



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101801362 B

(45) 授权公告日 2014. 01. 22

(21) 申请号 200880103802. 8

A61K 31/11 (2006. 01)

(22) 申请日 2008. 06. 23

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

60/945, 840 2007. 06. 22 US

60/945, 866 2007. 06. 22 US

US 20030199693 A1, 2003. 10. 23, 化合物 1-6、9-16.

EP 0087810 A1, 1983. 09. 07, 说明书第 12 页, 化合物 10.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2010. 02. 21

US 2005209243 A1, 2005. 09. 22, 化合物 31.

US 4548939 A, 1985. 10. 22, 表 1.

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2008/067901 2008. 06. 23

EP 0089028 A1, 1983. 09. 21, 化合物 55-57.

审查员 韦欣煜

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/002933 EN 2008. 12. 31

(73) 专利权人 海德拉生物科学公司

地址 美国马萨诸塞

(72) 发明人 H·恩格 M·魏格勒 M·莫兰

J·郑 C·方格尔 G·R·拉尔森

D·德尔卡米诺 N·海沃德

S·P·亚当斯 A·里普卡

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
11105

代理人 封新琴

(51) Int. Cl.

A61K 31/105 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书97页 附图83页

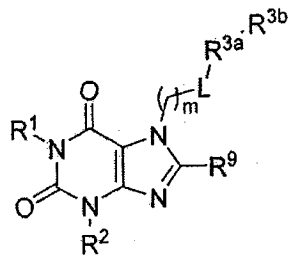
(54) 发明名称

用于治疗病症的方法和组合物

(57) 摘要

本发明描述用于治疗与 TRPA1 相关的病症的化合物和组合物。

1. 式 (VIII) 的化合物或其药学上可接受的盐：



式(VIII)

其中，

R^1 和 R^2 各自独立地是 C_1-C_6 烷基；

L 是 $NR^6C(O)$ 或 $C(O)NR^6$ ，

R^{3a} 是噻唑基、咪唑基或吡啶基，它们每个用 1-4 个 R^7 任选地取代；

R^{3b} 是苯基或嘧啶基，它们每个用 1-4 个 R^7 任选地取代；

每个 R^6 独立地是 H 或 C_1-C_6 烷基；

每个 R^7 是吡咯烷基、哌啶基或吗啉基，它们每个用 1-3 个 R^8 任选地取代；

每个 R^8 独立地是 C_1-C_6 烷基；

R^9 是 H；并且

m 是 1，条件是所述的化合物不是表 2 中描述的化合物。

2. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 R^{3b} 是苯基或嘧啶基，它们每个用 1-4 个 R^7 取代。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物，其中 R^7 是吡咯烷基，其用 1-3 个 R^8 任选地取代。

4. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物，其中 R^7 是哌啶基，其用 1-3 个 R^8 任选地取代。

5. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物，其中 R^7 是吗啉基，其用 1-3 个 R^8 任选地取代。

6. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物，其中 R^8 是甲基。

7. 权利要求 1-6 任一项所述的式 (VIII) 的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗急性疼痛、慢性疼痛、接触敏感性或作为治疗烧伤的一部分诸如术后疼痛、偏头疼、癌性疼痛或神经性疼痛的药物中的用途。

用于治疗病症的方法和组合物

[0001] 优先权的要求

[0002] 本申请要求 2007 年 6 月 22 日提交的 U. S. S. N. 60/945,840 和 2007 年 6 月 22 日提交的 U. S. S. N. 60/945,866 的优先权,它们各自通过引用以其整体在此并入。

[0003] 背景

[0004] 存在多种离子通道蛋白以介导跨细胞膜的离子流。离子通道蛋白的适当表达和功能是维持细胞功能、细胞内通讯以及类似功能所必需的。许多疾病是膜电位失调或异常钙调控的结果。假定离子通道在调节细胞中的膜电位和离子流中的中心重要性,能促进或抑制特定离子通道的药剂的鉴别被广为关注作为研究工具和作为可能的治疗剂。

[0005] 发明概述

[0006] 本发明提供通过调节 TRPA1 通道的活性来治疗或预防诸如疼痛的疾患的方法和组合物。本文描述的化合物通过抑制 TRPA1 介导的离子流,或通过抑制由 TRPA1 介导的内向电流、外向电流或双向电流而调节 TRPA1 的功能。特定电流的抑制是在体外或体内测定中抑制或减弱这种电流(例如内向和/或外向)的能力。以下文献是关于 TRPA1 的结构和功能的技术领域的示例(Jordt 等人(2004)Nature427:260-265;Bautista 等人,(2005)PNAS:102(34):12248-12252)。上述文献通过引用以其整体并入。

[0007] 本发明的一个方面涉及用于治疗或预防疾患的方法,所述疾患涉及 TRPA1 的活化,或对于所述疾患,通过施用抑制 TRPA1 介导的电流和/或 TRPA1 介导的离子流的 TRPA1 拮抗剂,降低的 TRPA1 活性能降低严重性。下文更加详细地描述了 TRPA1 拮抗剂,其具有 10 微摩尔或更少、5 微摩尔或更少、2 微摩尔或更少、1 微摩尔或更少、500 纳摩尔或更少、200 纳摩尔或更少、100 纳摩尔或更少和甚至 10 纳摩尔或更少的已测量的抑制 TRPA1 的 IC_{50} 。在某些实施方案中,该 TRPA1 拮抗剂抑制内向和外向 TRPA1 介导的电流之一或两者,具有 1 微摩尔或更少的 IC_{50} 、且更优选具有 500 纳摩尔或更少、200 纳摩尔或更少、100 纳摩尔或更少、25 纳摩尔或更少和甚至 10 纳摩尔或更少的 IC_{50} 。在某些实施方案中,当以 5 微摩尔或更少,且甚至更优选以 1 微摩尔或更少施用时,该 TRPA1 拮抗剂抑制 TRPA1 介导的电流或 TRPA1 介导的离子流的至少 95%。

[0008] 在某些实施方案中,所试 TRPA1 拮抗剂以比其抑制 TRPV5、TRPV6、NaV 1.2、TRPV1、线粒体单向转运体和 hERG 通道活性中的一种或多种的 IC_{50} 低至少一个数量级的,甚至更优选低两个或甚至三个数量级的 IC_{50} 抑制 TRPA1。

[0009] 在某些实施方案中,所试 TRPA1 拮抗剂对抑制 TRPA1 活性的选择性超过对抑制 TRPV5、TRPV6、NaV 1.2、TRPV1、线粒体单向转运体或 hERG 通道活性中的一种或多种的选择性至少 10、20、30、40 或 50 倍。换言之,该拮抗剂抑制 TRPA1 活性(TRPA1 的一种或多种功能)比抑制上述通道中的一种或多种的活性更有效力 10、20、30、40 或 50 倍。

[0010] 在某些实施方案中,所试 TRPA1 拮抗剂以比其对 AMPA 受体的 K_i 更有效力至少一个数量级的 IC_{50} 抑制 TRPA1。在某些其他的实施方案中,所试 TRPA1 拮抗剂以比其对 AMPA 受体的 K_i 更有效力至少两个数量级的,或甚至三个数量级或四个数量级的 IC_{50} 抑制 TRPA1。在某些实施方案中,所试 TRPA1 拮抗剂明显地不结合 AMPA 受体。换言之,所试拮抗剂以特

定的 IC_{50} 抑制 TRPA1, 且当以此浓度施用, 该拮抗剂明显地不结合 AMPA 受体 (例如的确特异性地明显地结合 AMPA 受体)。在某些实施方案中, 本发明的化合物以比其对 AMPA 受体的 K_i 更有效力的 IC_{50} 抑制 TRPA1 介导的电流。在这种实施方案中, 所试 TRPA1 抑制剂缓解疼痛的能力将因此独立于对涉及神经性疼痛感受的 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸 (AMPA) 受体的结合和调节。

[0011] 在某些实施方案中, 所述 TRPA1 拮抗剂以比其抑制 TRPV1 的 IC_{50} 低至少一个数量级的, 且更加优选低两个或甚至三个数量级的 IC_{50} 抑制 TRPA1。在某些实施方案中, 可基于具有大于 10 微摩尔的 TRPV1 抑制的 IC_{50} , 选择所试 TRPA1 拮抗剂用于针对 TRPA1 与 TRPV1 的选择性。

[0012] 在某些实施方案中, 所述 TRPA1 拮抗剂以 10 微摩尔或更少的 IC_{50} 抑制 TRPV2、TRPV4、TRPV3 和 / 或 TRPM8 中的一种或多种。

[0013] 在某些实施方案中, 所述 TRPA1 拮抗剂具有用 10 或更高的化合物治疗疾患的治疗指数 (T. I.), 且更加优选具有至少 25、50 或甚至 100 的 T. I.。

[0014] 在优选的实施方案中, 所述 TRPA1 抑制剂具有一种 TRPA1 抑制的 IC_{50} , 在此浓度下, 其不引起患者的 QT 间期延长, 也不改变患者的温度调节。

[0015] 在某些实施方案中, 所述 TRPA1 抑制剂用于治疗或改善疼痛。可使用 TRPA1 抑制剂治疗的疼痛的示例类型包括但不限于伤害性疼痛、炎性疼痛和神经性疼痛。可用 TRPA1 抑制剂治疗的疼痛可以是慢性的或急性的。

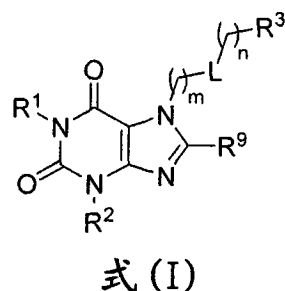
[0016] 在某些实施方案中, 所述 TRPA1 抑制剂用于治疗或改善失禁的症状。

[0017] 在某些实施方案中, 所述 TRPA1 抑制剂是非麻醉性的, 且具有较少或无麻醉副作用。在某些其他的实施方案中, 所述 TRPA1 抑制剂可以比麻醉性止痛剂更少的副作用用于治疗或改善疼痛。在有效剂量的 TRPV3 抑制剂下可能基本不存在的示例性副作用包括突眼、僵住症、肠能动性失调和身体无损伤区域的感觉抑制中的一种或多种。

[0018] 在某些实施方案中, 在治疗本文公开的疾病或指征中的任何一种中使用的 TRPA1 抑制剂具有本文公开的结构或功能特征中的一种或多种。

[0019] 在一方面中, 本发明特征为式 (I) 的化合物,

[0020]



[0021] 其中,

[0022] R^1 和 R^2 各自独立地是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基, 它们每个用 1-4 个 R^5 任选地取代;

[0023] L 是 NR^6SO_2 、 SO_2NR^6 、 $C(O)NR^6$ 、 $NR^6C(O)$ 、 $OC(O)NR^6$ 、 $NR^6C(O)O$ 、 $NR^6C(O)NR^6$ 、S、S(O)、S(O)₂、 NR^6 、 CH_2 、O、C(O)、C(O)NS(O)₂、S(O)₂NC(O)、杂芳基或环基;

[0024] R^3 是环基、杂环基、芳基、杂芳基, 它们每个用 1-4 个 R^7 任选地取代;

[0025] 每个 R^5 独立地是卤代、羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氰基、硝基、酰氨基、烷基酰氨基、二烷基酰氨基、亚硫酰基 (thioyl)、磺酰基、环基、杂环基、芳基或杂芳基；

[0026] 每个 R^6 独立地是 H、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烯基、羟基 C_1-C_6 烷基、烷氧基 C_1-C_6 烷基、氰基烷基、卤代烷基、芳基烷基、 $S(O)$ 烷基、酰基、氨基、酰氨基或 $S(O)_2H$ 、芳基、烷氧基芳基；

[0027] 每个 R^7 独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环基、杂环基、芳基、杂芳基、环基烷基、杂环基烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、卤代、羟基、烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚硫酰基、烷基亚硫酰基、磺酰基、磺酰氨基（例如其中磺酰胺的氮由烷基取代，或其中磺酰胺的氮与连接到它的两个碳一起形成环）、酰氨基（例如其中酰胺的氮由烷基取代，或其中酰胺的氮与连接到它的两个碳一起形成环）、脲、磺酰脲、酰基、 $-C(O)$ 芳基、 $-NHC(O)$ 芳基、 $-C(O)NH$ 芳基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ 烷基、硝基、氰基，它们每个用 1-3 个 R^8 任选地取代。

[0028] 每个 R^8 独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基、卤代、 C_1-C_6 卤代烷基、羟基、烷氧基、芳氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚硫酰基、磺酰基、磺酰氨基、酰氨基（例如其中酰胺的氮由烷基取代，或其中酰胺的氮与连接到它的两个碳一起形成环）、 $C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ 烷基、脲、磺酰脲、酰基、硝基、氰基、环基、杂环基、芳基或杂芳基；其用 1-3 个 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或卤代任选地取代；

[0029] R^9 独立地是 H、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基、卤代、 C_1-C_6 卤代烷基、羟基、烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚硫酰基、烷基亚硫酰基、磺酰基、磺酰氨基、酰氨基、脲、磺酰脲、酰基、硝基、氰基，它们每个用 1-3 个 R^8 任选地取代；

[0030] 每个 m 和 n 独立地是 0、1、2、3、4、5 或 6。

[0031] 在一些实施方案中，当 L 是杂芳基或环丙基时，n 至少是 1。

[0032] 在一些实施方案中， R^1 是 C_1-C_6 烷基，例如甲基。

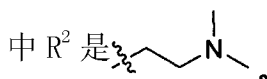
[0033] 在一些实施方案中， R^1 由二烷基胺例如二甲胺进一步取代。在一些实施方案中，其



[0034] 在一些实施方案中， R^1 是由杂环基取代的 C_1-C_6 烷基，所述杂环基例如含氮杂环基，诸如吗啉基。

[0035] 在一些实施方案中， R^2 是 C_1-C_6 烷基，例如甲基。

[0036] 在一些实施方案中， R^2 由二烷基胺例如二甲胺进一步取代。在一些实施方案中，其



[0037] 在一些实施方案中， R^2 是由杂环基取代的 C_1-C_6 烷基，所述杂环基例如含氮杂环基，诸如吗啉基。

[0038] 在一些实施方案中， R^1 和 R^2 都是 C_1-C_6 烷基，例如 R^1 和 R^2 都是甲基。

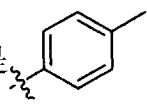
[0039] 在一些实施方案中， R^3 是单环，例如，单环环基、单环芳基、单环杂环基或单环杂芳基。

[0040] 在一些实施方案中， R^3 是芳基，例如苯基。

[0041] 在一些实施方案中， R^3 是由 1-3 个 R^7 取代的苯基。在一些实施方案中， R^7 是 Me、

OMe 或卤代。在一些实施方案中,至少 1 个 R^7 位于对位。

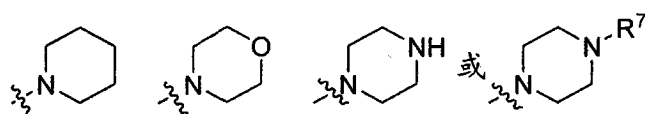
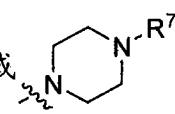
[0042] 在一些实施方案中, R^3 是由 1 个 R^7 取代的苯基。在一些实施方案中, R^7 是 Me、OMe 或卤代。在一些实施方案中, R^7 位于对位,例如当 R^7 是 Me、OMe 或卤代,例如 R^7 是甲基时。

[0043] 在一些实施方案中, R^3 是 。

[0044] 在一些实施方案中, R^3 是杂环基,例如含氮杂环基和 / 或 5 元杂环基。在一些实施方案中, R^3 由 1-3 个 R^7 取代。在一些实施方案中,至少 1 个 R^7 在 5 元环的 3 位。在一些实施方案中, R^7 是 Me、OMe 或卤代。

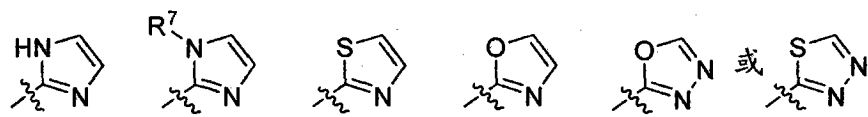
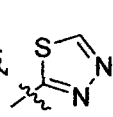
[0045] 在一些实施方案中, R^3 由 1 个 R^7 取代,所述 R^7 例如 Me、OMe 或卤代。在一些实施方案中, R^7 是在 5 元环的 3 位,例如当 R^7 是 Me、OMe 或卤代时。

[0046] 在一些实施方案中, R^3 是 6 元杂环基,例如 R^3 是

 或  在一些实施方案中, R^3 由 1-4 个 R^7 取代。

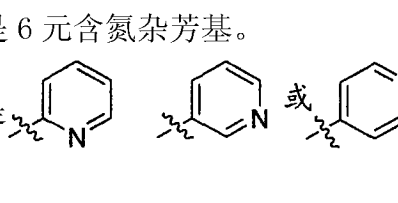
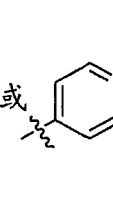
[0047] 在一些实施方案中, R^3 是杂芳基,例如 5 或 6 元杂芳基,例如 5 元杂芳基。在一些实施方案中, R^3 由 1-3 个 R^7 取代,所述 R^7 例如 Me、OMe 或卤代。在一些实施方案中,至少 1 个 R^7 在 5 元环的 3 位,例如当 R^7 是 Me、OMe 或卤代时。在一些实施方案中, R^3 由 1 个 R^7 取代,例如当 R^7 是 Me、OMe 或卤代时。在一些实施方案中, R^7 在 5 元环的 3 位,例如当 R^7 是 Me、OMe 或卤代时。在一些实施方案中, R^7 在 5 元环的 4 位,例如当 R^7 是 Me、OMe 或卤代时。

[0048] 在一些实施方案中, R^3 是含氮杂芳基,例如

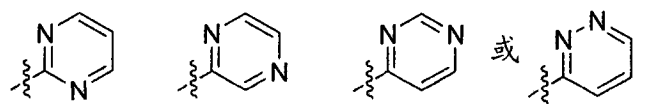
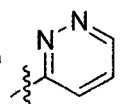
 或  在一些实施方案中,5 元杂芳基由至少 1 个 R^7 (例如 1 个或 2 个) 取代,例如在 5 元环的 3 或 4 位取代。

[0049] 在一些实施方案中, R^3 是 6 元杂芳基,例如由 1-3 个 R^7 取代,所述 R^7 例如 Me、OMe 或卤代。在一些实施方案中,至少 1 个 R^7 位于对位,例如当 R^7 是 Me、OMe 或卤代时。在一些实施方案中, R^3 由 1 个 R^7 取代,例如当 R^7 是 Me、OMe 或卤代时。在一些实施方案中, R^7 位于对位,例如当 R^7 是 Me、OMe 或卤代时。

[0050] 在一些实施方案中, R^3 是 6 元含氮杂芳基。

[0051] 在一些实施方案中, R^3 是  或  在一些实施方案中, R^3 由 1-4 个 R^7 取代。

[0052] 在一些实施方案中, R^3 是含 2 个氮的 6 元杂芳基,例如

 或  在一些实施方案中, R^3 由 1-3 个 R^7 取代。

[0053] 在一些实施方案中, R^3 是具有两个稠环的杂芳基或杂环基。在一些实施方案中, R^3 由 1-4 个 R^7 取代。

[0054] 在一些实施方案中, R^3 是具有三个稠环的杂芳基或杂环基。在一些实施方案中, R^3

由 1-4 个 R^7 取代。

[0055] 在一些实施方案中, 每个 R^7 独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、卤代、羟基、烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚硫酰基、烷基亚硫酰基、磺酰基、磺酰氨基、酰氨基 (例如其中酰胺的氮由烷基取代, 或其中酰胺的氮与连接到它的两个碳一起形成环)、脲、磺酰脲、酰基、硝基、氰基, 它们每个用 1-3 个 R^8 任选地取代;

[0056] 在一些实施方案中, L 是 NR^6SO_2 、 SO_2NR^6 、 $C(O)NR^6$ 、 $NR^6C(O)$ 、 $OC(O)NR^6$ 、 $NR^6C(O)O$ 、 $NR^6C(O)NR^6$ 、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $C(O)NS(O)_2$ 、 $S(O)_2NC(O)$ 、杂芳基或环基。

[0057] 在一些实施方案中, L 是 NR^6SO_2 、 SO_2NR^6 、 $OC(O)NR^6$ 、 $NR^6C(O)O$ 、 $NR^6C(O)NR^6$ 、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $C(O)NS(O)_2$ 、 $S(O)_2NC(O)$ 、杂芳基或环基。

[0058] 在一些实施方案中, L 是 NR^6SO_2 或 SO_2NR^6 、 $OC(O)NR^6$ 、 $NR^6C(O)O$ 、 $NR^6C(O)NR^6$ 。在一些实施方案中, R^6 是 H。

[0059] 在一些实施方案中, L 是 $OC(O)NR^6$ 或 $NR^6C(O)O$ 。在一些实施方案中, R^6 是 H。

[0060] 在一些实施方案中, L 是 $NR^6C(O)NR^6$ 。在一些实施方案中, R^6 是 H。

[0061] 在一些实施方案中, L 是环基或杂环基, 例如环丙基。

[0062] 在一些实施方案中, L 是 $C(O)$ 。

[0063] 在一些实施方案中, R^9 是 H。

[0064] 在一些实施方案中, R^9 是卤代, 例如氯代。

[0065] 在一些实施方案中, m 是 1。

[0066] 在一些实施方案中, n 是 2。

[0067] 在一些实施方案中, m 是 1, 且 n 是 2。

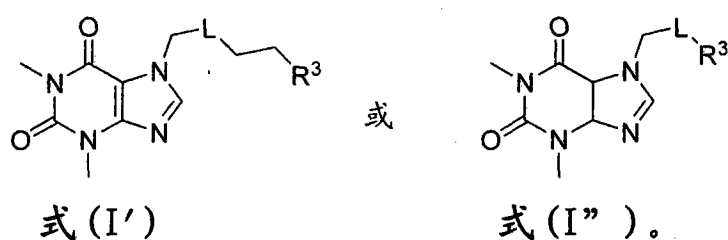
[0068] 在一些实施方案中, n 是 0。

[0069] 在一些实施方案中, m 是 1, 且 n 是 0。

[0070] 在一些实施方案中, $m+n \leq 6$ 。

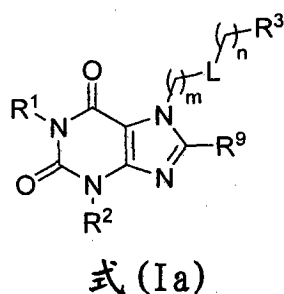
[0071] 在一些实施方案中, 所述化合物具有下式之一:

[0072]



[0073] 在一方面中, 所述化合物是式 (I a) 的化合物

[0074]



[0075] 其中,

[0076] R^1 和 R^2 各自独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基, 它们每个用 1-4 个 R^5 任选地取代;

[0077] L 是 $NR_6C(O)$ 或 $C(O)NR_6$;

[0078] R^3 是环基、杂环基、芳基、杂芳基, 它们每个用 1-4 个 R^7 任选地取代;

[0079] 每个 R^5 独立地是卤代、羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氰基、硝基、酰氨基 (例如其中酰胺的氮由烷基取代, 或其中酰胺的氮与连接到它的两个碳一起形成环)、烷基酰氨基、二烷基酰氨基、亚硫酰基、磺酰基、环基、杂环基、芳基或杂芳基;

[0080] 每个 R^6 独立地是 H、 C_1-C_6 烷基、芳基烷基、 $S(O)$ 烷基、乙酰基或 $S(O)H$;

[0081] 每个 R^7 独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环基、杂环基、芳基、杂芳基、环基烷基、杂环基烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、卤代、羟基、烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚硫酰基、烷基亚硫酰基、磺酰基、磺酰氨基、酰氨基 (例如其中酰胺的氮由烷基取代, 或其中酰胺的氮与连接到它的两个碳一起形成环)、脲、磺酰脲、酰基、 $-C(O)$ 芳基、 $-NHC(O)$ 芳基、 $-C(O)NH$ 芳基、硝基、氰基, 它们每个用 1-3 个 R^8 任选地取代;

[0082] 每个 R^8 独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基、卤代、 C_1-C_6 卤代烷基、羟基、烷氧基、芳氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚硫酰基、磺酰基、磺酰氨基、酰氨基 (例如其中酰胺的氮由烷基取代, 或其中酰胺的氮与连接到它的两个碳一起形成环)、脲、磺酰脲、酰基、硝基、氰基、环基、杂环基、芳基或杂芳基; 其用 1-3 个 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或卤代任选地取代;

[0083] 每个 R^9 独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基、卤代、 C_1-C_6 卤代烷基、羟基、烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚硫酰基、烷基亚硫酰基、磺酰基、磺酰氨基、酰氨基、脲、磺酰脲、酰基、硝基、氰基, 它们每个用 1-3 个 R^8 任选地取代;

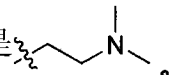
[0084] m 是 0、1、2、3、4、5 或 6; 且

[0085] n 是 2、3、4、5 或 6。

[0086] 在一些实施方案中, 当 m 是 1, n 是 2, L 是 $C(O)NH$, 且 R^1 和 R^2 都是甲基时, 则 R^3 不是苯基。在一些实施方案中, 当 L 是 $NR_6C(O)$ 时, m 至少是 2。

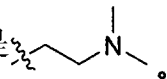
[0087] 在一些实施方案中, R^1 是 C_1-C_6 烷基, 例如甲基。

[0088] 在一些实施方案中, R^1 由二烷基胺例如二甲胺进一步取代。

[0089] 在一些实施方案中, 其中 R^1 是 .

[0090] 在一些实施方案中, R^1 是由杂环基取代的 C_1-C_6 烷基, 所述杂环基例如含氮杂环基, 诸如吗啉基。

[0091] 在一些实施方案中, R^2 是 C_1-C_6 烷基, 例如甲基。

[0092] 在一些实施方案中, R^2 由二烷基胺例如二甲胺进一步取代。在一些实施方案中, 其中 R^2 是 .

[0093] 在一些实施方案中, R^2 是由杂环基取代的 C_1-C_6 烷基, 所述杂环基例如含氮杂环基, 诸如吗啉基。

[0094] 在一些实施方案中, R^1 和 R^2 都是 C_1-C_6 烷基, 例如 R^1 和 R^2 都是甲基。

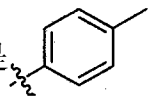
[0095] 在一些实施方案中, R^3 是单环, 例如, 单环环基、单环芳基、单环杂环基或单环杂芳

基。

[0096] 在一些实施方案中, R^3 是芳基, 例如苯基。

[0097] 在一些实施方案中, R^3 是由 1-3 个 R^7 取代的苯基。在一些实施方案中, R^7 是 Me、OMe 或卤代。在一些实施方案中, 至少 1 个 R^7 位于对位。

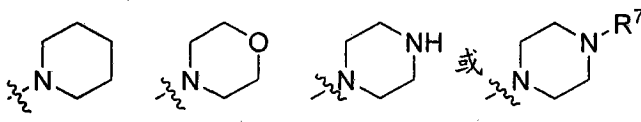
[0098] 在一些实施方案中, R^3 是由 1 个 R^7 取代的苯基。在一些实施方案中, R^7 是 Me、OMe 或卤代。在一些实施方案中, R^7 位于对位, 例如当 R^7 是 Me、OMe 或卤代, 例如 R^7 是甲基时。

[0099] 在一些实施方案中, R^3 是 。

[0100] 在一些实施方案中, R^3 是杂环基, 例如含氮杂环基和 / 或 5 元杂环基。在一些实施方案中, R^3 由 1-3 个 R^7 取代。在一些实施方案中, 至少 1 个 R^7 在 5 元环的 3 位。在一些实施方案中, R^7 是 Me、OMe 或卤代。

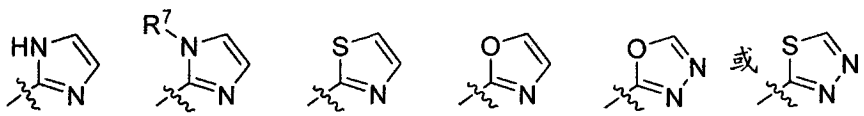
[0101] 在一些实施方案中, R^3 由 1 个 R^7 取代, 所述 R^7 例如 Me、OMe 或卤代。在一些实施方案中, R^7 是在 5 元环的 3 位, 例如当 R^7 是 Me、OMe 或卤代时。

[0102] 在一些实施方案中, R^3 是 6 元杂环基, 例如 R^3 是

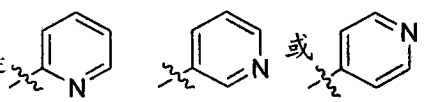
 在一些实施方案中, R^3 由 1-4 个 R^7 取代。

[0103] 在一些实施方案中, R^3 是杂芳基, 例如 5 或 6 元杂芳基, 例如 5 元杂芳基。在一些实施方案中, R^3 由 1-3 个 R^7 取代, 所述 R^7 例如 Me、OMe 或卤代。在一些实施方案中, 至少 1 个 R^7 在 5 元环的 3 位, 例如当 R^7 是 Me、OMe 或卤代时。在一些实施方案中, R^3 由 1 个 R^7 取代, 例如当 R^7 是 Me、OMe 或卤代时。在一些实施方案中, R^7 在 5 元环的 3 位, 例如当 R^7 是 Me、OMe 或卤代时。在一些实施方案中, R^7 在 5 元环的 4 位, 例如当 R^7 是 Me、OMe 或卤代时。

[0104] 在一些实施方案中, R^3 是含氮杂芳基, 例如

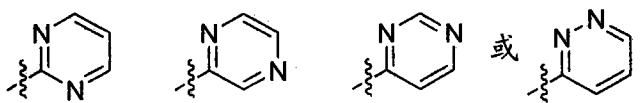
 在一些实施方案中, 5 元杂芳基由至少 1 个 R^7 (例如 1 个或 2 个) 例如在 5 元环的 3 或 4 位取代。

[0105] 在一些实施方案中, R^3 是 6 元杂芳基, 例如由 1-3 个 R^7 取代, 所述 R^7 例如 Me、OMe 或卤代。在一些实施方案中, 至少 1 个 R^7 位于对位, 例如当 R^7 是 Me、OMe 或卤代时。在一些实施方案中, R^3 由 1 个 R^7 取代, 例如当 R^7 是 Me、OMe 或卤代时。在一些实施方案中, R^7 位于对位, 例如当 R^7 是 Me、OMe 或卤代时。

[0106] 在一些实施方案中, R^3 是  在一些实施方案中, R^3 由

1-4 个 R^7 取代。

[0107] 在一些实施方案中, R^3 是含 2 个氮的 6 元杂芳基, 例如

 在一些实施方案中, R^3 由 1-3 个 R^7 取代。

[0108] 在一些实施方案中, R^3 是具有两个稠环的杂芳基或杂环基。在一些实施方案中, R^3

由 1-4 个 R^7 取代。在一些实施方案中, R^3 是具有三个稠环的杂芳基或杂环基。在一些实施方案中, R^3 由 1-4 个 R^7 取代。

[0109] 在一些实施方案中, 每个 R^7 独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、卤代、羟基、烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚硫酰基、烷基亚硫酰基、磺酰基、磺酰氨基、酰氨基 (例如其中酰胺的氮由烷基取代, 或其中酰胺的氮与连接到它的两个碳一起形成环)、脲、磺酰脲基、硝基、氰基, 它们每个用 1-3 个 R^8 任选地取代。

[0110] 在一些实施方案中, L 是 $C(O)NR^6$ 。

[0111] 在一些实施方案中, L 是 $NR^6C(O)$ 。

[0112] 在一些实施方案中, R^9 是 H。

[0113] 在一些实施方案中, R^9 是卤代, 例如氯代。

[0114] 在一些实施方案中, m 是 1。

[0115] 在一些实施方案中, n 是 2。

[0116] 在一些实施方案中, m 是 1, 且 n 是 2。

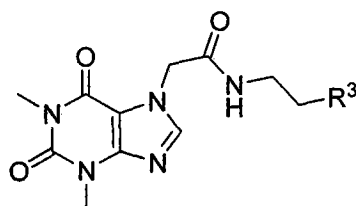
[0117] 在一些实施方案中, n 是 0。

[0118] 在一些实施方案中, m 是 1, 且 n 是 0。

[0119] 在一些实施方案中, $m+n \leq 6$ 。

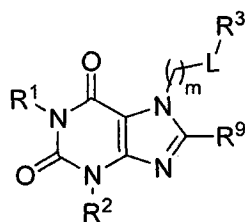
[0120] 在一些优选的实施方案中, 化合物是式 (Ia') 的化合物

[0121]



[0122] 在一方面中, 本发明特征为式 (Ib) 的化合物

[0123]



式 (Ib)

[0124] 其中,

[0125] R^1 和 R^2 各自独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基, 它们每个用 1-4 个 R^5 任选地取代;

[0126] L 是 $NR^6C(O)$ 或 $C(O)NR^6$;

[0127] R^3 是环基、杂环基、芳基、杂芳基, 它们每个用 1-4 个 R^7 任选地取代;

[0128] 每个 R^5 独立地是卤代、羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氰基、硝基、酰氨基 (例如其中酰胺的氮由烷基取代, 或其中酰胺的氮与连接到它的两个碳一起形成环)、

烷基酰氨基、二烷基酰氨基、亚硫酰基、磺酰基、环基、杂环基、芳基或杂芳基；

[0129] 每个 R^6 独立地是 H、 C_1-C_6 烷基、芳基烷基、S(O) 烷基、乙酰基或 S(O)H；

[0130] 每个 R^7 独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基、卤代、环基烷基、杂环基烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、羟基、烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚硫酰基、烷基亚硫酰基、磺酰基、磺酰氨基、酰氨基（例如其中酰胺的氮由烷基取代，或其中酰胺的氮与连接到它的两个碳一起形成环）、脲、磺酰脲、酰基、 $-C(O)$ 芳基、 $-NHC(O)$ 芳基、 $-C(O)NH$ 芳基、硝基、氰基，它们每个用 1-3 个 R^8 任选地取代；

[0131] 每个 R^8 独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基、卤代、 C_1-C_6 卤代烷基、羟基、烷氧基、芳氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚硫酰基、磺酰基、磺酰氨基、酰氨基（例如其中酰胺的氮由烷基取代，或其中酰胺的氮与连接到它的两个碳一起形成环）、脲、磺酰脲、酰基、硝基、氰基、环基、杂环基、芳基或杂芳基；其用 1-3 个 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或卤代任选地取代；

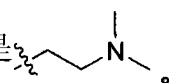
[0132] 每个 R^9 独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基、卤代、 C_1-C_6 卤代烷基、羟基、烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚硫酰基、烷基亚硫酰基、磺酰基、磺酰氨基、酰氨基、脲、磺酰脲、酰基、硝基、氰基，它们每个用 1-3 个 R^8 任选地取代；

[0133] m 是 0、1、2、3、4、5 或 6。

[0134] 在一些实施方案中，当 L 是 $NR_6C(O)$ 时，m 至少是 2。

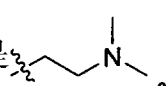
[0135] 在一些实施方案中， R^1 是 C_1-C_6 烷基，例如甲基。

[0136] 在一些实施方案中， R^1 由二烷基胺例如二甲胺进一步取代。

[0137] 在一些实施方案中，其中 R^1 是 .

[0138] 在一些实施方案中， R^1 是由杂环基取代的 C_1-C_6 烷基，所述杂环基例如含氮杂环基，诸如吗啉基。

[0139] 在一些实施方案中， R^2 是 C_1-C_6 烷基，例如甲基。

[0140] 在一些实施方案中， R^2 由二烷基胺例如二甲胺进一步取代。在一些实施方案中，其中 R^2 是 .

[0141] 在一些实施方案中， R^2 是由杂环基取代的 C_1-C_6 烷基，所述杂环基例如含氮杂环基，诸如吗啉基。

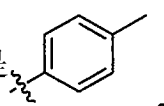
[0142] 在一些实施方案中， R^1 和 R^2 都是 C_1-C_6 烷基，例如 R^1 和 R^2 都是甲基。

[0143] 在一些实施方案中， R^3 是单环，例如，单环环基、单环芳基、单环杂环基或单环杂芳基。

[0144] 在一些实施方案中， R^3 是芳基，例如苯基。

[0145] 在一些实施方案中， R^3 是由 1-3 个 R^7 取代的苯基。在一些实施方案中， R^7 是 Me、OMe 或卤代。在一些实施方案中，至少 1 个 R^7 位于对位。

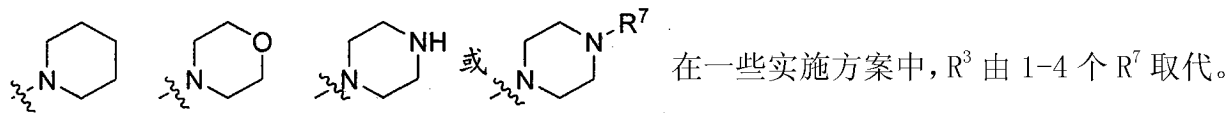
[0146] 在一些实施方案中， R^3 是由 1 个 R^7 取代的苯基。在一些实施方案中， R^7 是 Me、OMe 或卤代。在一些实施方案中， R^7 位于对位，例如当 R^7 是 Me、OMe 或卤代，例如 R^7 是甲基时。

[0147] 在一些实施方案中， R^3 是 .

[0148] 在一些实施方案中, R^3 是杂环基, 例如含氮杂环基和 / 或 5 元杂环基。在一些实施方案中, R^3 由 1-3 个 R^7 取代。在一些实施方案中, 至少 1 个 R^7 在 5 元环的 3 位。在一些实施方案中, R^7 是 Me、OMe 或卤代。

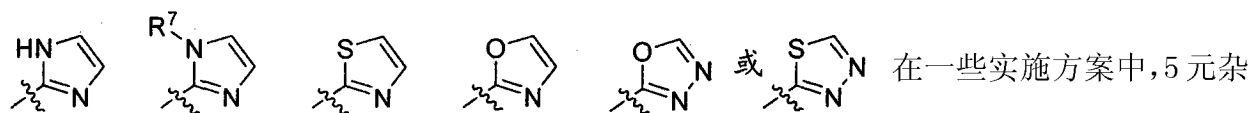
[0149] 在一些实施方案中, R^3 由 1 个 R^7 取代, 所述 R^7 例如 Me、OMe 或卤代。在一些实施方案中, R^7 是在 5 元环的 3 位, 例如当 R^7 是 Me、OMe 或卤代时。

[0150] 在一些实施方案中, R^3 是 6 元杂环基, 例如 R^3 是



[0151] 在一些实施方案中, R^3 是杂芳基, 例如 5 或 6 元杂芳基, 例如 5 元杂芳基。在一些实施方案中, R^3 由 1-3 个 R^7 取代, 所述 R^7 例如 Me、OMe 或卤代。在一些实施方案中, 至少 1 个 R^7 在 5 元环的 3 位, 例如当 R^7 是 Me、OMe 或卤代时。在一些实施方案中, R^3 由 1 个 R^7 取代, 例如当 R^7 是 Me、OMe 或卤代时。在一些实施方案中, R^7 在 5 元环的 3 位, 例如当 R^7 是 Me、OMe 或卤代时。在一些实施方案中, R^7 在 5 元环的 4 位, 例如当 R^7 是 Me、OMe 或卤代时。

[0152] 在一些实施方案中, R^3 是含氮杂芳基, 例如

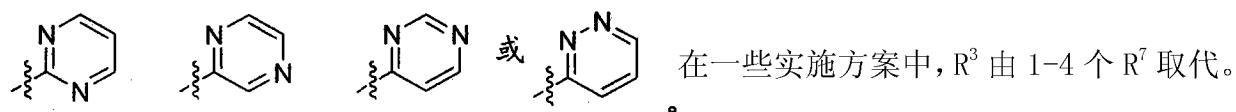


[0153] 在一些实施方案中, R^3 是例如由 1-3 个 R^7 取代的 6 元杂芳基, 所述 R^7 诸如 Me、OMe 或卤代。在一些实施方案中, 至少 1 个 R^7 位于对位, 例如当 R^7 是 Me、OMe 或卤代时。在一些实施方案中, R^3 由 1 个 R^7 取代, 例如当 R^7 是 Me、OMe 或卤代时。在一些实施方案中, R^7 位于对位, 例如当 R^7 是 Me、OMe 或卤代时。

[0154] 在一些实施方案中, R^3 是

在一些实施方案中, R^3 由 1-4 个 R^7 取代。

[0155] 在一些实施方案中, R^3 是含 2 个氮的 6 元杂芳基, 例如



[0156] 在一些实施方案中, R^3 是具有两个稠环的杂芳基或杂环基。在一些实施方案中, R^3 由 1-4 个 R^7 取代。在一些实施方案中, R^3 是具有三个稠环的杂芳基或杂环基。在一些实施方案中, R^3 由 1-4 个 R^7 取代。

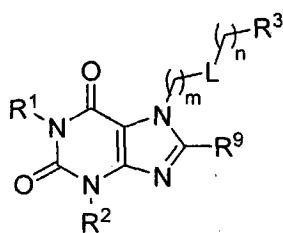
[0157] 在一些实施方案中, 每个 R^7 独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、卤代、羟基、烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚硫酰基、烷基亚硫酰基、磺酰基、磺酰氨基、酰氨基 (例如其中酰胺的氮由烷基取代, 或其中酰胺的氮与连接到它的两个碳一起形成环)、脲、磺酰脲、酰基、硝基、氰基, 它们每个用 1-3 个 R^8 任选地取代。

[0158] 在一些实施方案中, L 是 $C(O)NR^6$ 。

[0159] 在一些实施方案中, L 是 $NR^6C(O)$ 。

[0160] 在一些实施方案中, R^9 是 H。

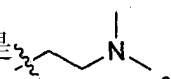
- [0161] 在一些实施方案中, R^9 是卤代, 例如氯代。
- [0162] 在一些实施方案中, m 是 1。
- [0163] 在一方面中, 本发明特征为式 (Ic) 的化合物
- [0164]



式 (Ic)

- [0165] 其中,
- [0166] R^1 和 R^2 各自独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基, 它们每个用 1-4 个 R^5 任选地取代;
- [0167] L 是 NR^6 、 CH_2 或 O ;
- [0168] R^3 是环基、杂环基、芳基、杂芳基, 它们每个用 1-4 个 R^7 任选地取代;
- [0169] 每个 R^5 独立地是卤代、羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氰基、硝基、酰氨基 (例如其中酰胺的氮由烷基取代, 或其中酰胺的氮与连接到它的两个碳一起形成环)、烷基酰氨基、二烷基酰氨基、亚硫酰基、磺酰基、环基、杂环基、芳基或杂芳基;
- [0170] 每个 R^6 独立地是 H 、 C_1-C_6 烷基、芳基烷基、 $S(O)$ 烷基、乙酰基或 $S(O)H$;
- [0171] 每个 R^7 独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基、卤代、羟基、烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、环基烷基、杂环基烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚硫酰基、烷基亚硫酰基、磺酰基、磺酰氨基、酰氨基 (例如其中酰胺的氮由烷基取代, 或其中酰胺的氮与连接到它的两个碳一起形成环)、脒、磺酰脒、酰基、硝基、氰基, 它们每个用 1-3 个 R^8 任选地取代;
- [0172] 每个 R^8 独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基、卤代、 C_1-C_6 卤代烷基、羟基、烷氧基、芳氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚硫酰基、磺酰基、磺酰氨基、酰氨基 (例如其中酰胺的氮由烷基取代, 或其中酰胺的氮与连接到它的两个碳一起形成环)、脒、磺酰脒、酰基、 $-C(O)$ 芳基、 $-NHC(O)$ 芳基、 $-C(O)NH$ 芳基、硝基、氰基、环基、杂环基、芳基或杂芳基; 其用 1-3 个 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或卤代任选地取代;
- [0173] 每个 R^9 独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基、卤代、 C_1-C_6 卤代烷基、羟基、烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚硫酰基、烷基亚硫酰基、磺酰基、磺酰氨基、酰氨基、脒、磺酰脒、酰基、硝基、氰基, 它们每个用 1-3 个 R^8 任选地取代;
- [0174] m 是 0、1、2、3、4、5 或 6; 且
- [0175] n 是 2、3、4、5 或 6。
- [0176] 在一些实施方案中, 当 L 是 CH_2 , 且 R^3 是苯基时, m 和 n 总和不等于 2、3 或 4。在一些实施方案中, 当 L 是 NR^6 时, R^3 是未取代的苯基或用 OMe 或 C_1-C_6 烷基取代的苯基, 所述 OMe 或 C_1-C_6 烷基用 $C(O)Ar$ 进一步取代。在一些实施方案中, 当 L 是 NR^6 或 O 时, m 至少是 2。
- [0177] 在一些实施方案中, R^1 是 C_1-C_6 烷基, 例如甲基。

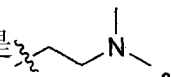
[0178] 在一些实施方案中, R^1 由二烷基胺例如二甲胺进一步取代。

[0179] 在一些实施方案中, 其中 R^1 是 .

[0180] 在一些实施方案中, R^1 是由杂环基取代的 C_1 - C_6 烷基, 所述杂环基例如含氮杂环基, 诸如吗啉基。

[0181] 在一些实施方案中, R^2 是 C_1 - C_6 烷基, 例如甲基。

[0182] 在一些实施方案中, R^2 由二烷基胺例如二甲胺进一步取代。

[0183] 在一些实施方案中, 其中 R^2 是 .

[0184] 在一些实施方案中, R^2 是由杂环基取代的 C_1 - C_6 烷基, 所述杂环基例如含氮杂环基, 诸如吗啉基。

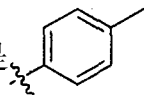
[0185] 在一些实施方案中, R^1 和 R^2 都是 C_1 - C_6 烷基, 例如 R^1 和 R^2 都是甲基。

[0186] 在一些实施方案中, R^3 是单环, 例如, 单环环基、单环芳基、单环杂环基或单环杂芳基。

[0187] 在一些实施方案中, R^3 是芳基, 例如苯基。

[0188] 在一些实施方案中, R^3 是由 1-3 个 R^7 取代的苯基。在一些实施方案中, R^7 是 Me、OMe 或卤代。在一些实施方案中, 至少 1 个 R^7 位于对位。

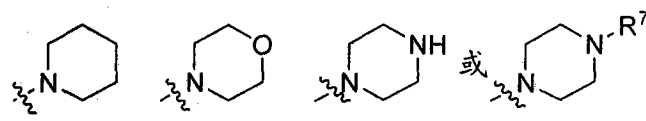
[0189] 在一些实施方案中, R^3 是由 1 个 R^7 取代的苯基。在一些实施方案中, R^7 是 Me、OMe 或卤代。在一些实施方案中, R^7 位于对位, 例如当 R^7 是 Me、OMe 或卤代, 例如 R^7 是甲基时。

[0190] 在一些实施方案中, R^3 是 .

[0191] 在一些实施方案中, R^3 是杂环基, 例如含氮杂环基和 / 或 5 元杂环基。在一些实施方案中, R^3 由 1-3 个 R^7 取代。在一些实施方案中, 至少 1 个 R^7 在 5 元环的 3 位。在一些实施方案中, R^7 是 Me、OMe 或卤代。

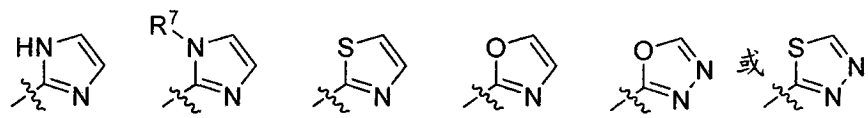
[0192] 在一些实施方案中, R^3 由 1 个 R^7 取代, 所述 R^7 例如 Me、OMe 或卤代。在一些实施方案中, R^7 在 5 元环的 3 位, 例如当 R^7 是 Me、OMe 或卤代时。

[0193] 在一些实施方案中, R^3 是 6 元杂环基, 例如 R^3 是

 在一些实施方案中, R^3 由 1-4 个 R^7 取代。

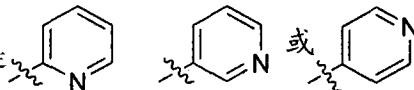
[0194] 在一些实施方案中, R^3 是杂芳基, 例如 5 或 6 元杂芳基, 例如 5 元杂芳基。在一些实施方案中, R^3 由 1-3 个 R^7 取代, 所述 R^7 例如 Me、OMe 或卤代。在一些实施方案中, 至少 1 个 R^7 在 5 元环的 3 位, 例如当 R^7 是 Me、OMe 或卤代时。在一些实施方案中, R^3 由 1 个 R^7 取代, 例如当 R^7 是 Me、OMe 或卤代时。在一些实施方案中, R^7 在 5 元环的 3 位, 例如当 R^7 是 Me、OMe 或卤代时。在一些实施方案中, R^7 在 5 元环的 4 位, 例如当 R^7 是 Me、OMe 或卤代时。

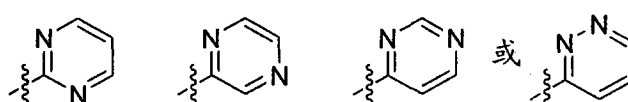
[0195] 在一些实施方案中, R^3 是含氮杂芳基, 例如

 在一些实施方案中, 5 元

杂芳基由至少 1 个 R^7 (例如 1 个或 2 个) 例如在 5 元环的 3 或 4 位取代。

[0196] 在一些实施方案中, R^3 是例如由 1-3 个 R^7 取代的 6 元杂芳基, 所述 R^7 诸如 Me、OMe 或卤代。在一些实施方案中, 至少 1 个 R^7 位于对位, 例如当 R^7 是 Me、OMe 或卤代时。在一些实施方案中, R^3 由 1 个 R^7 取代, 例如当 R^7 是 Me、OMe 或卤代时。在一些实施方案中, R^7 位于对位, 例如当 R^7 是 Me、OMe 或卤代时。

[0197] 在一些实施方案中, R^3 是  在一些实施方案中, R^3 由 1-4 个 R^7 取代。

[0198] 在一些实施方案中, R^3 是含 2 个氮的 6 元杂芳基, 例如  在一些实施方案中, R^3 由 1-3 个 R^7 取代。

[0199] 在一些实施方案中, R^3 是具有两个稠环的杂芳基或杂环基。在一些实施方案中, R^3 由 1-4 个 R^7 取代。在一些实施方案中, R^3 是具有三个稠环的杂芳基或杂环基。在一些实施方案中, R^3 由 1-4 个 R^7 取代。

[0200] 在一些实施方案中, 每个 R^7 独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、卤代、羟基、烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚硫酰基、烷基亚硫酰基、磺酰基、磺酰氨基、酰氨基 (例如其中酰胺的氮由烷基取代, 或其中酰胺的氮与连接到它的两个碳一起形成环)、脲、磺酰脲、酰基、硝基、氰基, 它们每个用 1-3 个 R^8 任选地取代;

[0201] 在一些实施方案中, L 是 NR^6 。

[0202] 在一些实施方案中, L 是 O。

[0203] 在一些实施方案中, L 是 CH_2 。

[0204] 在一些实施方案中, R^9 是 H。

[0205] 在一些实施方案中, R^9 是卤代, 例如氯代。

[0206] 在一些实施方案中, m 是 1。

[0207] 在一些实施方案中, n 是 2。

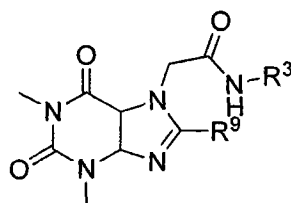
[0208] 在一些实施方案中, m 是 1, 且 n 是 2。

[0209] 在一些实施方案中, n 是 0。

[0210] 在一些实施方案中, m 是 1, 且 n 是 0。

[0211] 在一方面中, 本发明特征为式 (Id) 的化合物

[0212]



式 (Id)

[0213] 其中

[0214] R^3 是用 1-4 个 R^7 任选地取代的 3 元环稠合的杂芳基;

[0215] 每个 R^7 独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环基、杂环基、芳基、杂芳基、

环基烷基、杂环基烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、卤代、羟基、烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚硫酰基、烷基亚硫酰基、磺酰基、磺酰氨基、酰氨基（例如其中酰胺的氮由烷基取代，或其中酰胺的氮与连接到它的两个碳一起形成环）、脲、磺酰脲、酰基、硝基、氰基，它们每个用 1-3 个 R^8 任选地取代；

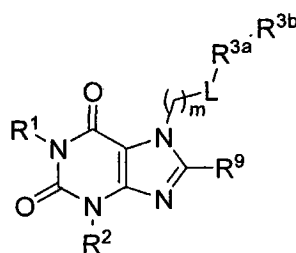
[0216] 每个 R^8 独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基、卤代、 C_1-C_6 卤代烷基、羟基、烷氧基、芳氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚硫酰基、磺酰基、磺酰氨基、酰氨基（例如其中酰胺的氮由烷基取代，或其中酰胺的氮与连接到它的两个碳一起形成环）、脲、磺酰脲、磺酰基、 $-C(O)$ 芳基、 $-NHC(O)$ 芳基、 $-C(O)NH$ 芳基、硝基、氰基、环基、杂环基、芳基或杂芳基；其用 1-3 个 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或卤代任选地取代；

[0217] R^9 独立地是 H、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基、卤代、 C_1-C_6 卤代烷基、羟基、烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚硫酰基、烷基亚硫酰基、磺酰基、磺酰氨基、酰氨基、脲、磺酰脲、酰基、硝基、氰基，它们每个用 1-3 个 R^8 任选地取代；

[0218] 在一些实施方案中， R^3 用 0、1 或 3 个 R^7 取代，每个 R^7 独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、卤代、羟基、烷氧基、酰基、硝基或氰基。

[0219] 在一个方面中，本发明特征为式 (VIII) 的化合物

[0220]



式 (VIII)

[0221] 其中，

[0222] R^1 和 R^2 各自独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，它们每个用 1-4 个 R^5 任选地取代；

[0223] L 是 NR^6SO_2 、 SO_2NR^6 、 $OC(O)NR^6$ 、 $NR^6C(O)O$ 、 $NR^6C(O)NR^6$ 、 $NR^6C(O)$ 、 $C(O)NR^6$ 、O、 $C(O)$ 、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 NR_6 或 CH_2 ，

[0224] R^{3a} 和 R^{3b} 中的每一个独立地是环基、杂环基、芳基、杂芳基，它们每个用 1-4 个 R^7 任选地取代；

[0225] 每个 R^5 独立地是卤代、羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氰基、硝基、酰氨基（例如其中酰胺的氮由烷基取代，或其中酰胺的氮与连接到它的两个碳一起形成环）、烷基酰氨基、二烷基酰氨基、亚硫酰基、磺酰基、环基、杂环基、芳基或杂芳基；

[0226] 每个 R^6 独立地是 H、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烯基、羟基 C_1-C_6 烷基、烷氧基 C_1-C_6 烷基、氰基烷基、卤代烷基、芳基烷基、 $S(O)$ 烷基、酰基、氨基、酰氨基或 $S(O)_2H$ 、芳基、烷氧基芳基；

[0227] 每个 R^7 独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基、卤代、羟基、烷氧基、氧代、芳基、杂芳基、环基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、环基烷基、杂环基烷基、芳氧基、芳基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚硫酰基、烷基亚硫酰基、磺酰基、磺酰氨基、酰氨基（例如其中酰胺的氮由烷基取代，或其中酰胺的氮与连接到它的两个碳一起形成环）、羟基烷氧基、烷氧基 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ 烷基、脲、磺酰脲、酰基、硝基、氰基，它们每个用 1-3 个 R^8 任选

地取代；

[0228] 每个 R^8 独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基、芳基、杂芳基、环基、卤代、羟基、烷氧基、氧代、芳氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、 $C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ 烷基、亚硫酰基、磺酰基、磺酰氨基、酰氨基（例如其中酰胺的氮由烷基取代，或其中酰胺的氮与连接到它的两个碳一起形成环）、脲、磺酰脲、酰基、硝基、氰基、环基、杂环基、芳基或杂芳基；

[0229] R^9 是 H 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基、卤代、 C_1-C_6 卤代烷基、羟基、烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚硫酰基、烷基亚硫酰基、磺酰基、磺酰氨基、酰氨基、脲、磺酰脲、酰基、硝基、氰基，它们每个用 1-3 个 R^8 任选地取代；

[0230] m 是 1、2、3、4、5 或 6。

[0231] 在一些实施方案中，当 L 经杂原子连接于亚甲基碳时， m 至少是 2。

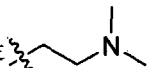
[0232] 在一些实施方案中，当 L 是 CH_2 、 S 、 $C(O)NR^6$ 或 $NR^6C(O)$ 时， R^{3a} 不是 5 元杂环基、5 元杂芳基或哌嗪。

[0233] 在一些实施方案中，当 L 是 $C(O)NH$ 时， R^{3a} 和 R^{3b} 不都是苯基。

[0234] 在一些实施方案中，当 L 经杂原子连接于亚甲基碳时， m 至少是 2。

[0235] 在一些实施方案中， R^1 是 C_1-C_6 烷基，例如甲基。

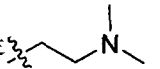
[0236] 在一些实施方案中， R^1 由二烷基胺例如二甲胺进一步取代。

[0237] 在一些实施方案中，其中 R^1 是 

[0238] 在一些实施方案中， R^1 是由杂环基取代的 C_1-C_6 烷基，所述杂环基例如含氮杂环基，诸如吗啉基。

[0239] 在一些实施方案中， R^2 是 C_1-C_6 烷基，例如甲基。

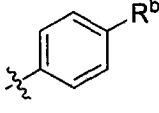
[0240] 在一些实施方案中， R^2 由二烷基胺例如二甲胺进一步取代。

[0241] 在一些实施方案中，其中 R^2 是 

[0242] 在一些实施方案中， R^2 是由杂环基取代的 C_1-C_6 烷基，所述杂环基例如含氮杂环基，诸如吗啉基。

[0243] 在一些实施方案中， R^{3a} 是单环，例如单环环基、单环芳基、单环杂环基或单环杂芳基。

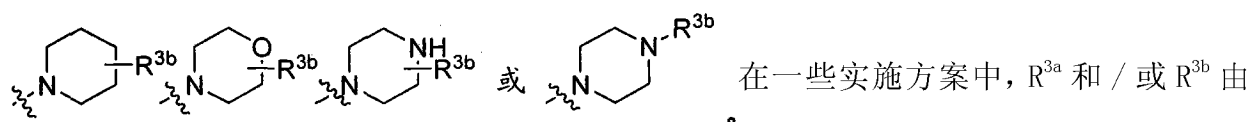
[0244] 在一些实施方案中， R^{3a} 是芳基，例如苯基。

[0245] 在一些实施方案中， R^{3a} 是  在一些实施方案中， R^{3a} 和 / 或 R^{3b} 由 1-4 个 R^7 取代。

[0246] 在一些实施方案中， R^{3a} 是杂环基，例如含氮杂环基和 / 或 5 元杂环基。在一些实施方案中，至少 1 个 R^{3b} 在 5 元环的 3 位。

[0247] 在一些实施方案中， R^{3a} 由 1 个 R^7 取代，所述 R^7 例如 Me 、 OMe 或卤代。在一些实施方案中， R^7 在 5 元环的 3 位之外的位置，例如当 R^7 是 Me 、 OMe 或卤代时。

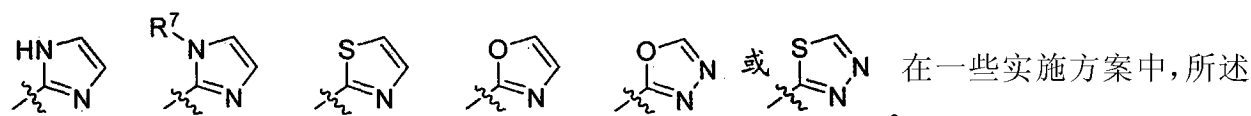
[0248] 在一些实施方案中， R^{3a} 是 6 元杂环基，例如 R^3 是



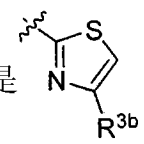
1-4 个 R^7 取代。

[0249] 在一些实施方案中, R^{3a} 是杂芳基, 例如 5 或 6 元杂芳基, 例如 5 元杂芳基。在一些实施方案中, R^{3a} 由 1-3 个 R^7 取代, 所述 R^7 例如 Me、OMe 或卤代。在一些实施方案中, 至少 1 个 R^7 在 5 元环的 2 或 3 位, 例如当 R^7 是 Me、OMe 或卤代时。在一些实施方案中, R^3 由 1 个 R^7 取代, 例如当 R^7 是 Me、OMe 或卤代时。在一些实施方案中, R^7 在 5 元环的 2 或 3 位, 例如当 R^7 是 Me、OMe 或卤代时。在一些实施方案中, R^7 在 5 元环的 4 位, 例如当 R^7 是 Me、OMe 或卤代时。

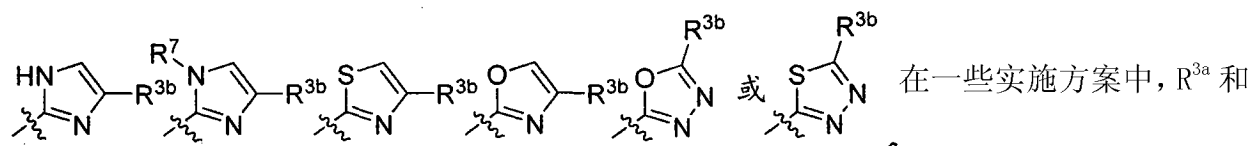
[0250] 在一些实施方案中, R^{3a} 是含氮杂芳基, 例如,

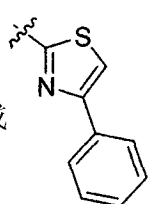


5 元杂芳基由至少一个 R^7 (例如 1 个或 2 个) 例如在 5 元环的 3 或 4 位取代。在一些实施方案中, R^{3a} 和 / 或 R^{3b} 由环基、杂环基、芳基、杂芳基 (例如苯基或苯硫基, 它们每个独立地

