



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 118695860 A

(43) 申请公布日 2024. 09. 24

(21) 申请号 202380021419.2

(22) 申请日 2023.02.23

(30) 优先权数据

63/313,208 2022.02.23 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.08.12

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2023/063111 2023.02.23

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/164536 EN 2023.08.31

(71) 申请人 拜奥海芬治疗学有限公司

地址 美国康涅狄格州

(72) 发明人 L·雷斯尼克 J·S·海尔

C·A·弗伦奇 S·帕斯

I·J·阿玛亚 D·A·马雷斯卡

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

专利代理师 陈桢

(51) Int.Cl.

A61K 31/41 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61K 31/395 (2006.01)

A61K 31/33 (2006.01)

权利要求书3页 说明书132页

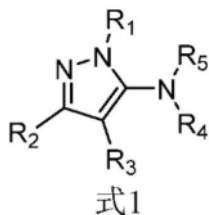
(54) 发明名称

作为KV7通道激活剂的吡啶基化合物

(57) 摘要

本文提供了任选取代的吡啶基乙酰胺、包括治疗有效量的此类化合物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物以及用此类化合物和药物组合物治疗疾病或病症的方法,所述疾病或病症如癫痫、肌萎缩性侧索硬化症、各种类型的疼痛、过度兴奋、运动障碍、肌张力障碍、躁狂症、耳鸣、神经发育性疾病或病症、平滑肌收缩障碍、德拉韦综合征 (Dravet syndrome)、创伤后应激障碍 (PTSD)。

1. 一种由式1表示的化合物:



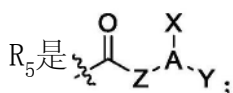
其中:

R_1 是任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{3-8} 环烷基、任选取代的 C_{5-10} 芳基、任选取代的 C_{2-8} 杂芳基、任选取代的 C_{2-8} 杂环基或任选取代的 $-C(O)NHC_{1-4}$ 烷基,其中每个任选取代基独立地选自由以下组成的组:卤素、OH、CN、 $-C(O)NH_2$ 、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{5-10} 芳基和 C_{5-10} 卤代芳基;

R_2 是H、卤素、任选取代的 C_{1-8} 烷基、任选取代的 C_{1-8} 卤代烷基、任选取代的 $-OC_{1-8}$ 烷基、任选取代的 C_{2-8} 烷基、任选取代的 C_{3-10} 环烷基、任选取代的苯并(C_{3-8} 环烷基)、任选取代的 C_{5-10} 芳基、任选取代的苯甲酰基、任选取代的 $-OC_{5-10}$ 芳基、任选取代的 C_{2-8} 杂芳基或任选取代的 $-OC_{2-8}$ 杂芳基,其中每个任选取代基独立地选自由以下组成的组:卤素、OH、CN、 CO_2H 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-OC_{1-4}$ 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 卤代环烷基、 $-CO_2H$ 、 $-SO_2C_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2C_{1-4}$ 卤代烷基、 C_{5-10} 芳基和 C_{5-10} 卤代芳基、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、 $-NC_{1-4}$ 烷基或任选取代的 C_{2-8} 杂环基;

R_3 是H、卤素、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{3-8} 环烷基、任选取代的 C_{2-8} 杂环基或任选取代的 C_{5-10} 芳基,其中每个任选取代基独立地选自由以下组成的组:卤素、OH、 $N(R_7)(R_8)$,其中 R_7 和 R_8 独立地是H或 C_{1-4} 烷基,并且其中 R_7 和 R_8 任选地连接以形成环、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟烷基和 C_{1-4} 卤代烷基;

R_4 是H、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-8} 环烷基或 C_{1-4} 羟烷基;



A是 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{5-10} 双环烷基、 C_{2-5} 杂环基、 C_{5-10} 芳基或 C_{2-8} 杂芳基;

X是H、F、Cl、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{3-8} 环烷基、任选取代的 $-OC_{1-6}$ 烷基、任选取代的 C_{2-5} 杂环基或任选取代的 C_{5-10} 芳基,其中每个任选取代基独立地选自由以下组成的组:卤素、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 $-OC_{1-3}$ 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 卤代环烷基和CN。

Y是H、卤素、OH、任选取代的 C_{1-3} 烷基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基、任选取代的 $-OC_{1-3}$ 烷基、任选取代的 C_{1-3} 卤代烷基或任选取代的 $-OC_{1-3}$ 卤代烷基,其中每个任选取代基独立地选自由以下组成的组:卤素、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 $-OC_{1-3}$ 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 卤代环烷基和CN;

Z是键、 $C(R_6)_2$ 、 NR_6 、O、 $C(R_6)_2NR_6$ 、 $C(R_6)_2O$ 、 $NR_6C(R_6)_2$ 或 $OC(R_6)_2$;并且

R_6 是H、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-4} 羟烷基;

或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中 R_1 是任选取代的 C_{1-4} 烷基或任选取代的 C_{3-8} 环烷基。

3. 根据权利要求1所述的化合物,其中 R_2 是任选取代的 C_{3-10} 环烷基。

4. 根据权利要求1所述的化合物,其中 R_3 是任选取代的 C_{1-6} 烷基或任选取代的 C_{3-8} 环烷基。

基。

5. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 R_4 是H。

6. 根据权利要求1所述的化合物, 其中A是 C_{1-8} 烷基或 C_{3-8} 环烷基。

7. 根据权利要求1所述的化合物,

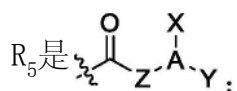
其中

R_1 是任选取代的 C_{1-4} 烷基或任选取代的 C_{3-8} 环烷基;

R_2 是任选取代的 C_{3-6} 环烷基;

R_3 是任选取代的 C_{1-4} 烷基或任选取代的 C_{3-6} 环烷基;

R_4 是H; 并且



A是 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基;

X是H、F、任选取代的 C_{1-6} 烷基或任选取代的 C_{3-8} 环烷基;

Y是H或卤素; 并且

Z是键、 $C(R_6)_2$ 、 NR_6 和O。

8. 根据权利要求7所述的化合物, 其中 R_1 是任选取代的 C_{1-4} 烷基。

9. 根据权利要求7所述的化合物, 其中 R_1 是任选取代的 C_{3-8} 环烷基。

10. 根据权利要求7所述的化合物, 其中 R_2 是被至少一个F取代的 C_{3-6} 环烷基。

11. 根据权利要求7所述的化合物, 其中 R_3 是 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。

12. 根据权利要求1所述的化合物, 其中所述化合物选自表1中的化合物1至574或其药学上可接受的盐。

13. 一种药物组合物, 其包括根据权利要求1至12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

14. 一种治疗疾病或病症的方法, 所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述疾病或病症选自Kv7相关病症、与KCNQ亚基相关的病症、与KCNQ亚基中的突变相关的病症、神经退行性疾病、将受益于Kv7.2同聚体激活的疾病或病症、神经发育性疾病或病症或CA组疾病或病症。

15. 根据权利要求14所述的方法, 其中所述疾病或病症是Kv7相关病症。

16. 根据权利要求15所述的方法, 其中所述Kv7相关病症选自癫痫、新生儿痉挛、疼痛、偏头痛、神经递质释放障碍、平滑肌收缩障碍、运动障碍、肌张力障碍、躁狂症、听力障碍、神经性疼痛、炎性疼痛、持续性疼痛、癌症疼痛、术后疼痛、焦虑症、物质滥用、精神分裂症、膀胱障碍、血管障碍、耳鸣、额颞叶痴呆(FTD)、家族性FTD或肌萎缩性侧索硬化症。

17. 根据权利要求14所述的方法, 其中所述疾病或病症是与KCNQ亚基中的突变相关的病症。

18. 根据权利要求17所述的方法, 其中所述与KCNQ亚基中的突变相关的病症是与KCNQ2突变相关的病症。

19. 根据权利要求18所述的方法, 其中所述与KCNQ2突变相关的病症选自新生儿痉挛、新生儿癫痫发作、癫痫、良性家族性新生儿癫痫(KCNQ2-BFNE)、癫痫性脑病(KCNQ2-NEE)、良性家族性新生儿惊厥1型(BFNC)、良性家族性新生儿癫痫发作1型(BFNS1)、与缺氧缺血性损

伤相关的新生儿癫痫发作、癫痫性痉挛、癫痫性脑病、早期婴儿癫痫性脑病7 (EIEE7)、早期婴儿癫痫性脑病伴精神运动发育迟缓、全面性强直性癫痫发作、异常苍白球形态、呼吸暂停、脑水肿、肌张力障碍、面部红斑、肌紧张减退、热性癫痫发作、胼胝体发育不全、高度节律失常、局灶性阵挛性癫痫发作、全面性强直阵挛性癫痫发作、肌纤维颤搐、痉挛性四肢轻瘫以及其组合。

20. 根据权利要求14所述的方法, 其中所述疾病或病症是神经发育性疾病或病症。

21. 根据权利要求20所述的方法, 其中所述受试者是胎儿、约出生至约12个月的婴儿或约1岁至约12岁的儿童。

22. 根据权利要求20所述的方法, 其中所述神经发育性疾病或病症选自以下组成的组: 安格尔曼综合征 (Angelman syndrome)、新生儿戒断综合征、早期肌阵挛性脑病、朗道-克莱夫纳综合征 (Landau Kleffner syndrome)、睡眠期间癫痫性电持续状态、大田原综合征 (Ohtahara syndrome)、自闭症谱系障碍、德拉韦综合征 (Dravet syndrome)、雷诺-加斯特奥综合征 (Lennox-Gastaut syndrome)、雷特综合征 (Rett syndrome)、希什斯普隆氏病 (Hirschsprung's disease, HSCR)、威斯特综合征 (West syndrome)、SCN8A相关癫痫伴脑病 (EIEE13)、婴儿癫痫伴游走性局灶性发作 (EIMFS)、常染色体显性夜间额叶癫痫 (ADNFLE)、杜斯综合征 (Doose syndrome) 以及其组合。

23. 根据权利要求14所述的方法, 其中所述化合物调节Kv7.2/7.3并且不调节GABA_A。

24. 根据权利要求14所述的方法, 其中所述治疗有效量不会引起不必要的副作用。

25. 根据权利要求24所述的方法, 其中所述不必要的副作用选自以下组成的组: 头晕、疲劳、困倦、意识模糊、眩晕、震颤、共济失调、复视或视力模糊、注意力缺陷、记忆障碍、肌无力、皮肤变色、戒断发作、QT间期改变、自杀行为、尿潴留、瞌睡、幻觉、意识模糊以及其组合。

26. 根据权利要求14所述的方法, 其中所述化合物比伊佐他滨 (ezogabine) 更有效。

27. 根据权利要求14所述的方法, 其中所述治疗有效量具有比伊佐他滨更大的耐受性。

28. 根据权利要求14所述的方法, 其中所述疾病或病症是CA组疾病或病症。

29. 根据权利要求28所述的方法, 其中所述CA组疾病或病症选自以下组成的组: 酒精使用障碍、德拉韦综合征、创伤性脑损伤、蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛、中风、痛风疼痛、颞下颌关节 (TMJ) 疼痛、慢性咳嗽、哮喘或慢性阻塞性肺病、三叉神经痛 (TN)、非典型面部疼痛、丛集性头痛、化疗药物诱导的神经性疼痛、口面部冷痛觉过敏、抑郁症、重度抑郁障碍、外周神经过度兴奋 (PNH) 综合征、神经性肌强直、痉挛-束颤综合征 (CFS)、莫旺氏综合征 (Morvan's syndrome)、涉及缺氧性肺血管收缩 (HPV)、缺氧诱导的肺动脉高血压和高原肺水肿的疾病、先兆子痫、阵发性肌张力障碍、精神兴奋剂成瘾、双相情感障碍、创伤后应激障碍 (PTSD)、噪声诱导的耳鸣、水杨酸盐诱导的听力损失和耳鸣以及其组合。

作为KV7通道激活剂的吡唑基化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请根据35U.S.C. §119要求于2022年2月23日提交的美国临时申请第63/313,208号的优先权以及由此产生的所有利益,所述美国临时申请的内容通过引用整体并入本文。

[0003] 联邦政府资助研究的声明

[0004] 本发明是根据美国国立卫生研究院的国家神经系统病症与中风研究所授予的授权号U44NS115732在美国政府的支持下完成的。美国政府享有本发明的一定权利。

背景技术

[0005] 钾(K^+)通道存在于大多数细胞类型的质膜上,是所有离子通道中最多样的类别,并且与包含调节可兴奋细胞的电特性的广泛生理功能相关。这些高选择性阳离子通道的初级成孔(α)亚基基于跨膜(TM)区和孔(P)区的数量分为三个初级结构类别:目前已知有6TM/1P、2TM/1P和4TM/2P K^+ 通道。Kv7基因(最初命名为KCNQ,由HUGO基因命名委员会(HGNC)指定的名称)被国际药理学联合会(IUPHAR)指定为电压门控 K^+ 通道的亚家族。Kv7亚家族由五个同源的成孔 α 亚基Kv7.1-7.5组成,所述亚基具有电压门控 K^+ 通道的典型结构,具有6TM跨度区(S1-S6),侧接有细胞内N末端和C末端结构域,位于S4的包含交替的正电荷残基和每个亚基的S5与S6之间的单一P区的典型电压传感器结构域。所述通道形成为初级 α 亚基的四聚体,作为同源四聚体或异源四聚体。已知神经元表达包含Kv7.2-7.5 α 亚基的Kv7通道。这些基因产物中的一些基因产物可能是神经元专有的,而其它基因产物,如Kv7.4和Kv7.5,可以在其它组织如平滑肌和骨骼肌中发现。

[0006] 天然M通道和对应的宏观M电流首先在两栖类交感神经元中被表征。M通道值得注意,因为它们缓慢激活和非失活,在处于或接近神经元静息膜电位的膜电位下具有活性,并且毒蕈碱胆碱能激动剂产生M电流的减少,证明了G-蛋白偶联受体(GPCR)与生理性 K^+ 电流之间的直接和抑制性联系。直到此基因亚家族的克隆,Kv7.2/7.3(可能Kv7.5/7.3)异源多聚体与难以捉摸的‘M’通道之间的药理学和生物物理学同一性才得以建立,为它们在神经元调节中的重要性提供了重要的新证据。

[0007] 这些通道的区域性和发育性分布,以及它们的生物物理特性,支持了它们对去极化兴奋性影响提供持久抵抗的作用。在生理条件下,如通过天然M通道所证明的,它们可以非常有效地调节某些神经元群体的阈下兴奋性,同时在调节许多类型神经元中动作电位放电的频率和最终模式方面具有重要作用。神经元Kv7突变导致良性家族性新生儿惊厥(BFNC)的发现强调了它们在神经元调节中的重要性,表明降低或去除Kv7.2和Kv7.3通道的影响可以显著改变神经元兴奋性。突变分析证明它们与BFNC有关,并且表明它们可以作为抗癫痫药物(AED)的靶标。

[0008] 与已确立的GPCR药理学术语不同, K^+ 通道调节剂,具体是激活所述通道的化合物的作用模式仍在完善中。膜片钳技术在离子通道药理学研究中的应用,使得对全细胞电流或单通道的详细生物物理研究成为可能,从而允许对化合物-通道相互作用的性质进行了

某种表征,但不能防止术语的混淆。术语开放剂或激活剂在整个文献中经常使用,但不足以描述所有这些‘正性调节’化合物的作用模式。一般而言,开放剂或激活剂预期增加通道的开放概率或增加宏观电流幅度,但这种命名法实在过于简单化。例如,第一个公开披露的Kv7开放剂依佐他滨(ezogabine)具有复杂而有趣的特征,因为它在较高的膜电位下具有抑制活性。神经元Kv7通道开放剂可以与‘正常’激活电压范围内的通道活动协同工作,并增强电流而不显著影响激活阈值,而其它通道开放剂可以显著改变激活阈值。另外,一些开放剂似乎完全去除了激活的电压依赖性。这些效应是否表示某种连续性目前还不清楚,因为这些效应通常是浓度依赖性的。显然,可以增加通道电流的化合物的相互作用模式是复杂的,并且在大多数情况下没有被很好地理解,并且这些特征对神经元应答性和系统生理学的影响也不清楚。伊佐他滨效力中等,不是高度特异性的,但它是Kv7.2、Kv7.5和异源多聚体Kv7通道的非常有效的开放剂。其效应的特点是在较窄的电压范围内,通道电流显著增加。如上所述,在更正的电压下,开放剂的效果更差,并且在某些条件下,相对于对照电流,在更正的电压下,通道电流显著降低(开放剂作用的这种‘交叉’电压依赖性在许多神经元Kv7通道开放剂的特性)。这种效应也是浓度依赖性的,并且在更高的浓度下更明显。

[0009] 仍然需要新的和选择性的Kv7通道开放剂来有效地治疗各种医学病状。

发明内容

[0010] 本文提供了对Kv7.2/7.3异源多聚体有效的属和化合物。与伊佐他滨相比,这些化合物可能具有减少的不必要副作用。

[0011] 据报告,Kv7.2中的突变和Kv7.3中的突变是常染色体显性良性新生儿癫痫发作(BFNS)的原因,主要是由于单倍体不足。BFNS是一种特发性癫痫,其癫痫发作发生在生命的最初几天,并且是由于Kv7.2和Kv7.3两者中的突变引起的。Kv7.2和Kv7.3相互作用,产生的电流大于作为同聚体获得的单个电流。原位杂交显示Kv7.2主要存在于小脑皮质、新皮质和海马结构,包含齿状回。这三种结构呈现不同的癫痫发作易感性。Kv7.3位于小鼠脑的相同区域。然而,Kv7.2的表达比Kv7.3的表达出现得早,并且在生命的第一周迅速增加。在出生时,Kv7.3以非常低的量表达,而Kv7.2已经以显著的水平表达。因此,Kv7.2和Kv7.3在发育期间出现不同的关联特征。

[0012] 虽然BFNS通常具有优异的长期预后,但也描述了在晚年癫痫发作复发。最近,发现Kv7.2中的从头和母体遗传突变是5%-23%的早期婴儿癫痫性脑病(EIEE)的原因。Kv7.2脑病通常在出生后第一周出现,具有独特的电临床模式,其特征为频繁的强直性癫痫发作,具有或不具有自主特征,以及突发压制或多灶性癫痫样异常,其中脑电图(EEG)显示衰减。在一些情况下,神经影像学显示额叶发育不全或基底神经节或丘脑的短暂MRI信号异常。所有儿童的神经发育结果都很差,即使在生命的最初几个月使用AED控制了癫痫发作。已经提出,Kv7.2相关癫痫的临床变异性可能与M电流突变的功能性后果相关,并且因此可以预测神经病学预后。已知突变对Kv7.2功能的影响存在显著差异,这种差异因与Kv7.3亚基的关联而异。同聚体通道的密度可能是Kv7.2功能与脑病相关的最可靠的特性。假设同聚体Kv7.2通道在早期脑发育期间对微调神经元连接起重要作用,并且与引起脑病的Kv7.2突变的显性负效应的严重程度相关。

[0013] 本文提供的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐是Kv7.2同源四聚体、Kv7.3

同源四聚体、Kv7.2/7.3异源四聚体的有效激活剂,并且基于Kv7.2和Kv7.3通道的上述表达,此类化合物可有效治疗早期婴儿发育障碍,如安格尔曼综合征(Angelman syndrome)、新生儿戒断综合征、早期肌阵挛性脑病、朗道-克莱夫纳综合征(Landau Kleffner syndrome)、睡眠期间癫痫性电持续状态、大田原综合征(Ohtahara syndrome)、自闭症谱系障碍、德拉韦综合征(Dravet syndrome)、雷诺-加斯特奥综合征(Lennox-Gastaut syndrome)、雷特综合征(Rett syndrome)、希什斯普隆氏病(Hirschsprung's disease, HSCR)、韦斯特综合征(West syndrome)、SCN8A相关癫痫伴脑病(EIEE13)、婴儿癫痫伴游走性局灶性发作(EIMFS)、常染色体显性夜间额叶癫痫(ADNFLE)、杜斯综合征(Doose syndrome)以及其组合。

[0014] 在某些实施例中,本文所描述的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐调节Kv7.2/7.3,并且不调节GABA_A。在某些实施例中,本文所描述的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐是Kv7.2/7.3的选择性激活剂,对 $\alpha 1\beta 3\gamma 2$ GABA_A受体具有非常低的调节选择性或没有调节选择性。

[0015] 在一些实施例中,本文所描述的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐优于伊佐他滨,因为不存在不必要的脱靶副作用。所述不必要的副作用选自自由以下组成的组:头晕、疲劳、困倦、意识模糊、眩晕、震颤、共济失调、复视或视力模糊、注意力缺陷、记忆障碍、肌无力、皮肤变色、戒断癫痫发作、QT间期改变、自杀行为、尿潴留、瞌睡、幻觉、意识模糊以及其组合。

[0016] 在某些实施例中,本文所描述的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐与伊佐他滨相比,具有增加的光氧化稳定性。在某些实施例中,本文所描述的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐在激活Kv7通道方面比伊佐他滨具有更强的效力。在某些实施例中,本文所描述的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐与伊佐他滨相比具有更大的受试者耐受性。

具体实施方式

[0017] 在描述本发明的组合物和方法之前,应当理解,任何本发明不限于所描述的特定过程、组合物或方法,因为所述特定过程、组合物或方法可以变化。此外,在特定实施例中描述的过程、组合物和方法是可互换的。因此,例如,在特定实施例中描述的组合物、剂量方案、施用途径等可以用于在其它特定实施例中描述的任何方法中。还应当理解,描述中所使用的术语仅用于描述特定版本或实施例的目的,并且不旨在限制本发明的范围,所述本发明的范围仅受所附权利要求的限制。除非另外明确定义,否则本文所使用的所有技术术语和科学术语具有与本领域的普通技术人员通常所理解的含义相同的含义。尽管在本发明的实施例的实践或测试中可以使用类似于或等同于本文所描述的方法的任何方法,但现在描述了优选的方法。本文提及的所有出版物和参考文献均通过引入并入。本文中的任何内容都不应被解释为承认本发明因现有发明而无权先于此公开内容。

[0018] 必须注意,除非上下文另外明确指示,否则如在本文和所附权利要求中所使用的,单数形式“一个一种(a/an)”和“所述(the)”包含复数指代物。

[0019] 如本文所使用的,术语“约”意指正被使用的数字的数值的 $\pm 10\%$ 。因此,约50%意指在45% - 55%的范围内。除非另外指明,否则本说明书和权利要求中使用的表示成分的

量、如分子量、反应条件等性质的所有数字均应被理解为在所有情况下被术语“约”修饰。因此,除非相反指出,否则说明书和所附权利要求中阐述的数值参数是可以根据寻求获得的期望性质而改变的近似值。至少,并且不试图限制等效物原则应用于权利要求的范围,每个数值参数至少应按照所报告的有效数字的数量并通过应用普通的舍入技术来解释。

[0020] 当与治疗剂结合使用时,“施用”意指将治疗剂直接施用到靶组织中或靶组织上,或者意指将治疗剂施用于受试者,由此治疗剂积极地影响其靶向的组织。“施用”组合物可以通过口服施用、注射、输注、吸收或通过任何与其它已知技术相结合的方法来完成。“施用”可以包含自行施用或由另一个人如医疗保健提供者或装置施用的行为。

[0021] 如本文所使用的,术语“包括(comprising)”、“包括(comprise)”、“包括(comprises)”和“包括(comprised)”是包含性或开放式的,并且不排除另外的、未列举的要素或方法步骤。

[0022] 如本文所使用的,术语“由……组成(consists of)”或“由……组成(consisting of)”意指组合物或方法仅包含在特定实施例或权利要求中具体列举的要素、步骤或成分。

[0023] 如本文所使用的,术语“大体上由……组成(consisting essentially of)”或“大体上由……组成(consists essentially of)”意指组合物或方法仅包含指定的材料或步骤,以及那些不会实质上影响所要求保护的发明的基本和新颖特性的材料或步骤。

[0024] 术语“改善”用于表达本发明是指已经施用活性剂的个体的总体身体状态。例如,如果通过施用活性剂缓解了病状、疾病或病症(如神经退行性病症)的一种或多种症状,则个体的总体身体状态可以“改善”。“改善”也可以指被提供、施加或施用的组织的外观、形式、特征和/或物理属性或其任何组合的变化。

[0025] 术语“抑制”、“压制”、“减少”、“干扰”和/或“降低”(以及类似术语)通常是指直接或间接地降低相对于自然条件、预期条件或平均条件或相对于当前条件的功能、活动或行为的行动。

[0026] 如本文所使用的,短语“Kv7相关疾病”是与以下相关的疾病、病症或病状:与KCNQ2基因中的突变相关;与KCNQ3基因中的突变相关;与KCNQ4基因中的突变相关;与KCNQ5基因中的突变相关;与编码Kv7钾通道的基因相关;与非突变的Kv7钾通道但功能异常的Kv7钾通道相关;与被认为引起疾病、病症或病状的细胞的过度兴奋相关;或其组合。不管病因如何,这些Kv7相关疾病、病症或病状可以通过激活Kv7钾通道来治疗,即使Kv7钾通道可能不是疾病、病症或病状的直接或间接原因。

[0027] 与KCNQ2基因中的突变有关的Kv7相关病症的实例包含但不限于良性家族性新生儿癫痫发作(BFNS)或KCNQ2脑病(也被称为KCNQ2新生儿癫痫性脑病)。与KCNQ3基因中的突变有关的Kv7相关病症的实例包含但不限于BFNS或KCNQ3相关发育障碍。与KCNQ4基因中的突变有关的Kv7相关病症的实例包含但不限于常染色体显性非综合征性听力损失。与KCNQ5基因中的突变有关的Kv7相关病症的实例包含但不限于非综合征性智力残疾或癫痫性脑病。与被认为引起疾病、病症或病状的细胞的过度兴奋相关的病症的实例包含但不限于局灶性阵挛性癫痫发作、全身性强直-阵挛性癫痫发作、神经性疼痛、膀胱活动过度;或平滑肌病症;或其组合。

[0028] 在本文所公开的每个实施例中,所述组合物和方法可以与此类治疗一起使用或者用于需要此类治疗(其也可以被称为“有需要”)的受试者。如本文所使用的,短语“有需要”

意指受试者已经被鉴定为需要特定方法或治疗,并且已经将治疗给予受试者以用于所述特定目的。

[0029] 如本文所使用的,术语“治疗剂(therapeutic)”意指用于治疗、对抗、改善或预防或其任何组合受试者的不良病状、病症或疾病或其副作用的药剂。

[0030] 如本文所使用的,术语“患者”和“受试者”是可互换的,并且可以用来意指可以用本发明的化合物治疗的任何活生物体。因此,术语“患者”和“受试者”可以包含但不限于任何非人哺乳动物或人。在一些实施例中,“患者”或“受试者”是成人、儿童、婴儿或胎儿。在一些实施例中,“患者”或“受试者”是人。在一些实施例中,“患者”或“受试者”是哺乳动物,如小鼠、大鼠、其它啮齿动物、兔、狗、猫、猪、牛、羊、马、非人灵长类动物或人。

[0031] 如本文所使用的,术语“治疗有效量”或“治疗剂量”可互换,并且可以指研究者、兽医、医生或其它临床专业人员所寻求的在组织、系统、动物、个体或人体内引起临床、生物或药物应答的活性剂或药物化合物或组合物的量。临床、生物或医学应答可以包含例如以下各项中的一项或多项:(1) 预防可能易患疾病、病状或病症但尚未经历或显示出疾病、病状或病症的病理或症状的个体的疾病、病状或病症,(2) 抑制正在经历或显示出疾病、病状或病症的病理或症状的个体的疾病、病状或病症,或阻止疾病、病状或病症的病理和/或症状的进一步发展,和(3) 改善正在经历或表现出疾病、病状或病症的病理或症状的个体的疾病、病状或病症,或者逆转所述个体经历或表现出的病理和/或症状。

[0032] 术语“治疗(treat)”、“治疗(treated)”或“治疗(treating)”可以用来意指预防特定的病症、疾病或病状,减轻与特定的病症、疾病或病状相关的症状和/或预防与特定的病症、疾病或病状相关的症状。在一些实施例中,所述术语是指减缓病症、疾病或病状的发展或减轻与特定病症、疾病或病状相关的症状。在一些实施例中,所述术语是指缓解与特定病症、疾病或病状相关的症状。在一些实施例中,所述术语是指恢复由于特定病症、病症或病状而受损或丧失的功能。

[0033] “药学上可接受的盐”意指在合理的医学判断范围内适用于与患者的组织接触而没有过度毒性、刺激、过敏反应等并且与合理的效益/风险比相称的那些盐。药学上可接受的盐是本领域中熟知的。例如,Berge等人(1977)《药物科学杂志(J.Pharm.Sciences)》,第6卷,1-19详细描述了药学上可接受的盐。药学上可接受的“盐”是任何酸加成盐,优选地药学上可接受的酸加成盐,包含但不限于含卤酸盐,如氢溴酸盐、盐酸盐、氢氟酸盐和氢碘酸盐;无机酸盐,例如硝酸盐、高氯酸盐、硫酸盐和磷酸盐;有机酸盐,例如磺酸盐(甲磺酸盐、三氟甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐或对甲苯磺酸盐)、乙酸盐、苹果酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、葡萄糖酸盐、乳酸盐、扁桃酸盐、粘酸盐、棕榈酸盐、泛酸盐、草酸盐和马来酸盐;以及氨基酸盐,如天冬氨酸盐或谷氨酸盐。酸加成盐可以是单酸或二酸加成盐,如二氢卤酸盐、二硫酸盐、二磷酸盐或二有机酸盐。在所有情况下,酸加成盐用作非手性试剂,其不是基于任何预期的或已知的与本公开产品的特定旋光异构体的相互作用或沉淀的偏好而选择的。

[0034] 除非另有说明,当化合物或化学结构特征如芳基被称为“任选取代的”时,它包含没有取代基的特征(即未经取代的),或“经取代的”特征,意味着所述特征具有一个或多个取代基。术语“取代基”具有本领域的普通技术人员已知的最广泛的含义,并且包含替代一

个或多个与母体化合物或结构特征连接的氢原子的部分。在一些实施例中,取代基可以是本领域已知的普通有机部分,其分子量(例如,取代基的原子的原子质量总和)可以为15g/mol至50g/mol、15g/mol至100g/mol、15g/mol至150g/mol、15g/mol至200g/mol、15g/mol至300g/mol或15g/mol至500g/mol。在一些实施例中,取代基包括以下或由以下组成:0-30、0-20、0-10或0-5个碳原子;以及0-30、0-20、0-10或0-5个杂原子,其中每个杂原子可以独立地是:N、O、S、Si、F、Cl、Br或I;条件是取代基包含一个C、N、O、S、Si、F、Cl、Br或I原子。取代基的实例包含但不限于烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、芳氧基、酰基、酰氧基、烷基羧酸酯、硫醇、烷硫基、氰基、卤代、硫代羰基、O-氨基甲酰基、N-氨基甲酰基、O-硫代氨基甲酰基、N-硫代氨基甲酰基、C-酰氨基、N-酰氨基、S-磺酰胺基、N-磺酰胺基、异氰酸基、硫氰酸基、异硫氰酸基、硝基、甲硅烷基、亚氧硫基、亚磺酰基、磺酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、三卤代甲烷磺酰基、三卤代甲烷磺酰胺基、氨基等。任何取代基名称中的前缀“卤代”意指一个或多个卤素原子可以存在于取代基中。

[0035] 为了方便起见,术语“分子量”是针对分子的部分或一部分使用的,以指示分子的部分或一部分中的原子的原子质量的总和,即使它可能不是完整的分子。

[0036] 与本文提到的一些化学名称相关的结构描述如下。这些结构可以是未经取代的或经取代的。除非连接点由 $\text{---}\{\}$ 表示,否则连接可能发生在通常由氢原子占据的任何位置。

[0037] 如本文所使用的,术语“烷基”具有本领域通常理解的最广泛的含义,并且可以包含由不含双键或三键的碳和氢构成的部分。烷基可以是直链烷基、支链烷基、环烷基或其组合,并且在一些实施例中,可以含有一至三十五个碳原子。在一些实施例中,烷基可以包含 C_{1-10} 直链烷基,如甲基($-\text{CH}_3$)、亚甲基($-\text{CH}_2-$)、乙基($-\text{CH}_2\text{CH}_3$)、亚乙基($-\text{C}_2\text{H}_4-$)、正丙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、丙烯($-\text{C}_3\text{H}_6-$)、正丁基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、正戊基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、亚戊基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、正己基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、亚己基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)等; C_{3-10} 支链烷基,例如 C_3H_7 (例如,异丙基)、 C_4H_9 (例如,支链丁基异构体)、 C_5H_{11} (例如,支链戊基异构体)、 C_6H_{13} (例如,支链己基异构体)、 C_7H_{15} (例如,支链庚基异构体)等; C_{3-10} 环烷基,如 C_3H_5 (例如,环丙基)、 C_4H_7 (例如,环丁基异构体如环丁基、甲基环丙基等)、 C_5H_9 (例如,环戊基异构体,如环戊基、甲基环丁基、二甲基环丙基等)、 C_6H_{11} (例如,环己基异构体)、 C_7H_{13} (例如,环庚基异构体)、双环[1.1.1]戊烷、降冰片烯等;等等。

[0038] 关于任选取代的部分,如任选取代的烷基,短语如“任选取代的 C_{1-12} 烷基”是指 C_{1-12} 烷基,其可以是未经取代的,或者可以具有1个或多个取代基,并且不限制任何取代基中的碳原子数。因此,例如, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{11}\text{OCH}_3$ 是任选取代的 C_{1-12} 烷基,因为母体烷基具有12个碳原子。短语如“ C_{1-12} 任选取代的烷基”是指未经取代的 C_{1-12} 烷基或经取代的烷基,其中烷基母体和所有取代基一起具有1-12个碳原子。例如, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 是 C_{1-12} 任选取代的烷基,因为烷基(例如,乙基)和取代基(例如,甲氧基)一起含有3个碳原子。类似的惯例可以适用于其它任选取代的部分,如芳基和杂环基。

[0039] 烷基上的取代基可以与上文一般性描述的那些相同。在一些实施例中,烷基上的取代基独立地选自F、Cl、Br、I、CN、 CO_2H 、-O-烷基、酯基、酰基、胺基、酰胺基、苯基(包含稠合的苯基,得到任选取代的烷基,如茚基,其中苯基取代基与母体烷基部分稠合),并且可以具有约15至约100或约500的分子量。

[0040] 如本文所使用的,术语“卤代烷基”具有本领域所理解的最广泛的含义,并且可以

包含如上文所定义的烷基,其中至少一个氢被选自氟、氯、溴和碘的卤素替代。“卤代烷基”的实例可以包含氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基等。

[0041] 如本文所使用的,术语“羟烷基”具有本领域所理解的最广泛的含义,并且可以包含如上文所定义的烷基,其中至少一个氢被羟基(-OH)替代。“羟烷基”的实例可以包含羟甲基、羟乙基、羟丙基等。

[0042] 如本文所使用的,术语“环烷基”在本领域中具有最广泛的含义,并且可以包含具有一个或多个饱和环的基团,其中所有环成员都是碳,如环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

[0043] 如本文所使用的,术语“卤代环烷基”具有本领域所理解的最广泛的含义,并且可以包含如上文所定义环烷基,其中至少一个氢被选自氟、氯、溴和碘的卤素替代。“卤代环烷基”的实例可以包含氟环丙基、二氟环丙基、氟环丁基、二氟环丁基等。

[0044] 如本文所使用的,术语“烷酰基”具有本领域所理解的最广泛的含义,并且可以包含具有式“烷基-C(=O)-”的基团,其中“烷基”是上文所定义的烷基。“烷酰基”的实例可以包含甲基羰基、乙基羰基、丙基羰基等。

[0045] 如本文所使用的,术语“烯基”具有本领域所理解的最广泛的含义,并且可以包含具有至少一个碳-碳双键的直链或支链一价烃基。“烯基”的实例可以包含乙烯基、丙烯基、丁烯基、丁二烯基等。

[0046] 如本文所使用的,术语“芳基”具有本领域通常理解的最广泛的含义,并且可以包含芳香族环或芳香族环体系,如苯基、萘基、二氢茚等。

[0047] 如本文所使用的,术语“卤代芳基”具有本领域通常理解的最广泛的含义,并且可以包含如上文所定义的芳基,其中至少一个氢被选自氟、氯、溴和碘的卤素替代。“卤代芳基”的实例可以包含氟苯基、氯苯基、碘苯基等。

[0048] 术语“杂环基”包含含有杂原子如N、O、S、P等的任何环或环体系。杂环基包含杂芳基环或环体系(如下文列出的那些)和非芳香族环或环体系。非芳香族杂环基的实例包含氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、硫杂环戊烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、二氧杂环戊烷基、二硫杂环戊烷基、四氢吡喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉代等。

[0049] 术语“杂芳基”也具有本领域普通技术人员所理解的含义,并且包含在环或环体系中具有一个或多个杂原子的“芳基”,如吡啶基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、噻吩基、吡唑基、三唑基、噁二唑基、异噁唑基、吡啶基、吡唑基、茚基、噻二唑基、喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并异噁唑基、吡啶基、甲基吡啶酮等。

[0050] 如本文所使用的,术语“碳环基”具有本领域通常理解的最广泛的含义,并且包含不含杂原子的环,如环烷基,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基等;环烯基,例如环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基;环炔基,例如环丙炔基、环丁炔基、环戊炔基、环己炔基;桥接的环烷基,例如双环[1.1.1]戊烷、降冰片烯等;以及不含杂原子的芳基环。

[0051] 列举的基团范围包含其中所含的具有特定碳原子数的所有基团。例如,术语“C₁₋₄烷基”包含C₁烷基、C₂烷基、C₃烷基和C₄烷基,术语“C₃₋₈环烷基”包含C₃环烷基、C₄环烷基、C₅环烷基、C₆环烷基、C₇环烷基和C₈环烷基,并且术语“C₂₋₈杂环基”包含C₂杂环基、C₃杂环基、C₄杂

环基、C₅杂环基、C₆杂环基、C₇杂环基和C₈杂环基。因此,应当理解,表述“C₁₋₄烷基”等同于表述“C₁烷基、C₂烷基、C₃烷基、C₄烷基”,表述“C₃₋₈环烷基”等同于表述“C₃环烷基、C₄环烷基、C₅环烷基、C₆环烷基、C₇环烷基、C₈环烷基”,并且表述“C₂₋₈杂环基”等同于表述“C₂杂环基、C₃杂环基、C₄杂环基、C₅杂环基、C₆杂环基、C₇杂环基、C₈杂环基”。

[0052] 如果没有指出立体化学,则名称或结构表示包含任何立体异构体或立体异构体的任何混合物,并且申请人保留将化合物具体鉴定并要求保护为单一立体异构体或任何特定立体异构体混合物的权利。

