活性可使用诸如本文所述的测试来确定。此类产物可例如由所施用的化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、脱酰胺、酯化、脱酯、酶促裂解等产生。因此,本发明包括本发明的化合物的代谢物,包括通过包括使本发明的化合物与哺乳动物接触足以产生其代谢产物的一段时间的方法所产生的化合物。

[0110] 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。

[0111] 术语“本发明的化合物”和“该发明的化合物”、“本发明化合物”以及“式(I)化合物”包括式(I)化合物、选自式(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)和(VII)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、多晶型物;及其混合物。

[0112] 绘制在键末端的符号或通过键绘制的符号“*”、“---”或“ ”各自是指官能团或其他化学部分与其作为其一部分的分子的其余部分的连接点。因此,例如:

[0113]  意指取代基连接至分子的其余部分,如图所示

[0114] 。

[0115] 拉入环系统的键(与连接在不同的顶点相反)指示该键可以连接至任何合适的环原子。

[0116] 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,“任选取代的”意指任选取代的部分可以结合氢原子或取代基。“任选取代的”意指化合物可为未取代的或如本文所定义的经取代的。术语“任选地取代的”意指指定基团未被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。

[0117] 术语“独立地”在本文中用于指示在任何一种情况下应用变量,而无论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R″出现两次并且被定义为“独立地为碳或氮”的化合物中,两个R″均可为碳,两个R″均可为氮,或者一个R″可为碳并且另一个可为氮。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^3两者均可为氢,或者两者均可为羟基C_{1-6}烷基,或者R^2和R^3中的一者可为氢并且另一者可为羟基C_{1-6}烷基。

[0118] 在本申请中,单位ul、uMol、C等意指μl、μ Mol、℃等。

[0119] 本申请中的术语“EC_{50}”定义为:化合物的激动作用可通过在如本文所述的体外测定中检测该化合物来确定,其中在一定的化合物浓度范围内测量该化合物的作用。将所得数据绘制为浓度响应曲线,其通常遵循S形函数,其中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”,并且表示获得在给定的体外测定中针对该化合物所观察到的最大响应(E_{max})的50%所需的特定化合物的浓度。

[0120] 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。

[0121] 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内。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体/非对映体富集的混合物。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。

[0122] 本发明的化合物可含有若干不对称中心,并且能以光学纯对映异构体、对映异构体的混合物(例如外消旋体)、光学纯非对映异构体、非对映异构体的混合物、非对映异构外消旋体或非对映异构外消旋体的混合物的形式存在。

[0123] 根据Cahn-Ingold-Prelog Convention,不对称碳原子可以是“R”或“S”构型。

[0124] 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。可以进行外消旋体与其对映体组分的手性分离以分离优异构体和劣异构体。

[0125] 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。

[0126] “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在高分辨率分析程序诸如色谱法下分离。

[0127] “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。

[0128] 本文所用的立体化学定义和惯例通常遵循S.P.Parker编辑McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(1984)McGraw-Hill Book Company,New York;和Eliel,E.和Wilen,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。

[0129] 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。

[0130] 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。

[0131] 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相应结构。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性质来鉴定,例如在手性HPLC上的保留时间或它们的生物活性(例如,如实例中进一步所述),并且一个或多个手性中心的绝对立体构型经任意指定(例如,所有手性中心的立体化学构型经任意指定,或者一个手性中心的立体化学构型已知并且剩余手性中心的立体化学构型经任意指定,等等)。

[0132] 在本发明的一些实施例中,仅使用一种可能的对映异构体。在其他实施例中,使用针对各组分具有不同百分比的可能的对映异构体的混合物。

[0133] 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)化合物、或其溶剂化物或药用盐被认为在本公开的范围内。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^{2}H、^{3}H、^{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,掺入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^{3}H)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,本发明的化合物可富含1%、2%、5%、10%、25%、50%、75%、90%、95%或99%的给定同位素。

[0134] 在一些方面,特别设想式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐具有在结构中被^{2}H(氘)、^{3}H(氚)、优选地^{2}H(氘)取代的一个或多个氢原子。结构中的氢原子中的任何氢原子均可以以该方式经取代。

[0135] 用正电子发射同位素(诸如^{3}H、^{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下所陈述的实例中描述的那些过程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。

[0136] 在一个实施例中,本发明提供了一种本发明的化合物的药用盐,特别是选自以下各项的药用盐: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,本发明提供了如本文所述的根据式(I)的化合物、或其溶剂化物或药用盐(即分别作为“游离碱”或“游离酸”)。

[0137] 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％。

[0138] 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1个至6个碳原子(“C_{1-6}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。一些非限制性实例为甲基(CH_3-)、乙基(CH_3CH_2-)、正丙基($CH_3CH_2CH_2$-)、2-丙基(异丙基，$(CH_3)_2CH$-)、正丁基($CH_3CH_2CH_2CH_2$-)、异丁基($(CH_3)_2CH_2CH_2$-)、仲丁基($CH_3CH(CH_3)CH_2$-)和叔丁基($(CH_3)_3C$-)。烷基的优选但非限制性的实例为叔丁基($(CH_3)_3C$-)或甲基(CH_3-)。烷基的一个优选但非限制性的实例为甲基(CH_3)。烷基的另一个优选但非限制性的实例为叔丁基($(CH_3)_3C$-)。

[0139] 术语“烯基”是指特别地具有三个至六个碳原子(C_3-C_6)的直链或支链单价烃基，具有至少一个不饱和位点，即碳-碳sp^2双键，其中烯基基团包括具有“顺式”和“反式”取向，或可替代地具有“E”和“Z”取向的基团。优选地，烯基包含一个不饱和。实例包括但不限于乙烯基(ethylenyl或vinyl)(-CH=CH_2)、丙烯基(-CH_2CH=CH_2)等。

[0140] 术语“炔基”是指优选地具有两个至八个碳原子(C_2-C_8)的直链或支链单价烃基，具有至少一个不饱和位点，即碳-碳sp三键。优选地，炔基包含一个如上所述的不饱和。实例包括但不限于乙炔基、丙炔基、炔丙基等。

[0141] 术语“烷氧基”是指经由氧原子连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(“C_{1-6}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CH_3O-(甲氧基)、CH_3CH_2O-(乙氧基)、$CH_3CH_2CH_2O$-(正丙氧基)和$(CH_3)_3CO$-(叔丁氧基)。烷氧基的一个特别优选但非限制性的实例为甲氧基(CH_3O-)。

[0142] 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)。

[0143] 术语“氰基”是指-CN(腈)基团。

[0144] 术语“羟基”或“氢氧基”是指OH基团。

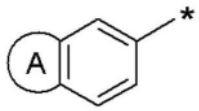
[0145] 术语“卤代烷基”是指其中烷基基团的氢原子中的至少一个氢原子已经被一个或多个卤素原子代替的烷基基团。优选地，“卤代烷基”是指其中烷基基团的1个、2个或3个氢原子已经被卤素原子代替的C_{1-6}烷基基团，即卤代烷基包括单卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、全卤代烷基等。卤素原子可以为氟(F)、氯(Cl)或溴(Br)。卤代烷基内的“卤素”的特别优选但非限制性的实例为氟(F)和氯(Cl)。更优选地，卤代烷基经氟(F)取代。卤代烷基的优选但非限制性实例为$(CH_3)_2FC$-(1-氟-异丙基)、CF_3CH_2-(2,2,2-三氟乙基)、CH_3CF_2-(1,1-二氟乙基)、CF_3-(三氟甲基)、CH_2F-(氟甲基)或CHF_2-(二氟甲基)。特别优选的为CH_3CF_2-和CF_3-。

[0146] 如本文所用，“卤代烷氧基”是指烷氧基基团，其中氢原子中的至少一个氢原子已经被卤素原子代替。优选地，“卤代烷氧基”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烷氧基基团(优选地C_{1-6}烷氧基基团)，即卤代烷氧基包括单卤代烷氧基、

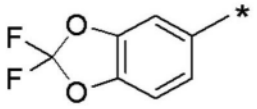
二卤代烷氧基、三卤代烷氧基、全卤代烷氧基等。卤素原子可以为氟(F)、氯(Cl)或溴(Br)。“卤素”的特别优选但非限制性实例为氟(F)和氯(Cl)。更优选地,卤代烷氧基经氟(F)取代。卤代烷氧基的优选但非限制性的实例为CHF_2O-、CH_2FO-、CF_3CH_2O-、CF_2HCH_2O-、$CH_3CF_2CH_2O$-和CH_3CFHCH_2O-。卤代烷氧基的也优选但非限制性的实例为选自CHF_2O-、CH_2FO-、CF_3O-、FCH_2CFHCH_2O-、CH_2FCH_2O-和CF_3CH_2O-的卤代C_{1-6}烷氧基。特别优选的为CHF_2O-、CF_3CH_2O-、CF_3O-、CH_2FO-或FCH_2CFHCH_2O-。

[0147] 术语“羟基烷基”是指烷基基团,其优选地具有一个至六个C原子,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”是指其中烷基基团的1个、2个或3个氢原子已经被羟基代替的烷基基团(优选地C_{1-6}烷基),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取代的烷基基团。羟基烷基的特别优选但非限制性的实例为$HOCH_2$-(羟基甲基)和$HOCH_2CH_2$-(羟基乙基)。

[0148] 术语“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杂环系统,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。优选地,“杂环烷基”是指包含一个O原子的饱和单环4元至6元杂环烷基,其中非限制性实例为氧杂环丁烷基、氧杂环戊烷基和氧杂环己烷基。在一些实施例中,两个取代基与它们所连接的两个C原子一起可以形成双环系统,该双环系统包含连接至式(I)化合物的苯环的杂环烷基,其具有以下结构:

[0149] 

[0150] 杂环烷基可以如本文所述例如经卤素取代。一个非限制性具体实例为:

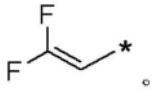
[0151] 

[0152] 术语“环烷基”是指作为单环的具有3个至12个碳原子(C_3-C_{12})的或作为双环的7个至12个碳原子的单价非芳族、饱和或部分不饱和环。可以将具有7个至12个原子的双环碳环布置为例如双环[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]系统,以及具有9个或10个环原子的双环碳环可以布置为双环[5,6]或[6,6]系统,或可以布置为桥接系统,诸如双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷和双环[3.2.2]壬烷。优选地,“环烷基”是指饱和单环3元至6元环烷基。更优选地,饱和单环3元至6元环烷基选自环丙基、环丁基、环戊基和环己基。单环碳环的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊-1-烯基、1-环戊-2-烯基、1-环戊-3-烯基、环己基、1-环己-1-烯基、1-环己-2-烯基、1-环己-3-烯基、环己二烯基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一烷基、环十二烷基等。

[0153] 术语“氰基C_{1-6}烷氧基”是指烷氧基基团,其优选地具有一个至六个C原子,其中烷氧基基团的氢原子中的至少一个氢原子已经被一个或多个氰基代替。优选地,“氰基C_{1-6}烷氧基”是指烷基基团,优选地C_{1-6}烷氧基,其中烷氧基基团的1个、2个或3个氢原子已经被氰基代替。更优选地,“氰基C_{1-6}烷氧基”是指其中一个氢原子已经被氰基代替的C_{1-6}烷氧基基团。氰基C_{1-6}烷氧基的特别优选但非限制性的实例为$NC-CH_2$-、$NC-CH_2CH_2$-和$NC-CH_2CH_2CH_2$-。

[0154] 术语“卤代C_{2-6}烯基”是指其中烯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烯基基团。优选地,“卤代烯基”是指其中烯基基团的1个、2个或3个氢原子已经被卤素原子代替的C_{2-6}烯基基团,即卤代烯基包括单卤代烯基、二卤代烯基、三卤代烯基、全卤代烯基等。卤素原子可以为氟(F)、氯(Cl)或溴(Br)。卤代烯基内的“卤素”的特别优选但非限制性的实例为氟(F)和氯(Cl)。更优选地,卤代烯基经氟(F)取代。卤代烯基的一个优选但非限制性的实例为:

[0155] 。

[0156] 术语“卤代C_{1-6}烷基-硫醇”涉及呈卤代C_{1-6}烷基-S-形式的有机硫取代基,其中卤代C_{1-6}烷基如本文所述。优选地,R^1为选自F_3C-S-、F_3CCH_2-S-和F_3C CH_2CH_2-S-的卤代C_{1-6}烷基-硫醇。更优选但非限制性的实例为F_3CS-。

[0157] 如本文所用的术语“心境障碍”涉及主要影响人的情绪状态的心理健康问题。这是一种让人经历长时间极度快乐、极度悲伤或两者兼而有之的障碍。两种最常见的心境障碍是抑郁症和双相障碍。

[0158] 如本文所用的术语“抑郁症”涉及导致持续悲伤感觉和失去兴趣的心境障碍。它也被称为重型抑郁障碍(MDD)。

[0159] 术语“行为障碍”涉及儿童的破坏性行为模式的障碍,这些破坏性行为模式持续至少6个月并且在学校、家庭和社交场合造成问题。行为障碍涉及儿童的破坏性行为模式,这些破坏性行为模式持续至少6个月并且在学校、家庭和社交场合造成问题。最重要的行为障碍是注意缺陷多动障碍(ADHD)。

[0160] 如本文所用的术语“注意缺陷多动障碍”(ADHD)涉及特征在于注意力不集中、或过度活动和冲动的行为障碍。ADHD在癫痫患者中的发生率高于普通人群。患有ADHD的儿童具有增加的惊厥发作风险,大约14%的ADHD儿童会出现惊厥发作。

[0161] 如本文所用的术语“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状。这些病状在发育时期开始,可能会影响日常机能,并且可能在一个人的一生持续。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。

[0162] 如本文所用的术语“自闭症谱系障碍(ASD)”涉及不同严重程度的发育障碍,其特征在于社会互动和沟通困难以及思维和行为模式受限或重复。ASD主要涵盖特发性形式,但也涵盖综合征形式,并且目前根据诊断和统计手册第5版(DSM V)进行诊断。

[0163] 如本文所用的术语“综合征性发育障碍”涉及具有临床定义的躯体异常模式以及可能包括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确认。综合征性发育障碍的实例包括Dup1 5q综合征(Dup1 5q)、脆性X综合征(FXS)和天使综合征。

[0164] 如本文所用的术语“Dup1 5q综合征”或“Duq1 5q”涉及染色体15q11.2-q13.1重复综合征的通称。这是一种综合征性发育障碍,由15号染色体部分重复引起,其赋予极大的自闭症谱系障碍、癫痫和智力残疾的风险。

[0165] 如本文所用的术语“脆性X综合征”(FXS)涉及以轻度至中度智力残疾为特征的遗传紊乱。这种疾患通常是由X染色体上FMR1(脆性X智力低下1)基因内的CGG三联体重复扩增引起的。

[0166] 如本文所用的术语“天使综合征”涉及由于遗传自人母亲的第15号染色体部分功

能缺乏而主要影响神经系统的遗传紊乱。这种病状的典型特征包括发育迟缓、智力残疾、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出现反复的惊厥发作(癫痫)。

[0167] 如本文所用的术语“智力残疾”(-ID)涉及以智力和适应性功能显著受损为特征的全身性神经发育障碍。其定义为IQ低于70,此外还存在影响日常生活的两种或更多种适应性行为的缺陷。ID也称为一般学习障碍,并且原来称为智力低下(MR)。

[0168] 本文使用的术语“癫痫”涉及以与脑部异常电活动相关联的感觉障碍、意识丧失或惊厥的突然反复发作为特征的神经障碍。癫痫的实例包括广泛性儿童癫痫、West综合征、大田原综合征和癫痫性脑病。

[0169] 本文使用的术语“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病。

[0170] 本文使用的术语“运动神经元病”涉及一组选择性影响运动神经元的罕见的神经退行性疾病。运动神经元病的实例包括但不限于肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)。

[0171] 如本文所用的术语“疼痛”涉及与实际或潜在的组织损伤相关联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。

[0172] 如本文所用的术语“偏头痛”涉及中度至重度头痛疾患,导致数小时或数天的悸动性或搏动性疼痛。

[0173] 如本文所用的术语“耳鸣”涉及特征在于当不存在相应的外部声音时感知到该声音的症状。

[0174] 本文描述的任何疾病、障碍或残疾还包括与此类疾病、障碍或残疾相关的任何状态或病状。

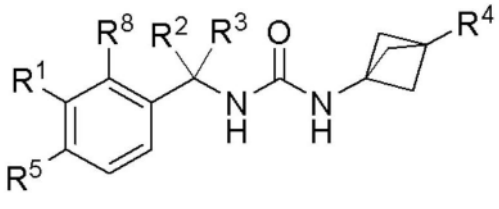
[0175] 本发明的化合物

[0176] 化合物结构的所有化合物名称均使用OpenEye Lexichem 1.2.0版(OpenEye Scientific Software,Santa Fe,NM,USA;www.eyesopen.com)生成。

[0177] 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与任何其他实施例组合。例如,本文涉及本发明的化合物的任何实施例均可以与药物组合物、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。

[0178] 在本发明的一些实施例中,式(I)化合物具有如本文所述的从式(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)和(VII)等中的任一者中所描绘的结构。

[0179] 本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐:

[0180] 

(I)

[0181] 其中

[0182] R^1选自卤素、氰基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}炔基、氰基C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、SF_5、卤代C_{2-6}烯基、卤代C_{1-6}烷基-硫醇和4元至6元杂环烷基，该杂环烷基任选地经独立地选自卤素和卤代C_{1-6}烷基中的一个或两个取代基取代；

[0183] R^2选自H、D、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基；

[0184] R^3选自H、D、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基；或者

[0185] R^2和R^3与它们所连接的一个碳原子一起形成饱和单环3元至6元环烷基，该环烷基任选地经独立地选自卤素和卤代C_{1-6}烷基的一个、两个、三个或四个取代基取代；

[0186] R^4选自H、卤素、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}烷基；

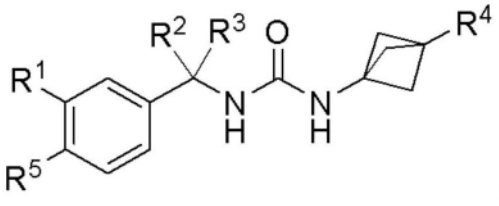
[0187] R^5选自H、C_{1-6}烷基、羟基$C_{1.6}$烷基和C_{1-6}烷氧基；

[0188] 或者R^1和R^5与它们所连接的两个C原子一起形成4元至6元杂环烷基环系统，该杂环烷基任选地经独立地选自卤素或卤代C_{1-6}烷基的一个或两个取代基取代；并且

[0189] R^8选自H、卤素、卤代C_{1-6}烷基和卤代$C_{1.6}$烷氧基。

[0190] 本说明书(包括任何所附权利要求、摘要和附图)中所公开的与由此公开的任何实施例有关的所有特征可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与任何其他实施例组合。

[0191] 在一些特别优选的实施例中，本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐，其中R^8为具有式(II)的结构的H：

[0192] 

(II)；

[0193] 其中

[0194] R^1选自卤素、氰基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}炔基、氰基C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、SF_5、卤代C_{2-6}烯基、卤代C_{1-6}烷基-硫醇和4元至6元杂环烷基，该杂环烷基任选地经独立地选自卤素和卤代C_{1-6}烷基中的一个或两个取代基取代；

[0195] R^2选自H、D、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基；

[0196] R^3选自H、D、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基；或者

[0197] R^2和R^3与它们所连接的一个碳原子一起形成饱和单环3元至6元环烷基，该环烷基任选地经独立地选自卤素和卤代C_{1-6}烷基的一个、两

[0198] 个、三个或四个取代基取代；

[0199] R^4选自H、卤素、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}烷基；并且R^5选自H、C_{1-6}烷基、羟基

C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基。

[0200] 或者R^1和R^5与它们所连接的两个C原子一起形成4元至6元杂环烷基环系统,该杂环烷基任选地经独立地选自卤素和卤代C_{1-6}烷基的一个或两个取代基取代。

[0201] 在本发明的一些实施例中,式(I)化合物具有式(II)的结构。

[0202] 在一个实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1选自卤素、氰基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}炔基、氰基C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、SF_5、卤代C_{2-6}烯基、卤代C_{1-6}烷基-硫醇和4元至6元杂环烷基,该杂环烷基任选地经独立地选自卤素和卤代C_{1-6}烷基中的一个或两个取代基取代。

[0203] 在一个实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1选自卤素、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、氰基和氰基C_{1-6}烷氧基。

[0204] 在一个实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1选自卤素、卤代C_{1-6}烷氧基、氰基和氰基C_{1-6}烷氧基。

[0205] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1选自卤素、卤代C_{1-6}烷基和卤代C_{1-6}烷氧基。

[0206] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1选自卤素、卤代C_{1-6}烷基和卤代C_{1-6}烷氧基。

[0207] 在一个实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1选自氰基和氰基C_{1-6}烷氧基。

[0208] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1选自卤素、卤代C_{1-6}烷氧基和氰基。

[0209] 在一个实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1为选自F-、Cl-和Br-的卤素。

[0210] 在一个更优选的实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1为F-。

[0211] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1为Cl-。

[0212] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1为Br-。

[0213] 在一个实施例中,本发明提供了一种式(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。

[0214] 在一个实施例中,本发明提供了一种式(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-、$CH_3CH_2CH_2O$-和$(CH_3)_3CO$-的C_{1-6}烷氧基。

[0215] 在一个实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1为CH_3O-。

[0216] 在一个实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1为C_{1-6}烷基。

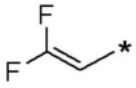
[0217] 在一个实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1为选自以下项的组的C_{1-6}烷基:CH_3-、CH_3CH_2-、$CH_3CH_2CH_2$-、$(CH_3)_2CH_2$-、$CH_3CH_2CH_2CH_2$-、$(CH_3)_2CH_2CH_2$-、$(CH_3CH(CH_3)CH_2$-和$(CH_3)_3C$-(叔丁基)。

[0218] 在一个实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1为选自CH_3-和$(CH_3)_3C$-(叔丁基)的C_{1-6}烷基。

[0219] 在一个实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1为$(CH_3)_3C$-(叔丁基)。

[0220] 在一个实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1为卤代C_{2-6}烯基。

[0221] 在一个实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1为具有以下结构的卤代C_{2-6}烯基:

[0222] 

[0223] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1为选自CHF_2O-、CFH_2O-、CF_3O-、CHF_2CH_2O-、FCH_2CFHCH_2O-和CF_3CH_2O-中的卤代C_{1-6}烷氧基。

[0224] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1为选自CHF_2O-、CFH_2O-和CF_3O-的卤代C_{1-6}烷氧基。

