(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118955402 A
(43)申请公布日 2024.11.15

(21)申请号 202410835028.0

(22)申请日 2019.03.19

(30)优先权数据
62/644,932 2018.03.19 US
62/644,902 2018.03.19 US
62/663,438 2018.04.27 US
62/697,198 2018.07.12 US

(62)分案原申请数据
201980033266.7 2019.03.19

(71)申请人 诺普生物科学有限责任公司
地址 美国宾夕法尼亚州

(72)发明人 M·E·博兹克 S·S·哈里德
L·雷斯尼克 G·T·托帕洛夫
J·K·柏拉底 C·A·弗伦特格
D·A·马里斯卡 J·S·黑尔

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 陈桉

(51)Int.Cl.
C07D 235/32(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)
A61P 25/08(2006.01)
A61P 25/04(2006.01)
A61P 25/14(2006.01)
A61P 25/24(2006.01)
A61P 25/22(2006.01)
A61P 25/30(2006.01)
A61P 25/18(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
A61P 21/00(2006.01)
A61P 27/16(2006.01)
A61P 13/10(2006.01)
A61P 21/02(2006.01)
A61K 31/4184(2006.01)

权利要求书12页 说明书182页

(54)发明名称

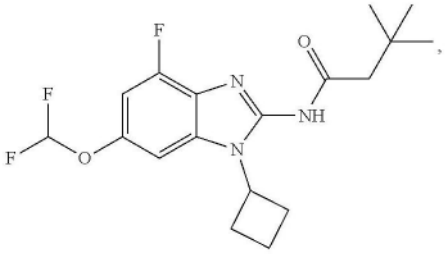
KV7通道激活剂组合物和使用方法

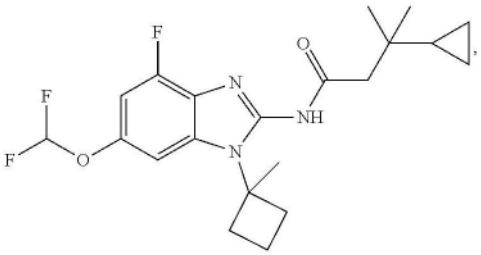
(57)摘要

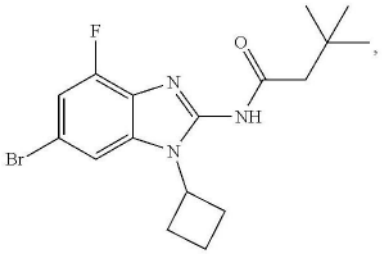
本文提供了任选取代的苯并咪唑-1,2-基酰胺、包含治疗有效量的此类化合物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物、以及用此类化合物和药物组合物治疗Kv7相关疾病的方法,这些疾病是例如癫痫、肌萎缩侧索硬化、各种类型的疼痛、过度兴奋、运动障碍、肌张力障碍、躁狂症和耳鸣。

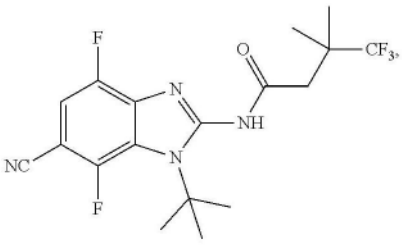
CN 118955402 A

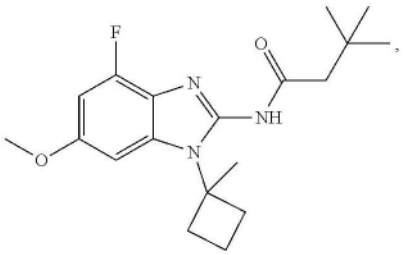
1.一种化合物,其选自:

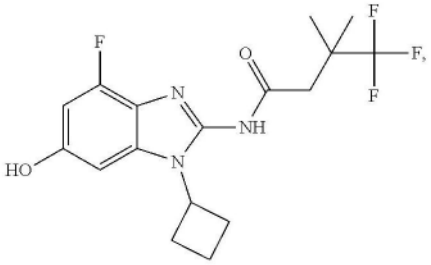


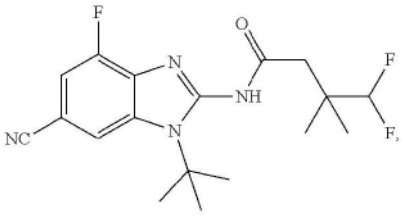


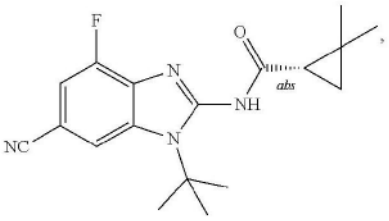


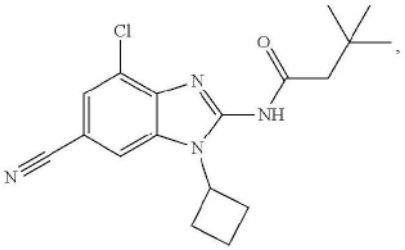


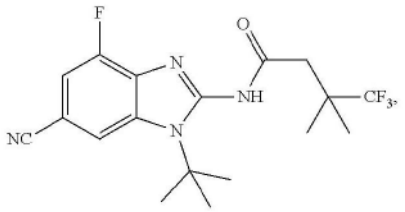


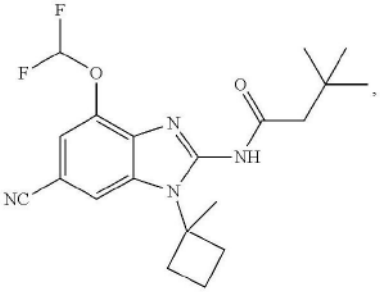


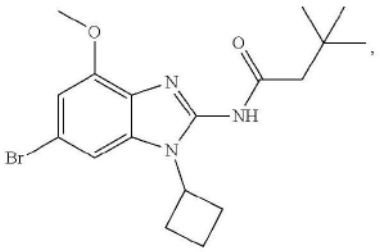


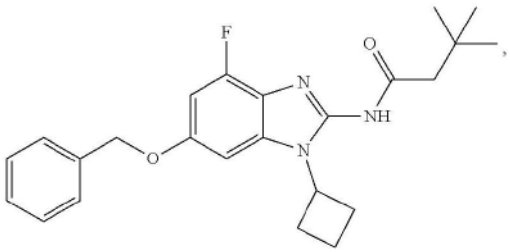


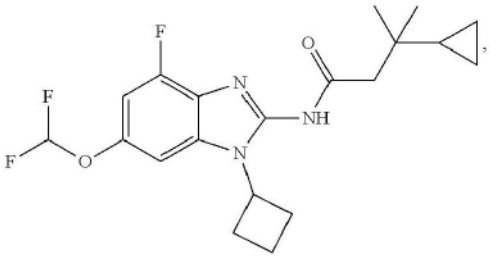


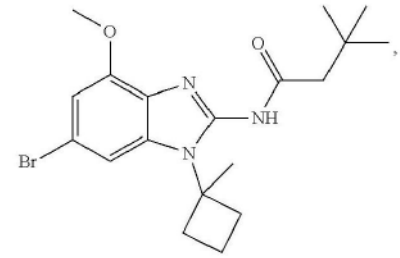


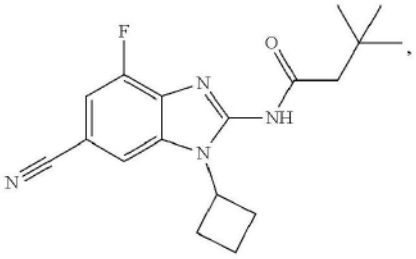


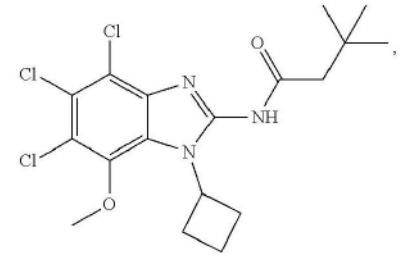


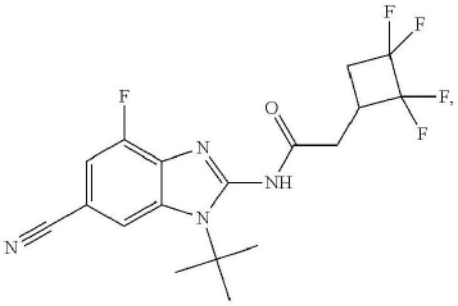




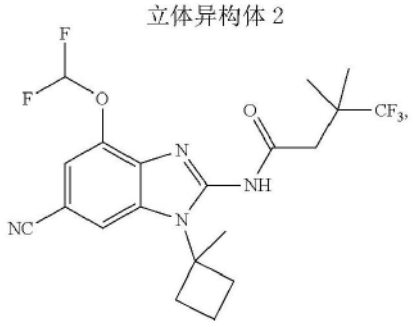


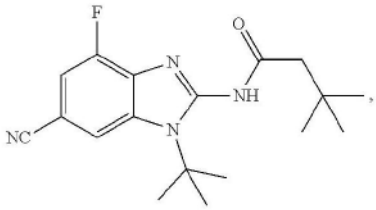


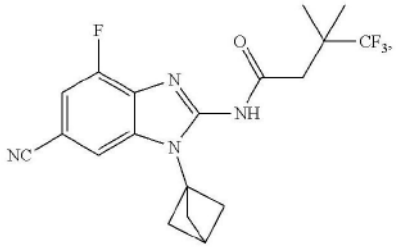


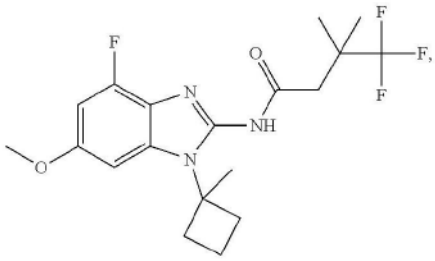


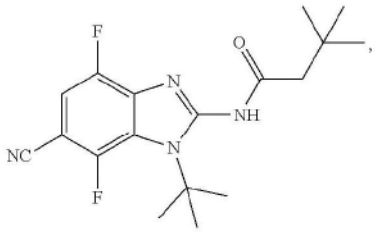
立体异构体 2

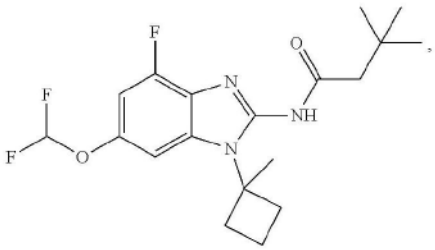


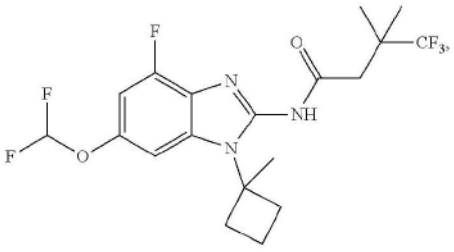


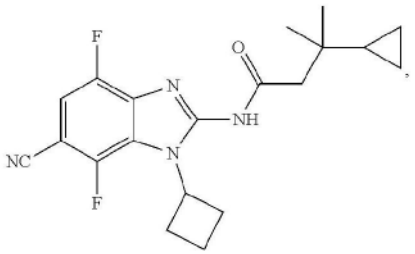


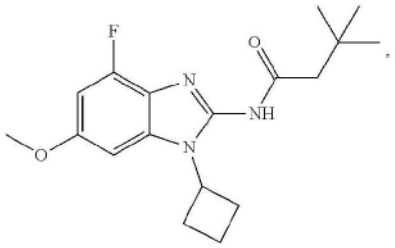


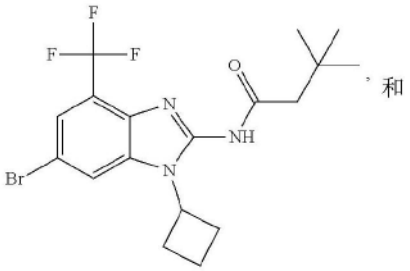




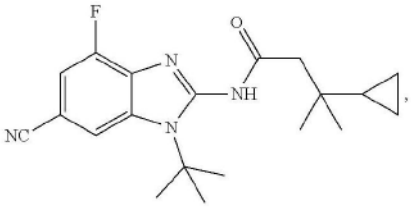






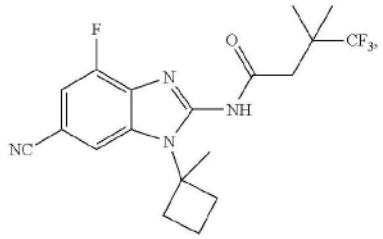


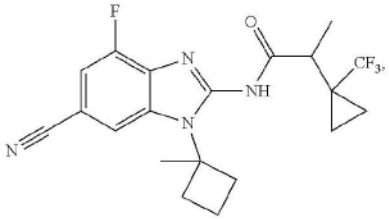
和



或其药学上可接受的盐。

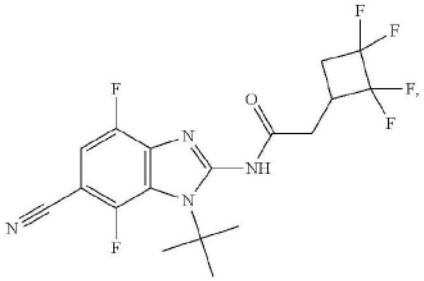
2.一种化合物,其选自:



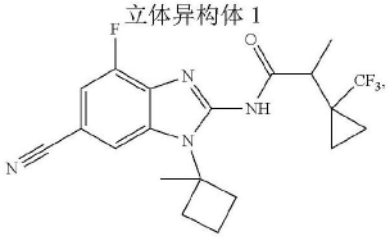


立体异构体 1

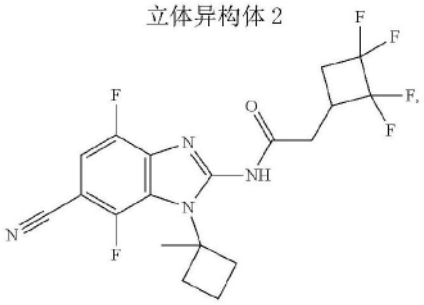




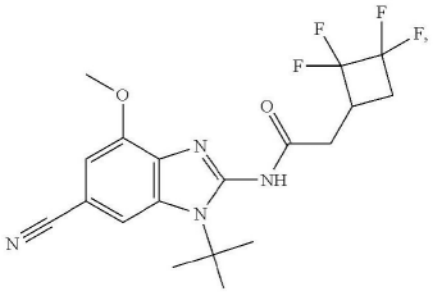
立体异构体 1



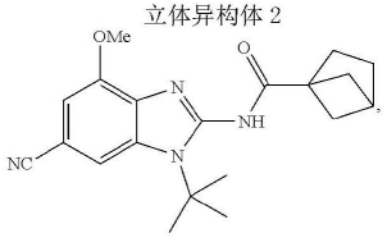
立体异构体 2

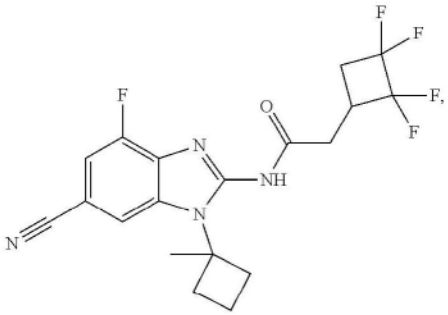


立体异构体 1

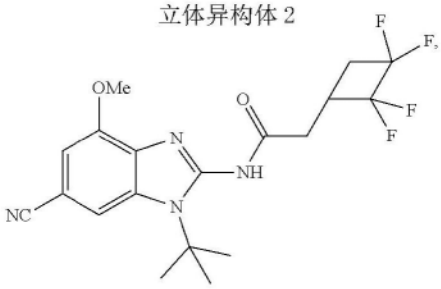


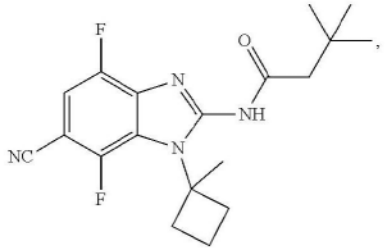
立体异构体 2

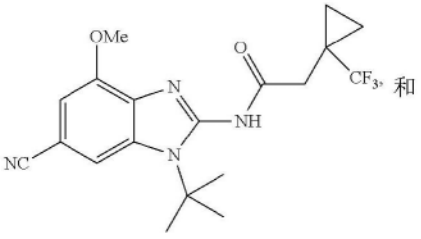




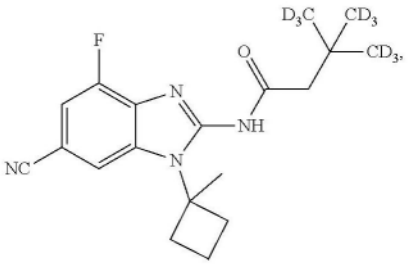
立体异构体 2





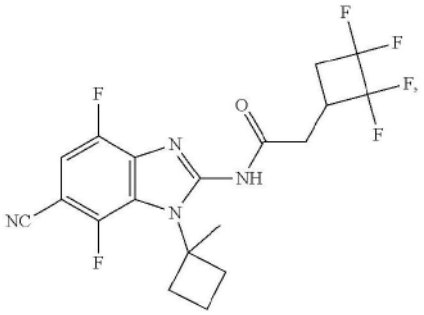


和

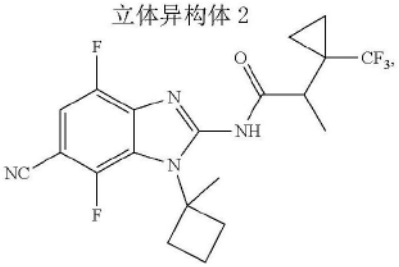


或其药学上可接受的盐。

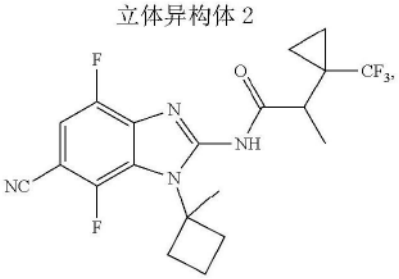
3.一种化合物,其选自:



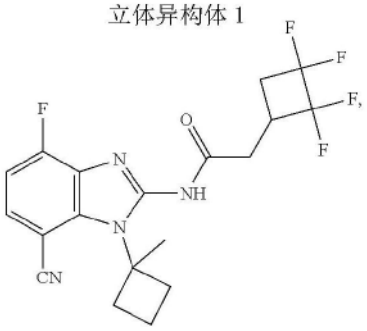
立体异构体 2



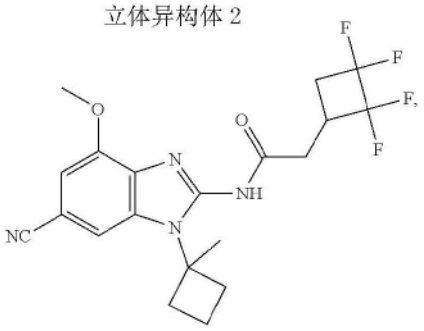
立体异构体 2



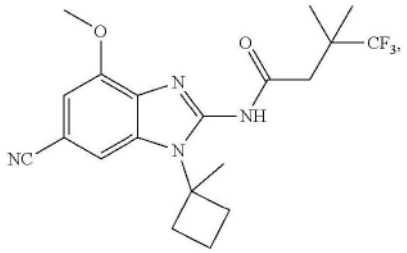
立体异构体 1

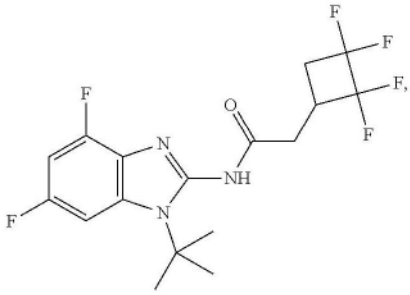


立体异构体 2

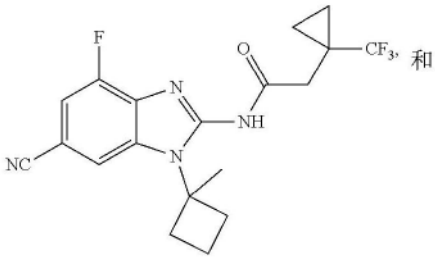


立体异构体 2

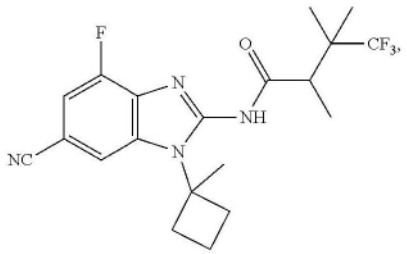




立体异构体 2



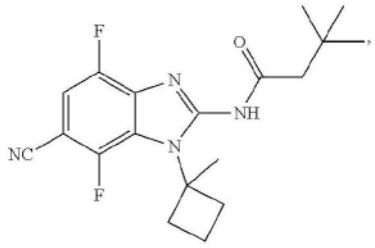
和

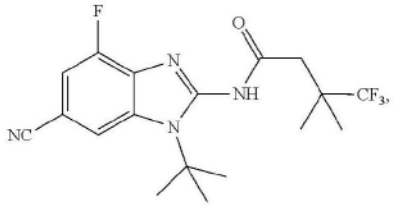


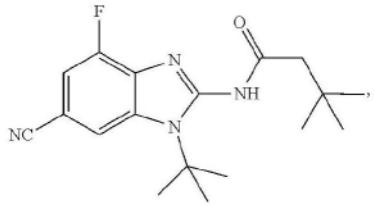
立体异构体 1

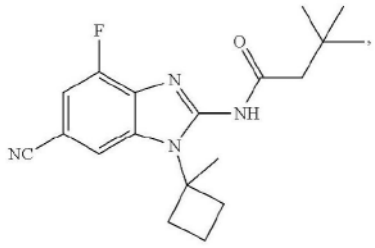
或其药学上可接受的盐。

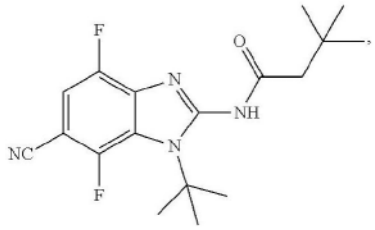
4.一种化合物,其选自:

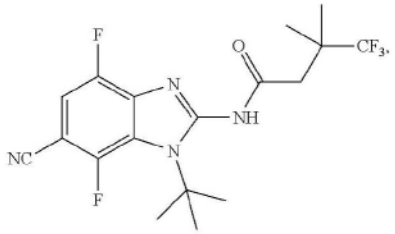


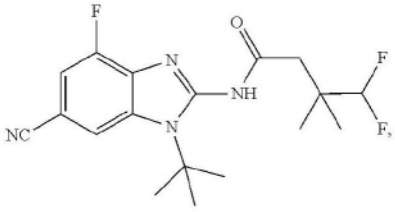


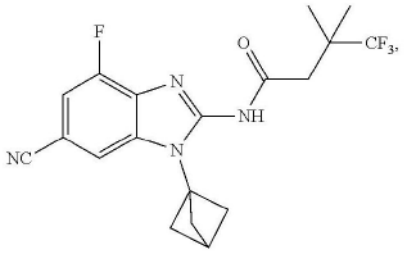


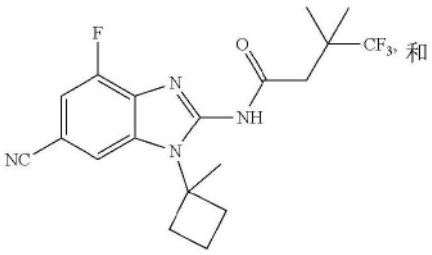




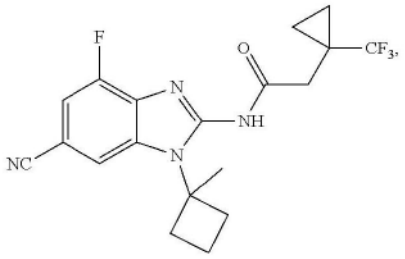








和



或其药学上可接受的盐。

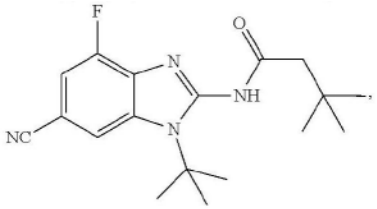
5.一种药物组合物,其包含根据权利要求1所述的化合物。

6.一种药物组合物,其包含根据权利要求2所述的化合物。

7.一种药物组合物,其包含根据权利要求3所述的化合物。

8.一种药物组合物,其包含根据权利要求4所述的化合物。

9.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是:



或其药学上可接受的盐。

10.一种药物组合物,其包含根据权利要求9所述的化合物。

KV7通道激活剂组合物和使用方法

本申请是中国申请号201980033266.7、发明名称为“KV7通道激活剂组合物和使用方法”且申请日为2019年3月19日的专利申请(PCT申请号为PCT/US2019/023039)的分案申请。

政府利益

[0001] 本发明是在美国政府的支持下以美国国立卫生研究院的国家神经疾病和中风研究所(National Institute of Neurological Disorders and Stroke)授予的批准号U44NS093160进行的。美国政府享有本发明的某些权利。

相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2018年3月19日提交的美国临时申请号62/644,902和于2018年3月19日提交的美国临时申请号62/644,932和于2018年4月27日提交的美国临时申请号62/663,438以及于2018年7月12日提交的美国临时申请号62/697,198的权益。这些申请中的每一个的披露内容通过引用并入本文。

发明内容

[0003] 存在于大多数细胞类型质膜上的钾(K^+)通道是所有离子通道中种类最多的一类,并且与多种生理功能(包括对可兴奋细胞的电学特性的调节)相关。将这些高选择性阳离子通道的主要孔形成(α)亚基根据跨膜(TM)区和孔(P)区的数量分为三个主要结构类别:目前已知有6TM/1P、2TM/1P和4TM/2P K^+通道。国际药理学联合会(IUPHAR)将Kv7基因(最初称为KCNQ,由HUGO基因命名委员会(HGNC)指定的名称)指定为电压门控K^+通道的亚家族。Kv7亚家族由五个同源的孔形成α亚基Kv7.1-7.5组成,它们具有典型的电压门控K^+通道结构:具有6个TM区(S1-S6)(两侧是细胞内N-末端和C-末端结构域)、位于由交替带正电荷的残基组成的S4中的典型电压传感器结构域、以及每个亚基的S5和S6之间的单个P区域。这些通道形成为主要α亚基的四聚体,呈同四聚体或异四聚体。已知神经元表达由Kv7.2-7.5α亚基组成的Kv7通道。这些基因产物中的一些可能仅分布于神经元,而其他基因产物(例如Kv7.4和Kv7.5)可以在其他组织(如平滑肌和骨骼肌)中找到。

[0004] 天然M通道和相应的宏观M电流首先在两栖类交感神经元中表征。值得注意的是M通道,因为它们在神经元的静息膜电位处或附近在膜电位下激活,呈现慢激活和非失活,而毒蕈碱胆碱能激动剂使M电流减少,这证明G-蛋白偶联受体(GPCR)和生理K^+电流之间存在直接性和抑制性联系。直到克隆该基因亚家族,才确定了Kv7.2/7.3(可能还有Kv7.5/7.3)异多聚体和难以捉摸的‘M’通道之间的药理学和生物物理学特性,为它们在神经元调节中的重要性提供了新的重大证据。

[0005] 这些通道的分布(在区域方面和发育方面)及其生物物理学特征支持它们在提供对去极化兴奋性影响的持久抗性中的作用。在生理条件下,如天然M通道所证明的,它们可以非常有效地调节某些神经元群体的亚阈值兴奋性,并在调节多种类型神经元的动作电位放电频率和最终调节其模式中起到重要作用。它们在神经元调节中的重要性由神经元Kv7突变会导致良性家族性新生儿惊厥(BFNC)的这一发现而突显,该发现指示减少或消除

Kv7.2和Kv7.3通道的影响可以极大地改变神经元兴奋性。突变分析证明它们参与BFNC,并表明了它们可作为抗癫痫药(AED)的靶标。

[0006] 与已确定GPCR药理学术语不同,K^+通道调节剂(特别是激活通道的化合物)的作用模式仍在改进中。将电压钳技术用于离子通道药理学研究能够实现对全细胞电流或单个通道进行详细的生物物理学研究,从而允许对化合物-通道相互作用的性质进行某些表征,但不能防止围绕术语的持续混淆。术语开放剂或激活剂通常用于整个文献中,但并未充分描述所有这些"正向调节剂"化合物的作用模式。通常,期望开放剂或激活剂会增加通道的打开概率或增加宏观电流振幅,但是这种命名法确实过于简单。例如,第一个公开披露的Kv7开放剂瑞替加滨(retigabine)具有复杂且引人关注的特征,因为它在较高的膜电位下具有抑制活性。神经元Kv7通道开放剂可以在"正常"激活电压范围内与通道活动协同工作,并在不显著影响激活阈值的情况下增强电流,而其他的会显著改变激活阈值。另外,一些开放剂似乎完全消除了激活的电压依赖性。目前尚不清楚这些作用是否代表某种连续统,因为这些作用通常是浓度依赖性的。显然,可以增加通道电流的化合物的相互作用模式是复杂的且在大多数情况下还没有被充分理解,并且这些特征对神经元反应性和系统生理学的意义也不清楚。瑞替加滨的效力适度且不具有高度特异性,但它是Kv7.2,Kv7.5和异多聚体Kv7通道的非常有效的开放剂,其作用的特征在于在窄电压范围内显著增加通道电流。如上所述,在较高的正电压下,开放剂不太有效,并且在一些条件下,相对于控制电流,通道电流在较高的正电压下会显著降低(开放剂作用的这种"交叉"电压依赖性是许多神经元Kv7通道开放剂的特征)。这种作用也是浓度依赖性的,并且在较高浓度下更明显。

[0007] 本文提供的化合物对Kv7.2/7.3异多聚体可能是有效的和/或至少相对于Kv7.4同多聚体有偏倚性。与瑞替加滨相比,这些化合物可能具有减少的不良副作用。

具体实施方式

[0008] 在描述本发明的组合物和方法之前,应当理解,任何发明不限于所描述的特定工艺、组合物或方法,因为这些可以变化。此外,在特定实施例中描述的工艺、组合物和方法是可互换的。因此,例如,在特定实施例中描述的组合物、剂量方案、施用途径等可以在其他特定实施例中所述的任何方法中使用。还应理解,描述中所用的术语仅出于描述特定型式或实施例的目的,并不旨在限制本发明的范围,本发明的范围将仅受所附权利要求的限制。除非另有明确定义,否则本文所用的所有技术和科学术语具有与本领域普通技术人员通常所理解的相同的含义。虽然类似或等效于本文所述的那些方法的任何方法可以用于本发明的实施例的实践或测试,但现在描述优选方法。本文提及的所有公开和参考文献均通过引用并入。本文没有任何内容应解释为承认本发明无权由于先前发明而早于此披露内容。

[0009] 必须注意,如本文和随附权利要求中所用,单数形式"一个/种"和"该"包括多个指代物,除非上下文清楚表明并非如此。

[0010] 如本文所用,术语"约"意指加或减与其一起使用的数的数值的10%。因此,约50%意指在45%-55%的范围内。除非另外指示,否则说明书和权利要求中所使用的所有表达成分的量、特性(如分子量、反应条件等)的数在一切情况下均应理解成由术语"约"所修饰。因此,除非有相反的指示,否则说明书和所附权利要求中列出的数字参数为近似值,其可以根据期望获得的所希望特性而变化。在最低程度上,并且不试图将等同原则的应用限制到权

利要求的范围内的条件下,至少应该根据所记录的数值的有效数位和通过惯常的四舍五入法来解释每一个数值参数。

[0011] 当与治疗剂结合使用时,“施用”意指将治疗剂直接施用到靶组织内或靶组织上或将治疗剂施用于受试者,由此治疗剂对其所靶向的组织产生积极影响。“施用”组合物可以通过口服施用、注射、输注、吸收或通过与其他已知技术结合的任何方法来完成。“施用”可以包括自我施用或由另一个人(例如医疗保健提供者或设备)施用的动作。

[0012] 如本文所用,术语“包括/包含(comprising,comprise,comprises和comprised)”是包含性的或开放性的,并且不排除另外的、未列举的元素或方法步骤。

[0013] 如本文所用,术语“由……组成(consists of或consisting of)”意指组合物或方法包括在特定实施例或权利要求中特定列举的元素、步骤或成分。

[0014] 如本文所用,术语“基本上由……组成(consisting essentially of或consists essentially of)”意指组合物或方法仅包括指定的材料或步骤,以及不实质上影响要求保护的本发明的基本和新颖特征的那些。

[0015] 术语“改善”用于表示本发明是指已向其施用活性剂的个体的总体身体状态。例如,如果通过施用活性剂减轻了病症、疾病或障碍(例如神经变性障碍)的一种或多种症状,则个体的总体身体状态可以“改善”。“改善”还可以指改变了被提供、应用或施用的组织的外观、形式、特征和/或物理属性或其任何组合。

[0016] 术语“抑制”、“遏制”、“减小”、“干扰”和/或“降低”(以及类似术语)通常是指相对于天然、预期或平均状况或相对于当前状况直接或间接地降低功能、活性或行为的动作。

[0017] 如本文所用,短语“Kv7相关疾病”是如下疾病、障碍或病症:与KCNQ2基因突变相关;与KCNQ3基因突变相关;与KCNQ4基因突变相关;与KCNQ5基因突变相关;与编码Kv7钾通道的基因相关;与未突变的Kv7钾通道但功能失调的Kv7钾通道相关;与认为会引起疾病、障碍或病症的细胞的过度兴奋相关;或其组合。无论因果关系如何,这些Kv7相关疾病、障碍或病症都可以通过激活Kv7钾通道来治疗,即使Kv7钾通道可能不是疾病、障碍或病症的直接或间接原因。

[0018] 与KCNQ2基因突变有关的Kv7相关障碍的实例包括但不限于良性家族性新生儿癫痫发作(BFNS)或KCNQ2脑病(也称为KCNQ2新生儿癫痫性脑病)。与KCNQ3基因突变有关的Kv7相关障碍的实例包括但不限于BFNS或KCNQ3相关的发育障碍。与KCNQ4基因突变有关的Kv7相关障碍的实例包括但不限于常染色体显性非综合征性听力损失。与KCNQ5基因突变有关的Kv7相关障碍的实例包括但不限于非综合征性智力障碍或癫痫性脑病。与认为会引起疾病、障碍或病症的细胞的过度兴奋相关的障碍的实例包括但不限于局灶性阵挛性癫痫发作、全面强直阵挛性癫痫发作、神经性疼痛、膀胱活动过度症、或平滑肌障碍或其组合。

[0019] 在本文披露的实施例中的每一个中,组合物和方法可与需要这种治疗的(也可称为“有需要的”)受试者一起使用或用于该受试者。如本文所用,短语“有需要的”意指受试者已被确认为对特定方法或治疗具有需要并且已经出于该特定目的向受试者施用治疗。

[0020] 如本文所用,术语“治疗剂”意指用于治疗、对抗、改善或预防(或其任何组合)受试者的不希望的病症、障碍或疾病的药剂。

[0021] 如本文所用,术语“患者”和“受试者”是可互换的并且可用于意指可用本发明的化合物治疗的任何生物机体。同样,术语“患者”和“受试者”可以包括但不限于任何非人类哺

乳动物、灵长类动物或人。在一些实施例中,“患者”或“受试者”是成人、儿童、婴儿、或胎儿。在一些实施例中,“患者”或“受试者”是人。在一些实施例中,“患者”或“受试者”是哺乳动物,例如小鼠、大鼠、其他啮齿动物、兔、犬、猫、猪、牛、绵羊、马、灵长类动物或人。

[0022] 如本文所用的术语“治疗有效量”或“治疗剂量”是可互换的,并且可以指研究人员、兽医、医生或其他临床专业人员所期望的在组织、系统、动物、个体或人中引起临床、生物学或医学反应的活性剂或药物化合物或组合物的量。临床、生物学或医学反应可包括例如以下中的一种或多种:(1)在可能易患疾病、病症或障碍但尚未经历或表现出该疾病、病症或障碍的病理或症状的个体中预防该疾病、病症或障碍,(2)在正在经历或表现出疾病、病症或障碍的病理或症状的个体中抑制该疾病、病症或障碍,或阻止该疾病、病症或障碍的病理和/或症状的进一步发展,以及(3)在正在经历或表现出疾病、病症或障碍的病理或症状的个体中改善该疾病、病症或障碍,或逆转该个体经历或表现出的病理和/或症状。

[0023] 术语“治疗(treat、treated或treating)”可用于意指特定障碍、疾病或病症的预防,与特定障碍、疾病或病症相关的症状的减轻,和/或与特定障碍、疾病或病症相关的症状的预防。在一些实施例中,该术语是指减缓障碍、疾病或病症的进展或减轻与特定障碍、疾病或病症相关的症状。在一些实施例中,该术语是指减轻与特定障碍、疾病或病症相关的症状。在一些实施例中,该术语是指减轻与特定障碍、疾病或病症相关的症状。在一些实施例中,该术语是指恢复由于特定障碍、疾病或病症而受损或丧失的功能。

[0024] “药学上可接受的盐”意指在合理的医学判断范围内适合用于与患者的组织接触而无不当毒性、刺激性、过敏反应等,并且与合理的收益/风险比相称的那些盐。药学上可接受的盐是本领域熟知的。例如,Berge等人(1977)J.Pharm.Sciences[药物科学杂志],第6卷,1-19详细描述了药学上可接受的盐。药学上可接受的“盐”是任何酸加成盐、优选药学上可接受的酸加成盐,包括但不限于卤酸盐,例如氢溴酸盐、盐酸盐、氢氟酸盐和氢碘酸盐;无机酸盐,例如像硝酸盐、高氯酸盐、硫酸盐和磷酸盐;有机酸盐,例如像磺酸盐(甲磺酸盐、三氟甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐或对甲苯磺酸盐、乙酸盐、苹果酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、葡糖酸盐、乳酸盐、扁桃酸盐、粘酸盐、帕莫酸盐、泛酸盐、草酸盐和马来酸盐;以及氨基酸盐,例如像天冬氨酸盐或谷氨酸盐。酸加成盐可以是单酸加成盐或二酸加成盐,例如二氢卤酸盐、二硫酸盐、二磷酸盐或二有机酸盐。在所有情况下,酸加成盐用作非手性试剂,其不是基于对与本披露内容产物的特定光学异构体相互作用或沉淀的任何预期或已知偏好来选择的。

[0025] 除非另外指示,否则当将化合物或化学结构特征(例如芳基)被称为“任选取代的”时,其包括不具有取代基(即未取代)的特征或“取代的”特征(意指该特征具有一个或多个取代基)。术语“取代基”具有本领域普通技术人员已知的最广泛的含义,并且包括替换与母体化合物或结构特征附接的一个或多个氢原子的部分。在一些实施例中,取代基可以是本领域已知的普通有机部分,其分子量(例如,取代基的原子的原子质量总和)为15g/mol至50g/mol、15g/mol至100g/mol、15g/mol至150g/mol、15g/mol至200g/mol、15g/mol至300g/mol或15g/mol至500g/mol。在一些实施例中,取代基包含以下或由以下组成:0-30、0-20、0-10或0-5个碳原子,以及0-30、0-20、0-10或0-5个杂原子,其中每个杂原子可以独立地为:N、O、S、Si、F、Cl、Br或I,条件是取代基包括一个C、N、O、S、Si、F、Cl、Br或I原子。取代基的实例包括但不限于烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、芳氧

基、酰基、酰氧基、烷基羧酸酯、硫醇、烷硫基、氰基、卤代、硫代羰基、O-氨基甲酰基、N-氨基甲酰基、O-硫代氨基甲酰基、N-硫代氨基甲酰基、C-酰氨基、N-酰氨基、S-磺酰氨基、N-磺酰氨基、异氰酸基、氰硫基、异氰硫基、硝基、甲硅烷基、次磺酰基、亚磺酰基、磺酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、三卤代甲磺酰基、三卤代甲磺酰氨基、氨基等。

[0026] 为了方便起见,关于分子的部分(moiety或part)使用的术语“分子量”指示分子(即使可能不是完整分子)部分中原子的原子质量总和。

[0027] 下面描述了与本文所指的一些化学名称相关的结构。这些结构可以是未取代的,如下所示,或者当结构未被取代时,取代基可以独立地在通常被氢原子占据的任何位置上。除非用—§·指示附接点,否则附接可发生在通常被氢原子占据的任何位置。

[0028] 如本文所用,术语“烷基”具有本领域通常理解的最广泛含义,并且可以包括由碳和氢组成的不包含双键或三键的部分。烷基可以是直链烷基、支链烷基、环烷基或其组合,并且在一些实施例中,可以含有1至35个碳原子。在一些实施例中,烷基可包括C_{1-10}直链烷基,例如甲基(-CH_3)、亚甲基(-CH_2-)、乙基(-CH_2CH_3)、亚乙基(-C_2H_4-)、正丙基(-$CH_2CH_2CH_3$)、亚丙基(-C_3H_6-)、正丁基(-$CH_2CH_2CH_2CH_3$)、正戊基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、正己基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)等;C_{3-10}支链烷基,例如C_3H_7(例如异丙基)、C_4H_9(例如支链丁基异构体)、C_5H_{11}(例如支链戊基异构体)、C_6H_{13}(例如支链己基异构体)、C_7H_{15}(例如支链庚基异构体)等;C_{3-10}环烷基,例如C_3H_5(例如环丙基)、C_4H_7(例如环丁基异构体,如环丁基、甲基环丙基等)、C_5H_9(例如环戊基异构体,如环戊基、甲基环丁基、二甲基环丙基等)、C_6H_{11}(例如环己基异构体)、C_7H_{13}(例如环庚基异构体)、双环[1.1.1]戊烷、降冰片烷等;等等。

[0029] 对于任选取代的部分,例如任选取代的烷基,短语例如“任选取代的C_{1-12}烷基”是指可以是未取代的或可以具有1个或更多个取代基的C_{1-12}烷基,并且不限制任何取代基中的碳原子数。因此,例如,因为母体烷基基团具有12个碳原子,所以$CH_2(CH_2)_{11}OCH_3$是任选取代的C_{1-12}烷基。短语如“C_{1-12}任选取代的烷基”是指未取代的C_{1-12}烷基或其中烷基母体和所有取代基一起具有1-12个碳原子的取代的烷基。例如,$CH_2CH_2OCH_3$是C_{1-12}任选取代的烷基,因为烷基基团(例如乙基)和取代基(例如甲氧基)一起含有3个碳原子。类似的惯例可以应用于其他任选取代的部分,例如芳基和杂环基。

[0030] 烷基上的取代基可以与上文一般描述的那些相同。在一些实施例中,烷基上的取代基独立地选自F、Cl、Br、I、CN、CO_2H、-O-烷基、酯基团、酰基、胺基团、酰胺基团、苯基(包括稠合苯基,产生任选取代的烷基如茚基,其中苯基取代基与母体烷基部分稠合)并且可以具有约15至约100或约500的分子量。

[0031] 如本文所用,术语“芳基”具有本领域通常理解的最广泛含义,并且可以包括芳族环、或芳族环系统,例如苯基、萘基等。

[0032] 术语“杂环基”包括含有杂原子(如N、O、S、P等)的任何环或环系统。杂环基包括杂芳基环或环系统(例如以下所列的那些)以及非芳族环或环系统。非芳族杂环基的实例包括氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、硫杂戊环基(thiolanyl)、咪唑烷基、吡唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、二氧杂环戊烷基(dioxalanyl)、二硫戊环基、四氢吡喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉代等。

[0033] 术语“杂芳基”还具有本领域普通技术人员所理解的含义,并且包括在环或环系统中具有一个或多个杂原子的“芳基”,例如吡啶基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、

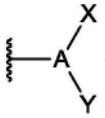
三唑基、噁二唑基、异噁唑基、吲哚基、喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基等。

[0034] 如本文所用,术语“碳环基”具有本领域通常理解的最广泛含义,并且包括不含杂原子的环,例如环烷基,如环丙基、环丁基、环戊基、环己基等;环烯基,如环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基;环炔基,如环丙炔基、环丁炔基、环戊炔基、环己炔基;桥连的环烷基,如双环[1.1.1]戊烷、降冰片烷等;以及不含杂原子的芳基环。

[0035] 如果未指示立体化学,则名称或结构图包括任何立体异构体、或立体异构体的任何混合物,并且申请人保留特异性鉴定和要求保护呈单一立体异构体或立体异构体的任何特定混合物的化合物的权利。

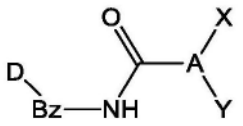
[0036] 本文所述的化合物可包含不对称中心,并且因此可作为对映异构体存在。当根据本文实施例的化合物具有两个或更多个不对称中心时,它们还可以作为非对映异构体存在。本文的实施例包括所有这些可能的立体异构体,如基本上纯的拆分的对映异构体、其外消旋混合物以及非对映异构体的混合物。在一些实施例中,示出式而不在某些位置处确定立体化学。本文的实施例包括此类式的所有立体异构体及其药学上可接受的盐。对映异构体的非对映异构体对可以通过例如从合适的溶剂中分步结晶来分离,并且由此获得的对映异构体对可以通过常规手段(例如通过使用光学活性酸或碱作为拆分剂或在手性HPLC柱上)分离成单独的立体异构体。此外,通式化合物的任何对映异构体或非对映异构体可以使用已知构型的光学纯的或对映体富集的起始材料或试剂、通过立体特异性或立体选择性合成来获得。如本文所述和要求保护的实施例的范围涵盖化合物的外消旋形式以及单个对映异构体、非对映异构体和立体异构体富集的混合物,并且申请人保留特异性鉴定和要求保护呈任何此类形式的化合物的权利。

[0037] 本文披露的化合物可以作为以下存在并因此包括以下:所有立体异构体、构象异构体及其所有比例的混合物以及同位素形式(如氘化化合物);并且申请人保留特异性鉴定和要求保护呈任何此类形式的化合物的权利。

[0038] 本文披露了Kv7.2/7.3结构活性关系发展的实例,其导致针对该离子通道靶标的效力显著增加。如Kv7.2/7.3FluxOR钾离子通道测定法(英杰公司(Invitrogen),F20015)所表征的,已知的Kv7激活剂依佐加滨的EC_{50}为1.1μM。在铊通量测定中测试的物种(描述于US2017/0114022、US 2018/0148419和WO 2018/081825中)具有由其EC_{50}值(大多数位于1与10μM之间的活性范围内,并且只有少数(11%)的EC_{50}值≤0.30μM)证明的Kv7.2/7.3效力范围。本文所述的属和物种将它们自身作为Kv7激活剂与先前的化学物质区分,如通过它们对Kv7.2/7.3的优异活性所证明的;这些化合物的铊通量EC_{50}值在≤1μM至≤0.3μM的范围内,包括具有EC_{50}值≤0.05μM的许多这些新实例。在某些优选的实施例中,本申请的化合物在R^2位置具有小的非氢取代基,结合在 

位置(如结构式1C、2C、8a、8b、8c、9、10、11、12、13或14中任一个)处的任选取代的疏水性烷基基团的羰基的β位上的取代增加,通常导致Kv7.2/7.3EC_{50}<1μM。

[0039] 一些实施例包括由式1C表示的化合物:

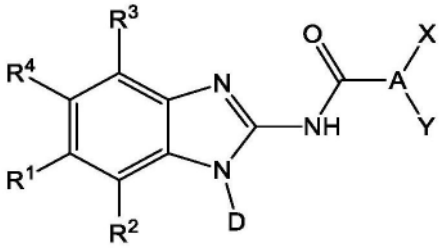


式 1C

[0040] 对于式1C,Bz可以是任选取代的苯并咪唑-1,2-基。如果苯并咪唑-1,2-基被取代,则它可以具有1、2、3或4个取代基。苯并咪唑-1,2-基上可包括任何取代基。在一些实施例中,苯并咪唑-1,2-基上的一些或全部取代基可具有:0至10个碳原子和0至10个杂原子,其中每个杂原子独立地为:O、N、S、F、Cl、Br或I(条件是至少有1个非氢原子);和/或15g/mol至500g/mol的分子量。在一些实施例中,一些或全部取代基可以各自具有15Da至200Da、15Da至100Da或15Da至50Da的分子量,并且由2至5个化学元素组成,其中这些化学元素独立地为C、H、O、N、S、F、Cl或Br。在一些实施例中,Bz可以是任选取代的苯并咪唑-1,2-二基。在一些实施例中,Bz可以是任选取代的苯并咪唑-1,2,6-三基。

[0041] 例如,对于式1C,Bz的取代基可以是C_{1-10}任选取代的烷基,例如CH_3、C_2H_5、C_3H_7、环状C_3H_5、C_4H_9、环状C_4H_7、C_5H_{11}、环状C_5H_9、C_6H_{13}、环状C_6H_{11}等,其可以被任选取代;C_{1-10}任选取代的烷氧基,例如OCH_3、OC_2H_5、OC_3H_7、环状OC_3H_5、OC_4H_9、环状OC_4H_7、OC_5H_{11}、环状OC_5H_9、OC_6H_{13}、环状OC_6H_{11}等;卤代,例如F、Cl、Br、I;OH;CN;NO_2;C_{1-6}氟烷基,例如CF_3、CF_2H、C_2F_5等;C_{1-6}氟烷氧基,例如OCF_3、OCF_2H、OC_2F_5等;C_{1-10}酯,例如-O_2CCH_3、-CO_2CH_3、-$O_2CC_2H_5$、-$CO_2C_2H_5$、-O_2C-苯基、-CO_2-苯基等;C_{1-10}酮,例如-$COCH_3$、-COC_2H_5、-COC_3H_7、-CO-苯基等;或C_{1-10}胺,例如NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、$N(CH_3)C_2H_5$等。在一些实施例中,Bz的取代基可以是F、Cl、Br、I、CN、NO_2、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷基-OH、C_{1-3}O-烷基、CF_3、COH、C_{1-4} CO-烷基、CO_2H、C_{1-4} CO_2-烷基、NH_2或C_{1-4}烷基氨基。

[0042] 式1C的一些实施例可以包括由式2C表示的化合物:



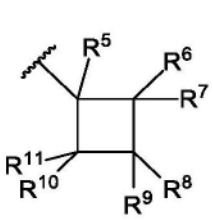
式 2C

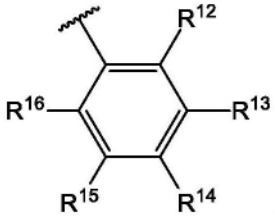
[0043] 对于以下适用的本文中式1C或2C的任何相关实施例或结构图,D是任选取代的C_{3-6}碳环基或C_{2-5}杂环基。如果D是取代的环丁基,它可以具有1、2、3、4、5、6或7个取代基。如果D是取代的苯基,它可以具有1、2、3、4或5个取代基。如果D是取代的异噁唑基,它可以具有1或2个取代基。D可以包括任何取代基。在一些实施例中,D的一些或全部取代基可具有:0至10个碳原子和0至10个杂原子,其中每个杂原子独立地为:O、N、S、F、Cl、Br或I(条件是至少有1个非氢原子);和/或15g/mol至500g/mol的分子量。在一些实施例中,一些或全部取代基可以各自具有15Da至200Da、15Da至100Da或15Da至50Da的分子量,并且由2至5个化学元素组成,其中这些化学元素独立地为C、H、O、N、S、F、Cl或Br。

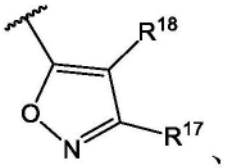
[0044] 对于以下适用的本文中式1C或2C的任何相关实施例或结构图,D的取代基可以是C_{1-10}任选取代的烷基,例如CH_3、C_2H_5、C_3H_7、环状C_3H_5、C_4H_9、环状C_4H_7、C_5H_{11}、环状C_5H_9、C_6H_{13}、环状C_6H_{11}、双环[1.1.1]戊烷、降冰片烷等,其可以被任选取代;C_{1-10}任选取代的烷氧基,例如

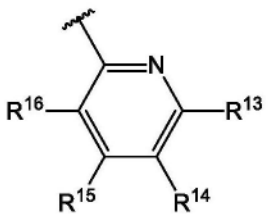
OCH_3、OC_2H_5、OC_3H_7、环状OC_3H_5、OC_4H_9、环状OC_4H_7、OC_5H_{11}、环状OC_5H_9、OC_6H_{13}、环状OC_6H_{11}等;卤代,例如F、Cl、Br、I;OH;CN;NO_2;C_{1-6}氟烷基,例如CF_3、CF_2H、C_2F_5等;C_{1-6}氟烷氧基,例如OCF_3、OCF_2H、OC_2F_5等;C_{1-10}酯,例如-O_2CCH_3、-CO_2CH_3、-$O_2CC_2H_5$、-$CO_2C_2H_5$、-O_2C-苯基、-CO_2-苯基等;C_{1-10}酮,例如-$COCH_3$、-COC_2H_5、-COC_3H_7、-CO-苯基等;或C_{1-10}胺,例如NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、$N(CH_3)C_2H_5$等。在一些实施例中,D的取代基可以是F、Cl、Br、I、CN、NO_2、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷基-OH、C_{1-3} O-烷基、CF_3、COH、C_{1-4} CO-烷基、CO_2H、C_{1-4} CO_2-烷基、NH_2或C_{1-4}烷基氨基。

[0045] 对于以下适用的本文中式1C或2C的任何相关实施例或结构图,在一些实施例中,D为:



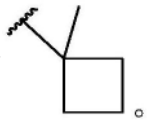
、


、


、


、或任选取代的C_{2-4}烷基。

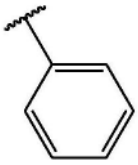
[0046] 对于以下适用的本文中式1C或2C的任何相关实施例或结构图,在一些实施例中,D为任选取代的环丁基、任选取代的苯基、任选取代的异噁唑基、双环[1.1.1]戊烷、降冰片烷或异丙基。

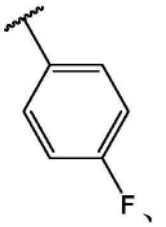
[0047] 对于以下适用的本文中式1C或2C的任何相关实施例或结构图,在一些实施例中,D为任选取代的环丁基。在一些实施例中,D为环丁基。在一些实施例中,D为  。

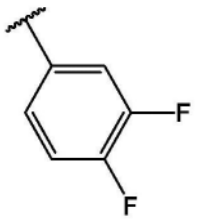
[0048] 对于以下适用的本文中式1C或2C的任何相关实施例或结构图,在一些实施例中,D为异丙基。

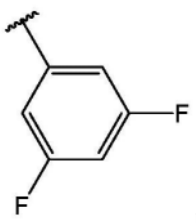
[0049] 对于以下适用的本文中式1C或2C的任何相关实施例或结构图,在一些实施例中,D为叔丁基(t-butyl或tert-butyl)。

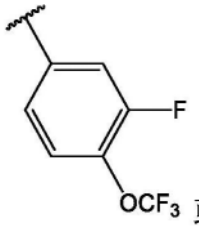
[0050] 对于以下适用的本文中式1C或2C的任何相关实施例或结构图,在一些实施例中,D为双环[1.1.1]戊烷。

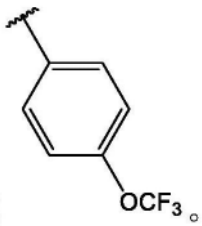
[0051] 对于以下适用的本文中式1C或2C的任何相关实施例或结构图,在一些实施例中,D为任选取代的苯基。在一些实施例中,D为  、



、


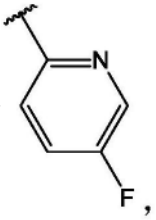
、


、


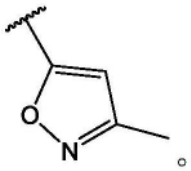
或


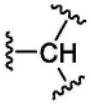
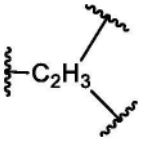
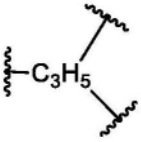
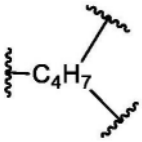
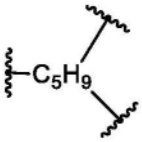
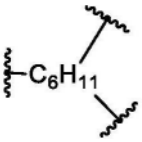
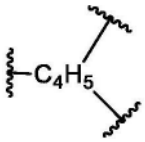
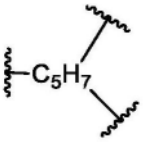
。

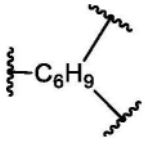
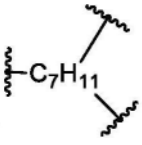
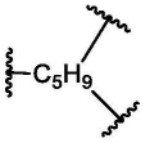
[0052] 对于以下适用的本文中式1C或2C的任何相关实施例或结构图,在一些实施例中,D为任选取代的吡啶基,例如任选取代的吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基。在一些实施例

中,D为  ,

[0053] 对于以下适用的本文中式1C或2C的任何相关实施例或结构图,在一些实施例中,D为任选取代的异噁唑基。在一些实施例中,D为

 。

[0054] 对于以下适用的本文中式1C或2C的任何相关实施例或结构图,A为C_{1-8}烷基,例如直链或支链  、直链或支链  、直链或支链  、直链或支链  、直链或支链  、直链或支链  、含有一个环的  、含有一个环的  、含有一个环的

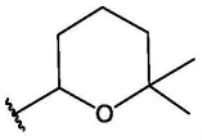
 、含有一个环的  ,或含有双环系统的  。

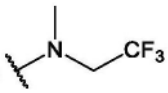
[0055] 对于以下适用的本文中式1C或2C的任何相关实施例或结构图,X为H、F、CH_3、SCF_3、CF_3、任选取代的C_{2-10}烷基、任选取代的苯基或任选取代的吡啶基。在一些实施例中,X为H。在一些实施例中,X为CH_3。在一些实施例中,X为F。在一些实施例中,X为CF_3。

[0056] 对于以下适用的本文中式1C或2C的任何相关实施例或结构图,如果X是取代的苯基,它可以具有1、2、3、4或5个取代基。如果X是取代的吡啶基,它可以具有1、2、3或4个取代基。在一些实施例中,X的一些或全部取代基可具有:0至10个碳原子和0至10个杂原子,其中每个杂原子独立地为:O、N、S、F、Cl、Br或I(条件是至少有1个非氢原子);和/或15g/mol至500g/mol的分子量。在一些实施例中,一些或全部取代基可以各自具有15Da至200Da、15Da至100Da或15Da至50Da的分子量,并且由2至5个化学元素组成,其中这些化学元素独立地为C、H、O、N、S、F、Cl或Br。

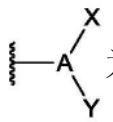
[0057] 对于以下适用的本文中式1C或2C的任何相关实施例或结构图,X的取代基可以是C_{1-10}任选取代的烷基,例如CH_3、C_2H_5、C_3H_7、环状C_3H_5、C_4H_9、环状C_4H_7、C_5H_{11}、环状C_5H_9、C_6H_{13}、环状C_6H_{11}等,其可以被任选取代;C_{1-10}任选取代的烷氧基,例如OCH_3、OC_2H_5、OC_3H_7、环状OC_3H_5、

OC_4H_9、环状OC_4H_7、OC_5H_{11}、环状OC_5H_9、OC_6H_{13}、环状OC_6H_{11}等;卤代,例如F、Cl、Br、I;OH;CN;NO_2;C_{1-6}氟烷基,例如CF_3、CF_2H、C_2F_5等;C_{1-6}氟烷氧基,例如OCF_3、OCF_2H、OC_2F_5等;C_{1-10}酯,例如-O_2CCH_3、-CO_2CH_3、-$O_2CC_2H_5$、-$CO_2C_2H_5$、-O_2C-苯基、-CO_2-苯基等;C_{1-10}酮,例如-$COCH_3$、-COC_2H_5、-COC_3H_7、-CO-苯基等;或C_{1-10}胺,例如NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、$N(CH_3)C_2H_5$等。在一些实施例中,X的取代基可以是F、Cl、Br、I、CN、NO_2、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷基-OH、C_{1-3} O-烷基、CF_3、COH、C_{1-4} CO-烷基、CO_2H、C_{1-4} CO_2-烷基、NH_2、SCF_3或C_{1-4}烷基氨基。

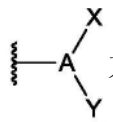
[0058] 对于以下适用的本文中式1C或2C的任何相关实施例或结构图,Y为H、F、Cl、Br、I、或分子量为15Da至300Da且由2至5个化学元素组成的部分,其中这些化学元素独立地为C、H、O、N、S、F、Cl或Br。在一些实施例中,Y为H、F、Cl、Br、I、CN、-COH、C_{1-6}-CO-烷基、CF_3、OH、C_{1-5} O-烷基、C_{0-6}氨基或C_{0-6}氟氨基。在一些实施例中,Y为H、F、CF_3、OH、C_{1-5} O-烷基、C_{0-6}氨基或C_{0-6}氟氨基。在一些实施例中,Y为H。在一些实施例中,Y为OH。在一些实施例中,Y为F。在一些实施例中,Y为CF_3。在一些实施例中,Y为C_{1-3} O-烷基,例如-OCH_3、OC_2H_5、OC_3H_7等。在一些实施例中,Y为C_{0-6}氟氨基。在一些实施例中,Y为任选取代的四氢吡喃基,例如 

在一些实施例中,Y可以包括C_{1-8}烷基,其可以包括一个或两个C_{3-6}碳环基环。在一些实施例中,其中Y包括至少一个碳环基环,这些环可以彼此连接。在一些实施例中,Y为-$C(CF_3)_2OH$(或1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)。在一些实施例中,Y为 

(或甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基)。在一些实施例中,Y为二甲基氨基。

[0059] 对于以下适用的本文中式1C或2C的任何相关实施例或结构图,在一些实施例中, 

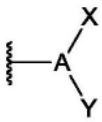
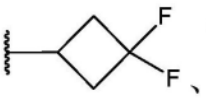
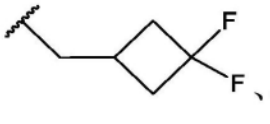
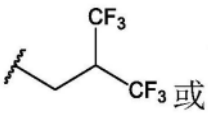
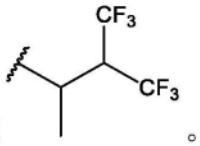
为C_{2-8}烷基,例如
或。

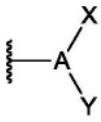
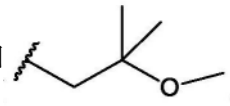
[0060] 对于以下适用的本文中式1C或2C的任何相关实施例或结构图,在一些实施例中, 

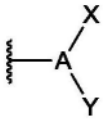
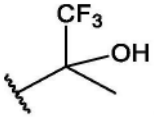
为C_{2-8}羟烷基,例如

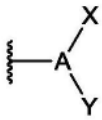
或。

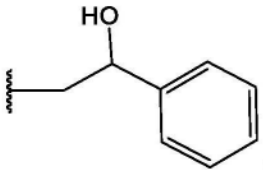
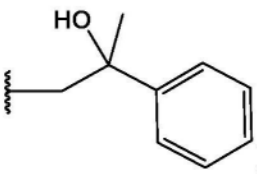
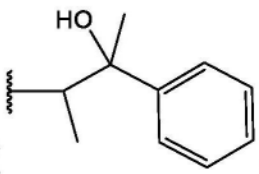
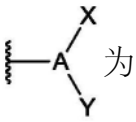
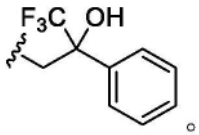
[0061] 对于以下适用的本文中式1C或2C的任何相关实施例或结构图,在一些实施例中,

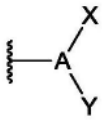

为C_{2-8}氟烷基,例如  、  、  或  。

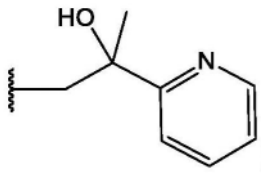
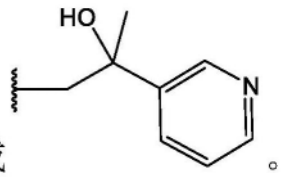
[0062] 对于以下适用的本文中式1C或2C的任何相关实施例或结构图,在一些实施例中,  为C_{2-8}烷氧基烷基,例如  。

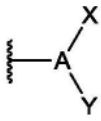
[0063] 对于以下适用的本文中式1C或2C的任何相关实施例或结构图,在一些实施例中,  为C_{2-8}羟基氟烷基,例如  。

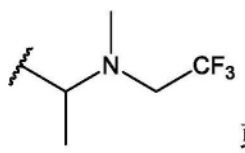
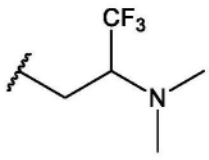
[0064] 对于以下适用的本文中式1C或2C的任何相关实施例或结构图,在一些实施例中,  为任选取代的2-羟基-2-苯乙基,例如

 、  或  。在一些实施例中,  为  。

[0065] 对于以下适用的本文中式1C或2C的任何相关实施例或结构图,在一些实施例中,  为任选取代的2-羟基-2-苯基吡啶基,例如

 或  。

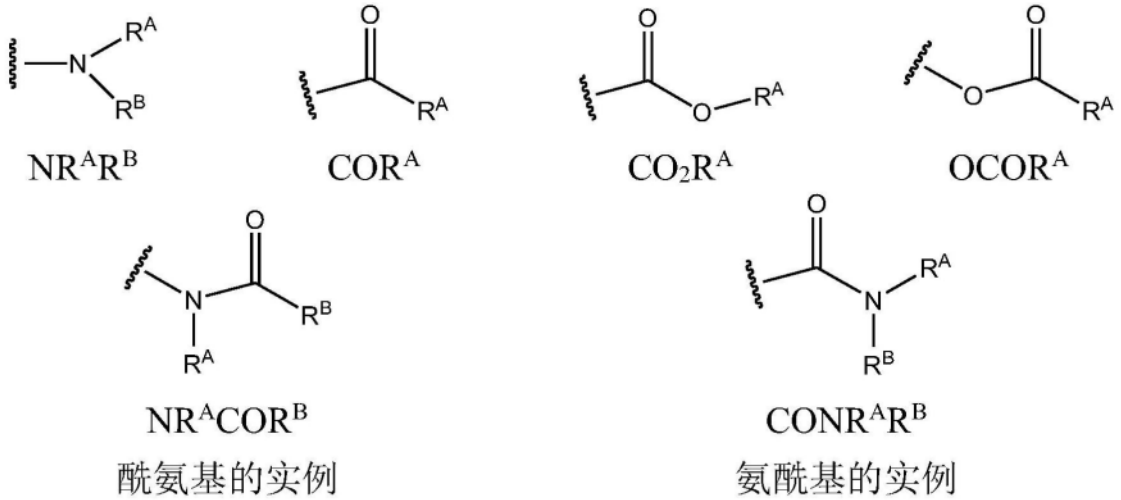
[0066] 对于以下适用的本文中式1C或2C的任何相关实施例或结构图,在一些实施例中,  为任选取代的C_{2-8}氟氨基烷基,例如

 或  。

[0067] 对于以下适用的本文中式1C或2C的任何相关实施例或结构图。通常,R^{1-18}可以为H

或任何取代基,例如具有0至12个原子或0至6个碳原子和0至5个杂原子(其中每个杂原子独立地为O、N、S、F、Cl、Br、或I)和/或具有15g/mol至300g/mol的分子量的取代基。R^{1-18}中的任一个可包含:a)1个或多个烷基部分,其任选地被以下取代或任选地通过以下连接或与以下连接:b)1个或多个官能团,例如C=C、C≡C、CO、CO_2、CON、NCO_2、OH、SH、O、S、N、N=C、F、Cl、Br、I、CN、NO_2、CO_2H、NH_2等;或可以是不具有烷基部分的取代基,例如F、Cl、Br、I、NO_2、CN、NH_2、OH、COH、CO_2H等。在一些实施例中,每个R^{1-18}独立地为H、F、Cl、Br、I或分子量为15Da至300Da、15Da至200Da、15Da至100Da或15Da至60Da且由2至5个化学元素组成的取代基,其中这些化学元素独立地为C、H、O、N、S、F、Cl或Br。

[0068] 对于式1C或2C的任何相关结构图,R^{1-18}的一些非限制性实例可包括R^A、F、Cl、Br、CN、OR^A、C_{1-3}氟烷基、C_{1-5}羟烷基、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{1-18}可以为H;F;Cl;Br;CN;C_{1-3}氟烷基,例如CHF_2、CF_3等;OH;NH_2;C_{1-6}烷基,例如甲基、乙基、丙基异构体(例如正丙基和异丙基)、环丙基、丁基异构体、环丁基异构体(例如环丁基和甲基环丙基)、戊基异构体、环戊基异构体、己基异构体、环己基异构体等;任选取代的C_{1-7}烷氧基,例如-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基的异构体、-O-环丙基、-O-丁基的异构体,-O-环丁基的异构体、-O-戊基的异构体、-O-环戊基的异构体、-O-己基的异构体、-O-环己基的异构体、-O-苄基等;C_{1-4}羟烷基,例如-CH_2OH、-C_2H_4-OH、-C_3H_6-OH、C_4H_8-OH等;C_{2-5}-CO_2-烷基,例如-CO_2-CH_3、-CO_2-C_2H_5、-CO_2-C_3H_7、-CO_2-C_4H_9等。

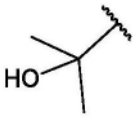
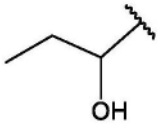
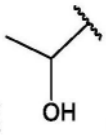
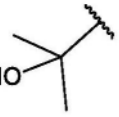
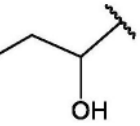
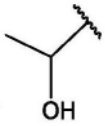


酰氨基的实例 氨酰基的实例

[0069] 对于式1C或2C的任何相关结构图,每个R^A可以独立地为H或C_{1-12}烷基,包括:具有式C_aH_{2a+1}的直链或支链烷基、或具有式C_aH_{2a-1}的环烷基,其中a为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12,例如具有下式的直链或支链烷基:CH_3、C_2H_5、C_3H_7、C_4H_9、C_5H_{11}、C_6H_{13}、C_7H_{15}、C_8H_{17}、C_9H_{19}、$C_{10}H_{21}$等,或具有下式的环烷基:C_3H_5、C_4H_7、C_5H_9、C_6H_{11}、C_7H_{13}、C_8H_{15}、C_9H_{17}、$C_{10}H_{19}$等。在一些实施例中,R^A可以为H或任选取代的C_{1-6}烷基。在一些实施例中,R^A可以为H或任选取代的C_{1-3}烷基。在一些实施例中,R^A可以为H或CH_3。在一些实施例中,R^A可以为H。

[0070] 对于式1C或2C的任何相关结构图,每个R^B可以独立地为H或C_{1-12}烷基,包括:具有式C_aH_{2a+1}的直链或支链烷基、或具有式C_aH_{2a-1}的环烷基,其中a为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12,例如具有下式的直链或支链烷基:CH_3、C_2H_5、C_3H_7、C_4H_9、C_5H_{11}、C_6H_{13}、C_7H_{15}、C_8H_{17}、C_9H_{19}、$C_{10}H_{21}$等,或具有下式的环烷基:C_3H_5、C_4H_7、C_5H_9、C_6H_{11}、C_7H_{13}、C_8H_{15}、C_9H_{17}、$C_{10}H_{19}$等。在一些实施例中,R^B可以为H或C_{1-3}烷基。在一些实施例中,R^B可以为H或CH_3。在一些实施例中,R^B可以为

H。

[0071] 对于式1C或2C(例如式2C)的任何相关结构图,在一些实施例中,R^1为H、F、Cl、Br、CN、OCH_3、OH、CHF_2、CF_3、C_{1-4}-CO_2-烷基、C_{1-4}烷基或C_{1-5}羟烷基。在一些实施例中,R^1为H、Cl、Br、CN、OCH_3、$OCHF_2$、CHF_2、CF_3、-$CO_2CH_2CH_3$、-CH_2OH、  、  、  、  或。在一些实施例中,R^1为H。在一些实施例中,R^1为F。在一些实施例中,R^1为Cl。在一些实施例中,R^1为Br。在一些实施例中,R^1为CN。在一些实施例中,R^1为OCH_3。在一些实施例中,R^1为CHF_2。在一些实施例中,R^1为CF_3。在一些实施例中,R^1为-$CO_2CH_2CH_3$。在一些实施例中,R^1为-CH_2OH。在一些实施例中,R^1为  。在一些实施例中,R^1为  。在一些实施例中,R^1为  。在一些实施例中,R^1为  。在一些实施例中,R^1为-OCH_3、-OH、-$OCHF_2$、-O-苄基、-CN、-CF_3、-CH_2OH、-$COOCH_2CH_3$、-$C(CH_3)_2OH$、-$CHOHCH_2CH_3$、-$CHOHCH_3$、-CHF_2、-$CH(CH_3)_2$、-$C(CH_2CH_3)_2OH$、-$CH_2COOCH_2CH_3$、-$CH_2C(CH_3)_2OH$、-CH_2COOH或-$CH_2CON(CH_3)_2$。对于本段中列举的实施例,在一些实施例中,R^{1-18}的其余基团可以独立地为R^A、F、Cl、Br、CN、OR^A、C_{1-3}氟烷基、C_{1-5}羟烷基、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{1-18}的其余基团可以为H、F、Cl、Br、CN、C_{1-3}氟烷基、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-4}-CO_2-烷基或C_{1-5}羟烷基。