用 1-4 个 R^7 任选地取代) 进一步取代。在一些实施方案中, R^{3a} 是  在一些实施方案中, R^{3b} 是由 1-4 个 R^7 任选地取代的苯基。例如, 1 或 2 个卤代、Me、OMe 或氨基。

[0251] 在一些实施方案中, R^{3a} 是含氮杂芳基, 例如,

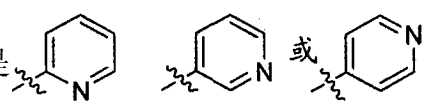


/ 或 R^{3b} 由 1-4 个 R^7 进一步取代。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成  其中 R^{3a}

和 / 或 R^{3b} 由 1-4 个 R^7 任选地进一步取代。在一些实施方案中, 苯基由 1-3 个 R^7 进一步取代。在一些实施方案中, 至少一个 R^7 是氨基、烷基氨基、二烷基氨基或杂环基 (例如含氮杂环基, 诸如吡咯烷或哌啶)。在一些实施方案中, 至少 1 个 R^7 位于苯环的对位。

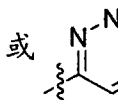
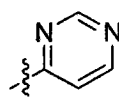
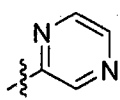
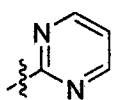
[0252] 在一些实施方案中, R^{3a} 是例如由 1-3 个 R^7 取代的 6 元杂芳基, 所述 R^7 例如 Me、OMe 或卤代。在一些实施方案中, 至少 1 个 R^7 位于对位, 例如当 R^7 是 Me、OMe 或卤代时。在一些实施方案中, R^{3a} 由 1 个 R^7 取代, 例如当 R^7 是 Me、OMe 或卤代时。在一些实施方案中, R^7 位于对位, 例如当 R^7 是 Me、OMe 或卤代时。

[0253] 在一些实施方案中, R^{3b} 是 6 元含氮杂芳基。

[0254] 在一些实施方案中, R^{3a} 是  在一些实施方案中, R^{3a}

由 1-4 个 R^7 取代。

[0255] 在一些实施方案中, R^{3a} 是含有 2 个氮的 6 元杂芳基, 例如



或 在一些实施方案中, R^{3a} 由 1-4 个 R^7 取代。

[0256] 在一些实施方案中, R^{3a} 是具有两个稠环的杂芳基或杂环基。在一些实施方案中, R^{3a} 由 1-4 个 R^7 取代。在一些实施方案中, R^{3a} 是具有三个稠环的杂芳基或杂环基。在一些实施方案中, R^{3a} 由 1-4 个 R^7 取代。

[0257] 在一些实施方案中, R^{3b} 是苯基。在一些实施方案中, 苯基用 1-3 个 R^7 进一步取代。

[0258] 在一些实施方案中, R^{3b} 是具有两个稠环的杂芳基或杂环基。在一些实施方案中, R^{3b} 由 1-4 个 R^7 取代。

[0259] 在一些实施方案中, 每个 R^7 独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、卤代、羟基、烷氧基、氧代、芳基、杂芳基、环基、杂环基、芳氧基、芳基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚硫酰基、烷基亚硫酰基、磺酰基、磺酰氨基、酰氨基、脲、磺酰脲、酰基、硝基或氰基, 它们每个用 1-3 个 R^8 任选地取代。

[0260] 在一些实施方案中, L 是 NR^6SO_2 、 SO_2NR^6 、 $OC(O)NR^6$ 、 $NR^6C(O)O$ 、 $NR^6C(O)NR^6$ 、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $C(O)NS(O)_2$ 、 $S(O)_2NC(O)$ 、杂芳基或环基。

[0261] 在一些实施方案中, L 是 NR^6SO_2 或 SO_2NR^6 、 $OC(O)NR^6$ 、 $NR^6C(O)O$ 、 $NR^6C(O)NR^6$ 。在一些实施方案中, R^6 是 H。

[0262] 在一些实施方案中, L 是 $OC(O)NR^6$ 或 $NR^6C(O)O$ 。在一些实施方案中, R^6 是 H。

[0263] 在一些实施方案中, L 是 $NR^6C(O)NR^6$ 。在一些实施方案中, R^6 是 H。

[0264] 在一些实施方案中, L 是环基或杂环基, 例如环丙基。

[0265] 在一些实施方案中, L 是 $C(O)NR^6$ 或 $NR^6C(O)$ 。在一些实施方案中, R^6 是 H。

[0266] 在一些实施方案中, L 是 $C(O)$ 。

[0267] 在一些实施方案中, R^9 是 H。

[0268] 在一些实施方案中, R^9 是卤代, 例如氯代。

[0269] 在一些实施方案中, m 是 1。

[0270] 在一些实施方案中, n 是 2。

[0271] 在一些实施方案中, m 是 1, 且 n 是 2, 例如其中 L 是 $C(O)NR^6$ 。

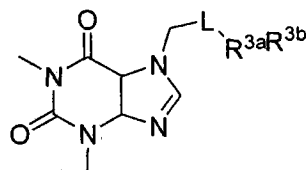
[0272] 在一些实施方案中, n 是 0。

[0273] 在一些实施方案中, m 是 1, 且 n 是 0, 例如其中 R^3 是芳基或杂芳基 (例如由至少一个 R^7 进一步取代)。

[0274] 在一些实施方案中, $m+n \leq 6$ 。

[0275] 在一些实施方案中, 化合物是式 (VIII'))

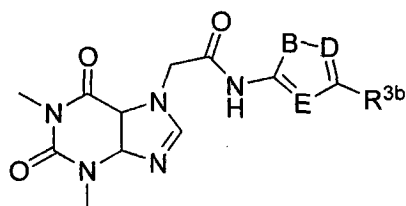
[0276]



[0277] 式 (VIII'))。在一些实施方案中, L 是 $C(O)NR^6$ 。

[0278] 在一方面中,化合物是式(VIII'')的化合物

[0279]



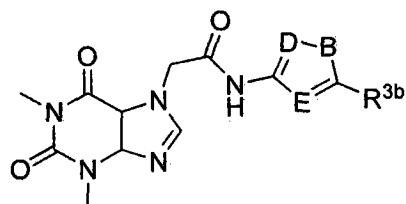
[0280] 式(VIII''),其中B是O、S或NR⁶;D和E独立地是CH、CR⁷或N。在一些实施方案中,R^{3b}是苯基,例如用1-4个R⁷任选地取代的苯基。在一些实施方案中,至少一个R⁷是氨基、烷基氨基、二烷基氨基或杂环基(例如含氮杂环基,诸如吡咯烷或哌啶)。在一些实施方案中,至少1个R⁷位于苯环的对位。

[0281] 在一些实施方案中,D和E独立地是O、S或NR⁶。

[0282] 在一些实施方案中,B是S,D是CH,且E是N。

[0283] 在一方面中,化合物是式(VIII''')的化合物

[0284]



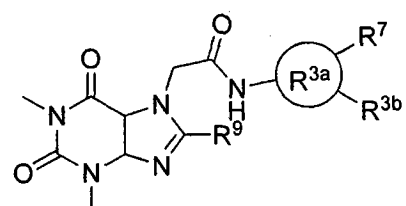
[0285] 式(VIII'''),其中B是O、S或NR⁶;D和E独立地是CH、CR⁷或N。在一些实施方案中,R^{3b}是苯基,例如用1-4个R⁷任选地取代的苯基。在一些实施方案中,至少一个R⁷是氨基、烷基氨基、二烷基氨基或杂环基(例如含氮杂环基,诸如吡咯烷或哌啶)。在一些实施方案中,至少1个R⁷位于苯环的对位。

[0286] 在一些实施方案中,D和E独立地是O、S或NR⁶。

[0287] 在一些实施方案中,B是S,D是CH,且E是N。

[0288] 在一方面中,本发明特征为式(VIIIa)的化合物

[0289]



式(VIIIa)

[0290] 其中

[0291] R^{3a}环基、杂环基、芳基、杂芳基,

[0292] R^{3b}是环基、杂环基、芳基、杂芳基;其用1-3个R⁷任选地取代;

[0293] 每个R⁷独立地是C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基、卤代、氧代、羟基、烷氧基、芳基、杂芳基、环基、杂环基、芳氧基、芳基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚硫酰基、烷基亚硫酰基、磺酰基、磺酰氨基(例如其中磺酰胺的氮由烷基取代,或其中磺酰胺的氮与连接到它的两个碳一起形成环)、酰氨基(例如其中酰胺的氮由烷基取代,或其中酰胺的氮与

连接到它的两个碳一起形成环)、羟基烷氧基、烷氧基烷氧基、脲、磺酰脲、酰基、硝基、氰基, 它们每个用 1-3 个 R^8 任选地取代;

[0294] 每个 R^8 独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基、芳基、杂芳基、环基、卤代、羟基、烷氧基、芳氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚硫酰基、磺酰基、磺酰氨基、酰氨基、脲、磺酰脲酰基、硝基、氰基、环基、杂环基、芳基或杂芳基; 且

[0295] R^9 是 H 或卤代。

[0296] 在一些实施方案中, R^{3a} 是芳基或杂芳基。

[0297] 在一些实施方案中, R^{3a} 是杂芳基。

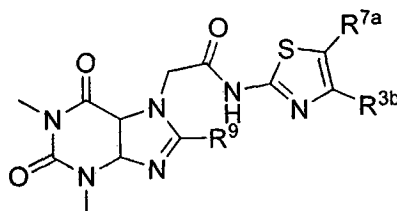
[0298] 在一些实施方案中, R^{3a} 是噻唑基。

[0299] 在一些实施方案中, R^7 是例如用 1-3 个 R^8 任选地取代的 C_1-C_6 烷基、卤代、芳基或杂芳基。

[0300] 在一些实施方案中, R^{3b} 是芳基或杂芳基。

[0301] 在一方面中, 本发明特征为式 (VIIIb) 的化合物

[0302]



式 (VIIIb)

[0303] 其中 R^{3b} 是芳基或杂芳基; 其用 1-3 个 R^7 任选地取代;

[0304] 每个 R^7 独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基、卤代、羟基、烷氧基、芳基、杂芳基、环基、杂环基、芳氧基、芳基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚硫酰基、烷基亚硫酰基、磺酰基、磺酰氨基、酰氨基、羟基烷氧基、烷氧基烷氧基、脲、磺酰脲、酰基、硝基、氰基, 它们每个用 1-3 个 R^8 任选地取代;

[0305] R^{7a} 是 H、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基、卤代、羟基、烷氧基、芳基、杂芳基、环基、杂环基、芳氧基、芳基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚硫酰基、烷基亚硫酰基、磺酰基、磺酰氨基、酰氨基、羟基烷氧基、烷氧基烷氧基、脲、磺酰脲、酰基、硝基、氰基, 它们每个用 1-3 个 R^8 任选地取代;

[0306] 每个 R^8 独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基、芳基、杂芳基、环基、卤代、羟基、烷氧基、芳氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚硫酰基、磺酰基、磺酰氨基、酰氨基、脲、磺酰脲酰基、硝基、氰基、环基、杂环基、芳基或杂芳基; 且

[0307] R^9 是 H 或卤代。

[0308] 在一些实施方案中, R^{3b} 是苯基。

[0309] 在一些实施方案中, R^{3b} 是用至少 1 个 R^7 取代的苯基, 且其中至少 1 个 R^7 是氨基、烷基氨基、二烷基氨基或杂环基 (例如含氮杂环基, 诸如吡咯烷或哌啶)。

[0310] 在一些实施方案中, R^{3b} 是

[0311] 在一些实施方案中, R^{3b} 由至少一个额外的 R^7 (例如卤代) 进一步取代。

[0312] 在一些实施方案中, R^7 是氨基、烷基氨基、二烷基氨基或杂环基(例如含氮杂环基, 诸如吡咯烷或哌啶)。

[0313] 在一些实施方案中, R^7 是二乙基氨基。

[0314] 在一些实施方案中, R^7 是吡咯烷基。

[0315] 在一些实施方案中, R^{3b} 由至少一个额外的 R^7 (例如卤代) 进一步取代。

[0316] 在一些实施方案中, 至少 1 个 R^7 位于苯环的对位。

[0317] 在一些实施方案中, R^{3b} 是例如用 1-3 个 R^7 任选地取代的双环稠合的芳基或杂芳基。

[0318] 在一些实施方案中, R^7 是 H。

[0319] 在一些实施方案中, R^7 是 C_1-C_6 烷基。

[0320] 在一些实施方案中, R^9 是 H。

[0321] 在一些实施方案中, 化合物是基本纯的立体异构体。例如, 在一些实施方案中, 已纯化本文描述的化合物以提供充分手性富集的化合物(例如, 其中化合物基本没有其他立体异构体)。在一些实施方案中, 化合物的纯度为至少约 60%, 例如至少约 65%、至少约 70%、至少约 75%、至少约 80%、至少约 85%、至少约 90%、至少约 95%、至少约 97%、至少约 98% 或至少约 99%。

[0322] 在一些实施方案中, 所述化合物不是具有本文描述的式的表 2 中描述的化合物(例如不是单个化合物中的任何一个)。例如, 本发明的化合物不是 2006 年 12 月 12 日提交的 U. S. S. N. 11/645, 307 的表 2 中描述的化合物, 所述专利通过引用其整体在此并入。

[0323] 本发明的一个方面提供适合于在人类患者中使用或适合于兽医使用的药物制剂, 其包括有效量的以上所示的化合物中的任何一个(例如本文描述的化合物, 或其盐, 或所述化合物或其盐的溶剂化物、水合物、氧化代谢物或前药)和一种或多种药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中, 所述药物制剂可用于治疗或预防涉及 TRPA1 的活化或降低 TRPA1 活性可降低严重性的疾患。在某些实施方案中, 所述药物制剂具有足够低的热原活性以适合于在人类患者中使用或适合于兽医使用。在某些实施方案中, 所述药物制剂包括有效量的以上所示的化合物中的任何一个, 其中所述化合物以 10 微摩尔或更少的 IC_{50} 抑制 TRPA1 (例如 TRPA1 介导的电流和 / 或 TRPA1 介导的离子流)。在某些实施方案中, 所述药物制剂包括以 5 微摩尔或更少、2 微摩尔或更少、1 微摩尔或更少的 IC_{50} 或甚至以 500nM 或更少、250nM 或更少、200nM 或更少或甚至 100nM 或更少的 IC_{50} 抑制 TRPA1 的化合物。

[0324] 本发明的 TRPA1 拮抗剂可用作多种病症和疾患的预防或治疗的一部分, 或用作脱毛剂以促进患者毛发的脱落或抑制患者毛发的生长, 所述病症和疾患包括但不限于急性和 / 或慢性疼痛、接触敏感性、烧伤、炎症、糖尿病性神经病、牛皮癣、湿疹、皮炎、疱疹后神经痛(带状疱疹)、偏头痛、失禁、发热、热潮红、骨关节炎、口腔粘膜炎症、癌性疼痛、膀胱炎、与克罗恩(Crohn's)病和过敏性肠综合征(IRS)相关的疼痛、类风湿性关节炎、Grierson-Gopalan 综合征(通常称为灼热足综合征)、口腔烧灼综合征(BMS)和咳嗽。可使用本发明的 TRPA1 拮抗剂治疗的其他示例性疾病或疾患在整个说明书中详细描述。本发明涵盖具有本说明书中提供的结构中的任何一个的化合物在治疗或缓解本申请中公开的疾病或疾患中的任何一种的症状中的用途。本发明进一步涵盖具有本说明书中提供的结构中的任何一个的化合物在制备治疗或缓解本申请中公开的疾病或疾患中的任何一种的症

状的药物或药物制剂中的用途。可以配制经适合于特定疾病或疾患的途径施用的用于治疗所述特定疾病或疾患的化合物。

[0325] TRPA1 拮抗剂可单独施用,或与其他的治疗剂组合施用。例如,TRPA1 拮抗剂与抗炎剂、抗痤疮剂、抗皱剂、抗疤痕剂、抗牛皮癣剂、抗增殖剂、抗真菌剂、抗病毒剂、防腐剂、抗偏头痛剂、角质层分离剂或毛发生长抑制剂的一种或多种结合施用。

[0326] 可局部、口服、经皮、直肠、阴道、肠胃外、鼻内、肺内、眼内、静脉内、肌内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心脏内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内、胸骨内或通过吸入施用 TRPA1 拮抗剂。

[0327] 在某些优选的实施方案中,局部施用 TRPA1 拮抗剂。

[0328] 在某些优选的实施方案中,口服施用 TRPA1 拮抗剂。

[0329] 在某些优选的实施方案中,肠胃外施用 TRPA1 拮抗剂。

[0330] 在某些优选的实施方案中,施用 TRPA1 拮抗剂以预防、治疗或缓解急性疼痛、慢性疼痛、接触敏感性、瘙痒敏感性或为治疗烧伤的一部分的体征和症状,诸如例如术后疼痛、癌性疼痛或神经性疼痛。

[0331] 在某些优选的实施方案中,施用 TRPA1 拮抗剂以预防、治疗或缓解偏头痛的体征和症状。

[0332] 在某些优选的实施方案中,施用 TRPA1 拮抗剂以预防、治疗或缓解选自以下疾病组成的组的病症或疾患的体征和症状:糖尿病性神经病、炎症、牛皮癣、湿疹、皮炎、疱疹后神经痛(带状疱疹)、失禁、膀胱失禁、发热、热潮红、胰腺炎、慢性区域性疼痛综合征、Fabray 病和咳嗽。

[0333] 在某些优选的实施方案中,施用 TRPA1 拮抗剂以预防、治疗或缓解骨关节炎的体征和症状。

[0334] 在某些优选的实施方案中,施用 TRPA1 拮抗剂以预防、治疗或缓解类风湿性关节炎的体征和症状。

[0335] 在某些优选的实施方案中,施用 TRPA1 拮抗剂以预防、治疗或缓解口腔粘膜炎的体征和症状。

[0336] 在某些优选的实施方案中,施用 TRPA1 拮抗剂以促进患者毛发的脱落或抑制患者毛发的生长。

[0337] 本发明的又一个方面涉及 TRPA1 拮抗剂在制备药物中的用途,所述 TRPA1 拮抗剂例如以 1 微摩尔或更少的 IC_{50} 抑制内向 TRPA1 介导的电流的小分子剂,所述药物预防、治疗或缓解涉及 TRPA1 的活化或降低 TRPA1 活性可在患者中降低严重性的疾病、病症或疾患的症状。

[0338] 本发明的再一个方面涉及包括以 1 微摩尔或更少的 IC_{50} 抑制内向 TRPA1 介导的电流的剂和药学上可接受的赋形剂或溶剂的药物制剂,其中以提供一定量的剂型提供该剂,该量有效预防、治疗或缓解涉及 TRPA1 的活化或降低 TRPA1 活性可在患者中降低严重性的疾病、病症或疾患的症状。在某些优选的实施方案中,该药物制剂不会在患者中引起 QT 间期延长。

[0339] 在某些示例性的实施方案中,药物制剂包括一种剂和药学上可接受的赋形剂或溶剂,所述剂以比其抑制 NaV 1.2 功能、TRPV1 功能、TRPV5 功能、TRPV6 功能、线粒体单向转运

体功能和 HERG 功能的 IC_{50} 低至少一个数量级的 IC_{50} 抑制 TRPA1 介导的电流,其中以提供一定量的剂型提供该剂,该量有效预防、治疗或缓解涉及 TRPA1 的活化或降低 TRPA1 活性可在患者中降低严重性但不会引起 QT 间期延长的疾病、病症或疾患的症状。

[0340] 在另一个示例性的实施方案中,药物制剂包括以 1 微摩尔或更少的 IC_{50} 抑制 TRPA1 介导的电流的剂和药学上可接受的赋形剂或溶剂,其中以提供一定量的剂型提供该剂,该量有效预防、治疗或缓解涉及 TRPA1 的活化或降低 TRPA1 活性可在患者中降低严重性但不会引起 QT 间期延长的疾病、病症或疾患的症状。

[0341] 一种优选的制剂是用于在皮肤或粘膜中降低 TRPA1 活性的局部制剂,其包括以 1 微摩尔或更少的 IC_{50} 抑制 TRPA1 介导的电流的剂。

[0342] 另一种优选的制剂是可移动的贴片或绷带,其包括 (i) 聚合基质;和 (ii) 以 1 微摩尔或更少的 IC_{50} 抑制 TRPA1 介导的电流的剂。

[0343] 又一个示例性的制剂是用于局部应用于动物受治疗者的皮肤脱落组合物,其包括局部媒介物;选自羧酸、酮酸、 α -羟酸、 β -羟酸、类视黄醇、过氧化物和有机醇组成的组的一种或多种皮肤脱落成分,所述一种或多种皮肤脱落成分按重量计占总量的至少约 12%,且能够诱导皮肤刺激并实现所述受治疗者的皮肤的脱落;和以 1 微摩尔或更少的 IC_{50} 抑制 TRPA1 介导的电流的剂,所述剂以应用于皮肤时对镇痛、抗刺激和/或抗炎作用有效的量提供。

[0344] 又一个实施方案是用于经口服施用的止咳组合物,其包括以 1 微摩尔或更少的 IC_{50} 抑制 TRPA1 介导的电流的剂和基于水的液体或在口中可溶的固体的形式的口服可接受的药物载体,其选自糖浆、酏剂、悬浮液、喷雾剂、锭剂、咀嚼锭剂、粉末和咀嚼片组成的组。这样的止咳组合物可包括用于治疗咳嗽、变态反应或哮喘症状的选自以下组成的组的一种或多种额外的剂:抗组胺剂、5-脂加氧酶抑制剂、白三烯抑制剂、H3 抑制剂、 β -肾上腺素能受体激动剂、黄嘌呤衍生物、 α -肾上腺素能受体激动剂、肥大细胞稳定剂、祛痰剂、NK1、NK2 和 NK3 速激肽受体拮抗剂和 GABA_B 激动剂。

[0345] 再一个实施方案是含有用于肺或鼻递送的气溶胶药物组合物的定量气溶胶分配器,所述药物组合物包括以 1 微摩尔或更少的 IC_{50} 抑制 TRPA1 介导的电流的剂。例如,其可以是定量吸入器、干粉吸入器或空气喷射雾化器。

[0346] 再一个实施方案是用于眼部施用的眼用软膏或滴眼剂。这种眼用组合物可用于治疗或缓解眼部疼痛,包括由眼磨损引起的疼痛或术后疼痛。

[0347] 在另一方面中,本发明涵盖了,本发明的 TRPA1 抑制剂中的任何一个可用于抑制 TRPA1 的功能,例如 TRPA1 介导的电流和/或 TRPA1 介导的离子流,所述 TRPA1 抑制剂包括具有本文公开的特征中的一个或多个的抑制剂。在一些实施方案中,所述化合物可用于体外例如在培养物的细胞中抑制 TRPA1 介导的电流。在一些实施方案中,所述化合物可用于体内抑制 TRPA1 介导的电流。在某些实施方案中,所述化合物抑制内向和外向 TRPA1 介导的电流两者。在某些实施方案中,所述化合物体外例如在培养物的细胞中抑制 TRPA1 介导的离子流。在某些其他的实施方案中,所述化合物体内抑制 TRPA1 介导的离子流。

[0348] 本发明涵盖了 TRPA1 拮抗剂的药物制剂和用途,所述 TRPA1 拮抗剂具有以上或以下特征中的任何组合以及本文描述的 TRPA1 拮抗剂的结构或功能特征的任何组合。任何这种拮抗剂或制剂可用于治疗本文描述的疾病或疾患中的任何一个。任何这种拮抗剂或制剂

可用于抑制 TRPA1 的功能,例如 TRPA1 介导的电流和 / 或 TRPA1 介导的离子流。

附图说明

[0349] 图 1A 和 1B 是显示表 3 的化合物 7 (静脉内或口服施用) 和 8 (口服施用) 的血浆水平随时间变化的图。

[0350] 图 1C 是总结口服和静脉内施用后,表 3 的化合物 7 的药代动力学的表。

[0351] 图 2A 和 2B 是显示口服施用后,表 3 的化合物 7 和 8 的血浆水平随时间变化的图。

[0352] 图 3 是显示经受福尔马林试验的大鼠的疼痛响应的各阶段中退缩的总数的图。

[0353] 图 4 是显示用加巴喷丁 (gabapentin) 或表 3 的化合物 7 处理的大鼠中的潜伏期的图。

[0354] 图 5 是表 2,显示非本发明的一部分的化合物。

[0355] 图 6 是表 4,显示本发明的示例性化合物的表。

[0356] 发明详述

[0357] 细胞稳态是特别涉及离子流和膜电位的调节的调节系统的总和的结果。细胞稳态至少部分地通过离子跨质膜移入和移出细胞,且在细胞中通过离子跨细胞内细胞器的膜的移动来实现,所述细胞内细胞器包括例如内质网、肌质网、线粒体和胞吞细胞器,包括内体和溶酶体。

[0358] 离子跨细胞膜的移动通过专门的蛋白质来进行。TRP 通道是具有辅助调节离子流和膜电位的功能的非选择性阳离子通道的一个大家族。TRP 通道细分为 6 个亚家族,包括 TRPA (ANKTM1) 家族。TRPA1 是 TRP 通道的 TRPA 类的成员。

[0359] 诸如 TRPA1 的非选择性阳离子通道调节跨细胞膜的钙和钠离子流。钠和钙流入引起细胞的去极化。这增加了电压门控离子通道达到活化所需的阈值的可能性。结果是,非选择性阳离子通道的活化可增加电兴奋性,并增加电压依赖性事件的频率。电压依赖性事件包括但不限于神经元动作电位、心脏动作电位、平滑肌收缩、心肌收缩和骨骼肌收缩。

[0360] 由诸如 TRPA1 的非选择性阳离子通道的活化引起的钙流入还改变了细胞内游离钙浓度。钙是细胞中普遍存在的第二信使分子。因此,细胞内钙水平的改变对信号转导和基因表达具有明显的影响。因此,诸如 TRPA1 的非选择性阳离子通道的活化可引起基因表达和细胞表型的改变。基因表达事件包括但不限于编码细胞表面受体、离子通道和激酶的 mRNA 的产生。基因表达的这些变化可在此细胞中引起超兴奋性。因此,TRPA1 的阻断剂还具有减轻或防止疼痛和 / 或减轻膀胱过度活动症的潜力。

[0361] TRPA1 蛋白是在感觉神经元表达的受体调控性通道 (参见例如 Jordt 等人 (2004) Nature 427 :260-265), 包括位于脊根神经节、三叉神经节和结状神经节的具有细胞体的通道 (参见 Jordt 等人 (2004) Nature 427 :260-265, Nagata 等人 (2005) J. Neurosci 25(16) 4052-61)。此外,低水平的 TRPA1 信使可出现在一些类型的成纤维细胞中 (参见 Jaquemar 等人 (1999) JBC 274(11) :7325-33)。还报道了 TRPA1 在膀胱中被表达。许多细胞外受体的刺激足以活化 TRPA1,所述细胞外受体包括但不限于 G 蛋白偶联受体或受体酪氨酸激酶。

[0362] 适合根据本文提供的方法使用的 TRPA1 蛋白包括,例如:人 TRPA1 蛋白 (由 SEQ ID NO :2 和 SEQ ID NO :4 核苷酸序列分别编码的 SEQ ID NO :1 和 SEQ ID NO :3 氨基酸) 和

鼠 TRPA1 蛋白（由 SEQ ID NO :6 核苷酸序列编码的 SEQ ID NO :5 氨基酸）。特定的 TRPA1 蛋白还包括由可在严格条件下杂交于 TRPA1 序列（参见 SEQ ID NO :2）的 cDNA 编码的蛋白质。

[0363] TRPA1 是响应芥子油的离子通道。芥子油（异硫氰酸烯丙酯）中的活性成分和大蒜（蒜素）中的活性成分都能够活化 TRPA1。其他刺激物也可能活化 TRPA1。已报道，4 至 15℃ 的严寒温度活化 TRPA1（参见 Story 等人，(2003)Cell 112(6) :819-829）。然而，这一发现是有争议的（参见 Jordt 等人 (2004)Nature 427 :260-265 ;Nagata 等人 (2005)J. Neurosci 25(16) :4052-61）。此外，TRPA1 具有与响应机械刺激的低等动物中的 TRP 通道（即 TRPN1、果蝇 TRPA1）的许多结构相似性。

[0364] TRPA1 在包括除其他组织之外的内耳的毛细胞上皮细胞中表达，且在斑马鱼和小鼠中这一通道的破坏抑制毛细胞转导。因此，在本领域中已提出 TRPA1 作为动力敏感脊椎动物听觉转导通道的候选物（参见 Corey 等人，(2004)Nature 432(7018) :723-730）。如果是这种情况，表明 TRPA1 的阻断剂可引起听力丧失，并因此将不具有任何作为治疗剂的实践用途。然而，观察到在 TRPA1 敲除小鼠中惊恐反应基本上未受损伤，这使得我们推论出 TRPA1 拮抗剂可能不会损坏听觉，并因此将是合适的药物候选物。

[0365] 调节 TRPA1 蛋白的功能提供了调节钙稳态、钠稳态、膜极化和 / 或细胞内钙水平的方法，且可调节 TRPA1 功能的化合物在许多方面是有用的，所述方面包括但不限于，维持钙稳态、调节细胞内钙水平、调节膜极化和治疗或预防与钙和 / 或钠稳态或稳态失衡相关的疾病、病症或疾患。

[0366] 在某些方面中，本发明提供了使用小分子治疗或缓解疾病和疾患的影响的方法，所述小分子以小于 10 微摩尔的 IC_{50} 抑制 TRPA1 介导的电流和 / 或 TRPA1 介导的离子流。在本发明的方法中的任何一个（例如以治疗本文公开的疾病或疾患中的任何一种）中使用的示例性的合适的化合物包括具有本文公开的结构或功能特征的一种或多种（例如结构、特异性、效力、溶解度等等）的化合物。

[0367] 本发明涵盖具有本文描述的功能或结构特征的一种或多种的任何 TRPA1 拮抗剂的用途。此外，本发明涵盖本文描述的化合物的 TRPA1 拮抗剂的用途，以及表 1、3 或 4 中提供的特定拮抗剂中的任何一个的用途。在整个申请中，当 TRPA1 拮抗剂具有特定的功能特征时，应理解，这种特征可表征与本文描述的化合物结构上相关或不同的 TRPA1 抑制剂。

[0368] 在某些实施方案中，合适的化合物以小于 10 微摩尔的 IC_{50} 抑制内向和 / 或外向 TRPA1 介导的电流。在某些实施方案中，合适的化合物以小于 10 微摩尔的 IC_{50} 额外地或可选地抑制 TRPA1 介导的离子流。例如，可在体外测定中计算 IC_{50} 。例如可使用电流的电生理学测定，诸如标准膜片钳分析，计算 IC_{50} 。还可使用浓度变化或离子流指示器，诸如本文描述的钙离子流方法评估 IC_{50} 。

[0369] 在某些实施方案中，本发明提供治疗或预防涉及 TRPA1 的活化或降低的 TRPA1 活性可降低严重性的疾患的方法，其包括施用有效量的本文描述的化合物或其盐，或化合物或其盐的溶剂化物、水合物、氧化代谢物或前药：

[0370] 示例性的化合物在表 1、3 和 4 中提供：

[0371] A 代表按照膜片钳测定所测量的证实活性 $< 1 \mu M$ 的化合物。B 代表按照膜片钳测定所测量的证实活性 $> 1 \mu M - < 10 \mu M$ 的化合物。C 代表按照膜片钳测定所测量的证实活

性 $> 10 \mu\text{M}$ 的化合物。D 代表其他示例性化合物。

[0372] 表 1:

[0373]

1	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(3-甲氧基苯基)乙酰胺	D
2	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-氟苯基)乙酰胺	C
3	2-(8-氯-1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-对甲苯基乙酰胺	C
4	(E)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N'-(4-(三氟甲基)苯亚甲基)乙酰肼	B
5	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-甲基-N-(2-(吡啶-2-基)乙基)乙酰胺	D
6	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(2-(吡啶-2-基)乙基)乙酰胺	D
7	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(3-甲氧基苯基)乙酰胺	D
8	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(2-金刚烷基乙基)乙酰胺	A
9	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(5-氟-2-甲基苯基)乙酰胺	B
10	N-环辛基-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤	D

[0374]

	-7(6H)-基)乙酰胺	
11	2-(8-氯-1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(金刚烷基甲基)乙酰胺	D
12	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(二氢苯并噻喃-4-基)乙酰胺	D
13	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(2-氟苯基)乙酰胺	D

14	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(2-(呋喃-2-基)-2-(吡咯烷-1-基)乙基)乙酰胺	D
15	2-(8-氯-1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(3-氟-4-甲氧基苄基)-N-甲基乙酰胺	D
16	2-(8-氯-1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(3-甲氧基苄基)乙酰胺	D
17	2-(8-氯-1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-氟苄基)乙酰胺	D
18	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-对甲苯基丙酰胺	A
19	N-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧芑-2-基)甲基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺	D
20	2-(8-氯-1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)乙酰胺	A
21	2-(8-氯-1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(2,3-二甲基环己基)乙酰胺	D
22	4-((2-(8-氯-1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰氨基)甲基)苯甲酸甲酯	D
23	N-(3,4-二甲氧基苄基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺	D
24	2-(8-氯-1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-异丁基-N-(二氧四氢噻吩-3-基)乙酰胺	D

[0375]

25	N-((3,5-二甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-甲基乙酰胺	D
26	2-(8-氯-1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-甲基-N-(4-甲基苄基)乙酰胺	D
27	2-(8-氯-1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-环己基-N-乙基乙酰胺	D

28	2-(8-氯-1,3-二甲基-2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂卓(dioxepin)-7-基)乙酰胺	D
29	2-(8-氯-1,3-二甲基-2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(1-环戊基-1H-吡唑-5-基)乙酰胺	D
30	2-(8-氯-1,3-二甲基-2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-甲基-N-(1,2,3,4-四氢化萘-1-基)乙酰胺	D
31	2-(8-氯-1,3-二甲基-2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-苯基丁-2-基)乙酰胺	D
32	N-环己基-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-乙基乙酰胺	D
33	2-(8-氯-1,3-二甲基-2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(2-(4-氯苯基硫)乙基)乙酰胺	A
34	N-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧芑-2-基)甲基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-甲基乙酰胺	D
35	N-(2-环己烯基乙基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺	D
36	2-(8-氯-1,3-二甲基-2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(1-(5,6,7,8-四氢化萘-2-基)乙基)乙酰胺	D
37	N-(3,5-二氯吡啶-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)丙酰胺	D
38	N-(5-氯吡啶-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)丙酰胺	D

[0376]

39	N-((4-氯苯基)(环丙基)甲基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺	D
40	N-(1-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂卓-7-基)-2-甲基丙基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺	D
41	N-((1-苄基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-甲基乙酰胺	D

42	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(2,2-二苯基丙基)乙酰胺	C
43	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-((2-乙基苯并呋喃-3-基)甲基)-N-甲基乙酰胺	D
44	N-(环己基甲基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺	B
45	N-环己基-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-甲基丙酰胺	D
46	3-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-甲氧基苄基)丙酰胺	C
47	2-(1,3-二乙基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-甲氧基苄基)乙酰胺	C
48	1-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-甲氧基苄基)甲磺酰胺	C
49	N-(2-环己基乙基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺	C
50	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(2-(4-羟基环己基)乙基)乙酰胺	C
51	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(3,4-二甲基苄基)乙酰胺	B
52	N-(2-(联苯基-4-基)乙基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺	A

[0377]

53	N-(4-(苄氧基)苄基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺	B
54	2-(1,3-二甲基-2,6,8-三氧代-2,3,7,8-四氢-1H-嘌呤-9(6H)-基)-N-(4-甲氧基苄基)乙酰胺	C
55	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-((3R,4R)-奎宁环-3-基)乙酰胺	C
56	N-(4-丁氧基苄基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺	B

57	N-(4-环己基苯乙基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺	A
58	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-((1S,2R)-2-(4-甲氧基苯基)环丙基)乙酰胺	B
59	N-(4-叔丁基苯乙基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺	B
60	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-甲氧基苄基磺酰基)乙酰胺	B
61	N-(4-甲氧基苯乙基)-2-(1,3,9-三甲基-2,6,8-三氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H,8H,9H)-基)乙酰胺	B
62	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酸 4-甲基苯乙酯	B
63	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(2-(哌啶-1-基)乙基)乙酰胺	C
64	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(2-吗啉代乙基)乙酰胺	C
65	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-((1S,2S)-2-(4-甲氧基苯基)环丙基)乙酰胺	B
66	2-(1,3-二环丙基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-甲氧基苯乙基)乙酰胺	D
67	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-	D

[0378]

	基)-N-(2-(4-甲氧基环己基)乙基)乙酰胺	
68	2-(1,3-二甲基-2,6,8-三氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H,8H,9H)-基)-N-(4-甲氧基苯乙基)乙酰胺	C
69	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(2-(吡啶-4-基)乙基)乙酰胺	C
70	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)乙酰胺	B

71	1,3- 二甲基 -7-(2-(4- 甲基苯乙基氨基) 乙基)-1H- 嘌呤 -2,6(3H,7H)- 二酮	B
72	N-(2-(1,3- 二甲基 -2,6- 二氧代 -2,3- 二氢 -1H- 嘌呤 -7(6H)- 基) 乙基)-N-(4- 甲基苯乙基) 甲磺酰胺	B
73	2-(3- 甲基 -2,6- 二氧代 -1- 丙基 -2,3- 二氢 -1H- 嘌呤 -7(6H)- 基)-N-(4- 甲基苯乙基) 乙酰胺	C
74	1,3- 二甲基 -7-(2-(甲基 (4- 甲基苯乙基) 氨基) 乙基)-1H- 嘌呤 -2,6(3H,7H)- 二酮	B
75	2-(1- 甲基 -2,6- 二氧代 -3- 丙基 -2,3- 二氢 -1H- 嘌呤 -7(6H)- 基)-N-(4- 甲基苯乙基) 乙酰胺	B
76	N-(2-(1,3- 二甲基 -2,6- 二氧代 -2,3- 二氢 -1H- 嘌呤 -7(6H)- 基) 乙基)-N-(4- 甲基苯乙基) 乙酰胺	A
77	2-(1- 甲基 -2,6- 二氧代 -3- 丙基 -2,3- 二氢 -1H- 嘌呤 -7(6H)- 基)-N- 苯乙基乙酰胺	A
78	2-(1,3- 二甲基 -2,6- 二氧代 -2,3- 二氢 -1H- 嘌呤 -7(6H)- 基)-N-(2- 苯基丙基) 乙酰胺	B
79	2-(1,3- 二甲基 -2,6- 二氧代 -2,3- 二氢 -1H- 嘌呤 -7(6H)- 基)-N-(3- 氟苯乙基) 乙酰胺	B
80	2-(1,3- 二甲基 -2,6- 二氧代 -2,3- 二氢 -1H- 嘌呤 -7(6H)- 基)-N-(4- 乙基苯乙基) 乙酰胺	B
81	(S)-2-(1,3- 二甲基 -2,6- 二氧代 -2,3- 二氢 -1H- 嘌呤 -7(6H)- 基)-N-(1- 羟基 -3- 苯基丙 -2- 基) 乙酰胺	B

[0379]

82	N-(2,3- 二甲氧基苯乙基)-2-(1,3- 二甲基 -2,6- 二氧代 -2,3- 二 氢 -1H- 嘌呤 -7(6H)- 基) 乙酰胺	B
83	N-(2,3- 二氯苯乙基)-2-(1,3- 二甲基 -2,6- 二氧代 -2,3- 二氢 -1H- 嘌呤 -7(6H)- 基) 乙酰胺	B
84	N-(2-(苯并 [d][1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基) 乙基)-2-(1,3- 二 甲基 -2,6- 二氧代 -2,3- 二氢 -1H- 嘌呤 -7(6H)- 基) 乙酰胺	B

85	(R)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(1-羟基-3-苯基丙-2-基)乙酰胺	B
86	N-(2,5-二甲氧基苯乙基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺	B
87	N-(2,4-二氯苯乙基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺	B
88	N-(2,6-二氯苯乙基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺	B
89	N-(2-溴苯乙基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺	B
90	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(2-(奎宁环-3-基)乙基)乙酰胺	D
91	2-(3-(2-(二甲基氨基)乙基)-1-甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-甲基苯乙基)乙酰胺	D
92	2-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-甲基苯乙基)乙酰胺	D
93	N-(6-氯苯并[d]噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺	D
94	N-(6-溴苯并[d]噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺	A
95	N-(4-氯苯并[d]噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺	D
96	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-	D

[0380]

	基)-N-(5,6-二甲基苯并[d]噻唑-2-基)乙酰胺	
97	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(6-乙氧基苯并[d]噻唑-2-基)乙酰胺	A
98	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)乙酰胺	D

99	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-甲基苯并[d]噻唑-2-基)乙酰胺	D
100	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(6-(甲基磺酰)苯并[d]噻唑-2-基)乙酰胺	D
101	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(2-羟基-2-苯基乙基)乙酰胺	D
102	N-(3-氯苯乙基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺	D
103	(S)-2-(2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰氨基)-3-苯基丙酰胺	D
104	N-(2-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺	D
105	N-(4-溴苯乙基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺	D
106	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(2,2-二苯基乙基)乙酰胺	D
107	(S)-2-(2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰氨基)-3-苯基丙酸甲酯	D
108	N-(3,5-二甲氧基苯乙基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺	D
109	(R)-2-(2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰氨基)-3-苯基丙酰胺	D
110	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)乙酰胺	D

[0381]

111	2-(2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰氨基)-5-甲基噻唑-4-羧酸乙酯	D
112	N-(2-(1,4-二氮双环[2.2.2]辛-2-基)乙基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺	D
113	2-(2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰氨基)苯并[d]噻唑-6-羧酸乙酯	D

114	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-甲基-N-苄基乙酰胺	D
115	1,3-二甲基-7-((5-(4-甲基苄基)-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮	D
116	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(2-(6-甲基吡啶-3-基)乙基)乙酰胺	D
117	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙基)乙酰胺	D
118	1,3-二甲基-7-(3-(6-甲基-1H-吡啶-2-基)丙基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮	D
119	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-乙基-N-(吡啶-4-基甲基)乙酰胺	D
120	N-(4,5-二氢噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺	D
121	2-(2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸乙酯	D
122	N-(4H-苯并吡喃[4,3-d]噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺	D
123	2-(2-(2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰氨基)噻唑-4-基)乙酸乙酯	D
124	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-甲基噻唑-2-基)乙酰胺	D
125	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-	D

[0382]

	基)-N-(1,2,3,4-四氢化萘-1-基)乙酰胺	
126	N-(2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺	D
127	N'-(2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰基)-4-甲基苯甲酰肼	D

128	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(2-(5-甲基吡啶-2-基)乙基)乙酰胺	D
129	1-(2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙基)-1-(4-甲基苯乙基)脲	D
130	1,3-二甲基-7-((5-对甲苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮	D
131	N-(2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙基)-N-(4-甲基苯乙基)丙酰胺	D
132	1,3-二甲基-7-((2-(4-甲基苯乙基)环丙基)甲基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮	D
133	N-(3-溴-4-甲氧基苯乙基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺	D
134	N-((1R,2R)-1,3-二羟基-1-苯基丙-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺	D
135	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(哌啶-4-基)乙酰胺	D
136	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)乙酰胺	D
137	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(2-羟基-2-苯基乙基)-N-甲基乙酰胺	D
138	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)乙酰胺	D
139	N-苄基-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)乙酰胺	D

[0383]

140	N-苄基-2-(8-氯-1,3-二甲基-2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)乙酰胺	D
141	N-(4-乙酰基噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺	D
142	2-(8-氯-1,3-二甲基-2,6-二氧化-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)-N-(4-甲基苯乙基)乙酰胺；	D

143	N-(6-丁基苯并[d]噻唑-2-基)-2-(8-氯-1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙酰胺;	D
144	2-(8-氯-1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)-N-(2-(金刚烷-1-基)乙基)乙酰胺;	D
145	1-(2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙基)-1-(4-甲基苯乙基)脲;	D
146	N-(2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙基)-N-(4-甲基苯乙基)丙酰胺;	D
147	N-(2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙基)-N-(4-甲基苯乙基)戊酰胺;	D
148	2-(3-(2-羟基乙基)-1-甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)-N-(4-甲基苯乙基)乙酰胺;	D
149	2-(3-(2-氨基-2-氧代乙基)-1-甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)-N-(4-甲基苯乙基)乙酰胺;	D
150	N-(2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙基)-4-氧代-4-苯基丁酰胺;	D
151	N-(2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙基)-5-(4-氟苯基)-5-氧代戊酰胺;	D
152	2-(3-氯-4-(三氟甲基)苯基)-N-(2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙基)乙酰胺;	D
153	2-(3-氯-4-氟苯基)-N-(2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙基)乙酰胺;	D
154	1-苄基-N-(2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-	D

[0384]

	基)乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;	
155	N-(2-(2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙基氨基)-2-氧代乙基)-4-甲基苯甲酰胺;	D
156	N-(2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙基)-1-异丙基-1H-吡唑-4-甲酰胺;	D

157	N-(2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙基)-2-苯基乙酰胺;	D
158	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙基氨基甲酸苄酯;	D
159	N-(2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙基)-4-甲基苯甲酰胺;	D
160	N-(2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;	D
161	4-氯-N-(2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙基)吡啶酰胺;	D
162	5-溴-N-(2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙基)呋喃-2-甲酰胺;	D
163	5-氯-N-(2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙基)噻吩-2-甲酰胺;	D
164	N-(2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙基)嘧啶-4-甲酰胺;	D
165	N-(2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙基)吡嗪-2-甲酰胺;	D
166	N-(2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙基)环戊烷甲酰胺;	D
167	N-(4H-苯并吡喃[4,3-d]噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙酰胺	D
168	N-(3,4-二氢苯并吡喃[3,4-d]咪唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙酰胺	D

[0385]

169	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)-N-(3-甲基-3,4-二氢苯并吡喃[3,4-d]咪唑-2-基)乙酰胺	D
170	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)-N-(3-乙基-3,4-二氢苯并吡喃[3,4-d]咪唑-2-基)乙酰胺	D
171	N-(4H-苯并吡喃[4,3-d]噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙酰胺	D

172	N-(7-氯-4H-苯并吡喃[4,3-d]噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙酰胺	D
173	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)-N-(7-乙氧基-4H-苯并吡喃[4,3-d]噻唑-2-基)乙酰胺	D

[0386] 表 3:

[0387]

1	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-对甲苯基噻唑-2-基)乙酰胺	A
2	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(4-异丙基苯基)噻唑-2-基)乙酰胺	A
3	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(5-甲基-4-对甲苯基噻唑-2-基)乙酰胺	A
4	N-(4-(4-叔丁基苯基)噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺	A
5	N-(4-(4-环己基苯基)噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺	A
6	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(4-乙氧基苯基)噻唑-2-基)乙酰胺	A
7	N-(4-(3,4-二氯苯基)噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺	A
8	N-(4-(2,4-二氟苯基)噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺	A
9	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-	A

[0388]

	基)-N-(4,5-二苯基噻唑-2-基)乙酰胺	
10	N-(4-(4-氯苯基)噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺	A
11	N-(4-(3,4-二氟苯基)噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺	A

12	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(5-(4-氟苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)乙酰胺	D
13	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(5-苯基-1,3,4-噻二唑-2-基)乙酰胺	D
14	N-(5-(4-氯苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺	A
15	N-(4-(3-溴-4-甲氧基苯基)噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺	D
16	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(萘-1-基)噻唑-2-基)乙酰胺	D
17	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(萘-2-基)噻唑-2-基)乙酰胺	A
18	N-(4-(2,4-二氯苯基)噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺	D
19	N-(4,5-二对甲苯基噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺	D
20	N-(4-(2,5-二甲基-1-苯基-1H-吡咯-3-基)噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺	D
21	N-(4-(1H-吡啶-3-基)噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺	D
22	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(5-甲基呋喃-2-基)噻唑-2-基)乙酰胺	B
23	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)乙酰胺	B

[0389]

24	N-(4-(4-溴苯基)-6-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺	D
25	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(2,4-二甲基苯基)噻唑-2-基)乙酰胺	D

26	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(4-氟苯基)噻唑-2-基)乙酰胺	D
27	N-(4-(2,5-二甲氧基苯基)噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺	D
28	N-(4-(2,5-二氟苯基)噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺	D
29	N-(4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧芑-6-基)噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺	D
30	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(5-甲基噻吩-2-基)噻唑-2-基)乙酰胺	D
31	N-烯丙基-2-(8-氯-1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-苯基噻唑-2-基)乙酰胺	D
32	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(5,6,7,8-四氢化萘-2-基)噻唑-2-基)乙酰胺	D
33	2-(8-氯-1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)-N-(4-(金刚烷-1-基)苯基)乙酰胺；	D
34	2-(8-氯-1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)-N-(4-(4-乙基苯基)噻唑-2-基)乙酰胺；	D
35	N-(2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙基)-3-(2-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺；	D
36	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)-N-(4-(4-乙氧基苯基)-1H-咪唑-2-基)乙酰胺	D
37	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)-N-(4-(4-乙氧基苯基)-5-甲基-1H-咪唑-2-基)乙酰胺	D

[0390]

38	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)-N-(4-(4-乙氧基苯基)-5-苯基-1H-咪唑-2-基)乙酰胺	D
39	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)-N-(4-(4-乙氧基苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙酰胺	D

40	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)-N-(4-(4-乙氧基苯基)-1,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)乙酰胺	D
41	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)-N-(4-(4-乙氧基苯基)-1-甲基-5-苯基-1H-咪唑-2-基)乙酰胺	D
42	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)-N-(4-(4-乙氧基苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基)乙酰胺	D
43	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)-N-(4-(4-乙氧基苯基)-1-乙基-5-甲基-1H-咪唑-2-基)乙酰胺	D
44	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)-N-(4-(4-乙氧基苯基)-1-乙基-5-苯基-1H-咪唑-2-基)乙酰胺	D
45	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)-N-(4-(4-乙氧基苯基)-1-羟基-1H-咪唑-2-基)乙酰胺	D
46	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)-N-(4-(4-乙氧基苯基)-1-羟基-5-甲基-1H-咪唑-2-基)乙酰胺	D
47	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)-N-(4-(4-乙氧基苯基)-1-羟基-5-苯基-1H-咪唑-2-基)乙酰胺	D
48	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)-N-(4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基)乙酰胺	D
49	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)-N-(4-(4-异丙氧基苯基)噻唑-2-基)乙酰胺	D

[0391]

50	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)-N-(4-(4-(二甲基氨基)苯基)噻唑-2-基)乙酰胺	D
51	N-(4-(4-(二乙基氨基)苯基)噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙酰胺	D
52	N-(4-(4-乙酰氨基苯基)噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙酰胺	D

53	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)-N-(4-(4-脲基苯基)噻唑-2-基)乙酰胺	D
54	N-(4-(4-氰基苯基)噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙酰胺	D
55	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)-N-(4-(4-(2-羟基乙氧基)苯基)噻唑-2-基)乙酰胺	D
56	N-(4-(2-氯苯基)噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙酰胺	D
57	N-(4-(3-氯苯基)噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙酰胺	D
58	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)-N-(4-(2-乙氧基苯基)噻唑-2-基)乙酰胺	D
59	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)-N-(4-(3-乙氧基苯基)噻唑-2-基)乙酰胺	D
60	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)-N-(4-(2-甲氧基苯基)噻唑-2-基)乙酰胺	D
61	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)-N-(4-(3-甲氧基苯基)噻唑-2-基)乙酰胺	D
62	N-(4-(2-溴苯基)噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙酰胺	D
63	N-(4-(3-溴苯基)噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙酰胺	D
64	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)-N-(4-邻	D

[0392]

	基)-N-(4-(2-氟苯基)噻唑-2-基)乙酰胺	
65	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)-N-(4-(3-氟苯基)噻唑-2-基)乙酰胺	D
66	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)-N-(4-邻 甲苯基噻唑-2-基)乙酰胺	D

67	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)-N-(4-间 甲基苯基噻唑-2-基)乙酰胺	D
68	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7- 基)-N-(4-(2-(2-羟基乙氧基)苯基)噻唑-2-基)乙酰胺	D
69	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7- 基)-N-(4-(3-(2-羟基乙氧基)苯基)噻唑-2-基)乙酰胺	D
70	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7- 基)-N-(4-(3,4,5-三氯苯基)噻唑-2-基)乙酰胺	D
71	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7- 基)-N-(4-(2,3,4-三氯苯基)噻唑-2-基)乙酰胺	D
72	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7- 基)-N-(4-(2,4,5-三氯苯基)噻唑-2-基)乙酰胺	D
73	N-(4-(3,4-二甲氧基苯基)噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二 氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙酰胺	D
74	N-(4-(3-氯-4-乙氧基苯基)噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二 氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙酰胺	D
75	N-(4-(4-氯-3-乙氧基苯基)噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二 氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙酰胺	D
76	N-(4-(2-氯-4-乙氧基苯基)噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二 氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙酰胺	D
77	N-(4-(2,4-二氯苯基)噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代 -1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙酰胺	D
78	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7- 基)-N-(4-(2,4,6-三氯苯基)噻唑-2-基)乙酰胺	D

[0393]

79	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)-N-(4-苯 基噻唑-2-基)乙酰胺	D
80	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)-N-(4,5- 二苯基噻唑-2-基)乙酰胺	D
81	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)-N-(4,5- 二(甲基苯基)噻唑-2-基)乙酰胺	D

82	N-(4-(3,4-二氯苯基)-5-苯基噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙酰胺	D
83	N-(4-(3,4-二氯苯基)-5-(甲基苯基)噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙酰胺	D
84	N-(4-(3,4-二氯苯基)-5-(4-乙氧基苯基)噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙酰胺	D
85	N-(4,5-双(3,4-二氯苯基)噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙酰胺	D
86	N-(4-(4-乙氧基苯基)-5-苯基噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙酰胺	D
87	N-(4-(4-乙氧基苯基)-5-(甲基苯基)噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙酰胺	D
88	N-(4-(4-乙氧基苯基)-5-(4-乙氧基苯基)噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙酰胺	D
89	N-(5-(3,4-二氯苯基)-4-(4-乙氧基苯基)噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙酰胺	D
90	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)-N-(5-苯基噻唑-2-基)乙酰胺	D
91	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)-N-(5-(甲基苯基)噻唑-2-基)乙酰胺	D
92	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)-N-(5-(氯苯基)噻唑-2-基)乙酰胺	D
93	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)-N-(5-(甲氧基苯基)噻唑-2-基)乙酰胺	D

[0394]

	基)-N-(5-(甲氧基苯基)噻唑-2-基)乙酰胺	
94	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)-N-(5-(乙氧基苯基)噻唑-2-基)乙酰胺	D
95	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)-N-(4-(吡啶-4-基)噻唑-2-基)乙酰胺	D

96	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)-N-(4-(吡啶-3-基)噻唑-2-基)乙酰胺	D
97	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)-N-(4-(嘧啶-2-基)噻唑-2-基)乙酰胺	D
98	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)-N-(4-苯基噻唑-2-基)乙酰胺	D
99	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)-N-(5-乙基-4-苯基噻唑-2-基)乙酰胺	D
100	2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)-N-(4,5-二苯基噻唑-2-基)乙酰胺	D
101	N-(4,5-二对甲苯基噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙酰胺	D
102	N-(4,5-双(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙酰胺	D
103	N-(4-(3,4-二氯苯基)-5-氟噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙酰胺	D
104	N-(5-氰基-4-(3,4-二氯苯基)噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙酰胺	D
105	N-(4-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙酰胺	D
106	N-(4-(3,4-二氯苯基)-5-甲基噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙酰胺	D
107	N-(4-(3,4-二氯苯基)-5-乙基噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙酰胺	D

[0395]

108	N-(4-(3,4-二氯苯基)-5-(三氟甲基)噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙酰胺	D
109	二氢磷酸 2-(4-(3,4-二氯苯基)-2-(2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙酰氨基)噻唑-5-基)乙酯	D
110	N-(4-(3,4-二氯苯基)-5-甲基噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙酰胺	D

111	N-(4-(3,4-二氯苯基)-5-乙基噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙酰胺	D
112	N-(4-(3,4-二氯苯基)-5-异丙基噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙酰胺	D
113	N-(4-(3,4-二氯苯基)-5-(2-羟基乙基)噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤-7-基)乙酰胺	D

[0396] 其他示例性的化合物在表 4, 图 6 中提供。

[0397] 本发明的一个方面提供适合于在人类患者中使用或适合于兽医使用的药物制剂, 其包括有效量的以上所示的化合物中的任何一个 (例如本文描述的化合物, 或其盐, 或所述化合物或其盐的溶剂化物、水合物、氧化代谢物或前药) 和一种或多种药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中, 所述药物制剂可用于治疗或预防涉及 TRPA1 的活化或降低 TRPA1 活性可降低严重性的疾患。在某些实施方案中, 所述药物制剂具有足够低的热原活性以适合于在人类患者中使用或适合于兽医使用。在某些实施方案中, 所述药物制剂包括有效量的以上所示的化合物中的任何一个, 其中所述化合物以 10 微摩尔或更少的 IC_{50} 抑制 TRPA1。在某些实施方案中, 所述药物制剂包括以 1 微摩尔或更少的 IC_{50} 或甚至以 500nM 或更少、250nM 或更少、200nM 或更少或甚至 100nM 或更少的 IC_{50} 抑制 TRPA1 的化合物。

[0398] 在某些实施方案中, 在本发明的方法或药物制剂中使用的 TRPA1 抑制剂选自表 1、3 或 4 中描述的化合物。在某些实施方案中, 本发明涵盖所述的任选地取代的任何化合物在本发明的方法或药物制剂中的任何一个中的用途。

[0399] 本发明的一方面提供 TRPA1 抑制剂在制备药物中的用途, 所述药物用于治疗或预防涉及 TRPA1 的活化或降低 TRPA1 活性可降低严重性的疾患, 其中所述 TRPA1 抑制剂由以上所示的化合物中的任何一个 (例如本文描述的化合物, 或其盐, 或所述化合物或其盐的溶剂化物、水合物、氧化代谢物或前药) 代表。在某些实施方案中, 所述化合物以小于 10 微摩尔的 IC_{50} 抑制 TRPA1 介导的电流。

[0400] 在上式的某些实施方案中, 取代的取代基可用以下的一种或多种取代: 烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环基烷基、芳烷基或杂芳烷基, 它们中的任何一个自身可进一步被取代, 或卤素、羟基、羰基 (例如酯、羧基或甲酰基)、硫代羰基 (例如硫酯、硫代羧酸酯或硫代甲酸酯)、酮、醛、氨基、酰基氨基、酰氨基、脒基、氰基、硝基、叠氮基、磺酰基、亚砷、硫酸酯、磺酸酯、氨磺酰基、磺酰氨基和磷酰基。

[0401] 在某些实施方案中, 本发明涵盖了可施用表 1、3 或 4 中描述的特定化合物中的任何一个以治疗本文公开的疾病或疾患中的任何一种。在一些实施方案中, 所述化合物在施用前配制成药物制剂。在某些实施方案中, 在本发明的方法或药物制剂中使用的 TRPA1 抑制剂选自表 1、3 或 4 中描述的化合物。在某些实施方案中, 本发明涵盖表 1、3 或 4 中描述的任何化合物在本发明的方法或药物制剂中的任何一种中的用途。

[0402] 本文公开的具体化合物和结构式仅为示例。相似地, 涵盖了具有本文描述的功能或结构特征中的一种或多种的小分子 TRPA1 抑制剂的用途。

[0403] 以上结构中的任何一个的化合物可用于制备用于治疗本文公开的任何疾病的药

物。

[0404] 以上结构中的任何一个的化合物可用于体外或体内抑制 TRPA1 通道的功能。

[0405] 在某些实施方案中,包括以上结构中的任何一个的所有或功能部分的化合物可用于制备用于治疗本文公开的疾病中的任何一种的药物。额外地或可选地,这种化合物可用于抑制诸如 TRPA1 介导的电流的 TRPA1 功能的体外或体内方法。

[0406] 在某些实施方案中,在本发明的方法中使用的 TRPA1 拮抗剂是非氨基糖酐的小分子。

[0407] 在特定的实施方案中,选择小分子 TRPA1 拮抗剂以便使用,因为其对一种 TRP 同种型比其他同种型的选择性高,例如对 TRPA1 的选择性比对 TRPC6、TRPV5、TRPV6、TRPM8、TRPV1、TRPV2、TRPV4 和 / 或 TRPV3 中的一种或多种的选择性高 10 倍,且更优选至少 20、40、50、60、70、80 或至少 100 或甚至 1000 倍。在其他的实施方案中,差别较小,例如其抑制 TRPA1 比抑制 TRPM8、TRPV1、TRPV2、TRPV3 和 / 或 TRPV4 更强,优选更强至少两倍、三倍、五倍或甚至十倍。例如,可通过对比 IC_{50} 值进行这种比较。

[0408] 在特定的实施方案中,选择小分子 TRPA1 拮抗剂以便使用,因为其对一种 TRPA1 比其他非 TRP 离子通道的选择性高,例如对 TRPA1 的选择性比对 NaV1.2、Cav1.2、Cav3.1、HERG 和 / 或线粒体单向转运体中的一种或多种的选择性高 10 倍,且更优选至少 20、40、50、60、70、80 或至少 100 或甚至 1000 倍。在其他的实施方案中,差别较小,例如其抑制 TRPA1 比抑制 NaV1.2、Cav1.2、Cav3.1、HERG 和 / 或线粒体单向转运体更强,优选更强至少两倍、三倍、五倍或甚至十倍。例如,可通过对比 IC_{50} 值进行这种比较。

