



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113365628 B

(45) 授权公告日 2024. 11. 19

(21) 申请号 201980071612.0  
 (22) 申请日 2019.08.28  
 (65) 同一申请的已公布的文献号  
 申请公布号 CN 113365628 A  
 (43) 申请公布日 2021.09.07  
 (30) 优先权数据  
 16/115,549 2018.08.28 US  
 (85) PCT国际申请进入国家阶段日  
 2021.04.28  
 (86) PCT国际申请的申请数据  
 PCT/US2019/048666 2019.08.28  
 (87) PCT国际申请的公布数据  
 W02020/047168 EN 2020.03.05  
 (73) 专利权人 安华赛公司  
 地址 美国加利福尼亚州  
 专利权人 谢新民  
 (72) 发明人 谢新民  
 (74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理  
 有限公司 11262  
 专利代理师 凌翠 郑霞

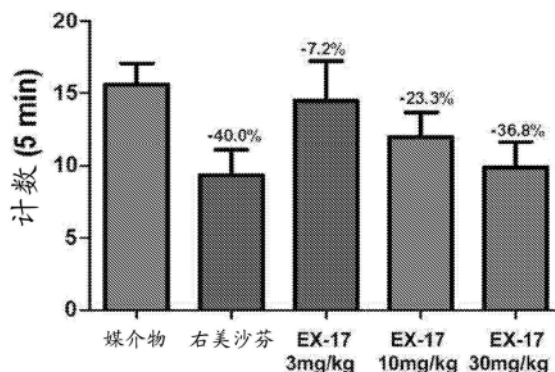
(51) Int.Cl.  
 A61K 31/438 (2006.01)  
 C07C 233/64 (2006.01)  
 C07C 237/00 (2006.01)  
 C07D 221/20 (2006.01)  
 (56) 对比文件  
 CN 108289886 A, 2018.07.17  
 Wang X L, Tian B, Huang Y, et al. Hydrogen sulfide-induced itch requires activation of Cav3. 2 T-type calcium channel in mice. 《Scientific Reports》. 2015, 第5卷摘要.  
 Pelletier Lucette ETAL. Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery: Dihydropyridine Receptor Blockade in the Treatment of Asthma. Treatment of Asthma. 2008, 第112页.  
 MORJARIA JAYMIN B. ETAL. Novel antitussive strategies. DRUG DISCOVERY TODAY. 2013, 第139页、table 2.

审查员 汤艳星

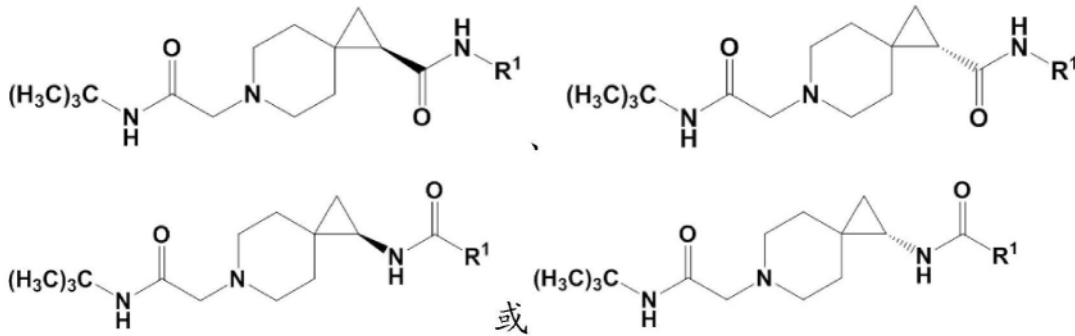
权利要求书2页 说明书48页 附图3页

(54) 发明名称  
 使用离子通道抑制化合物治疗过敏性咳嗽或瘙痒的方法

(57) 摘要  
 本发明涉及新型化学实体, 其主要抑制人类T型钙通道并且差异性地调节其他关键的离子通道以控制细胞兴奋性以及在过敏性咳嗽或瘙痒中特别涉及的异常的神经元活性。

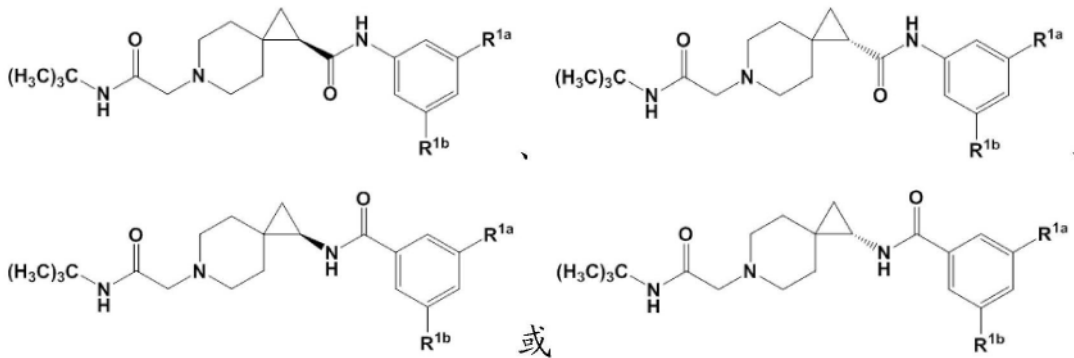


1. 治疗有效量的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗过敏性咳嗽的药物中的用途,其中所述化合物是:



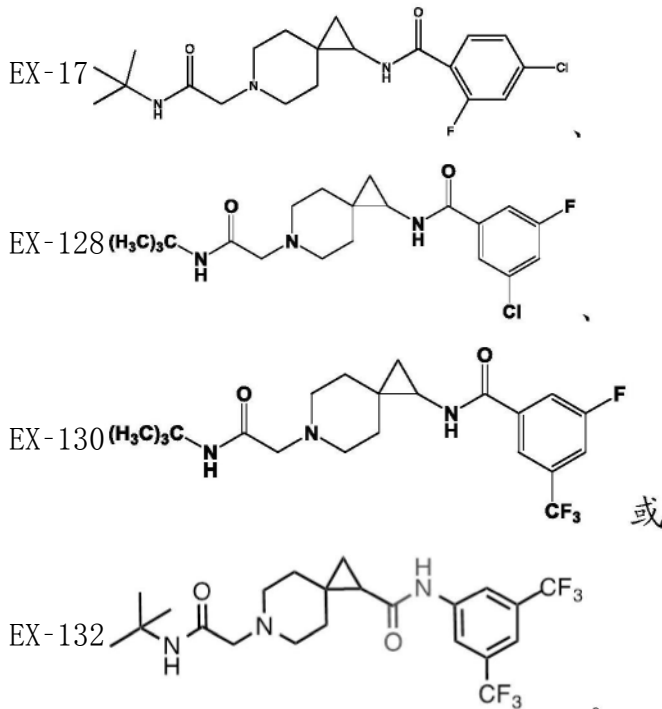
其中R<sup>1</sup>是被1个至3个取代基取代的苯基,所述取代基中的每个是选自由F、Cl和CF<sub>3</sub>组成的组的成员。

2. 根据权利要求1所述的用途,其中所述化合物是:



其中R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>是各自独立地选自由F、Cl和CF<sub>3</sub>组成的组的成员。

3. 根据权利要求1所述的用途,其中所述化合物是:



4. 根据权利要求1所述的用途,其中所述过敏性咳嗽由选自由以下组成的组的疾病或

综合征引起: COPD、哮喘、GI反流、鼻后滴漏综合征和长期暴露于污染物。

5. 根据权利要求1所述的用途,其中所述药物被口服或经鼻施用。

## 使用离子通道抑制化合物治疗过敏性咳嗽或瘙痒的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2018年8月28日提交的美国专利申请第16/115,549号的优先权并且通过引用并入该美国专利申请,该美国专利申请通过引用以其整体并入。美国专利申请第16/115,549号涉及专利合作条约申请第PCT/US2016/061918号,该专利合作条约申请通过引用以其整体并入本文。

[0003] 政府权利的声明

[0004] 本发明是在国立卫生研究院(National Institute of Health)国家神经紊乱和中风研究所授予的批准号1R44 NS086343-01的政府支持下进行的。政府对本发明享有一定的权利。

### 发明领域

[0005] 本发明的领域涉及新型离子通道调节剂化合物(一种类型的离子通道的抑制剂或拮抗剂和/或多种离子通道的抑制的组合)、包含离子通道调节剂的组合物、以及使用化合物和组合物治疗状况和紊乱的方法。更特定的领域涉及具有用于减轻过敏性/慢性咳嗽或瘙痒的选择性T型Ca<sub>v3</sub>通道抑制作用的化合物、包含这样的化合物的药物制剂以及用于选择性治疗过敏性咳嗽或瘙痒的方法。

[0006] 发明背景

[0007] 电压门控钙(Ca<sup>2+</sup>)通道(VGCC)在膜离子电导、细胞兴奋性和神经递质释放的调节中发挥不可或缺的作用。VGCC包含调节通道表达和功能的成孔 $\alpha 1$ 亚基和辅助 $\alpha 2\delta$ 和 $\beta$ 亚基。在低电压激活的通道中有Ca<sub>v3</sub>通道亚型,其介导可以被靶向用于治疗癫痫特别是儿童失神性癫痫和慢性疼痛的T型钙电流(Huguenard,1998,Cribbs等人,2000,Perez-Reyes等人,2009,Perez-Reyes,2010)。

[0008] T型或“低电压激活的”钙通道被如此命名是因为它们比L型(L=长持续)钙通道开放持续更短的持续时间(T=瞬时)。T型通道在相对低负压的膜电位(~-60mV)被激活。在许多类型的神经元中,通过T通道的Ca<sup>2+</sup>流入(influx)触发低阈值Ca<sup>2+</sup>放电,这进而引发由电压门控钠(Na<sup>+</sup>)通道介导的动作电位的爆发式放电(burst)。短簇放电(brief burst firing)被认为在生理条件下的丘脑神经元起搏器的同步活动中发挥重要作用,但它也是在病理条件诸如神经性疼痛或癫痫发作,广泛的丘脑皮层节律障碍的基础上。T通道可以通过细胞膜的轻度去极化被激活(Talley等人,1999,Perez-Reyes,2003,Perez-Reyes,2010,Pexton等人,2011,Todorovic和Jevtovic-Todorovic,2011)。

[0009] 分子克隆已经揭示了三种不同的T通道蛋白,命名为Ca<sub>v3.1</sub>、Ca<sub>v3.2</sub>和Ca<sub>v3.3</sub>。Ca<sub>v3.1</sub>和Ca<sub>v3.3</sub>通道主要(但不排他地)表达在CNS中。相比之下,Ca<sub>v3.2</sub>通道不仅存在于CNS中,而且还在外周神经细胞体和传入纤维的神经末梢中表达(Huguenard,1998,Cribbs等人,2000,Perez-Reyes等人,2009,Perez-Reyes,2010)。Ca<sub>v3.2</sub>通道在背根神经节(dorsal root ganglion,DRG)神经元中高度表达,而很少的Ca<sub>v3.1</sub>并且几乎没有Ca<sub>v3.3</sub>在小直径的DRG神经元中表达(Nelson等人,1992)。Ca<sub>v3.2</sub>通道也在若干种非神经元组织中以较低水平表达,该

非神经元组织包括心脏、肝、肾和垂体。大鼠的糖尿病性神经病变和慢性缩窄性损伤模型两者均导致Ca<sub>v3.2</sub>通道和T电流密度的DRG神经元特异性上调。这种病理适应导致感觉神经元增强兴奋性并引起痛觉过敏 (hyperalgesia) 和痛觉异常 (allodynia) (Jagodnic等人, 2007, Jagodnic等人, 2008, Latham等人, 2009, Messinger等人, 2009, Yue等人, 2013)。相反, Ca<sub>v3.2</sub>同种型的基因敲除或反义基因敲除产生镇痛作用 (Messinger等人, 2009)。

[0010] T型通道抑制剂在临床上具有两种已知用途。乙琥胺和拉莫三嗪的抗失神性癫痫发作作用 (anti-absence seizure effect) 被认为是由丘脑中T通道活性的抑制介导的 (Gomora等人, 2001, Huguenard, 2002)。然而, 两种药物都很弱, 并且对T通道没有特异性 (Xie等人, 1995, Zhang等人, 1996)。米贝拉地尔的抗高血压作用通常归因于其抑制T通道。然而, 米贝拉地尔具有差的选择性, 其中T型的抑制比L型Ca<sup>2+</sup>电流或电压门控Na<sup>+</sup>电流的抑制更有效约3-10倍 (Avdonin等人, 2000)。因为不存在选择性的T通道阻断剂, 因此尚不清楚在治疗相关浓度对T通道活性的抑制是否有助于和在何种程度上有助于宽范围的药物的治疗有效性。

[0011] 靶向T通道, 特别是Ca<sub>v3.2</sub>同种型例如在降低在病理条件诸如糖尿病性神经病变下的热痛觉过敏和机械性痛觉异常方面非常有用。在文献中已经描述了发现有效的和选择性的T型Ca<sup>2+</sup>通道的若干种努力, 如下文所例示的。

[0012] 1,4-取代的哌啶, 例如“化合物30” (3,5-二氯-N-[[1-(3,3-二甲基丁基)-3-氟哌啶-4-基]甲基]苯甲酰胺) 和“TTA-P2” (3,5-二氯-N-((1-((2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-4-氟哌啶-4-基)甲基)苯甲酰胺) 由Merck合成并发现有效地阻断T型Ca<sub>v3.2</sub>通道 [J. Med. Chem. 51, 3692, (2008); J. Med. Chem. 51, 6471, (2008); US 2010/0222387; US 2013/8501773]。TTA-A2抑制活动觉醒 (active wake), 促进慢波睡眠 (Kraus等人, 2010), 并防止以高脂肪饮食的小鼠的体重增加 (Uebele等人, 2009)。

[0013] 骨架迁越法 (scaffold hopping approach) 提供了ML218 (3,5-二氯-N-[[1(1 $\alpha$ , 5 $\alpha$ , 6-外型, 6 $\alpha$ )-3-(3,3-二甲基丁基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]甲基]苯甲酰胺, CID 45115620), 一种选择性T型Ca<sup>2+</sup>抑制剂。ML218具有可接受的大鼠体内PK并且在临床前帕金森模型中是有效的。因此, ML218是研究体外和体内T型Ca<sup>2+</sup>功能的有用的新生物学探针 (Xie等人, 2010, Xiang等人, 2011)。

[0014] Abbott和其他人将某些内酰胺乙酰胺描述为Ca<sub>v2.2</sub>和Ca<sub>v3.2</sub>钙通道阻断剂, 并且ABT-639已被报道作为Ca<sub>v3.2</sub>钙通道阻断剂用于通过外周作用治疗糖尿病性神经性疼痛, 因为推测ABT-639不能穿透血脑屏障 (Jarvis等人, 2014)。

[0015] Zalicus Pharmaceuticals, Ltd已经描述了作为钙通道阻断剂的N-哌啶基乙酰胺衍生物 (US8569344 (2013); US8377968 (2013))。基于哌啶的化合物Z944以电压依赖性方式抑制Ca<sub>v3</sub>通道, 并且能够减弱丘脑簇放电并抑制大鼠失神性癫痫发作 (Tringham等人, 2012)。Z944在人类疼痛的临床I期研究中示出有前景的结果 (Lee, 2014)。

[0016] 尽管存在许多T型Ca<sup>2+</sup>通道抑制剂已被发现并已进入不同开发阶段的事实, 但是没有FDA批准的选择性T型通道抑制化合物可用于临床应用。

[0017] 咳嗽是用于清除异物和气道中过多的支气管分泌物的生理防御机制, 但它也是多种呼吸道疾病的常见症状。咳嗽反射是由喉、气管和近端支气管内快速适应感受器 (rapidly adapting receptor) (或刺激性感受器) 的激活以及支气管的气道壁中存在的C

纤维末梢的激活触发的。传入信号通过感觉迷走神经纤维传递到咳嗽中心,咳嗽中心已被实验性地确定为处于脑的髓质中的孤束核区域中(Kase,Wakita等人.1970)。从咳嗽中心,脉冲通过传出通路传播到呼吸肌(膈肌、肋间肌和腹肌)和气道(Irwin,Rosen等人.1977)。

[0018] 实验研究已经示出,外周神经元可以参与“过敏性咳嗽”。这种类型的咳嗽是一种慢性/持续性咳嗽,其可以由急性咳嗽引起,或者由咳嗽综合征或疾病引起,所述咳嗽综合征或疾病诸如COPD、哮喘、GI反流、鼻后滴漏综合征和暴露于包括烟雾和野火烟雾的污染物(参见,例如Chung and Widdicombe,The Pharmacology and Therapeutics of Cough,In Handbook of Experimental Pharmacology ISSN 0171-2004,Library of Congress Control Number:200892959,2009Springer-Verlag Berlin Heidelberg)。

[0019] 与咳嗽(其是一种在生理条件下消除气道内刺激物或病原体的防御机制)相似,瘙痒也是一种通过引起抓挠反应来保护我们的身体免于虫子、有害化学物质和有毒植物的防御机制。然而,在病理状况下的持续性或慢性瘙痒皮肤(瘙痒症)是一个重要的、未解决的临床问题。在美国超过3000万人患有湿疹,包括特应性皮炎,并且约700万人患有银屑病。此外,瘙痒症可能是潜在内部疾病的症状,所述潜在内部疾病包括肝病、肾衰竭、缺铁性贫血、甲状腺问题或癌症诸如白血病和淋巴瘤。在血液透析患者中,慢性肾病相关的瘙痒症的患病率在男性和女性两者中均高达55%(Prevalence of chronic kidney disease-associated pruritus among adult dialysis patients:A meta-analysis of cross-sectional studies,Hu等人)。

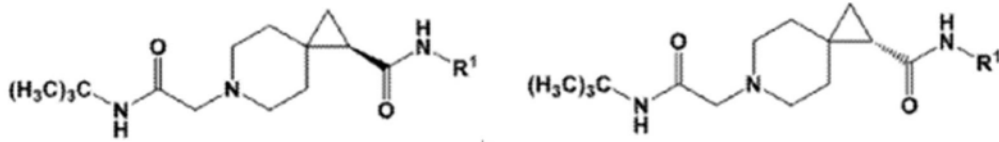
[0020] 目前,对于与多种慢性疾病相关的瘙痒症或瘙痒的不可抗拒的瘙痒症状,不存在有效的疗法。最近的研究涉及在实验动物的NaHS诱导的瘙痒中Ca<sub>v3.2</sub>通道的激活(Wang等人,Scientific Reports 5:16768(2015)),表明Ca<sub>v3.2</sub>通道可能是止痒化合物的靶。

[0021] 事实上,本发明人已经发现,本文公开的T型Ca<sup>2+</sup>通道抑制剂可用于治疗和预防过敏性咳嗽;例如EX-17、EX-128、EX-130和EX-132。本发明人还已经发现,本文公开的T型Ca<sup>2+</sup>通道抑制剂可用于治疗和预防,例如,EX-31、EX-55、EX-130、EX-132和AFA-258(即,Z944)、AFA-309和AFA-358。在瘙痒模型氯喹诱导的瘙痒和组胺诱导的瘙痒两者中,高度有效的且高度选择性的T型Ca<sup>2+</sup>通道抑制剂EX-128和AFA-258都没有产生止痒作用。然而,出乎意料的是,作为包括电压门控Na通道的关键离子通道的混合调节剂的化合物,由EX-31、EX-130和AFA-358例示,对氯喹诱导的瘙痒模型和组胺诱导的瘙痒模型两者均有效。

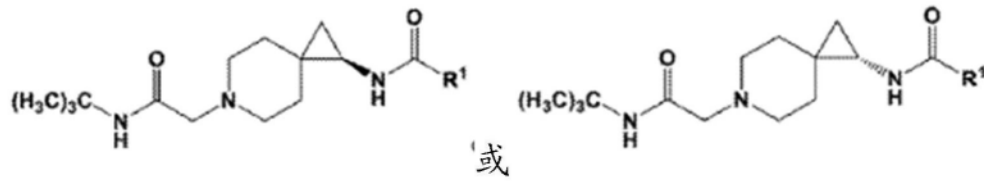
[0022] 发明概述

[0023] 本发明提供了用于治疗 and 预防其中涉及关键离子通道、特别是T型Ca<sup>2+</sup>通道的过敏性咳嗽和/或瘙痒的化合物、制剂和方法。这些化合物和方法可以用于人类医学和兽医医学两者。

[0024] 在一个方面中,本发明提供了一种治疗慢性咳嗽的方法,该方法包括施用治疗有效量的化合物或其药学上可接受的盐的步骤,其中该化合物是:

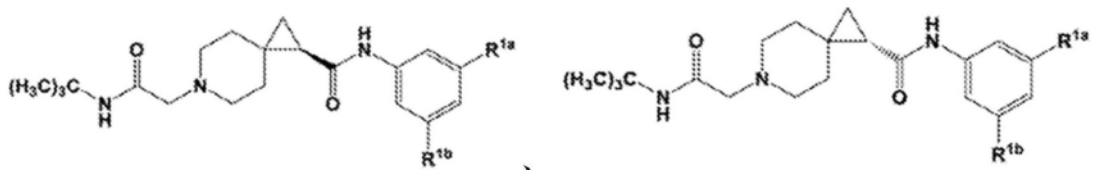


[0025]

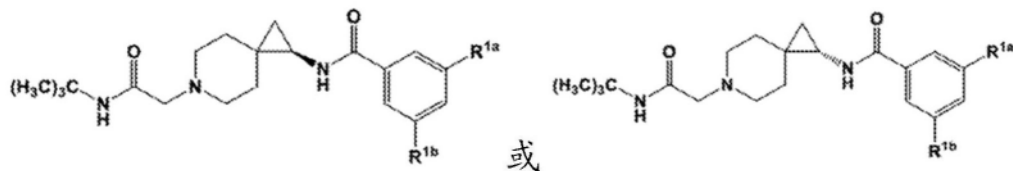


[0026] 其中R<sup>1</sup>是被1个至3个取代基取代的苯基,所述取代基中的每个是选自由F、Cl和CF<sub>3</sub>组成的组的成员,从而治疗慢性咳嗽。

[0027] 在一种实施方案中,化合物是:

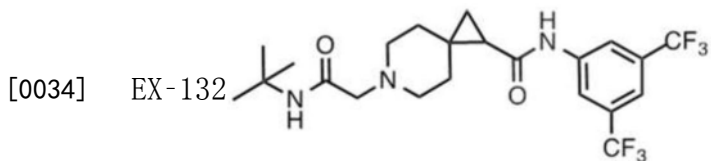
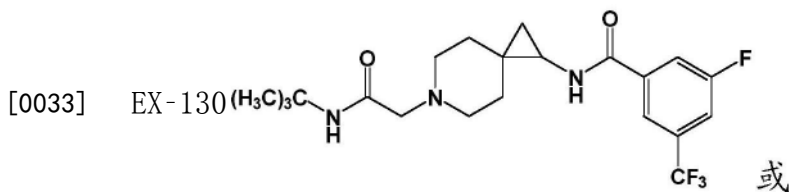
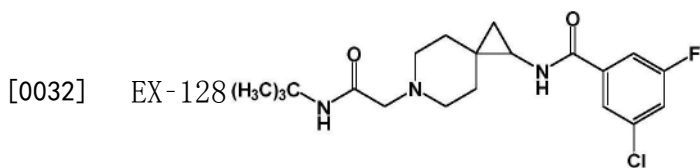
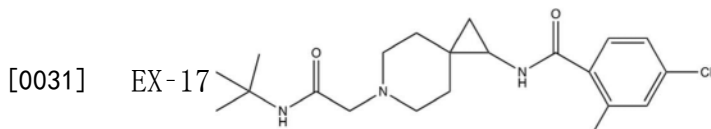