[0225] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1为CHF_2O-或CF_3O-。

[0226] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1为CHF_2O-。

[0227] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1为CFH_2O-。

[0228] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1为CF_3O-。

[0229] 在一个实施例中,本发明提供了一种式(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。

[0230] 在一个实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1为选自组CF_3-、CHF_2-、CH_3CF_2-和CFH_2-的卤代C_{1-6}烷基。

[0231] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1为CHF_2-。

[0232] 在一个更优选的实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1为CF_3-。

[0233] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1为氰基。

[0234] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1为选自NC-CH_2O-、NC-CH_2CH_2O-和NC-$CH_2CH_2CH_2O$-中的氰基C_{1-6}烷氧基。

[0235] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1为NC-CH_2O-。

[0236] 在一个实施例中,本发明提供了一种式(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,该杂环烷基任选地经独立地选自卤素和卤代C_{1-6}烷基的一个或两

个取代基取代。

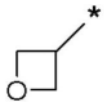
[0237] 在一个实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1为4元至6元杂环烷基,该杂环烷基未经取代。

[0238] 在一个实施例中,本发明提供了一种式(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,该杂环烷基未经取代并且包含一个O原子。

[0239] 在一个实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1选自未经取代的氧杂环丁烷基、氧杂环戊烷基和氧杂环己烷基。

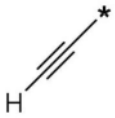
[0240] 在一个实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1为未经取代的氧杂环丁烷基。

[0241] 在一个实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1为具有以下结构的未经取代的氧杂环丁烷基:

[0242] 

[0243] 在一个实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1为C_{2-8}炔基。

[0244] 在一个实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1为具有以下结构的C_{2-8}炔基:

[0245] 

[0246] 在一个实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1为SF_5。

[0247] 在一个实施例中,本发明提供了一种式(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-硫醇。

[0248] 在一个实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1为选自F_3C-S-、F_3CCH_2-S-和F_3C CH_2CH_2-S-的卤代C_{1-6}烷基-硫醇。

[0249] 在一个实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1为具有结构F_3C-S-的卤代C_{1-6}烷基-硫醇。

[0250] 在一个更优选的实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1和R^5与它们所连接的两个C原子一起形成4元至6元杂环烷基,该杂环烷基连接至苯环,并且其中杂环烷基任选地经选自卤素或卤代C_{1-6}烷基的一个或两个取代基取代。

[0251] 在一个更优选的实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1和R^5与它们所连接的两个C原子一起形成4元至6元杂环烷基,该杂环烷基连接至苯环,并且其中杂环烷基任选地经一个或两个卤素取代。

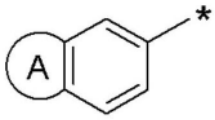
[0252] 在一个更优选的实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1和R^5与它们所连接的两个C原子一起形成4元至6元杂环烷基,该杂环烷基连接至苯环,并且其中杂环烷基任选地经选自F-、Cl-和Br-的一个或两个卤素取代。

[0253] 在一个更优选的实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1和R^5与它们所连接的两个C原子一起形成4元至6元杂环烷基,该杂环烷基连接至

苯环,并且其中杂环烷基任选地经一个或两个F-取代。

[0254] 在一个更优选的实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1和R^5与它们所连接的两个C原子一起形成4元至6元杂环烷基,该杂环烷基连接至苯环,并且其中杂环烷基任选地经两个F-取代。

[0255] 在一个更优选的实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1和R^5与它们所连接的两个C原子一起形成4元至6元杂环烷基,该杂环烷基连接至苯环,并且其中双环系统具有以下结构:

[0256] 

,并且如本文所述任选地经取代。

[0257] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1和R^5与它们所连接的两个C原子一起形成包含两个O-原子的4元至6元杂环烷基,该杂环烷基如本文所述任选地经取代。

[0258] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1和R^5与它们所连接的两个C原子一起形成包含两个O-原子的4元至6元杂环烷基,该杂环烷基任选地经一个或两个卤素取代。

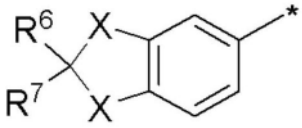
[0259] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1和R^5与它们所连接的两个C原子一起形成包含两个O-原子的4元至6元杂环烷基,该杂环烷基任选地经两个卤素取代。

[0260] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,R^1和R^5与它们所连接的两个C原子一起形成包含两个O-原子的5元杂环烷基环系统,该杂环烷基环系统经选自F-、C1-和Br-的一个或两个卤素取代。

[0261] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,R^1和R^5与它们所连接的两个C原子一起形成包含两个O-原子的5元杂环烷基环系统,该杂环烷基环系统经一个或两个F-取代。

[0262] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,R^1和R^5与它们所连接的两个C原子一起形成包含两个O-原子的5元杂环烷基环系统,该杂环烷基环系统经两个F-取代。

[0263] 在一个实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1和R^5与它们所连接的两个C原子一起形成具有以下结构的4元至6元杂环烷基:

[0264] 

[0265] 其中

[0266] X为O或S;

[0267] R^6选自H、卤素、卤代C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基;并且

[0268] R^7选自H、卤素、卤代C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基。

[0269] 在一个实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中两个X均为O。

[0270] 在一个实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中两个X均为S。

[0271] 在一个实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中两个X均为O,并且R6或R^7两者均为选自F-、Cl-和Br-的卤素。

[0272] 在一个实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^6和R^7中的两者均为F-。

[0273] 本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^2选自H、D、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基。

[0274] 本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^3选自H、D、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基。

[0275] 在一些实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中(I)R^2和R^3中的两者均为H或D,或者(ii)R^2和R^3中的一者为H并且另一者为D。

[0276] 在一些优选的实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^2和R^3两者均为H。

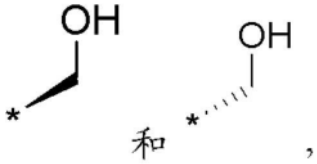
[0277] 在一些其他优选的实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^2和R^3两者均为D。

[0278] 在一些实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^2为羟基C_{1-6}烷基,并且R^3为H。

[0279] 在一些实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^2为选自$HOCH_2$-、$HOCH_2CH_2$-和$HOCH_2CH_2CH_2$-的羟基C_{1-6}烷基,并且R^3为H。

[0280] 在一些实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^2为$HOCH_2$-,并且R^3为H。

[0281] 在一些实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^2为具有选自以下项的结构的$HOCH_2$-:

[0282] 

并且R^3为H。

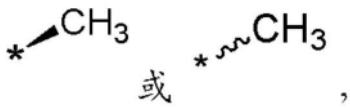
[0283] 在一些优选的实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^2为C_{1-6}烷基,并且R^3为H。

[0284] 在一些优选的实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^2为选自以下项的C_{1-6}烷基: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$(CH_3)_3C$-(叔丁基),并且R^3为H。

[0285] 在一些优选的实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^2为CH_3-或$(CH_3)_3C$-(叔丁基),并且R^3为H。

[0286] 在一些优选的实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^2为CH_3-,并且R^3为H。

[0287] 在一些优选的实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^2为具有以下结构的CH_3-:

[0288]  并且R^3为H

[0289] 在一些优选的实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1选自卤素、氰基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}炔基、氰基C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、SF_5、卤代C_{2-6}烯基、卤代C_{1-6}烷基-硫醇和4元至6元杂环烷基,该杂环烷基任选地经独立地选自卤素和卤代C_{1-6}烷基中的一个或两个取代基取代,并且R^2和R^3中的两者均为H。

[0290] 在一些更优选的实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1选自卤素、氰基、卤代C_{1-6}烷氧基和氰基C_{1-6}烷氧基,并且R^2和R^3中的两者均为H。

[0291] 在一些特别优选的实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1选自卤素、氰基和卤代C_{1-6}烷氧基,并且R^2和R^3中的两者均为H。

[0292] 在一些实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1选自卤素、氰基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}炔基、氰基C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、SF_5、卤代C_{2-6}烯基、卤代C_{1-6}烷基-硫醇和4元至6元杂环烷基,该杂环烷基任选地经独立地选自卤素和卤代C_{1-6}烷基中的一个或两个取代基取代,并且R^2和R^3中的两者均为D。

[0293] 在一些更优选的实施例中,本发明提供了一种式(-I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1选自卤素、氰基、卤代C_{1-6}烷氧基和氰基C_{1-6}烷氧基,并且R^2和R^3中的两者均为D。

[0294] 在一些更优选的实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1选自卤素、氰基和卤代C_{1-6}烷氧基,并且R^2和R^3中的两者均为D。

[0295] 在一些实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1选自卤素、氰基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}炔基、氰基C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、SF_5、卤代C_{2-6}烯基、卤代C_{1-6}烷基-硫醇和4元至6元杂环烷基,该杂环烷基任选地经独立地选自卤素和卤代C_{1-6}烷基中的一个或两个取代基取代,R^2为羟基C_{1-6}烷基,并且R^3为H。

[0296] 在一些实施例中,本发明提供了一种式(1)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1选自卤素、氰基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基和氰基C_{1-6}烷氧基,R^2为羟基C_{1-6}烷基,并且R^3为H。

[0297] 在一些实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1选自卤素和卤代C_{1-6}烷基,R^2为羟基C_{1-6}烷基,并且R^3为H。

[0298] 在一些实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1选自卤素、氰基和卤代C_{1-6}烷氧基,R^2为羟基C_{1-6}烷基,并且R^3为H。

[0299] 在一些实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1选自卤素、氰基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}炔基、氰基C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、SF_5、卤代C_{2-6}烯基、卤代C_{1-6}烷基-硫醇和4元至6元杂环烷基,该杂环烷基任选地经独立地选自卤素和卤代C_{1-6}烷基中的一个或两个取代基取代,R^2为$HOCH_2$-,并且R^3为H。

[0300] 在一些实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1选自卤素、氰基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基和氰基C_{1-6}烷氧基,R^2为$HOCH_2$-,并且R^3为H。

[0301] 在一些实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1选自卤素、氰基、卤代C_{1-6}烷基和卤代C_{1-6}烷氧基,R^2为$HOCH_2$-,并且R^3为H。

[0302] 在一些实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1选自卤素和卤代C_{1-6}烷基,R^2为$HOCH_2$-,并且R^3为H。

[0303] 在一些实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1为卤素,R^2为$HOCH_2$-,并且R^3为H。

[0304] 在一些实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1为选自F-、Cl-和Br-的卤素,R^2为$HOCH_2$-,并且R^3为H。

[0305] 在一些实施例中,本发明提供了一种式(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,R^2为$HOCH_2$-,并且R^3为H。

[0306] 在一些实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1为选自组CF_3-、CHF_2-、CH_3CF_2-和CFH_2-的卤代C_{1-6}烷基,R^2为$HOCH_2$-,并且R^3为H。

[0307] 在一些实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^2为具有选自以下项的结构的$HOCH_2$-:

[0308] 

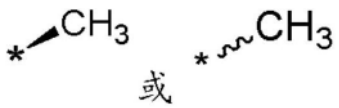
[0309] 在一些实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1选自卤素、氰基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}炔基、氰基C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、SF_5、卤代C2-6烯基、卤代C_{1-6}烷基-硫醇和4元至6元杂环烷基,该杂环烷基任选地经独立地选自卤素和卤代C_{1-6}烷基中的一个或两个取代基取代,R^2为C_{1-6}烷基,并且R^3为H。

[0310] 在一些实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1选自卤素、氰基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}炔基、氰基C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、SF_5、卤代C2-6烯基、卤代C1-6烷基-硫醇和4元至6元杂环烷基,该杂环烷基任选地经独立地选自卤素和卤代C_{1-6}烷基中的一个或两个取代基取代,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$(CH_3)_3C$-(叔丁基)的C_{1-6}烷基,并且R^3为H。

[0311] 在一些实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1选自卤素、氰基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}炔基、氰基C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、SF_5、卤代C_{2-6}烯基、卤代C_{1-6}烷基-硫醇和4元至6元杂环烷基,该杂环烷基任选地经独立地选自卤素和卤代C_{1-6}烷基中的一个或两个取代基取代,R^2为选自CH_3-和$(CH_3)_3C$-(叔丁基)的C_{1-6}烷基,并且R^3为H。

[0312] 在一些实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1选自卤素、氰基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}炔基、氰基C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、SF_5、卤代C_{2-6}烯基、卤代C_{1-6}烷基-硫醇和4元至6元杂环烷基,该杂环烷基任选地经独立地选自卤素和卤代C_{1-6}烷基中的一个或两个取代基取代,R^2为CH_3-,并且R^3为H。

[0313] 在一些实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1选自卤素、氰基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}炔基、氰基C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、SF_5、卤代C_{2-6}烯基、卤代C_{1-6}烷基-硫醇和4元至6元杂环烷基,该杂环烷基经独立地选自卤素和卤代C_{1-6}烷基中的一个或两个取代基取代,其中R^2为具有以下结构的CH_3-:

[0314]  或 。

[0315] 在以下实施例中,“所形成的饱和单环3元至6元环烷基”意指未取代的环烷基或者如本文所述经取代的环烷基。特别地,环烷基未经取代。

[0316] 在一个实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^2和R^3与它们所连接的一个碳原子一起形成饱和单环3元至6元环烷基。

[0317] 在一个实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^2和R^3与它们所连接的一个碳原子一起形成环丙基,该环烷基任选地经独立地选自卤素和卤代C_{1-6}烷基的一个、两个、三个或四个取代基取代。

[0318] 在一个实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^2和R^3与它们所连接的一个碳原子一起形成环丙基,该环烷基未经取代。

[0319] 在一个实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^2和R^3与它们所连接的一个碳原子一起形成环丙基,该环烷基选自未经取代的环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0320] 在一个实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^2和R^3与它们所连接的一个碳原子一起形成未经取代的环丙基。

[0321] 在一个实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^2和R^3与它们所连接的一个碳原子一起形成具有以下结构的环丙基:

[0322]  。

[0323] 在一个实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1选自如本文所述的卤素、氰基、氰基C_{1-6}烷氧基和卤代C_{1-6}烷基,R^2和R^3与它们所连接的一个碳原子一起形成具有以下结构的环丙基:

[0324]  。

[0325] 在一些实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^4选自H、卤素、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}烷基。

[0326] 在一些实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^4选自卤素、卤代C_{1-6}烷基和卤代C_{1-6}烷氧基。

[0327] 在一些特别优选的实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^4为选自F-、Cl-和Br-的卤素。

[0328] 在一些特别优选的实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^4为F-。

[0329] 在一些实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^4为C_{1-6}烷氧基。

[0330] 在一些实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中

R^4为选自CH_3O-、CH_3CH_2O-、$CH_3CH_2CH_2O$-和$(CH_3)_3CO$-的C_{1-6}烷氧基。

[0331] 在一些实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^4为CH_3O-。

[0332] 在一些更优选的实施例中,本发明涉及一种如上所述的化合物,其中R^4为(i)选自CHF_2O-、CFH_2O-、CF_3O-、CHF_2CH_2O-、FCH_2CFHCH_2O-和CF_3CH_2O-中的卤代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。

[0333] 在一些更优选的实施例中,本发明涉及一种如上所述的化合物,其中R^4为F-、CHF_2O-或CF_3-。

[0334] 在一些特别优选的实施例中,本发明涉及一种如上所述的化合物,其中R^4为F-或CF_3-。

[0335] 在一些特别优选的实施例中,本发明涉及一种如上所述的化合物,其中R^4为CF_3-。

[0336] 在一些优选的实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^4为H。

[0337] 在一些优选的实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^4为H并且双环[1.1.1]戊烷基环具有以下结构:

[0338] 。

[0339] 在一些实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^5选自H、卤素、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}烷基。

[0340] 在一些特别优选的实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^5为H。

[0341] 在一些更优选的实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1选自卤素、卤代C_{1-6}烷氧基、氰基和氰基C_{1-6}烷基,R^2和R^3中的两者均为H,R^4为卤素或卤代C_{1-6}烷基,R^5为H,并且R^8为H。

[0342] 在一些更优选的实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中R^1为F-或CF_3O-,R^2和R^3中的两者均为H,R^4为F-或CF_3-,R^5为H,并且R^8为H。

[0343] 根据本发明的方法制备、表征并测试表1中的示例性式(I)化合物的Kv7.2的活化(EC_{50}小于10微摩尔,μM)和Kv7.2活化最大百分比,并且具有以下结构和相应的名称(OpenEye Lexichem,1.2.0版,OpenEyeScientific Software,Santa Fe,NM,USA;https://www.eyesopen.com/lexichem-tk)。

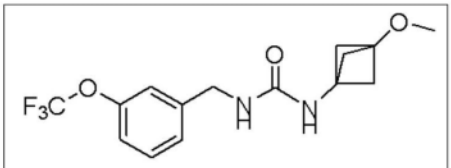
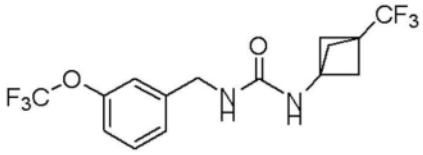
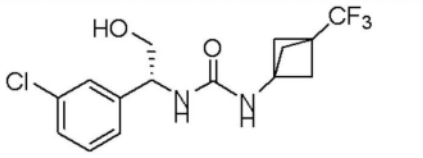
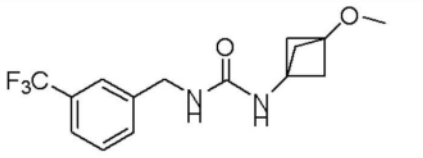
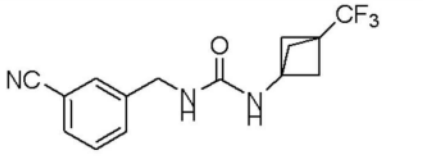
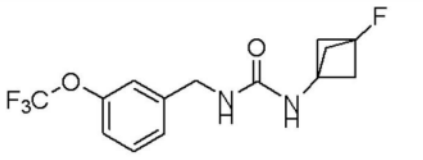
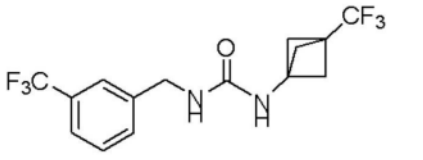
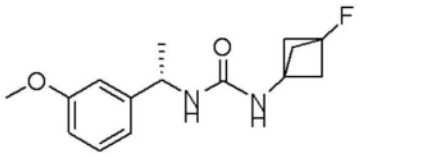
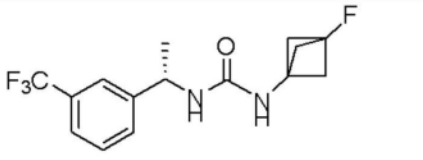
[0344] 在一些实施例中,化合物选自表1、或其溶剂化物或药用盐。

[0345] 表1

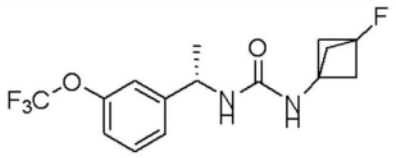
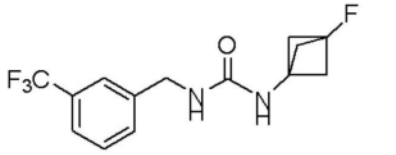
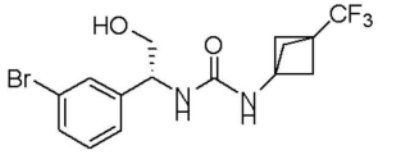
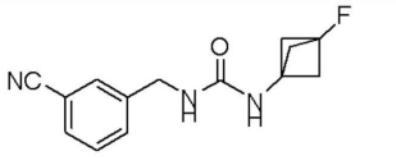
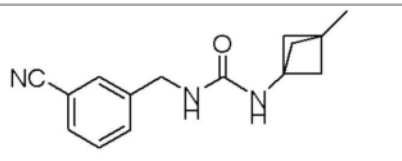
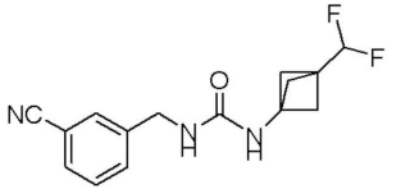
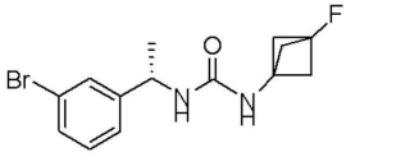
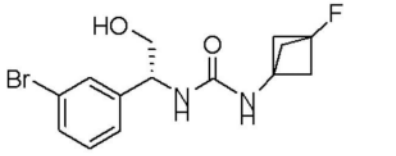
[0346]

实例	名称	结构	Kv7.2 EC_{50} (μM)	Kv7.2 max (%)

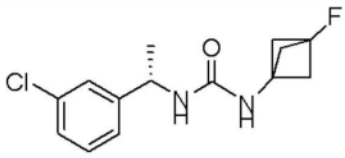
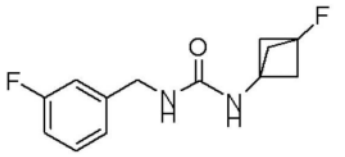
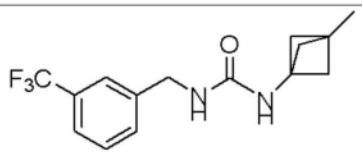
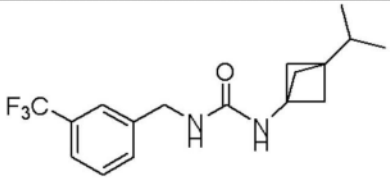
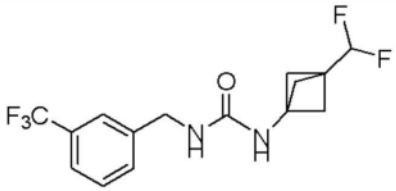
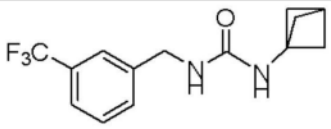
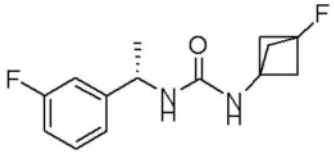
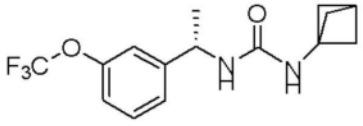
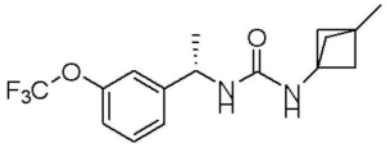
[0347]

1	1-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[[3-(三氟甲氧基)苯基]甲基]脲		3.69	73
2	1-[[3-(三氟甲氧基)苯基]甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲		0.08	70
3	1-[(1R)-1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲		0.30	48
4	1-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]脲		1.22	64
5	1-[(3-氰基苯基)甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲		0.25	41
6	1-(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[[3-(三氟甲氧基)苯基]甲基]脲		0.44	76
7	1-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]-3-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]脲		0.07	75
8	1-(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[(1S)-1-(3-甲氧基苯基)乙基]脲		1.31	57
9	1-(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[(1S)-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]脲		0.07	51

