



## (12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 118267386 A

(43) 申请公布日 2024. 07. 02

(21) 申请号 202410102663.8

A61K 31/4439 (2006.01)

(22) 申请日 2016.12.09

A61K 31/506 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61P 29/00 (2006.01)

1521751.6 2015.12.10 GB

(62) 分案原申请数据

201680072639.8 2016.12.09

(71) 申请人 奥提芙尼治疗学有限公司

地址 英国赫特福德郡

(72) 发明人 C·拉奇 G·澳瓦罗

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

专利代理师 陈扬扬 钱文字

(51) Int. Cl.

A61K 31/4196 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

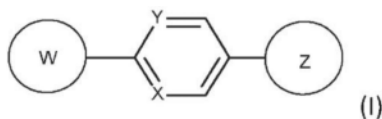
权利要求书1页 说明书65页 附图28页

(54) 发明名称

KV3通道的调节剂用于治疗疼痛

(57) 摘要

本申请涉及KV3通道的调节剂用于治疗疼痛。本发明提供了用于预防或治疗疼痛的Kv3.1和/或Kv3.2和/或Kv3.3通道的调节剂。用于预防或治疗疼痛的调节剂包括式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物和/或其衍生物。



1. 一种用于预防或治疗疼痛的Kv3.1和/或Kv3.2和/或Kv3.3的调节剂。
2. Kv3.1和/或Kv3.2和/或Kv3.3的调节剂在制备用于预防或治疗疼痛的药物中的用途。
3. 一种预防或治疗对象的疼痛的方法,通过给予Kv3.1和/或Kv3.2和/或Kv3.3的调节剂。
4. 一种用于预防或治疗疼痛的包含Kv3.1和/或Kv3.2和/或Kv3.3的调节剂的药物组合物。
5. 如权利要求4所述的药物组合物,其中所述组合物包含一种或多种治疗剂和/或一种或多种药学上可接受的赋形剂。
6. 如权利要求1-5中任一项所述的调节剂、用途、方法或组合物,用于预防疼痛。
7. 如权利要求1-5中任一项所述的调节剂、用途、方法或组合物,用于治疗疼痛。
8. 如权利要求1-7中任一项所述的调节剂、用途、方法或组合物,其中所述疼痛是急性疼痛。
9. 如权利要求1-7中任一项所述的调节剂、用途、方法或组合物,其中所述疼痛是慢性疼痛。
10. 如权利要求1-9中任一项所述的调节剂、用途、方法或组合物,其中所述疼痛是伤害性疼痛。

## KV3通道的调节剂用于治疗疼痛

[0001] 本申请是中国专利申请号201680072639.8的分案申请。

### 技术领域

[0002] 本发明涉及用于预防或治疗疼痛的化合物和含有此类化合物的药物组合物,以及相关的方法和用途。

### 发明背景

[0004] Kv3电压门控钾通道家族包括四个成员,Kv3.1,Kv3.2,Kv3.3和Kv3.4。每个这些亚型的基因可通过选择性剪接产生多种同种型,从而产生具有不同C末端结构域的版本。迄今为止在哺乳动物中已经鉴定了13种同种型,但这些变体表达的电流似乎相似(Rudy等,2001)。Kv3通道被质膜去极化激活为比-20mV更正的电压;此外,膜再极化后通道迅速失活。这些生物物理特性确保通道朝向神经元动作电位的去极化阶段的峰值开启以引发再极化。由Kv3通道介导的动作电位的快速终止允许神经元更快地恢复以达到可触发进一步动作电位的亚阈膜电位。因此,Kv3通道在某些神经元中的存在有助于它们以高频率发射能力(Rudy等,2001)。Kv3.1-Kv3.3亚型在CNS中主导,而Kv3.4通道主要存在于骨骼肌和交感神经元中(Weiser等,1994)。Kv3.1-Kv3.3通道亚型由皮质和海马脑区域(例如Chow等,1999;Martina等,1998;McDonald等,2006;Chang等,2007),丘脑(如Kasten等,2007),小脑(Sacco等,2006;Puente等,2010)和听觉脑干核(Li等,2001)中的中间神经元的亚类差异表达。

[0005] Kv3通道是小脑功能的重要决定因素,小脑是一个对运动控制非常重要的区域(Joho等,2009)。其中一个或多个Kv3亚型已缺失的小鼠的表征表明Kv3.1缺失导致运动活动增加,脑电图活动改变和片段化睡眠模式(Joho等,1999)。Kv3.2的缺失导致癫痫发作阈值的降低和皮层脑电图活动的改变(Lau等,2000)。Kv3.3的缺失与轻度共济失调和运动缺陷有关(McMahon等,2004)。Kv3.1和Kv3.3的双缺失引起以自发性癫痫发作,共济失调和对乙醇作用敏感性增加为特征的严重表型(Espinosa等,2001;Espinosa等,2008)。

[0006] Kv3通道的已知药理学是有限的。已显示低毫摩尔浓度的四乙基铵(TEA)抑制通道(Rudy等,2001),并且来自海葵,美国粉红海葵(*Anemonia sulcata*) (Diochot等,1998)的血液抑制物质(BDS)毒素已显示以高亲和力选择性抑制Kv3通道(Yeung等,2005)。除了直接作用于Kv3通道的化合物外,激活蛋白激酶A(PKA)和蛋白激酶C(PKC)的受体激动剂已被证明调节Kv3介导的特定脑区电流,导致神经元以高频率发射的能力降低(Atzori等,2000;Song等,2005);这些研究表明PKA和PKC可以神经元特异性方式特异性磷酸化Kv3通道,导致Kv3介导的电流减少。

[0007] 专利申请W02011/069951,W02012/076877,W02012/168710,W02013/175215,W02013/083994和W02013/182850公开了作为Kv3通道,特别是Kv3.1,Kv3.2和Kv3.3的调节剂的化合物。专利申请W02013/182851和W02013/175211中公开了这种化合物在需要调节Kv3通道的某些疾病和病症中的用途。

[0008] 从广义上讲,疼痛可以分为急性疼痛和慢性疼痛。急性疼痛定义为自限性疼痛,通

常需要不超过几周的治疗,例如术后或急性肌肉骨骼疼痛,如骨折(美国食品和药物管理局,2014)。慢性疼痛可以定义为持续超过1个月的疼痛,持续时间超过初始创伤的解决时间,或疼痛持续超过3个月。慢性疼痛通常没有明显的原因,并且诸如疲劳,抑郁,失眠,情绪变化和运动减少等许多其他健康问题通常伴随着慢性疼痛。

[0009] 慢性疼痛可以细分为以下几组:神经性疼痛,慢性肌肉骨骼疼痛和混合型慢性疼痛。神经性疼痛通常伴随组织损伤,并且由神经系统(外周神经系统和/或中枢神经系统)的损伤(例如截肢,中风,糖尿病或多发性硬化症)引发或引起。慢性肌肉骨骼疼痛可以是诸如骨关节炎和慢性腰痛之类的疾病的症状,并且可以在对肌肉组织的损伤以及对区域的创伤(例如骨折,扭伤和脱位)后发生。其他慢性疼痛包括所有其他类型的长期疼痛,并且包括非神经性疼痛症状,例如癌症疼痛和纤维肌痛以及头痛和腱炎。

[0010] 慢性疼痛是高度异质性的病症,仍然是临床适应症中最麻烦且最难以管控的问题(McCarberg等,2008;Woolf 2010;Finnerup等,2015)。尽管进行了多年的研究和药物开发,但在确定可与阿片类药物的疗效相匹配而没有明显的副作用和依赖性风险的治疗方面几乎没有进展。电压门控离子通道已成为管控特定疼痛适应症,特别是神经性疼痛状态的重要靶标。此外,特定离子通道中的基因突变与一些慢性疼痛疾病有关(Bennett等,2014)。正在探索作为药物靶标的电压门控离子通道的示例包括:

[0011] 钠通道(尤其是NaV1.7)-Sun等,2014;Dib-Hajj等,2013

[0012] N-型钙通道-Zamponi等,2015

[0013] Kv7钾通道-Devulder 2010;Wickenden等,2009

[0014] SLACK-Lu等,2015

[0015] 这些方法的基本假设是,慢性疼痛状态与外周感觉神经元,特别是参与疼痛感觉刺激传递的神经元,例如背根神经节的C-纤维和脊髓内的特定回路的兴奋性和/或异常发射增加相关联(Baranauskas等,1998;Cervero 2009;Woolf等,2011;Baron等,2013)。神经病性和炎性慢性疼痛的动物模型为这一假设提供了主要支持,尽管仍缺乏因果性证据(Cervero,2009)。

[0016] 如钠通道阻断剂(如CNV1014802,拉莫三嗪,卡马西平和局部麻醉药),Kv7正调节剂(如氟吡汀和瑞替加滨)和N型钙通道调节剂(例如加巴喷丁,其与N-型钙通道的 $\alpha 2\delta$ 亚基相互作用,和源自锥形蜗牛毒素的唑尼考)在炎症和/或神经性疼痛模型中显示出功效。然而,在这些药物中,有临床疗效的混合证据,例如平衡疗效和增加对中枢神经系统副作用的负担。动物模型疗效与人类疗效之间的差异很可能是由于一系列因素造成的,特别是人类可达到的药物浓度(由于耐受性差)以及人类疼痛病症的异质性可能是主要原因。

[0017] 另一个感兴趣靶标是SLACK。临床前基本原理支持良好的潜在疗效(Lu等,2015),但迄今为止,缺乏选择性化合物,这使得难以确定哪种疼痛状态可能是最易接受的。

[0018] 改善疼痛的药理学管控聚焦于可以提供良好疗效并具有减少的副作用负担,降低的耐受性或快速耐受性以及降低滥用倾向和/或依赖风险的机制。

[0019] 最近,Kv3.4通道已成为治疗慢性疼痛的感兴趣靶标。Kv3.4通道在背根神经节的神经元上表达(Ritter等,2012;Chien等,2007),它们主要在感觉C纤维上表达(Chien等,2007)。

[0020] Kv3通道也由脊髓中特定的神经元亚群表达。具体而言,在啮齿动物脊髓中已经鉴

定出Kv3.1b (Deuchars等, 2001; Brooke等, 2002), Kv3.3 (Brooke等, 2006) 和Kv3.4亚基 (Brooke等, 2004), 尽管并不总是与感觉加工涉及的回路有关。

[0021] 最近的动物模型数据表明在与痛觉刺激超敏反应相关的脊髓损伤后DRG神经元中Kv3.4通道表面表达的下调 (Ritter等, 2015)。类似地, 已经观察到在脊髓结扎后啮齿动物的DRG中Kv3.4表达存在下调 (Chien等, 2007)。后一项研究还表明, 向大鼠鞘内给予反义寡核苷酸以抑制Kv3.4的表达导致对机械刺激的超敏反应。已经表明, Kv3.4通道失活可能受到通道中蛋白激酶C依赖性磷酸化的影响, 并且这种生理学机制可能允许DRG神经元在响应疼痛刺激时改变其发射特征 (Ritter等, 2012)。这些研究表明机械异常性疼痛的出现与Kv3.4通道表达或功能降低之间的因果关系。在任何这些研究中未对SC或DRG神经元中的Kv3.1, Kv3.2或Kv3.3表达进行评估, 并且这三种亚型的表达尚未在DRG神经元上明确证实 (尽管如上所述, 它们在脊髓的特定区域内是丰富的)。

[0022] 上述报道的体内研究提供了调节Kv3.4作为治疗某些神经性疼痛状态的新方法的基本原理。目前还没有数据将Kv3.1和/或Kv3.2和/或Kv3.3通道亚型与疼痛过程具体联系起来。

[0023] 仍然需要鉴定用于预防或治疗疼痛的替代调节剂, 其可能表现出一种或多种以下所需特性:

- [0024] • 改善的功效;
- [0025] • 改善的效力;
- [0026] • 更方便的给药方案;
- [0027] • 降低的副作用负担;
- [0028] • 降低的耐受性或快速耐受性; 和
- [0029] • 降低的滥用倾向和/或依赖风险。

[0030] 本发明人已经意外地发现, Kv3.1和/或Kv3.2和/或Kv3.3通道的调节与疼痛过程和疼痛控制关联。因此, Kv3.1和/或Kv3.2和/或Kv3.3的调节代表了用于预防或治疗疼痛的新方法。

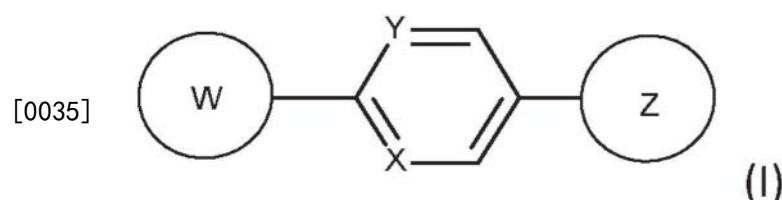
## 发明内容

[0031] 本发明提供了Kv3.1和/或Kv3.2和/或Kv3.3通道的调节剂 (在本文中称为“Kv3.1/Kv3.2/Kv3.3”或“Kv3.1和/或Kv3.2和/或Kv3.3”) 用于预防或治疗疼痛。

[0032] 本发明进一步提供了Kv3.1和/或Kv3.2和/或Kv3.3通道的调节剂在制备用于预防或治疗疼痛的药物中的用途。

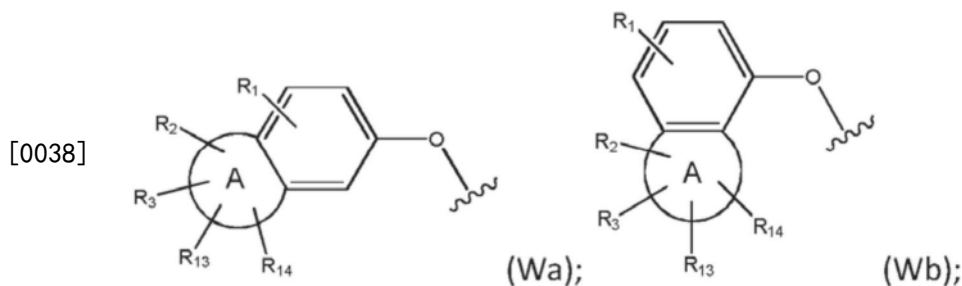
[0033] 本发明还提供了通过给予Kv3.1和/或Kv3.2和/或Kv3.3通道的调节剂来预防或治疗疼痛的方法。

[0034] 适宜地, 该调节剂是式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物和/或其衍生物:



[0036] 其中:

[0037] W是基团 (Wa), 基团 (Wb), 基团 (Wc) 或基团 (Wd):



[0039] 其中:

[0040]  $R_1$  是 H,  $C_{1-4}$  烷基, 卤素, 卤代  $C_{1-4}$  烷基, CN,  $C_{1-4}$  烷氧基, 或卤代  $C_{1-4}$  烷氧基;

[0041]  $R_2$  是 H,  $C_{1-4}$  烷基,  $C_{3-5}$  螺碳环基, 卤代  $C_{1-4}$  烷基或卤素;

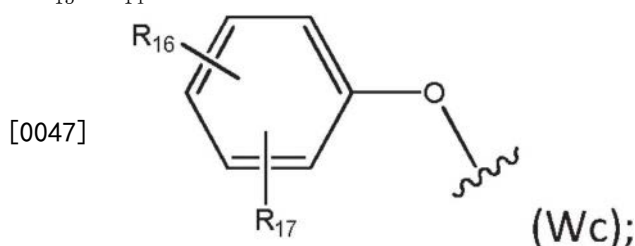
[0042]  $R_3$  是 H,  $C_{1-4}$  烷基, 卤代  $C_{1-4}$  烷基, 卤素; 或  $R_3$  不存在;

[0043]  $R_{13}$  是 H,  $C_{1-4}$  烷基, 卤代  $C_{1-4}$  烷基, 卤素; 或  $R_{13}$  不存在;

[0044]  $R_{14}$  是 H,  $C_{1-4}$  烷基, 卤代  $C_{1-4}$  烷基, 卤素; 或  $R_{14}$  不存在;

[0045] A 是具有至少一个 O 原子的 5 或 6 元饱和或不饱和杂环; 当与苯基一起考虑时, 该杂环任选地与环丙基, 或环丁基, 或环戊基稠合以形成三环;

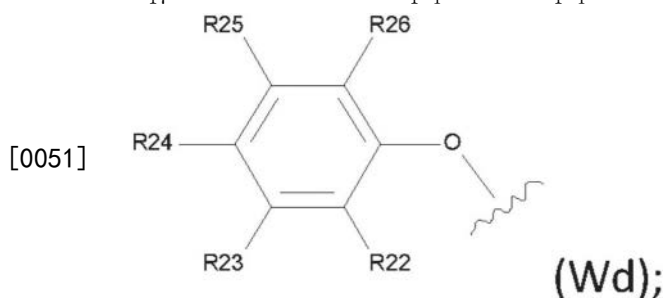
[0046] 其中  $R_2$  和  $R_3$  可以连接到相同或不同的环原子上;  $R_2$  可以连接到稠环原子上; 并且其中  $R_{13}$  和  $R_{14}$  可以连接到相同或不同的环原子上;



[0048] 其中:

[0049]  $R_{16}$  是卤素,  $C_{1-4}$  烷基,  $C_{1-4}$  烷氧基, 卤代  $C_{1-4}$  烷基, 卤代  $C_{1-4}$  烷氧基, 或 CN;

[0050]  $R_{17}$  是 H, 卤素, 氰基,  $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基; 前提是当  $R_{17}$  是 H 时,  $R_{16}$  不在对位;



[0052] 其中:

[0053]  $R_{22}$  是 H, Cl, F 或  $C_{1-4}$  烷基;

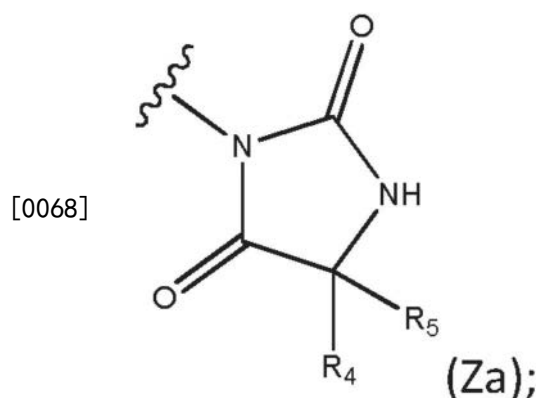
[0054]  $R_{23}$  是 H,  $C_{1-4}$  烷基, Cl,  $CF_3$ ,  $O-C_{1-4}$  烷基,  $OCF_3$  或  $N(CH_3)_2$ ;

[0055]  $R_{24}$  是 H, Cl, F,  $C_{1-4}$  烷基,  $O-C_{1-4}$  烷基, CN,  $OCF_3$  或  $CF_3$ ;

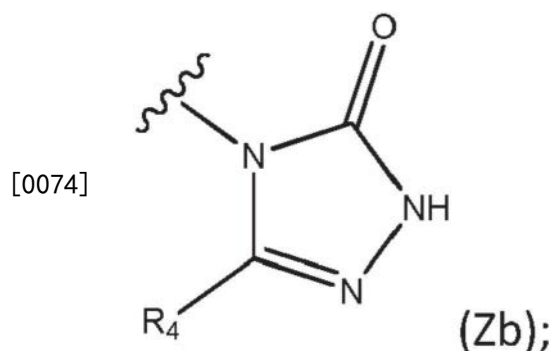
[0056]  $R_{25}$  是 H, Cl, F,  $O-C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷基; 并且

[0057]  $R_{26}$  是 H 或  $C_{1-4}$  烷基;

- [0058] 其中,对于 $R_{22}$ 至 $R_{26}$ , $C_{1-4}$ 烷基可被O-甲基取代;
- [0059] 前提是:
- [0060]  $R_{22}$ 至 $R_{26}$ 并不都是H;
- [0061] 当 $R_4$ 是H时, $R_{23}$ 是甲基或 $CF_3$ 并且 $R_{22}$ , $R_{24}$ , $R_{25}$ 和 $R_{26}$ 都是H;
- [0062] 当 $R_{22}$ , $R_{24}$ , $R_{25}$ 或 $R_{26}$ 之一是F时, $R_{22}$ 至 $R_{26}$ 中的至少一个不可以是H或F;并且
- [0063] 当 $R_{24}$ 不是H时, $R_{22}$ 或 $R_{23}$ 中的至少一个不是H;
- [0064] X是CH或N;
- [0065] Y是 $CR_{15}$ 或N;
- [0066]  $R_{15}$ 是H或 $C_{1-4}$ 烷基;
- [0067] 当W是基团(Wa),基团(Wb)或基团(Wc)时,Z是基团(Za):



- [0069] 其中:
- [0070]  $R_4$ 是 $C_{1-4}$ 烷基;
- [0071]  $R_5$ 是H或 $C_{1-4}$ 烷基;
- [0072] 或者 $R_4$ 和 $R_5$ 可稠合以形成 $C_{3-4}$ 螺碳环基;
- [0073] 当W是基团(Wa),基团(Wb)或基团(Wd)时,Z是基团(Zb):



- [0075] 其中:
- [0076]  $R_4$ 是H或 $C_{1-4}$ 烷基。
- [0077] 式(I)的化合物可以用作药物,特别是用于预防或治疗疼痛,例如神经性疼痛或炎性疼痛。
- [0078] 另外提供了鉴定化合物用于预防或治疗疼痛的方法,所述方法包括确定化合物是Kv3.1和/或Kv3.2和/或Kv3.3通道的调节剂的步骤。
- [0079] 还提供了制造止痛药物的方法,所述方法包括以下步骤:(i) 确定化合物是Kv3.1和/或Kv3.2和/或Kv3.3通道的调节剂,和(ii) 制备包含该化合物的药物。该止痛药物可用

于预防或治疗疼痛。

[0080] 附图的简要说明

[0081] 图1显示化合物1在神经性疼痛模型(研究1)中对机械压力下的缩爪阈值的影响:同侧爪(图1a);对侧爪(图1b);和反转百分比(percentage reversal)(图1c)。

[0082] 图2显示化合物1在神经性疼痛模型(研究1)中对冷刺激(10℃)下的缩爪阈值的影响:同侧爪(图2a);对侧爪(图2b);和反转百分比(图2c)。

[0083] 图3显示化合物1在神经性疼痛模型(研究2)中对机械压力下的缩爪阈值的影响:同侧爪(图3a);对侧爪(图3b);和反转百分比(图3c)。

[0084] 图4显示化合物1在神经性疼痛模型(研究2)中对冷刺激(10℃)下的缩爪阈值的影响:同侧爪(图4a);对侧爪(图4b);和反转百分比(图4c)。

[0085] 图5显示化合物1在炎性疼痛模型中对机械压力下的缩爪阈值的影响:同侧爪(图5a);对侧爪(图5b);和反转百分比(图5c)。

[0086] 图6显示化合物1在炎性疼痛模型中对冷刺激(10℃)下的缩爪阈值的影响:同侧爪(图6a);对侧爪(图6b);和反转百分比(图6c)。

[0087] 图7显示化合物2在神经性疼痛模型(研究1)中对机械压力下的缩爪阈值的影响:同侧爪(图7a);对侧爪(图7b);和反转百分比(图7c)。

[0088] 图8显示化合物2在神经性疼痛模型(研究1)中对冷刺激(10℃)下的缩爪阈值的影响:同侧爪(图8a);对侧爪(图8b);和反转百分比(图8c)。

[0089] 图9显示化合物2在神经性疼痛模型(研究2)中对机械压力下的缩爪阈值的影响:同侧爪(图9a);对侧爪(图9b);和反转百分比(图9c)。

[0090] 图10显示化合物2在神经性疼痛模型(研究2)中对冷刺激(10℃)下的缩爪阈值的影响:同侧爪(图10a);对侧爪(图10b);和反转百分比(图10c)。

[0091] 图11显示化合物2在炎性疼痛模型中对机械压力下的缩爪阈值的影响:同侧爪(图11a);对侧爪(图11b);和反转百分比(图11c)。

[0092] 图12显示化合物2在炎性疼痛模型中对冷刺激(10℃)下的缩爪阈值的影响:同侧爪(图12a);对侧爪(图12b);和反转百分比(图12c)。

[0093] 图13显示化合物3在神经性疼痛模型中对机械压力下的缩爪阈值的影响:同侧爪(图13a);对侧爪(图13b);和反转百分比(图13c)。

[0094] 图14显示化合物3在神经性疼痛模型中对冷刺激(10℃)下的缩爪阈值的影响:同侧爪(图14a);对侧爪(图14b);和反转百分比(图14c)。

[0095] 图15显示化合物3在炎性疼痛模型中对机械压力下的缩爪阈值的影响:同侧爪(图15a);对侧爪(图15b);和反转百分比(图15c)。

[0096] 图16显示化合物3在炎性疼痛模型中对冷刺激(10℃)下的缩爪阈值的影响:同侧爪(图16a);对侧爪(图16b);和反转百分比(图16c)。

[0097] 图17显示化合物4在炎性疼痛模型中对机械压力下的缩爪阈值的影响:同侧爪(图17a);对侧爪(图17b);和反转百分比(图17c)。

[0098] 图18显示化合物4在炎性疼痛模型中对冷刺激(10℃)下的缩爪阈值的影响:同侧爪(图18a);对侧爪(图18b);和反转百分比(图18c)。



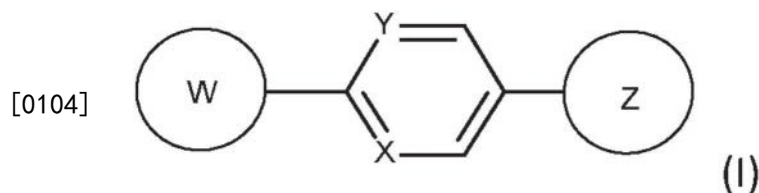
## 发明详述

[0100] 本发明提供了用于预防或治疗疼痛的Kv3.1和/或Kv3.2和/或Kv3.3通道的调节剂。

[0101] 本发明进一步提供了Kv3.1和/或Kv3.2和/或Kv3.3通道的调节剂在制备用于预防或治疗疼痛的药物中的用途。

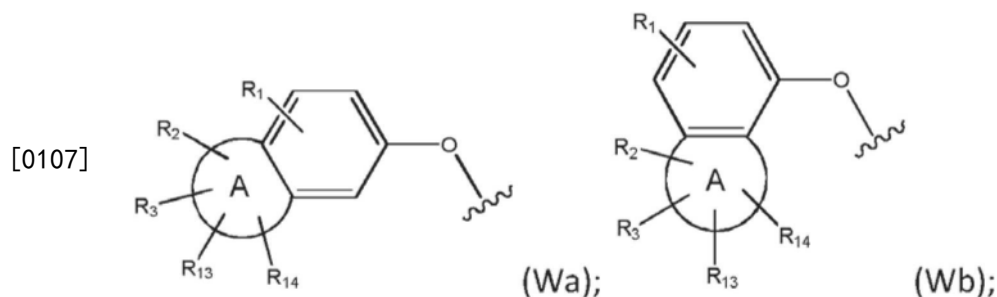
[0102] 本发明还提供了通过给予Kv3.1和/或Kv3.2和/或Kv3.3通道的调节剂来预防或治疗疼痛的方法。

[0103] 适宜地,该调节剂是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物和/或其衍生物:



[0105] 其中:

[0106] W是基团(Wa),基团(Wb),基团(Wc)或基团(Wd):



[0108] 其中:

[0109] R<sub>1</sub>是H, C<sub>1-4</sub>烷基, 卤素, 卤代C<sub>1-4</sub>烷基, CN, C<sub>1-4</sub>烷氧基, 或卤代C<sub>1-4</sub>烷氧基;

[0110] R<sub>2</sub>是H, C<sub>1-4</sub>烷基, C<sub>3-5</sub>螺碳环基, 卤代C<sub>1-4</sub>烷基或卤素;

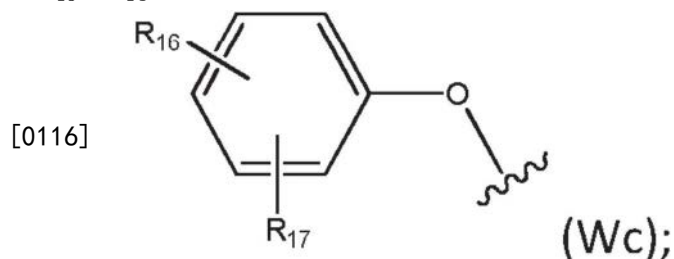
[0111] R<sub>3</sub>是H, C<sub>1-4</sub>烷基, 卤代C<sub>1-4</sub>烷基, 卤素; 或R<sub>3</sub>不存在;

[0112] R<sub>13</sub>是H, C<sub>1-4</sub>烷基, 卤代C<sub>1-4</sub>烷基, 卤素; 或R<sub>13</sub>不存在;

[0113] R<sub>14</sub>是H, C<sub>1-4</sub>烷基, 卤代C<sub>1-4</sub>烷基, 卤素; 或R<sub>14</sub>不存在;

[0114] A是具有至少一个O原子的5或6元饱和或不饱和杂环; 当与苯基一起考虑时, 该杂环任选地与环丙基, 或环丁基, 或环戊基稠合以形成三环;

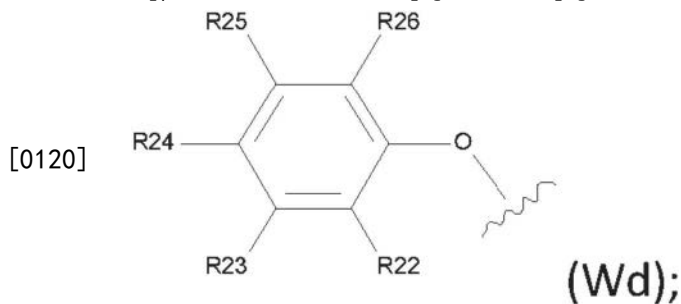
[0115] 其中R<sub>2</sub>和R<sub>3</sub>可以连接到相同或不同的环原子上; R<sub>2</sub>可以连接到稠环原子上; 并且其中R<sub>13</sub>和R<sub>14</sub>可以连接到相同或不同的环原子上;



[0117] 其中:

[0118] R<sub>16</sub>是卤素, C<sub>1-4</sub>烷基, C<sub>1-4</sub>烷氧基, 卤代-C<sub>1-4</sub>烷基, 卤代-C<sub>1-4</sub>烷氧基, 或CN;

[0119]  $R_{17}$ 是H, 卤素, 氰基,  $C_{1-4}$ 烷基或 $C_{1-4}$ 烷氧基; 前提是当 $R_{17}$ 是H时,  $R_{16}$ 不在对位;



[0121] 其中:

[0122]  $R_{22}$ 是H, Cl, F或 $C_{1-4}$ 烷基;

[0123]  $R_{23}$ 是H,  $C_{1-4}$ 烷基, Cl,  $CF_3$ ,  $O-C_{1-4}$ 烷基,  $OCF_3$ 或 $N(CH_3)_2$ ;

[0124]  $R_{24}$ 是H, Cl, F,  $C_{1-4}$ 烷基,  $O-C_{1-4}$ 烷基, CN,  $OCF_3$ 或 $CF_3$ ;

[0125]  $R_{25}$ 是H, Cl, F,  $O-C_{1-4}$ 烷基或 $C_{1-4}$ 烷基; 并且

[0126]  $R_{26}$ 是H或 $C_{1-4}$ 烷基;

[0127] 其中, 对于 $R_{22}$ 至 $R_{26}$ ,  $C_{1-4}$ 烷基可被O-甲基取代;

[0128] 前提是:

[0129]  $R_{22}$ 至 $R_{26}$ 并不都是H;

[0130] 当 $R_{24}$ 是H时,  $R_{23}$ 是甲基或 $CF_3$ 并且 $R_{22}$ ,  $R_{24}$ ,  $R_{25}$ 和 $R_{26}$ 都是H;

[0131] 当 $R_{22}$ ,  $R_{24}$ ,  $R_{25}$ 或 $R_{26}$ 之一是F时,  $R_{22}$ 至 $R_{26}$ 中的至少一个不可以是H或F; 并且

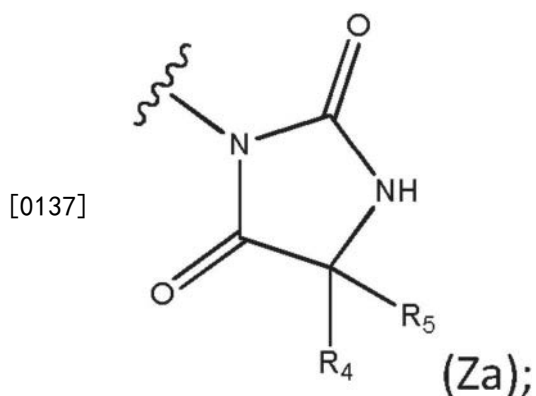
[0132] 当 $R_{24}$ 不是H时,  $R_{22}$ 或 $R_{23}$ 中的至少一个不是H;

[0133] X是CH或N;

[0134] Y是 $CR_{15}$ 或N;

[0135]  $R_{15}$ 是H或 $C_{1-4}$ 烷基;

[0136] 当W是基团(Wa), 基团(Wb)或基团(Wc)时, Z是基团(Za):



[0138] 其中:

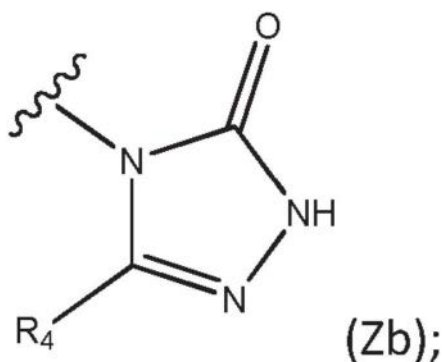
[0139]  $R_4$ 是 $C_{1-4}$ 烷基;

[0140]  $R_5$ 是H或 $C_{1-4}$ 烷基;

[0141] 或者 $R_4$ 和 $R_5$ 可稠合以形成 $C_{3-4}$ 螺碳环基;

[0142] 当W是基团(Wa), 基团(Wb)或基团(Wd)时, Z是基团(Zb):

[0143]



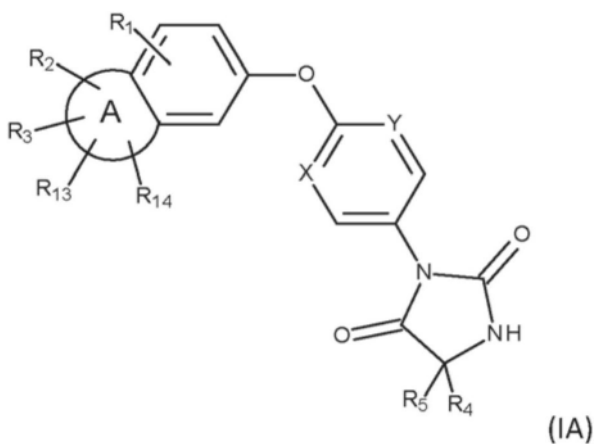
[0144] 其中:

[0145]  $R_4$  是 H 或  $C_{1-4}$  烷基。

[0146] 式 (I) 的化合物可以用作药物,特别是用于预防或治疗疼痛,例如神经性疼痛或炎性疼痛。

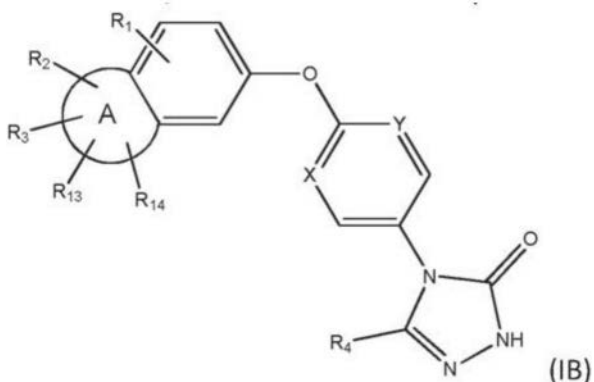
[0147] 在本发明的一个实施方式中,调节剂是式 (IA) 的化合物:

[0148]

[0149] 其中 $R_1, R_2, R_3, R_{13}, R_{14}, A, X, Y, R_4$ 和 $R_5$ 如上针对式 (I) 的化合物所定义。

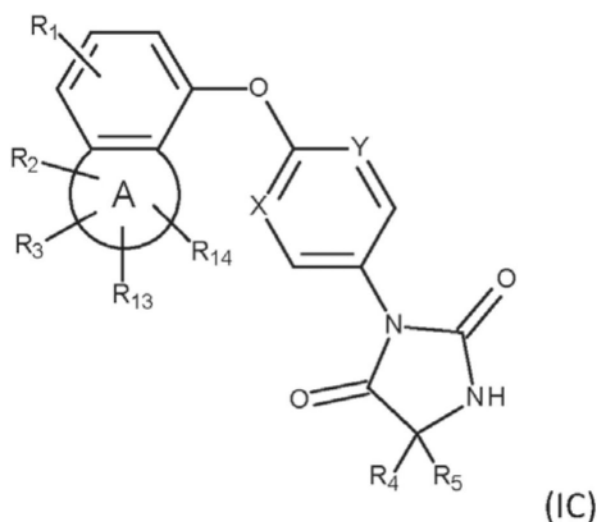
[0150] 在本发明的一个实施方式中,调节剂是式 (IB) 的化合物:

[0151]

[0152] 其中 $R_1, R_2, R_3, R_{13}, R_{14}, A, X, Y$ 和 $R_4$ 如上针对式 (I) 的化合物所定义。

[0153] 在本发明的一个实施方式中,调节剂是式 (IC) 的化合物:

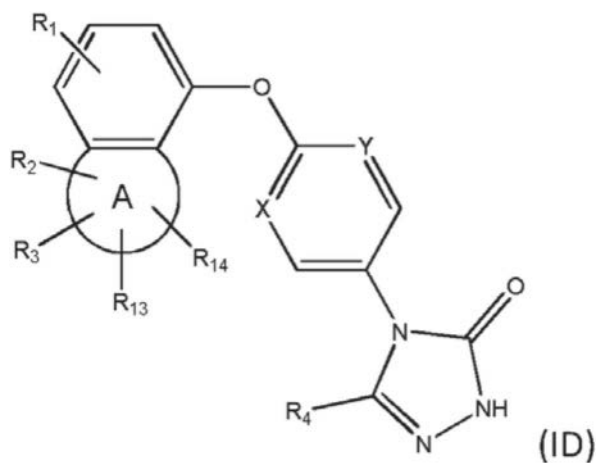
[0154]



[0155] 其中 $R_1, R_2, R_3, R_{13}, R_{14}, A, X, Y, R_4$ 和 $R_5$ 如上针对式(I)的化合物所定义。

[0156] 在本发明的一个实施方式中,调节剂是式(ID)的化合物:

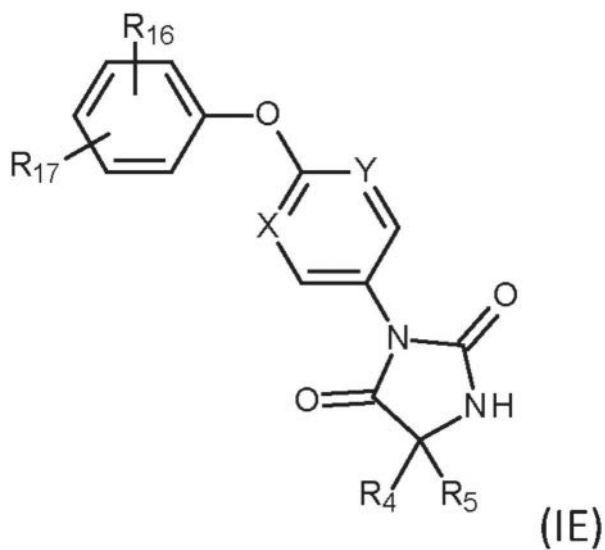
[0157]



[0158] 其中 $R_1, R_2, R_3, R_{13}, R_{14}, A, X, Y$ 和 $R_4$ 如上针对式(I)的化合物所定义。

[0159] 在本发明的一个实施方式中,调节剂是式(IE)的化合物:

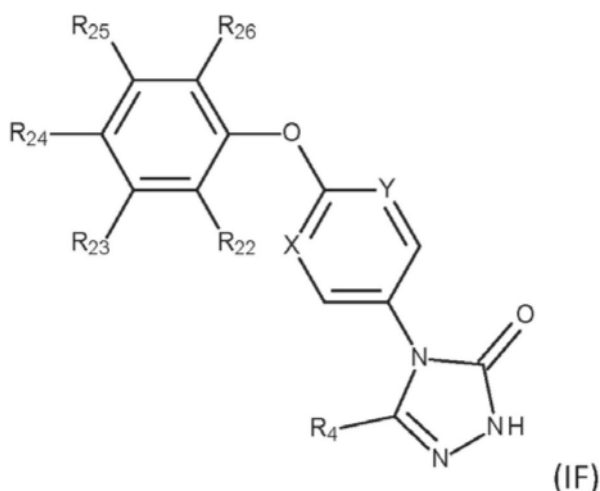
[0160]



[0161] 其中 $R_{16}$ 和 $R_{17}, X, Y, R_4$ 和 $R_5$ 如上针对式(I)的化合物所定义。

[0162] 在本发明的一个实施方式中,调节剂是式(IF)的化合物:

[0163]

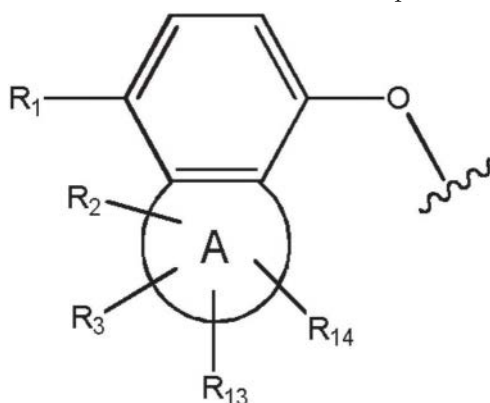


[0164] 其中 $R_{22}$ ,  $R_{23}$ ,  $R_{24}$ ,  $R_{25}$ ,  $R_{26}$ ,  $X$ ,  $Y$ 和 $R_4$ 如上针对式(I)的化合物所定义。

[0165] 合适地,  $R_1$ 是H,  $C_{1-4}$ 烷基, 卤素或卤代 $C_{1-4}$ 烷基。在本发明的另一个实施方式中,  $R_1$ 是H或甲基。在本发明的一个实施方式中,  $R_1$ 是H。在本发明的另一个实施方式中,  $R_1$ 是 $C_{1-4}$ 烷基, 具体是甲基。当W为基团(Wa)时, 合适地,  $R_1$ 为H。当W为基团(Wb)时, 合适地,  $R_1$ 为H或甲基。

[0166] 当W为基团(Wb)时, 合适地,  $R_1$ 位于苯环的对位, 如下所示:

[0167]



[0168] 合适地,  $R_2$ 是H,  $C_{1-4}$ 烷基,  $C_{3-5}$ 螺碳环基, 或卤代 $C_{1-4}$ 烷基。在本发明的一个实施方式中,  $R_2$ 为 $C_{1-4}$ 烷基, 特别是甲基, 乙基, 异丙基, 叔丁基或环丙基, 尤其是甲基, 乙基, 异丙基或叔丁基。在本发明的一个实施方式中,  $R_2$ 是 $C_{3-5}$ 螺碳环基。在本发明的一个实施方式中,  $R_2$ 是 $C_3$ 螺碳环基。在本发明的另一个实施方式中,  $R_2$ 是 $C_4$ 螺碳环基。在本发明的又一个实施方式中,  $R_2$ 是 $C_5$ 螺碳环基。在本发明的一个实施方式中,  $R_2$ 是卤代 $C_{1-4}$ 烷基, 特别是三氟甲基或2, 2, 2-三氟乙基。在本发明的一个实施方式中,  $R_2$ 是卤素, 特别是氟。在本发明的另一个实施方式中,  $R_2$ 是H。

[0169] 在本发明的一个实施方式中,  $R_3$ 是H,  $C_{1-4}$ 烷基, 卤代 $C_{1-4}$ 烷基或卤素。或者,  $R_3$ 是H,  $C_{1-4}$ 烷基, 或卤代 $C_{1-4}$ 烷基。合适地,  $R_3$ 是H或 $C_{1-4}$ 烷基。在本发明的一个实施方式中,  $R_3$ 是H。在本发明的一个实施方式中,  $R_3$ 为 $C_{1-4}$ 烷基, 特别是甲基, 乙基, 异丙基, 叔丁基或环丙基, 尤其是甲基, 乙基, 异丙基或叔丁基, 如甲基或乙基。在本发明的一个实施方式中,  $R_3$ 是卤代 $C_{1-4}$ 烷基, 特别是三氟甲基或2, 2, 2-三氟乙基。在本发明的一个实施方式中,  $R_3$ 是卤素, 特别是氟。本领域技术人员将会理解, 根据A环的大小, 杂原子的存在和不饱和度, 可能不存在 $R_3$ 。因此, 在本发明的另一个实施方式中,  $R_3$ 不存在。适合地,  $R_3$ 是H, 甲基或三氟甲基。

[0170] 在本发明的一个实施方式中,  $R_2$ 可以是H,  $C_{1-4}$ 烷基, 卤代 $C_{1-4}$ 烷基或 $C_{3-5}$ 螺碳环基,

并且 $R_3$ 可以是H,  $C_{1-4}$ 烷基或卤代 $C_{1-4}$ 烷基。在本发明的具体实施方式中, $R_2$ 可以是甲基, 乙基, 异丙基, 叔丁基, 环丙基,  $C_{3-5}$ 螺碳环基, 三氟甲基或2, 2, 2-三氟乙基, 并且 $R_3$ 可以是H, 甲基, 乙基或三氟甲基。在本发明的某些实施方式中, $R_3$ 是H且 $R_2$ 是H, 甲基, 乙基, 异丙基或 $C_{3-4}$ 螺碳环基。在本发明的其它实施方式中, $R_3$ 和 $R_2$ 都是氟(例如连接到相同的环碳原子上)。在本发明的一个实施方式中, $R_2$ 是 $C_{1-4}$ 烷基且 $R_3$ 是H, 例如 $R_2$ 是甲基, 乙基, 叔丁基或环丙基。在本发明的一个实施方式中, $R_2$ 为 $C_{1-4}$ 烷基且 $R_3$ 为 $C_{1-4}$ 烷基, 例如 $R_2$ 为甲基且 $R_3$ 为甲基,  $R_2$ 为乙基且 $R_3$ 为乙基或 $R_2$ 为甲基且 $R_3$ 为乙基。在本发明的另一个实施方式中, $R_2$ 是三氟甲基且 $R_3$ 是甲基。

