



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119522099 A

(43) 申请公布日 2025.02.25

(21) 申请号 202380049639.6

Z·A·休斯 B·拉维纳

(22) 申请日 2023.04.24

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

(30) 优先权数据

专利代理师 陈文平

63/335,204 2022.04.26 US

63/349,402 2022.06.06 US

63/357,944 2022.07.01 US

(51) Int.Cl.

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/4192 (2006.01)

A61K 31/424 (2006.01)

A61K 31/33 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.12.24

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2023/019652 2023.04.24

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/211852 EN 2023.11.02

(71) 申请人 普拉西斯精密医药公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 M·K·M·卡利格 M·怀特曼

权利要求书7页 说明书61页 附图17页

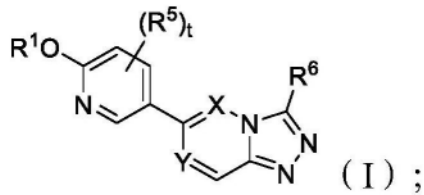
(54) 发明名称

神经障碍的治疗

(57) 摘要

本公开总的涉及使用如本文所定义的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐治疗疾病、病症或病状的方法,例如神经障碍、与过度神经元兴奋性相关的病症、或与主要中枢神经系统钠通道基因例如SCN1A、SCN2A和SCN8A中的从头功能获得或功能丧失突变相关的病症。

1. 一种在有此需要的受试者中治疗与钠离子通道的异常功能有关的病状的方法,所述方法包括向所述受试者施用式 (I) 的化合物:



或其药学上可接受的盐,剂量为约1mg至约150mg;其中:

X和Y各自独立地为CR<sup>d</sup>或N;

R<sup>1</sup>为 单环C<sub>3-6</sub>环烷基或4-至7-元单环杂环基,其中所述环烷基和杂环基任选被

一个或多个R<sup>a</sup>所取代;

R<sup>2</sup>为任选被一个或多个R<sup>b</sup>所取代的C<sub>1-4</sub>卤代烷基、苯基或单环C<sub>3-6</sub>环烷基;

R<sup>3</sup>为氢、C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-4</sub>卤代烷基;

R<sup>4</sup>为氢或C<sub>1-4</sub>烷基;

R<sup>5</sup>为卤代;

R<sup>6</sup>为C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-4</sub>卤代烷基,其中所述C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-4</sub>卤代烷基各自被OR<sup>c</sup>所取代;

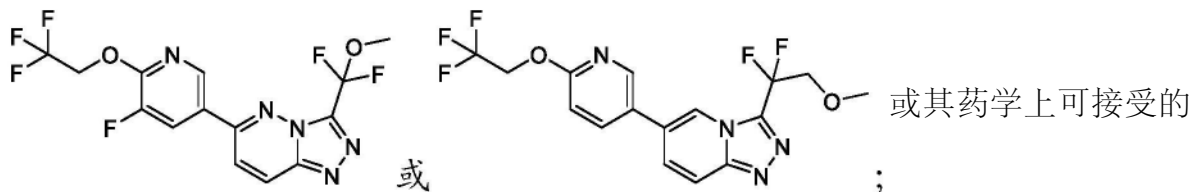
t为0、1或2;

R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>各自独立地选自卤代、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基和C<sub>1-4</sub>卤代烷氧基,

R<sup>c</sup>为任选被C<sub>3-6</sub>环烷基或C<sub>1-4</sub>烷氧基所取代的C<sub>1-4</sub>烷基,或C<sub>3-6</sub>环烷基;并且

R<sup>d</sup>为氢或C<sub>1-4</sub>烷基;

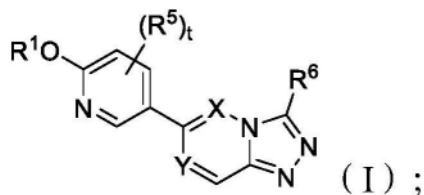
条件是所述化合物不为具有下式的化合物:



盐。

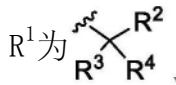
2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述化合物以约1mg、约5mg、约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、约95mg、约100mg、约105mg、约110mg、约115mg、约120mg、约125mg、约130mg、约135mg、约140mg、约145mg或约150mg的剂量施用。

3. 一种在有此需要的受试者中治疗与钠离子通道的异常功能有关的病状的方法,所述方法包括向所述受试者施用式 (I) 的化合物:



或其药学上可接受的盐,剂量为约0.25mg/kg/天至约1mg/kg/天;其中:

X和Y各自独立地为CR<sup>d</sup>或N;

R<sup>1</sup>为  单环C<sub>3-6</sub>环烷基或4-至7-元单环杂环基,其中所述环烷基和杂环基任选被

一个或多个R<sup>a</sup>所取代;

R<sup>2</sup>为任选被一个或多个R<sup>b</sup>所取代的C<sub>1-4</sub>卤代烷基、苯基或单环C<sub>3-6</sub>环烷基;

R<sup>3</sup>为氢、C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-4</sub>卤代烷基;

R<sup>4</sup>为氢或C<sub>1-4</sub>烷基;

R<sup>5</sup>为卤代;

R<sup>6</sup>为C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-4</sub>卤代烷基,其中所述C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-4</sub>卤代烷基各自被OR<sup>c</sup>所取代;

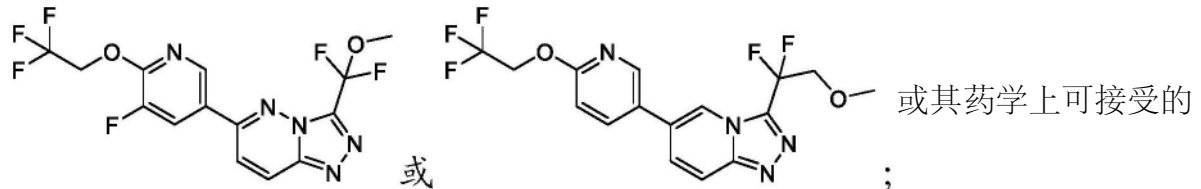
t为0、1或2;

R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>各自独立地选自卤代、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基和C<sub>1-4</sub>卤代烷氧基,

R<sup>c</sup>为任选被C<sub>3-6</sub>环烷基或C<sub>1-4</sub>烷氧基所取代的C<sub>1-4</sub>烷基,或C<sub>3-6</sub>环烷基;并且

R<sup>d</sup>为氢或C<sub>1-4</sub>烷基;

条件是所述化合物不为具有下式的化合物:



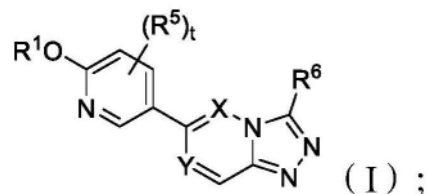
盐。

4. 根据权利要求3所述的方法,其中所述化合物以约0.25mg/kg/天、约0.30mg/kg/天、约0.35mg/kg/天、约0.40mg/kg/天、约0.45mg/kg/天、约0.50mg/kg/天、约0.55mg/kg/天、约0.60mg/kg/天、约0.65mg/kg/天、约0.65mg/kg/天、约70mg/kg/天、约0.75mg/kg/天、约0.80mg/kg/天、约0.85mg/kg/天、约0.90mg/kg/天、约0.95mg/kg/天或约1.0mg/kg/天的剂量施用。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的方法,其中与施用所述化合物之前所述受试者经历的癫痫发作的严重程度、次数和/或频率相比,施用所述化合物导致所述受试者经历的癫痫发作的严重程度、次数和/或频率降低。

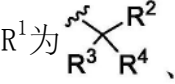
6. 根据权利要求1-5中任一项所述的方法,其中所述化合物的施用不在所述受试者中导致共济失调、嗜睡和呕吐。

7. 一种在有此需要的受试者中降低癫痫发作的严重程度、次数和/或频率的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的式(I)的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中:

X和Y各自独立地为CR<sup>d</sup>或N;

$R^1$ 为  单环 $C_{3-6}$ 环烷基或4-至7-元单环杂环基,其中所述环烷基和杂环基任选被

一个或多个 $R^a$ 所取代;

$R^2$ 为任选被一个或多个 $R^b$ 所取代的 $C_{1-4}$ 卤代烷基、苯基或单环 $C_{3-6}$ 环烷基;

$R^3$ 为氢、 $C_{1-4}$ 烷基或 $C_{1-4}$ 卤代烷基;

$R^4$ 为氢或 $C_{1-4}$ 烷基;

$R^5$ 为卤代;

$R^6$ 为 $C_{1-4}$ 烷基或 $C_{1-4}$ 卤代烷基,其中所述 $C_{1-4}$ 烷基或 $C_{1-4}$ 卤代烷基各自被 $OR^c$ 所取代;

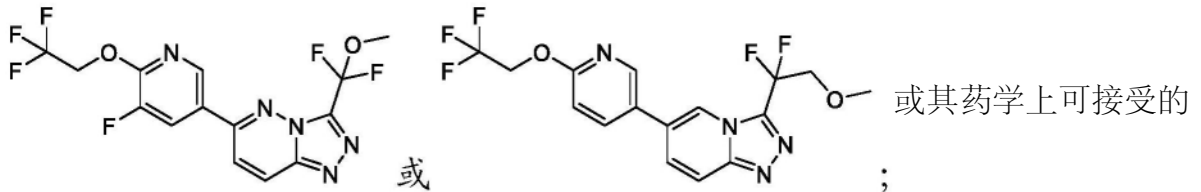
$t$ 为0、1或2;

$R^a$ 和 $R^b$ 各自独立地选自卤代、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基和 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基,

$R^c$ 为任选被 $C_{3-6}$ 环烷基或 $C_{1-4}$ 烷氧基所取代的 $C_{1-4}$ 烷基,或 $C_{3-6}$ 环烷基;并且

$R^d$ 为氢或 $C_{1-4}$ 烷基;

条件是所述化合物不为具有下式的化合物:



盐。

8. 根据权利要求7所述的方法,其中所述受试者患有与钠离子通道的异常功能有关的病状。

9. 根据权利要求1-6和8中任一项所述的方法,其中所述与钠离子通道的异常功能有关的病状为神经障碍。

10. 根据权利要求9所述的方法,其中所述神经障碍为与过度神经元兴奋性相关的病症。

11. 根据权利要求9或10所述的方法,其中所述神经障碍与中枢神经系统钠离子通道基因中的一个或多个从头功能获得或功能丧失突变相关。

12. 根据权利要求8-11中任一项所述的方法,其中所述病状为癫痫、癫痫综合征或脑病。

13. 根据权利要求12所述的方法,其中所述病状为遗传性癫痫或遗传性癫痫综合征。

14. 根据权利要求12或13所述的方法,其中所述病状为小儿癫痫或小儿癫痫综合征。

15. 根据权利要求1-6和8-14中任一项所述的方法,其中所述病状选自婴儿期恶性迁移性局灶性癫痫发作(MMFSI)、婴儿期癫痫伴迁移性局灶性癫痫发作(EIMFS)、常染色体显性夜间额叶癫痫(ADNFLE)、韦斯特综合征、婴儿痉挛、癫痫性脑病、局灶性癫痫、大田原综合征、发育性癫痫性脑病、雷诺-加斯特奥综合征、癫痫发作、脑白质营养不良、脑白质病、智力残疾、多灶性癫痫、耐药性癫痫、颞叶癫痫和小脑共济失调。

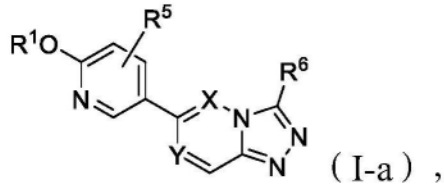
16. 根据权利要求15所述的方法,其中所述病状为癫痫性脑病。

17. 根据权利要求1-6和8-14中任一项所述的方法,其中所述病状选自具有SCN1A、SCN2A和/或SCN8A突变的癫痫性脑病、早期婴儿癫痫性脑病、德拉韦综合征、具有SCN1A突变

的德拉韦综合征、全面性癫痫伴热性惊厥、儿童难治性癫痫伴全身性强直阵挛发作、婴儿痉挛、良性家族性新生儿-婴儿癫痫发作、SCN2A癫痫性脑病、具有SCN3A突变的局灶性癫痫、具有SCN3A突变的儿童隐源性部分性癫痫、SCN8A癫痫性脑病、Rasmussen脑炎、婴儿期恶性迁移性部分性癫痫发作、常染色体显性夜间额叶癫痫、KCNQ2癫痫性脑病和KCNT1癫痫性脑病。

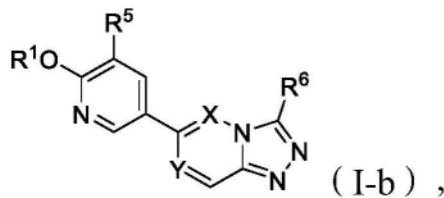
18. 根据权利要求1-6和8-14中任一项所述的方法,其中所述病状为结节性硬化症(TSC)。

19. 根据权利要求1-18中任一项所述的方法,其中所述化合物具有式(I-a):



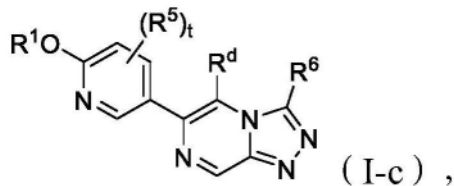
或为其药学上可接受的盐。

20. 根据权利要求1-19中任一项所述的方法,其中所述化合物具有式(I-b):



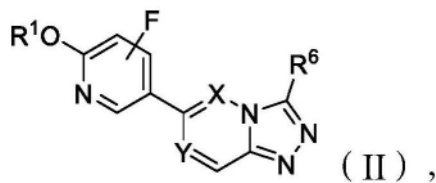
或为其药学上可接受的盐。

21. 根据权利要求1-20中任一项所述的方法,其中所述化合物具有式(I-c):



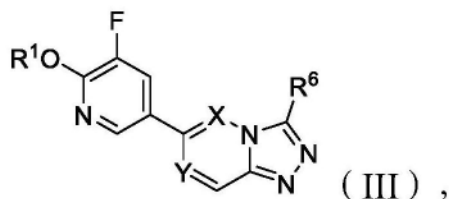
或为其药学上可接受的盐。

22. 根据权利要求1-21中任一项所述的方法,其中所述化合物具有式(II):



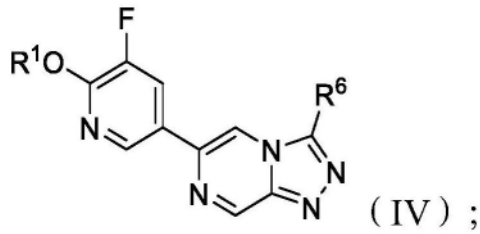
或为其药学上可接受的盐。

23. 根据权利要求1-22中任一项所述的方法,其中所述化合物具有式III:



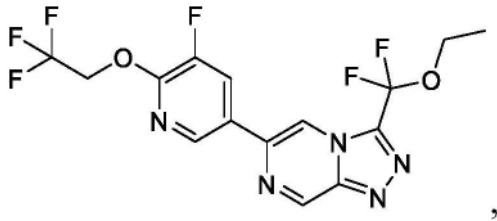
或为其药学上可接受的盐。

24. 根据权利要求1-23中任一项所述的方法,其中所述化合物具有式IV:



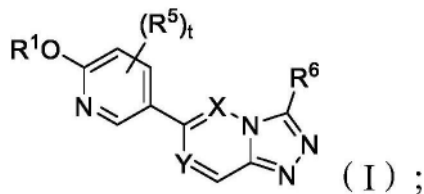
或为其药学上可接受的盐。

25. 根据权利要求1-24中任一项所述的方法,其中所述化合物为下式的化合物1:



或其药学上可接受的盐。

26. 一种在神经元中比抑制峰钠电流 (INa) 而言优先抑制持续性钠电流 (INa) 的方法,所述方法包括使所述神经元与有效量的式 (I) 的化合物:



或其药学上可接受的盐接触,其中:

X和Y各自独立地为CR<sup>d</sup>或N;

R<sup>1</sup>为 单环C<sub>3-6</sub>环烷基或4-至7-元单环杂环基,其中所述环烷基和杂环基任选被

一个或多个R<sup>a</sup>所取代;

R<sup>2</sup>为任选被一个或多个R<sup>b</sup>所取代的C<sub>1-4</sub>卤代烷基、苯基或单环C<sub>3-6</sub>环烷基;

R<sup>3</sup>为氢、C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-4</sub>卤代烷基;

R<sup>4</sup>为氢或C<sub>1-4</sub>烷基;

R<sup>5</sup>为卤代;

R<sup>6</sup>为C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-4</sub>卤代烷基,其中所述C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-4</sub>卤代烷基各自被OR<sup>c</sup>所取代;

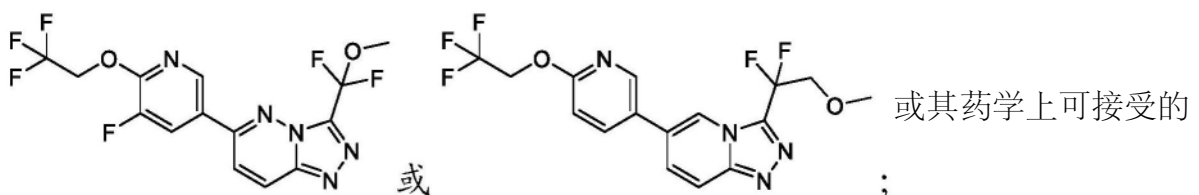
t为0、1或2;

R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>各自独立地选自卤代、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基和C<sub>1-4</sub>卤代烷氧基,

R<sup>c</sup>为任选被C<sub>3-6</sub>环烷基或C<sub>1-4</sub>烷氧基所取代的C<sub>1-4</sub>烷基,或C<sub>3-6</sub>环烷基;并且

R<sup>d</sup>为氢或C<sub>1-4</sub>烷基;

条件是所述化合物不为具有下式的化合物:



盐。

27. 根据权利要求26所述的方法,其中所述神经元在受试者中。

28. 根据权利要求27所述的方法,其中所述受试者患有与钠离子通道的异常功能有关的病状。

29. 根据权利要求28所述的方法,其中所述与钠离子通道的异常功能有关的病状为神经障碍。

30. 根据权利要求29所述的方法,其中所述神经障碍为与过度神经元兴奋性相关的病症。

31. 根据权利要求28或29所述的方法,其中所述神经障碍与中枢神经系统钠离子通道基因中的一个或多个从头功能获得或功能丧失突变相关。

32. 根据权利要求28-31中任一项所述的方法,其中所述病状为癫痫、癫痫综合征或脑病。

33. 根据权利要求32所述的方法,其中所述病状为遗传性癫痫或遗传性癫痫综合征。

34. 根据权利要求32或33所述的方法,其中所述病状为小儿癫痫或小儿癫痫综合征。

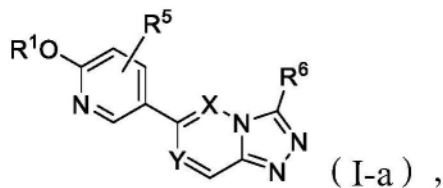
35. 根据权利要求28-34中任一项所述的方法,其中所述病状选自婴儿期恶性迁移性局灶性癫痫发作(MMFSI)、婴儿期癫痫伴迁移性局灶性癫痫发作(EIMFS)、常染色体显性夜间额叶癫痫(ADNFLE)、韦斯特综合征、婴儿痉挛、癫痫性脑病、局灶性癫痫、大田原综合征、发育性癫痫性脑病、雷诺-加斯特奥综合征、癫痫发作、脑白质营养不良、脑白质病、智力残疾、多灶性癫痫、耐药性癫痫、颞叶癫痫和小脑共济失调。

36. 根据权利要求35所述的方法,其中所述病状为癫痫性脑病。

37. 根据权利要求28-36中任一项所述的方法,其中所述病状选自具有SCN1A、SCN2A和/或SCN8A突变的癫痫性脑病、早期婴儿癫痫性脑病、德拉韦综合征、具有SCN1A突变的德拉韦综合征、全面性癫痫伴热性惊厥、儿童难治性癫痫伴全身性强直阵挛发作、婴儿痉挛、良性家族性新生儿-婴儿癫痫发作、SCN2A癫痫性脑病、具有SCN3A突变的局灶性癫痫、具有SCN3A突变的儿童隐源性部分性癫痫、SCN8A癫痫性脑病、Rasmussen脑炎、婴儿期恶性迁移性部分性癫痫发作、常染色体显性夜间额叶癫痫、KCNQ2癫痫性脑病和KCNQ1癫痫性脑病。

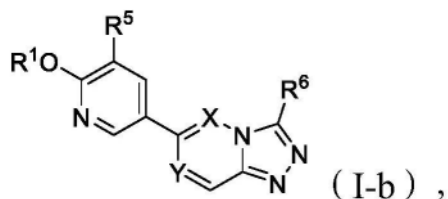
38. 根据权利要求28-36中任一项所述的方法,其中所述病状为结节性硬化症(TSC)。

39. 根据权利要求28-38中任一项所述的方法,其中所述化合物具有式(I-a) :



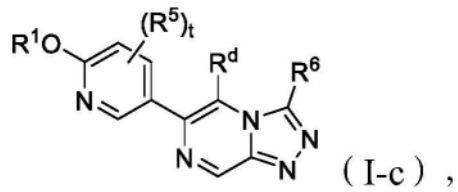
或为其药学上可接受的盐。

40. 根据权利要求28-39中任一项所述的方法,其中所述化合物具有式(I-b) :



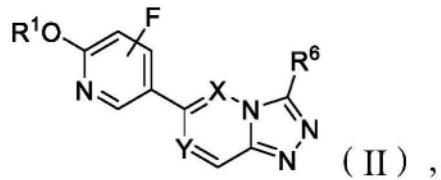
或为其药学上可接受的盐。

41. 根据权利要求28-40中任一项所述的方法,其中所述化合物具有式(I-c):



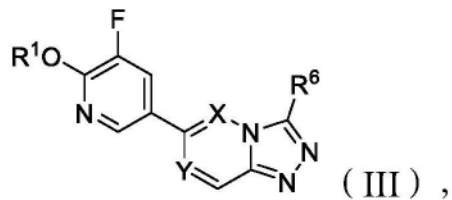
或为其药学上可接受的盐。

42. 根据权利要求28-41中任一项所述的方法,其中所述化合物具有式(II):



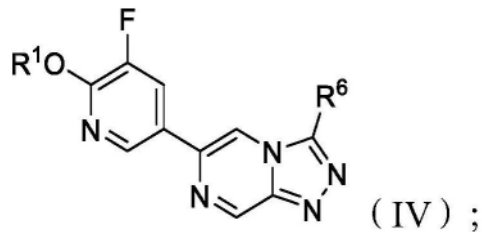
或为其药学上可接受的盐。

43. 根据权利要求28-42中任一项所述的方法,其中所述化合物具有式III:



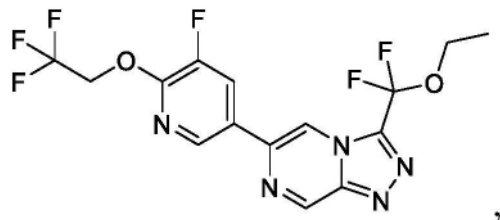
或为其药学上可接受的盐。

44. 根据权利要求28-43中任一项所述的方法,其中所述化合物具有式IV:



或为其药学上可接受的盐。

45. 根据权利要求28-44中任一项所述的方法,其中所述化合物为下式的化合物1:



或其药学上可接受的盐。

46. 根据权利要求1-45中任一项所述的方法,其中所述受试者为人。

## 神经障碍的治疗

### [0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2022年4月26日提交的美国临时申请号63/335,204、2022年6月6日提交的美国临时申请号63/349,402和2022年7月1日提交的美国临时申请号63/357,944的优先权权益。前述申请中的每一个的全部内容据此通过引用并入本文。

### 技术领域

[0003] 本公开总的涉及治疗疾病、病症或病状的方法,例如神经障碍、与过度神经元兴奋性相关的病症、或与中枢神经系统钠通道基因例如SCN1A、SCN2A和SCN8A中的从头功能获得或功能丧失突变相关的病症。

### 背景技术

[0004] 钠离子( $\text{Na}^+$ )通道主要以瞬时方式打开并且迅速失活,从而生成快 $\text{Na}^+$ 电流以发起动作电位。晚钠电流或持续性钠电流( $I_{\text{NaL}}$ )是心肌细胞和神经元的快 $\text{Na}^+$ 电流的持续分量。许多常见的神经和心脏病状与异常 $I_{\text{NaL}}$ 增强相关,该异常 $I_{\text{NaL}}$ 增强导致哺乳动物中电功能障碍和收缩功能障碍的发病(参见例如Pharmacol. Ther., 2008, 119:326-339)。

[0005] 癫痫是第四大常见神经障碍,在美国影响着340万人,包括470,000名儿童。癫痫是一组异质性病症,根据病因、癫痫发作类型和合并症分为不同的综合征。遗传性癫痫最常见的原因是电压门控钠通道( $\text{Na}_v$ )基因内的突变导致通道活性的功能获得和/或功能丧失改变。受累的患者通常为儿童或新生儿,预后范围从自发缓解的良性癫痫发作到毁灭性的发育性癫痫性脑病(DEE)。

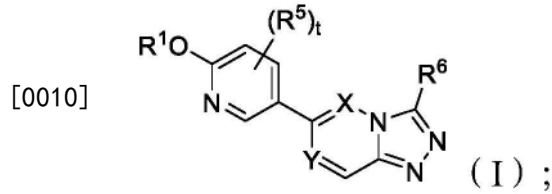
[0006]  $\text{Na}_v$ 通道是抗癫痫药物(AED)的重要治疗靶标。阻滞它们并随之抑制神经元钠电流( $I_{\text{Na}}$ )理想地定位为降低兴奋性,因为轴突起始段和郎飞结(node of Ranvier)中的峰 $I_{\text{Na}}$ 分别负责动作电位(AP)的启动和传播。然而,标准 $\text{Na}_v$ 靶向AED的临床效用有限,因为目前的药剂,包括卡马西平(CBZ)、奥卡西平和苯妥英,在治疗剂量下可能表现出严重的毒性。这种毒性包括共济失调、嗜睡、呕吐和癫痫发作,并且反映由过度峰 $I_{\text{Na}}$ 抑制或脱靶(非 $\text{Na}_v$ 介导)活性导致的生理性神经元功能受损。因此,鉴定具有改善的耐受性的新型 $I_{\text{Na}}$ 抑制剂将代表一种具有临床意义的替代治疗选择。

[0007] 生理持续性 $I_{\text{Na}}$ 是一种小的亚阈值电流,其有助于放大突触反应和增强重复发放(firing)。SCN2A(编码 $\text{Na}_v1.2$ )和SCN8A(编码 $\text{Na}_v1.6$ )DEE变体的功能研究已表明,持续性 $I_{\text{Na}}$ 小幅增加,这可能导致兴奋过度、癫痫发作和发育合并症。预测目前的 $\text{Na}_v$ 靶向AED会在治疗浓度(高 $\mu\text{mol/L}$ 范围)或接近治疗浓度下抑制峰 $I_{\text{Na}}$ 和持续性 $I_{\text{Na}}$ ,而过度的峰 $I_{\text{Na}}$ 抑制会损害生理神经元活动。因此,提高对 $\text{Na}_v$ 活性的选择性和优先针对持续性 $I_{\text{Na}}$ 可以有意义地改善耐受性。

[0008] 因此,需要具有改善的功效和耐受性以治疗癫痫、实现无癫痫发作或两者的额外治疗选项。

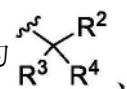
## 发明内容

[0009] 本文公开了治疗疾病、病症或病状的方法,例如神经障碍、与过度神经元兴奋性和/或异常晚钠电流相关的病症、或与主要中枢神经系统钠通道基因例如SCN1A、SCN2A和SCN8A中的从头功能获得(GoF)或功能丧失突变(变体)相关的病症,做法是向有此需要的受试者施用治疗有效量的式(I)的化合物:



[0011] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0012] X和Y各自独立地为CR<sup>d</sup>或N;

[0013] R<sup>1</sup>为  单环C<sub>3-6</sub>环烷基或4-至7-元单环杂环基,其中所述环烷基和杂环基任

选被一个或多个R<sup>a</sup>所取代;

[0014] R<sup>2</sup>为任选被一个或多个R<sup>b</sup>所取代的C<sub>1-4</sub>卤代烷基、苯基或单环C<sub>3-6</sub>环烷基;

[0015] R<sup>3</sup>为氢、C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-4</sub>卤代烷基;

[0016] R<sup>4</sup>为氢或C<sub>1-4</sub>烷基;

[0017] R<sup>5</sup>为卤代;

[0018] R<sup>6</sup>为C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-4</sub>卤代烷基,其中所述C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-4</sub>卤代烷基各自被OR<sup>c</sup>所取代;

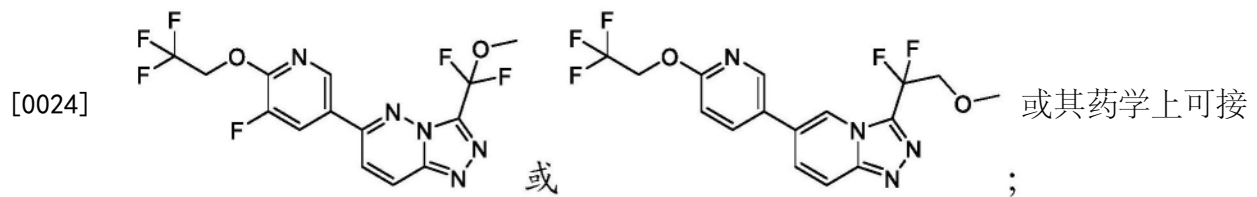
[0019] t为0、1或2;

[0020] R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>各自独立地选自卤代、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基和C<sub>1-4</sub>卤代烷氧基,

[0021] R<sup>c</sup>为任选被C<sub>3-6</sub>环烷基或C<sub>1-4</sub>烷氧基所取代的C<sub>1-4</sub>烷基,或C<sub>3-6</sub>环烷基;并且

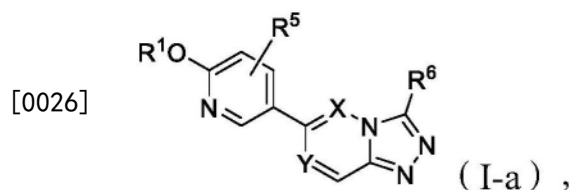
[0022] R<sup>d</sup>为氢或C<sub>1-4</sub>烷基;

[0023] 条件是所述化合物不为具有下式的化合物:



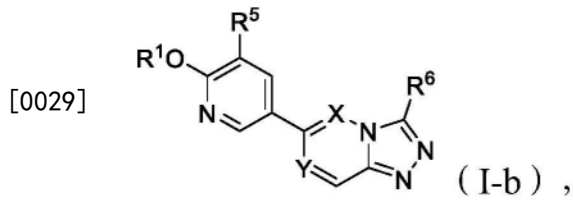
受的盐。

[0025] 在一些实施方案中,所述化合物为式(I-a)的化合物:



[0027] 或其药学上可接受的盐,其中变量为如本文所定义。

[0028] 在一些实施方案中,所述化合物为式(I-b)的化合物:



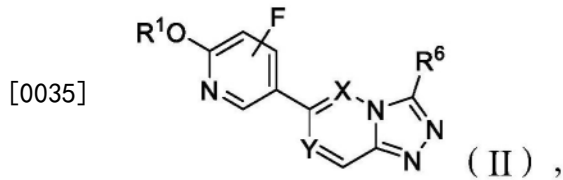
[0030] 或其药学上可接受的盐,其中变量为如本文所定义。

[0031] 在一些实施方案中,所述化合物为式(I-c)的化合物:



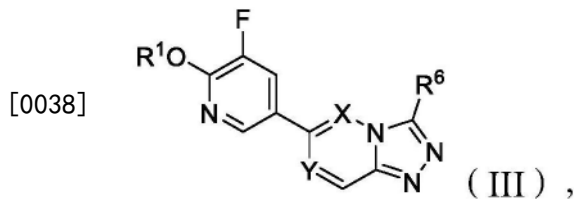
[0033] 或其药学上可接受的盐,其中变量为如本文所定义。

[0034] 在一些实施方案中,所述化合物为式(II)的化合物:



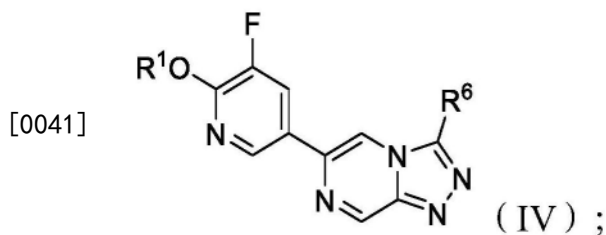
[0036] 或其药学上可接受的盐,其中变量为如本文所定义。

[0037] 在一些实施方案中,所述化合物为式III的化合物:



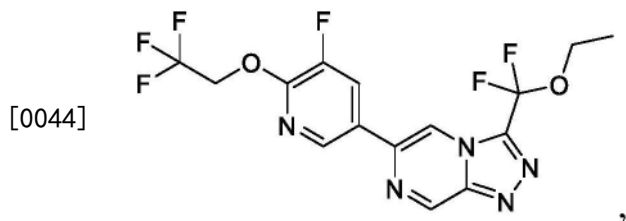
[0039] 或其药学上可接受的盐,其中变量为如本文所定义。

[0040] 在一些实施方案中,所述化合物为式IV的化合物:



[0042] 或其药学上可接受的盐,其中变量为如本文所定义。

[0043] 在一些实施方案中,所述化合物为具有下式的化合物1:



[0045] 或其药学上可接受的盐。

[0046] 在一些实施方案中,所提供的方法涉及治疗与过度神经元兴奋性相关的病症。在一些实施方案中,所述病症为癫痫或癫痫综合征,或为脑病,诸如遗传性或小儿癫痫或者遗传性或小儿癫痫综合征。在一些实施方案中,所述病症为发育性癫痫性脑病。在一些实施方案中,所述病症为结节性硬化症(TSC)。

[0047] 在一些实施方案中,与施用前的癫痫发作频率相比,所述方法降低在施用所述化合物或其药学上可接受的盐后24小时内受试者经历的癫痫发作的频率。

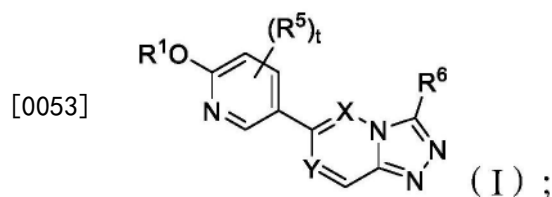
[0048] 在一些实施方案中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐以约0.1mg/kg至约1g/kg范围内的量施用于受试者。在其他实施方案中,所述化合物或其药学上可接受的盐以约10mg/kg至约100mg/kg范围内、诸如约30mg/kg的量施用于受试者。