[0028]



[0029] 其中R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>是各自独立地选自由F、Cl和CF<sub>3</sub>组成的组的成员。

[0030] 在另一种实施方案中,化合物是:

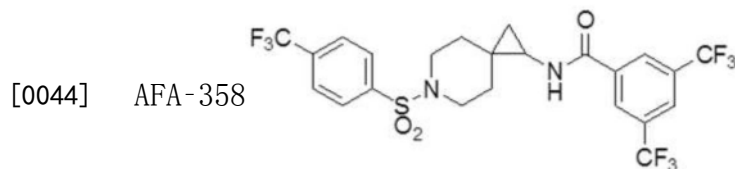
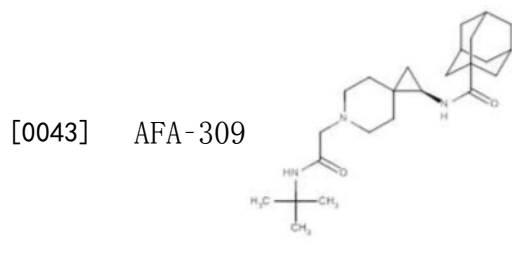
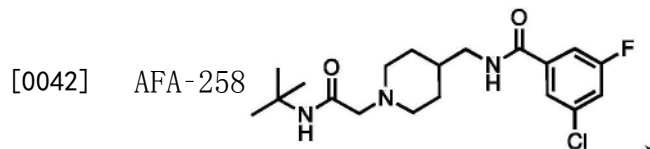
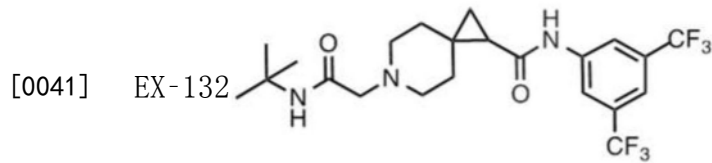
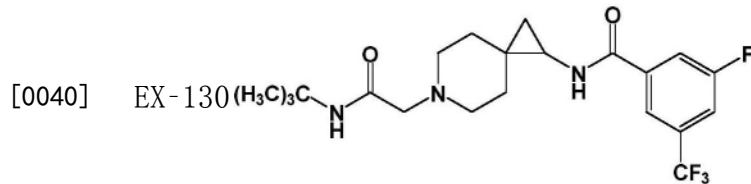
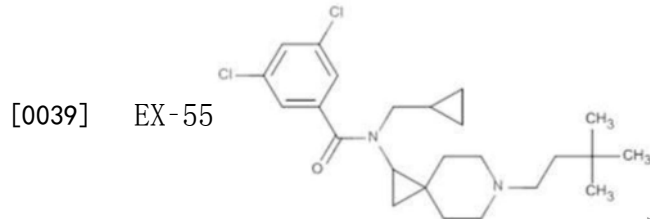
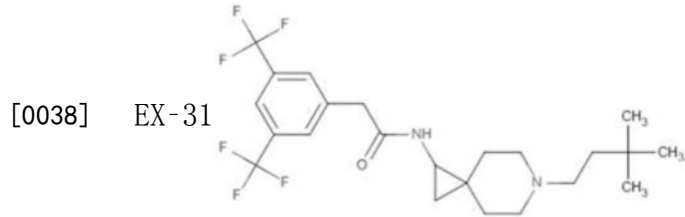


[0035] 在另一种实施方案中,过敏性咳嗽或慢性咳嗽由选自由以下组成的组的疾病或综

合征引起: COPD、哮喘、GI反流、鼻后滴漏综合征和长期暴露于污染物。

[0036] 在另一种实施方案中, 化合物被口服或经鼻施用。

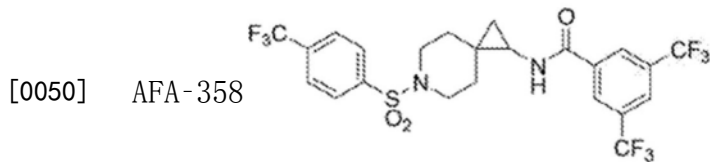
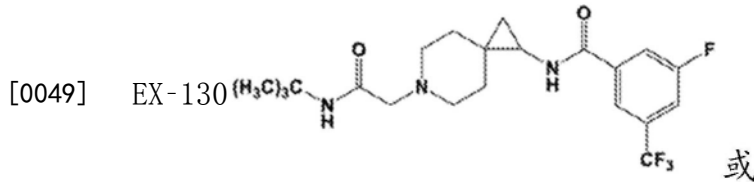
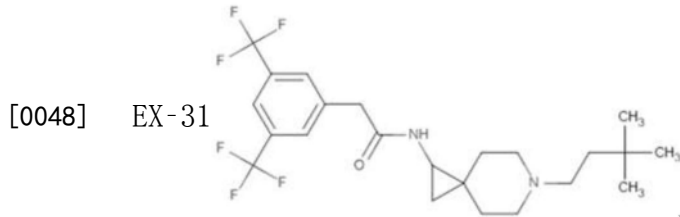
[0037] 在一个方面中, 该方法包括施用治疗有效量的化合物或其药学上可接受的盐的步骤, 其中该化合物选自由以下组成的组:



[0045] 在一种实施方案中, 瘙痒由特异性皮炎、银屑病、肾衰竭、胆汁淤积症、糖尿病、白血病、淋巴瘤、湿疹、肝衰竭、贫血、甲状腺疾病、有毒植物暴露、化学物质暴露、烟雾暴露、昆虫叮咬或对食物过敏原的过敏反应引起。

[0046] 在另一种实施方案中,化合物被口服或经鼻施用。

[0047] 在另一个方面中,本发明提供了治疗瘙痒的方法,该方法包括施用治疗有效量的化合物或其药学上可接受的盐的步骤,其中该化合物选自由以下组成的组:



[0051] 在一种实施方案中,瘙痒由特应性皮炎、银屑病、肾衰竭、胆汁淤积症、糖尿病、白血病、淋巴瘤、湿疹、肝衰竭、贫血、甲状腺疾病、有毒植物暴露、化学物质暴露、烟雾暴露、昆虫叮咬或对食物过敏原的过敏反应引起。

[0052] 在另一种实施方案中,化合物被口服或经鼻施用。

[0053] 附图简述

[0054] 图1A. 在未作过实验对象的清醒豚鼠的柠檬酸诱导的咳嗽模型中,测定了三种剂量(3mg/kg、10mg/kg和30mg/kg)的代表性化合物EX-17和基准右美沙芬(60mg/kg)对咳嗽事件次数的影响。所有测试化合物都用0.5%羟丙基纤维素配制,并且通过灌饲口服(p.o.)给予。数据以每组n=8只动物的平均值±SEM给出。p值(<0.05,由\*指示)代表使用单向ANOVA随后使用Fisher的LSD事后检验的与媒介物治疗的对照组相比的显著差异。

[0055] 图1B. 在豚鼠的柠檬酸诱导的咳嗽中,测定了三种剂量(3mg/kg、10mg/kg和30mg/kg)的EX-17和右美沙芬(60mg/kg)对首次咳嗽事件的潜伏期的影响。使用单向ANOVA随后使用Fisher的LSD事后检验(双颊),EX-17(30mg/kg)和右美沙芬(60mg/kg)与媒介物治疗的对照组相比导致潜伏期显著增加。

[0056] 图2A. 在未作过实验对象的清醒豚鼠的柠檬酸诱导的咳嗽模型中,测定了三种化合物EX-128、EX-130和EX-132(各自30mg/kg)和基准右美沙芬(60mg/kg)对咳嗽事件次数的影响。所有测试化合物都用0.5%羟丙基纤维素配制,并且经由p.o.给予。数据以每组n=8只动物的平均值±SEM给出。p值(<0.05,由\*指示)代表使用单向ANOVA随后使用Fisher的LSD事后检验的与媒介物治疗的对照组相比的显著差异。

[0057] 图2B. 在豚鼠的柠檬酸诱导的咳嗽中,测定了三种化合物EX-128、EX-130和EX-132以及右美沙芬对首次咳嗽事件的潜伏期的影响。存在将潜伏期增加的趋势,但使用单向ANOVA随后使用Fisher的LSD事后检验与媒介物治疗的对照组相比,没有达到显著差异。

[0058] 图3A和图3B: 在小鼠的两种确立已久的瘙痒模型中,AFA化合物对瘙痒抓挠行为的

抑制的影响。

[0059] 发明详述

[0060] 如本文描述的,本发明提供了使用选择性T型通道抑制化合物的抑制剂治疗过敏性咳嗽或慢性咳嗽的新方法。

[0061] 慢性咳嗽,一种由多种呼吸道紊乱引起的症状,影响生活质量并且使呼吸道病理状况进一步恶化。目前,药物干预限于治疗咳嗽的原因,并且以可接受的治疗指数控制咳嗽本身的症状性治疗选择也受到限制。中枢作用的咳嗽疗法,诸如右美沙芬和可待因,两者均是临床上用作咳嗽抑制剂的阿片类药物,抑制咳嗽中心,并且被认为是临床上最有效的,尽管镇静作用和成瘾作用可能限制它们的使用。干扰传入神经冲动(afferent nerve impulse)的传导的局部麻醉剂已经被示出是外周活性止咳化合物,但其相当大的副作用使其不适合使用。细胞外5'-三磷酸腺苷(ATP)激活细胞表面和初级传入神经中的P2X受体。不同P2X受体的选择性阻断剂的开发带来它们在管控咳嗽、疼痛、炎症和某些神经退行性疾病方面的有效性的临床试验(North 2016)。

[0062] 相比之下,关于T型Ca<sup>2+</sup>通道在咳嗽反射中和在病理状况下的持续性咳嗽中的作用知之甚少。虽然T型Ca<sup>2+</sup>通道,主要是Ca<sub>v3.2</sub>亚型在结状神经节中表达(Pachuaui和Martin-Caraballo,2007)并且在结状神经节的轴突、迷走神经兴奋性的调节中发挥作用,但常规的T型Ca<sup>2+</sup>通道阻断剂Ni<sup>2+</sup>(300μM)不明显改变豚鼠的气管支气管咳嗽受体纤维或伤害感受器对柠檬酸的响应(Canning和Chou,2004)。因此,使用新型化合物(例如,EX-17、EX-128、EX-130和EX-132)研究了在豚鼠的柠檬酸诱导的咳嗽模型中T型Ca<sup>2+</sup>通道调节剂在止咳性质方面的可能的效力,所述新型化合物有效地且选择性地抑制T型Ca<sup>2+</sup>通道(参见,例如PCT/US2016/061918,其通过引用以其整体并入本文),并且将结果与用右美沙芬的临床使用的治疗进行比较。

[0063] 许多慢性瘙痒紊乱对常用的抗组胺药物没有响应,这表明非组胺依赖性瘙痒模型可能对于鉴定新靶标和发现用于慢性瘙痒治疗的新化合物更相关。最近对第一个脊髓瘙痒受体胃泌素释放肽受体(GRPR)的鉴定触发了对神经系统中瘙痒传递通路的广泛分子研究。GRP-GRPR信号传导在急性瘙痒和慢性瘙痒两者中介导非组胺依赖性通路。哪种离子通道介导特定的瘙痒信号传导通路目前是未知的,尽管多种离子通道,诸如电压门控钠(Na)通道、N型Ca<sub>v2.2</sub>、T型Ca<sub>v3.2</sub>通道和瞬时受体电位香草酸1型(TRPV1)通道已经被提出参与瘙痒传递通路(J Neurol Sci.1999年1月15日;162(2):162-8.Positive symptoms in multiple sclerosis:their treatment with sodium channel blockers,lidocaine and mexiletine.Sakurai M1,Kanazawa I.)。因此,使用新型化合物(例如,EX-31、EX-55、EX-130、EX-132、AEA-258、AFA-309和AFA-358)研究了在小鼠的两个不同瘙痒模型中T型Ca<sup>2+</sup>通道调节剂在止痒性质方面的可能的效力,所述新型化合物有效地且选择性地抑制T型Ca<sup>2+</sup>通道(参见,例如PCT/US2016/061918,其通过引用以其整体并入本文)。

[0064] 下文是代表性类型的过敏性咳嗽和瘙痒的定义,其中化合物、药物制剂和方法在治疗中可用。

[0065] 术语“治疗过敏性咳嗽或慢性咳嗽的方法”意指部分或完全缓解咳嗽的症状或预防过敏性咳嗽,咳嗽通常被定义为持续时间超过8周的慢性咳嗽,包括本文提供的过敏性咳嗽的描述。过敏性咳嗽或慢性咳嗽可以由选自以下组成的组的疾病或综合征引起:COPD、

哮喘、GI反流、鼻后滴漏综合征和长期暴露于污染物诸如烟雾和野火烟雾。

[0066] 术语“治疗瘙痒的方法”意指部分或完全缓解瘙痒的症状或预防瘙痒。瘙痒可以由特应性皮炎、银屑病、肾衰竭、胆汁淤积、糖尿病、白血病、淋巴瘤、湿疹、肝衰竭、贫血、甲状腺疾病、有毒植物暴露、化学物质暴露、烟雾暴露、昆虫叮咬或对食物过敏原的过敏反应引起。

[0067] 如本文使用的“本发明的化合物”是指本文讨论的化合物和这些化合物的盐(例如药学上可接受的盐)。

[0068] “烷基”意图涵盖具有指定的碳原子数目或者如果没有指定数目则具有1个至8个碳原子的单价饱和直链或支链烃链。“亚烷基”是指类似的基团,其是二价的。“任选地被取代的”烷基是指未被取代的烷基基团或被选自以下组成的组的一个或多个取代基(诸如1个、2个、3个、4个或5个取代基)取代的烷基基团: -OH、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-OH、卤素、氟、氯、溴、碘、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 卤代烷基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 全卤代烷基、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基)、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>全卤代烷基)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 全氟烷基、-(C=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、-(C=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 卤代烷基、-(C=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 全卤代烷基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(其中每个C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基彼此独立地被选择)、-NO<sub>2</sub>、-CN、异氰基(NC-)、氧代(=O)、-C(=O)H、-C(=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-COOH、-C(=O)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-C(=O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(其中每个C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基彼此独立地被选择)、-SH、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-SH、-S-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-S(=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)和-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>全氟烷基)。这样的取代基的实例是-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-NH(CH<sub>3</sub>)、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-SCH<sub>3</sub>和SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。“任选地被取代的亚烷基”基团可以是未被取代的,或者以与被取代的烷基基团相同的方式被取代。

[0069] “环烷基”意图涵盖具有指定的碳原子数目或者如果没有指定数目则具有3个至10个碳原子或3个至8个碳原子、优选地3个至6个碳原子的单价饱和环状烃链。“亚环烷基”是指类似的基团,其是二价的。环烷基基团和亚环烷基基团可以是未被取代的,或者以与被取代的烷基基团相同的方式被取代。

[0070] “烯基”意图涵盖具有至少一个碳-碳双键且具有指定的碳原子数目或者如果没有指定数目则具有2个至8个碳原子的单价直链或支链烃链。“亚烯基”是指类似的基团,其是二价的。烯基基团和亚烯基基团可以是未被取代的,或者以与被取代的烷基基团相同的方式(在化学上可能时)被取代。

[0071] “环烯基”意图涵盖具有至少一个碳-碳双键且具有指定的碳原子数目或者如果没有指定数目则具有4个至10个碳原子或4个至8个碳原子或4个至6个碳原子的单价环状烃链。“亚环烯基”是指类似的基团,其是二价的。环烯基基团和亚环烯基基团可以是未被取代的,或者以与被取代的烷基基团相同的方式(在化学上可能时)被取代。

[0072] “炔基”意图涵盖具有至少一个碳-碳三键且具有指定的碳原子数目或者如果没有指定数目则具有2个至8个碳原子的单价直链或支链烃链。“亚炔基”是指类似的基团,其是二价的。炔基基团和亚炔基基团可以是未被取代的,或者以与被取代的烷基基团相同的方式(在化学上可能时)被取代。

[0073] “芳基”被定义为单价芳香族环体系。芳基基团包括含有指定的碳原子数目或者如果没有指定数目则含有6个至20个碳原子的单环芳香族环体系和多环芳香族环体系。在其

他实施方案中,芳基基团可以含有6个至10个碳原子。芳基基团和杂芳基基团的非限制性实例包括苯基、1-萘基、2-萘基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡啶基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噻唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、5-吡啶基、1-异喹啉基、5-异喹啉基、2-喹啉基、5-喹啉基、3-喹啉基和6-喹啉基。

[0074] 在一些实施方案中,芳基基团可以是未被取代的。在其他实施方案中,芳基基团可以被例如1个、2个、3个或更多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代: -OH、- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基) -OH、卤素、氟、氯、溴、碘、- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 卤代烷基、- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 全卤代烷基、-O- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-O- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基)、-O- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>全卤代烷基)、- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 全氟烷基、- (C=O) - (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、- (C=O) - (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 卤代烷基、- (C=O) - (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 全卤代烷基、-NH<sub>2</sub>、-NH (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-N (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基) (其中每个C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基彼此独立地被选择)、-NO<sub>2</sub>、-CN、(NC-)、-C(=O)H、-C(=O) - (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-COOH、-C(=O) -O- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)NH (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-C(=O)N (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基) (其中每个C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基彼此独立地被选择)、-SH、- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基) -SH和-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。在一些实施方案中,任何芳基基团和杂芳基基团任选地被例如一个或更多个在本文中被称为“芳基基团取代基”的基团取代。“亚芳基”是指类似的基团,其是二价的。

[0075] 术语“杂芳基”是指含有从1个至4个选自N、O和S的杂原子的芳基基团(或环),其中氮原子和硫原子任选地被氧化,并且氮原子任选地被季铵化。杂芳基基团可以通过杂原子被附接至分子的其余部分。

[0076] “烃基”被定义为单价烃基团,即包含氢和碳的基团,无论是脂肪族的或芳香族的、非环的或环状的,或者脂肪族、芳香族、非环和环状的任何组合或全部。烃基基团具有指定的碳原子数目,或者如果没有指定数目,则具有1个至10个碳原子。“亚烃基”是指类似的基团,其是二价的。烃基基团和亚烃基基团可以是未被取代的,或者以与被取代的烷基基团相同的方式(当化学上可能时)被取代。

[0077] “杂环”或“杂环基团”被定义为包含指定的碳原子数目和一个或更多个杂原子(诸如1个至6个杂原子或1个至3个杂原子或1个杂原子)的环体系,其中杂原子包括但不限于氧、氮、硫和磷。“杂芳基”被定义为含有指定的碳原子数目和一个或更多个杂原子(诸如1个至6个杂原子或1个至3个杂原子或1个杂原子)的芳香族环体系,其中杂原子包括但不限于氧、氮、硫和磷;杂芳基基团是杂环基团的子集。在一些实施方案中,用于杂环基团和杂芳基基团的杂原子选自由氧和氮组成的组。在多种实施方案中,杂环基团可以含有2个至20个碳原子和1个至6个杂原子、2个至12个碳原子和1个至4个杂原子、2个至12个碳原子和1个至3个杂原子、2个至10个碳原子和1个至3个杂原子、2个至6个碳原子和1个至3个杂原子或2个至6个碳原子和2个至4个杂原子。在一些实施方案中,杂环基团可以是未被取代的。在其他实施方案中,杂环基团可以以任何化学上可能的化合价被例如1个、2个或3个独立地选自由以下组成的组的取代基取代: -OH、- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基) -OH、卤素、氟、氯、溴、碘、- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 卤代烷基、- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 全卤代烷基、-O- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-O- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基)、-O- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>全卤代烷基)、- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 全氟烷基、- (C=O) - (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、- (C=O) - (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 卤代烷基、- (C=O) - (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 全卤代烷基、-NH<sub>2</sub>、-NH (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-N (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基) (其中每个C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基

彼此独立地被选择)、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $(\text{NC}-)$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{ONH}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})$  ( $\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基}$ ) (其中每个 $\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基}$ 彼此独立地被选择)、 $-\text{SH}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})-\text{SH}$ 和 $-\text{S}-\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基}$ 。杂环的实例包括氮杂环丙烷、环氧乙烷、氧杂环丁烷、氮杂环丁烷、吡咯烷、吡咯、四氢呋喃、呋喃、硫杂环戊烷、噻吩、咪唑烷、咪唑、吡唑烷、吡唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、哌啶、吡啶、吡喃、哌嗪和吗啉。

[0078] “杂烷基”基团被定义为单价烃基基团,其中一个或多个碳原子在任何化学上可能的位置已经被杂原子独立地替代,其中杂原子包括但不限于氧、氮、硫和磷。杂烷基基团具有指定的碳原子数目,或者如果没有指定数目,则具有1个至10个碳原子,并且还至少具有至少一个杂原子,诸如1个至5个杂原子、1个至4个杂原子、1个至3个杂原子、1个至2个杂原子或一个杂原子。“亚杂烷基”是指类似的基团,其是二价的。杂烷基基团和亚杂烷基基团可以是未被取代的,或者以与被取代的烷基基团相同的方式(当化学上可能时)被取代。杂烷基基团和亚杂烷基基团的实例包括但不限于乙二醇和聚乙二醇部分,诸如 $(-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O})_n-\text{H}$ (单价杂烷基基团)和 $(-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-)_n$ (二价亚杂烷基基团),其中 $n$ 是从1至12(包括端值)的整数,以及丙二醇和聚丙二醇部分,诸如 $(-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-)_n-\text{H}$ (单价杂烷基基团)和 $(-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-)_n$ (二价亚杂烷基基团),其中 $n$ 是从1至12(包括端值)的整数。杂原子O、N和S以及Si可以位于杂烷基基团的任何内部位置或位于烷基基团与分子的其余部分附接的位置。实例包括但不限于 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 。多达两个杂原子可以是连续的,诸如例如 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 。类似地,术语“亚杂烷基”本身或作为另一个取代基的一部分意指衍生自杂烷基的二价基团,如 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 所例示但不受其限制。对于亚杂烷基基团,杂原子也可以占据链末端中的任一个或两个(例如亚烷基氧基、亚烷基二氧基、亚烷基氨基、亚烷基二氨基等)。还进一步地,对于亚烷基和亚杂烷基连接基团,连接基团的取向并不由其中连接基团的式被书写的方向暗示。例如,式 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 代表 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 和 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ 两者。

[0079] 上文描述的多种基团可以在片段上的任何化学上可能的位置处被附接至分子的其余部分,包括当所述基团被取代时经由取代基附接。出于绘制结构的目的,典型地通过替代“完整”分子上的氢、羟基、甲基或甲氧基基团来附接基团以产生适当的片段,并且绘制(drawn)从片段上的开放化合价至分子的其余部分的键。例如,杂烷基基团 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 的附接通过从 $\text{CH}_3-\text{O}-\text{CH}_3$ 的甲基基团之一中除去氢来进行,以产生杂烷基片段 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ ,从该杂烷基片段中绘制从开放化合价至分子的其余部分的键。

