(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 112384213 A
(43)申请公布日 2021.02.19

(21)申请号 201980045335.6
(22)申请日 2019.05.14
(30)优先权数据
18172405.5 2018.05.15 EP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.01.05
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2019/062329 2019.05.14
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/219672 EN 2019.11.21
(71)申请人 拜耳公司
地址 德国勒沃库森
申请人 拜耳医药股份有限公司
(72)发明人 L·H·霍夫梅斯特 O·M·费舍尔
(74)专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285
代理人 谢小寒 熊小琴
(51)Int.Cl.
A61K 31/427(2006.01)
A61P 9/10(2006.01)
A61P 9/04(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
A61P 9/12(2006.01)

权利要求书2页 说明书84页 附图3页

(54)发明名称

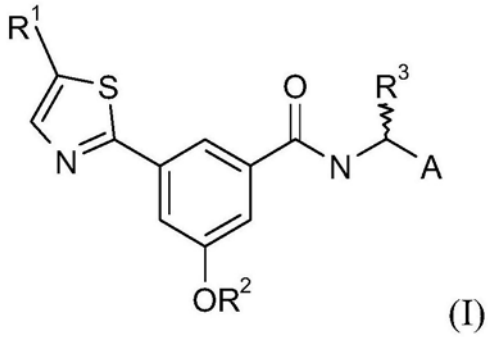
用于治疗与神经纤维敏化有关的疾病的1,3-噻唑-2-基取代的苯甲酰胺

(57)摘要

本发明涉及如本文所述和定义的通式(I)的1,3-噻唑-2-基取代的苯甲酰胺化合物的用途，涉及包含所述化合物的药物组合物和结合物，其用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理学状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

CN 112384213 A

1.通式(I)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐,或它们的混合物的用途:



(I)

其中

R^1代表卤素原子、C_1-C_4-烷基或C_3-C_6-环烷基,其中C_1-C_4-烷基任选地被1至5个相同或不同的卤素原子取代;

R^2代表-C_2-C_6-烷基-OR^4、-$(CH_2)_q$-(C_3-C_7-环烷基)、-$(CH_2)_q$-(6至12元杂二环烷基)、-$(CH_2)_q$-(4至7元杂环烷基)、-$(CH_2)_q$-(5至10元杂芳基)或-C_2-C_6-炔基;且

其中所述-$(CH_2)_q$-(C_3-C_7-环烷基)、-$(CH_2)_q$-(6至12元杂二环烷基)和-$(CH_2)_q$-(4至7元杂环烷基)任选地被一个或多个相同或不同的取代基在任意环碳原子上取代,所述取代基选自:任选地被1至5个相同或不同的卤素原子取代的C_1-C_4-烷基、卤素原子、-NR^aR^b、-$COOR^5$和氧代(=O);且

其中在所述-$(CH_2)_q$-(6至12元杂二环烷基)和-$(CH_2)_q$-(4至7元杂环烷基)中,如果存在环氮原子,则任意环氮原子独立地被R^c取代;且其中所述-$(CH_2)_q$-(5至10元杂芳基)任选地被一个或多个相同或不同的取代基取代,所述取代基选自:任选地被1至5个相同或不同的卤素原子取代的C_1-C_4-烷基、卤素原子、-NR^aR^b和-$COOR^5$:

R^3代表氢或任选地被1至5个相同或不同的卤素原子取代的C_1-C_4-烷基;

R^4和R^5代表氢或C_1-C_4-烷基;

R^a和R^b代表氢或C_1-C_4-烷基;

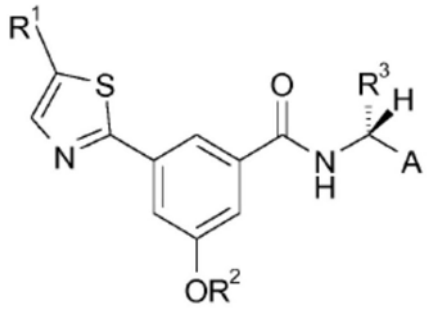
R^c代表氢、任选地被1至5个相同或不同的卤素原子取代的C_1-C_4-烷基、-C(O)O-C_1-C_4-烷基或-C(O)-C_1-C_4-烷基;

A代表5至10元杂芳基,其任选地被一个或多个相同或不同的取代基取代,所述取代基选自:卤素原子、C_1-C_3-烷基和C_1-C_3-烷氧基,其中C_1-C_3-烷基和C_1-C_3-烷氧基任选地被1至5个相同或不同的卤素原子取代,

q代表整数0、1或2;

其用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症,和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况,特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭,这些与P2X3受体活性增加有关。

2.根据权利要求1所述的用途,其中化合物具有通式(Ia):



(Ia)

其中A、R^1、R^2和R^3具有如权利要求1中限定的含义，且R^3优选代表C_1-C_4-烷基，更优选甲基。

3.根据权利要求1或2所述的用途，即

3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基氧基]-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺；

3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3S)-四氢呋喃-3-基氧基]-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺。

4.根据权利要求3所述的用途，即

3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基氧基]-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺。

5.根据权利要求1或2中任一项所述的用途，即

3-{[(2S)-4-甲基吗啉-2-基]甲氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺；

3-{[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]甲氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)-嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺。

6.根据权利要求5所述的用途，即

3-{[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]甲氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)-嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺。

7.药物组合物的用途，所述药物组合物包含根据权利要求1至6中任一项的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，特别是其药学上可接受的盐，或它们的混合物，以及药学上可接受的稀释剂或载体。

8.根据权利要求1至7中任一项所述的用途，其中该用途是长期用途。

9.根据权利要求1至8中任一项所述的用途，其中该用途涉及口服通式(I)的化合物或包含该化合物的组合物。

用于治疗与神经纤维敏化有关的疾病的1,3-噻唑-2-基取代的苯甲酰胺

[0001] 本发明涉及通式(I)的1,3-噻唑-2-基取代的苯甲酰胺化合物作为单独的试剂使用或与其他活性成分结合使用的用途,以及包含所述化合物的药物组合物和结合物用于治疗或预防与神经纤维敏化和/或自主神经失调有关的疾病,特别是心血管疾病、心力衰竭和高血压的用途。

背景技术

[0002] 本发明涉及抑制P2X3受体的化学化合物在治疗与神经纤维敏化有关疾病中的用途。P2X嘌呤受体3是人类由P2RX3基因编码的蛋白质(Garcia-Guzman M,Stuehmer W,Soto F,1997,Brain Res Mol Brain Res 47(1-2):59-66)。该基因的产物属于ATP嘌呤受体家族。该受体用作配体门控离子通道,并转导ATP引起的伤害感受器激活作用。

[0003] P2X嘌呤受体是由ATP激活的配体门控离子通道的家族。迄今为止,已经克隆了该家族的7名成员,包括P2X1-7(Burnstock 2013,front Cell Neurosci 7:227)。这些通道可以作为同聚物和异聚物存在(Saul 2013,front Cell Neurosci 7:250)。嘌呤(如ATP)已被认为是重要的神经递质,并且通过它们各自的受体来发挥作用,其已与多种生理和病理生理作用相关(Burnstock 1993,Drug Dev Res 28:196-206;Burnstock 2011,Prog Neurobiol 95:229-274;Jiang 2012,Cell Health Cytoskeleton 4:83-101)。

[0004] 在P2X家族成员中,特别是P2X3受体已被认为是伤害感受的重要介质(Burnstock 2013,Eur J Pharmacol 716:24-40;North 2003,J Phyiol 554:301-308;Chizh 2000,Pharmacol Rev 53:553-568)。它主要在伤害性感觉神经元的亚组中的背根神经节中表达。在炎症期间,P2X3受体的表达增加,并且P2X3受体的激活已被描述为使周围神经更敏感(Fabretti 2013,front Cell Neurosci 7:236)。

[0005] P2X3受体在伤害感受中的显著作用已经在多种动物模型中得到了描述,包括用于急性、慢性和炎性疼痛的大鼠、小鼠模型。P2X3受体敲除小鼠表现出减轻的疼痛反应(Cockayne 2000,Nature 407:1011-1015;Souslova 2000,Nature 407:1015-1017)。在不同的疼痛和炎性疼痛模型中,P2X3受体拮抗剂已显示出抗伤害感受的作用(Ford 2012,Purin Signal 8(Suppl 1):S3-S26)。已显示出P2X3受体可以整合不同的伤害感受性刺激。由PGE2、ET-1和多巴胺引起的痛觉过敏均已证明是通过ATP的释放和P2X3受体的激活来介导的(Prado 2013,Neuropharm 67:252-258;Joseph 2013,Neurosci 232C:83-89)。

[0006] 除了其在伤害感受和包括慢性和急性疼痛相关疾病中的显著作用外,P2X3受体还显示出与泌尿生殖、胃肠道、心血管和呼吸病症和障碍相关,包括膀胱过度活动症、慢性咳嗽、心力衰竭和高血压(Ford 2013,front Cell Neurosci 7:267;Burnstock 2014,Purin Signal 10(1):3-50;Pijacka等人,Nat Med.2016.22(10):1151-1159)。在这些实例中,ATP的释放参与了包括膀胱和肺部肌肉的收缩的反射途径的激活,以及外周化学反射。

[0007] P2X3亚基不仅形成同源三聚体,还可以与P2X2亚基形成异源三聚体。P2X3亚基和P2X2亚基也在刺激舌头(其中的味蕾)的神经纤维上表达(Kinnamon 2013,front Cell

Neurosci 7:264)。在生理环境下,含有P2X3和/或P2X2亚基的受体参与了舌头的味觉传递(苦、甜、咸、鲜味和酸味)。最新数据显示,虽然单独阻断P2X3同聚受体对于实现抗伤害感受的作用很重要,但P2X3同聚受体和P2X2/3异聚受体的非选择性阻断都会导致味知觉改变,这可能会限制非选择性P2X3和P2X2/3受体拮抗剂的治疗用途(Ford 2014,purines 2014,abstract book p15)。因此,极其需要可以区分P2X3和P2X2/3受体的化合物。

[0008] 阻断仅包含P2X3亚基的离子通道(P2X3同聚物)以及由P2X2和P2X3亚基组成的离子通道(P2X2/3异源三聚体)的化合物称为P2X3和P2X2/3非选择性受体拮抗剂(Ford,Pain Manag 2012,2(3),267-77)。II期临床试验证明,P2X3拮抗剂AF-219通过影响舌头的味觉而导致被治疗者的味觉障碍(例如Abdulqawi等人,Lancet 2015,385(9974),1198-1205;Strand等人,2015ACR/ARMP Annual Meeting,Abstract 2240)。该副作用归因于对P2X2/3通道(即异源三聚体)的阻断(A.Ford,London 2015Pain Therapeutics Conference,congress report)。P2X2和P2X3亚基均在支配舌头的感觉神经纤维上表达。敲除P2X2和P2X3亚基的缺陷性动物表现出味觉感受降低甚至是味觉丧失(Finger等人,Science 2005,310(5753),1495-99),而单独敲除P2X3亚基在味觉表观上则表现出轻度变化或没有变化。此外,已经描述在表达P2X2和P2X3亚基或表达单独的P2X3亚基的膝状神经节中存在两种不同的神经元种群(Vandenbeuch等人,J Physiol,2015,593(Pt 5):1113-1125)。与表达P2X3同聚体的种群相比,表达P2X2/P2X3异源三聚体的种群对于非选择性P2X2/P2X3拮抗剂的敏感性较低,即需要更高浓度的该拮抗剂才会被抑制。在一项通过舔食记录仪(lickometer)来评估活体环境对人造甜味剂的口味偏好中观察到,仅在非常高的游离血浆水平(>100μM)下对口味有影响,这表明与表达P2X3亚基的种群相比,敏感性较低的表达P2X2和P2X3亚基的种群起在味觉方面起主要作用(Vandenbeuch等人,J Physiol,2015,593(Pt 5):1113-1125)。因此,由于改善味觉对患者的生活质量产生深远影响,因此P2X3同源受体选择性拮抗剂被认为优于非选择性受体拮抗剂,并且如在PhII试验期间增加的退出率(drop-out rate)所表明的,P2X3同源受体选择性拮抗剂被认为是解决在慢性病治疗期间的患者依从性不足的问题的方法(Strand等人,2015 ACR/ARMP Annual Meeting,Abstract 2240和A.Ford,London 2015 Pain Therapeutics Conference,congress repor)。

[0009] 增加的交感神经系统(SNS)活动和交感神经因子(例如去甲肾上腺素(norepinephrine)(NE,也称为去甲肾上腺素(noradrenaline))通常与心血管疾病(CVD)的发生有关(Grassi等人,Circ Res,2015,116(6):976-990)。心力衰竭(HF)和CVD的常见合并症也与增加的交感神经紧张和降低的副交感神经紧张有关,被称为自主神经失调。综合在一起来看,临床研究表明,患有自主神经失调的患者的运动耐力下降、中枢性睡眠呼吸暂停的发生率更高、心律不齐的发生率更高以及死亡率增加(Joyner,J Physiol,2016,549(14):4009-4013)。自主神经失调是HF和CVD患者死亡率的独立预测因素而不论病症的病因,并且自主神经失调是由传入性输入(如外周化学感受器)的慢性病理性过度激活引起的。

[0010] 最近的临床前和临床研究表明,颈动脉体外周化学反射应当被认为是与自主神经失调相关的心血管疾病的靶标(Del Rio等人,J Am Coll Cardiol,2013,62(25):2422-2430;McBryde等人,Nat Commun,2013,4:2395;Niewinsky等人,Int J Cardiol,2013,168(3):2506-2509;Paton等人,Hypertension,2013,61(1):5-13;Marcus等人,J Physiol,

2014,592(2):391-408;Del Rio等人,Exp Physiol,2015,100(2):136-14)。已表明,化学反射超敏反应存在于不同病因的CVD动物模型中,所述病因包括:基因修饰、慢性间歇性缺氧、心肌梗塞、快速心室起搏、遗传性心肌病和压力负荷。

[0011] 在40-60%的最佳治疗的HF患者中观察到化学反射敏感性的增加(Giannoni等人,J Am Coll Cardiol,2009,53(21):1975-1980;Niewinski等人,J Card Fail,2013,19(6):408-415)。化学反射超敏反应还与清醒期间通气控制不稳定、运动期间通气不足、睡眠相关的呼吸障碍、潮式(Cheyne-Stokes)呼吸、持续性心房纤颤和阵发性室性心动过速的更高的患病率有关,并且是受损的血压压力感受性反射控制(Ponikowski等人,Circulation.2001.104(5):544-549;Corra等人,Circulation,2006,113(1):44-50;Giannoni等人,Clin Sci(Lond).2008.114(7):489-497;Despas等人,J Hypertens,2012,30(4):753-760;Dempsey and Smith,Adv Exp Med Biol.2014.758:343-349;Andrade等人,Biomed Res Int.2015.467597;Floras and Ponikowski,Eur Heart J,2015,36(30):1974-1982b;Grassi等人,Circ Res,2015,116(6):976-990)。

[0012] 在CVD的情况下,神经递质的释放,包括从颈动脉体(颈动脉球)I型和II型毛囊(glumu)细胞中释放ATP,参与了对缺氧的生理应答。近期研究(Pijacka等人,Nat Med,2016,22(10):1151-1159)表明,自发性高血压大鼠的颈动脉体中的P2X3的过表达增加了外周化学反射的紧张性激活,从而引起交感神经系统活动的增加和自主神经失调的增加(Pijacka等人,Nat Med,2016,22(10):1151-1159):1151-1159)。因此,认为P2X3的阻断可以作为与紧张性激活或超敏性的外周化学反射相关的CVD的一个治疗选项。

[0013] WO2015/027212(Afferent Pharmaceutical Inc.)公开了具有作为P2X嘌呤能受体的拮抗剂的活性的新的二氨基嘧啶化合物,以及用于治疗与P2X受体相关的疾病的方法,该方法包括给予有效量的二氨基嘧啶化合物。具体地,提供了在呼吸病症和障碍中使用P2X3和/或P2X2/3拮抗剂治疗咳嗽、慢性咳嗽和咳嗽冲动(urge to cough)的方法。

[0014] Afferent Pharmaceuticals正在开发AF-219(5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基氧基)-4-异丙基-2-甲氧基-苯磺酰胺),它是一种口服小分子P2X3拮抗剂,具有治疗慢性咳嗽和疼痛包括慢性膀胱疼痛综合征和骨关节炎疼痛以及哮喘的潜力。若干项临床试验正在进行当中,其中例如,在患有特发性肺纤维化同时伴有持续咳嗽和呼吸困难的患者中的美国II期临床试验(ClinicalTrials.gov Identifier:NCT02502097),以及在患有顽固性久咳的患者中的IIb期咳嗽临床试验(NCT02349425)均已完成。

[0015] 对于CVD和高血压,在当前的护理标准(神经体液阻滞)下接受治疗的患者中持续存在化学反射超敏反应,包括β肾上腺素拮抗作用、醛固酮受体拮抗作用、血管紧张素转化酶抑制作用和/或血管紧张素受体阻滞作用(Ponikowski等人,Circulation,2001,104(5):544-549;Soares Barreto-Filho等人,Circulation,2001,104(15):1792-1798;Giannoni等人,Clin Sci(Lond),2008,114(7):489-497;Niewinski等人,Exp Physiol,2014,99(3):552-561;Mirizzi等人,PLoS One,2016,11(4):e0153510)。在这些研究中,与化学反射敏感性正常的患者相比,表现出化学反射超敏性的患者具有更糟糕的结果。当前的护理治疗标准不能在药理学上抑制外周化学反射。因此,尽管采用标准护理疗法进行了最佳治疗,但是这些患者中仍存在显著的残余风险。由于在颈动脉体的I型球细胞(glomus cell)中的P2X3过度表达与化学反射超敏性和心血管疾病有关,因此P2X3抑制剂化合物可用于减轻化学反

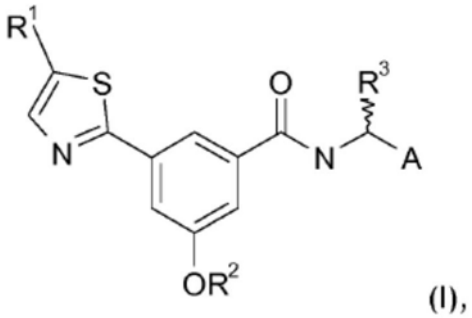
射超敏性，以治疗心血管疾病。

[0016] 因此，迫切需要能够有效地治疗与神经纤维敏化有关的疾病和/或与自主神经失调有关的其他病理状况(如由化学感受器敏感性增加所引起的，例如心血管疾病、心力衰竭和高血压)的药物，该类药物不具有现有技术的缺点。这些缺点包括不能直接将与双重P2X2/3阻断有关的化学反射超敏性和味觉异常作为目标。

[0017] 因此，本发明所要解决的问题在于提供用于长期口服治疗与神经纤维敏化有关的疾病和/或与由于化学感受器敏感性的增加而引起的自主神经失调有关的其他病理状况例如心血管疾病、心力衰竭和高血压的药物，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

发明内容

[0018] 现已发现，构成本发明基础的通式(I)化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或其盐，或它们的混合物，

[0019] 

(I)，

[0020] 其中

[0021] R^1代表卤素原子、C_1-C_4-烷基或C_3-C_6-环烷基，其中C_1-C_4-烷基任选地被1-5个相同或不同的卤素原子取代；

[0022] R^2代表-C_2-C_6-烷基-OR^4、-(CH_2)q-(C3-C7-环烷基)、-(CH_2)q-(6至12元杂二环烷基)、-(CH_2)q-(4至7元杂环烷基)、-(CH_2)q-(5至10元杂芳基)或-C_2-C_6-炔基；且

[0023] 其中所述-(CH_2)q-(C3-C7-环烷基)、-(CH_2)q-(6至12元杂二环烷基)和-(CH_2)q-(4至7元杂环烷基)任选地被一个或多个相同或不同的取代基在任意环碳原子上取代，所述取代基选自：C_1-C_4烷基(其任选地被1-5个相同或不同的卤素原子取代)、卤素原子、-NR^aR^b、$COOR^5$和氧代(=O)；并且

[0024] 其中在所述-(CH_2)q-(6至12元杂二环烷基)和-(CH_2)q-(4至7元杂环烷基)中，如果存在环氮原子，则任意环氮原子独立地被R^c取代；并且

[0025] 其中所述-(CH_2)q-(5至10元杂芳基)任选地被一个或多个相同或不同的取代基取代，所述取代基选自：C_1-C_4-烷基(其任选地被1-5个相同或不同的卤素原子取代)、卤素原子、-NR^aR^b和-$COOR^5$；

[0026] R^3代表氢或C_1-C_4-烷基(其任选地被1-5个相同或不同的卤素原子取代)；

[0027] R_4和R_5代表氢或C_1-C_4-烷基；

[0028] R_a和R_b代表氢和C_1-C_4-烷基；

[0029] R^c代表氢、C_1-C_4-烷基(其任选地被1-5个相同或不同的卤素原子取代)、-C(O)O-C_1-C_4-烷基或-C(O)-C_1-C_4-烷基；

[0030] A代表5至10元杂芳环，其任选地被一个或多个相同或不同的取代基取代，所述取

代基选自卤素原子、C_1-C_3-烷基和C_1-C_3-烷氧基，其中C_1-C_3-烷基和C_1-C_3-烷氧基任选地被1-5个相同或不同的卤素原子取代；

[0031] q代表整数0、1或2；

[0032] 其用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性的增加而引起的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0033] 通过提供所述的治疗选项，可解决已知晓的对于目前心血管疾病(CVD)和高血压的SoC(标准护理)疗法中的严重的副作用的问题。

[0034] 本发明的优点是，防止了在可削弱药物潜在临床有效性的重要生理学功能(如味觉、清醒或心率)方面的额外的明显的副作用。

[0035] 这意指，例如，避免对重要的生理学功能(如味觉)造成负面影响，避免生理依赖性、心率增加、口干、便秘、恶心、嗜睡或镇静状态，这些都会严重影响患者的生活质量。这可以提供用于呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭的治疗，其也可用于所述疾病的慢性患者的治疗。此外，关于所提供的治疗方法，可以口服治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭。

[0036] 本发明基于以下发现：通式(I)的化合物是高效的且对P2X3受体具有足够的选择性。因此，本发明的主题涉及通式(I)的化合物用于治疗或预防与神经纤维敏化有关和/或与自主神经失调有关的疾病或病症的用途。自主神经失调可能由化学感受器敏感性增加所引起。

[0037] 根据第一方面，本发明涵盖通式(I)的化合物在治疗或预防呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭中的用途。

[0038] 根据第二方面，本发明涉及通式(I)的化合物在长期治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭中的用途。

[0039] 根据第三方面，本发明涉及通式(I)的化合物在口服治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭中的用途。

[0040] 根据第四方面，本发明涉及通式(I)的化合物在长期和口服治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭中的用途。

[0041] 根据第五方面，本发明涉及通式(I)的化合物在长期和口服治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭中的用途。

[0042] 根据第七方面，本发明涵盖在有此需要的受试者中治疗或预防呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭的方法。

[0043] 根据第八方面，本发明涵盖了在有此需要的受试者中长期治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭的方法。

[0044] 根据第九方面，本发明涵盖了在有此需要的受试者中口服治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭的方法。

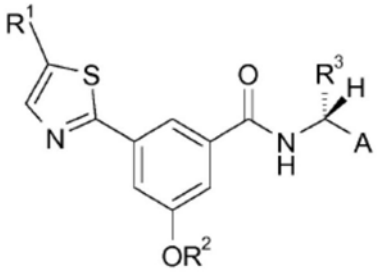
[0045] 根据第十方面，本发明涵盖了在有此需要的受试者中长期和口服治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭的

方法。

[0046] 根据第十一方面，本本发明涵盖了在有此需要的受试者中长期和口服治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭的方法。

[0047] 根据本发明的方法包括向有此需要的受试者给予有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。该方法包括给予有效量的式(I)的化合物。

[0048] 本发明进一步涉及通式(Ia)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或其盐，或它们的混合物的用途，

[0049] 

(Ia)

[0050] 其中A、R^1、R^2和R^3具有式(I)所定义的含义，优选R^3代表C_1-C_4-烷基，更优选甲基；

[0051] 将其用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或治疗或预防与由于化学受体敏感性增加而引起的自主神经失调相关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0052] 本发明进一步涉及包含通式(I)的化合物的药物组合物和结合物的用途，其用于治疗或预防与神经纤维敏化有关的疾病或病症，和/或治疗或预防与由于化学受体敏感性增加而引起的自主神经失调相关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0053] 本发明进一步涉及包含通式(I)的化合物的药物组合物和结合物的用途，其用于治疗或预防与神经纤维敏化有关的疾病或病症，和/或治疗或预防与由于化学受体敏感性增加而引起的自主神经失调相关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

附图说明

[0054] 图1示出麻醉的成年雄性Sprague Dawley大鼠对于急性低碳酸血症性缺氧的呼吸速率反应，在给予通式(I)的化合物即给予如WO2016/091776中记载的专利实施例348的作用下，该化合物的作用与Afferent的AF-219比较。此处图示出麻醉的雄性Sprague Dawley大鼠的呼吸率，该呼吸率是在常氧(21％氧气)和低氧挑战(12％氧气)环境下通过食管测量的。在用P2X3抑制剂(如通式(I)的化合物，即，如WO2016/091776中所记载的专利实施例348，与Afferent的AF-219相比)治疗的大鼠中观察到该化合物引起基线呼吸率的降低和对缺氧的反应减弱。

[0055] 图2示出通过全身体积描记法(通过SHR中全身体积描记法测量呼吸)测定的清醒

动物的基线通气量。在将动物放入体积描记室之前，用通式(I)的化合物(如WO2016/091776中记载的专利实施例11)口服处理动物。显示的数据是开始测量后1.5到2个小时的30分钟连续分钟通气量测量结果的平均值。所示数据为平均值±SE.**，p＜0.01。

[0056] 图3示出通过全身体积描记法在清醒的动物Sprague dawley大鼠中的通气反应。在将动物放入体积描记室之前，用通式(I)的化合物(即WO2016/091776中记载的专利实施例348)口服处理动物。在开始10分钟的低氧挑战(10％的O_2，其余为N_2)之前3小时给予化合物。显示的数据是在开始测量后的95-100分钟低氧挑战期间的最后5分钟的曲线下的面积。所示数据为平均值±SE.*，p<0.05;**，p<0.01

[0057] 图4示出通过无线电遥测技术监测清醒动物的血压(SHR中平均动脉压(MAP)的偏差百分比)。将化合物或媒介物在零时口服(p.o.)给药。显示的数据是24小时内30分钟的平均值。用P2X3抑制剂(即通式(I)的化合物，即如WO2016/091776中记载的专利实施例348)处理的SHR中观察到较低的MAP。

具体实施方式

[0058] 本文中提及的术语优选地具有以下含义：

[0059] 术语“卤素原子”，“卤代(halo-)”或“卤(Hal-)”应理解为意指氟、氯、溴或碘原子，优选氟原子或氯原子。

[0060] 术语“烷基”应理解为意指具有指定的碳原子数的直链或支链的饱和一价烃基，通常在R^2的情况下为2至6个碳原子，对于所有其他烷基取代基情况为1至4、优选1-3个碳原子，例如且优选甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、新戊基、1,1-二甲基丙基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、2-乙基丁基、1-乙基丁基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基或1,2-二甲基丁基或其同分异构体。具体而言，所述基团具有1、2、3或4个碳原子(“C_1-C_4-烷基”)，例如，甲基、乙基、正丙基、正丁基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基，更具体而言具有1、2或3个碳原子(“C_1-C_3-烷基”)，例如甲基、乙基、正丙基或异丙基，甚至更具体而言具有1或2个碳原子(“C_1-C_2-烷基”)，例如甲基或乙基。

[0061] 术语“C_1-C_4-烷基，其任选地被1-5个卤素原子取代”，或类似地“C_1-C_3-烷基，其任选地被1-5个卤素原子取代”或“C_1-C_2烷基，其任选地被1-5个卤素原子取代”，应理解为意指这样的直链或支链的饱和一价烃基，其中术语“C_1-C_4-烷基”、“C_1-C_3-烷基”或“C_1-C_2-烷基”的定义如上，并且其中一个或多个氢原子被相同或不同的卤素原子取代，即一个卤素原子独立于另一个卤素原子。具体地，卤素为氟或氯。

[0062] 术语“C_1-C_4-烷基，其任选地被1-5个氟原子取代”，或类似地“C_1-C_3-烷基，其任选地被1-5个氟原子取代”或“C_1-C_2烷基，其任选地被1-5个氟原子取代”应理解意指这样的直链或支链的饱和一价烃基，其中术语“C_1-C_4烷基”、“C_1-C_3烷基”或“C_1-C_2烷基”的定义如上，且其中一个或多个氢原子被氟原子取代。

[0063] 所述“C_1-C_4-烷基，其任选地被1-5个氟原子取代”或“C_1-C_4-烷基，其任选地被1-5个卤素原子取代”为，例如，$-CH_2CH_2CH_2CF_3$。

[0064] 类似地，上述适用于“C_1-C_3-烷基，其任选地被1-5个卤素原子取代”，或“C_1-C_2烷

基，其任选地被1-5个卤素原子取代”或“C_1-C_3-烷基，其任选地被1-5个氟原子取代”，或“C_1-C_2烷基，其任选地被1-5个氟原子取代”。因此，所述“任选地被1-5个卤素原子取代的C_1-C_3-烷基”或“任选地被1-5个氟原子取代的C_1-C_3-烷基”是指，例如-$CH_2CH_2CF_3$。

[0065] 所述“任选地被1-5个卤素原子取代的C_1-C_2-烷基”或“任选地被1-5个氟原子取代的C_1-C_2-烷基”是，例如-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-CF_2CF_3、-CH_2CHF_2或-CH_2CF_3。