[0049] 在一些实施方案中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐以每天约2.5mg至约150mg范围内、诸如每天约90mg或约120mg的量施用于受试者。在一些实施方案中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐以每天约30mg至约120mg范围内的量以多剂施用于受试者。

[0050] 在一些实施方案中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐口服施用于受试者。在一些实施方案中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐每天施用于受试者,持续至少14天。在一些实施方案中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐在禁食状态下施用于受试者。在一些实施方案中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐在进食状态下施用于受试者。

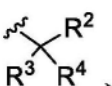
[0051] 在一些实施方案中,受试者为人。在一些实施方案中,受试者为2至17岁的人。

[0052] 在一些方面,本公开提供了一种在有此需要的受试者中治疗与钠离子通道的异常功能有关的病状的方法,所述方法包括向所述受试者施用式(I)的化合物:



[0054] 或其药学上可接受的盐,剂量为约1mg至约150mg;其中:

[0055] X和Y各自独立地为CR<sup>d</sup>或N;

[0056] R<sup>1</sup>为  单环C<sub>3-6</sub>环烷基或4-至7-元单环杂环基,其中所述环烷基和杂环基任选被一个或多个R<sup>a</sup>所取代;

[0057] R<sup>2</sup>为任选被一个或多个R<sup>b</sup>所取代的C<sub>1-4</sub>卤代烷基、苯基或单环C<sub>3-6</sub>环烷基;

[0058] R<sup>3</sup>为氢、C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-4</sub>卤代烷基;

[0059] R<sup>4</sup>为氢或C<sub>1-4</sub>烷基;

[0060] R<sup>5</sup>为卤代;

[0061] R<sup>6</sup>为C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-4</sub>卤代烷基,其中所述C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-4</sub>卤代烷基各自被OR<sup>c</sup>所取代;

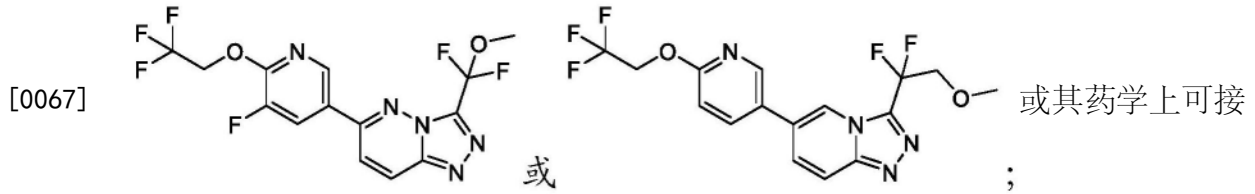
[0062] t为0、1或2;

[0063] R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>各自独立地选自卤代、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基和C<sub>1-4</sub>卤代烷氧基,

[0064] R<sup>c</sup>为任选被C<sub>3-6</sub>环烷基或C<sub>1-4</sub>烷氧基所取代的C<sub>1-4</sub>烷基,或C<sub>3-6</sub>环烷基;并且

[0065] R<sup>d</sup>为氢或C<sub>1-4</sub>烷基;

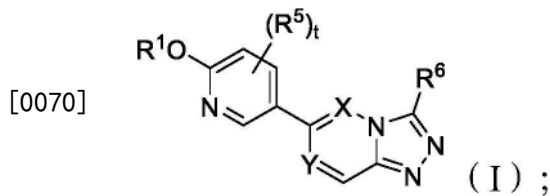
[0066] 条件是所述化合物不为具有下式的化合物:



受的盐。

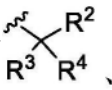
[0068] 在一些实施方案中,所述化合物以约1mg、约5mg、约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、约95mg、约100mg、约105mg、约110mg、约115mg、约120mg、约125mg、约130mg、约135mg、约140mg、约145mg或约150mg的剂量施用。

[0069] 在一些方面,本公开提供了一种在有此需要的受试者中治疗与钠离子通道的异常功能有关的病状的方法,所述方法包括向所述受试者施用式(I)的化合物:



[0071] 或其药学上可接受的盐,剂量为约0.25mg/kg/天至约1mg/kg/天;其中:

[0072] X和Y各自独立地为CR<sup>d</sup>或N;

[0073] R<sup>1</sup>为  单环C<sub>3-6</sub>环烷基或4-至7-元单环杂环基,其中所述环烷基和杂环基任选被一个或多个R<sup>a</sup>所取代;

[0074] R<sup>2</sup>为任选被一个或多个R<sup>b</sup>所取代的C<sub>1-4</sub>卤代烷基、苯基或单环C<sub>3-6</sub>环烷基;

[0075] R<sup>3</sup>为氢、C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-4</sub>卤代烷基;

[0076] R<sup>4</sup>为氢或C<sub>1-4</sub>烷基;

[0077] R<sup>5</sup>为卤代;

[0078] R<sup>6</sup>为C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-4</sub>卤代烷基,其中所述C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-4</sub>卤代烷基各自被OR<sup>c</sup>所取代;

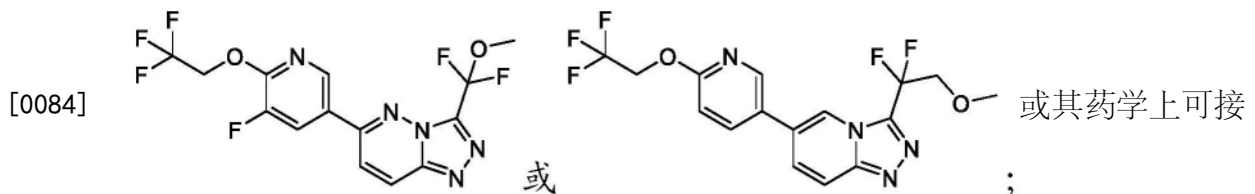
[0079] t为0、1或2;

[0080] R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>各自独立地选自卤代、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基和C<sub>1-4</sub>卤代烷氧基,

[0081] R<sup>c</sup>为任选被C<sub>3-6</sub>环烷基或C<sub>1-4</sub>烷氧基所取代的C<sub>1-4</sub>烷基,或C<sub>3-6</sub>环烷基;并且

[0082] R<sup>d</sup>为氢或C<sub>1-4</sub>烷基;

[0083] 条件是所述化合物不为具有下式的化合物:



受的盐。

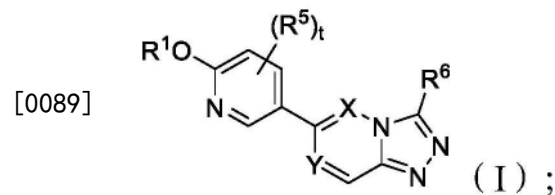
[0085] 在一些实施方案中,所述化合物以约0.25mg/kg/天、约0.30mg/kg/天、约0.35mg/

kg/天、约0.40mg/kg/天、约0.45mg/kg/天、约0.50mg/kg/天、约0.55mg/kg/天、约0.60mg/kg/天、约0.65mg/kg/天、约0.65mg/kg/天、约70mg/kg/天、约0.75mg/kg/天、约0.80mg/kg/天、约0.85mg/kg/天、约0.90mg/kg/天、约0.95mg/kg/天或约1.0mg/kg/天的剂量施用。

[0086] 在一些实施方案中,与施用所述化合物之前受试者经历的癫痫发作的严重程度、次数和/或频率相比,施用所述化合物导致受试者经历的癫痫发作的严重程度、次数和/或频率降低。

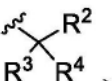
[0087] 在一些实施方案中,施用所述化合物不导致受试者出现共济失调、嗜睡和呕吐。

[0088] 在一些方面,本公开提供了一种在有此需要的受试者中降低癫痫发作的严重程度、次数和/或频率的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的式(I)的化合物:



[0090] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0091] X和Y各自独立地为CR<sup>d</sup>或N;

[0092] R<sup>1</sup>为  单环C<sub>3-6</sub>环烷基或4-至7-元单环杂环基,其中所述环烷基和杂环基任

选被一个或多个R<sup>a</sup>所取代;

[0093] R<sup>2</sup>为任选被一个或多个R<sup>b</sup>所取代的C<sub>1-4</sub>卤代烷基、苯基或单环C<sub>3-6</sub>环烷基;

[0094] R<sup>3</sup>为氢、C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-4</sub>卤代烷基;

[0095] R<sup>4</sup>为氢或C<sub>1-4</sub>烷基;

[0096] R<sup>5</sup>为卤代;

[0097] R<sup>6</sup>为C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-4</sub>卤代烷基,其中所述C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-4</sub>卤代烷基各自被OR<sup>c</sup>所取代;

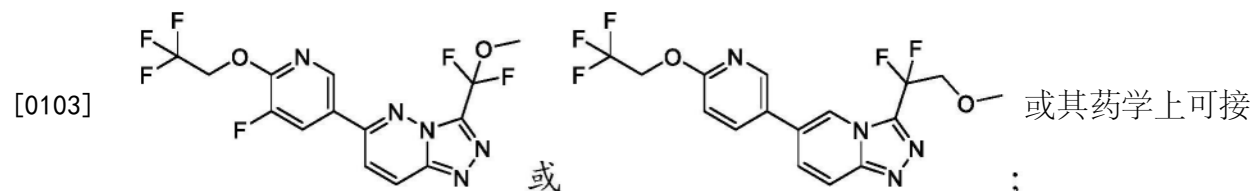
[0098] t为0、1或2;

[0099] R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>各自独立地选自卤代、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基和C<sub>1-4</sub>卤代烷氧基,

[0100] R<sup>c</sup>为任选被C<sub>3-6</sub>环烷基或C<sub>1-4</sub>烷氧基所取代的C<sub>1-4</sub>烷基,或C<sub>3-6</sub>环烷基;并且

[0101] R<sup>d</sup>为氢或C<sub>1-4</sub>烷基;

[0102] 条件是所述化合物不为具有下式的化合物:



受的盐。

[0104] 在一些实施方案中,受试者患有与钠离子通道的异常功能有关的病状。在一些实施方案中,与钠离子通道的异常功能有关的病状为神经障碍。在一些实施方案中,神经障碍为与过度神经元兴奋性相关的病症。在一些实施方案中,神经障碍与中枢神经系统钠离子通道基因中的一个或多个从头功能获得或功能丧失突变相关。

[0105] 在一些实施方案中,所述病状为癫痫或癫痫综合征或脑病。在一些实施方案中,所

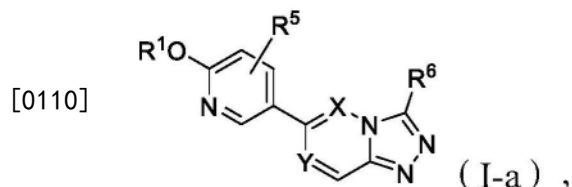
述病状为遗传性癫痫或遗传性癫痫综合征。在一些实施方案中,所述病状为小儿癫痫或小儿癫痫综合征。

[0106] 在一些实施方案中,所述病状选自婴儿期恶性迁移性局灶性癫痫发作(MMFSI)、婴儿期癫痫伴迁移性局灶性癫痫发作(EIMFS)、常染色体显性夜间额叶癫痫(ADNFLE)、韦斯特综合征、婴儿痉挛、癫痫性脑病、局灶性癫痫、大田原综合征、发育性癫痫性脑病、雷诺-加斯特奥综合征、癫痫发作、脑白质营养不良、脑白质病、智力残疾、多灶性癫痫、耐药性癫痫、颞叶癫痫和小脑共济失调。在一些实施方案中,所述病状为癫痫性脑病。

[0107] 在一些实施方案中,所述病状选自具有SCN1A、SCN2A和/或SCN8A突变的癫痫性脑病、早期婴儿癫痫性脑病、德拉韦综合征、具有SCN1A突变的德拉韦综合征、全面性癫痫伴热性惊厥、儿童难治性癫痫伴全身性强直阵挛发作、婴儿痉挛、良性家族性新生儿-婴儿癫痫发作、SCN2A癫痫性脑病、具有SCN3A突变的局灶性癫痫、具有SCN3A突变的儿童隐源性部分性癫痫、SCN8A癫痫性脑病、Rasmussen脑炎、婴儿期恶性迁移性部分性癫痫发作、常染色体显性夜间额叶癫痫、KCNQ2癫痫性脑病和KCNT1癫痫性脑病。

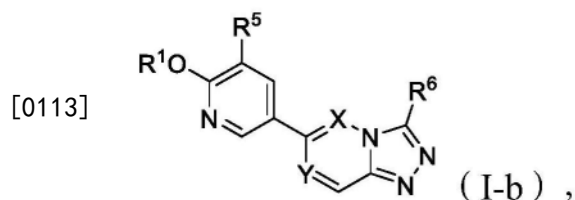
[0108] 在一些实施方案中,所述病状为结节性硬化症(TSC)。

[0109] 在一些实施方案中,所述化合物具有式(I-a) :



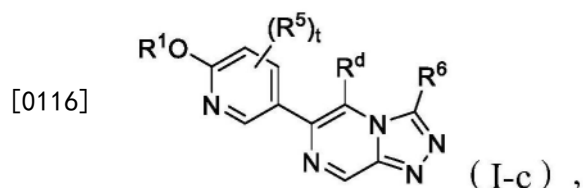
[0111] 或为其药学上可接受的盐。

[0112] 在一些实施方案中,所述化合物具有式(I-b) :



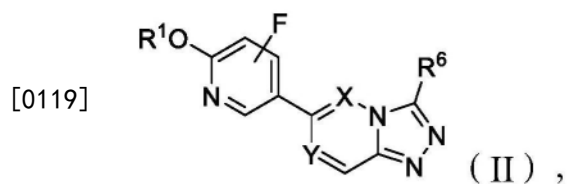
[0114] 或为其药学上可接受的盐。

[0115] 在一些实施方案中,所述化合物具有式(I-c) :



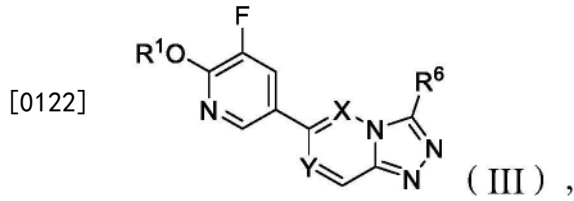
[0117] 或为其药学上可接受的盐。

[0118] 在一些实施方案中,所述化合物具有式(II) :



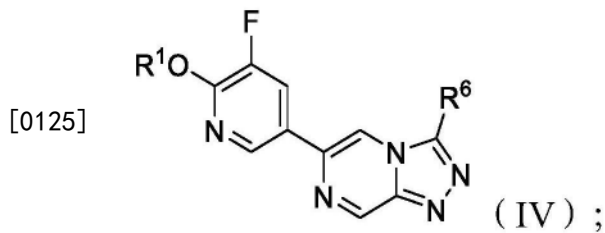
[0120] 或为其药学上可接受的盐。

[0121] 在一些实施方案中,所述化合物具有式III:



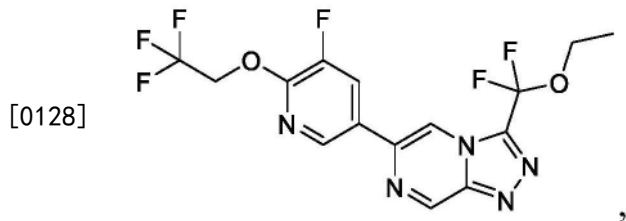
[0123] 或为其药学上可接受的盐。

[0124] 在一些实施方案中,所述化合物具有式IV:



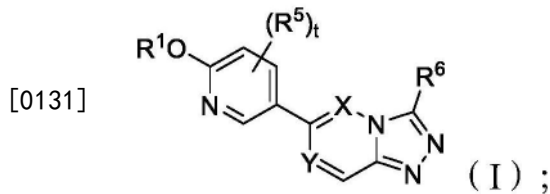
[0126] 或为其药学上可接受的盐。

[0127] 在一些实施方案中,所述化合物为具有下式的化合物1:



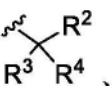
[0129] 或其药学上可接受的盐。

[0130] 在一些方面,本公开还提供了一种在神经元中比抑制峰钠电流 (INa) 而言优先抑制持续性钠电流 (INa) 的方法,所述方法包括使所述神经元与有效量的式 (I) 的化合物:



[0132] 或其药学上可接受的盐接触,其中:

[0133] X和Y各自独立地为CR<sup>d</sup>或N;

[0134] R<sup>1</sup>为  单环C<sub>3-6</sub>环烷基或4-至7-元单环杂环基,其中所述环烷基和杂环基任

选被一个或多个R<sup>a</sup>所取代;

[0135] R<sup>2</sup>为任选被一个或多个R<sup>b</sup>所取代的C<sub>1-4</sub>卤代烷基、苯基或单环C<sub>3-6</sub>环烷基;

[0136] R<sup>3</sup>为氢、C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-4</sub>卤代烷基;

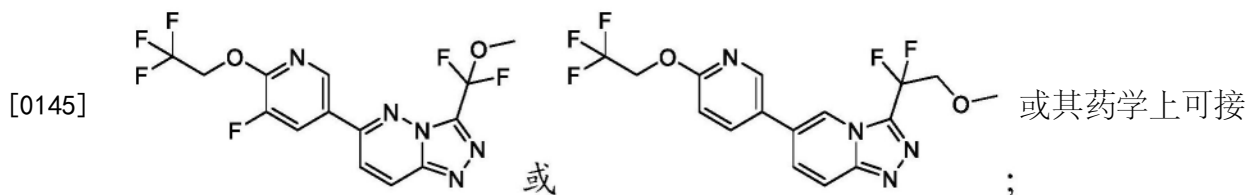
[0137] R<sup>4</sup>为氢或C<sub>1-4</sub>烷基;

[0138] R<sup>5</sup>为卤代;

[0139] R<sup>6</sup>为C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-4</sub>卤代烷基,其中所述C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-4</sub>卤代烷基各自被OR<sup>c</sup>所取代;

[0140] t为0、1或2;

- [0141]  $R^a$ 和 $R^b$ 各自独立地选自卤代、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基和 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基，  
 [0142]  $R^c$ 为任选被 $C_{3-6}$ 环烷基或 $C_{1-4}$ 烷氧基所取代的 $C_{1-4}$ 烷基，或 $C_{3-6}$ 环烷基；并且  
 [0143]  $R^d$ 为氢或 $C_{1-4}$ 烷基；  
 [0144] 条件是所述化合物不为具有下式的化合物：

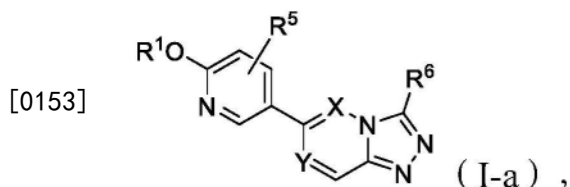


受的盐。

- [0146] 在一些实施方案中，所述神经元在受试者中。  
 [0147] 在一些实施方案中，受试者患有与钠离子通道的异常功能有关的病状。在一些实施方案中，与钠离子通道的异常功能有关的病状为神经障碍。在一些实施方案中，神经障碍为与过度神经元兴奋性相关的病症。在一些实施方案中，神经障碍与中枢神经系统钠离子通道基因中的一个或多个从头功能获得或功能丧失突变相关。  
 [0148] 在一些实施方案中，所述病状为癫痫或癫痫综合征或脑病。在一些实施方案中，所述病状为遗传性癫痫或遗传性癫痫综合征。在一些实施方案中，所述病状为小儿癫痫或小儿癫痫综合征。  
 [0149] 在一些实施方案中，所述病状选自婴儿期恶性迁移性局灶性癫痫发作 (MMFSI)、婴儿期癫痫伴迁移性局灶性癫痫发作 (EIMFS)、常染色体显性夜间额叶癫痫 (ADNFLE)、韦斯特综合征、婴儿痉挛、癫痫性脑病、局灶性癫痫、大田原综合征、发育性癫痫性脑病、雷诺-加斯特奥综合征、癫痫发作、脑白质营养不良、脑白质病、智力残疾、多灶性癫痫、耐药性癫痫、颞叶癫痫和小脑共济失调。在一些实施方案中，所述病状为癫痫性脑病。  
 [0150] 在一些实施方案中，所述病状选自具有SCN1A、SCN2A和/或SCN8A突变的癫痫性脑病、早期婴儿癫痫性脑病、德拉韦综合征、具有SCN1A突变的德拉韦综合征、全面性癫痫伴热性惊厥、儿童难治性癫痫伴全身性强直阵挛发作、婴儿痉挛、良性家族性新生儿-婴儿癫痫发作、SCN2A癫痫性脑病、具有SCN3A突变的局灶性癫痫、具有SCN3A突变的儿童隐源性部分性癫痫、SCN8A癫痫性脑病、Rasmussen脑炎、婴儿期恶性迁移性部分性癫痫发作、常染色体显性夜间额叶癫痫、KCNQ2癫痫性脑病和KCNT1癫痫性脑病。

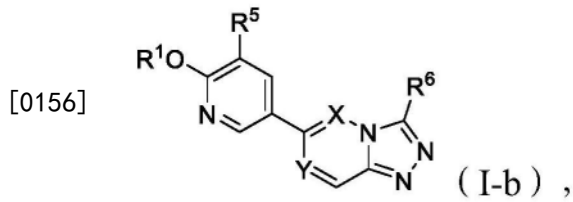
[0151] 在一些实施方案中，所述病状为结节性硬化症 (TSC)。

[0152] 在一些实施方案中，所述化合物具有式 (I-a)：



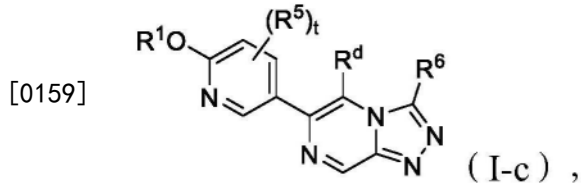
[0154] 或为其药学上可接受的盐。

[0155] 在一些实施方案中，所述化合物具有式 (I-b)：



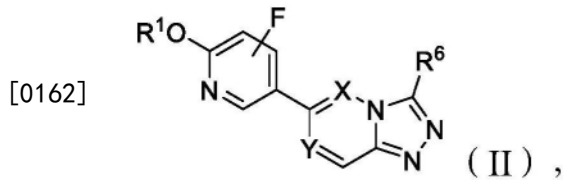
[0157] 或为其药学上可接受的盐。

[0158] 在一些实施方案中,所述化合物具有式(I-c) :



[0160] 或为其药学上可接受的盐。

[0161] 在一些实施方案中,所述化合物具有式(II) :



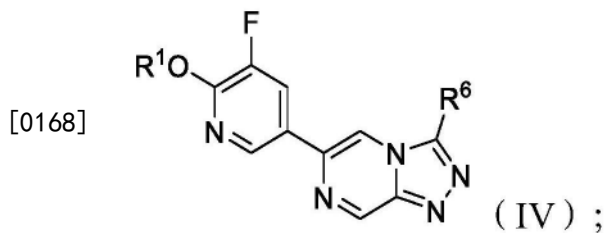
[0163] 或为其药学上可接受的盐。

[0164] 在一些实施方案中,所述化合物具有式III:



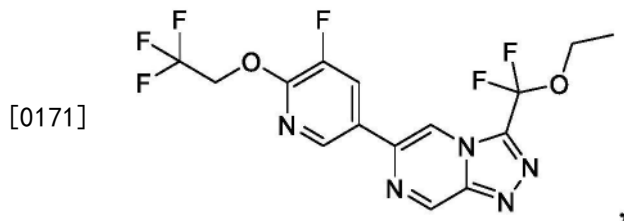
[0166] 或为其药学上可接受的盐。

[0167] 在一些实施方案中,所述化合物具有式IV:



[0169] 或为其药学上可接受的盐。

[0170] 在一些实施方案中,所述化合物为具有下式的化合物1:



[0172] 或其药学上可接受的盐。

[0173] 在一些实施方案中,受试者为人。

### 附图说明

[0174] 并入本说明书中并构成其一部分的附图示意了某些实施方案,并与该书面描述一起用来说明本文公开的方法和装置的某些原理。

[0175] 图1A-1B绘示了在0.3或3 $\mu$ M下化合物1对野生型CA1锥体神经元的动作电位发放的影响。图1A:基线记录期间和施加3 $\mu$ M化合物1之后来自CA1锥体神经元的代表性动作电位迹线。图1B:在0.3和3 $\mu$ M下化合物1均显著降低了野生型小鼠CA1锥体神经元中的动作电位发放频率。

[0176] 图2A-2C绘示了使用PatchXpress® (Molecular Devices)电生理学平台,化合物1(图2A)、拉莫三嗪(LTG)(图2B)和卡马西平(CBZ)(图2C)对人Na<sub>v</sub>1.6通道的影响。

[0177] 图3绘示了化合物1对雄性CD-1小鼠中最大电击诱导癫痫发作(MES)的影响。CD-1小鼠:n=12/组;\*\*相对于Veh,p<0.01。

[0178] 图4绘示了化合物1对雄性CD-1小鼠中自发运动活动(sLMA)的影响。CD-1小鼠:n=20/组;ANOVA/Dunnett;\*\*相对于Veh,p<0.01。

[0179] 图5绘示了化合物1对减少持续性钠电流升高的Scn2a<sup>Q54</sup>小鼠模型中局灶性运动性癫痫发作频率的影响。Sidak的事后比较检验;\*相对于Veh,P<0.05,\*\*相对于Veh,P<0.001。

[0180] 图6绘示了化合物1(1-10mg/kg, p.o.)对听源性癫痫发作的抑制。在N1768D D/+小鼠中的体内概念验证研究的结果显示化合物1抑制听源性诱发癫痫发作。\*\*相对于Veh,显著的抵御; $\chi^2_2=16.0$ , Fisher p值=0.0002。

[0181] 图7A-7B绘示了化合物1(10mg/kg)在KCNQ2 K556E和KCNC1R320H PTZ癫痫发作模型中的作用。图7A:化合物1在KCNQ2 K556EPTZ癫痫发作模型中的作用。图7B:化合物1在KCNC1 R320H PTZ癫痫发作模型中的作用。

[0182] 图8A-8D示出化合物1表现出对Na<sub>v</sub>1.6持续性钠电流(I<sub>Na</sub>)的强效抑制。化合物1抑制了ATX-II诱发的hNa<sub>v</sub>1.6持续性I<sub>Na</sub>(图8A)和hNa<sub>v</sub>1.6-N1768D(发育性或癫痫性脑病变体)表达的持续性I<sub>Na</sub>(图8B)。图8C:相对于标准Na<sub>v</sub>靶向抗癫痫药物,化合物1对持续性I<sub>Na</sub>表现出更高的效力。图8D:化合物1抑制了由多种Na<sub>v</sub>亚型和直系同源物表达的ATX-II-或N1768D-诱导持续性I<sub>Na</sub>。电压方案作为插图包括在内,在箭头处测量药理学,点代表平均值 $\pm$ SEM。NMDG,N-甲基-D-葡萄糖胺。

[0183] 图9A-9F绘示,相对于标准Na<sub>v</sub>靶向抗癫痫药物卡马西平(CBZ)和拉莫三嗪(LTG),化合物1对hNa<sub>v</sub>1.6持续性钠电流(I<sub>Na</sub>)比对峰I<sub>Na</sub>表现出更高的偏好。使用张力性阻滞(静息状态;图9A)、使用依赖性阻滞(速率/活动依赖性;图9B)或电压依赖性阻滞(去极化依赖性;图9C)测定评估的峰I<sub>Na</sub>的抑制。图9D:对于所有测定条件,化合物1都相对于峰I<sub>Na</sub>表现出对持续性I<sub>Na</sub>的偏好(红色箭头)。CBZ(图9E)和LTG(图9F)显示出较低的效力并且对持续性I<sub>Na</sub>没有偏好(红色箭头)。电压方案作为插图包括在内,在蓝色箭头处测量药理学,点代表平均值 $\pm$ SEM。

[0184] 图10A-10F绘示化合物1降低海马CA1锥体神经元的内在兴奋性而不损害动作电位(AP)振幅。示出了化合物1(蓝色)和卡马西平(CBZ;红色)在等效有效浓度(峰钠电流[I<sub>Na</sub>]电压依赖性阻滞[VDB]的半最大抑制浓度[IC<sub>50</sub>])下对从野生型小鼠的CA1锥体神经元记录的

AP发放的影响。代表性AP迹线示出了 $0.3\mu\text{mol/L}$ 化合物1(图10,蓝色)或 $45\mu\text{mol/L}$ CBZ(图10,红色)的给药前(黑色,基线)和给药后记录。在+200pA的电流注入下化合物1和CBZ的输入-输出关系(图10B和图10E)以及AP振幅调整(图10C和图10F)。数据以平均值 $\pm$ SEM呈现。 $*p<0.05$ , $**p<0.01$ , $****p<0.0001$ 。

[0185] 图11A-11E绘示,与卡马西平(CBZ)或拉莫三嗪(LTG)相比,化合物1具有改善的临床前保护指数(PI)。化合物1( $0.3-10\text{mg/kg po}$ )在最大电击癫痫发作(SEM)模型中产生了强直性伸展癫痫发作潜伏期的剂量依赖性增加(图11A)和小鼠发育性癫痫发作的相对次数的减少(图11B)。最大效应等同于阳性对照丙戊酸(VPA; $400\text{mg/kg ip}$ )。图11C:化合物1( $10-40\text{mg/kg po}$ )在自发运动活动(sLMA)测定中产生了距离移动的剂量依赖性减少。图11D:化合物1的与抗惊厥功效相关的总脑浓度(绿色符号,左侧y轴)与与总移动距离的减少相关的总脑浓度(红色符号,右侧y轴)分开。图11E:示出了化合物1、CBZ和LTG的与抗惊厥效应相关的计算游离脑浓度(绿色条)和与运动活动的减少相关的计算游离脑浓度(红色条)的范围。示出了每个分子的PI。数据以平均值 $\pm$ SEM呈现。MES: $n=12-24$ /组,方差分析(ANOVA)/Dunn检验;sLMA: $n=20$ /组,ANOVA/Dunnett检验。 $*$ 相对于媒介物(Veh), $p<0.05$ , $**$ 相对于Veh, $p<0.01$ 。

[0186] 图12A-12B绘示了化合物1与标准护理钠通道阻滞剂卡马西平(“CBZ”)的组合在体内产生更大的功效(图12A)并且不改变耐受性(图12B)。对于图12A, $n=8$ /组veh, $n=10$ 化合物1,Mann-Whitnet(VPA),ANOVA/Dunn(化合物1), $*$ 相对于Veh/Veh, $p<0.05$ , $**$ 相对于Veh/Veh, $p<0.005$ 。对于图12B, $n=10$ /组,4例因共济失调从CBZ/化合物1组中排除,ANOVA/Dunn, $**$ 相对于Veh, $p<0.01$ 。

[0187] 图13A-13B绘示,化合物1在单剂量后暴露量高于治疗范围(图13A)并且在每日一次给药和自动滴定给药28天后接近稳态(图13B)。图13B中的 $C_{\text{Max}}$ 代表给药后2.5小时的浓度。

[0188] 图14A为示出Scn2a DEE小鼠模型中抵御自发性癫痫发作的百分比与化合物1的施用剂量的关系的图。

[0189] 图14B为示出Scn8a DEE小鼠模型中抵御自发性癫痫发作的百分比与化合物1的施用剂量的关系的图。

[0190] 图14C为示出施用了媒介物或化合物1的Kcnq2 DEE小鼠模型中抵御后肢伸展的百分比随时间的变化的图。

[0191] 图14D为示出施用了媒介物或化合物1的Kcnc1 DEE小鼠模型中抵御后肢伸展的百分比随时间的变化的图。

[0192] 图14E为示出施用了媒介物或化合物1的Hcn1 DEE小鼠模型中抵御后肢伸展的百分比随时间的变化的图。

## 具体实施方式

[0193] 现在将详细参考各种示例性实施方案,其实例在附图中示意。应理解,提供以下详细描述是为了使读者更全面地了解本公开的某些实施方案、特征和方面的细节,而不应被解释为对本公开的范围的限制。

[0194] 定义

[0195] 为了更容易地理解本公开,下面首先定义某些术语。说明书中可能阐述了以下术语和其他术语的附加定义。如果下文阐述的术语的定义与通过引用并入的申请或专利中的定义不一致,则应使用本申请中阐述的定义来理解该术语的含义。

[0196] 如本说明书和所附权利要求书中使用的,单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数指称,上下文另有明确规定除外。因此,例如,对“一种方法”的提及包括本文描述的类型和/或在阅读本公开等后对于本领域技术人员将变得显而易见的一种或多种方法和/或步骤。

[0197] 术语“约”在本文中用于意指在本领域的典型公差范围内。例如,“约”可以理解为与平均值的约2个标准差。根据某些实施方案,在提及可测量的值诸如量等时,“约”意在涵盖距指定值 $\pm 20\%$ 、 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 1\%$ 、 $\pm 0.9\%$ 、 $\pm 0.8\%$ 、 $\pm 0.7\%$ 、 $\pm 0.6\%$ 、 $\pm 0.5\%$ 、 $\pm 0.4\%$ 、 $\pm 0.3\%$ 、 $\pm 0.2\%$ 或 $\pm 0.1\%$ 的变化,因为这样的变化适合于执行所公开的方法和/或制造和使用所公开的装置。当在一系列数字或范围之前存在“约”时,应理解,“约”可以修饰该系列或范围中的每个数字。

[0198] 如本文中使用的,术语“施用(administer、administering或administration)”是指向患者直接施用化合物或所述化合物的药学上可接受的盐或酯或者包含所述化合物或所述化合物的药学上可接受的盐或酯的组合物。

[0199] 如本文在说明书和权利要求书中使用的,术语“和/或”应理解为意指如此结合的要害中的“任一者或两者”,即在一些情况下结合存在而在其他情况下分离存在的要素。除了由“和/或”分句具体标识的要素之外,还可任选地存在其他要素,无论与具体标识的那些要素相关还是不相关,明确指出相反除外。因此,作为一个非限制性实例,当与开放式语言诸如“包含”结合使用时,对“A和/或B”的提及在一个实施方案中可以指A而无B(任选地包括非B的要素);在另一个实施方案中指B而无A(任选地包括非A的要素);在还另一个实施方案中,指A和B两者(任选地包括其他要素);等等。

[0200] 数字或一系列数字之前的术语“至少”(例如,“至少两个”)应理解为包括毗邻于术语“至少”的数字以及逻辑上可以包括的所有后续数字或整数,如从上下文明显可见。当在一系列数字或范围之前存在“至少”时,应理解,“至少”可以修饰该系列或范围中的每个数字。

[0201] 术语“疾病”、“病症”和“病状”在本文中可互换地使用。

[0202] 如本文中使用的,术语“在一些实施方案中”是指本公开的所有方面的实施方案,除非上下文另有明确说明。

[0203] 如本文中使用的,“有效量”的化合物是指足以诱发期望的生物反应的量。本领域普通技术人员会理解,本发明的化合物的有效量可以随诸如以下因素变化:期望的生物学终点、化合物的药代动力学、所治疗的疾病、施用模式以及受试者的年龄、健康和状况。有效量包括治疗性和预防性处理。