[0053] 本文所描述的化合物可以含有不对称中心,并且因此可以以对映异构体形式存在。当根据本文实施例的化合物具有两个或更多个不对称中心时,它们可以另外作为非对映异构体存在。本文实施例包含所有此类可能的立体异构体,如基本上纯的拆分的对映异构体、其外消旋混合物以及非对映异构体的混合物。在一些实施例中,显示的式在某些位置处没有明确的立体化学。本文实施例包含此类式的所有立体异构体以及其药学上可接受的盐。对映异构体的非对映异构体对可以通过例如从合适的溶剂中分级结晶来分离,并且由此获得的对映异构体对可以通过常规方法分离成单独的立体异构体,例如通过使用光学活性酸或碱作为拆分剂或在手性HPLC柱上。进一步地,通式化合物的任何对映异构体或非对映异构体可以通过使用光学纯或对映异构体富集的起始材料或已知构型的试剂进行立体有择或立体选择性合成来获得。如本文所描述和所要求保护的实施例的范围涵盖化合物的外消旋形式以及单独的对映异构体、非对映异构体和富含立体异构体的混合物,并且申请人保留具体鉴定和要求保护任何此类形式的化合物的权利。

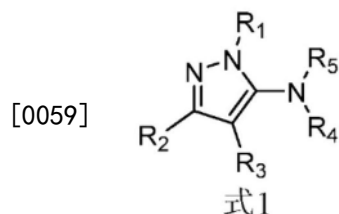
[0054] 本文所公开的化合物可以作为所有立体异构体、构象异构体及其所有比例的混合物以及同位素形式如氘代化合物存在并且因此包含这些,并且申请人保留具体鉴定和要求任何此类形式的化合物的权利。

[0055] 在本发明的一些实施例中,一个或多个氢原子被氘替代。众所周知,生理活性化合物的氘化提供了保留它们的氢对应物的药理学特征的优点,同时积极地影响它们的代谢结果。在本发明的化合物中,用氘选择性替代一个或多个氢,当与其全氢对应物相比时,可以提高所述化合物的安全性、耐受性和功效。

[0056] 将氘结合到化合物中的方法已经很成熟。使用本领域建立的代谢研究,可以测试本发明的化合物以鉴定氘同位素的选择性放置位点,其中同位素不会被代谢。此外,这些研究将新陈代谢位点鉴定为放置氘原子的位置。

[0057] 化合物

[0058] 本发明的一些实施例包含一种由式1表示的化合物:



[0060] 其中:

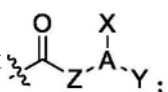
[0061] R₁是任选取代的C₁₋₄烷基、任选取代的C₃₋₈环烷基、任选取代的C₅₋₁₀芳基、任选取代的C₂₋₈杂芳基、任选取代的C₂₋₈杂环基或任选取代的-C(O)NHC₁₋₄烷基,其中每个任选取代基

独立地选自以下组成的组：卤素、OH、CN、-C(O)NH₂、-N(C₁₋₄烷基)₂、C₁₋₄烷基、C₅₋₁₀芳基和C₅₋₁₀卤代芳基；

[0062] R₂是H、卤素、任选取代的C₁₋₈烷基、任选取代的C₁₋₈卤代烷基、任选取代的-OC₁₋₈烷基、任选取代的C₂₋₈烷酰基、任选取代的C₃₋₁₀环烷基、任选取代的苯并(C₃₋₈环烷基)、任选取代的C₅₋₁₀芳基、任选取代的苯甲酰基、任选取代的-OC₅₋₁₀芳基、任选取代的C₂₋₈杂芳基或任选取代的-OC₂₋₈杂芳基，其中每个任选取代基独立地选自以下组成的组：卤素、OH、CN、CO₂H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄羟烷基、C₁₋₄卤代烷基、-OC₁₋₄烷基、-OC₁₋₄卤代烷基、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈卤代环烷基、-CO₂H、-SO₂C₁₋₄烷基、-SO₂C₁₋₄卤代烷基、C₅₋₁₀芳基和C₅₋₁₀卤代芳基、-N(C₁₋₄烷基)₂、-NC₁₋₄烷基或任选取代的C₂₋₈杂环基；

[0063] R₃是H、卤素、任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₃₋₈环烷基、任选取代的C₂₋₈杂环基或任选取代的C₅₋₁₀芳基，其中每个任选取代基独立地选自以下组成的组：卤素、OH、N(R₇)(R₈)，其中R₇和R₈独立地是H或C₁₋₄烷基，并且其中R₇和R₈任选地连接以形成环、CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄羟烷基和C₁₋₄卤代烷基；

[0064] R₄是H、C₁₋₃烷基、C₃₋₆环烷基或C₁₋₄羟烷基；

[0065] R₅是 ；

[0066] A是C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₃₋₈环烷基、C₅₋₁₀双环烷基、C₂₋₅杂环基、C₅₋₁₀芳基或C₂₋₈杂芳基；

[0067] X是H、F、Cl、任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₃₋₈环烷基、任选取代的-OC₁₋₆烷基、任选取代的C₂₋₅杂环基或任选取代的C₅₋₁₀芳基，其中每个任选取代基独立地选自以下组成的组：卤素、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、-OC₁₋₃烷基、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈卤代环烷基和CN。

[0068] Y是H、卤素、OH、任选取代的C₁₋₃烷基、任选取代的C₃₋₆环烷基、任选取代的-OC₁₋₃烷基、任选取代的C₁₋₃卤代烷基或任选取代的-OC₁₋₃卤代烷基，其中每个任选取代基独立地选自以下组成的组：卤素、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、-OC₁₋₃烷基、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈卤代环烷基和CN；

[0069] Z是键、C(R₆)₂、NR₆、O、C(R₆)₂NR₆、C(R₆)₂O、NR₆C(R₆)₂或OC(R₆)₂；并且

[0070] R₆是H、C₁₋₃烷基或C₁₋₄羟烷基；

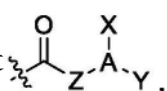
[0071] 或其药学上可接受的盐。

[0072] 在式1的一些实施例中，R₁可以是C₁₋₄烷基或C₃₋₈环烷基，各自如上所述任选地被取代。

[0073] 在一些实施例中，R₂可以是任选取代的C₃₋₁₀环烷基。

[0074] 在一些实施例中，R₃可以是C₁₋₆烷基或C₃₋₈环烷基，各自如上所述任选地被取代。

[0075] 在一些实施例中，R₄可以是H。

[0076] 在一些实施例中，R₅可以是 ，其中A可以是C₁₋₈烷基或C₃₋₈环烷基。

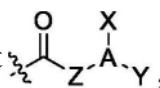
[0077] 在式1的一些实施例中，

[0078] R₁可以是任选取代的C₁₋₄烷基或任选取代的C₃₋₈环烷基；

[0079] R₂可以是任选取代的C₃₋₆环烷基；

[0080] R₃可以是任选取代的C₁₋₄烷基或任选取代的C₃₋₆环烷基；

[0081] R_4 可以是H;并且

[0082] R_5 可以是  其中

[0083] A可以是 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基;

[0084] X可以是H、F、任选取代的 C_{1-6} 烷基或任选取代的 C_{3-8} 环烷基;

[0085] Y可以是H或卤素;并且

[0086] Z可以是键、 $C(R_6)_2$ 、 NR_6 和O,其中 R_6 可以如上文所定义。

[0087] 在式1的一些实施例中, R_1 可以是任选取代的 C_{1-4} 烷基。在一些其它实施例中, R_1 可以是任选取代的 C_{3-8} 环烷基。 R_2 可以是被至少一个F取代的 C_{3-6} 环烷基。 R_3 可以是 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。

[0088] 就式1的范围而言,在取代基 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、A、X、Y和Z中的任何取代基的定义中列出的每个化学基团可以与为选自 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、A、X、Y和Z的任何其它取代基列出的任何化学基团组合。因此,基于它们的定义选自 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、A、X、Y和Z中的每一个的任何基团可以形成落入本发明构思的范围内的式1的亚属。尽管出于实际原因,本文没有明确列举此类组合的所有可能性,但基于式1的描述,本领域普通技术人员将容易理解,包含取代基 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、A、X、Y和Z的任何可能组合的式1的任何亚属都在式1的范围内,并且因此是本发明构思的一部分。

[0089] 表1中所示的化合物1-574或其药学上可接受的盐进一步说明了式1的一些实施例。

[0090] 在一些实施例中,本文提供了表1中所示的化合物1-574中的任一者或其药学上可接受的盐。

[0091] 药物组合物

[0092] 本文实施例涉及药物组合物,其包括治疗有效量的本文所述的化合物或其可接受的盐,如式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐。含有此类化合物和合适载体的药物调配物可以呈各种形式,包括但不限于固体、溶液、粉末、流体乳液、流体悬浮液、半固体和干粉,包含有效量的本发明的化合物。本领域还已知,活性成分可以与药学上可接受的稀释剂、填充剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、表面活性剂、疏水媒剂、水溶性媒剂、乳化剂、缓冲剂、湿润剂、保湿剂、增溶剂、抗氧化剂、防腐剂等一起包含在此类调配物中。用于施用的方式和方法是本领域已知的,并且技术人员可以参考各种药理学参考文献以进行指导。例如,可以查阅《现代药剂学(Modern Pharmaceutics)》,Banker和Rhodes,马塞尔德克尔出版公司(Marcel Dekker, Inc.) (1979);以及《古德曼和吉尔曼治疗学的药理学基础(Goodman&Gilman's, The Pharmaceutical Basis of Therapeutics)》,第6版,纽约的麦克米伦出版公司(MacMillan Publishing Co.), (1980),这两篇文献特此通过引用整体并入。

[0093] 在一些实施例中,式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐的单个单位剂量选自由以下组成的组:约0.1mg至约1,500mg、约1mg至约1,500mg、约10mg至约1,500mg、约50mg至约1,500mg、约75mg至约1,500mg、约100mg至约1,500mg、约125mg至约1,500mg、约150mg至约1,500mg、约175mg至约1,500mg、约200mg至约1,500mg、约225mg至约1,500mg、约250mg至约1,500mg、约275mg至约1,500mg、约300mg至约1,500mg、约400mg至约1,500mg、约450mg至约1,500mg、约500mg至约1,500mg、约600mg至约1,500mg、约700mg至约1,500mg、约800mg至约

1,500mg、约1,000mg至约1,500mg和约1,200mg至约1,500mg。

[0094] 在一些实施例中,式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐的单个单位剂量量选自以下组成的组:约25mg至约5,000mg、约50mg至约5,000mg、约100mg至约5,000mg、约150mg至约5,000mg、约200mg至约5,000mg、约250mg至约5,000mg、约300mg至约5,000mg、约400mg至约5,000mg、约450mg至约5,000mg、约100mg至约3,000mg、约150mg至约3,000mg、约200mg至约3,000mg、约250mg至约3,000mg、约300mg至约3,000mg、约400mg至约3,000mg、450mg至约3,000mg、约100mg至约1,000mg、约150mg至约1,000mg、约200mg至约1,000mg、约250mg至约1,000mg、约300mg至约1,000mg、约400mg至约1,000mg、约450mg至约1,000mg、约500mg至约1000mg和约600mg至约1,000mg。在一些实施例中,单个单位剂量量可以是10mg/天至1,500mg/天或约100mg/天至600mg/天。在一些实施例中,此类单个单位剂量可以每天施用一次或每天施用多次,如每天施用两次或每天施用三次。

[0095] 在一些实施例中,单个单位剂量进一步包括药学上可接受的载体。

[0096] 可以将化合物调配用于通过注射,例如通过团注注射或连续输注进行肠胃外或静脉内施用。用于注射的调配物可以以单位剂型存在,例如在安瓿或在多剂量容器中,并添加有防腐剂。组合物可以采取如油性或水性媒剂中的悬浮液、溶液或乳液的此类形式,并且可以含有调配剂,如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。

[0097] 可注射制剂可以根据已知技术使用合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂来调配。无菌可注射的配制品也可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂(例如1,3-丁二醇溶液)中的无菌可注射溶液剂或混悬剂。可以采用的可接受的媒剂和溶剂是水、林格氏溶液(Ringer's solution)和等渗氯化钠溶液。

[0098] 其它实施例包含如上文所描述制备的化合物,其被调配为用于口服施用的固体剂型,包含胶囊、片剂、丸剂、粉末和颗粒剂。在此类实施例中,活性化合物可以与一种或多种惰性稀释剂如蔗糖、乳糖或淀粉混合。如在常规实践中,此类剂型还可以包括除惰性稀释剂以外的另外物质,例如润滑剂如硬脂酸镁。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型还可以包括缓冲剂并且可另外以通过肠溶衣制备。

[0099] 呈固体剂型的本发明的组合物的制备可以不同。例如,在一个实施例中,液体或明胶调配物可以通过将化合物(例如上文描述的化合物)组合,并且向液体混合物中添加增稠剂以形成明胶来制备。然后将明胶包封在单位剂型中以形成胶囊。在另一个示例性实施例中,如上文所描述制备的化合物的油性制剂可以被冻干以形成固体,所述固体可以与一种或多种药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂混合以形成片剂。

[0100] 可以用于本发明的化合物的口服施用的其它实施例包含液体剂型。在此类实施例中,液体剂量可以包含药学上可接受的乳剂、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂,其含有本领域常用的惰性稀释剂,如水。此类组合物还可以包括佐剂,如润湿剂、乳化剂和悬浮剂;以及甜味剂、调味剂和香料。

[0101] 在另外的实施例中,本文所描述的化合物可以被调配为贮库制剂。此类长效调配物可以通过植入(例如,皮下或肌肉)或通过肌肉注射施用。长效注射剂可以以约1至约6个月或更长的间隔施用。因此,例如,化合物可以用以下进行调配:合适的聚合或疏水性材料(例如,作为可接受的油中的乳剂)或离子交换树脂或作为微溶衍生物,例如,作为微溶盐。

[0102] 使用方法

[0103] 本发明的一些实施例涉及一种治疗疾病或病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述疾病或病症选自Kv7相关病症、与KCNQ亚基相关的病症、与KCNQ亚基中的突变相关的病症、神经退行性疾病、将受益于Kv7.2同聚体激活的疾病或病症、神经发育性疾病或病症或CA组疾病或病症。

[0104] 本发明的一些实施例涉及一种治疗Kv7相关病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐。所述Kv7相关病症选自自由以下组成的组:癫痫、新生儿痉挛、疼痛、偏头痛、神经递质释放障碍、平滑肌收缩障碍、运动障碍、肌张力障碍、躁狂症、听力障碍、神经性疼痛、炎性疼痛、持续性疼痛、癌症疼痛、术后疼痛、焦虑症、物质滥用、精神分裂症、膀胱障碍、血管障碍、耳鸣、良性家族性新生儿癫痫发作、癫痫、通过基础M电流降低(以及随后的神经元过度兴奋)导致的神经系统疾病、感觉神经性听力损伤、智力残疾、癫痫性脑病、难治性癫痫、皮质萎缩、神经系统损伤、婴儿痉挛伴高度节律失常、肌阵挛性强直性癫痫发作、肌阵挛性癫痫发作、强直性癫痫发作、失神和局灶性癫痫发作伴意识受损、先天性神经系统病症伴智力残疾或癫痫性脑病、良性家族性新生儿惊厥、严重癫痫性脑病、先天性神经发育障碍伴非综合征智力残疾或癫痫性脑病表型、新生儿痉挛、新生儿癫痫发作、癫痫性脑病、良性家族性新生儿惊厥1型、良性家族性新生儿癫痫发作1、与缺氧缺血性损伤相关的新生儿癫痫发作、癫痫性痉挛、癫痫性脑病、早期婴儿癫痫性脑病7、早期婴儿癫痫性脑病伴精神运动发育迟缓、全面性强直性癫痫发作、异常苍白球形态、呼吸暂停、脑水肿、肌张力障碍、面部红斑、肌肉张力减退、热性癫痫发作、胼胝体发育不全、高度节律失常、局灶性阵挛性癫痫发作、全面性强直-阵挛性癫痫发作、肌纤维颤搐、痉挛性四肢轻瘫、妇科系统病症以及其组合。在一些实施例中,其中所述Kv7相关病症选自癫痫、新生儿痉挛、疼痛、偏头痛、神经递质释放障碍、平滑肌收缩障碍、运动障碍、肌张力障碍、躁狂症、听力障碍、神经性疼痛、炎性疼痛、持续性疼痛、癌症疼痛、术后疼痛、焦虑症、物质滥用、精神分裂症、膀胱障碍、血管障碍、耳鸣、额颞叶痴呆(FTD)、家族性FTD或肌萎缩性侧索硬化症。在实施例中,此类化合物可以在如本文所描述的药物组合物中施用。

[0105] 在一些实施例中,妇科系统病症选自自由以下组成的组:早产、产后出血、子宫收缩乏力、子宫穿孔、子宫过度刺激、月经量过多、子宫出血、月经过多、痛经和子宫内膜异位症。

[0106] KCNQ基因编码五个Kv7钾通道亚基(1-5)。功能性Kv7钾通道可以使用这五个亚基的组合装配,布置为同源四聚体或异源四聚体。KCNQ2、KCNQ3、KCNQ4和KCNQ5在神经系统中表达,并且与一系列涉及神经元兴奋性的病症相关。

[0107] 本文实施例涉及治疗与KCNQ亚基相关的病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐。本文实施例涉及治疗与KCNQ2亚基相关的病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐。本文实施例涉及治疗与KCNQ3亚基相关的病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐。本文实施例涉及治疗与KCNQ4亚基相关的病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐。本文实施例涉及治疗与

KCNQ5亚基相关的病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐。

[0108] 本文实施例涉及治疗与KCNQ亚基中的突变相关的病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,所述与KCNQ亚基中的突变相关的病症是与KCNQ2突变相关的病症。在一些实施例中,所述与KCNQ亚基中的突变相关的病症是与KCNQ3突变相关的病症。在一些实施例中,所述与KCNQ亚基中的突变相关的病症是与KCNQ4突变相关的病症。在一些实施例中,所述与KCNQ亚基中的突变相关的病症是与KCNQ5突变相关的病症。在一些实施例中,与KCNQ亚基中的突变相关的病症,其中与KCNQ亚基中的突变相关的病症选自由以下组成的组:与KCNQ2突变相关的病症、与KCNQ3突变相关的病症、与KCNQ4突变相关的病症或与KCNQ5突变相关的病症以及其组合。

[0109] 本文实施例涉及治疗与KCNQ2亚基中的突变相关的病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐。本文实施例涉及治疗与KCNQ3亚基中的突变相关的病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐。本文实施例涉及治疗与KCNQ4亚基中的突变相关的病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐。本文实施例涉及治疗与KCNQ5亚基中的突变相关的病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐。

[0110] 本文所描述的化合物已显示激活Kv7钾通道。编码Kv7钾通道的基因KCNQ3中的突变会导致多种病症。本文实施例涉及治疗与KCNQ3突变相关的病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐。与KCNQ3突变相关的病症选自由以下组成的组:良性家族性新生儿癫痫发作、癫痫、通过基础M电流降低(和随后的神经元过度兴奋)的神经系统疾病以及其任何组合。

[0111] 本文所描述的化合物已显示激活Kv7钾通道。编码Kv7钾通道的基因KCNQ4中的突变会导致多种病症。本文实施例涉及治疗与KCNQ4突变相关的病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐。与KCNQ4突变相关的病症是感觉神经性听力损伤。

[0112] 本文所描述的化合物已显示激活Kv7钾通道。编码Kv7钾通道的基因KCNQ5中的突变会导致多种病症。本文实施例涉及治疗与KCNQ5突变相关的病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐。与KCNQ5突变相关的病症选自由以下组成的组:智力残疾、癫痫性脑病、治疗抗性癫痫、皮质萎缩、神经系统损伤、婴儿痉挛伴高度节律失常、肌阵挛性强直性癫痫发作、肌阵挛性癫痫发作、强直性癫痫发作、失神和局灶性癫痫发作伴意识受损、先天性神经系统病症伴智力残疾或癫痫性脑病、良性家族性新生儿惊厥、严重癫痫性脑病、先天性神经发育障碍伴非综合征智力残疾或癫痫性脑病表型以及其任何组合。

[0113] 本文所描述的化合物已显示激活Kv7钾通道。编码Kv7钾通道的基因KCNQ2中的突变会导致多种病症。本文实施例涉及治疗与KCNQ2突变相关的病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐。所述与

KCNQ2突变相关的病症选自由以下组成的组：新生儿痉挛、新生儿癫痫发作、癫痫、良性家族性新生儿癫痫 (KCNQ2-BFNE)、癫痫性脑病 (KCNQ2-NEE)、良性家族性新生儿惊厥1型 (BFNC)、良性家族性新生儿癫痫发作1型 (BFNS1)、与缺氧缺血性损伤相关的新生儿癫痫发作、癫痫性痉挛、癫痫性脑病、早期婴儿癫痫性脑病7 (EIEE7)、早期婴儿癫痫性脑病伴精神运动发育迟缓、全面性强直性癫痫发作、异常苍白球形态、呼吸暂停、脑水肿、肌张力障碍、面部红斑、肌紧张减退、热性癫痫发作、胼胝体发育不全、高度节律失常、局灶性阵挛性癫痫发作、全面性强直阵挛性癫痫发作、肌纤维颤搐、痉挛性四肢轻瘫以及其组合。在实施例1中，此类化合物可以在如本文所描述的药物组合物中施用。

[0114] 实施例1涉及用于治疗受试者的与细胞过度兴奋相关的病症的方法，所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐，其中所述过度兴奋得到治疗。

[0115] 实施例1涉及用于治疗受试者的Kv7相关病症的方法，所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐，其中由于Kv7钾通道的激活，所述病症的症状得到缓解或改善。

[0116] 实施例1涉及用于治疗受试者的神经退行性疾病的方法，所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐，其中所述神经退行性疾病得到治疗。式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐可以施用于表现出神经退行性疾病的症状的任何个体或易患神经退行性疾病的个体。可以使用式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐治疗的神经退行性疾病的非限制性实例包含肌萎缩性侧索硬化症 (ALS)、亨廷顿氏舞蹈病 (Huntington's disease)、代谢诱导的神经系统损伤、阿尔茨海默氏病 (Alzheimer's disease)、皮克氏病 (Pick's disease)、老年性痴呆、年龄相关的认知功能障碍、血管性痴呆、多发性梗塞性痴呆、路易体痴呆、神经退行性痴呆、额颞叶痴呆 (FTD)、家族性FTD、神经变性运动障碍、共济失调、弗里德希氏共济失调 (Friedreich's ataxia)、多发性硬化症、脊髓性肌萎缩症、原发性侧索硬化症、癫痫发作病症、运动神经元病症或疾病、炎性脱髓鞘病症、帕金森氏病 (Parkinson's disease)、肝性脑病、慢性脑病、慢性脑炎或其任何组合。

[0117] 实施例1涉及用于治疗有需要的受试者的神经退行性疾病如肌萎缩性侧索硬化症的方法，所述方法包括：向所述受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐，其中所述神经退行性疾病得到治疗。在实施例1中，受试者是患有明确ALS的受试者，所述受试者的肌萎缩性侧索硬化症的症状发作持续时间少于约18个月、血浆肌酸酐水平为约72 μ M/L或更高、伴随利鲁唑施用、伴随右普拉克索施用以及其组合。

[0118] 实施例1涉及用于治疗有需要的受试者的肌萎缩性侧索硬化症的方法，所述方法包括：向所述受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐，其中所述肌萎缩性侧索硬化症得到治疗。

[0119] 实施例1涉及用于治疗被诊断患有明确的肌萎缩性侧索硬化症的受试者的肌萎缩性侧索硬化症的方法，所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐，其中所述肌萎缩性侧索硬化症得到治疗。在实施例1中，明确的肌萎缩性侧索硬化症如El Escorial诊断标准所定义。在实施例1中，受试者是患有明确ALS、肌萎缩性侧索硬化症的症状发作持续时间少于约18个月、血浆肌酸酐水平为约72 μ M/L或更高、伴随

利鲁唑施用、伴随右普拉克索施用以及其组合的受试者。

[0120] 实施例涉及用于治疗有需要的受试者的肌萎缩性侧索硬化症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述受试者选自患有明确的肌萎缩性侧索硬化症的受试者、患有肢体发作性肌萎缩性侧索硬化症的受试者、患有延髓发作性肌萎缩性侧索硬化症的受试者、肌萎缩性侧索硬化症的症状发作持续时间少于约18个月的受试者、血清肌酸酐水平高的受试者、碳酸氢盐水平低的受试者、伴随利鲁唑施用的受试者、伴随右普拉克索施用的受试者以及其组合,并且其中所述肌萎缩性侧索硬化症得到治疗。在某些实施例中,所述方法进一步包括监测所述受试者与肌萎缩性侧索硬化症相关的任何临床特征。在某些实施例中,所述方法进一步包括在诊断出肌萎缩性侧索硬化症时,用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐开始治疗。在某些实施例中,受试者表现出肌萎缩性侧索硬化症的症状。在某些实施例中,受试者患有明确的肌萎缩性侧索硬化症、可能的肌萎缩性侧索硬化症、可能的肌萎缩性侧索硬化症或疑似肌萎缩性侧索硬化症。

[0121] 实施例涉及用于治疗被诊断患有明确的肌萎缩性侧索硬化症的受试者的肌萎缩性侧索硬化症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述肌萎缩性侧索硬化症得到治疗。在一些实施例中,明确的肌萎缩性侧索硬化症是存在El Escorial诊断标准、肌萎缩性侧索硬化症的症状发作持续时间少于约18个月、肢体发作性肌萎缩性侧索硬化症、血浆肌酸酐水平为约 $72\mu\text{M/L}$ 或更高、伴随利鲁唑施用、伴随右普拉克索施用、ALSFRS-R评分大于36.0、研究前进展率大于或等于每月0.8分、预测的放松(缓慢)肺活量(SVC)百分比小于或等于102.0、ALSFRS-R精细运动域评分大于10.0分,ALSFRS-R延髓域评分或大于9.0分、ALSFRS-R粗大运动域评分大于8.0分、舌的异常神经学检查、咽、喉和吞咽的异常神经学检查、下肢的异常神经学检查、上肢的异常神经学检查、三头肌的异常神经学检查、肌肉质量和体积的异常神经学检查、二头肌的异常神经学检查、异常神经学检查、脉搏率大于81.0次/分钟、舒张压大于82.0mmHg、收缩压小于或等于117.0mmHg、肌酸酐值大于 $72.0\mu\text{mol/L}$ 、磷值小于或等于 $1.090\mu\text{mol/L}$ 、血小板计数小于或等于 248.0×10^9 个细胞/L、胆固醇值小于或等于 5.3mmol/L 、乳酸脱氢酶值小于或等于 161.0U/L 、肌酸磷酸激酶值小于或等于 184.0U/L 、碳酸氢盐值小于或等于 21.6mmol/L 、甘油三酯水平小于或等于 1.4mmol/L 、尿酸水平大于 $320.0\mu\text{mol/L}$ 、 γ -谷氨酰转移酶(GGT)水平大于 37.0U/L 、总胆红素水平小于或等于 $6.0\mu\text{mol/L}$ 、尿液pH小于或等于5.5或其任何组合。

[0122] 实施例涉及用于治疗表现出肌萎缩性侧索硬化症的症状的受试者的肌萎缩性侧索硬化症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述肌萎缩性侧索硬化症的症状得到治疗。在一些实施例中,受试者表现出选自以下的临床特性:明确的肌萎缩性侧索硬化症、肌萎缩性侧索硬化症的症状发作持续时间少于约18个月、肢体发作性肌萎缩性侧索硬化症、血浆肌酸酐水平为约 $72\mu\text{M/L}$ 或更高、伴随利鲁唑施用、伴随右普拉克索施用、ALSFRS-R评分大于36.0、再研究进展率大于或等于每月0.8分、预测的放松(缓慢)肺活量(SVC)百分比小于或等于102.0、ALSFRS-R精细运动域评分大于10.0分,ALSFRS-R延髓域评分或大于9.0分、ALSFRS-R粗大运动域评分大于8.0分、舌的异常神经学检查、咽、喉和吞咽的异常神经学检查、下肢的异常神经学检查、上肢的异常神经学检查、三头肌的异常神经学检查、肌肉质量和体积的异常神经学检查、二头

肌的异常神经学检查、异常神经学检查、脉搏率大于81.0次/分钟、舒张压大于82.0mmHg、收缩压小于或等于117.0mmHg、肌酸酐值大于72.0 μ mol/L、磷值小于或等于1.090 μ mol/L、血小板计数小于或等于248.0 $\times 10^9$ 个细胞/L、胆固醇值小于或等于5.3mmol/L、乳酸脱氢酶值小于或等于161.0U/L、肌酸磷酸激酶值小于或等于184.0U/L、碳酸氢盐值小于或等于21.6mmol/L、甘油三酯水平小于或等于1.4mmol/L、尿酸水平大于320.0 μ mol/L、 γ -谷氨酰转移酶 (GGT) 水平大于37.0U/L、总胆红素水平小于或等于6.0 μ mol/L、尿液pH小于或等于5.5或其任何组合。

[0123] 本文所描述的实施例涉及治疗将受益于Kv7.2同聚体的激活的疾病或病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,疾病或病症是发育性的,并且在产前、新生儿、婴儿期、幼儿期、青春期和成年早期被诊断出。在某些实施例中,人受试者在出生前被诊断出。在某些实施例中,新生儿在约出生至约1周或约1周至约1个月时被诊断出。在某些实施例中,婴儿在约出生至约1周、约1周至约1个月、约1个月至约12个月时被诊断出。在某些实施例中,受试者是约出生至约12个月的婴儿。在某些实施例中,受试者是胎儿并在子宫内得到治疗。在某些实施例中,受试者是约1岁至约12岁的儿童。

[0124] 本文所描述的实施例涉及治疗神经发育性疾病或病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐。在实施例中,疾病或病症发生在生命早期,约0天至约1年。新生儿脑在发育早期正在经历变化,并且在此敏感时间期间更容易发生变化。对啮齿动物的研究表明,KCNQ2的表达在生命早期比KCNQ3占优势。相对于KCNQ2/KCNQ3异聚体,KCNQ3的延迟表达导致KCNQ2同聚体的形成更多。在本文所描述的实施例中,治疗发育性疾病或病症的方法在恢复细胞的电平衡或使由与KCNQ2无关的基因或机制引起的过度兴奋正常化方面是有效的。在某些实施例中,所述神经发育性疾病或病症选自自由以下组成的组:安格尔曼综合征 (Angelman syndrome)、新生儿戒断综合征、早期肌阵挛性脑病、朗道-克莱夫纳综合征 (Landau Kleffner syndrome)、睡眠期间癫痫性电持续状态、大田原综合征 (Ohtahara syndrome)、自闭症谱系障碍、德拉韦综合征 (Dravet syndrome)、雷诺-加斯特奥综合征 (Lennox-Gastaut syndrome)、雷特综合征 (Rett syndrome)、希什斯普隆氏病 (Hirschsprung's disease, HSCR)、威斯特综合征 (West syndrome)、SCN8A相关癫痫伴脑病 (EIEE13)、婴儿癫痫伴游走性局灶性发作 (EIMFS)、常染色体显性夜间额叶癫痫 (ADNFLE)、杜斯综合征 (Doose syndrome) 以及其组合。

[0125] 本文所描述的实施例涉及治疗安格尔曼综合征的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐。安格尔曼综合征是由在神经系统的正常发育中起作用的UBE3A基因功能缺失引起的。患者表现出精神发育迟滞、异常步态、言语障碍、癫痫发作和不适当的快乐行为,包含频繁大笑、微笑和兴奋。所述患者通常用抗惊厥药治疗。本文所描述的化合物可有效治疗与安格尔曼综合征相关的癫痫发作。

[0126] 本文所描述的实施例涉及治疗新生儿戒断综合征的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐。新生儿戒断综合征见于出生时由于子宫内暴露而对药物具有依赖性的婴儿。出生时,他们可能会经历戒断症状,包含癫痫发作。阿片类药物戒断可能引起兴奋性传递的变化。本文所描述的化合物逆转

兴奋性并改善戒断症状。

[0127] 本文所描述的实施例涉及治疗早期肌阵挛性脑病、朗道-克莱夫纳综合征和睡眠期间癫痫性电持续状态的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐。早期肌阵挛性脑病是在婴儿中诊断出的,所述婴儿在生命早期出现由多种因素引起的癫痫发作。癫痫发作对用标准疗法进行的治疗有抵抗性,并且预后不良。本文所描述的化合物可有效治疗早期肌阵挛性脑病。

[0128] 本文所描述的实施例涉及治疗大田原综合征的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐。大田原综合征(OS)或早期婴儿癫痫性脑病(EIEE)是一种罕见的癫痫类型,通常在出生后的1-3个月内变得明显。OS可能由脑畸形、代谢紊乱和基因突变(包含KCNQ2)引起。婴儿主要出现强直性癫痫发作,但也可能经历部分性癫痫发作,并且很少出现肌阵挛性癫痫发作。大多数患有这种病症的婴儿显示出部分或全部大脑半球明显发育不全。患有大田原综合征的婴儿的EEG显示了一种特征性的高电压棘波放电模式,随后几乎没有活动。这种模式被称为“突发压制”。大田原综合征的病程严重恶化。癫痫发作变得更加频繁,并伴有身体和认知发育的迟缓。有些儿童会在婴儿期死亡;其它人将幸存下来,但严重残疾。随着年龄的增长,一些儿童会发展成其它癫痫病症,如威斯特综合征或雷诺-加斯特奥综合征。由于疾病的早期发作,Kv7通道激活剂是此疾病的有效治疗选择。

[0129] 本文所描述的实施例涉及治疗自闭症谱系障碍的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐。一些电压门控钾通道与自闭症患者有关,包含KCNQ3基因中的突变和截短。Kv7功能失调促进癫痫发作并损害正常发育,这可能导致自闭症表型。自闭症谱系障碍(ASD)是一种影响交流和行为的发育障碍。虽然自闭症可以在任何年龄被诊断出,但它被称为“发育障碍”,因为症状一般出现在生命的前两年。根据美国精神病学协会创建的用于诊断精神障碍的指南《精神障碍诊断和统计手册(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)》(DSM-5),患有ASD的人具有:1)与其他人沟通和互动困难,2)兴趣受限和重复行为,以及3)伤害患者在学校、工作和生活的其它领域正常运作能力的症状。自闭症被称为“谱系”障碍,因为人们经历的症状类型和严重程度有很大差异。本文所描述的化合物恢复正常发育所需的突触传递。

[0130] 本文所描述的实施例涉及治疗德拉韦综合征的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐。编码电压门控钠通道的SCN1A基因中的突变在德拉韦综合征中很常见。突变使钠电流减少,导致GABA能抑制神经元的过度兴奋,从而导致癫痫。最近发现KCNQ2突变有助于德拉韦综合征的临床表现。德拉韦综合征,先前被称为婴儿期严重肌阵挛性癫痫(SMEI),是一种罕见的难治性发育性癫痫性脑病,在婴儿期发病,并在成年期持续存在明显的神经发育、运动、认知和行为后果。德拉韦综合征的特征在于儿童生命的第一年内出现长时间的发热性和非发热性癫痫发作。所述疾病发展为其它癫痫发作类型,如肌阵挛和部分性癫痫发作、精神运动迟缓和共济失调。其特征在于认知障碍、行为障碍和运动缺陷。行为缺陷通常包含多动症和冲动,并且在更罕见的情况下,类似自闭症的行为。随着患者年龄的增长,德拉韦综合征患者经历的癫痫发作会变得更严重。本文所描述的化合物通过恢复这些神经元中的兴奋和抑制平衡而对德拉韦综合征有效。

[0131] 本文所描述的实施例涉及治疗雷诺-加斯特奥综合征的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐。雷诺-加斯特奥综合征(LGS)是一种严重、复杂、罕见的儿童期发作的癫痫,由多种因素引起。证据表明,发育期间的皮质兴奋性导致了所述疾病。兴奋性的变化可能是继发于脑损伤。雷诺-加斯特奥综合征的症状通常始于婴儿期或儿童期,最常见于3至5岁之间。受影响的儿童经历若干种不同类型的癫痫发作,最常见的是弛缓性、强直性和非典型失神性癫痫发作。强直性癫痫发作使肌肉紧张度和肌肉僵硬增加。其特征在于持续的肌肉收缩,可能导致轻度异常如身体轻微弯曲和呼吸短暂中断,或更严重的问题如面部肌肉痉挛和手臂和腿的弯曲或伸展。强直性癫痫发作通常是短暂的(持续几秒钟至一分钟之间),并且在夜间睡眠期间尤其普遍,但也可能在白天发生。弛缓性癫痫发作会导致肌肉张力突然丧失和无力。它们可能导致头部下垂或点头,姿势出现问题,或者突然摔倒。弛缓性癫痫发作也被称为跌倒发作。弛缓性癫痫发作可能仅会部分地影响意识,并且通常仅持续几秒钟。非典型失神发作与一段时间的无意识相关,通常表现为无反应的凝视。失神癫痫发作通常突然开始和结束,并且受影响的个体通常恢复活动,对发作没有记忆。失神癫痫发作不会引起抽搐,并且可能非常轻微,以至于不被注意到。它们通常仅持续几秒钟。患有雷诺-加斯特奥综合征的儿童还可能出现认知功能障碍、发育里程碑延迟以及从多动和易怒到自闭症症状和精神病的行为问题。LGS的预后很差,其中儿童期死亡率为5%,并且成年期持续癫痫发作(80%-90%)。通常,诊断需要三个发现:多种全面性癫痫发作类型;EEG上的慢棘波模式(低于2.5Hz);以及认知功能障碍。本文所描述的化合物使脑兴奋性正常化,减少癫痫发作,并且可以改善发育结果和减少行为问题。

[0132] 本文所描述的实施例涉及治疗雷特综合征的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐。雷特综合征是一种罕见的遗传性神经系统病症,主要发生在女孩身上。患者在生命早期表现正常,但随后随着行走、癫痫发作和智力残疾问题的出现,生长和发育变慢。许多病例涉及MECP2基因中的突变,所述基因被认为控制许多其它基因的功能,并且破坏神经细胞的正常功能。经临床诊断,发现患者存在包含KCNQ2在内的其它基因中的突变。本文所描述的化合物是对雷特综合征的有效治疗。

[0133] 本文所描述的实施例涉及治疗希什斯普隆氏病(HSCR)的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐。希什斯普隆氏病是一种影响新生儿排便能力的病状。原因不明,但被认为与基因突变相关,使结肠中的神经细胞不能正常形成,从而导致收缩不良和排便次数减少。Kv7通道在平滑肌中表达,并有助于控制这些细胞的兴奋。最近已经观察到Kv7表达在HSCR患者中减少。本文所描述的化合物激活这些细胞,恢复神经功能,使得能够正常收缩。

[0134] 本文所描述的实施例涉及治疗威斯特综合征的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐。威斯特综合征的特征在于癫痫性痉挛和智力残疾发生在生命早期。在许多情况下,婴儿痉挛还包含高度节律失常,一种混乱无序的脑活动。诊断是临床的,并且是肌阵挛性抽搐、发育退化和特征性EEG模式的组合。有许多潜在的原因,包含结构性、代谢性和遗传性原因,所有这些都会导致癫痫发作病症。由于疾病的早期发作,本文所描述的化合物是此疾病的有效治疗选择。