[0072] 对于式1C或2C的任何相关结构图,在一些实施例中,R^2为H、F、Cl、Br、CN、OCH_3、OCF_3、CHF_2、CF_3、C_{1-4}-CO_2-烷基、C_{1-4}烷基或C_{1-5}羟烷基。在一些实施例中,R^2为H。在一些实施例中,R^2为F。在一些实施例中,R^2为CH_2OH。在一些实施例中,R^2为-CO_2CH_3。对于本段中列举的实施例,在一些实施例中,R^{1-18}的其余基团可以独立地为R^A、F、Cl、Br、CN、OR^A、C_{1-3}氟烷基、C_{1-5}羟烷基、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{1-18}的其余基团可以为H、F、Cl、Br、CN、C_{1-3}氟烷基、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-4}-CO_2-烷基或C_{1-4}羟烷基。在一些实施例中,R^2为-CH_2OH、-CO_2Me或-$C(CH_3)_2OH$。

[0073] 对于式1C或2C的任何相关结构图,在一些实施例中,R^3为H、F、Cl、Br、CN、OCH_3、$OCHF_2$、CHF_2、CF_3、C_{1-4}-CO_2-烷基、C_{1-4}烷基或C_{1-5}羟烷基。在一些实施例中,R^3为H。在一些实施例中,R^3为F。对于本段中列举的实施例,在一些实施例中,R^{1-18}的其余基团可以独立地为R^A、F、Cl、Br、CN、OR^A、C_{1-3}氟烷基、C_{1-5}羟烷基、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{1-18}的其余基团可以为H、F、Cl、Br、CN、C_{1-3}氟烷基、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、任选取代的C_{1-6}烷氧基、C_{1-4}-CO_2-烷基或C_{1-4}羟烷基。

[0074] 对于式1C或2C的任何相关结构图,在一些实施例中,R^4为H、F、Cl、Br、CN、OCH_3、CHF_2、CF_3、C_{1-4}-CO_2-烷基、C_{1-4}烷基或C_{1-5}羟烷基。在一些实施例中,R^4为H。在一些实施例中,R^4为F。在一些实施例中,R^4为CH_3。在一些实施例中,R^4为CF_3。对于本段中列举的实施例,在一

些实施例中,R^{1-18}的其余基团可以独立地为R^A、F、Cl、Br、CN、OR^A、C_{1-3}氟烷基、C_{1-5}羟烷基、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{1-18}的其余基团可以为H、F、Cl、Br、CN、C_{1-3}氟烷基、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-4}-CO_2-烷基或C_{1-4}羟烷基。

[0075] 对于式1C或2C的任何相关结构图,在一些实施例中,R^5为H、F、Cl、Br、CN、OCH_3、CHF_2、CF_3、C_{1-4}-CO_2-烷基、C_{1-4}烷基或C_{1-5}羟烷基。在一些实施例中,R^5为H。在一些实施例中,R^5为CH_3。对于本段中列举的实施例,在一些实施例中,R^{1-18}的其余基团可以独立地为R^A、F、Cl、Br、CN、OR^A、C_{1-3}氟烷基、C_{1-5}羟烷基、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{1-18}的其余基团可以为H、F、Cl、Br、CN、C_{1-3}氟烷基、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-4}-CO_2-烷基或C_{1-4}羟烷基。

[0076] 对于式1C或2C的任何相关结构图,在一些实施例中,R^6为H、F、Cl、Br、CN、OCH_3、CHF_2、CF_3、C_{1-4}-CO_2-烷基、C_{1-4}烷基或C_{1-5}羟烷基。在一些实施例中,R^6为H。对于本段中列举的实施例,在一些实施例中,R^{1-18}的其余基团可以独立地为R^A、F、Cl、Br、CN、OR^A、C_{1-3}氟烷基、C_{1-5}羟烷基、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{1-18}的其余基团可以为H、F、Cl、Br、CN、C_{1-3}氟烷基、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-4}-CO_2-烷基或C_{1-4}羟烷基。

[0077] 对于式1C或2C的任何相关结构图,在一些实施例中,R^7为H、F、Cl、Br、CN、OCH_3、CHF_2、CF_3、C_{1-4}-CO_2-烷基、C_{1-4}烷基或C_{1-5}羟烷基。在一些实施例中,R^7为H。对于本段中列举的实施例,在一些实施例中,R^{1-18}的其余基团可以独立地为R^A、F、Cl、Br、CN、OR^A、C_{1-3}氟烷基、C_{1-5}羟烷基、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{1-18}的其余基团可以为H、F、Cl、Br、CN、C_{1-3}氟烷基、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-4}-CO_2-烷基或C_{1-4}羟烷基。

[0078] 对于式1C或2C的任何相关结构图,在一些实施例中,R^8为H、F、Cl、Br、CN、OCH_3、CHF_2、CF_3、C_{1-4}-CO_2-烷基、C_{1-4}烷基或C_{1-5}羟烷基。在一些实施例中,R^8为H。对于本段中列举的实施例,在一些实施例中,R^{1-18}的其余基团可以独立地为R^A、F、Cl、Br、CN、OR^A、C_{1-3}氟烷基、C_{1-5}羟烷基、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{1-18}的其余基团可以为H、F、Cl、Br、CN、C_{1-3}氟烷基、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-4}-CO_2-烷基或C_{1-4}羟烷基。

[0079] 对于式1C或2C的任何相关结构图,在一些实施例中,R^9为H、F、Cl、Br、CN、OCH_3、CHF_2、CF_3、C_{1-4}-CO_2-烷基、C_{1-4}烷基或C_{1-5}羟烷基。在一些实施例中,R^9为H。对于本段中列举的实施例,在一些实施例中,R^{1-18}的其余基团可以独立地为R^A、F、Cl、Br、CN、OR^A、C_{1-3}氟烷基、C_{1-5}羟烷基、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{1-18}的其余基团可以为H、F、Cl、Br、CN、C_{1-3}氟烷基、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-4}-CO_2-烷基或C_{1-4}羟烷基。

[0080] 对于式1C或2C的任何相关结构图,在一些实施例中,R^{10}为H、F、Cl、Br、CN、OCH_3、CHF_2、CF_3、C_{1-4}-CO_2-烷基、C_{1-4}烷基或C_{1-5}羟烷基。在一些实施例中,R^{10}为H。对于本段中列举的实施例,在一些实施例中,R^{1-18}的其余基团可以独立地为R^A、F、Cl、Br、CN、OR^A、C_{1-3}氟烷基、C_{1-5}羟烷基、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{1-18}的其余基团可以为H、F、Cl、Br、CN、C_{1-3}氟烷基、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-4}-CO_2-烷基或C_{1-4}羟烷基。

[0081] 对于式1C或2C的任何相关结构图,在一些实施例中,R^{11}为H、F、Cl、Br、CN、OCH_3、CHF_2、CF_3、C_{1-4}-CO_2-烷基、C_{1-4}烷基或C_{1-5}羟烷基。在一些实施例中,R^{11}为H。对于本段中列举的实施例,在一些实施例中,R^{1-18}的其余基团可以独立地为R^A、F、Cl、Br、CN、OR^A、C_{1-3}氟烷基、C_{1-5}羟烷基、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{1-18}的其余基团可以为H、F、Cl、Br、CN、C_{1-3}氟烷基、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-4}-CO_2-烷基或C_{1-4}羟烷基。

[0082] 对于式1C或2C的任何相关结构图,在一些实施例中,R^{12}为H、F、Cl、Br、CN、OCH_3、CHF_2、CF_3、C_{1-4}-CO_2-烷基、C_{1-4}烷基或C_{1-5}羟烷基。在一些实施例中,R^{12}为H。对于本段中列举的实施例,在一些实施例中,R^{1-18}的其余基团可以独立地为R^A、F、Cl、Br、CN、OR^A、C_{1-3}氟烷基、C_{1-5}羟烷基、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{1-18}的其余基团可以为H、F、Cl、Br、CN、C_{1-3}氟烷基、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-4}-CO_2-烷基或C_{1-4}羟烷基。

[0083] 对于式1C或2C的任何相关结构图,在一些实施例中,R^{13}为H、F、Cl、Br、CN、OCH_3、CHF_2、CF_3、C_{1-4}-CO_2-烷基、C_{1-4}烷基或C_{1-5}羟烷基。在一些实施例中,R^{13}为H。对于本段中列举的实施例,在一些实施例中,R^{1-18}的其余基团可以独立地为R^A、F、Cl、Br、CN、OR^A、C_{1-3}氟烷基、C_{1-5}羟烷基、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{1-18}的其余基团可以为H、F、Cl、Br、CN、C_{1-3}氟烷基、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-4}-CO_2-烷基或C_{1-4}羟烷基。

[0084] 对于式1C或2C的任何相关结构图,在一些实施例中,R^{14}为H、F、Cl、Br、CN、OCH_3、CHF_2、CF_3、C_{1-4}-CO_2-烷基、C_{1-4}烷基或C_{1-5}羟烷基。在一些实施例中,R^{14}为H。在一些实施例中,R^{14}为F。对于本段中列举的实施例,在一些实施例中,R^{1-18}的其余基团可以独立地为R^A、F、Cl、Br、CN、OR^A、C_{1-3}氟烷基、C_{1-5}羟烷基、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{1-18}的其余基团可以为H、F、Cl、Br、CN、C_{1-3}氟烷基、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-4}-CO_2-烷基或C_{1-4}羟烷基。

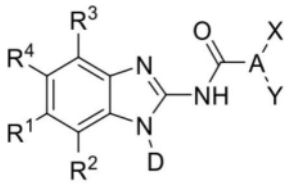
[0085] 在本发明的一些实施例中,一个或多个氢原子被氘替换。已充分确定,生理活性化合物的氘化提供了保留其氢对应物的药理学特征同时积极影响其代谢结果的优点。在本发明的化合物中用氘选择性地替换一个或多个氢可以提高该化合物相对于其所有氢对应物而言的安全性、耐受性和功效。

[0086] 充分确定了用于将氘掺入化合物中的方法。使用本领域确定的代谢研究,可以测试本发明的化合物以鉴定用于氘同位素的选择性放置位点,其中同位素不会被代谢。此外,这些研究将代谢位点鉴定为放置氘原子的位置。

[0087] 在某些实施例中,本文表达的实施例不涵盖在美国专利号9,481,653、WO 2016/040952、美国临时号62/579,770、美国临时号62/663,427或美国临时号62/644,932中明确披露的任何化合物。

[0088] 在某些实施例中,具有式1C的化合物的Kv7.2/7.3铷通量EC_{50}≤10μM。在某些实施例中,具有式1C的化合物的Kv7.2/7.3铷通量EC_{50}≤1μM。在某些实施例中,具有式1C的化合物的Kv7.2/7.3铷通量EC_{50}≤0.3μM。

[0089] 式1C的一些实施例可以包括由式8a表示的化合物:



式8a

其中

D是任选取代的环丁基或叔丁基;

A为C_1烷基;

X为取代的环丁基,其中取代基为F;

Y为H;

R^1为C_3羟烷基或CN;

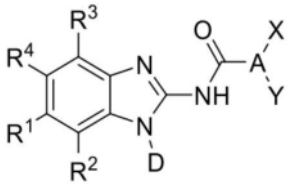
R^2和R^4为H;

R^3为H或F;以及

其中当X被2个氟原子取代时,这些氟原子不是偕位的;

或其药学上可接受的盐。

[0090] 式1C的一些实施例可以包括由式8b表示的化合物:



式8b

其中

D为任选取代的环丁基或叔丁基,其中任选的取代基选自-CH_3和F;

A为C_1烷基;

X为取代的环丁基,其中取代基为F;

Y为H;

R^1选自C_3羟烷基、CN或F;

R^2选自H、F或-OCF_3;

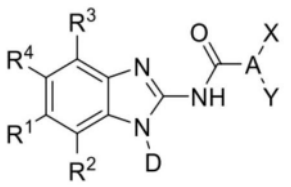
R^3选自H、F或-OCH_3;

R^4为H或F;以及

其中当X被2个氟原子取代时,这些氟原子不是偕位的;

或其药学上可接受的盐。

[0091] 式1C的一些实施例可以包括由式8c表示的化合物:



式8c

其中

D为任选取代的环丁基、任选取代的苯基、或叔丁基,其中任选的取代基选自-CH_3和F;

A为C_1烷基;

X为取代的环丁基,其中取代基为F;

Y为H;

R^1选自H、C_3羟烷基、CN、F或Cl;

R^2选自H、CN、F、Br或-OCF_3;

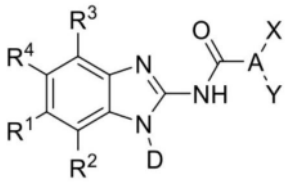
R^3选自H、F或-OCH_3;

R^4为H或F;以及

其中当X被2个氟原子取代时,这些氟原子不是偕位的;

或其药学上可接受的盐。

[0092] 式1C的一些实施例可以包括由式9表示的化合物:



式9

其中

D为环丁基;

A为C_1烷基;

X为任选取代的环丁基,其中任选的取代基为F;

Y为H;

R^1为C_3羟烷基;

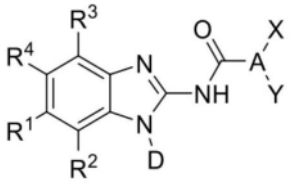
R^2和R^4为H;

R^3为F;以及

其中当X被2个氟原子取代时,这些氟原子不是偕位的;

或其药学上可接受的盐。

[0093] 式1C的一些实施例可以包括由式10表示的化合物:



式10

其中

D为任选取代的C_{2-5}烷基,其中任选的取代基选自-CH_3和F;

A为C_{1-6}烷基;

X为H、F、-CH_3、-CF_3、-SCF_3、吡啶基、任选取代的C_{1-3}烷基、任选取代的苯基或任选取

代的环丁基,其中任选的取代基为F;

Y为H、F、-OH或-CH_3;

R^1为H、C_{3-4}羟烷基、-CN、-OH、-CF_3、-$OCHF_2$、任选取代的C_{3-5}杂环基、任选取代的C_{1-5}烷基、任选取代的C_{1-7}烷氧基、-NR^AR^B或卤素,其中任选的取代基选自-OH和F;

R^2为H、卤素、-CN、-OCH_3、-COR^A、-CF_3、-OCF_3、任选取代的C_1烷基,其中R^2的任选的取代基选自-OCH_3和-COR^A;

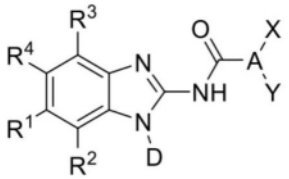
R^3为H、卤素、-CF_3、-$OCHF_2$、-OCF_3或-OCH_3;

R^4为H、卤素或C_3羟烷基;以及

R^A和R^B为CH_3;

或其药学上可接受的盐。

[0094] 式1C的一些实施例可以包括由式11表示的化合物:



式11

其中

D为任选取代的C_{2-5}烷基或任选取代的苯基,其中任选的取代基选自-CH_3和F;

A为C_{1-6}烷基;

X为H、F、-CH_3、-CF_3、-SCF_3、吡啶基、任选取代的C_{1-3}烷基、任选取代的苯基或任选取代的环丁基,其中任选的取代基为F;

Y为H、F、-OH或-CH_3;

R^1为H、C_{3-4}羟烷基、-CN、-OH、-CF_3、-$OCHF_2$、任选取代的C_{3-5}杂环基、任选取代的C_{1-5}烷基、任选取代的C_{1-7}烷氧基、-NR^AR^B或卤素,其中任选的取代基选自-OH和F;

R^2为H、卤素、-CN、-OCH_3、-COR^A、-CF_3、-OCF_3、任选取代的C_{1-2}烷基,其中R^2的任选的取代基选自-OCH_3和-COR^A;

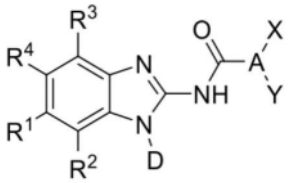
R^3为H、卤素、-CF_3、-$OCHF_2$、-OCF_3或-OCH_3;

R^4为H、卤素或C_3羟烷基;以及

R^A和R^B为CH_3;

或其药学上可接受的盐。

[0095] 式1C的一些实施例可以包括由式12表示的化合物:



式12

其中

D为任选取代的环丁基,其中任选的取代基为-CH_3;

A为C_3烷基;

X为-CH_3;

Y为-CH_3;

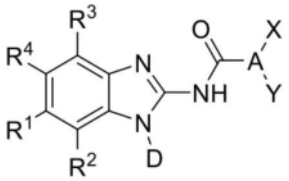
R^1为CN;

R^2和R^3为F;以及

R^4和为H;

或其药学上可接受的盐。

[0096] 式1C的一些实施例可以包括由式13表示的化合物:



式13

其中

D为叔丁基;

A为C_1烷基;

X为任选取代的环丁基,其中任选的取代基为F;

Y为H;

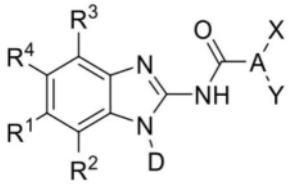
R^1和R^4为F;

R^2和R^3为H;以及

其中当X被2个氟原子取代时,这些氟原子不是偕位的;

或其药学上可接受的盐。

[0097] 式1C的一些实施例可以包括由式14表示的化合物:



式14

其中

D为任选取代的C_{2-5}烷基,其中任选的取代基选自-CH_3;

A为C_{1-6}烷基;

X为H、F、-CH_3、-CF_3、任选取代的C_{1-3}烷基、任选取代的苯基或任选取代的环丁基,其中任选的取代基为F;

Y为H、F、-OH或-CH_3;

R^1为H、C_{3-4}羟烷基、-CN、-CF_3、-OCH_2CF_3、-$OCHF_2$、任选取代的C_{3-5}杂环基、任选取代的C_{1-5}烷基、任选取代的C_{1-7}烷氧基、-NR^AR^B、F或Cl,其中任选的取代基选自-OH和F;

R^2为F、Br、-CN、-OCH_3、-OCF_3或-CF_3;

R^3为H、卤素、-CF_3、-$OCHF_2$、-OCF_3或-OCH_3;

R^4为H、氟或氯;以及

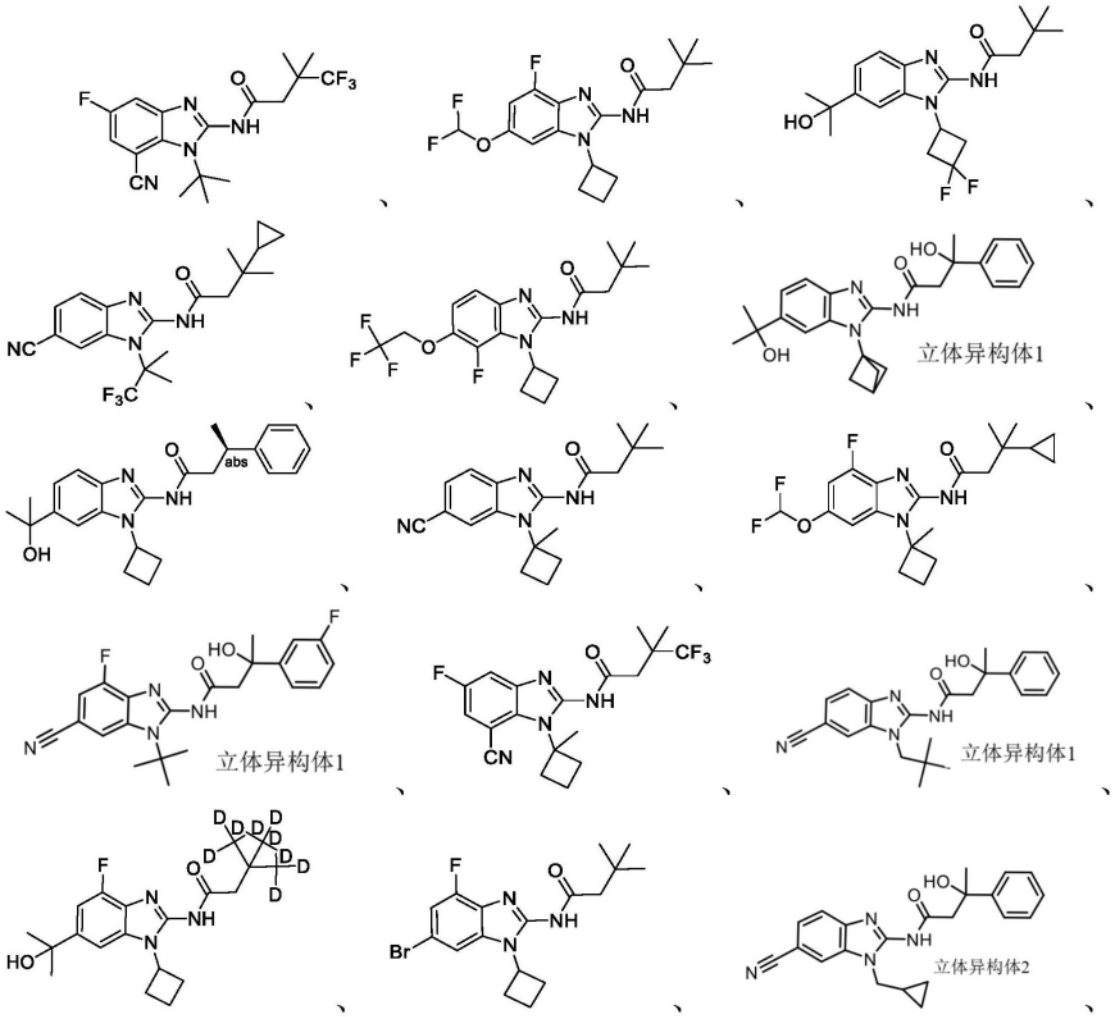
R^A和R^B为CH_3;

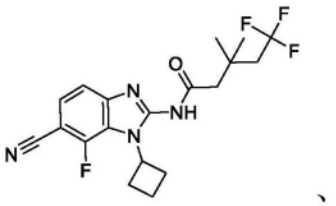
或其药学上可接受的盐。

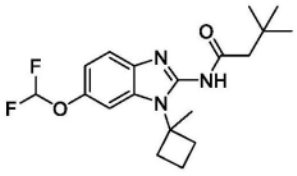
[0098] 在式11的一些实施例中,当X被2个氟原子取代时,这些氟原子不是偕位的;

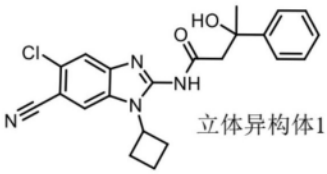
[0099] 式11的一些实施例通过I组、II组和III组的化合物或其药学上可接受的盐进一步说明。

[0100] 在一些实施例中,本文提供的是以下I组的化合物中的任一种或其药学上可接受的盐:

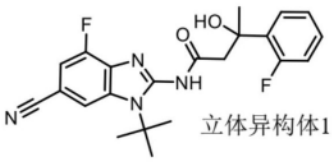




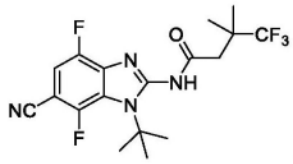


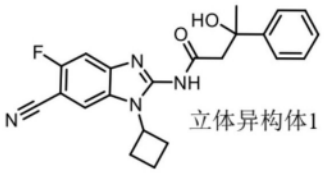


立体异构体1

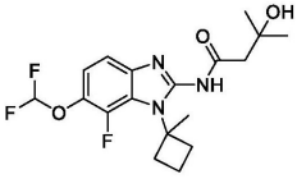


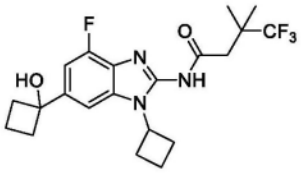
立体异构体1

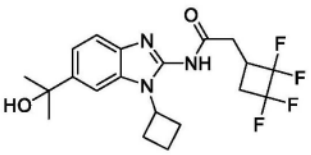


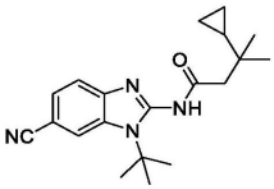


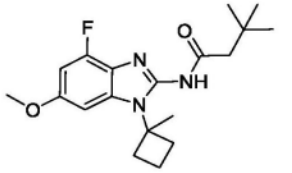
立体异构体1

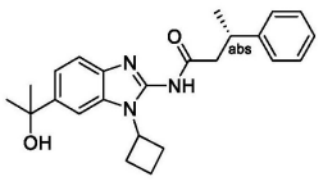
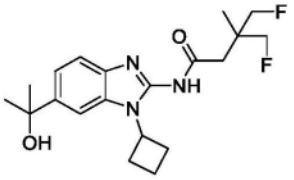
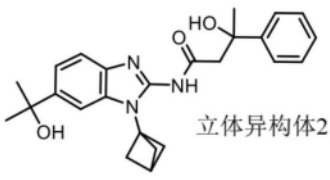
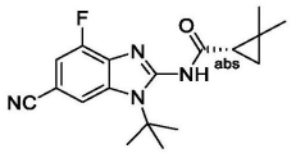
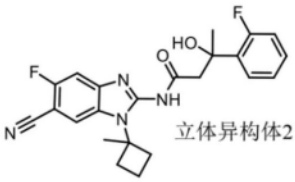
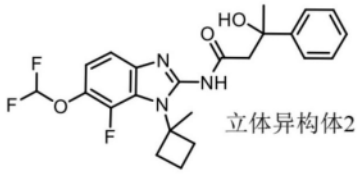
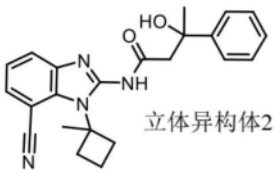
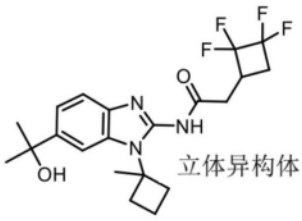
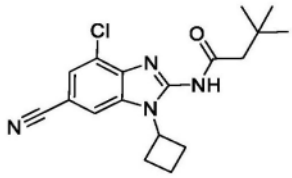
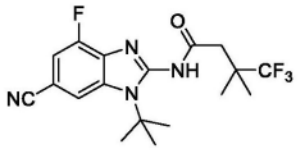
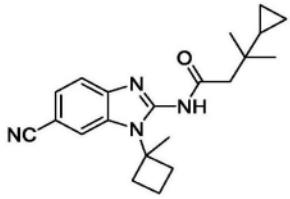
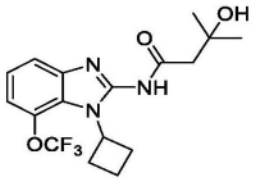
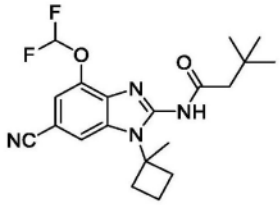
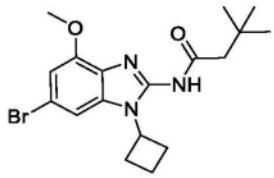
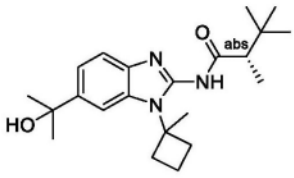
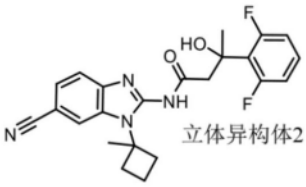
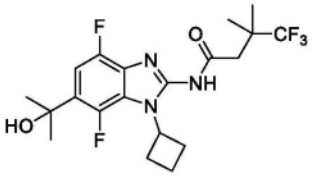
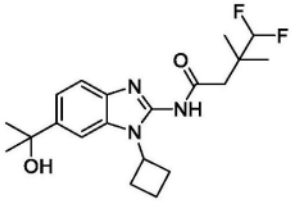
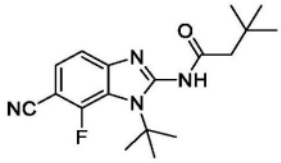
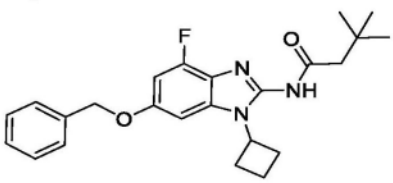
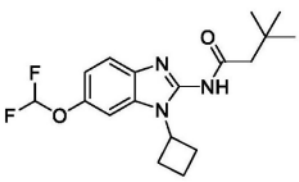
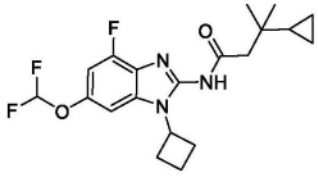
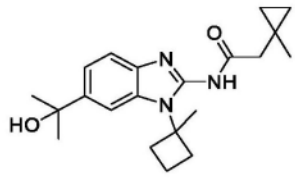
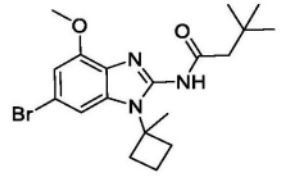


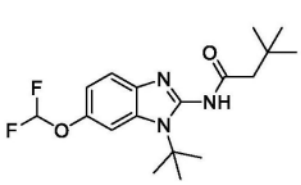


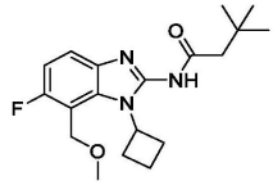


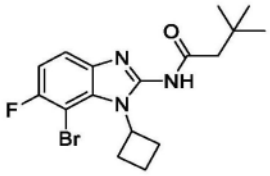




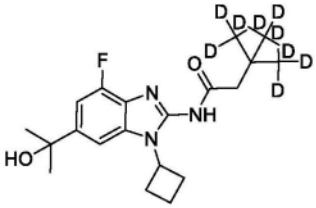

、

、

立体异构体2
、

、

立体异构体2
、

立体异构体2
、

立体异构体2
、

立体异构体1
、

、

、

、

、

、

、

、

立体异构体2
、

、

、

、

、

、

、

、

、

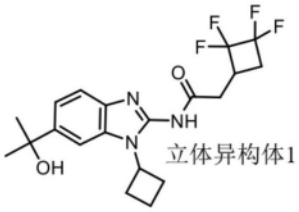


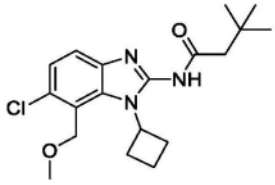


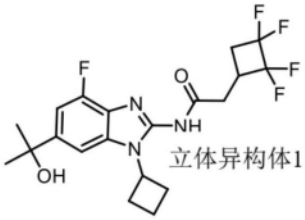


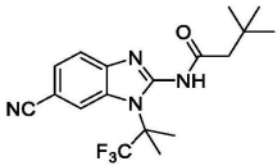

立体异构体1

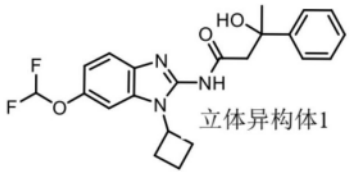


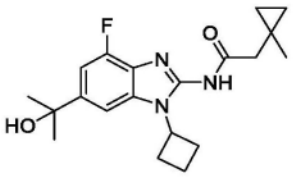

立体异构体1

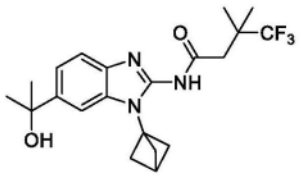


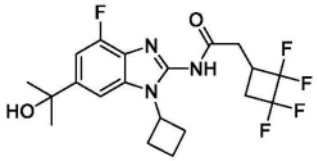

立体异构体1

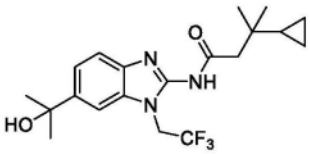


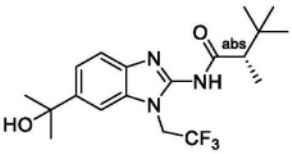

立体异构体1

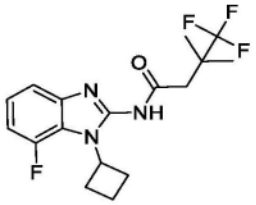


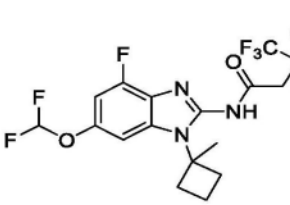


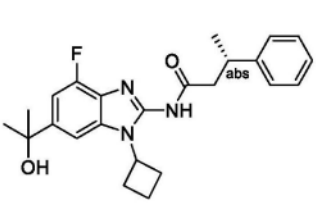


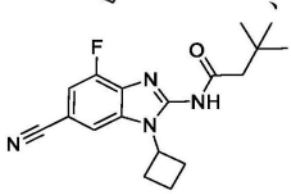


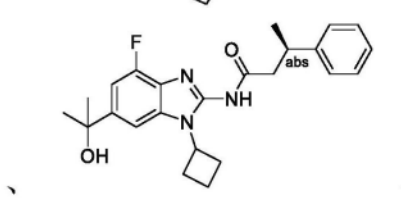


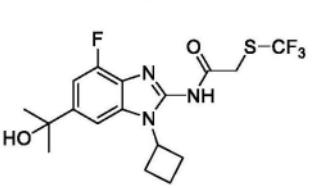


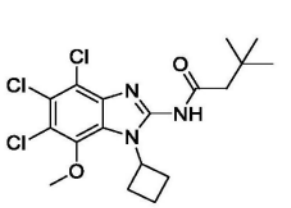


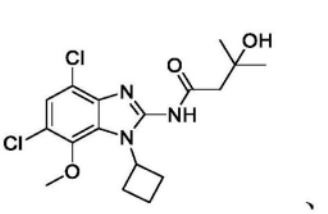


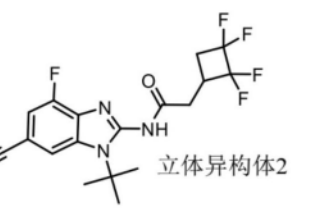




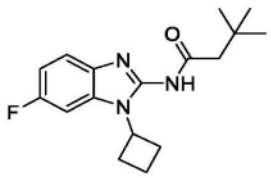


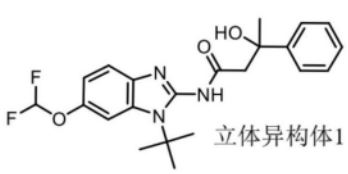


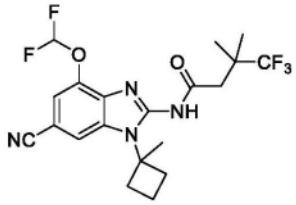


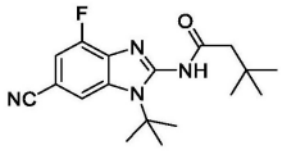


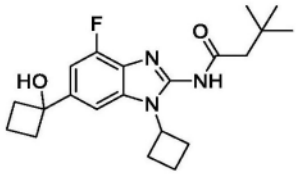
立体异构体2

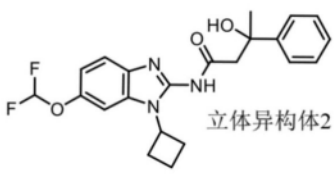


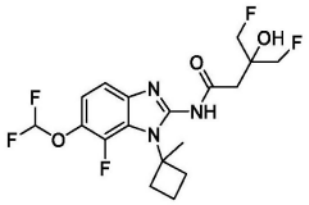

立体异构体1

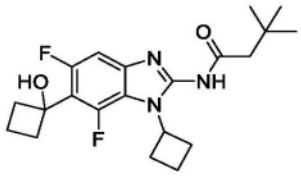


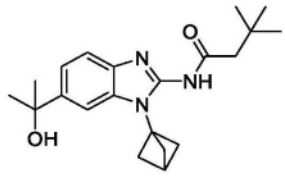


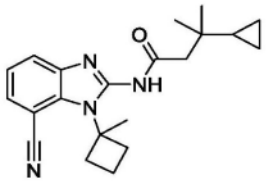


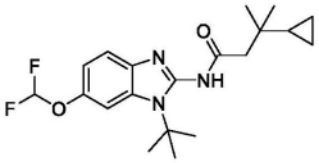

立体异构体2

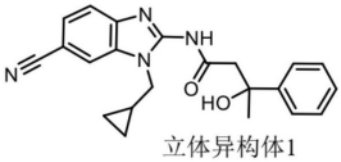


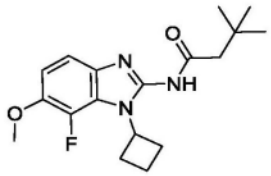


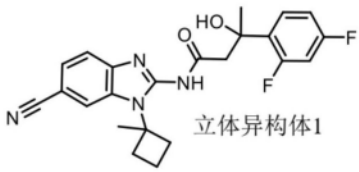


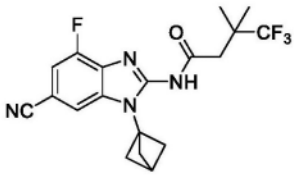


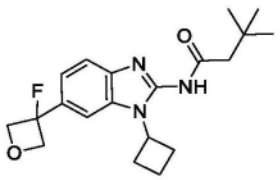


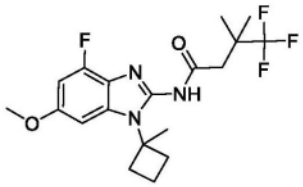

立体异构体1

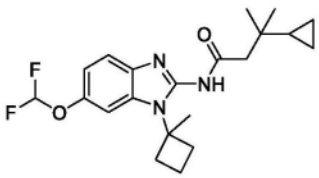


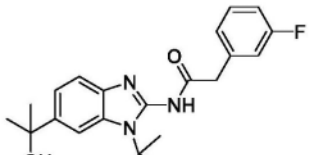

立体异构体1

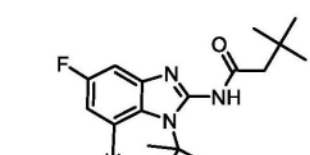


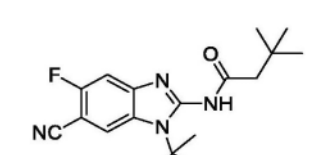


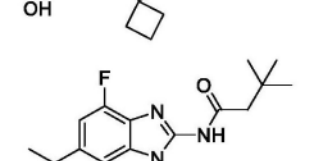


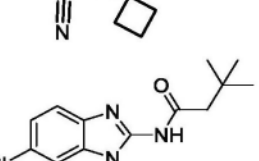


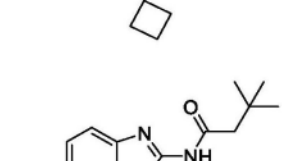


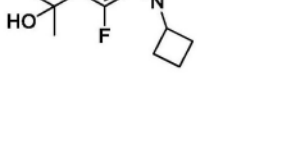


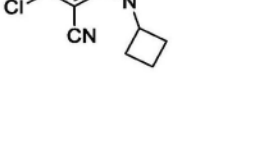


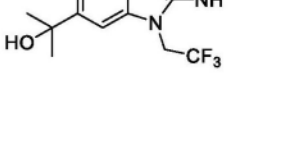


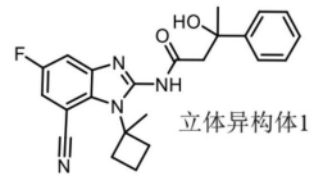


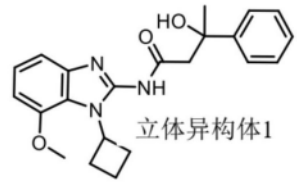


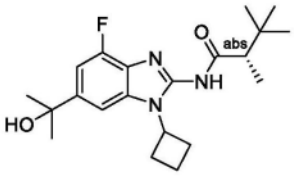


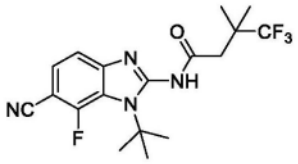


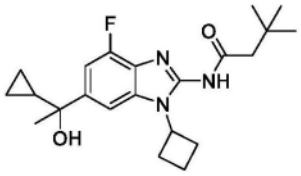


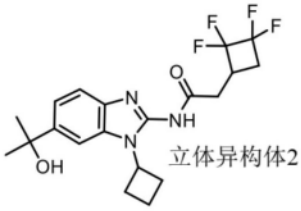

立体异构体1

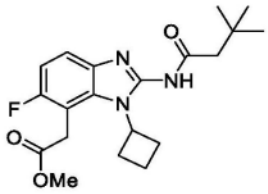

立体异构体1

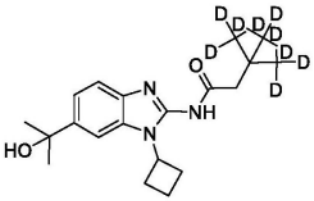


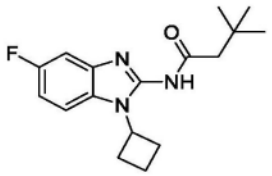


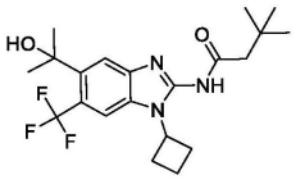


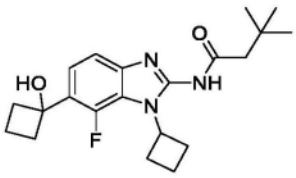

立体异构体2

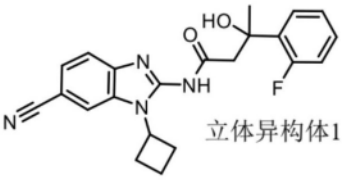


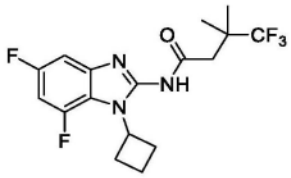


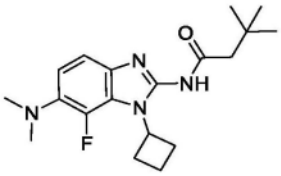


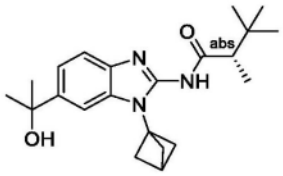


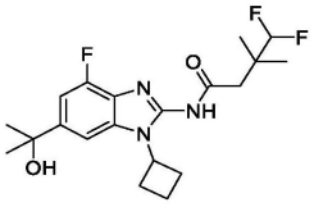


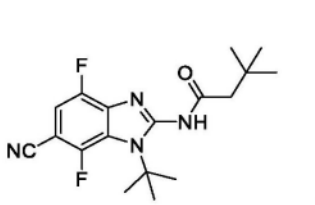

立体异构体1

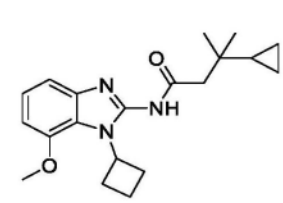


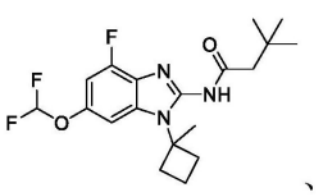


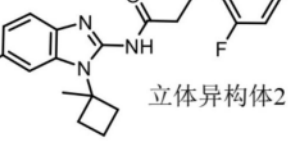


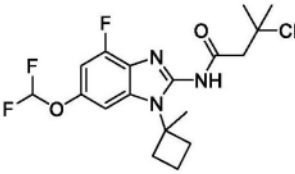


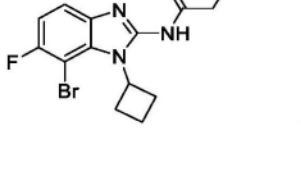


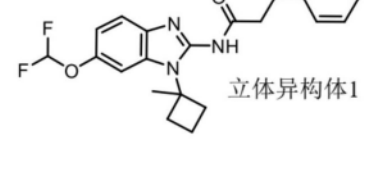


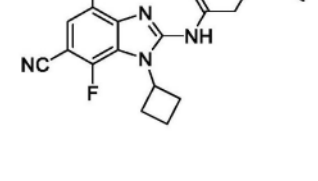




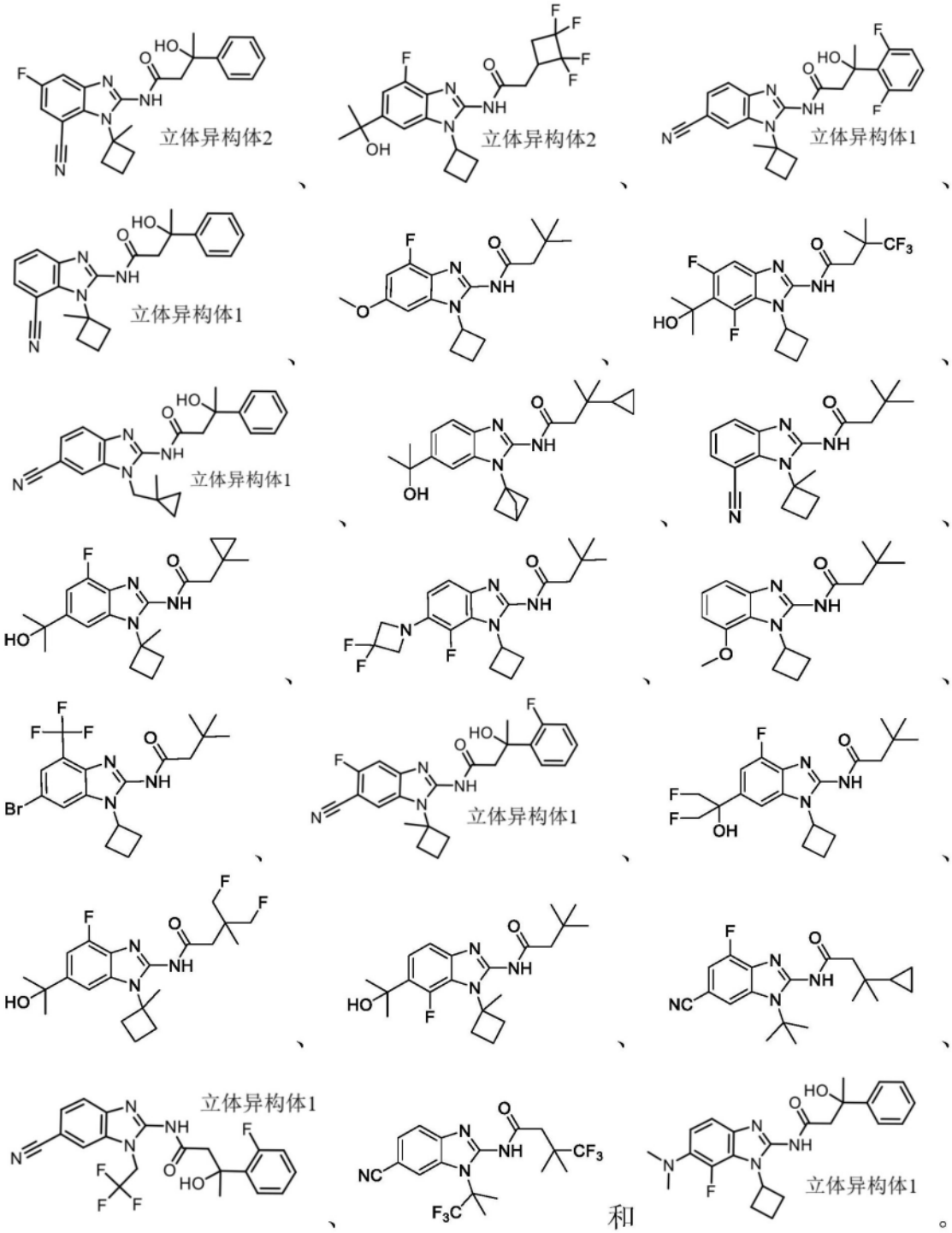




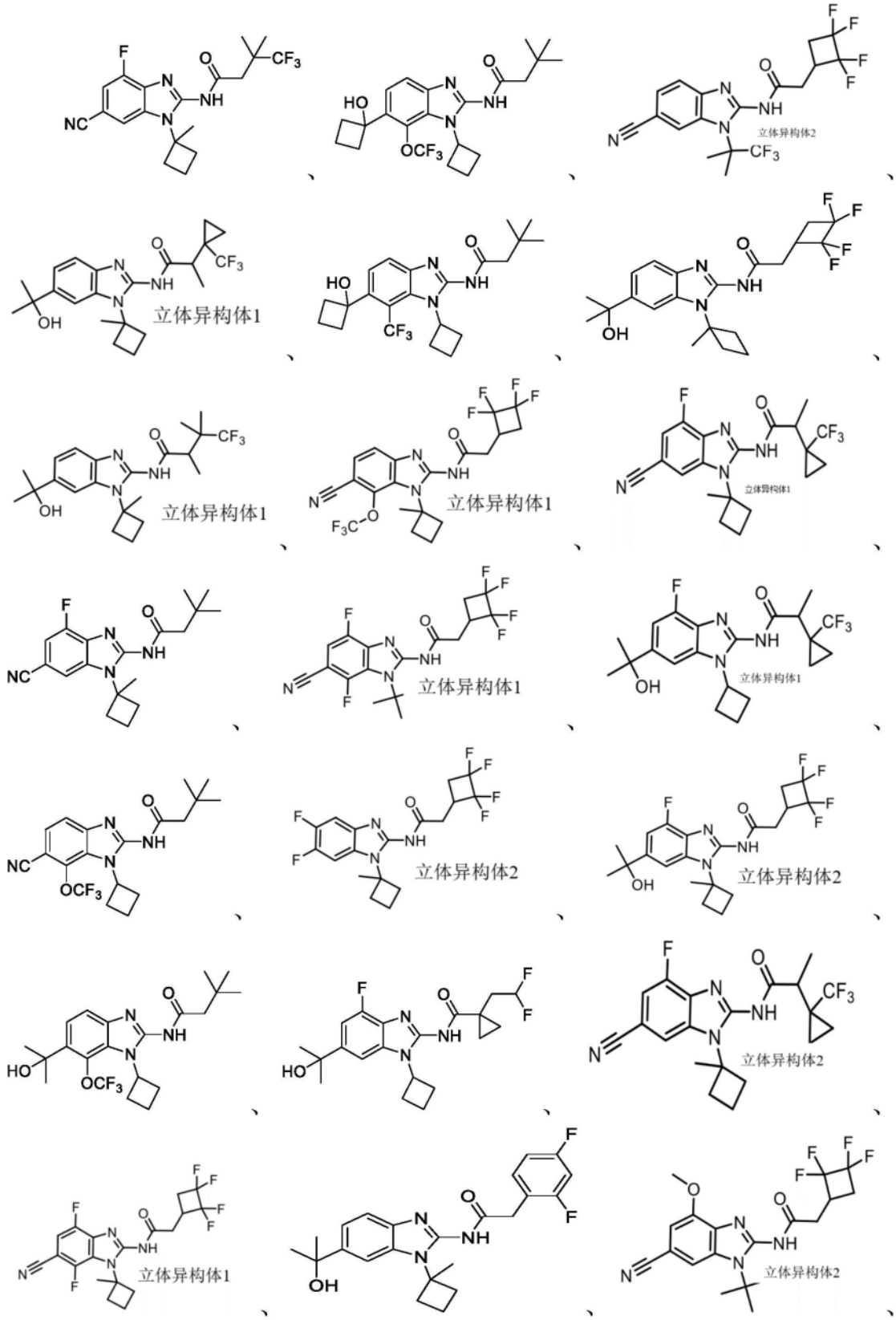

立体异构体2

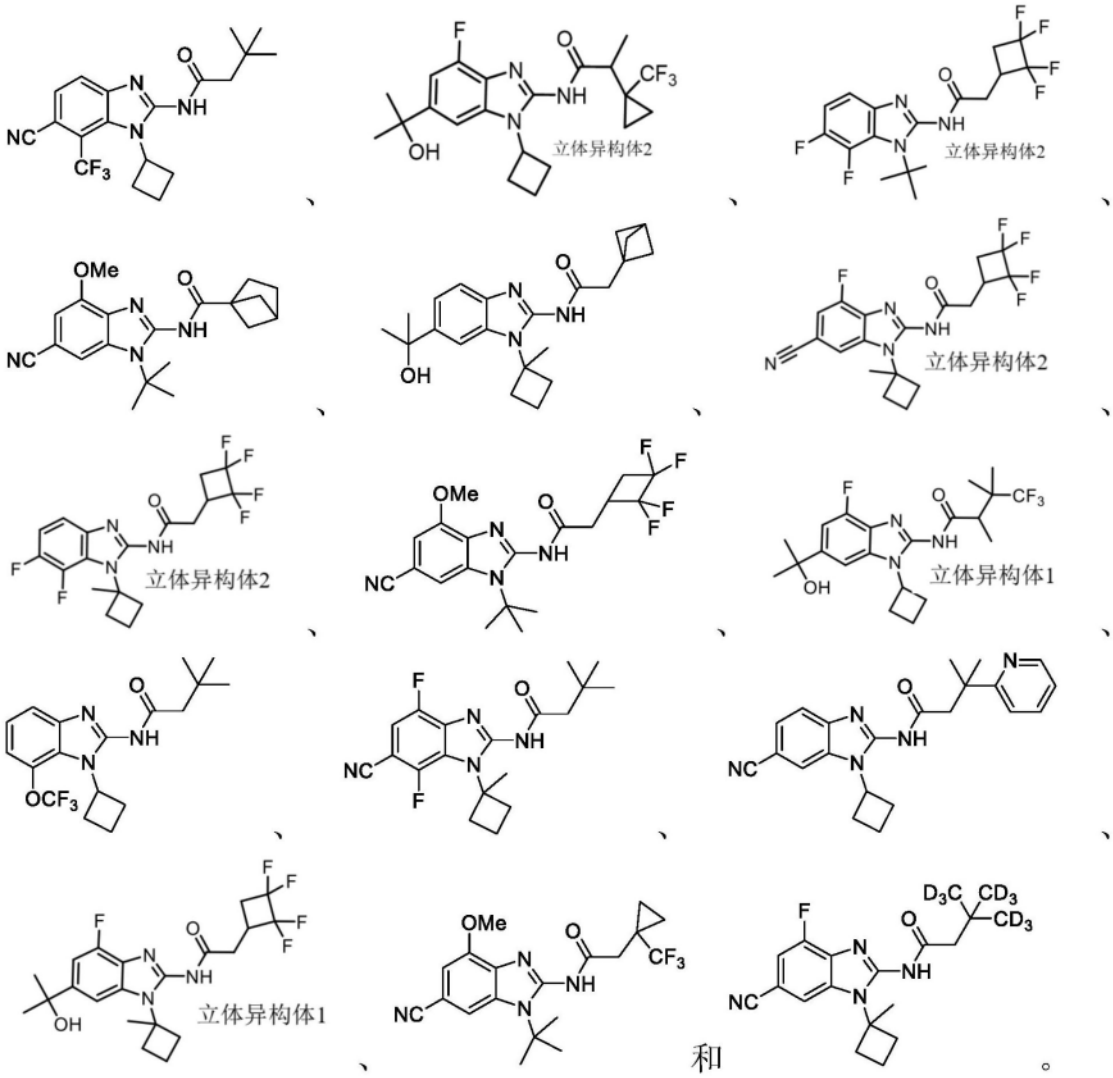



立体异构体1



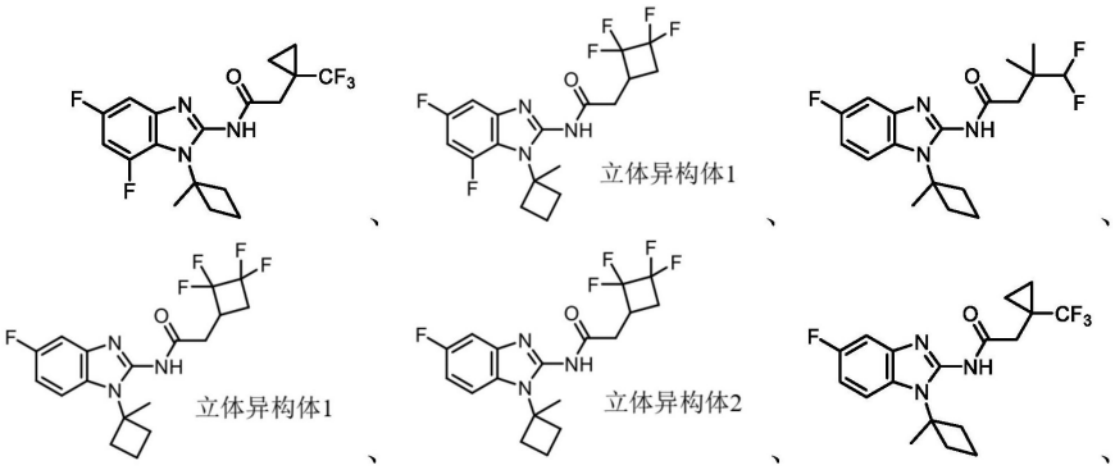
[0101] 在一些实施例中,本文提供的是以下II组的化合物中的任一种或其药学上可接受的盐:

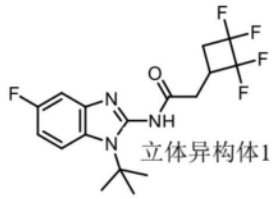

立体异构体1
立体异构体2
立体异构体1
立体异构体1
立体异构体1
立体异构体1
立体异构体1
立体异构体2
立体异构体2
立体异构体2
立体异构体1
立体异构体2

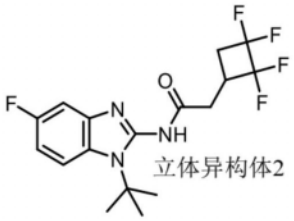


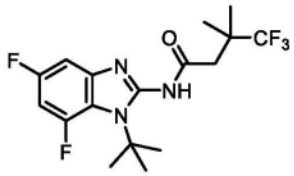
和 。

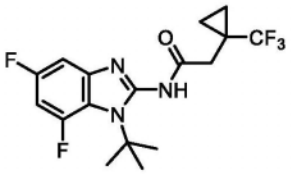
[0102] 在一些实施例中,本文提供的是以下III组的化合物中的任一种或其药学上可接受的盐:

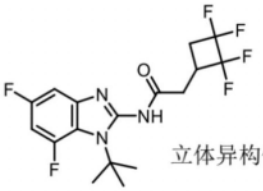


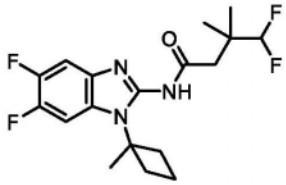

立体异构体1、

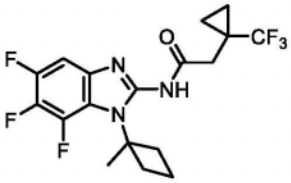

立体异构体2、

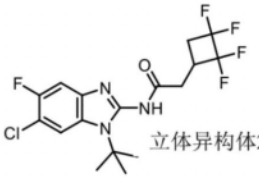

、

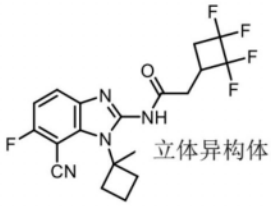

、

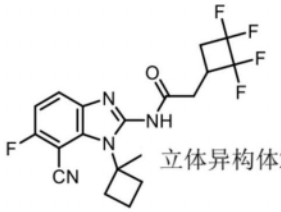

立体异构体2、

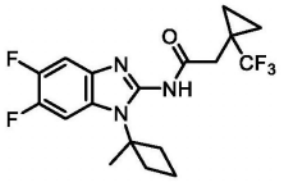

、

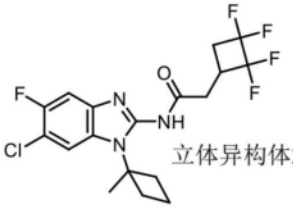

、

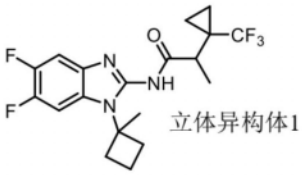

立体异构体2、

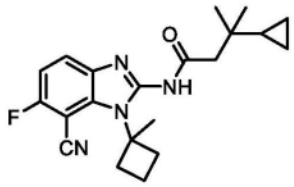

立体异构体1、

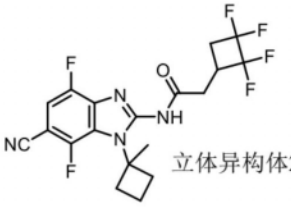

立体异构体2、

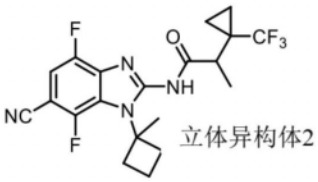

、

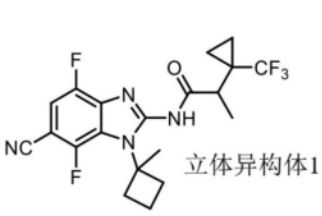

立体异构体2、

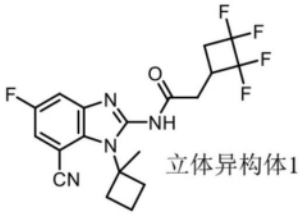

立体异构体1、

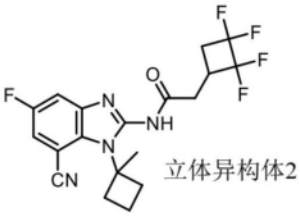

、

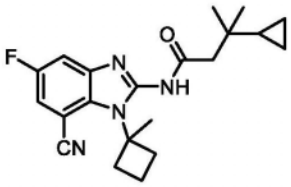

立体异构体2、

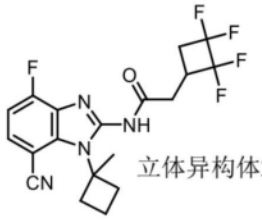

立体异构体2、

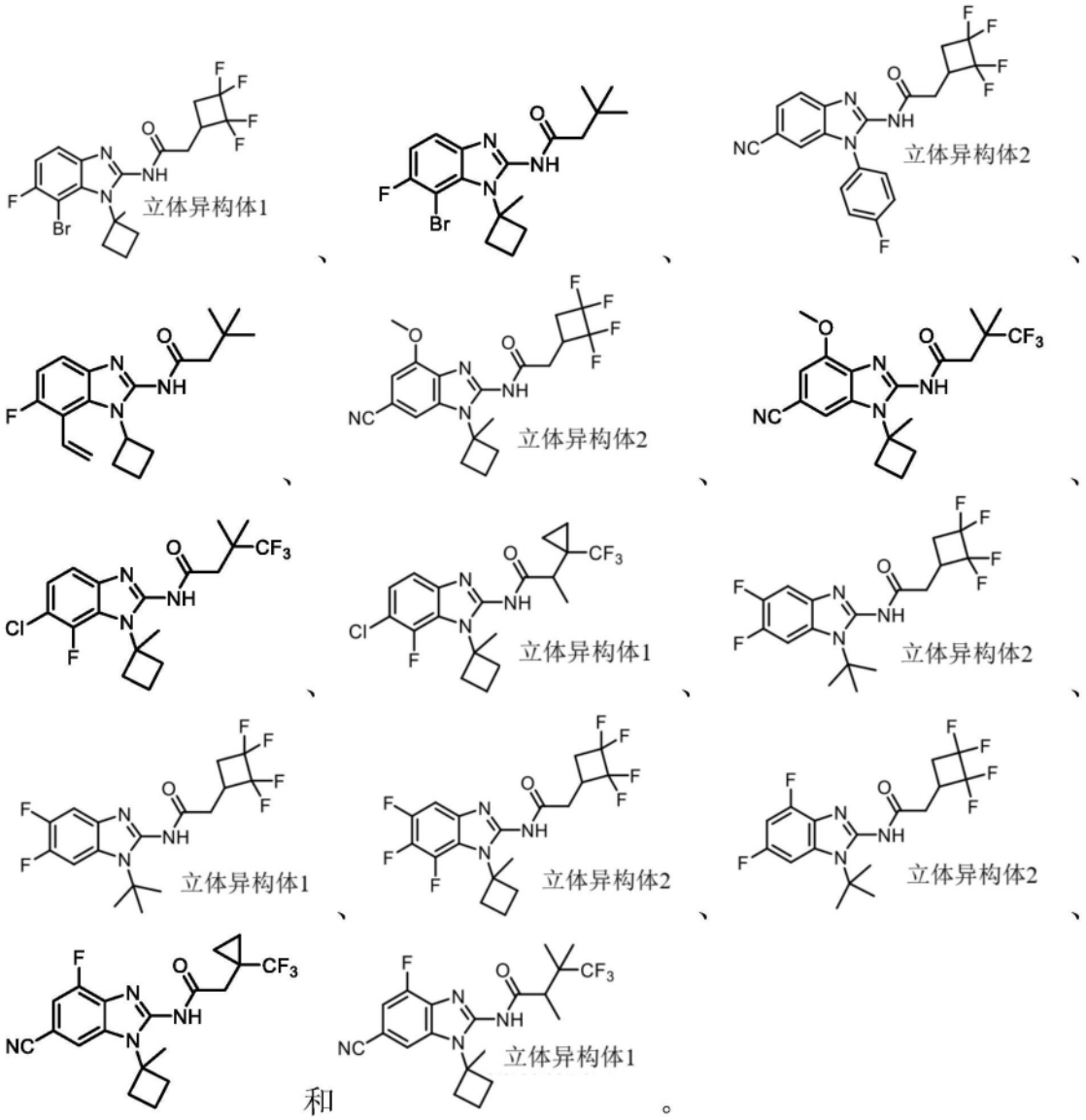

立体异构体1、


立体异构体1、


立体异构体2、


、


立体异构体2、



和 。

使用方法

[0103] 本发明的实施例涉及治疗Kv7相关障碍的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的具有式1C、2C、8a、8b、8c、9、10、11、12、13或14的化合物,I组、II组、III组、或表1的化合物,或其药学上可接受的盐。障碍选自由以下组成的组:癫痫、新生儿痉挛、疼痛、偏头痛、神经递质释放障碍、平滑肌收缩障碍、运动障碍、肌张力障碍、躁狂症、听力障碍、神经性疼痛、炎性疼痛、持续性疼痛、癌症疼痛、术后疼痛、焦虑、药物滥用、精神分裂症、膀胱障碍、脉管系统障碍、耳鸣、良性家族性新生儿癫痫发作、癫痫、经由基础M电流减少(以及随后的神经元过度兴奋)引起的神经系统疾病、感觉神经性听力损伤、智力障碍、癫痫性脑病、难治性癫痫、皮质萎缩、神经功能损伤、婴儿痉挛伴随高度节律失调、肌阵挛性强直性癫痫发作、肌阵挛性癫痫发作、强直性癫痫发作、失神发作和局灶性癫痫发作伴随意识受损、先天性神经无序伴随智力障碍或癫痫性脑病、良性家族性新生儿惊厥、严重癫痫性脑病、具有非综合征性智力障碍或癫痫性脑病表型的先天性神经发育障碍、新生儿痉挛、新生儿癫痫发作、癫痫性脑病、良性家族性新生儿惊厥1型、良性家族性新生儿癫痫发作1、与缺氧缺血性损伤相关的新生儿癫痫发作、癫痫性痉挛、癫痫性脑病、婴儿早期癫痫性脑病7、精

神运动发育迟缓的婴儿早期癫痫性脑病、全面强直癫痫发作、苍白球形态异常、呼吸暂停、脑水肿、肌张力障碍、面部红斑、肌张力低下、热性癫痫发作、胼胝体发育不全、高度节律失调、局灶性阵挛性癫痫发作、全面强直阵挛性癫痫发作、肌纤维颤搐、痉挛性四肢轻瘫、肌纤维颤搐、妇科系统障碍及其组合。在实施例中,此类化合物可以在如本文所述的药物组合物中施用。

[0104] 在一些实施例中,妇科系统障碍选自由以下组成的组:早产、产后出血、子宫收缩乏力、子宫穿孔、子宫过度刺激、月经过多、子宫出血、月经频多、痛经和子宫内膜异位。

[0105] KCNQ基因编码五个Kv7钾通道亚基(1-5)。功能性Kv7钾通道可以使用排列为同四聚体或异四聚体的这五个亚基的组合来组装。KCNQ2、KCNQ3、KCNQ4和KCNQ5在神经系统中表达,并与一系列涉及神经元兴奋性的障碍有关。

[0106] 本文的实施例涉及治疗与KCNQ亚基相关的障碍的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的具有式1C、2C、8a、8b、8c、9、10、11、12、13或14的化合物,或I组、II组、III组、或表1的化合物,或其药学上可接受的盐。本文的实施例涉及治疗与KCNQ2亚基相关的障碍的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的具有式1C、2C、8a、8b、8c、9、10、11、12、13或14的化合物,或I组、II组、III组、或表1的化合物,或其药学上可接受的盐。本文的实施例涉及治疗与KCNQ3亚基相关的障碍的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的具有式1C、2C、8a、8b、8c、9、10、11、12、13或14的化合物,或I组、II组、III组、或表1的化合物,或其药学上可接受的盐。本文的实施例涉及治疗与KCNQ4亚基相关的障碍的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的具有式1C、2C、8a、8b、8c、9、10、11、12、13或14的化合物,或I组、II组、III组、或表1的化合物,或其药学上可接受的盐。本文的实施例涉及治疗与KCNQ5亚基相关的障碍的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的具有式1C、2C、8a、8b、8c、9、10、11、12、13或14的化合物,或I组、II组、III组、或表1的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0107] 本文的实施例涉及治疗与KCNQ亚基中的突变相关的障碍的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的具有式1C、2C、8a、8b、8c、9、10、11、12、13或14的化合物,或I组、II组、III组、或表1的化合物,或其药学上可接受的盐。本文的实施例涉及治疗与KCNQ2亚基中的突变相关的障碍的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的具有式1C、2C、8a、8b、8c、9、10、11、12、13或14的化合物,或I组、II组、III组、或表1的化合物,或其药学上可接受的盐。本文的实施例涉及治疗与KCNQ3亚基中的突变相关的障碍的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的具有式1C、2C、8a、8b、8c、9、10、11、12、13或14的化合物,或I组、II组、III组、或表1的化合物,或其药学上可接受的盐。本文的实施例涉及治疗与KCNQ4亚基中的突变相关的障碍的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的具有式1C、2C、8a、8b、8c、9、10、11、12、13或14的化合物,或I组、II组、III组、或表1的化合物,或其药学上可接受的盐。本文的实施例涉及治疗与KCNQ5亚基中的突变相关的障碍的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的具有式1C、2C、8a、8b、8c、9、10、11、12、13或14的化合物,或I组、II组、III组、或表1的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0108] 本文所述的化合物已显示可激活Kv7钾通道。编码Kv7钾通道的基因KCNQ3的突变导致多种障碍。本文的实施例涉及治疗与KCNQ3突变相关的障碍的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的具有式1C、2C、8a、8b、8c、9、10、11、12、13或14的化合物、I组、

II组、III组、或表1的化合物,或其药学上可接受的盐。与KCNQ3突变相关的障碍选自由以下组成的组:良性家族性新生儿癫痫发作、癫痫、经由基础M电流减少(以及随后的神经元过度兴奋)引起的神经系统疾病及其任何组合。

[0109] 本文所述的化合物已显示可激活Kv7钾通道。编码Kv7钾通道的基因KCNQ4的突变导致多种障碍。本文的实施例涉及治疗与KCNQ4突变相关的障碍的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的具有式1C、2C、8a、8b、8c、9、10、11、12、13或14的化合物、I组、II组、III组、或表1的化合物,或其药学上可接受的盐。与KCNQ4突变相关的障碍为感觉神经性听力损伤。

[0110] 本文所述的化合物已显示可激活Kv7钾通道。编码Kv7钾通道的基因KCNQ5的突变导致多种障碍。本文的实施例涉及治疗与KCNQ5突变相关的障碍的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的具有式1C、2C、8a、8b、8c、9、10、11、12、13或14的化合物、I组、II组、III组、或表1的化合物,或其药学上可接受的盐。与KCNQ5突变相关的障碍选自由以下组成的组:智力残疾、癫痫性脑病、难治性癫痫、皮质萎缩、神经功能损伤、婴儿痉挛伴随高度节律失调、肌阵挛性强直性癫痫发作、肌阵挛性癫痫发作、强直性癫痫发作、失神发作和局灶性癫痫发作伴随意识受损、先天性神经无序伴随智力障碍或癫痫性脑病、良性家族性新生儿惊厥、严重癫痫性脑病、具有非综合征性智力障碍或癫痫性脑病表型的先天性神经发育障碍以及其任何组合。

[0111] 本文所述的化合物已显示可激活Kv7钾通道。编码Kv7钾通道的基因KCNQ2的突变导致多种障碍。本文的实施例涉及治疗与KCNQ2突变相关的障碍的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的具有式1C、2C、8a、8b、8c、9、10、11、12、13或14的化合物、I组、II组、III组、或表1的化合物,或其药学上可接受的盐。与KCNQ2突变相关的障碍选自由以下组成的组:新生儿痉挛、新生儿癫痫发作、癫痫,良性家族性新生儿癫痫(KCNQ2-BFNE)、癫痫性脑病(KCNQ2-NEE)、良性家族性新生儿惊厥1型(BFNC)、良性家族性新生儿癫痫发作1(BFNS1)、与缺氧缺血性损伤相关的新生儿癫痫发作、癫痫性痉挛、癫痫性脑病、婴儿早期癫痫性脑病7(EIEE7)、精神运动发育迟缓的婴儿早期癫痫性脑病、全面强直癫痫发作、苍白球形态异常、呼吸暂停、脑水肿、肌张力障碍、面部红斑、肌张力低下、热性癫痫发作、胼胝体发育不全、高度节律失调、局灶性阵挛性癫痫发作、全面强直阵挛性癫痫发作、肌纤维颤搐、痉挛性四肢轻瘫、肌纤维颤搐及其组合。在实施例中,此类化合物可以在如本文所述的药物组合物中施用。

[0112] 实施例涉及在受试者中治疗与细胞过度兴奋相关的病症的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的I组、II组、III组、或表1的化合物或具有式1C、2C、8a、8b、8c、9、10、11、12、13或14的化合物或其药学上可接受的盐,其中过度兴奋得到治疗。

[0113] 实施例涉及在受试者中治疗Kv7相关障碍的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的I组、II组、III组、或表1的化合物或具有式1C、2C、8a、8b、8c、9、10、11、12、13或14的化合物或其药学上可接受的盐,其中该障碍的症状由于Kv7钾通道的激活而得到减轻或改善。

