

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202290924 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2022.08.09(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)  
C07D 519/00 (2006.01)(22) Дата подачи заявки  
2020.09.17

## (54) СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ АКТИВАТОРОВ КАНАЛОВ Kv7

(31) 62/901,621; 62/945,300

(32) 2019.09.17; 2019.12.09

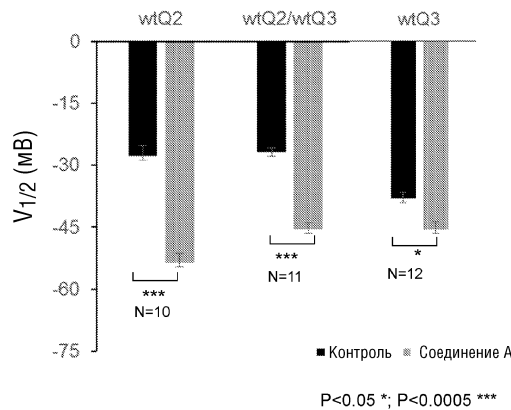
(33) US

(86) PCT/US2020/051171

(87) WO 2021/055538 2021.03.25

(71) Заявитель:  
НОПШ БАЙОСАЙЕНСИЗ ЭлЭлСи  
(US)(72) Изобретатель:  
Бозик Майкл Е., Дворецки Стивен,  
Пиккьоне Келли, Хебрэнк Грегори,  
Петсингер, м.л., Томас (US)(74) Представитель:  
Медведев В.Н. (RU)

(57) В настоящем документе представлены соединения и фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективное количество таких соединений или фармацевтически приемлемых солей, и фармацевтически приемлемый эксципиент, и способы лечения заболевания или нарушения нейроонтогенеза (NDD), и онтогенетической и эпилептической энцефалопатии (DEE), включающие введение таких соединений или фармацевтически приемлемых солей и фармацевтических композиций пациентам детского возраста.



A1

202290924

202290924

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-573627EA/23

### СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ АКТИВАТОРОВ КАНАЛОВ KV7

#### ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

По настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной заявки США № 62/901,621, поданной 17 сентября 2019 г., и предварительной заявки США № 62/945,300, поданной 9 декабря 2019 г., которые полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

#### ГОСУДАРСТВЕННЫЕ ИНТЕРЕСЫ

Это изобретение было сделано при поддержке правительства США по гранту № U44NS093160, выданному Национальным институтом по изучению неврологических нарушений и инсульта Национального института здравоохранения. Правительство США имеет определенные права на изобретение.

#### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способам лечения заболевания или нарушения нейроонтогенеза, включающим введение терапевтически эффективного количества соединения А, или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом пациенту детского возраста. В некоторых вариантах осуществления, субъектом является плод, новорожденный от рождения до примерно 1 месяца, младенец в возрасте от примерно 1 месяца до примерно 24 месяцев, ребенок в возрасте от примерно 2 до примерно 11 лет или подросток в возрасте от примерно 12 до 18 лет.

Варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способам лечения заболевания или нарушения нейроонтогенеза, включающим введение терапевтически эффективного количества соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, которое выбрано из группы, состоящей из N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(1-гидроксициклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-(дифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(1-метилциклопропил)ацетамида, N-(6-циано-1-циклобутил-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида, N-(1-циклобутил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(7-циано-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-циклопропил-3-метилбутанамида, N-(6-хлор-7-циано-1-циклобутил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида, N-(1-циклобутил-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-циклобутил-7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-4,7-дифтор-1-(1-метилциклобутил)-1H-

бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-5,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида; и N-(1-(трет-бутил)-5,6-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(2,2,3,3-тетрафторциклобутил)ацетамида.

Варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способам лечения заболевания или нарушения нейроонтогенеза (NDD), включающим введение терапевтически эффективного количества соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, где заболевание или нарушение нейроонтогенеза (NDD) выбрано из группы, состоящей из синдрома Ангельмана, неонатального абстинентного синдрома, ранней миоклонической энцефалопатии, синдрома Ландау-Клеффнера, электрического эпилептического статуса сна, синдрома Отахара, расстройств аутистического спектра, синдрома Драве, синдрома Леннокса-Гасто, синдрома Ретта, синдрома Веста, SCN8A-связанной эпилепсии с энцефалопатией (EIEE13), эпилепсии младенчества с мигрирующими фокальными приступами (EIMFS), аутосомно-доминантной ночной лобной эпилепсии (ADNFLE), синдрома Дузе, адренолейкодистрофии (ALD), ATP6V1A энцефалопатии, атипичной детской эпилепсии с центрально-височными спайками (ACECTS), аутосомно-доминантной роландической эпилепсии с речевой диспраксией (ADRESL), CDKL5 энцефалопатии, детской эпилепсии с центрально-височными спайками (CECTS), эпилептической энцефалопатии с продолженными комплексами спайк-волна во время сна (ECSWS), GRIN1 энцефалопатии, GRIN2A синдрома эпилепсии-афазии, GRIN2B энцефалопатии, промежуточного нарушения эпилепсии-афазии (IEAD), KCNT1 эпилепсии младенчества с мигрирующими фокальными приступами, нейронального цероидного липофусциноза (NCL), не-синдромной онтогенетической и эпилептической энцефалопатии, PTPN23 энцефалопатии, синдрома Расмуссена, SCN2A-связанных неонатальных эпилепсий, STXBP1 энцефалопатии, туберозного склероза (TS)/комплекса туберозного склероза (TSC) и их комбинаций.

Варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способам лечения заболевания или нарушения нейроонтогенеза (NDD), включающим введение терапевтически эффективного количества соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, где заболевание или нарушение нейроонтогенеза (NDD) выбрано из группы, состоящей из синдрома Ангельмана, неонатального абстинентного синдрома, ранней миоклонической энцефалопатии, синдрома Ландау-Клеффнера, электрического эпилептического статуса сна, синдрома Отахара, расстройств аутистического спектра, синдрома Драве, синдрома Леннокса-Гасто, синдрома Ретта, синдрома Веста, SCN8A-связанной эпилепсии с энцефалопатией (EIEE13), эпилепсии младенчества с мигрирующими фокальными приступами (EIMFS), аутосомно-доминантной ночной лобной эпилепсии (ADNFLE) и их комбинаций.

Варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способам лечения заболевания или нарушения нейроонтогенеза (NDD), включающим введение терапевтически эффективного количества соединения А или его

фармацевтически приемлемой соли, где заболевание или нарушение нейроонтогенеза (NDD) представляет собой синдром Дузе.

Варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способам лечения заболевания или нарушения нейроонтогенеза (NDD), включающим введение терапевтически эффективного количества соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, где заболевание или нарушение нейроонтогенеза (NDD) выбрано из группы, состоящей из аденолейкодистрофии (ALD), АТР6V1А энцефалопатии, атипичной детской эпилепсии с центрально-височными спайками (ACECTS), аутосомно-доминантной роландической эпилепсии с речевой диспраксией (ADRESД), CDKL5 энцефалопатии, детской эпилепсии с центрально-височными спайками (CECTS), эпилептической энцефалопатии с продолженными комплексами спайк-волна во время сна (ECSWS), GRIN1 энцефалопатии, GRIN2А синдрома эпилепсии-афазии, GRIN2В энцефалопатии, промежуточного нарушения эпилепсии-афазии (IEAD), KCNT1 эпилепсии младенческого возраста с мигрирующими фокальными приступами, нейрональных цероидных липофусцинозов (NCL), не-синдромной онтогенетической и эпилептической энцефалопатии, PTPN23 энцефалопатии, синдрома Расмуссена, SCN2А-связанных неонатальных эпилепсий, STXBP1 энцефалопатии, туберозного склероза (TS)/комплекса туберозного склероза (TSC) и их комбинаций.

Варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способам лечения онтогенетической и эпилептической энцефалопатии (DEE), включающим введение терапевтически эффективного количества соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, где онтогенетическая и эпилептическая энцефалопатия (DEE) выбрана из группы, состоящей из аутосомно-доминантной ночной лобной эпилепсии (ADNFLE), синдрома Драве, ранней миоклонической энцефалопатии, электрического эпилептического статуса сна (ESES), эпилепсии младенчества с мигрирующими фокальными приступами (EIMFS), синдрома Ландау-Клеффнера, синдрома Леннокса-Гасто, синдрома Отахара, SCN8А-связанной эпилепсии с энцефалопатией (EIEE13), синдрома Веста, синдрома Дузе, АТР6V1А энцефалопатии, аутосомно-доминантной роландической эпилепсией с речевой диспраксией (ADRESД), CDKL5 энцефалопатии, эпилептической энцефалопатии с продолженными комплексами спайк-волна во время сна (ECSWS), энцефалопатия GRIN1, синдром эпилепсии-афазии GRIN2А, энцефалопатия GRIN2В, промежуточная эпилепсия-афазия (IEAD), KCNT1 эпилепсия младенчества с мигрирующими фокальными приступами, не-синдромной онтогенетической и эпилептической энцефалопатии, PTPN23 энцефалопатии, синдрома Расмуссена, SCN2А-связанной неонатальной эпилепсии, STXBP1 энцефалопатии и их комбинаций.

Варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способам лечения онтогенетической и эпилептической энцефалопатии (DEE), включающим введение терапевтически эффективного количества соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, где онтогенетическая и эпилептическая

энцефалопатия (DEE) выбрана из группы, состоящей из аутосомно-доминантной ночной лобной эпилепсии (ADNFLE), синдрома Драве, ранней миоклонической энцефалопатии, электрического эпилептического статуса сна (ESES), эпилепсии младенчества с мигрирующими фокальными приступами (EIMFS), синдрома Ландау-Клеффнера, синдрома Леннокса-Гасто, синдрома Отахара, SCN8A-связанной эпилепсией с энцефалопатией (EIEE13), синдрома Веста и их комбинаций.

Варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способам лечения онтогенетической и эпилептической энцефалопатии (DEE), включающим введение терапевтически эффективного количества соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, где онтогенетическая и эпилептическая энцефалопатия (DEE) представляет собой синдром Дузе.

Варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способам лечения онтогенетической и эпилептической энцефалопатии (DEE), включающим введение терапевтически эффективного количества соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, где онтогенетическая и эпилептическая энцефалопатия (DEE), выбрана из группы, состоящей из ATP6V1A энцефалопатии, аутосомно-доминантной роландической эпилепсии с речевой диспраксией (ADRES), CDKL5 энцефалопатии, эпилептической энцефалопатии с продолженными комплексами спайк-волна во время сна (ECSWS), GRIN1 энцефалопатии, GRIN2A синдрома эпилепсии-афазии, GRIN2B энцефалопатии, промежуточного нарушения эпилепсии-афазии (IEAD), KCNT1 эпилепсии младенчества с мигрирующими фокальными приступами, не-синдромной онтогенетической и эпилептической энцефалопатии, RPTN23 энцефалопатии, синдрома Расмуссена, SCN2A-связанных неонатальных эпилепсий, STXBP1 энцефалопатии и их комбинаций.

### **ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ**

На ФИГ.1 показано, что соединение А отрицательно смещает зависимость от напряжения активации в большей степени для гомомеров KCNQ2, чем для гетеромеров KCNQ2/Q3 и гомомеров KCNQ3.

На ФИГ. 2 показана активация гомомеров KCNQ2 соединением А.

На ФИГ. 3 показана матрица укладки мембраны субъединицы KCNQ2, показывающая расположение некоторых рецидивирующих патогенных вариантов KCNQ2 EE.

На ФИГ. 4 показано, что соединение А (0,3 мкМ и 1,0 мкМ) увеличивает плотность гомомерных каналов при -40 мВ в KCNQ2 дикого типа.

На ФИГ. 5 показано, что соединение А сдвигает влево кривую G/V гомомерного KCNQ2, где закрашенные кружки представляют KCNQ2 дикого типа, пустые кружки представляют KCNQ2 дикого типа в присутствии 0,3 мкМ соединения А, и закрашенные треугольники представляют KCNQ2 дикого типа в присутствии 1,0 мкМ соединения А.

На ФИГ. 6 показано напряжение половинной активации (мВ) гомомерного KCNQ2 дикого типа и гомомерного KCNQ2 дикого типа с соединением А (0,3 мкМ и 1,0 мкМ).

На ФИГ. 7 показаны токи, зарегистрированные в клетке, экспрессирующей гетеромерные каналы KCNQ2 дикого типа/KCNQ3 дикого типа, до и во время применения 1,0 мкМ соединения А.

На ФИГ. 8 показано, что соединение А сдвигает влево G/V кривую гетеромерного KCNQ2/KCNQ3 дикого типа, где закрашенные кружки представляют KCNQ2 дикого типа/KCNQ3 дикого типа, пустые кружки представляют KCNQ2 дикого типа/KCNQ3 дикого типа в присутствии 1,0 мкМ соединения А и закрашенные треугольники, представляющие KCNQ2 дикого типа/KCNQ3 дикого типа в присутствии 3,0 мкМ соединения А.

На ФИГ. 9 показано напряжение половинной активации (мВ) гетеромерных каналов KCNQ2/KCNQ3 дикого типа и гетеромерных каналов KCNQ2/KCNQ3 дикого типа с соединением А (1,0 мкМ и 3,0 мкМ).

На ФИГ. 10 показаны следы, зарегистрированные при -40 мВ из клеток, экспрессирующих KCNQ2 дикого типа, при обработке 3,0 мкМ соединения А, 10,0 мкМ эзогабина и 10,0 мкМ ICA-069679 (ICA).

На ФИГ. 11 показана плотность тока каналов KCNQ2 дикого типа после обработки 10,0 мкМ эзогабина, 3,0 мкМ соединения А и 10,0 мкМ ICA.

На ФИГ. 12 показано влияние соединения А и EZO на G/V кривую KCNQ2, где закрашенные кружки представляют KCNQ2 дикого типа, пустые кружки представляют KCNQ2 дикого типа в присутствии 3,0 мкМ соединения А, и закрашенные треугольники представляют KCNQ2 дикого типа в присутствии 3,0 мкМ соединения А в присутствии 10,0 мкМ EZO.

На ФИГ. 13 показаны следы, зарегистрированные при -40 мВ от клеток, экспрессирующих KCNQ2 W236L, при обработке 3,0 мкМ соединения А, 10,0 мкМ эзогабина и 10,0 мкМ ICA-069679 (ICA).

На ФИГ. 14 показана плотность тока каналов KCNQ2 W236L после обработки 10,0 мкМ эзогабина, 3,0 мкМ соединения А и 10,0 мкМ ICA.

На ФИГ. 15 показано влияние соединения А и EZO на G/V кривую KCNQ2 W236L, где закрашенные кружки представляют KCNQ2 W236L, пустые кружки представляют KCNQ2 W236L в присутствии 3,0 мкМ соединения А, закрашенные треугольники представляют KCNQ2 W236L в присутствии 10,0 мкМ EZO и пустые треугольники, представляющие KCNQ2 W236L в присутствии 10,0 мкМ ICA.

На ФИГ. 16 показано напряжение половинной активации (мВ) KCNQ2 дикого типа/KCNQ2 дикого типа с 3,0 мкМ соединения А и KCNQ2 дикого типа/KCNQ2 дикого типа с 10,0 мкМ EZO.

На ФИГ. 17 показано напряжение половинной активации (мВ) KCNQ2 W236L, KCNQ2 W236L с 3,0 мкМ соединения А, KCNQ2 W236L/KCNQ2 W236L с 10,0 мкМ EZO и KCNQ2 W236L/KCNQ2 W236L с 10,0 мкМ ICA.

На ФИГ. 18 показаны токи, зарегистрированные в клетке, экспрессирующей гомомерные каналы R210H, до и во время применения 1,0 мкМ соединения А.

На ФИГ. 19 показаны средние токи при +20 мВ до и во время лечения соединением А.

На ФИГ. 20 представлено сравнение действия соединения А на KCNQ2 дикого типа и совместно экспрессированные 1:1 KCNQ2 дикого типа и R210H при -40 мВ.

На ФИГ. 21 представлена сводка сдвигов  $V_{1/2}$  для каналов, несущих различные комбинации субъединиц, после применения соединения А, где закрашенные кружки представляют KCNQ2 дикого типа, пустые кружки представляют KCNQ2 дикого типа в присутствии 1,0 мкМ соединения А, закрашенные треугольники представляют KCNQ2 дикого типа/R210H, пустые треугольники представляют KCNQ2/R210H дикого типа в присутствии 1,0 мкМ соединения А, закрашенные квадраты представляют R210H, и пустые квадраты представляют R210H в присутствии 1,0 мкМ соединения А.

На ФИГ. 22 показано напряжение половинной активации (мВ) KCNQ2 дикого типа, KCNQ2/R210H дикого типа и R210H, каждый из которых содержит 1,0 мкМ соединения А.

На ФИГ. 23 показаны следы, зарегистрированные при -40 мВ от клеток, экспрессирующих KCNQ2 дикого типа, и от клеток, экспрессирующих 1:1 KCNQ2 и KCNQ2 A294V, до и во время применения 0,3 мкМ соединения А.

На ФИГ. 24 показано влияние 0,3 мкМ соединения А на плотность тока каналов KCNQ2 дикого типа и каналов, образованных коэкспрессией 1:1 KCNQ2 дикого типа с R581L, T274M и A294V, соответственно.

На ФИГ. 25 показана плотность тока гетеромерных каналов KCNQ2/A294V/дикого типа KCNQ3 (соотношение 1:1:2) и KCNQ2 дикого типа/KCNQ3 дикого типа после обработки 1,0 мкМ соединения А.

На ФИГ. 26 представлена сводка сдвигов  $V_{1/2}$  для каналов, несущих различные комбинации субъединиц, после применения соединения А, где закрашенные кружки представляют KCNQ2 дикого типа/KCNQ3 дикого типа, пустые кружки представляют KCNQ2 дикого типа/KCNQ3 дикого типа в присутствии 1,0 мкМ соединения А, заштрихованные треугольники представляют KCNQ2/A294V/KCNQ3 дикого типа (соотношение 1:1:2), и пустые треугольники представляют KCNQ2/A294V/KCNQ3 дикого типа (соотношение 1:1:2) в присутствии 1,0 мкМ соединения А.

На ФИГ. 27 показано напряжение половинной активации (мВ) KCNQ2 дикого типа/KCNQ3 дикого типа и KCNQ2 дикого типа/A294V/дикого типа KCNQ3 (соотношение 1:1:2) с 1,0 мкМ соединения А.

На ФИГ. 28 показана плотность тока гетеромерных каналов KCNQ2/T274M/KCNQ3 дикого типа (соотношение 1:1:2) и KCNQ2 дикого типа/KCNQ3 дикого типа после обработки 1,0 мкМ соединения А.

На ФИГ. 29 представлена сводка сдвигов  $V_{1/2}$  для каналов, несущих различные комбинации субъединиц, после применения соединения А, где закрашенные кружки представляют KCNQ2 дикого типа/KCNQ3 дикого типа, пустые кружки представляют KCNQ2 дикого типа/KCNQ3 дикого типа в присутствии 1,0 мкМ соединения А,

заштрихованные треугольники представляют KCNQ2/T274M/KCNQ3 дикого типа (соотношение 1:1:2), и пустые треугольники представляют KCNQ2/T274M/KCNQ3 дикого типа (соотношение 1:1:2) в присутствии 1,0 мкМ соединения А.

На ФИГ. 30 показано напряжение половинной активации (мВ) KCNQ2 дикого типа/KCNQ3 дикого типа и KCNQ2 дикого типа/T274M/KCNQ3 дикого типа (соотношение 1:1:2) с 1,0 мкМ соединения А.

### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ**

Калиевые ( $K^+$ ) каналы, присутствующие на плазматических мембранах большинства типов клеток, представляют собой самый разнообразный класс всех ионных каналов и ассоциированы с широким спектром физиологических функций, включая регуляцию электрических свойств возбудимых клеток. Первичные порообразующие ( $\alpha$ ) субъединицы этих высокоселективных катионных каналов делятся на три первичных структурных класса в зависимости от количества трансмембранных (ТМ)-охватывающих областей и поровых (Р) областей: в настоящее время известны 6ТМ/1Р, 2ТМ/1Р и 4ТМ/2Р  $K^+$  каналы. Гены Kv7 (первоначально названные KCNQ, название, присвоенное HUGO Комитетом по номенклатуре генов (HGNC)) были отнесены к подсемейству потенциалозависимых  $K^+$  каналов Международным союзом фармакологии (IUPHAR). Подсемейство Kv7 состоит из пяти гомологичных порообразующих  $\alpha$ -субъединиц, Kv7.1-7.5, которые имеют структуру, типичную для потенциалозависимых  $K^+$  каналов с 6ТМ-охватывающими областями (S1-S6), фланкированными внутриклеточными N-концевым и С-концевым доменами, типовым доменом, содержащим датчик напряжения, расположенным в S4, состоящим из чередующихся положительно заряженных остатков, и одной Р области между S5 и S6 каждой субъединицы. Каналы формируются как тетрамеры первичных  $\alpha$ -субъединиц, либо как гомотетрамеры, либо как гетеротетрамеры. Известны нейроны для экспрессии каналов Kv7, состоящих из  $\alpha$ -субъединиц Kv7.2-7.5. Некоторые из этих генных продуктов могут быть исключительно нейрональными, в то время как другие, такие как Kv7.4 и Kv7.5, могут быть обнаружены в других тканях, таких как гладкие и скелетные мышцы.

Нативные М-токи были впервые охарактеризованы в симпатических нейронах амфибий. М-токи были примечательны тем, что они медленно активировались и не инактивировались, были активны при мембранных потенциалах, равных или близких к мембранному потенциалу покоя нейронов, и мускариновые холинергические агонисты вызывали снижение М-тока, демонстрируя прямую и ингибирующую связь между рецепторами, сопряженными с G-белком (GPCR), и физиологическим  $K^+$  током. Только после клонирования этого подсемейства генов была установлена фармакологическая и биофизическая идентичность между гетеромультимерами Kv7.2/7.3 (и, вероятно, Kv7.3/7.5) и 'М'-токами, предоставляя важные новые доказательства их важности в регуляции нейронов.

Распределение этих каналов как по областям, так и в процессе развития, а также их биофизические характеристики подтверждают их роль в обеспечении стойкой



резистентности к деполяризующим возбуждающим действиям. В физиологических условиях, как было продемонстрировано нативными М-токами, они могут быть очень эффективными в регуляции подпороговой возбудимости определенных популяций нейронов, играя важные роли в регуляции частоты и, в конечном счете, типа разрядки потенциала действия во многих типах нейронов. Их важность в нейрональной регуляции была подчеркнута открытием того, что нейрональные мутации Kv7 приводят к доброкачественным семейным неонатальным судорогам (BFNC), что указывает на то, что уменьшение влияния каналов Kv7.2 и Kv7.3 может резко изменить возбудимость нейронов. Анализ мутаций продемонстрировал их участие в BFNC и предположил их использование в качестве мишеней для противоэпилептических лекарственных средств (AED).

Мутации в Kv7.2 и, реже, в Kv7.3, были зарегистрированы как причина аутосомно-доминантных доброкачественных неонатальных судорог (BFNS), главным образом вследствие гаплонедостаточности. BFNS представляет собой идиопатическую эпилепсию с приступами, возникающими в первые дни жизни, и из-за мутаций как в Kv7.2, так и в Kv7.3. Kv7.2 и Kv7.3 взаимодействуют, давая ток, больший, чем отдельные токи, полученные в виде гомомеров. Гибридизация *in situ* показывает, что Kv7.2 в основном присутствует в коре мозжечка, неокортексе и гиппокамповой формации, включая зубчатую извилину. Эти три структуры проявляют отчетливую предрасположенность к эпилептическим припадкам. Kv7.3 локализуется в тех же областях мозга мыши. Однако экспрессия Kv7.2 появляется раньше, чем Kv7.3, и быстро увеличивается в течение первой недели жизни. При рождении, Kv7.3 экспрессируется в очень низком количестве, тогда как Kv7.2 уже экспрессируется на значительном уровне. Соответственно, в процессе развития возникают разные профили ассоциации Kv7.2 и Kv7.3.

Хотя BFNS обычно имеет отличный долгосрочный прогноз, также были описаны рецидивы приступов в более позднем возрасте. Недавно было обнаружено, что *de novo* доминантно-негативные мутации в гене KCNQ2 приводят к редкой, разрушительной детской эпилептической энцефалопатии, KCNQ2 эпилептической энцефалопатии (KCNQ2-EE) и ответственны за 5%-23% ранних младенческих эпилептических энцефалопатий (EIEE). Хотя они описаны совсем недавно, гетерозиготные варианты *de novo* в KCNQ2 являются в высокой степени подтвержденной причиной раннего наступления эпилептической энцефалопатии, и KCNQ2-EE стала четко определенной нозологической формы с характерными неонатальными проявлениями, включая гипотонию, резистентные к лечению тонические судороги, глубоко аномальную межприпадочную ЭЭГ с выраженной вспышкой-подавлением, и чаще всего с умеренной или глубокой глобальной задержкой развития, возникающей из определенного подмножества миссенс-вариантов в гене. Нейровизуализация выявляет гипоплазию лобной доли или временные аномалии сигнала МРТ базальных ганглиев или таламуса в некоторых случаях. Развитие нервной системы отрицательно влияет на всех детей, даже если контроль приступов с использованием AED достигается в первые месяцы жизни.