[0409] 在某些实施方案中,选择为 TRPA1 的拮抗剂的化合物以选择性地拮抗 TRPA1 超过拮抗其他离子通道,例如所述化合物调节 TRPA1 的活性比其调节 NaV1.2、Cav1.2、Cav3.1、HERG 和 / 或线粒体单向转运体中的一种或多种的活性更强至少一个数量级,优选更强至少两个数量级,甚至更加优选更强至少三个数量级。在某些实施方案中,所述化合物调节 TRPA1 的活性比调节 NaV1.2、Cav1.2、Cav3.1、HERG 和 / 或线粒体单向转运体中的一种或多种的活性更强至少 1.5 个数量级。例如,可通过对比 IC_{50} 值进行这种比较。

[0410] 相似地,在特定的实施方案中,选择小分子以便使用,因为其缺乏针对 TRPA1 之外的一个或多个目标的显著活性。例如,化合物可具有超过 500nM、超过 $1\mu M$ 或甚至超过 $10\mu M$ 或 $100\mu M$ 的抑制 TRPC6、TRPV5、TRPV6、Cav1.2、Cav3.1、NaV1.2、HERG 和线粒体单向转运体中的一种或多种的 IC_{50} 。

[0411] 在特定的实施方案中,选择小分子以便使用,因为其对一种 TRP 同种型比其他同种型的选择性高,例如对 TRPA1 的选择性比对 TRPC6、TRPV5、TRPV6、TRPM8、TRPV1、HERG、NaV1.2、线粒体单向转运体、TRPV3 和 / 或 TRPV4 中的一种或多种的选择性高 10 倍,且更优选至少 100 或甚至 1000 倍。在其他的实施方案中,差别较小,例如其抑制 TRPA1 比抑制 TRPM8、TRPV1 和 / 或 TRPV4 更强,优选更强至少两倍、三倍、五倍或甚至十倍。例如,可通过对比 IC_{50} 值进行这种比较。

[0412] 在某个实施方案中,选择小分子,因为其拮抗 TRPA1 和 TRPM8 两者、TRPV1 和 / 或 TRPV3 的功能。尽管这种化合物选择性地拮抗两种离子通道的功能,但 IC_{50} 值不必相同。

[0413] 在以上任何实施方案的某些实施方案中,可选择小分子,因为其能够抑制受体介导的(或低温 / 应激介导的)TRPA1 的活化。在某些实施方案中,TRPA1 拮抗剂抑制受体介

导的 TRPA1 的活化和芥子油诱导的 TRPA1 的活化。在某些其他的实施方案中, TRPA1 拮抗剂抑制受体调控性 TRPA1 的活化, 但不抑制芥子油诱导的 TRPA1 的活化。在某些其他的实施方案中, TRPA1 拮抗剂抑制芥子油诱导的 TRPA1 的活化, 但不抑制低温介导的 TRPA1 的活化。

[0414] 在以上任何实施方案的某些实施方案中, 可选择小分子, 因为其以小于或等于 1 μ M 或甚至小于或等于 700、600、500、400、300、250、200 或 100nM 的 IC₅₀ 抑制 TRPA1 功能。在其他的实施方案中, 选择小分子, 因为其以小于或等于 75nM、小于或等于 50nM 或甚至小于或等于 25、10、5 或 1nM 的 IC₅₀ 抑制 TRPA1 功能。在以上任何实施方案的某些其他的实施方案中, 小分子以小于或等于 10 微摩尔, 或小于或等于 5 微摩尔, 或小于或等于 2.5 微摩尔, 或小于或等于 1.5 微摩尔的 IC₅₀ 抑制 TRPA1 功能。

[0415] 在以上任何实施方案的某些实施方案中, 可根据对 TRPA1 功能的抑制速率选择化合物。在一个实施方案中, 化合物在小于 5 分钟内, 优选在小于 4、3 或 2 分钟内抑制 TRPA1 功能。在另一个实施方案中, 化合物在小于约 1 分钟内抑制 TRPA1 功能。在又一个实施方案中, 化合物在小于约 30 秒内抑制 TRPA1 功能。

[0416] 在以上实施方案的任何一个中, TRPA1 功能的小分子拮抗剂可抑制外向电流、内向电流或这些电流中的一种或多种的任何组合。抑制多于一种以上的电流的化合物可以相同或不同的 IC₅₀ 值完成抑制。在以上实施方案的任何一个中, 可体外或体内评估化合物抑制特定电流的能力。在体外或体内测定中抑制以上的电流中的任何一个的化合物表征为抑制 TRPA1 功能的化合物。换言之, 可由此化合物抑制的示例性 TRPA1 功能是 TRPA1 介导的电流。额外地或可选地, 可由此化合物抑制的另外的示例性 TRPA1 功能是 TRPA1 介导的离子流。

[0417] 在以上或以下实施方案的任何一个中, 小分子表征为针对其他离子通道的活性的某一水平 (例如, 某些化合物选择性抑制 TRPA1, 而其他化合物表现出针对一种或多种其他离子通道的交叉反应性的水平)。当小分子表征为其针对另一离子通道的活性时, 其他离子通道的功能或活性的抑制以近似于定义 TRPA1 通道的功能的方式定义。因此, 抑制另一离子通道的功能指, 例如抑制由该其他的离子通道介导的离子流或抑制由该其他的离子通道介导的电流。

[0418] 在以上任何实施方案的某些实施方案中, TRPA1 功能的抑制指例如 TRPA1 介导的电流的功能在有效量的化合物存在时比缺少化合物, 或比无效量的化合物降低了超过 50%。在某些其他的实施方案中, TRPA1 功能的抑制指例如 TRPA1 介导的电流或 TRPA1 介导的离子流的功能在有效量的化合物存在时比缺少化合物降低了至少 50%、60%、70%、75%、80%、85% 或 90%。在另外其他的实施方案中, TRPA1 功能的抑制指例如 TRPA1 介导的电流的功能在有效量的化合物存在时比缺少化合物降低了至少 92%、95%、97%、98%、99% 或 100%。

[0419] 在以上实施方案的任何一个中, 使用例如膜片钳分析或钙离子流的标准测定体外测量 IC₅₀ 值。基于钙离子流的 IC₅₀ 评估的示例性体外方法描述于实施例 1。用于获得更加确定的 IC₅₀ 测量结果的方法描述于实施例 2。可选地, 还可计算电流或离子流的百分比抑制的估值, 并将其用于评估化合物作为抑制剂的效力。

[0420] 不受理论束缚, 化合物可通过共价地或非共价地结合于 TRPA1 的一部分来抑制

TRPA1 的功能。可选地,化合物可例如通过结合于 TRPA1 的功能所需的蛋白质或非蛋白质辅因子来间接抑制 TRPA1 的功能。本领域技术人员将容易地理解,抑制化合物可以可逆地或不可逆地结合于 TRPA1 或其辅因子。可逆地结合于 TRPA1 或其辅因子的化合物可继续抑制 TRPA1 的功能,即使在解离之后。

[0421] 在以上任何实施方案的某些实施方案中,抑制 TRPA1 的功能的化合物是有机小分子或无机小分子。示例性的小分子包括但不限于与结合于 TRPA1 通道并抑制 TRPA1 通道的一种或多种功能的小分子。

[0422] 在以上任何实施方案的某些实施方案中,TRPA1 抑制剂用于治疗或缓解疼痛。使用 TRPA1 抑制剂可治疗的示例类型的疼痛包括但不限于伤害性疼痛、炎性疼痛和神经性疼痛。可用 TRPA1 抑制剂治疗的疼痛可以是慢性的或急性的。在整个说明书中,详细讨论了由疼痛至少部分地表征的多种疾患和疾病。本发明涵盖了可使用本文描述的 TRPA1 抑制剂的任何一个治疗与这些疾病或疾患中的任何一个相关的疼痛。抑制剂可配制成适合于预期施用途径的药物制剂。

[0423] 在某些实施方案中,所述 TRPA1 抑制剂是非麻醉性的,且具有较少或无麻醉副作用。在某些其他的实施方案中,所述 TRPA1 抑制剂可以比麻醉性止痛剂更少的副作用用于治疗或改善疼痛。有效剂量的 TRPV1 抑制剂可能基本缺少的示例性副作用包括突眼、僵住症、肠能动性失调和身体无损伤区域的感觉抑制中的一种或多种。

[0424] 在某些实施方案中,所述 TRPA1 抑制剂可用于治疗失禁。在某些实施方案中,所述 TRPA1 抑制剂通过降低神经支配膀胱的神经元的活性而用于降低膀胱过度活动症。在某些实施方案中,失禁伴随着疼痛。例如,伴随膀胱炎的失禁或伴随损伤的失禁可伴随疼痛。当失禁伴随疼痛时,可施用 TRPA1 抑制剂治疗两种失禁并减轻疼痛。

[0425] 所试 TRPA1 抑制剂可单独使用,或与其他药理学上活性剂组合使用。这种其他的药理学上活性剂的实例包括但不限于与抗炎剂(例如 NSAID、缓激肽受体拮抗剂、激素和自体有效物质,诸如皮质甾类)、抗痤疮剂(例如类视黄醇)、抗皱剂、抗疤痕剂、抗失禁剂(诸如 M1 受体拮抗剂)、止吐剂(诸如 NK1 拮抗剂)、抗牛皮癣剂、抗酸剂、抗增殖剂(例如抗湿疹剂、抗癌剂)、抗真菌剂、抗病毒剂、防腐剂(例如抗细菌剂)、局部麻醉剂、抗偏头痛剂、角质层分离剂、毛发生长刺激剂、毛发生长抑制剂和用于治疗皮肤疾病或疾患的其他剂。某些活性剂属于多于一种类别。

[0426] 对于以上的任何一种,可配制通过适合于所治疗的疾病或损伤的途径施用的 TRPA1 抑制剂。例如,可配制用于口服、经皮、局部、腹膜内、静脉内、血管内、鞘内、心包内、心肌内、皮下、直肠、阴道或尿道递送的 TRPA1 抑制剂。此外,可配制经装置递送的 TRPA1 抑制剂。示例性装置包括但不限于导管、金属线、支架或其他管腔内装置。另外的示例性装置还包括贴片、绷带、护口器或牙具。

[0427] 本发明包含以上的 TRPA1 抑制剂的任何一种的药物组合物。示例性药物组合物在药理学上可接受的载体中配制。

[0428] 所试 TRPA1 抑制剂可单独使用,或作为治疗方案的一部分与适合于所治疗的特定疾病、疾患、损伤或病症的其他治疗、疗法或介入组合使用。当用作治疗方案的一部分,本发明涵盖了 TRPA1 抑制剂与以下治疗模式的一种或多种组合使用:非 TRPA1 抑制剂药物的施用、化学治疗、放射疗法、顺势医疗法、饮食、应激处理和手术。

[0429] 当单独施用或作为治疗方案的一部分时,在某些实施方案中,本发明涵盖了施用 TRPA1 抑制剂以治疗特定的原发性疾病、损伤、病症或疾患。额外地或可选地,本发明涵盖了施用 TRPA1 抑制剂以治疗与疾病、损伤、病症或疾患相关的疼痛。在另外其他的实施方案中,本发明涵盖了施用 TRPA1 抑制剂以治疗原发性疾病、损伤、病症或疾患的继发性症状。

[0430] 本发明涵盖了具有以上或以下特征的任何组合以及本文描述的 TRPA1 拮抗剂的结构或功能特征的任何组合的 TRPA1 拮抗剂的药物制剂和用途。任何这种拮抗剂或制剂可用于治疗本文描述的疾病或疾患中的任何一种。此外,本发明涵盖了任何这种拮抗剂或制剂用于体外抑制 TRPA1 介导的电流的用途。还涵盖本发明的以上或以下方面和实施方案的任何组合。例如,本发明涵盖了具有本文描述的特定效力和特异性中的任何一种的 TRPA1 拮抗剂可配制用于合适的施用途,且可用于治疗本文详述的疾患或疾病中的任何一种。

[0431] 在以上任何实施方案的某些实施方案中,在本发明的方法中使用的 TRPA1 拮抗剂化合物具有以上特性(例如 IC_{50} 、特异性、选择性、活性、制剂等等)的任何一种或多种。特别涵盖了具有以上特性的任何组合的化合物和拮抗剂化合物的用途。

[0432] 术语“拮抗剂”和“抑制剂”可互换使用以指降低或抑制生物活性的剂,诸如阻抑诸如 TRPA1 的离子通道的活性的剂。TRPA1 抑制剂包括具有本文公开的结构和/或功能特性的任何组合的抑制剂。

[0433] 涉及抑制或治疗的所试方法时,例如 TRPA1 拮抗剂的“有效量”指当作为所需剂量方案的一部分应用时,获得所需临床或功能结果的制剂中的拮抗剂的量。不受理论束缚,在本发明的方法中使用的 TRPA1 拮抗剂的有效量包括有效降低 TRPA1 通道的一种或多种体外或体内功能的 TRPA1 拮抗剂的量。示例性功能包括但不限于膜极化(例如拮抗剂可促进细胞超极化)、离子流、细胞中的离子浓度、外向电流和内向电流。拮抗 TRPA1 功能的化合物包括拮抗 TRPA1 的体外或体内功能活性的化合物。当特定功能活性仅在体外测定中可容易地观察时,化合物在此体外测定中抑制 TRPA1 功能的能力作为此化合物的活性的合理代表。在某些实施方案中,有效量是足以抑制 TRPA1 介导的电流的量和/或足以抑制 TRPA1 介导的离子流的量。

[0434] 在本发明的方法中使用的 TRPA1 抑制剂可根据它们针对一种或多种其他离子通道的活性或活性的缺乏来表征。当涉及其他离子通道时,相似地定义这种其他离子通道的功能的抑制。例如,离子通道或离子通道的活性的抑制指拮抗剂抑制其他离子通道的一种或多种功能活性。这种功能包括特定离子通道介导的电流、离子流或膜极化。

[0435] 术语“核酸”指聚合形式的核苷酸,核糖核苷酸或脱氧核糖核苷酸,或修饰形式的任一类型的核苷酸。该术语还应理解为包括,做为由核苷酸类似物制备的 RNA 或 DNA 的等同物、类似物的,并做为可用于所描述的实施方案的单链多核苷酸(诸如同义或反义)和双链多核苷酸。

[0436] 术语“预防”是本领域公知的,且当使用涉及诸如局部复发(例如疼痛)的疾患、诸如癌症的疾病、诸如心力衰竭的复合综合征或任何其他医学疾患时,其为本领域所熟知,且包括相对于没有接受组合物的受治疗者,减少受治疗者的医学疾患的症状的频率或延迟其发作的组合物的施用。因此,癌症的预防包括,例如以统计上和/或临床上显著的量,例如相对于未治疗的对照群体,降低接受预防性治疗的患者群体中的可检测的癌生长的数

量,和/或相对于未治疗的对照群体,延迟治疗的群体中可检测的癌生长的出现。感染的预防包括,例如相对于未治疗的对照群体,降低在治疗的群体中诊断出感染的数量,和/或相对于未治疗的对照群体,延迟治疗的群体中感染的症状的发作。疼痛的预防包括,例如相对于未治疗的对照群体,降低治疗群体中受治疗者经受的痛觉的量级,或可选地延迟该痛觉。

[0437] 术语“多肽”和在本文中可互换使用的术语“蛋白质”和“肽”指氨基酸的聚合物。示例性多肽包括基因产物、天然存在的蛋白质、同系物、直向同源物、旁系同源物、片段和以上物质的等同物、变体和类似物。

[0438] 术语“前药”旨在包括在生理学条件下转化为本发明的治疗活性剂的化合物。用于制备前药的常见方法包括在生理学条件下水解以显露出所需分子的选择的部分。在其他的实施方案中,前药通过宿主动物的酶活性转化。

[0439] 术语“序列同一性”指序列在对比窗中是同一的(即对于核酸,依据各个核苷酸或对于多肽依据各个氨基酸)。术语“序列同一性的百分比”通过以下计算:在对比窗中对比两个优选地比对的序列,确定在两条序列中出现同一氨基酸的位置的数量以产生匹配位置的数量,将匹配位置的数量除以对比窗中的位置的总数,并将结果乘以100以获得序列同一性的百分比。计算序列同一性的方法为本领域技术人员所知,并在下文中进一步详述。

[0440] 术语“小分子”指具有小于约2500amu的,优选小于约2000amu的,更加优选小于约1500amu的,还更优选小于约1000amu的或最优选小于约750amu的分子量的化合物。

[0441] 术语“严格条件”或“严格杂交条件”指促进两条互补多核苷酸链之间的特异性杂交从而形成双链体的条件。可选择严格条件为在确定的离子强度和pH下比给定的多核苷酸双链体的热解链温度(T_m)低约5°C。互补多核苷酸链的长度和它们的GC含量将确定双链体的 T_m ,并因此确定获得所需的杂交特异性所需的杂交条件。 T_m 是多核苷酸序列的50%杂交于完全匹配的互补链的温度(在确定的离子强度和pH下)。在某些情况下,可预期将杂交条件的严格性增加至约等于特定双链体的 T_m 。在某些实施方案中,严格杂交条件包括65°C下,0.2X SSC的洗涤步骤。

[0442] 在整个申请中,术语“TRPA1”、“TRPA1 蛋白”和“TRPA1 通道”可互换使用。这些术语指包括 SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:3 或 SEQ ID NO:5 中所列的氨基酸序列的离子通道(例如多肽),或同等多肽,或其功能生物活性片段。在某些实施方案中,该术语指包括 SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:3 或 SEQ ID NO:5 中所列的氨基酸序列的多肽,由或主要由 SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:3 或 SEQ ID NO:5 中所列的氨基酸序列组成的多肽。TRPA1 包括保留 TRPA1 的功能的多肽,并包括:(i)SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:3 或 SEQ ID NO:5 中所列的所有或部分氨基酸序列;(ii)具有1至约2、3、5、7、10、15、20、30、50、75或更多个保守氨基酸取代的 SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:3 或 SEQ ID NO:5 中所列的氨基酸序列;(iii)与 SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:3 或 SEQ ID NO:5 具有至少70%、75%、80%、90%、95%、96%、97%、98%或99%的同一性的氨基酸序列;和(iv)其功能片段。本发明的多肽还包括 SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:3 或 SEQ ID NO:5 的同系物,例如直向同源物和旁系同源物。

[0443] 术语“TRPA1”进一步指编码本发明的多肽的核酸,例如包括由或主要由 SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:4 或 SEQ ID NO:6 中所列的多核苷酸序列组成的序列的核酸。本发明的核酸可包括以下的全部或一部分:SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:4 或 SEQ ID NO:6 的核苷酸序

列；与 SEQ ID NO :2、SEQ ID NO :4 或 SEQ ID NO :6 具有至少 70%、75%、80%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的同一性的核苷酸序列；在严格条件下杂交于 SEQ ID NO :2、SEQ ID NO :4 或 SEQ ID NO :6 的核苷酸序列；编码具有与本发明的多肽同等功能的多肽的核苷酸序列；编码与 SEQ ID NO :1、SEQ ID NO :3 或 SEQ ID NO :5 的氨基酸序列具有至少约 70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%、99% 的同源性或同一性的多肽的核苷酸序列；编码具有本发明的多肽的活性的，并与 SEQ ID NO :1、SEQ ID NO :3 或 SEQ ID NO :5 具有至少约 70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%、99% 或更高的同源性或同一性的多肽的核苷酸序列；以 1 至约 2、3、5、7、10、15、20、30、50、75 或更多个核苷酸取代、添加或删除不同于 SEQ ID NO :2、SEQ ID NO :4 或 SEQ ID NO :6，诸如其等位变体的核苷酸序列；衍生自 SEQ ID NO :2、SEQ ID NO :4 或 SEQ ID NO :6，并与其进化上相关的核酸；和由所有本发明的以上和其他核酸的遗传密码的简并获得的核苷酸序列及其补体。本发明的核酸还包括 SEQ ID NO :2、SEQ ID NO :4 或 SEQ ID NO :6 的同系物，例如直向同源物和旁系同源物，且还包括为在特定生物（例如宿主细胞）中表达而优化密码子的 SEQ ID NO :2、SEQ ID NO :4 或 SEQ ID NO :6 的变体。如果没有明确陈述，本领域技术人员可容易地评估 TRPA1 是否指核酸或蛋白质。

[0444] 术语“氧化代谢物”旨在包括由母体化合物在正常生理条件下代谢产生的化合物。特别地，氧化代谢物是由母体化合物在代谢期间的氧化而形成。例如，硫醚基团可被氧化成对应的亚砷或砷。

[0445] 如本文所用，术语“溶剂化物”指由溶剂化形成的化合物（例如由溶剂分子与溶质分子或离子的化合形成的化合物）。

[0446] 如本文所用，术语“水合物”指由水与母体化合物结合形成的化合物。

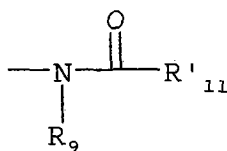
[0447] 术语“治疗”包括预防性和 / 或治疗性治疗。术语“预防性或治疗性”治疗是本领域公知的，且包括向宿主施用所试组合物中的一种或多种。如果在不期望的疾患（例如宿主动物的疾病或其他不期望的状态）的临床表现前施用，则治疗是预防性的（即其保护宿主免于发展不期望的疾患），而如果在不期望的疾患出现后施用，则治疗是治疗性的（即其旨在减少、缓解或稳定现存的不期望的疾患或其副作用）。

[0448] 术语“化合物”和“剂”可互换使用以指本发明的抑制剂 / 拮抗剂。在某些实施方案中，所述化合物是例如具有小于 7500amu，优选地小于 5000amu，且更加优选小于 2000，1500，1000 或 500amu 的分子量的有机或无机小分子。一类有机或无机小分子是例如含有 2 个、1 个或没有肽的非肽键和 / 或糖键。在某些其他的实施方案中，所述化合物是肽剂，诸如多肽或抗体。在某些其他的实施方案中，所述化合物是蛋白质，例如抗体或适体。这种化合物可结合 TRPA1，并抑制其功能。在某些其他的实施方案中，所述化合物是核酸，例如 TRPA1 反义寡核苷酸或 TRPA1RNAi 构建体。这种化合物可抑制 TRPA1 的表达，从而抑制 TRPA1 的活性。可作为抑制剂的其他示例性化合物包括核酶和肽片段。

[0449] 术语“酰基”是本领域公知的，且指由通式烃基 C(O)-，优选烷基 C(O)- 代表的基团。

[0450] 术语“酰基氨基”是本领域公知的，并指可由以下通式代表的部分：

[0451]



[0452] 其中 R_9 如上文定义, 且 R'_{11} 代表氢、烷基、烯基或 $-(CH_2)_m-R_8$, 其中 m 和 R_8 如上文定义。

[0453] 本文中, 术语“脂族基团”指直链、支链或环形脂肪族烃基团, 且包括饱和的和不饱和的脂族基团, 诸如烷基基团、烯基基团和炔基基团。

[0454] 如本文所用, 术语“烯基”指含有至少一个双键的脂族基团, 且旨在包括“未取代烯基”和“取代烯基”两者, 它们的后者指具有在烯基基团的一个或多个碳上用取代基取代氢的烯基部分。这种取代基可出现在属于或不属于一个或多个双键的一个或多个碳上。此外, 这种取代基包括下文讨论的烷基基团所涵盖的所有基团, 除了其中妨碍稳定性的那些。例如, 涵盖了用一个或多个烷基、碳环基、芳基、杂环基或杂芳基基团对烯基基团的取代。

[0455] 如本文所用, 术语“烷氧基 (alkoxy)”或“烷氧基 (alkoxy)”指具有氧自由基连接于其上的如下文定义的烷基基团。代表性的烷氧基基团包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、叔丁氧基以及类似基团。“醚”是通过氧共价连接的两个烃。因此, 向烷基提供醚的该烷基的取代基是或类似于烷氧基, 诸如其可由 $-O-$ 烷基、 $-O-$ 烯基、 $-O-$ 炔基、 $-O-(CH_2)_m-R_8$ 中的一个代表, 其中 m 和 R_8 如上文定义。

[0456] 术语“烷基”指饱和脂族基团的自由基, 包括直链烷基基团、支链烷基基团、环烷基 (脂环基) 基团、烷基取代的环烷基基团和环烷基取代的烷基基团。在优选的实施方案中, 直链或支链烷基在其骨架中具有 30 个或更少的碳原子 (例如直链为 $C1-C30$, 支链为 $C3-C30$), 且更优选 20 个或更少的碳原子, 且最优选 10 个或更少的碳原子。同样地, 优选的环烷基在它们的环结构中具有 3-10 个碳原子, 且更优选在它们的环结构中具有 5、6 或 7 个碳。

[0457] 此外, 如整个说明书、实施例和权利要求所用, 术语“烷基” (或“低级烷基”) 旨在包括“未取代烷基”和“取代烷基”两者, 它们的后者指具有在烃骨架的一个或多个碳上用取代基取代氢的烷基部分。这种取代基可包括, 例如卤素、羟基、羰基 (诸如, 羧基、烷氧基羰基、甲酰基或酰基)、硫代羰基 (诸如, 硫酯、硫代乙酸酯或硫代甲酸酯)、烷氧基、磷酰基、磷酸酯、膦酸酯、次磷酸酯、氨基、酰氨基、脒、亚胺、氰基、硝基、叠氨基、硫氢基、烷基硫、硫酸酯、磺酸酯、氨磺酰基、磺酰氨基、磺酰基、杂环基、芳烷基或芳族部分或杂芳族部分。本领域技术人员应理解, 适当时, 烃链上取代的部分自身可被取代。例如, 取代烷基的取代基可包括取代和未取代形式的氨基、叠氨基、亚氨基、酰氨基、磷酰基 (包括膦酸酯和次磷酸酯)、磺酰基 (包括硫酸酯、磺酰氨基、氨磺酰基和磺酸酯) 和甲硅烷基基团, 以及醚、烷基硫、羰基 (包括酮、醛、羧酸酯和酯)、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 以及类似基团。示例性取代烷基在下文中讨论。环烷基可用烷基、烯基、烷氧基、烷基硫、氨基烷基、羰基取代的烷基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 以及类似基团进一步取代。

[0458] 可对烯基和炔基基团进行类似的取代以产生, 例如氨基烯基、氨基炔基、酰氨基烯基、酰氨基炔基、亚氨基烯基、亚氨基炔基、硫烯基、硫炔基、羰基取代的烯基或炔基。

[0459] 除非另外说明碳的数量, 否则如本文所用的“低级烷基”指如上文定义的烷基基团, 但其骨架结构中具有 1 至 10 个碳, 更优选 1 至 6 个碳原子。同样地, “低级烯基”和“低

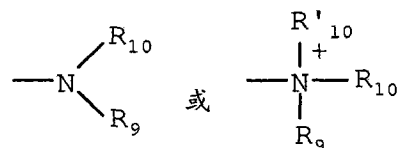
级炔基”具有相似的链长度。在整个申请中,优选的烷基基团是低级烷基。在优选的实施方案中,本文指定为烷基的取代基是低级烷基。

[0460] 如本文所用,术语“炔基”指含有至少一个三键的脂族基团,且旨在包括“未取代炔基”和“取代炔基”两者,它们的后者指具有在炔基基团的一个或多个碳上用取代基取代氢的炔基部分。这种取代基可出现在属于或不属于一个或多个三键的一个或多个碳上。此外,这种取代基包括上文讨论的烷基基团所涵盖的所有基团,除了其中妨碍稳定性的那些。例如,涵盖了用一个或多个烷基、碳环基、芳基、杂环基或杂芳基基团对炔基基团的取代。

[0461] 术语“烷基硫”指具有硫自由基连接于其上的上文定义的烷基基团。在优选的实施方案中,“烷基硫”部分由 $-S-$ 烷基、 $-S-$ 烯基、 $-S-$ 炔基和 $-S-(CH_2)_m-R_8$ 中的一个代表,其中 m 和 R_8 如上文定义。代表性的烷基硫基团包括甲基硫、乙基硫以及类似基团。

[0462] 术语“胺”和“氨基”是本领域公知的,且指未取代和取代的胺两者,例如可由以下通式代表的部分:

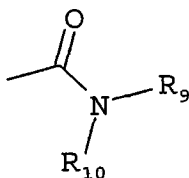
[0463]



[0464] 其中 R_9 、 R_{10} 和 R'_{10} 每个独立代表氢、烷基、烯基、 $-(CH_2)_m-R_8$, 或 R_9 和 R_{10} 与它们所连接的 N 原子一起形成在环结构中具有 4 至 8 个原子的杂环; R_8 代表芳基、环烷基、环烯基、杂环或多环; 且 m 是 0 或范围在 1 至 8 的整数。在优选的实施方案中, R_9 或 R_{10} 中的唯一一个是羰基, 例如 R_9 、 R_{10} 和氮一起不形成亚胺。在某些这种实施方案中, R_9 和 R_{10} 都未通过羰基连接于 N, 例如胺不是酰胺或亚胺, 且胺优选是碱性的, 例如其共轭酸具有大于 7 的 pK_a 。在更加优选的实施方案中, R_9 和 R_{10} (和任选地 R'_{10}) 每个独立地代表氢、烷基、烯基或 $-(CH_2)_m-R_8$ 。因此, 如本文所用, 术语“烷基胺”指具有取代或未取代烷基连接于其上的本文定义的胺基, 即 R_9 和 R_{10} 中的至少一个是烷基基团。

[0465] 术语“酰氨基”在本领域中公知为氨基取代的羰基, 且包括可由以下通式代表的部分:

[0466]



[0467] 其中 R_9 、 R_{10} 如上文定义。酰胺的优选的实施方案将不包括可能不稳定的亚胺。

[0468] 如本文所用, 术语“芳烷基”指用芳基基团 (例如芳族基团或杂芳族基团) 取代的烷基基团。

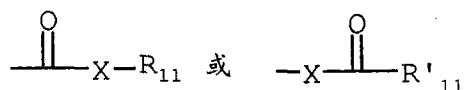
[0469] 如本文所用, 术语“芳基”包括可能含有 0 至 4 个杂原子的 5-元、6-元和 7-元单环芳族基团, 例如苯、吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、噁唑、噻唑、三唑、吡唑、吡啶、吡嗪、哒嗪和嘧啶, 以及类似基团。那些在环结构中具有杂原子的芳基基团还可称为“芳基杂环”或“杂芳族化合物”。芳环可用以上描述的这种取代基在一个或多个环位置处取代, 所述取代基例如卤素、叠氮化物、烷基、芳烷基、烯基、炔基、环烷基、多环基、羟基、烷氧基、氨基、硝基、硫氢基、

亚氨基、酰氨基、磷酸酯、膦酸酯、次磷酸酯、羰基、羧基、甲硅烷基、醚、烷基硫、磺酰基、磺酰氨基、酮、醛、酯、杂环基、芳族或杂芳族部分、-CF₃、-CN 或类似基团。术语“芳基”还包括具有两个或更多个环的多环系统，其中两个或更多个碳是两个邻接环所共有的（环是“稠环”），其中环中的至少一个是芳族，例如，其他的环可以是环烷基、环烯基、环炔基、芳基和 / 或杂环基。

[0470] 如本文所用,术语“碳环或环基”指其中环的每个原子是碳的芳族或非芳族环。

[0471] 术语“羧基”是本领域公知的,且包括可由以下通式代表的这种部分:

[0472]



[0473] 其中X是键或代表氧或硫,且R₁₁代表氢、烷基、烯基、-(CH₂)_m-R₈或药学上可接受的盐,R'₁₁代表氢、烷基、烯基或-(CH₂)_m-R₈,其中m和R₈如上文所定义。如果X是氧,且R₁₁或R'₁₁不是氢,则该式代表“酯”。如果X是氧,且R₁₁如上文所定义,则该部分在本文中指羧基,且特别当R₁₁是氢时,该式代表“羧酸”。如果X是氧,且R'₁₁是氢,则该式代表“甲酸酯”。一般说来,如果上式的氧原子用硫取代,则该式代表“硫代羰基”基团。如果X是硫,且R₁₁或R'₁₁不是氢,则该式代表“硫酯”。如果X是硫,且R₁₁是氢,则该式代表“硫代羧酸”。如果X是硫,且R'₁₁是氢,则该式代表“硫代甲酸酯”。另一方面,如果X是键,且R₁₁不是氢,则上式代表“酮”基。如果X是键,且R₁₁是氢,则上式代表“醛”基。

[0474] 术语“吸电子基团”指从吸电子基团所连接的原子或原子团吸取电子密度的化学基团。电子密度的吸取包括通过诱导效应和通过离域/共振效应两者的吸取。连接于芳环的吸电子基团的实例包括诸如三氟甲基的全卤代烷基基团、卤素、叠氮化物、诸如酰基基团的含羰基的基团、氰基基团和含亚胺的基团。

[0475] 如本文所用,术语“酯”指基团 $-C(O)OR^9$,其中 R^9 代表烃基基团。

[0476] 如本文所用,术语“卤代”和“卤素”指卤素,且包括氯代、氟代、溴代和碘代。

[0477] 如本文所用,术语“杂芳烷基(hetaralkyl)”和“杂芳烷基(heteroaralkyl)”指用杂芳基基团取代的烷基基团。

[0478] 术语“杂芳基”指芳族 5-8 元单环, 8-12 元双环或 11-14 元三环的环系统, 如果是单环其具有 1-3 个杂原子, 如果是双环, 其具有 1-6 个杂原子, 如果是三环其具有 1-9 个杂原子, 所述杂原子选自 O、N 或 S (例如如果是单环、双环或三环, 则分别为碳原子和 1-3、1-6 或 1-9 个 O、N 或 S 的杂原子)。任何环原子可被取代 (例如, 由一个或多个取代基)。

[0479] 术语“杂环基”或“杂环基团”指 3-元至 10-元环结构，更优选 3-元至 7-元环，它们的环结构包括 1 至 4 个杂原子。杂环还可以是多环。杂环基基团包括，例如噻吩、噻蒎、呋喃、吡喃、异苯并呋喃、苯并吡喃、夹氧杂蒎、吩噻噻 (phenoxathiin)、吡咯、咪唑、吡唑、异噻唑、异噁唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、𫍇嗪、异𫍇唑、𫍇唑、𫍇啉、喹啉、酞嗪、萘啶、喹喔啉、喹唑啉、噌啉、蝶啶、𬝰啉、𬝰啉、菲啶、𬝰啶、嘧啶、菲咯啉、吩嗪、吩吡嗪、吩噻嗪、呋咱、吩噻嗪、吡咯烷、四氢呋喃 (oxolane)、四氢噻吩 (thiolane)、噁唑、哌啶、哌嗪、吗啉、内酯、诸如氮杂环丁酮 (azetidinone) 和吡咯烷酮的内酰胺、磺内酰胺、磺内酯以及类似基团。杂环可用以上描述的这种取代基在一个或多个位置上取代，所述取代基如例如卤素、烷基、芳烷基、烯基、炔基、环烷基、羟基、氨基、硝基、巯基、亚氨基、酰氨基、磷酸

酯、磷酸酯、次磷酸酯、羰基、羧基、甲硅烷基、醚、烷基硫、磺酰基、酮、醛、酯、杂环基、芳族或杂芳族部分、-CF₃、-CN 以及类似基团。

[0480] 术语“杂芳基 (heteroaryl)”和“杂芳基 (hetaryl)”包括取代的或未取代的芳族单环结构,优选 5- 元至 7- 元环,更优选 5- 元至 6- 元环,它们的环结构包括至少一个杂原子,优选 1 至 4 个杂原子,更优选 1 或 2 个杂原子。术语“杂芳基 (heteroaryl)”和“杂芳基 (hetaryl)”还包括具有两个或更多个环的多环系统,其中两个邻接的环共有 2 个或更多个碳,其中环中的至少 1 个是杂芳族,例如,其他的环可以是环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和 / 或杂环基。杂芳基基团包括,例如吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、噁唑、噻唑、吡唑、吡啶、吡嗪、哒嗪和嘧啶以及类似基团。

[0481] 如本文所用,术语“杂原子”指碳或氢之外的任何元素的原子。优选的杂原子是氮、氧和硫。

[0482] 术语“杂环基”、“杂环”和“杂环的”指取代或未取代的非芳环结构,优选 3- 元至 10- 元环,更优选 3- 元至 7- 元环,它们的环结构包括至少一个杂原子,优选 1 至 4 个杂原子,更优选 1 或 2 个杂原子。术语“杂环基”和“杂环”还包括包括具有两个或更多个环的多环系统,其中两个邻接的环共有 2 个或更多个碳,其中环中的至少 1 个是杂环,例如,其他的环可以是环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和 / 或杂环基。杂环基包括,例如哌啶、哌嗪、吡咯烷、吗啉、内酯、内酰胺以及类似基团。

[0483] 如本文所用,术语“杂环基烷基”指用杂环基团取代的烷基基团。

[0484] 如本文所用,术语“烃基”指通过碳原子键合的不含 = O 或 = S 取代基的基团,且其通常具有至少一个碳 - 氢键,和主碳骨架,但可任选地包括杂原子。因此,像甲基、乙氧基乙基、2- 吡啶基和三氟甲基的基团被认为是依据本申请的目的的烃基,但诸如乙酰基 (其在连接碳上具有 = O 取代基) 和乙氧基 (其通过氧,而不是通过碳连接) 的取代基则不是。烃基包括但不限于芳基、杂芳基、碳环、杂环、烷基、烯基、炔基及其组合。

[0485] 术语“低级”当与诸如酰基、酰氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基的化学部分 (结合使用时,旨在包括其中在取代基中含有 10 个或更少的,优选 6 个或更少的原子的基团。例如,“低级烷基”指含有 10 个或更少的,优选 6 个或更少的碳原子的烷基。在某些实施方案中,无论本文定义的酰基、酰氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基取代基单独与其他取代基组合出现时,诸如在叙述羟基烷基和芳烷基中 (在这种情况下,例如当计数烷基取代基中的碳原子时,不计芳基基团中的原子),它们分别是低级酰基、低级酰氧基、低级烷基、低级烯基、低级炔基或低级烷氧基。

[0486] 如本文所用,术语“硝基”指 -NO₂;术语“卤素”指 -F、-Cl、-Br 或 -I;术语“巯氢基”指 -SH;术语“羟基”指 -OH;且术语“磺酰基”指 -SO₂-。

[0487] 术语“多环基”或“多环基团”指两个或更多个环 (例如,环烷基、环烯基、环炔基、芳基和 / 或杂环基),其中两个邻接的环共有两个或更多个碳,例如环是“稠环”。通过非邻接的原子连结的环称为“桥”环。多环的各环的每一个可用以上描述的这种取代基取代,所述取代基如例如卤素、烷基、芳烷基、烯基、炔基、环烷基、羟基、氨基、硝基、巯氢基、亚氨基、酰氨基、磷酸酯、磷酸酯、次磷酸酯、羰基、羧基、甲硅烷基、醚、烷基硫、磺酰基、酮、醛、酯、杂环基、芳族或杂芳族部分、-CF₃、-CN 或类似基团。

[0488] 如本文所用,短语“保护基”指保护潜在反应官能团免于不期望的化学转化的

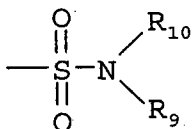
临时取代基。这种保护基的实例分别地包括羧酸酯、醇的甲硅烷基醚、醛和酮的缩醛和缩酮。已综述了保护基化学的领域 (Greene, T. W. ;Wuts, P. G. M. Protective Groups in Organic Synthesis (有机合成中的保护基), 第 2 版 ;Wiley ;New York, 1991)。

[0489] 术语“取代的”指具有取代基取代主链的一个或多个碳上的氢的部分。应理解,“取代”或“用…取代”包括以下固有的限制条件:这种取代依据被取代的原子和取代基的允许的化合价,且取代产生稳定的化合物,例如其不会自发经受诸如通过重排、环化、消除等等的转化。如本文所用,术语“取代的”旨在包括有机化合物的所有可允许的取代基。从广泛的方面说,可允许的取代基包括有机化合物的非环和环、支链和直链、碳环和杂环、芳族和非芳族的取代基。对于合适的有机化合物,可允许的取代基可以是一个或多个,且可以是相同的或不同的。为了本发明的目的,诸如氮的杂原子可具有氢取代基和 / 或满足杂原子的化合价的本文描述的有机化合物的任何可允许的取代基。取代基可包括本文描述的任何取代基,例如卤素、羟基、羰基 (诸如羧基、烷氧基羰基、甲酰基或酰基)、硫代羰基 (诸如硫酯、硫代乙酸酯或硫代甲酸酯)、烷氧基、磷酰基、磷酸酯、膦酸酯、次磷酸酯、氨基、酰氨基、脒、亚胺、氰基、硝基、叠氮基、硫氢基、烷基硫、硫酸酯、磺酸酯、氨磺酰基、磺酰氨基、磺酰基、杂环基、芳烷基或芳族或杂芳族部分。本领域技术人员应理解,适当时,烃链上取代的部分自身可被取代。

[0490] 应理解,“取代”或“用…取代”包括以下固有的限制条件:这种取代依据被取代的原子和取代基的允许的化合价,且取代产生稳定的化合物,例如其不会自发经受诸如通过重排、环化、消除等等的转化。

[0491] 术语“氨磺酰”是本领域公知的,且包括可由以下通式代表的部分:

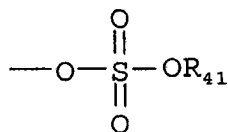
[0492]



[0493] 其中 R9 和 R10 如上文所定义。

[0494] 术语“硫酸酯”是本领域公知的,且包括可由以下通式代表的部分:

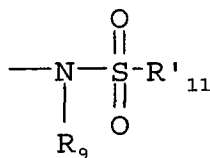
[0495]



[0496] 其中 R41 如上文所定义。

[0497] 术语“磺酰氨基”是本领域公知的,且包括可由以下通式代表的部分:

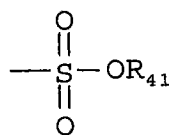
[0498]



[0499] 其中 R9 和 R' 11 如上文所定义。

[0500] 术语“磺酸酯”是本领域公知,且包括可由以下通式代表的部分:

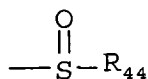
[0501]



[0502] 其中 R₄₁ 是电子对、氢、烷基、环烷基或芳基。

[0503] 如本文所用,术语“亚砷”或“亚磺酰基”指可由以下通式代表的部分:

[0504]



[0505] 其中 R₄₄ 选自自由氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳烷基或芳基组成的组。

[0506] 如本文所用,术语“硫酯”指基团 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^9$ 或 $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^9$, 其中 R⁹ 代表烃基。

[0507] 如本文所用,每个表达例如烷基、m、n 等等的定义,当其在任何结构中出现多于一次时,旨在为独立于其在相同结构中其它位置处的定义。

[0508] 术语三氟甲磺酰基(triflyl)、甲苯磺酰基(tosyl)、甲磺酰基(mesyl)和全氟丁基磺酰基(nonafllyl)是本领域公知,且分别指三氟甲磺酰基(trifluoromethanesulfonyl)、对甲苯磺酰基(p-toluenesulfonyl)、甲磺酰基(methanesulfonyl)和全氟丁基磺酰基(nonafluorobutanesulfonyl)。术语三氟甲磺酸酯(triflate)、对甲苯磺酸酯(tosylate)、甲苯磺酸酯(mesylate)、全氟丁基磺酸酯(nonaflate)是本领域公知,且分别指三氟甲磺酸酯(trifluoromethanesulfonate ester)、对甲苯磺酸酯(p-toluenesulfonate ester)、甲磺酸酯(methanesulfonate ester)和全氟丁基磺酸酯(nonafluorobutanesulfonate ester)官能团,和包含所述基团的分子。

[0509] 缩写 Me、Et、Ph、Tf、Nf、Ts、Ms 分别代表甲基、乙基、苯基、三氟甲磺酰基、全氟丁基磺酰基、对甲苯磺酰基和甲磺酰基。本领域普通有机化学家所用的更加全面的缩写列表出现在 Journal of Organic Chemistry (有机化学期刊) 的每卷的第 1 期;这一列表通常在标题为 Standard List of Abbreviations (缩写的标准列表) 的表格中列出。所述列表中含有的缩写,以及本领域普通有机化学家所用的全部缩写通过引用在此并入。

[0510] 本发明的某些化合物可以特定的几何或立体异构体形式存在。本发明涵盖属于本发明的范围的所有这种化合物,包括顺式异构体和反式异构体、R-对映体和 S-对映体、非对映体、(d)-异构体、(l)-异构体、其外消旋混合物以及其其他的混合物。其他的不对称的碳原子可出现在诸如烷基基团的取代基中。所有这种异构体以及其混合物,旨在被包括在本发明中。

[0511] 制备基本上异构体纯的化合物的方法为本领域所知。如果例如需要本发明的化合物的特定对映体,则其可通过不对称合成或通过用手性助剂的衍生来制备,在所述用手性助剂的衍生中,将产生的非对映体混合物分离,并将助剂基团切除以提供纯的所需对映体。可选地,如果分子含有碱性官能团,诸如氨基,或酸性官能团,诸如羧基,可用合适的光学活性的酸或碱形成非对映体盐,随后由此通过本领域公知的分步结晶或色谱方法形成非对映体的拆分,且随后回收纯的对映体。可选地,可通过使用对映体纯的合成中间体与保持手性中心的立体化学不变或使之完全反转的反应组合,制备对映体富集的混合物和纯对映体化合物。用于使特定立体中心反转或保持不变的技术,和用于拆分立体异构体的混合

物的技术为本领域所公知,且选择用于特定情况的适合方法完全属于本领域技术人员的能力。一般参见 Furniss 等人(编辑),Vogel's Encyclopedia of Practical Organic Chemistry(Vogel 的实践有机化学百科全书),第5版,Longman Scientific and Technical Ltd., Essex, 1991,第809-816页;和 Heller, Acc. Chem. Res. 23:128(1990)。

[0512] 上文描述的化合物的预期等同物包括另外对应于此的,且具有其相同的一般特性(例如抑制 TRPA1 活性的能力)的化合物,其中进行了没有不良地影响化合物的效力的取代基的一种或多种简单变化。一般来说,可通过如,例如下文描述的一般反应方案中阐述的方法,或通过其修改方法,使用可容易地获得的起始物质、试剂和常规合成方案来制备本发明的化合物。在这些反应中,还可进行变体的使用,所述变体本身是已知的,但本文没有提及。

[0513] 为了本发明的目的,根据 Handbook of Chemistry and Physics(化学和物理手册),第67版,1986-87内封面的元素周期表,CAS版本确定化学元素。还是为了本发明的目的,术语“烃”旨在包括具有至少一个氢和一个碳原子的所有可允许的化合物。从广泛方面说,可允许的烃包括可以是取代或未取代的非环和环、支链和直链、碳环和杂环、芳族和非芳族的有机化合物。

[0514] 本发明的化合物还可包括在组成这种化合物的原子中的一个或多个处的非天然比例的原子同位素。例如,化合物可用放射性同位素,诸如例如氚(^3H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)放射性标记。本发明的化合物的所有同位素变化,不论是否是放射性的,旨在被本发明的范围所包括。

[0515] 符号 , 不论用作键或表示为与键垂直,指显示出的部分连接于分子的剩余部分、固体支持体等等的位置。

[0516] 本发明的某些化合物可以非溶剂化的形式以及包括水合的形式的溶剂化的形式存在。一般来说,溶剂化的形式等同于非溶剂化的形式,且属于本发明的范围。本发明的某些化合物可以多结晶或无定形的形式存在。一般来说,用于本发明涵盖的用途的所有物理形式是等同的,且旨在属于本发明的范围。

[0517] 术语“药学上可接受的盐”包括根据本文描述的化合物上存在的具体取代基,用相对无毒的酸或碱制备的活性化合物的盐。当本发明的化合物含有相对地酸性官能性时,可通过使这种化合物的中性形式单纯地或在合适的惰性溶剂中接触充足量的所需的碱来获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐的实例包括钠、钾、钙、铵、有机氨基或镁盐或相似的盐。当本发明的化合物含有相对地碱性官能性时,可通过使这种化合物的中性形式单纯地或在合适的惰性溶剂中接触充足量的所需的酸来获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括由无机酸衍生的盐以及由相对无毒的有机酸衍生的盐,所述无机酸如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、一氢碳酸(monohydrogencarbonic)、磷酸、一氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、一氢硫酸、氢碘酸或亚磷酸以及类似的酸,有机酸如乙酸、三氟乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富马酸、乳酸、扁桃酸、酞酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸以及类似的酸。还包括诸如精氨酸盐以及类似的盐的氨基酸的盐,和像葡萄糖醛酸和半乳糖醛酸以及类似的酸的有机酸的盐(参见例如 Berge 等人,“Pharmaceutical Salts(药物盐)”, Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19)。本发明的某些具体的化合物包括碱性和酸性官能性,其允许化合物转化为碱或酸加成盐。

[0518] 优选地通过使盐接触碱或酸,并以常规方式分离母体化合物,再生中性形式的化合物。化合物的母体形式在诸如在极性溶剂中的溶解度的某些物理性质上不同于各种盐形式,但另外,对于本发明的目的,盐等同于化合物的母体形式。

[0519] 涉及药物制剂时,术语“足够低的热原活性”指不含在施用制剂的受治疗者中引起副作用(例如刺激、发热、炎症、腹泻、呼吸窘迫、内毒素性休克等等)的量的热原的制剂。例如,该术语旨在包括没有或基本没有内毒素诸如例如脂多糖(LPS)的制剂。

[0520] 涉及 TRPA1 功能的疾病、病症或疾患

[0521] 在某些实施方案中,本发明提供用于体外或体内抑制 TRPA1 通道的功能的方法和组合物。示例性功能包括但不限于 TRPA1 介导的电流。在某些实施方案中,本发明提供通过施用调节 TRPA1 蛋白的水平和/或活性的剂来预防或治疗疾病或病症或疾患的方法。在其他的实施方案中,化合物选择性地抑制 TRPA1 蛋白的表达水平和/或活性。换言之,在某个实施方案中,与一种或多种其它离子通道的活性相比,化合物优先抑制 TRPA1 蛋白的活性。

[0522] 在用于预防或治疗本文提供的疾病和病症的方法的特定的实施方案中,所述疾病或病症可以是,例如疼痛或对触觉的敏感性(诸如与疾病或病症有关的疼痛,例如癌性疼痛)、皮肤科疾病或病症(例如牛皮癣以及基细胞和鳞状细胞癌)、神经变性疾病或病症(例如阿尔茨海默病(AD)、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩侧索硬化(ALS)和由创伤或包括衰老的其它损伤引起的其它脑病症)、炎性疾病(例如哮喘、慢性阻塞性肺病、类风湿性关节炎、骨关节炎、炎性肠病、肾小球肾炎、神经炎性疾病、多发性硬化和免疫系统的病症)、癌症(例如脂肪肉瘤)或其它增殖疾病、肾病和肝病、代谢性病症(诸如糖尿病)。另外的疾病和疾患包括术后疼痛、疱疹后神经痛、失禁和带状疱疹。

[0523] 由于钙调节在许多细胞过程中起的重要作用,所述细胞过程包括细胞活化、基因表达、细胞运输和凋亡细胞死亡,钙稳态失衡牵涉涉及这种细胞活性的许多疾病和病症。这些疾病和病症包括皮肤科疾病和病症;神经学和神经变性疾病和病症;与多种疾病、病症或疾患相关的发热;失禁;炎性疾病和病症,诸如炎性肠病和克罗恩病;呼吸道疾病和病症,诸如慢性咳嗽、哮喘和慢性阻塞性肺病(COPD);消化病症,诸如溃疡和胃酸反流;代谢疾病和病症,包括肥胖和糖尿病;肝和肾疾病和病症;恶性肿瘤,包括癌症;衰老相关的病症;和对疼痛和触觉的敏感性。

[0524] 可治疗的其它疾病或疾患包括 ATP 相关的疾病或病症,包括癫痫、认知、呕吐、疼痛(例如偏头痛)、哮喘、外周血管疾病、高血压、免疫和炎性疾患、过敏性肠综合征、膀胱炎、抑郁症、衰老相关的变性疾病、尿失禁、早泄、囊性纤维化、糖尿病、避孕和不孕和伤口愈合(参见例如 Foresta 等人(1992) J. Biol. Chem. 257:19443-19447;Wang 等人(1990) Biochim. Biophys. Res. Commun. 166:251-258;Burnstock 和 Williams, (2000) J. Pharmacol. Exp. Ther. 295:862-869;以及 Burnstock, Pharmacol Rev(2006) 58:58-86)。

[0525] 本文描述的 TRPA1 抑制剂可用于治疗以上或以下疾病或疾患中的任何一个,包括用于治疗与以上或以下疾病或疾患中的任何一个有关的疼痛。当在治疗方法中使用时,可根据施用的预期途径,选择和配制抑制剂。抑制剂可用于治疗潜在的疾病或疾患,或用于缓解疾病或疾患的症状。示例性症状包括与疾病或疾患相关的疼痛。

[0526] a. 对疼痛和触觉的敏感性或疼痛相关的疾病或疾患

[0527] 可涉及预防或治疗疼痛或对疼痛和触觉的敏感性地使用本文提供的组合物和方

法。疼痛或对疼痛和触觉的敏感性可涉及多种疾病、病症或疾患,包括但不限于糖尿病性神经病、乳房痛、牛皮癣、湿疹、皮炎、烧伤、疱疹后神经痛(带状疱疹)、伤害性疼痛、外周神经和中枢神经性疼痛、慢性疼痛、癌性和肿瘤疼痛、脊髓损伤、挤压伤和创伤诱导的疼痛、偏头痛、脑血管和血管疼痛、镰状细胞病性疼痛、类风湿性关节炎性疼痛、肌肉骨骼疼痛(包括骨关节炎和类风湿性关节炎的治疗体征和症状)、口面和面痛(包括牙科、颞颥障碍和癌症相关的疼痛)、下背或骨盆疼痛、外科切口相关的疼痛、炎性和非炎性疼痛、内脏痛、精神性疼痛和软组织炎性疼痛、纤维肌痛相关的疼痛,和反射交感性营养不良,和由肾结石或尿路感染引起的疼痛。本发明的化合物和方法可用于治疗慢性以及急性疼痛。慢性或急性疼痛可能是由于损伤、年龄或疾病。

[0528] 其它的离子通道涉及疼痛的感受或传递。例如已鉴别 N 型钙通道参与将疼痛信号从感觉传入神经细胞传递到中枢神经系统的突触传导中。特异性阻断 N 型钙通道的某些天然存在的肽神经毒素已显示出在大范围的动物疼痛模型(包括炎性和神经性疼痛的模型)中作为非常强力的和有效的止痛剂。有效的证据显示, N 型钙通道阻断剂至少与鸦片制剂同样有效,且避免了许多典型鸦片制剂的副作用(例如呼吸抑制),且该止痛效应不经耐受性发展。

[0529] 已显示,5- α -还原的神经类固醇诱导的强力外周镇痛是通过对 T 型 Ca^{2+} 通道的效应部分地介导(Pathirathna 等人,Pain. 2005 年 4 月;114(3):429-43)。

[0530] 乙琥胺是一种抗癫痫剂和相对选择性 T-型钙通道阻断剂,其还显示为在逆转由通常使用的细胞毒素药物紫杉醇或长春新碱引起的神经性疼痛中十分高效(Flatters 和 Bennett,Pain. 2004 年 5 月;109(1-2):150-61)。

[0531] 普加巴林,一种能够与电压门控钙通道的 $\alpha(2)-\delta$ 蛋白质亚单位相互作用的新药,有效且安全地治疗糖尿病性神经病的疼痛(Richter 等人,J Pain. 2005 年 4 月;6(4):253-60)。

[0532] 以上内容证实多种非 TRP 通道参与疼痛的感受或传递。特别是,以上内容证实多种钙通道参与疼痛。

[0533] 本发明提供用于治疗疼痛的方法,其包括施用(i)TRPA1 功能的拮抗剂;(ii)TRPA1 功能的选择性拮抗剂和 TRPV1 和/或 TRPV3 功能的选择性拮抗剂的组合;或(iii)抑制 TRPA1、TRPV1 和 TRPV3 中的两种或更多种的功能的全 TRP 抑制剂。

[0534] 除了 TRPV 家族成员之外,其它 TRP 通道也涉及疼痛感受和/或感觉。例如,某些 TRPM 通道(包括 TRPM8)涉及疼痛的感受和/或感觉。因此,在某些实施方案中,本发明的方法包括通过施用以下物质治疗疼痛:(i)选择性 TRPA1 拮抗剂和选择性 TRPM8 拮抗剂的组合;(ii)选择性 TRPA1 拮抗剂、选择性 TRPM8 拮抗剂与选择性 TRPV1 和/或 TRPV3 拮抗剂中的一种或多种的组合;(iii)拮抗 TRPA1 和 TRPM8 的功能的跨 TRP 抑制剂;或(iv)拮抗 TRPA1、TRPM8 与 TRPV1 和 TRPV3 中的一种或多种的功能的全抑制剂。

[0535] 不受理论束缚,我们提出 TRPA1 拮抗剂可如何辅助缓解疼痛的一个可能机制。TRPA1 拮抗剂可引起细胞的超极化。这可引起神经元激发的减少和/或动作电压率(action potential frequency)的降低。此外,TRPA1 抑制剂可减少进入损伤细胞的钙流入,且可防止在有时伴随损伤的基因表达中的钙的相关变化。

[0536] b. 皮肤科疾病或病症

[0537] 钙跨皮肤细胞的质膜的流入是涉及皮肤表皮中细胞分化的关键信号传导元件 (Dotto, 1999 Crit Rev Oral Biol Med 10 :442-457)。调控或调节钙进入通路和以此的皮肤细胞生长的关键控制点,可治疗或预防通过表皮增生 (在此情况下,皮肤细胞即十分快速地增殖,又较少地分化) 表征的皮肤疾病或病症。这种疾病包括牛皮癣以及基细胞和鳞状细胞癌。牛皮癣估计影响多达 7 百万美国人,其困扰着患病者,且具有轻微至极度不适,对继发性感染增加的易感性和由患病区域的毁容引起的心理影响 (Lebwohl 和 Ali, 2001 J Am Acad Dermatol 45 :487-498)。皮肤的基细胞癌 (BCC) 和鳞状细胞癌 (SCC) 至少代表每年在美国诊断出的所有癌症的三分之一。每年报道超过 1 百万的新病例,且发生率正在增加。虽然是相对地无侵略性的、缓慢生长的癌症, BCC 能够明显地使局部组织破坏和毁容。SCC 更具有侵略性,并因此提供更加严重的并发症。此外,如果损伤的 80% 在头和颈上,且另外 15% 在肩膀、背部或胸部,皮肤的 BCC 和 SCC 可具有对受折磨的患者的外表和生活质量的显著影响。

[0538] 许多皮肤科病症伴随着痒 (瘙痒)。瘙痒和疼痛共享许多机制相似性。两者都与 C 纤维的活化有关,两者都通过温度和炎性介质的增加而加强,且两者可用鸦片制剂止住。降低神经元兴奋性,特别是 C 纤维兴奋性可缓解与透析、皮炎、妊娠、毒常春藤、变态反应、干性皮肤、化学治疗和湿疹相关的瘙痒。

[0539] c. 神经学或神经变性疾病和病症

[0540] 神经变性疾病和病症包括但不限于阿尔茨海默病 (AD)、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩侧索硬化 (ALS) 和由创伤或包括衰老的其它损伤引起的其它脑病症。

[0541] 在许多神经变性疾病和在由脑损伤产生的病症中,与钙信号传导相关的机制可能被改变。例如,来自 AD 患者的成纤维细胞或 T 淋巴细胞与对照相比,一致地表现出 Ca^{2+} 从细胞内贮库的释放的增加 (Ito 等人 (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 91 :534-538 ; Gibson 等人 (1996) Biochem. Biophys. ACTA 1316 :71-77 ; Etchenberrigaray 等人 (1998) Neurobiology of Disease, 5 :37-45)。与这些观察一致,与家族性 AD (FAD) 相关的早老素基因 (PS1 或 PS2) 的突变已表现出增加 InsP_3 介导的 Ca^{2+} 从内部贮库的释放 (Guo 等人 (1996) Neuro Report, 8 :379-383 ; Leissring 等人 (1999) J. Neurochemistry, 72 :1061-1068 ; Leissring 等人 (1999) J. Biol. Chem. 274 (46) :32535-32538 ; Leissring 等人 (2000) J. Cell Biol. 149 (4) :793-797 ; Leissring 等人 (2000) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 97 (15) :8590-8593)。此外,已报道与 AD 中淀粉样淀粉 (amyloidogenic amyloid) β 肽产生的增加相关的 PS1 或 PS2 的突变与细胞内钙水平的降低有关 (Yoo 等人 (2000) Neuron, 27 (3) :561-572)。

[0542] 实验性外伤性脑损伤已显示出起始脑中的 Ca^{2+} 浓度大幅波动,这可导致进一步的神经元损伤。细胞内 Ca^{2+} 可通过许多不同的离子通道升高。已进一步显示,当在急性创伤后时期施用,通道阻断剂对治疗神经性运动功能障碍是有益的 (Cheney 等人 (2000) J. Neurotrauma, 17 (1) :83-91)。

[0543] d. 炎性疾病和病症

[0544] 使用本文提供的组合和方法还可涉及治疗炎性疾病。这些疾病包括但不限于哮喘、慢性阻塞性肺病、类风湿性关节炎、骨关节炎、炎性肠病、肾小球肾炎、神经炎性疾病 (诸如多发性硬化) 和免疫系统的病症。