[0066] 在式(I)或(Ia)中的R^2为-C_2-C_6-烷基-OR^4的条件下，“C_2-C_6-烷基”应理解为经由-CH_2-基团与酚氧键合的C_1-C_5-亚烷基。例如，C_1-C_5-亚烷基可以是亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基、亚异丙基、亚异丁基、亚仲丁基、亚叔丁基、亚异戊基、2-甲基亚丁基、1-甲基亚丁基、1-乙基亚丙基、1,2-二甲基亚丙基、亚新戊基、1,1-二甲基亚丙基。

[0067] 在式(I)或(Ia)中的R^2为-C_2-C_6-烷基-OR^4的条件下，“C_2-C_6-烷基”也应理解为经由-CH-CH_3基团与酚氧键合的C_1-C_4-亚烷基。

[0068] 在式(I)或(Ia)中的R^2为-C_2-C_4-烷基-OR^4-，“C_2-C_4-烷基”应理解为经由-CH_2-基团与酚氧键合的C_1-C_3-亚烷基。在式(I)或(Ia)中的R^2为-C_2-C_4-烷基-OR^4-的条件下，“C_2-C_4-烷基”也应理解为经由-CH-CH_3基团与酚氧键合的C_1-C_2-亚烷基。

[0069] 在式(I)或(Ia)中的R^2为-C_2-C_4-烷基-OH的条件下，“C_2-C_4-烷基”应理解为经由-CH_2-与酚氧键合的C_1-C_3-亚烷基。在式(I)或(Ia)中的R^2为-C_2-C_4-烷基-OH的条件下，“C_2-C_4-烷基”也应理解为经由-CH-CH_3与酚氧键合的C_1-C_2-亚烷基。

[0070] 在式(I)或(Ia)中的R^2为-C_2-C_6-烷基-OR^4的条件下，“-OR^4”位于-C_2-C_6-烷基链的叔碳原子、仲碳原子或伯碳原子上。

[0071] 在式(I)或(Ia)中的R^2为-C_2-C_4-烷基-OR^4-的条件下，“-OR^4”位于-C_2-C_4-烷基链的叔碳原子、仲碳原子或伯碳原子上。

[0072] 在式(I)或(Ia)中的R^2为-C_2-C_4-烷基-OH的条件下，“-OH”位于-C_2-C_4-烷基链的叔碳原子、仲碳原子或伯碳原子上。

[0073] 例如，所述-C_2-C_6-烷基-OR^4是3-羟基丁-2-基、(2R,3R)-3-羟基丁-2-基、(2S,3S)-3-羟基丁-2-基、(2R,3S)-3-羟基丁-2-基、(2S,3R)-3-羟基丁-2-基、(2R,3R)-3-甲氧基丁-2-基、(2S,3S)-3-甲氧基丁-2-基、(2R,3S)-3-甲氧基丁-2-基、(2S,3R)-3-甲氧基丁-2-基、3-甲氧基丁-2-基、2-羟基-2-甲基丙-1-基、2-甲氧基-2-甲基丙-1-基、3-羟基丙1-基、3-羟基丁-1-基、3-羟基-3-甲基丁-1-基、3-羟基-2-甲基丁-1-基、3-羟基-2,2-二甲基丙-1-基、4-羟基-3-甲基丁-2-基、4-羟基-3-甲基戊-1-基、4-羟基-4-甲基戊-1-基、2-羟基-2-甲基丙-1-基、2-甲氧基-2-甲基-丙-1-基、2-甲氧基乙-1-基、3-甲氧基丙-1-基、4-甲氧基丁-1-基、2-乙氧基乙-1-基、3-乙氧基丙-1-基、4-乙氧基丁-1-基、2-异丙氧基乙-1-基、3-异丙氧基丙-1-基、4-异丙氧基丁-1-基、2-羟基乙-1-基、3-羟基-丙-1-基、4-羟基丁-1-基，优选3-羟基丁-2-基、(2R,3R)-3-羟基丁-2-基、(2S,3S)-3-羟基丁-2-基、(2R,3S)-3-羟基丁-2-基、(2S,3R)-3-羟基丁-2-基，更优选(2R,3R)-3-羟基丁-2-基、(2S,3S)-3-羟基丁-2-基。

[0074] 例如，所述-C_2-C_4烷基-OR^4-或-C_2-C_4-烷基-OH优选为3-羟基丁-2-基、(2R,3R)-3-羟基丁-2-基、(2S,3S)-3-羟基丁-2-基、(2R,3S)-3-羟基丁-2-基、(2S,3R)-3-羟基丁-2-基，更优选(2R,3R)-3-羟基丁-2-基、(2S,3S)-3-羟基丁-2-基。

[0075] 术语“烷氧基”应理解为是指式-O-烷基的直链或支链的饱和一价烃基，其中术语“烷基”定义为意指，具有指定数量的碳原子并且通常具有1-3个、优选为1-2个、特别优选1

个烷基取代基的碳原子的直链或支链的饱和一价烃基。特别地，所述基团具有1、2或3个碳原子(“C_1-C_3-烷氧基”)，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基，且甚至更特别是1或2个碳原子(“C_1-C_2-烷氧基”)，例如甲氧基或乙氧基。

[0076] 术语“任选地被1-5个卤素原子取代的C_1-C_3-烷氧基”应理解为意指直链或支链的饱和一价烃基，其中术语“C_1-C_3-烷氧基”定义如上，并且其中一个或多个氢原子被相同或不同的卤素原子取代，即一个卤素原子独立于另一个卤素原子。特别地，卤素为氟或氯。

[0077] 所述“C_1-C_3-烷氧基”基团任选地被1至5个氟原子取代，例如-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、-OCF_2CF_3、-OCH_2CHF_2、-OCH_2CF_3、-$OCH_2CH_2CF_3$、或-$OCH_2CF_2CF_3$。特别地，所述任选地被氟取代的“C_1-C_3-烷氧基”基团是-OCF_3。

[0078] 术语“C_2-C_6-炔基”应理解为意指包含一个或多个三键(优选一个三键)并且包含2、3、4、5或6个碳原子(特别是3或4个碳原子，“C_3-C_4-炔基”)的直链或支链的饱和一价烃基。所述C_2-C_6-炔基是，例如乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基、丁-1-炔基、丁-2-炔基、丁-3-炔基、戊-1-炔基、戊-2-炔基、戊-3-炔基、戊-4-炔基、己-1-炔基、己-2-炔基、己-3-炔基、己-4-炔基、己-5-炔基、1-甲基丙-2-炔基、2-甲基丁-3-炔基、1-甲基丁-3-炔基、1-甲基丁-2-炔基、3-甲基丁-1-炔基、1-乙基丙-2-炔基、3-甲基戊-4-炔基、2-甲基戊-4-炔基、1-甲基戊-4炔基、2-甲基戊-3-炔基、1-甲基戊-3-炔基、4-甲基戊-2-炔基、1-甲基戊-2-炔基、4-甲基戊-1-炔基、3-甲基戊-1-炔基、2-乙基丁-3-炔基、1-乙基-丁-3-炔基、1-乙基丁-2-炔基、1-丙基丙-2-炔基、1-异丙基丙-2-炔基、2,2-二甲基丁-3炔基、1,1-二甲基丁-3炔基、1,1-二甲基丁-2-炔基或3,3-二甲基-1-炔基。特别地，所述炔基为丙-1-炔基或丙-2-炔基。

[0079] 术语“环烷基”应理解为意指具有指定碳原子数且通常具有3至7个或3至6个环碳原子(优选3至4个环碳原子)的饱和、一价、单环烃环。

[0080] “C_3-C_7-环氧烷”应理解为意指包含3、4、5、6或7个碳原子的饱和、一价、单环烃环。所述C_3-C_7-环氧烷基为例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基环。环烷基碳的每个氢可以被进一步指定的取代基替代。特别地，所述环包含3、4、5或6个碳原子(“C_3-C_6-环烷基”)，优选3或4个碳原子(“C_3-C_4-环烷基”)。

[0081] 式(I)或(Ia)中的R^2的情况下，除非另有说明，所述“$(CH_2)_q$-(C_3-C_7-环氧烷)”中的“C_3-C_7-环氧烷”任选地被一个或多个相同或不同的取代基在任意环碳原子上取代，所述取代基选自：任选地被1-5个相同或不同的卤素原子取代的C_1-C_4-烷基、卤素原子、-NR^aR^b、$COOR^5$和氧代(=O)。在式(I)或(Ia)中的R^2的情况下，除非另有说明，所述“C_3-C_4-环烷基”本身或“CH_2-(C_3-C_4-环烷基)”中的“C_3-C_4-环烷基”任选地被一个或多个相同或不同的取代基在任意环碳原子上取代，所述取代基选自：任选地被1-5个相同或不同的卤素原子取代的C_1-C_4-烷基、卤素原子、-NR^aR^b、-$COOR^5$和氧代(=O)。

[0082] 术语“杂环烷基”应理解为意指具有指定的环原子数的饱和、一价、单环烃环，其中烃环的一个、两个或三个环原子被一个、两个或三个独立选自O、S、S(=O)、$S(=O)_2$或N的杂原子或含杂原子的基团取代。

[0083] “4-至7-元杂环烷基”应理解为意指含有4、5、6或7个环原子的如上文定义的饱和、一价、单环“杂环烷基”环。

[0084] 类似地，“4-至6-元杂环烷基”应理解为意指含有4、5或6个环原子的如上文定义的饱和、一价、单环“杂环烷基”。

[0085] 式(I)或(Ia)中的R^2的情况下,除非另有所指,所述4-至7-元杂环烷基或4至6元杂环烷基任选地被一个或多个相同或不同的取代基在任意环碳原子上取代,所述取代基选自:任选地被1-5个相同或不同的卤素原子取代的C_1-C_4-烷基、卤素原子、-NR^aR^b、$COOR^5$和氧代(=O);且其中在所述4至7元或4至6元杂环烷基中,任意环氮原子(若存在)独立地被R^c取代;所述4至7元或4至6元杂环烷基可经碳原子中的任一个或(如果存在)氮原子连接到分子的剩余部分。因此,如果在现有情况下指定原子不超过正常化合价,则在所述4至7元或4至6元杂环烷基中的任意环氮原子(若存在)仅被R^c取代。

[0086] 特别地,所述4至7元杂环烷基可包含3、4、5或6个碳原子和一个或两个上述杂原子或含有杂原子的基团,条件是环原子的总数不大于7个,更特别地,所述杂环烷基可以包含3、4或5个碳原子和一个或两个上述杂原子或含有杂原子的基团,条件是环原子的总数不大于6个("4至6元杂环氧烷")。

[0087] 特别地,但不限于此,所述杂环烷基可以是4元环,例如氮杂环丁基、氧杂环丁基;或5元环,例如四氢呋喃基、二氧杂环戊烯基(dioxolinyl)、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基;或6元环,例如四氢吡喃基、吡啶基、吗啉基、二硫杂环己基、硫代吗啉基、哌嗪基;或7元环,例如二氮杂环庚基环。

[0088] 特别地,但不限于此,在更优选的实施方案中,所述杂环烷基可以是(3R)-四氢呋喃-3-基、(3S)-四氢呋喃-3-基、4-甲基吗啉-2-基、(2R)-4-甲基吗啉-2-基、(2S)-4-甲基吗啉-2-基、4-甲基吗啉-3-基、(3R)-4-甲基吗啉-3-基或(3S)-4-甲基吗啉-3-基,最优选(2R)-4-甲基吗啉-2-基。

[0089] 术语"6至12元杂二环烷基"应理解为意指饱和、一价、二环烃基,其中两个环共享一个或两个共同的环原子,并且其中所述二环烃基包含5、6、7、8、9或10个碳原子和一个、两个或三个独立地选自O、S、S(=O)、$S(=O)_2$或N的杂原子或含杂原子的基团,条件是环原子的总数为不大于12。除非另有说明,所述6至12元杂二环烷基任选地被一个或多个相同或不同取代基在任意环碳原子上取代,所述取代基选自任选地被1-5个相同或不同的卤素原子取代的C_1-C_4-烷基、卤素原子、-NR^aR^b、$COOR^5$和氧代(=O);且其中所述6至12元杂二环烷基中的任意环氮原子(如果存在)独立地被R^c取代;所述6至12元杂二环烷基可经碳原子中的任一个或(如果存在)氮原子连接到分子的剩余部分。因此,如果在现有情况下指定原子不超过正常化合价,则所述6至12元杂二环烷基中的任意环氮原子仅被R^c取代。所述6至12元杂二环烷基,例如氮杂二环[3.3.0]辛基、氮杂二环[4.3.0]壬基、二氮杂双环[4.3.0]壬基、氧氮杂二环[4.3.0]壬基、硫氮杂二环[4.3.0]壬基或氮杂二环[4.4.0]癸基。

[0090] 如下定义的杂螺环烷基和桥连杂环烷基也包括在该定义的范围内。

[0091] 术语"杂螺环烷基"应理解为意指饱和、一价、二环烃基,其中两个环共享一个共同的环原子,并且其中所述二环烃基包含5、6、7、8、9或10个碳原子和一个、两个或三个独立地选自O、S、S(=O)、$S(=O)_2$或N的杂原子或含杂原子的基团,条件是环原子的总数不大于12。所述杂螺环烷基可经碳原子中的任一个或(如果存在)氮原子连接到分子的剩余部分。所述杂螺环烷基是,例如氮杂螺[2.3]己基、氮杂螺[3.3]庚基、氧氮杂螺[3.3]庚基、硫氮杂螺[3.3]庚基、氧杂螺[3.3]庚基、氧氮杂螺[5.3]壬基、氧氮杂螺[4.3]辛基、氧氮杂螺[5.5]十一烷基、二氮杂螺[3.3]庚基、硫氮杂螺[3.3]庚基、硫氮杂螺[4.3]辛基或氮杂螺[5.5]癸基。

[0092] 术语“桥连杂环烷基”应理解为意指饱和、一价二环烃基，其中两个环共享两个共同的不直接相邻的共用环原子，并且其中所述二环烃基包含5、6、7、8、9个或10个碳原子和一个、两个或三个独立地选自O、S、S(=O)、S(=O)$_2$或N的杂原子或含杂原子基团，条件是环原子总数不大于12。所述桥连杂环烷基可经碳原子中的任一个或(如果存在)氮原子连接到分子的剩余部分。所述桥连杂环烷基是，例如氮杂二环[2.2.1]庚基、氧氮杂二环[2.2.1]庚基、硫氮杂二环[2.2.1]庚基、二氮杂二环[2.2.1]庚基、氮杂二环[2.2.2]辛基、二氮杂二环[2.2.2]辛基、氧氮杂二环[2.2.2]辛基、硫氮杂二环[2.2.2]辛基、氮杂二环[3.2.1]辛基、二氮杂二环[3.2.1]辛基、氧氮杂二环-[3.2.1]辛基、硫氮杂二环[3.2.1]辛基、氮杂二环[3.3.1]壬基、二氮杂二环[3.3.1]壬基、氧氮杂二环[3.3.1]壬基、硫氮杂二环[3.3.1]壬基、氮杂二环[4.2.1]壬基、二氮杂二环[4.2.1]壬基、氧氮杂二环[4.2.1]壬基、硫氮杂二环[4.2.1]壬基、氮杂二环[3.3.2]癸基、二氮杂二环[3.3.2]癸基、氧氮杂二环[3.3.2]癸基、硫氮杂二环[3.3.2]癸基或氮杂二环[4.2.2]癸基。

[0093] 术语“杂芳基”应理解为意指具有至少一个指定环体系原子数的芳族环的一价，单环或二环烃环体系，其中一价，单环或二环烃环体系中的一个、两个或三个环原子被一个、两个或三个独立地选自O、S、S(=O)、S(=O)$_2$、或N的杂原子或含杂原子的基团取代。

[0094] “5至10元杂芳基”应理解为意指具有5、6、7、8、9或10个环原子的杂芳基(“5至10元杂芳基”)，且其中一价，单环或二环烃环体系中的一个、两个或三个环原子被一个、两个或三个独立地选自O、S、S(=O)、S(=O)$_2$、或N的杂原子或含杂原子的基团替代。特别地，杂芳基选自噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、硫杂-4H-吡唑基等，及其苯并衍生物例如苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、吲唑基、吲哚基、异吲哚基，等；或吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基等，及其苯并衍生物例如喹啉基、喹唑啉基、异喹啉基等；吲嗪基及其苯并衍生物；或噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基等。

[0095] 在式(I)或(Ia)中的R^2的情况下，除非另有说明，所述5至10元杂芳基任选地被一个或多个相同或不同的取代基取代，所述取代基选自：任选地被1-5个相同或不同的卤素原子取代的C_1-C_4-烷基、卤素原子、-NR^aR^b和-$COOR^5$。

[0096] 在式(I)或(Ia)中的R^2的情况下，上述所述任选取代的5至10元杂芳基特别是可以在任意环N(如果存在)上被C_1-C_2-烷基取代。

[0097] 在式(I)或(Ia)中的A的情况下，除非另有说明，所述5至10元杂芳基任选地被一或多个相同或不同的取代基取代，所述取代基选自：卤素原子、C_1-C_3-烷基和C_1-C_3-烷氧基，其中C_1-C_3-烷基和C_1-C_3-烷氧基任选地被1-5个相同或不同的卤素原子取代。

[0098] 在式(I)或(Ia)中的A的情况下，“5或6元杂芳基“应理解为意指含有5或6个环原子的杂芳基，其中烃环体系中的一个、两个或三个环原子被一个、两个或三个独立地选自O、S、S(=O)、S(=O)$_2$或N的杂原子或含杂原子的基团替代。所述“5或6元杂芳基”，除非另有说明，任选地被一个或多个相同或不同的取代基取代，所述取代基选自：卤素原子、C_1-C_3-烷基和C_1-C_3-烷氧基，其中C_1-C_3-烷基和C_1-C_3-烷氧基任选地被1-5个相同或不同的卤素原子取代。

[0099] 5元杂芳基优选地选自噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、硫杂-4H-吡唑基。

[0100] 6元杂芳基优选地选自吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基。

[0101] 特别地，所述5至6元杂芳基任选地被优选地一个或两个相同或不同的取代基取代，所述取代基选自氟或氯原子、任选地被1-5个氟原子取代的C_1-C_2-烷基或任选被1-5个氟原子取代的C_1-C_2-烷氧基。

[0102] 特别地，所述5至6元杂芳基是具有一个或两个氮原子的6元杂芳基，并且任选地被一个或两个相同或不同的取代基取代，所述取代基选自氟或氯原子、任选地被1-5个氟原子取代的C_1-C_2-烷基、或任选地被1-5个氟原子取代的C_1-C_2-烷氧基。

[0103] 优选地，所述6元杂芳基是CF_3-嘧啶基，最优选2-CF_3-嘧啶-5-基。也优选CF_3-哒嗪基，最优选6-哒嗪-3-基。

[0104] 一般来说且除非另有说明，术语“杂芳基“包括其所有可能的同分异构体形式，例如，其位置异构体。因此，对于一些说明性的非限制性实例，术语吡啶基包括吡啶-2-基、吡啶-3-基和吡啶-4-基；或术语嘧啶基包括嘧啶-2-基、嘧啶-4-基和嘧啶-5-基；或术语哒嗪基包括哒嗪-3-基和哒嗪-4-基；或术语噻唑基包括1,3-噻唑-5-基、1,3-噻唑-4-基和1,3-噻唑-2-基。

[0105] 本文通篇所用的术语“C_1-C_4”应理解为意指具有1至4个有限数目的碳原子(即1、2、3或4个碳原子)的基团，例如在“C_1-C_4-烷基”的定义的范围中，应理解为意指具有1至4个有限数目的碳原子(即1、2、3或4个碳原子)的烷基。

[0106] 本文通篇所用的术语“C_2-C_6”应理解为意指具有2至6个有限数目的碳原子(即2、3、4、5或6个碳原子)的基团，例如，在“C_2-C_6-烷基”的定义的范围中，应理解为意指具有2至6个有限数目的碳原子(2、3、4、5或6个碳原子)的烷基。还应理解，所述术语“C_2-C_6”应解释为其中包括的任何子范围，即C_2-C_6、C_3-C_5、C_3-C_4、C_2-C_3、C_2-C_4、C_2-C_5；特别是C_2-C_3。

[0107] 在定义“C_1-C_3-烷氧基”的范围中所用术语“C_1-C_3”应理解为意指具有1至3个有限数目的碳原子(即1、2或3个碳原子)的烷氧基。

[0108] 上述内容适用于如本文所述的另外提及的“烷基”、“炔基”或“烷氧基”，并且这由本领域技术人员所理解。

[0109] 还应理解，例如，术语“C_1-C_6”应解释为其中包含的任何子范围，例如C_1-C_6、C_2-C_3、C_2-C_6、C_3-C_4、C_1-C_2、C_1-C_3、C_1-C_4、C_1-C_5；特别地C_1-C_2、C_1-C_3、C_1-C_4、C_1-C_5、C_1-C_6；更特别地C_1-C_4。

[0110] 类似地，上述内容适用于任选被1-5个相同或不同的卤素取代的“C_1-C_4-烷基”、“C_1-C_3-烷基”、“C_1-C_3-烷氧基”、“C_1-C_2-烷基”或“C_1-C_2-烷氧基”。

[0111] 类似地，如本文所用，本文通篇所用的术语“C_2-C_6”，即在定义“C_2-C_6-炔基”的范围中，应理解为意指具有2至6个有限数目的碳原子(即2、3、4、5或6个碳原子)的炔基。还应理解所述术语“C_2-C_6”应解释为其中包含的任何子范围，例如C_2-C_6、C_3-C_5、C_3-C_4、C_2-C_3、C_2-C_4、C_2-C_5；特别地C_2-C_3和C_2-C_4。

[0112] 此外，如本文所用，本文通篇所用的术语“C_3-C_7”应理解为意指具有3至7个有限数目的碳原子(即3、4、5、6或7个碳原子)的基团，例如，在定义“C_3-C_7-环烷基”的范围中，其应理解为具有3至7个有限数目的碳原子(即3、4、5、6或7个碳原子)的环烷基。还应理解，所述术语“C_3-C_7”应解释为其中包含的任何子范围，例如C_3-C_6、C_4-C_5、C_3-C_5、C_3-C_4、C_4-C_6、C_5-C_7；特别是C_3-C_6。

[0113] 术语“取代”是指在指定原子上的一个或多个氢被所选择的指定基团替代，条件是不超出指定原子在现有情况下的正常化合价，并且取代产生稳定的化合物。取代基和/或变量的组合只有在这些组合产生稳定的化合物时才是允许的。

[0114] 术语“任选取代”意指取代基的数目可以为零。除非另有说明，否则任选地被取代的基团可以被很多任选的取代基取代，这可以通过在任何可用的碳原子或氮原子上用非氢取代基替代氢原子来进行。通常，任选取代基(如果存在)的数目范围为1至5，特别是1至3。

[0115] 本文所用的，例如在本发明的通式的化合物的取代基的定义中，术语“一或多个”应理解为意指“一个、两个、三个、四个或五个，特别是一个、两个、三个或四个，更特别是一个、两个或三个，甚至更特别是一或两个”。

[0116] 本发明还包括本发明化合物的所有合适的同位素变型。本发明化合物的同位素变型定义为这样的化合物，其中至少一个原子被具有相同原子序数但原子质量不同于在自然界中常见的或主要存在的原子质量的原子替代。可引入到本发明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、硫、氟和氯的同位素，例如分别为^{2}H(氘)、^{3}H(氚)、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{17}O、^{18}O、^{33}S、^{34}S、^{35}S、^{36}S、^{18}F和^{36}Cl。本发明的化合物的某些同位素变型——例如其中引入一种或多种放射性同位素如^{3}H或^{14}C的那些——用于药物和/或底物组织分布研究。氚同位素和碳-14(即^{14}C)同位素由于其易制备性和可检测性而尤其优选。此外，被例如氘的同位素取代可以提供由于更高的代谢稳定性而产生的某些治疗优势，例如，体内半衰期增加或剂量需求降低，因此在某些情况下可以是优选的。本发明化合物的同位素变型通常可以通过本领域技术人员已知的常规步骤使用合适试剂的适当同位素变型来制备，例如通过说明性方法或通过下文实施例中描述的制备方法来制备。

[0117] 光学异构体可以通过根据常规方法拆分外消旋混合物而获得，例如通过使用光学活性酸或碱形成非对映异构体盐，或通过形成共价非对映异构体。适当的酸的实例是酒石酸、二乙酰酒石酸、二甲苯酰基酒石酸和樟脑磺酸。可将非对映异构体的混合物基于它们的物理和/或化学差异通过本领域已知的方法(例如通过色谱法或分级结晶)分离成其各自的非对映异构体。然后从分离的非对映异构盐中释放出光学活性碱或酸。一种不同的分离光学异构体的方法包括在进行或不进行常规衍生化的条件下使用手性色谱法(例如，手性HPLC柱)，最佳地选择是使对映异构体的分离最大化。合适的手性HPLC柱由Daicel制造，例如其中有Chiracel OD和Chiracel OJ等，所有的均可常规选用。还可在进行或不进行衍生化的条件下使用酶分离。式(I)的光学活性化合物同样可以通过使用光学活性原料进行手性合成而获得。

[0118] 为了将不同类型的同分异构体彼此区分开来，参考IUPAC Rules Section E(Pure Appl Chem 45,11-30,1976)。

[0119] 此外，化合物可以互变异构体的形式存在。

[0120] 本发明的式(I)化合物包括所有可能的互变异构体，其为单一互变异构体或所述互变异构体以任意比例形式的任何混合物。

[0121] 本发明还涉及式(I)化合物的有用形式的用途，例如，代谢产物、水合物、溶剂合物、前药、盐(特别是药学上可接受的盐)和共沉淀物。

[0122] 在本文中使用词语化合物、盐、多晶型物、水合物、溶剂合物等的复数形式时，也应理解为还指单一的化合物、盐、多晶型物、同分异构体、水合物、溶剂合物等。

[0123] “稳定的化合物”或“稳定的结构”意指这样的化合物:其足够牢固以便从反应混合物中分离至有用的纯度,并配制成有效的治疗试剂。

[0124] 式(I)的化合物可以以水合物或溶剂合物的形式存在,其中式(I)的化合物包含极性溶剂(特别是水、甲醇或乙醇)作为化合物晶格的结构要素。极性溶剂特别是水的量可以以化学计量比或非化学计量比存在。在化学计量溶剂合物的情况下,例如水合物,分别可为半(semi)溶剂合物或水合物、单溶剂合物或水合物、一个半溶剂合物或水合物、二溶剂合物或水合物、三溶剂合物或水合物、四溶剂合物或水合物、五溶剂合物或水合物等。本发明的化合物包括所有这些水合物或溶剂合物。

[0125] 此外,式(I)的化合物可以以游离形式存在,例如以游离碱或游离酸或两性离子的形式,或者以盐的形式存在。所述盐可以是通常在药学中使用的任何盐,有机或无机加成盐,特别是任何药学上可接受的有机或无机加成盐。

[0126] 术语“药学上可接受的盐”是指式(I)化合物的相对无毒的无机酸或有机酸加成盐。例如,参见S.M.Berge等人,“Pharmaceutical Salts,”J.Pharm.Sci.1977,66,1-19。本发明的化合物的合适的药学上可接受的盐可以是,例如,具有足够碱性的在链或环中带有氮原子的式(I)化合物的酸加成盐,如具有以下无机酸的酸加成盐:例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、焦硫酸(bisulfuric acid)、磷酸或硝酸;或具有以下有机酸的酸加成盐:例如甲酸、乙酸、乙酰乙酸、丙酮酸、三氟乙酸、丙酸、丁酸、己酸、庚酸、十一烷酸、月桂酸、苯甲酸、水杨酸、2-(4-羟基苯甲酰基)-苯甲酸、樟脑酸、肉桂酸、环戊烷丙酸、二葡萄糖酸(digluconic acid)、3-羟基-2-萘甲酸、烟酸、帕莫酸、果胶酯酸、过硫酸、3-苯基丙酸、苦味酸、特戊酸、2-羟基乙磺酸、衣康酸、氨基磺酸、三氟甲磺酸、十二烷基硫酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、2-萘磺酸、萘二磺酸、樟脑磺酸、柠檬酸、酒石酸、硬脂酸、乳酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、己二酸、藻酸、马来酸、富马酸、D-葡萄糖酸、苦杏仁酸、抗坏血酸、葡庚糖酸、甘油磷酸、天冬氨酸、磺基水杨酸、半硫酸(hemisulfuric acid)或硫氰酸。

[0127] 此外,具有足够酸性的式(I)化合物的另一种合适的药学上可接受的盐是:碱金属盐(例如钠盐或钾盐)、碱土金属盐(例如钙盐或镁盐)、铵盐或与提供生理上可接受的阳离子的有机碱形成的盐,例如与以下物质形成的盐:N-甲基-葡糖胺、二甲基-葡糖胺、乙基-葡糖胺、赖氨酸、二环己基胺、1,6-己二胺、乙醇胺、葡糖胺、肌氨酸、丝氨醇、三-羟基-甲基-氨基甲烷、氨基丙二醇、sovak碱、1-氨基-2,3,4-丁三醇。另外,碱性含氮基团可以用以下试剂季铵化:低级烷基卤化物,如甲基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物和碘化物;硫酸二烷基酯,如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯和硫酸二丁酯以及硫酸二戊酯;长链卤化物,如癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂基的氯化物、溴化物和碘化物;芳烷基卤化物,例如苯甲基溴化物和苯乙基的溴化物及其他。

[0128] 本领域技术人员还将认识到,可以通过多种已知方法中的任一种,使式(I)化合物与适当的无机酸或有机酸反应来制备式(I)化合物的酸加成盐。或者,本发明的酸性化合物的碱金属盐和碱土金属盐是通过多种已知方法使本发明的化合物与适当的碱反应而制得的。