Было высказано предположение, что клинические признаки KCNQ2-EE могут быть связаны с функциональными последствиями мутаций в М-токе и, таким образом, могут предсказывать неврологический прогноз. Существует заметное несоответствие влияния известных мутаций KCNQ2 на функцию канала Kv7.2, которые варьируются в зависимости от ассоциации с субъединицами Kv7.3. Плотность гомомерных каналов может быть наиболее надежным свойством, связывающим функцию Kv7.2 с энцефалопатией. Гипотетически предполагается, что гомомерные каналы Kv7.2 играют важную роль в тонкой настройке нейронных связей во время раннего развития мозга и коррелируют с серьезностью доминантно-негативных эффектов мутаций KCNQ2, вызывающих энцефалопатию.

Соединения, представленные в настоящем документе, являются эффективными активаторами гомотетрамера Kv7.2, гомотетрамера Kv7.3, гетеротетрамера Kv7.2/7.3, и на основании приведенной выше экспрессии каналов Kv7.2 и Kv7.3 такие соединения эффективны в лечение нарушений раннего развития младенцев, заболеваний или нарушений нейроонтогенеза (NDD), и онтогенетической и эпилептической энцефалопатии (DEE), таких как синдром Ангельмана, неонатальный абстинентный синдром, ранняя миоклоническая энцефалопатия, синдром Ландау-Клеффнера, электрический эпилептический статус сна, синдром Отахара, расстройства аутистического спектра, синдром Драве, синдром Леннокса-Гасто, синдром Ретта, синдром Веста, SCN8A-связанная эпилепсия с энцефалопатией (EIEE13), эпилепсия младенчества с мигрирующими фокальными приступами (EIMFS), аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия (ADNFLE), синдром Дузе, аденолейкодистрофия (ALD), ATP6V1A энцефалопатия, атипичная детская эпилепсия с центрально-височными спайками (ACECTS), аутосомно-доминантная роландическая эпилепсия с речевой диспраксией (ADRESL), CDKL5 энцефалопатия, детская эпилепсия с центрально-височными спайками (CECTS), эпилептическая энцефалопатия с продолженными комплексами спайк-волна во время сна (ECSWS), GRIN1 энцефалопатия, GRIN2A синдром эпилепсии-афазии, GRIN2B энцефалопатия, промежуточное нарушение эпилепсии-афазии (IEAD), KCNT1 эпилепсия младенчества с мигрирующими фокальными приступами, нейрональные цероидные липофусцинозы (NCL), не-синдромная онтогенетическая и эпилептическая энцефалопатия, RPTN23 энцефалопатия, синдром Расмуссена, SCN2A-связанные неонатальные эпилепсии, STXBP1 энцефалопатия, туберозный склероз (TS)/комплекс туберозного склероза (TSC) и их комбинации.

Перед описанием настоящих композиций и способов следует понимать, что любое изобретение не ограничивается описанными конкретными процессами, композициями или методологиями, поскольку они могут варьироваться. Более того, процессы, композиции и методологии, описанные в конкретных вариантах осуществления, являются взаимозаменяемыми. Следовательно, например, композиция, схема дозирования, способ введения и так далее, описанные в конкретном варианте осуществления, могут быть использованы в любом из способов, описанных в других конкретных вариантах

осуществления. Следует также понимать, что терминология, используемая в описании, предназначена только для целей описания конкретных версий или дополнений и не предназначена для ограничения объема настоящего изобретения, который будет ограничен только формулой изобретения. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют одинаковые значения, обычно понятные специалисту в данной области техники. Хотя любые способы, подобные или эквивалентные тем, которые описаны в настоящем документе, могут быть использованы на практике или тестировании вариантов осуществления настоящего изобретения, теперь описаны предпочтительные способы. Все публикации и ссылки, упомянутые в настоящем документе, включены в качестве ссылки. Ничто в данном документе не должно быть истолковано как признание того, что изобретение не имеет право датировать данным числом такое описание в силу предшествующего изобретения.

Следует отметить, что используемые в настоящем документе и в прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа «a», «an» и «the» включают ссылку на множественное число, если контекст явно не требует иного.

Используемый в настоящем документе термин «примерно» означает плюс или минус 10% числового значения числа, с которым он используется. Следовательно, примерно 50% означает в диапазоне 45%-55%. Если не указано иное, все числа, выражающие количества ингредиентов, такие свойства, как молекулярная масса, условия реакции и т. д., используемые в описании и формуле изобретения, следует понимать как модифицированные во всех случаях термином «примерно». Следовательно, если не указано иное, числовые параметры, изложенные в описании и прилагаемой формуле изобретения, являются приблизительными, которые могут варьироваться в зависимости от желаемых свойств, которые необходимо получить. Как минимум, и не в качестве попытки ограничить применение доктрины эквивалентов к объему формулы изобретения, каждый числовой параметр должен, по меньшей мере, толковаться с учетом количества сообщаемых значащих цифр и с применением обычных методов округления.

«Введение» при использовании в сочетании с терапевтическим средством, означает введение терапевтического средства непосредственно в или на ткань-мишень или введение терапевтического средства субъекту, посредством чего терапевтическое средство оказывает положительное воздействие на ткань, которую оно таргетирует. «Введение» может включать в себя акт самостоятельного введения или введения другим лицом, например, поставщиком медицинских услуг или устройством.

Используемые в настоящем документе термины «содержащий», «содержать», «содержит» и «содержащийся» являются включающими или открытыми и не исключают дополнительных, неуказанных элементов или стадий способа.

Используемый в настоящем документе термин «состоит из» или «состоящий из» означает, что композиция или способ включает только элементы, стадии или ингредиенты, конкретно указанные в конкретном варианте осуществления или пункте формулы изобретения.

Используемый в настоящем документе термин «состоящий по существу из» или «по существу состоит из» означает, что композиция или способ включает только указанные материалы или стадии и те, которые существенно не влияют на основные и новые характеристики заявленного изобретения.

Термин «улучшает» используется для обозначения того, что настоящее изобретение относится к общему физическому состоянию индивидуума, которому был введен активный агент. Например, общее физическое состояние индивидуума может «улучшиться», если один или несколько симптомов состояния, заболевания или нарушения, такого как эпилепсия или нейродегенеративное нарушение, облегчаются при введении активного агента. «Улучшает» также может относиться к изменениям внешнего вида, формы, характеристик и/или физических свойств ткани, или любой их комбинации, к которым они предоставляются, применяются или вводятся.

Термины «ингибировать», «подавлять», «снижать», «мешать» и/или «уменьшать» (и подобные им термины) обычно относятся к акту снижения, прямо или косвенно, функции, активности или поведения, относительно естественных, ожидаемых или средних, или относительно текущих условий.

Термин «гомимер» или «гомотетрамер» используется для обозначения конфигурации канала Kv7, в которой все четыре субъединицы относятся к идентичному типу, который представляет собой либо дикий тип, либо мутантный тип, либо любую их комбинацию. Например, KCNQ2 гомимер или Kv7.2 гомимер состоит из четырех альфа-субъединиц Kv7.2.

Термины «гетеромер» или «гетеротетрамер» могут использоваться взаимозаменяемо и используются для обозначения конфигурации канала Kv7, в которой четыре субъединицы будут принадлежать к двум или нескольким подтипам, которые представляют собой дикий тип, мутант или любую их комбинацию. Например, гетеромер KCNQ2/3 или гетеромер Kv7.2/Kv7.3 состоят из смешанной комбинации субъединиц Kv7.2 Kv7.3.

В каждом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, композиции и способы могут быть использованы для или на субъекте, нуждающемся в таком лечении, который также может упоминаться как «нуждающийся в этом». В настоящем документе фраза «нуждающийся в этом» означает, что субъект был идентифицирован как нуждающийся в конкретном способе или лечении, и что лечение проводилось субъекту для этой конкретной цели.

Используемый в настоящем документе термин «терапевтический» означает агент, используемый для лечения, борьбы, облегчения или профилактики, или любой их комбинации, нежелательного состояния, нарушения или заболевания субъекта.

Используемые в настоящем документе термины «пациент» и «субъект» являются взаимозаменяемыми и могут означать любой живой организм, который можно лечить соединениями по настоящему изобретению. Как таковые, термины «пациент» и «субъект» могут включать, но не ограничиваться ими, любое млекопитающее, не относящееся к

человеку, примата или человека. В некоторых вариантах осуществления, «пациент» или «субъект» представляет собой взрослого, ребенка, младенца или плод. В некоторых вариантах осуществления, «пациент» или «субъект» представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления, «пациент» или «субъект» представляет собой млекопитающее, такое как мыши, крысы, другие грызуны, кролики, собаки, кошки, свиньи, крупный рогатый скот, овцы, лошади, приматы или люди. В некоторых вариантах осуществления, человек представляет собой новорожденного от рождения до примерно 1 месяца. В некоторых вариантах осуществления, человек представляет собой младенца в возрасте от примерно 1 месяца до примерно 24 месяцев. В некоторых вариантах осуществления, человек представляет собой плод и лечится *внутриутробно*. В некоторых вариантах осуществления, человек является ребенком в возрасте от примерно 2 до 11 лет. В некоторых вариантах осуществления, человек является подростком в возрасте от примерно 12 до 18 лет. В вариантах осуществления, субъект представляет собой пациента детского возраста, который представляет собой человеческий плод (леченный *внутриутробно*), новорожденного от рождения до примерно 1 месяца, младенца в возрасте от примерно 1 месяца до примерно 24 месяцев, ребенка в возрасте от примерно 2 лет до примерно 11 лет или подростка в возрасте от примерно 12 до 18 лет.

Используемые в настоящем документе термины «терапевтически эффективное количество» или «терапевтическая доза» являются взаимозаменяемыми и могут относиться к количеству активного агента или фармацевтического соединения или композиции, которое вызывает клинический, биологический или медицинский ответ в ткани, системе, животном, индивидууме или человеке, который ожидает исследователь, ветеринар, врач или другой клинический специалист. Клинический, биологический или медицинский ответ может включать, например, одно или несколько из следующих: (1) профилактику заболевания, состояния или нарушения у индивидуума, который может быть предрасположен к заболеванию, состоянию или нарушению, но еще не испытывает или не проявляет патологию или симптомы заболевания, состояния или нарушения, (2) ингибирование заболевания, состояния или нарушения у индивидуума, который испытывает или проявляет патологию или симптомы заболевания, состояния или нарушения, или остановку дальнейшего развития патологии и/или симптомов заболевания, состояния или нарушения, и (3) облегчение заболевания, состояния или нарушения у индивидуума, который испытывает или проявляет патологию или симптомы заболевания, состояния или нарушения, или обращение вспять патологии и/или симптомов, испытываемых или проявляемых индивидуумом.

Термин «лечить», «леченный» или «лечение» может означать профилактику конкретного нарушения, заболевания или состояния, облегчение симптомов, связанных с конкретным нарушением, заболеванием или состоянием, и/или профилактику симптомов, связанных с конкретным нарушением, заболеванием или состоянием. В некоторых вариантах осуществления, термин относится к замедлению прогрессирования нарушения, заболевания или состояния, или облегчению симптомов, связанных с конкретным

нарушением, заболеванием или состоянием. В некоторых вариантах осуществления, термин относится к облегчению симптомов, связанных с конкретным нарушением, заболеванием или состоянием. В некоторых вариантах осуществления, термин относится к облегчению симптомов, связанных с конкретным нарушением, заболеванием или состоянием. В некоторых вариантах осуществления, термин относится к восстановлению функции, которая была нарушена или утрачена из-за конкретного нарушения, расстройства или состояния.

«Фармацевтически приемлемая соль» предназначена для обозначения тех солей, которые в рамках здравого медицинского заключения пригодны для использования в контакте с тканями пациента без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и подобного, и соизмеримы с соотношением польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, Berge et al. (1977) *J. Pharm. Sciences*, Vol. 6, 1-19 подробно описывает фармацевтически приемлемые соли. Фармацевтически приемлемая «соль» представляет собой любую кислотно-аддитивную соль, предпочтительно, фармацевтически приемлемую кислотно-аддитивную соль, включая, но не ограничиваясь ими, соли галоидных кислот, такие как соли бромистоводородной, хлористоводородной, фтористоводородной и йодистоводородной кислот; соли неорганических кислот, такие как, например, соли азотной, хлорной, серной и фосфорной кислот; соли органических кислот, такие как, например, соли сульфоновых кислот (метансульфоновой, трифторметансульфоновой, этансульфоновой, бензолсульфоновой или п-толуолсульфоновой), уксусной, яблочной, фумаровой, янтарной, лимонной, бензойной, глюконовой, молочной, миндальной, слизевой, памовой, пантотеновой, щавелевой и малеиновой кислот; и соли аминокислот, такие как соли аспарагиновой или глутаминовой кислоты. Кислотно-аддитивная соль может быть моно- или ди-кислотно-аддитивной солью, такой как соль ди-гидрогалогеновой, ди-серной, ди-фосфорной или ди-органической кислоты. Во всех случаях, кислотно-аддитивная соль используется в качестве ахирального реагента, который не выбирают на основе каких-либо ожидаемых или известных предпочтений для взаимодействия или осаждения конкретного оптического изомера продуктов по данному описанию.

Если стереохимия не указана, название или структурное представление включает любой стереоизомер или любую смесь стереоизомеров, и заявитель оставляет за собой право конкретно идентифицировать и заявить соединение как отдельный стереоизомер или любую конкретную смесь стереоизомеров.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут содержать асимметричный центр и, таким образом, могут существовать в виде энантиомеров. Если соединения в соответствии с настоящим документом имеют два или несколько центров асимметрии, они могут дополнительно существовать в виде диастереомеров. Варианты осуществления в настоящем документе включают все такие возможные стереоизомеры, в виде по существу чистых разделенных энантиомеров, их рацемических смесей, а также смесей диастереомеров. В некоторых вариантах осуществления, формулы показаны без

окончательной стереохимии в определенных положениях. Варианты осуществления в настоящем документе включают все стереоизомеры таких формул и их фармацевтически приемлемые соли. Диастереоизомерные пары энантиомеров могут быть разделены, например, фракционной кристаллизацией из подходящего растворителя, и полученная таким образом пара энантиомеров может быть разделена на отдельные стереоизомеры обычными способами, например, с использованием оптически активной кислоты или основания в качестве разделяющего агента, или на хиральной колонке ВЭЖХ. Кроме того, любой энантиомер или диастереомер соединения общей формулы может быть получен путем стереоспецифического или стереоселективного синтеза с использованием оптически чистых или энантиобогащенных исходных материалов или реагентов известной конфигурации. Объем вариантов осуществления, как описано и заявлено в настоящем документе, охватывает рацемические формы соединений, а также отдельные энантиомеры, диастереомеры и смеси, обогащенные стереоизомерами, и заявитель оставляет за собой право конкретно идентифицировать и заявить соединение в любой такой форме.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут существовать в виде и, следовательно, включать все стереоизомеры, конформационные изомеры и их смеси во всех пропорциях, а также изотопные формы, такие как дейтерированные соединения, и заявитель оставляет за собой право конкретно идентифицировать и заявить соединение в любой такой форме.

### **СОЕДИНЕНИЯ**

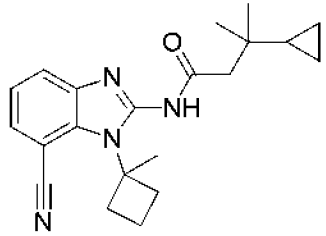
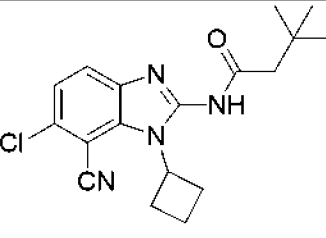
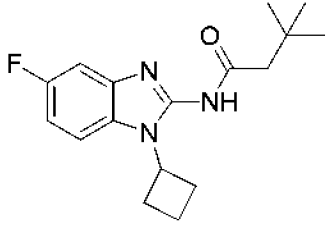
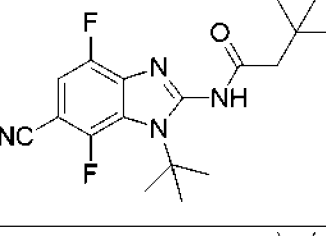
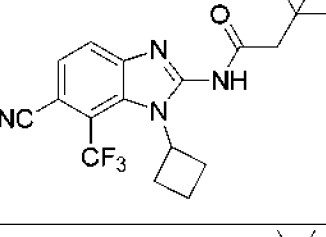
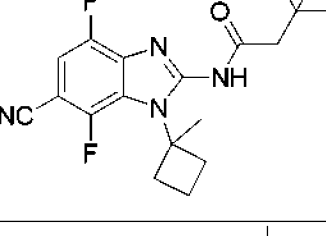
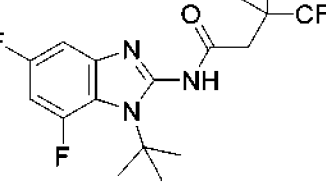
Описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к применению любого из следующих соединений или его фармацевтически приемлемой соли: N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(1-гидроксициклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамид, N-(1-(трет-бутил)-6-(дифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамид, N-(6-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамид; N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(1-метилциклопропил)ацетамид; N-(6-циано-1-циклобутил-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамид; N-(1-циклобутил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамид; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамид; N-(7-циано-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-циклопропил-3-метилбутанамид; N-(6-хлор-7-циано-1-циклобутил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамид; N-(1-циклобутил-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамид; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамид; N-(6-циано-1-циклобутил-7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамид; N-(6-циано-4,7-дифтор-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамид; N-(1-(трет-бутил)-5,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамид или N-(1-(трет-бутил)-5,6-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(2,2,3,3-тетрафторциклобутил)ацетамид. Структуры

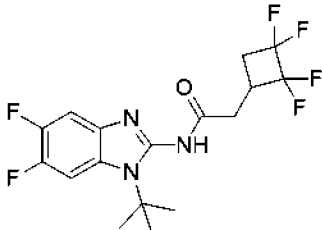
этих соединений можно найти в таблице 1. В вариантах осуществления такие соединения можно вводить в фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе.

**Таблица 1: Структуры соединения**

№ примера	Структура	IUPAC
352		N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(1-гидроксициклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамид
393		N-(1-(трет-бутил)-6-(дифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамид
401		N-(6-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамид
403		N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(1-метилциклопропил)ацетамид
411		N-(6-циано-1-циклобутил-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамид
417		N-(1-циклобутил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамид
420		N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамид



426		N-(7-циано-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-циклопропил-3-метилбутанамид
439		N-(6-хлор-7-циано-1-циклобутил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамид
449		N-(1-циклобутил-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамид
457		N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамид
507		N-(6-циано-1-циклобутил-7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамид
517		N-(6-циано-4,7-дифтор-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамид
530		N-(1-(трет-бутил)-5,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамид

557		N-(1-(трет-бутил)-5,6-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(2,2,3,3-тетрафторциклобутил)ацетамид
-----	---	--

### СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

Варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способам лечения заболеваний или нарушений, при которых может помочь активация гомомера Kv7.2, включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, выбранного из группы состоящий из N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(1-гидроксициклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида; (1-(трет-бутил)-6-(дифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(1-метилциклопропил)ацетамида; N-(6-циано-1-циклобутил-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-7-циано-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-циклопропил-3-метилбутанамида; N-(6-хлор-7-циано-1-циклобутил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-циклобутил-7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-4,7-дифтор-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-5,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида; и N-(1-(трет-бутил)-5,6-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(2,2,3,3-тетрафторциклобутил)ацетамида. В некоторых вариантах осуществления, заболевание или нарушение связано с развитием и диагностируется в пренатальном периоде, в неонатальном периоде, в младенчестве, в раннем детстве, в подростковом возрасте и в раннем взрослом возрасте. В некоторых вариантах осуществления, субъекта-человека диагностируют до рождения. В некоторых вариантах осуществления, новорожденного диагностируют в возрасте от примерно рождения до примерно 1 недели, или от примерно 1 недели до примерно 1 месяца, от примерно 1 месяца до примерно 24 месяцев. В некоторых вариантах осуществления, ребенка диагностируют в возрасте от примерно рождения до примерно 1 недели, от примерно 1 недели до примерно 1 месяца, от примерно 1 месяца до примерно 24 месяцев, от примерно 2 лет до примерно 11 лет. В некоторых вариантах осуществления, субъектом представляет собой новорожденного в возрасте от примерно рождения до примерно 1 месяца. В некоторых вариантах осуществления, субъект представляет собой младенца в возрасте от примерно 1 месяца до

примерно 24 месяцев. В некоторых вариантах осуществления, субъект представляет собой плод и проходит лечение *внутриутробно*. В определенных вариантах осуществления, субъект представляет собой ребенка в возрасте от примерно 2 до примерно 11 лет. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой подростка в возрасте от примерно 12 до 18 лет. В вариантах осуществления, субъект представляет собой пациента детского возраста.

Описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к способам лечения заболеваний или нарушений нейроонтогенеза, включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, выбранного из группы, состоящей из N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(1-гидроксициклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-(дифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(1-метилциклопропил)ацетамида; N-(6-циано-1-циклобутил-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(7-циано-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-циклопропил-3-метилбутанамида; N-(6-хлор-7-циано-1-циклобутил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-циклобутил-7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-4,7-дифтор-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-5,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида и N-(1-(трет-бутил)-5,6-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(2,2,3,3-тетрафторциклобутил)ацетамида. В некоторых вариантах осуществления заболевания или нарушения возникают в раннем возрасте, примерно между 0 днями до примерно 1 года. Мозг новорожденных и младенцев претерпевает изменения на ранних стадиях развития и более восприимчив к изменениям в этот чувствительный период. Исследования на грызунах показывают, что экспрессия KCNQ2 преобладает над экспрессией KCNQ3 в раннем возрасте. Отсроченная экспрессия KCNQ3 приводит к большей плотности гомомеров KCNQ2 по сравнению с гетеромерами KCNQ2/KCNQ3. В вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, способ лечения заболеваний или нарушений нейроонтогенеза эффективен для восстановления электрического баланса клеток или нормализации гипервозбудимости, вызванной генами или механизмами, связанными с KCNQ2. В вариантах осуществления, субъектом является пациент детского возраста.

Описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к способам лечения заболеваний или нарушений нейроонтогенеза, включающим введение субъекту,

нуждающемся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, выбранного из группы, состоящей из N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(1-гидроксициклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-(дифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(1-метилциклопропил)ацетамида; N-(6-циано-1-циклобутил-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(7-циано-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-циклопропил-3-метилбутанамида; N-(6-хлор-7-циано-1-циклобутил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-циклобутил-7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-4,7-дифтор-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-5,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида и N-(1-(трет-бутил)-5,6-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(2,2,3,3-тетрафторциклобутил)ацетамида.

В некоторых вариантах осуществления субъектом является пациент детского возраста. В некоторых вариантах осуществления заболевания или нарушения нейроонтогенеза выбраны из группы, состоящей из синдрома Ангельмана, неонатального абстинентного синдрома, ранней миоклонической энцефалопатии, синдрома Ландау-Клеффнера, электрического эпилептического статуса сна, синдрома Отахара, расстройств аутистического спектра, синдрома Драве, синдрома Леннокса-Гасто, синдрома Ретта, синдрома Веста, SCN8A-связанной эпилепсии с энцефалопатией (EIEE13), эпилепсии младенчества с мигрирующими фокальными приступами (EIMFS), аутосомно-доминантной ночной лобной эпилепсии (ADNFLE), синдрома Дузе, аденолейкодистрофии (ALD), ATP6V1A энцефалопатии, атипичной детской эпилепсии с центрально-височными спайками (ACECTS), аутосомно-доминантной роландической эпилепсии с речевой диспраксией (ADRES), CDKL5 энцефалопатии, детской эпилепсии с центрально-височными спайками (CECTS), эпилептической энцефалопатии с продолженными комплексами спайк-волна во время сна (ECSWS), GRIN1 энцефалопатии, GRIN2A синдрома эпилепсии-афазии, GRIN2B энцефалопатии, промежуточного нарушения эпилепсии-афазии (IEAD), KCNT1 эпилепсии младенчества с мигрирующими фокальными приступами, нейронального цероидного липофусциноза (NCL), не-синдромной онтогенетической и эпилептической энцефалопатии, PTPN23 энцефалопатии, синдрома Расмуссена, SCN2A-связанных неонатальных эпилепсий, STXBP1 энцефалопатии, туберозного склероза (TS)/комплекса туберозного склероза (TSC) и их комбинаций.

Описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к способам лечения заболеваний или нарушений нейроонтогенеза, включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, выбранного из группы, состоящей из N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(1-гидроксициклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-(дифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(1-метилциклопропил)ацетамида; N-(6-циано-1-циклобутил-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(7-циано-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-циклопропил-3-метилбутанамида; N-(6-хлор-7-циано-1-циклобутил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-циклобутил-7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-4,7-дифтор-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-5,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида и N-(1-(трет-бутил)-5,6-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(2,2,3,3-тетрафторциклобутил)ацетамида. В некоторых вариантах осуществления, субъектом является пациент детского возраста. В некоторых вариантах осуществления заболевания или нарушения нейроонтогенеза выбраны из группы, состоящей из синдрома Ангельмана, неонатального абстинентного синдрома, ранней миоклонической энцефалопатии, синдрома Ландау-Клеффнера, электрического эпилептического статуса сна, синдрома Отахара, расстройств аутистического спектра, синдрома Драве, синдрома Леннокса-Гасто, синдрома Ретта, синдрома Веста, SCN8A-связанной эпилепсии с энцефалопатией (EIEE13), эпилепсии младенчества с мигрирующими фокальными приступами (EIMFS), аутосомно-доминантной ночной лобной эпилепсии (ADNFLE) и их комбинаций.

Описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к способам лечения заболеваний или нарушений нейроонтогенеза, включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, выбранного из группы, состоящей из N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(1-гидроксициклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-(дифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(1-метилциклопропил)ацетамида; N-(6-циано-1-циклобутил-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-

циклобутил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(7-циано-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-циклопропил-3-метилбутанамида; N-(6-хлор-7-циано-1-циклобутил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-циклобутил-7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-4,7-дифтор-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-5,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида и N-(1-(трет-бутил)-5,6-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(2,2,3,3-тетрафторциклобутил)ацетамида. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение нейроонтогенеза представляет собой синдром Дуже. В вариантах осуществления, субъектом является пациент детского возраста.

Варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способам лечения заболеваний или нарушений нейроонтогенеза, включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, выбранного из группы, состоящей из N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(1-гидроксициклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-(дифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(1-метилциклопропил)ацетамида; N-(6-циано-1-циклобутил-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(7-циано-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-циклопропил-3-метилбутанамида; N-(6-хлор-7-циано-1-циклобутил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-циклобутил-7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-4,7-дифтор-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-5,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида и N-(1-(трет-бутил)-5,6-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(2,2,3,3-тетрафторциклобутил)ацетамида. В некоторых вариантах осуществления, субъектом является пациент детского возраста. В некоторых вариантах осуществления заболевания или нарушения нейроонтогенеза выбирают из группы, состоящей из аденолейкодистрофии (ALD), АТР6V1А энцефалопатии, атипичной детской эпилепсии с центрально-височными спайками (ACECTS), аутосомно-доминантной роландической эпилепсии с речевой диспраксией

(ADRES), CDKL5 энцефалопатии, детской эпилепсии с центрально-височными спайками (CECTS), эпилептической энцефалопатии с продолженными комплексами спайк-волна во время сна (ECSWS), GRIN1 энцефалопатии, GRIN2A синдрома эпилепсии-афазии, GRIN2B энцефалопатии, промежуточного нарушения эпилепсии-афазии (IEAD), KCNT1 эпилепсии младенческого возраста с мигрирующими фокальными приступами, нейрональных цероидных липофусцинозов (NCL), не-синдромной онтогенетической и эпилептической энцефалопатии, PTPN23 энцефалопатии, синдрома Расмуссена, SCN2A-связанных неонатальных эпилепсий, STXBP1 энцефалопатии, туберозного склероза (TS)/комплекса туберозного склероза (TSC) и их комбинаций.

Варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способам лечения онтогенетической и эпилептической энцефалопатии (DEE), включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, выбранного из группы, состоящей из N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(1-гидроксициклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-(дифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(1-метилциклопропил)ацетамида; N-(6-циано-1-циклобутил-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(7-циано-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-циклопропил-3-метилбутанамида; N-(6-хлор-7-циано-1-циклобутил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-циклобутил-7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-4,7-дифтор-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-5,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида и N-(1-(трет-бутил)-5,6-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(2,2,3,3-тетрафторциклобутил)ацетамида. В вариантах осуществления субъектом является пациент детского возраста. В некоторых вариантах осуществления, онтогенетическая и эпилептическая энцефалопатия (DEE) выбраны из группы, состоящей из аутосомно-доминантной ночной лобной эпилепсии (ADNFLE), синдрома Драве, ранней миоклонической энцефалопатии, электрического эпилептического статуса сна (ESES), эпилепсии младенчества с мигрирующими фокальными приступами (EIMFS), синдрома Ландау-Клеффнера, синдрома Леннокса-Гасто, синдрома Отахара, SCN8A-связанной эпилепсии с энцефалопатией (EIEE13), синдрома Веста, синдрома Дузе, ATP6V1A энцефалопатии, аутосомно-доминантной роландической эпилепсией с речевой диспраксией (ADRES), CDKL5 энцефалопатии, эпилептической энцефалопатии с

продолженными комплексами спайк-волна во время сна (ECSWS), энцефалопатия GRIN1, синдром эпилепсии-афазии GRIN2A, энцефалопатия GRIN2B, промежуточная эпилепсия-афазия (IEAD), KCNT1 эпилепсия младенчества с мигрирующими фокальными приступами, не-синдромной онтогенетической и эпилептической энцефалопатии, RPTN23 энцефалопатии, синдрома Расмуссена, SCN2A-связанной неонатальной эпилепсии, STXBP1 энцефалопатии и их комбинаций.

Варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способам лечения онтогенетической и эпилептической энцефалопатии (DEE), включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, выбранного из группы, состоящей из N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(1-гидроксициклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-(дифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(1-метилциклопропил)ацетамида; N-(6-циано-1-циклобутил-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(7-циано-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-циклопропил-3-метилбутанамида; N-(6-хлор-7-циано-1-циклобутил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-циклобутил-7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-4,7-дифтор-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-5,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида и N-(1-(трет-бутил)-5,6-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(2,2,3,3-тетрафторциклобутил)ацетамида. В вариантах осуществления, субъектом является пациент детского возраста. В некоторых вариантах осуществления, онтогенетическая и эпилептическая энцефалопатия (DEE) выбрана из группы, состоящей из аутосомно-доминантной ночной лобной эпилепсии (ADNFLE), синдрома Драве, ранней миоклонической энцефалопатии, электрического эпилептического статуса сна (ESES), эпилепсии младенчества с мигрирующими фокальными приступами (EIMFS), синдрома Ландау-Клеффнера, синдрома Леннокса-Гасто, синдрома Отахара, SCN8A-связанной эпилепсией с энцефалопатией (EIEE13), синдрома Веста и их комбинаций.

Варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способам лечения онтогенетической и эпилептической энцефалопатии (DEE), включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, выбранного из группы, состоящей из N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(1-гидроксициклобутил)-1H-



бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-(дифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(1-метилциклопропил)ацетамида; N-(6-циано-1-циклобутил-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(7-циано-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-циклопропил-3-метилбутанамида; N-(6-хлор-7-циано-1-циклобутил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-циклобутил-7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-4,7-дифтор-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-5,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида и N-(1-(трет-бутил)-5,6-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(2,2,3,3-тетрафторциклобутил)ацетамида. В некоторых вариантах реализации, онтогенетическая и эпилептическая энцефалопатия (DEE) представляет собой синдром Дузе. В вариантах осуществления, субъект представляет собой пациента детского возраста.

Варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способам лечения онтогенетической и эпилептической энцефалопатии (DEE), включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, выбранного из группы, состоящей из N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(1-гидроксициклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-(дифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(1-метилциклопропил)ацетамида; N-(6-циано-1-циклобутил-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(7-циано-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-циклопропил-3-метилбутанамида; N-(6-хлор-7-циано-1-циклобутил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-циклобутил-7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-4,7-дифтор-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-5,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида и N-(1-(трет-бутил)-5,6-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(2,2,3,3-

тетрафторциклобутил)ацетамида. В вариантах осуществления, субъектом является пациент детского возраста. В некоторых вариантах осуществления, онтогенетическая и эпилептическая энцефалопатия (DEE) выбрана из группы, ATP6V1A энцефалопатии, аутосомно-доминантной роландической эпилепсии с речевой диспраксией (ADRES), CDKL5 энцефалопатии, эпилептической энцефалопатии с продолженными комплексами спайк-волна во время сна (ECSWS), GRIN1 энцефалопатии, GRIN2A синдрома эпилепсии-афазии, GRIN2B энцефалопатии, промежуточного нарушения эпилепсии-афазии (IEAD), KCNT1 эпилепсии младенчества с мигрирующими фокальными приступами, не-синдромной онтогенетической и эпилептической энцефалопатии, PTPN23 энцефалопатии, синдрома Расмуссена, SCN2A-связанных неонатальных эпилепсий, STXBP1 энцефалопатии и их комбинаций.

Описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к способам лечения синдрома Ангельмана, в которых субъекту, нуждающемуся в этом, вводят терапевтически эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, выбранных из группы, состоящей из N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(1-гидроксициклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-(дифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(1-метилциклопропил)ацетамида; N-(6-циано-1-циклобутил-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(7-циано-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-циклопропил-3-метилбутанамида; N-(6-хлор-7-циано-1-циклобутил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-циклобутил-7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-4,7-дифтор-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-5,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида и N-(1-(трет-бутил)-5,6-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(2,2,3,3-тетрафторциклобутил)ацетамида. В вариантах осуществления, субъектом является пациент детского возраста. Синдром Ангельмана вызывается потерей функции гена UBE3A, который играет роль в нормальном развитии нервной системы. У пациентов наблюдается умственная отсталость, ненормальная походка, нарушение речи, судороги и неадекватное счастливое поведение, которое включает частый смех, улыбку и возбудимость. Обычно их лечат противосудорожными средствами. Описанные в настоящем документе соединения эффективны при лечении судорог, связанных с синдромом Ангельмана.

Описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к способам

лечения абстинентного синдрома новорожденных, включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, выбранного из группы, состоящей из N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(1-гидроксициклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-(дифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(1-метилциклопропил)ацетамида; N-(6-циано-1-циклобутил-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(7-циано-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-циклопропил-3-метилбутанамида; N-(6-хлор-7-циано-1-циклобутил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-циклобутил-7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-4,7-дифтор-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-5,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида и N-(1-(трет-бутил)-5,6-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(2,2,3,3-тетрафторциклобутил)ацетамида.

Неонатальный абстинентный синдром наблюдается у младенцев, рожденных с зависимостью от наркотиков в результате *внутриутробного* воздействия. При рождении у них могут возникать симптомы отмены, включая судороги. Отказ от опиатов может вызывать изменения в возбудительной передаче. Соединения, описанные в настоящем документе, обращают вспять возбудимость и облегчают симптомы отмены. В вариантах осуществления, субъектом является пациент детского возраста.

Варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способам лечения ранней миоклонической энцефалопатии, синдрома Ландау-Клеффнера и электрического эпилептического статуса сна, включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, выбранного из группы состоящий из N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(1-гидроксициклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-(дифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(1-метилциклопропил)ацетамида; N-(6-циано-1-циклобутил-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(7-циано-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-циклопропил-3-метилбутанамида; N-

(6-хлор-7-циано-1-циклобутил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-циклобутил-7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-4,7-дифтор-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-5,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида и N-(1-(трет-бутил)-5,6-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(2,2,3,3-тетрафторциклобутил)ацетамида. Ранняя миоклоническая энцефалопатия диагностируется у младенцев, у которых судороги проявляются в раннем возрасте при множественных сопутствующих факторах. Судороги резистентны к стандартной терапии, и прогноз является неблагоприятным. Соединения, описанные в настоящем документе, эффективны при лечении ранней миоклонической энцефалопатии. В вариантах осуществления, субъектом является пациент детского возраста.

Описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к способам лечения синдрома Отахара, включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, выбранного из группы, состоящей из N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(1-гидроксициклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-(дифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(1-метилциклопропил)ацетамида; N-(6-циано-1-циклобутил-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(7-циано-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-циклопропил-3-метилбутанамида; N-(6-хлор-7-циано-1-циклобутил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-циклобутил-7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-4,7-дифтор-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-5,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида и N-(1-(трет-бутил)-5,6-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(2,2,3,3-тетрафторциклобутил)ацетамида. Синдром Отахара (OS) или ранняя детская эпилептическая энцефалопатия (EIEE) представляет собой редкий тип эпилепсии, который обычно проявляется во первые 1-3 месяца жизни. OS может быть вызван пороками развития головного мозга, метаболическими нарушениями и генными мутациями, включая KCNQ2. У младенцев преобладают тонические судороги, но могут быть и парциальные судороги и, редко, миоклонические судороги. У большинства

младенцев с нарушением наблюдается значительное недоразвитие части или всего полушария головного мозга. ЭЭГ младенцев с синдромом Отахара выявляет характерную картину разряда высоковольтного пика-волны, за которым следует незначительная активность. Эта картина известна как «подавление вспышек». Течение синдрома Отахара тяжело прогрессирует. Судороги становятся более частыми, сопровождаясь задержкой физического и когнитивного развития. Некоторые дети умирают в младенчестве; другие выживают, но становятся серьезными инвалидами. По мере роста, у некоторых детей будут прогрессировать другие эпилептические нарушения, такие как синдром Веста или синдром Леннокса-Гесто. Из-за раннего начала заболевания, активаторы канала Kv7 являются эффективными вариантами лечения этого заболевания. В вариантах осуществления, субъектом является пациент детского возраста.

Описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к способам лечения расстройств аутистического спектра, включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, выбранных из группы, состоящей из N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(1-гидроксициклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-(дифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(1-метилциклопропил)ацетамида; N-(6-циано-1-циклобутил-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(7-циано-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-циклопропил-3-метилбутанамида; N-(6-хлор-7-циано-1-циклобутил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-циклобутил-7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-4,7-дифтор-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-5,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида и N-(1-(трет-бутил)-5,6-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(2,2,3,3-тетрафторциклобутил)ацетамида. У пациентов с аутизмом задействовано несколько потенциалозависимых калиевых каналов, включая мутации и усечение гена KCNQ3. Нарушение регуляции функции Kv7 облегчает судороги и ухудшает нормальное развитие, что может привести к аутистическому фенотипу. Расстройство аутистического спектра (ASD) представляет собой нарушение развития, которое влияет на общение и поведение. Хотя аутизм можно диагностировать в любом возрасте, говорят, что это «нарушение развития», поскольку симптомы обычно появляются в первые два года жизни. Согласно Диагностическому и статистическому руководству по психическим болезням (DSM-5), руководству, созданному Американской

ассоциацией психиатров, используемому для диагностики психических расстройств, люди с ASD имеют: 1) трудности в общении и взаимодействии с другими людьми, 2) ограниченные интересы и повторяющееся поведение, и 3) симптомы, которые нарушают способность человека функционировать надлежащим образом в школе, на работе и в других сферах жизни. Аутизм известен как расстройство «спектра», поскольку существуют большие различия в типе и тяжести симптомов, которые испытывают люди. Соединения, описанные в настоящем документе, восстанавливают синаптическую передачу, необходимую для нормального развития. В вариантах осуществления, субъект является пациентом детского возраста.

Описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к способам лечения синдрома Драве, содержащим введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, выбранного из группы, состоящей из N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(1-гидроксициклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-(дифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(1-метилциклопропил)ацетамида; N-(6-циано-1-циклобутил-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(7-циано-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-циклопропил-3-метилбутанамида; N-(6-хлор-7-циано-1-циклобутил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-циклобутил-7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-4,7-дифтор-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-5,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида и N-(1-(трет-бутил)-5,6-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(2,2,3,3-тетрафторциклобутил)ацетамида. Мутации в гене SCN1A, кодирующем потенциалозависимый натриевый канал, часто встречаются при синдроме Драве. Мутации вызывают снижение тока натрия, что приводит к повышенной возбудимости ГАМКергических ингибиторных нейронов, что приводит к эпилепсии. Совсем недавно было обнаружено, что мутации KCNQ2 способствуют клинической картине синдрома Драве. Синдром Драве, ранее известный как тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества (SMEI), представляет собой редкую, резистентную к лечению эпилептическую энцефалопатию развития с началом в младенчестве и значительными последствиями для нейроонтогенеза, моторики, когнитивных функций и поведения, которые сохраняются во взрослом возрасте. Синдром Драве характеризуется длительными фебрильными и не фебрильными приступами в течение первого года жизни ребенка.

Заболевание прогрессирует в другие типы судорог, такие как миоклонические и парциальные судороги, психомоторную задержку, атаксию. Для него характерны когнитивные нарушения, нарушения поведения и двигательные дефициты. Поведенческие дефициты часто включают гиперактивность и импульсивность, а в более редких случаях подобное аутистическому поведению. Судороги, испытываемые людьми с синдромом Драве, ухудшаются с возрастом пациента. Описанные в настоящем документе соединения эффективны при синдроме Драве, восстанавливая баланс возбуждения и торможения в этих нейронах. В вариантах осуществления, субъект является пациентом детского возраста.

Описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к способам лечения синдрома Леннокса-Гасто, включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, выбранного из группы, состоящей из N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(1-гидроксициклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-(дифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(1-метилциклопропил)ацетамида; N-(6-циано-1-циклобутил-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(7-циано-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-циклопропил-3-метилбутанамида; N-(6-хлор-7-циано-1-циклобутил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-циклобутил-7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-4,7-дифтор-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-5,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида и N-(1-(трет-бутил)-5,6-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(2,2,3,3-тетрафторциклобутил)ацетамида. Синдром Леннокса-Гасто (LGS) представляет собой тяжелую, сложную и редкую эпилепсию в детском возрасте с многофакторной причиной. Доказательства позволяют предположить, что возбудимость коры во время развития способствует заболеванию. Изменения возбудимости могут быть вторичными по отношению к повреждению головного мозга. Симптомы синдрома Леннокса-Гасто обычно начинаются в младенчестве или детском возрасте, чаще всего в возрасте от 3 до 5 лет. У пораженных детей наблюдаются несколько различных типов судорог, чаще всего атонические, тонические и атипичные абсансы. Тонические судороги вызывают повышение мышечного тонуса и ригидность мышц. Они характеризуются длительными сокращениями мышц, которые могут вызывать легкие нарушения, такие как небольшой изгиб тела и кратковременная остановка дыхания, или более серьезные проблемы, такие

как мышечные спазмы лица и сгибание или разгибание рук и ног. Тонические судороги обычно являются короткими (длящимися от нескольких секунд до минуты) и особенно распространены ночью во время сна, но могут возникать и днем. Атонические судороги вызывают внезапную потерю мышечного тонуса и вялость. Они могут вызывать запрокидывание или кивание головой, проблемы с осанкой или внезапные падения. Атонические судороги также известны как дроп-атаки. Атонические судороги могут лишь частично влиять на сознание и обычно длятся всего несколько секунд. Атипичные абсансы связаны с периодом бессознательного состояния, обычно отмеченным безответным взглядом. Абсансы обычно начинаются и заканчиваются внезапно, и пострадавший обычно возобновляет деятельность, не помня об эпизоде. Абсансы не вызывают судорог и могут быть настолько легкими, что остаются незамеченными. Обычно они длятся всего несколько секунд. У детей с синдромом Леннокса-Гасто также могут развиваться когнитивные дисфункции, задержки в достижении основных этапов развития и поведенческие проблемы, варьирующиеся от гиперактивности и раздражительности до симптомов аутизма и психоза. Прогноз для LGS плохой, смертность составляет 5% в детстве и устойчивые судороги во взрослом возрасте (80%-90%). Как правило, для постановки диагноза необходимы три признака: множественные типы генерализованных судорог; картину медленного пика-волны (менее 2,5 Гц) на ЭЭГ; и когнитивная дисфункция. Соединения, описанные в настоящем документе, нормализуют возбудимость мозга, уменьшают судороги и могут улучшать результаты развития и уменьшать поведенческие проблемы. В вариантах осуществления, субъектом является пациент детского возраста.

Описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к способам лечения синдрома Ретта, включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, выбранных из группы, состоящей из N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(1-гидроксициклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-(дифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(1-метилциклопропил)ацетамида; N-(6-циано-1-циклобутил-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(7-циано-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-циклопропил-3-метилбутанамида; N-(6-хлор-7-циано-1-циклобутил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-циклобутил-7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-4,7-дифтор-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-



(трет-бутил)-5,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида и N-(1-(трет-бутил)-5,6-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(2,2,3,3-тетрафторциклобутил)ацетамида. Синдром Ретта представляет собой редкое генетическое неврологическое нарушение, которое встречается в основном у девочек. Пациенты выглядят нормальными в начале жизни, но затем рост и развитие замедляются, позже наряду с появлением проблем с ходьбой, судорогами и умственной отсталостью. Многие случаи связаны с мутациями в гене MECP2, который, как полагают, контролирует функцию многих других генов и нарушает нормальное функционирование нервных клеток. При клиническом диагнозе, у пациентов были обнаружены мутации в других генах, включая KCNQ2. Соединения, описанные в настоящем документе, являются эффективным средством для лечения синдрома Ретта. В вариантах осуществления, субъектом является пациент детского возраста.

Описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к способам лечения синдрома Веста, включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, выбранного из группы, состоящей из N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(1-гидроксициклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-(дифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(1-метилциклопропил)ацетамида; N-(6-циано-1-циклобутил-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(7-циано-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-циклопропил-3-метилбутанамида; N-(6-хлор-7-циано-1-циклобутил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-циклобутил-7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-4,7-дифтор-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-5,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида и N-(1-(трет-бутил)-5,6-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(2,2,3,3-тетрафторциклобутил)ацетамида. Синдром Веста характеризуется эпилептическими спазмами и умственной отсталостью, возникающими в раннем возрасте. Во многих случаях, детские спазмы также включают гипсаритмию, хаотическую и дезорганизованную мозговую деятельность. Диагноз ставится клинически и представляет собой комбинацию миоклонических подергиваний, регрессии развития и характерного картины ЭЭГ. Существует множество основных причин, включая структурные, метаболические и генетические причины, все, которые вызывают судорожное нарушение. Из-за раннего начала заболевания, соединения, описанные в настоящем документе,

представляют собой эффективный вариант лечения этого заболевания. В вариантах осуществления, субъектом является пациент детского возраста.

Описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к способам лечения SCN8A-связанной эпилепсии с энцефалопатией (EIEE13), включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, выбранного из группы, состоящей из N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(1-гидроксициклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-(дифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(1-метилциклопропил)ацетамида; N-(6-циано-1-циклобутил-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(7-циано-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-циклопропил-3-метилбутанамида; N-(6-хлор-7-циано-1-циклобутил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-циклобутил-7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-4,7-дифтор-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-5,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида и N-(1-(трет-бутил)-5,6-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(2,2,3,3-тетрафторциклобутил)ацетамида. EIEE13 характеризуется повторяющимися приступами, нарушением функции мозга и умственной отсталостью; симптомы начинаются в младенчестве. Частота приступов может достигать сотен в день, и они не реагируют на современные противосудорожные препараты. EIEE13 вызывается мутациями в гене SCN8A, что приводит к повышенной функции Nav1.6. Повышенная активность Nav1.6 приводит к возбуждению нейронов в головном мозге. Описанные в настоящем документе соединения снижают возбудимость головного мозга и восстанавливают нормальную функцию головного мозга во время критического периода нейроонтогенеза. В вариантах осуществления, субъектом является пациент детского возраста.

Варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способам лечения детской эпилепсии с мигрирующими фокальными приступами (EIMFS), включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, выбранного из группы, состоящей из N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(1-гидроксициклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-(дифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-

циклобутил-4-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(1-метилциклопропил)ацетамида; N-(6-циано-1-циклобутил-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(7-циано-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-циклопропил-3-метилбутанамида; N-(6-хлор-7-циано-1-циклобутил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-циклобутил-7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-4,7-дифтор-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-5,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида и N-(1-(трет-бутил)-5,6-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(2,2,3,3-

тетрафторциклобутил)ацетамида Эпилепсия детского возраста с мигрирующими фокальными приступами (EIMFS) также называют мигрирующей парциальной эпилепсией в младенчестве, мигрирующими парциальными судорогами в младенчестве и злокачественной мигрирующей парциальной эпилепсией в младенчестве. EIMFS представляет собой редкий эпилептический синдром, при котором приступы начинаются в первые недели жизни. Приступы являются фокальными, но мигрируют в разные части мозга. Во время припадков часто можно наблюдать вегетативные изменения (остановка дыхания, посинение, потливость и икота). EIMFS связана с мутациями в нескольких генах, включая калиевый канал KCNT1, который составляет 40% случаев EIMFS. Каналы KCNT1 вносят вклад в мембранный потенциал покоя и возбуждение нейронов. Соединения, описанные в настоящем документе, эффективны при лечении EIMFS. В вариантах осуществления, субъектом является пациент детского возраста.

Описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к способам лечения аутосомно-доминантной ночной лобной эпилепсии (ADNFLE), включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, выбранного из группы, состоящей из N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(1-гидроксициклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-(дифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(1-метилциклопропил)ацетамида; N-(6-циано-1-циклобутил-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(7-циано-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-циклопропил-3-метилбутанамида; N-(6-хлор-7-циано-1-циклобутил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-

диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-циклобутил-7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-4,7-дифтор-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-5,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида и N-(1-(трет-бутил)-5,6-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(2,2,3,3-тетрафторциклобутил)ацетамида. ADNFLE является редкой формой эпилепсии, начинающейся в раннем детстве. Судороги обычно возникают ночью, когда человек спит. Судороги обычно кластеризуются и могут проявляться внезапными повторяющимися движениями и вокализацией. ADNFLE вызывается мутациями в генах, кодирующих рецепторы никотинового ацетилхолина, которые играют важную роль в передаче сигналов между нервными клетками и мозгом. Нарушение работы нейронной сети связано с судорогами. Активация Kv7 может восстановить нормальную функцию мозга и предотвратить судороги во время этого критического периода развития. Соединения, описанные в настоящем документе, эффективны при лечении ADNFLE. В вариантах осуществления, субъект представляет собой пациента детского возраста.

Варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способам лечения синдрома Дуже, включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, выбранных из группы, состоящей из N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(1-гидроксициклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-(дифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(1-метилциклопропил)ацетамида; N-(6-циано-1-циклобутил-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(7-циано-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-циклопропил-3-метилбутанамида; N-(6-хлор-7-циано-1-циклобутил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-циклобутил-7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-4,7-дифтор-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-5,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида и N-(1-(трет-бутил)-5,6-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(2,2,3,3-тетрафторциклобутил)ацетамида. Синдром Дуже, также известный как миоклоническая астатическая эпилепсия (MAE), представляет собой эпилептический синдром раннего детского возраста, который чаще поражает мальчиков, чем девочек, с началом, как правило, в возрасте от 2 до 6. У детей с синдромом Дуже развиваются множественные

типы судорог, включая дроп-атаки. Примерно треть детей могут иметь эпизоды бессудорожного эпилептического статуса. Развитие в детстве до начала судорог обычно нормальное. При частых судорогах развитие замедляется и может регрессировать. Соединения, описанные в настоящем документе, эффективны при лечении синдрома Дузе. В вариантах осуществления, субъектом является пациент детского возраста.

Описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к способам лечения аденолейкодистрофии (ALD), включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, выбранного из группы, состоящей из N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(1-гидроксициклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-(дифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(1-метилциклопропил)ацетамида; N-(6-циано-1-циклобутил-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(7-циано-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-циклопропил-3-метилбутанамида; N-(6-хлор-7-циано-1-циклобутил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-циклобутил-7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-4,7-дифтор-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-5,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида и N-(1-(трет-бутил)-5,6-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(2,2,3,3-тетрафторциклобутил)ацетамида. Соединения, описанные в настоящем документе, эффективны при лечении аденолейкодистрофии (ALD). В вариантах осуществления, субъектом является пациент детского возраста.

Описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к способам лечения АТР6V1А энцефалопатии, включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, выбранного из группы, состоящей из N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(1-гидроксициклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-(дифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(1-метилциклопропил)ацетамида; N-(6-циано-1-циклобутил-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(7-циано-1-(1-метилциклобутил)-1H-

бензо[d]имидазол-2-ил)-3-циклопропил-3-метилбутанамида; N-(6-хлор-7-циано-1-циклобутил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-циклобутил-7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-4,7-дифтор-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-5,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида и N-(1-(трет-бутил)-5,6-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(2,2,3,3-тетрафторциклобутил)ацетамида. Соединения, описанные в настоящем документе, эффективны при лечении АТР6V1А энцефалопатии. В вариантах осуществления, субъектом является пациент детского возраста.

Варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способам лечения атипичной детской эпилепсии с центрально-височными спайками (АСЕСТS), включающим введение, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, выбранных из группы, состоящей из N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(1-гидроксициклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-(дифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(1-метилциклопропил)ацетамида; N-(6-циано-1-циклобутил-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(7-циано-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-циклопропил-3-метилбутанамида; N-(6-хлор-7-циано-1-циклобутил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-циклобутил-7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-4,7-дифтор-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-5,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида и N-(1-(трет-бутил)-5,6-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(2,2,3,3-тетрафторциклобутил)ацетамида. Соединения, описанные в настоящем документе, являются эффективными при лечении атипичной детской эпилепсии с центрально-височными спайками (АСЕСТS). В вариантах осуществления, субъектом является пациент детского возраста.

Описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к способам лечения аутосомно-доминантной роландической эпилепсии с речевой диспраксией (ADRES D), включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли,

выбранного из группы, состоящей из N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(1-гидроксициклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-(дифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(1-метилциклопропил)ацетамида; N-(6-циано-1-циклобутил-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(7-циано-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-циклопропил-3-метилбутанамида; N-(6-хлор-7-циано-1-циклобутил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-циклобутил-7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-4,7-дифтор-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-5,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида и N-(1-(трет-бутил)-5,6-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(2,2,3,3-тетрафторциклобутил)ацетамида. Соединения, описанные в настоящем документе, являются эффективными при лечении аутосомно-доминантной роландической эпилепсии с речевой диспраксией (ADRES). В вариантах осуществления, субъектом является пациент детского возраста.

Описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к способам лечения CDKL5 энцефалопатии, включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, выбранного из группы, состоящей из N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(1-гидроксициклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-(дифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(1-метилциклопропил)ацетамида; N-(6-циано-1-циклобутил-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(7-циано-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-циклопропил-3-метилбутанамида; N-(6-хлор-7-циано-1-циклобутил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-циклобутил-7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-4,7-дифтор-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-5,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-

диметилбутанамида и N-(1-(трет-бутил)-5,6-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(2,2,3,3-тетрафторциклобутил)ацетамида. Соединения, описанные в настоящем документе, эффективны при лечении CDKL5 энцефалопатии. В вариантах осуществления, субъектом является пациент детского возраста.

Описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к способам лечения детской эпилепсии с центрально-височными спайками (CECTS), включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, выбранного из группы, состоящей из N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(1-гидроксициклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-(дифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(1-метилциклопропил)ацетамида; N-(6-циано-1-циклобутил-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(7-циано-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-циклопропил-3-метилбутанамида; N-(6-хлор-7-циано-1-циклобутил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-циклобутил-7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-4,7-дифтор-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-5,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида и N-(1-(трет-бутил)-5,6-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(2,2,3,3-тетрафторциклобутил)ацетамида. Соединения, описанные в настоящем документе, эффективны при лечении детской эпилепсии с центрально-височными спайками (CECTS). В вариантах осуществления, субъектом является пациент детского возраста.

Варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способам лечения эпилептической энцефалопатии с продолженными комплексами спайк-волна во время сна (ECSWS), включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, выбранного из группы, состоящая из N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(1-гидроксициклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-(дифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(1-метилциклопропил)ацетамида; N-(6-циано-1-циклобутил-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4-фтор-1H-



бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(7-циано-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-циклопропил-3-метилбутанамида; N-(6-хлор-7-циано-1-циклобутил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-циклобутил-7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-4,7-дифтор-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-5,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида и N-(1-(трет-бутил)-5,6-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(2,2,3,3-тетрафторциклобутил)ацетамида. Соединения, описанные в настоящем документе, эффективны при лечении эпилептической энцефалопатии с продолженными комплексами спайк-волна во время сна (ECSWS). В вариантах осуществления, субъектом является пациент детского возраста.

Описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к способам лечения GRIN1 энцефалопатии, включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, выбранного из группы, состоящей из N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(1-гидроксициклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-(дифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(1-метилциклопропил)ацетамида; N-(6-циано-1-циклобутил-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(7-циано-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-циклопропил-3-метилбутанамида; N-(6-хлор-7-циано-1-циклобутил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-циклобутил-7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-4,7-дифтор-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-5,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида и N-(1-(трет-бутил)-5,6-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(2,2,3,3-тетрафторциклобутил)ацетамида. Соединения, описанные в настоящем документе, эффективны при лечении GRIN1 энцефалопатии. В вариантах осуществления, субъектом является пациент детского возраста.

Описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к способам лечения синдрома эпилепсии-афазии GRIN2A, включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, выбранного из группы, состоящей из N-(1-

циклобутил-4-фтор-6-(1-гидроксициклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-(дифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(1-метилциклопропил)ацетамида; N-(6-циано-1-циклобутил-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(7-циано-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-циклопропил-3-метилбутанамида; N-(6-хлор-7-циано-1-циклобутил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-циклобутил-7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-4,7-дифтор-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-5,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида и N-(1-(трет-бутил)-5,6-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(2,2,3,3-тетрафторциклобутил)ацетамида.

Соединения, описанные в настоящем документе, эффективны при лечении синдрома эпилепсии-афазии GRIN2A. В вариантах осуществления, субъект является пациентом детского возраста.

Описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к способам лечения GRIN2B энцефалопатии, включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, выбранного из группы, состоящей из N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(1-гидроксициклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-(дифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(1-метилциклопропил)ацетамида; N-(6-циано-1-циклобутил-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(7-циано-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-циклопропил-3-метилбутанамида; N-(6-хлор-7-циано-1-циклобутил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-циклобутил-7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-4,7-дифтор-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-5,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида и N-(1-(трет-бутил)-5,6-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(2,2,3,3-

тетрафторциклобутил)ацетамида. Соединения, описанные в настоящем документе, эффективны при лечении GRIN2B энцефалопатии. В вариантах осуществления, субъектом является пациент детского возраста.

Варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способам лечения нарушения промежуточной эпилепсии-афазии (IEAD), включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, выбранного из группы, состоящей из N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(1-гидроксициклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-(дифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(1-метилциклопропил)ацетамида; N-(6-циано-1-циклобутил-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(7-циано-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-циклопропил-3-метилбутанамида; N-(6-хлор-7-циано-1-циклобутил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-циклобутил-7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-4,7-дифтор-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-5,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида и N-(1-(трет-бутил)-5,6-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(2,2,3,3-тетрафторциклобутил)ацетамида. Соединения, описанные в настоящем документе, эффективны при лечении промежуточного нарушения эпилепсии-афазии (IEAD). В вариантах осуществления, субъектом является пациент детского возраста.

Варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способам лечения KCNT1 эпилепсии у младенцев с мигрирующими фокальными приступами, включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, выбранного из группы, состоящей из N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(1-гидроксициклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-(дифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(1-метилциклопропил)ацетамида; N-(6-циано-1-циклобутил-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(7-циано-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-

циклопропил-3-метилбутанамида; N-(6-хлор-7-циано-1-циклобутил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-циклобутил-7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-4,7-дифтор-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-5,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида и N-(1-(трет-бутил)-5,6-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(2,2,3,3-тетрафторциклобутил)ацетамида. Соединения, описанные в настоящем документе, эффективны при лечении KCNT1 эпилепсии младенчества с мигрирующими фокальными приступами. В вариантах осуществления, субъектом является пациент детского возраста.

Описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к способам лечения нейронального цероидного липофусциноза (NCL), включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, выбранного из группы, состоящей из N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(1-гидроксициклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-(дифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(1-метилциклопропил)ацетамида; N-(6-циано-1-циклобутил-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(7-циано-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-циклопропил-3-метилбутанамида; N-(6-хлор-7-циано-1-циклобутил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-циклобутил-7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-4,7-дифтор-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-5,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида и N-(1-(трет-бутил)-5,6-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(2,2,3,3-тетрафторциклобутил)ацетамида.

Соединения, описанные в настоящем документе, эффективны при лечении нейрональных цероидных липофусцинозов (NCL). В вариантах осуществления, субъектом является пациент детского возраста.

Варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способам лечения не-синдромной онтогенетической и эпилептической энцефалопатии, включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, выбранного из группы, состоящей из N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(1-гидроксициклобутил)-1H-

бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-(дифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(1-метилциклопропил)ацетамида; N-(6-циано-1-циклобутил-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(7-циано-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-циклопропил-3-метилбутанамида; N-(6-хлор-7-циано-1-циклобутил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-циклобутил-7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-4,7-дифтор-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-5,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида и N-(1-(трет-бутил)-5,6-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(2,2,3,3-тетрафторциклобутил)ацетамида. Соединения, описанные в настоящем документе, эффективны при лечении не-синдромной онтогенетической и эпилептической энцефалопатии. В вариантах осуществления, субъектом является пациент детского возраста.

Описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к способам лечения RTPN23 энцефалопатии, включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, выбранного из группы, состоящей из N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(1-гидроксициклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-(дифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(1-метилциклопропил)ацетамида; N-(6-циано-1-циклобутил-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(7-циано-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-циклопропил-3-метилбутанамида; N-(6-хлор-7-циано-1-циклобутил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-циклобутил-7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-4,7-дифтор-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-5,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида и N-(1-(трет-бутил)-5,6-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(2,2,3,3-

тетрафторциклобутил)ацетамида. Соединения, описанные в настоящем документе, эффективны при лечении РТРN23 энцефалопатии. В вариантах осуществления, субъектом является пациент детского возраста.

Описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к способам лечения синдрома Расмуссена, включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, выбранного из группы, состоящей из N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(1-гидроксициклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-(дифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(1-метилциклопропил)ацетамида; N-(6-циано-1-циклобутил-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(7-циано-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-циклопропил-3-метилбутанамида; N-(6-хлор-7-циано-1-циклобутил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-циклобутил-7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-4,7-дифтор-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-5,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида и N-(1-(трет-бутил)-5,6-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(2,2,3,3-тетрафторциклобутил)ацетамида. Соединения, описанные в настоящем документе, эффективны при лечении синдрома Расмуссена. В вариантах осуществления, субъектом является пациент детского возраста.

Варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способам лечения SCN2A-связанной эпилепсии новорожденных, включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, выбранного из группы, состоящей из N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(1-гидроксициклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-(дифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(1-метилциклопропил)ацетамида; N-(6-циано-1-циклобутил-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(7-циано-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-циклопропил-3-метилбутанамида; N-(6-хлор-7-циано-1-циклобутил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-

циклобутил-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-циклобутил-7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-4,7-дифтор-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-5,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида и N-(1-(трет-бутил)-5,6-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(2,2,3,3-тетрафторциклобутил)ацетамида.

Соединения, описанные в настоящем документе, эффективны при лечении SCN2A-связанной эпилепсии новорожденных. В вариантах осуществления, субъектом является пациент детского возраста.

Описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к способам лечения STXBP1 энцефалопатии, включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, выбранного из группы, состоящей из N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(1-гидроксициклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-(дифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(1-метилциклопропил)ацетамида; N-(6-циано-1-циклобутил-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(7-циано-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-циклопропил-3-метилбутанамида; N-(6-хлор-7-циано-1-циклобутил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-циклобутил-7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-4,7-дифтор-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-5,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида и N-(1-(трет-бутил)-5,6-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(2,2,3,3-тетрафторциклобутил)ацетамида. Соединения, описанные в настоящем документе, эффективны при лечении STXBP1 энцефалопатии. В вариантах осуществления, субъектом является пациент детского возраста.

Варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способам лечения комплекса туберозного склероза (TS)/туберозного склероза (TSC), включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, выбранного из группы, состоящей из N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(1-гидроксициклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-(дифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-(1,1,1-

трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(1-метилциклопропил)ацетамида; N-(6-циано-1-циклобутил-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(7-циано-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-циклопропил-3-метилбутанамида; N-(6-хлор-7-циано-1-циклобутил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-циклобутил-7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-4,7-дифтор-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-5,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида и N-(1-(трет-бутил)-5,6-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(2,2,3,3-тетрафторциклобутил)ацетамида. Соединения, описанные в настоящем документе, эффективны при лечении туберозного склероза (TS)/комплекса туберозного склероза (TSC). В вариантах осуществления, субъектом является пациент детского возраста.

В некоторых вариантах осуществления введение терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли из Таблицы 1 может включать введение суточных доз от примерно 0,1 мг до примерно 1500 мг, от примерно 1 мг до примерно 1500 мг, от примерно 10 мг до примерно 1500 мг, от примерно 50 мг до примерно 1500 мг, от примерно 75 мг до примерно 1500 мг, от примерно 100 мг до примерно 1500 мг, от примерно 125 мг до примерно 1500 мг, от примерно 150 мг до примерно 1500 мг, от примерно 175 мг до примерно 1500 мг, от примерно 200 мг до примерно 1500 мг, от примерно 225 мг до примерно 1500 мг, от примерно 250 мг до примерно 1500 мг, от примерно 275 мг до примерно 1500 мг, от примерно 300 мг до примерно 1500 мг, от примерно 350 мг до примерно 1500 мг, от примерно 400 мг до примерно 1500 мг, от примерно 450 мг до примерно 1500 мг, от примерно 500 мг до примерно 1500 мг, от примерно 550 мг до примерно 1500 мг, от примерно 600 мг до примерно 1500 мг, от примерно 650 мг до примерно 1500 мг, от примерно 700 мг до примерно 1500 мг, от примерно 750 мг до примерно 1500 мг, от примерно 800 мг до примерно 1500 мг, от примерно 850 мг до примерно 1500 мг, от примерно 900 мг до примерно 1500 мг, от примерно 950 мг до примерно 1500 мг, от примерно 1,000 мг до примерно 1500 мг и от примерно 1,200 мг до примерно 1500 мг.

В некоторых вариантах осуществления, терапевтически эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли из таблицы 1 выбрано из группы, состоящей из от примерно 0,1 мг до примерно 1000 мг, от примерно 50 мг до примерно 1000 мг в сутки, от примерно 100 мг до примерно 1000 мг в сутки, от примерно 150 мг до примерно 1000 мг в сутки, от примерно 300 мг до примерно 1000 мг в сутки, от примерно 50 мг до примерно 300 мг в сутки и от примерно 150 мг до примерно 300 мг в сутки.



Такие терапевтически эффективные количества можно вводить один раз в сутки или в виде равных разделенных доз два раза в сутки, три раза в сутки или четыре раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления, введение терапевтически эффективного количества включает введение дозы, равной примерно половине суточной дозы два раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления, дозу вводят примерно каждые 12 часов. В некоторых вариантах осуществления, введение терапевтически эффективного количества включает введение примерно 1 мг два раза в сутки, примерно 5 мг два раза в сутки, примерно 10 мг два раза в сутки, примерно 25 мг два раза в сутки, примерно 75 мг два раза в сутки, примерно 150 мг два раза в сутки, примерно 300 мг два раза в сутки или примерно 500 мг два раза в сутки.

### **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ**

Варианты осуществления в настоящем документе относятся к фармацевтическим композициям, содержащим терапевтически эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемых солей, выбранного из группы, состоящей из N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(1-гидроксициклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-(дифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(1-метилциклопропил)ацетамида; N-(6-циано-1-циклобутил-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(7-циано-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-циклопропил-3-метилбутанамида; N-(6-хлор-7-циано-1-циклобутил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-циклобутил-7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-4,7-дифтор-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-5,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида и N-(1-(трет-бутил)-5,6-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(2,2,3,3-тетрафторциклобутил)ацетамида.

Фармацевтические составы, содержащие такие соединения и подходящий носитель, могут быть в различных формах, включая, но не ограничиваясь ими, твердые вещества, растворы, порошки, жидкие эмульсии, жидкие суспензии, полутвердые вещества и сухие порошки, содержащие эффективное количество соединения. В данной области также известно, что активные ингредиенты могут содержаться в таких составах с фармацевтически приемлемыми разбавителями, наполнителями, разрыхлителями, связующими агентами, смазывающими агентами, поверхностно-активными веществами, гидрофобными носителями, водорастворимыми носителями, эмульгаторами, буферами, смачивающими агентами, увлажнителями, солюбилизаторами, антиоксидантами,

консервантами и подобными. Средства и способы введения известны в данной области техники, и специалист может обращаться к различным справочникам по фармакологии за инструкциями. Например, Modern Pharmaceuticals, Banker & Rhodes, Marcel Dekker, Inc. (1979); и Goodman & Gilman's, The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, 6th Edition, MacMillan Publishing Co., New York (1980), оба которых включены в настоящий документ в качестве ссылки полностью.

В некоторых вариантах осуществления, разовая доза соединения или его фармацевтически приемлемой соли из Таблицы 1 выбрана из группы, состоящей из от примерно 0,1 мг до примерно 1500 мг, от примерно 1 мг до примерно 1500 мг, от примерно 10 мг до примерно 1500 мг, от примерно 50 мг до примерно 1500 мг, от примерно 75 мг до примерно 1500 мг, от примерно 100 мг до примерно 1500 мг, от примерно 125 мг до примерно 1500 мг, от примерно 150 мг до примерно 1500 мг, от примерно 175 мг до примерно 1500 мг, от примерно 200 мг до примерно 1500 мг, от примерно 225 мг до примерно 1500 мг, от примерно 250 мг до примерно 1500 мг, от примерно 275 мг до примерно 1500 мг, от примерно 300 мг до примерно 1500 мг, от примерно 400 мг до примерно 1500 мг, от примерно 450 мг до примерно 1500 мг, от примерно 500 мг до примерно 1500 мг, от примерно 600 мг до примерно 1500 мг, от примерно 700 мг до примерно 1500 мг, от примерно 800 мг до примерно 1500 мг, от примерно 1,000 мг до примерно 1500 мг и от примерно 1,200 мг до примерно 1500 мг.

В некоторых вариантах осуществления, однократная доза соединения или его фармацевтически приемлемой соли из таблицы 1 выбрана из группы, состоящей из от примерно 25 мг до примерно 5000 мг, от примерно 50 мг до примерно 5000 мг, от примерно 100 мг до примерно 5000 мг, от примерно 150 мг до примерно 5000 мг, от примерно 200 мг до примерно 5000 мг, от примерно 250 мг до примерно 5000 мг, от примерно 300 мг до примерно 5000 мг, от примерно 400 мг до примерно 5000 мг, от примерно 450 мг до примерно 5000 мг, от примерно 100 мг до примерно 3,000 мг, от примерно 150 мг до примерно 3,000 мг, от примерно 200 мг до примерно 3,000 мг, от примерно 250 мг до примерно 3,000 мг, от примерно 300 мг до примерно 3,000 мг, от примерно 400 мг до примерно 3,000 мг, 450 мг до примерно 3,000 мг, от примерно 100 мг до примерно 1,000 мг, от примерно 150 мг до примерно 1,000 мг, от примерно 200 мг до примерно 1,000 мг, от примерно 250 мг до примерно 1,000 мг, от примерно 300 мг до примерно 1,000 мг, от примерно 400 мг до примерно 1,000 мг, от примерно 450 мг до примерно 1,000 мг, от примерно 500 мг до примерно 1000 мг и от примерно 600 мг до примерно 1,000 мг. В некоторых вариантах осуществления, разовая стандартная доза может составлять от 10 мг/сутки до 1500 мг/сутки или от примерно 100 мг/сутки до 600 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления, такие разовые дозы можно вводить один раз в сутки или несколько раз в сутки, например два раза в сутки или три раза в сутки.

В некоторых вариантах осуществления, стандартная доза дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель.

Соединения могут быть составлены для парентерального введения или введения

путем инъекции, например, путем болюсной инъекции или непрерывной инфузии. Составы для инъекции могут быть представлены в виде стандартной дозированной формы, например, в ампулах или в многодозовых контейнерах, с добавлением консерванта. Композиции могут принимать такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных носителях, и могут содержать вспомогательные вещества, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты.

Инъекционные препараты могут быть составлены в соответствии с известным уровнем техники с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный инъекционный препарат может также представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Приемлемые носители и растворители, которые могут быть использованы, включают воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия.

Другие варианты осуществления включают соединение, приготовленное, как описано выше, в виде твердой дозированной формы для перорального введения, включая капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких вариантах осуществления, активное соединение может быть смешано с одним или несколькими инертными разбавителями, такими как сахароза, лактоза или крахмал. Такие дозированные формы могут также содержать, как и в обычной практике, дополнительные вещества, отличные от инертных разбавителей, например, смазывающие агенты, такие как стеарат магния. В случае капсул, таблеток и пилюль, дозированные формы могут также содержать буферные агенты и могут быть дополнительно приготовлены с энтеросолюбильными покрытиями.

Получение соединения по изобретению в твердой дозированной форме может варьироваться. Например, в одном варианте осуществления, жидкий или желатиновый состав может быть приготовлен путем объединения соединения, такого как соединения, описанные выше, и добавления загустителя к жидкой смеси для с образованием желатина. Затем желатин может быть инкапсулирован в стандартную дозированную форму с образованием капсулы. В другом типовом варианте осуществления, маслянистый препарат соединения, полученный, как описано выше, может быть лиофилизирован до получения твердого вещества, которое может быть смешано с одним или несколькими фармацевтическими приемлемыми эксципиентом, носителем или разбавителем для получения таблетки.