[0545] 嗜中性粒细胞 (PMN) 由炎性介质的活化通过增加胞质钙浓度 ($[Ca^{2+}]_i$) 部分地实现。特别是认为某些钙通道介导的钙流入在 PMN 活化中起重要作用。已显示, 创伤增加 PMN 贮库调控的钙流入 (Hauser 等人 (2000) *J. Trauma Injury Infection and Critical Care* 48(4) :592-598), 并且由增加的贮库调控的钙流入引起的延长的 $[Ca^{2+}]_i$ 的升高可改变与趋化因子偶联的刺激响应, 并导致损伤后 PMN 功能异常。因此, 通过贮库调控的钙通道调节 PMN $[Ca^{2+}]_i$ 可能用于调节 PMN 介导的炎症, 并且在损伤、休克或败血症后不损伤心血管功能 (Hauser 等人 (2001) *J. Leukocyte Biology* 69(1) :63-68)。

[0546] 外周神经病 (例如糖尿病性神经病) 涉及神经元组分和炎性组分两者的特定疾患。不受机制理论的束缚, 本发明的 TRPA1 拮抗剂可用于治疗外周神经病, 其包括但不限于糖尿病性神经病。除了它们在治疗外周神经病中的用途 (例如消减炎症) 之外, 所试抑制剂还可用于缓解与外周神经病相关的疼痛。

[0547] 当神经元超兴奋性引起触发炎症的肽释放时, 经常出现神经原性炎症。这些肽包括 P 物质和 CGRP。阻断 TRPA1 将降低神经元活性, 并因此可阻断神经原性炎症。

[0548] e. 癌症和其他增殖疾病

[0549] 使用本文提供的组合物和方法还可涉及治疗恶性肿瘤, 所述恶性肿瘤包括但不限于淋巴网状源的恶性肿瘤、膀胱癌、乳癌、结肠癌、子宫内膜癌、头颈癌、肺癌、黑素瘤、卵巢癌、前列腺癌和直肠癌、以及以上描述的皮肤癌。细胞内的钙水平可能在癌细胞的细胞增殖中起重要作用 (Weiss 等人 (2001) *International Journal of Cancer* 92(6) :877-882)。

[0550] 此外, 与癌症或癌症治疗相关的疼痛是慢性疼痛的重要原因。骨癌 (例如骨肉瘤) 被认为是非常疼痛的, 且晚期骨癌患者可能需要镇静以忍受剧烈的和持续的疼痛。因此, 本发明的 TRPA1 拮抗剂代表用于治疗疼痛 (例如与癌症或癌症治疗相关的疼痛) 的明显可能的治疗剂。

[0551] 假设 TRPA1 在转化的细胞中被不同地表达, TRPA1 阻断剂还可影响转化的细胞的增殖, 并因此成为减缓疾病的有用途径 (参见 Jaquemar 等人 (1999) *JBC* 274(11) :7325-33)。因此 TRPA1 拮抗剂可缓解癌性疼痛的起因和症状。

[0552] 癌症治疗不仅是疼痛的, 而且它们甚至可能对健康组织有害。一些化疗剂可引起疼痛性神经病。因此, 本发明的 TRPA1 拮抗剂代表用于治疗与引起神经病的癌症治疗相关的疼痛和 / 或炎症的明显可能的治疗剂。

[0553] 前列腺素的主要功能是保护胃粘膜。这一功能包括调节在细胞增殖中起重要作用的人胃细胞中的细胞内钙水平。结果, 通过非类固醇抗炎药 (NSAID) 抑制前列腺素可抑制胃细胞中的钙流入 (Kokoska 等人 (1998) *Surgery (St Louis)* 124(2) :429-437)。最有效地缓解炎症的 NSAID 也产生最严重的胃肠损害 (*Canadian Family Physician*, 1998 年 1 月, 第 101 页)。因此, 独立调节特定细胞类型中的钙通道的能力可辅助缓解抗炎治疗的这种副作用。额外地或任选地, 本发明的 TRPA1 抑制化合物的施用可与 NSAID 组合使用, 由此使用降低剂量的 NSAID 促进疼痛的缓解。

[0554] f. 失禁

[0555] 失禁是影响男性和女性的显著的社会和医学问题。失禁具有许多原因, 包括但不限于年龄、妊娠、辐射照射、手术、损伤、癌症、前列腺增大、前列腺增生, 以及膀胱或支撑尿道的肌肉组织的疾病。本发明涵盖用于治疗由以上原因中的任何一个引起的失禁、以及未

知原因的失禁或由焦虑、压力或抑郁症引起的失禁的方法。

[0556] 使用本文提供的组合物和方法还可涉及治疗失禁。失禁的动物模型通常与自发性动作电位的频率的增加和平滑肌细胞的慢性去极化相关。证据显示非选择性阳离子电流可引起这一去极化。由于 TRPA1 mRNA 在神经支配膀胱的神经元中表达,阻断 TRPA1 可有效地治疗失禁。此外,通过刺激毒蕈碱性 1 型乙酰胆碱受体 (M1, 蚕茧 Jordt 等人 (2004) Nature 427 :260-265) 活化 TRPA1。抗毒蕈碱剂是用于治疗诸如膀胱过度活动症的疾患的公知药物。因此,阻断 TRPA1 (M1 受体的下游靶) 可缓解这种疾患,且没有与毒蕈碱性拮抗剂相关的副作用。

[0557] 失禁可由许多损伤、疾病和疾患中的任何一种所引起。这些损伤、疾病和疾患中的一些可引起明显的不适和疼痛,以及失禁和失禁自身的难堪。例如,膀胱炎是令人疼痛的疾患,其还可引起失禁。对于引起失禁和疼痛两者的损伤或疾患,TRPA1 抑制剂可被用于治疗失禁以及用于缓解伴随的疼痛。

[0558] 对于其中 TRPA1 抑制剂用于治疗失禁的实施方案,本发明涵盖了其他可能的施用途径。例如在某些实施方案中,TRPA1 抑制剂可经导管或其他管腔内装置直接施用于尿道或膀胱。然而,在其他的实施方案中,TRPA1 抑制剂可口服、静脉内、皮下等等地施用。

[0559] g. 温度调节

[0560] 由于离子流对动脉收缩和舒张的影响,所试化合物还可用于影响热敏性。此外,假设 TRPA1 通道是涉及冷刺激物的感受和感觉的热响应通道,TRPA1 拮抗剂可用于调节经常伴随疼痛的凉、冷和低温的感觉。

[0561] h. 高血压

[0562] 电压门控钙通道的阻断剂属于通常为治疗高血压而开发的一类药物。这种阻断剂抑制钙迁移进入心脏和动脉的肌细胞。因为这些肌肉需要钙以便收缩,所以这种阻断剂通过降低心脏收缩反应的力并松弛动脉的肌肉壁而降低血压。尽管 TRPA1 不是电压门控钙通道,其仍然有助于调节细胞和组织中的钙稳态以及其他其他离子的平衡。因此,本发明的 TRPA1 拮抗剂可用于治疗高血压。所试化合物的其他用途包括可通过松弛血管的肌肉壁而完全或部分地缓解的其他疾患。示例性的疾患包括头痛和偏头痛发作。

[0563] 如以上所描述,拮抗 TRPA1 功能的化合物可用于治疗许多疾病、损伤、病症和疾患。在某些实施方案中,TRPA1 抑制剂可用于治疗疼痛。如以上所描述,TRPA1 抑制剂可用于治疗由损伤或疾病引起的疼痛以及由于治疗结果而经受的疼痛。疼痛的示例类型包括伤害性疼痛、炎性疼痛和神经性疼痛。这种疼痛可以是慢性的或急性的。TRPA1 抑制剂可用于治疗任何以上疼痛类型中的一种或多种疼痛。在某些实施方案中,TRPA1 抑制剂可用于治疗伤害性疼痛。在某些其他的实施方案中,TRPA1 抑制剂可用于治疗炎性疼痛。在某些其他的实施方案中,TRPA1 抑制剂可用于治疗神经性疼痛。

[0564] 如以上所描述,TRPA1 抑制剂可特别用于治疗与癌症、骨关节炎、类风湿性关节炎、疱疹后神经痛、烧伤和以上详述的其他适应症相关的疼痛。为了进一步阐释,可使用本发明的化合物的其他示例性适应症包括口腔痛、法布里 (Fabry) 病、复杂局部疼痛综合征、胰腺炎和纤维肌痛综合征。

[0565] 法布里病

[0566] 手和足上的疼痛的不确切的不适可能是呈现出的特征。这些症状被称为肢端感觉

异常,因为它们反映外周神经病,其为疾病的一种常见表现。这种疼痛可能是偶发的和长期的。暴露于极端的温度、压力、情绪和 / 或疲劳可能触发急性发作。

[0567] 纤维肌痛

[0568] 纤维肌痛(FMS;纤维肌痛综合征)是普遍的肌肉骨骼疼痛和疲劳病症。纤维肌痛的特征为肌肉、韧带和腱疼痛。该疾患影响女性多于男性,且出现在所有年龄的人中。总之,估计 FMS 困扰人口的 3-6%。

[0569] 患者将与纤维肌痛相关的疼痛描述为深度肌肉疼痛、悸动、射痛和刺痛。有时疼痛包括强烈的灼烧感。疼痛和僵硬通常在早晨或重复使用特定的肌肉群后更加严重。

[0570] 此外,范围从轻微到无力变化的疲劳的变化水平通常与纤维肌痛相关。纤维肌痛的其他症状包括胃肠症状。过敏性肠综合征和 IBS 样症状(诸如便秘、腹泻、经常性腹痛、腹气和恶心)出现在约 40%至 70%的 FMS 患者中。胃酸反流或胃食管返流疾病(GERD)以相似的频率出现。

[0571] FMS 的另一常见的和令人虚弱的症状是慢性头痛,包括偏头痛和紧张型头痛。约 70%的 FMS 患者经受这种头痛。此外, FMS 患者经常经受颞下颌关节紊乱综合征(还称为 TMJ),其在颌、牙齿和口腔中产生疼痛。TMJ 还可以加剧头痛。

[0572] FMS 的其他常见症状包括但不限于经前期综合征和经痛;胸痛;晨僵;认知或记忆缺损;麻木感和刺痛感;肌颤搐;膀胱变态反应;四肢肿胀感;皮肤敏感性;干眼和口干燥;眩晕;和协调障碍。此外,患者通常对气味、噪音和强光敏感。

[0573] FMS 的诱因仍然未知。然而,病症的发作与感染(病毒性或细菌性)、类风湿性关节炎、狼疮和甲状腺机能减退有关。这些与其他可能的引发之间的联系是不清楚的。

[0574] FMS 对患者的影响与疼痛和疲劳的水平直接相关。疼痛可能非常严重,以致干扰正常的工作或家庭功能。目前没有针对 FMS 的疗法,且目前的治疗主要集中于改善睡眠(以缓解疲劳)并治疗疼痛。本发明的化合物可用于辅助控制与 FMS 相关的疼痛。这种疼痛包括但不限于颌、牙齿和口腔中的口腔痛。这种疼痛还包括非口腔肌肉骨骼疼痛、由头痛引起的疼痛和由胃肠症状引起的疼痛。

[0575] 复杂局部疼痛综合征(CRPS;还称为慢性区域疼痛综合征)是慢性疼痛疾患。CRPS 以前称为反射交感性营养不良(RSD)。CRPS 是慢性的、疼痛的和进行性的神经疾患,其影响皮肤、肌肉、关节和骨。在受伤的肢体(诸如断腿)中或在手术后,经常发展该综合征。然而,许多情况仅包括轻微损伤(诸如扭伤),且有时不能鉴别到促发有害事件。CRPS 包括与损伤的严重性不成比例的持续的剧痛。随着时间的流逝,疼痛恶化,而非改善。

[0576] 尽管 CRPS 可影响身体的多个区域,但最常见其影响臂、腿、手或足。通常,疼痛起始于肢体的一部分,但随着时间的流逝其扩散到包括整个肢体或甚至扩散到包括不同的肢体。典型特征包括受影响的肢体或身体部分上的皮肤的颜色和温度改变,伴随着强烈的灼痛、皮肤敏感性、发汗和肿胀。

[0577] 一般来说,将 CRPS 表征为两种类型。I 型出现在没有促发神经损伤中—尽管可能具有一些其他类型的促发损伤。II 型(以前称为灼痛)在神经损伤后出现。这些分类仅为描述性的,且与症状学或预后不相关。

[0578] 国家神经病症和中风研究所(NINDS)报道了,2%至 5%的外周神经损伤患者和 12%至 21%的身体一侧瘫痪(偏瘫)患者发展出反射交感性营养不良作为并发症。美国反

射交感性营养不良综合征协会 (RSDSA) 报道了在 1-2% 的骨折后出现该疾患。

[0579] 与 CRPS 的发作相关的促发事件包括以下：大脑损伤、心脏病、心脏病发作、感染、身体一侧瘫痪（偏瘫）、放射治疗、重复性运动病症（例如腕管综合征）、脊髓病症、手术和创伤（例如骨折、枪伤、车祸）。然而，在 10-20% 的病例中，未发现促发事件。应注意，CRPS 发作前的损伤可能是显著的或不显著的。

[0580] CRPS 的症状可以三期发展。急性期出现在最初的 1-3 个月，且可包括灼痛、肿胀、对触觉增加的敏感性、受影响区域中增加的毛发和指甲生长、关节痛以及颜色和温度变化。营养不良期可包括持续的疼痛和肿胀。受影响的肢体经常对接触感到凉，且看起来带蓝色。通常具有肌肉僵硬和消瘦（萎缩），以及早期的骨质疏松（骨质疏松症）。这些症状通常出现在病症发展后 3-6 个月。在营养不良期期间，皮肤变冷，并有光泽，出现肌肉僵硬增加和虚弱，且症状可能扩散到另一肢体。

[0581] 其他症状包括：灼痛、对触觉的极度敏感性、皮肤颜色变化（红或带蓝色）、皮肤温度变化（热或冷）、关节疼痛、肿胀（水肿）、常见的感染、肌肉僵硬、肌肉痉挛、震颤、虚弱、皮炎、湿疹、多汗和偏头痛。TRPA1 抑制剂不仅可用于治疗与 CRPS 相关的疼痛，还用于缓解这些其他症状（包括皮炎、湿疹和偏头痛）中的许多症状。

[0582] CRPS 患者经常患有由他们的生活质量的疾病的影响引起的抑郁症和焦虑。

[0583] 目前没有针对 CRPS 的疗法，并因此通常致力于缓解疼痛的症状。医生可开处方为局部止痛剂、抗抑郁药、皮质甾类和阿片样物质以缓解疼痛。然而，到目前为止，还没有单一药物或药物组合产生对症状的一致长期的改善。其他的治疗可包括物理治疗、交感神经阻滞、脊髓刺激和经脊髓递送阿片样物质和局部麻醉剂的鞘内药泵。

[0584] 治疗的目的是控制疼痛，并尽可能维持受影响的肢体的活动。设计个体化治疗计划，其通常组合治疗模式。目前，使用物理治疗、药物、神经阻滞和心理支持。可使用根据本发明的 TRPA1 抑制剂代替或连同目前治疗模式中的一个或多个。例如，TRPA1 抑制剂可用作目前药物的代替品，但可与物理治疗组合。

[0585] TRPA1 抑制剂在 CRPS 患者中提供用于控制疼痛的代替品。TRPA1 抑制剂可与目前用于治疗 CRPS 患者的药物中的任何一种组合使用。可选地，TRPA1 抑制剂可用作可选药物。

[0586] 除了药物治疗，CRPS 患者经常获得物理治疗。除了物理治疗之外，可使用 TRPA1 抑制剂。物理治疗对于辅助保持受影响的肢体的移动和功能的范围可能是重要的。合适的疼痛控制，例如使用 TRPA1 抑制剂，不仅增加患者的舒适，而且还促进参与物理治疗。

[0587] 无论用于控制 CRPS 患者的疼痛的特定治疗组合为何，心理支持通常是关键的。TRPA1 抑制剂可与心理支持组合使用。

[0588] 本发明的 TRPA1 抑制剂可用于治疗 CRPS。例如，本发明的 TRPA1 抑制剂可用于辅助缓解与 CRPS 相关的疼痛。TRPA1 抑制剂可单独或作为整个治疗方案的一部分使用以辅助控制与 CRPS 相关的疼痛和其他症状。对 CRPS 患者的疼痛控制是维持有意义的生活质量的关键。此外，有效的疼痛控制允许受害者参与物理治疗以辅助保持受影响的肢体的移动性和使用。

[0589] 胰腺炎是胰腺的炎症。胰腺是位于胃后并接近十二指肠的大型腺体。正常地，消化酶是不具有活性的，直到它们到达小肠，此处它们开始消化食物。但如果这些酶在胰腺内活化，它们就开始“消化”胰腺自身。

[0590] 急性胰腺炎突然地出现,持续较短的一段时间,且通常消退。慢性胰腺炎自身不能消退,并导致胰腺的缓慢破坏。任一形式可引起严重的并发症,包括出血、组织破坏和感染。

[0591] 急性胰腺炎可以是具有许多并发症的严重的威胁生命的疾病。每年在美国出现约 80,000 个病例,且这些病例的约 20% 被表征为严重。

[0592] 急性胰腺炎通常(虽然不是专门地)由胆结石或由酒精滥用引发。急性胰腺炎通常开始于上腹部疼痛,其可持续数日。疼痛可能是严重的,且可能变得持久。疼痛可隔离于腹部,或其可到达背部和其他区域。有时,且对于一些患者,疼痛是突然的和剧烈的。其他时候,或对于其他患者,疼痛开始于轻微的疼痛,其在进食后恶化。具有急性胰腺炎的某人经常看似且感到非常不适。其他的症状可包括肿胀和触痛的腹部、恶心、呕吐、发热和疾脉。急性胰腺炎的严重情况可引起脱水和低血压,且甚至可引起器官衰竭、内出血或死亡。

[0593] 在急性胰腺炎发作期间,淀粉酶和脂肪酶的血浓度通常增加了至少 3 倍。葡萄糖、钙、镁、钠、钾和碳酸氢盐的血浓度也可能发生变化。

[0594] 当前的治疗依赖于发作的严重性。一般来说,设计治疗以支持关键的身体功能、控制疼痛并预防并发症。尽管急性胰腺炎通常在数日内消退,但经常需要发作期间的疼痛控制。TPRV3 抑制剂可用于缓解与胰腺炎相关的疼痛。

[0595] 慢性胰腺炎—如果对胰腺的损伤继续,可发展成慢性胰腺炎。当消化酶攻击并破坏胰腺和附近组织,引起结疤和疼痛时,出现慢性胰腺炎。慢性胰腺炎可由酒精中毒或由堵塞的、损伤的或狭窄的胰管引起。此外,遗传因素似乎影响该疾病,且在某些病例下,没有可识别的诱因(因此称为自发性胰腺炎)。

[0596] 患有慢性胰腺炎的大多数人具有腹痛。当进食或饮酒时,疼痛可能恶化,扩散至背部,或变得持久和致残性。其他症状包括恶心、呕吐、体重减轻和脂肪粪。

[0597] 缓解疼痛是治疗慢性胰腺炎的第一步。一旦疼痛被控制,可实施高糖和低脂肪的饮食计划。胰腺酶可用于辅助补偿损伤的胰腺的酶产生的降低。有时,需要胰岛素或其他药物以控制血糖。

[0598] 尽管通常使用药物治疗控制疼痛,但可能需要手术以缓解疼痛。可能需要手术以引流扩大的胰管或甚至除去一部分严重受损的胰腺。

[0599] 疼痛经常与慢性胰腺炎一起出现。例如,疼痛出现在约 75% 的酒精性慢性胰腺炎患者、50% 的晚发型自发性慢性胰腺炎患者,和 100% 的早发型自发性慢性胰腺炎患者中(DiMagno, 1999, *Gastroenterology* 116(5):1252-1257)。

[0600] 少数具有疼痛的患者具有容易地鉴别的损伤,其相对易于手术或内窥镜处理。在其他的患者中,通常认为疼痛是由多种诱因引起,所述诱因包括升高的胰内压、缺血和纤维化。然而不受理论束缚,这些现象不像是疼痛的根本原因。相反,疼痛可能起因于由对神经束膜的破坏诱导的神经元敏化以及随后神经暴露于炎症介质和产物的背景。

[0601] 假定在慢性胰腺炎患者中有效疼痛控制的重要性,则用于治疗疼痛症状的其他治疗也是重要的和有用的。TRPA1 抑制剂可用于控制与慢性胰腺炎相关的疼痛。TRPA1 抑制剂可单独或作为整个治疗性治疗计划的一部分使用以控制慢性胰腺炎患者。例如,可施用 TRPA1 抑制剂和胰腺酶和/或胰岛素,所述胰腺酶和/或胰岛素作为治疗方案的一部分被设计用于控制慢性胰腺炎患者。

[0602] 口腔痛是可使用本发明的 TRPA1 抑制剂治疗的特别类型的疼痛。术语“口腔痛”指

口腔、喉、唇、牙龈、牙齿、舌或颌中的任何疼痛。无论疼痛的诱因为何，且无论口腔痛是否是特定疾病、损伤或疾患的原发性或继发性症状，都使用该术语。

[0603] 口腔痛具有非常大量的可能诱因。在某些实施方案中，口腔痛由口腔、颌、牙齿、牙龈、喉、唇或舌的损伤或疾病引起。在某些其他的实施方案中，口腔痛由主要影响身体的另一部分的损伤或疾病引起。在另外其他的实施方案中，口腔痛是用于治疗口腔或身体的另一部分的损伤或疾病的治疗的副作用。TRPA1 抑制剂用于治疗口腔痛，无论其诱因为何。

[0604] 所有的疼痛对患者的健康和幸福具有严重负面影响。然而，口腔痛可对患者健康和生活质量具有特别有害的影响。特别的，口腔痛可干扰合适的饮食。因此，口腔痛的个体易患体重减轻、营养不良和脱水。在一些情况下，口腔痛可严重干扰水分和营养供给 (hydration and nutrition) 以致需要静脉内支持、鼻饲支持或其他人工支持（例如喂食管和 / 或吸水管）。此外，口腔痛可干扰合适的口腔保健。较差的口腔保健可进一步加剧口腔痛（例如由感染或脓肿引起的口腔痛）的诱因中的许多诱因。

[0605] 在某些实施方案中，口腔痛由口腔中的溃疡、疮或其他损害引起。例如，口腔痛可由口腔的舌、牙龈、唇、喉或其他组织上的溃疡、疮或其他损害引起。可选地或额外地，口腔痛可由口腔的喉、舌、牙龈、唇或其他组织的炎症引起。炎症可伴随溃疡或其他损害，或炎症可在溃疡或其他损害形成前，或在没有形成溃疡或其他损害时出现。

[0606] 本发明涵盖通过由本文描述的任何施用途径施用 TRPA1 抑制剂，进而治疗口腔痛。在某些实施方案中，口服施用用于治疗口腔痛的 TRPA1 抑制剂。口服施用用于治疗口腔痛的 TRPA1 抑制剂的优选制剂为嗽口水、凝胶、牙膏或其他糊剂、液体、锭剂、经棉签或与护口器或牙齿结合。施用的制剂和特定方法将依赖于口腔痛的诱因，患者的全面健康和潜在的医学疾患，疼痛的严重性以及患者持续接受的其他药物或治疗。医疗工作者可容易地确定用于特定患者的最佳制剂。

[0607] 下文提供的情况旨在阐释可引起口腔痛的不同病因的损伤和疾病的范围。本发明涵盖施用根据本发明的 TRPA1 抑制剂以治疗或预防口腔痛。在某些实施方案中，可口服施用例如为凝胶、糊剂、嗽口水或其他口服制剂的本发明的化合物以辅助治疗或预防与任何损伤、疾病或疾患相关的口腔痛。无论特定制剂为何，本发明涵盖通过例如直接应用于口腔的受影响的区域、冲洗整个口腔、经棉签、经注射器或在护口器或其他牙齿上的施用。

[0608] 对于这些情况中的任何一种，本发明涵盖 TRPA1 抑制剂的单独施用，或与适合于特定损伤或疾患的一种或多种其他化合物或治疗方案组合施用。

[0609] 口腔粘膜炎

[0610] 口腔粘膜炎，也称为口腔炎，是许多癌症治疗的常见并发症。接受全身化疗和 / 或局部放射治疗的患者通常发展极度痛苦的口腔粘膜的溃疡。这一副作用不限于患有头颈癌的患者，而且是困扰所有化疗患者的约 40% 的一种令人虚弱的副作用 (Prevention and Treatment of Oral Mucositis in Cancer Patients (癌症患者的口腔粘膜炎的预防和治疗)，1998, 最佳方法: 2, 1-6 页)。

[0611] 口腔粘膜炎令人非常疼痛。此外，口腔粘膜炎干扰癌症患者的合适的营养和水分供给。假定经受化学治疗和 / 或放射治疗的患者已经缺乏免疫力的状态，进一步干扰营养和水分供给可严重损害患者的健康。此外，这些溃疡提供了增加的感染的风险。这一风险在具有缺乏免疫力的免疫系统的患者中是特别严重的。具有发展机会感染的特定风险的

患者的实例是：患者的治疗包括除去一个或多个淋巴结的患者，先前准备骨髓或干细胞移植而接受高剂量化学治疗的患者和具有潜在的免疫抑制病症（例如 HIV 或肝炎）的患者。

[0612] 口疮

[0613] 口疮，也称为口疮性溃疡（小溃疡），可以是相对小且看不见的。然而，它们通常是疼痛的、持久的和令人烦恼的。口疮是口腔中浅的溃疡，其可使进食和说话不适。它们可出现在舌上、软腭上、面颊或唇的内部或在牙龈的根部。口疮不同于感冒疮，因为它们出现在口腔的内部软组织，且无传染性。相反地，感冒疮几乎总是起始于唇部，且不会经常扩散到口腔的软组织。此外，感冒疮由疱疹病毒形式引起，使它们具有严重的传染性。

[0614] 研究者一般认为压力或组织损伤可引起口疮的发出。在一些情况下，轻微的损伤（例如咬伤口腔内侧或吃粗粮）可触发口疮。其他诱因可包括：(i) 缺陷的免疫系统功能；(ii) 营养问题，诸如缺乏维生素 B-12、锌、叶酸或铁；(iii) 胃肠道疾病；(iv) 食物变态反应；或 (v) 月经周期。

[0615] 口疮可出现在任何年龄，但通常它们首次出现在 10 至 40 岁之间的年龄。尽管通常口疮自身会消退，但它们可令人非常不适。

[0616] 牙脓肿 (Dental/tooth abscess)

[0617] 感染或腐烂可引起脓肿。脓肿可具有严重的牙科和医学后果。由牙脓肿引发的严重感染可引起鼻窦感染或全身性感染。此外，脓肿可产生拔掉一颗或多颗牙齿的需要。拔牙可能是必须的，这是由于明显的蛀牙，或因为感染非常严重，以致在损害牙齿存在下全面地治疗。

[0618] 无论最终结果为何，牙脓肿可能令人非常疼痛。不仅疼痛令人不适，而且其可能干扰合适的营养和水分供给。用于缓解与牙脓肿相关的疼痛的方法和组合物将对它们的控制提供明显的益处。

[0619] 胃食道返流疾病

[0620] 当食道下端括约肌 (LES) 没有适当地闭合，且胃内容物漏回到食道时，出现胃食道返流疾病或 GERD。LES 是位于食道底部的环形肌肉，其起作用类似于食道和胃之间的阀。当反流的胃酸接触食道的内衬时，其在胸或喉处引起灼烧感。这经常感受为胃灼热。反流的流体甚至可以在口腔后部尝到，该感觉一般称为胃酸过多。

[0621] 尽管偶然性胃灼热是不常见的，且未必是 GERD 的指征，一周出现多于两次的胃灼热可能是 GERD 的体征。除了胃灼热和消化不良的不适之外，GERD 可引起其他严重的健康问题。例如，随着时间流逝，返流到喉的后部的酸可引起口腔、牙龈、舌、喉或唇中的口疮、损害和溃疡。损害可引起严重的疼痛，可干扰营养和水分供给，且可使得人易受感染。

[0622] 施用根据本发明的 TRPA1 抑制剂可用于治疗来自 GERD 引起的损害的口腔痛。TRPA1 抑制剂可用作治疗方案的一部分，其中施用所述 TRPA1 抑制剂以辅助控制口腔损害的不适，同时其他的剂或治疗介入被用于控制 GERD。

[0623] 龈口炎

[0624] 龈口炎是涉及由病毒感染引起的在口腔和牙龈上的疮的病症。龈口炎的特征是牙龈和粘膜的炎症和多处口腔溃疡。炎症和溃疡是由病毒感染引起，所述病毒特别是引起常见儿童疾病的那些病毒，诸如疱疹病毒（感冒疮和急性疱疹性口炎）和柯萨奇 (Coxsackie) 病毒（手、足和口腔疾病和疱疹性咽峡炎）。这些病毒在牙龈（齿龈）的组织、颊面内衬（颊

粘膜)或口腔的其他软组织上产生具有灰色或黄色底部和淡红色边缘的浅溃疡。尽管这一疾患可出现在任何年龄的患者中,但其在儿童中特别常见。

[0625] 由这些病毒引起的口腔溃疡可令人非常疼痛。溃疡经常伴随着发热。大体上,该疾患可持续数周才消退。用于龈口炎的公知治疗集中于缓解由口腔溃疡引起的疼痛。这对儿童是特别重要的,因为他们可能由于他们的不适而拒绝食物或饮品,由此使他们特别易于脱水。本发明的化合物可用于治疗与这些口腔溃疡相关的疼痛。

[0626] 鹅口疮

[0627] 鹅口疮是一般由酵母真菌白念珠菌 (*Candida albicans*) 在口腔粘膜中引起的真菌感染。严格地说,鹅口疮仅是婴儿口腔中的暂时念球菌感染。然而,该术语一般用于指儿童和成人的口腔和喉中的真菌感染。

[0628] 念珠菌存在于几乎一半人口的口腔中。例如,戴假牙的每个人都具有念珠菌,但不必须遭受任何副作用。一般来说,念珠菌不会产生问题,直到口腔的化学发生改变,以致念珠菌的生长胜过通常栖居于口腔和喉中的其他微生物。足以允许念珠菌的生长的口腔化学的改变可因为服用抗生素或化学治疗剂的副作用而出现。总体上患者健康也可影响口腔的化学。HIV 感染、糖尿病、营养不良、年龄和免疫缺陷是可改变口腔化学使之足以允许念珠菌在口腔和喉中过度生长的示例条件。

[0629] 除了口腔化学的改变之外,假牙不非常适合的人可遭受他们口腔中粘膜的破坏。这些破坏为口腔和唇中的念珠菌感染提供机会。

[0630] 鹅口疮在口腔中产生白色、奶油色或黄色斑点。这些斑点缓慢皴起。如果这些斑点被擦破,它们趋向于出血。鹅口疮可令人非常不适,且可在口腔和喉中产生灼烧感。该不适可干扰水分和营养供给。此外,该不适可干扰合适的口腔保健,诸如刷牙和牙线清洁。

[0631] 鹅口疮的标准治疗是通过施用抗真菌剂。这些剂能以例如被吮吸的软锭剂或在吞咽前保持在口腔中的口服悬浮液的形式直接施用于口腔。实例包括制霉菌素(例如 Nystan 口服悬浮液)、两性霉素(例如 Fungilin 锭剂)或咪康唑(例如 Daktarin 口服凝胶)。除了标准抗真菌治疗之外,可施用本发明的化合物以控制与鹅口疮相关的疼痛和不适。

[0632] 舌炎

[0633] 舌炎是由炎症引起的舌的异常。当具有急性或慢性舌的炎症时,出现舌炎。其引起舌肿胀和变色。舌表面上的指状突起(乳头)消失,使得舌显得平滑。舌炎具有许多诱因,包括但不限于以下:细菌感染;真菌感染(包括口腔单纯疱疹);损伤或创伤;暴露于刺激物(例如烟草、酒精、辣食、香料);变态反应;维生素或矿物质缺乏(例如缺铁性贫血、恶性贫血和其他维生素 B 缺乏症);或由于其他疾病或病症的副作用。

[0634] 舌炎的症状包括舌的肿胀、酸痛和压痛。此外,舌的外观经常变化,变得平滑和暗红色。由于肿胀和不适,舌炎经常产生咀嚼、吞咽和说话困难。

[0635] 用于舌炎的典型治疗依赖于炎症的根本原因。无论可被施用以对抗舌炎的根本原因的具体抗生素、抗炎剂或抗病毒剂为何,可施用根据本发明的化合物以减轻与舌炎相关的疼痛和不适。当与舌炎相关的疼痛干扰合适的营养和水分供给时,或当其干扰或阻止合适的口腔保健时,减轻与舌炎相关的疼痛是特别重要的。

[0636] 皮肤病

[0637] 口腔溃疡可由许多皮肤病中的任何一种引起。例如,扁平苔藓、天疱疮、类天疱疮

和多形性红斑可引起口腔溃疡。这种口腔溃疡可引起可使用本发明的化合物治疗的严重疼痛。

[0638] 疼痛的缓解可辅助促进康复。这对发展口腔溃疡的天疱疮和类天疱疮患者是特别重要的。这种患者已经被免疫抑制,且可能因此更加易患来自口腔损害的机会感染。

[0639] 胃肠疾病

[0640] 口腔溃疡可由许多胃肠疾病中的任何一种引起。干扰胃酸和其他消化酸的合适的消化、控制和流动、蠕动和排泄的疾患可引起口腔溃疡和其他损害。在一些情况下,口腔溃疡是由酸或部分被消化的食物返流回食道所引起。在其他的情况下,口腔溃疡由频繁的呕吐所引起。在另外其他的情况下,由于维生素缺乏、矿物质缺乏或其他的胃肠疾病的继发性营养缺乏,出现口腔溃疡。在另外其他的情况下,口腔溃疡是表征胃肠疾病的复杂病因的一部分。

[0641] 源自胃肠疾病或经受为胃肠疾病的一部分的口腔溃疡可能令人非常痛苦。它们可损害患者的合适的营养和水分供给,这些患者的潜在的胃肠疾病可能已经对饮食强加了多种限制。因此,用于减轻与这些口腔溃疡相关的不适和疼痛的方法和组合物为具有潜在的胃肠疾患的患者提供大量的益处。

[0642] 可引起口腔炎症、损害或溃疡的示例性胃肠疾患包括但不限于克罗恩病、溃疡性结肠炎、过敏性肠综合征、口炎性腹泻和疱疹样皮炎。这些疾患的主要症状可用饮食、压力处理和药物来控制。本发明的 TRPA1 抑制剂可用于辅助控制由这些胃肠疾患中的任何一种引起的口腔炎症、损害或溃疡的疼痛和不适。

[0643] 类风湿病

[0644] 许多类风湿病的结果是口腔溃疡。例如狼疮、贝切特 (Behcet' s) 综合征、斯维特 (Sweet' s) 综合征和赖特 (Reiter' s) 病都可导致口腔溃疡。这种口腔溃疡可引起可使用本发明的化合物治疗的明显的口腔疼痛。

[0645] 斯耶格伦 (Sjogren' s) 综合征

[0646] 口腔干燥是与斯耶格伦综合征相关的常见症状。口腔干燥是由唾液产生的降低所引起。唾液是用于保护和保持口腔和口腔功能的关键体液。尽管唾液几乎是水,其还含有超过 60 种物质,它们提供如下的重要功能:保护、润滑和清洁口腔粘膜;辅助咀嚼、吞咽和说话;保护牙齿免于腐蚀;保护口腔、牙和喉免受细菌、酵母和病毒的感染;支持和促进我们的味觉。

[0647] 假定唾液的重要功能,降低的唾液分泌可引起许多问题。如果该疾患持续数月或数年,患者可能发展口腔并发症,诸如吞咽困难,严重的和进行性蛀牙、口腔感染(特别是真菌感染)或这些并发症的组合。所述疾患中的许多可以它们自己的方式引起不适,且还可产生口腔损害或溃疡。

[0648] 许多药物能够辅助增加口腔干燥患者的唾液分泌。匹鲁卡品 (Salagen®) 和西维美林 (Evxoc®) 减轻口腔干燥的症状,并增加唾液分泌。然而,这些药物不能防止蛀牙,或治疗与口腔干燥的症状或影响相关的口腔痛。本发明的化合物可用于治疗与口腔干燥相关的疼痛。

[0649] 维生素或矿物质缺乏

[0650] 在一些情况下,维生素或矿物质缺乏可在口腔中引起溃疡或其他疮。例如,维生素

C 缺乏可引起坏血病的口腔损害特征。维生素 B1、B2、B6 或 B12 缺乏还可引起口腔损害。此外，锌、叶酸、铁、硒或钙的缺乏可引起口腔损害。

[0651] 在某些实施方案中，维生素或矿物质缺乏是产生口疮的促发因子。然而，维生素或矿物质缺乏还可导致其他类型的口腔溃疡和损害。无论损害的性质为何，本发明的化合物可用于辅助控制相关的疼痛。

[0652] 变态反应

[0653] 变态反应有时可引起口疮和其他口腔损害。当人的口腔组织与成因性变应原进行接触时，很可能由变态反应引起口腔损害。然而，变应原和口腔组织之间的接触不必须产生口腔损害。可引起口腔损害的示例性变应原包括食物变应原，诸如水果和蔬菜（例如草莓、柠檬、橙、菠萝、苹果、无花果、蕃茄）；贝类；巧克力；坚果；乳品（例如牛奶和奶酪）；谷类（例如荞麦、小麦、燕麦、黑麦、大麦、谷类中的谷蛋白）；添加剂（例如肉桂醛（调味剂）、苯甲酸（防腐剂））；牙膏（例如一些人对某些牙膏和漱口水中含有的十二烷基硫酸钠具有敏感性）；非类固醇抗炎药（NSAID；一些人具有响应这类药物而导致口疮的敏感性）。

[0654] 其他示例性疾患和损伤

[0655] 以上所述仅为引起或导致炎症、损害、溃疡或口腔痛的其他来源的疾病和疾患的示例。在其他的实施方案中，口腔痛是由于对口腔、颌、唇、牙龈或牙的损伤。在其他的实施方案中，口腔痛是由于口腔手术，例如癌症手术、拔牙或颌重塑。可引起口腔溃疡，并因此引起口腔痛的其他疾患包括但不限于水痘、带状疱疹、传染性单核细胞增多症、梅毒、结核病、急性坏死性龈炎和口腔烧灼综合征。此外，引起缺乏免疫力的免疫系统的疾患使得患者除了具有其他并发症之外，还具有口腔炎症、损害或溃疡的风险。HIV 感染、AIDS 和肝炎都是损害免疫系统的疾患，且可引起口腔损害或溃疡。此外，服食免疫抑制剂的个体（例如器官移植接受者、骨髓接受者、干细胞接受者、具有免疫疾病的患者）具有升高的发展疼痛的口腔损害的风险。

[0656] 本发明涵盖了根据本发明的 TRPA1 抑制剂在治疗口腔痛（无论其根本原因为何）中的用途。在某些实施方案中，可口服，例如作为糊剂、嗽口水、凝胶或其他液体制剂的用于治疗口腔痛的 TRPA1 抑制剂。在某些实施方案中，糊剂、嗽口水、凝胶或其他液体制剂可经棉签、护口器或其他牙具施用。在某些实施方案中，所述制剂局部应用于口腔，但没有被以其他方式摄取。例如，可使用不吞咽的嗽口水制剂。无论制剂和施用途径为何，本发明涵盖了将所试 TRPA1 抑制剂的施用作为全面治疗策略的一部分，其还包括适合于引起口腔炎症、损害或溃疡的特定疾病或疾患的治疗。

[0657] TRPA1 抑制剂可用于治疗由以上的损伤、疾病或疾患中的任何一种引起的口腔痛。此外，申请人注意到，所试 TRPA1 抑制剂还可用于治疗以上提到的潜在疾病或疾患自身。特别是，TRPA1 抑制剂可用于治疗炎症，以及由此具有炎性组分的疾病或疾患，不论其症状显示它们自身在口腔中或在身体的其他部分，它们自身可用所试 TRPA1 抑制剂治疗。因此，本发明涵盖并认识到，对于一些疾患，施用 TRPA1 抑制剂的治疗效应可两倍：(i) 降低与疾病或疾患的一种或多种症状相关的疼痛，且 (ii) 治疗潜在症状或疾病。

[0658] 疾病和损伤模型

[0659] 拮抗 TRPA1 功能的化合物可用于预防和治疗以上损伤、疾病、病症或疾患中的任何一种。除了这些化合物的活性的体外测定之外，它们的效力可在一种或多种动物模型中

容易地测试。例如,存在许多公知的动物模型。可选择一种或多种合适的动物模型(例如根据特定的适应症是合适的)。

[0660] 疼痛一般可分类为慢性疼痛和急性疼痛。这两种分类的疼痛的持续时间以及根本机制不同。慢性疼痛不仅是持久的,而且对目前可用的止痛剂、非类固醇抗炎药和阿片样物质的治疗一般没有良好的响应。

[0661] 慢性疼痛的两个宽泛的亚分类是神经性疼痛和癌性疼痛。参见 Wang 和 Wang(2003)Advanced Drug Delivery Reviews 55:949-965。神经性疼痛指由对神经系统(例如神经、脊髓、CNS、PNS)的损害(例如疾病、损伤、年龄)引起的疼痛。癌症相关的疼痛可由肿瘤浸润、神经受压、肿瘤分泌的物质或特定治疗方案(例如放射、化学治疗、手术)引起。

[0662] 疼痛还经常按照机制分类为伤害性疼痛、炎性疼痛或神经性疼痛。伤害性疼痛是经历以下的疼痛:例如温度的变化或极端的温度、暴露于酸、暴露于化学剂、暴露于力和暴露于压力。疼痛刺激物的接收向脊根神经节发出脉冲。响应通常是反射性响应(例如从刺激物缩回)和情绪反应的组合。炎症是免疫系统对损伤或疾病的响应。在响应损伤或疾病时,募集了巨噬细胞、肥大细胞、嗜中性粒细胞和免疫系统的其他细胞。这一细胞浸润,连同细胞因子和其他因子(例如组胺、血清素、缓激肽、前列腺素、ATP、H⁺、神经生长因子、TNF α 、内皮素、白细胞介素)的释放可引起发热、肿胀和疼痛。用于炎症的疼痛的当前治疗包括 Cox2 抑制剂和阿片样物质。神经性疼痛指由对神经系统(例如神经、脊髓、CNS、PNS)的损害(例如疾病、损伤、年龄)引起的疼痛。用于神经性疼痛的当前治疗包括三环抗抑郁剂、抗惊厥剂、Na⁺ 通道阻断剂、NMDA 受体拮抗剂和阿片样物质。

[0663] 有许多用于研究疼痛的动物模型。多种模型使用多种剂或操作以刺激由损伤、疾病或其他疾患引起的疼痛。参见 Blackburn-Munro(2004)Trends in Pharmacological Sciences 25:299-305(参见例如表 1、3 或 4)。然后可观察被攻击的动物的行为特征。通过观察存在与不存在测试化合物或操作的被攻击的动物的行为特征,可容易地测试可能减轻动物的疼痛的化合物或操作。

[0664] 用于研究慢性疼痛的示例性行为试验包括自发性疼痛、异常性疼痛和痛觉过敏的试验。同上。为了评价自发性疼痛,可观察姿态、步态、防伤害系统体征(例如舔爪、过度理毛、过度探查行为、对损伤身体部分的保护和自残)。为了测量诱发的疼痛,可在暴露于热(例如热损伤模型)后,检查行为反应。

[0665] 疼痛的示例性动物模型包括但不限于 Chung 模型,鹿角菜胶诱导的痛觉过敏模型、费氏完全佐剂诱导的痛觉过敏模型、热损伤模型、福尔马林模型和贝内特(Bennett)模型。神经性疼痛的 Chung 模型(没有炎症)包括结扎一个或多个脊神经。参见 Chung 等人(2004)Methods Mol Med 99:35-45;Kim 和 Chung(1992)Pain 50:355-363。脊神经的结扎引起动物的多种行为变化,包括热痛觉过敏、冷异常性疼痛和进展性疼痛。可施用拮抗 TRPA1 的化合物以结扎动物,从而评估它们与所观察的缺乏化合物的动物相比,是否减少了这些结扎诱导的行为变化。

[0666] 鹿角菜胶诱导的痛觉过敏和费氏完全佐剂(FCA)诱导的痛觉过敏是炎性疼痛的模型。参见 Walker 等人(2003)Journal of PharmacolExp Ther 304:56-62;McGaraughty 等人(2003)Br J Pharmacol 140:1381-1388;Honore 等人(2005)J Pharmacol Exp Ther.

可向鹿角菜胶或 FCA 攻击的动物施用拮抗 TRPA1 的化合物,以评估它们与所观察的缺乏化合物的动物相比,是否减少了热痛觉过敏。此外,还可在这些模型中评估拮抗 TRPA1 功能的化合物降低冷和 / 或机械超敏性的能力。通常,认为鹿角菜胶诱导的痛觉过敏模型模拟急性炎性疼痛,并认为 CFA 模型模拟慢性疼痛和慢性炎性疼痛。

[0667] 贝内特模型施用爪的长期缺血以反映慢性疼痛。参见 Xanthos 等人 (2004) *J Pain* 5 :S1。这提供了慢性疼痛 (包括术后疼痛、复杂局部疼痛综合征和反射交感性营养不良) 的动物模型。长期缺血诱导动物行为变化,包括对机械刺激物的痛觉过敏、对冷的敏感性、疼痛行为 (例如爪颤动、舔爪和 / 或偏爱爪) 和痛觉过敏。向被攻击的动物施用拮抗 TRPA1 的化合物,以评估它们与所观察的缺乏化合物的动物相比,是否减少了这些行为中的任何一种或全部。可在可用于模拟术后疼痛的热损伤或 UV 灼烧模型中进行相似的实验。

[0668] 偏头痛伴随着严重的头痛并且无能力完成正常工作。存在几种偏头痛的模型,包括大鼠神经源性炎症模型 (参见 Buzzi 等人 (1990) *Br J Pharmacol* ;99 :202-206) 和 Burstein 模型 (参见 Strassman 等人, (1996) *Nature* 384 :560-564)。

[0669] 神经性疼痛的另外的模型包括基于脊髓损伤的中枢性疼痛模型。例如,通过在脊髓的手术暴露区域坠落重物 (例如重物坠击 (weight-drop) 模型),诱导脊髓损伤进而产生慢性疼痛。可通过递送神经毒素、使用感光化学品,或通过半切脊髓,从而挤压或压制脊髓,进而额外地诱导脊髓损伤。参见 Wang 和 Wang (2003)。

[0670] 神经性疼痛的额外模型包括外周神经损伤模型。术语外周神经病包括多种疾病、疾患和损伤。本领域技术人员可依据研究中的特定疾患或疾病容易地选择合适的模型。示例性模型包括但不限于神经瘤模型、贝内特模型、Seltzer 模型、Chung 模型 (在 L5 或 L5/L6 处结扎)、坐骨神经的冷冻损伤模型、低位尾干切断模型和坐骨神经炎性神经炎模型。同上。

[0671] 炎性疼痛的示例性模型包括脚掌内缓激肽注射的大鼠模型。简单地说,在 Hargreave 仪器上评估动物的基线热敏感性。然后,全身施用 TRPA1 阻断剂。随后,将缓激肽注射入爪中,并使痛觉过敏发展。然后,在随后数小时的多个时间点处测量热逃避潜伏期 (Chuang 等人, 2001 ;Vale 等人, 2004)。

[0672] 与特定疾病相关的神经性疼痛的示例性模型也是可用的。糖尿病和带状疱疹是经常伴随神经性疼痛的两种疾病。甚至在急性带状疱疹发作之后,一些患者继续受困于带状疱疹后神经痛,并经受持续数年的持久疼痛。由带状疱疹和 / 或带状疱疹后神经痛引起的神经性疼痛可在带状疱疹后神经痛模型 (PHN) 中研究。糖尿病性神经病可在糖尿病小鼠模型,以及化学诱导的糖尿病性神经病的模型中研究。参见 Wang 和 Wang (2003)。

[0673] 如上所述,癌性疼痛可具有许多诱因中的任何一种,且存在许多动物模型以检验与例如化疗药物或肿瘤浸润相关的癌性疼痛。毒素相关的癌性疼痛的示例性模型包括长春新碱诱导的外周神经病模型、紫杉醇诱导的外周神经病模型和顺铂诱导的外周神经病模型。参见 Wang 和 Wang (2003)。由肿瘤浸润引起的癌性疼痛的示例性模型是癌症浸润疼痛模型 (CIP)。同上。

[0674] 原发性和转移性骨癌伴随着剧烈的疼痛。存在几种骨癌疼痛的模型,包括小鼠股骨癌疼痛模型 (FBC)、小鼠踵骨癌疼痛模型 (CBC) 和大鼠胫骨癌模型 (TBC)。同上。

[0675] 疼痛的另外的模型是福尔马林模型。与鹿角菜胶和 CFA 模型类似,福尔马林模型

包括向动物皮内或腹膜内注射刺激物。注射福尔马林(37%的甲醛溶液)是用于皮内爪注射(福尔马林试验)的最常使用的剂。将0.5%至15%的福尔马林溶液(通常约3.5%)注射于前爪或后爪的背面或趾面在注射后约60分钟内产生增加的强度和减少的强度的两阶段疼痛响应。典型的响应包括爪抬起、舔爪、啃爪或颤动。这些响应被认为是疼痛反映的。响应的初始阶段(也称为早期)持续3至5分钟,可能是由于伤害性感受器的直接化学刺激。这随后有10至15分钟,在此期间动物表现出很少的表示伤害感受的行为。这一响应的第二阶段(也称为后期)开始于福尔马林注射后约15至20分钟,并持续20至40分钟,疼痛反映的行为的数量和频率开始升高,达到峰值,然后回落。这些疼痛反映的行为的强度依赖于使用的福尔马林的浓度。第二阶段包括敏化期,在此期间出现炎症现象。对福尔马林注射的响应的两个阶段使得福尔马林模型成为用于研究伤害性和急性炎症性疼痛的合适模型。在一些方面,其还可以是神经性疼痛的模型。

[0676] 除了以上的慢性疼痛的模型中的任何一个之外,可在急性疼痛的一种或多种模型中测试拮抗TRPA1功能的化合物。参见Valenzano等人(2005)Neuropharmacology 48:658-672。无论是否在慢性疼痛、急性疼痛或两者的模型中测试化合物,通常(尽管不是专门地)在例如,小鼠、大鼠或豚鼠中进行这些研究。此外,可在提供疼痛的体外测定的多种细胞系中测试化合物。参见Wang和Wang(2003)。

[0677] 探寻用于疼痛的治疗的许多个体患有内脏痛。内脏痛的动物模型包括炎症性子宫疼痛的大鼠模型(Wesselmann等人,(1997)Pain73:309-317)、将芥子油注射入胃肠道以模拟过敏性肠综合征(Kimball等人,(2005)Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol,288(6):G1266-73)、将芥子油注射入膀胱以模拟膀胱过度活动症或膀胱炎(Riazimand(2004),BJU 94:158-163)。可通过扭动、胃肠炎症或膀胱兴奋性的降低评价TRPA1化合物的效力。

[0678] 在疼痛的研究中,广泛地依赖于以上的动物模型。以下提供了描述这些模型在疼痛研究中的用途的另外的示例性参考:热损伤模型(Jones和Sorkin,1998,Brain Res 810:93-99;Nozaki-Taguchi和Yaksh,1998,Neuroscience Lett 254:25-28;Jun和Yaksh,1998,Anesth Analg 86:348-354)、福尔马林模型(Yaksh等人,2001,JAppl Physiol 90:2386-2402)、鹿角菜胶模型(Hargreaves等人,1988,Pain 32:77-88)和CFA模型(Nagakura等人,2003,J Pharmacol ExpTher 306:490-497)。

[0679] 炎症通常是疼痛的重要成因。因此,鉴别作为抗炎药的化合物是有用的。降低神经活性的许多化合物也预防神经原性炎症。为了直接测量炎症,可使用器官充满度测量器评估大鼠的爪的体积。取得基线测量后,可将鹿角菜胶注射到爪中,并在已经用媒介物或药物治疗的动物中,在数小时的时间内监测爪的体积。减轻爪的肿胀的药物被认为具有抗炎性。

[0680] 为了检测TRPA1拮抗剂对治疗咳嗽的功效,可容易地进行使用咳嗽的有意识的豚鼠模型的实验。参见Tanaka和Maruyama(2003)Journal Pharmacol Sci 93:465-470;McLeod等人(2001)Br JPharmacol 132:1175-1178。简单地说,豚鼠作为咳嗽的有用动物模型,是因为不同于其他啮齿类(诸如小鼠和大鼠),豚鼠确实咳嗽。此外,根据咳嗽动物的姿态、行为和表现,豚鼠咳嗽看起来模拟人的咳嗽。

[0681] 为了诱导咳嗽,将清醒的豚鼠暴露于诸如柠檬酸或辣椒素的诱导剂。通过计数咳

嗽的次数测量动物的响应。可通过施用所述剂,并评估该剂降低由暴露于柠檬酸、辣椒素或其他相似的咳嗽诱导剂引起的咳嗽的次数的能力,来测量咳嗽抑制剂(例如抑制 TRPA1 的化合物)的效力。以这种方式,用于治疗咳嗽的 TRPA1 抑制剂可容易地评估和鉴定。

[0682] 咳嗽的另外的模型包括无意识的豚鼠模型。参见 Rouget 等人 (2004) *Br J Pharmacol* 141:1077-1083。以上模型的任何一种可适合于与能够咳嗽的其他动物一起使用。能够咳嗽的示例性另外的动物包括猫和狗。

[0683] 存在许多失禁的啮齿类动物模型。这些包括由神经损伤、尿道创伤和炎症诱导的失禁的模型。尿道创伤的模型包括大鼠膀胱流出道梗阻的模型。(Pandita, RK 和 Andersson KE. Effects of intravesical administration of the K⁺ channel opener, Z. D6169, in conscious rats with and without bladder outflow obstruction (在具有和没有膀胱流出道梗阻的清醒大鼠中,膀胱内施用 K⁺ 通道开放剂 Z. D6169 的效应). *J Urol* 162: 943-948, 1999)。炎症模型包括将芥子油注射到膀胱。

[0684] 为了检测 TRPA1 抑制剂化合物在治疗失禁中的功效,可在手术的部分的膀胱出口梗阻 (BOO) 后,向大鼠施用变化浓度的化合物(例如低、中和高浓度)。变化剂量的 TRPA1 抑制性化合物的功效可对比单独施用赋形剂的对照(假手术对照)。功效可进一步对比施用阳性对照(诸如阿托品)的大鼠。在 BOO 模型中,预期阿托品降低部分的膀胱出口梗阻后的膀胱过度活动症。应注意,当在 BOO 模型中检测化合物时,可将化合物直接施用于膀胱或尿道(例如通过导管),或可全身施用化合物(例如口服、静脉内、腹膜内等等)。

[0685] 如以上详细描述,TRPA1 抑制剂可用于治疗与胰腺炎相关的疼痛的症状。可在一种或多种动物模型中检测 TRPA1 抑制剂在胰腺炎疼痛控制中的功效。可在疼痛的一般动物模型,例如炎症疼痛或内脏痛的模型中检测抑制剂。可选地或额外地,可在特别模拟伴随胰腺炎或其他胰腺损伤的疼痛的动物模型中检测 TRPA1 抑制剂。

[0686] 最近,已描述数个胰腺疼痛的大鼠模型 (Lu, 2003, *Anesthesiology* 98(3): 734-740; Winston 等人, 2003, *Journal of Pain* 4(6): 329-337)。Lu 等人在大鼠中通过二氯二丁基锡的全身递送诱导胰腺炎。大鼠显示出在 7 天的时间内,腹部的 von Frey 丝 (von Frey filament) 刺激后退缩事件的增加和热刺激后退缩潜伏期的减少。在这些动物中诱导的疼痛状态还表征为脊髓中 P 物质的水平的升高 (Lu, 等人, 2003)。为了检测这一模型中 TRPA1 抑制剂的效力,可在递送二氯二丁基锡之后或同时施用 TRPA1 抑制剂。可向对照动物施用载体或已知的止痛剂。可测量疼痛标记。可通过将在接受 TRPA1 抑制剂的动物中观察的疼痛标记与没有接受 TRPA1 抑制剂的动物的疼痛标记对比,以评估 TRPA1 抑制剂的效力。此外,可将 TRPA1 抑制剂的效力与已知疼痛药物的效力对比。

[0687] 通过全身性 L-精氨酸施用诱导胰腺炎,还显示出 von Frey 丝试验的效力作为测量疼痛反映的行为的方法 (Winston 等人, 2003)。在通过全身性 L-精氨酸施用诱导胰腺炎后,可相似地测试 TRPA1 抑制剂的效力。

[0688] Lu 等人还描述了在清醒和自由活动的大鼠中的用于胰腺疼痛的直接行为测定,其使用经留置导管套管的胰腺的急性无毒刺激。这些测定包括穿越笼子、饲养和响应胰腺内缓激肽输注的后肢伸展。鞘内单独施用 D-APV (NMDA 受体拮抗剂) 或吗啡部分地减轻这一模型中的内脏痛行为。两者的组合将疼痛行为减轻至基线。在这一系统中,可相似地检测 TRPA1 抑制剂的效力。

[0689] 以上动物模型中的任何一种可用于评估 TRPA1 抑制剂在治疗与胰腺炎相关的疼痛中的效力。该效力可与无治疗或安慰剂对照对比。额外地或任选地,可对比一种或多种已知的止痛药物来评估效力。

[0690] 疼痛的优化治疗

[0691] 根据本发明的 TRPA1 抑制剂可用于治疗多种损伤、疾病、疾患和病症。TRPA1 抑制剂的一个重要的治疗用途是治疗疼痛。如通过其中疼痛是明显的且有时是令人虚弱的症状的损伤、疾患和疾病的详尽列表所示,用于治疗疼痛的改善的方法和组合物对大范围的患者提供大量的益处。这种方法和组合物具有为患有广泛的损伤、疾病和疾患的患者提高治疗质量和生命质量的潜力。本申请涵盖了抑制 TRPA1 的化合物可用于治疗以上提到的损伤、疾患或疾病中的任何一种。

[0692] 治疗疼痛的一个重要问题是如何控制疼痛,而同时减轻许多止痛剂要经受的副作用。例如,尽管许多鸦片制剂和其他麻醉剂有效地缓解疼痛,但患者在服食这些药物时,还是经常不能驾驶、工作或集中。因此,尽管诸如吗啡或二氢吗啡酮(dilaudin)的鸦片制剂可能适合于短期使用或适合于在住院治疗期间使用,但它们不是最适合长期使用。此外,鸦片制剂和其他麻醉剂具有成瘾性,且患者通常发展对这些药物的耐受性。阿片样物质和其他麻醉剂的这些特征使得它们成为疼痛控制的次优选择。

[0693] 本发明提供体外和体内使用的 TRPA1 抑制剂。本发明还提供了包括抑制 TRPA1 活性的特定类型的化合物的组合物和药物组合物。在某些实施方案中,所试 TRPA1 抑制剂具有选择性。换言之,在某些实施方案中,所述化合物抑制 TRPA1 活性优先地超过抑制其他离子通道的活性。在某些实施方案中,所述化合物抑制 TRPA1 活性优先地超过抑制 TRPV1、TRPV2、TRPV3、TRPV4 和 / 或 TRPM8 活性。在某些其他的实施方案中,挑选所述化合物,因为其涉及疼痛的一个或多个其他 TRP 通道交叉反应。例如,在某些实施方案中,所述化合物抑制 TRPA1 的活性,且还抑制 TRPV1、TRPV2、TRPV3、TRPV4 和 TRPM8 中的一种或多种的活性。

[0694] 组合治疗

[0695] 本发明的另一个方面提供其中一种或多种其他治疗剂与 TRPA1 调节剂一起施用的联合治疗。可通过同时、顺序或分开给药治疗的单个组分的方式,实现这种联合治疗。

[0696] 在某些实施方案中,本发明的化合物与止痛剂联合施用。合适的止痛剂包括但不限于阿片样物质、糖皮质激素、非类固醇抗炎药、萘基烷酮、昔康、对氨基苯酚衍生物、丙酸、丙酸衍生物、水杨酸酯、灭酸酯、灭酸酯衍生物、吡唑和吡唑衍生物。这种止痛剂化合物的实例包括但不限于可待因、氢可酮、氢吗啡酮、左啡诺、吗啡、羟考酮、氧吗啡酮、布托啡诺、地佐辛、纳布啡、喷他左辛、依托度酸、消炎痛、舒林酸、托美汀、萘丁美酮、吡罗昔康、对乙酰氨基酚、非诺洛芬、氟比洛芬、布洛芬、酮洛芬、萘普生、双氯芬酸、奥沙普秦、阿司匹林、二氟尼柳、甲氯灭酸、甲灭酸、氢化泼尼松和地塞米松。优选的止痛剂是非类固醇抗炎药和阿片样物质(优选吗啡)。

[0697] 在某些实施方案中,本发明的化合物与非类固醇抗炎药联合施用。合适的非类固醇抗炎化合物包括但不限于吡罗昔康、双氯芬酸、依托度酸、消炎痛、酮咯酸、奥沙普秦、托美汀、萘普生、氟比洛芬、非诺洛芬、酮洛芬、布洛芬、甲灭酸、舒林酸、阿扎丙宗、苯基丁氮酮、阿司匹林、塞来昔布和罗非昔布。

