

二氨基嘧啶类化合物治疗咳嗽的方法

发明领域

本发明属于生物医药领域，并具体涉及治疗、遏制或减轻咳嗽或咳嗽冲动的方法，其包括向需要其的个体给药治疗有效量的二氨基嘧啶类化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药。

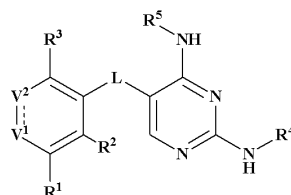
发明背景

咳嗽是一种呼吸道常见症状，其是由于气管、支气管黏膜或胸膜受炎症、异物、物理或化学性刺激引起，表现先是声门关闭，呼吸肌收缩，肺内压升高，然后声门张开，肺内空气喷射而出，通常伴随声音。咳嗽具有清除呼吸道异物和分泌物的保护性作用。但如果咳嗽不停，由急性转为慢性，常给患者带来更大的痛苦，如胸闷、咽痒和/或喘气等。

咳嗽的形成和反复发病常是许多复杂因素综合作用的结果。通常引起咳嗽的因素包括吸入物、感染、食物、气候改变等。目前仍缺乏对于各种因素导致的咳嗽的有效治疗药物。

发明概述

在一个方面中，本发明提供治疗、遏制或减轻咳嗽或咳嗽冲动的方法，其包括向需要其的个体给药治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药：



式(I)

其中：

L 选自 C(=O)、CRR'、NR、O、S、S=O 和 S(=O)₂；

V¹ 选自 N、 $\text{N}^{\oplus}-\text{O}^{\ominus}$ 和 NR；

V² 选自 CR⁶ 和 C(=O)；

---表示单键或双键，条件是当---为单键时，V¹ 为 NR 并且 V² 为 C(=O)；

R 和 R' 各自独立地选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、饱和或部分不饱和的 C₃₋₁₀ 环烷基、饱和或部分不饱和的 3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-14 元杂芳基和 C₆₋₁₂ 芳烷基，所述环烷基和杂环基中至多 2 个环成员为 C(=O)；

R¹、R²、R³ 和 R⁶ 各自独立地选自 H、卤素、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-Se-R、-Si(R)₃、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、饱和或部分不饱和的 C₃₋₁₀ 环烷基、饱和或部分不饱和的 3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-14 元杂芳基、C₆₋₁₂ 芳烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-OR^a、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^aR^b、-S(=O)(=NR)R^a、-NR^aR^b、-C(=O)NR^aR^b、-C(=S)NR^aR^b、-C(=NR)NR^aR^b、-NR^a-C(=O)R^b、

$-\text{NR}^a-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^a-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基- NR^aR^b 、 $-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基- OR^a 、 $-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基- $\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 亚烯基- OR^a 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基- NR^aR^b 和 $-\text{P}(=\text{O})\text{R}^a\text{R}^b$;

R^4 和 R^5 各自独立地选自 H 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基- NR^aR^b 、 $-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基- OR^a 、 $-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基- $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基- OR^a 、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、饱和或部分不饱和的 C_{3-10} 环烷基、饱和或部分不饱和的 3-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-14 元杂芳基和 C_{6-12} 芳烷基;

或者 R^1 与 R^4 共同构成 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ 亚烷基})-\text{L}(\text{C}_{1-6} \text{ 亚烷基})-$ ，优选为 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

上述烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和芳烷基在每次出现时各自任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氧代、氨基、氰基、硝基、 $-\text{Si}(\text{R})_3$ 、 C_{1-6} 烷基、饱和或部分不饱和的 C_{3-6} 环烷基、饱和或部分不饱和的 3-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-14 元杂芳基、 C_{6-12} 芳烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^a-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基- NR^aR^b 、 $-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基- OR^a 、 $-\text{C}_{1-6}$ 亚烯基- OR^a 和 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基- NR^aR^b ，所述烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和芳烷基进一步任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氧代、氨基、氰基、硝基、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、饱和或部分不饱和的 C_{3-6} 环烷基、饱和或部分不饱和的 3-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-14 元杂芳基和 C_{6-12} 芳烷基；并且

R^a 和 R^b 在每次出现时各自独立地选自 H 、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、饱和或部分不饱和的 C_{3-10} 环烷基、饱和或部分不饱和的 3-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-14 元杂芳基和 C_{6-12} 芳烷基；或者 R^a 和 R^b 连同其所连接的原子共同构成 3-12 元杂环或杂芳环，上述基团进一步任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氧代、氨基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、饱和或部分不饱和的 C_{3-6} 环烷基、饱和或部分不饱和的 3-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-14 元杂芳基和 C_{6-12} 芳烷基。

在另一方面中，本发明提供上述式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药在制备用于治疗、遏制或减轻咳嗽或咳嗽冲动的药物中的用途。

在另一方面中，本发明提供上述式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药，其用于治疗、遏制或减轻咳嗽或咳嗽冲动。

附图简要说明

图 1 显示化合物 2 在 23 mg/kg 和 92 mg/kg 的剂量下的镇咳效果。

图 2 显示化合物 66 在 46 mg/kg 和 92 mg/kg 的剂量下的镇咳效果。

图 3 显示化合物 66 在 5.1 mg/kg、15.3 mg/kg 和 46 mg/kg 的剂量下的镇咳效果。

图 4 显示在稳转 P2X3 的 1321N1 细胞中施用化合物 66 对 P2X3 介导电流的作用。

图 5 显示在稳转 P2X3 的 1321N1 细胞中化合物 66 对 P2X3 介导电流的浓度-抑制曲线。

图 6 显示在大鼠背根神经节细胞中施用化合物 66 对 P2X3 介导电流的作用。

图 7 显示在大鼠背根神经节细胞中化合物 66 对 P2X3 介导电流的浓度-抑制曲线。

发明详细描述

定义

除非在下文中另有定义，本文中所用的所有技术术语和科学术语的含义意图与本领域

域技术人员通常所理解的相同。提及本文中使用的技术意图指在本领域中通常所理解的技术，包括那些对本领域技术人员显而易见的技术的变化或等效技术的替换。虽然相信以下术语对于本领域技术人员很好理解，但仍然阐述以下定义以更好地解释本发明。

术语“包括”、“包含”、“具有”、“含有”或“涉及”及其在本文中的其它变体形式为包含性的(inclusive)或开放式的，且不排除其它未列举的元素或方法步骤。

如本文中所使用，术语“亚烷基”表示饱和二价烃基，优选表示具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的饱和二价烃基，例如亚甲基、亚乙基、亚丙基或亚丁基。

如本文中所使用，术语“烷基”定义为线性或支化饱和脂肪族烃。在一些实施方案中，烷基具有 1 至 12 个，例如 1 至 6 个碳原子。例如，如本文中所使用，术语“C₁₋₆ 烷基”指 1 至 6 个碳原子的线性或支化的基团(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基或正己基)，其任选地被 1 或多个(诸如 1 至 3 个)适合的取代基如卤素取代(此时该基团被称作“卤代烷基”) (例如 CH₂F、CHF₂、CF₃、CCl₃、C₂F₅、C₂Cl₅、CH₂CF₃、CH₂Cl 或 -CH₂CH₂CF₃ 等)。术语“C₁₋₄ 烷基”指 1 至 4 个碳原子的线性或支化的脂肪族烃链(即甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基)。

如本文中所使用，术语“烯基”意指线性的或支化的单价烃基，其包含一个双键，且具有 2-6 个碳原子(“C₂₋₆ 烯基”)。所述烯基为例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、2-甲基-2-丙烯基和 4-甲基-3-戊烯基。当本发明的化合物含有亚烯基时，所述化合物可以纯 E (异侧(entgegen))形式、纯 Z (同侧(zusammen))形式或其任意混合物形式存在。

如本文中所使用，术语“炔基”表示包含一个或多个三键的单价烃基，其优选具有 2、3、4、5 或 6 个碳原子，例如乙炔基或丙炔基。

如本文中所使用，术语“环烷基”指饱和的单环或多环(诸如双环)烃环(例如单环，诸如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基，或双环，包括螺环、稠合或桥连系统(诸如双环[1.1.1]戊基、双环[2.2.1]庚基、双环[3.2.1]辛基或双环[5.2.0]壬基、十氢化萘基等))，其任选地被 1 或多个(诸如 1 至 3 个)适合的取代基取代。所述环烷基具有 3 至 15 个碳原子。例如，术语“C₃₋₆ 环烷基”指 3 至 6 个成环碳原子的饱和的单环或多环(诸如双环)烃环(例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基)，其任选地被 1 或多个(诸如 1 至 3 个)适合的取代基取代，例如甲基取代的环丙基。

如本文中所使用，术语“亚环烷基”、“环烷基”和“烃环”是指具有例如 3-10 个(适合地具有 3-8 个，更适合地具有 3-6 个)环碳原子的饱和(即，“亚环烷基”和“环烷基”)或不饱和的(即在环内具有一个或多个双键和/或三键)单环或多环烃环，其包括但不限于(亚)环丙基(环)、(亚)环丁基(环)、(亚)环戊基(环)、(亚)环己基(环)、(亚)环庚基(环)、(亚)环辛基(环)、(亚)环壬基(环)、(亚)环己烯基(环)等。

如本文中所使用，术语“杂环基”、“亚杂环基”和“杂环”是指具有例如 3-10 个(适合地具有 3-8 个，更适合地具有 3-6 个)环原子、其中至少一个环原子是选自 N、O 和 S 的杂原子且其余环原子是 C 的饱和(即，杂环烷基)或部分不饱和的(即在环内具有一个或多个双键和/或三键)环状基团。例如，“3-10 元(亚)杂环(基)”是具有 2-9 个(如 2、3、4、5、6、7、8 或 9 个)环碳原子和独立地选自 N、O 和 S 的一个或多个(例如 1 个、2 个、3 个或 4 个)杂原子的饱和或部分不饱和(亚)杂环(基)。亚杂环基和杂环(基)的实例包括但不限于：(亚)环氧乙烷基、(亚)氮丙啶基、(亚)氮杂环丁基(azetidiny)、(亚)氧杂环丁基(oxetany)、(亚)四氢呋喃基、(亚)二氧杂环戊烯基(dioxoliny)、(亚)吡咯烷基、(亚)吡咯烷酮基、(亚)咪唑烷基、(亚)吡啶烷基、(亚)吡咯啉基、(亚)四氢吡喃基、(亚)哌啶基、(亚)吗啉基、(亚)二噻烷基(dithianyl)、(亚)硫吗啉基、(亚)哌嗪基或(亚)三噻烷基(trithianyl)。所述基团也涵盖双环系统，包括螺环、稠合或桥连系统(诸如 8-氮杂螺[4.5]癸烷、3,9-二氮杂螺[5.5]

十一烷、2-氮杂双环[2.2.2]辛烷等)。亚杂环基和杂环(基)可任选地被一个或多个(例如1个、2个、3个或4个)适合的取代基取代。

如本文中所使用,术语“(亚)芳基”和“芳环”指具有共轭 π 电子系统的全碳单环或稠合环多环芳族基团。例如,如本文中所使用,术语“C₆₋₁₀(亚)芳基”和“C₆₋₁₀芳环”意指含有6至10个碳原子的芳族基团,诸如(亚)苯基(苯环)或(亚)萘基(萘环)。(亚)芳基和芳环任选地被1或多个(诸如1至3个)适合的取代基(例如卤素、-OH、-CN、-NO₂、C₁₋₆烷基等)取代。

如本文中所使用,术语“(亚)杂芳基”和“杂芳环”指单环、双环或三环芳族环系,其具有5、6、8、9、10、11、12、13或14个环原子,特别是1或2或3或4或5或6或9或10个碳原子,且其包含至少一个可以相同或不同的杂原子(所述杂原子是例如氧、氮或硫),并且,另外在每一种情况下可为苯并稠合的。特别地,“(亚)杂芳基”或“杂芳环”选自(亚)噁吩基、(亚)呋喃基、(亚)吡咯基、(亚)噁唑基、(亚)噻唑基、(亚)咪唑基、(亚)吡唑基、(亚)异噁唑基、(亚)异噻唑基、(亚)噁二唑基、(亚)三唑基、(亚)噻二唑基等,以及它们的苯并衍生物;或(亚)吡啶基、(亚)哒嗪基、(亚)嘧啶基、(亚)吡嗪基、(亚)三嗪基等,以及它们的苯并衍生物。

如本文中所使用,术语“芳烷基”优选表示芳基或杂芳基取代的烷基,其中所述芳基、杂芳基和烷基如本文中所定义。通常,所述芳基可具有6-14个碳原子,所述杂芳基可具有5-14个环原子,并且所述烷基可具有1-6个碳原子。示例性芳烷基包括但不限于苄基、苯基乙基、苯基丙基、苯基丁基。

如本文中所使用,术语“卤代”或“卤素”基团定义为包括F、Cl、Br或I。

如本文中所使用,术语“含氮杂环”指饱和或不饱和的单环或双环基团,其在环中具有2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或13个碳原子和至少一个氮原子,其还可任选地包含一个或多个(例如一个、两个、三个或四个)选自N、O、C=O、S、S=O和S(=O)₂的环成员,其通过所述含氮杂环中的氮原子以及任一其余环原子与分子的其余部分连接,所述含氮杂环任选地为苯并稠合的,并且优选通过所述含氮杂环中的氮原子以及所稠合的苯环中的任一碳原子与分子的其余部分连接。

术语“取代”指所指定的原子上的一個或多个(例如一个、两个、三个或四个)氢被从所指出的基团的选择代替,条件是未超过所指定的原子在当前情况下的正常原子价并且所述取代形成稳定的化合物。取代基和/或变量的组合仅仅当这种组合形成稳定的化合物时才是允许的。

如果取代基被描述为“任选地被取代”,则取代基可(1)未被取代或(2)被取代。如果取代基的碳被描述为任选地被取代基列表中的一个或多个取代,则碳上的一个或多个氢(至存在的任何氢的程度)可单独和/或一起被独立地选择的任选的取代基替代。如果取代基的氮被描述为任选地被取代基列表中的一个或多个取代,则氮上的一个或多个氢(至存在的任何氢的程度)可各自被独立地选择的任选的取代基替代。

如果取代基被描述为“独立地选自”一组,则各取代基独立于另一者被选择。因此,各取代基可与另一(其他)取代基相同或不同。

如本文中所使用,术语“一个或多个”意指在合理条件下的1个或超过1个,例如2个、3个、4个、5个或10个。

除非指明,否则如本文中所使用,取代基的连接点可来自取代基的任意适宜位置。

当取代基的键显示为穿过环中连接两个原子的键时,则这样的取代基可键连至该可取代的环中的任一成环原子。

本发明还包括所有药学上可接受的同位素标记的化合物,其与本发明的化合物相同,除了一个或多个原子被具有相同原子序数但原子质量或质量数不同于在自然界中占优势的原子质量或质量数的原子替代。适合包含入本发明的化合物中的同位素的实例包括(但不限于)氢的同位素(例如氘(²H)、氚(³H));碳的同位素(例如¹¹C、¹³C及¹⁴C);氯的

同位素(例如³⁶Cl); 氟的同位素(例如¹⁸F); 碘的同位素(例如¹²³I及¹²⁵I); 氮的同位素(例如¹³N及¹⁵N); 氧的同位素(例如¹⁵O、¹⁷O及¹⁸O); 磷的同位素(例如³²P); 及硫的同位素(例如³⁵S)。某些同位素标记的本发明的化合物(例如掺入放射性同位素的那些)可用于药物和/或底物组织分布研究(例如分析)中。放射性同位素氚(即³H)及碳-14(即¹⁴C)因易于掺入且容易检测而特别可用于该目的。用正电子发射同位素(例如¹¹C、¹⁸F、¹⁵O及¹³N)进行取代可在正电子发射断层显像术(PET)研究中用于检验底物受体占据情况。被同位素标记的本发明的化合物可通过与描述于随附路线和/或实施例及制备中的那些类似的方法通过使用适当的被同位素标记的试剂代替之前采用的非标记的试剂来制备。本发明的药理学上可接受的溶剂合物包括其中结晶溶剂可被同位素取代的那些, 例如, D₂O、丙酮-*d*₆或DMSO-*d*₆。

术语“立体异构体”表示由于至少一个不对称中心形成的异构体。在具有一个或多个(例如一个、两个、三个或四个)不对称中心的化合物中, 其可产生外消旋混合物、单一对映异构体、非对映异构体混合物和单独的非对映异构体。特定个别分子也可以几何异构体(顺式/反式)存在。类似地, 本发明的化合物可以两种或更多种处于快速平衡的结构不同的形式的混合物(通常称作互变异构体)存在。互变异构体的代表性实例包括酮-烯醇互变异构体、苯酚-酮互变异构体、亚硝基-肟互变异构体、亚胺-烯胺互变异构体等。要理解, 本申请的范围涵盖所有这样的以任意比例(例如 60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%)的异构体或其混合物。