Другие варианты осуществления, которые могут быть полезны для перорального введения соединения по изобретению, включают жидкие дозированные формы. В таких вариантах осуществления, жидкая доза может включать фармацевтически приемлемую эмульсию, раствор, суспензию, сироп и эликсир, содержащие инертные разбавители, обычно используемые в данной области техники, такие как вода. Такие композиции могут также содержать адьюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, и подсластители, ароматизаторы и отдушки.

В других вариантах осуществления, соединения, описанные в настоящем

документе, могут быть составлены в виде препаратов депо. Такие составы пролонгированного действия можно вводить путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или путем внутримышечной инъекции. Инъекции депо можно вводить от примерно 1 до примерно 6 месяцев или в течение более длительных интервалов. Так, например, соединения могут быть составлены с подходящими полимерными или гидрофобными материалами (например, в виде эмульсии в приемлемом масле) или ионообменными смолами, или в виде труднорастворимых производных, например, в виде умеренно растворимой соли.

### **ПРИМЕРЫ**

#### Пример 1: Активация KCNQ2

M-ток описывается как неинактивирующий калиевый ток, возникающий в результате активации каналов Kv7. M-ток возникает в результате комбинации двух отдельных субъединиц Kv7, образующих гетеромер. Kv7.3 может объединяться либо с Kv7.2, либо с Kv7.5. Кроме того, субъединицы Kv7 могут образовывать функциональные гомомеры. Считается, что сборка субъединиц в гомомеры или гетеромеры основана на развитии и специальной регуляции экспрессии. Важно отметить, что гетеромеры имеют большие токи, а также отличные свойства проникновения и проводимости по сравнению с гомомерами. Приведенные в настоящем документе данные описывают предпочтительную активацию Kv7.2 по сравнению с Kv7.2/7.3 или Kv7.3 соединением А.

Способы биологического анализа - С помощью липид-опосредованной трансфекции, плазмиды, включающие только субъединицы KCNQ2 дикого типа (wt), только KCNQ3 wt или обе субъединицы KCNQ2 wt и KCNQ3 wt, экспрессируют в клетках яичника китайского хомячка (CHO). Протоколы фиксации напряжения цельных клеток используют для измерения гейтирования и плотности проводимости каналов wt до, во время и после нанесения тестируемого соединения с помощью фокальной пипеточной перфузии. Напряжение полуактивации ( $V_{1/2}$ ) определяют с помощью бoльцмановских подгонок кривых проводимости-напряжения (G/V).

На ФИГ. 1 показано, что соединение А (соединение, представленное в таблице 1) сдвигает зависимость напряжения активации в клетках. Соединение А в значительной степени отрицательно сдвигает зависимость напряжения активации для KCNQ2 и KCNQ3 гомомеров, а также для KCNQ2/Q3 гетеромеров. Величина сдвига зависит от состава KCNQ субъединиц: KCNQ2 > KCNQ2/Q3 > KCNQ3.

На ФИГ. 2 показано, что соединение А обладает способностью активировать гомомеры Kv7.2. Плотность тока при 3 мкМ соединения А значительно выше, чем в контроле. Активация плотности тока при 3 мкМ соединения А аналогична плотности тока, вызываемой 10 мкМ эзогабина или ICA-069673.

#### Пример 2: Сравнение соединения А с эзогабином в гомомерных и гетеромерных KCNQ2 каналах

Гетерозиготные варианты KCNQ2 de novo (DNV) являются причиной KCNQ2 эпилептической энцефалопатии (KCNQ2-EE). Большинство вариантов KCNQ2-EE

являются миссенс, и кластеризованы в горячих точках, которые являются доменами для ключевых функций белка, а именно, потенциального считывания, потока трансмембранных ионов и сайтов, регулирующих связывание PIP2 и кальмодулина. При фиксации напряжения, многие KCNQ2-EE DNV проявляют доминантно-негативные эффекты при совместной экспрессии с субъединицами дикого типа (wt), чтобы имитировать гетерозиготность. Эзогабин (EZO) увеличивает токи через каналы, содержащие мутированные субъединицы *in vitro*, и его используют у пациентов с KCNQ2-EE. Новые малые молекулы, действующие как мощные открыватели нейронных KCNQ каналов, являются кандидатами на индивидуализированную медицину для KCNQ2-EE.

Четыре часто повторяющихся миссенс-варианта KCNQ2-EE (ФИГ. 3), R210H (расположенный в S4 датчика напряжения), T274M (расположенный в спирали поры), A294V (расположенный на границе петли поры и S6) и R581Q/L (расположенный во внутриклеточной спирали C) вводят в кДНК KCNQ2 посредством сайт-направленного мутагенеза QuikChange. R210H находится в S4 датчика напряжения, T274M находится в спирали поры, A294V находится на границе петли поры и S6, и R581Q находится во внутриклеточной спирали C. С помощью липид-опосредованной трансфекции, плазмиды, включая патогенные варианты, коэкспрессируют с субъединицами KCNQ2 wt или KCNQ2 и KCNQ3 в клетках яичника китайского хомячка (CHO). Мутация спирали KCNQ2 S5, W236L, которая отменяет модуляцию EZO, используют для характеристики связывания соединения А. Протоколы фиксации напряжения целых клеток используют для измерения гейтинга и проводимости каналов дикого типа и каналов, содержащих мутированные субъединицы, до, во время и после применения соединения А с помощью фокальной пипеточной перфузии.

Соединение А увеличивает токи и сдвигает кривую G/V гомомерных (ФИГ. 4-6) и гетеромерных (ФИГ. 7-9) каналов дикого типа. (ФИГ. 4) Соединение А (0,3 мкМ и 1,0 мкМ) увеличивает плотность гомомерных каналов при -40 мВ (ФИГ. 5) и (ФИГ. 6) Соединение А сдвигает влево кривую G/V гомомера. (ФИГ. 7) типовые токи, записанные из клеток, экспрессирующих каналы KCNQ2/ KCNQ3 дикого типа, до и после применения 1,0 мкМ соединения А. (ФИГ. 8) и (ФИГ. 9) соединение А сдвигает влево эти гетеромерные каналы дикого типа (N=3-10 клеток; \* $<0,05$ , \*\* $<0,01$  и \*\*\* $<0,001$ ).

#### Пример 3: Сравнение соединения А с эзогабином и ICA-069673 в активации KCNQ2 гомомеров

Активация KCNQ2 гомомеров соединением А требуется W236, подобно EZO и в отличие от ICA-069673. (ФИГ. 10, ФИГ. 13) типовые следы токов при -40 мВ из клеток, экспрессирующих KCNQ2 дикого типа (ФИГ. 10) и KCNQ2 W236L (ФИГ. 13) до и после применения лекарственных средств. EZO и соединение А повышают плотность тока каналов KCNQ2 дикого типа (ФИГ. 11), но не влияют на плотность тока каналов W236L (ФИГ. 14). Гиперполяризованные кривые G/V после применения лекарственных средств (N=3-12 клеток; \* $<0,05$ , \*\* $<0,01$  и \*\*\* $<0,001$ ).

#### Пример 4: активация соединением А каналов, включающих рецидивирующий

### KCNQ2 патогенный вариант домена датчика напряжения, R210H

Соединение А активирует каналы, включающие рецидивирующий KCNQ2 патогенный вариант домена датчика напряжения, R210H (ФИГ. 18). Текущие семейства, записанные из гомомерных каналов R210H до и после применения 1,0 мкМ соединения А. Активация R210H очень сильно деполяризована; этот эффект обращается Соединением А. (ФИГ. 19) Средние токи при +20 мВ до и во время применения Соединения А. (ФИГ. 20) Сравнение эффектов Соединения А на KCNQ2 дикого типа и 1:1 коэкспрессированных дикого типа и R210H при -40 мВ. (ФИГ. 21, ФИГ. 22) Сущность сдвигов  $V_{1/2}$  для каналов, несущих различные комбинации субъединиц после применения 1,0 мкМ соединения А (N=6-19; \* $<0,05$ , \*\* $<0,01$  и \*\*\* $<0,001$ ).

### Пример 5: Активация соединением А гомомерных каналов, включающих варианты KCNQ2 человека

Соединение А активирует гомомерные каналы, включающие патогенные варианты KCNQ2 человека (поровый домен и С-конец). (ФИГ. 23) Наложенные типовые следы, записанные при -40 мВ от KCNQ2 дикого типа и от клетки, экспрессирующей 1:1 KCNQ2 и KCNQ2 A294V, до и во время применения 0,3 мкМ соединения А. (ФИГ. 24) Сущность влияния 0,3 мкМ соединения А на плотность тока каналов дикого типа и каналов, образованных 1:1 коэкспрессией дикого типа с указанным доменом поры и С-концевыми вариантами (N =4-8; \* $<0,05$ , \*\* $<0,01$  и \*\*\* $<0,001$ ).

### Пример 6: активация соединением А гетеромерных каналов, включающих рецидивирующие патогенные KCNQ2 варианты T274M и A294V

Соединение А активирует гетеромерные каналы, включающие рецидивирующие патогенные варианты KCNQ2 T274M и A294V (соотношение кДНК KCNQ2 дикого типа:вариант:KCNQ3 дикого типа=1:1:2 для имитации гетерозиготности). Средняя плотность тока при -40 мВ, кривые проводимости/напряжения и  $V_{1/2}$  сдвиги каналов с A294V (ФИГ. 25-27) и T274M (ФИГ. 28-30), до и во время применения 1,0 мкМ соединения А (N=9-11; \* $<0,05$ , \*\* $<0,01$  и \*\*\* $<0,001$ ).

Соединение А активирует гомомеры, содержащие KCNQ2, и гетеромеры KCNQ2/3 путем сдвига активации и увеличения максимального тока. Такая модуляция KCNQ2 требует наличия остатка домена поры W236. Варианты из трех различных мутационных горячих точек KCNQ2-EE демонстрируют сильное доминантно-негативное подавление тока в условиях, имитирующих гетерозиготность. Соединение А (0,3-1 мкМ) усиливает токи в клетках, экспрессирующих каждый из этих вариантов, увеличивая токи при -40 мВ до уровней дикого типа. Эти результаты позволяют предположить потенциальную пользу для KCNQ2-EE.

Группы альтернативных элементов или вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, не должны рассматриваться как ограничения. Каждый элемент группы может упоминаться и заявляться индивидуально или в любой комбинации с другими элементами группы или другими элементами, найденными в настоящем документе. Предполагается, что один или несколько членов группы может быть включен

или исключен из группы по соображениям удобства и/или патентоспособности. Когда происходит любое такое включение или исключение, считается, что спецификация содержит группу в измененном виде, что соответствует письменному описанию всех групп Маркуша, используемых в прилагаемой формуле изобретения.

В настоящем документе описаны некоторые варианты осуществления, включая наилучший способ осуществления изобретения, известный изобретателям. Конечно, вариации описанных вариантов станут очевидными для специалистов в данной области техники после прочтения вышеприведенного описания. Изобретатель ожидает, что специалисты в данной области техники смогут использовать такие варианты по мере необходимости, и изобретатели предполагают, что изобретение будет осуществлено на практике иначе, чем конкретно описано в настоящем документе. Соответственно, формула изобретения включает все модификации и эквиваленты объекта, указанного в формуле изобретения, как это разрешено применимым законодательством. Кроме того, любая комбинация вышеописанных элементов во всех их возможных вариациях рассматривается, если иное не указано в настоящем документе или иным образом явно не противоречит контексту.

В заключение следует понимать, что варианты осуществления, описанные в настоящем документе, иллюстрируют принципы формулы изобретения. Другие модификации, которые могут быть использованы, находятся в пределах объема формулы изобретения. Таким образом, в качестве примера, но не ограничения, альтернативные варианты осуществления могут быть использованы в соответствии с представленными в настоящем документе идеями. Соответственно, формула изобретения не ограничена именно вариантами осуществления, как показано и описано.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения заболевания или нарушения нейроонтогенеза, включающий введение терапевтически эффективного количества Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом пациенту детского возраста,

где соединение А или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из группы, состоящей из N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(1-гидроксициклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-(дифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(1-метилциклопропил)ацетамида; N-(6-циано-1-циклобутил-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(7-циано-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-циклопропил-3-метилбутанамида; N-(6-хлор-7-циано-1-циклобутил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-циклобутил-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-1-циклобутил-7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(6-циано-4,7-дифтор-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамида; N-(1-(трет-бутил)-5,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамида и N-(1-(трет-бутил)-5,6-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(2,2,3,3-тетрафторциклобутил)ацетамида.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что соединение А или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(1-гидроксициклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамид.

3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что соединение А или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой N-(1-(трет-бутил)-6-(дифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамид.

4. Способ по п. 1, отличающийся тем, что соединение А или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой N-(6-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамид.

5. Способ по п. 1, отличающийся тем, что соединение А или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой N-(1-циклобутил-4-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(1-метилциклопропил)ацетамид.

6. Способ по п. 1, отличающийся тем, что соединение А или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой N-(6-циано-1-циклобутил-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамид.

7. Способ по п. 1, отличающийся тем, что соединение А или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой N-(1-циклобутил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-



ил)-3,3-диметилбутанамид.

8. Способ по п. 1, отличающийся тем, что соединение А или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамид.

9. Способ по п. 1, отличающийся тем, что соединение А или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой N-(7-циано-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-циклопропил-3-метилбутанамид.

10. Способ по п. 1, отличающийся тем, что соединение А или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой N-(6-хлор-7-циано-1-циклобутил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамид.

11. Способ по п. 1, отличающийся тем, что соединение А или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой N-(1-циклобутил-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамид.

12. Способ по п. 1, отличающийся тем, что соединение А или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой N-(1-(трет-бутил)-6-циано-4,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамид.

13. Способ по п. 1, отличающийся тем, что соединение А или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой N-(6-циано-1-циклобутил-7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамид.

14. Способ по п. 1, отличающийся тем, что соединение А или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой N-(6-циано-4,7-дифтор-1-(1-метилциклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3-диметилбутанамид.

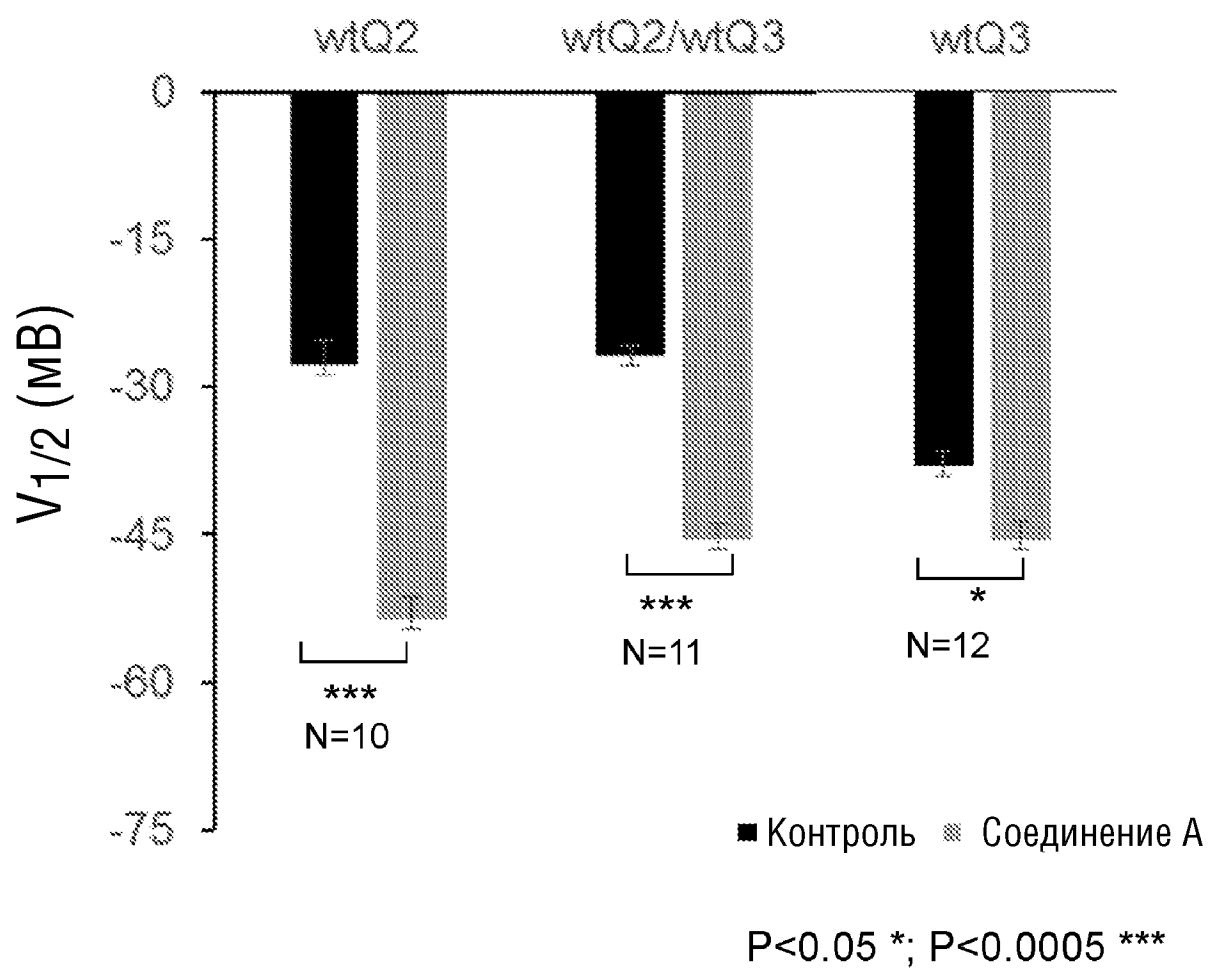
15. Способ по п. 1, отличающийся тем, что соединение А или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой N-(1-(трет-бутил)-5,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамид.

16. Способ по п. 1, отличающийся тем, что соединение А или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой N-(1-(трет-бутил)-5,6-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(2,2,3,3-тетрафторциклобутил)ацетамид.

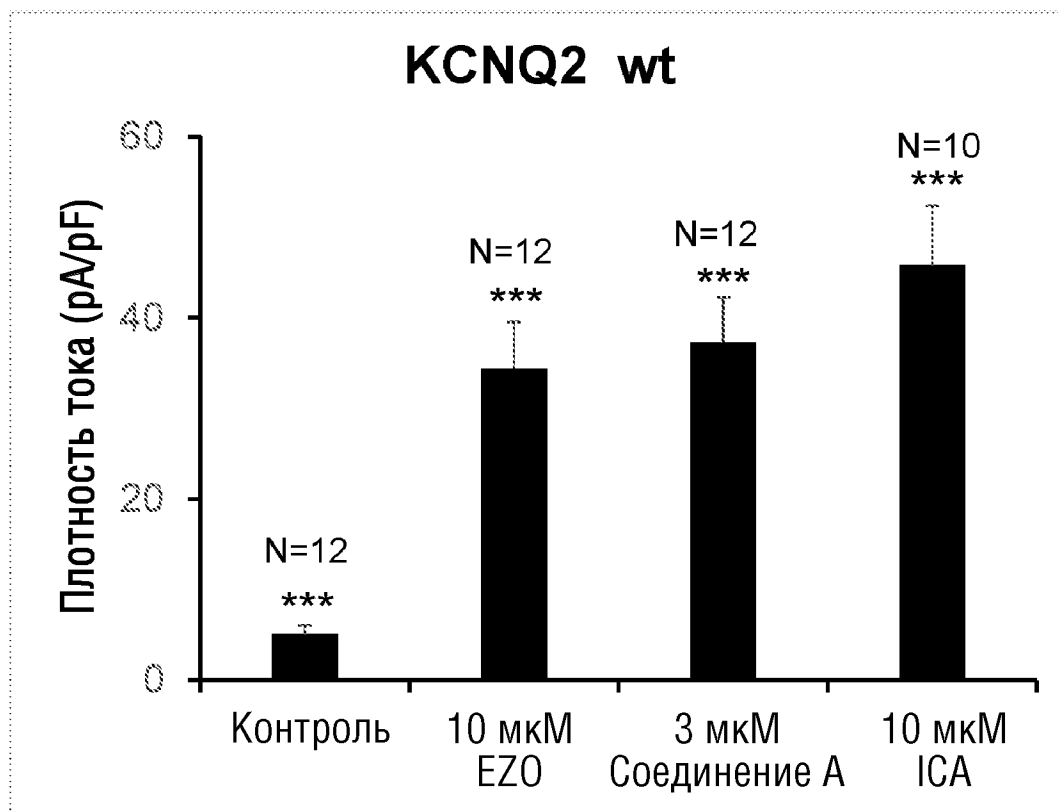
17. Способ по п. 1, отличающийся тем, что заболевание или нарушение нейроонтогенеза выбирают из группы, состоящей из синдрома Ангельмана, неонатального абстинентного синдрома, ранней миоклонической энцефалопатии, синдрома Ландау-Клеффнера, электрического эпилептического статуса сна, синдрома Отахара, расстройств аутистического спектра, синдрома Драве, синдрома Леннокса-Гасто, синдрома Ретта, синдрома Веста, SCN8A-связанной эпилепсии с энцефалопатией (EIEE13), эпилепсии младенчества с мигрирующими фокальными приступами (EIMFS), аутосомно-доминантной ночной лобной эпилепсии (ADNFLE), синдрома Дузе, адренолейкодистрофии (ALD), ATP6V1A энцефалопатии, атипичной детской эпилепсии с центрально-височными спайками (ACECTS), аутосомно-доминантной роландической эпилепсии с речевой диспраксией (ADRESL), CDKL5 энцефалопатии, детской эпилепсии с центрально-височными спайками (CECTS), эпилептической энцефалопатии с

продолженными комплексами спайк-волна во время сна (ECSWS), GRIN1 энцефалопатии, GRIN2A синдрома эпилепсии-афазии, GRIN2B энцефалопатии, промежуточного нарушения эпилепсии-афазии (IEAD), KCNT1 эпилепсии младенчества с мигрирующими фокальными приступами, нейронального цероидного липофусциноза (NCL), не-синдромной онтогенетической и эпилептической энцефалопатии, PTPN23 энцефалопатии, синдрома Расмуссена, SCN2A-связанных неонатальных эпилепсий, STXBP1 энцефалопатии, туберозного склероза (TS)/комплекса туберозного склероза (TSC) и их комбинаций.