[0114] 实施例涉及在受试者中治疗神经变性疾病的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的I组、II组、III组、或表1的化合物或具有式1C、2C、8a、8b、8c、9、10、11、12、13或14的化合物或其药学上可接受的盐,其中神经变性疾病得到治疗。可以向表现出神经变性

疾病的症状的任何个体或易患神经变性疾病的个体施用I组、II组、III组、或表1的化合物或具有式1C、2C、8a、8b、8c、9、10、11、12、13或14的化合物。可以使用I组、II组、III组、或表1的化合物或具有式1C、2C、8a、8b、8c、9、10、11、12、13或14的化合物治疗的神经变性疾病的非限制性实例包括:肌萎缩侧索硬化(ALS)、亨廷顿氏病、代谢诱导的神经损伤、阿尔茨海默氏病、皮克氏病、老年性痴呆、年龄相关的认知功能障碍、血管性痴呆、多发梗死性痴呆、路易体痴呆、神经变性痴呆、额颞叶痴呆(FTD)、家族性FTD、神经变性运动障碍、共济失调、弗里德赖希共济失调、多发性硬化、脊髓性肌萎缩症、原发性侧索硬化、癫痫发作障碍、运动神经元障碍或疾病、炎性脱髓鞘障碍、帕金森氏病、肝性脑病、慢性脑病、慢性脑炎或其任何组合。

[0115] 实施例涉及在有需要的受试者中治疗神经变性疾病(例如肌萎缩侧索硬化)的方法,该方法包括:向该受试者施用治疗有效量的I组、II组、III组、或表1的化合物或具有式1C、2C、8a、8b、8c、9、10、11、12、13或14的化合物或其药学上可接受的盐,其中神经变性疾病得到治疗。在实施例中,受试者是患有明确的ALS的受试者、肌萎缩侧索硬化症状发作持续时间小于约18个月的受试者、血浆肌酐水平为约72μM/L或更高的受试者、同时施用利鲁唑的受试者、同时施用右旋普拉克索的受试者、及其组合。

[0116] 实施例涉及在有需要的受试者中治疗肌萎缩侧索硬化的方法,该方法包括:向该受试者施用治疗有效量的I组、II组、III组、或表1的化合物或具有式1C、2C、8a、8b、8c、9、10、11、12、13或14的化合物或其药学上可接受的盐,其中肌萎缩侧索硬化得到治疗。

[0117] 实施例涉及在诊断患有明确的肌萎缩侧索硬化的受试者中治疗肌萎缩侧索硬化的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的I组、II组、III组、或表1的化合物或具有式1C、2C、8a、8b、8c、9、10、11、12、13或14的化合物或其药学上可接受的盐,其中肌萎缩侧索硬化得到治疗。在实施例中,明确的肌萎缩侧索硬化是由El Escorial诊断标准所定义的。在实施例中,受试者是患有明确的ALS的受试者、肌萎缩侧索硬化症状发作持续时间小于约18个月的受试者、血浆肌酐水平为约72μM/L或更高的受试者、同时施用利鲁唑的受试者、同时施用右旋普拉克索的受试者、及其组合。

[0118] 实施例涉及在有需要的受试者中治疗肌萎缩侧索硬化的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的I组、II组、III组、或表1的化合物或具有式1C、2C、8a、8b、8c、9、10、11、12、13或14的化合物或其药学上可接受的盐,其中该受试者选自:患有明确的肌萎缩侧索硬化的受试者、患有肢体起病型肌萎缩侧索硬化的受试者、患有延髓起病型肌萎缩侧索硬化的受试者、肌萎缩侧索硬化症状发作持续时间少于约18个月的受试者、血清肌酐水平高的受试者、碳酸氢盐水平低的受试者、同时施用利鲁唑的受试者、同时施用右旋普拉克索(dexpramipexole)的受试者及其组合,并且其中肌萎缩侧索硬化得到治疗。在某些实施例中,该方法进一步包括监测所述受试者中与肌萎缩侧索硬化相关的任何临床特征。在某些实施例中,该方法进一步包括在诊断为肌萎缩侧索硬化时,用治疗有效量的I组、II组、III组、或表1的化合物或具有式1C、2C、8a、8b、8c、9、10、11、12、13或14的化合物或其药学上可接受的盐启动疗法。在某些实施例中,受试者表现出肌萎缩侧索硬化的症状。在某些实施例中,受试者患有明确的肌萎缩侧索硬化、大概率的肌萎缩侧索硬化、可能的肌萎缩侧索硬化或疑似的肌萎缩侧索硬化。

[0119] 实施例涉及在诊断患有明确的肌萎缩侧索硬化的受试者中治疗肌萎缩侧索硬化

的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的I组、II组、III组、或表1的化合物或具有式1C、2C、8a、8b、8c、9、10、11、12、13或14的化合物或其药学上可接受的盐,其中肌萎缩侧索硬化得到治疗。在一些实施例中,明确的肌萎缩侧索硬化是存在El Escorial诊断标准,肌萎缩侧索硬化症状发作持续时间小于约18个月,肢体起病型肌萎缩侧索硬化,血浆肌酐水平为约72μM/L或更高,同时施用利鲁唑,同时施用右旋普拉克索,ALSFRS-R得分大于36.0,前期研究进展率大于或等于每月0.8点,预计松弛(慢)肺活量(SVC)百分比小于或等于102.0,ALSFRS-R精细运动领域得分大于10.0点,ALSFRS-R延髓领域得分大于9.0点,ALSFRS-R粗大运动领域得分大于8.0点,舌神经检查异常,咽、喉和吞咽神经检查异常、下肢神经检查异常,上肢神经检查异常,三头肌神经检查异常,肌肉质量和体积神经检查异常,二头肌神经检查异常,神经检查异常,脉搏率大于每分钟81.0次搏动,舒张压大于82.0mmHg,收缩压小于或等于117.0mmHg,肌酐值大于72.0μmol/L,磷值小于或等于1.090μmol/L,血小板计数小于或等于248.0x 10^9个细胞/L,胆固醇值小于或等于5.3mmol/L,乳酸脱氢酶值小于或等于161.0U/L,肌酸磷酸激酶值小于或等于184.0U/L,碳酸氢盐值小于或等于21.6mmol/L,甘油三酯水平小于或等于1.4mmol/L,尿酸水平大于320.0μmol/L,γ-谷氨酰转移酶(GGT)水平大于37.0U/L,总胆红素水平小于或等于6.0μmol/L,尿pH小于或等于5.5,或其任何组合。

[0120] 实施例涉及在表现出肌萎缩侧索硬化状的受试者中治疗肌萎缩侧索硬化的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的I组、II组、III组、或表1的化合物或具有式1C、2C、8a、8b、8c、9、10、11、12、13或14的化合物或其药学上可接受的盐,其中肌萎缩侧索硬化状得到治疗。在一些实施例中,受试者表现出选自以下的临床特征:明确的肌萎缩侧索硬化,肌萎缩侧索硬化症状发作持续时间小于约18个月,肢体起病型肌萎缩侧索硬化,血浆肌酐水平为约72μM/L或更高,同时施用利鲁唑,同时施用右旋普拉克索,ALSFRS-R得分大于36.0,再研究进展率大于或等于每月0.8点,预计松弛(慢)肺活量(SVC)百分比小于或等于102.0,ALSFRS-R精细运动领域得分大于10.0点,ALSFRS-R延髓领域得分大于9.0点,ALSFRS-R粗大运动领域得分大于8.0点,舌神经检查异常,咽、喉和吞咽神经检查异常,下肢神经检查异常,上肢神经检查异常,三头肌神经检查异常,肌肉质量和体积神经检查异常,二头肌神经检查异常,神经检查异常,脉搏率大于每分钟81.0次搏动,舒张压大于82.0mmHg,收缩压小于或等于117.0mmHg,肌酐值大于72.0μmol/L,磷值小于或等于1.090μmol/L,血小板计数小于或等于248.0x 10^9个细胞/L,胆固醇值小于或等于5.3mmol/L,乳酸脱氢酶值小于或等于161.0U/L,肌酸磷酸激酶值小于或等于184.0U/L,碳酸氢盐值小于或等于21.6mmol/L,甘油三酯水平小于或等于1.4mmol/L,尿酸水平大于320.0μmol/L,γ-谷氨酰转移酶(GGT)水平大于37.0U/L,总胆红素水平小于或等于6.0μmol/L,尿pH小于或等于5.5,或其任何组合。

[0121] 在一些实施例中,施用治疗有效量的I组、II组、III组、或表1的化合物或具有式1C、2C、8a、8b、8c、9、10、11、12、13或14的化合物或其药学上可接受的盐可以包括施用约0.1mg至约1,500mg、约1mg至约1,500mg、约10mg至约1,500mg、约50mg至约1,500mg、约75mg至约1,500mg、约100mg至约1,500mg、约125mg至约1,500mg、约150mg至约1,500mg、约175mg至约1,500mg、约200mg至约1,500mg、约225mg至约1,500mg、约250mg至约1,500mg、约275mg至约1,500mg、约300mg至约1,500mg、约400mg至约1,500mg、约450mg至约1,500mg、约500mg

至约1,500mg、约600mg至约1,500mg、约700mg至约1,500mg、约800mg至约1,500mg、约1,000mg至约1,500mg和约1,200mg至约1,500mg的日剂量。

[0122] 在一些实施例中,治疗有效量的I组、II组、III组、或表1的化合物或具有式1C、2C、8a、8b、8c、9、10、11、12、13或14的化合物或其药学上可接受的盐选自由以下组成的组:约0.1mg至约1,000mg、约50mg至约1,000mg/天、约100mg至约1,000mg/天、约150mg至约1,000mg/天、约300mg至约1,000mg/天、约50mg至约300mg/天、以及约150mg至约300mg/天。

[0123] 此类治疗有效量可以每天一次施用,或以相等的分剂量每天两次、每天三次或每天四次施用。在一些实施例中,施用治疗有效量包括每天两次施用等于约日剂量一半的剂量。在一些实施例中,每约12小时施用一次剂量。在一些实施例中,施用治疗有效量包括每天两次施用约25mg、每天两次施用约75mg、每天两次施用约150mg或每天两次施用约300mg。

药物组合物

[0124] 本文的实施例涉及药物组合物,这些药物组合物包含治疗有效量的本文描述的化合物或其可接受的盐,例如I组、II组、III组、表1的化合物或具有式1C、2C、8a、8b、8c、9、10、11、12、13或14的化合物或其药学上可接受的盐。含有此类化合物和合适载体的药物配制品可以呈各种形式,包括但不限于包含有效量的本发明化合物的固体、溶液、粉末、流体乳液、流体悬浮液、半固体和干粉。本领域中还已知,活性成分可以与药学上可接受的稀释剂、填充剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、表面活性剂、疏水媒介物、水溶性媒介物、乳化剂、缓冲剂、湿润剂、保湿剂、增溶剂、抗氧化剂、防腐剂等一起包含在此类配制品中。用于施用的装置和方法在本领域中是已知的并且技术人员可参考各种药理学参考文献以获得指导。例如,可以查阅Modern Pharmaceutics[现代药学],Banker和Rhodes,Marcel Dekker,Inc.[马塞尔·德克尔公司](1979);以及Goodman和Gilman,The Pharmaceutical Basis of Therapeutics[治疗学的药理学基础],第6版,MacMillan Publishing Co.[麦克米伦出版公司],纽约(1980),它们均通过引用特此并入。

[0125] 在一些实施例中,I组、II组、III组、或表1的化合物或具有式1C、2C、8a、8b、8c、9、10、11、12、13或14的化合物或其药学上可接受的盐的单一单位剂量选自由以下组成的组:约0.1mg至约1,500mg、约1mg至约1,500mg、约10mg至约1,500mg、约50mg至约1,500mg、约75mg至约1,500mg、约100mg至约1,500mg、约125mg至约1,500mg、约150mg至约1,500mg、约175mg至约1,500mg、约200mg至约1,500mg、约225mg至约1,500mg、约250mg至约1,500mg、约275mg至约1,500mg、约300mg至约1,500mg、约400mg至约1,500mg、约450mg至约1,500mg、约500mg至约1,500mg、约600mg至约1,500mg、约700mg至约1,500mg、约800mg至约1,500mg、约1,000mg至约1,500mg和约1,200mg至约1,500mg。

[0126] 在一些实施例中,I组、II组、III组、或表1的化合物或具有式1C、2C、8a、8b、8c、9、10、11、12、13或14的化合物或其药学上可接受的盐的单一单位剂量选自由以下组成的组:约25mg至约5,000mg、约50mg至约5,000mg、约100mg至约5,000mg、约150mg至约5,000mg、约200mg至约5,000mg、约250mg至约5,000mg、约300mg至约5,000mg、约400mg至约5,000mg、约450mg至约5,000mg、约100mg至约3,000mg、约150mg至约3,000mg、约200mg至约3,000mg、约250mg至约3,000mg、约300mg至约3,000mg、约400mg至约3,000mg、450mg至约3,000mg、约100mg至约1,000mg、约150mg至约1,000mg、约200mg至约1,000mg、约250mg至约1,000mg、约300mg至约1,000mg、约400mg至约1,000mg、约450mg至约1,000mg、约500mg至约1000mg和约

600mg至约1,000mg。在一些实施例中,单一单位剂量的量可以为10mg/天至1,500mg/天、或约100mg/天至600mg/天。在一些实施例中,可以每天一次或每天多次(例如每天两次或每天三次)施用此类单一单位剂量。

[0127] 在一些实施例中,单一单位剂量还包含药学上可接受的载体。

[0128] 可以将化合物配制成用于通过注射(例如通过弹丸式注射或连续输注)的肠胃外或静脉内施用。注射用配制品可以呈单位剂型存在,例如在安瓿或多剂量容器中,并加入防腐剂。组合物可以采取如在油性或水性媒介物中的悬浮液、溶液或乳液的形式,并且可以含有配制剂,例如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。

[0129] 可根据已知技术、使用合适的分散剂或湿润剂以及悬浮剂来配制可注射制剂。无菌可注射制剂也可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如在1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的可接受的媒介物和溶剂是水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。

[0130] 其他实施例包括如上所述制备的化合物,这些化合物被配制为用于口服的固体剂型,包括胶囊、片剂、丸剂、粉末和颗粒。在此类实施例中,可以将活性化合物与一种或多种惰性稀释剂(如蔗糖、乳糖或淀粉)混合。在正常实践中,此类剂型还可包含除惰性稀释剂以外的其他物质,例如润滑剂,如硬脂酸镁。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型还可以包含缓冲剂,并且可以另外用肠溶包衣制备。

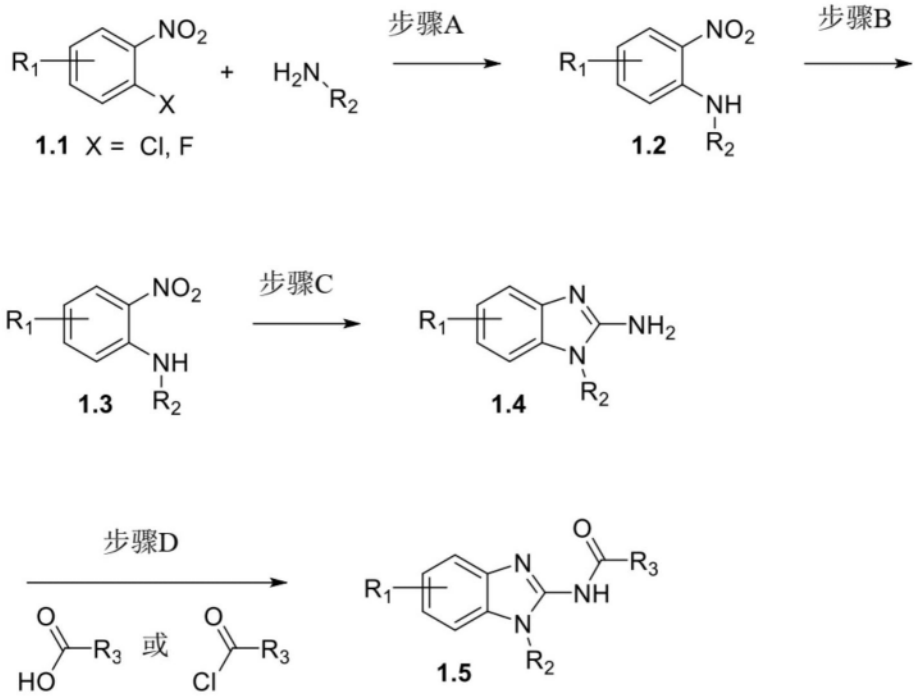
[0131] 呈固体剂型的本发明化合物的制备可以变化。例如,在一个实施例中,液体或明胶配制品可通过将化合物(例如上述那些)混合并向液体混合物中添加增稠剂以形成明胶来制备。然后可以将明胶包封在单位剂型中以形成胶囊。在另一个示例性实施例中,可以将如上所述制备的化合物的油性制剂冻干成固体,该固体可以与一种或多种药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂混合以形成片剂。

[0132] 可用于口服施用本发明化合物的另外的实施例包括液体剂型。在此类实施例中,液体剂量可以包括含有本领域通常使用的惰性稀释剂(例如水)的药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。此类组合物还可包含佐剂,例如湿润剂、乳化剂和悬浮剂、以及甜味剂、调味剂和芳香剂。

[0133] 在仍另外的实施例中,可以将本文所述的化合物配制成贮库制剂。此类长效配制品可通过植入(例如皮下植入或肌内植入)或通过肌内注射进行施用。能以约1至约6个月或更长的间隔施用贮库注射。因此,例如,化合物可以与合适的聚合或疏水材料(例如,作为在可接受油中的乳液)或离子交换树脂一起配制,或作为微溶的衍生物(例如,作为微溶的盐)来配制。

实验部分

方案1



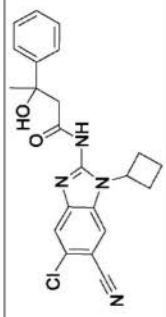
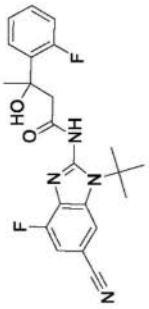
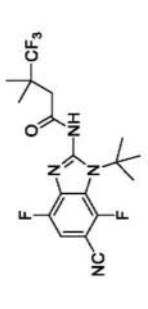
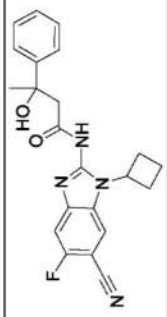
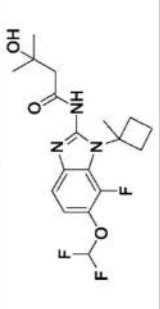
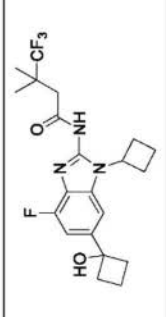
[0134] 方案1显示了用于合成1H-苯并[d]咪唑-2-基酰胺1.5的通用方法。使适当取代的1-氟-2-硝基苯1.1与伯胺反应,以得到1-氨基-2-硝基苯1.2。可替代地,使1-氯-2-硝基苯与伯胺在钯催化下反应以提供所希望的1-氨基-2-硝基苯1.2。硝基基团可以通过各种得到充分确定的方法还原为相应的胺,以提供1,2-二氨基苯1.3。1.3与溴化氰的反应得到1H-苯并[d]咪唑-2-胺1.4。将酰胺与适当的羧酸或酰氯偶联可以得到1H-苯并[d]咪唑-2-基酰胺,例如1.5。

表 1. 实例及分子量数据的列表

实例	结构	名称	分子量
330		N-(1-(叔丁基)-7-氰基-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰胺	384.4
331		N-(1-环丁基-6-(二氟甲氧基)-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	369.4
332		N-(1-(3,3-二氟环丁基)-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	379.5
333		N-(6-氰基-1-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-环丙基-3-甲基丁酰胺	392.4
334		N-(1-环丁基-7-氟-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	401.4

335		N-(1-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-羟基-3-苯基丁酰胺，立体异构体 1	419.5
336		(R)-N-(1-环丁基-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-苯基丁酰胺	391.5
337		N-(6-氰基-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	324.4
338		3-环丙基-N-(6-(二氟甲氧基)-4-氟-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基丁酰胺	409.5
339		N-(1-(叔丁基)-6-氰基-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(3-氟苯基)-3-羟基丁酰胺，立体异构体 1	412.4
340		N-(7-氰基-5-氟-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰胺	396.4

341		N-(6-氰基-1-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-羟基-3-苯基丁酰胺，立体异构体 1	390.5
342		N-(1-环丁基-4-氟-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-双(甲基-d3)丁酰胺	370.5
343		N-(6-溴-1-环丁基-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	382.3
344		N-(6-氰基-1-(环丙基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-羟基-3-苯基丁酰胺，立体异构体 2	374.4
345		N-(6-氰基-1-环丁基-7-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-5,5,5-三氟-3,3-二甲基戊酰胺	396.4
346		N-(6-(二氟甲氧基)-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	365.4

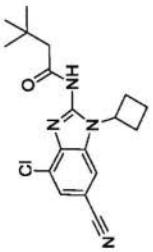
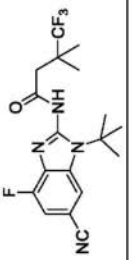
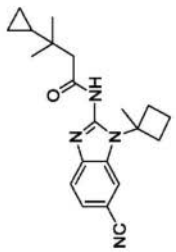
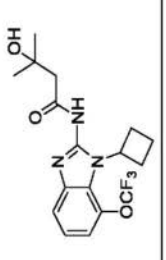
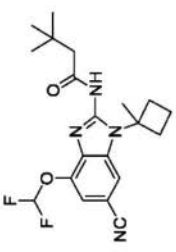
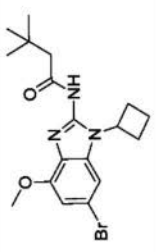
347		N-(5-氯-6-氰基-1-环丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-羟基-3-苯基丁酰胺，立体异构体 1	408.9
348		N-(1-(叔丁基)-6-氰基-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(2-氟苯基)-3-羟基丁酰胺，立体异构体 1	412.4
349		N-(1-(叔丁基)-6-氰基-4,7-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰胺	402.4
350		N-(6-氰基-1-环丁基-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-羟基-3-苯基丁酰胺，立体异构体 1	392.4
351		N-(6-(二氟甲氧基)-7-氟-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-羟基-3-甲基丁酰胺	385.4
352		N-(1-环丁基-4-氟-6-(1-羟基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰胺	427.4

353		N-(1-环丁基-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	413.4
354		N-(1-(叔丁基)-6-氰基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-环丙基-3-甲基丁酰胺	338.5
355		N-(4-氟-6-甲氧基-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	347.4
356		N-(6-氰基-1-环丁基-5,7-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	346.4
357		N-(1-环丁基-5,7-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	321.4
358		N-(1-环丁基-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-羟基-3-苯基丁酰胺，立体异构体 2	379.5

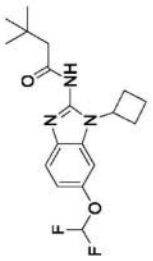
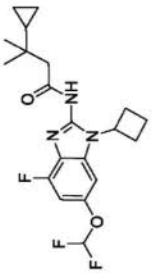
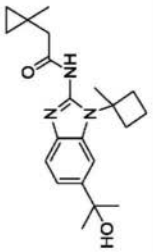
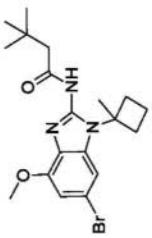
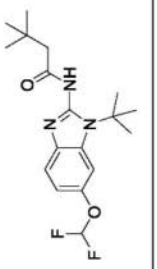
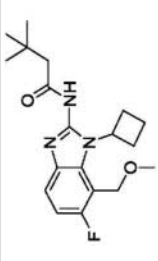
359		N-(1-环丁基-4-氟-6-羟基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰胺	373.4
360		N-(7-乙酰基-6-氟-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-羟基-3-苯基丁酰胺，立体异构体 2	423.5
361		N-(6-氰基-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰胺	378.4
362		N-(1-环丁基-5,7-二氟-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	379.5
363		N-(1-环丁基-6-(二氟甲氧基)-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-环丙基-3-甲基丁酰胺	395.4
364		N-(1-(叔丁基)-6-氰基-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4,4-二氟-3,3-二甲基丁酰胺	366.4

365		(S)-N-(1-(3,3-二氟环丁基)-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2,3,3-三甲基丁酰胺	393.5
366		N-(6-(二氟甲氧基)-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰胺	419.4
367		3-环丙基-N-(6-(二氟甲氧基)-5-氟-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基丁酰胺	409.5
368		N-(1-(叔丁基)-6-(二氟甲氧基)-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-环丙基-3-甲基丁酰胺	397.4
369		(S)-N-(1-环丁基-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-苯基丁酰胺	391.5
370		N-(1-环丁基-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4-氟-3-(氟甲基)-3-甲基丁酰胺	379.5

371		N-(1-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-羟基-3-苯基丁酰胺，立体异构体 2	419.5
372		(S)-N-(1-(叔丁基)-6-氰基-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2,2-二甲基环丙烷-1-甲酰胺	328.4
373		N-(6-氰基-5-氟-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(2-氟苯基)-3-羟基丁酰胺，立体异构体 2	424.5
374		N-(6-(二氟甲氧基)-7-氟-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-羟基-3-苯基丁酰胺，立体异构体 2	447.5
375		N-(7-氰基-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-羟基-3-苯基丁酰胺，立体异构体 2	388.5
376		N-(6-(2-羟基丙-2-基)-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺，立体异构体 1	427.4

377		N-(4-氯-6-氰基-1-环丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	344.8
378		N-(1-(叔丁基)-6-氰基-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰胺	384.4
379		N-(6-氰基-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-环丙基-3-甲基丁酰胺	350.5
380		N-(1-环丁基-7-(三氟甲氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-羟基-3-甲基丁酰胺	371.4
381		N-(6-氰基-4-(二氟甲氧基)-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	390.4
382		N-(6-溴-1-环丁基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	394.3

383		(S)-N-(6-(2-羟基丙-2-基)-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2,3,3-三甲基丁酰胺	371.5
384		N-(6-氰基-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(2,6-二氟苯基)-3-羟基丁酰胺，立体异构体 2	424.5
385		N-(1-环丁基-4,7-二氟-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰胺	433.4
386		N-(1-环丁基-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4,4-二氟-3,3-二甲基丁酰胺	379.5
387		N-(1-(叔丁基)-6-氰基-7-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	330.4
388		N-(6-(苄氧基)-1-环丁基-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	409.5

389		N-(1-环丁基-6-(二氟甲氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	351.4
390		N-(1-环丁基-6-(二氟甲氧基)-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-环丙基-3-甲基丁酰胺	395.4
391		N-(6-(2-羟基丙-2-基)-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(1-甲基环丙基)乙酰胺	355.5
392		N-(6-溴-4-甲氧基-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	408.3
393		N-(1-(叔丁基)-6-(二氟甲氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	353.4
394		N-(1-环丁基-6-氟-7-(甲氧基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	347.4

395		N-(7-溴-1-环丁基-6-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	382.3
396		N-(6-氰基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-羟基-3-苯基丁酰胺，立体异构体1	402.4
397		N-(1-环丁基-4-氟-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-双(甲基-d3)丁酰胺	370.5
398		N-(1-环丁基-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺，立体异构体1	413.4
399		N-(6-氯-1-环丁基-7-(甲氧基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	363.9
400		N-(1-环丁基-4-氟-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺，立体异构体1	431.4

401		N-(6-氰基-1-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	366.4
402		N-(1-环丁基-6-(二氟甲氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-羟基-3-苯基丁酰胺，立体异构体 1	415.4
403		N-(1-环丁基-4-氟-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(1-甲基环丙基)乙酰胺	359.4
404		N-(1-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰胺	409.5
405		N-(1-环丁基-4-氟-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	431.4
406		3-环丙基-N-(6-(2-羟基丙-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基丁酰胺	397.4
407		(S)-N-(6-(2-羟基丙-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2,3,3-三甲基丁酰胺	385.4

408		N-(1-环丁基-7-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰胺	357.4
409		N-(6-(二氟甲氧基)-4-氟-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4,4,4-三氟-3-羟基-3-苯基丁酰胺	501.4
410		(S)-N-(1-环丁基-4-氟-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-苯基丁酰胺	409.5
411		N-(6-氰基-1-环丁基-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	328.4
412		(R)-N-(1-环丁基-4-氟-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-苯基丁酰胺	409.5
413		N-(1-环丁基-4-氟-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-((三氟甲基)硫基)乙酰胺	405.4

414		3,3-二甲基-N-(4,5,6-三氯-1-环丁基-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丁酰胺	418.7
415		N-(4,6-二氯-1-环丁基-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-羟基-3-甲基丁酰胺	386.3
416		N-(1-(叔丁基)-6-氰基-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺，立体异构体 2	400.4
417		N-(1-环丁基-6-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	303.4
418		N-(1-(叔丁基)-6-(二氟甲氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-羟基-3-苯基丁酰胺，立体异构体 1	417.5
419		N-(6-氰基-4-(二氟甲氧基)-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰胺	444.4

420		N-(1-(叔丁基)-6-氰基-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	330.4
421		N-(1-环丁基-4-氟-6-(1-羟基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	373.5
422		N-(1-环丁基-6-(二氟甲氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-羟基-3-苯基丁酰胺，立体异构体 2	415.4
423		N-(6-(二氟甲氧基)-7-氟-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4-氟-3-(氟甲基)-3-羟基丁酰胺	421.4
424		N-(1-环丁基-5,7-二氟-6-(1-羟基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	391.5
425		N-(1-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	355.5

426		N-(7-氰基-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-环丙基-3-甲基丁酰胺	350.5
427		N-(1-(叔丁基)-6-(二氟甲氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-环丙基-3-甲基丁酰胺	379.5
428		N-(6-氰基-1-(环丙基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-羟基-3-苯基丁酰胺，立体异构体 1	374.4
429		N-(1-环丁基-7-氟-6-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	333.4
430		N-(6-氰基-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(2,4-二氟苯基)-3-羟基丁酰胺，立体异构体 1	424.5
431		N-(1-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-氰基-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰胺	394.4
432		N-(1-环丁基-6-(3-氟氧杂环丁烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	359.4

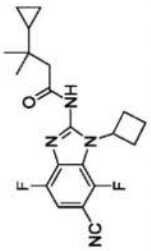
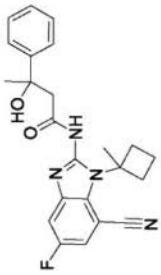
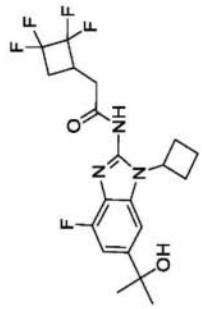
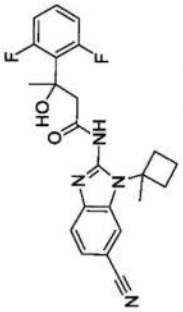
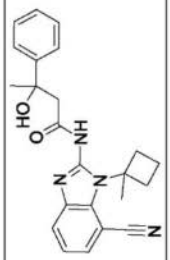
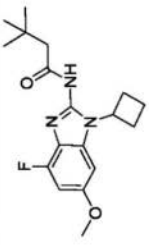
433		4,4,4-三氟-N-(4-氟-6-甲氧基-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	401.4
434		3-环丙基-N-(6-(二氟甲氧基)-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基丁酰胺	391.5
435		2-(3-氟苯基)-N-(6-(2-羟基丙-2-基)-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙酰胺	395.5
436		N-(7-氰基-5-氟-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	342.4
437		N-(6-氰基-5-氟-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	342.4
438		N-(1-环丁基-4,7-二氟-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	379.5

439		N-(6-氯-7-氰基-1-环丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	344.8
440		N-(6-(2-羟基丙-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	371.4
441		N-(7-氰基-5-氟-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-羟基-3-苯基丁酰胺，立体异构体 1	406.5
442		N-(1-环丁基-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-羟基-3-苯基丁酰胺，立体异构体 1	379.5
443		(S)-N-(1-环丁基-4-氟-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2,3,3-三甲基丁酰胺	375.5
444		N-(1-(叔丁基)-6-氰基-7-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰胺	384.4
445		N-(1-环丁基-6-(1-环丙基-1-羟基乙基)-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	387.5

446		N-(1-环丁基-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺，立体异构体 2	413.4
447		2-(1-环丁基-2-(3,3-二甲基丁酰基)-6-氟-1H-苯并[d]咪唑-7-基)乙酸甲酯	375.4
448		N-(1-环丁基-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-双(甲基-d3)丁酰胺	352.5
449		N-(1-环丁基-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	303.4
450		N-(1-环丁基-5-(2-羟基丙-2-基)-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	411.5
451		N-(1-环丁基-7-氟-6-(1-羟基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	373.5

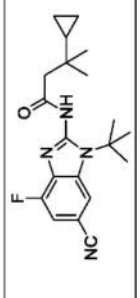
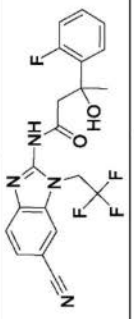
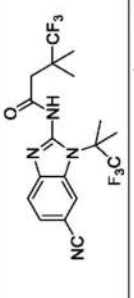
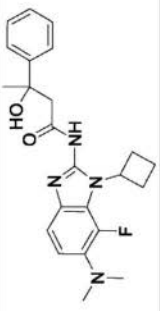
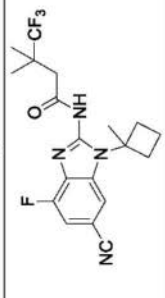
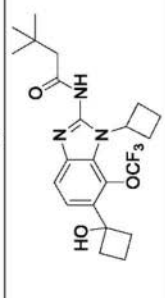
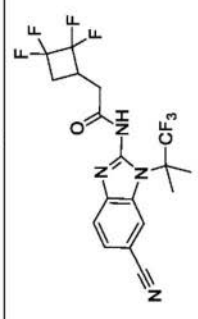
452		N-(6-氰基-1-环丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(2-氟苯基)-3-羟基丁酰胺，立体异构体 1	392.4
453		N-(1-环丁基-5,7-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰胺	375.3
454		N-(1-环丁基-6-(二甲基氨基)-7-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	346.5
455		(S)-N-(1-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2,3,3-三甲基丁酰胺	369.5
456		N-(1-环丁基-4-氟-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4,4-二氟-3,3-二甲基丁酰胺	397.4
457		N-(1-(叔丁基)-6-氰基-4,7-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	348.4

458		N-(1-环丁基-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-环丙基-3-甲基丁酰胺	341.5
459		N-(6-(二氟甲氧基)-4-氟-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	383.4
460		N-(6-氰基-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(2,4-二氟苯基)-3-羟基丁酰胺，立体异构体 2	424.5
461		N-(6-(二氟甲氧基)-4-氟-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰胺	437.4
462		N-(7-溴-1-环丁基-6-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-羟基-3-甲基丁酰胺	384.2
463		N-(6-(二氟甲氧基)-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-羟基-3-苯基丁酰胺，立体异构体 1	429.5

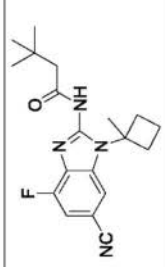
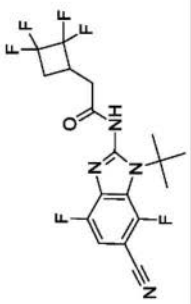
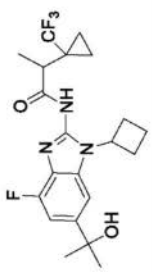
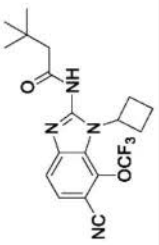
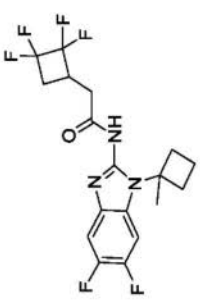
464		N-(6-氰基-1-环丁基-4,7-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-环丙基-3-甲基丁酰胺	372.4
465		N-(7-氰基-5-氟-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-羟基-3-苯基丁酰胺，立体异构体 2	406.5
466		N-(1-环丁基-4-氟-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺，立体异构体 2	431.4
467		N-(6-氰基-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(2,6-二氟苯基)-3-羟基丁酰胺，立体异构体 1	424.5
468		N-(7-氰基-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-羟基-3-苯基丁酰胺，立体异构体 1	388.5
469		N-(1-环丁基-4-氟-6-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	333.4

470		N-(1-环丁基-5,7-二氟-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰胺	433.4
471		N-(6-氰基-1-((1-甲基环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-羟基-3-苯基丁酰胺，立体异构体 1	388.5
472		N-(1-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-环丙基-3-甲基丁酰胺	381.5
473		N-(7-氰基-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	324.4
474		N-(4-氟-6-(2-羟基丙-2-基)-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(1-甲基环丙基)乙酰胺	373.5
475		N-(1-环丁基-6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-7-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	394.4

476		N-(1-环丁基-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	315.4
477		N-(6-溴-1-环丁基-4-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	432.3
478		N-(6-氰基-5-氟-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(2-氟苯基)-3-羟基丁酰胺，立体异构体 1	424.5
479		N-(1-环丁基-6-(1,3-二氟-2-羟基丙-2-基)-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	397.4
480		4-氟-N-(4-氟-6-(2-羟基丙-2-基)-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(氟甲基)-3-甲基丁酰胺	411.5
481		N-(7-氟-6-(2-羟基丙-2-基)-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	375.5

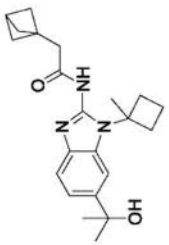
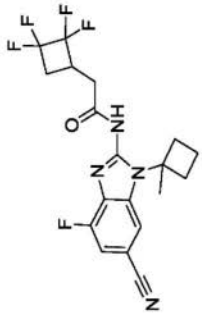
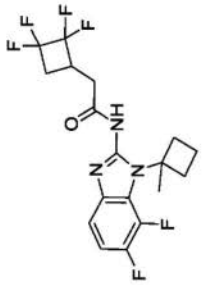
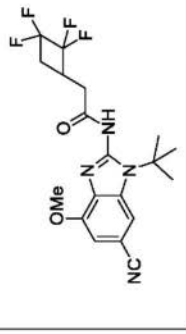
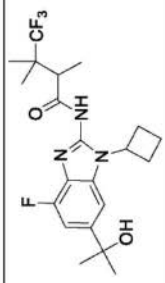
482		N-(1-叔丁基)-6-氰基-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-环丙基-3-甲基丁酰胺	356.4
483		N-(6-氰基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(2-氟苯基)-3-羟基丁酰胺，立体异构体 1	420.4
484		N-(6-氰基-1-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰胺	420.4
485		N-(1-环丁基-6-(二甲基氨基)-7-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-羟基-3-苯基丁酰胺，立体异构体 1	410.5
486		N-(6-氰基-4-氟-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰胺	396.4
487		N-(1-环丁基-6-(1-羟基环丁基)-7-(三氟甲氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	439.5
488		N-(6-氰基-1-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺，立体异构体 2	436.3

489		N-(6-(2-羟基丙-2-基)-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)丙酰胺，立体异构体 1	423.5
490		N-(1-环丁基-6-(1-羟基环丁基)-7-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	423.5
491		N-(6-(2-羟基丙-2-基)-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	427.4
492		4,4,4-三氟-N-(6-(2-羟基丙-2-基)-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2,3,3-三甲基丁酰胺，立体异构体 1	425.5
493		N-(6-氰基-1-(1-甲基环丁基)-7-(三氟甲氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺，立体异构体 1	478.4
494		N-(6-氰基-4-氟-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)丙酰胺，立体异构体 1	408.4

495		N-(6-氰基-4-氟-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	342.4
496		N-(1-(叔丁基)-6-氰基-4,7-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺，立体异构体 1	418.3
497		N-(1-环丁基-4-氟-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)丙酰胺，立体异构体 1	427.4
498		N-(6-氰基-1-环丁基-7-(三氟甲氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	394.4
499		N-(5,6-二氟-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺，立体异构体 2	405.3

500		N-(4-氟-6-(2-羟基丙-2-基)-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺，立体异构体 2	445.4
501		N-(1-环丁基-6-(2-羟基丙-2-基)-7-(三氟甲氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	427.5
502		N-(1-环丁基-4-氟-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(2,2-di 氟乙基)环丙烷-1-甲酰胺	395.4
503		N-(6-氰基-4-氟-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)丙酰胺，立体异构体 2	408.4
504		N-(6-氰基-4,7-二氟-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺，立体异构体 1	430.4

505		2-(2,4-二氟苯基)-N-(6-(2-羟基丙-2-基)-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙酰胺	413.5
506		N-(1-(叔丁基)-6-氰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺，立体异构体 2	412.4
507		N-(6-氰基-1-环丁基-7-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	378.4
508		N-(1-环丁基-4-氟-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)丙酰胺，立体异构体 2	427.4
509		N-(1-(叔丁基)-6,7-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺，立体异构体 2	393.3
510		N-(1-(叔丁基)-6-氰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)双环[2.1.1]己烷-1-甲酰胺	352.4

511		2-(双环[1.1.1]戊-1-基)-N-(6-(2-羟基丙-2-基)-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙酰胺	367.5
512		N-(6-氰基-4-氟-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺，立体异构体 2	412.4
513		N-(6,7-二氟-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺，立体异构体 2	405.3
514		N-(1-(叔丁基)-6-氰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺	412.4
515		N-(1-环丁基-4-氟-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4,4,4-三氟-2,3,3-三甲基丁酰胺，立体异构体 1	429.5

516		N-(1-环丁基-7-(三氟甲氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	369.4
517		N-(6-氰基-4,7-二氟-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	360.4
518		N-(6-氰基-1-环丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基-3-(吡啶-2-基)丁酰胺	373.5
519		N-(4-氟-6-(2-羟基丙-2-基)-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺，立体异构体 1	445.4
520		N-(1-(叔丁基)-6-氰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)乙酰胺	394.4
521		N-(6-氰基-4-氟-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-双(甲基-d3)丁酰胺	351.5

522		N-(5,7-二氟-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)乙酰胺	387.4
523		N-(5,7-二氟-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺，立体异构体 1	405.3
524		4,4-二氟-N-(5-氟-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	353.4
525		N-(5-氟-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺，立体异构体 1	387.4
526		N-(5-氟-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺，立体异构体 2	387.4

527		N-(5-氟-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)乙酰胺	369.4
528		N-(1-(叔丁基)-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺，立体异构体 1	375.3
529		N-(1-(叔丁基)-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺，立体异构体 2	375.3
530		N-(1-(叔丁基)-5,7-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰胺	377.4
531		N-(1-(叔丁基)-5,7-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)乙酰胺	375.3
532		N-(1-(叔丁基)-5,7-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺，立体异构体 2	393.3

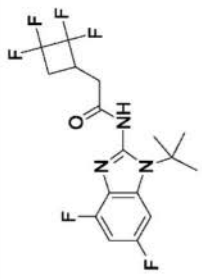
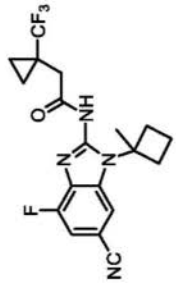
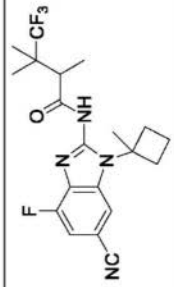
533		N-(5,6-二氟-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4,4-二氟-3,3-二甲基丁酰胺	371.4
534		N-(5,6,7-三氟-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)乙酰胺	405.3
535		N-(1-(叔丁基)-6-氯-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺，立体异构体 2	409.8
536		N-(7-氰基-6-氟-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺，立体异构体 1	412.4
537		N-(7-氰基-6-氟-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺，立体异构体 2	412.4

538		N-(5,6-二氟-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)乙酰胺	387.4
539		N-(6-氯-5-氟-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺，立体异构体 2	421.8
540		N-(5,6-二氟-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)丙酰胺，立体异构体 1	401.4
541		N-(7-氰基-6-氟-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-环丙基-3-甲基丁酰胺	368.5
542		N-(6-氰基-4,7-二氟-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺，立体异构体 2	430.4
543		N-(6-氰基-4,7-二氟-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)丙酰胺，立体异构体 2	426.4

544		N-(6-氰基-4,7-二氟-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)丙酰胺，立体异构体 1	426.4
545		N-(7-氰基-5-氟-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺，立体异构体 1	412.4
546		N-(7-氰基-5-氟-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺，立体异构体 2	412.4
547		N-(7-氰基-5-氟-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-环丙基-3-甲基丁酰胺	368.5
548		N-(7-氰基-4-氟-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺，立体异构体 2	412.4

549		N-(7-溴-6-氟-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺，立体异构体 1	466.3
550		N-(7-溴-6-氟-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	396.3
551		N-(6-氰基-1-(4-氟苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺，立体异构体 2	420.3
552		N-(1-环丁基-6-氟-7-乙烯基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,3-二甲基丁酰胺	329.4
553		N-(6-氰基-4-甲氧基-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺，立体异构体 2	424.4

554		N-(6-氰基-4-甲氧基-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰胺	408.4
555		N-(6-氯-7-氟-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰胺	405.8
556		N-(6-氯-7-氟-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)丙酰胺，立体异构体 1	417.8
557		N-(1-(叔丁基)-5,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺，立体异构体 2	393.3
558		N-(1-(叔丁基)-5,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺，立体异构体 1	393.3
559		2-(2,2,3,3-四氟环丁基)-N-(5,6,7-三氟-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙酰胺，立体异构体 2	423.3

560		N-(1-(叔丁基)-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(2,2,3,3-四氟环丁基)乙酰胺，立体异构体 2	393.3
561		N-(6-氰基-4-氟-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)乙酰胺	394.4
562		N-(6-氰基-4-氟-1-(1-甲基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4,4,4-三氟-2,3,3-三甲基丁酰胺，立体异构体 1	410.4

生物学测定方法

[0135] Kv7.2/7.3激活测定

[0136] 在QPatch自动筛选平台上使用平面膜片钳评估化合物在含有Kv7.2/7.3的HEK细胞中增强K电流的能力。

[0137] 细胞系:hKv7.2/7.3细胞系获自Chantest公司(克利夫兰,OH 44128)目录号CT6147。这些HEK细胞在受到诱导时表达Kv7.2/7.3离子通道。

[0138] 细胞培养:将细胞维持在含有DMEM/F12(50/50)(吉博科公司(GIBCO)目录号11330)、10％胎牛血清(FBS)(吉博科公司目录号26140)、100单位/mL青霉素-链霉素(吉博科公司目录号15140)、0.005mg/mL杀稻瘟菌素(英沃杰公司(INVIVOGEN)目录号ant-bl-1)、0.5mg/mL遗传霉素(吉博科公司目录号10131)、0.1mg/mL吉欧霉素(吉博科公司目录号

R25001)的培养基中。将用于电生理学测定的细胞在不含杀稻瘟菌素、遗传霉素和吉欧霉素的培养基中维持2天,并通过添加最终浓度为1mg/mL的四环素(比奥立公司(BIOLINE)目录号BIO-87030)诱导通道表达。使细胞在T-175烧瓶中生长至约75%汇合。在通道诱导后24小时记录电流。

[0139] 化合物板:通过在Biomek NX^P(贝克曼库尔特公司(BECKMAN COULTER))上进行系列稀释来制备测试化合物。在外部记录溶液中进行最终稀释,其中最终DMSO浓度为0.1%DMSO。对于单一浓度筛选,每个板均具有10μM瑞替加滨作为阳性对照和0.1% DMSO作为阴性对照。

[0140] 电生理学:在实验当天,用汉克平衡盐溶液(Hank's Balanced Salt Solution,HBBS)(吉博科公司目录号14175)洗涤细胞,并用Tryple(吉博科公司目录号12604)收获细胞。然后将细胞以2000rpm离心5分钟,并以约3x 10^6个细胞/mL重悬于CHO-S-SFM(吉博科公司目录号12052)中。在开始实验之前,将细胞搅拌30分钟。外部记录溶液含有(以mM计):NaCl(145)、KCl(4)、$CaCl_2$(2)、$MgCl_2$(1)、HEPES(10)和葡萄糖(10);用NaOH将pH调节至7.4,并且在必要时用蔗糖将渗透压调节至300-305mOsM。内部溶液含有(以mM计):KCl(125)、KF(10)、EGTA(5)、Na_2ATP(5)、$MgCl_2$(3.2)、HEPES(5);用KOH将pH调节至7.2,并用蔗糖将渗透压调节至298-302mOsM。

[0141] 使用QPlate(48孔/板)在QPatch HTX(萨非恩生物科学公司(Sophion Bioscience))上测量钾通道活性。将每个细胞作为独立实验,并且每个孔仅测试一种化合物。通过保持在-80mV并增加至-30mV持续2s,然后100ms脉冲到-120mV来引发钾通道活性。

[0142] 单浓度筛选:基线条件通过仅在外部溶液中记录5次扫描(将此操作对于外部溶液重复应用三次)而获得。然后通过在3μM化合物溶液存在下记录5次扫描来评估测试化合物对引起的电流的作用。测量2s脉冲至-30mV结束时的稳态电流,以确定相对于基线的倍数增加。

[0143] 表2总结了Kv7.2/7.3激活测定的数据

表2.Kv7.2/7.3QPatch单浓度筛选结果。

实例	HPLC 保留时间（min）[a]	MS (ESI) m/z $(M+H)^+$	Kv7.2/7.3 活性 [b]
330	3.5	383.2 (M-H)-	++
331	3.8	370.4	+++
332	3.1	380.4	+
333	4.0	393.2	++
334	3.9	402.4	++
335	2.9	420.4	O
336	2.9	392.4	+
337	3.7	325.2	++
338	4.1	410.4	+++
339	3.4	413.2	O
340	4.0	397.2	+
341	3.7	391.2	+
342	3.1	371.2	+++
343	4.1	382.0	+++
344	3.4	375.2	+
345	3.9	397.2	+
346	3.7	366.4	++
347	3.5	409.2	+
348	3.4	413.2	O
349	3.8	403.2	++
350	3.5	393.2	+
351	3.2	386.4	+
352	3.6	428.4	++
353	2.9	414.4	+
354	3.9	339.2	++

355	3.6	348.4	+++
356	3.8	347.2	+
357	3.9	322.4	+++
358	3.3	380.4	+
359	3.2	374.4	++
360	3.6	424.4	O
361	4.1	379.2	++
362	3.4	380.4	++
363	3.8	396.4	+
364	3.4	367.2	++
365	3.3	394.4	+
366	4.3	420.4	+
367	4.0	410.4	++
368	3.9	398.4	+
369	2.9	392.4	O
370	2.6	380.4	++
371	2.9	420.4	O
372	3.3	329.2	++
373	3.8	425.2	++
374	3.8	448.4	++
375	3.6	389.2	+
376	3.3	428.4	+
377	3.7	345.2	+++
378	3.6	385.2	+++
379	3.9	351.2	++
380	3.4	372.4	+
381	3.8	391.2	++
382	3.8	394.0	+++
383	2.9	372.4	++
384	3.6	425.2	++
385	3.7	434.4	O
386	2.7	380.4	+
387	3.5	331.2	++
388	4.1	410.4	+++
389	3.3	352.4	++
390	4.0	396.4	+
391	2.6	356.4	+
392	4.0	408.0	+++
393	3.8	354.4	+++
394	4.0	348.4	O
395	4.2	383.2	O
396	3.4	403.2	+

397	3.1	371.2	+++
398	3.1	414.4	+
399	4.3	364.4	+++
400	3.3	432.4	+++
401	3.7	367.2	++
402	3.5	416.4	++
403	3.0	360.4	++
404	3.8	410.4	+
405	3.1	432.4	++
406	3.3	398.4	+++
407	3.4	386.4	++
408	4.3	358.4	++
409	4.3	502.4	+
410	3.3	410.4	O
411	3.6	329.2	+++
412	3.3	410.4	++
413	3.6	406.0	+++
414	4.5	418.0 (M-H)-	++
415	3.5	384.0 (M-H)-	O
416	3.4	401.2	++
417	3.2	304.4	++
418	3.7	418.4	++
419	3.9	445.2	+
420	3.4	331.2	+
421	3.3	374.4	+++
422	3.5	416.4	+
423	3.5	422.4	+
424	3.6	392.4	O
425	3.0	356.4	++
426	3.9	351.2	+++
427	4.0	380.4	++
428	3.4	375.2	++
429	3.5	334.4	+++
430	3.9	425.2	++
431	3.7	395.2	++
432	3.2	360.4	+++
433	3.9	402.4	++
434	3.9	392.4	+++
435	3.1	396.4	O
436	3.8	343.2	++

437	3.8	343.2	++
438	3.6	380.4	O
439	3.9	345.2	+
440	3.1	372.4	+
441	3.6	407.2	++
442	3.3	380.4	+
443	3.3	376.4	++
444	3.7	385.2	++
445	3.4	388.4	++
446	3.1	414.4	++
447	3.6	376.4	+++
448	2.6	353.6	++
449	3.2	304.4	++
450	3.8	412.4	+
451	3.3	374.4	O
452	3.5	393.2	O
453	4.2	376.0	++
454	3.0	347.2	+++
455	3.3	370.4	++
456	3.2	398.4	++
457	3.6	349.2	++
458	3.6	342.4	+++
459	4.0	384.4	+++
460	3.9	425.2	++
461	4.2	438.4	+
462	3.3	385.2	++
463	3.6	430.4	+
464	4.0	373.2	++
465	3.6	407.2	++
466	3.3	432.4	++
467	3.6	425.2	+
468	3.6	389.2	+
469	3.4	334.4	+++
470	3.8	434.4	+
471	3.6	389.2	+
472	3.2	382.4	+++
473	3.7	325.2	++
474	3.1	374.4	O
475	3.8	395.4	++
476	3.0	316.4	+
477	4.4	432.0	+++
478	3.8	425.2	+

479	3.2	398.4	++
480	3.2	412.4	O
481	3.4	376.4	O
482	3.6	357.2	+++
483	3.5	421.2	++
484	4.0	421.2	+
485	3.1	411.2	+++

[a] HPLC方法B

[b]来自共表达Kv7.2/Kv7.3的HEK细胞的电流相对于基线的增加,使用如生物学测定方法部分所述的Kv7.2/7.3激活测定,在3μM的化合物浓度下测量,描述为相对于基线的1.2-2.9(+)、3-3.9(++)和>4(+++)范围的倍数增加;O表示在保持电位下的开放通道。

[0144] 将铊通量测定用作钾通道活性的替代指示剂。

[0145] 实验方案改编自FluxORTMII绿色钾离子通道测定用户指南(FluxORTMII Green Potassium Ion Channel Assay User Guide)(出版物号MAN0016084,英杰公司)。将条件针对Kv7.2/7.3细胞系进行优化。

[0146] 细胞系:hKV7.2/7.3细胞系获自Chantest公司(克利夫兰,OH 44128)目录号CT6147。

[0147] 细胞培养:将Kv7.2/7.3细胞维持在含有DMEM/F12(50/50)(吉博科公司目录号11330)、10%胎牛血清(FBS)(吉博科公司目录号26140)、100单位/mL青霉素-链霉素(吉博科公司目录号15140)、0.005mg/ml杀稻瘟菌素(SIGMA 15205)、0.5mg/mL遗传霉素(吉博科公司目录号10131)和0.1mg/mL吉欧霉素(吉博科公司目录号R25001)的培养基中。实验前一天,将细胞接种在96孔透明底板(康宁公司(Corning)目录号353219)中的不含杀稻瘟菌素、遗传霉素或吉欧霉素的培养基中。通过添加最终浓度为10ng/mL的四环素(比奥立公司(Bioline)目录号BIO87030)诱导通道表达。

[0148] 化合物板:将测试化合物在0.1% DMSO/细胞外溶液(八点浓度范围为0.014μM至30μM)的混合物中稀释。在Biomek NXP(贝克曼库尔特公司)上进行系列稀释。

[0149] 测量和数据分析:使用读板器(Enspire,珀金埃尔默公司(Perkin Elmer)),用475nm的激发波长和530nm的发射波长表征新颖化合物的离子通道调节特性。基线测量15秒后,注入含铊和钾的刺激缓冲液。90秒后采取最终端点测量。将反应归一化为阳性对照(瑞替加滨,最大30μM)。将每个测试浓度下的平均归一化反应拟合至标准希尔方程,以生成EC50和最大反应。

[0150] 表3总结了铊通量测定的数据

表3.Kv7.2/7.3铊通量测定结果。

实例	HPLC 保留时间（min）[a]	MS (ESI) m/z $(M+H)^+$	Kv7.2/7.3 活性 [c]
486	3.8	397.2	***
487	4.0	440.4	***
488	3.8	437.2	***
489	3.8	424.4	***
490	4.0	424.4	***
491	3.4	428.4	***
492	3.8	426.4	***
493	4.1	479.2	***
494	3.8	409.2	***
495	3.6	343.2	***
496	3.6	419.2	***
497	3.5	428.4	***
498	4.0	395.2	***
499	3.9	406.0	***
500	3.4	446.4	***
501	3.7	428.4	**
502	3.9	396.4	*
503	3.9	409.2	***
504	3.7	431.2	***
505	3.3	414.4	***
506	3.6	413.2	***
507	4.0	379.2	***
508	3.5	428.4	**
509	3.6	394.4	***
510	3.4	353.2	**
511	2.7	368.4	***
512	3.6	413.2	***
513	4.0	406.0	***
514	3.6	413.2	***
515	3.6	430.4	***
516	4.3	370.4	***
517	3.8	361.2	***

518	2.4	374.4	**
519	3.4	446.4	***
520	3.6	395.2	*
521	3.6	352.4	***
522	4.1	388.4	***
523	4.1	406.4	***
524	3.9	354.4	***
525	4.0	388.4	***
526	4.0	388.4	***
527	4.1	370.4	***
528	3.9	376.4	***
529	3.9	376.4	***
530	3.9	378.4	***
531	3.7	376.4	***
532	3.7	394.4	***
533	3.9	372.4	***
534	4.0	406.4	***
535	4.1	410.0	***
536	3.7	413.2	***
537	3.7	413.2	***
538	4.0	388.4	***
539	4.2	422.0	***
540	4.4	402.4	***
541	3.9	369.2	***
542	3.7	431.2	***
543	3.9	427.2	***
544	3.9	427.2	***
545	3.8	413.2	***
546	3.8	413.2	***
547	4.0	369.2	***
548	3.6	413.2	***
549	4.1	466.0	***
550	4.1	396.0	***
551	3.6	421.4	***
552	3.8	330.4	***
553	3.7	425.2	***
554	4.0	409.2	***
555	4.6	406.0	***
556	4.8	418.0	***
557	3.8	394.4	***
558	3.8	394.4	**
559	4.0	424.0	***

560	3.6	394.4	***
561	3.5	395.2	***
562	3.9	411.2	***

[a] HPLC方法B

[c]测量的Kv7.2/Kv7.3激活的EC50,使用如生物学测定方法部分所述的铊通量测定,描述为3-10μM(*)、1-3μM(**)和<1μM(***)的范围。

[0151] 本文披露的替代元素或实施例的分组不应解释为限制。各组成员可被单独提到或要求保护,或以与本文发现的组的其他成员或其他元素的任何组合被提到或要求保护。应当理解,由于便利和/或专利性的原因,一组的一个或多个成员可以被包括进一组中或从该组删除。当任何这类包括或删除发生时,本说明书被认为含有经改写的组,以满足对所附权利要求中所用的所有马库什(Markush)组的书面描述。

[0152] 本文描述了某些实施例,包括发明人已知的用于实施本发明的最佳模式。当然,本领域普通技术人员阅读上述描述后将明白这些所述实施例的变型。发明人希望技术人员适当地应用这类变型,并且发明人期望以不同于本文特定描述的来实践本发明。因此,权利要求包括被适用法律所允许的权利要求中所引用的主题的所有修改和等同物。此外,预期其所有可能的变型中的上述元素的任何组合,除非本文另外指示或另外与上下文明显矛盾。

[0153] 最后,应当理解,本文披露的实施例是为了说明权利要求的原理。可以采用的其他修改在权利要求的范围内。因此,例如但非限制性的是,可以根据本文的教导利用替代实施例。因此,权利要求并非被限制为如精确地所示出和所描述的实施例。

KV7激活剂和治疗ALS的方法

[0154] 在实施例中,本披露内容涉及在有需要的受试者中治疗神经变性疾病(例如肌萎缩侧索硬化)的方法,该方法包括:向该受试者施用治疗有效量的具有式A-1至A-44或B-1至B-7的化合物或其药学上可接受的盐,其中神经变性疾病得到治疗。

[0155] 在实施例中,受试者是患有明确的ALS的受试者、肌萎缩侧索硬化症状发作持续时间小于约18个月的受试者、血浆肌酐水平为约72μM/L或更高的受试者、同时施用利鲁唑的受试者、同时施用右旋普拉克索的受试者、及其组合。

[0156] 已经证明,ALS患者的运动神经元具有减小的延迟整流钾电流振幅,这可能是在这些患病神经元中观察到的过度兴奋的基础。本文所述的实施例涉及具有式A-1至A-44或B-1至B-7的化合物或其药学上可接受的盐,其激活Kv7通道以阻断与ALS相关的过度兴奋并改善运动神经元功能和/或存活。

[0157] 实施例涉及用于在受试者中治疗神经变性疾病的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的具有式A-1至A-44或B-1至B-7的化合物或其药学上可接受的盐,其中神经变性疾病得到治疗。可以向任何表现出神经变性疾病症状的个体或易患神经变性疾病的个体施用具有式A-1至A-44或B-1至B-7的化合物或其药学上可接受的盐。可以使用具有式A-1至A-44或B-1至B-7的化合物或其药学上可接受的盐治疗的神经变性疾病的非限制性实例包括:肌萎缩侧索硬化(ALS)、亨廷顿氏病、代谢诱导的神经损伤、阿尔茨海默氏病、皮克氏病、老年性痴呆、年龄相关的认知功能障碍、血管性痴呆、多发梗死性痴呆、路易体痴呆、神经变性痴呆、额颞叶痴呆(FTD)、家族性FTD、神经变性运动障碍、共济失调、弗里德赖希共济失调、多发性硬化、脊髓性肌萎缩症、原发性侧索硬化、癫痫发作障碍、运动神经元障碍或疾

病、炎性脱髓鞘障碍、帕金森氏病、肝性脑病、慢性脑病、慢性脑炎或其任何组合。

[0158] 实施例涉及在有需要的受试者中治疗神经变性疾病(例如肌萎缩侧索硬化)的方法,该方法包括:向该受试者施用治疗有效量的具有式A-1至A-44或B-1至B-7的化合物或其药学上可接受的盐,其中神经变性疾病得到治疗。在实施例中,受试者是患有明确的ALS的受试者、肌萎缩侧索硬化症状发作持续时间小于约18个月的受试者、血浆肌酐水平为约72μM/L或更高的受试者、同时施用利鲁唑的受试者、同时施用右旋普拉克索的受试者、及其组合。

[0159] 实施例涉及在有需要的受试者中治疗肌萎缩侧索硬化的方法,该方法包括:向该受试者施用治疗有效量的具有式A-1至A-44或B-1至B-7的化合物或其药学上可接受的盐,其中肌萎缩侧索硬化得到治疗。

[0160] 实施例涉及在诊断患有明确的肌萎缩侧索硬化的受试者中治疗肌萎缩侧索硬化的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的具有式A-1至A-44或B-1至B-7的化合物或其药学上可接受的盐,其中肌萎缩侧索硬化得到治疗。在实施例中,明确的肌萎缩侧索硬化是由El Escorial诊断标准所定义的。在实施例中,受试者是患有明确的ALS的受试者、肌萎缩侧索硬化症状发作持续时间小于约18个月的受试者、血浆肌酐水平为约72μM/L或更高的受试者、同时施用利鲁唑的受试者、同时施用右旋普拉克索的受试者、及其组合。

[0161] 肌萎缩侧索硬化(ALS;Lou Gehrig病)是一种进行性衰弱性运动神经元疾病,其特征是上下运动神经元的变性和功能障碍/死亡。ALS通常是致命的,但疾病的进展速度可能不是线性的。

[0162] 根据本文所述的实施例,El Escorial世界神经病学联盟的ALS诊断标准如下(还参见Brooks,B.R.,R.G.Miller等人(2000)."El Escorial revisited:revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis[El Escorial再论:诊断肌萎缩侧索硬化的修订标准]."Amyotrophic Lateral Sclerosis Other Motor Neuron Disord[肌萎缩侧索硬化其他运动神经元障碍]1(5):293-9,其通过引用以其全文并入)。如El Escorial世界神经病学联盟的ALS诊断标准中所用,术语"明确的(definite)"旨在意指满足特定的临床排除标准,根据临床分布或实验室发现不可能存在其他诊断;术语"痴呆"旨在意指特定认知功能的进行性恶化;术语"发作"旨在意指患者注意到的、随后通过检查确认的第一个主观症状的时间;术语"可能"旨在意指满足特定的临床和排除标准;术语"大概率的(probable)"旨在意指特定的临床和排除标准;以及术语"恶化"旨在意指先前受影响的部分中的肌肉无力增加或先前未受影响的部分中新出现的无力。

[0163] ALS的诊断需要存在:1)通过临床、电生理学或神经病理学检查的下运动神经元(LMN)变性的体征;2)通过临床检查的上运动神经元(UMN)变性的体征;和3)体征在一个区域内进行性扩散、或进行性扩散到其他区域,并且缺乏可能解释LMN和/或UMN变性体征的其他疾病过程的电生理学证据,以及可能解释观察到的临床和电生理体征的其他疾病过程的神经成像证据。

[0164] 此外,El Escorial世界神经病学联盟的ALS诊断标准规定了肌萎缩侧索硬化诊断的以下步骤。通过以下来诊断ALS:1)病史、体格检查和适当的神经系统检查,以确定可表明疑似、可能、大概率或明确的ALS的临床发现;2)电生理学检查,以确定证实临床相关区域中的LMN变性、鉴定临床不相关区域中的LMN变性、并排除其他障碍的发现;3)神经成像检查,

以确定可能排除其他疾病过程的发现;4)通过临床判断确定的临床实验室检查,以确定可能的ALS相关综合征;5)神经病理学检查(适当时),以确定可以证实或排除散发性ALS、共存的散发性ALS、ALS相关综合征或ALS变异的发现;6)相隔至少六个月重复进行临床和电生理学检查,以确定进展证据。

[0165] 明确的ALS仅基于临床背景定义为在延髓区域和至少两个其他脊柱区域中存在UMN和LMN体征、或在三个脊柱区域中存在UMN和LMN体征。在没有进行电生理学、神经成像和实验室检查的情况下诊断明确的ALS的重要决定因素是在多个区域中同时存在UMN和LMN体征。

[0166] 大概率的ALS仅基于临床背景定义为在至少两个区域中的UMN和LMN体征。虽然区域可能不同,但某些UMN体征必须位于LMN体征之前(之上)。在患有大概率的ALS的患者中,可能存在UMN和LMN体征的多种不同组合。

[0167] 可能的ALS仅基于临床背景定义为当UMN和LMN体征仅在一个区域中或仅UMN体征存在于2个或更多个区域中、或LMN体征位于UMN体征(后者的体征分布需要与多个非ALS过程区分开)之前。单肢ALS、无脊柱UMN和/或LMN体征的进行性延髓性麻痹、和无脊柱LMN体征的进行性原发性侧索硬化以及无脊柱LMN体征的进行性原发性侧索硬化构成特殊病例,其可能发展LMN或UMN体征以随时间满足大概率的ALS的标准或随后在尸检时通过特异性LMN和UMN神经病理学发现所证实。

[0168] 尽管可以在尸检时证实UMN病理学,但疑似的ALS仅在2个或更多个区域中显示LMN体征。然而,在诊断评估时,仅临床体征被认为与该分类有关。

[0169] 在ALS中观察到的进行性LMN和UMN变性的临床体征可能:1)单独发生(散发性ALS),2)与其他先前存在的未与ALS同时发展的疾病过程一起出现(共存的散发性ALS),3)与实验室定义或流行病学定义的与ALS在时间上相关的异常相联合地发生(ALS相关综合征),或4)与ALS(ALS变异)同时发展的临床、遗传或流行病学特征相联合地发生。

[0170] 体格检查和神经学检查将允许对ALS进行如上定义的特定确定程度的临床诊断;但是在确定患者是否患有ALS相关综合征或ALS变异时,必须将疾病发作史、中毒暴露、既往病史、损伤、家族史、地理位置等与临床检查相结合。

[0171] ALS相关综合征必须满足针对可能的、大概率的或明确的ALS的临床、电生理学和神经成像标准。ALS相关综合征具有与ALS表型发展在时间上相关的、独特的实验室定义或流行病学定义的特征。如果对相关实验室定义特征的校正未导致对ALS表型的校正,则应该以与散发性ALS患者相同的方式考虑患有ALS相关综合征的患者。

[0172] ALS相关综合征包括:1)单克隆丙球蛋白病(意义不明的单克隆丙球蛋白病、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症、骨硬化性骨髓瘤等);2)免疫障碍运动系统变性(自身免疫性、高效价GMI神经节苷脂抗体等);3)非恶性内分泌异常(甲状腺功能亢进、甲状旁腺功能亢进、性腺功能减退等);4)淋巴瘤(霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤);5)感染(HIV-1、HTLV-I、昏睡性脑炎、水痘-带状疱疹、布鲁氏菌病、猫抓病、克罗伊茨费尔特-雅各布病、梅毒、脊髓灰质炎后遗症等);6)获得性酶缺陷(解毒酶等);7)外源性毒素(铅、汞、砷、铊、镉、锰、铝、有机农药、羽扇豆种子等);8)物理性损伤(电击、放射疗法等);9)血管性(血管炎;缺血性(德热里纳(Dejerine)前延髓动脉综合征等);10)脊髓型脊髓病(无感觉体征的无痛性脊髓病,手术后稳定或进展)。

[0173] ALS变异必须满足针对可能的、大概率的或明确的ALS的临床、电生理学和神经成像标准。主要表现见于散发性ALS,但包括以下一种或多种特征,例如以发作年龄、发作部位、存活时间、和假定遗传类型为特征的多种表型。

[0174] 遗传连锁研究中的家族性ALS变异的特征应在于至少两代内已建立遗传模式和至少一个临床上明确的或尸检证实的病例以及排除其他可能原因的令人信服的证据。单独在一代内发生的受影响的子对可能不是由单一基因效应引起的。

[0175] 实例:a)具有确定的遗传和已知基因产物的ALS(已糖胺酶A/B缺乏症,超氧化物歧化酶缺乏症);b)具有确定的遗传和染色体连锁但没有基因产物的ALS(21号染色体相关的家族性ALS或2号染色体相关的青少年家族性ALS);c)具有确定的遗传且没有已知连锁或基因产物的ALS(大多数病例或家族性ALS);d)地理聚类(包括在西太平洋、关岛、基伊半岛、非洲北部、马德拉斯等地看到的障碍);e)锥体束外体征(运动徐缓;齿轮样强直;震颤;核上眼球体征的临床上显著发作(追踪异常);家族性或散发性);f)小脑变性(脊髓小脑异常;家族性或散发性);g)痴呆(进行性认知异常;家族性或散发性);h)自主神经系统受累(临床上显著的异常心血管反射;肠或膀胱控制问题;家族性或散发性);i)客观感觉异常(振动觉降低;锐钝辨别力;冷感迟钝;家族性或散发性);j)ALS诊断中的电生理学特征

[0176] 实施例涉及在有需要的受试者中治疗肌萎缩侧索硬化的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的具有式A-1至A-44或B-1至B-7的化合物或其药学上可接受的盐,其中该受试者选自:患有明确的肌萎缩侧索硬化的受试者、患有肢体起病型肌萎缩侧索硬化的受试者、患有延髓起病型肌萎缩侧索硬化的受试者、肌萎缩侧索硬化症状发作持续时间少于约18个月的受试者、血清肌酐水平高的受试者、碳酸氢盐水平低的受试者、同时施用利鲁唑的受试者、同时施用右旋普拉克索的受试者及其组合,并且其中肌萎缩侧索硬化得到治疗。在某些实施例中,该方法进一步包括监测所述受试者中与肌萎缩侧索硬化相关的任何临床特征。在某些实施例中,该方法进一步包括在诊断为肌萎缩侧索硬化时,用治疗有效量的具有式A-1至A-44或B-1至B-7的化合物或其药学上可接受的盐启动疗法。在某些实施例中,受试者表现出肌萎缩侧索硬化的症状。在某些实施例中,受试者患有明确的肌萎缩侧索硬化、大概率的肌萎缩侧索硬化、可能的肌萎缩侧索硬化或疑似的肌萎缩侧索硬化。

[0177] 在某些实施例中,受试者在延髓区域和另外两个脊柱区域中具有上运动神经元变性和下运动神经元变性。在某些实施例中,受试者在三个脊柱区域中具有上运动神经元变性和下运动神经元变性。在某些实施例中,受试者选自:症状发作持续时间少于约18个月的受试者、血清肌酐水平高的受试者、血清碳酸氢钠水平低的受试者、同时施用利鲁唑的受试者、同时施用右旋普拉克索的受试者、及其组合。在某些实施例中,血清肌酐水平高的受试者是血清肌酐大于约72μmol/L的受试者。

[0178] 在实施例中,患有明确的肌萎缩侧索硬化的受试者是诊断患有由El Escorial标准所定义的明确的ALS的受试者。在某些实施例中,患有明确的肌萎缩侧索硬化的受试者是在延髓区域和另外两个脊柱区域中具有上运动神经元变性和下运动神经元变性的受试者。在某些实施例中,患有明确的肌萎缩侧索硬化的受试者是在三个脊柱区域中具有上运动神经元变性和下运动神经元变性的受试者。

