



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104334548 A

(43) 申请公布日 2015. 02. 04

(21) 申请号 201380026712. 4

代理人 贾士聪 黄革生

(22) 申请日 2013. 05. 22

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

1209013. 0 2012. 05. 22 GB

1209986. 7 2012. 06. 06 GB

1222528. 0 2012. 12. 13 GB

C07D 405/14 (2006. 01)

C07D 401/04 (2006. 01)

C07D 403/04 (2006. 01)

C07D 405/12 (2006. 01)

C07D 307/87 (2006. 01)

C07D 307/94 (2006. 01)

C07D 311/76 (2006. 01)

A61K 31/506 (2006. 01)

A61K 31/4439 (2006. 01)

A61K 31/4166 (2006. 01)

A61P 25/00 (2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 11. 21

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2013/051343 2013. 05. 22

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/175211 EN 2013. 11. 28

(71) 申请人 奥蒂福尼疗法有限公司

地址 英国伦敦

(72) 发明人 C·拉格

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

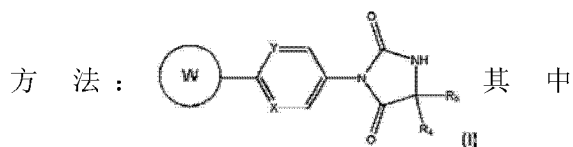
权利要求书7页 说明书43页

(54) 发明名称

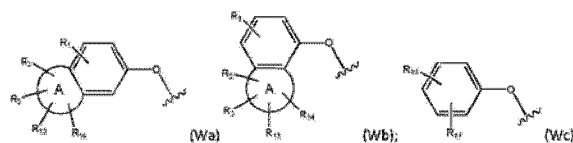
作为 KV3 抑制剂的乙内酰脲衍生物

(57) 摘要

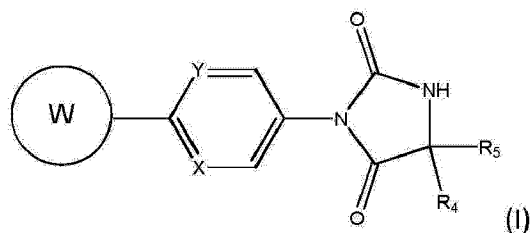
本发明涉及通过施用式 (I) 的化合物预防急性的噪音诱发的听力损失的方法：



W 是基团 (Wa)、基团 (Wb) 或基团 (Wc)：

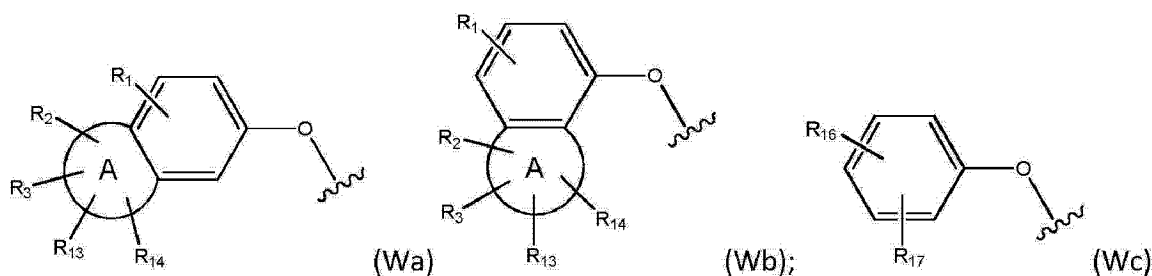


1. 用于预防急性的噪音诱发的听力损失的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐和 / 或溶剂合物和 / 或其衍生物 :



其中 :

W 是基团 (Wa)、基团 (Wb) 或基团 (Wc) :



其中 :

R_1 是 H、 C_{1-4} 烷基、卤素、卤代 C_{1-4} 烷基、CN、 C_{1-4} 烷氧基或卤代 C_{1-4} 烷氧基 ;

R_2 是 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 螺碳环基、卤代 C_{1-4} 烷基或卤素 ;

R_3 是 H、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、卤素 ; 或者 R_3 不存在 ;

R_{13} 是 H、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、卤素 ; 或者 R_{13} 不存在 ;

R_{14} 是 H、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、卤素 ; 或者 R_{14} 不存在 ;

A 是具有至少一个 O 原子的 5 或 6 元的饱和或不饱和的杂环 ;

该杂环任选与环丙基或环丁基或环戊基稠合, 从而当与苯基一起考虑时形成三环 ;

X 是 CH 或 N ;

Y 是 CR_{15} 或 N ;

R_{15} 是 H 或 C_{1-4} 烷基 ;

R_{16} 是卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 $-C_{1-4}$ 烷基、卤代 $-C_{1-4}$ 烷氧基或 CN ;

R_{17} 是 H、卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基 ; 条件是当 R_{17} 是 H 时, R_{16} 不在对位上 ;

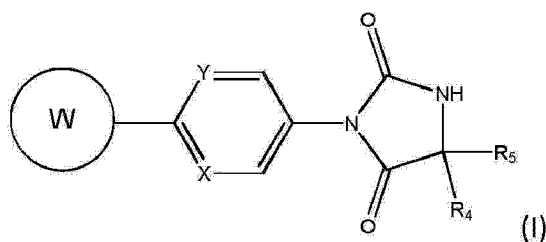
R_4 是 C_{1-4} 烷基 ;

R_5 是 H 或 C_{1-4} 烷基 ;

或者 R_4 和 R_5 可以稠合, 从而形成 C_{3-4} 螺碳环基 ;

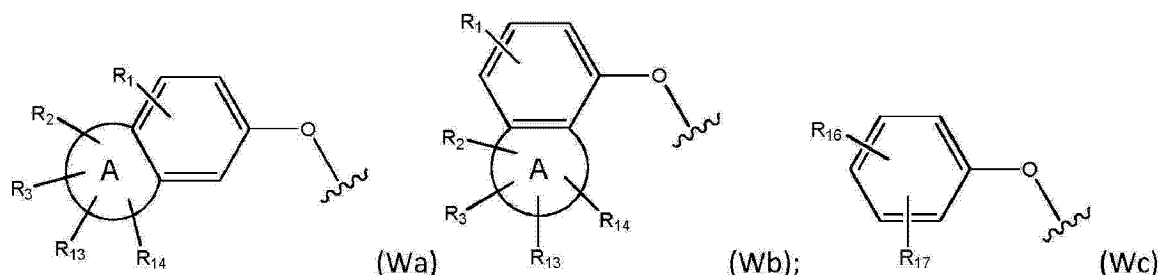
其中 R_2 和 R_3 可以连接在相同或不同的环原子上 ; R_2 可以连接在稠合的环原子上 ; 并且其中 R_{13} 和 R_{14} 可以连接在相同或不同的环原子上。

2. 通过给个体施用式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐和 / 或溶剂合物和 / 或其衍生物预防急性的噪音诱发的听力损失的方法 :



其中：

W 是基团 (Wa)、基团 (Wb) 或基团 (Wc)：



其中：

R_1 是 H、 C_{1-4} 烷基、卤素、卤代 C_{1-4} 烷基、CN、 C_{1-4} 烷氧基或卤代 C_{1-4} 烷氧基；

R_2 是 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 螺碳环基、卤代 C_{1-4} 烷基或卤素；

R_3 是 H、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、卤素；或者 R_3 不存在；

R_{13} 是 H、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、卤素；或者 R_{13} 不存在；

R_{14} 是 H、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、卤素；或者 R_{14} 不存在；

A 是具有至少一个 O 原子的 5 或 6 元的饱和或不饱和的杂环；

该杂环任选与环丙基或环丁基或环戊基稠合，从而当与苯基一起考虑时形成三环；

X 是 CH 或 N；

Y 是 CR_{15} 或 N；

R_{15} 是 H 或 C_{1-4} 烷基；

R_{16} 是卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 $-C_{1-4}$ 烷基、卤代 $-C_{1-4}$ 烷氧基或 CN；

R_{17} 是 H、卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；条件是当 R_{17} 是 H 时， R_{16} 不在对位上；

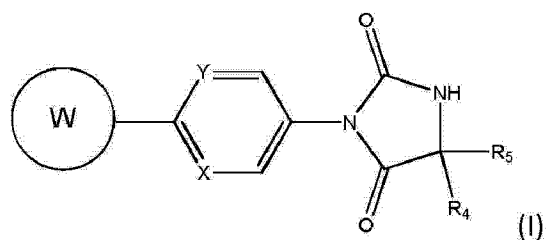
R_4 是 C_{1-4} 烷基；

R_5 是 H 或 C_{1-4} 烷基；

或者 R_4 和 R_5 可以稠合，从而形成 C_{3-4} 螺碳环基；

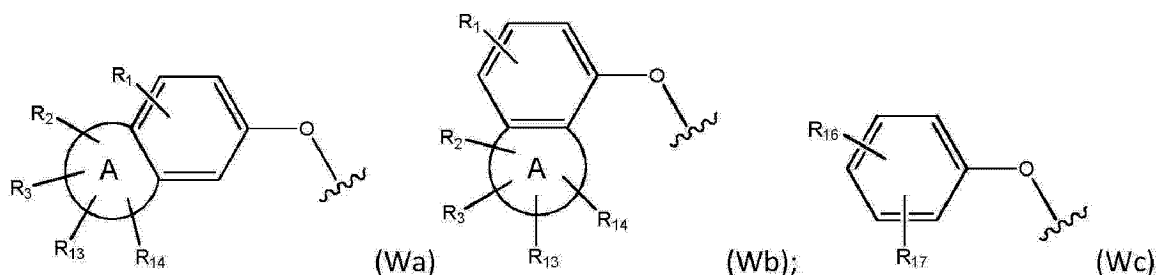
其中 R_2 和 R_3 可以连接在相同或不同的环原子上； R_2 可以连接在稠合的环原子上；并且其中 R_{13} 和 R_{14} 可以连接在相同或不同的环原子上。

3. 式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐和 / 或溶剂合物和 / 或其衍生物在制备用于预防急性的噪音诱发的听力损失的药剂中的用途；



其中：

W 是基团 (Wa)、基团 (Wb) 或基团 (Wc)：



其中：

R_1 是 H、 C_{1-4} 烷基、卤素、卤代 C_{1-4} 烷基、CN、 C_{1-4} 烷氧基或卤代 C_{1-4} 烷氧基；

R_2 是 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 螺碳环基、卤代 C_{1-4} 烷基或卤素；

R_3 是 H、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、卤素；或者 R_3 不存在；

R_{13} 是 H、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、卤素；或者 R_{13} 不存在；

R_{14} 是 H、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、卤素；或者 R_{14} 不存在；

A 是具有至少一个 O 原子的 5 或 6 元的饱和或不饱和的杂环；

该杂环任选与环丙基或环丁基或环戊基稠合，从而当与苯基一起考虑时形成三环；

X 是 CH 或 N；

Y 是 CR_{15} 或 N；

R_{15} 是 H 或 C_{1-4} 烷基；

R_{16} 是卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 $-C_{1-4}$ 烷基、卤代 $-C_{1-4}$ 烷氧基或 CN；

R_{17} 是 H、卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；条件是当 R_{17} 是 H 时， R_{16} 不在对位上；

R_4 是 C_{1-4} 烷基；

R_5 是 H 或 C_{1-4} 烷基；

或者 R_4 和 R_5 可以稠合，从而形成 C_{3-4} 螺碳环基；

其中 R_2 和 R_3 可以连接在相同或不同的环原子上； R_2 可以连接在稠合的环原子上；并且其中 R_{13} 和 R_{14} 可以连接在相同或不同的环原子上。

4. 根据权利要求 1—3 中任意一项所述的化合物、方法或用途，其中所述的预防急性的噪音诱发的听力损失是预防或减少噪音暴露后听阈的永久性位移的发生。

5. 根据权利要求 1—3 中任意一项所述的化合物、方法或用途，其中所述的预防急性的噪音诱发的听力损失是预防或减少噪音暴露后永久性耳鸣的发生。

6. 根据权利要求 1—3 中任意一项所述的化合物、方法或用途，其中所述的预防急性的噪音诱发的听力损失是预防或减少噪音暴露后永久性退化的中枢听觉处理（例如听觉暂时处理和 / 或语言理解）的发生。

7. 根据权利要求 1—6 中任意一项所述的化合物、方法或用途，其中施用式 (I) 的化合物在预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的事件之前开始。

8. 根据权利要求 7 所述的化合物、方法或用途，其中所述的式 (I) 的化合物在预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的事件之前至多 2 周、例如事件之前至多 1 周、6 天、5 天、4 天、3 天、2 天、24 小时、12 小时、6 小时、5 小时、4 小时、3 小时、2 小时、1 小时、30 分钟或至多 15 分钟施用。

9. 根据权利要求 1—8 中任意一项所述的化合物、方法或用途,其中施用式 (I) 的化合物在预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的事件期间开始。

10. 根据权利要求 1—6 中任意一项所述的化合物、方法或用途,其中施用式 (I) 的化合物在预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的事件之后开始。

11. 根据权利要求 10 所述的化合物、方法或用途,其中施用式 (I) 的化合物在预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的事件之后至多 2 周、例如事件之后至多 1 周、6 天、5 天、4 天、3 天、2 天、24 小时、12 小时、6 小时、5 小时、4 小时、3 小时、2 小时、1 小时、30 分钟或至多 15 分钟开始。

12. 根据权利要求 11 所述的化合物、方法或用途,其中施用式 (I) 的化合物在预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的事件之后至多 2 天开始。

13. 根据权利要求 1—12 中任意一项所述的化合物、方法或用途,其中施用式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和 / 或衍生物持续至少 1 周、例如至少 2 周、1 个月、2 个月、6 个月、1 年的一段时间或者无限期地持续。

14. 根据权利要求 1—12 中任意一项所述的化合物、方法或用途,其中施用式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和 / 或衍生物持续至多 7 天、1-2 周、2-4 周或 1-2 个月。

15. 根据权利要求 1—12 中任意一项所述的化合物、方法或用途,其中施用式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和 / 或衍生物在暴露于预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的噪音或刺耳声之后持续至多 2 个月、例如之后至多 1 个月、之后至多 3 周、之后至多 2 周、之后至多 1 周、之后至多 5 天、之后至多 3 天、之后至多 2 天或之后至多 1 天。

16. 根据权利要求 1—15 中任意一项所述的化合物、方法或用途,其中式 (I) 的化合物与另外的用于治疗或预防急性的噪音诱发的听力损失的治疗剂组合施用。

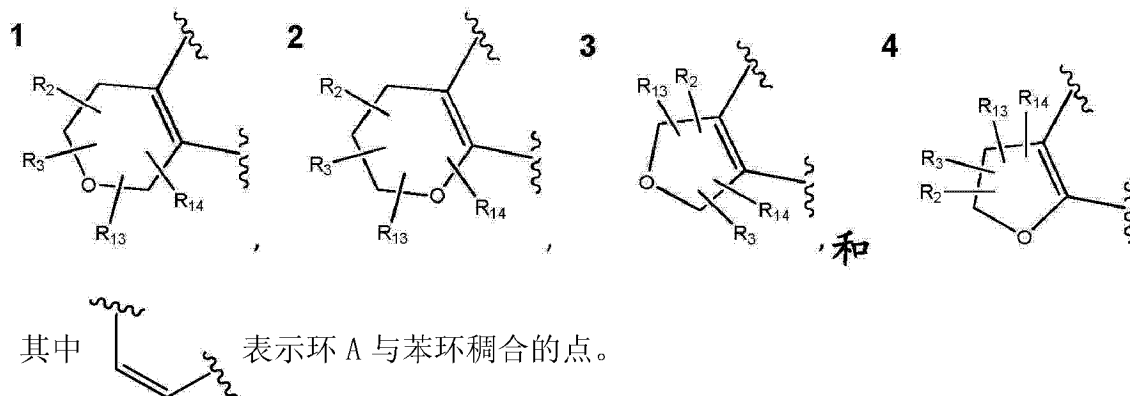
17. 根据权利要求 16 所述的化合物、方法或用途,其中所述的治疗剂是类固醇抗炎药。

18. 根据权利要求 17 所述的化合物、方法或用途,其中所述的类固醇抗炎药是地塞米松。

19. 根据权利要求 1—18 中任意一项所述的化合物、方法或用途,其中 W 是基团 (Wa)。

20. 根据权利要求 1—18 中任意一项所述的化合物、方法或用途,其中 W 是基团 (Wb)。

21. 根据权利要求 1—20 中任意一项所述的化合物、方法或用途,其中环 A 是:



22. 根据权利要求 1—21 中任意一项所述的化合物、方法或用途,其中 R₁ 是 H 或甲基。

23. 根据权利要求 1—22 中任意一项所述的化合物、方法或用途,其中 R₂ 是甲基、乙基、

叔丁基、环丙基或 C_{3-5} 螺碳环基。

24. 根据权利要求 1 — 23 中任意一项所述的化合物、方法或用途, 其中 R_3 是 H、甲基、乙基或三氟甲基。

25. 根据权利要求 1 — 23 中任意一项所述的化合物、方法或用途, 其中 R_3 不存在。

26. 根据权利要求 1 — 25 中任意一项所述的化合物、方法或用途, 其中 R_{13} 是 H 或不存在。

27. 根据权利要求 1 — 26 中任意一项所述的化合物、方法或用途, 其中 R_{14} 是 H 或不存在。

28. 根据权利要求 1 — 18 中任意一项所述的化合物、方法或用途, 其中 W 是基团 (Wc)。

29. 根据权利要求 28 所述的化合物、方法或用途, 其中 R_{16} 是卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代- C_{1-4} 烷氧基或氰基, 且 R_{17} 是 H、卤素、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基; 条件是当 R_{17} 是 H 时, R_{16} 不在对位上。

30. 根据权利要求 28 或权利要求 29 所述的化合物、方法或用途, 其中 R_{16} 是卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基。

31. 根据权利要求 28 所述的化合物、方法或用途, 其中 R_{16} 是 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或卤代- C_{1-4} 烷氧基; 且 R_{17} 是 H、氰基或烷基。

32. 根据权利要求 28 所述的化合物、方法或用途, 其中 R_{16} 是丙基、丁基、甲氧基、丙氧基或三氟甲氧基; 且 R_{17} 是 H、氰基或甲基。

33. 根据权利要求 28 — 32 中任意一项所述的化合物、方法或用途, 其中 R_{16} 和 R_{17} 中的一个在对位上, 且 R_{16} 或 R_{17} 中剩余的一个在间位上。

34. 根据权利要求 28 — 32 中任意一项所述的化合物、方法或用途, 其中 R_{16} 和 R_{17} 中的一个在间位上, 且 R_{16} 或 R_{17} 中剩余的一个在邻位上。

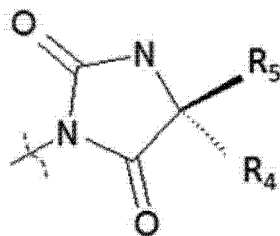
35. 根据权利要求 1 — 34 中任意一项所述的化合物、方法或用途, 其中 Y 是 N。

36. 根据权利要求 1 — 34 中任意一项所述的化合物、方法或用途, 其中 Y 是 CR_{15} 且 R_{15} 是 H。

37. 根据权利要求 1 — 36 中任意一项所述的化合物、方法或用途, 其中 R_4 是甲基或乙基。

38. 根据权利要求 1 — 37 中任意一项所述的化合物、方法或用途, 其中 R_5 是甲基或 H。

39. 根据权利要求 1 — 38 中任意一项所述的化合物、方法或用途, 其中 R_4 和 R_5 具有如下立体化学排列:



40. 根据权利要求 1 — 18 中任意一项所述的化合物、方法或用途, 其中式 (I) 的化合物选自:

(5R)-5-乙基-5-甲基-3-[2-({4-甲基-3-[(三氟甲基)氧基]苯基}氧基)-5-噻

啶基]-2,4-咪唑烷二酮；

(5R)-5-乙基-3-[2-({4-甲基-3-[(三氟甲基)氧基]苯基}氧基)-5-咪啶基]-2,4-咪唑烷二酮；

5,5-二甲基-3-[2-({4-甲基-3-[(三氟甲基)氧基]苯基}氧基)-5-咪啶基]-2,4-咪唑烷二酮；

(5R)-5-乙基-3-[6-(螺[1-苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-4-基氧基)-3-吡啶基]-2,4-咪唑烷二酮；

5,5-二甲基-3-[6-(螺[1-苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-4-基氧基)-3-吡啶基]-2,4-咪唑烷二酮；

5,5-二甲基-3-[2-(7-甲基螺[2H-苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-4-基)氧基咪啶-5-基]咪唑烷-2,4-二酮；

5,5-二甲基-3-[6-(7-甲基螺[2H-苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-4-基)氧基-3-吡啶基]咪唑烷-2,4-二酮；

5,5-二甲基-3-[2-[[3-甲基-3-(三氟甲基)-1H-异苯并呋喃-5-基]氧基]咪啶-5-基]咪唑烷-2,4-二酮(对映体1)；

5,5-二甲基-3-[2-[[3-甲基-3-(三氟甲基)-1H-异苯并呋喃-5-基]氧基]咪啶-5-基]咪唑烷-2,4-二酮(对映体2)；

(5R)-3-[6-[(3,3-二甲基-1H-异苯并呋喃-5-基)氧基]-3-吡啶基]-5-乙基-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮；

5,5-二甲基-3-[6-[[3-甲基-3-(三氟甲基)-1H-异苯并呋喃-5-基]氧基]-3-吡啶基]咪唑烷-2,4-二酮(对映体1)；

5,5-二甲基-3-[6-[[3-甲基-3-(三氟甲基)-1H-异苯并呋喃-5-基]氧基]-3-吡啶基]咪唑烷-2,4-二酮(对映体2)；

5,5-二甲基-3-(6-螺[1H-异苯并呋喃-3,1'-环丁烷]-5-基氧基-3-吡啶基)咪唑烷-2,4-二酮；

(5R)-3-[6-[(3,3-二甲基-1H-异苯并呋喃-5-基)氧基]-5-甲基-3-吡啶基]-5-乙基-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮；