ФИГ.1

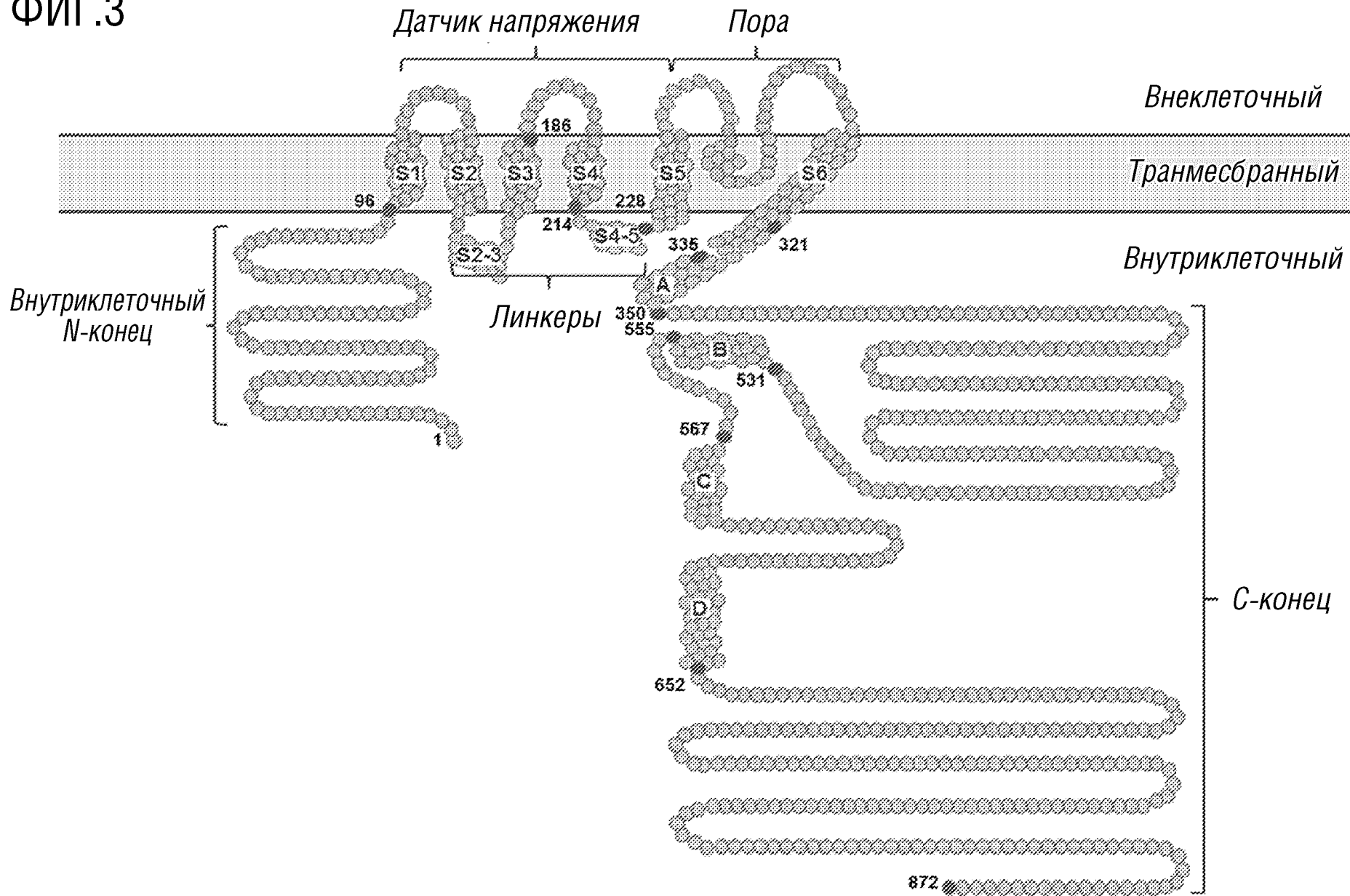


ФИГ.2

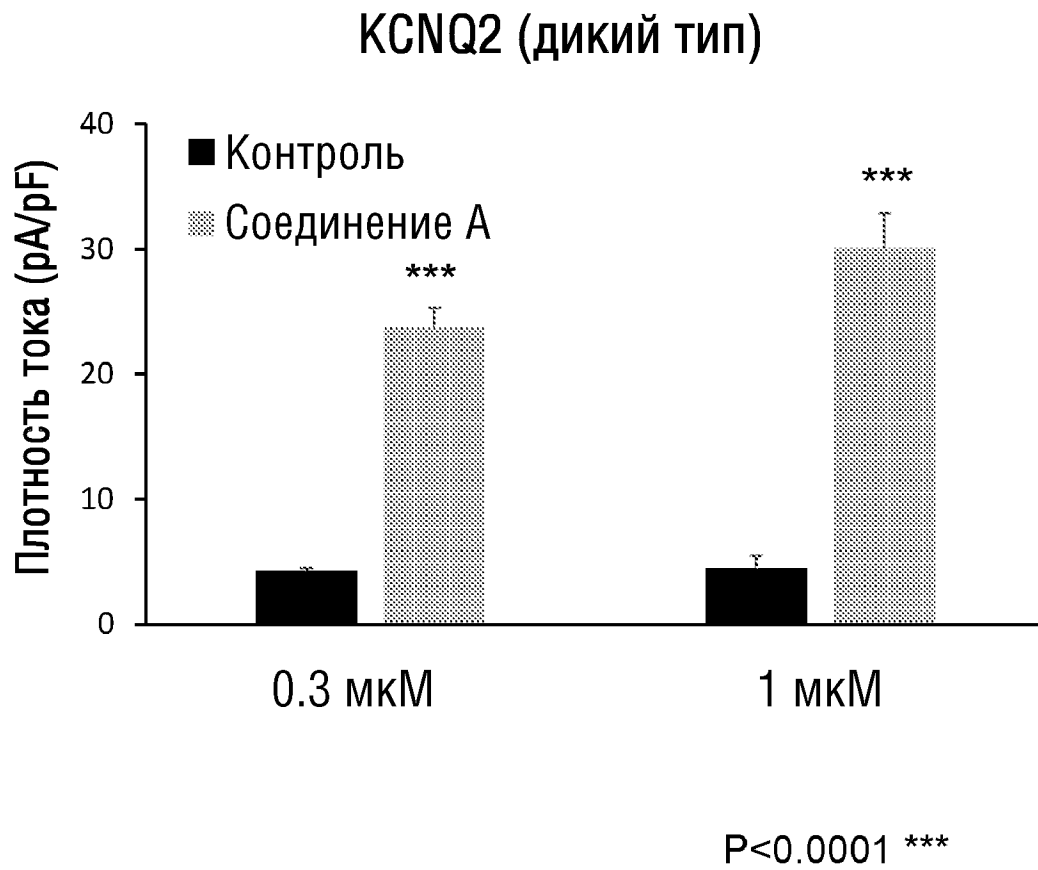


$P < 0.0005$  \*\*\*

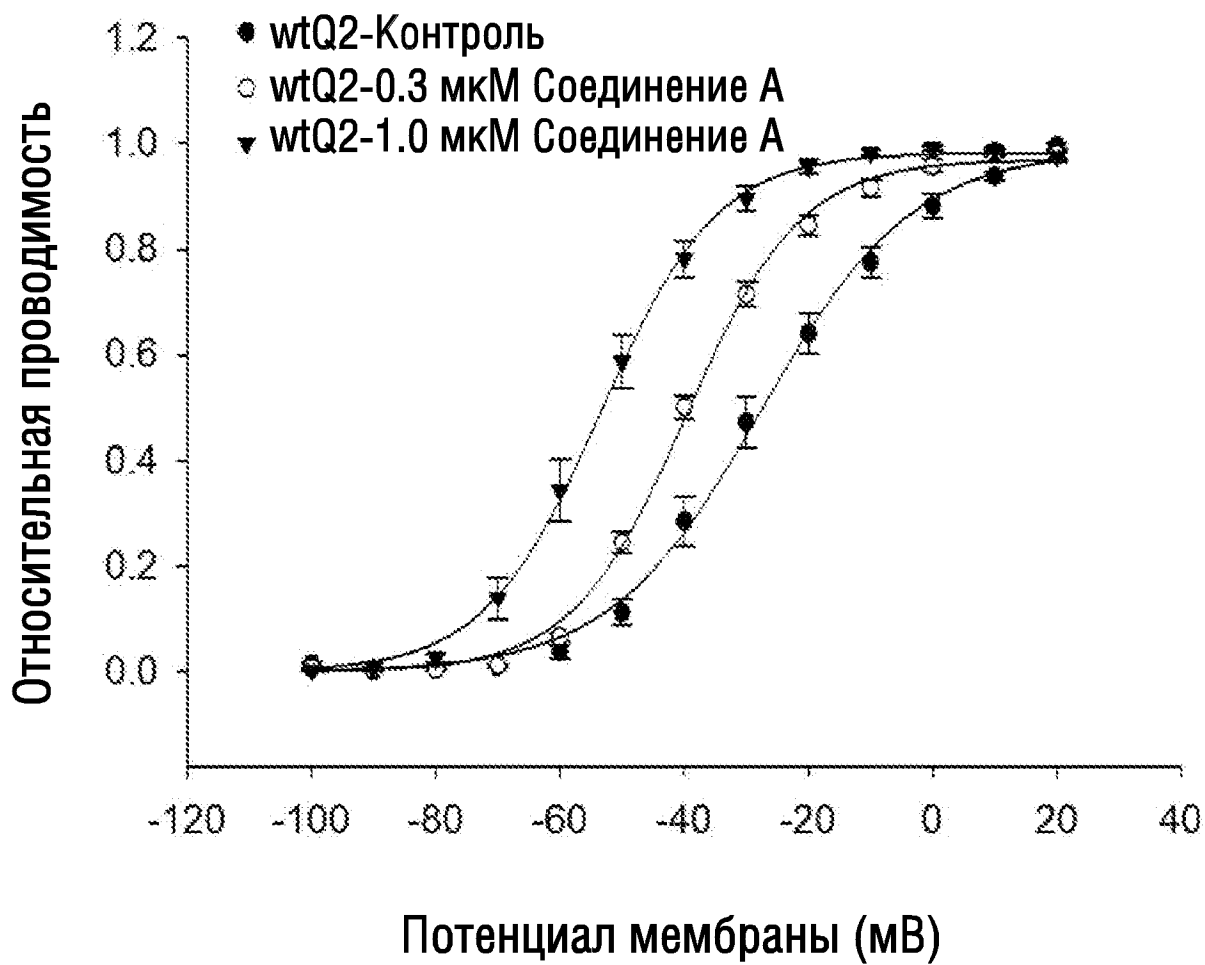
ФИГ.3



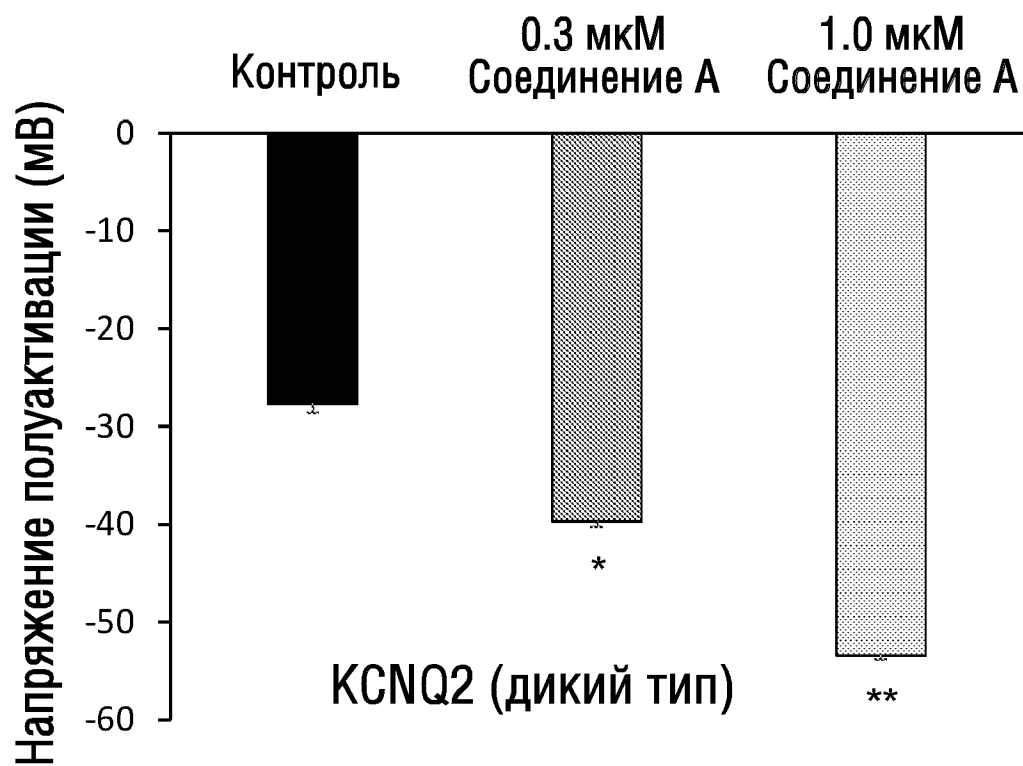
ФИГ.4



ФИГ.5

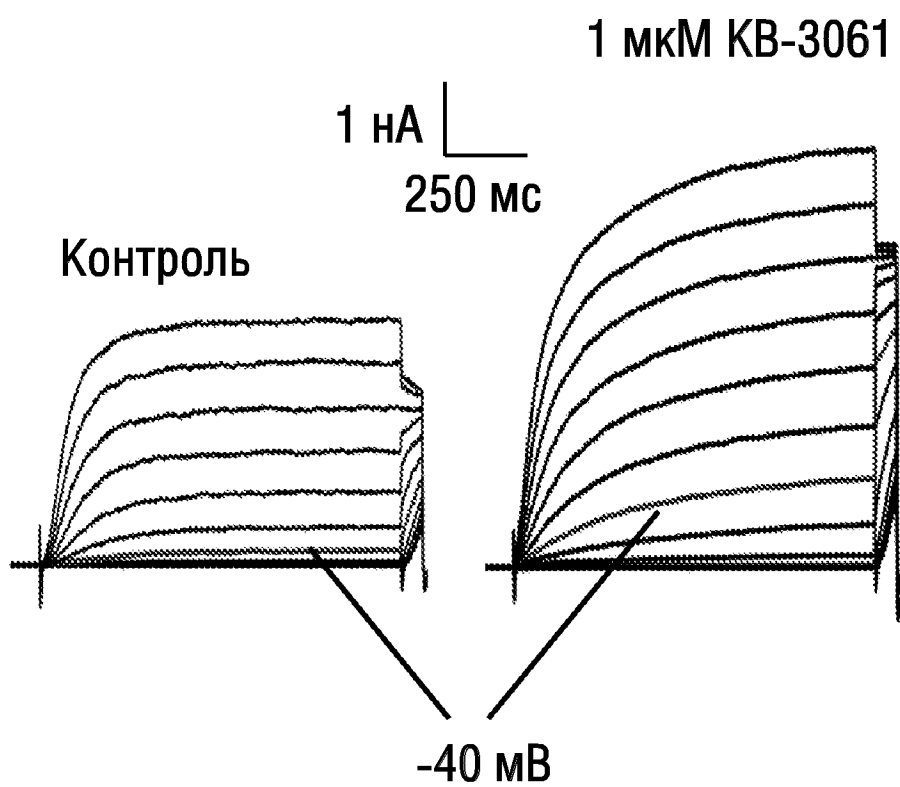


ФИГ.6

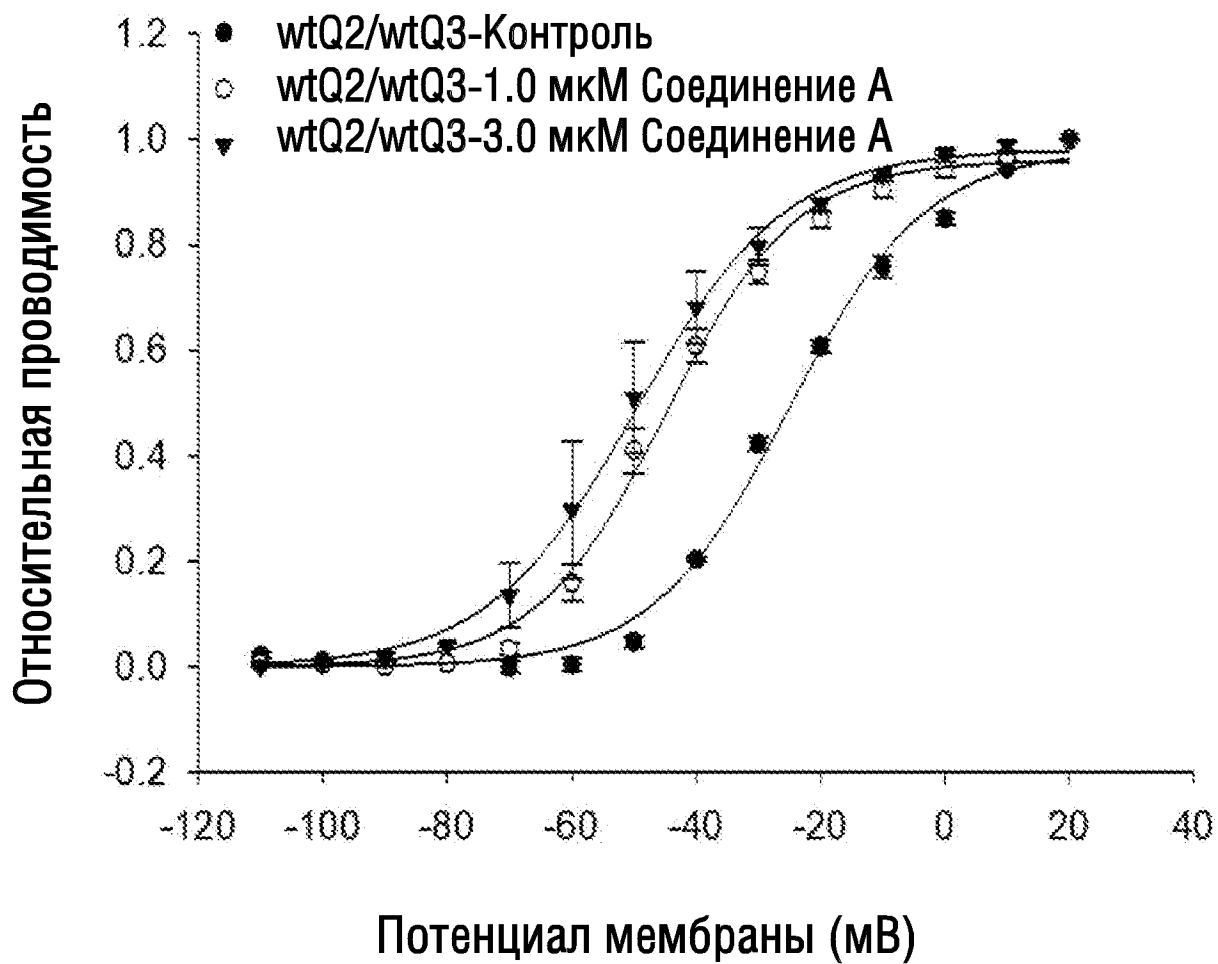
 $P < 0.05$  \* $P < 0.01$  \*\*



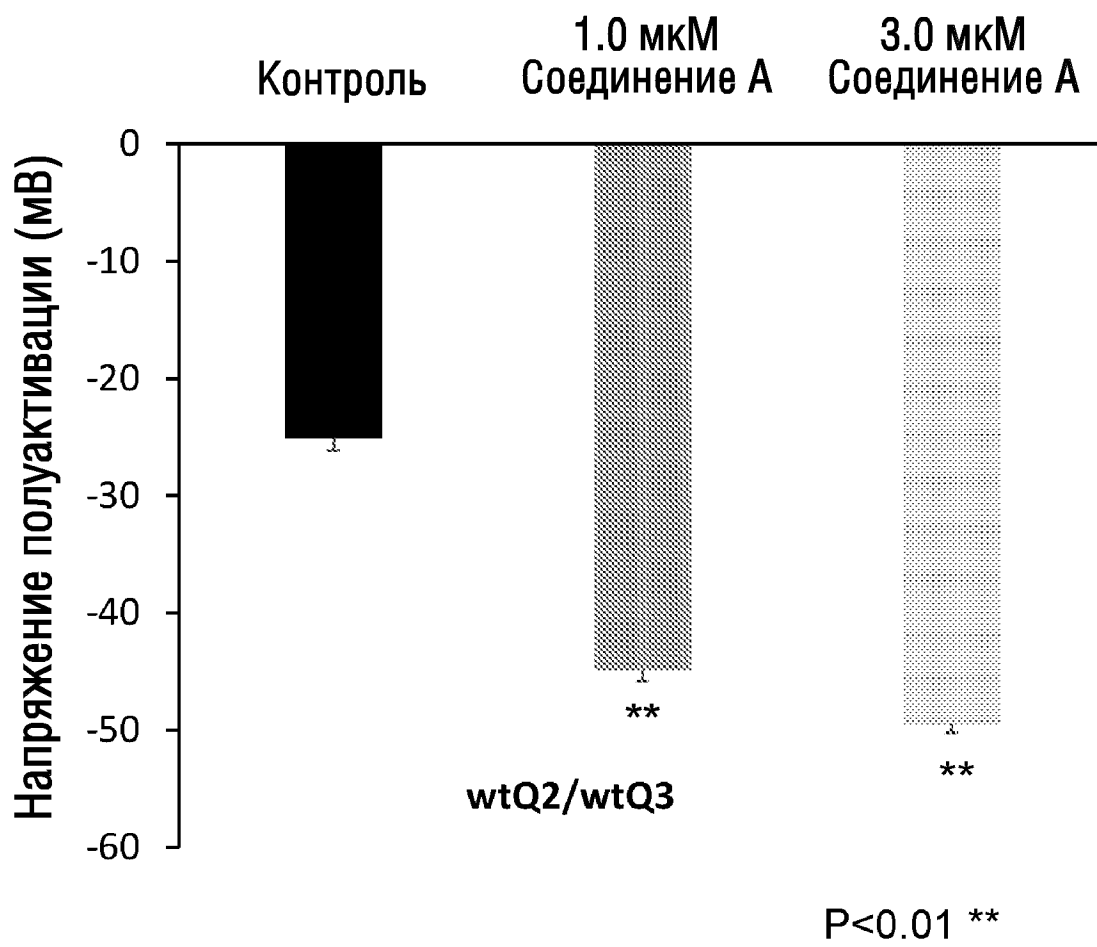
ФИГ.7



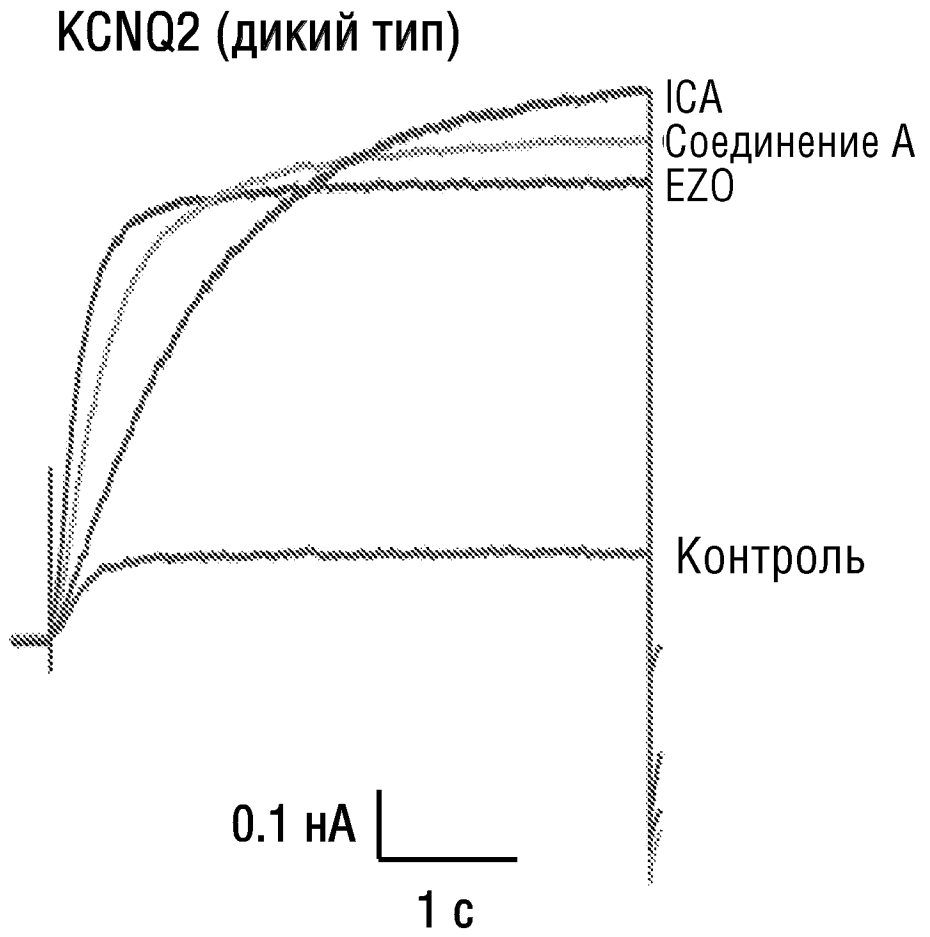
ФИГ.8



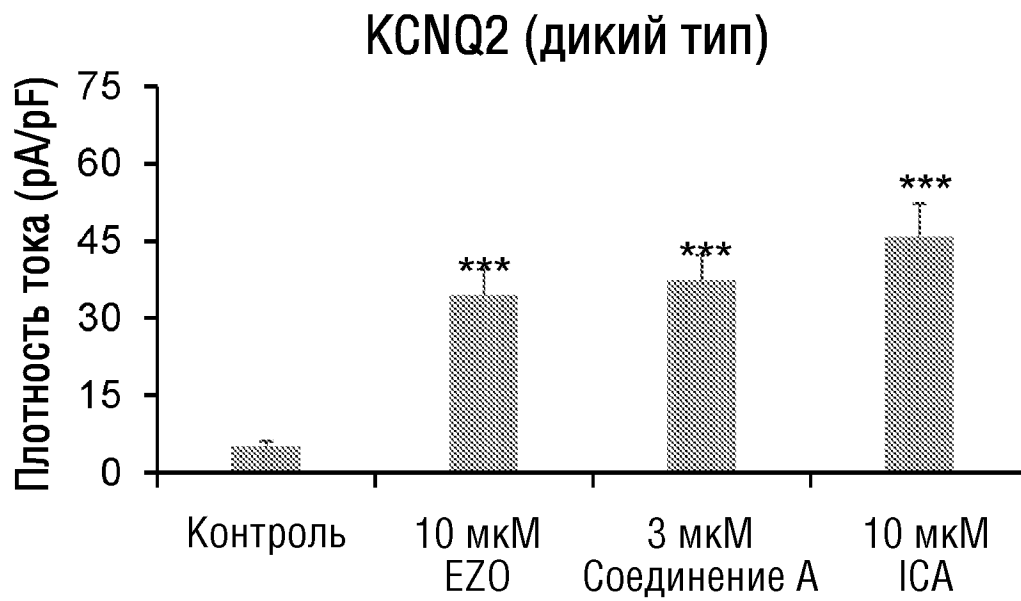