[0080] 提及“约”值或参数在本文中包括(并且描述)针对该值或参数本身的变化。例如,提及“约X”的描述包括“X”的描述。

[0081] 如本文中使用的术语“a(—)”或“an(—)”意指一个/种或更多个/种,除非上下文另有明确指示。

[0082] “受试者”、“个体”或“患者”意指个体生物体,优选地脊椎动物,更优选地哺乳动物,最优选地人类。

[0083] 该描述意图涵盖本文描述的化合物的所有盐,以及使用这样的化合物的盐的方

法。在一种实施方案中,化合物的盐包括药学上可接受的盐。药学上可接受的盐是可以作为药物或药剂施用至人类和/或动物,并且在施用后保留游离化合物(中性化合物或非盐化合物)的至少一些生物学活性的那些盐。期望的碱性化合物的盐可以通过本领域技术人员已知的方法通过用酸处理化合物来制备。无机酸的实例包括但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸和磷酸。有机酸的实例包括但不限于甲酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、磺酸和水杨酸。还可以制备碱性化合物与氨基酸的盐,诸如天冬氨酸盐和谷氨酸盐。期望的酸性化合物的盐可以通过本领域技术人员已知的方法通过用碱处理化合物来制备。酸性化合物的无机盐的实例包括但不限于碱金属盐和碱土金属盐,诸如钠盐、钾盐、镁盐和钙盐;铵盐;和铝盐。酸性化合物的有机盐的实例包括但不限于普鲁卡因、二苄胺、N-乙基哌啶、N,N'-二苄基乙二胺和三乙胺的盐。还可以制备酸性化合物与氨基酸的盐,诸如赖氨酸盐。关于药学上可接受的盐的清单,参见例如P.H.Stahl和C.G.Wermuth(编辑)“Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection and Use”Wiley-VCH,2011(ISBN:978-3-90639-051-2)。若干种药学上可接受的盐还在Berge, J. Pharm. Sci. 66:1(1977)中公开。

[0084] 如本文使用的措辞“治疗有效量”意指化合物、材料或包含本发明的化合物的制剂的量,该量对于通过抑制动物中的至少细胞亚群中的T通道来产生某些期望的治疗效果是有效的,从而以可适用于任何医学治疗的合理的益处/风险比例阻断或减少该通路在治疗的细胞中的生物学后果。

[0085] 在示例性的实施方案中,本发明提供了用于治疗哺乳动物中本文描述的状况的方法,该方法包括向哺乳动物施用足以治疗所述状况的治疗有效量的本文描述的化合物或根据本文描述的式的化合物或其药学上可接受的盐,从而治疗所述状况。在示例性的实施方案中,根据本文描述的任何方法,哺乳动物需要用该化合物进行治疗。在示例性的实施方案中,根据本文描述的任何方法,哺乳动物是狗、猫、马、猪、牛、羊、小鼠、豚鼠或大鼠。在示例性的实施方案中,根据本文描述的任何方法,哺乳动物是人类。

[0086] 在示例性的实施方案中,本发明提供了用于治疗哺乳动物中本文描述的状况的方法,该方法包括向哺乳动物施用足以治疗所述状况的治疗有效量的本文描述的药物制剂,从而治疗所述状况。在示例性的实施方案中,根据本文描述的任何方法,哺乳动物需要用该药物制剂进行治疗。在示例性的实施方案中,根据本文描述的任何方法,哺乳动物不另外需要用该药物制剂进行治疗。在示例性的实施方案中,根据本文描述的任何方法,哺乳动物是小鼠或大鼠。在示例性的实施方案中,根据本文描述的任何方法,哺乳动物是人类。

[0087] 术语“IC<sub>50</sub>”是指引起对照物质的特异性结合的50%抑制的浓度。

[0088] 本文中可以使用以下缩写:

~	约
+ve 或 pos. ion	阳离子
$\Delta$	热
Ac	乙酰基
ACN	乙腈
Ac <sub>2</sub> O	乙酸酐
aq	含水的
[0089] AcOH	乙酸
Bn	苄基
Boc	叔丁氧羰基
BOP-Cl	双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯
BSA	牛血清白蛋白
Bu	丁基
Bz	苯甲酰基
Calcd 或 Calc'd	计算的

Cbz	羧基苄氧基, 氨基甲酸苄酯
Conc.	浓缩的
$\delta$	NMR, 以百万分率(ppm)的化学位移
D	天或双重峰(NMR)
DBU	1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯
DCE	二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DDQ	2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌
DEA	二乙胺
DIEA 或 DIPEA	二异丙基乙胺
DMAP	4-二甲基氨基吡啶
[0090] DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMP	戴斯-马丁过碘烷; 1,1,1-三乙酰氧基-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3(1H)-酮
DMSO	二甲基亚砷
DPPA	二苯基磷酰基叠氮化物
DRG	背根神经节
EDC 或 EDCI	N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺
EGTA	乙二醇四乙酸
Eq	当量
ESI 或 ES	电喷雾离子化
Et	乙基
Et <sub>2</sub> O	二乙醚

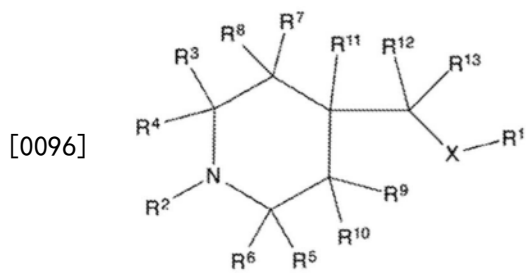
Et <sub>3</sub> N	三乙胺
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
G	克
H	小时
HATU	O-(7-氯杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐
HBTU	O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基-脲鎓-六氟磷酸盐
HEPES	4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸
Hex	己烷
HMPA	六甲基磷酰胺
[0091] HOAt	1-羟基-7-氯杂苯并三唑
HOBT	羟基苯并三唑
HPLC	高压液相色谱法
IPA 或 iPrOH	异丙醇
KOAc	乙酸钾
LCMS、LC-MS 或 LC/MS	液相色谱法质谱法
LDA	二异丙基胺基锂(lithium diisopropylamide)
LHMDS 或 LiHMDS	六甲基二硅基胺基锂
M	摩尔浓度(molar)(mol L <sup>-1</sup> )
Me	甲基
MeCN	乙腈

MeI	碘代甲烷
MeOH	甲醇
Mg	毫克
min	分钟
mL	毫升
M	摩尔
MS	质谱法
MsCl	甲磺酰氯
MTBE 或 MtBE	甲基叔丁基醚
m/z	质荷比
NaHMDS	六甲基二硅基胺基钠
[0092] NaOtBu	叔丁醇钠
NBS	N-溴代琥珀酰亚胺
nBuLi	正丁基锂
NMO	N-甲基吗啉-N-氧化物
NMP	1-甲基-2-吡咯烷酮
NMR	核磁共振
PBS	磷酸盐缓冲盐水
PMB	对甲氧基苄基
Pr	丙基
Prep-HPLC	制备型高压液相色谱法
Ppm	百万分率
p-tol	对甲苯酰
PTZ	戊四唑

Rac	外消旋的
RP-HPLC 或 RPHPLC	反相高压液相色谱法
RT 或 rt 或 r.t.	室温
sat 或 sat'd 或 satd	饱和的
SNI	保留神经损伤
SNL	脊神经结扎
TBAF	四丁基氟化铵
TBDMS	叔丁基二甲基甲硅烷基
TBDMS-Cl	叔丁基二甲基甲硅烷基氯
[0093] TBDPS	叔丁基二苯基甲硅烷基
TEMPO	(2,2,6,6-四甲基哌啶-1-基)氧基(oxidanyl)
tert 或 t	叔
TFA 或 TFAA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
TLC	薄层色谱法
TMS	三甲基甲硅烷基或三甲基硅烷
t <sub>R</sub>	保留时间
tBuOH	叔丁醇
v/v	体积/体积

[0094] 在一个方面中,本发明提供了本发明的化合物。在示例性的实施方案中,本发明提供了本文描述的化合物或其盐。在示例性的实施方案中,本文描述的化合物的盐是药学上可接受的盐。在示例性的实施方案中,本发明提供了本文描述的化合物或其药学上可接受的盐。在示例性的实施方案中,本发明提供了以本文提供的式描述的化合物。在示例性的实施方案中,本发明提供了本文描述的化合物。

[0095] 本发明的一个目的是提供可以用于治疗慢性咳嗽或瘙痒的具有以下一般结构的化合物或其药学上可接受的盐:



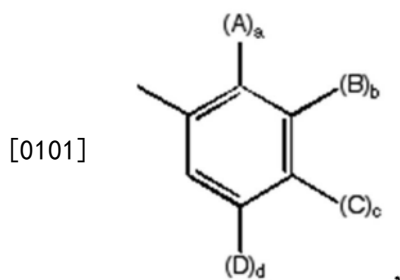
[0097] 其中 $R^1$ 是被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的芳基或被取代的或未被取代的杂芳基；X选自 $-N(R^{14})-C(=O)-$ 或 $-N(R^{14})-S(=O)_k-$ 或 $-CH_2-N(R^{14})-C(=O)-$ 或 $-CH_2-N(R^{14})-S(=O)_k-$ 或 $C(=O)-N(R^{14})$ 和 $-CH_2-C(=O)-N(R^{14})$ 或 $CH_2-N(R^{14})$ ； $k$ 选自1和2；并且 $R^{14}$ 是H或被取代的或未被取代的 $C_1-C_6$ 烷基或被取代的或未被取代的环烷基、或被取代的或未被取代的杂烷基； $R^2$ 选自被取代的或未被取代的烷基和被取代的或未被取代的杂烷基； $R^3, R^4, R^5, R^6$ 各自独立地是氢、被取代的或未被取代的 $-C_{1-6}$ 烷基、被取代的或未被取代的 $-C_{1-6}$ 卤代烷基、3元、4元、5元或6元被取代的或未被取代的环烷基或被取代的或未被取代的杂环烷基基团，其中 $R^3$ 和 $R^4$ 连同它们被附接至的碳任选地形成3元至6元被取代的或未被取代的环烷基或被取代的或未被取代的杂环烷基基团，所述杂环烷基基团任选地包含1个或2个独立地选自O、N或S的杂原子，并且所述被取代的环烷基或被取代的杂环烷基基团任选地被1个、2个或3个独立地选自F、 $-C_{1-6}$ 烷基和 $-CF_3$ 的取代基取代。 $R^5$ 和 $R^6$ 连同它们被附接至的碳任选地形成3元、4元、5元或6元被取代的或未被取代的环烷基或被取代的或未被取代的杂环烷基基团，所述杂环烷基基团任选地含有1个或2个独立地选自O、N或S的杂原子，并且所述环烷基基团或杂环烷基基团任选地被1个、2个或3个独立地选自F、 $-C_{1-6}$ 烷基和 $-CF_3$ 的取代基取代。 $R^7, R^8, R^9$ 和 $R^{10}$ 各自独立地是氢、氟、被取代的或未被取代的 $-C_{1-6}$ 烷基、被取代的或未被取代的 $-C_{1-6}$ 卤代烷基、3元、4元、5元或6元被取代的或未被取代的环烷基或被取代的或未被取代的杂环烷基基团，其中 $R^7$ 和 $R^8$ 连同它们被附接至的碳任选地形成3元、4元、5元或6元被取代的或未被取代的环烷基或被取代的或未被取代的杂环烷基基团，所述杂环烷基基团任选地含有1个或2个独立地选自O、N或S的杂原子，并且所述被取代的环烷基或被取代的杂环烷基基团任选地被1个、2个或3个独立地选自F、 $-C_{1-6}$ 烷基或 $-CF_3$ 的取代基取代； $R^9$ 和 $R^{10}$ 连同它们被附接至的碳任选地形成3元、4元、5元或6元被取代的或未被取代的环烷基或被取代的或未被取代的杂环烷基基团，所述杂环烷基基团含有1个或2个独立地选自O、N或S的杂原子，并且所述被取代的环烷基或被取代的杂环烷基基团任选地被1个、2个或3个独立地选自F、 $-C_{1-6}$ 烷基或 $-CF_3$ 的取代基取代； $R^{11}, R^{12}$ 和 $R^{13}$ 各自独立地是氢、氟、被取代的或未被取代的 $-C_{1-6}$ 烷基、被取代的或未被取代的 $-C_{1-6}$ 卤代烷基、3元、4元、5元或6元被取代的或未被取代的环烷基或被取代的或未被取代的杂环烷基基团，其中 $R^{11}$ 和 $R^{12}$ 或 $R^{13}$ 连同它们被附接至的碳任选地形成3元、4元、5元、6元或7元被取代的或未被取代的环烷基或被取代的或未被取代的杂环烷基基团。

[0098] 在示例性的实施方案中，其中 $R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}$ 和X如本文描述， $R^1$ 选自被取代的或未被取代的苄基或被取代的或未被取代的多环环烷基环，例如金刚烷基。在示例性的实施方案中，其中 $R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}$ 和X如本文描述， $R^1$ 是被取代的金刚烷基。在示例性的实施方案中，其中 $R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}$ 和X如本文描述， $R^1$ 是被取代的金刚烷-1-基。在示例性的实施方案中，其中 $R^2, R^3, R^4,$

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 和X如本文描述， $R^1$ 是未被取代的金刚烷基。在示例性的实施方案中，其中 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 和X如本文描述， $R^1$ 是未被取代的金刚烷-1-基。

[0099] 在示例性的实施方案中，其中 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 和X如本文描述， $R^1$ 被1个、2个、3个或4个选自卤素、卤代烷基、被取代的或未被取代的烷氧基和氰基的非氢取代基取代。

[0100] 在示例性的实施方案中，用于治疗慢性咳嗽或瘙痒的本发明的化合物具有根据式I的结构，其中 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 和X如本文描述， $R^1$ 具有下式：

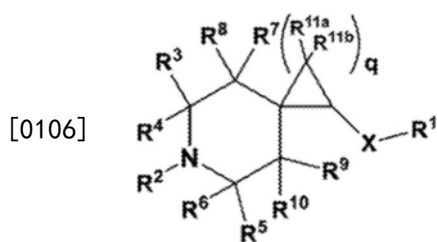


[0102] 其中A、B、C和D独立地选自“芳基基团取代基”；并且下标(indice) a、b、c和d独立地选自0和1。

[0103] 在示例性的实施方案中，用于治疗慢性咳嗽或瘙痒的本发明的化合物具有根据式I的结构，其中 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 和X如本文描述，A、B、C和D独立地选自CN、Cl、Br、F、被取代的或未被取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基、被取代的或未被取代的 $C_1$ - $C_6$ 杂烷基、被取代的或未被取代的 $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基和被取代的或未被取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基。

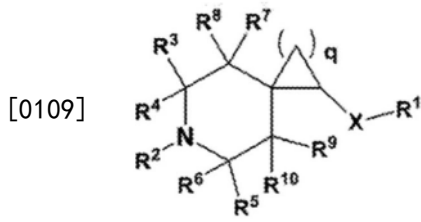
[0104] 在示例性的实施方案中，其中 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 和X如本文描述， $R^2$ 选自 $C_1$ - $C_{10}$ 直链或支链的被取代的或未被取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基和 $C_1$ - $C_{10}$ 被取代的或未被取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基杂烷基。在示例性的实施方案中，其中 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 和X如本文描述， $R^2$ 包括被取代的烷基或被取代的杂烷基基团，其被酰胺、氧代、被取代的或未被取代的芳基或被取代的或未被取代的杂环烷基取代。示例性的被取代的芳基基团包括被取代的或未被取代的苯基，并且示例性的杂环烷基部分是含氧杂环。

[0105] 在示例性的实施方案中，用于治疗慢性咳嗽或瘙痒的本发明的化合物具有下式：



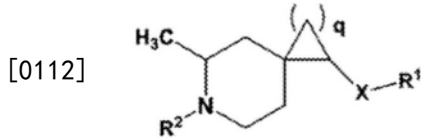
[0107] 其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11a}$ 、 $R^{11b}$ 和X如本文描述，其中q是选自1、2、3、4和5的整数。在示例性的实施方案中，其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 和X如本文描述，其中 $R^{11a}$ 和 $R^{11b}$ 是各自独立地选自H、甲基和氟的成员。在示例性的实施方案中，其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 和X如本文描述，q是1， $R^{11a}$ 是H且 $R^{11b}$ 是F。在示例性的实施方案中，其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 和X如本文描述的，q是1， $R^{11a}$ 是F且 $R^{11b}$ 是F。

[0108] 在示例性的实施方案中，用于治疗慢性咳嗽或瘙痒的本发明的化合物具有下式：



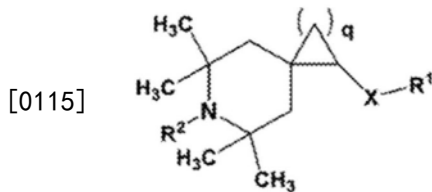
[0110] 其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>和X如本文描述,q是选自1、2、3、4和5的整数。

[0111] 在示例性的实施方案中,用于治疗慢性咳嗽或瘙痒的本发明的化合物具有下式:



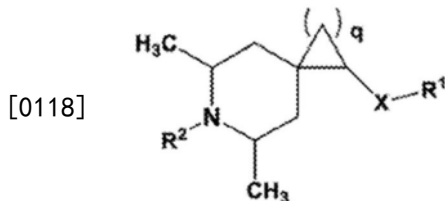
[0113] 其中X、R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>如本文描述,并且q是1或2。

[0114] 在示例性的实施方案中,用于治疗慢性咳嗽或瘙痒的本发明的化合物具有下式:



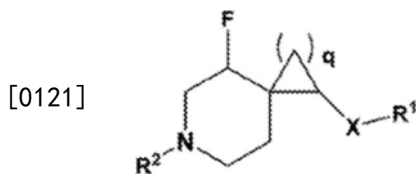
[0116] 其中X、R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>如本文描述,并且q是1或2。

[0117] 在示例性的实施方案中,用于治疗慢性咳嗽或瘙痒的本发明的化合物具有下式:



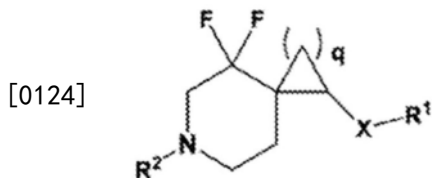
[0119] 其中X、R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>如本文描述,并且q是1或2。

[0120] 在示例性的实施方案中,用于治疗慢性咳嗽或瘙痒的本发明的化合物具有下式:



[0122] 其中X、R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>如本文描述,并且q是1或2。

[0123] 在示例性的实施方案中,用于治疗慢性咳嗽或瘙痒的本发明的化合物具有下式:



[0125] 其中X、R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>如本文描述,并且q是1或2。

[0126] 在示例性的实施方案中,其中q、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>和X如本文描述,其中R<sup>1</sup>是被取代的或未被取代的苄基或被取代的或未被取代的金刚烷基。在示例性的实施方案

中,其中 $q$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 和 $X$ 如本文描述,其中 $R^1$ 是被取代的苯基。在示例性的实施方案中,其中 $q$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 和 $X$ 如本文描述,其中 $R^1$ 是未被取代的苯基。在示例性的实施方案中,其中 $q$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 和 $X$ 如本文描述,其中 $R^1$ 是被取代的或未被取代的金刚烷基。在示例性的实施方案中,其中 $q$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$

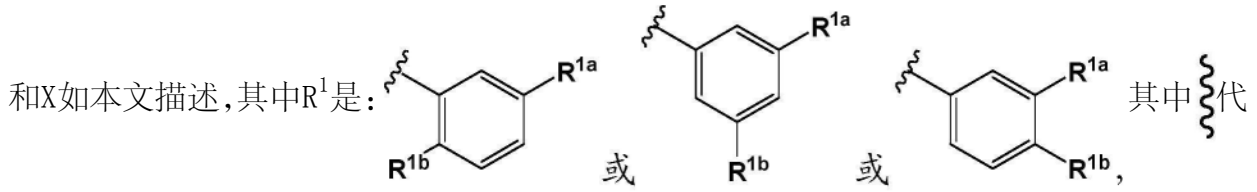
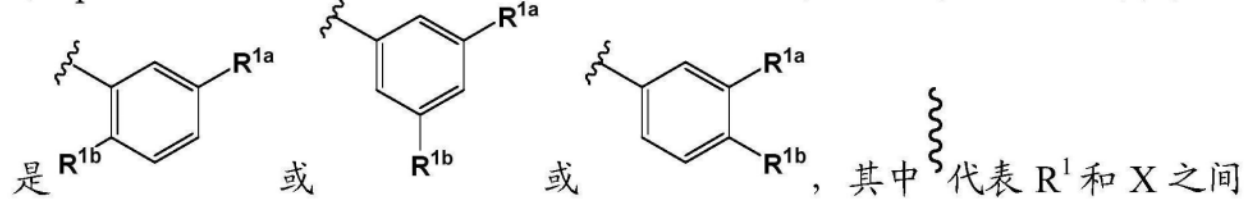


表 $R^1$ 和 $X$ 之间的共价键(covalent link);并且 $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 是各自独立地选自卤素、卤代烷基、被取代的或未被取代的烷氧基和氰基的成员。在示例性的实施方案中,其

中  $q$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  和  $X$  如本文描述, 其中  $R^1$



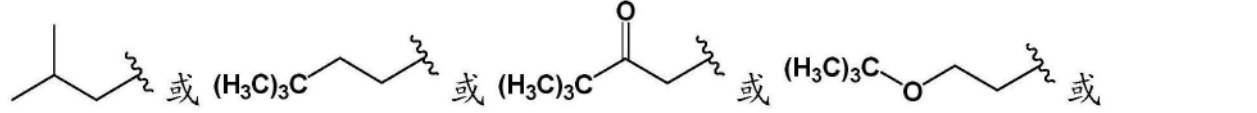
共价键;并且 $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 是各自独立地选自 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $CF_3$ 、甲氧基、

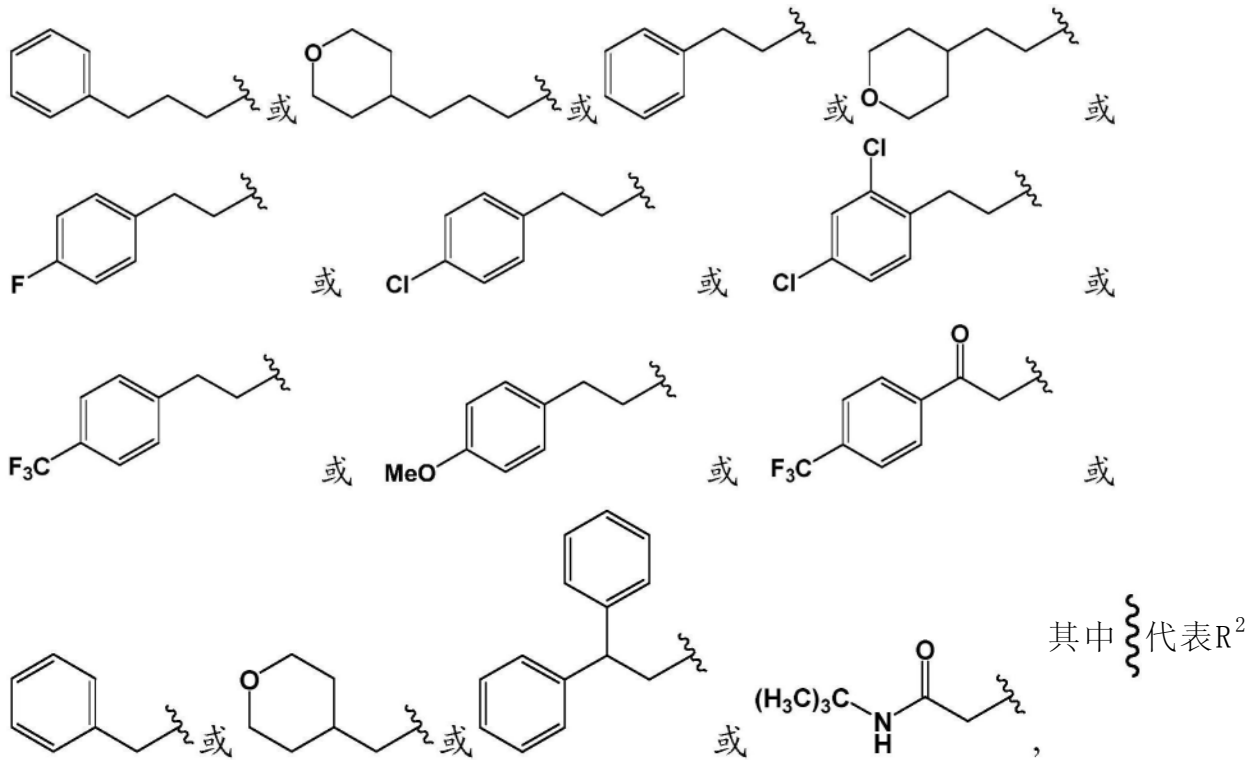
甲基和  $CN$  的成员。在示例性的实施方案中, 其中  $q$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、