(5R)-3-[6-[(3,3-二甲基-1H-异苯并呋喃-5-基)氧基]-3-吡啶基]-5-乙基-咪唑烷-2,4-二酮；

(5R)-5-乙基-3-[6-[[3-甲基-3-(三氟甲基)-1H-异苯并呋喃-5-基]氧基]-3-吡啶基]咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体1)；

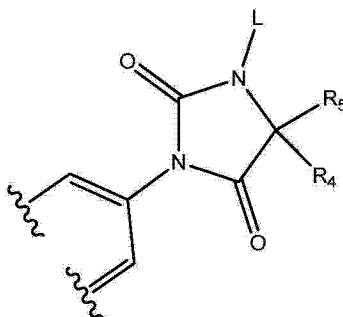
(5R)-5-乙基-3-[6-[[3-甲基-3-(三氟甲基)-1H-异苯并呋喃-5-基]氧基]-3-吡啶基]咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体2)；

(5R)-5-乙基-3-(6-螺[1H-异苯并呋喃-3,1'-环丁烷]-5-基氧基-3-吡啶基)咪唑烷-2,4-二酮；

3-[6-[(3-叔丁基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基]-3-吡啶基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮(对映体1)；和

3-[6-[(3-叔丁基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基]-3-吡啶基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮(PCTGB2012/051278的实施例51)。

41. 根据权利要求 1 — 40 中任意一项所述的化合物、方法或用途, 其中式 (I) 的化合物是前药且在乙内酰脲的仲氮上被官能化, 如下所示:



其中 L 选自:

- a) $-PO(OH)O^- \cdot M^+$, 其中 M^+ 是药学上可接受的一价抗衡离子,
- b) $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$,
- c) $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$, 其中 D^{2+} 是药学上可接受的二价抗衡离子,
- d) $-CH(R^X) - PO(OH)O^- \cdot M^+$, 其中 R^X 是氢或 C_{1-3} 烷基,
- e) $-CH(R^X) - PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$,
- f) $-CH(R^X) - PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$
- g) $-SO_3^- \cdot M^+$,
- h) $-CH(R^X) - SO_3^- \cdot M^+$, 和
- i) $-CO - CH_2CH_2 - CO_2 \cdot M^+$ 。

42. 根据权利要求 1 — 41 中任意一项所述的化合物、方法或用途, 其中所述的预防急性的噪音诱发的听力损失是预防耳鸣。

作为 KV3 抑制剂的乙内酰脲衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及化合物和含有所述化合物的药物组合物,所述化合物和药物组合物用于预防急性的噪音诱发的听力损失 (acute noise-induced hearing loss)。

[0002] 发明背景

[0003] Kv3 电压门控钾通道家族包括 4 个成员—Kv3.1、Kv3.2、Kv3.3 和 Kv3.4。这些亚型各自的基因可以通过可变剪接生成多种同工型,从而产生具有不同 C-末端结构域的版本。迄今为止已经在哺乳动物中鉴定了 13 种同工型,但由这些变体表达的电流显然类似 (Rudy 和 McBain, 2001, Trends in Neurosciences 24, 517-526)。Kv3 通道通过使质膜去极化至比 -20mV 更正性的电压而被激活;此外,通道经膜的复极化后快速失活。这些生物物理学性质确保了通道对启动复极化的神经元动作电位去极化期的峰值开放。快速终止 Kv3 通道介导的动作电位使得神经元更快速地恢复以达到从其可触发另外的动作电位的亚阈值膜电位。作为结果, Kv3 通道在某些神经元中的存在促成了它们在高频下放电的能力 (Rudy 和 McBain, 2001, Trends in Neurosci. 24, 517-526)。Kv3.1-3 亚型在 CNS 中占优势,而 Kv3.4 通道主要见于骨骼肌和交感神经元中 (Weiser 等人, 1994, J. Neurosci. 14, 949-972)。Kv3.1-3 通道亚型由脑的皮层和海马区域中 (例如 Chow 等人, 1999, J. Neurosci. 19, 9332-9345; Martina 等人, 1998, J. Neurosci. 18, 8111-8125; McDonald 和 Mascagni, 2006, Neurosci. 138, 537-547, Chang 等人, 2007, J. Comp. Neurol. 502, 953-972)、丘脑 (例如 Kasten 等人, 2007, J. Physiol. 584, 565-582)、小脑 (例如 Sacco 等人, 2006, Mol. Cell. Neurosci. 33, 170-179; Puente 等人, 2010, Histochem. Cell Biol. 134, 403-409) 和听觉脑干核 (auditory brain stem nuclei) (Li 等人, 2001, J. Comp. Neurol. 437, 196-218) 中的中间神经元亚类差别表达。

[0004] 听力损失代表了影响欧洲和美国约 16 % 人口的流行病 (Goldman 和 Holme, 2010, Drug Discovery Today 15, 253-255), 据估计全世界有 2 亿 5 千万人患病 (B. Shield, 2006, Evaluation of the social and economic costs of hearing impairment. A report for Hear-It AISBL: www.hear-it.org/multimedia/Hear_It_Report_October_2006.pdf)。在一些情况中,听力损失可以在数小时或数天期间快速发生。这类急性听力损失可以由暴露于强噪音、耳感染或其它特发性原因导致。据估计它们中最常见的噪音诱发的听力损失 2009 年在西方国家中的发生率占人口的 1.35 %; 因此例如侵害了超过 4 百万美国人 (Noise Induced Hearing Loss Market Report, 由 RNID 出具, 2009)。急性听力损失的治疗目前限于口服或鼓室内施用类固醇抗炎药,例如地塞米松。典型地,在存在听力损失症状后尽可能快地施用类固醇,且此后持续治疗。

[0005] 过度噪音对听觉系统的影响的完整情景尚未得到确定。然而,已经评价了过度噪音对听觉系统的一些部分的影响。例如,根据暴露的强度和持续时间,噪音创伤可以导致对内耳的两类损伤:听敏度的短暂衰减,即所谓的“暂时性阈移 (temporary threshold shift)” (TTS),或永久性阈移 (permanent threshold shift) (PTS)。有逐步增加的证据表明不同生理学过程可能构成噪音暴露的两种表现,但是一些重叠是可能的 (Oishi 和

Schacht Expert. Opin. Emerg. Drugs. 2011 年 6 月 ;16(2):235-245)。

[0006] TTS 是导致暂时性听力损失的暂时性听阈位移。听力一般在 24-48 小时内恢复 (Humes 等人 Noise and military service implications for hearing loss and tinnitus. Washington, DC:National Academies Press ;2005)。PTS 一般多与长期暴露于噪音相关。然而,根据噪音事件的强度、频率和持续时间,永久性听力损失 (PTS) 可以在单个孤立的噪音事件后发生。此外,即使噪音事件显然导致 TTS(即,听力似乎在没有任何干预的情况下恢复),但是小鼠模型已经显示在较低年龄时 TTS 加速与年龄有关的听力损失,尽管在 TTS 后短时间内听阈完全恢复 (Kujawa 等人 J. Neurosci. 2006 ;26:2115-2123. [PubMed:16481444])。

[0007] 尚不充分了解导致听阈位移的内耳改变,但认为强噪音会导致机械性损伤(通过震动)和/或引起毛细胞死亡的代谢性应激 (Slepecky. Hear. Res. 1986 ;22:307-321 [PubMed:3090001];Hawkins 等人 Audiol. Neurotol. 2005 ;10:305-309 [PubMed:16103641];Henderson 等人 Ear Hear. 2006 ;27:1-19 [PubMed:16446561])。代谢性损伤的现有理论集中于由过度噪音刺激引起的活性氧簇 (reactive oxygen species) (自由基, ROS) 形成,随后是导致细胞死亡的凋亡信号传导途径的活化。ROS 在噪音暴露后立即出现并且此后持续 7-10 天,从柯替氏器基底端开始顶端扩散,由此加宽损害区域 (Yamane 等人 Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 1995 ;252:504-508 [PubMed:8719596])。照此,就预防听力损失的暴露后干预而言可能存在机会窗。在暴露于过度噪音时,还观察到 Ca^{2+} 水平增加并且观察到耳蜗血流量减少,因此这些参数还参与毛细胞损伤 (Oishi 和 Schacht Expert. Opin. Emerg. Drugs. 2011 年 6 月 ;16(2):235-245)。

[0008] 已经在动物模型中研究了用于预防毛细胞死亡的各种处理方法。例如,已经发现当在噪音暴露前应用时抗氧化剂减弱噪音诱发的听力损失,且还发现在暴露后至多 3 天治疗在一定程度上有效 (Oishi 和 Schacht Expert. Opin. Emerg. Drugs. 2011 年 6 月 ;16(2):235-245)。

[0009] 由暴露于过度噪音导致的内耳物理性损伤导致听神经 (auditory nerve) 活动减少或改变,这可能导致中枢听觉系统改变。除了听阈位移之外,这些改变还可导致一定范围的听力损失症状。例如,作为从脑干到听觉皮质的中枢听觉通路的适应性改变的结果随后可发生耳鸣 (Roberts 等人, 2010, J Neurosci. 30, 14972-14979)。中枢听觉处理系统的改变还可导致听觉暂时 (temporal) 处理受损,从而导致语言知觉困难。中枢听觉机制还通过内侧橄榄耳蜗系统对耳蜗外侧毛细胞发生反馈,并且可以增量或减量调节耳蜗对声音的敏感性。噪音创伤后对这种反馈机制的损害可以影响耳蜗如何对大的声音作出反应,并且能使耳蜗更容易被将来的损伤损害。

[0010] 然而,尽管使用药物保护物预防/减少内耳损伤已经在动物模型中显示了一些希望,但是对于避免人的噪音诱发的听力损失的主要预防性策略仍然是使用物理性的耳保护物,例如耳塞。屏蔽耳部噪音可能是不符合需要的,特别是在其中通过听力进行的感官知觉很关键的工业和军事情况中。因此,对于药物化合物形式的有效预防噪音诱发的听力损失的方法存在需求。适合地,所述组合物能通过口服途径被安全地施用。

[0011] Kv3.1 和 Kv3.3 通道在听觉脑干核中 (Li 等人, 2001, J. Comp.

Neurol. 437, 196-218) 并且由听神经的神经元以高水平表达, 所述听神经的神经元将听觉信息从耳蜗传输到听觉脑干。已有提示听觉脑干神经元中的 Kv3.1 和 Kv3.3 通道的磷酸化有助于对声音水平的快速生理学适应, 其可以在暴露于噪音期间发挥保护作用 (Desai 等人, 2008, J. Biol. Chem. 283, 22283 - 22294 ; Song 等人, Nat. Neurosci. 8, 1335-1342)。此外, 已经证实 Kv3 通道功能的损失与噪音 - 创伤诱发的听力损失相关 (Pilati 等人, 2012, Hear. Res. 283, 98-106), 并且可有助于在噪音诱发的听力损失后在许多患者中产生耳鸣的适应性改变。如上所述, 作为从脑干到听觉皮质的中枢听觉通路的适应性改变的结果, 在噪音诱发的听力损失后可发生耳鸣。Kv3.1 通道在许多这些回路中被表达, 并且其与另一种 Kv3 通道亚型 (Kv3.2 通道) 一起还有助于 γ -氨基丁酸能抑制性中间神经元的功能, 所述 γ -氨基丁酸能抑制性中间神经元可控制中脑功能和听觉处理中所涉及的皮质回路。

[0012] 这些资料支持了如下假设: 调节中枢听觉通路的神经元上的 Kv3.1、Kv3.2 和 / 或 Kv3.3 通道可以在患有由噪音暴露导致的永久性听力损失的患者中具有治疗益处。

[0013] 专利申请 W02011/069951、W02012/076877 和 W02012/168710 (申请号 PCT/GB2012/051278) 公开了为 Kv3.1 和 Kv3.2 调节剂的化合物。

[0014] 因此, 持续需要用于以下方面的新方法:

[0015] - 预防或减少噪音暴露后听阈的永久性位移的发生; 和 / 或

[0016] - 预防或减少噪音暴露后永久性耳鸣的发生; 和 / 或

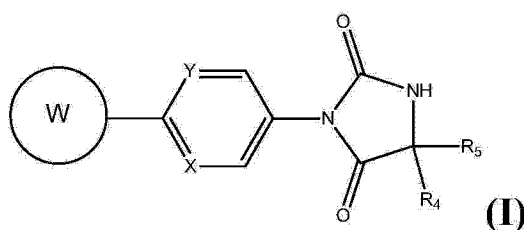
[0017] - 预防或减少噪音暴露后永久性退化的中枢听觉处理的发生。

[0018] 本发明的发明人已经令人意外地发现, 调节高级听觉回路中的 Kv3.1、Kv3.2 和 / 或 Kv3.3 通道可以有益于预防或限制由急性噪音暴露导致的永久性听力损失的建立。这类预防的益处甚至可以在已经停止施用药物化合物之后观察到。

[0019] 发明概述

[0020] 本发明提供了用于预防急性的噪音诱发的听力损失的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐和 / 或溶剂合物和 / 或其衍生物:

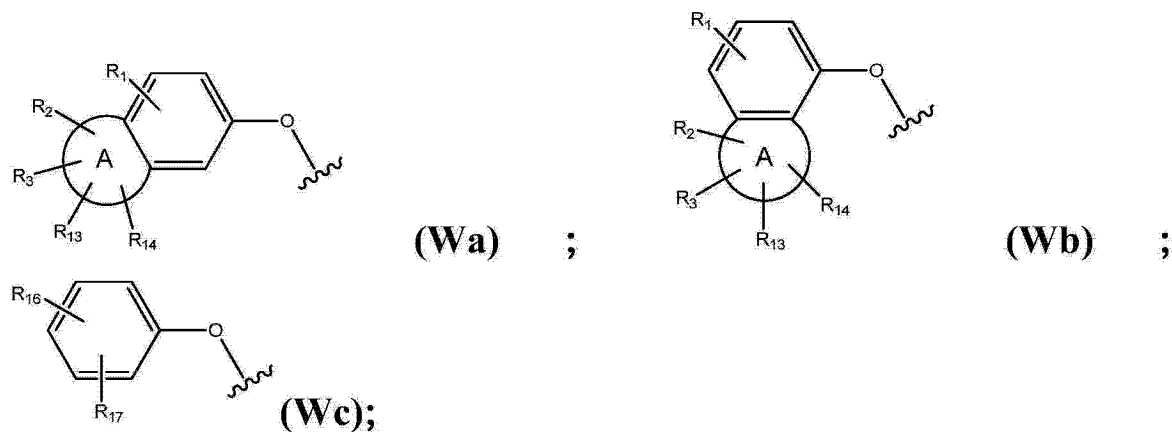
[0021]



[0022] 其中:

[0023] W 是基团 (Wa)、基团 (Wb) 或基团 (Wc):

[0024]



[0025] 其中：

[0026] R_1 是 H、 C_{1-4} 烷基、卤素、卤代 C_{1-4} 烷基、CN、 C_{1-4} 烷氧基或卤代 C_{1-4} 烷氧基；

[0027] R_2 是 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 螺碳环基、卤代 C_{1-4} 烷基或卤素；

[0028] R_3 是 H、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、卤素；或者 R_3 不存在；

[0029] R_{13} 是 H、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、卤素；或者 R_{13} 不存在；

[0030] R_{14} 是 H、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、卤素；或者 R_{14} 不存在；

[0031] A 是具有至少一个 O 原子的 5 或 6 元的饱和或不饱和的杂环；

[0032] 该杂环任选与环丙基或环丁基或环戊基稠合，从而当与苯基一起考虑时形成三环；

[0033] X 是 CH 或 N；

[0034] Y 是 CR_{15} 或 N；

[0035] R_{15} 是 H 或 C_{1-4} 烷基；

[0036] R_{16} 是卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 $-C_{1-4}$ 烷基、卤代 $-C_{1-4}$ 烷氧基或 CN；

[0037] R_{17} 是 H、卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；条件是当 R_{17} 是 H 时， R_{16} 不在对位上；

[0038] R_4 是 C_{1-4} 烷基；

[0039] R_5 是 H 或 C_{1-4} 烷基；

[0040] 或者 R_4 和 R_5 可以稠合，从而形成 C_{3-4} 螺碳环基；

[0041] 其中 R_2 和 R_3 可以连接在相同或不同的环原子上； R_2 可以连接在稠合

[0042] 的环原子上；并且其中 R_{13} 和 R_{14} 可以连接在相同或不同的环原子上。

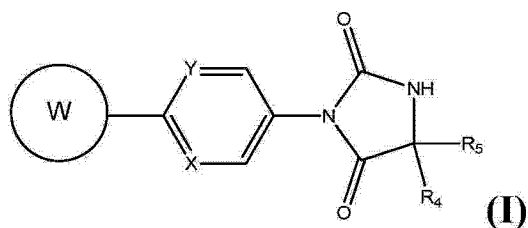
[0043] 还提供了通过给个体施用上文所定义的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐和 / 或溶剂合物和 / 或其衍生物预防急性的噪音诱发的听力损失的方法。

[0044] 还提供了上文所定义的式 (I) 的化合物，其用于制备用于预防急性的噪音诱发的听力损失的药剂。

[0045] 发明详述

[0046] 本发明提供了用于预防急性的噪音诱发的听力损失的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐和 / 或溶剂合物和 / 或其衍生物；

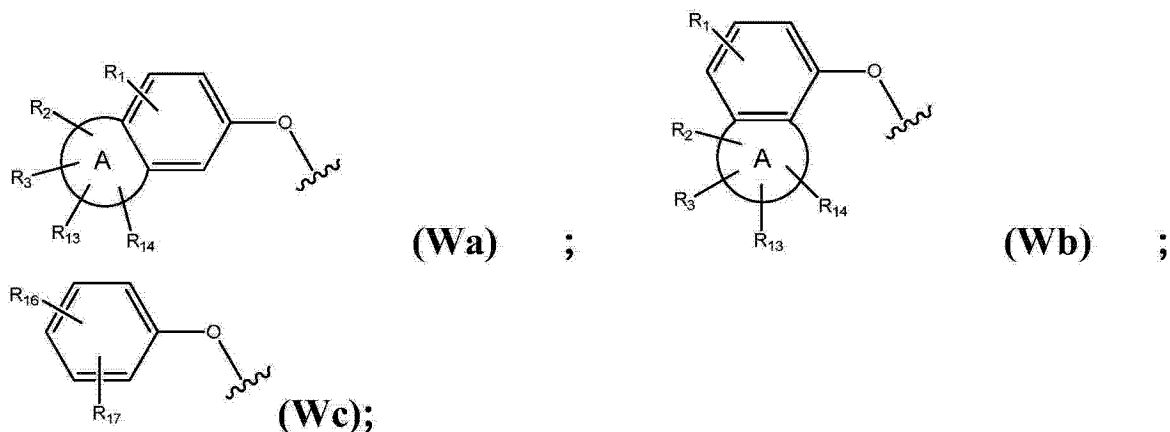
[0047]



[0048] 其中：

[0049] W 是基团 (Wa)、基团 (Wb) 或基团 (Wc)：

[0050]



[0051] 其中：

[0052] R_1 是 H、 C_{1-4} 烷基、卤素、卤代 C_{1-4} 烷基、CN、 C_{1-4} 烷氧基或卤代 C_{1-4} 烷氧基；

[0053] R_2 是 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 螺碳环基、卤代 C_{1-4} 烷基或卤素；

[0054] R_3 是 H、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、卤素；或者 R_3 不存在；

[0055] R_{13} 是 H、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、卤素；或者 R_{13} 不存在；

[0056] R_{14} 是 H、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、卤素；或者 R_{14} 不存在；

[0057] A 是具有至少一个 O 原子的 5 或 6 元的饱和或不饱和的杂环；

[0058] 该杂环任选与环丙基或环丁基或环戊基稠合，从而当与苯基一起考虑时形成三环；

[0059] X 是 CH 或 N；

[0060] Y 是 CR_{15} 或 N；

[0061] R_{15} 是 H 或 C_{1-4} 烷基；

[0062] R_{16} 是卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 $-C_{1-4}$ 烷基、卤代 $-C_{1-4}$ 烷氧基或 CN；

[0063] R_{17} 是 H、卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；条件是当 R_{17} 是 H 时， R_{16} 不在对位上；

[0064] R_4 是 C_{1-4} 烷基；

[0065] R_5 是 H 或 C_{1-4} 烷基；

[0066] 或者 R_4 和 R_5 可以稠合，从而形成 C_{3-4} 螺碳环基；

[0067] 其中 R_2 和 R_3 可以连接在相同或不同的环原子上； R_2 可以连接在稠合的环原子上；并且其中 R_{13} 和 R_{14} 可以连接在相同或不同的环原子上。

[0068] 本发明还提供了还提供了通过给个体施用式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐和 / 或溶剂合物和 / 或其衍生物预防急性的噪音诱发的听力损失的方法。

[0069] 本发明还提供了式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐和 / 或溶剂合物和 / 或其

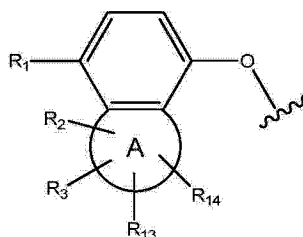
衍生物,其用于制备用于预防急性的噪音诱发的听力损失的药剂。

[0070] 式 (I) 的化合物可以任选地以药学上可接受的盐和 / 或溶剂合物的形式使用。在本发明的一个实施方案中,式 (I) 的化合物以药学上可接受的盐的形式使用。在本发明的第二个实施方案中,式 (I) 的化合物以药学上可接受的溶剂合物的形式使用。在本发明的第三个实施方案中,式 (I) 的化合物不是盐和 / 或溶剂合物的形式。