ФИГ.9



ФИГ.10

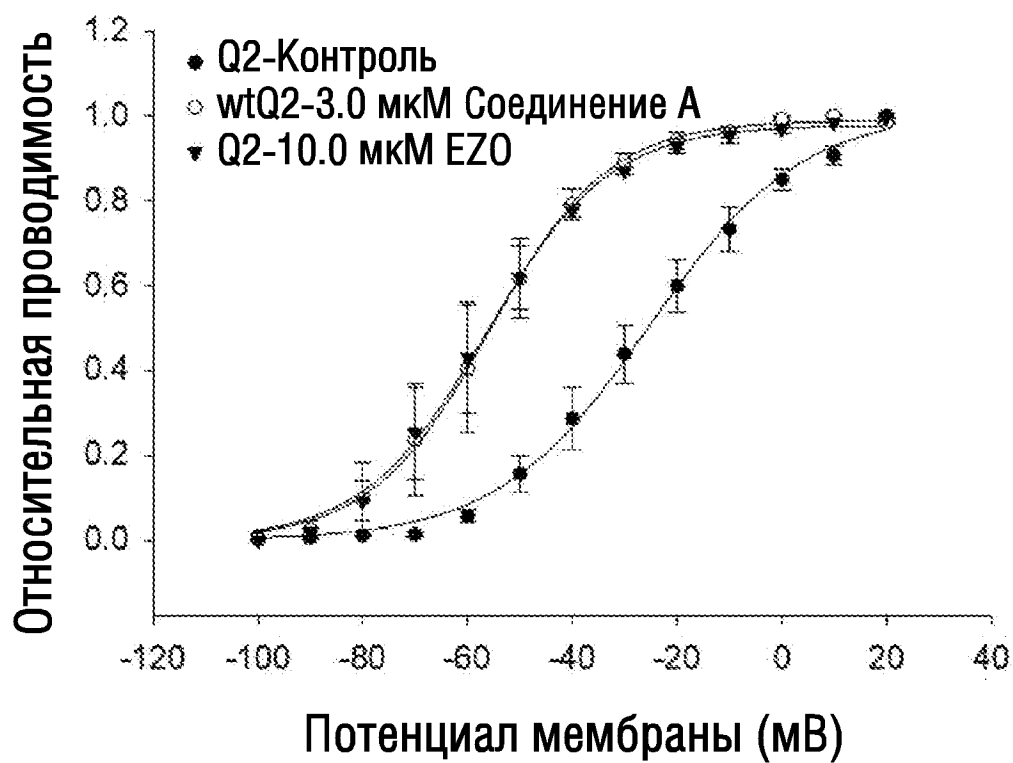


ФИГ.11



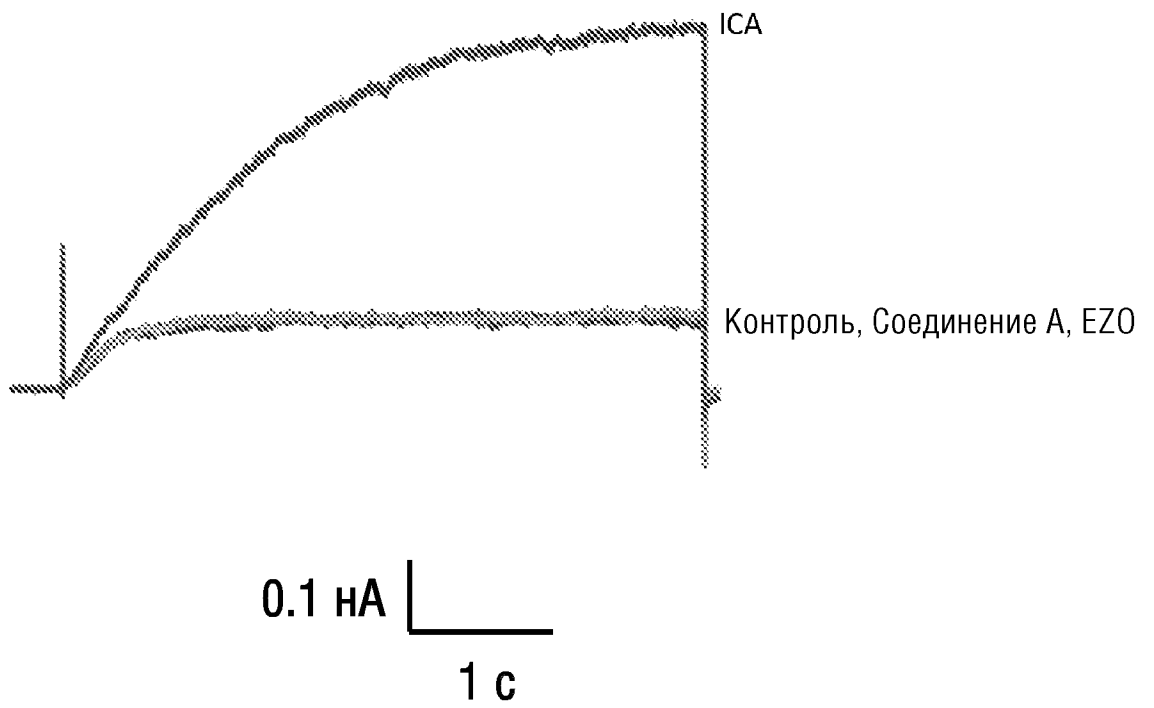
$P < 0.001$  \*\*\*

ФИГ.12

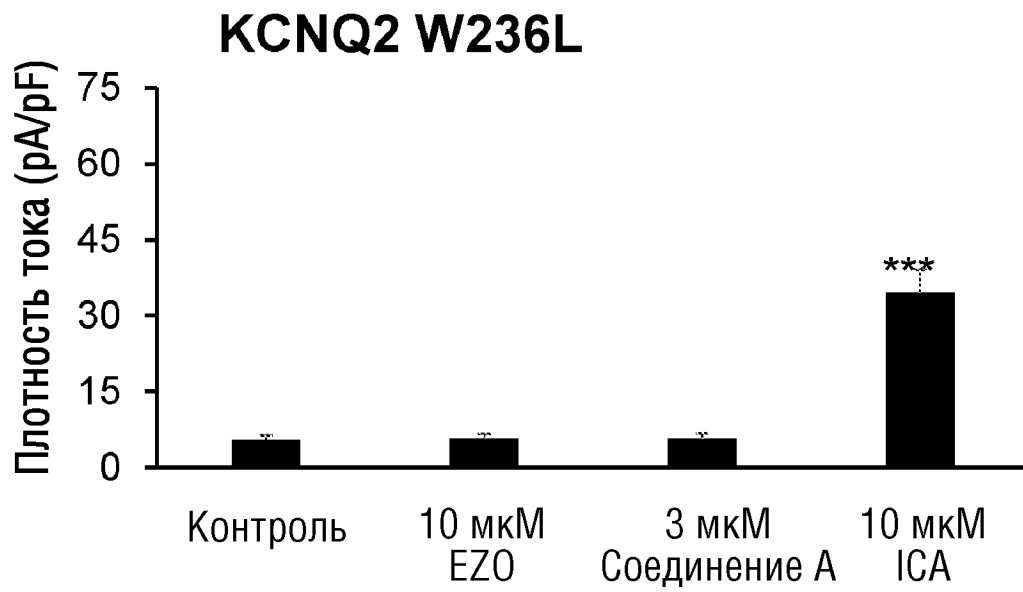


ФИГ.13

**KCNQ2 W236L**



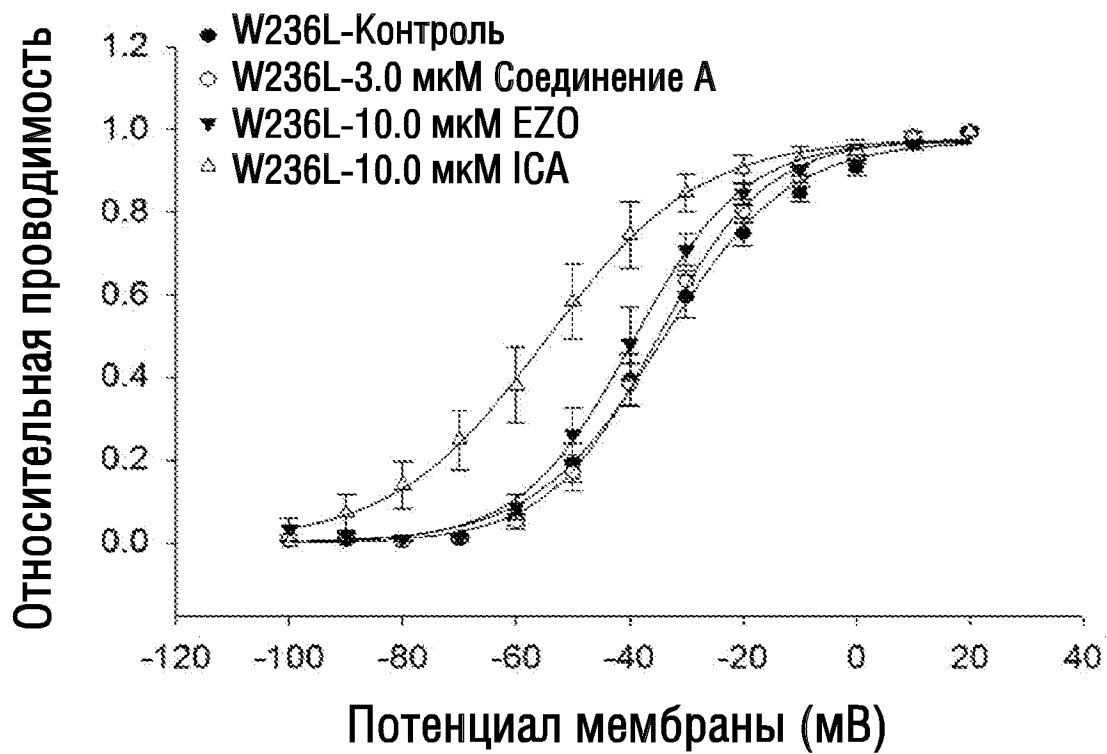
ФИГ.14



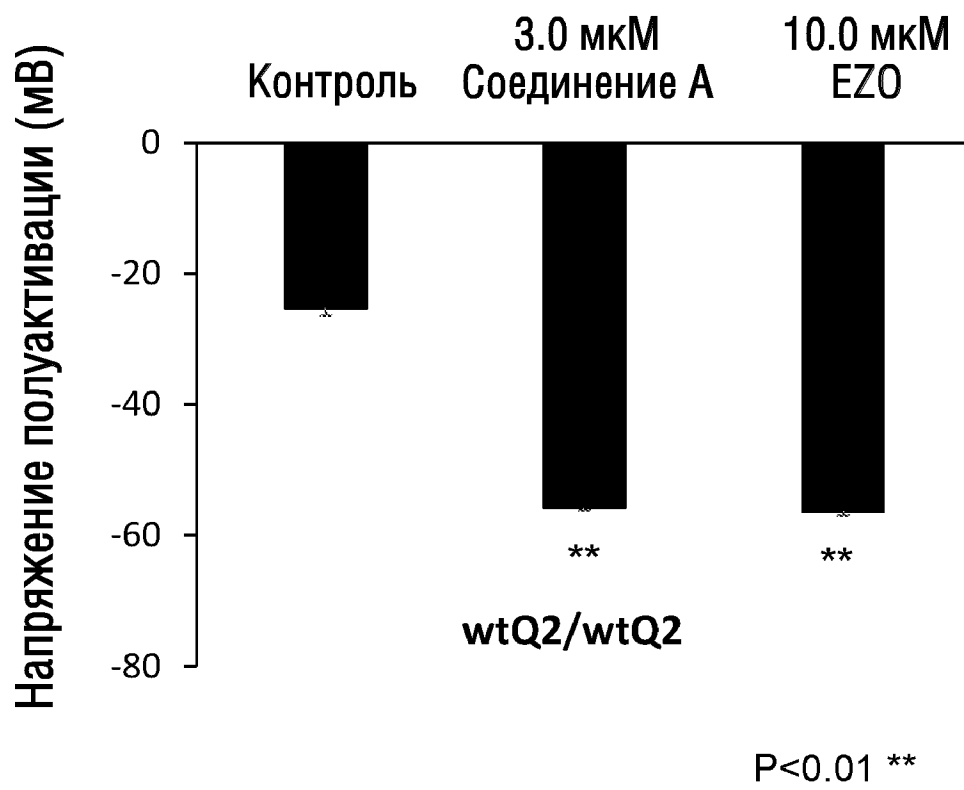
$P < 0.001$  \*\*\*



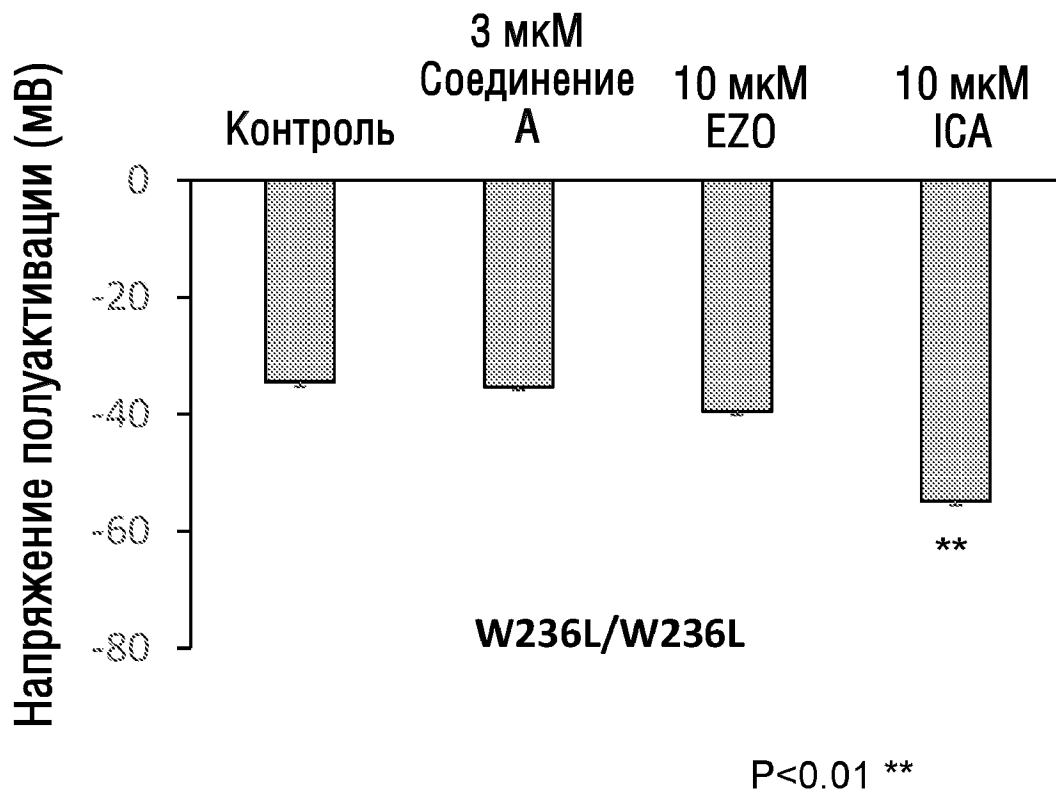
ФИГ.15



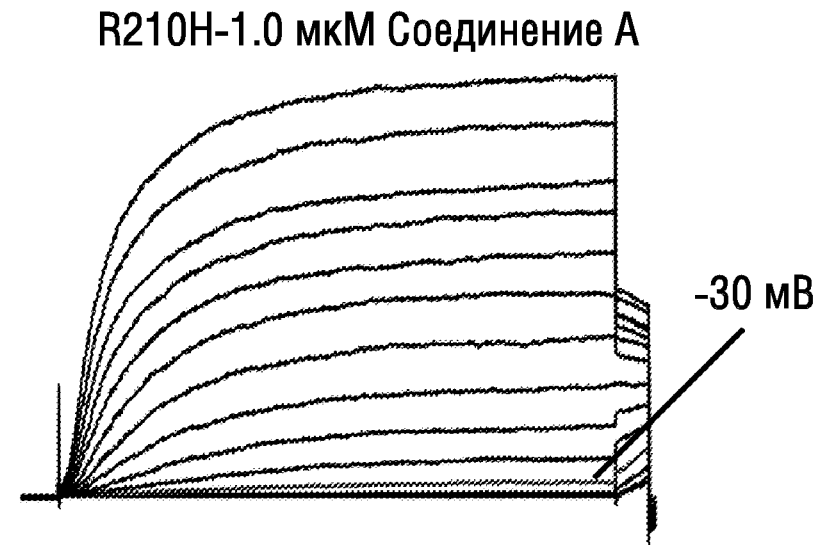
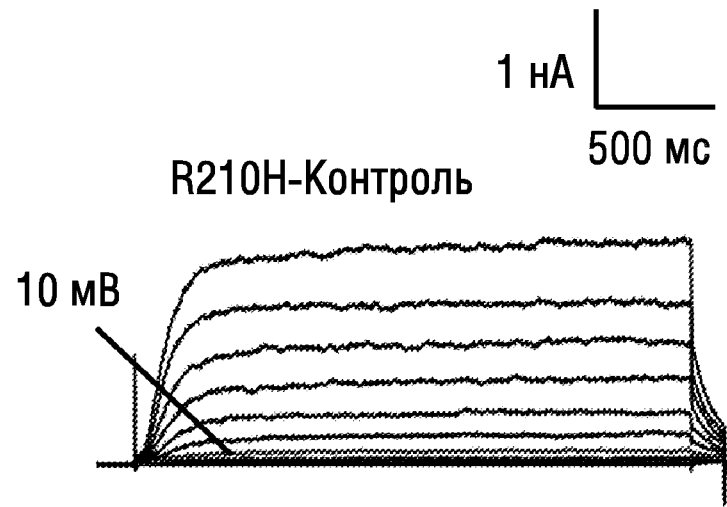
ФИГ.16