[0129] 本发明包括式(I)化合物的所有可能的盐,其为单一盐或所述盐以任意比例形成的任何混合物。

[0130] 除非另有说明,式(I)化合物也指其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消

旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物。

[0131] 如本文中所用术语“体内可水解的酯”应理解为意指含有羧基或羟基的式(I)化合物的体内可水解的酯，例如，在人体或动物体内水解以产生母体酸或母体醇的药学上可接受的酯。合适的羧基的药学上可接受的酯包括以下酯且可在式(I)化合物中的任意羧基上形成：例如烷基酯、环烷基酯和任选取代的苯基烷基酯(特别是苄酯)、C_1-C_6烷氧基甲基酯(例如甲氧基甲基酯)、C_1-C_6-烷酰氧基甲基酯(例如新戊酰氧基甲基酯)、酞酯、C_3-C_8环烷氧基-羰基氧基-C_1-C_6烷基酯(例如1-环己基羰基氧基乙基酯)；1,3-二氧杂环戊烯-2-酮基甲基酯(1,3-dioxolen-2-onylmethyl ester)，例如5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯-2-酮基甲基酯(5-methyl-1,3-dioxolen-2-onylmethyl)；及C_1-C_6-烷氧基羰氧基乙酯，例如1-甲氧基羰基氧基乙酯。含有羟基的式(I)化合物的体内可水解的酯包括无机酯，例如磷酸酯和[α]-酰氧基烷基醚以及由于酯的体内水解而分解成母体羟基的相关化合物。[α]-酰氧基烷基醚的实例包括乙酰氧基甲氧基和2,2-二甲基丙酰氧基甲氧基。与羟基形成体内可水解的酯的基团的选择包括烷酰基、苯甲酰基、苯乙酰基和取代的苯甲酰基和苯乙酰基、烷氧基羰基(以形成碳酸烷基酯)、二烷基氨基甲酰基和N-(二烷基氨基乙基)-N-烷基氨基甲酰基(以形成氨基甲酸酯)、二烷基氨基乙酰基和羧乙酰基。本发明涵盖所有这些酯。

[0132] 此外，本发明包括式(I)的化合物的所有可能的结晶形式或多晶型物，其为单一多晶型物或以多于一种多晶型物以任意比例形成的混合物。

[0133] 欧洲心脏病协会(European Socient of Cardiology)治疗指南将心力衰竭定义为在休息时或在紧张期间，由于心脏输出量减少和/或心内压升高引起的心脏收缩或舒张功能异常的症状性临床表现。收缩和/或舒张功能异常也可以因为遗传易感性，心肌、瓣膜、心内膜、心包膜和心脏传导系统的异常引起。将保守的、中等范围和降低的射血分数的心力衰竭分别定义为射血分数≥50％、40-49％和<40％(Ponikowski等人.Eur Heart J.2016.37:27(2129-200))。

[0134] 高血压是最常见的心血管疾病合并症，其显然与心血管疾病和心力衰竭的发生率增加有关。高血压被欧洲高血压协会定义为动脉收缩压值＞140mmHg和/或舒张压值＞90mmHg(Mancia等人.J Hypertens 2013.31:7(1281-357))。

[0135] 潮式呼吸是一种可在睡眠或清醒状态期间发生的异常的呼吸模式。潮式呼吸的特征在于周期性递增/递减的呼吸模式——呼吸的速度和深度逐渐增加，然后呼吸的深度和频率减小。这种模式还会导致周期性呼吸暂停和呼吸中止。

[0136] 中枢性睡眠呼吸暂停的特征在于睡眠期间呼吸作用的周期性减少或缺乏。它通常伴随着例如在睡眠期间的频繁清醒和日间嗜睡或两者兼有的症状。

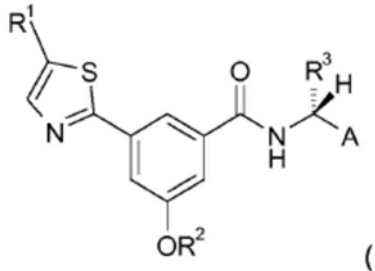
[0137] “治疗有效量”意指在向受试者给药以治疗疾病时，足以达到治疗疾病的化合物的用量。“治疗有效量”将根据化合物、所治疗的疾病状态、严重程度或所治疗的疾病、受试者的年龄和相对健康状况、给药途径和形式、主治医生或兽医的判断以及其他因素而变化。

[0138] 疾病的治疗(“Treating”或“treatment”)包括：(i)抑制疾病状态，即阻止疾病或其临床症状的发展，或(ii)缓解疾病状态，即引起疾病或其临床症状的暂时或永久的消退。

[0139] 疾病的预防(“Preventing”或“prevention”)包括在可能暴露于或易患该疾病但尚未经历或未显现该疾病症状的受试者中，该疾病的临床症状不能得以发展。例如，治疗或预防呼吸系统疾病或病症包括治疗或预防与呼吸系统疾病相关的症状或病症，例如咳嗽

和/或咳嗽冲动。

[0140] 本发明的另一个实施方案还涉及通式(Ia)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，

[0141] 

(Ia)

[0142] 其中A、R^1、R^2和R^3具有如式(I)所定义的含义，优选R^3代表C_1-C_4-烷基，更优选甲基；

[0143] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0144] 本发明的另一个实施方案涉及通式(I)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0145] A代表任选取代的5或6元杂芳基，优选任选取代的6元杂芳基；

[0146] 并且

[0147] 其中R^1、R^2和R^3具有如通式(I)所定义的相同的含义，

[0148] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0149] 本发明的另一个实施方案涉及通式(Ia)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0150] A代表任选取代的5或6元杂芳基，优选任选取代的6元杂芳基；

[0151] 并且

[0152] 其中R^1、R^2和R^3具有如通式(Ia)中所定义的相同的含义，

[0153] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0154] 此外，本发明的另一个实施方案涉及通式(I)化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0155] R^1代表C_1-C_4-烷基，优选为甲基或乙基；且

[0156] 其中A、R^2和R^3具有如通式(I)所定义的相同的含义，

[0157] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别地是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰

竭,这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0158] 本发明的另一个实施方案涉及通式(Ia)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐,或它们的混合物的使用方法,其中

[0159] R^1代表C_1-C_4-烷基,优选甲基或乙基;且

[0160] 其中A、R^2和R^3具有如通式(Ia)所定义的相同的含义,

[0161] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症,和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况,特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭,这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0162] 本发明的另一个实施方案涉及通式(I)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐,或它们的混合物的使用方法,其中

[0163] R^1代表卤素原子,优选是氯;且

[0164] 其中A、R^2和R^3具有如通式(I)所定义的相同的含义,

[0165] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症,和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况,特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭,这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0166] 本发明的另一个实施方案涉及通式(Ia)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐,或它们的混合物的使用方法,其中

[0167] R^1代表卤素原子,优选是氯;且

[0168] 其中A、R^2和R^3具有如通式(Ia)所定义的相同的含义,

[0169] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症,和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况,特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭,这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0170] 本发明的另一个实施方案涉及通式(I)的化合物,更优选通式(Ia)的化合物,或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物、或盐,或它们的混合物的使用方法,其中

[0171] R^3代表C_1-C_4-烷基,优选甲基;且

[0172] 其中R^1、R^2和A具有如通式(I)所定义的相同的含义,

[0173] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症,和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况,特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭,这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0174] 本发明的另一个实施方案涉及通式(I)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐,或它们的混合物的使用方法,其中

[0175] R^2代表-C_2-C_4-烷基-OR^4、-CH_2-(C_3-C_4-环烷基)、C_3-C_4-环烷基、-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基),或-C_2-C_4-炔基;且

[0176] 其中所述-CH_2-(C_3-C_4-环烷基)、C_3-C_4-环烷基和-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)任选

地被一个或多个相同或不同的取代基在任意环碳原子上取代;且其中所述-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)中的任意环氮原子(如果存在)独立地被R^c取代;

[0177] q代表整数0;且

[0178] 其中A、R^c、R^1和R^3具有如通式(I)所定义的相同的含义,所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症,和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况,特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭,这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0179] 本发明的另一个实施方案涉及通式(I)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐,或它们的混合物的使用方法,其中

[0180] R^2代表-C_2-C_3-烷基-OR^4、-CH_2-(C_3-C_4-环烷基)、C_3-C_4-环烷基、-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)或-C_2-C_4-炔基;且

[0181] 其中所述-CH_2-(C_3-C_4-环烷基)、C_3-C_4-环烷基和-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)任选地被一个或多个相同或不同的取代基在任意环碳原子上取代;且其中在所述-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)中的任意环氮原子(如果存在)独立地被R^c取代;

[0182] q代表整数0;且

[0183] 其中A、R^c、R^1和R^3具有如通式(I)所定义的相同的含义,所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症,和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况,特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭,这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0184] 本发明的另一个实施方案涉及通式(Ia)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐,或它们的混合物的使用方法,其中

[0185] R^2代表-C_2-C_4-烷基-OR^4、-CH_2-(C_3-C_4-环烷基)、C_3-C_4-环烷基、-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)或-C_2-C_4-炔基;且

[0186] 其中所述-CH_2-(C_3-C_4-环烷基)、C_3-C_4-环烷基和-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)任选地被一个或多个相同或不同的取代基在任意环碳原子上取代;且其中在所述-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)中的任意环氮原子(如果存在)独立地被R^c取代;

[0187] q代表整数0;且

[0188] 其中A、R^c、R^1和R^3具有如通式(Ia)所定义的相同的含义,所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症,和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况,特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭,这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0189] 本发明的另一个实施方案涉及通式(Ia)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐,或它们的混合物的使用方法,其中

[0190] R^2代表C_2-C_3-烷基-OR^4、-CH_2-(C_3-C_4-环烷基)、C_3-C_4-环烷基、-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)或-C_2-C_4-炔基;且

[0191] 其中所述-CH_2-(C_3-C_4-环烷基)、C_3-C_4-环烷基和-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)任选地被一个或多个相同或不同的取代基在任意环碳原子上取代;且其中在所述-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)中的任意环氮原子(如果存在)独立地被R^c取代;

[0192] q代表整数0;且

[0193] 其中A、R^c、R^1和R^3具有如通式(Ia)所定义的相同的含义，所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0194] 本发明的另一个实施方案涉及通式(I)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0195] R^2代表-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)；且其中$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)任选地被一个或多个相同或不同的取代基在任意环碳原子上取代；且其中在所述-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)中的任意环氮原子(如果存在)独立地被R^c取代；且其中-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)优选-$(CH_2)_q$-吗啉基；且

[0196] q代表整数1；且

[0197] 其中A、R^c、R^1和R^3具有如通式(I)所定义的相同的含义，所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0198] 本发明的另一个实施方案涉及通式(I)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0199] R^2代表-$(CH_2)_q$-吗啉基，其中环氮原子被R^c取代；且

[0200] R^c代表甲基；

[0201] q代表整数1；且

[0202] 其中A、R^1和R^3具有如通式(I)所定义的相同的含义，所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0203] 本发明的另一个实施方案涉及通式(Ia)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0204] R^2代表-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)；且其中$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)任选地被一个或多个相同或不同的取代基在任意环碳原子上取代；且

[0205] 其中在所述-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)中的任意环氮原子(如果存在)独立地被R^c取代；且其中-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)优选为-$(CH_2)_q$-吗啉基；且

[0206] q代表整数1；且

[0207] 其中A、R^c、R^1和R^3具有如通式(Ia)所定义的相同的含义，所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0208] 本发明的另一个实施方案涉及通式(Ia)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0209] R^2代表-$(CH_2)_q$-吗啉基，其中环氮原子被R^c取代；且

[0210] R^c代表甲基；

[0211] q代表整数1;且

[0212] 其中A、R^1和R^3具有如通式(Ia)所定义的相同的含义,所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症,和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况,特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭,这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0213] 本发明的另一个实施方案涉及通式(I)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐,或它们的混合物的使用方法,其中

[0214] R^2代表-C_2-C_4-烷基-OH;且

[0215] 其中A、R^1和R^3具有如通式(I)所定义的相同的含义,所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症,和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况,特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭,这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0216] 本发明的另一个实施方案涉及通式(Ia)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐,或它们的混合物的使用方法,其中

[0217] R^2代表-C_2-C_4-烷基-OH;且

[0218] 其中A、R^1和R^3具有如通式(Ia)所定义的相同的含义,所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症,和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况,特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭,这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0219] 本发明的另一个实施方案涉及通式(I)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐,或它们的混合物的使用方法,其中

[0220] A代表任选取代的5或6元杂芳基,优选任选取代的6元杂芳基;

[0221] 且

[0222] R^1代表C_1-C_4-烷基,优选甲基或乙基;且

[0223] 其中R^2和R^3具有如通式(I)所定义的相同的含义,

[0224] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症,和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况,特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭,这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0225] 本发明的另一个实施方案涉及通式(Ia)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐,或它们的混合物的使用方法,其中

[0226] A代表任选取代的5或6元杂芳基,优选任选取代的6元杂芳基;

[0227] 且

[0228] R^1代表C_1-C_4-烷基,优选甲基或乙基;且

[0229] 其中R^2和R^3具有如通式(Ia)所定义的相同的含义,

[0230] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症,和/或与由于化学受体敏感性增加导致的自主神经失调有关的其他病理状况,特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭,这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0231] 本发明的另一个实施方案涉及通式(I)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0232] A代表任选取代的5或6元杂芳基，优选任选取代的6元杂芳基；

[0233] 且

[0234] R^1代表卤素原子，优选氯；且

[0235] 其中R^2和R^3具有如通式(I)所定义的相同的含义，

[0236] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0237] 本发明的另一个实施方案涉及通式(Ia)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0238] A代表任选取代的5或6元杂芳基，优选任选取代的6元杂芳基；

[0239] 且

[0240] R^1代表卤素原子，优选氯；且

[0241] 其中R^2和R^3具有如通式(Ia)所定义的相同的含义，

[0242] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0243] 本发明的另一个实施方案涉及通式(I)的化合物，更优选通式(Ia)的化合物，或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0244] A代表任选取代的5或6元杂芳基，优选任选取代的6-元杂芳基；

[0245] 且

[0246] R^3代表C_1-C_4-烷基，优选甲基；且

[0247] 其中R^1和R^2具有如通式(I)所定义的相同的含义，

[0248] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0249] 本发明的另一个实施方案涉及通式(I)的化合物，更优选通式(Ia)的化合物，或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0250] A代表任选取代的5或6元杂芳基，优选任选取代的6元杂芳基；

[0251] 且

[0252] R^1代表C_1-C_4-烷基，优选甲基或乙基；且

[0253] R^3代表C_1-C_4-烷基，优选甲基；且

[0254] 其中R^2具有如通式(I)所定义的相同的含义，

[0255] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0256] 本发明的另一个实施方案涉及通式(I)的化合物，更优选通式(Ia)的化合物，或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0257] A代表任选取代的5或6元杂芳基，优选任选取代的6元杂芳基；

[0258] 且

[0259] R^1代表卤素原子，优选氯；且

[0260] R^3代表C_1-C_4-烷基，优选甲基；且

[0261] 其中R^2具有如通式(I)所定义的相同的含义，

[0262] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0263] 本发明的另一个实施方案涉及通式(I)的化合物，更优选通式(Ia)的化合物，或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0264] A代表任选取代的5或6元杂芳基，优选任选取代的6元杂芳基；

[0265] 且

[0266] R^1代表C_1-C_4-烷基，优选甲基或乙基；

[0267] R^2代表-C_2-C_4-烷基-OR^4、-CH_2-(C_3-C_4-环烷基)、C_3-C_4-环烷基、-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)或-C_2-C_4-炔基；且

[0268] 其中所述-CH_2-(C_3-C_4-环烷基)、C_3-C_4-环烷基和-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)任选地被一个或多个相同或不同的取代基在任意环碳原子上取代；且

[0269] 其中在所述-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)中的任意环氮原子(如果存在)独立地被R^c取代；

[0270] R^3代表C_1-C_4-烷基，优选甲基；且

[0271] q代表整数0，

[0272] 其中R^c如式(I)中所定义的，

[0273] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0274] 本发明的另一个实施方案涉及通式(I)的化合物，更优选通式(Ia)的化合物，或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0275] A代表任选取代的5或6元杂芳基，优选任选取代的6元杂芳基；

[0276] R^1代表C_1-C_4-烷基，优选甲基或乙基；

[0277] R^2代表-C_2-C_3-烷基-OR^4、-CH_2-(C_3-C_4-环烷基)、C_3-C_4-环烷基、-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)或-C_2-C_4-炔基；且

[0278] 其中所述-CH_2-(C_3-C_4-环烷基)、C_3-C_4-环烷基和-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)任选地被一个或多个相同或不同的取代基在任意环碳原子上取代；且

[0279] 其中在所述-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)中的任意环氮原子(如果存在)独立地被R^c取代；且

[0280] R^3代表C_1-C_4-烷基，优选甲基；且

[0281] q代表整数0；

[0282] 其中R^c如式(I)中所定义的，

[0283] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0284] 本发明的另一个实施方案涉及通式(I)的化合物，更优选通式(Ia)的化合物，或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐、或它们的混合物的使用方法，其中

[0285] A代表任选取代的5或6元杂芳基，优选任选取代的6元杂芳基；

[0286] R^1代表C_1-C_4-烷基，优选甲基或乙基；

[0287] R^2代表-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)；且其中$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)任选地被一个或多个相同或不同的取代基在任意环碳原子上取代；且

[0288] 其中在所述-$(CH_2)_q$-(4-至6-元杂环烷基)中任意环氮原子(如果存在)独立地被R^c取代；且其中-$(CH_2)_q$-(4-至6-元杂环烷基)优选为-$(CH_2)_q$-吗啉基；

[0289] R^3代表C_1-C_4-烷基，优选甲基；且

[0290] q代表整数1；

[0291] 其中R^c如式(I)中所定义，

[0292] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0293] 本发明的另一个实施方案涉及通式(I)的化合物，更优选通式(Ia)的化合物，或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0294] A代表任选取代的5或6元杂芳基，优选任选取代的6元杂芳基；

[0295] R^1代表C_1-C_4-烷基，优选甲基或乙基；

[0296] R^2代表-$(CH_2)_q$-吗啉基，其中环氮原子被R^c取代；且

[0297] R^c代表甲基；

[0298] R^3代表C_1-C_4-烷基，优选甲基；且

[0299] q代表整数1；

[0300] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0301] 本发明的另一个实施方案涉及通式(I)的化合物，更优选通式(Ia)的化合物，或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0302] A代表任选取代的5或6元杂芳基，优选任选取代的6元杂芳基；

[0303] R^1代表卤素原子，优选氯；

[0304] R^2代表-C_2-C_4-烷基-OH，优选3-羟基丁-2-基；

[0305] R^3代表C_1-C_4-烷基，优选甲基；

[0306] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0307] 本发明的另一个实施方案涉及通式(I)的化合物，更优选通式(Ia)的化合物，或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0308] A代表至少含有一个或两个氮原子的5或6元杂芳基，优选具有一个或两个氮原子的6元杂芳基，

[0309] 其中所述5或6元杂芳基任选地被选自下述的取代基相同或不同地取代一次或两次：氟原子或氯原子、或任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷基、或任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷氧基；

[0310] R^1代表甲基或乙基；

[0311] R^2代表-C_2-C_3-烷基-OR^4、未取代的-CH_2-(C_3-C_4-环烷基)、未取代的C_3-C_4-环烷基、未取代的$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)或C_2-C_4-炔基；

[0312] R^3代表甲基；和

[0313] q代表整数0，

[0314] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0315] 本发明的另一个实施方案涉及通式(I)的化合物，更优选为通式(Ia)的化合物，或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0316] A代表至少含有一个或两个氮原子的5或6元杂芳基，优选为含有一个或两个氮原子的6元杂芳基，

[0317] 其中所述5或6元杂芳基任选地被选自下述的取代基相同或不同地取代一次或两次：氟原子或氯原子、或任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷基、或任选地被1至5个氟原

子取代的C_1-C_2-烷氧基；

[0318] R^1代表甲基或乙基；

[0319] R^2代表任选取代的$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)，其中-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)任选地被一个或多个相同或不同的取代基在任意环碳原子上取代；且

[0320] 其中在所述-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)中任意环氮原子(如果存在)独立地被R^c取代；其中-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)优选为-$(CH_2)_q$-吗啉基；

[0321] R^3代表甲基；且

[0322] q代表整数1；

[0323] 其中R^c如式(I)中所定义的，

[0324] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0325] 本发明的另一个实施方案涉及通式(I)的化合物，更优选通式(Ia)的化合物，或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0326] A代表至少含有一个或两个氮原子的5或6元杂芳基，优选含有一个或两个氮原子的6元杂芳基，

[0327] 其中所述5或6元杂芳基任选地被选自下述的取代基相同或不同地取代一次或两次：氟原子或氯原子、或任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷基、或任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷氧基；

[0328] R^1代表甲基或乙基；

[0329] R^2代表-$(CH_2)_q$-吗啉基，其中环氮原子被如式(I)中所定义的R^c所取代，优选被甲基取代；

[0330] R^3代表甲基；且

[0331] q代表整数1；

[0332] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0333] 本发明的另一个实施方案涉及通式(I)的化合物，更优选通式(Ia)的化合物，或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0334] A代表至少含有一个或两个氮原子的5或6元杂芳基，优选含有一个或两个氮原子的6元杂芳基，

[0335] 其中所述5或6元杂芳基任选地被选自下述的取代基相同或不同地取代一次或两次：氟原子或氯原子、任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷基、或任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷氧基；

[0336] R^1代表氯原子；

[0337] R^2代表-C_2-C_4-烷基-OH，优选为3-羟基丁-2-基；且

[0338] R^3代表甲基；

[0339] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0340] 本发明的另一个实施方案涉及通式(I)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0341] A代表嘧啶基、哒嗪基、吡啶基、吡嗪基、噻唑基或噻二唑基，优选嘧啶基、哒嗪基、噻唑基或噻二唑基，更优选嘧啶基、哒嗪基或噻二唑基，其中所述嘧啶基、哒嗪基、吡啶基、吡嗪基、噻唑基和噻二唑基被任选取代；且

[0342] 其中R^1、R^2和R^3具有如通式(I)中所定义的相同的含义，

[0343] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0344] 在另一个优选实施方案中，本发明涉及通式(Ia)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的用途，其中

[0345] A代表嘧啶基、哒嗪基、吡啶基、吡嗪基、噻唑基或噻二唑基，优选嘧啶基、哒嗪基、噻唑基或噻二唑基，更优选嘧啶基、哒嗪基或噻二唑基，其中所述嘧啶基、哒嗪基、吡啶基、吡嗪基、噻唑基和噻二唑基被任选取代；且

[0346] 其中R^1、R^2和R^3具有与通式(Ia)中所定义的相同的含义，

[0347] 将其用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0348] 本发明的另一个实施方案涉及通式(I)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0349] A代表CF_3-嘧啶基，优选2-CF_3-嘧啶-5-基；且

[0350] 其中R^1、R^2和R^3具有如通式(I)中所定义的相同的含义，所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0351] 在另一个优选实施方案中，本发明涉及通式(Ia)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物，其中

[0352] A代表CF_3-嘧啶基，优选2-CF_3-嘧啶-5-基；且

[0353] 其中R^1、R^2和R^3具有如通式(Ia)中所定义的相同的含义；

[0354] 将其用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式

呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0355] 本发明的另一个实施方案涉及通式(I)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0356] A代表CF_3-哒嗪基，优选6-CF_3-哒嗪-3-基；且

[0357] 其中R^1、R^2和R^3具有如通式(I)所定义的相同的含义，

[0358] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0359] 本发明的另一个实施方案涉及通式(Ia)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0360] A代表CF_3-哒嗪基，优选6-CF_3-哒嗪-3-基；且

[0361] 其中R^1、R^2和R^3具有如通式(Ia)所定义的相同的含义，

[0362] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0363] 本发明的另一个实施方案涉及通式(I)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0364] R^2代表环丙基甲基、四氢呋喃-3-基、四氢呋喃-2-基甲基、四氢呋喃-3-基甲基、丙-2-炔-1-基、丁-2-炔-1-基、氧杂环丁烷-3-基、四氢吡喃-4-基、四氢-2H-吡喃-4-基甲基、吡啶-4-基、吡啶-3-基、1,3,4-噻二唑-2-基、1,3-噻唑-2-基、2,2-二甲基-2-甲氧基乙基、甲氧基乙基、哌啶-4-基、吡咯烷-3-基或氮杂环丁烷-3-基，其被任选取代；优选未取代的环丙基甲基、未取代的氧杂环丁烷-3-基、未取代的四氢呋喃-3-基；且

[0365] 其中R^1、A和R^3具有如通式(I)中所定义的相同含义，

[0366] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0367] 本发明的另一个实施方案涉及通式(I)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0368] R^2代表3-羟基丁-2-基、丙-2-炔-1-基、丁-2-炔-1-基、2,2-二甲基-2甲氧基乙基、甲氧基乙基；或

[0369] 环丙基甲基、四氢呋喃-3-基、四氢呋喃-2-基甲基、四氢呋喃-3-基甲基、氧杂环丁烷-3-基、四氢吡喃-4-基、四氢-2H-吡喃-4-基甲基、(4-甲基吗啉-2-基)甲基、吡啶-4-基、吡啶-3-基、1,3,4-噻二唑-2-基、1,3-噻唑-2-基、哌啶-4-基、吡咯烷-3-基或氮杂环丁烷-3-基，其被任选取代，

[0370] 优选未取代的环丙基甲基、未取代的氧杂环丁烷-3-基、未取代的(3R)-四氢呋喃-

3-基、未取代的(3S)-四氢呋喃-3-基、[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]甲基、[(2S)-4-甲基吗啉-2-基]甲基、(2R,3R)-3-羟基丁-2-基、(2S,3S)-3-羟基丁-2-基、(2S,3R)-羟基丁-2-基或(2R,3S)-羟基丁-2-基;且

[0371] 其中R^1、A和R^3具有如通式(I)中所定义的相同的含义,

[0372] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症,和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况,特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭,这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0373] 本发明的另一个实施方案涉及通式(Ia)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐,或它们的混合物的使用方法,其中

[0374] R^2代表环丙基甲基、四氢呋喃-3-基、四氢呋喃-2-基甲基、四氢呋喃-3-基甲基、丙-2-炔-1-基、丁-2-炔-1-基、氧杂环丁烷-3-基、四氢吡喃-4-基、四氢-2H-吡喃-4-基甲基、吡啶-4-基、吡啶-3-基、1,3,4-噻二唑-2-基、1,3-噻唑-2-基、2,2-二甲基-2-甲氧基乙基、甲氧基乙基、哌啶-4-基、吡咯烷-3-基或氮杂环丁烷-3-基,其被任选取代;优选未取代的环丙基甲基、未取代的氧杂环丁烷-3-基、未取代的四氢呋喃-3-基;且

[0375] 其中R^1、A和R^3具有与通式(Ia)中所定义的相同的含义,所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症,和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况,特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭,这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0376] 本发明的另一个实施方案涉及通式(Ia)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐,或它们的混合物的使用方法,其中

[0377] R^2代表3-羟基丁-2-基、丙-2-炔-1-基、丁-2-炔-1-基、2,2-二甲基-2甲氧基乙基、甲氧基乙基;或

[0378] 环丙基甲基、四氢呋喃-3-基、四氢呋喃-2-基甲基、四氢呋喃-3-基甲基、氧杂环丁烷-3-基、四氢吡喃-4-基、四氢-2H-吡喃-4-基甲基、(4-甲基吗啉-2-基)甲基、吡啶-4-基、吡啶-3-基、1,3,4-噻二唑-2-基、1,3-噻唑-2-基、哌啶-4-基、吡咯烷-3-基或氮杂环丁烷-3-基,其被任选取代,

[0379] 优选未取代的环丙基甲基、未取代的氧杂环丁烷-3-基、未取代的(3R)-四氢呋喃-3-基、未取代的(3S)-四氢呋喃-3-基、[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]甲基、[(2S)-4-甲基吗啉-2-基]甲基、(2R,3R)-3-羟基丁-2-基、(2S,3S)-3-羟基丁-2-基、(2S,3R)-羟基丁-2-基或(2R,3S)-羟基丁-2-基;且

[0380] 其中R^1、A和R^3具有如通式(Ia)所定义的相同的含义,所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症,和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况,特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭,这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0381] 本发明的另一个实施方案涉及式(I)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐,或它们的混合物的使用方法,其中

[0382] R^2代表未取代的四氢呋喃-3-基或未取代的氧杂环丁烷-3-基;且

[0383] 其中R^1、A和R^3具有如通式(I)所定义的相同的含义,所述方法用于治疗或预防与神

经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0384] 本发明的另一个实施方案涉及式(I)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0385] R^2代表未取代的(3R)-四氢呋喃-3-基、(3S)-四氢呋喃-3-基或未取代的氧杂环丁烷-3-基；且

[0386] 其中R^1、A和R^3具有如通式(I)所定义的相同的含义，所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0387] 本发明的另一个实施方案涉及式(I)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0388] R^2代表未取代的(3R)-四氢呋喃-3-基；且

[0389] 其中R^1、A和R^3具有如通式(I)所定义的相同的含义，所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0390] 本发明的另一个实施方案涉及式(I)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0391] R^2代表[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]甲基、(2R,3R)-3-羟基丁-2-基或(2S,3S)-3-羟基丁-2-基；且

[0392] 其中R^1、A和R^3具有如通式(I)所定义的相同的含义，所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0393] 本发明的另一个实施方案涉及式(I)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0394] R^2代表[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]甲基；且

[0395] 其中R^1、A和R^3具有如通式(I)所定义的相同的含义，所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0396] 本发明的另一个实施方案涉及式(I)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0397] R^2代表(2R,3R)-3-羟基丁-2-基或(2S,3S)-3-羟基丁-2-基；且

[0398] 其中R^1、A和R^3具有如通式(I)所定义的相同的含义，所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心

血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0399] 本发明的另一个实施方案涉及式(Ia)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0400] R^2代表未取代的四氢呋喃-3-基或未取代的氧杂环丁烷-3-基；且