[0698] 在某些实施方案中,本发明的化合物与抗病毒剂联合施用。合适的抗病毒剂包括

但不限于金刚烷胺、阿昔洛韦、西多福韦、地昔洛韦、脱氧阿昔洛韦、泛西洛维、膦甲酸、更昔洛韦、喷西洛维、叠氮尿苷、安沙霉素、金刚烷胺、溴乙烯脱氧尿苷、氯乙烯脱氧尿苷、阿糖胞苷、地达诺新、脱氧野尻霉素、双脱氧胞苷、双脱氧肌苷、双脱氧核苷、依度尿苷、恩韦肟、非西他滨、膦甲酸、非阿尿苷、氟胸腺嘧啶、氟尿苷、金丝桃素、干扰素、白细胞介素、羟乙基磺酸盐、奈韦拉平、喷他脒、利巴韦林、金刚乙胺、司他夫定、沙格莫丁、苏拉明、天花粉蛋白、三溴胸腺嘧啶、三氯胸腺嘧啶、阿糖腺苷、齐多夫定、扎西他宾、3-叠氮基-3'-脱氧胸腺嘧啶、2',3'-双脱氧腺苷(ddA)、2',3'-双脱氧鸟苷(ddG)、2',3'-双脱氧胞苷(ddC)、2',3'-双脱氧胸腺嘧啶(ddT)、2',3'-双脱氧-双脱氧胸腺嘧啶(d4T)、2'-脱氧-3'-硫代-胞嘧啶(3TC或拉米夫定)、2',3'-双脱氧-2'-氟腺苷、2',3'-双脱氧-2'-氟肌苷、2',3'-双脱氧-2'-氟胸腺嘧啶、2',3'-双脱氧-2'-氟胞嘧啶、2',3'-双脱氧-2',3'-双脱氢-2'-氟胸腺嘧啶(Fd4T)、2',3'-双脱氧-2'-β-氟腺苷(F-ddA)、2',3'-双脱氧-2'-β-氟-肌苷(F-ddI)和2',3'-双脱氧-2'-β-氟胞嘧啶(F-ddC)、膦甲酸三钠、三氟胸腺嘧啶、3'-叠氮基-3'胸腺嘧啶(AZT)、双脱氧肌苷(ddI)和疱疹净。

[0699] 在某些实施方案中,本发明的化合物与抗菌剂联合施用。合适的抗菌剂包括但不限于盐酸金刚烷胺、硫酸金刚烷胺、阿米卡星、硫酸阿米卡星、氨基糖苷类、阿莫西林、氨苄西林、安沙霉素、杆菌肽、β-内酰胺、杀假丝菌素、卷曲霉素、羧苄青霉素、头孢氨苄、先锋霉素II、先锋霉素I、头孢唑啉、头孢匹林、头孢拉定、先锋霉素III、氯霉素、氯己定、葡糖酸氯己定、盐酸氯己定、二氯羟喹、氯喹那多、氯四环素、盐酸氯四环素、环丙沙星、环杆菌素、克林霉素、盐酸克林霉素、克霉唑、氯西林、地美环素、双氯西林、双碘喹啉、强力霉素、乙胺丁醇、盐酸乙胺丁醇、红霉素、依托红霉素、硬脂酸红霉素、法呢醇、氟氯西林、艮他霉素、硫酸艮他霉素、短杆菌肽、灰黄霉素、卤普罗近、哈喹诺、六氯酚、iminocycline、碘氯羟喹、卡那霉素、硫酸卡那霉素、林可霉素、林可霉素(lineomycin)、盐酸林可霉素(lineomycin hydrochloride)、大环内酯、甲氯环素、甲烯土霉素、盐酸甲烯土霉素、甲硫氨酸、马尿酸乌洛托品、扁桃酸乌洛托品、甲氧苄青霉素、甲硝哒唑、咪康唑、盐酸咪康唑、米诺环素、盐酸米诺环素、莫匹罗星、萘夫西林、新霉素、硫酸新霉素、奈替米星、硫酸奈替米星、呋喃西林、诺氟沙星、制霉菌素、羟甲辛吡酮、竹桃霉素、氧头孢烯类、苯唑西林、oxytetracycline、盐酸氧四环素、对氯间二甲苯酚、巴龙霉素、硫酸巴龙霉素、青霉素、青霉素G、青霉素V、喷他脒、盐酸喷他脒、非奈西林、多粘菌素、喹诺酮、硫酸链霉素、四环素、托普霉素、托萘酯、三氯生、利福平、利福霉素、罗利环素、壮观霉素、螺旋霉素、链霉素、磺酰胺、四环素类、四环素、托普霉素、硫酸托普霉素、三氯卡班、三氯生、甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲基异噁唑、泰乐菌素、万古霉素和短杆菌素。

[0700] 在某些实施方案中,本发明的化合物与镇咳剂、减充血剂或祛痰药联合施用。

[0701] 与所试TRPA1抑制剂(例如其中所述TRPA1抑制剂可用于减轻疼痛和/或类视黄醇的炎性效应)一起施用的类视黄醇的实例包括但不限于诸如视黄酸(顺式和反式两者)、视黄醇、阿达帕林、维生素A和他扎罗汀的化合物。类视黄醇用于治疗痤疮、牛皮癣、红斑痤疮、皱纹和皮肤癌以及诸如黑素瘤和光化性角化病的癌症前体。

[0702] 相似地,所试TRPA1抑制剂可与角质层分离剂联合使用,所述角质层分离剂包括过氧化苯甲酰、α-羟酸、果酸、乙醇酸、水杨酸、壬二酸、三氯乙酸、乳酸和吡罗克酮。

[0703] 所试 TRPA1 抑制剂还可与脱毛剂（毛发脱落）一同施用。

[0704] 所试 TRPA1 抑制剂可与抗痤疮剂、抗湿疹剂和抗牛皮癣剂一起使用。特别用于治疗痤疮的化合物包括壬二酸（具有抗痤疮性质的脂肪二酸）、蒽蒽（具有抗真菌和抗牛皮癣性质的联苯酚化合物）和马索罗酚（去甲二氢愈创木酸，一种具有抗氧化性质的四苯酚化合物，还用于治疗光化性角化病）及其类似物（诸如奥斯贝木酚素（austrobailignan）6、氧代奥斯贝木酚素 6、4'-O-甲基-7,7'-二氧代奥斯贝木酚素 6、肉豆蔻木酚素、去甲基二氢愈创木酸、3,3',4'-三羟基-4'-甲氧基木酚素、Saururenin、4-羟基-3,3',4'-三甲氧基木酚素和异安五脂素）。抗湿疹剂包括吡美莫司和他克莫司。适合于在本发明中使用的抗牛皮癣活性剂包括类视黄醇（包括异构体和视黄酸的衍生物，以及结合于视黄酸受体的其他化合物，诸如视黄酸、阿维 A、13-顺式-视黄酸（异维甲酸）、9-顺式-视黄酸、维生素 E 维 A 酸酯（视黄酸的生育酚酯（顺式或反式））、依曲替酯、莫维 A 胺、1-(13-顺式-视黄酰氧基)-2-丙酮、1-(13-顺式-视黄酰氧基)-3-癸酰氧基-2-丙酮、1,3-双(13-顺式-视黄酰氧基)-2-丙酮、2-(13-顺式-视黄酰氧基)-乙酰苯、丙酸 13-顺式-视黄酰氧基甲基-2,2-二甲基丙酸酯、2-(13-顺式-视黄酰氧基)-正甲基-乙酰胺、1-(13-顺式-视黄酰氧基)-3-羟基-2-丙酮、1-(13-顺式-视黄酰氧基)-2,3-二油酰丙酮、13-顺式-视黄酸琥珀酰亚胺酯、阿达帕林和他扎罗汀）、水杨酸（单铵盐）、地蒽酚、6-氮尿苷、维生素 D 衍生物（包括但不限于罗钙全（罗氏实验室）、EB1089（24 α , 26 α , 27 α -三高-22,24-二烯-1 α , 25-(OH)₂-D₃）、KH 1060（20-表-22-氧杂-24 α , 26 α , 27 α -三高-1 α , 25-(OH)₂-D₃）、MC 1288、GS 1558、CB 1093、1,25-(OH)₂-16-烯-D₃、1,25-(OH)₂-16-烯-23-炔-D₃和 25-(OH)₂-16-烯-23-炔-D₃、22-氧化骨化三醇；1 α -(OH)-D₅（伊利诺伊大学）、ZK 161422 和 ZK 157202（药物化学研究所-ScheringAG）、阿法骨化醇、骨化二醇、卡泊三醇（卡泊三烯）、马沙骨化醇、胆骨化醇、度骨化醇、麦角钙化醇、氟骨三醇、来沙骨化醇、马沙骨化醇、帕立骨化醇、司骨化醇、西奥骨化醇、他卡西醇、卡泊三烯、骨化三醇和美国专利第 5,994,332 号中公开的其他类似物）、焦槲酸和他卡西醇。

[0705] 所试 TRPA1 抑制剂还可与维生素及其衍生物一起施用，所述维生素及其衍生物包括维生素 A、抗坏血酸（维生素 C）、 α -生育酚（维生素 E）、7-去氢胆固醇（维生素 D）、维生素 K、 α -硫辛酸、脂溶性抗氧化剂以及类似物质。

[0706] 所试 TRPA1 抑制剂还可与护肤剂（诸如尿囊素和七叶亭）一起使用。

[0707] 在某些实施方案中，本发明的两种或更多种化合物被联合施用。当本发明的两种或更多种化合物被联合施用时，两种或更多种化合物可具有相似的选择性概况和功能活性，或两种或更多种化合物可具有不同的选择性概况和功能活性。例如，两种或更多种化合物可对拮抗 TRPA1 的功能的选择性超过对拮抗 TRPV1、TRPV5 和 TRPV6 功能的选择性约 10、100 或 1000 倍（例如两种或更多种化合物具有相似的选择性概况），且进一步可以相似 IC₅₀ 抑制 TRPA1 的功能（例如相似的功能活性）。可选地，两种或更多种化合物之一可选择性地抑制 TRPA1，而通过两种或更多种化合物中的其他化合物抑制 TRPA1 和 TRPV1 两者（例如两种或更多种化合物具有不同的选择性概况）。涵盖了施用具有相似或不同特征的本发明的两种或更多种化合物的组合。

[0708] 在某些实施方案中，本发明的化合物与拮抗不同通道的功能的一种或多种另外的化合物联合施用。例如，本发明的化合物与拮抗 TRPV1、TRPM8 和 / 或 TRPV3 的一种或多种

化合物联合施用。拮抗 TRPV1、TRPM8 或 TRPV3 的化合物可对 TRPV1、TRPM8 或 TRPV3 具有选择性（例如抑制 TRPV1 或 TRPV3 比抑制 TRPA1 强 10、100 或 1000 倍）。可选地，拮抗 TRPV1 或 TRPV3 的化合物可与其他 TRP 通道交叉反应。

[0709] 在某些其他的实施方案中，本发明的化合物与适合于所治疗的特定损伤、疾病、疾患或病症的一种或多种额外的剂或治疗方案联合施用。

[0710] 药物组合物

[0711] 尽管本发明的化合物能够单独施用，但优选以药物制剂（组合物）施用化合物。可配制根据本发明的化合物以便以用于人类医学或兽医的任何方便的途径施用。在某些实施方案中，药物制剂中包含的化合物可以是具有活性的自身，或可以是，例如能够在生理环境中转化为活性化合物的前药。

[0712] 无论所选的施用途径为何，可以合适的水合形式使用的本发明的化合物，和 / 或本发明的药物组合物通过本领域技术人员所知的其他常规方法被配制或配制成诸如下文所描述的药学上可接受的剂型。

[0713] 因此，本发明的另一方面提供包含与一种或多种药学上可接受的载体（添加剂）和 / 或稀释剂一起配制的，治疗有效量的以上描述的一种或多种化合物的药学上可接受的组合物。如下文详细描述，可特别配制本发明的药物组合物以便以固体或液体形式施用，其包括适合于以下的药物组合物：(1) 口服施用，例如灌服（水或非水溶液或悬浮液）、片剂、巨丸剂、粉末、粒剂、应用于舌的糊剂；(2) 肠胃外施用，例如通过皮下、肌肉、静脉内注射的，例如无菌溶液或悬浮液；(3) 局部应用，例如应用于皮肤的乳膏、软膏或喷雾剂；(4) 阴道内或直肠内施用的，例如阴道栓剂、乳膏或泡沫；或 (5) 用于吸入。然而，在某些实施方案中，所述化合物可简单地溶解或悬浮于无菌水。在某些实施方案中，所述药物制剂是无热原的，即不升高患者的体温。

[0714] 如本文所用，短语“治疗有效量”指以应用于任何医学治疗的合理效益 / 风险比，至少在动物细胞的亚群中通过抑制 TRPA1 功能有效地产生一些所需的疗效，并因此阻断此功能在所处理的细胞中的生物结果的化合物、物质和包括本发明的化合物的量。

[0715] 如本文所用，短语“全身施用 (systemic administration)”、“全身施用 (administered systemically)”、“外周施用 (peripheral administration)”和“外周施用 (administered peripherally)”指除了直接进入中枢神经系统的化合物、药物或其他物质的施用，以致其进入患者的系统，并因此经受代谢和其他类似的过程，例如皮下施用。

[0716] 本文使用短语“药学上可接受的”以指在正确的医学判断范围内适合用于与人类和动物的组织接触，且没有过度的毒性、刺激、变态反应或其他的问题或并发症的，相称的合理效益 / 风险比的那些化合物、物质、组合物和 / 或剂型。

[0717] 如本文所用，短语“药学上可接受的载体”指参与将所试拮抗剂从一个器官或身体部分运载或运输到另一个器官或身体部分的药学上可接受的物质、组合物或媒介物，诸如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封物质。每个载体必须是从与制剂的其他成分相容和不伤害患者的意义上说的“可接受的”。可用作药学上可接受的载体的物质的一些实例包括：(1) 糖，诸如乳糖、葡萄糖和蔗糖；(2) 淀粉，诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉；(3) 纤维素及其衍生物，诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素；(4) 粉状黄芪胶；(5) 麦芽；(6) 明胶；(7) 滑石；(8) 赋形剂，诸如可可油和栓剂蜡；(9) 油，诸如花生油、棉籽油、红

花油、麻油、橄榄油、玉米油和豆油；(10) 二醇类，诸如丙二醇；(11) 多元醇，诸如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇；(12) 酯类，诸如油酸乙酯和月桂酸乙酯；(13) 琼脂；(14) 缓冲剂，诸如氢氧化镁和氢氧化铝；(15) 藻酸；(16) 无热原水；(17) 等渗盐水；(18) 林格溶液；(19) 乙醇；(20) 磷酸盐缓冲液；和 (21) 在药物制剂中使用的其它无毒可相容的物质。

[0718] 如上所列，本化合物的某些实施方案可含有碱性官能团，诸如氨基或烷基氨基，并因此能够用药学上可接受的酸形成药学上可接受的盐。在这方面，术语“药学上可接受的盐”指本发明的化合物的相对无毒的无机和有机酸加成盐。这些盐可在本发明的化合物的最终分离和纯化期间原位制备，或通过将游离碱形式的纯化的本发明的化合物与合适的有机或无机酸单独反应，并分离由此形成的盐来制备。代表性的盐包括氢溴酸盐、盐酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、硝酸盐、醋酸盐、戊酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、磷酸盐、甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、茶酸盐、甲磺酸盐、葡庚糖酸盐、乳糖醛酸盐和十二烷基硫酸盐以及类似的盐（参见例如 Berge 等人 (1977) "Pharmaceutical Salts (药物盐)"，J. Pharm. Sci. 66:1-19）。

[0719] 所试化合物的药学上可接受的盐包括，例如来自无毒有机酸或无机酸的化合物的常规无毒的盐或季铵盐。例如，这种常规无毒的盐包括衍生自无机酸的那些盐，无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸以及类似的无机酸；和由有机酸制备的盐，有机酸诸如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、棕榈酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、磺胺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸、草酸、羟乙磺酸以及类似的酸。

[0720] 在其他的情况下，本发明的化合物可含有一个或多个酸性官能团，并因此能够用药学上可接受的碱形成药学上可接受的盐。在这些情况下，术语“药学上可接受的盐”指本发明的化合物的相对无毒的无机和有机碱加成盐。这些盐可相似地在化合物的最终分离和纯化期间原位制备，或通过将游离酸形式的纯化的化合物与合适的碱（诸如氢氧化物、药学上可接收的金属阳离子的碳酸盐或碳酸氢盐）、与氨或与药学上可接受的有机伯胺、仲胺或叔胺单独反应来制备。代表性的碱金属或碱土金属盐包括锂、钠、钾、钙、镁和铝盐以及类似的盐。用于形成碱加成盐的代表性的有机胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪以及类似的胺（参见例如 Berge 等人，同上）。

[0721] 润湿剂、乳化剂和润滑剂（诸如十二烷基硫酸钠和硬脂酸镁）以及着色剂、释放剂、包衣剂、增甜剂、调味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂也可存在于组合物中。

[0722] 药学上可接受的抗氧化剂的实例包括：(1) 水溶性抗氧化剂，诸如抗坏血酸、盐酸半胱氨酸、硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钠以及类似的抗氧化剂；(2) 油溶性抗氧化剂，诸如抗坏血酸棕榈酸酯、丁基羟基茴香醚 (BHA)、丁基羟基甲苯 (BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、 α -生育酚以及类似的抗氧化剂；和 (3) 金属螯合剂，诸如柠檬酸、乙二胺四乙酸 (EDTA)、山梨醇、酒石酸、磷酸以及类似的螯合剂。

[0723] 本发明的制剂包括适合于口服、鼻、局部（包括颊面和舌下）、直肠、阴道和 / 或肠胃外施用的那些制剂。所述制剂可方便地以单位剂型提供，且可通过药学领域中公知的任何方法制备。可与载体物质组合以产生单一剂型的活性成分的量将根据所治疗的宿主、施用的特定模型而改变。可与载体物质组合以产生单一剂型的活性成分的量一般将是产生疗效的化合物的量。一般说来，在 100% 之外，活性成分的这一量的范围将从约 1% 至约 99%、

优选从约 5%至约 70%，最优选从约 10%至约 30%。

[0724] 制备这些制剂或组合物的方法包括将本发明的化合物与载体和任选地，一种或多种辅助成分进行结合的步骤。一般来说，通过将本发明的化合物与液体载体或精细分开的固体载体或两者均匀地且紧密地进行结合，然后必要时使产物成形，来制备所述制剂。

[0725] 适合于口服施用的本发明的制剂可以是如下的形式：胶囊、扁胶囊、丸剂、片剂、锭剂（使用有味基质，通常是蔗糖和阿拉伯树胶或黄芪胶）、粉末、粒剂，或为在水或非水液体中的溶液或悬浮液，或为水包油或油包水液体乳剂，或为酞剂或糖浆，或为软锭剂（使用惰性基质，诸如明胶和甘油，或蔗糖和阿拉伯树胶）和 / 或为嗽口水以及类似制剂，其各自含有预先确定的量的本发明的化合物作为活性成分。还可施用为巨丸剂、药糖剂或糊剂的本发明的化合物。

[0726] 在用于口服施用的本发明的固体剂型（胶囊、片剂、丸剂、糖衣丸、粉末、粒剂以及类似剂型）中，活性成分与一种或多种药学上可接受的载体（诸如柠檬酸钠或磷酸二钙）和 / 或以下中的任何一种混合：(1) 填充剂或补充剂，诸如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和 / 或硅酸；(2) 粘合剂，诸如例如羟甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和 / 或阿拉伯树胶；(3) 保湿剂，诸如甘油；(4) 崩解剂，诸如琼脂 - 琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠；(5) 溶液缓凝剂，例如石蜡；(6) 吸收促进剂，诸如季铵化合物；(7) 润湿剂，诸如例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯；(8) 吸收剂，诸如高岭土和膨润土；(9) 润滑剂，诸如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠及其混合物；和 (10) 着色剂。在胶囊、片剂和丸剂的实例中，所述药物组合物还可包括缓冲剂。相似类型的固体组合物还可用作填充软明胶胶囊和硬明胶胶囊的填充剂，其使用诸如乳糖 (lactose) 或乳糖 (milk sugar) 以及高分子量的聚乙二醇及类似物质的赋形剂。

[0727] 可通过任选地与一种或多种辅助成分一起压制或模塑来制备片剂。可使用粘合剂（例如明胶或羟丙基甲基纤维素）、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂（例如淀粉乙醇酸钠或交联羟甲基纤维素钠）、表面活性剂或分散剂制备压制的片剂。可通过在合适的机器中模塑用惰性液体稀释剂润湿的粉状化合物的混合物制备模塑的片剂。

[0728] 本发明的药物组合物的片剂和其他固体剂型（诸如糖衣丸、胶囊、丸剂和粒剂）可任选地有压痕，或用包衣和外壳（诸如肠溶衣和药物配制领域中所公知的其他包衣）制备。它们还可使用，例如提供所需释放概况的变化比例的羟丙基甲基纤维素、其他聚合体基质、脂质体和 / 或微球来配制，从而提供其中的活性成分的缓释或控释。它们可通过，例如除菌滤器的过滤，或通过掺入使用前可立即溶解于无菌水和一些其他无菌可注射介质的无菌固体组合物形式的灭菌剂来灭菌。这些组合物还可任选地含有乳浊剂，且可以是它们任选地以延迟的方式仅释放活性成分的，或优选地在胃肠道的某一部分释放活性成分的组合物。可使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡。活性成分还可适当与以上描述的赋形剂中的一种或多种以微胶囊化的形式存在。

[0729] 用于本发明的化合物的口服施用的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、悬浮液、糖浆和酞剂。除了活性成分之外，液体剂型可含有本领域中经常使用的惰性稀释剂，诸如例如水或其他溶剂、增溶剂和乳化剂，诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苧醇、苯甲酸苧酯、丙二醇、1,3- 丁二醇、油（特别是棉花籽油、花生油、玉米油、胚油、橄榄油、蓖麻油和麻油）、甘油、四氢呋喃甲醇、聚乙二醇和山梨聚糖的脂肪酸酯及其混合物。

[0730] 除了惰性稀释剂之外,口服组合物还可包括佐剂,诸如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、增甜剂、调味剂、着色剂、芳香剂和防腐剂。

[0731] 除了活性化合物之外,悬浮液可含有悬浮剂,如例如乙氧基异硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂-琼脂和黄芪胶及其混合物。

[0732] 已知固醇,诸如胆固醇将与环糊精形成复合体。因此,在优选的实施方案中,如果所述抑制剂是甾体生物碱,其可能与环糊精(诸如 α -环糊精、 β -环糊精和 γ -环糊精、二甲基- β -环糊精和2-羟丙基- β -环糊精)一起配制。

[0733] 用于直肠、阴道或尿道施用的本发明的药物组合物的制剂可以栓剂提供,其可通过将本发明的一种或多种化合物与一种或多种合适的无刺激性的赋形剂或载体混合来制备,且其在室温下是固体,但在体温下为液体,并因此在直肠腔或阴道腔内溶化并释放活性化合物,所述赋形剂或载体包括,例如可可油、聚乙二醇、栓剂蜡或水杨酸盐。

[0734] 可选地或额外地,可配制组合物以经导管、支架、金属线或其他管腔内装置递送。经这种装置的递送可特别用于对膀胱、尿道、输尿管、直肠或肠的递送。

[0735] 适合于阴道施用的本发明的制剂还包括含有本领域已知的适合的这种载体的栓剂、棉塞、乳膏、凝胶、糊剂、泡沫或喷雾剂制剂。

[0736] 用于局部或透皮施用本发明的化合物的剂型包括粉末、喷雾剂、软膏、糊剂、乳膏、洗液、凝胶、溶液、贴片和吸入剂。活性化合物可在无菌条件下与药学上可接受的载体,并与可能需要的任何防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。

[0737] 软膏、糊剂、乳膏和凝胶可含有除了本发明的活性化合物之外,还有赋形剂,诸如动物和植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄芪胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌或其混合物。

[0738] 粉末和喷雾剂可含有除了本发明的活性化合物之外,还有赋形剂,诸如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化硅、硅酸钙和聚酰胺粉末或这些物质的混合物。喷雾剂可额外地含有常规的推进剂,诸如氯氟烃和挥发性未取代的烃,诸如丁烷和丙烷。

[0739] 透皮贴片具有向身体提供本发明的化合物的控制递送的额外优势。可通过将所述化合物溶解或分散于合适的介质来制备这种剂型。还可使用吸收增强剂以增加化合物跨皮肤的流动。这种流动的速率可通过提供速率控制膜或将所述化合物分散于聚合体基质或凝胶来控制。

[0740] 眼用制剂、眼部软膏、粉末、溶液及类似制剂也认为属于本发明的范围。

[0741] 如本文所用,短语“肠胃外施用 (parenteral administration)”和“肠胃外施用 (administered parenterally)”指除了肠施用和局部施用之外的施用模式,通常通过注射,且包括但不限于静脉内、肌内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心脏内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊椎内和脊椎内注射和输注。

[0742] 适合于肠胃外施用的本发明的药物组合物包括与以下物质组合的本发明的一种或多种化合物:一种或多种药学上可接受的无菌等渗水或非水溶液、分散体、悬浮液或乳剂,或可仅在使用前重新形成无菌可注射溶液或分散体的无菌粉末,与本发明化合物组合的上述物质可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、为制剂提供与预期的接受者的血液等渗的溶质、或悬浮剂或增稠剂。

[0743] 可用于本发明的药物组合物的合适的水和非水载体的实例包括水、乙醇、多元醇（诸如甘油、丙二醇、聚乙二醇以及类似的醇）及其合适的混合物、植物油（诸如橄榄油）和可注射的有机酯（诸如油酸乙酯）。例如，通过使用包衣物质（诸如卵磷脂），在分散体的实例中通过维持所需的粒度，以及通过使用表面活性剂，可维持合适的流动性。

[0744] 这些组合物还可含有佐剂，诸如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。通过包含多种抗菌剂和抗真菌剂（例如对羟基基本甲酸酯、氯丁醇、苯酚山梨酸以及类似的药剂）可确保防止微生物的作用。还可期望组合物包括等渗剂，诸如糖、氯化钠以及类似等渗剂。此外，通过包含延迟吸收的剂（诸如单硬脂酸铝和明胶），可获得可注射药物形式的延长的吸收。

[0745] 在一些情况下，为了延长药效，期望延缓来自皮下或肌肉注射的药物的吸收。这可通过使用具有差的水溶性的晶体或无定形物质的液体悬浮液来实现。药物的吸收速率于是依赖于其溶解的速率，这依次可依赖于晶体大小和晶形。可选地，通过将药物溶解或悬浮于油媒介物，实现肠胃外施用的药物形式的延迟吸收。

[0746] 通过在可生物降解的聚合体（诸如聚丙交酯-聚乙交酯）中形成所试化合物的微胶囊基质，制备可注射的储存形式。根据药物对聚合体的比和所用的特定聚合体的性质，可控制药物的释放速率。其他的可降解的聚合体的实例包括聚（原酸酯）和聚（酐）。还通过将药物包埋于与身体组织可相容的脂质体或微乳剂，制备储存可注射制剂。

[0747] 当本发明的化合物作为药物施用于人和动物时，可提供它们自身，或它们可被提供为含有例如 0.1% 至 99.5%（更优选 0.5% 至 90%）的活性成分与药学上可接受的载体组合的药物组合物。

[0748] 通过制备含有有效量的活性化合物的合适的饲料预混合物，并将预混合物掺入到完全饲料，来优选地实现将本发明的活性化合物添加到动物饲料。

[0749] 可选地，含有活性成分的中间体浓缩物或饲料添加剂可混合到饲料中。可制备和施用这种饲料预混合物和完全饲料的方式描述于参考书（诸如“Applied Animal Nutrition（实用动物营养）”，W.H.Freedman 和 CO.，San Francisco, U.S.A.，1969 或“Livestock Feeds and Feeding（家畜饲料与饲养）”O 和 B 册，Corvallis, Ore.，U.S.A.，1977）中。

[0750] 还可通过可再充电的或可生物降解的装置提供导入的方法。近年来，已经开发并体内检测了用于包括蛋白生物药品的药物控制递送的多种缓释聚合体装置。多种可生物相容的聚合体（包括水凝胶），包括可生物降解的和不可降解的聚合体两者，其可用于形成用于化合物在特定目标部位持续释放的移植物。

[0751] 本发明的药物组合物中的活性成分的实际剂量水平可改变，从而获得有效实现所需的特定患者的治疗响应、组合物和施用模式的，且对患者无毒性的活性成分的量。

[0752] 选择的剂量水平将依赖于多种因素，包括所用的本发明的特定化合物或其酯、盐或酰胺的活性、施用途径、施用时间、所用的特定化合物的排泄速率、治疗的持续时间、其他药物、用于与使用的特定化合物组合的化合物和 / 或物质、所治疗的患者的年龄、性别、体重、状态、一般健康和先前的病史，以及医学领域中公知的类似因素。

[0753] 具有本领域普通技能的医师或兽医可容易地确定所需的药物组合物的有效量，并开处方。例如，医师或兽医可以低于需要水平的水平启动药物组合物中使用的本发明的化合物的给药从而实现所需的疗效，并逐渐地增加剂量直到实现所需的效应。

[0754] 一般来说,本发明的化合物的合适的日剂量将是有效产生疗效的最低剂量的化合物的量。这种有效的剂量一般将依赖于以上描述的因素。一般来说,用于患者的本发明的化合物的静脉内、脑室内和皮下的剂量的范围将是每天约 0.0001mg/ 千克体重至约 100mg/ 千克体重。

[0755] 必要时,在整天内,活性化合物的有效日剂量可施用为,以合适的时间间隔,任选地以单位剂型分开施用的两个、三个、四个、五个、六个或更多个亚剂量。

[0756] 获得这一治疗的患者是有需要的任何动物,包括灵长类(特别是人)和其他哺乳动物,诸如马、牛、猪和绵羊;以及家禽和常见宠物。

[0757] 可施用本发明的化合物自身,或其与药学上可接受的和/或无菌的载体的混合物,且其还可与其他抗微生物剂(诸如青霉素、头孢菌素、氨基糖苷和糖肽)联合施用。因此,联合治疗包括以以下方式顺序地、同时地和分别地施用活性化合物:当施用后续治疗时,首先施用的药剂的疗效应仍然可检测到。

[0758] 本发明涵盖以上提到的药物组合物和制剂的任何一个中的所试化合物的制剂。此外,本发明涵盖经上述施用途中的任何一种的施用。本领域技术人员可根据所治疗的疾患和所治疗的患者的全面健康、年龄和高矮选择合适的制剂和施用途。

实施例

[0759] 实施例 1:高通量筛选测定

[0760] 该测定依据在诱导地表达 TRPA1 通道的细胞中通道活化后,对细胞内 Ca^{2+} 浓度 ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) 的升高的检测。使用载入细胞并此后指示 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 的荧光 Ca^{2+} 指示器定量 Ca^{2+} 的升高。 Ca^{2+} 流入跟随着 TRPA1 通道的活化。抑制 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 的升高的化合物被认为是匹配物,其用于进一步研究。

[0761] 商业上可获得的 HEK293/TREx 系 (Invitrogen) 用 TRPA1 构建体 (特别是编码具有 SEQ ID NO:1 中描述的氨基酸序列的 TRPA1 蛋白的构建体) 稳定地转染,并通过常规的钙成像筛选以寻找在用 $1\mu\text{g/ml}$ 四环素刺激后,具有 TRPA1 表达的克隆体。这些细胞保持在由生产商推荐的补充了 $100\mu\text{g/ml}$ 潮霉素以促进 TRPA1 构建体的保留的生长培养基中。在生长至接近汇合后,将细胞以约 25,000 个细胞/孔的密度置于存在 $1\mu\text{g/ml}$ 四环素的 384 孔 CellBind 板 (Corning) 上,并使之生长 20-30 小时。产生几乎汇合的单层。然后,将 Ca^{2+} 染料载入细胞:将 Fura-2/AM 或 Fluo4/AM 分别加入到孔中至最终浓度 $2\mu\text{M}$ 或 $1\mu\text{M}$,并在室温下分别孵育 80 分钟或 60 分钟。然后,通过将板倒置,并迅速轻弹将上清液从细胞除去,然后向每个孔加入 $40\mu\text{l}$ Hank 平衡盐溶液 (HBSS; 0.185g/l D-葡萄糖, 0.9767g/l MgSO_4 (无水), 0.4g/l KCl , 0.06g/l KH_2PO_4 (无水), 0.35g/l NaHCO_3 , 8.0g/l NaCl 和 0.04788g/l Na_2HPO_4 (无水); pH 7.4)。从载入恢复约 1 小时后,使用 Hamamatsu FDSS 6000 系统测定细胞,所述系统对于 Fura-2 实验允许可选地在 340nm 和 380nm 处光照,对于 Fluo4 实验允许在 485nm 处光照。以 0.2Hz 的速率获得载玻架 (Frames)。在测定期间,将板持续涡旋,并在加入每个试剂后移液管混合各孔。对于筛选测定,在短 (4 载玻架) 基线的收集后,将 $13\mu\text{l}$ 稀释的储液 ($50\mu\text{M}$) 在 2 分钟内加入到每个孔。然后,将 $13\mu\text{l}$ $37.5\mu\text{M}$ AITC (异硫氰酸烯丙酯) 加入到每个孔,达到 $10\mu\text{M}$ 各化合物和 $7.5\mu\text{M}$ AITC 的最终浓度。加入 AITC 后,收集数据约 3 分钟,其中荧光强度 (对于 Fluo4) 和 F340/F380 比 (对于 Fura-2) 与 $[\text{Ca}^{2+}]$

_i 成比例。阴性对照由暴露于 AITC 没有暴露于化合物的 HEK293/TREx TRPA1 细胞组成。阳性对照细胞通常是暴露于 AITC 没有暴露于化合物的 HEK293/TREx (“母体”) 细胞,但有时也使用正常 HEK/293 TREx TRPA1 细胞,但没有暴露于 AITC 或化合物。这些对照定义筛选视窗,且“匹配物”定义为抑制荧光响应至少 40% 的化合物。确定定义为“匹配物”的化合物的 IC₅₀ 值。基于 Fluo4 细胞的荧光测定用于确定以变化的药物浓度存在时,细胞内 Ca²⁺ 浓度。检测的浓度是 40 μM、20 μM、10 μM、5 μM、2.5 μM、1.25 μM 和 0.625 μM。重复 3 次检测所有浓度的化合物。标准软件用于拟合 IC₅₀ 曲线。

[0762] 额外地或可选地,效力可表示为(给定浓度的化合物)存在比化合物不存在或比对照化合物的百分比抑制。例如,效力可表示为化合物存在时比化合物不存在时的离子流的百分比抑制。

[0763] 实施例 2:膜片钳实验

[0764] 膜片钳实验允许在以上描述的细胞系中检测通过 TRPA1 通道的电流。为了允许记录稳定水平的电流,并防止由其他实验室观察到的“突降”,必须使用穿孔的膜片技术,其防止胞质用移液管溶液透析。在正常的全细胞膜片钳记录中,使玻璃电极与单个细胞进行接触,并用细胞膜建立高电阻(千兆欧姆)密封。然后,将膜破裂以完成全细胞的构建,允许使用连接到电极的放大器控制细胞膜的电压并测量流过膜的电流,并导致移液管溶液代替胞质。相反,在穿孔的膜片模型中,抗生素两性霉素存在于移液管溶液,并在密封完成后,在数分钟的时间内,扩散至与细胞接触。两性霉素在移液管下的膜中形成离子可渗透的孔,允许一些离子通过,但保持大多数固有胞质组分。灌流系统允许控制细胞外溶液,包括加入电流的阻断剂和激活剂。通过将 5 μM AITC 加入到溶液,激活电流。

[0765] 诱导 TRPA1 细胞 20-48 小时,将其从生长板移出,并以低密度(以完成良好的单细胞物理分离)再次置于玻璃盖玻片上用于测量。在一些情况下,细胞以低密度在玻璃盖玻片上过夜生长。在具有 -40mV 的保持电位的全细胞模型中制得膜片钳记录。每 5 秒,应用从 -120mV 到 +100mV,持续时间 400ms 的电压斜线上升。定量 -80mV 和 +80mV 处引起的电流。内部溶液由 140mM 天冬氨酸钾、10mM EGTA、2.2mM CaCl₂、2.08mM MgCl₂ 和 10mM HEPES 组成, pH 7.2,且在实验前立即加入 50nM 计算的游离 Ca²⁺ 和 60mg/ml 两性霉素。外部溶液由 150mM NaCl、4.5mM KCl、3mM MgCl₂、10mM HEPES、10mM 谷氨酰胺、1mM EGTA 组成, pH 7.4。当加入 AITC 时,仅在表达 TRPA1 的细胞中诱导 TRPA1 电流,而不在母体 HEK293 TREx 细胞中诱导。除去 AITC 刺激物引起大多数电流消失。测试在 AITC 继续存在时,潜在的阻断剂阻断内向电流和外向电流两者的能力。

[0766] 通过在 5 μM 和 500nM 处检测每个化合物,评估化合物的 IC₅₀。当 5 μM 化合物显示未阻断,则将 IC₅₀ 评估为 > 10 μM。当 5 μM 化合物显示 50% 或更少的阻断,则可做出 IC₅₀ 的范围为 5-10 μM 的粗略估计。相似地评估在 500nM 和 5 μM 之间的化合物的 IC₅₀。500nM 时阻断 50% 或更多的化合物以多种浓度再次检测,且通过标准方程拟合每一个的百分比阻断以使用 5-6 个点的浓度/响应实验正确地确定 IC₅₀。除了其中指出,否则表 1、2、3 和 4 中提供的 IC₅₀ 值从膜片钳实验获得。

[0767] 实施例 3:其他筛选测定

[0768] 尽管使用实施例 1 和 2 中描述的测定鉴别了本文提供的示例性 TRPA1 抑制剂,但其他的基于细胞的测定可用于鉴别和/或表征 TRPA1 抑制剂。一种这种测定描述于 2005

年 3 月 11 日提交的美国申请序列号 11/078, 188, 其内容通过引用其整体在此并入。TRPA1 蛋白可在申请序列号 11/078, 188 中描述的原核细胞系统中表达, 且该系统可用于筛选调节 TRPA1 蛋白的活性的化合物。可选地, TRPA1 之外的离子通道可在原核细胞系统中表达, 且该系统可用于评估鉴别的关于其他离子通道的 TRPA1 抑制剂的活性特征。

[0769] 进行鉴别和 / 或表征抑制 TRPA1 的活性的化合物的任何测定可以高通量的方式进行, 且可在检测单个化合物或少数化合物的较小规模内进行。额外地, 可将这些测定中的任何一个执行: (i) 为一级测定以鉴别抑制 TRPA1 的功能的化合物; (ii) 为二级测定以评估化合物关于其活性针对其他离子通道的特异性; (iii) 为在药物化学程序中使用的测定以优化所试化合物。

[0770] 实施例 4: TRPA1 拮抗剂在疼痛的热损伤模型中的检测

[0771] 热损伤模型可用于评估示例性 TRPA1 抑制剂在治疗伤害性疼痛中的效力, 其使用以下方案。使用 Hargreaves 型仪器检测雄性 Holtzman 大鼠 (约 300 克) 的热逃避。在轻微的麻醉下, 将热损伤 (52°C 持续 45 秒) 应用于一个跟部。损伤前和损伤后 30、60、80 和 120 分钟检测动物的损伤和未损伤的爪的热逃避潜伏期。基线测量后且在热损伤前约 15-20 分钟施用药物 (TRPA1 抑制剂) 或媒介物 (0.5% 甲基纤维素)。除了逃避潜伏期测量之外, 在整个实验中还进行行为观察。

[0772] 实施例 5: TRPA1 拮抗剂在神经性疼痛的 Chung 模型中的检验

[0773] 简单地说, 准备 L4/5 神经根结扎的雄性 Sprague Dawley 大鼠 (约 175 克)。5-8 天后, 使用 Von Frey 毛检测动物的触觉异常性疼痛。用“上-下”方法评估阈值。施用药物或媒介物, 且在随后的 4 小时内周期地检测动物。

[0774] 实施例 6: 合成方法

[0775] 通过使用 EDCI 偶联制备酰胺的一般步骤 A

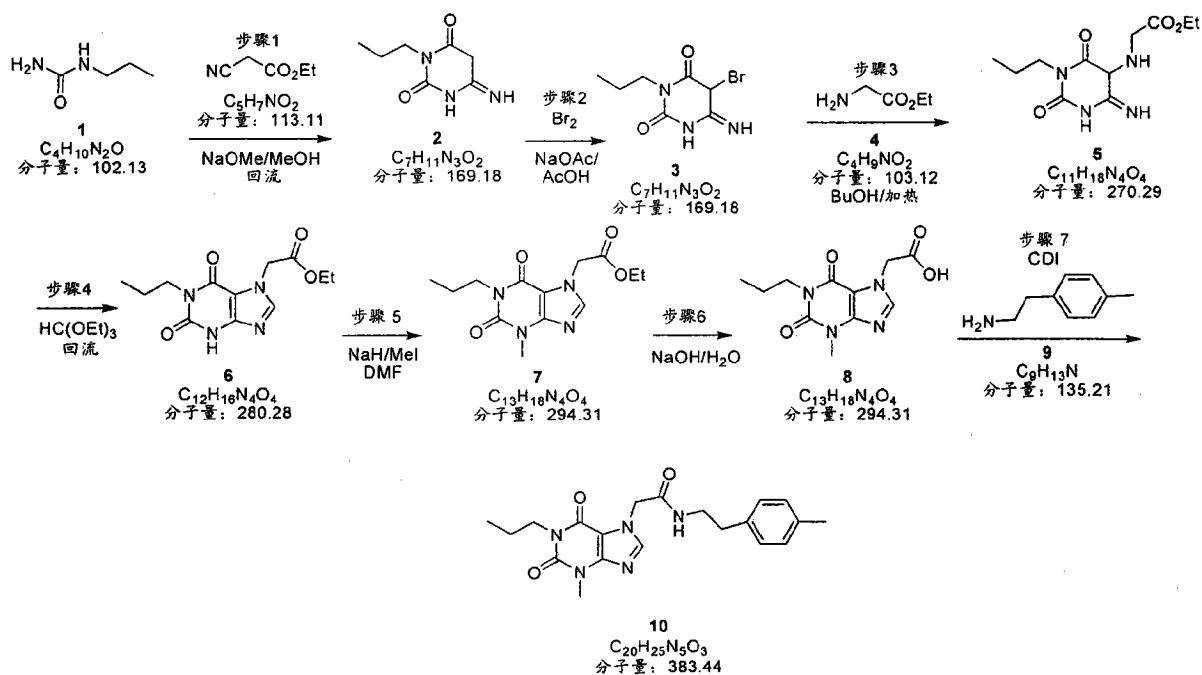
[0776] 将 EDCI (2mmol) 加入到茶碱-7-乙酸 (2mmol)、DMAP (2mmol)、取代苯乙胺 (2mmol) 和 DIPEA (4mmol) 在 DMF (20mL) 中的混合物。将反应混合物加热至 40°C, 并搅拌过夜。将溶液真空浓缩, 并将残留物溶解于 EtOAc (100mL), 用水、柠檬酸 (10%)、NaHCO₃ (饱和) 和盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 并真空浓缩。通过在硅胶上快速色谱, 用 MeOH/EtOAc (1 ~ 8%) 洗脱纯化粗产物。

[0777] 经酰基氯制备酰胺的一般步骤 B

[0778] 将茶碱-7-乙酸 (2mmol) 在 CHCl₃ (15mL) 和 MeCN (15mL) 中的悬浮液在冰水浴中冷却。然后, 滴加草酰氯 (2.2mmol)。然后加入催化剂 DMF (约 25 μL)。将混合物在室温下搅拌过夜。然后, 将溶液在冰水浴中冷却, 并加入一份 DMAP (2.5mmol)。滴加取代苯乙胺, 并将反应混合物在室温下搅拌过夜。用 CHCl₃ (50mL) 稀释后, 混合物用 H₂O、柠檬酸 (10% 水溶液)、NaHCO₃ (饱和) 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 并真空浓缩。通过在硅胶上快速色谱, 用 MeOH/EtOAc (1 ~ 8%) 洗脱纯化粗产物。

[0779] 方案 1

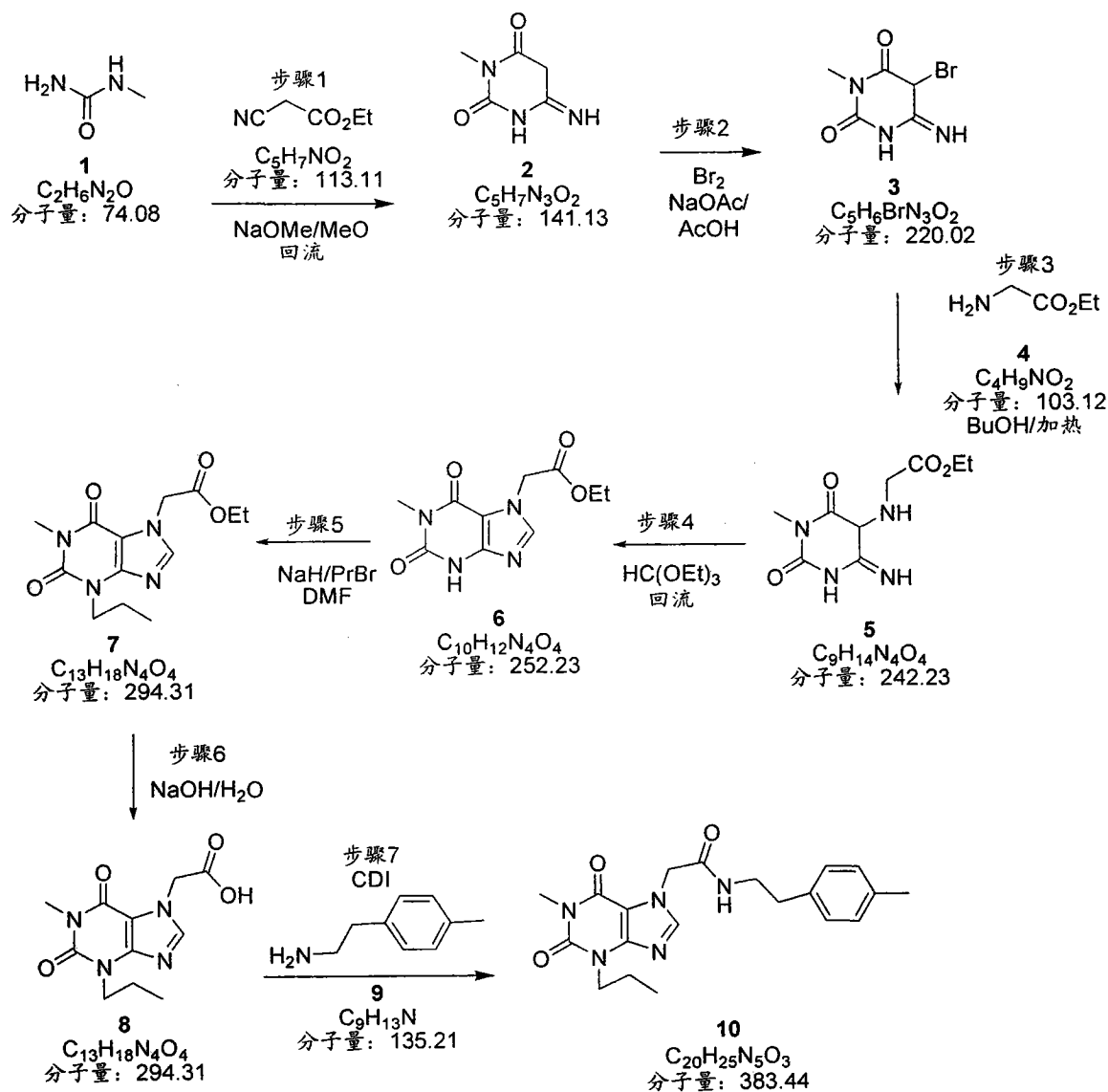
[0780]



[0781] 可通过将 1-丙基脒 (1) 与 2-氰基乙酸乙酯反应制备二氢嘧啶-二酮 2, 其随后可用溴、2-氨基乙酸乙酯和三乙氧基甲烷处理以产生化合物 6, 2-(2,6-二氧化-1-丙基-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酸乙酯。获得的二氢嘌呤 6 可通过甲基化、水解和 CDI 下的偶联反应转化成化合物 10。

[0782] 方案 2

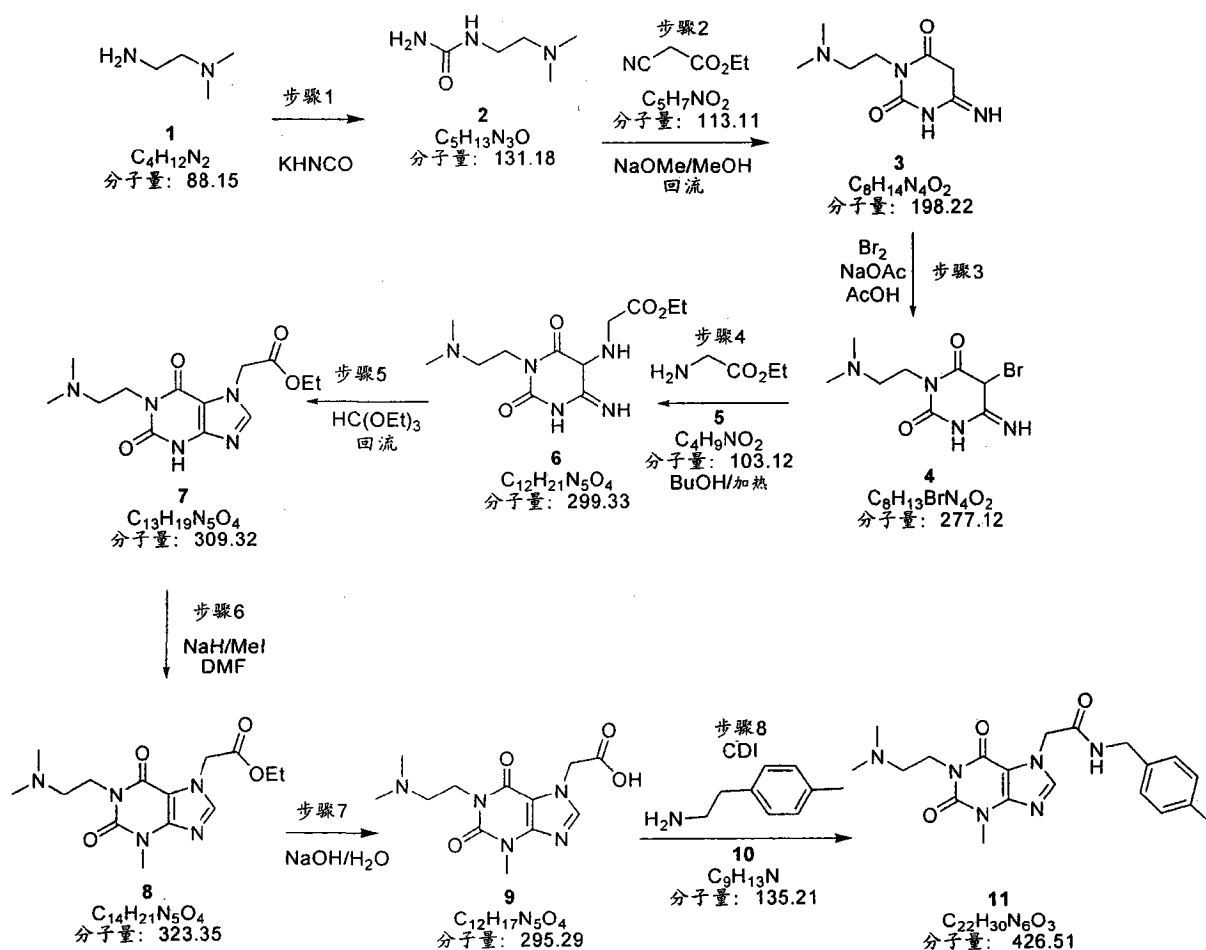
[0783]



[0784] 可通过将 1-丙基脒 (1) 与 2-氰基乙酸乙酯反应制备二氢嘧啶-二酮 2, 其随后可用溴、2-氨基乙酸乙酯和三乙氧基甲烷处理以产生化合物 6, 2-(1-甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酸乙酯。获得的二氢嘌呤 6 可通过烷基化反应、水解和 CDI 催化的偶联反应转化成化合物 10。

[0785] 方案 3

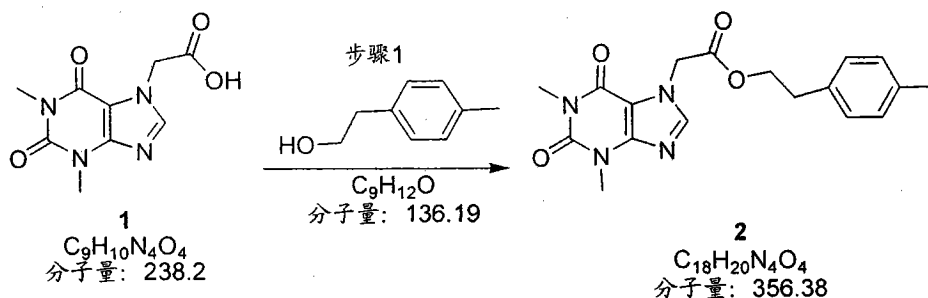
[0786]



[0787] 可将N,N-二甲基乙烷-1,2-二胺转化成脒2,然后其可与2-氰基乙酸乙酯反应以获得二氢嘧啶-二酮3。随后,可用溴、2-氨基乙酸乙酯和三乙氧基甲烷处理化合物3以获得化合物7,2-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酸乙酯。获得的二氢嘌呤7可通过烷基化反应、水解和CDI催化的偶联反应转化成化合物11。

[0788] 方案4

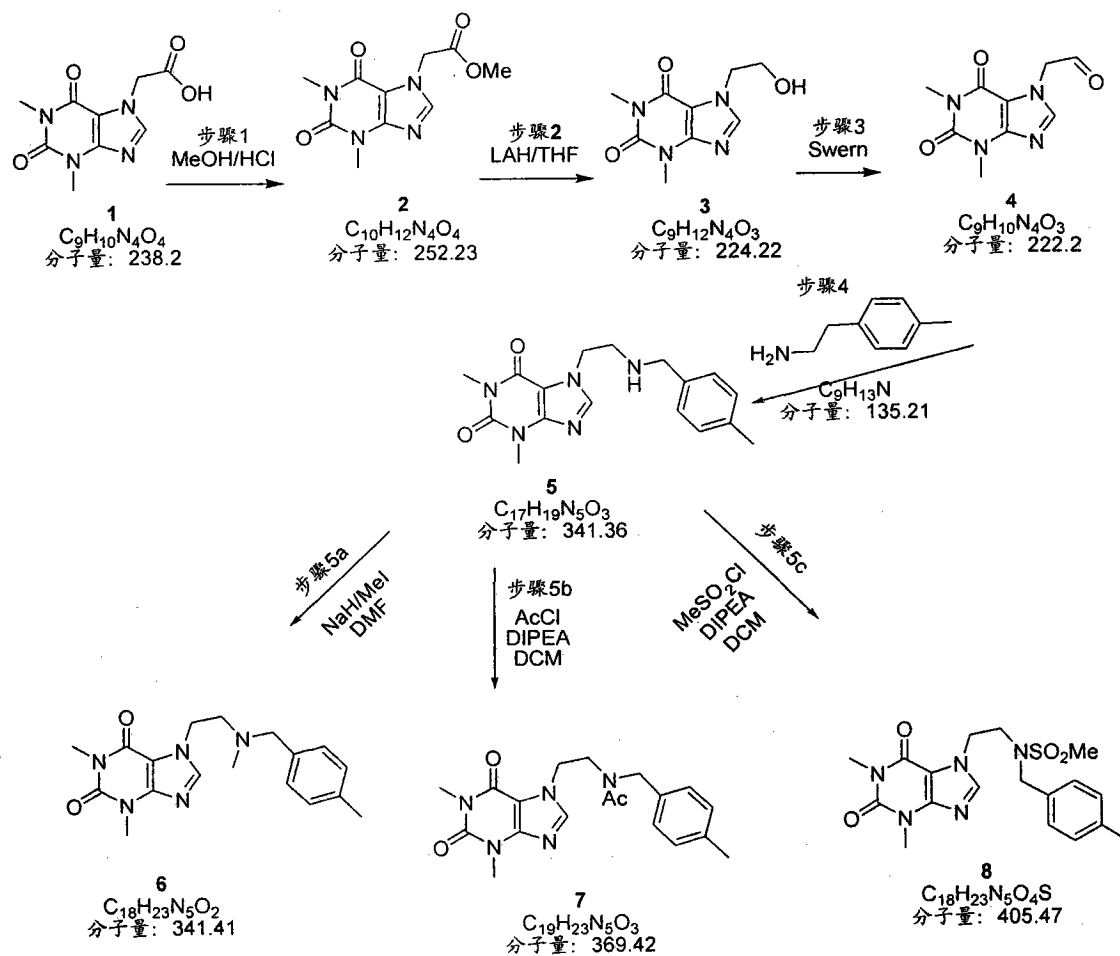
[0789]



[0790] 可通过二氢嘌呤1与2-对甲苯基乙醇偶联制备化合物2。

[0791] 方案5

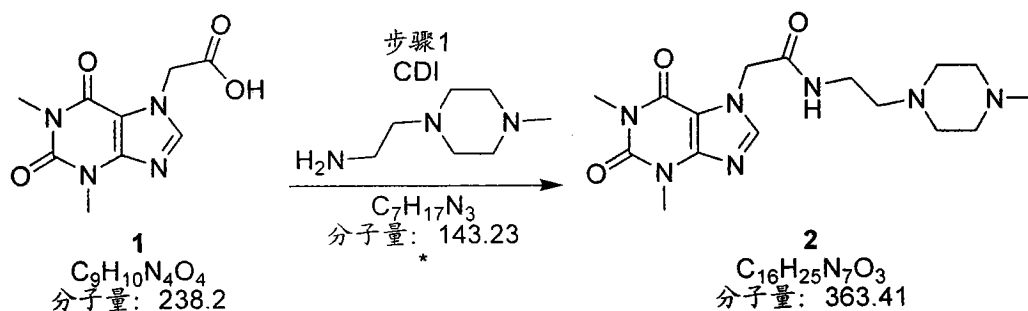
[0792]



[0793] 二氢嘌呤 1 的酯化, 随后与 LAH 反应, Swern 氧化和偶联反应可产生化合物 5, 其随后可通过甲基化、酰化或磺酰化转化成化合物 6、化合物 7 和化合物 8。

[0794] 方案 6

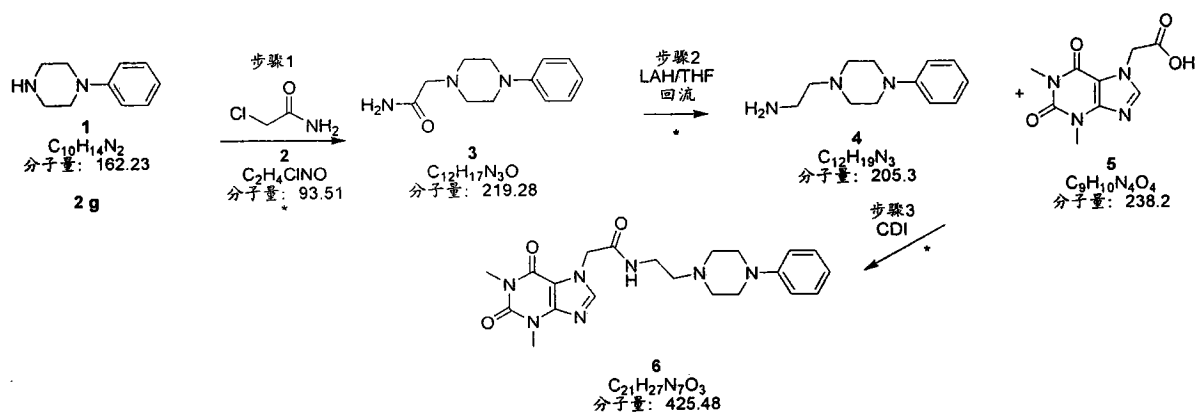
[0795]



[0796] 二氢嘌呤 1 可通过 CDI 与 2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙胺偶联以获得化合物 2。

[0797] 方案 7

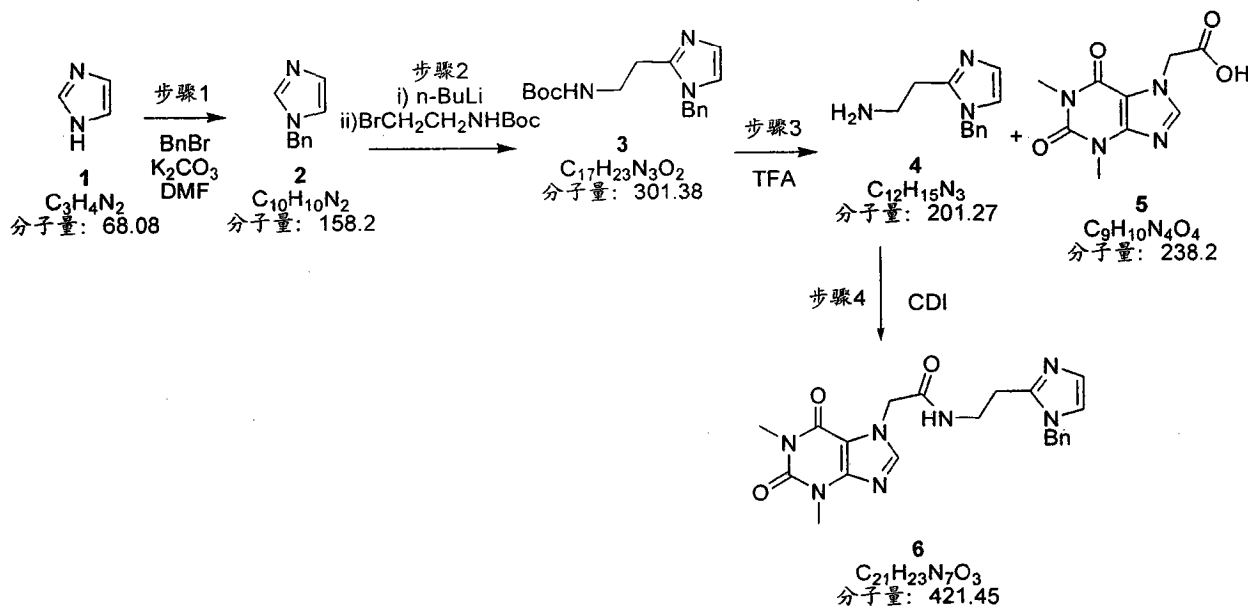
[0798]