[0179] 实施例涉及在诊断患有明确的肌萎缩侧索硬化的受试者中治疗肌萎缩侧索硬化的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的具有式A-1至A-44或B-1至B-7的化合物

或其药学上可接受的盐,其中肌萎缩侧索硬化得到治疗。在一些实施例中,明确的肌萎缩侧索硬化是存在El Escorial诊断标准,肌萎缩侧索硬化症状发作持续时间小于约18个月,肢体起病型肌萎缩侧索硬化,血浆肌酐水平为约72μM/L或更高,同时施用利鲁唑,同时施用右旋普拉克索,ALSFRS-R得分大于36.0,前期研究进展率大于或等于每月0.8点,预计松弛(慢)肺活量(SVC)百分比小于或等于102.0,ALSFRS-R精细运动领域得分大于10.0点,ALSFRS-R延髓领域得分大于9.0点,ALSFRS-R粗大运动领域得分大于8.0点,舌神经检查异常,咽、喉和吞咽神经检查异常,下肢神经检查异常,上肢神经检查异常,三头肌神经检查异常,肌肉质量和体积神经检查异常,二头肌神经检查异常,神经检查异常,脉搏率大于每分钟81.0次搏动,舒张压大于82.0mmHg,收缩压小于或等于117.0mmHg,肌酐值大于72.0μmol/L,磷值小于或等于1.090μmol/L,血小板计数小于或等于248.0x 10^9个细胞/L,胆固醇值小于或等于5.3mmol/L,乳酸脱氢酶值小于或等于161.0U/L,肌酸磷酸激酶值小于或等于184.0U/L,碳酸氢盐值小于或等于21.6mmol/L,甘油三酯水平小于或等于1.4mmol/L,尿酸水平大于320.0μmol/L,γ-谷氨酰转移酶(GGT)水平大于37.0U/L,总胆红素水平小于或等于6.0μmol/L,尿pH小于或等于5.5,或其任何组合。

[0180] 实施例涉及在表现出肌萎缩侧索硬化状的受试者中治疗肌萎缩侧索硬化的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的具有式A-1至A-44或B-1至B-7的化合物或其药学上可接受的盐,其中肌萎缩侧索硬化状得到治疗。在一些实施例中,受试者表现出选自以下的临床特征:明确的肌萎缩侧索硬化,肌萎缩侧索硬化症状发作持续时间小于约18个月,肢体起病型肌萎缩侧索硬化,血浆肌酐水平为约72μM/L或更高,同时施用利鲁唑,同时施用右旋普拉克索,ALSFRS-R得分大于36.0,再研究进展率大于或等于每月0.8点,预计松弛(慢)肺活量(SVC)百分比小于或等于102.0,ALSFRS-R精细运动领域得分大于10.0点,ALSFRS-R延髓领域得分大于9.0点,ALSFRS-R粗大运动领域得分大于8.0点,舌神经检查异常,咽、喉和吞咽神经检查异常,下肢神经检查异常,上肢神经检查异常,三头肌神经检查异常,肌肉质量和体积神经检查异常,二头肌神经检查异常,神经检查异常,脉搏率大于每分钟81.0次搏动,舒张压大于82.0mmHg,收缩压小于或等于117.0mmHg,肌酐值大于72.0μmol/L,磷值小于或等于1.090μmol/L,血小板计数小于或等于248.0x 10^9个细胞/L,胆固醇值小于或等于5.3mmol/L,乳酸脱氢酶值小于或等于161.0U/L,肌酸磷酸激酶值小于或等于184.0U/L,碳酸氢盐值小于或等于21.6mmol/L,甘油三酯水平小于或等于1.4mmol/L,尿酸水平大于320.0μmol/L,γ-谷氨酰转移酶(GGT)水平大于37.0U/L,总胆红素水平小于或等于6.0μmol/L,尿pH小于或等于5.5,或其任何组合。

[0181] 在某些实施例中,肌萎缩侧索硬化症状发作持续时间小于约18个月的受试者是症状发作选自小于18个月、小于约17个月、小于约16个月、小于约15个月、小于约14个月、小于约13个月、小于约12个月、小于约11个月、小于约10个月、小于约9个月、小于约8个月、小于约7个月、小于约6个月、小于约5个月、小于约4个月、小于约3个月、小于约2个月和小于约1个月的受试者。在某些实施例中,肌萎缩侧索硬化症状发作持续时间小于约18个月的受试者是症状发作选自约18个月、约17个月、约16个月、约15个月、约14个月、约13个月、约12个月、约11个月、约10个月、约9个月、约8个月、约7个月、约6个月、约5个月、约4个月、约3个月、约2个月和约1个月的受试者。

[0182] 在某些实施例中,血清肌酐水平高的受试者是血清肌酐水平选自大于约40μmol/

L、大于约45μmol/L、大于约50μmol/L、大于约55μmol/L、大于约60μmol/L、大于约65μmol/L、大于约70μmol/L、大于约72μmol/L血清肌酐的受试者。在某些实施例中,血清肌酐水平高的受试者是血清肌酐水平选自约40μmol/L、约45μmol/L、约50μmol/L、约55μmol/L、约60μmol/L、约65μmol/L、约70μmol/L、约72μmol/L血清肌酐的受试者。

[0183] 在某些实施例中,同时施用利鲁唑的受试者是接受稳定的利鲁唑给药方案的受试者。在某些实施例中,同时施用利鲁唑的受试者是每天两次接受约50毫克利鲁唑的受试者。在某些实施例中,同时施用利鲁唑的受试者是已经接受利鲁唑超过约三十天的受试者。在某些实施例中,同时施用利鲁唑的受试者是已经接受利鲁唑约六十天或更长时间的受试者。在某些实施例中,同时施用右旋普拉克索的受试者是接受稳定的右旋普拉克索给药方案的受试者。在某些实施例中,同时施用右旋普拉克索的受试者是每天两次接受约75毫克右旋普拉克索的受试者。在某些实施例中,同时施用右旋普拉克索的受试者是每天两次接受约150毫克右旋普拉克索的受试者。在某些实施例中,同时施用右旋普拉克索的受试者是每天两次接受约300毫克右旋普拉克索的受试者。

[0184] 在某些实施例中,在所述受试者中治疗肌萎缩侧索硬化选自改善的ALSFRS-R得分、改善的CAFS等级、降低的死亡率、增加的预期寿命及其组合。在一些实施例中,当与基线相比时,受试者在ALS功能评定量表(修订版)(ALSFRS-R)得分上表现出大于20%的改善。在特定的实施例中,当与基线相比时,受试者在ALS功能评定量表(修订版)(ALSFRS-R)得分上表现出大于30%的改善。ALSFRS-R测量4个领域:肺功能、延髓功能、以及粗大和精细运动技能。总共12个问题,每个问题的得分为0至4,可能的总分为48。这十二个问题和评定量表提供于Cederbaum等人,169J.Neurol.Sci.[神经科学杂志],13-21(1999)中(以其全文并入本文)。

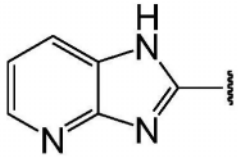
[0185] 在一些实施例中,治疗ALS可包括减缓ALS的进展、降低与ALS相关的症状的强度、减少与ALS相关的症状的发作、减少与ALS相关的体重减轻、逆转与ALS相关的体重减轻、延迟死亡率及其组合。在特定的实施例中,与ALS相关的症状可以是例如精细运动功能降低、粗大运动功能降低、延髓功能降低、呼吸功能降低及其组合。此外,在其他实施例中,与ALS相关的症状可包括日常活动困难,例如像走路、讲话、进食、吞咽、书写、爬楼梯、切割食物、床上翻身、穿衣、保持卫生困难及其组合,并且可能会经历其他症状,例如像呼吸困难、气促、端坐呼吸、呼吸功能不全、流涎增加及其组合。在各种方法的特定实施例中,具有式A-1至A-44或B-1至B-7的化合物或其药学上可接受的盐可用于治疗ALS。例如,在某些实施例中,在两年或更短的时间内诊断出患有ALS的个体可以用具有式A-1至A-44或B-1至B-7的化合物或其药学上可接受的盐进行治疗,以减轻、消除或减缓ALS或与ALS相关的症状的进展,这些症状是例如像精细运动功能丧失、粗大运动功能丧失、延髓功能丧失和呼吸功能丧失。在其他实施例中,可以施用具有式A-1至A-44或B-1至B-7的化合物或其药学上可接受的盐以减轻或减缓症状的进展,这些症状包括但不限于颤抖、肌肉控制丧失、书写能力丧失、移动或翻身能力丧失、言语丧失、无法吞咽、呼吸困难等。在其他实施例中,可以用具有式A-1至A-44或B-1至B-7的化合物或其药学上可接受的盐治疗具有晚期症状的个体或在开始治疗前两年以上被诊断患有ALS的个体,并且此类个体可以通过表现出与ALS相关的一种或多种症状的减少或消除来对治疗作出应答,或者在某些实施例中,例如,可以降低症状发作或进展的速率;可以减缓和/或降低运动功能丧失率、言语丧失率和/或吞咽困难。

[0186] 在实施例中,向受试者施用治疗有效量的具有式A-1至A-44或B-1至B-7的化合物或其药学上可接受的盐,并且减少了肌肉损失的下降。在实施例中,向受试者施用治疗有效量的具有式A-1至A-44或B-1至B-7的化合物或其药学上可接受的盐,并且降低了血清肌酐的下降。在各种方法的另外实施例中,可以向需要治疗与ALS相关的过度体重减轻的受试者施用具有式A-1至A-44或B-1至B-7的化合物或其药学上可接受的盐。不希望受理论的束缚,作为ALS的主要症状的急剧体重减轻可能与能量消耗增加、骨骼肌代谢亢进以及被称为恶病质的肌肉组织系统性消耗有关。

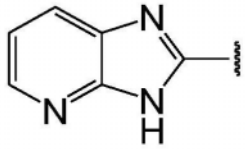
[0187] 在一些实施例中,方法进行选自以下的时间段:至少约十二个月、至少约十八个月、至少约两年、至少约四年、至少约六年、至少约八年、至少约十年、至少约二十年以及直到受试者死亡。在其他实施例中,方法至少每天持续无限期时间地进行。

[0188] 本申请提供了鉴定对用具有式A-1至A-44或B-1至B-7化合物或其药学上可接受的盐的治疗作出应答的患者的方法,该方法包括:诊断患有EEC明确的ALS的患者;测量患者的血清肌酐水平;以及如果血清肌酐水平大于约72μmol/L,将患者鉴定为应答者。一些实施例包括鉴定可能对本文所述治疗作出应答的受试者的方法。在一些实施例中,受试者将表现出以下特征中的一个或多个:由El Escorial诊断标准所定义的明确的ALS,肌萎缩侧索硬化症状发作持续时间小于约18个月,肢体起病型肌萎缩侧索硬化,血浆肌酐水平为约72μM/L或更高,同时施用利鲁唑,同时施用右旋普拉克索,ALSFRS-R得分大于36.0,再研究进展率大于或等于每月0.8点,预计松弛(慢)肺活量(SVC)百分比小于或等于102.0,ALSFRS-R精细运动领域得分大于10.0点,ALSFRS-R延髓领域得分大于9.0点,ALSFRS-R粗大运动领域得分大于8.0点,舌神经检查异常,咽、喉和吞咽神经检查异常,下肢神经检查异常,上肢神经检查异常,三头肌神经检查异常,肌肉质量和体积神经检查异常,二头肌神经检查异常,神经检查异常,脉搏率大于每分钟81.0次搏动,舒张压大于82.0mmHg,收缩压小于或等于117.0mmHg,肌酐值大于72.0μmol/L,磷值小于或等于1.090μmol/L,血小板计数小于或等于248.0x 10^9个细胞/L,胆固醇值小于或等于5.3mmol/L,乳酸脱氢酶值小于或等于161.0U/L,肌酸磷酸激酶值小于或等于184.0U/L,碳酸氢盐值小于或等于21.6mmol/L,甘油三酯水平小于或等于1.4mmol/L,尿酸水平大于320.0μmol/L,γ-谷氨酰转移酶(GGT)水平大于37.0U/L,总胆红素水平小于或等于6.0μmol/L,尿pH小于或等于5.5,或其任何组合。在一些实施例中,受试者将具有以上特征中的至少一个。在一些实施例中,受试者将具有以上特征中的一个以上。在实施例中,该方法进一步包括监测所述受试者与肌萎缩侧索硬化相关的任何临床特征。在实施例中,该方法进一步包括在诊断出肌萎缩侧索硬化时,用治疗有效量的(6R)-2-氨基-4,5,6,7-四氢-6-(丙基氨基)苯并噻唑或其药学上可接受的盐启动疗法。在某些实施例中,受试者表现出肌萎缩侧索硬化的症状。在某些实施例中,受试者患有明确的肌萎缩侧索硬化、大概率的肌萎缩侧索硬化、可能的肌萎缩侧索硬化或疑似的肌萎缩侧索硬化。

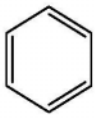
[0189] 下面描述了与本文所指的一些化学名称相关的结构。这些结构可以是未取代的,如下所示,或者当结构未被取代时,取代基可以独立地在通常被氢原子占据的任何位置上。除非用  指示附接点,否则附接可发生在通常被氢原子占据的任何位置。



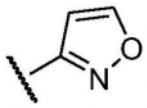
1*H*-咪唑并[4.5-*b*]吡啶-2-基



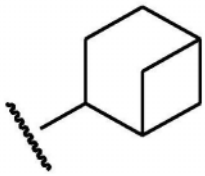
3*H*-咪唑并[4.5-*b*]吡啶-2-基



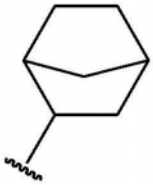
苯基



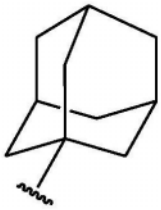
异噁唑-3-基



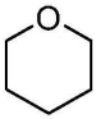
双环[3.1.1]庚-2-基



双环[2.2.1]庚-2-基



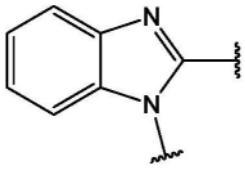
金刚烷-1-基



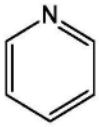
四氢-2H-吡喃基



四氢呋喃基



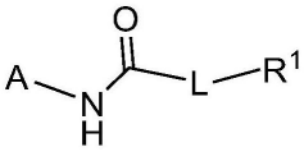
苯并咪唑-1,2-基



吡啶基

[0190] 式A和B

[0191] 一些实施例包括由式A-1表示的化合物:



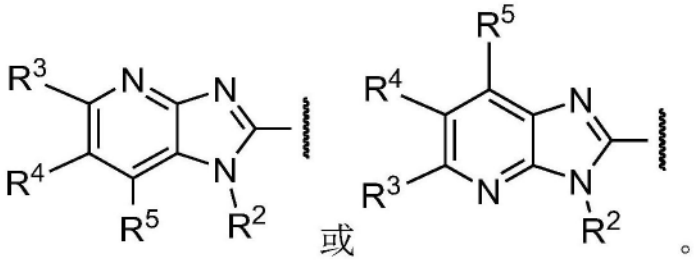
式 A-1

[0192] 对于式A-1或式A-1的任何实施例,A是任选取代的咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基,例如任选取代的1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基或任选取代的3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基。如果咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基被取代,则它可以具有1、2、3或4个取代基。咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基上可以包括任何取代基。在一些实施例中,咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基上的一些或全部取代基可具有:0至10个碳原子和0至10个杂原子,其中每个杂原子独立地为:O、N、S、F、Cl、Br或I(条件是至少有1个非氢原子);和/或15g/mol至500g/mol的分子量。例如,取代基可以是C_{1-10}任选取代的烷基,例如CH_3、C_2H_5、C_3H_7、环状C_3H_5、C_4H_9、环状C_4H_7、C_5H_{11}、环状C_5H_9、C_6H_{13}、环状C_6H_{11}等,其可以被任选取代;C_{1-10}任选取代的烷氧基,例如OCH_3、OC_2H_5、OC_3H_7、环状OC_3H_5、OC_4H_9、环状OC_4H_7、OC_5H_{11}、环状OC_5H_9、OC_6H_{13}、环状OC_6H_{11}等;卤代,例如F、Cl、Br、I;OH;CN;NO_2;C_{1-6}氟烷基,例如CF_3、CF_2H、C_2F_5等;C_{1-6}氟烷氧基,例如OCF_3、OCF_2H、OC_2F_5等;C_{1-10}酯,例如-O_2CCH_3、-CO_2CH_3、-$O_2CC_2H_5$、-$CO_2C_2H_5$、-O_2C-苯基、-CO_2-苯基等;C_{1-10}酮,例如-$COCH_3$、-COC_2H_5、-

COC_3H_7、-CO-苯基等;或C_{1-10}胺,例如NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、$N(CH_3)C_2H_5$等。

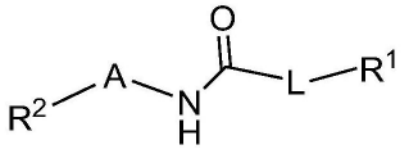
[0193] 在一些实施例中,1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基或3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基的任何或全部取代基独立地为CF3、Cl、CN或OCH3。在一些实施例中,A具有CF3取代基。在一些实施例中,A具有Cl取代基。在一些实施例中,A具有CN取代基。在一些实施例中,A具有OCH3取代基。

[0194] 在式A-1的一些实施例中,A可以为:

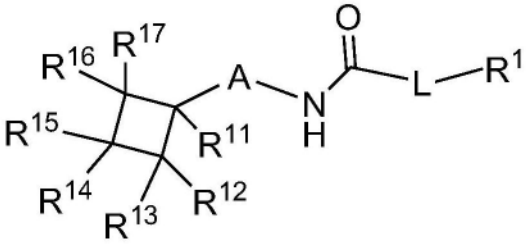


。

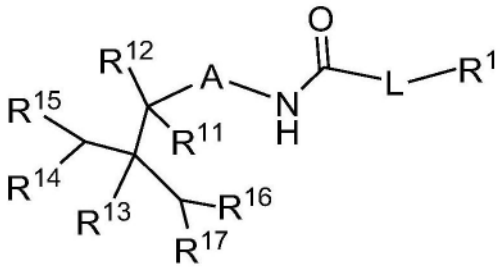
[0195] 式A-1的一些实施例可以包括由式A-2至A-42中的一个或多个表示的化合物或其药学上可接受的盐:



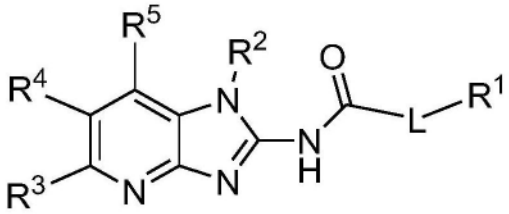
式 A-2



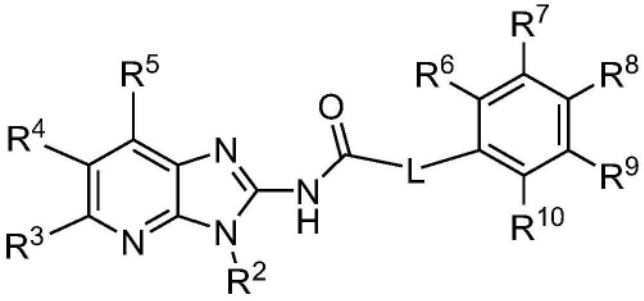
式 A-3



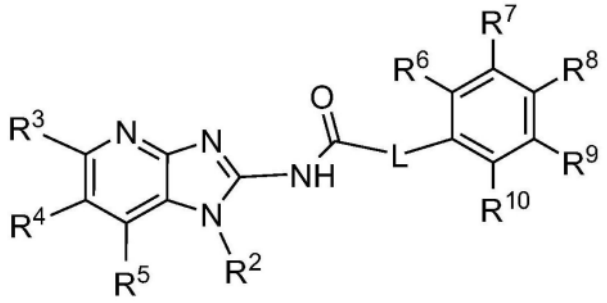
式 A-4



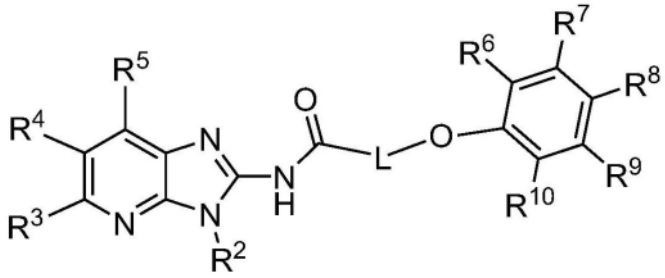
式 A-5



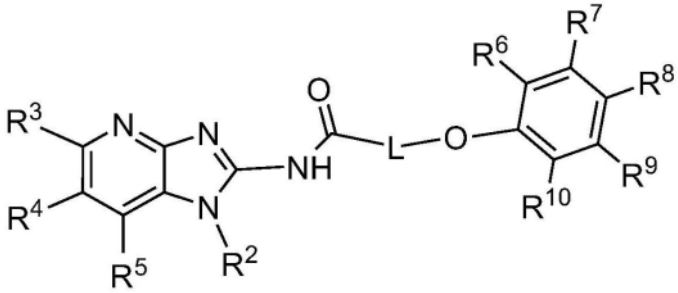
式 A-6



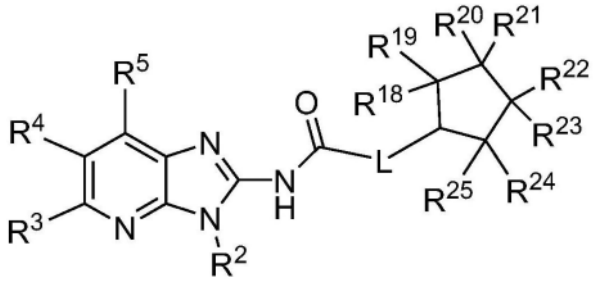
式 A-7



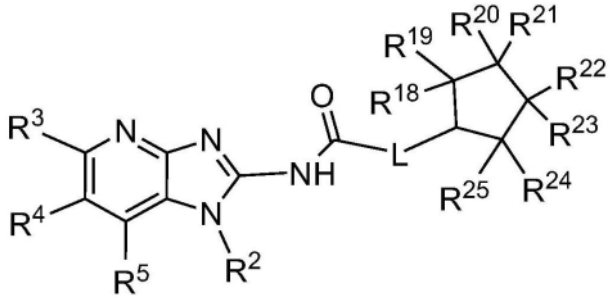
式 A-8



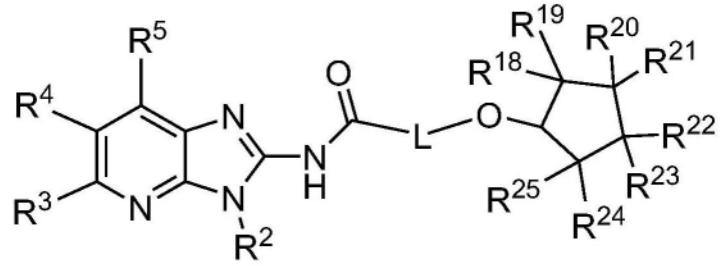
式 A-9



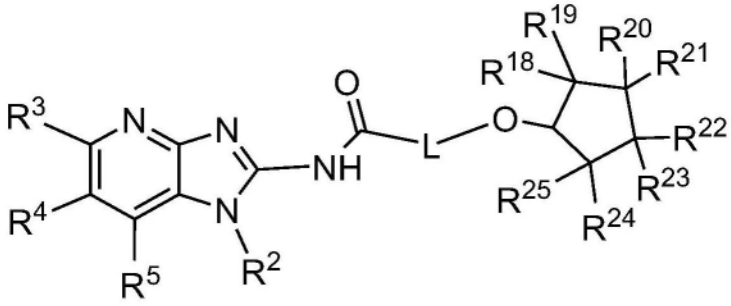
式 A-10



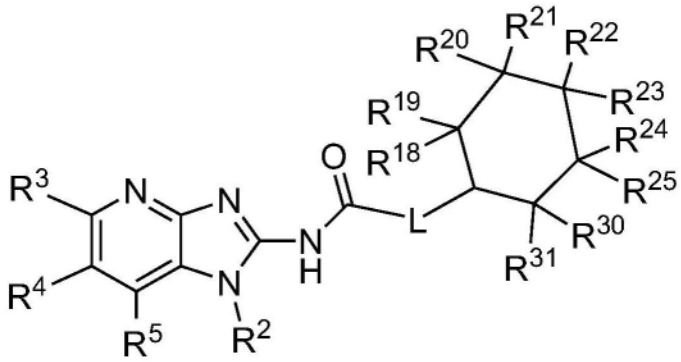
式 A-11



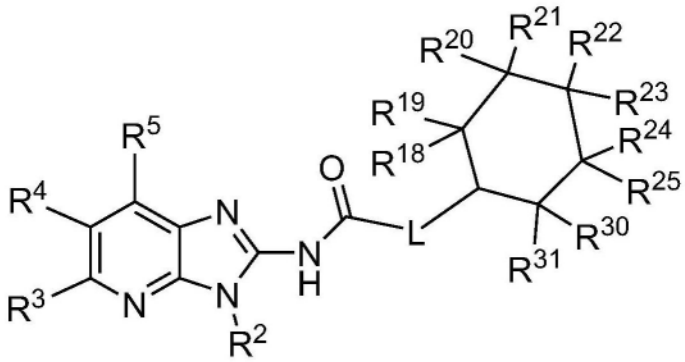
式 A-12



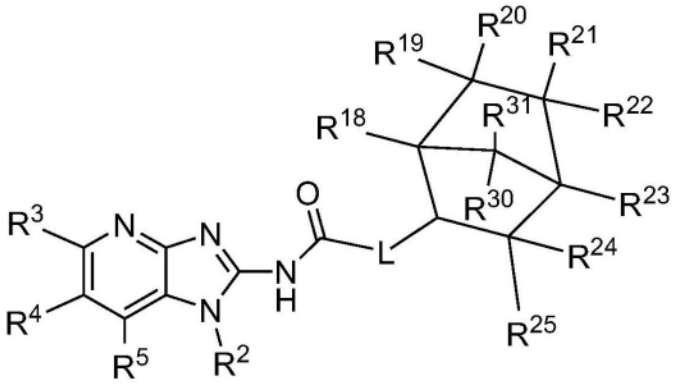
式 A-13



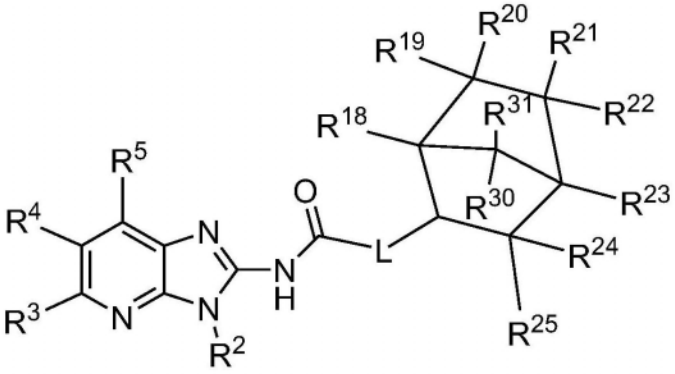
式 A-14



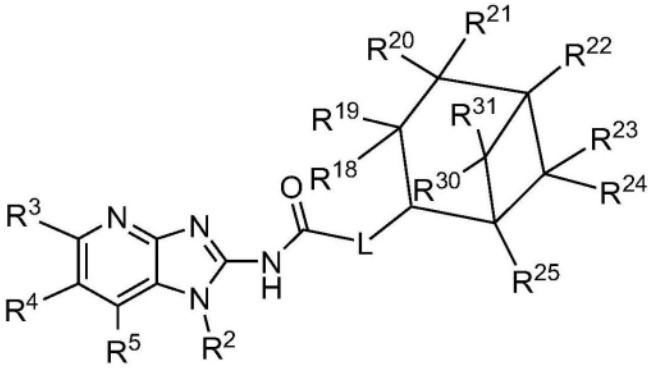
式 A-15



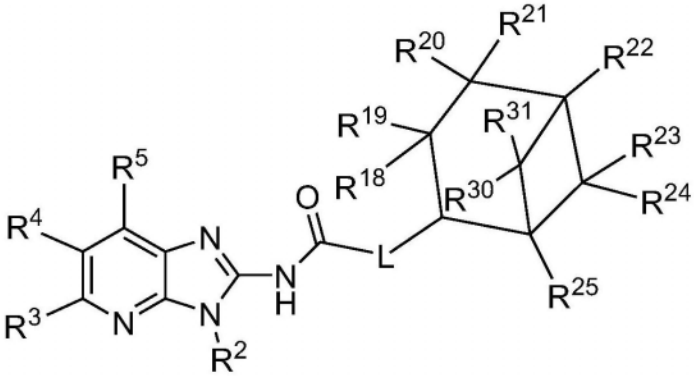
式 A-16



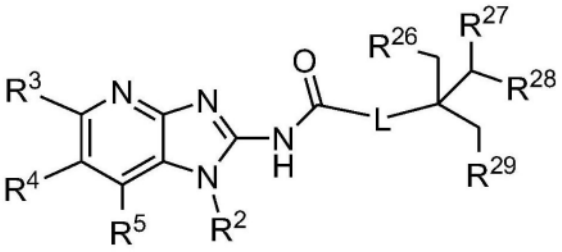
式 A-17



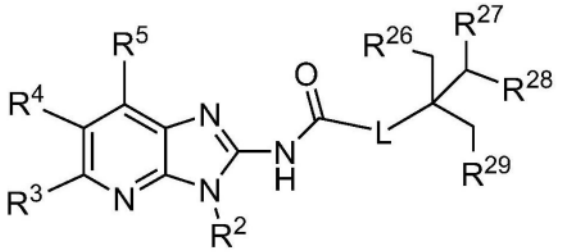
式 A-18



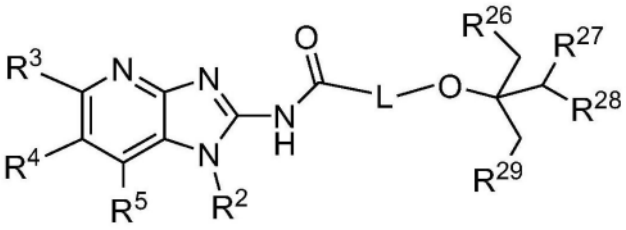
式 A-19



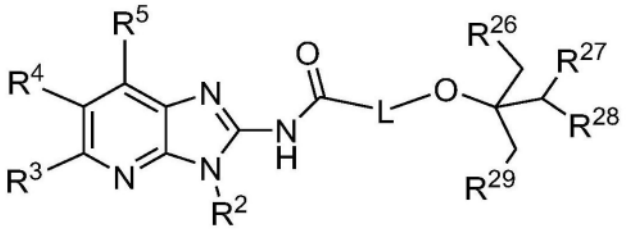
式 A-20



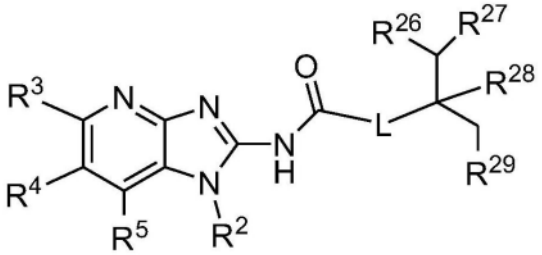
式 A-21



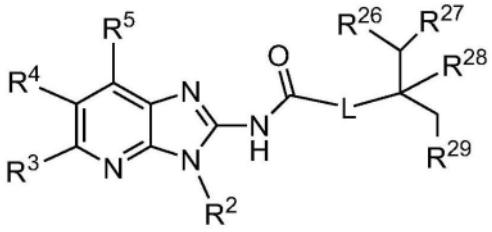
式 A-22



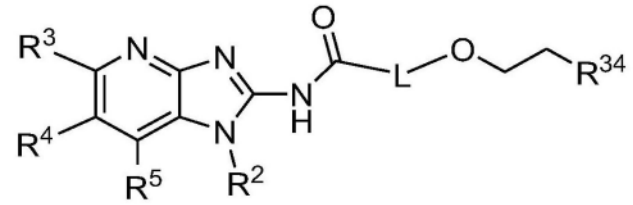
式 A-23



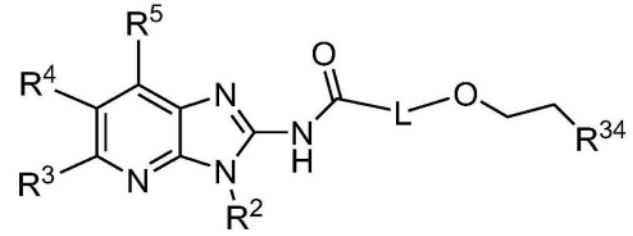
式 A-24



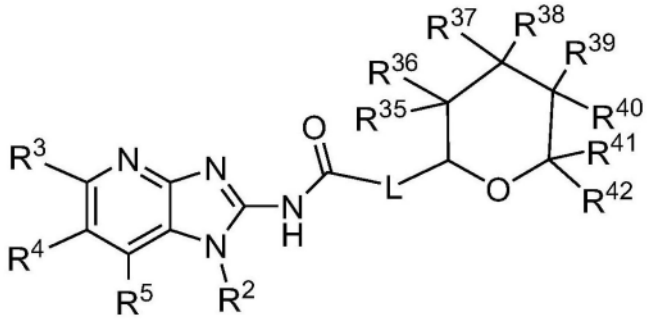
式 A-25



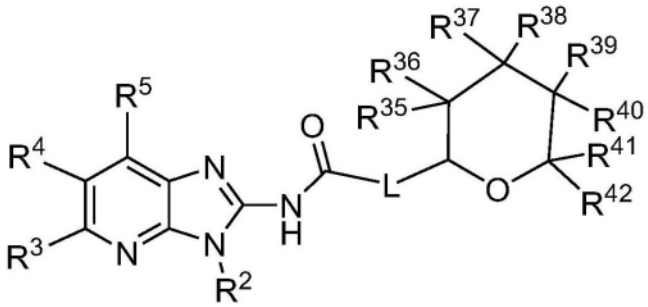
式 A-26



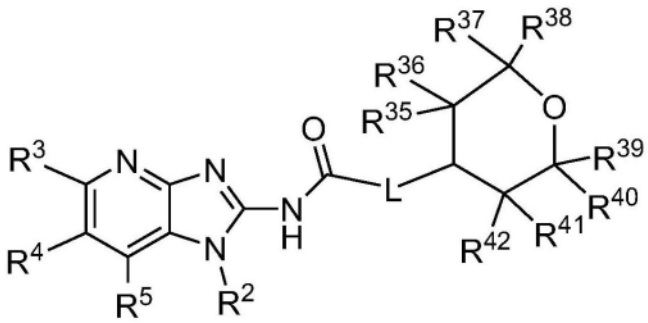
式 A-27



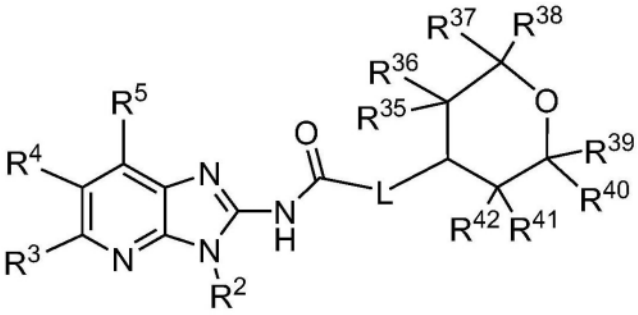
式 A-28



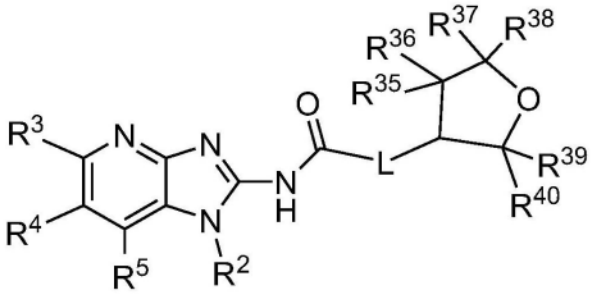
式 A-29



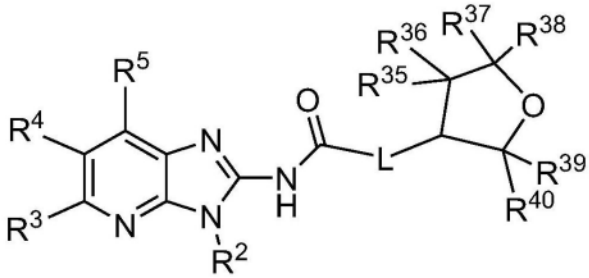
式 A-30



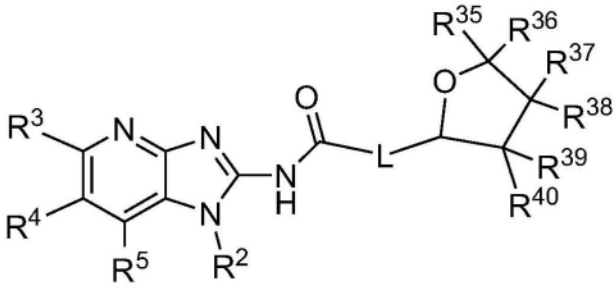
式 A-31



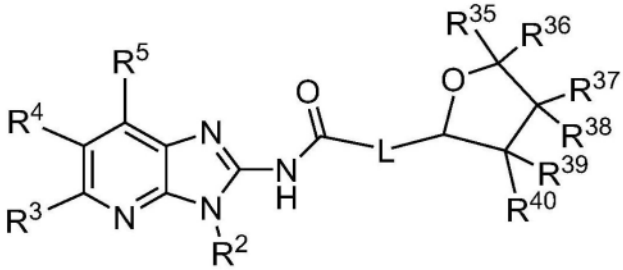
式 A-32



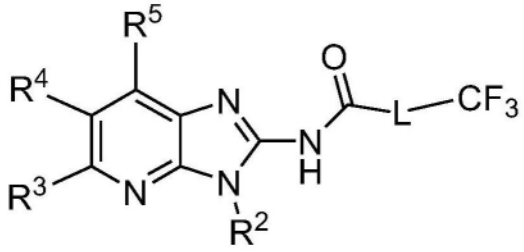
式 A-33



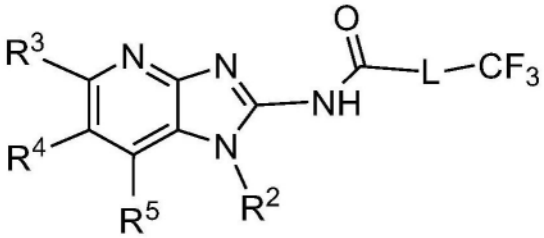
式 A-34



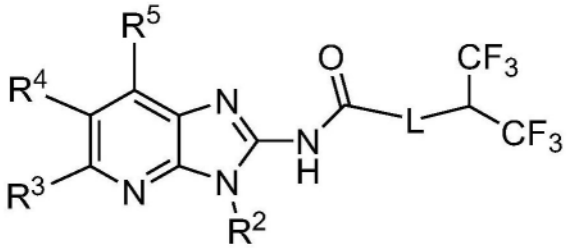
式 A-35



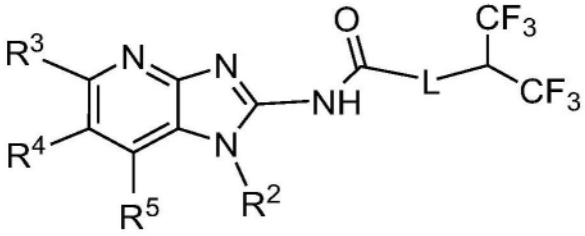
式 A-36



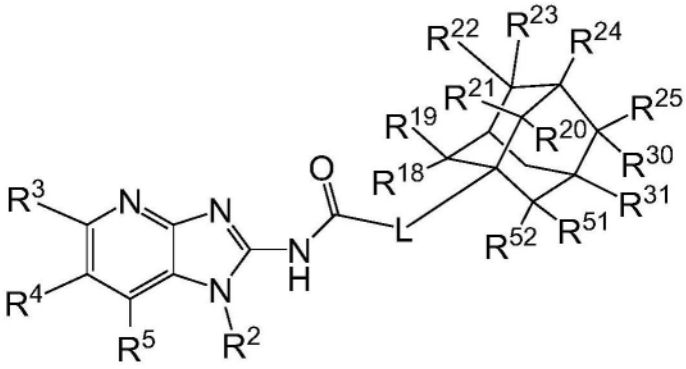
式 A-37



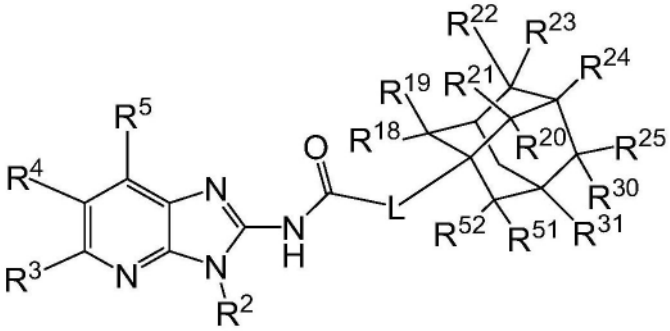
式 A-38



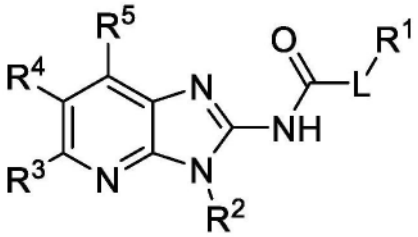
式 A-39



式 A-40



式 A-41



式 A-42

[0196] 对于本文中式A-1(例如式A-1至A-42)的任何相关实施例或结构图,L为CH_2、CF_2、C_2H_4(例如CH_2CH_2、$CH(CH_3)$等)、C_3H_6(例如$CH_2CH_2CH_2$、$CH_2CH(CH_3)$、$CH(CH_3)CH_2$、$CH(CH_3)_2$等)、O、CH_2O、C_2H_4O(例如OCH_2CH_2(其中O原子可以在CH_2CH_2的任一侧)、CH_2OCH_2、$OCH(CH_3)$等)或C_3H_6O。

[0197] 在式A-1(例如式A-1至A-42)的一些实施例中,L为CH_2、CF_2、CH_2CH_2、$CH(CH_3)_2$或$CH(CH_3)$。

[0198] 在式A-1(例如式A-1至A-42)的一些实施例中,L为CH_2。

[0199] 在式A-1(例如式A-1至A-42)的一些实施例中,L为CH_2CH_2。

[0200] 在式A-1(例如式A-1至A-42)的一些实施例中,L为$CH(CH_3)_2$。

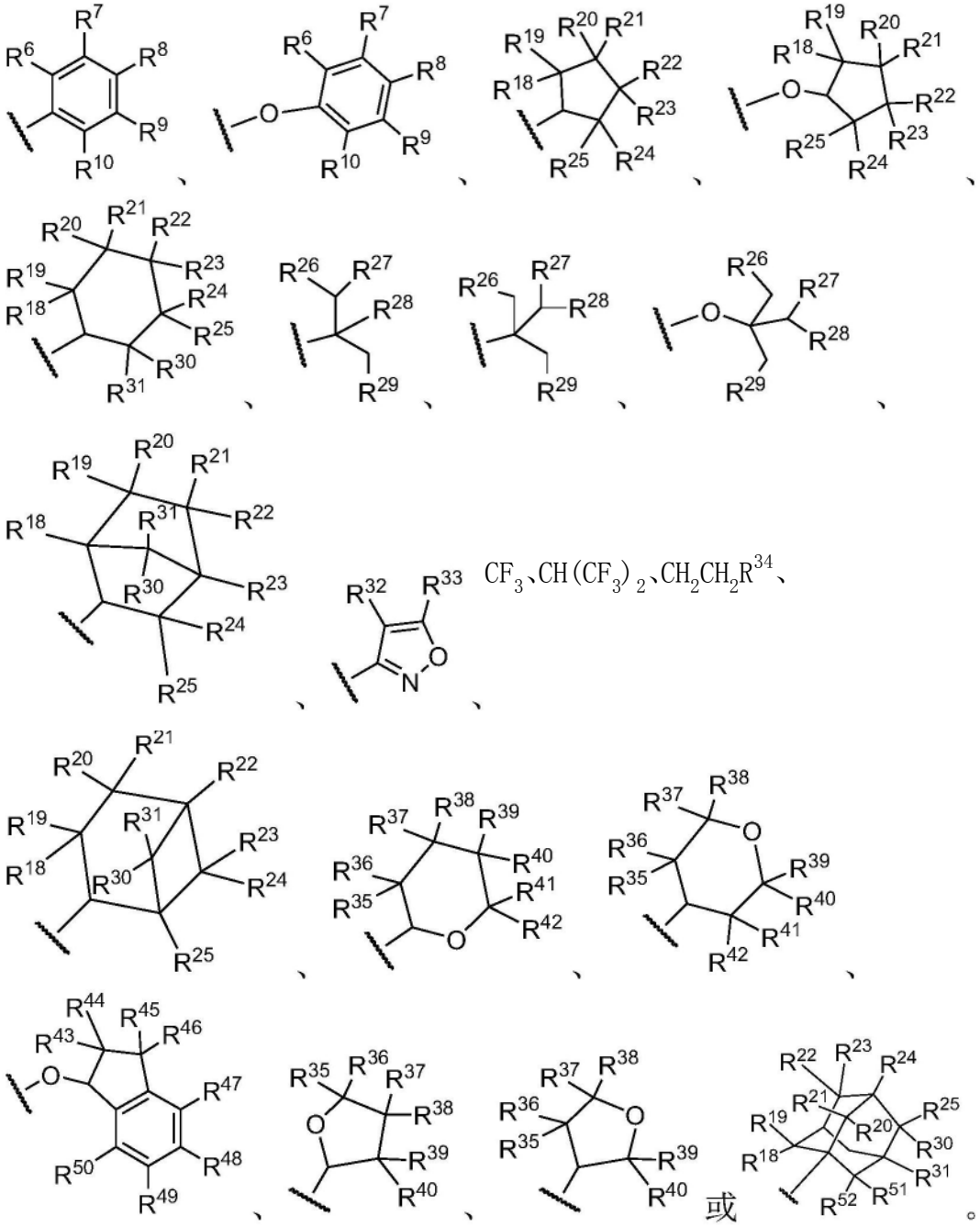
[0201] 在式A-1(例如式A-1至A-42)的一些实施例中,L为$CH(CH_3)$。

[0202] 对于本文中式A-1(例如式A-1至A-42)的任何相关实施例或结构图,R^1可以为C_{1-12}任选取代的烷基,例如任选取代的CH_3、任选取代的C_2H_5、任选取代的C_3H_7、任选取代的环状C_3H_5、任选取代的C_4H_9、任选取代的环状C_4H_7、任选取代的C_5H_{11}、任选取代的环状C_5H_9、任选取代的C_6H_{13}、任选取代的环状C_6H_{11}、任选取代的双环[2.2.1]庚-2-基、任选取代的双环[3.1.1]庚-2-基等;C_{1-12}任选取代的-O-烷基,例如任选取代的-O-CH_3、任选取代的-O-C_2H_5、任选取代的-O-C_3H_7、任选取代的环状-O-C_3H_5、任选取代的-O-C_4H_9、任选取代的环状-O-C_4H_7、任选取代的-O-C_5H_{11}、任选取代的环状-O-C_5H_9、任选取代的-O-C_6H_{13}、任选取代的环状-O-C_6H_{11}、任选取代的(2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基等;任选取代的C_{6-10}芳基,例如任选取代的苯基;任选取代的C_{6-10}-O-芳基,例如任选取代的-O-苯基;或任选取代的C_{2-9}杂环基,例如任选取代的异噁唑基、任选取代的四氢吡喃基、任选取代的四氢呋喃基等。在一些实施例中,R^1为CH_3、C_{2-12}任选取代的烷基、C_{1-12}任选取代的-O-烷基、任选取代的C_{6-10}芳基、任选取代的C_{6-10}-O-芳基或任选取代的C_{2-9}杂环基。

[0203] 对于本文中式A-1(例如式A-1至A-42)的任何相关实施例或结构图,在一些实施例中,R^1为任选取代的苯基。在一些实施例中,R^1为C_{3-4}烷基。在一些实施例中,R^1为任选取代的双环[2.2.1]庚-2-基。在一些实施例中,R^1为任选取代的异噁唑-3-基。在一些实施例中,R^1

为CF_3。在一些实施例中,R^1为任选取代的环戊基。在一些实施例中,R^1为任选取代的环己基。在一些实施例中,R^1为甲基。在一些实施例中,R^1为任选取代的双环[3.1.1]庚-2-基。在一些实施例中,R^1为任选取代的-O-苯基。在一些实施例中,R^1为任选取代的$CH(CF_3)_2$。在一些实施例中,R^1为C_{2-4}-O-烷基。在一些实施例中,R^1为任选取代的金刚烷-1-基。在一些实施例中,R^1为任选取代的四氢-2H-吡喃基。在一些实施例中,R^1为任选取代的(2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基。在一些实施例中,R^1为任选取代的四氢呋喃基。

[0204] 对于本文中式A-1(例如式A-1至A-42)的任何相关实施例或结构图,在一些实施例中,R^1可以为以下中的一种:

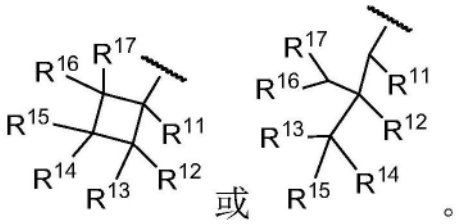


CF_3、$CH(CF_3)_2$、$CH_2CH_2R^{34}$、

或。

[0205] 对于本文中式A-1(例如式A-2和A-42至A-42)的任何相关实施例或结构图,R^2为-R^{α}-Cy。R^{α}为键或C_{1-12}任选取代的烷基,例如CH_2、C_2H_4、C_3H_6、C_4H_8、C_5H_{10}、C_6H_{12}、环状C_3H_5、环状

C_4H_7、环状C_5H_9、环状C_6H_{11}等。Cy为H;任选取代的C_{6-10}芳基,例如任选取代的苯基;或任选取代的C_{2-9}杂环基,例如任选取代的氮杂环丁烷基、任选取代的氧杂环丁烷基、任选取代的硫杂环丁烷基等。在一些实施例中,R^2为任选取代的环丁基或任选取代的2-甲基丙基。在一些实施例中,R^2为:

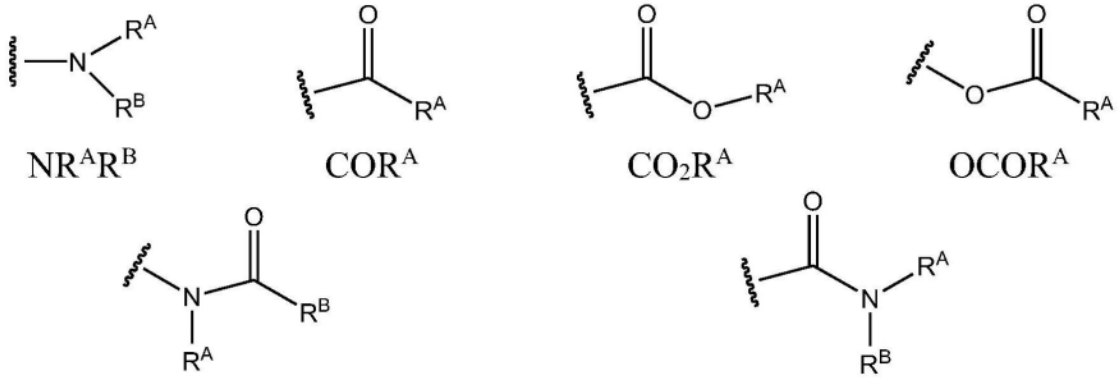


。

[0206] 在式A-1至A-44的一些实施例中,R^2为环丁基。在一些实施例中,R^2为2-甲基丙基。

[0207] 对于以下适用的本文中式A-1至A-44的任何相关实施例或结构图。通常,R^3-R^{52}可以为H或任何取代基,例如具有0至12个原子或0至6个碳原子和0至5个杂原子(其中每个杂原子独立地为:O、N、S、F、Cl、Br、或I)和/或具有15g/mol至300g/mol的分子量的取代基。R^3-R^{52}中任一个可包含:a)1个或多个烷基部分,其任选地被以下取代或任选地通过以下连接或与以下连接:b)1个或多个官能团,例如C=C、C≡C、CO、CO_2、CON、NCO_2、OH、SH、O、S、N、N=C、F、Cl、Br、I、CN、NO_2、CO_2H、NH_2等;或可以为不具有烷基部分的取代基,例如F、Cl、Br、I、NO_2、CN、NH_2、OH、COH、CO_2H等。

[0208] 对于本文中式A-1至A-44的任何相关实施例或结构图,R^3的一些非限制性实例可包括R^A、F、Cl、CN、OR^A、CF_3、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^3可以为H;F;Cl;CN;CF_3;OH;NH_2;C_{1-6}烷基,例如甲基、乙基、丙基异构体(例如正丙基和异丙基)、环丙基、丁基异构体、环丁基异构体(例如环丁基和甲基环丙基)、戊基异构体、环戊基异构体、己基异构体、环己基异构体等;或C_{1-6}烷氧基,例如-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基的异构体、-O-环丙基、-O-丁基的异构体、-O-环丁基的异构体、-O-戊基的异构体、-O-环戊基的异构体、-O-己基的异构体、-O-环己基的异构体等。在一些实施例中,R^3可以为H、F、Cl、Br、I、CN、C_{1-12}任选取代的烷基、C_{1-12}任选取代的-O-烷基、任选取代的C_{2-9}杂环基、任选取代的C_{6-10}芳基、任选取代的C_{2-9}-O-杂环基、任选取代的C_{6-10}-O-芳基、C_{1-12}任选取代的酰氨基、C_{1-12}任选取代的氨酰基或任选取代的C_{1-12}氨基烷基(或具有氨基取代基的烷基)。在一些实施例中,R^3可以为H、CH_3、OH、OCH_3、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、COH、$COCH_3$、CF_3、Cl、CN或OCH_3。在一些实施例中,R^3可以为H、CF_3、Cl、CN或OCH_3。在一些实施例中,R^3为H。在一些实施例中,R^3为CF_3。在一些实施例中,R^3为Cl。在一些实施例中,R^3为CN。在一些实施例中,R^3为OCH_3。



酰氨基的实例 氨酰基的实例

[0209] 对于以下适用的本文中式A-1至A-44的任何相关实施例或结构图。每个R^A可以独立地为H或C_{1-12}烷基,包括:具有式C_aH_{a+1}的直链或支链烷基,或具有式C_aH_{a-1}的环烷基,其中a为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12,例如具有下式的直链或支链烷基:CH_3、C_2H_5、C_3H_7、C_4H_9、C_5H_{11}、C_6H_{13}、C_7H_{15}、C_8H_{17}、C_9H_{19}、$C_{10}H_{21}$等,或具有下式的环烷基:C_3H_5、C_4H_7、C_5H_9、C_6H_{11}、C_7H_{13}、C_8H_{15}、C_9H_{17}、$C_{10}H_{19}$等。在一些实施例中,R^A可以为H或C_{1-6}烷基。在一些实施例中,R^A可以为H或C_{1-3}烷基。在一些实施例中,R^A可以为H或CH_3。在一些实施例中,R^A可以为H。

[0210] 对于以下适用的本文中式A-1至A-44的任何相关实施例或结构图。每个R^B可以独立地为H或C_{1-12}烷基,包括:具有式C_aH_{a+1}的直链或支链烷基,或具有式C_aH_a的环烷基,其中a为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12,例如具有下式的直链或支链烷基:CH_3、C_2H_5、C_3H_7、C_4H_9、C_5H_{11}、C_6H_{13}、C_8H_{17}、C_7H_{15}、C_9H_{19}、$C_{10}H_{21}$等,或具有下式的环烷基:C_3H_5、C_4H_7、C_5H_9、C_6H_{11}、C_7H_{13}、C_8H_{15}、C_9H_{17}、$C_{10}H_{19}$等。在一些实施例中,R^B可以为H或C_{1-3}烷基。在一些实施例中,R^B可以为H或CH_3。在一些实施例中,R^B可以为H。

[0211] 对于本文中式A-1至A-44的任何相关实施例或结构图,R^4的一些非限制性实例可包括R^A、F、Cl、CN、OR^A、CF_3、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^4可以为H;F;Cl;CN;CF_3;OH;NH_2;C_{1-6}烷基,例如甲基、乙基、丙基异构体、环丙基、丁基异构体、环丁基异构体、戊基异构体、环戊基异构体、己基异构体、环己基异构体等;或-O-C_{1-6}烷基,例如-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基的异构体、-O-环丙基、-O-丁基的异构体、-O-环丁基的异构体、-O-戊基的异构体、-O-环戊基的异构体、-O-己基的异构体、-O-环己基的异构体等。在一些实施例中,R^4可以为H、F、Cl、Br、I、CN、C_{1-12}任选取代的烷基、C_{1-12}任选取代的-O-烷基、任选取代的C_{2-9}杂环基、任选取代的C_{6-10}芳基、任选取代的C_{2-9}-O-杂环基、任选取代的C_{6-10}-O-芳基、C_{1-12}任选取代的酰氨基、C_{1-12}任选取代的氨酰基或任选取代的C_{1-12}氨基烷基。在一些实施例中,R^4可以为H、CF_3或Cl。在一些实施例中,R^4为H。在一些实施例中,R^4为CF_3。在一些实施例中,R^4为Cl。

[0212] 对于本文中式A-1至A-44的任何相关实施例或结构图,R^5的一些非限制性实例可包括R^A、F、Cl、CN、OR^A、CF_3、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^5可以为H;F;Cl;CN;CF_3;OH;NH_2;C_{1-6}烷基,例如甲基、乙基、丙基异构体、环丙基、丁基异构体、环丁基异构体、戊基异构体、环戊基异构体、己基异构体、环己基异构体等;或C_{1-6}烷氧基,例如-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基的异构体、-O-环丙基、-O-丁基的异构体、-O-环丁基的

异构体、-O-戊基的异构体、-O-环戊基的异构体、-O-己基的异构体、-O-环己基的异构体等。在一些实施例中,R^5可以为H、F、Cl、Br、I、CN、C_{1-12}任选取代的烷基、C_{1-12}任选取代的-O-烷基、任选取代的C_{2-9}杂环基、任选取代的C_{6-10}芳基、任选取代的C_{2-9}-O-杂环基、任选取代的C_{6-10}-O-芳基、C_{1-12}任选取代的酰氨基、C_{1-12}任选取代的氨酰基或任选取代的C_{1-12}氨基烷基。在一些实施例中,R^5可以为H、F、Cl、CN、CF_3、OH;NH_2、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、$CH(CH_3)_2$、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-$OCH_2CH_2CH_3$或-$OCH(CH_3)_2$。在一些实施例中,R^5可以为H。

[0213] 对于本文中式A-1至A-44的任何相关实施例或结构图,R^6的一些非限制性实例可包括R^A、F、Cl、CN、OR^A、CF_3、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^6可以为H;F;Cl;CN;CF_3;OH;NH_2;C_{1-6}烷基,例如甲基、乙基、丙基异构体、环丙基、丁基异构体、环丁基异构体、戊基异构体、环戊基异构体、己基异构体、环己基异构体等;或C_{1-6}烷氧基,例如-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基的异构体、-O-环丙基、-O-丁基的异构体、-O-环丁基的异构体、-O-戊基的异构体、-O-环戊基的异构体、-O-己基的异构体、-O-环己基的异构体等。在一些实施例中,R^6可以为H、F、Cl、CN、CF_3、OH;NH_2、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、$CH(CH_3)_2$、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-$OCH_2CH_2CH_3$或-$OCH(CH_3)_2$。在一些实施例中,R^6可以为H。

[0214] 对于本文中式A-1至A-44的任何相关实施例或结构图,R^7的一些非限制性实例可包括R^A、F、Cl、CN、OR^A、CF_3、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^7可以为H;F;Cl;CN;CF_3;OH;NH_2;C_{1-6}烷基,例如甲基、乙基、丙基异构体、环丙基、丁基异构体、环丁基异构体、戊基异构体、环戊基异构体、己基异构体、环己基异构体等;或C_{1-6}烷氧基,例如-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基的异构体、-O-环丙基、-O-丁基的异构体、-O-环丁基的异构体、-O-戊基的异构体、-O-环戊基的异构体、-O-己基的异构体、-O-环己基的异构体等。在一些实施例中,R^7可以为H、F、Cl、CN、CF_3、OH;NH_2、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、$CH(CH_3)_2$、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-$OCH_2CH_2CH_3$或-$OCH(CH_3)_2$。在一些实施例中,R^7可以为H。

[0215] 对于本文中式A-1至A-44的任何相关实施例或结构图,R^8的一些非限制性实例可包括R^A、F、Cl、CN、OR^A、CF_3、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^8可以为H;F;Cl;CN;CF_3;OH;NH_2;C_{1-6}烷基,例如甲基、乙基、丙基异构体、环丙基、丁基异构体、环丁基异构体、戊基异构体、环戊基异构体、己基异构体、环己基异构体等;或C_{1-6}烷氧基,例如-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基的异构体、-O-环丙基、-O-丁基的异构体、-O-环丁基的异构体、-O-戊基的异构体、-O-环戊基的异构体、-O-己基的异构体、-O-环己基的异构体等。在一些实施例中,R^8可以为H、F、Cl、CN、CF_3、OH;NH_2、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、$CH(CH_3)_2$、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-$OCH_2CH_2CH_3$或-$OCH(CH_3)_2$。在一些实施例中,R^8为H。在一些实施例中,R^8为F。

[0216] 对于本文中式A-1至A-44的任何相关实施例或结构图,R^9的一些非限制性实例可包括R^A、F、Cl、CN、OR^A、CF_3、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^9可以为H;F;Cl;CN;CF_3;OH;NH_2;C_{1-6}烷基,例如甲基、乙基、丙基异构体、环丙基、丁基异构体、环丁基异构体、戊基异构体、环戊基异构体、己基异构体、环己基异构体等;或C_{1-6}烷氧基,例如-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基的异构体、-O-环丙基、-O-丁基的异构体、-O-环丁基的异构体、-O-戊基的异构体、-O-环戊基的异构体、-O-己基的异构体、-O-环己基的异构体等。在一些实施例中,R^9可以为H、F、Cl、CN、CF_3、OH;NH_2、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、$CH(CH_3)_2$、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-$OCH_2CH_2CH_3$或-$OCH(CH_3)_2$。在一些实施例中,R^9可以为H。

[0217] 对于本文中式A-1至A-44的任何相关实施例或结构图,R^{10}的一些非限制性实例可

包括R^A、F、Cl、CN、OR^A、CF_3、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{10}可以为H;F;Cl;CN;CF_3;OH;NH_2;C_{1-6}烷基,例如甲基、乙基、丙基异构体、环丙基、丁基异构体、环丁基异构体、戊基异构体、环戊基异构体、己基异构体、环己基异构体等;或C_{1-6}烷氧基,例如-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基的异构体、-O-环丙基、-O-丁基的异构体、-O-环丁基的异构体、-O-戊基的异构体、-O-环戊基的异构体、-O-己基的异构体、-O-环己基的异构体等。在一些实施例中,R^{10}可以为H、F、Cl、CN、CF_3、OH;NH_2、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、$CH(CH_3)_2$、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-$OCH_2CH_2CH_3$或-$OCH(CH_3)_2$。在一些实施例中,R^{10}可以为H。

[0218] 对于本文中式A-1至A-44的任何相关实施例或结构图,R^{11}的一些非限制性实例可包括R^A、F、Cl、CN、OR^A、CF_3、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{11}可以为H;F;Cl;CN;CF_3;OH;NH_2;C_{1-6}烷基,例如甲基、乙基、丙基异构体、环丙基、丁基异构体、环丁基异构体、戊基异构体、环戊基异构体、己基异构体、环己基异构体等;或C_{1-6}烷氧基,例如-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基的异构体、-O-环丙基、-O-丁基的异构体、-O-环丁基的异构体、-O-戊基的异构体、-O-环戊基的异构体、-O-己基的异构体、-O-环己基的异构体等。在一些实施例中,R^{11}为H、CH_3、F、Cl或CF_3。在一些实施例中,R^{11}可以为H。

[0219] 对于本文中式A-1至A-44的任何相关实施例或结构图,R^{12}的一些非限制性实例可包括R^A、F、Cl、CN、OR^A、CF_3、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{12}可以为H;F;Cl;CN;CF_3;OH;NH_2;C_{1-6}烷基,例如甲基、乙基、丙基异构体、环丙基、丁基异构体、环丁基异构体、戊基异构体、环戊基异构体、己基异构体、环己基异构体等;或C_{1-6}烷氧基,例如-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基的异构体、-O-环丙基、-O-丁基的异构体、-O-环丁基的异构体、-O-戊基的异构体、-O-环戊基的异构体、-O-己基的异构体、-O-环己基的异构体等。在一些实施例中,R^{12}为H、CH_3、F、Cl或CF_3。在一些实施例中,R^{12}可以为H。

[0220] 对于本文中式A-1至A-44的任何相关实施例或结构图,R^{13}的一些非限制性实例可包括R^A、F、Cl、CN、OR^A、CF_3、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{13}可以为H;F;Cl;CN;CF_3;OH;NH_2;C_{1-6}烷基,例如甲基、乙基、丙基异构体、环丙基、丁基异构体、环丁基异构体、戊基异构体、环戊基异构体、己基异构体、环己基异构体等;或C_{1-6}烷氧基,例如-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基的异构体、-O-环丙基、-O-丁基的异构体、-O-环丁基的异构体、-O-戊基的异构体、-O-环戊基的异构体、-O-己基的异构体、-O-环己基的异构体等。在一些实施例中,R^{13}为H、CH_3、F、Cl或CF_3。在一些实施例中,R^{13}可以为H。

[0221] 对于本文中式A-1至A-44的任何相关实施例或结构图,R^{14}的一些非限制性实例可包括R^A、F、Cl、CN、OR^A、CF_3、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{14}可以为H;F;Cl;CN;CF_3;OH;NH_2;C_{1-6}烷基,例如甲基、乙基、丙基异构体、环丙基、丁基异构体、环丁基异构体、戊基异构体、环戊基异构体、己基异构体、环己基异构体等;或C_{1-6}烷氧基,例如-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基的异构体、-O-环丙基、-O-丁基的异构体、-O-环丁基的异构体、-O-戊基的异构体、-O-环戊基的异构体、-O-己基的异构体、-O-环己基的异构体等。在一些实施例中,R^{14}为H、CH_3、F、Cl或CF_3。在一些实施例中,R^{14}可以为H。

[0222] 对于本文中式A-1至A-44的任何相关实施例或结构图,R^{15}的一些非限制性实例可包括R^A、F、Cl、CN、OR^A、CF_3、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{15}可以为H;F;Cl;CN;CF_3;OH;NH_2;C_{1-6}烷基,例如甲基、乙基、丙基异构体、环丙基、丁基异构体、环丁基异构体、戊基异构体、环戊基异构体、己基异构体、环己基异构体等;或C_{1-6}烷

氧基,例如-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基的异构体、-O-环丙基、-O-丁基的异构体、-O-环丁基的异构体、-O-戊基的异构体、-O-环戊基的异构体、-O-己基的异构体、-O-环己基的异构体等。在一些实施例中,R^{15}为H、CH_3、F、Cl或CF_3。在一些实施例中,R^{15}可以为H。

[0223] 对于本文中式A-1至A-44的任何相关实施例或结构图,R^{16}的一些非限制性实例可包括R^A、F、Cl、CN、OR^A、CF_3、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{16}可以为H;F;Cl;CN;CF_3;OH;NH_2;C_{1-6}烷基,例如甲基、乙基、丙基异构体、环丙基、丁基异构体、环丁基异构体、戊基异构体、环戊基异构体、己基异构体、环己基异构体等;或C_{1-6}烷氧基,例如-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基的异构体、-O-环丙基、-O-丁基的异构体、-O-环丁基的异构体、-O-戊基的异构体、-O-环戊基的异构体、-O-己基的异构体、-O-环己基的异构体等。在一些实施例中,R^{16}为H、CH_3、F、Cl或CF_3。在一些实施例中,R^{16}可以为H。

[0224] 对于本文中式A-1至A-44的任何相关实施例或结构图,R^{17}的一些非限制性实例可包括R^A、F、Cl、CN、OR^A、CF_3、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{17}可以为H;F;Cl;CN;CF_3;OH;NH_2;C_{1-6}烷基,例如甲基、乙基、丙基异构体、环丙基、丁基异构体、环丁基异构体、戊基异构体、环戊基异构体、己基异构体、环己基异构体等;或C_{1-6}烷氧基,例如-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基的异构体、-O-环丙基、-O-丁基的异构体、-O-环丁基的异构体、-O-戊基的异构体、-O-环戊基的异构体、-O-己基的异构体、-O-环己基的异构体等。在一些实施例中,R^{17}为H、CH_3、F、Cl或CF_3。在一些实施例中,R^{17}可以为H。

[0225] 对于本文中式A-1至A-44的任何相关实施例或结构图,R^{18}的一些非限制性实例可包括R^A、F、Cl、CN、OR^A、CF_3、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{18}可以为H;F;Cl;CN;CF_3;OH;NH_2;C_{1-6}烷基,例如甲基、乙基、丙基异构体、环丙基、丁基异构体、环丁基异构体、戊基异构体、环戊基异构体、己基异构体、环己基异构体等;或C_{1-6}烷氧基,例如-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基的异构体、-O-环丙基、-O-丁基的异构体、-O-环丁基的异构体、-O-戊基的异构体、-O-环戊基的异构体、-O-己基的异构体、-O-环己基的异构体等。在一些实施例中,R^{18}可以为H、F、Cl、OH、CN、CF_3、CH_3、CH_2CH_3、$-OCH_3$或$-OCH_2CH_3$。在一些实施例中,R^{18}可以为H。

[0226] 对于本文中式A-1至A-44的任何相关实施例或结构图,R^{19}的一些非限制性实例可包括R^A、F、Cl、CN、OR^A、CF_3、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{19}可以为H;F;Cl;CN;CF_3;OH;NH_2;C_{1-6}烷基,例如甲基、乙基、丙基异构体、环丙基、丁基异构体、环丁基异构体、戊基异构体、环戊基异构体、己基异构体、环己基异构体等;或C_{1-6}烷氧基,例如-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基的异构体、-O-环丙基、-O-丁基的异构体、-O-环丁基的异构体、-O-戊基的异构体、-O-环戊基的异构体、-O-己基的异构体、-O-环己基的异构体等。在一些实施例中,R^{19}可以为H、OH、CN、CF_3、CH_3、CH_2CH_3、$-OCH_3$或$-OCH_2CH_3$。在一些实施例中,R^{19}可以为H。

[0227] 对于本文中式A-1至A-44的任何相关实施例或结构图,R^{20}的一些非限制性实例可包括R^A、F、Cl、CN、OR^A、CF_3、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{20}可以为H;F;Cl;CN;CF_3;OH;NH_2;C_{1-6}烷基,例如甲基、乙基、丙基异构体、环丙基、丁基异构体、环丁基异构体、戊基异构体、环戊基异构体、己基异构体、环己基异构体等;或C_{1-6}烷氧基,例如-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基的异构体、-O-环丙基、-O-丁基的异构体、-O-环丁基的异构体、-O-戊基的异构体、-O-环戊基的异构体、-O-己基的异构体、-O-环己基的异构体

等。在一些实施例中,R^{20}可以为H、F、Cl、OH、CN、CF_3、CH_3、CH_2CH_3、-OCH_3或-OCH_2CH_3。在一些实施例中,R^{20}可以为H。

[0228] 对于本文中式A-1至A-44的任何相关实施例或结构图,R^{21}的一些非限制性实例可包括R^A、F、Cl、CN、OR^A、CF_3、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{21}可以为H;F;Cl;CN;CF_3;OH;NH_2;C_{1-6}烷基,例如甲基、乙基、丙基异构体、环丙基、丁基异构体、环丁基异构体、戊基异构体、环戊基异构体、己基异构体、环己基异构体等;或C_{1-6}烷氧基,例如-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基的异构体、-O-环丙基、-O-丁基的异构体、-O-环丁基的异构体、-O-戊基的异构体、-O-环戊基的异构体、-O-己基的异构体、-O-环己基的异构体等。在一些实施例中,R^{21}可以为H、OH、CN、CF_3、CH_3、CH_2CH_3、-OCH_3或-OCH_2CH_3。在一些实施例中,R^{21}可以为H。

[0229] 对于本文中式A-1至A-44的任何相关实施例或结构图,R^{22}的一些非限制性实例可包括R^A、F、Cl、CN、OR^A、CF_3、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{22}可以为H;F;Cl;CN;CF_3;OH;NH_2;C_{1-6}烷基,例如甲基、乙基、丙基异构体、环丙基、丁基异构体、环丁基异构体、戊基异构体、环戊基异构体、己基异构体、环己基异构体等;或C_{1-6}烷氧基,例如-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基的异构体、-O-环丙基、-O-丁基的异构体、-O-环丁基的异构体、-O-戊基的异构体、-O-环戊基的异构体、-O-己基的异构体、-O-环己基的异构体等。在一些实施例中,R^{22}可以为H、F、Cl、OH、CN、CF_3、CH_3、CH_2CH_3、-OCH_3或-OCH_2CH_3。在一些实施例中,R^{22}可以为H。