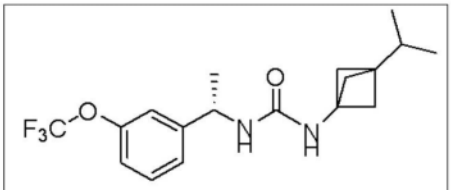
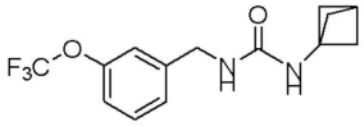
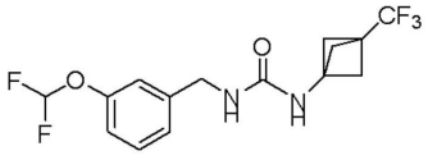
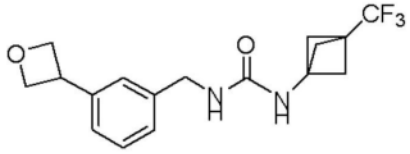
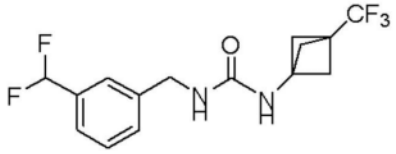
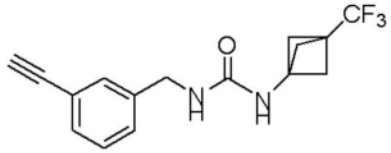
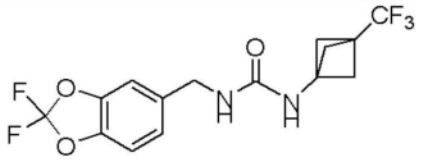
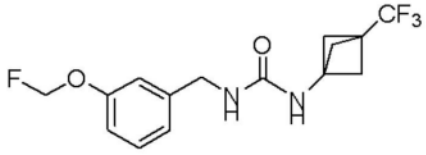
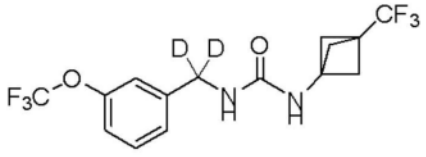
[0348]

10	1-(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[(1S)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基]脲		0.06	40
11	1-(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]脲		0.24	80
12	1-[(1R)-1-(3-溴苯基)-2-羟基乙基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲		0.05	69
13	1-[(3-氰基苯基)甲基]-3-(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)脲		5.33	48
14	1-[(3-氰基苯基)甲基]-3-(3-甲基-1-双环[1.1.1]戊烷基)脲		1.24	50
15	1-[(3-氰基苯基)甲基]-3-[3-(二氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲		2.80	58
16	1-[(1S)-1-(3-溴苯基)乙基]-3-(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)脲		0.09	40
17	1-[(1R)-1-(3-溴苯基)-2-羟基乙基]-3-(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)脲		0.68	69

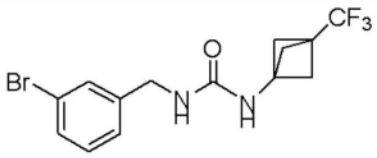
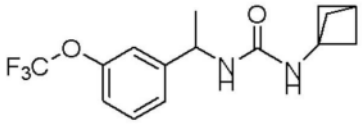
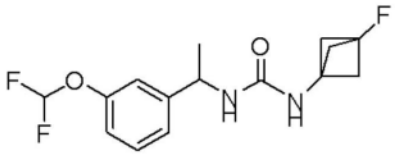
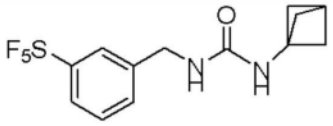
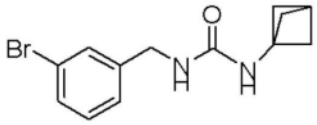
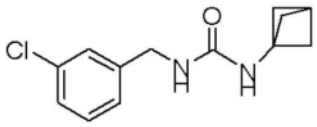
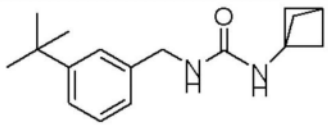
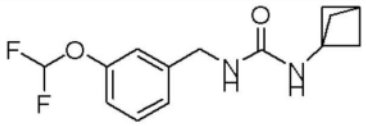
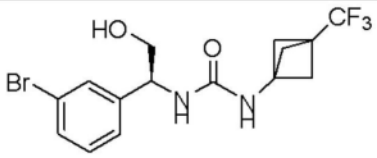
[0349]

18	1-[(1S)-1-(3-氯苯基)乙基]-3-(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)脲		0.36	47
19	1-(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[(3-氟苯基)甲基]脲		6.90	49
20	1-(3-甲基-1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]脲		0.08	77
21	1-(3-丙烷-2-基-1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]脲		0.12	67
22	1-[3-(二氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]-3-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]脲		0.16	74
23	1-(1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]脲		1.42	79
24	1-(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[(1S)-1-(3-氟苯基)乙基]脲		3.02	51
25	1-(1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[(1S)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基]脲		0.07	45
26	1-(3-甲基-1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[(1S)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基]脲		0.02	58

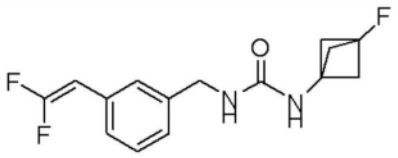
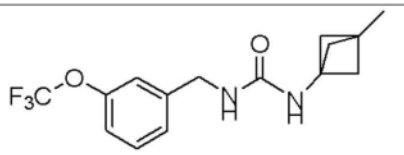
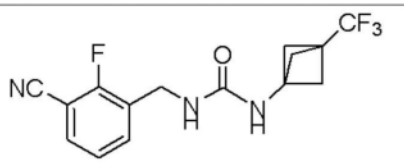
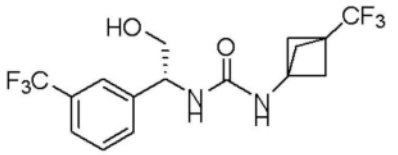
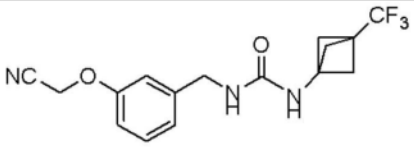
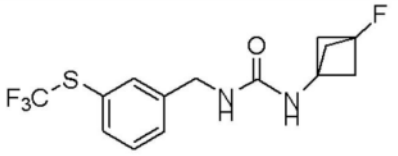
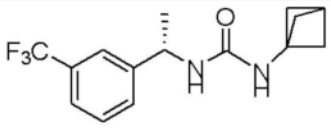
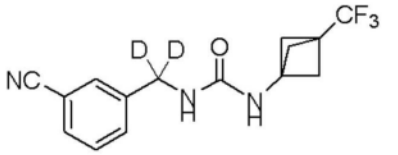
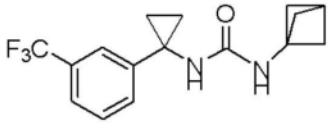
[0350]

27	1-(3-丙烷-2-基-1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[(1S)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基]脲		0.04	40
28	1-(1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[[3-(三氟甲氧基)苯基]甲基]脲		0.87	75
29	1-[[3-(二氟甲氧基)苯基]甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲		0.08	52
30	1-[[3-(氧杂环丁烷-3-基)苯基]甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲		0.28	65
31	1-[[3-(二氟甲基)苯基]甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲		0.40	60
32	1-[(3-乙炔基苯基)甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲		0.10	54
33	1-[(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯--5-基)甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲		0.80	58
34	1-[[3-(氟甲氧基)苯基]甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲		0.05	56
35	1-[二氘代-[3-(三氟甲氧基)苯基]甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲		0.04	63

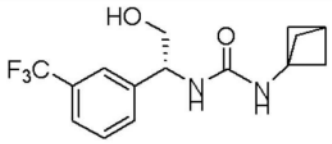
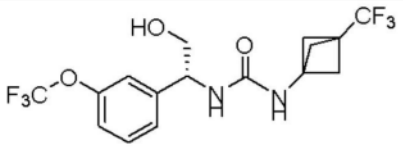
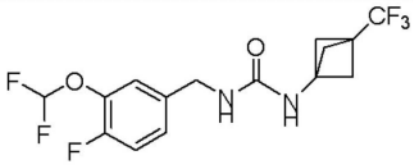
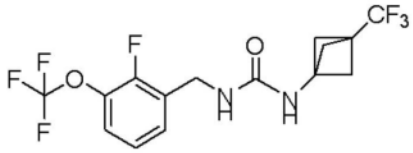
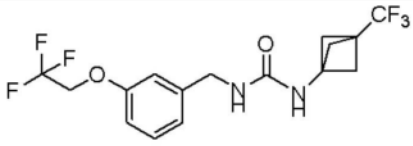
[0351]

36	1-[(3-溴苯基)甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲		0.07	55
37	1-(1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基]脲		0.06	44
38	1-[1-[3-(二氟甲氧基)苯基]乙基]-3-(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)脲		0.18	40
39	1-(1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[[3-(五氟-λ6-硫基)苯基]甲基]脲		0.47	75
40	1-(1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[(3-溴苯基)甲基]脲		3.00	58
41	1-(1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[(3-氯苯基)甲基]脲		7.14	49
42	1-(1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[(3-叔丁基苯基)甲基]脲		0.88	110
43	1-(1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[[3-(二氟甲氧基)苯基]甲基]脲		1.87	78
44	1-[(1S)-1-(3-溴苯基)-2-羟基乙基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲		4.75	40

[0352]

45	1-[[3-(2,2-二氟乙烯基)苯基]甲基]-3-(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)脲		1.78	71
46	1-(3-甲基-1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[[3-(三氟甲氧基)苯基]甲基]脲		0.10	86
47	1-[(3-氰基-2-氟苯基)甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲		0.21	40
48	1-[(1R)-2-羟基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲		0.06	78
49	1-[[3-(氰基甲氧基)苯基]甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲		0.69	53
50	1-(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[[3-(三氟甲基硫基)苯基]甲基]脲		0.03	72
51	1-(1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[(1S)-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]脲		0.23	52
52	1-[(3-氰基苯基)-二氘代甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲		0.24	42
53	1-(1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[1-[3-(三氟甲基)苯基]环丙基]脲		5.11	82

[0353]

54	1-(1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[(1R)-2-羟基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]脲		0.31	78
55	1-[(1R)-2-羟基-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲		0.08	77
56	1-[[3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基]甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲		0.59	44
57	1-[[2-氟-3-(三氟甲氧基)苯基]甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲		0.10	45
58	1-[[3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲		0.06	67

[0354] 本发明的化合物已经显示为作用于Kv7.2的药剂,并且因此可用于治疗和/或预防本文所述的疾病、障碍或残疾中的任一者。它们特别可用于与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗。更特别地,它们可用于与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗,其中疾病、障碍或残疾选自行为障碍、心境障碍、神经发育障碍、智力残疾、癫痫、神经退行性疾病、疼痛、偏头痛和耳鸣。行为障碍为例如注意缺陷多动障碍(ADHD)。心境障碍为例如抑郁症。神经发育障碍为例如自闭症谱系障碍(ASD)或综合征性发育障碍。综合征性发育障碍为例如Dup15q综合征(Dup15q)、脆性X综合征(FXS)和天使综合征。癫痫病为例如广泛性儿童癫痫、West综合征、大田原综合征和癫痫性脑病。神经退行性疾病为例如阿尔茨海默病或运动神经元病。

[0355] 因此,本发明的化合物为可用的Kv7.2调节剂,其提供了有利的药理学特性(诸如功效、选择性和代谢稳定性)。

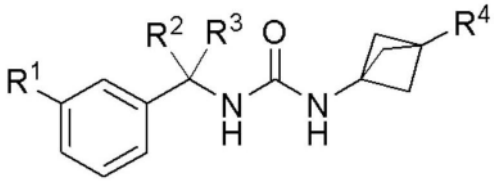
[0356] 发现具有以下特征组合中的一种或多种特征组合的化合物显示出在以下范围内的特别有益的Kv7.2EC_{50}值和/或的Kv7.5_7.3/Kv7.2选择性比:(i)EC_{50}<3μM,并且选择性>10x,或者(ii)EC_{50}<1μM,并且选择性>30x。

[0357] 发现本发明的化合物,特别是具有<20μl/min/mg的人肝微粒体清除率的那些化合物,显示出有益的代谢稳定性。

[0358] 在本发明的一些实施例中,式(I)化合物具有如本文所述的从式(II)、(III)、

(IV)、(V)、(VI)和(VII)等中的任一者中所描绘的结构。

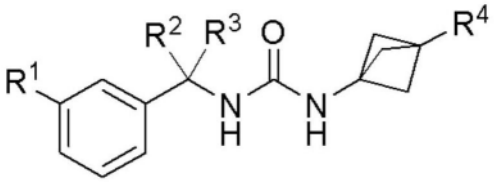
[0359] 在一些实施例中,本发明提供了一种式(III)化合物、或其溶剂化物或药用盐:

[0360] 

(III),

[0361] 其中R^1、R^2、R^3和R^4如本文所述。

[0362] 在一些优选的实施例中,本发明提供了一种式(III)化合物、或其溶剂化物或药用盐:

[0363] 

(III),

[0364] 其中

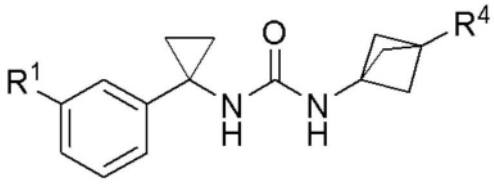
[0365] R^1选自卤素、氰基、卤代C_{1-6}烷氧基、氰基C_{1-6}烷氧基和卤代C_{1-6}烷基;

[0366] R^2选自H、D、C_{1-6}烷基和羟基C_{1-6}烷基;

[0367] R^3选自H和D;并且

[0368] R^4选自H、卤素和卤代C_{1-6}烷基。

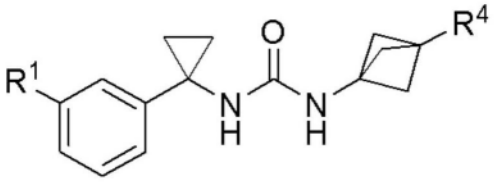
[0369] 在一些实施例中,本发明提供了一种式(IV)化合物、或其溶剂化物或药用盐:

[0370] 

(IV),

[0371] 其中R^1和R^4如本文所述。

[0372] 在一些实施例中,本发明提供了一种式(IV)化合物、或其溶剂化物或药用盐:

[0373] 

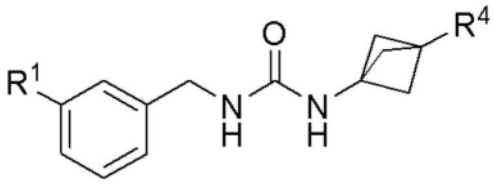
(IV),

[0374] 其中

[0375] R^1选自卤素、氰基、卤代C_{1-6}烷氧基、氰基C_{1-6}烷氧基和卤代C_{1-6}烷基;

[0376] R^4选自H、卤素和卤代C_{1-6}烷基。

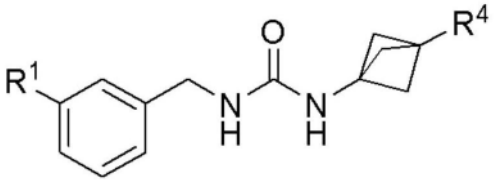
[0377] 在一些特别优选的实施例中,本发明提供了一种式(V)化合物、或其溶剂化物或药用盐:

[0378] 

(V),

[0379] 其中R^1和R^4如本文所述。

[0380] 在一些特别优选的实施例中,本发明提供了一种式(V)化合物、或其溶剂化物或药用盐:

[0381] 

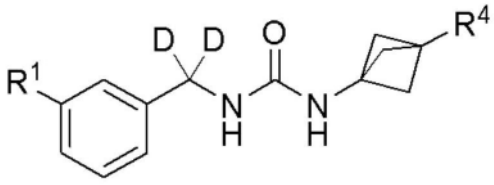
(V),

[0382] 其中

[0383] R^1选自卤素、氰基、卤代C_{1-6}烷氧基、氰基C_{1-6}烷氧基和卤代C_{1-6}烷基;

[0384] R^4选自H、卤素和卤代C_{1-6}烷基。

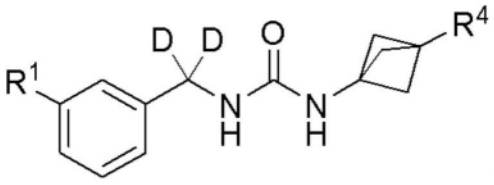
[0385] 在一些特别优选的实施例中,本发明提供了一种式(VI)化合物、或其溶剂化物或药用盐:

[0386] 

(VI),

[0387] 其中R^1和R^4如本文所述。

[0388] 在一些特别优选的实施例中,本发明提供了一种式(VI)化合物、或其溶剂化物或药用盐:

[0389] 

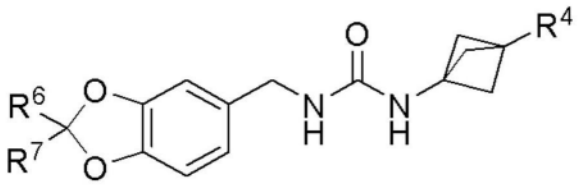
(VI),

[0390] 其中

[0391] R^1选自卤素、氰基、卤代C_{1-6}烷氧基、氰基C_{1-6}烷氧基和卤代C_{1-6}烷基;

[0392] R^4选自H、卤素和卤代C_{1-6}烷基。

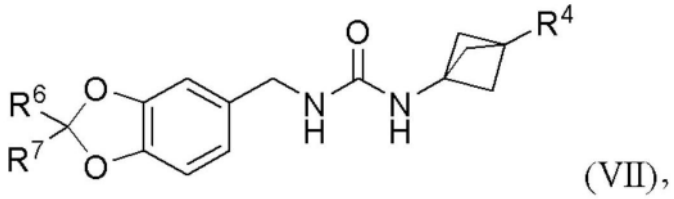
[0393] 在一些特别优选的实施例中,本发明提供了一种式(VII)化合物、或其溶剂化物或药用盐:

[0394] 

(VII),

[0395] 其中R^4、R^6和R^7如本文所述。

[0396] 在一些特别优选的实施例中,本发明提供了一种式(VII)化合物、或其溶剂化物或药用盐:

[0397] 

(VII),

[0398] 其中

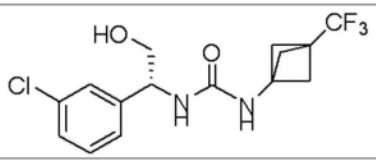
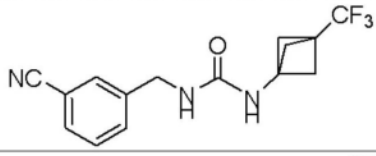
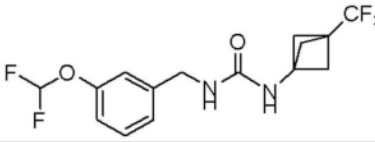
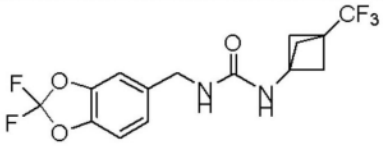
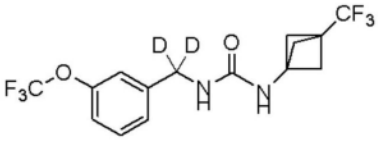
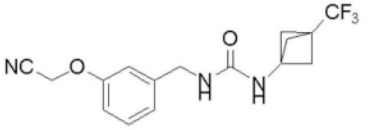
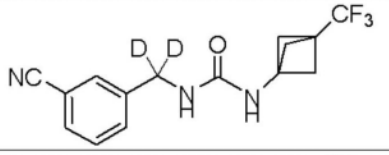
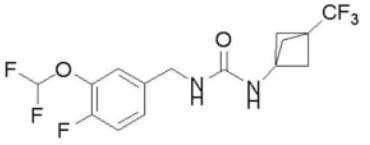
[0399] R^4选自H、卤素和卤代C_{1-6}烷基,

[0400] R^6和R^7为H或卤素。

[0401] 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(Kv7.2EC_{50}<3μM并且;选择性Kv7.5_7.3/Kv7.2>10X)。

[0402] 表2

[0403]

实例	名称	结构	Kv7.2 EC_{50} (μM)	Kv7.2 max (%)
3	1-[(1R)-1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲		0.30	48
5	1-[(3-氰基苯基)甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲		0.25	41
29	1-[[3-(二氟甲氧基)苯基]甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲		0.08	52
33	1-[(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯--5-基)甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲		0.80	58
35	1-[二氘代-[3-(三氟甲氧基)苯基]甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲		0.04	63
49	1-[[3-(氰基甲氧基)苯基]甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲		0.69	53
52	1-[(3-氰基苯基)-二氘代甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲		0.24	42
56	1-[[3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基]甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲		0.59	44

[0404] 发现具有以下特征组合中的一种或多种特征组合的式(I)化合物显示出在以下范围内的特别有益的Kv7.2EC_{50}值和/或Kv7.5_7.3/Kv7.2选择性比:EC_{50}＜3μM,选择性＞10x;EC_{50}＜1μM,选择性＞30x;或者EC_{50}＜1μM,选择性＞30x具有有利的代谢稳定性。

[0405] 测量结果已经显示,如果Kv7.2EC_{50}＜3μM并且选择性比Kv7.5_7.3/Kv7.2＞10x,则式(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。

[0406] 测量结果还已经显示,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,并且因此是优选的,如果它们表现出以下特性中的一种或多种特性:Kv7.5_7.3/Kv7.2选择性比＞10x;和/或