[0799] 可通过使 1- 苄基哌嗪与 2- 氯乙酰胺反应, 随后用 LAH 的还原反应制备 2-(4- 苄基哌嗪 -1- 基) 乙胺 4。然后, 胺 4 可与二氢嘌呤 5 偶联以获得化合物 6。

[0800] 方案 8

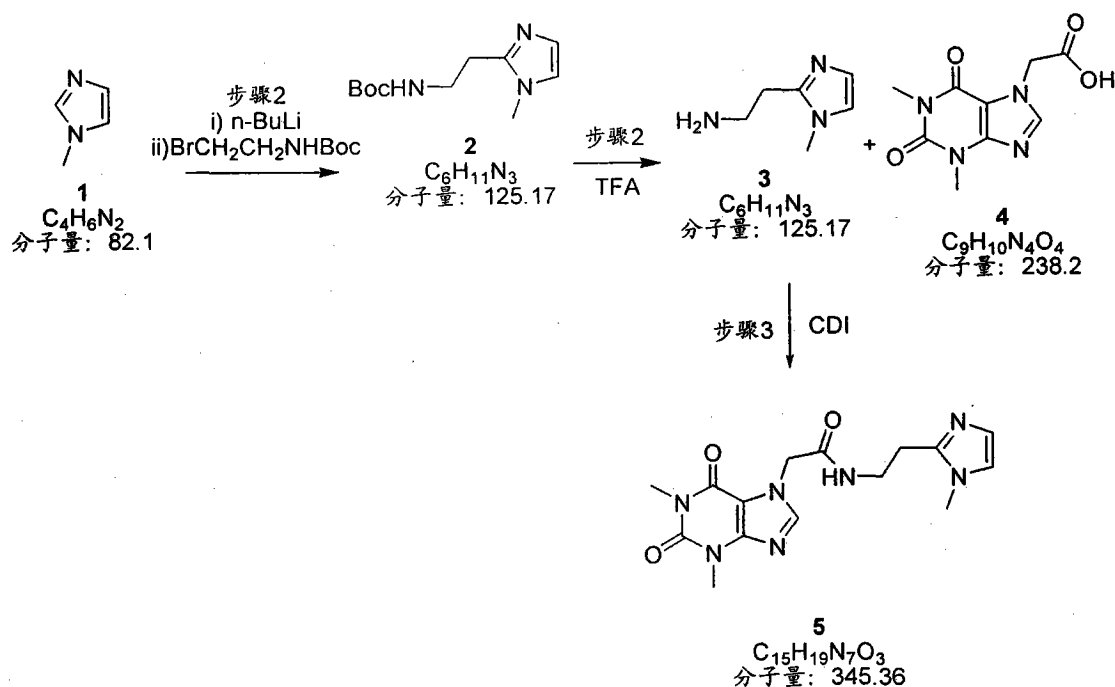
[0801]



[0802] 可通过保护咪唑, 随后烷基化和 TFA 的脱保护反应, 制备 2-(1- 苄基 -1H- 咪唑 -2- 基) 乙胺 4。然后, 胺 4 可与二氢嘌呤 5 偶联以获得化合物 6。

[0803] 方案 9

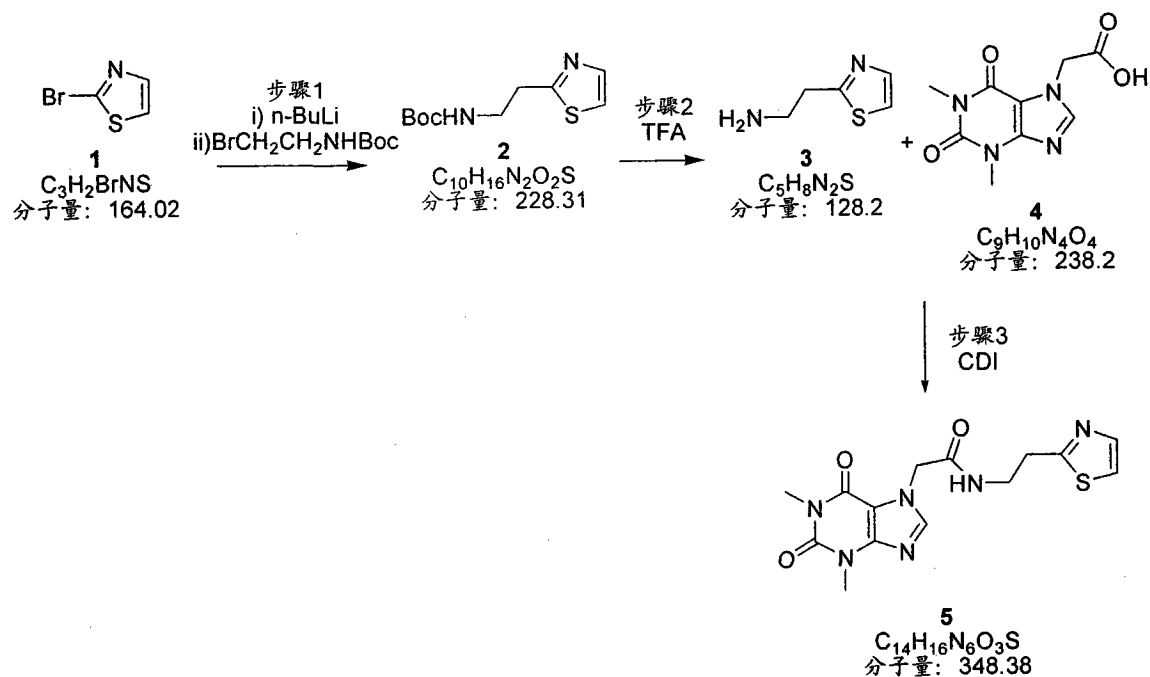
[0804]



[0805] 用 $n-BuLi$ 处理咪唑 1, 随后烷基化反应和 TFA 的脱保护反应, 获得 2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙胺。胺 3 可与二氢嘌呤 4 偶联以获得化合物 5。

[0806] 方案 10

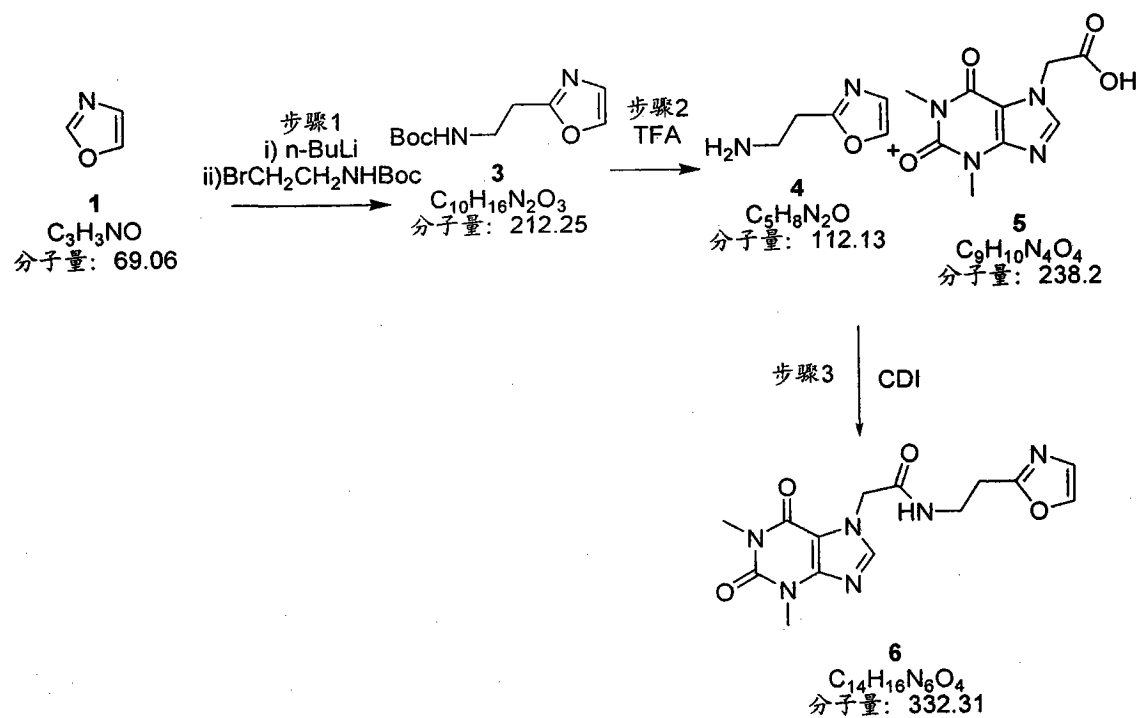
[0807]



[0808] 可通过用 $n-BuLi$ 处理噻唑 1, 随后加 Boc-保护的 2-溴乙胺和 TFA 的脱保护反应, 制备 2-(噻唑-2-基)乙胺 3。然后, 获得的胺 3 可与羧酸 4 偶联以获得化合物 5。

[0809] 方案 11

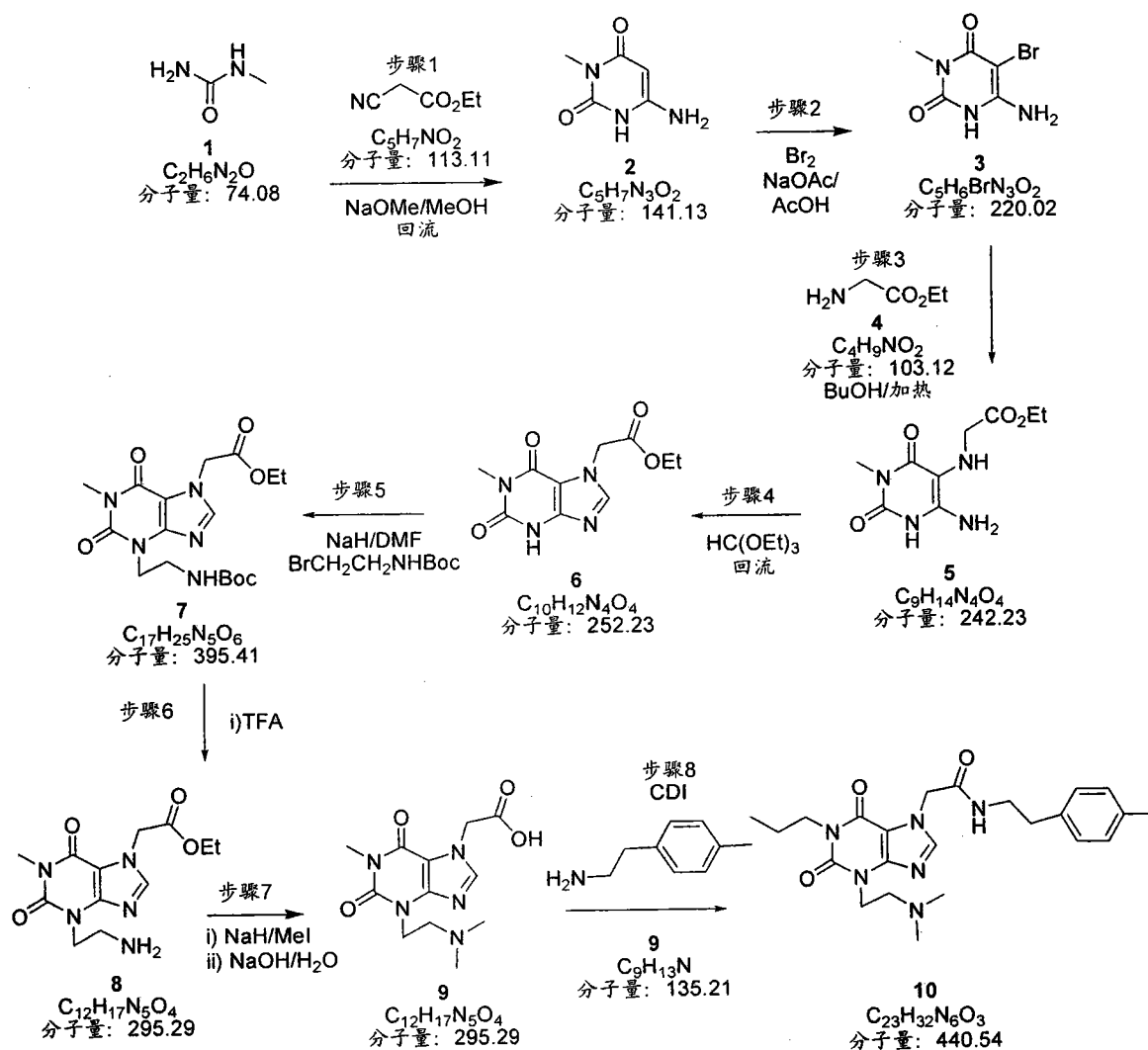
[0810]



[0811] 用 n-BuLi 处理噁唑 1, 随后烷基化反应和 TFA 的脱保护反应, 获得 2-(噁唑-2-基)乙胺 3。胺 3 可与二氢嘌呤 4 偶联以获得化合物 6。

[0812] 方案 12

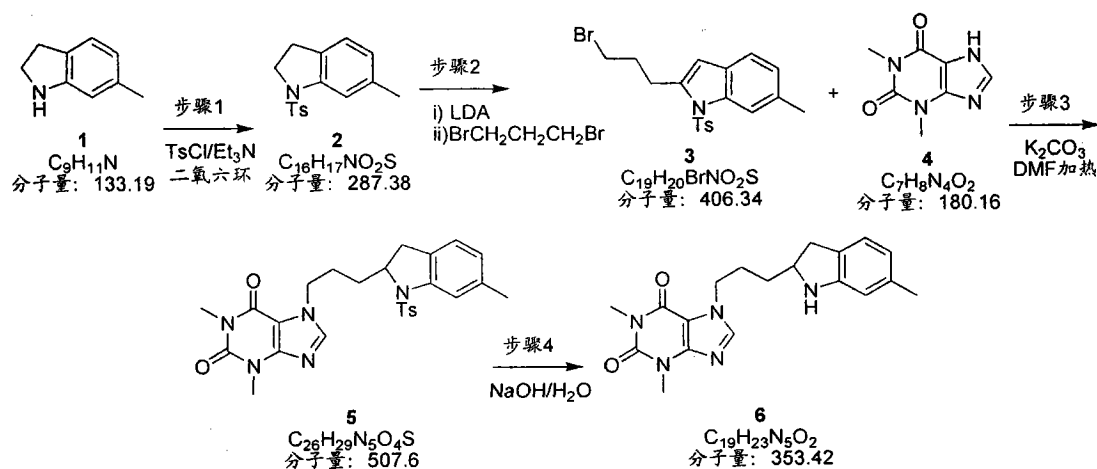
[0813]



[0814] 可根据方案 1 中所示的类似反应步骤制备化合物 10 (方案 12)。

[0815] 方案 13

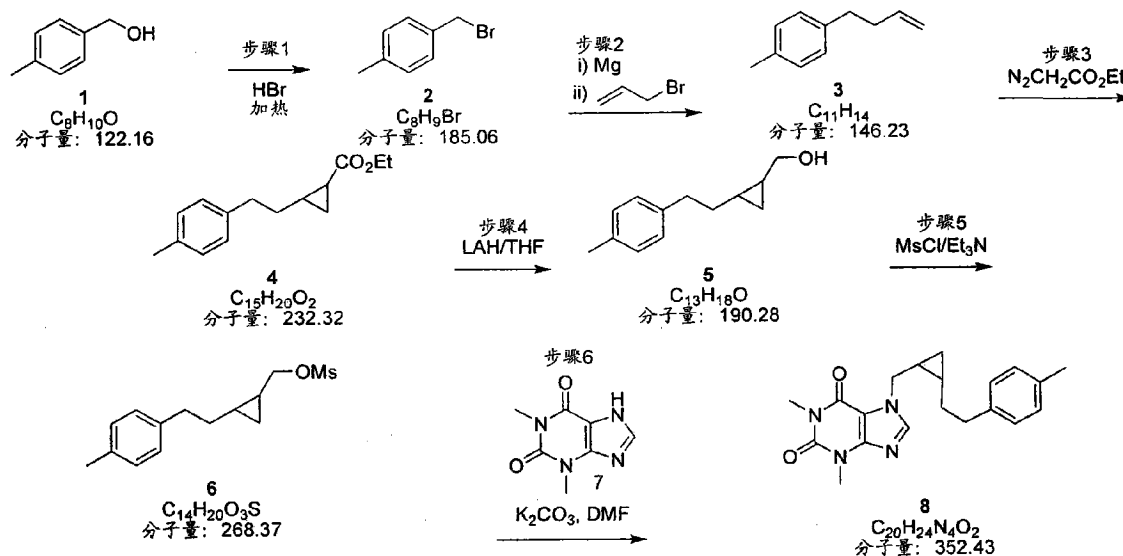
[0816]



[0817] 用 LDA 和二溴丙烷处理保护的二氢吡唑 2 获得化合物 3, 其随后可与嘌呤-二酮 4 反应, 随后通过水解反应以获得化合物 6。

[0818] 方案 14

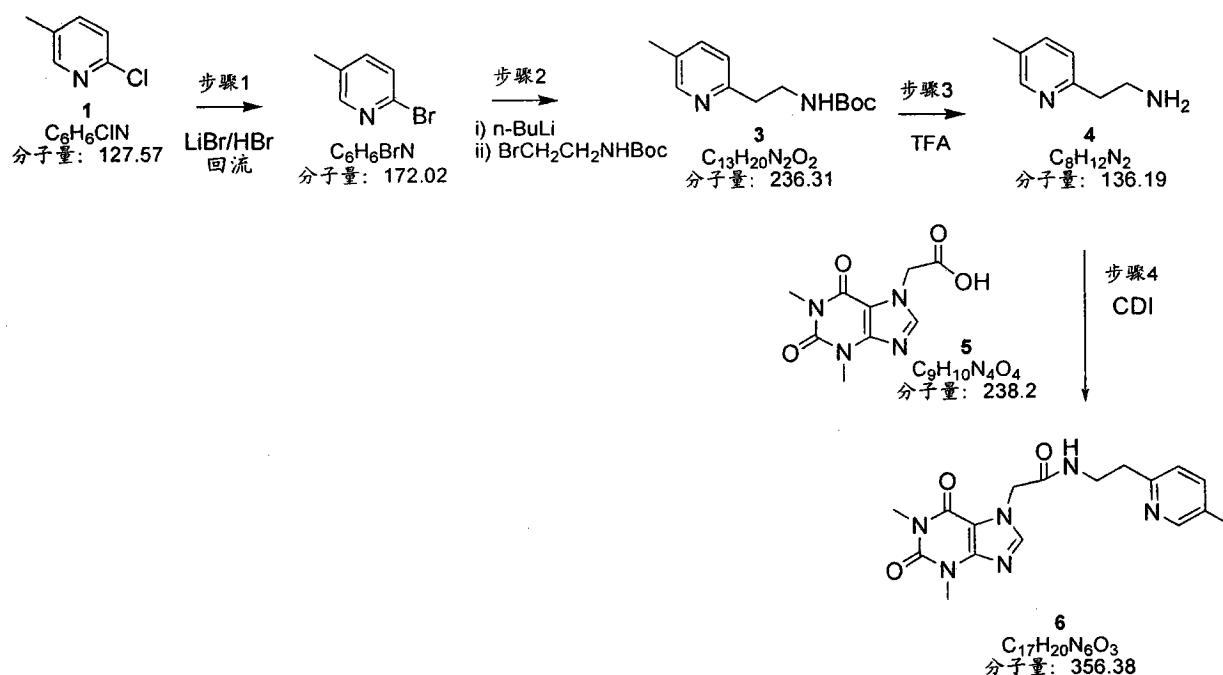
[0819]



[0820] 对甲基苯甲醇 (1) 可转化成 1-(溴甲基)-4-甲基苯 2, 其可用 Mg 和烯丙基溴处理以获得化合物 3。用 $N_2CH_2CO_2Et$ 处理烯烃 3, 随后通过还原反应获得 (2-(4-甲基苯乙基) 环丙基) 甲醇 (5)。环丙基甲醇 5 可与 MsCl 反应, 且获得的化合物 6 可用嘌呤-二酮 7 偶联以获得化合物 8。

[0821] 方案 15

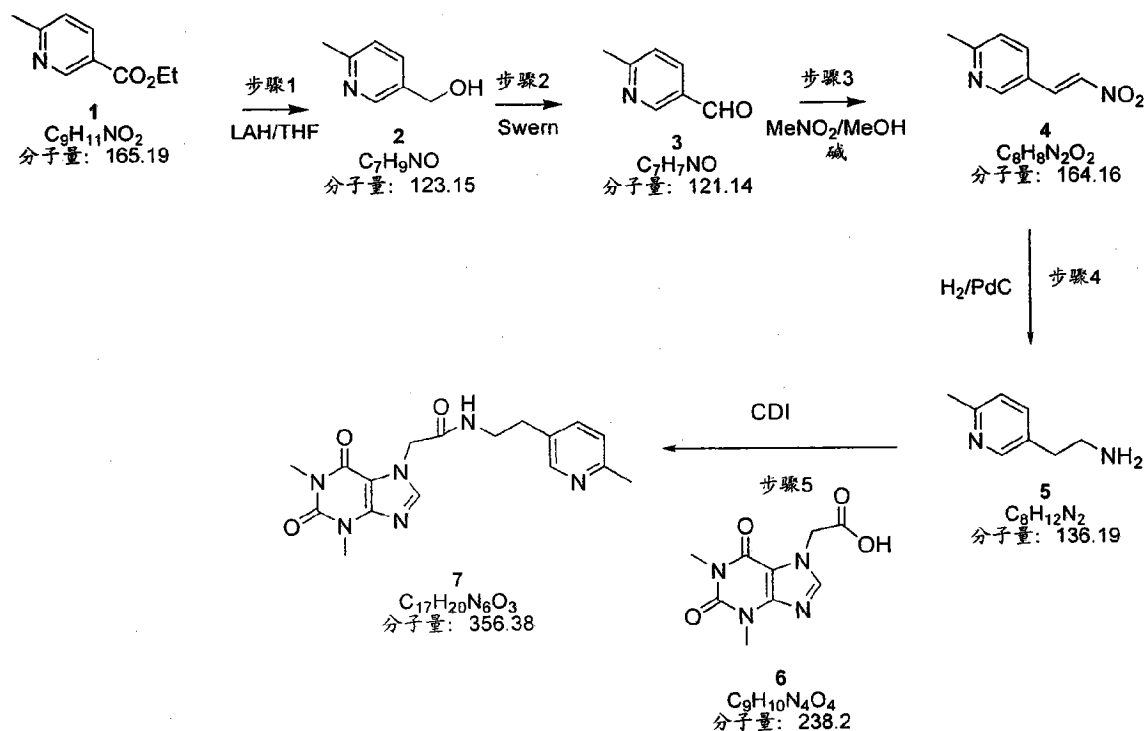
[0822]



[0823] 通过将 2-氯-5-甲基吡啶 (1) 转化成 2-溴-5-甲基吡啶, 随后与 Boc 保护的 2-溴乙胺反应, 并用 TFA 除去保护基团制备 2-(5-甲基吡啶-2-基) 乙胺 4。然后, 获得的胺 4 可与羧酸 5 偶联以获得化合物 6。

[0824] 方案 16

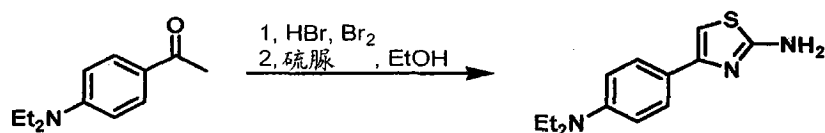
[0825]



[0826] LAH可还原6-甲基烟酸乙酯以获得醇2,其可被氧化,并随后用MeNO₂处理以获得化合物4。化合物4可还原成胺4,其可与羧酸6偶联以获得化合物7。

[0827] **实施例7**: N-(4-(4-(二乙氨基)苯基)噻唑-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-3,4,5,6-四氢-1H-嘌呤-7(2H)-基)乙酰胺的合成

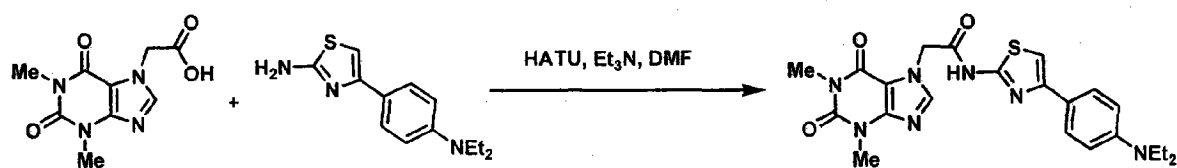
[0828]



[0829] 将溴(5.50mL, 0.109mol)在35mL HBr中的溶液在20分钟内经加料漏斗缓慢加入到4'-二乙氨基乙酰苯(20.80g, 0.109mol)在45mLHBr(48%水溶液)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌过夜,用300mL水稀释,并倾入NaHCO₃/冰混合物。混合物用CHCl₃(2X400mL)萃取,并且合并的有机相用盐水洗涤,然后用Na₂SO₄干燥。蒸发后,将绿油溶解于120mL EtOH,随后加入硫脲(8.30g, 0.109mol),并将溶液回流2小时。在旋转蒸发器上蒸发约50mL EtOH后,在烧瓶中沉淀出许多固体。将混合物过滤,用EtOH(100mL)洗涤,然后真空干燥以获得棕色固体20.86g(77%)。

[0830] 参考文献: J. Org. Chem. 2003, 68, 839-853。

[0831]



[0832] 在烘箱干燥的圆底烧瓶中,将茶碱-7-乙酸(3.18g, 13.3mmol)和三乙胺(2.5mL, 18.2mmol)溶解于60mL DMF,然后加入4-(二乙氨基-苯基)-噻唑-2-基胺(3.00g,

12.1mmol)。胺完全溶解后,将溶液在冰水浴中冷却 20 分钟,然后加入一份 HATU。将反应混合物逐渐升至室温,并在这一温度下搅拌 90 分钟。质谱和 TLC 显示胺耗尽。将溶液在 0℃ 下倾入 500mL 盐水,将混浊的悬浮液在此温度下搅拌 30 分钟。过滤悬浮液,并用水和醚洗涤。固体在烘箱 (50℃) 中干燥 2h,然后将灰白色固体悬浮于 500mL EtOAc/10% MeOH,并回流 2 小时。进行热过滤,且固体用醚洗涤,并真空干燥以获得白色固体 4.00g (71%)。mp : 305-307℃。R_f = 0.31 (EtOAc)。

[0833] 通过引用并入

[0834] 本文提出的所有公布和专利通过引用其整体在此并入,就如每个单个公布或专利特别地和单独地表明通过引用并入。

[0835] 同等实施方案

[0836] 本领域技术人员将理解,或能够确定使用不超过常规实验的本文描述的发明的具体实施方案的许多同等实施方案。这种同等实施方案旨在属于以下的权利要求。

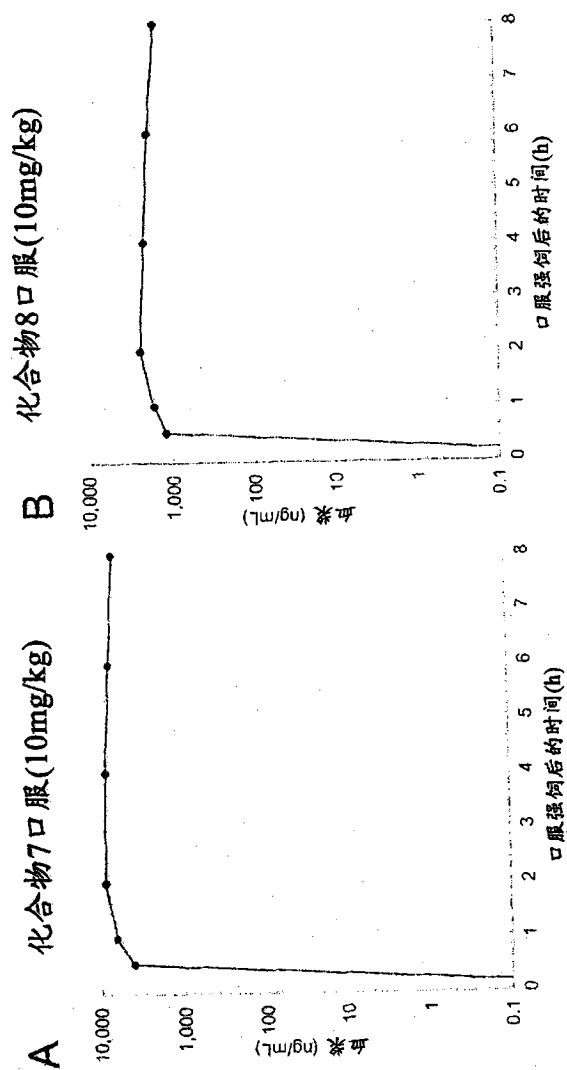
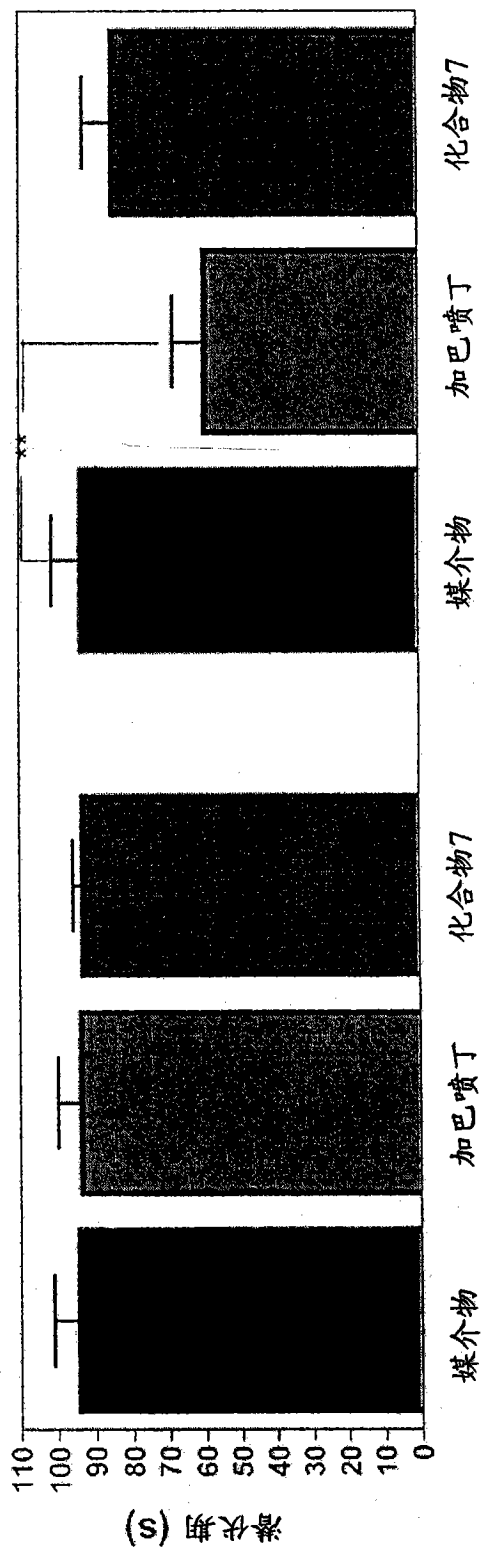


图 2



注射后60分钟

基线

** = $p < 0.01$, 所有组与媒介物。单因素方差分析, 随后Dunnett检验

图 3

福尔马林	2.5%
阳性对照	加巴喷丁@100腹膜内
剂量水平	化合物7 - 3 mg/kg
途径	口服
预处理	60 分钟
统计	* $p<0.05$; ** $p<0.01$, *** $p<0.001$

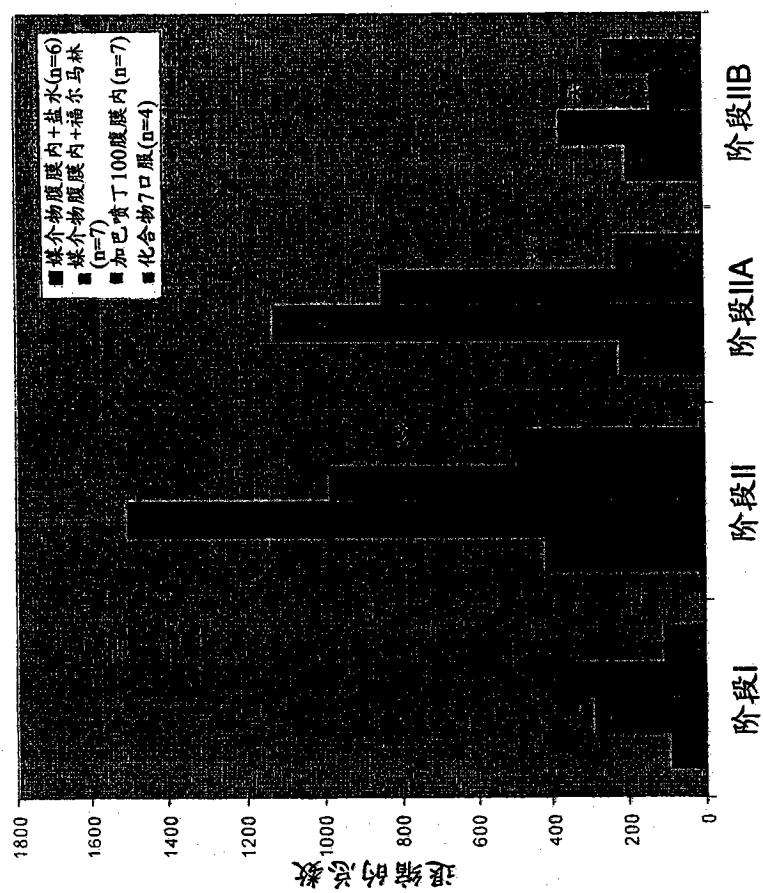


图 4

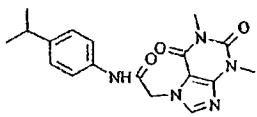
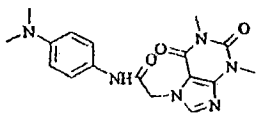
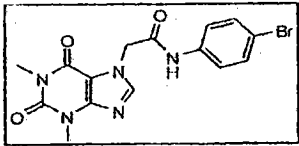
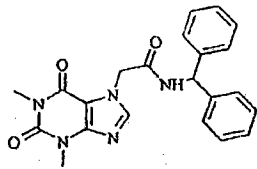
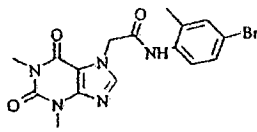
化合物 编号	结构	分子量	hTRPA1 膜片内 向IC50 (nM)	hTRPA1 Fluor IC50 (nM)	hTRPA3 P1内向 IC50 (nM)	hERG IC50 (nM)	hTRPV4 IC50 (nM)	hNav1.2 IC50 (nM)
200		355.4	$\leq 5,000$	$\leq 5,000$	$> 10,000$ (对 TRPA1 的选择性 超过对 TRPV3 的选择 性至少 5倍)	$\geq 20,000$ (对 TRPA1 的选择性 超过对 hERG 的选择 性至少 20倍)	$> 10,000$ (对 TRPA1 的选择性 超过对 TRPV4 的选择 性至少 5倍)	$\geq 30,000$ (对 TRPA1 的选择性 超过对 Nav1.2 的选择 性至少 25倍)
201		356.39	$> 10,000$	$\geq 20,000$				
202		393.22	$\leq 5,000$	$\leq 5,000$	$> 10,000$ (对 TRPA1 的选择性 超过对 hERG 的选择 性至少 5倍)			
203		403.43	$> 10,000$	$> 10,000$				
204		406.23	$> 10,000$	$\leq 10,000$				

表2

图 5(1/42)

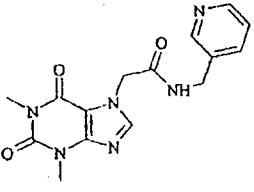
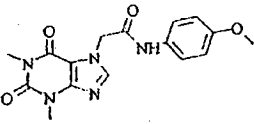
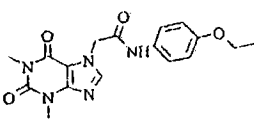
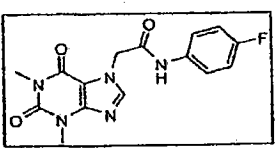
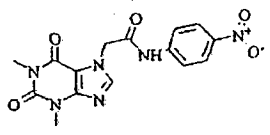
化合物 编号	结构	分子量	hTRPA1 膜片内 向IC ₅₀ (nM)	hTRPA1 Fluor IC ₅₀ (nM)	hTRPA3 P1内向 IC ₅₀ (nM)	hERG IC ₅₀ (nM)	hTRPV4 IC ₅₀ (nM)	hNav1.2 IC ₅₀ (nM)
206		328.33	≤ 10,000	> 10,000				
207		343.34	≤ 10,000	> 10,000				
208		357.36	> 10,000	≤ 10,000				
209		332.31	> 10,000	≤ 10,000				
210		358.31	≤ 10,000	≥ 20,000				

表2 (续)

图 5 (2/42)

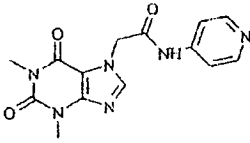
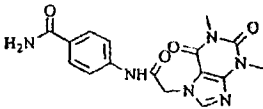
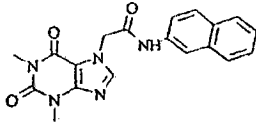
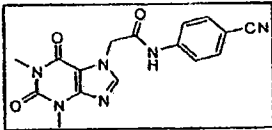
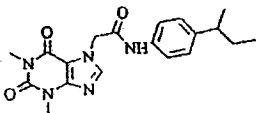
化合物 编号	结构	分子量	hTRPA1 膜片内 向IC ₅₀ (nM)	hTRPA1 Fluor IC ₅₀ (nM)	hTRPA3 P1内向 IC ₅₀ (nM)	hERG IC ₅₀ (nM)	hTRPV4 IC ₅₀ (nM)	hNaV1.2 IC ₅₀ (nM)
211		314.3	> 10,000	> 10,000				
212		356.34	> 10,000	> 10,000				
213		363.37	> 10,000	≤ 10,000				
214		339.33	≤ 10,000	≤ 10,000				
215		369.42	≤ 1,000	≤ 5,000		≥ 10,000 (对 TRPA1 的选择性 超过对 hERG 的选择 性至少 25倍)	≥ 30,000 (对 TRPA1 的选择性 超过对 NaV1.2 的选择 性至少 55倍)	

表2 (续)

图 5 (3/42)

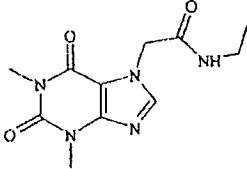
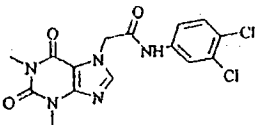
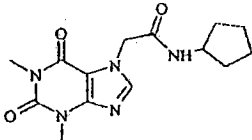
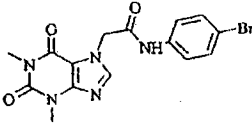
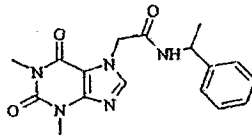
化合物 编号	结构	分子量	hTRPA1 膜片内 向IC ₅₀ (nM)	hTRPA1 Fluor IC ₅₀ (nM)	hTRPA3 P1内向 IC ₅₀ (nM)	hERG IC ₅₀ (nM)	hTRPV4 IC ₅₀ (nM)	hNaV1.2 IC ₅₀ (nM)
216		265.27			> 10,000			
217		382.2	≤ 1,000	≤ 10,000		≥ 20,000 (对 TRPA1 的选择性 超过对 hERG 的选择 性至少 45倍)	≥ 30,000 (对 TRPA1 的选择性 超过对 NaV1.2 的选择 性至少 50倍)	
218		305.33			> 10,000			
219		392.21	≤ 5,000	≤ 5,000		≥ 20,000 (对 TRPA1 的选择性 超过对 hERG 的选择 性至少 15倍)	≥ 30,000 (对 TRPA1 的选择性 超过对 NaV1.2 的选择 性至少 25倍)	
220		341.36			> 10,000			

表2 (续)

图 5(4/42)

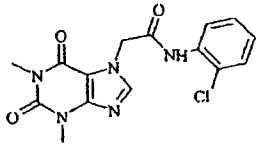
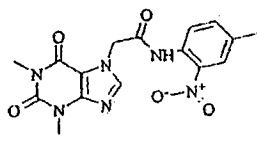
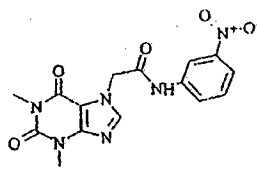
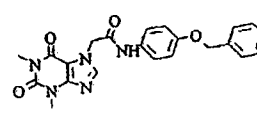
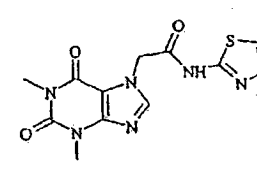
化合物 编号	结构	分子量	hTRPA1	hTRPA1	hTRPA3	hERG	hTRPV4	hNaV1.2
			膜片内 向IC ₅₀ (nM)	Fluor IC ₅₀ (nM)	P1内向 IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)
221		347.76						
222		372.34						
223		358.31						
224		419.43	≤ 5,000		≤ 1,000			
225		320.33	> 10,000		> 10,000			

表2 (续)

图 5(5/42)

化合物 编号	结构	分子量	hTRPA1 膜片内 向IC ₅₀ (nM)	hTRPA1 Fluor IC ₅₀ (nM)	hTRPA3 P1内向 IC ₅₀ (nM)	hERG IC ₅₀ (nM)	hTRPV4 IC ₅₀ (nM)	hNav1.2 IC ₅₀ (nM)
226		381.31	≤ 10,000	≤ 5,000		> 10,000 (对 TRPA1 的选择性 超过对 hERG 的选择 性至少 2倍)	≥ 30,000 (对 TRPA1 的选择性 超过对 NaV1.2 的选择 性至少 5倍)	
227		372.34			≥ 30,000			
228		392.39	> 10,000	> 10,000				
229		388.33	≤ 1,000	≤ 5,000				
230		396.42	≤ 10,000	≤ 10,000				

表2 (续)

图 5 (6/42)

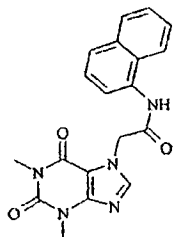
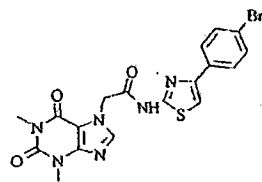
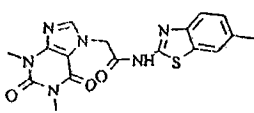
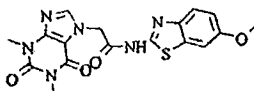
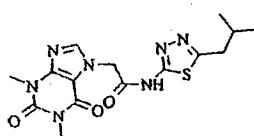
化合物 编号	结构	分子量	hTRPA1 膜片内 向IC ₅₀ (nM)	hTRPA1 Fluor IC ₅₀ (nM)	hTRPA3 P1内向 IC ₅₀ (nM)	hERG IC ₅₀ (nM)	hTRPV4 IC ₅₀ (nM)	hNaV1.2 IC ₅₀ (nM)
231		363.37		> 10,000				
232		475.32 ≤ 500		≤ 1,000		≥ 30,000 (对 TRPA1 的选择性 超过对 hERG 的选择 性至少 75倍)	≥ 30,000 (对 TRPA1 的选择性 超过对 NaV1.2 的选择 性至少 75倍)	
233		384.41 ≤ 5,000		≤ 5,000				
234		400.41 ≤ 10,000		≤ 5,000				
235		377.42 ≤ 10,000		> 10,000				

表2 (续)

图 5 (7/42)

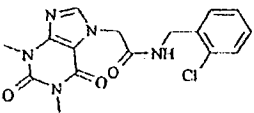
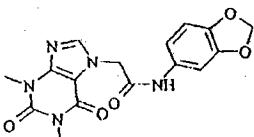
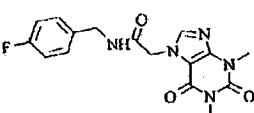
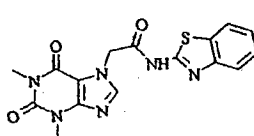
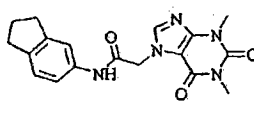
化合物 编号	结构	分子量	hTRPA1	hTRPA1	hTRPA3	hERG	hTRPV4	hNaV1.2
			膜片内 向IC50 (nM)	Fluor IC50 (nM)	P1内向 IC50 (nM)	IC50 (nM)	IC50 (nM)	IC50 (nM)
236		361.78	> 10,000					
237		357.32	$\leq 10,000$	> 10,000				
238		345.33	> 10,000					
239		370.39	$\leq 5,000$	$\leq 5,000$	$\leq 10,000$ (对 TRPA1 的选择性 超过对 TRPV3 的选择 性至少 4倍)			
240		353.38	$\leq 5,000$					

表2 (续)

图 5(8/42)

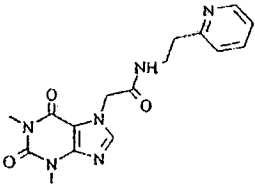
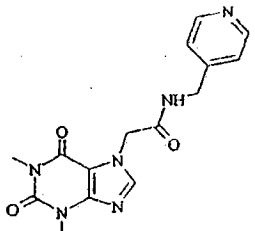
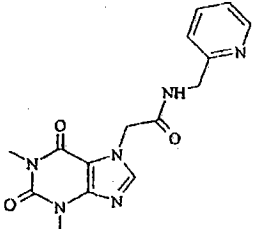
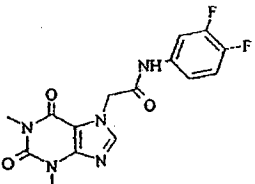
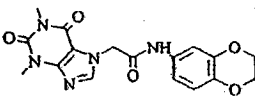
化合物 编号	结构	分子量	hTRPA1	hTRPA1	hTRPA3	hERG	hTRPV4	hNav1.2
			膜片内 向IC ₅₀ (nM)	Fluor IC ₅₀ (nM)	P1内向 IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)
241		342.35		> 10,000				
242		328.33		> 10,000				
243		328.33		> 10,000				
245		349.29		≤ 10,000				
246		371.35		> 10,000				

表2 (续)

图 5 (9/42)

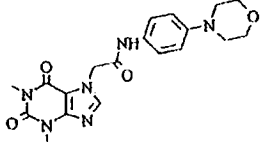
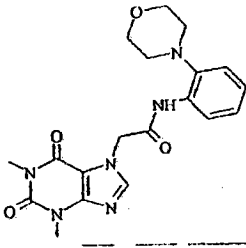
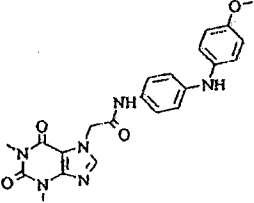
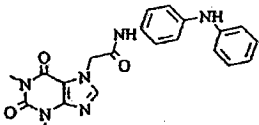
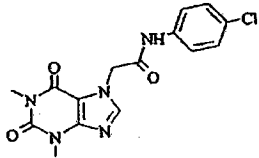
化合物 编号	结构	分子量	hTRPA1	hTRPA1	hTRPA3	hERG	hTRPV4	hNaV1.2
			膜片内 向IC ₅₀ (nM)	Fluor IC ₅₀ (nM)	P1 内向 IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)
247		398.42		≤ 5,000				
248		398.42		> 10,000				
249		434.45		≥ 20,000				
250		404.42	≤ 1,000	≤ 5,000				
251		347.76	≤ 1,000	≤ 5,000				

表2 (续)

图 5(10/42)

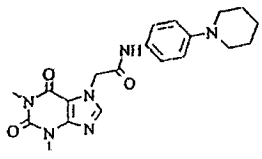
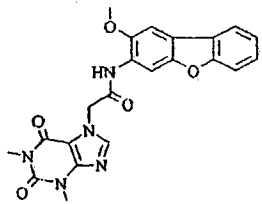
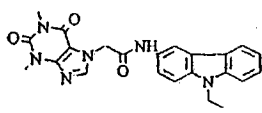
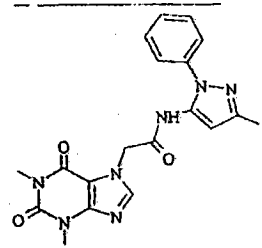
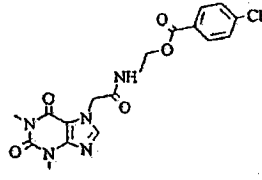
化合物 编号	结构	分子量	hTRPA1	hTRPA1	hTRPA3	hERG	hTRPV4	hNaV1.2
			膜片内 向IC50 (nM)	Fluor IC50 (nM)	P1内向 IC50 (nM)	IC50 (nM)	IC50 (nM)	IC50 (nM)
252		396.44	$10,000 \leq$	$5,000 \leq$				
253		433.42		$> 10,000$				
254		430.46		$> 10,000$				
255		393.4		$\geq 20,000$				
256		419.82		$> 10,000$				

表2 (续)

图 5 (11/42)

化合物 编号	结构	分子量	hTRPA1	hTRPA1	hTRPA3	hERG	hTRPV4	hNaV1.2
			膜片内 向IC ₅₀ (nM)	Fluor IC ₅₀ (nM)	P1内向 IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)
257		395.38	≤ 1,000	≤ 1,000				
258		403.43		> 10,000				
259		327.34		> 10,000				
260		429.43		> 10,000				
261		371.39	≤ 5,000	≤ 5,000				

表2 (续)

图 5(12/42)

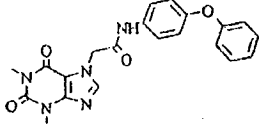
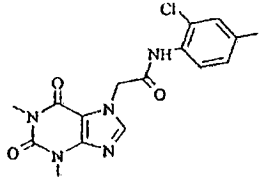
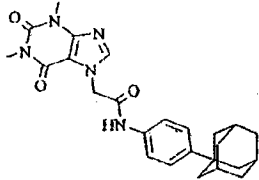
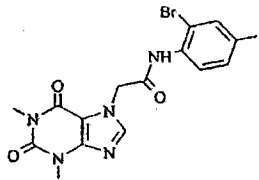
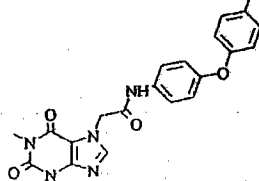
化合物 编号	结构	分子量	hTRPA1	hTRPA3	hERG	hTRPV4	hNav1.2
			膜片内 向IC ₅₀ (nM)	Fluor IC ₅₀ (nM)	P1内向 IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)
262		405.41	≤ 500	≤ 5,000			
263		361.78	> 10,000				
264		447.53	≤ 500	≤ 5,000			
265		406.23	≥ 20,000				
266		419.43	≤ 500	≤ 5,000			

表2 (续)

图 5(13/42)

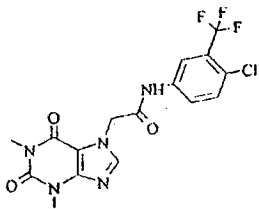
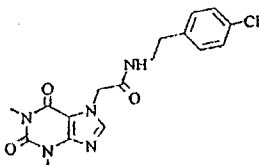
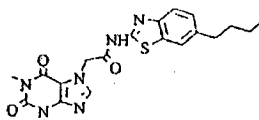
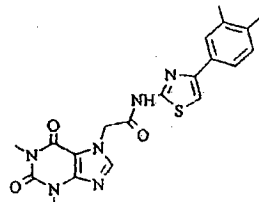
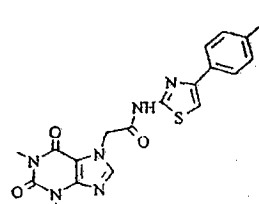
化合物 编号	结构	分子量	hTRPA1	hTRPA1	hTRPA3	hERG	hTRPV4	hNaV1.2
			膜片内 向IC ₅₀ (nM)	Fluor IC ₅₀ (nM)	P1内向 IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)
267		415.75	≤ 1,000	≤ 1,000				
268		375.81	≤ 1,000	> 10,000				
269		426.49	≤ 1,000	≤ 5,000				
270		424.48	> 10,000					
271		424.48	≤ 500	≤ 5,000				≥ 30,000 (对 TRPA1 的选择性 超过对 hERG 的选择 性至少 150倍)

表2 (续)

图 5(14/42)

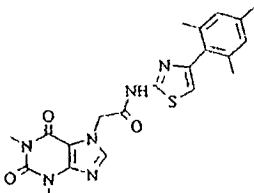
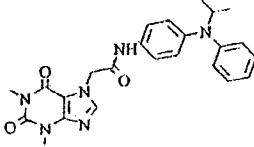
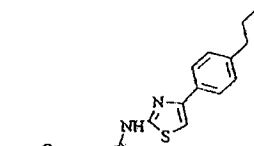
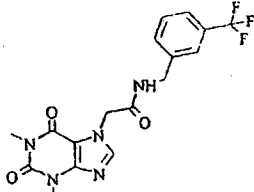
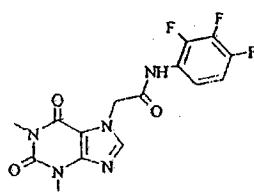
化合物 编号	结构	分子量	hTRPA1	hTRPA1	hTRPA3	hERG	hTRPV4	hNaV1.2
			膜片内 向IC ₅₀ (nM)	Fluor IC ₅₀ (nM)	P1内 向IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)
272		438.5		> 10,000				
273		446.5		≤ 10,000				
274		438.5	≤ 1,000	≤ 5,000				
275		395.34		> 10,000				
276		367.28		> 10,000				

表2 (续)

图 5(15/42)

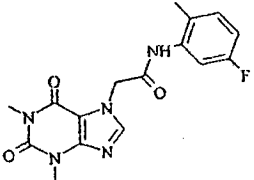
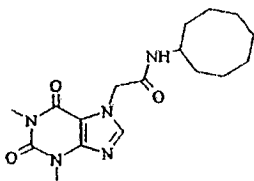
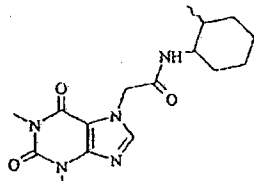
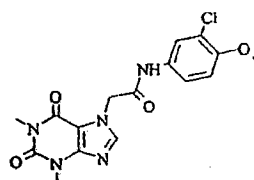
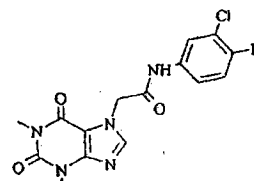
化合物 编号	结构	分子量	hTRPA1	hTRPA1	hTRPA3	hERG	hTRPV4	hNaV1.2
			膜片内 向IC ₅₀ (nM)	Fluor IC ₅₀ (nM)	P1内向 IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)
277		345.33	≤ 10,000	> 10,000				
278		347.41		> 10,000				
279		333.39		> 10,000				
280		377.78		≤ 10,000				
281		365.75	≤ 10,000	≤ 5,000				

表2 (续)

图 5(16/42)

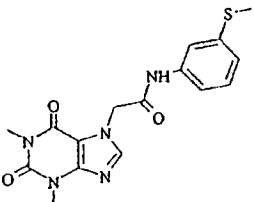
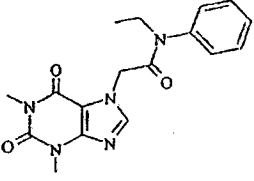
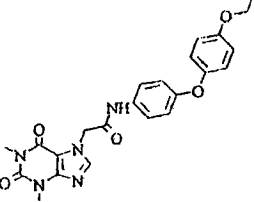
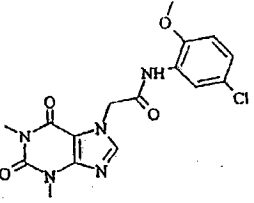
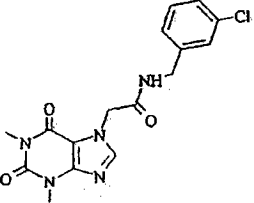
化合物 编号	结构	分子量	hTRPA1 膜片内 向IC50 (nM)	hTRPA1 Fluor IC50 (nM)	hTRPA3 P1内向 IC50 (nM)	hERG IC50 (nM)	hTRPV4 IC50 (nM)	hNaV1.2 IC50 (nM)
282		359.4		≤ 10,000				
283		341.36		> 10,000				
284		449.46 ≤ 500		≤ 5,000		≤ 5,000 (对 TRPA1 的选择性 超过对 hERG 的选择 性至少 10倍)		
285		377.78 ≤ 5,000						
286		361.78		> 10,000				

表2 (续)

图 5(17/42)

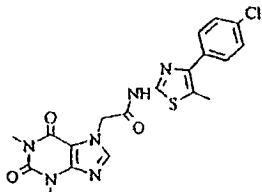
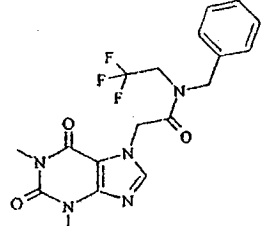
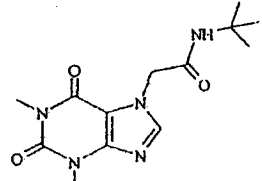
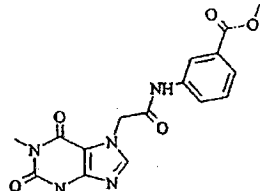
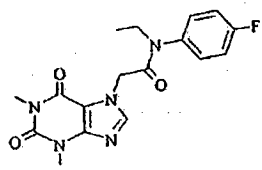
化合物 编号	结构	分子量	hTRPA1	hTRPA1	hTRPA3	hERG	hTRPV4	hNaV1.2
			膜片内 向IC ₅₀ (nM)	Fluor IC ₅₀ (nM)	P1内向 IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)
287		444.89		≤ 10,000				
288		409.36		> 10,000				
289		293.32		> 10,000				
290		371.35		≤ 10,000				
291		359.35		≤ 5,000				

表2 (续)

图 5(18/42)

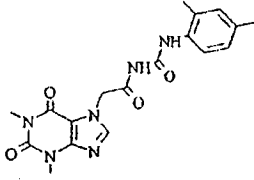
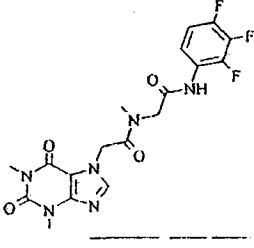
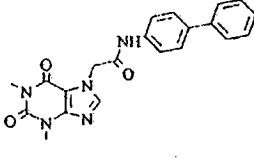
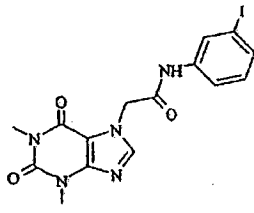
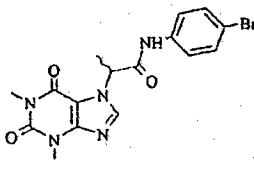
化合物 编号	结构	分子量	hTRPA1	hTRPA1	hTRPA3	hERG	hTRPV4	hNaV1.2
			膜片内 向IC ₅₀ (nM)	Fluor IC ₅₀ (nM)	P1 内向 IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)
292		384.39		> 10,000				
293		438.36		> 10,000				
294		389.41	≤ 1,000	≤ 5,000				
295		439.21	≤ 1,000	≤ 5,000				
296		406.23	≤ 10,000	≤ 5,000				

图 5(19/42)

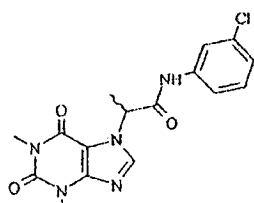
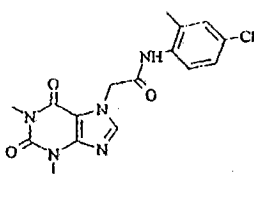
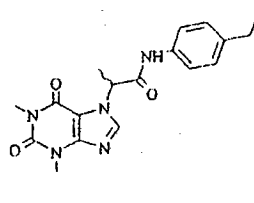
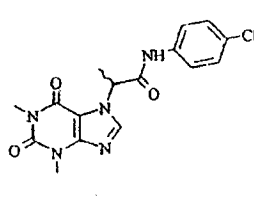
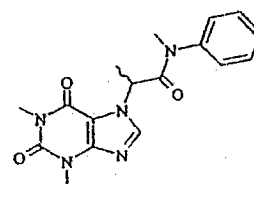
化合物 编号	结构	分子量	hTRPA1 膜片内 向IC50 (nM)	hTRPA1 Fluor IC50 (nM)	hTRPA3 P1内向 IC50 (nM)	hERG IC50 (nM)	hTRPV4 IC50 (nM)	hNaV1.2 IC50 (nM)
297		361.78		> 10,000				
298		361.78		> 10,000				
299		355.39	$\leq 10,000$	$\leq 5,000$				
300		361.78	$\leq 1,000$	$\leq 5,000$				
301		341.36		> 10,000				