或 , 其中 代表  $R^1$  和  $X$  之间的共价键; 并且  $R^{1a}$  和  $R^{1b}$  是各自独立地选自 $F$ 、 $Cl$ 和 $CF_3$ 的成员。

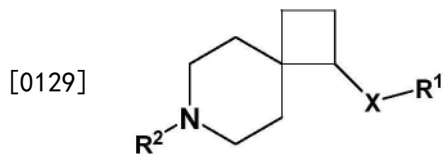
[0127] 在示例性的实施方案中,其中 $q$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 和 $X$ 如本文描述,其中 $R^2$ 是被取代的或未被取代的烷基。在示例性的实施方案中,其中 $q$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 和 $X$ 如本文描述,其中 $R^2$ 是被取代的或未被取代的杂烷基。在示例性的实施方案中,其中 $q$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 和 $X$ 如本文描述,其中 $R^2$ 是





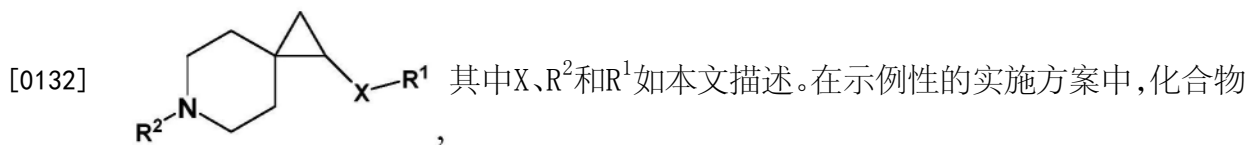
和哌啶氮之间的共价键。

[0128] 在示例性的实施方案中,用于治疗慢性咳嗽或瘙痒的化合物具有下式:



[0130] 其中X、R<sup>2</sup>和R<sup>1</sup>如本文描述。

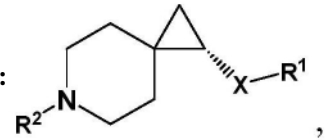
[0131] 在示例性的实施方案中,用于治疗慢性咳嗽或瘙痒的化合物具有下式:



是根据本文描述的式,并且R<sup>1</sup>是被1个至3个取代基取代的苯基,所述取代基中的每个是选自由F、Cl和CF<sub>3</sub>组成的组的成员。在示例性的实施方案中,化合物是根据本文描述的式,并且R<sup>1</sup>是被一个取代基取代的苯基,所述取代基是选自由F、Cl和CF<sub>3</sub>组成的组的成员。在示例性的实施方案中,化合物是根据本文描述的式,并且R<sup>1</sup>是被两个取代基取代的苯基,所述取代基是各自独立地选自由F、Cl和CF<sub>3</sub>组成的组的成员。在示例性的实施方案中,化合物是根据本文描述的式,并且R<sup>1</sup>是被三个取代基取代的苯基,所述取代基是各自独立地选自由F、

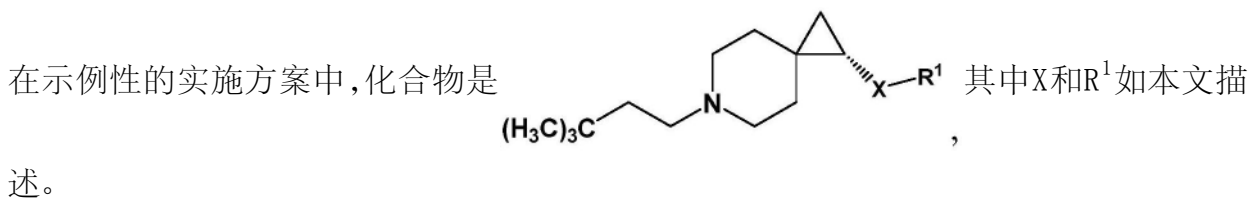
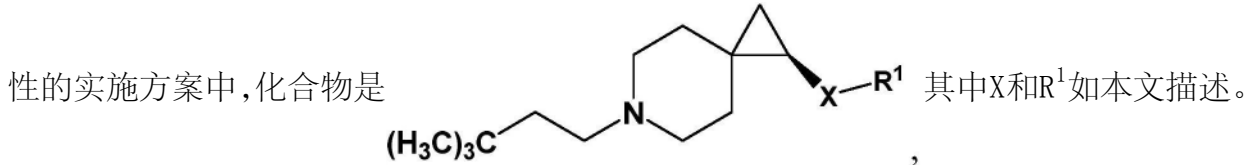
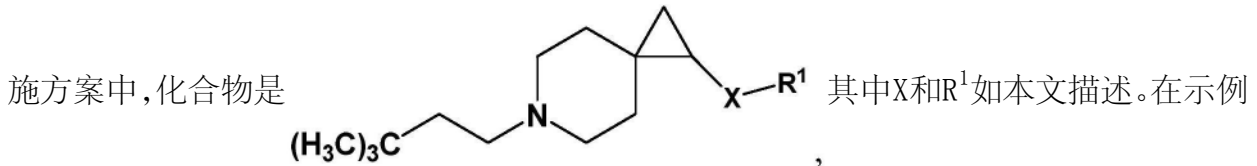
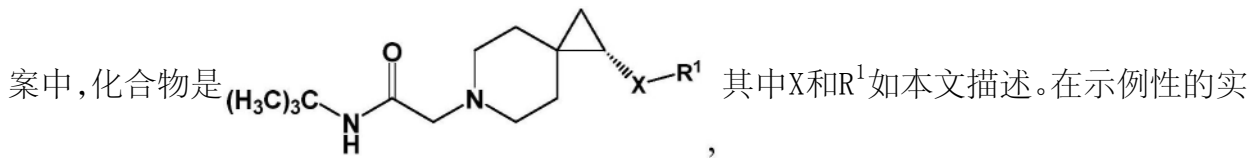
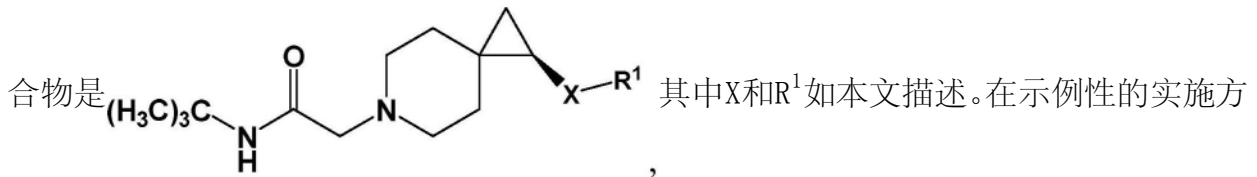
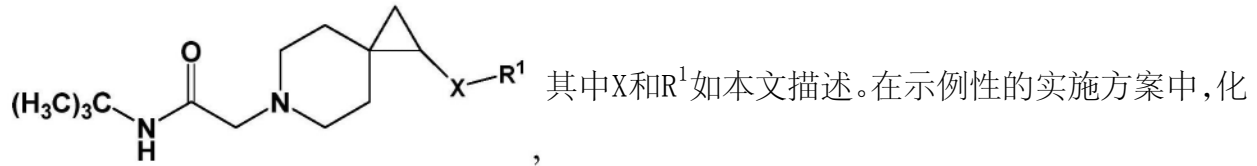
Cl和CF<sub>3</sub>组成的组的成员。在示例性的实施方案中,化合物具有下式: 其

中X、R<sup>2</sup>和R<sup>1</sup>如本文描述。在示例性的实施方案中,化合物具有下式:

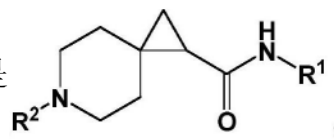


其中X、R<sup>2</sup>和R<sup>1</sup>如本文描述。

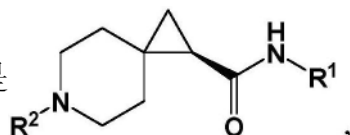
[0133] 在示例性的实施方案中,用于治疗慢性咳嗽或瘙痒的化合物是



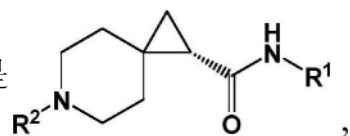
[0134] 在示例性的实施方案中,化合物是

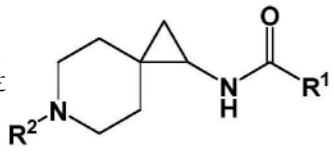


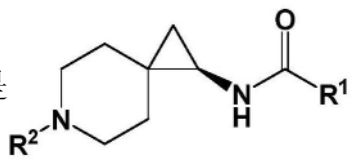
述。在示例性的实施方案中,化合物是

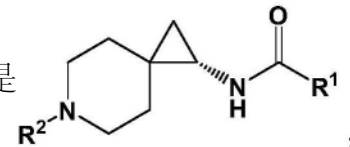


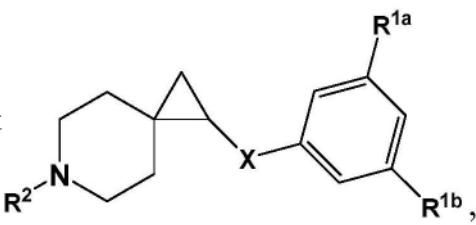
示例性的实施方案中,化合物是



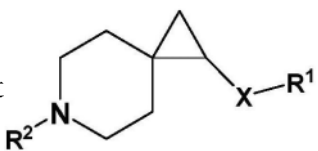
的实施方案中,化合物是  ,

方案中,化合物是  ,

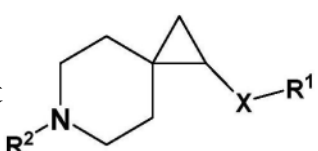
中,化合物是  ,

[0135] 在示例性的实施方案中,化合物是  其中X和R<sup>2</sup>如本文描述,R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>是各自独立地选自由F、Cl和CF<sub>3</sub>组成的组的成员。

[0136] 在示例性的实施方案中,化合物是  其中X和R<sup>2</sup>如本文描述,R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>是各自独立地选自由F、Cl和CF<sub>3</sub>组成的组的成员。

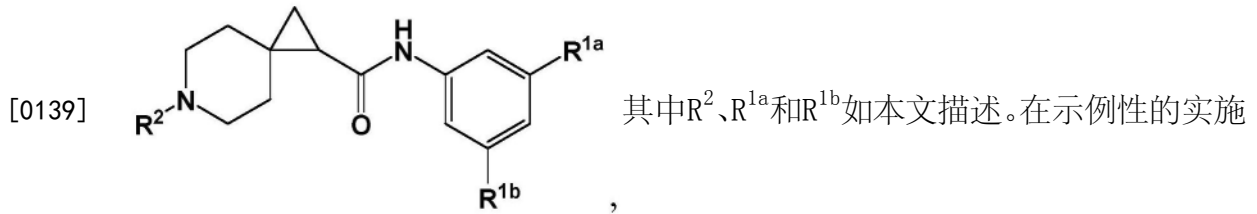
[0137] 在示例性的实施方案中,化合物是  ,

R<sup>1</sup>如本文描述。在示例性的实施方案中,化合物是  ,

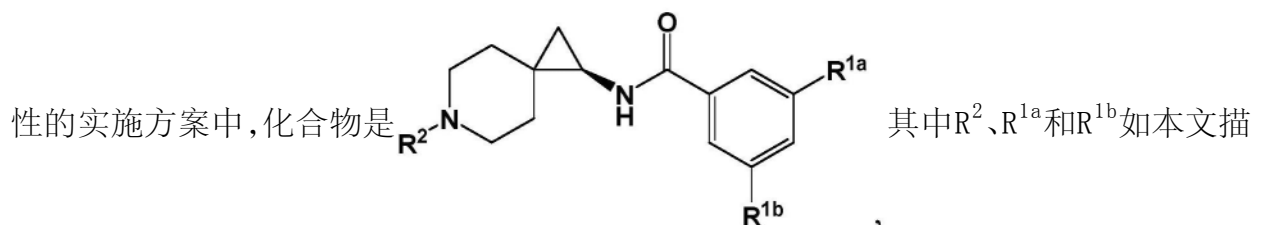
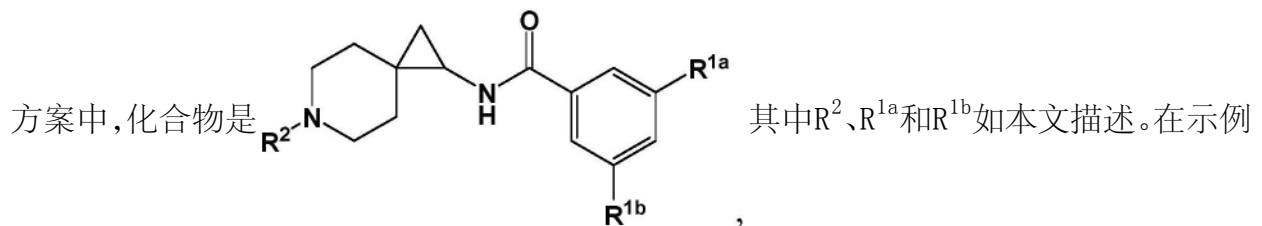
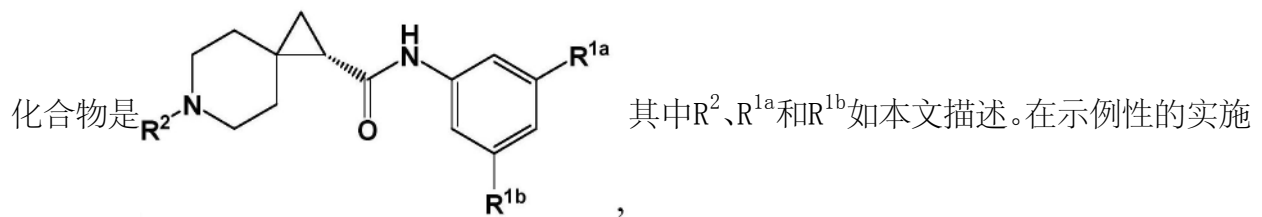
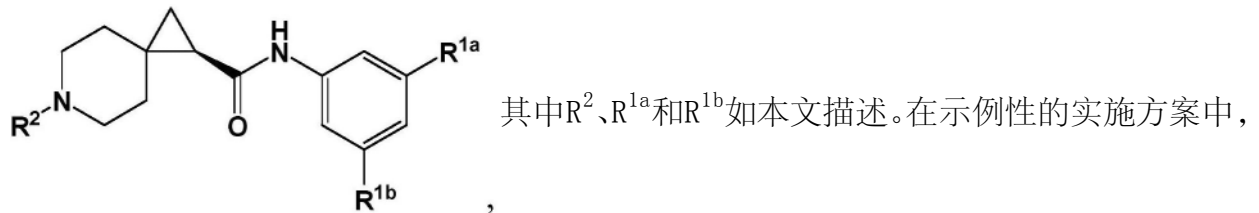
描述,R<sup>1</sup>是未被取代的金刚烷基。在示例性的实施方案中,化合物是  ,

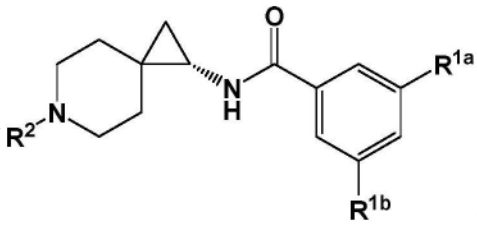
其中X和R<sup>2</sup>如本文描述,R<sup>1</sup>是未被取代的金刚烷-1-基。

[0138] 在示例性的实施方案中,化合物是



方案中,化合物是根据包含R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>的本文描述的式,其中R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>是各自独立地选自由F、Cl和CF<sub>3</sub>组成的组的成员。在示例性的实施方案中,化合物是根据包含R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>的本文描述的式,其中R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>是各自独立地选自由F、Cl和CF<sub>3</sub>组成的组的成员。在示例性的实施方案中,化合物是根据包含R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>的本文描述的式,其中R<sup>1a</sup>如本文描述,并且R<sup>1b</sup>是F。在示例性的实施方案中,化合物是根据包含R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>的本文描述的式,其中R<sup>1a</sup>如本文描述,并且R<sup>1b</sup>是Cl。在示例性的实施方案中,化合物是根据包含R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>的本文描述的式,其中R<sup>1a</sup>如本文描述,并且R<sup>1b</sup>是CF<sub>3</sub>。在示例性的实施方案中,化合物是根据包含R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>的本文描述的式,其中R<sup>1b</sup>如本文描述,并且R<sup>1a</sup>是F。在示例性的实施方案中,化合物是根据包含R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>的本文描述的式,其中R<sup>1b</sup>如本文描述,并且R<sup>1a</sup>是Cl。在示例性的实施方案中,化合物是根据包含R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>的本文描述的式,其中R<sup>1b</sup>如本文描述,并且R<sup>1a</sup>是CF<sub>3</sub>。在示例性的实施方案中,化合物是

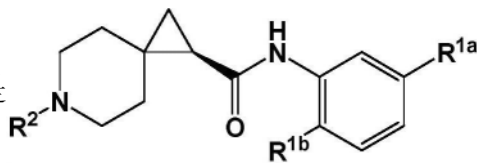


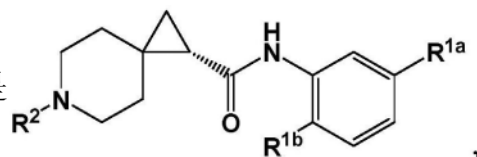
述。在示例性的实施方案中,化合物是  , 其中R<sup>2</sup>、R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>

如本文描述。

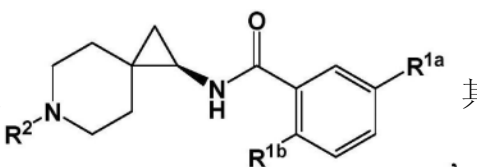
[0140] 在示例性的实施方案中,化合物是  , 其中R<sup>2</sup>、R<sup>1a</sup>

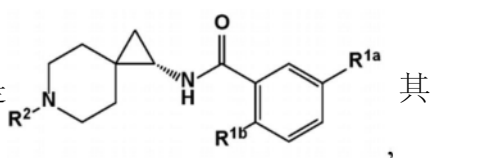
和R<sup>1b</sup>如本文描述。在示例性的实施方案中,化合物是根据包含R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>的本文描述的式,其中R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>是各自独立地选自由F、Cl和CF<sub>3</sub>组成的组的成员。在示例性的实施方案中,化合物是根据包含R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>的本文描述的式,其中R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>是各自独立地选自由F、Cl和CF<sub>3</sub>组成的组的成员。在示例性的实施方案中,化合物是根据包含R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>的本文描述的式,其中R<sup>1a</sup>如本文描述,并且R<sup>1b</sup>是F。在示例性的实施方案中,化合物是根据包含R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>的本文描述的式,其中R<sup>1a</sup>如本文描述,并且R<sup>1b</sup>是Cl。在示例性的实施方案中,化合物是根据包含R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>的本文描述的式,其中R<sup>1a</sup>如本文描述,并且R<sup>1b</sup>是CF<sub>3</sub>。在示例性的实施方案中,化合物是根据包含R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>的本文描述的式,其中R<sup>1b</sup>如本文描述,并且R<sup>1a</sup>是F。在示例性的实施方案中,化合物是根据包含R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>的本文描述的式,其中R<sup>1b</sup>如本文描述,并且R<sup>1a</sup>是Cl。在示例性的实施方案中,化合物是根据包含R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>的本文描述的式,其中R<sup>1b</sup>如本文描述,并且R<sup>1a</sup>是CF<sub>3</sub>。在示

例性的实施方案中,化合物是  , 其中R<sup>2</sup>、R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>如本文描

述。在示例性的实施方案中,化合物是  , 其中R<sup>2</sup>、R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>如

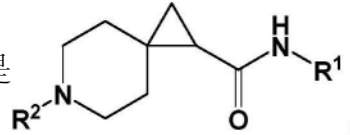
本文描述。在示例性的实施方案中,化合物是  , 其中R<sup>2</sup>、R<sup>1a</sup>

和R<sup>1b</sup>如本文描述。在示例性的实施方案中,化合物是  , 其中

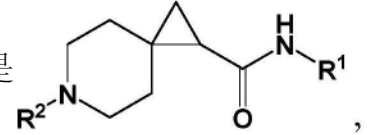
R<sup>2</sup>、R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>如本文描述。在示例性的实施方案中,化合物是  其

中 $R^2$ 、 $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 如本文描述。

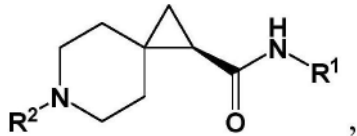
[0141] 在示例性的实施方案中,化合物是



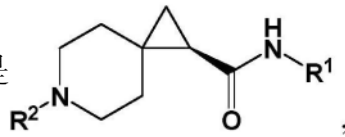
且 $R^1$ 是未被取代的金刚烷基。在示例性的实施方案中,化合物是



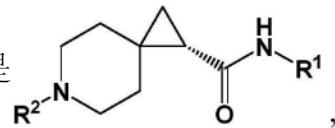
其中 $R^2$ 如本文描述,并且 $R^1$ 是未被取代的金刚烷-1-基。在示例性的实施方案中,化合物是