[0071] 适合地, R_1 是 H、 C_{1-4} 烷基、卤素或卤代 C_{1-4} 烷基。在本发明的另一个实施方案中, R_1 是 H 或甲基。在本发明的一个实施方案中, R_1 是 H。在本发明的另一个实施方案中, R_1 是 C_{1-4} 烷基,特别是甲基。当 W 是基团 (Wa) 时,适合地, R_1 是 H。当 W 是基团 (Wb) 时,适合地, R_1 是 H 或甲基。

[0072] 当 W 是基团 (Wb) 时,适合地, R_1 位于苯环的对位,如下所示:

[0073]



[0074] 适合地, R_2 是 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 螺碳环基或卤代 C_{1-4} 烷基。在本发明的一个实施方案中, R_2 是 C_{1-4} 烷基,特别是甲基、乙基、异丙基、叔丁基或环丙基,尤其是甲基、乙基、异丙基或叔丁基。在本发明的一个实施方案中, R_2 是 C_{3-5} 螺碳环基。在本发明的一个实施方案中, R_2 是 C_3 螺碳环基。在本发明的另一个实施方案中, R_2 是 C_4 螺碳环基。在本发明的另一个实施方案中, R_2 是 C_5 螺碳环基。在本发明的一个实施方案中, R_2 是卤代 C_{1-4} 烷基,特别是三氟甲基或 2, 2, 2- 三氟乙基。在本发明的一个实施方案中, R_2 是卤素,特别是氟。在本发明的另一个实施方案中, R_2 是 H。

[0075] 在本发明的一个实施方案中, R_3 是 H、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基或卤素。或者, R_3 是 H、 C_{1-4} 烷基或卤代 C_{1-4} 烷基。适合地, R_3 是 H 或 C_{1-4} 烷基。在本发明的一个实施方案中, R_3 是 H。在本发明的一个实施方案中, R_3 是 C_{1-4} 烷基,特别是甲基、乙基、异丙基、叔丁基或环丙基,尤其是甲基、乙基、异丙基或叔丁基,例如甲基或乙基。在本发明的一个实施方案中, R_3 是卤代 C_{1-4} 烷基,特别是三氟甲基或 2, 2, 2- 三氟乙基。在本发明的一个实施方案中, R_3 是卤素,特别是氟。本领域技术人员可以理解的是,根据大小、杂原子的存在和 A 环的不饱和度, R_3 可以不存在。因此,在本发明的另一个实施方案中, R_3 不存在。适合地, R_3 是 H、甲基或三氟甲基。

[0076] 在本发明的一个实施方案中, R_2 可以是 H、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基或 C_{3-5} 螺碳环基,且 R_3 可以是 H、 C_{1-4} 烷基或卤代 C_{1-4} 烷基。在本发明的一个特定的实施方案中, R_2 可以是甲基、乙基、异丙基、叔丁基、环丙基、 C_{3-5} 螺碳环基、三氟甲基或 2, 2, 2- 三氟乙基,且 R_3 可以是 H、甲基、乙基或三氟甲基。在本发明的一些实施方案中, R_3 是 H,且 R_2 是 H、甲基、乙基、异丙基或 C_{3-4} 螺碳环基。在本发明的另一些实施方案中, R_3 和 R_2 均为氟 (例如连接在同一环碳原子上)。在本发明的一个实施方案中, R_2 是 C_{1-4} 烷基,且 R_3 是 H,例如 R_2 是甲基、乙基、叔丁基或环丙基。在本发明的一个实施方案中, R_2 是 C_{1-4} 烷基且 R_3 是 C_{1-4} 烷基,例如 R_2 是甲基且 R_3 是甲基, R_2 是乙基且 R_3 是乙基,或 R_2 是甲基且 R_3 是乙基。在本发明的另一个实施

方案中, R_2 是三氟甲基且 R_3 是甲基。

[0077] 在本发明的一个实施方案中, R_2 和 R_3 连接在相同的环原子上。在本发明的一个供替代选择的实施方案中, R_2 和 R_3 连接在不同的环原子上。

[0078] 在本发明的一个实施方案中, R_{13} 是 H、F 或甲基。在本发明的一个实施方案中, R_{13} 是 H。在本发明的另一个实施方案中, R_{13} 是 C_{1-4} 烷基, 特别是甲基。在本发明的另一个实施方案中, R_{13} 是卤素, 特别是氟。在本发明的另一个实施方案中, R_{13} 是卤代 C_{1-4} 烷基, 例如三氟甲基。本领域技术人员可以理解的是, 根据大小、杂原子的存在和 A 环的不饱和度, R_{13} 可以不存在。因此, 在本发明的另一个实施方案中, R_{13} 不存在。

[0079] 在本发明的一个实施方案中, R_{14} 是 H、F 或甲基。在本发明的一个实施方案中, R_{14} 是 H。在本发明的另一个实施方案中, R_{14} 是 C_{1-4} 烷基, 特别是甲基。在本发明的另一个实施方案中, R_{14} 是卤素, 特别是氟。在本发明的另一个实施方案中, R_{13} 是卤代 C_{1-4} 烷基, 例如三氟甲基。本领域技术人员可以理解的是, 根据大小、杂原子的存在和 A 环的不饱和度, R_{14} 可以不存在。因此, 在本发明的另一个实施方案中, R_{14} 不存在。

[0080] 在本发明的一个实施方案中, R_{13} 和 R_{14} 连接在相同环原子上。在本发明的一个供替代选择的实施方案中, R_{13} 和 R_{14} 连接在不同的环原子上。

[0081] 在本发明的一些实施方案中, R_2 、 R_3 、 R_{13} 和 R_{14} 各自独立地选自 H、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基和卤素, 例如 H、 C_{1-4} 烷基和卤代 C_{1-4} 烷基。适合地, R_2 、 R_3 、 R_{13} 和 R_{14} 各自独立地选自 H、F、甲基和三氟甲基。

[0082] 适合地, A 是具有至少一个 O 原子的 5 或 6 元的饱和或不饱和的杂环; 该杂环任选与环丙基稠合, 从而当与苯基一起考虑时形成三环。在本发明的一个实施方案中, A 是具有至少一个 O 原子的 5 元的饱和或不饱和的杂环; 该杂环任选与环丙基、环丁基或环戊基稠合, 从而当与苯基一起考虑时形成三环。在本发明的另一个实施方案中, A 是具有至少一个 O 原子的 6 元的饱和或不饱和的杂环; 该杂环任选与环丙基、环丁基或环戊基稠合, 从而当与苯基一起考虑时形成三环。

[0083] 在本发明的一个实施方案中, A 是具有至少一个 O 原子的 5 元的饱和或不饱和的杂环, 该杂环任选与环丙基稠合, 从而当与苯基一起考虑时形成三环。在本发明的另一个实施方案中, A 是具有至少一个 O 原子的 6 元的饱和或不饱和的杂环, 该杂环任选与环丙基稠合, 从而当与苯基一起考虑时形成三环。在本发明的一个实施方案中, A 是具有至少一个 O 原子的 5 元的饱和或不饱和的杂环。在本发明的一个实施方案中, A 是具有至少一个 O 原子的 6 元的饱和或不饱和的杂环。

[0084] 在本发明的一些实施方案中, 环 A 含有一个杂原子。在本发明的另一些实施方案中, 环 A 含有两个杂原子 (例如, 两个氧原子、一个氧原子和一个氮原子、或者一个氧原子和一个硫原子), 特别是两个氧原子或者一个氧原子和一个氮原子。

[0085] 适合地, A 是二氢呋喃、异噁唑、二氢吡喃、1, 3- 二氧戊环、1, 3- 噁嗪或与环丙基稠合的二氢吡喃。

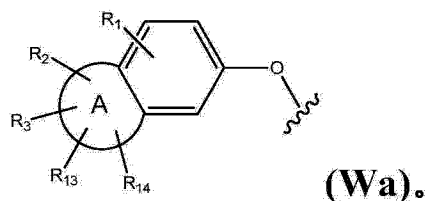
[0086] 在本发明的一个实施方案中, A 是二氢呋喃。在本发明的一个实施方案中, A 是二氢吡喃。在本发明的另一个实施方案中, A 是与环丙基、环丁基或环戊基稠合的二氢呋喃。在本发明的另一个实施方案中, A 是与环丙基、环丁基或环戊基稠合的二氢吡喃。在本发明的另一个实施方案中, A 是与环丙基稠合的二氢呋喃。在本发明的另一个实施方案中, A 是

与环丙基稠合的二氢吡喃。

[0087] 在本发明的一个实施方案中, A 与环丙基稠合。在另一个实施方案中, A 与环丁基稠合。在本发明的另一个实施方案中, A 与环戊基稠合。在本发明的一个实施方案中, A 不与环丙基、环丁基或环戊基稠合。

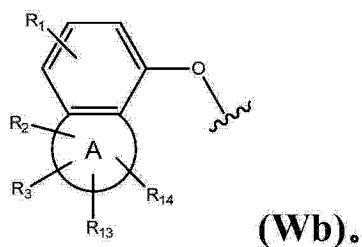
[0088] 在本发明的一个实施方案中, W 是基团 (Wa):

[0089]



[0090] 在本发明的一个实施方案中, W 是基团 (Wb):

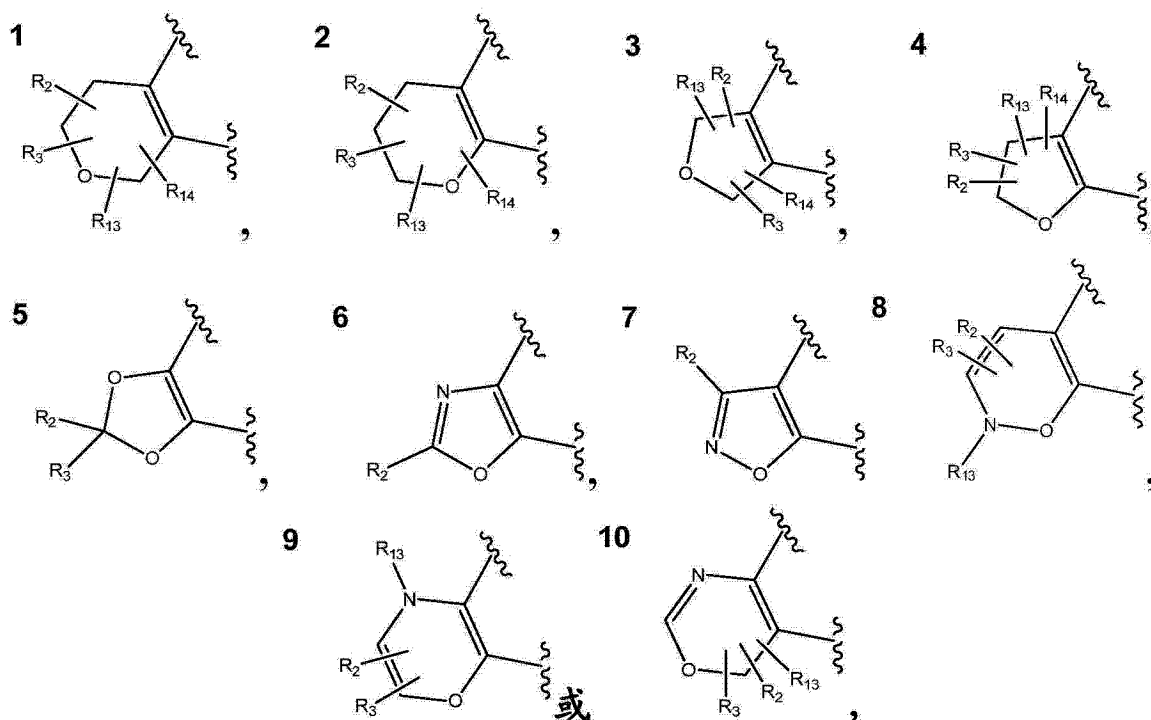
[0091]

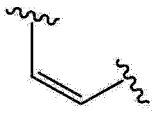


[0092] 在本发明的一个实施方案中, A 是二氢呋喃、二氢吡喃、呋喃、吡喃、噁唑、异噁唑、噁嗪、二噁烯或 1,3- 二氧戊环。在另一个实施方案中, A 是二氢呋喃、二氢吡喃或 1,3- 二氧戊环。

[0093] 在本发明的一个实施方案中, A 是:

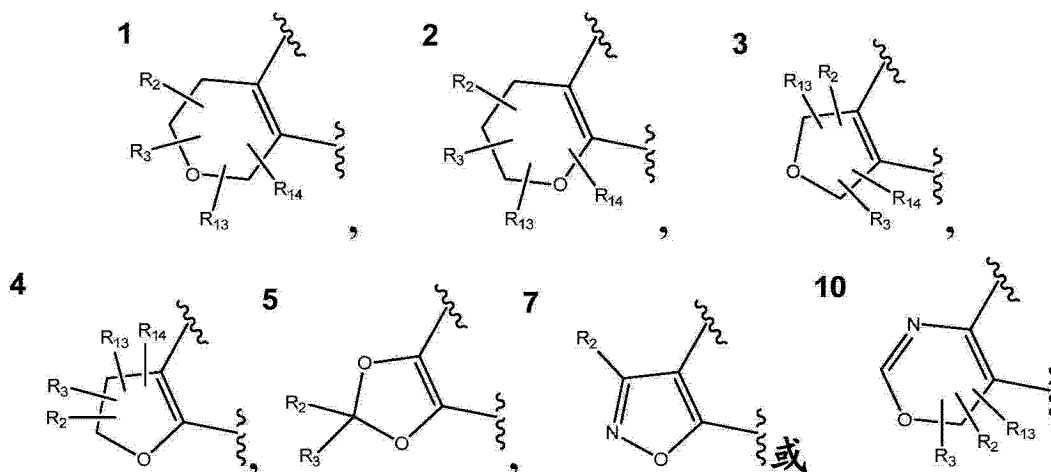
[0094]

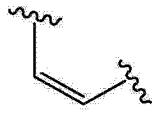


[0095] 其中  表示环 A 与其稠合的苯环的一部分。

[0096] 在本发明的另一个实施方案中, A 是 :

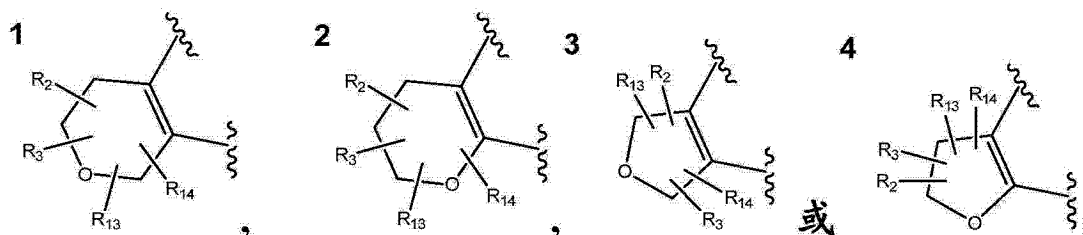
[0097]

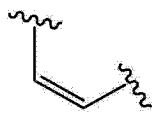


[0098] 其中  表示环 A 与其稠合的苯环的一部分。

[0099] 在本发明的另一个实施方案中, A 是 :

[0100]



[0101] 其中  表示环 A 与其稠合的苯环的一部分。

[0102] 当 A 包含含有一个氧原子的 5 元杂环时, 适合地, 该杂环是二氢呋喃。

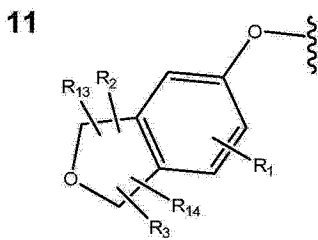
[0103] 当 A 是含有一个氧原子的 5 元杂环时, 适合地, 所述氧原子位于相对于苯环而言的苄型位置上。

[0104] 当 W 是基团 (Wa) 时, 适合地, A 是含有一个杂原子的 5 元杂环, 其中所述氧原子位于相对于苯环而言的苄型位置或对位上。

[0105] 当 W 是基团 (Wb) 时, 适合地, A 是含有一个杂原子的 5 元杂环, 其中所述氧原子位于相对于苯环而言的苄型位置或间位上。

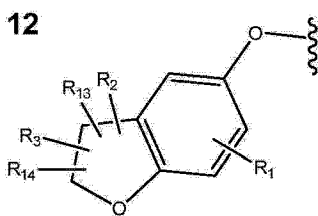
[0106] 当 W 是基团 (Wa) 时, 在本发明的一个实施方案中, 基团 (Wa) 是 :

[0107]



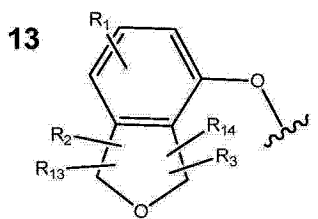
[0108] 当 W 是基团 (Wa) 时,在本发明的另一个实施方案中,基团 (Wa) 是:

[0109]



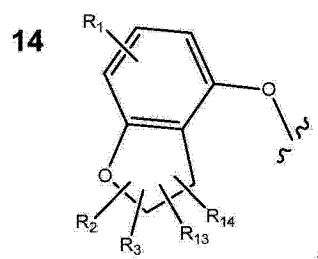
[0110] 当 W 是基团 (Wb) 时,在本发明的一个实施方案中,基团 (Wb) 是:

[0111]



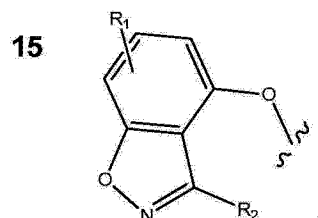
[0112] 当 W 是基团 (Wb) 时,在本发明的另一个实施方案中,(Wb) 是:

[0113]



[0114] 当 W 是基团 (Wb) 时,在本发明的另一个实施方案中,基团 (Wb) 是:

[0115]



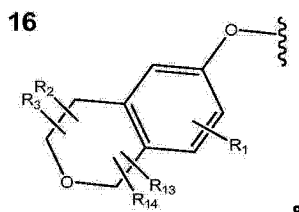
[0116] 当 A 包含含有一个氧原子的 6 元杂环时,适合地,该杂环是二氢吡喃。

[0117] 当 W 是基团 (Wa) 时,适合地,A 是含有一个氧原子的 6 元杂环,其中所述氧原子位于相对于苯环而言的对位上。

[0118] 当 W 是基团 (Wb) 时,适合地,A 包含含有一个氧原子的 6 元杂环,其中所述氧原子位于相对于苯环而言的间位上。

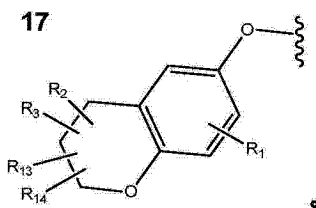
[0119] 当 W 是基团 (Wa) 时, 在本发明的一个实施方案中, 基团 (Wa) 是:

[0120]



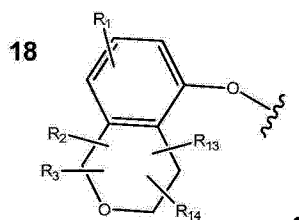
[0121] 当 W 是基团 (Wa) 时, 在本发明的另一个实施方案中, 基团 (Wa) 是:

[0122]



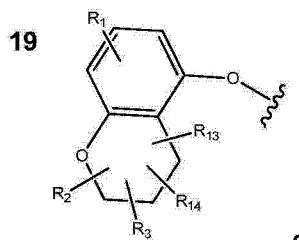
[0123] 当 W 是基团 (Wb) 时, 在本发明的一个实施方案中, 基团 (Wb) 是:

[0124]



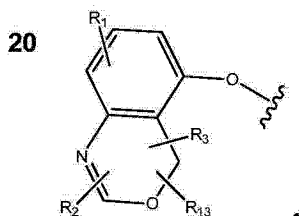
[0125] 当 W 是基团 (Wb) 时, 在本发明的一个实施方案中, 基团 (Wb) 是:

[0126]



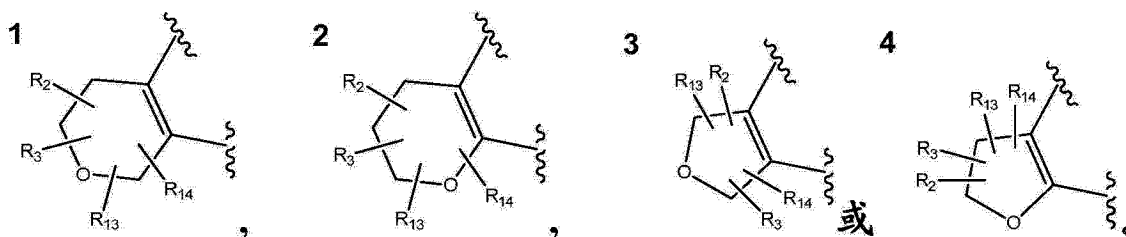
[0127] 当 W 是基团 (Wb) 时, 在本发明的一个实施方案中, 基团 (Wb) 是:

[0128]



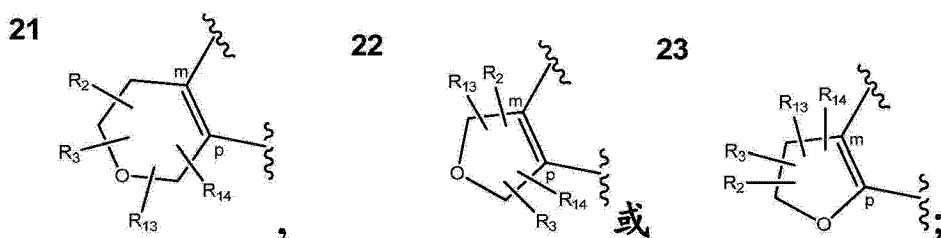
[0129] 当 W 是基团 (Wa) 时, 在本发明的一个实施方案中, A 是:

[0130]



[0131] 当 W 是基团 (Wa) 时, 在本发明的一个实施方案中, A 是:

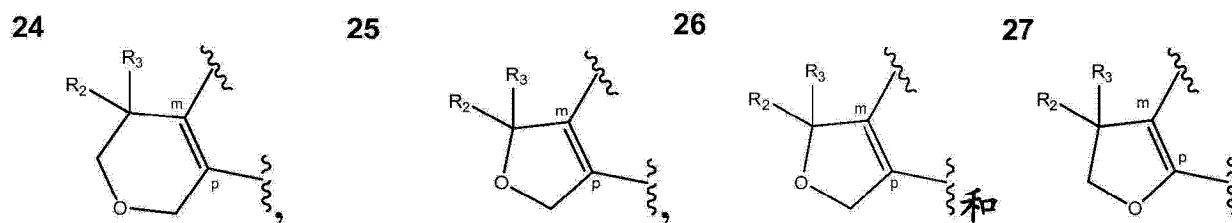
[0132]



[0133] 其中 m 和 p 分别表示环 A 在相对于苯环而言的间位和对位。

[0134] 当 W 是基团 (Wa) 时, 在本发明的另一个实施方案中, A 选自:

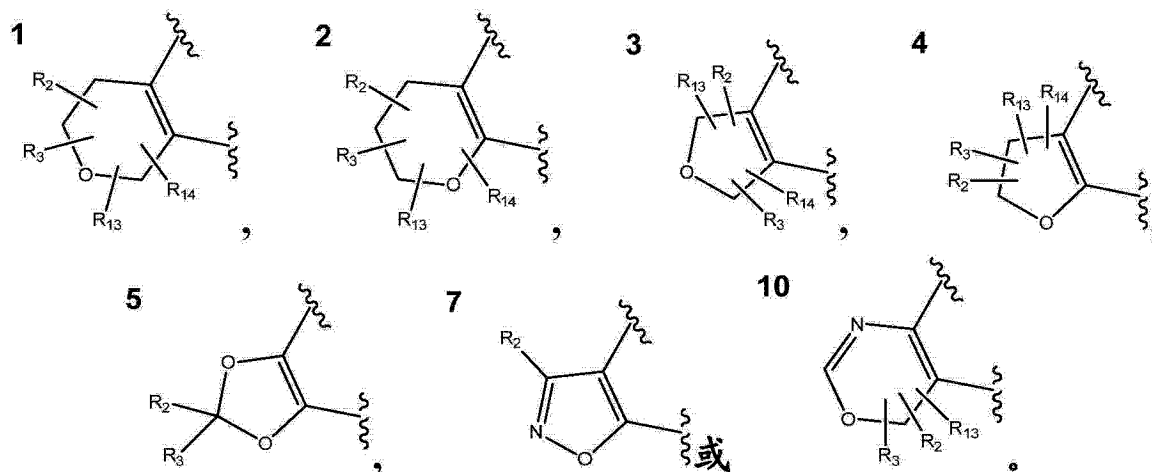
[0135]



[0136] 其中 m 和 p 分别表示环 A 在相对于苯环而言的间位和对位。

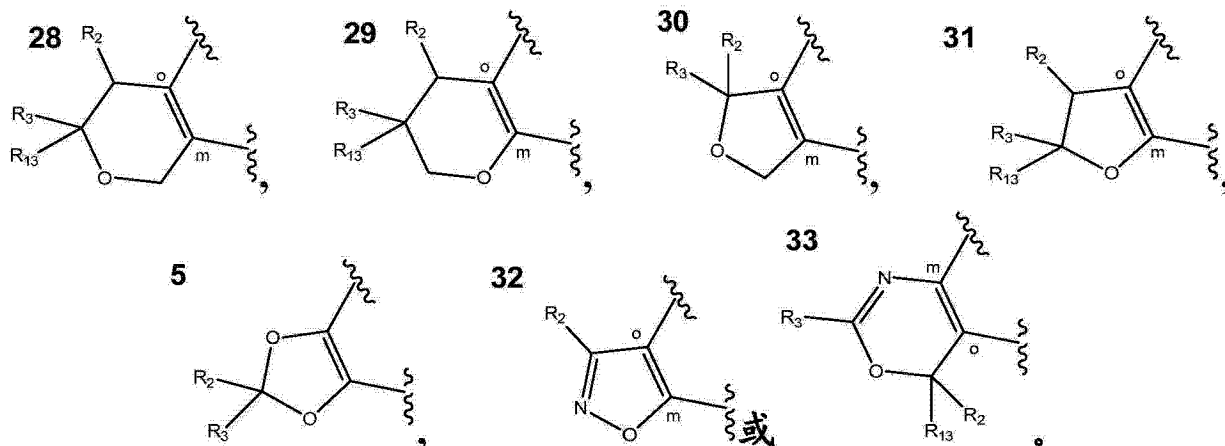
[0137] 当 W 是基团 (Wb) 时, 在本发明的一个实施方案中, A 是:

[0138]



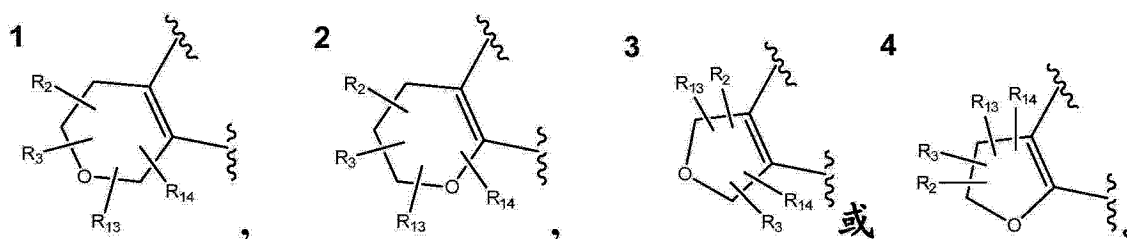
[0139] 当 W 是基团 (Wb) 时, 在本发明的一个实施方案中, A 是:

[0140]



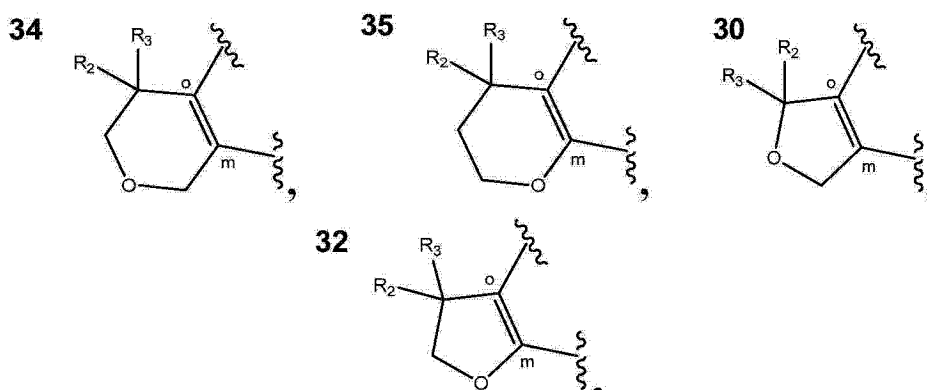
[0141] 当 W 是基团 (Wb) 时, 在本发明的一个实施方案中, A 是:

[0142]



[0143] 当 W 是基团 (Wb) 时, 在本发明的另一个实施方案中, A 是:

[0144]



[0145] 在一个实施方案中, W 是基团 Wc。

[0146] 当 W 是基团 (Wc) 时, 在本发明的一个实施方案中, R_{16} 是 C_{1-4} 烷氧基。在本发明的另一个实施方案中, R_{16} 是甲氧基。在本发明的一个实施方案中, R_{16} 是 C_{1-4} 烷基。在本发明的另一个实施方案中, R_{16} 是甲基。在本发明的另一个实施方案中, R_{16} 是乙基。在本发明的还有另一个实施方案中, R_{16} 是丙基。在本发明的还有另一个实施方案中, R_{16} 是丁基。在本发明的一个实施方案中, R_{16} 是卤素。在本发明的另一个实施方案中, R_{16} 是氯。在本发明的另一个实施方案中, R_{16} 是氟。在本发明的一个实施方案中, R_{16} 是卤代- C_{1-4} 烷氧基。在本发明的另一个实施方案中, R_{16} 是三氟甲氧基。在本发明的一个实施方案中, R_{16} 是卤代- C_{1-4} 烷基。在本发明的另一个实施方案中, R_{16} 是三氟甲基。在本发明的一个实施方案中, R_{16} 是氰基。

[0147] 在本发明的一个实施方案中, R_{17} 是 H。在本发明的一个实施方案中, R_{17} 是 C_{1-4} 烷

基。在本发明的另一个实施方案中, R_{17} 是甲基。在本发明的一个实施方案中, R_{17} 是卤素。在本发明的另一个实施方案中, R_{17} 是氯。在本发明的另一个实施方案中, R_{17} 是氟。在本发明的一个实施方案中, R_{17} 是 C_{1-4} 烷基。在本发明的一个实施方案中, R_{17} 是氰基。

[0148] 在本发明的一个实施方案中, R_{16} 是 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或卤代 $-C_{1-4}$ 烷氧基; R_{17} 是 H、氰基或烷基; X 是 N, Y 是 N 或 CR_{15} , R_4 是 C_{1-4} 烷基, 且 R_5 是 C_{1-4} 烷基或 H。在本发明的一个实施方案中, R_{16} 是丙基、丁基、甲氧基、丙氧基或三氟甲氧基; R_{17} 是 H、氰基或甲基; X 是 N, Y 是 N 或 CR_{15} , R_4 是乙基, 且 R_5 是甲基或 H。

[0149] 在一个实施方案中, R_{16} 和 R_{17} 中的一个在对位上, 且剩余的一个 R_{16} 或 R_{17} 在间位上。在一个实施方案中, R_{16} 和 R_{17} 中的一个在对位上, 且剩余的一个 R_{16} 或 R_{17} 在邻位上。

[0150] 在本发明的一个实施方案中, R_{16} 是 C_{1-4} 烷氧基, 且 R_{17} 是 C_{1-4} 烷基。在本发明的一个实施方案中, R_{16} 是甲氧基, 且 R_{17} 是甲基。在本发明的一个实施方案中, R_{16} 是在间位上的 C_{1-4} 烷氧基, 且 R_{17} 是在对位上的 C_{1-4} 烷基。在本发明的另一个实施方案中, R_{16} 是在间位上的甲氧基, R_{17} 是在对位上的甲基, R_4 是 C_{1-4} 烷基, R_5 是 H, R_4 是 R 构型。在本发明的还有另外一个实施方案中, R_{16} 是在间位上的甲氧基, R_{17} 是在对位上的甲基, X 是 N, Y 是 C, R_4 是 C_{1-4} 烷基, R_5 是 H, 且立体中心的绝对构型是 R。在本发明的还有另一个实施方案中, R_{16} 是在间位上的甲氧基, R_{17} 是在对位上的甲基, X 是 N, Y 是 C, R_4 是乙基, R_5 是 H, 且立体中心的绝对构型是 R。

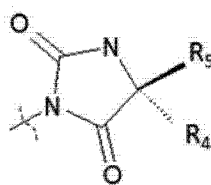
[0151] 适合地, R_4 是甲基、乙基、异丙基或叔丁基。在本发明的一个实施方案中, R_4 是甲基。在本发明的另一个实施方案中, R_4 是乙基。在本发明的另一个实施方案中, R_4 是丙基, 例如异丙基。在本发明的还有另一个实施方案中, R_4 是丁基, 例如叔丁基。

[0152] 适合地, R_5 是 H 或甲基。在本发明的一个实施方案中, R_5 是 H。在本发明的第二个实施方案中, R_5 是 C_{1-4} 烷基, 特别地 R_5 是甲基。

[0153] 在本发明的一个实施方案中, R_4 和 R_5 一起形成 C_3 螺碳环。在本发明的第二个实施方案中, R_4 和 R_5 一起形成 C_4 螺碳环。在本发明的另一个实施方案中, R_4 是甲基, 且 R_5 是甲基。在一个特别有意义的实施方案中, R_4 是乙基, 且 R_5 是甲基。在另一个实施方案中, R_4 是乙基, 且 R_5 是乙基。在另一个实施方案中, R_4 是乙基, 且 R_5 是 H。

[0154] 适合地, R_4 和 R_5 具有以下立体化学排列:

[0155]



[0156] 在本发明的一个实施方案中, X 是 CH。在本发明的另一个实施方案中, X 是 N。

[0157] 在本发明的一个实施方案中, Y 是 CR_{15} 。在本发明的另一个实施方案中, Y 是 N。在本发明的另一个实施方案中, Y 是 CR_{15} , 其中 R_{15} 是 H。在本发明的还有另一个实施方案中, Y 是 CR_{15} , 其中 R_{15} 是 C_{1-4} 烷基、特别是甲基。

[0158] 在本发明的一个实施方案中, X 是 CH, 且 Y 是 CR_{15} , 其中 R_{15} 是 H。在本发明的另一个实施方案中, X 是 N, 且 Y 是 CR_{15} , 其中 R_{15} 是 H。在本发明的另一个实施方案中, X 是 N, 且 Y 是 CR_{15} , 其中 R_{15} 是甲基。在本发明的另一个实施方案中, X 是 CH, 且 Y 是 CR_{15} , 其中 R_{15} 是

甲基。在本发明的还有另一个实施方案中, X 是 N, 且 Y 是 N。

[0159] 当 W 是基团 (Wc) 时, 适合地, 式 (I) 的化合物选自:

[0160] (5R)-5-甲基-3-{4-[(3-甲基苯基)氧基]苯基}-2,4-咪唑烷二酮;

[0161] (5R)-5-甲基-3-(4-{[3-(甲基氧基)苯基]氧基}苯基)-2,4-咪唑烷二酮;

[0162] (5R)-3-(4-{[3-(乙基氧基)苯基]氧基}苯基)-5-甲基-2,4-咪唑烷二酮;

[0163] (5R)-3-{4-[(3-氯-5-氟苯基)氧基]苯基}-5-甲基-2,4-咪唑烷二酮;

[0164] (5R)-3-{4-[(3-氯-4-氟苯基)氧基]苯基}-5-甲基-2,4-咪唑烷二酮;

[0165] (5S)-3-{4-[(3-氯-4-氟苯基)氧基]苯基}-5-甲基-2,4-咪唑烷二酮;

[0166] (5R)-5-甲基-3-(4-{[2-甲基-5-(甲基氧基)苯基]氧基}苯基)-2,4-咪唑烷二酮;

[0167] (5R)-5-甲基-3-(4-{[4-甲基-3-(甲基氧基)苯基]氧基}苯基)-2,4-咪唑烷二酮;

[0168] (5R)-5-甲基-3-(6-{[3-(1-甲基乙基)苯基]氧基}-3-吡啶基)-2,4-咪唑烷二酮;

[0169] (5R)-5-甲基-3-[6-({3-[(1-甲基乙基)氧基]苯基}氧基)-3-吡啶基]-2,4-咪唑烷二酮;

[0170] (5R)-3-{6-[(2,5-二甲基苯基)氧基]-3-吡啶基}-5-甲基-2,4-咪唑烷二酮;

[0171] (5R)-3-{6-[(2,3-二甲基苯基)氧基]-3-吡啶基}-5-甲基-2,4-咪唑烷二酮;

[0172] (5R)-3-{6-[(2,6-二甲基苯基)氧基]-3-吡啶基}-5-甲基-2,4-咪唑烷二酮;

[0173] (5R)-3-{6-[(2-乙基苯基)氧基]-3-吡啶基}-5-甲基-2,4-咪唑烷二酮;

[0174] (5R)-5-甲基-3-(6-{[4-甲基-3-(甲基氧基)苯基]氧基}-3-吡啶基)-2,4-咪唑烷二酮;

[0175] (5R)-5-甲基-3-(6-{[2-甲基-5-(甲基氧基)苯基]氧基}-3-吡啶基)-2,4-咪唑烷二酮;

[0176] (5R)-5-甲基-3-(6-{[2-甲基-3-(甲基氧基)苯基]氧基}-3-吡啶基)-2,4-咪唑烷二酮;

[0177] (5R)-5-乙基-3-(4-{[3-(甲基氧基)苯基]氧基}苯基)-2,4-咪唑烷二酮;

[0178] (5R)-5-乙基-3-(6-{[4-甲基-3-(甲基氧基)苯基]氧基}-3-吡啶基)-2,4-咪唑烷二酮;

[0179] (5S)-5-乙基-3-(6-{[4-甲基-3-(甲基氧基)苯基]氧基}-3-吡啶基)-2,4-咪唑烷二酮;

[0180] (5R)-5-乙基-3-(6-{[3-(1-甲基乙基)苯基]氧基}-3-吡啶基)-2,4-咪唑烷二酮;

[0181] 5,5-二甲基-3-(4-{[3-(甲基氧基)苯基]氧基}苯基)-2,4-咪唑烷二酮;

[0182] 3-{4-[(2,3-二甲基苯基)氧基]苯基}-5,5-二甲基-2,4-咪唑烷二酮;

[0183] 3-{6-[(2-乙基苯基)氧基]-3-吡啶基}-5,5-二甲基-2,4-咪唑烷二酮;

[0184] 3-{6-[(2,6-二甲基苯基)氧基]-3-吡啶基}-5,5-二甲基-2,4-咪唑烷二酮;

[0185] (5R)-5-(1-甲基乙基)-3-(4-{[4-甲基-3-(甲基氧基)苯基]氧基}苯基)-2,4-咪唑烷二酮;

[0186] (5R)-5-甲基-3-(2-([3-(1-甲基乙基)苯基]氧基)-5-噻啉基)-2,4-咪唑烷二酮;

[0187] (5R)-5-乙基-3-(2-([3-(乙基氧基)-4-甲基苯基]氧基)-5-噻啉基)-2,4-咪唑烷二酮;

[0188] (5R)-5-(1,1-二甲基乙基)-3-(6-([4-甲基-3-(甲基氧基)苯基]氧基)-3-吡啶基)-2,4-咪唑烷二酮;

[0189] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-(6-([4-甲基-3-(甲基氧基)苯基]氧基)-3-吡啶基)-2,4-咪唑烷二酮;

[0190] 7-(6-([4-甲基-3-(甲基氧基)苯基]氧基)-3-吡啶基)-5,7-二氮杂螺[3.4]辛烷-6,8-二酮;

[0191] 6-(6-([4-甲基-3-(甲基氧基)苯基]氧基)-3-吡啶基)-4,6-二氮杂螺[2.4]庚烷-5,7-二酮;

[0192] 4-([5-(4,4-二甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基)-2-吡啶基]氧基)-2-(1-甲基乙基)苄腈;

[0193] 4-([5-(4,4-二甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基)-2-吡啶基]氧基)-2-[(三氟甲基)氧基]苄腈;

[0194] 3-{6-[(4-氟-3-甲基苯基)氧基]-3-吡啶基}-5,5-二甲基-2,4-咪唑烷二酮;

[0195] 3-{6-[(4-氟-2-甲基苯基)氧基]-3-吡啶基}-5,5-二甲基-2,4-咪唑烷二酮;

[0196] 5,5-二甲基-3-(6-([4-甲基-3-(甲基氧基)苯基]氧基)-3-吡啶基)-2,4-咪唑烷二酮;

[0197] (5R)-5-(1-甲基乙基)-3-(6-([4-甲基-3-(甲基氧基)苯基]氧基)-3-吡啶基)-2,4-咪唑烷二酮;

[0198] 3-(6-([2-(1,1-二甲基乙基)苯基]氧基)-3-吡啶基)-5,5-二甲基-2,4-咪唑烷二酮;

[0199] 3-(2-([2-(1,1-二甲基乙基)苯基]氧基)-5-噻啉基)-5,5-二甲基-2,4-咪唑烷二酮;

[0200] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-(2-([4-甲基-3-(甲基氧基)苯基]氧基)-5-噻啉基)-2,4-咪唑烷二酮;

[0201] (5R)-5-乙基-3-(2-([3-(乙基氧基)-4-甲基苯基]氧基)-5-噻啉基)-5-甲基-2,4-咪唑烷二酮;

[0202] 5,5-二甲基-3-[6-({3-[(三氟甲基)氧基]苯基}氧基)-3-吡啶基]-2,4-咪唑烷二酮;

[0203] 4-([5-(4,4-二甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基)-2-吡啶基]氧基)-3-乙基苄腈;

[0204] 2-氯-4-([5-(4,4-二甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基)-2-吡啶基]氧基)苄腈;

[0205] 5,5-二甲基-3-[6-({4-甲基-3-[(三氟甲基)氧基]苯基}氧基)-3-吡啶基]-2,4-咪唑烷二酮;

[0206] 4-([5-(4,4-二甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基)-2-吡啶基]氧基)-2-(甲基氧

基) 苄腈;

[0207] 4-{[5-(4,4-二甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基)-2-吡啶基]氧基}-3-甲基苄腈;

[0208] 4-{[5-(4,4-二甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基)-2-吡啶基]氧基}-3-(三氟甲基)苄腈;

[0209] 4-{[5-(4,4-二甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基)-2-吡啶基]氧基}-2-乙基苄腈;

[0210] 4-{[5-(4,4-二甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基)-2-嘧啶基]氧基}-2-乙基苄腈;

[0211] 3-环丙基-4-{[5-(4,4-二甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基)-2-吡啶基]氧基}苄腈;

[0212] 4-{[5-(4,4-二甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基)-2-吡啶基]氧基}-3-(1,1-二甲基乙基)苄腈;

[0213] 2-[(环丙基甲基)氧基]-4-{[5-(4,4-二甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基)-2-吡啶基]氧基}苄腈;

[0214] 4-{[5-(4,4-二甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基)-2-吡啶基]氧基}-2-(乙基氧基)苄腈;

[0215] 2-环丙基-4-{[5-(4,4-二甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基)-2-吡啶基]氧基}苄腈;

[0216] 5,5-二甲基-3-[2-({4-甲基-3-[(三氟甲基)氧基]苯基}氧基)-5-嘧啶基]-2,4-咪唑烷二酮;

[0217] 4-{[5-(4,4-二甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基)-2-嘧啶基]氧基}-3-(1,1-二甲基乙基)苄腈;