[0135] 本文所描述的实施例涉及治疗SCN8A相关癫痫伴脑病(EIEE13)的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐。EIEE13的特征在于反复癫痫发作、脑功能异常和智力残疾;症状始于婴儿期。癫痫发作频率可以高达每天数百次,并且对当前的抗癫痫药物不产生应答。EIEE13由SCN8A基因中的突变引起,导致Nav1.6功能增强。Nav1.6活性增加导致脑中的神经元兴奋。本文所描述的化合物在关键的神经发育时段期间降低脑的兴奋性并恢复正常的脑功能。

[0136] 本文所描述的实施例涉及治疗婴儿癫痫伴游走性局灶性发作(EIMFS)的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐。婴儿癫痫伴游走性局灶性发作(EIMFS)也被称为婴儿期游走性部分癫痫、婴儿期游走性部分癫痫发作和婴儿期恶性游走性部分癫痫发作。EIMFS是一种罕见的癫痫综合征,在出生后的第一周内开始癫痫发作。癫痫发作是局部的,但会转移到脑的不同部位。自主神经变化(停止呼吸、脸色发青、出汗和打嗝)在癫痫发作期间经常出现。EIMFS与若干种基因(包含占EIMFS病例40%的KCNT1钾通道)中的突变相关。KCNT1通道对静息膜电位和神经元放电有贡献。本文所描述的化合物可有效治疗EIMFS。

[0137] 本文所描述的实施例涉及治疗常染色体显性夜间额叶癫痫(ADNFLE)的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐。ADNFLE是一种罕见的癫痫形式,始于童年早期。癫痫发作通常发生在晚上,此时患者正在睡觉。癫痫发作倾向于集中发作,并且可能表现为突然的重复运动和发声。ADNFLE是由编码烟碱乙酰胆碱受体的基因中的突变引起的,烟碱乙酰胆碱受体在神经细胞与脑之间的信号传导中起重要作用。神经网络中的破坏与癫痫发作相关。激活Kv7可以恢复正常的脑功能,并防止在此关键发育时段期间癫痫发作。本文所描述的化合物可有效治疗ADNFLE。

[0138] 本文所描述的实施例涉及治疗杜斯综合征的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐。杜斯综合征,也被称为肌阵挛性静止性癫痫(MAE),是一种儿童早期癫痫综合征,男孩比女孩更常见,通常在2至6岁之间发作。患有杜斯综合征的儿童会出现多种类型的癫痫发作,包含跌倒发作。约三分之一的儿童可能会出现非惊厥性癫痫持续状态。癫痫发作前的儿童期发育通常是正常的。随着频繁癫痫发作,发育缓慢,并可能倒退。本文所描述的化合物可有效治疗杜斯综合征。

[0139] 本发明的一些实施例涉及一种治疗CA组疾病或病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐。所述CA组疾病或病症选自由以下组成的组:酒精使用障碍、德拉韦综合征、创伤性脑损伤、蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛、中风、痛风疼痛、颞下颌关节(TMJ)疼痛、慢性咳嗽、哮喘或慢性阻塞性肺病、三叉神经痛(TN)、非典型面部疼痛、丛集性头痛、化疗药物诱导的神经性疼痛、口面部冷痛觉过敏、抑郁症、重度抑郁障碍、外周神经过度兴奋(PNH)综合征、神经性肌强直、痉挛-束颤综合征(CFS)、莫旺氏综合征(Morvan's syndrome)、涉及缺氧性肺血管收缩(HPV)、缺氧诱导的肺动脉高血压和高原肺水肿的疾病、先兆子痫、阵发性肌张力障碍、精神兴奋剂成瘾、双相情感障碍、创伤后应激障碍(PTSD)、噪声诱导的耳鸣、水杨酸盐诱导的听力损失和耳鸣以及其组合。在实施例中,此类化合物可以在如本文所描述的药物组合物中施用。

[0140] 本发明的一些实施例涉及一种治疗酒精使用障碍的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐。乙醇已被证明能降

低海马神经元的M电流,从而增加海马神经元的兴奋性,并最终有助于乙醇的强化作用。本文所描述的化合物通过逆转乙醇诱导兴奋性和减少乙醇消耗而有效。

[0141] 本发明的一些实施例涉及一种治疗德拉韦综合征的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐。突变使钠电流减少,导致GABA能抑制神经元的过度兴奋,从而导致癫痫。最近发现KCNQ2突变有助于德拉韦综合征的临床表现。德拉韦综合征,先前被称为婴儿期严重肌阵挛性癫痫(SMEI),是一种罕见的难治性发育性癫痫性脑病,在婴儿期发病,并在成年期持续存在明显的神经发育、运动、认知和行为后果。德拉韦综合征的特征在于儿童生命的第一年内出现长时间的发热性和非发热性癫痫发作。所述疾病发展为其它癫痫发作类型,如肌阵挛和部分性癫痫发作、精神运动迟缓和共济失调。其特征认知障碍、行为障碍和运动缺陷。行为缺陷通常包含多动症和冲动,并且在更罕见的情况下,类似自闭症的行为。随着患者年龄的增长,德拉韦综合征患者经历的癫痫发作会变得更严重。本文所描述的化合物通过恢复这些神经元中的兴奋和抑制平衡而对德拉韦综合征有效。

[0142] 本发明的一些实施例涉及一种治疗创伤性脑损伤的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐。由于创伤性脑损伤(TBI)诱导的过度兴奋最终导致细胞死亡,癫痫发作在TBI患者中非常常见。这种过度兴奋是由于GABA能抑制网络的活性受损。本文所描述的化合物可以逆转神经元兴奋性,并且逆转或预防后TBI脑损伤。

[0143] 本发明的一些实施例涉及一种治疗蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐。蛛网膜下腔出血(SAH)后脑血管痉挛通常是头部损伤或脑动脉瘤的结果。脑血管痉挛是动脉收缩和变窄,并且是最初损伤后死亡的主要原因。本文所描述的化合物可以扩张动脉并减少局部缺血。

[0144] 本发明的一些实施例涉及一种治疗中风的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐。由于血液供应不足,急性缺血性中风会对血管和周围组织(包含神经元)造成损害。另外,缺血后过度兴奋会导致炎症应答和行为缺陷。KCNQ通道在CNS神经元和脑血管平滑肌中表达,并且因此在中风后施用本文所描述的化合物减少了中风引起的损伤和功能障碍。

[0145] 本发明的一些实施例涉及一种治疗痛风疼痛的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐。痛风疼痛是由尿酸盐/尿酸晶体在关节中积聚引起的炎性疼痛。外周炎症增加了炎症部位处的受体的敏感性,并增加了脊髓神经元的兴奋性。KCNQ通道在CNS和PNS两者中均有表达,并且本文所描述的化合物可逆转这种兴奋性和疼痛应答。

[0146] 本发明的一些实施例涉及一种治疗颞下颌关节(TMJ)疼痛的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐。颞下颌关节(TMJ)疼痛是一种炎性疼痛,它可以发展成中枢敏化,从而导致神经元兴奋性和自发性疼痛。本文所描述的化合物抑制异常放电并控制神经元兴奋性,从而减轻疼痛。

[0147] 本发明的一些实施例涉及治疗三叉神经痛(TN)、非典型面部疼痛、丛集性头痛、化疗药物诱导的神经性疼痛和口面部冷痛觉过敏的方法,所述方法包括向有需要的受试者施

用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐。本发明的一些实施例涉及治疗三叉神经痛 (TN)、非典型面部疼痛或化疗药物诱导的神经性疼痛的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐。这些类型的神经病性疼痛可能由许多因素引起,所述因素包含:肿瘤引起的三叉神经压迫、神经本身损伤或多发性硬化症中的髓鞘损伤。三叉神经传入神经元的损伤产生细胞的过度兴奋。三叉神经将热、机械和伤害性信号从外周传递到中枢神经系统。Kv7通道在调节神经元兴奋性中起重要作用,并在三叉神经节中表达。本文所描述的化合物可用于治疗这些类型的疼痛。

[0148] 本发明的一些实施例涉及治疗慢性咳嗽、哮喘或慢性阻塞性肺病的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐。慢性咳嗽是一种肺部炎症性疾病,其中迷走神经感觉C纤维的兴奋性增加。KCNQ在小鼠结状神经节神经元中表达,并且因此可以调节支配肺部的纤维的活性。在组胺诱导的气道收缩的情况下,气道平滑肌细胞中的KCNQ的表达可以使气道松弛。本文所描述的化合物可有效治疗慢性咳嗽和其它炎性气道疾病,包含哮喘和慢性阻塞性肺病 (COPD)。

[0149] 本发明的一些实施例涉及一种治疗抑郁症和重度抑郁障碍的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐。上调的K⁺通道通过对抗这些神经元的病理性过度活动来稳定腹侧被盖区 (VTA) 多巴胺能 (DA) 神经元。VTA中的多巴胺能神经元的放电率对于调节脑中的多巴胺水平非常重要。本文所描述的化合物通过对脑“奖赏中枢”腹侧纹状体的连通性施加基线变化,有效地治疗了重度抑郁障碍及其伴随的饮食和睡眠障碍。

[0150] 本发明的一些实施例涉及治疗外周神经过度兴奋 (PNH) 综合征、神经性肌强直、痉挛-束颤综合征 (CFS) 和莫旺氏综合征的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐。PNH是由运动神经元过度活跃引起的自发性肌肉纤维痉挛和收缩性引起的。在PNH患者中,KCNQ2中的突变导致钾电流减少。本文所描述的化合物有效治疗这些疾病,因为它们普遍增加了神经纤维的兴奋性。

[0151] 本发明的一些实施例涉及一种治疗涉及缺氧性肺血管收缩 (HPV)、缺氧诱导的肺动脉高血压和高原肺水肿的疾病的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐。HPV是一种通过限制血液流动将血液转移到通风更好的区域的机制。缺氧平滑肌细胞减少了Kv7 mRNA,这有助于细胞去极化和缺氧诱导的肺动脉高压的发展。本文所描述的化合物通过使血管平滑肌细胞松弛而在肺血管疾病中具有保护作用。

[0152] 本发明的一些实施例涉及一种治疗先兆子痫的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐。先兆子痫通过减少胎盘血流量导致缺氧和炎症,从而引起妊娠并发症。在患有先兆子痫的妇女的动脉中观察到KCNQ蛋白表达减少。本文所描述的化合物在平滑肌中有效地调节收缩性以促进血液流动。

[0153] 本发明的一些实施例涉及一种治疗阵发性肌张力障碍的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐。阵发性肌张力障碍是一种运动障碍,患者经历肌张力障碍运动和肌肉痉挛时段。临床诊断将其与癫痫相鉴别,但抗惊厥药被用作治疗。通道病被认为是阵发性肌张力障碍的病因。本文所描述的化合物可有效治疗阵发性肌张力障碍。

[0154] 本发明的一些实施例涉及一种治疗精神兴奋剂成瘾的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐。可卡因、哌醋甲酯和苯环利定等药物通过刺激包含多巴胺能 (DA) 神经元在内的脑区来增强这些药物促进成瘾的影响。在这些脑区中表达的Kv7通道可以直接降低这些神经元的活性。另外地,Kv7通道已被证明可降低皮质兴奋性,从而间接抑制多巴胺的释放。本文所描述的化合物可有效治疗成瘾。

[0155] 本发明的一些实施例涉及一种治疗双相情感障碍 (BD) 的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐。双相情感障碍是一种以能量异常转移为特征的脑病症。离子通道失调与脑的异常兴奋性和与躁狂症和抑郁症相关的多巴胺能紧张度改变有关。另外,越来越多的证据表明,KCNQ的变异体也可能与BD相关,并且因此本文所描述的化合物通过降低过度兴奋性可用于治疗BD。

[0156] 本发明的一些实施例涉及一种治疗创伤后应激障碍 (PTSD) 的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐。身体对应激的应答是通过改变离子通道活动来改变突触输入和神经内分泌功能。Kv7通道表达在急性应激反应中减少,增加了下丘脑-垂体-肾上腺 (HPA) 轴的活动。慢性应激也与HPA轴过度活动相关。本文所描述的化合物有效地增强M电流并降低HPA轴活动。

[0157] 本发明的一些实施例涉及一种治疗噪声诱导的耳鸣的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐。过度暴露在噪音中会对耳蜗神经元造成损害和引起改变。这些变化导致异常活跃的放电模式和幻听或耳鸣。这种活动过度部分地是由耳蜗神经元中的Kv7电流降低引起的。本文所描述的化合物可以恢复这些神经元的正常功能,并缓解耳鸣。

[0158] 本发明的一些实施例涉及一种治疗水杨酸盐诱导的听力损失和耳鸣的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐。阿司匹林中的活性成分水杨酸盐的高剂量会导致听力损失和耳鸣。外毛细胞 (OHC) 的电活动是由膜电位驱动的,并且对于听觉灵敏度的控制是必不可少的。水杨酸诱导的Kv7.4电流降低导致外毛细胞 (OHC) 的电运动应答中断。另外,水杨酸增加了听觉神经的自发活动。本文所描述的化合物通过改善OHC的电运动和降低听觉神经活动来逆转水杨酸诱导的变化。

[0159] 在一些实施例中,式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐优于伊佐他滨。在一些实施例中,式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐与伊佐他滨相比具有更强的效力。

[0160] 在某些实施例中,本文所描述的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐与伊佐他滨相比具有增加的光氧化稳定性。在某些实施例中,本文所描述的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐在激活Kv7通道方面比伊佐他滨具有更强的效力。在某些实施例中,本文所描述的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐与伊佐他滨相比具有更大的受试者耐受性。

[0161] 在某些实施例中,本文所描述的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐调节Kv7.2/7.3,并且不调节GABA_A。在某些实施例中,本文所描述的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐对调节Kv7.2/7.3具有选择性,对 $\alpha 1\beta 3 \gamma 2$ GABA_A受体具有非常低的活性或无活性。

[0162] 在一些实施例中,治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐减少了

不必要的副作用。所述不必要的副作用选自以下组成的组：头晕、疲劳、困倦、意识模糊、眩晕、震颤、共济失调、复视或视力模糊、注意力缺陷、记忆障碍、肌无力、皮肤变色、戒断发作、QT间期改变、自杀行为、尿潴留、瞌睡、幻觉、意识模糊以及其组合。在一些实施例中，治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐由于其选择性和很少或没有副作用而具有更大的受试者耐受性。

[0163] 在一些实施例中，施用治疗有效量的式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐可以包含施用以下每日剂量：约0.1mg至约1,500mg、约1mg至约1,500mg、约10mg至约1,500mg、约50mg至约1,500mg、约75mg至约1,500mg、约100mg至约1,500mg、约125mg至约1,500mg、约150mg至约1,500mg、约175mg至约1,500mg、约200mg至约1,500mg、约225mg至约1,500mg、约250mg至约1,500mg、约275mg至约1,500mg、约300mg至约1,500mg、约400mg至约1,500mg、约450mg至约1,500mg、约500mg至约1,500mg、约600mg至约1,500mg、约700mg至约1,500mg、约800mg至约1,500mg、约1,000mg至约1,500mg和约1,200mg至约1,500mg。

[0164] 在一些实施例中，式1或表1的化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量选自以下组成的组：每天约0.1mg至约1,000mg、约50mg至约1,000mg、每天约100mg至约1,000mg、每天约150mg至约1,000mg、每天约300mg至约1,000mg、每天约50mg至约300mg和每天约150mg至约300mg。

[0165] 此类治疗有效量可以一天施用一次，或者以相等的分剂量一天施用两次、一天施用三次或一天施用四次。在一些实施例中，施用治疗有效量包括每天两次施用等于约每日剂量一半的剂量。在一些实施例中，每约12小时施用一次剂量。在一些实施例中，施用治疗有效量包括每天施用约25mg两次，每天施用约75mg两次，每天施用约150mg两次，或每天施用约300mg两次。

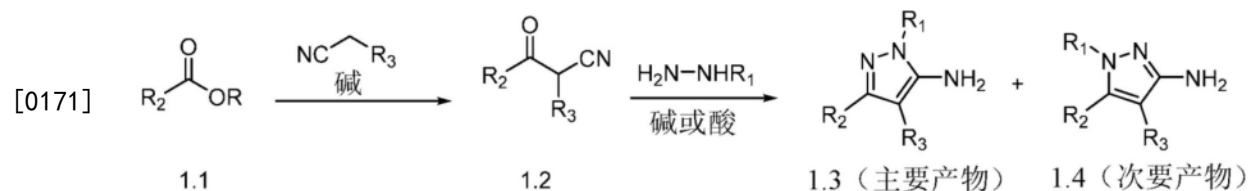
[0166] 本发明通过以下非限制性实例进一步说明。

[0167] 实验部分和实例

[0168] 下文方案显示了用于合成本发明的化合物的一般方法。

[0169] 如方案1所示，适当取代的酯1.1与烷基氰基和碱如LDA、LiHMDS、NaH或NaOMe反应，以得到 β -酮腈1.2。此化合物与适当取代的烷基肼或烷基肼盐酸盐在存在或不存在酸如乙酸或盐酸或碱如NaOH或三乙胺的情况下反应，以得到作为主要产物的N-烷基吡唑1.3和作为次要产物的N-烷基吡唑1.4。

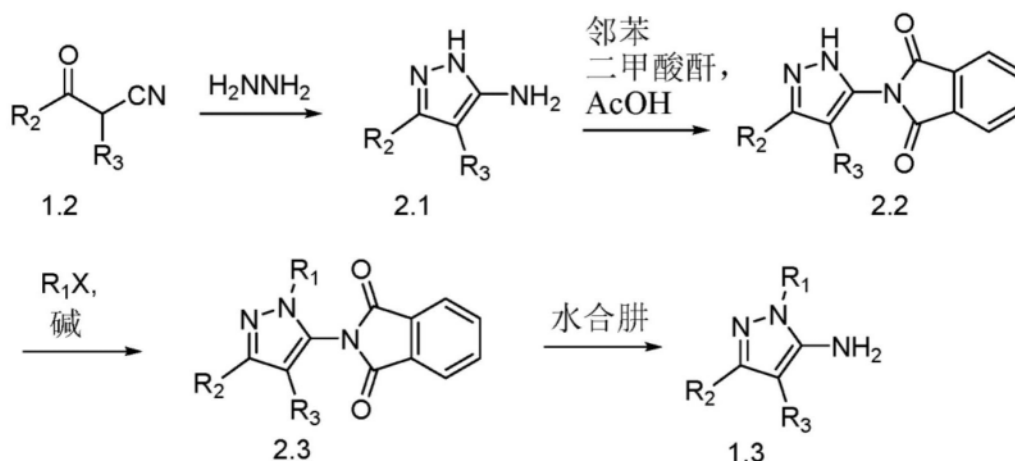
[0170] 方案1



[0172] 方案2中描述了用于制备N-烷基吡唑1.3的替代性方法。

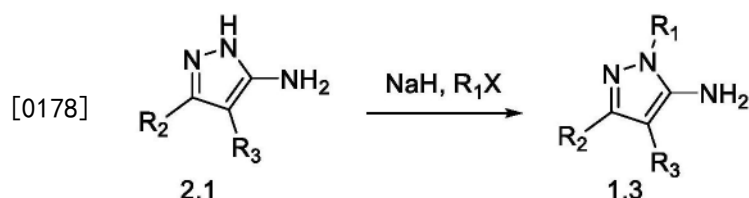
[0173] β -酮腈1.2在溶剂如EtOH中与肼反应，以得到吡唑2.1。此化合物与邻苯二甲酸酐和乙酸反应，以得到邻苯二甲酰亚胺2.2。在存在烷基卤化物和碱如碳酸钾或氢化钠的情况下烷基化，得到作为次要产物的N-1烷基化吡唑2.3和作为主要产物的位置异构体N-2烷基化吡唑。用水合肼处理2.3得到氨基吡唑1.3。

[0174] 方案2



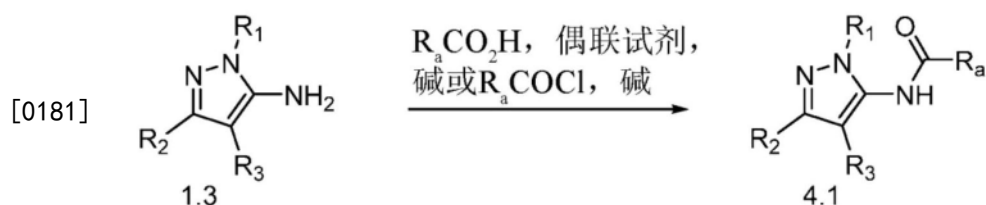
[0176] 方案3中描述了用于制备吡唑1.3的替代性方法。氨基吡唑2.1在存在碱如氢氧化钠的情况下与烷基卤化物反应,以得到N-烷基吡唑1.3。典型地,形成的主要位置异构体是吡唑1.4。这些位置异构体可以通过色谱法分离。

[0177] 方案3



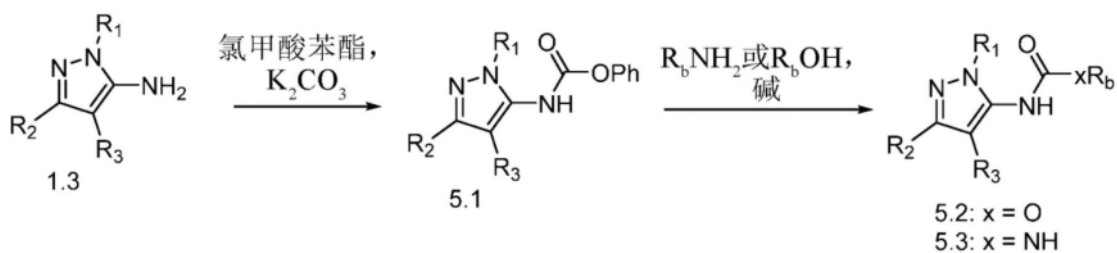
[0179] 如方案4所示,在存在氨基酸偶联试剂如HATU、BTFFH (1-(氟(吡咯烷-1-基)亚甲基)吡咯烷-1-鎓六氟磷酸盐(V))或T3P(丙基膦酸酐)和碱如胡宁氏碱或吡啶的情况下,使1.3与合适的羧酸反应,得到N-烷基吡唑酰胺4.1。可替代地,酰胺形成是由1.3通过在存在碱如三乙胺或胡宁氏碱的情况下与合适的酰氯反应来制备的。

[0180] 方案4

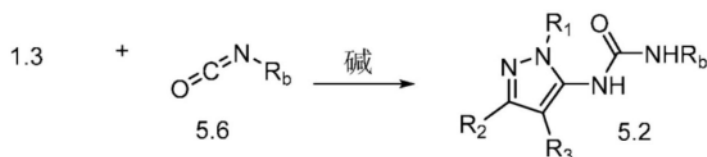
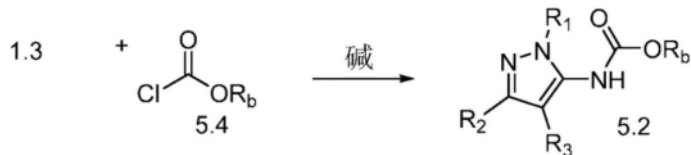


[0182] 如方案5所示,1.3与氯甲酸苯酯反应以形成氨基甲酸苯酯5.1,随后与适当的醇或胺和合适的碱如胡宁氏碱、碳酸钾或叔丁醇钾反应,分别得到N-烷基吡唑氨基甲酸酯或N-烷基吡唑脒5.2或5.3。可替代地,氨基甲酸酯5.2可以通过氨基吡唑1.3与适当取代的氯甲酸酯5.4反应来制备。可替代地,脒5.2可以通过1.3与经取代的异氰酸酯在存在碱如三乙胺的情况下反应来制备。可替代地,脒5.3通过氨基吡唑1.3与经取代的异氰酸酯如5.6反应来制备。

[0183] 方案5

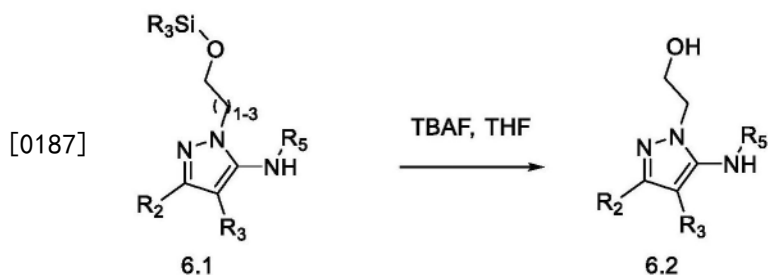


[0184]



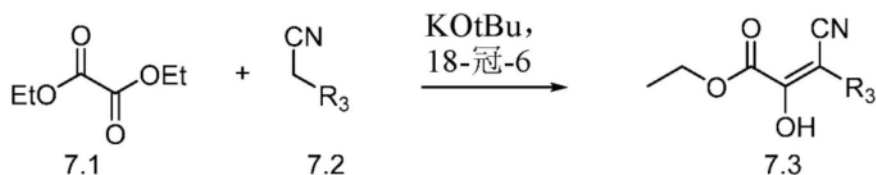
[0185] 如方案6所示,用TBAF处理甲硅烷氧基6.1(按照上述方法制备)得到醇6.2。

[0186] 方案6

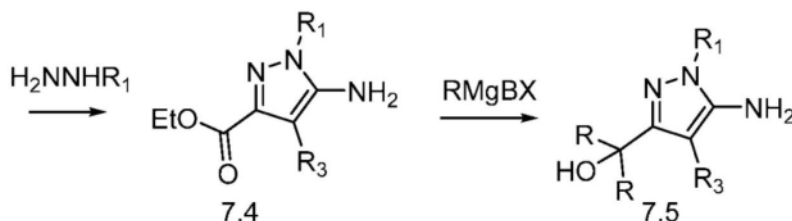


[0188] 如方案7所示,吡唑胺7.5通过在存在碱如叔丁醇钾的情况下,有或没有18-冠-6,在适当的溶剂中,使草酸二乙酯7.1与烷基腈7.2反应以得到羟基丙烯酸酯7.3来制备。然后用适当取代的肼处理此化合物以形成氨基酯吡唑7.4,将其用烷基或芳基卤化镁处理,以得到吡唑胺7.5。

[0189] 方案7

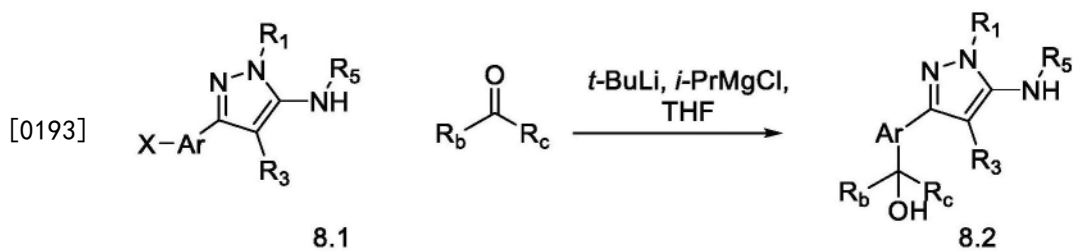


[0190]



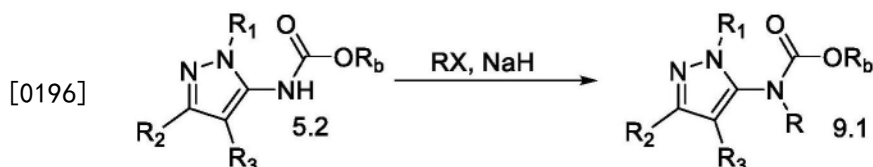
[0191] 如方案8所示,在存在或不存在*i*-PrMgCl的情况下,通过用*t*-BuLi或*n*-BuLi使芳基卤化物8.1锂化,随后用酮淬灭来制备醇8.2。

[0192] 方案8



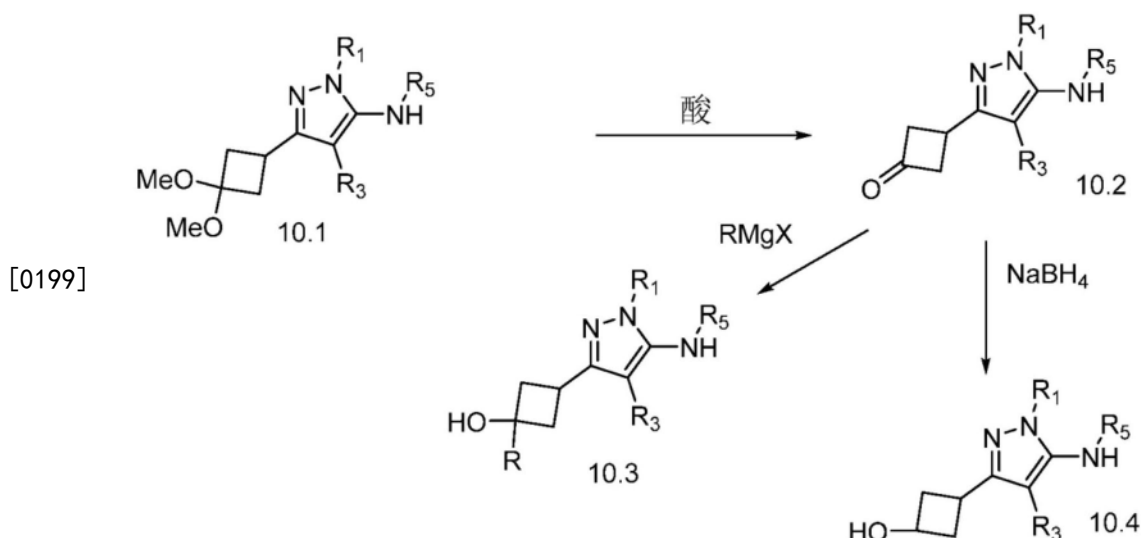
[0194] 如方案9所示,氨基甲酸酯5.2可以在存在烷基卤化物和碱如氢化钠的情况下烷基化,以获得烷基化氨基甲酸酯9.1。

[0195] 方案9



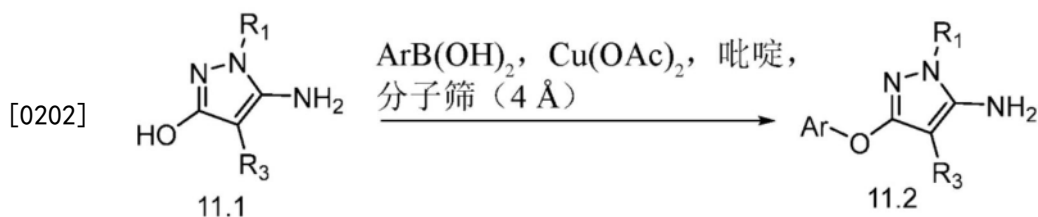
[0197] 如方案10所示,缩酮10.1可以用酸如对甲苯磺酸或盐酸处理,以形成酮10.2。随后,酮10.2可以与烷基卤化镁反应以形成烷基羟基环丁基10.3。可替代地,可以将酮10.2用还原剂如硼氢化钠处理,以获得环丁醇10.4。

[0198] 方案10

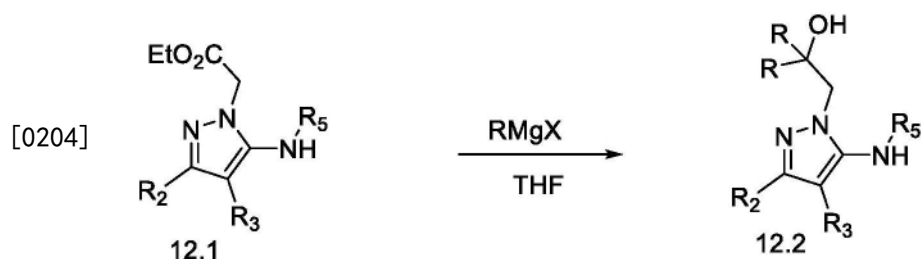


[0200] 如方案11所示,芳氧基吡唑11.2可以在存在芳基硼酸、乙酸铜、碱如吡啶的情况下在有或没有分子筛的情况下,在适当的溶剂如二氯乙烷中,由适当的羟基吡唑制备。通过表1中描述的方法制备起始材料11.1。

[0201] 方案11



[0203] 如方案12所示,酯12.1可以在适当的溶剂如THF中用烷基或芳基取代的卤化镁处理,以形成醇12.2。



[0205] LC-MS方法:

[0206] LC-MS方法A

[0207] 仪器:带有LC-40D和SPD-M30A二极管阵列检测器的岛津LCMS2020

[0208] 柱:岛津Nexcol C18, 50x 3.0mm, 5mm

[0209] 溶剂A:含0.1%甲酸的水

[0210] 溶剂B:乙腈

[0211] 流速:0.4毫升/分钟

[0212] 0-3分钟,梯度B=5%至B=95%

[0213] 3-4分钟,保持B=95%

[0214] 4-4.2分钟,梯度B=95%至B=10%

[0215] 4.2-5分钟,保持B=10%

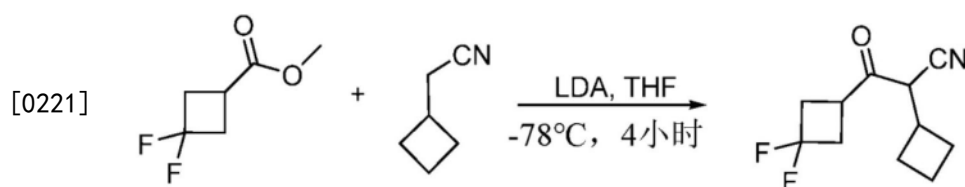
[0216] LC-MS方法B

[0217] 柱:X Bridge C18 3.5um 4.6*50mm;流动相A:10mm乙酸铵B:100% ACN;梯度0/10、0.5/10、4/90、8/90、8.10/10、10/10;流速:0.6毫升/分钟

[0218] 合成方法:下文列出的方法是代表性方法,可以与适当的起始原料一起使用,以用表中指定的方法合成表1中描述的化合物。

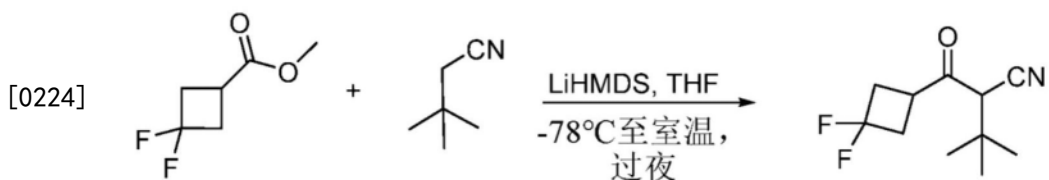
[0219] 1.合成方法: β -酮腈

[0220] 方法A:



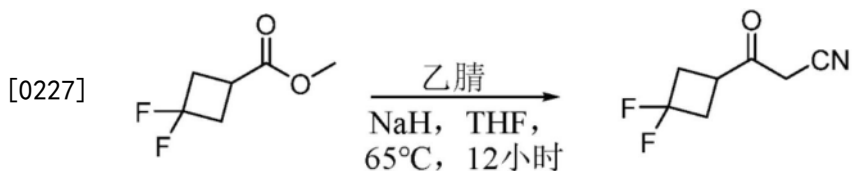
[0222] 在-78℃下,向N,N-二异丙胺(4.9mL,34.7mmol)于THF(0.5M,63.0mL)中的搅拌溶液中添加n-BuLi溶液(13.2mL,33.1mmol,2.5M于己烷中)。将混合物在0℃下搅拌30分钟,然后冷却到-78℃,并且然后缓慢添加环丁基乙腈(3.0g,31.5mmol)。将反应混合物温热到0℃并搅拌30分钟,然后冷却到-78℃。缓慢添加3,3-二氟环丁烷-1-甲酸甲酯(5.7g,37.8mmol),并将反应混合物在-78℃下搅拌2.5小时。然后将混合物用饱和NH₄Cl水溶液淬灭,温热到室温,并用乙酸乙酯(2x)萃取。将合并的有机层用盐水(1x)和水(1x)洗涤,然后经无水Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。将所得残余物通过色谱法(硅胶,0-50%乙酸乙酯/己烷)纯化,以提供呈无色液体的2-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-3-氧代丙腈(4.0g,60%)。LC-MS(方法A,ESI):m/z,212(M-H)⁻;t_R=3.8分钟。

[0223] 方法B:



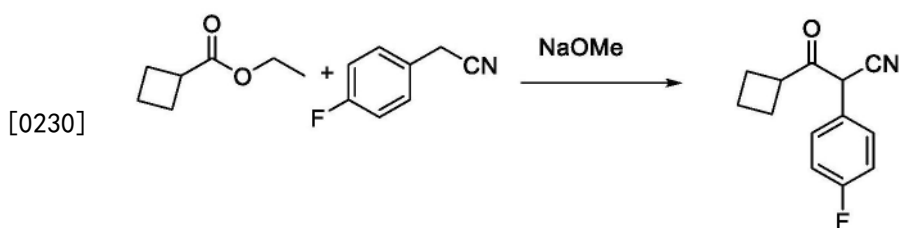
[0225] 在-78℃下,向3,3-二甲基丁腈(1.0g,10.3mmol)于THF(0.4M,26mL)中的溶液中缓慢添加LiHMDS(15.4mL,15.5mmol,1.0M于THF中),并将反应混合物搅拌30分钟。然后向反应混合物中添加3,3-二氟环丁烷-1-甲酸甲酯(1.85g,12.4mmol),并将其搅拌2小时,并且然后温热到室温并搅拌过夜。将反应混合物用饱和NH₄Cl水溶液淬灭,并用乙酸乙酯(2x)萃取。将合并的有机层用盐水(1x)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将所得残余物通过快速色谱法(硅胶,0-30%乙酸乙酯/己烷)纯化,以提供呈浅黄色粘稠液体的2-(3,3-二氟环丁烷-1-羰基)-3,3-二甲基丁腈(780mg,35%)。LC-MS(方法A,ESI):m/z,214(M-H)⁻;t_R=3.9分钟。

[0226] 方法C:



[0228] 在0℃下,向氢化钠(1.10g,26.7mmol)于THF(0.2M,67mL)中的浆液中添加乙腈(1.4mL,26.7mmol),然后逐滴添加3,3-二氟环丁烷-1-甲酸甲酯(2.0g,13.2mmol)。将反应混合物在65℃下搅拌12小时。然后通过逐滴添加饱和NH₄Cl水溶液将反应混合物淬灭,直到氢气逸出停止。将反应混合物用乙酸乙酯(2x)萃取。将合并的有机层用盐水(1x)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在25℃下在减压下浓缩。将所得残余物通过色谱法(硅胶,0-50%乙酸乙酯/己烷)纯化,以获得呈无色粘稠液体的3-(3,3-二氟环丁基)-3-氧代丙腈(1.4g,67%)。LC-MS(方法A,ESI):m/z,159(M-H)⁻;t_R=3.2分钟。