[0204] 如本文中使用的,“药学上可接受的载剂”是指不破坏与其一起调配的化合物的药理活性的无毒载剂、佐剂或媒剂。可在本文所述的组合物中使用的药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白如人血清白蛋白、缓冲物质如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质,如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶态二氧化硅、三硅酸

镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。

[0205] 如本文中使用的,考虑向其施用的“受试者”包括但不限于人(即,任何年龄组的男性或女性,例如,胎儿、儿科受试者(诸如婴儿、儿童或青少年)或成年受试者(例如,年轻人、中年成人或老年成人))和/或非人动物,例如,哺乳动物诸如灵长类动物(例如,食蟹猴或恒河猴)、牛、猪、马、绵羊、山羊、啮齿类动物、猫和/或狗。在某些实施方案中,受试者为人。在某些实施方案中,受试者为非人动物。

[0206] 如本文中使用的,术语在有此需要的受试者中“治疗(treat、treatment或treating)”病状或病症(例如,癫痫或癫痫综合征,诸如局灶性癫痫)包括部分地、基本上地或完全地实现以下中的一种或多种:减轻、改善与病状或病症相关的至少一种症状或指标的严重程度或者实现与病状或病症相关的至少一种症状或指标的严重程度的降低;或阻止病状或病症的进展或恶化。

[0207] 如本文所使用的,并且除非另有说明,否则化合物的“治疗有效量”是足以在疾病、障碍/病症或病状的治疗方面提供治疗效益的量或足以延缓与疾病、障碍/病症或病状相关的一种或多种症状或将其减到最少的量。化合物的治疗有效量是指单独的或与其它疗法组合的治疗剂的量,其在疾病、障碍/病症或病状的治疗中提供治疗益处。术语“治疗有效量”可以涵盖改善整体疗法、减少或避免疾病或病状的症状或病因,或增强另一种治疗剂的功效的量。

[0208] 下文更详细地描述具体官能团和化学术语的定义。化学元素根据Handbook of Chemistry and Physics第75版封底内侧CAS版元素周期表确定,并且特定的官能团通常如其中所述定义。另外,有机化学的一般原理以及具体的官能部分和反应性见述于例如以下文献中:Thomas Sorrell,Organic Chemistry,University Science Books,Sausalito,1999;Smith和March,March's Advanced Organic Chemistry,第5版,John Wiley&Sons, Inc.,New York,2001;Larock,Comprehensive Organic Transformations,VCH Publishers,Inc.,New York,1989;以及Carruthers,Some Modern Methods of Organic Synthesis,第3版,Cambridge University Press,Cambridge,1987。

[0209] 当列出值的范围时,预期涵盖所述范围内的每个值和子范围。例如,“C<sub>1-6</sub>烷基”旨在涵盖C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>1-6</sub>、C<sub>1-5</sub>、C<sub>1-4</sub>、C<sub>1-3</sub>、C<sub>1-2</sub>、C<sub>2-6</sub>、C<sub>2-5</sub>、C<sub>2-4</sub>、C<sub>2-3</sub>、C<sub>3-6</sub>、C<sub>3-5</sub>、C<sub>3-4</sub>、C<sub>4-6</sub>、C<sub>4-5</sub>和C<sub>5-6</sub>烷基。

[0210] “烷基”是指例如具有1至20个碳原子的直链或支链饱和烃基的基团(“C<sub>1-20</sub>烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至10个碳原子(“C<sub>1-10</sub>烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至9个碳原子(“C<sub>1-9</sub>烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至8个碳原子(“C<sub>1-8</sub>烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至7个碳原子(“C<sub>1-7</sub>烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至6个碳原子(“C<sub>1-6</sub>烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至5个碳原子(“C<sub>1-5</sub>烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至4个碳原子(“C<sub>1-4</sub>烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至3个碳原子(“C<sub>1-3</sub>烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至2个碳原子(“C<sub>1-2</sub>烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1个碳原子(“C<sub>1</sub>烷基”)。C<sub>1-6</sub>烷基基团的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、戊基、己基等。

[0211] “烯基”是指具有2至20个碳原子、一个或多个碳-碳双键(例如,1个、2个、3个或4个

碳-碳双键)以及任选地一个或多个碳-碳三键(例如,1个、2个、3个或4个碳-碳三键)的直链或支链烃基的基团(“C<sub>2-20</sub>烯基”)。在某些实施方案中,烯基不含任何三键。在一些实施方案中,烯基基团具有2至10个碳原子(“C<sub>2-10</sub>烯基”)。在一些实施方案中,烯基基团具有2至9个碳原子(“C<sub>2-9</sub>烯基”)。在一些实施方案中,烯基基团具有2至8个碳原子(“C<sub>2-8</sub>烯基”)。在一些实施方案中,烯基基团具有2至7个碳原子(“C<sub>2-7</sub>烯基”)。在一些实施方案中,烯基基团具有2至6个碳原子(“C<sub>2-6</sub>烯基”)。在一些实施方案中,烯基基团具有2至5个碳原子(“C<sub>2-5</sub>烯基”)。在一些实施方案中,烯基基团具有2至4个碳原子(“C<sub>2-4</sub>烯基”)。在一些实施方案中,烯基基团具有2至3个碳原子(“C<sub>2-3</sub>烯基”)。在一些实施方案中,烯基基团具有2个碳原子(“C<sub>2</sub>烯基”)。所述一个或多个碳-碳双键可以是在内部(诸如在2-丁烯基中)或末端(诸如在1-丁烯基中)。C<sub>2-4</sub>烯基基团的实例包括乙烯基(C<sub>2</sub>)、1-丙烯基(C<sub>3</sub>)、2-丙烯基(C<sub>3</sub>)、1-丁烯基(C<sub>4</sub>)、2-丁烯基(C<sub>4</sub>)、丁二烯基(C<sub>4</sub>)等。C<sub>2-6</sub>烯基基团的实例包括前述C<sub>2-4</sub>烯基基团以及戊烯基(C<sub>5</sub>)、戊二烯基(C<sub>5</sub>)、己烯基(C<sub>6</sub>)等。烯基的另外实例包括庚烯基(C<sub>7</sub>)、辛烯基(C<sub>8</sub>)、辛三烯基(C<sub>8</sub>)等。

[0212] “炔基”是指具有2至20个碳原子、一个或多个碳-碳三键(例如,1个、2个、3个或4个碳-碳三键)以及任选地一个或多个碳-碳双键(例如,1个、2个、3个或4个碳-碳双键)的直链或支链烃基的基团(“C<sub>2-20</sub>炔基”)。在某些实施方案中,炔基不含任何双键。在一些实施方案中,炔基基团具有2至10个碳原子(“C<sub>2-10</sub>炔基”)。在一些实施方案中,炔基基团具有2至9个碳原子(“C<sub>2-9</sub>炔基”)。在一些实施方案中,炔基基团具有2至8个碳原子(“C<sub>2-8</sub>炔基”)。在一些实施方案中,炔基基团具有2至7个碳原子(“C<sub>2-7</sub>炔基”)。在一些实施方案中,炔基基团具有2至6个碳原子(“C<sub>2-6</sub>炔基”)。在一些实施方案中,炔基基团具有2至5个碳原子(“C<sub>2-5</sub>炔基”)。在一些实施方案中,炔基基团具有2至4个碳原子(“C<sub>2-4</sub>炔基”)。在一些实施方案中,炔基基团具有2至3个碳原子(“C<sub>2-3</sub>炔基”)。在一些实施方案中,炔基基团具有2个碳原子(“C<sub>2</sub>炔基”)。所述一个或多个碳-碳三键可以是在内部(诸如在2-丁炔基中)或末端(诸如在1-丁炔基中)。C<sub>2-4</sub>炔基基团的实例包括但不限于乙炔基(C<sub>2</sub>)、1-丙炔基(C<sub>3</sub>)、2-丙炔基(C<sub>3</sub>)、1-丁炔基(C<sub>4</sub>)、2-丁炔基(C<sub>4</sub>)等。C<sub>2-6</sub>炔基基团的实例包括前述C<sub>2-4</sub>炔基基团以及戊炔基(C<sub>5</sub>)、己炔基(C<sub>6</sub>)等。炔基的另外实例包括庚炔基(C<sub>7</sub>)、辛炔基(C<sub>8</sub>)等。

[0213] “芳基”是指具有在芳香族环系统中提供的6-14个环碳原子和零个杂原子的单环或多环(例如,双环或三环)4n+2芳香族环系统(例如,具有在环阵列中共用的6个、10个或14个π电子)的基团(“C<sub>6-14</sub>芳基”)。在一些实施方案中,芳基基团具有六个环碳原子(“C<sub>6</sub>芳基”;例如,苯基)。在一些实施方案中,芳基基团具有十个环碳原子(“C<sub>10</sub>芳基”;例如,萘基诸如1-萘基和2-萘基)。在一些实施方案中,芳基基团具有十四个环碳原子(“C<sub>14</sub>芳基”;例如,蒽基)。“芳基”还包括其中如上文所定义的芳基环与一个或多个碳环基或杂环基基团稠合的环系统,其中连接基团或连接点在芳基环上,并且在这样的情况下,碳原子的数量继续表示芳基环系统中碳原子的数量。典型的芳基基团包括但不限于衍生自以下的基团:乙烯合蒽、乙烯合萘、乙烯合菲、蒽、萘、苯、蒾、蒽、荧蒽、芴、并六苯、己芬、己搭烯(hexalene)、不对称引达省、对称引达省、茛满、茛、萘、并八苯、辛芬、辛搭烯(octalene)、卵苯、戊-2,4-二烯、并五苯、戊搭烯、戊芬、茛、非那烯(phenalene)、菲、苝、昴苯(pleiadene)、苝、苝蒽(pyranthrene)、茚、三亚苯(triphenylene)和三亚萘(trinaphthalene)。特别地,芳基基团包括苯基、萘基、茛基和四氢萘基。

[0214] 当用于描述化合物或存在于化合物上的基团时,“杂(hetero)”是指所述化合物或基团中的一个或多个碳原子已经被替换为氮、氧或硫原子。杂可以应用于任何上述烷基基团,诸如烷基,例如杂烷基;烯基,例如杂烯基;炔基,例如杂炔基;碳环基,例如杂环基;芳基,例如杂芳基,以及具有1至5个、特别是1至3个杂原子的类似基团。

[0215] “杂芳基”是指具有在芳香族环系统中提供的环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元单环或双环 $4n+2$ 芳香族环系统(例如,具有在环阵列中共用的6个或10个 $\pi$ 电子)的基团,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂芳基”)。在含有一个或多个氮原子的杂芳基中,在价数允许时,连接点可以是碳或氮原子。杂芳基双环系统可以包含一个或两个环中的一个或多个杂原子。“杂芳基”包含其中如上文所定义的杂芳基环与一个或多个碳环基或杂环基稠合的环系统,其中连接点在杂芳基环上,并且在这种情况下,环成员的数量继续表示杂芳基环系统中环成员的数量。“杂芳基”还包含其中如上文所定义的杂芳基环与一个或多个芳基稠合的环系统,其中连接点在芳基或杂芳基环上,并且在这种情况下,环成员的数量表示稠合(芳基/杂芳基)环系统中环成员的数量。其中一个环不含杂原子的双环杂芳基基团(例如,吡啶基、喹啉基、咪唑基等),连接点可以在任一环上,即,带有杂原子的环(例如,2-吡啶基)或不含有杂原子的环(例如,5-吡啶基)。

[0216] 在一些实施方案中,杂芳基基团为具有在芳香族环系统中提供的环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元芳香族环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂芳基”)。在一些实施方案中,杂芳基基团为具有在芳香族环系统中提供的环碳原子和1-4个环杂原子的5-8元芳香族环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-8元杂芳基”)。在一些实施方案中,杂芳基基团为具有在芳香族环系统中提供的环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元芳香族环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-6元杂芳基”)。在一些实施方案中,5-6元杂芳基具有选自氮、氧和硫的1-3个环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂芳基具有选自氮、氧和硫的1-2个环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂芳基具有选自氮、氧和硫的1个环杂原子。

[0217] “碳环基”或“碳环”是指在非芳香族环系统中具有3至10个环碳原子(“ $C_{3-10}$ 碳环基”)和零个杂原子的非芳香族环状烃基的基团。在一些实施方案中,碳环基基团具有3至8个环碳原子(“ $C_{3-8}$ 碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基基团具有3至6个环碳原子(“ $C_{3-6}$ 碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基基团具有3至6个环碳原子(“ $C_{3-6}$ 碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基基团具有5至10个环碳原子(“ $C_{5-10}$ 碳环基”)。示例性的 $C_{3-6}$ 碳环基基团包括但不限于环丙基( $C_3$ )、环丙烯基( $C_3$ )、环丁基( $C_4$ )、环丁烯基( $C_4$ )、环戊基( $C_5$ )、环戊烯基( $C_5$ )、环己基( $C_6$ )、环己烯基( $C_6$ )、环己二烯基( $C_6$ )等。示例性的 $C_{3-5}$ 碳环基基团包括但不限于前述 $C_{3-6}$ 碳环基基团以及环庚基( $C_7$ )、环庚烯基( $C_7$ )、环庚二烯基( $C_7$ )、环庚三烯基( $C_7$ )、环辛基( $C_8$ )、环辛烯基( $C_8$ )、双环[2.2.1]庚基( $C_7$ )、双环[2.2.2]辛基( $C_8$ )等。示例性的 $C_{3-10}$ 碳环基基团包括但不限于前述 $C_{3-8}$ 碳环基基团以及环壬基( $C_9$ )、环壬烯基( $C_9$ )、环癸基( $C_{10}$ )、环癸烯基( $C_{10}$ )、八氢-1H-茛基( $C_9$ )、十氢萘基( $C_{10}$ )、螺[4.5]癸基( $C_{10}$ )等。如前述实例所说明,在某些实施方案中,碳环基基团为单环(“单环碳环基”)或含有稠合、桥连或螺环系统,诸如双环系统(“双环碳环基”)并且可以是饱和的或可以是部分不饱和的。“碳环基”还包括其中如上文所定义的碳环基环与一个或多个芳基或杂芳基基团稠合的环系统,其中连接点在碳环基环上,并且在这样的情况下,碳的数量继续表示碳环环系统中的碳的数量。

[0218] “杂环基”或“杂环”是指具有环碳原子和1至4个环杂原子的3-至10-元非芳香族环系统的基团,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅(“3-10元杂环基”)。在含有一个或多个氮原子的杂环基基团中,在价数允许时,连接点可以是碳或氮原子。杂环基基团可以是单环(“单环杂环基”)或稠合、桥连或螺环系统,诸如双环系统(“双环杂环基”),并且可以是饱和的或可以是部分不饱和的。杂环基双环系统可以在一个或两个环中包含一个或多个杂原子。“杂环基”还包括其中如上文所定义的杂环基环与一个或多个碳环基基团稠合的环系统,其中连接点在碳环基或杂环基环上;或其中如上文所定义的杂环基环与一个或多个芳基或杂芳基基团稠合的环系统,其中连接点在杂环基环上,并且在这样的情况下,环成员的数量继续表示杂芳基环系统中环成员的数量。

[0219] 在一些实施方案中,杂环基基团为具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元非芳香族环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅(“5-10元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基基团为具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-8元非芳香族环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-8元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基基团为具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元非芳香族环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-6元杂环基”)。在一些实施方案中,5-6元杂环基具有选自氮、氧和硫的1-3个环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂环基具有选自氮、氧和硫的1-2个环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂环基具有选自氮、氧和硫的一个环杂原子。

[0220] 含有一个杂原子的示例性3-元杂环基基团包括但不限于氮杂环丙烯基(azirdinyl)、环氧乙烷基(oxiranyl)、硫杂环丙烷基(thiorenly)。含有一个杂原子的示例性4-元杂环基基团包括但不限于氮杂环丁烷基(azetidiny)、氧杂环丁烷基(oxetanyl)和硫杂环丁烷基(thietanyl)。含有一个杂原子的示例性5-元杂环基基团包括但不限于四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、吡咯烷基、二氢吡咯基和吡咯基-2,5-二酮。含有两个杂原子的示例性5-元杂环基基团包括但不限于二氧杂环戊烷基(dioxolanyl)、氧硫杂环戊烷基(oxasulfuranyl)、二硫杂环戊烷基(disulfuranyl)和噁唑烷-2-酮。含有三个杂原子的示例性5-元杂环基基团包括但不限于三唑啉基、噁二唑啉基和噻二唑啉基。含有一个杂原子的示例性6-元杂环基基团包括但不限于哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡啶基和噻烷基(thianyl)。含有两个杂原子的示例性6-元杂环基基团包括但不限于哌嗪基、吗啉基、二噻烷基、二氧杂环己烷基(dioxanyl)。含有三个杂原子的示例性6-元杂环基基团包括但不限于三氮杂环己烷基(triazinanyl)。含有一个杂原子的示例性7-元杂环基基团包括但不限于氮杂环庚烷基(azepanyl)、氧杂环庚烷基(oxepanyl)和硫杂环庚烷基(thiepanyl)。含有一个杂原子的示例性8-元杂环基基团包括但不限于氮杂环辛基(azocanyl)、氧杂环辛基(oxecanyl)和硫杂环辛基(thiocanyl)。与C<sub>6</sub>芳基环稠合的示例性5-元杂环基基团(在本文中也称为5,6-双环杂环环)包括但不限于吡啶基、异吡啶基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、苯并噁唑啉酮基等。与芳基环稠合的示例性6-元杂环基基团(在本文中也称为6,6-双环杂环环)包括但不限于四氢喹啉基、四氢异喹啉基等。

[0221] “氰基”是指-CN。

[0222] “卤代”或“卤素”是指氟原子(即,氟或-F)、氯原子(即,氯或-Cl)、溴原子(即,溴或-Br)和碘原子(即,碘或-I)。在某些实施方案中,卤代基团为氟或氯。

[0223] “卤代烷基”是指被一个或多个卤素原子所取代的烷基基团。

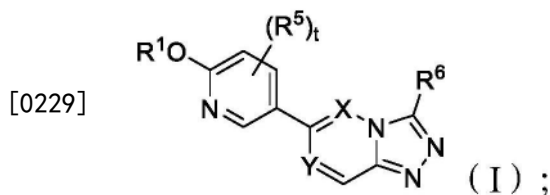
[0224] “硝基”是指-NO<sub>2</sub>。

[0225] 通常,无论之前是否有术语“任选地”,术语“被取代的”均意指基团(例如,碳或氮原子)上存在的至少一个氢被替换为允许的取代基,例如,在取代后产生稳定的化合物(例如,不会自发地经历诸如通过重排、环化、消除或其他反应而转化的化合物)的取代基。除非另有说明,否则“被取代的”基团在所述基团的一个或多个可取代位置处具有取代基,并且当任何给定结构中的一个以上位置被取代时,所述取代基在每个位置处相同或不同。

[0226] 本文公开的实施方案不旨在以任何方式受上述化学基团和取代基的示例性列表的限制。本领域技术人员将认识到,在本公开的范围和精神内,可以有若干实施方案。以下描述说明了本公开,并且当然,不应以任何方式解释为限制本文描述的发明的范围。

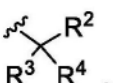
[0227] 化合物和组合物

[0228] 在一个方面,本文提供了一种式(I)的化合物:



[0230] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0231] X和Y各自独立地为CR<sup>d</sup>或N;

[0232] R<sup>1</sup>为  单环C<sub>3-6</sub>环烷基或4-至7-元单环杂环基,其中所述环烷基和杂环基任

选被一个或多个R<sup>a</sup>所取代;

[0233] R<sup>2</sup>为任选被一个或多个R<sup>b</sup>所取代的C<sub>1-4</sub>卤代烷基、苯基或单环C<sub>3-6</sub>环烷基;

[0234] R<sup>3</sup>为氢、C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-4</sub>卤代烷基;

[0235] R<sup>4</sup>为氢或C<sub>1-4</sub>烷基;

[0236] R<sup>5</sup>为卤代;

[0237] R<sup>6</sup>为C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-4</sub>卤代烷基,其中所述C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-4</sub>卤代烷基各自被OR<sup>c</sup>所取代;

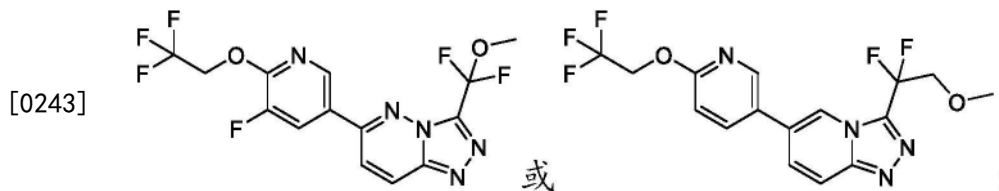
[0238] t为0、1或2;

[0239] R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>各自独立地选自卤代、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基和C<sub>1-4</sub>卤代烷氧基,

[0240] R<sup>c</sup>为任选被C<sub>3-6</sub>环烷基或C<sub>1-4</sub>烷氧基所取代的C<sub>1-4</sub>烷基,或C<sub>3-6</sub>环烷基;并且

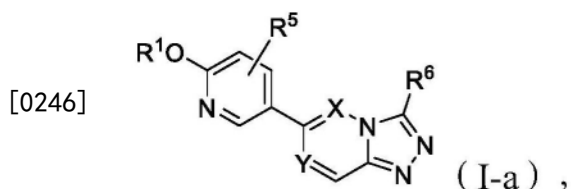
[0241] R<sup>d</sup>为氢或C<sub>1-4</sub>烷基;

[0242] 条件是所述化合物不为具有下式的化合物:



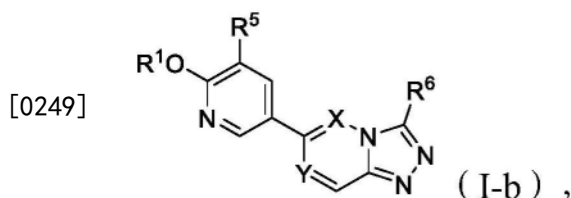
[0244] 或其药学上可接受的盐。

[0245] 在一些实施方案中,所述化合物为式(I-a)的化合物:



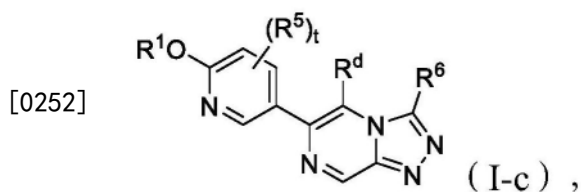
[0247] 或其药学上可接受的盐,其中变量为如本文所定义。

[0248] 在一些实施方案中,所述化合物为式(I-b)的化合物:



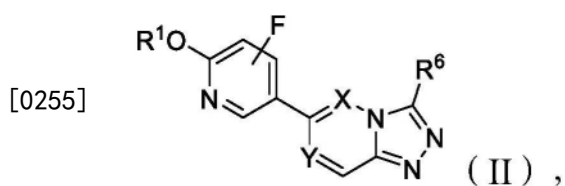
[0250] 或其药学上可接受的盐,其中变量为如本文所定义。

[0251] 在一些实施方案中,所述化合物为式(I-c)的化合物:



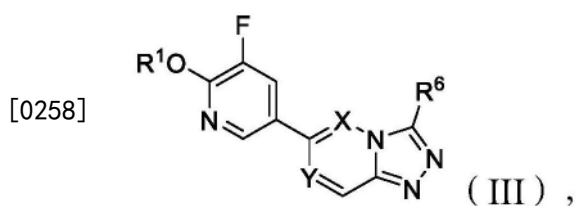
[0253] 或其药学上可接受的盐,其中变量为如本文所定义。

[0254] 在一些实施方案中,所述化合物为式(II)的化合物:



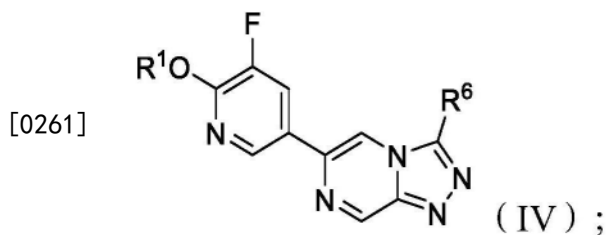
[0256] 或其药学上可接受的盐,其中变量为如本文所定义。

[0257] 在一些实施方案中,所述化合物为式III的化合物:



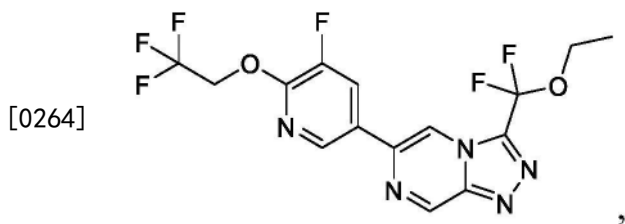
[0259] 或其药学上可接受的盐,其中变量为如本文所定义。

[0260] 在一些实施方案中,所述化合物为式IV的化合物:



[0262] 或其药学上可接受的盐,其中变量为如本文所定义。

[0263] 在一些实施方案中,所述化合物为具有下式的化合物1:



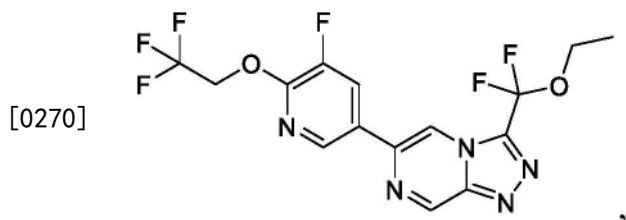
[0265] 或其药学上可接受的盐。

[0266] 在一些实施方案中,化合物1呈结晶形式。在一些实施方案中,结晶形式的特征可在于在以下衍射角( $^{\circ}2\theta$ ): $9.3\pm 0.2$ 、 $18.8\pm 0.2$ 和 $21.4\pm 0.2$ 处包括X-射线粉末衍射峰的X-射线粉末衍射图案。在一些实施方案中,结晶形式的特征可在于在以下衍射角( $^{\circ}2\theta$ ): $16.1\pm 0.2$ 、 $21.1\pm 0.2$ 和 $21.6\pm 0.2$ 处包括X-射线粉末衍射峰的X-射线粉末衍射图案。在一些实施方案中,结晶形式的特征可在于在以下衍射角( $^{\circ}2\theta$ ): $9.3\pm 0.2$ 、 $16.1\pm 0.2$ 、 $18.8\pm 0.2$ 、 $21.1\pm 0.2$ 、 $21.4\pm 0.2$ 和 $21.6\pm 0.2$ 处包括X-射线粉末衍射峰的X-射线粉末衍射图案。在一些实施方案中,结晶形式的特征可在于在以下衍射角( $^{\circ}2\theta$ ): $16.1\pm 0.2$ 、 $21.1\pm 0.2$ 、 $21.6\pm 0.2$ 、 $22.6\pm 0.2$ 、 $23.9\pm 0.2$ 、 $26.0\pm 0.2$ 和 $26.4\pm 0.2$ 处包括X-射线粉末衍射峰的X-射线粉末衍射图案。在一些实施方案中,结晶形式的特征可在于在以下衍射角( $^{\circ}2\theta$ ): $9.3\pm 0.2$ 、 $16.1\pm 0.2$ 、 $18.8\pm 0.2$ 、 $21.1\pm 0.2$ 、 $21.4\pm 0.2$ 、 $21.6\pm 0.2$ 、 $22.6\pm 0.2$ 、 $23.9\pm 0.2$ 、 $26.0\pm 0.2$ 和 $26.4\pm 0.2$ 处包括X-射线粉末衍射峰的X-射线粉末衍射图案。化合物1的结晶形式见述于例如W0 2019/232209中,其全部内容据此通过引用并入本文。

[0267] 本文所描述的化合物可以包括一个或多个不对称中心,并且因此可以以各种异构体形式存在,例如,对映异构体和/或非对映异构体。例如,本文所描述的化合物可以呈个别对映异构体、非对映异构体或几何异构体的形式,或可以呈立体异构体混合物的形式,包括外消旋混合物和富含一种或多种立体异构体的混合物。异构体可以通过本领域的技术人员已知的方法从混合物中分离,所述方法包含手性高压液相色谱(HPLC)和手性盐的形成和结晶;优选的异构体可以通过不对称合成来制备。参见例如Jacques等人, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen等人, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); 以及 Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions*, 第268页 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。本文公开的实施方案还涵盖本文描述的呈基本上不含其他异构体的个别异构体形式和替代地呈各种异构体的混合物形式的化合物。

[0268] 如本文中使用的,纯对映异构体化合物基本上不含该化合物的其他对映异构体或立体异构体(即,呈对映异构过量)。换言之,化合物的“S”形式基本上不含该化合物的“R”形式,并且因此呈“R”形式的对映异构过量。术语“对映异构纯”或“纯对映异构体”表示化合物包含超过约75重量%、诸如超过约80重量%、超过约85重量%、超过约90重量%、超过约91重量%、超过约92重量%、超过约93重量%、超过约94重量%、超过约95重量%、超过约96重量%、超过约97重量%、超过约98重量%、超过约98.5重量%、超过约99重量%、超过约99.2重量%、超过约99.5重量%、超过约99.6重量%、超过约99.7重量%、超过约99.8重量%或超过约99.9重量%的对映异构体。在某些实施方案中,重量基于化合物的所有对映异构体或立体异构体的总重量。

[0269] 在某些方面,提供了包含本文描述的化合物诸如化合物1的组合物。在一些实施方案中,组合物为药物组合物,其包含本文描述的化合物诸如化合物1和药学上可接受的载体。在一些实施方案中,所公开的组合物中包含的化合物为如本文别处所定义的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所公开的组合物中包含的化合物为如本文别处所定义的式(I-a)的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所公开的组合物中包含的化合物为如本文别处所定义的式(I-b)的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所公开的组合物中包含的化合物为如本文别处所定义的式(I-c)的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所公开的组合物中包含的化合物为如本文别处所定义的式(II)的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所公开的组合物中包含的化合物为如本文别处所定义的式(III)的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所公开的组合物中包含的化合物为如本文别处所定义的式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所公开的组合物中包含的化合物为具有下式的化合物1:



[0271] 或其药学上可接受的盐。

[0272] 在一些实施方案中,对映异构纯化合物可以与其他活性或非活性成分一起存在于组合物中。例如,包括对映异构纯R-化合物的药物组合物可以包括例如约90%赋形剂和约10%对映异构纯R-化合物。在某些实施方案中,按化合物总重量计,此类组合物中的对映异构纯R-化合物可以例如包含至少约95重量%的R-化合物和至多约5重量%的S-化合物。例如,包含对映异构纯S-化合物的药物组合物可以包含例如约90%的赋形剂和约10%的对映异构纯S-化合物。在某些实施方案中,按化合物总重量计,此类组合物中的对映异构纯S-化合物可以例如包含至少约95重量%的S-化合物和至多约5重量%的R-化合物。在某些实施方案中,活性成分可以在极少或无赋形剂或载体的情况下调配。

[0273] 本文描述的化合物还可包含一个或多个同位素取代。例如,H可以呈任何同位素形式,包含<sup>1</sup>H、<sup>2</sup>H(D或氘)和<sup>3</sup>H(T或氚);C可以呈任何同位素形式,包含<sup>12</sup>C、<sup>13</sup>C和<sup>14</sup>C。O可以呈任何同位素形式,包括<sup>16</sup>O和<sup>18</sup>O,并且F可以呈任何同位素形式,包括<sup>18</sup>F和<sup>19</sup>F。

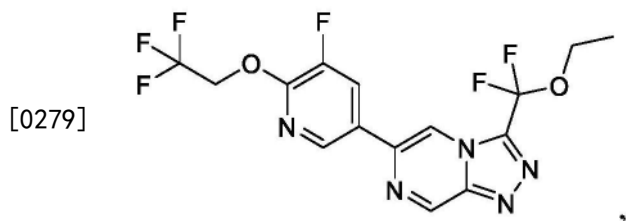
[0274] 治疗方法

[0275] 本文描述的化合物和组合物通常可用于调节钠通道的活性并且可用于治疗与钠通道离子通道的异常功能例如异常晚钠( $I_{NaL}$ )电流有关的病状。在一些实施方案中,本公开所提供的化合物有效于治疗癫痫或癫痫综合征、神经发育障碍、疼痛或神经肌肉病症。所提供的化合物、其药学上可接受的盐或包含其的组合物还可调节所有钠离子通道,或可特定于仅一种或多种钠离子通道,例如 $Na_v1.1$ 、 $1.2$ 、 $1.3$ 、 $1.4$ 、 $1.5$ 、 $1.6$ 、 $1.7$ 、 $1.8$ 和/或 $1.9$ 。在一些实施方案中,本公开的化合物对钠离子通道 $Na_v1.6$ 具有特异性。在一些实施方案中,本公开的化合物为泛 $Na_v$ 阻滞剂,其对全部或基本上全部钠离子通道(例如, $Na_v1.1$ 、 $1.2$ 、 $1.3$ 、 $1.4$ 、 $1.5$ 、 $1.6$ 、 $1.7$ 、 $1.8$ 和 $1.9$ 中的全部或基本上全部)具有特异性。

[0276] 在典型的实施方案中,本公开旨在涵盖本文所公开的化合物以及此类化合物的药学上可接受的盐、药学上可接受的酯、互变异构形式、多晶型物和前药。在一些实施方案中,本公开包括本文描述的化合物(例如,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1)的药学上可接受的加成盐、药学上可接受的酯、加成盐的溶剂化物(例如,水合物)、互变异构形式、多晶型物、对映异构体、对映异构体的混合物、立体异构体或立体异构体的混合物(纯的或作为外消旋或非外消旋混合物)。

[0277] 本文描述的化合物和组合物,诸如化合物1,可以用于治疗神经障碍、与过度神经元兴奋性相关的病症或与主要中枢神经系统钠通道基因例如SCN1A、SCN2A和SCN8A的从头功能获得或功能丧失突变相关的病症。本文描述的化合物和组合物,诸如化合物1,也可以用于治疗神经障碍、与过度神经元兴奋性相关的病症或与离子通道基因例如Kcnq2、Kcnc1和Hcn1的从头功能获得或功能丧失突变相关的病症。

[0278] 在一些方面,提供了治疗神经障碍、与过度神经元兴奋性相关的病症或与主要中枢神经系统钠通道基因中的从头功能获得或功能丧失突变相关的病症的方法,其包括向有此需要的受试者施用有效量的如本文别处所定义的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或包含其的药物组合物。在一些实施方案中,用于所公开的方法的治疗中的化合物为如本文别处所定义的式(I-a)的化合物或其药学上可接受的盐或包含其的药物组合物。在一些实施方案中,用于所公开的方法的治疗中的化合物为如本文别处所定义的式(I-b)的化合物或其药学上可接受的盐或包含其的药物组合物。在一些实施方案中,用于所公开的方法的治疗中的化合物为如本文别处所定义的式(I-c)的化合物或其药学上可接受的盐或包含其的药物组合物。在一些实施方案中,用于所公开的方法的治疗中的化合物为如本文别处所定义的式(II)的化合物或其药学上可接受的盐或包含其的药物组合物。在一些实施方案中,用于所公开的方法的治疗中的化合物为如本文别处所定义的式(III)的化合物或其药学上可接受的盐或包含其的药物组合物。在一些实施方案中,用于所公开的方法的治疗中的化合物为如本文别处所定义的式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐或包含其的药物组合物。在一些实施方案中,用于所公开的方法的治疗中的化合物为具有下式的化合物1:



[0280] 或其药学上可接受的盐或包含其的药物组合物。

[0281] 示例性的疾病、病症或病状包括癫痫及其他脑病(例如,婴儿期恶性迁移性局灶性癫痫发作(MMFSI)或婴儿期癫痫伴迁移性局灶性癫痫发作(EIMFS)、常染色体显性夜间额叶癫痫(ADNFLE)、韦斯特综合征、婴儿痉挛、癫痫性脑病、发育性癫痫性脑病(DEE)、早期婴儿癫痫性脑病(EIEE)、全身性癫痫、局灶性癫痫、多灶性癫痫、颞叶癫痫、大田原综合征、早期肌阵挛性脑病和雷诺-加斯特奥综合征)、耐药性癫痫、癫痫发作(例如,额叶癫痫发作、全身性强直性阵挛性癫痫发作、不对称性强直性癫痫发作、局灶性癫痫发作)、结节性硬化症(TSC)、脑白质营养不良、低髓鞘性脑白质营养不良和脑白质病)、心脏功能障碍(例如,心律失常、Brugada综合征、心肌梗塞)、肺血管病/出血、疼痛和相关病状(例如,神经性疼痛、急

性/慢性疼痛、偏头痛等)、肌肉病症(例如,肌强直、神经性肌强直、抽筋性肌肉痉挛、痉挛)、发痒和瘙痒症、运动障碍(例如,共济失调和小脑共济失调)、精神障碍(例如,重性抑郁、焦虑症、双相障碍、精神分裂症、注意力缺陷多动障碍)、神经发育障碍、学习障碍、智力残疾、脆性X、神经元可塑性和自闭症谱系障碍。

[0282] 癫痫是脑中的神经细胞活动被破坏而引起癫痫发作或持续一段时间的异常行为、感觉及有时意识丧失的CNS障碍。癫痫发作症状差异很大,从简单的空白凝视几秒钟到在癫痫发作期间其手臂或腿的反复抽搐。癫痫可能涉及全身性癫痫发作或部分或局灶性癫痫发作。全身性癫痫发作涉及脑的所有区域。经历全身性癫痫发作的人可能大声呼喊或发出一些声音,僵直几秒至一分钟,然后进行四肢的节律性运动。眼睛大致睁开,该人可能看起来不能呼吸并且实际上可能发青。意识的恢复是渐进的,并且这个人可能感到困惑几分钟到几小时。全身性癫痫发作有如下六种主要类型:强直阵挛、强直、阵挛、肌阵挛、失神和失张力发作。在部分或局灶性癫痫发作中,仅涉及脑的一部分,因此仅影响身体的一部分。根据具有异常电活动的脑部分,症状可能会有所不同。

[0283] 如本文所述,癫痫包括全身性、部分性、复杂部分性、强直阵挛、阵挛、强直、难治性癫痫发作、癫痫持续状态、失神发作、热性惊厥或颞叶癫痫。

[0284] 在一些实施方案中,癫痫综合征为早发性DEE。在某些实施方案中,癫痫综合征为DEE,包括例如大田原综合征;婴儿期癫痫伴迁移性局灶性癫痫发作(EIMFS);婴儿和儿童DEE,例如韦斯特综合征和雷诺-加斯特奥综合征;德拉韦综合征;特发性/全身性癫痫(IGE/GGE);颞叶癫痫;肌阵挛-站立不能性癫痫(MAE);婴儿期迁移性部分性癫痫(MMPSEI);和伴或不伴癫痫的家族性偏瘫性偏头痛。在某些实施方案中,癫痫综合征为迟发性癫痫发作的癫痫性脑病。

[0285] 在一些实施方案中,本文描述的化合物(例如,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1)可用于治疗癫痫综合征。至少部分地由癫痫的某些方面引起的伴有弥散性脑功能障碍的严重综合征也称为癫痫性脑病。这些与对治疗有抗性的频繁癫痫发作和严重认知功能障碍(例如韦斯特综合征)有关。在一些实施方案中,癫痫综合征包括癫痫性脑病,如德拉韦综合征、安格曼综合征、CDKL5障碍、额叶癫痫、婴儿痉挛、韦斯特综合征、青少年肌阵挛性癫痫、兰道-克莱夫纳综合征、雷诺-加斯特奥综合征、大田原综合征、PCDH19癫痫或Glut1缺乏症。

[0286] 在某些实施方案中,所述癫痫或癫痫综合征是遗传性癫痫或遗传性癫痫综合征。在一些实施方案中,癫痫或癫痫综合征包括癫痫性脑病、具有SCN1A、SCN2A、SCN8A突变的癫痫性脑病、早期婴儿癫痫性脑病、德拉韦综合征、具有SCN1A突变的德拉韦综合征、全面性癫痫伴热性惊厥、儿童难治性癫痫伴全身性强直阵挛发作、婴儿痉挛、良性家族性新生儿-婴儿癫痫发作、SCN2A癫痫性脑病、具有SCN3A突变的局灶性癫痫、具有SCN3A突变的儿童隐源性部分性癫痫、SCN8A癫痫性脑病、癫痫不明原因猝死(SUDEP)、Rasmussen脑炎、婴儿期恶性迁移性部分性癫痫发作、常染色体显性夜间额叶癫痫、KCNQ2癫痫性脑病或KCNT1癫痫性脑病。

[0287] 在一些实施方案中,本文描述的方法还包括在施用本文描述的化合物(例如,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1)之前鉴定患有癫痫或癫痫综合征(例如,癫痫性脑病、具有SCN1A、SCN2A、SCN8A突变的癫痫性脑病、早期婴儿癫痫性

脑病、发育性癫痫性脑病、德拉韦综合征、具有SCN1A突变的德拉韦综合征、全面性癫痫伴热性惊厥、儿童难治性癫痫伴全身性强直阵挛发作、婴儿痉挛、良性家族性新生儿-婴儿癫痫发作、SCN2A癫痫性脑病、具有SCN3A突变的局灶性癫痫、具有SCN3A突变的儿童隐源性部分性癫痫、SCN8A癫痫性脑病、癫痫不明原因猝死(SUDEP)、Rasmussen脑炎、婴儿期恶性迁移性部分性癫痫发作、常染色体显性夜间额叶癫痫、KCNQ2癫痫性脑病或KCNT1癫痫性脑病)的受试者。

[0288] 在一个方面,本公开的特征在于一种治疗癫痫或癫痫综合征(例如,癫痫性脑病、具有SCN1A、SCN2A、SCN8A突变的癫痫性脑病、早期婴儿癫痫性脑病、发育性癫痫性脑病、德拉韦综合征、具有SCN1A突变的德拉韦综合征、全面性癫痫伴热性惊厥、儿童难治性癫痫伴全身性强直阵挛发作、婴儿痉挛、良性家族性新生儿-婴儿癫痫发作、SCN2A癫痫性脑病、具有SCN3A突变的局灶性癫痫、具有SCN3A突变的儿童隐源性部分性癫痫、SCN8A癫痫性脑病、癫痫不明原因猝死(SUDEP)、Rasmussen脑炎、婴儿期恶性迁移性部分性癫痫发作、常染色体显性夜间额叶癫痫、KCNQ2癫痫性脑病或KCNT1癫痫性脑病)的方法,其包括向有此需要的受试者施用本文描述的化合物(例如,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1)或其药学上可接受的盐或包含其的组合物。

[0289] 本发明的化合物(例如,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1)也可用于治疗癫痫性脑病,其中所述受试者在以下基因中的一个或多个中具有突变:ALDH7A1、ALG13、ARHGEF9、ARX、ASAH1、CACNA1G、CDKL5、CHD2、CHRNA2、CHRNA4、CHRN2、CLN8、CNTNAP2、CPA6、CSTB、DEPDC5、DNM1、EEF1A2、EPM2A、EPM2B、GABRA1、GABRA2、GABRB3、GABRG2、GNAO1、GOSR2、GRIK1、GRIN1、GRIN2A、GRIN2B、HCN1、IER3IP1、KCN1A、KCNA2、KCNB1、KCNC1、KCNMA1、KCNN2、KCNQ2、KCNQ3、KCNT1、KCTD7、LGI1、MEF2C、NHLRC1、PCDH7、PCDH19、PLCB1、PNKP、PNPO、PRICKLE1、PRICKLE2、PRRT2、RELN、SCARB2、SCN1A、SCN1B、SCN2A、SCN8A、SCN9A、SHANK3、SIAT9、SIK1、SLC13A5、SLC25A22、SLC2A1、SLC35A2、SLC6A1、SNIP1、SPTAN1、SRPX2、ST3GAL3、STRADA、STX1B、STXBP1、SYN1、SYNGAP1、SZT2、TBC1D24、TRIM3、UNC79和WWOX。

[0290] 在一些实施方案中,本文描述的方法还包括在施用本文描述的化合物(例如,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1)之前鉴定在以下中的一个或多个中具有突变的受试者:ALDH7A1、ALG13、ARHGEF9、ARX、ASAH1、CACNA1G、CDKL5、CHD2、CHRNA2、CHRNA4、CHRN2、CLN8、CNTNAP2、CPA6、CSTB、DEPDC5、DNM1、EEF1A2、EPM2A、EPM2B、GABRA1、GABRA2、GABRB3、GABRG2、GNAO1、GOSR2、GRIK1、GRIN1、GRIN2A、GRIN2B、HCN1、IER3IP1、KCN1A、KCNA2、KCNB1、KCNC1、KCNMA1、KCNN2、KCNQ2、KCNQ3、KCNT1、KCTD7、LGI1、MEF2C、NHLRC1、PCDH7、PCDH19、PLCB1、PNKP、PNPO、PRICKLE1、PRICKLE2、PRRT2、RELN、SCARB2、SCN1A、SCN1B、SCN2A、SCN8A、SCN9A、SHANK3、SIAT9、SIK1、SLC13A5、SLC25A22、SLC2A1、SLC35A2、SLC6A1、SNIP1、SPTAN1、SRPX2、ST3GAL3、STRADA、STX1B、STXBP1、SYN1、SYNGAP1、SZT2、TBC1D24、TRIM3、UNC79和WWOX。

[0291] 本文描述的化合物(例如,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1)也可用于在有此需要的受试者中改善癫痫或癫痫综合征(包括例如早发性DEE)的至少一种症状或标志的方法中。在某些实施方案中,症状或标志包括早发性癫痫发作和/或全面发育延迟。在某些实施方案中,症状或标志包括癫痫发作、张力减退、感觉问题

诸如感觉整合障碍、运动功能障碍、智力和认知功能障碍、运动和平衡功能障碍诸如舞蹈手足徐动症、肌张力障碍和共济失调、焦虑症、感觉问题、尿潴留问题、易怒、行为问题、视觉功能障碍、语言和言语迟缓、胃肠道病症(例如,胃食管反流、腹泻、便秘、运动障碍等)、神经发育迟缓、睡眠问题、癫痫不明原因猝死(SUDEP)、运动发育迟缓、社交里程碑延迟、重复动作、口腔运动不协调中的一种或多种。在某些实施方案中,癫痫发作包括局灶性、阵挛性、强直性以及全面性强直性和阵挛性癫痫发作、长时间癫痫发作(通常持续超过10分钟)和频繁癫痫发作(例如,惊厥性、肌阵挛性、失神性、局灶性、迟钝状态和强直性癫痫发作)。

[0292] 在一个方面,本公开提供了一种改善癫痫或癫痫综合征(包括例如早发性DEE)的至少一种症状或标志的方法,其包括向有此需要的受试者施用本文描述的化合物(例如,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1)或其药学上可接受的盐或包含其的组合物。在某些实施方案中,症状或标志包括早发性癫痫发作和/或全面发育延迟。在某些实施方案中,症状或标志包括癫痫发作、张力减退、感觉问题诸如感觉整合障碍、运动功能障碍、智力和认知功能障碍、运动和平衡功能障碍诸如舞蹈手足徐动症、肌张力障碍和共济失调、焦虑症、感觉问题、尿潴留问题、易怒、行为问题、视觉功能障碍、语言和言语迟缓、胃肠道病症(例如,胃食管反流、腹泻、便秘、运动障碍等)、神经发育迟缓、睡眠问题、癫痫不明原因猝死(SUDEP)、运动发育迟缓、社交里程碑延迟、重复动作、口腔运动不协调中的一种或多种。在某些实施方案中,癫痫发作包括局灶性、阵挛性、强直性以及全面性强直性和阵挛性癫痫发作、长时间癫痫发作(通常持续超过10分钟)和频繁癫痫发作(例如,惊厥性、肌阵挛性、失神性、局灶性、迟钝状态和强直性癫痫发作)。

[0293] 在一些方面,本公开提供了一种在有此需要的受试者中减轻癫痫发作的严重程度、次数和/或频率的方法,其包括向所述受试者施用有效量的本文描述的化合物(例如,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1)或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,受试者患有早发性DEE。在一些实施方案中,所述化合物为化合物1或其药学上可接受的盐。

[0294] 在一些实施方案中,本文描述的化合物(例如,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1)可用于治疗结节性硬化症(TSC)。TSC是一种遗传病症,通常与身体不同部位的非癌性(良性)肿瘤生长相关。TSC通常影响脑,一些受累的个体在脑的外表面(大脑皮层)中有称为皮质结节的良性生长。患有TSC的个体通常会出现一种称为TSC相关神经精神障碍(TAND)的行为模式,其特征可在于以下中的一种或多种:多动、攻击性、精神疾病、智力残疾以及沟通和社交互动问题(自闭症谱系障碍)。另外,患有结节性硬化症的个体可能会出现注意力缺陷/多动障碍(ADHD)或癫痫发作。患有TSC的个体通常具有皮肤异常,包括异常浅色皮肤的斑块、凸起和增厚的皮肤区域以及甲下生长。称为面部血管纤维瘤的面部肿瘤也是常见的,并且通常始于儿童期。

[0295] 在一个方面,本公开提供了一种治疗结节性硬化症(TSC)的方法,其包括向有此需要的受试者施用本文描述的化合物(例如,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1)或其药学上可接受的盐或包含其的组合物。

[0296] 本文描述的化合物可用于治疗疼痛。在一些实施方案中,疼痛包括神经性疼痛、三叉神经痛、偏头痛、偏瘫性偏头痛、家族性偏瘫性偏头痛、3型家族性偏瘫性偏头痛、丛集性头痛、三叉神经痛、小脑共济失调或相关的头痛障碍。在一些实施方案中,本文描述的方法

还包括在施用本文描述的化合物(例如,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1)之前鉴定患有疼痛(例如,神经性疼痛、三叉神经痛、偏头痛、偏瘫性偏头痛、家族性偏瘫性偏头痛、3型家族性偏瘫性偏头痛、丛集性头痛、三叉神经痛、小脑共济失调或相关的头痛障碍)的受试者。

[0297] 在一个方面,本公开提供了一种治疗疼痛(例如,神经性疼痛、三叉神经痛、偏头痛、偏瘫性偏头痛、家族性偏瘫性偏头痛、3型家族性偏瘫性偏头痛、丛集性头痛、三叉神经痛、小脑共济失调或相关的头痛障碍)的方法,其包括向有此需要的受试者施用本文描述的化合物(例如,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1)或其药学上可接受的盐或包含其的组合物。

[0298] 在一个方面,本文提供了一种在神经元中比抑制峰钠电流( $I_{Na}$ )而言优先抑制持续性钠电流( $I_{Na}$ )的方法,所述方法包括使所述神经元与有效量的本文描述的化合物(例如,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1)接触。如本文实施例8中所述,本公开的一种示例性化合物即化合物1对抑制持续性 $I_{Na}$ 比对抑制峰钠电流 $I_{Na}$ 表现出偏好。具体而言,化合物1抑制hNav1.6中的持续性 $I_{Na}$ ,并且与峰 $I_{Na}$ 的抑制相比,表现出对持续性 $I_{Na}$ 的抑制的偏好,其中峰 $I_{Na}$ 与持续性 $I_{Na}$ 的比率为60。相比之下,与峰 $I_{Na}$ 的抑制相比,标准护理抗癫痫药物(AED)表现出较小的对持续性 $I_{Na}$ 的抑制的偏好,其中峰 $I_{Na}$ 与持续性 $I_{Na}$ 的比率小于60。具体而言,对于各种AED,峰 $I_{Na}$ 与持续性 $I_{Na}$ 的比率为24(森巴考特(cenobamate))、30(卡马西平(carbamazepine))、8(奥卡西平(oxcarbazepine))和16(拉莫三嗪(lamotrigine))。如本文所述,比抑制峰 $I_{Na}$ 而言优先抑制持续性 $I_{Na}$ 可能与化合物1的改善的耐受性相关。

[0299] 在一些实施方案中,本文提供了一种治疗神经障碍或精神障碍的方法,其中所述方法包括向有此需要的受试者施用本文公开的化合物或其药学上可接受的盐或本文公开的药物组合物。

[0300] 在任何本文公开的方法中,本文描述的化合物(例如,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1)或其药学上可接受的盐或包含其的组合物以有效的量或治疗有效量施用于受试者,有效的量或治疗有效量为足以在疾病、病症或病状的治疗中提供治疗益处或者延迟或最小化与疾病、病症或病状相关的一种或多种症状的量。在一些实施方案中,本文描述的化合物(例如,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1)或其药学上可接受的盐或包含其的组合物以约0.1mg/kg至约1g/kg、诸如约0.1mg/kg至约10mg/kg、约0.1mg/kg至约5mg/kg、约0.1mg/kg至约2.5mg/kg、约0.1mg/kg至约1.5mg/kg、约0.2mg/kg至约15mg/kg、约0.2mg/kg至约5mg/kg、约0.25mg/kg至约1mg/kg、约0.25mg/kg至约0.75mg/kg、约0.25mg/kg至约0.5mg/kg、约0.5mg/kg至约20mg/kg、约0.5mg/kg至约10mg/kg或约0.5mg/kg至约5mg/kg的范围内的量施用于受试者。在一些实施方案中,本文描述的化合物(例如,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1)或其药学上可接受的盐或包含其的组合物以约10mg/kg至约100mg/kg的范围内、诸如约10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95或100mg/kg的量施用于受试者。在一些实施方案中,本文描述的化合物以约0.5mg/kg/天的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,本文描述的化合物以约0.6mg/kg/天的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,本文描述的化合物以约0.7mg/kg/天的剂量施用于受试者。在一些实施方案

中,本文描述的化合物以约0.8mg/kg/天的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,本文描述的化合物以约0.9mg/kg/天的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,本文描述的化合物以约1mg/kg/天的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,本文描述的化合物(例如,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1)或其药学上可接受的盐每天一次施用于受试者。在一些实施方案中,本文描述的化合物(例如,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1)或其药学上可接受的盐口服施用于受试者。

[0301] 在一些实施方案中,本文描述的化合物(例如,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1)或其药学上可接受的盐或包含其的组合物作为单剂量以约1mg至约180mg或约2.5mg至约150mg的范围内、诸如约3mg、约5mg、约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、约95mg、约100mg、约105mg、约110mg、约115mg、约120mg、约125mg、约130mg、约135mg、约140mg、约145mg或约150mg的量施用于受试者。在一些实施方案中,本文描述的化合物(例如,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1)或其药学上可接受的盐或包含其的组合物作为单剂量以约0.1mg至约500mg(例如,约0.5mg至约200mg、约1mg至约150mg、或约10mg至约120mg)的量施用于受试者。在一些实施方案中,本文描述的化合物(例如,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1)或其药学上可接受的盐每天一次施用于受试者。在一些实施方案中,本文描述的化合物(例如,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1)或其药学上可接受的盐口服施用于受试者。

[0302] 在一些实施方案中,本文描述的化合物(例如,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1)或其药学上可接受的盐或包含其的组合物作为单剂量以至多150mg、诸如约30mg至约120mg、诸如约30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115或120mg的量施用于受试者。在一些实施方案中,本文描述的化合物(例如,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1)或其药学上可接受的盐或包含其的组合物作为单剂量以约90mg或约120mg的量施用于受试者。在一些实施方案中,本文描述的化合物(例如,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1)或其药学上可接受的盐每天一次施用于受试者。

[0303] 在一些实施方案中,本文描述的化合物(例如,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1)或其药学上可接受的盐或包含其的组合物作为多剂量施用于受试者,最大剂量的量在约30mg至约150mg的范围内,诸如约30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145或150mg。在一些实施方案中,本文描述的化合物(例如,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1)或其药学上可接受的盐或包含其的组合物作为多剂量施用于受试者,最大剂量的量为约90mg或约120mg。

[0304] 在一些实施方案中,本文描述的化合物(例如,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1)或其药学上可接受的盐或包含其的组合物口服施用于受试者。在一些实施方案中,本文描述的化合物(例如,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1)或其药学上可接受的盐或包含其的组合物每天施用于受试者。在一些实施方案中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐每天施用于受试者,持续

至少14天。在一些实施方案中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐以递增剂量施用于受试者,起始剂量为约20mg至约100mg,诸如约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、约95mg或约100mg。

[0305] 在一些实施方案中,本文描述的化合物(例如,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1)或其药学上可接受的盐或包含其的组合物在禁食状态下施用于受试者,诸如在最后进餐之后超过约10小时和/或在下一次进餐之前至少约4小时。在一些实施方案中,本文描述的化合物(例如,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1)或其药学上可接受的盐或包含其的组合物在进食状态下施用于受试者,诸如在受试者正常进食的餐后,包括但不限于高脂肪和高热量餐。

[0306] 在一些实施方案中,本文描述的化合物(例如,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1)或其药学上可接受的盐或包含其的组合物以有效于在约1.5至约5小时、诸如约1.5至约4小时、约2.5至约5小时、约2.5至约4小时、约2至约4小时或约2至约3小时之间达到最大血浆浓度( $t_{max}$ )的量口服施用于受试者。

[0307] 在一些实施方案中,本文描述的化合物(例如,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1)或其药学上可接受的盐的施用不会显著影响本文涵盖的共同施用药剂或疗法的药代动力学参数。在一些实施方案中,与本文涵盖的药剂或疗法的共同施用不会显著影响本文描述的化合物(例如,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1)的药代动力学参数。药代动力学参数包括例如从施用时间(AUC)到无穷大时间( $AUC_{inf}$ )、到最后可量化浓度的时间( $AUC_{last}$ )、到24小时( $AUC_{0-24}$ )的血浆浓度-时间曲线下面积、最大观察到的血浆浓度( $C_{max}$ )、最大观察到的血浆浓度的时间( $t_{max}$ )和表观血浆终末消除半衰期( $t_{1/2}$ )等。

[0308] 在一些实施方案中,本文描述的化合物(例如,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1)或其药学上可接受的盐或包含其的组合物的施用不导致频繁或严重的不良事件。“不良事件”或“AE”是受试者中与治疗(例如,任何本文描述的化合物)的使用在时间上相关的任何不良医学事件,无论是否被认为与所述治疗有关。因此,AE可以是与治疗的使用在时间上相关的任何不利和非预期的体征(包括异常的实验室检查结果)、症状或疾病(新的或加重的),无论是否被认为与所述治疗有关。

[0309] 组合疗法

[0310] 本文描述的化合物或组合物(例如,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1)可与另一种药剂或疗法组合施用。要施用本文公开的化合物的受试者可能患有将受益于用另一种药剂或疗法治疗的疾病、障碍/病症或病状或其症状。这些疾病或病状可能与癫痫或癫痫综合征有关。

[0311] 在一些实施方案中,本文描述的化合物或组合物(例如,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1)与抗癫痫剂组合施用。抗癫痫剂包括但不限于布瓦西坦(brivaracetam)、卡马西平、氯巴占、氯硝西泮、地西泮、双丙戊酸、艾司利卡西平(eslicarbazepine)、乙琥胺(ethosuximide)、依佐加滨(ezogabine)、非氨酯(felbamate)、加巴喷丁(gabapentin)、拉科酰胺(lacosamide)、拉莫三嗪、左乙拉西坦、劳拉西泮、奥卡西平(oxcarbazepine)、吡仑帕奈(permpanel)、苯巴比妥(phenobarbital)、苯妥英

(phenytoin)、普瑞巴林 (pregabalin)、扑痫酮、卢非酰胺、噻加宾 (tigabine)、托吡酯、丙戊酸、氨己烯酸、唑尼沙胺和大麻二酚。在一些实施方案中,本文描述的化合物或组合物(例如,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1)与卡马西平组合施用。

[0312] 在一些实施方案中,本文描述的化合物或组合物(例如,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1)与咖啡因、右美沙芬、咪达唑仑、环丙沙星、伊曲康唑和奥卡西平中的任何一种组合施用。

[0313] 在一些实施方案中,所公开的方法包括与抗癫痫剂组合地向有此需要的受试者施用本文描述的化合物或组合物(例如,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1)。在一些实施方案中,所公开的方法包括与卡马西平组合地向有此需要的受试者施用本文描述的化合物或组合物(例如,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1)。

[0314] 因此,本公开的一个方面提供了一种组合物,其包含任何本文描述的化合物(例如,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1)和至少一种另外的治疗剂。在一些实施方案中,组合物包含任何本文描述的化合物(例如,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1)和至少两种另外的治疗剂。在一些实施方案中,组合物包含任何本文描述的化合物(例如,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1)和至少三种另外的治疗剂,任何本文描述的化合物(例如,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1)和至少四种另外的治疗剂,或任何本文描述的化合物(例如,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1)和至少五种治疗剂。

[0315] 组合疗法的方法包括共同施用含有任何本文描述的化合物(例如,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1)和一种或多种另外的治疗剂的单一调配物,基本上同时施用超过一种包含任何本文描述的化合物(例如,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1)和一种或多种另外的治疗剂的调配物,以及以任何顺序连续施用任何本文描述的化合物(例如,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1)和一种或多种另外的治疗剂,其中优选存在任何本文描述的化合物(例如,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1)与一种或多种另外的治疗剂同时发挥治疗作用的时间段。

[0316] 剂型和组合物

[0317] 在一个方面,本公开提供了可用于治疗本文描述的疾病、病症或病状的剂型或组合物,所述疾病、病症或病状有例如神经障碍、与过度神经元兴奋性相关的病症、或与主要中枢神经系统钠通道基因例如SCN1A、SCN2A和SCN8A中的从头功能获得或功能丧失突变相关的病症。

[0318] 因此,本公开提供了药物组合物,其含有本文描述的化合物(例如,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1)或其药学上可接受的盐作为活性成分,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂、载体(包括惰性固体稀释剂和填充剂)、稀释剂(包括无菌水溶液和各种有机溶剂)、渗透促进剂、增溶剂和佐剂。药物组合物可以单独与其它治疗剂组合施用。这样的组合物以药学领域中熟知的方式制备(参见例如Remington's

Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 第17版. (1985); 和 Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 第3版. (G.S. Banker和C.T. Rhodes编辑)。

[0319] 药物组合物可以通过具有类似效用的任一种可接受的药剂施用模式单剂量或多剂量施用, 所述药剂施用模式例如, 如以引用的方式并入的那些专利和专利申请中所述, 包含经直肠、经颊、鼻内以及经皮途径, 通过动脉内注射、静脉内、腹膜内、肠胃外、肌内、皮下、经口、局部施用, 作为吸入剂, 或例如经由如支架的浸渍或涂布装置, 或动脉插入圆柱形聚合物施用。在一些实施方案中, 本公开的化合物或药物组合物口服施用。

[0320] 一种施用模式是肠胃外的, 特别是通过注射施用。可掺入本公开的组合物以通过注射施用的形式包括具有芝麻油、玉米油、棉籽油或花生油的水性或油悬浮液或乳剂以及酞剂、甘露糖醇、右旋糖或无菌水溶液和类似药物媒介物。盐水溶液也通常用于注射, 但在本发明的上下文中不优选使用。还可以采用乙醇、甘油、丙二醇、液体聚乙二醇等(和其适合的混合物)、环糊精衍生物和植物油。可以例如通过使用如卵磷脂等包衣、在分散液的情况下通过维持所需粒度以及通过使用表面活性剂来维持适当的流动性。对微生物的作用的预防可以通过多种抗菌剂和抗真菌剂(例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞等)来实现。

[0321] 无菌可注射溶液是通过如下制备: 将所需量的根据本发明的化合物视需要与上文列举的多种其它成分一起并入适当溶剂中, 随后进行过滤灭菌。通常, 通过将各种灭菌的活性成分并入无菌媒剂中来制备分散液, 所述无菌媒剂含有基础分散介质和来自上文列举的那些的所需其它成分。在无菌粉末用于制备无菌可注射溶液的情况下, 优选的制备方法是真空干燥和冷冻干燥技术, 所述技术从其先前的无菌过滤溶液中产生活性成分加上任何另外的期望成分的粉末。

[0322] 口服施用是根据本公开的化合物的另一种施用途径。可以经由胶囊或片剂或类似物施用。在制造包括至少一种本文所述的化合物的药物组合物的过程中, 通常通过赋形剂来稀释活性成分和/或将其包封在可以呈胶囊、药囊、纸或其他容器形式的所述载剂内。当赋形剂用作稀释剂时, 其可以呈固体、半固体或液体材料形式(如上所述), 其充当活性成分的媒剂、载体或介质。因此, 组合物可以呈片剂、丸剂、粉剂、锭剂、药袋、扁囊剂、酞剂、悬浮液、乳液、溶液、糖浆剂、气溶胶(作为固体或在液体介质中)、含有例如至多10重量%的活性化合物的软膏、软明胶胶囊和硬明胶胶囊、无菌可注射溶液以及无菌包装粉剂的形式。

[0323] 合适的赋形剂的一些实例包含乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露醇、淀粉、阿拉伯树胶、磷酸钙、海藻酸盐、黄芪胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、无菌水、糖浆以及甲基纤维素。调配物可以另外包含: 润滑剂, 如滑石、硬脂酸镁和矿物油; 润湿剂; 乳化剂和悬浮剂; 防腐剂, 如苯甲酸甲酯和苯甲酸羟基丙酯; 甜味剂; 和调味剂。

[0324] 可以对本公开的组合物进行调配, 以便在通过采用本领域已知的程序施用于受试者之后提供活性成分的快速、持续或延迟释放。用于口服施用的控释药物递送系统包含渗透泵系统和溶出系统, 其包含有聚合物包衣的储库或药物-聚合物基质调配物。控释系统的实例在美国专利第3,845,770号; 第4,326,525号; 第4,902,514号; 和第5,616,345号中给出。供用于本发明的方法中的另一种调配物采用透皮递送装置(“贴片”)。此类透皮贴片可用于以受控量提供本发明的化合物的连续或不连续输注。用于递送医药剂的经皮贴片的建构和使用是本领域中所熟知的。参见例如美国专利第5,023,252号、第4,992,445号和第5,

001,139号。此类贴片可以被构造成用于药剂的连续、脉冲式或按需递送。

[0325] 所述组合物优选以单位剂型调配。术语“单位剂型”是指物理上离散的单位,适合作为人受试者和其他哺乳动物的单元剂量,每个单位含有预定量的经计算将产生所需治疗效果的活性物质,以及合适的药物赋形剂(例如,片剂、胶囊、安瓿)。化合物一般以药理学有效量施用。优选地,对于口服施用,每个剂量单位含有约1mg至约2g本文描述的化合物,并且对于肠胃外施用,优选约0.1至约700mg本文描述的化合物。然而,应理解,实际施用的化合物的量通常将由医生鉴于相关情形而决定,所述情形包括待治疗的病状;所选择的施用途径;实际施用的化合物和其相对活性;个体受试者的年龄、体重和反应;受试者症状的严重程度;等等。

[0326] 对于制备如片剂等固体组合物而言,将主要的活性成分与药物赋形剂混合,以形成包含本发明化合物的均匀混合物的固体预调配组合物。当提及这些预调配组合物是均匀的时,意味着活性成分通常均匀分散在整个组合物中,以便组合物可以容易地再分成同等有效的单位剂型,如片剂、丸剂以及胶囊。

[0327] 可以对本发明的片剂或丸剂进行包衣或以其它方式混配以提供剂型,其具有作用时间长或保护免受胃的酸性条件的作用的优势。例如,片剂或丸剂可以包括内剂量组分和外剂量组分,后者在前者之上采用包膜的形式。两种组分可以通过肠溶层分开,所述肠溶层用于抵抗胃中的崩解并且允许内组分完整地传递进入十二指肠或被延迟释放。多种材料可以用于此类肠溶层或包衣,此类材料包含许多聚合酸以及聚合酸与如虫胶、十六醇和乙酸纤维素等材料的混合物。

[0328] 用于吸入或吹入的组合物包含药学上可接受的水性或有机溶剂或其混合物中的溶液和悬浮液,以及粉剂。液体或固体组合物可以含有如上所述的适合的药学上可接受的赋形剂。优选地,所述组合物通过经口或鼻呼吸道途径施用,用于局部或全身效应。可以通过使用惰性气体来雾化优选地药学上可接受的溶剂中的组合物。雾化的溶液可以直接从雾化装置吸入,或者所述雾化装置可以连接到面罩托上或间歇性正压呼吸机上。可以优选地以适当的方式经口或经鼻从递送调配物的装置施用溶液、悬浮液或粉剂组合物。

[0329] 在一个方面,本文提供了一种剂型或剂型中的组合物,其包含:约0.1mg至约500mg(例如,约0.5mg至约200mg、约1mg至约150mg、约10mg至约120mg)的式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1;和药学上可接受的赋形剂。

[0330] 在一些实施方案中,该剂型或剂型中的组合物包含约2.5mg至约150mg(例如,约10mg至约150mg、约20mg至约150mg、约40mg至约150mg、约60mg至约150mg、约80mg至约150mg、约100mg至约150mg、约10mg至约120mg、约20mg至约120mg、约40mg至约120mg、约60mg至约120mg、约80mg至约120mg、约100mg至约120mg、约10mg至约100mg、约20mg至约100mg、约40mg至约100mg、约60mg至约100mg、约80mg至约100mg、约10mg至约80mg、约20mg至约80mg、约40mg至约80mg、约60mg至约80mg、约10mg至约60mg、约20mg至约60mg、约40mg至约60mg、约70mg至约120mg、约70mg至约100mg、约50mg至约120mg、约50mg至90mg、约30mg至约120mg、约30mg至约60mg、约30mg至约80mg、约30mg至约100mg)的式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1。在一些实施方案中,该剂型或剂型中的组合物用于口服施用。

[0331] 在一些实施方案中,该剂型或剂型中的组合物包含约1mg至约100mg(例如,约1mg

至约80mg、约1mg至约50mg、约1mg至约20mg、约1mg至约10mg、约1mg至约mg、约5mg至约100mg、约5mg至约80mg、约5mg至约50mg、约5mg至约20mg)的式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1。