表2 (续)

图 5 (20/42)

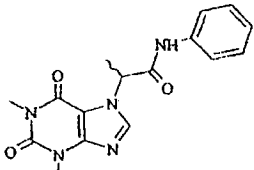
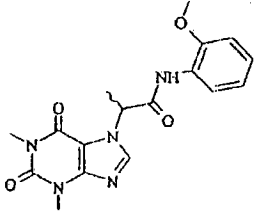
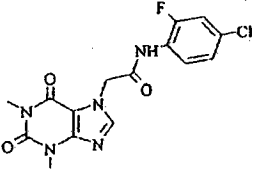
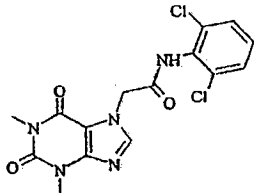
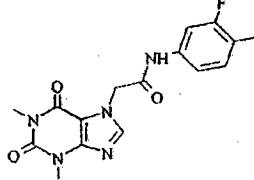
化合物 编号	结构	分子量	hTRPA1 膜片内 向IC50 (nM)	hTRPA1 Fluor IC50 (nM)	hTRPA3 P1内向 IC50 (nM)	hERG IC50 (nM)	hTRPV4 IC50 (nM)	hNaV1.2 IC50 (nM)
302		327.34		> 10,000				
303		357.36		> 10,000				
304		365.75		≤ 5,000				
305		382.2	≤ 10,000	> 10,000				
306		345.33		> 10,000				

表2 (续)

图 5 (21/42)

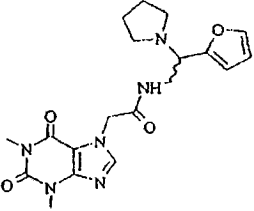
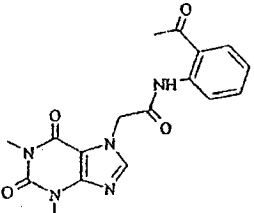
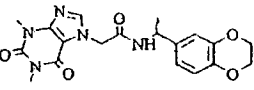
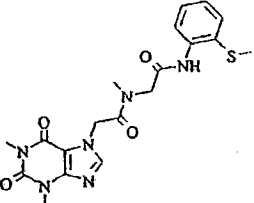
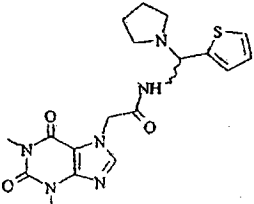
化合物 编号	结构	分子量	hTRPA1 膜片内 向IC ₅₀ (nM)	hTRPA1 Fluor IC ₅₀ (nM)	hTRPA3 P1内向 IC ₅₀ (nM)	hERG IC ₅₀ (nM)	hTRPV4 IC ₅₀ (nM)	hNaV1.2 IC ₅₀ (nM)
308		400.43		> 10,000				
309		355.35		> 10,000				
310		399.4		> 10,000				
311		430.48		> 10,000				
312		416.5		> 10,000				

表2 (续)

图 5 (22/42)

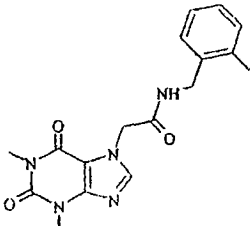
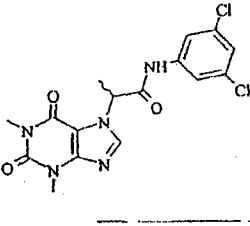
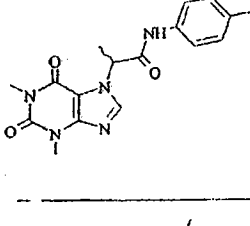
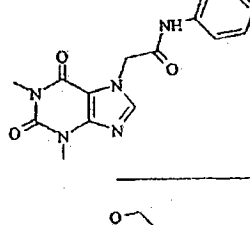
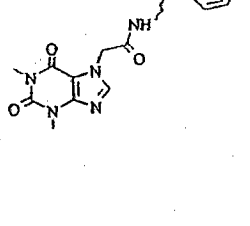
化合物 编号	结构	分子量	hTRPA1	hTRPA1	hTRPA3	hERG	hTRPV4	hNaV1.2
			膜片内 向IC50 (nM)	Fluor IC50 (nM)	P1内向 IC50 (nM)	IC50 (nM)	IC50 (nM)	IC50 (nM)
313		341.36	$\leq 10,000$	$> 10,000$				
314		396.23		$\leq 10,000$				
315		341.36	$\leq 1,000$	$> 10,000$				
316		359.4	$> 10,000$					
317		444.46	$> 10,000$					

表2 (续)

图 5 (23/42)

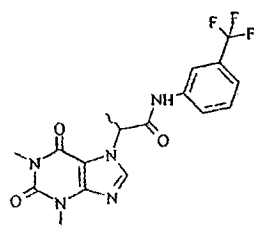
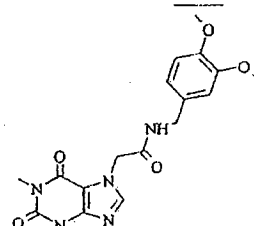
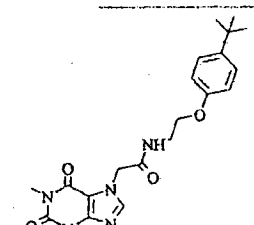
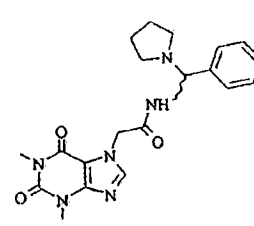
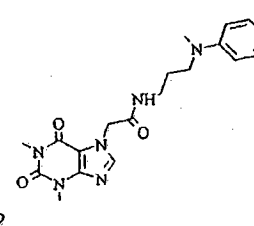
化合物 编号	结构	分子量	hTRPA1	hTRPA3	hERG	hTRPV4	hNaV1.2
			膜片内 向IC ₅₀ (nM)	Fluor IC ₅₀ (nM)	P1内向 IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)
318		395.34		> 10,000			
319		387.39		> 10,000			
320		413.47		≤ 10,000			
321		410.47		> 10,000			
322		384.43		> 10,000			

表2 (续)

图 5 (24/42)

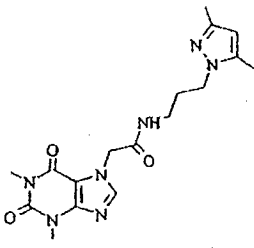
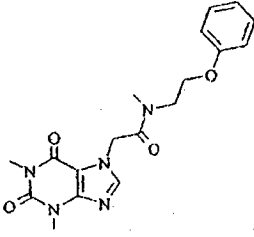
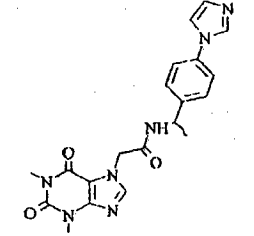
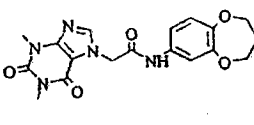
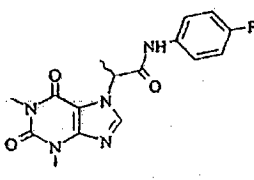
化合物 编号	结构	分子量	hTRPA1	hTRPA1	hTRPA3	hERG	hTRPV4	hNaV1.2
			膜片内 向IC ₅₀ (nM)	Fluor IC ₅₀ (nM)	P1内向 IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)
323		373.41		> 10,000				
324		371.39		≥ 20,000				
325		407.43		≥ 20,000				
326		385.37		≤ 10,000				
327		345.33		> 10,000				

表2 (续)

图 5 (25/42)

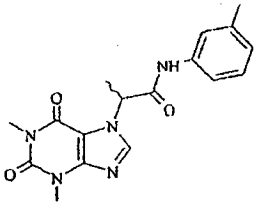
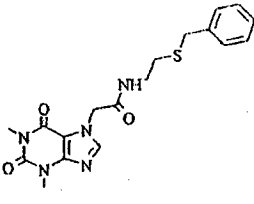
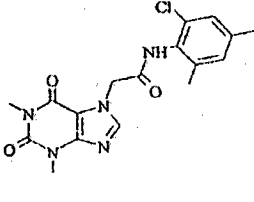
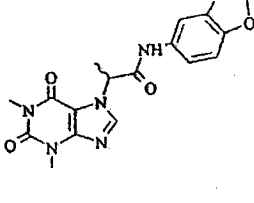
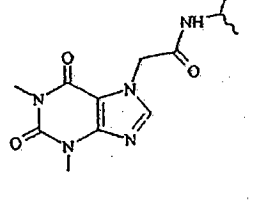
化合物 编号	结构	分子量	hTRPA1	hTRPA1	hTRPA3	hERG	hTRPV4	hNaV1.2
			膜片内 向IC ₅₀ (nM)	Fluor IC ₅₀ (nM)	P1内 向IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)
328		341.36			≥ 30,000			
329		387.46			≤ 10,000			
330		375.81			> 10,000			
331		371.35			> 10,000			
332		307.35			> 10,000			

表2 (续)

图 5 (26/42)

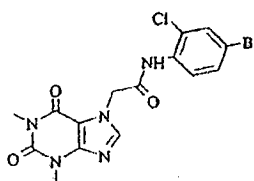
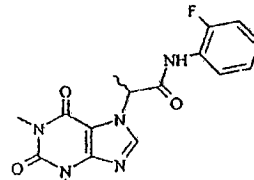
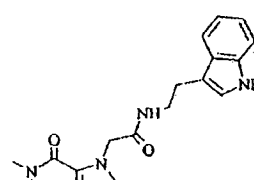
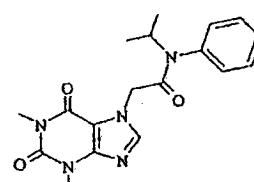
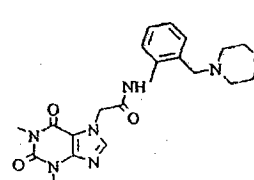
化合物 编号	结构	分子量	hTRPA1	hTRPA1	hTRPA3	hERG	hTRPV4	hNaV1.2
			膜片内 向IC ₅₀ (nM)	Fluor IC ₅₀ (nM)	P1内向 IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)
333		426.65	≤ 1,000		≤ 5,000			
334		345.33		> 10,000				
335		380.4		> 10,000				
336		355.39		> 10,000				
337		426.47		> 10,000				

表2 (续)

图 5 (27/42)

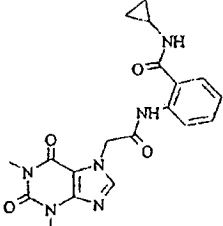
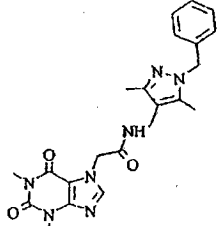
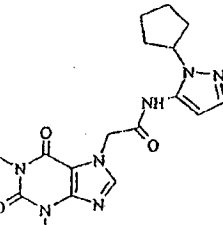
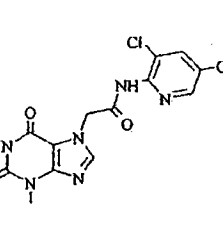
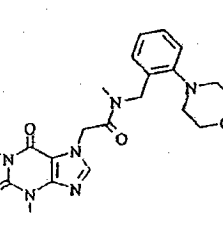
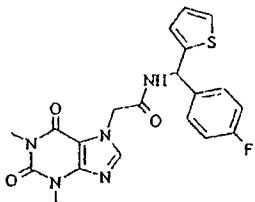
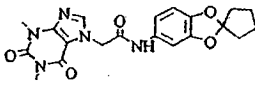
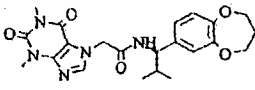
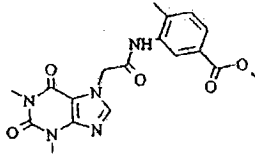
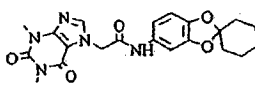
化合物 编号	结构	分子量	hTRPA1	hTRPA3	hERG	hTRPV4	hNaV1.2
			膜片内 向IC50 (nM)	Fluor IC50 (nM)	P1内向 IC50 (nM)	IC50 (nM)	IC50 (nM)
338		396.4		> 10,000			
339		435.48		> 10,000			
340		371.39		> 10,000			
341		383.19		> 10,000			
342		426.47		> 10,000			

表2 (续)

图 5 (28/42)

化合物 编号	结构	分子量	hTRPA1	hTRPA1	hTRPA3	hERG	hTRPV4	hNaV1.2
			膜片内 向IC ₅₀ (nM)	Fluor IC ₅₀ (nM)	P1内向 IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)
343		427.45						
344		411.41	≤ 5,000	≤ 5,000				
345		441.48						
346		385.37						
347		425.44	≤ 1,000	≤ 1,000				

≥ 20,000 > 10,000
(对 (对
TRPA1 TRPA1
的选择性 的选择性
超过对 超过对
hERG TRPV4
的选择 的选择
性至少 性至少
45倍) 15倍)

表2 (续)

图 5 (29/42)

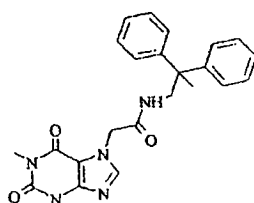
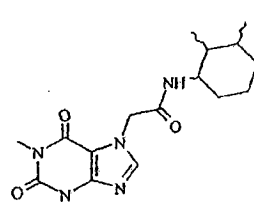
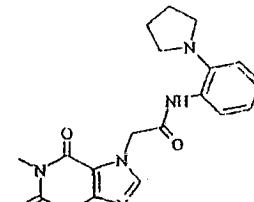
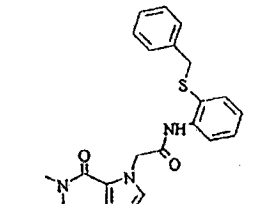
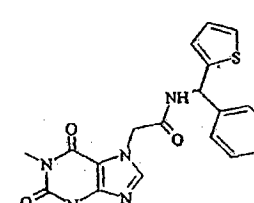
化合物 编号	结构	分子量	hTRPA1	hTRPA1	hTRPA3	hERG	hTRPV4	hNaV1.2
			膜片内 向IC ₅₀ (nM)	Fluor IC ₅₀ (nM)	P1内向 IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)
348		431.49	> 10,000	≤ 5,000				
349		347.41		> 10,000				
350		382.42	> 10,000	> 10,000				
351		435.5		> 10,000				
352		409.46		> 10,000				

表2 (续)

图 5 (30/42)

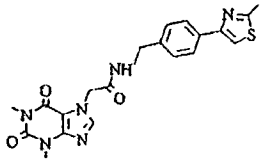
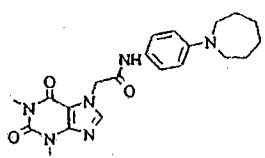
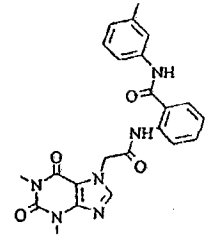
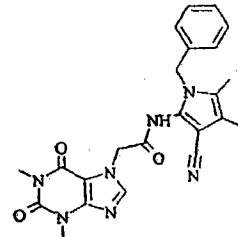
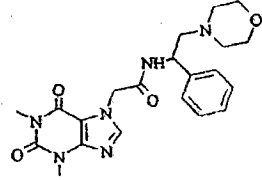
化合物 编号	结构	分子量	hTRPA1	hTRPA1	hTRPA3	hERG	hTRPV4	hNaV1.2
			膜片内 向IC ₅₀ (nM)	Fluor IC ₅₀ (nM)	P1内向 IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)
353		438.5		≤ 5,000				
354		410.47		≤ 5,000				
355		446.46		≥ 20,000				
356		445.47		> 10,000				
357		426.47		> 10,000				

表2 (续)

图 5 (31/42)

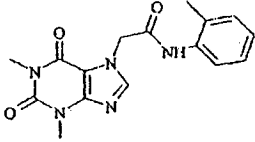
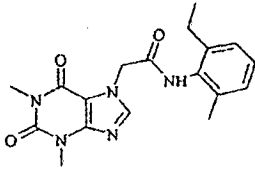
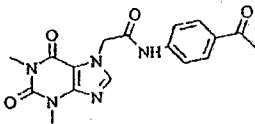
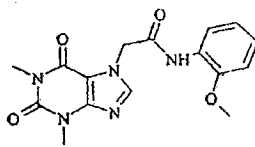
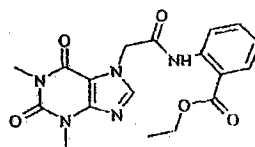
化合物 编号	结构	分子量	hTRPA1	hTRPA3	hERG	hTRPV4	hNaV1.2
			膜片内 向IC ₅₀ (nM)	Fluor IC ₅₀ (nM)	P1内向 IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)
358		327.34		> 10,000			
359		355.39		> 10,000			
360		355.35		≤ 10,000			
361		343.34		> 10,000			
362		385.37		> 10,000			

表2 (续)

图 5 (32/42)

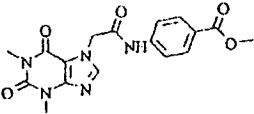
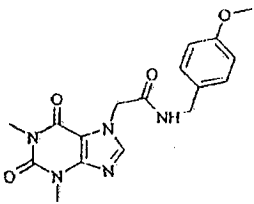
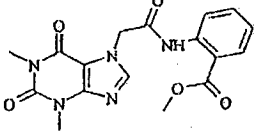
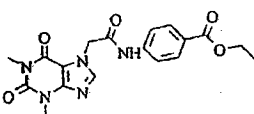
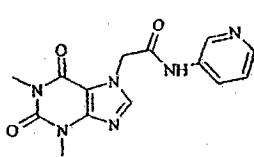
化合物 编号	结构	分子量	hTRPA1	hTRPA1	hTRPA3	hERG	hTRPV4	hNaV1.2
			膜片内 向IC50 (nM)	Fluor IC50 (nM)	P1内向 IC50 (nM)	IC50 (nM)	IC50 (nM)	IC50 (nM)
363		371.35		≤ 10,000				
364		357.36		> 10,000				
365		371.35		> 10,000				
366		385.37		≤ 5,000				
367		314.3		> 10,000				

表2 (续)

图 5 (33/42)

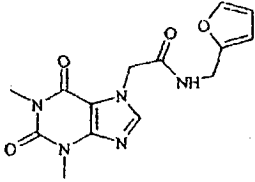
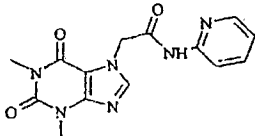
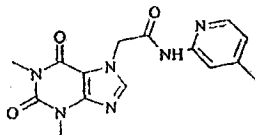
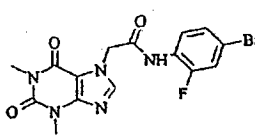
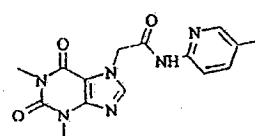
化合物 编号	结构	分子量	hTRPA1	hTRPA3	hERG	hTRPV4	hNaV1.2
			膜片内 向IC ₅₀ (nM)	Fluor IC ₅₀ (nM)	P1内向 IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)
368		317.3	> 10,000				
369		314.3	> 10,000				
370		328.33	> 10,000				
371		410.2	≤ 5,000	≤ 5,000			
372		328.33	≥ 30,000				

表2 (续)

图 5 (34/42)

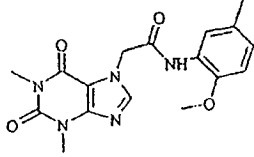
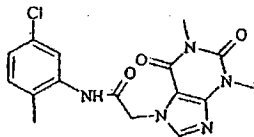
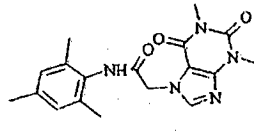
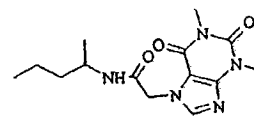
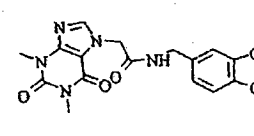
化合物 编号	结构	分子量	hTRPA1	hTRPA3	hERG	hTRPV4	hNaV1.2
			膜片内 向IC ₅₀ (nM)	Fluor IC ₅₀ (nM)	P1内向 IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)
373		357.36		> 10,000			
374		361.78		≥ 20,000			
375		355.39		> 10,000			
376		307.35		> 10,000			
377		371.35		> 10,000			

表2 (续)

图 5 (35/42)

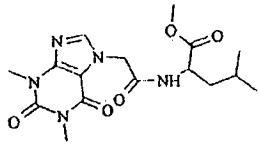
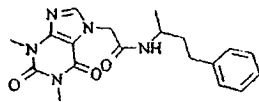
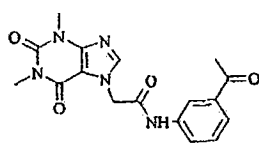
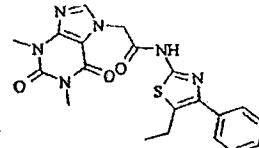
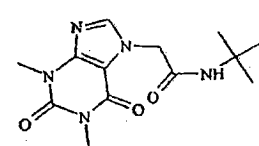
化合物 编号	结构	分子量	hTRPA1 膜片内 向IC ₅₀ (nM)	hTRPA1 Fluor IC ₅₀ (nM)	hTRPA3 P1内向 IC ₅₀ (nM)	hERG IC ₅₀ (nM)	hTRPV4 IC ₅₀ (nM)	hNaV1.2 IC ₅₀ (nM)
378		365.38		> 10,000				
379		369.42		> 10,000				
380		355.35		> 10,000				
381		424.48		≤ 10,000				
382		307.35		> 10,000				

表2 (续)

图 5 (36/42)

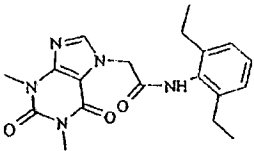
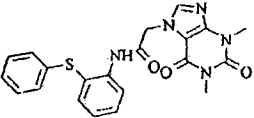
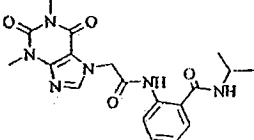
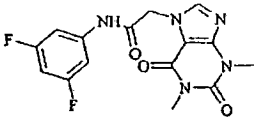
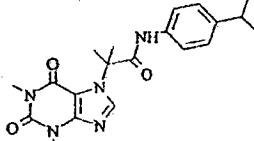
化合物 编号	结构	分子量	hTRPA1	hTRPA1	hTRPA3	hERG	hTRPV4	hNaV1.2
			膜片内 向IC50 (nM)	Fluor IC50 (nM)	P1内向 IC50 (nM)	IC50 (nM)	IC50 (nM)	IC50 (nM)
383		369.42		> 10,000				
384		421.47		≤ 10,000				
385		398.42		> 10,000				
386		349.29		≤ 5,000				
387		383.44	> 10,000					

表2 (续)

图 5 (37/42)

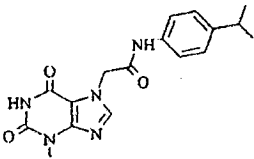
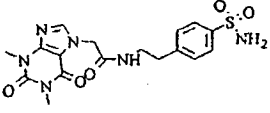
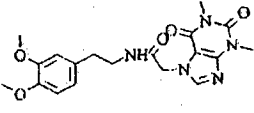
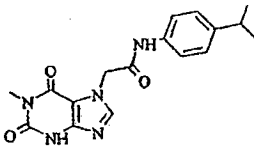
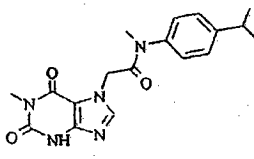
化合物 编号	结构	分子量	hTRPA1	hTRPA1	hTRPA3	hERG	hTRPV4	hNaV1.2
			膜片内 向IC ₅₀ (nM)	Fluor IC ₅₀ (nM)	P1内向 IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)
388		341.36	> 10,000					
389		420.44	> 10,000					
390		401.42	≤ 10,000					
391		341.36	≤ 10,000					
392		355.39	> 10,000					

表2 (续)

图 5 (38/42)

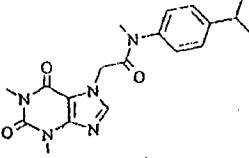
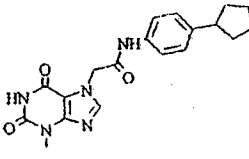
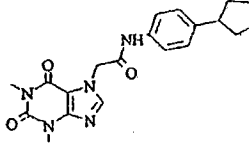
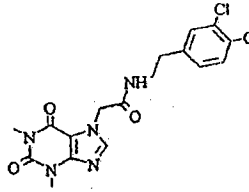
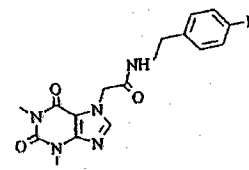
化合物 编号	结构	分子量	hTRPA1	hTRPA1	hTRPA3	hERG	hTRPV4	hNaV1.2
			膜片内 向IC ₅₀ (nM)	Fluor IC ₅₀ (nM)	P1内向 IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)
393		369.42	> 10,000					
394		367.4	≤ 5,000					
395		381.43	≤ 500					
396		410.25	≤ 1,000					
397		384.43	≤ 5,000					

表2 (续)

图 5 (39/42)

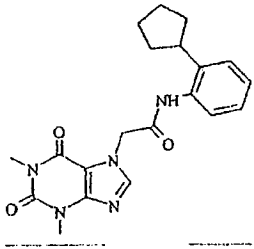
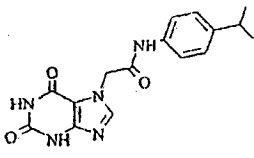
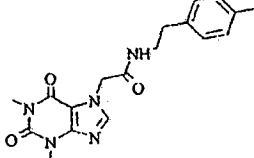
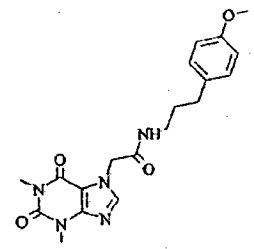
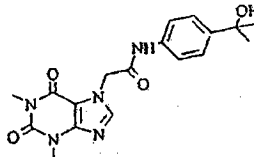
化合物 编号	结构	分子量	hTRPA1	hTRPA1	hTRPA3	hERG	hTRPV4	hNaV1.2
			膜片内 向IC ₅₀ (nM)	Fluor IC ₅₀ (nM)	P1内向 IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)
398		381.43	≤ 10,000					
399		327.34	≤ 10,000					
400		355.39	≤ 1,000					
401		385.42	≤ 5,000					
402		371.39	≤ 5,000					

表2 (续)

图 5 (40/42)

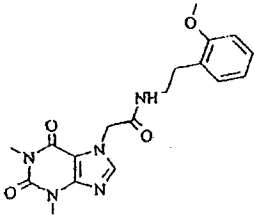
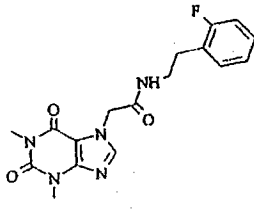
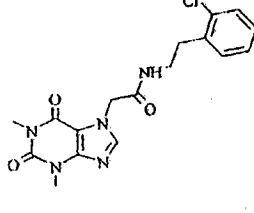
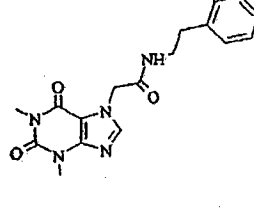
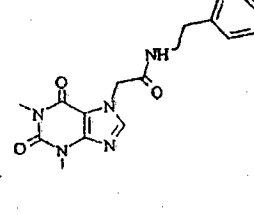
化合物 编号	结构	分子量	hTRPA1	hTRPA1	hTRPA3	hERG	hTRPV4	hNaV1.2
			膜片内 向IC50 (nM)	Fluor IC50 (nM)	P1内向 IC50 (nM)	IC50 (nM)	IC50 (nM)	IC50 (nM)
403		371.39	> 10,000					
404		359.35	$\leq 1,000$					
405		375.81	$\leq 10,000$					
406		355.39	$\leq 10,000$					
407		355.39	$\leq 10,000$					

表2 (续)

图 5 (41/42)

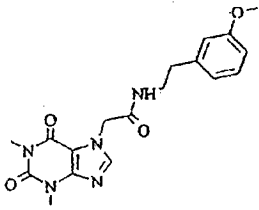
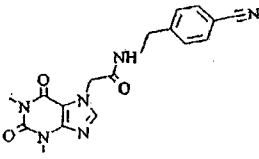
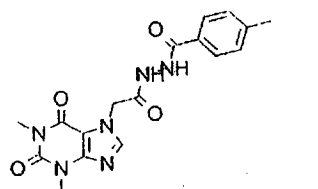
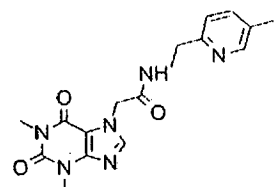
化合物 编号	结构	分子量	hTRPA1	hTRPA3	hERG	hTRPV4	hNaV1.2
			膜片内 向IC ₅₀ (nM)	Fluor IC ₅₀ (nM)	P1内向 IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)
408		371.39	≤ 5,000				
409		366.37	≤ 10,000				

表2 (续)

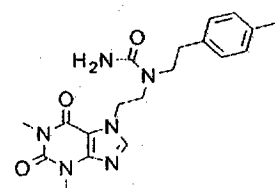
图 5 (42/42)



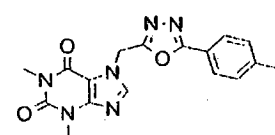
D



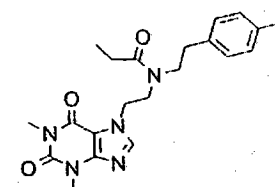
D



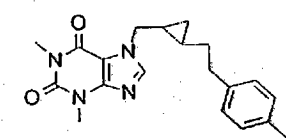
D



B

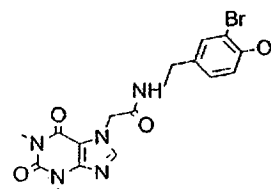


D

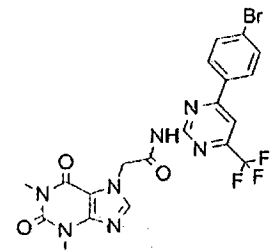


D

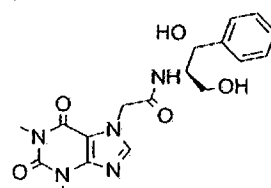
图 6(1/83)



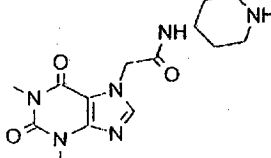
C



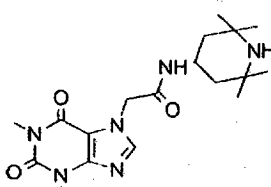
D



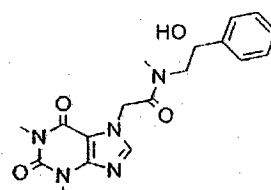
D



D

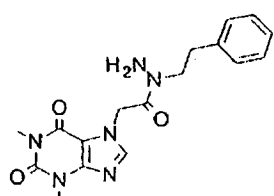


D

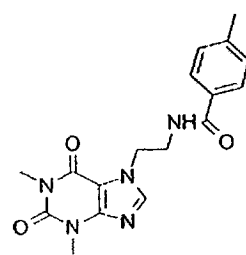


C

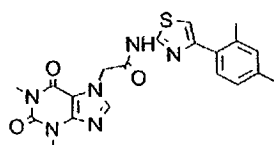
图 6(2/83)



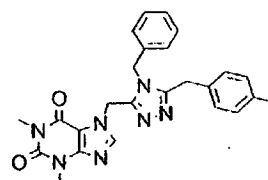
D



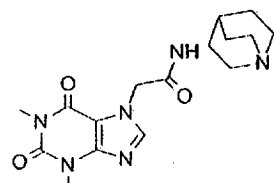
D



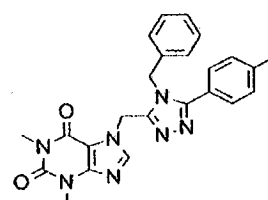
A



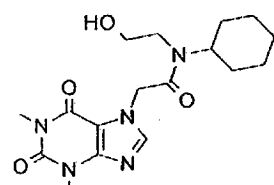
D



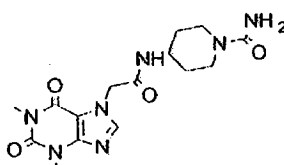
D



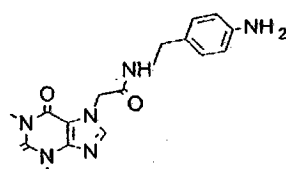
D



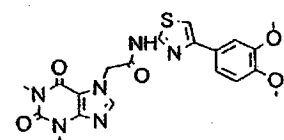
D



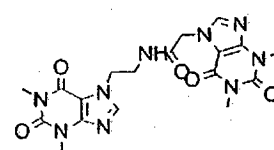
D



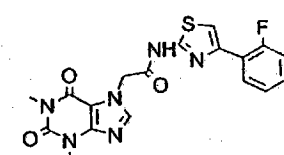
D



C



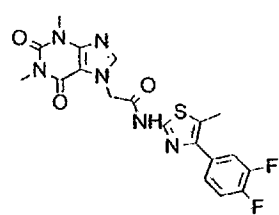
D



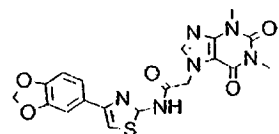
A

图 6(3/83)

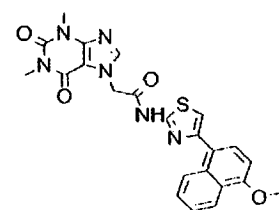
图 6(4/83)



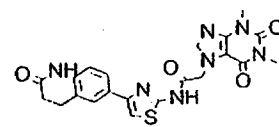
A



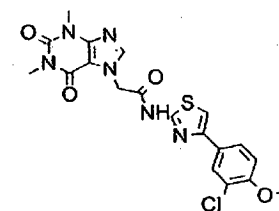
D



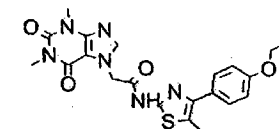
B



C

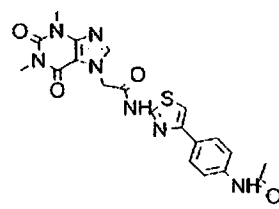


D

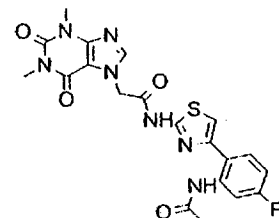


A

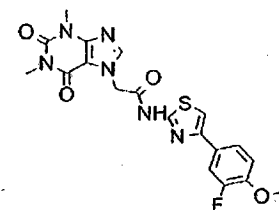
图 6(5/83)



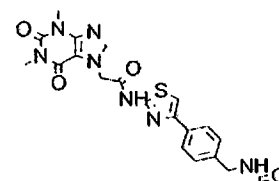
C



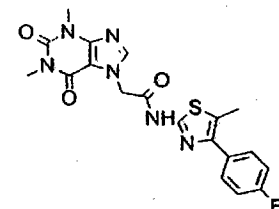
C



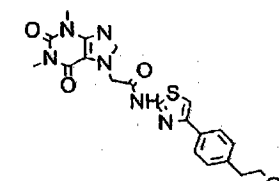
A



C



A



B

图 6(6/83)

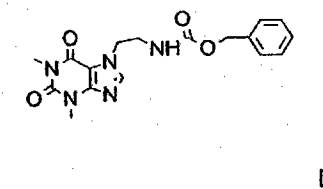
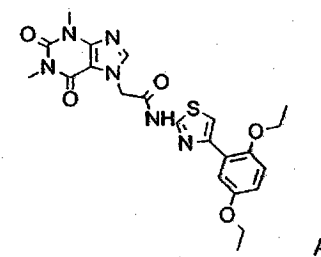
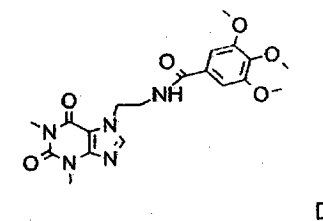
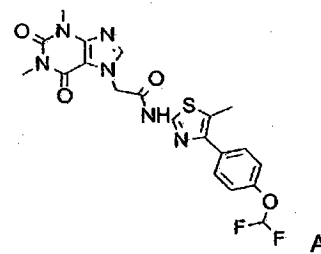
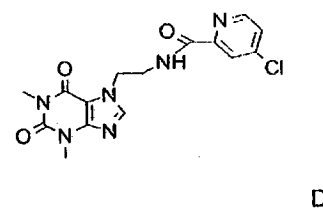
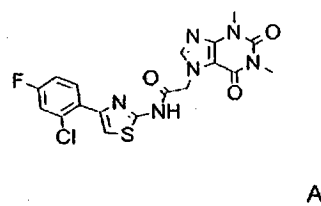
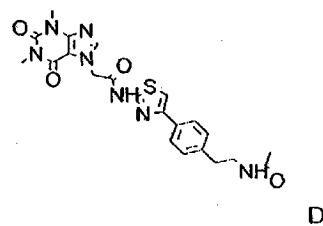
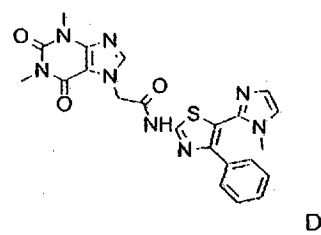
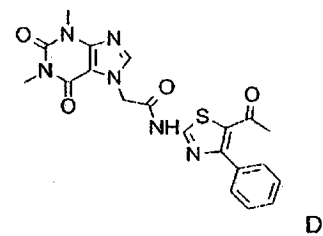
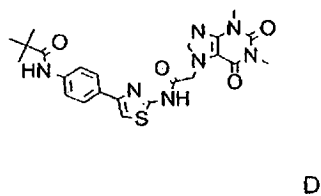
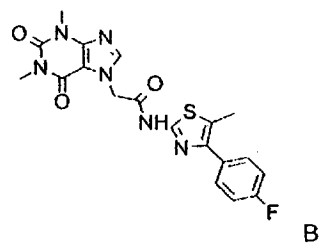
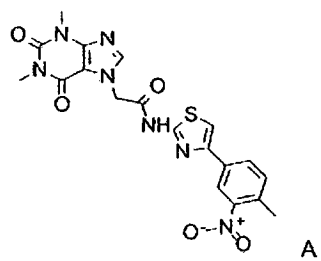
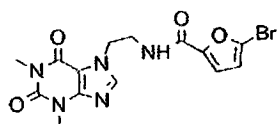
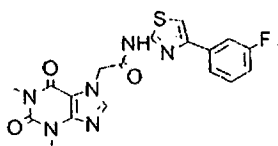


图 6(7/83)

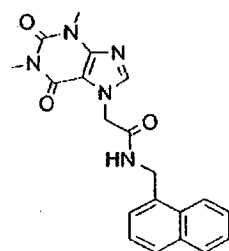
图 6(8/83)



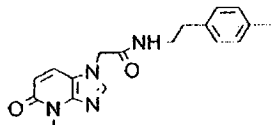
D



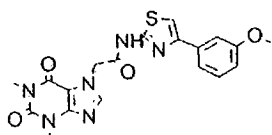
A



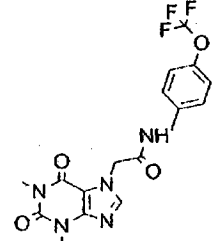
D



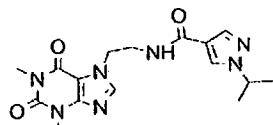
D



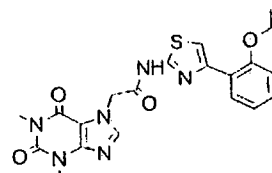
A



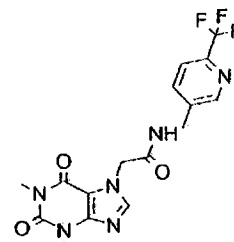
D



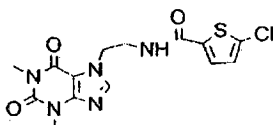
D



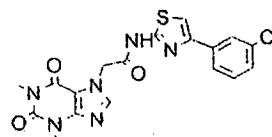
A



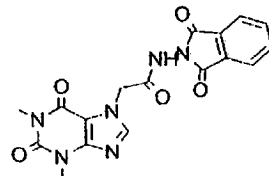
D



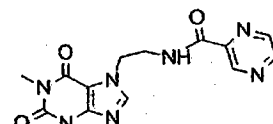
D



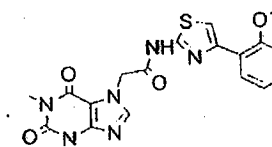
A



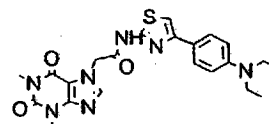
D



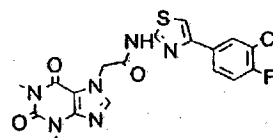
D



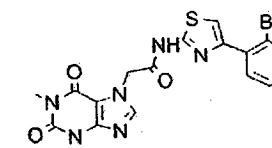
A



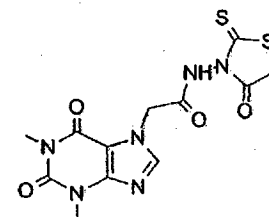
B



A



A

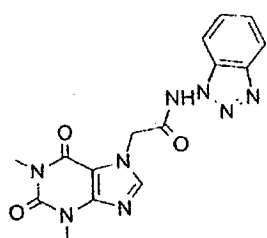


D

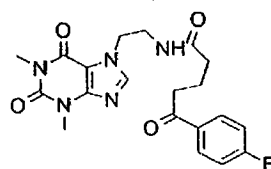
图 6(9/83)

图 6(10/83)

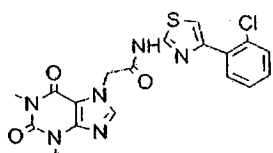
图 6(11/83)



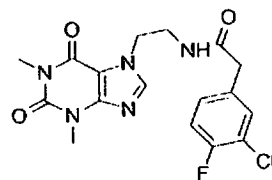
D



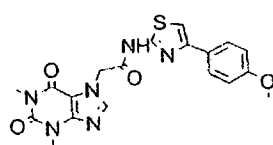
D



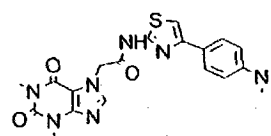
A



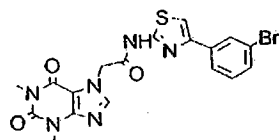
D



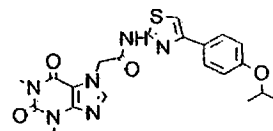
B



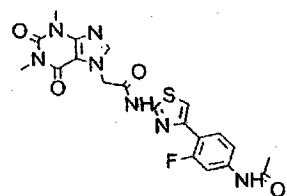
D



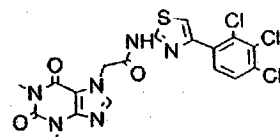
A



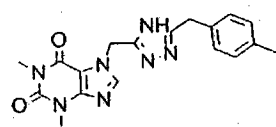
A



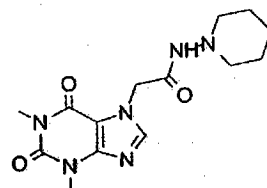
D



A



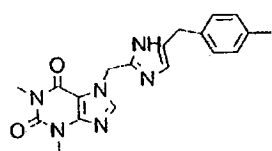
D



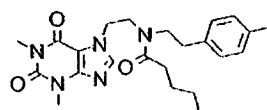
D

图 6(12/83)

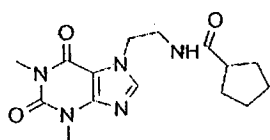
图 6(13/83)



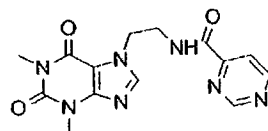
D



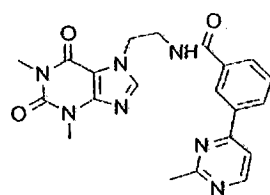
D



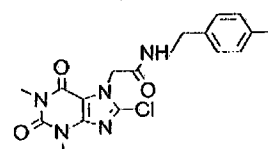
D



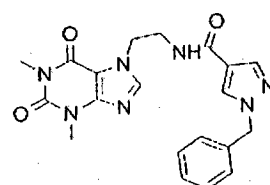
D



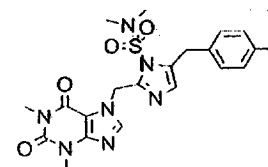
D



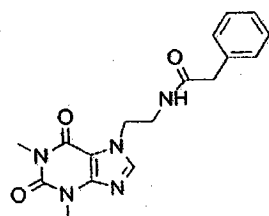
D



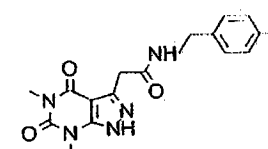
D



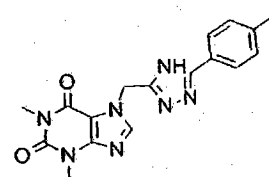
D



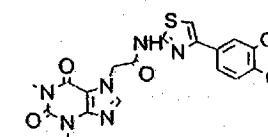
D



D



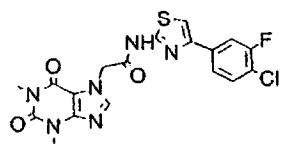
C



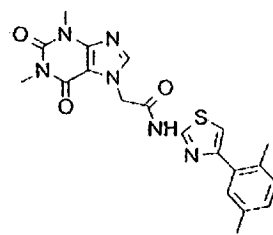
A

图 6(14/83)

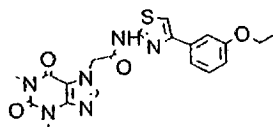
图 6(15/83)



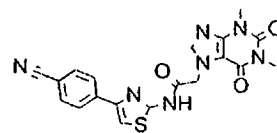
A



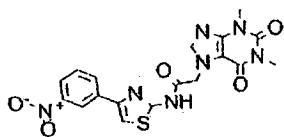
A



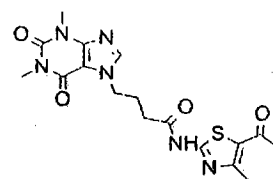
B



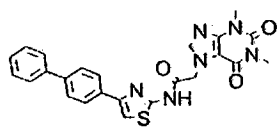
B



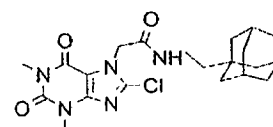
D



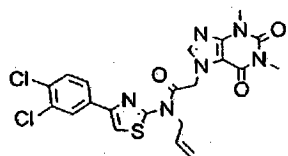
D



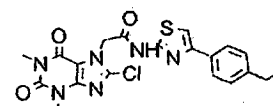
D



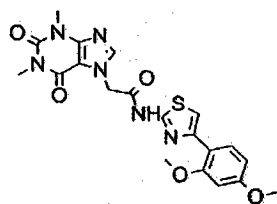
D



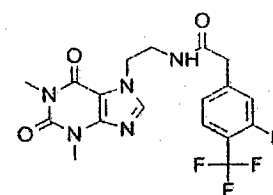
D



A



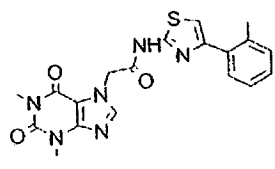
D



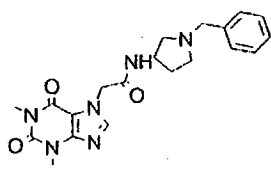
D

图 6(16/83)

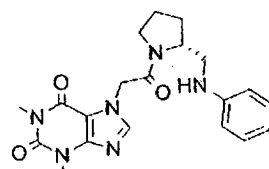
图 6(17/83)



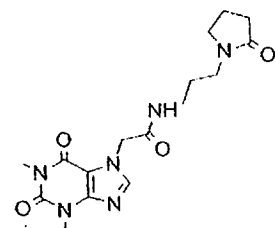
A



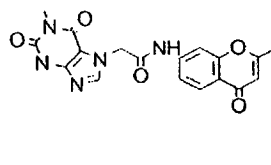
D



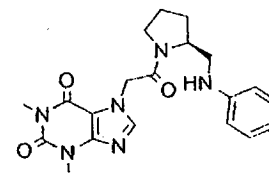
D



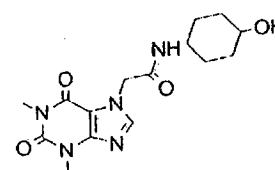
D



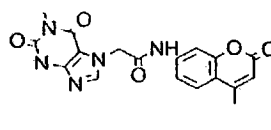
D



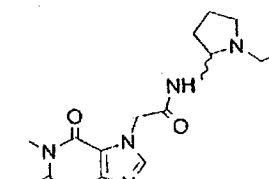
D



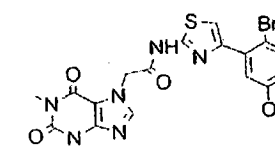
D



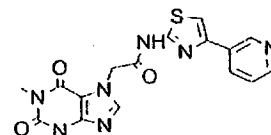
D



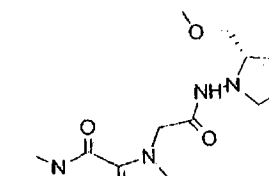
D



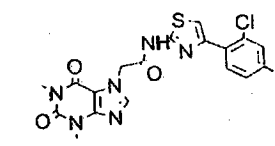
A



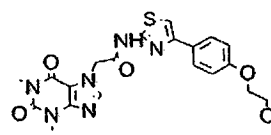
D



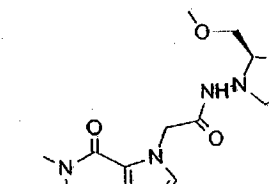
D



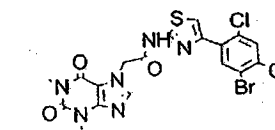
A



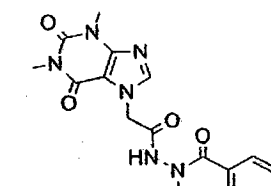
D



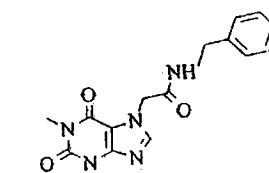
D



A



D

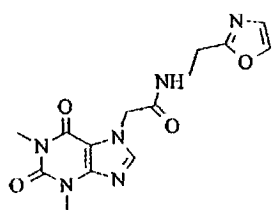


D

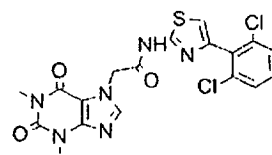
图 6(18/83)

图 6(19/83)

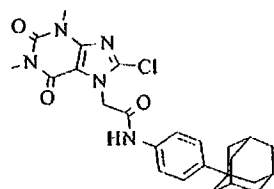
图 6(20/83)



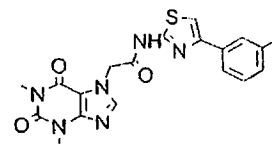
D



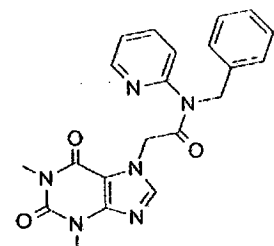
B



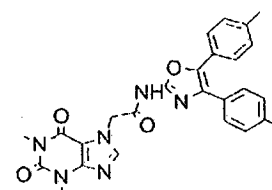
A



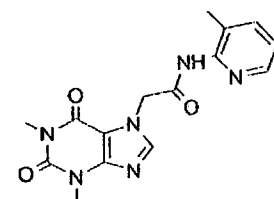
B



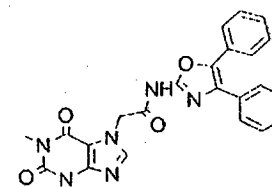
D



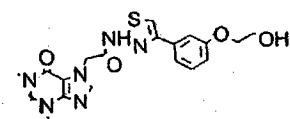
B



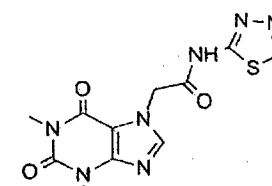
D



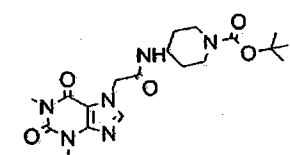
B



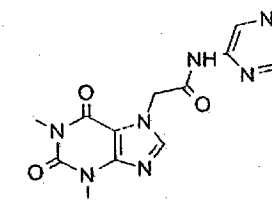
D



D



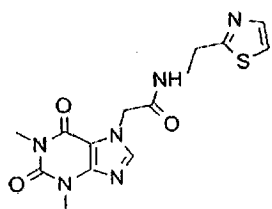
D



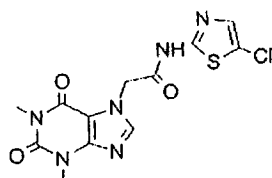
D

图 6 (21/83)

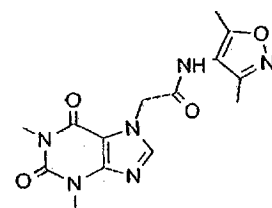
图 6 (22/83)



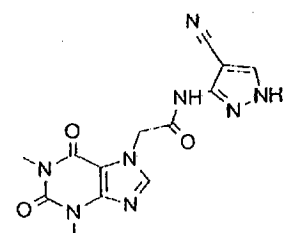
D



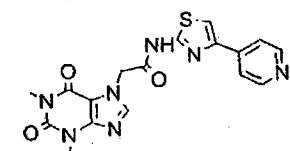
B



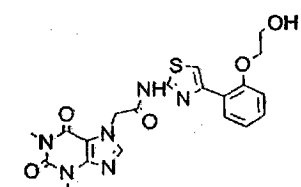
D



D

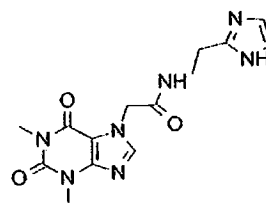


B

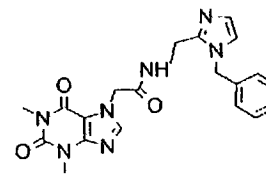


B

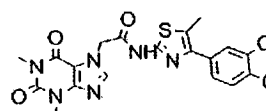
图 6 (23/83)



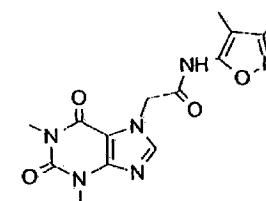
D



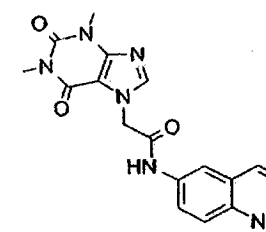
D



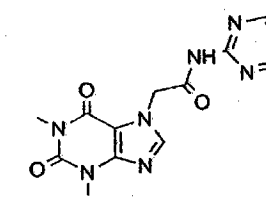
B



D

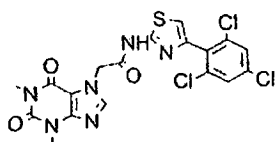


D

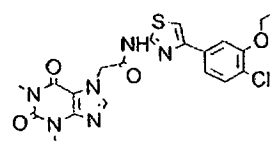


D

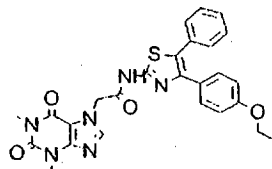
图 6 (24/83)



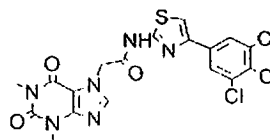
A



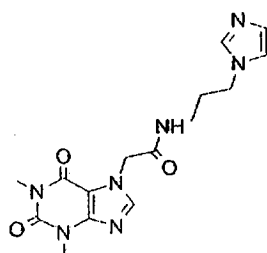
A



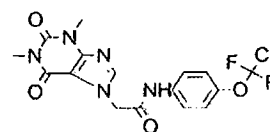
B



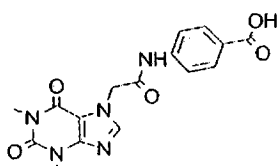
A



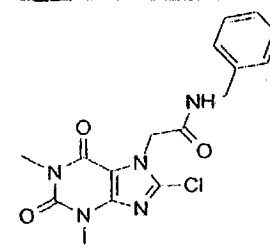
D



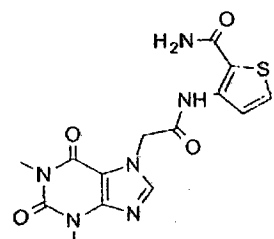
A



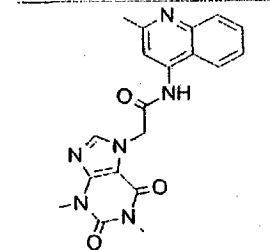
D



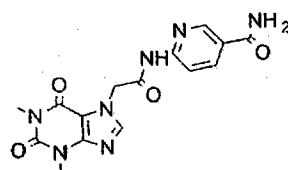
D



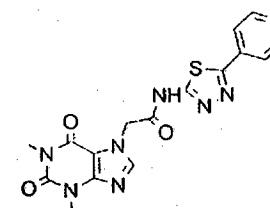
D



D



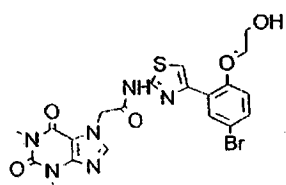
D



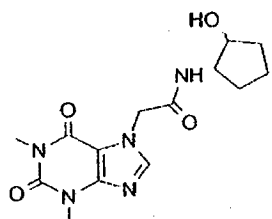
D

图 6 (25/83)

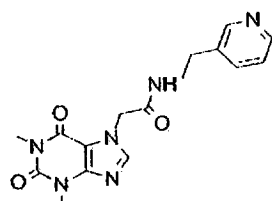
图 6 (26/83)



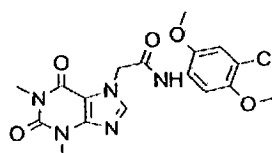
D



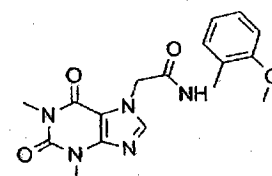
D



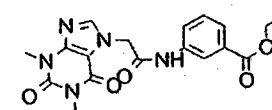
D



B

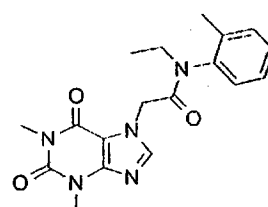


D

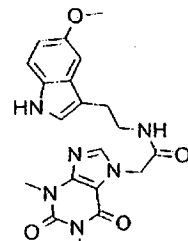


B

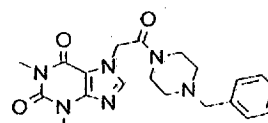
图 6 (27/83)



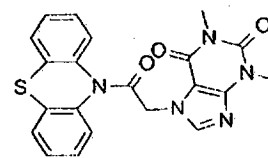
D



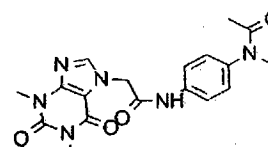
D



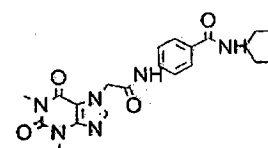
D



D



D



D

图 6 (28/83)

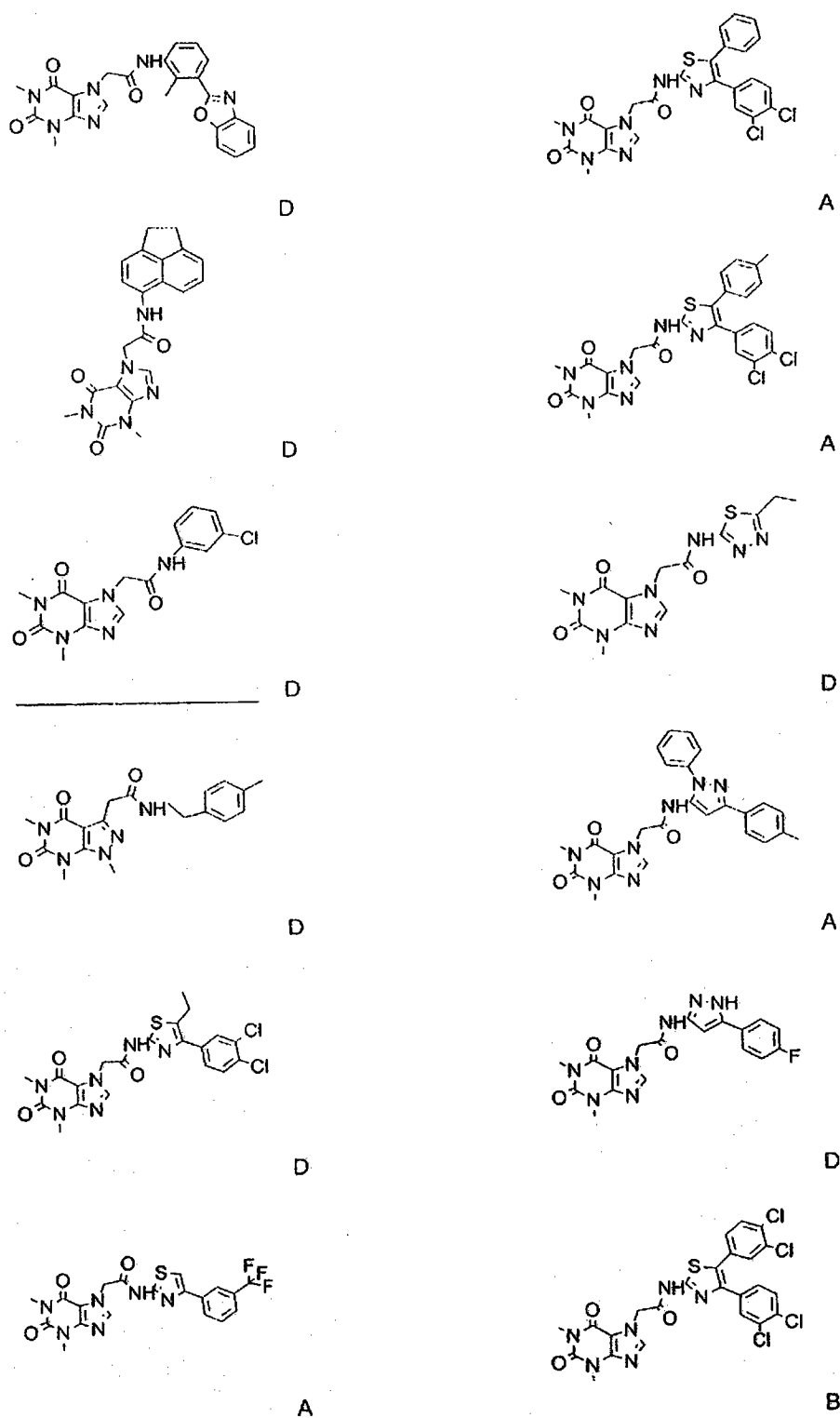


图 6 (30/83)