[0171] 在本发明的一个实施方式中, $R_2$ 和 $R_3$ 连接至相同的环原子。在本发明的另一个实施方式中, $R_2$ 和 $R_3$ 连接至不同的环原子。

[0172] 在本发明的另一个实施方式中, $R_{13}$ 是H, F或甲基。在本发明的一个实施方式中, $R_{13}$ 是H。在本发明的另一个实施方式中, $R_{13}$ 是 $C_{1-4}$ 烷基, 具体是甲基。在本发明的另一个实施方式中, $R_{13}$ 是卤素, 特别是氟。在本发明的另一个实施方式中, $R_{13}$ 是卤代 $C_{1-4}$ 烷基, 例如三氟甲基。本领域技术人员将会理解, 根据A环的大小, 杂原子的存在和不饱和度, 可能不存在 $R_{13}$ 。因此, 在本发明的另一个实施方式中, $R_{13}$ 不存在。

[0173] 在本发明的另一个实施方式中, $R_{14}$ 是H, F或甲基。在本发明的一个实施方式中, $R_{14}$ 是H。在本发明的另一个实施方式中, $R_{14}$ 是 $C_{1-4}$ 烷基, 具体是甲基。在本发明的另一个实施方式中, $R_{14}$ 是卤素, 特别是氟。在本发明的另一个实施方式中, $R_{13}$ 是卤代 $C_{1-4}$ 烷基, 例如三氟甲基。本领域技术人员将会理解, 根据A环的大小, 杂原子的存在和不饱和度, 可能不存在 $R_{14}$ 。因此, 在本发明的另一个实施方式中, $R_{14}$ 不存在。

[0174] 在本发明的一个实施方式中, $R_{13}$ 和 $R_{14}$ 连接至相同的环原子。在本发明的另一个实施方式中, $R_{13}$ 和 $R_{14}$ 连接至不同的环原子。

[0175] 在本发明的某些实施方式中, $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_{13}$ 和 $R_{14}$ 各自独立地选自H,  $C_{1-4}$ 烷基, 卤代 $C_{1-4}$ 烷基和卤素, 例如H,  $C_{1-4}$ 烷基和卤代 $C_{1-4}$ 烷基。合适地, $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_{13}$ 和 $R_{14}$ 各自独立地选自H, F, 甲基和三氟甲基。

[0176] 合适地, A是5或6元饱和或不饱和的杂环, 其具有至少一个O原子; 当与苯基一起考虑时, 该杂环任选地与环丙基稠合以形成三环。在本发明的另一个实施方式中, A是5元饱和或不饱和的杂环, 其具有至少一个O原子; 当与苯基一起考虑时, 该杂环任选地与环丙基, 环丁基或环戊基稠合以形成三环。在本发明的另一个实施方式中, A是6元饱和或不饱和的杂环, 其具有至少一个O原子; 当与苯基一起考虑时, 该杂环任选地与环丙基, 环丁基或环戊基稠合以形成三环。

[0177] 在本发明的另一个实施方式中, A是5元饱和或不饱和的杂环, 其具有至少一个O原子; 当与苯基一起考虑时, 该杂环与环丙基稠合以形成三环。在本发明的另一个实施方式中, A是6元饱和或不饱和的杂环, 其具有至少一个O原子; 当与苯基一起考虑时, 该杂环与环丙基稠合以形成三环。

[0178] 在本发明的一个实施方式中, A是具有至少一个O原子的5元饱和或不饱和杂环。在本发明的一个实施方式中, A是具有至少一个O原子的6元饱和或不饱和杂环。

[0179] 在本发明的某些实施方式中, 环A含有一个杂原子。在本发明的其它实施方式中, 环A含有两个杂原子(例如两个氧原子, 一个氧原子和一个氮原子, 或一个氧原子和一个硫原子), 特别是两个氧原子或一个氧原子和一个氮原子。

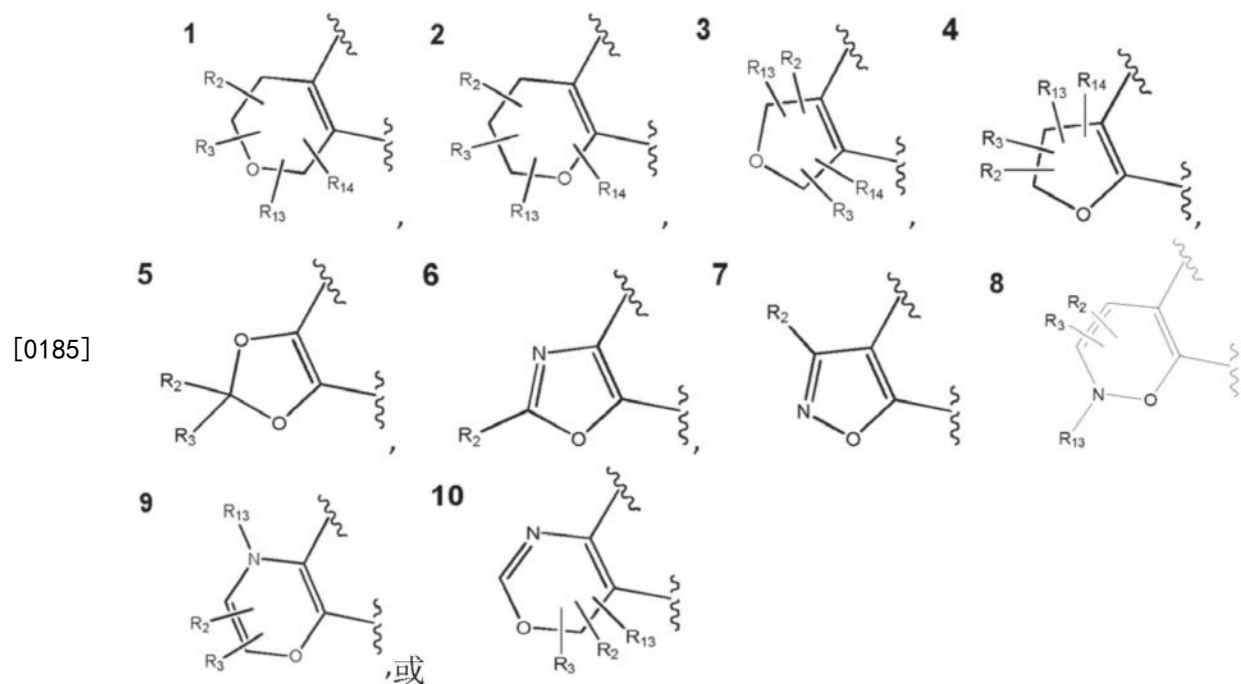
[0180] 合适地,A是与环丙基耦合的二氢呋喃,异噁唑,二氢吡喃,1,3-二氧戊环,1,3-噁嗪或二氢吡喃。

[0181] 在本发明的一个实施方式中,A是二氢呋喃。在本发明的一个实施方式中,A是二氢吡喃。在本发明的另一个实施方式中,A是与环丙基,环丁基或环戊基耦合的二氢呋喃。在本发明的另一个实施方式中,A是与环丙基,环丁基或环戊基耦合的二氢吡喃。在本发明的另一个实施方式中,A是与环丙基耦合的二氢呋喃。在本发明的另一个实施方式中,A是与环丙基耦合的二氢吡喃。

[0182] 在本发明的一个实施方式中,A与环丙基耦合。在另一个实施方式中,A与环丁基耦合。在本发明的另一个实施方式中,A与环戊基耦合。在本发明的一个实施方式中,A不与环丙基,环丁基或环戊基耦合。

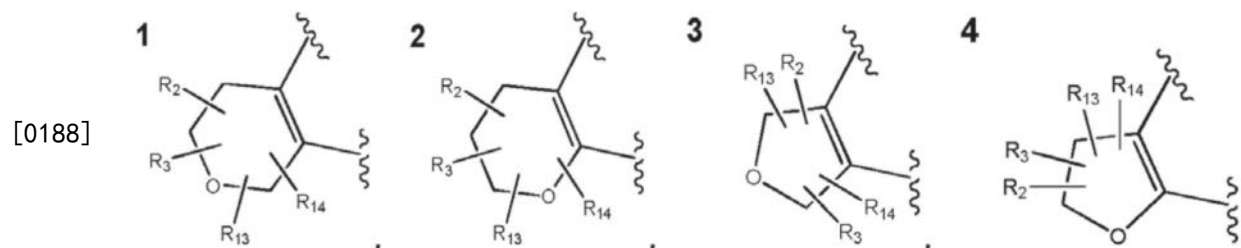
[0183] 在本发明的一个实施方式中,A是二氢呋喃,二氢吡喃,呋喃,吡喃,噁唑,异噁唑,噁嗪,二恶噁烷或1,3-二氧杂环己烷。在另一个实施方式中,A是二氢呋喃,二氢吡喃或1,3-二氧杂环己烷。

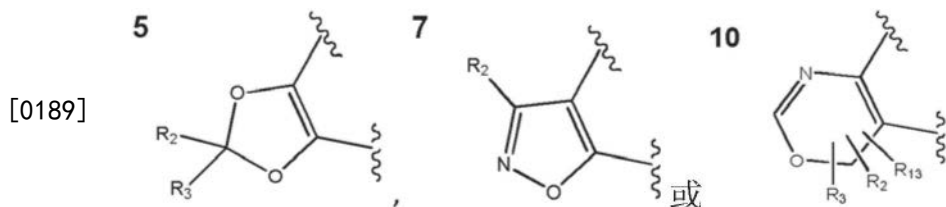
[0184] 在本发明的一个实施方式中,A是:



[0186] 其中 表示环A与之耦合的苯环的部分。

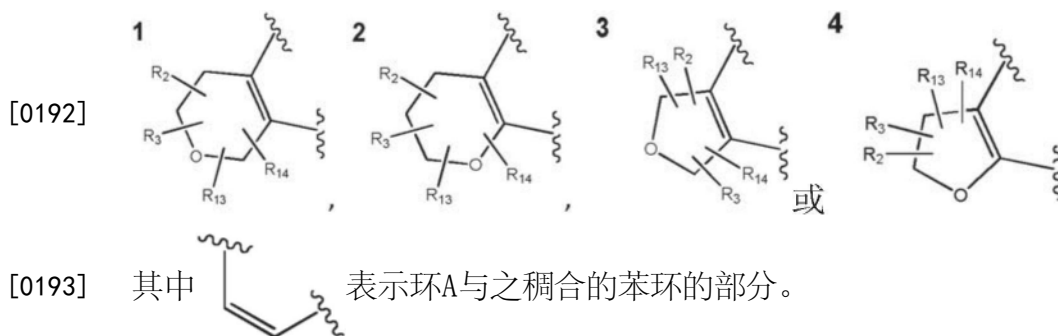
[0187] 在本发明的另一个实施方式中,A是:





[0190] 其中 表示环A与之耦合的苯环的部分。

[0191] 在本发明的另一个实施方式中,A是:



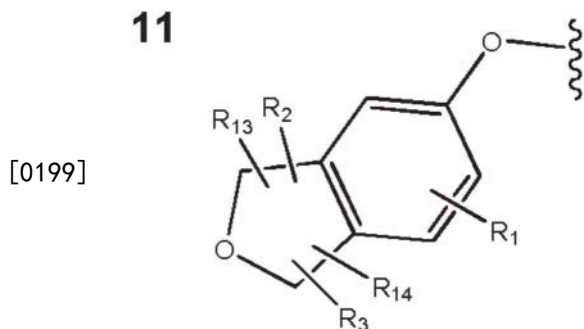
[0194] 当A含有含一个氧原子的5元杂环时,合适地,杂环是二氢呋喃。

[0195] 当A是含有一个氧原子的5元杂环时,合适地,氧原子位于相对于苯环的苄基位置。

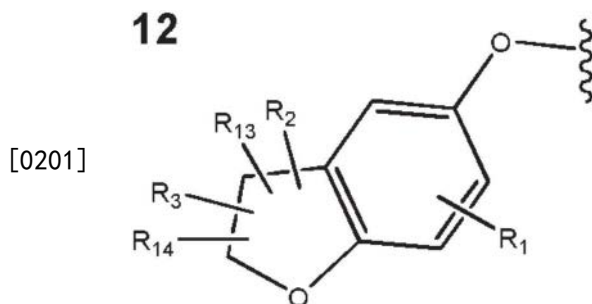
[0196] 当W是基团 (Wa) 时,合适地,A为含有一个杂原子的5元杂环,其中氧原子位于相对于苯环的苄基或对位。

[0197] 当W是基团 (Wb) 时,合适地,A为含有一个杂原子的5元杂环,其中氧原子位于相对于苯环的苄基或间位。

[0198] 当W是基团 (Wa) 时,在本发明的一个实施方式中,基团 (Wa) 是:

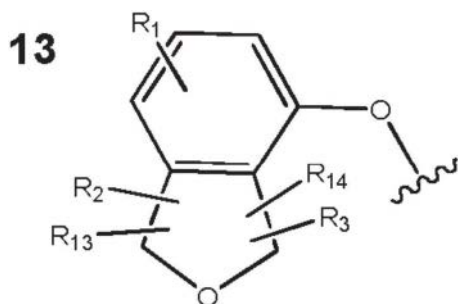


[0200] 当W是基团 (Wa) 时,在本发明的一个实施方式中,基团 (Wa) 是:



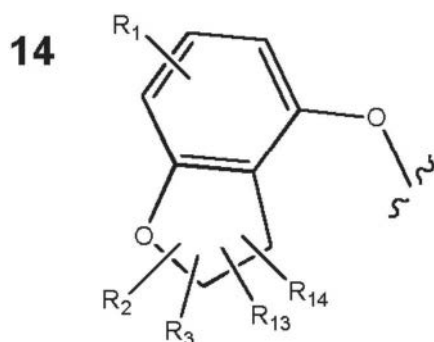
[0202] 当W是基团 (Wb) 时,在本发明的一个实施方式中,基团 (Wb) 是:





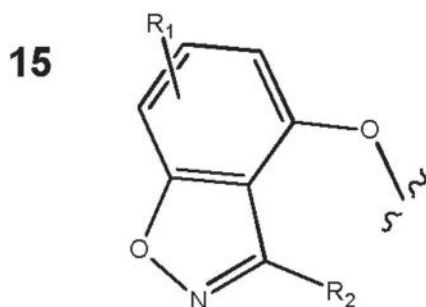
[0203]

[0204] 当W是基团 (Wb) 时,在本发明的另一个实施方式中,基团 (Wb) 是:



[0205]

[0206] 当W是基团 (Wb) 时,在本发明的又一个实施方式中,基团 (Wb) 是:



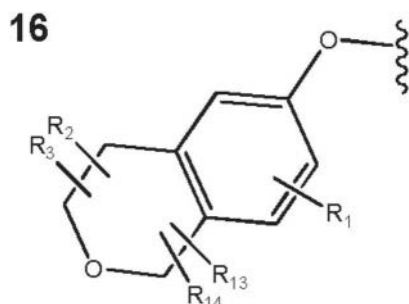
[0207]

[0208] 当A含有含一个氧原子的6元杂环时,合适地,杂环是二氢吡喃。

[0209] 当W是基团 (Wa) 时,合适地,A为含有一个氧原子的6元杂环,其中氧原子位于相对于苯环的对位。

[0210] 当W是基团 (Wb) 时,合适地,A含有含一个氧原子的6元杂环,其中氧原子位于相对于苯环的间位。

[0211] 当W是基团 (Wa) 时,在本发明的一个实施方式中,基团 (Wa) 是:

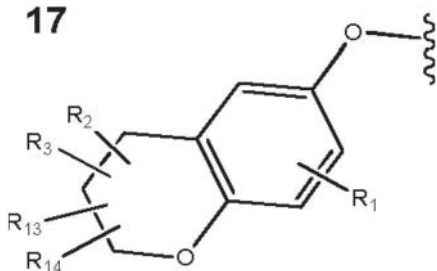


[0212]

[0213] 当W是基团 (Wa) 时,在本发明的另一个实施方式中,基团 (Wa) 是:

**17**

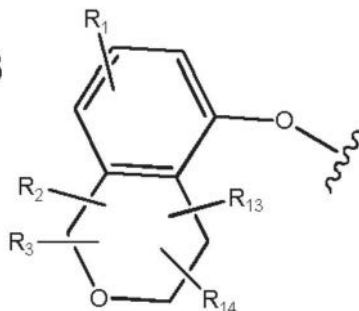
[0214]



[0215] 当W是基团 (Wb) 时,在本发明的一个实施方式中,基团 (Wb) 是:

**18**

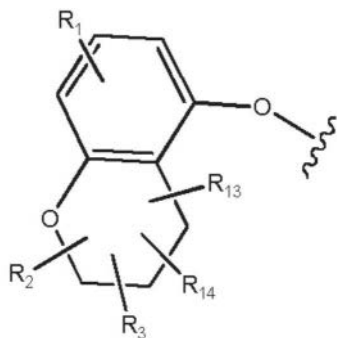
[0216]



[0217] 当W是基团 (Wb) 时,在本发明的一个实施方式中,基团 (Wb) 是:

**19**

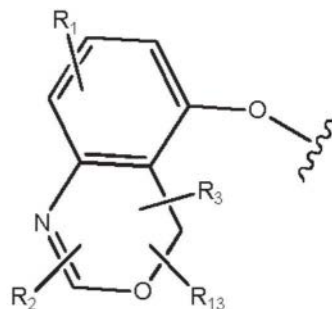
[0218]



[0219] 当W是基团 (Wb) 时,在本发明的一个实施方式中,基团 (Wb) 是:

**20**

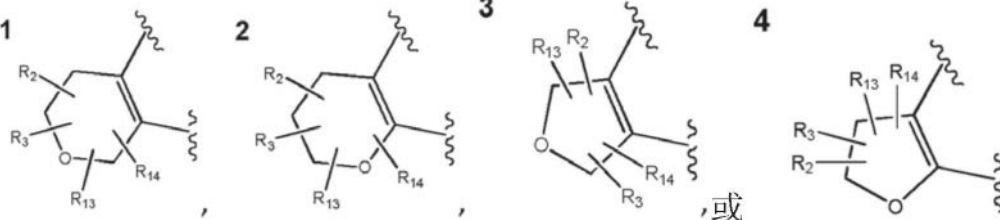
[0220]



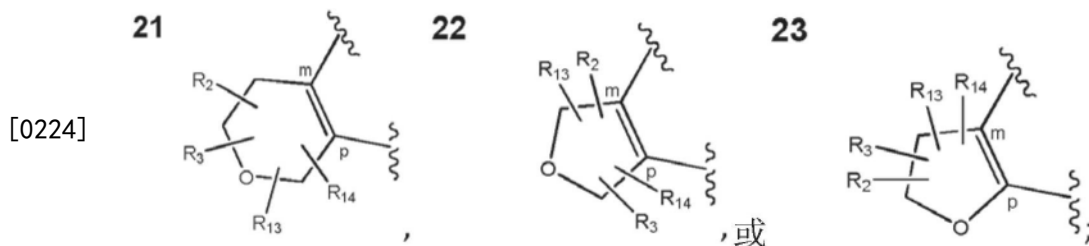
[0221] 当W是基团 (Wa) 时,在本发明的一个实施方式中,A是:

**1****2****3****4**

[0222]

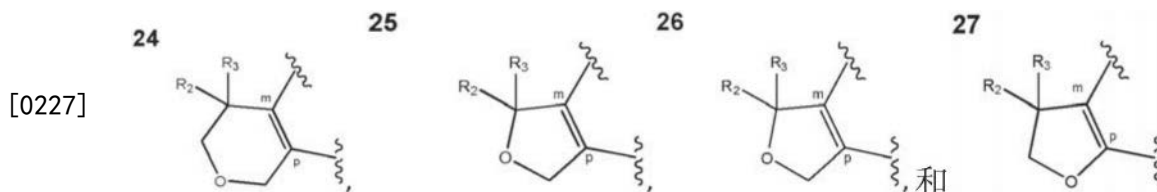


[0223] 当W是基团 (Wa) 时,在本发明的一个实施方式中,A是:



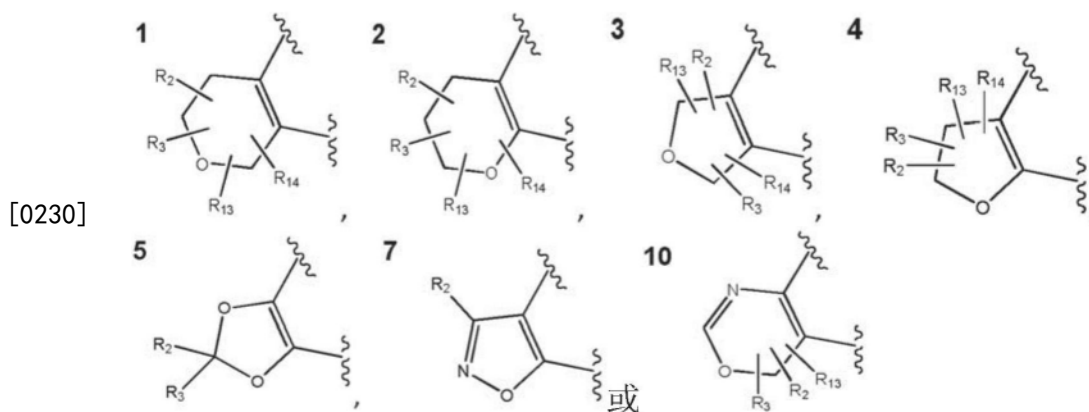
[0225] 其中m和p分别表示环A相对于苯环的间位和对位。

[0226] 当W是基团(Wa)时,在本发明的另一个实施方式中,A选自下组:

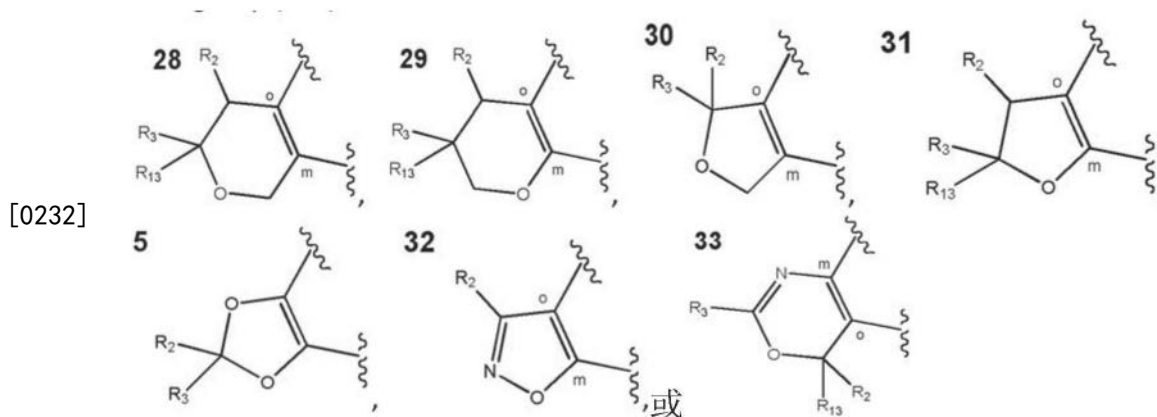


[0228] 其中m和p分别表示环A相对于苯环的间位和对位。

[0229] 当W是基团(Wb)时,在本发明的一个实施方式中,A是:

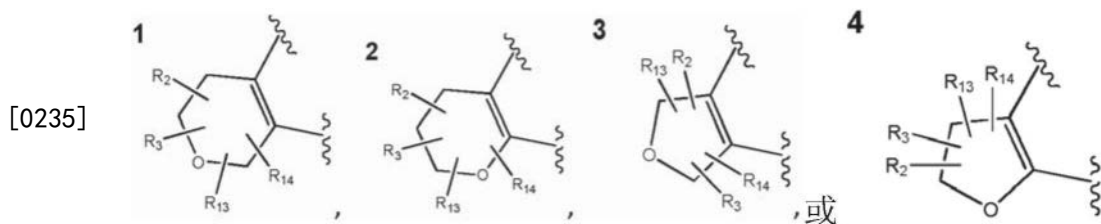


[0231] 当W是基团(Wb)时,在本发明的一个实施方式中,A是:

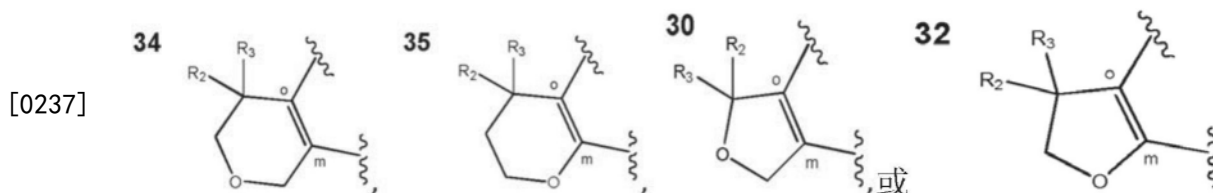


[0233] 其中m和o分别表示环A相对于苯环的间位和邻位。

[0234] 当W是基团(Wb)时,在本发明的一个实施方式中,A是:

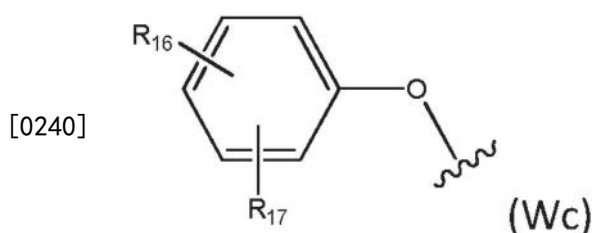


[0236] 当W是基团(Wb)时,在本发明的另一个实施方式中,A是:



[0238] 其中m和o分别表示环A相对于苯环的间位和邻位。

[0239] 在本发明的一个实施方式中,W是基团(Wc):



[0241] 在本发明的一个实施方式中, $R_{16}$ 是 $C_{1-4}$ 烷氧基。在本发明的另一个实施方式中, $R_{16}$ 是甲氧基。在本发明的一个实施方式中, $R_{16}$ 是 $C_{1-4}$ 烷基。在本发明的另一个实施方式中, $R_{16}$ 是甲基。在本发明的另一个实施方式中, $R_{16}$ 是乙基。在本发明的又一个实施方式中, $R_{16}$ 是丙基。在本发明的又一个实施方式中, $R_{16}$ 是丁基。在本发明的一个实施方式中, $R_{16}$ 是卤素。在本发明的另一个实施方式中, $R_{16}$ 是氯。在本发明的另一个实施方式中, $R_{16}$ 是氟。在本发明的一个实施方式中, $R_{16}$ 是卤代 $C_{1-4}$ 烷氧基。在本发明的另一个实施方式中, $R_{16}$ 是三氟甲氧基。在本发明的一个实施方式中, $R_{16}$ 是卤代 $C_{1-4}$ 烷基。在本发明的另一个实施方式中, $R_{16}$ 是三氟甲基。在本发明的一个实施方式中, $R_{16}$ 是氰基。

[0242] 在本发明的一个实施方式中, $R_{17}$ 是H。在本发明的一个实施方式中, $R_{17}$ 是 $C_{1-4}$ 烷基。在本发明的另一个实施方式中, $R_{17}$ 是甲基。在本发明的一个实施方式中, $R_{17}$ 是卤素。在本发明的另一个实施方式中, $R_{17}$ 是氯。在本发明的另一个实施方式中, $R_{17}$ 是氟。在本发明的一个实施方式中, $R_{17}$ 是 $C_{1-4}$ 烷基。在本发明的一个实施方式中, $R_{17}$ 是氰基。

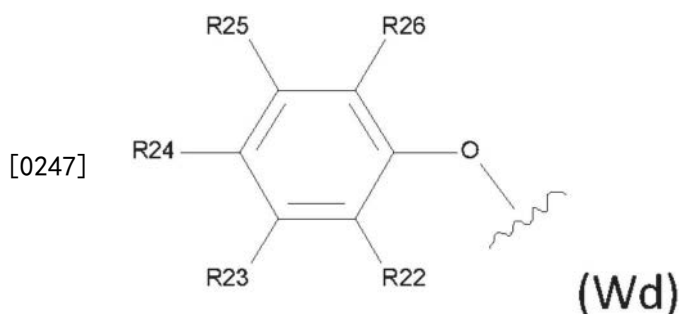
[0243] 在本发明的一个实施方式中, $R_{16}$ 是 $C_{1-4}$ 烷基, $C_{1-4}$ 烷氧基或卤代- $C_{1-4}$ 烷氧基; $R_{17}$ 是H,氰基或烷基; $X$ 是N, $Y$ 是N或 $CR_{15}$ , $R_4$ 是 $C_{1-4}$ 烷基,并且 $R_5$ 是 $C_{1-4}$ 烷基或H。在本发明的一个实施方式中, $R_{16}$ 是丙基,丁基,甲氧基,丙氧基或三氟甲氧基; $R_{17}$ 是H,氰基或甲基; $X$ 是N, $Y$ 是N或 $CR_{15}$ , $R_4$ 是乙基,并且 $R_5$ 是甲基或H。

[0244] 在一个实施方式中, $R_{16}$ 和 $R_{17}$ 之一处于对位并且剩余的 $R_{16}$ 或 $R_{17}$ 处于间位。在一个实施方式中, $R_{16}$ 和 $R_{17}$ 之一处于对位并且剩余的 $R_{16}$ 或 $R_{17}$ 处于邻位。

[0245] 在本发明的一个实施方式中, $R_{16}$ 是 $C_{1-4}$ 烷氧基并且 $R_{17}$ 是 $C_{1-4}$ 烷基。在本发明的一个实施方式中, $R_{16}$ 是甲氧基且 $R_{17}$ 是甲基。在本发明的一个实施方式中, $R_{16}$ 是间位 $C_{1-4}$ 烷氧基并且 $R_{17}$ 是对位 $C_{1-4}$ 烷基。在本发明的另一个实施方式中, $R_{16}$ 是间位甲氧基, $R_{17}$ 是对位甲基, $R_4$ 是 $C_{1-4}$ 烷基, $R_5$ 是H, $R_4$ 处于R构型。在本发明的又一个实施方式中, $R_{16}$ 是间位甲氧基, $R_{17}$ 是对

位甲基, X是N, Y是CH,  $R_4$ 是 $C_{1-4}$ 烷基,  $R_5$ 是H, 并且立体中心的绝对构型是R。在本发明的又一个实施方式中,  $R_{16}$ 是间位甲氧基,  $R_{17}$ 是对位甲基, X是N, Y是CH,  $R_4$ 是乙基,  $R_5$ 是H, 并且立体中心的绝对构型是R。

[0246] 在本发明的一个实施方式中, W是基团 (Wd) :



[0248] 在本发明的一个实施方式中,  $R_{22}$ ,  $R_{25}$ 和 $R_{26}$ 是H。在另一个实施方式中,  $R_{23}$ 为 $C_{1-4}$ 烷基, Cl,  $CF_3$ ,  $O-C_{1-4}$ 烷基,  $OCF_3$ , 或 $N(CH_3)_2$ , 如 $C_{1-2}$ 烷基,  $CF_3$ ,  $O-C_{1-2}$ 烷基或 $OCF_3$ , 特别是 $OCF_3$ 并且 $R_{24}$ 是H, Cl, F,  $C_{1-4}$ 烷基,  $O-C_{1-4}$ 烷基, CN,  $OCF_3$ , 如F,  $C_{1-2}$ 烷基,  $CF_3$ ,  $O-C_{1-2}$ 烷基或 $OCF_3$ , 特别是F或甲基并且 $R_{22}$ ,  $R_{25}$ 和 $R_{26}$ 是H。

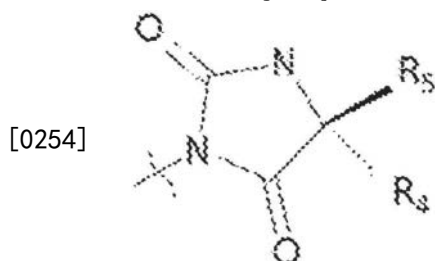
[0249] 或者, 当W为基团 (Wd) 时, 合适地,  $R_{22}$ 至 $R_{26}$ 中的四个为H且 $R_{22}$ 至 $R_{26}$ 中的一个 (特别是 $R_{22}$ 或 $R_{23}$ ) 不为H。当 $R_{22}$ 不是H时, 其合适地为甲基。当 $R_{23}$ 不是H时, 其合适地为 $OCF_3$ 。

[0250] 当Z是 (Za) 时, 合适地,  $R_4$ 是 $C_{1-4}$ 烷基。在本发明的一个实施方式中,  $R_4$ 是甲基, 乙基, 异丙基或叔丁基。在本发明的另一个实施方式中,  $R_4$ 是甲基。在本发明的另一个实施方式中,  $R_4$ 是乙基。在本发明的又一个实施方式中,  $R_4$ 是丙基, 如异丙基。在本发明的又一个实施方式中,  $R_4$ 是丁基, 如叔丁基。

[0251] 合适地,  $R_5$ 是H或 $C_{1-4}$ 烷基。在本发明的一个实施方式中,  $R_5$ 是H。在本发明的另一个实施方式中,  $R_4$ 是甲基, 乙基, 异丙基或叔丁基。在本发明的另一个实施方式中,  $R_4$ 是甲基。在本发明的又一个实施方式中,  $R_4$ 是乙基。在本发明的又一个实施方式中,  $R_4$ 是丙基, 如异丙基。在本发明的又一个实施方式中,  $R_4$ 是丁基, 如叔丁基。

[0252] 在本发明的一个实施方式中,  $R_4$ 和 $R_5$ 一起形成 $C_3$ 螺碳环。在本发明的第二实施方式中,  $R_4$ 和 $R_5$ 一起形成 $C_4$ 螺碳环。在本发明的另一个实施方式中,  $R_4$ 是甲基并且 $R_5$ 是甲基。在特别感兴趣的一个实施方式中,  $R_4$ 是乙基并且 $R_5$ 是甲基。在另一个实施方式中,  $R_4$ 是乙基并且 $R_5$ 是乙基。在另一个实施方式中,  $R_4$ 是乙基并且 $R_5$ 是H。

[0253] 合适地,  $R_4$ 和 $R_5$ 具有立体化学排列:



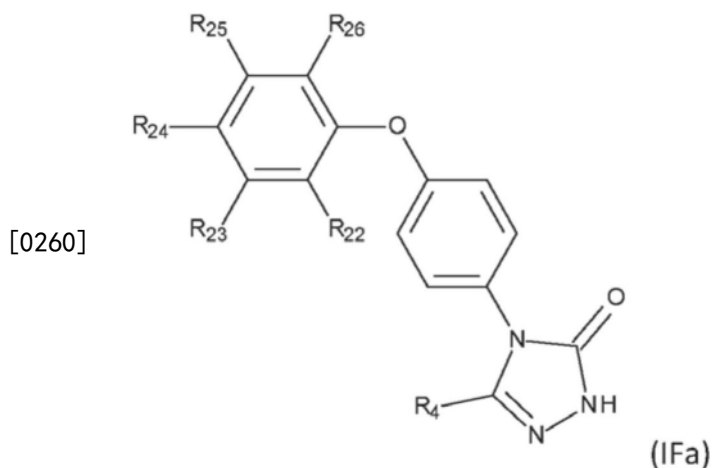
[0255] 当Z是 (Zb) 时, 在本发明的一个实施方式中,  $R_4$ 是H。在本发明的另一个实施方式中,  $R_4$ 为 $C_{1-4}$ 烷基, 特别是甲基, 乙基, 异丙基, 叔丁基或环丙基。在本发明的一个实施方式中,  $R_4$ 是甲基。在本发明的另一个实施方式中,  $R_4$ 是乙基。

[0256] 在本发明的一个实施方式中, X是CH。在本发明的另一个实施方式中, X是N。

[0257] 在本发明的一个实施方式中, Y是 $\text{CR}_{15}$ 。在本发明的另一个实施方式中, Y是N。在本发明的另一个实施方式中, Y是 $\text{CR}_{15}$ , 其中 $\text{R}_{15}$ 是H。在本发明的另一个实施方式中, Y是 $\text{CR}_{15}$ , 其中 $\text{R}_{15}$ 是 $\text{C}_{1-4}$ 烷基, 特别是甲基。

[0258] 在本发明的一个实施方式中, X是CH且Y是 $\text{CR}_{15}$ , 其中 $\text{R}_{15}$ 是H。在本发明的另一个实施方式中, X是N且Y是 $\text{CR}_{15}$ , 其中 $\text{R}_{15}$ 是H。在本发明的另一个实施方式中, X是N且Y是 $\text{CR}_{15}$ , 其中 $\text{R}_{15}$ 是甲基。在本发明的另一个实施方式中, X是CH且Y是 $\text{CR}_{15}$ , 其中 $\text{R}_{15}$ 是甲基。在本发明的另一个实施方式中, X是N且Y是N。

[0259] 合适地, 当Z是(Zb)时, 本发明的一个实施方式提供式(IFa)的化合物或其药学上可接受的盐:



[0261] 其中:

[0262]  $\text{R}_4$ 是 $\text{CH}_3$ 或H;

[0263]  $\text{R}_{22}$ 是H, Cl, F或 $\text{C}_{1-4}$ 烷基;

[0264]  $\text{R}_{23}$ 是H,  $\text{C}_{1-4}$ 烷基, Cl,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基,  $\text{OCF}_3$ 或 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ;

[0265]  $\text{R}_{24}$ 是H, Cl, F,  $\text{C}_{1-4}$ 烷基,  $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基, CN,  $\text{OCF}_3$ 或 $\text{CF}_3$ ;

[0266]  $\text{R}_{25}$ 是H, Cl, F,  $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基或 $\text{C}_{1-4}$ 烷基;并且

[0267]  $\text{R}_{26}$ 是H或 $\text{C}_{1-4}$ 烷基;

[0268] 其中 $\text{C}_{1-4}$ 烷基可被O-甲基取代;

[0269] 前提是:

[0270]  $\text{R}_{22}$ 至 $\text{R}_{26}$ 并不都是H;

[0271] 当 $\text{R}_4$ 是H时,  $\text{R}_{23}$ 是甲基或 $\text{CF}_3$ 并且 $\text{R}_{22}$ ,  $\text{R}_{24}$ ,  $\text{R}_{25}$ 和 $\text{R}_{26}$ 都是H;

[0272] 当 $\text{R}_{22}$ ,  $\text{R}_{24}$ ,  $\text{R}_{25}$ 或 $\text{R}_{26}$ 之一是F时,  $\text{R}_{22}$ 至 $\text{R}_{26}$ 不可以是H或F;并且

[0273] 当 $\text{R}_{24}$ 不是H时,  $\text{R}_{22}$ 或 $\text{R}_{23}$ 中的至少一个不是H。

[0274] 在式(IFa)的化合物的一个实施方式中,  $\text{R}_{22}$ 是 $\text{C}_{1-4}$ 烷基。在另一个实施方式中,  $\text{R}_{22}$ 是甲基。在另一个实施方式中,  $\text{R}_{22}$ 是乙基。在另一个实施方式中,  $\text{R}_{22}$ 是丙基。

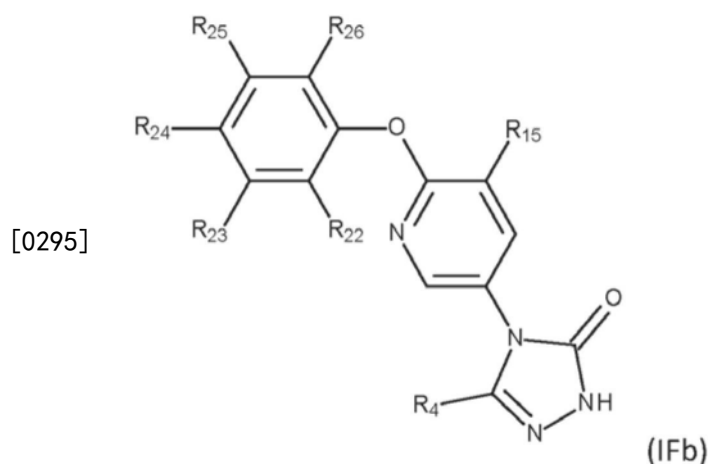
[0275] 在式(IFa)的化合物的一个实施方式中,  $\text{R}_{22}$ 是Cl。

[0276] 在式(IFa)的化合物的一个实施方式中,  $\text{R}_{22}$ 是F。

[0277] 在式(IFa)的化合物的一个实施方式中,  $\text{R}_{23}$ 是H。

[0278] 在式(IFa)的化合物的一个实施方式中,  $\text{R}_{23}$ 是 $\text{C}_{1-4}$ 烷基。在式(IFa)的化合物的另一个实施方式中,  $\text{R}_{23}$ 是甲基。

- [0279] 在式 (IFa) 的化合物的一个实施方式中,  $R_{23}$  是氯。
- [0280] 在式 (IFa) 的化合物的一个实施方式中,  $R_{23}$  是甲氧基。在式 (IFa) 的化合物的另一个实施方式中,  $R_{23}$  是乙氧基。
- [0281] 在式 (IFa) 的化合物的一个实施方式中,  $R_{23}$  是三氟甲基。
- [0282] 在式 (IFa) 的化合物的一个实施方式中,  $R_{23}$  是三氟甲氧基。
- [0283] 在式 (IFa) 的化合物的一个实施方式中,  $R_{23}$  是  $N(CH_3)_2$ 。
- [0284] 在式 (IFa) 的化合物的一个实施方式中,  $R_{24}$  是 H。
- [0285] 在式 (IFa) 的化合物的一个实施方式中,  $R_{24}$  是甲基。
- [0286] 在式 (IFa) 的化合物的一个实施方式中,  $R_{24}$  是氯。
- [0287] 在式 (IFa) 的化合物的一个实施方式中,  $R_{24}$  是氟。
- [0288] 在式 (IFa) 的化合物的一个实施方式中,  $R_{25}$  是 H。
- [0289] 在式 (IFa) 的化合物的一个实施方式中,  $R_{25}$  是甲基。
- [0290] 在式 (IFa) 的化合物的一个实施方式中,  $R_{25}$  是氯。
- [0291] 在式 (IFa) 的化合物的一个实施方式中,  $R_{25}$  是氟。
- [0292] 在式 (IFa) 的化合物的一个实施方式中,  $R_{26}$  是 H。
- [0293] 在式 (IFa) 的化合物的一个实施方式中,  $R_{26}$  是甲基。
- [0294] 合适地, 当 Z 是 (Zb) 时, 本发明的一个实施方式提供式 (IFb) 的化合物:



- [0296] 其中:
- [0297]  $R_4$  是 H 或 Me
- [0298]  $R_{23}$  是  $C_3-C_4$  烷基或  $OC_2-C_4$  烷基并且  $R_{22}$  是 H,
- [0299] 或者  $R_{22}$  和  $R_{23}$  都是甲基;
- [0300]  $R_{24}$ ,  $R_{25}$  和  $R_{26}$  是 H;
- [0301]  $R_{15}$  是 H 或甲基;
- [0302] 或其药学上可接受的盐。
- [0303] 在式 (IFb) 的化合物的一个实施方式中,  $R_4$  是 H。
- [0304] 在式 (IFb) 的化合物的一个实施方式中,  $R_4$  是甲基。
- [0305] 在式 (IFb) 的化合物的一个实施方式中,  $R_{22}$  是 H。
- [0306] 在式 (IFb) 的化合物的一个实施方式中,  $R_{22}$  是甲基。
- [0307] 在式 (IFb) 的化合物的一个实施方式中,  $R_{23}$  是  $C_3-C_4$  烷基。在式 (IFb) 的化合物的另一

个实施方式中,  $R_{23}$  是丙基。

[0308] 在式 (IFb) 的化合物的一个实施方式中,  $R_{23}$  是甲基。

[0309] 在式 (IFb) 的化合物的一个实施方式中,  $R_{23}$  是  $OC_2-C_4$  烷基。在式 (IFb) 的化合物的另一个实施方式中,  $R_{23}$  是乙氧基。

[0310] 在式 (IFb) 的化合物的一个实施方式中,  $R_{24}$  是 H。

[0311] 在式 (IFb) 的化合物的一个实施方式中,  $R_{25}$  是 H。

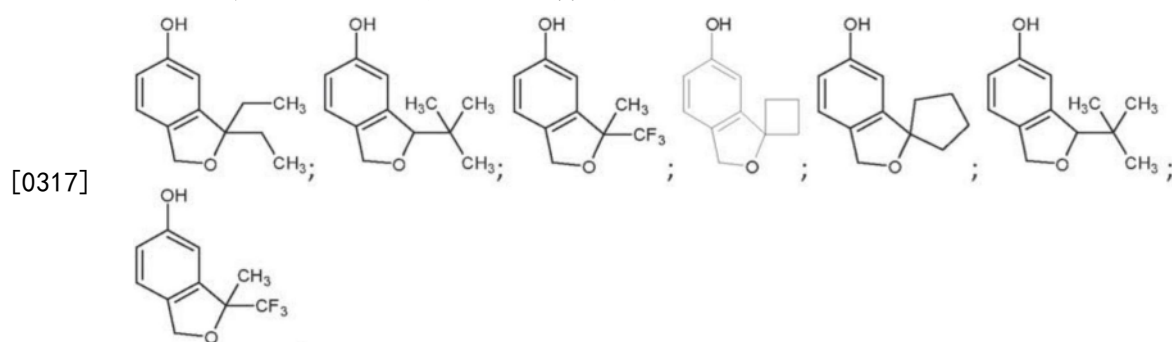
[0312] 在式 (IFb) 的化合物的一个实施方式中,  $R_{26}$  是 H。

[0313] 在式 (IFb) 的化合物的一个实施方式中,  $R_{15}$  是 H。

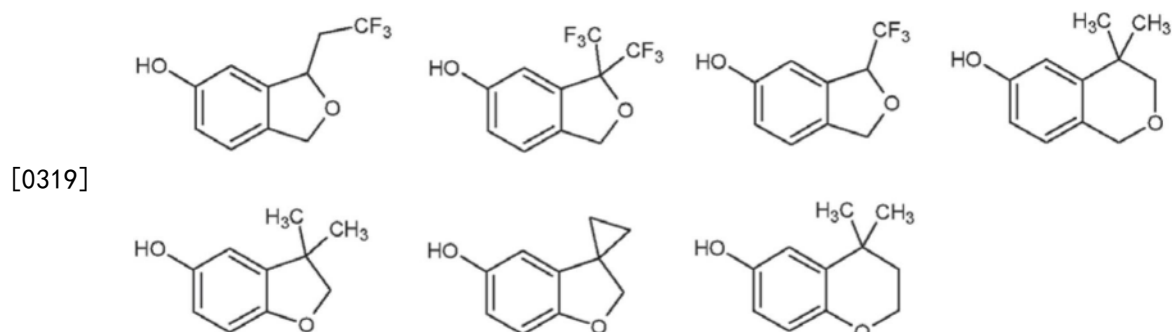
[0314] 在式 (IFb) 的化合物的一个实施方式中,  $R_{15}$  是甲基。