[0332] 在一些实施方案中,该剂型或剂型中的组合物包含约200mg、190mg、180mg、170mg、160mg、150mg、140mg、130mg、120mg、110mg、100mg、约99mg、约98mg、约97mg、约96mg、约95mg、约94mg、约93mg、约92mg、约91mg、约90mg、约85mg、约80mg、约75mg、约70mg、约69mg、约68mg、约67mg、约66mg、约65mg、约64mg、约63mg、约62mg、约61mg、约60mg、约59mg、约58mg、约57mg、约56mg、约55mg、约54mg、约53mg、约52mg、约51mg、约50mg、约45mg、约40mg、约35mg、约30mg、约25mg、约20mg、约15mg、约10mg、约7mg、约5mg、约2.5mg、约2mg、约1.5mg或约1mg的式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1。

[0333] 在另一个方面,本公开提供了一种剂型或剂型中的组合物,其包含:式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1的多个颗粒;和药学上可接受的赋形剂,其中该剂型中式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1的多个颗粒的量为约0.1mg至约500mg(例如,约0.5mg至约200mg、约1mg至约150mg、约10mg至约120mg)。

[0334] 在一些实施方案中,该剂型或该组合物中式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1的多个颗粒为约2.5mg至约150mg(例如,约10mg至约150mg、约20mg至约150mg、约70mg至约120mg、约30mg至约60mg、约100mg、约50mg)。

[0335] 在一些实施方案中,该剂型或该组合物被配置用于口服施用。在一些实施方案中,该剂型为固体形式。在一些实施方案中,该剂型呈胶囊的形式。在一些实施方案中,该胶囊中的药物赋形剂为填充剂(例如,纤维素衍生物(例如,微晶纤维素)、淀粉(例如,水解淀粉和部分预糊化淀粉)、无水乳糖、乳糖一水合物、糖醇(例如,山梨糖醇、木糖醇和甘露糖醇)。

[0336] 在一些实施方案中,该剂型为液体形式。在一些实施方案中,该剂型呈溶液的形式。在一些实施方案中,该溶液中的药物赋形剂选自填充剂(例如,聚合物(例如,PEG 400))、乳化剂(例如,蓖麻油衍生物(例如,Kolliphor RH40)、表面活性剂(例如,甘油酯(例如,Labrafil M2125 CS)、维生素衍生物(例如,维生素ETPGS))、溶剂(例如,丙二醇、乙醇、二乙二醇单乙醚(或Transcutol HP))。

[0337] 在一些实施方案中,该溶液中式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1的浓度为约0.1mg/mL至约10mg/mL(例如,约0.5mg/mL至约10mg/mL、约1mg/mL至约10mg/mL、约2mg/mL至约10mg/mL、约3mg/mL至约10mg/mL、约4mg/mL至约10mg/mL、约5mg/mL至约10mg/mL、约6mg/mL至约10mg/mL、约0.1mg/mL至约8mg/mL、约0.5mg/mL至约8mg/mL、约1mg/mL至约8mg/mL、约2mg/mL至约8mg/mL、约3mg/mL至约8mg/mL、约4mg/mL至约8mg/mL、约5mg/mL至约8mg/mL、约6mg/mL至约8mg/mL、约0.5mg/mL至约6mg/mL、约1mg/mL至约6mg/mL、约2mg/mL至约6mg/mL、约3mg/mL至约6mg/mL、约4mg/mL至约6mg/mL、约0.5mg/mL至约4mg/mL、约1mg/mL至约4mg/mL或约2mg/mL至约4mg/mL)。

[0338] 在一些实施方案中,该溶液中式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1的浓度为约0.1mg/mL、约0.5mg/mL、约1mg/mL、约2mg/mL、约3mg/mL、约4mg/mL、约5mg/mL、约6mg/mL、约7mg/mL、约8mg/mL、约9mg/mL或约10mg/mL。

[0339] 在一些实施方案中,该剂型呈悬浮液的形式。在一些实施方案中,该悬浮液中式

(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1的浓度为约0.1mg/mL、约0.5mg/mL、约1mg/mL、约1.5mg/mL、约2mg/mL、约2.5mg/mL、约3mg/mL、约3.5mg/mL、约4mg/mL、约4.5mg/mL、约5mg/mL、约6mg/mL、约7mg/mL、约8mg/mL、约9mg/mL、约10mg/mL、约11mg/mL、约12mg/mL、约13mg/mL、约14mg/mL、约15mg/mL、约20mg/mL、约25mg/mL。

[0340] 在一些实施方案中,该悬浮液中式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)或(IV)的化合物或化合物1的浓度为约0.1mg/mL至约10mg/mL(例如,约0.5mg/mL至约10mg/mL、约1mg/mL至约10mg/mL、约2mg/mL至约10mg/mL、约3mg/mL至约10mg/mL、约4mg/mL至约10mg/mL、约5mg/mL至约10mg/mL、约6mg/mL至约10mg/mL、约0.1mg/mL至约8mg/mL、约0.5mg/mL至约8mg/mL、约1mg/mL至约8mg/mL、约2mg/mL至约8mg/mL、约3mg/mL至约8mg/mL、约4mg/mL至约8mg/mL、约5mg/mL至约8mg/mL、约6mg/mL至约8mg/mL、约0.5mg/mL至约6mg/mL、约1mg/mL至约6mg/mL、约2mg/mL至约6mg/mL、约3mg/mL至约6mg/mL、约4mg/mL至约6mg/mL、约0.5mg/mL至约4mg/mL、约1mg/mL至约4mg/mL或约2mg/mL至约4mg/mL)。

[0341] 实施例

[0342] 为了可以更充分地理解本文描述的实施方案,给出以下实施例。提供本申请中描述的实施例是为了说明本文提供的化合物、药物组合物和方法,并且不应被解释为以任何方式限制其范围。

[0343] 实施例1.使用脑切片全细胞膜片钳电生理学,化合物1对小鼠野生型CA1锥体神经元兴奋性的影响

[0344] 本研究的目的在于确定化合物1对从野生型小鼠获得的脑切片的CA1锥体神经元的内在兴奋性的影响。

[0345] 1.材料和方法

[0346] i.脑切片制备

[0347] 用2%异氟醚麻醉小鼠(p17-p21),取出脑并置于温育溶液的冰浆中,该溶液含有:125mM氯化胆碱、2.5mM KCl、1.25mM  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ 、26mM  $\text{NaHCO}_3$ 、20mM D-葡萄糖、0.4mM  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 和6mM  $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,pH为7.4,通过用Carbogen气体(95%  $\text{O}_2$ -5%  $\text{CO}_2$ )连续鼓泡来维持。在振动切片器(VT1200;Leica)上切割三百微米的冠状海马切片用于全细胞膜片钳实验。将切片在室温下在温育溶液中温育最少1小时,然后进行膜片钳实验。

[0348] ii.电流钳电生理学记录

[0349] 将脑切片转移到立式显微镜(Slicescope Pro 1000;Scientifica)上的浸没式记录室中,并在32°C下用细胞外人工脑脊液(aCSF)记录溶液灌注(2ml/min)。该细胞外aCSF记录溶液含有:125mM NaCl、2.5mM KCl、1.25mM  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ 、26mM  $\text{NaHCO}_3$ 、10mM D-葡萄糖、2mM  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 和2mM  $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,pH为7.4,通过用Carbogen气体(95%  $\text{O}_2$ -5%  $\text{CO}_2$ )连续鼓泡来维持。

[0350] 使用红外斜照显微镜和40x水浸物镜(Olympus)使用相机(Dage IR-2000;Dage)在海马的CA1区域的锥体层中目视鉴定CA1锥体神经元。还使用动作电位发放特性确认细胞身份,其中动作电位适应高电流注入并且具有宽的动作电位半宽。使用显微操作器(MPC-200;Sutter)和Axon Multiclamp 700B膜片钳放大器(MDS)进行膜片钳记录。使用pClamp软件(v10;MDS)使用50kHz的采样率和以10kHz滤波的低通Bessel(Digidata 1550b;Axon)获取数据。使用Flaming/brown微量移液器拉拔器(型号P-1000;Sutter)拉出的膜片移液器(3-

7M $\Omega$ ;GC150F-7.5;Harvard Instruments) 充满细胞内记录溶液,该溶液含有:125mM葡萄糖酸钾、5mM KCl、2mM MgCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O、10mM HEPES、4mM ATP-Mg、0.3mM GTP-Na、10mM磷酸肌酸、0.1mM EGTA和0.2%生物胞素,pH为7.2(用KOH调节),并且测得的渗透压为292mOsm。

[0351] iii. 内在兴奋性测定(诱发动作电位)

[0352] 使用全细胞电流钳记录模式进行研究。实验时间线在图1A中绘示。在获得全细胞配置达2分钟后,注入保持电流以维持大约-70mV的膜电位。在电流钳模式下施加电流阶跃(以20pA的阶跃、400ms的持续时间注入-60至340pA之间的电流)(图1B)。电流注入的振幅和保持电流有关系。在主要的电流阶跃终止后650ms施加测试脉冲(-5pA振幅,50ms持续时间)。扫描间隔为5秒(0.2Hz)。为了包括在研究中,细胞的接入电阻必须小于20M $\Omega$ ,保持电流必须小于-200pA。一旦在细胞外aCSF记录溶液的存在下(基线)确定了基线动作电位发放,就将化合物1(300nM或3 $\mu$ M)洗到切片上,持续5分钟,然后重复动作电位生成方案(图1B)。

[0353] iv. 数据分析以生成输入-频率关系

[0354] 使用Axograph X软件分析数据。使用相对于事件前基线+50mV的振幅阈值来鉴定和计数各个动作电位。绘制每次电流注入所生成的动作电位的频率以为每个细胞创建输入-频率关系。计算每次电流注入所诱发的动作电位的平均频率并报告在表1和表4中。对于每个细胞,在+200pA电流注入阶跃下相对于事件前基线确定动作电位振幅。计算每个诱发动作电位的平均动作电位振幅并报告在表3和表6中。一旦动作电位计数中对平均振幅有贡献的细胞少于三个,就将其排除在分析之外。为了进行组间统计比较,计算每个细胞发放的动作电位总数。平均值在表2和表5中报告。使用GraphPad Prism软件(v8)进行统计分析。使用配对的双尾学生t检验来检验化合物与基线相比对动作电位发放的影响。在所有情况下,分析的显著性均设置为 $\alpha$ 值0.05。

[0355] 2. 结果

[0356] 在来自野生型小鼠的切片中,当与基线相比时,0.3 $\mu$ M和3 $\mu$ M的化合物1均显著降低了生成的动作电位的数量(图1A-1B)。如使用诱发的动作电位发放所测量,化合物1对CA1锥体神经元内在兴奋性的降低是浓度依赖性的(图1B)。

[0357] 实施例2. 使用PatchXpress® (Molecular Devices)电生理学平台,化合物1对人Na<sub>v</sub>1.6通道的影响

[0358] 本研究的目的在于确定化合物1对人Na<sub>v</sub>1.6晚(持续性)电流和峰电流张力性阻滞(TB)以及峰电流使用依赖性阻滞(UDB)的影响。

[0359] 1. 材料和方法

[0360] i. 细胞制备

[0361] 使用稳定表达人Na<sub>v</sub>1.6(NP\_055006)、小鼠Na<sub>v</sub>1.6(NP\_035453.2)或大鼠Na<sub>v</sub>1.6(NP\_062139)的HEK-293细胞系。将所有细胞以2x 10<sup>6</sup>个细胞/Nunc T75烧瓶接种,培养2天。在收获用于测定时,细胞计数为大约6x 10<sup>6</sup>个细胞。将细胞在DPBS(Hyclone,目录号#SH30028.03)中洗涤(1X)大约30秒。加入1mL 1X 0.05%胰蛋白酶-EDTA(GIBCO目录号25300-054),旋转以覆盖烧瓶底部,并让在细胞上静置大约4分钟(通过轻敲烧瓶使±90%的细胞升起)。加入10mL温热的培养基(补充有10%胎牛血清、2mM丙酮酸钠、10mM HEPES和400 $\mu$ g/mL G418的DMEM高葡萄糖培养基Hyclone SH30022.02)以使胰蛋白酶失活。研磨细

胞,直至获得单细胞悬浮液。进行细胞计数,并将细胞以 $2 \times 10^5$ /mL的浓度分装到250mL离心管中 $\pm 30$ mL的预温热培养基中。将250mL离心管置于设置在28°C下的恒温箱中的摇杆上,并轻轻摇动大约1小时以让细胞恢复。将5mL的细胞等分试样( $1 \times 10^6$ 个细胞)置于15mL离心管中并以100x g旋转2分钟。去除上清液,留下细胞沉淀物。将100 $\mu$ L外部记录溶液加到该沉淀物中并研磨20次以获得单细胞悬浮液,并然后转移至1.5mL管以放置在PatchXpress® (Molecular Devices)中。

[0362] ii. 测试试剂制备

[0363] 化合物1以粉末形式提供并在测定之前在1打兰玻璃小瓶中制备成10mM DMSO储备液。在测定前即刻用DMSO将化合物1稀释至300x的指定最终测定浓度。通过将3 $\mu$ L经稀释的化合物1移液到1mL玻璃壳小瓶中的897 $\mu$ L细胞外溶液中来制备测定稀释液(1x浓度)。将小瓶加盖并涡旋,直至开始PatchXpress® (Molecular Devices)记录方案。

[0364] iii. PatchXpress® (Molecular Devices) 记录溶液

[0365] 持续性和峰 $I_{Na}$ 测定使用相同的细胞内记录溶液,其含有:135mM CsF、10mM CsCl、5mM NaCl、10mM HEPES、5mM EGTA, pH为7.4 (用CsOH调节),并且测量的渗透压为298mOsm (用甘露糖醇调节)。对于持续性 $I_{Na}$ 测定,外部记录溶液含有:135mM NaCl、5.4mM KCl、5mM葡萄糖、2mM  $CaCl_2$ 、1mM  $MgCl_2$ 、10mM HEPES和200nM ATX-II (海葵毒素, Alomone Labs; Jerusalem, 以色列), pH为7.4 (用NaOH调节),并且测量的渗透压为300mOsm (用甘露糖醇调节)。对于峰 $I_{Na}$ 测定,外部记录溶液含有:100mM NaCl、35mM NMDG、5.4mM KCl、5mM葡萄糖、2mM  $CaCl_2$ 、1mM  $MgCl_2$ 和10mM HEPES, pH为7.4 (用NaOH调节),并且测量的渗透压为300mOsm (用甘露糖醇调节)。

[0366] iv. 实验方案

[0367] 所有研究均使用PatchXpress® (Molecular Devices) 自动膜片钳平台 (Molecular Devices) 使用全细胞配置进行。记录在室温下进行。使用Patch Commander软件 (Molecular Devices) 收集数据,并使用DataXpress 2.0 (Molecular Devices) 进行处理。在记录过程中,通过自定义脚本持续监测细胞接受标准。所有测定的接受标准为:基线峰 $I_{Na} > 800$ pA,  $R_{seal} > 200$ M $\Omega$ ,并且在适当的情况下,持续性 $I_{Na} > 100$ pA。补偿为50%,并且不应用漏减。电流以5kHz滤波并以32.5kHz数字化。在整个记录过程中监测 $R_{access}$ 和 $R_{seal}$ ,并通过脚本自动终止 $R_{access} > 10$ M $\Omega$ 或 $R_{seal} < 200$ M $\Omega$ 的细胞。

[0368] 晚(持续性)电流阻滞:使用200ms电压阶跃至0mV来测量ATX-II激活的晚电流的抑制。方案使用低刺激率(约0.1Hz)和负电位(-120mV)来保持通道处于闭合(静息)状态。在阶跃至0mV的最后20ms期间以平均 $I_{Na}$ 测量药理学,并且不应用漏减。

[0369] 张力性阻滞(TB):张力性阻滞(TB)方案使用低刺激率(约0.1Hz)和负电位(-120mV)来保持通道处于闭合(静息)状态。在响应于阶跃至0mV的峰 $I_{Na}$ 期间测量药理学。不应用漏减。

[0370] 使用依赖性阻滞(UDB-10Hz):UDB方案使用升高的刺激率(10Hz)来在闭合(静息)、开放和快速失活状态之间循环通道。通过在阶跃之间使用负电位(-120mV)来最小化缓慢失活。在响应于阶跃至0mV的峰 $I_{Na}$ 期间测量药理学。不应用漏减。

[0371] 电压依赖性阻滞(VDB):VDB方案使用去极化电压将通道保持在半失活(静息)状

态。这允许平衡结合和亚型选择性的准确确定(在不存在生物学特征的情况下)。对于每个细胞,使用5,000ms阶跃增加电压(10mV增量)来使通道失活、随后立即跟上2ms阶跃至0mV来最大限度地激活通道以确定失活中点( $V_{0.5}$ )。阶跃之间的保持电位( $V_{hold}$ )为-120mV。将响应于阶跃至0mV所测量的峰 $I_{Na}$ 作图,并用Boltzmann方程拟合以确定 $V_{0.5}$ 。然后将该值用于VDB方案。在响应于阶跃至0mV的峰 $I_{Na}$ 期间测量药理学。不应用漏减。

[0372] 使用GraphPad Prism(GraphPad软件)进行绘图和拟合。计算抑制百分比,以平均值 $\pm$ SEM表示,并相对于测试浓度作图。使用Hill方程 $[Max\_Effect / (1 + (IC_{50}/x)^{Hill\_Slope})]$ 拟合数据以估计产生半数抑制( $IC_{50}$ )的化合物浓度和Hill斜率。对于使用依赖性阻滞(UDB)测定,允许MaxEffect变化,但对于所有其他测定,将MaxEffect固定在100。

[0373] 2. 结果

[0374] 化合物1在10Hz刺激频率(UDB)下产生 $hNa_v1.6$ 的浓度依赖性抑制。化合物1从静息状态(TB)阻滞 $hNa_v1.6$ 通道也是浓度依赖性的,然而阻滞程度小于对状态依赖性或使用依赖性测定所观察到的(图2A)。对于所有测定条件,化合物1都相对于峰 $I_{Na}$ 表现出对持续性 $I_{Na}$ 的偏好(图2A)。相比之下,两种标准 $Na_v$ 靶向抗癫痫药物拉莫三嗪(LTG)和卡马西平(CBZ)表现出较低的效力,并且对持续性 $I_{Na}$ 没有偏好(图2B(LTG)和图2C(CBZ)中的箭头)。

[0375] 实施例3. 化合物1对小鼠模型中最大电击诱导癫痫发作的影响

[0376] 最大电击(MES)测试是用于评价化合物的抗癫痫发作潜力的经验证模型。丙戊酸(VPA)因其抗惊厥特性而在临床上使用,并且是治疗强直性癫痫发作的有效方法。这些研究的目的在于评价化合物1(0.3、1、3和10mg/kg p.o.(口服))减弱雄性CD-1小鼠中MES诱导的癫痫发作的作用。

[0377] 1. 材料和方法

[0378] i. 动物

[0379] 6周龄的雄性CD-1小鼠获自Vital River(中国北京)。在进行实验时,平均体重为大约35g。将小鼠分成3-5组,饲养在受控条件下(温度:20-26°C;湿度:40-70%;空气交换率:10-15次/小时;12:12光暗循环,上午5:00开灯)。食物和水可随意获取。在开始行为测试之前,让小鼠适应这些条件6天。

[0380] ii. 药物调配物

[0381] 在每个实验日制备给药溶液。在35% HPBCD(媒介物2)中制备最高剂量的化合物1的储备溶液并稀释以制备较低剂量。在盐水(媒介物1)中制备VPA。所有溶液均避光保存。所有化合物和媒介物均以10ml/kg给药。

[0382] iii. 研究方案

[0383] MES测试进行为时两天,每天测试来自每个治疗组的12只小鼠中的6只。在实验开始前至少一小时将小鼠带到测试室。所有动物均在尾巴上用永久性记号笔做记号并称重。将小鼠随机分配到六个治疗组中的一个中。

[0384] 在MES测试前30分钟对动物口服(p.o.)施用化合物1或35%HPBCD(媒介物2),或在MES测试前30分钟腹腔内(i.p.)施用VPA或盐水(媒介物1)。在临开始MES测试前,记录可能的副作用,诸如明显的镇静。

[0385] 将Grass S88x(Grass Technologies of Astro-Med, Inc.(罗德岛州西沃威克))刺激隔离单元(A385,WPI Inc.,美国)设置为递送50mA方波刺激,持续时间为0.8秒,脉冲宽

度为10msec,频率为50Hz。将一对定制的不锈钢电极浸泡在0.2%琼脂中,然后受试者通过耳夹电极接受双侧经耳刺激。在刺激期间,用手约束小鼠。然后在刺激后立即将它们放入观察笼中进行60秒的惊厥观察。每只小鼠由对治疗条件不知情的个人持续观察并记录结果。

[0386] 镇静评估终点为:(1)无:小鼠表现出正常的运动行为;(2)轻度:当小鼠独自在其家笼中时,小鼠表现出较少的运动或不动,但如果因观察者的手触摸所激发,则表现出正常的运动活动;(3)中度:当小鼠独自在其家笼中时表现出不动,并且在因观察者的手触摸而推动或激发时表现出减少的运动活动;和(4)重度:小鼠完全丧失移动能力。

[0387] 抗癫痫发作评估终点为:(1)后肢强直性屈曲潜伏期;(2)后肢强直性伸展潜伏期;(3)后肢强直性屈曲总次数;(4)后肢强直性伸展总次数;(5)死亡潜伏期;和(6)死亡率

[0388] 在实验之后,用CO<sub>2</sub>麻醉小鼠,并收集终末血浆和脑组织样品。经由心脏穿刺收集500μL全血,并置于具有10μL EDTAK2的管中。然后将管置于湿冰中,直至在4℃下以2,000g离心5分钟。将上清血浆移液到Eppendorf管中。将脑和血浆样品都储存在-80℃下,直至测定每个样品中的化合物1浓度。

[0389] iv. 血浆样品制备

[0390] 将20μL未知样品、校准标准品、质量对照、稀释质量对照、单空白和双空白样品的等分试样加到1.5mL管中。各个样品(除了双空白外)分别用300μL IS溶液淬灭(双空白样品用300μL ACN淬灭),然后将混合物充分涡旋混合(至少15秒)并在12000g、4℃下离心15分钟。将70μL上清液转移至96-孔板并在3220g、4℃下离心5分钟。然后注入5μL上清液进行LC-MS/MS分析。

[0391] v. 脑样品制备

[0392] 通过用5体积(w:v)的均质化溶液(冷的15mM PBS/MeOH(V:V,2:1))均质化脑组织来制备脑匀浆。将20μL未知样品、校准标准品、质量对照、稀释质量对照、单空白和双空白样品的等分试样加到1.5mL管中。各个样品(除了双空白外)分别用300μL IS溶液淬灭(双空白样品用300μL ACN淬灭),然后将混合物充分涡旋混合(至少15秒)并在12000g、4℃下离心15分钟。将70μL上清液转移至96-孔板并在3220g、4℃下离心5分钟。然后注入5μL上清液进行LC-MS/MS分析。

[0393] vi. 统计分析

[0394] 所有统计分析均使用GraphPad Prism 7.0进行。数据以平均值±s.e.m.呈现。并且p<0.05被视为统计学上显著的。使用Mann-Whitney检验来检测盐水组与VPA组之间潜伏期和癫痫发作次数的显著差异。使用Kruskal-Wallis检验、随后Dunn检验来检测35%HPBCD与化合物1之间潜伏期和癫痫发作次数的显著差异。

[0395] vii. 计算ED<sub>50</sub>和EC<sub>50</sub>值

[0396] 使用GraphPad Prism为每个终点拟合血浆和脑的剂量反应和浓度反应曲线。根据这些拟合曲线,计算ED<sub>50</sub>和EC<sub>50</sub>值。

[0397] 2. 结果

[0398] 如图3中所示,在3mg/kg(p.o.)下,化合物1显著增加双侧经耳刺激后癫痫发作的潜伏期。在10mg/kg(p.o.)下,化合物1增加MES后癫痫发作的潜伏期的能力甚至更明显。化合物1具有2mg/kg的计算ED<sub>50</sub>。这些数据表明化合物1在MES诱导的癫痫发作模型中具有抗癫痫发作特性。

[0399] 实施例4. 化合物1对小鼠模型中自发运动活动(sLMA)的影响

[0400] 自发运动活动(sLMA)测试是用于评价化合物的潜在运动副作用的经验证模型。本研究的目的在于评价化合物1(10、20和40mg/kg, p.o.)在给药后30分钟时对雄性CD-1小鼠的自发运动活动(sLMA)的影响。

[0401] 1. 材料和方法

[0402] i. 动物

[0403] 6周龄的雄性CD-1小鼠获自Vital River(中国北京)。在进行实验时,平均体重为25-35g。将小鼠分成3-5组,饲养在受控条件下(温度:20-26°C;湿度:40-70%;空气交换率:10-15次/小时;12:12光暗循环,上午5:00开灯)。食物和水可随意获取。在开始研究之前,让小鼠适应这些条件6天。

[0404] ii. 药物调配物

[0405] 在每个实验日制备给药溶液。在35% HPBCD(媒介物)中制备最高剂量的化合物1的储备溶液并稀释以制备较低剂量。搅拌储备溶液并超声处理至少20分钟,得到均匀的悬浮液。所有溶液均避光保存。将来自给药溶液的样品储存在4°C下。化合物和媒介物均以10ml/kg给药。

[0406] iii. 研究方案

[0407] sLMA测试进行为时两天。每天测试来自每个治疗组的10只小鼠中的5只。所有动物均在尾巴上用永久性记号笔做记号并称重。将小鼠随机分配到四个治疗组中的一个中。在开始实验之前至少30分钟让动物适应测试室。

[0408] 在sLMA测试前30分钟,向动物口服(p.o.)施用化合物1或35%HPBCD(媒介物)。在临开始sLMA测试前,记录可能的副作用,诸如明显的镇静。

[0409] 镇静评估终点为:(1)无:小鼠表现出正常的运动行为;(2)轻度:当小鼠独自在其家笼中时,小鼠表现出较少的运动或不动,但如果被观察者触摸则表现出正常的运动活动;(3)中度:当小鼠独自在其家笼中时表现出不动,并且在被观察者推动或触摸时表现出减少的运动活动;和(4)重度:小鼠完全丧失移动能力。

[0410] 在用化合物1或媒介物给药后30分钟,将小鼠置于测试室中央(40x40x 30cm,地面照度 $45 \pm 5$ 勒克斯)以进行30分钟的sLMA视频录制。使用隔离室中的1分钟采样窗口,用高架摄像机自动跟踪每只小鼠。然后使用动物行为视频跟踪分析系统(Ji Liang Software Technology Co.,Ltd.(中国上海))离线分析自发运动活动。

[0411] 运动状态定义为每200ms内移动>2mm(记录的帧率为20帧/秒。以每4个帧间间隔鉴定一次运动状态。每4个帧间隔中超过2mm的跟踪点累计位移被鉴定为运动期)。从所有运动期自动计算行进距离并进行分析。测试后,对每个化合物1治疗组中表现出副作用的2-3只代表性小鼠进行短视频录制(10秒)。

[0412] 用CO<sub>2</sub>麻醉所有小鼠。然后,从药物治疗组中的动物收集终末血浆和脑组织样品。经由心脏穿刺收集500μL全血,并置于具有10μL EDTAK2的管中。然后将管置于湿冰中,直至置于4°C下以2000g离心5分钟。将上清血浆移液到Eppendorf管中。将脑和血浆样品都储存在-80°C下,直至进行化合物1水平的药物浓度分析。

[0413] iv. 血浆样品制备

[0414] 将20μL未知样品、校准标准品、质量对照、稀释质量对照、单空白和双空白样品的

等分试样加到1.5mL管中。各个样品(除了双空白外)用300 $\mu$ L IS溶液淬灭(双空白样品用300 $\mu$ L ACN淬灭),然后将混合物充分涡旋混合至少15秒并在12000g、4 $^{\circ}$ C下离心15分钟。将65 $\mu$ L上清液转移至96-孔板并在3220g、4 $^{\circ}$ C下离心5分钟。然后直接注入3 $\mu$ L上清液进行LC-MS/MS分析。

#### [0415] v. 脑样品制备

[0416] 通过用5体积(w:v)的冷的15mM PBS/MeOH(V:V, 2:1)均质化脑组织来制备脑匀浆。将40 $\mu$ L未知样品、校准标准品、质量对照、稀释质量对照、单空白和双空白样品的等分试样加到1.5mL管中。各个样品(除了双空白外)用600 $\mu$ L IS溶液淬灭(双空白样品用600 $\mu$ L ACN淬灭),然后将混合物充分涡旋混合至少15秒并在12000g、4 $^{\circ}$ C下离心15分钟。将65 $\mu$ L上清液转移至96-孔板并在3220g、4 $^{\circ}$ C下离心5分钟。然后直接注入3 $\mu$ L上清液进行LC-MS/MS分析。

#### [0417] vi. 统计分析

[0418] 所有统计分析均使用GraphPad Prism 7.0进行。数据以平均值 $\pm$ s.e.m.呈现,并且 $p < 0.05$ 被视为统计学上显著的。使用双向ANOVA和Dunnett事后检验来检测媒介物组和化合物1治疗组之间每5分钟仓的行进距离的显著差异。使用ANOVA、随后Dunnett检验来检测媒介物组和化合物1治疗组之间为时30分钟的总行进距离的显著差异。

#### [0419] vii. 计算TD<sub>50</sub>和TC<sub>50</sub>值

[0420] 使用GraphPad Prism为每个终点拟合血浆和脑的剂量反应和浓度反应曲线。从这些拟合曲线计算TD<sub>50</sub>和TC<sub>50</sub>值。

### [0421] 2. 结果

[0422] 如图4中所示,在30分钟的sLMA测试中,20和40mg/kg剂量的化合物1显著减少了总行进距离。化合物1具有44mg/kg的计算TD<sub>50</sub>。这些数据表明,20mg/kg和40mg/kg剂量的化合物1减少运动活动。

[0423] 实施例5. 化合物1对持续性钠电流升高的Scn2a<sup>Q54</sup>小鼠模型中癫痫发作频率的影响

[0424] 本研究的目的在于评估化合物1(0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg或10mg/kg, p.o.)在I<sub>Na</sub>升高的小鼠系的遗传模型中的潜在抗惊厥特性。已在患有各种形式的癫痫性脑病(EE)的儿童中鉴定出SCN2A和SCN8A功能获得突变,这些突变分别增加Na<sub>v</sub>1.2和Na<sub>v</sub>1.6持续性钠电流(I<sub>Na</sub>)。通过在全长SCN2A基因中引入3个连续点突变(G879Q、A880Q、L881Q),开发了Scn2a<sup>Q54</sup>小鼠系作为I<sub>Na</sub>升高的模型。该突变基因编码CNS钠通道Na<sub>v</sub>1.2中的大的病理性神经元持续性I<sub>Na</sub>(Kearney等人, A gain-of-function mutation in the sodium channel gene Scn2a results in seizures and behavioral abnormalities, Neuroscience, 2001, 102 (2): 307-317; PMID 11166117)。与EE患者一样,Scn2a<sup>Q54</sup>小鼠表现出早期癫痫发作、癫痫持续状态和过早死亡。

#### [0425] 1. 材料和方法

##### [0426] i. 动物

[0427] 如所述产生Scn2a<sup>Q54</sup>转基因小鼠并将其维持为C57BL/6J (Jax#000664)背景(B6.Q54)上的同类系(Kearney等人, 2001; PMID 11166117)。为了进行实验,通过将B6.Q54半合子转基因雄性与SJL/J (Jax#000686)雌性杂交并对Scn2a<sup>Q54</sup>转基因进行基因分型来产生F1代小鼠。本研究使用的实验动物为出生后18-21天(P18-21)的雄性和雌性小鼠,其中

大多数为P19-P20。

[0428] 在标准实验室条件下(14/10小时光/暗循环)将小鼠分组饲养在无特定病原体的小鼠设施中。除了在监测癫痫发作的实验期间外,小鼠可以随意进食和饮水。所有操作均在动物的光循环期间进行。

[0429] ii. 化合物调配物和给药

[0430] 在研究日的早晨新鲜配制给药溶液。含有0.5%甲基纤维素和0.2%吐温-80的给药溶液用1mL 10%的吐温-80(在ddH<sub>2</sub>O中)和49mL 0.5%的甲基纤维素(在ddH<sub>2</sub>O中)制成,其中含有或不含有(媒介物)化合物1(0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg或10mg/kg)。每只动物通过口管饲喂接受媒介物或化合物1的单次施用。

[0431] iii. 研究设计

[0432] 为了监测癫痫发作,将两只小鼠置于监测笼(23cm x 13cm)中,并放置两个侧视摄像头以记录基线自发性癫痫发作活动。先前对Scn2a<sup>Q54</sup>转基因小鼠进行的广泛的视频脑电图(EEG)监测表明了行为与EEG癫痫发作之间的强相关性( $\kappa=0.988$ ) (Anderson等人, *Antiepileptic activity of preferential inhibitors of persistent sodium current, Epilepsia*, 2014, 55 (8) :1274-1283 (PMID:24862204); Kearney等人, 2001)。在30分钟的记录后,向小鼠施用化合物1或媒介物并放回其家笼。30分钟后,将两只小鼠放回监测笼并再记录30分钟以评估治疗后的癫痫发作活动。计数前肢阵挛和重复运动持续1-5秒的局灶性运动性癫痫发作以及后退和跌倒持续大约1分钟的全身性强直性阵挛性癫痫发作(GTCS)的次数。由对治疗和视频文件的前/后状态不知情的观察者对癫痫发作进行离线评分。

[0433] iv. 计算和统计分析

[0434] 由对治疗和视频记录的前/后状态不知情的审核者对每只动物治疗前后的癫痫发作次数进行计数。如研究设计中所预定义的,在基线期间癫痫发作次数少于三次或多于35次的小鼠被排除在分析之外。使用双向重复测量ANOVA和Sidak多重比较进行统计分析, $p < 0.05$ 被认为是统计学上显著的(GraphPad Prism 8.4)。通过对每组求平均值并然后按[(avg.post-avg.pre)/avg.pre]计算相对变化来确定平均癫痫发作频率的变化,以百分比表示。

[0435] v. 血浆和脑收集

[0436] 在癫痫发作观察期结束时,处死动物,收集血液并转移到肝素血液收集管中。将血液收集管以5,000g离心10分钟,并将血浆移至干冰上的1.5mL Eppendorf管中。血液收集后,取出脑,在干冰上冷冻并单独储存在1.5mL Eppendorf管中。将啮齿动物血浆和脑组织储存在-80°C下,直到在干冰上运输以进行生物分析。

[0437] 2. 结果

[0438] 在用化合物1或媒介物治疗前30分钟测量Scn2a<sup>Q54</sup>小鼠中的癫痫发作频率并在治疗后30分钟再次测量。与治疗前基线相比,用化合物1以1、3和10mg/kg治疗Scn2a<sup>Q54</sup>小鼠导致癫痫发作频率的显著降低(图5)。在1mg/kg和更高的剂量下,癫痫发作频率降低50%,在以10mg/kg给药后没有小鼠显示出任何癫痫发作。