图 6 (29/83)

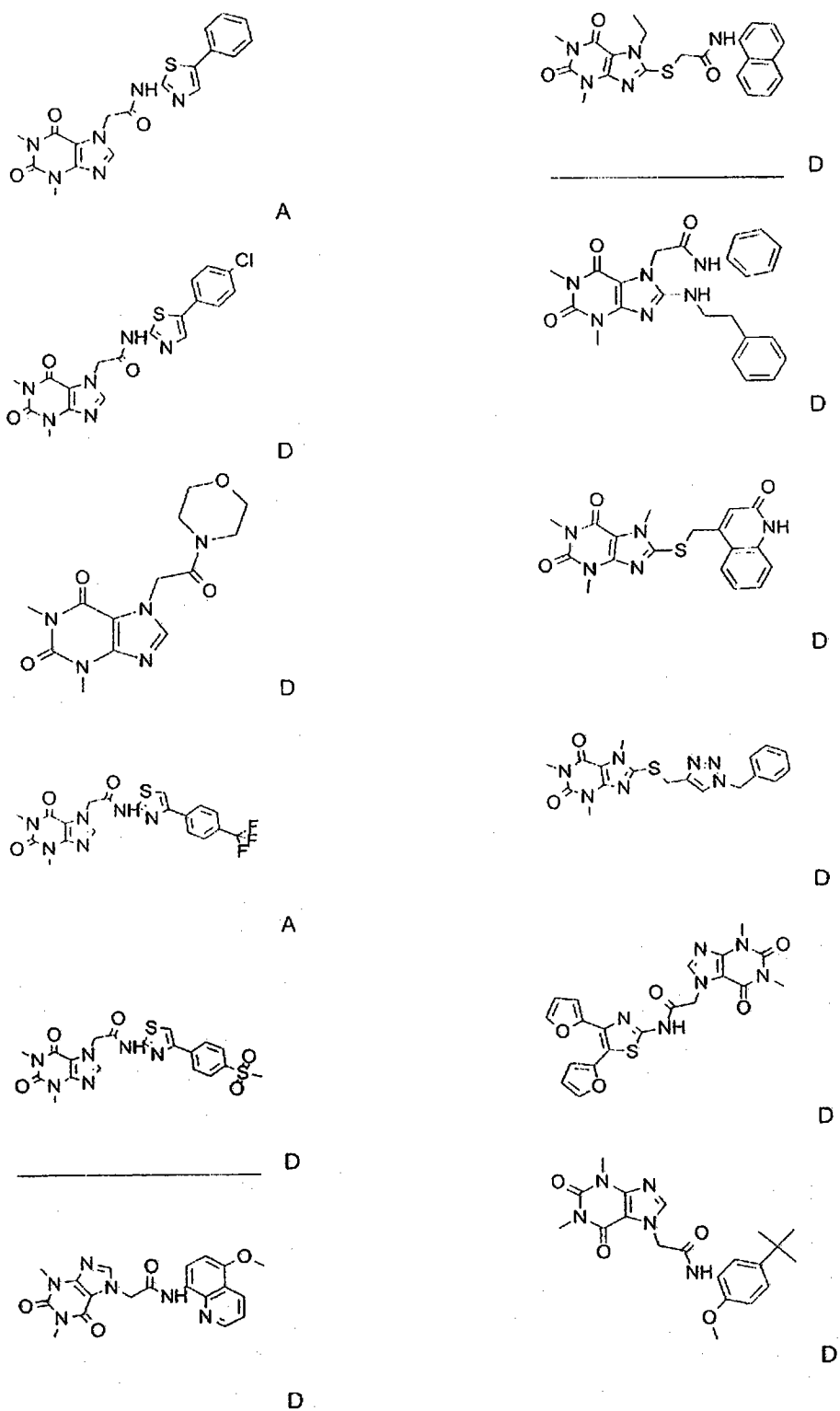


图 6 (31/83)

图 6 (32/83)

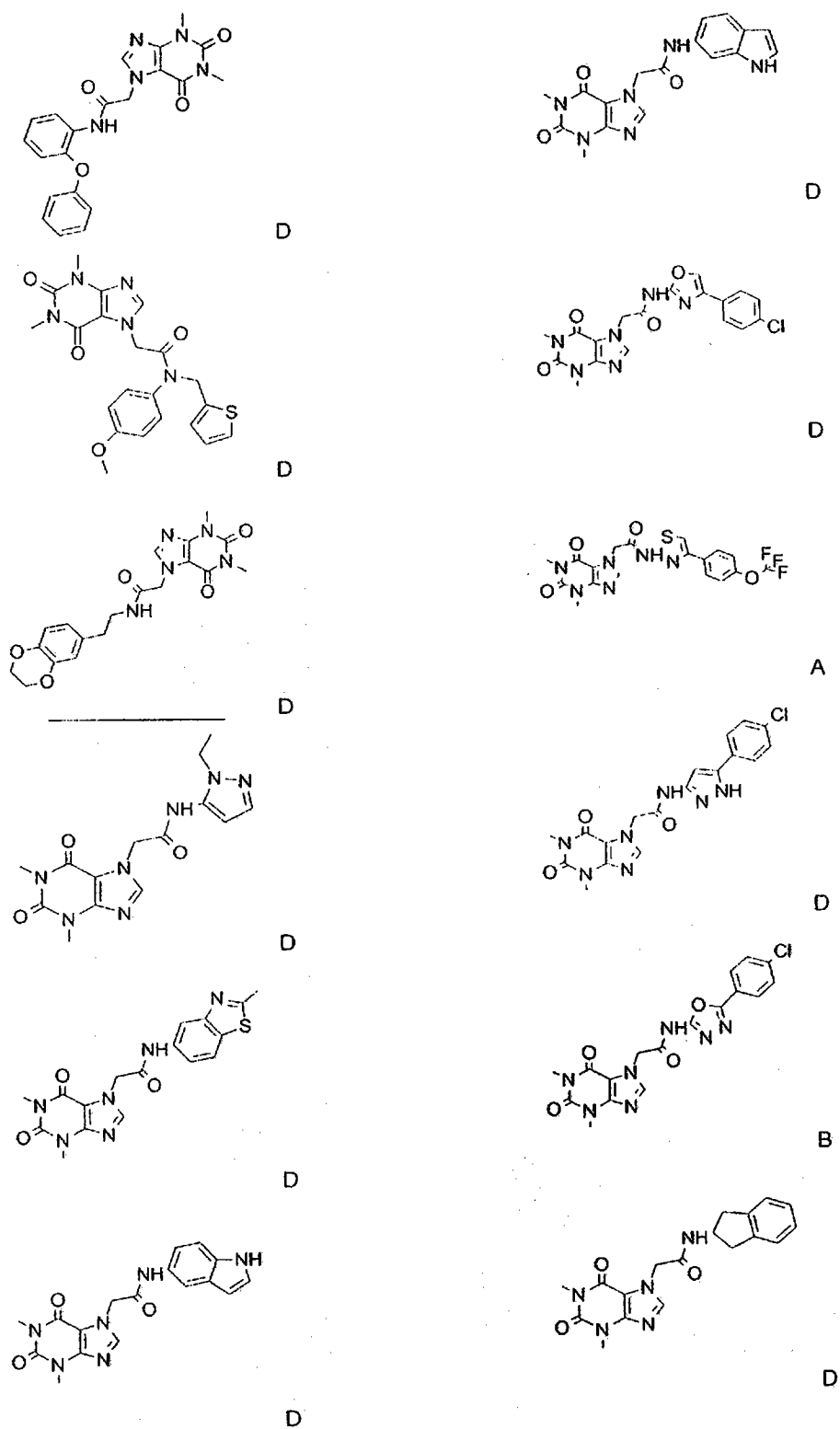
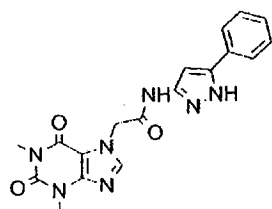
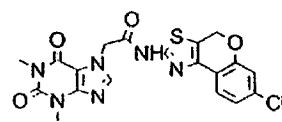


图 6 (33/83)

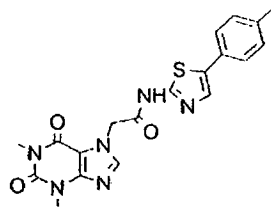
图 6 (34/83)



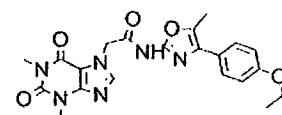
D



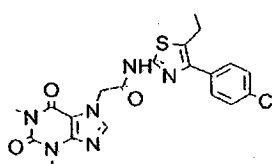
A



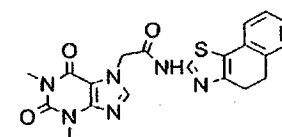
D



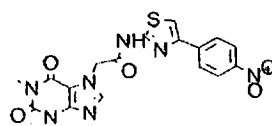
B



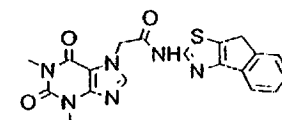
A



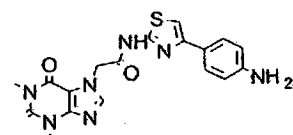
A



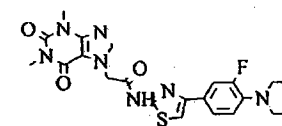
A



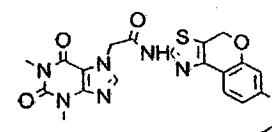
B



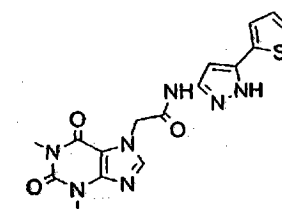
D



B



A



D

图 6(35/83)

图 6(36/83)

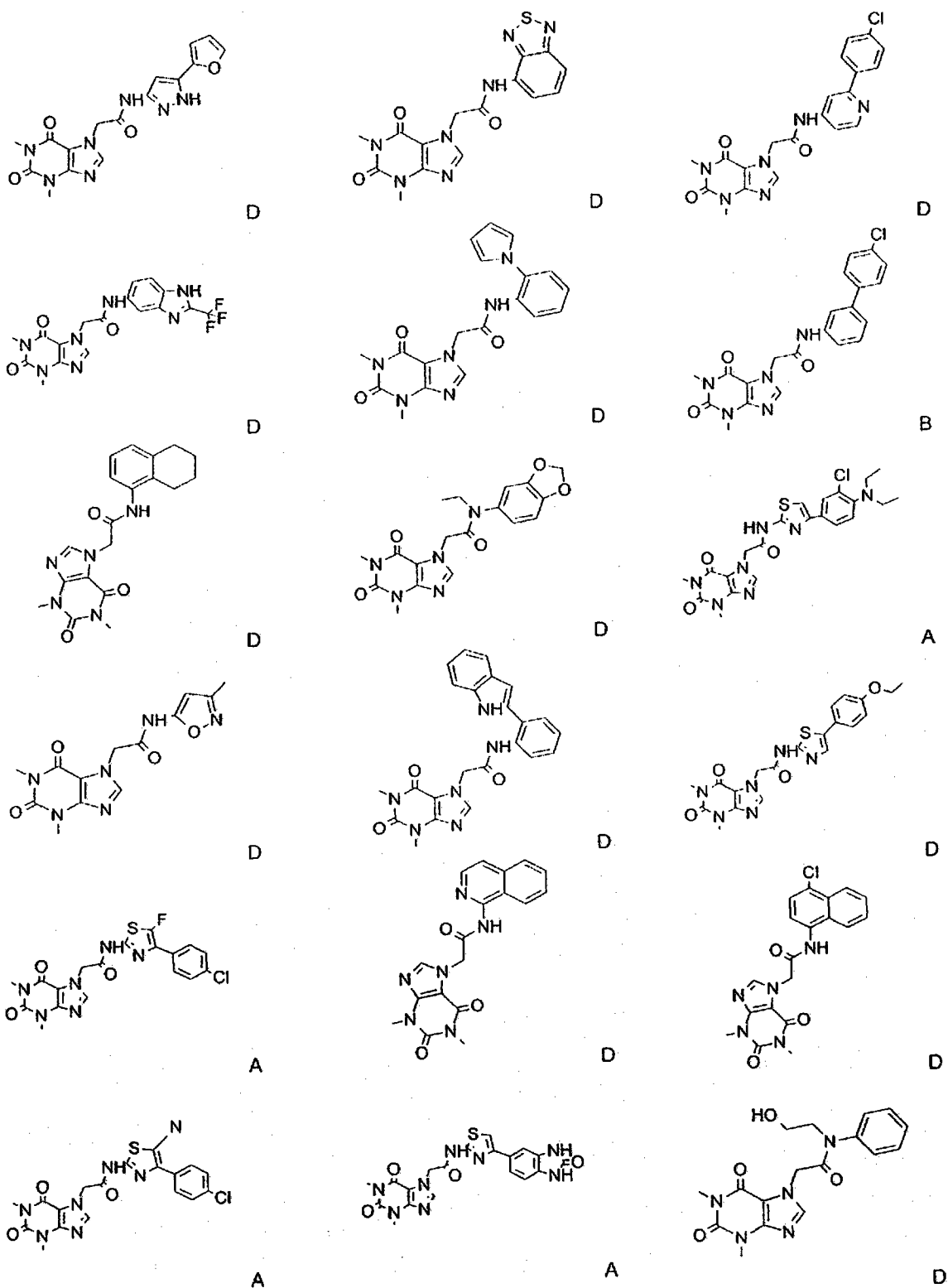


图 6 (37/83)

图 6 (38/83)

图 6 (39/83)

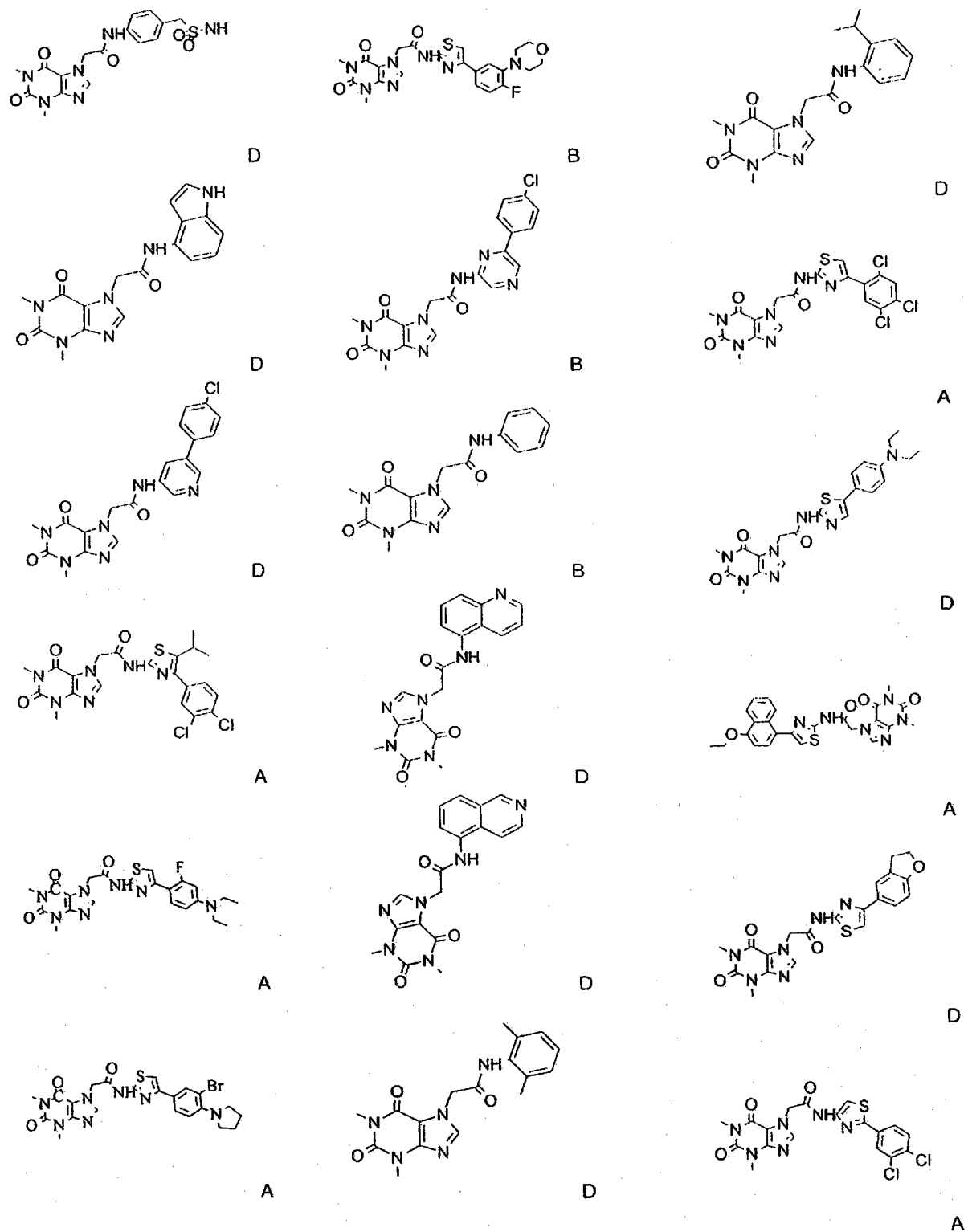
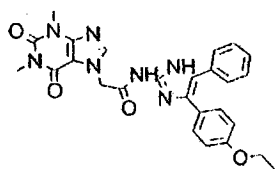


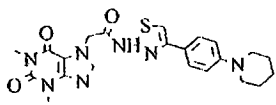
图 6(40/83)

图 6(41/83)

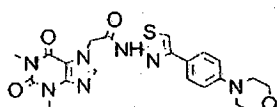
图 6(42/83)



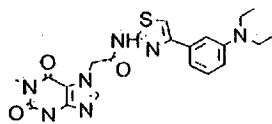
A



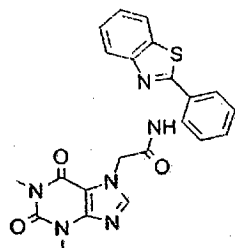
B



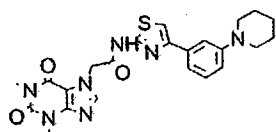
B



A

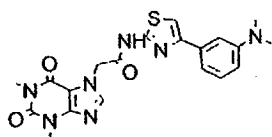


D

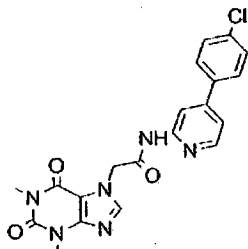


A

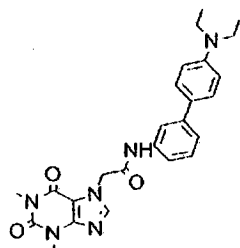
图 6(43/83)



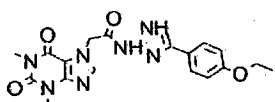
A



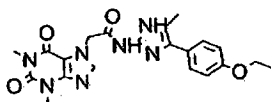
B



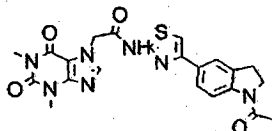
A



D

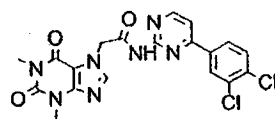


A

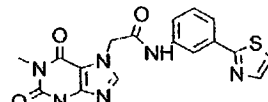


D

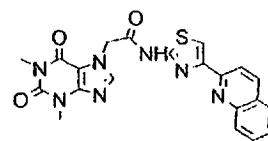
图 6(44/83)



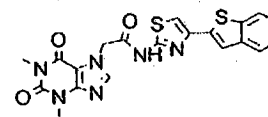
D



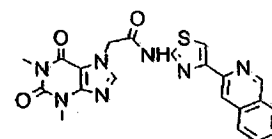
D



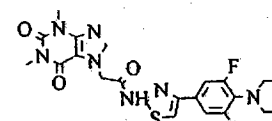
B



A



B



A

图 6(45/83)

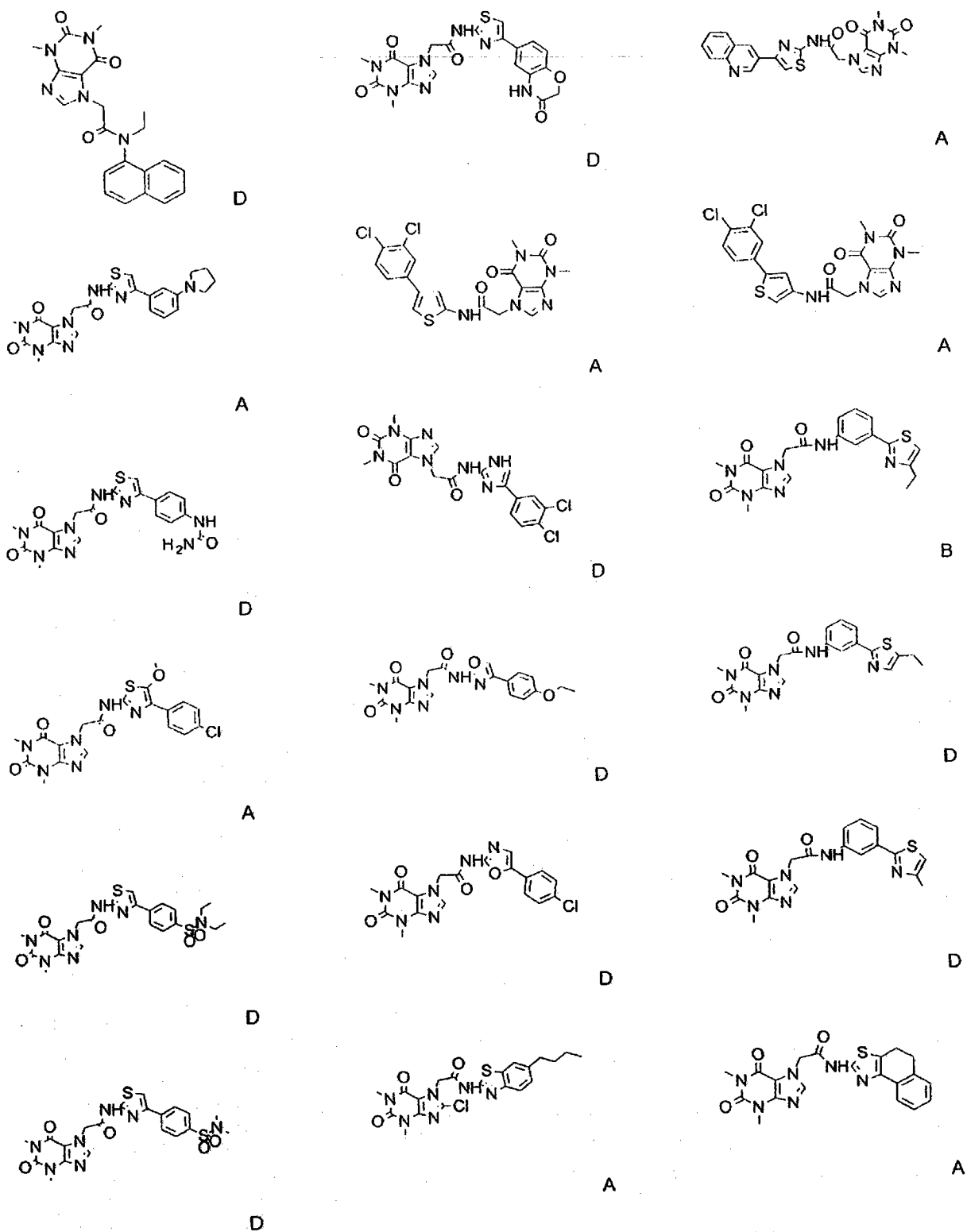
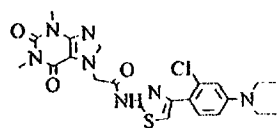


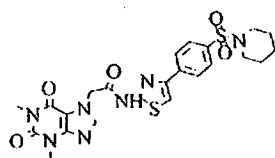
图 6 (46/83)

图 6 (47/83)

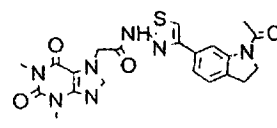
图 6 (48/83)



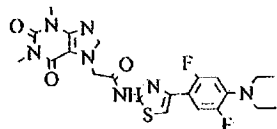
B



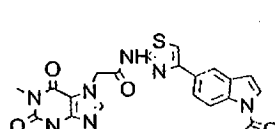
D



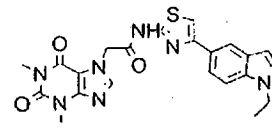
D



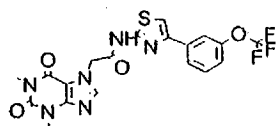
A



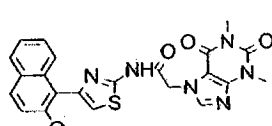
D



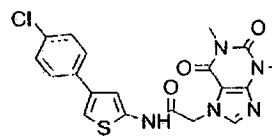
B



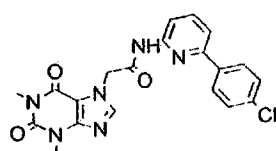
A



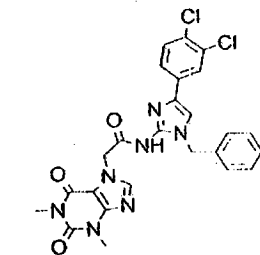
A



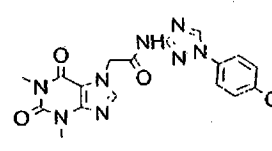
A



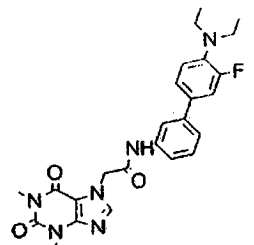
A



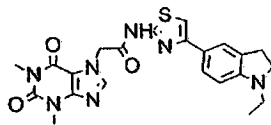
D



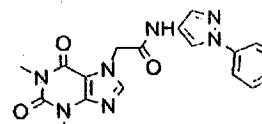
D



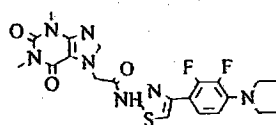
A



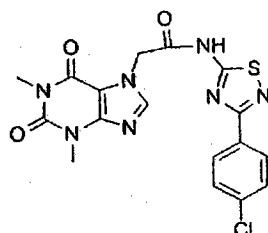
D



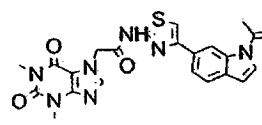
B



A



A

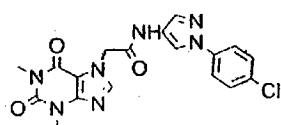


A

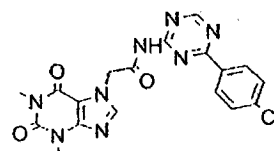
图 6(49/83)

图 6(50/83)

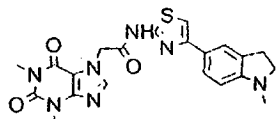
图 6(51/83)



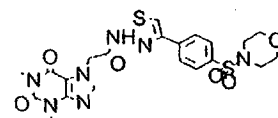
A



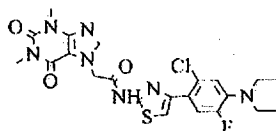
D



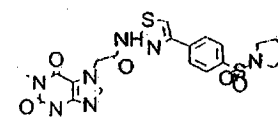
D



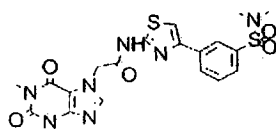
D



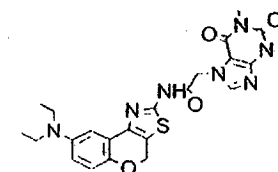
A



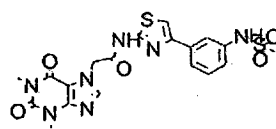
D



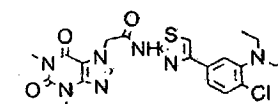
B



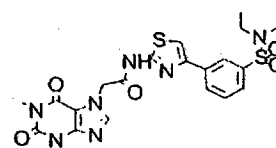
B



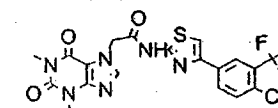
D



A



A



A

图 6 (52/83)

图 6 (53/83)

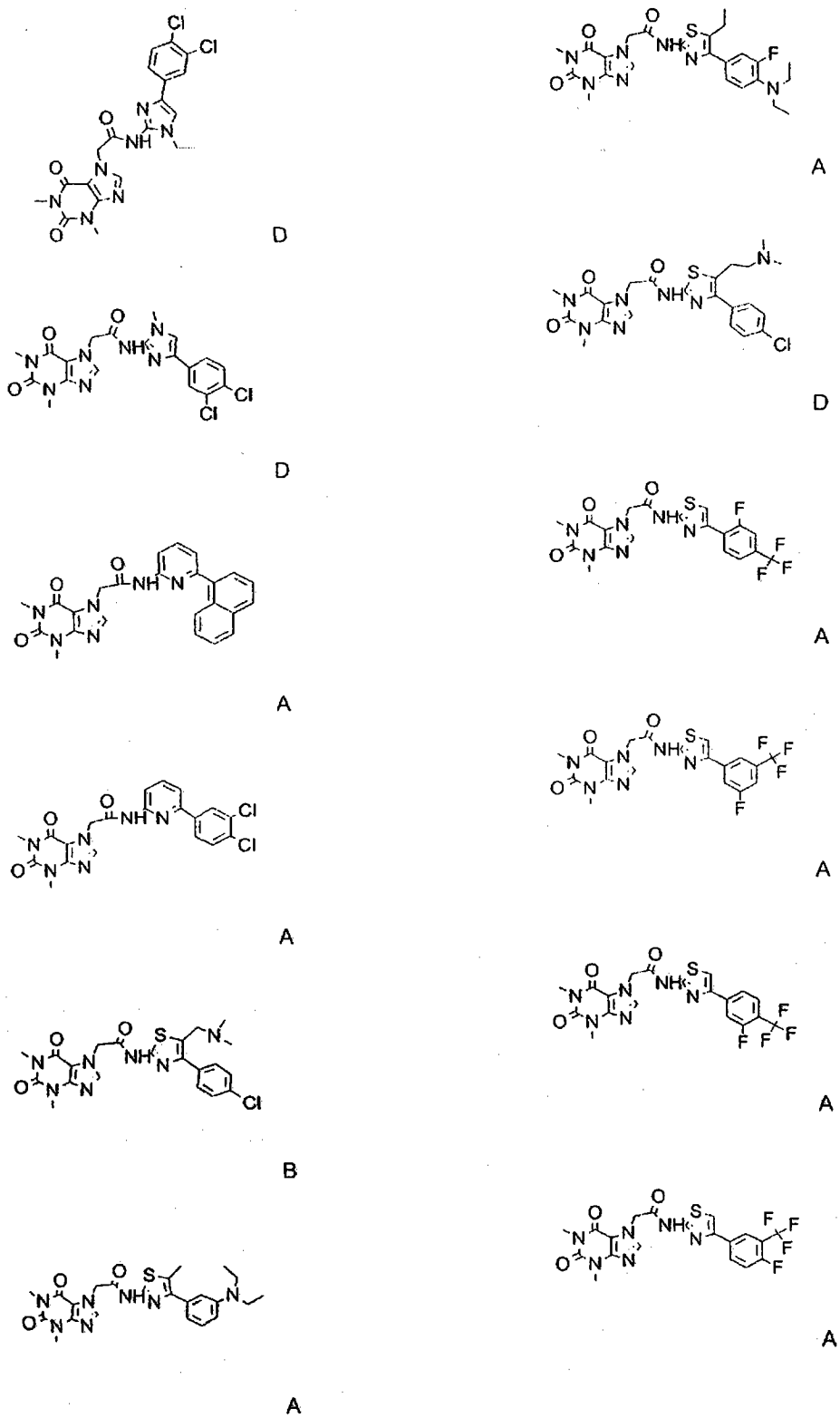
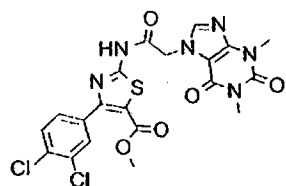
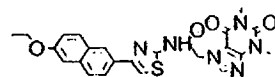


图 6 (54/83)

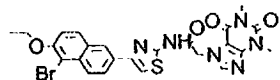
图 6 (55/83)



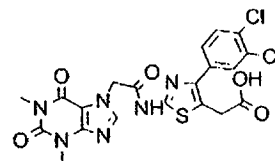
A



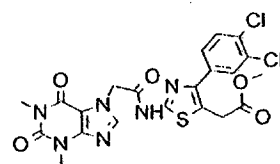
D



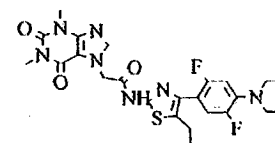
D



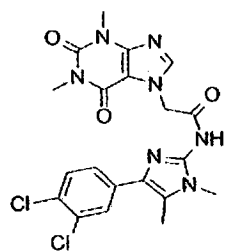
D



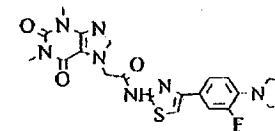
A



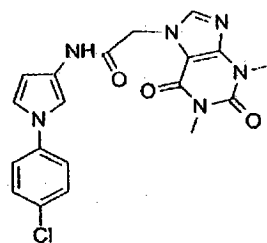
A



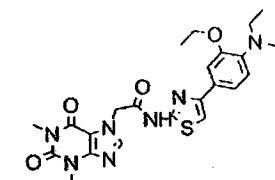
D



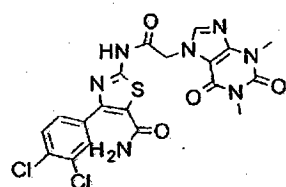
D



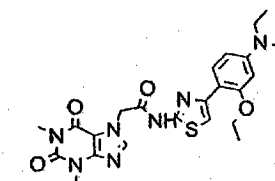
A



D



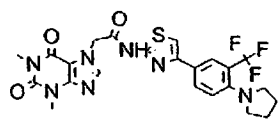
D



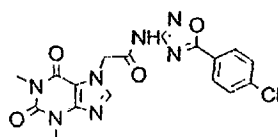
B

图 6 (56/83)

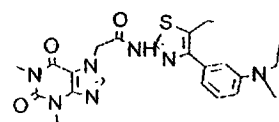
图 6 (57/83)



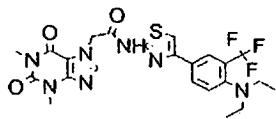
A



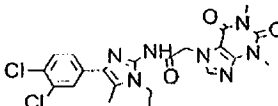
D



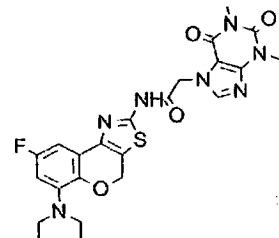
A



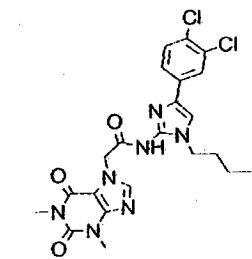
A



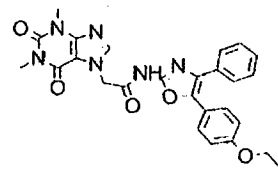
B



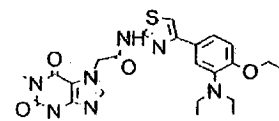
A



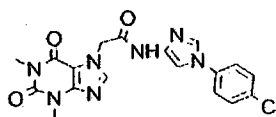
D



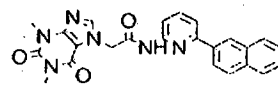
A



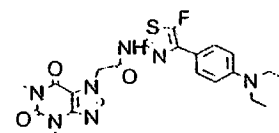
D



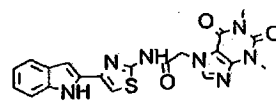
D



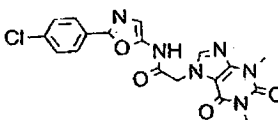
A



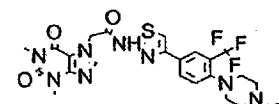
D



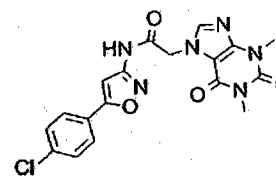
D



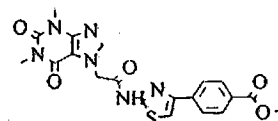
A



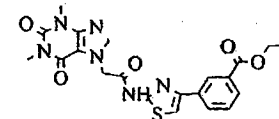
D



A



A

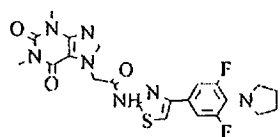


A

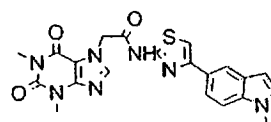
图 6(58/83)

图 6(59/83)

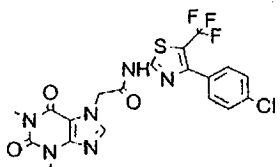
图 6(60/83)



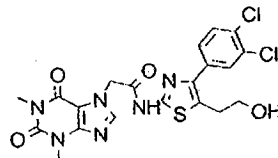
A



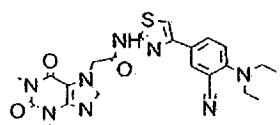
D



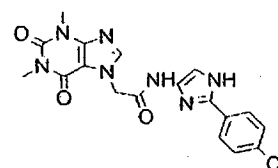
A



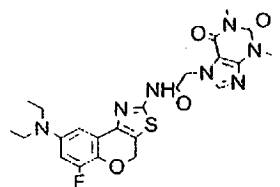
D



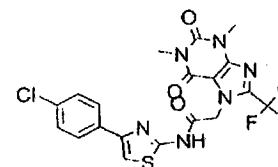
A



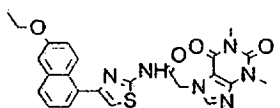
D



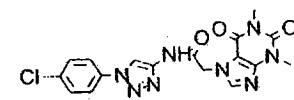
D



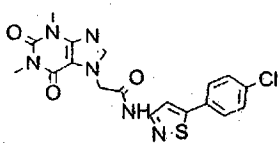
A



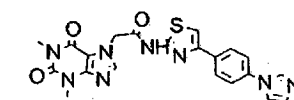
D



D



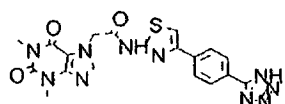
A



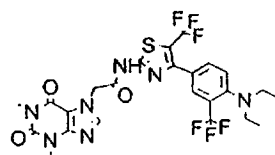
D

图 6(61/83)

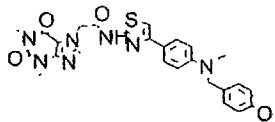
图 6(62/83)



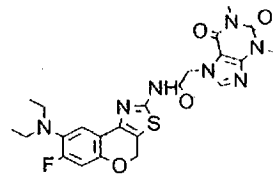
D



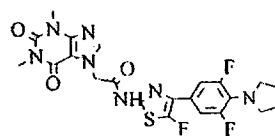
A



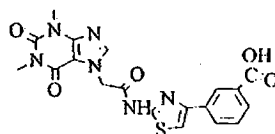
A



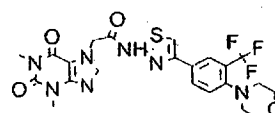
D



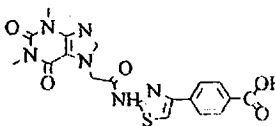
A



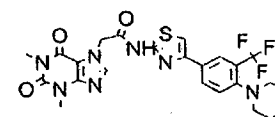
D



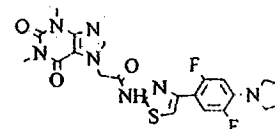
A



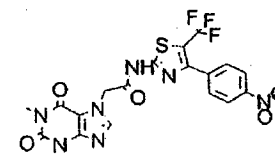
D



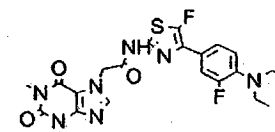
A



A



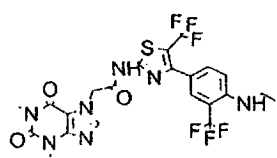
A



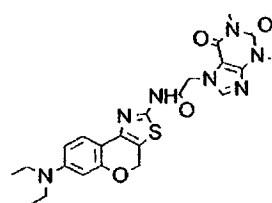
D

图 6 (63/83)

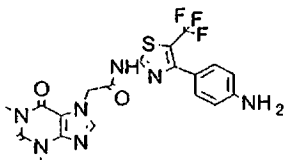
图 6 (64/83)



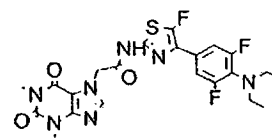
B



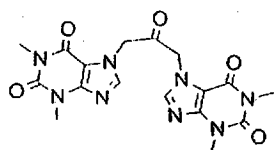
B



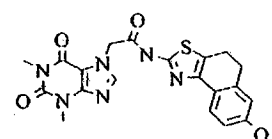
D



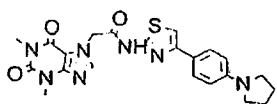
B



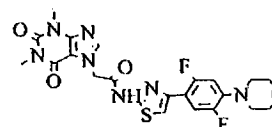
D



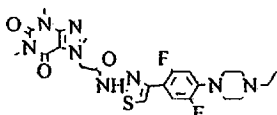
A



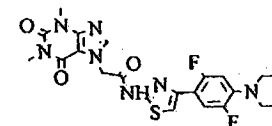
B



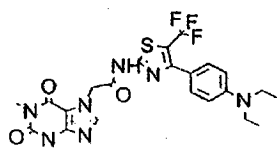
D



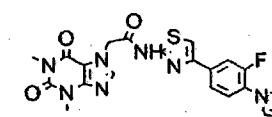
B



A



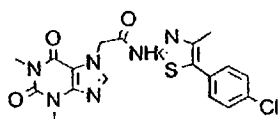
B



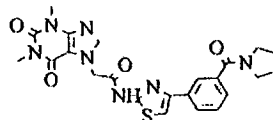
A

图 6 (65/83)

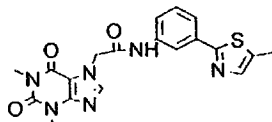
图 6 (66/83)



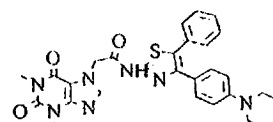
A



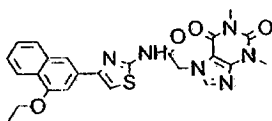
D



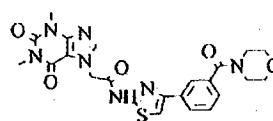
A



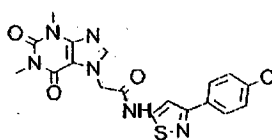
A



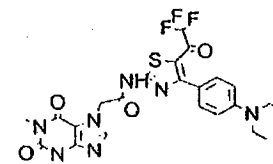
D



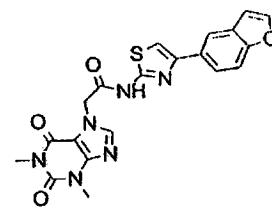
D



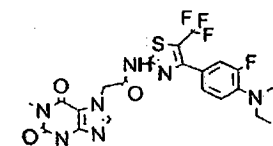
A



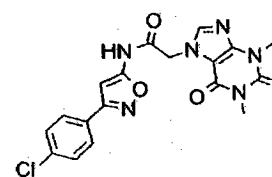
C



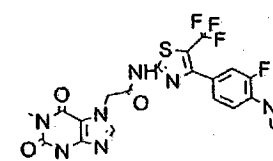
A



B



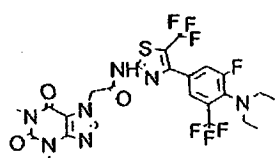
A



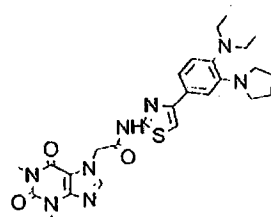
B

图 6 (67/83)

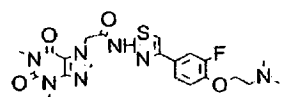
图 6 (68/83)



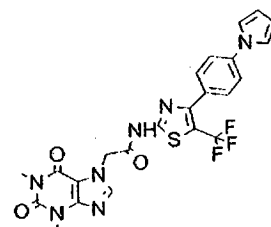
B



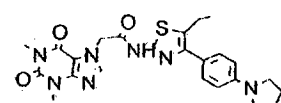
B



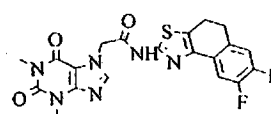
D



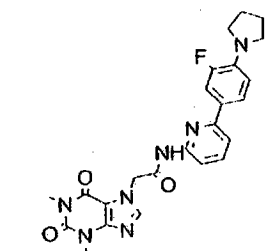
A



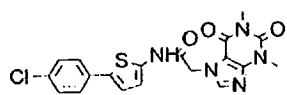
A



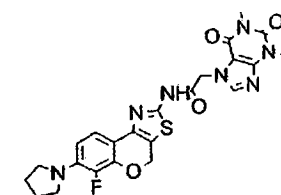
A



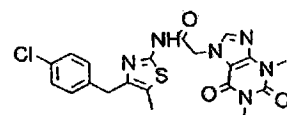
A



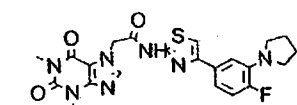
A



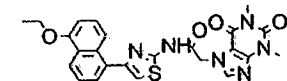
C



B



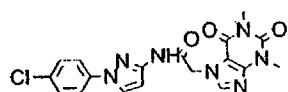
A



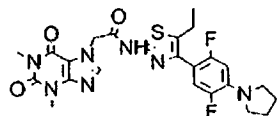
A

图 6 (69/83)

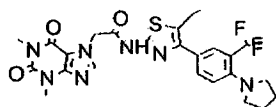
图 6 (70/83)



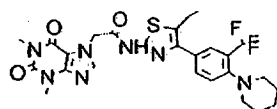
A



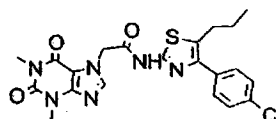
A



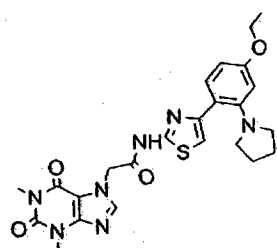
A



A

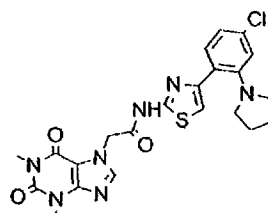


D

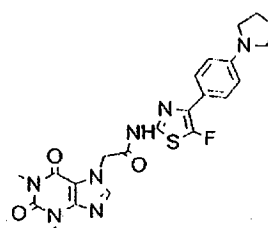


A

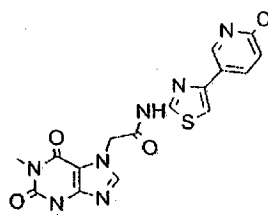
图 6 (71/83)



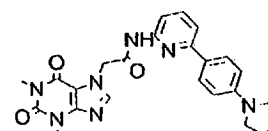
A



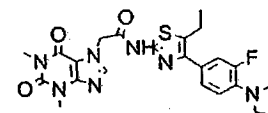
A



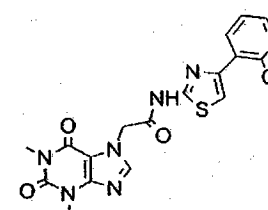
A



B

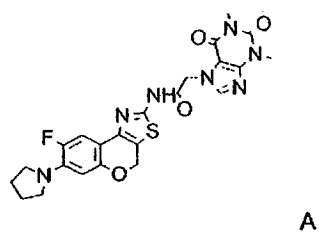


D

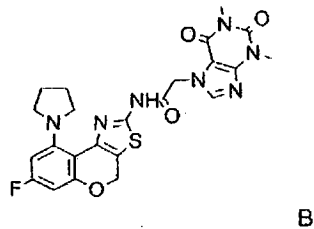


D

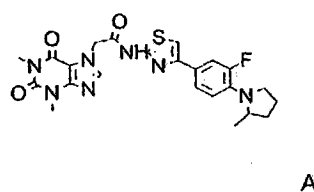
图 6 (72/83)



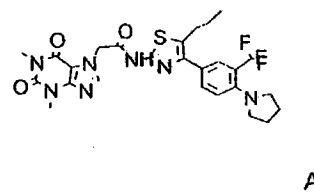
A



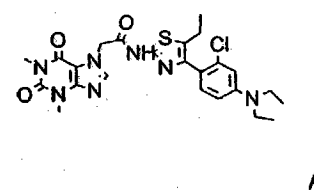
B



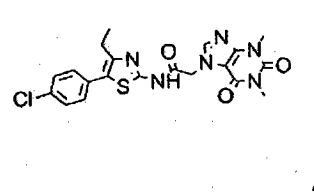
A



A

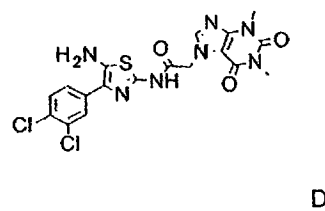


A

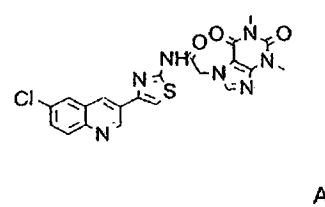


A

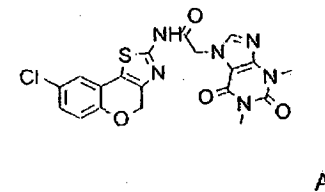
图 6(73/83)



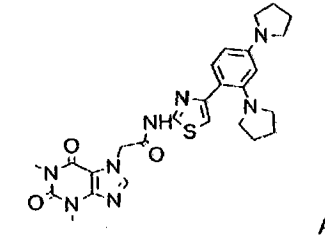
D



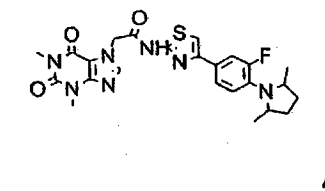
A



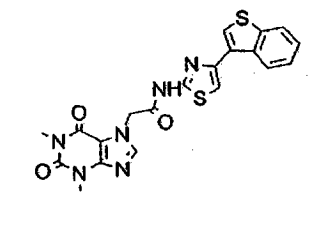
A



A

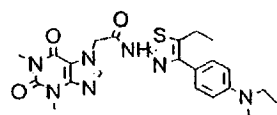


A

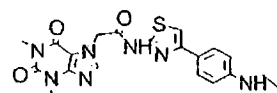


A

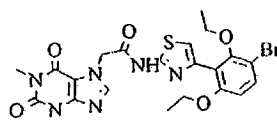
图 6(74/83)



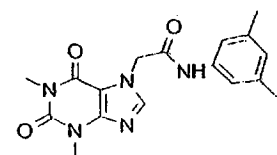
A



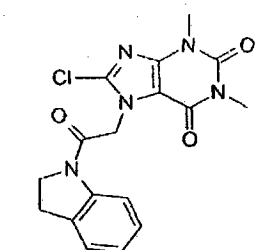
D



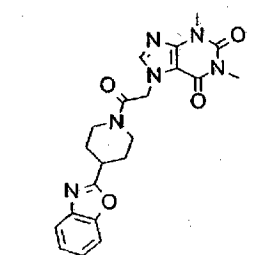
D



D

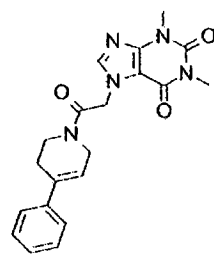


D

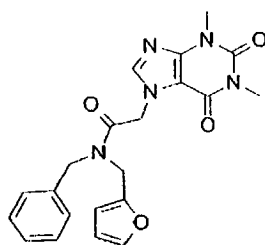


D

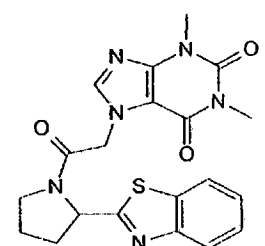
图 6(75/83)



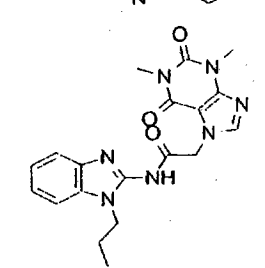
D



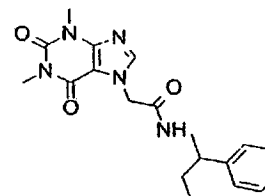
D



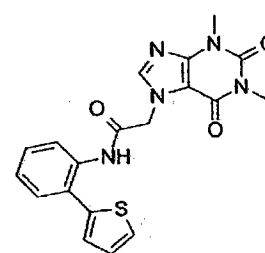
D



D

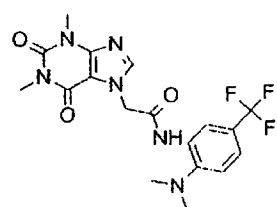


D

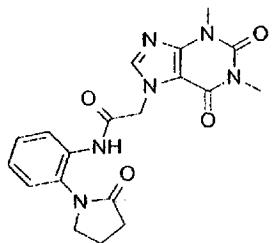


D

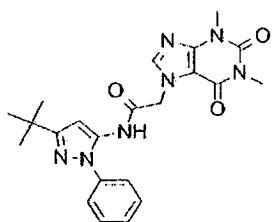
图 6(76/83)



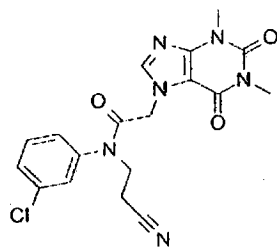
D



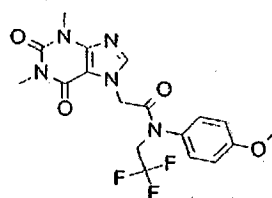
D



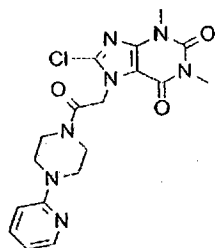
D



D

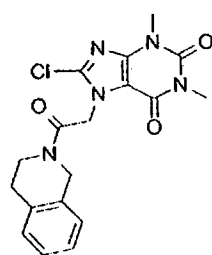


D

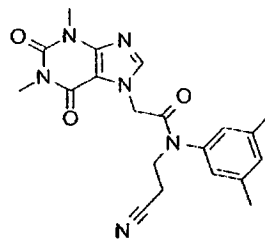


D

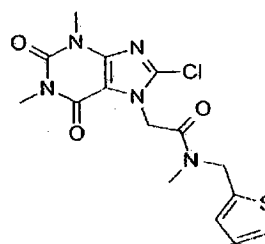
图 6 (77/83)



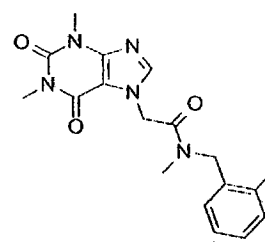
D



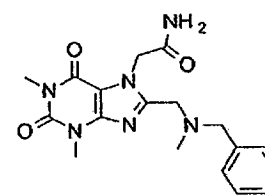
D



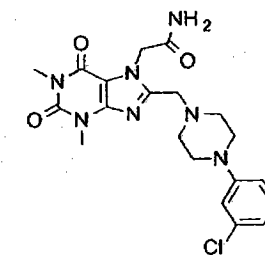
D



D

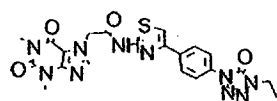


D

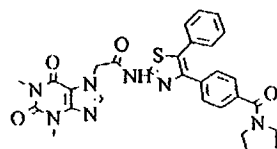


D

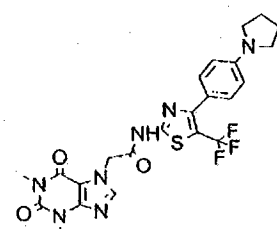
图 6 (78/83)



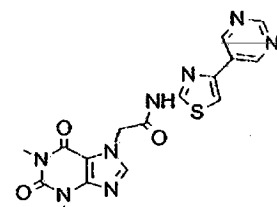
D



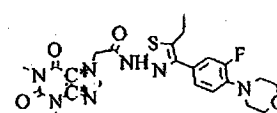
D



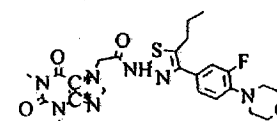
D



D

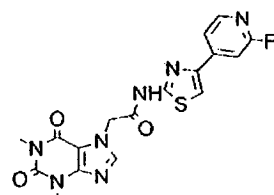


D

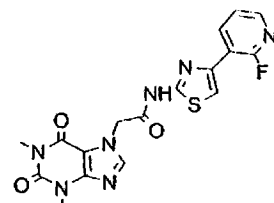


D

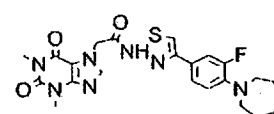
图 6(79/83)



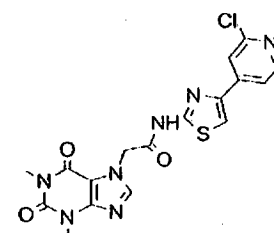
D



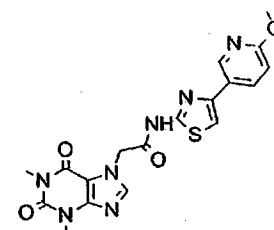
D



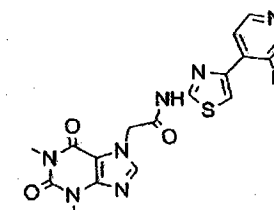
D



D

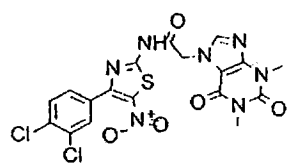


D

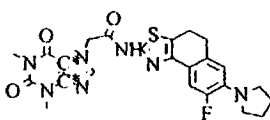


D

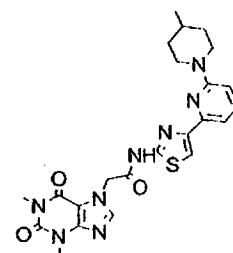
图 6(80/83)



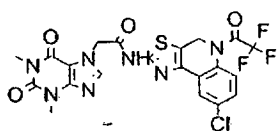
D



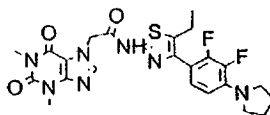
D



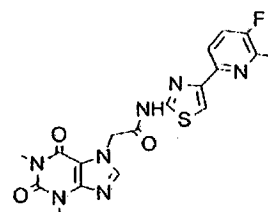
D



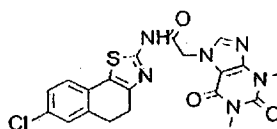
D



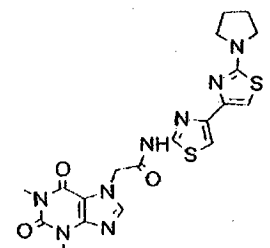
D



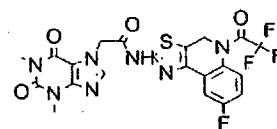
D



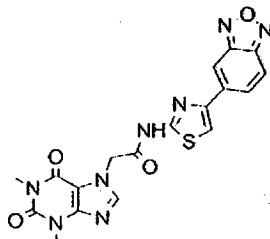
D



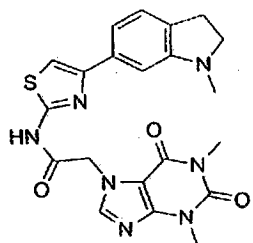
D



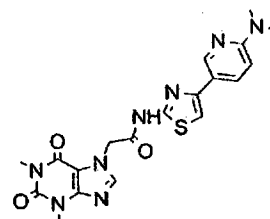
D



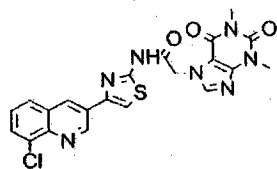
D



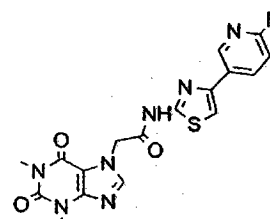
D



D



D



D

图 6(81/83)

图 6(82/83)