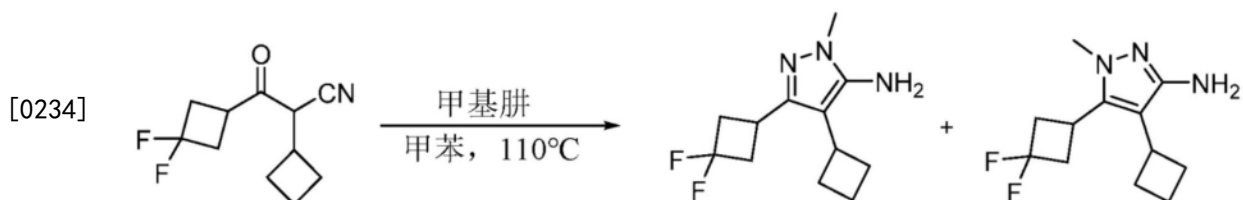
[0229] 方法D



[0231] 向密封管中添加环丁烷羧酸乙酯(431μL,3.1mmol)、3-环丁基-2-(4-氟苯基)-3-氧代丙腈(468μL,3.9mmol)和25%甲醇钠溶液(714μL,3.1mmol)。将管密封并在85℃下搅拌过夜。将冷却的混合物用H₂O稀释,并添加浓盐酸以将pH调整到6。将混合物用EtOAc(3x)萃取,将萃取物合并,用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩。将粗材料在40g硅胶柱上纯化,用0-30% EtOAc/己烷洗脱,以得到期望产物(367.9mg,54%)。LC-MS(方法A,ESI):m/z,216(M-H)⁻;t_R=4.0分钟。

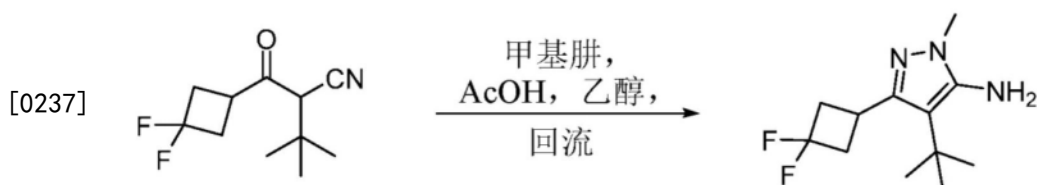
[0232] 2.合成方法:N-烷基吡唑

[0233] 方法E:



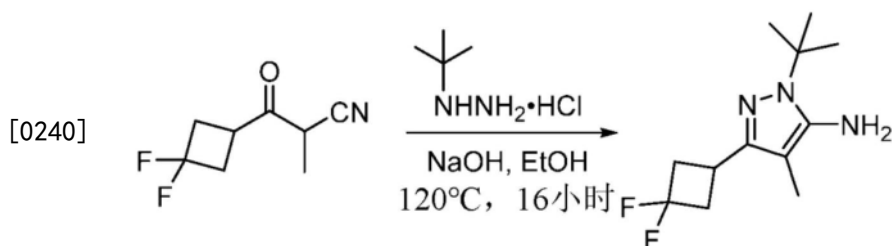
[0235] 在压力管中将甲基肼 (740 μ L, 7.04mmol) 添加到2-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-3-氧代丙腈 (1.5g, 7.0mmol) 于甲苯 (0.4M, 18mL) 中的溶液中, 并加热到110°C过夜。将挥发物在减压下去除, 并且所得残余物通过硅胶色谱法纯化, 以得到4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-胺 (用0-100%乙酸乙酯/己烷洗脱, 分离为浅黄色固体, 1.2g, 85%产率, LC-MS (ESI): m/z , 242 (M+H)⁺; t_R =3.0); 以及4-环丁基-5-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺 (用0-15%甲醇/二氯甲烷洗脱, 分离为浅棕色固体, 0.2g, 15%产率, LC-MS (方法A, ESI): m/z , 242 (M+H)⁺; t_R =3.2)。

[0236] 方法F:



[0238] 向15mL压力管中的甲基肼 (200 μ L, 3.83mmol) 和2-(3,3-二氟环丁基)-3,3-二甲基丁腈 (412mg, 1.91mmol) 于乙醇 (6.4mL) 中的溶液中添加乙酸 (162 μ L, 2.87mmol)。将混合物加热到回流过夜。在起始化合物 (LC-MS) 完全消耗后, 将挥发物在减压下去除。将所得残余物用冷水稀释, 并用氢氧化铵水溶液 (25-30%于H₂O中) 将pH调整到10, 并且然后用乙酸乙酯 (2x) 萃取。将合并的有机层用饱和NaHCO₃水溶液 (1x)、盐水 (1x) 和水 (1x) 洗涤, 然后经无水Na₂SO₄干燥, 并在减压下浓缩。将所得残余物通过色谱法 (硅胶, 0-100%乙酸乙酯/己烷) 纯化, 以得到呈米色固体的4-(叔丁基)-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-胺 (80mg, 17%)。LC-MS (方法A, ESI): m/z , 244 (M+H)⁺; t_R =3.2分钟。

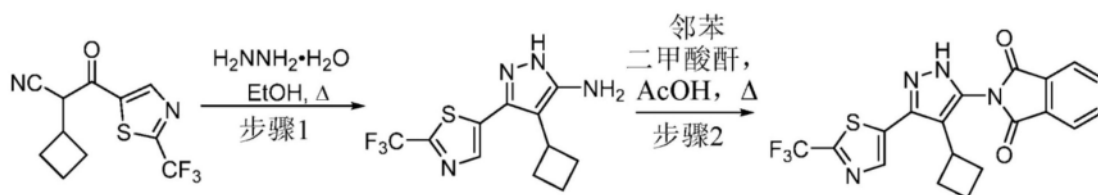
[0239] 方法G



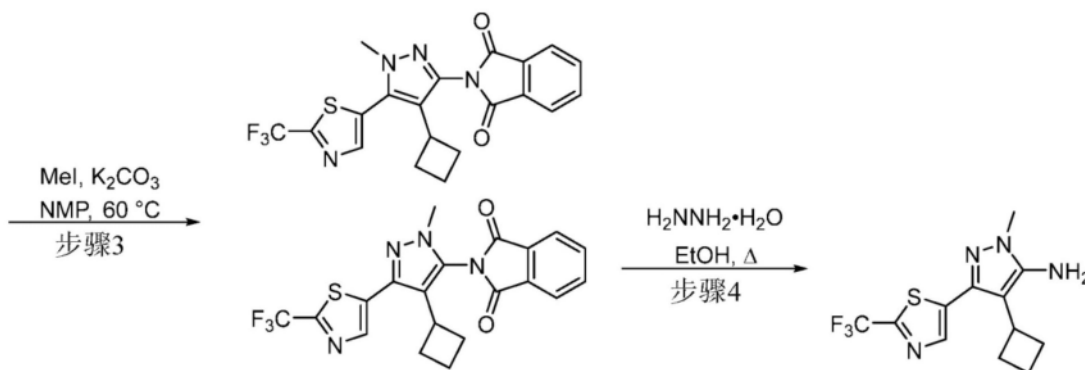
[0241] 将叔丁基肼盐酸盐 (2.88g, 23.1mmol) 和NaOH (920mg, 23.1mmol) 于EtOH (20mL) 中的溶液在室温下搅拌10分钟。向此混合物中逐滴添加3-(3,3-二氟环丁基)-2-甲基-3-氧代丙腈 (2.00g, 11.6mmol) 于EtOH (5mL) 中的溶液, 并将混合物在密封管中在120°C下搅拌16小时。通过TLC监测反应的进展。在反应完成后, 将挥发物在减压下去除, 将所得残余物用水 (100mL) 稀释, 并且然后用EtOAc (2 $\times$ 100mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 并在减压下浓缩。硅胶柱色谱法, 用15%-20% EtOAc/己烷梯度洗脱, 得到呈浅棕色固体的1-(叔丁基)-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺 (1.20g, 43%)。

LC-MS (方法B, ⁺ve模式) :m/z, 244.1 (M+H)⁺; t_R=4.99分钟。

[0242] 方法H



[0243]



[0244] 步骤1. 将2-环丁基-3-氧代-3-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)丙腈(0.700g, 2.55mmol)和水合肼(0.149mL, 3.06mmol)在EtOH(5mL)中混合并回流过夜。将挥发物去除, 并且将粗产物通过色谱法(硅胶, 0-10% MeOH/DCM)纯化, 以得到620mg (84%) 4-环丁基-3-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)-1H-吡唑-5-胺。通过LC-MS (方法A, ESI) :m/z, 289 (M+H)⁺; t_R=3.6分钟证实。

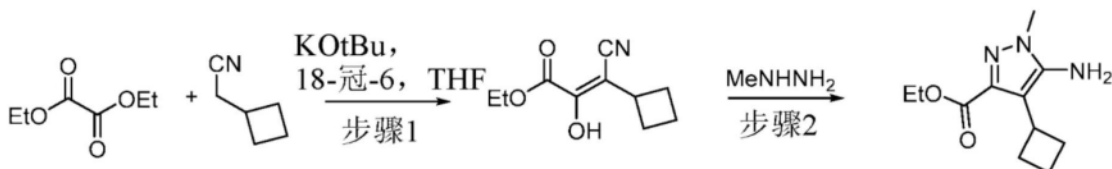
[0245] 步骤2. 将4-环丁基-3-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)-1H-吡唑-5-胺(0.620g, 2.15mmol)和邻苯二甲酸酐(0.478g, 3.23mmol)在乙酸(4.0mL)中回流1小时。将大部分乙酸在真空中去除, 并且将剩余的残余物溶于EtOAc中, 并用饱和NaHCO₃水溶液洗涤若干次, 直到气体逸出停止。将有机部分干燥(Na₂SO₄)并将挥发物去除, 以得到粗材料, 将粗材料通过色谱法(硅胶, 0-100% EtOAc/己烷)纯化, 以得到410mg (46%) 2-(4-环丁基-3-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)-1H-吡唑-5-基)异吲哚啉-1,3-二酮。通过LC-MS (方法A, ESI) :m/z, 419 (M+H)⁺; t_R=4.2分钟证实。

[0246] 步骤3. 将碳酸钾(0.406g, 2.94mmol), 接着碘甲烷(0.122mL, 1.96mmol)添加到2-(4-环丁基-3-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)-1H-吡唑-5-基)异吲哚啉-1,3-二酮(0.410, 0.980mmol)于NMP(1.4mL)中的溶液中, 并将所得反应混合物在60℃下搅拌过夜。通过LC-MS证实起始材料完全转化为产物。将反应混合物稀释在EtOAc中, 并且将有机部分洗涤(H₂O 3x, 盐水1x), 干燥(Na₂SO₄), 并浓缩, 以得到粗残余物, 将粗残余物通过色谱法(硅胶, 0-100% Et₂O/己烷)纯化, 以得到2-(4-环丁基-1-甲基-3-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)-1H-吡唑-5-基)异吲哚啉-1,3-二酮(0.150g, LC-MS (方法A, ESI) :m/z, 433 (M+H)⁺; t_R=4.7)、2-(4-环丁基-1-甲基-5-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)-1H-吡唑-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(0.070g, LC-MS (方法A, ESI) :m/z, 433 (M+H)⁺; t_R=4.2)和0.040g N-Me位置异构体的混合物(组合产率61%)。

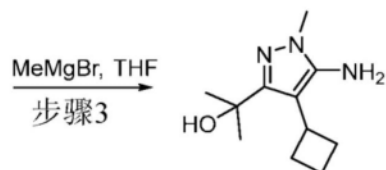
[0247] 步骤4. 将2-(4-环丁基-1-甲基-3-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)-1H-吡唑-5-基)异

吡啶-1,3-二酮(0.100g,0.231mmol)和水合肼(0.056mL,1.16mmol)在EtOH(1.2mL)中合并并回流过夜。在冷却到环境温度后,将白色固体通过过滤去除,用EtOH洗涤,并丢弃。将挥发物从滤液中去除,并且将所得粗残余物直接装载到硅胶柱上并洗脱(0-10% MeOH/DCM),以得到0.040mg(57%)4-环丁基-1-甲基-3-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)-1H-吡啶-5-胺。通过LC-MS(方法A,ESI): m/z ,303(M+H)⁺; t_R =3.9分钟证实。

[0248] 方法I



[0249]



[0250] 步骤1.向含有无水THF(3.4mL)的圆底烧瓶中添加18-冠-6(72mg,0.27mmol)。将混合物冷却到0℃并添加叔丁醇钾(383mg,3.41mmol)。向0℃混合物中逐滴添加草酸二乙酯(465μL,3.4mmol)。一旦添加完成,将混合物加热到60℃。向混合物中逐滴添加环丁基乙腈(409μL,3.4mmol),并继续加热30分钟。将混合物添加到1N HCl水溶液中,并且然后将混合物用EtOAc(3x)萃取。将合并的萃取物干燥(Na₂SO₄)、过滤并浓缩至淡黄色油,以提供(E)-3-氰基-3-环丁基-2-羟基丙烯酸乙酯(741.0mg,93%)。LC-MS(方法A,ESI): m/z ,194(M-H)⁻; t_R =3.5分钟。

[0251] 步骤2.向EtOH(5.0mL)中的(E)-3-氰基-3-环丁基-2-羟基丙烯酸乙酯(455mg,2.3mmol)中添加甲基肼(123μL,2.3mmol),随后添加浓盐酸(180μL)。将混合物回流6小时,此时LCMS显示反应完成。将混合物冷却并且用H₂O稀释。将混合物用EtOAc(3x)萃取,并且将合并的萃取物用饱和NaHCO₃水溶液和盐水洗涤,然后干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩。将粗残余物在24g硅胶柱上纯化,用0-100% EtOAc/己烷洗脱,以得到5-氨基-4-环丁基-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸乙酯(41.1mg,8%)。LC-MS(方法A,ESI): m/z ,224(M+H)⁺; t_R =3.1分钟。

[0252] 步骤3.在0℃下,向溶于THF(2.2mL)中的5-氨基-4-环丁基-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸乙酯(100mg,0.45mmol)中逐滴添加甲基溴化镁(746μL,2.2mmol,3M于THF中)的溶液。将混合物在0℃下搅拌10分钟,然后在1小时内温热到室温。LCMS表明反应已经完成。将反应用饱和NH₄Cl水溶液淬灭,用H₂O稀释,并用EtOAc萃取(3x)。将萃取物合并,干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩。纯化(12g硅胶柱,用0-10% CH₃OH/DCM洗脱)提供2-(5-氨基-4-环丁基-1-甲基-1H-吡啶-3-基)丙-2-醇(65mg,70%)。LC-MS(方法A,ESI): m/z ,210(M+H)⁺; t_R =2.4分钟。

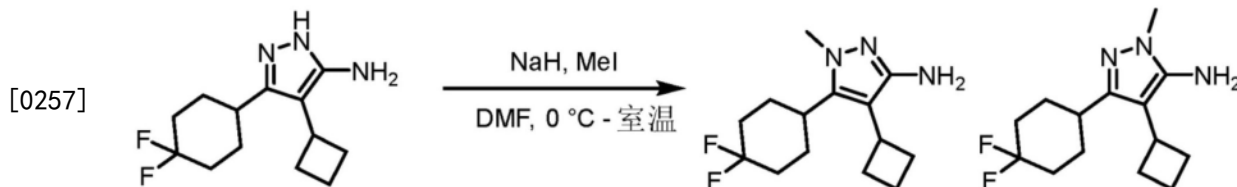
[0253] 方法J



[0254]

[0255] 向溶于EtOH (4.4mL) 中的2-环丁基-4-(3,3-二氟环丁基)-3-氧代丁腈 (500mg, 2.2mmol) 中添加三乙胺 (1.2mL, 8.8mmol) 和甲基肼 (232 μ L, 4.4mmol)。将混合物加热到回流持续3小时, 冷却到室温, 并浓缩。将所得残余物溶解于EtOAc中。将混合物用H₂O和盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩。将粗材料在24g硅胶柱上纯化, 用0-30% EtOAc/己烷洗脱, 以得到4-环丁基-3-((3,3-二氟环丁基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-胺 (195.8mg, 35%)。LC-MS (方法A, ESI): m/z, 256 (M+H)⁺; t_R=2.9分钟。

[0256] 方法T

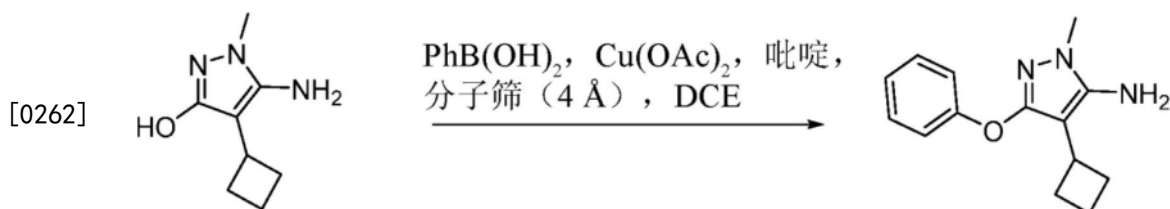


[0258] 将氢化钠 (0.108g, 2.70mmol; 60wt%) 在0°C下添加到4-环丁基-3-(4,4-二氟环己基)-1H-吡唑-5-胺 (0.420g, 1.50mmol) 于DMF (1.5mL) 中的溶液中, 并且将所得反应混合物在所述温度下搅拌30分钟。添加碘甲烷 (0.103mL, 1.65mmol), 将反应混合物从冰浴中取出, 并在环境温度下搅拌2小时。LC-MS显示了期望质量 (m/z+1=270) 的起始材料和两种主要产物的消耗量。将反应混合物用EtOAc处理, 洗涤 (H₂O 3x, 盐水1x), 干燥有机部分 (Na₂SO₄), 并且将挥发物去除, 以得到粗材料, 将粗材料通过色谱法 (硅胶, 0-100% EtOAc/己烷) 纯化, 以得到4-环丁基-3-(4,4-二氟环己基)-1-甲基-1H-吡唑-5-胺 (160mg, 40%, 通过LC-MS (方法A, ESI): m/z, 270 (M+H)⁺; t_R=2.8证实) 和4-环丁基-5-(4,4-二氟环己基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺 (140mg, 35%, 通过LC-MS (方法A, ESI): m/z, 270 (M+H)⁺; t_R=3.2分钟证实)。

[0259] 方法V

[0260] 方法V类似于方法A, 其中向反应混合物中添加1.2当量的二异丙基乙胺。

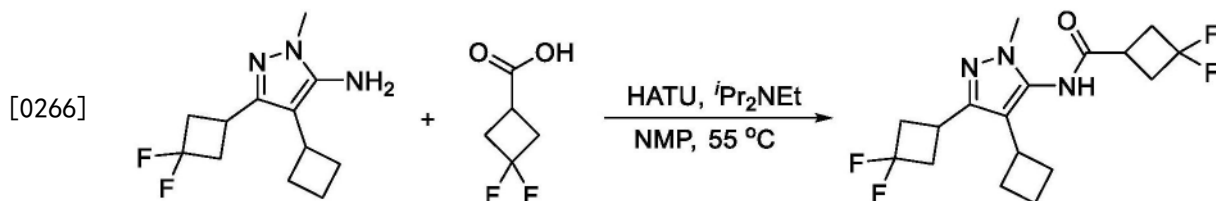
[0261] 方法DD



[0263] 将5-氨基-4-环丁基-1-甲基-1H-吡唑-3-醇 (155mg, 0.927mmol)、苯基硼酸 (283mg, 2.32mmol)、Cu(OAc)₂ (253mg, 1.39mmol)、吡啶 (229 μ L, 2.78mmol) 和分子筛 (4 Å, 150mg) 于二氯乙烷 (9mL) 中的混合物在室温下搅拌2天。将混合物用EtOAc稀释并用H₂O洗涤。将有机层干燥 (Na₂SO₄), 浓缩, 并进行色谱分离 (硅胶柱, 0-10% MeOH/DCM) 以得到4-环丁基-1-甲基-3-苯氧基-1H-吡唑-5-胺 (75.5mg, 33%)。

[0264] 3.合成方法: 胺官能化/最终步骤。

[0265] 方法K:

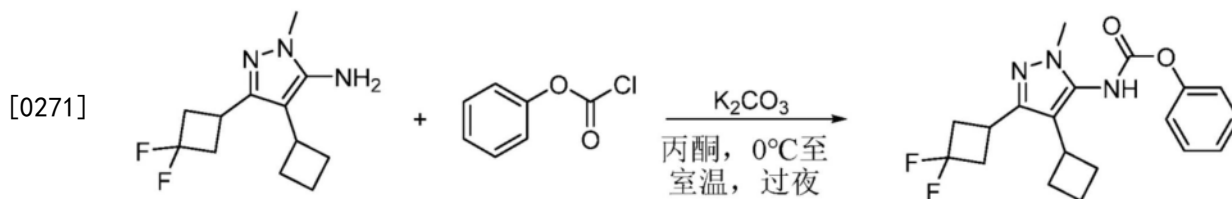


[0267] 向3,3-二氟环丁烷-1-甲酸(40mg,0.16mmol)在NMP(0.6mL)中的溶液中添加HATU(113mg,0.30mmol)和N,N-二异丙基乙胺(58μL,0.33mmol),并且将所得反应混合物搅拌5分钟,然后添加4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-胺(27mg,0.19mmol)。将反应混合物加热到55℃并在所述温度下搅拌过夜。将所得反应混合物直接注射到反相HPLC柱(C18,10-100%乙腈/水,并且用220nm波长监测)上,以得到呈白色固体的N-(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,3-二氟环丁烷-1-甲酰胺(31mg,52%);¹H-NMR(400MHz,CDCl₃):δ6.75(s,1H),3.63(s,3H),3.20-3.6(m,2H),2.94-3.05(m,2H),2.78-2.91(m,6H),2.43-2.72(m,1H),2.17-2.27(m,2H),1.98-2.08(m,3H),1.76-1.88(m,1H);LC-MS(方法A,ESI):m/z,360(M+H)⁺;t_R=3.8分钟。

[0268] 方法L:

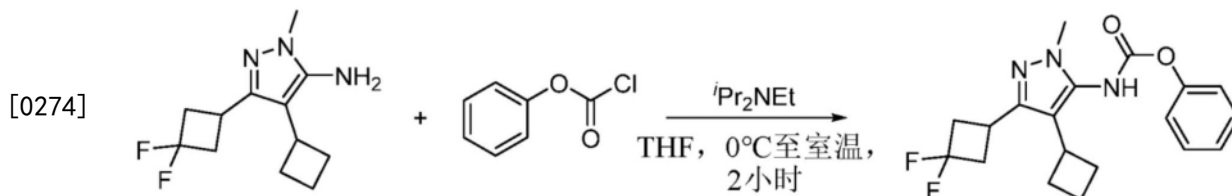
[0269] 实例243:(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸3,3-二氟环丁酯

[0270] 步骤1,选项1:



[0272] 在0℃下,向4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-胺(50mg,0.21mmol)于丙酮(3mL)中的搅拌溶液中添加K₂CO₃(43mg,0.32mmol)和氯甲酸苯酯(29μL,0.23mmol),并将反应混合物在室温下搅拌过夜。LC-MS表明起始材料被消耗,并且形成了期望产物。将溶剂在减压去除,并且将所得残余物用水稀释,超声处理2分钟,并用乙酸乙酯(2x)萃取。将合并的有机层用饱和NaHCO₃水溶液(1x)、盐水(1x)和水(1x)洗涤,然后经Na₂SO₄干燥并浓缩。将所得残余物通过色谱法(硅胶,0-100%乙酸乙酯/己烷)纯化,以提供呈白色固体的(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸苯酯(61mg,82%)。LC-MS(方法A,ESI):m/z,362(M+H)⁺;t_R=4.1分钟。

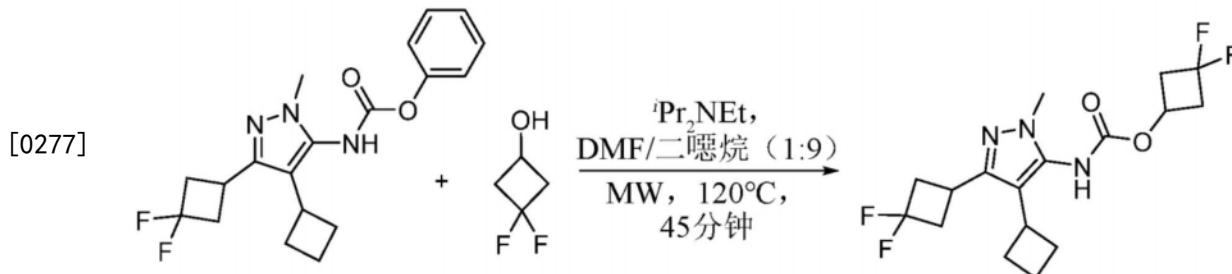
[0273] 步骤1,选项2:



[0275] 在0℃下,向4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-胺(520mg,2.15mmol)于THF中的搅拌溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(0.75mL,4.3mmol)和氯甲酸苯酯(332μL,2.59mmol),并将反应混合物在室温下搅拌2小时。LC-MS表明起始材料被消耗。然后

将反应混合物用饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭,并用乙酸乙酯(2x)萃取。将合并的有机层用盐水(1x)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩。将所得残余物通过色谱法(硅胶,0-100%乙酸乙酯/己烷)纯化,以获得呈白色固体的(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸苯酯(613mg,79%)。LC-MS(方法A,ESI): m/z ,362($\text{M}+\text{H}$)⁺; t_R =4.1分钟。

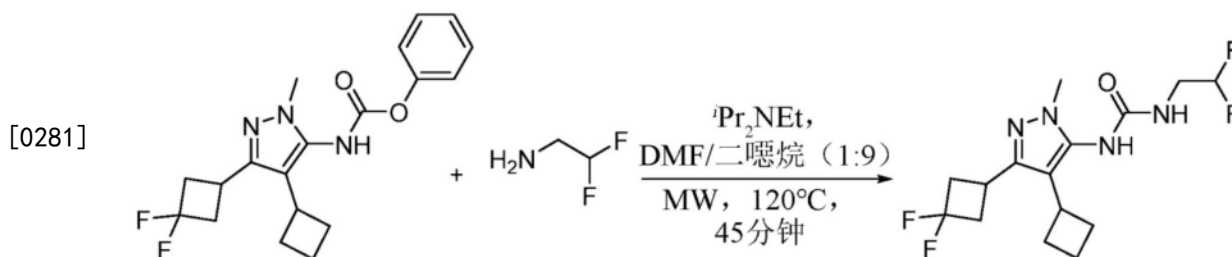
[0276] 步骤2:



[0278] 向微波管(2.0-5.0mL)中的(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸苯酯(100mg,0.28mmol)和3,3-二氟环丁醇(36mg,0.33mmol)于无水N,N-二甲基甲酰胺/二噁烷(0.1M,2.8mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(96 μL ,0.55mmol)。在微波条件下,将反应混合物在120°C下辐射45分钟。将所得反应混合物注射到反相HPLC柱(C18,10-100%乙腈/水,并且用220nm波长监测)上以获得(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸3,3-二氟环丁酯(实例243,35mg,34%);¹H-NMR(400MHz, CDCl_3): δ 6.05(s,1H),5.0(s,1H),3.66(s,3H),3.20-3.36(m,2H),2.98-3.16(m,2H),2.54-2.96(m,6H),2.18-2.31(m,2H),1.93-2.17(m,3H),1.77-1.89(m,1H);LC-MS(方法A,ESI): m/z ,376($\text{M}+\text{H}$)⁺; t_R =4.0分钟。

[0279] 方法M:

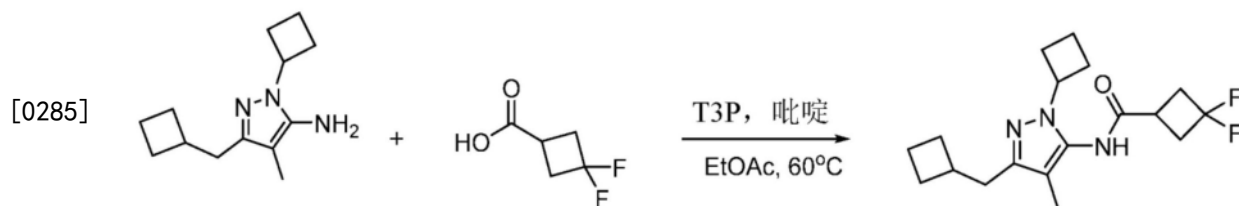
[0280] 实例374:1-(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(2,2-二氟乙基)脒



[0282] 向微波管(2.0-5.0mL)中的(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸苯酯(40mg,0.11mmol)和2,2-二氟乙胺(11mg,0.13mmol)于无水N,N-二甲基甲酰胺/二噁烷(0.2M,0.6mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(38 μL ,0.22mmol)。在微波条件下,将反应混合物在120°C下辐射45分钟。将所得反应混合物注射到反相HPLC柱(C18,10-100%乙腈/水,并且用220nm波长监测)上以获得1-(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(2,2-二氟乙基)脒(实例374,22mg,57%);¹H-NMR(400MHz, CDCl_3): δ 5.98(s,1H),5.70-6.05(m,1H),4.70(bs,1H),3.69(s,3H),3.37-3.50(m,2H),3.25-3.37(m,2H),2.80-2.99(m,4H),2.19-2.29(m,2H),2.07-2.17(m,2H),1.93-2.06(m,1H),1.77-1.88(m,1H);LC-MS(方法A,ESI): m/z ,349($\text{M}+\text{H}$)⁺; t_R =3.5分钟。

[0283] 方法N:

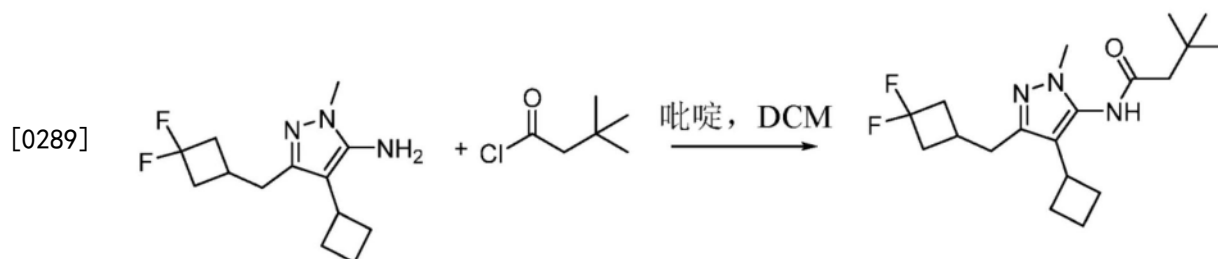
[0284] 实例483:N-(1-环丁基-3-(环丁基甲基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,3-二氟环丁烷-1-甲酰胺



[0286] 向1-环丁基-3-(环丁基甲基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(0.030g,0.118mmol)于EtOAc中的溶液中添加3,3-二氟环丁烷-1-甲酸(0.026g,0.176mmol)、吡啶(0.019g,0.019mL,0.235mmol)和丙基膦酸酐溶液($\geq 50\text{wt.}\%$ 于乙酸乙酯中,0.070mL,0.235mmol)。将混合物在60°C下搅拌过夜,然后用DCM稀释,用0.5M HCl, H_2O 、饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤,然后干燥(Na_2SO_4),过滤并浓缩。将粗材料在12g硅胶柱上纯化,用0-40% EtOAc/己烷洗脱,以得到N-(1-环丁基-3-(环丁基甲基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,3-二氟环丁烷-1-甲酰胺(实例483,23mg,50%产率)。LC-MS(方法A,ESI): m/z ,388($\text{M}+\text{H}^+$); $t_R=3.9$ 分钟。

[0287] 方法0

[0288] 实例372:N-(4-环丁基-3-((3,3-二氟环丁基)甲基)-1-甲基-1H吡唑-5-基)-3,3-二甲基丁酰胺



[0290] 向4-环丁基-3-((3,3-二氟环丁基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-胺(25mg,0.10mmol)于DCM(0.39mL)中的溶液中添加吡啶(40 μL ,0.49mmol)和3,3-二甲基丁酰氯(41 μL ,0.29mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时。将溶剂去除,并且将残余物溶解于3M氨于 CH_3OH (1mL)中。将混合物在50°C下搅拌1小时并浓缩。向粗材料中添加饱和 NH_4Cl 水溶液,并将混合物用EtOAc萃取。将萃取物合并,并浓缩。将粗材料在4g硅胶柱上纯化,用0-100% EtOAc/己烷洗脱。将产物通过HPLC(C18柱,用10-100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 洗脱)再纯化,以得到N-(4-环丁基-3-((3,3-二氟环丁基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,3-二甲基丁酰胺(实例372,9.3mg,27%)。

[0291] 方法P

[0292] 实例127:(4-环丁基-3-环己基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸乙酯

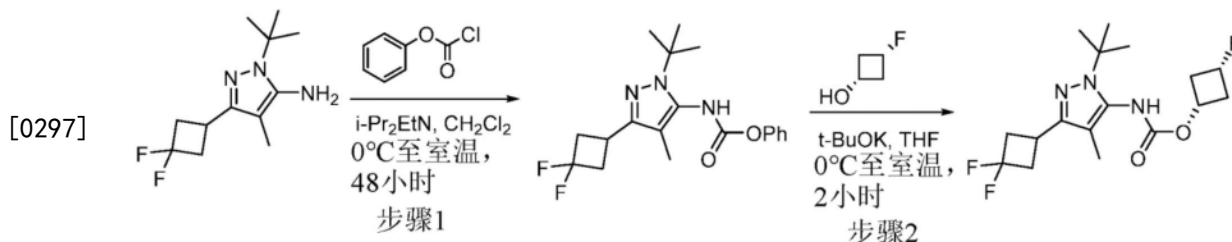


[0294] 向溶于THF中的4-环丁基-3-环己基-1-甲基-1H-吡唑-5-胺(10.5mg,0.045mmol)中添加三乙胺(19 μL ,0.14mmol)和氯甲酸乙酯(10 μL ,0.11mmol)。将混合物搅拌过夜,并通

过LCMS确定反应没有完成。向混合物中添加另外的三乙胺(40 μ L, 0.29mmol)和氯甲酸乙酯(20 μ L, 0.21mmol), 并搅拌过夜。将混合物用EtOAc稀释, 然后用饱和NaHCO₃水溶液洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 然后浓缩。通过柱色谱法(0-100% EtOAc/己烷)纯化, 得到(4-环丁基-3-环己基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸乙酯(实例127, 4.7mg, 35%)。

[0295] 方法Q

[0296] 实例542: (1s, 3s)-3-氟环丁基(1-(叔丁基)-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸苯酯



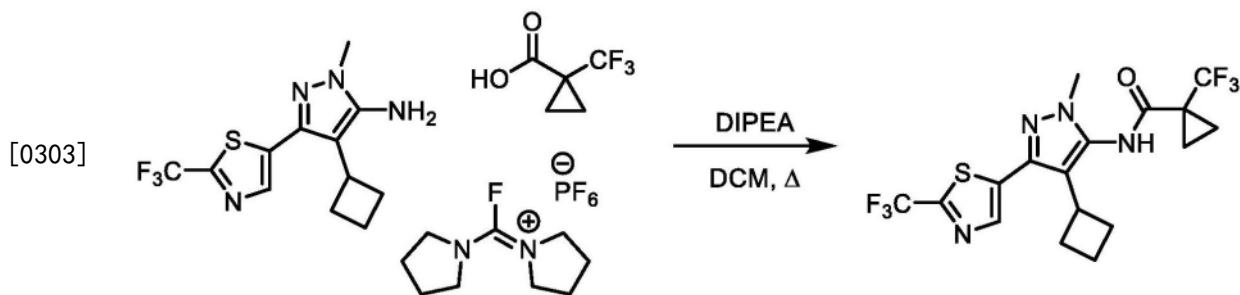
[0298] 步骤1. 在0°C下, 向1-(叔丁基)-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(500mg, 2.06mmol)和N,N-二异丙基乙胺(1.79mL, 10.3mmol)于CH₂Cl₂(20mL)中的溶液在5分钟内逐滴添加氯甲酸苯酯(0.5mL, 4.1mmol), 并且将溶液在室温下搅拌48小时。通过TLC监测反应的进展。在反应完成后, 将挥发物在减压下去除, 并且将所得残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用15%-20% EtOAc/己烷梯度洗脱, 以得到呈灰白色固体的(1-(叔丁基)-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸酯(600mg, 81%)。LC-MS(方法B, -ve模式): m/z, 364(M+H)⁺; t_R=5.4分钟。

[0299] 步骤2. 在0°C下, 向叔丁醇钾(155mg, 1.39mmol)于THF(3mL)中的混合物中逐滴添加(1s, 3s)-3-氟环丁烷-1-醇(93.8mg, 1.04mmol)于无水THF中的溶液, 并将混合物搅拌30分钟。在0°C下, 将溶于THF(3mL)的(1-(叔丁基)-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸酯(250mg, 0.694mmol)逐滴添加到上述反应混合物中, 并且然后搅拌2小时。通过TLC监测反应进程。在反应完成后, 将挥发物在减压下去除, 并且将所得残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用15% EtOAc/己烷洗脱, 以得到呈灰白色固体的(1-(叔丁基)-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸(1s, 3s)-3-氟环丁酯(85mg, 34%)。

[0300] ¹H NMR(300MHz, DMSO-D₆): δ 8.80-9.04(m, 1H), 4.70-4.97(m, 1H), 4.50-4.56(m, 1H), 3.23-3.29(m, 1H), 2.67-2.96(m, 6H), 1.92-2.27(m, 2H), 1.70(s, 3H), 1.48(s, 9H); LC-MS(方法B, -ve模式): m/z, 358(M-H)⁻; t_R=4.9分钟。

[0301] 方法R

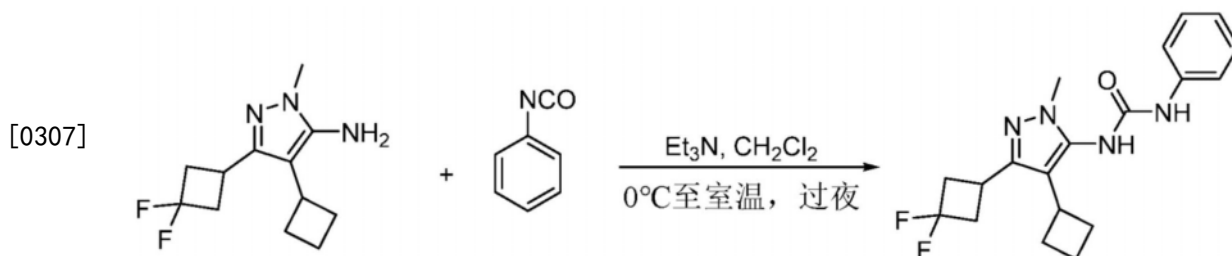
[0302] 实例180: N-(4-环丁基-1-甲基-3-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)-1H-吡唑-5-基)-1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺



[0304] 将1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酸(0.027g, 0.172mmol)、1-(氟(吡咯烷-1-基)亚甲基)吡咯烷-1-鎓六氟磷酸盐(V)(0.063g, 0.198mmol)和二异丙基乙胺(0.104mL, 0.595mmol)在室温下在小瓶中的DCM(0.5mL)中搅拌30分钟,随后添加4-环丁基-1-甲基-3-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)-1H-吡唑-5-胺(0.040g, 0.132mmol)。将小瓶加盖并用石蜡膜和绝缘胶带密封,并将反应混合物加热回流过夜。LCMS指示期望产物和胺的完全消耗。将DCM在真空中去除,并且将反应混合物用MeOH稀释,装载到C18 HPLC柱上,并用10-100% MeCN/H₂O洗脱,以得到8mg (14%) N-(4-环丁基-1-甲基-3-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)-1H-吡唑-5-基)-1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺,如通过以下证实的:¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.90 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.60-3.64 (m, 1H), 2.29-2.33 (m, 2H), 2.08-2.17 (m, 2H), 2.00-2.05 (m, 1H), 1.81-2.00 (m, 1H), 1.43 (bs, 2H); LC-MS (方法A, ESI): m/z, 439 (M+H)⁺; t_R = 4.2分钟。

[0305] 方法S

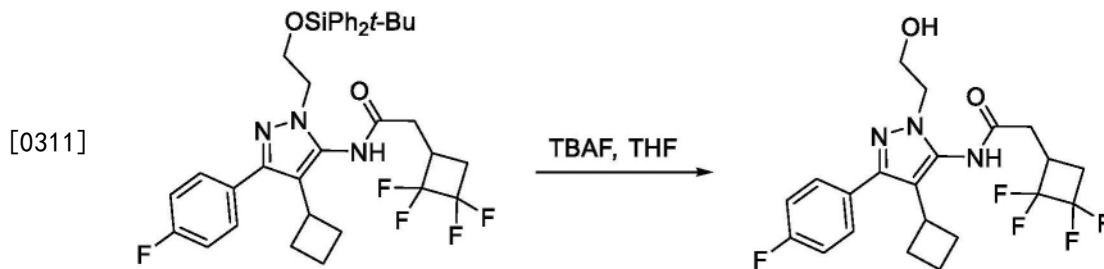
[0306] 实例217: 1-(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-苯基脲



[0308] 在0℃下,向4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-胺(30mg, 0.12mmol)于二氯甲烷(2.0mL)中的溶液中添加异氰酸苯酯(20μL, 0.18mmol)和三乙胺(35μL, 0.24mmol)。然后将反应混合物在室温下搅拌过夜。将挥发物在减压下去除,并且将所得残余物溶解在乙腈中并通过反相HPLC柱(C18, 10-100%乙腈/水,并且用220nm波长监测)纯化,以得到呈白色固体的1-(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-苯基脲(实例217, 14mg, 32%); ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ7.29-7.37 (m, 4H), 7.08-7.15 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.0 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.28-3.40 (m, 2H), 2.80-3.01 (m, 4H), 2.10-2.30 (m, 4H), 1.91-2.05 (m, 1H), 1.77-1.88 (m, 1H); LC-MS (方法A, ESI): m/z, 361 (M+H)⁺; t_R = 3.9分钟。

[0309] 方法W

[0310] 实例102: (R)-N-(4-环丁基-3-(4-氟苯基)-1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺



[0312] 向溶于THF(1mL)的(R)-N-(1-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙基)-4-环丁基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺(17mg, 0.025mmol)中

添加TBAF溶液(50 μ L, 0.05mmol, 1M于THF中)。在2小时后, TLC指示起始材料的消耗。通过直接施加于反相HPLC柱(10-100% ACN/H₂O)来纯化混合物, 以提供(R)-N-(4-环丁基-3-(4-氟苯基)-1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺(实例102, 8.3mg, 75%)。

[0313] 方法X

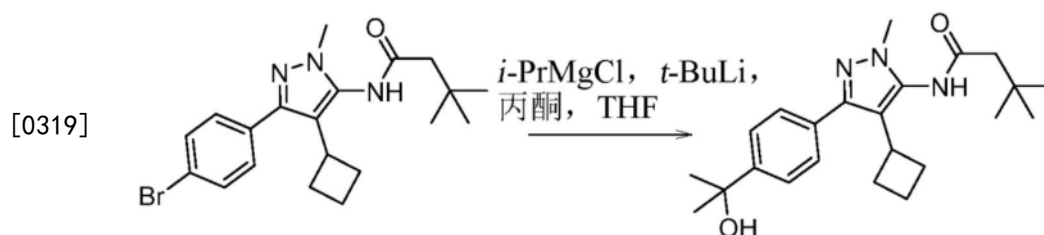
[0314] 实例294: (4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)(甲基)氨基甲酸3,3-二氟环丁酯



[0316] 在0℃下, 向氢化钠(4mg, 0.16mmol)于DMF(0.3mL)中的浆液中添加(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸3,3-二氟环丁酯(20mg, 0.053mmol; 于0.6mL DMF中)。将混合物搅拌30分钟, 然后添加碘甲烷(4 μ L, 0.069mmol)。将反应混合物温热到环境温度并搅拌2小时, 此时将反应混合物冷却到0℃并通过小心逐滴添加饱和NH₄Cl水溶液将反应淬灭, 直到氢气逸出停止。将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 并且将有机部分用冷水(4x)和盐水(1x)洗涤, 然后干燥(Na₂SO₄), 在减压下浓缩。将所得残余物通过色谱法(硅胶, 0-100%乙酸乙酯/己烷)纯化, 以得到呈油的(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)(甲基)氨基甲酸3,3-二氟环丁酯(11mg, 53%); ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 5.04(bs, 1H), 3.60(s, 3H), 3.19-3.35(m, 2H), 3.15(s, 3H), 2.93-3.05(m, 2H), 2.76-2.91(m, 4H), 2.45-2.60(m, 1H), 2.11-2.26(m, 2H), 1.92-2.10(m, 3H), 1.75-1.88(m, 1H); LC-MS(方法A, ESI): m/z, 390(M+H)⁺; t_R=4.3分钟。

[0317] 方法Y

[0318] 实例77: N-(4-环丁基-3-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,3-二甲基丁酰胺

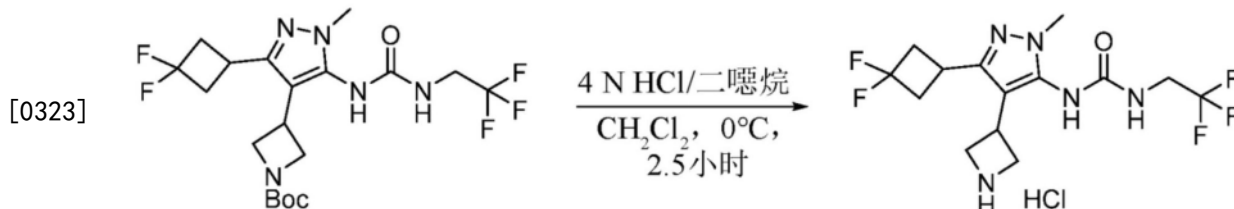


[0320] 将N-(3-(4-溴苯基)-4-环丁基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,3-二甲基丁酰胺(20mg, 0.05mmol)溶解在THF(1.6mL)中, 并在冰浴中冷却到0℃。向此溶液中逐滴添加i-PrMgCl(42 μ L, 0.08mmol, 2M于THF中)。将溶液在0℃下搅拌10分钟, 然后冷却到-78℃并逐滴添加t-BuLi(125 μ L, 0.21mmol, 1M于己烷中)。将溶液在-78℃下搅拌15分钟, 然后添加丙酮(36 μ L, 0.50mmol), 并且使溶液在1小时内温热到室温。将混合物用饱和的NH₄Cl水溶液淬灭, 然后用EtOAc萃取。将萃取物合并, 用盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤并浓缩。将此残余物溶解在0.5mL ACN中, 并且通过反相HPLC(C18柱, 用10-100% CH₃CN/H₂O洗脱)纯化, 以得到

N-(4-环丁基-3-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,3-二甲基丁酰胺(实例77, 3.1mg, 16%)。

[0321] 方法Z

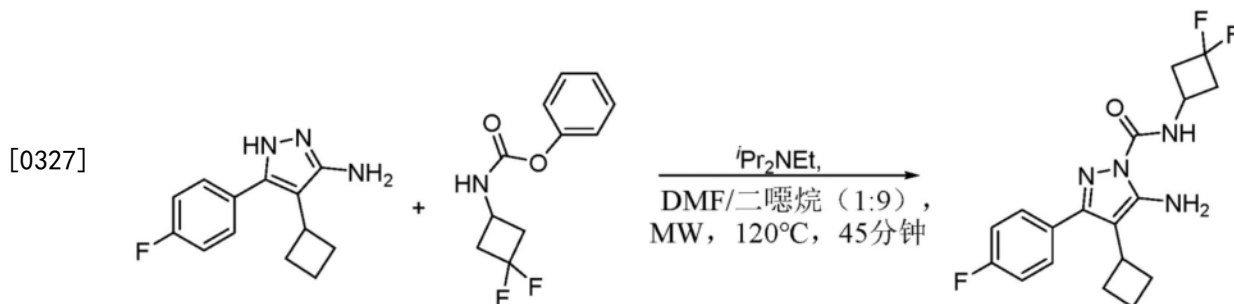
[0322] 实例442: 1-(4-(氮杂环丁烷-3-基)-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)盐酸脲



[0324] 在0℃下,向3-(3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-5-(3-(2,2,2-三氟乙基)脲基)-1H-吡唑-4-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(50mg, 0.11mmol)于二氯甲烷(2mL)中的溶液中逐滴添加4N HCl/二噁烷(654μL)。将反应混合物在0℃下搅拌2.5小时。LC-MS表明起始化合物被消耗。将挥发物在减压下去除,并且将所得残余物用甲醇/乙醚(1:9)研磨。将沉淀物经过滤收集,并且在真空中干燥,以提供呈白色固体的1-(4-(氮杂环丁烷-3-基)-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)盐酸脲(38mg, 88%); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 9.14 (bs, 1H), 8.60-8.85 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 3.98-4.12 (m, 4H), 3.79-3.95 (m, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.70-3.01 (m, 5H); LC-MS (ESI): m/z , 368 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; t_R =2.3分钟。

[0325] 方法AA

[0326] 实例251: 5-氨基-4-环丁基-N-(3,3-二氟环丁基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-1-甲酰胺

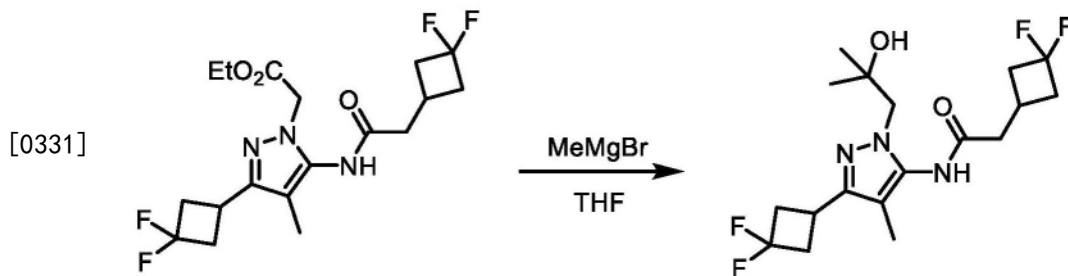


[0328] 向微波管(2.0-5.0mL)中的4-环丁基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-胺(30mg, 0.13mmol)和(3,3-二氟环丁基)氨基甲酸苯酯(44mg, 0.19mmol)于DMF/二噁烷(0.7mL, 1:9)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(45μL, 0.26mmol)。在微波条件下,将反应混合物在120℃下辐射45分钟。将所得反应混合物直接注射到反相HPLC柱(C18, 10-100%乙腈/水,并且用220nm波长监测)上,以获得呈白色固体的5-氨基-4-环丁基-N-(3,3-二氟环丁基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-1-甲酰胺(实例251, 12mg, 25%); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.40-7.51 (m, 2H), 7.30-7.37 (m, 1H), 7.04-7.18 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.21-4.37 (m, 1H), 3.39-3.54 (m, 1H), 2.95-3.14 (m, 2H), 2.55-2.75 (m, 2H), 2.03-2.22 (m, 4H), 1.84-1.99 (m, 1H), 1.77-1.83 (m, 1H); LC-MS (ESI): m/z , 365 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; t_R =4.5分钟。

[0329] 方法BB:

[0330] 实例555: 2-(3,3-二氟环丁基)-N-(3-(3,3-二氟环丁基)-1-(2-羟基-2-甲基丙

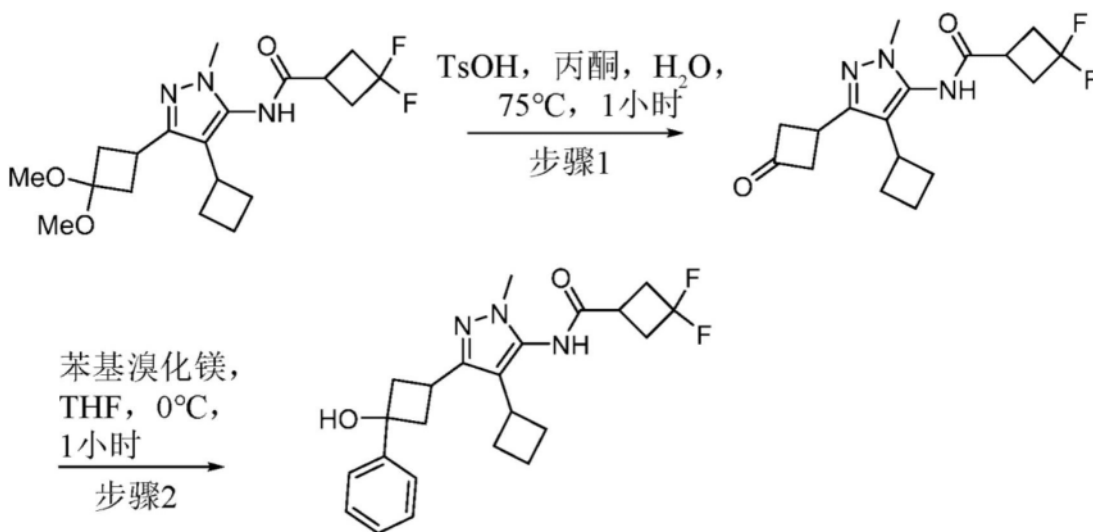
基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)乙酰胺



[0332] 将甲基溴化镁 (0.658, 1.97mmol; 3.0M于Et₂O中) 添加到2-(3-(3,3-二氟环丁基)-5-(2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺基)-4-甲基-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯 (0.080g, 0.197mmol) 于1.0mL THF中的溶液中, 并将反应混合物搅拌过夜。将反应用1N HCl淬灭, 萃取 (EtOAc 2x), 将合并的有机物干燥 (Na₂SO₄), 并且将挥发物去除, 以得到粗残余物, 将粗残余物通过制备型HPLC (C18柱, 10-100% MeCN/H₂O) 纯化, 以得到12mg (16%) 2-(3-(3,3-二氟环丁基)-N-(3-(3,3-二氟环丁基)-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)乙酰胺, 如通过以下证实的: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.25-3.30 (m, 1H), 2.78-2.91 (m, 6H), 2.61 (bs, 3H), 2.46 (s, 1H), 2.22-2.39 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.22 (s, 6H); LC-MS (ESI): m/z, 392 (M+H)⁺; t_R=3.6分钟。

[0333] 方法CC

[0334] 实例238: N-(4-环丁基-3-(3-羟基-3-苯基环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,3-二氟环丁烷-1-甲酰胺



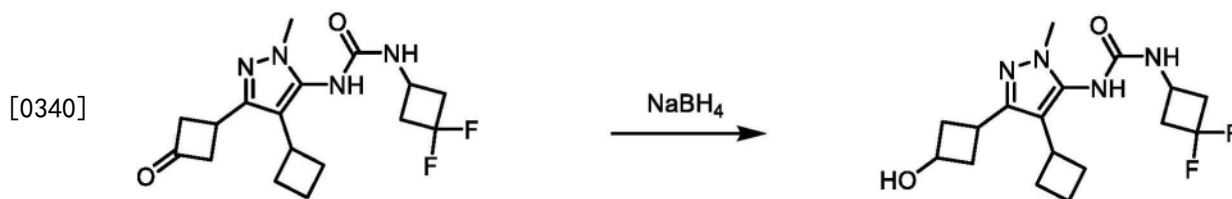
[0336] 步骤1. 将N-(4-环丁基-3-(3,3-二甲氧基环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,3-二氟环丁烷-1-甲酰胺 (0.097g, 0.253mmol) 溶解在丙酮/水 (4mL, 3:1) 中, 并添加对甲苯磺酸一水合物 (0.048g, 0.253mmol)。将混合物在75°C下搅拌1小时。将混合物冷却到室温并浓缩。将所得固体溶于DCM中, 用饱和NaHCO₃水溶液洗涤, 并经MgSO₄干燥。然后将有机物浓缩, 以得到呈白色固体的N-(4-环丁基-1-甲基-3-(3-氧代环丁基)-1H-吡唑-5-基)-3,3-二氟环丁烷-1-甲酰胺 (73.9mg, 87%产率), 其无需进一步纯化即可用于下一步骤。LC-MS (ESI): m/z, 338 (M+H)⁺; t_R=3.4分钟。

[0337] 步骤2. 将N-(4-环丁基-1-甲基-3-(3-氧代环丁基)-1H-吡唑-5-基)-3,3-二氟环

丁烷-1-甲酰胺 (0.097g, 0.147mmol) 溶解在THF (0.500mL) 中, 并添加苯基溴化镁溶液 (0.134mL, 0.741mmol)。将混合物在0℃下搅拌1小时。将反应用饱和NH₄Cl淬灭, 并使其温热到室温。将混合物用EtOAc (2×10mL) 萃取, 经Na₂SO₄干燥, 并浓缩。将粗材料在12g硅胶柱上纯化, 用MeOH/DCM (0-10%) 洗脱, 以得到N-(4-环丁基-3-(3-羟基-3-苯基环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,3-二氟环丁烷-1-甲酰胺 (30mg, 62% 产率)。LC-MS (ESI): m/z, 416 (M+H)⁺; t_R = 3.7分钟。¹H NMR (400MHz, MeOH-D₄): δ 7.60-7.62 (m, 2H), 7.37-7.41 (m, 2H), 7.28-7.30 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.01-3.18 (m, 2H), 2.81-2.98 (m, 6H), 2.60-2.66 (m, 2H), 2.12-2.18 (m, 4H), 2.0-2.09 (m, 1H), 1.96-1.98 (m, 1H)。

[0338] 方法DD

[0339] 实例332: 1-(4-环丁基-3-(3-羟基环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(3,3-二氟环丁基)脲

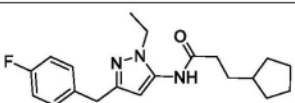
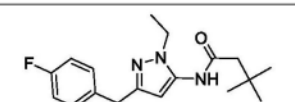
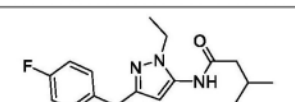
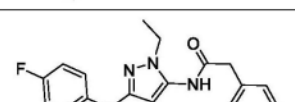
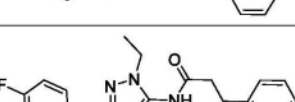


[0341] 在0℃下, 将1-(4-环丁基-1-甲基-3-(3-氧代环丁基)-1H-吡唑-5-基)-3-(3,3-二氟环丁基)脲 (0.016g, 0.045mmol) 溶解在无水甲醇 (2mL) 中, 并且在N₂下添加NaBH₄ (0.003g, 0.091mmol), 并将反应混合物搅拌1小时。LCMS证实了产物形成。使混合物温热到室温, 并且将其浓缩。将所得固体吸收在DCM中, 并用饱和NaHCO₃洗涤, 并且经Na₂SO₄干燥。将有机物浓缩, 并且将粗材料在12g硅胶柱上纯化, 用MeOH/DCM (0-10%) 洗脱, 以得到白色固体1-(4-环丁基-3-(3-羟基环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(3,3-二氟环丁基)脲 (9mg, 56%)。LC-MS (ESI): m/z, 355 (M+H)⁺; t_R = 2.9分钟。

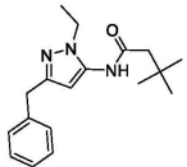
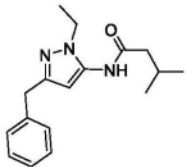
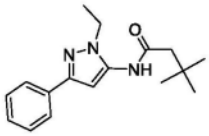
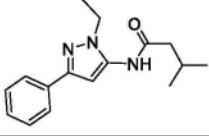
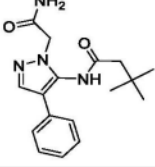
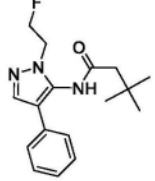
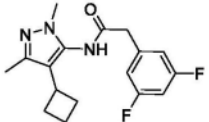
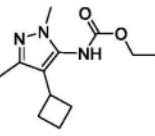
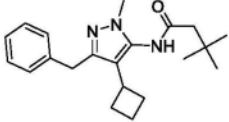
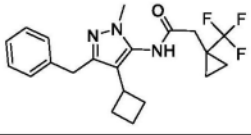
[0342] 通过这些方法制备的化合物如表1所示。

[0343] 表1. 化合物和表征数据列表

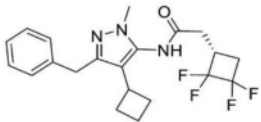
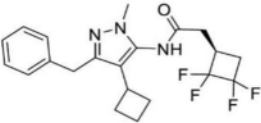
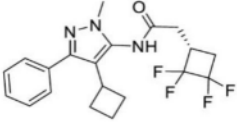
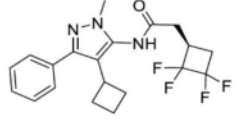
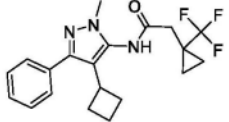
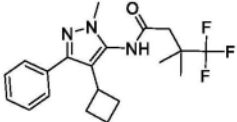
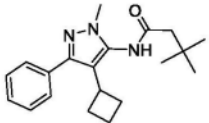
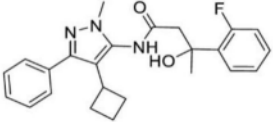
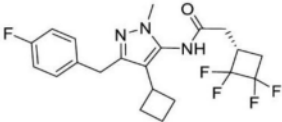
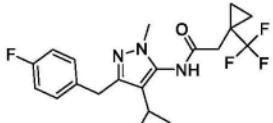
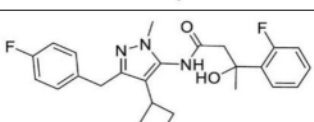
[0344]

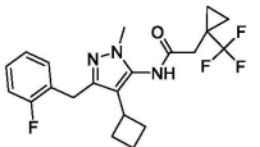
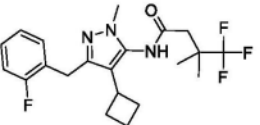
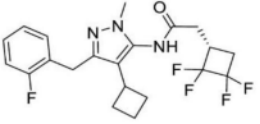
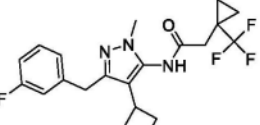
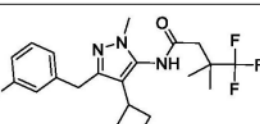
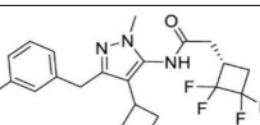
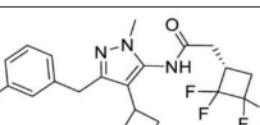
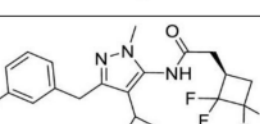
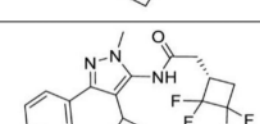
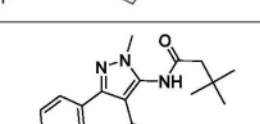
化合物#	结构	名称	LCMS RT (分钟) *	m/z (M+H) ⁺
1		3-环戊基-N-(1-乙基-3-(4-氟苄基)-1H-吡唑-5-基)丙酰胺	4.1	344
2		N-(1-乙基-3-(4-氟苄基)-1H-吡唑-5-基)-3,3-二甲基丁酰胺	3.8	318
3		N-(1-乙基-3-(4-氟苄基)-1H-吡唑-5-基)-3-甲基丁酰胺	3.6	304
4		N-(1-乙基-3-(4-氟苄基)-1H-吡唑-5-基)-2-苯乙酰胺	3.8	338
5		N-(1-乙基-3-(4-氟苄基)-1H-吡唑-5-基)-3-苯基丙酰胺	3.9	352

[0345]

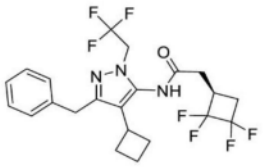
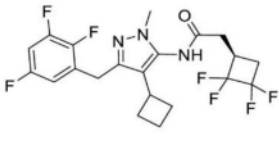
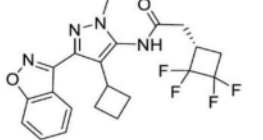
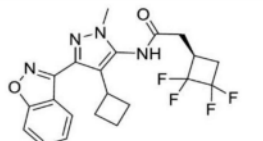
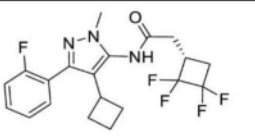
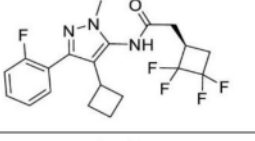
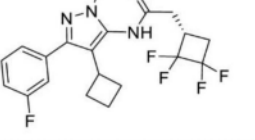
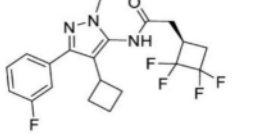
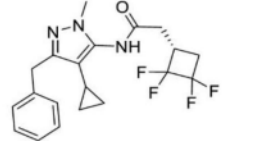
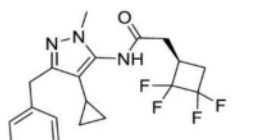
6		N-(3-苄基-1-乙基-1H-吡唑-5-基)-3,3-二甲基丁酰胺	3.8	300
7		N-(3-苄基-1-乙基-1H-吡唑-5-基)-3-甲基丁酰胺	3.6	286
8		N-(1-乙基-3-苄基-1H-吡唑-5-基)-3,3-二甲基丁酰胺	3.9	286
9		N-(1-乙基-3-苄基-1H-吡唑-5-基)-3-甲基丁酰胺	3.7	272
10		N-(1-(2-氨基-2-氧代乙基)-4-苄基-1H-吡唑-5-基)-3,3-二甲基丁酰胺	3.2	315
11		N-(1-(2-氟乙基)-4-苄基-1H-吡唑-5-基)-3,3-二甲基丁酰胺	3.6	304
12		N-(4-环丁基-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙酰胺	4.3	320
13		(4-环丁基-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸乙酯	3	238
14		N-(3-苄基-4-环丁基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,3-二甲基丁酰胺	4.1	340
15		N-(3-苄基-4-环丁基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)乙酰胺	4	392

[0346]

16		(R)-N-(3-苄基-4-环丁基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4	410
17		(S)-N-(3-苄基-4-环丁基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4	410
18		(R)-N-(4-环丁基-1-甲基-3-苄基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.1	396
19		(S)-N-(4-环丁基-1-甲基-3-苄基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.1	396
20		N-(4-环丁基-1-甲基-3-苄基-1H-吡唑-5-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)乙酰胺	4	378
21		N-(4-环丁基-1-甲基-3-苄基-1H-吡唑-5-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰胺	4.3	380
22		N-(4-环丁基-1-甲基-3-苄基-1H-吡唑-5-基)-3,3-二甲基丁酰胺	4.1	326
23		(R)-N-(4-环丁基-1-甲基-3-苄基-1H-吡唑-5-基)-3-(2-氟苯基)-3-羟基丁酰胺	4.1	408
24		(R)-N-(4-环丁基-3-(4-氟苄基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.1	428
25		N-(4-环丁基-3-(4-氟苄基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)乙酰胺	4.1	410
26		(R)-N-(4-环丁基-3-(4-氟苄基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(2-氟苯基)-3-羟基丁酰胺	4.2	440

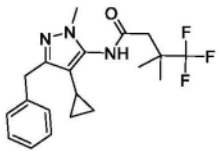
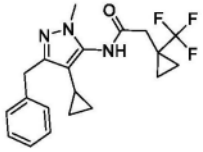
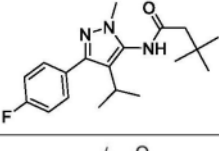
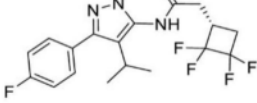
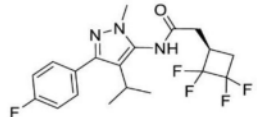
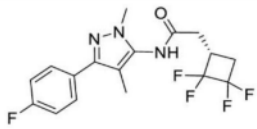
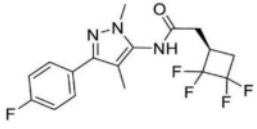
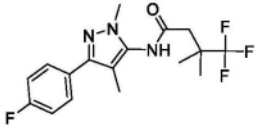
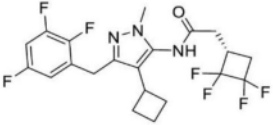
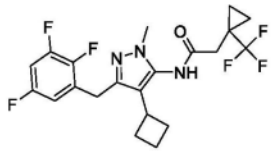
27		N-(4-环丁基-3-(2-氟苄基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)乙酰胺	4.1	410
28		N-(4-环丁基-3-(2-氟苄基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰胺	4.3	412
29		(R)-N-(4-环丁基-3-(2-氟苄基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.1	428
30		N-(4-环丁基-3-(3-氟苄基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)乙酰胺	4.1	410
31		N-(4-环丁基-3-(3-氟苄基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰胺	4.3	412
32		(R)-N-(4-环丁基-3-(3-氟苄基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.1	428
33		(S)-N-(4-环丁基-3-(2-氟苄基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.1	428
34		(S)-N-(4-环丁基-3-(3-氟苄基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.1	428
35		(R)-N-(4-环丁基-3-(4-氟苄基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.1	414
36		N-(4-环丁基-3-(4-氟苄基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,3-二甲基丁酰胺	4.2	344

[0347]

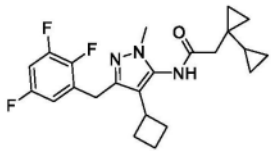
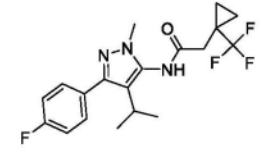
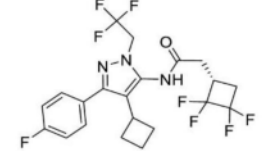
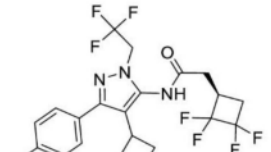
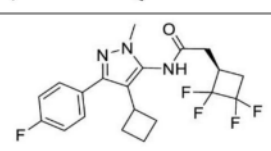
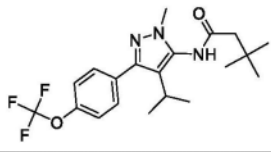
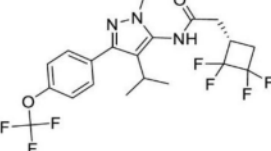
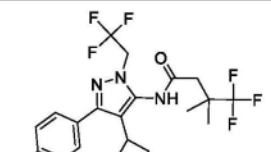
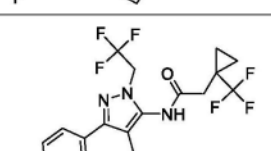
37		(S)-N-(3-苄基-4-环丁基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.3	478
38		(S)-N-(4-环丁基-1-甲基-3-(2,3,5-三氟苄基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.2	464
39		(R)-N-(3-(苯并[d]异噁唑-3-基)-4-环丁基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.3	437
40		(S)-N-(3-(苯并[d]异噁唑-3-基)-4-环丁基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.1	437
41		(R)-N-(4-环丁基-3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.1	414
42		(S)-N-(4-环丁基-3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.1	414
43		(R)-N-(4-环丁基-3-(3-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.1	414
44		(S)-N-(4-环丁基-3-(3-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.1	414
45		(R)-N-(3-苄基-4-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	3.9	396
46		(S)-N-(3-苄基-4-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	3.9	396

[0348]

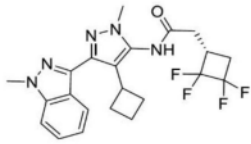
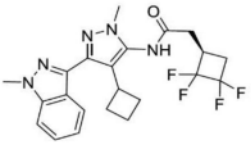
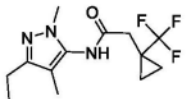
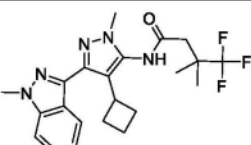
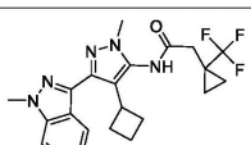
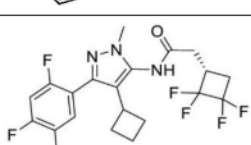
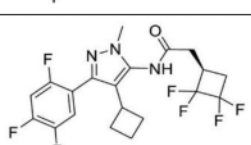
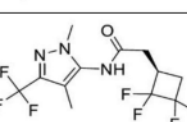
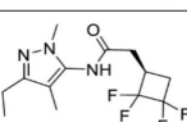
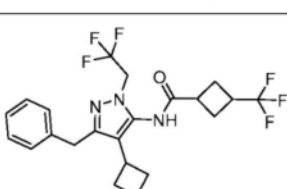
[0349]

47		N-(3-苄基-4-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰胺	4.1	380
48		N-(3-苄基-4-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)乙酰胺	3.9	378
49		N-(3-(4-氟苯基)-4-异丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,3-二甲基丁酰胺	4.1	332
50		(R)-N-(3-(4-氟苯基)-4-异丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4	402
51		(S)-N-(3-(4-氟苯基)-4-异丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4	402
52		(R)-N-(3-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	3.8	374
53		(S)-N-(3-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	3.8	374
54		4,4,4-三氟-N-(3-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-3,3-二甲基丁酰胺	4	358
55		(R)-N-(4-环丁基-1-甲基-3-(2,3,5-三氟苄基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.2	464
56		N-(4-环丁基-1-甲基-3-(2,3,5-三氟苄基)-1H-吡唑-5-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)乙酰胺	4.2	446

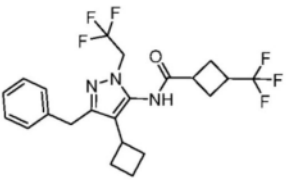
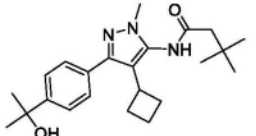
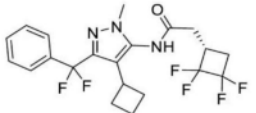
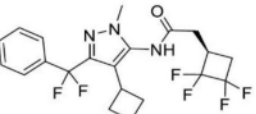
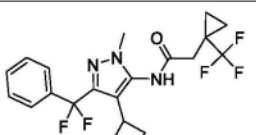
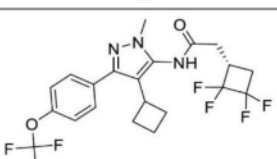
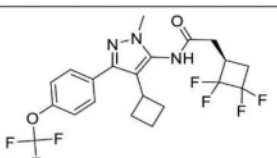
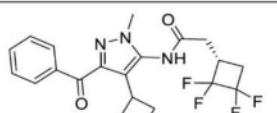
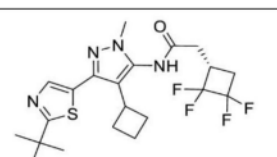
[0350]

57		2-([1,1'-双(环丙烷)]-1-基)-N-(4-环丁基-1-甲基-3-(2,3,5-三氟苄基)-1H-吡唑-5-基)乙酰胺	4.4	418
58		N-(3-(4-氟苄基)-4-异丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)乙酰胺	4	384
59		(R)-N-(4-环丁基-3-(4-氟苄基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.3	482
60		(S)-N-(4-环丁基-3-(4-氟苄基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.3	482
61		(S)-N-(4-环丁基-3-(4-氟苄基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.1	414
62		N-(4-异丙基-1-甲基-3-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1H-吡唑-5-基)-3,3-二甲基丁酰胺	4.5	398
63		(R)-N-(4-异丙基-1-甲基-3-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.3	468
64		N-(4-环丁基-3-(4-氟苄基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰胺	4.5	466
65		N-(4-环丁基-3-(4-氟苄基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)乙酰胺	4.3	464

[0351]

66		(R)-N-(4-环丁基-1-甲基-3-(1-甲基-1H-咪唑-3-基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.1	450
67		(S)-N-(4-环丁基-1-甲基-3-(1-甲基-1H-咪唑-3-基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.1	450
68		N-(3-乙基-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)乙酰胺	3.3	290
69		N-(4-环丁基-1-甲基-3-(1-甲基-1H-咪唑-3-基)-1H-吡唑-5-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰胺	4.3	434
70		N-(4-环丁基-1-甲基-3-(1-甲基-1H-咪唑-3-基)-1H-吡唑-5-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)乙酰胺	4.1	432
71		(R)-N-(4-环丁基-1-甲基-3-(2,4,5-三氟苯基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.2	450
72		(S)-N-(4-环丁基-1-甲基-3-(2,4,5-三氟苯基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.2	450
73		(S)-N-(1,4-二甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	3.7	348
74		(S)-N-(3-乙基-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	3.4	308
75	 立体异构体1	N-(3-苄基-4-环丁基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-3-(三氟甲基)环丁烷-1-甲酰胺	4.3	460

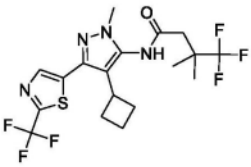
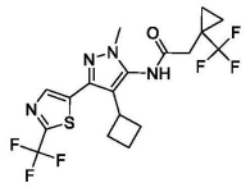
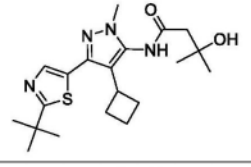
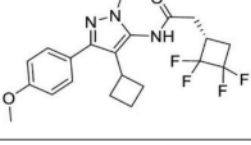
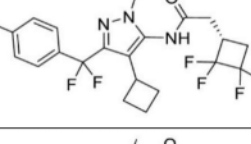
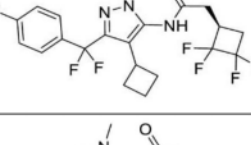
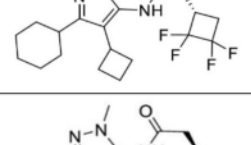
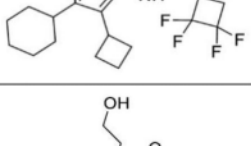
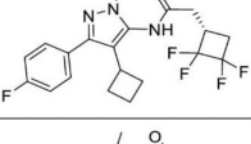
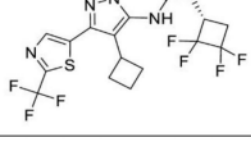
[0352]