[0401] 其中R^1、A和R^3具有如通式(Ia)所定义的相同的含义，所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理学病症，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0402] 本发明的另一个实施方案涉及式(Ia)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0403] R^2代表未取代的(3R)-四氢呋喃-3-基、(3S)-四氢呋喃-3-基或未取代的氧杂环丁烷-3-基；且

[0404] 其中R^1、A和R^3具有如通式(Ia)所定义的相同的含义，所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0405] 本发明的另一个实施方案涉及式(Ia)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0406] R^2代表未取代的(3R)-四氢呋喃-3-基；且

[0407] 其中R^1、A和R^3具有如通式(Ia)所定义的相同的含义，所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0408] 本发明的另一个实施方案涉及式(Ia)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0409] R^2代表[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]甲基、(2R,3R)-3-羟基丁-2-基、或(2S,3S)-3-羟基丁-2-基；且

[0410] 其中R^1、A和R^3具有如通式(Ia)所定义的相同的含义，所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0411] 本发明的另一个实施方案涉及式(Ia)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0412] R^2代表[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]甲基；且

[0413] 其中R^1、A和R^3具有如通式(Ia)所定义的相同的含义，所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0414] 本发明的另一个实施方案涉及式(Ia)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非

对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0415] R^2代表(2R,3R)-3-羟基丁-2-基或(2S,3S)-3-羟基丁-2-基；且

[0416] 其中R^1、A和R^3具有如通式(Ia)所定义的相同的含义，所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0417] 本发明的另一个实施方案涉及通式(I)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0418] A代表6元杂芳基，特别是嘧啶基或哒嗪基；

[0419] 其中所述6元杂芳基任选地被选自下述的取代基相同或不同地取代一次或两次：氟原子或氯原子、任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷基、或任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷氧基；

[0420] R^1代表甲基或乙基；且

[0421] 其中R^2和R^3具有如通式(I)中所定义的相同的含义，

[0422] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0423] 本发明的另一个实施方案涉及通式(Ia)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或其盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0424] A代表6元杂芳基，特别是嘧啶基或哒嗪基；

[0425] 其中所述6元杂芳基任选地被选自下述的取代基相同或不同地取代一次或两次：氟原子或氯原子、任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷基或任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷氧基；

[0426] R^1代表甲基或乙基；且

[0427] 其中R^2和R^3具有如通式(Ia)中所定义的含义，

[0428] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0429] 本发明的另一个实施方案涉及通式(I)的化合物，更优选通式(Ia)的化合物，或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或其盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0430] A代表6元杂芳基，特别是嘧啶基或哒嗪基；

[0431] 其中所述6元杂芳基任选地被选自下述的取代基相同或不同地取代一次或两次：氟原子或氯原子、任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷基、或任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷氧基；

[0432] R^3代表甲基；且

[0433] 其中R^1和R^2具有与通式(I)中所定义的含义，

[0434] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0435] 本发明的另一个实施方案涉及通式(I)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0436] A代表6元杂芳基，特别是嘧啶基或哒嗪基；

[0437] 其中所述6元杂芳基任选地被选自下述的取代基相同或不同地取代一次或两次：氟原子或氯原子、任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷基、或任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷氧基；

[0438] R^2代表-C_2-C_4-烷基-OR^4、-CH_2-(C_3-C_4-环烷基)、C_3-C_4-环烷基、-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)或-C_2-C_4-炔基；

[0439] 其中所述-CH_2-(C_3-C_4-环烷基)、C_3-C_4-环烷基和-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)任选地被一个或两个相同或不同的取代基在任意环碳原子上取代，所述取代基选自：任选地被1至5个相同或不同的卤素原子取代的C_1-C_4-烷基、卤素原子、-NR^aR^b和-$COOR^5$；且其中在所述-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)中的任意环氮原子(如果存在)独立地被R^c取代；且

[0440] q代表整数0；且

[0441] 其中R^c、R^1和R^3具有如通式(I)中所定义的含义，

[0442] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0443] 本发明的另一个实施方案涉及通式(I)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0444] A代表6元杂芳基，特别是嘧啶基或哒嗪基；

[0445] 其中所述6元杂芳基任选地被选自下述的取代基相同或不同地取代一次或两次：氟原子或氯原子、任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷基、或任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷氧基；

[0446] R^2代表-C_2-C_3-烷基-OR^4、-CH_2-(C_3-C_4-环烷基)、C_3-C_4-环烷基、-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)或-C_2-C_4-炔基；

[0447] 其中所述-CH_2-(C_3-C_4-环烷基)、C_3-C_4-环烷基和-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)任选地被一个或两个相同或不同的取代基在任意环碳原子上取代，所述取代基选自：任选地被1至5个相同或不同的卤素原子取代的C_1-C_4-烷基、卤素原子、-NR^aR^b和-$COOR^5$；且其中在所述-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)中的任意环氮原子(如果存在)独立地被R^c取代；且

[0448] q代表整数0；且

[0449] 其中R^c、R^1和R^3具有如通式(I)中所定义的含义，

[0450] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这

些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0451] 本发明的另一个实施方案涉及通式(Ia)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0452] A代表6元杂芳基，特别是嘧啶基或哒嗪基；

[0453] 其中所述6元杂芳基任选地被选自下述的取代基相同或不同地取代一次或两次：氟原子或氯原子、或任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷基、或任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷氧基；

[0454] R^2代表-C_2-C_4-烷基-OR^4、-CH_2-(C_3-C_4-环烷基)、C_3-C_4-环烷基、-$(CH_2)_q$-(4-至6元杂环烷基)或-C_2-C_4-炔基；

[0455] 其中所述-CH_2-(C_3-C_4-环烷基)、C_3-C_4-环烷基和-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)任选地被一个或两个相同或不同的取代基在任意环碳原子上取代，所述取代基选自：任选地被1至5个相同或不同的卤素原子取代的C_1-C_4-烷基、卤素原子、-NR^aR^b和-$COOR^5$；且其中在所述-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)中的任意环氮原子(如果存在)独立地被R^c取代；且

[0456] q代表整数0；且

[0457] 其中R^c、R^1和R^3具有如通式(Ia)中所定义的含义，

[0458] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0459] 本发明的另一个实施方案涉及通式(Ia)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0460] A代表6元杂芳基，特别是嘧啶基或哒嗪基；

[0461] 其中所述6元杂芳基任选地被选自下述的取代基相同或不同地取代一次或两次：氟原子或氯原子、或任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷基、或任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷氧基；

[0462] R^2代表-C_2-C_4-烷基-OR^4、-CH_2-(C_3-C_4-环烷基)、C_3-C_4-环烷基、-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)或-C_2-C_4-炔基；

[0463] 其中所述-CH_2-(C_3-C_4-环烷基)、C_3-C_4-环烷基和-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)任选地被一个或两个相同或不同的取代基在任意环碳原子上取代，所述取代基选自：任选地被1至5个相同或不同的卤素原子取代的C_1-C_4-烷基、卤素原子、-NR^aR^b和-$COOR^5$；且其中在所述-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)中的任意环氮原子(如果存在)独立地被R^c取代；且

[0464] q代表整数0；且

[0465] 其中R^c、R^1和R^3具有如通式(Ia)中所定义的含义，

[0466] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0467] 本发明的另一个实施方案涉及通式(I)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0468] A代表6元杂芳基,特别是嘧啶基或哒嗪基;

[0469] 其中所述6元杂芳基任选地被选自下述的取代基相同或不同地取代一次或两次:氟原子或氯原子、或任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷基、或任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷氧基;

[0470] R^2代表-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基);且其中$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)任选地被一个或两个相同或不同的取代基在任意环碳原子上取代,所述取代基选自:任选地被1至5个相同或不同的卤素原子取代的C_1-C_4-烷基、卤素原子、-NR^aR^b和-$COOR^5$;且其中在所述-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)中的任意环氮原子(如果存在)独立地被R^c取代;且其中所述-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)优选为-$(CH_2)_q$-吗啉基;且

[0471] q代表整数1;

[0472] 其中R^c、R^1和R^3具有如通式(I)中所定义的含义,

[0473] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症,和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况,特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭,这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0474] 本发明的另一个实施方案涉及通式(I)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐,或它们的混合物的使用方法,其中

[0475] A代表6元杂芳基,特别是嘧啶基或哒嗪基;

[0476] 其中所述6元杂芳基任选地被选自下述的取代基相同或不同地取代一次或两次:氟原子或氯原子、或任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷基、或任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷氧基;

[0477] R^2代表-$(CH_2)_q$-吗啉基,其中环氮原子被R^c取代;且

[0478] R^c代表甲基;且

[0479] q代表整数1;且

[0480] 其中R^1和R^3具有如通式(I)中所定义的含义,

[0481] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症,和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况,特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭,这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0482] 本发明的另一个实施方案涉及通式(Ia)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐,或它们的混合物的使用方法,其中

[0483] A代表6元杂芳基,特别是嘧啶基或哒嗪基;

[0484] 其中所述6元杂芳基任选地被选自下述的取代基相同或不同地取代一次或两次:氟原子或氯原子、或任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷基、或任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷氧基;

[0485] R^2代表-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基);且其中$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)任选地被一个或两个相同或不同的取代基在任意环碳原子上取代,所述取代基选自:任选地被1至5个相同或不同的卤素原子取代的C_1-C_4-烷基、卤素原子、-NR^aR^b和-$COOR^5$;且其中在所述-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)中的任意环氮原子(如果存在)独立地被R^c取代;且其中所述-

$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)优选为-$(CH_2)_q$-吗啉基;且

[0486] q代表整数1;且

[0487] 其中R^c、R^1和R^3具有如通式(Ia)中所定义的含义,

[0488] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症,和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况,特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭,这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0489] 本发明的另一个实施方案涉及通式(Ia)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐,或它们的混合物的使用方法,其中

[0490] A代表6元杂芳基,特别是嘧啶基或哒嗪基;

[0491] 其中所述6元杂芳基任选地被选自下述的取代基相同或不同地取代一次或两次:氟原子或氯原子、或任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷基、或任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷氧基;

[0492] R^2代表-$(CH_2)_q$-吗啉基,其中环氮原子被R^c取代;且

[0493] R^c代表甲基;且

[0494] q代表整数1;且

[0495] 其中R^1和R^3具有如通式(Ia)中所定义的含义,

[0496] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症,和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况,特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭,这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0497] 本发明的另一个实施方案涉及通式(I)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐,或它们的混合物的使用方法,其中

[0498] A代表6元杂芳基,特别是嘧啶基或哒嗪基;

[0499] 其中所述6元杂芳基任选地被选自下述的取代基相同或不同地取代一次或两次:氟原子或氯原子、或任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷基、或任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷氧基;

[0500] R^2代表-C_2-C_4-烷基-OH;且

[0501] 其中R^1和R^3具有如通式(I)中所定义的含义,

[0502] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症,和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况,特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭,这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0503] 本发明的另一个实施方案涉及通式(Ia)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐,或它们的混合物的使用方法,其中

[0504] A代表6元杂芳基,特别是嘧啶基或哒嗪基;

[0505] 其中所述6元杂芳基任选地被选自下述的取代基相同或不同地取代一次或两次:氟原子或氯原子、或任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷基、或任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷氧基;

[0506] R^2代表-C_2-C_4-烷基-OH;且

[0507] 其中R^1和R^3具有如通式(Ia)中所定义的含义,

[0508] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症,和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况,特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭,这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0509] 本发明的另一个实施方案涉及通式(I)的化合物,更优选为通式(Ia)的化合物,或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐,或它们的混合物的使用方法,其中

[0510] A代表6元杂芳基,特别是嘧啶基或哒嗪基;

[0511] 其中所述6元杂芳基任选地被选自下述的取代基相同或不同地取代一次或两次:氟原子或氯原子、任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷基、或任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷氧基;

[0512] R^1代表甲基或乙基;

[0513] R^3代表甲基;且

[0514] 其中R^2具有通式(I)中所定义的含义,

[0515] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症,和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况,特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭,这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0516] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及通式(I)的化合物,更优选通式(Ia)的化合物,或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐,或它们的混合物,其中

[0517] A代表6元杂芳基,特别是嘧啶基或哒嗪基;

[0518] 其中所述6元杂芳基任选地被选自下述的取代基相同或不同地取代一次或两次:氟原子或氯原子、任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷基、或任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷氧基;

[0519] R^1代表氯;

[0520] R^3代表甲基;且

[0521] 其中R^2具有通式(I)中所定义的含义,

[0522] 将其用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症,和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况,特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭,这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0523] 本发明的另一个实施方案涉及通式(I)的化合物,更优选通式(Ia)的化合物,或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐,或它们的混合物的使用方法,其中

[0524] A代表6元杂芳基,特别是嘧啶基或哒嗪基;

[0525] 其中所述6元杂芳基任选地被选自下述的取代基相同或不同地取代一次或两次:

氟原子或氯原子、任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷基、或任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷氧基；

[0526] R^3代表甲基；

[0527] R^2代表-C_2-C_4-烷基-OR^4、CH_2-(C_3-C_4-环烷基)、C_3-C_4-环烷基、-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)或-C_2-C_4-炔基，

[0528] 其中所述-CH_2-(C_3-C_4-环烷基)、C_3-C_4-环烷基和-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)任选地被选自下述的取代基在任意环碳原子上相同或不同地取代一次或两次：任选地被1至5个相同或不同的卤素原子取代的C_1-C_4-烷基、卤素原子、-NR^aR^b或-$COOR^5$；且其中在所述-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)中的任意环氮原子(如果存在)独立地被R^c取代；且

[0529] q代表整数0；且

[0530] 其中R^c和R^1具有通式(I)中所定义的含义，

[0531] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0532] 本发明的另一个实施方案涉及通式(I)的化合物，更优选通式(Ia)的化合物，或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0533] A代表6元杂芳基，特别是嘧啶基或哒嗪基；

[0534] 其中所述6元杂芳基任选地被选自下述的取代基相同或不同地取代一次或两次：氟原子或氯原子、任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷基、或任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷氧基；

[0535] R^3代表甲基；

[0536] R^2代表-C_2-C_3-烷基-OR^4、CH_2-(C_3-C_4-环烷基)、C_3-C_4-环烷基、-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)或-C_2-C_4-炔基，

[0537] 其中所述-CH_2-(C_3-C_4-环烷基)、C_3-C_4-环烷基和-$(CH_2)_q$-(4至6-元杂环烷基)任选地被选自下述的取代基在任意环碳原子上相同或不同地取代一次或两次：任选地被1至5个相同或不同的卤素原子取代的C_1-C_4-烷基、卤素原子、-NR^aR^b或-$COOR^5$；且其中所述-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)中的任意环氮原子(如果存在)独立地被R^c取代；且

[0538] 其中R^c和R^1具有通式(I)中所定义的含义，

[0539] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0540] 本发明的另一个实施方案涉及通式(I)的化合物，更优选通式(Ia)的化合物，或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0541] A代表6元杂芳基，特别是嘧啶基或哒嗪基；

[0542] 其中所述6元杂芳基任选地被选自下述的取代基相同或不同地取代一次或两次：

氟原子或氯原子、任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷基、或任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷氧基；

[0543] R^3代表甲基；

[0544] R^2代表-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)；且其中$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)任选地被一个或两个相同或不同的取代基在任意环碳原子上取代，所述取代基选自：任选地被1至5个相同或不同的卤素原子取代的C_1-C_4-烷基、卤素原子、-NR^aR^b和-$COOR^5$；且其中在所述-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)中的任意环氮原子(如果存在)独立地被R^c取代；且其中所述-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)优选为-$(CH_2)_q$-吗啉基；

[0545] q代表整数1；且

[0546] 其中R^c和R^1具有通式(I)中所定义的含义，

[0547] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或于由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0548] 本发明的另一个实施方案涉及通式(I)的化合物，更优选通式(Ia)的化合物，或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0549] A代表6元杂芳基，特别是嘧啶基或哒嗪基；

[0550] 其中所述6元杂芳基任选地被选自下述的取代基相同或不同地取代一次或两次：氟原子或氯原子、任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷基、或任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷氧基；

[0551] R^3代表甲基；

[0552] R^2代表-$(CH_2)_q$-吗啉基，其中环氮原子被R^c取代；

[0553] R^c代表甲基；

[0554] q代表整数1；且

[0555] 其中R^1具有通式(I)中所定义的含义，

[0556] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0557] 本发明的另一个实施方案涉及通式(I)的化合物，更优选通式(Ia)的化合物，或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0558] A代表6元杂芳基，特别是嘧啶基或哒嗪基；

[0559] 其中所述6元杂芳基任选地被选自下述的取代基相同或不同地取代一次或两次：氟原子或氯原子、任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷基、或任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷氧基；

[0560] R^3代表甲基；

[0561] R^2代表-C_2-C_4-烷基-OH，优选为3-羟基丁-2-基；

[0562] 其中R^1具有通式(I)中所定义的含义，

[0563] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0564] 本发明的另一个实施方案涉及通式(I)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0565] A代表6元杂芳基，特别是嘧啶基或哒嗪基；

[0566] 其中所述6元杂芳基任选地被选自下述的取代基相同或不同地取代一次或两次：氟原子或氯原子、任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷基、或任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷氧基；

[0567] R^1代表甲基或乙基；

[0568] R^2代表-C_2-C_4-烷基-OR^4、-CH_2-(C_3-C_4-环烷基)、C_3-C_4-环烷基、-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)或-C_2-C_4-炔基，

[0569] 其中所述-CH_2-(C_3-C_4-环烷基)、C_3-C_4-环烷基、-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)任选地被一个或两个相同或不同的取代基在任意环碳原子上取代，所述取代基选自：任选地被1至5个相同或不同的卤素原子取代的C_1-C_4-烷基、卤素原子、-NR^aR^b和-$COOR^5$；且其中在所述-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)中的任意环氮原子(如果存在)独立地被R^c取代；且

[0570] q代表整数0；且

[0571] 其中R^c和R^3具有通式(I)中所定义的含义，

[0572] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0573] 本发明的另一个实施方案涉及通式(Ia)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0574] A代表6元杂芳基，特别是嘧啶基或哒嗪基；

[0575] 其中所述6元杂芳基任选地被选自下述的取代基相同或不同地取代一次或两次：氟原子或氯原子、任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷基、或任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷氧基；

[0576] R^1代表甲基或乙基；

[0577] R^2代表-C_2-C_4-烷基-OR^4、-CH_2-(C_3-C_4-环烷基)、C_3-C_4-环烷基、-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)或-C_2-C_4-炔基，

[0578] 其中所述-CH_2-(C_3-C_4-环烷基)、C_3-C_4-环烷基和-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)任选地被一个或两个相同或不同的取代基在任意环碳原子上取代，所述取代基选自：任选地被1至5个相同或不同的卤素原子取代的C_1-C_4-烷基、卤素原子、-NR^aR^b和-$COOR^5$；其中在所述-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)中的任意环氮原子(如果存在)独立地被R^c取代；且

[0579] q代表整数0；且

[0580] 其中R^c和R^3具有通式(Ia)中所定义的含义，

[0581] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0582] 本发明的另一个实施方案涉及通式(I)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0583] A代表6元杂芳基，特别是嘧啶基或哒嗪基；

[0584] 其中所述6元杂芳基任选地被选自下述的取代基相同或不同地取代一次或两次：氟原子或氯原子、任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷基、或任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷氧基；

[0585] R^1代表甲基或乙基；

[0586] R^2代表-C_2-C_3-烷基-OR^4、-CH_2-(C_3-C_4-环烷基)、C_3-C_4-环烷基、-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)或-C_2-C_4-炔基，

[0587] 其中所述-CH_2-(C_3-C_4-环烷基)、C_3-C_4-环烷基和-$(CH_2)_q$-(4至6-元杂环烷基)任选地被一个或两个相同或不同的取代基在任意环碳原子上取代，所述取代基选自：任选地被1至5个相同或不同的卤素原子取代的C_1-C_4-烷基、卤素原子、-NR^aR^b和-$COOR^5$；其中在所述-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)中的任意环氮原子(如果存在)独立地被R^c取代；且

[0588] q代表整数0；且

[0589] 其中R^c和R^3具有通式(I)中所定义的含义，

[0590] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0591] 本发明的另一个实施方案涉及通式(Ia)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0592] A代表6元杂芳基，特别是嘧啶基或哒嗪基；

[0593] 其中所述6元杂芳基任选地被选自下述的取代基相同或不同地取代一次或两次：氟原子或氯原子、任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷基、或任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷氧基；

[0594] R^1代表甲基或乙基；

[0595] R^2代表-C_2-C_3-烷基-OR^4、-CH_2-(C_3-C_4-环烷基)、C_3-C_4-环烷基、-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)或-C_2-C_4-炔基，

[0596] 其中所述-CH_2-(C_3-C_4-环烷基)、C_3-C_4-环烷基和-$(CH_2)_q$-(4至6-元杂环烷基)任选地被一个或两个相同或不同的取代基在任意环碳原子上取代，所述取代基选自：任选地被1至5个相同或不同的卤素原子取代的C_1-C_4-烷基、卤素原子、-NR^aR^b和-$COOR^5$；其中在所述-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)中的任意环氮原子(如果存在)独立地被R^c取代；且

[0597] q代表整数0；且

[0598] 其中R^c和R^3具有通式(Ia)中所定义的含义，

[0599] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学

受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0600] 本发明的另一个实施方案涉及通式(I)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或其盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0601] A代表6元杂芳基，特别是嘧啶基或哒嗪基；

[0602] 其中所述6元杂芳基任选地被选自下述的取代基相同或不同地取代一次或两次：氟原子或氯原子、任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷基、或任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷氧基；

[0603] R^1代表甲基或乙基；

[0604] R^2代表-$(CH_2)_q$-(4-至6元杂环烷基)；且其中$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)任选地被一个或两个相同或不同的取代基在任意环碳原子上取代，所述取代基选自：任选地被1至5个相同或不同的卤素原子取代的C_1-C_4-烷基、卤素原子、-NR^aR^b和-$COOR^5$；且其中在所述-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)中的任意环氮原子(如果存在)独立地被R^c取代；且其中所述-$(CH_2)_q$-(4至6-元杂环烷基)优选为-$(CH_2)_q$-吗啉基；

[0605] q代表整数1；且

[0606] 其中R^c和R^3具有通式(I)中所定义的含义，

[0607] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0608] 本发明的另一个实施方案涉及通式(I)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0609] A代表6元杂芳基，特别是嘧啶基或哒嗪基；

[0610] 其中所述6元杂芳基任选地被选自下述的取代基相同或不同地取代一次或两次：氟原子或氯原子、任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷基、或任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷氧基；

[0611] R^1代表甲基或乙基；

[0612] R^2代表-$(CH_2)_q$-吗啉基，其中环氮原子被R^c取代；且

[0613] R^c代表甲基；

[0614] q代表整数1；且

[0615] 其中R^3具有通式(I)中所定义的含义，

[0616] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0617] 本发明的另一个实施方案涉及通式(Ia)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0618] A代表6元杂芳基，特别是嘧啶基或哒嗪基；

[0619] 其中所述6元杂芳基任选地被选自下述的取代基相同或不同地取代一次或两次：氟原子或氯原子、任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷基、或任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷氧基；

[0620] R^1代表甲基或乙基；

[0621] R^2代表-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)；且其中$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)任选地被一个或两个相同或不同的取代基在任意环碳原子上取代，所述取代基选自：任选地被1至5个相同或不同的卤素原子取代的C_1-C_4-烷基、卤素原子、-NR^aR^b和-$COOR^5$；且其中在所述-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)中的任意环氮原子(如果存在)独立地被R^c取代；且其中所述-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)优选为-$(CH_2)_q$-吗啉基；

[0622] q代表整数1；且

[0623] 其中R^c和R^3具有通式(Ia)中所定义的含义，

[0624] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0625] 本发明的另一个实施方案涉及通式(Ia)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0626] A代表6元杂芳基，特别是嘧啶基或哒嗪基；

[0627] 其中所述6元杂芳基任选地被选自下述的取代基相同或不同地取代一次或两次：氟原子或氯原子、任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷基、或任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷氧基；

[0628] R^1代表甲基或乙基；

[0629] R^2代表-$(CH_2)_q$-吗啉基，其中环氮原子被R^c取代；且

[0630] R^c代表甲基；

[0631] q代表整数1；且

[0632] 其中R^3具有通式(Ia)中所定义的含义，

[0633] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0634] 本发明的另一个实施方案涉及通式(I)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0635] A代表6元杂芳基，特别是嘧啶基或哒嗪基；

[0636] 其中所述6元杂芳基任选地被选自下述的取代基相同或不同地取代一次或两次：氟原子或氯原子、任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷基、或任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷氧基；

[0637] R^1代表氯；

[0638] R^2代表C_2-C_4-烷基-OH，优选为3-羟基丁-2-基；且

[0639] 其中R^3具有通式(I)中所定义的含义，

[0640] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别地是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0641] 本发明的另一个实施方案涉及通式(Ia)的化合物或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0642] A代表6元杂芳基，特别是嘧啶基或哒嗪基；

[0643] 其中所述6元杂芳基任选地被选自下述的取代基相同或不同地取代一次或两次：氟原子或氯原子、任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷基、或任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷氧基；

[0644] R^1代表氯；

[0645] R^2代表C_2-C_4-烷基-OH，优选为3-羟基丁-2-基；且

[0646] 其中R^3具有通式(Ia)中所定义的含义，

[0647] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0648] 本发明的另一个实施方案涉及通式(I)的化合物，更优选通式(Ia)的化合物，或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0649] A代表6元杂芳基，特别是嘧啶基或哒嗪基；

[0650] 其中所述6元杂芳基任选地被一个或两个相同或不同的取代基取代，所述取代基选自：氟原子或氯原子、任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷基、或任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷氧基；

[0651] R^1代表甲基或乙基；

[0652] R^2代表-C_2-C_3-烷基-OR^4、CH_2-(C_3-C_4-环烷基)、C_3-C_4-环烷基、-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)或-C_2-C_4-炔基，

[0653] 其中所述-CH_2-(C_3-C_4-环烷基)、C_3-C_4-环烷基和-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)任选地被一个或两个相同或不同的取代基在任意环碳原子上取代，所述取代基选自：任选地被1至5个相同或不同的卤素原子取代的C_1-C_4-烷基、卤素原子、-NR^aR^b和-$COOR^5$；其中在所述$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)中的任意环氮原子(如果存在)独立地被R^c取代；且

[0654] R^3代表甲基；且

[0655] q代表整数0，

[0656] 其中R^c具有通式(I)中所定义的含义，

[0657] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0658] 本发明的另一个实施方案涉及通式(I)的化合物，更优选通式(Ia)的化合物，或其

同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0659] A代表6元杂芳基，特别是嘧啶基或哒嗪基；

[0660] 其中所述6元杂芳基任选地被一个或两个相同或不同的取代基取代，所述取代基选自：氟原子或氯原子、任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷基、或任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷氧基；

[0661] R^1代表甲基或乙基；

[0662] R^2代表-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)；且其中$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)任选地被一个或两个相同或不同的取代基在任意环碳原子上取代，所述取代基选自：任选地被1至5个相同或不同的卤素原子取代的C_1-C_4-烷基、卤素原子、-NR^aR^b和-$COOR^5$；且

[0663] 其中在所述-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)中的任意环氮原子(如果存在)独立地被R^c取代；且其中-$(CH_2)_q$-(4至6元杂环烷基)优选为-$(CH_2)_q$-吗啉基；

[0664] R^3代表甲基；且

[0665] q代表整数1；

[0666] 其中R^c具有通式(I)中所定义的含义，

[0667] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0668] 本发明的另一个实施方案涉及通式(I)的化合物，更优选通式(Ia)的化合物，或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0669] A代表6元杂芳基，特别是嘧啶基或哒嗪基；

[0670] 其中所述6元杂芳基任选地被一个或两个相同或不同的取代基取代，所述取代基选自：氟原子或氯原子、任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷基、或任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷氧基；

[0671] R^1代表甲基或乙基；

[0672] R^2代表-$(CH_2)_q$-吗啉基，其中环氮原子被R^c所取代；且

[0673] R^c代表甲基；

[0674] R^3代表甲基；且

[0675] q代表整数1；

[0676] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0677] 本发明的另一个实施方案涉及通式(I)的化合物，更优选通式(Ia)的化合物，或其同分异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋物、水合物、溶剂合物或盐，或它们的混合物的使用方法，其中

[0678] A代表6元杂芳基，特别是嘧啶基或哒嗪基；

[0679] 其中所述6元杂芳基任选地被一个或两个相同或不同的取代基取代，所述取代基选自：氟原子或氯原子、任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷基、或任选地被1至5个氟原子取代的C_1-C_2-烷氧基；

[0680] R^1代表氯；

[0681] R^2代表-C_2-C_4-烷基-OH，优选为3-羟基丁-2-基；且

[0682] R^3代表甲基，

[0683] 所述方法用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[0684] 公开了以下化合物的用途，用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，它们都与P2X3受体的活性增加有关；即以下化合物的用途：

[0685] 1)3-(环丙基甲氧基)-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0686] 2)3-(环丙基甲氧基)-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯甲酰胺

[0687] 3)3-(环丙基甲氧基)-N-[(5-甲基吡嗪-2-基)甲基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯甲酰胺

[0688] 4)3-(环丙基甲氧基)-N-[(1R)-1-(5-甲基吡嗪-2-基)乙基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯甲酰胺

[0689] 5)N-[1-(3-氯-5-氟吡啶-2-基)乙基]-3-(环丙基甲氧基)-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯甲酰胺

[0690] 6)N-[1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)乙基]-3-(环丙基甲氧基)-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯甲酰胺

[0691] 7)3-(环丙基甲氧基)-N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯甲酰胺

[0692] 8)3-(环丙基甲氧基)-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]乙基}苯甲酰胺

[0693] 9)3-(环丙基甲氧基)-N-[(1R)-1-(2-甲基嘧啶-5-基)乙基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯甲酰胺

[0694] 10)3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基氧基]-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0695] 11)N-[(5-甲基吡嗪-2-基)甲基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基氧基]苯甲酰胺