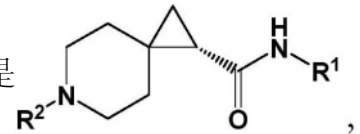
实施方案中,化合物是



刚烷-1-基。在示例性的实施方案中,化合物是

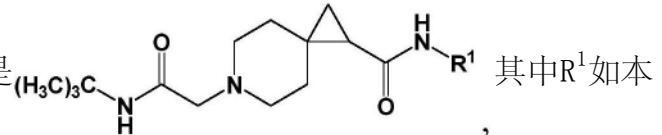


并且 $R^1$ 是未被取代的金刚烷基。在示例性的实施方案中,化合物是

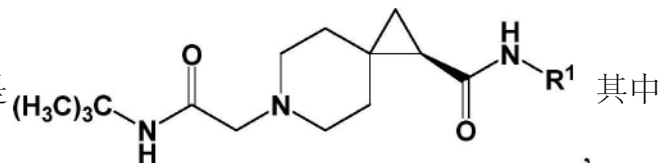


其中 $R^2$ 如本文描述,并且 $R^1$ 是未被取代的金刚烷-1-基。

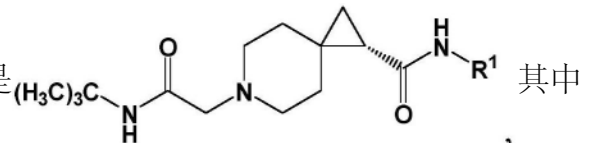
[0142] 在示例性的实施方案中,化合物是



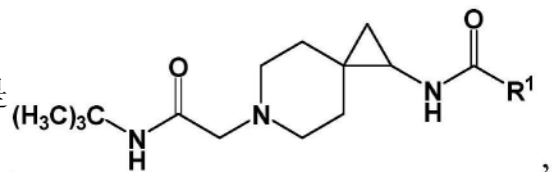
文描述。在示例性的实施方案中,化合物是



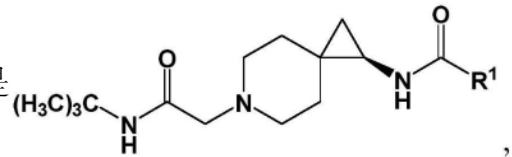
$R^1$ 如本文描述。在示例性的实施方案中,化合物是



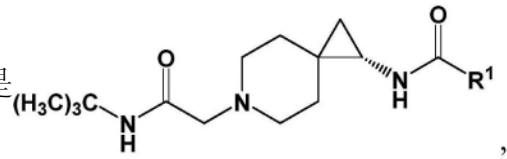
$R^1$ 如本文描述。在示例性的实施方案中,化合物是



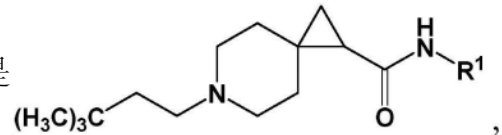
其中R<sup>1</sup>如本文描述。在示例性的实施方案中,化合物是



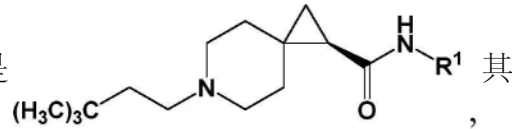
其中R<sup>1</sup>如本文描述。在示例性的实施方案中,化合物是



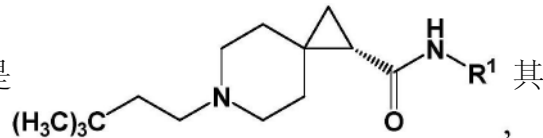
其中R<sup>1</sup>如本文描述。在示例性的实施方案中,化合物是



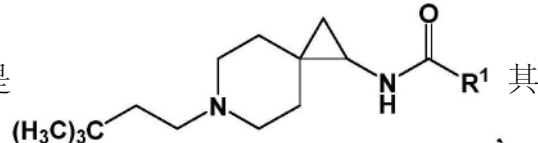
其中R<sup>1</sup>如本文描述。在示例性的实施方案中,化合物是



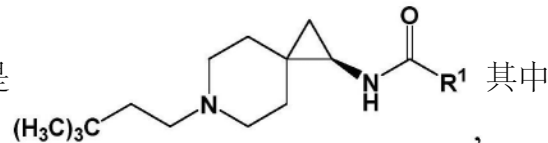
中R<sup>1</sup>如本文描述。在示例性的实施方案中,化合物是



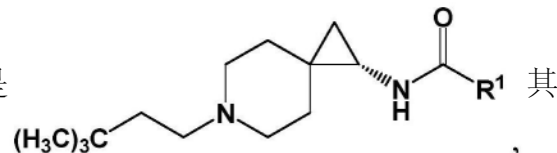
中R<sup>1</sup>如本文描述。在示例性的实施方案中,化合物是



中R<sup>1</sup>如本文描述。在示例性的实施方案中,化合物是

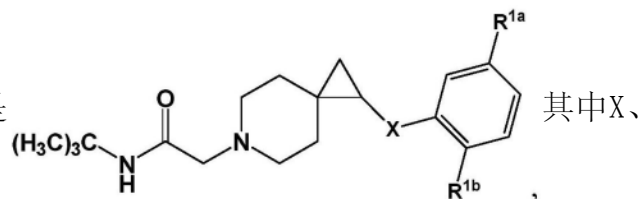


R<sup>1</sup>如本文描述。在示例性的实施方案中,化合物是

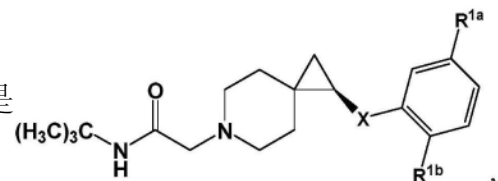


中R<sup>1</sup>如本文描述。

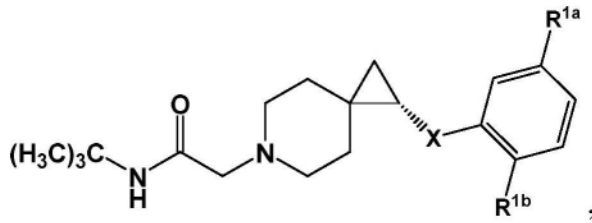
[0143] 在示例性的实施方案中,化合物是



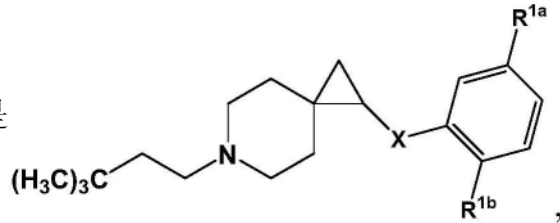
R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>如本文描述。在示例性的实施方案中,化合物是



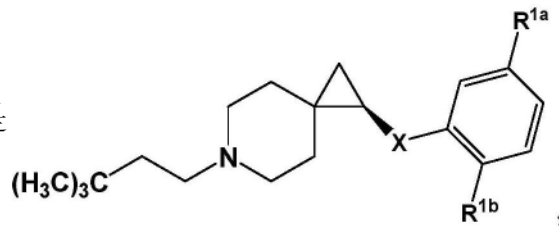
其中X、R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>如本文描述。在示例性的实施方案中,化合物是



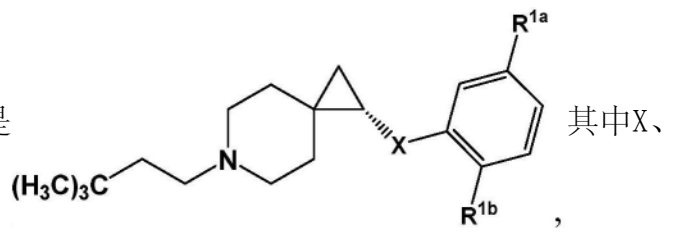
案中,化合物是



例性的实施方案中,化合物是

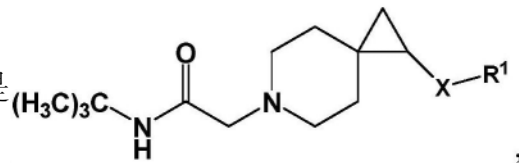


文描述。在示例性的实施方案中,化合物是

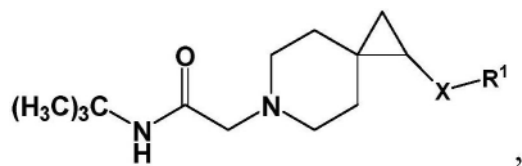


R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>如本文描述。

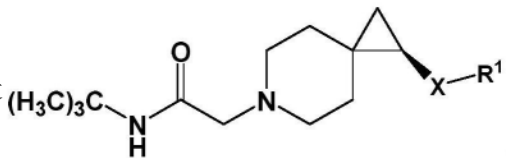
[0144] 在示例性的实施方案中,化合物是



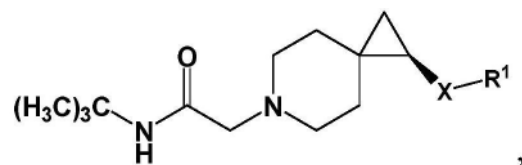
本文描述,并且R<sup>1</sup>是未被取代的金刚烷基。在示例性的实施方案中,化合物是

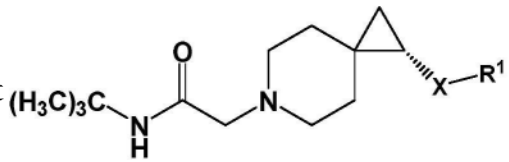


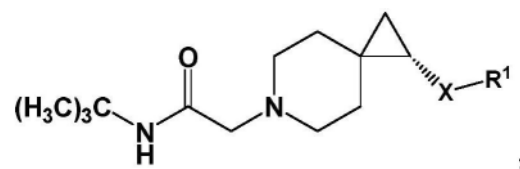
基。在示例性的实施方案中,化合物是

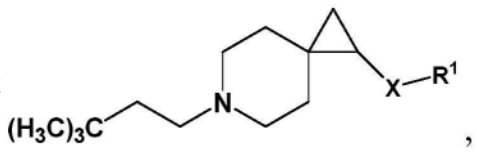


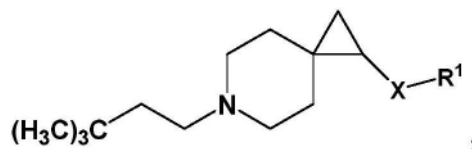
述,并且R<sup>1</sup>是未被取代的金刚烷基。在示例性的实施方案中,化合物是

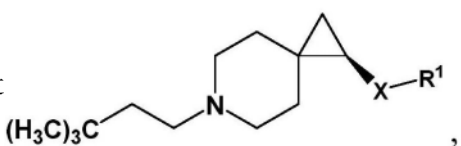


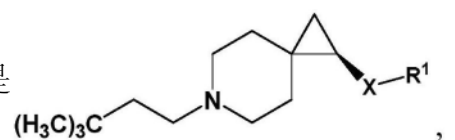
基。在示例性的实施方案中,化合物是  其中X如本文描述,并且R<sup>1</sup>是未被取代的金刚烷基。在示例性的实施方案中,化合物是

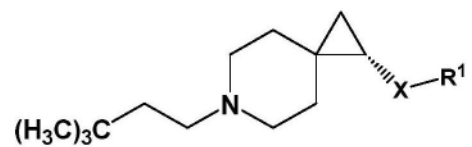
 其中X如本文描述,并且R<sup>1</sup>是未被取代的金刚烷-1-基。在示例性的实施方案中,化合物是

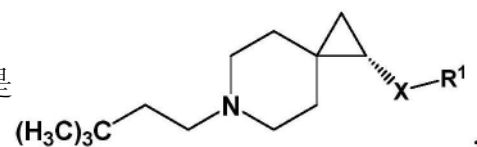
基。在示例性的实施方案中,化合物是  其中X如本文描述,并且R<sup>1</sup>是未被取代的金刚烷-1-基。在示例性的实施方案中,化合物是

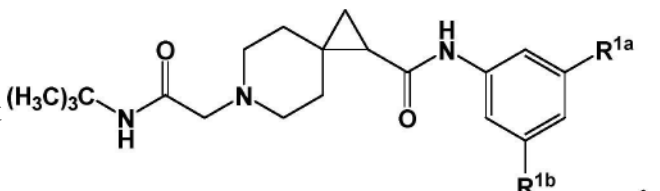
 其中X如本文描述,并且R<sup>1</sup>是未被取代的金刚烷-1-基。在示例性的实施方案中,化合物是

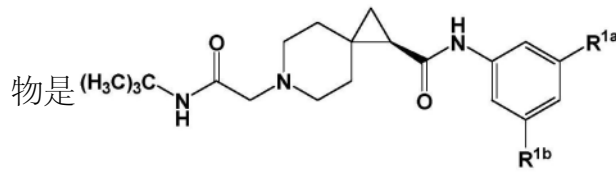
示例性的实施方案中,化合物是  其中X如本文描述,并且R<sup>1</sup>是未被取代的金刚烷基。在示例性的实施方案中,化合物是

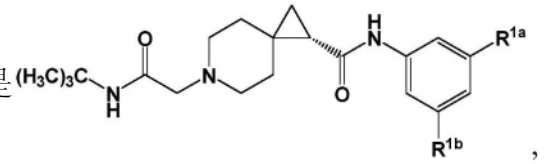
是未被取代的金刚烷基。在示例性的实施方案中,化合物是  其中X如本文描述,并且R<sup>1</sup>是未被取代的金刚烷-1-基。在示例性的实施方案中,化合物是

 其中X如本文描述,并且R<sup>1</sup>是未被取代的金刚烷基。在示例性的实施方案中,化合物是

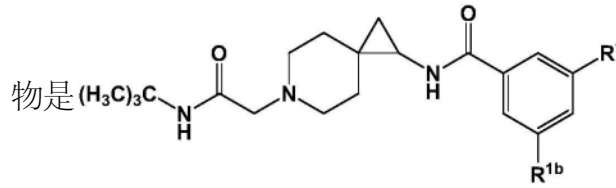
例性的实施方案中,化合物是  其中X如本文描述,并且R<sup>1</sup>是未被取代的金刚烷-1-基。

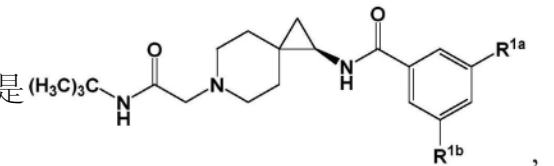
[0145] 在示例性的实施方案中,化合物是  其中R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>是各自独立地选自由F、Cl和CF<sub>3</sub>组成的组的成员。在示例性的实施方案中,化合

物是  , 其中R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>是各自独立地选自由F、Cl和CF<sub>3</sub>

组成的组的成员。在示例性的实施方案中,化合物是  ,

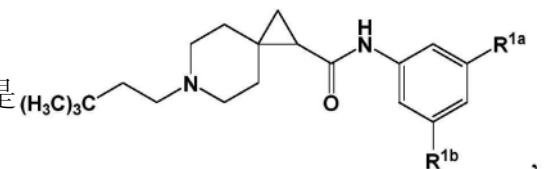
其中R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>是各自独立地选自由F、Cl和CF<sub>3</sub>组成的组的成员。在示例性的实施方案中,化合

物是  , 其中R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>是各自独立地选自由F、Cl和CF<sub>3</sub>

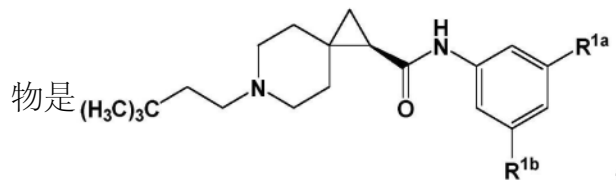
组成的组的成员。在示例性的实施方案中,化合物是  ,

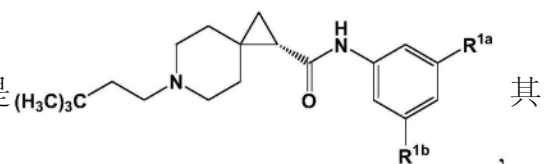
其中R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>是各自独立地选自由F、Cl和CF<sub>3</sub>组成的组的成员。在示例性的实施方案中,化合

物是  , 其中R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>是各自独立地选自由F、Cl和CF<sub>3</sub>

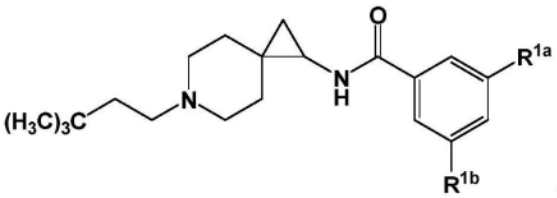

组成的组的成员。在示例性的实施方案中,化合物是  ,

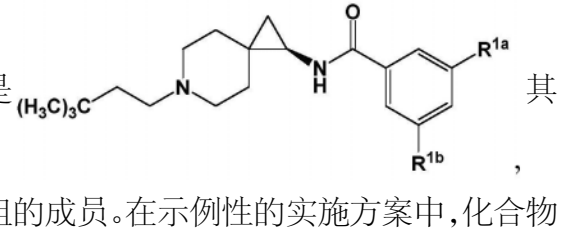
其中R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>是各自独立地选自由F、Cl和CF<sub>3</sub>组成的组的成员。在示例性的实施方案中,化合

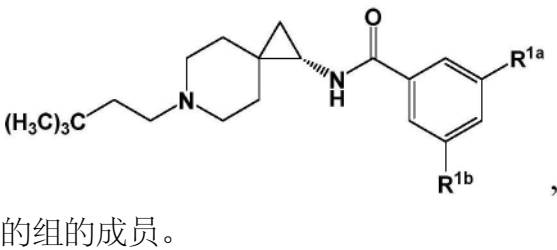
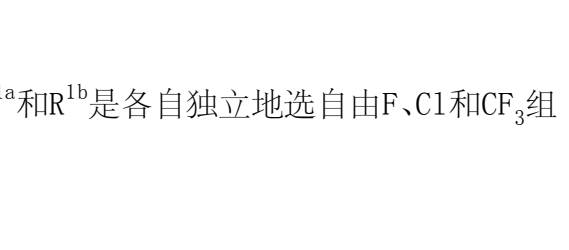
物是  , 其中R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>是各自独立地选自由F、Cl和CF<sub>3</sub>


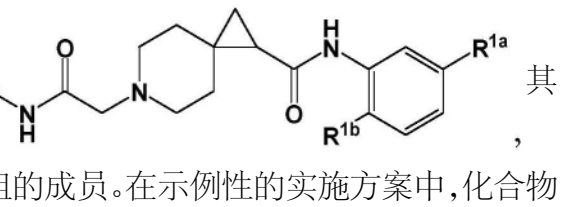
组成的组的成员。在示例性的实施方案中,化合物是  , 其

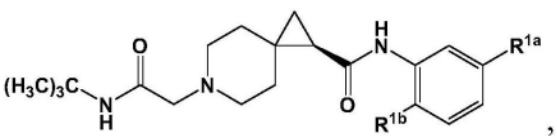

中R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>是各自独立地选自由F、Cl和CF<sub>3</sub>组成的组的成员。在示例性的实施方案中,化合物

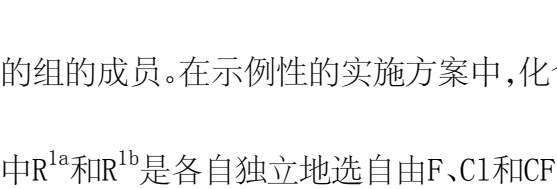
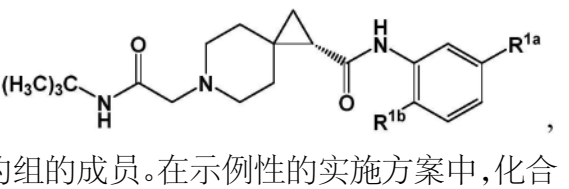
是  其中R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>是各自独立地选自由F、Cl和CF<sub>3</sub>组成的组的成员。在示例性的实施方案中,化合物是  ,

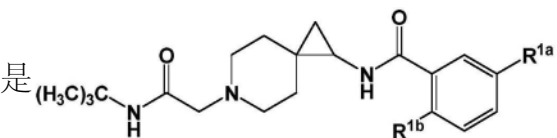
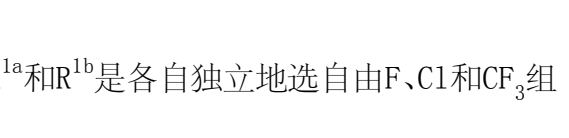
其中R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>是各自独立地选自由F、Cl和CF<sub>3</sub>组成的组的成员。在示例性的实施方案中,化合物是  ,

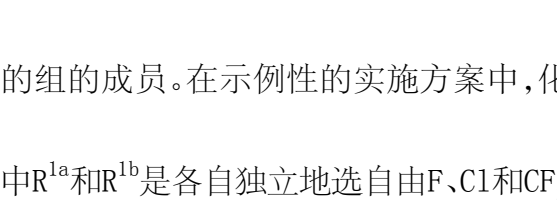
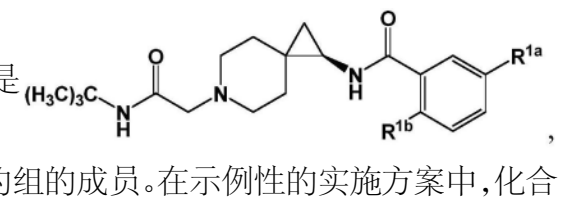
是  其中R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>是各自独立地选自由F、Cl和CF<sub>3</sub>组成的组的成员。在示例性的实施方案中,化合物是  ,

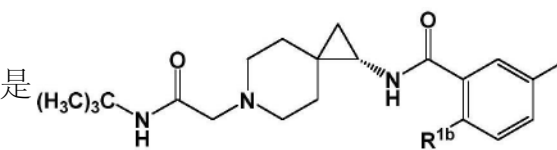
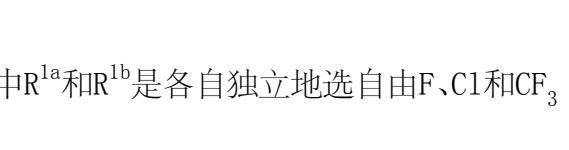
[0146] 在示例性的实施方案中,化合物是  其中R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>是各自独立地选自由F、Cl和CF<sub>3</sub>组成的组的成员。在示例性的实施方案中,化合物是  ,

是  其中R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>是各自独立地选自由F、Cl和CF<sub>3</sub>组成的组的成员。在示例性的实施方案中,化合物是  ,

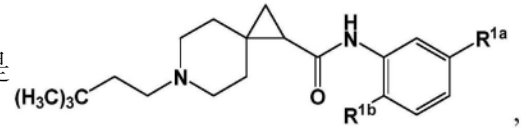
是  其中R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>是各自独立地选自由F、Cl和CF<sub>3</sub>组成的组的成员。在示例性的实施方案中,化合物是  ,

是  其中R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>是各自独立地选自由F、Cl和CF<sub>3</sub>组成的组的成员。在示例性的实施方案中,化合物是  ,

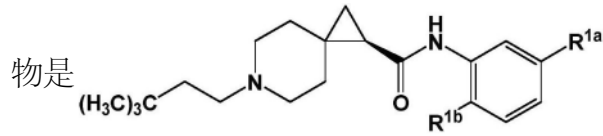
是  其中R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>是各自独立地选自由F、Cl和CF<sub>3</sub>组成的组的成员。在示例性的实施方案中,化合物是  ,

是  其中R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>是各自独立地选自由F、Cl和CF<sub>3</sub>组成的组的成员。在示例性的实施方案中,化合物是  ,

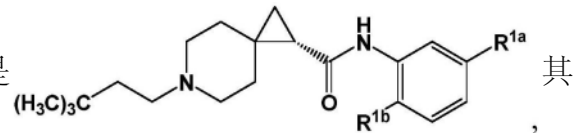
组成的组的成员。在示例性的实施方案中,化合物是



其中 $\text{R}^{1a}$ 和 $\text{R}^{1b}$ 是各自独立地选自由F、Cl和 $\text{CF}_3$ 组成的组的成员。在示例性的实施方案中,化合物是

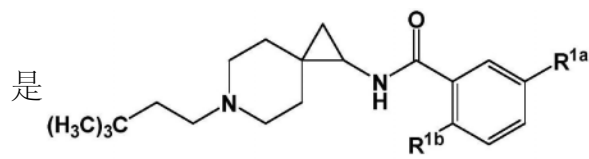


其中 $\text{R}^{1a}$ 和 $\text{R}^{1b}$ 是各自独立地选自由F、Cl和 $\text{CF}_3$ 组成的组的成员。在示例性的实施方案中,化合物是



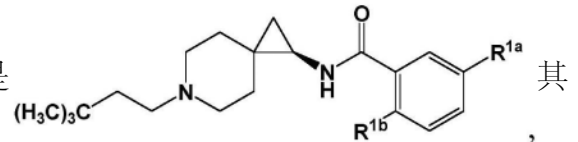
成的组的成员。在示例性的实施方案中,化合物是

其中 $\text{R}^{1a}$ 和 $\text{R}^{1b}$ 是各自独立地选自由F、Cl和 $\text{CF}_3$ 组成的组的成员。在示例性的实施方案中,化合物是

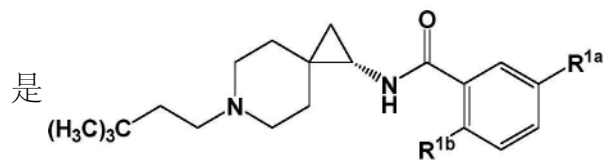


其中 $\text{R}^{1a}$ 和 $\text{R}^{1b}$ 是各自独立地选自由F、Cl和 $\text{CF}_3$ 组成的组的成员。在示例性的实施方案中,化合物是