76		N-(3-苄基-4-环丁基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-3-(三氟甲基)环丁烷-1-甲酰胺	4.4	460
77		N-(4-环丁基-3-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,3-二甲基丁酰胺	3.7	384
78		(R)-N-(4-环丁基-3-(二氟(苯基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.3	446
79		(S)-N-(4-环丁基-3-(二氟(苯基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.3	446
80		N-(4-环丁基-3-(二氟(苯基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)乙酰胺	3.9	428
81		(R)-N-(4-环丁基-1-甲基-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.4	480
82		(S)-N-(4-环丁基-1-甲基-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.4	480
83		(R)-N-(3-苯甲酰基-4-环丁基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.1	424
84		(R)-N-(3-(2-(叔丁基)噻唑-5-基)-4-环丁基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.4	459

[0353]

85		(S)-N-(3-(2-(叔丁基)噻唑-5-基)-4-环丁基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.4	459
86		N-(3-(2-(叔丁基)噻唑-5-基)-4-环丁基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰胺	4.7	443
87		N-(3-(2-(叔丁基)噻唑-5-基)-4-环丁基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)乙酰胺	4.4	441
88		(R)-N-(4-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.3	516
89		(S)-N-(4-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.3	516
90		N-(4-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)乙酰胺	4.3	498
91		(R)-N-(1-(氰甲基)-4-环丁基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.2	439
92		(S)-N-(1-(氰甲基)-4-环丁基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.2	439
93		(S)-N-(3-(4-氰基苯基)-4-环丁基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	3.9	421

[0354]

94		N-(4-环丁基-1-甲基-3-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)-1H-吡唑-5-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰胺	45	455
95		N-(4-环丁基-1-甲基-3-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)-1H-吡唑-5-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)乙酰胺	4.4	453
96		N-(3-(2-(叔丁基)噻唑-5-基)-4-环丁基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-羟基-3-甲基丁酰胺	3.8	391
97		(R)-N-(4-环丁基-3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4	426
98		(R)-N-(4-环丁基-3-(二氟(4-氟苯基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.3	464
99		(S)-N-(4-环丁基-3-(二氟(4-氟苯基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.3	464
100		(R)-N-(4-环丁基-3-环己基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.4	402
101		(S)-N-(4-环丁基-3-环己基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.4	402
102		(R)-N-(4-环丁基-3-(4-氟苯基)-1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	3.9	444
103		(R)-N-(4-环丁基-1-甲基-3-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.3	471

[0355]

104		(S)-N-(4-环丁基-1-甲基-3-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.3	471
105		(R)-N-(4-环丁基-1-甲基-3-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.1	494
106		(S)-N-(4-环丁基-1-甲基-3-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.1	494
107		N-(4-环丁基-1-甲基-3-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰胺	4.3	478
108		N-(4-环丁基-1-甲基-3-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)乙酰胺	4.1	476
109		(R)-N-(4-环丁基-1-甲基-3-苄基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.2	424
110		(S)-N-(4-环丁基-1-甲基-3-苄基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.2	424
111		(R)-N-(4-环丁基-3-(2,3-二氢-1H-茚-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.4	436
112		(R)-N-(4-环丁基-3-(2,3-二氢-1H-茚-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.4	436
113		(R)-N-(4-环丁基-3-(环丁基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.2	388

[0356]

114		(S)-N-(4-环丁基-3-(环丁基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.2	388
115		(R)-N-(4-环丁基-1-甲基-3-新戊基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.2	390
116		(S)-N-(4-环丁基-1-甲基-3-新戊基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.2	390
117		(R)-N-(3-(4-氰基苯基)-4-环丁基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	3.9	421
118		N-(3-(4-氰基苯基)-4-环丁基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰胺	4.1	405
119		N-(3-(4-氰基苯基)-4-环丁基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)乙酰胺	3.9	403
120		(R)-N-(4-环丁基-3-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	3.9	374
121		(S)-N-(4-环丁基-3-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	3.9	374
122		N-(4-环丁基-3-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰胺	4.1	358
123		N-(4-环丁基-3-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)乙酰胺	3.9	356
124		(R)-N-(4-环丁基-1-甲基-3-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.4	494

125		(S)-N-(4-环丁基-1-甲基-3-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.4	494
126		N-(4-环丁基-3-环己基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺	4.2	366
127		(4-环丁基-3-环己基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸乙酯	4.2	306
128		(4-环丁基-1-甲基-3-新戊基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸乙酯	4.1	294
129		(R)-N-(3-苄基-4-环丁基-1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	3.9	440
130		N-(3-(4-氟苄基)-4-(4-氟苄基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)乙酰胺	4.1	450
131		4,4,4-三氟-N-(3-(4-氟苄基)-4-(4-氟苄基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,3-二甲基丁酰胺	4.3	452
132		(R)-N-(4-环丁基-3-(环己基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.5	416
133		N-(4-环丁基-3-(环己基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺	4.4	380
134		N-(4-环丁基-3-(环己基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)乙酰胺	4.6	398

[0357]

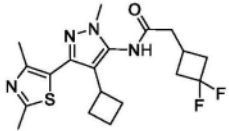
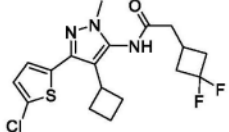
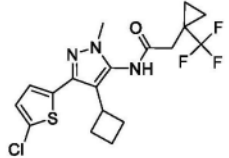
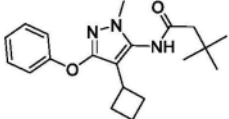
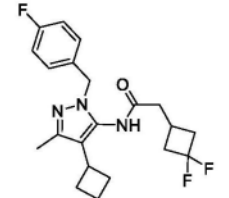
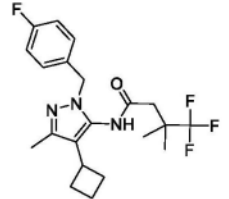
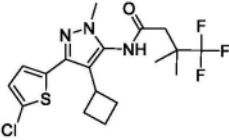
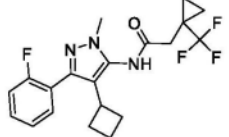
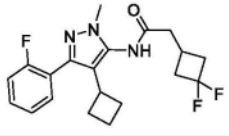
[0358]

135		N-(3-苄基-4-环丁基-1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-5-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)乙酰胺	3.8	422
136		N-(3-(环丁基甲基)-4-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)乙酰胺	4.2	410
137		N-(3-(环丁基甲基)-4-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺	4.1	392
138		N-(3-((5-氯噻吩-2-基)甲基)-4-环丁基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺	4.2	414
139		N-(3-((5-氯噻吩-2-基)甲基)-4-环丁基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)乙酰胺	4.3	432
140		N-(3-((5-氯噻吩-2-基)甲基)-4-环丁基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-环丁基乙酰胺	3.3	378
141		N-(4-环丁基-1-甲基-3-(1-苯基环丙基)-1H-吡唑-5-基)-2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺	4.1	400
142		N-(4-环丁基-1-甲基-3-(1-苯基环丙基)-1H-吡唑-5-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)乙酰胺	4.2	418
143		N-(4-环丁基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(1-(三氟甲基)环丁基)乙酰胺	4.3	410

[0359]

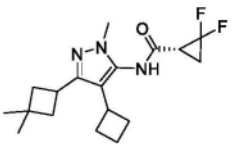
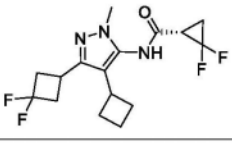
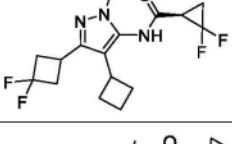
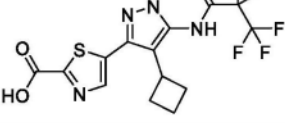
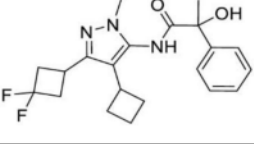
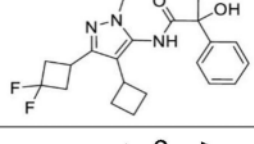
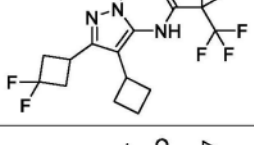
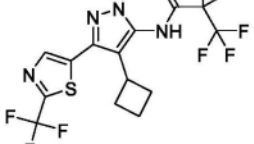
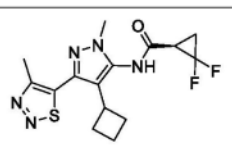
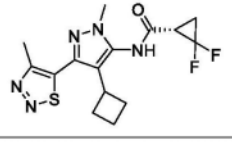
144		N-(4-环丁基-1-甲基-3-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)-1H-吡唑-5-基)-2-(1-(三氟甲基)环丁基)乙酰胺	4.4	467
145		N-(4-环丁基-1-甲基-3-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)-1H-吡唑-5-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺	3.5	401
146		N-(4-环丁基-1-甲基-3-(2-苯基噻唑-5-基)-1H-吡唑-5-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)乙酰胺	4.3	461
147		(R)-N-(4-环丁基-1-甲基-3-(2-苯基噻唑-5-基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.3	479
148		(S)-N-(4-环丁基-1-甲基-3-(2-苯基噻唑-5-基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.3	479
149		N-(1,4-二甲基-3-苯氧基-1H-吡唑-5-基)-3,3-二甲基丁酰胺	3.2	302
150		N-(4-环丁基-1-甲基-3-(1-(三氟甲基)环丁基)-1H-吡唑-5-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)乙酰胺	4.3	424
151		(R)-N-(1,4-二甲基-3-苯氧基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	3.3	372
152		(R)-N-(4-环丁基-1-甲基-3-(1-苯基环丙基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	4.2	436
153		(R)-N-(4-环丁基-3-(2,4-二甲基噻唑-5-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	3.6	431

[0360]

154		N-(4-环丁基-3-(2,4-二甲基噻唑-5-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺	3.4	395
155		N-(3-(5-氯噻吩-2-基)-4-环丁基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺	4.3	400
156		N-(3-(5-氯噻吩-2-基)-4-环丁基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)乙酰胺	4.4	418
157		N-(4-环丁基-1-甲基-3-苯氧基-1H-吡唑-5-基)-3,3-二甲基丁酰胺	3.6	342
158		N-(4-环丁基-1-(4-氟苄基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺	3.9	392
159		N-(4-环丁基-1-(4-氟苄基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰胺	4.3	412
160		N-(3-(5-氯噻吩-2-基)-4-环丁基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰胺	4.7	420
161		N-(4-环丁基-3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)乙酰胺	4	396
162		N-(4-环丁基-3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺	3.8	378

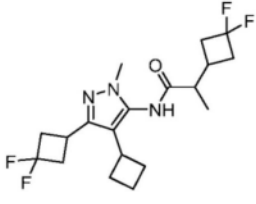
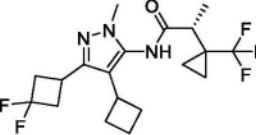
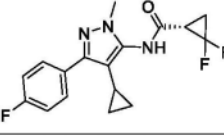
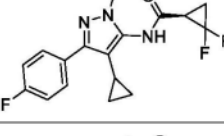
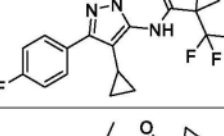
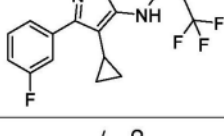
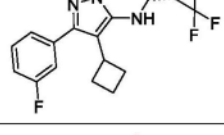
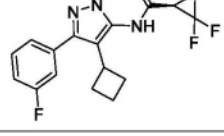
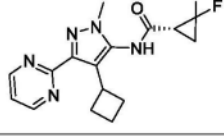
[0361]

163		N-(4-环丁基-3-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)乙酰胺	4	414
164		N-(4-环丁基-3-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)乙酰胺	4.2	416
165		N-(4-环丁基-3-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺	3.9	396
166		N-(4-环丁基-1-甲基-3-(嘧啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-2-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)乙酰胺	3.5	382
167		N-(4-环丁基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(3,3-二甲基环丁基)乙酰胺	4.3	356
168		N-(4-环丁基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)乙酰胺	3.6	379
169		N-(4-环丁基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2-二氟环丁基)乙酰胺	4	378
170		N-(4-环丁基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2-二氟环丁基)乙酰胺	4	378
171		N-(4-环丁基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)乙酰胺	4.2	382
172		(S)-N-(4-环丁基-3-(3,3-二甲基环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2-二氟环丙基)乙酰胺	4.2	338

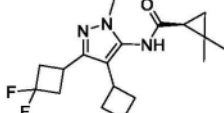
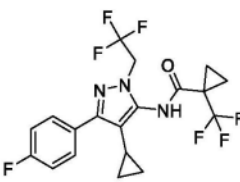
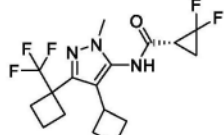
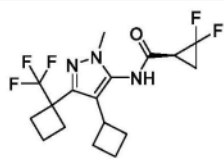
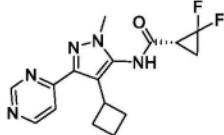
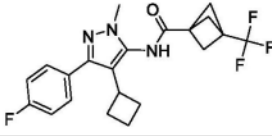
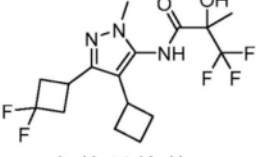
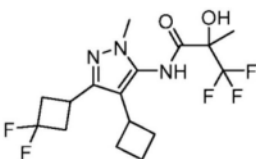
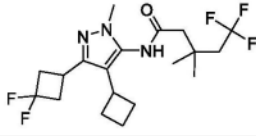
173		(R)-N-(4-环丁基-3-(3,3-二甲基环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺	4.2	338
174		(S)-N-(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺	3.8	346
175		(R)-N-(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺	3.8	346
176		5-(4-环丁基-1-甲基-5-(1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-2-甲酸	3.8	415
177		(R)-N-(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-羟基-2-苯基丙酰胺	3.9	390
178		(S)-N-(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-羟基-2-苯基丙酰胺	3.9	390
179		N-(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺	4	378
180		N-(4-环丁基-1-甲基-3-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)-1H-吡唑-5-基)-1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺	4.2	439
181		(R)-N-(4-环丁基-1-甲基-3-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基)-1H-吡唑-5-基)-2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺	3.5	354
182		(S)-N-(4-环丁基-1-甲基-3-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基)-1H-吡唑-5-基)-2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺	3.5	354

[0362]

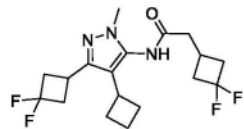
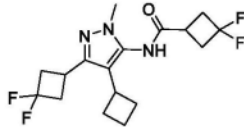
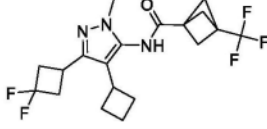
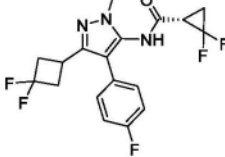
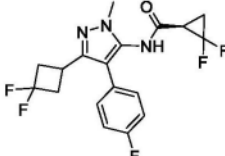
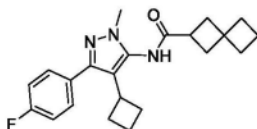
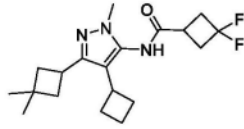
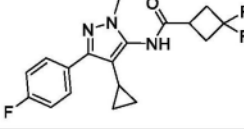
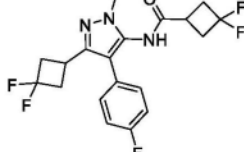
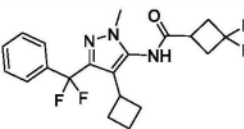
[0363]

183	 立体异构体1	N-(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(3,3-二氟环丁基)丙酰胺	3.9	388
184		(R)-N-(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)丙酰胺	4.2	406
185		(S)-N-(4-环丙基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺	3.7	336
186		(R)-N-(4-环丙基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺	3.7	336
187		N-(4-环丙基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺	3.9	368
188		N-(4-环丁基-3-(3-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺	4.1	382
189		(S)-N-(4-环丁基-3-(3-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺	3.9	350
190		(R)-N-(4-环丁基-3-(3-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺	3.8	350
191		(R)-N-(4-环丁基-1-甲基-3-(嘧啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺	3.1	334

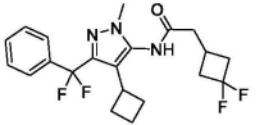
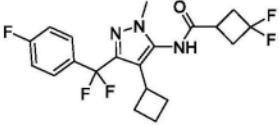
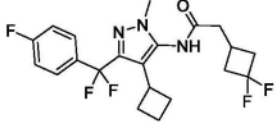
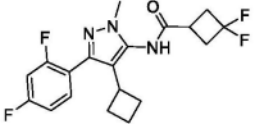
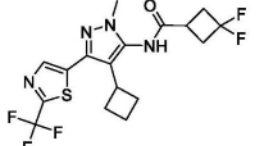
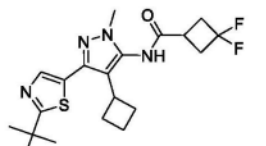
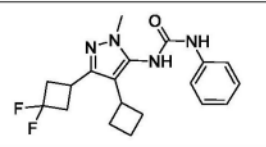
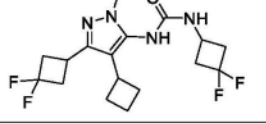
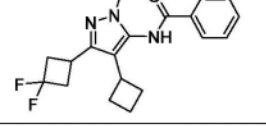
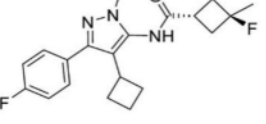
[0364]

192		(S)-N-(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2,2-二甲基环丙烷-1-甲酰胺	4	338
193		N-(4-环丁基-3-(4-氟苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)-1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺	4.4	450
194		(R)-N-(4-环丁基-1-甲基-3-(1-(三氟甲基)环丁基)-1H-吡唑-5-基)-2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺	4.1	378
195		(S)-N-(4-环丁基-1-甲基-3-(1-(三氟甲基)环丁基)-1H-吡唑-5-基)-2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺	4.1	378
196		(R)-N-(4-环丁基-1-甲基-3-(嘧啶-4-基)-1H-吡唑-5-基)-2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺	3.2	334
197		N-(4-环丁基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺	4.1	408
198	 立体异构体1	N-(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰胺	3.7	382
199	 立体异构体2	N-(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰胺	3.7	382
200		N-(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5,5,5-三氟-3,3-二甲基戊酰胺	4.3	408

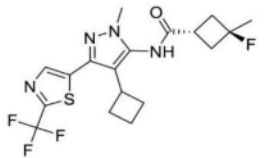
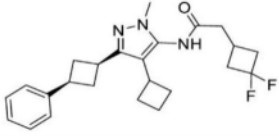
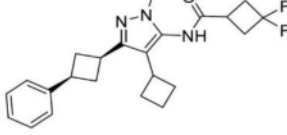
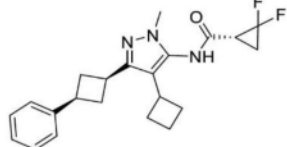
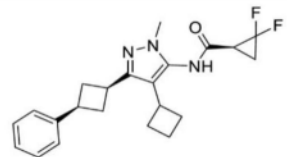
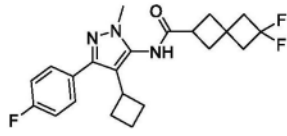
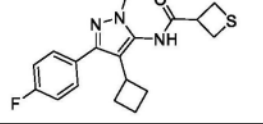
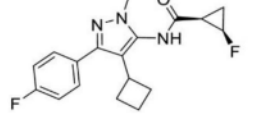
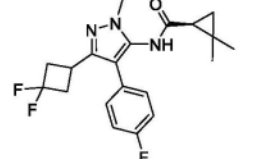
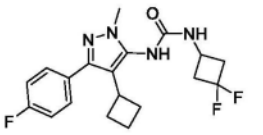
[0365]

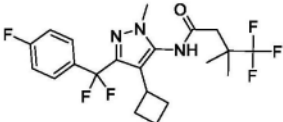
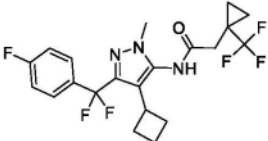
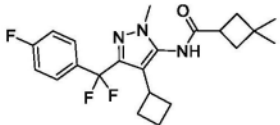
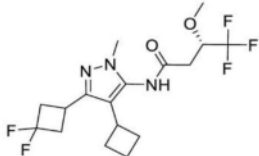
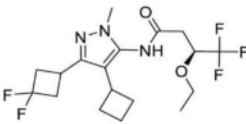
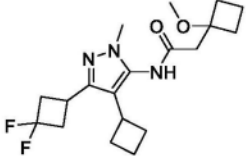
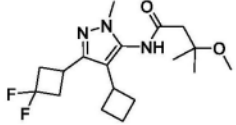
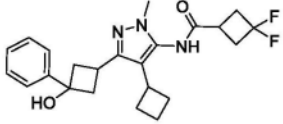
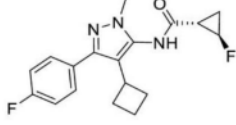
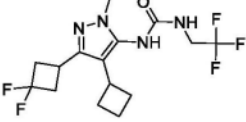
201		N-(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺	3.8	374
202		N-(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,3-二氟环丁烷-1-甲酰胺	3.8	360
203		N-(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺	4.1	404
204		(S)-N-(3-(3,3-二氟环丁基)-4-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺	3.8	386
205		(R)-N-(3-(3,3-二氟环丁基)-4-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺	3.8	386
206		N-(4-环丁基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[3.3]庚烷-2-甲酰胺	4.4	368
207		N-(4-环丁基-3-(3,3-二甲基环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,3-二氟环丁烷-1-甲酰胺	4.3	352
208		N-(4-环丙基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,3-二氟环丁烷-1-甲酰胺	3.8	350
209		N-(3-(3,3-二氟环丁基)-4-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,3-二氟环丁烷-1-甲酰胺	3.9	400
210		N-(4-环丁基-3-(二氟(苯基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,3-二氟环丁烷-1-甲酰胺	4.2	396

[0366]

211		N-(4-环丁基-3-(二氟(苯基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺	4.2	410
212		N-(4-环丁基-3-(二氟(4-氟苯基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,3-二氟环丁烷-1-甲酰胺	4.2	414
213		N-(4-环丁基-3-(二氟(4-氟苯基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺	4.2	428
214		N-(4-环丁基-3-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,3-二氟环丁烷-1-甲酰胺	3.9	382
215		N-(4-环丁基-1-甲基-3-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)-1H-吡唑-5-基)-3,3-二氟环丁烷-1-甲酰胺	4.1	421
216		N-(3-(2-(叔丁基)噻唑-5-基)-4-环丁基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,3-二氟环丁烷-1-甲酰胺	4.3	409
217		1-(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-苯基脲	3.9	361
218		1-(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(3,3-二氟环丁基)脲	3.6	375
219		N-(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲酰胺	3.9	346
220		反式-N-(4-环丁基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-氟-3-甲基环丁烷-1-甲酰胺	4	360

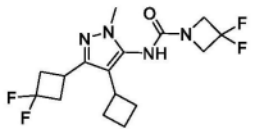
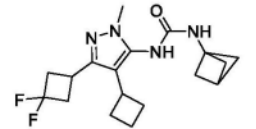
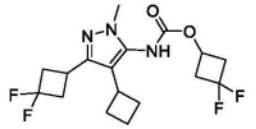
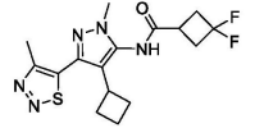
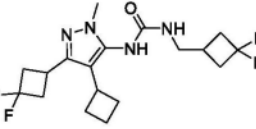
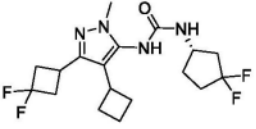
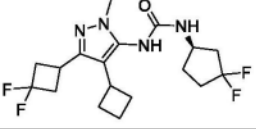
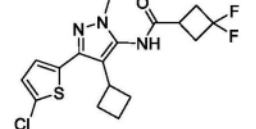
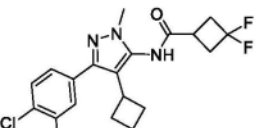
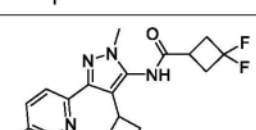
[0367]

221		反式-N-(4-环丁基-1-甲基-3-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)-1H-吡唑-5-基)-3-氟-3-甲基环丁烷-1-甲酰胺	4.2	417
222		N-(4-环丁基-1-甲基-3-(顺式)-(3-苯基环丁基)-1H-吡唑-5-基)-2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺	4.4	414
223		N-(4-环丁基-1-甲基-3-(顺式)-(3-苯基环丁基)-1H-吡唑-5-基)-3,3-二氟环丁烷-1-甲酰胺	4.4	400
224		(R)-N-(4-环丁基-1-甲基-3-(3-苯基环丁基)-1H-吡唑-5-基)-2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺	4.4	386
225		(S)-N-(4-环丁基-1-甲基-3-(3-苯基环丁基)-1H-吡唑-5-基)-2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺	4.4	386
226		N-(4-环丁基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-6,6-二氟螺[3.3]庚烷-2-甲酰胺	4.1	404
227		N-(4-环丁基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)硫杂环丁烷-3-甲酰胺	3.8	346
228		(1R,2R)-N-(4-环丁基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺	3.6	332
229		(S)-N-(3-(3,3-二氟环丁基)-4-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2,2-二甲基环丙烷-1-甲酰胺	4	378
230		1-(4-环丁基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(3,3-二氟环丁基)脲	3.7	379

231		N-(4-(4-氟苯基)-3-(二氟(4-氟苯基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰胺	4.6	448
232		N-(4-(4-氟苯基)-3-(二氟(4-氟苯基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)乙酰胺	4.3	446
233		N-(4-(4-氟苯基)-3-(二氟(4-氟苯基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,3-二甲基环丁烷-1-甲酰胺	4.6	406
234		(S)-N-(4-(4-氟苯基)-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4,4,4-三氟-3-甲氧基丁酰胺	3.9	396
235		(S)-N-(4-(4-氟苯基)-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-乙氧基-4,4,4-三氟丁酰胺	4.1	410
236		N-(4-(4-氟苯基)-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(1-甲氧基环丁基)乙酰胺	3.9	368
237		N-(4-(4-氟苯基)-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-甲氧基-3-甲基丁酰胺	3.8	356
238		N-(4-(4-氟苯基)-3-(3-羟基-3-苯基环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,3-二氟环丁烷-1-甲酰胺	3.7	416
239		(1S,2R)-N-(4-(4-氟苯基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺	3.8	332
240		1-(4-(4-氟苯基)-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲	3.6	367

[0368]

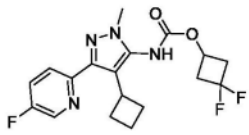
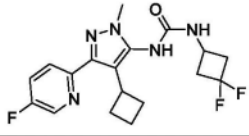
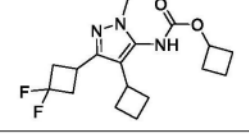
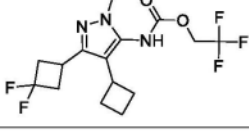
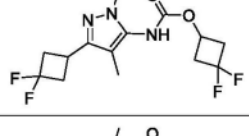
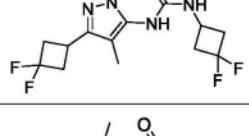
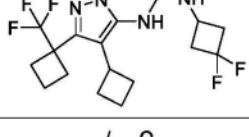
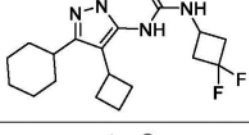
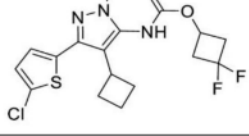
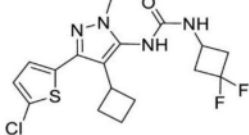
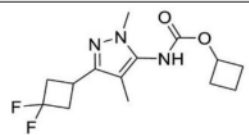
[0369]

241		N-(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,3-二氟氮杂环丁烷-1-甲酰胺	3.6	361
242		1-(双环[1.1.1]戊-1-基)-3-(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)脲	3.7	351
243		(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 3,3-二氟环丁酯	4	376
244		N-(4-环丁基-1-甲基-3-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基)-1H-吡唑-5-基)-3,3-二氟环丁烷-1-甲酰胺	3.6	368
245		1-(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-((3,3-二氟环丁基)甲基)脲	3.7	389
246		(S)-1-(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(3,3-二氟环戊基)脲	3.7	389
247		(R)-1-(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(3,3-二氟环戊基)脲	3.7	389
248		N-(3-(5-氯噻吩-2-基)-4-环丁基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,3-二氟环丁烷-1-甲酰胺	4.2	386
249		N-(3-(4-氯-3-氟苯基)-4-环丁基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,3-二氟环丁烷-1-甲酰胺	4.2	412
250		N-(4-环丁基-3-(5-氟吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,3-二氟环丁烷-1-甲酰胺	3.7	379

[0370]

251		5-氨基-4-环丁基-N-(3,3-二氟环丁基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-1-甲酰胺	4.5	365
252		(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸(3,3-二氟环丁基)甲酯	4	390
253		1-(4-环丁基-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(3,3-二氟环丁基)脲	3.8	397
254		(4-环丁基-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 3,3-二氟环丁酯	4.1	398
255		(4-环丁基-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸(3,3-二氟环丁基)甲酯	4.2	412
256		1-(4-环丁基-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲	3.8	389
257		(1S,2S)-N-(4-环丁基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺	3.6	332
258		(4-环丁基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 3,3-二氟环丁酯	4	378
259		(4-环丁基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸(3,3-二氟环丁基)甲酯	4.1	394
260		(3-(4-氯-3-氟苯基)-4-环丁基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 3,3-二氟环丁酯	4.4	414

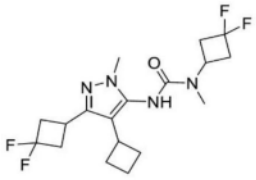
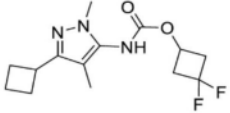
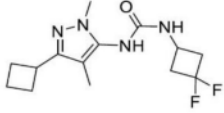
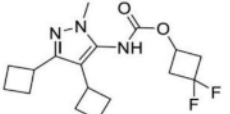
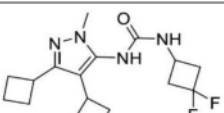
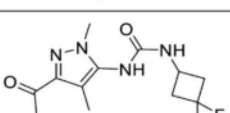
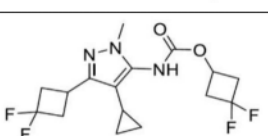
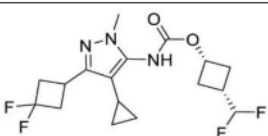
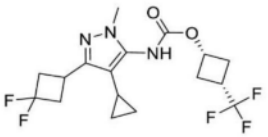
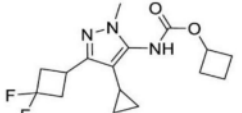
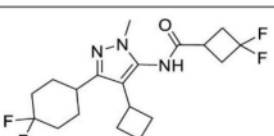
[0371]

261		(4-环丁基-3-(5-氟吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 3,3-二氟环丁酯	3.9	381
262		1-(4-环丁基-3-(5-氟吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(3,3-二氟环丁基)脲	3.4	380
263		(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸环丁酯	4.1	340
264		(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 2,2,2-三氟乙酯	4	368
265		(3-(3,3-二氟环丁基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 3,3-二氟环丁酯	3.7	336
266		1-(3,3-二氟环丁基)-3-(3-(3,3-二氟环丁基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)脲	3.3	335
267		1-(4-环丁基-1-甲基-3-(1-(三氟甲基)环丁基)-1H-吡唑-5-基)-3-(3,3-二氟环丁基)脲	3.9	407
268		1-(4-环丁基-3-环己基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(3,3-二氟环丁基)脲	3.9	367
269		(3-(5-氯噻吩-2-基)-4-环丁基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 3,3-二氟环丁酯	4.4	402
270		1-(3-(5-氯噻吩-2-基)-4-环丁基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(3,3-二氟环丁基)脲	4.0	401
271		(3-(3,3-二氟环丁基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸环丁酯	3.7	300

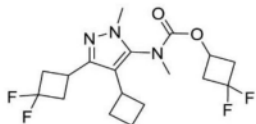
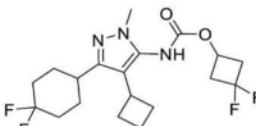
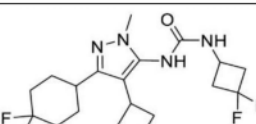
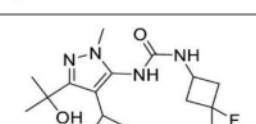
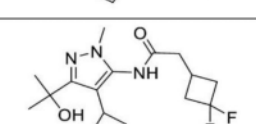
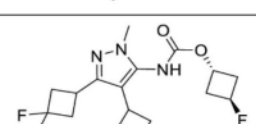
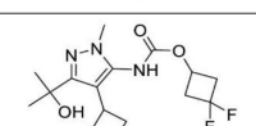
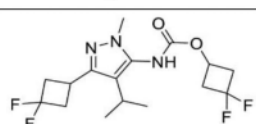
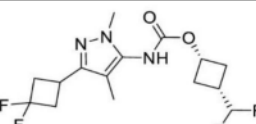
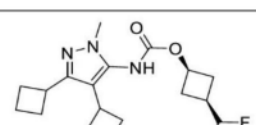
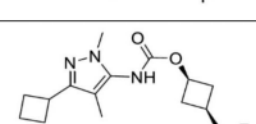
[0372]

272		1-(3-(3,3-二氟环丁基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲	3.3	327
273		(4-环丁基-1-甲基-3-(1-(三氟甲基)环丁基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 3,3-二氟环丁酯	4.3	408
274		(4-环丁基-3-环己基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 3,3-二氟环丁酯	4.4	368
275		(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 (1s,3s)-3-(二氟甲基)环丁酯	4.0	390
276		1-(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-((1s,3s)-3-(二氟甲基)环丁基)脲	3.6	389
277		1-(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊-1-基)脲	3.8	401
278		1-(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(3-氟双环[1.1.1]戊-1-基)脲	3.7	369
279		(4-环丁基-3-(6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 3,3-二氟环丁酯	4.0	429
280		1-(4-环丁基-3-(6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(3,3-二氟环丁基)脲	3.7	428
281		(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 (1s,3s)-3-(三氟甲基)环丁酯	4.2	408
282		1-(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-((1s,3s)-3-(三氟甲基)环丁基)脲	3.8	407

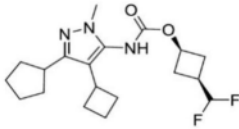
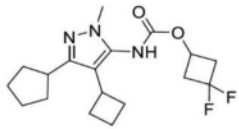
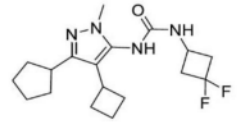
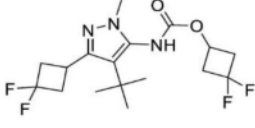
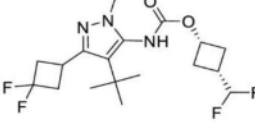
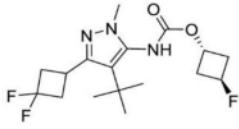
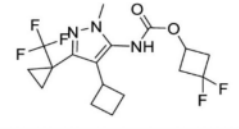
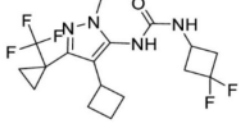
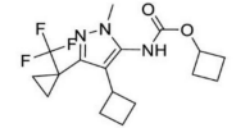
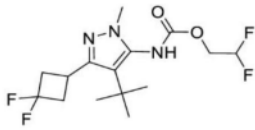
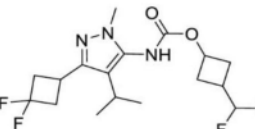
[0373]

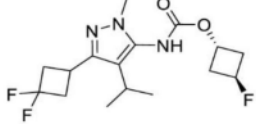
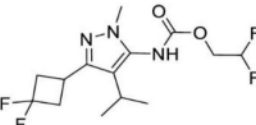
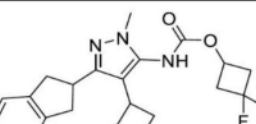
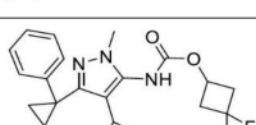
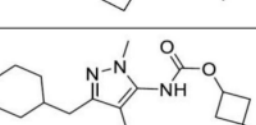
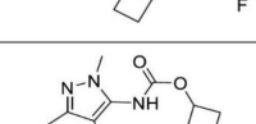
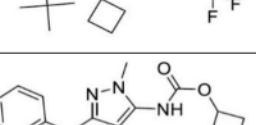
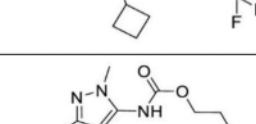
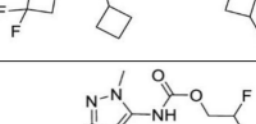
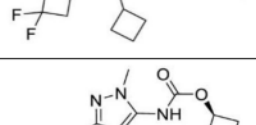
283		3-(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基脲	3.8	389
284		(3-环丁基-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 3,3-二氟环丁酯	3.6	300
285		1-(3-环丁基-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(3,3-二氟环丁基)脲	3.2	299
286		(3,4-二环丁基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 3,3-二氟环丁酯	4.0	340
287		1-(3,4-二环丁基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(3,3-二氟环丁基)脲	3.6	339
288		1-(3-乙酰基-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(3,3-二氟环丁基)脲	2.9	287
289		(4-环丙基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 3,3-二氟环丁酯	3.8	362
290		(4-环丙基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 (1s,3s)-3-(二氟甲基)环丁酯	3.8	376
291		(4-环丙基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 (1s,3s)-3-(三氟甲基)环丁酯	4.0	394
292		(4-环丙基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸环丁酯	3.9	326
293		N-(4-环丁基-3-(4,4-二氟环己基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,3-二氟环丁烷-1-甲酰胺	3.9	388

[0374]

294		(4-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)(甲基)氨基甲酸 3,3-二氟环丁酯	4.3	390
295		(4-(4,4-二氟环己基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 3,3-二氟环丁酯	4.0	404
296		1-(4-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(3,3-二氟环丁基)脲	3.6	403
297		1-(4-(3-(2-羟基丙-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(3,3-二氟环丁基)脲	3.2	341**
298		N-(4-(3-(2-羟基丙-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺	3.2	340**
299		(4-(3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 (1r,3r)-3-氟环丁酯	3.9	358
300		(4-(3-(2-羟基丙-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 3,3-二氟环丁酯	3.3	344
301		(3-(3,3-二氟环丁基)-4-异丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 3,3-二氟环丁酯	4.0	364
302		(3-(3,3-二氟环丁基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸(1s,3s)-3-(二氟甲基)环丁酯	3.6	350
303		(3,4-二环丁基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸(1s,3s)-3-(二氟甲基)环丁酯	4.1	354
304		(3-环丁基-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸(1s,3s)-3-(二氟甲基)环丁酯	3.6	314