[0218] 4-{[5-(4,4-二甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基)-2-吡啶基]氧基}-2-[(1-甲基乙基)氧基]苄腈;

[0219] 4-({5-[(4R)-4-乙基-4-甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基]-2-吡啶基}氧基)-2-[(1-甲基乙基)氧基]苄腈;

[0220] 3-环丙基-4-({5-[(4R)-4-乙基-4-甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基]-2-吡啶基}氧基)苄腈;

[0221] 4-({5-[(4R)-4-乙基-4-甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基]-2-吡啶基}氧基)-2-[(三氟甲基)氧基]苄腈;

[0222] 2-环丙基-4-({5-[(4R)-4-乙基-4-甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基]-2-吡啶基}氧基)苄腈;

[0223] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-[2-({4-甲基-3-[(三氟甲基)氧基]苯基}氧基)-5-嘧啶基]-2,4-咪唑烷二酮;

[0224] 3-(1,1-二甲基乙基)-4-({5-[(4R)-4-乙基-4-甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基]-2-嘧啶基}氧基)苄腈;

[0225] 3-(1,1-二甲基乙基)-4-({5-[(4R)-4-乙基-4-甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基]-2-吡啶基}氧基)苄腈;

- [0226] 4-([4-(4,4-二甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基)苯基]氧基)-2-(甲基氧基)苄腈；
- [0227] 4-([4-(4,4-二甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基)苯基]氧基)-2-(乙基氧基)苄腈；
- [0228] 4-({4-[(4R)-4-乙基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基]苯基}氧基)-2-(乙基氧基)苄腈；
- [0229] 3-环丙基-4-({5-[(4R)-4-乙基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基]-2-吡啶基}氧基)苄腈；
- [0230] 3-(1,1-二甲基乙基)-4-({5-[(4R)-4-乙基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基]-2-吡啶基}氧基)苄腈；
- [0231] 4-({5-[(4R)-4-乙基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基]-2-吡啶基}氧基)-2-(甲基氧基)苄腈；
- [0232] 4-({4-[(4R)-4-乙基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基]苯基}氧基)-2-(甲基氧基)苄腈；
- [0233] 2-[(环丙基甲基)氧基]-4-({5-[(4R)-4-乙基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基]-2-吡啶基}氧基)苄腈；
- [0234] (5R)-5-乙基-3-[6-({4-甲基-3-[(三氟甲基)氧基]苯基}氧基)-3-吡啶基]-2,4-咪唑烷二酮；
- [0235] 2-环丙基-4-({5-[(4R)-4-乙基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基]-2-吡啶基}氧基)苄腈；
- [0236] 4-({5-[(4R)-4-乙基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基]-2-吡啶基}氧基)-2-(1-甲基乙基)苄腈；
- [0237] 4-({5-[(4R)-4-乙基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基]-2-吡啶基}氧基)-2-(1-甲基乙基)苄腈；
- [0238] (5R)-5-乙基-3-[2-({4-甲基-3-[(三氟甲基)氧基]苯基}氧基)-5-噻啶基]-2,4-咪唑烷二酮；
- [0239] 4-({5-[(4R)-4-乙基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基]-2-吡啶基}氧基)-2-[(1-甲基乙基)氧基]苄腈；
- [0240] 4-({5-[(4R)-4-乙基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基]-2-吡啶基}氧基)-3-甲基苄腈；
- [0241] 4-({5-[(4R)-4-乙基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基]-2-吡啶基}氧基)-2-[(三氟甲基)氧基]苄腈；
- [0242] 3-乙基-4-({5-[(4R)-4-乙基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基]-2-噻啶基}氧基)苄腈；
- [0243] 4-({5-[(4R)-4-乙基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基]-2-噻啶基}氧基)-3-甲基苄腈；
- [0244] 3-(1,1-二甲基乙基)-4-({5-[(4R)-4-乙基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基]-2-噻啶基}氧基)苄腈；和
- [0245] 4-({5-[(4R)-4-乙基-4-甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基]-2-吡啶基}氧基)

基)-2-(1-甲基乙基)苄腈;

[0246] 或其药学上可接受的盐和 / 或溶剂合物和 / 或其衍生物。

[0247] 当 W 是基团 (Wb) 时, 适合地, 式 (I) 的化合物选自:

[0248] (5R)-3-[4-(1,3-二氢-2-苯并呋喃-4-基氧基)苯基]-5-甲基-2,4-咪唑烷二酮;

[0249] (5R)-5-甲基-3-{4-[(3-甲基-1,2-苯并异噁唑-4-基)氧基]苯基}-2,4-咪唑烷二酮;

[0250] (5R)-3-{4-[(3,6-二甲基-1,2-苯并异噁唑-4-基)氧基]苯基}-5-甲基-2,4-咪唑烷二酮;

[0251] 5,5-二甲基-3-{4-[(3-甲基-1,2-苯并异噁唑-4-基)氧基]苯基}-2,4-咪唑烷二酮;

[0252] (5R)-5-乙基-3-{6-[(3-乙基-1,2-苯并异噁唑-4-基)氧基]-3-吡啶基}-2,4-咪唑烷二酮;

[0253] (5R)-5-乙基-3-{6-[[3-(1-甲基乙基)-1,2-苯并异噁唑-4-基]氧基]-3-吡啶基}-2,4-咪唑烷二酮;

[0254] (5R)-3-{4-[(3,3-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)氧基]苯基}-5-甲基-2,4-咪唑烷二酮;

[0255] (5R)-3-{6-[(3,3-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)氧基]-3-吡啶基}-5-甲基-2,4-咪唑烷二酮;

[0256] (5R)-3-{6-[(3,3-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)氧基]-3-吡啶基}-5-乙基-2,4-咪唑烷二酮;

[0257] (5R)-3-{2-[(3,3-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)氧基]-5-噻啶基}-5-乙基-2,4-咪唑烷二酮;

[0258] 7-{6-[(3,3-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)氧基]-3-吡啶基}-5,7-二氮杂螺[3.4]辛烷-6,8-二酮;

[0259] 6-{6-[(3,3-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)氧基]-3-吡啶基}-4,6-二氮杂螺[2.4]庚烷-5,7-二酮;

[0260] 3-{6-[(3,3-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)氧基]-3-吡啶基}-5,5-二甲基-2,4-咪唑烷二酮;

[0261] (5R)-3-{2-[(3,3-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)氧基]-5-噻啶基}-5-(1,1-二甲基乙基)-2,4-咪唑烷二酮;

[0262] (5R)-5-乙基-3-[6-(螺[1-苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-4-基氧基)-3-吡啶基]-2,4-咪唑烷二酮;

[0263] 5,5-二甲基-3-[6-(螺[1-苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-4-基氧基)-3-吡啶基]-2,4-咪唑烷二酮;

[0264] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-[6-(螺[1-苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-4-基氧基)-3-吡啶基]-2,4-咪唑烷二酮;

- [0265] (5R)-5-乙基-3-(6-[(3S/R)-3-甲基-1,3-二氢-2-苯并呋喃-4-基]氧基)-3-吡啶基)-2,4-咪唑烷二酮(非对映异构体混合物);
- [0266] (5R)-5-乙基-3-{6-[(3-甲基-1,3-二氢-2-苯并呋喃-4-基)氧基]-3-吡啶基}-2,4-咪唑烷二酮(非对映异构体1和2);
- [0267] (5R)-5-乙基-3-{6-[(3-乙基-1,3-二氢-2-苯并呋喃-4-基)氧基]-3-吡啶基}-2,4-咪唑烷二酮(非对映异构体混合物);
- [0268] (5R)-5-乙基-3-{6-[(3-乙基-1,3-二氢-2-苯并呋喃-4-基)氧基]-3-吡啶基}-2,4-咪唑烷二酮(非对映异构体1和2);
- [0269] 5,5-二甲基-3-{6-[(3-甲基-3,4-二氢-2H-色烯-5-基)氧基]-3-吡啶基}-2,4-咪唑烷二酮(外消旋混合物);
- [0270] 5,5-二甲基-3-{6-[(3-甲基-3,4-二氢-2H-色烯-5-基)氧基]-3-吡啶基}-2,4-咪唑烷二酮(对映体1和对映体2);
- [0271] 5,5-二甲基-3-{6-[(1a-甲基-1,1a,2,7b-四氢环丙烯并[c]色烯(cyclopropa[c]chromen)-7-基)氧基]-3-吡啶基}-2,4-咪唑烷二酮;
- [0272] 5,5-二甲基-3-{6-[(1a-甲基-1,1a,2,7b-四氢环丙烯并[c]色烯-7-基)氧基]-3-吡啶基}-2,4-咪唑烷二酮(对映体1和对映体2);
- [0273] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-[6-(1H-螺[2-苯并吡喃-4,1'-环丙烷]-5-基氧基)-3-吡啶基]-2,4-咪唑烷二酮;
- [0274] 3-{2-[(3,3-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)氧基]-5-噻啶基}-5,5-二甲基-2,4-咪唑烷二酮;
- [0275] (5R)-3-{2-[(3,3-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)氧基]-5-噻啶基}-5-(1-甲基乙基)-2,4-咪唑烷二酮;
- [0276] (5R)-3-{6-[(2,2-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)氧基]-3-吡啶基}-5-乙基-2,4-咪唑烷二酮;
- [0277] 5,5-二甲基-3-[6-(1H-螺[2-苯并吡喃-4,1'-环丙烷]-5-基氧基)-3-吡啶基]-2,4-咪唑烷二酮;
- [0278] (5R)-3-[2-(2,3-二氢螺[色烯-4,1'-环丙烷]-5-基氧基)-5-噻啶基]-5-乙基-5-甲基-2,4-咪唑烷二酮;
- [0279] 5,5-二甲基-3-{6-[(4-甲基-3,4-二氢-2H-色烯-5-基)氧基]-3-吡啶基}-2,4-咪唑烷二酮(外消旋混合物,对映体1,对映体2);
- [0280] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-{6-[(3-甲基-3,4-二氢-2H-色烯-5-基)氧基]-3-吡啶基}-2,4-咪唑烷二酮(非对映异构体混合物,非对映异构体1,非对映异构体2);
- [0281] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-[6-(1,1a,2,7b-四氢环丙烯并[c]色烯-7-基氧基)-3-吡啶基]-2,4-咪唑烷二酮(非对映异构体混合物,非对映异构体1,非对映异构体2);
- [0282] 3-{6-[(3-乙基-1,3-二氢-2-苯并呋喃-4-基)氧基]-3-吡啶基}-5,5-二甲基-2,4-咪唑烷二酮(外消旋混合物,对映体1,对映体2);
- [0283] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-[2-(4-甲基色满-5-基)氧基噻啶-5-基]咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体混合物,非对映异构体1,非对映异构体2);

[0284] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-[2-(7-甲基螺[2H-苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-4-基)氧基嘧啶-5-基]咪唑烷-2,4-二酮;

[0285] (5R)-3-[2-(3,3-二甲基异色满-5-基)氧基嘧啶-5-基]-5-乙基-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮;

[0286] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-[2-(7-甲基螺[1H-异苯并呋喃-3,1'-环丁烷]-4-基)氧基嘧啶-5-基]咪唑烷-2,4-二酮;

[0287] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-{2-[(3,3,7-三甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)氧基]-5-嘧啶基}-2,4-咪唑烷二酮;

[0288] (5R)-3-{2-[(2,2-二氟-7-甲基-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基)氧基]-5-嘧啶基}-5-乙基-5-甲基-2,4-咪唑烷二酮;

[0289] (5R)-3-{2-[(2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基)氧基]-5-嘧啶基}-5-乙基-5-甲基-2,4-咪唑烷二酮;

[0290] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-{2-[(2,4,4-三甲基-4H-3,1-苯并噁嗪-5-基)氧基]-5-嘧啶基}-2,4-咪唑烷二酮;

[0291] 5,5-二甲基-3-[2-(7-甲基螺[2H-苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-4-基)氧基嘧啶-5-基]咪唑烷-2,4-二酮;

[0292] 3-[2-(3,3-二甲基异色满-5-基)氧基嘧啶-5-基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮;5,5-二甲基-3-[2-(7-甲基螺[1H-异苯并呋喃-3,1'-环丁烷]-4-基)氧基嘧啶-5-基]咪唑烷-2,4-二酮;

[0293] (5R)-5-乙基-3-[2-(7-甲基螺[2H-苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-4-基)氧基嘧啶-5-基]咪唑烷-2,4-二酮;

[0294] (5R)-5-乙基-3-[6-(7-甲基螺[2H-苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-4-基)氧基-3-吡啶基]咪唑烷-2,4-二酮;

[0295] (5R)-5-乙基-3-{6-[(3,3,7-三甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)氧基]-3-吡啶基}-2,4-咪唑烷二酮;

[0296] (5R)-5-乙基-3-{2-[(3,3,7-三甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)氧基]-5-嘧啶基}-2,4-咪唑烷二酮;

[0297] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-[6-(7-甲基螺[2H-苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-4-基)氧基-3-吡啶基]咪唑烷-2,4-二酮;

[0298] (5R)-3-[6-(3,3-二甲基异色满-5-基)氧基-3-吡啶基]-5-乙基-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮;

[0299] (5R)-3-[6-[(3,3-二乙基-1H-异苯并呋喃-4-基)氧基]-3-吡啶基]-5-乙基-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮;

[0300] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-[6-[(2,4,4-三甲基-3,1-苯并噁嗪-5-基)氧基]-3-吡啶基]咪唑烷-2,4-二酮;

[0301] (5R)-3-{6-[(3,3-二甲基-1,3-二氢-2-苯并呋喃-4-基)氧基]-3-吡啶基}-5-乙基-5-甲基-2,4-咪唑烷二酮;

[0302] 5,5-二甲基-3-[6-(7-甲基螺[2H-苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-4-基)氧基-3-吡

啶基] 咪唑烷-2,4-二酮;

[0303] 或其药学上可接受的盐和 / 或溶剂合物和 / 或其衍生物。

[0304] 当 W 是基团 (Wa) 时, 适合地, 式 (I) 的化合物选自:

[0305] 3-[2-[(3,3-二甲基-1H-异苯并呋喃-5-基)氧基]嘧啶-5-基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮;

[0306] 3-[2-[(3,3-二乙基-1H-异苯并呋喃-5-基)氧基]嘧啶-5-基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮;

[0307] 3-[2-[(3-叔丁基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基]嘧啶-5-基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮(对映体1);

[0308] 3-[2-[(3-叔丁基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基]嘧啶-5-基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮(对映体2);

[0309] 5,5-二甲基-3-[2-[[3-甲基-3-(三氟甲基)-1H-异苯并呋喃-5-基]氧基]嘧啶-5-基]咪唑烷-2,4-二酮(对映体1);

[0310] 5,5-二甲基-3-[2-[[3-甲基-3-(三氟甲基)-1H-异苯并呋喃-5-基]氧基]嘧啶-5-基]咪唑烷-2,4-二酮(对映体2);

[0311] 3-[2-[(3-乙基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基]嘧啶-5-基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮(对映体1);

[0312] 3-[2-[(3-乙基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基]嘧啶-5-基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮(对映体2);

[0313] 3-[2-[(3-环丙基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基]嘧啶-5-基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮(对映体1);

[0314] 3-[2-[(3-环丙基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基]嘧啶-5-基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮(对映体2);

[0315] 5,5-二甲基-3-(2-螺[1H-异苯并呋喃-3,1'-环丁烷]-5-基氧基嘧啶-5-基)咪唑烷-2,4-二酮;

[0316] 5,5-二甲基-3-(2-螺[1H-异苯并呋喃-3,1'-环戊烷]-5-基氧基嘧啶-5-基)咪唑烷-2,4-二酮;

[0317] 5,5-二甲基-3-[2-[[3-(三氟甲基)-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基]氧基]嘧啶-5-基]咪唑烷-2,4-二酮(对映体1);

[0318] 5,5-二甲基-3-[2-[[3-(三氟甲基)-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基]氧基]嘧啶-5-基]咪唑烷-2,4-二酮(对映体2);

[0319] 3-[2-[(3,3-二甲基-2H-苯并呋喃-5-基)氧基]嘧啶-5-基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮;

[0320] 3-[2-(4,4-二甲基异色满-6-基)氧基嘧啶-5-基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮;(5R)-3-[2-[(3,3-二甲基-1H-异苯并呋喃-5-基)氧基]嘧啶-5-基]-5-乙基-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮;

[0321] (5R)-3-[2-[(3,3-二乙基-1H-异苯并呋喃-5-基)氧基]嘧啶-5-基]-5-乙基-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮;

[0322] (5R)-3-[2-[(3-叔丁基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基]嘧啶-5-基]-5-乙

基-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体1);

[0323] (5R)-3-[2-[(3-叔丁基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基]嘧啶-5-基]-5-乙基-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体2);

[0324] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-[2-[[3-甲基-3-(三氟甲基)-1H-异苯并呋喃-5-基]氧基]嘧啶-5-基]咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体1);

[0325] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-[2-[[3-甲基-3-(三氟甲基)-1H-异苯并呋喃-5-基]氧基]嘧啶-5-基]咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体2);

[0326] (5R)-5-乙基-3-[2-[(3-乙基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基]嘧啶-5-基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体1);

[0327] (5R)-5-乙基-3-[2-[(3-乙基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基]嘧啶-5-基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体2);

[0328] (5R)-3-[2-[(3-环丙基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基]嘧啶-5-基]-5-乙基-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体1);

[0329] (5R)-3-[2-[(3-环丙基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基]嘧啶-5-基]-5-乙基-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体2);

[0330] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-(2-螺[1H-异苯并呋喃-3,1'-环丁烷]-5-基)氧基嘧啶-5-基)咪唑烷-2,4-二酮;

[0331] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-(2-螺[1H-异苯并呋喃-3,1'-环戊烷]-5-基)氧基嘧啶-5-基)咪唑烷-2,4-二酮;

[0332] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-[2-[[3-(三氟甲基)-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基]氧基]嘧啶-5-基]咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体1);

[0333] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-[2-[[3-(三氟甲基)-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基]氧基]嘧啶-5-基]咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体2);

[0334] (5R)-3-[2-[(3,3-二甲基-2H-苯并呋喃-5-基)氧基]嘧啶-5-基]-5-乙基-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮;

[0335] (5R)-3-[2-[(4,4-二甲基异色满-6-基)氧基]嘧啶-5-基]-5-乙基-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮;

[0336] (5R)-3-[6-[(3,3-二甲基-1H-异苯并呋喃-5-基)氧基]-3-吡啶基]-5-乙基-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮;

[0337] (5R)-3-[6-[(3,3-二乙基-1H-异苯并呋喃-5-基)氧基]-3-吡啶基]-5-乙基-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮;

[0338] (5R)-3-[6-[(3-叔丁基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基]-3-吡啶基]-5-乙基-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体1);

[0339] (5R)-3-[6-[(3-叔丁基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基]-3-吡啶基]-5-乙基-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体2);

[0340] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-[6-[[3-甲基-3-(三氟甲基)-1H-异苯并呋喃-5-基]氧基]-3-吡啶基]咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体1);

[0341] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-[6-[[3-甲基-3-(三氟甲基)-1H-异苯并呋喃-5-基]氧基]-3-吡啶基]咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体2);

- [0342] (5R)-5-乙基-3-[6-[(3-乙基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基]-3-吡啶基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体1);
- [0343] (5R)-5-乙基-3-[6-[(3-乙基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基]-3-吡啶基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体2);
- [0344] (5R)-3-[6-[(3-环丙基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基]-3-吡啶基]-5-乙基-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体1);
- [0345] (5R)-3-[6-[(3-环丙基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基]-3-吡啶基]-5-乙基-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体2);
- [0346] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-(6-螺[1H-异苯并呋喃-3,1'-环丁烷]-5-基氧基-3-吡啶基)咪唑烷-2,4-二酮;
- [0347] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-(6-螺[1H-异苯并呋喃-3,1'-环戊烷]-5-基氧基-3-吡啶基)咪唑烷-2,4-二酮;
- [0348] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-[6-[[3-(三氟甲基)-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基]氧基]-3-吡啶基]咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体1);
- [0349] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-[6-[[3-(三氟甲基)-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基]氧基]-3-吡啶基]咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体2);
- [0350] (5R)-3-[6-[(3,3-二甲基-2H-苯并呋喃-5-基)氧基]-3-吡啶基]-5-乙基-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮;
- [0351] (5R)-3-[6-[(4,4-二甲基异色满-6-基)氧基]-3-吡啶基]-5-乙基-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮;
- [0352] 3-[6-[(3,3-二乙基-1H-异苯并呋喃-5-基)氧基]-3-吡啶基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮;
- [0353] 3-[6-[(3-叔丁基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基]-3-吡啶基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮(对映体1);
- [0354] 3-[6-[(3-叔丁基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基]-3-吡啶基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮(对映体2);
- [0355] 5,5-二甲基-3-[6-[[3-甲基-3-(三氟甲基)-1H-异苯并呋喃-5-基]氧基]-3-吡啶基]咪唑烷-2,4-二酮(对映体1);
- [0356] 5,5-二甲基-3-[6-[[3-甲基-3-(三氟甲基)-1H-异苯并呋喃-5-基]氧基]-3-吡啶基]咪唑烷-2,4-二酮(对映体2);
- [0357] 3-[6-[(3-乙基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基]-3-吡啶基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮(对映体1);
- [0358] 3-[6-[(3-乙基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基]-3-吡啶基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮(对映体2);
- [0359] 3-[6-[(3-环丙基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基]-3-吡啶基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮(对映体1);
- [0360] 3-[6-[(3-环丙基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基]-3-吡啶基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮(对映体2);
- [0361] 5,5-二甲基-3-(6-螺[1H-异苯并呋喃-3,1'-环丁烷]-5-基氧基-3-吡啶基)

咪唑烷-2,4-二酮；

[0362] 5,5-二甲基-3-(6-螺[1H-异苯并呋喃-3,1'-环戊烷]-5-基氧基-3-吡啶基)