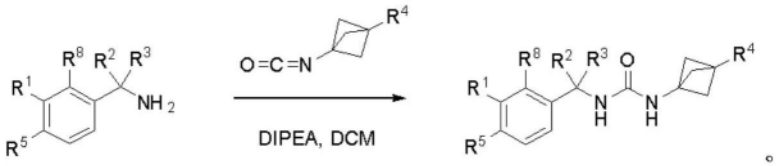
[0407] 人肝微粒体清除率＜20μl/min/mg;和/或

[0408] Kv7.4/Kv7.2选择性＞10x。

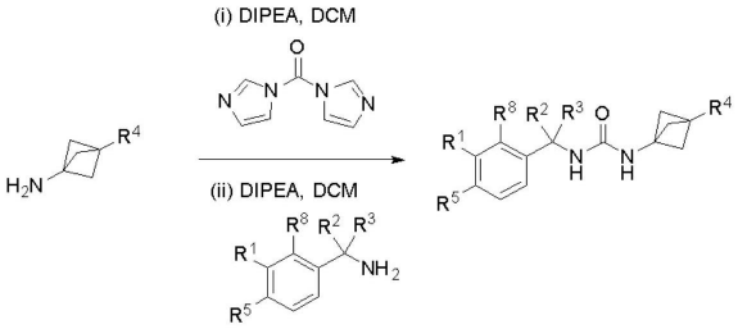
[0409] 在本发明的一些实施例中,在本发明的化合物中,一个或多个氢原子被氘代替。已经发现,本发明的化合物的氘化提供了保留其氢对应物的药理学特征同时积极影响其代谢结果的优点。在本发明的化合物中,用氘选择性代替一个或多个氢改善了本发明的化合物的药物特征,例如,通过与所有氢对应物相比减少不需要的代谢物的量以及降低代谢率来实现,并且从而增加半衰期。

[0410] 将氘掺入到化合物中的方法是公认的。使用本领域成熟的代谢研究,可测试本发明的化合物以鉴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以较低的速率代谢。此外,这些研究将新陈代谢位点鉴别为将要放置氘原子的位置。

[0411] 在一些实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其包括反应(方案1):

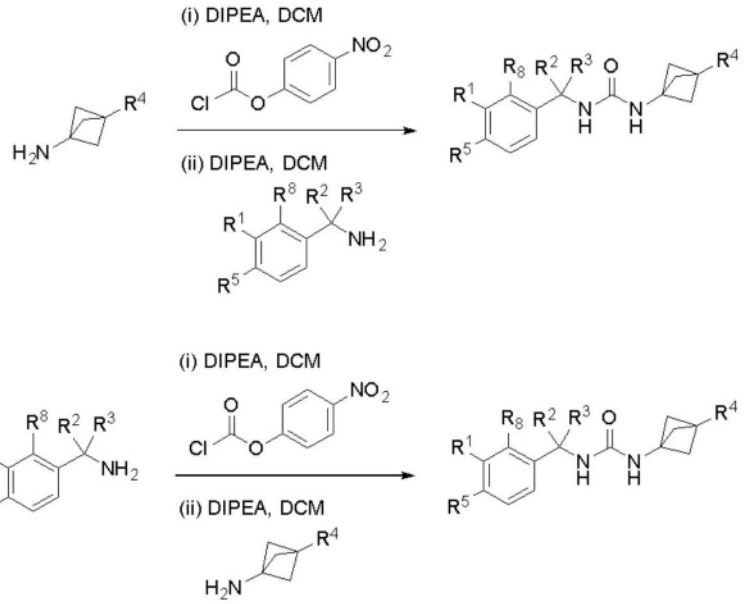
[0412] 

[0413] 在一些实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其包括反应(方案2):

[0414] 

[0415] 在一些实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其包括反应(方案3):

[0416]



[0417] 在一些特别优选的实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,脲形成可以通过以下步骤来完成:在DCM或DMF中在室温至40℃的温度下用异氰酸酯(方案1)处理胺(或对应的盐,诸如HCl);或者通过在溶剂(DCM、AcN、THF)中并且在合适的碱(DIPEA、NEt_3)存在下使第一胺与1,1′-羰基二咪唑(方案2)反应以生成活化脲,然后添加第二胺(或对应的盐);或者通过使第一胺与氯甲酸对硝基苯酯(方案3)或氯甲酸苯酯在溶剂(AcN、THF)中并且在碱(DIPEA、NEt_3)存在下反应以生成氨基甲酸酯,其可以纯化或与第二胺一起原位使用以得到所需的脲。

[0418] 在一些优选的实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,优选的条件为使用CDI与DIPEA作为碱并且使用DCM作为溶剂在0℃下持续45min,并且然后添加第二胺并且在40℃搅拌6小时至15小时。

[0419] 药物组合物和施用

[0420] 在一个实施例中,本发明提供了一种药物组合物,该药物组合物包含如本文所述的本发明的化合物。

[0421] 在一个实施例中,本发明提供了一种药物组合物,该药物组合物包含如本文所述的本发明的化合物,以及一种或多种药用赋形剂。

[0422] 在一个实施例中,本发明提供了一种药物组合物,该药物组合物另外地包含选自稀释剂、填充剂、扩展剂、粘结剂、崩解剂、助流剂、湿润剂、包衣、乳化剂或分散剂、压缩/包囊助剂、乳霜或洗液、润滑剂、肠胃外施用溶液、可咀嚼片剂的材料、甜味剂或调味剂、悬浮剂/胶凝剂和湿法制粒剂的一种或多种药物赋形剂。

[0423] 在一个特定实施例中,本发明提供了如上所述的药物组合物,该药物组合物特别可用于与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗。

[0424] 更特别地,如本文所述的药物组合物可用于与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗,其中疾病、障碍或残疾选自行为障碍、心境障碍、神经发育障碍、智力残疾、癫痫、神经退行性疾病、疼痛、偏头痛和耳鸣。

[0425] 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,以鼻腔喷雾剂的形式)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)施用。

[0426] 本发明的化合物可以与药学上惰性的无机或有机佐剂一起加工,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(滑石粉、硬脂酸或其盐等)作为片剂、糖衣丸或硬明胶胶囊的此类助剂。

[0427] 用于软明胶胶囊的合适的助剂为例如植物油、蜡、脂肪、半固体物质或液体多元醇等。

[0428] 用于制备溶液和糖浆的合适的助剂为例如水、多元醇、蔗糖、转化糖或葡萄糖等。

[0429] 用于注射液的合适的助剂为例如水、醇、多元醇、甘油或植物油等。

[0430] 用于栓剂的合适的助剂为例如天然或硬化油、蜡、脂肪、半固体或液体多元醇等。

[0431] 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。

[0432] 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,口服施用的日剂量每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。

[0433] 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”,ME.Aulton,Churchill Livingstone,1988,其据此全文以引用方式并入本文。

[0434] 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合并。

[0435] 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合并。例如,药物组合物可根据常规溶解、混合、制粒或包被方法或其组合来制备。此类药用赋形剂可包括例如糖(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、醋酸纤维素);粉状黄蓍胶;麦芽;明胶;滑石;可可脂和栓蜡;油类(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);酯类(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;无毒的相容性润滑剂(例如,十二烷基硫酸钠、硬脂酸镁);着色剂;脱模剂;包衣剂;甜味剂;以及香味剂和芳香剂。根据配方师的判断,药物组合物中还可存在防腐剂和抗氧化剂。

[0436] 根据预期的施用方式不同,本发明所公开的药物组合物可为固体、半固体或液体剂型,诸如注射剂、片剂、栓剂、丸剂、延时释放胶囊、酏剂、酊剂、乳剂、糖浆、粉末、液体、混悬剂等,有时呈单位剂型,并且与常规的制药实践一致。

[0437] 这些施用方式可包括全身或局部施用,诸如口服、经鼻、肠胃外(如静脉内(推注和输注两者)、肌内或皮下注射)、透皮、阴道、口颊、直肠或表面(如粉末、软膏或滴剂)施用方式。这些施用方式还可包括脑池内、腹膜内、作为口腔或鼻腔喷雾剂或作为吸入用液体气雾

剂或干粉药物组合物。在一些实施例中,本文提供的药物组合物包含一种或多种所公开的化合物、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。

[0438] 用于口服施用的固体剂型可包括胶囊(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。固体剂型可配制成仅、或大部分、或优先在胃肠道的特定部分,任选地以延迟方式,释放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)。固体剂型还可包括例如微囊形式。

[0439] 用于口服施用的液体剂型可包括例如药用乳剂、微乳剂、溶液、混悬剂、糖浆和酏剂。此类液体组合物可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、佐剂、甜味剂、香味剂和芳香剂或其任意组合。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、混悬剂或乳剂)或油性混悬剂。

[0440] 在一些实施例中,可注射药物组合物可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.和等渗氯化钠溶液、无菌不挥发油、脂肪酸或其任意组合。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。

[0441] 在一些实施例中,可期望延长通过皮下或肌内注射施用的本文所公开的一种或多种化合物或其药用盐的效果。此类延迟可以例如通过以下方式来实现:使用水溶性差的结晶或无定形材料的液体混悬剂;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于油载媒介物中;或通过包含包括一种或多种可生物降解聚合物的微胶囊基质的可注射长效剂型。

[0442] 用于直肠或阴道施用的药物组合物可包括可例如使用合适的非刺激性赋形剂诸如可可脂、聚乙二醇或栓蜡或使用脂肪乳剂或混悬剂制得的栓剂。

[0443] 用于表面或透皮施用的剂型可包括例如软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、粉末、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴剂。也可以制备眼用药物组合物和滴耳剂。

[0444] 本文提供的药物组合物可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中,并且可在冷冻干燥(冻干)条件下储存,仅需要在使用前添加注射用无菌液体赋形剂(例如,稀释剂、载体,例如水)。临时注射溶液和混悬剂可由本文所述的各类型无菌粉末、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。

[0445] 本发明的主题进一步提供了兽用组合物,其包含至少一种如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。

[0446] 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。

[0447] 医疗用途

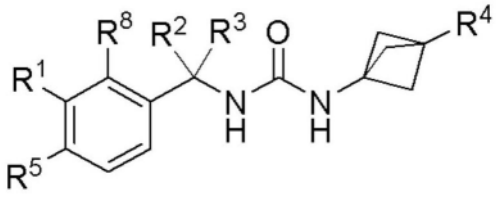
[0448] 如本文所述的本发明的化合物或包含其的药物组合物可用作用于有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗的药物。

[0449] 在一个实施例中,本发明提供了一种用于有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗的方法,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。

[0450] 在一个实施例中,本发明提供了一种用于有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗的方法,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。

[0451] 在一个实施例中,本发明提供了一种用于有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗的方法,该方法包含式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐:

[0452] 

(I)

[0453] 其中

[0454] R^1选自卤素、氰基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}炔基、氰基C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基-硫醇、SF_5、卤代C_{2-6}烯基、卤代C_{1-6}硫醇和4元至6元杂环烷基,该杂环烷基任选地经独立地选自卤素和卤代C_{1-6}烷基的一个或两个取代基取代;

[0455] R^2选自H、D、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基;

[0456] R^3选自H、D、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基;或者

[0457] R^2和R^3与它们所连接的一个碳原子一起形成饱和单环3元至6元环烷基,该环烷基任选地经独立地选自卤素和卤代C_{1-6}烷基的一个、两个、三个或四个取代基取代;

[0458] R^4选自H、卤素、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}烷基;

[0459] R^5选自H、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基;

[0460] 或者R^1和R^5与它们所连接的两个C原子一起形成4元至6元杂环烷基环系统,该杂环烷基任选地经独立地选自卤素和卤代C_{1-6}烷基的一个或两个取代基取代;并且

[0461] R^8选自H、卤素、卤代C_{1-6}烷基和卤代C_{1-6}烷氧基。

[0462] 在一个实施例中,本发明提供了一种用于有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗的方法,该方法包括如本文所述的本发明的化合物,特别是选自式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)和(VII)的化合物、或其溶剂化物或药用盐、任何例示的化合物、任何实施例或实施例的组合。

[0463] 在一个实施例中,本发明提供了一种用于有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗的方法,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。

[0464] 在一个实施例中,本发明提供了一种用于有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗的方法,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。

[0465] 在一个实施例中,本发明提供了一种用于有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗的方法,该方法包括选自式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)和(VII)的化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中与Kv7.2相关联的障碍、疾

病或残疾选自行为障碍、心境障碍、神经发育障碍、智力残疾、癫痫、神经退行性疾病、疼痛、偏头痛和耳鸣。

[0466] 在一个实施例中,本发明提供了一种用于在有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中使用的方法,其中行为障碍为注意缺陷多动障碍(ADHD)。

[0467] 在一个实施例中,本发明提供了一种用于在有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中使用的方法,其中心境障碍为抑郁症。

[0468] 在一个实施例中,本发明提供了一种用于在有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中使用的方法,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。

[0469] 在一个实施例中,本发明提供了一种用于在有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中使用的方法,其中综合征性发育障碍选自Dup1 5q综合征(Dup1 5q)、脆性X综合征(FXS)和天使综合征。

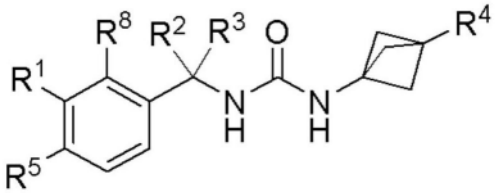
[0470] 在一个实施例中,本发明提供了一种用于在有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中使用的方法,其中癫痫选自广泛性儿童癫痫、West综合征、大田原综合征和癫痫性脑病。

[0471] 在一个实施例中,本发明提供了一种用于在有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中使用的方法,其中神经退行性疾病选自阿尔茨海默病和运动神经元病。

[0472] 在一个实施例中,本发明提供了一种用于有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗的方法,该方法包括施用有效量的如本文所述的药物组合物。

[0473] 本文进一步提供了用作治疗活性物质的如本文所述的化合物、其溶剂化物、其药用盐或药物组合物。

[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:

[0475] 

(I)

[0476] R^1选自卤素、氰基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}炔基、氰基C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基-硫醇、SF_5、卤代C_{2-6}烯基、卤代C_{1-6}硫醇和4元至6元杂环烷基,该杂环烷基任选地经独立地选自卤素和卤代C_{1-6}烷基的一个或两个取代基取代;

[0477] R^2选自H、D、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基;

[0478] R^3选自H、D、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基;或者

[0479] R^2和R^3与它们所连接的一个碳原子一起形成饱和单环3元至6元环烷基,该环烷基任选地经独立地选自卤素和卤代C_{1-6}烷基的一个、两个、三个或四个取代基取代;

[0480] R^4选自H、卤素、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}烷基;

[0481] R^5选自H、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基;

[0482] 或者R^1和R^5与它们所连接的两个C原子一起形成4元至6元杂环烷基环系统,该杂环烷基任选地经独立地选自卤素或卤代C_{1-6}烷基的一个或两个取代基取代;并且

[0483] R^8选自H、卤素、卤代C_{1-6}烷基和卤代C_{1-6}烷氧基;

[0484] 作为治疗活性物质的用途。

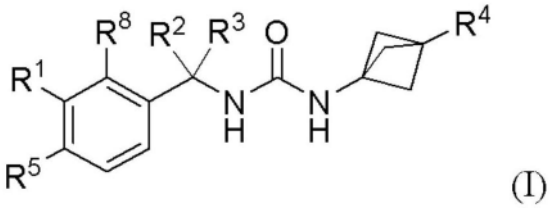
[0485] 在一个实施例中,本发明提供了如本文所述的本发明的化合物,特别是选自式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)和(VII)的化合物、或其溶剂化物或药用盐、任何例示的化合物、任何实施例或实施例的组合作为治疗活性物质的用途。

[0486] 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。

[0487] 在一个实施例中,本发明提供了选自本文描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作治疗活性物质的用途。

[0488] 本文进一步提供了化合物、溶剂化物、药用盐或药物组合物,其用于在有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中使用。

[0489] 在一个实施例中,本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐:

[0490] 

(I)

[0491] 其中

[0492] R^1选自卤素、氰基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}炔基、氰基C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基-硫醇、SF_5、卤代C_{2-6}烯基、卤代C_{1-6}硫醇和4元至6元杂环烷基,该杂环烷基任选地经独立地选自卤素和卤代C_{1-6}烷基的一个或两个取代基取代;

[0493] R^2选自H、D、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基;

[0494] R^3选自H、D、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基;或者

[0495] R^2和R^3与它们所连接的一个碳原子一起形成饱和单环3元至6元环烷基,该环烷基任选地经独立地选自卤素和卤代C_{1-6}烷基的一个、两个、三个或四个取代基取代;

[0496] R^4选自H、卤素、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}烷基;

[0497] R^5选自H、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基;

[0498] 或者R^1和R^5与它们所连接的两个C原子一起形成4元至6元杂环烷基环系统,该杂环烷基任选地经独立地选自卤素或卤代C_{1-6}烷基的一个或两个取代基取代;并且

[0499] R^8选自H、卤素、卤代C_{1-6}烷基和卤代C_{1-6}烷氧基;

[0500] 其用于在有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中使用。

[0501] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的本发明的化合物,特别是选自式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)和(VII)的化合物、或其溶剂化物或药用盐、任何例示的化合物、任何实施例或实施例的组合,其用于在有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中使用。

[0502] 在一个实施例中,本发明提供了一种选自表1和表2的化合物、或其溶剂化物或药

用盐,其用于在有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中使用。

[0503] 在一个实施例中,本发明提供了一种选自本发明的化合物的任何列表的化合物,其用于在有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中使用。

[0504] 在一个实施例中,本发明提供了一种本发明的化合物,其用于在有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中使用,其中此类障碍、疾病或残疾选自行为障碍、心境障碍、神经发育障碍、智力残疾、癫痫、神经退行性疾病、疼痛、偏头痛和耳鸣。

[0505] 在一个实施例中,本发明提供了一种本发明的化合物,其用于在有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中使用,其中行为障碍为注意缺陷多动障碍(ADHD)。

[0506] 在一个实施例中,本发明提供了一种本发明的化合物,其用于在有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中使用,其中心境障碍为抑郁症。

[0507] 在一个实施例中,本发明提供了一种本发明的化合物,其用于在有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中使用,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。

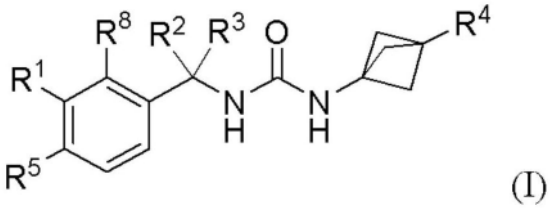
[0508] 在一个实施例中,本发明提供了一种本发明的化合物,其用于在有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中使用,其中综合征性发育障碍选自Dup1 5q综合征(Dup1 5q)、脆性X综合征(FXS)和天使综合征。

[0509] 在一个实施例中,本发明提供了一种本发明的化合物,其用于在有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中使用,其中癫痫选自广泛性儿童癫痫、West综合征、大田原综合征和癫痫性脑病。

[0510] 在一个实施例中,本发明提供了一种本发明的化合物,其用于在有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中使用,其中神经退行性疾病选自阿尔茨海默病和运动神经元病。

[0511] 本发明进一步提供了本发明的化合物在有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中的用途。

[0512] 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:

[0513] 

(I)

[0514] 其中

[0515] R^1选自卤素、氰基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}炔基、氰基C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基-硫醇、SF_5、卤代C_{2-6}烯基、卤代C_{1-6}硫醇和4元至6元杂环烷基,该杂环烷基任选地经独立地选自卤素和卤代C_{1-6}烷基的一个或两个取代基取代;

[0516] R^2选自H、D、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基；

[0517] R^3选自H、D、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基；或者

[0518] R^2和R^3与它们所连接的一个碳原子一起形成饱和单环3元至6元环烷基，该环烷基任选地经独立地选自卤素和卤代C_{1-6}烷基的一个、两个、三个或四个取代基取代；

[0519] R^4选自H、卤素、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}烷基；

[0520] R^5选自H、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基；

[0521] 或者R^1和R^5与它们所连接的两个C原子一起形成4元至6元杂环烷基环系统，该杂环烷基任选地经独立地选自卤素或卤代C_{1-6}烷基的一个或两个取代基取代；并且

[0522] R^8选自H、卤素、卤代C_{1-6}烷基和卤代C_{1-6}烷氧基；

[0523] 其用于有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗。

[0524] 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，特别是选自式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)和(VII)的化合物、或其溶剂化物或药用盐、任何例示的化合物、任何实施例或实施例的组合用于有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗的用途。

[0525] 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有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗的用途。

[0526] 在一个实施例中，本发明提供了选自本文描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有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗的用途。

[0527] 在一个实施例中，本发明提供了本发明的化合物在有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中的用途，其中与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾选自行为障碍、心境障碍、神经发育障碍、智力残疾、癫痫、神经退行性疾病、疼痛、偏头痛和耳鸣。

[0528] 在一个实施例中，本发明提供了本发明的化合物在有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中的用途，其中行为障碍为注意缺陷多动障碍(ADHD)。

[0529] 在一个实施例中，本发明提供了本发明的化合物在有此需要的受试者的与Ky7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中的用途，其中心境障碍为抑郁症。

[0530] 在一个实施例中，本发明提供了本发明的化合物在有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中的用途，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。

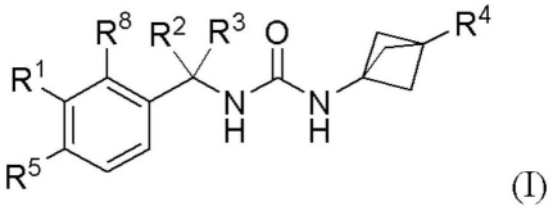
[0531] 在一个实施例中，本发明提供了本发明的化合物在有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中的用途，其中综合征性发育障碍选自Dup1 5q综合征(Dup1 5q)、脆性X综合征(FXS)和天使综合征。

[0532] 在一个实施例中，本发明提供了本发明的化合物在有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中的用途，其中癫痫选自广泛性儿童癫痫、West综合征、大田原综合征和癫痫性脑病。

[0533] 在一个实施例中,本发明提供了本发明的化合物在有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中的用途,神经退行性疾病选自阿尔茨海默病和运动神经元病。

[0534] 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药物的用途,该药物用于有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗。

[0535] 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:

[0536] 

(I)

[0537] 其中

[0538] R^1选自卤素、氰基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}炔基、氰基C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基-硫醇、SF_5、卤代C_{2-6}烯基、卤代C_{1-6}硫醇和4元至6元杂环烷基,该杂环烷基任选地经独立地选自卤素和卤代C_{1-6}烷基的一个或两个取代基取代;

[0539] R^2选自H、D、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基;

[0540] R^3选自H、D、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基;或者

[0541] R^2和R^3与它们所连接的一个碳原子一起形成饱和单环3元至6元环烷基,该环烷基任选地经独立地选自卤素和卤代C_{1-6}烷基的一个、两个、三个或四个取代基取代;

[0542] R^4选自H、卤素、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}烷基;

[0543] R^5选自H、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基;

[0544] 或者R^1和R^5与它们所连接的两个C原子一起形成4元至6元杂环烷基环系统,该杂环烷基任选地经独立地选自卤素或卤代C_{1-6}烷基的一个或两个取代基取代;并且

[0545] R^8选自H、卤素、卤代C_{1-6}烷基和卤代C_{1-6}烷氧基;

[0546] 其用于制造药物,该药物用于在有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中使用。

[0547] 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,特别是选自式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)和(VII)的化合物、或其溶剂化物或药用盐、任何例示的化合物、任何实施例或实施例的组合用于制造药物的用途,该药物用于在有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中使用。