[0230] 对于本文中式A-1至A-44的任何相关实施例或结构图,R^{23}的一些非限制性实例可包括R^A、F、Cl、CN、OR^A、CF_3、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{23}可以为H;F;Cl;CN;CF_3;OH;NH_2;C_{1-6}烷基,例如甲基、乙基、丙基异构体、环丙基、丁基异构体、环丁基异构体、戊基异构体、环戊基异构体、己基异构体、环己基异构体等;或C_{1-6}烷氧基,例如-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基的异构体、-O-环丙基、-O-丁基的异构体、-O-环丁基的异构体、-O-戊基的异构体、-O-环戊基的异构体、-O-己基的异构体、-O-环己基的异构体等。在一些实施例中,R^{23}可以为H、OH、CN、CF_3、CH_3、CH_2CH_3、-OCH_3或-OCH_2CH_3。在一些实施例中,R^{23}为H。在一些实施例中,R^{23}为CH_3。

[0231] 对于本文中式A-1至A-44的任何相关实施例或结构图,R^{24}的一些非限制性实例可包括R^A、F、Cl、CN、OR^A、CF_3、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{24}可以为H;F;Cl;CN;CF_3;OH;NH_2;C_{1-6}烷基,例如甲基、乙基、丙基异构体、环丙基、丁基异构体、环丁基异构体、戊基异构体、环戊基异构体、己基异构体、环己基异构体等;或C_{1-6}烷氧基,例如-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基的异构体、-O-环丙基、-O-丁基的异构体、-O-环丁基的异构体、-O-戊基的异构体、-O-环戊基的异构体、-O-己基的异构体、-O-环己基的异构体等。在一些实施例中,R^{24}可以为H、F、Cl、OH、CN、CF_3、CH_3、CH_2CH_3、-OCH_3或-OCH_2CH_3。在一些实施例中,R^{24}为H。在一些实施例中,R^{24}为CH_3。

[0232] 对于本文中式A-1至A-44的任何相关实施例或结构图,R^{25}的一些非限制性实例可包括R^A、F、Cl、CN、OR^A、CF_3、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{25}可以为H;F;Cl;CN;CF_3;OH;NH_2;C_{1-6}烷基,例如甲基、乙基、丙基异构体、环丙基、丁基异构体、环丁基异构体、戊基异构体、环戊基异构体、己基异构体、环己基异构体等;或C_{1-6}烷氧基,例如-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基的异构体、-O-环丙基、-O-丁基的异构体、-O-环丁基

的异构体、-O-戊基的异构体、-O-环戊基的异构体、-O-己基的异构体、-O-环己基的异构体等。在一些实施例中,R^{25}可以为H、OH、CN、CF_3、CH_3、CH_2CH_3、$-OCH_3$或$-OCH_2CH_3$。在一些实施例中,R^{25}可以为H。

[0233] 对于本文中式A-1至A-44的任何相关实施例或结构图,R^{26}的一些非限制性实例可包括R^A、F、Cl、CN、OR^A、CF_3、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{26}可以为H;F;Cl;CN;CF_3;OH;NH_2;C_{1-6}烷基,例如甲基、乙基、丙基异构体、环丙基、丁基异构体、环丁基异构体、戊基异构体、环戊基异构体、己基异构体、环己基异构体等;或C_{1-6}烷氧基,例如-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基的异构体、-O-环丙基、-O-丁基的异构体、-O-环丁基的异构体、-O-戊基的异构体、-O-环戊基的异构体、-O-己基的异构体、-O-环己基的异构体等。在一些实施例中,R^{26}可以为H、F、Cl、OH、CN、CF_3、CH_3或$-OCH_3$。在一些实施例中,R^{26}可以为H。

[0234] 对于本文中式A-1至A-44的任何相关实施例或结构图,R^{27}的一些非限制性实例可包括R^A、F、Cl、CN、OR^A、CF_3、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{27}可以为H;F;Cl;CN;CF_3;OH;NH_2;C_{1-6}烷基,例如甲基、乙基、丙基异构体、环丙基、丁基异构体、环丁基异构体、戊基异构体、环戊基异构体、己基异构体、环己基异构体等;或C_{1-6}烷氧基,例如-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基的异构体、-O-环丙基、-O-丁基的异构体、-O-环丁基的异构体、-O-戊基的异构体、-O-环戊基的异构体、-O-己基的异构体、-O-环己基的异构体等。在一些实施例中,R^{27}可以为H、F、Cl、OH、CN、CF_3、CH_3或$-OCH_3$。在一些实施例中,R^{27}可以为H。

[0235] 对于本文中式A-1至A-44的任何相关实施例或结构图,R^{28}的一些非限制性实例可包括R^A、F、Cl、CN、OR^A、CF_3、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{28}可以为H;F;Cl;CN;CF_3;OH;NH_2;C_{1-6}烷基,例如甲基、乙基、丙基异构体、环丙基、丁基异构体、环丁基异构体、戊基异构体、环戊基异构体、己基异构体、环己基异构体等;或C_{1-6}烷氧基,例如-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基的异构体、-O-环丙基、-O-丁基的异构体、-O-环丁基的异构体、-O-戊基的异构体、-O-环戊基的异构体、-O-己基的异构体、-O-环己基的异构体等。在一些实施例中,R^{28}可以为H、F、CN、CF_3或CH_3。在一些实施例中,R^{28}可以为H。

[0236] 对于本文中式A-1至A-44的任何相关实施例或结构图,R^{29}的一些非限制性实例可包括R^A、F、Cl、CN、OR^A、CF_3、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{29}可以为H;F;Cl;CN;CF_3;OH;NH_2;C_{1-6}烷基,例如甲基、乙基、丙基异构体、环丙基、丁基异构体、环丁基异构体、戊基异构体、环戊基异构体、己基异构体、环己基异构体等;或C_{1-6}烷氧基,例如-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基的异构体、-O-环丙基、-O-丁基的异构体、-O-环丁基的异构体、-O-戊基的异构体、-O-环戊基的异构体、-O-己基的异构体、-O-环己基的异构体等。在一些实施例中,R^{29}可以为H、F、Cl、OH、CN、CF_3、CH_3或$-OCH_3$。在一些实施例中,R^{29}可以为H。

[0237] 对于本文中式A-1至A-44的任何相关实施例或结构图,R^{30}的一些非限制性实例可包括R^A、F、Cl、CN、OR^A、CF_3、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{30}可以为H;F;Cl;CN;CF_3;OH;NH_2;C_{1-6}烷基,例如甲基、乙基、丙基异构体、环丙基、丁基异构体、环丁基异构体、戊基异构体、环戊基异构体、己基异构体、环己基异构体等;或C_{1-6}烷氧基,例如-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基的异构体、-O-环丙基、-O-丁基的异构体、-O-环丁基

的异构体、-O-戊基的异构体、-O-环戊基的异构体、-O-己基的异构体、-O-环己基的异构体等。在一些实施例中,R^{30}可以为H、F、Cl、OH、CN、CF_3、CH_3、CH_2CH_3、$-OCH_3$或$-OCH_2CH_3$。在一些实施例中,R^{30}可以为H。

[0238] 对于本文中式A-1至A-44的任何相关实施例或结构图,R^{31}的一些非限制性实例可包括R^A、F、Cl、CN、OR^A、CF_3、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{31}可以为H;F;Cl;CN;CF_3;OH;NH_2;C_{1-6}烷基,例如甲基、乙基、丙基异构体、环丙基、丁基异构体、环丁基异构体、戊基异构体、环戊基异构体、己基异构体、环己基异构体等;或C_{1-6}烷氧基,例如-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基的异构体、-O-环丙基、-O-丁基的异构体、-O-环丁基的异构体、-O-戊基的异构体、-O-环戊基的异构体、-O-己基的异构体、-O-环己基的异构体等。在一些实施例中,R^{31}可以为H、OH、CN、CF_3、CH_3、CH_2CH_3、$-OCH_3$或$-OCH_2CH_3$。在一些实施例中,R^{31}可以为H。

[0239] 对于本文中式A-1至A-44的任何相关实施例或结构图,R^{32}的一些非限制性实例可包括R^A、F、Cl、CN、OR^A、CF_3、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{32}可以为H;F;Cl;CN;CF_3;OH;NH_2;C_{1-6}烷基,例如甲基、乙基、丙基异构体、环丙基、丁基异构体、环丁基异构体、戊基异构体、环戊基异构体、己基异构体、环己基异构体等;或C_{1-6}烷氧基,例如-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基的异构体、-O-环丙基、-O-丁基的异构体、-O-环丁基的异构体、-O-戊基的异构体、-O-环戊基的异构体、-O-己基的异构体、-O-环己基的异构体等。在一些实施例中,R^{32}可以为H、F、Cl、CN、CF_3、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、$CH(CH_3)_2$、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、$-OCH_2CH_2CH_3$或$-OCH(CH_3)_2$。在一些实施例中,R^{32}可以为H。

[0240] 对于本文中式A-1至A-44的任何相关实施例或结构图,R^{33}的一些非限制性实例可包括R^A、F、Cl、CN、OR^A、CF_3、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{33}可以为H;F;Cl;CN;CF_3;OH;NH_2;C_{1-6}烷基,例如甲基、乙基、丙基异构体、环丙基、丁基异构体、环丁基异构体、戊基异构体、环戊基异构体、己基异构体、环己基异构体等;或C_{1-6}烷氧基,例如-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基的异构体、-O-环丙基、-O-丁基的异构体、-O-环丁基的异构体、-O-戊基的异构体、-O-环戊基的异构体、-O-己基的异构体、-O-环己基的异构体等。在一些实施例中,R^{33}可以为H、F、Cl、CN、CF_3、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、$CH(CH_3)_2$、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、$-OCH_2CH_2CH_3$或$-OCH(CH_3)_2$。在一些实施例中,R^{33}为H。在一些实施例中,R^{33}为CH_3。

[0241] 对于本文中式A-1至A-44的任何相关实施例或结构图,R^{34}的一些非限制性实例可包括R^A、F、Cl、CN、OR^A、CF_3、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{34}可以为H;F;Cl;CN;CF_3;OH;NH_2;C_{1-6}烷基,例如甲基、乙基、丙基异构体、环丙基、丁基异构体、环丁基异构体、戊基异构体、环戊基异构体、己基异构体、环己基异构体等;或C_{1-6}烷氧基,例如-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基的异构体、-O-环丙基、-O-丁基的异构体、-O-环丁基的异构体、-O-戊基的异构体、-O-环戊基的异构体、-O-己基的异构体、-O-环己基的异构体等。在一些实施例中,R^{34}可以为H、F、Cl、OH、CN、CF_3、CH_3、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$或$-OCH_3$。在一些实施例中,R^{34}可以为H。

[0242] 对于本文中式A-1至A-44的任何相关实施例或结构图,R^{35}的一些非限制性实例可包括R^A、F、Cl、CN、OR^A、CF_3、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{35}可以为H;F;Cl;CN;CF_3;OH;NH_2;C_{1-6}烷基,例如甲基、乙基、丙基异构体、环丙基、丁基异构体、环丁基异构体、戊基异构体、环戊基异构体、己基异构体、环己基异构体等;或C_{1-6}烷

氧基,例如-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基的异构体、-O-环丙基、-O-丁基的异构体、-O-环丁基的异构体、-O-戊基的异构体、-O-环戊基的异构体、-O-己基的异构体、-O-环己基的异构体等。在一些实施例中,R^{35}可以为H、F、CN、CF_3、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$或$CH(CH_3)_2$。在一些实施例中,R^{35}为H。在一些实施例中,R^{35}为CH_3。

[0243] 对于本文中式A-1至A-44的任何相关实施例或结构图,R^{36}的一些非限制性实例可包括R^A、F、Cl、CN、OR^A、CF_3、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{36}可以为H;F;Cl;CN;CF_3;OH;NH_2;C_{1-6}烷基,例如甲基、乙基、丙基异构体、环丙基、丁基异构体、环丁基异构体、戊基异构体、环戊基异构体、己基异构体、环己基异构体等;或C_{1-6}烷氧基,例如-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基的异构体、-O-环丙基、-O-丁基的异构体、-O-环丁基的异构体、-O-戊基的异构体、-O-环戊基的异构体、-O-己基的异构体、-O-环己基的异构体等。在一些实施例中,R^{36}可以为H、F、CN、CF_3、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$或$CH(CH_3)_2$。在一些实施例中,R^{36}为H。在一些实施例中,R^{36}为CH_3。

[0244] 对于本文中式A-1至A-44的任何相关实施例或结构图,R^{37}的一些非限制性实例可包括R^A、F、Cl、CN、OR^A、CF_3、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{37}可以为H;F;Cl;CN;CF_3;OH;NH_2;C_{1-6}烷基,例如甲基、乙基、丙基异构体、环丙基、丁基异构体、环丁基异构体、戊基异构体、环戊基异构体、己基异构体、环己基异构体等;或C_{1-6}烷氧基,例如-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基的异构体、-O-环丙基、-O-丁基的异构体、-O-环丁基的异构体、-O-戊基的异构体、-O-环戊基的异构体、-O-己基的异构体、-O-环己基的异构体等。在一些实施例中,R^{37}可以为H、F、CN、CF_3、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$或$CH(CH_3)_2$。在一些实施例中,R^{37}为H。在一些实施例中,R^{37}为CH_3。

[0245] 对于本文中式A-1至A-44的任何相关实施例或结构图,R^{38}的一些非限制性实例可包括R^A、F、Cl、CN、OR^A、CF_3、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{38}可以为H;F;Cl;CN;CF_3;OH;NH_2;C_{1-6}烷基,例如甲基、乙基、丙基异构体、环丙基、丁基异构体、环丁基异构体、戊基异构体、环戊基异构体、己基异构体、环己基异构体等;或C_{1-6}烷氧基,例如-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基的异构体、-O-环丙基、-O-丁基的异构体、-O-环丁基的异构体、-O-戊基的异构体、-O-环戊基的异构体、-O-己基的异构体、-O-环己基的异构体等。在一些实施例中,R^{38}可以为H、F、CN、CF_3、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$或$CH(CH_3)_2$。在一些实施例中,R^{38}为H。在一些实施例中,R^{38}为CH_3。

[0246] 对于本文中式A-1至A-44的任何相关实施例或结构图,R^{39}的一些非限制性实例可包括R^A、F、Cl、CN、OR^A、CF_3、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{39}可以为H;F;Cl;CN;CF_3;OH;NH_2;C_{1-6}烷基,例如甲基、乙基、丙基异构体、环丙基、丁基异构体、环丁基异构体、戊基异构体、环戊基异构体、己基异构体、环己基异构体等;或C_{1-6}烷氧基,例如-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基的异构体、-O-环丙基、-O-丁基的异构体、-O-环丁基的异构体、-O-戊基的异构体、-O-环戊基的异构体、-O-己基的异构体、-O-环己基的异构体等。在一些实施例中,R^{39}可以为H、F、CN、CF_3、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$或$CH(CH_3)_2$。在一些实施例中,R^{39}可以为H。

[0247] 对于本文中式A-1至A-44的任何相关实施例或结构图,R^{40}的一些非限制性实例可包括R^A、F、Cl、CN、OR^A、CF_3、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{40}可以为H;F;Cl;CN;CF_3;OH;NH_2;C_{1-6}烷基,例如甲基、乙基、丙基异构体、环丙基、丁基

异构体、环丁基异构体、戊基异构体、环戊基异构体、己基异构体、环己基异构体等;或C_{1-6}烷氧基,例如-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基的异构体、-O-环丙基、-O-丁基的异构体、-O-环丁基的异构体、-O-戊基的异构体、-O-环戊基的异构体、-O-己基的异构体、-O-环己基的异构体等。在一些实施例中,R^{40}可以为H、F、CN、CF_3、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$或$CH(CH_3)_2$。在一些实施例中,R^{40}可以为H。

[0248] 对于本文中式A-1至A-44的任何相关实施例或结构图,R^{41}的一些非限制性实例可包括R^A、F、Cl、CN、OR^A、CF_3、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{41}可以为H;F;Cl;CN;CF_3;OH;NH_2;C_{1-6}烷基,例如甲基、乙基、丙基异构体、环丙基、丁基异构体、环丁基异构体、戊基异构体、环戊基异构体、己基异构体、环己基异构体等;或C_{1-6}烷氧基,例如-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基的异构体、-O-环丙基、-O-丁基的异构体、-O-环丁基的异构体、-O-戊基的异构体、-O-环戊基的异构体、-O-己基的异构体、-O-环己基的异构体等。在一些实施例中,R^{41}可以为H、F、CN、CF_3、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$或$CH(CH_3)_2$。在一些实施例中,R^{41}为H。在一些实施例中,R^{41}为CH_3。

[0249] 对于本文中式A-1至A-44的任何相关实施例或结构图,R^{42}的一些非限制性实例可包括R^A、F、Cl、CN、OR^A、CF_3、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{42}可以为H;F;Cl;CN;CF_3;OH;NH_2;C_{1-6}烷基,例如甲基、乙基、丙基异构体、环丙基、丁基异构体、环丁基异构体、戊基异构体、环戊基异构体、己基异构体、环己基异构体等;或C_{1-6}烷氧基,例如-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基的异构体、-O-环丙基、-O-丁基的异构体、-O-环丁基的异构体、-O-戊基的异构体、-O-环戊基的异构体、-O-己基的异构体、-O-环己基的异构体等。在一些实施例中,R^{42}可以为H、CN、CF_3、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$或$CH(CH_3)_2$。在一些实施例中,R^{42}为H。在一些实施例中,R^{42}为CH_3。

[0250] 对于本文中式A-1至A-44的任何相关实施例或结构图,R^{43}的一些非限制性实例可包括R^A、F、Cl、CN、OR^A、CF_3、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{43}可以为H;F;Cl;CN;CF_3;OH;NH_2;C_{1-6}烷基,例如甲基、乙基、丙基异构体、环丙基、丁基异构体、环丁基异构体、戊基异构体、环戊基异构体、己基异构体、环己基异构体等;或C_{1-6}烷氧基,例如-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基的异构体、-O-环丙基、-O-丁基的异构体、-O-环丁基的异构体、-O-戊基的异构体、-O-环戊基的异构体、-O-己基的异构体、-O-环己基的异构体等。在一些实施例中,R^{43}可以为H、F、Cl、CN、CF_3、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、$CH(CH_3)_2$、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、$-OCH_2CH_2CH_3$或$-OCH(CH_3)_2$。在一些实施例中,R^{43}可以为H。

[0251] 对于本文中式A-1至A-44的任何相关实施例或结构图,R^{44}的一些非限制性实例可包括R^A、F、Cl、CN、OR^A、CF_3、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{44}可以为H;F;Cl;CN;CF_3;OH;NH_2;C_{1-6}烷基,例如甲基、乙基、丙基异构体、环丙基、丁基异构体、环丁基异构体、戊基异构体、环戊基异构体、己基异构体、环己基异构体等;或C_{1-6}烷氧基,例如-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基的异构体、-O-环丙基、-O-丁基的异构体、-O-环丁基的异构体、-O-戊基的异构体、-O-环戊基的异构体、-O-己基的异构体、-O-环己基的异构体等。在一些实施例中,R^{44}可以为H、F、Cl、CN、CF_3、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、$CH(CH_3)_2$、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、$-OCH_2CH_2CH_3$或$-OCH(CH_3)_2$。在一些实施例中,R^{44}可以为H。

[0252] 对于本文中式A-1至A-44的任何相关实施例或结构图,R^{45}的一些非限制性实例可包括R^A、F、Cl、CN、OR^A、CF_3、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例

中,R^{45}可以为H;F;Cl;CN;CF_3;OH;NH_2;C_{1-6}烷基,例如甲基、乙基、丙基异构体、环丙基、丁基异构体、环丁基异构体、戊基异构体、环戊基异构体、己基异构体、环己基异构体等;或C_{1-6}烷氧基,例如-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基的异构体、-O-环丙基、-O-丁基的异构体、-O-环丁基的异构体、-O-戊基的异构体、-O-环戊基的异构体、-O-己基的异构体、-O-环己基的异构体等。在一些实施例中,R^{45}可以为H、F、Cl、CN、CF_3、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、$CH(CH_3)_2$、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-$OCH_2CH_2CH_3$或-$OCH(CH_3)_2$。在一些实施例中,R^{45}可以为H。

[0253] 对于本文中式A-1至A-44的任何相关实施例或结构图,R^{46}的一些非限制性实例可包括R^A、F、Cl、CN、OR^A、CF_3、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{46}可以为H;F;Cl;CN;CF_3;OH;NH_2;C_{1-6}烷基,例如甲基、乙基、丙基异构体、环丙基、丁基异构体、环丁基异构体、戊基异构体、环戊基异构体、己基异构体、环己基异构体等;或C_{1-6}烷氧基,例如-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基的异构体、-O-环丙基、-O-丁基的异构体、-O-环丁基的异构体、-O-戊基的异构体、-O-环戊基的异构体、-O-己基的异构体、-O-环己基的异构体等。在一些实施例中,R^{46}可以为H、F、Cl、CN、CF_3、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、$CH(CH_3)_2$、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-$OCH_2CH_2CH_3$或-$OCH(CH_3)_2$。在一些实施例中,R^{46}可以为H。

[0254] 对于本文中式A-1至A-44的任何相关实施例或结构图,R^{47}的一些非限制性实例可包括R^A、F、Cl、CN、OR^A、CF_3、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{47}可以为H;F;Cl;CN;CF_3;OH;NH_2;C_{1-6}烷基,例如甲基、乙基、丙基异构体、环丙基、丁基异构体、环丁基异构体、戊基异构体、环戊基异构体、己基异构体、环己基异构体等;或C_{1-6}烷氧基,例如-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基的异构体、-O-环丙基、-O-丁基的异构体、-O-环丁基的异构体、-O-戊基的异构体、-O-环戊基的异构体、-O-己基的异构体、-O-环己基的异构体等。在一些实施例中,R^{47}可以为H、F、Cl、CN、CF_3、OH;NH_2、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、$CH(CH_3)_2$、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-$OCH_2CH_2CH_3$或-$OCH(CH_3)_2$。在一些实施例中,R^{47}可以为H。

[0255] 对于本文中式A-1至A-44的任何相关实施例或结构图,R^{48}的一些非限制性实例可包括R^A、F、Cl、CN、OR^A、CF_3、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{48}可以为H;F;Cl;CN;CF_3;OH;NH_2;C_{1-6}烷基,例如甲基、乙基、丙基异构体、环丙基、丁基异构体、环丁基异构体、戊基异构体、环戊基异构体、己基异构体、环己基异构体等;或C_{1-6}烷氧基,例如-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基的异构体、-O-环丙基、-O-丁基的异构体、-O-环丁基的异构体、-O-戊基的异构体、-O-环戊基的异构体、-O-己基的异构体、-O-环己基的异构体等。在一些实施例中,R^{48}可以为H、F、Cl、CN、CF_3、OH;NH_2、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、$CH(CH_3)_2$、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-$OCH_2CH_2CH_3$或-$OCH(CH_3)_2$。在一些实施例中,R^{48}可以为H。

[0256] 对于本文中式A-1至A-44的任何相关实施例或结构图,R^{49}的一些非限制性实例可包括R^A、F、Cl、CN、OR^A、CF_3、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{49}可以为H;F;Cl;CN;CF_3;OH;NH_2;C_{1-6}烷基,例如甲基、乙基、丙基异构体、环丙基、丁基异构体、环丁基异构体、戊基异构体、环戊基异构体、己基异构体、环己基异构体等;或C_{1-6}烷氧基,例如-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基的异构体、-O-环丙基、-O-丁基的异构体、-O-环丁基的异构体、-O-戊基的异构体、-O-环戊基的异构体、-O-己基的异构体、-O-环己基的异构体等。在一些实施例中,R^{49}可以为H、F、Cl、CN、CF_3、OH;NH_2、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、$CH(CH_3)_2$、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-$OCH_2CH_2CH_3$或-$OCH(CH_3)_2$。在一些实施例中,R^{49}可以为H。

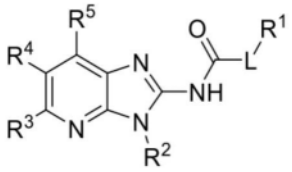
[0257] 对于本文中式A-1至A-44的任何相关实施例或结构图,R^{50}的一些非限制性实例可

包括R^A、F、Cl、CN、OR^A、CF_3、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{50}可以为H;F;Cl;CN;CF_3;OH;NH_2;C_{1-6}烷基,例如甲基、乙基、丙基异构体、环丙基、丁基异构体、环丁基异构体、戊基异构体、环戊基异构体、己基异构体、环己基异构体等;或C_{1-6}烷氧基,例如-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基的异构体、-O-环丙基、-O-丁基的异构体、-O-环丁基的异构体、-O-戊基的异构体、-O-环戊基的异构体、-O-己基的异构体、-O-环己基的异构体等。在一些实施例中,R^{50}可以为H、F、Cl、CN、CF_3、OH;NH_2、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、$CH(CH_3)_2$、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-$OCH_2CH_2CH_3$或-$OCH(CH_3)_2$。在一些实施例中,R^{50}可以为H。

[0258] 对于本文中式A-1至A-44的任何相关实施例或结构图,R^{51}的一些非限制性实例可包括R^A、F、Cl、CN、OR^A、CF_3、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{51}可以为H;F;Cl;CN;CF_3;OH;NH_2;C_{1-6}烷基,例如甲基、乙基、丙基异构体、环丙基、丁基异构体、环丁基异构体、戊基异构体、环戊基异构体、己基异构体、环己基异构体等;或C_{1-6}烷氧基,例如-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基的异构体、-O-环丙基、-O-丁基的异构体、-O-环丁基的异构体、-O-戊基的异构体、-O-环戊基的异构体、-O-己基的异构体、-O-环己基的异构体等。在一些实施例中,R^{51}可以为H、F、Cl、CN、CF_3、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、$CH(CH_3)_2$、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-$OCH_2CH_2CH_3$或-$OCH(CH_3)_2$。在一些实施例中,R^{51}可以为H。

[0259] 对于本文中式A-1至A-44的任何相关实施例或结构图,R^{52}的一些非限制性实例可包括R^A、F、Cl、CN、OR^A、CF_3、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{52}可以为H;F;Cl;CN;CF_3;OH;NH_2;C_{1-6}烷基,例如甲基、乙基、丙基异构体、环丙基、丁基异构体、环丁基异构体、戊基异构体、环戊基异构体、己基异构体、环己基异构体等;或C_{1-6}烷氧基,例如-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基的异构体、-O-环丙基、-O-丁基的异构体、-O-环丁基的异构体、-O-戊基的异构体、-O-环戊基的异构体、-O-己基的异构体、-O-环己基的异构体等。在一些实施例中,R^{52}可以为H、F、Cl、CN、CF_3、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、$CH(CH_3)_2$、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-$OCH_2CH_2CH_3$或-$OCH(CH_3)_2$。在一些实施例中,R^{52}可以为H。

[0260] 式A-1的一些实施例可包括由式A-43表示的化合物:



式A-43

其中

L为CH_2;

R^1为任选取代的环状C_3H_5,其中R^1的任选的取代基为CF_3;

R^2为任选取代的环丁基;

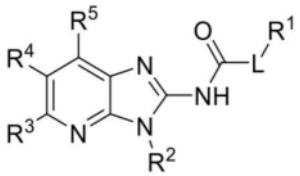
R^3为任选取代的C_3烷基,其中R^3的任选的取代基为OH;

R^4为H;以及

R^5为H

或其药学上可接受的盐。

[0261] 式A-1的一些实施例可包括由式A-44表示的化合物:



式A-44

其中

L为CH_2;

R^1为任选取代的C_2烷基,其中R^1的任选的取代基独立地为CF_3或CH_3;

R^2为任选取代的环丁基;

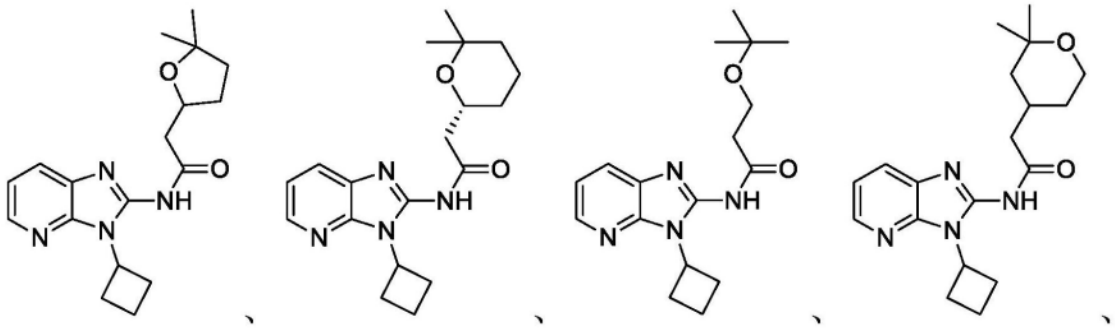
R^3为任选取代的C_3烷基,其中R^3的任选的取代基为OH;

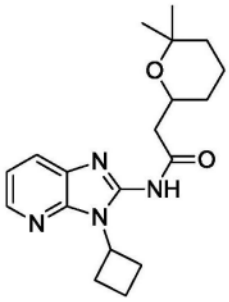
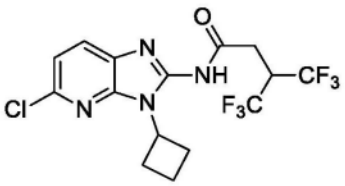
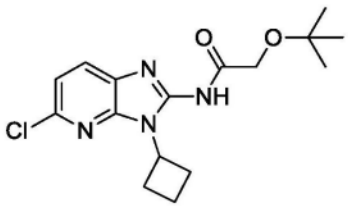
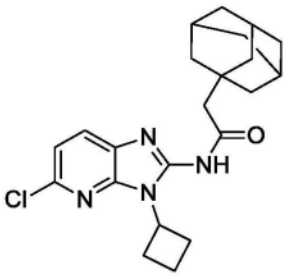
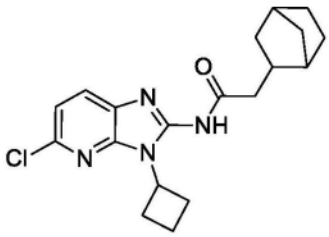
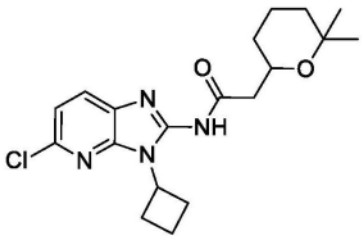
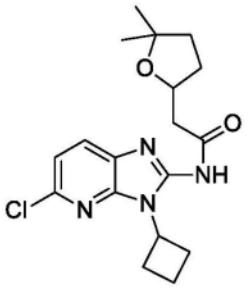
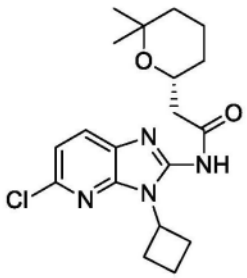
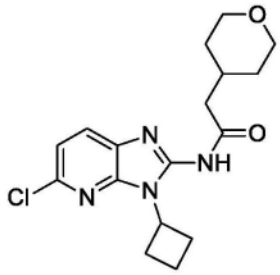
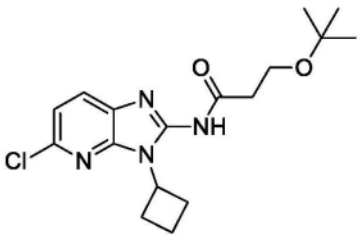
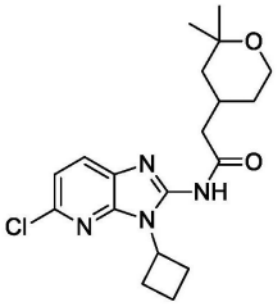
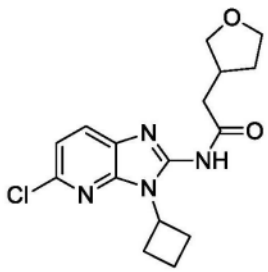
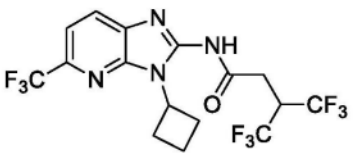
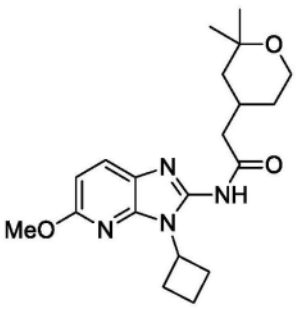
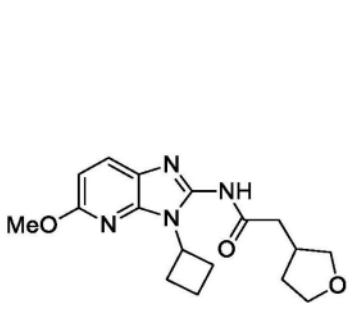
R^4为H;以及

R^5为H

或其药学上可接受的盐。

[0262] 式A-1的一些实施例包括由以下结构表示的化合物或其药学上可接受的盐:




、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

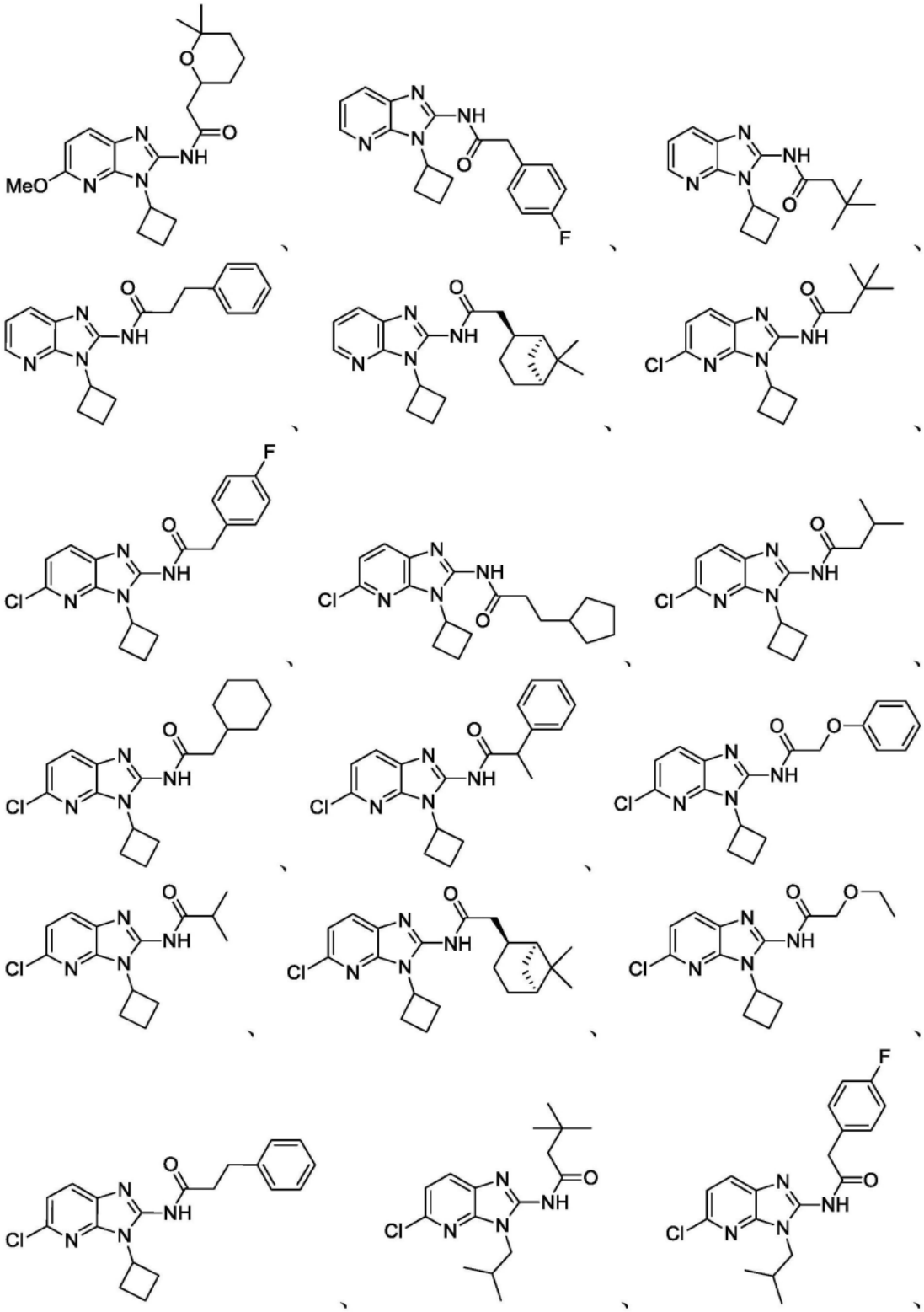
、

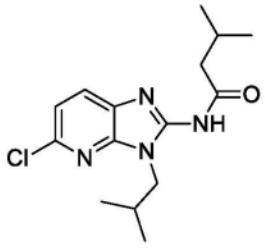
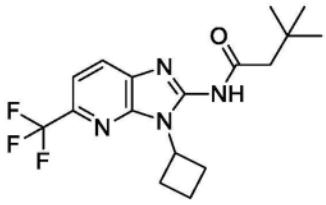
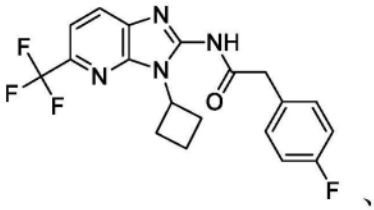
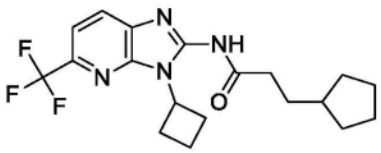
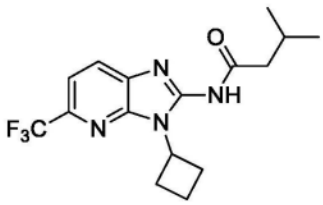
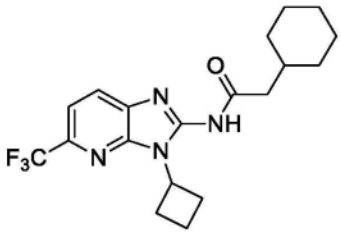
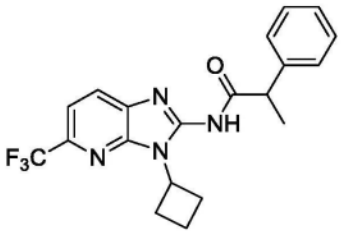
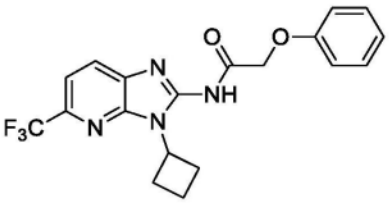
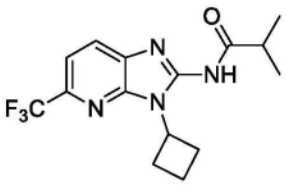
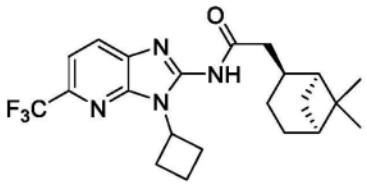
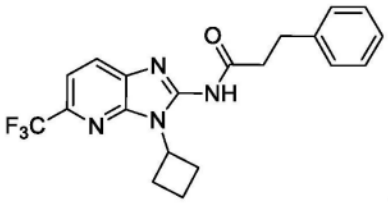
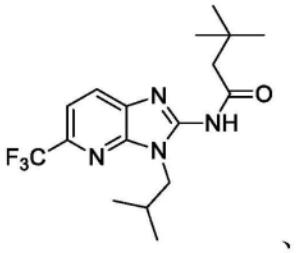
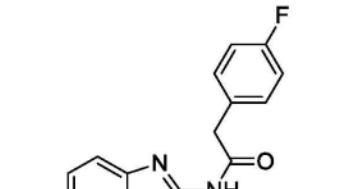
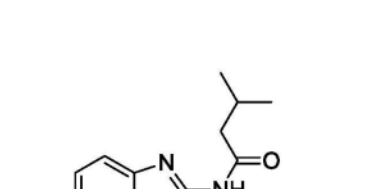
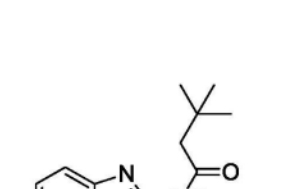
、

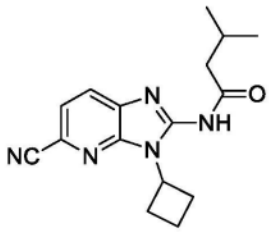
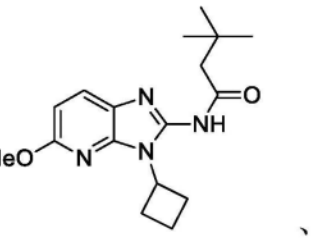
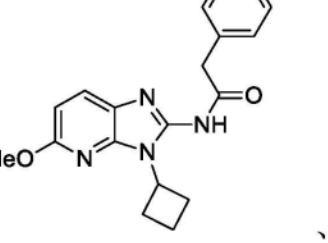
、

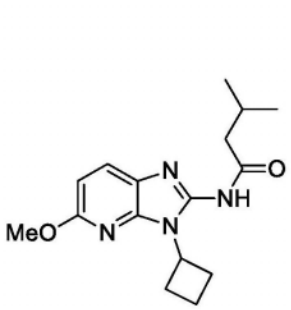
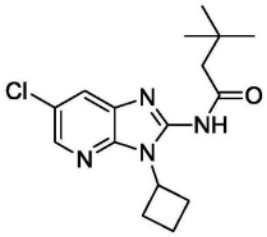
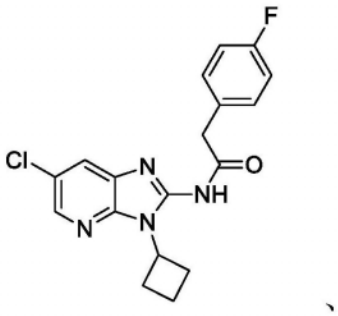
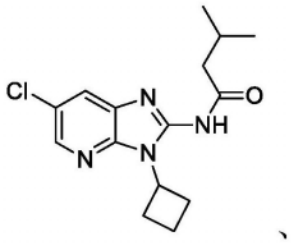
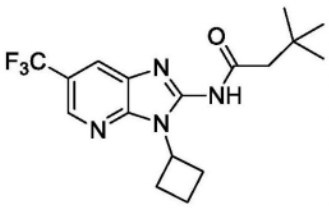
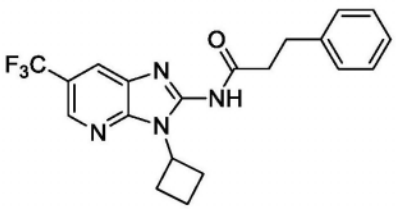
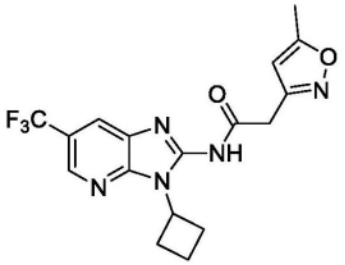
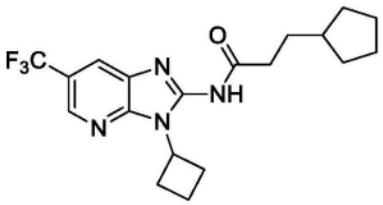
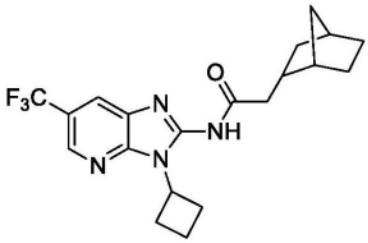
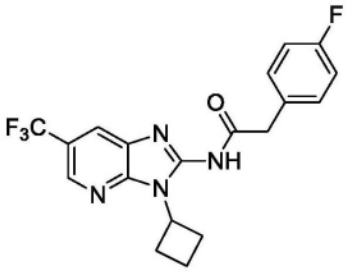
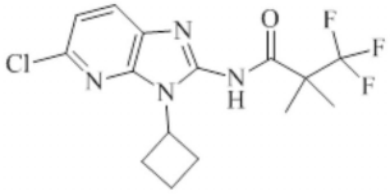
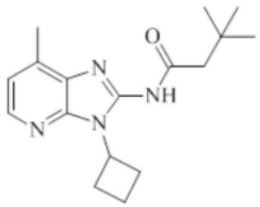
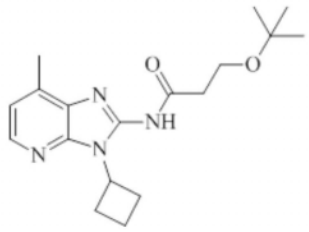
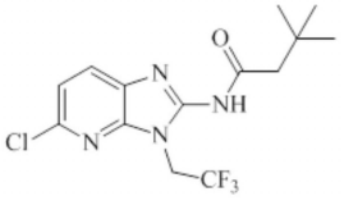
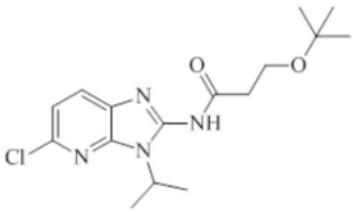
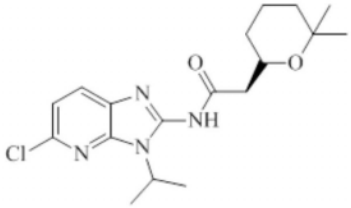
、

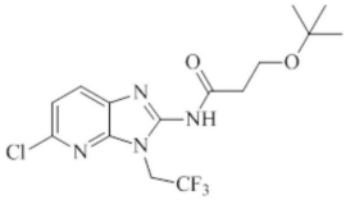
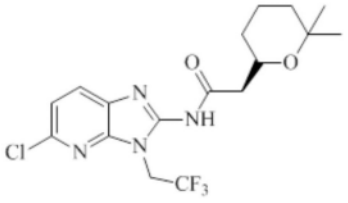
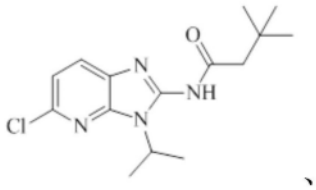
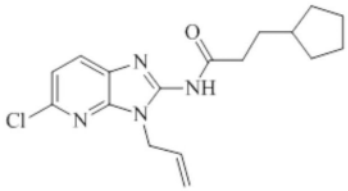
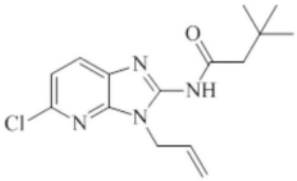
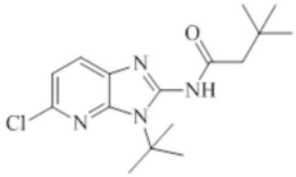
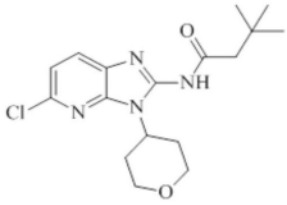
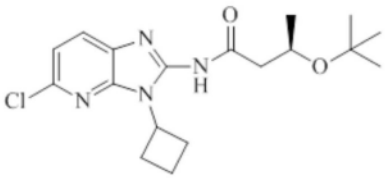
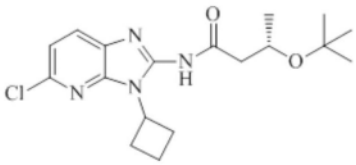
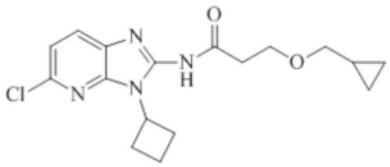
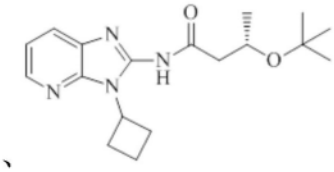
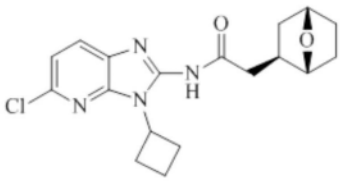
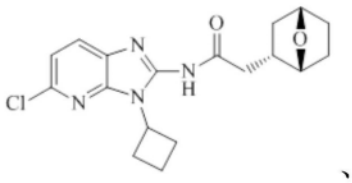
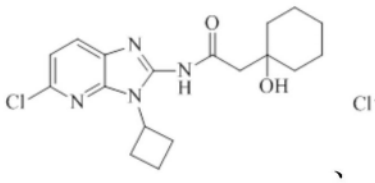
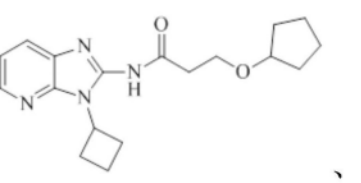
、



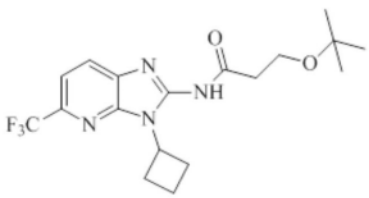
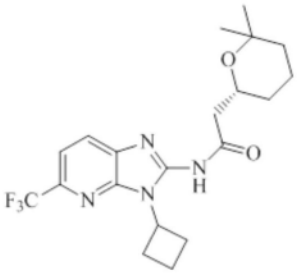
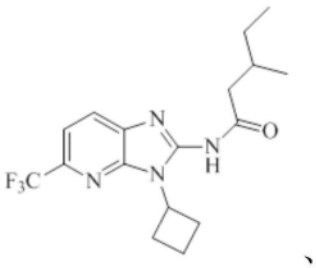
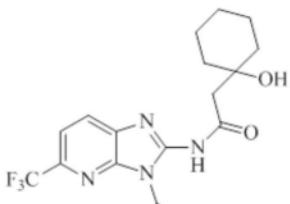
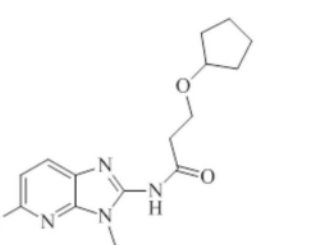
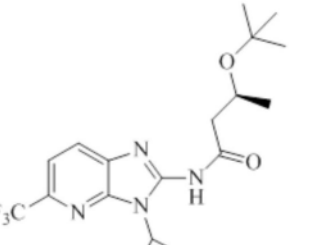





、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

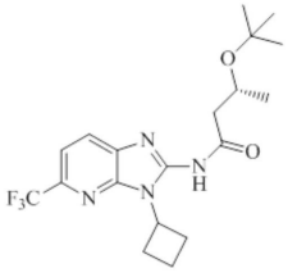
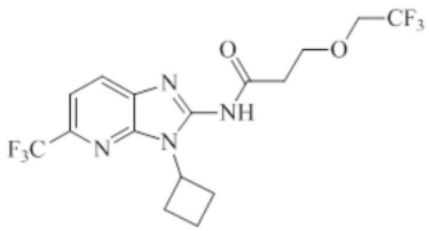
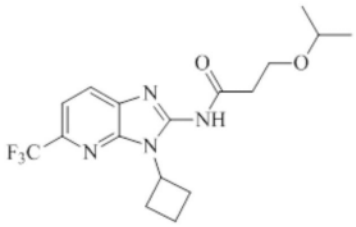
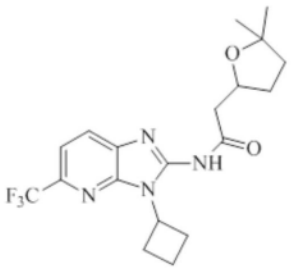
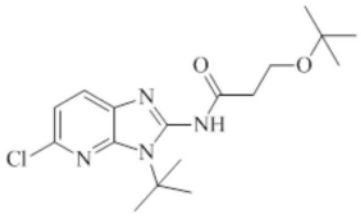
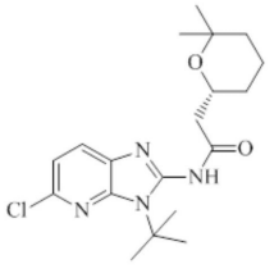
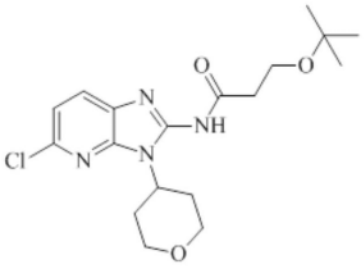
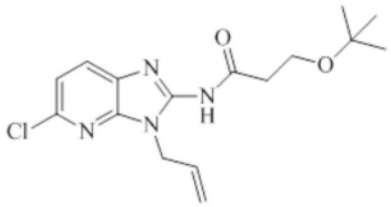
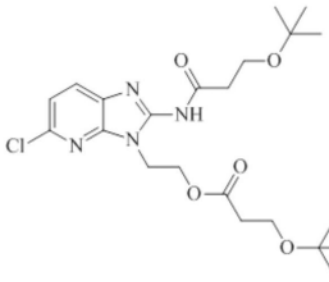
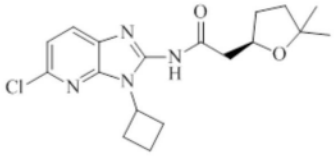
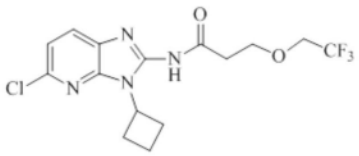
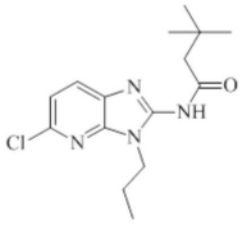
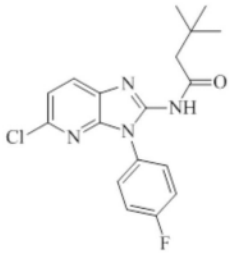
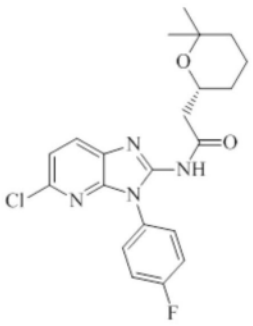
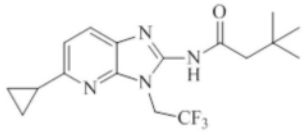
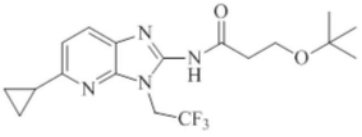
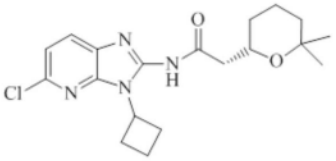
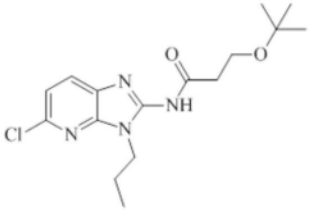
、

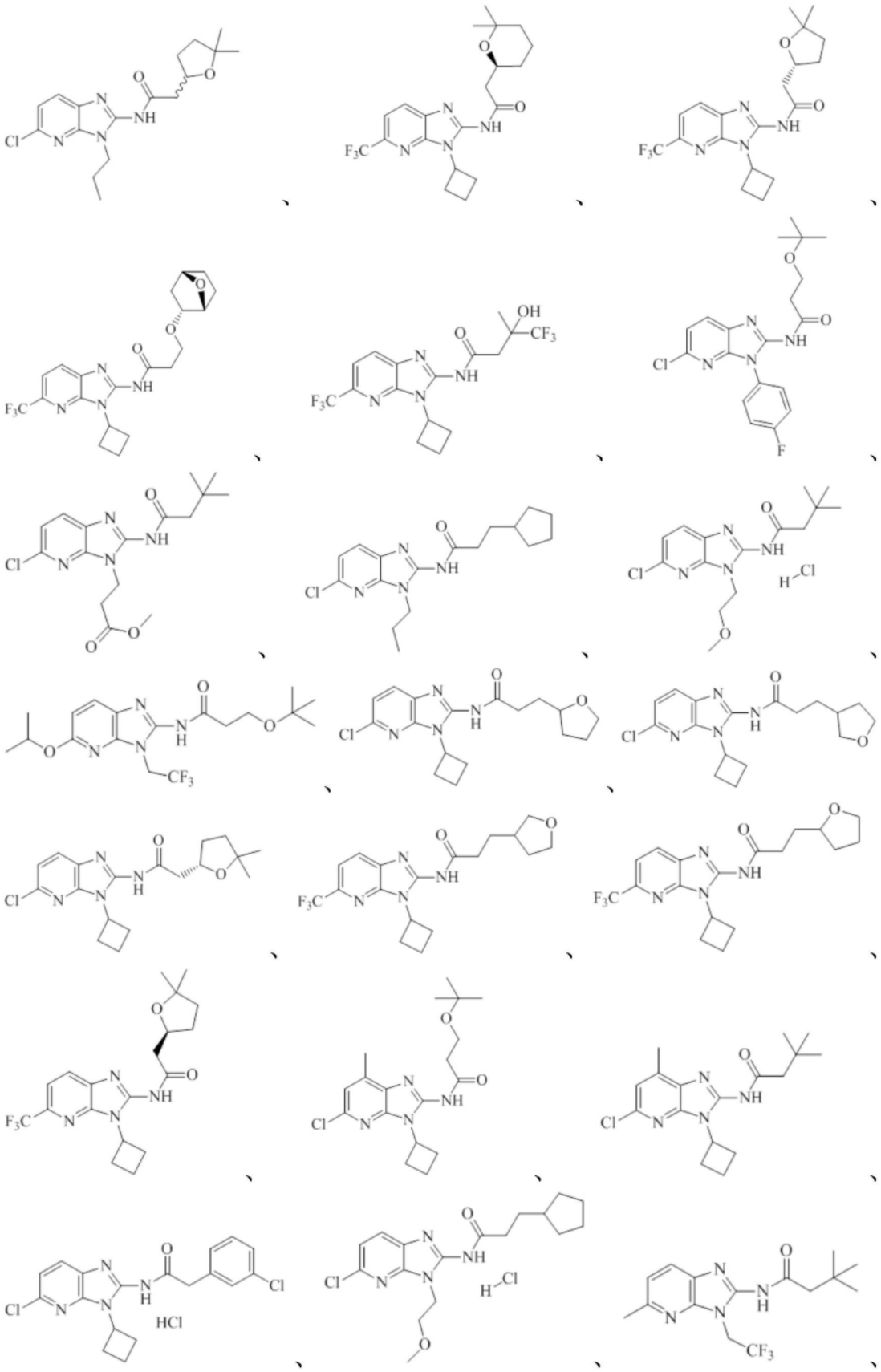
、

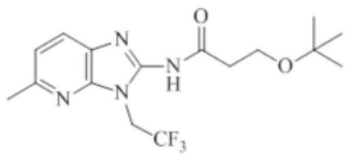
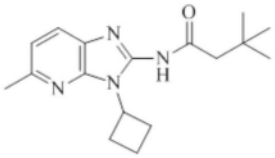
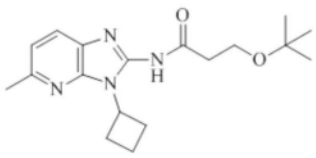
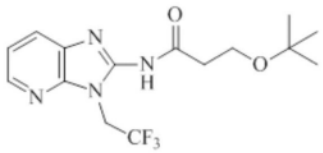
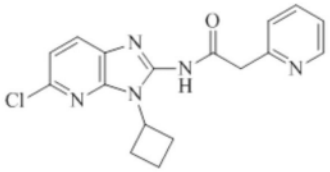
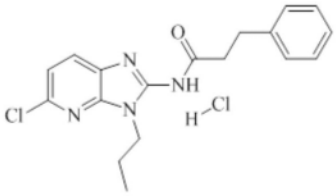
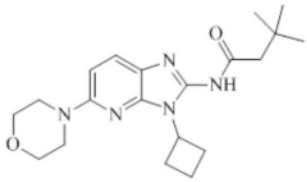
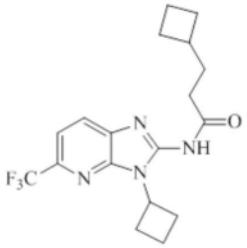
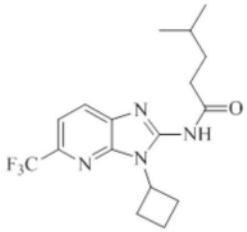
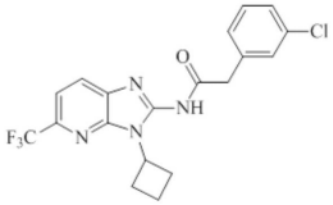
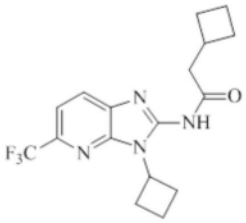
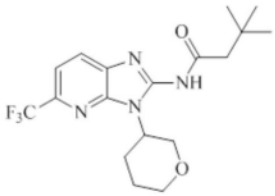
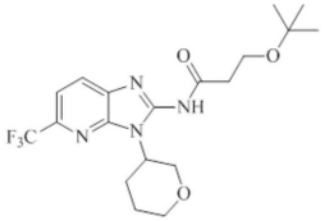
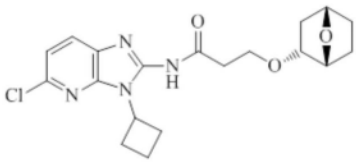
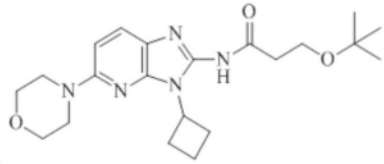
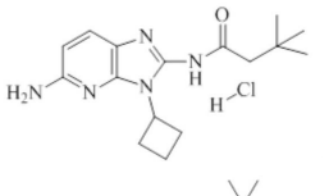
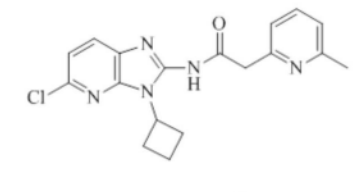
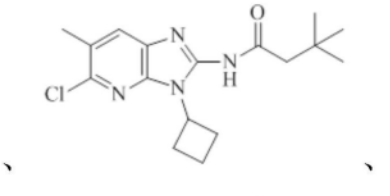
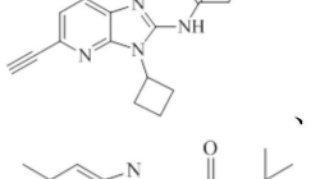
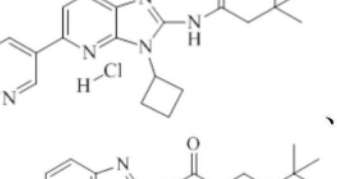
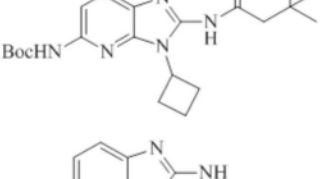
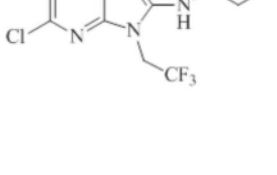
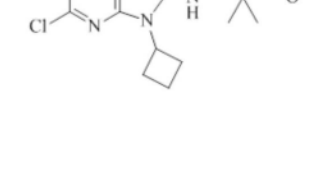
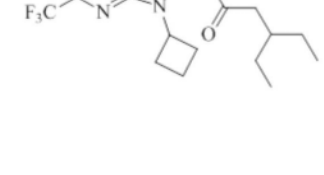
、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

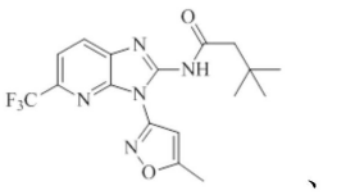
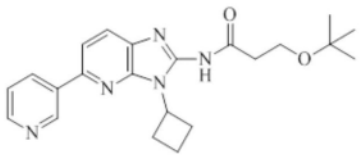
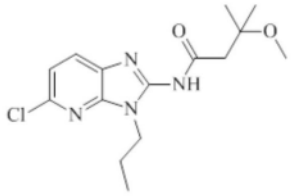
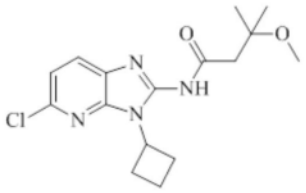
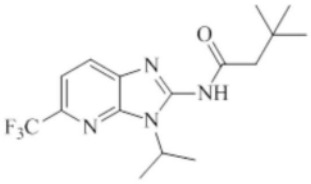
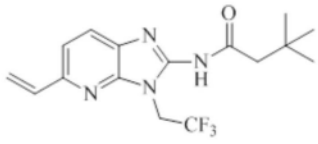
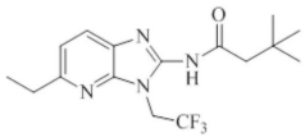
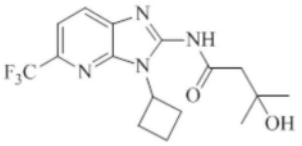
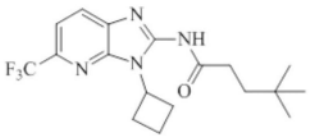
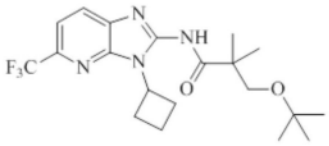
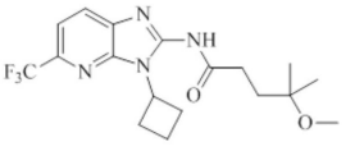
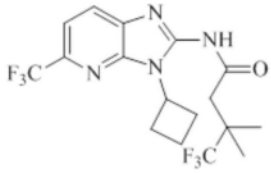
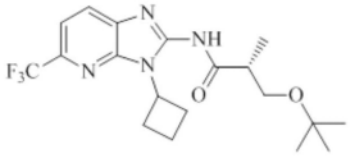
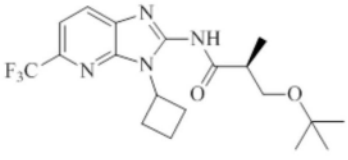
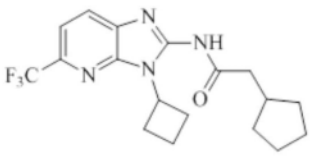
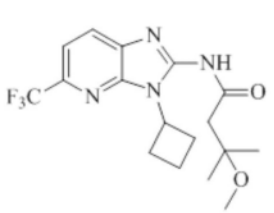
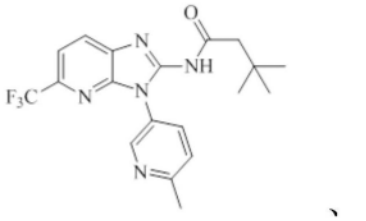
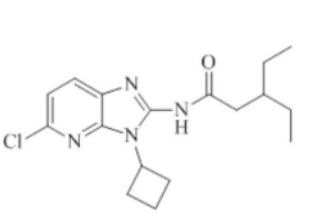



、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

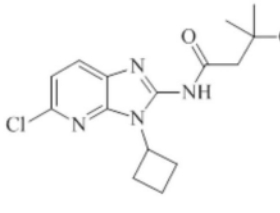
、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

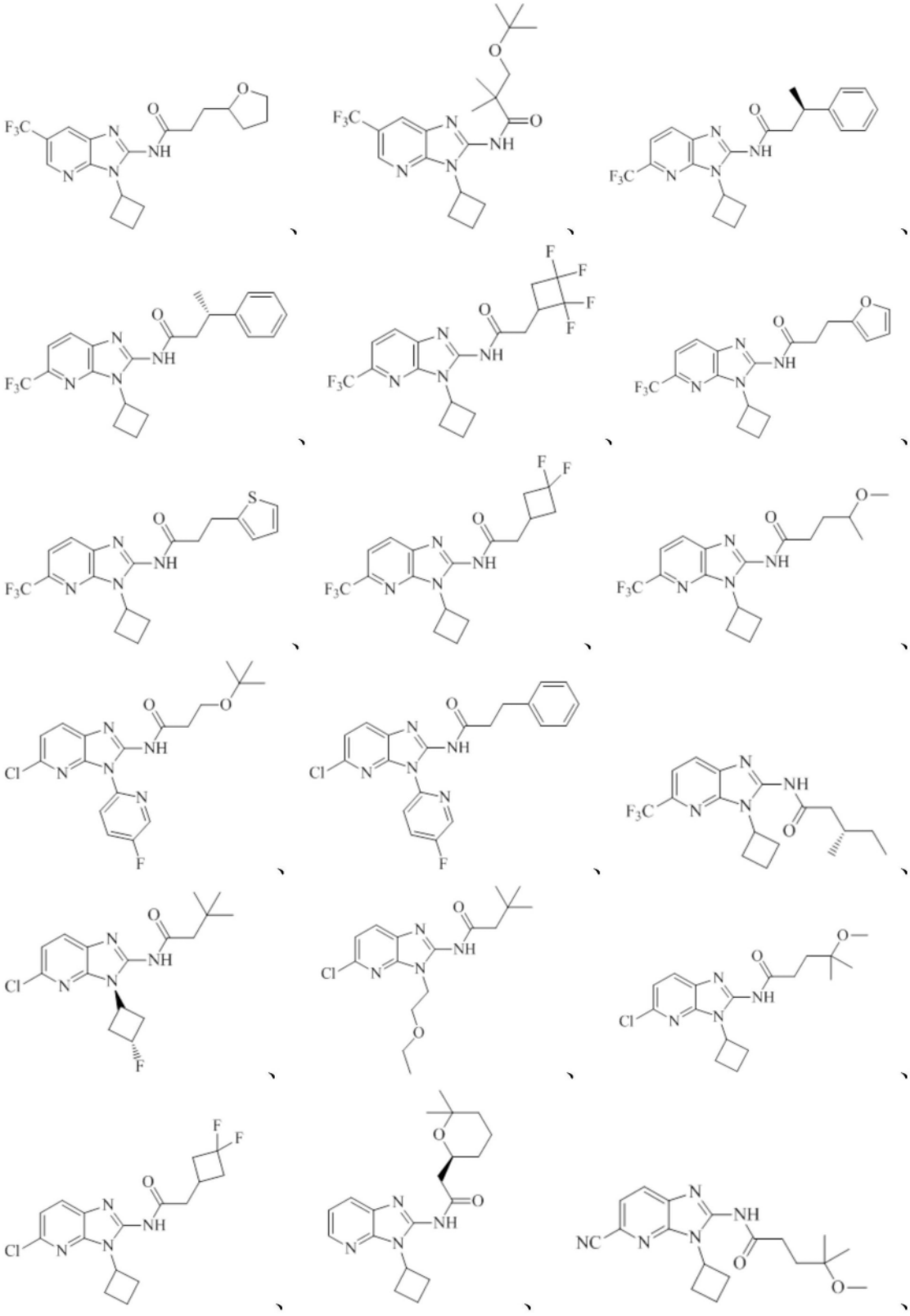
、

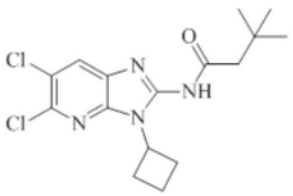
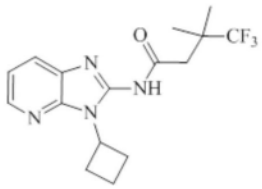
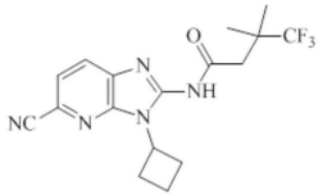
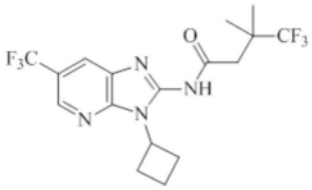
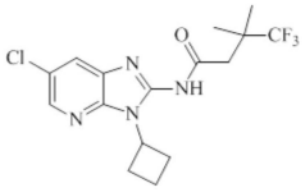
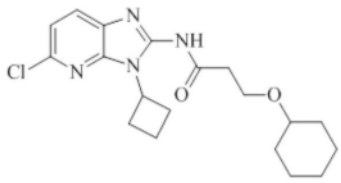
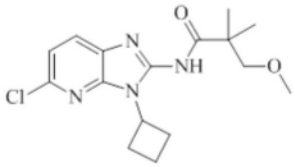
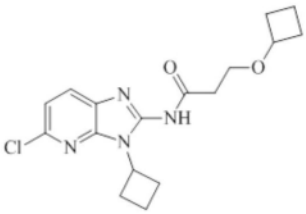
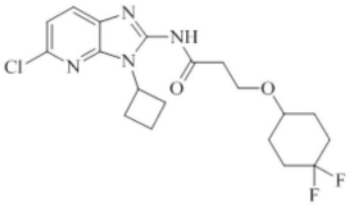
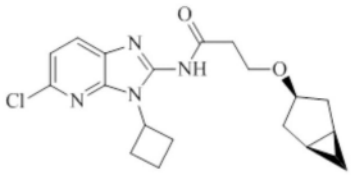
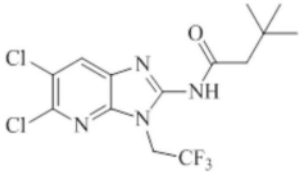
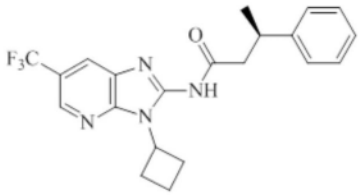
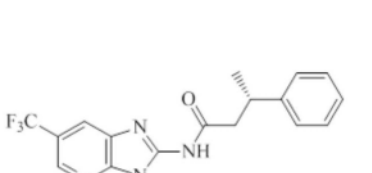
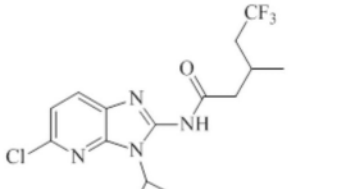
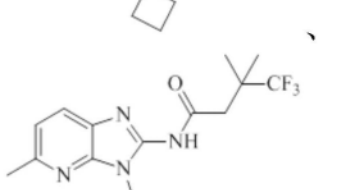
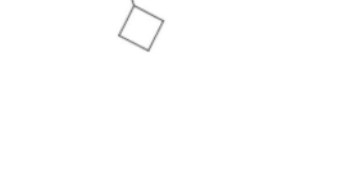
、