咪唑烷-2,4-二酮；

[0363] 5,5-二甲基-3-[6-[[3-(三氟甲基)-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基]氧基]-3-吡啶基]咪唑烷-2,4-二酮(对映体1)；

[0364] 5,5-二甲基-3-[6-[[3-(三氟甲基)-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基]氧基]-3-吡啶基]咪唑烷-2,4-二酮(对映体2)；

[0365] 3-[6-[(3,3-二甲基-2H-苯并呋喃-5-基)氧基]-3-吡啶基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮；

[0366] 3-[6-(4,4-二甲基异色满-6-基)氧基-3-吡啶基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮；(5R)-3-[6-[(3,3-二甲基-1H-异苯并呋喃-5-基)氧基]-5-甲基-3-吡啶基]-5-乙基-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮；

[0367] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-[5-甲基-6-[[3-甲基-3-(三氟甲基)-1H-异苯并呋喃-5-基]氧基]-3-吡啶基]咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体1)；

[0368] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-[5-甲基-6-[[3-甲基-3-(三氟甲基)-1H-异苯并呋喃-5-基]氧基]-3-吡啶基]咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体2)；

[0369] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-(5-甲基-6-螺[1H-异苯并呋喃-3,1'-环丁烷]-5-基氧基-3-吡啶基)咪唑烷-2,4-二酮；

[0370] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-[5-甲基-6-[[3-(三氟甲基)-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基]氧基]-3-吡啶基]咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体1)；

[0371] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-[5-甲基-6-[[3-(三氟甲基)-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基]氧基]-3-吡啶基]咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体2)；

[0372] 5,5-二甲基-3-(5-甲基-6-[[3-(三氟甲基)-1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基]氧基]吡啶-3-基)咪唑烷-2,4-二酮(对映体1)；

[0373] 5,5-二甲基-3-(5-甲基-6-[[3-(三氟甲基)-1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基]氧基]吡啶-3-基)咪唑烷-2,4-二酮(对映体2)；

[0374] (5R)-3-[6-[(3,3-二甲基-1H-异苯并呋喃-5-基)氧基]-3-吡啶基]-5-乙基-咪唑烷-2,4-二酮；

[0375] (5R)-5-乙基-3-[6-[[3-甲基-3-(三氟甲基)-1H-异苯并呋喃-5-基]氧基]-3-吡啶基]咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体1)；

[0376] (5R)-5-乙基-3-[6-[[3-甲基-3-(三氟甲基)-1H-异苯并呋喃-5-基]氧基]-3-吡啶基]咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体2)；

[0377] (5R)-5-乙基-3-(6-螺[1H-异苯并呋喃-3,1'-环丁烷]-5-基氧基-3-吡啶基)咪唑烷-2,4-二酮；

[0378] (5R)-3-[6-[(3,3-二甲基-2H-苯并呋喃-5-基)氧基]-3-吡啶基]-5-乙基-咪唑烷-2,4-二酮；

[0379] (5R)-5-乙基-3-[2-[[3-甲基-3-(三氟甲基)-1H-异苯并呋喃-5-基]氧基]嘧啶-5-基]咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体1)；

[0380] (5R)-5-乙基-3-[2-[[3-甲基-3-(三氟甲基)-1H-异苯并呋喃-5-基]氧基]

嘧啶-5-基]咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体2);

[0381] (5R)-5-乙基-3-(2-螺[1H-异苯并呋喃-3,1'-环丁烷]-5-基氧基嘧啶-5-基)咪唑烷-2,4-二酮;

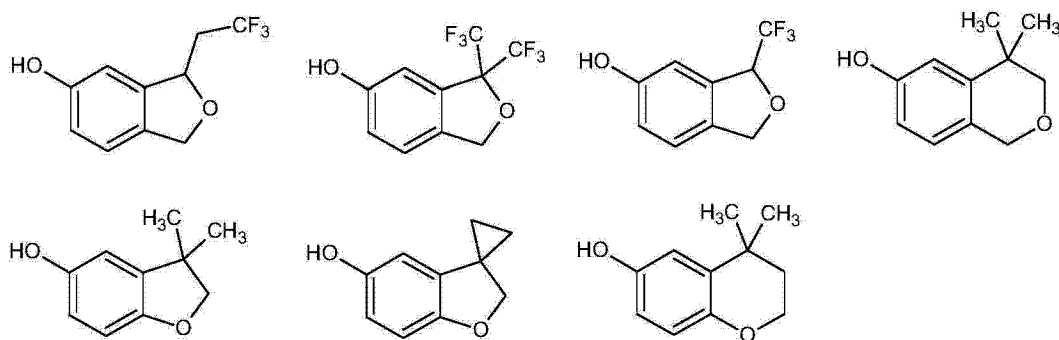
[0382] (5R)-3-{4-[(3,3-二甲基-1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基)氧基]苯基}-5-乙基-5-甲基-2,4-咪唑烷二酮;和

[0383] (5R)-3-[4-(1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基氧基)苯基]-5-甲基-2,4-咪唑烷二
西同：

[0384] 或其药学上可接受的盐和 / 或溶剂合物和 / 或其衍生物。

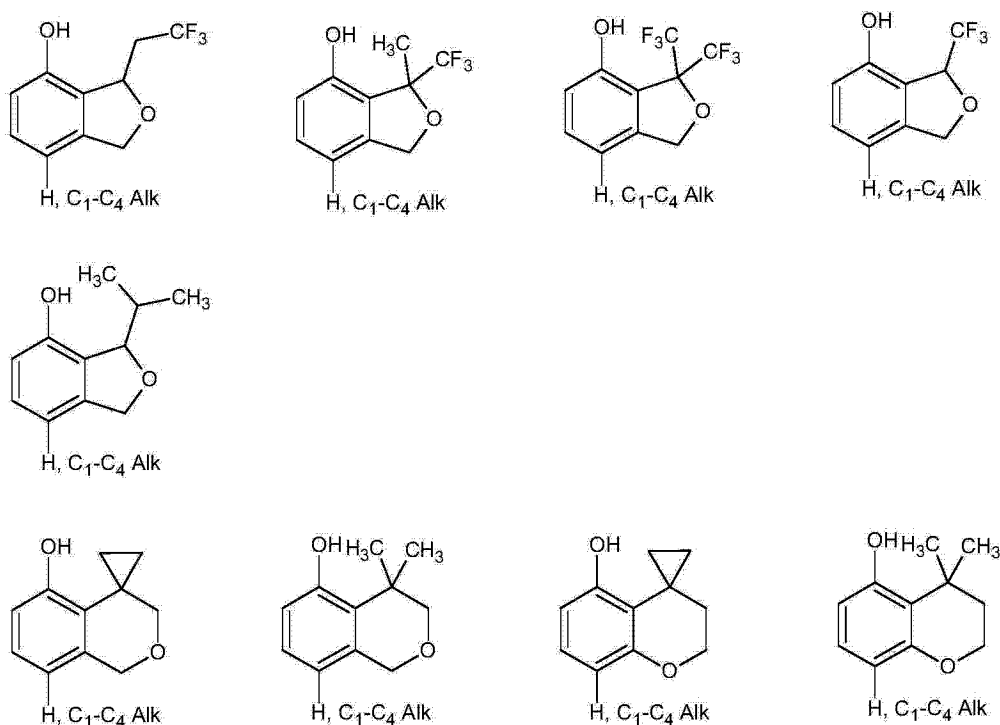
[0385] 适合地,式(I)的化合物含有相当于下列酚基团之一的(Wa)基团:

[0386]



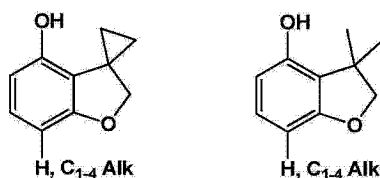
[0387] 适合地,式(I)的化合物含有相当于下列酚基团之一的(Wb)基团:

[0388]



[0389] 或者,当式(I)的化合物含有相当于下列酚基团之一的(Wb)基团时:

[0390]



[0391] 为了避免疑虑,式(I)的化合物的任意一个特征的实施方案可以与式(I)的化合物的另一个特征的任意一个实施方案组合,从而产生另一个实施方案。

[0392] 本文所用的术语‘卤代’或‘卤素’是指氟、氯、溴或碘原子。卤素的具体实例有氟和氯,尤其是氟。

[0393] 当化合物含有 C_{1-4} 烷基时,无论是单独的,还是形成更大基团例如 C_{1-4} 烷氧基的一部分,所述烷基可以是直链的、支链的、环状的或其组合。 C_{1-4} 烷基的实例有甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丙基和环丁基。示例性的 C_{1-4} 烷基的具体基团有甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基。 C_{1-4} 烷氧基的实例有甲氧基。

[0394] 本文所用的术语‘卤代 C_{1-4} 烷基’包括含有 1 至 4 个被一个或多个卤素原子取代的碳原子的直链、支链或环状的烷基,例如氟甲基、二氟甲基和三氟甲基。示例性的卤代 C_{1-4} 烷基的具体基团包括被 1 至 3 个卤素原子、特别是 1 至 3 个氟原子取代的甲基和乙基,例如三氟甲基或 2,2,2-三氟乙基。

[0395] 本文所用的术语‘卤代 C_{1-4} 烷氧基’包括含有 1 至 4 个被一个或多个卤素原子取代的碳原子的直链、支链或环状的烷氧基,例如氟甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基。示例性的卤代 C_{1-4} 烷氧基的具体基团包括被 1 至 3 个卤素原子、特别是 1 至 3 个氟原子取代的甲氧基和乙氧基。

[0396] 术语‘具有至少一个 O 原子的 5 或 6 元的饱和或不饱和的杂环’包括例如二氢呋喃、二氢吡喃、呋喃、吡喃、**噁唑**、异**噁唑**、**噁嗪**、二**噁**烯、吗啉或 1,3-二氧戊环。

[0397] 应当理解的是,就在医学中使用而言,式(I)的化合物的盐应当是药学上可接受的。适合的药学上可接受的盐对本领域技术人员而言是显而易见的。药学上可接受的盐包括 Berge, Bighley 和 Monkhouse J. Pharm. Sci. (1977) 66, pp 1-19 中所描述的那些。这类药学上可接受的盐包括与无机酸和有机酸形成的酸加成盐,所述的无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸或磷酸,所述的有机酸例如琥珀酸、马来酸、乙酸、富马酸、柠檬酸、酒石酸、苯甲酸、对甲苯磺酸、甲磺酸或萘磺酸。可以使用其它盐例如草酸盐或甲酸盐,例如用于分离式(I)的化合物,它们也包括在本发明范围内。

[0398] 一些式(I)的化合物可以与一个或多个当量的酸形成酸加成盐。本发明在其范围内包括所有可能的化学计量形式和非化学计量形式。

[0399] 式(I)的化合物可以以结晶形式或非结晶形式被制备,如果是结晶形式,则可以任选地被溶剂化,例如被溶剂化为水合物。本发明在其范围内包括化学计量的溶剂合物(例如水合物)以及含有可变量溶剂(例如水)的化合物。

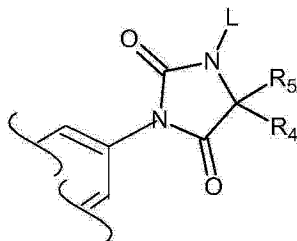
[0400] 应当理解的是,本发明包括式(I)的化合物的药学上可接受的衍生物,其用于预防急性的噪音诱发的听力损失、用在预防急性的噪音诱发的听力损失的方法中以及用于制备药剂,所述药剂用于预防急性的噪音诱发的听力损失。

[0401] 本文所用的“药学上可接受的衍生物”包括式(I)的化合物的任意药学上可接受

的前药例如酯或所述酯的盐,施用于接受者后其能(直接或间接)提供式(I)的化合物或其活性代谢物或残余物。

[0402] 适合地,药学上可接受的前药通过将乙内酰脲的仲氮官能化、例如如下面所示用基团“L”官能化来形成:

[0403]



[0404] 可以将式(I)的化合物用基团L通过乙内酰脲的仲氮官能化,其中L选自:

[0405] a) $-PO(OH)O^- \cdot M^+$, 其中 M^+ 是药学上可接受的一价抗衡离子,

[0406] b) $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$,

[0407] c) $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$, 其中 D^{2+} 是药学上可接受的二价抗衡离子,

[0408] d) $-CH(R^X) - PO(OH)O^- \cdot M^+$, 其中 R^X 是氢或 C_{1-3} 烷基,

[0409] e) $-CH(R^X) - PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$,

[0410] f) $-CH(R^X) - PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$

[0411] g) $-SO_3^- \cdot M^+$,

[0412] h) $-CH(R^X) - SO_3^- \cdot M^+$, 和

[0413] i) $-CO - CH_2CH_2 - CO_2 \cdot M^+$ 。

[0414] 就本发明的用途和方法而言,考虑式(I)的所有异构体以及它们的药学上可接受的衍生物,包括所有的几何异构体、互变异构体和旋光异构体形式及其混合物(例如外消旋混合物)。如果在式(I)的化合物中存在另外的手性中心,则本发明在其范围内包括所有可能的非对映异构体,包括其混合物。可以通过常规方法分离或拆分不同的异构体形式,或者可以通过常规合成方法或通过立体特异性或不对称合成获得任意给定的异构体。

[0415] 就本发明的用途和方法而言,还考虑同位素标记的化合物,其与式(I)中所述的那些化合物相同,但一个或多个原子被具有原子质量或质量数不同于自然界中最常见的原子质量或质量数的原子替代,或者其中具有比自然界中常见的原子质量或质量数更小的原子质量或质量数的原子的比例增加(后一概念被称作“同位素富集”)。可掺入本发明的化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、氟、碘和氯的同位素,例如 2H (氘)、 3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{18}F 、 ^{123}I 或 ^{125}I ,其可以是天然存在的或非天然存在的同位素。

[0416] 就本发明的用途和方法而言,考虑含有上述同位素和/或其它原子的其它同位素的式(I)的化合物和所述化合物的药学上可接受的盐。本发明的同位素标记的化合物、例如已经掺入放射性同位素例如 3H 或 ^{14}C 的那些可用在药物和/或底物组织分布测定中。氚代、即 3H 和碳-14、即 ^{14}C 同位素因它们的容易制备和可检测性而是特别优选的。 ^{11}C 和 ^{18}F 同位素特别可用于PET(正电子发射断层成像术)。

[0417] 由于式(I)的化合物旨在用在药物组合物中,所以易于理解的是,它们各自优选以基本上纯的形式、例如至少60%纯、更适合地至少75%纯和优选地至少85%纯、尤其是至少98%纯(%是以重量/重量为基础的)的形式被提供。化合物的不纯制品可以用于制

备药物组合物中所用的更纯的形式。

[0418] 一般而言,式(I)的化合物可以根据本领域技术人员已知的有机合成技术以及通过下文给出的代表性方法、实施例中的那些方法及其改进方法来制备。

[0419] - 其中W是基团(Wc)的式(I)的化合物及其盐和溶剂合物可以通过W02011/069951中给出的通用方法来制备。

[0420] - 其中W是基团(Wb)的式(I)的化合物及其盐和溶剂合物可以通过W02012/076877中给出的通用方法来制备。

[0421] - 其中W是基团(Wa)的式(I)的化合物及其盐和溶剂合物可以通过W02012/168710(申请号PCT/GB2012/051278)中给出的通用方法来制备。

[0422] 式(I)的化合物或它们的药学上可接受的盐和/或溶剂合物和/或衍生物可用于通过Kv3.1或Kv3.3或Kv3.1和Kv3.3通道的调节来预防急性的噪音诱发的听力损失。如本文所用的,Kv3.1或Kv3.3的调节剂是正性地改变所述特定通道的性质的化合物。高级听觉回路中的Kv3.1和/或Kv3.2通道的调节可有益于预防或减少由噪音诱发的听力损失所导致的耳鸣的发作。可以在生物学实施例1的测定法中测试式(I)的化合物以确定它们的调节性质。

[0423] 在预防噪音诱发的听力损失的一些方面中,使用在三种通道之间显示出特定选择性的Kv3.3、Kv3.2或Kv3.1的调节剂可能具有益处。例如,相对于Kv3.1通道的调节而言,化合物可以选择性调节Kv3.3通道,其显示出例如对Kv3.3通道的活性是对Kv3.1通道的活性的至少2倍、5倍或10倍。例如,相对于Kv3.3通道的调节而言,化合物可以选择性调节Kv3.1通道,其显示出例如对Kv3.1通道的活性是对Kv3.3通道的活性的至少2倍、5倍或10倍。或者,相对于Kv3.2通道的调节而言,化合物可以选择性调节Kv3.3通道,其显示出例如对Kv3.3通道的活性是对Kv3.2通道的活性的至少2倍、5倍或10倍。或者,相对于Kv3.3通道的调节而言,化合物可以选择性调节Kv3.2通道,其显示出例如对Kv3.2通道的活性是对Kv3.3通道的活性的至少2倍、5倍或10倍。作为另一种替代选择,相对于Kv3.2通道的调节而言,化合物可以选择性调节Kv3.1通道,其显示出例如对Kv3.1通道的活性是对Kv3.2通道的活性的至少2倍、5倍或10倍。作为另一种替代选择,相对于Kv3.1通道的调节而言,化合物可以选择性调节Kv3.2通道,其显示出例如对Kv3.2通道的活性是对Kv3.1通道的活性的至少2倍、5倍或10倍。在另一些情况中,化合物可以在调节Kv3.3与Kv3.1通道之间显示出相差无几的活性,例如对每种通道的活性是对另一种通道的活性的小于2倍,例如小于1.5倍或小于1.2倍。在另一些情况中,化合物可以在调节Kv3.3与Kv3.2通道之间显示出相差无几的活性,例如对每种通道的活性是对另一种通道的活性的小于2倍,例如小于1.5倍或小于1.2倍。在另一种情况中,化合物可以在调节Kv3.1与Kv3.2通道之间显示出相差无几的活性,例如对每种通道的活性是对另一种通道的活性的小于2倍,例如小于1.5倍或小于1.2倍。在另一些情况中,化合物可以在调节Kv3.3、Kv3.2与Kv3.1通道之间显示出相差无几的活性,例如对每种通道的活性是对任意另一种通道的活性的小于2倍,例如小于1.5倍或小于1.2倍。化合物的活性适当地根据用EC₅₀值表示的其效力来定量。

[0424] 式(I)的化合物或它们的药学上可接受的盐和/或溶剂合物可通过Kv3.1或Kv3.3或Kv3.1和Kv3.3通道的调节来预防急性的噪音诱发的听力损失。式(I)的化合物

或它们的药学上可接受的盐和 / 或溶剂合物可以以其衍生物的形式使用。

[0425] 本文所用的术语“预防”意指预防个体的疾病或障碍的症状或预防患病个体的疾病或障碍的症状复发,并且不限于完全预防病患。因此,在本文中术语“预防急性的噪音诱发的听力损失”用于意指预防个体中已经确立的急性的噪音诱发的听力损失的症状,所述个体可以将要暴露于可能导致急性听力损失的噪音(即处于该风险中或预期要处于该风险中)或最近已经暴露于可能导致急性听力损失的噪音。“预防急性的噪音诱发的听力损失”不要求完全预防急性的噪音诱发的听力损失的症状,即,也包括减轻、缓解或调节急性的噪音诱发的听力损失的严重性。

[0426] 本发明还提供了预防急性的噪音诱发的听力损失的方法,其包括给需要其的个体施用有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和 / 或溶剂合物。式(I)的化合物或它们的药学上可接受的盐和 / 或溶剂合物可以以其衍生物的形式使用。

[0427] 本发明还提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和 / 或溶剂合物,其用于预防急性的噪音诱发的听力损失。式(I)的化合物或它们的药学上可接受的盐和 / 或溶剂合物可以以其衍生物的形式使用。

[0428] 本发明还提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和 / 或溶剂合物在制备药剂中的用途,所述药剂用于预防急性的噪音诱发的听力损失。式(I)的化合物或它们的药学上可接受的盐和 / 或溶剂合物可以以其衍生物的形式使用。

[0429] “急性听力损失”被定义为在数小时或数天的一段时间中迅速出现的听力损失。例如,听力损失可以在数分钟、数小时或数天的一段时间中(例如至多1天、例如至多2天、3天、4天、5天、6天或7天的一段时间中)出现。急性听力损失典型地是由于暴露于大的声音或刺耳声(blast)造成的。由暴露于大的声音或刺耳声所导致的听力损失在本文中被称作“噪音诱发的听力损失”。因此,“急性的噪音诱发的听力损失”是由暴露于大的声音或刺耳声导致的在数小时或数天的一段时间中迅速出现的听力损失。

[0430] 急性听力损失的重要症状包括:

[0431] 1. 听阈位移,即,在没有其它声音存在的情况下能听到的纯音调的最小声音水平增加;

[0432] 2. 耳鸣;和

[0433] 3. 中枢听觉处理、例如听觉暂时处理和 / 或语言理解的退化。

[0434] 就用在疗法中而言,式(I)的化合物通常以药物组合物的形式被施用。本发明还提供了药物组合物,其包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和 / 或溶剂合物,以及药学上可接受的载体。式(I)的化合物或它们的药学上可接受的盐和 / 或溶剂合物可以以其衍生物的形式使用。

[0435] 式(I)的化合物或它们的药学上可接受的盐和 / 或溶剂合物可通过任意便利的方法施用,例如通过口服、肠胃外、口含、舌下、鼻、直肠或透皮施用,且相应地调整药物组合物。式(I)的化合物或它们的药学上可接受的盐和 / 或溶剂合物可以以其衍生物的形式使用。其它可能的施用途包括鼓室内和耳蜗内。适合地,式(I)的化合物或它的药学上可接受的盐和 / 或溶剂合物和 / 或其衍生物口服施用。

[0436] 可以将口服给予时有活性的式(I)的化合物或它们的药学上可接受的盐和 / 或溶剂合物配制成液体或固体,例如配制成糖浆、混悬剂、乳剂、片剂、胶囊或锭剂(lozenge)。式