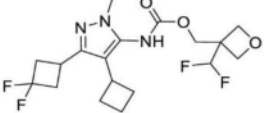
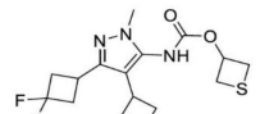
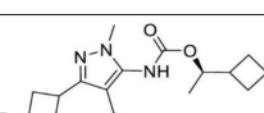
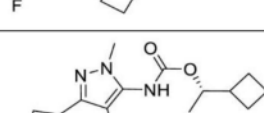
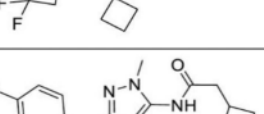
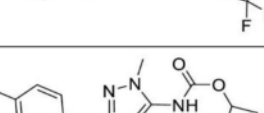
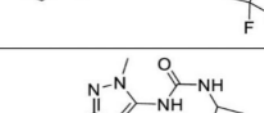
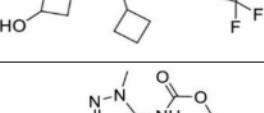
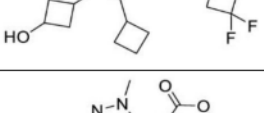
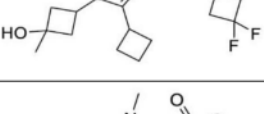
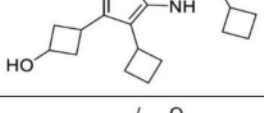
[0375]

305		(4-(环丁基-3-环戊基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸(1s,3s)-3-(二氟甲基)环丁酯	4.2	368
306		(4-(环丁基-3-环戊基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 3,3-二氟环丁酯	4.2	354
307		1-(4-(环丁基-3-环戊基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(3,3-二氟环丁基)脲	3.7	353
308		(4-(叔丁基)-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 3,3-二氟环丁酯	4.78	376
309		(4-(叔丁基)-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 (1s,3s)-3-(二氟甲基)环丁酯	4.1	392
310		(4-(叔丁基)-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 (1r,3r)-3-氟环丁酯	4.0	360
311		(4-(环丁基)-1-甲基-3-(1-(三氟甲基)环丙基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 3,3-二氟环丁酯	4.0	394
312		1-(4-(环丁基)-1-甲基-3-(1-(三氟甲基)环丙基)-1H-吡唑-5-基)-3-(3,3-二氟环丁基)脲	3.6	393
313		(4-(环丁基)-1-甲基-3-(1-(三氟甲基)环丙基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 环丁酯	4.1	358
314		(4-(叔丁基)-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 2,2-二氟乙酯	3.9	352
315		(3-(3,3-二氟环丁基)-4-异丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 3-(二氟甲基)环丁酯	3.9	378

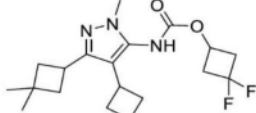
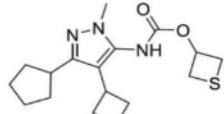
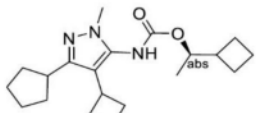
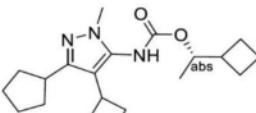
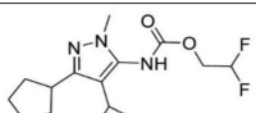
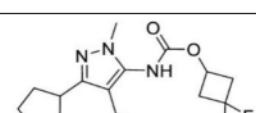
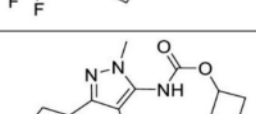
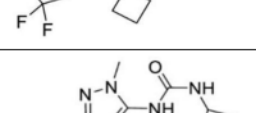
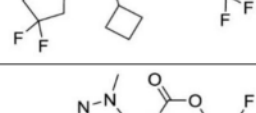
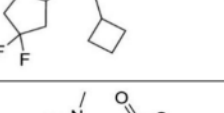
316		(3-(3,3-二氟环丁基)-4-异丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 (1r,3r)-3-氟环丁酯	3.8	346
317		(3-(3,3-二氟环丁基)-4-异丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 2,2-二氟乙酯	3.7	338
318		(4-环丁基-3-(2,3-二氢-1H-茚-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 3,3-二氟环丁酯	4.4	402
319		(4-环丁基-1-甲基-3-(1-苯基环丙基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 3,3-二氟环丁酯	4.2	402
320		(4-环丁基-3-(环己基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 3,3-二氟环丁酯	4.6	382
321		(4-环丁基-1-甲基-3-新戊基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 3,3-二氟环丁酯	4.3	356
322		(3-苄基-4-环丁基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 3,3-二氟环丁酯	4.0	376
323		(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙酯	2.7	387
324		(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 2,2-二氟乙酯	3.8	350
325		(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 (1s,3s)-3-氟环丁酯	3.9	358

[0376]

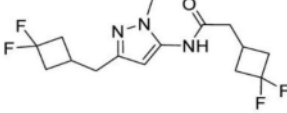
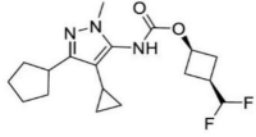
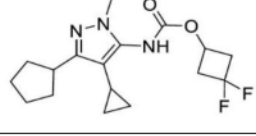
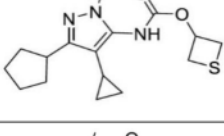
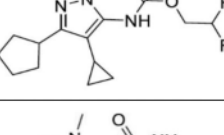
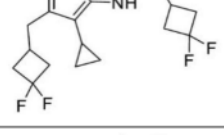
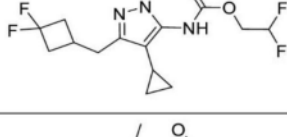
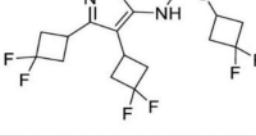
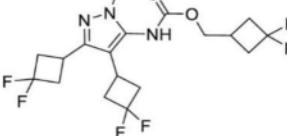
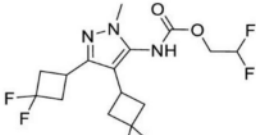
[0377]

326		(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸(3-(二氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)甲酯	3.7	406
327		(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸硫杂环丁烷-3-基酯	4.0	358
328		(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸(R)-1-环丁基乙酯	4.5	368
329		(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸(S)-1-环丁基乙酯	4.5	368
330		2-(3,3-二氟环丁基)-N-(3-(4-氟苄基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)乙酰胺	3.6	338
331		(3-(4-氟苄基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 3,3-二氟环丁酯	3.7	340
332		1-(4-环丁基-3-(3-羟基环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(3,3-二氟环丁基)脲	2.9	355
333		(4-环丁基-3-(3-羟基环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 3,3-二氟环丁酯	3.2	356
334		(4-环丁基-3-(3-羟基-3-甲基环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 3,3-二氟环丁酯	3.4	370
335		(4-环丁基-3-(3-羟基环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸环丁酯	3.2	320
336		(4-环丁基-3-(3-羟基-3-甲基环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸环丁酯	3.4	334

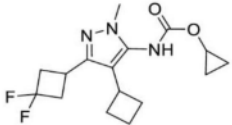
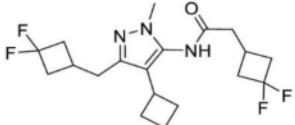
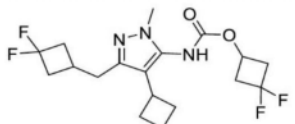
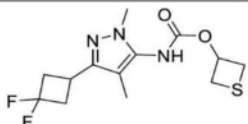
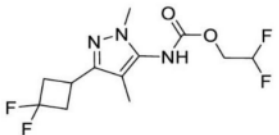
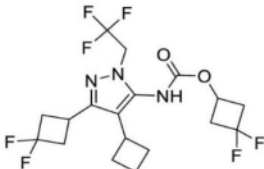
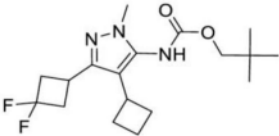
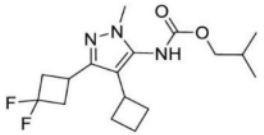
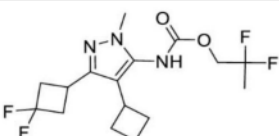
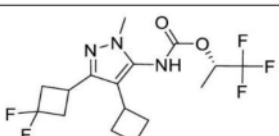
[0378]

337		(4-环丁基-3-(3,3-二甲基环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 3,3-二氟环丁酯	4.4	368
338		(4-环丁基-3-环戊基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸硫杂环丁烷-3-基酯	4.2	336
339		(4-环丁基-3-环戊基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸(R)-1-环丁基乙酯	4.8	346
340		(4-环丁基-3-环戊基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸(S)-1-环丁基乙酯	4.8	346
341		(4-环丁基-3-环戊基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 2,2-二氟乙酯	4.0	328
342		(4-环丁基-3-(3,3-二氟环戊基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 3,3-二氟环丁酯	4.1	390
343		(4-环丁基-3-(3,3-二氟环戊基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸环丁酯	4.1	354
344		1-(4-环丁基-3-(3,3-二氟环戊基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(3,3-二氟环丁基)脲	3.6	389
345		(4-环丁基-3-(3,3-二氟环戊基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 2,2-二氟乙酯	3.8	364
346		(3-((3,3-二氟环丁基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 3,3-二氟环丁酯	3.7	336

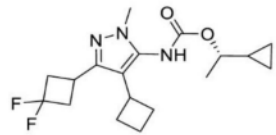
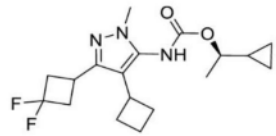
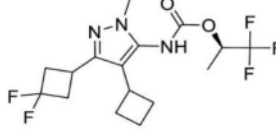
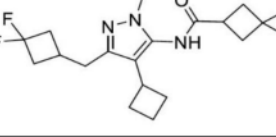
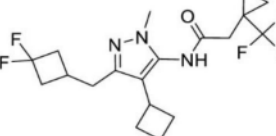
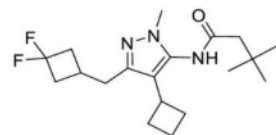
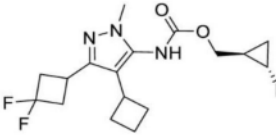
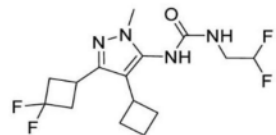
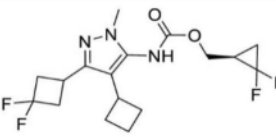
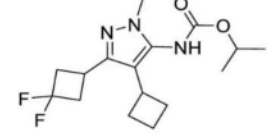
[0379]

347		2-(3,3-二氟环丁基)-N-(3-((3,3-二氟环丁基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)乙酰胺	3.6	334
348		(3-环戊基-4-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸(1s,3s)-3-(二氟甲基)环丁酯	4.1	354
349		(3-环戊基-4-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 3,3-二氟环丁酯	4.0	340
350		(3-环戊基-4-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸硫杂环丁烷-3-基酯	4.0	322
351		(3-环戊基-4-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 2,2-二氟乙酯	3.9	314
352		1-(4-环丙基-3-((3,3-二氟环丁基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(3,3-二氟环丁基)脲	3.6	375
353		(4-环丙基-3-((3,3-二氟环丁基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 2,2-二氟乙酯	3.7	350
354		(3,4-双(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 3,3-二氟环丁酯	4.0	412
355		(3,4-双(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸(3,3-二氟环丁基)甲酯	4.0	426
356		(3,4-双(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 2,2-二氟乙酯	3.8	386

[0380]

357		(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸环丙酯	3.9	326
358		N-(4-环丁基-3-((3,3-二氟环丁基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺	4.0	388
359		(4-环丁基-3-((3,3-二氟环丁基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 3,3-二氟环丁酯	4.1	390
360		(3-(3,3-二氟环丁基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸硫杂环丁烷-3-基酯	3.6	318
361		(3-(3,3-二氟环丁基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 2,2-二氟乙酯	3.5	310
362		(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 3,3-二氟环丁酯	4.3	444
363		(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸新戊酯	4.4	356
364		(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸异丁酯	4.3	342
365		(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 2,2-二氟丙酯	4.0	364
366		(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸(S)-1,1,1-三氟丙-2-基酯	4.3	382

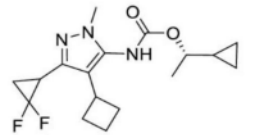
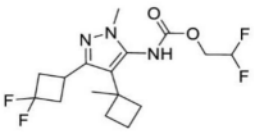
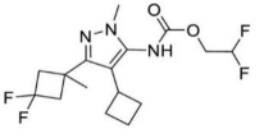
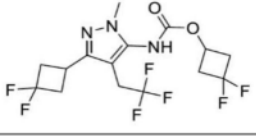
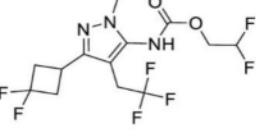
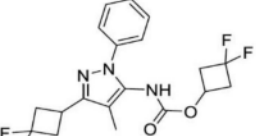
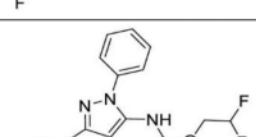
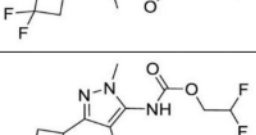
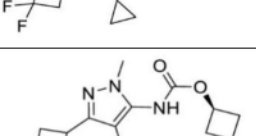
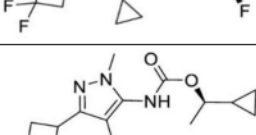
[0381]

367		(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸(S)-1-环丙基乙酯	4.3	354
368		(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸(R)-1-环丙基乙酯	4.3	354
369		(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯	4.2	382
370		N-(4-环丁基-3-((3,3-二氟环丁基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,3-二氟环丁基-1-甲酰胺	3.9	374
371		N-(4-环丁基-3-((3,3-二氟环丁基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)乙酰胺	4.0	406
372		N-(4-环丁基-3-((3,3-二氟环丁基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,3-二甲基丁酰胺	4.2	354
373		(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸((1R,2S)-2-氟环丙基)甲酯	4.0	358
374		1-(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(2,2-二氟乙基)脲	3.5	349
375		(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸(R)-(2,2-二氟环丙基)甲酯	4.0	376
376		(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸异丙酯	4.0	328

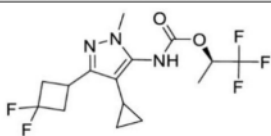
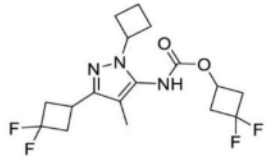
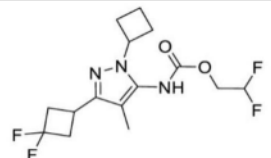
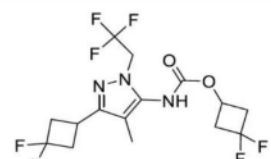
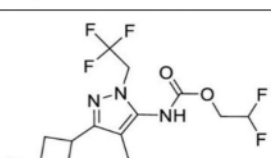
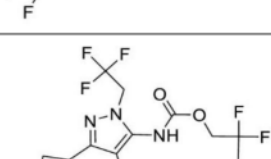
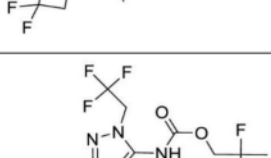
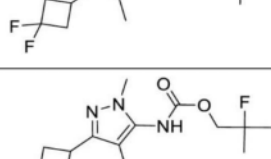
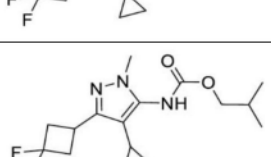
[0382]

377		(4-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 2-氟-2-甲基丙酯	4.0	360
378		(3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-4-(1-甲基环丁基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 3,3-二氟环丁酯	5.3	390
379		(4-(3,3-二氟-1-甲基环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 3,3-二氟环丁酯	4.1	390
380		(3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-4-苯基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 3,3-二氟环丁酯	4.0	398
381		(3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-4-苯基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 2,2-二氟乙酯	3.9	372
382		(3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-4-苯基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 2,2,2-三氟乙酯	4.1	390
383		(3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-4-苯基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 (1s,3s)-3-氟环丁酯	3.9	380
384		(R)-(4-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 rac-3,3-二氟环丁酯	4.0	362
385		(R)-(4-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 rac-2,2-二氟乙酯	3.7	336
386		(4-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 (R)-1-环丙基乙酯	4.1	340

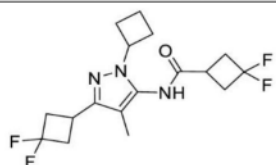
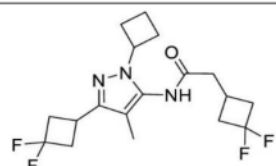
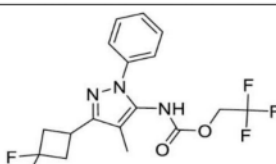
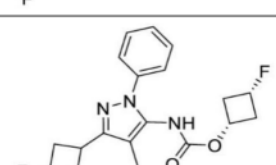
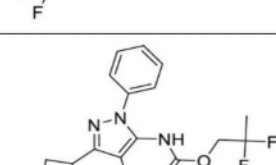
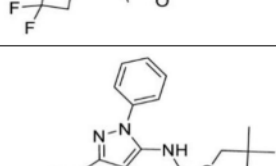
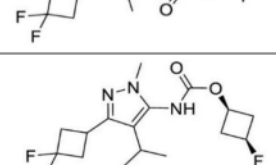
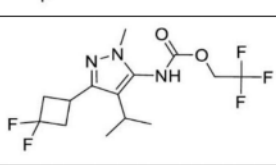
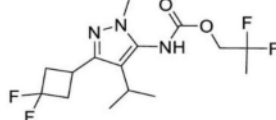
[0383]

387		(4-环丁基-3-(2,2-二氟环丙基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸(S)-1-环丙基乙酯	4.1	340
388		(3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-4-(1-甲基环丁基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 2,2-二氟乙酯	4.0	364
389		(4-环丁基-3-(3,3-二氟-1-甲基环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 2,2-二氟乙酯	4.0	364
390		(3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 3,3-二氟环丁酯	3.9	404
391		(3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 2,2-二氟乙酯	3.8	378
392		(3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 3,3-二氟环丁酯	4.1	398
393		(3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 2,2-二氟乙酯	4.0	372
394		(4-环丙基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 2,2-二氟乙酯	3.7	336
395		(4-环丙基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 (1s,3s)-3-氟环丁酯	3.7	344
396		(4-环丙基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸(R)-1-环丙基乙酯	4.1	340

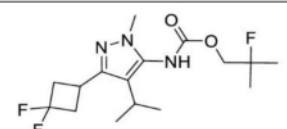
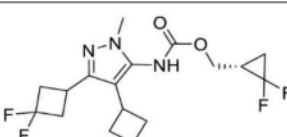
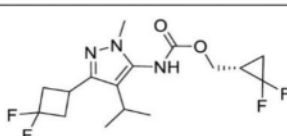
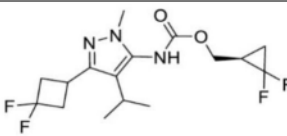
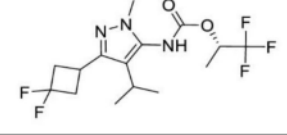
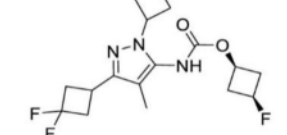
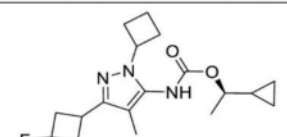
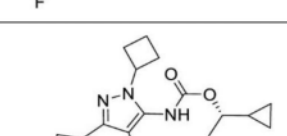
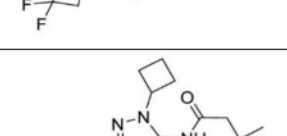
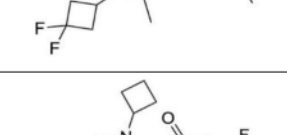
[0384]

397		(4-环丙基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯	4.1	368
398		(1-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 3,3-二氟环丁酯	3.2	376
399		(1-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 2,2-二氟乙酯	4.1	350
400		(3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 3,3-二氟环丁酯	4.0	404
401		(3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 2,2-二氟乙酯	3.9	378
402		(3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 2,2-二氟丙酯	4.0	392
403		(3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 2-氟-2-甲基丙酯	4.1	388
404		(4-环丙基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 2-氟-2-甲基丙酯	3.8	346
405		(4-环丙基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸异丁酯	4.0	328

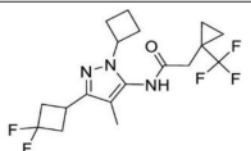
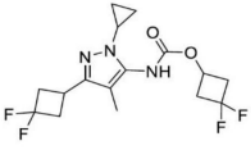
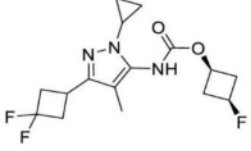
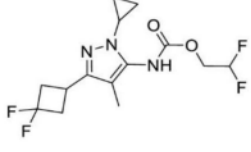
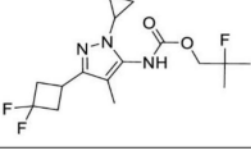
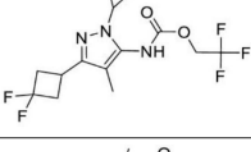
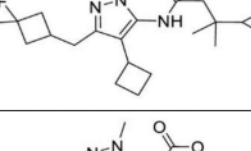
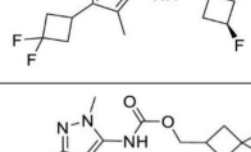
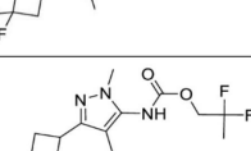
[0385]

406		N-(1-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,3-二氟环丁基-1-甲酰胺	4	360
407		N-(1-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺	4.1	374
408		(3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 2,2,2-三氟乙酯	4.1	390
409		(3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸(1s,3s)-3-氟环丁酯	4.0	380
410		(3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 2,2-二氟丙酯	4.1	386
411		(3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 2-氟-2-甲基丙酯	4.1	382
412		(3-(3,3-二氟环丁基)-4-异丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸(1s,3s)-3-氟环丁酯	3.9	346
413		(3-(3,3-二氟环丁基)-4-异丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 2,2,2-三氟乙酯	4.0	356
414		(3-(3,3-二氟环丁基)-4-异丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 2,2-二氟丙酯	3.9	352

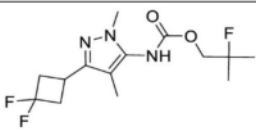
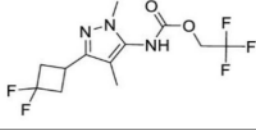
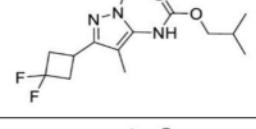
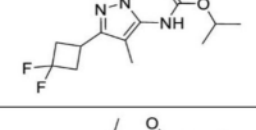
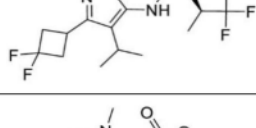
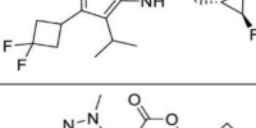
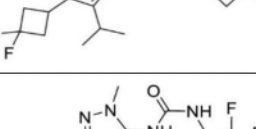
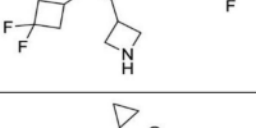
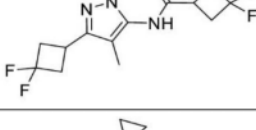
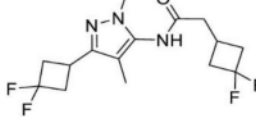
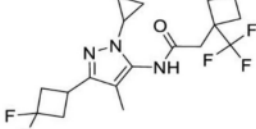
[0386]

415		(3-(3,3-二氟环丁基)-4-异丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 2-氟-2-甲基丙酯	4.0	348
416		(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸(S)-(2,2-二氟环丙基)甲酯	4.0	376
417		(3-(3,3-二氟环丁基)-4-异丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸(S)-(2,2-二氟环丙基)甲酯	4.0	364
418		(3-(3,3-二氟环丁基)-4-异丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸(R)-(2,2-二氟环丙基)甲酯	4.0	364
419		(3-(3,3-二氟环丁基)-4-异丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸(S)-1,1,1-三氟丙-2-基酯	4.2	370
420		(1-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸(1s,3s)-3-氟环丁酯	4.1	358
421		(1-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸(R)-1-环丙基乙酯	4.4	354
422		(1-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸(S)-1-环丙基乙酯	4.4	354
423		N-(1-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,3-二甲基丁酰胺	4.2	340
424		N-(1-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰胺	4.4	394

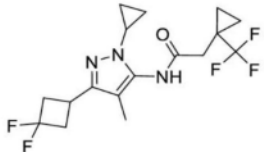
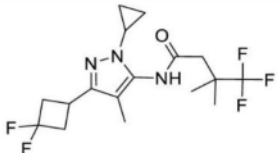
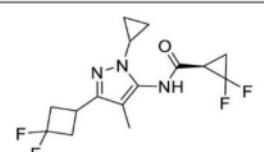
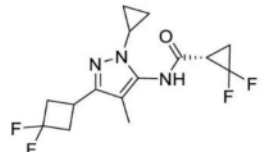
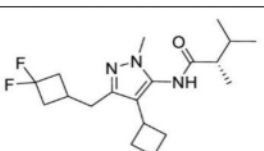
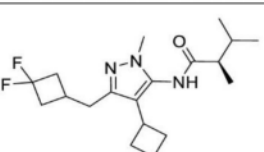
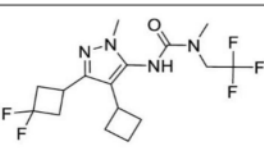
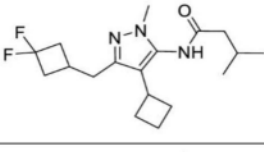
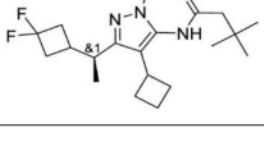
[0387]

425		N-(1-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)乙酰胺	4.2	392
426		(1-环丙基-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 3,3-二氟环丁酯	3.9	362
427		(1-环丙基-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 (1s,3s)-3-氟环丁酯	3.8	344
428		(1-环丙基-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 2,2-二氟乙酯	3.7	336
429		(1-环丙基-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 2-氟-2-甲基丙酯	3.9	346
430		(1-环丙基-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 2,2,2-三氟乙酯	3.9	354
431		N-(4-环丁基-3-((3,3-二氟环丁基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-环丙基-3-甲基丁酰胺	4.4	380
432		(3-(3,3-二氟环丁基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸(1s,3s)-3-氟环丁酯	3.5	318
433		(3-(3,3-二氟环丁基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸(3,3-二氟环丁基)甲酯	3.8	350
434		(3-(3,3-二氟环丁基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 2,2-二氟丙酯	3.6	324

[0388]

435		(3-(3,3-二氟环丁基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 2-氟-2-甲基丙酯	3.7	320
436		(3-(3,3-二氟环丁基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 2,2,2-三氟乙酯	3.7	328
437		(3-(3,3-二氟环丁基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸异丁酯	3.8	302
438		(3-(3,3-二氟环丁基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸异丙酯	3.6	288
439		(3-(3,3-二氟环丁基)-4-异丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯	4.2	370
440		(3-(3,3-二氟环丁基)-4-异丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸((1S,2R)-2-氟环丙基)甲酯	3.9	346
441		(3-(3,3-二氟环丁基)-4-异丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸(3,3-二氟环丁基)甲酯	4.0	378
442		1-(4-(氮杂环丁烷-3-基)-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲	2.3	368
443		N-(1-环丙基-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,3-二氟环丁基-1-甲酰胺	3.7	346
444		N-(1-环丙基-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺	3.7	360
445		N-(1-环丙基-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(1-(三氟甲基)环丁基)乙酰胺	4.1	392

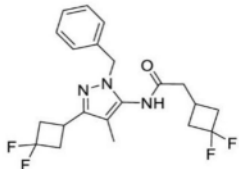
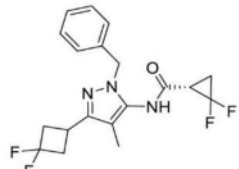
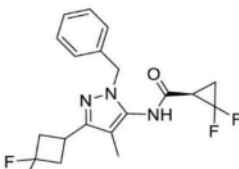
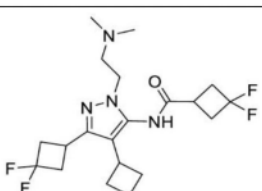
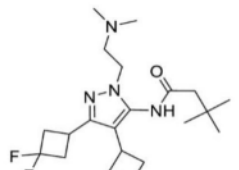
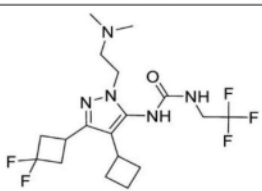
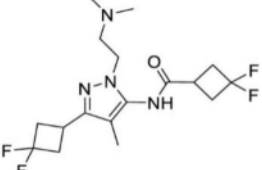
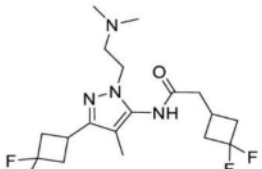
[0389]

446		N-(1-环丙基-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)乙酰胺	3.9	378
447		N-(1-环丙基-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰胺	4.1	380
448		(R)-N-(1-环丙基-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺	3.6	332
449		(S)-N-(1-环丙基-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺	3.6	332
450		(S)-N-(4-环丁基-3-((3,3-二氟环丁基)甲基)-1-甲基-1H 吡唑-5-基)-2,3-二甲基丁酰胺	4.1	354
451		(R)-N-(4-环丁基-3-((3,3-二氟环丁基)甲基)-1-甲基-1H 吡唑-5-基)-2,3-二甲基丁酰胺	4.1	354
452		3-(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)脲	3.8	381
453		N-(4-环丁基-3-((3,3-二氟环丁基)甲基)-1-甲基-1H 吡唑-5-基)-3-甲基丁酰胺	3.8	340
454		rac-(R)-N-(4-环丁基-3-(1-(3,3-二氟环丁基)乙基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,3-二甲基丁酰胺	4.3	368

[0390]

455		1-(1-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲	3.8	367
456		1-(1-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(3,3-二氟环丁基)脲	3.8	375
457		N-(1-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-羟基-3-甲基丁酰胺	3.5	342
458		(S)-N-(1-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(3,3-二氟环丁基)丙烯酰胺	4.1	388
459		(R)-N-(1-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(3,3-二氟环丁基)丙烯酰胺	4.1	388
460		(R)-N-(1-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺	4.0	346
461		(S)-N-(1-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺	4.0	346
462		N-(1-苄基-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,3-二氟环丁烷-1-甲酰胺	4.0	396

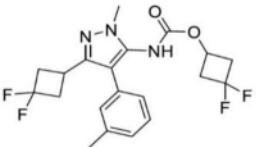
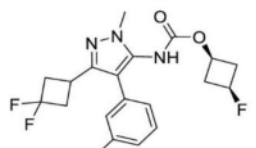
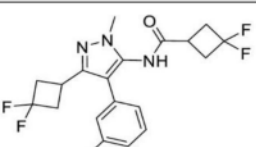
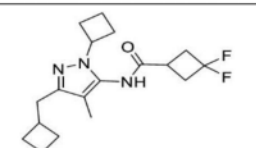
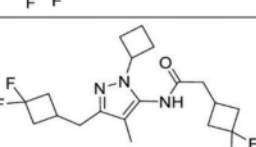
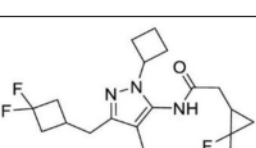
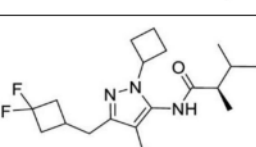
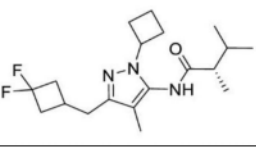
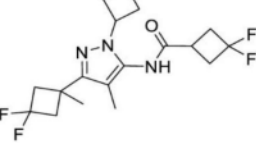
[0391]

463		N-(1-苄基-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺	4	410
464		(S)-N-(1-苄基-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺	3.9	382
465		(R)-N-(1-苄基-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺	3.9	382
466		N-(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡唑-5-基)-3,3-二氟环丁烷-1-甲酰胺	2.9	417
467		N-(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡唑-5-基)-3,3-二甲基丁酰胺	3.0	397
468		1-(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡唑-5-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲	2.8	424
469		N-(3-(3,3-二氟环丁基)-1-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,3-二氟环丁烷-1-甲酰胺	2.7	377
470		2-(3,3-二氟环丁基)-N-(3-(3,3-二氟环丁基)-1-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)乙酰胺	2.7	391

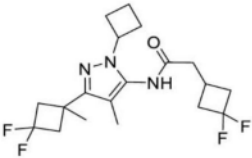
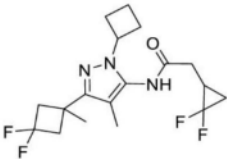
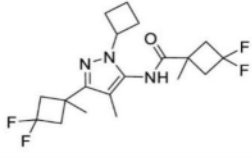
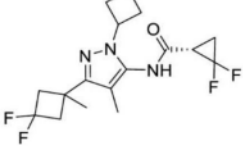
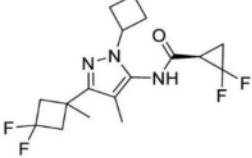
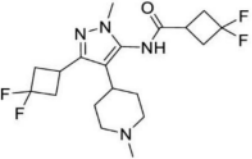
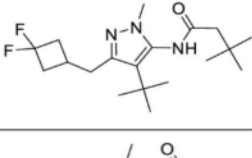
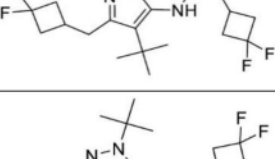
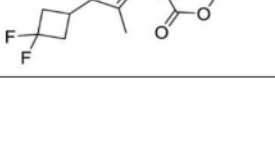
[0392]

471		(R)-N-(1-苄基-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(3,3-二氟环丁基)丙酰胺	4.1	424
472		N-(1-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,3-二氟-1-甲基环丁烷-1-甲酰胺	4.1	374
473		N-(3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1-(1-甲基环丁基)-1H-吡唑-5-基)-3,3-二氟环丁烷-1-甲酰胺	4.0	374
474		(1-(叔丁基)-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸异丙酯	16.5	328.8**
475		(1-(叔丁基)-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸异丁酯	16.5	342.8**
476		(R)-1-(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1,1,1-三氟丙-2-基)脲	16	379.7**
477		(S)-1-(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1,1,1-三氟丙-2-基)脲	16	379.3**
478		(R)-1-(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1-环丙基乙基)脲	16.2	351.2**
479		(S)-1-(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1-环丙基乙基)脲	16.2	351.3**

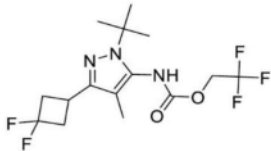
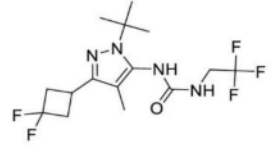
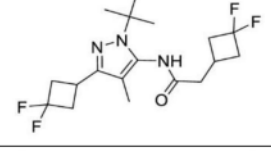
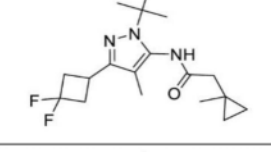
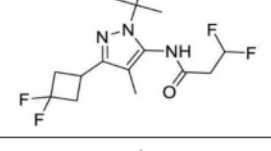
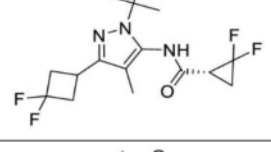
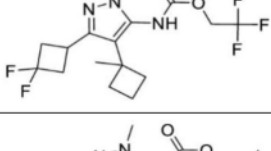
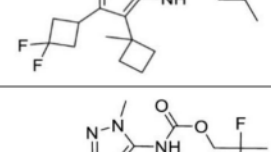
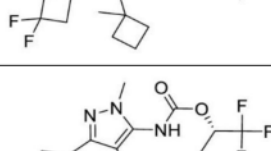
[0393]

480		(3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-4-(间 甲基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 3,3-二氟环丁酯	4.14	412
481		(3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-4-(间 甲基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 (1s,3s)-3-氟环丁酯	4.04	394
482		N-(3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-4- (间甲基)-1H-吡唑-5-基)-3,3-二 氟环丁烷-1-甲酰胺	4.01	396
483		N-(1-环丁基-3-((3,3-二氟环丁基) 甲基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,3- 二氟环丁烷-1-甲酰胺	3.9	374
484		N-(1-环丁基-3-((3,3-二氟环丁基) 甲基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-2- (3,3-二氟环丁基)乙酰胺	3.9	388
485		N-(1-环丁基-3-((3,3-二氟环丁基) 甲基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-2- (2,2-二氟环丙基)乙酰胺	3.9	374
486		(R)-N-(1-环丁基-3-((3,3-二氟环丁 基)甲基)-4-甲基-1H 吡唑-5-基)- 2,3-二甲基丁酰胺	4.1	354
487		(S)-N-(1-环丁基-3-((3,3-二氟环丁 基)甲基)-4-甲基-1H 吡唑-5-基)- 2,3-二甲基丁酰胺	4.1	354
488		N-(1-环丁基-3-(3,3-二氟-1-甲基环 丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,3- 二氟环丁烷-1-甲酰胺	4.1 4.08	374.0

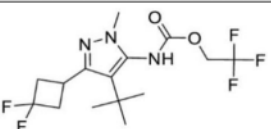
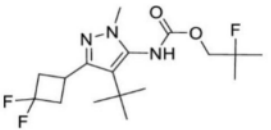
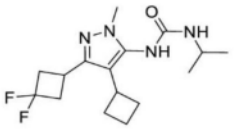
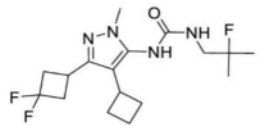
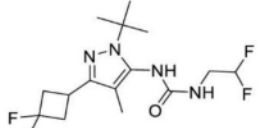
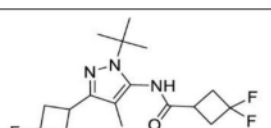
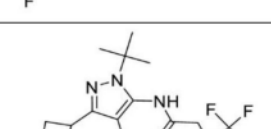
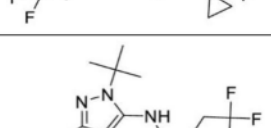
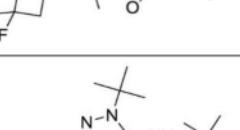
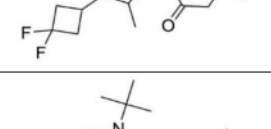
[0394]