本文中可使用实线(——)、实楔形(▲)或虚楔形(▽)描绘本发明的化合物的化学键。使用实线以描绘键连至不对称碳原子的键欲表明, 包括该碳原子处的所有可能的立体异构体(例如, 特定的对映异构体、外消旋混合物等)。使用实或虚楔形以描绘键连至不对称碳原子的键欲表明, 存在所示的立体异构体。当存在于外消旋混合物中时, 使用实及虚楔形以定义相对立体化学, 而非绝对立体化学。除非另外指明, 否则本发明的化合物意欲可以立体异构体(其包括顺式及反式异构体、光学异构体(例如 R 及 S 对映异构体)、非对映异构体、几何异构体、旋转异构体、构象异构体、阻转异构体及其混合物)的形式存在。本发明的化合物可表现一种以上类型的异构现象, 且由其混合物(例如外消旋混合物及非对映异构体对)组成。

本发明涵盖本发明的化合物的所有可能的结晶形式或多晶型物, 其可为单一多晶型物或多种多晶型物的任意比例的混合物。

还应当理解, 本发明的某些化合物可以游离形式存在用于治疗, 或适当时, 以其药理学上可接受的衍生物形式存在。在本发明中, 药理学上可接受的衍生物包括但不限于, 药理学上可接受的盐、酯、溶剂合物、N-氧化物、代谢物或前药, 在将它们向需要其的患者给药后, 能够直接或间接提供本发明的化合物或其代谢物或残余物。因此, 当在本文中提及“本发明的化合物”时, 也意在涵盖化合物的上述各种衍生物形式。

本发明的化合物的药理学上可接受的盐包括其酸加成盐及碱加成盐。

适合的酸加成盐由形成药学可接受盐的酸来形成。实例包括乙酸盐、己二酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、硼酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环己氨磺酸盐、乙二磺酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、六氟磷酸盐、海苯酸盐、盐酸盐/氯化物、氢溴酸盐/溴化物、氢碘酸盐/碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、顺丁烯二酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘甲酸盐(naphthylate)、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、焦谷氨酸盐、糖二酸盐、硬脂酸盐、丁二酸盐、单宁酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐、三氟乙酸盐及昔萘酸盐(xinofate)。

适合的碱加成盐由形成药学可接受盐的碱来形成。实例包括铝盐、精氨酸盐、苄星

青霉素盐、钙盐、胆碱盐、二乙胺盐、二乙醇胺盐、甘氨酸盐、赖氨酸盐、镁盐、葡甲胺盐、乙醇胺盐、钾盐、钠盐、氨丁三醇盐及锌盐。

适合的盐的综述参见 Stahl 及 Wermuth 的“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” (Wiley-VCH, 2002)。用于制备本发明的化合物的药学上可接受的盐的方法为本领域技术人员已知的。

如本文中所使用，术语“酯”意指衍生自本申请中各个通式化合物的酯，其包括生理上可水解的酯(可在生理条件下水解以释放游离酸或醇形式的本发明的化合物)。本发明的化合物本身也可以是酯。

本发明的化合物可以溶剂合物(优选水合物)的形式存在，其中本发明的化合物包含作为所述化合物晶格的结构要素的极性溶剂，特别是例如水、甲醇或乙醇。极性溶剂特别是水的量可以化学计量比或非化学计量比存在。

本领域技术人员会理解，由于氮需要可用的孤对电子来氧化成氧化物，因此并非所有的含氮杂环都能够形成 *N*-氧化物；本领域技术人员会识别能够形成 *N*-氧化物的含氮杂环。本领域技术人员还会认识到叔胺能够形成 *N*-氧化物。用于制备杂环和叔胺的 *N*-氧化物的合成方法是本领域技术人员熟知的，包括用过氧酸如过氧乙酸和间氯过氧苯甲酸(MCPBA)、过氧化氢、烷基过氧化氢如叔丁基过氧化氢、过硼酸钠和双环氧乙烷(dioxirane)如二甲基双环氧乙烷来氧化杂环和叔胺。这些用于制备 *N*-氧化物的方法已在文献中得到广泛描述和综述，参见例如：T. L. Gilchrist, *Comprehensive Organic Synthesis*, vol. 7, pp 748-750; A. R. Katritzky 和 A. J. Boulton, Eds., Academic Press; 以及 G. W. H. Cheeseman 和 E. S. G. Werstiuk, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 22, pp 390-392, A. R. Katritzky 和 A. J. Boulton, Eds., Academic Press。

在本发明的范围内还包括本发明的化合物的代谢物，即在给药本发明的化合物时体内形成的物质。这样的产物可由例如被给药的化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、脱酰胺化、酯化、酶解等产生。因此，本发明包括本发明的化合物的代谢物，包括通过使本发明的化合物与哺乳动物接触足以产生其代谢产物的时间的方法制得的化合物。

本发明在其范围内进一步包括本发明的化合物的前药，其为自身可具有较小药理学活性或无药理学活性的本发明的化合物的某些衍生物当被给药至身体中或其上时可通过例如水解裂解转化成具有期望活性的本发明的化合物。通常这样的前药会是所述化合物的官能团衍生物，其易于在体内转化成期望的治疗活性化合物。关于前药使用的其他信息可参见“Pro-drugs as Novel Delivery Systems”，第14卷，ACS Symposium Series (T. Higuchi 及 V. Stella)。本发明的前药可例如通过用本领域技术人员已知作为“前-部分(pro-moiety) (例如“Design of Prodrugs”，H. Bundgaard (Elsevier, 1985)中所述)”的某些部分替代本发明的化合物中存在的适当官能团来制备。

本发明还涵盖含有保护基的本发明的化合物。在制备本发明的化合物的任何过程中，保护在任何有关分子上的敏感基团或反应基团可能是必需的和/或期望的，由此形成本发明的化合物的化学保护的形式。这可以通过常规的保护基实现，例如，在 T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991 中所述的那些保护基，这些参考文献通过援引加入本文。使用本领域已知的方法，在适当的后续阶段可以移除保护基。

术语“约”是指在所述数值的 $\pm 10\%$ 范围内，优选 $\pm 5\%$ 范围内，更优选 $\pm 2\%$ 范围内。

如本文中所使用的术语“有效量”指被给药后会在一定程度上缓解所治疗病症的一或多种症状的化合物的量。

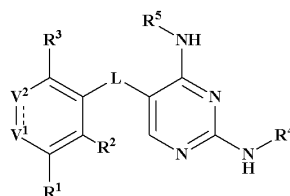
除非另外说明，否则如本文中所使用，术语“治疗(treating)”意指逆转、减轻、抑制这样的术语所应用的病症或病况或者这样的病症或病况的一或多种症状的进展，或预防这样的病症或病况或者这样的病症或病况的一或多种症状。

在本文中所使用,“咳嗽治疗”或“治疗咳嗽”表示降低咳嗽的次数和/或严重性的任何治疗。优选地,其表示降低咳嗽次数,即降低身体咳嗽冲动的直接止咳作用。在优选的实施方案中,与对照相比,在相同时间内,本发明的方法使咳嗽次数减少 40%-95%,优选 50%-90%。

- 5 如本文所使用的“个体”包括人或非人动物。示例性人个体包括患有疾病(例如本文所述的疾病)的人个体(称为患者)或正常个体。本发明中“非人动物”包括所有脊椎动物,例如非哺乳动物(例如鸟类、两栖动物、爬行动物)和哺乳动物,例如非人灵长类、家畜和/或驯化动物(例如绵羊、犬、猫、奶牛、猪等)。

10 具体实施方式

在一些实施方案中,本发明提供治疗、遏制或减轻咳嗽或咳嗽冲动的方法,其包括向需要其的个体给药治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药:



式(I)

其中:

L 选自 C(=O)、CRR'、NR、O、S、S=O 和 S(=O)₂;

V¹ 选自 N、 $\text{N}^{\oplus}-\text{O}^{\ominus}$ 和 NR;

V² 选自 CR⁶ 和 C(=O);

- 20 ---表示单键或双键,条件是当---为单键时,V¹为NR并且V²为C(=O);

R 和 R'各自独立地选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、饱和或部分不饱和的 C₃₋₁₀ 环烷基、饱和或部分不饱和的 3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-14 元杂芳基和 C₆₋₁₂ 芳烷基,所述环烷基和杂环基中至多 2 个环成员为 C(=O);

- 25 R¹、R²、R³ 和 R⁶ 各自独立地选自 H、卤素、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-Se-R、-Si(R)₃、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、饱和或部分不饱和的 C₃₋₁₀ 环烷基、饱和或部分不饱和的 3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-14 元杂芳基、C₆₋₁₂ 芳烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-OR^a、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^aR^b、-S(=O)(=NR)R^a、-NR^aR^b、-C(=O)NR^aR^b、-C(=S)NR^aR^b、-C(=NR)NR^aR^b、-NR^a-C(=O)R^b、-NR^a-C(=O)OR^b、-NR^a-S(=O)₂-R^b、-NR^a-C(=O)-NR^aR^b、-C₁₋₆ 亚烷基-NR^aR^b、-C₁₋₆ 亚烷基-OR^a、-C₁₋₆ 亚烷基-C(=O)R、-C₁₋₆ 亚烯基-OR^a、-O-C₁₋₆ 亚烷基-NR^aR^b 和 -P(=O)R^aR^b;

- 30 R⁴ 和 R⁵ 各自独立地选自 H、-C(=O)OR^a、-NR^aR^b、-NR^a-C(=O)R^b、-NR^a-C(=O)OR^b、-C₁₋₆ 亚烷基-NR^aR^b、-C₁₋₆ 亚烷基-OR^a、-C₁₋₆ 亚烷基-O-C₁₋₆ 亚烷基-OR^a、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、饱和或部分不饱和的 C₃₋₁₀ 环烷基、饱和或部分不饱和的 3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-14 元杂芳基和 C₆₋₁₂ 芳烷基;

- 35 或者 R¹ 与 R⁴ 共同构成 -NH-(C₁₋₆ 亚烷基)-L-(C₁₋₆ 亚烷基)-, 优选为 -NHCH₂CH₂-O-CH₂CH₂-;

- 上述烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和芳烷基在每次出现时各自任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、氧代、氨基、氰基、硝基、-Si(R)₃、C₁₋₆ 烷基、饱和或部分不饱和的 C₃₋₆ 环烷基、饱和或部分不饱和的 3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-14 元杂芳基、C₆₋₁₂ 芳烷基、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、

-C(=O)OR^a、-OR^a、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^aR^b、-NR^aR^b、-C(=O)NR^aR^b、-NR^a-C(=O)R^b、-NR^a-C(=O)OR^b、-NR^a-S(=O)₂-R^b、-NR^a-C(=O)-NR^aR^b、-C₁₋₆ 亚烷基-NR^aR^b、-C₁₋₆ 亚烷基-OR^a、-C₁₋₆ 亚烯基-OR^a 和 -O-C₁₋₆ 亚烷基-NR^aR^b，所述烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和芳烷基进一步任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氧代、氨基、氰基、硝基、-NR^aR^b、C₁₋₆ 烷基、-O-C₁₋₆ 烷基、饱和或部分不饱和的 C₃₋₆ 环烷基、饱和或部分不饱和的 3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-14 元杂芳基和 C₆₋₁₂ 芳烷基；并且

R^a 和 R^b 在每次出现时各自独立地选自 H、-OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、饱和或部分不饱和的 C_{3-10} 环烷基、饱和或部分不饱和的 3-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-14 元杂芳基和 C_{6-12} 芳烷基；或者 R^a 和 R^b 连同其所连接的原子共同构成 3-12 元杂环或杂芳环，上述基团进一步任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氧代、氨基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、-O- C_{1-6} 烷基、饱和或部分不饱和的 C_{3-6} 环烷基、饱和或部分不饱和的 3-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-14 元杂芳基和 C_{6-12} 芳烷基。

在另一些实施方案中，本发明提供上述式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酯、
15 立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药在
制备用于治疗、遏制或减轻咳嗽或咳嗽冲动的药物中的用途。

在另一些实施方案中,本发明提供上述式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药,其用于治疗、遏制或减轻咳嗽或咳嗽冲动。

20 在优选的实施方案中，L 选自 CH_2 、O、S 和 NH。

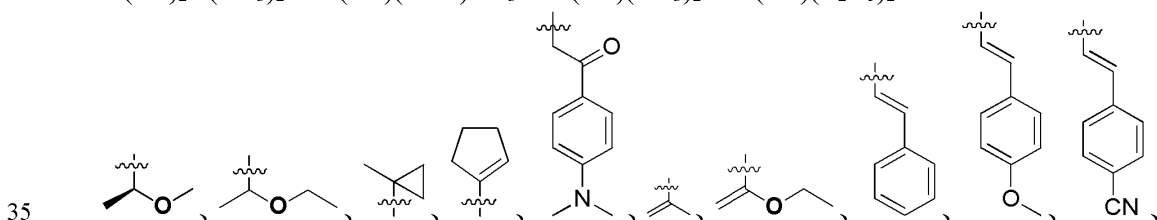
在优选的实施方案中， V^1 选自 N 、 N^+-O^- 和 NCH_3 。

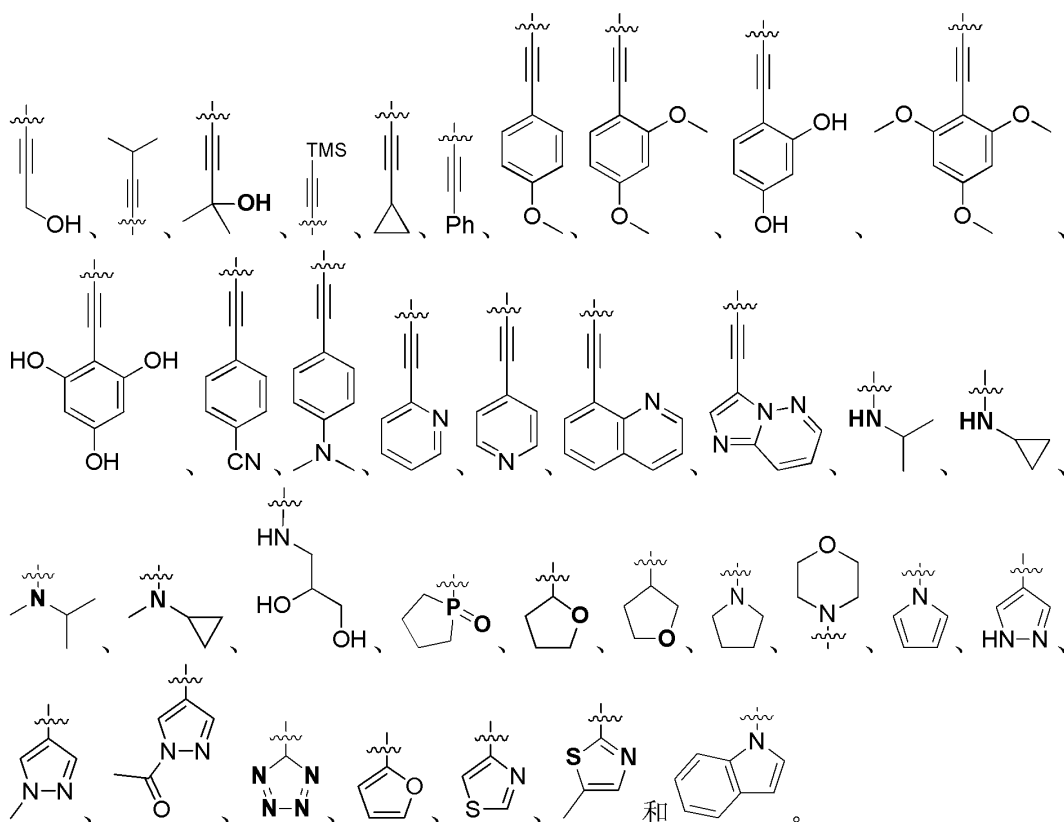
在优选的实施方案中, V²选自 CH、C-NHCH₃、C-OCH₃、C-F、和 C(=O)。

在优选实施方案中，R^a和R^b在每次出现时各自独立地选自H、-OH、甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、苯基、苄基、甲氧基和乙氧基；或者R^a和R^b连同其所连接的原子共同构成5-8元杂环或杂芳环。