(I) 的化合物或它们的药学上可接受的盐和 / 或溶剂合物可以以其衍生物的形式使用。

[0437] 液体制剂一般由活性成分在适合的一种或多种液体载体例如水性溶剂例如水、乙醇或甘油或非水性溶剂例如聚乙二醇或油中的混悬液或溶液组成。所述制剂还可以含有助悬剂、防腐剂、矫味剂和 / 或着色剂。

[0438] 可以使用常规用于制备固体制剂的任意适合的一种或多种药物载体例如硬脂酸镁、淀粉、乳糖、蔗糖和纤维素来制备片剂形式的组合物。

[0439] 可以使用常规的包囊操作来制备胶囊形式的组合物,例如可以使用标准载体制备含有活性成分的小丸,然后将其填充入硬明胶胶囊中;或者,可以使用任意适合的一种或多种药物载体例如水性树胶、纤维素、硅酸盐或油来制备分散物或混悬剂,然后将该分散物或混悬剂填充入软明胶胶囊中。

[0440] 典型的肠胃外组合物由活性成分在无菌水性载体或肠胃外可接受的油例如聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、卵磷脂、花生油或芝麻油中的溶液或混悬液组成。或者,可以将溶液冷冻干燥,然后在施用前即刻用适合的溶剂重构。

[0441] 可以将用于鼻施用的组合物便利地配制成气雾剂、滴剂、凝胶和粉末。气雾剂制剂典型地包含活性成分在药学上可接受的水性或非水性溶剂中的溶液或细混悬剂,并且通常以单剂量或多剂量以在密封容器中的无菌形式被提供,所述容器可以采用药筒的形式或再填装以与雾化装置一起使用。或者,密封容器可以是一次性分配装置,例如单剂量鼻吸入器或装配有计量阀的气雾剂分配器。如果剂型包含气雾剂分配器,则它将含有抛射剂,该抛射剂可以是压缩的气体例如空气或有机抛射剂例如氟氯烃或氢氟碳 (hydrofluorocarbon)。气雾剂剂型还可以采用泵 - 喷雾器的形式。

[0442] 适合用于口含或舌下施用的组合物包括片剂、锭剂和软锭剂 (pastille),其中用载体例如糖和阿拉伯胶、西黄蓍胶或明胶和甘油配制活性成分。

[0443] 用于直肠施用的组合物方便地是含有常规栓剂基质例如可可脂的栓剂的形式。

[0444] 适合用于透皮施用的组合物包括软膏剂、凝胶和贴剂。

[0445] 在一个实施方案中,组合物是单位剂型,例如片剂、胶囊剂或安瓿剂。

[0446] 所述组合物可以含有 0.1% - 100% 重量、例如 10 - 60% 重量的活性物质,视施用方法而定。所述组合物可以含有 0% - 99% 重量、例如 40% - 90% 重量的载体,视施用方法而定。所述组合物可以含有 0.05mg - 1000mg、例如 1.0mg - 500mg 活性物质,视施用方法而定。所述组合物可以含有 0.05mg - 1000mg、例如 1.0mg - 400mg 载体,视施用方法而定。用于治疗上述障碍所用的化合物剂量在通常情况下根据障碍的严重性、患者的体重和其它类似因素而改变。然而,作为一般性的指导原则,适合的单位剂量可以是 0.05 - 1000mg,更适合地是 1.0 - 500mg,这类单位剂量可以每天施用一次以上,例如每天两次或三次。这类疗法可以持续数周或数月。

[0447] 如上所述,急性的噪音诱发的听力损失可以由诸如暴露于大的噪音或刺耳声等事件导致。

[0448] “大的”噪音或刺耳声可以是至少 90dB,例如,至少 100dB、至少 110dB、至少 120dB 或至少 130dB。然而,应当理解的是,噪音或刺耳声的频率和持续时间也决定了急性的噪音诱发的听力损失是否可能预期发生。例如,较低强度的噪音或刺耳声如果有足够的持续时间也可导致急性听力损失。此外,不同的个体对噪音暴露具有不同的敏感性。

[0449] 在这些情况中,如果预期未来的事件可导致急性的噪音诱发的听力损失,则可以在所述事件之前施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和/或衍生物,以便预防或减少急性的噪音诱发的听力损失。施用化合物(I)或其药学上可接受的盐、溶剂合物和/或衍生物可以预防任何急性的噪音诱发的听力损失,或者可以减轻急性的噪音诱发的听力损失的严重性,或者可以缓解因急性的噪音诱发的听力损失而产生的其它症状,例如耳鸣。

[0450] 在一个实施方案中,在预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的事件之前开始施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和/或衍生物。

[0451] 因此,在一个实施方案中,在可能暴露于预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的噪音或刺耳声之前施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和/或衍生物,用于预防或减少永久性耳鸣的发生。

[0452] 本发明提供了预防或减少因暴露于预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的噪音或刺耳声所导致的永久性耳鸣的發生的方法,该方法包括在个体暴露于预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的噪音或刺耳声之前给个体施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和/或衍生物。

[0453] 在另一个实施方案中,在可能暴露于预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的噪音或刺耳声之前施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和/或衍生物,用于预防或减少听阈的永久性位移的发生。

[0454] 本发明提供了预防或减少因暴露于预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的噪音或刺耳声所导致的听阈的永久性位移的發生的方法,该方法包括在个体暴露于预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的噪音或刺耳声之前给个体施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和/或衍生物。

[0455] 在另一个实施方案中,在可能暴露于预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的噪音或刺耳声之前施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和/或衍生物,用于预防或减少永久性退化的中枢听觉处理、包括例如听觉暂时处理和/或语言理解的发生。

[0456] 本发明提供了预防或减少因暴露于预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的噪音或刺耳声所导致的永久性退化的中枢听觉处理(包括例如听觉暂时处理和/或语言理解)的方法,该方法包括在个体暴露于预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的噪音或刺耳声之前给个体施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和/或衍生物。

[0457] 例如,在预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的事件之前至多2周、例如至多1周、6天、5天、4天、3天、2天、24小时、12小时、6小时、5小时、4小时、3小时、2小时、1小时、30分钟或至多15分钟开始施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和/或衍生物。可以在预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的事件之前于多个时机施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和/或衍生物。

[0458] 可以理解的是,当个体被认为处于暴露于预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的噪音或刺耳声的风险中时,可以提前施用,并且所述提前施用不限于其中这类暴露最终发生的那些情况。

[0459] 或者,可以在预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的事件期间开始施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和/或衍生物。

[0460] 在一个实施方案中,在预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的事件期间开始施用式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和 / 或衍生物。可以在预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的事件期间于多个时机施用式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和 / 或衍生物。

[0461] 因此,在一个实施方案中,在预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的噪音或刺耳声期间开始施用式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和 / 或衍生物,用于预防或减少永久性耳鸣的发生。

[0462] 本发明提供了预防或减少因暴露于预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的噪音或刺耳声所导致的永久性耳鸣的發生的方法,该方法包括在个体暴露于预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的噪音或刺耳声期间给个体开始施用式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和 / 或衍生物。

[0463] 在另一个实施方案中,在预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的噪音或刺耳声期间开始施用式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和 / 或衍生物,用于预防或减少听阈的永久性位移的发生。

[0464] 本发明提供了预防或减少因暴露于预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的噪音或刺耳声所导致的听阈的永久性位移的發生的方法,该方法包括在个体暴露于预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的噪音或刺耳声期间给个体开始施用式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和 / 或衍生物。

[0465] 在另一个实施方案中,在预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的噪音或刺耳声期间开始施用式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和 / 或衍生物,用于预防或减少永久性退化的中枢听觉处理、包括听觉暂时处理和 / 或语言理解的发声。

[0466] 本发明提供了预防或减少因暴露于预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的噪音或刺耳声所导致的永久性退化的中枢听觉处理 (包括听觉暂时处理和 / 或语言理解) 的發生的方法,该方法包括在个体暴露于预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的噪音或刺耳声期间给个体开始施用式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和 / 或衍生物。

[0467] 或者,可以在预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的事件之后开始施用式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和 / 或衍生物。

[0468] 在一个实施方案中,可以在预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的事件之后开始施用式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和 / 或衍生物。

[0469] 因此,在一个实施方案中,可以在预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的噪音或刺耳声之后开始施用式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和 / 或衍生物,用于预防或减少永久性耳鸣的发生。

[0470] 本发明提供了预防或减少因暴露于预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的噪音或刺耳声所导致的永久性耳鸣的發生的方法,该方法包括在个体暴露于预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的噪音或刺耳声之后给个体开始施用式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和 / 或衍生物。

[0471] 在另一个实施方案中,可以在预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的噪音或刺耳声之后开始施用式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和 / 或衍生物,用于预防或减少听阈的永久性位移的发生。

[0472] 本发明提供了预防或减少因暴露于预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的噪音或刺耳声所导致的听阈的永久性位移的发生的方法,该方法包括在个体暴露于预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的噪音或刺耳声之后给个体开始施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和/或衍生物。

[0473] 在另一个实施方案中,可以在预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的噪音或刺耳声之后开始施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和/或衍生物,用于预防或减少永久性退化的中枢听觉处理、包括例如听觉暂时处理和/或语言理解的发生。

[0474] 本发明提供了预防或减少因暴露于预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的噪音或刺耳声所导致的永久性退化的中枢听觉处理(包括例如听觉暂时处理和/或语言理解)的发生的方法,该方法包括在个体暴露于预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的噪音或刺耳声之后给个体开始施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和/或衍生物。

[0475] 当在预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的事件之后施用式(I)的化合物以预防或减少耳鸣的发生和/或听阈的永久性位移的发生和/或永久性退化的中枢听觉处理(包括例如听觉暂时处理和/或语言理解)的发生时,这类施用通常在“急性期”进行,即,在听力损失建立之前进行。

[0476] 例如,可以在预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的事件之后至多2周、例如在预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的事件之后至多1周、6天、5天、4天、3天、2天、24小时、12小时、6小时、5小时、4小时、3小时、2小时、1小时、30分钟或至多15分钟开始施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和/或衍生物。就旨在预防或减少由噪音诱发的听力损失所导致的耳鸣的发作的方法而言,可以在预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的事件之后至多6个月、例如在预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的事件之后至多2个月、1个月、1周、6天、5天、4天、3天、2天、24小时、12小时、6小时、5小时、4小时、3小时、2小时、1小时、30分钟或至多15分钟开始施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和/或衍生物。可以在预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的事件之后于多个时机施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和/或衍生物。

[0477] 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和/或衍生物的施用将持续实现本发明的益处所要求的时间长度。典型地,施用持续至少1周、例如至少2周、1个月、2个月、6个月、1年的一段时间或者无限期地持续。

[0478] 可以将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和/或衍生物施用至多7天(例如,至多1天、至多2天、至多3天、至多4天、至多5天、至多6天或至多7天)、1-2周(例如,7-8天、7-9天、7-10天、7-11天、7-12天、7-13天或7-14天)、2-4周(例如,2-3周或2-4周)或1-2个月(例如,4-6周或4-8周)的一段时间。

[0479] 可以在预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的噪音或刺耳声之前至多1天、例如之前至多2天、之前至多3天、之前至多5天、之前至多1周、之前至多2周或之前至多1个月开始施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和/或衍生物,在暴露于预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的噪音或刺耳声之前任意点开始的施用典型地在暴露于预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的噪音或刺耳声之后持续至多2个月,例如之后至多1个月、之后至多3周、之后至多2周、之后至多1周、之后至多5天、之后至多3天、

之后至多 2 天或之后至多 1 天。

[0480] 暴露于预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的噪音或刺耳声期间开始的施用典型地在暴露于预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的噪音或刺耳声之后持续至多 2 个月、例如之后至多 1 个月、之后至多 3 周、之后至多 2 周、之后至多 1 周、之后至多 5 天、之后至多 3 天、之后至多 2 天或之后至多 1 天。

[0481] 可以在预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的事件之后至多 2 周、例如在预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的噪音或刺耳声之后至多 1 周、6 天、5 天、4 天、3 天、2 天、24 小时、12 小时、6 小时、5 小时、4 小时、3 小时、2 小时、1 小时、30 分钟或至多 15 分钟开始施用式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和 / 或衍生物, 在暴露于预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的噪音或刺耳声之后开始的施用典型地在暴露于预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的噪音或刺耳声之后持续至多 2 个月、例如之后至多 1 个月、之后至多 3 周、之后至多 2 周、之后至多 1 周、之后至多 5 天、之后至多 3 天、之后至多 2 天或之后至多 1 天。

[0482] 式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和 / 或衍生物预防永久性急性的噪音诱发的听力损失的能力可以在暴露于预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的噪音或刺耳声之后的合理时间期限使用本领域技术人员公已知的的适宜的测试方法进行定量。例如, 适合地, 在暴露于预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的噪音或刺耳声之后 2 周至 2 个月、例如在暴露于预期会导致急性的噪音诱发的听力损失的噪音或刺耳声之后约 4 周对其进行定量。

[0483] 适合地, 在施用式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和 / 或衍生物停止后至少 1 周、例如之后至少 2 周、例如之后 2-4 周或者之后至少 1 个月、例如之后 1 至 2 个月进行对永久性急性的噪音诱发的听力损失的定量。

[0484] 适合地, 通过与生物学实施例 2 中提供的那些方法类似的方法定量式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和 / 或衍生物减少听阈的永久性位移的发生的能力, 例如在 500Hz 与 12kHz 之间的一个或多个频率下针对纯音调测量听阈。

[0485] 因此, 在一个实施方案中, 提供了式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和 / 或衍生物, 其用于预防或减少听阈的永久性位移的发生, 其中听阈的永久性位移被减少至少 10dB、例如至少 15dB、至少 20dB、至少 30dB、至少 40dB 或被完全减少。

[0486] 适合地, 使用例如耳鸣致残量表 (Tinnitus Handicap Inventory) (Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1996 年 2 月; 122(2):143-8 和 Development of the tinnitus Handicap Inventory ; Newman CW, Jacobson GP, Spitzer JB) 和 / 或耳鸣功能指数 (Tinnitus Functional Index) (Meikle 等人 Ear Hear. 2012 年 3 月 -4 月; 33(2):153-76. doi:10.1097/AUD.0b013e31822f67c0) 和 / 或最低屏蔽水平评价 (例如 Jastreboff 等人 Hear Res. 1994 年 11 月; 80(2):216-32) 对式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和 / 或衍生物减少永久性耳鸣的发生的能力进行定量。

[0487] 因此, 在一个实施方案中, 提供了式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和 / 或衍生物, 其用于预防或减少永久性耳鸣的发生, 其中永久性耳鸣在耳鸣致残量表上被减少至少 10 分和 / 或在耳鸣功能指数上被减少至少 10 分和 / 或在最低屏蔽水平上被减少至少 5dB。用于评价是否作为急性的噪音诱发的听力损失的症状发生耳鸣的一种方法

描述在实验部分的“模型 2”项下。

[0488] 适合地,使用噪音中的语言试验 (speech-in-noise test) 例如噪音中的听力试验 (Hearing In Noise Test) (Nilsson 等人, J Acoust Soc Am. 1994 年 2 月 ;95 (2) :1085-99) 对式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和 / 或衍生物减少永久性退化的中枢听觉处理的发生的能力进行定量。对中枢听觉处理缺陷的发生进行定量的一种供替代选择的方法描述在实验部分的“模型 1”项下。

[0489] 因此,在一个实施方案中,提供了式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和 / 或衍生物,其用于预防或减少永久性退化的中枢听觉处理 (包括听觉暂时处理和 / 或语言理解) 的发生,其中使用噪音中的听力试验所测定的永久性退化的中枢听觉处理被减少至少 2dB。

[0490] 还提供了一种组合,其包含式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和 / 或衍生物以及另外的一种或多种治疗剂。

[0491] 还提供了与另外的一种或多种治疗剂组合使用的式 (I) 的化合物。

[0492] 可以将式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和 / 或衍生物与另外的用于急性的噪音诱发的听力损失的治疗、例如抗炎药、例如类固醇抗炎药、例如地塞米松组合施用。因此,在本发明的一个实施方案中,将式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和 / 或衍生物与一种或多种抗炎药、例如类固醇抗炎药组合施用。在另一个实施方案中,所述类固醇抗炎药是地塞米松。

[0493] 当所述化合物与另外的治疗剂组合使用时,各化合物可通过任意方便的途径分别、相继或同时施用。

[0494] 上文提到的组合可以便利地以药物制剂的形式被提供以使用,因此包含上文所定义的组合与药学上可接受的载体或赋形剂的药物制剂构成了本发明的另一个方面。所述组合的各个组分可以在分开的或合并的药物制剂中相继或同时施用。组合的各个组分也可以通过相同或不同的途径分别施用。例如,式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和 / 或衍生物与另一种治疗剂 (例如类固醇抗炎药) 可以二者均口服施用。或者,式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和 / 或衍生物与另一种治疗剂可以通过鼓室内或耳蜗内途径施用,而另一种治疗剂 (例如类固醇抗炎药) 可以口服施用。

[0495] 当式 (I) 的化合物或其药学上可接受的衍生物与针对噪音诱发的急性听力损失具有活性的第二治疗剂组合使用时,每种化合物的剂量可以不同于该化合物单独使用时的剂量。本领域技术人员会容易地确定适宜的剂量。

[0496] 可以通过混合、适合地在环境温度和大气压下混合制备的本发明的药物组合物通常适于口服、肠胃外或直肠施用,因此可以是片剂、胶囊剂、口服液体制剂、散剂、颗粒、锭剂、可重构的粉末、可注射或可输注的溶液或混悬液或栓剂的形式。一般优选口服施用的组合物。

[0497] 典型地,将式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和 / 或衍生物施用于人。

[0498] 就用在疗法中而言,式 (I) 的化合物通常以药物组合物的形式被施用,例如包含式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和 / 或衍生物以及药学上可接受的载体的组合物。上文描述了这类组合物的实例和其施用方法,所述组合物包含式 (I) 的化合物

或其药理学上可接受的盐、溶剂合物和 / 或衍生物。

[0499] 实验

[0500] 生物学实施例 1

[0501] 化合物调节电压门控钾通道亚型 Kv3.3/Kv3.2/3.1 的能力可以使用下面的测定法来测定。类似的方法可以用于研究化合物调节其它通道亚型的能力。

[0502] 细胞生物学

[0503] 为了评价化合物对 Kv3.3 通道 (hKv3.3) 的作用,通过用 pBacMire_KCNC-3 载体转染中国仓鼠卵巢 (CHO)-K1 细胞生成表达人 Kv3.3 通道的稳定细胞系。在补充了 10% 胎牛血清 (Gibco)、1X 非必需氨基酸 (Invitrogen) 和遗传霉素 (G418) 400 微克 /mL 的 DMEM/F12 (Gibco) 中培养细胞。使细胞于 37°C 生长并维持在含有具有 5% CO₂ 的湿度的加湿环境中。

[0504] 为了评价化合物对 Kv3.2 通道 (hKv3.2) 的作用,通过用 pCIH5-hKv3.2 载体转染 CHO-K1 细胞生成表达人 Kv3.2 通道 (hKv3.2) 的稳定细胞系。在补充了 10% 胎牛血清、1X 非必需氨基酸 (Invitrogen) 和 500ug/ml 潮霉素 -B (Invitrogen) 的 DMEM/F12 培养基中培养细胞。使细胞于 37°C 生长并维持在含有具有 5% CO₂ 的湿度的加湿环境中。

[0505] 为了评价化合物对人 Kv3.1 通道 (hKv3.1) 的作用,使用 hKv3.1 BacMam 试剂转导 CHO/Gam/E1A- 克隆 22 (别名 CGE22) 细胞。将这种细胞系设计成与野生型 CHO-K1 相比具有增强的重组蛋白表达的改进的基于 CHO-K1 的宿主。在用表达腺病毒 -Gam1 蛋白的 BacMam 病毒转导 CHO-K1 细胞和用遗传霉素 -G418 选择后生成了细胞系,从而产生了稳定的细胞系 CHO/Gam-A3。用 pCDNA3-E1A-Hygro 转染 CHO/Gam-A3 细胞,然后进行潮霉素 -B 选择和 FACS 分选,从而获得单细胞克隆。然后将 BacMam- 萤光素酶和 BacMam-GFP 病毒用于瞬时转导研究,以选择基于最高 BacMam 转导和重组蛋白表达的克隆。在用于 hKv3.2 CHO-K1 稳定细胞系的添加了 300ug/ml 潮霉素 -B 和 300ug/ml G418 的相同培养基中培养 CGE22 细胞。所有其它条件与用于 hKv3.2 CHO-K1 细胞的那些条件相同。在实验前一天,将一千万个 CGE22 细胞铺在 T175 培养烧瓶中,添加 hKv3.1 BacMam 试剂 (pFBM/ 人 Kv3.1) (MOI 为 50)。24 小时后使用转导的细胞。

[0506] 用于 IonWorksQuattro™ 实验的细胞制备物

[0507] 在实验当天,从孵育箱中取出细胞并且除去培养基。用 5ml 不含钙和镁的 Dulbecco PBS (DPBS) 洗涤细胞,通过添加 3ml Versene (Invitrogen, 意大利) 分离,然后于 37°C 短暂孵育 5 分钟。轻打烧瓶以取出细胞,加入 10ml 含有钙和镁的 DPBS 以制备细胞混悬液。然后将细胞混悬液放入 15ml 离心试管中并且以 1200rpm 离心 2min。离心后,取出上清液,用 5ml 移液管将细胞沉淀重新混悬于 4ml 含有钙和镁的 DPBS 以打散沉淀。然后校正细胞混悬液体积,从而得到用于测定的约 3 百万细胞 /ml 的细胞浓度。