成的组的成员。在示例性的实施方案中,化合物是



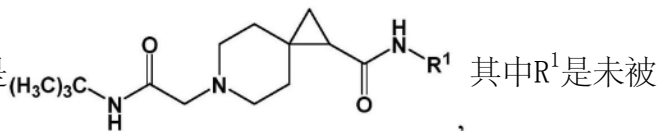
其中 $\text{R}^{1a}$ 和 $\text{R}^{1b}$ 是各自独立地选自由F、Cl和 $\text{CF}_3$ 组成的组的成员。在示例性的实施方案中,化合物是



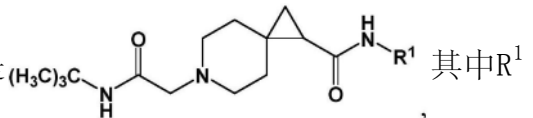
其中 $\text{R}^{1a}$ 和 $\text{R}^{1b}$ 是各自独立地选自由F、Cl和 $\text{CF}_3$ 组成的组的成员。在示例性的实施方案中,化合物是

成的组的成员。

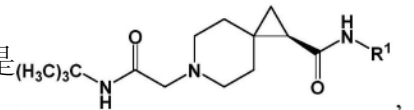
[0147] 在示例性的实施方案中,化合物是



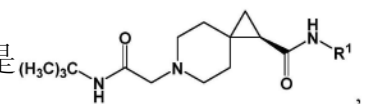
取代的金刚烷基。在示例性的实施方案中,化合物是



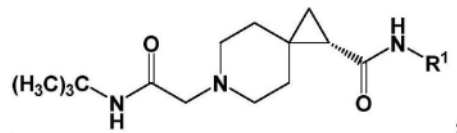
是未被取代的金刚烷-1-基。在示例性的实施方案中,化合物是

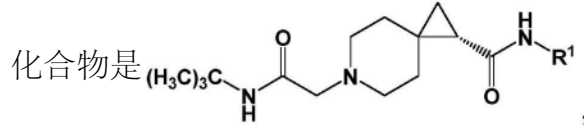


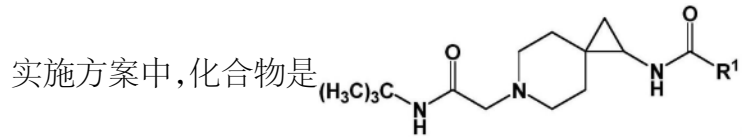
其中 $\text{R}^1$ 是未被取代的金刚烷基。在示例性的实施方案中,化合物是

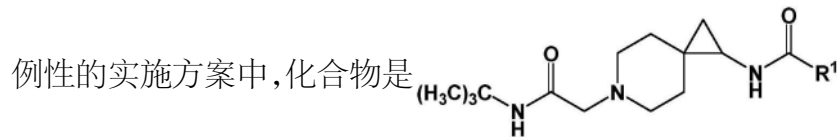


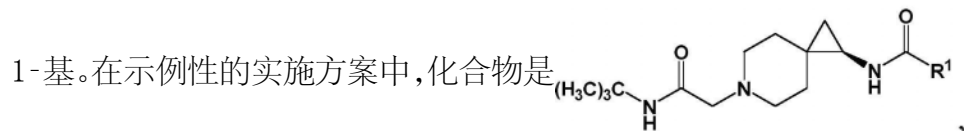
其中 $\text{R}^1$ 是未被取代的金刚烷-1-基。在示例性的实施方案中,化合物是

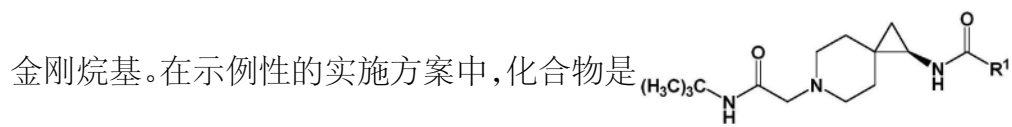

 其中R<sup>1</sup>是未被取代的金刚烷基。在示例性的实施方案中，

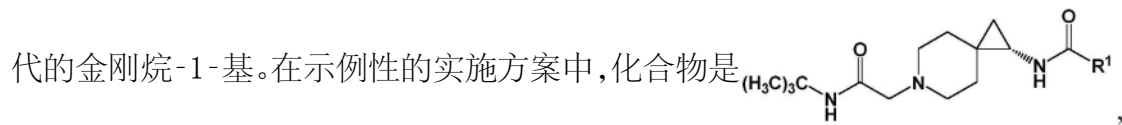
化合物是 
 其中R<sup>1</sup>是未被取代的金刚烷-1-基。在示例性的

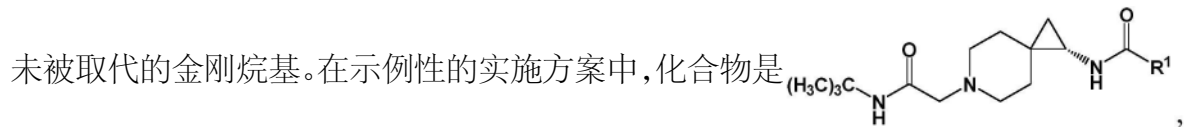
实施方案中,化合物是 
 其中R<sup>1</sup>是未被取代的金刚烷基。在示

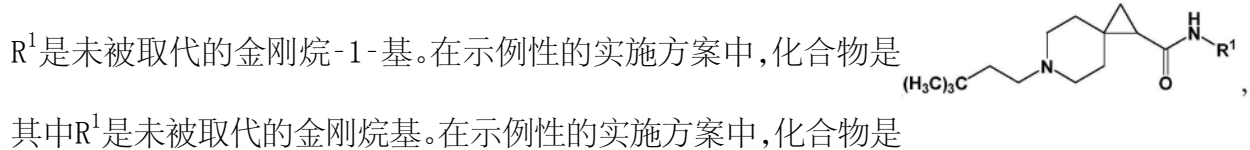
例性的实施方案中,化合物是 
 其中R<sup>1</sup>是未被取代的金刚烷-

1-基。在示例性的实施方案中,化合物是 
 其中R<sup>1</sup>是未被取代的

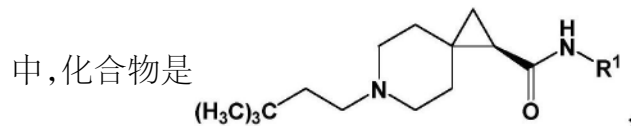
金刚烷基。在示例性的实施方案中,化合物是 
 其中R<sup>1</sup>是未被取

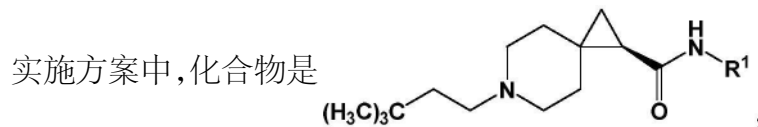
代的金刚烷-1-基。在示例性的实施方案中,化合物是 
 其中R<sup>1</sup>是

未被取代的金刚烷基。在示例性的实施方案中,化合物是 
 其中

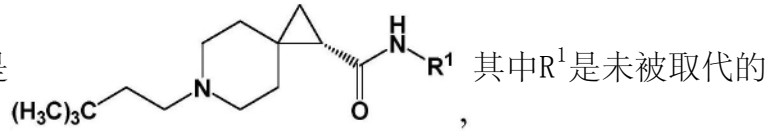
R<sup>1</sup>是未被取代的金刚烷-1-基。在示例性的实施方案中,化合物是 
 , 其中R<sup>1</sup>是未被取代的金刚烷基。在示例性的实施方案中,化合物是


 其中R<sup>1</sup>是未被取代的金刚烷-1-基。在示例性的实施方案

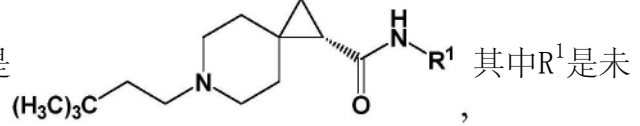
中,化合物是 
 其中R<sup>1</sup>是未被取代的金刚烷基。在示例性的

实施方案中,化合物是 
 其中R<sup>1</sup>是未被取代的金刚烷-1-基。

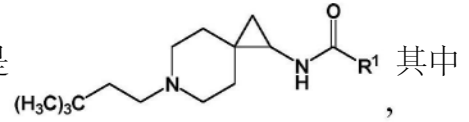
在示例性的实施方案中,化合物是



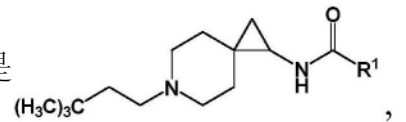
金刚烷基。在示例性的实施方案中,化合物是



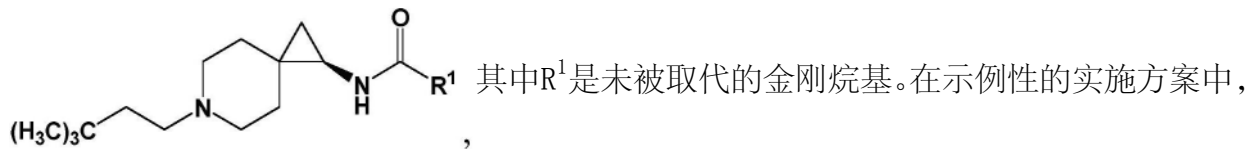
被取代的金刚烷-1-基。在示例性的实施方案中,化合物是



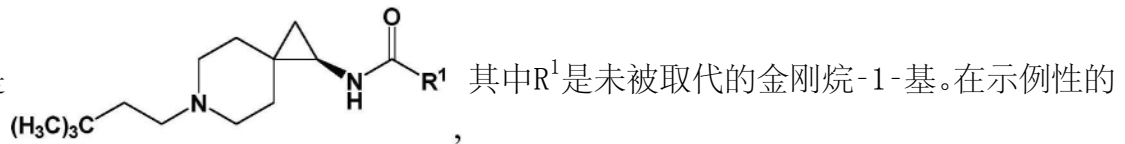
R<sup>1</sup>是未被取代的金刚烷基。在示例性的实施方案中,化合物是



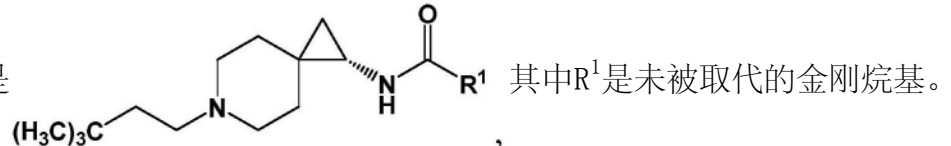
其中R<sup>1</sup>是未被取代的金刚烷-1-基。在示例性的实施方案中,化合物是



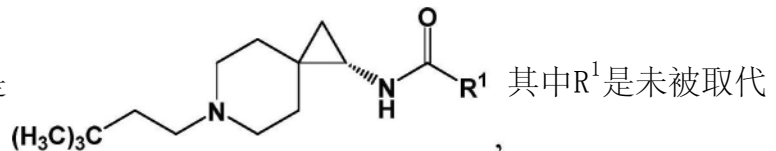
化合物是



实施方案中,化合物是



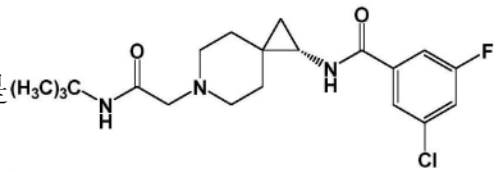
在示例性的实施方案中,化合物是

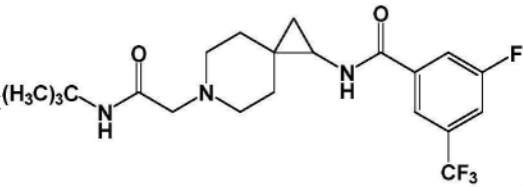
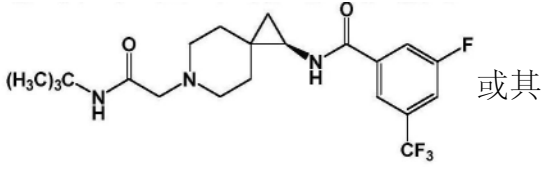


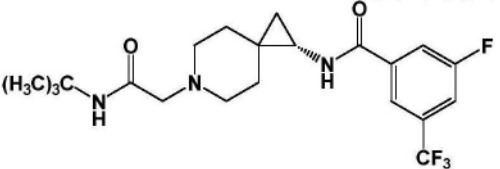
的金刚烷-1-基。

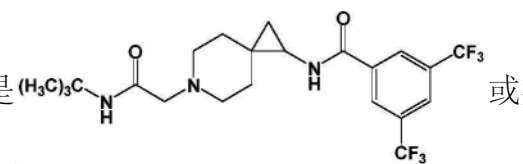
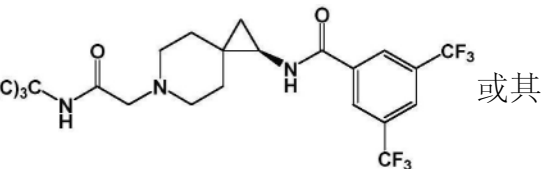
[0148] 在示例性的实施方案中,化合物是 CC(C)(C)CC(=O)NCCN1CC[C@H]2C[C@@H]1C2NC(=O)c3ccc(F)c(Cl)c3 或其药学上

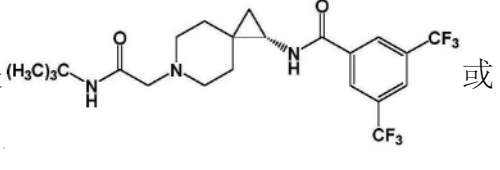
可接受的盐。在示例性的实施方案中,化合物是 CC(C)(C)CC(=O)NCCN1CC[C@@H]2C[C@H]1C2NC(=O)c3ccc(F)c(Cl)c3 或其

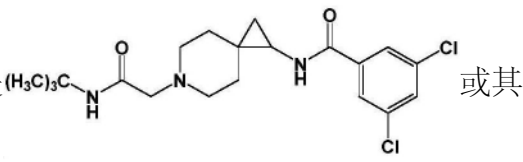
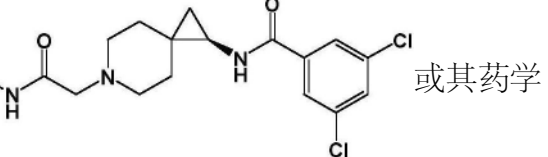
药学上可接受的盐。在示例性的实施方案中,化合物是  或其药学上可接受的盐。

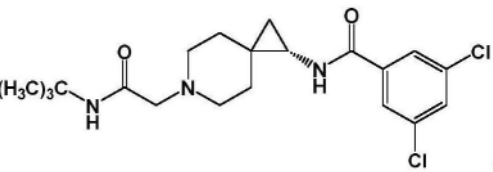
[0149] 在示例性的实施方案中,化合物是  或其药学上可接受的盐。在示例性的实施方案中,化合物是  或其

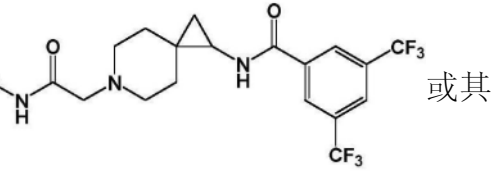
药学上可接受的盐。在示例性的实施方案中,化合物是  或其药学上可接受的盐。

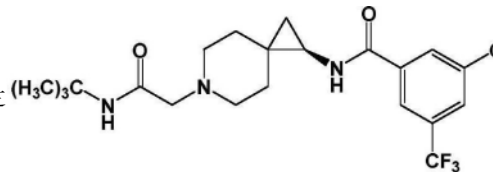
[0150] 在示例性的实施方案中,化合物是  或其药学上可接受的盐。在示例性的实施方案中,化合物是  或其

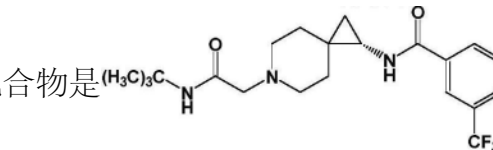
药学上可接受的盐。在示例性的实施方案中,化合物是  或其药学上可接受的盐。

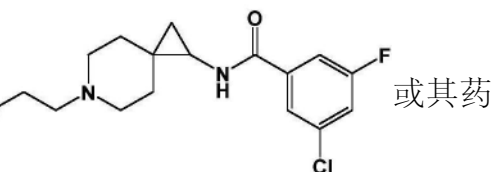
[0151] 在示例性的实施方案中,化合物是  或其药学上可接受的盐。在示例性的实施方案中,化合物是  或其药学

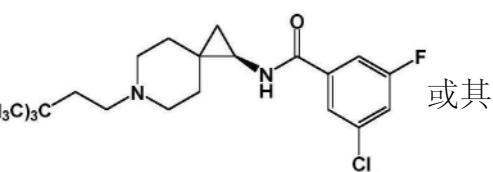
上可接受的盐。在示例性的实施方案中,化合物是  或其药学上可接受的盐。

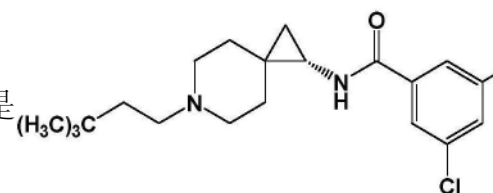
[0152] 在示例性的实施方案中,化合物是  或其药学

上可接受的盐。在示例性的实施方案中,化合物是  或

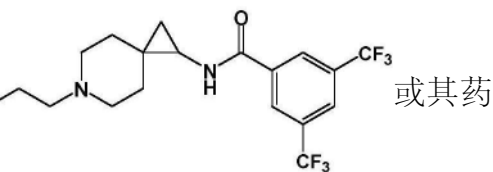
其药学上可接受的盐。在示例性的实施方案中,化合物是  或其药学上可接受的盐。

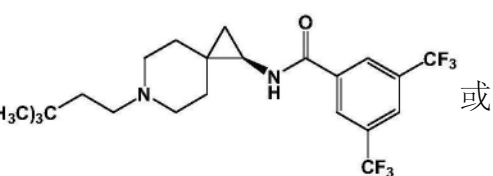
[0153] 在示例性的实施方案中,化合物是  或其药学上

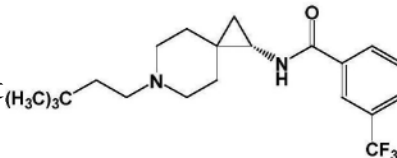
可接受的盐。在示例性的实施方案中,化合物是  或其药学

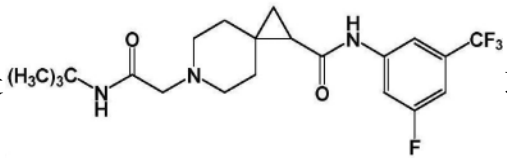
上可接受的盐。在示例性的实施方案中,化合物是  或

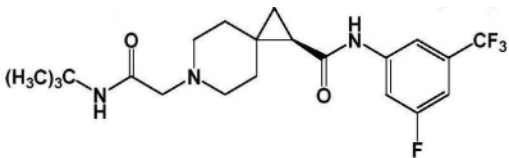
其药学上可接受的盐。

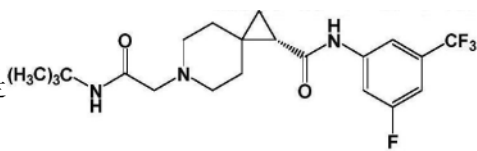
[0154] 在示例性的实施方案中,化合物是  或其药学上

可接受的盐。在示例性的实施方案中,化合物是  或其药

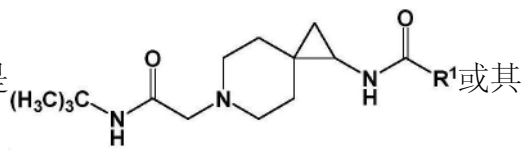
学上可接受的盐。在示例性的实施方案中,化合物是  或其药学上可接受的盐。

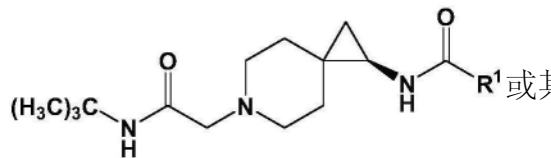
[0155] 在示例性的实施方案中,化合物是  或其药学

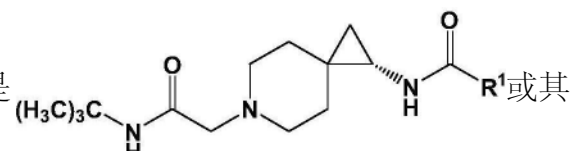
上可接受的盐。在示例性的实施方案中,化合物是  或

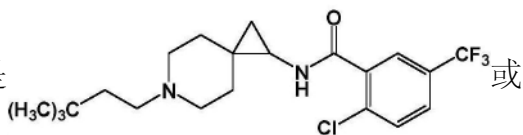
其药学上可接受的盐。在示例性的实施方案中,化合物是  或

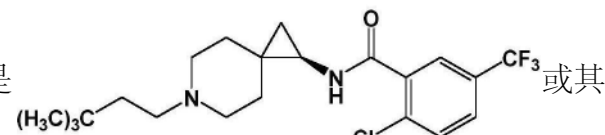
或其药学上可接受的盐。

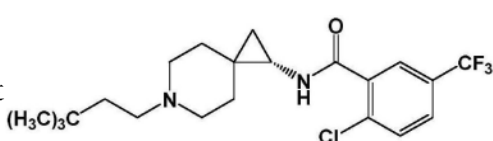
[0156] 在示例性的实施方案中,化合物是  或其药学上可接受的盐,其中R<sup>1</sup>是未被取代的金刚烷-1-基。在示例性的实施方案中,化合物是

 或其药学上可接受的盐,其中R<sup>1</sup>是未被取代的金刚烷-

1-基。在示例性的实施方案中,化合物是  或其药学上可接受的盐,其中R<sup>1</sup>是未被取代的金刚烷-1-基。

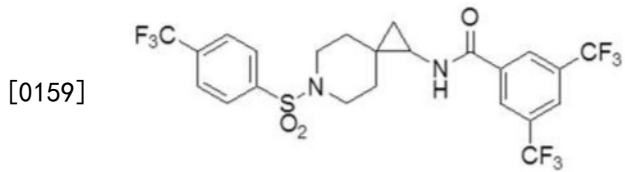
[0157] 在示例性的实施方案中,化合物是  或其药学上

可接受的盐。在示例性的实施方案中,化合物是  或其

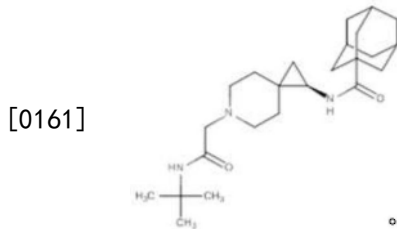
药学上可接受的盐。在示例性的实施方案中,化合物是  或其

或其药学上可接受的盐。

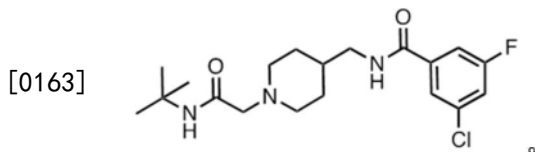
[0158] 在一种示例性的实施方案中,AFA-358的结构是



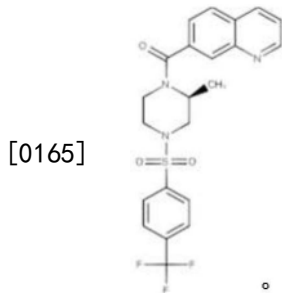
[0160] 在一种示例性的实施方案中,AFA-309的结构是



[0162] 在一种示例性的实施方案中,AFA-258的结构是



[0164] 在一种示例性的实施方案中,AFA-353的结构是



[0166] AFA-309、AFA-353和AFA-358是用于治疗病理状况的新型T型Ca<sub>v</sub><sub>3</sub>通道调节剂,病理状况包括疼痛、过敏性咳嗽和瘙痒。