[0439] 总之,化合物1在Scn2a<sup>Q54</sup>小鼠中具有显著的抗癫痫发作作用。这些数据表明,化合物1在持续性I<sub>Na</sub>升高的模型中表现出抗惊厥活性,并且具有治疗癫痫的潜力,特别是在以持

续性钠电流升高作为遗传病因的综合征中。

[0440] 实施例6. 化合物1对Scn8a<sup>N1768 D/+</sup>转基因小鼠模型中听源性诱导的癫痫发作的影响

[0441] 本研究的目的在于评价化合物1对N1768D功能获得SCN8A癫痫性脑病小鼠模型(D/+ )中听源性诱导的癫痫发作的影响。Scn8a<sup>N1768 D/+</sup>转基因小鼠携带Na<sub>v</sub>1.6中的功能获得突变(Wagnon等人, Convulsive seizures and SUDEP in a mouse model of SCN8A epileptic encephalopathy, Human Molecular Genetics, 2015, 24(2):506-515)。

[0442] 研究中使用了8-12周龄的雄性和雌性N1768D(D/+)小鼠。以三种剂量(1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg)口服(p.o.)施用化合物1并还在测试前1小时施用媒介物。将小鼠随机分组,使得在研究结束时对每一只小鼠进行每个测试剂量的化合物1和媒介物的评价。至少等待3天后再对小鼠进行重新测试。在测试时,将小鼠从其家笼中取出并转移到位于单独的测试室中的干净测试笼中,在开始声刺激之前,让它们在这里适应约20秒钟。为了诱导听源性癫痫发作,使用Tone Generator软件(NCH Software, Inc.)生成15kHz信号,使用Kinter K3118立体声放大器(Kinter USA)放大,并使用降至测试室中的小型3瓦扬声器转换成声音。施加刺激30秒,除非在30秒时间点之前检测到癫痫发作,在这种情况下终止听源性刺激。使用笔记本电脑网络摄像头记录事件的视频。在测试的最后一天,在听源性癫痫发作测试后立即从D/+小鼠收集脑和血浆以确定化合物1的浓度。还纳入了8只年龄匹配的WT小鼠的单独队列(n=2/剂量水平)以实现每个剂量水平的PK n=4的样本量。提交脑和血浆试样进行生物分析。

[0443] 如图6中所示,化合物1的口服施用导致D/+小鼠中听源性癫痫发作的剂量依赖性抑制。10mg/kg的化合物1(p.o.)完全防止听源性癫痫发作。

[0444] 总之,在SCN8A癫痫性脑病(EIEE13)的人敲入小鼠模型中,化合物1显示出以剂量依赖性方式抑制听源性癫痫发作。这些研究证实了化合物1在抑制与功能获得性SCN8A突变相关的癫痫发作方面的功效。

[0445] 实施例7. 化合物1对戊四唑诱导的癫痫发作时间的影响

[0446] 戊四唑(PTZ)是一种GABA受体拮抗剂,可以用于创建常见的化学诱导癫痫发作模型,即全身性癫痫发作模型。PTZ实验在杂合Kcnq2K556E、Kcnc1 R320H或Hcn1 M294L小鼠或其野生型(WT)同窝仔鼠(P35-P45,雄性和雌性)上进行。

[0447] 在实验之前,让小鼠适应实验区域至少30分钟。所有实验均在上午10:00至下午12:30之间进行。治疗化合物和PTZ始终是新鲜制备的。

[0448] 将小鼠随机分配到不同剂量的化合物1(10mg/kg、1mg/kg或0.1mg/kg)组或含有0.5%甲基纤维素和0.2%吐温80的媒介物对照组,并经由口管饲喂法(p.o.)给药。在PTZ注射前60分钟施用化合物1和媒介物对照。

[0449] 在Kcnq2 K556E小鼠中,还使用瑞替加滨(4mg/kg)作为阳性对照。将瑞替加滨溶解在10% DMSO和10% solutol中,并在PTZ注射前30分钟通过腹膜内(i.p.)途径施用。

[0450] 将PTZ(100mg/kg)溶解在盐水中,并皮下(s.c)施用于实验小鼠。测量完全强直性阵挛性癫痫发作伴后肢伸展的潜伏期。在后肢伸展时或如果未记录到后肢伸展则在PTZ施用后40分钟时处死动物。

[0451] 使用Mantel-Cox对数秩检验分析数据。在PTZ终点处,针对每个剂量的化合物1从

一些小鼠收集脑组织和血浆以进行PK分析。

[0452] 如图7A-7B中所示,在10mg/kg的剂量下,化合物1在KCNQ2(图7A)和KCNC1(图7B)癫痫发作模型中功效高。

[0453] 实施例8.化合物1具有强效抗惊厥活性,与标准护理钠通道阻滞剂相比具有改善的保护指数

[0454] 本研究比较了化合物1与两种标准电压门控钠通道( $\text{Na}_v$ )阻滞剂对钠电流( $I_{\text{Na}}$ )、内在神经元兴奋性和抵御诱发癫痫发作的影响以确定优先的持续性 $I_{\text{Na}}$ 抑制剂诸如化合物1是否表现出改善的临床前功效和耐受性。

[0455] 使用膜片钳分析表征 $I_{\text{Na}}$ 的抑制。使用从小鼠脑切片中的海马CA1锥体神经元记录的诱发动作电位来测量对内在兴奋性的影响。使用最大电击癫痫发作(MES)模型来评价抗惊厥活性,并通过测量自发运动活动(sLMA)来评估耐受性。所有测定均在前面的实施例中描述。

[0456] 1. 化合物1强效抑制持续性 $I_{\text{Na}}$

[0457] 化合物1强效抑制了由野生型 $\text{hNa}_v1.6$ 表达的ATX-II诱导持续性 $I_{\text{Na}}$ (图8A;  $\text{IC}_{50} = 141\text{nmol/L}$ )和由DEE突变 $\text{hNa}_v1.6\text{-N1768D}$ 表达的持续性 $I_{\text{Na}}$ (图8B;  $\text{IC}_{50} = 75\text{nmol/L}$ )。通过维持超极化保持电位(-120mV),从静息/闭合通道构象激活持续性 $I_{\text{Na}}$ 。细胞外钠( $\text{NMDG}^+$ )的去除完全抑制了钠依赖性传导。化合物1对ATX-II或N1768D持续性 $I_{\text{Na}}$ 的效力比标准 $\text{Na}_v$ 靶向AED的效力高至少550倍(图8C,表1)。化合物1对由其他人 $\text{Na}_v$ 亚型( $\text{hNa}_v1.1$ (NP\_008851.3)、 $\text{hNa}_v1.2$ (NP\_066287.2)、 $\text{hNa}_v1.5$ (NP\_000326.2))以及大鼠、狗和小鼠直系同源物( $\text{rNa}_v1.2$ (NP\_036779.1)、 $\text{dNa}_v1.2$ (XP\_013966299.1)、 $\text{mNa}_v1.6$ (NP\_035453.2)和 $\text{rNa}_v1.6$ (NP\_062139))表达的持续性 $I_{\text{Na}}$ 表现出相似的抑制效力, $\text{IC}_{50}$ 值在109-180nmol/L的范围内(图8D)。

[0458] 2. 化合物1对持续性 $I_{\text{Na}}$ 比对峰 $I_{\text{Na}}$ 表现出增强的抑制偏好

[0459] 使用具有增加的 $\text{hNa}_v1.6$ 激活水平的三种测定来研究峰 $I_{\text{Na}}$ 的抑制。在低刺激频率(.1Hz)下从静息/闭合通道构象测量生理峰 $I_{\text{Na}}$ 的张力性阻滞(图9A)。化合物1表现出效力较低的张力性阻滞( $\text{IC}_{50} = 8470\text{nmol/L}$ ),证实了对持续性 $I_{\text{Na}}$ 的60倍偏好(表1)。化合物1还对其他人 $\text{Na}_v$ 亚型表现出对持续性 $I_{\text{Na}}$ 比对峰 $I_{\text{Na}}$ 张力性阻滞的偏好: $\text{hNa}_v1.1$ (173倍,109nmol/L对18 870nmol/L)、 $\text{hNa}_v1.2$ (80倍,172nmol/L对13 690nmol/L)和 $\text{hNa}_v1.5$ (>174倍,172nmol/L对30 000nmol/L下的12%抑制)。

[0460] 在10Hz的频率下使用一系列短电压阶跃来测量化合物1对 $\text{hNa}_v1.6$ 的使用(活动)依赖性阻滞,以表示神经元发放升高的时间段(例如,在癫痫发作期间),其中峰 $I_{\text{Na}}$ 的使用依赖性阻滞可能具有治疗益处。化合物1表现出 $\text{hNa}_v1.6$ 峰 $I_{\text{Na}}$ 的使用依赖性阻滞, $\text{IC}_{50}$ 为271nmol/L,最大抑制为75%(蓝色迹线,图9B;表1)。值得注意的是,在10Hz的刺激频率下,对CBZ或LTG均未观察到使用依赖性阻滞(蓝色迹线,分别地,图9E和图9F)。通过将去极化频率从10Hz增至30Hz或50Hz,可以对CBZ观察到使用依赖性阻滞。在所有频率下,与CBZ相比,对化合物1观察到的使用依赖性阻滞的程度显著更高,表明化合物1对神经元活动的急性变化(急性超兴奋性)作出反应的能力更高。

[0461] 峰 $I_{\text{Na}}$ 电压依赖性阻滞测定采用持续的非生理失活电压阶跃至稳态失活的中点( $V_{1/2}$ ) (对每个细胞实时确定)来使一半通道处于失活状态。这种方法有效地探索了亚型选

择性,因为调节结合位点接入的电压传感差异被最小化,并且延长的时间允许大多数抑制剂达到结合平衡。化合物1表现出317nmol/L的电压依赖性阻滞 $IC_{50}$ (图9C,表1)。这些数据证实,随着通道失活,对持续性 $I_{Na}$ 的2.2倍偏好被保留(红色箭头,图9D;表1)。化合物1对hNa<sub>v</sub>1.1(6.3倍)、hNa<sub>v</sub>1.2(8.2倍)和hNa<sub>v</sub>1.5(5.8倍)表现出对持续性 $I_{Na}$ 比对峰 $I_{Na}$ 电压依赖性阻滞相似的偏好。化合物1还诱导了hNa<sub>v</sub>1.6失活的浓度依赖性稳定化,如由稳态失活曲线的 $V_{1/2}$ 的显著左移所证实:二甲亚砜(DMSO)/对照移位-2.6mV,0.3 $\mu$ mol/L化合物1移位-6.2mV,并且1 $\mu$ mol/L化合物1移位-11.7mV。仅观察到活化曲线的 $V_{1/2}$ 的微小移位:DMSO/对照移位-1.3mV,0.3 $\mu$ mol/L化合物1移位-2.3mV,并且1 $\mu$ mol/L化合物1移位-2.7mV。这些数据表明化合物1增强快速失活,对激活门控的影响极小。

[0462] 在相同的持续性 $I_{Na}$ 和峰 $I_{Na}$ 测定中测试了一组标准Na<sub>v</sub>靶向AED。与化合物1相比,所有测试的抑制剂在所有测定中的效力均较低(表1)。随着通道转变到更激活/失活的状态,在张力性阻滞测定中对其他 $I_{Na}$ 抑制剂观察到的中等持续性 $I_{Na}$ 偏好(八倍至30倍)丧失,如在电压依赖性阻滞测定中那样(0.3倍至0.9倍偏好)。值得注意的是,CBZ和LTG对峰 $I_{Na}$ 的电压依赖性阻滞比对持续性 $I_{Na}$ 更强效(分别地,0.6倍和0.5倍),表明在这些条件下对峰 $I_{Na}$ 的偏好。

[0463] 表1. 与标准Na<sub>v</sub>靶向抗癫痫药物相比,化合物1表现出对hNa<sub>v</sub>1.6持续性 $I_{Na}$ 的更高效力和偏好。

	持续性 $I_{Na}$ 的比率	峰 $I_{Na}$ TB	对 持续性 $I_{Na}$ 的比率	峰 $I_{Na}$ UDB- 10Hz	对 持续性 $I_{Na}$ 的比率	对 峰 $I_{Na}$ 的 比率 (TB)	峰 $I_{Na}$ VDB	对 持续性 $I_{Na}$ 的比率
[0464] 化	141	8,472	60	271	2	31	317	2.2

化合物 1	(1.2)	(1.0)		(1.3) 最大 75%			(1.0)	
森巴考特	71,690 (1.1)	1,719,000 (1.1)	24	749,300 (0.7)	11	2.3	66,710 (0.9)	0.9
苯妥英	59,820 (0.8)	n/a**	--	876,600 (0.6)	15	--	47,780 (1.0)	0.8
卡马西平	77,490 (1.1)	2,307,000 (1.0)	30	1,418,000 (0.9)	18	1.6	44,370 (0.9)	0.6
[0465] 奥卡西平	123,700 (1.0)	1,035,000 (1.7)	8	n.d.	--	--	42,000 (1.1)	0.3
拉莫三嗪	78,480 (1.0)	1,249,000 (0.8)	16	515,800 (1.0)	6.6	2.4	39,090 (0.9)	0.5
拉科酰胺	832,700 (0.9)	n/a**	--	682,200 (1.3)	0.8	--	269,300 (1.2)	0.3
丙戊酸	2% @ 1 mM	11 @ 1 mM	--	8% @ 1 mM	--	--	18% @ 1 mM	--

[0466] 缩写:  $IC_{50}$ , 半最大抑制浓度;  $I_{Na}$ , 钠电流; MAX, 最大值; n.d., 未确定; n/a, 不可用;  $Na_v$ , 电压门控钠通道; TB, 张力性阻滞; UDB, 使用依赖性阻滞; VDB, 电压依赖性阻滞。

[0467] <sup>a</sup>由于化合物溶解度限制, 故无法确定。

[0468] 3. 化合物1降低野生型CA1锥体神经元的内在兴奋性

[0469] 预测对持续性  $I_{Na}$  的优先抑制会降低神经元超兴奋性而不会过度破坏AP形态, 包括AP振幅, 因为这一特征取决于峰  $I_{Na}$  的表达。使用峰  $I_{Na}$  电压依赖性阻滞  $IC_{50}$  的等效有效浓度下的诱发AP发放(输入-输出曲线)来测量化合物1和CBZ对神经元内在兴奋性的影响(表1)。在  $0.3\mu\text{mol/L}$  下, 化合物1显著降低了如由诱发的AP的数量所衡量的内在兴奋性(图10A)。相比之下,  $45\mu\text{mol/L}$  CBZ产生了神经元兴奋性的更稳健降低(图10D)。与化合物1相比, CBZ引起AP振幅的更明显降低, 表明其对峰  $I_{Na}$  的更大抑制(图10F)。这些数据表明, 尽管两种药剂

都会产生野生型CA1神经元的兴奋性的降低,但化合物1将以可能通过以更高比例保全峰 $I_{Na}$ 而在比CBZ更广泛的浓度范围上维持生理活性的方式降低兴奋性。

[0470] 4. 化合物1在不影响运动活动的情况下实现完全抗惊厥功效

[0471] 为了评估具有化合物1的体外特征的持续性 $I_{Na}$ 抑制剂是否可以预防癫痫发作,研究了小鼠MES模型中的抗惊厥活性。该模型对临床抗惊厥活性具有预测效度。将化合物1与标准 $Na_v$ 靶向AED、CBZ和LTG进行了比较。化合物1对小鼠产生了剂量依赖性保护(延长潜伏期),可抵抗MES诱导的强直性后肢癫痫发作(图11A)。在10mg/kg下实现了近乎完全的保护,12只小鼠中有11只未表现出强直性癫痫发作(图11B)。该效果与用阳性对照VPA观察到的效果相当。增加强直性伸展癫痫发作的潜伏期的计算 $ED_{50}$ 值为2mg/kg,血浆和脑中的计算 $EC_{50}$ 值分别为90.1ng/ml(游离浓度17.9nmol/L)和116ng/g(游离浓度4.3nmol/L)(表2)。

[0472] 表2. 与CBZ和LTG相比,化合物1具有改善的临床前PI。

	功效 (MES)			耐受性 (sLMA)			PI (脑)	PI (血浆)
	$ED_{50}$ (mg/kg)	$EC_{50}$ (游离, 脑, nM)	$EC_{50}$ (游离, 血 浆, nM)	$TD_{50}$ (mg/kg)	$TC_{50}$ (游离, 脑, nM)	$EC_{50}$ (游离, 血 浆, nM)		
[0473] 化合物 1	2.0	4.3	18	44	69.7	309	16.2	17.3
LTG	3.4	2,754	3,188	26.5	12,853	20,455	4.7	6.4
CBZ	5.0	2,410	5,560	37.6	14,350	19,010	5.9	3.4

[0474] 注:示出了与MES  $ED_{50}/EC_{50}$ 和sLMA  $TD_{50}/TC_{50}$ 相关的平均药物浓度。PI计算为脑 $TC_{50}/$ 脑 $EC_{50}$ 。

[0475] 缩写:CBZ,卡马西平; $EC_{50}$ ,半最大有效浓度; $ED_{50}$ ,半最大有效剂量;LTG,拉莫三嗪;MES,最大电击癫痫发作;PI,保护指数;sLMA,自发运动活动; $TC_{50}$ ,半最大耐受浓度; $TD_{50}$ ,半最大耐受剂量。

[0476] CBZ和LTG还为小鼠提供了剂量依赖性保护,可抵抗MES诱导的强直性后肢癫痫发作,其中CBZ(30mg/kg)保护所有小鼠,而LTG在测试的最高剂量(10mg/kg)下保护12只小鼠中的八只。对于CBZ和LTG,增加强直性伸展癫痫发作的潜伏期的计算 $ED_{50}$ 值分别为5和3.4mg/kg(表2)。

[0477] 为了确定化合物1的耐受性,测量了对sLMA的影响。化合物1在20和40mg/kg下产生了移动距离的减少(图11C)。在12只小鼠中的11只中导致了癫痫发作的预防的化合物1剂量(10mg/kg)对运动功能没有影响。计算出将sLMA减少50%所需的化合物1剂量( $TD_{50}$ )为44mg/kg。计算出与50%效应相关的化合物1浓度( $TC_{50}$ ) 在血浆和脑中分别为1553ng/ml(游离浓度308.9nmol/L)和1899ng/g(游离浓度69.7nmol/L)(表2)。

[0478] CBZ和LTG也产生了sLMA的剂量依赖性降低, $ED_{50}$ 值分别为37.6和26.5mg/kg(表2)。值得注意的是,CBZ在完全预防癫痫发作所需的剂量下产生了sLMA的显著降低。

[0479] 通过用减少sLMA的脑或血浆 $TC_{50}$ 除以增加癫痫发作潜伏期的脑或血浆 $EC_{50}$ 来计算

每种分子的耐受性与功效比率 (PI) (图11D)。化合物1具有大约16倍 (基于计算的游离脑浓度) 和17倍 (基于游离血浆浓度) 的显著改善的PI。这表示与CBZ (脑,  $5.9 \times$ ; 血浆,  $3.4 \times$ ) 和LTG (脑,  $4.7 \times$ ; 血浆,  $6.4 \times$ ; 图11E) 相比, PI有所改善。

[0480] 5. 化合物1与标准护理钠通道阻滞剂的组合在体内产生更大的功效并且不改变耐受性

[0481] 在MES模型和sLMA测定中测试了化合物1与标准护理钠通道阻滞剂CBZ的组合的作用。

[0482] 在MES模型中, 在CD-1小鼠中单独或组合地测试了2mg/kg化合物1和5mg/kg CBZ。化合物1和CBZ分别在35% HPBCD中制备。在MES测试之前30分钟用以下中的任一种对动物给药: 1) 35% HPBCD i.p.+35% HPBCD p.o.; 2) 35% HPBCD i.p.+化合物1 p.o.; 3) CBZ i.p.+35% HPBCD p.o.; 4) CBZ i.p.+化合物1 p.o.; 5) 阳性对照组丙戊酸盐 (VPA) 或盐水 i.p., MES测试前30分钟。所有溶液均以10mL/kg给药。在临开始MES测试前, 记录可能的副作用, 诸如明显的镇静。如图12A中所示, 化合物1和CBZ的组合在MES模型中比单独的化合物1或CBZ更有效。所有组的暴露量均一致并且处于预期水平。

[0483] 在sLMA测定中, 在CD-1小鼠中单独或组合地测试了10mg/kg化合物1和30mg/kg CBZ。化合物1和CBZ分别在35% HPBCD中制备。在sLMA测试之前30分钟用以下中的任一种对动物给药: 1) 35% HPBCD i.p.+35% HPBCD p.o.; 2) 35% HPBCD i.p.+化合物1 p.o.; 3) CBZ i.p.+35% HPBCD p.o.; 4) CBZ i.p.+化合物1 p.o.。所有溶液均以10mL/kg给药。在临开始sLMA测试前, 记录可能的副作用, 诸如明显的镇静。如图12B中所示, 化合物1和CBZ的组合不损害耐受性。所有组的暴露量均一致并且处于预期水平。

[0484] 实施例9. 有关化合物1在发育性癫痫性脑病患者中的安全性、耐受性、功效和药代动力学的研究

[0485] 如动物模型中所示, 化合物1介导的持续性钠电流 ( $I_{Na}$ ) 阻滞可以在耐受性良好的剂量下产生抗癫痫发作功效。通过特异性地阻滞持续性  $I_{Na}$ , 与对持续性  $I_{Na}$  选择性较低的标准护理 (SOC) 钠通道阻滞剂 (SCB) 相比, 化合物1可以在减少癫痫发作方面提供更大的功效。由于化合物1在峰电流下的活性较低, 故其耐受性将优于SOC, 从而导致较少的在靶AE。因此, 在用作一线单一疗法时, 化合物1可以是有效且耐受性良好的, 从而允许改善患者结局和实现从婴儿期到成年期的治疗连续性。

[0486] 临床前数据和新出现的临床数据表明, 化合物1具有对疾病状态  $Na_v$  通道超兴奋性增强的选择性、宽的治疗窗口和方便的自动滴定方案以及稳定的PK, 这都有助于其在动物模型中的优异安全性和功效以及在患有癫痫诸如SCN2A、SCN8A和其他DEE的人患者中的预期治疗效用。

[0487] 本研究的目的在于评价化合物1的安全性和耐受性, 评估化合物1对运动性癫痫发作频率的影响, 并表征化合物1的口服混悬剂在发育性癫痫性脑病 (DEE) 患者中的药代动力学 (PK)。

[0488] 这是一项开放标签概念验证研究, 研究对象为年龄在2岁至17岁之间的3个队列的DEE患者 (SCN2A、SCN8A和结节性硬化症 (TSC))。将有一个为期8周的筛选期, 随后是16周的治疗期, 该治疗期由8周的剂量优化期和8周的维持期组成, 以及4周的安全性随访期或转入LTE。16周治疗期的依据是基于目前对化合物1药代动力学的了解, 预计可能需要约6周才能

达到90%的稳态。8周剂量优化期允许调整伴随的SCB,另外8周将允许评价维持期期间的耐受性和功效信号。

[0489] 对于功效终点,每个队列将作为单独的队列彼此并行地审查并分别地分析。首要目标是化合物1的安全性和耐受性,主要的次要目标是化合物1的功效,如由维持期期间的平均每月(28天)运动性癫痫发作频率与基线相比所确定。研究时间表的主要要素在表3中提供。

[0490] 表3.研究时间表的主要要素。

[0491]	访视	研究日/周	评估
	筛选	第-8周至第-1天	知情同意书/赞同书 资格审查委员会确认入选标准 一般和安全性(实验室、ECG、检查、生命体征、疾病特异性病史等)
	基线期	第-4周至第-1天	癫痫发作日记收集:确定基线癫痫发作频率并确认资格 视频 EEG (+ASSR)
	基线	第1天	确认入选标准 接受第一剂量 一般和安全性(实验室、PK、ECG、检查、生命体征等) 非癫痫发作症状的测量
[0492]	治疗期	第1-14周 --第4周、第8周和第14周 门诊随访 --第2周和第6周电话访问	门诊随访:一般和安全性(实验室、PK、ECG、检查、生命体征、AE等) 非癫痫发作症状的测量 癫痫发作日记审查 根据需要进行体重检查和剂量调整(仅第4周和第8周) 电话访问:AE、联合用药、癫痫发作日记审查 第8周和第14周左右的视频 EEG (+ASSR)
	安全性随访	第18周(电话访问)	AE

[0493] 给药将以临床前数据(来自MES模型的 $EC_{50}$ 与 $EC_{90}$ 之间的目标浓度)和从成人PK数据的建模为指导,并且剂量优化阶段的持续时间将基于成人PK数据。在剂量优化期期间,如下调整剂量。起始剂量为1mg/kg/天的化合物1。如果在前6周内,癫痫发作频率没有改善(减少30%)并且没有耐受性问题,则可将剂量增至1.5mg/kg/天。如果存在耐受性问题,则将剂

量降回至1mg/kg/天。如果在剂量优化期期间,在1mg/kg/天的化合物1下存在耐受性问题,则首先将伴随的SCB减少 $\geq 25\%$ ,同时继续化合物1的给药,并在1周后进行评价。如果耐受性问题仍然存在,则将伴随的SCB再减少 $\geq 25\%$ ,同时继续化合物1的给药,并在1周后进行评价。如果耐受性问题仍然存在,则将化合物1减少至0.5mg/kg/天。如果在0.5mg/kg/天的化合物1下没有耐受性,则患者退出研究。

[0494] 将基于以下纳入资格标准来选择参与者:(1)有SCN2A、SCN8A或TSC的诊断记录;(2)知情同意时年龄 $\geq 2$ 岁并 $\leq 17$ 岁的男性和女性患者;

[0495] (3)基于研究者的评估,紧接在筛选前的3个月内平均每月有 $\geq 8$ 次运动性癫痫发作,并且基于日记收集,在1个月的基线期期间有 $\geq 8$ 次运动性癫痫发作(运动性癫痫发作定义为:强直性、强直性-阵挛性、局灶性伴继发性全身性、局灶性伴运动症状和癫痫性痉挛,不包括仅肌阵挛或无肌阵挛);

[0496] (4)癫痫研究联盟资格审查委员会同意入组;(5)在筛选前1个月接受稳定剂量的抗癫痫药物(ASM),其中不超过2种可以是钠通道阻滞ASM;以及(6)同意在整个研究过程中保持所有抗癫痫发作疗法(ASM、CBD/THC产品、VNS设置、生酮或其他饮食参数等)的稳定,除非研究者另有指示或方案另有要求。以每天的频率使用以治疗癫痫发作的苯二氮草类药物被认为是ASM。如果使用CBD和/或THC产品,则CBD和/或THC产品必须在筛选前1个月内保持稳定剂量。如果使用VNS,则VNS必须在筛选前至少3个月放置并在筛选前至少1个月保持稳定设置,并且VNS不算作ASM。如果患者正在接受生酮饮食或其他饮食来管理癫痫发作,则患者必须在筛选前至少3个月开始该饮食并在筛选前至少1个月保持稳定参数,并且该饮食不算作ASM。

[0497] 排除的资格标准包括:(1)有功能丧失突变和/或临床证据表明先前暴露于钠通道阻滞药物加重了癫痫发作;(2)在筛选前6个月内有两次或更多次需要住院和插管的惊厥性癫痫持续状态发作;(3)有左束支传导阻滞、Brugada综合征或先天性心脏病病史(无临床意义的PFO不被视为排除);(4)在筛选时或随机分组前有异常ECG读数,包括以Fridericia校正方法校正的QT间期(QTcF) $> xxx$  msec(男性)或 $> xxx$  nsec(女性);(5)在筛选时具有任何以下异常实验室测试结果:血清总胆红素值 $> 1.5$ x正常上限(ULN)和/或血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)或天冬氨酸氨基转移酶(AST)值 $> 2$ xULN;(6)先前使用过任何基因疗法;(7)在筛选前30天内或5个半衰期内(以较长者为准)接受过任何其他实验性或研究性药物、设备或其他疗法;(8)先前参加过或目前正在参加任何其他化合物1临床试验;(9)对化合物1的调配物的任何组分有已知的超敏反应;以及(10)即将被禁用的药物/类别。

[0498] 来自入组研究的前12名参与者的初步数据显示,化合物1在第1天的暴露量高于预测的治疗水平(图13A),并且化合物1在每天一次给药和自动滴定给药28天后接近稳态,远高于预测的治疗暴露量(图13B)。

[0499] 实施例10.化合物1在健康志愿者中的安全性、耐受性、药代动力学和食物影响研究

[0500] 本研究的目的在于在健康成人中评价单剂量和多次递增剂量的化合物1的安全性、耐受性和药代动力学(PK)以及食物对单剂量的PK的影响。

[0501] 这是一项在18-55岁的健康参与者中进行的3部分1期临床试验。A部分和B部分是随机分配、安慰剂对照的,分别评价了单次口服剂量(2.5-150mg)和多次(30-120mg,14天QD

(每天) 递增口服剂量的化合物1的影响。C部分为开放标签、随机分配的交叉设计, 评价在禁食和进食状态下单次口服剂量(90mg)的PK。在A部分(n=64)和B部分(n=32)中, 将参与者按3:1随机分配到化合物1组或安慰剂组(n=8/队列)。在C部分(n=16)中, 将参与者按1:1随机分配到在进食状态下(在高脂肪/高卡路里进餐之后)或在禁食状态下(在最后一进餐之后 $\geq 10$ 小时, 并且在下一次进餐之前4小时)接受单剂量的90mg化合物1的两个治疗序列中的一个中。

[0502] 在本临床试验中, 在健康参与者中使用基于脑电图(EEG)的听性稳态反应(ASSR)测量及睁眼和闭眼状态下基于静息态EEG(qEEG)的频谱功率测量来评价化合物1的PD活性。

[0503] 基于ASSR的锁相因子(PLF)数据表明, 在90mg和120mg化合物1QD剂量下达到足以调节ASSR信号的化合物1血浆暴露量。在B部分中, 在90-mg和120-mg化合物1QD组中观察到PLF在第14天(给药后2小时35分钟)相对于基线分别减小了大约30%和60%。PLF的减小似乎在90-mg和120-mg QD剂量水平之间呈剂量依赖性。未对该测量进行统计分析。对于基于ASSR的绝对诱发 $\gamma$ 功率, 在安慰剂与任何化合物1剂量水平之间均未观察到统计学显著差异。尽管如此, 这些数据表明, 在健康参与者中, 用90-mg和120-mg QD剂量方案达到的化合物1暴露量足以调节脑中的皮质兴奋/抑制平衡。

[0504] 仅分别在A部分和B部分的120-mg单剂量和多剂量队列中收集静息态EEG(qEEG)。在120-mg化合物1单剂量组和120-mg化合物1QD组中均观察到 $\delta$ (1.5-6Hz)和 $\theta$ (6-8.5Hz)带谱功率相对于基线的增加。

[0505] 整个试验招募了112名参与者(化合物1, n=88; 安慰剂, n=24)。化合物1耐受性良好, 在生命体征、临床实验室结果、体检、心电图(ECG)或哥伦比亚自杀严重程度评定量表(C-SSRS)数据中未发现具有临床意义的安全性问题。治疗中出现的不良事件(TEAE)为轻度(>92%); 最常见的是导管部位相关反应、头痛和头晕。34%的参与者经历了典型的 $\text{Na}_v$ 阻滞剂事件, 并且在较高剂量(120mg和150mg)下更频繁地报告。

[0506] 暴露量在所评价的剂量范围内与剂量成比例地增加。化合物1迅速出现在血浆中, 观察到最大浓度的时间( $t_{\text{max}}$ ) 在2至3小时之间, 并且在剂量间隔内以可检测的水平存在。与禁食状态相比, 在进食状态下施用90-mg剂量导致 $C_{\text{max}}$ 略微增加(9%)、 $t_{\text{max}}$ 延迟(4小时对2.5小时)和AUC的适度增加(14%)。

[0507] 在健康参与者中, 化合物1在A部分中以高达150mg的单剂量(禁食)、在B部分中以高达120mg QD的多剂量持续14天(禁食)以及在C部分中以90mg的单剂量在进食和禁食状态下施用时耐受性良好。这些发现进一步表明, 化合物1可以在不考虑食物的情况下施用。

[0508] 实施例11. 评价化合物1在健康志愿者中的安全性、耐受性、药代动力学和药效学的1期试验

[0509] 这是一项在18-55岁的健康参与者中进行的2部分随机分配、安慰剂对照I期试验。A部分评价了90mg化合物1在28天内(QD)相对于安慰剂的影响。B部分评价了奥卡西平(OXC)与120mg化合物1(QD)的组合相对于单独的OXC在28天内的影响。在定量EEG(qEEG; 静息和警觉状态)和使用听性稳态反应(ASSR)的刺激EEG上检查了PD影响。总共招募了48名参与者; A部分, n=30; B部分, n=18。

[0510] 在生命体征、身体检查、ECG或C-SSRS数据中没有临床意义上的安全性问题。TEAE主要为轻度或中度(A部分100%; B部分96%)。在A部分中, 90mg的化合物1在健康成人中耐

受性良好。在A部分中,13名参与者中有35起TEAE:严重程度为71%轻度,29%中度,0%重度。

[0511] 在B部分中,16名参与者中有74起TEAE:严重程度为51%轻度,45%中度,4%重度。在13名(92.9%)接受OXC+化合物1的患者中和在3名(75%)接受OXC+安慰剂的患者中观察到TEAE。对ALT/AST升高和横纹肌溶解的审查未发现与化合物1有因果关系。一名B部分参与者经历了3起研究药物相关的SAE,导致研究药物停用。B部分中的大多数AE(包括SAE)被认为是由于预计超治疗剂量的化合物1(120mg)与OXC的共同施用以及可能地加性NaV阻滞效应。

[0512] 在A部分中,施用28天的90mg化合物1后接近稳态。在B部分中,当伴随化合物1施用时,与单独施用相比,暴露于OXC及其主要代谢物10-羟基卡马西平看起来是相似的,如下表中所示意。具体而言,下表示出了第7天化合物1暴露总结(120mg,B部分)。

分析	参数	OXC + 化合物1 (N=13)	OXC + 安慰剂 (N=4)
[0513] 奥卡西平	C <sub>max</sub> (ng/mL)	1,776 (37.6)	1,525 (21.1)
	AUC <sub>last</sub> (ng*h/mL)	5,564 (40.2)	5,828 (16.4)
10-羟基卡马西平	C <sub>max</sub> (ng/mL)	17,017 (31.1)	18,175 (21.3)
	AUC <sub>last</sub> (ng*h/mL)	151,595 (38.9)	172,658 (13.8)

[0514] 在B部分中,化合物1暴露量似乎没有因OXC的共同施用而改变(数据未示出)。A部分PK结果表明,化合物1浓度比如在临床前最大电击癫痫发作模型中所测量的实现功效所需的人等效剂量高出13倍。