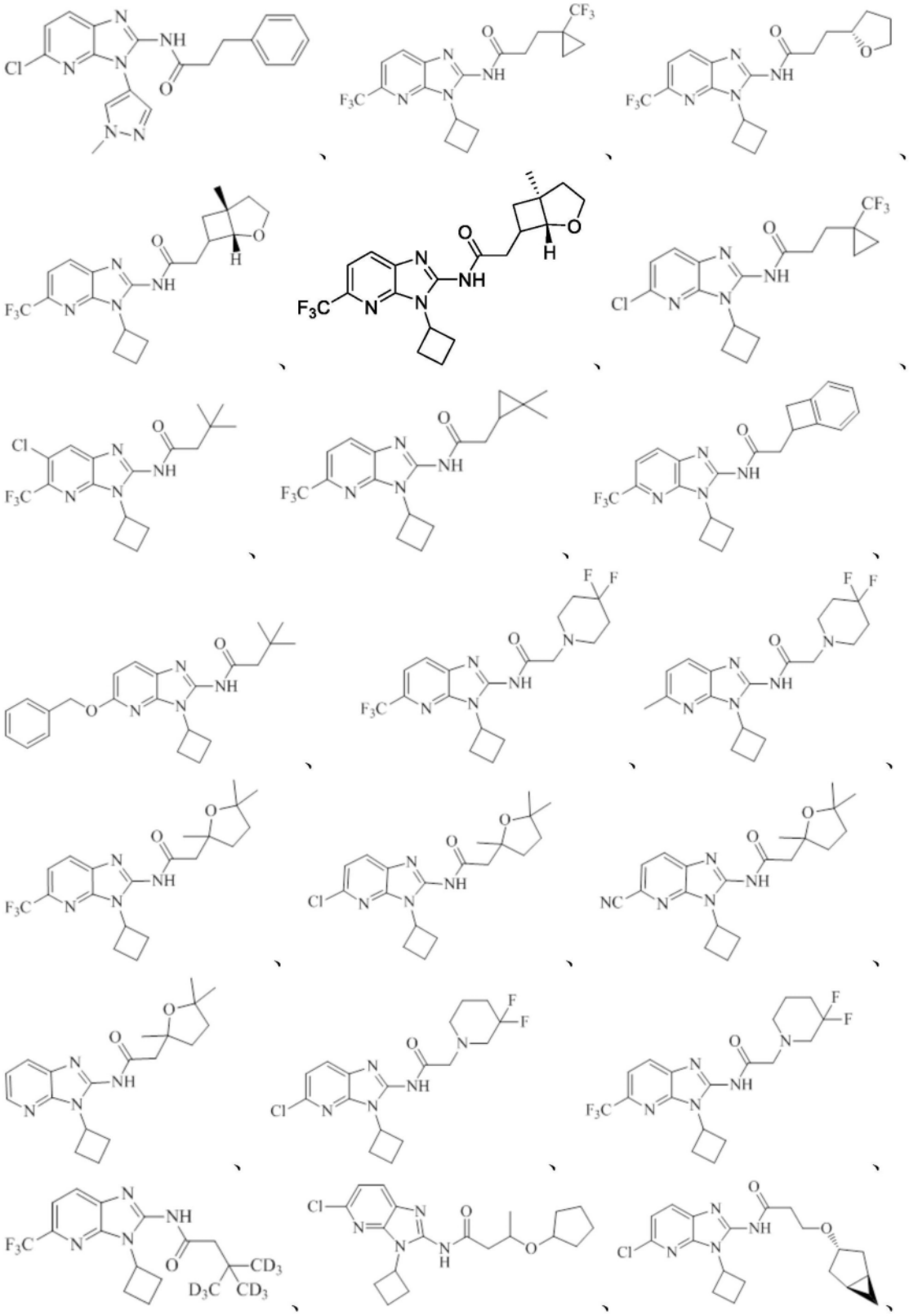
、

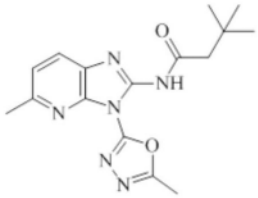
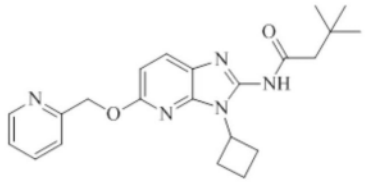
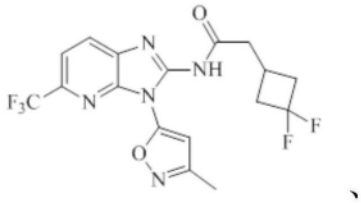
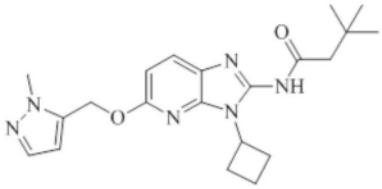
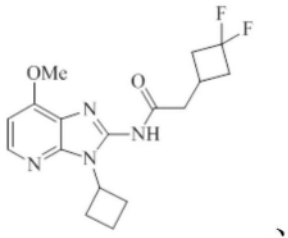
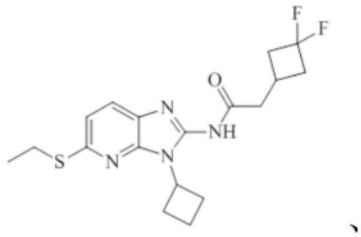
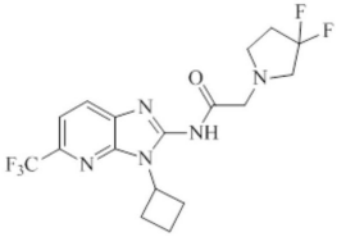
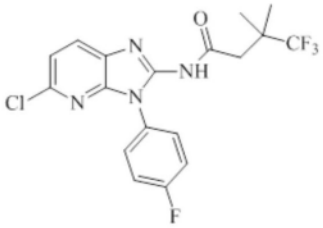
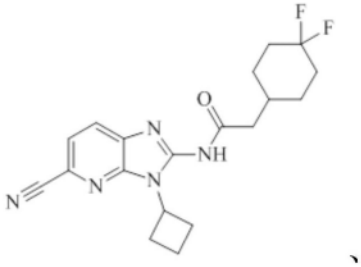
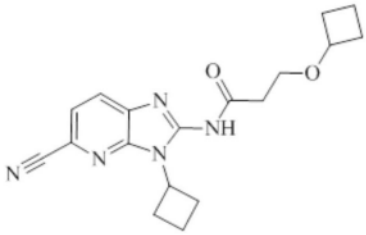
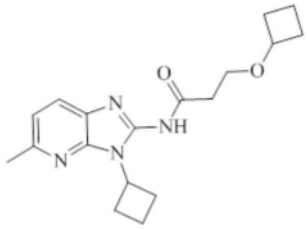
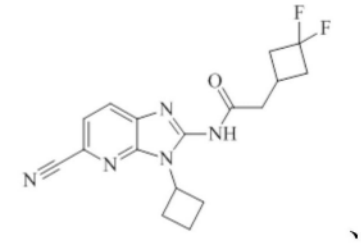
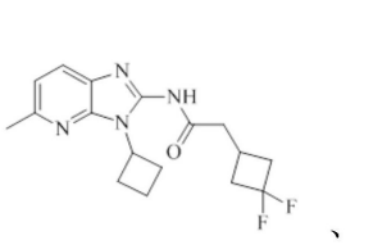
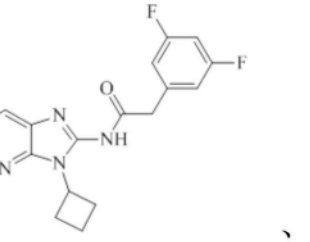
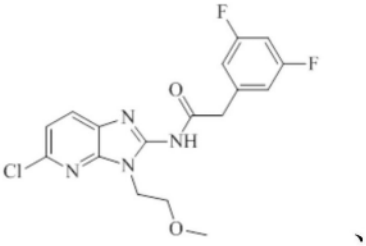
、

、



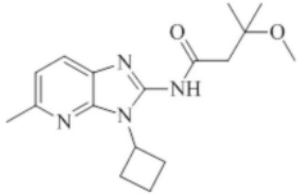
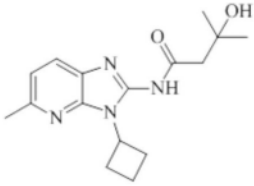
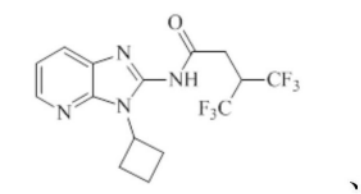
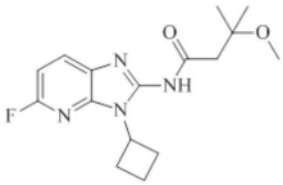
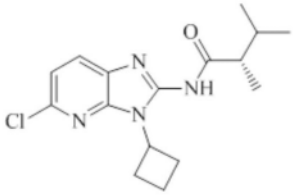
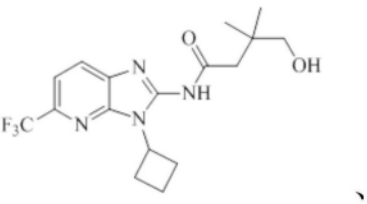
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
、
、
、
、
、
 、
、
、
 、
、
、
 、
、
、
、
、
、
、
、
、




、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

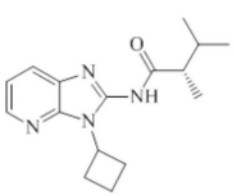
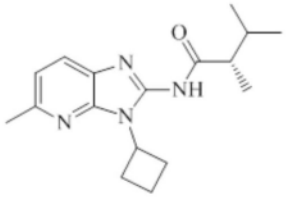
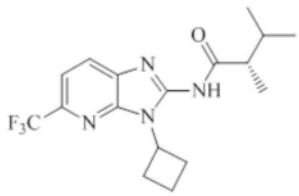
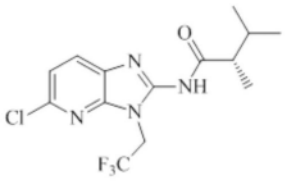
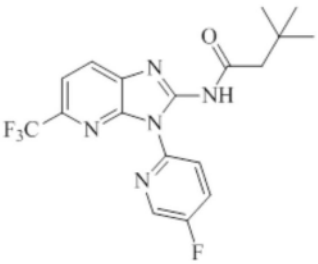
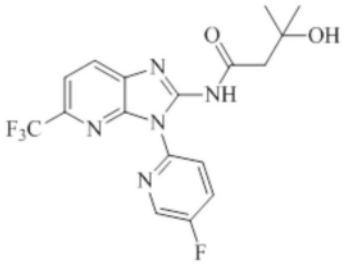
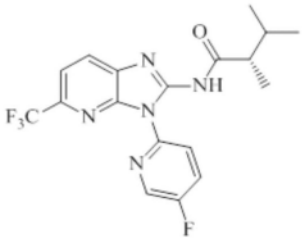
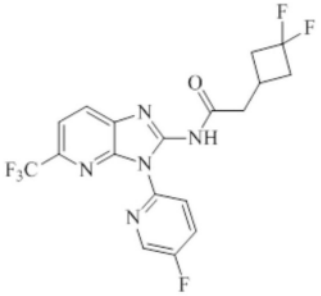
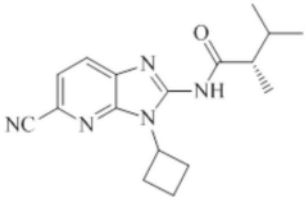
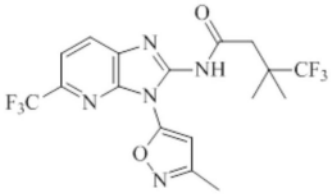
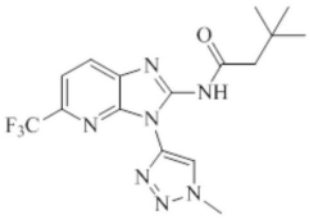
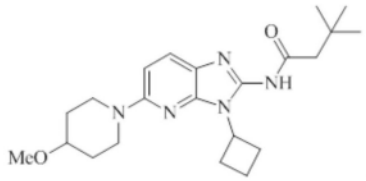
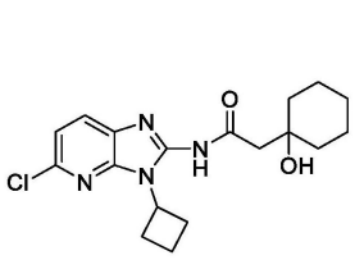
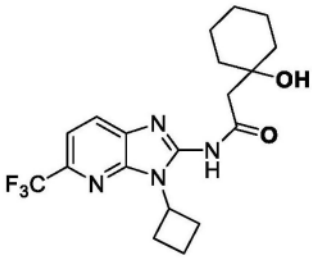
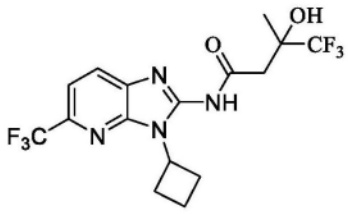
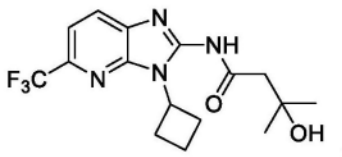
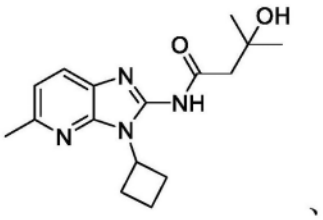
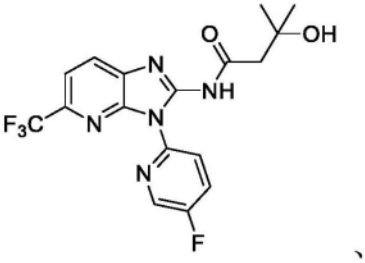
、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

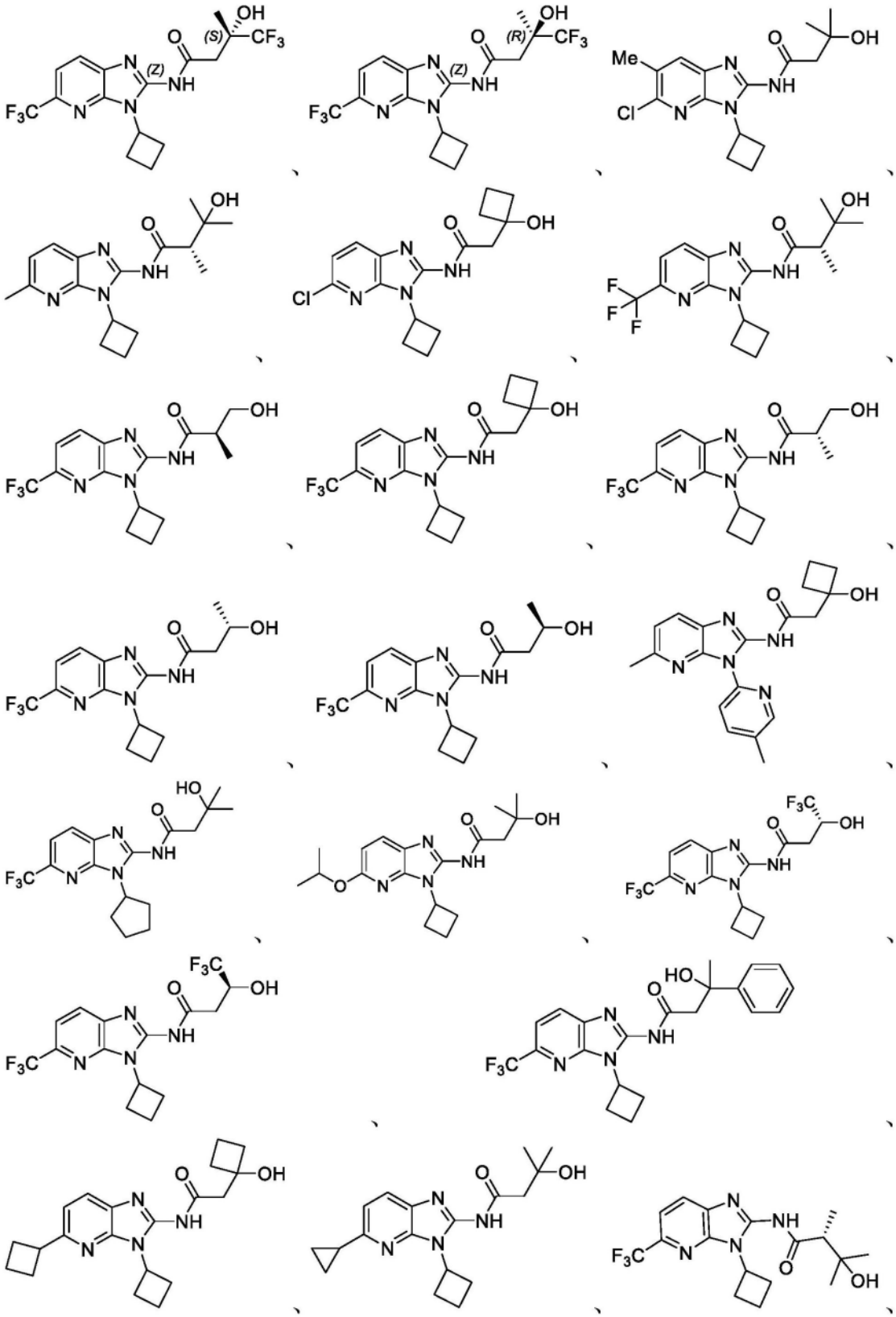
、

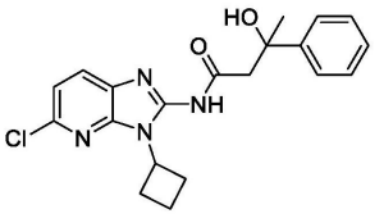
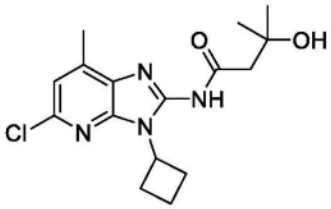
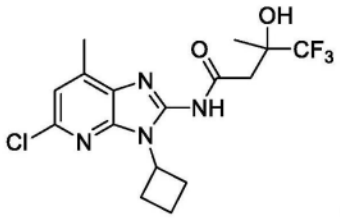
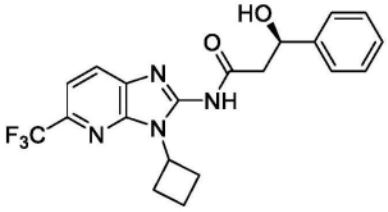
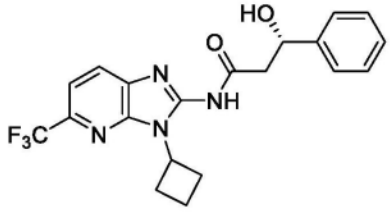
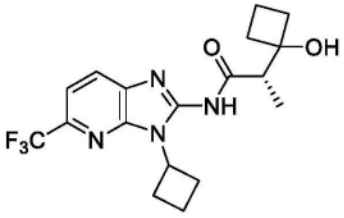
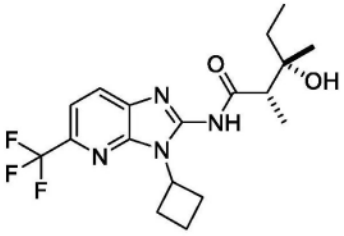
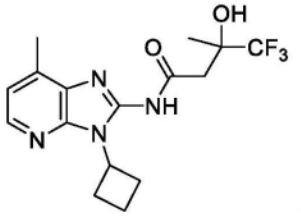
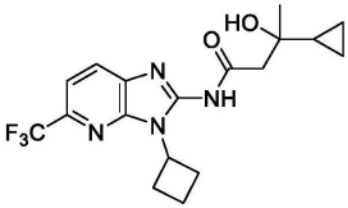
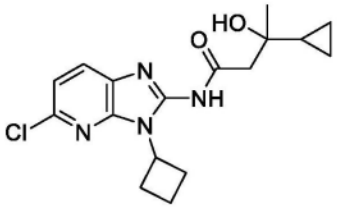
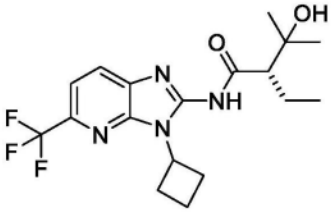
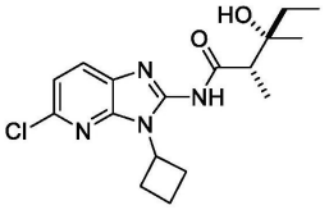
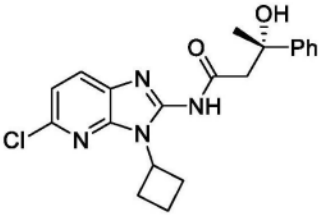
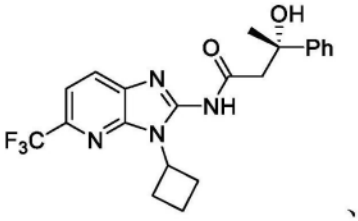
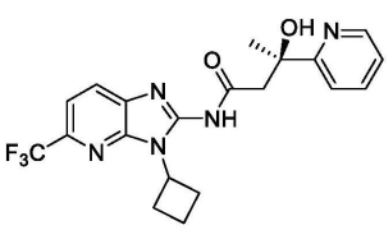
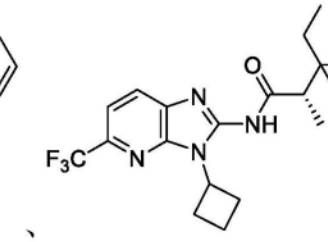
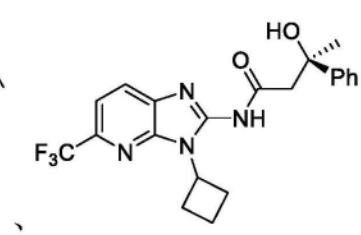

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

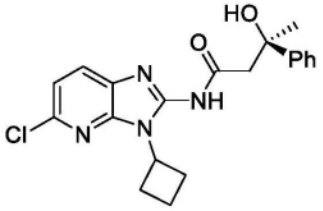
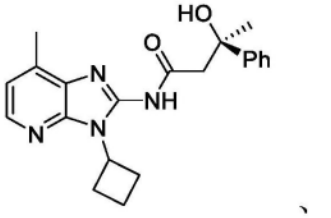
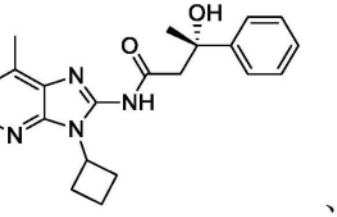
、

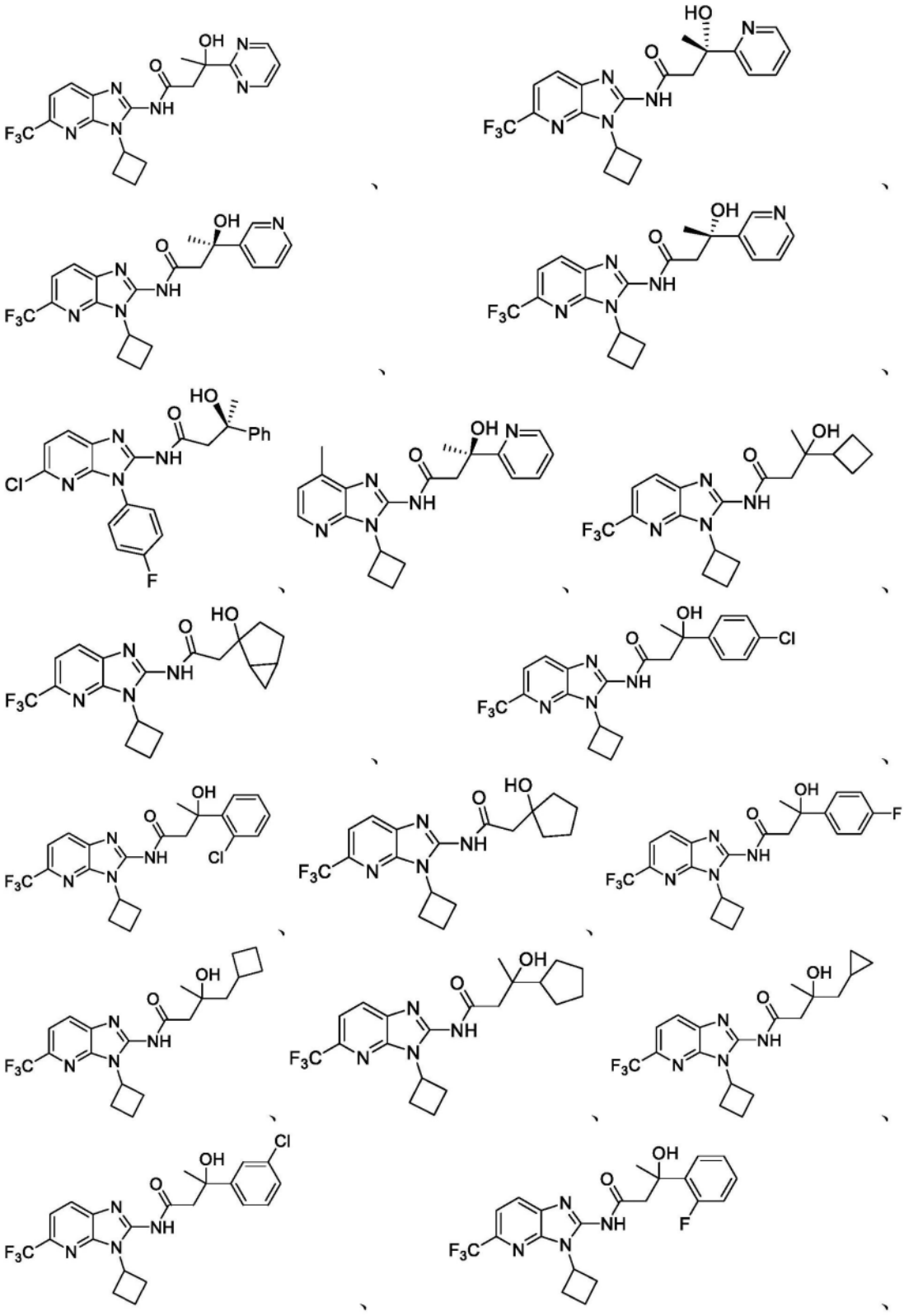
、

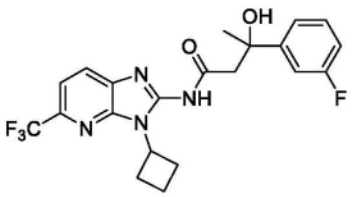
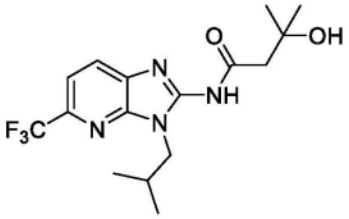
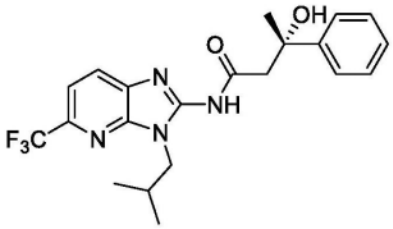
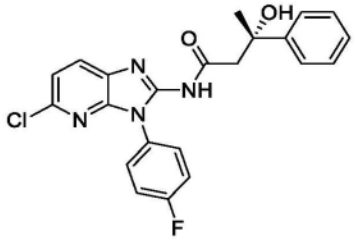
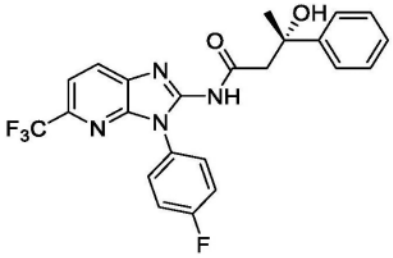
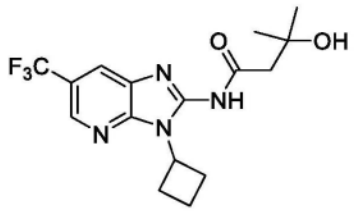
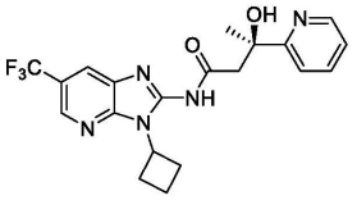
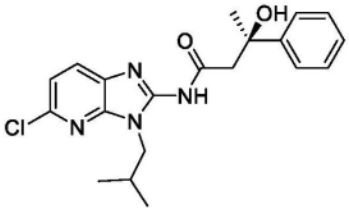
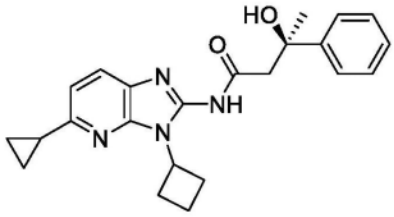
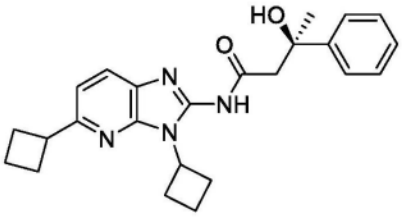
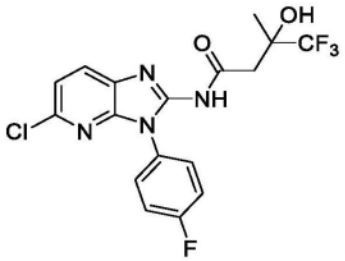
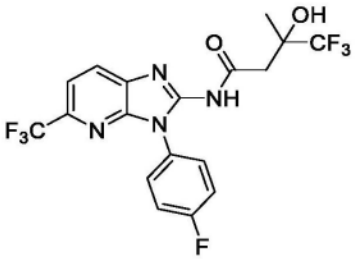
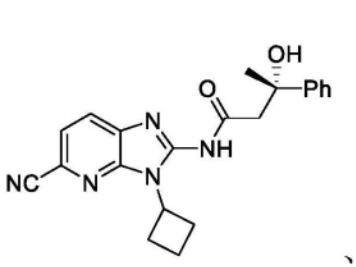
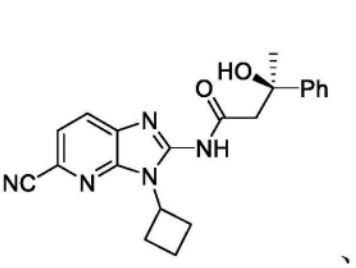
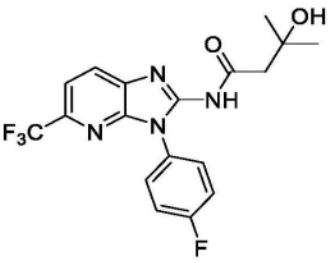
、

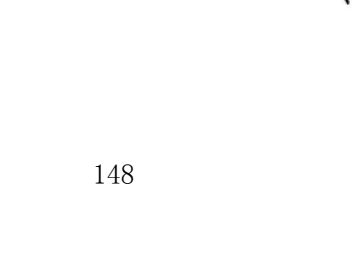


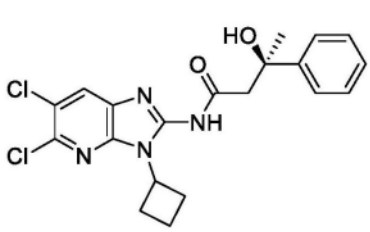
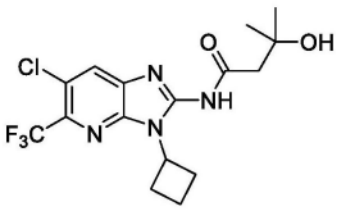
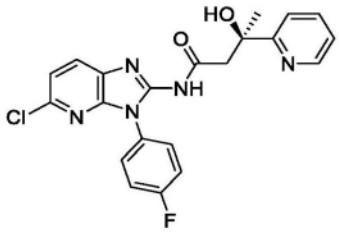
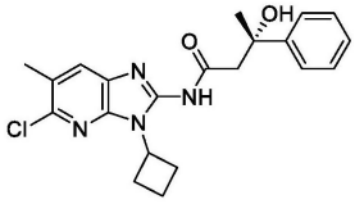
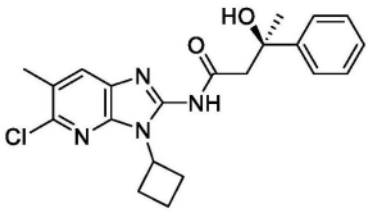
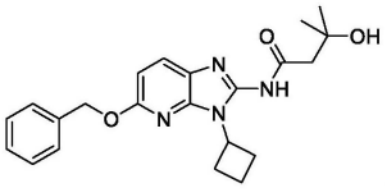
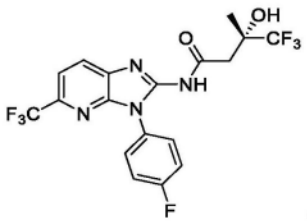
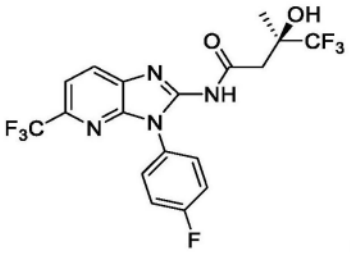
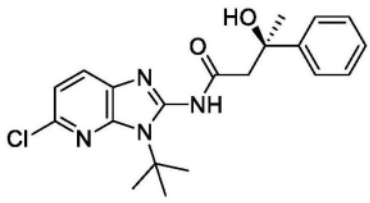
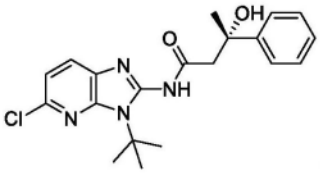
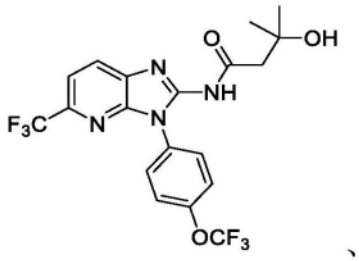
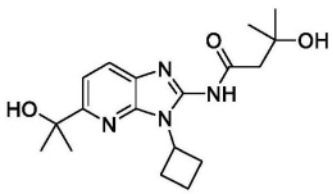
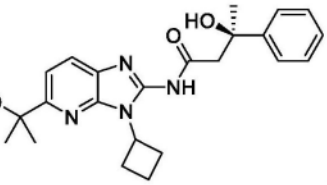
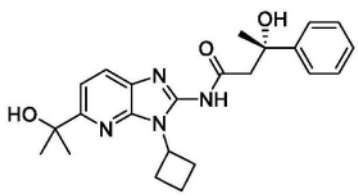
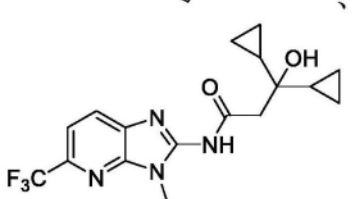
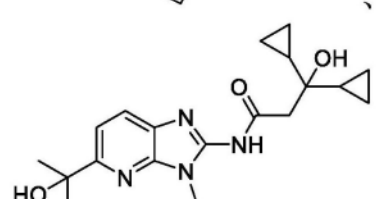
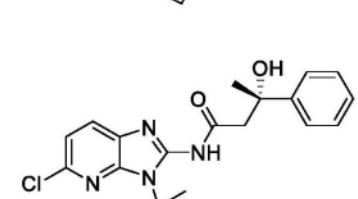
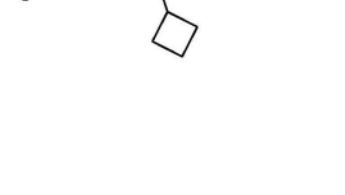
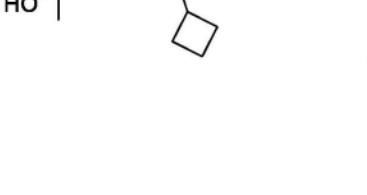
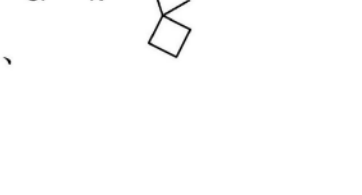


















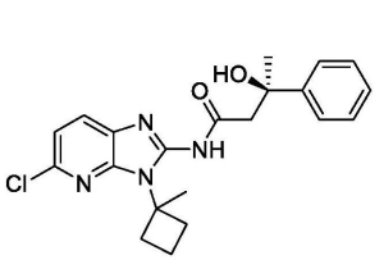
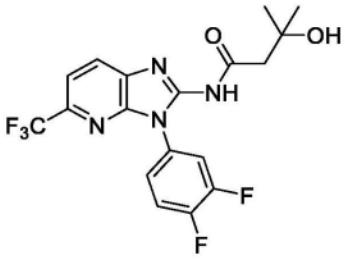
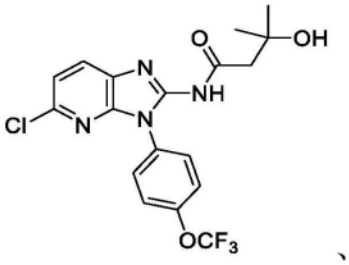




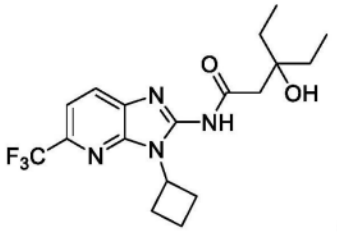


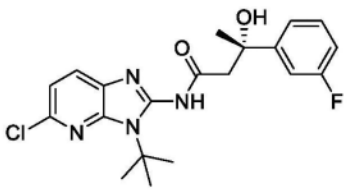
















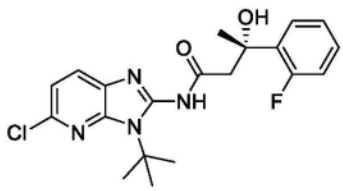


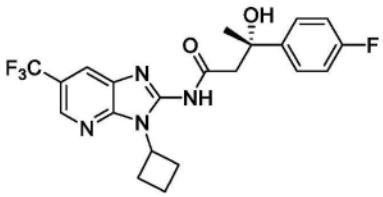





















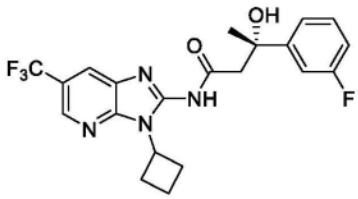




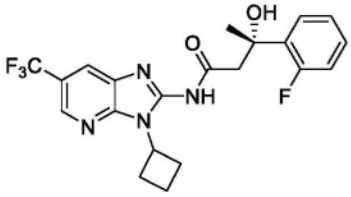


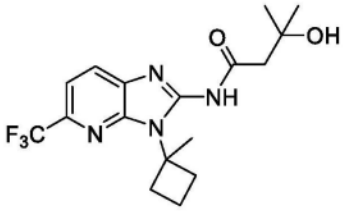


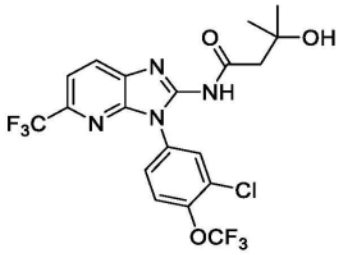


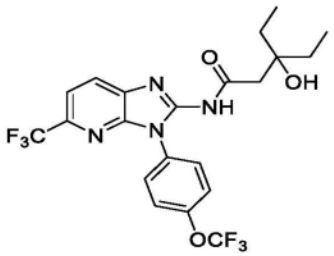


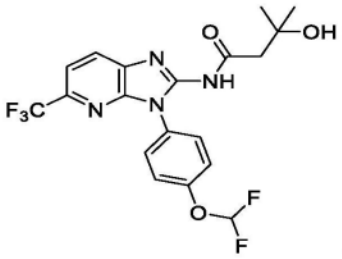


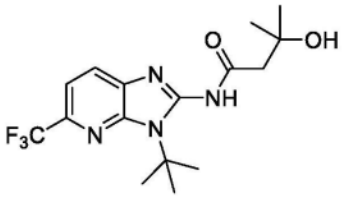


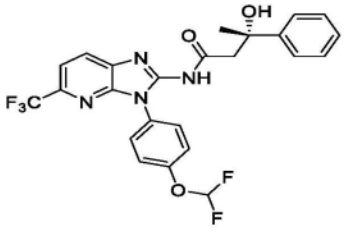


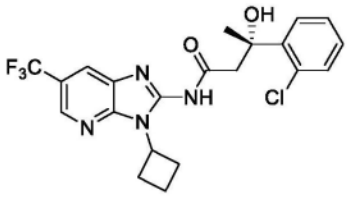


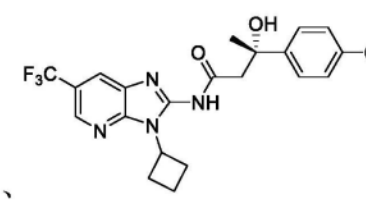


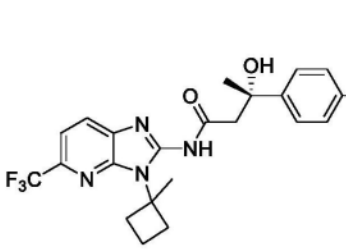


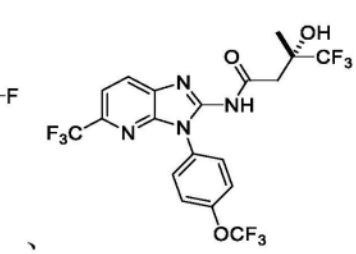


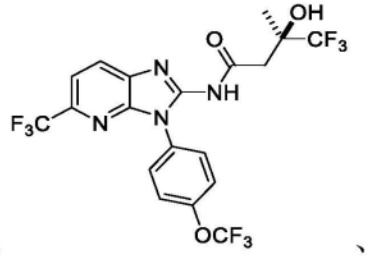


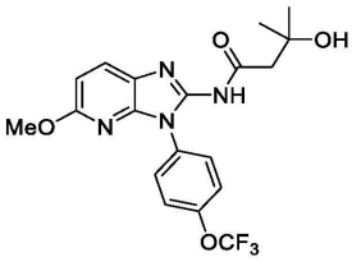
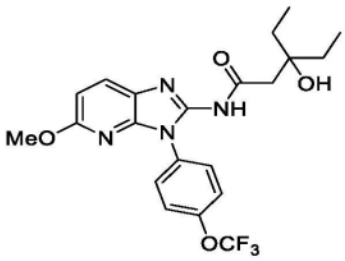
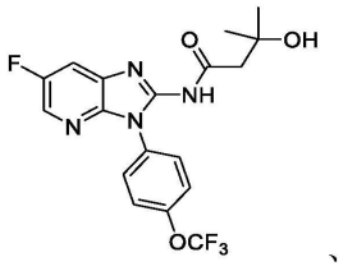
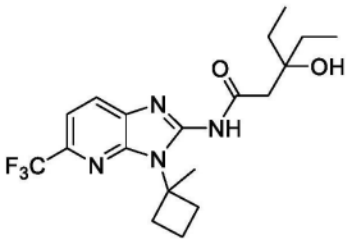
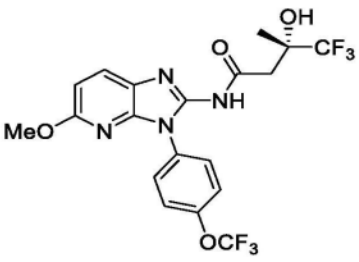
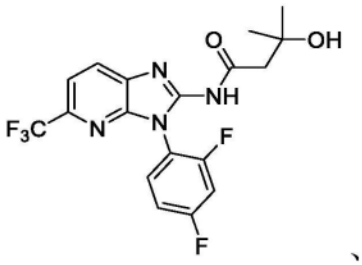
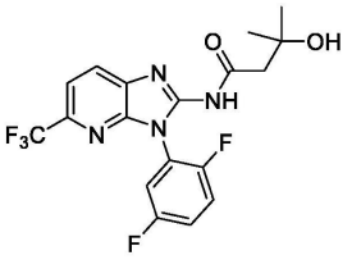
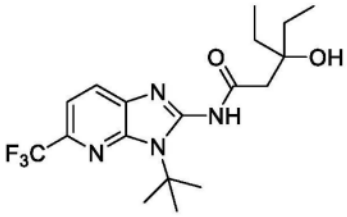
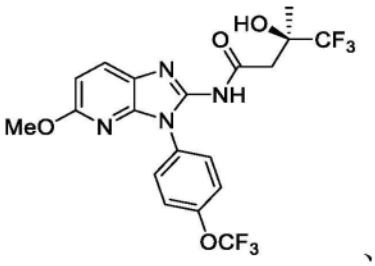
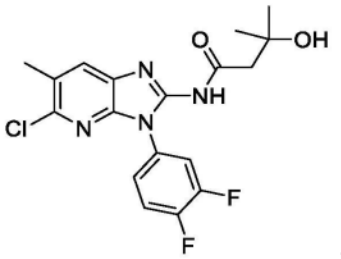
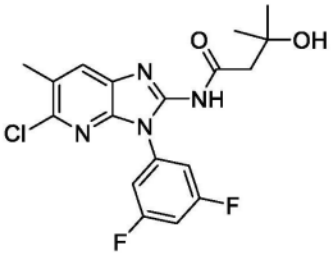
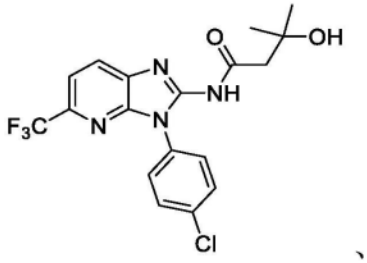
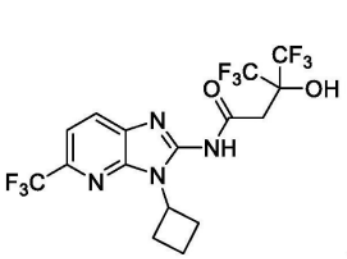
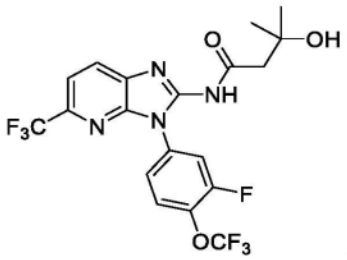
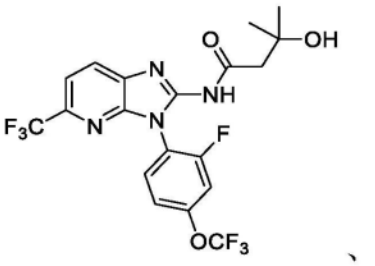
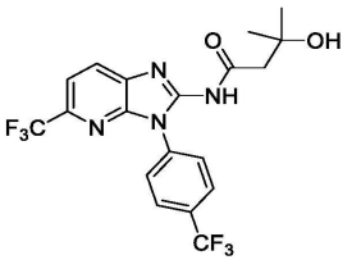
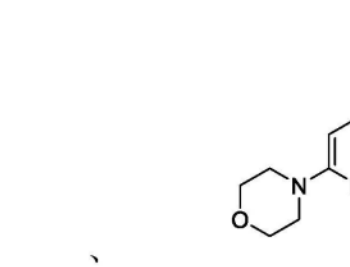
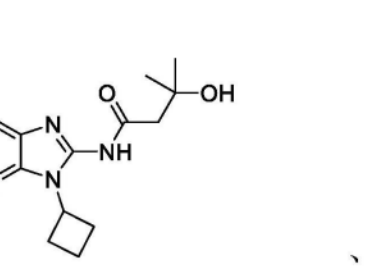


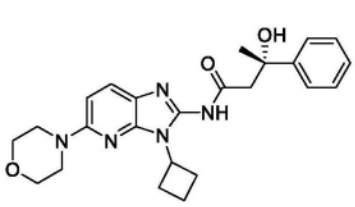
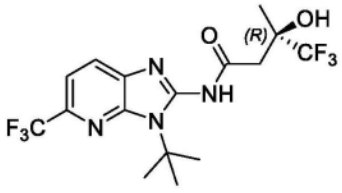
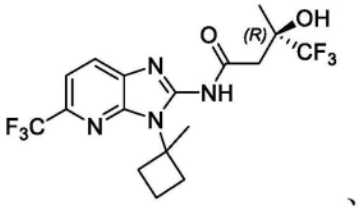
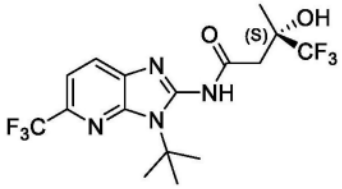
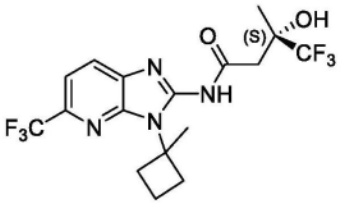
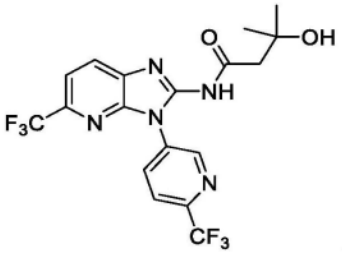
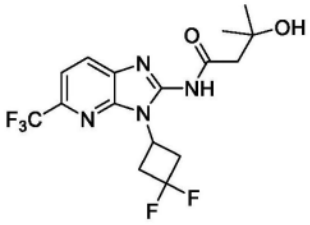
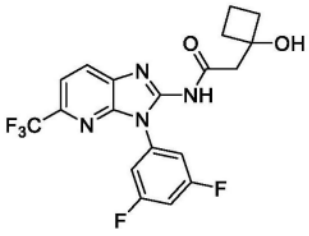
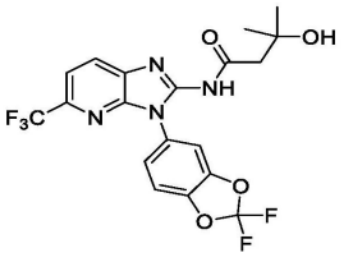
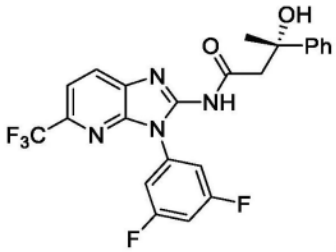
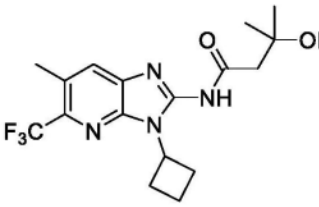
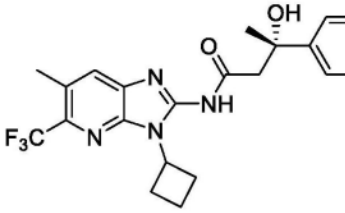


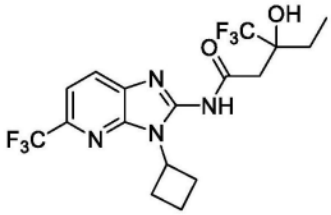


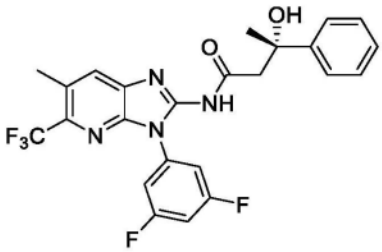
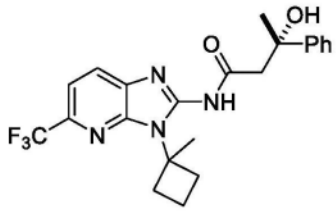
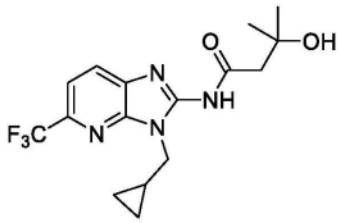
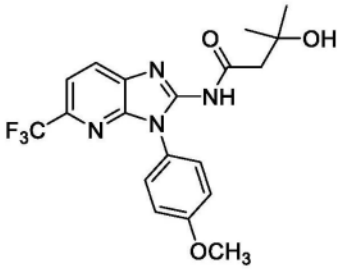
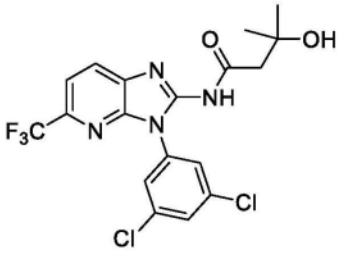
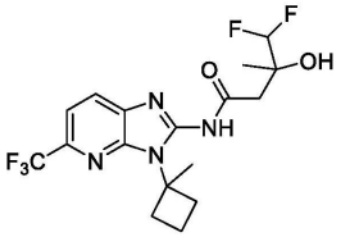
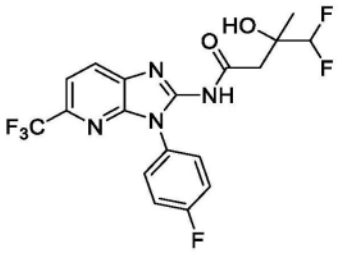
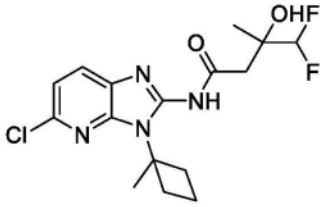
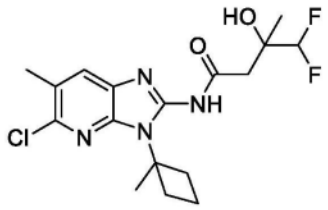
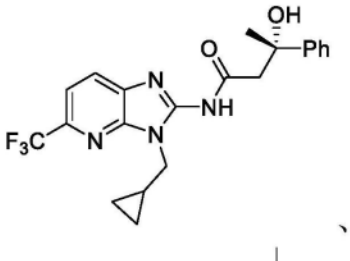
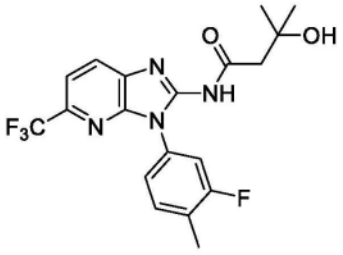
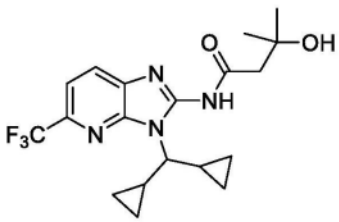
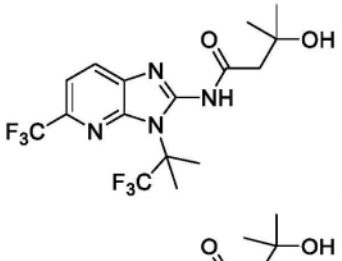
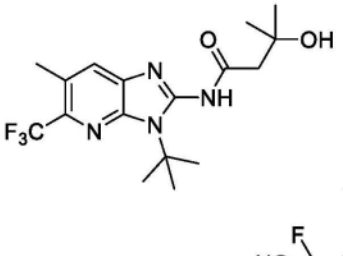
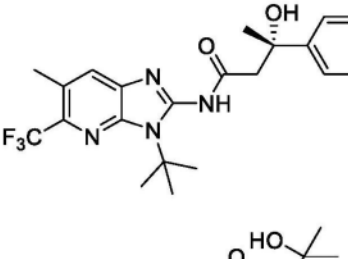
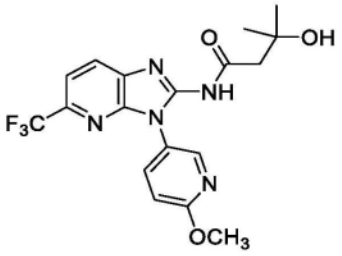
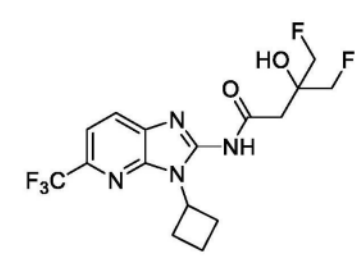
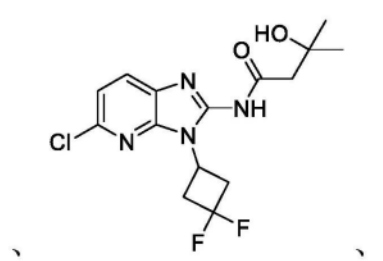


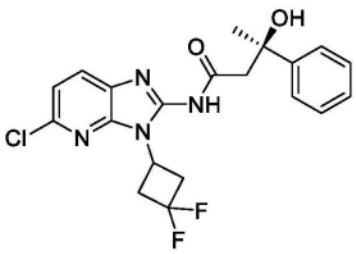
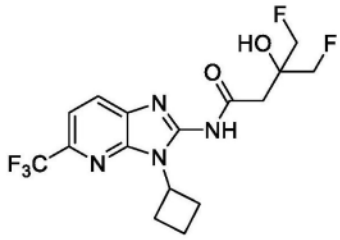
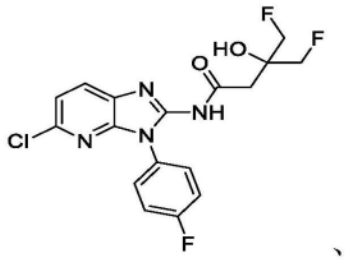
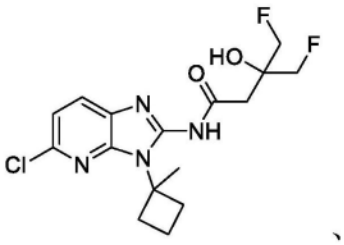
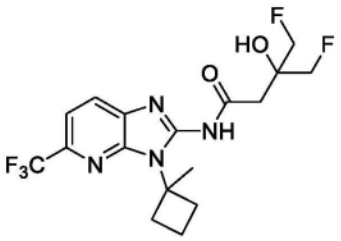
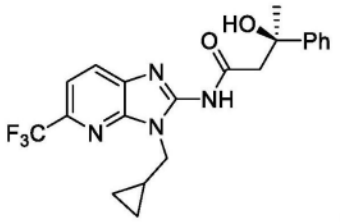
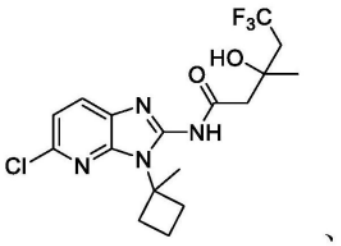
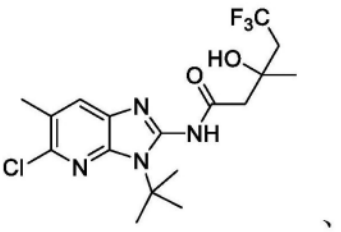
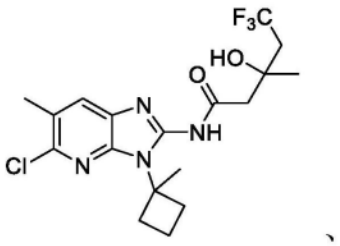
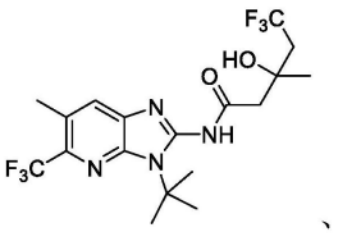
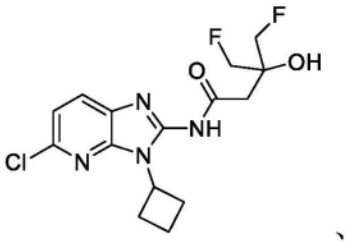
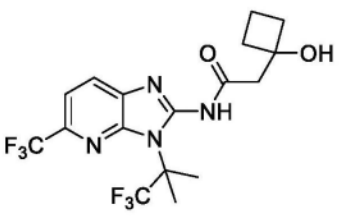
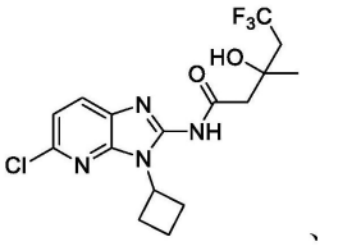
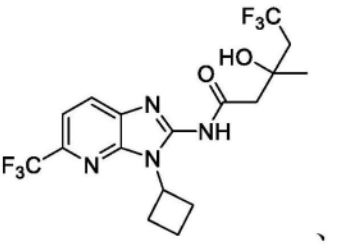


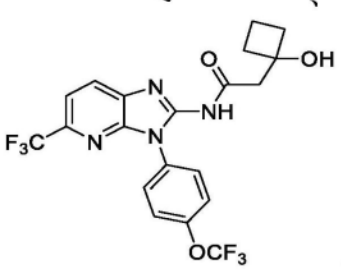
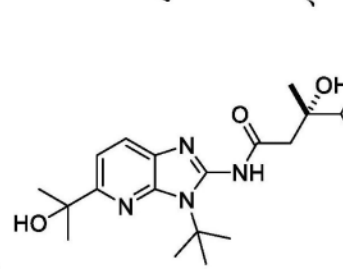
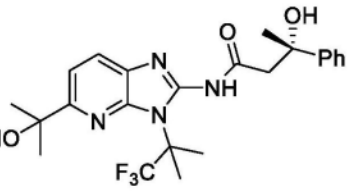



















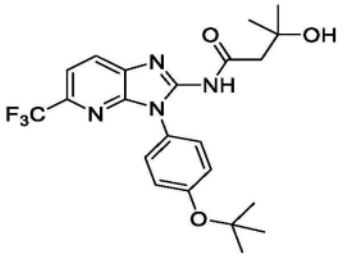
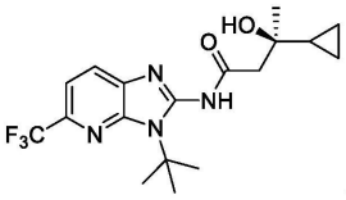
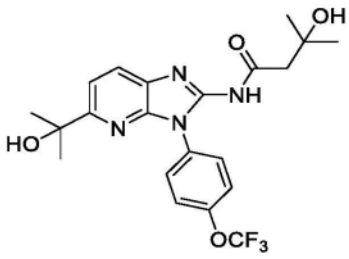
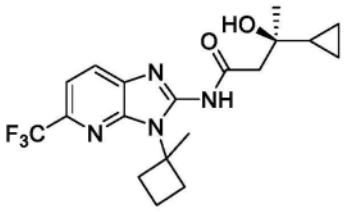
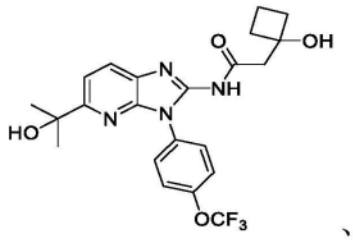
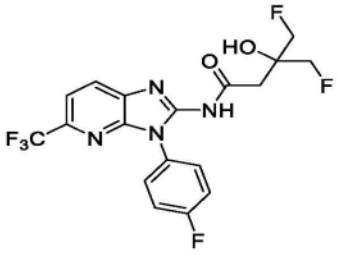
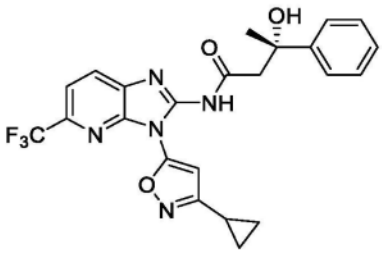
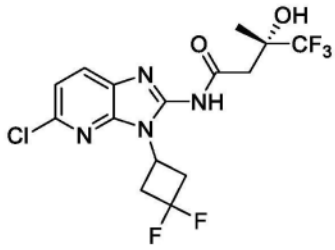
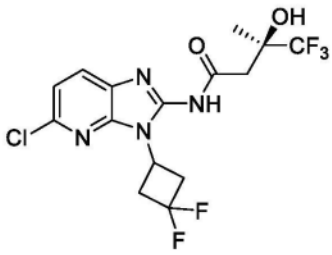
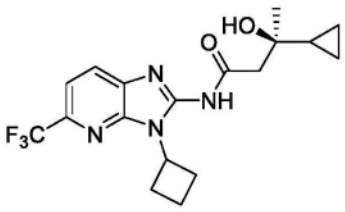
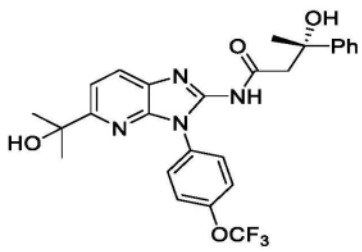
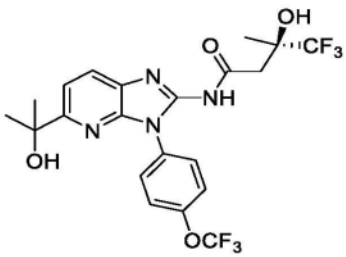
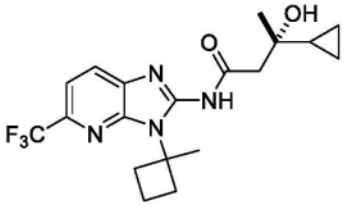
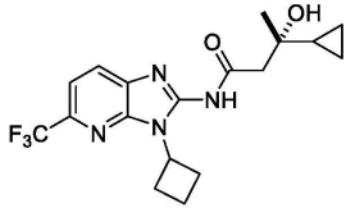
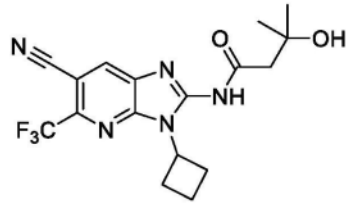
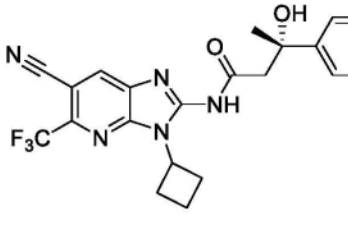
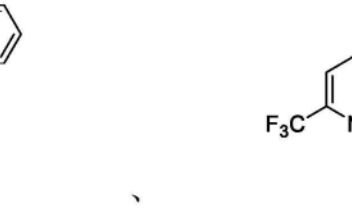
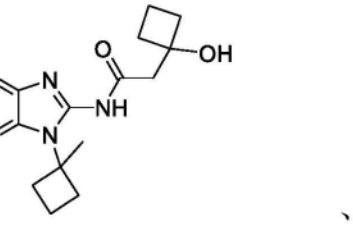


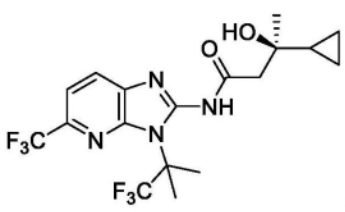
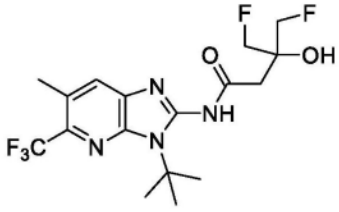
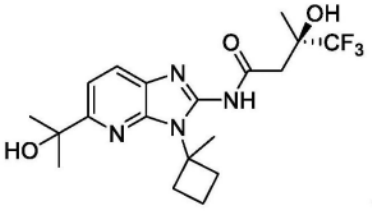
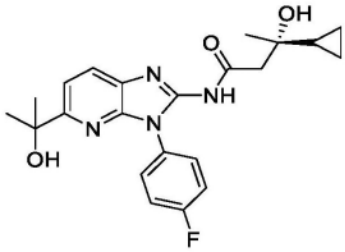
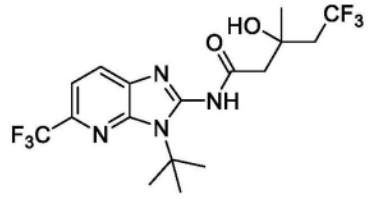
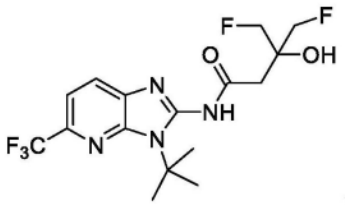
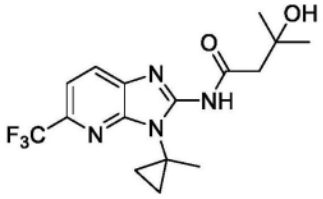
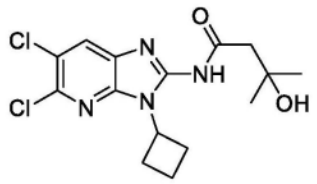
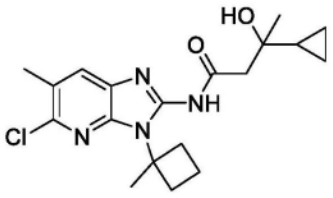
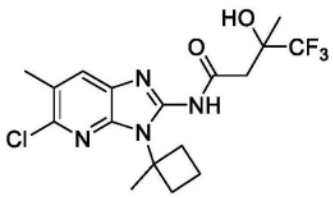
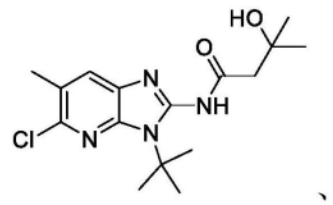



















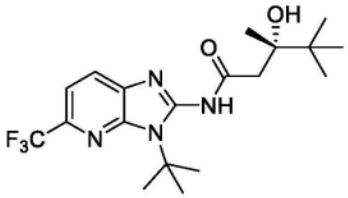
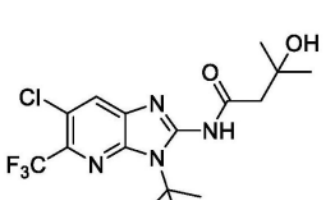
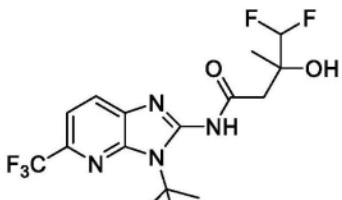
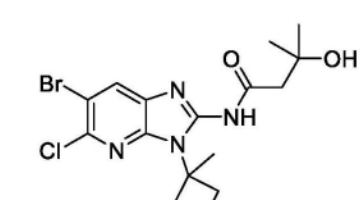
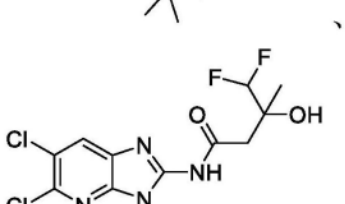
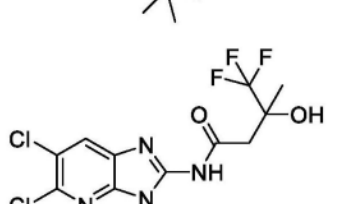
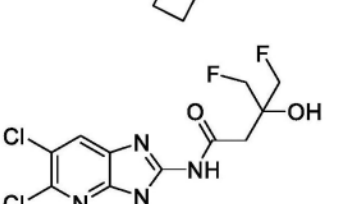
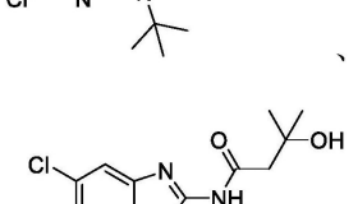
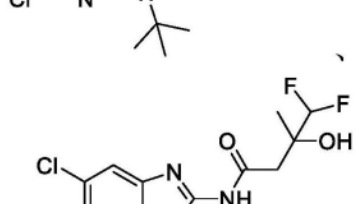
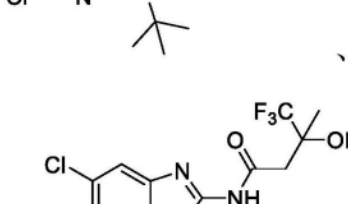
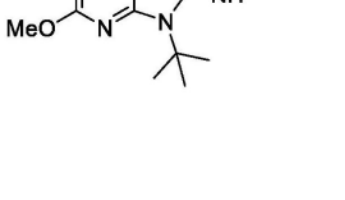
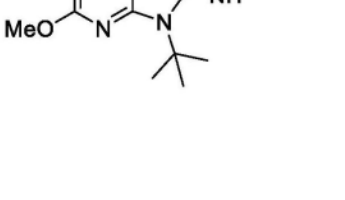
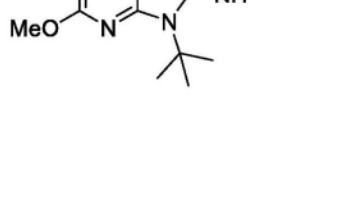