[0167] 本发明还提供了包含治疗有效量的根据式I的化合物或本文单独公开的化合物的药物制剂。该制剂还包含药学上可接受的载体。

[0168] 本发明还提供了用于治疗响应于被称为Ca<sub>v</sub><sub>3.2</sub>通道的T通道的选择性抑制的过敏性咳嗽或瘙痒的方法,该方法包括向哺乳动物施用治疗有效量的根据式I的化合物或本文单独公开的化合物。

[0169] 本发明提供了作为可用于缓解过敏性咳嗽或瘙痒的选择性T通道抑制化合物的化合物。

[0170] 当化学上可能时,本发明还包括化合物的所有立体异构体和几何异构体,包括非对映异构体、对映异构体和顺式/反式(E/Z)异构体。本发明还包括以任何比例的立体异构体和/或几何异构体的混合物,包括但不限于外消旋混合物。除非在结构中明确指出立体化学,否则该结构意图涵盖所描绘的化合物的所有可能的立体异构体。如果对分子的一个部分或更多个部分明确地指出立体化学,而没有对分子的另外的部分或更多个部分明确地指

出立体化学,则该结构意图涵盖其中立体化学未明确指出的部分或更多个部分的所有可能的立体异构体。

[0171] 本发明的化合物还可以在构成这样的化合物的一个或更多个原子处包含非天然比例的原子同位素。例如,化合物可以用放射性同位素诸如例如氚( $^3\text{H}$ )、碘-125( $^{125}\text{I}$ )或碳-14( $^{14}\text{C}$ )进行放射性标记。本发明的化合物的所有同位素变型,无论是否是放射性的,均意图被包括在本发明的范围内。除非指明具体的同位素,否则本发明包括本文公开的化合物的所有同位素体(isotopologue),诸如例如化合物的氘化衍生物(其中H可以是 $^2\text{H}$ ,即D)。

[0172] 在本发明的上下文中,被认为具有作为T通道抑制剂的活性的化合物是在不高于约 $100\mu\text{M}$ ,优选地不高于约 $10\mu\text{M}$ ,更优选地不高于约 $1\mu\text{M}$ 并且最优选地不高于约 $100\text{nM}$ 的浓度显示出对 $\text{Ca}^{++}$ 电压的50%抑制( $\text{IC}_{50}$ )的那些化合物。

[0173] 化学合成

[0174] 涉及“保护”,“去保护”和“受保护的”官能团的术语贯穿于本申请中出现。这样的术语被本领域技术人员很好地理解并且被用于涉及用一系列试剂连续处理的工艺的上下文中。在该情况下,保护基团是指用于在工艺步骤期间掩蔽官能团的基团,在所述工艺步骤中所述官能团如果不被保护则会反应但是在所述工艺步骤中该反应是不合意的。保护基团在该步骤防止反应,但随后可以被除去以暴露原始的官能团。除去或“去保护”在其中该官能团将会干扰的一个反应或更多个反应完成之后发生。因此,当指定试剂顺序时,如同在本发明的工艺中一样,普通技术人员可以容易地设想那些将适合作为“保护基团”的基团。用于该目的的合适基团在化学领域的标准教科书中讨论,标准教科书诸如Peter G.M.Wuts的“Greene's Protective Groups in Organic Synthesis:Fifth Edition”,[John Wiley& Sons,New York,2014],DOI:10.1002/9781118905074,其通过引用并入本文。

[0175] 有机化学家使用的缩写的综合列表出现在Journal of Organic Chemistry的每卷的第一期中。通常在标题为“缩写的标准列表”的表格中列出的列表通过引用并入本文。

[0176] 通常,本发明的化合物可以通过如例如下文描述的一般反应方案中所示的方法或通过其修改,使用容易获得的起始材料、试剂和常规合成程序来制备。在这些反应中,也可以利用其本身已知的变体,但这里没有提及。起始材料,例如在适当被取代的苯并咪唑环化合物的情况下,是可商购获得的、如实施例描述来合成、或者可以通过本领域技术人员熟知的方法获得。

[0177] 药物制剂

[0178] 本发明还提供了包含作为活性剂的本文描述的化合物的药物制剂。

[0179] 在示例性的实施方案中,本发明是药物制剂,该药物制剂包含治疗有效量的本文描述的化合物或其药学上可接受的盐。在示例性的实施方案中,本发明是药物制剂,该药物制剂包含治疗有效量的本文描述的式的化合物或其药学上可接受的盐。

[0180] 在示例性的实施方案中,本发明是药物制剂,该药物制剂包含治疗有效量的本文描述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。在示例性的实施方案中,本发明是药物制剂,该药物制剂包含治疗有效量的本文描述的式的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

[0181] 在示例性的实施方案中,本发明是本文描述的药物制剂,其中所述制剂呈单位剂量形式。

[0182] 如本文使用的,“药物制剂”是指本文描述的一种或更多种化合物或其生理学上可接受的盐或溶剂化物(包括水合物)与其他化学组分诸如生理学上合适的载体和赋形剂的制品。

[0183] 含有式I的化合物和本文描述的任何化合物的药物制剂可以方便地以单位剂量形式呈现并且通过药学领域中熟知的任何方法制备。优选的单位剂量制剂是含有有效剂量或其适当部分的活性成分或其药学上可接受的盐的制剂。预防性或治疗性剂量的大小通常随待治疗的状况的性质和严重程度以及施用途径而变化。剂量和可能的剂量频率也将根据个体患者的年龄、体重和响应而变化。一般而言,剂量在从约0.1mg至约7000mg,优选地约1mg至约100mg,并且更优选地约25mg至约50mg的范围内,以单剂量或分开的剂量。在一些实施方案中,剂量可以在从约50mg至约500mg、并且优选地约100mg至约500mg的范围内。这样的剂量可以在一天内施用1次、2次、3次、4次、5次、6次或更多次。可能建议儿童,65岁以上的患者和具有受损的肾功能或肝功能的患者最初接收低剂量,并且基于个体响应和/或血液水平来调整剂量。如对于本领域技术人员而言将是明显的,在一些情况下可能有必要使用这些范围以外的剂量。此外,注意到,临床医生或治疗医师知道结合个体患者的响应如何以及何时中断、调整或终止疗法。

[0184] 因此,用于根据本发明使用的药物制剂可以以常规的方式使用一种或更多种生理学上可接受的载体来配制,所述载体包括赋形剂和助剂,其有助于将活性化合物加工成可以在药学上使用的制品。从可与制剂的其他成分相容并且对其接受者无害的意义上讲,载体必须是可接受的。适当的制剂取决于所选择的施用途径。

[0185] 抑制T通道的化合物可以被配制成药物制剂并以适于所选择的施用途径即口服、直肠、局部(包括皮肤、含服、舌下和眼内)或肠胃外的多种形式通过静脉内、肌肉内、局部、经皮、皮内、关节内或皮下途径被施用至哺乳动物受试者,诸如人类患者。

[0186] 对于口服施用,可以通过将活性化合物与本领域熟知的药学上可接受的载体组合来容易地配制化合物。这样的载体能够将本发明的化合物配制成用于由患者口服摄入的片剂、丸剂、糖衣丸、胶囊、液体、凝胶、糖浆剂、浆体、悬浮液等。用于口服使用的药物制品可以使用固体赋形剂制备,任选地研磨所得混合物,并且在添加合适的助剂(如果需要)之后加工颗粒的混合物,以获得片剂或糖衣丸芯。合适的赋形剂特别是填充剂诸如糖,包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇;纤维素制品诸如例如,玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠;和/或生理学上可接受的聚合物诸如聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。如果需要,可以添加崩解剂,诸如交联的聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐诸如海藻酸钠。

[0187] 另外,肠溶包衣可能是有用的,因为可能合意的是,防止本发明的化合物暴露于胃环境。

[0188] 可以口服使用的药物制剂包括由明胶制成的推入配合式胶囊(push-fit capsule)以及由明胶和增塑剂诸如甘油或山梨糖醇制成的软的密封胶囊。推入配合式胶囊可以包含与填充剂诸如乳糖、粘合剂诸如淀粉、润滑剂诸如滑石粉或硬脂酸镁和任选的稳定剂混合的活性成分。在软胶囊中,可以将活性化合物溶解或悬浮在合适的液体诸如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇中。另外,可以添加稳定剂。

[0189] 用于在口中局部施用(例如含服或舌下施用)的制剂包括含有在调味基础诸如蔗

糖和阿拉伯胶或黄耆胶中的活性成分的锭剂(lozenge)和含有诸如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶的基础中的活性成分的软锭剂(pastille)。用于口服施用的所有制剂应该是以适合于所选择的施用途径的剂量。

[0190] 对于注射,本发明的化合物可以被配制在水溶液中,优选地在生理学上相容的缓冲液诸如Hank溶液或Ringer溶液或生理盐水缓冲液中。对于经粘膜和经皮施用,可以在制剂中使用适于待渗透的屏障的渗透剂。这样的渗透剂,包括例如DMSO或聚乙二醇,是本领域已知的。

[0191] 对于通过吸入施用,用于根据本发明使用的化合物方便地从加压包装或喷雾器以气溶胶喷雾呈递形式递送,其中使用合适的推进剂,例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷或二氧化碳。在加压气溶胶的情况下,可以通过提供递送计量的量的阀来确定剂量单位。用于在吸入器或吹入器中使用的例如明胶的胶囊和药筒可以被配制成含有化合物和合适的粉末基质诸如乳糖或淀粉的粉末混合物。

[0192] 用于肠胃外施用的药物制剂包括含水和不含水的无菌注射溶液,该无菌注射溶液可以含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和溶质,这使制剂与预期接受者的血液等渗。制剂还包括含水和不含水的无菌悬浮液,该无菌悬浮液可以包含悬浮剂和增稠剂。用于以水溶液肠胃外施用的药物制剂包含呈水溶性形式的活性成分。另外,活性化合物的悬浮液可以被制备成合适的油性注射悬浮液。合适的亲脂性溶剂或媒介物包括脂肪油诸如芝麻油、或合成的脂肪酸酯诸如油酸乙酯、甘油三酯或脂质体。含水注射悬浮液可以包含增加悬浮液的粘度的物质,诸如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或右旋糖酐。任选地,悬浮液还可以包含合适的稳定剂或增加化合物的溶解度的剂,以允许制备高度浓缩的溶液。

[0193] 制剂可以以多剂量容器例如密封的安瓿和小瓶的单位剂量存在,并且可以被储存在冷冻干燥(冻干)的条件下,在即将使用之前仅需要添加无菌液体载体,例如盐水、磷酸盐缓冲盐水(PBS)或类似物。即时注射溶液和悬浮液可以由前述种类的无菌粉末、颗粒和片剂制备。

[0194] 本发明的化合物还可以使用例如常规栓剂基质诸如可可脂、聚乙二醇或其他甘油酯被配制直肠制剂,诸如栓剂或保留灌肠剂。

[0195] 取决于待被治疗的状况的严重程度和响应性,给药也可以是缓释制剂的单次施用,其中治疗过程持续数日至数周或直至治愈被实现或疾病状态的减轻被实现。当然,待被施用的制剂的量将取决于许多因素,包括所治疗的受试者、痛苦的严重程度、施用的方式、处方医师的判断。本发明的化合物可以以每天0.001mg/kg至250mg/kg的剂量口服施用或经由注射施用。对于成人的剂量范围通常是从0.5mg/天至10g/天。以离散单位提供的片剂或其他呈递形式可以方便地含有一定量的本发明的化合物,其在这样的剂量或作为这样的剂量的倍数是有效的,例如含有5mg至500mg,通常约10mg至200mg的单位。施用至患者的化合物的精确量将由主治医师(attendant physician)负责。然而,使用的剂量将取决于许多因素,包括患者的年龄和性别、所治疗的确切紊乱以及其严重程度。此外,施用途径可以取决于状况及其严重程度而变化。

[0196] 如本文使用的并且如本领域技术人员将理解的,“化合物”的表述意图包括该化合物的盐、溶剂化物和包合物(inclusion complex)。术语“溶剂化物”是指呈固态的本文描述的化合物和/或式I的化合物,其中合适溶剂的分子并入在晶格中。用于治疗性施用的合适

溶剂在施用的剂量是生理学上可耐受的。用于治疗性施用的合适溶剂的实例是乙醇和水。当水是溶剂时,溶剂化物被称为水合物。通常,通过将化合物溶解在适当的溶剂中并通过冷却或使用抗溶剂分离溶剂化物来形成溶剂化物。溶剂化物通常在环境条件下干燥或共沸。包合物被描述在Remington:The Science and Practice of Pharmacy第19版,(1995)第1卷,第176-177页中,其通过引用并入本文。最经常使用的包合物是具有环糊精的包合物,并且所有的环糊精复合物(天然的和合成的)都被具体地包括在权利要求内。

[0197] 术语“药学上可接受的盐”是指由药学上可接受的无毒酸或碱制备的盐,所述无毒酸或碱包括无机酸和碱以及有机酸和碱。当本发明的化合物是碱性时,可以由药学上可接受的包括无机酸和有机酸的无毒酸来制备盐。用于本发明的化合物的合适的药学上可接受的酸加成盐包括乙酸盐、苯磺酸盐(苯磺酸盐(besylate))、苯甲酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、乙烯磺酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、羟乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、苹果酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、粘酸盐、硝酸盐、双羟萘酸盐、泛酸盐、磷酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、对甲苯磺酸盐等。当化合物含有酸性侧链时,用于本发明的化合物的合适的药学上可接受的碱加成盐包括由铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌制成的金属盐或由赖氨酸、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡萄糖胺)和普鲁卡因制成的有机盐。

[0198] 如本文使用的术语“预防”是指预先施用药物(medicament)以预先阻止或减轻发作。医学领域的普通技术人员(本发明的方法权利要求涉及所述医学领域)认识到术语“预防”不是绝对术语。在医学领域中,其应被理解为是指药物(drug)的预防性施用以大体上降低状况的可能性或严重性,并且这是本文所意图的含义。

[0199] 应该理解,除了上文特别提及的成分之外,本发明的制剂还可以包括关于所讨论的制剂类型的本领域中常规的其他剂,例如适合于口服施用的那些剂可以包括调味剂。

[0200] 制剂可以存在于包装装置或分配器中,该包装装置或分配器可以包含一个或更多个含有活性成分的单位剂型。包装装置的实例包括金属箔或塑料箔,诸如泡罩包装和用于吸入的喷雾器。包装装置或分配器可以附有用于施用的使用说明。包含被配制在相容性的药物载体中的本发明的化合物的制剂也可以被放置在适当的容器中并被标记用于治疗指定的状况。

[0201] 本文描述的一些实施方案关于它们的多种要素被叙述为“包括(comprising)”或“包括(comprises)”。在可选择的实施方案中,那些要素可以用如应用于那些要素的过渡性措辞“基本上由.....组成(consisting essentially of)”或“基本上由.....组成(consists essentially of)”来叙述。在另外的可选择的实施方案中,那些要素可以用如应用于那些要素的过渡性措辞“由.....组成(consisting of)”或“由.....组成(consists of)”来叙述。因此,例如,如果化合物、制剂或方法在本文中被公开为包括A和B,则“基本上由A和B组成”的该化合物、制剂或方法的可选择的实施方案以及“由A和B组成”的该化合物、制剂或方法的可选择的实施方案也被认为已经在本文中公开。同样地,关于它们的多种要素被叙述为“基本上由.....组成”或“由.....组成”的实施方案也可以被叙述为如应用于那些要素的“包括”。最后,关于它们的多种要素被叙述为“基本上由.....组成”的实施方案也可以被叙述为如应用于那些要素的“由.....组成”,并且关于它们的多种要素被叙述为“由.....组成”的实施方案也可以被叙述为如应用于那些要素的“基本上

由.....组成”。

[0202] 当化合物或制剂被描述为“基本上由所列出的组分组成”时,所述化合物或制剂包含明确列出的组分,并且可以包含大体上不影响所治疗的状况的其他组分。也就是说,化合物或制剂不包含除了明确列出的那些组分之外的确实大体上影响所治疗的状况的任何其他组分;或者如果化合物或制剂确实包含除了列出的那些组分之外的大体上影响所治疗的状况的额外组分,则该化合物或制剂不包含大体上影响所治疗的状况的足够浓度或量的那些额外组分。当方法被描述为“基本上由所列出的步骤组成”时,该方法包括列出的步骤,并且可以包括大体上不影响所治疗的状况的其他步骤,但是该方法不包括除了明确列出的那些步骤之外的大体上影响所治疗的状况的任何其他步骤。

[0203] 提供以下实施例以说明本发明,但不限制本发明。本文公开的化合物以前缀EX-或AFA-进行编号并继续。

## 实施例

[0204] 实施例A

[0205] EX/AFA化合物在豚鼠的代表性过敏性咳嗽模型中的体内效果

[0206] 在测试之前,将豚鼠(雄性,280g体重,Hartley Crl:HA,Charles River)保持在温度 $21 \pm 2^\circ\text{C}$ ,湿度 $55 \pm 10\%$ ,12小时打开-12小时关闭的光照循环,随意取用食物和水持续至少1周。用柠檬酸气溶胶吸入诱导咳嗽,并且通过人工评分进行咳嗽评估(Gallico,Borghi等人1994)。将个体动物放置在连续填充有17.5%柠檬酸气溶胶的4L plexiglas观察室中。记录动物咳嗽计数持续5min。咳嗽可以基于与快速吸气随后快速呼气相关的声音来识别。仅选择咳嗽计数 $\geq 10$ 次/5min的动物进行实验。然后将所选择的动物随机分为5组, $n=8$ 只/组。在筛选测试之后五天,基于其PK概况,在柠檬酸吸入之前30分钟以0mg/kg、3mg/kg、10mg/kg和30mg/kg施用代表性AFA化合物EX-17,而在柠檬酸吸入之前60分钟施用基准氢溴酸右美沙芬(60mg/kg,p.o.)。EX-17对咳嗽事件次数产生剂量依赖性抑制,以3mg/kg、10mg/kg和30mg/kg的剂量分别具有7.2%、23.3%和36.8%的减少(图1A)。在30mg/kg,EX-17产生与右美沙芬相当的抑制(以60mg/kg p.o.,40.0%)。首次咳嗽的潜伏期已经被用作评价止咳性质的另外的参数。EX-17还以剂量依赖性方式导致首次咳嗽的潜伏期增加。在实验条件下,仅以30mg/kg的EX-17和氢溴酸右美沙芬(60mg/kg,p.o.)达到显著性(图1B)。

[0207] 使用相同的测试方案,基于它们的PK概况,三种更具代表性的EX-化合物EX-128、EX-130和EX-132(各自30mg/kg,p.o.)或媒介物通过以下进行测试:在柠檬酸吸入之前30分钟口服施用,而在柠檬酸吸入之前60分钟口服施用氢溴酸右美沙芬(60mg/kg,p.o.)。与媒介物对照相比,化合物EX-128和右美沙芬显著地减少了咳嗽事件次数,分别具有39.1%和42.6%的减少(图2A)。EX-130和EX-132示出减少咳嗽事件次数的趋势,分别具有33%和15.7%的减少,而没有达到显著性。首次咳嗽的潜伏期被三种化合物和基准增加,但是在实验条件下它们中没有一种达到显著水平(图2B)。

[0208] 参考文献

[0209] Canning,B.J.and Chou,Y.L. (2004). “Cough Sensors.I.Physiological and Pharmacological Properties of the Afferent Nerves Regulating Cough” in “Pharmacology and Therapeutics of Cough” ed.Chung and Widdicomb,pp 23-47,

Handbook of Experimental Pharmacology ISSN 0171-2004

[0210] Gallico, L., A. Borghi, C. Dalla Rosa, R. Ceserani and S. Tognella (1994). "Moguisteine: a novel peripheral non-narcotic antitussive drug." *Br J Pharmacol* 112(3):795-800.

[0211] Irwin, R.S., M.J. Rosen and S.S. Braman (1977). "Cough. A comprehensive review." *Arch Intern Med* 137(9):1186-1191.

[0212] Kase, Y., Y. Wakita, G. Kito, T. Miyata, T. Yuizono and M. Kataoka (1970). "Centrally-induced coughs in the cat." *Life Sci* 9(1):49-59.

[0213] North, R.A. (2016). "P2X receptors." *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 371(1700).

[0214] Pachuau, J., Martin-Caraballo, M. (2007). Expression pattern of T-type Ca<sup>2+</sup> channels in embryonic chick nodose ganglion neurons. *Dev Neurobiol*. 67(14): 1901-14.

[0215] 实施例B: AFA/EX化合物在小鼠的两种代表性瘙痒模型中的体内效果

[0216] 关于在哺乳动物细胞中表达的多种重组人类离子通道和在解离的大鼠背根神经节 (DRG) 神经元中的天然离子通道, 对代表性的一组AFA/EX化合物进行研究。如表1中所示, 所选择的10种AFA化合物对由所选择的离子通道介导的不同离子电流产生差异调节。因此, 接下来研究该组化合物对小鼠的两种确立已久的瘙痒模型中瘙痒抓挠行为的影响。

[0217] 采用颈部瘙痒模型。在实验之前2-3天, 将小鼠 (C57BL/6, 雄性, 3-4个月大) 的颈背剃毛。在行为测试的当天, 将小鼠单独放入小塑料室 (12cm L × 9.5W × 12H) 中, 将该小塑料室插入普通居住笼中至少30min用于习惯化, 并且使用由经验证的居住笼行为监测系统 SmartCage操作的摄像机和压电层传感器记录行为基线, SmartCage可以同时监测多种小鼠抓挠行为。

[0218] 用单独的测试物品 (10种代表性AFA化合物, 每种以30mg/kg) 的治疗或媒介物 (含有2% DMSO的0.5%羟丙基纤维素水溶液) 在瘙痒诱导之前30min腹腔内地 (i.p.) 注射。向小鼠的颈背皮内注射50μl的致痒原氯喹或组胺。在注射后立即将小鼠返回其室, 并且通过压电层传感器连续记录持续30min。通过视频和/或离线压电记录, 对瘙痒抓挠行为进行实时人工评分并且确证。瘙痒行为通过对治疗方式盲的情况下计数抓挠数目来定量。当小鼠抬起它的后爪去抓挠被剃毛的区域, 并且把爪返回地面或嘴里去舔时, 对该抓挠进行计数。离线分析具有与正常居住笼活动有区别的较大且规则的波形的压电信号, 以客观地定量抓挠发生和持续时间。

[0219] 这些研究揭示了出乎意料的发现, 即在这两种不同的瘙痒模型中, 化合物对瘙痒抓挠行为产生差异调节, 即使是对T型Ca<sub>v3.2</sub>通道具有相似效力的那些化合物 (图3A)。AFA-221 (EX-31)、AFA-281 (EX-130) 和AFA-358对氯喹诱导的瘙痒和组胺诱导的瘙痒两者均产生有效且同等的效力, 而AFA-309、AFA-258 (Z944)、AFA-322 (EX-132) 和AFA-206 (EX-55) 优先抑制组胺诱导的瘙痒 (图3B)。

[0220] 总之, 使用瘙痒抓挠行为表型分析, 人们可以发现潜在治疗慢性瘙痒疾病的新化合物。

[0221] 表1. 代表性AFA化合物对重组和天然离子通道的影响

化合物	hCav3.2通道		hCav2.2	hCav1.2	hiPSC	hNav1.5	在大鼠DRG中对电流的抑制					hERG
	IC <sub>50</sub> μM	%使用依赖性抑制	IC <sub>50</sub> μM	IC <sub>50</sub> (μM)	I <sub>Na</sub> IC <sub>50</sub> μM	IC <sub>50</sub> μM	T IC <sub>50</sub> μM	I <sub>Na</sub> IC <sub>50</sub> μM	Na / T	I <sub>K</sub> IC <sub>50</sub> μM	K / T	IC <sub>50</sub> μM
AFA-221	0.084	28.3	47% 在 3μM					3.6	43	~30	357	31% 在 1μM
AFA-281*	0.179	13.9	>30		31.35	>100	0.6	>100	>557	>100	>557	8
AFA-358	1.013		0.74					>30	>30	>30	>30	59% 在 1μM
AFA-286*	0.069	20.1	2.52	4.63	27.83	9.7		8.7	127	>100	>1457	1.2
AFA-353	10.36		8.87					>100	>10	>100	>10	23% 在 1μM
AFA-309*	0.141	4.2	15.61	>30	0% 在 3μM	25.8		>30	>212	>30	>212	>30
AFA-279*	0.113	21.3	>10		83.45	76.4	0.19	>100	>1115	>100	>1115	6.7
AFA-258	0.195	17.6	>30	>30	21.43	>100	0.2	>100	>513	>100	>513	9.5
AFA-322*	0.138	25.6	3.09		51.64	23.5	0.15	14.3	103	>100	>723	9.2
AFA-206	0.067	8.2						20.3	303	6.8	102	50% 在 1μM

[0222] h = 人类同种型; Use Dep = 使用依赖性抑制; DRG = 背根神经节; hERG = 人类 ether-a-go-go 相关基因 (hERG) 钾 (K<sup>+</sup>) 通道

[0224] 另外的参考文献

[0225] Avdonin PV, Buhler FR, Tkachuk VA (2000) Ca<sup>2+</sup>-agonistic effect of a T-type Ca-channel blocker mibefradil (Ro 40-5967). *Membr Cell Biol* 13:645-655.