[0696] 12)N-[1-(3-氯-5-氟吡啶-2-基)乙基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基氧基]苯甲酰胺

[0697] 13)N-[1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)乙基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3R)-四

氢呋喃-3-基氧基]苯甲酰胺

[0698] 14)N-[(1R)-1-(5-氯吡啶-2-基)乙基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基氧基]苯甲酰胺

[0699] 15)N-[(1R)-1-(5-甲基吡嗪-2-基)乙基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基氧基]苯甲酰胺

[0700] 16)N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基氧基]苯甲酰胺

[0701] 17)N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基氧基]苯甲酰胺

[0702] 18)3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基氧基]-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]乙基}苯甲酰胺

[0703] 19)3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基氧基]-N-{[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]甲基}苯甲酰胺

[0704] 20)3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基氧基]-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]丙基}苯甲酰胺

[0705] 21)N-[(1R)-1-(2-甲基嘧啶-5-基)乙基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基氧基]苯甲酰胺

[0706] 22)N-[(1R)-1-(6-甲基吡啶-3-基)乙基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基氧基]苯甲酰胺

[0707] 23)N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3S)-四氢呋喃-3-基氧基]苯甲酰胺

[0708] 24)3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3S)-四氢呋喃-3-基氧基]-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0709] 25)N-[(1R)-1-(5-氯吡啶-2-基)乙基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3S)-四氢呋喃-3-基氧基]苯甲酰胺

[0710] 26)N-[(1R)-1-(5-甲基吡啶-2-基)乙基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3S)-四氢呋喃-3-基氧基]苯甲酰胺

[0711] 27)N-[(1R)-1-(5-甲基吡嗪-2-基)乙基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3S)-四氢呋喃-3-基氧基]苯甲酰胺

[0712] 28)N-[(1R)-1-(6-甲基吡啶-3-基)乙基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3S)-四氢呋喃-3-基氧基]苯甲酰胺

[0713] 29)N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(丙-2-炔-1-基氧基)苯甲酰胺

[0714] 30)N-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(丙-2-炔-1-基氧基)苯甲酰胺

[0715] 31)N-[(1R)-1-(6-甲基吡啶-3-基)乙基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(丙-2-炔-1-基氧基)苯甲酰胺

[0716] 32)N-[(1R)-1-(5-甲基吡嗪-2-基)乙基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(丙-2-炔-1-基氧基)苯甲酰胺

[0717] 33)N-[(5-甲基吡嗪-2-基)甲基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(丙-2-炔-1-基氧基)苯甲酰胺

[0718] 34)3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(丙-2-炔-1-基氧基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0719] 35)N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(丙-2-炔-1-基氧基)苯甲酰胺

[0720] 36)3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(丙-2-炔-1-基氧基)-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]乙基}苯甲酰胺

[0721] 37)N-[(1R)-1-(2-甲基嘧啶-5-基)乙基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(丙-2-炔-1-基氧基)苯甲酰胺

[0722] 38)3-(丁-2-炔-1-基氧基)-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0723] 39)N-[(1R)-1-(5-甲基吡嗪-2-基)乙基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(氧杂环丁烷-3-基氧基)苯甲酰胺

[0724] 40)N-[(1R)-1-(2-甲基嘧啶-5-基)乙基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(氧杂环丁烷-3-基氧基)苯甲酰胺

[0725] 41)N-[1-(5-氯3-氟吡啶-2-基)乙基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(氧杂环丁烷-3-基氧基)苯甲酰胺

[0726] 42)N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(氧杂环丁烷-3-基氧基)苯甲酰胺

[0727] 43)N-[(1R)-1-(5-氯吡啶-2-基)乙基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(氧杂环丁烷-3-基氧基)苯甲酰胺

[0728] 44)N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(氧杂环丁烷-3-基氧基)苯甲酰胺

[0729] 45)3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0730] 46)N-[1-(3-氯-5-氟吡啶-2-基)乙基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(氧杂环丁烷-3-基氧基)苯甲酰胺

[0731] 47)N-[(1R)-1-(6-甲基吡啶-3-基)乙基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(氧杂环丁烷-3-基氧基)苯甲酰胺

[0732] 48)3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-N-{[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]甲基}苯甲酰胺

[0733] 49)3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]丙基}苯甲酰胺

[0734] 50)N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲氧基]苯甲酰胺

[0735] 51)N-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲氧基]苯甲酰胺

[0736] 52)N-[(5-甲基吡嗪-2-基)甲基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(2S)-四氢呋

喃-2-基甲氧基]苯甲酰胺

[0737] 53)N-[(1R)-1-(5-甲基吡嗪-2-基)乙基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲氧基]苯甲酰胺

[0738] 54)3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲氧基]-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0739] 55)N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲氧基]苯甲酰胺

[0740] 56)3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲氧基]-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]乙基}苯甲酰胺

[0741] 57)N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(2R)-四氢呋喃-2-基甲氧基]苯甲酰胺

[0742] 58)N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(2R)-四氢呋喃-2-基甲氧基]苯甲酰胺

[0743] 59)3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(2R)-四氢呋喃-2-基甲氧基]-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0744] 60)N-[(1R)-1-(5-甲基吡嗪-2-基)乙基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(2R)-四氢呋喃-2-基甲氧基]苯甲酰胺

[0745] 61)N-[1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)乙基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3S)-四氢呋喃-3-基甲氧基]苯甲酰胺

[0746] 62)N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3S)-四氢呋喃-3-基甲氧基]苯甲酰胺

[0747] 63)N-[(5-甲基吡嗪-2-基)甲基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3S)-四氢呋喃-3-基甲氧基]苯甲酰胺

[0748] 64)N-[(1R)-1-(5-甲基吡嗪-2-基)乙基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3S)-四氢呋喃-3-基甲氧基]苯甲酰胺

[0749] 65)N-[1-(3-氯-5-氟吡啶-2-基)乙基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基甲氧基]苯甲酰胺

[0750] 66)3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3S)-四氢呋喃-3-基甲氧基]-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0751] 67)N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3S)-四氢呋喃-3-基甲氧基]苯甲酰胺

[0752] 68)3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3S)-四氢呋喃-3-基甲氧基]-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]乙基}苯甲酰胺

[0753] 69)3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基甲氧基]-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0754] 70)N-[(1R)-1-(5-甲基吡嗪-2-基)乙基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基甲氧基]苯甲酰胺

[0755] 71)N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基甲氧基]苯甲酰胺

[0756] 72)N-[(5-甲基吡嗪-2-基)甲基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基甲氧基]苯甲酰胺

[0757] 73)N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基甲氧基]苯甲酰胺

[0758] 74)N-[1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)乙基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基甲氧基]苯甲酰胺

[0759] 75)3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基甲氧基]-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]乙基}苯甲酰胺

[0760] 76)N-[1-(3-氯-5-氟吡啶-2-基)乙基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)苯甲酰胺

[0761] 77)N-[1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)乙基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)苯甲酰胺

[0762] 78)N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)苯甲酰胺

[0763] 79)N-[(5-甲基吡嗪-2-基)甲基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)苯甲酰胺

[0764] 80)N-[(1R)-1-(5-甲基吡嗪-2-基)乙基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)苯甲酰胺

[0765] 81)3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0766] 82)N-[(1R)-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)苯甲酰胺

[0767] 83)N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)苯甲酰胺

[0768] 84)N-[(6-甲氧基哒嗪-3-基)甲基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)苯甲酰胺

[0769] 85)3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]乙基}苯甲酰胺

[0770] 86)3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]丙基}苯甲酰胺

[0771] 87)N-[(1R)-1-(6-甲基吡啶-3-基)乙基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)苯甲酰胺

[0772] 88)N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)苯甲酰胺

[0773] 89)N-[(1R)-1-(5-甲基吡嗪-2-基)乙基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)苯甲酰胺

[0774] 90)N-[1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)乙基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)苯甲酰胺

[0775] 91)N-[1-(3-氯-5-氟吡啶-2-基)乙基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(四氢-

2H-吡喃-4-基甲氧基)苯甲酰胺

[0776] 92)N-[(5-甲基吡嗪-2-基)甲基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)苯甲酰胺

[0777] 93)3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0778] 94)N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)苯甲酰胺

[0779] 95)N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基]-3-[(2-甲基吡啶-4-基)氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯甲酰胺

[0780] 96)N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]-3-[(2-甲基吡啶-4-基)氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯甲酰胺

[0781] 97)N-[(1R)-1-(5-甲基吡嗪-2-基)乙基]-3-[(2-甲基吡啶-4-基)氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯甲酰胺

[0782] 98)3-[(2-甲基吡啶-4-基)氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0783] 99)N-[(5-甲基吡嗪-2-基)甲基]-3-[(2-甲基吡啶-4-基)氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯甲酰胺

[0784] 100)3-[(2-甲基吡啶-4-基)氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]乙基}苯甲酰胺

[0785] 101)3-[(2-甲基吡啶-4-基)氧基]-N-[(1R)-1-(2-甲基嘧啶-5-基)乙基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯甲酰胺

[0786] 102)N-[(1R)-1-(6-甲基吡啶-3-基)乙基]-3-[(2-甲基吡啶-4-基)氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯甲酰胺

[0787] 103)3-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0788] 104)N-[(1R)-1-(5-甲基吡嗪-2-基)乙基]-3-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯甲酰胺

[0789] 105)N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基]-3-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯甲酰胺

[0790] 106)3-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0791] 107)N-[(1R)-1-(5-甲基吡嗪-2-基)乙基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(1,3-噻唑-2-基氧基)苯甲酰胺

[0792] 108)N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(1,3-噻唑-2-基氧基)苯甲酰胺

[0793] 109)N-[(1R)-1-(6-甲基吡啶-3-基)乙基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(1,3-噻唑-2-基氧基)苯甲酰胺

[0794] 110)N-[(1R)-1-(5-氯吡啶-2-基)乙基]-3-(5-氯-1,3-噻唑-2-基)-5-(2-甲氧基-2-甲基丙氧基)苯甲酰胺

[0795] 111)3-(5-氯-1,3-噻唑-2-基)-5-(2-甲氧基-2-甲基丙氧基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0796] 112)3-(5-氯-1,3-噻唑-2-基)-5-(2-甲氧基-2-甲基丙氧基)-N-[(1R)-1-(5-甲基吡嗪-2-基)乙基]苯甲酰胺

[0797] 113)N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]-3-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)-5-[5-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]苯甲酰胺

[0798] 114)3-(5-环丁基-1,3-噻唑-2-基)-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]-5-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)苯甲酰胺

[0799] 115)3-(5-环丁基-1,3-噻唑-2-基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0800] 116)3-(5-环丁基-1,3-噻唑-2-基)-N-[(1R)-1-(5-甲基吡嗪-2-基)乙基]-5-[(3S)-四氢呋喃-3-基甲氧基]苯甲酰胺

[0801] 117)3-(5-环丁基-1,3-噻唑-2-基)-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]-5-[(3S)-四氢呋喃-3-基甲氧基]苯甲酰胺

[0802] 118)3-(5-环丁基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3S)-四氢呋喃-3-基甲氧基]-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0803] 119)3-(5-环丁基-1,3-噻唑-2-基)-N-[(1R)-1-(2-甲基嘧啶-5-基)乙基]-5-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)苯甲酰胺

[0804] 120)3-(5-乙基-1,3-噻唑-2-基)-N-[(1R)-1-(2-甲基嘧啶-5-基)乙基]-5-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)苯甲酰胺

[0805] 121)N-[(1R)-1-(2-甲基嘧啶-5-基)乙基]-3-[5-(丙-2-基)-1,3-噻唑-2-基]-5-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)苯甲酰胺

[0806] 122)3-(5-环丁基-1,3-噻唑-2-基)-N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基]-5-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)苯甲酰胺

[0807] 123)3-(5-乙基-1,3-噻唑-2-基)-N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基]-5-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)苯甲酰胺

[0808] 124)3-(5-乙基-1,3-噻唑-2-基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0809] 125)N-[(1R)-1-(2-甲基嘧啶-5-基)乙基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3S)-四氢呋喃-3-基氧基]苯甲酰胺

[0810] 126)N-[(1R)-1-(5-甲基吡嗪-2-基)乙基]-3-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯甲酰胺

[0811] 127)N-[1-(3-氯-5-氟吡啶-2-基)乙基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3S)-四氢呋喃-3-基氧基]苯甲酰胺

[0812] 128)N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3S)-四氢呋喃-3-基氧基]苯甲酰胺

[0813] 129)N-[1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)乙基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3S)-四氢呋喃-3-基氧基]苯甲酰胺

[0814] 130)3-(5-环丁基-1,3-噻唑-2-基)-N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基]-5-

[(3S)-四氢呋喃-3-基甲氧基]苯甲酰胺

[0815] 131)3-(2-甲氧基乙氧基)-N-[(1R)-1-(2-甲基嘧啶-5-基)乙基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯甲酰胺

[0816] 132)4-[3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-({(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}氨甲酰基)苯氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0817] 133)3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(哌啶-4-基氧基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0818] 134)3-[(1-甲基哌啶-4-基)氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0819] 135)3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-{[1-(丙-2-基)哌啶-4-基]氧基}-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0820] 136)3-{[(3R)-1-甲基吡咯烷-3-基]氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0821] 137)3-{[(3S)-1-甲基吡咯烷-3-基]氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0822] 138)3-[(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0823] 139)3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(丙-2-炔-1-基氧基)-N-{(1S)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0824] 140)3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)-N-{(1S)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0825] 141)6-[3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-({(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}氨甲酰基)苯氧基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[0826] 142)3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基氧基]-N-{(1R)-1-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]乙基}苯甲酰胺

[0827] 143)3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}苯甲酰胺也公开了以下化合物,即

[0828] 144)3-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-4-基氧基)-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0829] 145)3-[(1-乙酰基哌啶-4-基)氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0830] 146)N-{(1R)-1-[2-(二氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3S)-四氢呋喃-3-基氧基]苯甲酰胺

[0831] 147)N-{(1R)-1-[2-(二氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(氧杂环丁烷-3-基氧基)苯甲酰胺

[0832] 148)N-{(1R)-1-[2-(二氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基氧基]苯甲酰胺

[0833] 149)N-{(1R)-1-[2-(二氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)苯甲酰胺

[0834] 150)3-{[(3S)-1-甲基哌啶-3-基]氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0835] 151)3-[(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0836] 152)3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基氧基]-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}苯甲酰胺

[0837] 153)3-{[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0838] 154)3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙氧基]-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0839] 155)3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙氧基]-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}苯甲酰胺

[0840] 156)3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]乙基}苯甲酰胺

[0841] 157)反式异构体1:3-{[3-羟基丁-2-基]氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0842] 158)反式异构体2:3-{[3-羟基丁-2-基]氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0843] 159)N-{(1R)-1-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]乙基}-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(氧杂环丁烷-3-基氧基)苯甲酰胺

[0844] 160)3-{[反式-3-(二甲基氨基)环丁基]氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0845] 161)3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基氧基]-N-{[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]甲基}苯甲酰胺

[0846] 162)3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-N-{[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]甲基}苯甲酰胺

[0847] 163)3-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0848] 164)3-(5-乙基-1,3-噻唑-2-基)-5-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0849] 165)3-[(6-甲基哒嗪-3-基)氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0850] 166)N-{(1R)-1-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]乙基}-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基氧基]苯甲酰胺

[0851] 167)3-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}苯甲酰胺

[0852] 168)3-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氧基]-5-(5-乙基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0853] 169)3-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氧基]-5-(5-乙基-1,3-噻唑-2-基)-N-

{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0854] 170)3-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}苯甲酰胺

[0855] 171)3-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}苯甲酰胺

[0856] 172)3-[(2R)-1,4-二噁烷-2-基甲氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}苯甲酰胺

[0857] 173)3-[(2R)-1,4-二噁烷-2-基甲氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0858] 174)3-[(2R)-1,4-二噁烷-2-基甲氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]乙基}苯甲酰胺

[0859] 175)3-[(2S)-1,4-二噁烷-2-基甲氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}苯甲酰胺

[0860] 176)3-[(2S)-1,4-二噁烷-2-基甲氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0861] 177)3-[(2S)-1,4-二噁烷-2-基甲氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]乙基}苯甲酰胺

[0862] 178)反式异构体1:3-{[3-羟基丁-2-基]氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]乙基}苯甲酰胺

[0863] 179)反式异构体1:3-(5-氯-1,3-噻唑-2-基)-5-{[3-羟基丁-2-基]氧基}-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0864] 180)顺式异构体1:3-(5-氯-1,3-噻唑-2-基)-5-{[3-羟基丁-2-基]氧基}-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0865] 181)反式异构体1:3-(5-氯-1,3-噻唑-2-基)-5-{[3-羟基丁-2-基]氧基}-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}苯甲酰胺

[0866] 182)顺式异构体2:3-(5-氯-1,3-噻唑-2-基)-5-{[3-羟基丁-2-基]氧基}-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0867] 183)反式异构体2:3-(5-氯-1,3-噻唑-2-基)-5-{[3-羟基丁-2-基]氧基}-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0868] 184)反式异构体2:3-(5-氯-1,3-噻唑-2-基)-5-{[3-羟基丁-2-基]氧基}-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}苯甲酰胺

[0869] 185)(3R)-3-[3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-({(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}氨甲酰基)苯氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯,作为非对映异构体的混合物

[0870] 186)3-(丁-2-炔-1-基氧基)-N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯甲酰胺

[0871] 187)3-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0872] 188)3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(哌啶-4-基氧基)-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]乙基}苯甲酰胺

[0873] 189)3-(2-氮杂螺[3.3]庚-6-基氧基)-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0874] 190)3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3S)-吡咯烷-3-基氧基]-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0875] 191)3-{[3-氟哌啶-4-基]氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺,作为顺式异构体的混合物

[0876] 192)非对映异构体1:3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(哌啶-3-基氧基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0877] 193)非对映异构体2:3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(哌啶-3-基氧基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0878] 194)顺式异构体1:3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-{[2-(三氟甲基)哌啶-4-基]氧基}-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0879] 195)顺式异构体2:3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-{[2-(三氟甲基)哌啶-4-基]氧基}-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0880] 196)3-{[2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基]氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0881] 197)3-[(1-甲基哌啶-4-基)氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]乙基}苯甲酰胺

[0882] 198)3-[(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]乙基}苯甲酰胺

[0883] 199)3-[(3-氟-1-甲基哌啶-4-基)氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺,作为单一未知异构体

[0884] 200)3-{[1-(二甲基氨基)环丙基]甲氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0885] 201)3-[(2-甲基-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0886] 202)N-{(1R)-1-[2-(二氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}-3-[(1-甲基哌啶-4-基)氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯甲酰胺

[0887] 203)3-{[(3-内)-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0888] 204)3-{[(3-外)-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基]氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0889] 205)3-{[(4aS,7R,7aR)-4-甲基八氢环戊[b][1,4]噁嗪-7-基]氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0890] 206)3-{[(4aS,7S,7aR)-4-甲基八氢环戊[b][1,4]噁嗪-7-基]氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0891] 207)非对映异构体1:3-[(1-甲基哌啶-3-基)氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0892] 208)非对映异构体2:3-[(1-甲基哌啶-3-基)氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-

N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0893] 209)顺式异构体1:3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-{[1-甲基-2-(三氟甲基)哌啶-4-基]氧基}-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0894] 210)顺式异构体2:3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-{[1-甲基-2-(三氟甲基)哌啶-4-基]氧基}-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0895] 211)3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-{[1-(丙-2-基)哌啶-4-基]氧基}-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]乙基}苯甲酰胺

[0896] 212)3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-{[(3S)-1-(丙-2-基)吡咯烷-3-基]氧基}-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0897] 213)4-[3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-({(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}氨甲酰基)苯氧基]哌啶-1-甲酸甲酯

[0898] 214)4-[3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-({(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}氨甲酰基)苯氧基]哌啶-1-甲酸乙酯

[0899] 215)(3S)-3-[3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-({(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}氨甲酰基)苯氧基]吡咯烷-1-甲酸乙酯

[0900] 216)3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-{[1-(丙-2-基)氮杂环丁烷-3-基]氧基}-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0901] 217)顺式异构体1:3-[(-3-羟基丁-2-基)氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]乙基}苯甲酰胺

[0902] 218)顺式异构体2:3-[(-3-羟基丁-2-基)氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]乙基}苯甲酰胺

[0903] 219)3-[(1,1-二氧(dioxido)四氢-2H-噻喃-4-基)氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0904] 220)3-[(1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}苯甲酰胺

[0905] 221)3-(5-乙基-1,3-噻唑-2-基)-N-[(1R)-1-(5-甲基吡嗪-2-基)乙基]-5-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)苯甲酰胺

[0906] 222)3-(5-乙基-1,3-噻唑-2-基)-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]-5-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)苯甲酰胺

[0907] 223)3-(5-环丁基-1,3-噻唑-2-基)-N-[(1R)-1-(5-甲基吡嗪-2-基)乙基]-5-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)苯甲酰胺

[0908] 224)3-(5-环丁基-1,3-噻唑-2-基)-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]-5-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)苯甲酰胺

[0909] 225)3-(5-环丁基-1,3-噻唑-2-基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0910] 226)3-(5-环丁基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3S)-四氢呋喃-3-基甲氧基]-N-{(1S)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0911] 227)3-(5-乙基-1,3-噻唑-2-基)-N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基]-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基氧基]苯甲酰胺

[0912] 228)3-(5-乙基-1,3-噻唑-2-基)-N-[(1R)-1-(5-甲基吡嗪-2-基)乙基]-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基氧基]苯甲酰胺

[0913] 229)3-(5-乙基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基氧基]-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0914] 230)3-(5-环丁基-1,3-噻唑-2-基)-N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基]-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基氧基]苯甲酰胺

[0915] 231)3-(5-环丁基-1,3-噻唑-2-基)-N-[(1R)-1-(5-甲基吡嗪-2-基)乙基]-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基氧基]苯甲酰胺

[0916] 232)3-(5-环丁基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基氧基]-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0917] 233)N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基]-3-[5-(丙-2-基)-1,3-噻唑-2-基]-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基氧基]苯甲酰胺

[0918] 234)N-[(1R)-1-(5-甲基吡嗪-2-基)乙基]-3-[5-(丙-2-基)-1,3-噻唑-2-基]-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基氧基]苯甲酰胺

[0919] 235)3-[5-(丙-2-基)-1,3-噻唑-2-基]-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基氧基]-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0920] 236)3-(5-乙基-1,3-噻唑-2-基)-N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基]-5-[(3S)-四氢呋喃-3-基氧基]苯甲酰胺

[0921] 237)3-(5-乙基-1,3-噻唑-2-基)-N-[(1R)-1-(5-甲基吡嗪-2-基)乙基]-5-[(3S)-四氢呋喃-3-基氧基]苯甲酰胺

[0922] 238)3-(5-乙基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3S)-四氢呋喃-3-基氧基]-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0923] 239)3-(5-环丁基-1,3-噻唑-2-基)-N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基]-5-[(3S)-四氢呋喃-3-基氧基]苯甲酰胺

[0924] 240)3-(5-环丁基-1,3-噻唑-2-基)-N-[(1R)-1-(5-甲基吡嗪-2-基)乙基]-5-[(3S)-四氢呋喃-3-基氧基]苯甲酰胺

[0925] 241)3-(5-环丁基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3S)-四氢呋喃-3-基氧基]-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0926] 242)N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基]-3-[5-(丙-2-基)-1,3-噻唑-2-基]-5-[(3S)-四氢呋喃-3-基氧基]苯甲酰胺

[0927] 243)N-[(1R)-1-(5-甲基吡嗪-2-基)乙基]-3-[5-(丙-2-基)-1,3-噻唑-2-基]-5-[(3S)-四氢呋喃-3-基氧基]苯甲酰胺

[0928] 244)3-[5-(丙-2-基)-1,3-噻唑-2-基]-5-[(3S)-四氢呋喃-3-基氧基]-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0929] 245)3-(5-乙基-1,3-噻唑-2-基)-N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基]-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基甲氧基]苯甲酰胺

[0930] 246)3-(5-乙基-1,3-噻唑-2-基)-N-[(1R)-1-(5-甲基吡嗪-2-基)乙基]-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基甲氧基]苯甲酰胺

[0931] 247)3-(5-乙基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基甲氧基]-N-{(1R)-1-

[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0932] 248)3-(5-环丁基-1,3-噻唑-2-基)-N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基]-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基甲氧基]苯甲酰胺

[0933] 249)3-(5-环丁基-1,3-噻唑-2-基)-N-[(1R)-1-(5-甲基吡嗪-2-基)乙基]-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基甲氧基]苯甲酰胺

[0934] 250)3-(5-环丁基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基甲氧基]-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0935] 251)N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基]-3-[5-(丙-2-基)-1,3-噻唑-2-基]-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基甲氧基]苯甲酰胺

[0936] 252)N-[(1R)-1-(5-甲基吡嗪-2-基)乙基]-3-[5-(丙-2-基)-1,3-噻唑-2-基]-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基甲氧基]苯甲酰胺

[0937] 253)3-[5-(丙-2-基)-1,3-噻唑-2-基]-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基甲氧基]-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0938] 254)3-(5-乙基-1,3-噻唑-2-基)-N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基]-5-[(2R)-四氢呋喃-2-基甲氧基]苯甲酰胺

[0939] 255)3-(5-乙基-1,3-噻唑-2-基)-N-[(1R)-1-(5-甲基吡嗪-2-基)乙基]-5-[(2R)-四氢呋喃-2-基甲氧基]苯甲酰胺

[0940] 256)3-(5-乙基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(2R)-四氢呋喃-2-基甲氧基]-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0941] 257)3-(5-环丁基-1,3-噻唑-2-基)-N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基]-5-[(2R)-四氢呋喃-2-基甲氧基]苯甲酰胺

[0942] 258)3-(5-环丁基-1,3-噻唑-2-基)-N-[(1R)-1-(5-甲基吡嗪-2-基)乙基]-5-[(2R)-四氢呋喃-2-基甲氧基]苯甲酰胺

[0943] 259)3-(5-环丁基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(2R)-四氢呋喃-2-基甲氧基]-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0944] 260)N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基]-3-[5-(丙-2-基)-1,3-噻唑-2-基]-5-[(2R)-四氢呋喃-2-基甲氧基]苯甲酰胺

[0945] 261)N-[(1R)-1-(5-甲基吡嗪-2-基)乙基]-3-[5-(丙-2-基)-1,3-噻唑-2-基]-5-[(2R)-四氢呋喃-2-基甲氧基]苯甲酰胺

[0946] 262)3-[5-(丙-2-基)-1,3-噻唑-2-基]-5-[(2R)-四氢呋喃-2-基甲氧基]-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0947] 263)3-(5-乙基-1,3-噻唑-2-基)-N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基]-5-[(3S)-四氢呋喃-3-基甲氧基]苯甲酰胺

[0948] 264)3-(5-乙基-1,3-噻唑-2-基)-N-[(1R)-1-(5-甲基吡嗪-2-基)乙基]-5-[(3S)-四氢呋喃-3-基甲氧基]苯甲酰胺

[0949] 265)3-(5-乙基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3S)-四氢呋喃-3-基甲氧基]-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0950] 266)N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基]-3-[5-(丙-2-基)-1,3-噻唑-2-基]-5-[(3S)-四氢呋喃-3-基甲氧基]苯甲酰胺

[0951] 267)N-[(1R)-1-(5-甲基吡嗪-2-基)乙基]-3-[5-(丙-2-基)-1,3-噻唑-2-基]-5-[(3S)-四氢呋喃-3-基甲氧基]苯甲酰胺

[0952] 268)3-[5-(丙-2-基)-1,3-噻唑-2-基]-5-[(3S)-四氢呋喃-3-基甲氧基]-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0953] 269)3-(5-乙基-1,3-噻唑-2-基)-N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基]-5-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲氧基]苯甲酰胺

[0954] 270)3-(5-乙基-1,3-噻唑-2-基)-N-[(1R)-1-(5-甲基吡嗪-2-基)乙基]-5-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲氧基]苯甲酰胺

[0955] 271)3-(5-乙基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲氧基]-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0956] 272)3-(5-环丁基-1,3-噻唑-2-基)-N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基]-5-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲氧基]苯甲酰胺

[0957] 273)3-(5-环丁基-1,3-噻唑-2-基)-N-[(1R)-1-(5-甲基吡嗪-2-基)乙基]-5-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲氧基]苯甲酰胺

[0958] 274)3-(5-环丁基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲氧基]-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0959] 275)N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基]-3-[5-(丙-2-基)-1,3-噻唑-2-基]-5-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲氧基]苯甲酰胺

[0960] 276)N-[(1R)-1-(5-甲基吡嗪-2-基)乙基]-3-[5-(丙-2-基)-1,3-噻唑-2-基]-5-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲氧基]苯甲酰胺

[0961] 277)3-[5-(丙-2-基)-1,3-噻唑-2-基]-5-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲氧基]-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0962] 278)3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基氧基]-N-{(1S)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0963] 279)3-(5-乙基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基甲氧基]-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]乙基}苯甲酰胺

[0964] 280)3-[5-(丙-2-基)-1,3-噻唑-2-基]-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基甲氧基]-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]乙基}苯甲酰胺

[0965] 281)3-[5-(丙-2-基)-1,3-噻唑-2-基]-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基氧基]-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]乙基}苯甲酰胺

[0966] 282)3-(5-环丁基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3S)-四氢呋喃-3-基氧基]-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]乙基}苯甲酰胺

[0967] 283)3-(5-乙基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3S)-四氢呋喃-3-基甲氧基]-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]乙基}苯甲酰胺

[0968] 284)3-(5-环丁基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基甲氧基]-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]乙基}苯甲酰胺

[0969] 285)3-[5-(丙-2-基)-1,3-噻唑-2-基]-5-[(3S)-四氢呋喃-3-基甲氧基]-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]乙基}苯甲酰胺