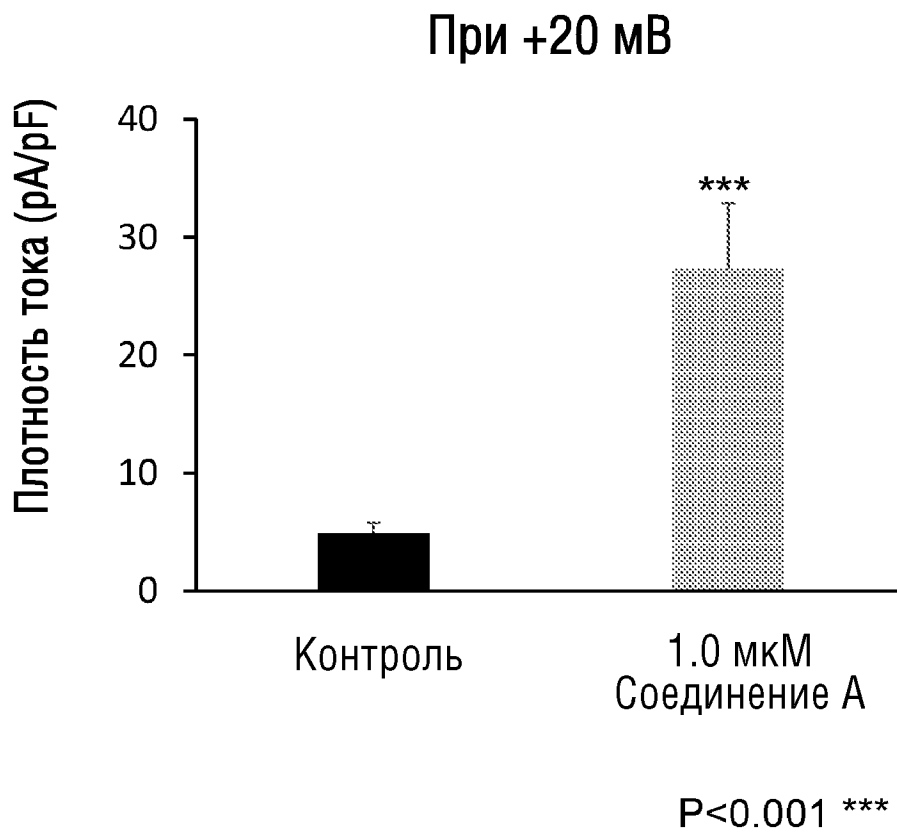
ФИГ.17



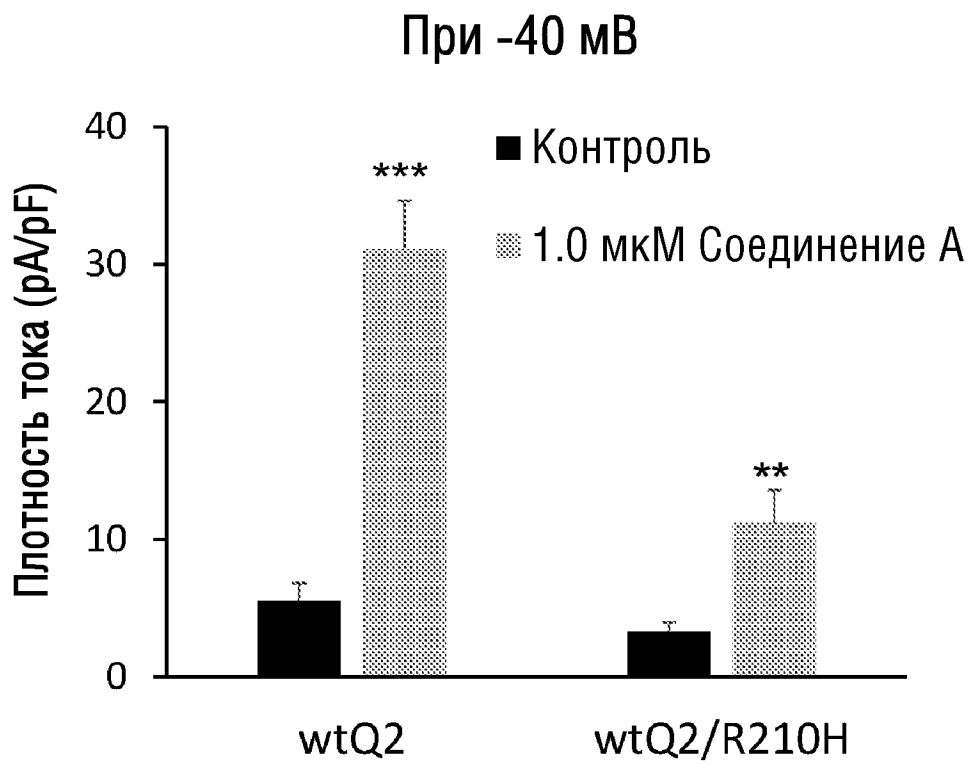
ФИГ.18



ФИГ.19



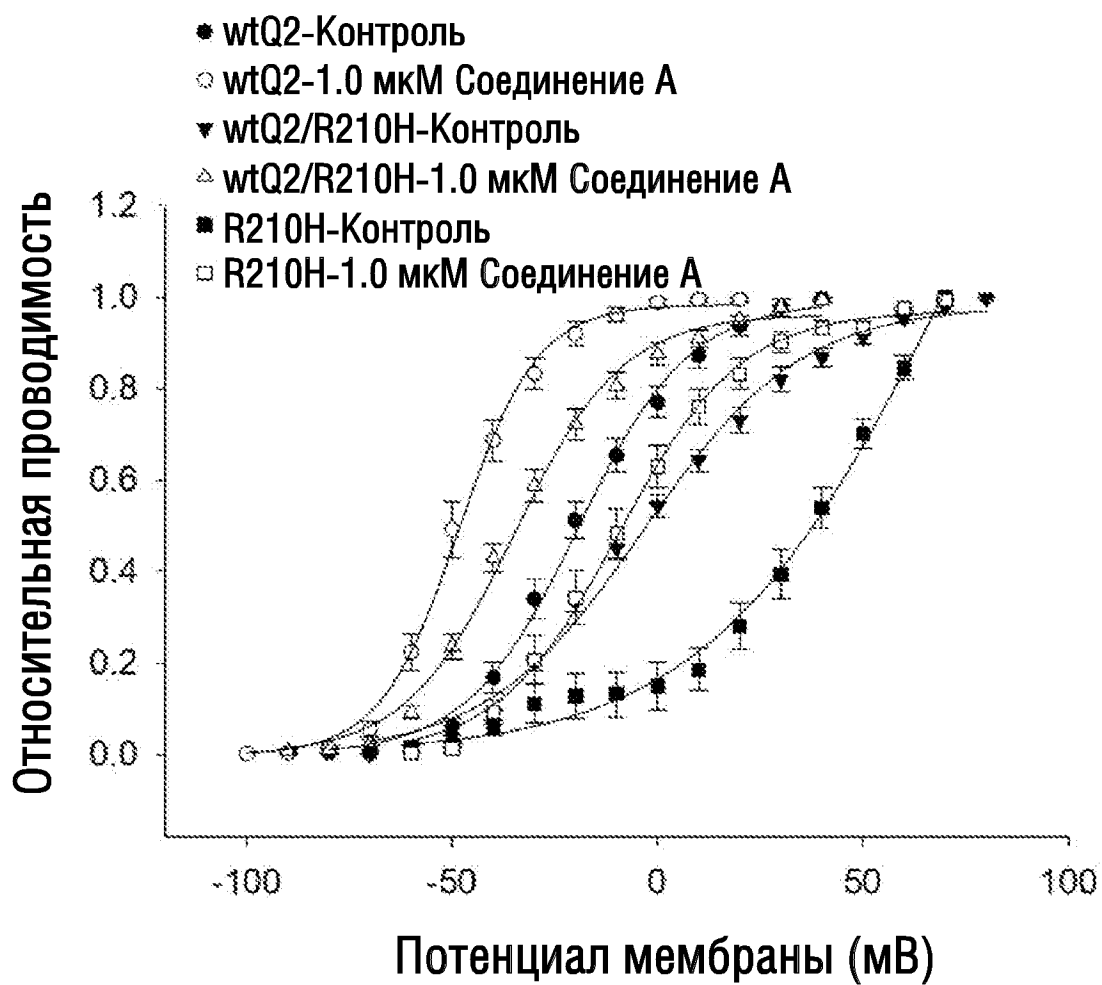
ФИГ.20



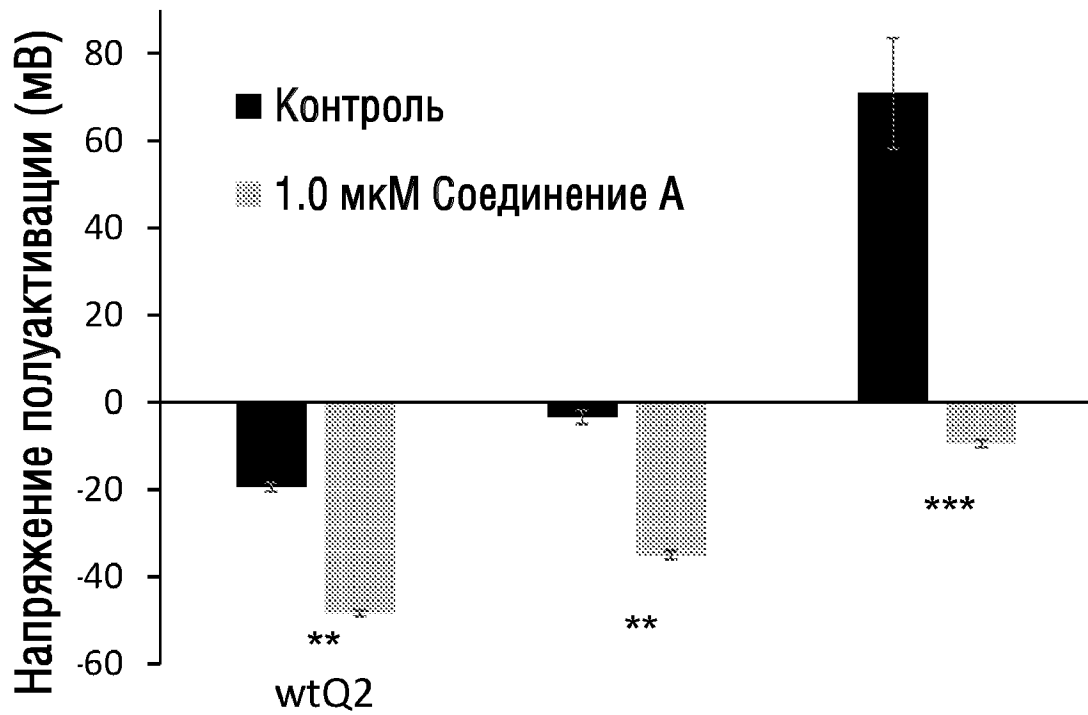
$P < 0.01$  \*\*

$P < 0.001$  \*\*\*

ФИГ.21



ФИГ.22

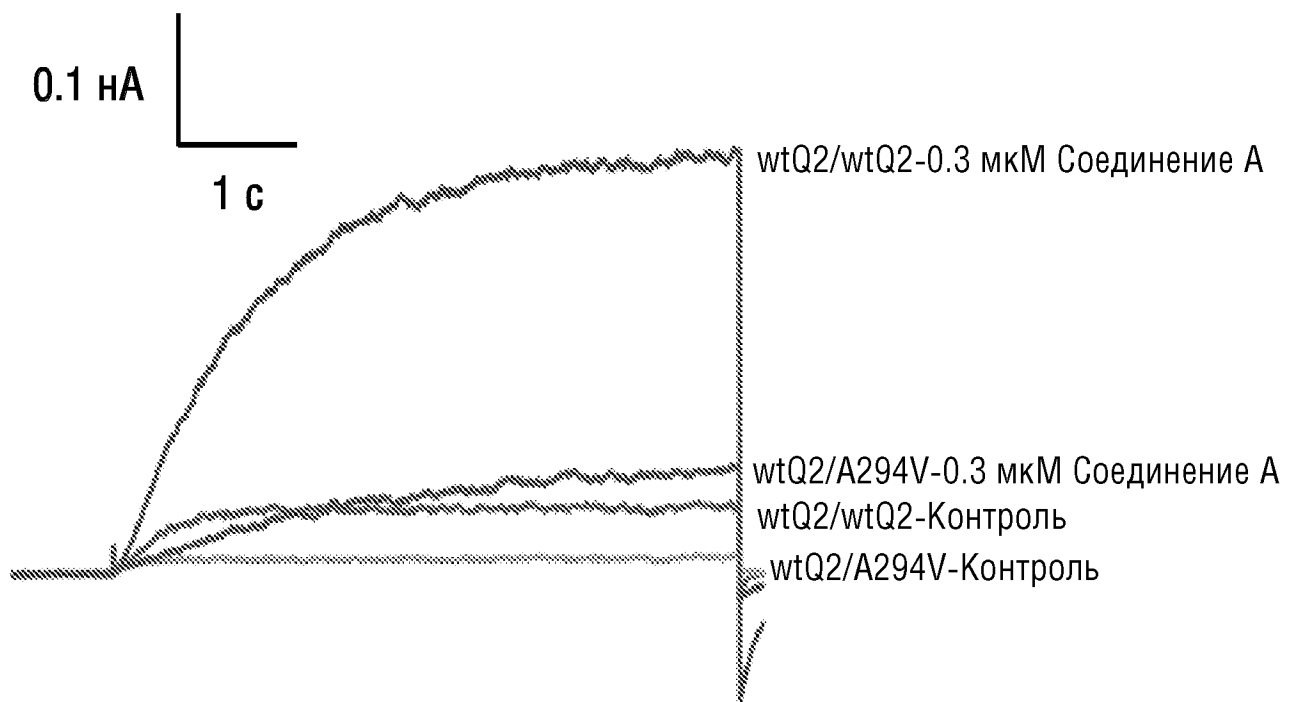


P<0.01 \*\*

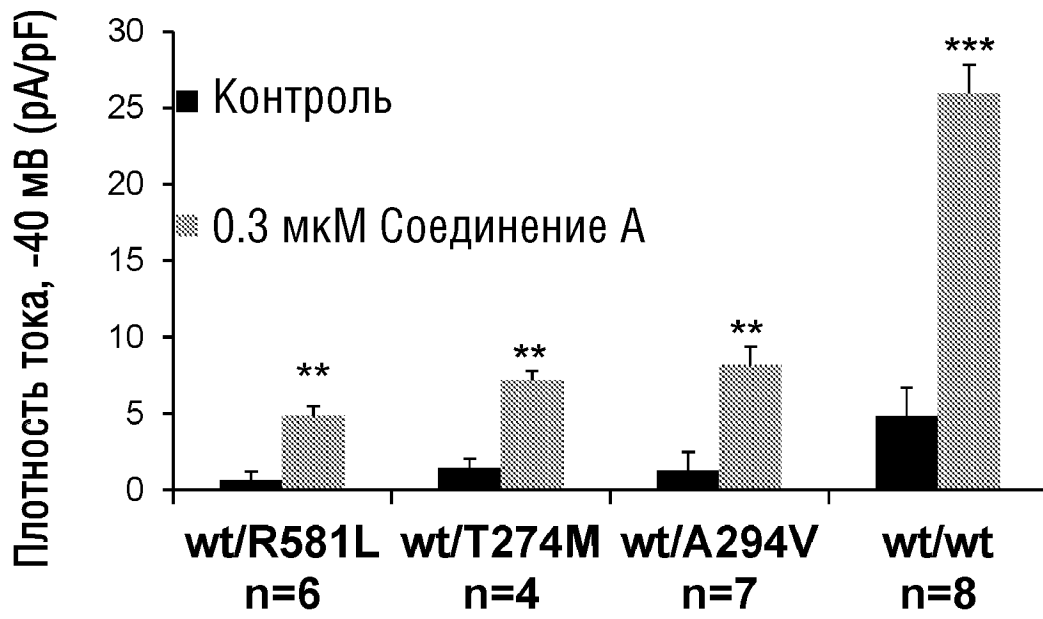
P<0.001 \*\*\*



ФИГ.23



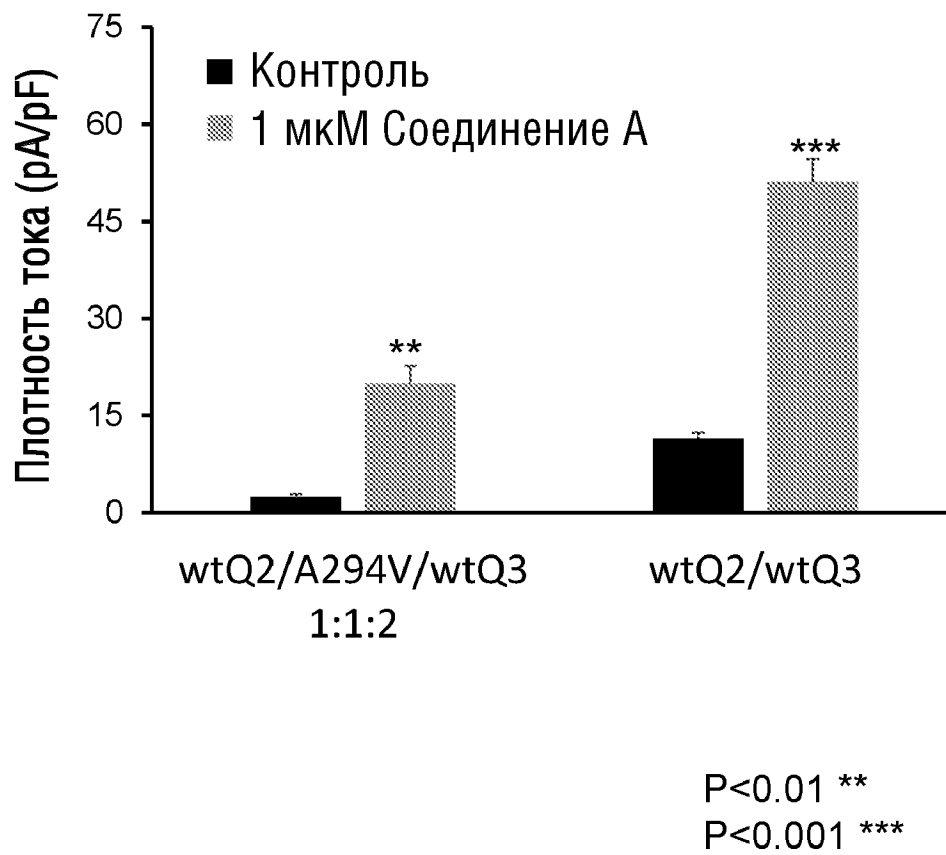
ФИГ.24



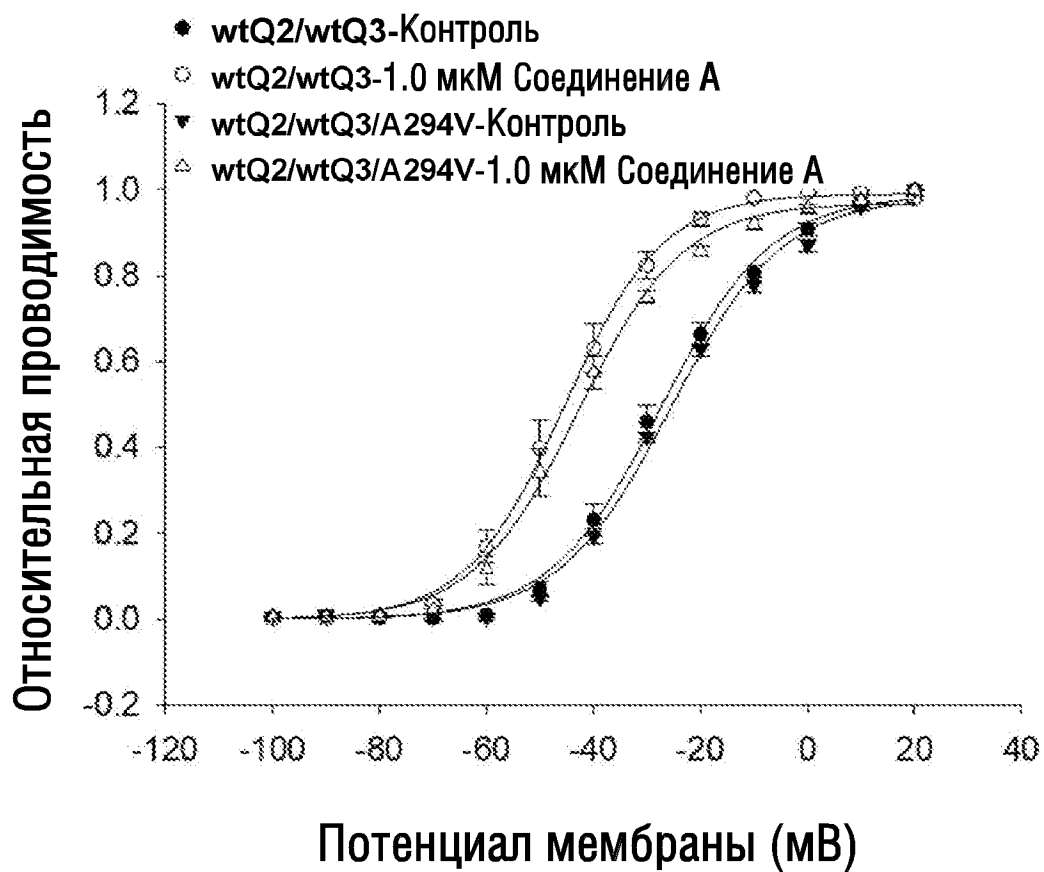
P < 0.01 \*\*

P < 0.001 \*\*\*

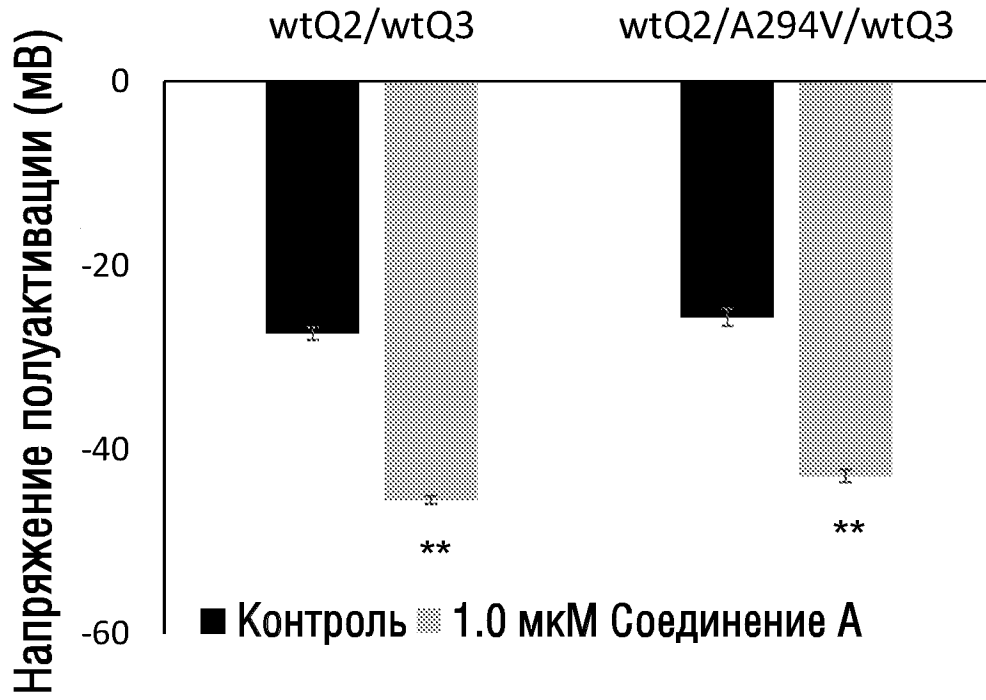
ФИГ.25



ФИГ.26

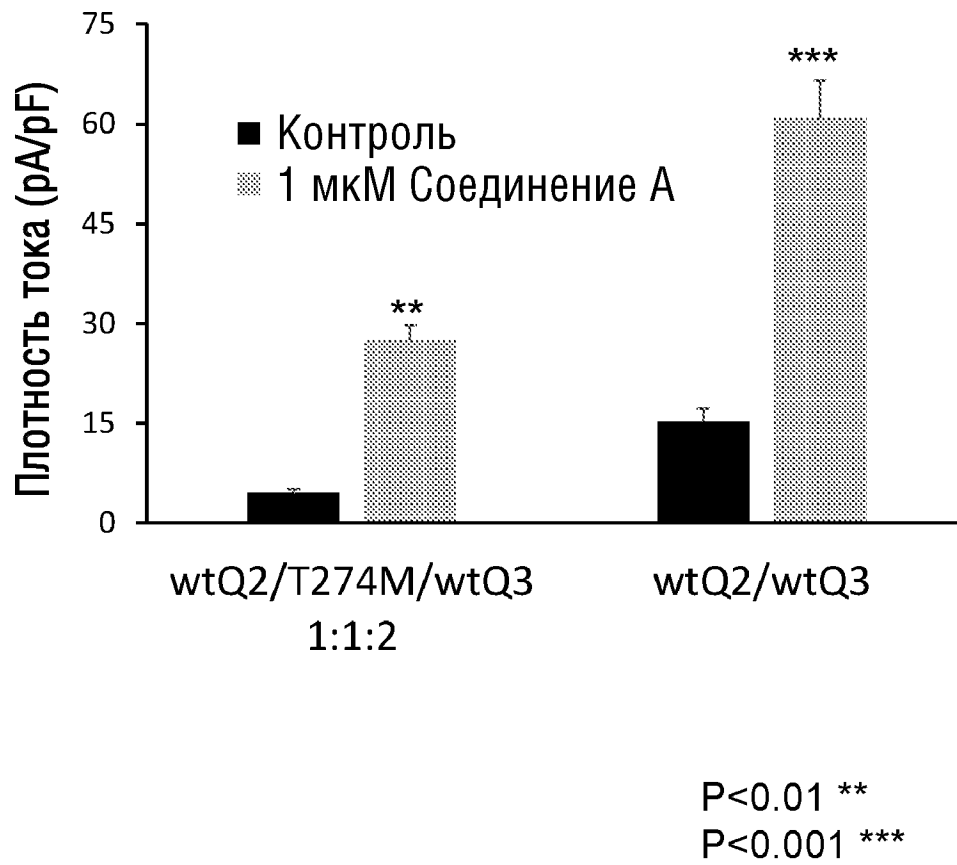


ФИГ.27

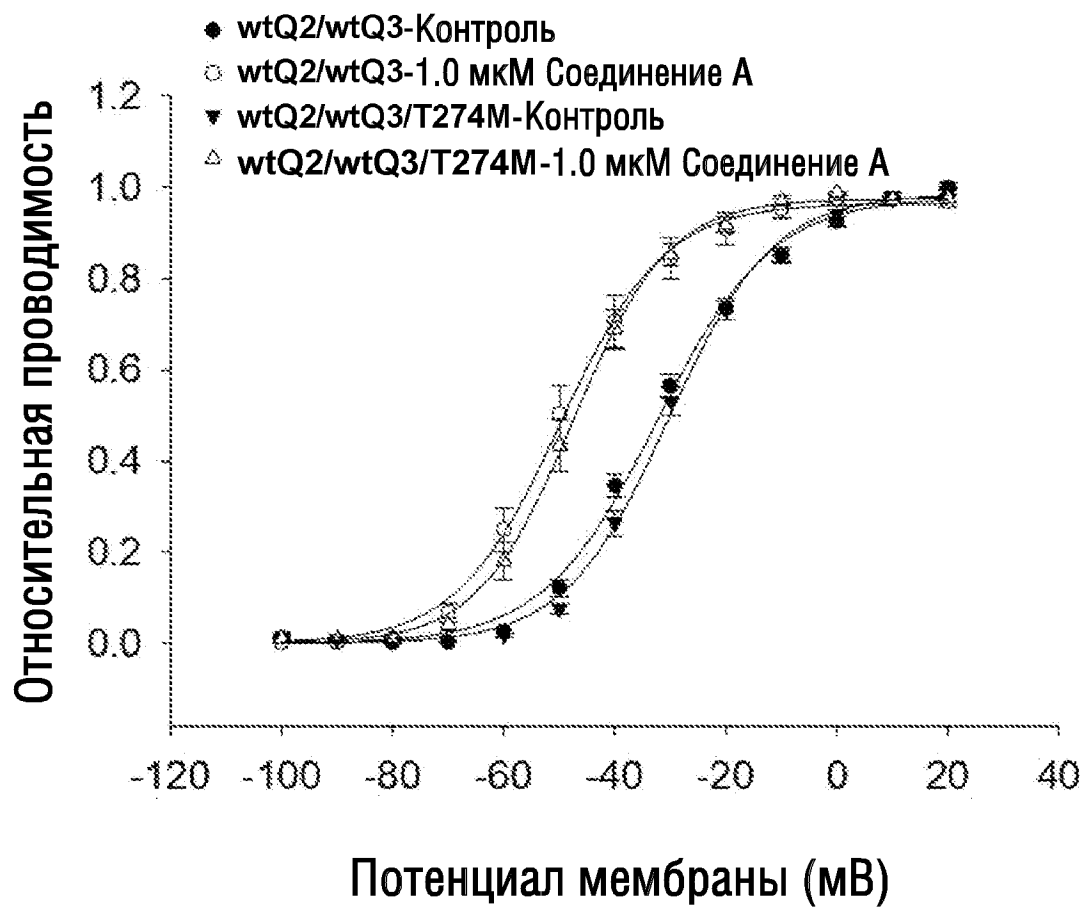


P<0.01 \*\*

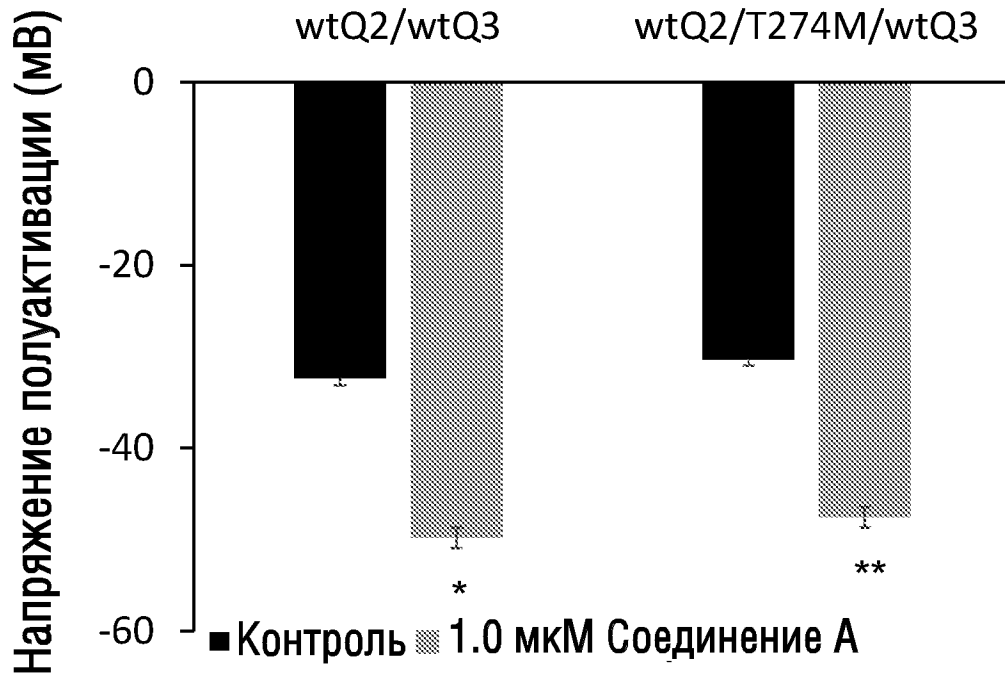
ФИГ.28



ФИГ.29



ФИГ.30



P&lt;0.05 \*

P&lt;0.01 \*\*