[0548] 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药物的用途,该药物用于在有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中使用。

[0549] 在一个实施例中,本发明提供了选自本文描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药物的用途,该药物用于在有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中使用。

[0550] 在一个实施例中,本发明提供了本发明的化合物用于制造药物的用途,该药物用于在有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中

使用,其中与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾选自行为障碍、心境障碍、神经发育障碍、智力残疾、癫痫、神经退行性疾病、疼痛、偏头痛和耳鸣。

[0551] 在一个实施例中,本发明提供了本发明的化合物用于制造药物的用途,该药物用于在有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中使用,其中行为障碍为注意缺陷多动障碍(ADHD)。

[0552] 在一个实施例中,本发明提供了本发明的化合物用于制造药物的用途,该药物用于在有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中使用,其中心境障碍为抑郁症。

[0553] 在一个实施例中,本发明提供了本发明的化合物用于制造药物的用途,该药物用于在有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中使用,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。

[0554] 在一个实施例中,本发明提供了本发明的化合物用于制造药物的用途,该药物用于在有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中使用,其中综合征性发育障碍选自Dup1 5q综合征(Dup1 5q)、脆性X综合征(FXS)和天使综合征。

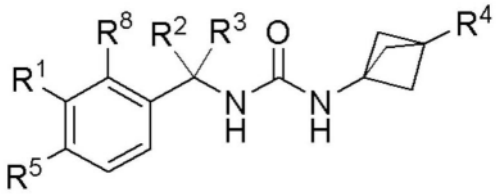
[0555] 在一个实施例中,本发明提供了本发明的化合物用于制造药物的用途,该药物用于在有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中使用,其中癫痫选自广泛性儿童癫痫、West综合征、大田原综合征和癫痫性脑病。

[0556] 在一个实施例中,本发明提供了本发明的化合物用于制造药物的用途,该药物用于在有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中使用,神经退行性疾病选自阿尔茨海默病和运动神经元病。

[0557] 进一步提供了一种药物组合物,该药物组合物包含如本文所述的化合物、或其溶剂化物或药用盐。

[0558] 进一步提供了一种药物组合物,该药物组合物包含如本文所述的化合物、或其溶剂化物或药用盐,其中该药物组合物进一步包含一种或多种药用赋形剂。

[0559] 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,该药物组合物包含式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐:

[0560] 

(I)

[0561] 其中

[0562] R^1选自卤素、氰基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}炔基、氰基C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基-硫醇、SF_5、卤代C_{2-6}烯基、卤代C_{1-6}硫醇和4元至6元杂环烷基,该杂环烷基任选地经独立地选自

[0563] 卤素和卤代C_{1-6}烷基的一个或两个取代基取代;

[0564] R^2选自H、D、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基;

[0565] R^3选自H、D、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基;或者

[0566] R^2和R^3与它们所连接的一个碳原子一起形成饱和单环3元至6元环烷基,该环烷基任选地经独立地选自卤素和卤代C_{1-6}烷基的一个、两个、三个或四个取代基取代;

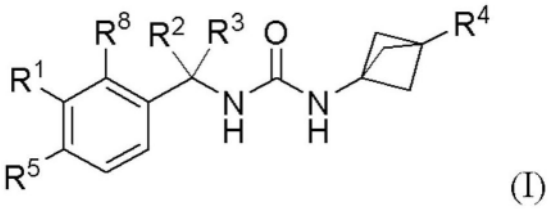
[0567] R^4选自H、卤素、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}烷基;

[0568] R^5选自H、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基;

[0569] 或者R^1和R^5与它们所连接的两个C原子一起形成4元至6元杂环烷基环系统,该杂环烷基任选地经独立地选自卤素或卤代C_{1-6}烷基的一个或两个取代基取代;并且

[0570] R^8选自H、卤素、卤代C_{1-6}烷基和卤代C_{1-6}烷氧基。

[0571] 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,该药物组合物包含式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐:

[0572] 

(I)

[0573] 其中

[0574] R^1选自卤素、氰基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}炔基、氰基C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基-硫醇、SF_5、卤代C_{2-6}烯基、卤代C_{1-6}硫醇和4元至6元杂环烷基,该杂环烷基任选地经独立地选自卤素和卤代C_{1-6}烷基的一个或两个取代基取代;

[0575] R^2选自H、D、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基;

[0576] R^3选自H、D、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基;或者

[0577] R^2和R^3与它们所连接的一个碳原子一起形成饱和单环3元至6元环烷基,该环烷基任选地经独立地选自卤素和卤代C_{1-6}烷基的一个、两

[0578] 个、三个或四个取代基取代;

[0579] R^4选自H、卤素、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}烷基;

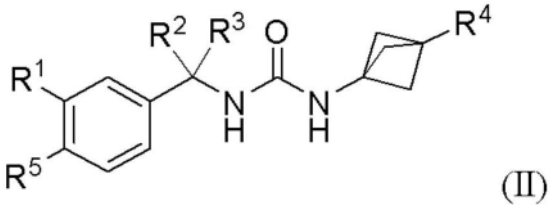
[0580] R^5选自H、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基;

[0581] 或者R^1和R^5与它们所连接的两个C原子一起形成4元至6元杂环烷基环系统,该杂环烷基任选地经独立地选自卤素或卤代C_{1-6}烷基的一个或两个取代基取代;并且

[0582] R^8选自H、卤素、卤代C_{1-6}烷基和卤代C_{1-6}烷氧基;

[0583] 并且其中药物组合物进一步包含一种或多种药用赋形剂。

[0584] 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,该药物组合物包含式(II)化合物、或其溶剂化物或药用盐:

[0585] 

(II)

[0586] 其中

[0587] R^1选自卤素、氰基、卤代C_{1-6}烷氧基和氰基C_{1-6}烷氧基;

[0588] R^2选自H、D和羟基C_{1-6}烷基;

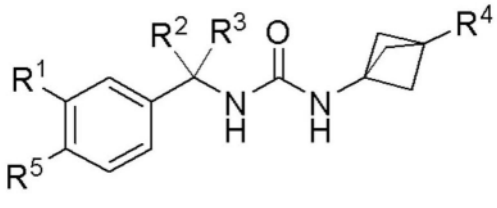
[0589] R^3选自H、D和羟基C_{1-6}烷基;

[0590] R^4选自H、卤素和卤代C_{1-6}烷基；

[0591] R^5为H；

[0592] 或者R^1和R^5与它们所连接的两个C原子一起形成4元至6元杂环烷基环系统，该杂环烷基任选地经独立地选自卤素或卤代C_{1-6}烷基的一个或两个取代基取代。

[0593] 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，该药物组合物包含式(II)化合物、或其溶剂化物或药用盐：

[0594] 

(II)

[0595] 其中

[0596] R^1选自卤素、氰基、卤代C_{1-6}烷氧基和氰基C_{1-6}烷氧基；

[0597] R^2选自H、D和羟基C_{1-6}烷基；

[0598] R^3选自H、D和羟基C_{1-6}烷基；

[0599] R^4选自H、卤素和卤代C_{1-6}烷基；

[0600] R^5为H；

[0601] 或者R^1和R^5与它们所连接的两个C原子一起形成4元至6元杂环烷基环系统，该杂环烷基任选地经独立地选自卤素或卤代C_{1-6}烷基的一个或两个取代基取代；

[0602] 并且其中药物组合物进一步包含一种或多种药用赋形剂。

[0603] 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，该药物组合物包含如本文所述的本发明的化合物，特别是选自式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)和(VII)的化合物、或其溶剂化物或药用盐，其用于在有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中使用。

[0604] 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，该药物组合物包含如本文所述的选自式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)和(VII)的化合物、或其溶剂化物或药用盐，其用于在有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中使用，其中障碍、疾病或残疾选自行为障碍、心境障碍、神经发育障碍、智力残疾、癫痫、神经退行性疾病、疼痛、偏头痛和耳鸣。

[0605] 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，该药物组合物用于在有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中使用，其中行为障碍为注意缺陷多动障碍(ADHD)。

[0606] 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，该药物组合物用于在有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中使用，其中心境障碍为抑郁症。

[0607] 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，该药物组合物用于在有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中使用，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。

[0608] 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，该药物

组合物用于在有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中使用,其中综合征性发育障碍选自Dup1 5q综合征(Dup1 5q)、脆性X综合征(FXS)和天使综合征。

[0609] 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,该药物组合物用于在有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中使用,其中癫痫选自广泛性儿童癫痫、West综合征、大田原综合征和癫痫性脑病。

[0610] 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,该药物组合物用于在有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中使用,其中神经退行性疾病选自阿尔茨海默病和运动神经元病。

[0611] 在一个实施例中,本发明提供了如上所述的药物组合物,该药物组合物包含选自如本文所述的式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)和(VII)的化合物、或其溶剂化物或药用盐、任何例示的化合物、任何实施例或实施例的组合。

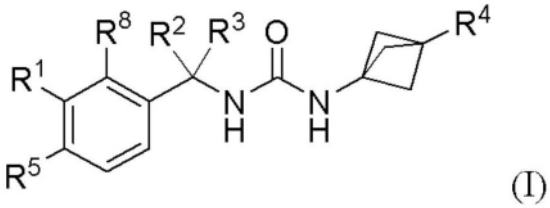
[0612] 在一个实施例中,本发明提供了如上所述的药物组合物,该药物组合物包含选自表1和表2的化合物、或其溶剂化物或药用盐。

[0613] 在一个实施例中,本发明提供了如上所述的药物组合物,该药物组合物包含选自本文描述的任何化合物列表的化合物、或其溶剂化物或药用盐。

[0614] 进一步提供了一种包含本发明的化合物的药物组合物,其用于在有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗的方法中使用。

[0615] 进一步提供了一种药物组合物,该药物组合物包含本发明的化合物、以及一种或多种药用赋形剂,其用于在有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗的方法中使用。

[0616] 在一个实施例中,本发明提供了一种用于在治疗方法中使用的药物组合物,该药物组合物包含式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐:

[0617] 

(I)

[0618] 其中

[0619] R^1选自卤素、氰基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}炔基、氰基C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基-硫醇、SF_5、卤代C_{2-6}烯基、卤代C_{1-6}硫醇和4元至6元杂环烷基,该杂环烷基任选地经独立地选自卤素或卤代C_{1-6}烷基的一个或两个取代基取代;

[0620] R^2选自H、D、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基;

[0621] R^3选自H、D、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基;或者

[0622] R^2和R^3与它们所连接的一个碳原子一起形成饱和单环3元至6元环烷基其中环烷基任选地经独立地选自卤素和卤代C_{1-6}烷基的一个、两个、三个或四个取代基取代;

[0623] R^4选自H、卤素、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}烷基;

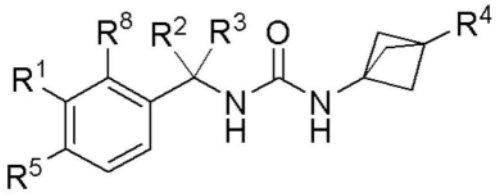
[0624] R^5选自H、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基;

[0625] 或者R^1和R^5与它们所连接的两个C原子一起形成4元至6元杂环烷基环系统,该杂环

烷基任选地经独立地选自卤素或卤代C_{1-6}烷基的一个或两个取代基取代;并且

[0626] R^8选自H、卤素、卤代C_{1-6}烷基和卤代C_{1-6}烷氧基。

[0627] 在一个实施例中,本发明提供了一种用于在治疗方法中使用的药物组合物,该药物组合物包含式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐:

[0628] 

(I)

[0629] 其中

[0630] R^1选自卤素、氰基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}炔基、氰基C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基-硫醇、SF_5、卤代C_{2-6}烯基、卤代C_{1-6}硫醇和4元至6元杂环烷基,该杂环烷基任选地经独立地选自卤素或卤代C_{1-6}烷基的一个或两个取代基取代;

[0631] R^2选自H、D、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基;

[0632] R^3选自H、D、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基;或者

[0633] R^2和R^3与它们所连接的一个碳原子一起形成饱和单环3元至6元环烷基其中环烷基任选地经独立地选自卤素和卤代C_{1-6}烷基的一个、两

[0634] 个、三个或四个取代基取代;

[0635] R^4选自H、卤素、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}烷基;

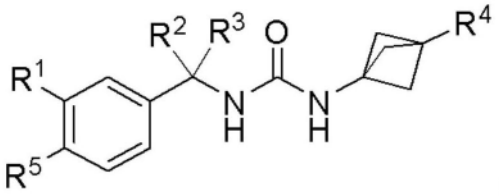
[0636] R^5选自H、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基;

[0637] 或者R^1和R^5与它们所连接的两个C原子一起形成4元至6元杂环烷基环系统,所述杂环烷基任选地经独立地选自卤素和卤代C_{1-6}烷基的一个或两个取代基取代;并且

[0638] R^8选自H、卤素、卤代C_{1-6}烷基和卤代C_{1-6}烷氧基;

[0639] 并且其中药物组合物进一步包含一种或多种药用赋形剂。

[0640] 在一个实施例中,本发明提供了一种用于在治疗方法中使用的药物组合物,该药物组合物包含式(II)化合物、或其溶剂化物或药用盐:

[0641] 

(II)

[0642] 其中

[0643] R^1选自卤素、氰基、卤代C_{1-6}烷氧基和氰基C_{1-6}烷氧基;

[0644] R^2选自H、D和羟基C_{1-6}烷基;

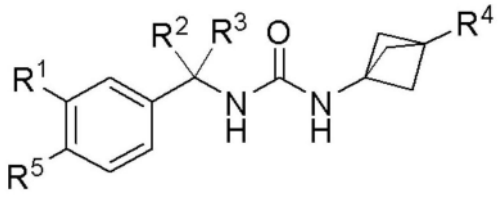
[0645] R^3选自H、D和羟基C_{1-6}烷基;

[0646] R^4选自H、卤素和卤代C_{1-6}烷基;

[0647] R^5为H;

[0648] 或者R^1和R^5与它们所连接的两个C原子一起形成4元至6元杂环烷基环系统,该杂环烷基任选地经独立地选自卤素和卤代C_{1-6}烷基的一个或两个取代基取代。

[0649] 在一个实施例中,本发明提供了一种用于在治疗方法中使用的药物组合物,该药物组合物包含式(II)化合物、或其溶剂化物或药用盐:

[0650] 

(II)

[0651] 其中

[0652] R^1选自卤素、氰基、卤代C_{1-6}烷氧基和氰基C_{1-6}烷氧基;

[0653] R^2选自H、D和羟基C_{1-6}烷基;

[0654] R^3选自H、D和羟基C_{1-6}烷基;

[0655] R^4选自H、卤素和卤代C_{1-6}烷基;

[0656] R^5为H;

[0657] 或者R^1和R^5与它们所连接的两个C原子一起形成4元至6元杂环烷基环系统,该杂环烷基任选地经独立地选自卤素和卤代C_{1-6}烷基的一个或两个取代基取代;

[0658] 并且其中药物组合物进一步包含一种或多种药用赋形剂。

[0659] 在一个实施例中,本发明提供了一种用于在治疗方法中使用的药物组合物,该药物组合物包含本发明的化合物,其用于有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗。

[0660] 在一个实施例中,本发明提供了一种用于在治疗方法中使用的药物组合物,该药物组合物包含本发明的化合物,其用于在有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中使用,其中障碍、疾病或残疾选自行为障碍、心境障碍、神经发育障碍、智力残疾、癫痫、神经退行性疾病、疼痛、偏头痛和耳鸣。

[0661] 在一个实施例中,本发明提供了一种用于在治疗方法中使用的药物组合物,该药物组合物包含本发明的化合物,其用于有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗,其中行为障碍为注意缺陷多动障碍(ADHD)。

[0662] 在一个实施例中,本发明提供了一种用于在治疗方法中使用的药物组合物,该药物组合物包含本发明的化合物,其用于有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗,其中心境障碍为抑郁症。

[0663] 在一个实施例中,本发明提供了一种用于在治疗方法中使用的药物组合物,该药物组合物包含本发明的化合物,其用于有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗,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。

[0664] 在一个实施例中,本发明提供了一种用于在治疗方法中使用的药物组合物,该药物组合物包含本发明的化合物,其用于有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗,其中综合征性发育障碍选自Dup1 5q综合征(Dup1 5q)、脆性X综合征(FXS)和天使综合征。

[0665] 在一个实施例中,本发明提供了一种用于在治疗方法中使用的药物组合物,该药物组合物包含本发明的化合物,其用于有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或

残疾的治疗性和/或预防性治疗,其中癫痫选自广泛性儿童癫痫、West综合征、大田原综合征和癫痫性脑病。

[0666] 在一个实施例中,本发明提供了一种用于在治疗方法中使用的药物组合物,该药物组合物包含本发明的化合物,其用于有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗,其中神经退行性疾病选自阿尔茨海默病和运动神经元病。

[0667] 在一个实施例中,本发明提供了如上所述的药物组合物,该药物组合物包含选自如本文所述的式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)和(VII)中的任一者的化合物、或其溶剂化物或药用盐、任何例示的化合物、任何实施例或实施例的组合。

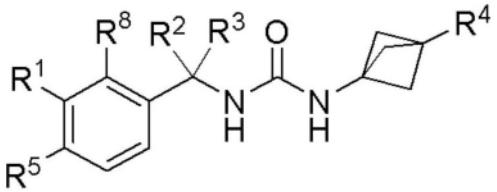
[0668] 在一个实施例中,本发明提供了如上所述的药物组合物,该药物组合物包含选自表1和表2的化合物、或其溶剂化物或药用盐。

[0669] 在一个实施例中,本发明提供了如上所述的药物组合物,该药物组合物包含选自本文描述的任何化合物列表的化合物、或其溶剂化物或药用盐。

[0670] 进一步提供了包含本文所述的化合物、或其溶剂化物或药用盐的药物组合物,该药物组合物用于在药物的制造中使用,该药物用于有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗。

[0671] 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,该药物组合物用于在药物的制造中使用,该药物用于有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗,其中药物组合物进一步包含一种或多种药用赋形剂。

[0672] 在一个实施例中,本发明提供了一种用于在药物的制造中使用的药物组合物,该药物用于有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗,该药物组合物包含式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐:

[0673] 

(I)

[0674] 其中

[0675] R^1选自卤素、氰基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}炔基、氰基C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基-硫醇、SF_5、卤代C_{2-6}烯基、卤代C_{1-6}硫醇和4元至6元杂环烷基,该杂环烷基任选地经一个或两个卤素或卤代C_{1-6}烷基取代;

[0676] R^2选自H、D、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基;

[0677] R^3选自H、D、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基;或者

[0678] R^2和R^3与它们所连接的一个碳原子一起形成饱和单环3元至6元环烷基,该环烷基任选地经独立地选自卤素和卤代C_{1-6}烷基的一个、两个、三个或四个取代基取代;

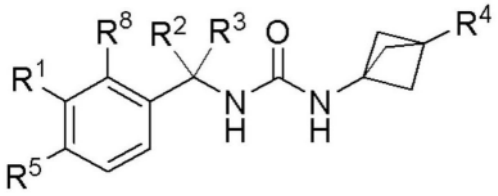
[0679] R^4选自H、卤素、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}烷基;

[0680] R^5选自H、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基;

[0681] 或者R^1和R^5与它们所连接的两个C原子一起形成4元至6元杂环烷基环系统,所述杂环烷基任选地经独立地选自卤素和卤代C_{1-6}烷基的一个或两个取代基取代;并且

[0682] R^8选自H、卤素、卤代C_{1-6}烷基和卤代C_{1-6}烷氧基。

[0683] 在一个实施例中，本发明提供了一种用于在药物的制造中使用的药物组合物，该药物用于有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗，该药物组合物包含式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐：

[0684] 

(I)

[0685] 其中

[0686] R^1选自卤素、氰基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}炔基、氰基C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基-硫醇、SF_5、卤代C_{2-6}烯基、卤代C_{1-6}硫醇和4元至6元杂环烷基，该杂环烷基任选地经独立地选自卤素和卤代C_{1-6}烷基的一个或两个取代基取代；

[0687] R^2选自H、D、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基；

[0688] R^3选自H、D、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基；或者

[0689] R^2和R^3与它们所连接的一个碳原子一起形成饱和单环3元至6元环烷基，该环烷基任选地经独立地选自卤素和卤代C_{1-6}烷基的一个、两

[0690] 个、三个或四个取代基取代；

[0691] R^4选自H、卤素、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}烷基；

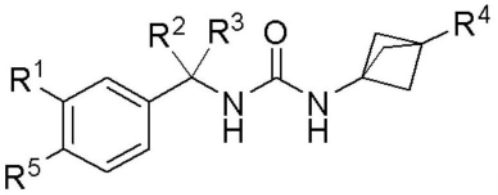
[0692] R^5选自H、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基；

[0693] 或者R^1和R^5与它们所连接的两个C原子一起形成4元至6元杂环烷基环系统，所述杂环烷基任选地经独立地选自卤素和卤代C_{1-6}烷基的一个或两个取代基取代；并且

[0694] R^8选自H、卤素、卤代C_{1-6}烷基和卤代C_{1-6}烷氧基；

[0695] 并且其中药物组合物进一步包含一种或多种药用赋形剂。

[0696] 在一个实施例中，本发明提供了一种用于在药物的制造中使用的药物组合物，该药物用于有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗，该药物组合物包含式(II)化合物、或其溶剂化物或药用盐：

[0697] 

(II)

[0698] 其中

[0699] R^1选自卤素、氰基、卤代C_{1-6}烷氧基和氰基C_{1-6}烷氧基；

[0700] R^2选自H、D和羟基C_{1-6}烷基；

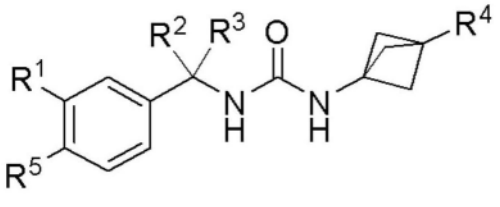
[0701] R^3选自H、D和羟基C_{1-6}烷基；

[0702] R^4选自H、卤素和卤代C_{1-6}烷基；

[0703] R^5为H；

[0704] 或者R^1和R^5与它们所连接的两个C原子一起形成4元至6元杂环烷基环系统，该杂环烷基任选地经独立地选自卤素和卤代C_{1-6}烷基的一个或两个取代基取代。

[0705] 在一个实施例中,本发明提供了一种用于在药物的制造中使用的药物组合物,该药物用于有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗,该药物组合物包含式(II)化合物、或其溶剂化物或药用盐:

[0706] 

(II)

[0707] R^1选自卤素、氰基、卤代C_{1-6}烷氧基和氰基C_{1-6}烷氧基;

[0708] R^2选自H、D和羟基C_{1-6}烷基;