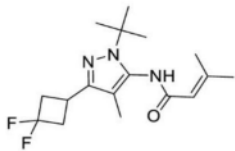
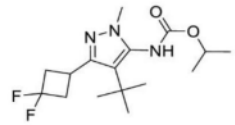
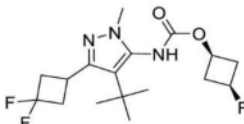
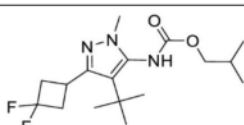
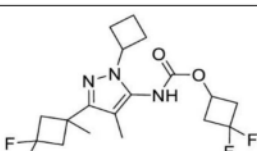
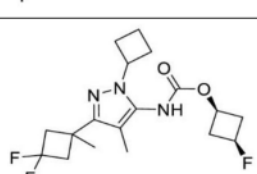
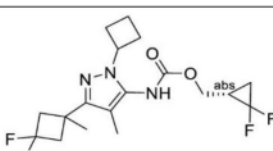
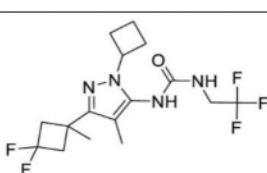
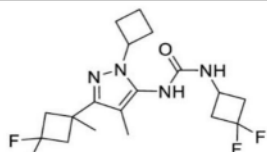
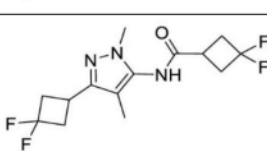
489		N-(1-(3,3-二氟-1-甲基环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺	4.1	388
490		N-(1-(3,3-二氟-1-甲基环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2-二氟环丙基)乙酰胺	4.03	374
491		N-(1-(3,3-二氟-1-甲基环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,3-二氟-1-甲基环丁烷-1-甲酰胺	4.2	388
492		(S)-N-(1-(3,3-二氟-1-甲基环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺	4	360
493		(R)-N-(1-(3,3-二氟-1-甲基环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺	4	360
494		N-(3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-4-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-5-基)-3,3-二氟环丁烷-1-甲酰胺	2.52	403
495		N-(4-(叔丁基)-3-((3,3-二氟环丁基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,3-二甲基丁酰胺	4.3	356
496		N-(4-(叔丁基)-3-((3,3-二氟环丁基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺	4	389.4
498		(1-(叔丁基)-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 3,3-二氟环丁酯	4.88	376**

[0395]

499		(1-(叔丁基)-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸2,2,2-三氟乙酯	5.07	368**
500		1-(1-(叔丁基)-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲	4.48	367**
501		N-(1-(叔丁基)-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺	4.75	375**
502		N-(1-(叔丁基)-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(1-甲基环丙基)乙酰胺	4.87	338**
503		N-(1-(叔丁基)-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,3-二氟丙酰胺	4.5	335**
504		(R)-N-(1-(叔丁基)-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺	4.62	346**
505		(3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-4-(1-甲基环丁基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸2,2,2-三氟乙酯	4.82	380**
506		(3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-4-(1-甲基环丁基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸异丁酯	5	354**
507		(3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-4-(1-甲基环丁基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸2-氟-2-甲基丙酯	4.77	373**
508		(4-(叔丁基)-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸(S)-1,1,1-三氟丙-2-基酯	4.93	383**

[0396]

509		(4-(叔丁基)-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 2,2,2-三氟乙酯	4.77	368**
510		(4-(叔丁基)-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 2-氟-2-甲基丙酯	4.73	360**
511		1-(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-异丙基脲	4.1	326**
512		1-(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(2-氟-2-甲基丙基)脲	4.18	357**
513		1-(1-(叔丁基)-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(2,2-二氟乙基)脲	4.35	349**
514		N-(1-(叔丁基)-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,3-二氟环丁烷-1-甲酰胺	4.7	360**
515		N-(1-(叔丁基)-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)乙酰胺	4.85	394
516		N-(1-(叔丁基)-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-4,4,4-三氟丁酰胺	4.73	366**
517		N-(1-(叔丁基)-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,3-二甲基丁酰胺	4.95	340**
518		N-(1-(叔丁基)-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-羟基-3-甲基丁酰胺	4.23	342**

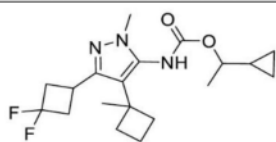
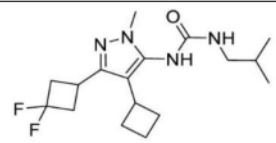
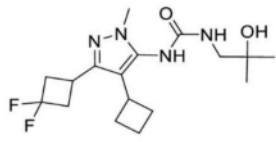
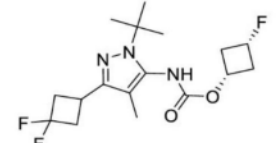
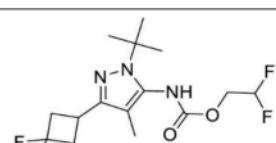
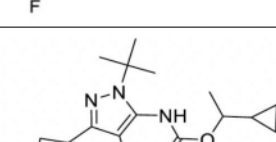
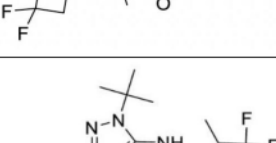
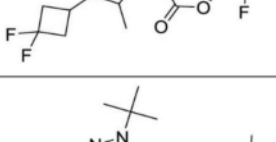
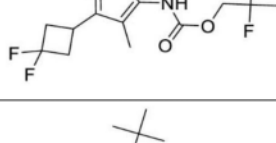
519		N-(1-(叔丁基)-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-甲基丁-2-烯酰胺	4.72	324**
520		(4-(叔丁基)-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸异丙酯	4.33	328**
521		(4-(叔丁基)-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸(1s,3s)-3-氟环丁酯	4.65	358**
522		(4-(叔丁基)-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸异丁酯	4.95	345
523		(1-环丁基-3-(3,3-二氟-1-甲基环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 3,3-二氟环丁酯	4.2	390
524		(1-环丁基-3-(3,3-二氟-1-甲基环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸(1s,3s)-3-氟环丁酯	4.2	372
525		(1-环丁基-3-(3,3-二氟-1-甲基环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸(S)-(2,2-二氟环丙基)甲酯	4.2	390
526		1-(1-环丁基-3-(3,3-二氟-1-甲基环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲	3.88	381
527		1-(1-环丁基-3-(3,3-二氟-1-甲基环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(3,3-二氟环丁基)脲	3.88	389
528		N-(3-(3,3-二氟环丁基)-1,4-二甲甲基-1H-吡唑-5-基)-3,3-二氟环丁烷-1-甲酰胺	3.5	320

[0397]

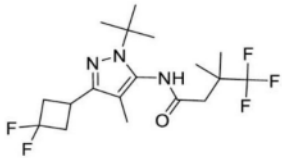
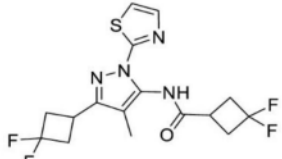
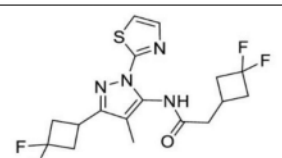
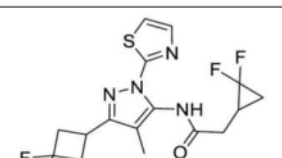
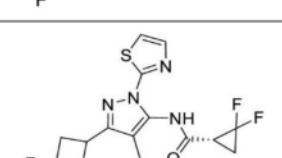
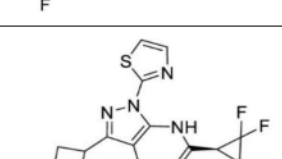
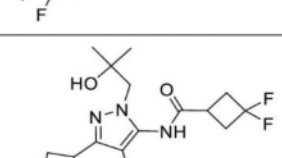
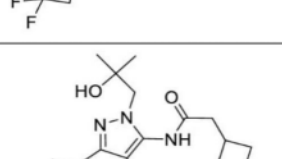
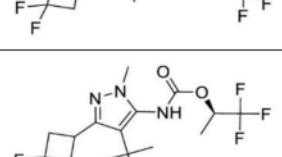
[0398]

529		2-(3,3-二氟环丁基)-N-(3-(3,3-二氟环丁基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)乙酰胺	3.52	334
530		N-(3-(3,3-二氟环丁基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2-二氟环丙基)乙酰胺	3.44	320
531		(S)-N-(3-(3,3-二氟环丁基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺	3.42	306
532		(R)-N-(3-(3,3-二氟环丁基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺	3.43	306
533		(4-(叔丁基)-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 1-环丙基乙酯	5.2	354**
534		(3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-4-(1-甲基环丁基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸异丙酯	4.8	340**
535		(3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-4-(1-甲基环丁基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯	4.97	394**
536		(3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-4-(1-甲基环丁基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸(S)-1,1,1-三氟丙-2-基酯	4.98	394**
537		(3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-4-(1-甲基环丁基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸(1s,3s)-3-氟环丁酯	4.5	370**
538		(3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-4-(1-甲基环丁基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 1,3-二氟丙-2-基酯	4.58	376**

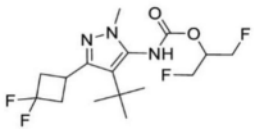
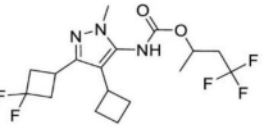
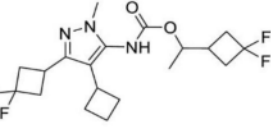
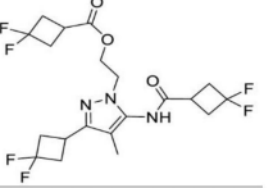
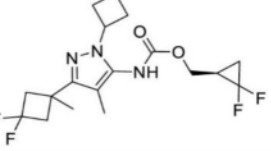
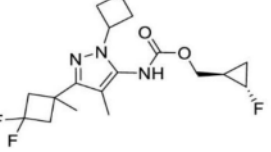
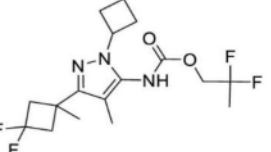
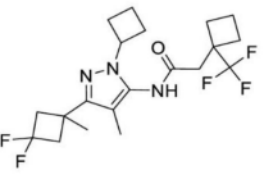
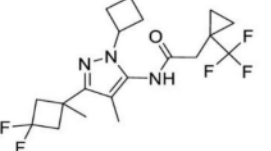
[0399]

539		(3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-4-(1-甲基环丁基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 1-环丙基乙酯	4.97	366**
540		1-(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-异丁基脲	4.33	339**
541		1-(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(2-羟基-2-甲基丙基)脲	3.72	355**
542		(1-(叔丁基)-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 (1s,3s)-3-氟环丁酯	4.78	358**
543		(1-(叔丁基)-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 2,2-二氟乙酯	4.73	350**
544		(1-(叔丁基)-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 1-环丙基乙酯	5.08	354**
545		(1-(叔丁基)-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯	5.07	382**
546		(1-(叔丁基)-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 2-氟-2-甲基丙酯	4.88	360**
547		N-(1-(叔丁基)-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(1-(三氟甲基)环丁基)乙酰胺	5.1	406**

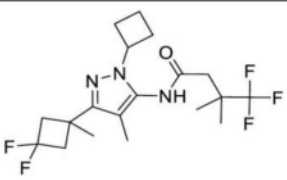
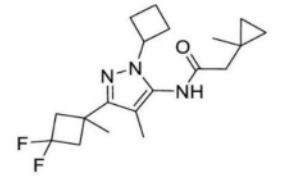
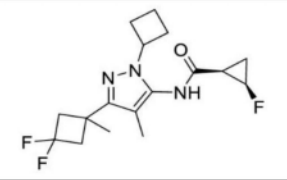
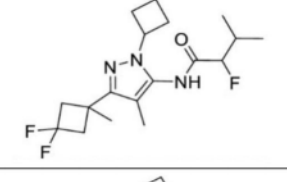
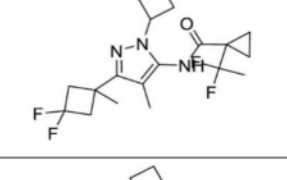
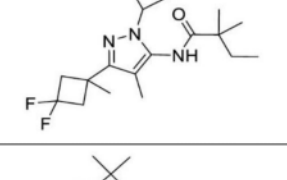
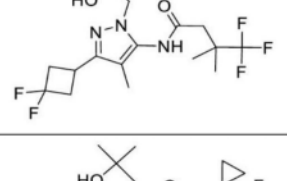
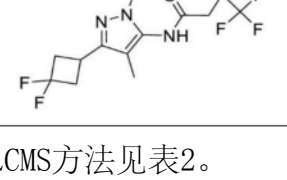
[0400]

548		N-(1-(叔丁基)-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰胺	5.07	394**
549		N-(3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1-(噻唑-2-基)-1H-吡唑-5-基)-3,3-二氟环丁基-1-甲酰胺	4.06	389
550		2-(3,3-二氟环丁基)-N-(3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1-(噻唑-2-基)-1H-吡唑-5-基)乙酰胺	4.07	401**
551		N-(3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1-(噻唑-2-基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2,2-二氟环丙基)乙酰胺	4.06	389
552		(R)-N-(3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1-(噻唑-2-基)-1H-吡唑-5-基)-2,2-二氟环丙基-1-甲酰胺	4.07	375
553		(S)-N-(3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1-(噻唑-2-基)-1H-吡唑-5-基)-2,2-二氟环丙基-1-甲酰胺	4.07	375
554		N-(3-(3,3-二氟环丁基)-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,3-二氟环丁基-1-甲酰胺	3.57	378
555		2-(3,3-二氟环丁基)-N-(3-(3,3-二氟环丁基)-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)乙酰胺	3.60	392
556		(4-(叔丁基)-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯	5.03	384

[0401]

557		(4-(叔丁基)-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 1,3-二氟丙-2-基酯	3.9	366
558		(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 4,4,4-三氟丁-2-基酯	5.88	396
559		(4-环丁基-3-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 1-(3,3-二氟环丁基)乙酯	5.95	404
560		3,3-二氟环丁烷-1-甲酸 2-(5-(3,3-二氟环丁烷-1-甲酰胺基)-3-(3,3-二氟环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-1-基)乙酯	3.9	468
561		(1-环丁基-3-(3,3-二氟-1-甲基环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸(R)-(2,2-二氟环丙基)甲酯	4.2	390
562		(1-环丁基-3-(3,3-二氟-1-甲基环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸((1R,2S)-2-氟环丙基)甲酯	4.1	372
563		(1-环丁基-3-(3,3-二氟-1-甲基环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸 2,2-二氟丙酯	4.2	378
564		N-(1-环丁基-3-(3,3-二氟-1-甲基环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(1-(三氟甲基)环丁基)乙酰胺	4.4	420
565		N-(1-环丁基-3-(3,3-二氟-1-甲基环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)乙酰胺	4.2	406

[0402]

566		N-(1-(3,3-二氟-1-甲基环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰胺	4.4	408
568		N-(1-(3,3-二氟-1-甲基环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(1-甲基环丙基)乙酰胺	4.17	352
569		(1R,2R)-N-(1-(3,3-二氟-1-甲基环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺	3.81	342
570		N-(1-(3,3-二氟-1-甲基环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-氟-3-甲基丁酰胺	4.28	358
571		N-(1-(3,3-二氟-1-甲基环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(1,1-二氟乙基)环丙烷-1-甲酰胺	4.24	388
572		N-(1-(3,3-二氟-1-甲基环丁基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-2,2-二甲基丁酰胺	4.33	354
573		N-(3-(3,3-二氟环丁基)-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰胺	3.91	412
574		N-(3-(3,3-二氟环丁基)-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)乙酰胺	3.71	410

[0403] *对应的LCMS方法见表2。

[0404] **m/z值对应于 (M-H) -

[0405] 表2. 表1中所列化合物的分析和合成方法

[0406]

化合物#	LCMS 方法	合成方法: β -酮 腓	合成方法: 烷基 吡唑	合成方法: 胺官 能化, 最终步骤
1	A	C	J	O
2	A	C	J	O
3	A	C	J	O
4	A	C	J	O
5	A	C	J	O
6	A	C	J	O
7	A	C	J	O
8	A	C	J	O
9	A	C	J	O
10	A	C	J	O
11	A	C	J	O
12	A	A	E	K
13	A	A	E	P
14	A	A	E	O
15	A	A	E	K
16	A	A	E	K
17	A	A	E	K
18	A	A	E	K
19	A	A	E	K
20	A	A	E	K
21	A	A	E	K
22	A	A	E	O
23	A	A	E	K
24	A	A	E	K
25	A	A	E	K
26	A	A	E	K
27	A	A	E	K
28	A	A	E	K
29	A	A	E	K
30	A	A	E	K
31	A	A	E	K
32	A	A	E	K
33	A	A	E	K

[0407]

34	A	A	E	K
35	A	A	E	K
36	A	A	E	K
37	A	A	E	K
38	A	A	E	K
39	A	A	E	K
40	A	A	E	K
41	A	A	E	K
42	A	A	E	K
43	A	A	E	K
44	A	A	E	K
45	A	A	E	K
46	A	A	E	K
47	A	A	E	K
48	A	A	E	K
49	A	B	E	O
50	A	B	E	K
51	A	B	E	K
52	A	A	E	K
53	A	A	E	K
54	A	A	E	K
55	A	A	E	K
56	A	A	E	K
57	A	A	E	K
58	A	B	E	K
59	A	A	E	K
60	A	A	E	K
61	A	A	E	K
62	A	B	H	O
63	A	B	H	K
64	A	A	E	K
65	A	A	E	K
66	A	A	E	K
67	A	A	E	K
68	A			K
69	A	A	E	K

[0408]

70	A	A	E	K
71	A	A	E	K
72	A	A	E	K
73	A			K
74	A			K
75	A	A	E	K
76	A	A	E	K
77	A	B	E	O、Y
78	A	A	E	K
79	A	A	E	K
80	A	A	E	K
81	A	B	H	K
82	A	B	H	K
83	A	A	H	K
84	A	A	E	K
85	A	A	E	K
86	A	A	E	K
87	A	A	E	K
88	A	B	H	K
89	A	B	H	K
90	A	B	H	K
91	A	B	H	K
92	A	B	H	K
93	A	A	E	K
94	A	A	E	K
95	A	A	E	K
96	A	A	E	K
97	A	A	H	K
98	A	A	E	K
99	A	A	E	K
100	A	A	E	K
101	A	A	E	K
102	A	B	H	K、W
103	A	A	E	K
104	A	A	E	K

[0409]

105	A	A	E	K
106	A	A	E	K
107	A	A	E	K
108	A	A	E	K
109	A	A	E	K
110	A	A	E	K
111	A	A	E	K
112	A	A	E	K
113	A	A	E	K
114	A	A	E	K
115	A	A	E	K
116	A	A	E	K
117	A	A	E	K
118	A	A	E	K
119	A	A	E	K
120	A	A	E	K
121	A	A	E	K
122	A	A	E	K
123	A	A	E	K
124	A	A	H	K
125	A	A	H	K
126	A	A	E	K
127	A	A	E	P
128	A	A	E	P
129	A	A	H	K、W
130	A	D	E	K
131	A	D	E	K
132	A	A	E	K
133	A	A	E	K
134	A	A	E	K
135	A	A	H	K、W
136	A	D	E	K
137	A	D	E	K
138	A	A	E	K
139	A	A	E	K

[0410]

140	A	A	E	K
141	A	A	E	K
142	A	A	E	K
143	A	A	E	K
144	A	A	E	K
145	A	A	E	K
146	A	A	E	K
147	A	A	E	K
148	A	A	E	K
149	A	C、DD	E	O
150	A	A	E	K
151	A	C、DD	E	K
152	A	A	E	K
153	A	A	E	K
154	A	A	E	K
155	A	B	E	K
156	A	B	E	K
157	A	C	E、DD	O
158	A	A	H	K
159	A	A	H	K
160	A	B	H	K
161	A	A	H	K
162	A	A	H	K
163	A	A	H	K
164	A	A	H	K
165	A	A	H	K
166	A	B	E	K
167	A	B	H	K
168	A	B	H	K
169	A	B	H	K
170	A	B	H	K
171	A	A	E	K
172	A	A	E	K
173	A	A	E	K
174	A	A	E	K

[0411]

175	A	A	E	K
176	A	A	E	
177	A	A	E	K
178	A	A	E	K
179	A	A	E	K
180	A	A	E	R
181	A	A	E	K
182	A	A	E	K
183	A	A	E	K
184	A	A	E	K
185	A	A	E	K
186	A	A	E	K
187	A	A	E	K
188	A	A	H	K
189	A	A	H	K
190	A	A	H	K
191	A	B	E	K
192	A	A	E	K
193	A	A	E	R
194	A	A	E	R
195	A	A	E	R
196	A	B	E	K
197	A	A	E	K
198	A	A	E	K
199	A	A	E	K
200	A	A	E	K
201	A	A	E	K
202	A	A	E	K
203	A	A	E	K
204	A	B	F	K
205	A	B	F	K
206	A	A	E	K
207	A	A	E	K
208	A	A	E	K
209	A	B	F	K
210	A	A	E	K

[0412]

211	A	A	E	K
212	A	A	E	K
213	A	A	E	K
214	A	A	H	K
215	A	A	E	K
216	A	A	E	K
217	A	A	E	S
218	A	A	E	M
219	A	A	E	O
220	A	A	E	K
221	A	A	E	K
222	A	A	E	K
223	A	A	E	K
224	A	A	E	K
225	A	A	E	K
226	A	A	E	K
227	A	A	E	K
228	A	A	E	K
229	A	B	F	K
230	A	A	H	M
231	A	A	E	K
232	A	A	E	K
233	A	A	E	K
234	A	A	E	K
235	A	A	E	K
236	A	A	E	K
237	A	A	E	K
238	A	A	E	K、CC
239	A	A	E	K
240	A	A	E	M
241	A	A	E	M
242	A	A	E	M
243	A	A	E	L
244	A	A	E	K
245	A	A	E	M

[0413]

246	A	A	E	M
247	A	A	E	M
248	A	B	H	K
249	A	A	T	K
250	A	A	T	K
251	A	A	H	AA
252	A	A	H	L
253	A	A	H	M
254	A	A	H	L
255	A	A	H	L
256	A	A	H	M
257	A	A	E	K
258	A	A	H	L
259	A	A	H	L
260	A	A	T	L
261	A	A	T	L
262	A	A	T	M
263	A	A	E	L
264	A	A	E	L
265	A	B	E	L
266	A	B	E	M
267	A	A	E	M
268	A	A	H	M
269	A	B	E	L
270	A	B	E	M
271	A	B	E	L
272	A	B	E	M
273	A	A	E	L
274	A	A	H	L
275	A	A	E	L
276	A	A	E	M
277	A	A	E	M
278	A	A	E	M
279	A	B	T	L
280	A	B	T	M
281	A	A	E	L

[0414]

282	A	A	E	M
283	A	A	E	M
284	A	A	E	L
285	A	A	E	M
286	A	A	E	L
287	A	A	E	M
288	A	U	I	L
289	A	A	E	L
290	A	A	E	L
291	A	A	E	L
292	A	A	E	L
293	A	B	T	K
294	A	A	E	L、X
295	A	B	T	L
296	A	B	T	M
297	A	U	I	L
298	A	U	I	K
299	A	A	E	L
300	A	U	I	L
301	A	B	E	L
302	A	B	E	L
303	A	A	E	L
304	A	A	E	L
305	A	A	E	L
306	A	A	E	L
307	A	A	E	M
308	A	B	F	L
309	A	B	F	L
310	A	B	F	L
311	A	A	E	L
312	A	A	E	M
313	A	A	E	L
314	A	B	F	L
315	A	B	E	L
316	A	B	E	L

[0415]

317	A	B	E	L
318	A	A	E	L
319	A	A	E	L
320	A	A	E	L
321	A	A	E	L
322	A	A	E	L
323	A	A	E	L
324	A	A	E	L
325	A	A	E	L
326	A	A	E	L
327	A	B	E	L
328	A	B	E	L
329	A	B	E	L
330	A	C	E	K
331	A	C	E	K
332	A	A	E	M、DD
333	A	A	E	L、DD
334	A	A	E	L、CC
335	A	A	E	L、DD
336	A	A	E	L、CC
337	A	A	E	L
338	A	A	E	L
339	A	A	E	L
340	A	A	E	L
341	A	A	E	L
342	A	A	E	L
343	A	A	E	L
344	A	A	E	M
345	A	A	E	L
346	A	C	J	K
347	A	C	J	K
348	A	A	E	L
349	A	A	E	L
350	A	A	E	L
351	A	A	E	L

[0416]

352	A	A	E	M
353	A	A	E	L
354	A	A	E	L
355	A	A	E	L
356	A	A	E	L
357	A	B	E	L
358	A	A	J	K
359	A	A	J	L
360	A	B	E	L
361	A	B	E	L
362	A	A	E	L
363	A	A	E	L
364	A	A	E	L
365	A	A	E	L
366	A	B	E	L
367	A	B	E	L
368	A	B	E	L
369	A	B	E	L
370	A	A	J	K
371	A	A	J	K
372	A	A	J	O
373	A	A	E	L
374	A	A	E	M
375	A	A	E	L
376	A	A	E	L
377	A	A	E	L
378	A	B	E	L
379	A	B	E	L
380	A	B	F	L
381	A	B	F	L
382	A	B	F	L
383	A	B	F	L
384	A	A	E	L
385	A	A	E	L
386	A	A	E	L
387	A	A	E	L

[0417]

388	A	B	E	L
389	A	B	E	L
390	A	A	E	L
391	A	A	E	L
392	A	B	E	L
393	A	B	E	L
394	A	A	E	L
395	A	A	E	L
396	A	B	E	L
397	A	B	E	L
398	A	B	V	L
399	A	B	V	L
400	A	B	E	L
401	A	B	E	L
402	A	B	E	L
403	A	B	E	L
404	A	A	E	L
405	A	A	E	L
406	A	B	V	K
407	A	B	V	K
408	A	B	E	L
409	A	B	E	L
410	A	B	E	L
411	A	B	E	L
412	A	B	E	L
413	A	B	E	L
414	A	B	E	L
415	A	B	E	L
416	A	A	E	L
417	A	B	E	L
418	A	B	E	L
419	A	B	E	L
420	A	B	V	L
421	A	B	V	L
422	A	B	V	L
423	A	B	V	K

[0418]

424	A	B	V	K
425	A	B	V	K
426	A	B	E	L
427	A	B	E	L
428	A	B	E	L
429	A	B	E	L
430	A	B	E	L
431	A	A	J	K
432	A	B	E	L
433	A	B	E	L
434	A	B	E	L
435	A	B	E	L
436	A	B	E	L
437	A	B	E	L
438	A	B	E	L
439	A	B	E	L
440	A	B	E	L
441	A	B	E	L
442	A	A	E	M、Z
443	A	B	E	K
444	A	B	E	K
445	A	B	E	K
446	A	B	E	K
447	A	B	E	K
448	A	B	E	K
449	A	B	E	K
450	A	A	J	N
451	A	A	J	N
452	A	A	E	M
453	A	A	J	O
454	A	A	J	O
455	A	B	V	M
456	A	B	V	M
457	A	B	V	K
458	A	B	V	K

[0419]

459	A	B	V	K
460	A	B	V	K
461	A	B	V	K
462	A	B	E	K
463	A	B	E	K
464	A	B	E	K
465	A	B	E	K
466	A	A	E	K
467	A	A	E	K
468	A	A	E	M
469	A	B	E	K
470	A	B	E	K
471	A	B	E	K
472	A	B	V	K
473	A	B	V	K
474	B	A	G	P
475	B	A	G	P
476	B	A	E	M
477	B	A	E	M
478	B	A	E	M
479	B	A	E	M
480	A	B	F	L
481	A	B	F	L
482	A	B	F	K
483	A	B	E	N
484	A	B	E	N
485	A	B	E	N
486	A	B	E	N
487	A	B	E	N
488	A	B	E	K
489	A	B	E	K
490	A	B	E	K
491	A	B	E	K
492	A	B	E	K
493	A	B	E	K
494	A	A	E	K

[0420]

495	A	A	F	O
496	A	A	F	K
498	B	A	G	Q
499	B	A	G	Q
500	B	A	G	M
501	B	A	G	N
502	B	A	G	N
503	B	A	G	N
504	B	A	G	N
505	B	B	F	L
506	B	B	F	L
507	B	B	F	L
508	B	B	F	L
509	B	B	F	Q
510	B	B	F	Q
511	B	A	E	M
512	B	A	E	M
513	B	A	G	M
514	B	A	G	N
515	B	A	G	N
516	B	A	G	N
517	B	A	G	N
518	B	A	G	N
519	B	A	G	N
520	B	B	F	Q
521	B	B	F	Q
522	B	B	F	P
523	A	B	E	L
524	A	B	E	L
525	A	B	E	L
526	A	B	E	M
527	A	B	E	M
528	A	B	E	K
529	A	B	E	K
530	A	B	E	K
531	A	B	E	K

[0421]

532	A	B	E	K
533	B	B	F	Q
534	B	B	F	Q
535	B	B	F	Q
536	B	B	F	Q
537	B	B	F	Q
538	B	B	F	Q
539	B	B	F	Q
540	B	A	E	M
541	B	A	E	M
542	B	A	G	Q
543	B	A	G	Q
544	B	A	G	Q
545	B	A	G	Q
546	B	A	G	Q
547	B	A	G	N
548	B	A	G	N
549	A	B	E	K
550	A	B	E	K
551	A	B	E	K
552	A	B	E	K
553	A	B	E	K
554	A	B	V	K、BB
555	A	B	V	K、BB
556	B	B	F	L
557	B	B	F	L
558	B	A	E	L
559	B	A	E	L
560	A	A	E	K
561	A	B	E	L
562	A	B	E	L
563	A	B	E	L
564	A	B	E	K
565	A	B	E	K
566	A	B	E	K

[0422]

568	A	B	E	K
569	A	B	E	K
570	A	B	E	K
571	A	B	E	K
572	A	B	E	K
573	A	B	V	K、BB
574	A	B	V	K、BB

[0423] 生物测定方法

[0424] Kv7.2/7.3激活测定

[0425] 铯流量测定被用作钾通道活性的替代指标。

[0426] 实验方案改编自FluxOR™II绿色钾离子通道测定用户指南(公开号MAN0016084,英杰公司(Invitrogen))。针对Kv7.2/7.3细胞系优化了条件。

[0427] 细胞系:hKV7.2/7.3细胞系获自Chantest公司(俄亥俄州克利夫兰(Cleveland, Ohio)44128)目录号CT6147。

[0428] 细胞培养:将Kv7.2/7.3细胞维持在含有以下的培养基中:DMEM/F12;50/50(Fisher11-330)、10%胎牛血清(FBS)(飞世尔公司(Fisher)26-140)、100单位/mL青霉素-链霉素(飞世尔公司15-140)、0.005mg/ml杀稻瘟菌素(InvivoGen ant-bl-1)、0.5mg/mL遗传霉素(InvivoGen ant-gn-5)和0.1mg/mL吉欧霉素(飞世尔公司R25001)。实验前一天,将细胞铺板在培养基中的96孔透明底板(康宁公司目录号353219)中,培养基中不含杀稻瘟菌素、遗传霉素或吉欧霉素。通过添加最终浓度为10ng/mL的四环素(西格玛公司(Sigma)T7660)来诱导通道表达。

[0429] 化合物板:将测试化合物以10μM的单一浓度稀释在0.1% DMSO/细胞外溶液的混合物中。在Biomek NXP(贝克曼库尔特公司(BECKMAN COULTER))上进行稀释。

[0430] 测量和数据分析:使用475nm的激发波长和530nm的发射波长,使用板读取器(珀金埃尔默公司的茵斯贝(Enspire,Perkin Elmer))来表征新型化合物的离子通道调节特性。在15秒基线测量后,注射含有铯和钾的刺激缓冲液。90秒后进行最终终点测量。将应答相对于阳性对照(瑞替加宾(retigabine),30μM)归一化。

[0431] 表2总结了7.2/7.3铯通量测定的数据

[0432] 表2.Kv7.2/7.3铯通量测定结果。

[0433]

化合物	Kv7.2/7.3 活性 ^a
1	-

[0434]

2	+
3	-
4	+
5	+
6	-
7	-
8	+
9	-
10	-
11	-
12	+
13	-
14	++
15	+
16	++
17	+
18	++
19	+
20	+
21	+
22	++
23	+
24	++
25	++
26	++
27	++
28	++
29	++
30	++
31	++
32	++
33	++
34	++
35	++
36	++
37	++

[0435]

38	+
39	+
40	+
41	++
42	++
43	++
44	+
45	++
46	++
47	++
48	++
49	+
50	++
51	++
52	+
53	+
54	+
55	++
56	+
57	++
58	++
59	+
60	+
61	+
62	++
63	++
64	++
65	+
66	+
67	-
68	-
69	-
70	+
71	++
72	++
73	++

[0436]

74	+
75	++
76	++
77	+
78	++
79	++
80	++
81	++
82	+
83	+
84	++
85	++
86	++
87	+
88	-
89	-
90	+
91	+
92	+
93	+
94	++
95	++
96	-
97	++
98	++
99	+
100	++
101	++
102	+
103	++
104	+
105	++
106	+
107	+
108	+
109	+

[0437]

110	++
111	++
112	+
113	++
114	+
115	++
116	+
117	+
118	-
119	-
120	++
121	++
122	++
123	++
124	++
125	++
126	++
127	+
128	+
129	++
130	++
131	++
132	++
133	++
134	+
135	+
136	+
137	++
138	++
139	++
140	++
141	++
142	+
143	+
144	+
145	-

[0438]

146	-
147	++
148	+
149	-
150	-
151	-
152	++
153	+
154	-
155	-
156	-
157	-
158	-
159	+
160	+
161	-
162	+
163	++
164	++
165	+
166	-
167	+
168	-
169	+
170	+
171	-
172	-
173	+
174	++
175	++
176	-
177	++
178	+
179	+
180	-
181	+

[0439]

182	+
183	++
184	++
185	+
186	+
187	+
188	-
189	+
190	++
191	-
192	++
193	+
194	+
195	+
196	-
197	+
198	++
199	+
200	++
201	++
202	++
203	++
204	++
205	++
206	++
207	++
208	+
209	++
210	++
211	++
212	++
213	++
214	++
215	-
216	+
217	+

[0440]

218	++
219	+
220	++
221	-
222	++
223	+
224	+
225	+
226	+
227	+
228	-
229	++
230	+
231	+
232	+
233	+
234	++
235	+
236	+
237	++
238	-
239	-
240	++
241	+
242	++
243	++
244	++
245	++
246	++
247	++
248	+
249	+
250	+
251	-
252	++
253	++

[0441]

254	++
255	+
256	++
257	-
258	++
259	+
260	+
261	+
262	+
263	++
264	++
265	++
266	++
267	-
268	-
269	+
270	+
271	++
272	+
273	+
274	++
275	++
276	++
277	+
278	++
279	+
280	+
281	++
282	++
283	-
284	+
285	+
286	++
287	++
288	-
289	++

[0442]

290	++
291	++
292	++
293	++
294	-
295	++
296	++
297	-
298	-
299	++
300	-
301	++
302	+
303	++
304	+
305	++
306	++
307	++
308	++
309	++
310	++
311	++
312	++
313	++
314	++
315	++
316	++
317	++
318	++
319	++
320	++
321	++
322	++
323	-
324	++
325	++

[0443]

326	++
327	++
328	++
329	++
330	
331	
332	-
333	+
334	+
335	-
336	-
337	++
338	++
339	+
340	++
341	++
342	++
343	++
344	++
345	++
346	
347	
348	++
349	++
350	++
351	+
352	++
353	+
354	++
355	++
356	++
357	++
358	++
359	++
360	+
361	-

[0444]

362	++
363	++
364	++
365	++
366	+
367	+
368	++
369	++
370	++
371	++
372	++
373	++
374	++
375	++
376	++
377	++
378	++
379	++
380	++
381	++
382	++
383	++
384	+
385	-
386	-
387	+
388	++
389	++
390	++
391	+
392	++
393	++
394	+
395	++
396	+
397	++

[0445]

398	++
399	++
400	++
401	+
402	++
403	++
404	++
405	++
406	++
407	++
408	+
409	++
410	++
411	++
412	++
413	++
414	+
415	+
416	++
417	++
418	++
419	+
420	++
421	++
422	+
423	++
424	++
425	++
426	++
427	++
428	-
429	++
430	+
431	++
432	++
433	++

[0446]

434	+
435	+
436	++
437	+
438	+
439	++
440	++
441	++
442	-
443	+
444	++
445	++
446	++
447	++
448	+
449	+
450	++
451	+
452	+
453	++
454	++
455	++
456	++
457	+
458	++
459	+
460	++
461	++
462	++
463	++
464	+
465	++
466	++
467	++
468	++
469	+

[0447]

470	-
471	+
472	
473	++
474	+
475	+
476	++
477	+
478	++
479	+
480	++
481	++
482	++
483	++
484	++
485	++
486	+
487	+
488	++
489	++
490	++
491	+
492	++
493	++
494	-
495	++
496	++
498	++
499	++
500	++
501	++
502	++
503	+
504	++
505	++
506	++

[0448]

507	++
508	+
509	++
510	++
511	+
512	++
513	++
514	++
515	++
516	++
517	++
518	-
519	++
520	+
521	++
522	++
523	++
524	++
525	++
526	++
527	++
528	+
529	+
530	+
531	+
532	+
533	++
534	++
535	++
536	++
537	++
538	++
539	++
540	++
541	+
542	++

[0449]	543	++
	544	+
	545	++
	546	+
	547	++
	548	++
	549	++
	550	++
	551	++
	552	++
	553	+
	554	+
	555	++
	556	-
	557	+
	558	+
	559	+

[0450] ^a使用生物测定方法部分所描述的铀通量测定测得的Kv7.2/Kv7.3激活,描述为从“-”无活性<0.15,“+”中等活性0.15-0.7,以及“++”高活性 ≥ 0.7 的范围。

[0451] 本文公开的替代要素或实施例的分组不应解释为限制。每个组成员可以被单独地或者以与所述组中的其它成员或存在于本文中的其它要素进行任何组合的方式被引用和保护。出于便利性和/或专利性的原因,预计组中的一或多个成员可以被包含在组中或从组中删除。当进行任何这种包含或删除时,将说明书视为含有修改后的组,从而满足在所附权利要求中使用的所有马库什组的书面描述。

[0452] 本文描述了某些实施例,包含诸位发明人已知的用于执行本发明的最佳模式。当然,通过阅读前面的描述,对于本领域的普通技术人员而言,这些所描述的实施例的变化将变得清楚。发明人期望技术人员在适当时采用这些变化,并且诸位本发明人的意图是以与本文具体描述的方式不同的方式来实践本发明。因此,在适用法律允许的情况下,权利要求包含权利要求中叙述的主题的所有修改和等效物。此外,除非本文中另有指示或者与上下文明显矛盾,否则设想了上述要素在其所有可能的变化的情况下的任何组合。

[0453] 最后,应当理解,本文所公开的实施例是对权利要求的原理的说明。可以采用的其它修改也在权利要求的范围内。因此,作为实例而非限制,可以根据本文的教导利用替代性实施例。因此,权利要求不限于精确示出和描述的实施例。