[0315] 提及“式 (I)”还应该被解释为式 (IA), 式 (IB), 式 (IC), 式 (ID), 式 (IE), 式 (IF), 式 (IFa) 和式 (IFb), 视情况而定。

[0316] 合适地, 式 (I) 的化合物可以含有对应于下列酚基之一的 W 基团:

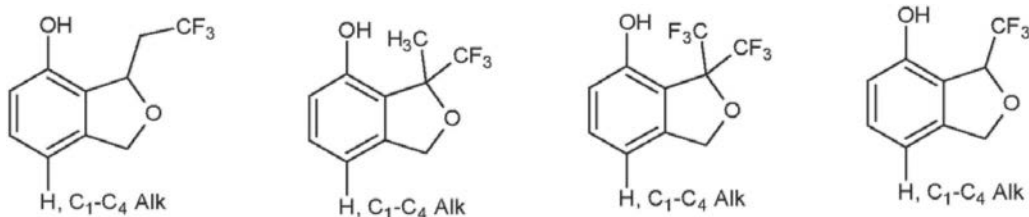


[0318] 合适地, 式 (I) 的化合物含有对应于下列酚基之一的 (Wa) 基团:

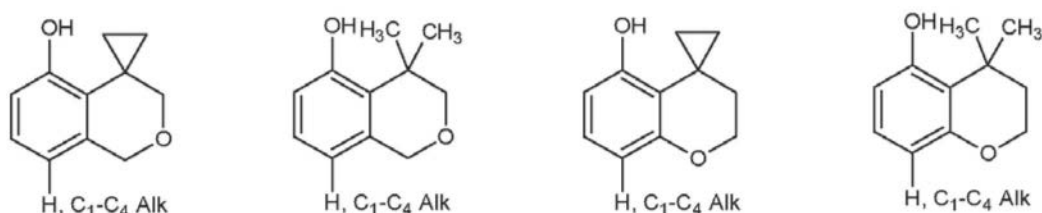
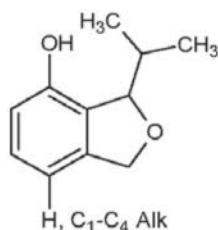


[0320] 合适地, 式 (I) 的化合物含有对应于下列酚基之一的 (Wb) 基团:



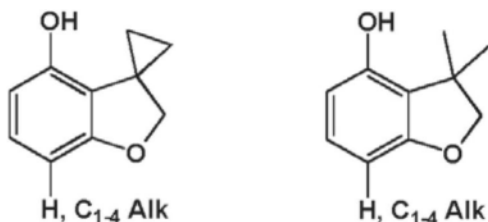


[0321]



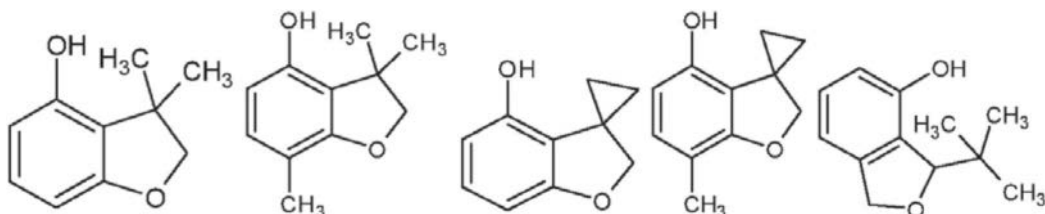
[0322] 或者,当式(I)的化合物含有对应于下列酚基之一的(Wb)基团时:

[0323]



[0324] 或者,式(I)的化合物可以含有对应于下列酚基之一的(Wb)基团:

[0325]



[0326] 当Z是(Za)且W是基团(Wa)时,合适地,式(I)的化合物选自下述化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物和/或其衍生物:

[0327] 3-[2-[(3,3-二甲基-1H-异苯并呋喃-5-基)氧基]嘧啶-5-基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮;

[0328] 3-[2-[(3,3-二乙基-1H-异苯并呋喃-5-基)氧基]嘧啶-5-基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮;

[0329] 3-[2-[(3-叔丁基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基]嘧啶-5-基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮(对映异构体1);

[0330] 3-[2-[(3-叔丁基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基]嘧啶-5-基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮(对映异构体2);

[0331] 5,5-二甲基-3-[2-[[3-甲基-3-(三氟甲基)-1H-异苯并呋喃-5-基]氧基]嘧啶-5-

基]咪唑烷-2,4-二酮(对映异构体1);

[0332] 5,5-二甲基-3-[2-[[3-甲基-3-(三氟甲基)-1H-异苯并呋喃-5-基]氧基]嘧啶-5-基]咪唑烷-2,4-二酮(对映异构体2);

[0333] 3-[2-[(3-乙基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基]嘧啶-5-基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮(对映异构体1);

[0334] 3-[2-[(3-乙基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基]嘧啶-5-基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮(对映异构体2);

[0335] 3-[2-[(3-环丙基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基]嘧啶-5-基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮(对映异构体1);

[0336] 3-[2-[(3-环丙基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基]嘧啶-5-基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮(对映异构体2);

[0337] 5,5-二甲基-3-(2-螺[1H-异苯并呋喃-3,1'-环丁烷]-5-基氧基嘧啶-5-基)咪唑烷-2,4-二酮;

[0338] 5,5-二甲基-3-(2-螺[1H-异苯并呋喃-3,1'-环戊烷]-5-基氧基嘧啶-5-基)咪唑烷-2,4-二酮;

[0339] 5,5-二甲基-3-[2-[[3-(三氟甲基)-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基]氧基]嘧啶-5-基]咪唑烷-2,4-二酮(对映异构体1);

[0340] 5,5-二甲基-3-[2-[[3-(三氟甲基)-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基]氧基]嘧啶-5-基]咪唑烷-2,4-二酮(对映异构体2);

[0341] 3-[2-[(3,3-二甲基-2H-苯并呋喃-5-基)氧基]嘧啶-5-基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮;

[0342] 3-[2-(4,4-二甲基异色满-6-基)氧基嘧啶-5-基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮;

[0343] (5R)-3-[2-[(3,3-二甲基-1H-异苯并呋喃-5-基)氧基]嘧啶-5-基]-5-乙基-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮;

[0344] (5R)-3-[2-[(3,3-二乙基-1H-异苯并呋喃-5-基)氧基]嘧啶-5-基]-5-乙基-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮;

[0345] (5R)-3-[2-[(3-叔丁基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基]嘧啶-5-基]-5-乙基-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体1);

[0346] (5R)-3-[2-[(3-叔丁基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基]嘧啶-5-基]-5-乙基-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体2);

[0347] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-[2-[[3-甲基-3-(三氟甲基)-1H-异苯并呋喃-5-基]氧基]嘧啶-5-基]咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体1);

[0348] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-[2-[[3-甲基-3-(三氟甲基)-1H-异苯并呋喃-5-基]氧基]嘧啶-5-基]咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体2);

[0349] (5R)-5-乙基-3-[2-[(3-乙基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基]嘧啶-5-基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体1);

[0350] (5R)-5-乙基-3-[2-[(3-乙基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基]嘧啶-5-基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体2);

- [0351] (5R)-3-[2-[(3-环丙基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基]嘧啶-5-基]-5-乙基-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体1);
- [0352] (5R)-3-[2-[(3-环丙基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基]嘧啶-5-基]-5-乙基-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体2);
- [0353] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-(2-螺[1H-异苯并呋喃-3,1'-环丁烷]-5-基氧基嘧啶-5-基)咪唑烷-2,4-二酮;
- [0354] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-(2-螺[1H-异苯并呋喃-3,1'-环戊烷]-5-基氧基嘧啶-5-基)咪唑烷-2,4-二酮;
- [0355] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-[2-[[3-(三氟甲基)-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基]氧基]嘧啶-5-基]咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体1);
- [0356] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-[2-[[3-(三氟甲基)-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基]氧基]嘧啶-5-基]咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体2);
- [0357] (5R)-3-[2-[(3,3-二甲基-2H-苯并呋喃-5-基)氧基]嘧啶-5-基]-5-乙基-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮;
- [0358] (5R)-3-[2-(4,4-二甲基异色满-6-基)氧基嘧啶-5-基]-5-乙基-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮;
- [0359] (5R)-3-[6-[(3,3-二甲基-1H-异苯并呋喃-5-基)氧基]-3-吡啶基]-5-乙基-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮;
- [0360] (5R)-3-[6-[(3,3-二乙基-1H-异苯并呋喃-5-基)氧基]-3-吡啶基]-5-乙基-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮;
- [0361] (5R)-3-[6-[(3-叔丁基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基]-3-吡啶基]-5-乙基-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体1);
- [0362] (5R)-3-[6-[(3-叔丁基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基]-3-吡啶基]-5-乙基-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体2);
- [0363] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-[6-[[3-甲基-3-(三氟甲基)-1H-异苯并呋喃-5-基]氧基]-3-吡啶基]咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体1);
- [0364] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-[6-[[3-甲基-3-(三氟甲基)-1H-异苯并呋喃-5-基]氧基]-3-吡啶基]咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体2);
- [0365] (5R)-5-乙基-3-[6-[(3-乙基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基]-3-吡啶基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体1);
- [0366] (5R)-5-乙基-3-[6-[(3-乙基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基]-3-吡啶基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体2);
- [0367] (5R)-3-[6-[(3-环丙基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基]-3-吡啶基]-5-乙基-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体1);
- [0368] (5R)-3-[6-[(3-环丙基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基]-3-吡啶基]-5-乙基-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体2);
- [0369] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-(6-螺[1H-异苯并呋喃-3,1'-环丁烷]-5-基氧基-3-吡啶基)咪唑烷-2,4-二酮;
- [0370] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-(6-螺[1H-异苯并呋喃-3,1'-环戊烷]-5-基氧基-3-吡啶

基)咪唑烷-2,4-二酮;

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

[0372] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-[6-[[3-(三氟甲基)-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基]氧基]-3-吡啶基]咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体2);

[0373] (5R)-3-[6-[(3,3-二甲基-2H-苯并呋喃-5-基)氧基]-3-吡啶基]-5-乙基-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮;

[0374] (5R)-3-[6-(4,4-二甲基异色满-6-基)氧基-3-吡啶基]-5-乙基-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮;

[0375] 3-[6-[(3,3-二乙基-1H-异苯并呋喃-5-基)氧基]-3-吡啶基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮;

[0376] 3-[6-[(3-叔丁基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基]-3-吡啶基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮(对映异构体1);

[0377] 3-[6-[(3-叔丁基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基]-3-吡啶基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮(对映异构体2);

[0378] 5,5-二甲基-3-[6-[[3-甲基-3-(三氟甲基)-1H-异苯并呋喃-5-基]氧基]-3-吡啶基]咪唑烷-2,4-二酮(对映异构体1);

[0379] 5,5-二甲基-3-[6-[[3-甲基-3-(三氟甲基)-1H-异苯并呋喃-5-基]氧基]-3-吡啶基]咪唑烷-2,4-二酮(对映异构体2);

[0380] 3-[6-[(3-乙基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基]-3-吡啶基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮(对映异构体1);

[0381] 3-[6-[(3-乙基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基]-3-吡啶基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮(对映异构体2);

[0382] 3-[6-[(3-环丙基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基]-3-吡啶基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮(对映异构体1);

[0383] 3-[6-[(3-环丙基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基]-3-吡啶基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮(对映异构体2);

[0384] 5,5-二甲基-3-(6-螺[1H-异苯并呋喃-3,1'-环丁烷]-5-基氧基-3-吡啶基)咪唑烷-2,4-二酮;

[0385] 5,5-二甲基-3-(6-螺[1H-异苯并呋喃-3,1'-环戊烷]-5-基氧基-3-吡啶基)咪唑烷-2,4-二酮;

[0386] 5,5-二甲基-3-[6-[[3-(三氟甲基)-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基]氧基]-3-吡啶基]咪唑烷-2,4-二酮(对映异构体1);

[0387] 5,5-二甲基-3-[6-[[3-(三氟甲基)-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基]氧基]-3-吡啶基]咪唑烷-2,4-二酮(对映异构体2);

[0388] 3-[6-[(3,3-二甲基-2H-苯并呋喃-5-基)氧基]-3-吡啶基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮;

[0389] 3-[6-(4,4-二甲基异色满-6-基)氧基-3-吡啶基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮;

- [0390] (5R)-3-[6-[(3,3-二甲基-1H-异苯并呋喃-5-基)氧基]-5-甲基-3-吡啶基]-5-乙基-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮;
- [0391] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-[5-甲基-6-[[3-甲基-3-(三氟甲基)-1H-异苯并呋喃-5-基]氧基]-3-吡啶基]咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体1);
- [0392] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-[5-甲基-6-[[3-甲基-3-(三氟甲基)-1H-异苯并呋喃-5-基]氧基]-3-吡啶基]咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体2);
- [0393] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-(5-甲基-6-螺[1H-异苯并呋喃-3,1'-环丁烷]-5-基氧基-3-吡啶基)咪唑烷-2,4-二酮;
- [0394] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-[5-甲基-6-[[3-(三氟甲基)-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基]氧基]-3-吡啶基]咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体1);
- [0395] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-[5-甲基-6-[[3-(三氟甲基)-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基]氧基]-3-吡啶基]咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体2);
- [0396] 5,5-二甲基-3-(5-甲基-6-{[3-(三氟甲基)-1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基]氧基}吡啶-3-基)咪唑烷-2,4-二酮(对映异构体1);
- [0397] 5,5-二甲基-3-(5-甲基-6-{[3-(三氟甲基)-1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基]氧基}吡啶-3-基)咪唑烷-2,4-二酮(对映异构体2);
- [0398] (5R)-3-[6-[(3,3-二甲基-1H-异苯并呋喃-5-基)氧基]-3-吡啶基]-5-乙基-咪唑烷-2,4-二酮;
- [0399] (5R)-5-乙基-3-[6-[[3-甲基-3-(三氟甲基)-1H-异苯并呋喃-5-基]氧基]-3-吡啶基]咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体1);
- [0400] (5R)-5-乙基-3-[6-[[3-甲基-3-(三氟甲基)-1H-异苯并呋喃-5-基]氧基]-3-吡啶基]咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体2);
- [0401] (5R)-5-乙基-3-(6-螺[1H-异苯并呋喃-3,1'-环丁烷]-5-基氧基-3-吡啶基)咪唑烷-2,4-二酮;
- [0402] (5R)-3-[6-[(3,3-二甲基-2H-苯并呋喃-5-基)氧基]-3-吡啶基]-5-乙基-咪唑烷-2,4-二酮;
- [0403] (5R)-5-乙基-3-[2-[[3-甲基-3-(三氟甲基)-1H-异苯并呋喃-5-基]氧基]嘧啶-5-基]咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体1);
- [0404] (5R)-5-乙基-3-[2-[[3-甲基-3-(三氟甲基)-1H-异苯并呋喃-5-基]氧基]嘧啶-5-基]咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体2);
- [0405] (5R)-5-乙基-3-(2-螺[1H-异苯并呋喃-3,1'-环丁烷]-5-基氧基嘧啶-5-基)咪唑烷-2,4-二酮;
- [0406] (5R)-3-{4-[(3,3-二甲基-1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基)氧基]苯基}-5-乙基-5-甲基-2,4-咪唑烷二酮;和
- [0407] (5R)-3-[4-(1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基氧基)苯基]-5-甲基-2,4-咪唑烷二酮。
- [0408] 具体地,当Z是(Za)且W是基团(Wa)时,式(I)的化合物是下述化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物和/或其衍生物:
- [0409] 5,5-二甲基-3-[2-[[3-甲基-3-(三氟甲基)-1H-异苯并呋喃-5-基]氧基]嘧啶-5-基]咪唑烷-2,4-二酮(对映异构体1);

[0410] 5,5-二甲基-3-[2-[[3-甲基-3-(三氟甲基)-1H-异苯并呋喃-5-基]氧基]嘧啶-5-基]咪唑烷-2,4-二酮(对映异构体2)；

[0411] (5R)-3-[6-[(3,3-二甲基-1H-异苯并呋喃-5-基)氧基]-3-吡啶基]-5-乙基-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮；

[0412] 3-[6-[(3-叔丁基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基]-3-吡啶基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮(对映异构体1)；

[0413] 3-[6-[(3-叔丁基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基]-3-吡啶基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮(对映异构体2)；

[0414] 5,5-二甲基-3-[6-[[3-甲基-3-(三氟甲基)-1H-异苯并呋喃-5-基]氧基]-3-吡啶基]咪唑烷-2,4-二酮(对映异构体1)；

[0415] 5,5-二甲基-3-[6-[[3-甲基-3-(三氟甲基)-1H-异苯并呋喃-5-基]氧基]-3-吡啶基]咪唑烷-2,4-二酮(对映异构体2)；

[0416] 5,5-二甲基-3-(6-螺[1H-异苯并呋喃-3,1'-环丁烷]-5-基氧基-3-吡啶基)咪唑烷-2,4-二酮；

[0417] (5R)-3-[6-[(3,3-二甲基-1H-异苯并呋喃-5-基)氧基]-3-吡啶基]-5-乙基-咪唑烷-2,4-二酮；

[0418] (5R)-5-乙基-3-[6-[[3-甲基-3-(三氟甲基)-1H-异苯并呋喃-5-基]氧基]-3-吡啶基]咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体1)；

[0419] (5R)-5-乙基-3-[6-[[3-甲基-3-(三氟甲基)-1H-异苯并呋喃-5-基]氧基]-3-吡啶基]咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体2)；

[0420] (5R)-5-乙基-3-(6-螺[1H-异苯并呋喃-3,1'-环丁烷]-5-基氧基-3-吡啶基)咪唑烷-2,4-二酮；

[0421] (5R)-5-乙基-3-[2-[[3-甲基-3-(三氟甲基)-1H-异苯并呋喃-5-基]氧基]嘧啶-5-基]咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体1)；

[0422] (5R)-5-乙基-3-[2-[[3-甲基-3-(三氟甲基)-1H-异苯并呋喃-5-基]氧基]嘧啶-5-基]咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体2)；

[0423] (5R)-5-乙基-3-(2-螺[1H-异苯并呋喃-3,1'-环丁烷]-5-基氧基嘧啶-5-基)咪唑烷-2,4-二酮；

[0424] (5R)-3-{4-[(3,3-二甲基-1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基)氧基]苯基}-5-乙基-5-甲基-2,4-咪唑烷二酮。

[0425] 当Z是(Za)且W是基团(Wb)时,合适地,式(I)的化合物选自下述化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物和/或其衍生物:

[0426] (5R)-3-[4-(1,3-二氢-2-苯并呋喃-4-基氧基)苯基]-5-甲基-2,4-咪唑烷二酮；

[0427] (5R)-5-甲基-3-{4-[(3-甲基-1,2-苯并异噻唑-4-基)氧基]苯基}-2,4-咪唑烷二酮；

[0428] (5R)-3-{4-[(3,6-二甲基-1,2-苯并异噻唑-4-基)氧基]苯基}-5-甲基-2,4-咪唑烷二酮；

[0429] 5,5-二甲基-3-{4-[(3-甲基-1,2-苯并异噻唑-4-基)氧基]苯基}-2,4-咪唑烷二酮；

- [0430] (5R)-5-乙基-3-{6-[(3-乙基-1,2-苯并异噻唑-4-基)氧基]-3-吡啶基}-2,4-咪唑烷二酮;
- [0431] (5R)-5-乙基-3-(6-{[3-(1-甲基乙基)-1,2-苯并异噻唑-4-基]氧基}-3-吡啶基)-2,4-咪唑烷二酮;
- [0432] (5R)-3-{4-[(3,3-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)氧基]苯基}-5-甲基-2,4-咪唑烷二酮;
- [0433] (5R)-3-{6-[(3,3-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)氧基]-3-吡啶基}-5-甲基-2,4-咪唑烷二酮;
- [0434] (5R)-3-{6-[(3,3-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)氧基]-3-吡啶基}-5-乙基-2,4-咪唑烷二酮;
- [0435] (5R)-3-{2-[(3,3-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)氧基]-5-嘧啶基}-5-乙基-2,4-咪唑烷二酮;
- [0436] 7-{6-[(3,3-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)氧基]-3-吡啶基}-5,7-二氮杂螺[3.4]辛烷-6,8-二酮;
- [0437] 6-{6-[(3,3-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)氧基]-3-吡啶基}-4,6-二氮杂螺[2.4]庚烷-5,7-二酮;
- [0438] 3-{6-[(3,3-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)氧基]-3-吡啶基}-5,5-二甲基-2,4-咪唑烷二酮;
- [0439] (5R)-3-{2-[(3,3-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)氧基]-5-嘧啶基}-5-(1,1-二甲基乙基)-2,4-咪唑烷二酮;
- [0440] (5R)-5-乙基-3-[6-(螺[1-苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-4-基氧基)-3-吡啶基]-2,4-咪唑烷二酮;
- [0441] 5,5-二甲基-3-[6-(螺[1-苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-4-基氧基)-3-吡啶基]-2,4-咪唑烷二酮;
- [0442] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-[6-(螺[1-苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-4-基氧基)-3-吡啶基]-2,4-咪唑烷二酮;
- [0443] (5R)-5-乙基-3-(6-{[(3S/R)-3-甲基-1,3-二氢-2-苯并呋喃-4-基]氧基}-3-吡啶基)-2,4-咪唑烷二酮(非对映异构体混合物);
- [0444] (5R)-5-乙基-3-{6-[(3-甲基-1,3-二氢-2-苯并呋喃-4-基)氧基]-3-吡啶基}-2,4-咪唑烷二酮(非对映异构体1和2);
- [0445] (5R)-5-乙基-3-{6-[(3-乙基-1,3-二氢-2-苯并呋喃-4-基)氧基]-3-吡啶基}-2,4-咪唑烷二酮(非对映异构体混合物);
- [0446] (5R)-5-乙基-3-{6-[(3-乙基-1,3-二氢-2-苯并呋喃-4-基)氧基]-3-吡啶基}-2,4-咪唑烷二酮(非对映异构体1和2);
- [0447] 5,5-二甲基-3-{6-[(3-甲基-3,4-二氢-2H-色满-5-基)氧基]-3-吡啶基}-2,4-咪唑烷二酮(外消旋混合物);
- [0448] 5,5-二甲基-3-{6-[(3-甲基-3,4-二氢-2H-色满-5-基)氧基]-3-吡啶基}-2,4-咪唑烷二酮(对映异构体1和对映异构体2);
- [0449] 5,5-二甲基-3-{6-[(1a-甲基-1,1a,2,7b-四氢环丙[c]色满-7-基)氧基]-3-吡啶

基}-2,4-咪唑烷二酮;

[0450] 5,5-二甲基-3-{6-[(1a-甲基-1,1a,2,7b-四氢环丙[c]色满-7-基)氧基]-3-吡啶基}-2,4-咪唑烷二酮(对映异构体1和对映异构体2);

[0451] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-[6-(1H-螺[2-苯并吡喃-4,1'-环丙烷]-5-基氧基)-3-吡啶基]-2,4-咪唑烷二酮;

[0452] 3-{2-[(3,3-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)氧基]-5-嘧啶基}-5,5-二甲基-2,4-咪唑烷二酮;

[0453] (5R)-3-{2-[(3,3-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)氧基]-5-嘧啶基}-5-(1-甲基乙基)-2,4-咪唑烷二酮;

[0454] (5R)-3-{6-[(2,2-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)氧基]-3-吡啶基}-5-乙基-2,4-咪唑烷二酮;

[0455] 5,5-二甲基-3-[6-(1H-螺[2-苯并吡喃-4,1'-环丙烷]-5-基氧基)-3-吡啶基]-2,4-咪唑烷二酮;

[0456] (5R)-3-[2-(2,3-二氢螺[色满-4,1'-环丙烷]-5-基氧基)-5-嘧啶基]-5-乙基-5-甲基-2,4-咪唑烷二酮;

[0457] 5,5-二甲基-3-{6-[(4-甲基-3,4-二氢-2H-色满-5-基)氧基]-3-吡啶基}-2,4-咪唑烷二酮(外消旋混合物,对映异构体1,对映异构体2);

[0458] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-{6-[(3-甲基-3,4-二氢-2H-色满-5-基)氧基]-3-吡啶基}-2,4-咪唑烷二酮(非对映异构体混合物,非对映异构体1,非对映异构体2);

[0459] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-[6-(1,1a,2,7b-四氢环丙[c]色满-7-基氧基)-3-吡啶基]-2,4-咪唑烷二酮(非对映异构体混合物,非对映异构体1,非对映异构体2);

[0460] 3-{6-[(3-乙基-1,3-二氢-2-苯并呋喃-4-基)氧基]-3-吡啶基}-5,5-二甲基-2,4-咪唑烷二酮(外消旋混合物,对映异构体1,对映异构体2);

[0461] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-[2-(4-甲基色满-5-基)氧基嘧啶-5-基]咪唑烷-2,4-二酮(非对映异构体混合物,非对映异构体1,非对映异构体2);

[0462] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-[2-(7-甲基螺[2H-苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-4-基)氧基嘧啶-5-基]咪唑烷-2,4-二酮;

[0463] (5R)-3-[2-(3,3-二甲基异色满-5-基)氧基嘧啶-5-基]-5-乙基-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮;

[0464] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-[2-(7-甲基螺[1H-异苯并呋喃-3,1'-环丁烷]-4-基)氧基嘧啶-5-基]咪唑烷-2,4-二酮;

[0465] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-{2-[(3,3,7-三甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)氧基]-5-嘧啶基}-2,4-咪唑烷二酮;

[0466] (5R)-3-{2-[(2,2-二氟-7-甲基-1,3-苯并二氧杂环戊-4-基)氧基]-5-嘧啶基}-5-乙基-5-甲基-2,4-咪唑烷二酮;

[0467] (5R)-3-{2-[(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊-4-基)氧基]-5-嘧啶基}-5-乙基-5-甲基-2,4-咪唑烷二酮;

[0468] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-{2-[(2,4,4-三甲基-4H-3,1-苯并噁嗪-5-基)氧基]-5-嘧啶基}-2,4-咪唑烷二酮;



[0469] 5,5-二甲基-3-[2-(7-甲基螺[2H-苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-4-基)氧基嘧啶-5-基]咪唑烷-2,4-二酮;

[0470] 3-[2-(3,3-二甲基异色满-5-基)氧基嘧啶-5-基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮;

[0471] 5,5-二甲基-3-[2-(7-甲基螺[1H-异苯并呋喃-3,1'-环丁烷]-4-基)氧基嘧啶-5-基]咪唑烷-2,4-二酮;

[0472] (5R)-5-乙基-3-[2-(7-甲基螺[2H-苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-4-基)氧基嘧啶-5-基]咪唑烷-2,4-二酮;

[0473] (5R)-5-乙基-3-[6-(7-甲基螺[2H-苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-4-基)氧基-3-吡啶基]咪唑烷-2,4-二酮;

[0474] (5R)-5-乙基-3-{6-[(3,3,7-三甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)氧基]-3-吡啶基}-2,4-咪唑烷二酮;

[0475] (5R)-5-乙基-3-{2-[(3,3,7-三甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)氧基]-5-嘧啶基}-2,4-咪唑烷二酮;

[0476] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-[6-(7-甲基螺[2H-苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-4-基)氧基-3-吡啶基]咪唑烷-2,4-二酮;

[0477] (5R)-3-[6-(3,3-二甲基异色满-5-基)氧基-3-吡啶基]-5-乙基-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮;

[0478] (5R)-3-[6-[(3,3-二乙基-1H-异苯并呋喃-4-基)氧基]-3-吡啶基]-5-乙基-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮;

[0479] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-[6-[(2,4,4-三甲基-3,1-苯并噁嗪-5-基)氧基]-3-吡啶基]咪唑烷-2,4-二酮;

[0480] (5R)-3-{6-[(3,3-二甲基-1,3-二氢-2-苯并呋喃-4-基)氧基]-3-吡啶基}-5-乙基-5-甲基-2,4-咪唑烷二酮;

[0481] 5,5-二甲基-3-[6-(7-甲基螺[2H-苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-4-基)氧基-3-吡啶基]咪唑烷-2,4-二酮。

[0482] 具体地址,当Z是(Za)并且W是基团(Wb)时,式(I)的化合物是下述化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物和/或其衍生物:

[0483] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-[2-(7-甲基螺[2H-苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-4-基)氧基嘧啶-5-基]咪唑烷-2,4-二酮;

[0484] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-{2-[(3,3,7-三甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)氧基]-5-嘧啶基}-2,4-咪唑烷二酮;

[0485] (5R)-3-{2-[(2,2-二氟-7-甲基-1,3-苯并二氧杂环戊-4-基)氧基]-5-嘧啶基}-5-乙基-5-甲基-2,4-咪唑烷二酮;

[0486] 5,5-二甲基-3-[2-(7-甲基螺[2H-苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-4-基)氧基嘧啶-5-基]咪唑烷-2,4-二酮;

[0487] (5R)-5-乙基-3-[2-(7-甲基螺[2H-苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-4-基)氧基嘧啶-5-基]咪唑烷-2,4-二酮;

[0488] (5R)-5-乙基-3-[6-(7-甲基螺[2H-苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-4-基)氧基-3-吡啶

基]咪唑烷-2,4-二酮;

[0489] (5R)-5-乙基-3-{6-[(3,3,7-三甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)氧基]-3-吡啶基}-2,4-咪唑烷二酮;

[0490] (5R)-5-乙基-3-{2-[(3,3,7-三甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)氧基]-5-嘧啶基}-2,4-咪唑烷二酮;

[0491] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-[6-(7-甲基螺[2H-苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-4-基)氧基-3-吡啶基]咪唑烷-2,4-二酮;

[0492] 5,5-二甲基-3-[6-(7-甲基螺[2H-苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-4-基)氧基-3-吡啶基]咪唑烷-2,4-二酮。

[0493] 当Z是(Za)且W是基团(Wc)时,合适地,式(I)的化合物选自下述化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物和/或其衍生物:

[0494] (5R)-5-甲基-3-{4-[(3-甲基苯基)氧基]苯基}-2,4-咪唑烷二酮;

[0495] (5R)-5-甲基-3-(4-{[3-(甲基氧基)苯基]氧基}苯基)-2,4-咪唑烷二酮;

[0496] (5R)-3-(4-{[3-(乙基氧基)苯基]氧基}苯基)-5-甲基-2,4-咪唑烷二酮;

[0497] (5R)-3-{4-[(3-氯-5-氟苯基)氧基]苯基}-5-甲基-2,4-咪唑烷二酮;

[0498] (5R)-3-{4-[(3-氯-4-氟苯基)氧基]苯基}-5-甲基-2,4-咪唑烷二酮;

[0499] (5S)-3-{4-[(3-氯-4-氟苯基)氧基]苯基}-5-甲基-2,4-咪唑烷二酮;

[0500] (5R)-5-甲基-3-(4-{[2-甲基-5-(甲基氧基)苯基]氧基}苯基)-2,4-咪唑烷二酮;

[0501] (5R)-5-甲基-3-(4-{[4-甲基-3-(甲基氧基)苯基]氧基}苯基)-2,4-咪唑烷二酮;

[0502] (5R)-5-甲基-3-(6-{[3-(1-甲基乙基)苯基]氧基}-3-吡啶基)-2,4-咪唑烷二酮;

[0503] (5R)-5-甲基-3-[6-({3-[(1-甲基乙基)氧基]苯基}氧基)-3-吡啶基]-2,4-咪唑烷二酮;

[0504] (5R)-3-{6-[(2,5-二甲基苯基)氧基]-3-吡啶基}-5-甲基-2,4-咪唑烷二酮;

[0505] (5R)-3-{6-[(2,3-二甲基苯基)氧基]-3-吡啶基}-5-甲基-2,4-咪唑烷二酮;

[0506] (5R)-3-{6-[(2,6-二甲基苯基)氧基]-3-吡啶基}-5-甲基-2,4-咪唑烷二酮;

[0507] (5R)-3-{6-[(2-乙基苯基)氧基]-3-吡啶基}-5-甲基-2,4-咪唑烷二酮;

[0508] (5R)-5-甲基-3-(6-{[4-甲基-3-(甲基氧基)苯基]氧基}-3-吡啶基)-2,4-咪唑烷二酮;

[0509] (5R)-5-甲基-3-(6-{[2-甲基-5-(甲基氧基)苯基]氧基}-3-吡啶基)-2,4-咪唑烷二酮;

[0510] (5R)-5-甲基-3-(6-{[2-甲基-3-(甲基氧基)苯基]氧基}-3-吡啶基)-2,4-咪唑烷二酮;

[0511] (5R)-5-乙基-3-(4-{[3-(甲基氧基)苯基]氧基}苯基)-2,4-咪唑烷二酮;

[0512] (5R)-5-乙基-3-(6-{[4-甲基-3-(甲基氧基)苯基]氧基}-3-吡啶基)-2,4-咪唑烷二酮;

[0513] (5S)-5-乙基-3-(6-{[4-甲基-3-(甲基氧基)苯基]氧基}-3-吡啶基)-2,4-咪唑烷二酮;

[0514] (5R)-5-乙基-3-(6-{[3-(1-甲基乙基)苯基]氧基}-3-吡啶基)-2,4-咪唑烷二酮;

[0515] 5,5-二甲基-3-(4-{[3-(甲基氧基)苯基]氧基}苯基)-2,4-咪唑烷二酮;

- [0516] 3-{4-[(2,3-二甲基苯基)氧基]苯基}-5,5-二甲基-2,4-咪唑烷二酮;
- [0517] 3-{6-[(2-乙基苯基)氧基]-3-吡啶基}-5,5-二甲基-2,4-咪唑烷二酮;
- [0518] 3-{6-[(2,6-二甲基苯基)氧基]-3-吡啶基}-5,5-二甲基-2,4-咪唑烷二酮;
- [0519] (5R)-5-(1-甲基乙基)-3-(4-{[4-甲基-3-(甲基氧基)苯基]氧基}苯基)-2,4-咪唑烷二酮;
- [0520] (5R)-5-甲基-3-(2-{[3-(1-甲基乙基)苯基]氧基}-5-嘧啶基)-2,4-咪唑烷二酮;
- [0521] (5R)-5-乙基-3-(2-{[3-(乙基氧基)-4-甲基苯基]氧基}-5-嘧啶基)-2,4-咪唑烷二酮;
- [0522] (5R)-5-(1,1-二甲基乙基)-3-(6-{[4-甲基-3-(甲基氧基)苯基]氧基}-3-吡啶基)-2,4-咪唑烷二酮;
- [0523] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-(6-{[4-甲基-3-(甲基氧基)苯基]氧基}-3-吡啶基)-2,4-咪唑烷二酮;
- [0524] 7-(6-{[4-甲基-3-(甲基氧基)苯基]氧基}-3-吡啶基)-5,7-二氮杂螺[3.4]辛烷-6,8-二酮;
- [0525] 6-(6-{[4-甲基-3-(甲基氧基)苯基]氧基}-3-吡啶基)-4,6-二氮杂螺[2.4]庚烷-5,7-二酮;
- [0526] 4-{[5-(4,4-二甲基-2,5-二氧化-1-咪唑烷基)-2-吡啶基]氧基}-2-(1-甲基乙基)苯甲腈;
- [0527] 4-{[5-(4,4-二甲基-2,5-二氧化-1-咪唑烷基)-2-吡啶基]氧基}-2-[(三氟甲基)氧基]苯甲腈;
- [0528] 3-{6-[(4-氟-3-甲基苯基)氧基]-3-吡啶基}-5,5-二甲基-2,4-咪唑烷二酮;
- [0529] 3-{6-[(4-氟-2-甲基苯基)氧基]-3-吡啶基}-5,5-二甲基-2,4-咪唑烷二酮;
- [0530] 5,5-二甲基-3-(6-{[4-甲基-3-(甲基氧基)苯基]氧基}-3-吡啶基)-2,4-咪唑烷二酮;
- [0531] (5R)-5-(1-甲基乙基)-3-(6-{[4-甲基-3-(甲基氧基)苯基]氧基}-3-吡啶基)-2,4-咪唑烷二酮;
- [0532] 3-(6-{[2-(1,1-二甲基乙基)苯基]氧基}-3-吡啶基)-5,5-二甲基-2,4-咪唑烷二酮;
- [0533] 3-(2-{[2-(1,1-二甲基乙基)苯基]氧基}-5-嘧啶基)-5,5-二甲基-2,4-咪唑烷二酮;
- [0534] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-(2-{[4-甲基-3-(甲基氧基)苯基]氧基}-5-嘧啶基)-2,4-咪唑烷二酮;
- [0535] (5R)-5-乙基-3-(2-{[3-(乙基氧基)-4-甲基苯基]氧基}-5-嘧啶基)-5-甲基-2,4-咪唑烷二酮;
- [0536] 5,5-二甲基-3-[6-({3-[(三氟甲基)氧基]苯基}氧基)-3-吡啶基]-2,4-咪唑烷二酮;
- [0537] 4-{[5-(4,4-二甲基-2,5-二氧化-1-咪唑烷基)-2-吡啶基]氧基}-3-乙基苯甲腈;
- [0538] 2-氯-4-{[5-(4,4-二甲基-2,5-二氧化-1-咪唑烷基)-2-吡啶基]氧基}苯甲腈;
- [0539] 5,5-二甲基-3-[6-({4-甲基-3-[(三氟甲基)氧基]苯基}氧基)-3-吡啶基]-2,4-

咪唑烷二酮;

[0540] 4- {[5- (4,4-二甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基) -2-吡啶基]氧基} -2- (甲基氧基) 苯甲腈;

[0541] 4- {[5- (4,4-二甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基) -2-吡啶基]氧基} -3-甲基苯甲腈;

[0542] 4- {[5- (4,4-二甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基) -2-吡啶基]氧基} -3- (三氟甲基) 苯甲腈;

[0543] 4- {[5- (4,4-二甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基) -2-吡啶基]氧基} -2-乙基苯甲腈;

[0544] 4- {[5- (4,4-二甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基) -2-嘧啶基]氧基} -2-乙基苯甲腈;

[0545] 3-环丙基-4- {[5- (4,4-二甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基) -2-吡啶基]氧基} 苯甲腈;

[0546] 4- {[5- (4,4-二甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基) -2-吡啶基]氧基} -3- (1,1-二甲基乙基) 苯甲腈;

[0547] 2- [(环丙基甲基) 氧基] -4- {[5- (4,4-二甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基) -2-吡啶基]氧基} 苯甲腈;

[0548] 4- {[5- (4,4-二甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基) -2-吡啶基]氧基} -2- (乙基氧基) 苯甲腈;

[0549] 2-环丙基-4- {[5- (4,4-二甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基) -2-吡啶基]氧基} 苯甲腈;

[0550] 5,5-二甲基-3- [2- ((4-甲基-3- [(三氟甲基) 氧基] 苯基) 氧基) -5-嘧啶基] -2,4-咪唑烷二酮;

[0551] 4- {[5- (4,4-二甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基) -2-嘧啶基]氧基} -3- (1,1-二甲基乙基) 苯甲腈;

[0552] 4- {[5- (4,4-二甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基) -2-吡啶基]氧基} -2- [(1-甲基乙基) 氧基] 苯甲腈;

[0553] 4- ({5- [(4R) -4-乙基-4-甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基] -2-吡啶基} 氧基) -2- [(1-甲基乙基) 氧基] 苯甲腈;

[0554] 3-环丙基-4- ({5- [(4R) -4-乙基-4-甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基] -2-吡啶基} 氧基) 苯甲腈;

[0555] 4- ({5- [(4R) -4-乙基-4-甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基] -2-吡啶基} 氧基) -2- [(三氟甲基) 氧基] 苯甲腈;

[0556] 2-环丙基-4- ({5- [(4R) -4-乙基-4-甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基] -2-吡啶基} 氧基) 苯甲腈;

[0557] (5R) -5-乙基-5-甲基-3- [2- ((4-甲基-3- [(三氟甲基) 氧基] 苯基) 氧基) -5-嘧啶基] -2,4-咪唑烷二酮;

[0558] 3- (1,1-二甲基乙基) -4- ({5- [(4R) -4-乙基-4-甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基] -2-嘧啶基} 氧基) 苯甲腈;

[0559] 3- (1,1-二甲基乙基) -4- ({5- [(4R) -4-乙基-4-甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基] -2-吡啶基} 氧基) 苯甲腈;

[0560] 4- {[4- (4,4-二甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基) 苯基]氧基} -2- (甲基氧基) 苯甲

腈;

[0561] 4- {[4- (4,4-二甲基-2,5-二氧化-1-咪唑烷基) 苯基] 氧基} -2- (乙基氧基) 苯甲腈;

[0562] 4- ({4- [(4R)-4-乙基-2,5-二氧化-1-咪唑烷基] 苯基} 氧基) -2- (乙基氧基) 苯甲腈;

[0563] 3-环丙基-4- ({5- [(4R)-4-乙基-2,5-二氧化-1-咪唑烷基] -2-吡啶基} 氧基) 苯甲腈;

[0564] 3- (1,1-二甲基乙基) -4- ({5- [(4R)-4-乙基-2,5-二氧化-1-咪唑烷基] -2-吡啶基} 氧基) 苯甲腈;

[0565] 4- ({5- [(4R)-4-乙基-2,5-二氧化-1-咪唑烷基] -2-吡啶基} 氧基) -2- (甲基氧基) 苯甲腈;

[0566] 4- ({4- [(4R)-4-乙基-2,5-二氧化-1-咪唑烷基] 苯基} 氧基) -2- (甲基氧基) 苯甲腈;

[0567] 2- [(环丙基甲基) 氧基] -4- ({5- [(4R)-4-乙基-2,5-二氧化-1-咪唑烷基] -2-吡啶基} 氧基) 苯甲腈;

[0568] (5R)-5-乙基-3- [6- ({4-甲基-3- [(三氟甲基) 氧基] 苯基} 氧基) -3-吡啶基] -2,4-咪唑烷二酮;

[0569] 2-环丙基-4- ({5- [(4R)-4-乙基-2,5-二氧化-1-咪唑烷基] -2-吡啶基} 氧基) 苯甲腈;

[0570] 4- ({5- [(4R)-4-乙基-2,5-二氧化-1-咪唑烷基] -2-吡啶基} 氧基) -2- (1-甲基乙基) 苯甲腈;

[0571] 4- ({5- [(4R)-4-乙基-2,5-二氧化-1-咪唑烷基] -2-吡啶基} 氧基) -2- (1-甲基乙基) 苯甲腈;

[0572] (5R)-5-乙基-3- [2- ({4-甲基-3- [(三氟甲基) 氧基] 苯基} 氧基) -5-嘧啶基] -2,4-咪唑烷二酮;

[0573] 4- ({5- [(4R)-4-乙基-2,5-二氧化-1-咪唑烷基] -2-吡啶基} 氧基) -2- [(1-甲基乙基) 氧基] 苯甲腈;

[0574] 4- ({5- [(4R)-4-乙基-2,5-二氧化-1-咪唑烷基] -2-吡啶基} 氧基) -3-甲基苯甲腈;

[0575] 4- ({5- [(4R)-4-乙基-2,5-二氧化-1-咪唑烷基] -2-吡啶基} 氧基) -2- [(三氟甲基) 氧基] 苯甲腈;

[0576] 3-乙基-4- ({5- [(4R)-4-乙基-2,5-二氧化-1-咪唑烷基] -2-嘧啶基} 氧基) 苯甲腈;

[0577] 4- ({5- [(4R)-4-乙基-2,5-二氧化-1-咪唑烷基] -2-嘧啶基} 氧基) -3-甲基苯甲腈;

[0578] 3- (1,1-二甲基乙基) -4- ({5- [(4R)-4-乙基-2,5-二氧化-1-咪唑烷基] -2-嘧啶基} 氧基) 苯甲腈;

[0579] 4- ({5- [(4R)-4-乙基-4-甲基-2,5-二氧化-1-咪唑烷基] -2-吡啶基} 氧基) -2- (1-甲基乙基) 苯甲腈。

[0580] 具体地,当Z是(Za)且W是基团(Wc)时,式(I)的化合物是下述化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物和/或其衍生物:

[0581] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-[2-({4-甲基-3-[(三氟甲基)氧基]苯基}氧基)-5-嘧啶基]-2,4-咪唑烷二酮;

[0582] (5R)-5-乙基-3-[2-({4-甲基-3-[(三氟甲基)氧基]苯基}氧基)-5-嘧啶基]-2,4-咪唑烷二酮;

[0583] 5,5-二甲基-3-[2-({4-甲基-3-[(三氟甲基)氧基]苯基}氧基)-5-嘧啶基]-2,4-咪唑烷二酮;

[0584] (5R)-5-乙基-3-[6-({4-甲基-3-[(三氟甲基)氧基]苯基}氧基)-3-吡啶基]-2,4-咪唑烷二酮

[0585] 5,5-二甲基-3-[6-({4-甲基-3-[(三氟甲基)氧基]苯基}氧基)-3-吡啶基]-2,4-咪唑烷二酮

[0586] (5R)-5-乙基-3-(6-{[4-甲基-3-(甲基氧基)苯基]氧基}-3-吡啶基)-2,4-咪唑烷二酮。

[0587] 当Z是(Zb)且W是基团(Wa)时,合适地,式(I)的化合物选自下述化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物和/或其衍生物:

[0588] 4-{6-[(3,3-二乙基-1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基)氧基]吡啶-3-基}-5-甲基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

[0589] 4-{6-[(3-叔丁基-1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基)氧基]吡啶-3-基}-5-甲基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮(对映异构体1);

[0590] 4-{6-[(3-叔丁基-1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基)氧基]吡啶-3-基}-5-甲基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮(对映异构体2);

[0591] 5-甲基-4-(6-{[3-甲基-3-(三氟甲基)-1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基]氧基}吡啶-3-基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮(对映异构体1);

[0592] 5-甲基-4-(6-{[3-甲基-3-(三氟甲基)-1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基]氧基}吡啶-3-基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮(对映异构体2);

[0593] 5-甲基-4-[6-(3H-螺[2-苯并呋喃-1,1'-环丁]-6-基氧基)吡啶-3-基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

[0594] 5-甲基-4-[6-(3H-螺[2-苯并呋喃-1,1'-环戊]-6-基氧基)吡啶-3-基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮。

[0595] 当Z是(Zb)且W是基团(Wb)时,合适地,式(I)的化合物选自下述化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物和/或其衍生物:

[0596] 4-{6-[(3,3-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)氧基]吡啶-3-基}-5-甲基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

[0597] 4-{6-[(3-叔丁基-1,3-二氢-2-苯并呋喃-4-基)氧基]吡啶-3-基}-5-甲基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮

[0598] 5-甲基-4-{6-[(3,3,7-三甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)氧基]-3-吡啶基}-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

[0599] 4-{6-[(3,3-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)氧基]-5-甲基吡啶-3-基}-5-

甲基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

[0600] 5-甲基-4-[5-甲基-6-(螺[1-苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-4-基氧基)吡啶-3-基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

[0601] 5-甲基-4-[5-甲基-6-[(7-甲基螺[1-苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-4-基)氧基]吡啶-3-基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

[0602] 5-甲基-4-[6-[(7-甲基螺[1-苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-4-基)氧基]吡啶-3-基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

[0603] 5-甲基-4-[6-(螺[1-苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-4-基氧基)吡啶-3-基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;和

[0604] 5-甲基-4-[2-[(7-甲基螺[1-苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-4-基)氧基]嘧啶-5-基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮。

[0605] 具体地,当Z是(Zb)且W是基团(Wb)时,式(I)的化合物是:

[0606] 5-甲基-4-[6-[(7-甲基螺[1-苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-4-基)氧基]吡啶-3-基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

[0607] 5-甲基-4-[6-(螺[1-苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-4-基氧基)吡啶-3-基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

[0608] 或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物和/或其衍生物。

[0609] 当Z是(Zb)且W是基团(Wd)时,合适地,式(I)的化合物选自下述化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物和/或其衍生物:

[0610] 5-甲基-4-(4-{[4-甲基-3-(甲基氧基)苯基]氧基}苯基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

[0611] 5-甲基-4-(4-{[3-(甲基氧基)苯基]氧基}苯基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

[0612] 4-{4-[(3-乙基苯基)氧基]苯基}-5-甲基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

[0613] 4-{4-[(2,6-二甲基苯基)氧基]苯基}-5-甲基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

[0614] 4-(4-{[4-氯-3-(甲基氧基)苯基]氧基}苯基)-5-甲基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

[0615] 4-(4-{[4-氟-3-(甲基氧基)苯基]氧基}苯基)-5-甲基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

[0616] 4-{4-[(3-氯苯基)氧基]苯基}-5-甲基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

[0617] 4-{4-[(3,4-二氯苯基)氧基]苯基}-5-甲基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

[0618] 4-{4-[(2,4-二氯苯基)氧基]苯基}-5-甲基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

[0619] 4-{4-[(3-氯-2-氟苯基)氧基]苯基}-5-甲基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

[0620] 4-(4-{[3-氯-5-(甲基氧基)苯基]氧基}苯基)-5-甲基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

[0621] 5-甲基-4-[4-({3-[(三氟甲基)氧基]苯基}氧基)苯基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

[0622] 4-{4-[(3-甲基苯基)氧基]苯基}-5-甲基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

[0623] 5-甲基-4-(4-{[3-(三氟甲基)苯基]氧基}苯基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-

酮;

[0624] 4-{4-[(3-氯-4-氟苯基)氧基]苯基}-5-甲基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

[0625] 4-{4-[(3-氯-5-氟苯基)氧基]苯基}-5-甲基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

[0626] 4-{4-[(2,3-二甲基苯基)氧基]苯基}-5-甲基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

[0627] 5-甲基-4-(4-{[2-甲基-5-(甲基氧基)苯基]氧基}苯基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

[0628] 4-{4-[(3,4-二甲基苯基)氧基]苯基}-5-甲基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

[0629] 4-{4-[(3,5-二甲基苯基)氧基]苯基}-5-甲基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

[0630] 4-{4-[(2,5-二甲基苯基)氧基]苯基}-5-甲基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

[0631] 5-甲基-4-{4-[(2-甲基苯基)氧基]苯基}-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

[0632] 4-{4-[(2-乙基苯基)氧基]苯基}-5-甲基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

[0633] 5-甲基-4-(4-{[3-(1-甲基乙基)苯基]氧基}苯基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

[0634] 4-(4-{[3-(二甲基氨基)苯基]氧基}苯基)-5-甲基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

[0635] 4-{4-[(2-氟-6-甲基苯基)氧基]苯基}-5-甲基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

[0636] 5-甲基-4-(4-{[2-甲基-3-(甲基氧基)苯基]氧基}苯基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

[0637] 4-(4-{[3-(乙基氧基)苯基]氧基}苯基)-5-甲基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

[0638] 4-{4-[(3-甲基苯基)氧基]苯基}-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

[0639] 4-(4-{[3-三氟甲基]苯基]氧基}苯基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

[0640] 4-[4-[4-氟-3-(三氟甲氧基)苯氧基]苯基]-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-酮;

[0641] 5-甲基-4-(5-甲基-6-{[3-(1-甲基乙基)苯基]氧基}-3-吡啶基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

[0642] 4-(6-{[3-(乙基氧基)苯基]氧基}-5-甲基-3-吡啶基)-5-甲基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

[0643] 4-{6-[(2,3-二甲基苯基)氧基]-3-吡啶基}-5-甲基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

[0644] 4-(6-{[3-(1-甲基乙基)苯基]氧基}-3-吡啶基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

[0645] 5-甲基-4-(6-{[3-(1-甲基乙基)苯基]氧基}-3-吡啶基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

[0646] 4-(6-{[2-(1,1-二甲基乙基)苯基]氧基}-3-吡啶基)-5-甲基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

[0647] 5-甲基-4-{6-[4-甲基-3-(三氟甲氧基)苯氧基]吡啶-3-基}-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮。

[0648] 合适地,式(I)的化合物不是药学上可接受的盐(或不是任何盐)。

[0649] 合适地,式(I)的化合物不是溶剂合物。



[0650] 合适地,式(I)的化合物不是衍生物。

[0651] 就上面列出的具体提到的化合物而言,术语对映异构体1,对映异构体2,非对映异构体1和非对映异构体2是指相应地命名和描述于这些化合物的原始公开内容中的特定对映异构体或非对映异构体(参见W02011/069951,W02012/076877,W02012/168710,W02013/175215,W02013/083994和W02013/182850,为了提供用于本发明的化合物的目的,其通过引用并入本文)。

[0652] 为了避免疑问,本发明化合物的任何一个特征的实施方式可以与本发明化合物的另一个特征的任何实施方式组合以产生另一个实施方式。

[0653] 在本文中,术语“卤素”或“卤代”表示氟、氯、溴或碘原子。卤代的具体示例是氟和氯,特别是氟。

[0654] 当化合物含有C<sub>1-4</sub>烷基时,无论是单独还是形成较大基团的一部分,例如C<sub>1-4</sub>烷基,烷基可以是直链,支链,环状或其组合。C<sub>1-4</sub>-烷基的示例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丙基和环丁基。一组特定的C<sub>1-4</sub>烷基基团是甲基,乙基,正丙基,异丙基,正丁基,异丁基,仲丁基,叔丁基。C<sub>1-4</sub>烷氧基的示例是甲氧基。

[0655] 如本文所用的术语“卤代C<sub>1-4</sub>烷基”包括被一个或多个卤素原子取代的含有1至4个碳原子的直链,支链或环状烷基,例如氟甲基,二氟甲基和三氟甲基。示例性的卤代C<sub>1-4</sub>烷基的特定基团包括被1-3个卤素原子,特别是1-3个氟原子取代的甲基和乙基,诸如三氟甲基或2,2,2-三氟乙基。

[0656] 如本文所用的术语卤代“C<sub>1-4</sub>烷氧基”包括被一个或多个卤素原子取代的含有1至4个碳原子的直链,支链或环状烷氧基,例如氟甲氧基,二氟甲氧基和三氟甲氧基。示例性的卤代C<sub>1-4</sub>烷基的特定基团包括被1-3个卤素原子,特别是1-3个氟原子取代的甲氧基和乙氧基。

[0657] 术语“具有至少一个O原子的5或6元饱和或不饱和杂环”包括例如二氢呋喃,二氢吡喃,呋喃,吡喃,噁唑,异噁唑,噁嗪,二氧杂环己烯,吗啉或1,3-二氧杂环丙烷。

[0658] 将理解为了用于药物,式(I)的化合物的盐应是药学上可接受的。本领域技术人员了解合适的药学上可接受的盐。药学上可接受的盐包括由Berge等,1977描述的那些盐。这样的药学上可接受的盐包括与无机酸,例如,盐酸,氢溴酸,硫酸,硝酸或磷酸和有机酸,例如,琥珀酸,马来酸,乙酸,富马酸,柠檬酸,酒石酸,苯甲酸,对甲苯磺酸,甲磺酸或萘磺酸形成的酸加成盐。其他盐,例如,草酸盐或甲酸盐可用于例如分离式(I)的化合物并包括在本发明的范围内。

[0659] 式(I)的某些化合物可以与一个或多个当量的酸形成酸加成盐。本发明在其范围内包括所有可能的化学计量和非化学计量形式。

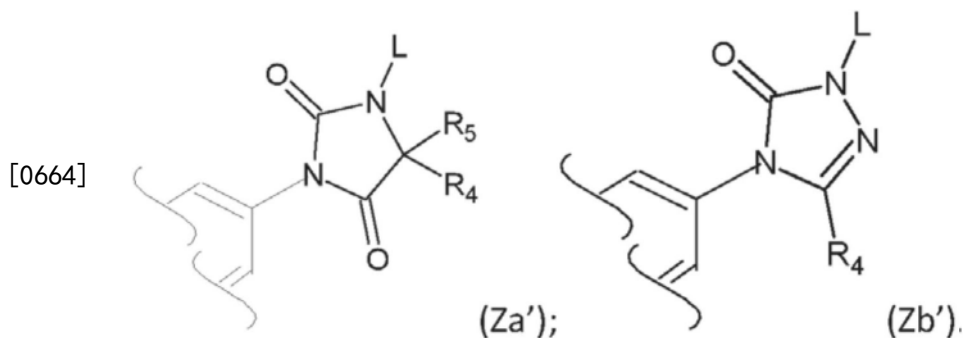
[0660] 式(I)的化合物可以结晶或非结晶形式制备,并且如果是结晶的,可以任选地溶剂化,例如,作为水合物。本发明范围包括化学计量的溶剂合物(例如,水合物)以及包含可变量溶剂(例如水)的化合物。

[0661] 应该理解的是,本发明包括用于预防或治疗疼痛的式(I)的化合物的药学上可接受的衍生物,通过给予式(I)的化合物的衍生物来预防或治疗疼痛的方法,以及式(I)的化合物的衍生物在制备用于预防或治疗疼痛的药物中的用途。

[0662] 如本文所用,“药学上可接受的衍生物”包括任何药学上可接受的前药,例如式(I)

化合物的酯或这种酯的盐,其在给予接受者时能够(直接或间接)提供式(I)的化合物或其活性代谢物或残基。

[0663] 合适地,药学上可接受的前药通过将乙内酰脲或三唑酮的仲氮用例如下面每个Z基团中所示的基团“L”官能化来形成:



[0665] 式(I)的化合物可以通过乙内酰脲或三唑酮的仲氮用基团L的来官能化,其中L选自:

[0666] a)  $-PO(OH)O^- \cdot M^+$ , 其中 $M^+$ 是药学上可接受的单价抗衡离子,

[0667] b)  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ ,

[0668] c)  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ , 其中 $D^{2+}$ 是药学上可接受的二价抗衡离子,

[0669] d)  $-CH(R^X)-PO(OH)O^- \cdot M^+$ , 其中 $R^X$ 是氢或 $C_{1-3}$ 烷基,

[0670] e)  $-CH(R^X)-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ ,

[0671] f)  $-CH(R^X)-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ,

[0672] g)  $-SO_3^- \cdot M^+$ ,

[0673] h)  $-CH(R^X)-SO_3^- \cdot M^+$ , 和

[0674] i)  $-CO-CH_2CH_2-CO_2 \cdot M^+$ .

[0675] 式(I)的所有异构体及其药学上可接受的衍生物,包括所有几何形式,互变异构体和光学形式,及其混合物(例如外消旋混合物)可用于本发明的用途和方法。当式(I)的化合物中存在另外的手性中心时,本发明在其范围内包括所有可能的非对映异构体,包括其混合物。不同的异构体形式可以通过常规方法相互分离或解析,或者任何给定的异构体可以通过常规合成方法或通过立体选择性或不对称合成来获得。

[0676] 与式(I)中列举的化合物相同的经同位素标记的化合物,但是其中一个或多个原子被原子质量或质量数与自然界中最常见的原子质量或质量数不同的原子置换,或者其中原子质量或质量数在自然界中较少发现的原子的比例已经增加(后者被称为“同位素富集”),也被考虑用于本发明的用途和方法。可掺入本发明化合物的同位素的实例包括氢,碳,氮,氧,氟,碘和氯的同位素,例如 $^2H$ (氘), $^3H$ , $^{11}C$ , $^{13}C$ , $^{14}C$ , $^{18}F$ , $^{123}I$ 或 $^{125}I$ ,其可能是天然存在的或非天然存在的同位素。除非需要同位素富集,否则式(I)化合物的同位素含量合适地不会与自然界常见的同位素含量发生改变。

[0677] 包含上述同位素和/或其他原子的其他同位素的式(I)化合物和所述化合物的药学上可接受的盐被考虑用于本发明的用途和方法。同位素标记的本发明化合物,例如已掺入了放射性同位素如 $^3H$ 或 $^{14}C$ 的那些化合物可用于药物和/或底物组织分布测定。氘化(即 $^3H$ )和碳14(即 $^{14}C$ )同位素特别优选,因为它们易于制备和检测。 $^{11}C$ 和 $^{18}F$ 同位素在PET(正电子发射断层摄影术)中特别有用。

[0678] 由于式(I)的化合物旨在用于药物组合物中,所以容易理解它们各自优选以基本上纯的形式提供,例如至少60%纯,更合适至少75%纯,并且优选至少85%,特别是至少98%纯度(%以重量为基准)。不纯的化合物制备物可用于制备药物组合物中使用的更纯的形式。

[0679] 通常,式(I)的化合物可以根据本领域技术人员已知的有机合成技术以及通过下面列出的代表性方法,实施例中的那些和其修改形式来制备。

[0680] 其中W为基团(Wa)的式(I)的化合物及其盐和溶剂合物可通过W02012/168710中概述的一般方法制备。

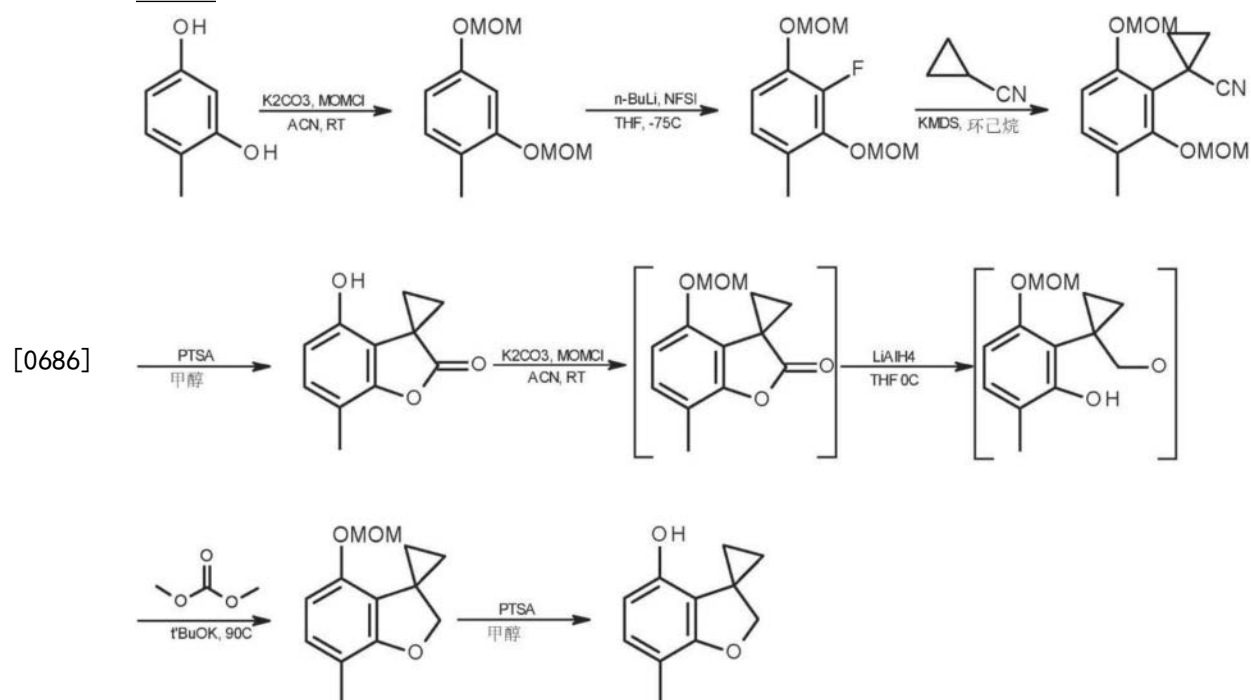
[0681] 其中W为基团(Wb)的式(I)的化合物及其盐和溶剂合物可通过W02012/076877中概述的一般方法制备。

[0682] 其中W为基团(Wc)的式(I)的化合物及其盐和溶剂合物可通过W02011/069951中概述的一般方法制备。

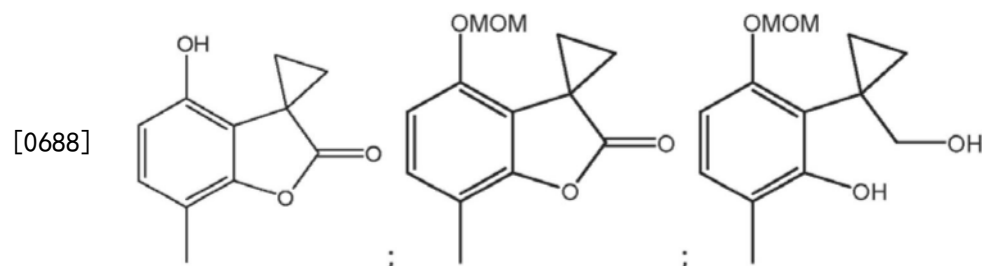
[0683] 其中W为基团(Wd)的式(I)的化合物及其盐和溶剂合物可通过W02013/175215中概述的一般方法制备。

[0684] 其中W是基团(Wb)的某些式(I)的化合物也可以通过以下方法或类似方法制备:

[0685] 方案1



[0687] 因此,本发明提供了新化合物:



[0689] 本发明提供用于预防或治疗疼痛的Kv3.1和/或Kv3.2和/或Kv3.3通道的调节剂,

其中Kv3.1和/或Kv3.2和/或Kv3.3通道的调节剂是如上所定义的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和/或其溶剂合物和/或其衍生物。

[0690] 本发明进一步提供Kv3.1和/或Kv3.2和/或Kv3.3通道的调节剂在制备用于预防或治疗疼痛的药物中的用途,其中Kv3.1和/或Kv3.2和/或Kv3.3通道的调节剂是如上所定义的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和/或其溶剂合物和/或其衍生物。

[0691] 本发明还提供通过给予Kv3.1和/或Kv3.2和/或Kv3.3通道的调节剂来预防或治疗疼痛的方法,其中Kv3.1和/或Kv3.2和/或Kv3.3通道的调节剂是如上所定义的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和/或其溶剂合物和/或其衍生物。

[0692] Kv3.1和/或Kv3.2和/或Kv3.3通道的调节剂

[0693] 本文使用的“调节剂”是指能够产生由重组表达于哺乳动物细胞的人Kv3.1和/或人Kv3.2和/或人Kv3.3通道介导的全细胞电流的至少20%增强的化合物。可以在例如实施例1中提供的测定中测试本发明的化合物以确定它们的调节性质。

[0694] 在一个实施方式中,调节剂能够在由哺乳动物细胞中重组表达的人Kv3.1通道介导的全细胞电流中产生至少20%的增强。合适地,调节剂的 $pEC_{50}$ 在4-7(例如5-6.5)的范围内。

[0695] 在一个实施方式中,调节剂能够在由哺乳动物细胞中重组表达的人Kv3.2通道介导的全细胞电流中产生至少20%的增强。合适地,调节剂的 $pEC_{50}$ 在4-7(例如5-6.5)的范围内。

[0696] 在一个实施方式中,调节剂能够在由哺乳动物细胞中重组表达的人Kv3.3通道介导的全细胞电流中产生至少20%的增强。合适地,调节剂的 $pEC_{50}$ 在4-7(例如5-6.5)的范围内。

[0697] 在另一个实施方式中,调节剂能够在由哺乳动物细胞中重组表达的人Kv3.1和Kv3.2通道介导的全细胞电流中产生至少20%的增强。

[0698] 在另一个实施方式中,调节剂能够在由哺乳动物细胞中重组表达的人Kv3.1和Kv3.3通道介导的全细胞电流中产生至少20%的增强。

[0699] 在另一个实施方式中,调节剂能够在由哺乳动物细胞中重组表达的人Kv3.2和Kv3.3通道介导的全细胞电流中产生至少20%的增强。

[0700] 在另一个实施方式中,调节剂能够在由哺乳动物细胞中重组表达的人Kv3.1, Kv3.2和Kv3.3通道介导的全细胞电流中产生至少20%的增强。

[0701] 在本发明的一个实施方式中,调节剂(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物和/或衍生物)对Kv3.1通道的调节相比对Kv3.2通道的调节是选择性。选择性意味着调节剂表现出例如对Kv3.1通道比对Kv3.2通道至少2倍,5倍或10倍的活性。如 $EC_{50}$ 值所示,调节剂的活性合适地通过其效能量化。

[0702] 在本发明的另一个实施方式中,调节剂(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物和/或衍生物)对Kv3.2通道的调节相比对Kv3.1通道的调节是选择性。同样,选择性意味着调节剂表现出例如对Kv3.2通道比对Kv3.1通道至少2倍,5倍或10倍的活性。式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物(其中W为Wb且 $R_1$ 为H)可表现出对Kv3.2通道比对Kv3.1通道更高的活性。W02013/175215中公开的实施例15是对Kv3.2通道显示选择性的本发明的化合物。

[0703] 在本发明的一个实施方式中,调节剂(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物和/或衍生物)对Kv3.1通道的调节相比对Kv3.3通道的调节是选择性。选择性意味着调节剂表现出例如对Kv3.1通道比对Kv3.3通道至少2倍,5倍或10倍的活性。如EC<sub>50</sub>值所示,调节剂的活性合适地通过其效能量化。

[0704] 在本发明的另一个实施方式中,调节剂(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物和/或衍生物)对Kv3.3通道的调节相比对Kv3.1通道的调节是选择性。同样,选择性意味着调节剂表现出例如对Kv3.3通道比对Kv3.1通道至少2倍,5倍或10倍的活性。如EC<sub>50</sub>值所示,调节剂的活性合适地通过其效能量化。

[0705] 在本发明的一个实施方式中,调节剂(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物和/或衍生物)对Kv3.2通道的调节相比对Kv3.3通道的调节是选择性。选择性意味着调节剂表现出例如对Kv3.2通道比对Kv3.3通道至少2倍,5倍或10倍的活性。如EC<sub>50</sub>值所示,调节剂的活性合适地通过其效能量化。

[0706] 在本发明的另一个实施方式中,调节剂(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物和/或衍生物)对Kv3.3通道的调节相比对Kv3.2通道的调节是选择性。同样,选择性意味着调节剂表现出例如对Kv3.3通道比对Kv3.2通道至少2倍,5倍或10倍的活性。如EC<sub>50</sub>值所示,调节剂的活性合适地通过其效能量化。

[0707] 在本发明的另一个实施方式中,调节剂(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物和/或衍生物)在Kv3.1和Kv3.2通道的调节之间表现出相当的活性,例如,对一个通道的活性小于对另一个通道的活性的2倍,例如小于1.5倍或小于1.2倍。式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物(其中W为Wb,R<sub>1</sub>为对位C<sub>1-4</sub>烷基,特别是甲基)可以在Kv3.1和Kv3.2通道的调节之间表现出相当的活性。化合物3是本发明的化合物,其在Kv3.1和Kv3.2通道的调节之间表现出相当的活性。如EC<sub>50</sub>值所示,调节剂的活性合适地通过其效能量化。

[0708] 在本发明的另一个实施方式中,调节剂(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物和/或衍生物)在Kv3.1和Kv3.3通道的调节之间表现出相当的活性,例如,对一个通道的活性小于对另一个通道的活性的2倍,例如小于1.5倍或小于1.2倍。如EC<sub>50</sub>值所示,调节剂的活性合适地通过其效能量化。

[0709] 在本发明的另一个实施方式中,调节剂(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物和/或衍生物)在Kv3.2和Kv3.3通道的调节之间表现出相当的活性,例如,对一个通道的活性小于对另一个通道的活性的2倍,例如小于1.5倍或小于1.2倍。如EC<sub>50</sub>值所示,调节剂的活性合适地通过其效能量化。

[0710] 合适地,Kv3.1和/或Kv3.2和/或Kv3.3的调节剂相对于已与疼痛相关的其他通道具有选择性。例如,尽管Kv3.1和/或Kv3.2和/或Kv3.3的调节剂能够提供用50微摩尔N-环己基-N-[(7,8-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)甲基]-N'-苯基脲观察到的全细胞电流增加的平均至少20%的增加,Kv3.1和/或Kv3.2和/或Kv3.3的调节剂对Kv3.4,Kv7.2/7.3,和/或Nav 1.7电流没有显著影响。本文的实施例提供用于测试Kv3.1,Kv3.2,Kv3.3,Kv3.4,Kv7.2/7.3和Nav1.7电流的合适方法。

[0711] 在一个实施方式中,Kv3.1和/或Kv3.2和/或Kv3.3的调节剂相对于Kv3.4具有选择性。即,Kv3.1和/或Kv3.2和/或Kv3.3的调节剂能够提供用50微摩尔N-环己基-N-[(7,8-二

甲基-2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)甲基]-N'-苯基脲观察到的全细胞电流增加的平均至少20%的增加,但在相同浓度(例如10 $\mu$ M)下提供小于10%的Kv3.4电流增加(例如小于5%,尤其小于1%或合适地不增加)。

[0712] 在一个实施方式中,Kv3.1和/或Kv3.2和/或Kv3.3的调节剂相对于Kv7.2/7.3具有选择性。即,Kv3.1和/或Kv3.2和/或Kv3.3的调节剂能够提供用50微摩尔N-环己基-N-[(7,8-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)甲基]-N'-苯基脲观察到的全细胞电流增加的平均至少20%的增加,但在相同浓度(例如10 $\mu$ M)下提供小于10%的Kv7.2/7.3电流增加(例如小于5%,尤其小于1%或合适地不增加)。

[0713] 在一个实施方式中,Kv3.1和/或Kv3.2和/或Kv3.3的调节剂相对于Nav1.7具有选择性。即,Kv3.1和/或Kv3.2和/或Kv3.3的调节剂能够提供用50微摩尔N-环己基-N-[(7,8-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)甲基]-N'-苯基脲观察到的全细胞电流增加的平均至少20%的增加,但在相同浓度(例如10 $\mu$ M)下提供小于10%的Nav1.7电流增加(例如小于5%,尤其小于1%或合适地不增加)。

[0714] 疼痛适应症

[0715] 如本文所用的术语“治疗”或“处理”包括控制,减轻,降低或调节疾病状态或其症状。

[0716] 术语“预防”在本文中用于意指预防对象中的疾病或病症的症状或预防受影响对象中的疾病或病症的症状的复发,并且不限于完全预防痛苦。

[0717] 在本发明的一个实施方式中,可由Kv3.1和/或Kv3.2和/或Kv3.3通道的调节剂介导的疼痛是慢性疼痛。在本发明的另一个实施方式中,疼痛是急性疼痛。

[0718] 在本发明的一个实施方式中,可由Kv3.1和/或Kv3.2和/或Kv3.3通道的调节剂介导的疼痛适应症为伤害性疼痛,神经性疼痛,炎性或混合型疼痛。

[0719] 伤害性疼痛代表对皮肤,肌肉,内脏器官,关节,肌腱或骨骼等组织的有害侵犯或损伤的正常反应。形成本发明一部分的伤害性疼痛的示例包括躯体疼痛:肌肉骨骼疼痛(关节疼痛,肌筋膜疼痛)或皮肤疼痛,其通常很好地局部化;或内脏疼痛:中空器官或平滑肌疼痛。

[0720] 神经性疼痛是由躯体感觉神经系统中的原发病灶或疾病引发或引起的疼痛。感觉异常的范围从感觉为感觉异常(麻木)到过敏(痛觉过敏或异常性疼痛)的缺陷以及感觉不良(刺痛和其他感觉)。形成本发明一部分的神经性疼痛的示例包括但不限于糖尿病性神经病,疱疹后神经痛,脊髓损伤性疼痛,幻肢(截肢后)疼痛和中风后中枢性疼痛。神经性疼痛的其他原因包括创伤,化疗和重金属暴露。

[0721] 炎性疼痛是由组织炎症部位释放的各种介质引起的伤害性疼痛通路的激活和敏化作用引起的。作为炎性疼痛关键参与者的介质是促炎细胞因子,例如IL-1- $\alpha$ , IL-1- $\beta$ , IL-6和TNF- $\alpha$ ,趋化因子,活性氧物质,血管活性胺,脂质,ATP,酸,和由浸润白细胞,血管内皮细胞或组织驻留肥大细胞释放的其他因子。形成本发明一部分的炎性疼痛的示例原因包括阑尾炎,类风湿性关节炎,炎性肠病和带状疱疹。

[0722] 混合型疼痛是指不容易分类的疼痛状况或疾病。目前对其潜在机制的理解仍然有限,尽管针对这些疾病的具体疗法众所周知;它们包括癌症疼痛,偏头痛和其他原发性头痛以及纤维肌痛类型的广泛疼痛。

[0723] 合适地,可以由Kv3.1和/或Kv3.2和/或Kv3.3通道的调节剂介导的特定疼痛适应症是神经性疼痛和/或炎性疼痛。

[0724] 可被Kv3.1和/或Kv3.2和/或Kv3.3通道的调节剂改善的神经性疼痛可以是中枢或外周神经性疼痛。中枢神经性疼痛是由中枢神经系统(CNS)的损伤或功能障碍引起的,中枢神经系统包括但不限于脑,脑干和脊髓。外周神经性疼痛是由外周神经系统的损伤或功能障碍引起的,其包括但不限于感觉神经,运动神经和自主神经。在一个实施方式中,神经性疼痛是中枢神经性疼痛。在另一个实施方式中,神经性疼痛是外周神经性疼痛。

[0725] 疼痛是一种主观条件,在临床上往往通过患者的自我评估来衡量。因此,测量和量化疼痛阈值可能很困难。对于慢性疼痛,通常使用主观11分评定量表,其中0是无疼痛,10是可想象的最严重疼痛。对象通常记录他们在给定时期,通常是一天内最严重的疼痛。还记录最小平均基线分数,并且相对于基线测量对药物的反应,例如可观察到从基线分数减少至少10%,20%,30%,40%或50%的疼痛。

[0726] 由于个体对药物的反应可能会有所不同,因此并非所有个体都可能出现相对于基线评分的疼痛减轻。因此,合适地,在至少10%,20%,30%,40%,50%,60%,70%,80%,90%或所有测试的个体中观察到降低。

[0727] 因此,在本发明的一个实施方式中,在向有需要的对象给予Kv3.1/Kv3.2/Kv3.3调节剂,如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,溶剂和物和/或衍生物后观察到疼痛相对于基线评分降低至少10%,20%,30%,40%或50%。

[0728] Kv3.1/Kv3.2/Kv3.3调节剂的给予可以在预期的疼痛发作之前或疼痛发作之后发生。在预期疾病或病症的发展可能导致对象所经历的疼痛增加的情况下,可以给予Kv3.1/Kv3.2/Kv3.3调节剂,例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,溶剂合物和/或衍生物。在对象已经经历疼痛的情况下,可将Kv3.1/Kv3.2/Kv3.3调节剂(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,溶剂合物和/或衍生物)给予有此需要的对象。

[0729] 对此有需要的对象的治疗可持续治疗所需的长度,例如1天,1周,2周,3周,1个月,6个月,1年,超过1年,超过2年,超过5年或超过10年。因此,在本发明的一个实施方式中,治疗有效量的Kv3.1/Kv3.2/Kv3.3调节剂,如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,溶剂合物和/或衍生物给予有此需要的对象持续1天至1个月,1周至3个月,1个月至6个月,3个月至1年或1年以上。

[0730] 可通过评估对外部刺激如机械或热(例如冷)刺激的反应(如实验部分中所述)来测量对象疼痛的减轻。减少可以被认为是反转百分比(通过测量未受影响的疼痛部位与受影响的疼痛部位的前和后剂量阈值来计算,如在实验部分中的数据分析下更详细描述)或通过测量受影响的疼痛部位的缩抓阈值。优选地,使用反转百分比计算。

[0731] 因此,在本发明的一个实施方式中,在给予治疗有效量的Kv3.1/Kv3.2/Kv3.3调节剂(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,溶剂合物和/或衍生物)后,对疼痛的敏感性(例如神经性疼痛或炎性疼痛)反转超过20%,超过30%,超过40%,超过50%,超过60%,超过70%,超过80%或超过90%。合适地,对疼痛的敏感性反转超过80%或超过90%。

[0732] 接受Kv3.1/Kv3.2/Kv3.3调节剂的对象可能会获得次生益处,例如改善的功能,情绪,睡眠,生活质量,减少请假时间中的一项或多项。

[0733] 合适地,预防或治疗疼痛不包括预防或治疗由神经性疼痛引起的睡眠障碍。合适

地,预防或治疗疼痛不包括预防或治疗由疼痛引起的睡眠障碍。

[0734] 给药

[0735] 为了用于治疗,调节剂通常以药物组合物给予。本发明还提供了药物组合物,其包含Kv3.1和/或Kv3.2和/或Kv3.3的调节剂(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物和/或衍生物),和药学上可接受的运载体。

[0736] Kv3.1和/或Kv3.2和/或Kv3.3的调节剂可以通过任何便利的方法给予,例如,通过口服,肠胃外,口腔,舌下,鼻腔,直肠,鞘内或经皮给予,以及相应地调整的药物组合物。

[0737] 当口服给药时有活性的Kv3.1和/或Kv3.2和/或Kv3.3调节剂可以配制成液体或固体,如糖浆剂,混悬剂,乳剂,片剂,胶囊剂或锭剂。

[0738] 液体制剂通常由在合适的液体运载体,例如水性溶剂如水,乙醇或甘油,或非水溶剂如聚乙二醇或油中的活性成分的溶液或悬浮液或溶液组成。该制剂还可以含有悬浮剂,防腐剂,调味剂和/或着色剂。

[0739] 片剂形式的组合物可以使用常规用于制备固体制剂的任何合适的药物运载体来制备,如硬脂酸镁,淀粉,乳糖,蔗糖和纤维素。

[0740] 胶囊形式的组合物可使用常规包封程序制备,例如,含有活性成分的小丸可以用标准运载体制备,然后装入硬明胶胶囊中;或者可以使用任何合适的药物运载体来制备分散体或混悬液,例如,水性树胶,纤维素,硅酸盐或油,然后将分散体或悬浮液装入软明胶胶囊中。

[0741] 典型的肠胃外组合物由在无菌水性载体或胃肠外可接受的油,例如聚乙二醇,聚乙烯吡咯烷酮,卵磷脂,花生油或芝麻油中的活性成分的溶液或悬浮液组成。或者,所述溶液可经冻干,然后在给予之前采用合适的溶剂重建。

[0742] 用于鼻腔给药的组合物可以方便地配制成气雾剂,滴剂,凝胶剂和粉剂。气溶胶制剂通常包含在药学上可接受的水性或非水性溶剂中的活性成分的溶液或微悬浮液,并且通常以单剂量或多剂量以无菌形式呈现在密封容器中,所述密封容器可以采取药筒形式或再填充以用于雾化设备。或者,密封容器可以是一次性分配装置,例如单剂量鼻吸入器或配有计量阀的气雾剂分配器。当剂型包含气雾剂分配器时,其将含有推进剂,推进剂可以是压缩气体,例如,空气或有机推进剂如氟代氯代碳或氢氟代烃。气溶胶剂型也可以采用泵式雾化器的形式。

[0743] 适用于口腔或舌下给药的组合物包括片剂,锭剂和软锭剂,其中活性成分与运载体如糖和阿拉伯胶,黄蓍胶或明胶和甘油一起配制。

[0744] 用于直肠给药的组合物方便地为含有常规栓剂基质例如可可脂的栓剂形式。

[0745] 适用于透皮给药的组合物包括软膏,凝胶和贴剂。在一个实施方式中,组合物为单位剂量形式,例如片剂,胶囊或安瓿。

[0746] 根据给药方法,组合物可以包含0.1重量%至100重量%,例如10重量%至60重量%的活性物质。根据给药方法,组合物可以含有0重量%至99重量%,例如40重量%至90重量%的运载体。根据给药方法,组合物可含有0.05mg至1000mg,例如1.0mg至500mg的活性物质。根据给药方法,组合物可含有50mg至1000mg,例如100mg至400mg的运载体。用于治疗上述病症的化合物的剂量将以常规方式随疾病严重程度,患者体重和其他类似因素而变化。然而,作为一般指导,合适的单位剂量可以是0.05-1000mg,更合适的是1.0-500mg,并且



这种单位剂量可以每天给予多于一次,例如每天两次或三次。这种治疗可能延长数周或数月。

[0747] 在本发明的一个实施方式中,Kv3.1和/或Kv3.2和/或Kv3.3的调节剂与另外的一种或多种治疗剂组合使用。当调节剂与其他治疗剂组合使用时,化合物可以通过任何方便的途径依次或同时给药。或者,这些化合物可以分开给药。

[0748] 上面提到的组合可以方便地呈现为以药物制剂的形式使用。然而,这些组合的单独组分可以在分开的或组合的药物制剂中依次或同时给予。组合的单独组分也可以通过相同或不同的途径分开给药。

[0749] 可与本发明组合使用的治疗剂包括NSAIDS (如阿司匹林,萘普生,布洛芬,帕瑞考昔,双氯芬酸),扑热息痛,普瑞巴林,加巴喷丁或阿片类药物(如芬太尼,舒芬太尼,羟考酮,吗啡,曲马多,可待因)。

[0750] 可组合使用的治疗神经性疼痛的治疗剂包括普瑞巴林,度洛西汀和辣椒素。

[0751] 本领域技术人员将容易理解适当的剂量。Kv3.1/Kv3.2/Kv3.3调节剂,例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,溶剂合物和/或衍生物将适当地以达到所需医学结果的剂量水平给予,而无需不当的副作用-即安全有效的剂量。示例剂量可以在每天10mg至3g的范围内,例如每天200mg至1.5g。

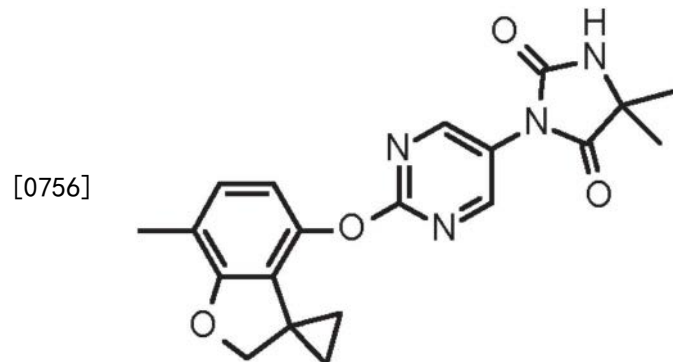
[0752] 本发明的药物组合物可以通过合适地在环境温度和大气压下混合来制备,通常适用于口服,肠胃外或直肠给药,因此可以是片剂,胶囊剂,口服液体制剂,粉剂,颗粒剂,锭剂,可重建粉剂,注射或输注溶液剂或混悬剂或栓剂。口服给药的组合物通常是优选的。

## 实施例

[0753] 使用下述的化合物阐释本发明。

[0754] 化合物1

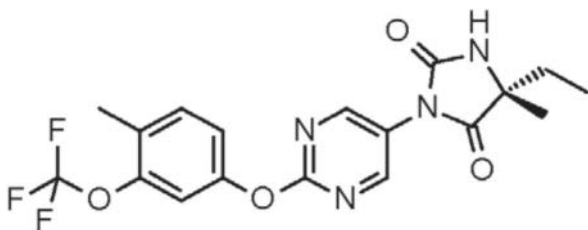
[0755] 5,5-二甲基-3-[2-(7-甲基螺[2H-苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-4-基)氧基嘧啶-5-基]咪唑烷-2,4-二酮-WO2012/076877中实施例58



[0757] 化合物2

[0758] (5R)-5-乙基-5-甲基-3-[2-({4-甲基-3-[(三氟甲基)氧基]苯基}氧基)-5-嘧啶基]-2,4-咪唑烷二酮-WO2011/069951中实施例64

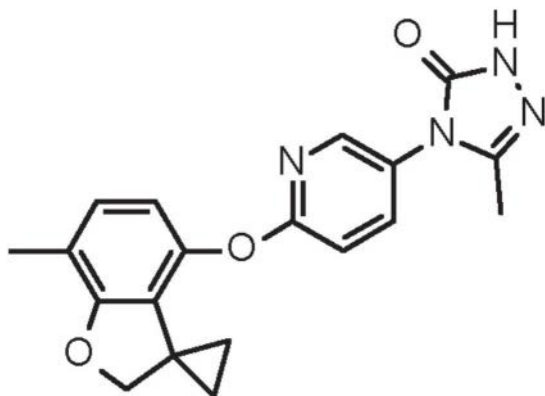
[0759]



[0760] 化合物3

[0761] 5-甲基-4-{6-[(7-甲基螺[1-苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-4-基)氧基]吡啶-3-基}-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮-WO2013/175215中实施例14

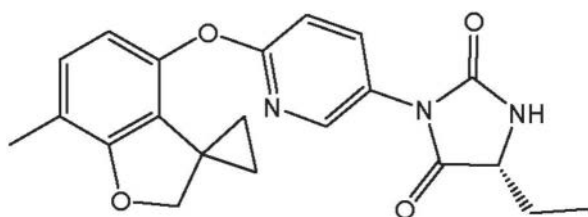
[0762]



[0763] 化合物4

[0764] (5R)-5-乙基-3-[6-(7-甲基螺[2H-苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-4-基)氧基-3-吡啶基]咪唑烷-2,4-二酮-WO2013/083994中实施例6

[0765]



[0766] 实施例1:Kv3通道调节的测量

[0767] 本发明化合物调节电压门控钾通道亚型Kv3.3/Kv3.2/Kv3.1的能力可以使用以下测定来确定。类似的方法可用于研究本发明化合物调节其他通道亚型的能力。

[0768] 细胞生物学

[0769] 为了评估化合物对人Kv3.3通道(hKv3.3)的作用,通过用pBacMire\_KCNC-3载体转染中国仓鼠卵巢(CHO)-K1细胞产生表达人Kv3.3通道的稳定细胞系。细胞在补充有10%胎牛血清(吉布可公司(Gibco)),1X非必需氨基酸(英杰公司(Invitrogen))和遗传霉素(G418)400μg/mL的DMEM/F12(吉布可公司)中培养。细胞在含有5%CO<sub>2</sub>的湿润环境中生长并保持在37℃。

[0770] 为了评估化合物对人Kv3.2通道(hKv3.2)的作用,通过用pCIH5-hKv3.2载体转染CHO-K1细胞产生表达人Kv3.2通道(hKv3.2)的稳定细胞系。细胞在补充有10%胎牛血清,1X非必需氨基酸(英杰公司)和100μg/mL潮霉素B(英杰公司)的DMEM/F12中培养。细胞在含有5%CO<sub>2</sub>的湿润环境中生长并保持在37℃。

[0771] 为评估化合物对人Kv3.1通道(hKv3.1)的作用,使用hKv3.1 BacMam试剂转导CHO/Gam/E1A-clone22 alias CGE22细胞。与野生型CHO-K1相比,该细胞系被设计为用于增强重

组蛋白质表达的改良的基于CHO-K1的宿主。在用表达腺病毒-Gam1蛋白的BacMam病毒转导并用遗传霉素-G418选择CHO-K1细胞以产生稳定细胞系CHO/Gam-A3后产生细胞系。用pCDNA3-E1A-Hygro转染CHO/Gam-A3细胞,随后进行潮霉素-B选择和FACS分选以获得单细胞克隆。然后将BacMam-萤光素酶和BacMam-GFP病毒用于瞬时转导研究以基于最高BacMam转导和重组蛋白表达选择克隆。在加入300 $\mu$ g/ml潮霉素-B和300 $\mu$ g/ml G418的用于hKv3.2 CHO-K1稳定细胞系的同一培养基中培养CGE22细胞。所有其他条件与hKv3.2 CHO-K1细胞相同。实验前一天,将1000万个CGE22细胞铺在T175培养瓶中,加入hKv3.1 BacMam试剂(pFBM/人Kv3.1) (MOI为50)。转导的细胞在24小时后使用。

[0772] IonWorks Quattro™实验的细胞制备

[0773] 实验当天,从培养箱中取出细胞并除去培养基。用5ml无钙和镁离子的达氏PBS (DPBS) 洗涤细胞,并通过加入3ml Versene (英杰公司,意大利) 脱离,随后在37℃下短暂孵育5分钟。轻敲烧瓶以去除细胞并加入10ml含有钙和镁的DPBS以制备细胞悬液。然后,将细胞悬液放入15ml离心管中,1200rpm离心2分钟。离心后,去除上清液,并使用5ml移液管将细胞沉淀重新悬浮于4ml含有钙和镁的DPBS中以打碎沉淀。然后校正细胞悬液体积以给出每毫升约3百万个细胞的测定的细胞浓度。

[0774] 所有加入到细胞中的溶液都预热至37℃。

[0775] 电生理学

[0776] 使用IonWorks Quattro™平面阵列电生理学技术(分子设备公司(Molecular Devices Corp.)) 和PatchPlate™PPC在室温下进行实验。刺激方案和数据采集使用微型计算机(戴尔奔腾4) 进行。平面电极孔电阻( $R_p$ ) 通过在每个孔上施加10mV电压阶跃来确定。这些测量是在添加细胞之前进行的。在细胞添加和密封形成之后,通过施加-80mV至-70mV的电压阶跃进行160ms的密封测试。之后,将两性霉素-B溶液加入到电极的细胞内面以实现细胞内进入。细胞保持在-70mV。在所有实验中进行漏减除,通过施加50ms超极化(10mV) 预脉冲引起漏电流,然后在测试脉冲前的保持电位下20ms周期实现。对于hKv3.2和hKv3.1测定,从-70mV的保持电位开始,施加第一测试脉冲至-15mV持续100ms,并且在-70mV下另外100ms后,施加第二个脉冲至40mV持续50ms。然后将电池在-100mV下保持另外100ms,然后在200ms内施加从-100mV至40mV的电压斜坡。对于hKv3.3测定,从-70mV的保持电位开始,施加第一测试脉冲至0mV持续500ms,并且在-70mV下另外100ms后,施加第二个脉冲至40mV持续200ms。这些较长的测试脉冲用于研究hKv3.3通道的失活。