[0709] R^3选自H、D和羟基C_{1-6}烷基;

[0710] R^4选自H、卤素和卤代C_{1-6}烷基;

[0711] R^5为H;

[0712] 或者R^1和R^5与它们所连接的两个C原子一起形成4元至6元杂环烷基环系统,该杂环烷基任选地经独立地选自卤素和卤代C_{1-6}烷基的一个或两个取代基取代;

[0713] 并且其中药物组合物进一步包含一种或多种药用赋形剂。

[0714] 在一个实施例中,本发明提供了一种用于在药物的制造中使用的药物组合物,该药物用于有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗,该药物组合物包含如本文所述的式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐,其用于在有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中使用。

[0715] 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,该药物组合物用于在药物的制造中使用,该药物用于有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗,其中障碍、疾病或残疾选自行为障碍、心境障碍、神经发育障碍、智力残疾、癫痫、神经退行性疾病、疼痛、偏头痛和耳鸣。

[0716] 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,该药物组合物用于在药物的制造中使用,该药物用于有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗,其中行为障碍为注意缺陷多动障碍(ADHD)。

[0717] 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,该药物组合物用于在药物的制造中使用,该药物用于有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗,其中心境障碍为抑郁症。

[0718] 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,该药物组合物用于在药物的制造中使用,该药物用于有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗,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。

[0719] 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,该药物组合物用于在药物的制造中使用,该药物用于有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗,其中综合征性发育障碍选自Dup1 5q综合征(Dup1 5q)、脆性X综合征(FXS)和天使综合征。

[0720] 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,该药物

组合物用于在药物的制造中使用,该药物用于有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗,其中癫痫选自广泛性儿童癫痫、West综合征、大田原综合征和癫痫性脑病。

[0721] 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,该药物组合物用于在药物的制造中使用,该药物用于有此需要的受试者的与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗,其中神经退行性疾病选自阿尔茨海默病和运动神经元病。

[0722] 在一个实施例中,本发明提供了如上所述的药物组合物,该药物组合物包含选自如本文所述的式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)和(VII)中的任一者的化合物、或其溶剂化物或药用盐、任何例示的化合物、任何实施例或实施例的组合。

[0723] 在一个实施例中,本发明提供了如上所述的药物组合物,该药物组合物包含选自表1和表2的化合物、或其溶剂化物或药用盐。

[0724] 在一个实施例中,如上所述的药物组合物包含选自本文描述的任何化合物列表的化合物、或其溶剂化物或药用盐。

[0725] 联合疗法

[0726] 本发明的化合物可以与本发明的一种或多种其他化合物或一种或多种其他治疗剂或其任何组合有效地组合,用于治疗本文提供的疾病、障碍或残疾。例如,本发明的化合物可以与已知可用于治疗选自本文所列举的那些疾病或障碍的疾病或障碍的其他治疗剂同时、按顺序或分开施用。

[0727] 在一些实施例中,本发明的化合物可以与在本文描述的任何疾病、障碍或残疾的治疗中具有协同作用的另一种治疗活性剂组合。

[0728] 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径。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、施用途径和药物组合物包括但不限于本文所述的那些。

[0729] 制品

[0730] 在一个实施例中,本发明提供了一种制品或“试剂盒”,其含有用于治疗本文描述的障碍、疾病或残疾的材料。

[0731] 在本发明的一个实施例中,试剂盒包括容器,该容器包含如本发明的任一实施例中所述的本发明的化合物。

[0732] 在一个实施例中,本发明提供了一种试剂盒,该试剂盒包括容器,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。

[0733] 在一个实施例中,本发明提供了一种试剂盒,该试剂盒包含如本文所述的本发明的化合物、任何例示的化合物、任何实施例或实施例的组合、或其药物组合物。

[0734] 在一个实施例中,本发明提供了一种试剂盒,其中如本文所述的化合物选自式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)和(VII)、或其溶剂化物、药用盐或药物组合物。

[0735] 在一个实施例中,本发明提供了一种试剂盒,其中如本文所述的化合物选自表1和表2、其溶剂化物、药用盐或药物组合物。

[0736] 在一个实施例中,本发明提供了一种用于在与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗中使用的试剂盒,该试剂盒包括:

[0737] a)包含本发明的化合物的第一药物组合物;以及

[0738] b)使用说明书

[0739] 在一个实施例中,本发明提供了一种用于在与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中使用的试剂盒,该试剂盒包括:

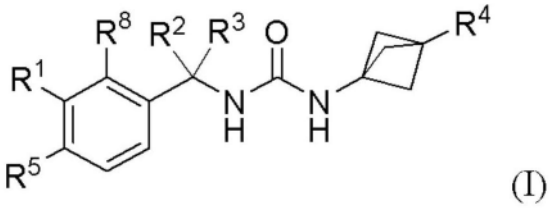
[0740] a)本发明的化合物、或药物组合物、或其供使用的药物组合物;

[0741] 如本文所述:以及

[0742] b)使用说明书。

[0743] 在一个实施例中,本发明提供了一种用于在与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中使用的试剂盒,该障碍、疾病或残疾选自行为障碍、心境障碍、神经发育障碍、智力残疾、癫痫、神经退行性疾病、疼痛、偏头痛和耳鸣,该试剂盒包括:

[0744] 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、或供使用的药物组合物;如本文所述:

[0745] 

(I)

[0746] 其中

[0747] R^1选自卤素、氰基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}炔基、氰基C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基-硫醇、SF_5、卤代C_{2-6}烯基、卤代C_{1-6}硫醇和4元至6元杂环烷基,该杂环烷基任选地经一个或两个卤素或卤代C_{1-6}烷基取代;

[0748] R^2选自H、D、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基;

[0749] R^3选自H、D、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基;或者

[0750] R^2和R^3与它们所连接的一个碳原子一起形成饱和单环3元至6元环烷基,该环烷基任选地经独立地选自卤素和卤代C_{1-6}烷基的一个、两个、三个或四个取代基取代;

[0751] R^4选自H、卤素、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}烷基;

[0752] R^5选自H、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基;

[0753] 或者R^1和R^5与它们所连接的两个C原子一起形成4元至6元杂环烷基环系统,该杂环烷基任选地经一个或两个卤素或卤代C_{1-6}烷基取代;并且

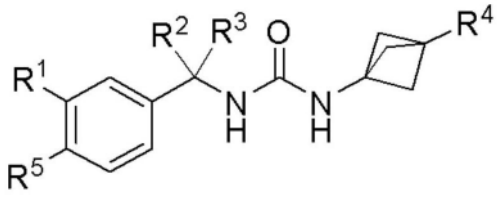
[0754] R^8选自H、卤素、卤代C_{1-6}烷基和卤代C_{1-6}烷氧基;

[0755] 以及

[0756] b)使用说明书。

[0757] 在一个实施例中,本发明提供了一种用于在与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中使用的试剂盒,该障碍、疾病或残疾选自行为障碍、心境障碍、神经发育障碍、智力残疾、癫痫、神经退行性疾病、疼痛、偏头痛和耳鸣,该试剂盒包括:

[0758] a)包含式(II)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、或供使用的药物组合物;如本文所述:

[0759] 

(II)

[0760] 其中

[0761] R^1选自卤素、氰基、卤代C_{1-6}烷氧基和氰基C_{1-6}烷氧基;

[0762] R^2选自H、D和羟基C_{1-6}烷基;

[0763] R^3选自H、D和羟基C_{1-6}烷基;

[0764] R^4选自H、卤素和卤代C_{1-6}烷基;

[0765] R^5为H;

[0766] 或者R^1和R^5与它们所连接的两个C原子一起形成4元至6元杂环烷基环系统,该杂环烷基任选地经独立地选自卤素和卤代C_{1-6}烷基的一个或两个取代基取代;

[0767] 以及

[0768] b)使用说明书。

[0769] 在一个实施例中,本发明提供了一种用于在与Kv7.2相关联的障碍、疾病或残疾的治疗性和/或预防性治疗中使用的试剂盒。这些障碍、疾病或残疾可选自行为障碍、心境障碍、神经发育障碍、智力残疾、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、其药物组合物、或供使用的药物组合物。

[0770] 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缺陷多动障碍(ADHD)。

[0771] 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,其中心境障碍为抑郁症。

[0772] 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。

[0773] 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Dup1 5q综合征(Dup1 5q)、脆性X综合征(FXS)和天使综合征。

[0774] 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,其中癫痫选自广泛性儿童癫痫、West综合征、大田原综合征和癫痫性脑病。

[0775] 在一个实施例中,本发明提供了一种用于本文所述用途的试剂盒,其中神经退行性疾病选自阿尔茨海默病和运动神经元病。

[0776] 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,其中该试剂盒进-步包括位于容器上或与该容器相关联的标签或包装插页。

[0777] 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。

[0778] 合适的容器包括例如瓶子、小瓶、注射器、泡罩包装等。该容器可由诸如玻璃或塑料等多种材料形成。

[0779] 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入口(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是本发明的化合物。标签或包装插页表明组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患、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化合物的组合物可用于治疗由异常细胞生长引起的疾患。标签或包装说明书也可表明该组合物可用于治疗其他疾病。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。该制品可进一步包括从商业和用户角度所需的其他物质,包括其他缓冲剂、稀释剂、过滤器、针头和注射器。

[0780] 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,其中该试剂盒进一步包括关于施用本发明的化合物和(如果存在)第二药物制剂的说明。例如,如果试剂盒包括包含本发明的化合物的第一组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、按顺序或分开施用的说明。

[0781] 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,其中该试剂盒适合于递送本发明的化合物的固体口服形式,例如片剂或胶囊剂。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。

[0782] 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,其中该试剂盒包括(a)其中装有本发明的化合物的第一容器;以及任选的(b)其中装有第二药物制剂的第二容器,其中该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。该制品可进一步包括从商业和用户角度所需的其他物质,包括其他缓冲剂、稀释剂、过滤器、针头和注射器。

[0783] 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,其中该试剂盒包括本发明的组合物和第二治疗剂,该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的容器中。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。

[0784] 制造方法

[0785] 在另一方面,本发明提供了一种当根据本文描述的方法制造时的式(I)化合物、或溶剂化物或药用盐。

[0786] 本发明的化合物,特别是选自式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)和(VII)的化合物的制备可以按顺序或趋同合成途径来进行。

[0787] 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。

[0788] 在涉及本申请中描述的涉及本发明的化合物的方案或实施例的任何实施例中,除非存在矛盾,否则任何实施例均可与任何其他实施例组合。

[0789] 如果起始材料、中间体或本发明的化合物,特别是选自式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)和(VII)的化合物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(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。

[0790] 如果起始材料或中间体含有立体异构中心,则可以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,特别是选自式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)和(VII)的化合物,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。

[0791] 本领域的技术人员将认识到,在本发明的化合物,特别是式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)和(VII)的化合物的合成中(如果不希望如此)将应用“正交保护基策略”,其允许每次裂解多个保护基而不影响分子中的其他保护基。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)。

[0792] 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。

[0793] 更详细地,本发明的化合物,即选自式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)和(VII)的化合物、或其溶剂化物或药用盐可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制造。

[0794] 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:AGuide 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。

[0795] 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。

[0796] 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。

[0797] 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

类似于现有类似物的制备方法或按照实验部分的概述进行制备。

[0798] 缩写

[0799] AcN为乙腈

[0800] THF为四氢呋喃

[0801] NEt_3为三乙胺

[0802] DMSO为二甲基亚砜

[0803] EtOAc为乙酸乙酯

[0804] CDI为1,1′-羰基二咪唑

[0805] DCM为二氯甲烷

[0806] DIPEA为N,N--二异丙基乙胺

[0807] DMA为二甲基乙酰胺

[0808] DMF为N,N-二甲基甲酰胺

[0809] HCl为氯化氢

[0810] HPLC为高压液相色谱

[0811] LCMS为液相色谱-质谱

[0812] mCPBA为3-氯过氧苯甲酸

[0813] $NaHCO_3$为碳酸氢钠

[0814] NaOH为氢氧化钠

[0815] NMP为N-甲基吡咯烷酮

[0816] MeOH为甲醇

[0817] $MgSO_4$为硫酸镁

[0818] Pd(dppf)Cl_2为1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁二氯化钯

[0819] PYBROP为溴代三(吡咯烷)鏻六氟磷酸盐

[0820] o/n为过夜

[0821] RT为室温

[0822] TLC为薄层色谱

[0823] CHO为中国仓鼠卵巢

[0824] CMV为巨细胞病毒

[0825] FBS为胎牛血清

[0826] NEAA为非必需氨基酸

[0827] NaCl为氯化钠

[0828] KCl为氯化钾

[0829] $CaCl_2$为氯化钙

[0830] $MgCl_2$为氯化镁

[0831] HEPES为4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪乙磺酸

[0832] NMDG为N-甲基-D-葡糖胺泛影酸盐

[0833] EGTA为乙二醇-双(β-氨基乙基醚)-N,N,N',N'-四乙酸

[0834] EDTA为乙二胺四乙酸

[0835] DPBS为Dulbecco磷酸盐缓冲盐水

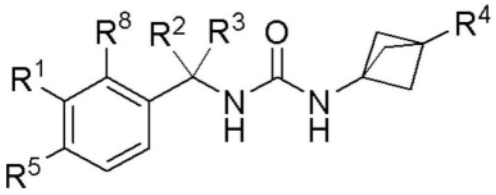
[0836] mV为毫伏

[0837] TEA为四乙基铵

[0838] NADPH为烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸

[0839] CL_{int}为内在清除率。

[0840] 本发明提供了一种式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐：

[0841] 

(I)。

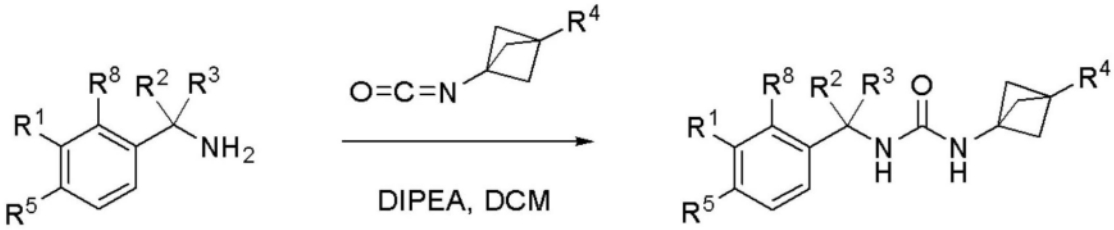
[0842] 以下方案和58个具体实例的描述中显示了本发明化合物的合成。进行所得产物的反应和纯化所需的技能是本领域技术人员已知的。

[0843] 更详细地，本发明的化合物，例如选自式(I)至(VII)的化合物、或其溶剂化物或其药用盐可以通过实例中给出的方法或通过类似方法来制造。起始材料可商购获得，或者可以通过类似于下面给出的方法的方法、或通过本领域已知的方法来制备。

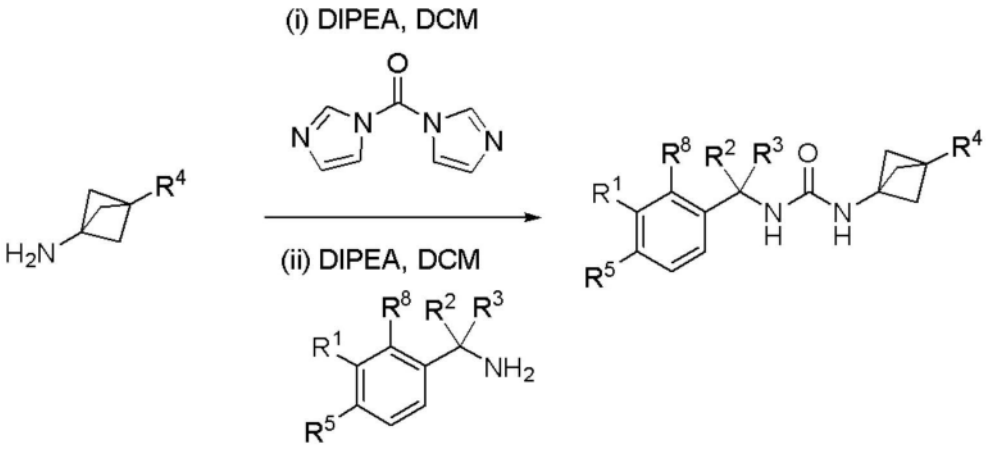
[0844] 一般程序

[0845] 有关一般程序的更多信息，请参阅与制备如本文所述的式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐的方法相关的实施例。

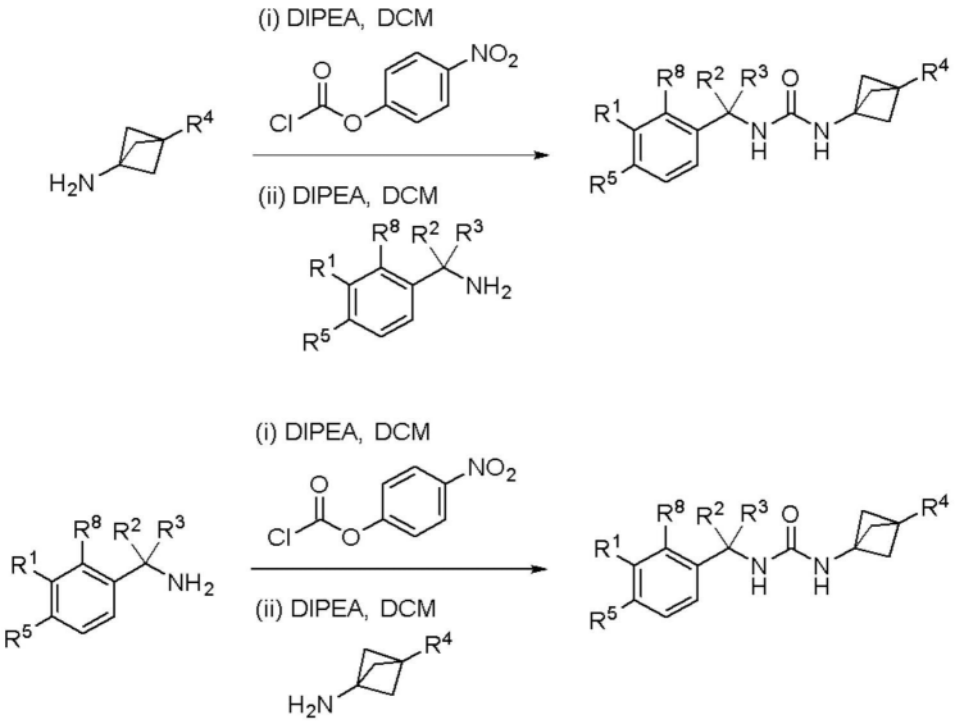
[0846] 方案1：使用异氰酸酯来合成式I化合物

[0847] 

[0848] 方案2：使用CDI来合成式I化合物

[0849] 

[0850] 方案3：使用氯甲酸4-硝基苯酯来合成式I化合物

[0851] 

[0852] 脲形成可通过以下步骤来完成:在DCM或DMF中并且在合适的碱(DIPEA、NEt_3)存在下在室温至40℃的温度下用异氰酸酯(方案1)处理胺(或对应的盐,例如HCl);或者通过在溶剂(DCM、AcN、THF)中并且在合适的碱(DIPEA、NEt_3)存在下使第一胺与1,1′-羰基二咪唑(方案2)反应以生成反应性中间体,然后添加第二胺(或对应的盐);或者通过使第一胺与氯甲酸对硝基苯酯(方案3)或氯甲酸苯酯在溶剂(AcN、THF)中并且在碱(DIPEA、NEt_3)存在下反应以生成氨基甲酸酯中间体,其可以纯化或与第二胺一起原位使用以得到所需的脲。

[0853] 优选的条件为使用CDI与DIPEA作为碱并且使用DCM作为溶剂在0℃持续45min,然后加入第二胺并且在40℃搅拌6小时至15小时。

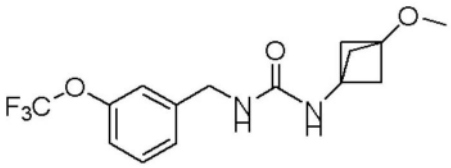
[0854] 化合物的离析和纯化

[0855] 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,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。

[0856] 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。

[0857] 实例

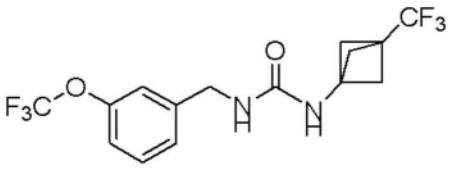
[0858] 实例1:1-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[[3-(三氟甲氧基)苯基]甲基]脲

[0859] 

[0860] 将3-甲氧基双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(29.9mg,0.2mmol)溶解在AcN(3mL)和DIPEA(0.3mL)中,并且然后将反应冷却至0℃。添加氯甲酸4-硝基苯酯(40.3mg,0.2rmol)并且将反应混合物搅拌1h,同时使温度达到室温。然后添加3-(三氟甲氧基)苄胺(114.69mg,0.6mmol)并且将反应在室温下再搅拌4h。真空去除溶剂。加入DMF(2ml),并且通过制备型

HPLC纯化,以得到标题化合物,其为白色固体(产率14%)。MS(m/z):331.1[M+H]+。

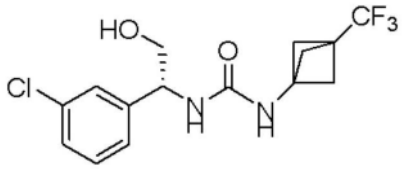
[0861] 实例2:1-[[3-(三氟甲氧基)苯基]甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲

[0862] 

[0863] 向冰浴中的3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(310.mg,1.65mmol)和DIPEA(0.86mL,4.96mmol)在干燥DCM(6.6mL)中的溶液添加1,1′-羰基二咪唑(294.76mg,1.82mmol)。将反应在0℃至5℃搅拌45min,然后添加3-(三氟甲氧基)苄胺(315.88mg,1.65mmol)并且将反应在35℃搅拌15小时。将反应在真空中浓缩,溶解在2m1 DMF中并且通过制备型HPLC来进行纯化,以得到标题化合物(产率74%),其为白色固体。

[0864] MS(m/z):368.9[M+H]+。

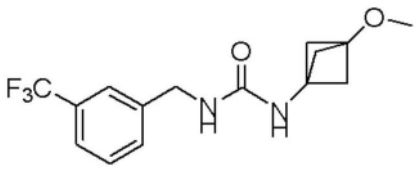
[0865] 实例3:1-[(1R)-1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲

[0866] 

[0867] 类似于实例2,使用(R)-3-氯苯甘氨醇、3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐和1,1′-羰基二咪唑获得标题化合物,其为白色固体(产率56%)。