[0226] Caviedes BE, Herranz JL (2001) [Use of antiepileptic drugs in non epileptic disorders]. *Rev Neurol* 33:241-249.

[0227] Chaplan SR, Bach FW, Pogrel JW, Chung JM, Yaksh TL (1994) Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. *Journal of neuroscience methods* 53:55-63.

[0228] Chaudhry V, Rowinsky EK, Sartorius SE, Donehower RC, Cornblath DR (1994) Peripheral neuropathy from taxol and cisplatin combination chemotherapy: clinical and electrophysiological studies. *Annals of neurology* 35:304-311.

[0229] Choi S, Na HS, Kim J, et al. (2007) Attenuated pain responses in mice lacking Ca(V)<sub>3</sub>T-type channels. *Genes Brain Behav* 6:425-431.

[0230] Cribbs LL, Gomora JC, Daud AN, Lee JH, Perez-Reyes E (2000) Molecular cloning and functional expression of Ca(v)<sub>3</sub>1c, a T-type calcium channel from human brain. *FEBS Lett* 466:54-58.

[0231] Decosterd I, Woolf CJ (2000) Spared nerve injury: an animal model of persistent peripheral neuropathic pain. *Pain* 87:149-158.

[0232] Gomora JC, Daud AN, Weiergraber M, Perez-Reyes E (2001) Block of cloned human T-type calcium channels by succinimide antiepileptic drugs. *Mol Pharmacol* 60:1121-1132.

[0233] Han HA, Cortez MA, Snead OC III. (2012) GABA<sub>B</sub> Receptor and Absence Epilepsy. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV, editors. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies* [Internet]. 4th edition. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US)

[0234] Huguenard JR (1998) Low-voltage-activated (T-type) calcium-channel genes

identified. *Trends Neurosci* 21:451-452.

[0235] Huguenard JR (2002) Block of T-Type Ca (2+) Channels Is an Important Action of Succinimide Antiabsence Drugs. *Epilepsy Curr* 2:49-52.

[0236] Jagodic MM, Pathirathna S, Joksovic PM, Lee W, Nelson MT, Naik AK, Su P, Jevtovic-Todorovic V, Todorovic SM (2008) Upregulation of the T-type calcium current in small rat sensory neurons after chronic constrictive injury of the sciatic nerve. *J Neurophysiol* 99:3151-3156.

[0237] Jagodic MM, Pathirathna S, Nelson MT, Mancuso S, Joksovic PM, Rosenberg ER, Bayliss DA, Jevtovic-Todorovic V, Todorovic SM (2007) Cell-specific alterations of T-type calcium current in painful diabetic neuropathy enhance excitability of sensory neurons. *J Neurosci* 27:3305-3316.

[0238] Jarvis MF, Scott VE, McGaraughty S, Chu KL, Xu J, Niforatos W, Milicic I, Joshi S, Zhang Q, Xia Z (2014) A peripherally acting, selective T-type calcium channel blocker, ABT-639, effectively reduces nociceptive and neuropathic pain in rats. *Biochemical pharmacology* 89:536-544.

[0239] Jenkins ID, Lacrampe F, Ripper J, Alcaraz L, Le PV, Nikolakopoulos G, de Almeida Leone P, White RH, Quinn RJ (2009) Synthesis of four novel natural product inspired scaffolds for drug discovery. *The Journal of organic chemistry* 74:1304-1313.

[0240] Kim SH, Chung JM (1992) An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain*. 50(3):355-63.

[0241] Kraus RL, Li Y, Gregan Y, Gotter AL, Uebele VN, Fox SV, Doran SM, Barrow JC, Yang ZQ, Reger TS, Koblan KS, Renger JJ (2010) In vitro characterization of T-type calcium channel antagonist TTA-A2 and in vivo effects on arousal in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 335:409-417.

[0242] Latham JR, Pathirathna S, Jagodic MM, Choe WJ, Levin ME, Nelson MT, Lee WY, Krishnan K, Covey DF, Todorovic SM, Jevtovic-Todorovic V (2009) Selective T-type calcium channel blockade alleviates hyperalgesia in ob/ob mice. *Diabetes* 58:2656-2665.

[0243] Lee M (2014) Z944: a first in class T-type calcium channel modulator for the treatment of pain. *Journal of the peripheral nervous system: JPNS* 19 Suppl 2:S11-12.

[0244] Messinger RB, Naik AK, Jagodic MM, Nelson MT, Lee WY, Choe WJ, Orestes P, Latham JR, Todorovic SM, Jevtovic-Todorovic V (2009) In vivo silencing of the Ca (V)3.2 T-type calcium channels in sensory neurons alleviates hyperalgesia in rats with streptozocin-induced diabetic neuropathy. *Pain* 145:184-195.

[0245] Nahab FB, Handforth A, Brown T, et al., (2012) Octanoic acid suppresses harmaline-induced tremor in mouse model of essential tremor. *Neurotherapeutics*, 9:635-638

- [0246] Nelson SC, Friedman HS, Oakes WJ, Halperin EC, Tien R, Fuller GN, Hockenberger B, Scroggs MW, Moncino M, Kurtzberg J, et al. (1992) Successful therapy for trilateral retinoblastoma. *Am J Ophthalmol* 114:23-29.
- [0247] Perez-Reyes E (2003) Molecular physiology of low-voltage-activated T-type calcium channels. *Physiol Rev* 83:117-161.
- [0248] Perez-Reyes E (2010) G protein-mediated inhibition of Cav3.2 T-type channels revisited. *Molecular pharmacology* 77:136-138.
- [0249] Perez-Reyes E, Van Deusen AL, Vitko I (2009) Molecular Pharmacology of Human Cav3.2 T-Type Ca<sup>2+</sup> Channels: Block by Antihypertensives, Antiarrhythmics, and Their Analogs. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 328:621-627.
- [0250] Pexton T, Moeller-Bertram T, Schilling JM, Wallace MS (2011) Targeting voltage-gated calcium channels for the treatment of neuropathic pain: a review of drug development. *Expert opinion on investigational drugs* 20:1277-1284.
- [0251] Pogatzki-Zahn EM, Wagner C, Meinhardt-Renner A (2003) Spinal glutamate receptor antagonists differentiate primary and secondary mechanical hyperalgesia caused by incision. *Pain* 105(1-2):97-107.
- [0252] Sanguinetti MC, Jiang C, Curran ME, Keating MT (1995) A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia: hERG encodes the IKr potassium channel. *Cell*, 81:299-307.
- [0253] Talley EM, Cribbs LL, Lee JH, Daud A, Perez-Reyes E, Bayliss DA (1999) Differential distribution of three members of a gene family encoding low voltage-activated (T-type) calcium channels. *J Neurosci* 19:1895-1911.
- [0254] Todorovic SM, Jevtovic-Todorovic V (2011) T-type voltage-gated calcium channels as targets for the development of novel pain therapies. *British journal of pharmacology* 163:484-495.
- [0255] Tringham E, Powell KL, Cain SM, Kuplast K, Mezeyova J, Weerapura M, Eduljee C, Jiang X, Smith P, Morrison JL, Jones NC, Braine E, Rind G, Fee-Maki M, Parker D, Pajouhesh H, Parmar M, O'Brien TJ, Snutch TP (2012) T-type calcium channel blockers that attenuate thalamic burst firing and suppress absence seizures. *Science translational medicine* 4:121ra119.
- [0256] Uebele VN, Gotter AL, Nuss CE, Kraus RL, Doran SM, Garson SL, Reiss DR, Li Y, Barrow JC, Reger TS, Yang ZQ, Ballard JE, Tang C, Metzger JM, Wang SP, Koblan KS, Renger JJ (2009) Antagonism of T-type calcium channels inhibits high-fat diet-induced weight gain in mice. *J Clin Invest* 119:1659-1667.
- [0257] Wang Y, Liu JJ, Dransfield PJ, Zhu L, Wang Z, Du X, Jiao X, Su Y, Li AR, Brown SP, Kasparian A, Vimolratana M, Yu M, Pattaropong V, Houze JB, Swaminath G, Tran T, Nguyen K, Guo Q, Zhang J, Zhuang R, Li F, Miao L, Bartberger MD, Correll TL, Chow D, Wong S, Luo J, Lin DC, Medina JC (2013) Discovery and Optimization of Potent GPR40

Full Agonists Containing Tricyclic Spirocycles. ACS medicinal chemistry letters 4:551-555.

[0258] Xiang Z, Thompson AD, Brogan JT, Schulte ML, Melancon BJ, Mi D, Lewis LM, Zou B, Yang L, Morrison R, Santomango T, Byers F, Brewer K, Aldrich JS, Yu H, Dawson ES, Li M, McManus O, Jones CK, Daniels JS, Hopkins CR, Xie XS, Conn PJ, Weaver CD, Lindsley CW (2011) The Discovery and Characterization of ML218: A Novel, Centrally Active T-Type Calcium Channel Inhibitor with Robust Effects in STN Neurons and in a Rodent Model of Parkinson's Disease. ACS chemical neuroscience 2:730-742.

[0259] Xie X, Brogan JT, Schulte ML, Mi D, Yu H, Dawson ES, Li M, McManus O, Engers J, Lewis LM, Thompson A, Jones CK, Weaver CD, Lindsley CW (2010) Scaffold Hopping Affords a Highly Selective in vitro and in vivo T-Type Calcium Inhibitor Probe Free From IP Issues. In: Probe Reports from the NIH Molecular Libraries Program Bethesda (MD).

[0260] Xie X, Lancaster B, Peakman T, Garthwaite J (1995) Interaction of the antiepileptic drug lamotrigine with recombinant rat brain type IIA Na<sup>+</sup> channels and with native Na<sup>+</sup> channels in rat hippocampal neurones. Pflugers Archiv: European journal of physiology 430:437-446.

[0261] Xie X, Van Deusen AL, Vitko I, Babu DA, Davies LA, Huynh N, Cheng H, Yang N, Barrett PQ, Perez-Reyes E (2007) Validation of high throughput screening assays against three subtypes of Ca<sup>v</sup>3 T-type channels using molecular and pharmacologic approaches. Assay and drug development technologies 5:191-203.

[0262] Yang ZQ, Barrow JC, Shipe WD, Schlegel KA, Shu Y, Yang FV, Lindsley CW, Rittle KE, Bock MG, Hartman GD, Uebele VN, Nuss CE, Fox SV, Kraus RL, Doran SM, Connolly TM, Tang C, Ballard JE, Kuo Y, Adarayan ED, Prueksaritanont T, Zrada MM, Marino MJ, Graufelds VK, DiLella AG, Reynolds IJ, Vargas HM, Bunting PB, Woltmann RF, Magee MM, Koblan KS, Renger JJ (2008) Discovery of 1,4-substituted piperidines as potent and selective inhibitors of T-type calcium channels. J Med Chem 51: 6471-6477.

[0263] Yue J, Liu L, Liu Z, Shu B, Zhang Y (2013) Upregulation of T-type Ca<sup>2+</sup> channels in primary sensory neurons in spinal nerve injury. Spine 38:463-470.

[0264] Zhang YF, Gibbs JW, 3rd, Coulter DA (1996) Anticonvulsant drug effects on spontaneous thalamocortical rhythms in vitro: ethosuximide, trimethadione, and dimethadione. Epilepsy Res 23:15-36.

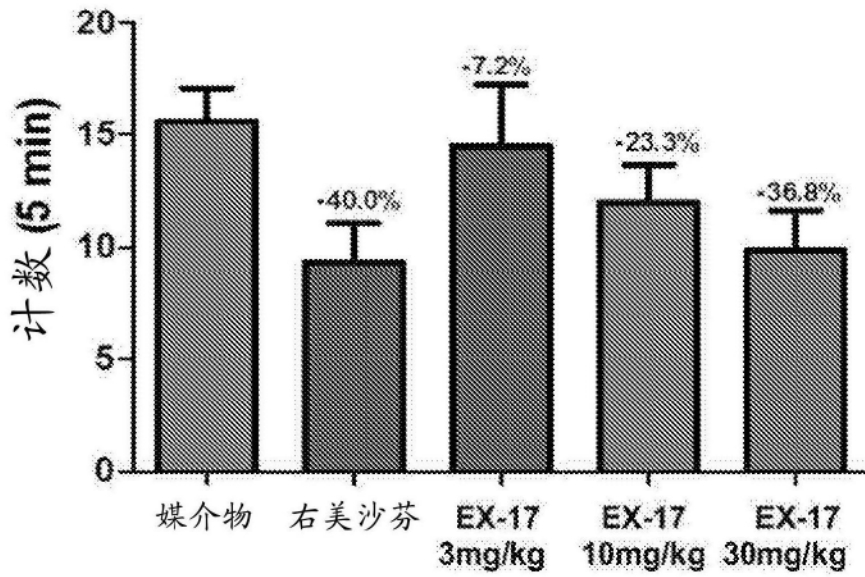


图1A

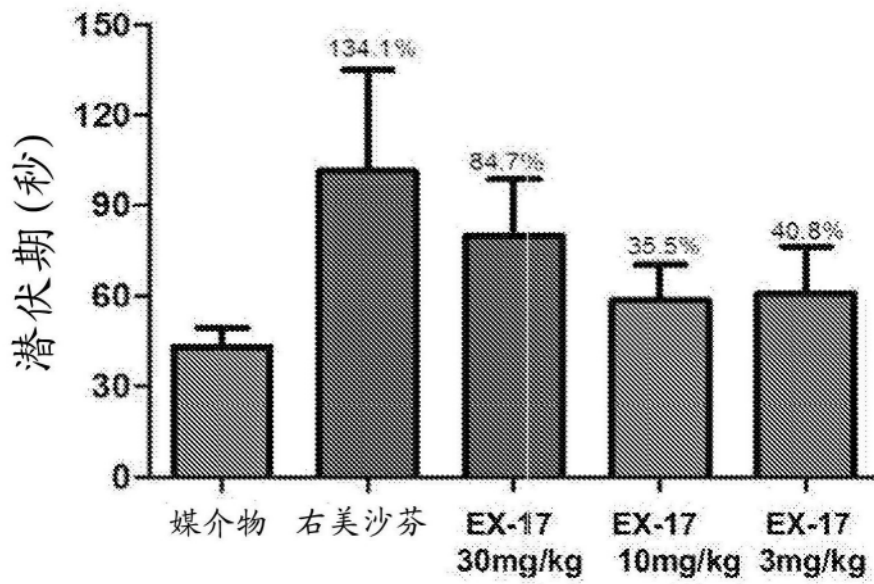


图1B

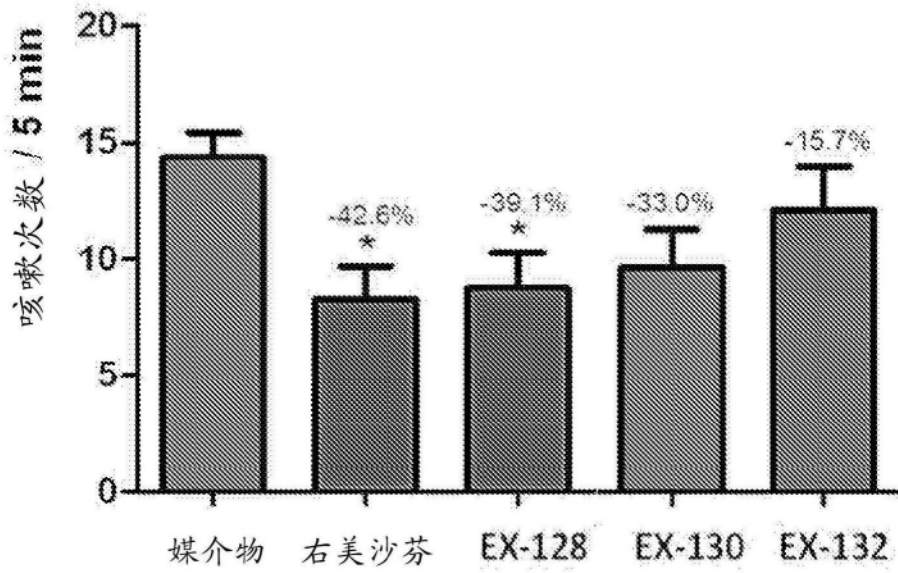


图2A

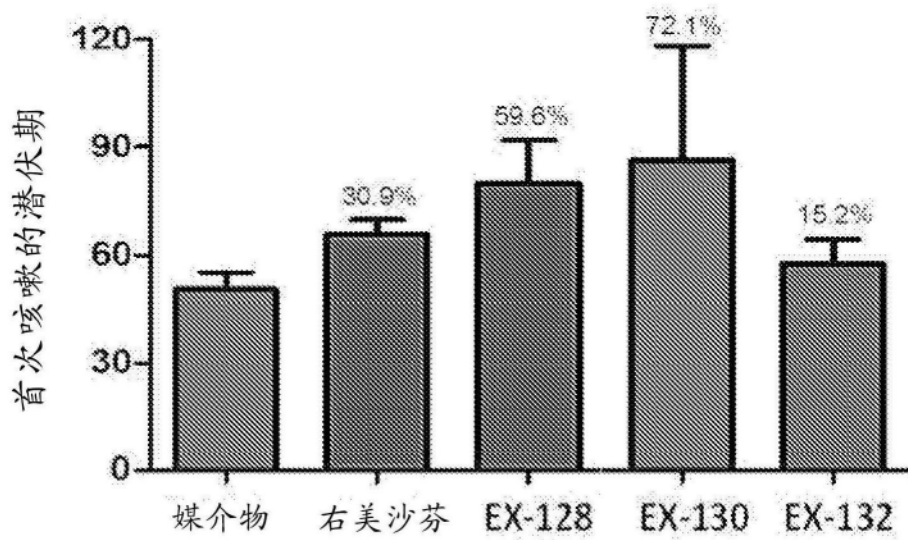


图2B

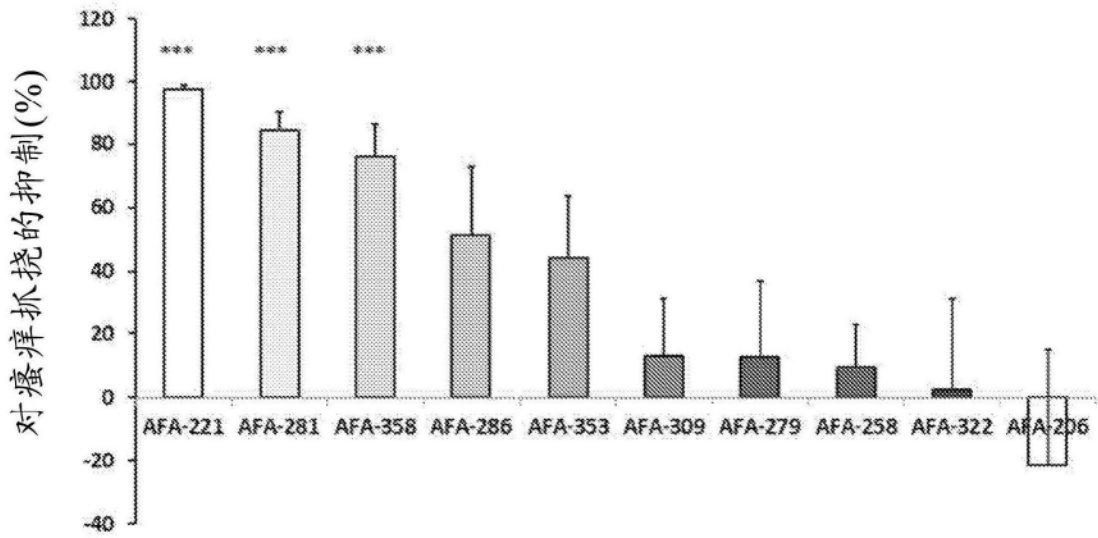


图3A

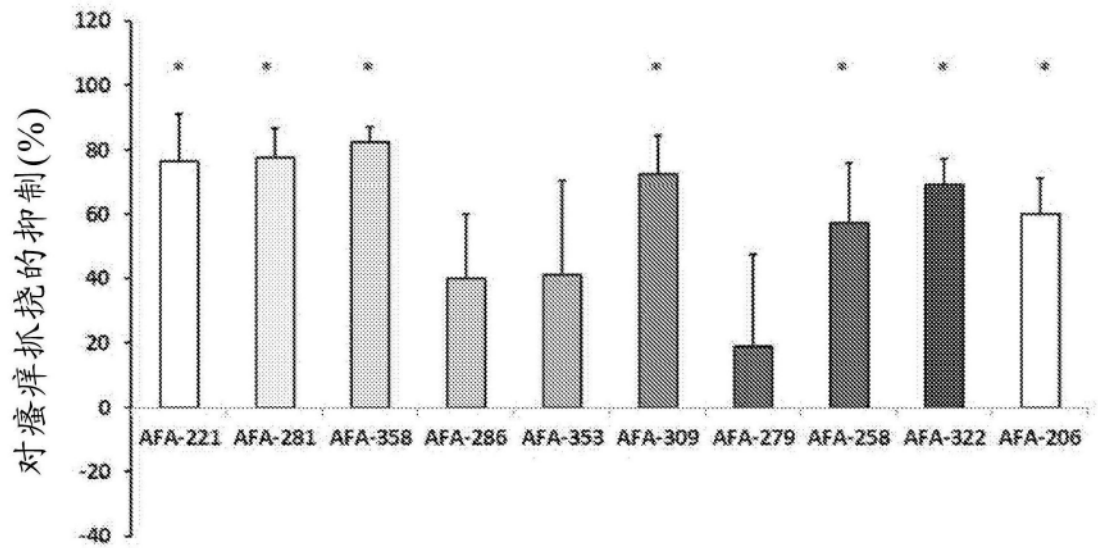


图3B