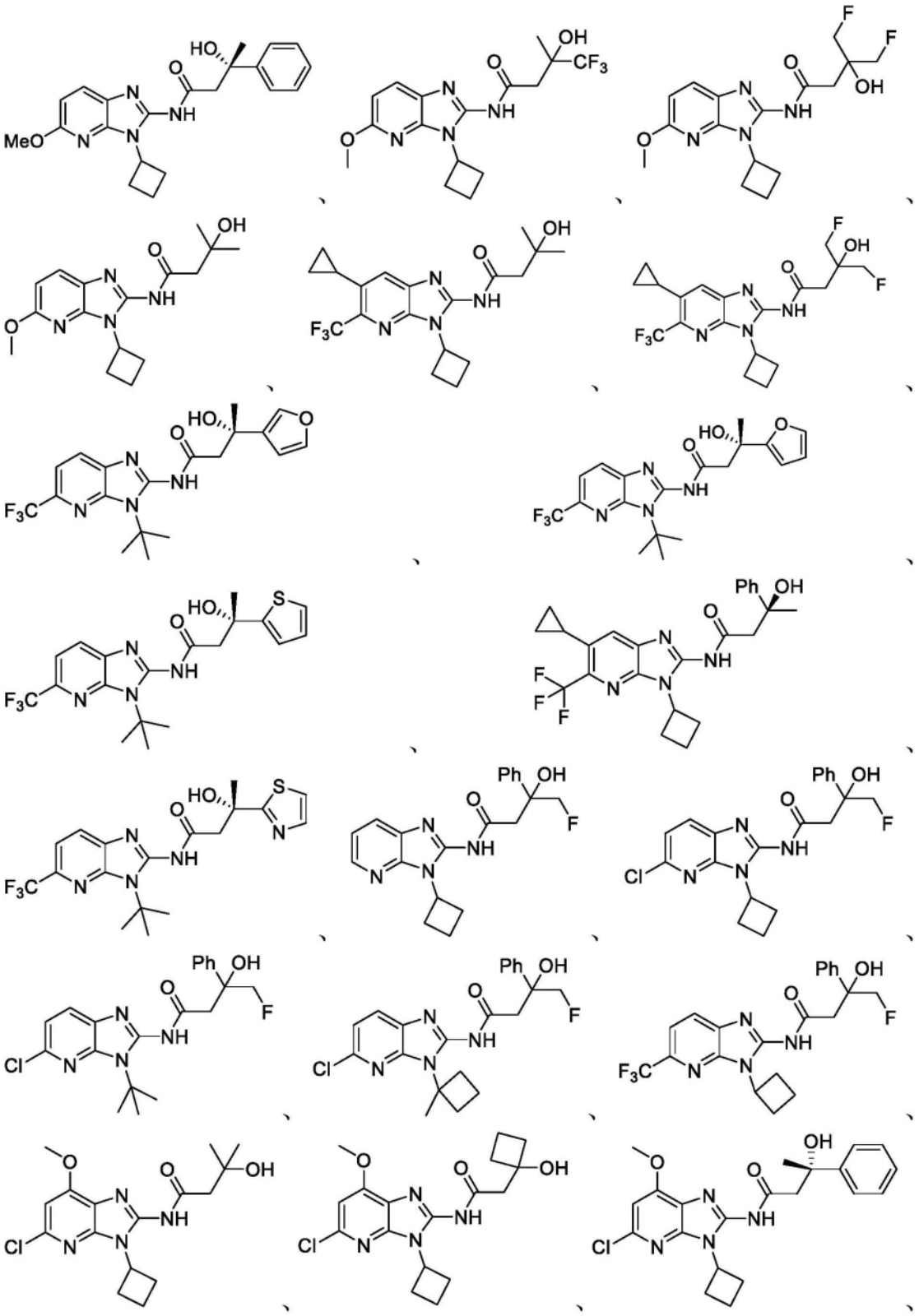




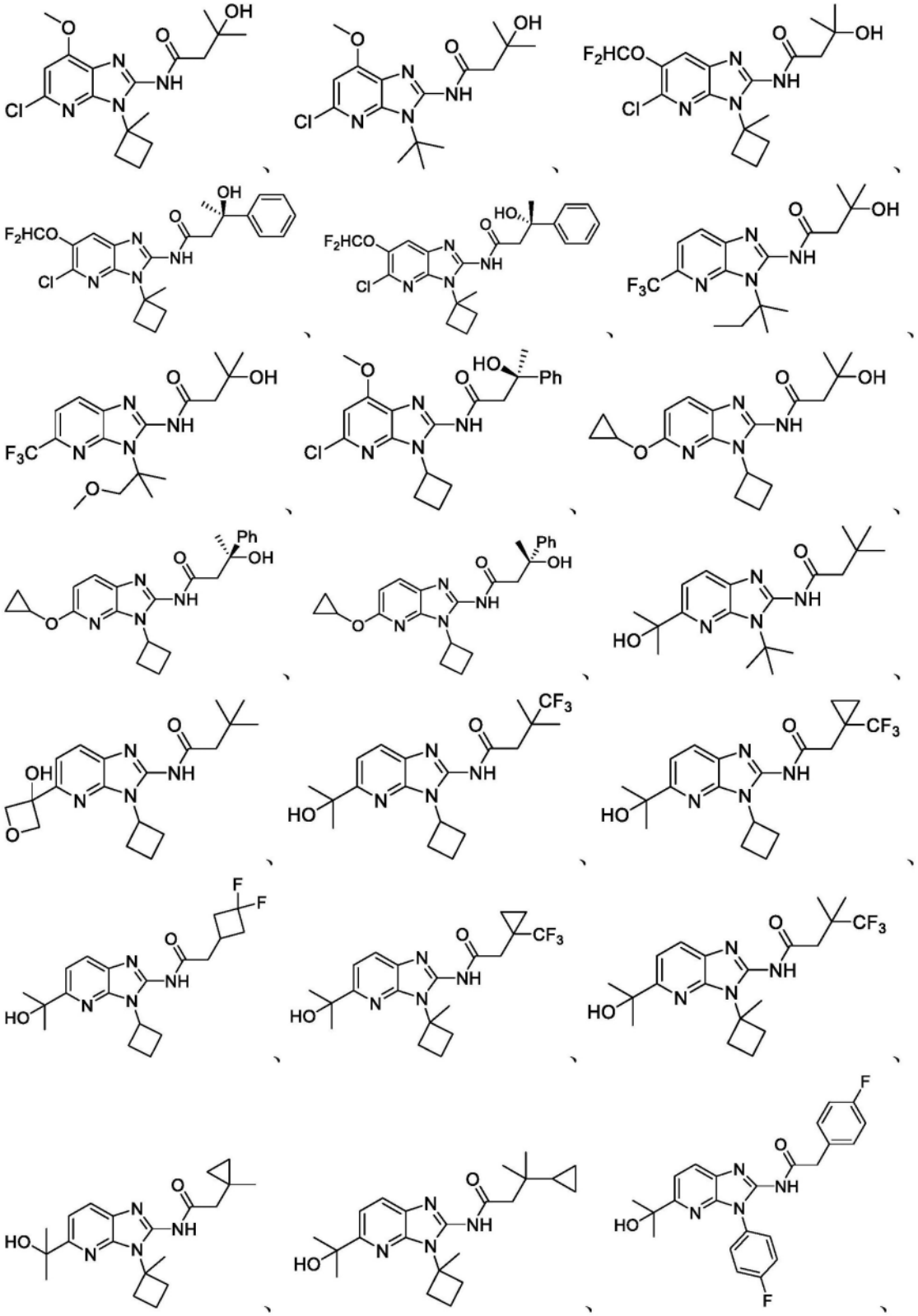


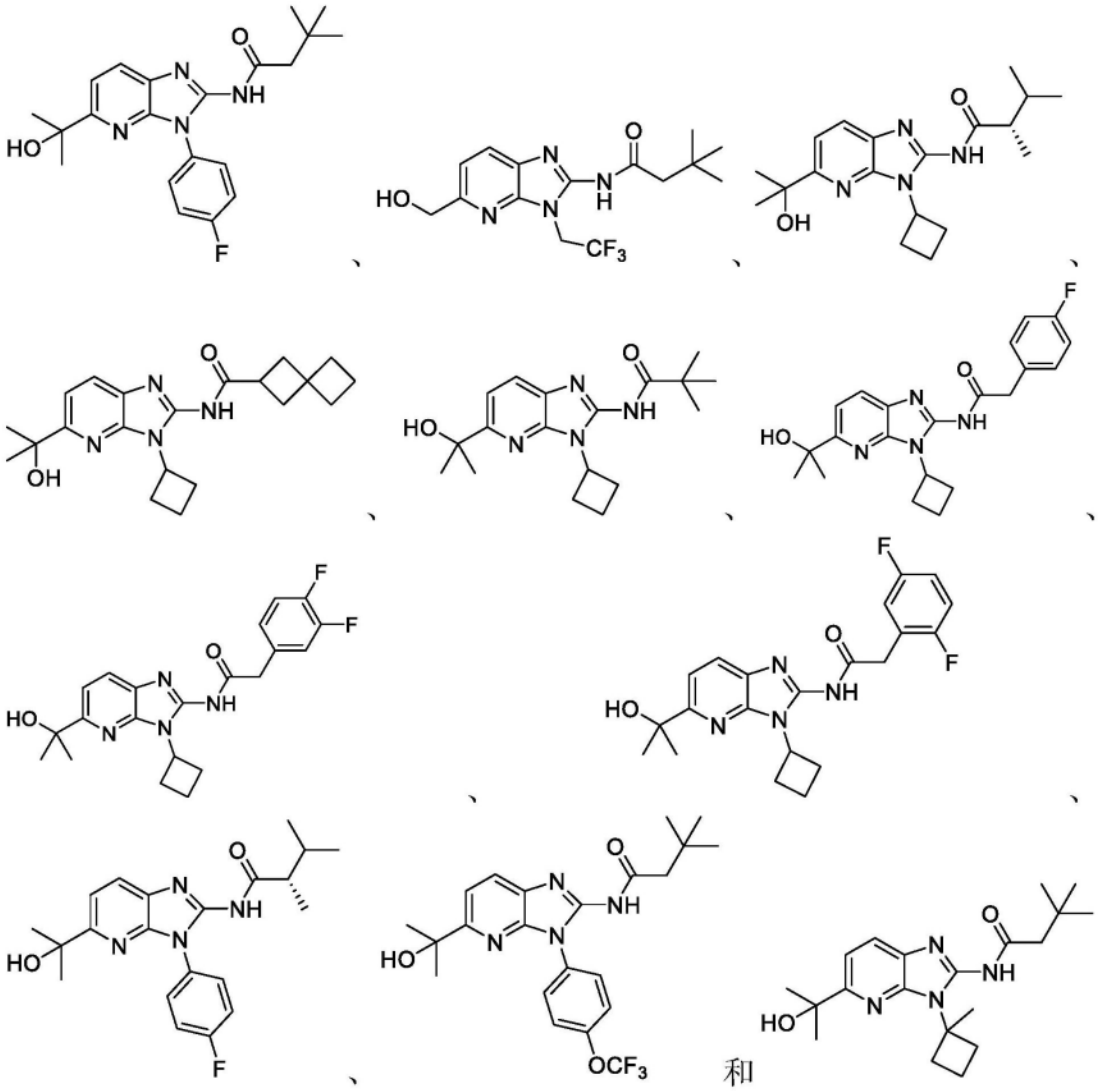



















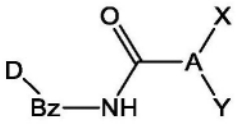




















[0263] 一些实施例包括由式B-1表示的化合物:



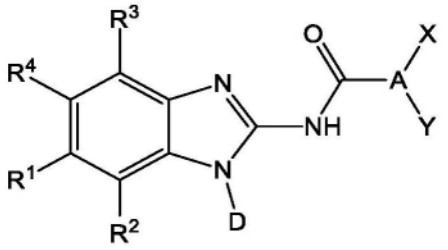
式 B-1

[0264] 对于式B-1或式B-1的任何实施例,Bz可以为任选取代的苯并咪唑-1,2-基。如果苯并咪唑-1,2-基被取代,则它可以具有1、2、3或4个取代基。苯并咪唑-1,2-基上可包括任何取代基。在一些实施例中,苯并咪唑-1,2-基上的一些或全部取代基可具有:0至10个碳原子和0至10个杂原子,其中每个杂原子独立地为:O、N、S、F、Cl、Br或I(条件是至少有1个非氢原子);和/或15g/mol至500g/mol的分子量。在一些实施例中,一些或全部取代基可以各自具有15Da至200Da、15Da至100Da或15Da至50Da的分子量,并且由2至5个化学元素组成,其中这些化学元素独立地为C、H、O、N、S、F、Cl或Br。在一些实施例中,Bz可以是任选取代的苯并咪唑-1,2-二基。在一些实施例中,Bz可以为任选取代的苯并咪唑-1,2,6-三基。

[0265] 例如,对于式B-1或式B-1的任何实施例,Bz的取代基可以是C_{1-10}任选取代的烷基,例如CH_3、C_2H_5、C_3H_7、环状C_3H_5、C_4H_9、环状C_4H_7、C_5H_{11}、环状C_5H_9、C_6H_{13}、环状C_6H_{11}等,其可以被任

选取代;C_{1-10}任选取代的烷氧基,例如OCH_3、OC_2H_5、OC_3H_7、环状OC_3H_5、OC_4H_9、环状OC_4H_7、OC_5H_{11}、环状OC_5H_9、OC_6H_{13}、环状OC_6H_{11}等;卤代,例如F、Cl、Br、I;OH;CN;NO_2;C_{1-6}氟烷基,例如CF_3、CF_2H、C_2F_5等;C_{1-6}氟烷氧基,例如OCF_3、OCF_2H、OC_2F_5等;C_{1-10}酯,例如-O_2CCH_3、-CO_2CH_3、-$O_2CC_2H_5$、-$CO_2C_2H_5$、-O_2C-苯基、-CO_2-苯基等;C_{1-10}酮,例如-$COCH_3$、-COC_2H_5、-COC_3H_7、-CO-苯基等;或C_{1-10}胺,例如NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、$N(CH_3)C_2H_5$等。在一些实施例中,Bz的取代基可以是F、Cl、Br、I、CN、NO_2、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷基-OH、C_{1-3} O-烷基、CF_3、COH、C_{1-4} CO-烷基、CO_2H、C_{1-4} CO_2-烷基、NH_2或C_{1-4}烷基氨基。

[0266] 式B-1的一些实施例可包括由式B-2表示的化合物:

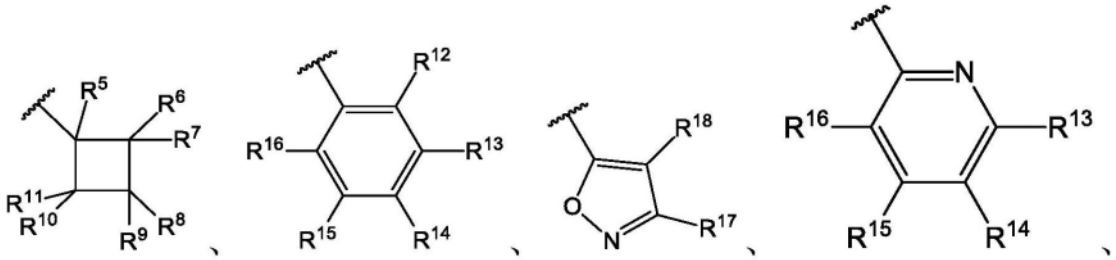


式 B-2

[0267] 对于以下适用的本文中式B-1或B-2或B-3至B-7的任何相关实施例或结构图,D为任选取代的C_{3-6}碳环基或C_{2-5}杂环基。如果D是取代的环丁基,它可以具有1、2、3、4、5、6或7个取代基。如果D是取代的苯基,它可以具有1、2、3、4或5个取代基。如果D是取代的异噁唑基,它可以具有1或2个。D可以包括任何取代基。在一些实施例中,D的一些或全部取代基可具有:0至10个碳原子和0至10个杂原子,其中每个杂原子独立地为:O、N、S、F、Cl、Br或I(条件是至少有1个非氢原子);和/或15g/mol至500g/mol的分子量。在一些实施例中,一些或全部取代基可以各自具有15Da至200Da、15Da至100Da或15Da至50Da的分子量,并且由2至5个化学元素组成,其中这些化学元素独立地为C、H、O、N、S、F、Cl或Br。

[0268] 对于以下适用的本文中式B-1或B-2或B-3至B-7的任何相关实施例或结构图,D的取代基可以是C_{1-10}任选取代的烷基,例如CH_3、C_2H_5、C_3H_7、环状C_3H_5、C_4H_9、环状C_4H_7、C_5H_{11}、环状C_5H_9、C_6H_{13}、环状C_6H_{11}等,其可以被任选取代;C_{1-10}任选取代的烷氧基,例如OCH_3、OC_2H_5、OC_3H_7、环状OC_3H_5、OC_4H_9、环状OC_4H_7、OC_5H_{11}、环状OC_5H_9、OC_6H_{13}、环状OC_6H_{11}等;卤代,例如F、Cl、Br、I;OH;CN;NO_2;C_{1-6}氟烷基,例如CF_3、CF_2H、C_2F_5等;C_{1-6}氟烷氧基,例如OCF_3、OCF_2H、OC_2F_5等;C_{1-10}酯,例如-O_2CCH_3、-CO_2CH_3、-$O_2CC_2H_5$、-$CO_2C_2H_5$、-O_2C-苯基、-CO_2-苯基等;C_{1-10}酮,例如-$COCH_3$、-COC_2H_5、-COC_3H_7、-CO-苯基等;或C_{1-10}胺,例如NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、$N(CH_3)C_2H_5$等。在一些实施例中,D的取代基可以是F、Cl、Br、I、CN、NO_2、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷基-OH、C_{1-3} O-烷基、CF_3、COH、C_{1-4} CO-烷基、CO_2H、C_{1-4} CO_2-烷基、NH_2或C_{1-4}烷基氨基。

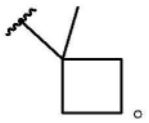
[0269] 对于以下适用的本文中式B-1或B-2或B-3至B-7的任何相关实施例或结构图,在一些实施例中,D为:



或任选取代的C_{2-4}烷基。

[0270] 对于以下适用的本文中式B-1或B-2或B-3至B-7的任何相关实施例或结构图,在一些实施例中,D是任选取代的环丁基、任选取代的苯基、任选取代的异噁唑基或异丙基。

[0271] 对于以下适用的本文中式B-1或B-2或B-3至B-7的任何相关实施例或结构图,在一些实施例中,D是任选取代的环丁基。在一些实施例中,D为环丁基。在一些实施例中,D为

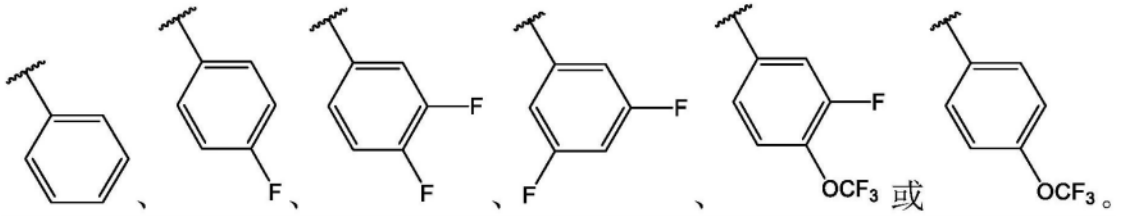


。

[0272] 对于以下适用的本文中式B-1或B-2或B-3至B-7的任何相关实施例或结构图,在一些实施例中,D是异丙基。

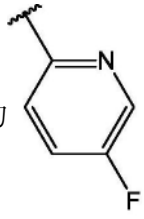
[0273] 对于以下适用的本文中式B-1或B-2或B-3至B-7的任何相关实施例或结构图,在一些实施例中,D是叔丁基(t-butyl或tert-butyl)。

[0274] 对于以下适用的本文中式B-1或B-2或B-3至B-7的任何相关实施例或结构图,在一些实施例中,D是任选取代的苯基。在一些实施例中,D为



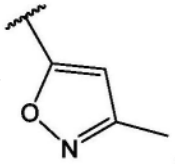
[0275] 对于以下适用的本文中式B-1或B-2或B-3至B-7的任何相关实施例或结构图,在一些实施例中,D是任选取代的吡啶基,例如任选取代的吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基。

在一些实施例中,D为



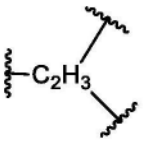
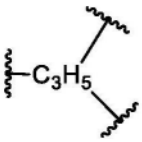
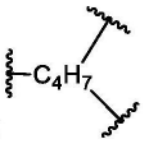
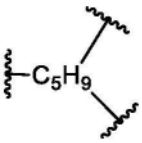
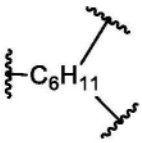
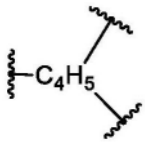
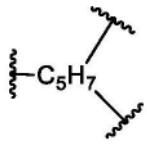
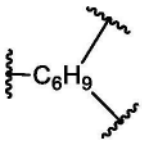
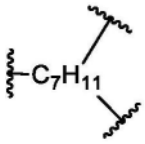
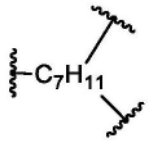
,

[0276] 对于以下适用的本文中式B-1或B-2或B-3至B-7的任何相关实施例或结构图,在一些实施例中,D是任选取代的异噁唑基。在一些实施例中,D为



。

[0277] 对于以下适用的本文中式B-1或B-2或B-3至B-7的任何相关实施例或结构图,A是

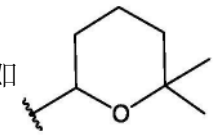
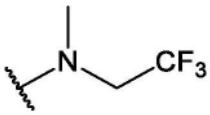
C_{2-8}烷基,例如直链或支链  、直链或支链  、直链或支链  、直链或支链  、直链或支链  、含有一个环的  、含有一个环的  、含有一个环的  、含有一个环的  或含有双环系统的  。

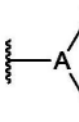
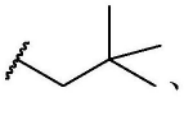
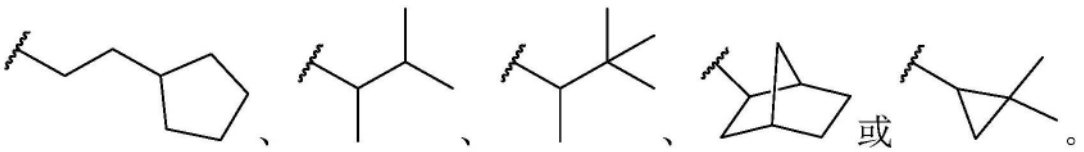
[0278] 对于以下适用的本文中式B-1或B-2或B-3至B-7的任何相关实施例或结构图,X是H、F、CF_3、任选取代的苯基、或任选取代的吡啶基。在一些实施例中,X为H。在一些实施例中,X为F。在一些实施例中,X为CF_3。

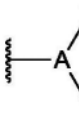
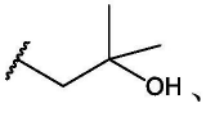
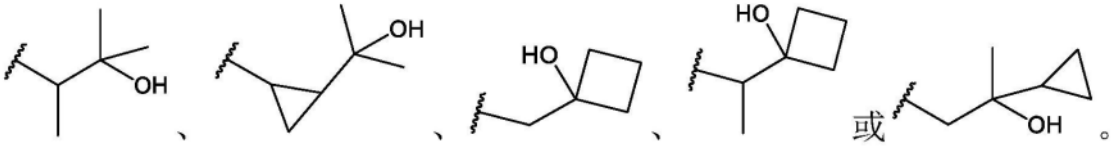
[0279] 对于以下适用的本文中式B-1或B-2或B-3至B-7的任何相关实施例或结构图,如果X是取代的苯基,它可以具有1、2、3、4或5个取代基。如果X是取代的吡啶基,它可以具有1、2、3或4个取代基。在一些实施例中,X的一些或全部取代基可具有:0至10个碳原子和0至10个杂原子,其中每个杂原子独立地为:O、N、S、F、Cl、Br或I(条件是至少有1个非氢原子);和/或15g/mol至500g/mol的分子量。在一些实施例中,一些或全部取代基可以各自具有15Da至200Da、15Da至100Da或15Da至50Da的分子量,并且由2至5个化学元素组成,其中这些化学元素独立地为C、H、O、N、S、F、Cl或Br。

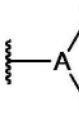
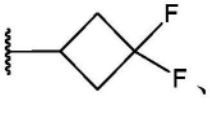
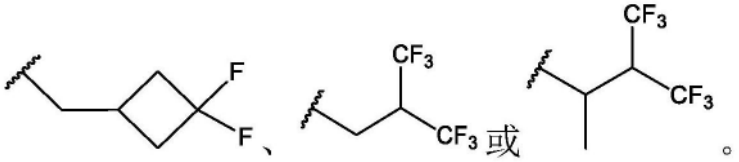
[0280] 对于以下适用的本文中式B-1或B-2或B-3至B-7的任何相关实施例或结构图,X的取代基可以是C_{1-10}任选取代的烷基,例如CH_3、C_2H_5、C_3H_7、环状C_3H_5、C_4H_9、环状C_4H_7、C_5H_{11}、环状C_5H_9、C_6H_{13}、环状C_6H_{11}等,其可以被任选取代;C_{1-10}任选取代的烷氧基,例如OCH_3、OC_2H_5、OC_3H_7、环状OC_3H_5、OC_4H_9、环状OC_4H_7、OC_5H_{11}、环状OC_5H_9、OC_6H_{13}、环状OC_6H_{11}等;卤代,例如F、Cl、Br、I;OH;CN;NO_2;C_{1-6}氟烷基,例如CF_3、CF_2H、C_2F_5等;C_{1-6}氟烷氧基,例如OCF_3、OCF_2H、OC_2F_5等;C_{1-10}酯,例如-O_2CCH_3、-CO_2CH_3、-$O_2CC_2H_5$、-$CO_2C_2H_5$、-O_2C-苯基、-CO_2-苯基等;C_{1-10}酮,例如-$COCH_3$、-COC_2H_5、-COC_3H_7、-CO-苯基等;或C_{1-10}胺,例如NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、$N(CH_3)C_2H_5$等。在一些实施例中,X的取代基可以是F、Cl、Br、I、CN、NO_2、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷基-OH、C_{1-3} O-烷基、CF_3、COH、C_{1-4} CO-烷基、CO_2H、C_{1-4} CO_2-烷基、NH_2或C_{1-4}烷基氨基。

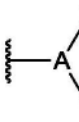
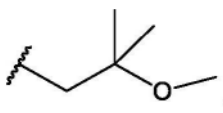
[0281] 对于以下适用的本文中式B-1或B-2或B-3至B-7的任何相关实施例或结构图,Y为H、F、Cl、Br、I、或分子量为15Da至300Da且由2至5个化学元素组成的部分,其中这些化学元素独立地为C、H、O、N、S、F、Cl或Br。在一些实施例中,Y为H、F、Cl、Br、I、CN、-COH、C_{1-6}-CO-烷基、CF_3、OH、C_{1-5} O-烷基、C_{0-6}氨基或C_{0-6}氟氨基。在一些实施例中,Y为H、F、CF_3、OH、C_{1-5} O-烷基、C_{0-6}氨基或C_{0-6}氟氨基。在一些实施例中,Y为H。在一些实施例中,Y为OH。在一些实施例中,Y为F。在一些实施例中,Y为CF_3。在一些实施例中,Y为C_{1-3} O-烷基,例如-OCH_3、OC_2H_5、

OC_3H_7等。在一些实施例中,Y为C_{0-6}氟氨基。在一些实施例中,Y为任选取代的四氢吡喃基,例如  在一些实施例中,Y可以包括C_{1-8}烷基,其可以包括一个或两个C_{3-6}碳环基环。在一些实施例中,其中Y包括至少一个碳环基环,这些环可以彼此连接。在一些实施例中,Y为-C(CF_3)$_2$OH(或1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)。在一些实施例中,Y为  (或甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基)。在一些实施例中,Y为二甲基氨基。

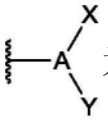
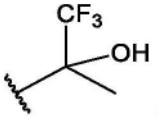
[0282] 对于以下适用的本文中式B-1或B-2或B-3至B-7的任何相关实施例或结构图,在一些实施例中,  为C_{2-8}烷基,例如  、  或。

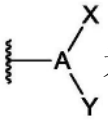
[0283] 对于以下适用的本文中式B-1或B-2或B-3至B-7的任何相关实施例或结构图,在一些实施例中,  为C_{2-8}羟烷基,例如  、  或。

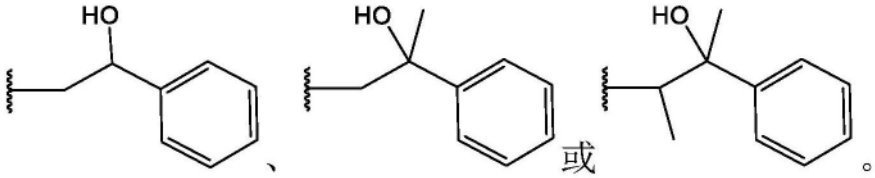
[0284] 对于以下适用的本文中式B-1或B-2或B-3至B-7的任何相关实施例或结构图,在一些实施例中,  为C_{2-8}氟烷基,例如  、  或。

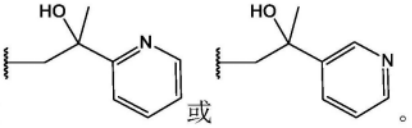
[0285] 对于以下适用的本文中式B-1或B-2或B-3至B-7的任何相关实施例或结构图,在一些实施例中,  为C_{2-8}烷氧基烷基,例如  。

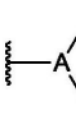
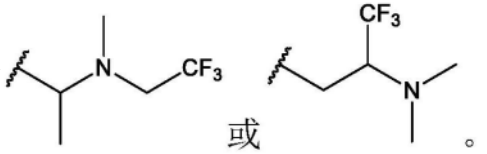
[0286] 对于以下适用的本文中式B-1或B-2或B-3至B-7的任何相关实施例或结构图,在一

些实施例中，  为C_{2-8}羟基氟烷基，例如  。

[0287] 对于以下适用的本文中式B-1或B-2或B-3至B-7的任何相关实施例或结构图，在一些实施例中，  为任选取代的2-羟基-2-苯乙基，例如



[0288] 对于以下适用的本文中式B-1或B-2或B-3至B-7的任何相关实施例或结构图，在一些实施例中，  为任选取代的2-羟基-2-苯基吡啶基，例如  。

[0289] 对于以下适用的本文中式B-1或B-2或B-3至B-7的任何相关实施例或结构图，在一些实施例中，  为任选取代的C_{2-8}氟氨基烷基，例如  。

[0290] 对于以下适用的本文中式B-1或B-2或B-3至B-7的任何相关实施例或结构图。通常，R^{1-18}可以为H或任何取代基，例如具有0至12个原子或0至6个碳原子和0至5个杂原子(其中每个杂原子独立地为O、N、S、F、Cl、Br、或I)和/或具有15g/mol至300g/mol的分子量的取代基。R^{1-18}中的任一个可包含：a)1个或多个烷基部分，其任选地被以下取代或任选地通过以下连接或与以下连接：b)1个或多个官能团，例如C=C、C≡C、CO、CO_2、CON、NCO_2、OH、SH、O、S、N、N=C、F、Cl、Br、I、CN、NO_2、CO_2H、NH_2等；或可以是不具有烷基部分的取代基，例如F、Cl、Br、I、NO_2、CN、NH_2、OH、COH、CO_2H等。在一些实施例中，每个R^{1-18}独立地为H、F、Cl、Br、I或分子量为15Da至300Da、15Da至200Da、15Da至100Da或15Da至60Da且由2至5个化学元素组成的取代基，其中这些化学元素独立地为C、H、O、N、S、F、Cl或Br。

[0291] 对于式B-1或B-2或B-3至B-7的任何相关结构图，R^{1-18}的一些非限制性实例可包括R^A、F、Cl、Br、CN、OR^A、C_{1-3}氟烷基、C_{1-4}羟烷基、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中，R^{1-18}可以为H；F；Cl；Br；CN；C_{1-3}氟烷基，例如CHF_2、CF_3等；OH；NH_2；C_{1-6}烷基，例如甲基、乙基、丙基异构体(例如正丙基和异丙基)、环丙基、丁基异构体、环丁基异构体(例如环丁基和甲基环丙基)、戊基异构体、环戊基异构体、己基异构体、环己基异构体等；C_{1-6}烷氧基，例如-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基的异构体、-O-环丙基、-O-丁基的异构体、-O-环丁基的异构体、-O-戊基的异构体、-O-环戊基的异构体、-O-己基的异构体、-O-环己基的异构体等；C_{1-4}羟烷基，例如-CH_2OH、-C_2H_4-OH、-C_3H_6-OH、C_4H_8-OH等；C_{2-5}-CO_2-烷基，例如-CO_2-CH_3、-CO_2-C_2H_5、-CO_2-C_3H_7、-CO_2-C_4H_9等。



NR^AR^B COR^A CO_2R^A $OCOR^A$

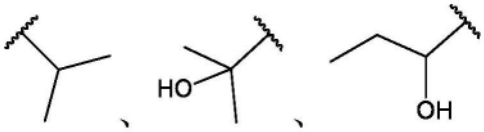
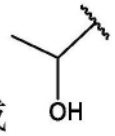
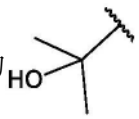
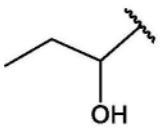
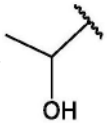


NR^ACOR^B $CONR^AR^B$

酰氨基的实例 氨酰基的实例

[0292] 对于式B-1或B-2或B-3至B-7的任何相关结构图,每个R^A可以独立地为H或C_{1-12}烷基,包括:具有式C_aH_{a+1}的直链或支链烷基,或具有式C_aH_{a-1}的环烷基,其中a为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12,例如具有下式的直链或支链烷基:CH_3、C_2H_5、C_3H_7、C_4H_9、C_5H_{11}、C_6H_{13}、C_7H_{15}、C_8H_{17}、C_9H_{19}、$C_{10}H_{21}$等,或具有下式的环烷基:C_3H_5、C_4H_7、C_5H_9、C_6H_{11}、C_7H_{13}、C_8H_{15}、C_9H_{17}、$C_{10}H_{19}$等。在一些实施例中,R^A可以为H或C_{1-6}烷基。在一些实施例中,R^A可以为H或C_{1-3}烷基。在一些实施例中,R^A可以为H或CH_3。在一些实施例中,R^A可以为H。

[0293] 对于式B-1或B-2或B-3至B-7的任何相关结构图,每个R^B可以独立地为H或C_{1-12}烷基,包括:具有式C_aH_{a+1}的直链或支链烷基,或具有式C_aH_{a-1}的环烷基,其中a为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12,例如具有下式的直链或支链烷基:CH_3、C_2H_5、C_3H_7、C_4H_9、C_5H_{11}、C_6H_{13}、C_7H_{15}、C_8H_{17}、C_9H_{19}、$C_{10}H_{21}$等,或具有下式的环烷基:C_3H_5、C_4H_7、C_5H_9、C_6H_{11}、C_7H_{13}、C_8H_{15}、C_9H_{17}、$C_{10}H_{19}$等。在一些实施例中,R^B可以为H或C_{1-3}烷基。在一些实施例中,R^B可以为H或CH_3。在一些实施例中,R^B可以为H。

[0294] 对于式B-1或B-2或B-3至B-7(例如式B-2)的任何相关结构图,在一些实施例中,R^1为H、F、Cl、Br、CN、OCH_3、CHF_2、CF_3、C_{1-4}-CO_2-烷基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}羟烷基。在一些实施例中,R^1为H、Cl、Br、CN、OCH_3、CHF_2、CF_3、-$CO_2CH_2CH_3$、-CH_2OH、  、  或。在一些实施例中,R^1为H。在一些实施例中,R^1为Cl。在一些实施例中,R^1为Br。在一些实施例中,R^1为CN。在一些实施例中,R^1为OCH_3。在一些实施例中,R^1为CHF_2。在一些实施例中,R^1为CF_3。在一些实施例中,R^1为-$CO_2CH_2CH_3$。在一些实施例中,R^1为-CH_2OH。在一些实施例中,R^1为  。在一些实施例中,R^1为  。在一些实施例中,R^1为  。在一些实施例中,R^1为  。在一些实施例中,R^1为-OCH_3、-CN、-CF_3、-CH_2OH、-$COOCH_2CH_3$、-C

$(CH_3)_2OH$、-CHOHCH$_2$CH$_3$、-CHOHCH$_3$、-CHF$_2$、-CH$(CH_3)_2$、-C(CH_2CH_3)OH、-CH$_2$COOCH$_2$CH$_3$、-CH$_2$C$(CH_3)_2$OH、-CH$_2$COOH或-CH$_2$CON$(CH_3)_2$。对于本段中列举的实施例,在一些实施例中,R^{1-18}的其余基团可以独立地为R^A、F、Cl、Br、CN、OR^A、C_{1-3}氟烷基、C_{1-4}羟烷基、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$。在一些实施例中,R^{1-18}的其余基团可以为H、F、Cl、Br、CN、C_{1-3}氟烷基、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-4}-CO_2-烷基或C_{1-5}羟烷基。

[0295] 对于式B-1或B-2或B-3至B-7的任何相关结构图,在一些实施例中,R^2为H、F、Cl、Br、CN、OCH_3、CHF_2、CF_3、C_{1-4}-CO_2-烷基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}羟烷基。在一些实施例中,R^2为H。在一些实施例中,R^2为CH_2OH。在一些实施例中,R^2为-CO_2CH_3。对于本段中列举的实施例,在一些实施例中,R^{1-18}的其余基团可以独立地为R^A、F、Cl、Br、CN、OR^A、C_{1-3}氟烷基、C_{1-4}羟烷基、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{1-18}的其余基团可以为H、F、Cl、Br、CN、C_{1-3}氟烷基、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-4}-CO_2-烷基或C_{1-4}羟烷基。在一些实施例中,R^2为-CH_2OH、-CO_2Me或-$C(CH_3)_2OH$。

[0296] 对于式B-1或B-2或B-3至B-7的任何相关结构图,在一些实施例中,R^3为H、F、Cl、Br、CN、OCH_3、CHF_2、CF_3、C_{1-4}-CO_2-烷基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}羟烷基。在一些实施例中,R^3为H。对于本段中列举的实施例,在一些实施例中,R^{1-18}的其余基团可以独立地为R^A、F、Cl、Br、CN、OR^A、C_{1-3}氟烷基、C_{1-4}羟烷基、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{1-18}的其余基团可以为H、F、Cl、Br、CN、C_{1-3}氟烷基、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-4}-CO_2-烷基或C_{1-4}羟烷基。

[0297] 对于式B-1或B-2或B-3至B-7的任何相关结构图,在一些实施例中,R^4为H、F、Cl、Br、CN、OCH_3、CHF_2、CF_3、C_{1-4}-CO_2-烷基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}羟烷基。在一些实施例中,R^4为H。在一些实施例中,R^4为CH_3。在一些实施例中,R^4为CF_3。对于本段中列举的实施例,在一些实施例中,R^{1-18}的其余基团可以独立地为R^A、F、Cl、Br、CN、OR^A、C_{1-3}氟烷基、C_{1-4}羟烷基、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{1-18}的其余基团可以为H、F、Cl、Br、CN、C_{1-3}氟烷基、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-4}-CO_2-烷基或C_{1-4}羟烷基。

[0298] 对于式B-1或B-2或B-3至B-7的任何相关结构图,在一些实施例中,R^5为H、F、Cl、Br、CN、OCH_3、CHF_2、CF_3、C_{1-4}-CO_2-烷基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}羟烷基。在一些实施例中,R^5为H。对于本段中列举的实施例,在一些实施例中,R^{1-18}的其余基团可以独立地为R^A、F、Cl、Br、CN、OR^A、C_{1-3}氟烷基、C_{1-4}羟烷基、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{1-18}的其余基团可以为H、F、Cl、Br、CN、C_{1-3}氟烷基、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-4}-CO_2-烷基或C_{1-4}羟烷基。

[0299] 对于式B-1或B-2或B-3至B-7的任何相关结构图,在一些实施例中,R^6为H、F、Cl、Br、CN、OCH_3、CHF_2、CF_3、C_{1-4}-CO_2-烷基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}羟烷基。在一些实施例中,R^6为H。对于本段中列举的实施例,在一些实施例中,R^{1-18}的其余基团可以独立地为R^A、F、Cl、Br、CN、OR^A、C_{1-3}氟烷基、C_{1-4}羟烷基、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{1-18}的其余基团可以为H、F、Cl、Br、CN、C_{1-3}氟烷基、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-4}-CO_2-烷基或C_{1-4}羟烷基。

[0300] 对于式B-1或B-2或B-3至B-7的任何相关结构图,在一些实施例中,R^7为H、F、Cl、Br、CN、OCH_3、CHF_2、CF_3、C_{1-4}-CO_2-烷基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}羟烷基。在一些实施例中,R^7为H。对于本段中列举的实施例,在一些实施例中,R^{1-18}的其余基团可以独立地为R^A、F、Cl、Br、CN、OR^A、

C_{1-3}氟烷基、C_{1-4}羟烷基、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中，R^{1-18}的其余基团可以为H、F、Cl、Br、CN、C_{1-3}氟烷基、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-4}-CO_2-烷基或C_{1-4}羟烷基。

[0301] 对于式B-1或B-2或B-3至B-7的任何相关结构图，在一些实施例中，R^8为H、F、Cl、Br、CN、OCH_3、CHF_2、CF_3、C_{1-4}-CO_2-烷基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}羟烷基。在一些实施例中，R^8为H。对于本段中列举的实施例，在一些实施例中，R^{1-18}的其余基团可以独立地为R^A、F、Cl、Br、CN、OR^A、C_{1-3}氟烷基、C_{1-4}羟烷基、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中，R^{1-18}的其余基团可以为H、F、Cl、Br、CN、C_{1-3}氟烷基、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-4}-CO_2-烷基或C_{1-4}羟烷基。

[0302] 对于式B-1或B-2或B-3至B-7的任何相关结构图，在一些实施例中，R^9为H、F、Cl、Br、CN、OCH_3、CHF_2、CF_3、C_{1-4}-CO_2-烷基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}羟烷基。在一些实施例中，R^9为H。对于本段中列举的实施例，在一些实施例中，R^{1-18}的其余基团可以独立地为R^A、F、Cl、Br、CN、OR^A、C_{1-3}氟烷基、C_{1-4}羟烷基、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中，R^{1-18}的其余基团可以为H、F、Cl、Br、CN、C_{1-3}氟烷基、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-4}-CO_2-烷基或C_{1-4}羟烷基。

[0303] 对于式B-1或B-2或B-3至B-7的任何相关结构图，在一些实施例中，R^{10}为H、F、Cl、Br、CN、OCH_3、CHF_2、CF_3、C_{1-4}-CO_2-烷基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}羟烷基。在一些实施例中，R^{10}为H。对于本段中列举的实施例，在一些实施例中，R^{1-18}的其余基团可以独立地为R^A、F、Cl、Br、CN、OR^A、C_{1-3}氟烷基、C_{1-4}羟烷基、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中，R^{1-18}的其余基团可以为H、F、Cl、Br、CN、C_{1-3}氟烷基、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-4}-CO_2-烷基或C_{1-4}羟烷基。

[0304] 对于式B-1或B-2或B-3至B-7的任何相关结构图，在一些实施例中，R^{11}为H、F、Cl、Br、CN、OCH_3、CHF_2、CF_3、C_{1-4}-CO_2-烷基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}羟烷基。在一些实施例中，R^{11}为H。对于本段中列举的实施例，在一些实施例中，R^{1-18}的其余基团可以独立地为R^A、F、Cl、Br、CN、OR^A、C_{1-3}氟烷基、C_{1-4}羟烷基、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中，R^{1-18}的其余基团可以为H、F、Cl、Br、CN、C_{1-3}氟烷基、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-4}-CO_2-烷基或C_{1-4}羟烷基。

[0305] 对于式B-1或B-2或B-3至B-7的任何相关结构图，在一些实施例中，R^{12}为H、F、Cl、Br、CN、OCH_3、CHF_2、CF_3、C_{1-4}-CO_2-烷基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}羟烷基。在一些实施例中，R^{12}为H。对于本段中列举的实施例，在一些实施例中，R^{1-18}的其余基团可以独立地为R^A、F、Cl、Br、CN、OR^A、C_{1-3}氟烷基、C_{1-4}羟烷基、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中，R^{1-18}的其余基团可以为H、F、Cl、Br、CN、C_{1-3}氟烷基、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-4}-CO_2-烷基或C_{1-4}羟烷基。

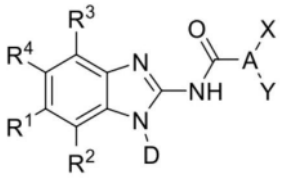
[0306] 对于式B-1或B-2或B-3至B-7的任何相关结构图，在一些实施例中，R^{13}为H、F、Cl、Br、CN、OCH_3、CHF_2、CF_3、C_{1-4}-CO_2-烷基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}羟烷基。在一些实施例中，R^{13}为H。对于本段中列举的实施例，在一些实施例中，R^{1-18}的其余基团可以独立地为R^A、F、Cl、Br、CN、OR^A、C_{1-3}氟烷基、C_{1-4}羟烷基、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中，R^{1-18}的其余基团可以为H、F、Cl、Br、CN、C_{1-3}氟烷基、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-4}-CO_2-烷基或C_{1-4}羟烷基。

[0307] 对于式B-1或B-2或B-3至B-7的任何相关结构图,在一些实施例中,R^{14}为H、F、Cl、Br、CN、OCH_3、CHF_2、CF_3、C_{1-4}-CO_2-烷基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}羟烷基。在一些实施例中,R^{14}为H。在一些实施例中,R^{14}为F。对于本段中列举的实施例,在一些实施例中,R^{1-18}的其余基团可以独立地为R^A、F、Cl、Br、CN、OR^A、C_{1-3}氟烷基、C_{1-4}羟烷基、NO_2、NR^AR^B、COR^A、CO_2R^A、$OCOR^A$、NR^ACOR^B、$CONR^AR^B$等。在一些实施例中,R^{1-18}的其余基团可以为H、F、Cl、Br、CN、C_{1-3}氟烷基、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-4}-CO_2-烷基或C_{1-4}羟烷基。

[0308] 在本发明的一些实施例中,一个或多个氢原子被氘替换。已充分确定,生理活性化合物的氘化提供了保留其氢对应物的药理学特征同时积极影响其代谢结果的优点。在本发明的化合物中用氘选择性地替换一个或多个氢可以提高该化合物相对于其所有氢对应物而言的安全性、耐受性和功效。

[0309] 充分确定了用于将氘掺入化合物中的方法。使用本领域建立的代谢研究,可以测试本发明的化合物以鉴定用于氘同位素的选择性放置的位点,其中同位素将不被代谢。此外,这些研究将代谢位点鉴定为放置氘原子的位置。

[0310] 式B-1的一些实施例可以包括由式B-3表示的化合物:



式B-3

其中

D为任选取代的环丁基;

A为C_4烷基;

X为CF_3;

Y为H;

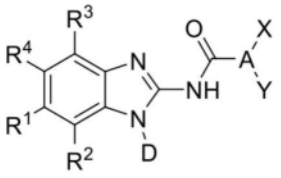
R^1为C_3羟烷基;

R^2和R^4为H;以及

R^3为F;

或其药学上可接受的盐。

[0311] 式B-1的一些实施例可以包括由式B-4表示的化合物:



式B-4

其中

D为任选取代的环丁基;

A为C_4烷基;

X为CF_3;

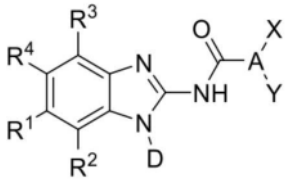
Y为H;

R^1为C_3羟烷基;以及

R^2、R^3和R^4为H;

或其药学上可接受的盐。

[0312] 式B-1的一些实施例可以包括由式B-5表示的化合物:



式B-5

其中

D为叔丁基;

A为C_5烷基;

X为H;

Y为H;

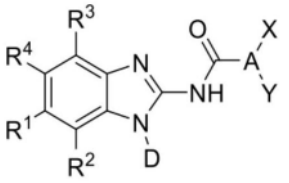
R^1为CN;

R^2和R^4为H;以及

R^3为F;

或其药学上可接受的盐。

[0313] 式B-1的一些实施例可以包括由式B-6表示的化合物:



式B-6

其中

D为叔丁基;

A为C_4烷基;

X为CF_3;

Y为H;

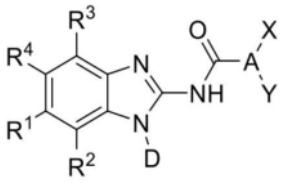
R^1为CN;

R^2和R^4为H;以及

R^3为F;

或其药学上可接受的盐。

[0314] 式B-1的一些实施例可以包括由式B-7表示的化合物:



式B-7

其中

D为叔丁基;

A为C_5烷基;

X为H;

Y为H;

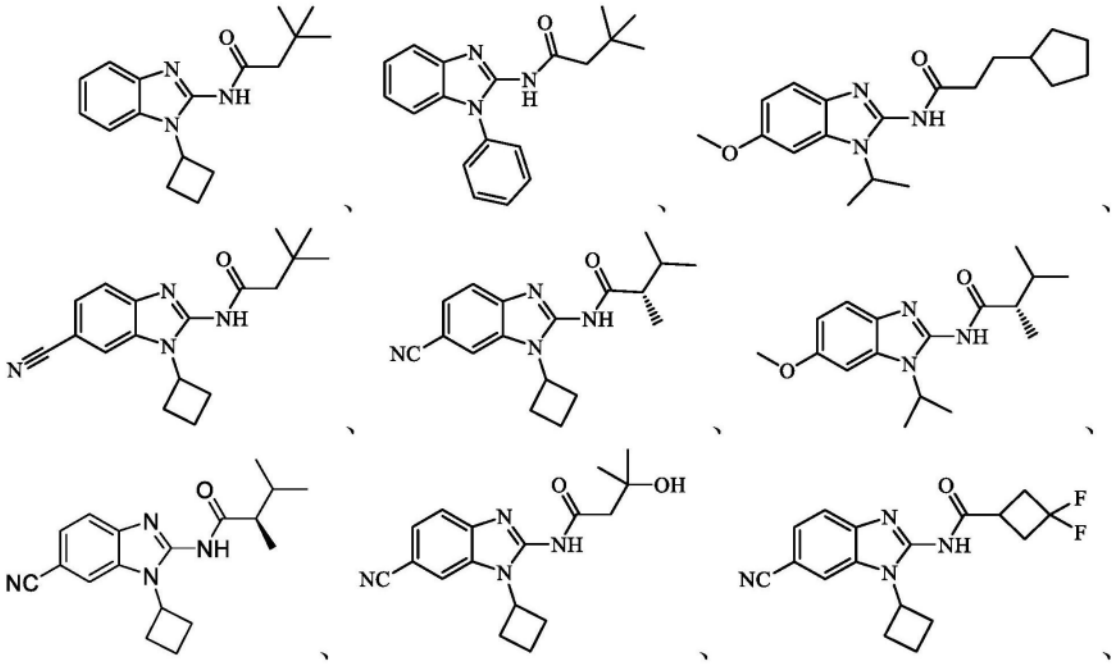
R^1为CN;

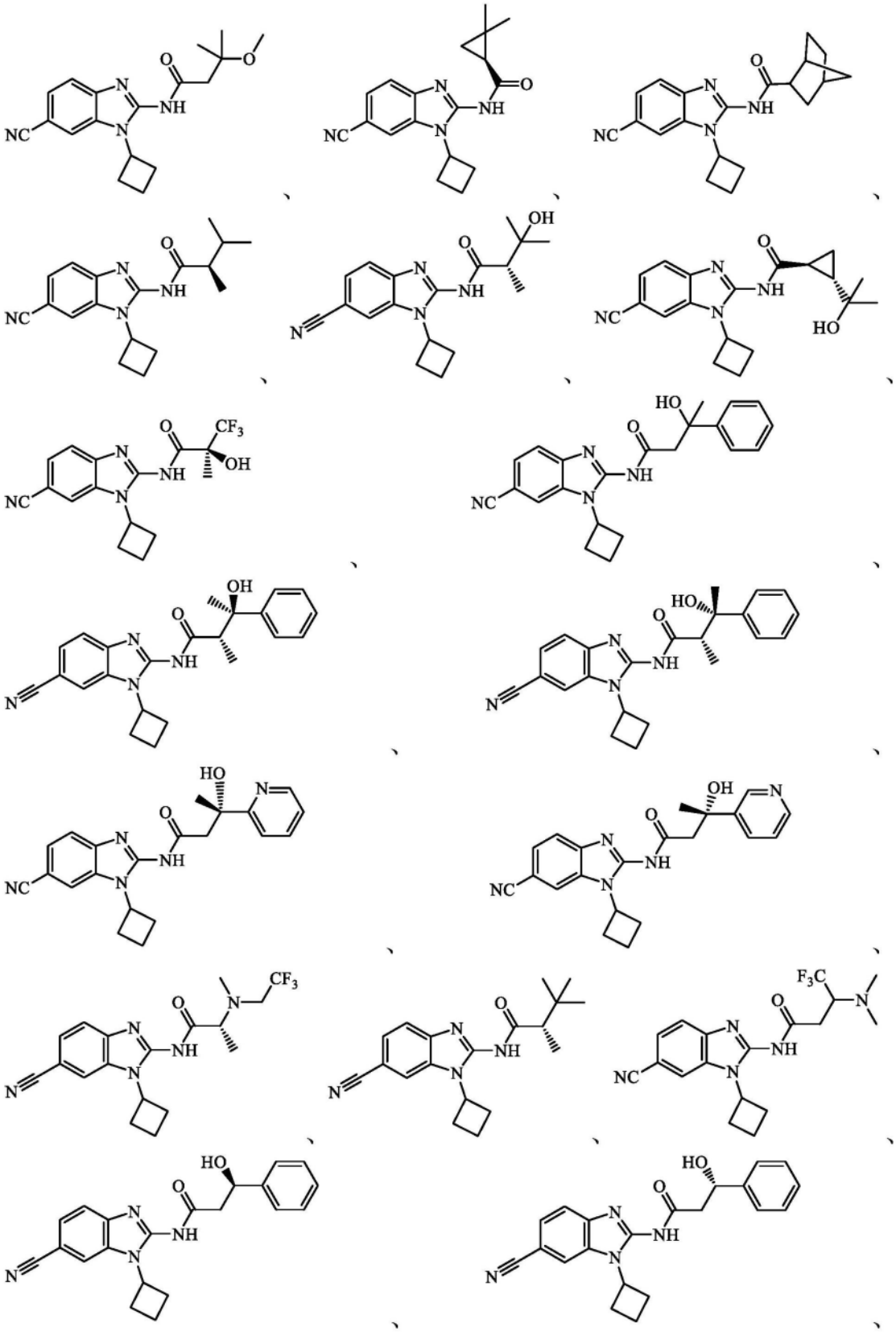
R^2和R^3为F;以及

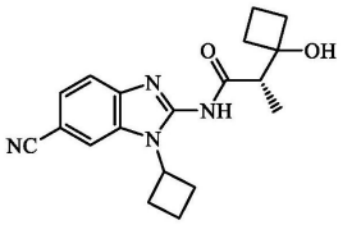
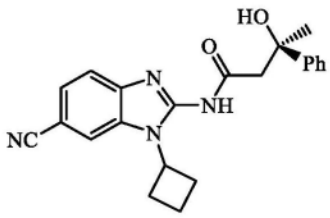
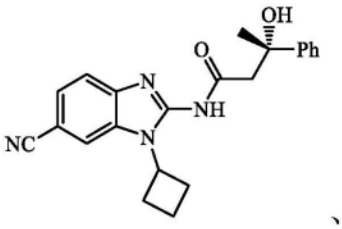
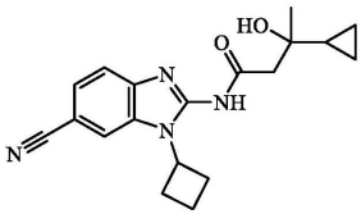
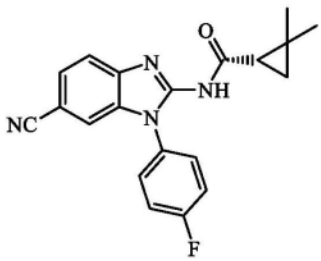
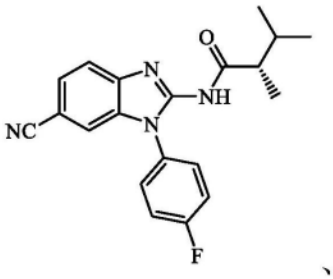
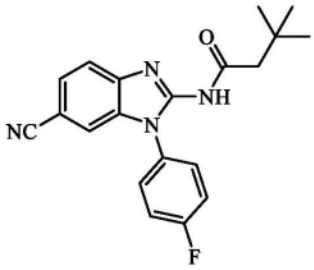
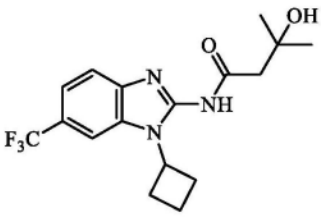
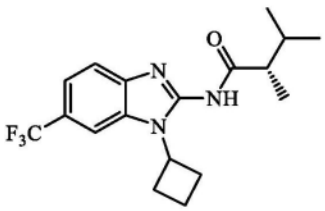
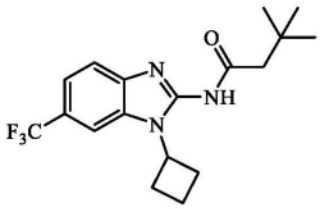
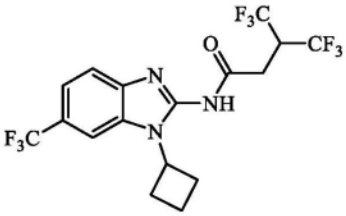
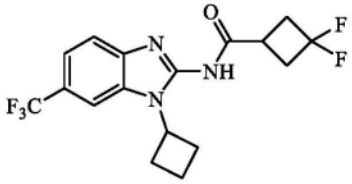
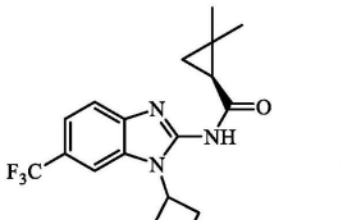
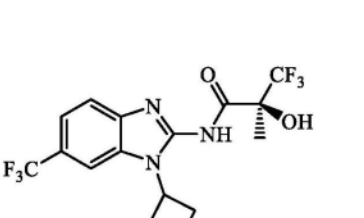
R^4为H;

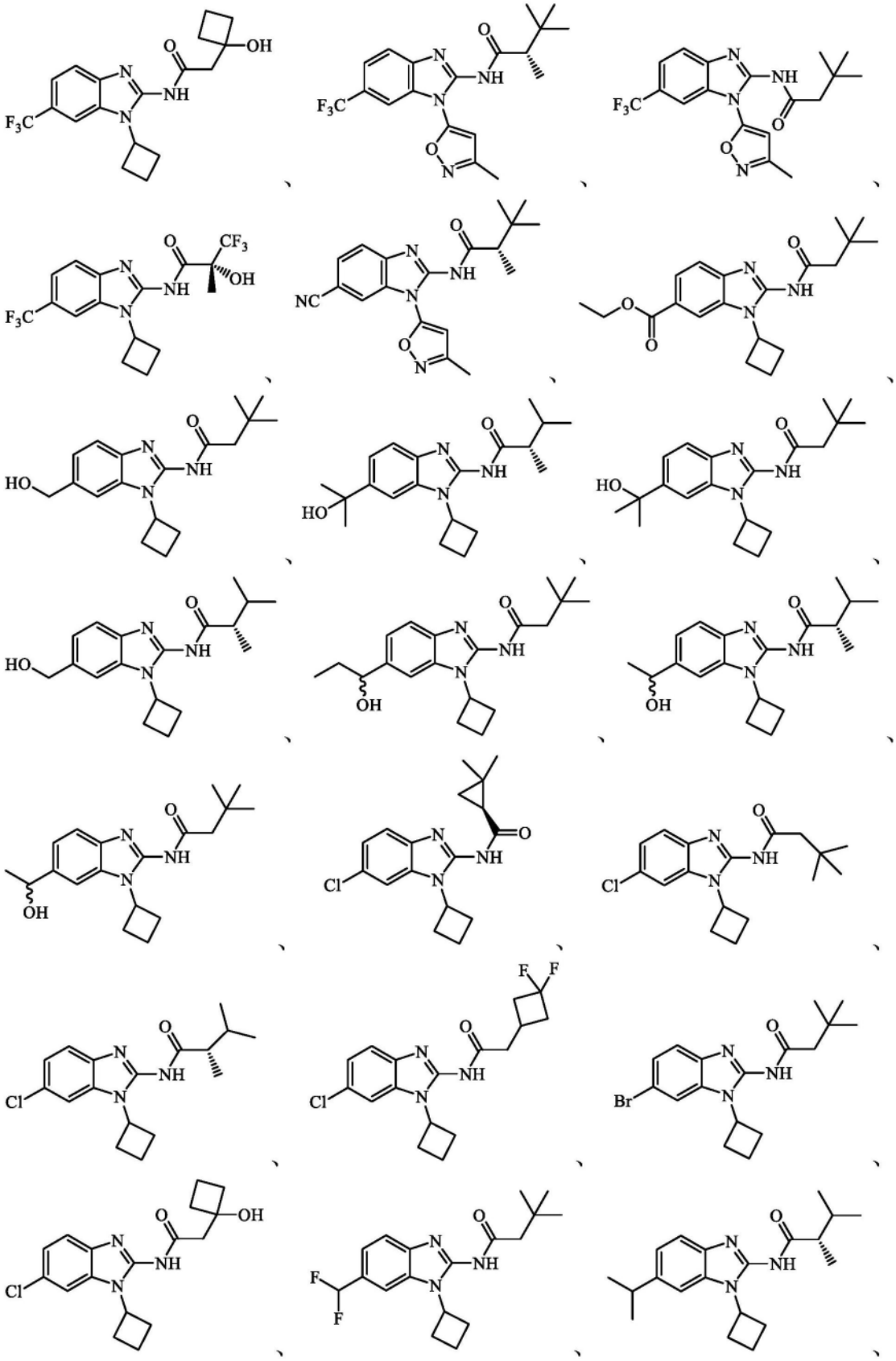
或其药学上可接受的盐。

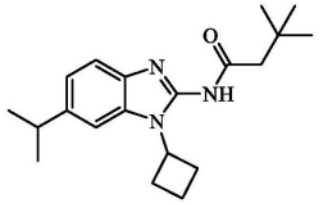
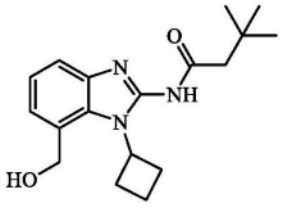
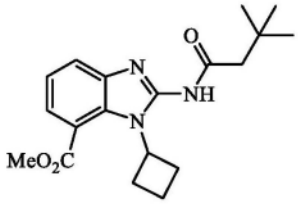
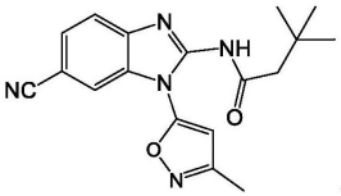
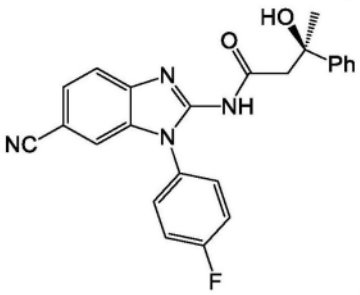
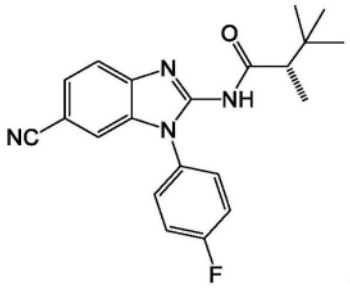
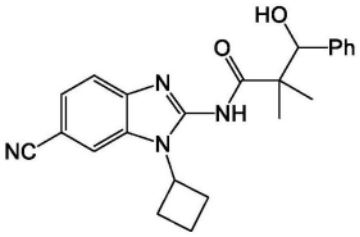
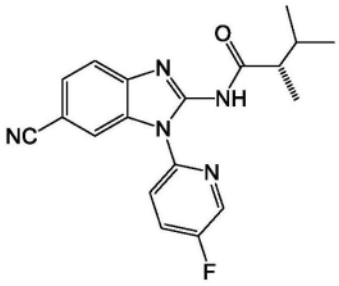
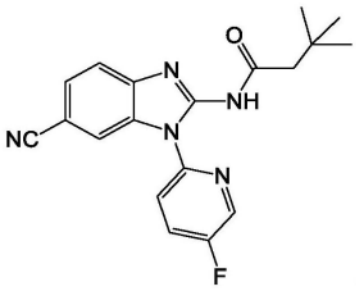
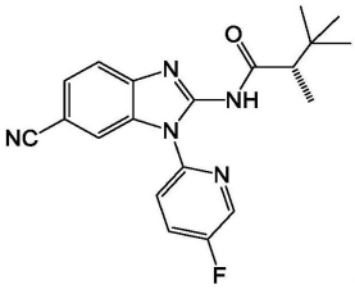
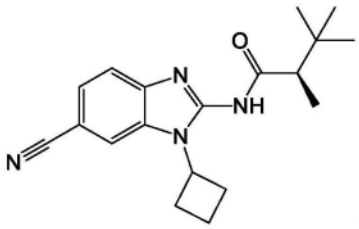
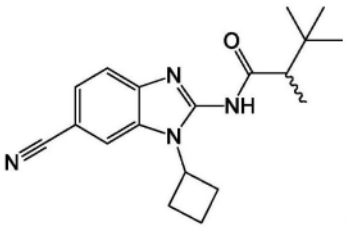
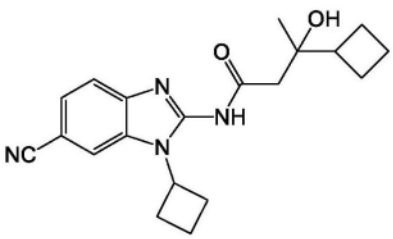
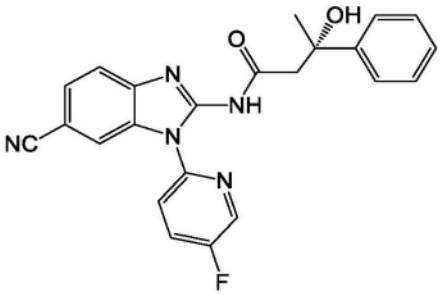
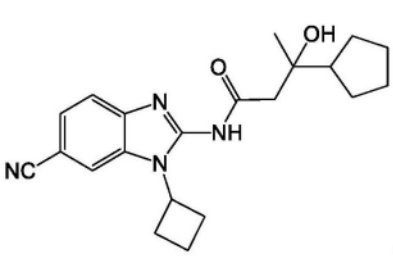
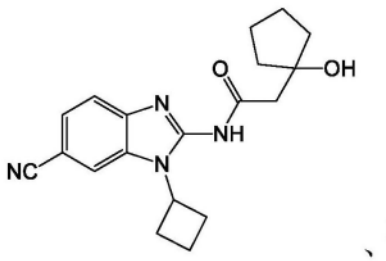
[0315] 式B-1的一些实施例包括由以下结构表示的化合物或其药学上可接受的盐:

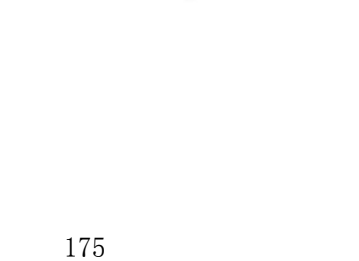


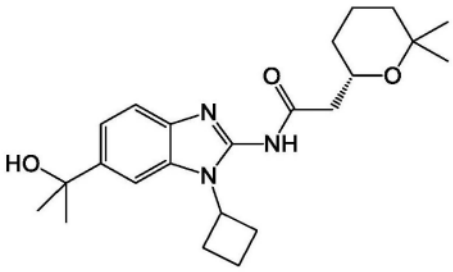
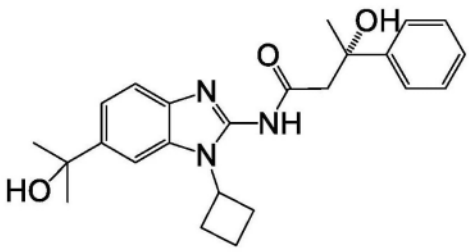
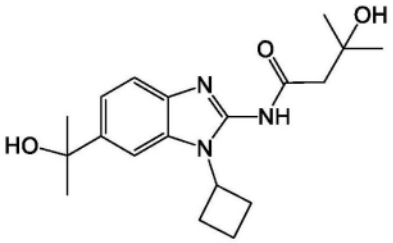
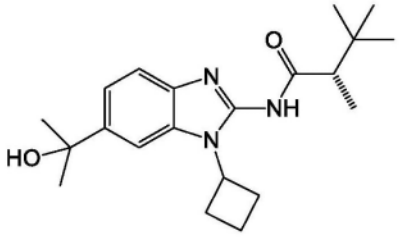
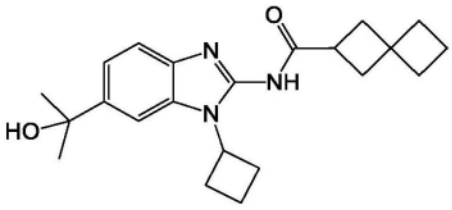
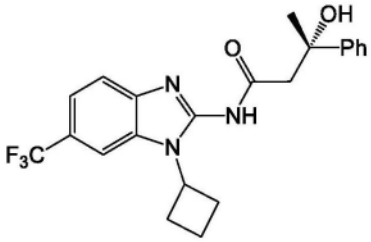
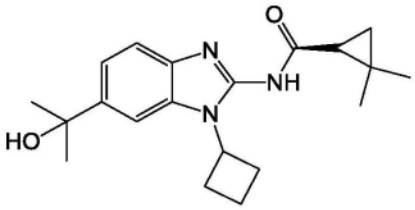
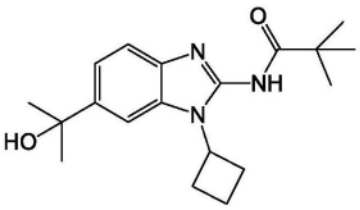
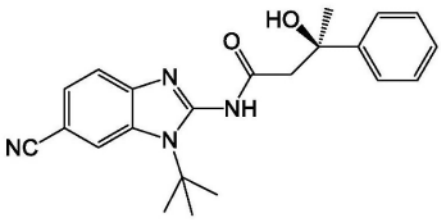
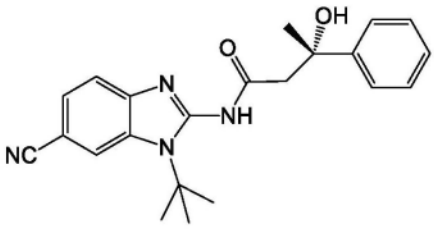
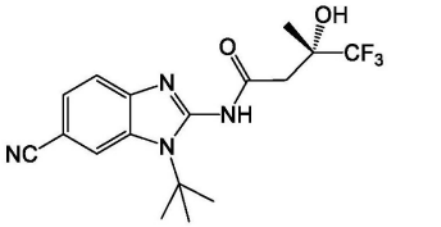
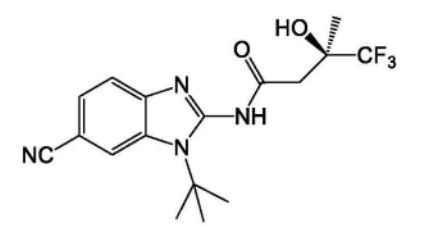
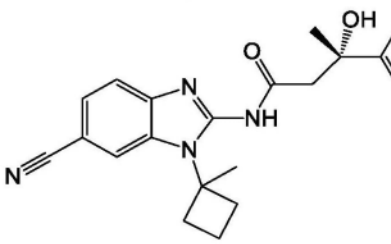
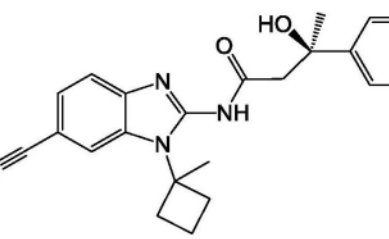


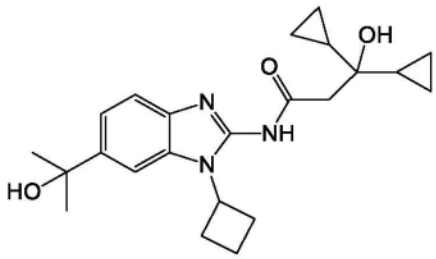
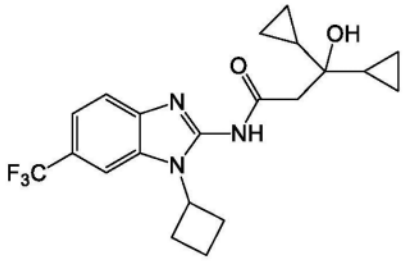
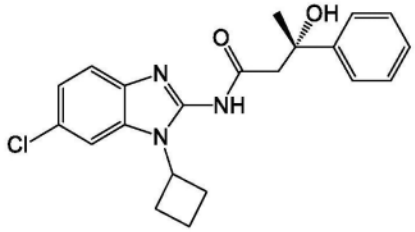
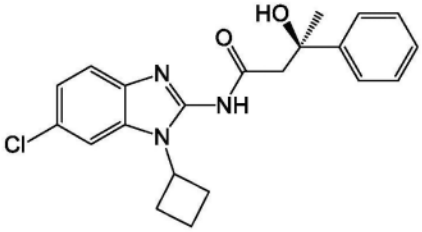
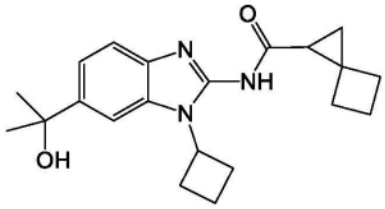
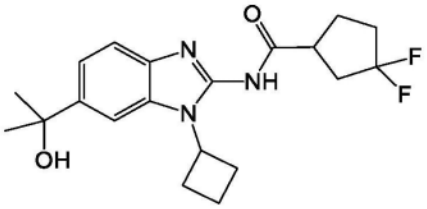
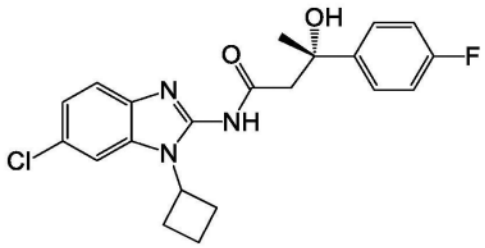
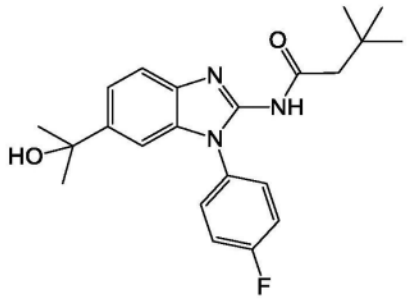
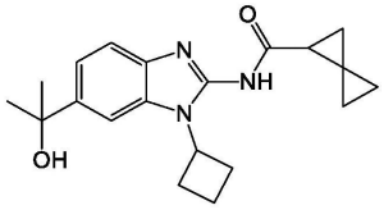
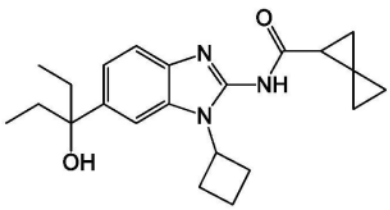
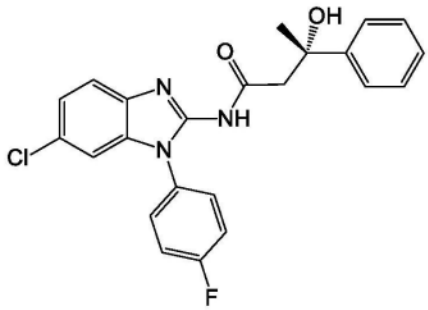
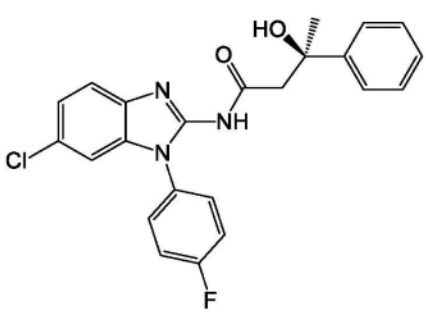