[0777] 测试脉冲方案可以在测试化合物不存在(前读数) 和存在(后读数) 的情况下执行。前读数和后读数可以通过化合物添加,然后进行3分钟的孵育进行分离。

[0778] 溶液和药物

[0779] 细胞内溶液含有以下(以mM计):K-葡萄糖酸盐100,KCl 54,MgCl<sub>2</sub> 3.2,HEPES 5,用KOH调节至pH 7.3。两性霉素-B溶液制备成在DMSO中的50mg/ml的储备溶液,并在细胞内溶液中稀释至0.1mg/ml的最终工作浓度。外部溶液是达氏磷酸盐缓冲盐水(DPBS) 并且含有以下(以mM计):CaCl<sub>2</sub> 0.90,KCl 2.67,KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.47,MgCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O 0.493,NaCl 136.9,Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 8.06,pH为7.4。

[0780] 用于本发明的化合物(或参考化合物如N-环己基-N-[(7,8-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基) 甲基]-N'-苯基脲以10mM的储备浓度溶于二甲亚砜(DMSO)。在384孔板中使

用Biomek FX(贝克曼库尔特公司(Beckman Coulter))进一步用DMSO稀释这些溶液。将各稀释液(1 $\mu$ L)转移到另一个化合物板中,并加入含0.05%普罗糖酸(pluronic acid)(66 $\mu$ L)的外部溶液。加入来自含有本发明化合物的每个平板的3.5 $\mu$ L,并在IonWorks Quattro<sup>TM</sup>实验期间与细胞一起孵育。最终测定稀释度为200,并且最终化合物浓度为50 $\mu$ M至50nM。

#### [0781] 数据分析

[0782] 在没有化合物的情况下,使用密封电阻(>20M $\Omega$ )和峰电流幅度(在40mV电压阶跃时>500pA)对记录进行分析和过滤以消除不适合进一步分析的细胞。对于hKv3.2和hKv3.1测定,使用-15mV电压阶跃测量的药物添加前和添加后之间诱发电流的成对比较来确定每种化合物的正调制作用。通过-15mV电压脉冲的最后10ms内电流的平均幅度减去-15mV阶跃之前10ms时间内-70mV下的平均基线电流确定Kv3通道介导的外向电流。然后将添加测试化合物后的这些Kv3通道电流与化合物添加前记录的电流进行比较。将数据标准化至参比化合物(50 $\mu$ MN-环己基-N-[(7,8-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)甲基]-N'-苯基脲)的最大效果和载剂对照(0.5%DMSO)的效果。使用ActivityBase或Excel软件分析标准化的数据。通过使用ActivityBase中的四参数逻辑函数拟合浓度-反应数据来确定使电流增加由参考化合物产生的最大增加的50%所需的化合物浓度(EC<sub>50</sub>)。对于hKv3.3测定,考虑到在0mV测试脉冲的持续时间(500ms)下电流的峰值电流和衰减(失活),测量0mV阶跃的药物添加前和药物添加后之间诱发电流的配对比较。

[0783] 从ASINEX(登记号:552311-06-5)获得N-环己基-N-[(7,8-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)甲基]-N'-苯基脲。

[0784] 所有实施例化合物在上述hKv3.1和hKv3.2测定中测试,该测定测量Kv3.1或Kv3.2或Kv3.1和Kv3.2的增强。在上述测定中,Kv3.1和/或Kv3.2正调节剂产生的全细胞电流增加是用50微摩尔N-环己基-N-[(7,8-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)甲基]-N'-苯基脲观察到的增加的平均至少20%。

[0785] 发现化合物1具有5.17的Kv3.3的pEC50。发现化合物2具有4.93的Kv3.3的pEC50。发现化合物3具有4.76的Kv3.3的pEC50。

[0786] 12.5微摩尔的化合物2在0mV时(n=4)产生人Kv3.3峰值电流平均增加113%。12.5微摩尔的化合物1在0mV时(n=2)产生人Kv3.3峰值电流平均增加192%。

[0787] 12.5微摩尔的化合物4在0mV时(n=2)产生人Kv3.3峰值电流平均增加365%。

[0788] 对来自实施例1中描述的hKv3.1,hKv3.2和hKv3.3测定的数据的二次分析可用于研究化合物对从去极化电压脉冲开始起的电流上升速率的影响。化合物作用的幅度可以根据从使用下面给出的公式对随着-15mV的去极化电压脉冲开始的Kv3.1,Kv3.2和Kv3.3电流升高的非线性拟合得到的时间常数(Tau<sub>act</sub>)来确定。

[0789] 
$$Y = (Y_0 - Y_{\max}) * \exp(-K * X) + Y_{\max}$$

[0790] 其中:

[0791] Y<sub>0</sub>是去极化电压脉冲开始时的电流值;

[0792] Y<sub>max</sub>是平台电流;

[0793] K是速率常数,Tau<sub>act</sub>是活化时间常数,它是K的倒数。

[0794] 类似地,还可以研究化合物对Kv3.1,Kv3.2或Kv3.3电流在-15mV去极化电压脉冲结束时衰减时间对关闭通道的影响。在后一种情况下,化合物对通道关闭影响的幅度可以

根据去极化电压脉冲结束后电流衰减(“尾电流”)的非线性拟合的时间常数( $\text{Tau}_{\text{deact}}$ )确定。

[0795] Kv3.1, Kv3.2和Kv3.3通道必须非常快速地活化和失活,以便允许神经元以高频率发射动作电位(Rudy等,2001)。活化减慢可能会延迟动作电位复极化的发生;失活减慢可能会导致超极化电流,从而降低神经元的兴奋性,延迟神经元发出进一步动作电位之前的时间。这两种对通道激活和去激活的减缓作用可能会导致神经元在高频率下发射的能力降低而不是促进。因此,对Kv3.1和/或Kv3.2和/或Kv3.3通道具有这种减缓作用的化合物将有效地表现为通道的负调节剂,导致神经元发射减慢。对于W02011/069951中公开的某些化合物已经显示了后一种作用,其中使用电生理学技术在体外从大鼠脑皮层中的“快速发射”中间神经元的记录中观察到 $\text{Tau}_{\text{act}}$ 的显著增加。相关化合物的添加降低了神经元响应300Hz去极化脉冲序列而发射的能力。

[0796] 因此,尽管某些化合物可以在实施例1的重组细胞试验中用作正调节剂,但那些显著增加 $\text{Tau}_{\text{act}}$ 值的化合物可以降低天然组织中的神经元以高频率发射的能力。

[0797] 实施例2:在大鼠中神经性和炎性疼痛模型中评价Kv3.1/Kv3.2通道的调节剂对机械和冷刺激的敏感性的影响

[0798] 使用神经性和/或持续性炎性疼痛的大鼠模型研究化合物1,2,3和4的功效。

[0799] 材料和方法

[0800] 对象包括雄性Wistar Hanover大鼠,每组6只动物(对于化合物1研究和化合物2研究为 $225 \pm 2\text{g}$ ;对于化合物3研究为 $214 \pm 1\text{g}$ ;对于化合物4研究为 $236 \pm 1\text{g}$ )。

[0801] 在使用前不到一周使用高压灭菌去离子水制备载剂(12% **Captisol®**;0.5% w/v HPMC和0.1% w/v吐温-80;经腹膜内途径5ml/kg)。

[0802] 表1中列出了所进行的研究的细节。

[0803] 表1:神经性和炎性疼痛模型的给药方案。

	化合物	神经性疼痛		炎性疼痛
		研究 1	研究 2	
[0804]	化合物 1	30 mg/kg (i.p.) <sup>1</sup> 60 mg/kg (i.p.)	10 mg/kg (i.p.) 30 mg/kg (i.p.) 60 mg/kg (i.p.)	10 mg/kg (i.p.) 30 mg/kg (i.p.) 60 mg/kg (i.p.)
	化合物 2	30 mg/kg (i.p.) 60 mg/kg (i.p.)	10 mg/kg (i.p.) 30 mg/kg (i.p.) 60 mg/kg (i.p.)	10 mg/kg (i.p.) 30 mg/kg (i.p.) 60 mg/kg (i.p.)
	化合物 3	30 mg/kg (i.p.) 60 mg/kg (i.p.)	N/A	10 mg/kg (i.p.) 30 mg/kg (i.p.) 60 mg/kg (i.p.)
	化合物 4	N/A	N/A	3 mg/kg (i.p.) 10 mg/kg (i.p.) 30 mg/kg (i.p.)

[0805] <sup>1</sup> (i.p.) 腹膜内给药

[0806] 神经性疼痛模型的对照是拉莫三嗪,通过口服递送以30mg/kg给予。炎性疼痛模型的对照是双氯芬酸,通过口服递送以30mg/kg给予。使用单因素ANOVA进行统计分析,并使用徒吉HSD检验与时间匹配载剂组进行比较,其中\*p<0.05,\*\*p<0.01,\*\*\*p<0.001。

#### [0807] 实验方案

[0808] 所有实验程序都经过机构伦理委员会关于动物使用的研究的审查批准,并且是根据英国内政部动物程序法(1986)进行的。

[0809] 治疗组随机分组和依盲法。使用6只大鼠的组。

#### [0810] 神经性疼痛

[0811] 通过坐骨神经部分结扎诱导神经性疼痛。简言之,将大鼠麻醉(异氟烷/O<sub>2</sub>吸入),通过小切口将左大腿坐骨神经暴露于大腿中部水平,将神经厚度的1/3至1/2紧密结扎在7.0丝线中。用手术胶封闭伤口。允许动物在手术后12-15天恢复并测试。

[0812] 缩爪阈值或潜伏期在给药前在同侧(结扎)和对侧(未结扎)的爪子上测量,然后多24小时给予药物或载剂。

[0813] 给药前行为测量通过在神经结扎后14天;在开始药物治疗之前测量缩爪来获得。治疗后,在给药后1,3,6和24小时进行进一步读数。

#### [0814] 炎性疼痛

[0815] 在持续性炎性疼痛模型中检查机械性痛觉过敏。

[0816] 通过向左后爪中足底注射(25μl)弗氏完全佐剂(FCA)诱导痛觉过敏。

[0817] 为了评估测试化合物的效果,在FCA注射(预给药)之前(初始)和之后24小时,然后在给予药物或载剂后1,3,6和24小时,在同侧(注射FCA的)和对侧(未注射)爪上测量缩爪阈值或潜伏期。

[0818] 行为测试

[0819] 通过使用配备有楔形探针(面积 $1.75\text{mm}^2$ )的Analgesymeter(Ugo-Basile, 米兰)测量对于增加的施加至大鼠爪的背部表面的机械力的缩爪阈值(PWT), 在神经性疼痛模型中检查机械痛觉过敏。将截止设定为250g, 并将后爪缩回作为终点。获取同侧和对侧爪缩回读数。

[0820] 使用市售冷板(Ugo Basile, 米兰)评估冷敏感性。在测试前使冷板在设定温度下稳定5分钟。缩爪潜伏期(PWL)用设定在 $10^\circ\text{C}$ 的冷板测定。轻轻地将动物约束, 并将每只后爪依次放置在冷板的表面上。爪缩回被视为终点, 并记录为同侧和对侧爪的缩回潜伏期。每个爪子使用30秒的最大截止值。

[0821] 一般观察

[0822] 除了行为疼痛读数之外, 在整个研究中观察每只大鼠的一般行为变化。

[0823] 数据分析

[0824] 神经性疼痛

[0825] 数据表示为根据下式计算的缩爪阈值(g)或缩爪潜伏期(s)和反转百分比:

$$[0826] \quad \% \text{ 反转} = \frac{\text{给药后同侧阈值} - \text{给药前同侧阈值}}{\text{给药前对侧阈值} - \text{给药前同侧阈值}} \times 100$$

[0827] 炎性疼痛

[0828] 数据表示为根据下式计算的缩爪阈值(g)或缩爪潜伏期(s)和反转百分比:

$$[0829] \quad \% \text{ 反转} = \left( \frac{\text{左给药后 PWT/L} - \text{左给药前 PWT/L}}{\text{左天然 PWT/L} - \text{左给药前 PWT/L}} \right) \times 100$$

[0830] 统计分析采用ANOVA, 采用重复测量方法, 然后进行徒吉HSD检验来进行。统计显著性的水平设定为 $p < 0.05$ 。

[0831] 结果

[0832] 化合物1

[0833] 神经性疼痛研究1

[0834] 坐骨神经的部分结扎导致受影响的爪对机械刺激的缩爪阈值以及对冷刺激的缩回潜伏期显著降低。在神经结扎后14天, 在同侧爪中测量阈值读数为 $66 \pm 1\text{g}$ , 与之相比, 在对侧爪中测量为 $106 \pm 1\text{g}$ (图1a, 图1b)。同侧爪的冷潜伏期为 $7.0 \pm 0.2\text{s}$ , 而对侧爪的潜伏期为 $10.9 \pm 0.2\text{s}$ (图2a, 图2b)。

[0835] 化合物1产生机械性(图1a, 图1c)和冷(图2a, 图2c)敏感性的反转, 具有快速起效和良好的剂量分离。

[0836] 在给药后3小时观察到机械敏感性的峰值反转(在 $30\text{mg/kg}$ 下为51%和在 $60\text{mg/kg}$ 下为68%)。在给药后3小时, 冷敏感性分别被 $30\text{mg/kg}$ 和 $60\text{mg/kg}$ 反转52%和125%。较低剂量的化合物仅对抗机械性痛觉过敏具有统计学活性。在 $60\text{mg/kg}$ 下, 化合物在给药后6小时仍然有效。阳性对照拉莫三嗪在机械和冷下分别达到65%(在给药后3小时)和58%(在给药后1小时)的峰值反转。

[0837] 在 $60\text{mg/kg}$ 下化合物1的对侧爪缩回和潜伏期存在显著变化, 并且在化合物1治疗后的大鼠在给药后1小时和3小时时点(两种剂量)都轻微弛缓。



[0838] 神经性疼痛研究2

[0839] 坐骨神经的部分结扎导致受影响的爪对机械刺激的缩爪阈值以及对冷刺激的缩回潜伏期显著降低。在神经结扎后14天,在同侧爪中测量阈值读数为 $66 \pm 1\text{g}$ ,与之相比,在对侧爪中测量为 $104 \pm 1\text{g}$  (图3a,图3b)。同侧爪的冷潜伏期为 $6.8 \pm 0.1\text{s}$ ,而对侧爪的潜伏期为 $10.8 \pm 0.2\text{s}$  (图4a,图4b)。

[0840] 化合物1产生剂量相关的机械性 (图3a,图3c) 和冷敏性 (图4a,图4c) 反转,具有快速起效和长期作用。

[0841] 在给药后3小时观察到机械敏感性的峰值反转 (在 $10\text{mg/kg}$ 下为31%,在 $30\text{mg/kg}$ 下为73%,和在 $60\text{mg/kg}$ 下为68%)。在给药后3小时,冷敏性分别被10,30和 $60\text{mg/kg}$ 反转39%,68%和125%。阳性对照拉莫三嗪在给药后3小时在机械和冷下分别达到67%和67%的峰值反转。

[0842] 使用化合物1的对侧爪缩回和潜伏期略有变化,在3小时刚好达到机械阈值的显著性,并且在一些化合物1处理的大鼠中观察到一些轻度松弛 (在 $30\text{mg/kg}$ 下为1/6并且在 $60\text{mg/kg}$ 下为2/6)。

[0843] 炎性疼痛研究

[0844] FCA的足底内注射导致受影响的爪对机械刺激的缩爪阈值以及对冷刺激的缩回潜伏期显著降低。平均初始阈值读数为 $105 \pm 1\text{g}$ 。在FCA注射后24小时,在同侧爪中测量阈值读数为 $65 \pm 1.0\text{g}$ ,与之相比,在对侧爪中测量为 $104 \pm 1.0\text{g}$  (图5a,图5b)。平均天然冷潜伏期读数为 $11.8 \pm 0.2\text{s}$ 。在FCA注射后24小时,在同侧爪中测量阈值读数为 $7.3 \pm 0.1\text{s}$ ,与之相比,在对侧爪中测量为 $11.5 \pm 0.2\text{s}$  (图6a,图6b)。

[0845] 化合物1产生与机械 (图5a,图5c) 和冷 (图6a,图6b) 敏感性的剂量相关的反转,其具有快速起效和在给药后1-3小时的峰值反转。对于 $30\text{mg/kg}$ 和 $60\text{mg/kg}$  (分别为74%和92%) 在给药后1小时和对于 $10\text{mg/kg}$  (64%反转) 在给药后3小时观察到机械敏感性峰值反转。对于 $10\text{mg/kg}$ 和 $30\text{mg/kg}$  (分别为45%和65%) 在给药后3小时和对于 $60\text{mg/kg}$  (64%反转) 在给药后1小时观察到冷敏性峰值反转。反转持续时间长,在给药后6小时仍有明显的活性:机械敏感性和冷敏性都被 $60\text{mg/kg}$ 反转45%。阳性对照双氯芬酸在机械 (在给药后1小时) 和冷 (在给药后3小时) 下分别达到64%和79%的峰值反转。

[0846] 在 $60\text{mg/kg}$ 剂量的化合物1下,对侧爪缩回/潜伏期明显增加。然而,这些变化是可变的,如误差线所示,只有3/6个动物显示出这种效果。也在 $30\text{mg/kg}$ 下2/6大鼠和在 $60\text{mg/kg}$ 下4/6大鼠观察到明显的不舒服 (给药后1-6小时)。

[0847] 化合物2

[0848] 神经性疼痛研究1

[0849] 坐骨神经的部分结扎导致受影响的爪对机械刺激的缩爪阈值以及对冷刺激的缩回潜伏期显著降低。在神经结扎后14天,在同侧爪中测量阈值读数为 $67 \pm 1\text{g}$ ,与之相比,在对侧爪中测量为 $106 \pm 1\text{g}$  (图7a,图7b)。同侧爪的冷潜伏期为 $7.0 \pm 0.2\text{s}$ ,而对侧爪的潜伏期为 $11.3 \pm 0.3\text{s}$  (图8a,图8b)。

[0850] 化合物2产生机械性 (图7a,图7c) 和冷 (图8a,图8c) 敏感性的反转,具有与拉莫三嗪相似的效力和快速起效。

[0851] 两个剂量的化合物之间的效力几乎没有差异。在给药后1小时观察到机械敏感性



的峰值反转(在30mg/kg下为53%和在60mg/kg下为47%)。尽管在30mg/kg下(55%反转)给药后3小时观察到峰值反转,但30mg/kg和60mg/kg在给药后1小时,冷敏感性分别反转42%和71%。两个剂量的化合物在3小时后均有效,但不是给药后6小时有效。阳性对照拉莫三嗪在给药后3小时在机械和冷下分别达到54%和58%的峰值反转。

[0852] 大鼠没有明显的行为改变。

[0853] 神经性疼痛研究2

[0854] 坐骨神经的部分结扎导致受影响的爪对机械刺激的缩爪阈值以及对冷刺激的缩回潜伏期显著降低。在神经结扎后14天,在同侧爪中测量阈值读数为 $66 \pm 1\text{g}$ ,与之相比,在对侧爪中测量为 $104 \pm 1\text{g}$ (图9a,图9b)。同侧爪的冷潜伏期为 $6.8 \pm 0.1\text{s}$ ,而对侧爪的潜伏期为 $10.8 \pm 0.2\text{s}$ (图10a,图10b)。

[0855] 化合物2产生剂量相关的机械性(图9a,图9c)和冷敏感性(图10a,图10c)反转,具有快速起效。

[0856] 在给药后3小时观察到机械敏感性的峰值反转(在10mg/kg下为31%,在30mg/kg下为72%,和在60mg/kg下为68%)。在给药后3小时,冷敏感性分别被10,30和60mg/kg反转35%,70%和95%。阳性对照拉莫三嗪在给药后3小时在机械和冷下分别达到67%和67%的峰值反转。

[0857] 化合物2的对侧爪缩回和潜伏期略有变化,化合物2在3小时对机械刚达到显著水平。

[0858] 大鼠没有明显的行为改变。

[0859] 炎性疼痛研究

[0860] FCA的足底内注射导致受影响的爪对机械刺激的缩爪阈值以及对冷刺激的缩回潜伏期显著降低。平均初始阈值读数为 $106 \pm 1\text{g}$ 。在FCA注射后24小时,在同侧爪中测量阈值读数为 $67 \pm 1.0\text{g}$ ,与之相比,在对侧爪中测量为 $106 \pm 1.0\text{g}$ (图11a,图11b)。平均天然冷潜伏期读数为 $11.1 \pm 0.2\text{s}$ 。在FCA注射后24小时,在同侧爪中测量阈值读数为 $7.9 \pm 0.2\text{s}$ ,与之相比,在对侧爪中测量为 $10.7 \pm 0.2\text{s}$ (图12a,图12b)。

[0861] 化合物2产生与机械(图11a,图11c)和冷(图12a,图12b)敏感性的剂量相关的反转,其具有快速起效和在给药后1-3小时的峰值反转。

[0862] 在给药后3小时观察到机械敏感性的峰值反转(在10mg/kg下为46%和在60mg/kg下为67%)。对于60mg/kg在给药后1小时(96%)和对于30mg/kg在给药后3小时(58%反转)观察到冷敏感性峰值反转。在给药后3小时,化合物在60mg/kg下仍然有效(81%反转)。

[0863] 在这项研究中,冷敏感性特别好。在24小时后FCA后,爪肿胀常常导致可变的冷缩爪潜伏期。在这里,尽管比机械读数有更多变化,但是对于冷却,存在相当一致的缩爪潜伏期。

[0864] 阳性对照双氯芬酸在给药后3小时在机械和寒冷下分别达到66%和69%的峰值反转。

[0865] 化合物2未观察到对侧爪缩回或潜伏期变化。

[0866] 大鼠没有明显的行为改变。

[0867] 化合物3

[0868] 神经性疼痛研究

[0869] 坐骨神经的部分结扎导致受影响的爪对机械刺激的缩爪阈值以及对冷刺激的缩回潜伏期显著降低。在神经结扎后14天,在同侧爪中测量阈值读数为 $64 \pm 1\text{g}$ ,与之相比,在对侧爪中测量为 $104 \pm 1\text{g}$  (图13a,图13b)。同侧爪的冷潜伏期为 $7.0 \pm 0.2\text{s}$ ,而对侧爪的潜伏期为 $11.2 \pm 0.2\text{s}$  (图14a,图14b)。

[0870] 化合物3产生剂量相关的机械 (图13a,图13c) 和冷 (图14a,图14c) 敏感性反转,具有缓慢起效。

[0871] 在给药后3小时 (60mg/kg时为46%) 观察到机械敏感性的峰值反转,之后其下降并且在给药后6小时时活性仍然明显。给药后3小时,在60mg/kg下,冷敏感性被反转52%。60mg/kg的剂量水平对机械和冷痛觉过敏具有统计学意义。阳性对照拉莫三嗪在给药后3小时在机械和寒冷下分别达到61%和74%的峰值反转。

[0872] 用化合物3治疗后对侧爪缩回/潜伏期没有显著变化,并且没有注意到行为改变。

[0873] 炎性疼痛研究

[0874] FCA的足底内注射导致受影响的爪对机械刺激的缩爪阈值以及对冷刺激的缩回潜伏期显著降低。

[0875] 只有最高剂量的实施例化合物3产生了机械 (图15a,图15c) 或冷 (图16a,图16c) 敏感性反转。该化合物起效缓慢,在给药1小时后几乎没有明显反转。在给药后3小时观察到机械和冷敏感性峰值反转,然后其下降,但在给药后6小时 (在机械阈值上显著),活性仍然明显。

[0876] 在给药后3小时,在60mg/kg下机械敏感性反转67%,并且冷敏感性反转51%。阳性对照双氯芬酸在给药后3小时在机械和寒冷下分别达到60%和45%的峰值反转。

[0877] 用实施例化合物3治疗后对侧爪缩回/潜伏期没有显著变化 (图15b和图16b)。唯一的行为观察是30mg/kg组中4/6大鼠和60mg/kg组中1/6大鼠似乎比同笼伙伴更加警觉并发出更多声音 (给药后1-6小时)。

[0878] 化合物4

[0879] 炎性疼痛研究

[0880] FCA的足底内注射导致受影响的爪对机械刺激的缩爪阈值以及对冷刺激的缩回潜伏期显著降低。平均初始阈值读数为 $104 \pm 1\text{g}$ 。在FCA注射后24小时,在同侧爪中测量阈值读数为 $64 \pm 1.0\text{g}$ ,与之相比,在对侧爪中测量为 $104 \pm 1.0\text{g}$  (图17a,图17b)。平均天然冷潜伏期读数为 $11.1 \pm 0.1\text{s}$ 。在FCA注射后24小时,在同侧爪中测量阈值读数为 $6.6 \pm 0.2\text{s}$ ,与之相比,在对侧爪中测量为 $11.0 \pm 0.2\text{s}$  (图18a,图18b)。

[0881] 化合物4产生很大程度上剂量相关的机械 (图17a,图17c) 和冷痛觉过敏 (图18a,图18c) 反转。该化合物在给药后1-3小时具有峰值反转,然后其下降,但是在给药后6小时活性仍然明显。

[0882] 30mg/kg剂量下,机械敏感性反转50%,并且冷敏感性反转55%。阳性对照双氯芬酸在机械和冷下分别达到49%和50%反转。在30mg/kg下,该化合物对双氯芬酸具有相似的功效和效力。

[0883] 用化合物4治疗后对侧爪缩回/潜伏期没有显著变化,并且没有注意到行为改变。

[0884] 结论

[0885] 在神经性疼痛和炎性疼痛的大鼠模型中,化合物1,2和3是Kv3.1和/或Kv3.2和/或

Kv3.3通道的结构上不同的选择性调节剂,在急性给药时都能有效地反转疼痛的行为度量,但不会导致正常行为的显著变化。另外,在炎性疼痛的大鼠模型中,作为Kv3.1和/或Kv3.2和/或Kv3.3通道的选择性调节剂的化合物4在急性给药时能有效地反转疼痛的行为度量,但不会导致正常行为的显著变化。这些数据强烈支持Kv3.1和/或Kv3.2和/或Kv3.3通道的调节在疼痛治疗中有潜力的观点。

[0886] 实施例3:化合物作为Kv3.1和/或3.2和/或3.3增强剂的特异性

[0887] 为了确认化合物1,2,3和4的效用来源于它们增强Kv3.1和/或3.2和/或3.3通道活性的能力,研究了化合物增强其他疼痛相关靶标的能力。

[0888] 方法

[0889] Kv3.4测定1

[0890] 在室温下,使用自动平行膜片钳系统QPatchHT® (Sophion Bioscience A/S,丹麦) 评估化合物对在HEK293细胞系中稳定表达的人克隆Kv3.4通道的作用。在三个细胞中以10μM评估化合物。暴露于每种测试物品浓度的持续时间为5分钟。

[0891] 在准备记录过程中,将细胞内溶液加载到Q板的细胞内区室中,并将细胞悬液移液到细胞外区室中。建立全细胞配置后,在QPatchHT®系统中使用多达48个平行膜片钳放大器记录膜电流。目前的记录在2000Hz采样,低通贝塞尔以400Hz过滤。

[0892] 有效的全细胞记录符合以下标准:

[0893] 1.密封电阻 ( $R_{\text{seal}}$ )  $\geq 200\text{M}\Omega$ 。

[0894] 2.漏电流 $\leq 25\%$ 通道电流。

[0895] Kv3.4测定2

[0896] 人Kv3.4通道在HEK293细胞系中稳定表达。在细胞制备1-4小时内使用细胞,并在测定之前新鲜制备内部和外部生理溶液。使用自动化膜片钳平台 (QPatch, Sophion Biosciences) 进行电生理记录。细胞外溶液含有145mM NaCl, 4mM KCl, 2mM  $\text{CaCl}_2$ , 1mM  $\text{MgCl}_2$ , 10mM HEPES和10mM葡萄糖;用NaOH将pH调节至7.4,并且测定的渗透压为313mOsm/L。使用含有135.6mM CsCl, 5.37mM  $\text{CaCl}_2$ , 1.75mM  $\text{MgCl}_2$ , 10mM EGTA, 15.6mM KOH, 4mM  $\text{Na}_2\text{ATP}$ 和10mM HEPES的低钾细胞内溶液;用CsOH将pH调节至7.2,并且测量的渗透压为303mOsm/L。

[0897] 使用由两个方形电压脉冲系连组成的方案测试了同源hKv3.4通道失活的电压依赖性。脉冲1 ( $P_1$  = 预脉冲) 长度为1000ms,紧接着是长度为500ms的第二脉冲 ( $P_2$  = 测试脉冲)。脉冲1在-60mV到+40mV的保持电位之间变化,脉冲2从保持电位-60到+40mV之间有两次阶跃,然后回到-60mV的保持电位。

[0898] 稳态电压活化和失活曲线符合单一波尔兹曼函数,其中 $G/G_{\text{max}}$ 是从归一化电流幅度获得的,并且 $V_{50}$ 表示半激活或失活电压。

[0899] hKv3.4电流失活阶段的时间常数由单峰 ( $\tau$ ) 或双峰 ( $\tau_1$ 和 $\tau_2$ ) 的标准指数拟合得出,峰值迹线脉冲从-80mV至+60mV。

[0900] 使用来自-60mV的保持电位的重复电压脉冲测量化合物对hKv3.4钾通道的作用时程,每5s脉冲持续500ms至+40mV。

[0901] 在活化,失活和峰值脉冲方案期间评估一种浓度 (10μM) 的测试化合物。通过添加生理溶液 (对照期),接着是10μM的测试化合物和10mM的标准阻断剂TEA来应用该方案。

[0902] 使用作为曲线顶部的基线电流对照值 (最大电流;1.0) 和作为曲线底部的零钾电

流(最小电流;0.0)对数据进行归一化。

[0903] 在实验期间监测密封件的质量和串联电阻。使用Sophion QPatch Assay软件(版本5.2)进行分析。

[0904] 在e-phys自动化平台上测试之前,在新鲜生理溶液中制备标准阻断剂TEA的储备溶液(10mM)。测试化合物在10mM DMSO储备液中制备,然后在生理溶液中1:1000稀释。

[0905] Kv3.4测定3

[0906] 显微注射体外转录的mRNA(mMessage mMachine试剂盒,安碧公司(Ambion),德克萨斯州奥斯汀)后,在爪蟾卵中异源表达hKv3.4通道。在两电极电压钳条件下(OC-725C, Warner公司,康涅狄格州哈姆登)在室温(21-23℃)下显微注射后1-4天记录全卵母细胞电流。使用重力驱动的灌注系统递送ND-96和ND-96加测试化合物。

[0907] 在缺乏和存在测试化合物的情况下,通过hKv3.4通道介导的全卵母细胞电流由400ms的去极化步骤从-40mV引发至60mV,其以-10mV的增量从-100mV的保持电位。电压-电导曲线是根据每个电压阶跃引起的峰值电流构建的,数据拟合至玻尔兹曼方程。

[0908] 数据采集,泄漏减除和初始分析使用pClamp 9.2/10.3(分子装置公司(Molecular Devices),加利福尼亚州日照谷)进行。将宏观电流在0.5-1kHz下低通滤波并以1-2kHz数字化。使用p/4减除策略在线减除泄电流和电容电流。根据IACUC批准的方案 and 规定处理非洲爪蟾(*Xenopus laevis*)。

[0909] Kv7.2/7.3

[0910] 人Kv7.2/7.3异源通道在HEK293细胞系中稳定表达。将细胞铺在13mm塑料盘上,并在5%CO<sub>2</sub>培养箱中孵育1-3天用于常规全细胞膜片钳实验。使用自动化膜片钳平台(QPatch, Sophion Biosciences)进行电生理记录。内部(移液管)溶液含有(以mM计):K-天冬氨酸盐(130),KCl(15),MgCl<sub>2</sub>(5.5),Na<sub>2</sub>ATP(5),K<sub>2</sub>PCr(5),EGTA(20),HEPES(10),用KOH的pH 7.25,用于研究Kv7.2/7.3电流。细胞在室温下用含有以下的标准生理溶液浇盖(mM):NaCl(140),KCl(4),CaCl<sub>2</sub>(2),MgCl<sub>2</sub>(1),葡萄糖(10),HEPES(10),用NaOH的pH 7.35。

[0911] 补片移液器从硼硅酸盐玻璃中拉出,当填充上述溶液时,其尖端电阻为2-4MW。电容瞬态从记录电子补偿。但是,串联电阻和液体接点电压两端的压降没有得到补偿。串联电阻一般小于10MG(n=5个电池),平均电池容量为25±5pF。

[0912] 在某些情况下,使用Axon 200B放大器(埃克森仪器公司(Axon Instruments))进行手动膜片钳。来自埃克森仪器公司的软件程序pClamp(版本10)被用于刺激和记录电活动。使用GraphPad Prism(版本5)软件分析数据。

[0913] 为了激活Kv7.2/7.3电流,以10mV的阶跃从保持电位-80mV至+60mV每隔10s施加一次稳态电压脉冲(1s)。在至少3分钟的对照期后,将化合物灌注至少3分钟。将化合物溶于100%DMSO(10mM)中,随后在不超过0.1%DMSO的生理溶液中稀释,终浓度为10μM。0.1%DMSO的浓度不会对hKv7.2/7.3通道的完全活化峰的幅度产生显著影响,其通常在典型的全细胞记录期间保持稳定。

[0914] 如果细胞在两个完整的I-V对照方案中具有少于10%的破裂(run-down),则开始灌注测试化合物。具有更高破裂的细胞被排除在进一步分析之外。灌注测试化合物后,在相同的细胞中测试激动剂瑞替加滨(来自阿罗蒙实验室公司(Alomone Labs),以色列)和阻断剂TEA(来自西格玛公司(Sigma))。将瑞替加滨和TEA分别制备成DMSO和水中的10mM和100mM

储备溶液。随后将储备溶液分别在生理溶液中稀释,终浓度分别为10 $\mu$ M和10mM。

[0915] 在这项研究中,由于实验数量有限,仅在N=3时使用双尾配对t检验进行统计分析。

[0916] Nav1.7

[0917] 人Nav1.7通道在HEK293细胞系中稳定表达。在室温下使用自动化膜片钳平台(QPatch, Sophion Biosciences)进行电生理记录。

[0918] 使用QPatch平台(Sophion)在室温下进行QPatch测定。在实验当天,根据QPatch的标准细胞制备培养细胞。在测定之前新鲜制备内部和外部生理溶液。

[0919] 标准细胞外溶液含有145mM NaCl, 4mM KCl, 2mM CaCl<sub>2</sub>, 2mM MgCl<sub>2</sub>, 10mM HEPES和10mM葡萄糖;用NaOH将pH调节至7.4,并且测得渗透压为314mOsm/L。标准细胞内溶液含有140mM CsF, 10mM NaCl, 5mM CsOH, 1mM EGTA, 10mM HEPES;用CsOH将pH调节至7.25,并且测量的渗透压为293mOsm/L。

[0920] 每60秒在对照(两次),化合物(五次),标准阻断剂(两次)和冲洗(两次)中施加一系列40个电压脉冲(从-120mV到0mV,在117Hz下2.4ms长)。通过对相对于第一脉冲(P1)的数据进行标准化并通过计算第40脉冲与第一脉冲之间的比率(P40/1)来计算%抑制值。在实验期间监测密封件的质量和串联电阻。使用Sophion QPatch Assay Software 5.0分析并绘制所有图。施加10 $\mu$ M的测试化合物,接着给予1 $\mu$ M TTX(标准阻断剂),然后施加盐水(冲洗)。

[0921] 化合物在所需浓度的生理溶液中用最多0.1%的DMSO稀释。

[0922] RK

[0923] 使用QPatchHT®(Sophion Bioscience A/S, 丹麦)在CHO细胞系中检查化合物对克隆的人BK(hKCa1.1/ $\beta$ 1)钾通道(由人KCNMA1和KCNMB1基因编码)的作用。使用带有去极化测试脉冲(+100mV幅度, 200ms持续时间)的电压脉冲模式以10s的间隔从-80mV的保持电位测量hBK电流的起效和稳态抑制。测量每个测试脉冲的延迟外向电流的峰值幅度。在3分钟的化合物应用后,针对每个化合物,以10 $\mu$ M化合物在三个细胞中进行评估。计算每种化合物产生的稳态抑制作用。

[0924] 结果

[0925] hNav1.7

[0926] 在Nav1.7测定中,化合物1,2和3在10 $\mu$ M浓度下测试(N=3)。未观察到对Nav1.7介导的电流有显著影响。

[0927] hBK

[0928] 在BK测定中,化合物1,2和3在10 $\mu$ M浓度下测试(N=3)。未观察到对通道电流有显著影响。

[0929] hKv7.2/7.3

[0930] 在Kv7.2/7.3测定中,化合物1和2在10 $\mu$ M浓度下测试(N=3)。没有发现这两种化合物对Kv7.2/7.3介导的电流有显著影响。

[0931] hKv3.4

[0932] 在Kv3.4测定1中以10 $\mu$ M浓度(N=2)测试化合物2。化合物不增强观察到的电流。

[0933] 化合物1,2,3和4在Kv3.4测定2中以10 $\mu$ M浓度(N $\geq$ 2)进行测试。化合物不增强观察

到的电流,并且没有产生任何显著的Kv3.4电流的电压依赖性活化。然而,在每种情况下,化合物与Kv3.4峰值电流降低(化合物1:40±5%;化合物2:45.4±4%;化合物3:36±3%;化合物4:50.0±4%)相关,尽管这些峰值电流在化合物冲洗时没有恢复到基线水平。

[0934] 在Kv3.4测定3(瞬时转染的卵母细胞的手工贴片)中,以10μM浓度(N=6)测试化合物1。没有观察到对Kv3.4介导的通道电流的显著影响,并且化合物1没有显著改变hK3.4的电压-电导曲线。

[0935] 本说明书中引用的包括但不限于专利和专利申请的全部出版物均通过引用纳入本文,就像指示各出版物特定且独立地通过如陈述全文一样通过引用纳入本文。

[0936] 除非上下文另有要求,否则,在本说明书和所附权利要求书中,词语“包括”和其变体如“包含”和“含有”应理解为包括所指的整数、步骤、多个整数的组或多个步骤的组的意思,但并不表示排除任何其他整数、步骤、多个整数的组或多个步骤的组。

[0937] 本说明书和权利要求书形成其部分的申请可用作任何后续申请的优先权基础。这种后续申请的权利要求可涉及本文所述的任何特征或特征组合。它们可以是产品、组合物、方法或用途权利要求的形式,并且包括,例如但不限于,所附的权利要求。

[0938] 参考文献

[0939] Amarillo,Y.,Santiago-Castillo,J.A.,Dougherty,K.,Maffie,J.,Kwon,E.,Covarrubias,M.,和Rudy,B.(2008)J.Physiol 586,2093-2106.

[0940] Aroniadou-Anderjaska V,Qashu F,Braga MFM.调节基底外侧杏仁体中GABA能抑制性传播的机制:对癫痫和焦虑症的影响(Mechanisms regulating GABAergic inhibitory transmission in the basolateral amygdala:implications for epilepsy and anxiety disorders).Amino Acids 2007年8月;32:305-315.

[0941] Atzori M,Lau D,Phillips Tansey E,Chow A,Ozaita A,Rudy B,McBain CJ.Kv3.2的H2组胺受体磷酸化调节中间神经元快速脉冲(H<sub>2</sub> histamine receptor-phosphorylation of Kv3.2modulates interneuron fast spiking).Nat.Neurosci.2000年8月;3(8):791-798.

[0942] Baranauskas G,Nistri A.对脊髓疼痛通路的敏化:细胞机制(Sensitization of pain pathways in the spinal cord:cellular mechanisms).Prog.Neurobiol.1998年2月;54(3):349-65.

[0943] Baron R,Hans G,Dickenson AH.外围投入及其对中枢致敏的重要性(Peripheral input and its importance for central sensitization).Ann.Neurol.2013年11月;74(5):630-6.

[0944] Beck,E.J.,Sorensen,R.G.,Slater,S.J.,和Covarrubias,M.(1998)Journal of General Physiology 112,71-84.

[0945] Ben-Ari Y.癫痫发作:探索GABA作为关键作用物(Seizure Beget Seizure:The Quest for GABA as a Key Player).Crit.Rev.Neurobiol.2006;18(1-2):135-144.

[0946] Benes FM,Lim B,Matzilevich D,Subburaju S,Walsh JP.在精神分裂症与双相性精神分裂症患者中突触前途径的GABA细胞中的基于电路的基因表达概况(Circuitry-based gene expression profiles in GABA cells of the trisynaptic pathway in schizophrenics versus bipolars).PNAS2008年12月;105(52):20935-20940.

- [0947] Bennett DL, Woods CG. 痛苦和无痛的通道病 (Painful and painless channelopathies). *Lancet Neurol*. 2014年6月;13(6):587-99.
- [0948] Berge, Bighley 和 Monkhouse J. *Pharm.Sci.* (1977) 66, 第1-19页.
- [0949] Brambilla P, Perez J, Schettini G, Soares JC. 心境障碍中的GABA能功能障碍 (GABAergic dysfunction in mood disorders). *Mol.Psych.* 2003年4月;8:721-737.
- [0950] Brooke RE, Pyner S, McLeish P, Buchan S, Deuchars J, Deuchars SA. 通过GFP-疱疹病毒构建体从肾上腺标记的经颈神经的脊髓中间神经元包含钾通道亚基Kv3.1b (Spinal cord interneurons labelled transneuronally from the adrenal gland by a GFP-herpes virus construct contain the potassium channel subunit Kv3.1b). *Auton.Neurosci.* 2002年6月;98(1-2):45-50.
- [0951] Brooke RE, Atkinson L, Batten TF, Deuchars SA, Deuchars J. 钾通道Kv3.4亚基与脑干和脊髓前后突触结构的关联 (Association of potassium channel Kv3.4 subunits with pre-and post-synaptic structures in brainstem and spinal cord). *Neuroscience* 2004;126(4):1001-10.
- [0952] Brooke RE, Atkinson L, Edwards I, Parson SH, Deuchars J. 电压门控钾离子通道亚基Kv3.3在大鼠延髓和胸髓中的免疫组化定位 (Immunohistochemical localisation of the voltage gated potassium ion channel subunit Kv3.3 in the rat medulla oblongata and thoracic spinal cord). *Brain Res.* 2006年1月;1070(1):101-15.
- [0953] Cervero F. 脊髓超兴奋性及其在疼痛和痛觉过敏中的作用 (Spinal cord hyperexcitability and its role in pain and hyperalgesia). *Exp.Brain Res.* 2009年6月;196(1):129-37.
- [0954] Chang SY, Zagha E, Kwon ES, Ozaita A, Bobik M, Martone ME, Ellisman MH, Heintz N, Rudy B. Kv3.3钾通道亚基在小鼠不同神经元群体中的分布 (Distribution of Kv3.3 Potassium Channel Subunits in Distinct Neuronal Populations of Mouse Brain). *J.Comp.Neuro.* 2007年2月;502:953-972.
- [0955] Chien LY, Cheng JK, Chu D, Cheng CF, Tsaur ML. 初级感觉神经元中A型钾通道的表达降低诱导机械超敏反应 (Reduced expression of A-type potassium channels in primary sensory neurons induces mechanical hypersensitivity). *J.Neurosci.* 2007年9月;27(37):9855-65.
- [0956] Chow A, Erisir A, Farb C, Nadal MS, Ozaita A, Lau D, Welker E, Rudy B. K<sup>+</sup>通道表达区分含有小白蛋白和生长抑素的新皮层中间神经元亚群 (K<sup>+</sup> Channel Expression Distinguishes Subpopulations of Parvalbumin- and Somatostatin-Containing Neocortical Interneurons). *J.Neurosci.* 1999年11月;19(21):9332-9345.
- [0957] Deuchars SA, Brooke RE, Frater B, Deuchars J. 大鼠脊髓中间外侧细胞柱中中间神经元的性质:钾通道亚基Kv3.1的作用 (Properties of interneurons in the intermediolateral cell column of the rat spinal cord: role of the potassium channel subunit Kv3.1). *Neuroscience* 2001;106(2):433-46.
- [0958] Devulder J. 氟吡汀在疼痛管控中的药理特性和临床应用 (Flupirtine in pain management: pharmacological properties and clinical use). *CNS Drugs* 2010年10月;

24(10):867-81.

[0959] Dib-Hajj SD, Yang Y, Black JA, Waxman SG. Na(V)1.7钠通道:从分子到人(The Na(V)1.7 sodium channel:from molecule to man). Nat.Rev.Neurosci.2013年1月;14(1):49-62.

[0960] Diochot S, Schweitz H, Béress L, Lazdunski M. 对快速失活钾通道Kv3.4具有特异性阻断活性的海葵肽(Sea Anemone Peptides with a Specific Blocking Activity against the Fast Inactivating Potassium Channel Kv3.4). J.Biol.Chem.1998年3月;273(12):6744-6749.

[0961] Dougherty, K. 和 Covarrubias, M. (2006) J.Gen.Physiol 128, 745-753.

[0962] Engel AK, Fries P, Singer W. 动态预测:自上而下处理中的振荡和同步(Dynamic Predictions:Oscillations and Synchrony in Top-Down Processing). Nat.Rev.Neurosci.2001年10月;2(10):704-716.

[0963] Espinosa F, McMahon A, Chan E, Wang S, Ho CS, Heintz N, Joho RH. 缺乏钾通道Kv3.1和Kv3.3的小鼠酒精超敏反应,运动增加和自发性肌阵挛(Alcohol Hypersensitivity, Increased Locomotion, and Spontaneous Myoclonus in Mice Lacking the Potassium channels Kv3.1 and Kv3.3). J.Neurosci.2001年9月;21(17):6657-6665.

[0964] Espinosa F, Torres-Vega MA, Marks GA, Joho RH. Kv3.1和Kv3.3钾通道的消融在体外和体内破坏了丘脑皮层振荡(Ablation of Kv3.1 and Kv3.3 Potassium Channels Disrupts Thalamocortical Oscillations In Vitro and In Vivo). J.Neurosci.2008年5月;28(21):5570-5581.