[0868] MS(m/z):349.1[M+H]+。

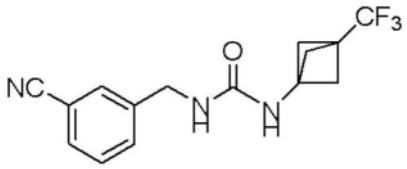
[0869] 实例4:1-(3-甲氧基-1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]脲

[0870] 

[0871] 类似于实例1,使用3-(三氟甲基)苄胺、3-甲氧基双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐和氯甲酸4-硝基苯酯获得标题化合物,其为白色固体(产率30%)。

[0872] MS(m/z):315.1[M+H]+。

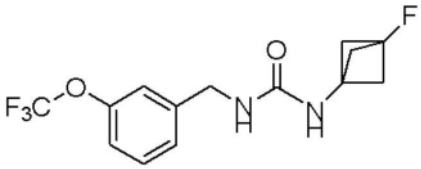
[0873] 实例5:1-[(3-氰基苯基)甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲

[0874] 

[0875] 类似于实例2,使用3-三氟甲基双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐、3-(氨基甲基)苯甲腈和1,1′-羰基二咪唑获得标题化合物,其为白色固体(产率78%)。

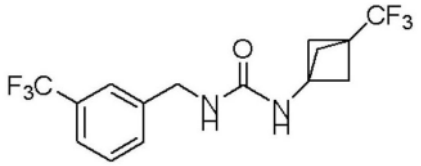
[0876] MS(m/z):309.9[M+H]+。

[0877] 实例6:1-(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[[3-(三氟甲氧基)苯基]甲基]脲

[0878] 

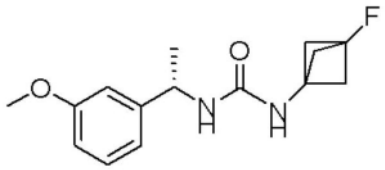
[0879] 类似于实例1,使用3-(三氟甲氧基)苄胺、3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐和氯甲酸4-硝基苯酯获得标题化合物,其为白色固体(产率3%)。MS(m/z):319.1[M+H]+。

[0880] 实例7:1-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]-3-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]脲

[0881] 

[0882] 类似于实例2,使用3-三氟甲基双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐、3-(三氟甲基)苄胺和1,1′-羰基二咪唑获得标题化合物,其为白色固体(产率38%)。MS(m/z):353.3[M+H]+。

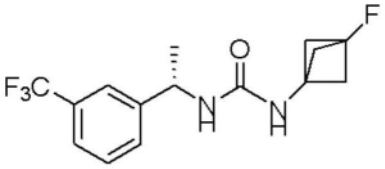
[0883] 实例8:1-(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[(1S)-1-(3-甲氧基苯基)乙基]脲

[0884] 

[0885] 类似于实例2,使用3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐、(S)-1-(3-甲氧基苯基)乙烷-1-胺和1,1′-羰基二咪唑获得标题化合物,其为白色固体(产率18%)。

[0886] MS(m/z):279.5[M+H]+。

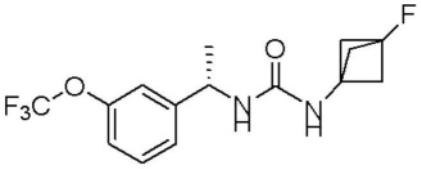
[0887] 实例9:1-(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[(1S)-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]脲

[0888] 

[0889] 类似于实例2,使用3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐、(S)-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙烷-1-胺和1,1′-羰基二咪唑获得标题化合物,其为白色固体(产率69%)。

[0890] MS(m/z):317.3[M+H]+。

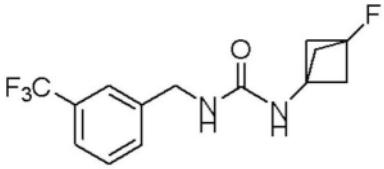
[0891] 实例10:1-(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[(1S)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基]脲

[0892] 

[0893] 类似于实例2,使用3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐、(S)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙烷-1-胺和1,1′-羰基二咪唑获得标题化合物,其为白色固体(产率87%)。

[0894] MS(m/z):333.5[M+H]+。

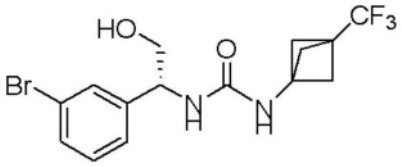
[0895] 实例11:1-(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]脲

[0896] 

[0897] 类似于实例2,使用3-氟双环[11.1]戊烷-1-胺盐酸盐、(3-(三氟甲基)苯基)甲胺和1,1′-羰基二咪唑获得标题化合物,其为白色固体(产率86%)。

[0898] MS(m/z):303.5[M+H]+。

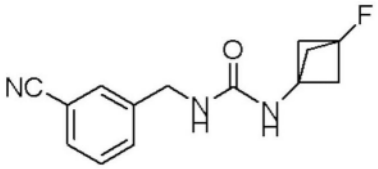
[0899] 实例12:1-[(1R)-1-(3-溴苯基)-2-羟基乙基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲

[0900] 

[0901] 类似于实例2,使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐、(R)-2-氨基-2-(3-溴苯基)乙烷-1-醇和1,1′-羰基二咪唑获得标题化合物,其为白色固体(产率32%)。

[0902] MS(m/z):393.1[M+H]+。

[0903] 实例13:1-[(3-氰基苯基)甲基]-3-(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)脲

[0904] 

[0905] a)4-硝基苯基N-[(3-氰基苯基)甲基]氨基甲酸酯

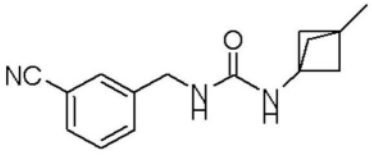
[0906] 将氯甲酸4-硝基苯酯(1.68g,8.32mmol)溶解在干燥DCM(40mL)中,然后在N_2下冷却至0℃。然后向其缓慢添加3-(氨基甲基)苯甲腈(1g,7.57mmol)和三乙胺(2.11mL,15.13mmol)在干燥DCM(15mL)中的溶液。完成添加后,将反应在0℃搅拌1h,然后在室温下搅拌1h。将反应用50ml饱和$NaHCO_3$稀释,并且用2x80 ml DCM萃取。然后将有机物用50ml饱和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥并且在真空中浓缩。

[0907] 将粗品以干燥状态加载到二氧化硅上并且通过自动柱色谱(Rf=0.33,在1:1Hept:EtOAc中)来进行纯化,以得到产物(596mg,2mmol,产率26.5%),其为灰白色固体。

[0908] b)1-[(3-氰基苯基)甲基]-3-(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)脲向3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(41.7mg,0.303mmol)在干燥DMSO(1.5ml)和三乙胺(0.14mL,1mmol)中的溶液添加4-硝基苯基N-[(3-氰基苯基)甲基]氨基甲酸酯(75mg,0.25mmol)。将反应在室温下搅拌1小时,然后通过反相HPLC来进行纯化,以得到标题产物(产率70%),其为白色固体。

[0909] MS(m/z):260.6[M+H]+。

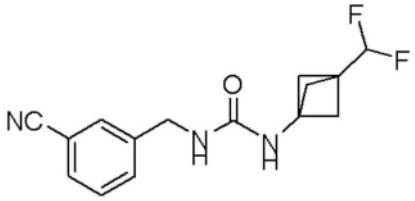
[0910] 实例14:1-[(3-氰基苯基)甲基]-3-(3-甲基-1-双环[1.1.1]戊烷基)脲

[0911] 

[0912] 类似于实例13,使用3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐、3-(氨基甲基)苯甲腈和氯甲酸4-硝基苯酯获得标题化合物,其为白色固体(产率60%)。

[0913] MS(m/z):256.1[M+H]+。

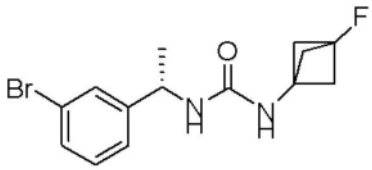
[0914] 实例15:1-[(3-氰基苯基)甲基]-3-[3-(二氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲

[0915] 

[0916] 类似于实例13,使用3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐、3-(氨基甲基)苯甲腈和氯甲酸4-硝基苯酯获得标题化合物,其为白色固体(产率75%)。

[0917] MS(m/z):292.1[M+H]+。

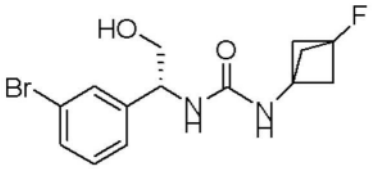
[0918] 实例16:1-[(1S)-1-(3-溴苯基)乙基]-3-(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)脲

[0919] 

[0920] 类似于实例2,使用3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐、(1S)-1-(3-溴苯基)乙胺和1,1′-羰基二咪唑获得标题化合物,其为白色固体(产率79%)。

[0921] MS(m/z):327.1[M+H]+。

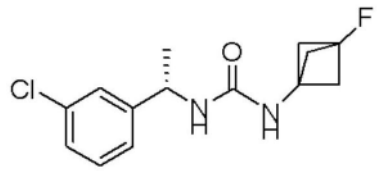
[0922] 实例17:1-[(1R)-1-(3-溴苯基)-2-羟基乙基]-3-(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)脲

[0923] 

[0924] 类似于实例2,使用3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐、(2R)-2-氨基-2-(3-溴苯基)乙醇盐酸盐和1,1′-羰基二咪唑获得标题化合物,其为白色固体(产率77%)。

[0925] MS(m/z):343.1[M+H]+。

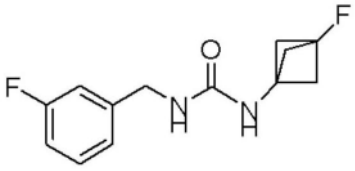
[0926] 实例18:1-[(1S)-1-(3-氯苯基)乙基]-3-(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)脲

[0927] 

[0928] 类似于实例2,使用3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐、(1S)-1-(3-氯苯基)乙胺盐酸盐和1,1′-羰基二咪唑获得标题化合物,其为白色固体(产率75%)。

[0929] MS(m/z):283.1[M+H]+。

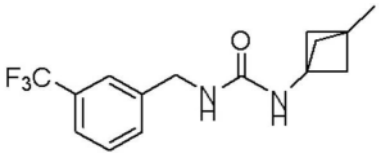
[0930] 实例19:1-(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[(3-氟苯基)甲基]脲

[0931] 

[0932] 类似于实例2,使用3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐、(3-氟苯基)甲胺和1,1′-羰基二咪唑获得标题化合物,其为白色固体(产率79%)。

[0933] MS(m/z):253.1[M+H]+。

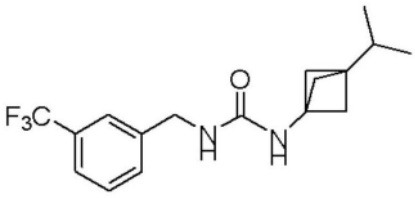
[0934] 实例20:1-(3-甲基-1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]脲

[0935] 

[0936] 类似于实例2,使用3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐、[3-(三氟甲基)苯基]甲胺和1,1′-羰基二咪唑获得标题化合物,其为白色固体(产率36%)。

[0937] MS(m/z):299.1[M+H]+。

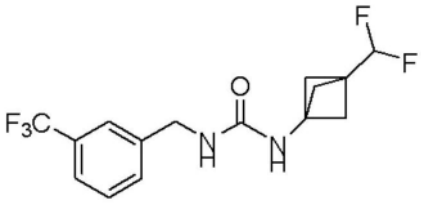
[0938] 实例21:1-(3-丙烷-2-基-1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]脲

[0939] 

[0940] 类似于实例2,使用3-异丙基双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐、[3-(三氟甲基)苯基]甲胺和1,1′-羰基二咪唑获得标题化合物,其为白色固体(产率37%)。

[0941] MS(m/z):327.2[M+H]+。

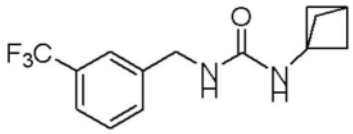
[0942] 实例22:1-[3-(二氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]-3-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]脲

[0943] 

[0944] 类似于实例2,使用3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐、[3-(三氟甲基)苯基]甲胺和1,1′-羰基二咪唑获得标题化合物,其为白色固体(产率16%)。

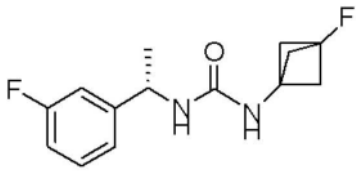
[0945] MS(m/z):335.1[M+H]+。

[0946] 实例23:1-(1-双环[1.1.1]戊烷基)--3-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]脲

[0947] 

[0948] 类似于实例13,使用双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐、[3-(三氟甲基)苯基]甲胺和氯甲酸4-硝基苯酯获得标题化合物,其为白色固体(产率78%)。MS(m/z):285.1[M+H]+。

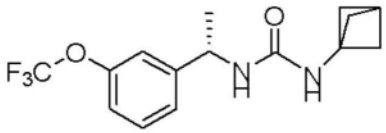
[0949] 实例24:1-(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[(1S)-1-(3-氟苯基)乙基]脲

[0950] 

[0951] 类似于实例2,使用3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐、(1S)-1-(3-氟苯基)乙胺和1,1′-羰基二咪唑获得标题化合物,其为白色固体(产率73%)。

[0952] MS(m/z):267.1[M+H]+。

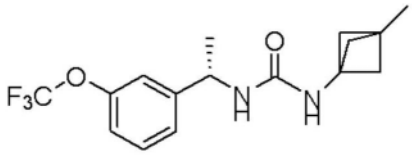
[0953] 实例25:1-(1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[(1S)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基]脲

[0954] 

[0955] 类似于实例2,使用双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐、(1S)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙胺盐酸盐和1,1′-羰基二咪唑获得标题化合物,其为白色固体(产率26%)。

[0956] MS(m/z):315.1[M+H]+。

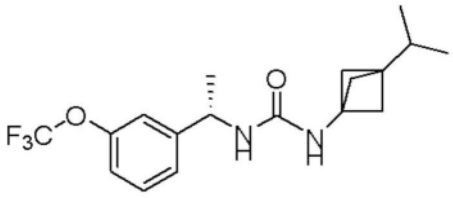
[0957] 实例26:1-(3-甲基-1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[(1S)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基]脲

[0958] 

[0959] 类似于实例2,使用3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1一胺盐酸盐、(1S)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙胺盐酸盐和1,1′-羰基二咪唑获得标题化合物,其为白色固体(产率62%)。

[0960] MS(m/z):329.1[M+H]+。

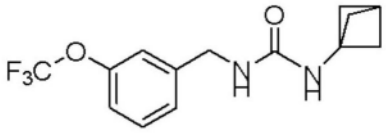
[0961] 实例27:1-(3-丙烷-2-基-1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[(1S)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基]脲

[0962] 

[0963] 类似于实例2,使用3-异丙基双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐、(1S)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙胺盐酸盐和1,1′-羰基二咪唑获得标题化合物,其为白色固体(产率70%)。

[0964] MS(m/z):357.2[M+H]+。

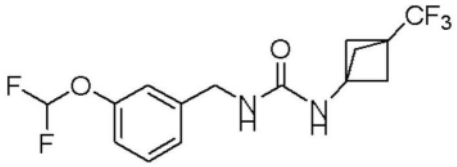
[0965] 实例28:1-(1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[[3-(三氟甲氧基)苯基]甲基]脲

[0966] 

[0967] 类似于实例13,使用双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐、[3-(三氟甲氧基)苯基]甲胺和氯甲酸4-硝基苯酯获得标题化合物,其为白色固体(产率55%)。

[0968] MS(m/z):301.1[M+H]+。

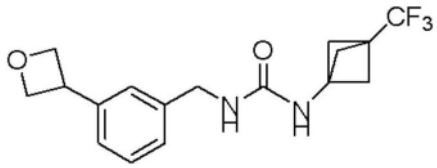
[0969] 实例29:1-[[3-(二氟甲氧基)苯基]甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲

[0970] 

[0971] 类似于实例13,使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐、[3-(二氟甲氧基)苯基]甲胺盐酸盐和氯甲酸4-硝基苯酯获得标题化合物,其为白色固体(产率46%)。

[0972] MS(m/z):351.1[M+H]+。

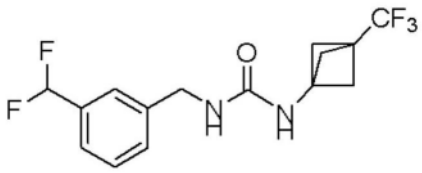
[0973] 实例30:1-[[3-(氧杂环丁烷-3-基)苯基]甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲

[0974] 

[0975] 类似于实例2,使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷1-胺盐酸盐、[3-(氧杂环丁烷-3-基)苯基]甲胺和1,1′-羰基二咪唑获得标题化合物,其为白色固体(产率28%)。

[0976] MS(m/z):341.1[M+H]+。

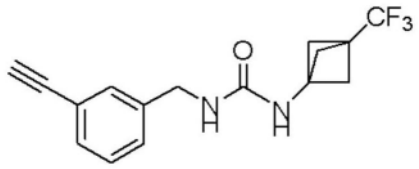
[0977] 实例31:1-[[3-(二氟甲基)苯基]甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲

[0978] 

[0979] 类似于实例2,使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷1-胺盐酸盐、[3-(二氟甲基)苯基]甲胺盐酸盐和1,1′-羰基二咪唑获得标题化合物,其为白色固体(产率39%)。

[0980] MS(m/z):335.1[M+H]+。

[0981] 实例32:1-[(3-乙炔基苯基)甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲

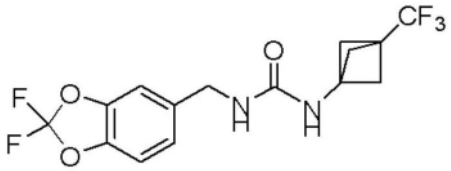
[0982] 

[0983] 类似于实例2,使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷1-胺盐酸盐、(3-乙炔基苯基)

甲胺盐酸盐和1,1′-羰基二咪唑获得标题化合物,其为白色固体(产率48%)。

[0984] MS(m/z):309.1[M+H]+。

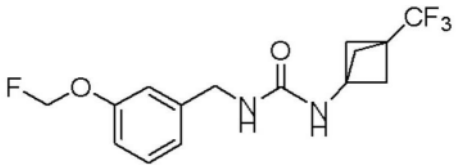
[0985] 实例33:1-[(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯--5-基)甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲

[0986] 

[0987] 类似于实例2,使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷1-胺盐酸盐、(2,2--二-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯--5-基)甲胺和1,1′-羰基二咪唑获得标题化合物,其为白色固体(产率38%)。

[0988] MS(m/z):365.1[M+H]+。

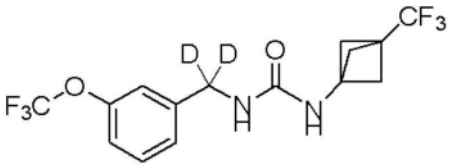
[0989] 实例34:1-[[3-(氟甲氧基)苯基]甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲

[0990] 

[0991] 类似于实例2,使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷1-胺盐酸盐、[3-(氟甲氧基)苯基]甲胺盐酸盐和1,1′-羰基二咪唑获得标题化合物,其为白色固体(产率36%)。

[0992] MS(m/z):333.1[M+H]+。

[0993] 实例35:1-[二氘代-[3-(三氟甲氧基)苯基]甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲

[0994] 

[0995] a)[3-(三氟甲氧基)苯基](²H□)甲胺

[0996] 将3-(三氟甲氧基)苯甲腈(187.12mg,1mmol)溶解在烘干的烧瓶中的干燥THF(5mL)中,然后在N_2下冷却至-10℃。

[0997] 然后将溶液用(^2H)铝酸锂(lithium(^2H)alumanuide)(119.64mg,2.85mmol)分批处理,并且将反应在0℃搅拌1h,然后在室温下搅拌3h,然后在冰浴中冷却,并且用75μLD_2O、50μL20%NaOD在D_2O中的溶液进行处理,然后用150μL D_2O进行处理,然后在室温下搅拌15min。反应通过硅藻土垫来进行过滤,并且用2x30 ml DCM洗涤该垫。然后将经合并的滤液在真空中浓缩,以得到170mg粗制油。将粗品溶解在3mlEt_2O中,并且用1ml 4M HCl在二噁烷中的溶液处理并且搅拌15min,然后用3ml Et_2O稀释,并且将沉淀滤出,用2x3 ml Et_2O洗涤,并且在真空中干燥,以得到[3-(三氟甲氧基)苯基](^2H)甲胺(168.2mg,产率73.2%),其为白色固体。

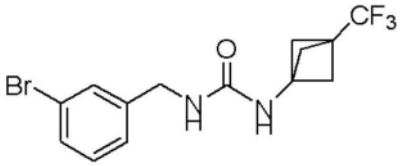
[0998] MS(m/z):194[M+H]+。

[0999] b)1-[二氘代-[3-(三氟甲氧基)苯基]甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲

[1000] 类似于实例2,使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷1-胺盐酸盐、[3-(三氟甲氧基)苯基](²H□)甲胺盐酸盐和1,1′-羰基二咪唑获得标题化合物,其为白色固体(产率34%)。

[1001] MS(m/z):333.1[M+H]+。

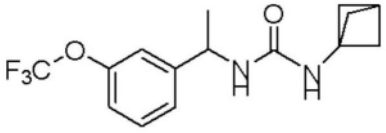
[1002] 实例36:1-[(3-溴苯基)甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲

[1003] 

[1004] 类似于实例2,使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷1-胺盐酸盐、(3-溴苯基)甲胺和1,1′-羰基二咪唑获得标题化合物,其为白色固体(产率32%)。

[1005] MS(m/z):363.0[M+H]+。

[1006] 实例37:1-(1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基]脲

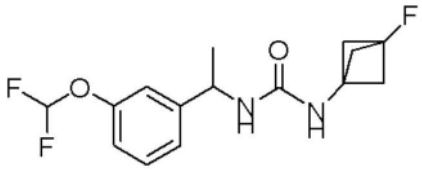
[1007] 

[1008] 在室温下将1-异氰酸基双环[1.1.1]戊烷(65.48mg,0.6mmol)在干燥DCM(1.0mL)中的溶液缓慢添加至1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙胺(123.11mg,0.6mmol)在干燥DCM(1.0mL)中的溶液并且搅拌过夜。

[1009] 然后将反应浓缩,并且粗品通过制备型HPLC来进行纯化(用水/0.1%FA中的5%至95%ACN/0.1%FA洗脱),以得到标题产物,其为白色固体(产率42.4%)。