[0515] 在qEEG和ASSR上观察到的PD生物标志物变化是暴露依赖性的;在所有光谱频率上均观察到qEEG变化。在A部分中,在qEEG( $\delta$ 和 $\theta$ 功率)和ASSR(锁相因子(PLF)和诱发功率)上观察到安慰剂与化合物1之间的统计学显著差异。对低频qEEG功率和ASSR两者的影响似乎都是化合物1浓度依赖性的。在B部分中,接受OXC+化合物1与单独接受OXC的参与者在qEEG $\delta$ 上观察到统计学显著差异,但在qEEG $\theta$ 或ASSR上没有观察到统计学显著差异。PD结果表明化合物1在多个qEEG测量中实现CNS调节和预期靶标接合。

[0516] 实施例12. 在健康参与者中评价化合物1的药物相互作用潜力的1期、开放标签试验

[0517] 这是一项在健康男性或女性参与者中进行的1期、开放标签试验,旨在研究化合物1的共同施用对咖啡因、右美沙芬和咪达唑仑的PK的影响,以及环丙沙星和伊曲康唑的共同施用对化合物1的PK的影响。试验将分2个部分进行:非随机分配单序列交叉(A部分)和随机分配平行设计(B部分)。每个部分将由3个不同的阶段组成:筛选、干预和随访。

[0518] 目标和终点

	目标	终点
[0519]	<b>首要</b>	
	• 确定多剂量的化合物 1 对咖啡因、右美沙芬和咪达唑仑以及它们	来自存在和不存在化合物 1 的情况下的血浆浓度-时间曲线的咖啡因、右

	目标	终点
	的代谢物的 PK 的影响 (仅 A 部分)	美沙芬和咪达唑仑 (以及它们的代谢物) PK 参数, 并将包括 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 从时间零到无穷大时间的血浆浓度-时间曲线下面积 (AUC) (<math>AUC_{inf}</math>)</li> <li>• 最大观察到的血浆浓度 (<math>C_{max}</math>)</li> </ul> 另外的 PK 参数可包括但不限于以下: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 从时间零到最后可量化浓度的时间的 AUC (<math>AUC_{last}</math>)</li> <li>• 到最大观察到的血浆浓度的时间 (<math>t_{max}</math>)</li> <li>• 表观血浆终末消除半衰期 (<math>t_{1/2}</math>)</li> <li>• 基于 <math>AUC_{inf}</math> 的代谢物与母体比率</li> </ul>
[0520]	• 确定多剂量的环丙沙星和伊曲康唑对化合物 1 的 PK 的影响 (仅 B 部分)	来自存在和不存在共同施用药物中的每一种的情况下的血浆浓度-时间曲线的化合物 1 PK 参数, 并将包括 <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>AUC_{inf}</math></li> <li>• <math>AUC_{last}</math></li> <li>• <math>C_{max}</math></li> </ul> 另外的 PK 参数可包括但不限于以下: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 从时间零到 24 小时的 AUC (<math>AUC_{0-24}</math>)</li> <li>• <math>t_{max}</math></li> <li>• <math>t_{1/2}</math></li> <li>• 基于 <math>AUC_{inf}</math> 的代谢物与母体比率</li> </ul>
	<b>次要</b>	
	• 评估化合物 1 在健康参与者中单独施用以及和咖啡因、右美沙芬和咪达唑仑以及和环丙沙星或伊曲康唑共同施用时的安全性和耐受性	• 不良事件 (AE) 的发生率和严重程度 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 生命体征测量值的变化</li> <li>• 临床实验室测试结果的变化</li> <li>• 心电图 (ECG) 参数的变化</li> <li>• 哥伦比亚自杀严重程度评定量表</li> </ul>
	<b>目标</b>	<b>终点</b>
[0521]		(C-SSRS) 测量的自杀意念或行为的发生率

[0522] 筛选期

[0523] 将在27天的筛选阶段(从第-28天至第-2天)期间筛选参与者的资格。在任何临床试验程序之前,参与者将提供书面知情同意书。将完成筛选评估以评估参与者进入试验的资格。

[0524] 干预期

[0525] A部分

[0526] 符合所有纳入标准且不符合任何排除标准的十五名参与者将在第-1天前往临床场所办理入院手续,并从入院之日起一直住在临床场所直至出院。在第1天早上,施用单次口服剂量的咖啡因100mg、右美沙芬30mg和咪达唑仑2mg。在第2天至第18天,参与者每天早上口服120mg剂量的化合物1。在第16天,施用单次口服剂量的咖啡因100mg、右美沙芬30mg和咪达唑仑2mg,然后立即施用化合物1。将对CYP探针及其代谢物(咖啡因/副黄嘌呤、右美沙芬/右啡烷、咪达唑仑/1-羟基咪达唑仑)和化合物1进行安全性评估和PK采样。参与者将在令人满意的安全性审查和试验相关程序完成之后于第19天出院。

[0527] B部分

[0528] 符合所有纳入标准且不符合任何排除标准的四十五名参与者将被随机分配到3个治疗组中的一个中,每组15名参与者。每个治疗组的参与者将在第-1天前往临床场所办理入院手续,并从入院之日起一直住在临床场所直至出院。如下对参与者口服施用试验药物:

[0529] • 治疗组1:第1天单剂量的化合物1 120mg。

[0530] • 治疗组2:环丙沙星500mg每天两次(第1天至第18天)。第5天单剂量的化合物1 120mg。

[0531] • 治疗组3:伊曲康唑200mg每天两次(第1天)和200mg每天一次(第2天至第18天)。第5天单剂量的化合物1 120mg。

[0532] 将对化合物1、环丙沙星和伊曲康唑进行安全性评估和PK采样。在令人满意的安全性审查和试验相关程序完成之后,参与者将于第19天从诊所出院。

[0533] 安全性随访期

[0534] 安全性随访期将从从诊所出院到最后一次剂量施用后28天(±2天)。在A部分和B部分的第26天(±2天),参与者将返回诊所进行最终临床试验评估。在安全性随访期结束时,参与者将接到电话以评估AE和伴随药物。

[0535] 药代动力学评估

[0536] 将收集血液样品以测量化合物1、咖啡因(和代谢物副黄嘌呤)、右美沙芬(和代谢物右啡烷)、咪达唑仑(和1-羟基咪达唑仑)、环丙沙星和伊曲康唑的血浆浓度。收集的样品还可用于评价与临床试验期间或之后出现的问题相关的安全性。样品还可用于另外的探索性方法开发和/或代谢物表征目的。

[0537] 不良事件和严重不良事件

[0538] AE将由参与者报告(或在适当情况下由护理人员、代理人或参与者的法定授权代表报告),并且可能包括:

[0539] • 任何异常的实验室测试结果(血液学、临床化学或尿液分析)或其他安全性评估(例如,ECG、放射性扫描、生命体征测量),包括相对于基线恶化、在研究者的医学和科学判断中被认为具有临床意义(即与基础疾病的进展无关)的那些。

- [0540] • 慢性或间歇性既往病状的加剧,包括病状频率和/或强度的增加。
- [0541] • 在研究药物施用后检测到或诊断出新的病状,即使它可能在临床试验开始前就已经存在。
- [0542] • 疑似药物相互作用的体征、症状或临床后遗症。
- [0543] • 疑似研究药物或伴随用药过量服用的体征、症状或临床后遗症。
- [0544] • 过量服用本身不被报告为AE/SAE,除非是出于可能的自杀/自残意图而故意过量服用。无论是否有后遗症,都应报告此类过量服用。
- [0545] 临床试验期间报告的每起AE和SAE将被归属到以下类别中的一个中:
- [0546] • 轻度:参与者容易忍受的事件,造成极小的不适,并且不干扰日常活动。
- [0547] • 中度:造成充分的不适并干扰正常日常活动的事件
- [0548] • 重度:妨碍正常日常活动的事件。被评估为重度的AE不应与SAE混淆。重度是用于评定事件强度的类别;AE和SAE均可被评估为重度
- [0549] 实施例13. 在患有发育性癫痫性脑病的儿科参与者中探索化合物1的安全性、耐受性、功效和药代动力学的2期、双盲、随机分配临床试验,随后是开放标签扩展
- [0550] 这项2期多中心双盲随机分配临床试验、随后开放标签扩展 (OLE) 设计以探索化合物1在施用于患有与早发性SCN2A-DEE和SCN8A-DEE相关的癫痫发作的儿科参与者时的安全性、耐受性、功效和PK。
- [0551] 年龄在2岁至18岁之间(包括端值)、诊断为早发性SCN2A DEE (n≈10) 和SCN8A-DEE (n≈10) 的符合资格的男性和女性参与者将入组临床试验中2个不同的队列中。
- [0552] A部分(随机分配、双盲)将由以下阶段组成:筛选期(包括28天的基线观察期)、双盲治疗期 and 安全性随访期。B部分(OLE)将由以下阶段组成:OLE治疗期 and 安全性随访期。
- [0553] 目标和终点

[0554]

<b>A 部分: 随机分组、双盲</b>	
<b>目标</b>	<b>终点</b>
<b>首要</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>在患有 DEE 的儿科参与者中评价化合物 1 的安全性和耐受性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>治疗中出现的不良事件 (TEAE) 的发生率和严重程度</li> </ul>
<b>次要</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>评估化合物 1 对患有 DEE 的儿科参与者中可计数运动性癫痫发作的频率的影响</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>每月 (28 天) 运动性癫痫发作频率相对于基线的变化</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>表征化合物 1 口服混悬剂在患有 DEE 的儿科参与者中的 PK</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>化合物 1 的血浆浓度</li> </ul>
<b>探索性</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>探索化合物 1 对患有 DEE 的儿科参与者中另外的功效结局的影响</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>其他类型的癫痫发作相对于基线的变化</li> <li>视频脑电图 (vEEG) 特征相对于基线的变化, 包括但不限于电图癫痫发作、发作间期癫痫样放电和背景频率</li> <li>每个给药后时间点的临床总体印象-改善 (CGI-I) 评分</li> <li>每个给药后时间点的护理人员总体印象-改善 (CgGI-I) 评分</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>探索化合物 1 对患有 DEE 的儿科参与者中夜间癫痫发作的影响</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>在每个给药后时间点由音频/视频检测系统 (Nelli) 评估的夜间癫痫发作频率相对于基线的百分比变化</li> </ul>
<b>安全性</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用另外的安全性变量进一步表征化合物 1 在患有 DEE 的儿科参与者</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>生命体征测量值相对于基线的变化</li> </ul>

[0555]

<b>A 部分: 随机分组、双盲</b>	
<b>目标</b>	<b>终点</b>
中的安全性和耐受性	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 临床实验室结果相对于基线的变化</li> <li>• 心电图 (ECG) 参数相对于基线的变化</li> <li>• 如通过哥伦比亚自杀严重程度评定量表 (C-SSRS) 测量的自杀意念或行为的发生率 (仅对年龄&gt;7 岁的参与者)</li> </ul>

[0556]

<b>部分 B: 开放标签扩展</b>	
<b>目标</b>	<b>终点</b>
<b>首要</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 在患有 DEE 的儿科参与者中评价化合物 1 的长期安全性和耐受性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TEAE 的发生率和严重程度</li> </ul>
<b>次要</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 评估化合物 1 对患有 DEE 的儿科参与者中可计数运动性癫痫发作的频率的影响</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 每月 (28-天) 运动性癫痫发作频率相对于基线的变化</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 表征化合物 1 口服混悬剂在患有 DEE 的儿科参与者中的 PK</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 化合物 1 的血浆浓度</li> </ul>
<b>探索性</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 探索化合物 1 对患有 DEE 的儿科参与者中另外的功效结局的影响</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 其他类型的癫痫发作相对于基线的变化</li> <li>• 每个给药后时间点的 CGI-I 评分</li> <li>• 每个给药后时间点的 CgGI-I 评分</li> </ul>
<b>安全性</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 使用另外的安全性变量进一步表征化合物 1 在患有 DEE 的儿科参与者中的长期安全性和耐受性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 生命体征测量值相对于基线的变化</li> <li>• 临床实验室结果相对于基线的变化</li> <li>• ECG 参数相对于基线的变化</li> <li>• 如通过 C-SSRS 测量的自杀意念或行为的发生率 (仅对年龄&gt;7 岁的)</li> </ul>

部分 B: 开放标签扩展					
[0557]	<table border="1"> <thead> <tr> <th>目标</th> <th>终点</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>参与者)</td> </tr> </tbody> </table>	目标	终点		参与者)
目标	终点				
	参与者)				

[0558] A部分

[0559] 筛选期

[0560] 在开始任何研究程序之前,参与者将提供书面知情同意书/赞同书。筛选期将持续长达6周,包括28-天的基线观察期。如果需要并经申办方医学主管批准,筛选期可以延长最多2周以完成所有筛选程序。

[0561] 完成筛选评估后,参与者将开始为期28天的基线观察期。在筛选期开始时,将给参与者提供电子日记以每天记录可计数运动性癫痫发作频率(如试验纳入标准中所定义),并在当地允许的情况下提供音频/视频设备(Ne11i)以监测夜间癫痫发作活动。在此28天的观察期期间记录在日记中的可计数运动性癫痫发作数据将被用于确定临床试验的合格性并建立功效分析的基线。另外,将在筛选期期间进行基线视频脑电图(vEEG)。

[0562] 双盲治疗期

[0563] 双盲治疗期将持续16周。参与者将在第一天返回诊所进行额外的基线评估和资格确认。继续满足所有试验入选标准的参与者将基于其临床诊断(SCN2A-DEE或SCN8ADEE)入组到适当的队列中。每个队列中的参与者将以双盲方式(1:1比率)随机分配以接受化合物1每天一次(QD)持续16周(化合物1臂)或化合物1QD持续12周和匹配的安慰剂QD持续4周(化合物1/安慰剂臂)。随机分配到化合物1/安慰剂臂的参与者将在为期16周的治疗期期间的某个时间点连续4周接受安慰剂。

[0564] 在双盲治疗期中所有参与者的研究药物起始剂量均为0.5mg/kg/天,口服施用或经由胃造瘘/空肠造瘘管(G/J管)施用。伴随的SCB(如果适用)和研究药物的剂量水平将根据耐受性和/或功效进行调整,如下所述。其他ASM和相关伴随用药的剂量水平在双盲治疗期期间应保持不变。

[0565] 安全性随访期

[0566] 在完成双盲治疗期后,参与者可选择停止研究药物给药或继续进入长期OLE治疗期(在B部分中)以接受另外48周的化合物1。选择不转入OLE治疗期的参与者将在第16周/治疗结束(EOT)时停止研究药物,然后继续进入安全性随访期(在A部分中)。在安全性随访期结束时,所有参与者将在第20周/研究结束(EOS)时完成安全性随访访视。

[0567] B部分

[0568] 开放标签扩展治疗期

[0569] 完成双盲治疗期(在A部分中)并选择继续研究药物治疗的参与者将进入OLE治疗期(在B部分中)。OLE治疗期将持续48周。

[0570] 在开始任何研究程序之前,参与者将提供书面知情同意书/赞同书。OLE治疗期的第1次访视(第1天)将是双盲治疗期的治疗结束访视(在A部分中);进入OLE治疗期的参与者将接受不间断的研究药物治疗。

[0571] 在OLE治疗期期间,参与者将继续在家中每天一次接受研究药物。研究药物应在每天大致相同的时间施用,并可以在不考虑食物的情况下施用。

[0572] 转入OLE治疗期的参与者将继续接受与他们在A部分中接受的最后一次剂量相同剂量的化合物1,这与重度或中度耐受性问题无关。化合物1的剂量可根据耐受性和/或功效进行调整,如下所述。在OLE治疗期期间,可根据研究者的判断调整伴随用药(包括ASM或其他相关用药)的剂量水平。

#### [0573] 安全性随访期

[0574] 在完成OLE治疗期后,参与者将继续进入安全性随访期(在B部分中)。在此4周的随访期期间,可根据研究者的判断调整参与者的伴随用药(包括ASM或其他相关用药)。考虑到化合物1的半衰期为大约4天,故建议研究者在停用化合物1后至少1周重新开始参与者的SCB基线剂量(如果剂量减少)。在安全性随访期结束时,所有参与者将在第52周/EOS时完成安全性随访访视。

#### [0575] 剂量修改

[0576] 对于每位参与者,双盲治疗期中研究药物的起始剂量将基于A部分中参与者第1天的体重计算。在A部分的双盲治疗期的第8周和B部分的OLE治疗期的第16、32和48周,如果需要,可以基于参与者在这些访视时的体重调整研究药物剂量。

#### [0577] A部分

[0578] 从A部分的双盲治疗期的第1天开始,每位参与者将以0.5mg/kg/天的起始剂量接受研究药物,每日一次口服或经由G/J管施用。在双盲治疗期期间,将根据耐受性和/或功效调整伴随的SCB或研究药物的剂量水平,如下文进一步描述的。

[0579] 其他ASM和相关伴随用药的剂量水平在双盲治疗期期间应保持不变。

[0580] 在双盲治疗期期间根据功效改变剂量

[0581] 在A部分的双盲治疗期的第8周,如果参与者在前面4周的癫痫发作次数与28天基线观察期期间相比减少<30%且没有耐受性问题,则将研究药物剂量增加至1.0mg/kg/天。这将是该试验中允许的最大剂量。

#### [0582] B部分

[0583] 转入OLE治疗期的参与者将继续接受与他们在A部分中接受的最后一次剂量相同剂量的化合物1,这与重度或中度耐受性问题无关。可根据研究者的判断出于功效目的将化合物1的剂量以每4周0.25mg/kg/天的增量增加,最高可达1.0mg/kg/天。如果出现耐受性问题,则可以如上面针对A部分的双盲治疗期所阐述的向下滴定化合物1或伴随的SCB的剂量。

[0584] 在OLE治疗期期间,可根据研究者的判断调整伴随用药(包括ASM或其他相关用药)的剂量水平。

[0585] 治疗中出现的不良事件

[0586] AE是患者或临床试验参与者中与研究药物的使用在时间上相关的任何不良医学事件,无论是否被认为与研究药物有关。符合不良事件定义的事件可能包括:

[0587] • 任何异常的实验室测试结果(血液学、临床化学或尿液分析)或其他安全性评估(例如,ECG、放射性扫描或生命体征测量),包括相对于基线恶化的那些,在研究者的医学和科学判断中被认为具有临床意义(即与基础疾病的进展无关)。

[0588] • 慢性或间歇性既往病状的加剧,包括病状频率和/或强度的增加。

[0589] • 在研究药物施用后检测到或诊断出新的病状,即使它可能在临床试验开始前就已经存在。

- [0590] • 疑似药物相互作用的体征、症状或临床后遗症。
- [0591] • 疑似研究药物或伴随用药过量服用的体征、症状或临床后遗症。过量服用本身不被报告为AE/SAE,除非是出于可能的自杀/自残意图而故意过量服用。无论是否有后遗症,都应报告此类过量服用。
- [0592] • 对于功效研究:“缺乏功效”或“未达到预期的药理学作用”本身不被报告为AE或SAE。这样的情况将被记录在功效评估中。然而,如果因缺乏功效而导致的体征、症状和/或临床后遗症满足AE或SAE的定义,则将它们报告为AE或SAE。
- [0593] 临床试验期间报告的每起AE和SAE将被归属到以下类别中的一个中:
- [0594] • 轻度:参与者容易忍受的事件,造成极小的不适,并且不干扰日常活动。
- [0595] • 中度:造成充分的不适并干扰正常日常活动的事件。
- [0596] • 重度:妨碍正常日常活动的事件。被评估为重度的AE不应与SAE混淆。重度是用于评定事件强度的类别;AE、AESI和SAE均可被评估为重度。
- [0597] 癫痫发作日记
- [0598] 在临床试验期间,将使用电子日记每天记录可计数运动性癫痫发作频率。此外,研究药物给药和伴随用药信息也将记录在此日记中。
- [0599] 每名参与者的父母/法定监护人将在筛选期期间每天在电子日记中记录癫痫发作频率,确保在基线观察期期间收集至少28天的数据,然后在A部分的整个双盲治疗期中每天记录并在B部分的OLE治疗期期间每次门诊随访前至少1周每天记录。在此28天的基线观察期期间记录的可计数运动性癫痫发作数据将被用于确定临床试验的合格性并建立功效分析的基线。除了自发报告外,还可使用提示来确保充分的数据记录。日记将尽可能由同一位父母/法定监护人完成。
- [0600] 视频脑电图
- [0601] 在当地法规允许的范围内,将由训练有素的技术人员进行vEEG以记录脑波活动并评价随时间的变化。vEEG可以在家中或在诊所完成,理想情况下,连续记录最少1小时,最多24小时。
- [0602] 基于音频/视频的癫痫发作检测 (Nelli)
- [0603] 在当地允许的情况下,将使用基于视频/音频的自动检测系统 (Nelli) 来收集和量化将表明参与者中的癫痫发作行为的运动和声音活动。在可行的情况下,将Nelli系统放置在参与者的家中,并在临床试验期间收集音频/视频数据。音频/视频数据将以半自动方式分析以通过选择相关时期对夜间癫痫发作进行分类来供人类专家随后审查。
- [0604] 临床总体印象-严重程度和临床总体印象-改善
- [0605] CGI量表被开发用于美国国立卫生研究院资助的精神健康障碍个体的临床试验中。CGI量表提供对指定时间段内的改善的总体评估。该量表包括两个7分Likert评定量表:CGI-S量表和CGI-I量表。CGI量表将参考患有SCN2A-DEE或SCN8A-DEE的参与者所经历的维度/症状来锚定。临床医生将在基线(第1天)和治疗结束访视时使用CGI-S评估参与者的SCN2A-DEE或SCN8A-DEE症状的严重程度。临床医生将使用CGI-I评估SCN2A-DEE或SCN8A-DEE症状相对于基线的变化。
- [0606] 护理人员总体印象-严重程度和护理人员总体印象-改善
- [0607] 护理人员总体印象-严重程度 (CgCGI-S) 和CgCGI-I量表分别类似于CGI-S和CGI-I

量表。护理人员将在基线(第1天)使用CgGI-S评估参与者的SCN2A-DEE或SCN8A-DEE症状的严重程度。护理人员将使用CgGI-I评估SCN2A-DEE或SCN8A-DEE症状相对于基线的变化。

[0608] 身体检查

[0609] 全面的身体检查将至少包括心血管、呼吸、胃肠道和神经系统的评估。

[0610] 心电图

[0611] 将使用自动计算心率并测量PR、QRS、QT和校正QT间期的心电图仪获得十二导联ECG。在进行ECG测量之前,参与者应休息至少5分钟。在筛选和A部分的所有其他时间点将进行三次重复测量,在B部分的所有时间点将进行单次测量,如SoAs中所指示。当需要三次重复ECG时,应尽可能连续地获得3次单独的ECG描记,但间隔不超过2分钟。

[0612] 药代动力学评估

[0613] 将收集全血样品以测量化合物1的血浆浓度。收集的样品还可用于评价与临床试验期间或之后出现的问题相关的安全性或功效方面。样品还可用于另外的探索性方法开发和/或代谢物表征目的。

[0614] 实施例14.

[0615] 为了测试化合物1在体内的抗惊厥活性,将化合物1施用于在Scn2a和Scn8a基因中具有突变的发育性癫痫性脑病(DEE)小鼠模型。Scn2a突变小鼠具有Q54突变,Scn8a小鼠具有N1768D突变。

[0616] 图14A为示出Scn2a DEE小鼠模型中抵御自发性癫痫发作的百分比与化合物1的施用剂量的关系的图。图14B为示出Scn8a DEE小鼠模型中抵御自发性癫痫发作的百分比与化合物1的施用剂量的关系的图。图14A和14B中示出的结果表明,化合物1具有强效抗惊厥活性,并且可以完全阻滞Scn2a和Scn8a DEE小鼠模型中的癫痫发作。

[0617] 还在非Nav DEE小鼠模型中测试了化合物1的抗惊厥活性。具体而言,在Kcnq2、Kcnc1和Hcn1基因中具有突变的戊四唑诱导癫痫发作(PTZ)小鼠模型中测试了化合物1。Kcnq2小鼠具有K556E突变,Kcnc1小鼠具有R320H突变,Hcn1小鼠具有M305L突变。

[0618] 图14C为示出施用了媒介物或化合物1的Kcnq2 DEE小鼠模型中抵御后肢伸展的百分比随时间的变化的图。图14D为示出施用了媒介物或化合物1的Kcnc1 DEE小鼠模型中抵御后肢伸展的百分比随时间的变化的图。

[0619] 图14E为示出施用了媒介物或化合物1的Hcn1 DEE小鼠模型中抵御后肢伸展的百分比随时间的变化的图。图14A-14C中呈现的结果表明,化合物1在机制上不同的人癫痫模型中表现出稳健的抗惊厥活性。

[0620] 虽然已出于清晰和理解的目的通过说明和实例对前述公开内容进行了较为详细的描述,但本领域普通技术人员从对本公开的阅读将清楚,可以在不脱离本公开的真实范围的情况下作形式和细节的各种改变并且可在所附权利要求的范围内实践。例如,所有构建体、方法和/或部件特征、步骤、要素或其其他方面都可以以各种组合使用。

[0621] 除非相反地指出或以其他方式从上下文显而易见,否则在一群组中的一个或多个成员之间包括“或”的权利要求项或描述被视为满足在给定产物或方法中存在、采用一个、不止一个或全部群组成员,或者一个、不止一个或全部群组成员以其他方式与给定产物或方法相关。本公开包括在给定产物或方法中存在、采用正好一个群组成员、或者正好一个群组成员以其他方式与给定产物或方法相关的实施方案。本公开还包括在给定产物或方法中

存在、采用不止一个或全部群组成员、或者不止一个或全部群组成员以其他方式与给定产物或方法相关的实施方案。此外,应理解,本公开涵盖将来自于一个或多个所列权利要求项的一个或多个限制、要素、条款、描述性项等引入到从属于同一基本权利要求项的另一个权利要求项(或者,根据相关情况,任何其他权利要求项)中的所有变型、组合和排列,除非另有说明或对于本领域普通技术人员显而易见会出现矛盾或不一致。在要素以列表呈现(例如,以马库什群组或类似格式)的情况下,应理解所述要素的每个亚组也被公开,并且可以从群组中移除任何一个或多个要素。一般而言,在本公开的实施方案或方面被称为包含特定要素、特点等的情况下,某些实施方案或方面由这样的要素、特点等组成,或基本上由这样的要素、特点等组成。为简单起见,那些实施方案不是每种情况都用如此多的词句在本文中具体阐述。还应理解,本公开的任何实施方案或方面都可以从权利要求书中明确排除,无论是否在说明书中叙述了具体排除。

[0622] 本文引用的所有专利、专利申请、网站、其他出版物或文件、登录号等均出于所有目的通过引用全文并入,其程度如同每个单独的项目被具体地和单独地指出通过引用如此并入一样。