[0965] Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice AS, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M. 成人神经性疼痛的药物疗法:系统回顾和元分析(Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults:a systematic review and meta-analysis). Lancet Neurol.2015年2月;14(2):162-73.

[0966] Fisahn A. 红藻氨酸盐受体和神经元网络中的节律活动:海马伽马振荡作为工具(Kainate receptors and rhythmic activity in neuronal networks:hippocampal gamma oscillations as a tool). J.Physiol.2005年10月;561(1):65-72.

[0967] Joho RH, Ho CS, Marks GA. 小鼠缺钾时快速脉冲中间神经元中表达的钾通道的 $\gamma$ -和 $\delta$ -振荡增加(Increased  $\gamma$ - and Decreased  $\delta$ -Oscillations in a Mouse Deficient for a Potassium Channel Expressed in Fast-Spiking Interneurons). J.Neurophysiol.1999年6月;82:1855-1864.

[0968] Joho RH, Hurlock EC. Kv3型钾通道在小脑生理和行为中的作用(The Role of Kv3-type Potassium Channels in Cerebellar Physiology and Behavior). Cerebellum 2009Feb;8:323-333.

[0969] Kasten MR, Rudy B, Anderson MP. Kv3.2, Kv1和SK钾离子和N型钙离子通道对成年鼠丘脑皮质神经元动作电位发射的差异调节(Differential regulation of action potential firing in adult murine thalamocortical neurons by Kv3.2, Kv1, and SK



potassium and N-type calcium channels). *J. Physiol.* 2007; 584(2): 565-582.

[0970] Kaulin, Y.A., Santiago-Castillo, J.A., Rocha, C.A., 和 Covarrubias, M. (2008) *Biophys. J.* 94, 1241-1251.

[0971] Lau D, Vega-Saenz de Miera E, Contreras D, Ozaita A, Harvey M, Chow A, Noebels JL, Paylor R, Morgan JJ, Leonard CS, Rudy B. 缺乏 Kv3.2 K<sup>+</sup>通道蛋白的小鼠的受损快速脉冲, 抑制皮质抑制和增加对癫痫发作的易感性 (Impaired Fast-Spiking, Suppressed Cortical Inhibition, and Increased Susceptibility to Seizures in Mice Lacking Kv3.2 K<sup>+</sup>Channel Proteins). *J. Neurosci.* 2000年12月; 20(24): 9071-9085.

[0972] Li W, Kaczmarek K, Perney TM. 两种高阈值钾通道亚基在大鼠中枢听觉系统中的定位 (Localization of Two High-Threshold Potassium Channel Subunits in the Rat Central Auditory System). *J. Comp. Neuro.* 2001年5月; 437: 196-218.

[0973] Lu R, Bausch AE, Kallenborn-Gerhardt W, Stoetzer C, Debruin N, Ruth P, Geisslinger G, Leffler A, Lukowski R, Schmidt A. 感觉神经元中表达的松弛通道控制小鼠中的神经性疼痛 (Slack channels expressed in sensory neurons control neuropathic pain in mice). *J. Neurosci.* 2015年1月; 35(3): 1125-35.

[0974] Markram H, Toledo-Rodriguez M, Wang Y, Gupta A, Silberberg, Wu C. 新皮质抑制系统的中间神经元 (Interneurons of the neocortical inhibitory system). *Nat. Rev. Neurosci.* 2004年10月; 5: 793-807.

[0975] Martina M, Schultz JH, Ehmke H, Monyer H, Jonas P. 快速脉冲中间神经元电压门控 K<sup>+</sup>通道与大鼠海马锥体神经元的功能和分子差异 (Functional and Molecular Differences between Voltage-Gated K<sup>+</sup>Channels of Fast-Spiking Interneurons and Pyramidal Neurons of Rat Hippocampus). *J. Neurosci.* 1998年10月; 18(20): 8111-8125.

[0976] McCarberg BH, Nicholson BD, Todd KH, Palmer T, Penles L. 疼痛对生活质量的<sup>影响和疼痛管理的未满足需求: 参与互联网调查的疼痛患者和医生的结果</sup> (The impact of pain on quality of life and the unmet needs of pain management: results from pain sufferers and physicians participating in an Internet survey). *Am. J. Ther.* 2008年7月至8月; 15(4): 312-20.

[0977] McDonald AJ, Mascagni F. Kv3.1b和Kv3.2钾通道亚基在基底外侧杏仁体中间神经元重的差异表达 (Differential expression of Kv3.1b and Kv3.2 potassium channel subunits in interneurons of the basolateral amygdala). *Neuroscience* 2006; 138: 537-547.

[0978] McMahon A, Fowler SC, Perney TM, Akemann W, Knöpfel, Joho RH. 在没有电压门控钾通道 Kv3.1和Kv3.3的情况下, 橄榄石小脑回路特性的等位基因依赖性变化 (Allele-dependent changes of olivocerebellar circuit properties in the absence of the voltage-gated potassium channels Kv3.1 and Kv3.3). *Eur. J. Neurosci.* 2004年3月; 19: 3317-3327.

[0979] Puente N, Mendizabal-Zubiaga J, Elezgarai I, Reuero L, Buceta I, Grandes P. 电压门控钾通道亚基 Kv3.1b和Kv3.3的精确定位通过预嵌入免疫金方法显示在大鼠小脑

皮层的分子层中(Precise localization of the voltage-gated potassium channel subunits Kv3.1b and Kv3.3revealed in the molecular layer of the rat cerebellar cortex by a pre-embedding immunogold method).Histochem.Cell.Biol.2010年9月;134:403-409.

[0980] Reynolds GP,Abdul-Monim Z,Neill JC,Zhang ZJ.精神分裂症中GABA缺陷的钙结合蛋白标记物-后验研究和动物模型(Calcium Binding Protein Markers of GABA Deficits in Schizophrenia-Post Mortem Studies and Animal Models).Neurotox.Res.2004年2月;6(1):57-62.

[0981] Ritter DM,Ho C,O'Leary ME,Covarrubias M.通过蛋白激酶C调节Kv3.4通道N型失活形成了背根神经节神经元中的动作电位(Modulation of Kv3.4 channel N-type inactivation by protein kinase C shapes the action potential in dorsal root ganglion neurons).J.Physiol.2012年1月;590(Pt 1):145-61.

[0982] Ritter DM,Zemel BM,Hala TJ,O'Leary ME,Lepore AC,Covarrubias M.脊髓损伤后背根神经节Kv3.4通道的失调(Dysregulation of Kv3.4 channels in dorsal root ganglia following spinal cord injury).J.Neurosci.2015年1月;35(3):1260-73.

[0983] Rudy B,McBain CJ.Kv3通道:专为高频重复发射而设计的电压门控K<sup>+</sup>通道(Kv3 channels:voltage-gated K<sup>+</sup>channels designed for high-frequency repetitive firing).TRENDS in Neurosci.2001年9月;24(9):517-526.

[0984] Sacco T,de Luca A,Tempia F.Kv3通道在小脑浦肯野细胞中的性质和表达(Properties and expression of Kv3 channels in cerebellar Purkinje cells).Mol.Cell.Neurosci.2006年7月;33:170-179.

[0985] Schulz P,Steimer T.昼夜节奏系统的神经生物学(Neurobiology of Circadian Systems).CNS Drugs 2009;23(增刊2):3-13.

[0986] Song P,Yang Y,Barnes-Davies M,Bhattacharjee A,Hamann M,Forsythe ID,Oliver DL,Kaczmarek LK.声学环境决定了听觉神经元中Kv3.1钾通道的磷酸化状态(Acoustic environment determines phosphorylation state of the Kv3.1potassium channel in auditory neurons)Nat.Neurosci.2005年10月;8(10):1335-1342.

[0987] Spencer KM,Nestor PG,Perlmutter R,Niznikiewicz MA,Klump MC,Frumin M,Shenton ME,McCarley RW.神经同步性指标对精神分裂症患者的认知受损和认知障碍具有重要意义(Neural synchrony indexes disordered perception and cognition in schizophrenia).PNAS2004年12月;101(49):17288-17293.

[0988] Sun S,Cohen CJ,Dehnhardt CM.电压门控钠通道抑制剂Nav1.7:自2010年以来的专利申请(Inhibitors of voltage-gated sodium channel Nav1.7:patent applications since 2010).Pharm.Pat.Anal.2014年9月;3(5):509-21.

[0989] 美国卫生和人类服务部,食品和药物管理局.工业镇痛药物适应症指南草案:开发药物和生物制品:<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm384691.pdf> 2014年2月.

[0990] Weiser M,Vega-Saenz de Miera E,Kentros C,Moreno H,Franzen L,Hillman D,Baker H,Rudy B.Shaw相关K<sup>+</sup>通道在大鼠中枢神经系统中的差异表达(Differential

Expression of Shaw-related  $K^+$  Channels in the Rat Central Nervous System). J. Neurosci. 1994年3月;14(3):949-972.

[0991] Wickenden AD, McNaughton-Smith G. Kv7通道作为治疗疼痛的靶标 (Kv7 channels as targets for the treatment of pain). Curt. Pharm. Des. 2009;15(15):1773-98.

[0992] Woolf CJ. 这种叫做痛苦的东西是什么? (What is this thing called pain?) J. Clin. Invest. 2010年11月;120(11):3742-4.

[0993] Woolf CJ. 中枢敏化:对疼痛诊断和治疗的影响 (Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain). Pain 2011年3月;152(3Suppl):S2-15.

[0994] Yeung SYM, Thompson D, Wang Z, Fedida D, Robertson B. 海葵毒素BDS对Kv3亚家族钾电流的调节:对CNS和生物物理研究的意义 (Modulation of Kv3 Subfamily Potassium Currents by the Sea Anemone Toxin BDS: Significance for CNS and Biophysical Studies). J. Neurosci. 2005年3月;25(38):8735-8745.

[0995] Zamponi GW, Striessnig J, Koschak A, Dolphin AC. Pharmacol Rev. 2015年10月;67(4):821-70.