[1010] MS(m/z):315.1[M+H]+。

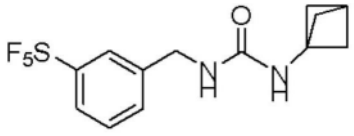
[1011] 实例38:1-[1-[3-(二氟甲氧基)苯基]乙基]-3-(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)脲

[1012] 

[1013] 类似于实例2,使用3-氟双环[1.1.1]戊烷1-胺盐酸盐、1-[3-(二氟甲氧基)苯基]乙胺盐酸盐和1,1′-羰基二咪唑获得标题化合物,其为白色固体(产率37%)。

[1014] MS(m/z):363.0[M+H]+。

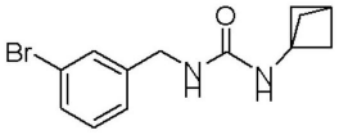
[1015] 实例39:1-(1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[[3-(五氟-λ6-硫基)苯基]甲基]脲

[1016] 

[1017] 类似于实例37,使用1-异氰酸基双环[1.1.1]戊烷和3-(五氟硫代)苄胺获得标题化合物,其为白色固体(产率73%)。

[1018] MS(m/z):343.1[M+H]+。

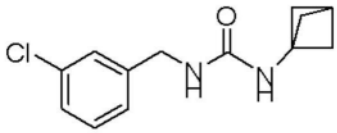
[1019] 实例40:1-(1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[(3-溴苯基)甲基]脲

[1020] 

[1021] 类似于实例37,使用1-异氰酸基双环[1.1.1]戊烷和(3-溴苯基)甲胺盐酸盐获得标题化合物,其为白色固体(产率62%)。

[1022] MS(m/z):295.0[M+H]+。

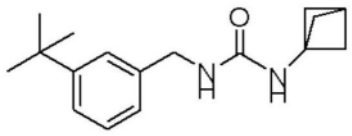
[1023] 实例41:1-(1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[(3-氯苯基)甲基]脲

[1024] 

[1025] 类似于实例37,使用1-异氰酸基双环[1.1.1]戊烷和(3-氯苯基)甲胺获得标题化合物,其为白色固体(产率76%)。

[1026] MS(m/z):251.1[M+H]+。

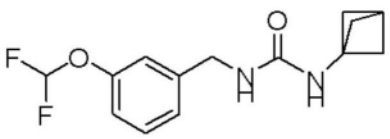
[1027] 实例42:1-(1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[(3-叔丁基苯基)甲基]脲

[1028] 

[1029] 类似于实例37,使用1-异氰酸基双环[1.1.1]戊烷和(3-叔丁基苯基)甲胺获得标题化合物,其为白色固体(产率41%)。

[1030] MS(m/z):273.2[M+H]+。

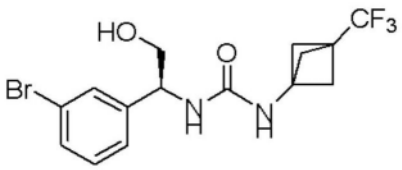
[1031] 实例43:1-(1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[[3-(二氟甲氧基)苯基]甲基]脲

[1032] 

[1033] 类似于实例37,使用1-异氰酸基双环[1.1.1]戊烷和[3-(二氟甲氧基)苯基]甲胺盐酸盐获得标题化合物,其为白色固体(产率70%)。

[1034] MS(m/z):283.1[M+H]+。

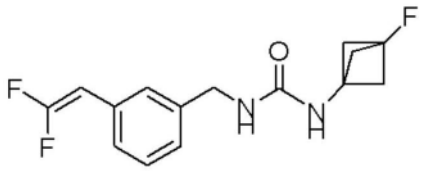
[1035] 实例44:1-[(1S)-1-(3-溴苯基)-2-羟基乙基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲

[1036] 

[1037] 类似于实例2,使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷1-胺盐酸盐、(2S)-2-氨基2-(3-溴苯基)乙醇盐酸盐和1,1′-羰基二咪唑获得标题化合物,其为白色固体(产率29%)。

[1038] MS(m/z):393.0[M+H]+。

[1039] 实例45:1-[[3-(2,2-二氟乙烯基)苯基]甲基]-3-(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)脲

[1040] 

[1041] a)N-{[3-(2,2-二氟乙烯基)苯基]甲基}氨基甲酸酯

[1042] 将3-甲酰基苄基氨基甲酸叔丁酯(300mg,1.28mmol)和氯二氟乙酸钠,97%(388.8mg,2.55mmol)添加至烘干的圆底烧瓶,并且在N_2下吹扫。将混合物溶解在NMP(5mL)中并且加热至100℃,持续5min。然后在5min内分批添加氯二氟乙酸钠,97%(388.8mg,2.55mmol),并且将反应在100℃搅拌2h。在2h后,将反应在水中淬灭,并且将产物用EtOAc(x3)萃取,并且将有机层合并,用1 mL的30%H_2O_2洗涤,并且然后用盐水(x3)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并且浓缩。粗品通过硅胶快速色谱来进行纯化(用庚烷中的EtOAc洗脱),以得到N-{[3-(2,2--二氟乙烯基)苯基]甲基}氨基甲酸叔丁酯,其为黄色油状物(100mg,产率29%)。

[1043] b)[3-(2,2-二氟乙烯基)苯基]甲胺

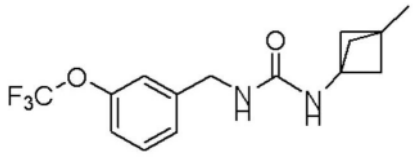
[1044] 将N-{[3-(2,2-二氟乙烯基)苯基]甲基}氨基甲酸叔丁酯(100mg,0.37mmol)溶解在DCM(1mL)中,并且添加三氟乙酸(0.14mL,1.86mmol)。将反应在室温下搅拌2h。将反应浓缩并且将粗品加载在SCX柱上,将柱用DCM/MeOH洗涤并且将产物用MeOH中的DCM/7N NH_3洗掉。将碱性级分分离并且浓缩,以获得[3-(2,2--二氟乙烯基)苯基]甲胺,其为黄色固体(100mg)。

[1045] MS(m/z):170[M+H]+。

[1046] c)1-[[3-(2,2--二氟乙烯基)苯基]甲基]-3-(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)脲类似于实例2,使用3-氟双环[1.1.1]戊烷1-胺盐酸盐、[3-(2,2--二而二氟乙烯基)苯基]甲胺和1,1′-羰基二咪唑获得标题化合物,其为白色固体(产率1 0%)。

[1047] MS(m/z):397.1[M+H]+。

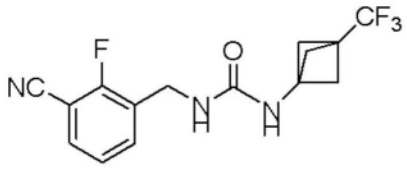
[1048] 实例46:1-(3-甲基-1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[[3-(三氟甲氧基)苯基]甲基]脲

[1049] 

[1050] 类似于实例1,使用3-(三氟甲氧基)苄胺、3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐和氯甲酸4-硝基苯酯获得标题化合物,其为白色固体(产率78%)。

[1051] MS(m/z):315.1[M+H]+。

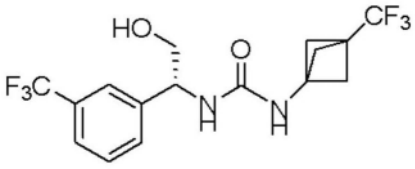
[1052] 实例47:1-[(3-氰基-2-氟苯基)甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲

[1053] 

[1054] 类似于实例2,使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷1-胺盐酸盐、3-(氨基甲基)-2-氟苯甲腈盐酸盐和1,1′-羰基二咪唑获得标题化合物,其为白色固体(产率53%)。

[1055] MS(m/z):328.1[M+H]+。

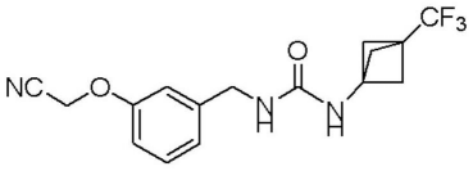
[1056] 实例48:1-[(1R)-2-羟基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲

[1057] 

[1058] 类似于实例2,使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷1-胺盐酸盐、(2R)-2-氨基-2-[3-(三氟甲基)苯基]乙醇和1,1′-羰基二咪唑获得标题化合物,其为白色固体(产率61%)。

[1059] MS(m/z):383.1[M+H]+。

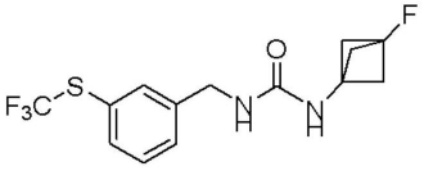
[1060] 实例49:1-[[3-(氰基甲氧基)苯基]甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲

[1061] 

[1062] 类似于实例2,使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷1-胺盐酸盐、2-[3-(氨基甲基)苯氧基]乙腈盐酸盐和1,1′-羰基二咪唑获得标题化合物,其为白色固体(产率68%)。

[1063] MS(m/z):340.1[M+H]+。

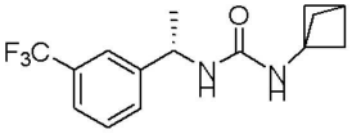
[1064] 实例50:1-(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[[3-(三氟甲基硫基)苯基]甲基]脲

[1065] 

[1066] 类似于实例2,使用3-氟双环[1.1.1]戊烷1-胺盐酸盐、{3-[(三氟甲基)硫基]苯基}甲胺盐酸盐和1,1′-羰基二咪唑获得标题化合物,其为白色固体(产率63%)。

[1067] MS(m/z):335.1[M+H]+。

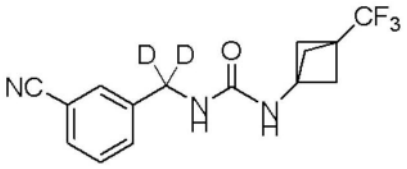
[1068] 实例51:1-(1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[(1S)-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]脲

[1069] 

[1070] 类似于实例37,使用1-异氰酸基双环[1.1.1]戊烷和(1S)-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙胺盐酸盐获得标题化合物,其为白色固体(产率100%)。

[1071] MS(m/z):299.1[M+H]+。

[1072] 实例52:1-[(3-氰基苯基)-二氘代甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲

[1073] 

[1074] a)N-[(3-氰基苯基)(²H□)甲基]氨基甲酸叔丁酯

[1075] 将3-溴苯甲腈(0.12mL,1.56g/mL,0.99mmol)溶解在干燥DMF(10mL)中,然后用Boc-GlyOH-2,2-d2(262.85mg,1.48mmol)、氯化镍(II)二甲氧基乙烷加合物(10.86mg,0.05mmol)、(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-κN)苯基-κC]六氟磷酸铱(III)99%(11.09mg,0.01mmol)、4,4′--二二叔丁基-2,2′-联吡啶(13.27mg,0.05mmol)和碳酸铯(483.33mg,1.48mmol)处理,然后用N_2鼓泡。将反应密封,然后搅拌并且用蓝光(450nm,30W,其中液体冷却至25℃)照射16h。然后将反应用100ml EtOAc稀释,然后用100ml饱和$NaHCO_3$洗涤,并且将水相用另外的100ml EtOAc萃取。将合并的有机物用100ml H_2O、50ml饱和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥并且浓缩至二氧化硅上,并且通过硅胶快速色谱(用3:1庚烷:EtOAc洗脱)来进行纯化,以得到N-[(3-氰基苯基)(²H)甲基]氨基甲酸叔丁酯(127mg,产率54.8%),其为黄色油状物。

[1076] MS(m/z):179[M-tBu+H]+

[1077] b)3-[氨基(²H□)甲基]苯甲腈

[1078] 将N-[(3-氰基苯基)(²H)甲基]氨基甲酸叔丁酯(127mg,0.54mmol)溶解在干燥1,4--二噁烷(2.5mL)中,然后用HCl(4M在二噁烷中的溶液)(2.03mL(4M),8.13mmol)处理并且搅拌16h。将反应用另外的0.5ml 4M HCl在二噁烷中的溶液处理并且温热至40℃,持续1h。然后将反应放空,用8ml Et_2O处理并且经超声处理以形成细ppt,然后将其滤出,用2x4 ml Et_2O洗涤并且在真空中干燥,以得到3-[氨基(²H)甲基]苯甲腈(75.7mg,产率82%),其为灰白色固体。

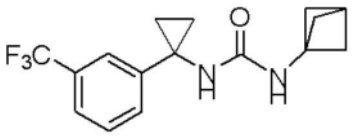
[1079] MS(m/z):135.1[M+H]+。

[1080] c)1-[(3-氰基苯基)-二氘代甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲

类似于实例2,使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐、3-[氨基(²H□)甲基]苯甲腈和1,1′-羰基二咪唑获得标题化合物,其为白色固体(产率63%)。

[1081] MS(m/z):312.1[M+H]+。

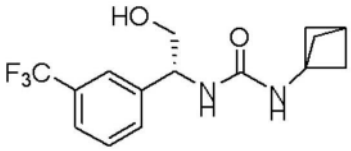
[1082] 实例53:1-(1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[1-[3-(三氟甲基)苯基]环丙基]脲

[1083] 

[1084] 类似于实例37,使用1-异氰酸基双环[1.1.1]戊烷和1-[3-(三氟甲基)苯基]环丙烷1-胺获得标题化合物,其为白色固体(产率72%)。

[1085] MS(m/z):311.1[M+H]+。

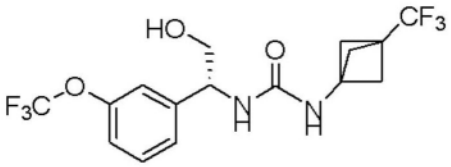
[1086] 实例54:1-(1-双环[1.1.1]戊烷基)-3-[(1R)-2-羟基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]脲

[1087] 

[1088] 类似于实例37,使用1-异氰酸基双环[1.1.1]戊烷和(2R)-2-氨基-2-[3-(三氟甲基)苯基]乙醇获得标题化合物,其为白色固体(产率72%)。

[1089] MS(m/z):315.1[M+H]+。

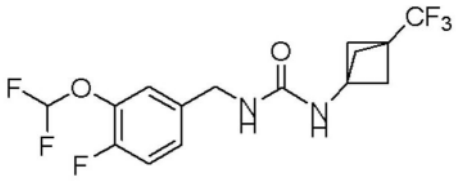
[1090] 实例55:1-[(1R)-2-羟基-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲

[1091] 

[1092] 类似于实例2,使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐、rel-(2R)-2-氨基-2-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙醇和1,1′-羰基二咪唑获得标题化合物,其为白色固体(产率26%)。

[1093] MS(m/z):399.1[M+H]+。

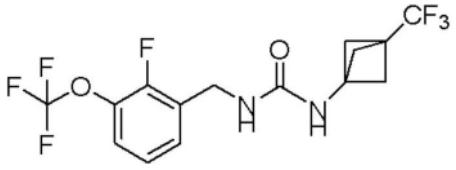
[1094] 实例56:1-[[3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基]甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲

[1095] 

[1096] 类似于实例2,使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐、[3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基]甲胺盐酸盐和1,1′-羰基二咪唑获得标题化合物,其为白色固体(产率48%)。

[1097] MS(m/z):369.1[M+H]+。

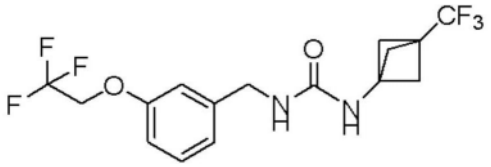
[1098] 实例57:1-[[3-(三氟甲氧基)-2-氟苯基]甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲

[1099] 

[1100] 类似于实例2,使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐、(3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)甲胺和1,1′-羰基二咪唑获得标题化合物,其为白色固体(产率26%)。

[1101] MS(m/z):387.1[M+H]+。

[1102] 实例58:1-[[3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]甲基]-3-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]脲

[1103] 

[1104] 类似于实例13,使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐、[3-(三氟甲氧基)-2-氟苯基]甲胺和氯甲酸4-硝基苯酯获得标题化合物,其为白色固体(产率55%)。

[1105] MS(m/z):383.1[M+H]+。

[1106] 生物实验

[1107] 使用SyncroPatch 384(Nanion)高通量电生理学平台来确定Kv7增强子的功效。

[1108] 实例57细胞培养

[1109] 这些研究使用在组成型CMV启动子下稳定表达人Kv7.2、Kv7.4或Kv7.5/7.3的CHO细胞。将细胞在37℃和5%CO_2下维持在补充有10%FBS(Sigma)、0.3x NEAA(非必需氨基酸)和400ug/ml G418的F12Hams+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。

[1110] 实例58溶液

[1111] 溶液具有以下组成:

[1112] Earle平衡盐溶液(以mM为单位):135NaCl、5.4KCl、5葡萄糖、2$CaCl_2$、1$MgCl_2$、5HEPES,pH 7.4。密封增强子溶液(以mM为单位):90NaCl、3KCl、35$CaCl_2$、10$MgCl_2$、10HEPES,pH 7.4。细胞外记录溶液(以mM为单位):71NaCl、70NMDG、13KCl、5葡萄糖、2$CaCl_2$、1$MgCl_2$、10HEPES,pH 7.4。细胞内记录溶液(以mM为单位):130KF、20KCl、4EGTA、10HEPES、2EDTA、0.01Escin,pH7.2。

[1113] 实例59细胞制备

[1114] 在达到适当的汇合后收获细胞用于电生理记录。将细胞首先在DPBS(Hyclone,货号SH30028.03)中洗涤,然后在28℃加入2ml Accutase(MP Biomedicals#1000449),直至约90%的细胞悬浮。然后将F12 HAM培养基+1mM L-谷氨酰胺(Hyclone,SH30026.02)加入烧瓶中以稀释Accutase。然后研磨细胞,直至获得单细胞悬液,进行细胞计数,并且将细胞在1,000rpm下离心2min。然后吸出培养基,将细胞重悬于Earle平衡盐溶液中,达到浓度为0.75X 10^6个细胞/ml,并且使其在10℃恢复25min。

[1115] 实例60SyncroPatch记录

[1116] 在每次测定开始时,通过内置移液器将20μl细胞悬液分配到多孔384孔SyncroPatch芯片的每个孔中。开始细胞密封,并且加入密封增强子溶液以促进密封物形成。密封完成后,将细胞用细胞外记录溶液洗涤3次,并且启动测定电压方案。使用电压方案评估人类Kv7.2、Kv7.4或Kv7.5/7.3通道,其中将细胞电压钳位至-60mV的保持电位。通过一系列三个电压阶跃连续活化钾电流,以分别在-30mV持续3秒、在40mV持续1秒并且在-90mV持续4秒,其中连续电压扫描之间间隔12秒。钾电流是从-90mV复极化步骤开始测量的。在加入5.6μM吡啶硫酮锌(Kv7.4为1μM)之前评定基线电流3.5分钟。在吡啶硫酮锌存在下,在五分钟内获得Kv7.2、Kv7.4或Kv7.5/7.3电流,以使通道在添加测试剂之前达到稳态活性。在加入30μM ML-213(3分钟)之前监测通道活动三分钟,以实现最大活化。将150mM TEA与10μM XE-991混合2分钟,以测量Kv7.2、Kv7.4或Kv7.5/7.3通道在最大抑制期间的漏电流。

[1117] 实例61数据分析

[1118] 使用PatchControl软件(Nanion)在SyncroPatch平台上收集数据,并且使用DataControl软件(Nanion)进行处理和分析。根据钾电流计算活化百分比如下:将加入测试剂之前立即在吡啶硫酮锌存在下进行5次扫描的平均电流作为“对照”数据。同样,将加入30μμM ML-21 3之前立即在测试剂存在下进行5次扫描的平均钾电流确定为“药物”数据。将加入150mM TEA+10μμM XE-991之前立即进行5次扫描的平均钾电流确定为“最大活化”数据,而将加入TEA后立即进行的5次扫描的平均电流确定为“最大抑制”数据。使用Pipeline Pilot(Accelrys)将密封芯片的每个384孔的活化百分比作为(("药物"-"最大抑制")/("最大激活"-"最大抑制"))*100来计算。将活化百分比作为浓度的函数作图,并且用逻辑方程{Y为底部+(顶部-底部)/(1+10^((LogEC50-X)*坡度))}拟合浓度-响应曲线,以确定EC_{50}(IDBS ABASE)。表1提供了人类Kv7.2的EC_{50}值。

[1119] 实例62微粒体清除

[1120] 混合性别人肝微粒体购自BioIVT,浓度为20mg蛋白质/mL,并且将其储存于-80℃。在V形底350μL聚丙烯96孔板中进行孵育。将化合物用磷酸盐缓冲液稀释(最终浓度0.5μM化合物,0.5%DMSO),并且与稀释的肝微粒体(最终浓度为0.25mg/mL)混合。将该混合物等分到测定板上(每种化合物六孔)并且在37℃预热十分钟。向每个孔中加入NADPH(最终浓度0.5mM,最终孵育体积100μL)开始时程。在0.5、3、5、10、20和30分钟时,通过加入含有内标(IS;0.125μμg/mL黄豆苷元)的150μμL乙腈来停止反应,并且将停止的样品移至干净的聚丙烯板中。测定结束时,将板冷藏一小时,然后在4℃以3000rpm离心1 0分钟。将上清液样品移至新板中,并且用50:50乙腈:水稀释10倍,然后热封。通过液相色谱-串联质谱联用系统(LC-MS/MS)进行分析物和IS含量的分析。生成分析物和IS峰面积的比率,以用于结果计算(IS比率)。每个实验中均包括右美沙芬和维拉帕米作为高清除率化合物的对照。将IS比率数据被转换成自然对数值,将其相对于时间作图并且应用线性回归拟合。返回直线的斜率,并且通过乘以-1以转换为消除常数(k_{el})。使用消除常数计算体外CL_{int}:体外CL_{int}(μL/min/mg蛋白质)为k_{el}*(1000/蛋白质浓度,单位为mg/mL)。

[1121] 实例63

[1122] 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生产以下组成的片剂的活性成分:每个片剂

[1123]

活性成分	200 mg
微晶纤维素	155 mg
玉米淀粉	25 mg
滑石	25 mg
羟丙基甲基纤维素	20 mg
	425 mg

[1124] 实例64

[1125] 可以以本身已知的方式将式(I)化合物、或其溶剂化物或药用盐用作生产以下组合物的胶囊剂的活性成分:

[1126] 每个胶囊

[1127]

活性成分	100.0 mg
玉米淀粉	20.0 mg
乳糖	95.0 mg
滑石	4.5 mg
硬脂酸镁	0.5 mg
	220.0 mg

[1128] 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。

[1129] 本申请中引用的所有专利、专利申请和出版物的全部内容均通过引用以其全文并入本文以用于全部目的,引用程度如同每项单独的专利、专利申请或出版物如此单独地标注一样。