[0508] 将添加到细胞中的所有溶液预温热至 37°C。

[0509] 电生理学

[0510] 使用 IonWorksQuattro™ 平面阵列电生理学技术 (Molecular Devices Corp.) 与 PatchPlate™ PPC 在室温进行实验。使用微型计算机 (Dell Pentium4) 进行刺激方案和数据采集。通过跨每个孔施加 10mV 电压阶跃测定平面电极孔电阻 (Rp)。在细胞添加前进行这些测量。在细胞添加和密封形成后,通过施加 -80mV 至 -70mV 的电压阶跃达 160ms 进行

密封试验。此后,将两性霉素-B溶液加入到电极的胞内表面以实现胞内通路。将细胞保持在-70mV。在所有实验中如下进行漏泄扣除:通过施加50ms超极化(10mV)前脉冲以引起漏泄电流,然后在保持电位下20ms,然后是试验脉冲。对于来自-70mV的保持电位的hKv3.2和hKv3.1测定,将达-15mV的首次试验脉冲施加100ms,并且在-70mV再经过100ms后,将达40mV的第二个脉冲施加50ms。然后将细胞维持在-100mV再经过100ms,然后历经200ms施加-100mV至40mV的电压跃升。对于来自-70mV保持电位的hKv3.3测定,将达0mV的第一个试验脉冲施加500ms,在-70mV再经过100ms后,将达40mV的第二个脉冲施加200ms。这些较长的试验脉冲用于研究hKv3.3通道失活。可以在不存在(读数前)或存在(读数后)测试化合物的情况下进行试验脉冲方案。读数前和读数后是被化合物添加、然后3分钟孵育分离的。

[0511] 溶液和药物

[0512] 胞内溶液含有以下物质(以mM计):葡糖酸K 100、KCl 54、MgCl₂ 23.2、HEPES 5,用KOH调至pH 7.3。将两性霉素-B溶液制备成50mg/ml在DMSO中的储备溶液并且用胞内溶液稀释至0.1 mg/ml的最终工作浓度。外部溶液是Dulbecco磷酸盐缓冲的盐水(DPBS)且含有以下物质(以mM计):CaCl₂ 0.90、KCl 2.67、KH₂PO₄ 1.47、MgCl₂·6H₂O 0.493、NaCl 136.9、Na₃PO₄ 8.06, pH为7.4。

[0513] 以10mM的储备浓度将式(I)的化合物(或参比化合物,例如N-环己基-N-[(7,8-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)甲基]-N'-苯基脲溶于二甲亚砜(DMSO)。使用Biomek FX(Beckman Coulter)在384孔化合物平板中用DMSO进一步稀释这些溶液。将每个稀释液(1 μL)转入另一个化合物板中并且加入含有0.05%普流罗尼酸(pluronic acid)(66 μL)的外部溶液。加入来自含有本发明的化合物的每个板的3.5 μL并且与细胞一起在IonWorksQuattro™实验期间进行孵育。最终测定稀释度为200且最终化合物浓度为50 μM至50nM。

[0514] 数据分析

[0515] 分析记录并且使用密封电阻(>20MΩ)和峰值电流振幅(在40mV电压阶跃>500pA)在不存在化合物的情况下过滤,以便从进一步的分析中消除不适合的细胞。对于hKv3.2和hKv3.1测定,对于-15mV电压阶跃测定的药物添加前与添加后之间触发的电流的配对比较用于测定每种化合物的正调节作用。从-15mV电压脉冲的最终10ms中的电流平均振幅中减去-15mV阶跃前即刻10ms期间的-70mV的平均基线电流,确定了Kv3通道-介导的外向电流。然后将添加测试化合物后的这些Kv3通道电流与化合物添加前记录的电流进行比较。将数据用参比化合物(50 μM的N-环己基-N-[(7,8-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)甲基]-N'-苯基脲)的最大效应和媒介物对照(0.5% DMSO)的效应归一化。使用ActivityBase或Excel软件分析归一化的数据。通过使用ActivityBase中的四参数逻辑函数拟合浓度-响应数据确定使电流以参比化合物产生的最大增加的50%增加所需要的化合物浓度(EC50)。对于hKv3.3测定,对于0mV阶跃测定药物添加前与添加后之间触发的电流配对比较,考虑峰值电流和0mV试验脉冲(500ms)期间电流的衰减(失活)。

[0516] N-环己基-N-[(7,8-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)甲基]-N'-苯基脲得自ASINEX(注册号:552311-06-5)。

[0517] 在上述hKv3.1和hKv3.2测定中测试了所有实施例化合物,从而测定了Kv3.1或

Kv3.2 或 Kv3.1 和 Kv 3.2(下文的“Kv3.1 和 / 或 Kv3.2”)的增强作用。Kv3.1 和 / 或 Kv3.2 正调节剂在上述测定法中产生了全细胞电流增加,用 50 μ M N-环己基-N-[(7,8-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)甲基]-N'-苯基脲观察到平均至少 20% 的增加。因此,在生物学实施例 1 的重组细胞测定法中,所有实施例化合物均发挥了 Kv3.1 和 / 或 Kv3.2 正调节剂的作用。

[0518] 在所述的重组细胞测定法中研究了作为 Kv3.3 通道调节剂的其中 W 是基团 (Wc) 的下列式 (I) 的化合物:

[0519] 5,5-二甲基-3-[2-({4-甲基-3-[(三氟甲基)氧基]苯基}氧基)-5-嘧啶基]-2,4-咪唑烷二酮 (W02011/069951 的实施例 57);

[0520] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-[2-({4-甲基-3-[(三氟甲基)氧基]苯基}氧基)-5-嘧啶基]-2,4-咪唑烷二酮 (W02011/069951 的实施例 64);

[0521] (5R)-5-乙基-3-[2-({4-甲基-3-[(三氟甲基)氧基]苯基}氧基)-5-嘧啶基]-2,4-咪唑烷二酮 (W02011/069951 的实施例 79)。

[0522] 在所述的重组细胞测定法中研究了作为 Kv3.3 通道调节剂的其中 W 是基团 (Wb) 的下列式 (I) 的化合物:

[0523] (5R)-5-乙基-3-[6-(螺[1-苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-4-基氧基)-3-吡啶基]-2,4-咪唑烷二酮 (W02012/076877 的实施例 15);

[0524] 5,5-二甲基-3-[6-(螺[1-苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-4-基氧基)-3-吡啶基]-2,4-咪唑烷二酮 (W02012/076877 的实施例 16);

[0525] 5,5-二甲基-3-[2-(7-甲基螺[2H-苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-4-基)氧基嘧啶-5-基]咪唑烷-2,4-二酮 (W02012/076877 的实施例 58);

[0526] 5,5-二甲基-3-[6-(7-甲基螺[2H-苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-4-基)氧基-3-吡啶基]咪唑烷-2,4-二酮 (W02012/076877 的实施例 70)。

[0527] 在所述的重组细胞测定法中研究了作为 Kv3.3 通道调节剂的其中 W 是基团 (Wa) 的下列式 (I) 的化合物:

[0528] 5,5-二甲基-3-[2-[[3-甲基-3-(三氟甲基)-1H-异苯并呋喃-5-基]氧基]嘧啶-5-基]咪唑烷-2,4-二酮 (对映体 1) (PCTGB2012/051278 的实施例 5);

[0529] 5,5-二甲基-3-[2-[[3-甲基-3-(三氟甲基)-1H-异苯并呋喃-5-基]氧基]嘧啶-5-基]咪唑烷-2,4-二酮 (对映体 2) (PCTGB2012/051278 的实施例 6);

[0530] (5R)-3-[6-[(3,3-二甲基-1H-异苯并呋喃-5-基)氧基]-3-吡啶基]-5-乙基-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮 (PCTGB2012/051278 的实施例 33);

[0531] 5,5-二甲基-3-[6-[[3-甲基-3-(三氟甲基)-1H-异苯并呋喃-5-基]氧基]-3-吡啶基]咪唑烷-2,4-二酮 (对映体 1) (PCTGB2012/051278 的实施例 52);

[0532] 5,5-二甲基-3-[6-[[3-甲基-3-(三氟甲基)-1H-异苯并呋喃-5-基]氧基]-3-吡啶基]咪唑烷-2,4-二酮 (对映体 2) (PCTGB2012/051278 的实施例 53);

[0533] 5,5-二甲基-3-(6-螺[1H-异苯并呋喃-3,1'-环丁烷]-5-基氧基-3-吡啶基)咪唑烷-2,4-二酮 (PCTGB2012/051278 的实施例 58);

[0534] (5R)-3-[6-[(3,3-二甲基-1H-异苯并呋喃-5-基)氧基]-5-甲基-3-吡啶基]-5-乙基-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮 (PCTGB2012/051278 的实施例 64);

[0535] (5R)-3-[6-[(3,3-二甲基-1H-异苯并呋喃-5-基)氧基]-3-吡啶基]-5-乙基-咪唑烷-2,4-二酮 (PCTGB2012/051278 的实施例 72) ;

[0536] (5R)-5-乙基-3-[6-[[3-甲基-3-(三氟甲基)-1H-异苯并呋喃-5-基]氧基]-3-吡啶基]咪唑烷-2,4-二酮 (非对映异构体 1) (PCTGB2012/051278 的实施例 73) ;

[0537] (5R)-5-乙基-3-[6-[[3-甲基-3-(三氟甲基)-1H-异苯并呋喃-5-基]氧基]-3-吡啶基]咪唑烷-2,4-二酮 (非对映异构体 2) (PCTGB2012/051278 的实施例 74) ;

[0538] (5R)-5-乙基-3-(6-螺[1H-异苯并呋喃-3,1'-环丁烷]-5-基氧基)-3-吡啶基)咪唑烷-2,4-二酮 (PCTGB2012/051278 的实施例 75) ;

[0539] 3-[6-[(3-叔丁基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基]-3-吡啶基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮 (对映体 1) (PCTGB2012/051278 的实施例 50) ;

[0540] 3-[6-[(3-叔丁基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基]-3-吡啶基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮 (PCTGB2012/051278 的实施例 51)。

[0541] 来自生物学实施例 1 中所述的 hKv3.1、hKv3.2 和 hKv3.3 测定法的数据的二次分析可用于研究化合物对来自去极化电压脉冲开始的电流升高速度的作用。可以根据得自 -15mV 去极化电压脉冲开始后 Kv3.1、Kv3.2 或 Kv3.3 电流升高的非线性拟合的时间常数 (τ_{act}) (使用下面给出的方程) 确定化合物的作用大小。

[0542] $Y = (Y_0 - Y_{max}) * \exp(-K * X) + Y_{max}$

[0543] 其中 :

[0544] Y_0 是去极化电压脉冲开始时的电流值 ;

[0545] Y_{max} 是坪值电流 ;

[0546] K 是速度常数,且 τ_{act} 是活化时间常数,其是 K 的倒数。

[0547] 类似地,还可以研究化合物对 -15mV 去极化电压脉冲结束时通道关闭时 Kv3.1、Kv3.2 或 Kv3.3 电流衰减所需时间的作用。在后面这种情况中,化合物对通道关闭的作用大小可以根据去极化电压脉冲结束后即刻的电流 (“尾电流”) 衰减的非线性拟合的时间常数 (τ_{deact}) 来确定。

[0548] Kv3.1、Kv3.2 和 Kv3.3 通道必须非常快速地活化和失活,以便使神经元在高频下发放动作电位 (Rudy 和 McBain, 2001, Trends in Neurosciences 24, 517-526)。活化的减慢可能衰减动作电位复极化的启动;失活的减慢可以产生超极化电流,其减少神经元的兴奋性并且延迟时间,然后神经元可以发放另一个动作电位。这两种对通道活化和失活的减缓作用一起可能减弱而不是有利于神经元在高频下放电的能力。因此,对 Kv3.1 和 / 或 Kv3.2 和 / 或 Kv3.3 通道具有这种减缓作用的化合物将有效地作为通道的负调节剂起作用,导致神经元放电的减缓。W02011/069951 中所公开的一些化合物已经被证实具有后面这种作用,其中可以使用电生理学技术从来自体外大鼠脑皮质中的“快速放电”中间神经元所产生的记录中观察到 τ_{act} 的显著增加。添加相关化合物降低了神经元对在 300Hz 下去极化脉冲串响应的放电的能力。

[0549] 因此,尽管可以鉴定式 (I) 的化合物在生物学实施例 1 的重组细胞测定法中作为正调节剂起作用,但是那些显著增加 τ_{act} 值的化合物降低了天然组织中神经元在高频下放电的能力。

[0550] 生物学实施例 2

[0551] 在毛丝鼠 (Chinchilla) 的急性的噪音诱发的听力损失模型中评价 Kv3 通道调节剂的效能

[0552] 如下使用急性的噪音诱发的听力损失的毛丝鼠模型研究了一种示例性 Kv3 调节剂、即本文称作“化合物 X”的 W02011069951A1 中所述的实施例 64((5R)-5-乙基-5-甲基-3-[2-({4-甲基-3-[(三氟甲基)氧基]苯基}氧基)-5-嘧啶基]-2,4-咪唑烷二酮)的耳保护效能(即,预防或减少永久性的急性的噪音诱发的听力损失的发生的能力):

[0553] 材料和方法

[0554] 受试者包括雄性 3 岁龄毛丝鼠 (Laniger), 10 只动物 / 组。使毛丝鼠居住在研究设施中最少 5 天, 然后进行噪音暴露。可自由地取食和饮水。将动物维持在 21℃ 的 12/12 光照 / 黑暗循环下。

[0555] 媒介物和药物的制备和施用

[0556] 在使用前不超过一周, 使用高压灭菌的去离子水制备媒介物 (20% **Captisol®**、0.5% w/v HPMC K15M 和 0.5% w/v Tween 80™)。在施用前小于 24 小时制备化合物 X 在媒介物中的 10mg/ml 混悬液。通过腹膜内途径以 60mg/kg 施用化合物 X, 剂量间隔 12 小时。在噪音暴露前和 5 次噪音暴露后给予 5 次注射。在噪音暴露的当天, 在噪音暴露开始前 1.5 小时和噪音暴露方案完成后 1 小时给予注射。

[0557] 噪音暴露

[0558] 将动物放入声音减弱的隔离间中 15 分钟, 然后进行噪音暴露。噪音暴露由以 4kHz 为中心的 105dB SPL 八音度 - 带噪音 (TDTGNS 40X 白噪音发生器) 组成, 持续时间为 6 小时。使用 Altec 209E 驱动器使噪音通过衰减器 (TDT PA3)、过滤器 (Krohn-Hite 3384) 和功率放大器 (Sony 55ES) 到达 4kHz 的最大输出的定制听觉指数喇叭。将扬声器悬挂于笼子正上方。在噪音暴露期间, 动物可以饮水, 但不能取食。

[0559] 听觉脑干响应

[0560] 在噪音暴露前和噪音暴露后 21 天采集听觉脑干响应 (ABR)。在 ABR 操作过程中以及在处死前所有动物均用 0.3ml/kg IM 注射 50mg/mL 氯胺酮、5mg/mL 赛拉嗪和 1mg/kg 乙酰丙嗪麻醉。测量响应于具有 1ms 升高 / 下降的爆发音 (tone-burst) 和 Blackman 包封门控且以 2、4、6 和 8kHz 频率为中心的以 30/s 提供的 0ms 坪值的阈值。对于每只动物得到从 100 至 0dB 峰值 SPL 的 20 个强度系列, 递减量 10dB, 每个平均值 512 次扫描。记录期限为刺激开始后 15ms。用 30 - 3000Hz 通带类似过滤响应。将阈值定义为能在两个强度系列中引起可复制的、视觉上可检测的听觉脑干响应的最低强度。

[0561] 这些方法的进一步详细描述也可以在 Campbell 等人 (2011)Hearing Research 282, 138-144 中找到。

[0562] 数据分析

[0563] 将噪音暴露后第 21 天在 4 种不同声频下的 ABR 的阈值与噪音暴露前的基线阈值比较, 以确定每只动物的阈移。然后使用 2 因素 ANOVA 以处理和频率作为主要因素分析数据。

[0564] 结果

[0565] 在该测定法中, 化合物 X 显著地减少了噪音暴露后 21 天所观察到的 ABR 的永久性阈移 ($p < 0.01$)。值得注意地, 这种保护益处已经在停止施用化合物 X 后仍然可以观察到一

段时间,这表明这种益处是持久的。这些结果为化合物 X 和小分子 Kv3 通道调节剂总体在预防或减少永久性急性的噪音诱发的听力损失中的潜在功效提供了证据。

[0566] 模型 1 - 评价中枢听觉处理的缺陷

[0567] 研究已经证实,中枢听觉处理的缺陷、特别是听力暂时处理的缺陷促发理解语言的困难。已经证实与理解语言的困难相关的听觉暂时处理的量度是间隔探测 (gap detection) (Mazelova 等人 J. Exp Gerontol. 2003 年 1 月 -2 月 ;38(1-2):87-94)。

[0568] 方法

[0569] 可以使用听觉间隔觉察操作来检查干预改善实验动物的听觉暂时处理的能力。

[0570] 在噪音暴露前在麻醉下使用听觉脑干响应 (ABR) 测定听力阈值。在声音衰减的室内使用纯爆发音作为刺激 (持续时间 5ms, 频率范围 2-40kHz) 使用皮内针电极记录 ABR。

[0571] 间隔探测操作通过测量动物在对随后大的声音的震惊响应中所产生的间隔的抑制 (一种被称为脉冲前抑制 (pre-pulse inhibition, PPI) 的现象) 程度来评价实验动物检测背景噪音中短间隔的能力。测试在声音衰减室中进行。在测试操作过程中,将实验动物限制在位于运动敏感性平台上的小丝网笼中。检测动物的反射性运动并且用压电加速计转导。在震惊刺激启动时开始在 100ms 窗中评价震惊响应 (包埋在 65dB SPL 背景连续宽带噪音中的持续时间为 50ms 的 110dB SPL 宽带爆发噪音)。声刺激通过安放在室内平台上方 12cm 的扬声器来产生。

[0572] 震惊响应的 PPI 是由 70ms 的震惊刺激之前的不同持续时间的间隔 (5 - 50ms) 诱导的。用与不存在间隔的情况下的震惊响应幅度相比的存在间隔的情况下的震惊响应振幅计算 PPI 程度。用二因素 ANOVA 与 Bonferroni 事后检验 (post-hoc test) 比较噪音暴露前和噪音暴露后以及具有或不具有药物干预的 PPI 程度。

[0573] 间隔诱导的 PPI 的缺陷会显示暂时分辨力的退化。因此,任何能减少该缺陷的化合物均能潜在地有效减少中枢听觉处理缺陷,因此可有益于改善听觉暂时处理和语言理解。

[0574] 模型 2 - 评价耳鸣是否作为急性的噪音诱发的听力损失的症状而发生

[0575] 在噪音创伤诱发的听力损失后人类患者通常出现慢性主观性耳鸣。认为类似的现象也发生在动物中。已经开发了用于确定动物是否在听力损失后发生耳鸣的方法 (Turner, Prog Brain Res. 2007 ;166:147-562007)。将有代表性的方法概述如下。

[0576] 方法

[0577] 噪音暴露后,可以与 Turner 等人 (Behav. Neurosci. 2006 年 2 月 ;120(1):188-95) 所述类似地使用声音震惊范例的间隔脉冲前抑制对动物进行评价。在本试验中,将动物放在运动传感器上,其测量动物响应于由位于笼子天花板上的扬声器发出的突然的大声音 (115-dB SPL, 持续时间 20-ms) 的震惊幅度。已知的是,震惊声音之前的简短的非震惊声音或“脉冲前 (pre-pulse)”可以减小震惊幅度——一种被称为脉冲前抑制的现象。所述的脉冲前可以被震惊声音之前的 100ms 的恒定声音中的 50ms 静默间隔取代。如果动物察觉到所述间隔,则震惊响应将被抑制。然而,如果动物具有耳鸣,则耳鸣声可填充所述间隔并且动物会震惊,就如同没有间隔一样 (间隔脉冲前抑制减少或不存在)。因此减轻耳鸣的药物将恢复间隔脉冲前抑制。

[0578] 耳鸣的音调典型地与听力损失在相同范围内,其进而在噪音创伤的频率下最为显

著。因此,典型地在 60-65dB SPL 下以 10、12.5、16、20 和 25kHz 的音使用间隔测试每只动物的间隔脉冲前抑制。

[0579] 作为对照,可以以相同振幅的宽带音使用间隔对动物进行测试。无论动物是否具有耳鸣,耳鸣不可能填充宽带音的间隔,因此这提供了噪音-创伤是否可能已经影响了动物的间隔探测能力的对照。因此,预期那些暴露于噪音的显示出听觉间隔脉冲前抑制缺陷的动物患有耳鸣。

[0580] 根据听觉脑干响应评估 10、16、20、24 和 32kHz 的短尖音 (click) 和爆发音的听力阈值。获得噪音创伤前和噪音创伤后的阈值。与噪音暴露之前的听力阈值 (例如 10-20dB SPL) 没有显著不同的暴露于噪音的耳朵的听力阈值证实,仅出现了轻度的听力损失,其不干扰动物执行间隔脉冲前抑制任务的能力。

[0581] 减轻耳鸣的干预会恢复显示出耳鸣证据的动物的间隔脉冲前抑制。

[0582] 将本说明书中引用的所有出版物 (包括、但不限于专利和专利申请) 通过引用合并入本文,就如同将每篇出版物各自具体地分别给出一样,从而将其所示的内容完整地合并入本文一样。

[0583] 在本说明书和随后的权利要求书中,除非上下文中另有要求,否则措词 ‘包含’ 和其变化形式例如 ‘含有’ 和 ‘包括’ 应理解为表示包括所给出的整数、步骤、整数组或步骤组,但不排除任何其它整数、步骤、整数组或步骤组。

[0584] 本说明书和权利要求书构成其组成部分的本申请可以用作相关的任意在后申请的优先权。这类在后申请的权利要求书可以涉及本文所述的任何特征或特征组合。它们可以是产品、组合物、方法或用途权利要求的形式,且可以包括随后的权利要求,其是举例说明,而非限制。