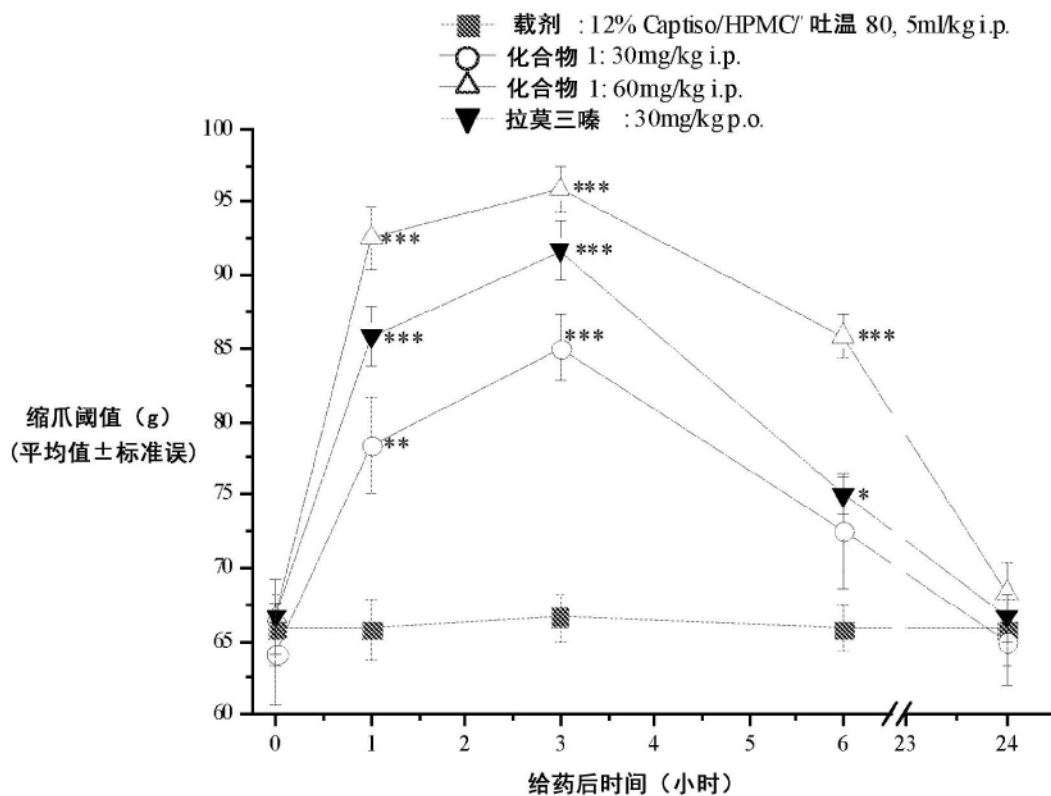


图1a

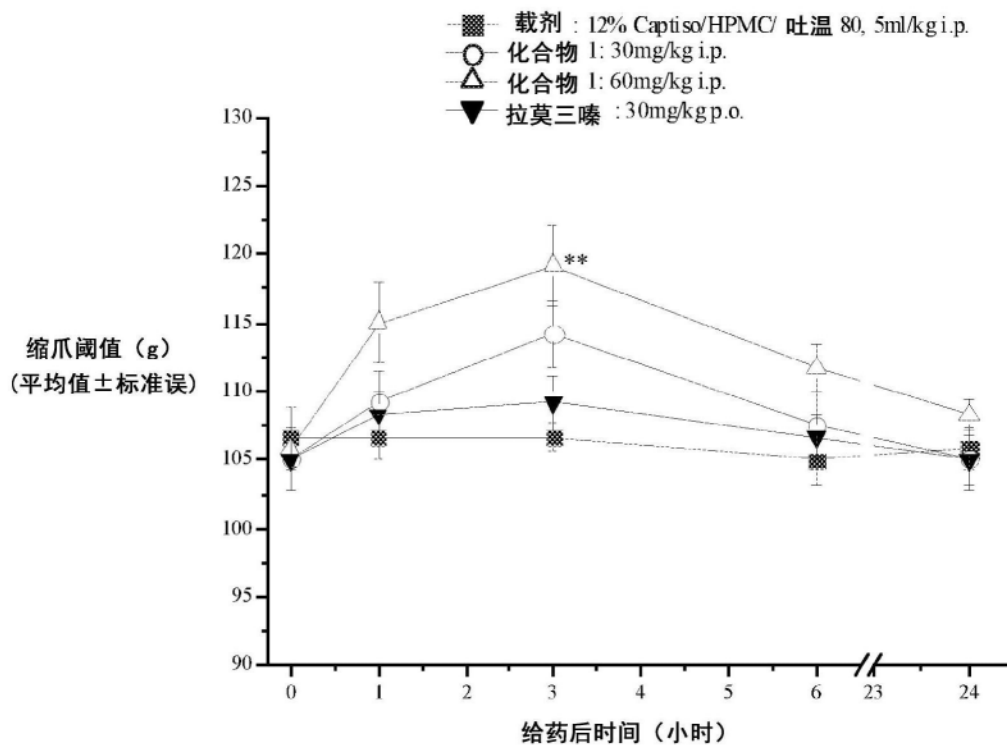


图1b

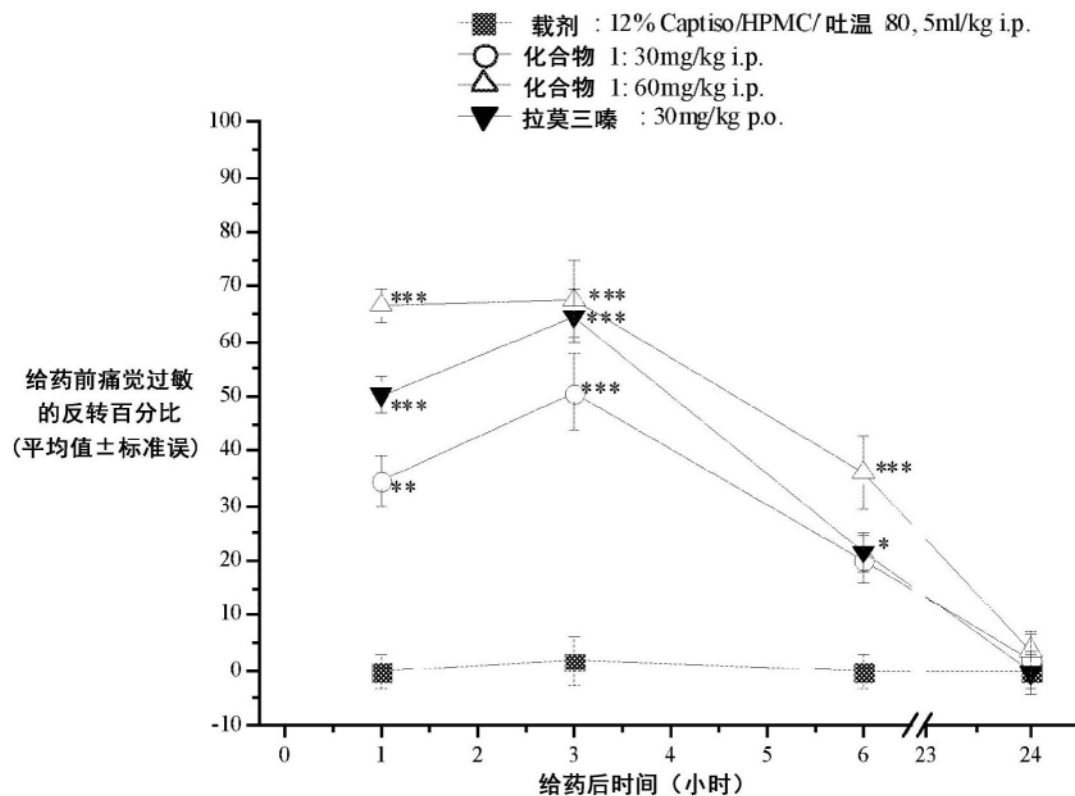


图1c

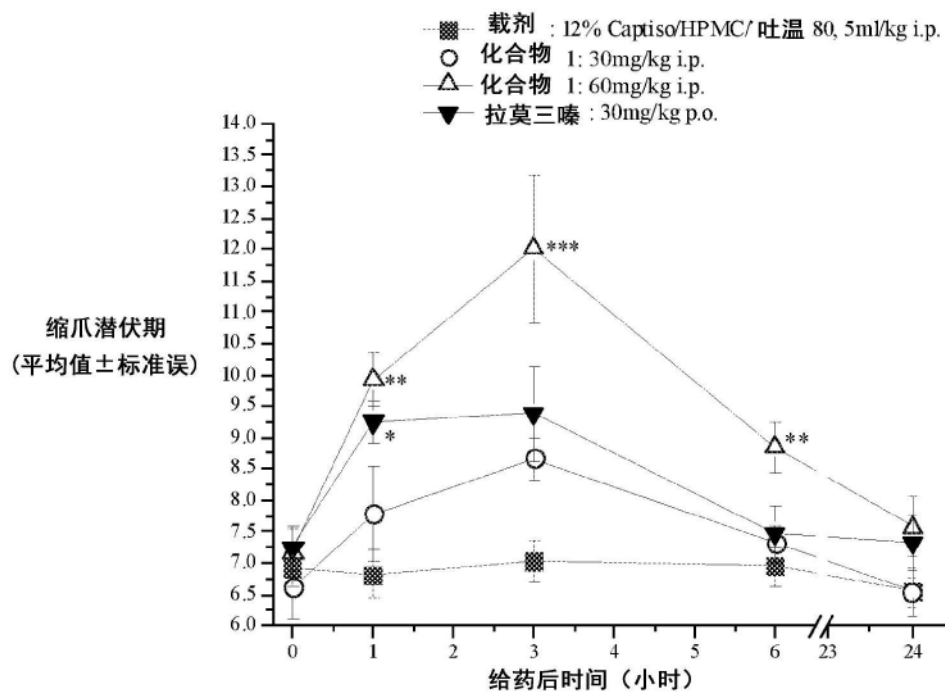


图2a

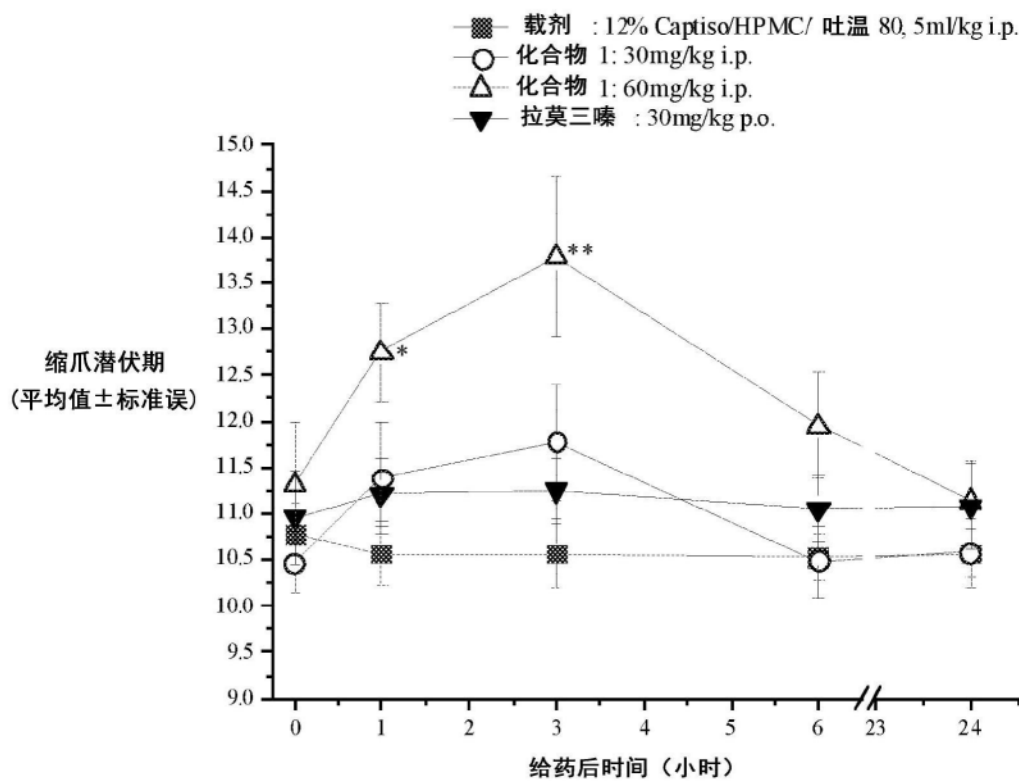


图2b

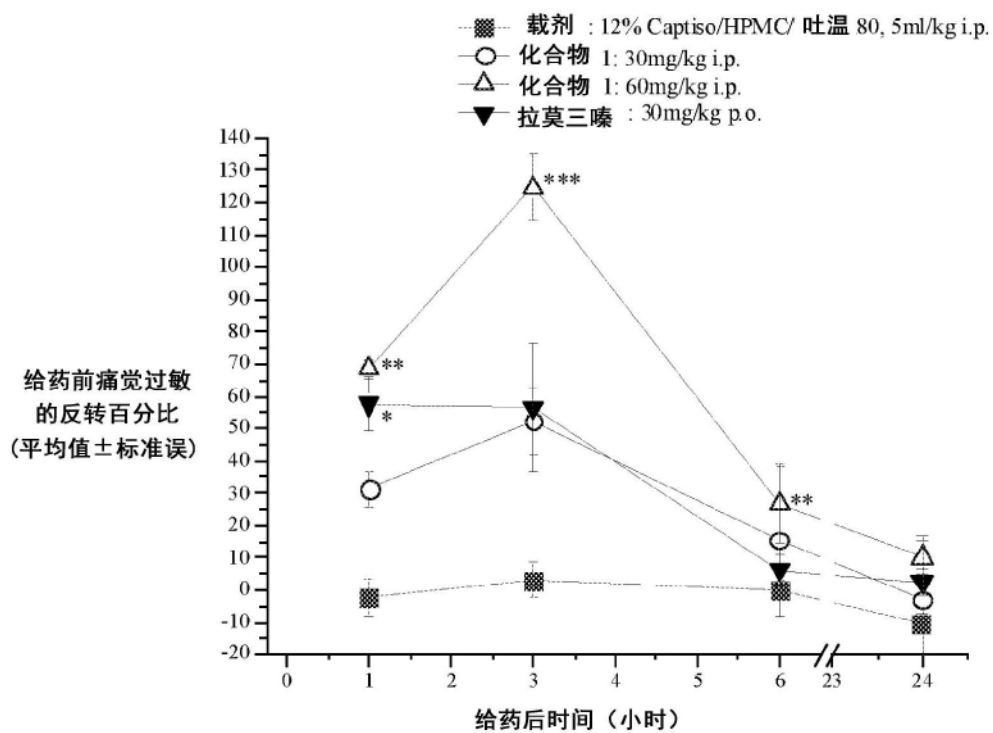


图2c

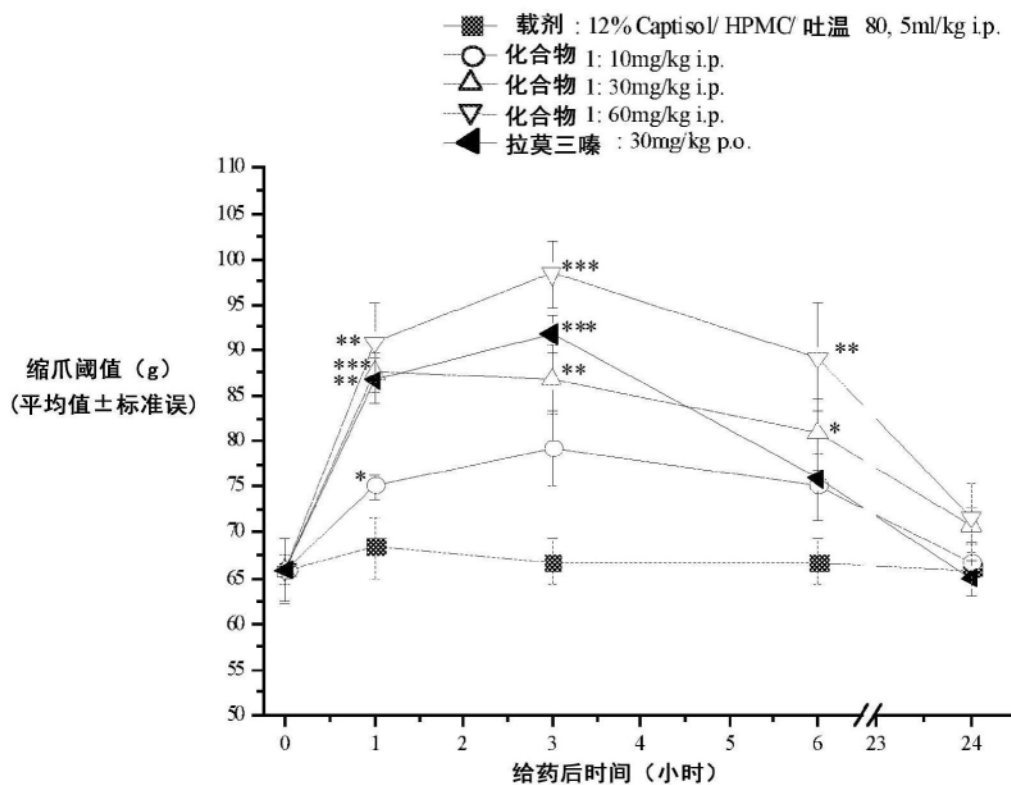


图3a

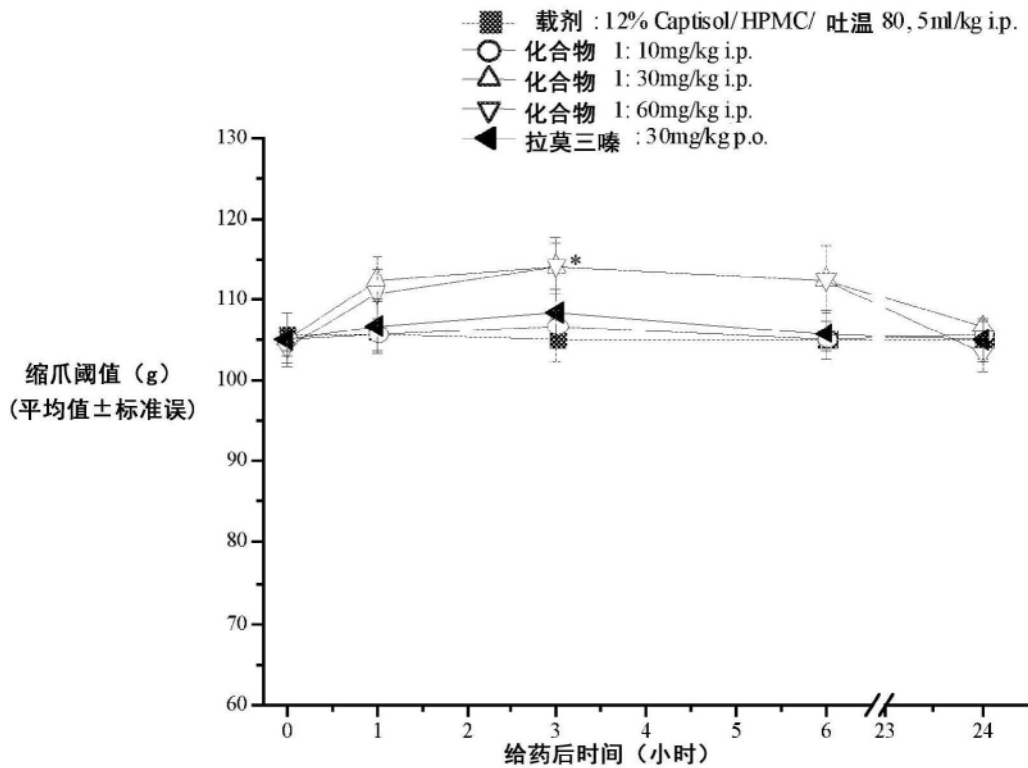


图3b

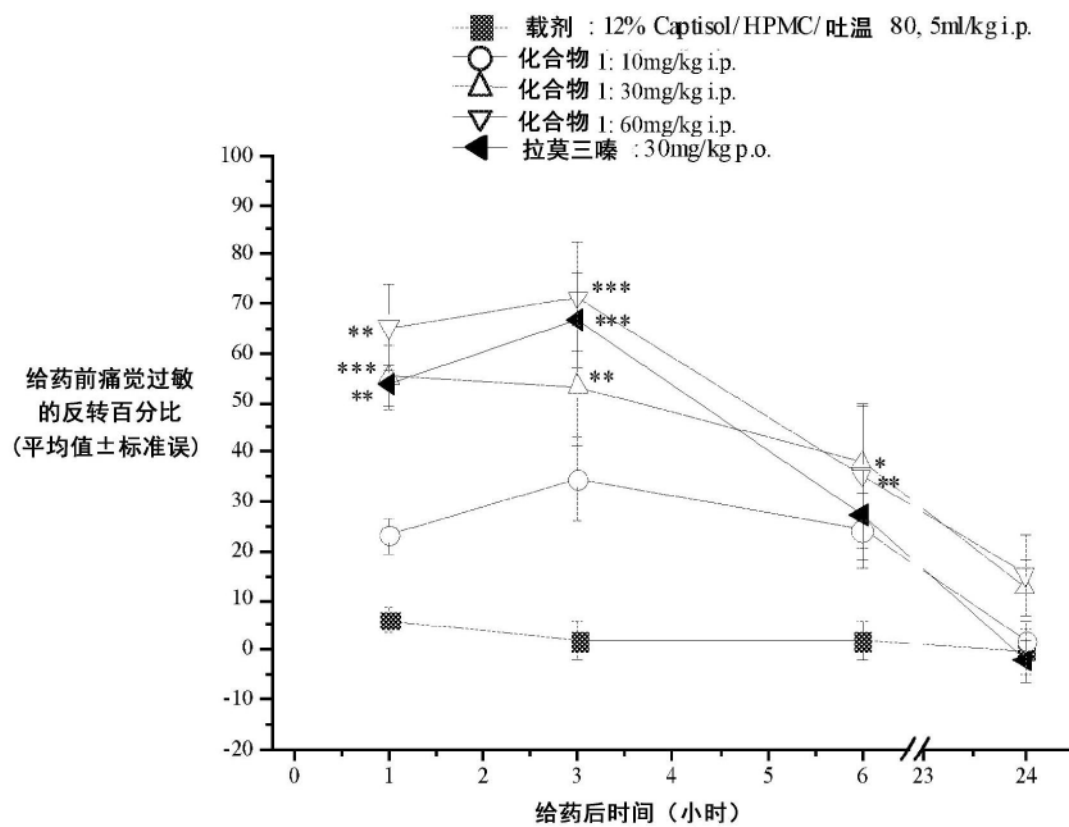


图3c



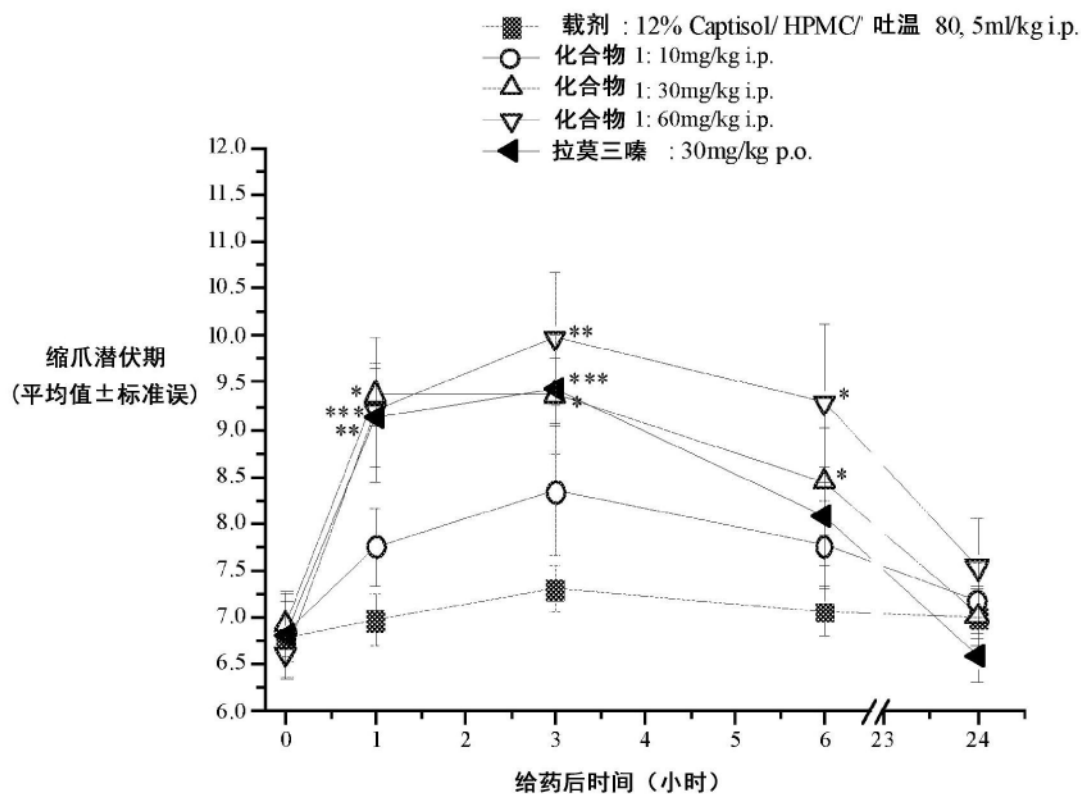


图4a

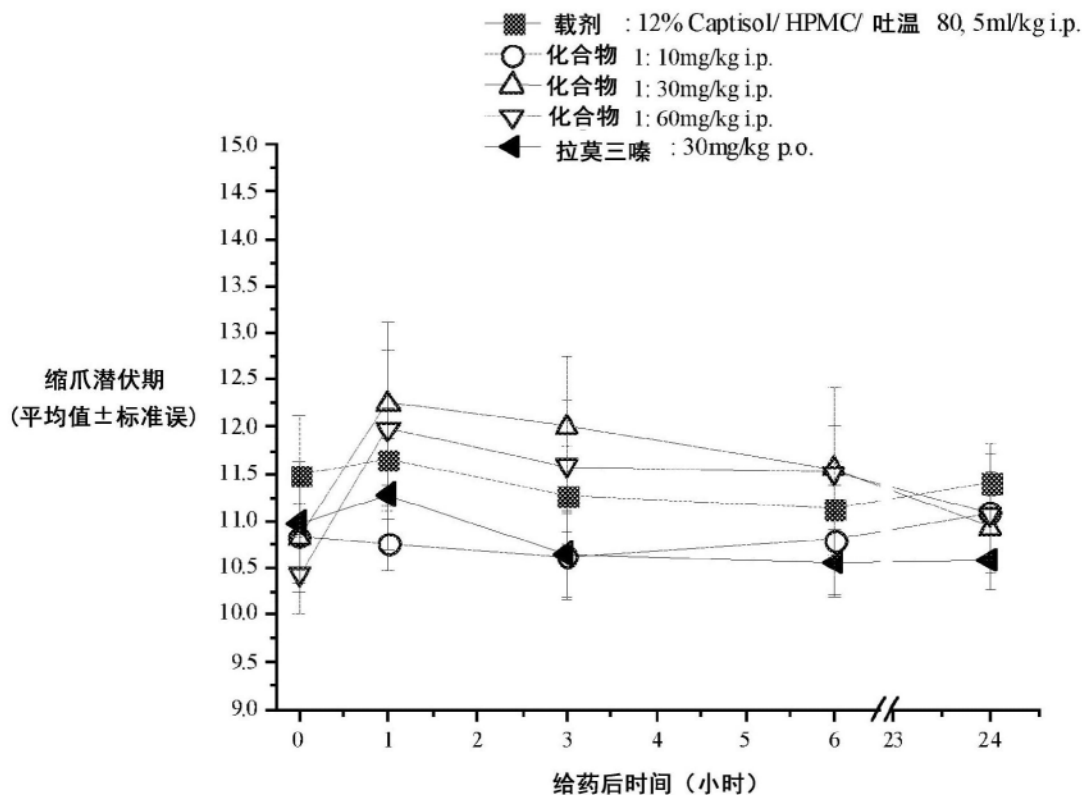


图4b

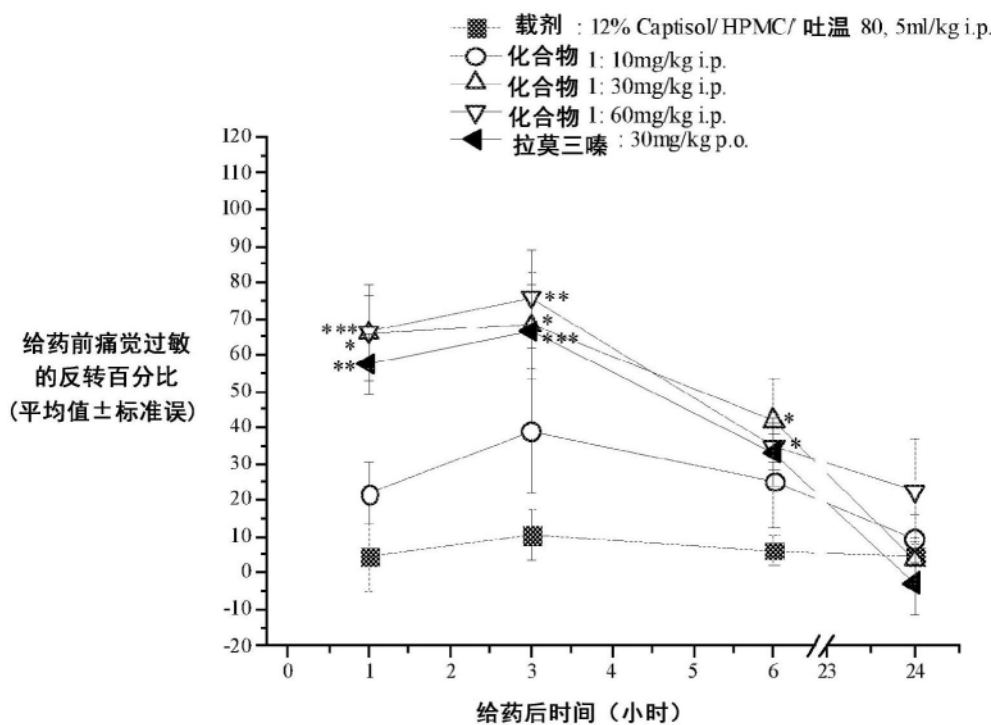


图4c

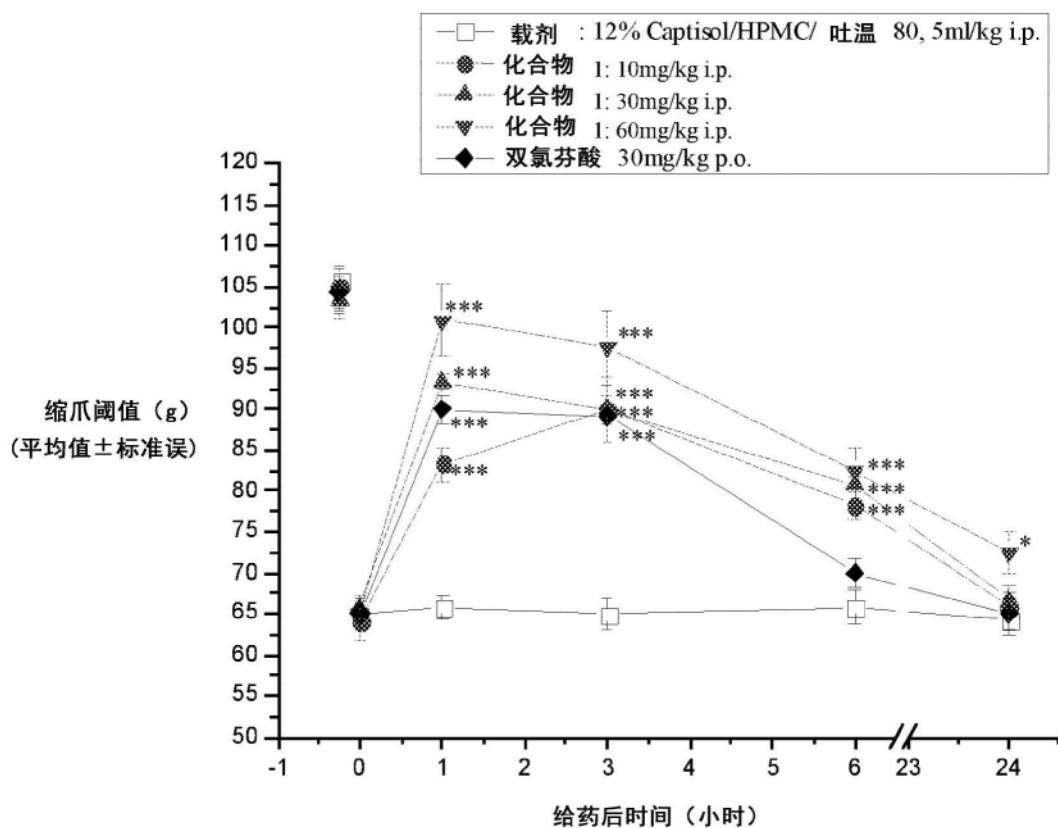


图5a

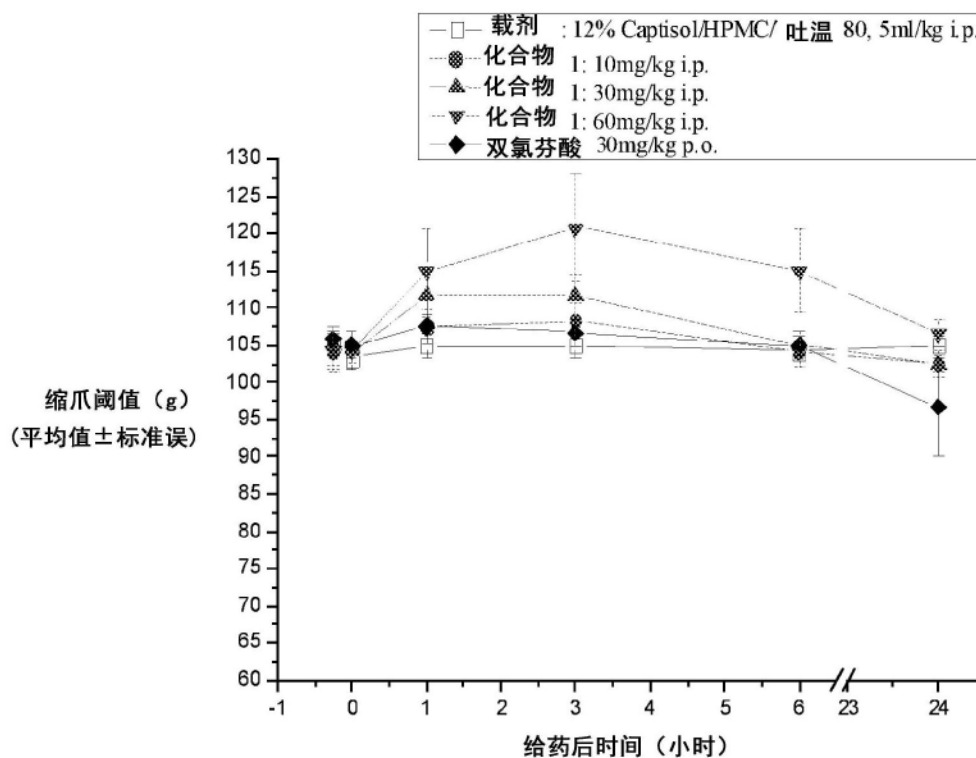


图5b

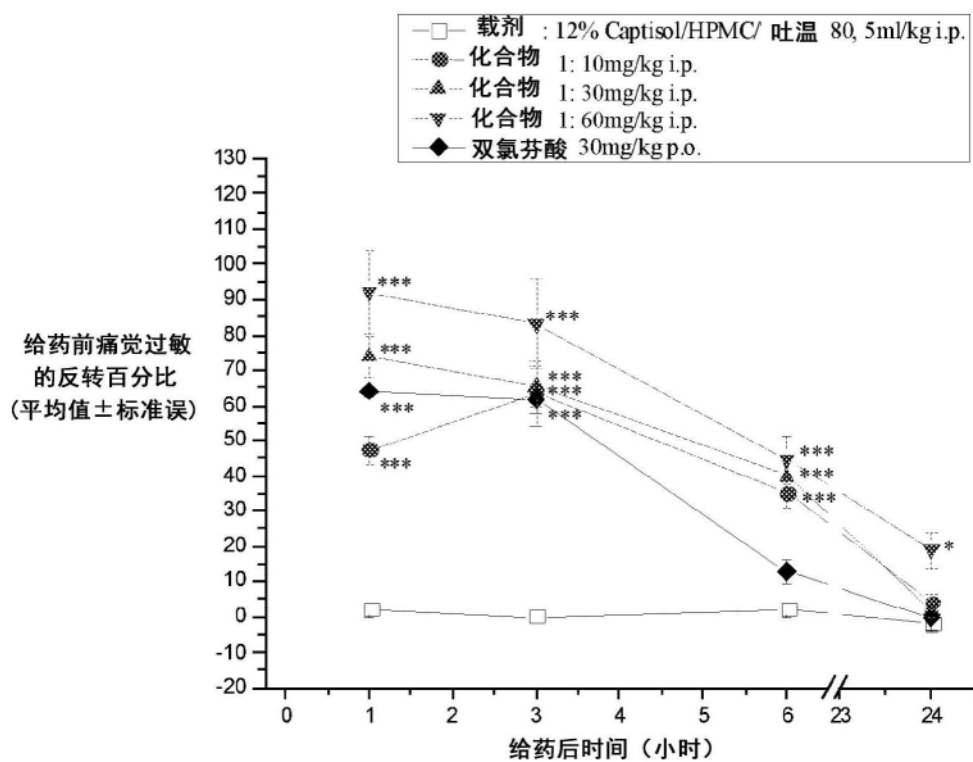


图5c

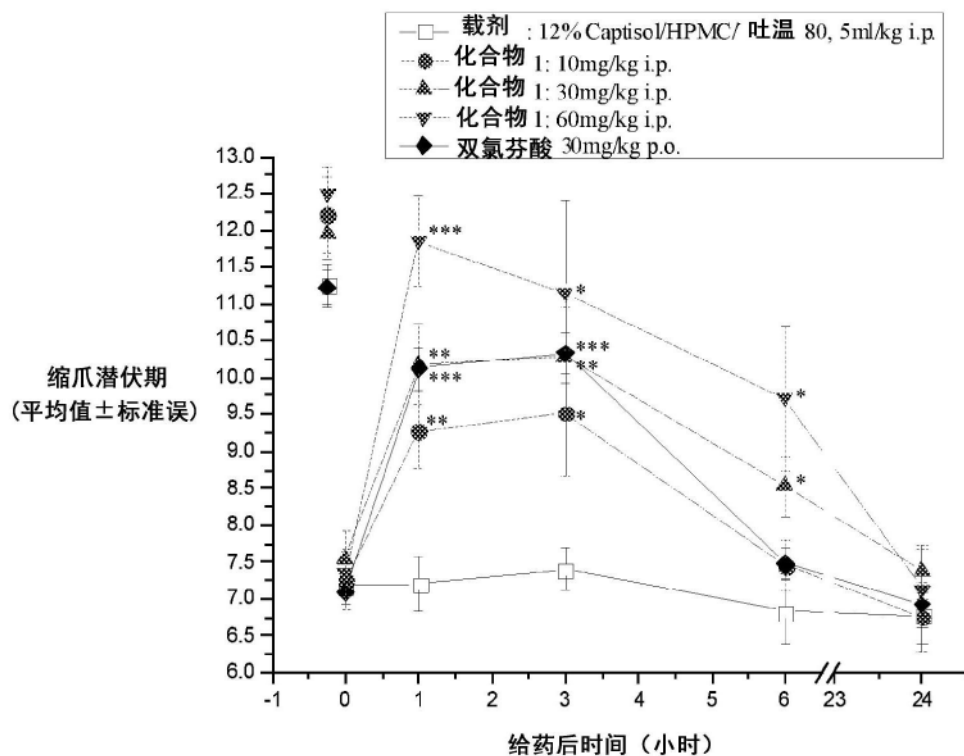


图6a

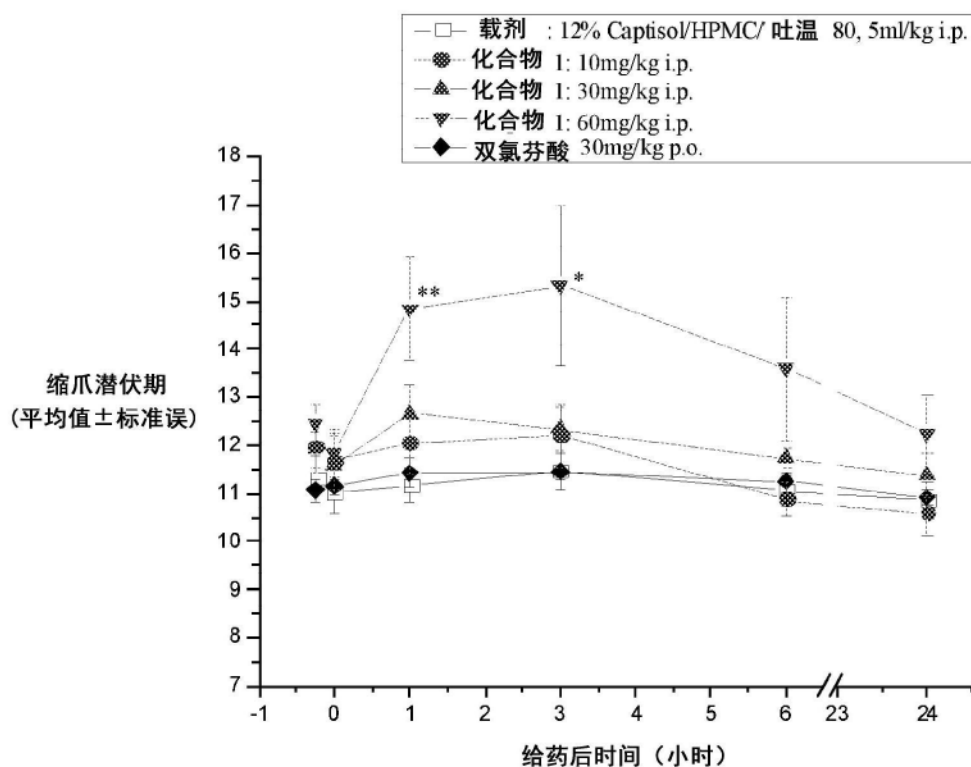


图6b

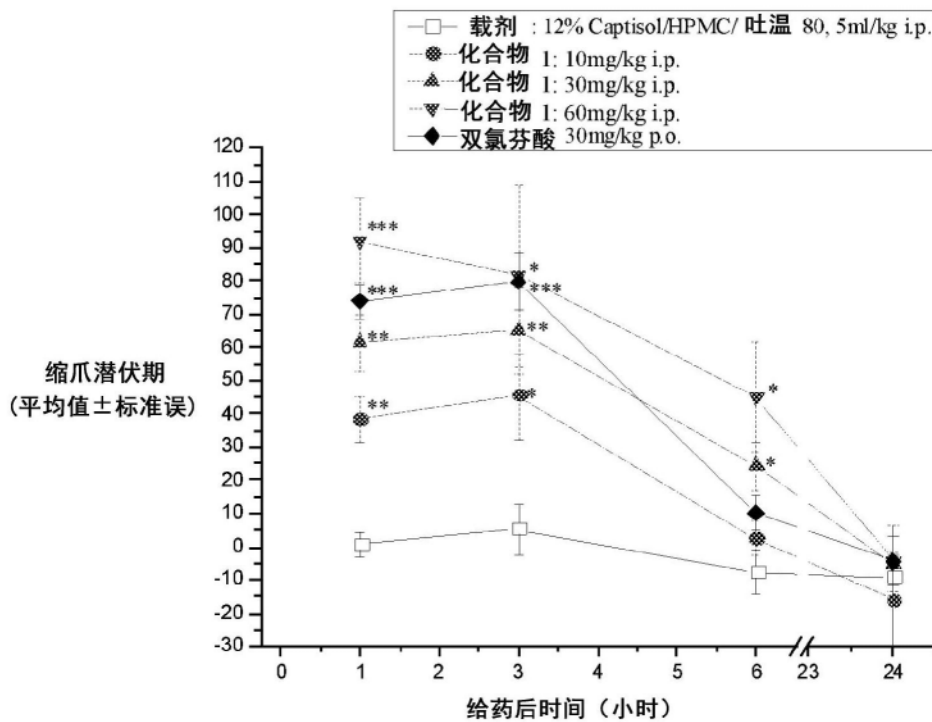


图6c

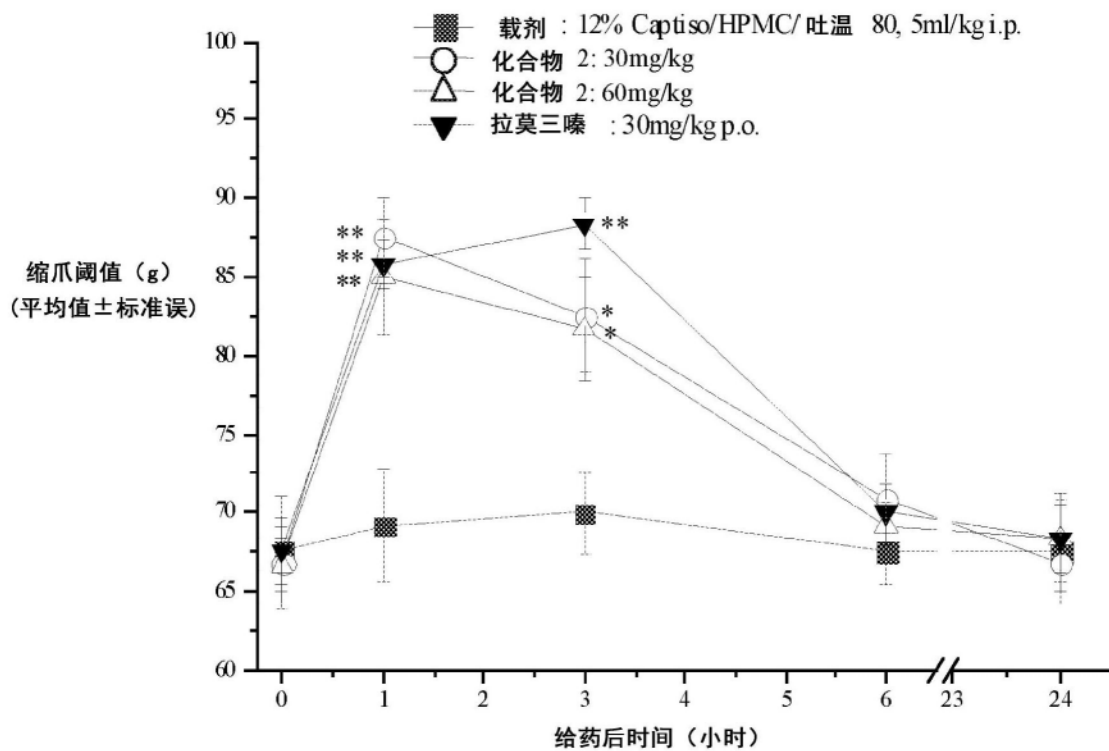


图7a

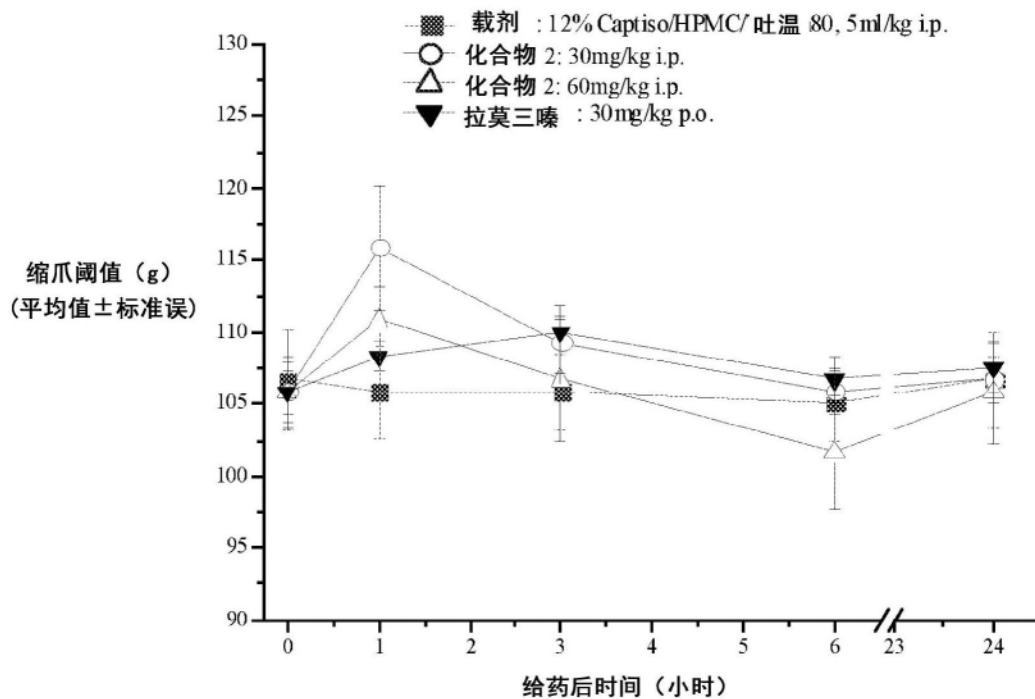


图7b

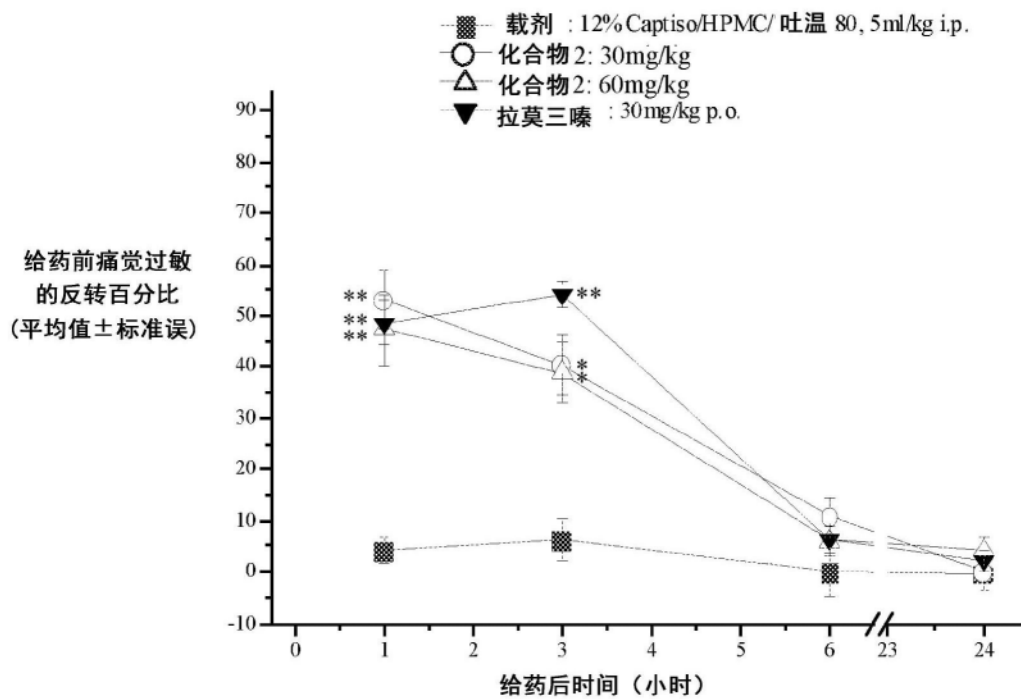


图7c

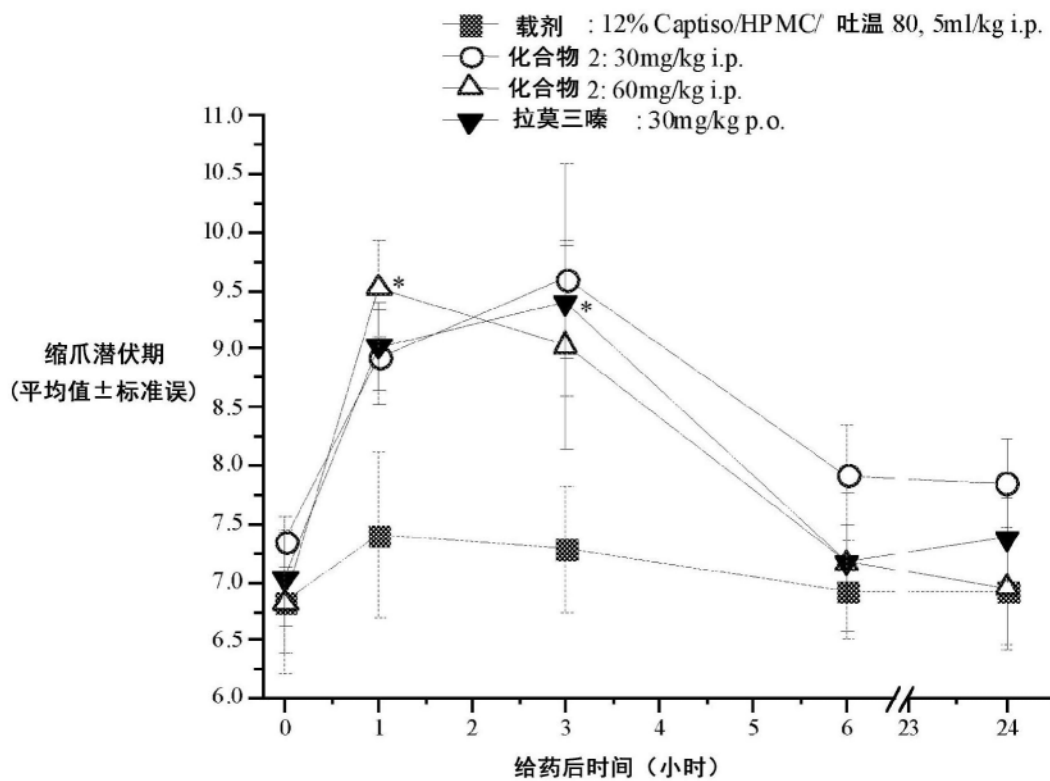


图8a

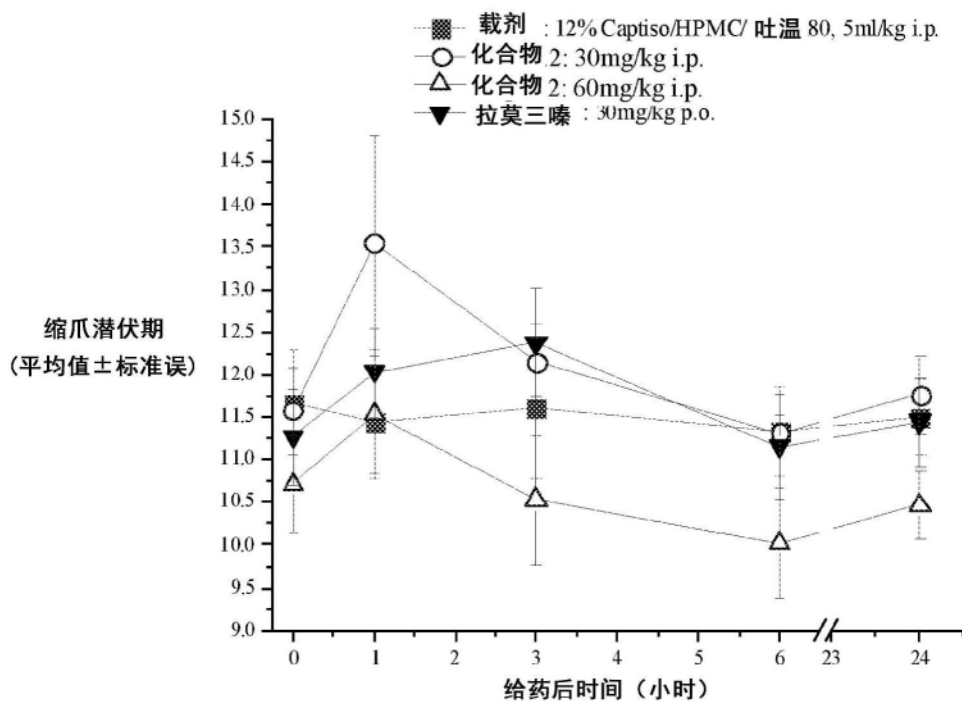


图8b

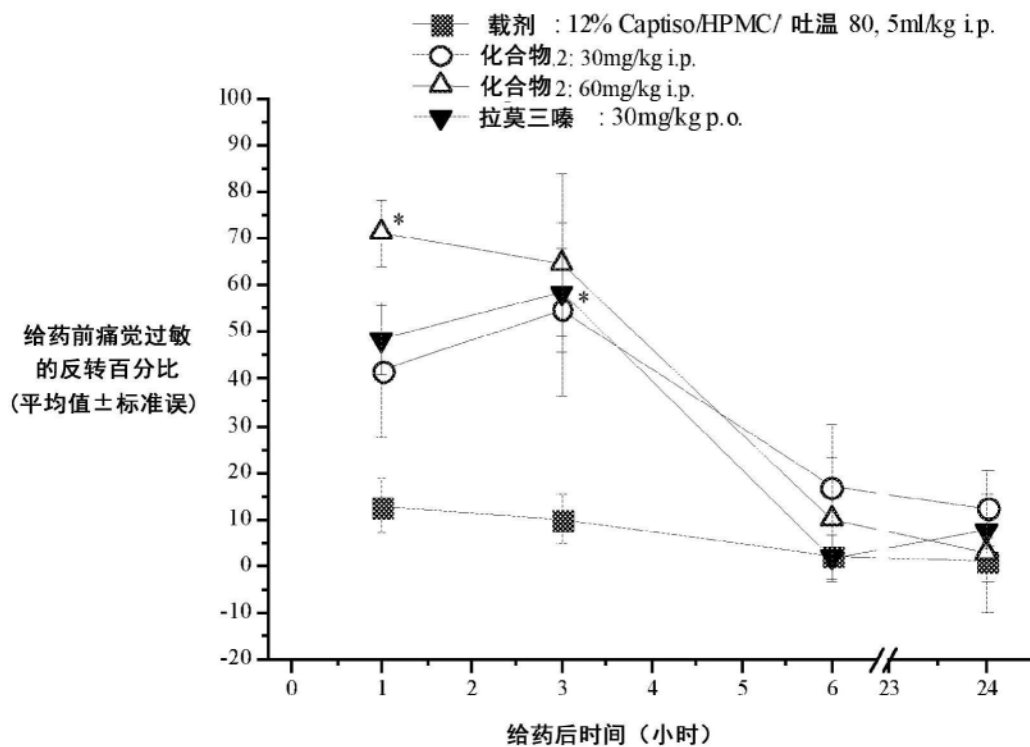


图8c

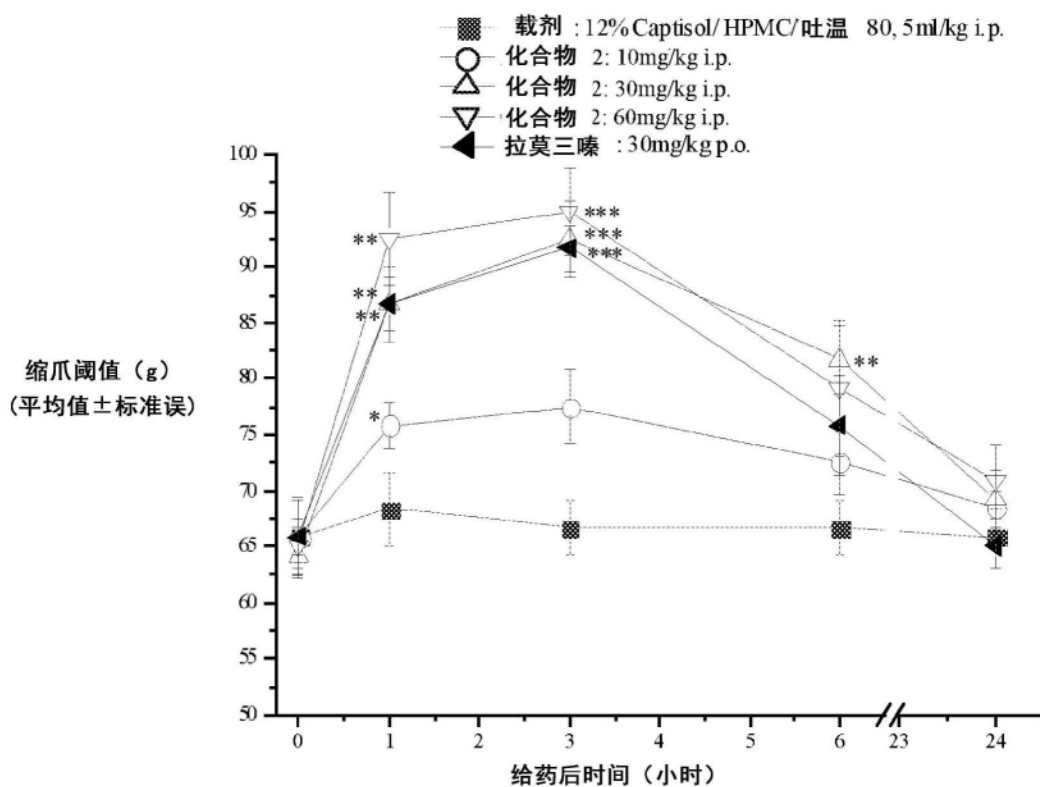


图9a



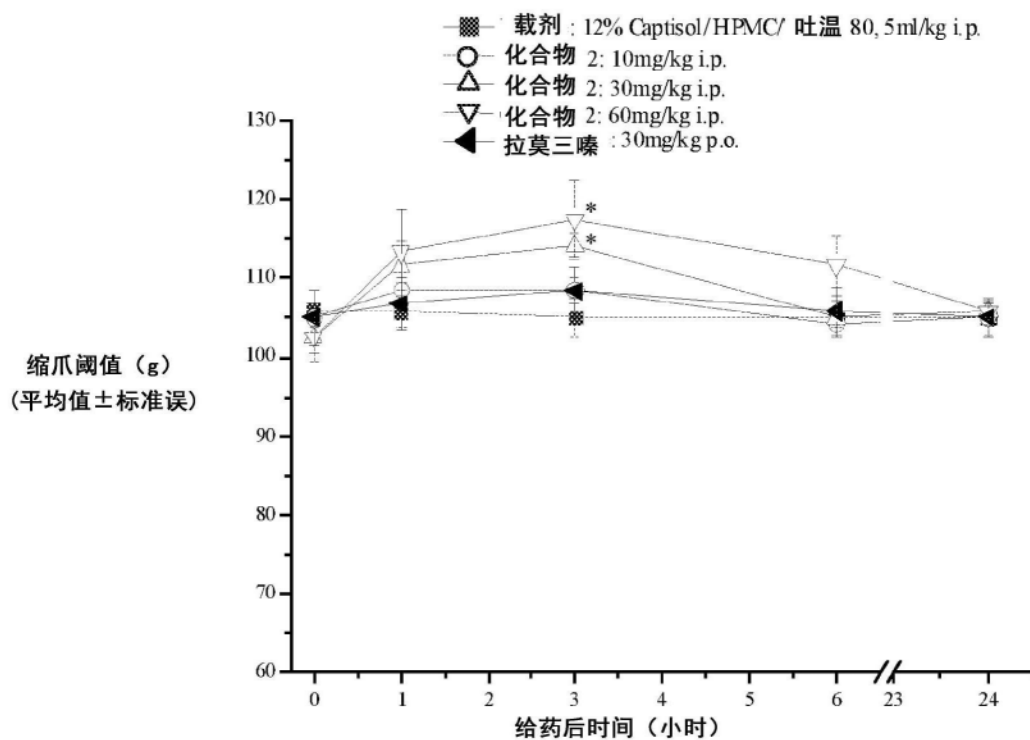


图9b

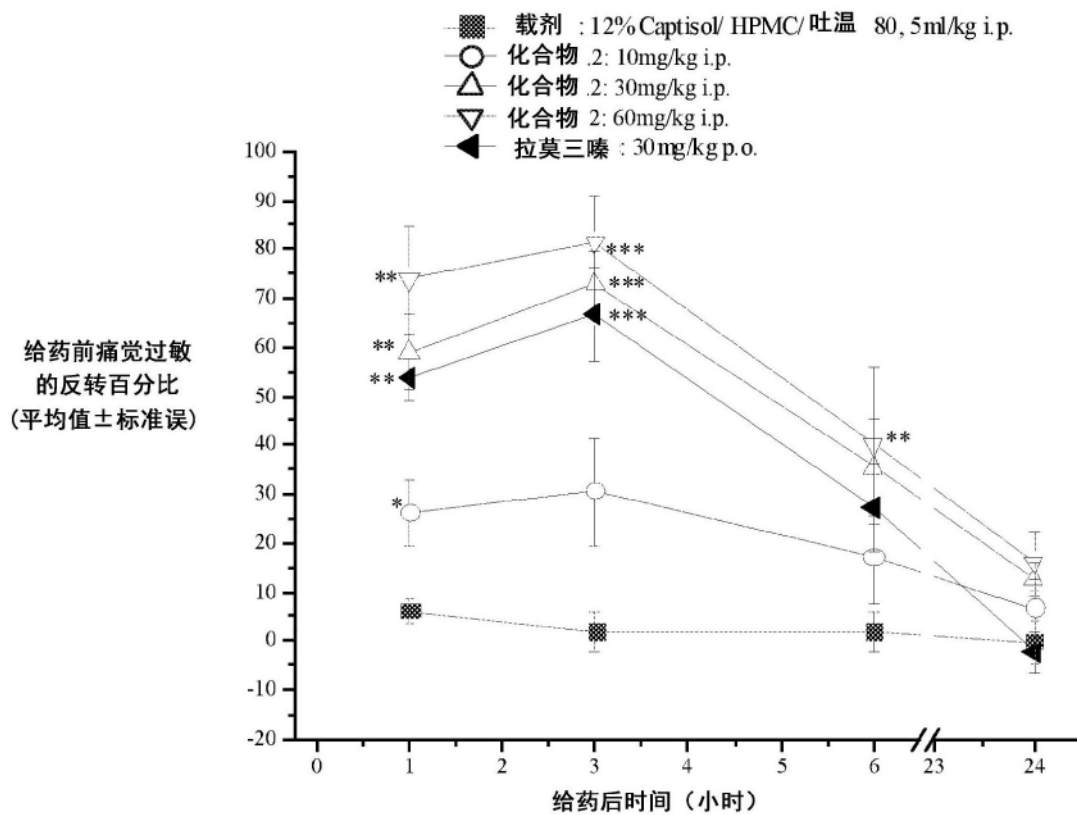


图9c