[0970] 286)3-[5-(丙-2-基)-1,3-噻唑-2-基]-5-[(2R)-四氢呋喃-2-基甲氧基]-N-

{(1R)-1-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]乙基}苯甲酰胺

[0971] 287)3-(5-环丁基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲氧基]-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]乙基}苯甲酰胺

[0972] 288)3-[5-(丙-2-基)-1,3-噻唑-2-基]-5-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲氧基]-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]乙基}苯甲酰胺

[0973] 289)3-(5-乙基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(2S)-四氢呋喃-2-基甲氧基]-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]乙基}苯甲酰胺

[0974] 290)3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-{[1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基]氧基}-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0975] 291)3-{[1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基]氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0976] 292)3-{[1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基]氧基}-N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯甲酰胺

[0977] 293)3-{[1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基]氧基}-N-[(1R)-1-(5-甲基吡嗪-2-基)乙基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯甲酰胺

[0978] 294)3-{[1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基]氧基}-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯甲酰胺

[0979] 295)3-{[1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基]氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1S)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0980] 296)3-{[1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基]氧基}-N-[(1R)-1-(2-甲基嘧啶-5-基)乙基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯甲酰胺

[0981] 297)3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-{[1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基]氧基}-N-{(1S)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0982] 298)N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-{[1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基]氧基}苯甲酰胺

[0983] 299)3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-{[1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基]氧基}-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]乙基}苯甲酰胺

[0984] 300)N-[(1R)-1-(5-甲基吡嗪-2-基)乙基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-{[1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基]氧基}苯甲酰胺

[0985] 301)N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-{[1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基]氧基}苯甲酰胺

[0986] 302)N-[(1R)-1-(2-甲基嘧啶-5-基)乙基]-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-{[1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基]氧基}苯甲酰胺

[0987] 303)3-(5-氯-1,3-噻唑-2-基)-N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基]-5-[(3S)-四氢呋喃-3-基甲氧基]苯甲酰胺

[0988] 304)3-(5-氯-1,3-噻唑-2-基)-N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基]-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基氧基]苯甲酰胺

[0989] 305)3-(5-氯-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基氧基]-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]乙基}苯甲酰胺

[0990] 306)3-(5-氯-1,3-噻唑-2-基)-N-[(1R)-1-(5-甲基吡嗪-2-基)乙基]-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基氧基]苯甲酰胺

[0991] 307)3-(5-氯-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3S)-四氢呋喃-3-基氧基]-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]乙基}苯甲酰胺

[0992] 308)3-(5-氯-1,3-噻唑-2-基)-N-[(1R)-1-(5-甲基吡嗪-2-基)乙基]-5-[(3S)-四氢呋喃-3-基氧基]苯甲酰胺

[0993] 309)3-(5-氯-1,3-噻唑-2-基)-N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基]-5-[(3S)-四氢呋喃-3-基氧基]苯甲酰胺

[0994] 310)3-(5-氯-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3S)-四氢呋喃-3-基甲氧基]-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0995] 311)3-(5-氯-1,3-噻唑-2-基)-N-[(1R)-1-(5-甲基吡嗪-2-基)乙基]-5-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)苯甲酰胺

[0996] 312)3-(5-氯-1,3-噻唑-2-基)-N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基]-5-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)苯甲酰胺

[0997] 313)3-(5-氯-1,3-噻唑-2-基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]乙基}苯甲酰胺

[0998] 314)3-[(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[0999] 315)3-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[1000] 316)3-[(2-甲基四氢呋喃-2-基)甲氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺,作为两种非对映异构体的混合物

[1001] 317)非对映异构体1:3-[(2-甲基四氢呋喃-2-基)甲氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[1002] 318)非对映异构体2:3-[(2-甲基四氢呋喃-2-基)甲氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[1003] 319)3-[(3-甲基四氢呋喃-3-基)甲氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺,作为两种非对映异构体的混合物

[1004] 320)非对映异构体1:3-[(3-甲基四氢呋喃-3-基)甲氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[1005] 321)非对映异构体2:3-[(3-甲基四氢呋喃-3-基)甲氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[1006] 322)3-[(1-甲基-6-氧代哌啶-3-基)氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺,作为两种非对映异构体的混合物

[1007] 323)非对映异构体1:3-[(1-甲基-6-氧代哌啶-3-基)氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[1008] 324)非对映异构体2:3-[(1-甲基-6-氧代哌啶-3-基)氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[1009] 325)3-[(3-羟基丁-2-基)氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三

氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺,作为顺式异构体的混合物

[1010] 326)顺式异构体1:3-[(3-羟基丁-2-基)氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[1011] 327)顺式异构体2:3-[(3-羟基丁-2-基)氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[1012] 328)3-[(7-甲基-3-氧杂-7-氮杂二环[3.3.1]壬-9-基)氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺,作为两种立体异构体的混合物

[1013] 329)立体异构体1:3-[(7-甲基-3-氧杂-7-氮杂二环[3.3.1]壬-9-基)氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[1014] 330)立体异构体2:3-[(7-甲基-3-氧杂-7-氮杂二环[3.3.1]壬-9-基)氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[1015] 331)3-[(7-异丙基-3-氧杂-7-氮杂二环[3.3.1]壬-9-基)氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺,作为两种立体异构体的混合物

[1016] 332)9-[3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-({(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}氨甲酰基)苯氧基]-3-氧杂-7-氮杂二环[3.3.1]壬烷-7-甲酸甲酯,作为两种立体异构体的混合物

[1017] 333)(2R)-2-{[3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-({(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}氨甲酰基)苯氧基]甲基}吗啉-4-甲酸叔丁酯

[1018] 334)3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(2R)-吗啉-2-基甲氧基]-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[1019] 335)3-{[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]甲氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[1020] 336)(2S)-2-{[3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-({(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}氨甲酰基)苯氧基]甲基}吗啉-4-甲酸叔丁酯

[1021] 337)3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(2S)-吗啉-2-基甲氧基]-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[1022] 338)3-{[(2S)-4-甲基吗啉-2-基]甲氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[1023] 339)3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[吗啉-2-基甲氧基]-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺,作为非对映异构体的混合物

[1024] 340)3-{[4-甲基吗啉-2-基]甲氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺,作为非对映异构体的混合物

[1025] 341)非对映异构体1:3-(氟哌啶-3-基)甲氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[1026] 342)非对映异构体2:3-(氟哌啶-3-基)甲氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[1027] 343)非对映异构体1:3-{[3-氟-1-甲基哌啶-3-基]甲氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻

唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[1028] 344)非对映异构体2:3-{[3-氟-1-甲基哌啶-3-基]甲氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[1029] 345)3-[(3-氟氮杂环丁烷-3-基)甲氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[1030] 346)3-{[4,4-二氟哌啶-3-基]甲氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺,作为两种非对映异构体的混合物

[1031] 347)3-{[(3R)-4-甲基吗啉-3-基]甲氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[1032] 348)3-{[(3S)-4-甲基吗啉-3-基]甲氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}苯甲酰胺

[1033] 349)3-{[(3S)-4-甲基吗啉-3-基]甲氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[1034] 350)3-{[(3R)-4-甲基吗啉-3-基]甲氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}苯甲酰胺

[1035] 351)3-{[4-氟-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺,作为立体异构体的混合物

[1036] 352)3-{[4-氟-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}苯甲酰胺,作为立体异构体的混合物

[1037] 353)3-{[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]甲氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}苯甲酰胺

[1038] 354)3-(5-氯-1,3-噻唑-2-基)-5-{[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]甲氧基}-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[1039] 355)3-{[(2S)-4-甲基吗啉-2-基]甲氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]甲基}苯甲酰胺

[1040] 356)N-{(1R)-1-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]乙基}-3-{[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]甲氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯甲酰胺

[1041] 357)3-{[(2S)-4-甲基吗啉-2-基]甲氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}苯甲酰胺

[1042] 358)3-[(3-氟-1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[1043] 359)3-{[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]甲氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]甲基}苯甲酰胺

[1044] 360)3-{[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]甲氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]乙基}苯甲酰胺

[1045] 361)3-{[(2S)-4-甲基吗啉-2-基]甲氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]乙基}苯甲酰胺

[1046] 362)3-(5-乙基-1,3-噻唑-2-基)-5-{[(2S)-4-甲基吗啉-2-基]甲氧基}-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[1047] 363)3-(5-氯-1,3-噻唑-2-基)-5-{[(2S)-4-甲基吗啉-2-基]甲氧基}-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[1048] 364)3-(5-乙基-1,3-噻唑-2-基)-5-{[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]甲氧基}-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[1049] 365)3-{[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[1050] 366)3-{[(2R)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[1051] 367)3-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[1052] 368)3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-{[(2R)-4-(丙-2-基)吗啉-2-基]甲氧基}-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[1053] 369)3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-{[(2S)-4-(丙-2-基)吗啉-2-基]甲氧基}-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[1054] 370)3-{[4,4-二氟-1-甲基哌啶-3-基]甲氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺,作为两种非对映异构体的混合物

[1055] 371)非对映异构体1:3-{[4,4-二氟-1-甲基哌啶-3-基]甲氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[1056] 372)非对映异构体2:3-{[4,4-二氟-1-甲基哌啶-3-基]甲氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[1057] 373)3-[(3-氟-1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}苯甲酰胺

[1058] 374)3-(5-乙基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3-氟-1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基]-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}苯甲酰胺

[1059] 375)3-{[(3R)-4-甲基吗啉-3-基]甲氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]乙基}苯甲酰胺

[1060] 376)3-{[(3S)-4-甲基吗啉-3-基]甲氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]乙基}苯甲酰胺

[1061] 377)3-{[(2R)-4-乙基吗啉-2-基]甲氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[1062] 378)3-{[(2R)-4-(2,2-二氟乙基)吗啉-2-基]甲氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[1063] 379)(2R)-2-{[3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-({(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}氨甲酰基)苯氧基]甲基}吗啉-4-甲酸甲酯

[1064] 380)(2S)-2-{[3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-({(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}氨甲酰基)苯氧基]甲基}吗啉-4-甲酸甲酯

[1065] 381)3-(氮杂环丁烷-3-基甲氧基)-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[1066] 382)3-{[(3R)-4-甲基-5-氧代吗啉-3-基]甲氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-

N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[1067] 383)3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-{[(3R)-5-氧代吗啉-3-基]甲氧基}-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[1068] 384)3-{[(5S)-3-甲基-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基]甲氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[1069] 385)3-{[(5R)-3-甲基-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基]甲氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[1070] 386)3-{[(2R)-4-甲基-5-氧代吗啉-2-基]甲氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[1071] 387)3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-{[(2S)-5-氧代吗啉-2-基]甲氧基}-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[1072] 388)3-{[(2S)-4-甲基-5-氧代吗啉-2-基]甲氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[1073] 389)3-{[(3S)-4-甲基-5-氧代吗啉-3-基]甲氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[1074] 390)3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-{[(3S)-5-氧代吗啉-3-基]甲氧基}-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[1075] 391)1-{[3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-({(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}氨甲酰基)苯氧基]甲基}-2-氧杂-5-氮杂二环[2.2.1]庚烷-5-甲酸叔丁酯,作为两种非对映异构体的混合物

[1076] 392)3-[(5-异丙基-2-氧杂-5-氮杂二环[2.2.1]庚-1-基)甲氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺,作为两种非对映异构体的混合物

[1077] 393)3-[(5-甲基-2-氧杂-5-氮杂二环[2.2.1]庚-1-基)甲氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺,作为两种非对映异构体的混合物

[1078] 394)3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂二环[2.2.1]庚-1-基甲氧基]-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺,作为两种非对映异构体的混合物

[1079] 395)3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(5-丙基-2-氧杂-5-氮杂二环[2.2.1]庚-1-基)甲氧基]-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺,作为两种非对映异构体的混合物

[1080] 396)1-{[3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-({(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}氨甲酰基)苯氧基]甲基}-2-氧杂-5-氮杂二环[2.2.1]庚烷-5-甲酸甲酯,作为两种非对映异构体的混合物

[1081] 397)1-{[3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-({(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}氨甲酰基)苯氧基]甲基}-2-氧杂-5-氮杂二环[2.2.1]庚烷-5-甲酸乙酯,作为两种非对映异构体的混合物

[1082] 398)3-{[(2S)-4-乙基吗啉-2-基]甲氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-

{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[1083] 399)(2R)-2-{[3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-({(1S)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}氨甲酰基)苯氧基]甲基}吗啉-4-甲酸叔丁酯

[1084] 400)3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(2R)-吗啉-2-基甲氧基]-N-{(1S)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[1085] 401)3-(5-乙基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(2S)-吗啉-2-基甲氧基]-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]乙基}苯甲酰胺

[1086] 402)3-(5-乙基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(2R)-吗啉-2-基甲氧基]-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]乙基}苯甲酰胺

[1087] 403)3-{[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]甲氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1S)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[1088] 404)3-{[(2S)-4-甲基吗啉-2-基]甲氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1S)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺

[1089] 405)3-(5-乙基-1,3-噻唑-2-基)-5-{[(2S)-4-甲基吗啉-2-基]甲氧基}-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]乙基}苯甲酰胺

[1090] 406)3-(5-乙基-1,3-噻唑-2-基)-5-{[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]甲氧基}-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]乙基}苯甲酰胺。

[1091] 也公开了以下化合物的用途,其用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症,和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况,特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭,这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[1092] 3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基氧基]-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺;

[1093] 3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3S)-四氢呋喃-3-基氧基]-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺;

[1094] 3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺;

[1095] 3-(5-乙基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基氧基]-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺;

[1096] 3-(5-乙基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3S)-四氢呋喃-3-基氧基]-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺;

[1097] 3-(5-乙基-1,3-噻唑-2-基)-5-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺;

[1098] 3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基氧基]-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]乙基}苯甲酰胺;

[1099] 3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3S)-四氢呋喃-3-基氧基]-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]乙基}苯甲酰胺。

[1100] 本发明的优选实施方案为以下化合物的用途,其用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症,和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他

病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关；即

[1101] 3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基氧基]-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺；

[1102] 3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3S)-四氢呋喃-3-基氧基]-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺。

[1103] 本发明的甚至更优选实施方案为3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基氧基]-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺的用途，将其用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[1104] 本发明的另一个优选实施方案为以下化合物的用途，即

[1105] 3-(5-乙基-1,3-噻唑-2-基)-5-{[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]甲氧基}-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺；

[1106] 3-{[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]甲氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺；

[1107] 3-(5-乙基-1,3-噻唑-2-基)-5-{[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]甲氧基}-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]乙基}苯甲酰胺

[1108] 将其用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[1109] 本发明的甚至更优选的实施方案为3-{[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]甲氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺的用途，将其用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[1110] 本发明另一更优选实施方案为以下化合物的用途，即

[1111] 反式异构体2:3-{[3-羟基丁-2-基]氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺；

[1112] 反式异构体1:3-{[3-羟基丁-2-基]氧基}-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]乙基}苯甲酰胺；

[1113] 反式异构体1:3-(5-氯-1,3-噻唑-2-基)-5-{[3-羟基丁-2-基]氧基}-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺；

[1114] 顺式异构体1:3-(5-氯-1,3-噻唑-2-基)-5-{[3-羟基丁-2-基]氧基}-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺；

[1115] 顺式异构体2:3-(5-氯-1,3-噻唑-2-基)-5-{[3-羟基丁-2-基]氧基}-N-{(1R)-1-

[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺；

[1116] 反式异构体2:3-(5-氯-1,3-噻唑-2-基)-5-{[3-羟基丁-2-基]氧基}-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺；

[1117] 顺式异构体1:3-[(-3-羟基丁-2-基)氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]乙基}苯甲酰胺；

[1118] 顺式异构体2:3-[(-3-羟基丁-2-基)氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]乙基}苯甲酰胺；

[1119] 顺式异构体1:3-[(3-羟基丁-2-基)氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺；

[1120] 顺式异构体2:3-[(3-羟基丁-2-基)氧基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺；

[1121] 将其用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症,和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况,特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭,这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[1122] 本发明的甚至更优选的实施方案为顺式异构体1:3-(5-氯-1,3-噻唑-2-基)-5-{[3-羟基丁-2-基]氧基}-N-{(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基}苯甲酰胺的用途,将其用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症,和/或与由于化学受体敏感性增加而导致的自主神经失调有关的其他病理状况,特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭,这些都与P2X3受体的活性增加有关。

[1123] 应理解本发明也涉及以上所述优选实施方案的任何组合的用途。

[1124] 式(I)化合物的合成记载于WO2016/091776。

[1125] 本发明化合物的药物组合物

[1126] 本发明也涉及包含一种或多种通式(I)化合物的药物组合物。通过向有此需要的患者给药,可以将这些组合物用于实现所需的药理作用。为了本发明的目的,患者是需要治疗特定病况或疾病的哺乳动物,包括人。因此,本发明包括由药学上可接受的载体和药学上有效量的本发明的化合物或其盐组成的药物组合物。药学上可接受的载体优选是在与活性成分的有效活性一致的浓度下对患者相对无毒且无害的载体,从而由载体引起的任何副作用都不能削弱该活性成分的有益作用。化合物的药学有效量优选是对所治疗的特定病况产生效果或施加影响的量。本发明的化合物可以与本领域所熟知的药学上可接受的载体一起,使用任何有效的常规剂量单位形式给药,包括速释、缓释和定时释放的制剂,经口、胃肠外、局部、吸入、经鼻、经舌下、膀胱内、经直肠、经阴道等给药。

[1127] 对于口服给药,可以将化合物配制成固体或液体制剂,例如胶囊剂、丸剂、片剂、锭剂、糖锭、熔化物、散剂、溶液剂、混悬剂或乳剂,并且可以根据本领域已知的方法制备该药物组合物。固体单位剂型可以是常规的硬壳或软壳明胶类型的胶囊,其含有例如表面活性剂、润滑剂和惰性填充剂如乳糖、蔗糖、磷酸钙和玉米淀粉。

[1128] 在另一个实施方案中,本发明化合物可以用以下物质一起制成片剂:常规片剂基质如乳糖、蔗糖和玉米淀粉;粘合剂如阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶;有助于片剂给药后崩解

和溶解的崩解剂如马铃薯淀粉、海藻酸、玉米淀粉和瓜尔胶、黄芪胶、阿拉伯胶;改善片剂颗粒的流动性并防止片剂材料粘附在压片冲模表面和冲头上的润滑剂如滑石、硬脂酸或硬脂酸镁、硬脂酸钙或硬脂酸锌;以及用于提高片剂的美学特征并使它们更容易被患者接受的染料、着色剂和调味剂如薄荷、鹿蹄草油或樱桃调味剂。用于口服液体剂型的合适的赋形剂包括磷酸氢钙和稀释剂如水和醇如乙醇、苯甲醇和聚乙二醇,添加或不添加药学上可接受的表面活性剂、悬浮剂或乳化剂。各种其他材料可以作为包衣材料存在或者用于修饰该剂量单元的物理形式。例如,片剂、丸剂或胶囊剂可以用虫胶、糖或同时使用二者包衣。

[1129] 可分散的粉剂和颗粒剂适合于制备水性悬浮液。它们提供了与分散剂或湿润剂、悬浮剂和一种或多种防腐剂混合的活性成分。合适的分散剂或湿润剂以及悬浮剂的实例已经在上文提及。也可以存在其他赋形剂,例如上述的甜味剂、调味剂和着色剂。

[1130] 包含本发明化合物的药物组合物也可以是水包油乳剂形式。油相可以是植物油,例如液体石蜡,或植物油的混合物。合适的乳化剂可以是(1)天然存在的树胶,例如阿拉伯胶和黄芪胶;(2)天然存在的磷脂,例如大豆磷脂和卵磷脂;(3)由脂肪酸和己糖酐衍生的酯或偏酯(partial ester),例如,脱水山梨糖醇单油酸酯,(4)所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物,例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。乳剂也可以包含甜味剂和调味剂。

[1131] 油性悬浮剂可通过将活性成分悬浮在植物油中例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油或矿物油如液体石蜡来配制。油性悬浮剂可包含增稠剂,例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。悬浮剂还可以包含一种或多种防腐剂,例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯;一种或多种着色剂;一种或多种调味剂;和一种或多种甜味剂如蔗糖或糖精。

[1132] 糖浆剂和酏剂可以与甜味剂例如甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖一起配制。这样的制剂还可以包含缓和剂和防腐剂(例如对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯)以及调味剂和着色剂。

[1133] 本发明化合物还可以作为化合物的注射剂型以肠胃外途径即皮下、静脉内、膀胱内、肌内或腹膜内途径给药,所述注射剂型优选是在含药学载体的生理学上可接受的稀释剂中,其可以是无菌液体或例如水、盐水、右旋糖水溶液和相关的糖溶液,醇如乙醇、异丙醇或十六烷醇,二醇如丙二醇或聚乙二醇,甘油缩酮如2,2-二甲基-1,1-二氧戊环-4-甲醇,醚(例如聚(乙二醇)400),油,脂肪酸,脂肪酸酯或脂肪酸甘油酯或乙酰化脂肪酸甘油酯等液体的混合物,添加或不添加药学上可接受的表面活性剂如肥皂或洗涤剂,悬浮剂如果胶、卡波姆、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素或羧甲基纤维素,或乳化剂和其他药物佐剂。

[1134] 可以用于本发明的肠胃外制剂的油的实例是来源于石油、动物、植物或合成的油,例如花生油、大豆油、芝麻油、棉籽油、玉米油、橄榄油、矿脂和矿物油。合适的脂肪酸包括油酸、硬脂酸、异硬脂酸和肉豆蔻酸。合适的脂肪酸酯是例如油酸乙酯和肉豆蔻酸异丙酯。合适的皂类包括脂肪酸碱金属盐、铵盐和三乙醇胺盐;合适的洗涤剂包括阳离子洗涤剂,例如二甲基二烷基卤化铵、烷基吡啶卤化物和烷基胺乙酸盐;阴离子洗涤剂,例如烷基、芳基和烯烃磺酸盐,烷基、烯烃、醚和单甘油硫酸酯及磺基琥珀酸酯;非离子洗涤剂,例如脂肪胺氧化物、脂肪酸链烷醇酰胺和聚(氧乙烯-氧丙烯)或环氧乙烷或环氧丙烷的共聚物;和两性洗涤剂,例如β-氨基丙酸烷基酯和2-烷基咪唑啉季铵盐及其混合物。

[1135] 用于肠胃外制剂的表面活性剂的实例是聚乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯类,例如脱水山梨糖醇单油酸酯,以及通过环氧丙烷与丙二醇缩合形成的环氧乙烷与疏水碱的高分子

量加合物。

[1136] 药物组合物可以是无菌可注射水性悬浮剂的形式。可以按照已知方法来配制这类悬浊剂，使用合适的分散剂或湿润剂和助悬剂如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄芪胶和阿拉伯胶；分散剂或湿润剂，其可以是天然存在的磷脂如卵磷脂，环氧烷与脂肪酸的缩合产物如聚氧乙烯硬脂酸酯，环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物如十七-乙烯氧鲸蜡醇，环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物如聚氧乙烯山梨醇单油酸酯，或环氧乙烷与衍生自脂肪酸与己糖醇酐的偏酯的缩合产物，例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。

[1137] 无菌注射制剂也可以是在无毒的、可用于肠胃外途径的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液或悬浮剂。可以使用的稀释剂和溶剂是例如水、林格氏溶液(Ringer's solution)、等渗氯化钠溶液和等渗葡萄糖溶液。另外，无菌固定油通常用作溶剂或悬浮介质。为此，可以使用任何温和的固定油，包括合成的单酸甘油酯或双酸甘油酯。另外，脂肪酸如油酸可用于制备注射剂。

[1138] 包含本发明化合物的组合物还可以栓剂的形式以直肠途径给予药物。这些组合物可以通过将药物与合适的在常规温度下为固体但在直肠温度下为液体并由此在直肠中逐渐熔化以释放药物的非刺激性赋形剂混合来制备。这样的物质为例如可可脂和聚乙二醇。

[1139] 在本发明的方法中采用的另一种制剂采用透皮递送装置(“贴剂”)。此类透皮贴剂可用于提供持续或非持续地注入受控量的本发明化合物。用于递送药剂的透皮贴剂的构造和用法在本领域中是众所周知的(参见，例如，1991年6月11日颁布的美国专利第5,023,252号，其通过引用纳入本文)。可以将此类贴剂构造成用于连续、脉动或按需递送的药剂。

[1140] 用于肠胃外和膀胱内给药的控释制剂包括本领域已知的脂质体、聚合物微球和聚合物凝胶制剂。

[1141] 包含通式(I)化合物的组合物也可以以延长释放，植入物或长效制剂的形式给药。

[1142] 应用于本发明的方法中的另一种制剂使用气雾剂，其能够将通式(I)的化合物以全身性药物暴露量的最小值递送至气道。已知有几种气雾剂制剂可用于该目的，例如由喷雾器或干粉吸入器产生的液体或干燥颗粒。

[1143] 通过机械递送装置将药物组合物递送至患者可能是需要或必要的。用于递送药剂的机械递送装置的构造和用法为本领域所熟知。例如用于向脑部直接给药的直接技术通常包括将药物递送导管置于患者的脑室系统内以越过血脑屏障。1991年4月30日公布的美国专利5,011,472记载了一种这样的用于将试剂递送至身体特定解剖部位的植入式递送系统。

[1144] 如果必要或期望，含有本发明化合物的组合物还可以含有通常被称作载体或稀释剂的其它常规的药学上可接受的组合成分。可以利用制备适当剂型的的此类组合物的常规方法。

[1145] 此类成分和方法包括以下文献中记载的那些，每篇文献均通过引用纳入本文：Powell,M.F.等人,"Compendium of Excipients for Parenteral Formulations"PDA Journal of Pharmaceutical Science&Technology 1998,52(5),238-311;Strickley,R.G"Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States(1999)-Part-1"PDA Journal of Pharmaceutical Science&Technology

1999,53(6),324-349;以及Nema,S.等人,"Excipients and Their Use in Injectable Products"PDA Journal of Pharmaceutical Science&Technology 1997,51(4),166-171。

[1146] 在配制用于期望的给药途径的组合物时,可以酌情使用的常用药物成分包括:

[1147] 酸化剂(实例包括但不限于乙酸、柠檬酸、富马酸、盐酸、硝酸);

[1148] 碱化剂(实例包括但不限于氨溶液、碳酸铵、二乙醇胺、单乙醇胺、氢氧化钾、硼酸钠、碳酸钠、氢氧化钠、三乙醇胺(triethanolamine)、三醇胺(trolamine);

[1149] 吸附剂(实例包括但不限于粉末状纤维素和活性炭);

[1150] 气溶胶喷射剂(实例包括但不限于二氧化碳、CCl_2F_2、F_2ClC-$CClF_2$和$CClF_3$);

[1151] 空气置换剂(实例包括但不限于氮气和氩气);

[1152] 抗真菌防腐剂(实例包括但不限于苯甲酸、对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸钠);

[1153] 抗菌防腐剂(实例包括但不限于苯扎氯铵、苄索氯铵、苯甲醇、氯化十六烷基吡啶、氯丁醇、苯酚、苯乙醇、硝酸苯汞和硫柳汞);

[1154] 抗氧化剂(实例包括但不限于抗坏血酸、棕榈酸抗坏血酸酯、丁基化羟基苯甲醚、丁基化羟基甲苯、次磷酸、一硫代甘油、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、亚硫酸氢钠、甲醛次硫酸氢钠、焦亚硫酸钠);粘合材料(实例包括但不限于嵌段聚合物、天然和合成橡胶、聚丙烯酸酯、聚氨酯、硅树脂、聚硅氧烷和苯乙烯-丁二烯共聚物);

[1155] 缓冲剂(实例包括但不限于偏磷酸钾、磷酸氢二钾、乙酸钠、无水柠檬酸钠和柠檬酸钠二水合物);

[1156] 载体试剂(实例包括但不限于阿拉伯胶糖浆、芳香糖浆、芳香酏剂、樱桃糖浆、可可糖浆、橙糖浆、糖浆、玉米油、矿物油、花生油、芝麻油、抑菌氯化钠注射液和抑菌水注射);

[1157] 螯合剂(实例包括但不限于乙二胺四乙酸二钠和乙二胺四乙酸);

[1158] 着色剂(实例包括但不限于FD&C Red No.3、FD&C Red No.20、FD&C Yellow No.6、FD&C Blue No.2、D&C Green No.5、D&C Orange No.5、D&C Red No.8,焦糖和氧化铁红);

[1159] 澄清剂(实例包括但不限于膨润土);

[1160] 乳化剂(实例包括但不限于阿拉伯胶、聚西托醇、鲸蜡醇、单硬脂酸甘油酯、卵磷脂、脱水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯50单硬脂酸酯);

[1161] 胶囊化试剂(实例包括但不限于明胶和乙酸邻苯二甲酸纤维素);

[1162] 调味剂(实例包括但不限于茴香油、肉桂油、可可、薄荷醇、橙油、薄荷油和香草醛);

[1163] 保湿剂(实例包括但不限于甘油、丙二醇和山梨糖醇);

[1164] 研磨剂(实例包括但不限于矿物油和甘油);

[1165] 油(实例包括但不限于落花生油(arachis oil)、矿物油、橄榄油、花生油(peanut oil)、芝麻油和植物油);

[1166] 软膏基质(实例包括但不限于羊毛脂、亲水性软膏、聚乙二醇软膏、矿脂、亲水性矿脂、白色软膏、黄色软膏和玫瑰水软膏);

[1167] 渗透增强剂(透皮递送)(实例包括但不限于单羟基醇或多羟基醇、一元醇或多元醇、饱和或不饱和脂肪醇、饱和或不饱和脂肪酸酯、饱和或不饱和二元羧酸、香精油、磷脂酰衍生物、脑磷脂、萜烯、酰胺、醚、酮和脲);