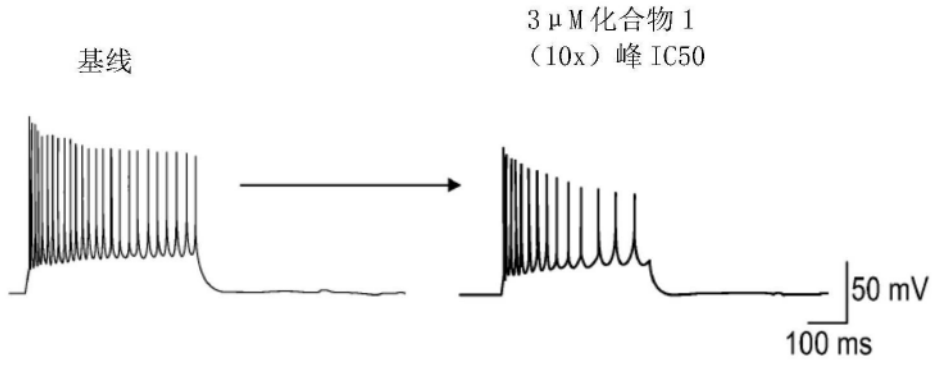


图1A

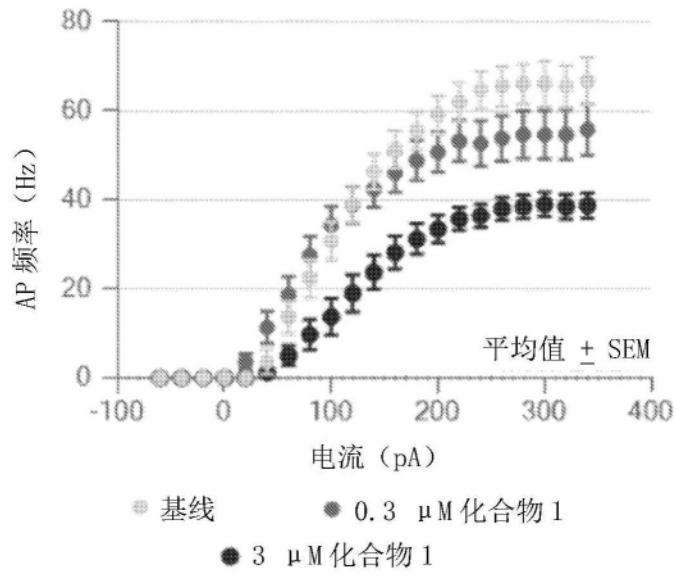


图1B

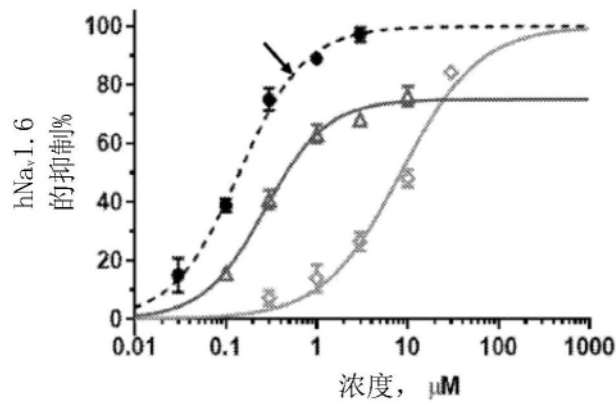


图2A

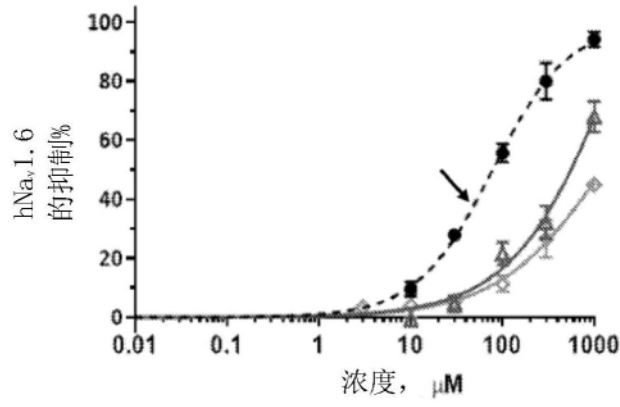


图2B

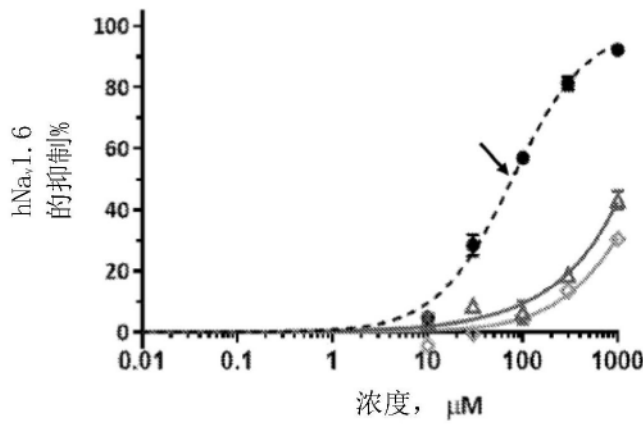


图2C

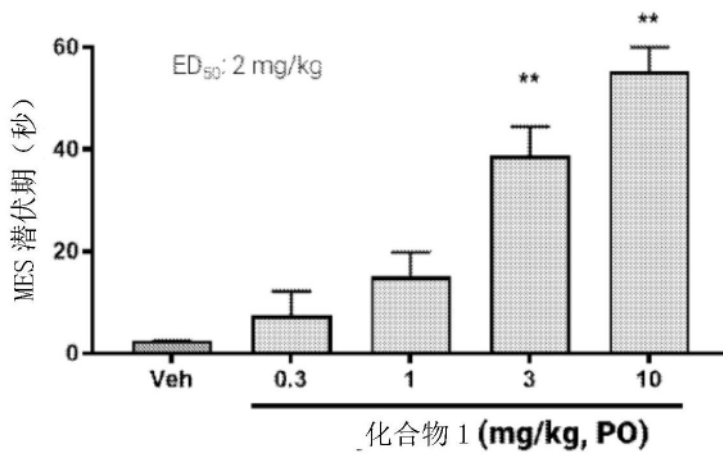


图3

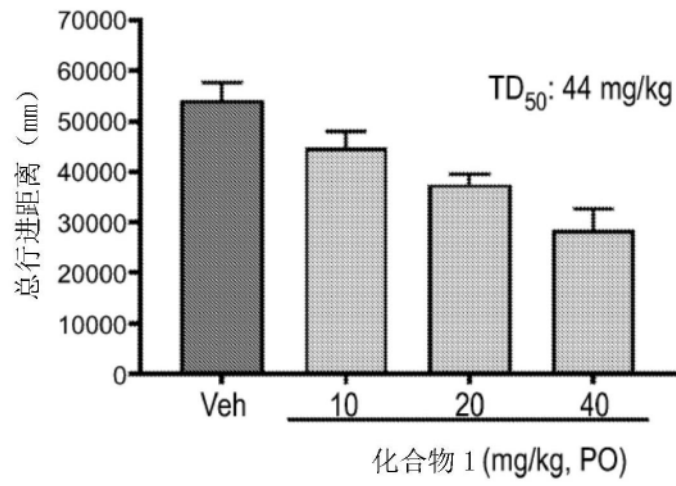


图4

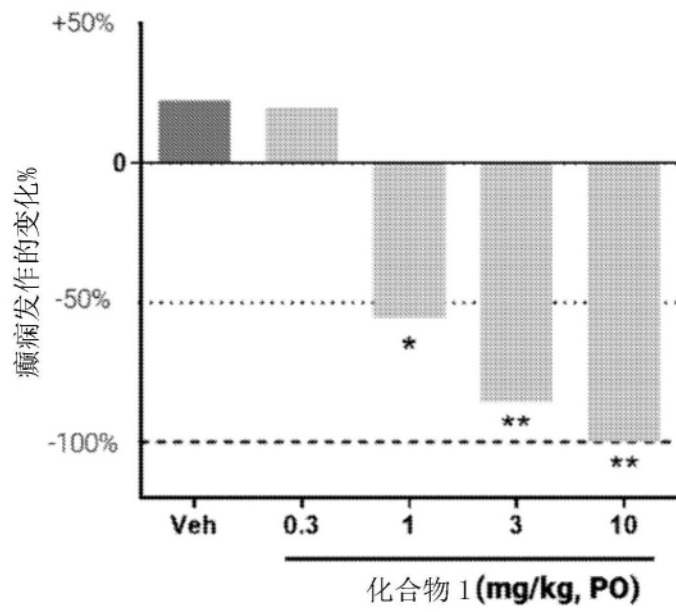


图5

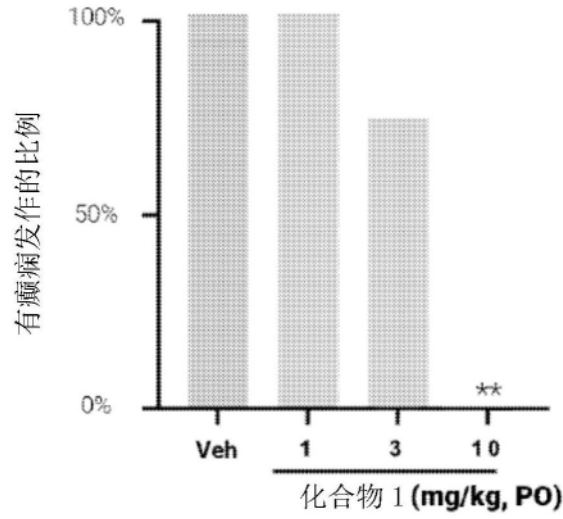


图6

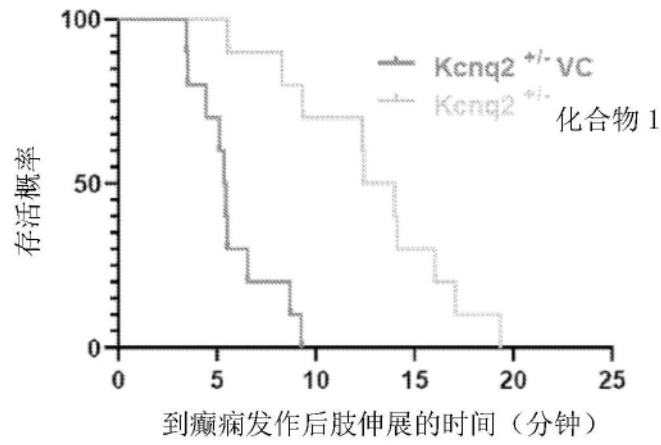


图7A

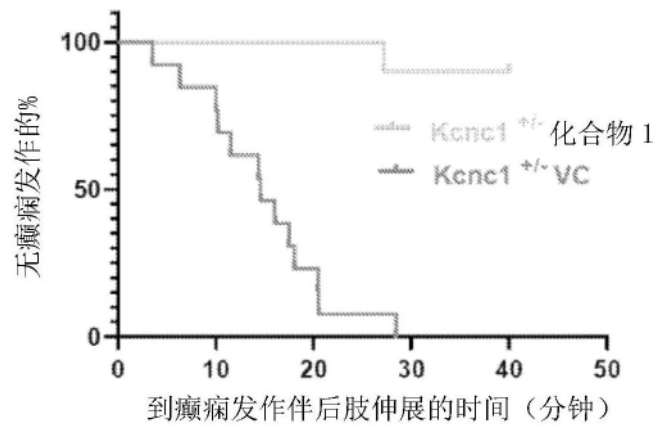


图7B

ATX-II 诱导的 hNav1.6  
持续性  $I_{Na}$  的抑制

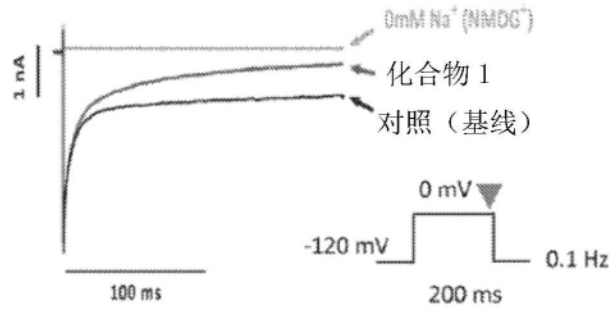


图8A

hNav1.6-N1768D  
持续性  $I_{Na}$  的抑制

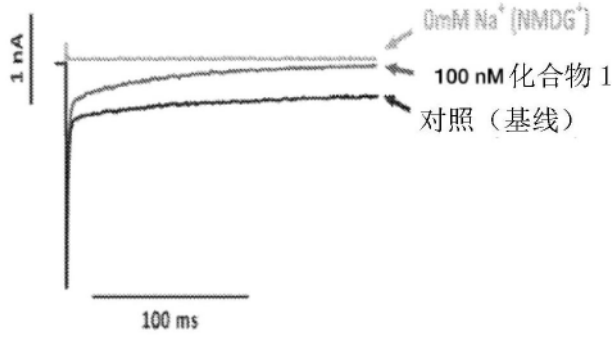


图8B

化合物 1 比批准的  $Na_v$  阻滞剂更有效

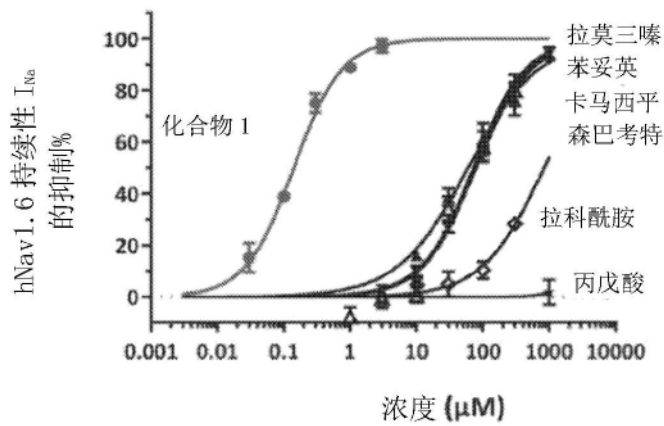


图8C

化合物 1 抑制来自多种  $Na_v$  亚型和直系同源物的持续性  $I_{Na}$

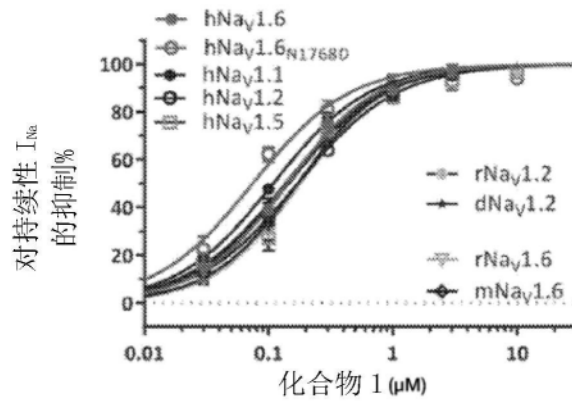


图8D

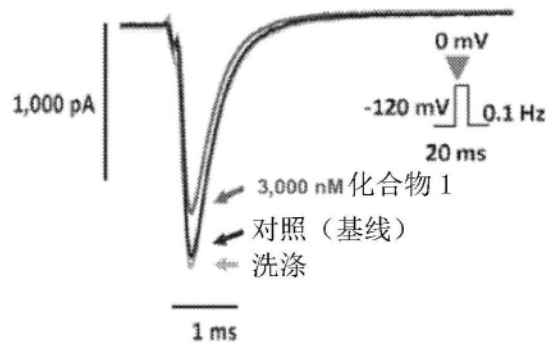


图9A

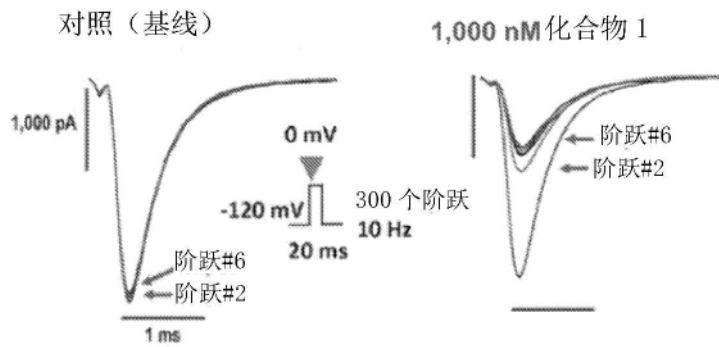


图9B

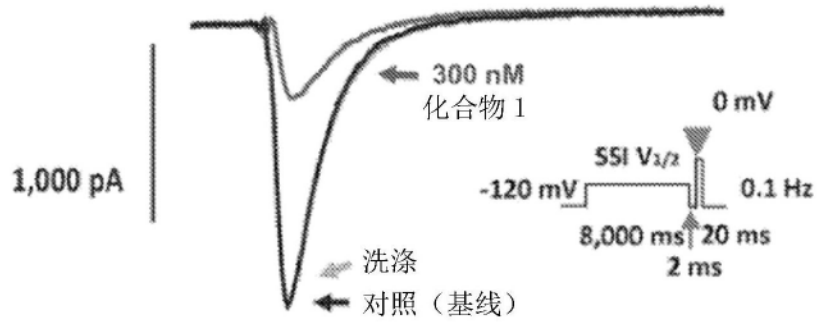


图9C

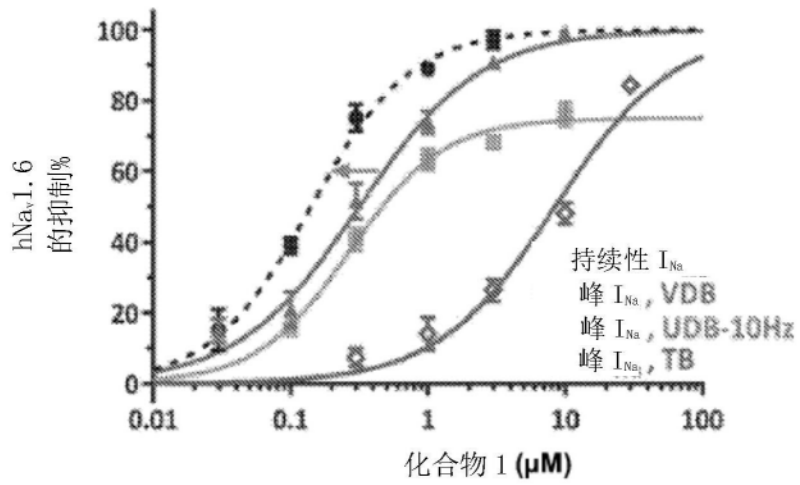


图9D

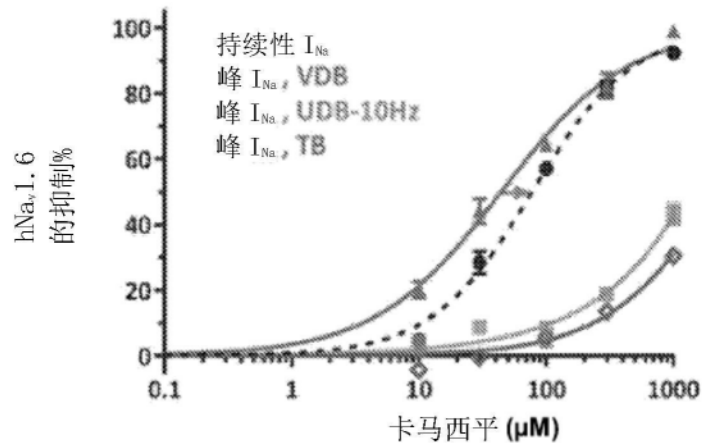


图9E

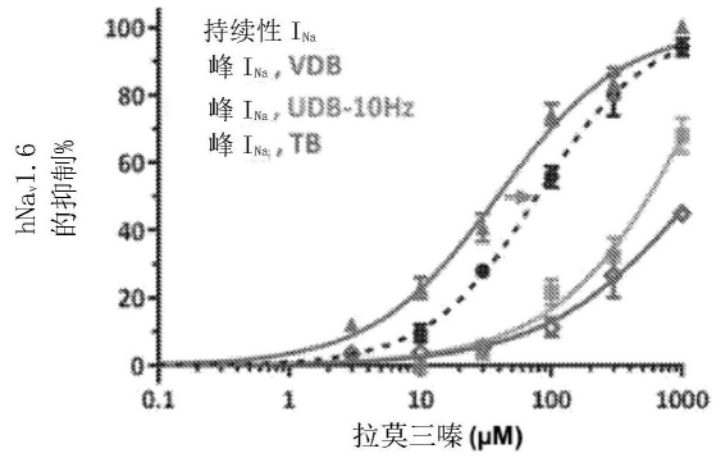


图9F

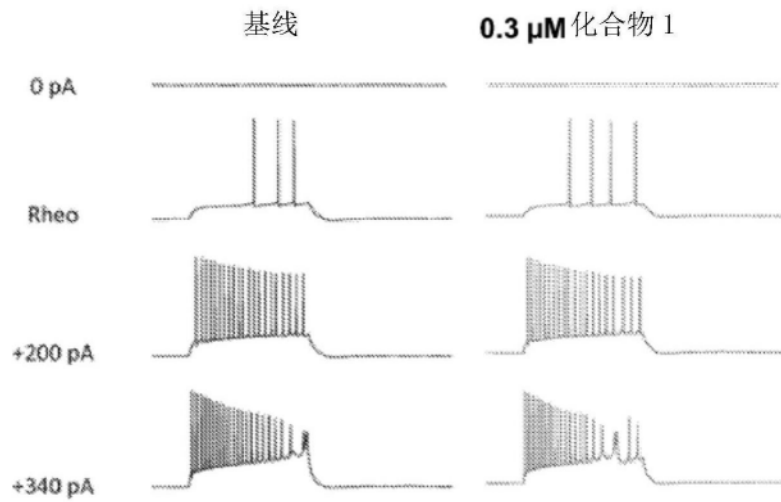


图10A

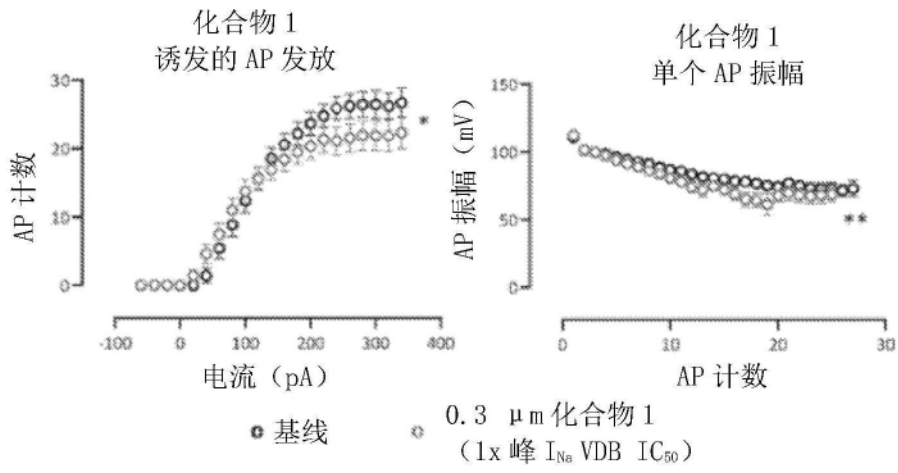


图 10B

图 10C

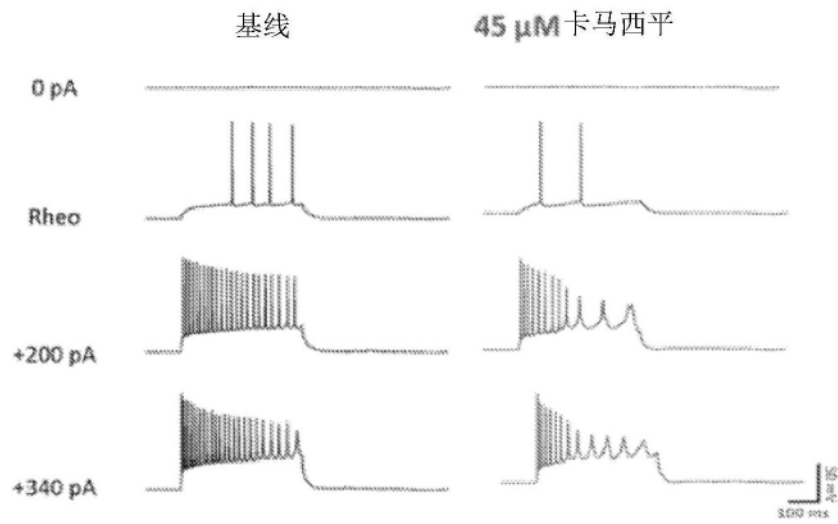


图10D

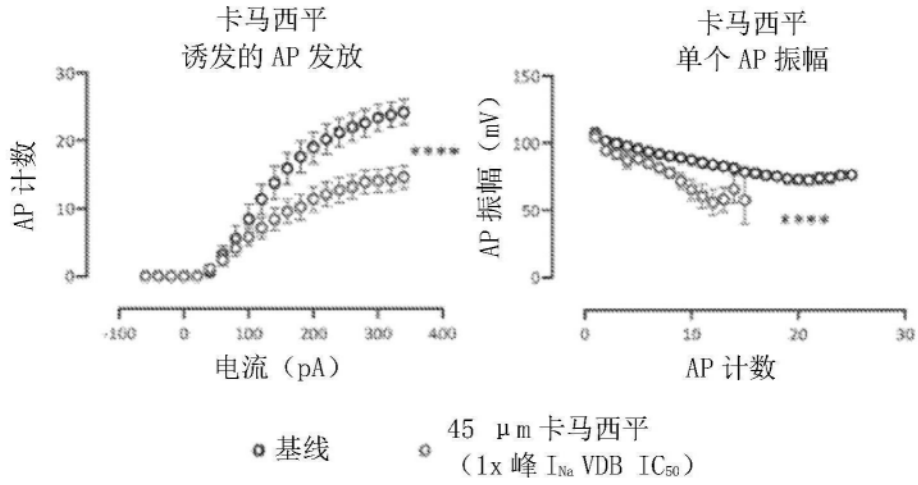


图 10E

图 10F

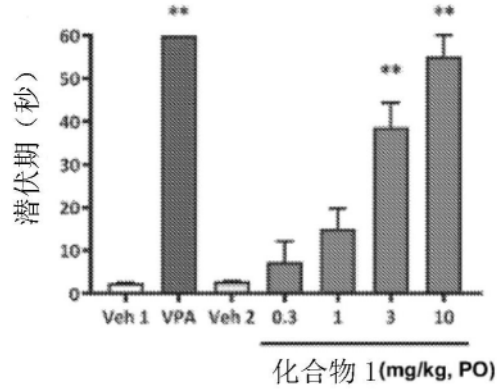


图11A

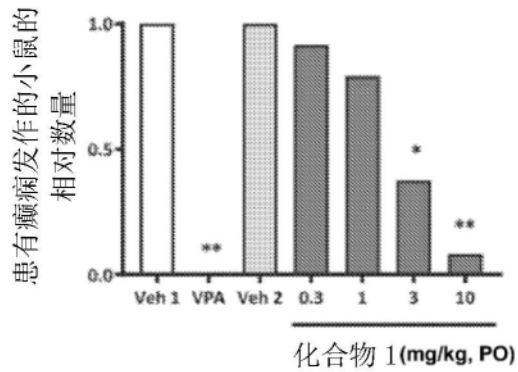


图11B

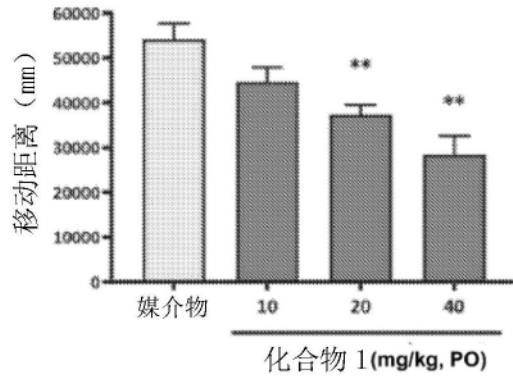


图11C

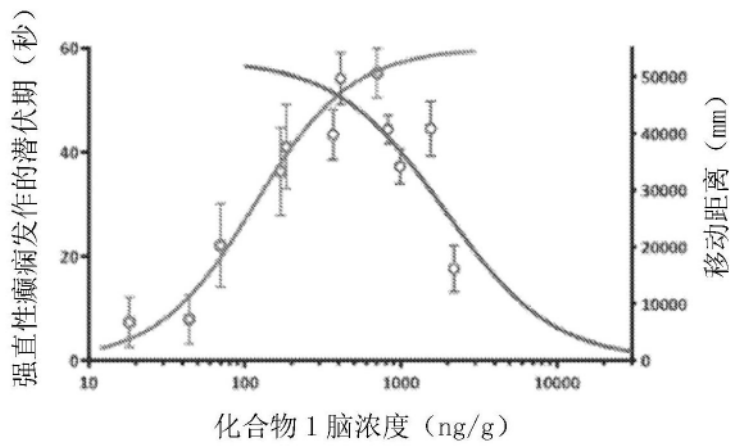


图11D

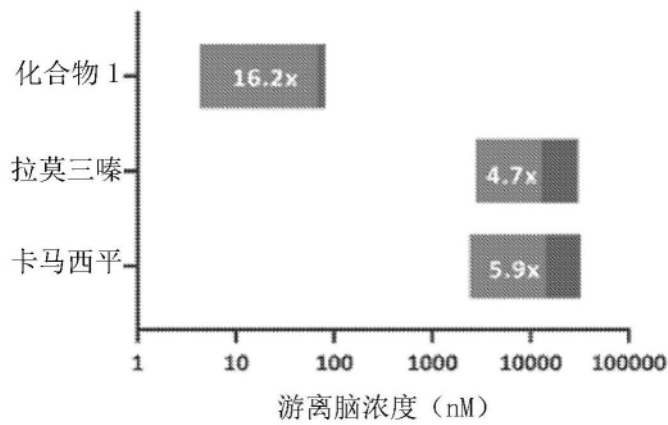


图11E

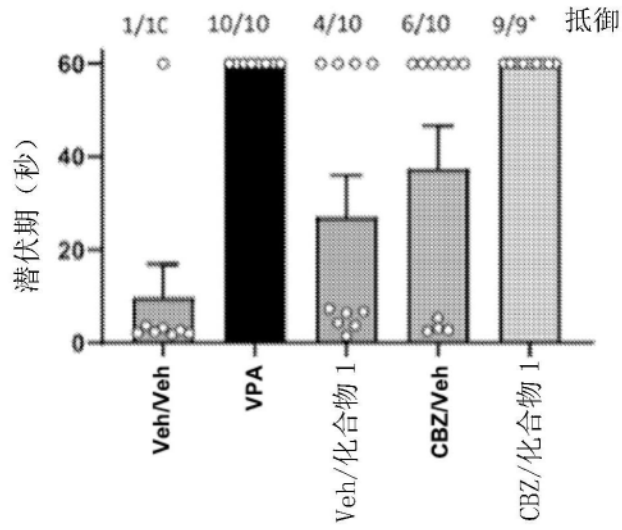


图12A

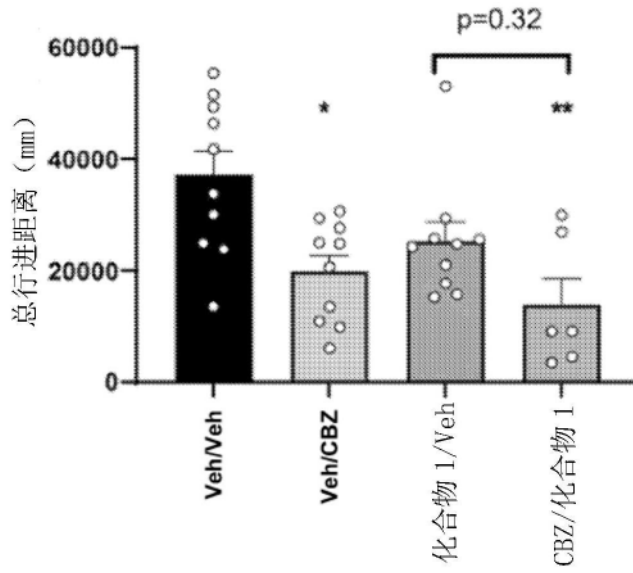


图12B

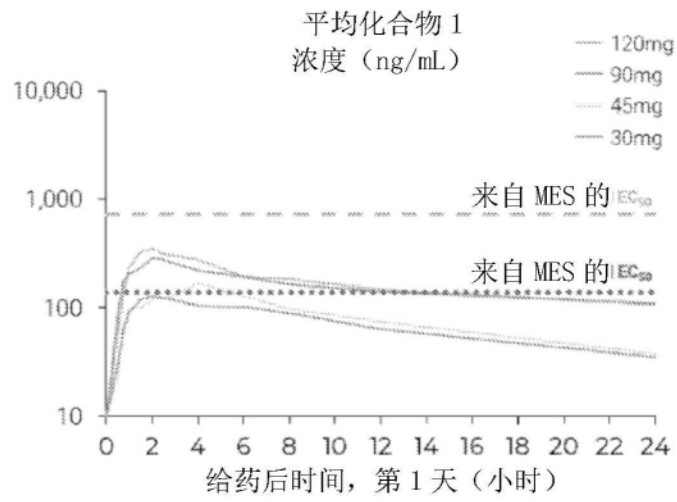


图13A

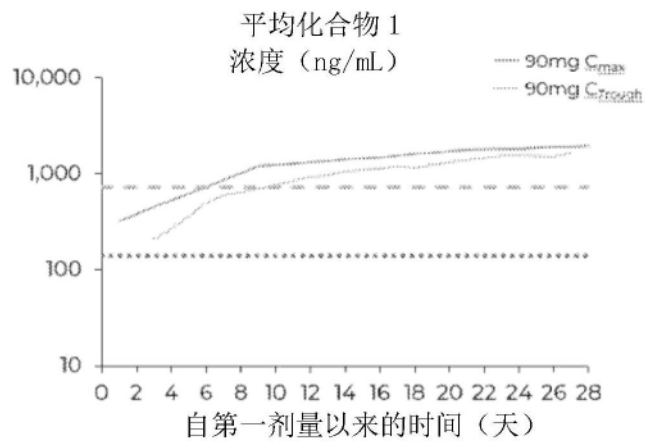


图13B

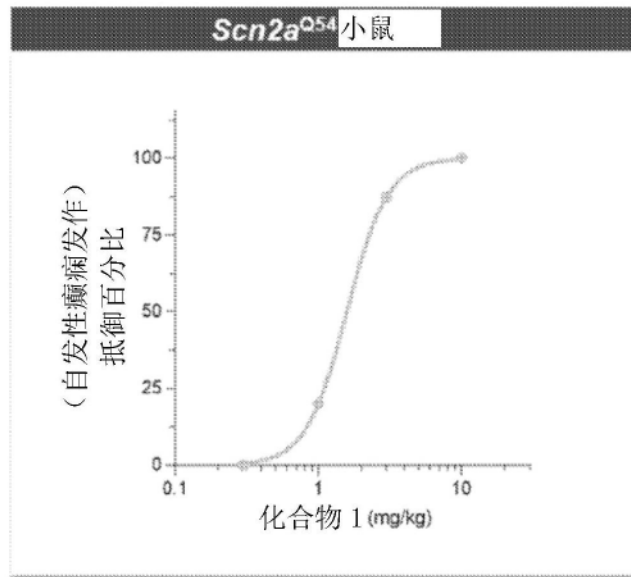


图14A

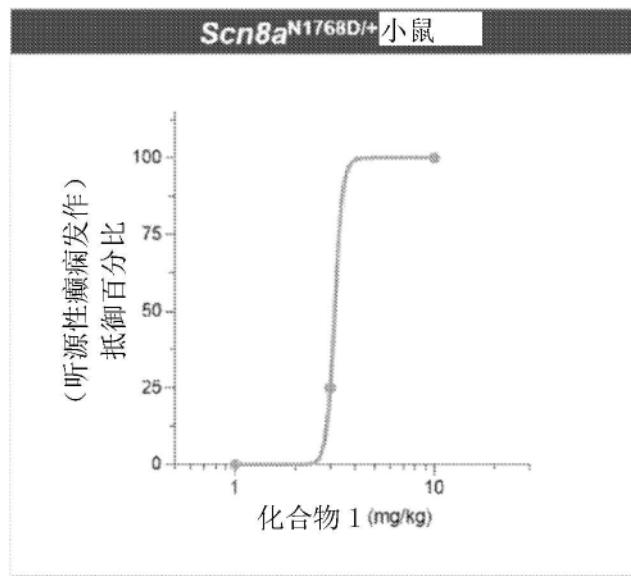


图14B

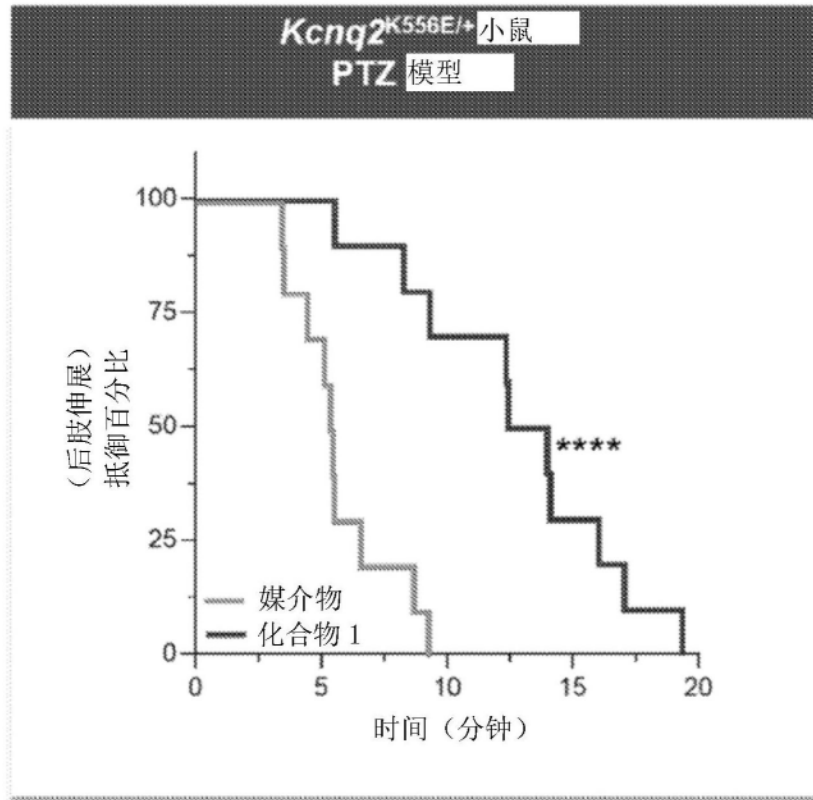


图14C

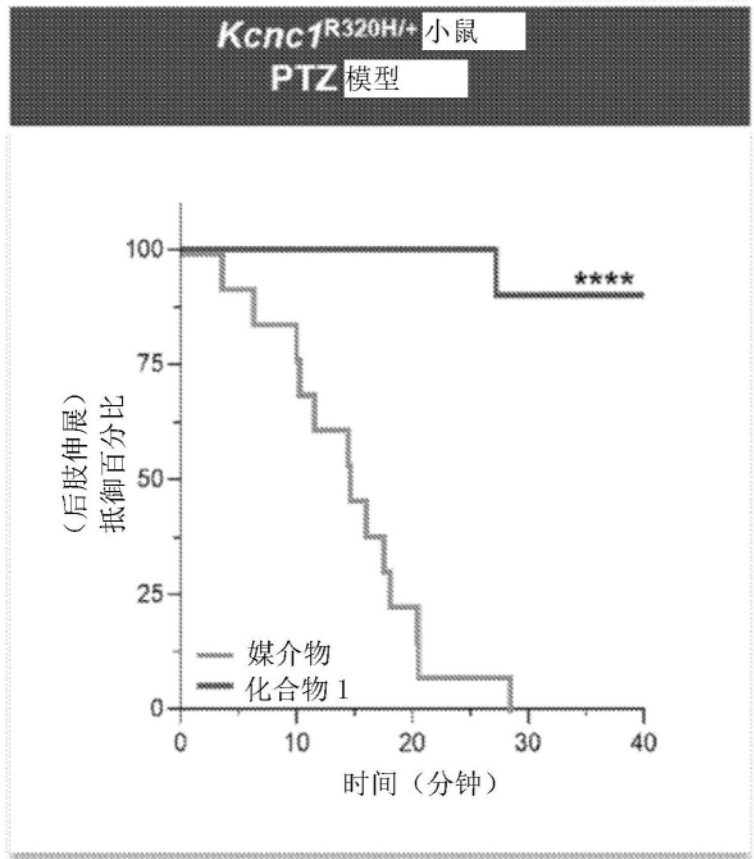


图14D

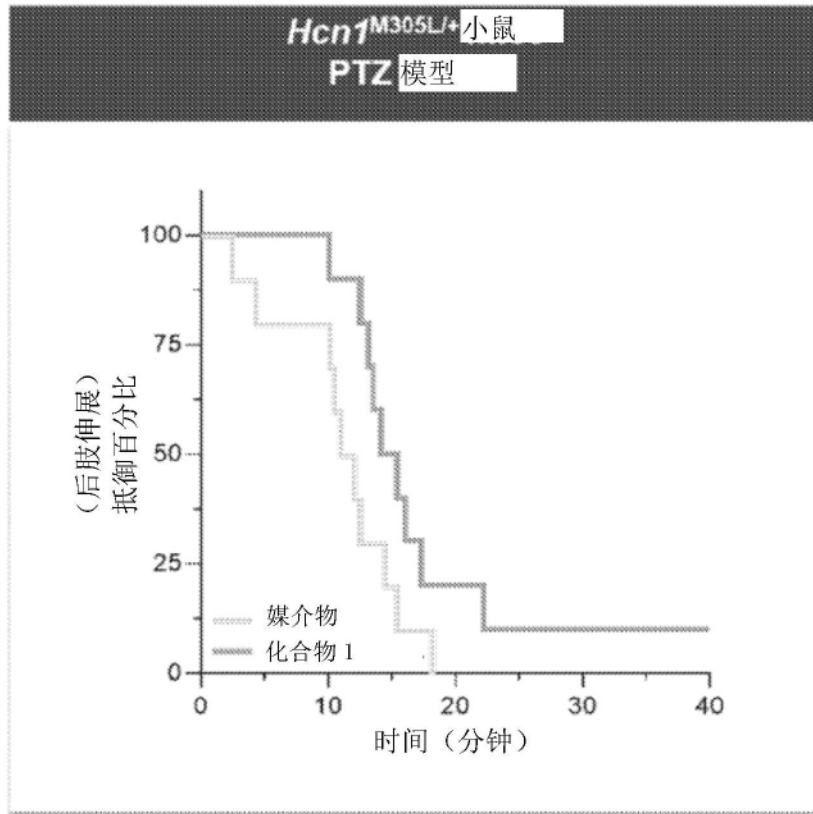


图14E