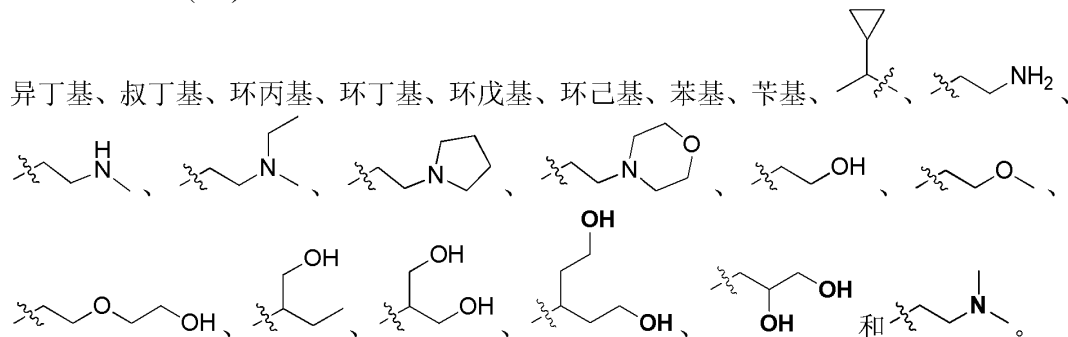
在优选实施方案中, R¹、R²、R³和R⁶各自独立地选自H、F、Cl、Br、I、-CN、-NH₂、-OH、-SH、-Se-CH₃、-Si(CH₃)₃、-CH₂NH₂、-CH₂NHCH₃、-CH₂N(CH₃)₂、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、乙烯基、丙烯基、烯丙基、乙炔基、丙炔基、三氟甲基、乙酰基、-C(=O)OH、-C(=O)NH₂、-C(=S)NH₂、-C(=NH)NH₂、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-NHCH₂CF₃、-N(CH₃)₂、-N(CH₃)(C₂H₅)、-N(C₂H₅)₂、-NHCH₂CH₂OH、-NH-C(=O)CH₃、-NH-C(=O)CH=CH₂、甲氧基、乙氧基、丙氧基、苯基、-NH-C(=O)-NH₂、-NH-C(=O)OCH₃、-SCH₃、-SCH₂CH₃、-SC(CH₃)₃、-SBn、-S(=O)CH₃、-S(=O)Bn、-S(=O)₂CH₃、-S(=O)₂Bn、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHCH₃、

-S(=O)₂N(CH₃)₂, -S(=O)(=NH)CH₃, -P(=O)(CH₃)₂, -P(=O)(C₂H₅)₂, , ,

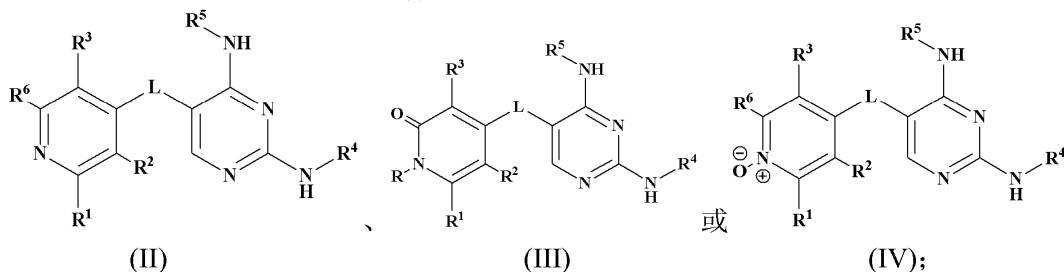




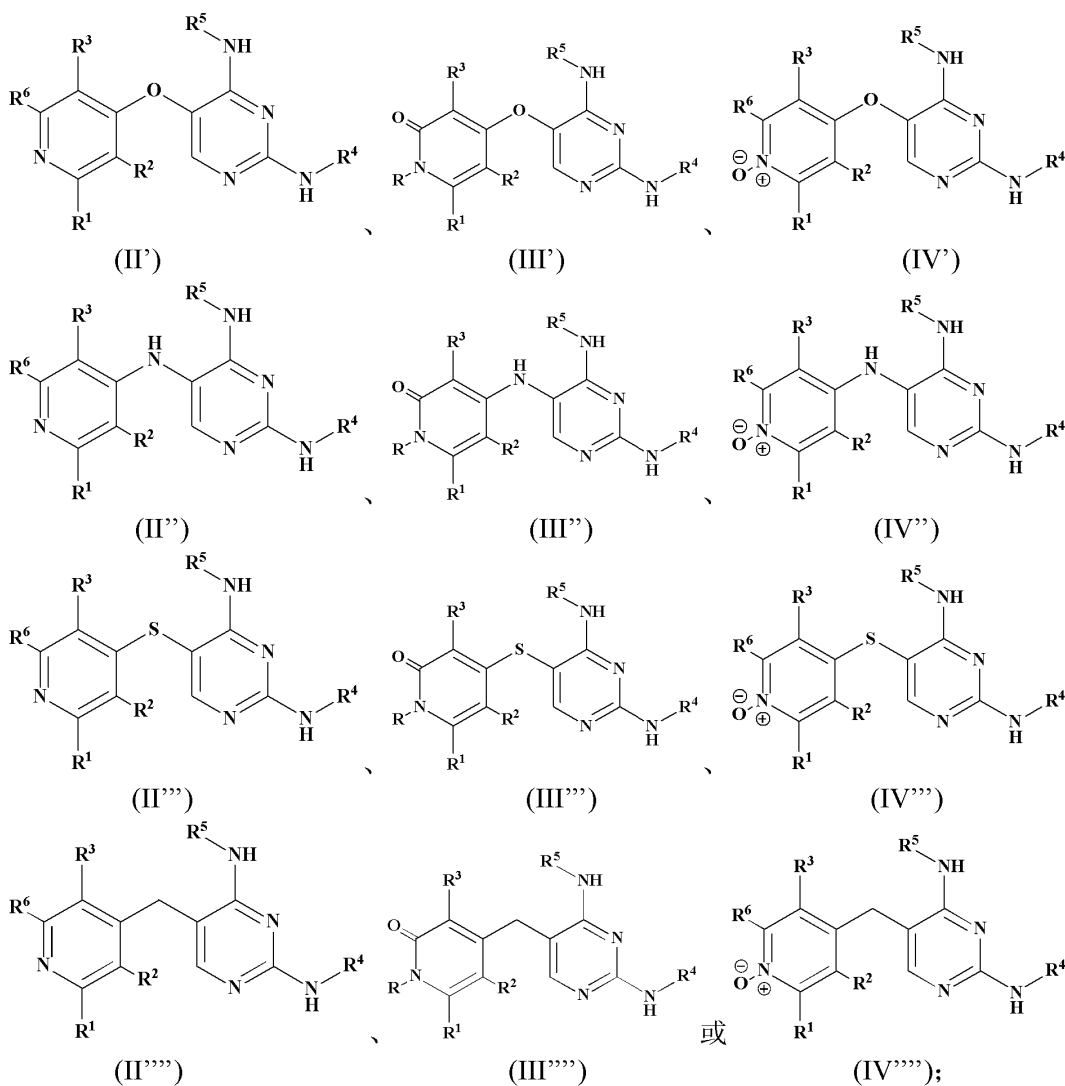
5 在优选实施方案中, R⁴和R⁵各自独立地选自 H、-C(=O)OC(CH₃)₃、-NH₂、-NHCH₃、-NHPh、-NHC(=O)CH₃、-NHBoc、甲基、乙基、-CH₂CF₃、正丙基、异丙基、正丁基、



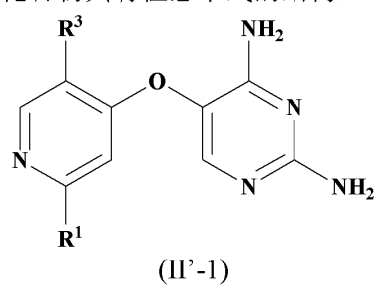
10 在优选实施方案中,所述式(I)的化合物具有任意下式的结构:



优选具有任意下式的结构:



更优选地, 所述式(I)的化合物具有任意下式的结构:

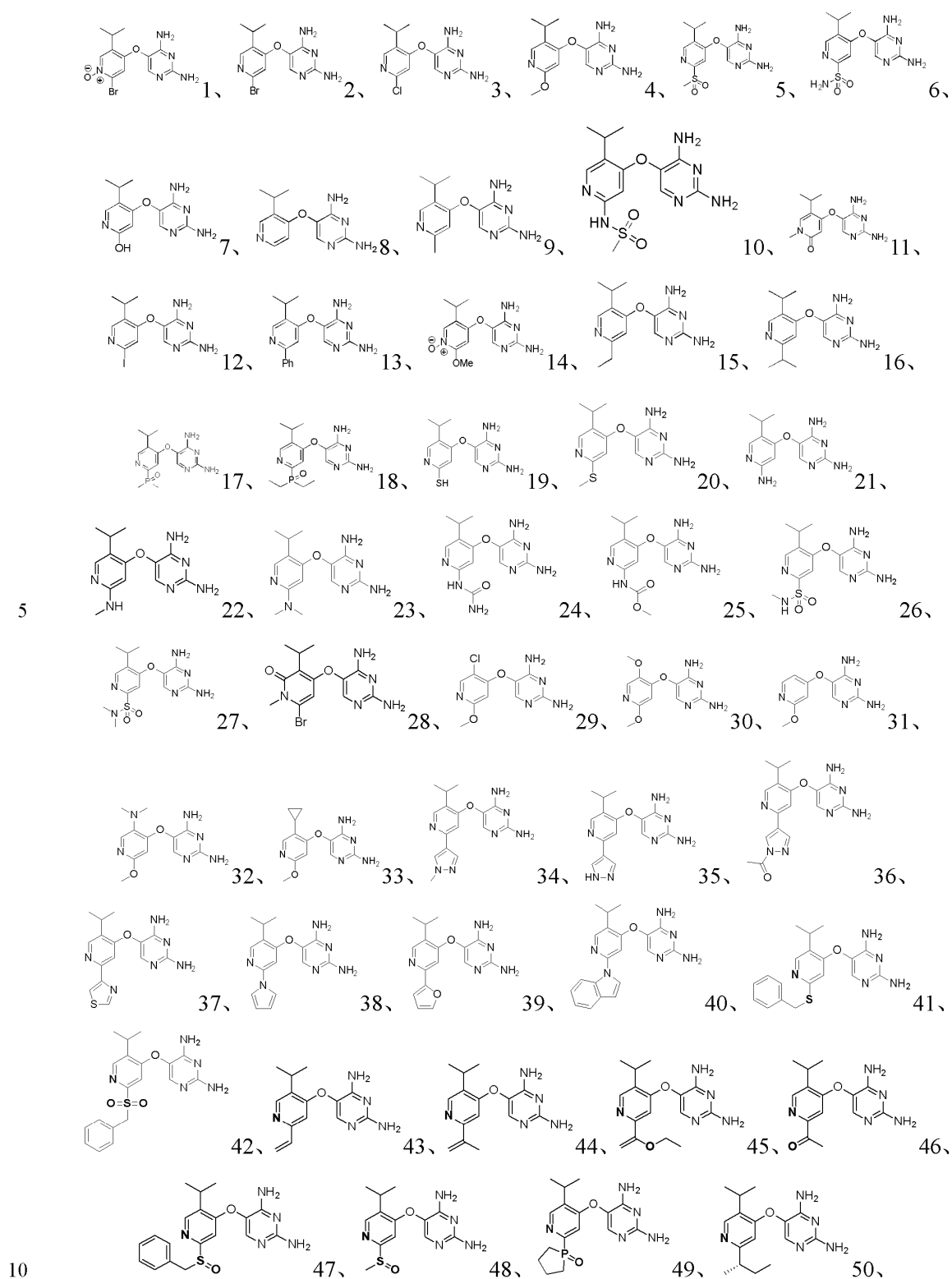


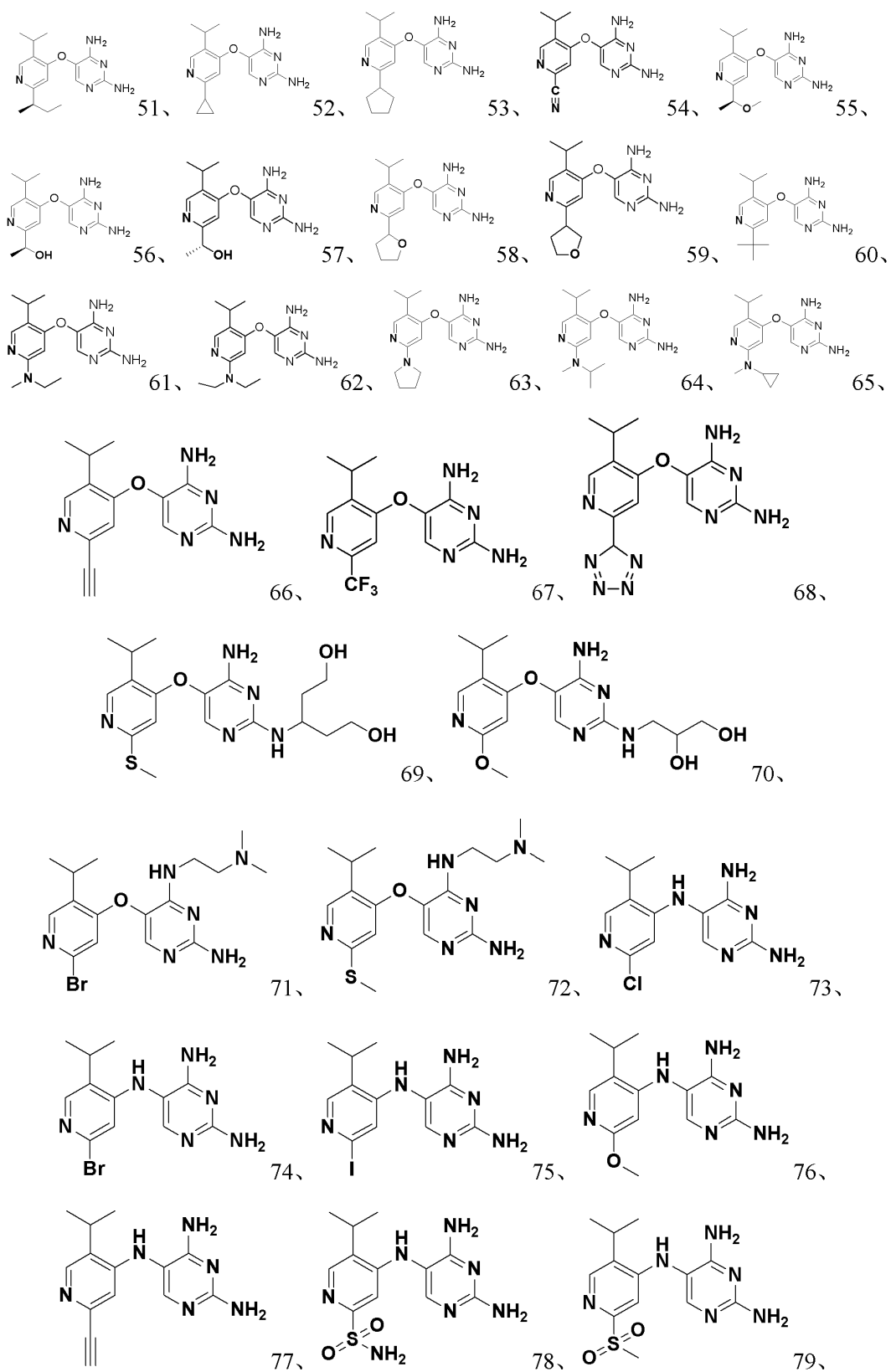
其中:

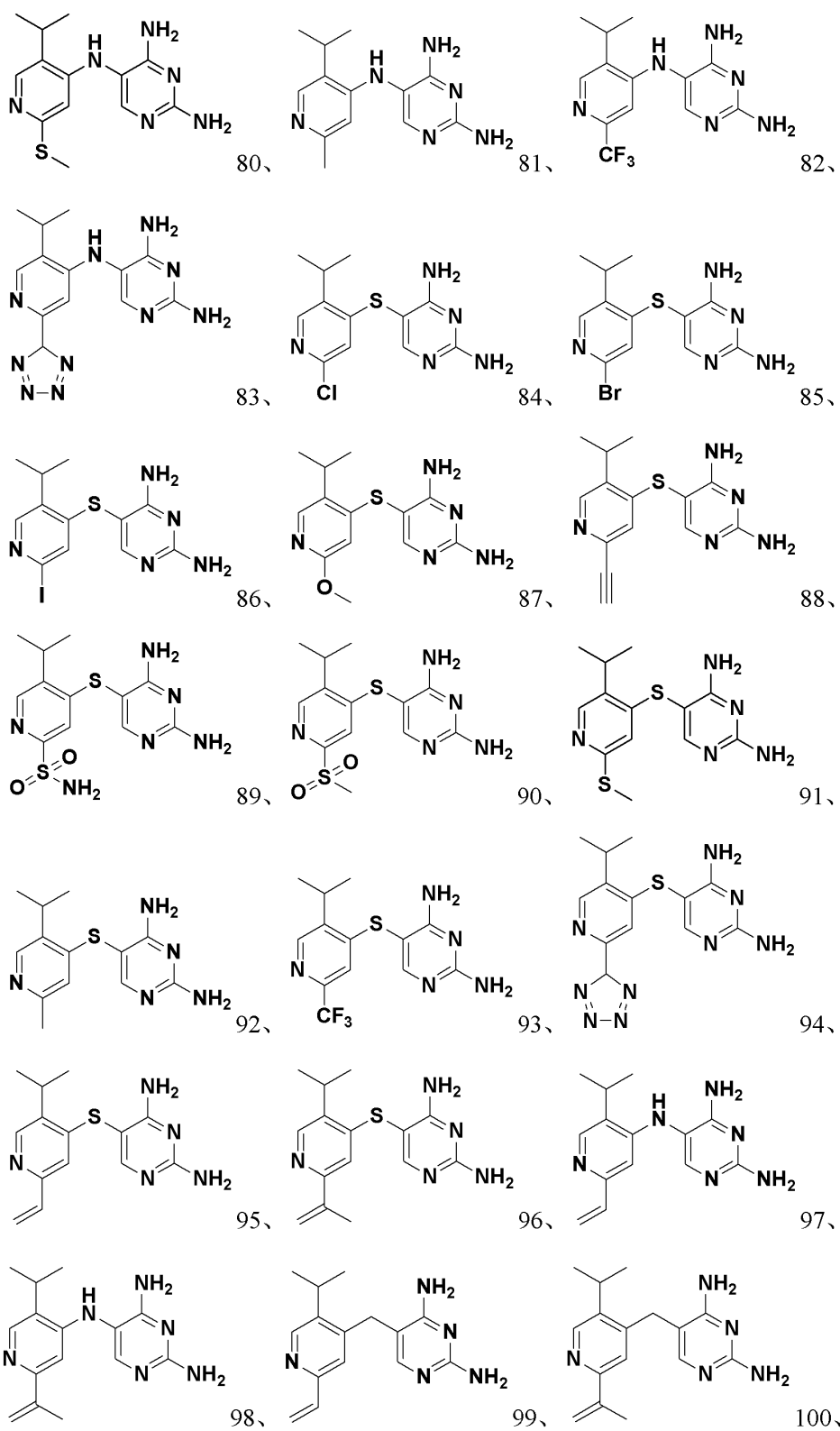
R¹ 选自 F、Cl、Br、I 和 C₂₋₆ 炔基, 优选为 Br 或乙炔基; 并且
 R³ 为 C₁₋₆ 烷基, 优选为异丙基。

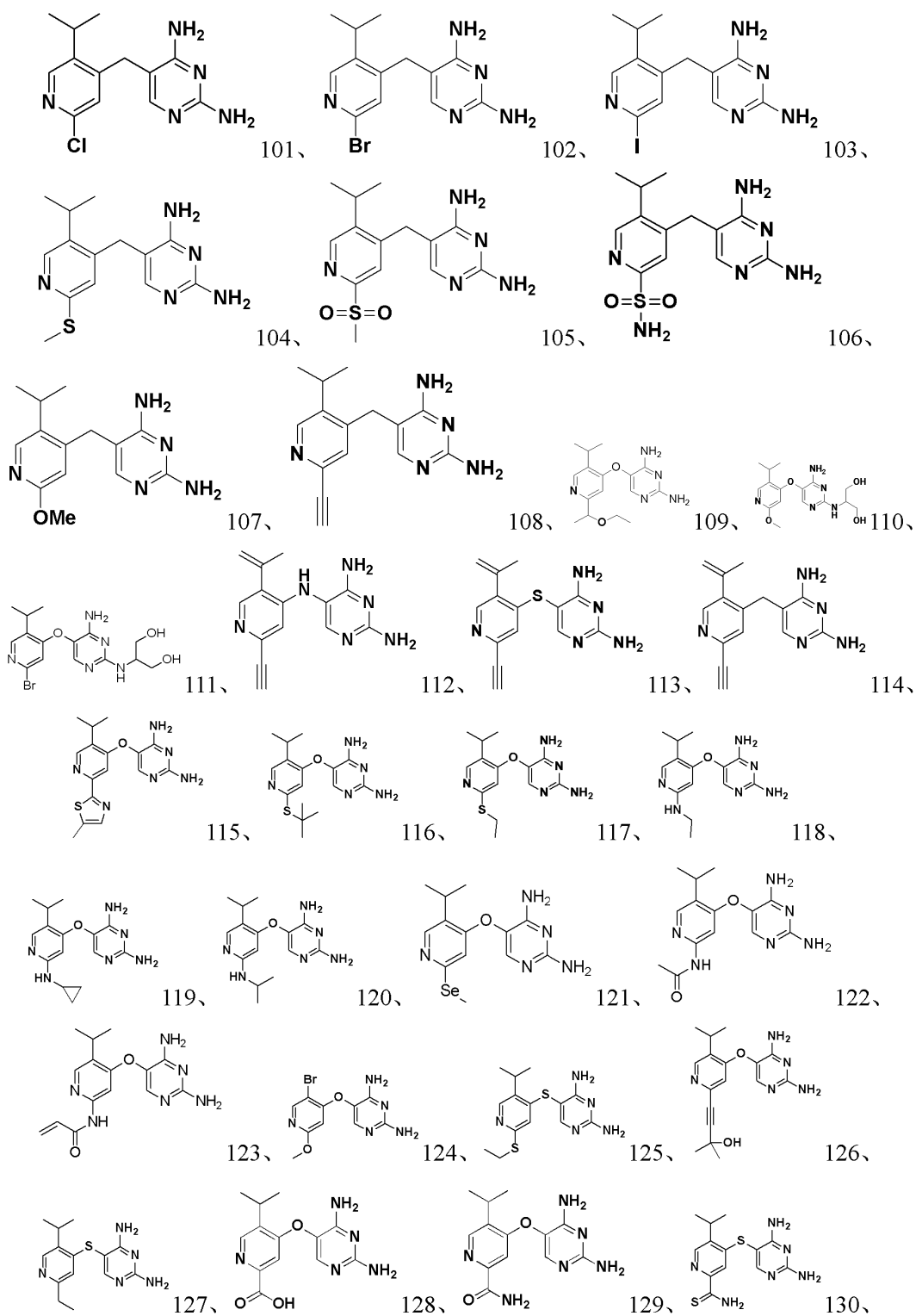
本发明涵盖对各个实施方案进行任意组合所得的技术方案。

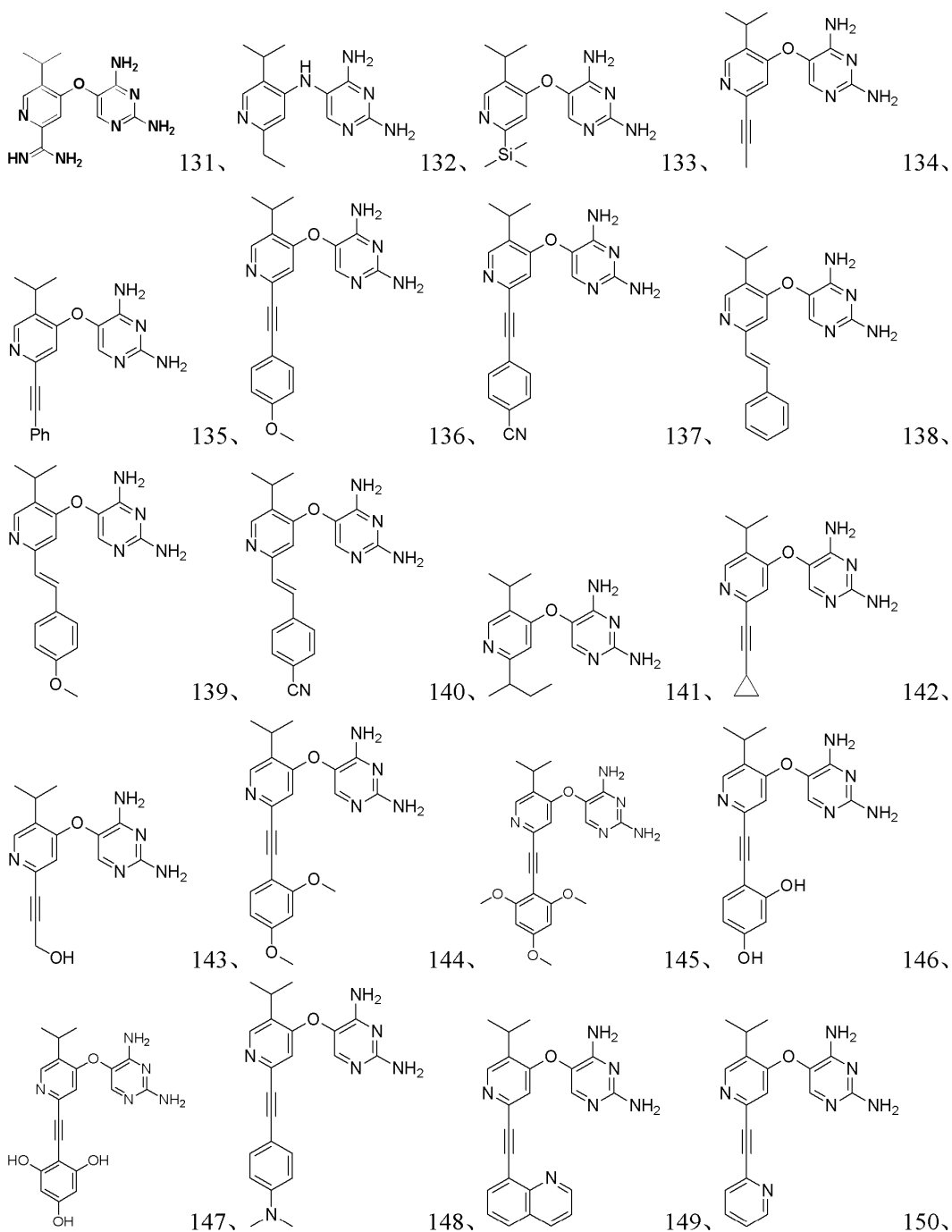
在优选实施方案中, 所述式(I)的化合物具有以下结构:

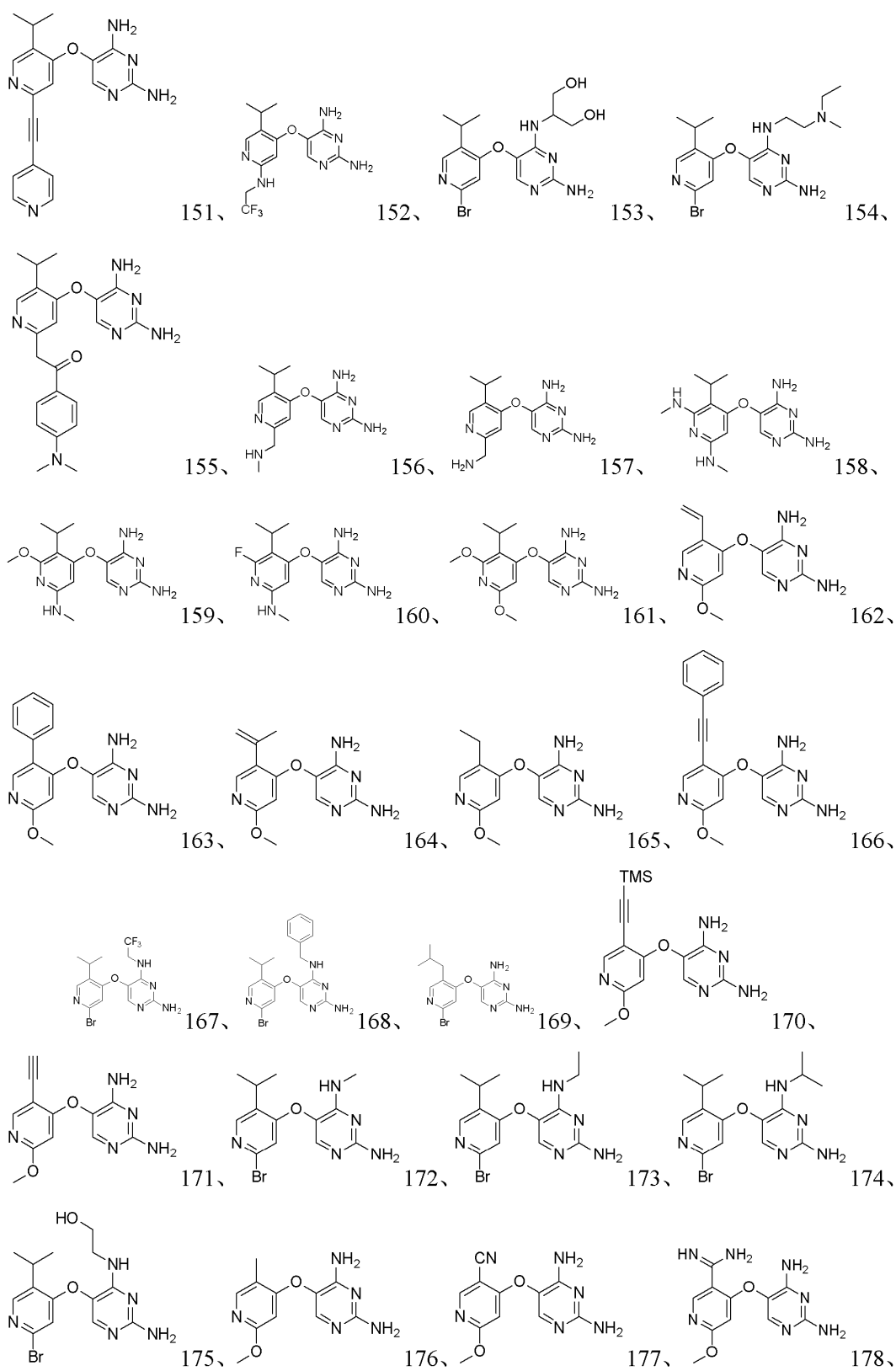


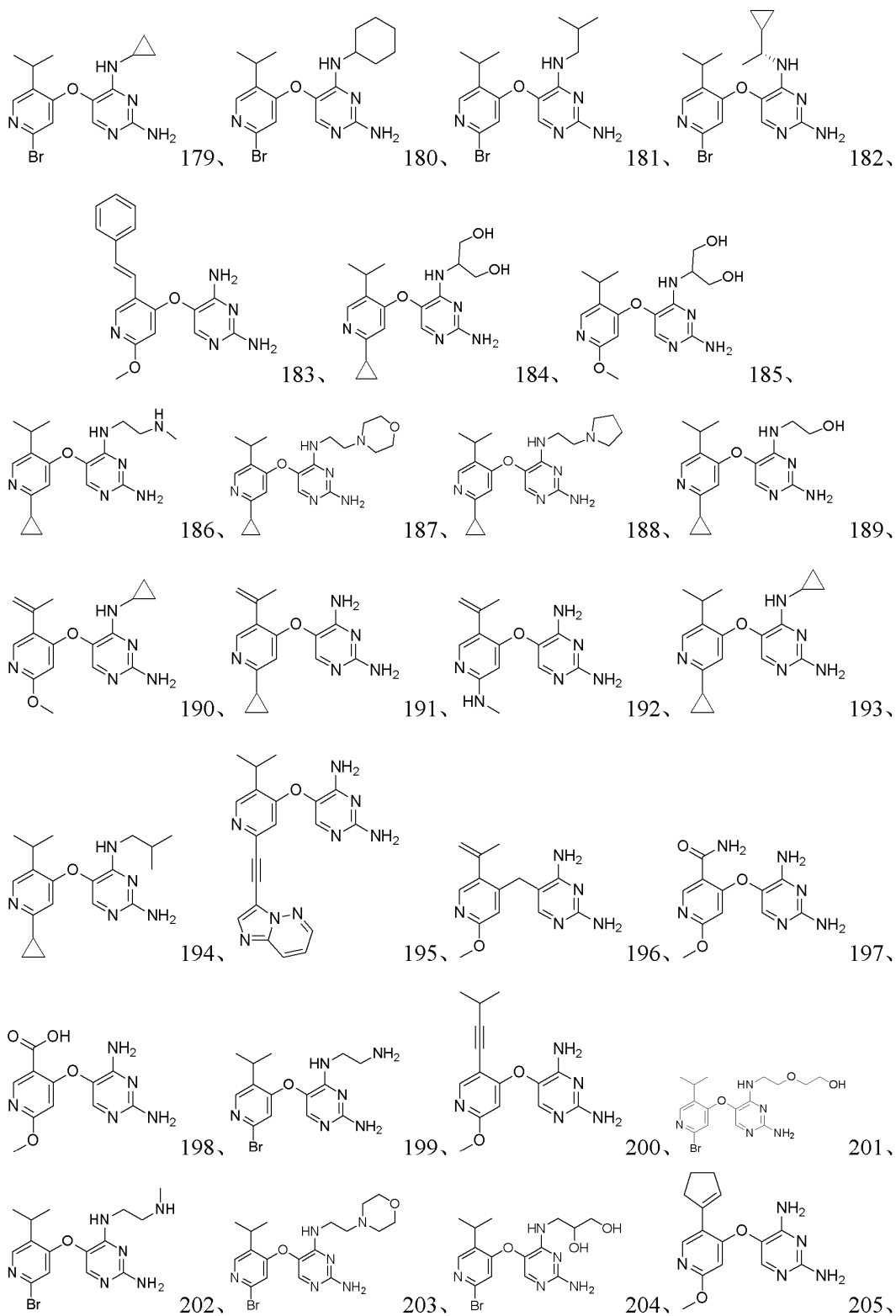


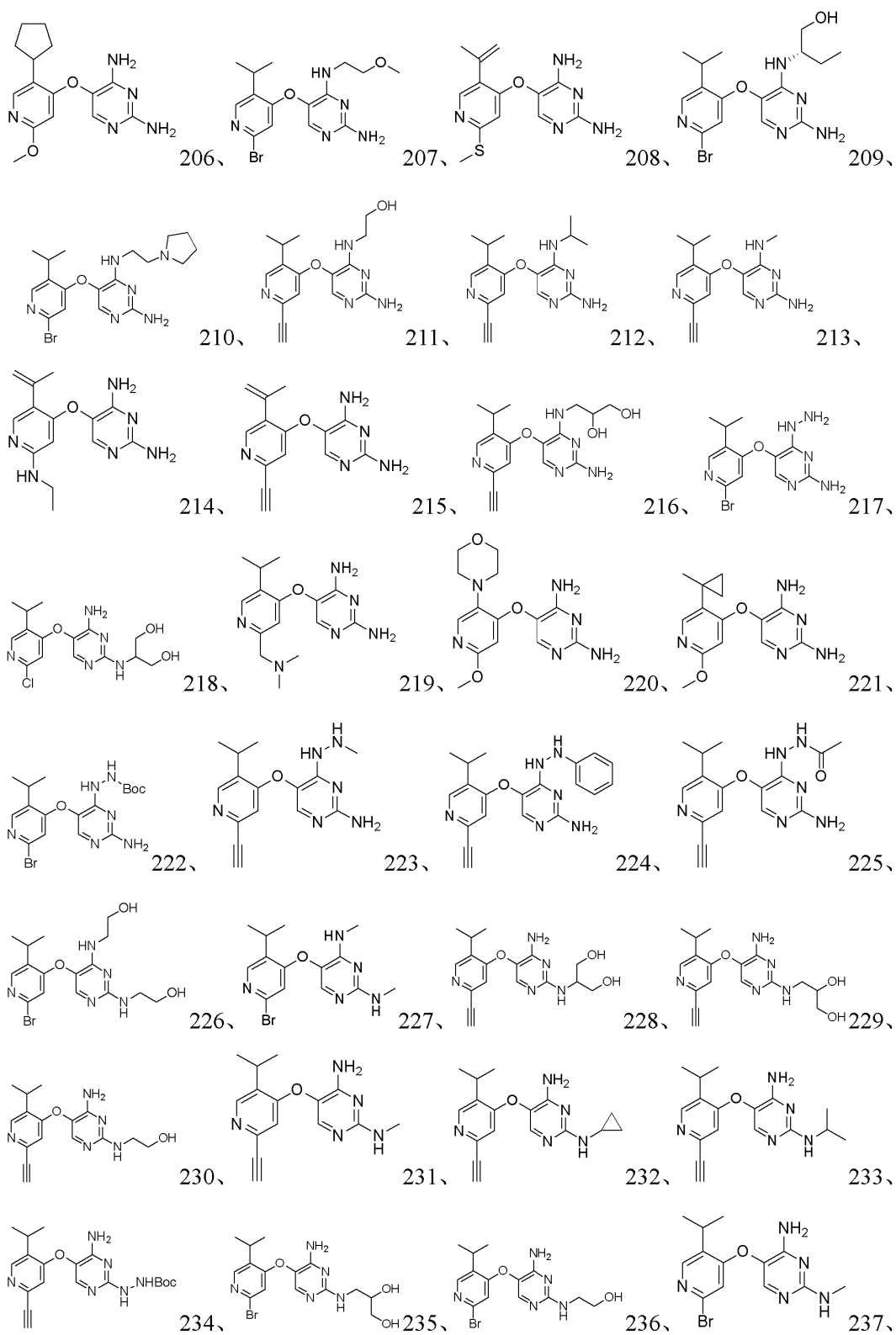


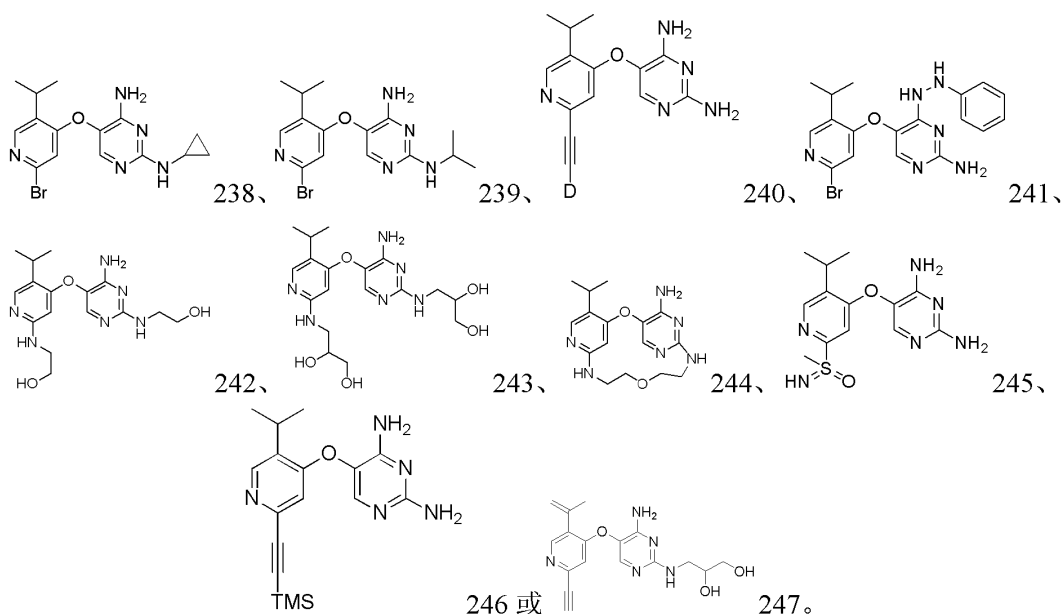












在一些实施方案中,将所述式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药以约 0.005 mg/日至约 5000 mg/日的量,例如约 0.005、0.05、0.5、5、10、20、30、40、50、100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500 或 5000 mg/日的量给药。

在一些实施方案中,将所述式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药以每日约 1 ng/kg 至约 200 mg/kg、约 1 μ g/kg 至约 100 mg/kg 或者约 1 mg/kg 至约 50 mg/kg 的量给药,例如以每单位剂量约 1 μ g/kg、约 10 μ g/kg、约 25 μ g/kg、约 50 μ g/kg、约 75 μ g/kg、约 100 μ g/kg、约 125 μ g/kg、约 150 μ g/kg、约 175 μ g/kg、约 200 μ g/kg、约 225 μ g/kg、约 250 μ g/kg、约 275 μ g/kg、约 300 μ g/kg、约 325 μ g/kg、约 350 μ g/kg、约 375 μ g/kg、约 400 μ g/kg、约 425 μ g/kg、约 450 μ g/kg、约 475 μ g/kg、约 500 μ g/kg、约 525 μ g/kg、约 550 μ g/kg、约 575 μ g/kg、约 600 μ g/kg、约 625 μ g/kg、约 650 μ g/kg、约 675 μ g/kg、约 700 μ g/kg、约 725 μ g/kg、约 750 μ g/kg、约 775 μ g/kg、约 800 μ g/kg、约 825 μ g/kg、约 850 μ g/kg、约 875 μ g/kg、约 900 μ g/kg、约 925 μ g/kg、约 950 μ g/kg、约 975 μ g/kg、约 1 mg/kg、约 5 mg/kg、约 10 mg/kg、约 15 mg/kg、约 20 mg/kg、约 25 mg/kg、约 30 mg/kg、约 35 mg/kg、约 40 mg/kg、约 45 mg/kg、约 50 mg/kg、约 60 mg/kg、约 70 mg/kg、约 80 mg/kg、约 90 mg/kg、约 100 mg/kg、约 125 mg/kg、约 150 mg/kg、约 175 mg/kg、约 200 mg/kg 体重的量给药。

在一些实施方案中,将所述式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药的每日剂量一次性给予或分两次、三次或四次给予。

在一些实施方案中,将所述式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药连续给药至少 3 天、至少 4 天、至少 5 天、至少 6 天、至少 7 天、至少 8 天、至少 9 天、至少 10 天、至少 11 天、至少 12 天、至少 13 天、至少 14 天、至少 15 天、至少 16 天、至少 17 天、至少 18 天、至少 19 天、至少 20 天、至少 21 天、至少 22 天、至少 23 天、至少 24 天、至少 25 天、至少 30 天、至少 35 天、至少 40 天、至少 45 天、至少 50 天、至少半年、

至少 1 年、至少 2 年、至少 3 年、至少 4 年、至少 5 年或更多年。

在一些实施方案中,将所述式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药给药一个或多个(例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个)疗程,其中每个疗程持续至少 3 天、至少 4 天、至少 5 天、至少 6 天、至少 7 天、至少 8 天、至少 9 天、至少 10 天、至少 11 天、至少 12 天、至少 13 天、至少 14 天、至少 15 天、至少 16 天、至少 17 天、至少 18 天、至少 19 天、至少 20 天、至少 21 天、至少 22 天、至少 23 天、至少 24 天、至少 25 天、至少 30 天、至少 35 天、至少 40 天、至少 45 天或至少 50 天;并且每两个疗程之间间隔 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 天、两周、三周或四周。

在一些实施方案中,将所述式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药通过注射(如静脉内、动脉内、皮下、腹膜内、肌肉注射,包括滴注)或经皮给药;或通过口服、含服、经鼻、透粘膜、局部、以眼用制剂的形式或通过吸入给药。

在一些实施方案中,将所述式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药以选自片剂、胶囊剂、锭剂、硬糖剂、散剂、喷雾剂、乳剂、乳膏剂、软膏剂、栓剂、凝胶剂、糊剂、洗剂、注射剂、纳米制剂、贴剂、水性混悬剂、可注射溶液剂、酏剂和糖浆剂的剂型给药。

在一些实施方案中,所述咳嗽选自急性咳嗽、亚急性咳嗽、慢性咳嗽、难治性咳嗽、难治性慢性咳嗽、特发性慢性咳嗽、病毒后咳嗽、医源性咳嗽、与鼻后滴流相关的咳嗽、与感冒、上呼吸道感染、哮喘、肺癌和/或慢性阻塞性肺病(COPD)相关的咳嗽、与间质性肺病相关的咳嗽、与肺纤维化相关的咳嗽、与胃食管反流病(GERD)相关的咳嗽、与吸烟或支气管炎形式相关的咳嗽以及神经元超敏反应潜在的急性、亚急性或慢性咳嗽,优选地所述咳嗽选自慢性咳嗽、难治性咳嗽、难治性慢性咳嗽和与肺纤维化相关的咳嗽。

本发明的方法还能够作为治疗伴随咳嗽的疾病,如感冒(感冒症候群)、急性支气管炎、慢性支气管炎、支气管扩张症、肺炎、肺结核、矽肺及矽肺结核、肺癌、上呼吸道感染(咽炎、喉炎、鼻粘膜炎症)、哮喘性支气管炎、支气管哮喘、儿童哮喘、(慢性)肺气肿、尘肺(病)、肺纤维变性、肺化脓症、胸膜炎、扁桃体炎、咳嗽荨麻疹、百日咳等的各种呼吸器官疾病、支气管造影术时、支气管镜检时伴随的咳嗽等。

实施例

为了使本发明的目的和技术方案更加清楚,以下结合具体实施例进一步阐述本发明。应理解,这些实施例仅用于说明本发明而并不用于限制本发明的范围。并且,下列实施例中未提及的具体实验方法,均按照常规实验方法进行。

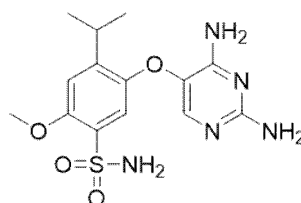
如无其它说明,以下实施例中使用的试剂购自 Sigma 等公司。

本申请化合物 2 和 66 根据 PCT/CN2018/112829 (将其以其整体援引加入本文)中描述的方法制备。

实施例 1

对于豚鼠咳嗽模型的效果。

在本实验中,采用的阳性对照化合物为右美沙芬(购自上海升德医药科技有限公司),采用的临床对比化合物具有以下结构,并依照 WO 2008/040652 A1 中描述的方法制备:



实验动物采用 300-350 g 的 Dunkin-Hartley 豚鼠(购自甲干生物科技), 动物购回并适应饲养 1 周后, 按照体重随机分组, 每测试组 10-15 只实验动物。通过口服方式给药溶媒(溶媒为 0.5% CMCNa 溶液)、测试化合物、阳性对照化合物(右美沙芬)或临床对比化合物(将相应测试剂量的化合物加入 0.5% CMCNa 溶液中, 充分超声使化合物均匀分散, 并在向每只动物给药前再次斡旋混匀, 测试剂量从 1 mg/kg 至 100 mg/kg)。给药处理于引咳前 30 min 至 1 h 进行。

引咳方法: 将实验动物置于体积描记箱(Buxco)中, 静置数分钟, 待动物稳定后先进行 2 min 250 μ M ATP 或 2 min 0.6 mM 组胺雾化, 间隔 3 min, 再给予 5 min 0.5 M 柠檬酸雾化, 从柠檬酸雾化开始, 通过小动物肺功能检测仪(Buxco)记录动物在 10 min 内的咳嗽次数。

由图 1 至图 3 的数据表明, 本申请化合物 2 和 66 具有显著的镇咳效果, 同时与临床对比化合物相比, 镇咳效果更显著。

实施例2. 对稳转P2X3的1321N1细胞系的P2X3介导电流的抑制

采用 HEKA EPC-10 膜片钳放大器和 PATCHMASTER 采集系统记录膜电流。将 1321N1 P2X3 稳转细胞转移到一个嵌于倒置显微镜平台的约 1 ml 的浴槽中, 采用重力灌流系统灌流细胞外液(2 mM CaCl_2 , 1 mM MgCl_2 , 5 mM KCl , 155 mM NaCl , 12 mM 葡萄糖以及 10 mM HEPES (pH=7.4))。采用全细胞记录模式记录单个细胞的 P2X3 介导的电流。当细胞封接破膜后, 钳制在 -60 mV。灌流 10 μ M 的 Na_2ATP 5s, 将此时诱发的 P2X3 介导电流作为对照电流。然后用一定浓度的化合物 66 的溶液(用细胞外液配制)处理细胞 5 min, 随后同时施用该浓度的化合物 66 的溶液和 10 μ M 的 Na_2ATP 来诱发细胞电流(化合物对电流的作用参见图 4), 通过以下公式计算其相对于对照电流的抑制率:

$$\text{相对于对照电流的抑制率} = (1 - I_2/I_1) * 100\%$$

其中 I_1 为对照电流, I_2 为施用化合物 66 后的电流。所测试的化合物 66 的浓度包括 4、12、37、110 和 330 nM, 每个浓度至少测试 3 个细胞 ($n \geq 3$)。

以化合物 66 的浓度为横坐标, 以对照电流的抑制率为纵坐标作图(参见图 5), 并将数据用 Hill 方程拟合得到化合物 66 对于将 10 μ M 的 Na_2ATP 诱发的 P2X3 电流抑制 50% 所需的浓度 (IC_{50}) 为 26.16 nM。

实施例3. 对离体培养的大鼠背根神经节(DRG)的P2X3介导的电流的抑制

采用 HEKA EPC-10 膜片钳放大器和 PATCHMASTER 采集系统记录膜电流。将大鼠原代背根神经节细胞转移到一个嵌于倒置显微镜平台的约 1 ml 的浴槽中, 采用重力灌流系统灌流细胞外液(2 mM CaCl_2 , 1 mM MgCl_2 , 5 mM KCl , 155 mM NaCl , 12 mM 葡萄糖以及 10 mM HEPES (pH=7.4))。采用全细胞记录模式记录单个细胞的 P2X3 介导的电流。当细胞封接破膜后, 钳制在 -60 mV。灌流 30 μ M α, β -Me ATP (也称作 " α, β -meATP") 5s, 将此时诱发的 P2X3 介导的电流作为对照电流, 然后用一定浓度的化合物 66 的溶液(用细胞外液配制)处理细胞 5 min, 随后同时施用该浓度的化合物 66 的溶液和 30 μ M 的 α, β -Me ATP 来诱发细胞电流(化合物对电流的作用参见图 6), 通过以下公式计算其相对于对照电流的抑制率:

相对于对照电流的抑制率 $= (1 - I_2/I_1) * 100\%$

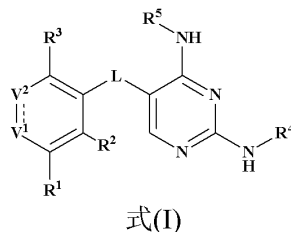
其中 I_1 为对照电流， I_2 为施用化合物66后的电流。所测试的化合物66的浓度包括4、12、37、110和330 nM，每个浓度至少测试3个细胞($n \geq 3$)。

5 以化合物66的浓度为横坐标，以对照电流的抑制率为纵坐标作图(参见图7)，并将数据用Hill方程拟合得到化合物66对于将30 μ M a,b-Me ATP诱发的P2X3电流抑制50%所需的浓度(IC₅₀)为28.30 nM。

10 除本文中描述的那些外，根据前述描述，本发明的各种修改对本领域技术人员而言会是显而易见的。这样的修改也意图落入所附权利要求书的范围内。本申请中所引用的各参考文献(包括所有专利、专利申请、期刊文章、书籍及任何其它公开)均以其整体援引加入本文。

权 利 要 求 书

1. 治疗、遏制或减轻咳嗽或咳嗽冲动的方法，其包括向需要其的个体给药治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药：



其中：

L 选自 C(=O)、CRR'、NR、O、S、S=O 和 S(=O)₂；

V¹ 选自 N、[⊕]N—[⊖]O 和 NR；

V² 选自 CR⁶ 和 C(=O)；

---表示单键或双键，条件是当---为单键时，V¹ 为 NR 并且 V² 为 C(=O)；

R 和 R' 各自独立地选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、饱和或部分不饱和的 C₃₋₁₀ 环烷基、饱和或部分不饱和的 3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-14 元杂芳基和 C₆₋₁₂ 芳烷基，所述环烷基和杂环基中至多 2 个环成员为 C(=O)；

R¹、R²、R³ 和 R⁶ 各自独立地选自 H、卤素、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-Se-R、-Si(R)₃、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、饱和或部分不饱和的 C₃₋₁₀ 环烷基、饱和或部分不饱和的 3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-14 元杂芳基、C₆₋₁₂ 芳烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-OR^a、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^aR^b、-S(=O)(=NR)R^a、-NR^aR^b、-C(=O)NR^aR^b、-C(=S)NR^aR^b、-C(=NR)NR^aR^b、-NR^a-C(=O)R^b、-NR^a-C(=O)OR^b、-NR^a-S(=O)₂-R^b、-NR^a-C(=O)-NR^aR^b、-C₁₋₆ 亚烷基-NR^aR^b、-C₁₋₆ 亚烷基-OR^a、-C₁₋₆ 亚烷基-C(=O)R、-C₁₋₆ 亚烯基-OR^a、-O-C₁₋₆ 亚烷基-NR^aR^b 和 -P(=O)R^aR^b；

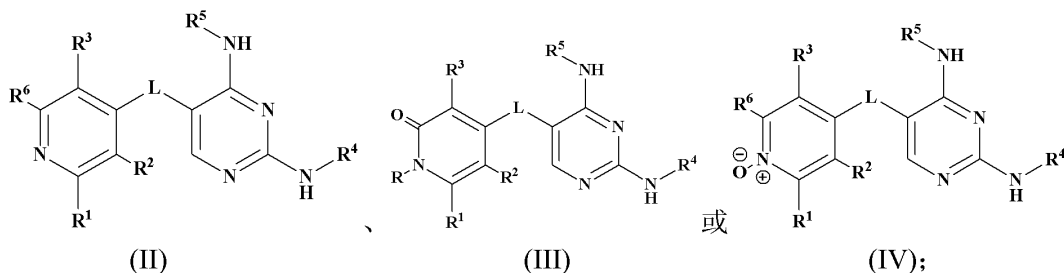
R⁴ 和 R⁵ 各自独立地选自 H、-C(=O)OR^a、-NR^aR^b、-NR^a-C(=O)R^b、-NR^a-C(=O)OR^b、-C₁₋₆ 亚烷基-NR^aR^b、-C₁₋₆ 亚烷基-OR^a、-C₁₋₆ 亚烷基-O-C₁₋₆ 亚烷基-OR^a、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、饱和或部分不饱和的 C₃₋₁₀ 环烷基、饱和或部分不饱和的 3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-14 元杂芳基和 C₆₋₁₂ 芳烷基；

或者 R¹ 与 R⁴ 共同构成 -NH-(C₁₋₆ 亚烷基)-L-(C₁₋₆ 亚烷基)-，优选为 -NHCH₂CH₂-O-CH₂CH₂-；

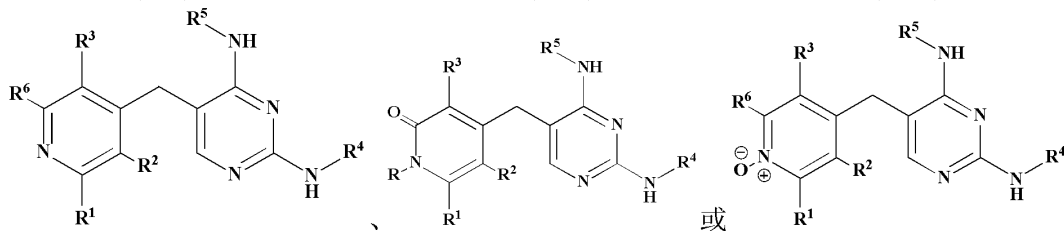
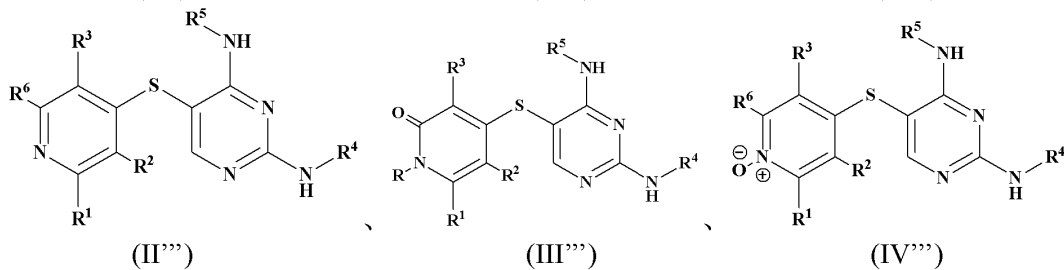
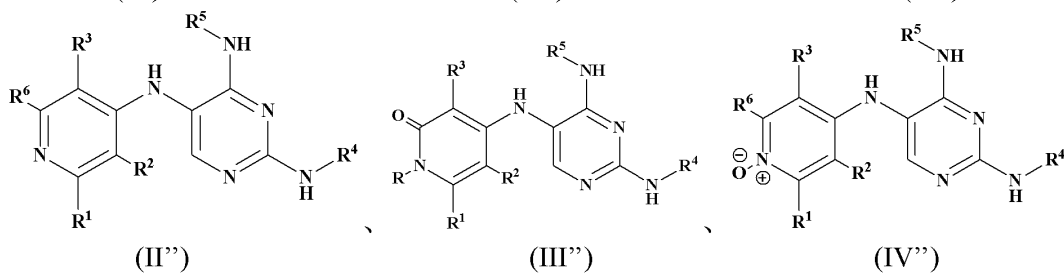
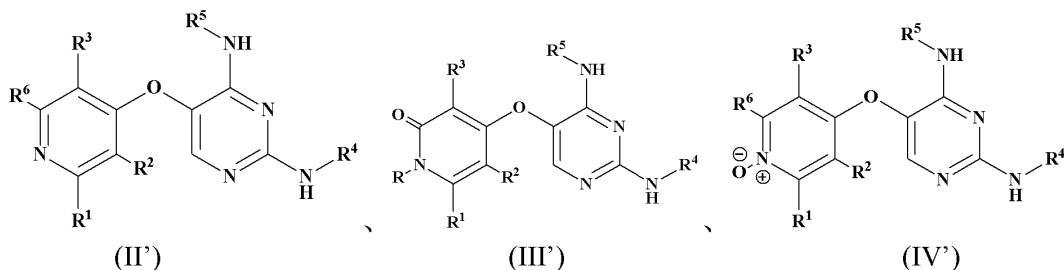
上述烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和芳烷基在每次出现时各自任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氧代、氨基、氰基、硝基、-Si(R)₃、C₁₋₆ 烷基、饱和或部分不饱和的 C₃₋₆ 环烷基、饱和或部分不饱和的 3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-14 元杂芳基、C₆₋₁₂ 芳烷基、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-OR^a、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^aR^b、-NR^aR^b、-C(=O)NR^aR^b、-NR^a-C(=O)R^b、-NR^a-C(=O)OR^b、-NR^a-S(=O)₂-R^b、-NR^a-C(=O)-NR^aR^b、-C₁₋₆ 亚烷基-NR^aR^b、-C₁₋₆ 亚烷基-OR^a、-C₁₋₆ 亚烯基-OR^a 和 -O-C₁₋₆ 亚烷基-NR^aR^b，所述烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和芳烷基进一步任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氧代、氨基、氰基、硝基、-NR^aR^b、C₁₋₆ 烷基、-O-C₁₋₆ 烷基、饱和或部分不饱和的 C₃₋₆ 环烷基、饱和或部分不饱和的 3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-14 元杂芳基和 C₆₋₁₂ 芳烷基；并且

R^a 和 R^b 在每次出现时各自独立地选自 H、-OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、饱和或部分不饱和的 C_{3-10} 环烷基、饱和或部分不饱和的 3-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-14 元杂芳基和 C_{6-12} 芳烷基；或者 R^a 和 R^b 连同其所连接的原子共同构成 3-12 元杂环或杂芳环，上述基团进一步任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氧代、氨基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、-O- C_{1-6} 烷基、饱和或部分不饱和的 C_{3-6} 环烷基、饱和或部分不饱和的 3-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-14 元杂芳基和 C_{6-12} 芳烷基。

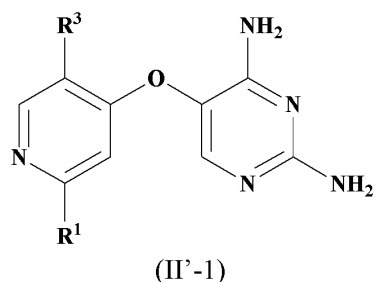
2. 权利要求 1 的方法，其中所述化合物具有任意下式的结构：



优选具有任意下式的结构：



(II''') (III''') (IV''');
更优选地, 所述式(I)的化合物具有任意下式的结构:

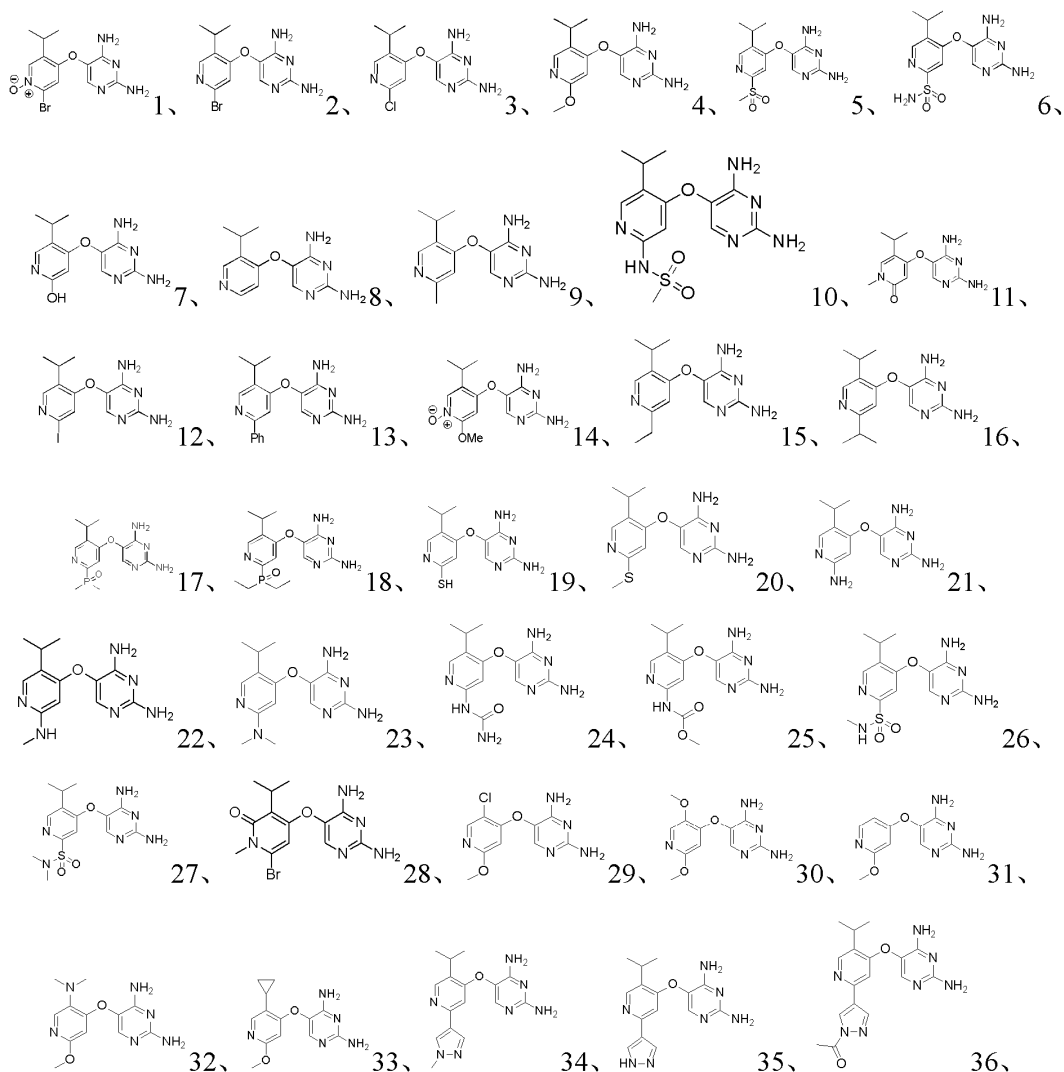


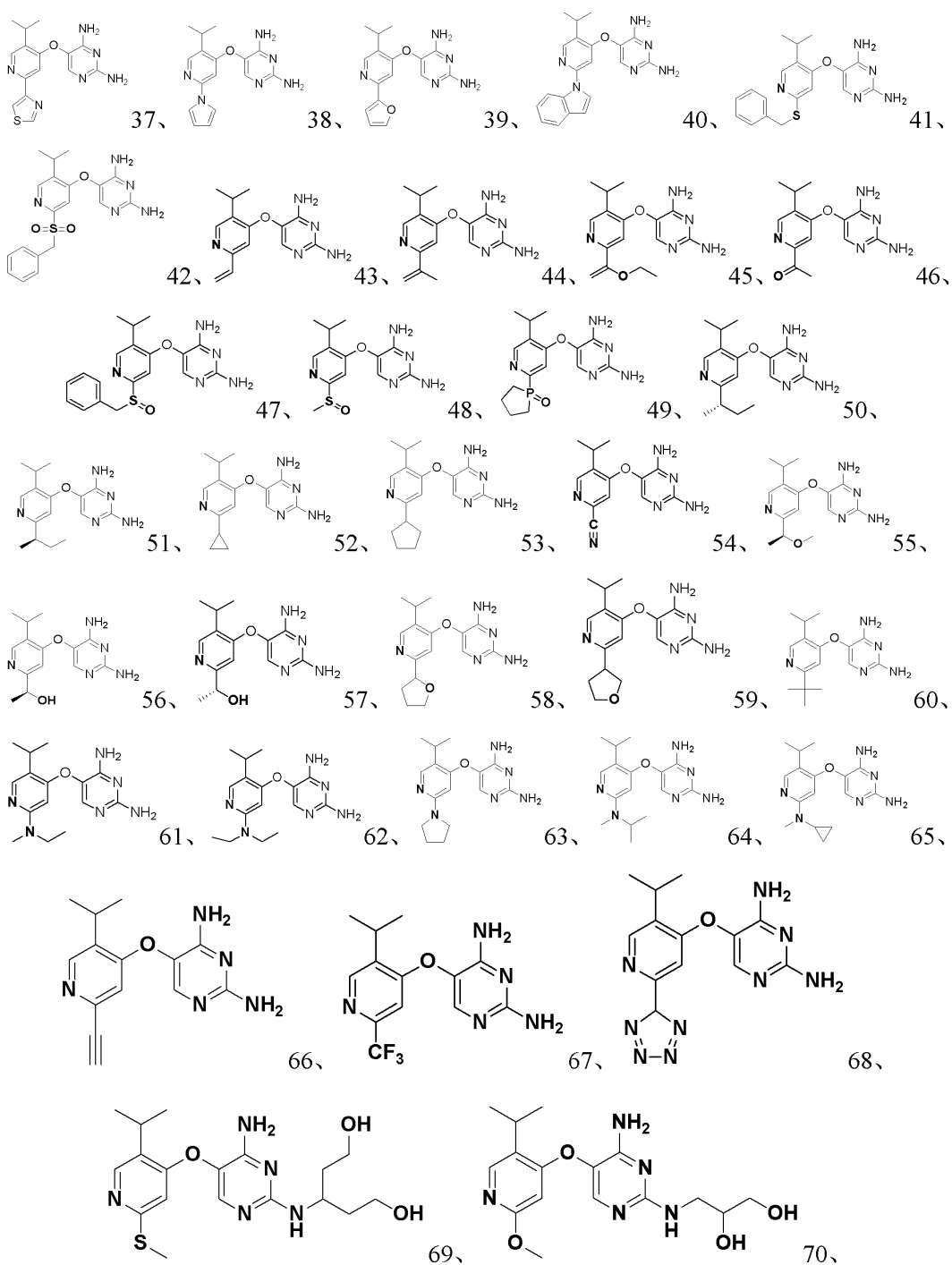
其中：

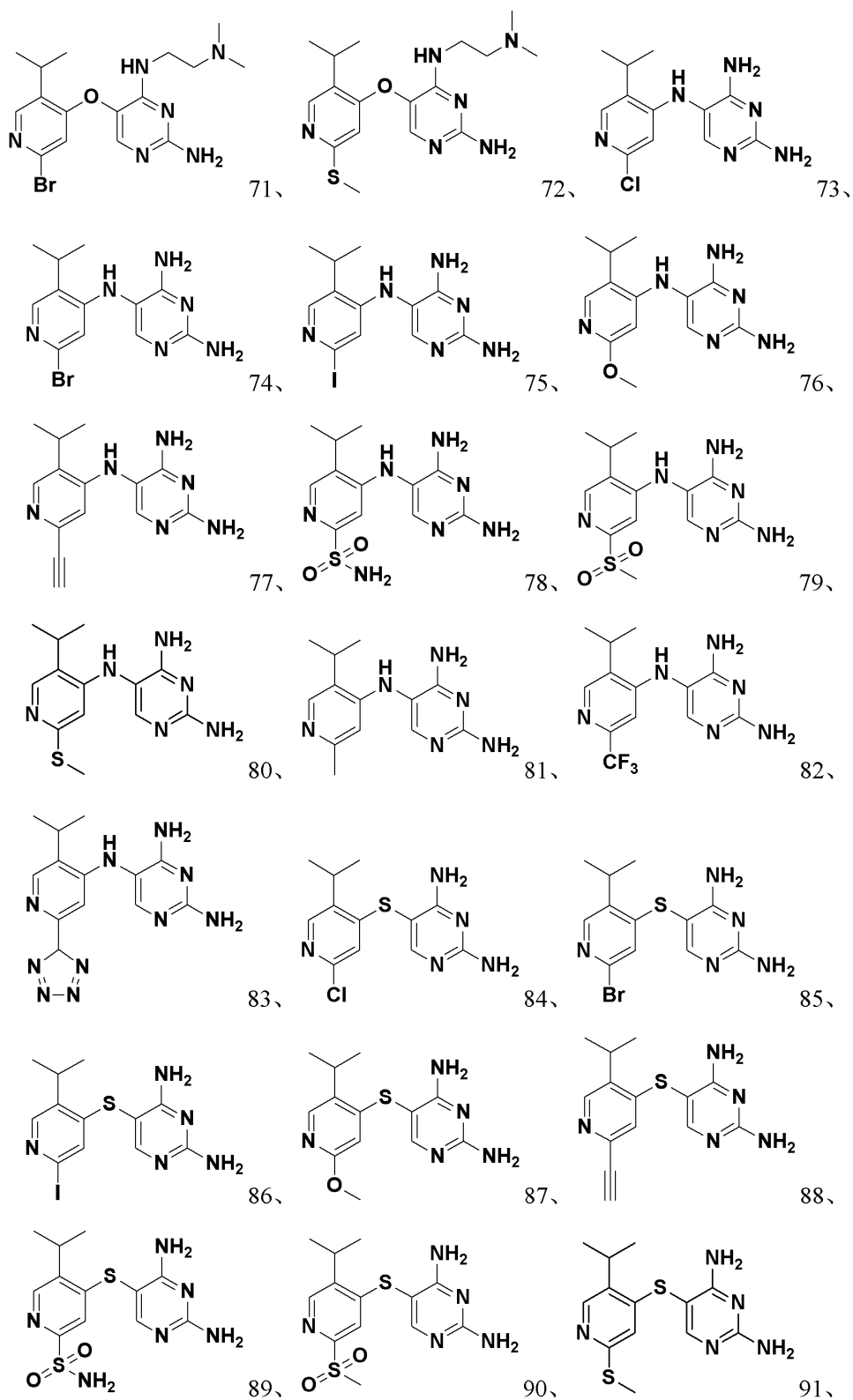
R¹选自F、Cl、Br、I和C₂₋₆炔基, 优选为Br或乙炔基; 并且

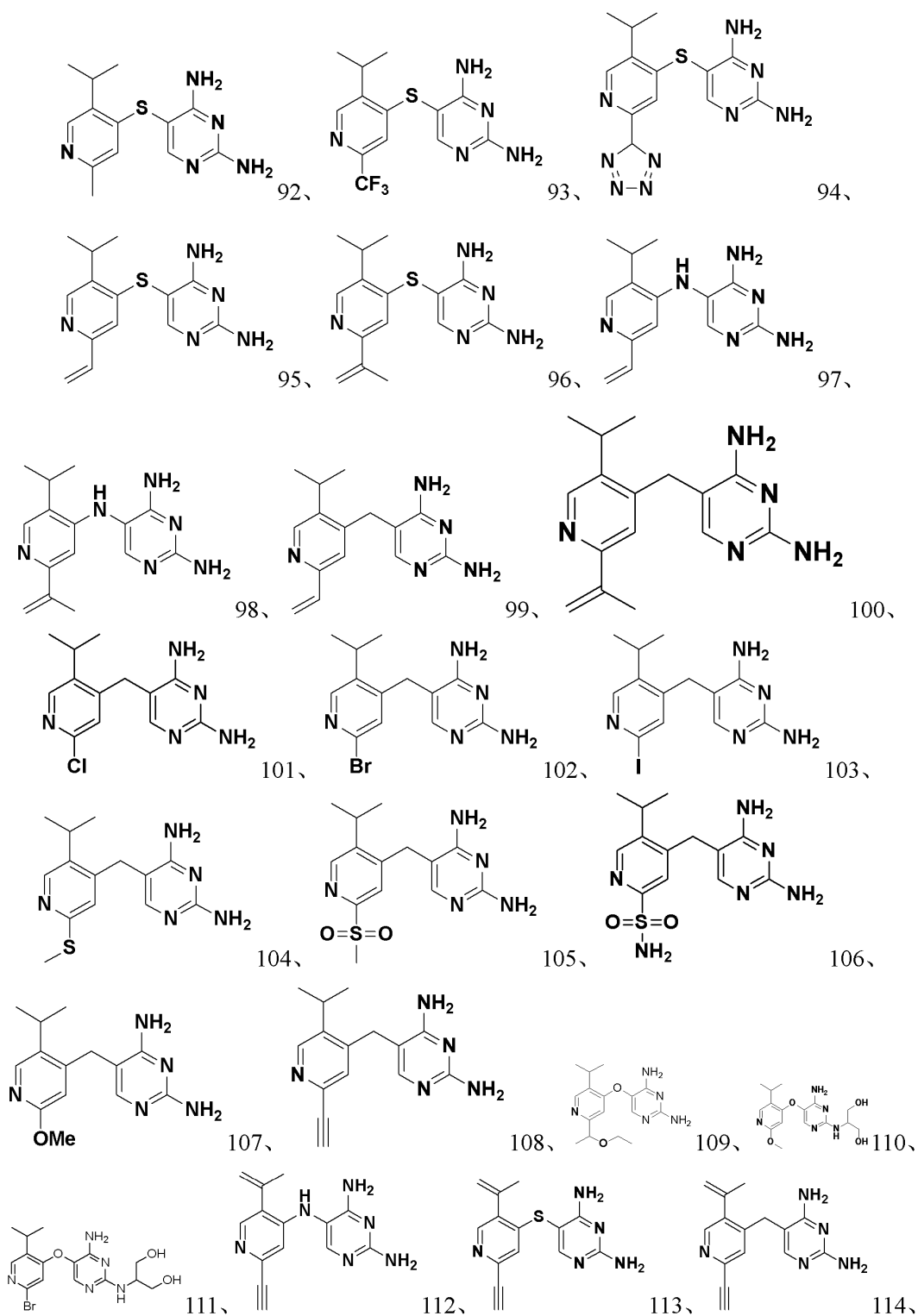
R³ 为 C₁₋₆ 烷基, 优选为异丙基。

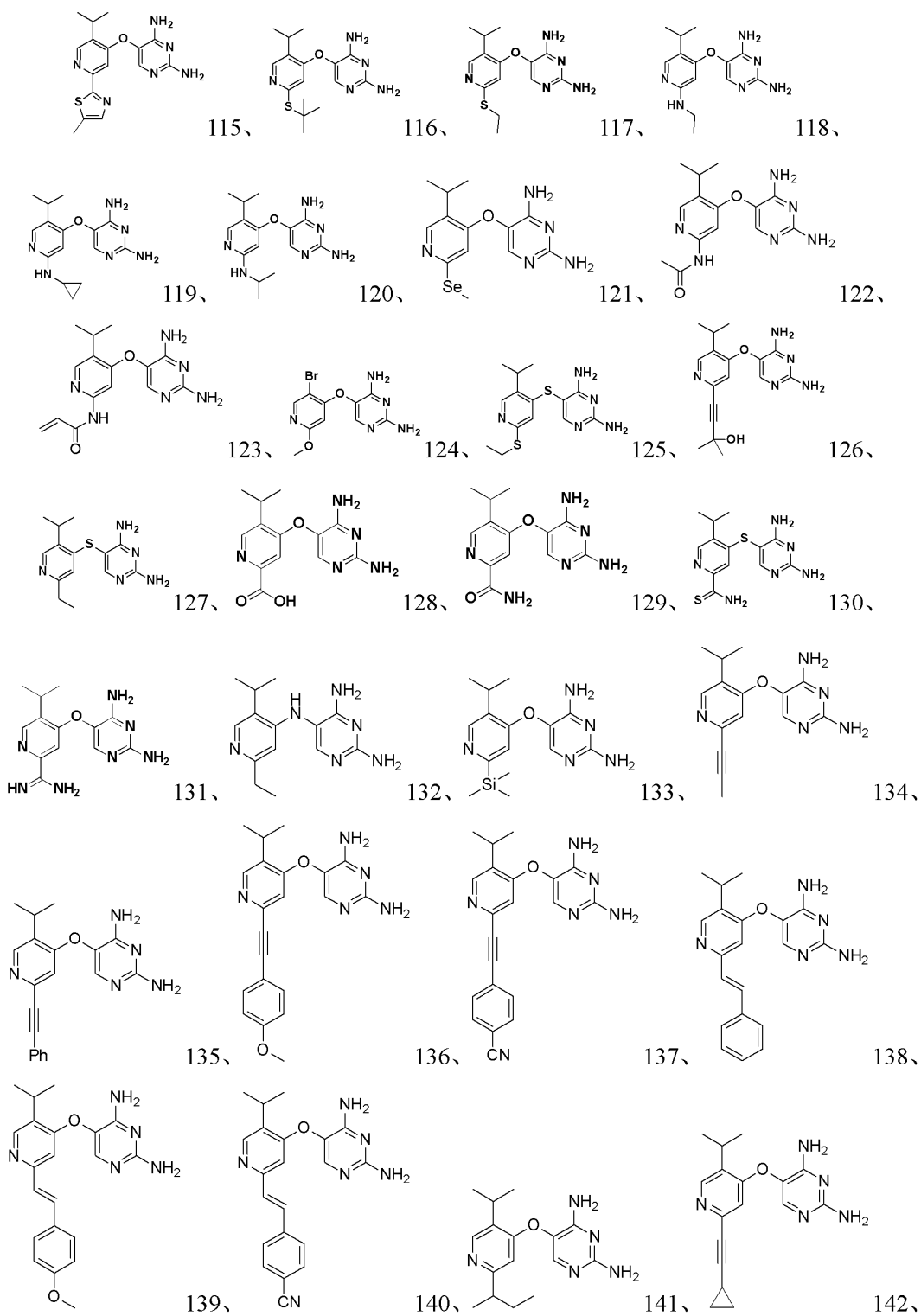
3. 权利要求 1 或 2 的方法, 其中所述化合物具有以下结构:

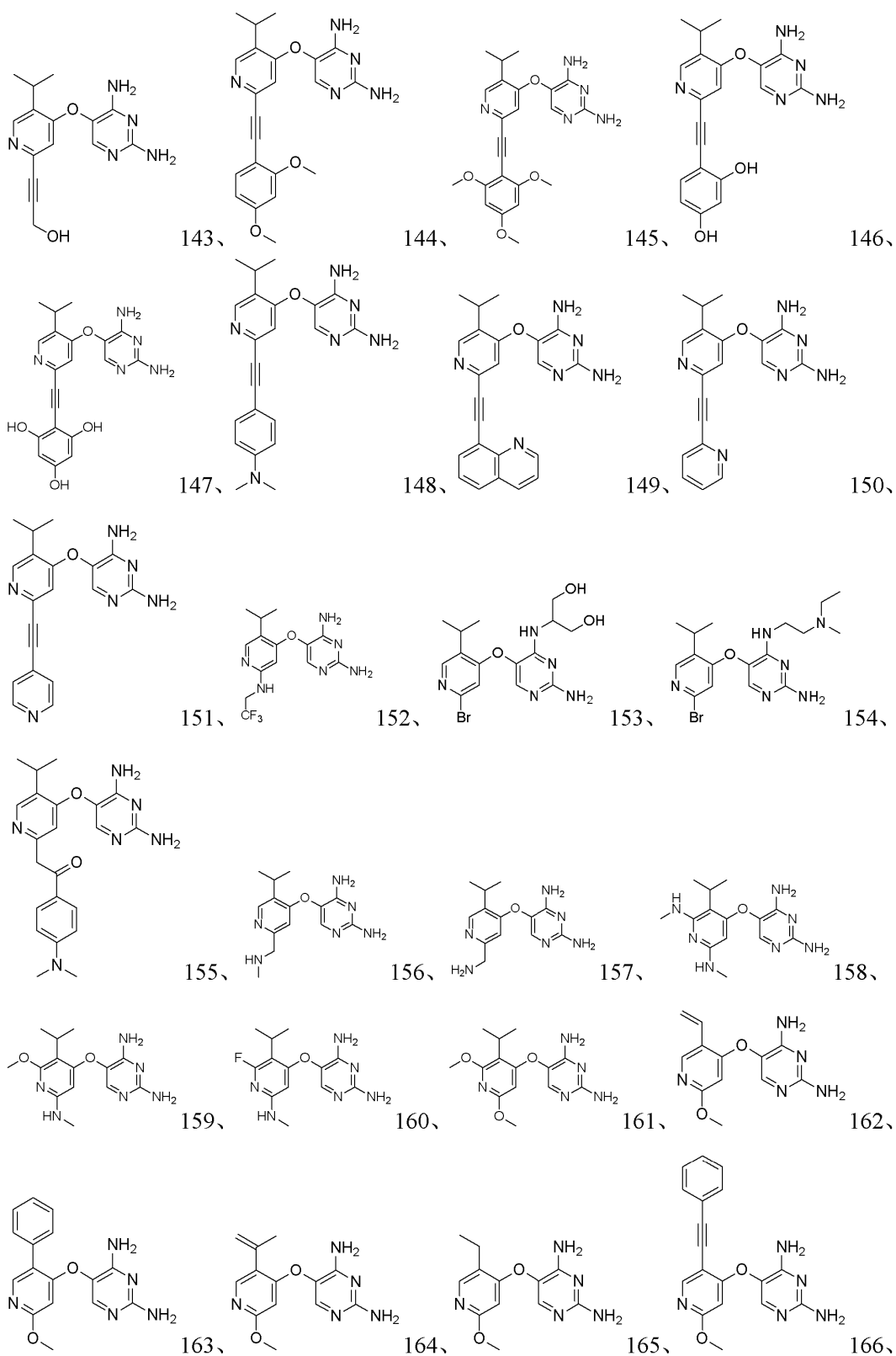


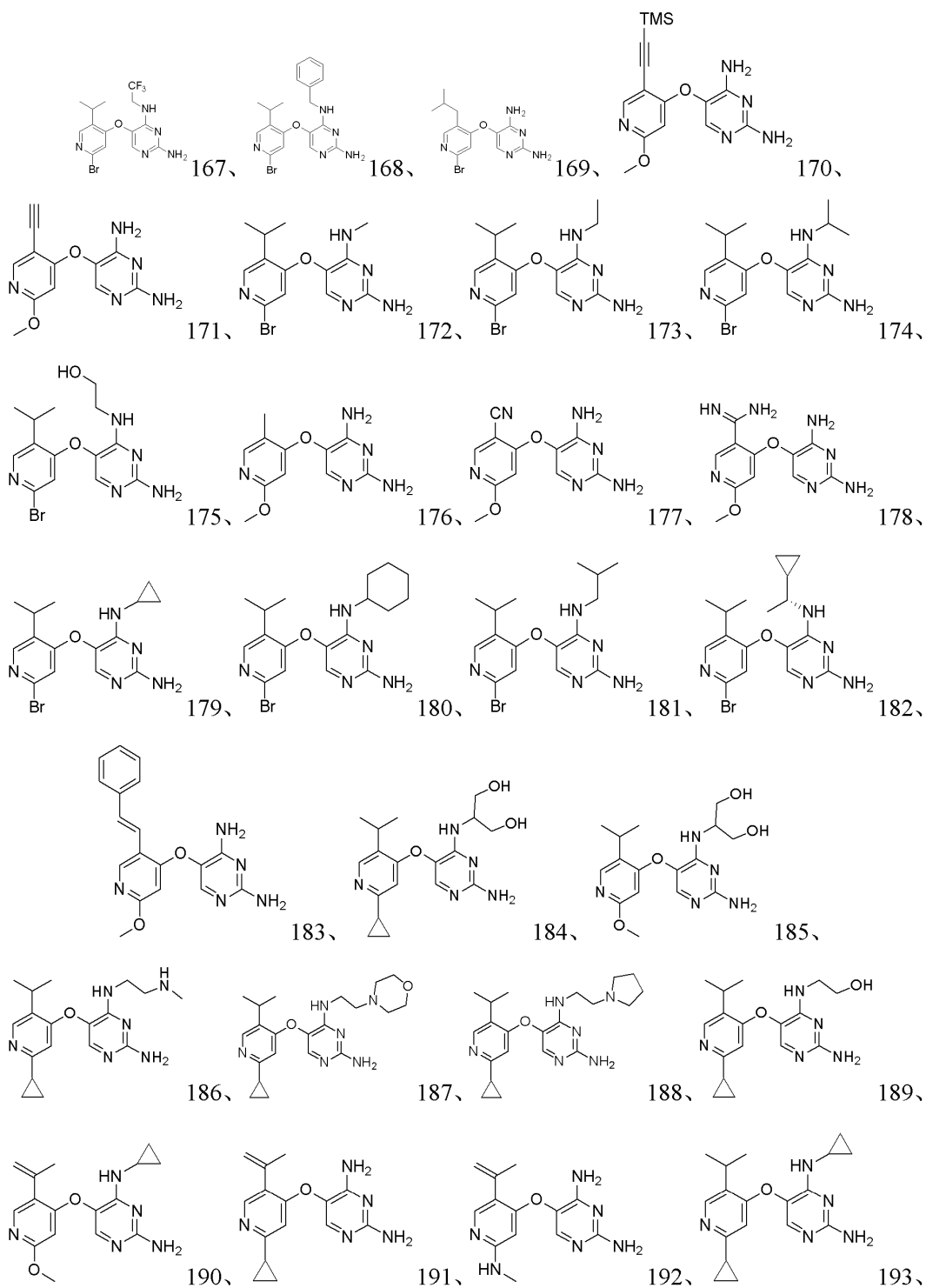


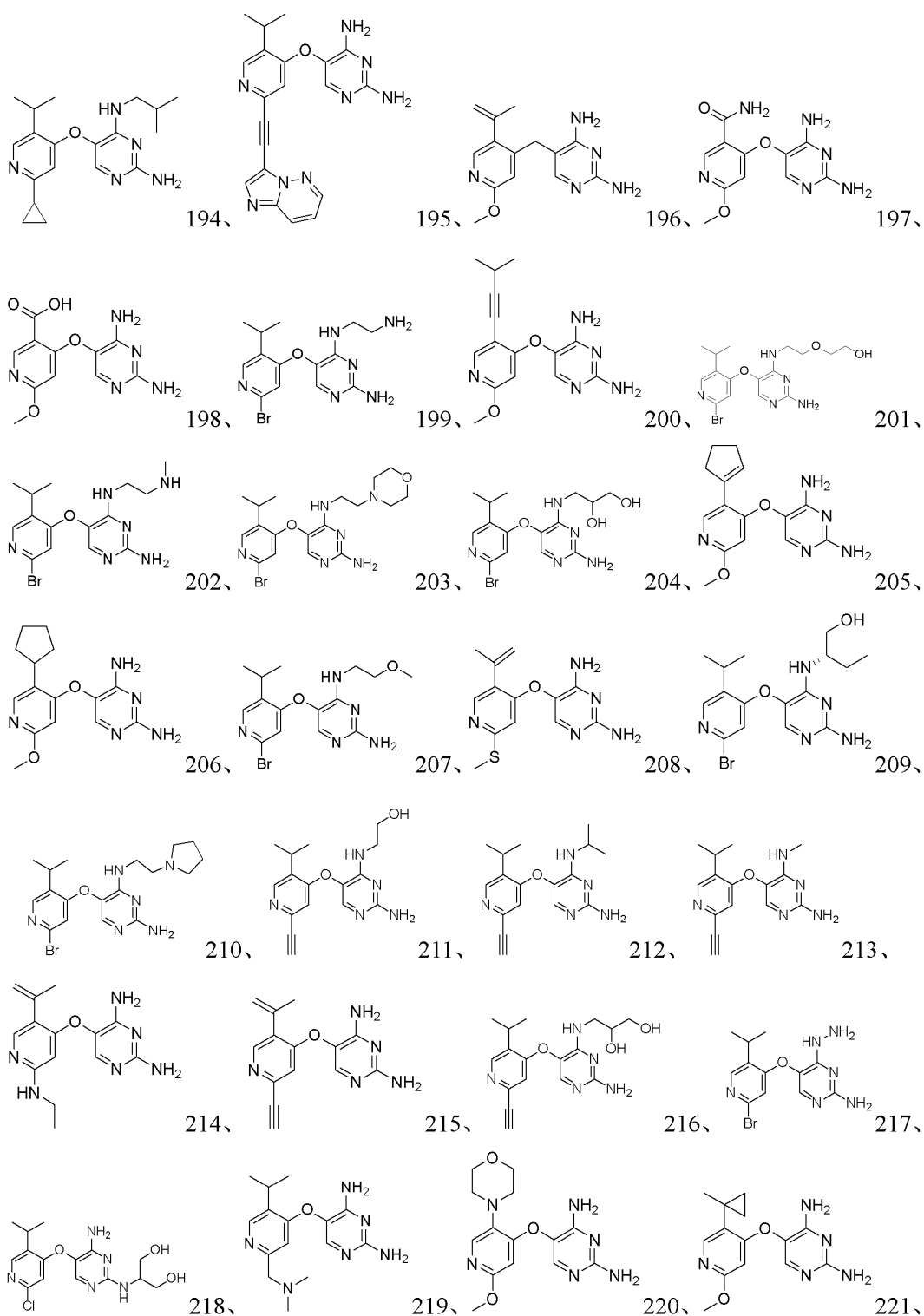


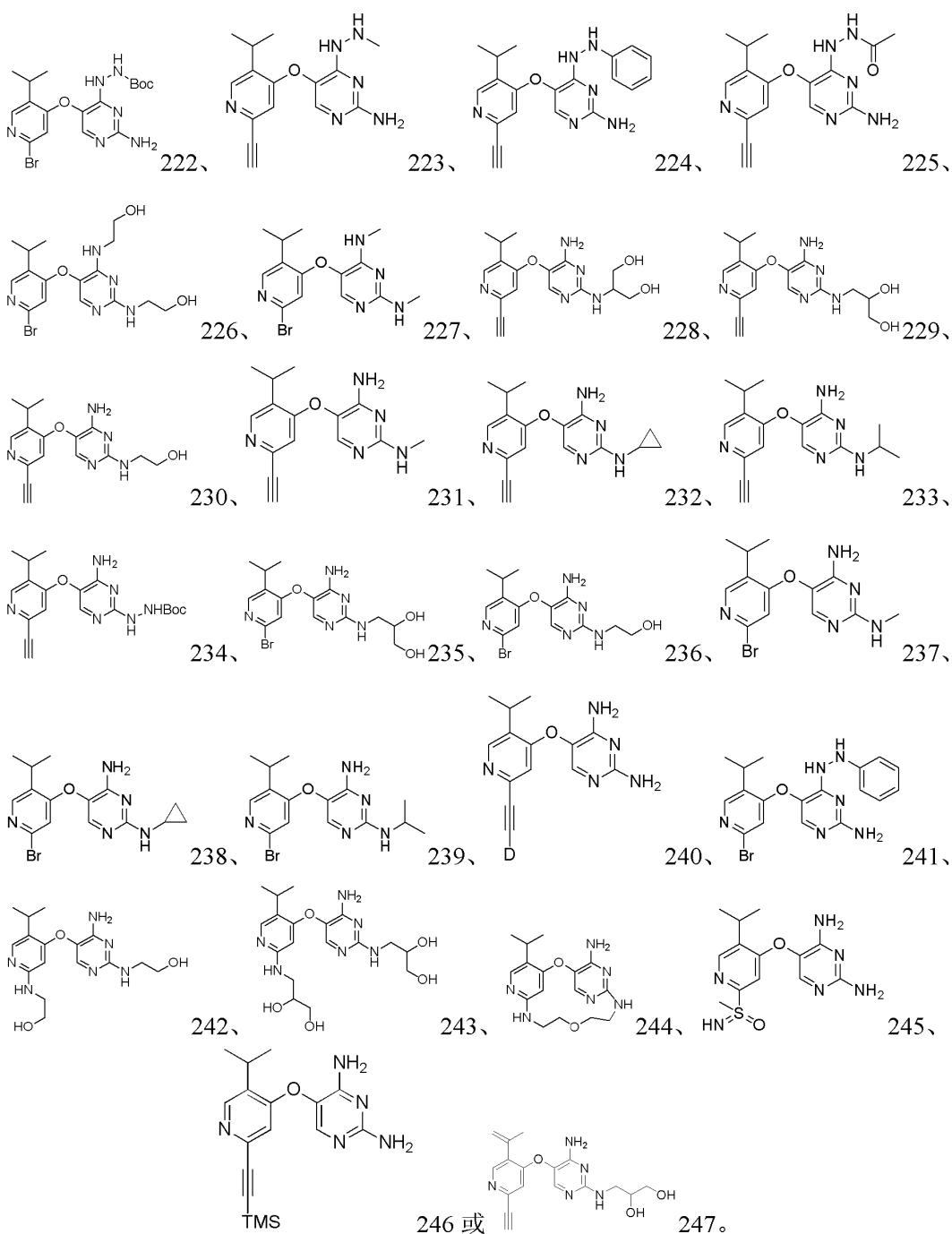












4. 权利要求 1-3 中任一项的方法，其中将所述式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药以约 0.005 mg/日至约 5000 mg/日的量，例如约 0.005、0.05、0.5、5、10、20、30、40、50、100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500 或 5000 mg/日的量给药。

5. 权利要求 1-3 中任一项的方法, 其中将所述式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药以每日约 1 ng/kg 至约 200 mg/kg、约 1 µg/kg 至约 100 mg/kg 或者约 1 mg/kg 至约 50 mg/kg 的量给药, 例如以每单位剂量约 1 µg/kg、约 10 µg/kg、约 25 µg/kg、约 50 µg/kg、约 75 µg/kg、约 100 µg/kg、约 125 µg/kg、约 150 µg/kg、约 175 µg/kg、约 200 µg/kg、约 225 µg/kg、约 250 µg/kg、约 275 µg/kg、约 300 µg/kg、约 325 µg/kg、约 350 µg/kg、约 375 µg/kg、约 400 µg/kg、约 425 µg/kg、约 450 µg/kg、约 475 µg/kg、约 500 µg/kg、约 525 µg/kg、约 550 µg/kg、约 575 µg/kg、约 600 µg/kg、约 625 µg/kg、约 650 µg/kg、约 675 µg/kg、约 700 µg/kg、约 725 µg/kg、约 750 µg/kg、约 775 µg/kg、约 800 µg/kg、约 825 µg/kg、约 850 µg/kg、约 875 µg/kg、约 900 µg/kg、约 925 µg/kg、约 950 µg/kg、约 975 µg/kg、约 1 mg/kg、约 5 mg/kg、约 10 mg/kg、约 15 mg/kg、约 20 mg/kg、约 25 mg/kg、约 30 mg/kg、约 35 mg/kg、约 40 mg/kg、约 45 mg/kg、约 50 mg/kg、约 60 mg/kg、约 70 mg/kg、约 80 mg/kg、约 90 mg/kg、约 100 mg/kg、约 125 mg/kg、约 150 mg/kg、约 175 mg/kg、约 200 mg/kg 体重的量给药。

6. 权利要求 1-5 中任一项的方法, 其中将所述式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药的每日剂量一次性给予或分两次、三次或四次给予。

7. 权利要求 1-6 中任一项的方法, 其中将所述式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药连续给药至少 3 天、至少 4 天、至少 5 天、至少 6 天、至少 7 天、至少 8 天、至少 9 天、至少 10 天、至少 11 天、至少 12 天、至少 13 天、至少 14 天、至少 15 天、至少 16 天、至少 17 天、至少 18 天、至少 19 天、至少 20 天、至少 21 天、至少 22 天、至少 23 天、至少 24 天、至少 25 天、至少 30 天、至少 35 天、至少 40 天、至少 45 天、至少 50 天、至少半年、至少 1 年、至少 2 年、至少 3 年、至少 4 年或至少 5 年。

8. 权利要求 1-7 中任一项的方法, 其中将所述式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药给药一个或多个(例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个)疗程, 其中每个疗程持续至少 3 天、至少 4 天、至少 5 天、至少 6 天、至少 7 天、至少 8 天、至少 9 天、至少 10 天、至少 11 天、至少 12 天、至少 13 天、至少 14 天、至少 15 天、至少 16 天、至少 17 天、至少 18 天、至少 19 天、至少 20 天、至少 21 天、至少 22 天、至少 23 天、至少 24 天、至少 25 天、至少 30 天、至少 35 天、至少 40 天、至少 45 天或至少 50 天; 并且每两个疗程之间间隔 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 天、两周、三周或四周。

9. 权利要求 1-8 中任一项的方法, 其中将所述式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药通过注射(如静脉内、动脉内、皮下、腹膜内、肌肉注射, 包括滴注)或经皮给药; 或通过口服、含服、经鼻、透粘膜、局部、以眼用制剂的形式或通过吸入给药。

10. 权利要求 1-9 中任一项的方法, 其中将所述式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药以选自片剂、胶囊剂、锭剂、硬糖剂、散剂、喷雾剂、乳剂、乳膏剂、软膏剂、

栓剂、凝胶剂、糊剂、洗剂、注射剂、纳米制剂、贴剂、水性混悬剂、溶液剂、酏剂和糖浆剂的剂型给药。

11. 权利要求 1-10 中任一项的方法，其中所述咳嗽选自急性咳嗽、亚急性咳嗽、慢性咳嗽、难治性咳嗽、难治性慢性咳嗽、特发性慢性咳嗽、病毒后咳嗽、医源性咳嗽、与鼻后滴流相关的咳嗽、与感冒、上呼吸道感染、哮喘、肺癌和/或慢性阻塞性肺病(COPD)相关的咳嗽、与间质性疾病相关的咳嗽、与肺纤维化相关的咳嗽、与胃食管反流病(GERD)相关的咳嗽、与吸烟或支气管炎形式相关的咳嗽以及神经元超敏反应潜在的急性、亚急性或慢性咳嗽，优选地所述咳嗽选自慢性咳嗽、难治性咳嗽、难治性慢性咳嗽和与肺纤维化相关的咳嗽。