[1168] 增塑剂(实例包括但不限于邻苯二甲酸二乙酯和甘油)；

[1169] 溶剂(实例包括但不限于乙醇、玉米油、棉籽油、甘油、异丙醇、矿物油、油酸、花生油、纯净水、注射用水、无菌注射用水和无菌冲洗用水)；

[1170] 硬化剂(实例包括但不限于鲸蜡醇、鲸蜡酯蜡、微晶蜡、石蜡、硬脂醇、白色蜡和黄色蜡)；

[1171] 栓剂基质(实例包括但不限于可可脂和聚乙二醇(混合物))；

[1172] 表面活性剂(实例包括但不限于苯扎氯铵、壬苯醇醚10、壬苯醇醚9、聚山梨酯80、月桂基硫酸钠和脱水山梨糖醇单棕榈酸酯)；

[1173] 悬浮剂(实例包括但不限于琼脂、膨润土、卡波姆、羧甲基纤维素钠、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、高岭土、甲基纤维素、黄芪胶和硅酸镁铝)；

[1174] 甜味剂(实例包括但不限于天冬甜素、右旋糖、甘油、甘露醇、丙二醇、糖精钠、山梨糖醇和蔗糖)；

[1175] 片剂抗粘附剂(实例包括但不限于硬脂酸镁和滑石粉)；

[1176] 片剂粘合剂(实例包括但不限于阿拉伯胶、海藻酸、羧甲基纤维素钠、可压缩蔗糖、乙基纤维素、明胶、液体葡萄糖、甲基纤维素、非交联聚乙烯吡咯烷酮和预胶化淀粉)；

[1177] 片剂和胶囊稀释剂(实例包括但不限于磷酸氢钙、高岭土、乳糖、甘露糖醇、微晶纤维素、粉状纤维素、沉淀碳酸钙、碳酸钠、磷酸钠、山梨糖醇和淀粉)；

[1178] 片剂包衣剂(实例包括但不限于液体葡萄糖、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素和虫胶)；

[1179] 片剂直接压缩赋形剂(实例包括但不限于磷酸氢钙)；

[1180] 片剂崩解剂(实例包括但不限于海藻酸、羧甲基纤维素钙、微晶纤维素、离子交换树脂钾(polacrillin potassium)、交联的聚乙烯吡咯烷酮、海藻酸钠、淀粉乙醇酸钠和淀粉)；

[1181] 片剂助流剂(实例包括但不限于胶体二氧化硅、玉米淀粉和滑石粉)；

[1182] 片剂润滑剂(实例包括但不限于硬脂酸钙、硬脂酸镁、矿物油、硬脂酸和硬脂酸锌)；

[1183] 片剂/胶囊遮光剂(实例包括但不限于二氧化钛)；

[1184] 片剂抛光剂(实例包括但不限于巴西棕榈蜡和白色蜡)；

[1185] 增稠剂(实例包括但不限于蜂蜡、鲸蜡醇和石蜡)；

[1186] 张度剂(实例包括但不限于右旋糖和氯化钠)；

[1187] 增粘剂(实例包括但不限于海藻酸、膨润土、卡波姆、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、藻酸钠和黄芪胶)；和

[1188] 润湿剂(实例包括但不限于十七乙烯氧鲸蜡醇、卵磷脂、山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯和聚氧乙烯硬脂酸酯)。

[1189] 组合治疗

[1190] 本发明中的术语“组合”是本领域技术人员已知的，并可作为固定组合(fixed combination)、非固定组合(non-fixed combination)或试剂盒(“kit-of-parts”)的形式存在。

[1191] 本发明中的“固定组合”是本领域技术人员已知的，并被定义为其中所述第一活性

成分和所述第二活性成分存在于一个单元剂量或单一实体中的组合。“固定组合”的一个实例是一种药物组合物，其中所述第一活性成分和所述第二活性成分存在于同时给药的混合剂如制剂中。“固定组合”的另一个实例是一种药物组合，其中所述第一活性成分和所述第二活性成分存在于一个单元中而不是混合剂中。

[1192] 本发明中非固定组合或“试剂盒”是本领域技术人员已知的，且定义为其中所述第一活性成分和所述第二活性成分存在于多于一个单元中的组合。非固定组合或试剂盒的一个实例是这样一种组合，其中所述第一活性成分和所述第二活性成分是单独地存在的。非固定组合或试剂盒的组分可以单独、按顺序、同时(simultaneously)、同步(concurrently)或按时间顺序交错给药。

[1193] 本发明的化合物可以作为单一药物试剂或与一种或多种其他药物试剂组合给药，其中所述组合不会导致不可接受的不良作用。本发明还涉及含有本发明化合物的此类组合的用途，将其用于治疗或预防与神经纤维敏化相关的疾病或病症，和/或与由于化学受体敏感性增加导致的自主神经失调有关的其他病理状况，特别是用于治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，这些与P2X3受体的活性增加有关。

[1194] 本发明的化合物可与治疗剂或活性成分组合，这些已获批用于治疗和/或预防与P2X3受体有关或由P2X3受体介导的疾病，或仍在开发中。

[1195] • 为了治疗和/或预防心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭，式(I)化合物可以例如与抗血栓形成剂组合或作为联合药物给药，该抗血栓药剂例如且优选选自血小板聚集抑制剂、抗凝剂和溶解纤维蛋白的物质；

[1196] • 降血压剂，例如且优选选自：钙拮抗剂、血管紧张素AII拮抗剂、ACE抑制剂、血管肽酶抑制剂、内皮素拮抗剂、肾素抑制剂、α-阻滞剂、β-阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂，例如依普利酮(eplerenone)、螺内酯(spironolactone)和非奈利酮(finerenone)，和利尿剂；

[1197] • 抗交感神经剂，例如且优选选自：中枢作用的抗交感神经剂，例如莫索尼定(moxonidine)、可乐定(clonidine)和α-甲基多巴(methyldopa)；

[1198] • 血管加压素受体拮抗剂，例如且优选考尼伐坦(Conivaptan)、托伐普坦(Tolvaptan)、利西伐坦(Lixivaptan)、莫扎伐普坦(Mozavaptan)、沙他伐坦(Satavaptan)、SR-121463、RWJ 676070或BAY 86-8050，以及记载于WO2010/105770、WO2011/104322和WO2016/071212中的化合物；

[1199] • 抗心律失常药物，例如且优选：钠通道阻滞剂、β-阻滞剂、钾通道阻滞剂、钙通道阻滞剂、I_f-通道阻滞剂、洋地黄、副交感神经药(parasympathatolytics)、拟交感神经药和维那卡兰(vernakalant)；

[1200] • 抗糖尿病药(降糖药或抗高血糖药)，例如且优：胰岛素和其衍生物、磺酰脲类、双胍类、噻唑烷二酮类、阿卡波糖、DPP4抑制剂、GLP-1类似物或SGLT抑制剂(格列净(gliflozins))；

[1201] • 有机硝酸盐和NO-供体，例如硝普钠、硝化甘油、单硝酸异山梨酯、二硝酸异山梨酯、吗多明(molsidomine)或SIN-1、和吸入性NO；

[1202] • 抑制环单磷酸鸟苷(cGMP)的降解的化合物，例如，磷酸二酯酶(PDE)1、2、5和/或9的抑制剂，特别是PDE-5抑制剂如西地那非(sildenafil)、伐地那非(vardenafil)、他达拉

非(tadalafil)、乌地那非(udenafil)、达生他非(dasantafil)、阿伐那非(avanafil)、米罗那非(mirodenafil)、罗地那非(lodenafil)或PF-00489791；

[1203] • 正性肌力药，例如强心苷(地高辛(digoxin)，洋地黄毒苷(digitoxin))和β-肾上腺素和多巴胺激动剂例如异丙肾上腺素、肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺或多巴酚丁胺和重组型松弛素(serelaxin)；

[1204] • 利钠肽，例如心房利钠肽(ANP，阿立立肽)、B型利钠肽或脑利钠肽(BNP，奈西立肽)、C型利钠肽(CNP)或尿扩张素(urodilatin)；

[1205] • 钙敏化剂，例如且优选左西孟旦(levosimendan)；

[1206] • 可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)的NO非依赖性和血红素非依赖性活化剂，例如特别是西那西呱(cinaciguat)，以及以下中记载的化合物:WO01/19355、WO01/19776、WO01/19778、WO01/19780、WO02/070462、WO02/070510;WO2013/157528、WO2015/056663、WO2009/123316、WO2016/001875、WO2016/001876、WO2016/001878、WO2000/02851、WO2012/122340、WO2013/025425、WO2014/039434、WO2016/014463、WO2009/068652、WO2009/071504、WO2010/015652、WO2010/015653、WO2015/033307、WO2016/042536、WO2009/032249、WO2010/099054、WO2012/058132、US2010/0216764、WO02/070459、WO02/070460、WO2007/045366、WO2007/045369、WO2007/045433、WO2007/045370、WO2007/045367、WO2014/012935、WO2014/012934、WO2011/141409、WO2008/119457、WO2008/119458、WO2009/127338、WO2010/102717、WO2011/051165、WO2012/076466、WO2012/139888和WO2013/174736，

[1207] • 鸟苷酸环化酶(sGC)的NO非依赖性但血红素依赖性激物，例如特别是利奥西呱(riociguat)，威利西呱(vericiguat)以及以下文中记载的化合物:WO00/06568、WO00/06569、WO02/42301、WO03/095451、WO2011/147809、WO2012/004258、WO2012/028647、WO2012/059549、WO2016/081668、WO2015/187470、WO2015/088885、WO2015/088886、WO2011/149921、WO2011119518、WO2010/065275、WO2016/04445、WO2016/044447、WO2016/044446、WO2016/044441、WO2015/089182、WO2014/047111、WO2014/047325、WO2013/101830、WO2012/064559、WO2012/003405、WO2011/115804、WO2014/084312、WO2012/165399、WO03/097063、WO03/09545、WO04/009589、WO03/004503、WO2007/124854、WO2008/031513、WO2008/061657、WO2010/079120、WO2010/102717、WO2012/004259、WO2012/059548、WO2012/152630、WO2014/068099、WO2014/068104、WO2012/143510、WO2012/152629、WO2013/004785、WO2013/104598、WO2013/104597、WO2013/030288、WO2013/104703、WO2013/131923、WO2014/068095、WO2014/195333、WO2014/128109、WO2014/131760、WO2014/131741、WO2015/018808、WO2015/004105、WO2015/018814、WO98/16223、WO98/16507、WO98/23619、WO02/042299、WO02/092596、WO02/042300、WO02/042301、WO02/036120、WO02/042302、WO02/070461、WO2012/165399、WO2014/084312、WO2011115804、WO2012003405、WO2012064559、WO2014/047111、WO2014/047325、WO2011/149921、WO2010/065275和WO2011/119518，

[1208] • 人嗜中性粒细胞弹性蛋白酶(HNE)抑制剂，例如西乐司他(sivelestat)或DX-890(reltran)；

[1209] • 抑制信号转导级联的化合物，特别是酪氨酸和/或丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂，例如尼達尼布(nintedanib)、达沙替尼(dasatinib)、尼洛替尼(nilotinib)、博舒替尼(bosutinib)、瑞格非尼(regorafenib)、索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)、西

地尼布(cediranib)、阿昔替尼(axitinib)、替拉替尼(telatinib)、伊马替尼(imatinib)、布立尼布(brivanib)、帕唑帕尼(pazopanib)、伐他拉尼(vatalanib)、吉非替尼(gefitinib)、厄洛替尼(erlotinib)、拉帕替尼(lapatinib)、卡纽替尼(canertinib)、来妥替尼(lestaurtinib)、培利替尼(pelitinib)、司马沙尼(semaxanib)或坦度替尼(tandutinib)；

[1210] • 影响心脏能量代谢的化合物，例如且优选乙莫克舍(etomoxir)、二氯乙酸盐、雷诺嗪(ranolazine)或曲美他嗪(trimetazidine)、苯达维亚(bendavia)/依拉普利特(elamipritide)或全部或部分腺苷A1受体激动剂、如GS-9667(以前称为CVT-3619)、卡帕诺生(capadenoson)和奈拉诺生(neladenoson)；

[1211] • 影响心率的化合物，例如且优选伊伐布雷定(ivabradine)；

[1212] • 心脏肌球蛋白激活剂，例如且优选omecamtiv mecarbil(CK-1827452)；

[1213] • HIF-PH抑制剂，例如且优选莫度司他(Molidustat)、达普司他(Daprodustat)、罗沙司他(Roxadusta)，

[1214] • 支气管扩张剂(bronchodilatory agents)，例如且优选选自：β-肾上腺素能受体激动剂例如沙丁胺醇(Albuterol)、异丙肾上腺素(Isoproterenol)、奥西那灵(Metaproterenol)、特布他林(Terbutalin)、福莫特罗(Formoterol)或沙美特罗(Salmeterol)，以及抗胆碱能药物例如异丙托溴铵(Ipratropiumbromide)；

[1215] • 抗炎药，例如非甾类抗炎药(NSAID)，包括乙酰水杨酸(aspirin)、布洛芬(ibuprofen)和萘普生(naproxen)；糖皮质激素、5-氨基水杨酸衍生物、白三烯拮抗剂、TNF-α抑制剂和/或趋化因子受体拮抗剂例如CCR1、2和/或5抑制剂；

[1216] • 脂肪代谢改变剂，例如且优选选自：甲状腺受体激动剂、胆固醇合成抑制剂，例如且优选HMG-CoA-还原酶或角鲨烯合成抑制剂、ACAT抑制剂、CETP抑制剂、MTP抑制剂、PPAR-α激动剂、PPAR-γ激动剂和/或PPAR-δ激动剂、胆固醇吸收抑制剂、脂肪酶抑制剂、聚合胆汁酸吸附剂、胆汁酸重吸收抑制剂、脂蛋白(a)拮抗剂和抑制可溶性环氧化水解酶(sEH)的药剂(例如N,N'-二-环己基脲、12-(3-金刚烷-1-基-脲基)-十二烷酸或1-金刚烷-1-基-3-{5-[2-(2-乙氧基乙氧基)乙氧基]戊基}-脲)，

[1217] • 前列环素类似物，例如且优选伊洛前列素(Iloprost)、贝拉前列素(Beraprost)、曲前列环素(Treprostinil)或依前列醇(Epoprostenol)；

[1218] • 介导细胞外基质重塑的药物，例如且优选基质金属蛋白酶抑制剂，例如MMP-1、MMP-3、MMP-8、MMP-9、MMP-10、MMP-11和MMP-13抑制剂、金属弹性蛋白酶抑制剂(MMP-12)，WO2013/167495中公开的凝乳酶抑制剂，溶基质素抑制剂，胶原酶抑制剂，明胶酶抑制剂和聚白聚糖酶抑制剂(例如且优选的中性白细胞弹性蛋白酶(HNE)，例如西维来司他(Sivelestat)或DX-890；

[1219] • 抗癫痫剂是例如且优选以下经典和新的抗癫痫剂：例如卡马西平(Carbamazepin)、地西泮(Diazepam)/氯硝西泮(Clonazepam)、乙琥胺(Ethosuximide)、苯巴比妥(Phenobarbital)、扑米酮(Primidon)、苯妥英(Phenytoin)、伐普阿特(Valproat)、加巴喷丁(Gabapentin)、拉博三嗪(Labotrigin)、左乙拉西坦(Levetiracetam)、奥卡西平(Oxcarbazepin)、普瑞巴林(Pregabalin)、噻加宾(Tiagabin)、托吡酯(Topiramat)、氨己烯酸(Vigabatrin)；

[1220] • 止痛试剂,例如且优选:非阿片类镇痛药,例如且优选解热镇痛药例如ASS、对乙酰氨基酚(paracetamol)、非那西丁(phenacetin)、安乃近(metamizol)、异丙安替比林(propyphenazon)、保泰松(phenylbutazon);以及选自抗炎镇痛药如双氯芬酸(diclofenac)、吲哚美辛(indomethacin)、罗非昔布(piroxica)、美洛昔康(meloxicam);和COX2抑制剂如塞来考昔(celecoxib)、依托考昔(etoricoxib)、帕瑞考昔(parecoxib)、罗非昔布(rofecoxib)和伐他考昔(valdecoxib);和中枢作用试剂,例如科达得龙(katadolon);以及选自阿片类药物,如吗啡(morphin)、海洛因(heroin)、芬太尼(fentanyl)、阿芬太尼(alfentanil)、舒芬太尼(sufentanil)、瑞芬太尼(remifentanil)、左旋美沙酮(levomethadon)、普瑞曲明(pritramid)、哌替啶(pethidin)、曲马多(tramadol)、磷酸双氢可待因(dihydrocodein)、替利定(tilidin)、纳布啡(nalbuphin)、喷他佐辛(pentazocin)、丁丙诺啡(buprenorphine);以及选自5HT1受体激动剂例如舒马普坦(Sumatriptan)、那拉曲坦(Naratriptan)、利扎曲普坦(Rizatriptan)、佐米曲普坦(Zolmitriptan)、阿莫曲坦(Almotriptan)、依来曲坦(Eletriptan)和夫罗曲坦(Frovatriptan)。

[1221] 抗血栓形成剂优选理解为来自血小板聚集抑制剂、抗凝剂或溶解纤维蛋白的物质。

[1222] 在本发明的优选实施方案中,式(I)化合物与血小板聚集抑制剂组合给药,所述血小板聚集抑制剂例如且优选阿司匹林(aspirin)、氯吡格雷(clopidogrel)、噻氯匹定(ticlopidine)或双嘧达莫(dipyridamole)。

[1223] 在本发明的优选实施方案中,式(I)化合物与凝血酶抑制剂组合给药,所述凝血酶抑制剂例如且优选是希美加群(ximelagatran)、达比加群(dabigatran)、美拉加群(melagatran)、比伐芦定(bivalirudin)或依诺肝素(enoxaparin)。

[1224] 在本发明的优选实施方案中,式(I)化合物与GPIIb/IIIa拮抗剂组合给药,所述GPIIb/IIIa拮抗剂例如且优选替罗非班(tirofiban)或阿昔单抗(abciximab)。

[1225] 在本发明的优选实施方案中,式(I)化合物与因子Xa抑制剂组合给药,所述因子Xa抑制剂例如且优选利伐沙班(rivaroxaban)、阿哌沙班(apixaban)、奥米沙班(otamixaban)、非德沙班(fidexaban)、雷扎沙班(razaxaban)、磺达肝素(fondaparinux)、依达肝素(idraparinux)、DU-176b、PMD-3112、YM-150、KFA-1982、EMD-503982、MCM-17、MLN-1021、DX 9065a、DPC 906、JTV 803、SSR-126512或SSR-128428。

[1226] 在本发明的优选实施方案中,式(I)化合物与因子XIa抑制剂组合给药。

[1227] 在本发明的优选实施方案中,式(I)化合物与肝素或低分子量(LMW)肝素衍生物组合给药。

[1228] 在本发明的优选实施方案中,式(I)化合物与维生素K拮抗剂组合给药,所述维生素K拮抗剂例如且优选香豆素(coumarin)或华法林(warfarin)。

[1229] 降血压剂优选理解为选自以下的化合物:钙拮抗剂、血管紧张素AII拮抗剂、ACE抑制剂、血管肽酶抑制剂、内皮素拮抗剂、肾素抑制剂、α-阻滞剂、中枢作用的交感神经药β-阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂和利尿剂。

[1230] 在本发明的优选实施方案中,式(I)化合物与钙拮抗剂组合给药,所述钙拮抗剂例如且优选硝苯地平(nifedipine)、氨氯地平(amlodipine)、维拉帕米(verapamil)或地尔硫卓(diltiazem)。

[1231] 在本发明的优选实施方案中,式(I)化合物与α-1-受体阻滞剂组合给药,所述α-1-受体阻滞剂例如且优选哌唑嗪(prazosin)、坦索罗辛(tamsulosin)、布尼唑嗪(bunazosin)、多沙唑嗪(doxazosin)、酚苄明(phenoxybenzamin)、特拉唑嗪(terazosin)或乌拉地(urapidil)。

[1232] 在本发明的优选实施方案中,式(I)化合物与中枢作用抗交感神经剂组合给药,所述中枢作用抗交感神经剂例如且优选α-甲基多巴(alpha-methydopa)、莫索尼定(moxonidine)或可乐定(clonidine)。

[1233] 在本发明的优选实施方案中,式(I)化合物与β-阻滞剂组合给药,所述β-阻滞剂例如且优选普萘洛尔(propranolol)、阿替洛尔(atenolol)、噻吗洛尔(timolol)、吲哚洛尔(pindolol)、阿普洛尔(alprenolol)、氧烯洛尔(oxprenolol)、喷布洛尔(penbutolol)、布拉洛尔(bupranolol)、美替洛尔(metipranolol)、纳多洛尔(nadolol)、甲吲洛尔(mepindolol)、卡拉洛尔(carazolol)、索他洛尔(sotalol)、美托洛尔(metoprolol)、倍他洛尔(betaxolol)、塞利洛尔(celiprolol)、比索洛尔(bisoprolol)、卡替洛尔(carteolol)、艾司洛尔(esmolol)、拉贝洛尔(labetalol)、卡维地洛(carvedilol)、阿达洛尔(adaprolol)、兰地洛尔(landiolol)、奈必洛尔(nebivolol)、依泮洛尔(epanolol)或布新洛尔(bucindolol)。

[1234] 在本发明的优选实施方案中,式(I)化合物与血管紧张素AII受体拮抗剂组合给药,所述血管紧张素AII受体拮抗剂例如且优选氯沙坦(losartan)、坎地沙坦(candesartan)、缬沙坦(valsartan)、替米沙坦(telmisartan)、厄贝沙坦(irbesartan)、奥美沙坦(olmesartan)、依普沙坦(eprosartan)或阿齐沙坦(azilsartan)。

[1235] 在本发明的优选实施方案中,式(I)化合物与血管肽酶抑制剂或中性内肽酶抑制剂(NEP)组合给药,所述血管肽酶抑制剂或中性内肽酶抑制剂(NEP)例如且优选沙库比曲(sacubitril)、奥马曲拉(omapatrilat)或AVE-7688。

[1236] 在本发明的优选实施方案中,式(I)化合物与双重血管紧张素AII受体拮抗剂/NEP抑制剂(ARNI)组合给药,所述双重血管紧张素AII受体拮抗剂/NEP抑制剂(ARNI)例如且优选LCZ696(Entresto)。

[1237] 在本发明的优选实施方案中,式(I)化合物与ACE抑制剂组合给药,所述ACE抑制剂例如且优选依那普利(enalapril)、卡托普利(captopril)、赖诺普利(lisinopril)、雷米普利(ramipril)、地拉普利(delapril)、福辛普利(fosinopril)、喹那普利(quinopril)、培哚普利(perindopril)或川多普利(trandopril)。

[1238] 在本发明的优选实施方案中,式(I)化合物与内皮素拮抗剂组合给药,所述内皮素拮抗剂例如且优选波生坦(bosentan)、达卢生坦(darusentan)、安立生坦(ambrisentan)、替唑生坦(tezosentan)、西他塞坦(sitaxsentan)或阿曲生坦(atrasentan)。

[1239] 在本发明的优选实施方案中,式(I)化合物与肾素抑制剂组合给药,所述肾素抑制剂例如且优选阿利吉仑(aliskiren)、SPP-600或SPP-800。

[1240] 在本发明的优选实施方案中,式(I)化合物与盐皮质激素受体拮抗剂组合给药,所述盐皮质激素受体拮抗剂例如且优选非奈利酮(finerenone)、螺内酯(spironolactone)、坎利酮(canrenone)、坎利酸钾(potassium canrenoate)、依普利酮(eplerenone)、CS-3150、或MT-3995。

[1241] 在本发明的优选实施方案中,式(I)化合物与利尿剂组合给药,所述利尿剂例如且优选呋塞米(furosemide)、布美他尼(bumetanide)、吡咯他尼(piretanide)、托拉塞米(torsemide)、苄氟噻嗪(bendroflumethiazide)、氯噻嗪(chlorothiazide)、氢氯噻嗪(hydrochlorothiazide)、希伯胺(xipamide)、吲达帕胺(indapamide)、氢氟噻嗪(hydroflumethiazide)、甲氯噻嗪(methyclothiazide)、泊利噻嗪(polythiazide)、三氯噻嗪(trichloromethiazide)、氯噻酮(chlorothalidone)、美托拉宗(metolazone)、喹乙宗(quinethazone)、乙酰唑胺(acetazolamide)、二氯苯磺胺(dichlorophenaminde)、醋甲唑胺(methazolamide)、甘油、异山梨醇、甘露醇、阿米洛利(amiloride)或氨苯蝶啶(triamterene)。

[1242] 优选地sGC调节剂应理解为选自以下化合物:可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)的NO非依赖性且血红素非依赖性活化剂,及鸟苷酸环化酶(sGC)的NO非依赖性但血红素依赖性刺激物。

[1243] 在本发明的优选实施方案中,式(I)化合物与可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)的NO非依赖性和血红素非依赖性活化剂(例如特别是是西那西呱(cinaciguat))组合给药。

[1244] 在本发明的优选的实施方案中,式(I)化合物与鸟苷酸环化酶(sGC)的NO非依赖性但血红素依赖性刺激物(例如特别是利奥西呱(riociguat)、威利西呱(vericiguat))组合给药。

[1245] 抗心律失常药物优选理解为选自以下的化合物:钠通道阻滞剂、β-阻滞剂、钾通道阻滞剂、钙通道阻滞剂、If-通道阻滞剂、洋地黄、副交感神经药、拟交感神经药和维那卡兰(vernakalant)。

[1246] 在本发明的优选实施方案中,式(I)化合物与钠通道阻滞剂(I类抗心律失常药物)组合给药,例如奎尼丁(Chinidin)、Ajmalin、普拉马林(Prajmalin)、双异丙吡胺(Disopyramid)、利多卡因(Lidocain)、美西律(Mexiletin)、Tocainind、苯妥英(Phenytoin)、阿普尼丁(Aprinidin)、普罗帕酮(Propafenon)、氟卡尼(Flecainid)、洛卡尼(Lorcainid)。

[1247] 在本发明的优选实施方案中,式(I)化合物与β受体阻滞剂(II类抗心律失常药物)组合给药,例如醋丁洛尔(Acebutulol)、阿替洛尔(Atenolol)、倍他洛尔(Betaxolol)、比索洛尔(Bisoprolol)、美托洛尔(Metoprolol)、氧烯洛尔(Oxprenolol)、吲哚洛尔(Pindolol)、普萘洛尔(Propanolol)、索他洛尔(Sotalol)、噻吗洛尔(Timolol)。

[1248] 在本发明的优选实施方案中,式(I)化合物与钾通道阻滞剂(III类抗心律失常药物)组合给药,例如索他洛尔(Sotalol)、胺碘酮(Amiodaron)、决奈达隆(Dronedaron)。

[1249] 在本发明的优选实施方案中,式(I)化合物与钾通道阻滞剂(IV类抗心律失常药物)组合给药,例如地尔硫卓(Diltiazem)、戈洛帕米(Gallopramil)、维拉帕米(Verapamil)。

[1250] 在本发明的优选实施方案中,式(I)化合物与地高辛(Digoxin)或维那卡兰(Vernakalant)联合施用。

[1251] 抗癫痫剂优选理解为选自经典和新的抗癫痫剂的化合物。

[1252] 在本发明的优选实施方案中,式(I)化合物与经典的抗癫痫剂组合给药,例如卡马西平、地西泮/氯硝西泮、乙琥胺、苯巴比妥、扑米酮、苯妥英、伐普阿特。

[1253] 在本发明的优选实施方案中，式(I)化合物与新的抗癫痫剂组合给药，例如加巴喷丁、拉博三嗪、左乙拉西坦、奥卡西平、普瑞巴林、噻加宾、托吡酯、氨己烯酸。

[1254] 镇痛剂优选理解为选自以下化合物：非阿片类镇痛药、抗炎镇痛药、COX2抑制剂、中枢作用镇痛药、阿片类药物和5HT1受体激动剂。

[1255] 在本发明的优选实施方案中，式(I)化合物与非阿片类镇痛药组合给药，例如ASS、对乙酰氨基酚、非那西丁、安乃近、异丙安替比林、保泰松。

[1256] 在本发明的优选实施方案中，式(I)化合物与抗炎镇痛药组合给药，例如双氯芬酸、吲哚美辛、罗非昔布、美洛昔康。

[1257] 在本发明的优选实施方案中，式(I)化合物与COX2抑制剂组合给药，例如塞来考昔、依托考昔、帕瑞考昔、罗非昔布和伐他昔布。

[1258] 在本发明的优选实施方案中，式(I)化合物与中枢作用试剂(例如科达得龙)组合给药。

[1259] 在本发明的优选实施方案中，式(I)的化合物与阿片类药物组合给药，例如吗啡、海洛因、芬太尼、阿芬太尼、舒芬太尼、瑞芬太尼、左旋美沙酮、普瑞曲明、哌替啶、曲马多、磷酸双氢可待因、替利定、纳布啡、喷他佐辛、丁丙诺啡。

[1260] 在本发明的优选实施方案中，式(I)化合物与受体激动剂组合给药，例如苏马普坦、纳拉曲坦、利扎曲普坦、佐米曲普坦、阿莫曲坦、依来曲坦和夫罗曲坦。

[1261] 血细胞比容增加剂优选理解为选自HIF-PH抑制剂的化合物。

[1262] 在本发明的优选实施方案中，式(I)化合物与HIF-PH抑制剂组合给药，例如莫度司他、达普司他、罗沙司他。脂肪代谢改变剂优选理解为选自以下的化合物：CETP抑制剂、甲状腺受体激动剂、胆固醇合成抑制剂如HMG-CoA-还原酶或角鲨烯合成抑制剂、ACAT抑制剂、MTP抑制剂、PPAR-α激动剂、PPAR-γ激动剂和/或PPAR-δ激动剂、胆固醇吸收抑制剂、聚合胆汁酸吸附剂、胆汁酸重吸收抑制剂、脂肪酶抑制剂和脂蛋白(a)拮抗剂。

[1263] 在本发明的优选实施方案中，式(I)化合物与CETP抑制剂组合给药，所述CETP抑制剂例如且优选达塞曲匹(dalcetrapib)、安塞曲匹(anacetrapib)、BAY 60-5521或CETP-疫苗(Avant)。