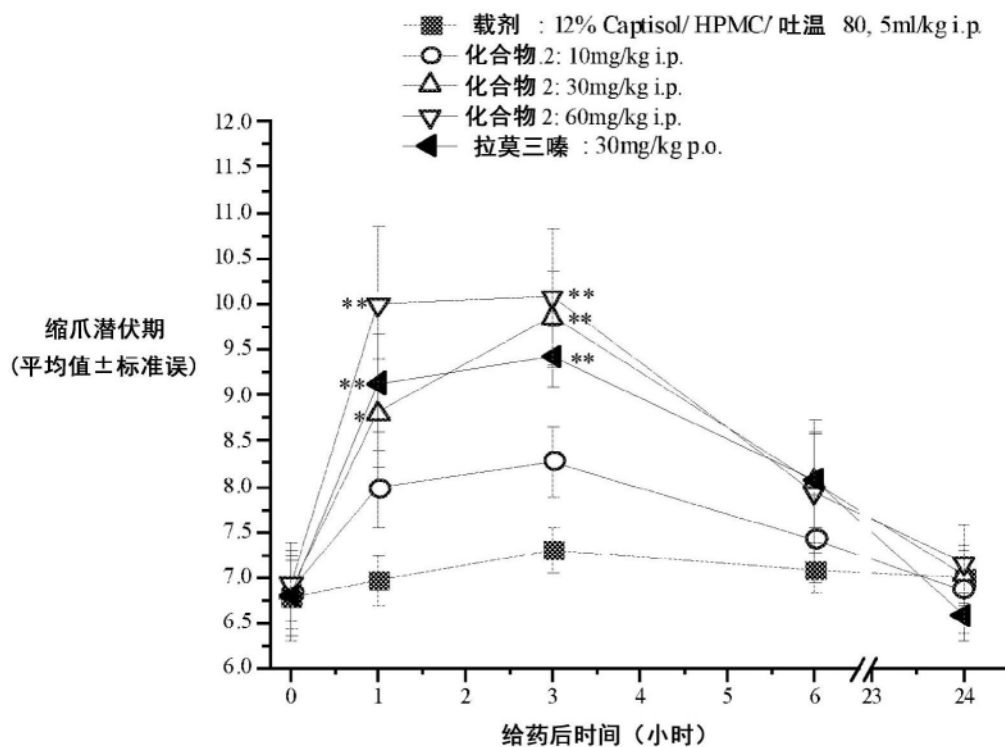


图10a

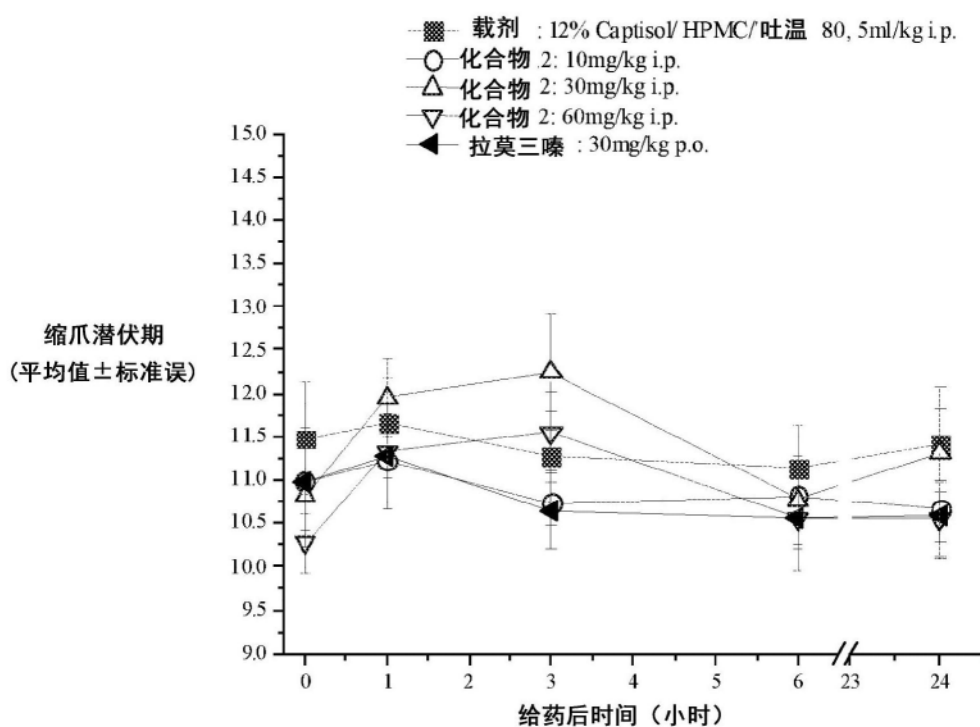


图10b

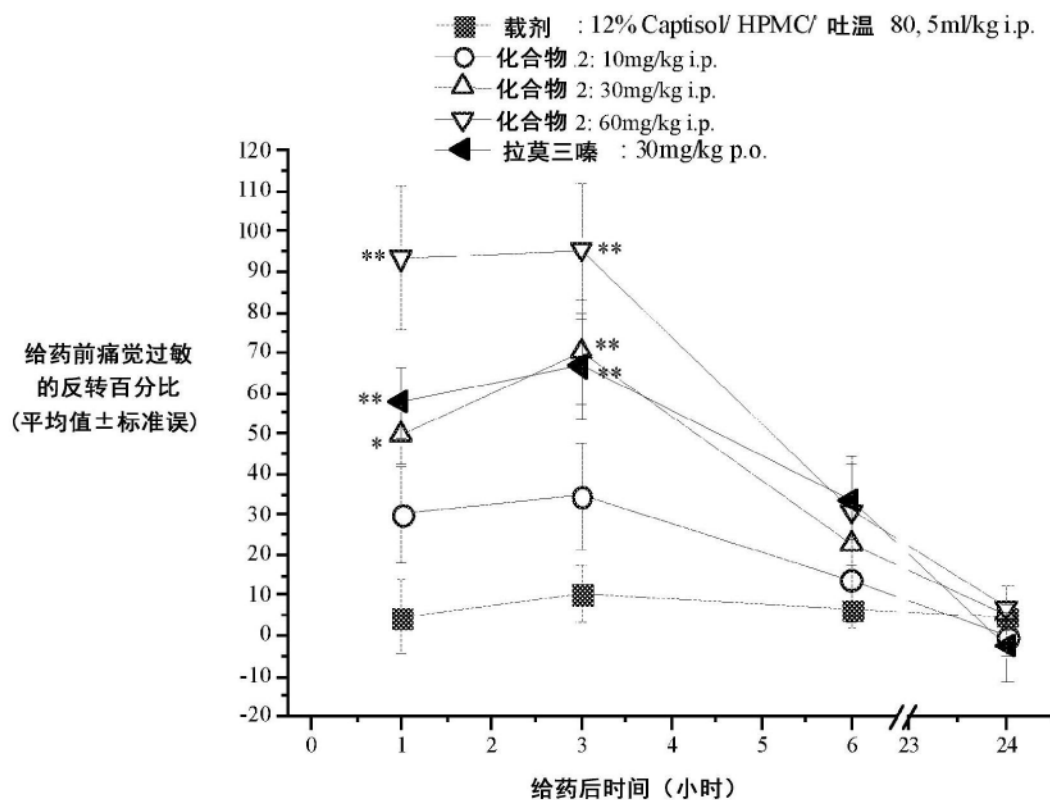


图10c

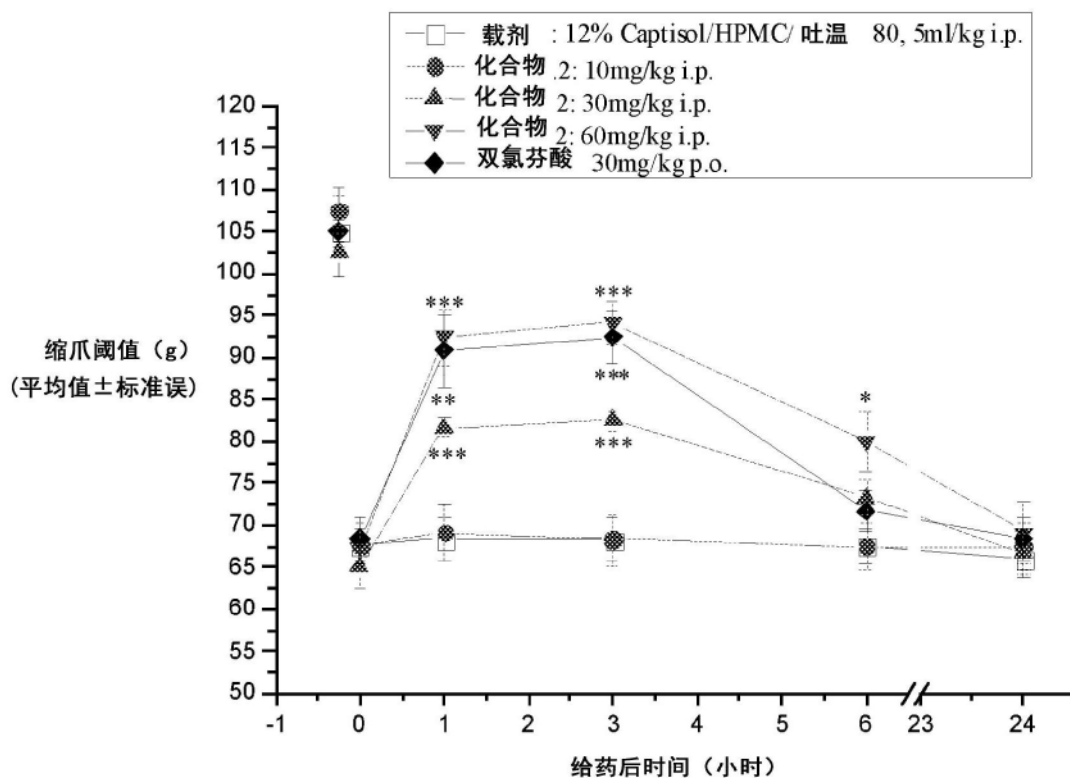


图11a

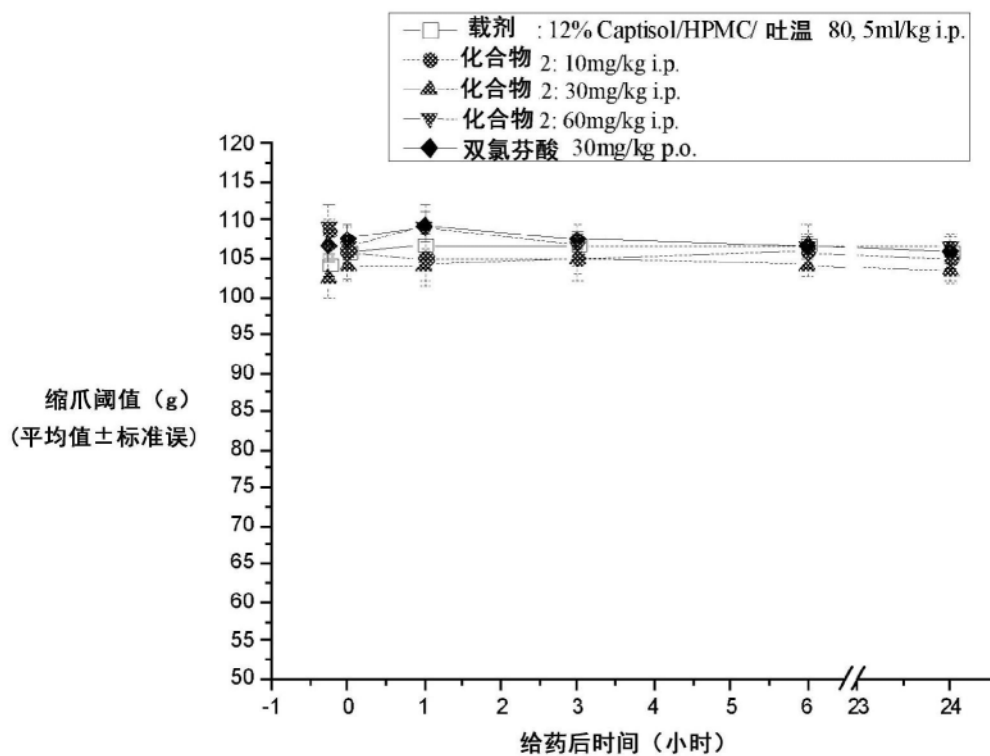


图11b

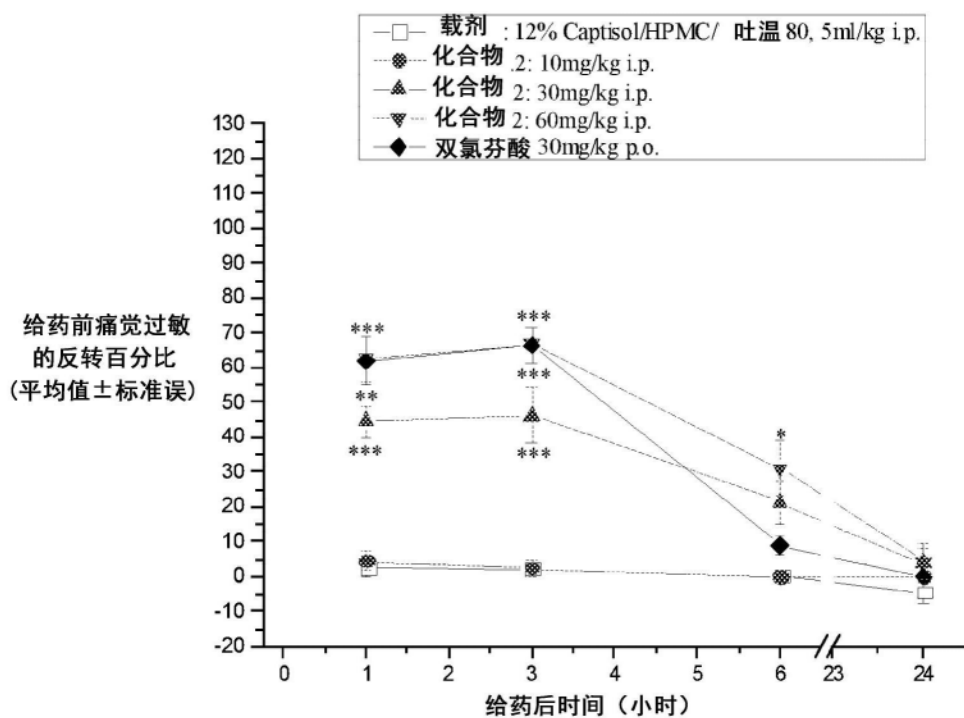


图11c

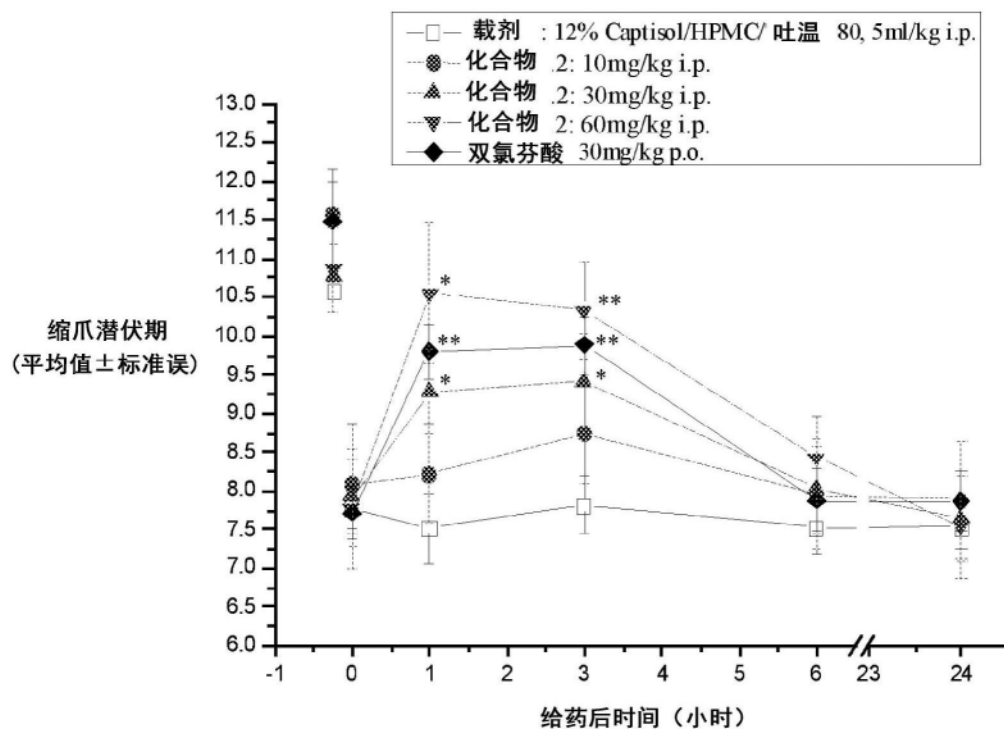


图12a

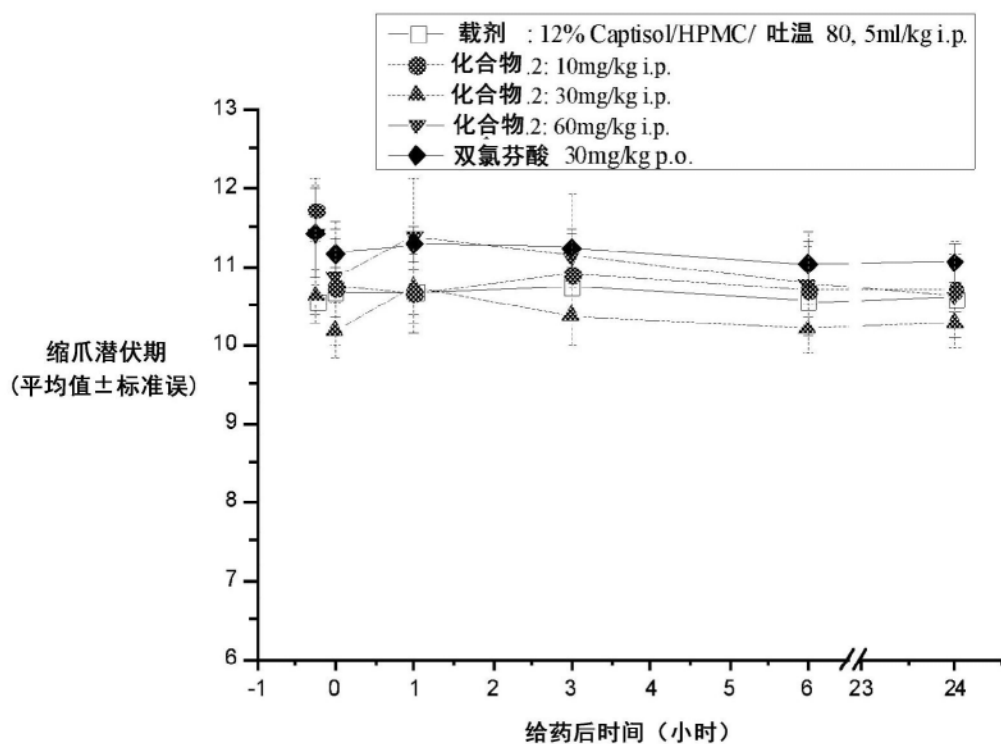


图12b

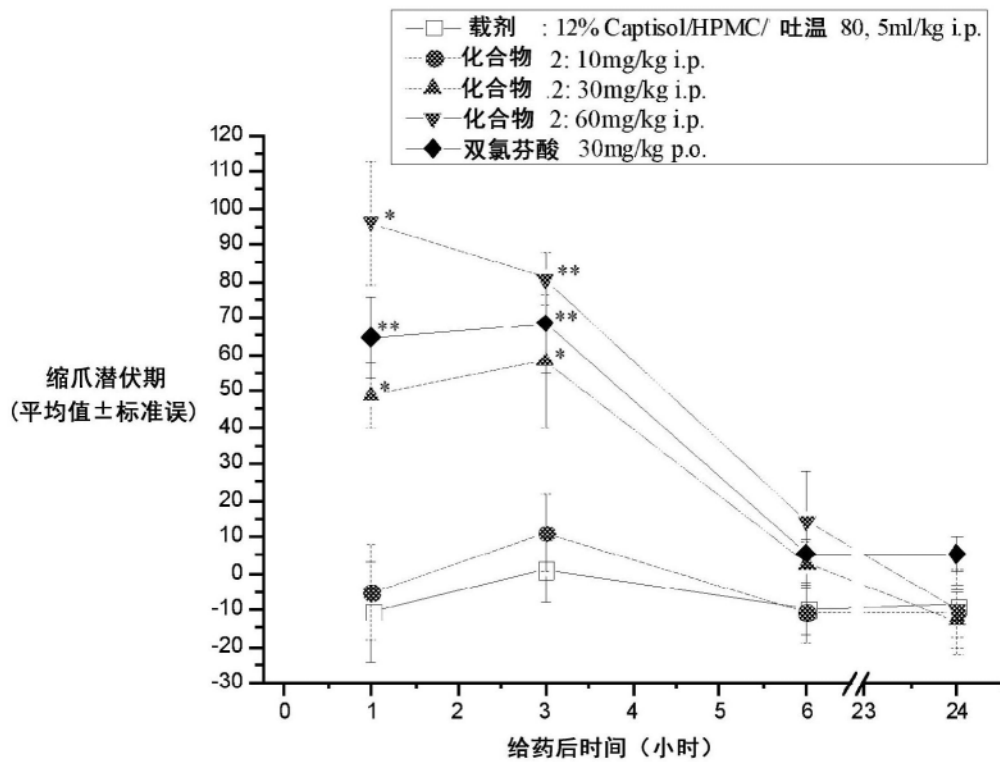


图12c

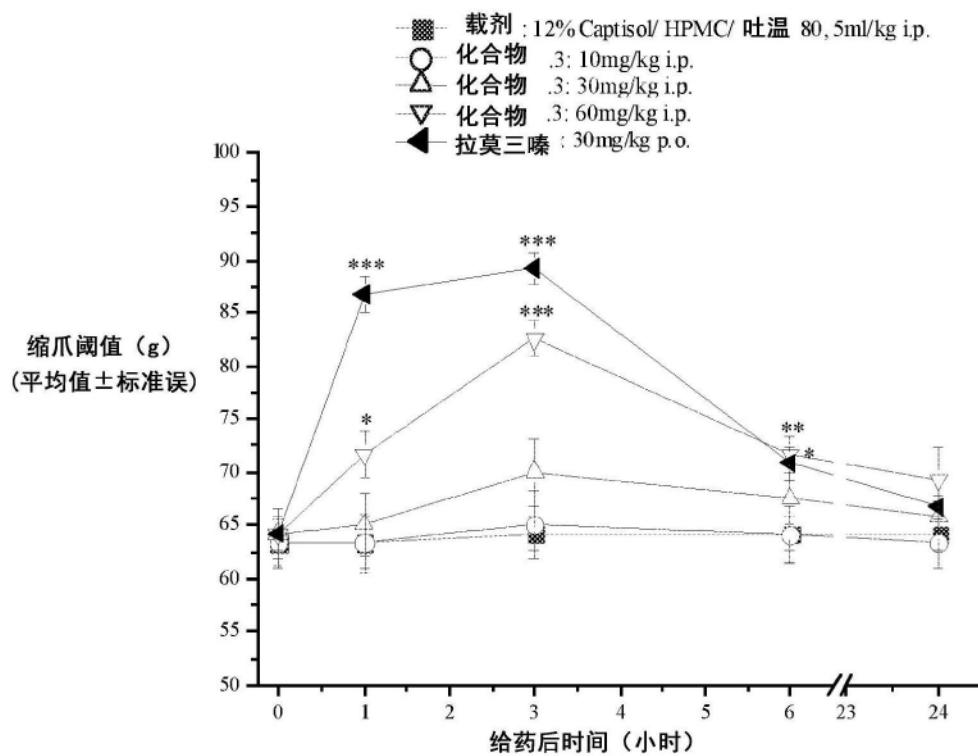


图13a

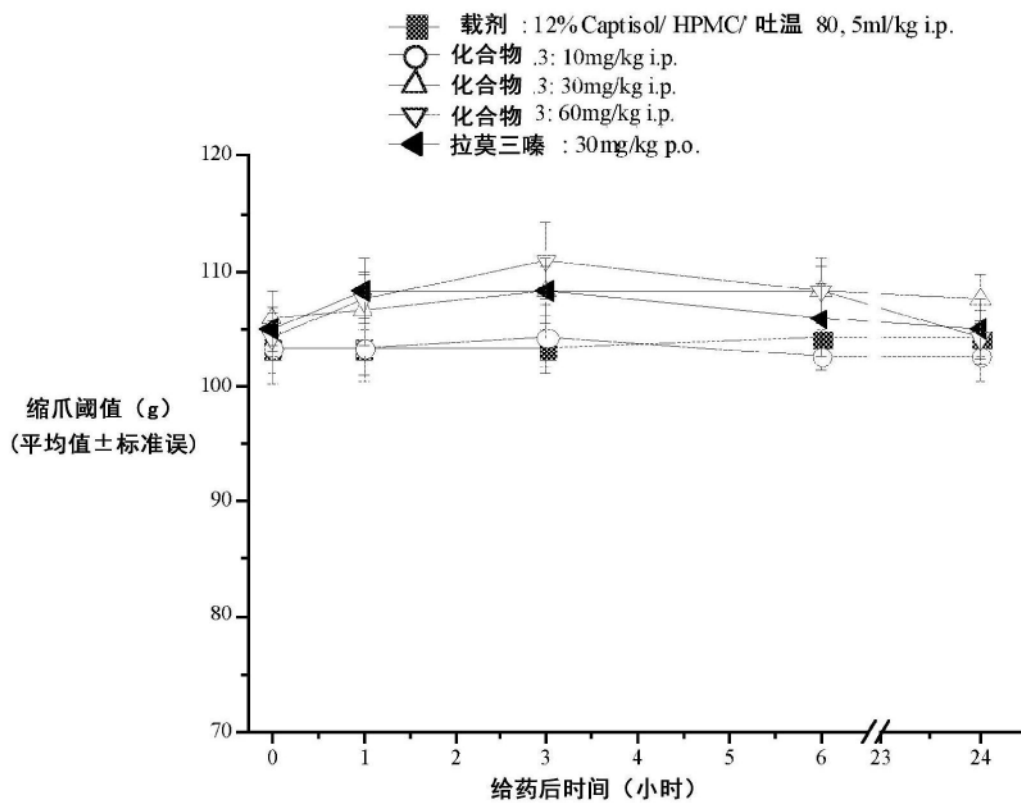


图13b

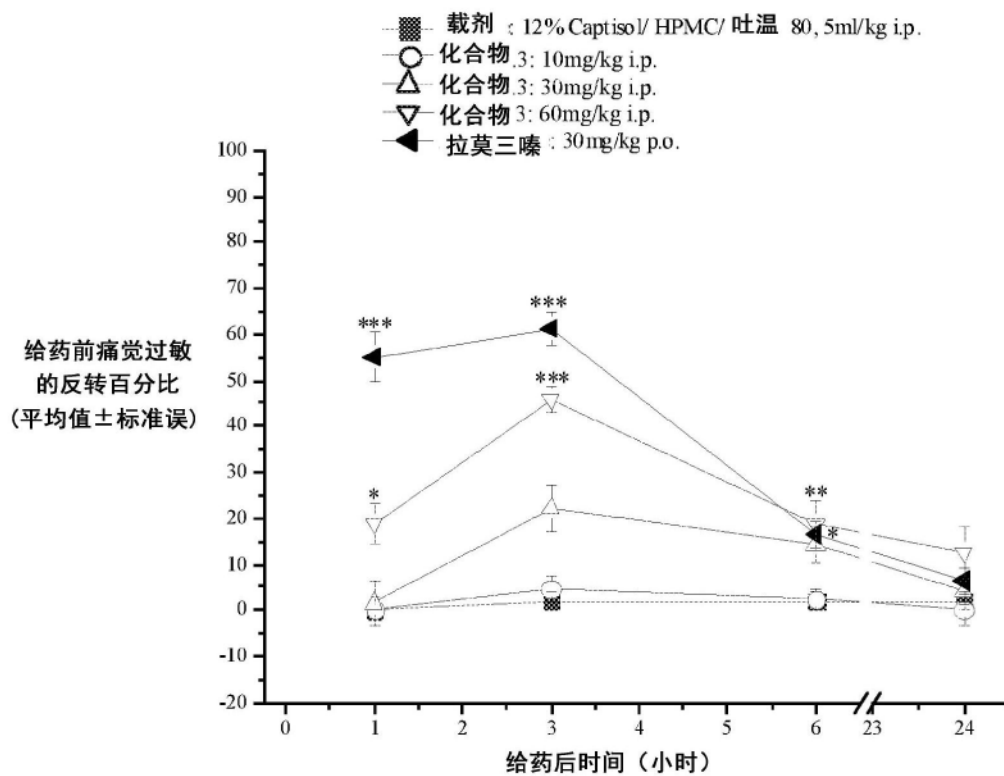


图13c

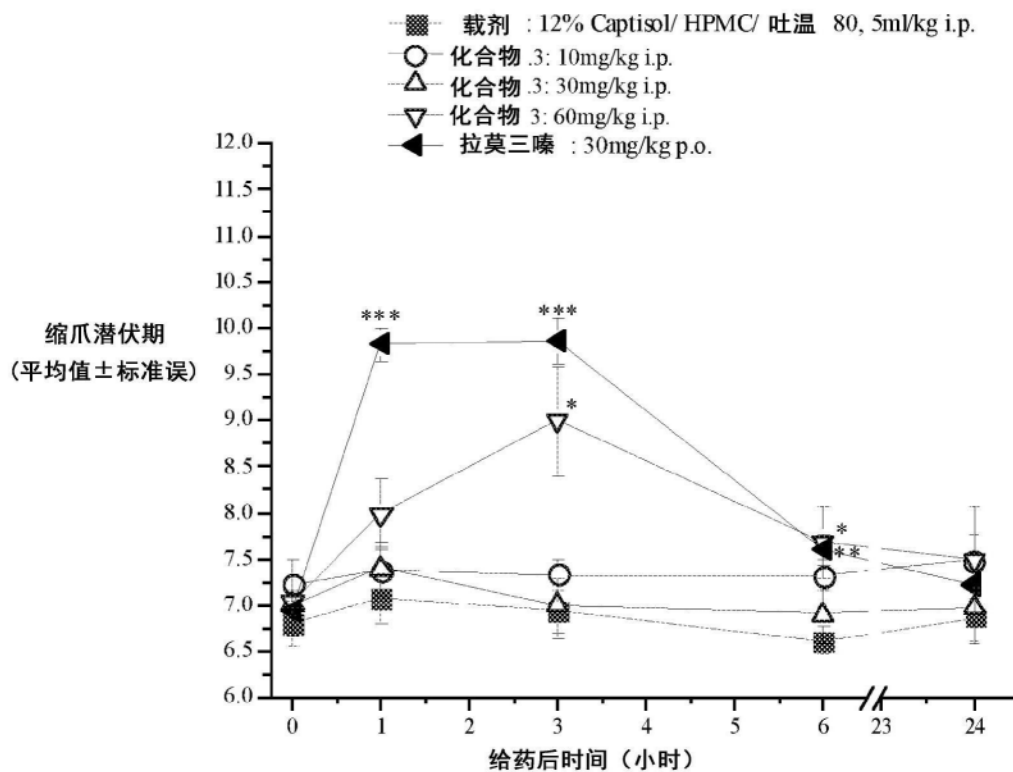


图14a

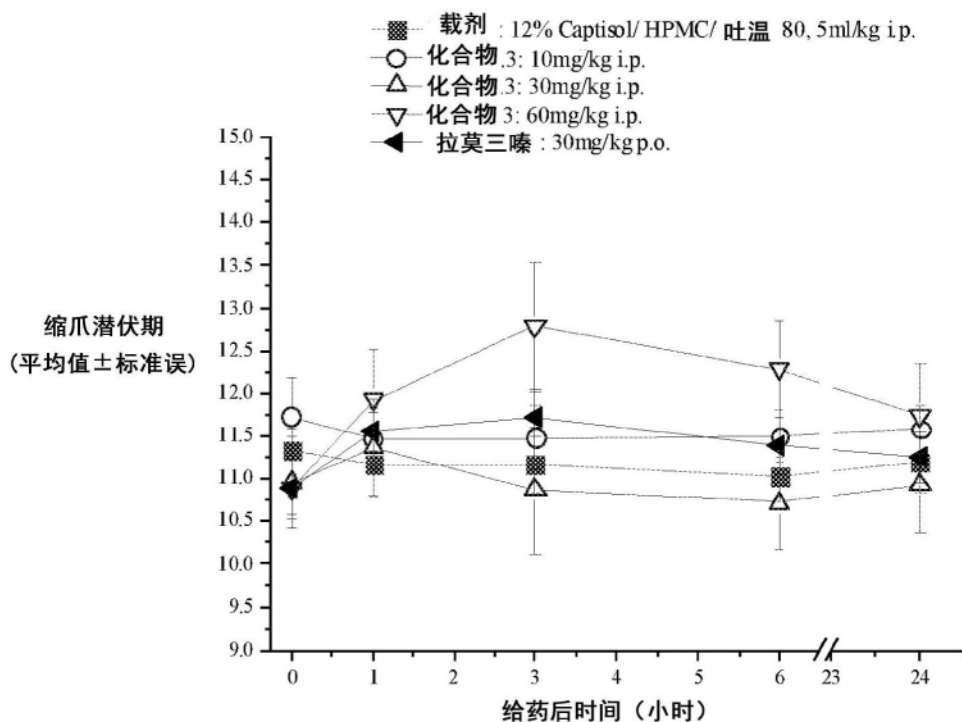


图14b



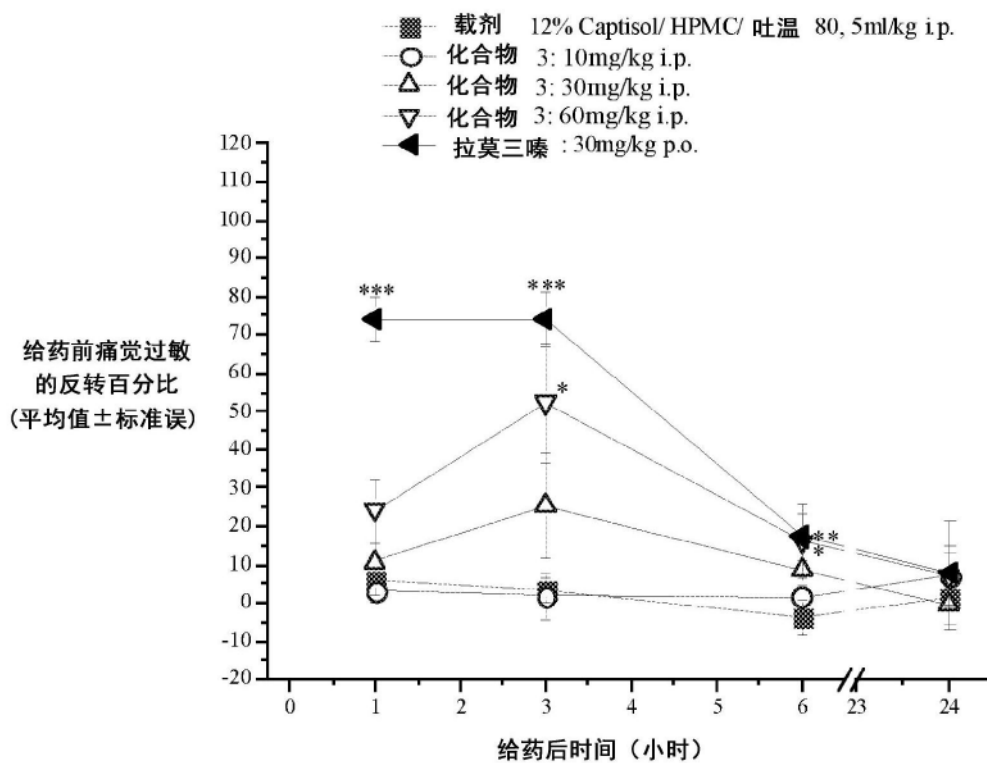


图14c

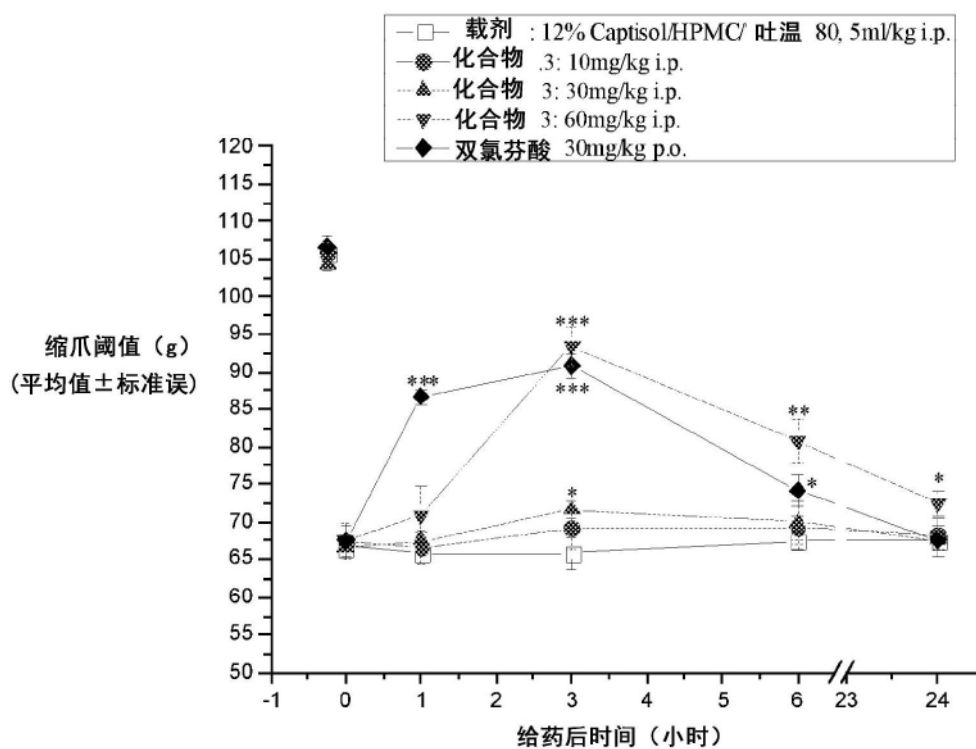


图15a

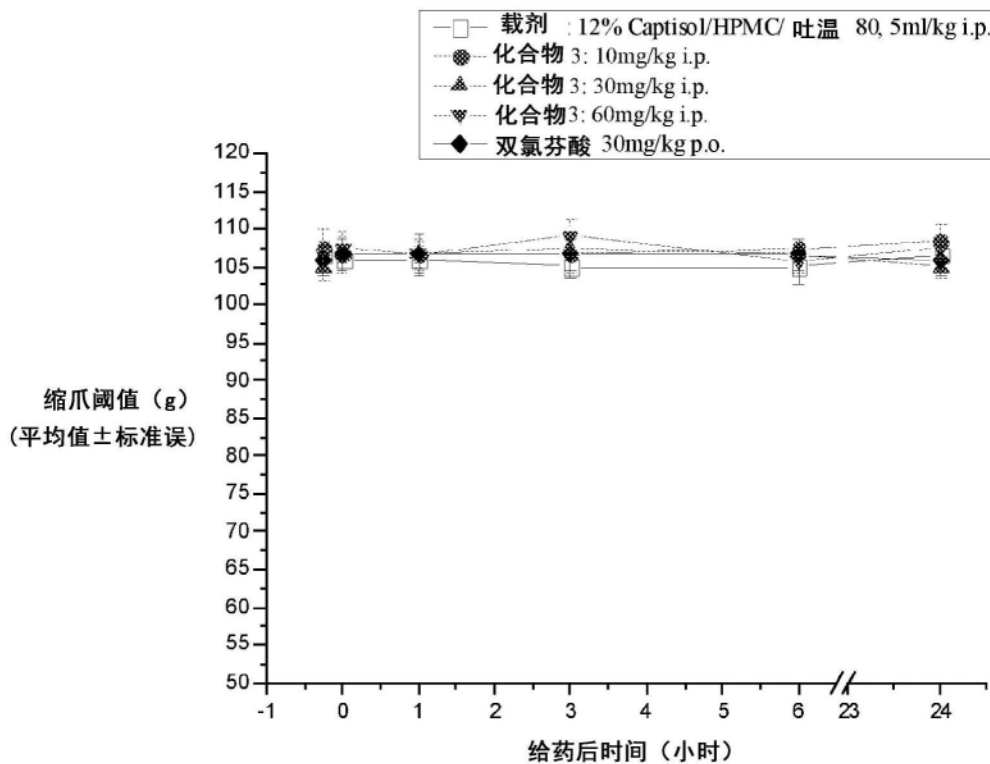


图15b

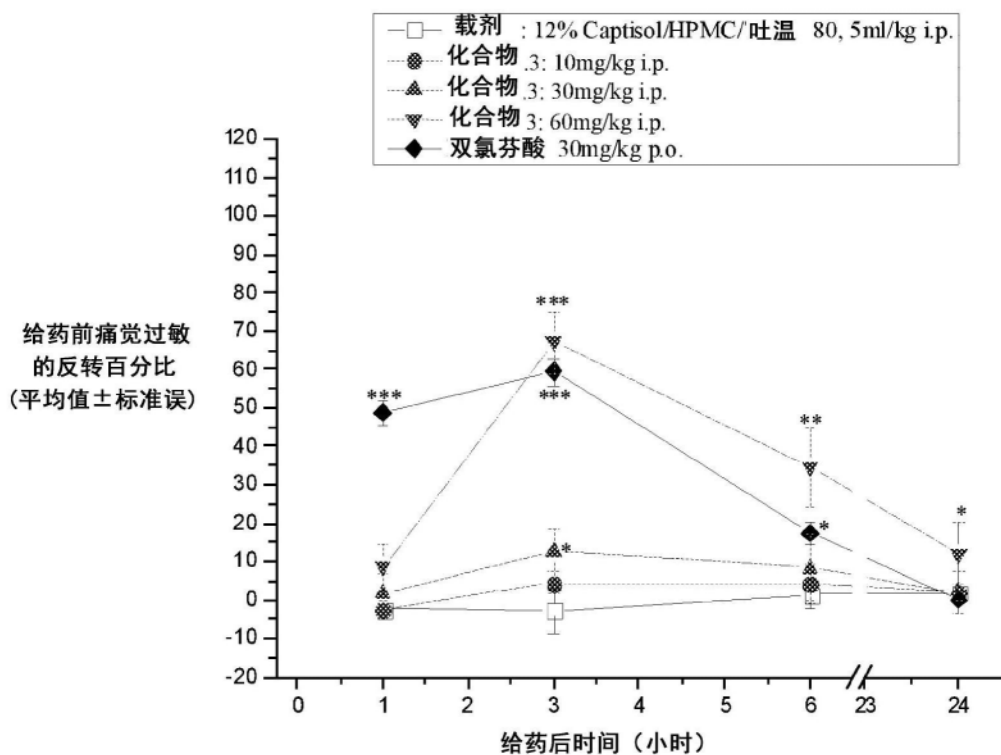


图15c

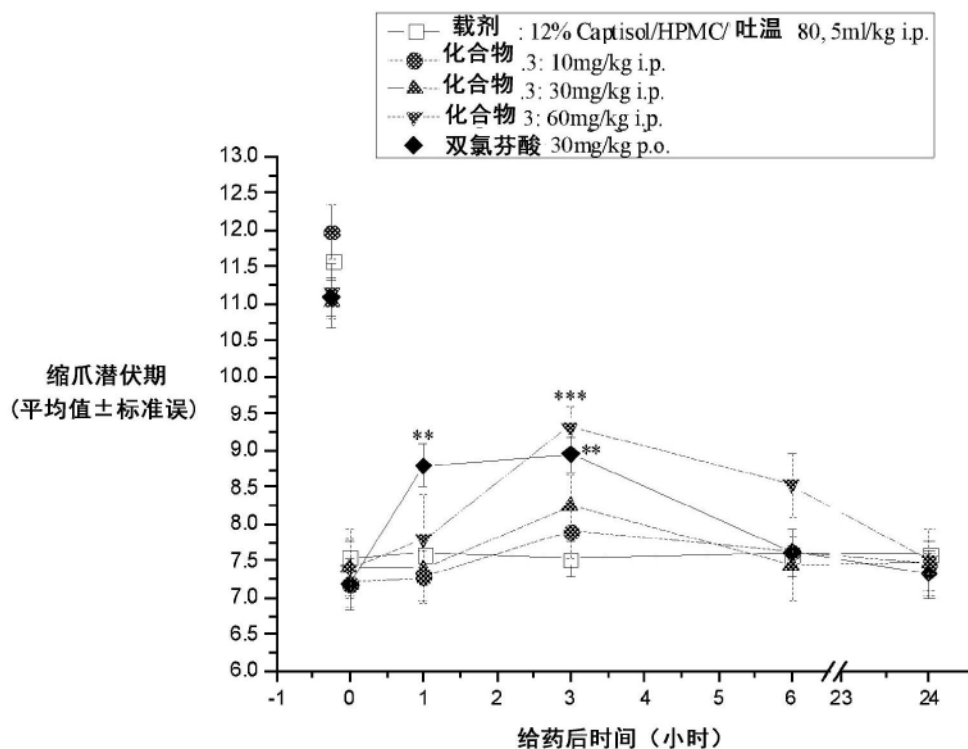


图16a

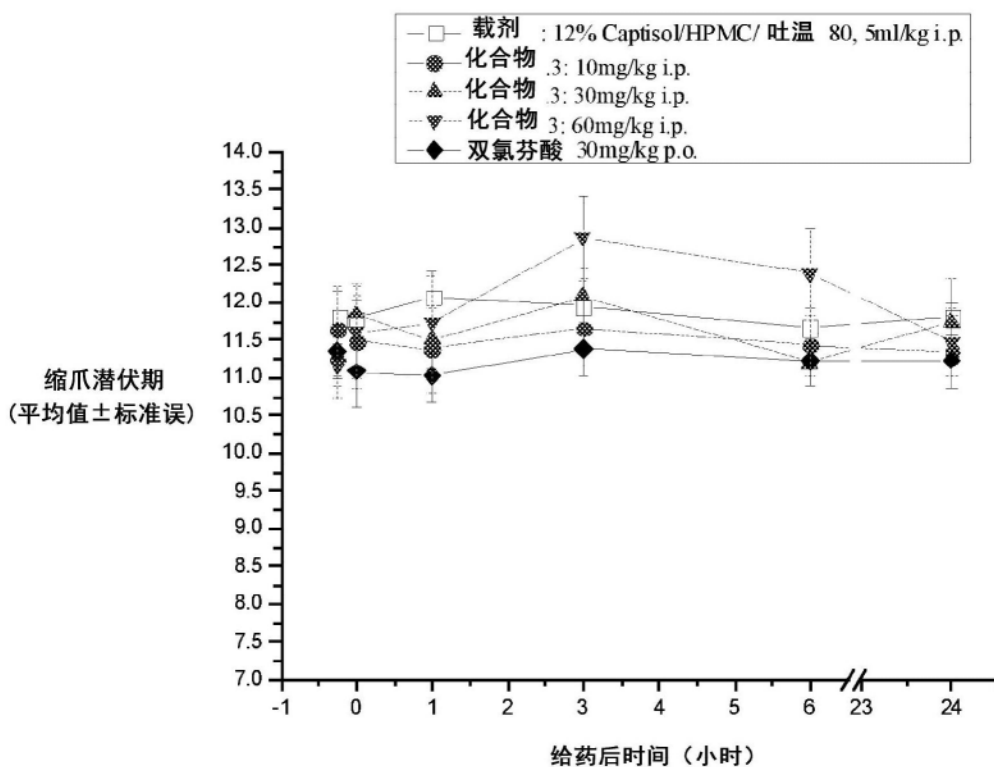


图16b

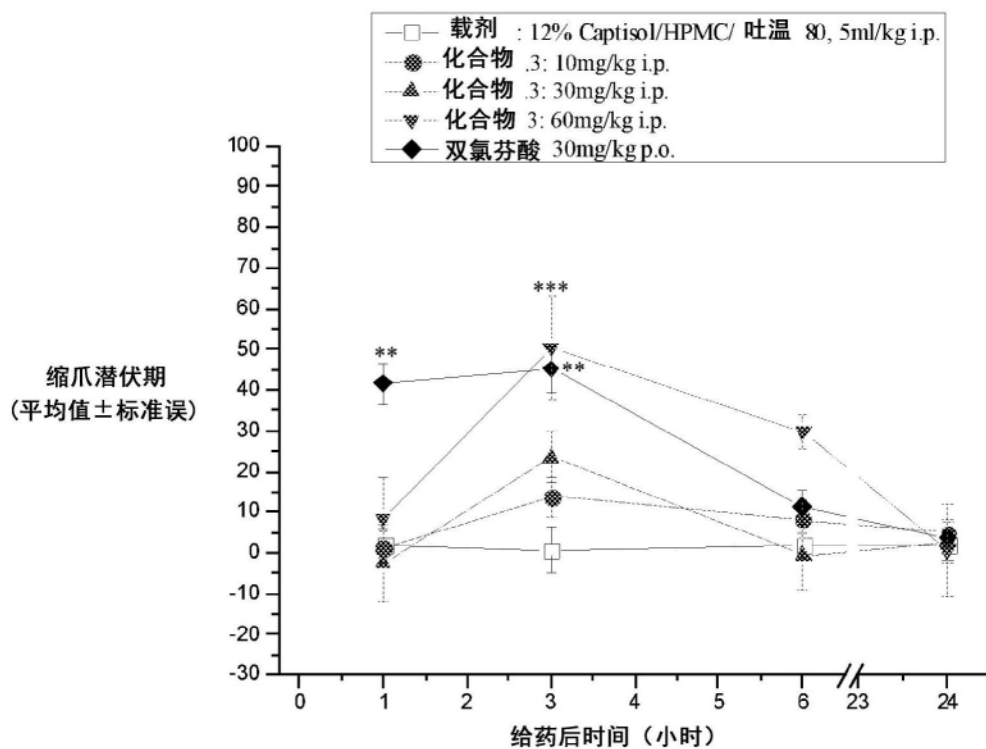


图16c

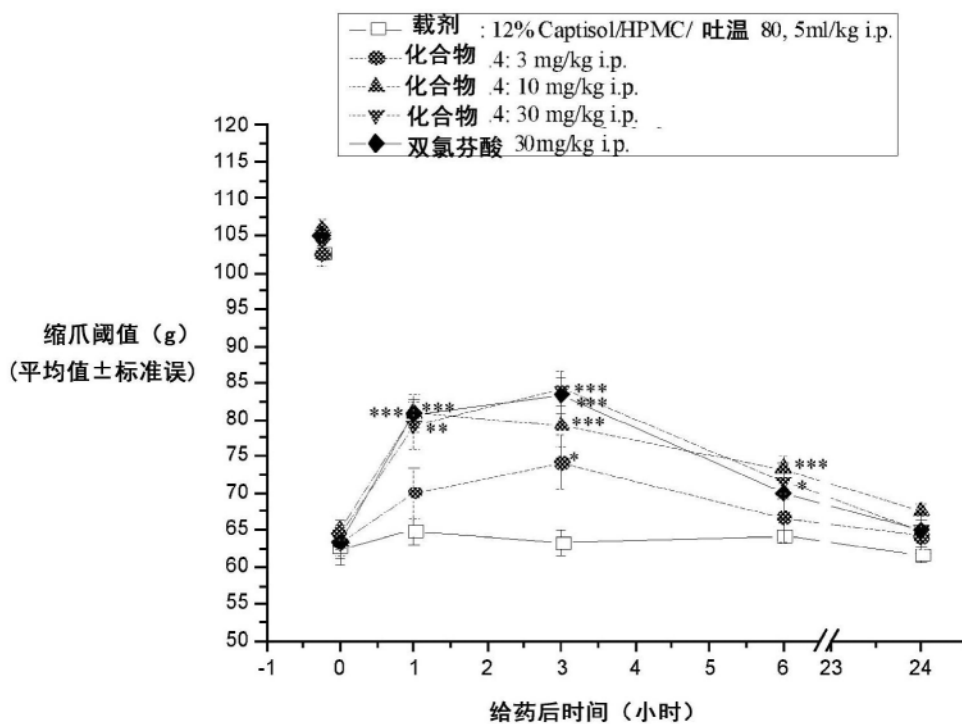


图17a

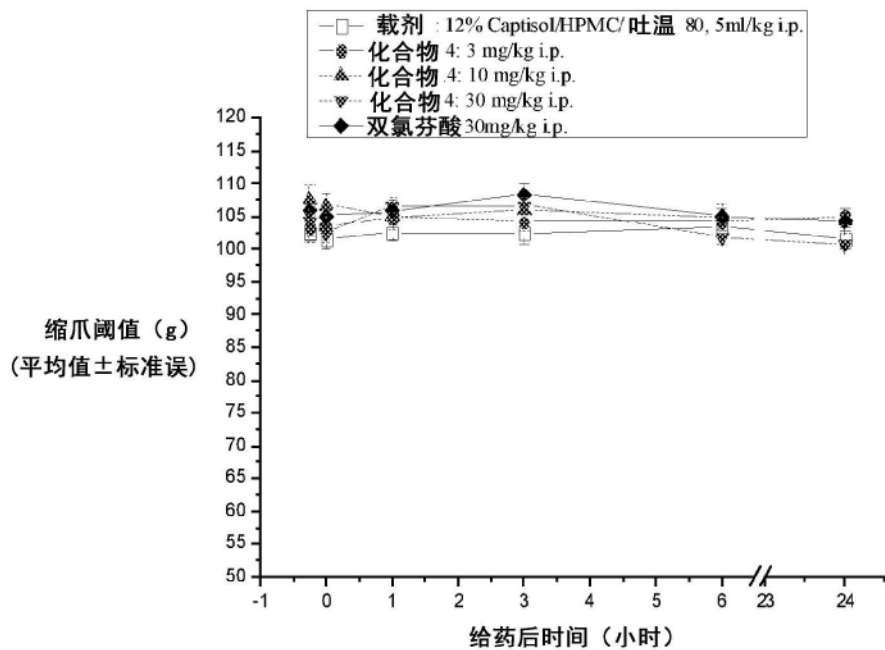


图17b

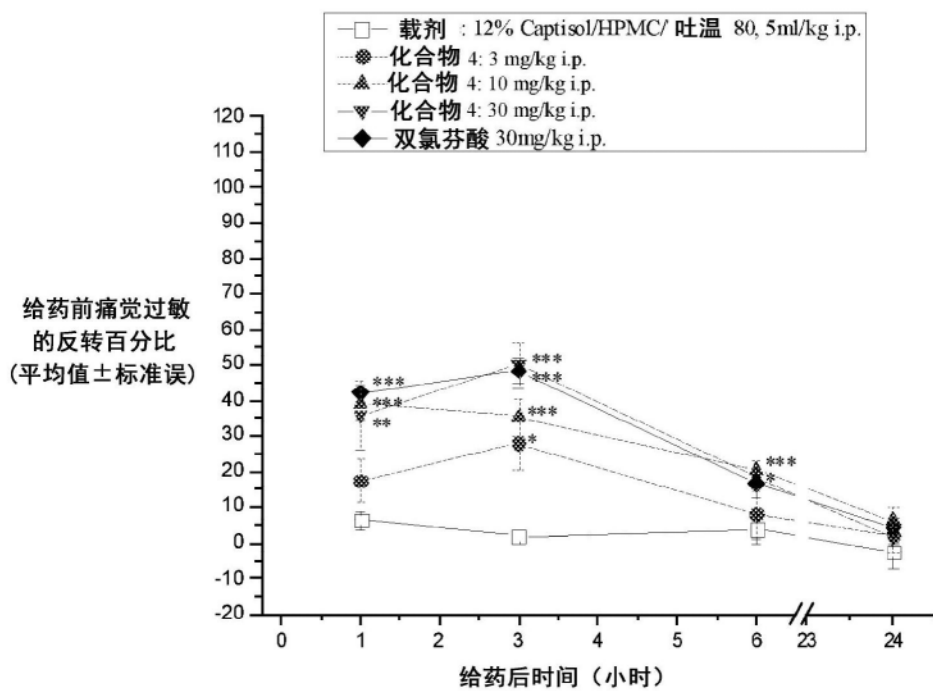


图17c

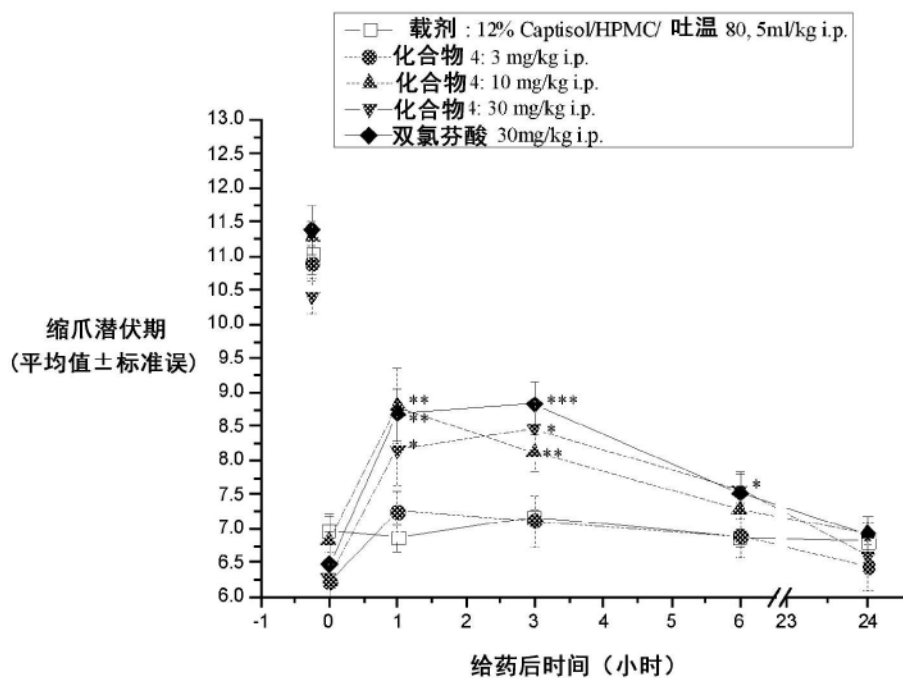


图18a

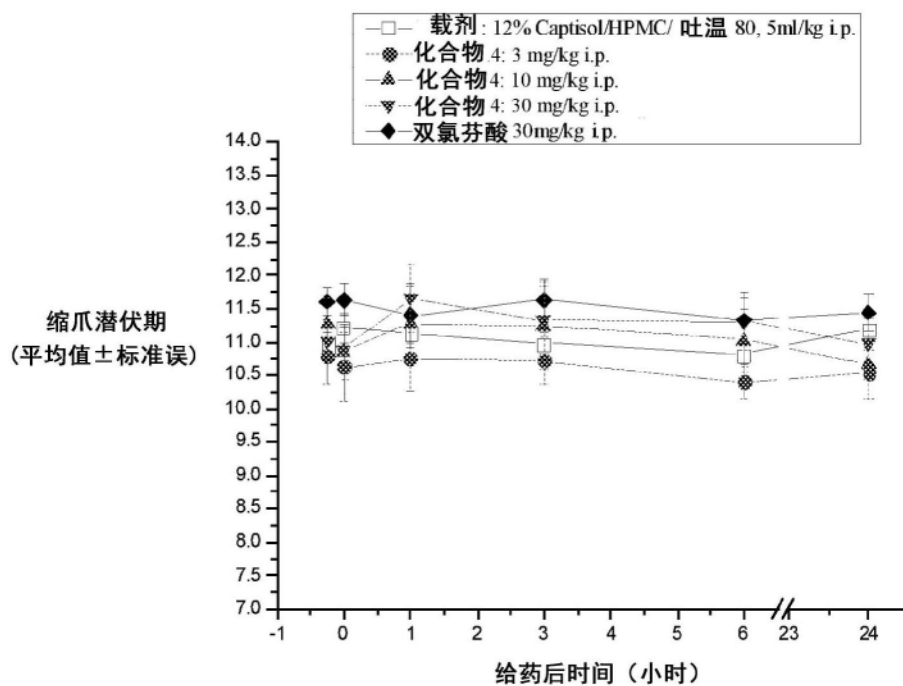


图18b

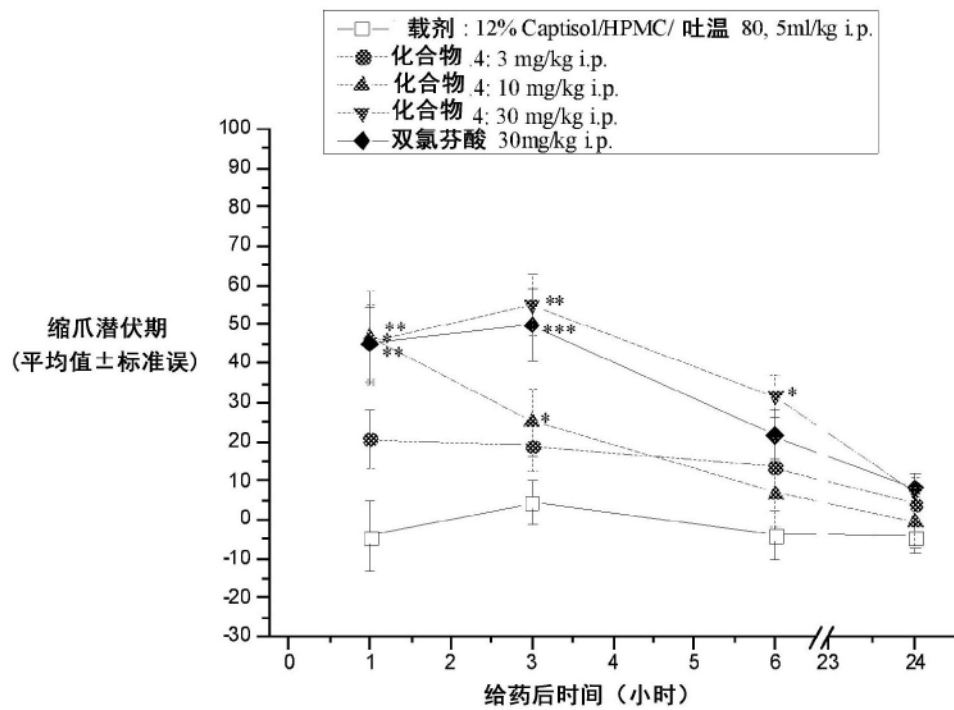


图18c