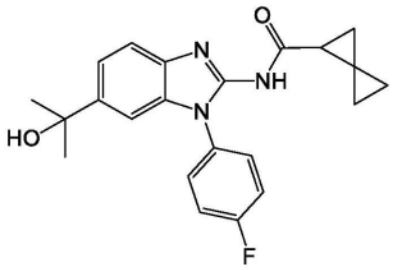
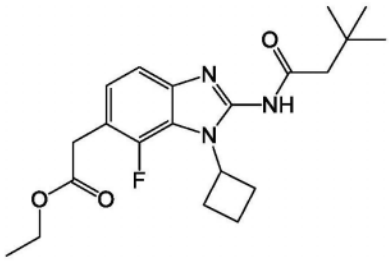
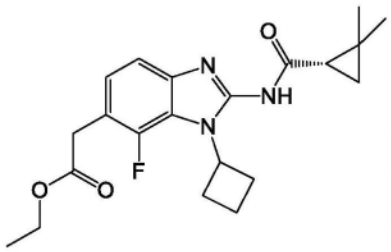


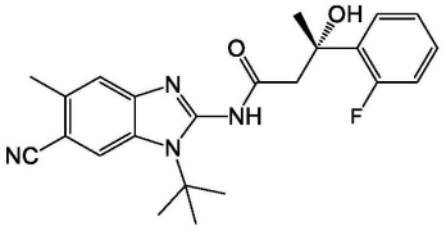
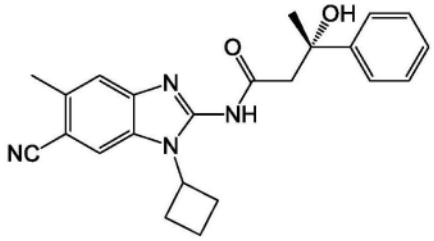
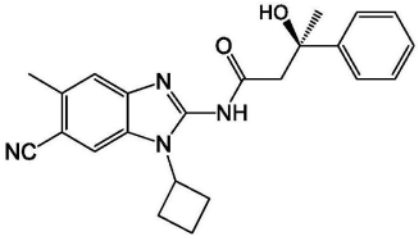

















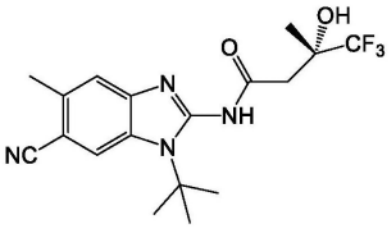


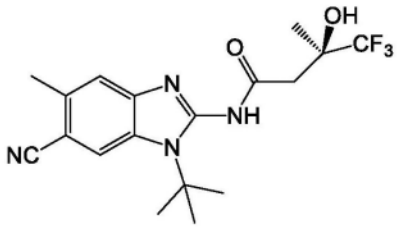















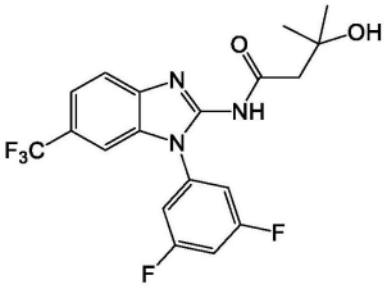













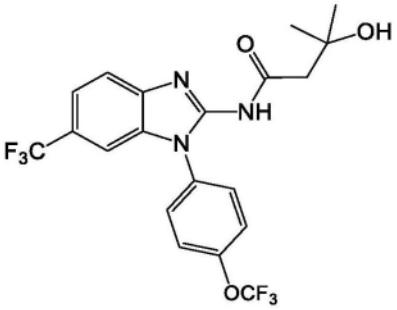




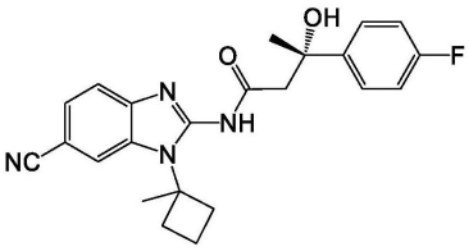




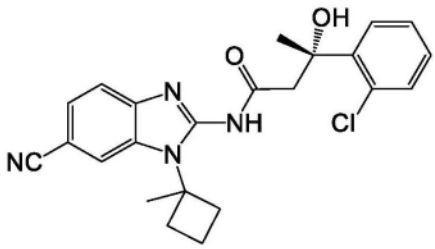


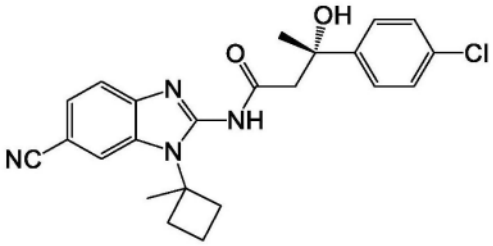


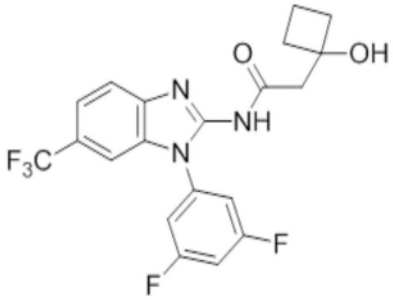


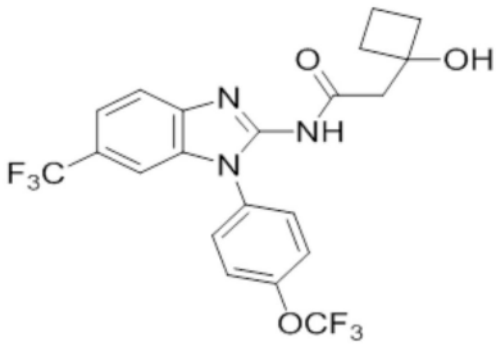


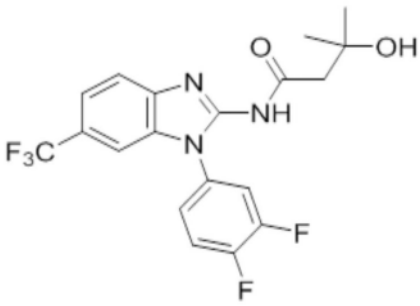


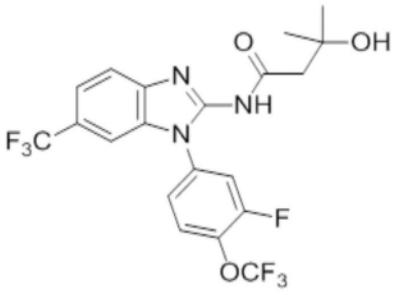
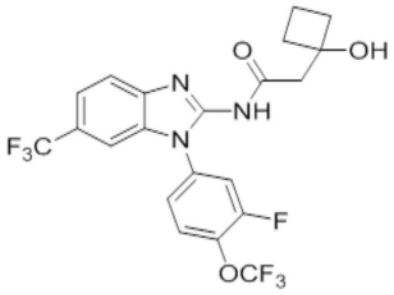
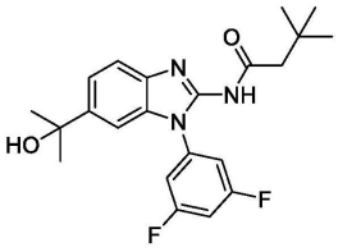
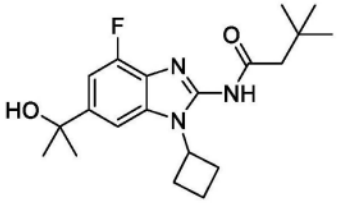
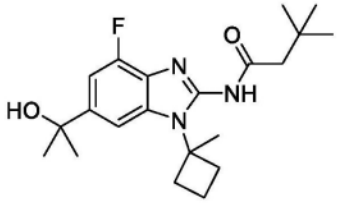
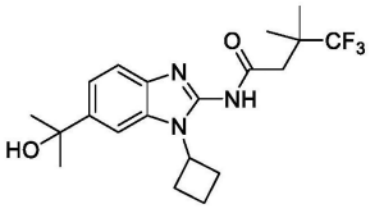
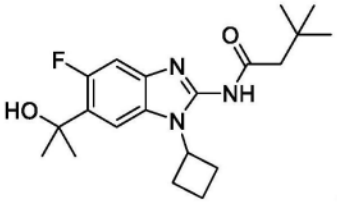
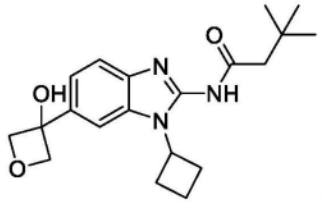
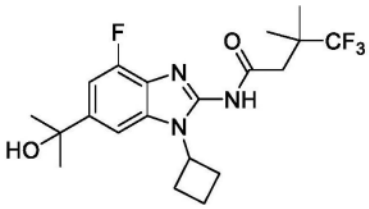
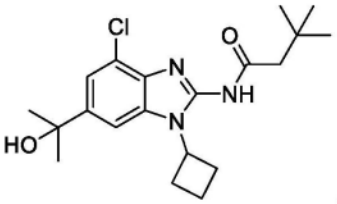
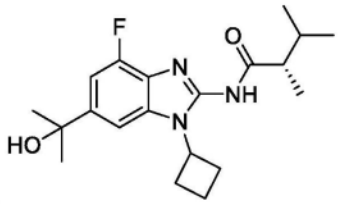
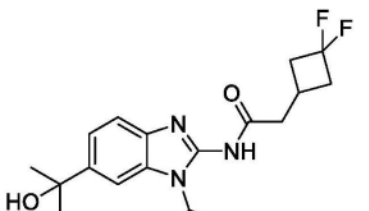
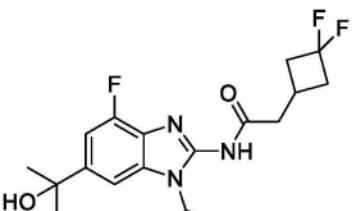
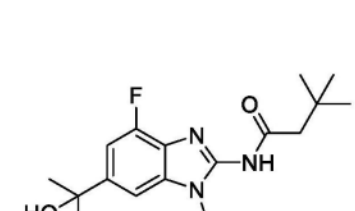
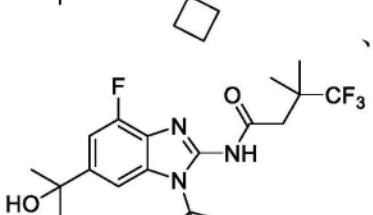
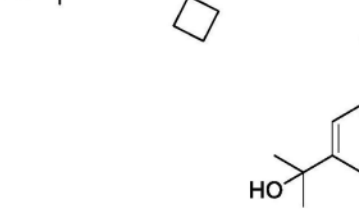
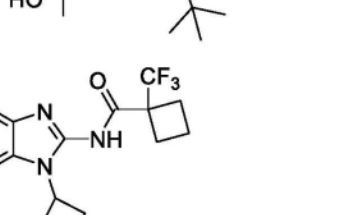
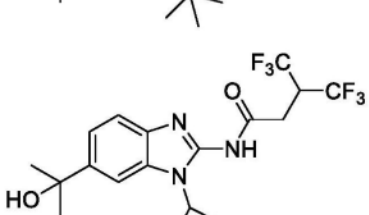
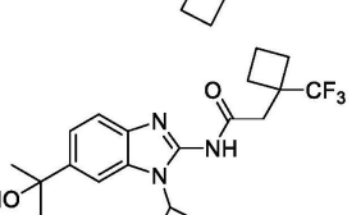
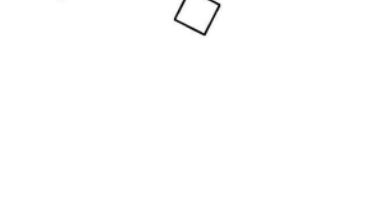
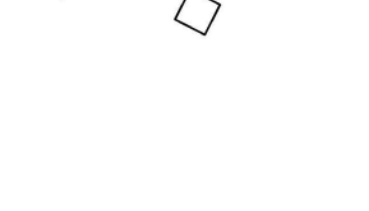


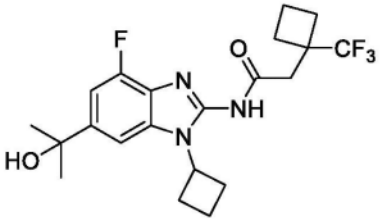
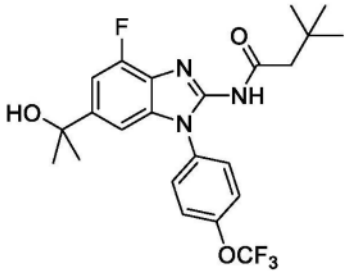
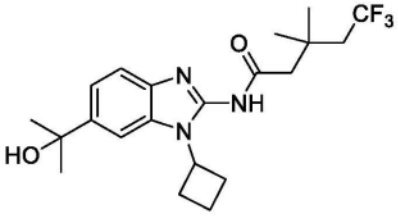
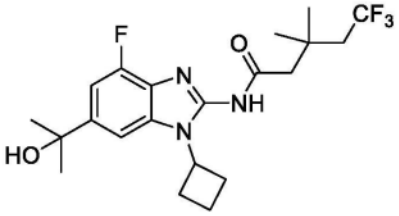
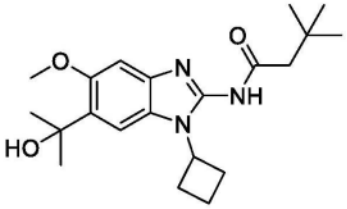
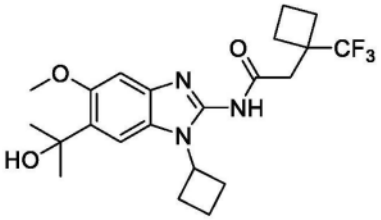
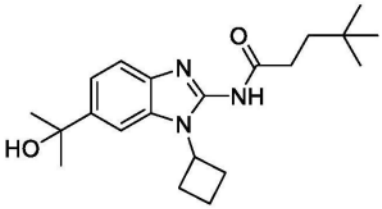
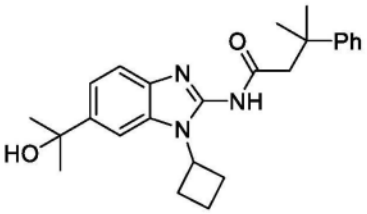
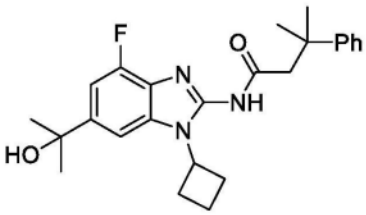
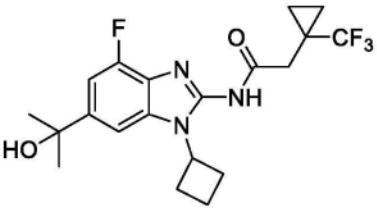
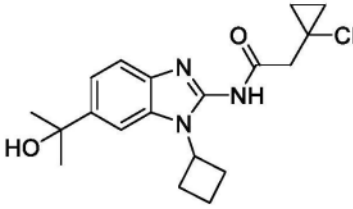
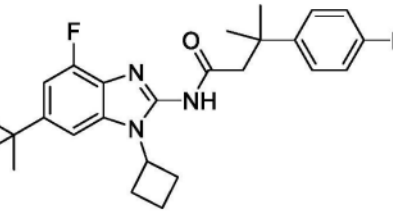
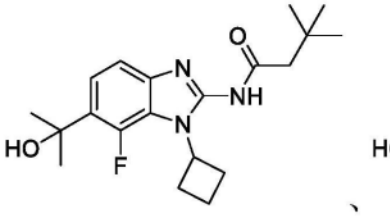


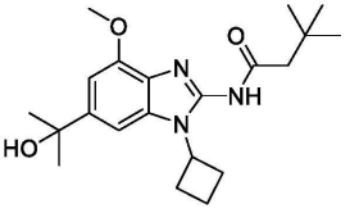
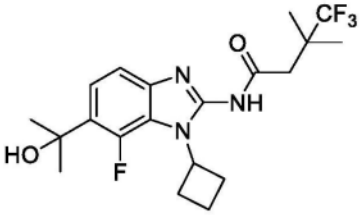


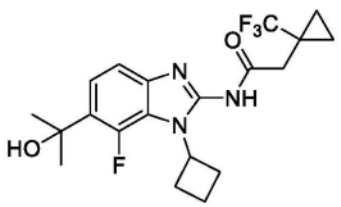
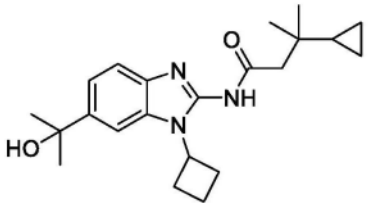
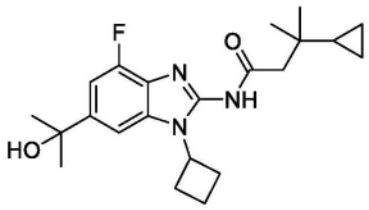
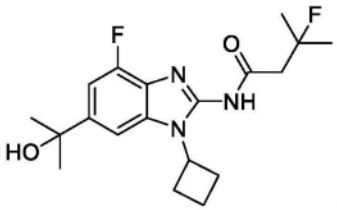
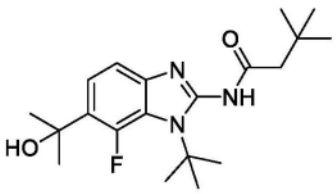
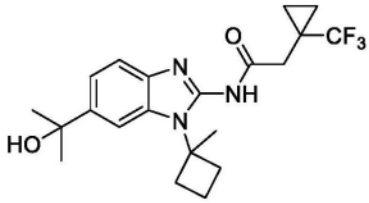
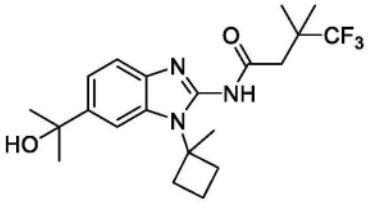
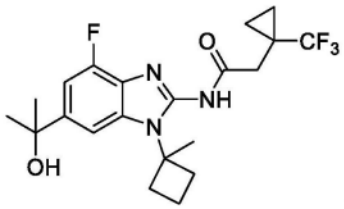
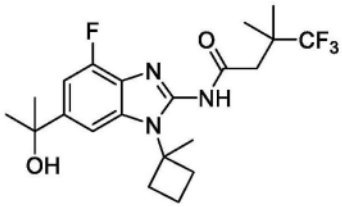
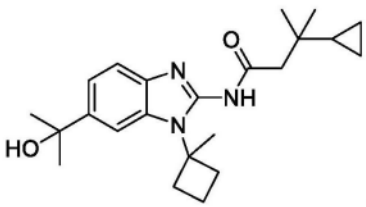
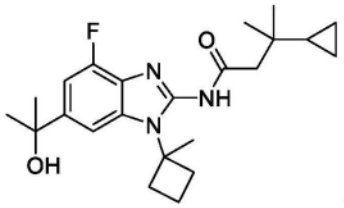
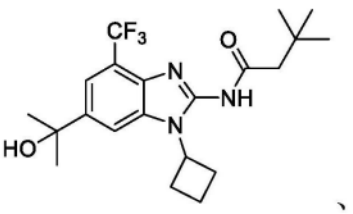
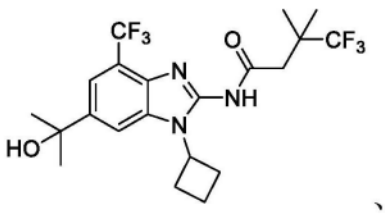
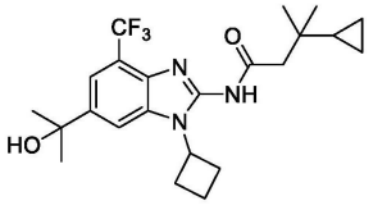
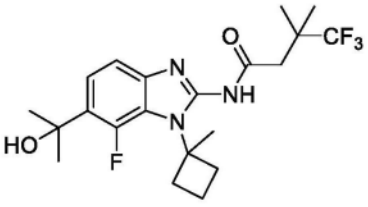
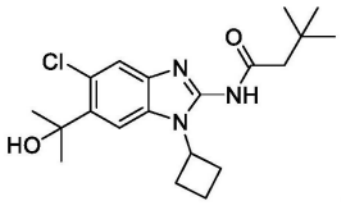
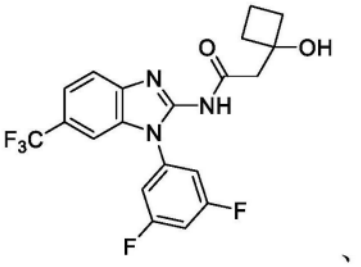
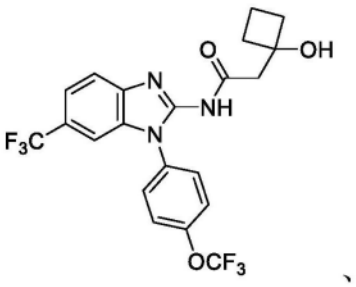


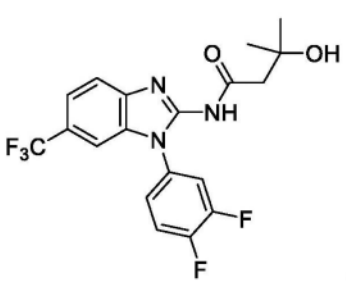
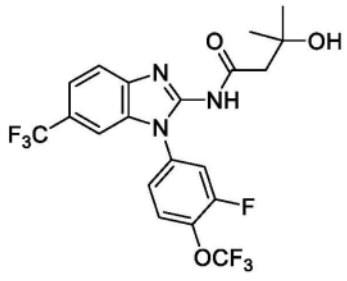
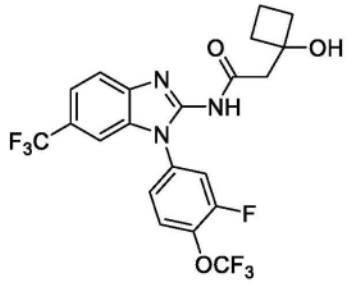
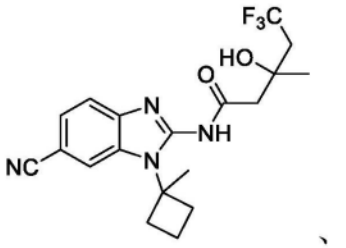
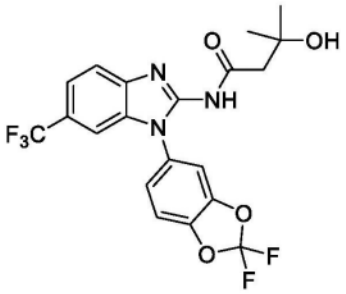
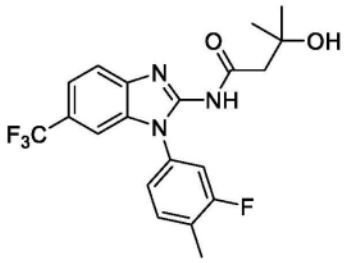
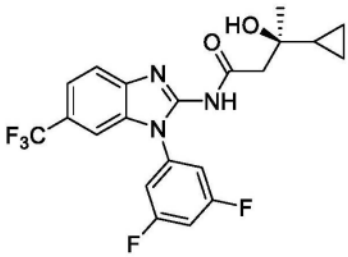
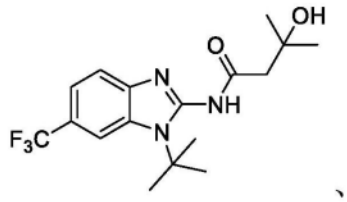
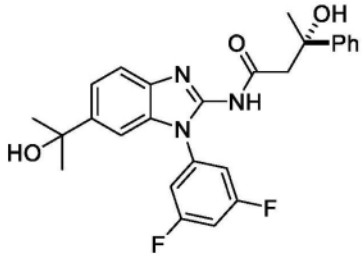
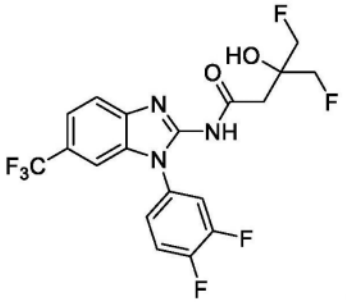
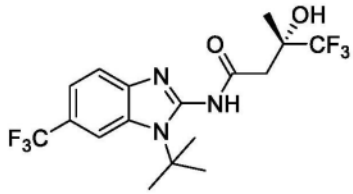
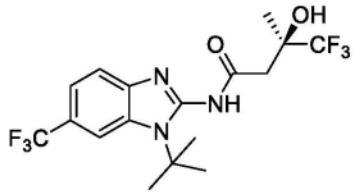
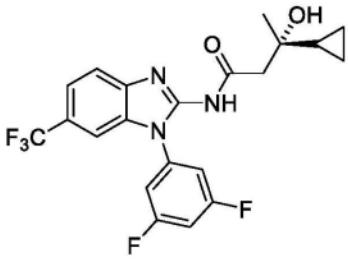
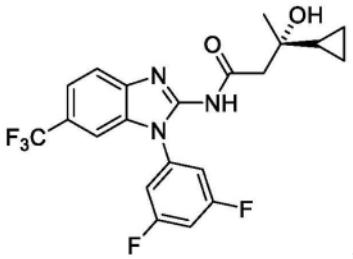
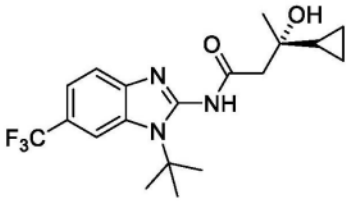
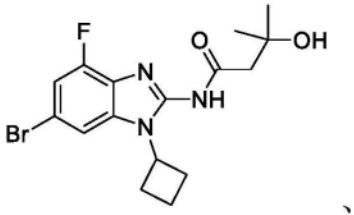
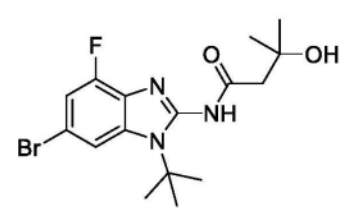
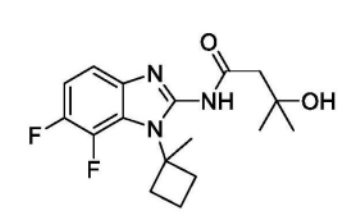


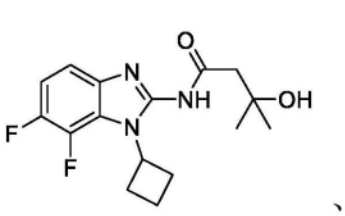
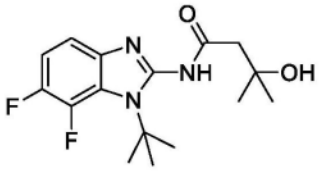
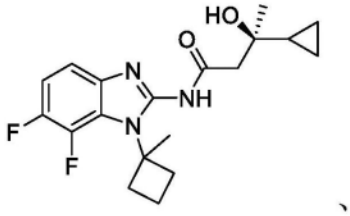
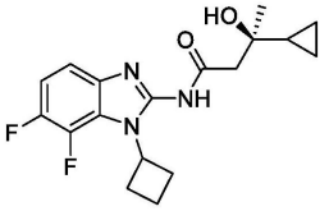
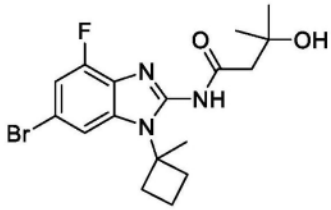
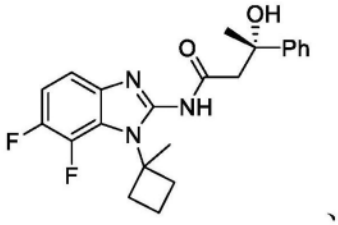
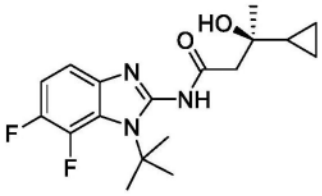
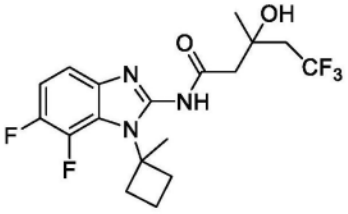
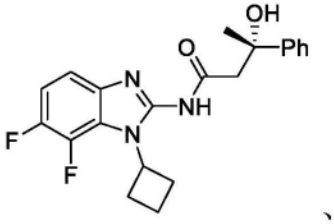
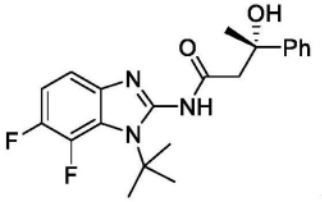
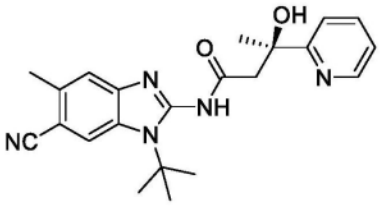
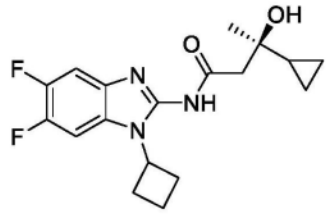
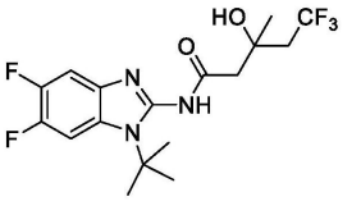
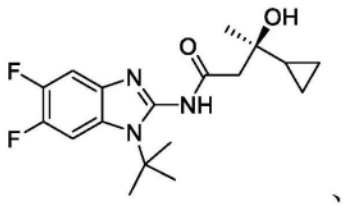
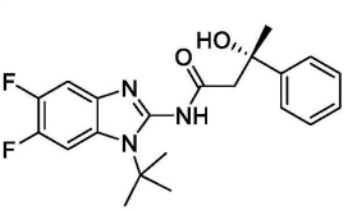






















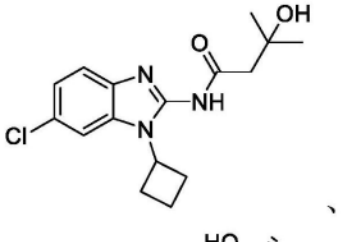
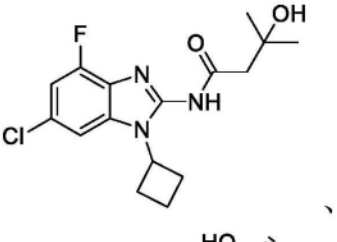
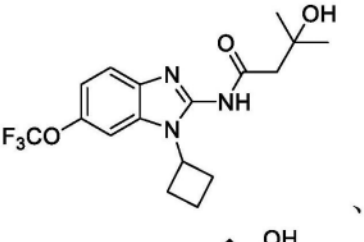














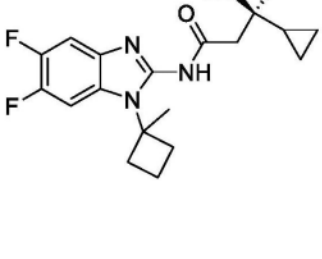
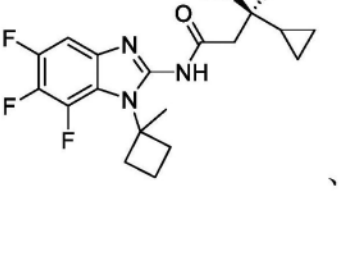
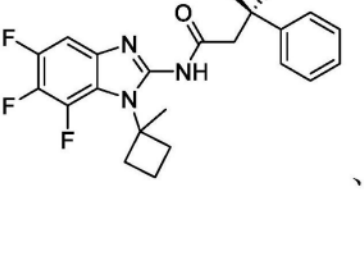



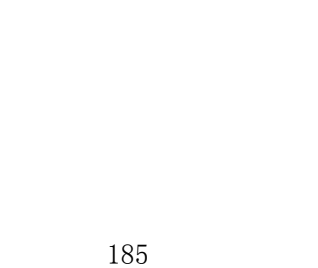



















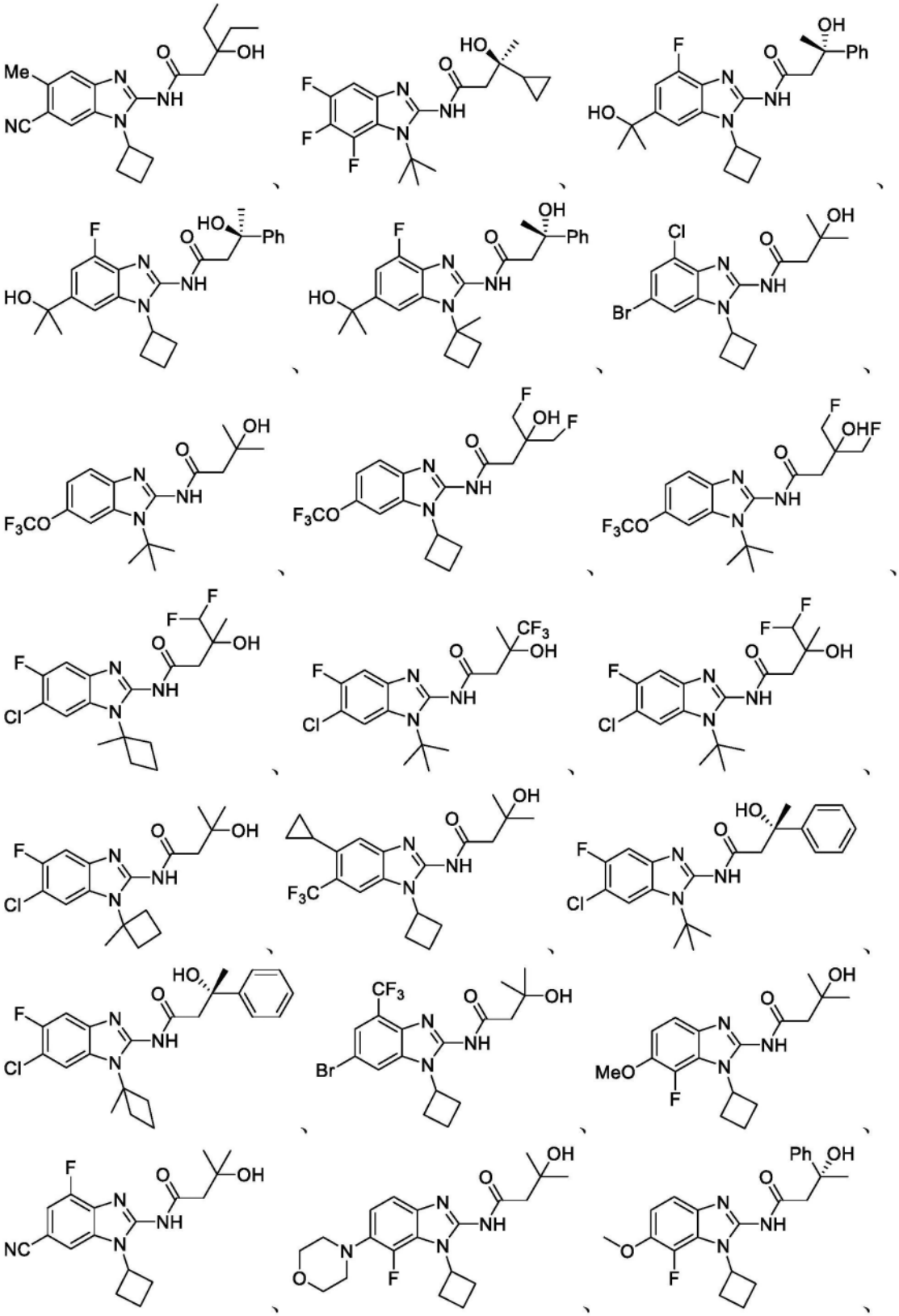



















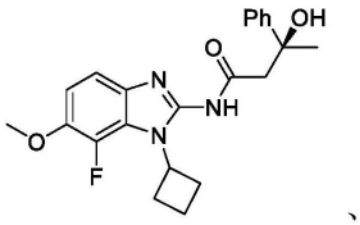
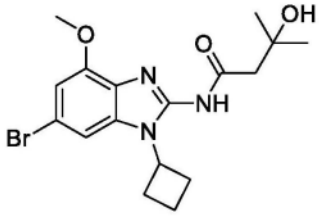
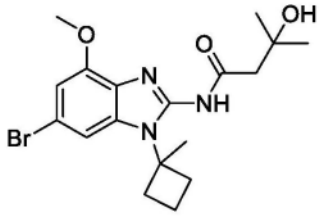
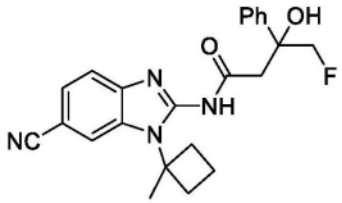
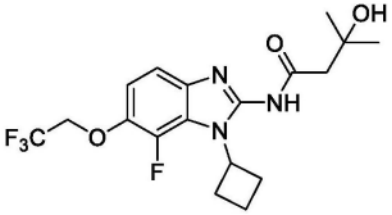
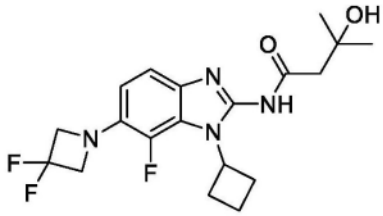
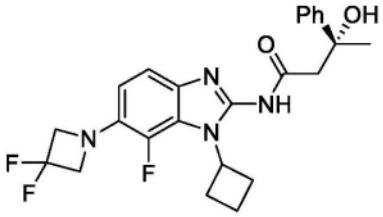
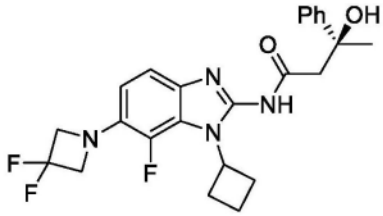
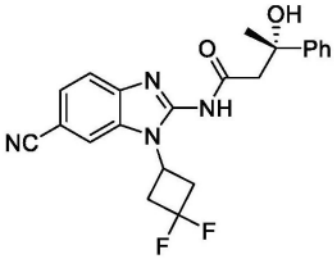
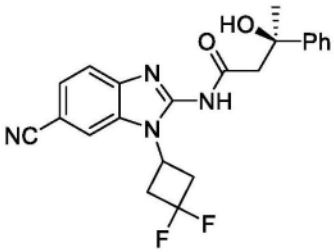
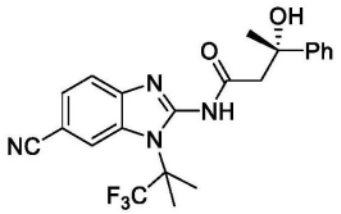
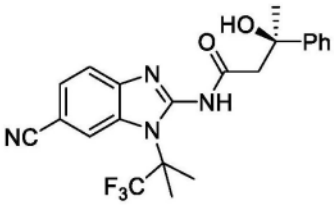
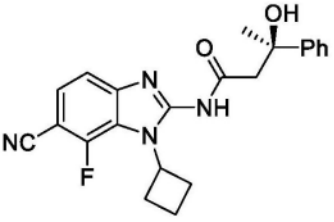
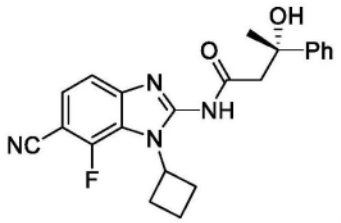
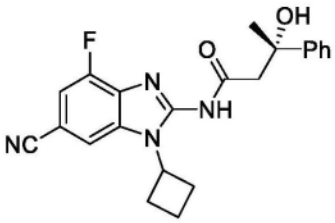
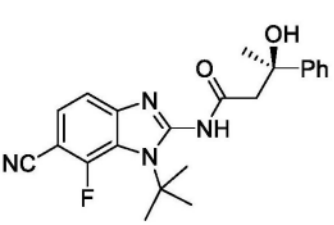
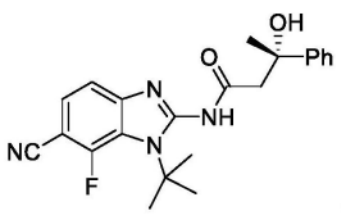
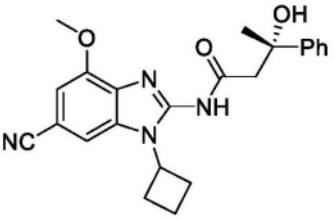
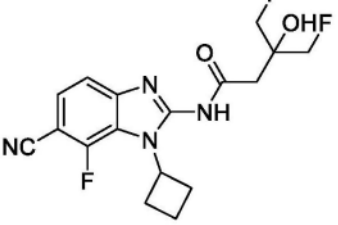
















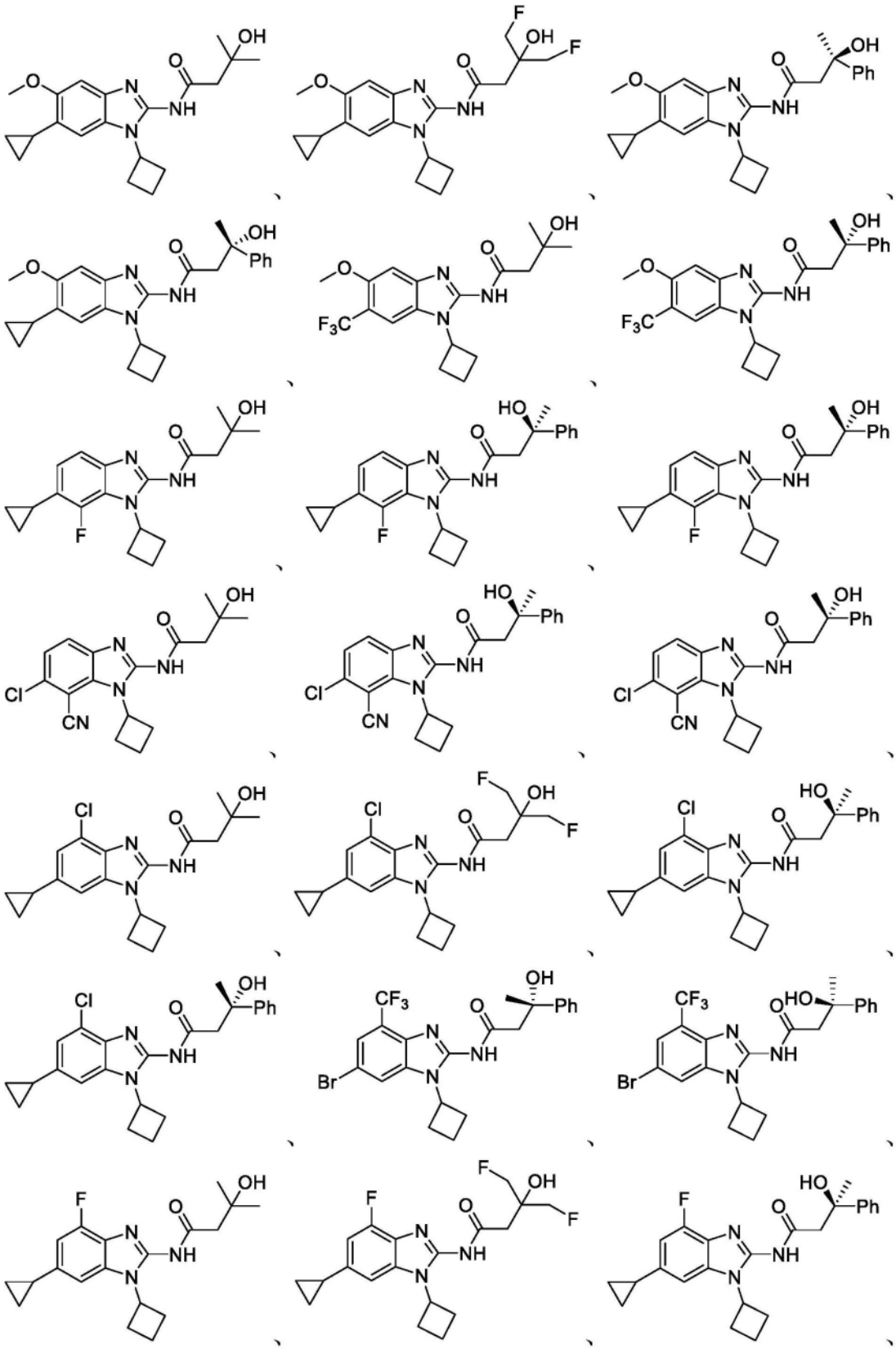




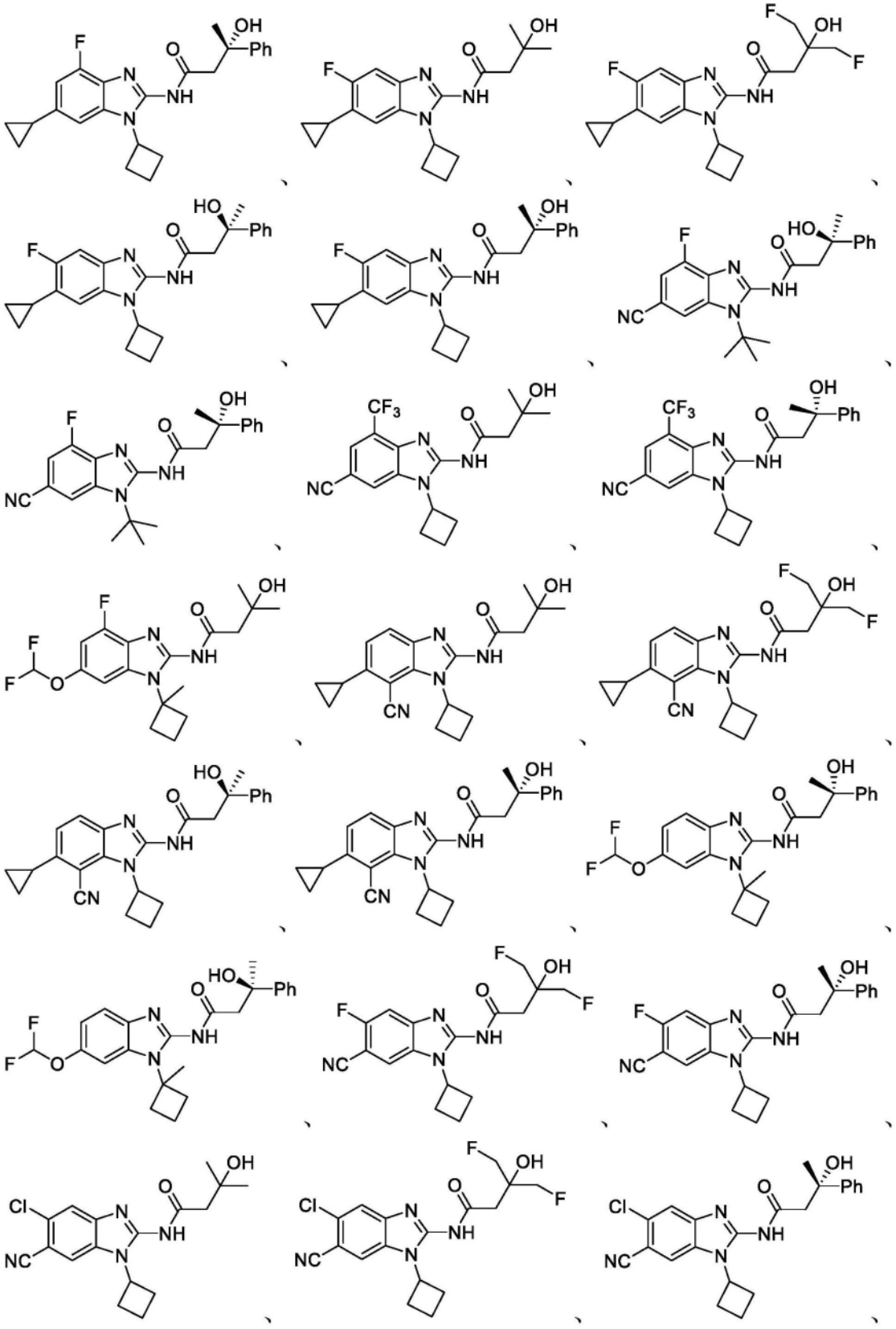




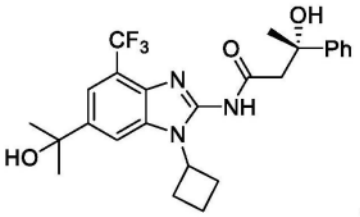
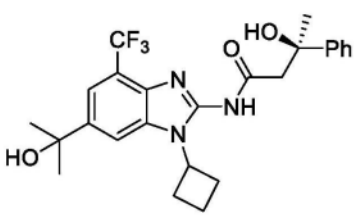
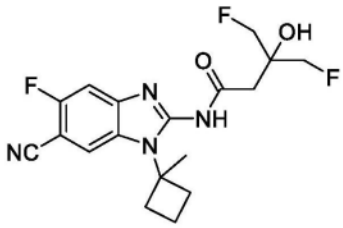
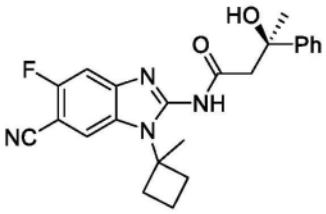
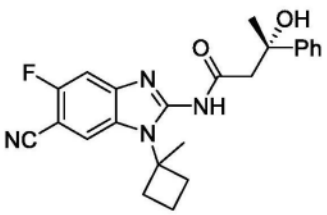
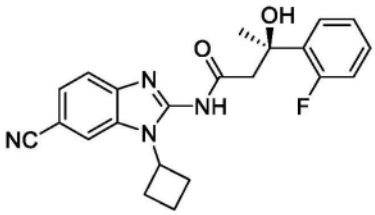
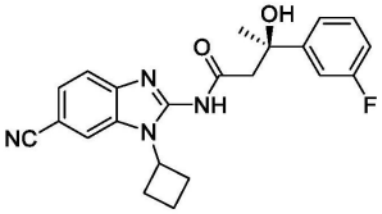
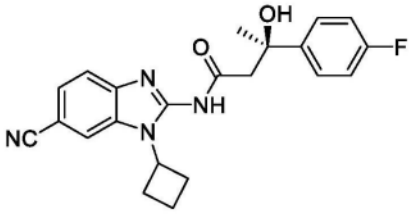
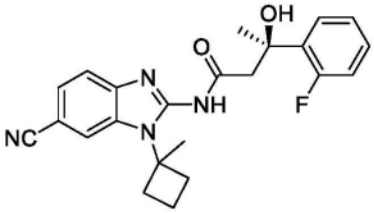
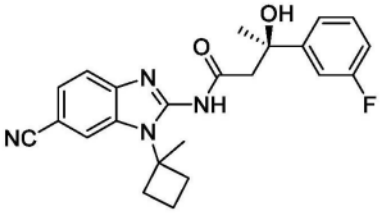
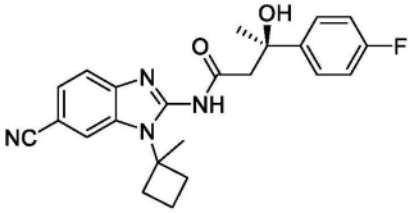
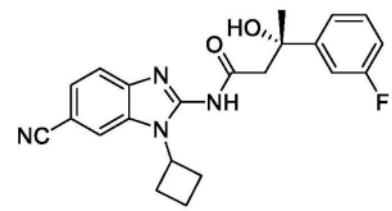
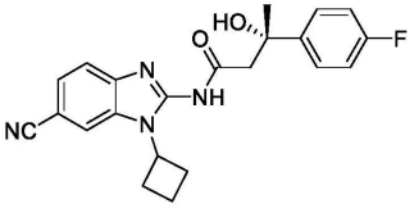
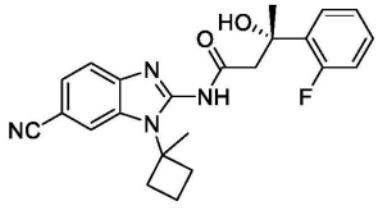
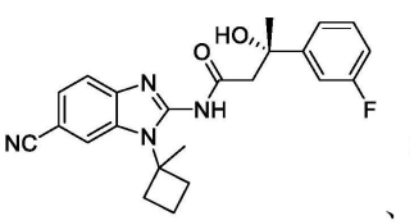
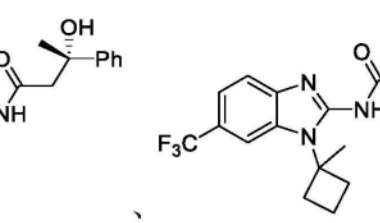


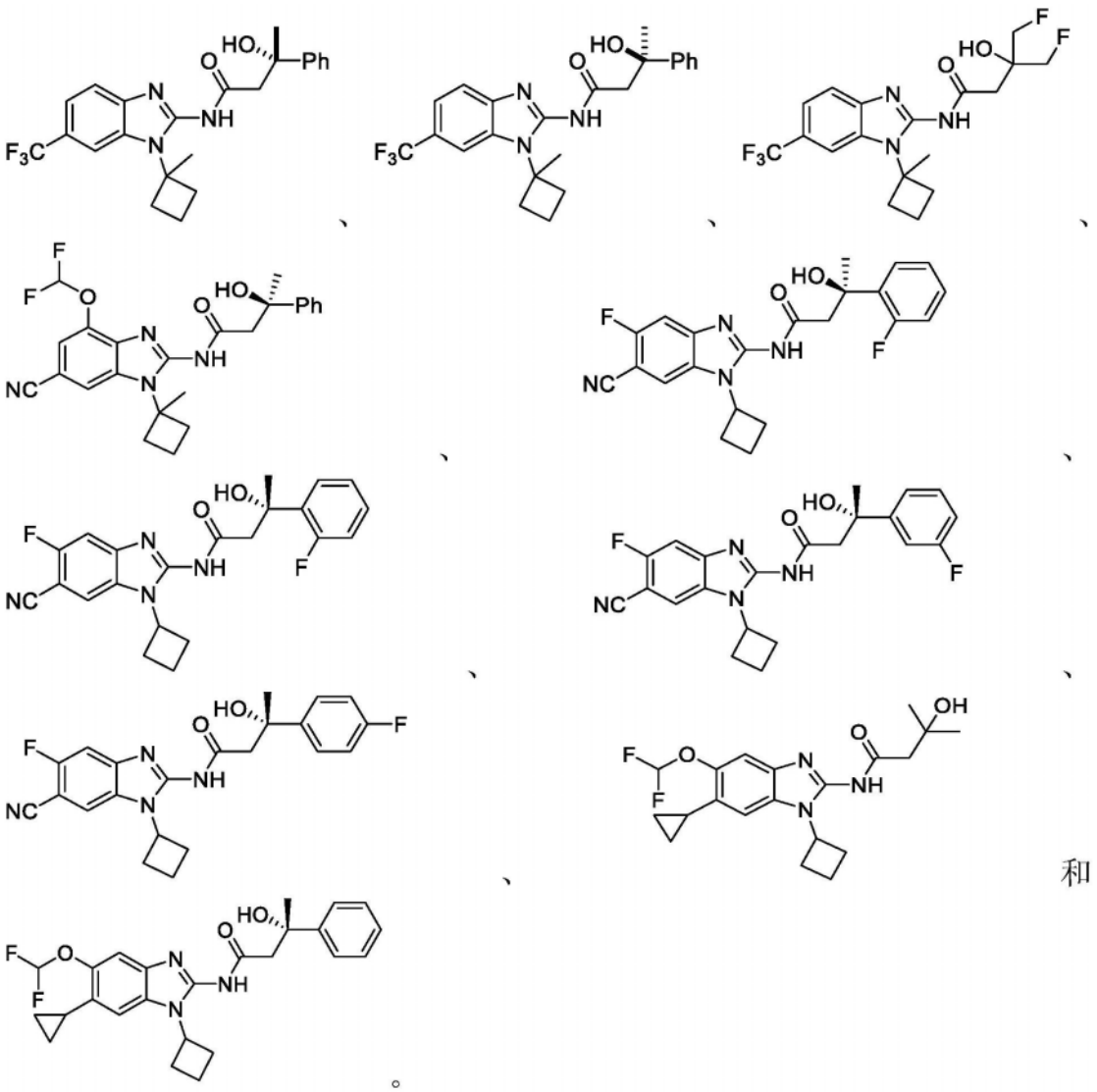








和

[0316] 本文披露的化合物可以通过美国专利号9,650,376和9,481,653中披露的方法合成,这些专利通过引用并入本文。

[0317] 在本文所述的实施例中,具有式A-1至A-44或B-1至B-7的化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量可以为约0.1mg/天至约3,000mg/天。在各种方法的此类实施例中,适于口服施用的药物组合物可包含至少约50毫克的具有式A-1至A-44或B-1至B-7的化合物或其药学上可接受的盐,并且在一些实施例中,此类药物组合物可包含至少约75毫克具有式A-1至A-44或B-1的化合物,至少约100毫克具有式A-1至A-44或B-1至B-7的化合物或其药学上可接受的盐,至少约150毫克具有式A-1至A-44或B-1至B-7的化合物或其药学上可接受的盐,至少约200毫克具有式A-1至A-44或B-1至B-7的化合物或其药学上可接受的盐,至少约250毫克具有式A-1至A-44或B-1至B-7的化合物或其药学上可接受的盐,至少约300毫克具有式A-1至A-44或B-1至B-7的化合物或其药学上可接受的盐,至少约500毫克具有式A-1至A-44或B-1至B-7的化合物或其药学上可接受的盐,至少约600毫克具有式A-1至A-44或B-1至B-7的化合物或其药学上可接受的盐,至少约750毫克具有式A-1至A-44或B-1至B-7的化合物或其药学上可接受的盐,或至少约1000毫克具有式A-1至A-44或B-1至B-7的化合物或其药学上可接受的盐。

[0318] 在实施例中,具有式A-1至A-44或B-1至B-7的化合物或其药学上可接受的盐可以在药物组合物中施用。各种方法的药物组合物可以作为单个单位剂量或作为多个单位剂量制备、包装、散装销售并且可以通过它们具有活性的任何途径以常规方式施用。例如,组合物可以经口服、眼内、静脉内、肌内、动脉内、髓内、鞘内、心室内、透皮、皮下、腹膜内、囊内(intravesicularly)、鼻内、肠内、局部、舌下、直肠,通过吸入、通过贮库注射或通过植入,或通过使用阴道乳膏、栓剂、子宫托、阴道环、直肠栓剂、宫内节育器和透皮形式(例如贴剂和乳膏)进行施用。特定施用模式将取决于适应症。特定施用途径和给药方案的选择可由临床医生根据已知方法调节或调整,以便获得最佳临床反应。本文所述的所有方法均可通过本文所述的任何此类施用途径施用具有式A-1至A-44或B-1至B-7的化合物或其药学上可接受的盐来进行。另外,具有式A-1至A-44或B-1至B-7的化合物或其药学上可接受的盐可通过使用针对本文所述的整个给药方案的任何此类施用途径来递送。

[0319] 呈固体剂型的、包含具有式A-1至A-44或B-1至B-7的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可包括但不限于片剂、胶囊、扁囊剂、球粒、丸剂、粉末和颗粒;局部剂型,其包括但不限于溶液、粉末、流体乳液、流体悬浮液、半固体、软膏、糊剂、霜剂、凝胶和胶冻剂以及泡沫;以及肠胃外剂型,其包括但不限于溶液、悬浮液、乳液和干粉;该药物组合物包含有效量的聚合物或共聚物。本领域中还已知,活性成分可以与药学上可接受的稀释剂、填充剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、表面活性剂、疏水媒介物、水溶性媒介物、乳化剂、缓冲剂、湿润剂、保湿剂、增溶剂、防腐剂等一起包含在此类配制品中。用于施用的装置和方法在本领域中是已知的并且技术人员可参考各种药理学参考文献以获得指导。例如,可以查阅Modern Pharmaceutics[现代药学],Banker和Rhodes,Marcel Dekker,Inc.[马塞尔·德克尔公司](1979);以及Goodman和Gilman,The Pharmaceutical Basis of Therapeutics[治疗学的药理学基础],第6版,MacMillan Publishing Co.[麦克米伦出版公司],纽约(1980)。

[0320] 对于口服施用,具有式A-1至A-44或B-1至B-7的化合物或其药学上可接受的盐可以容易地通过将具有式A-1至A-44或B-1至B-7的化合物或其药学上可接受的盐与本领域熟知的药学上可接受的载体组合来进行配制。此类载体使得各种方法的化合物能够配制成片剂、丸剂、糖衣丸、胶囊、液体、凝胶、糖浆、浆液、悬浮液等用于被待治疗的受试者口服摄取。用于口服使用的药物制剂可通过以下方式而获得:添加固体赋形剂(任选地磨碎所得混合物),并且在添加适合的辅助剂后(如果希望)加工颗粒类混合物,从而获得片剂或糖衣丸核。合适的赋形剂包括但不限于填充剂,例如糖,包括但不限于乳糖、蔗糖、甘露醇和山梨醇;纤维素制剂,包括但不限于玉蜀黍淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。如果希望,可添加崩解剂,例如但不限于交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂、或海藻酸或其盐(如海藻酸钠)。

[0321] 在各种方法的一些实施例中,药物组合物可以适于口服施用,例如像固体口服剂型或胶囊,并且在某些实施例中,组合物可以是片剂。此类片剂可包括任何数量的另外药剂,例如像一种或多种粘合剂、一种或多种润滑剂、一种或多种稀释剂、一种或多种润滑剂,一种或多种表面活性剂、一种或多种分散剂、一种或多种着色剂等。此类片剂可以通过本领域已知的任何方法制备,例如通过压缩或模制。压缩片剂可以通过在合适的机器中压缩呈自由流动形式(如粉末或颗粒)的组合物的成分来制备,并且模制片剂可以通过在合适的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物来制备。一些实施例的片剂可以

是未包衣的,并且在其他实施例中,它们可以通过已知技术被包衣。

[0322] 在制备用于口服施用的各种方法的其他实施例中,各种方法的药物组合物可以在具有合适包衣的糖衣丸核中提供。在此类实施例中,可以使用浓缩的糖溶液制备糖衣丸核,这些浓缩的糖溶液可以任选地包含阿拉伯胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波普凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。在一些实施例中,可以将染料或颜料添加到片剂或糖衣丸包衣中,以鉴定或表征活性化合物剂量的不同组合。在又其他实施例中,制备用于口服施用的、包含有效量的具有式A-1至A-44或B-1至B-7的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可以包括但不限于由明胶制成的插接式胶囊(push-fit capsule),以及由明胶和增塑剂(如甘油或山梨醇)制成的软密封胶囊。插接式胶囊可以含有与填充剂(例如像乳糖)、粘合剂(例如像淀粉)和/或润滑剂(例如像滑石或硬脂酸镁)以及任选地稳定剂相混合的活性成分。在软胶囊剂中,可以将该活性化合物溶解或悬浮在适合的液体(如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇)中。此外,还可以添加稳定剂。所有口服施用的配制品的剂量均应适合此类施用。

[0323] 在其中片剂和糖衣丸核被包衣的各种方法的实施例中,包衣可以延迟在胃肠道中的崩解和吸收,从而在更长的时间段内提供持续作用。另外,此类包衣可以适于以预定的模式释放具有式A-1至A-44或B-1至B-7的化合物或其药学上可接受的盐,例如以实现控释配制品,或者它可以通过包括例如肠溶包衣来适应于直到通过胃后才释放活性化合物。此类实施例涵盖的合适的包衣可以包括但不限于:糖包衣,薄膜包衣例如像羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、甲基羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、丙烯酸酯共聚物、聚乙二醇和/或聚乙烯吡咯烷酮,或肠溶包衣例如像甲基丙烯酸共聚物、邻苯二甲酸乙酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯、虫胶和/或乙基纤维素。此外,可以将延时材料(例如像单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯)掺入一些实施例的包衣中。在仍其他实施例中,固体片剂组合物可以包括适于保护组合物免于不希望的化学变化的包衣,例如在活性药物物质释放之前减少化学降解。

[0324] 在各种方法的实施例中涵盖的适于口服施用的药物组合物可以包含治疗有效量的具有式A-1至A-44或B-1至B-7的化合物或其药学上可接受的盐,并且可以进一步包含一种或多种稀释剂、一种或多种崩解剂、一种或多种润滑剂、一种或多种颜料或着色剂、一种或多种明胶、一种或多种增塑剂等。例如,在一些实施例中,片剂可包含有效量的具有式A-1至A-44或B-1至B-7的化合物或其药学上可接受的盐、按重量计约20%至约50%的稀释剂、按重量计约10%至约30%的第二稀释剂、按重量计约2%至约6%的崩解剂、和按重量计约0.01%至约2%的润滑剂,并且在特定的实施例中,此类片剂可包含有效量的具有式A-1至A-44或B-1至B-7的化合物或其药学上可接受的盐、按重量计约20%至约50%的微晶纤维素、按重量计约10%至约30%的甘露醇、按重量计约2%至约6%的交联聚维酮或交联羧甲基纤维素、和按重量计约0.01%至约2%的硬脂酸镁。在另外的实施例中,药物组合物可以包含任何量或组合的微晶纤维素、甘露醇、钠、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素、硬脂酸镁或其任何组合。

[0325] 在各种方法的一些实施例中,可以将包含具有式A-1至A-44或B-1至B-7的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物制成在适于注射的油性或水性媒介物中的悬浮液、溶液或乳液。在此类实施例中,此类液体配制品可以进一步包括配制用于肠胃外施用的配制

品,例如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。这些可注射配制品可通过任何途径施用,包括但不限于例如皮下、静脉内、肌内、动脉内、弹丸式注射或连续输注,并且在通过连续输注施用可注射配制品的实施例中,这种输注可以进行约十五分钟至约二十四小时的时间段。在某些实施例中,注射用配制品能以单位剂型存在,例如像在安瓿或多剂量容器中,并加入防腐剂。

[0326] 在各种方法的其他实施例中,可以将具有式A-1至A-44或B-1至B-7的化合物或其药学上可接受的盐配制成贮库制剂,并且此类长效配制品可以通过植入(例如像皮下植入或肌内植入)或通过肌内注射进行施用。贮库注射能以约1至约6个月或更长的间隔施用。因此,例如,化合物可以与合适的聚合或疏水材料(例如,作为在可接受油中的乳液)或离子交换树脂一起配制,或作为微溶的衍生物(例如,作为微溶的盐)来配制。

[0327] 在仍其他实施例中,可以将包含具有式A-1至A-44或B-1至B-7的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物配制用于经颊或舌下施用。在此类实施例中,可以将药物组合物制备为以本领域已知的任何常规方式配制的可咀嚼片剂、速溶熔剂(flash melts)或锭剂。

[0328] 在又其他实施例中,可以将包含具有式A-1至A-44或B-1至B-7的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物配制用于通过吸入施用。在此类实施例中,根据各种方法的药物组合物可以使用适宜的推进剂(例如像二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他适合的气体)以气溶胶喷雾形式从增压式包装或喷雾器中递送。在增压式气溶胶包装的情况下,剂量单位可通过提供阀以递送计量的量来确定。可以配制例如用于在吸入器或吹入器中使用的明胶胶囊或药筒,这些胶囊或药筒包含该化合物和一种适宜的粉末基质(如乳糖或淀粉)的粉末混合物。

[0329] 在另外的实施例中,可以将包含具有式A-1至A-44或B-1至B-7的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物配制成直肠组合物,例如栓剂或保留灌肠剂,例如含有常规栓剂基质,如可可油或其他甘油酯。

[0330] 在一些实施例中,可以将包含具有式A-1至A-44或B-1至B-7的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物配制用于透皮施用。可以将此类药物组合物制成例如应用于膏药、或通过提供给受试者的透皮治疗系统来应用。在其他实施例中,用于透皮施用的、包含具有式A-1至A-44或B-1至B-7的化合物或其药学上可接受的盐的药物和治疗组合物可以包含合适的固体或凝胶相载体或赋形剂,例如但不限于碳酸钙、磷酸钙、各种糖、淀粉、纤维素衍生物、明胶和聚合物(像例如聚乙二醇)。

[0331] 在一些实施例中,可以将包含具有式A-1至A-44或B-1至B-7的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物作为单一治疗剂单独施用。在其他实施例中,可以将包含具有式A-1至A-44或B-1至B-7的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物与一种或多种其他活性成分(例如像佐剂、蛋白酶抑制剂或其他相容的药物或化合物)组合施用,其中这种组合被认为是对于实现本文所述方法的所希望效果而言期望的或有利的。

[0332] 在实施例中,该方法进一步包括将一种或多种活性剂与施用具有式A-1至A-44或B-1至B-7的化合物或其药学上可接受的盐的同时地或并行地施用。在实施例中,一种或多种活性剂是右旋普拉克索、利鲁唑、巴氯芬、替扎尼定或依达拉奉。利鲁唑是一种神经保护剂,其可在失活状态下阻断钠通道。利鲁唑已被证明可以延长ALS患者的存活期。在实施例中,以50mg每天一次或两次施用利鲁唑。在实施例中,以总日剂量150mg或300mg或600mg施

用右旋普拉克索。在实施例中,以0.05mg、0.5mg、1mg、2mg、5mg、10mg或20mg施用巴氯芬。在实施例中,以2mg、4mg或6mg施用替扎尼定。在实施例中,以30mg施用依达拉奉。在实施例中,一种或多种活性剂是右旋普拉克索。在实施例中,一种或多种活性剂是利鲁唑。

[0333] 在实施例中,一种或多种活性剂是抗谷氨酸能或离子通道阻断剂,例如但不限于FP-0011、美金刚、N-乙酰化-α-连接的酸性二肽酶(NAALADase)抑制剂、尼莫地平或其组合。谷氨酸水平过高已被证明对神经元有毒性,并且证据表明直接和间接谷氨酸毒性均可能导致如ALS等疾病的运动神经元变性的发病机理。FP0011是一种抗谷氨酸能化合物,其可以降低突触前谷氨酸水平并显示出强大的神经保护特性。美金刚是一种非竞争性的N-甲基-d-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂,其已被证明可以在体外和神经变性疾病的动物模型中保护神经元免受NMDA或谷氨酸诱导的毒性。在实施例中,以2mg、5mg、7mg、10mg、14mg、21mg或28mg施用美金刚。N-乙酰化-α-连接的酸性二肽酶(NAALADase)在神经元损伤期间将N-乙酰基-天冬氨酰-谷氨酸转化为谷氨酸,并且可能代表一种新的方法来在神经变性障碍治疗中阻断过量谷氨酸释放而不会干扰正常脑功能。尼莫地平是一种二氢吡啶类钙通道阻断剂,其可以拮抗兴奋性氨基酸受体激活从而减少钙进入受损神经元,并可能有助于减缓或逆转ALS。在实施例中,以30mg或60mg施用尼莫地平。

[0334] 在实施例中,一种或多种活性剂是线粒体能量促进剂,例如但不限于白藜芦醇、肌酸、促红细胞生成素、胆甾-4-烯-3-酮肟(TRO-19622)及其组合。白藜芦醇是在红葡萄皮中发现的一种强大的抗氧化剂,已被发现能抑制钙流入与谷氨酸诱导的细胞毒性相关的细胞中。在实施例中,以100mg、500mg、1000mg或1500mg施用白藜芦醇。肌酸有助于形成ATP(体内细胞能量的主要来源),并且已显示可通过稳定细胞膜和线粒体能量转移复合物(其可通过改善线粒体功能来减少运动神经元死亡)来提供对抗神经变性疾病的保护机制。肌酸还可以减少氧化应激并增加谷氨酸摄取,并且可以帮助减少ALS患者的肌肉力量损失。在实施例中,以约750mg至约5克施用肌酸。促红细胞生成素(EPO)是一种控制红细胞生成、红细胞产生的糖蛋白激素,其最近被鉴定为具有多种神经保护作用(包括例如减轻炎症、增强存活信号、和预防神经元细胞死亡)的细胞因子。胆甾-4-烯-3-酮肟(TRO-19622)是一种低分子量化合物,其通过与线粒体通透性转换孔的蛋白质组分相互作用而增强运动神经元存活和生长,并且可以在体内拯救运动神经元细胞体免于axonomy诱导的细胞死亡。在实施例中,一种或多种活性剂是肌酸。