[1264] 在本发明的优选实施方案中，式(I)化合物与甲状腺受体激动剂组合给药，所述甲状腺受体激动剂例如且优选D-甲状腺素、3,5,3'-三碘甲状腺原氨酸(T3)、CGS 23425或阿昔替罗(axitirome)(CGS 26214)。

[1265] 在本发明的优选实施方案中，式(I)化合物与来自他汀类的HMG-CoA还原酶抑制剂组合给药，所述他汀类的HMG-CoA-还原酶-抑制剂例如且优选洛伐他汀(lovastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、普伐他汀(pravastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、罗舒伐他汀(rosuvastatin)或匹伐他汀(pitavastatin)。

[1266] 在本发明的优选实施方案中，式(I)化合物与角鲨烯合成抑制剂组合给药，所述角鲨烯合成抑制剂例如且优选BMS-188494或TAK-475。

[1267] 在本发明的优选实施方案中，式(I)化合物与ACAT抑制剂组合给药，所述ACAT抑制剂例如且优选阿伐麦布(avasimibe)、甲亚油酰胺(melinamide)、帕替麦布(pactimibe)、依鲁麦布(eflucimibe)或SMP-797。

[1268] 在本发明的优选实施方案中，式(I)化合物与MTP抑制剂组合给药，所述MTP抑制剂

例如且优选英普他派(implitapide)、R-103757、BMS-201038或JTT-130。

[1269] 在本发明的优选实施方案中,式(I)化合物与PPAR-γ激动剂组合给药,所述PPAR-γ激动剂例如且优选吡格列酮(pioglitazone)或罗格列酮(rosiglitazone)。

[1270] 在本发明的优选实施方案中,式(I)化合物与PPAR-δ激动剂组合给药,所述PPAR-δ激动剂例如且优选GW 501516或BAY 68-5042。

[1271] 在本发明的优选实施方案中,式(I)化合物与胆固醇吸收抑制剂组合给药,所述胆固醇吸收抑制剂例如且优选依折麦布(ezetimibe)、替奎安(tiqueside)或帕马苷(pamaqueside)。

[1272] 在本发明的优选实施方案中,式(I)化合物与脂肪酶抑制剂组合给药,所述脂肪酶抑制剂例如且优选奥利司他(orlistat)。

[1273] 在本发明的优选实施方案中,式(I)化合物与聚合胆汁酸吸附剂组合给药,所述聚合胆汁酸吸附剂例如且优选考来烯胺(cholestyramine)、考来替泊(colestipol)、考来索文(colesolvam)、考来胶(CholestaGel)或考来替兰(colestimide)。

[1274] 在本发明的优选实施方案中,式(I)化合物与胆汁酸重吸收抑制剂组合给药,所述胆汁酸重吸收抑制剂例如且优选ASBT(=IBAT)抑制剂,例如AZD-7806、S-8921、AK-105、BARI-1741、SC-435或SC-635。

[1275] 在本发明的优选实施方案中,式(I)化合物与脂蛋白(a)拮抗剂组合给药,所述脂蛋白(a)拮抗剂例如且优选吉卡宾钙(CI-1027)或烟酸。

[1276] 在本发明的优选实施方案中,式(I)化合物与抗糖尿病药(降血糖药或抗高血糖药)组合给药,例如且优选胰岛素和其衍生物,磺酰脲类例如甲苯磺丁脲(tolbutamide)、氨磺丁脲(carbutamide)、乙酰苯磺酰环己脲(acetohexamide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)、格列吡嗪(glipizide)、格列齐特(gliclazide)、格列本脲(glibenclamide)、格列苯脲(glyburide)、格列波脲(glibornuride)、格列喹酮(gliquidone)、格列派特(glisoxepide)、格列吡脲(glyclopyramide)、格列美脲(glimepiride)、JB253和JB55、美格替尼例如瑞格列奈(repaglinide)和那格列奈(nateglinide),双胍类如二甲双胍(metformin)和丁双胍(buformin),噻唑烷二酮类例如罗格列酮(rosiglitazone)和吡格列酮(pioglitazone),α-葡萄糖苷酶抑制剂例如米格列醇(miglitol)、阿卡波糖(acarbose)和伏格列波糖(voglibose),DPP4抑制剂例如维格列汀(vildagliptin)、西他列汀(sitagliptin)、沙格列汀(saxagliptin)、利那列汀(linagliptin)、阿格列汀(alogliptin)、塞格立汀(septagliptin)和替格利汀(teneligliptin),GLP-1类似物例如艾塞那肽(exenatide)(也可以是艾塞那肽-4(exendin-4))、利拉鲁肽(liraglutide)、利西那肽(lixisenatide)和他泊鲁肽(taspoglutide),或SGLT抑制剂(格列净类(gliflozins)(例如卡格列净(canagliflozin)、达格列净(dapagliflozin)和恩格列净(empagliflozin))。

[1277] 在特别优选的实施方案中,式(I)化合物与一种或多种选自以下的附加治疗剂组合给药:利尿剂、血管紧张素AII拮抗剂、ACE抑制剂、β-受体阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂、抗糖尿病药、有机硝酸盐和NO供体、可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)的激活剂和刺激物以及正性肌力药。

[1278] 因此,在另一个实施方案中,本发明涉及包含至少一种本发明式(I)的化合物以及

一种或多种附加治疗剂的药物组合物，其用于治疗和/或预防疾病，特别是上文提及的疾病。

[1279] 治疗方法

[1280] 本发明涉及使用本发明的化合物及其组合物的方法，以抑制P2X3受体从而实现对于呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭的有效治疗。本发明还提供了使用式(I)化合物及其组合物以选择性抑制P2X3受体超过P2X2/3受体(这意指至少是超过P2X2/3受体10倍的选择性)的方法。具有该选择性化合物的优点是获得了一种治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭的方法，该方法对需要长期治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭的病人的味觉敏感性的影响较小或没有影响。这提供了对呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭进行有效治疗的优势，同时对需要治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭的患者的味觉敏感性的影响很小或没有影响，如有需要，可以用作长期治疗。

[1281] 因此，患有呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭的患者的生活质量可以得到高度改善，因为对于需要治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭的患者的味觉敏感性的影响很小或没有影响。

[1282] 式(I)化合物也是有用的，在使用本发明化合物及其组合物以选择性抑制P2X3受体超过P2X2/3受体(至少是超过P2X2/3受体10倍的选择性)的方法中。除此之外，本发明还提供了得以高度改善的治疗哺乳动物(包括人类)病症和疾病的方法，即，呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭。

[1283] 本发明涉及使用本发明的化合物及其组合物治疗哺乳动物(包括人类)病症和疾病的方法，所述方法包括但不限于：

[1284] 心血管疾病，包括但不限于急性和慢性心力衰竭，包括恶化的慢性心力衰竭(或因心力衰竭住院)和充血性心力衰竭、射血分数降低的心力衰竭、收缩性心力衰竭、射血分数保留型心力衰竭、舒张性心力衰竭、射血分数正常型心力衰竭、心肌梗死后心力衰竭、右心力衰竭、左心力衰竭、缺血性心肌病、扩张性心肌病、肥厚型心肌病、瓣膜性心力衰竭、糖尿病性心肌病、化学反射增强、自主神经失调、动脉高血压、顽固性高血压、肺动脉高血压、冠心病、稳定和不稳定性心绞痛、急性冠状动脉综合征(ACS)、急性心肌梗塞、STEMI、NSTEMI、心房和心室节律失常，以及传导障碍，例如I-III度房室传导阻滞(AVB I-III)、室上性心律失常、房颤、阵发性房颤、持续性房颤、永久性房颤、心房扑动、窦性心律不齐、心室颤动、心室扑动、室性心律失常、尖端扭转性心动过速、房性和室性前收缩、房室结性期外收缩、病态窦房结综合征、晕厥、心源性死亡、房室结折返性心动过速和预激综合征(Wolff-Parkinson-White syndrome)、自身免疫性心脏病、心包炎、心内膜炎、瓣膜炎、主动脉炎、心肌病、心肌炎、休克(例如心源性休克、败血性休克和过敏性休克)、动脉瘤、拳击手心肌病(Boxer cardiomyopathy)(心室早发性收缩)；此外，血栓栓塞性疾病和局部缺血，例如外周灌注障碍、再灌注损伤、动脉和静脉血栓、心肌功能不全、内皮功能障碍、微血管和大血管损伤(血管炎)并用于预防例如溶栓治疗、经皮腔内血管成形术(PTA)、经皮腔内冠状动脉成形

术(PTCA)、心脏移植和旁路手术后的再狭窄,动脉硬化,脂质代谢紊乱、低脂蛋白血症、血脂异常、高甘油三酯血症、高脂血症和合并高脂血症、高胆固醇血症、无β脂蛋白血症、谷固醇血症、黄体瘤病、丹吉尔病、脂肪过多、肥胖症、代谢综合征、糖尿病、抗胰岛素性、短暂性脑缺血发作、中风、炎性心血管疾病、心肌炎、外周血管和心血管疾病、外周循环障碍、外周动脉疾病、冠状动脉和外周动脉痉挛以及水肿(例如肺水肿、脑水肿、肾脏水肿和与心力衰竭相关的水肿)、周期性呼吸障碍、中枢性睡眠呼吸暂停、阻塞性睡眠呼吸暂停、合并中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、潮式呼吸和恰加斯病(Chaga's disease)。

[1285] 本发明的实施方案涉及使用式(I)化合物及其组合物治疗呼吸障碍、潮式呼吸、中枢和阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病、高血压、顽固性高血压和心力衰竭的方法。

[1286] 这些病症在人类中已得到充分表征,而且在其他哺乳动物中也存在相似病因学,并且可以通过给予本发明的药物组合物进行治疗。

[1287] 本文通篇所述的术语"治疗("treating"或"treatment")"是其常规使用的意思,例如治疗或护理受试者,以用于抗击、减轻、减少、缓解、改善病况、疾病或病症(例如妇科疾病、尿路疾病、呼吸系统疾病或关节炎)。

[1288] 在本发明的意义上,术语心力衰竭还包括更具体或相关的疾病形式,例如右心衰竭、左心衰竭、整体功能不全(global insufficiency)、缺血性心肌病、扩张性心肌病、先天性心脏缺损、心瓣膜缺损、具有心瓣膜缺损的心力衰竭、二尖瓣狭窄、二尖瓣关闭不全、主动脉瓣狭窄、主动脉瓣关闭不全、三尖瓣狭窄、三尖瓣关闭不全、肺动脉瓣狭窄、肺动脉瓣关闭不全、合并心脏瓣膜缺损、心脏肌肉发炎(心肌炎)、慢性心肌炎、急性心肌炎、病毒性心肌炎、糖尿病性心力衰竭、酒精中毒性心肌病、心脏储存性疾病(cardiac storage diseases)、射血分数保留型(HFpEF或舒张性心力衰竭)心力衰竭以及射血分数降低型(HFrEF或收缩性心力衰竭)和射血分数正常型心力衰竭(HFnEF)。

[1289] 剂量和给药

[1290] 根据已知的标准实验技术来评估可用于治疗由P2X3受体介导的病症和/或疾病的化合物,通过对哺乳动物的上述病况的治疗进行测定的标准毒性试验和标准药理学测定,并通过将这些结果与用于治疗这些病况的已知药物的结果进行比较,可以容易地确定本发明的化合物的用于治疗各目标适应症的有效剂量。在治疗这些病况中的某一种时,所给予的活性成分的量可以根据所用的具体化合物和剂量单位、给药模式、治疗期、所治疗的患者的年龄和性别以及所治疗的病况的性质和程度等因素而有很大不同。

[1291] 待给予的活性成分的总量通常为约0.001mg/kg至约200mg/kg体重每天,优选约0.01mg/kg至约20mg/kg体重每天。本发明化合物的优选的给药包括但不限于每天0.1mg/kg至约10mg/kg体重。临床上可用的给药方案从一天给药一至三次至每四周给药一次。另外,在某段时间内对患者不给药的"药物假期"可以有益于药理作用和耐受性之间的整体平衡。单位剂量可以含有约0.5mg至约1500mg活性成分,并且可以每天给药一次或多次或少于每天一次。用于给药本发明的化合物优选的口服单元剂量包括但不限于每天一至三次至每周一次0.1mg/kg至约10mg/kg体重。通过注射(包括静脉内、膀胱内、肌内、皮下和胃肠外注射)和使用输注技术给予的平均每日剂量优选为0.01mg/kg至200mg/kg总体重。直肠给药方案的平均日剂量优选为0.01mg/kg至200mg/kg总体重。阴道给药方案的平均日剂量优选为0.01mg/kg至200mg/kg总体重。局部给药方案的平均日剂量优选为0.1至200mg,每日给药一

至四次。透皮浓缩物优选维持日剂量0.01mg/kg至200mg/kg的所需的量。吸入给药方案的平均日剂量优选为0.01mg/kg至100mg/kg总体重。

[1292] 当然，每名患者的具体初始和后续给药方案将随主治诊断医生所确定的病况的性质和严重程度、所用的具体化合物的活性、患者的年龄和一般病况、给药时间、给药途径、药物的排泄速率、药物组合等而变化。本领域技术人员使用常规治疗试验可以确定本发明化合物或其药学上可接受的盐或酯或组合物的所需的治疗模式和给药次数。

[1293] 测试具体的药理学或药物性质的方法是本领域技术人员所熟知的。

[1294] 本文所描述的示例性测试实验是为了举例说明本发明，本发明不限于给出的实施例。

[1295] 生物测定

[1296] 将实施例进行一次或多次所选的生物测定。除非另有说明，当测试超过一次时，所记录的数据为平均值或中位值，其中

[1297] • 平均值，也被称为算术平均值，其表示由获得值的总和除以测试次数，且

[1298] • 中位值表示当以升序或降序排列时的一组值的中间数。如果数据组中值的数量为奇数，则中位值就是中间的值。如果数据组中值的数量为偶数，则中位值是两个中间值的算术平均值。

[1299] 各实施例均合成一次或多次。当合成超过一次时，生物测定的数据表示利用一次或多次合成批次所获得的数据组计算的平均值或中位值。

[1300] WO2016/091776中记载了由细胞内钙测量获得的式(I)化合物的数据，以评估其对人P2X3和人P2X2/3受体的拮抗剂活性。

[1301] 麻醉下通气反应的体内测定

[1302] 这项研究的目的是测试P2X3拮抗作用对麻醉动物的化学反射敏感性的影响。将在低氧挑战下反应的呼吸速率增加而减小的现象解释为化学反射敏感性的降低。

[1303] 图1说明了麻醉的成年雄性Sprague Dawley大鼠在急性低碳酸血症性缺氧下的呼吸率反应。用化合物治疗大鼠，并且使其在麻醉状态下暴露于急性低碳酸血症性缺氧(12%O_2，其余为N_2)中。另外动物可以配备ECG电极、侵入性动脉血压导管、脉搏血氧仪和食道导管以作为胸膜压力的替代物。将通过食道导管测量的胸膜压力的变化用于估计呼吸率。在基线状态(21%O_2，其余为N_2)和暴露于缺氧期间监测血压、心率和呼吸率。用媒介物治疗的大鼠对缺氧的反应如图1所示。

[1304] 该模型系统用于评估外周化学反射的紧张性活性，以及外周化学反射对等碳酸血症缺氧、低碳酸血症缺氧、高碳酸血症缺氧、常氧性高碳酸血症或高氧血症的敏感性。

[1305] 通过全身体积描记法对清醒动物的通气反应的体内检测

[1306] 这项研究的目的是测试P2X3抑制剂对清醒动物的化学反射敏感性的影响。休息时通气的减少解释为化学反射敏感性降低。另外，对急性低氧挑战的通气反应的降低(通过每分钟通气量测量)解释为化学反射敏感性降低。使用该系统，我们证明了在用WO2016/091776中记载的P2X3抑制剂专利实施例11对自发性高血压大鼠(图2)治疗三周后，以及用WO2016/091776记载的P2X3抑制剂专利实施例348对Sprague dawley大鼠(图3)单次给药后，其每分钟通气量均减少。

[1307] 全身体积描记法测量在封闭室内动物呼吸的流量。将动物放在气氛受控的小隔间

里,并测量它们对于变化的空气成分而作出的呼吸反应。在这种情况下,使用了购自Data Sciences International的小型动物全身体积描记系统。使用这种方法,可以同时测量呼吸率、吸气量和呼气量。每分钟通气量(由潮气量和呼吸速率的乘积计算)是对受试者呼吸动力的量度。全身体积描记法可以与暴露于限定的气体混合物相结合,以测量受试者对特定大气条件的反应。例如,“常氧”表示来自海平面的正常大气氧浓度为21%。“缺氧”表示氧气浓度低于21%。通常使用对于10-12%氧气的低氧浓度的生理反应测试。这些条件可以通过用氧气洗涤器从室内空气中除去氧气或通过将氮气和氧气的流量控制到特定浓度来实现。

[1308] 通过无线电遥测法对于有清醒动物的血压监测的体内测定这项研究的目的是评估P2X3抑制剂对实验动物的全身血压的影响。据报道,在高血压动物模型(自发性高血压大鼠,SHR)中,P2X3抑制剂可降低血压。因此,将SHR中(而不是健康的正常血压动物中)的血压降低解释为目标性抗高血压作用。

[1309] 雌性SHR或健康对照组Wistar Kyoto大鼠通过长久固定在动物腹主动脉中的压力导管,使用配备的无线电遥测设备来测量全身血压。在使用物质之前24小时和使用物质之后48小时连续监测血压。用物质或安慰剂对动物进行口服治疗。

[1310] 参考这些实验,我们观察到自发性高血压大鼠的血压略有降低,这表明有轻度的目标性降压作用(图4)。

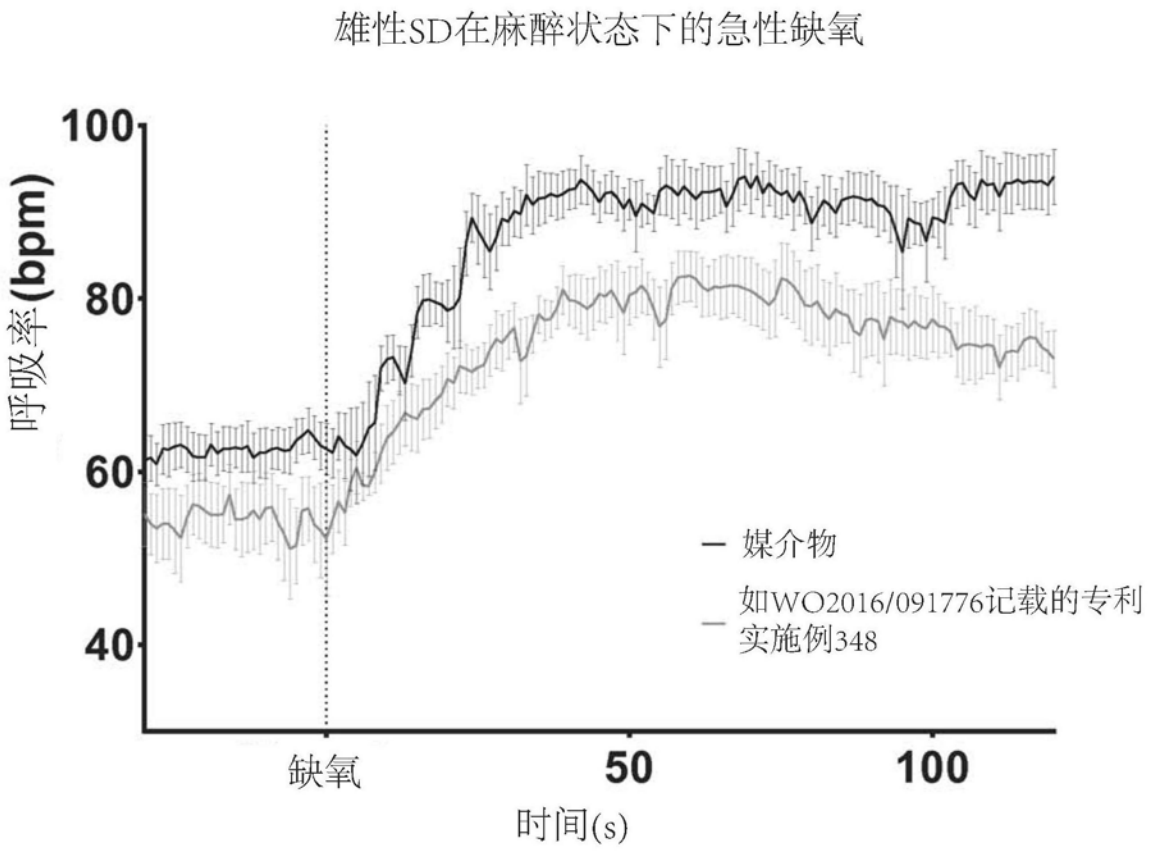

雄性SD在麻醉状态下的急性缺氧
呼吸率(bpm)
100
80
60
40
缺氧
50
100
时间(s)
媒介物
如WO2016/091776记载的专利实施例348

图1

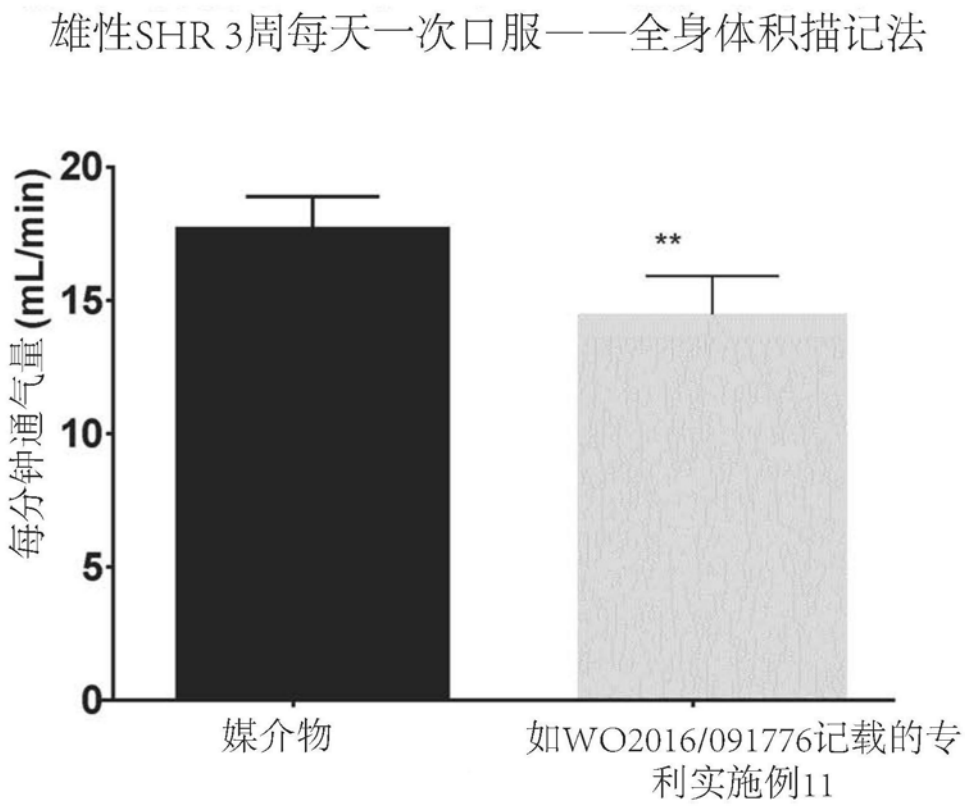

雄性SHR 3周每天一次口服——全身体积描记法
每分钟通气量 (mL/min)
20
15
10
5
0
**
媒介物
如WO2016/091776记载的专利实施例11

图2

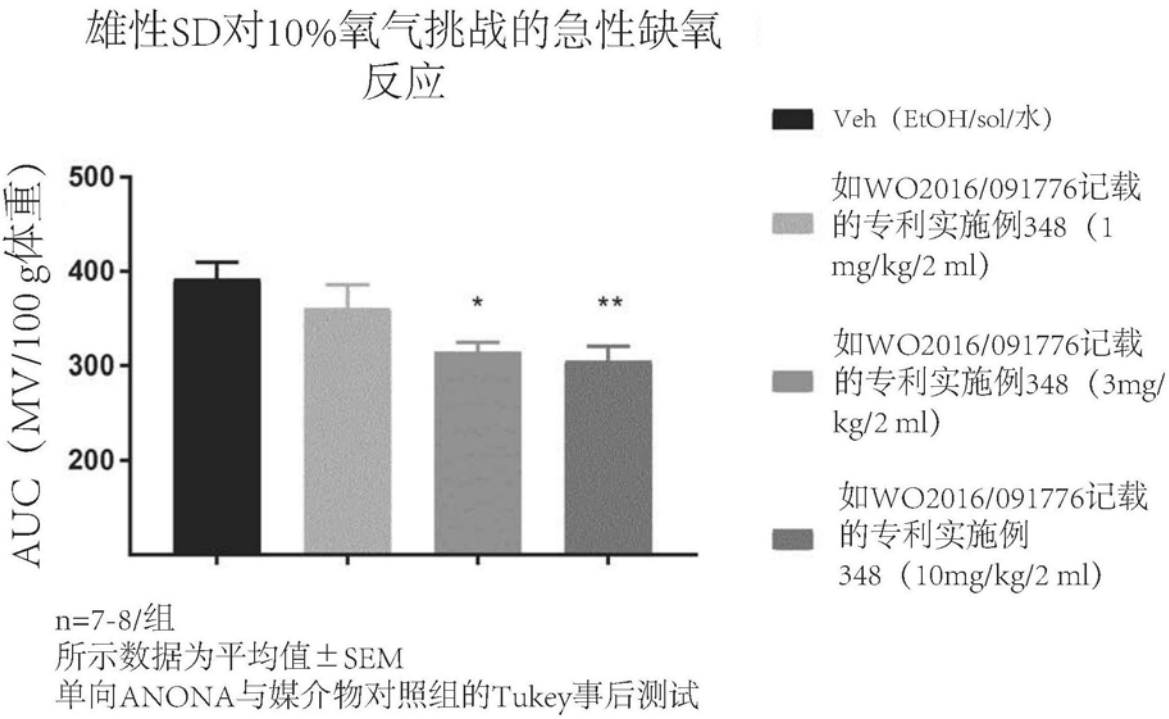

雄性SD对10%氧气挑战的急性缺氧反应
AUC（MV/100 g体重）
500
400
300
200
*
**
Veh（EtOH/sol/水）
如WO2016/091776记载的专利实施例348（1 mg/kg/2 ml）
如WO2016/091776记载的专利实施例348（3mg/kg/2 ml）
如WO2016/091776记载的专利实施例348（10mg/kg/2 ml）
n=7-8/组
所示数据为平均值±SEM
单向ANONA与媒介物对照组的Tukey事后测试

图3

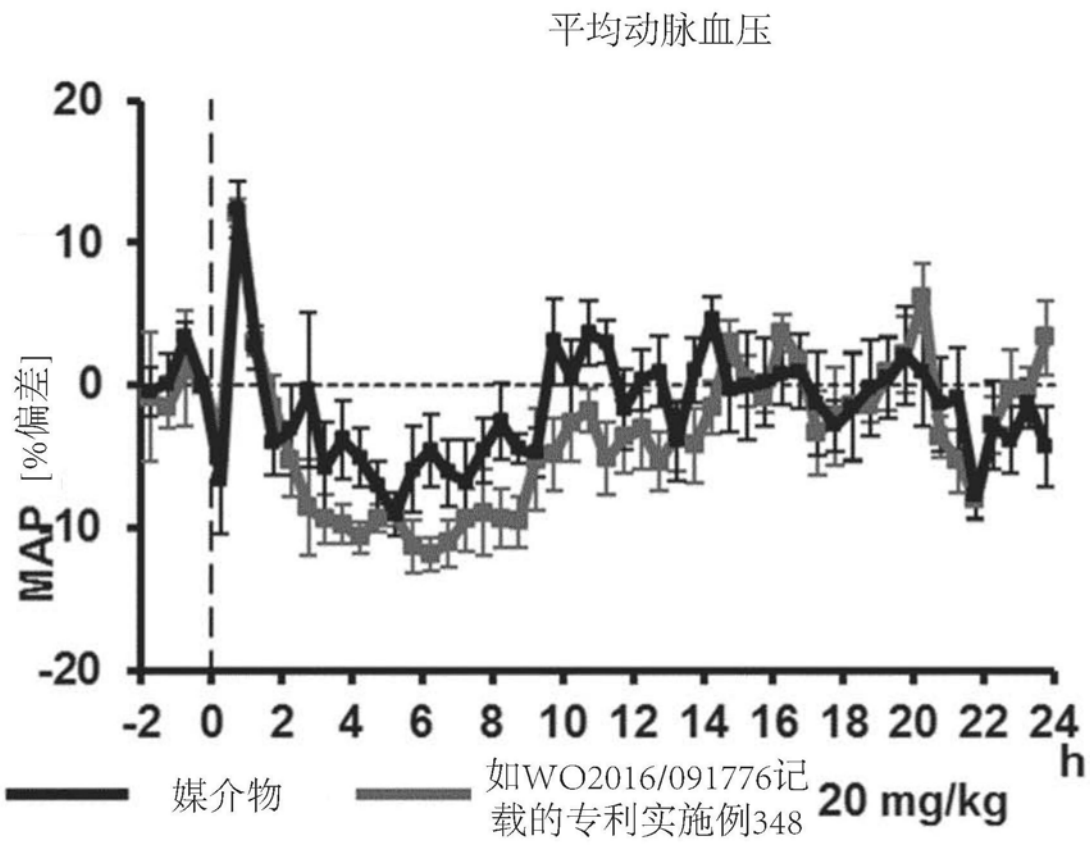

平均动脉血压
20
10
0
-10
-20
MAP [%偏差]
-2 0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24
h
媒介物
如WO2016/091776记载的专利实施例348
20 mg/kg

图4