



(21)申請案號：108126423

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 07 月 25 日

(51)Int. Cl. : **C07D241/04 (2006.01)**

(30)優先權：2018/07/27 美國 62/711,361

(71)申請人：美商同心止痛劑股份有限公司 (美國) CONCENTRIC ANALGESICS, INC. (US)
美國

(72)發明人：多諾芬 約翰 F DONOVAN, JOHN F. (US)；豪斯菲 柯瑞格 HUSFELD, CRAIG (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：43 項 圖式數：3 共 123 頁

(54)名稱

酚系 TRPV1 促效劑之聚乙二醇化前藥

(57)摘要

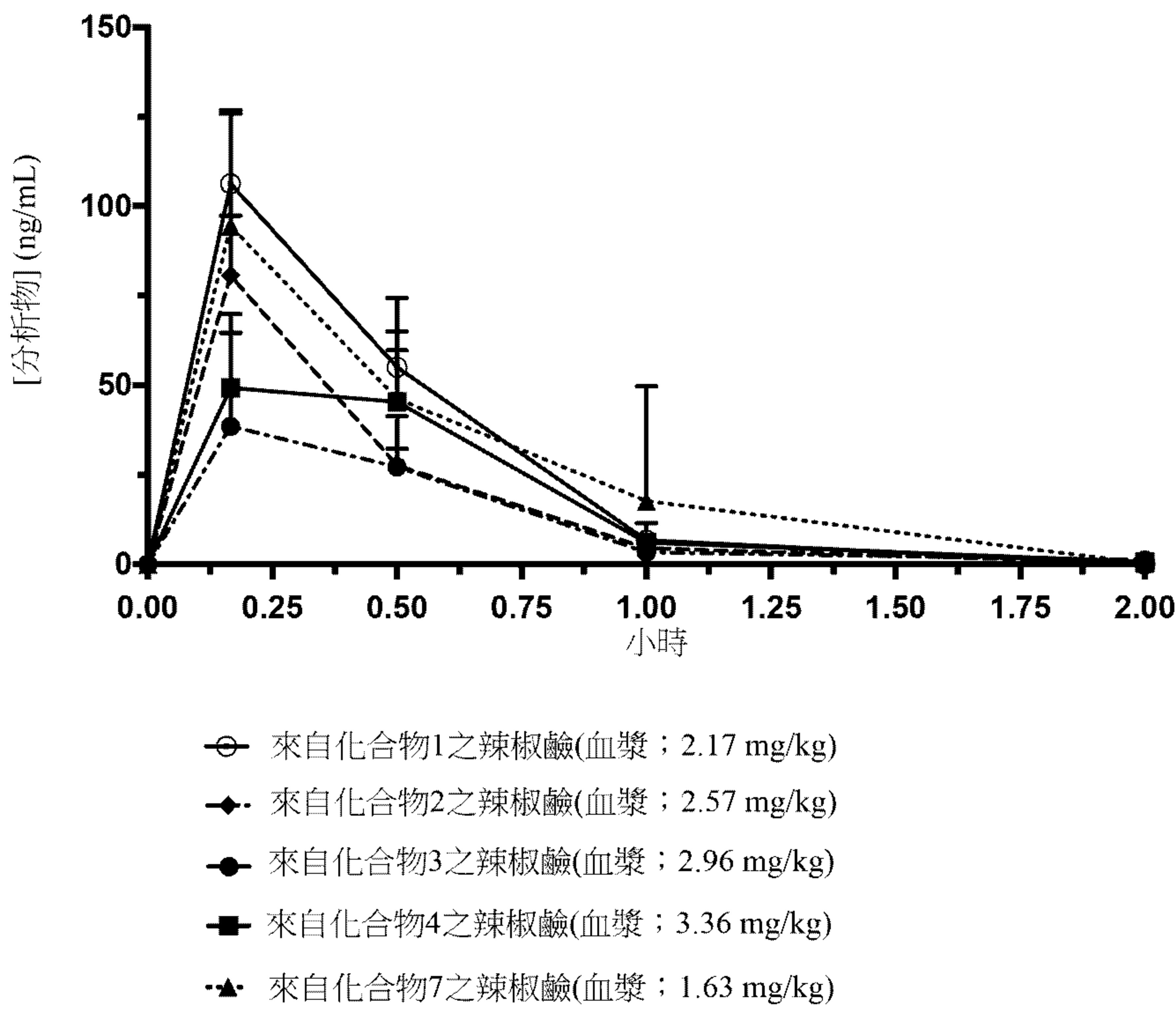
本文描述化合物、包括此類化合物之醫藥組合物及藥劑以及使用此類化合物調節瞬時感受器電位香草素 1 受體(TRPV1)活性之方法。

Described herein are compounds, pharmaceutical compositions and medicaments that include such compounds, and methods of using such compounds to modulate transient receptor potential vanilloid 1 receptor (TRPV1) activity.

指定代表圖：

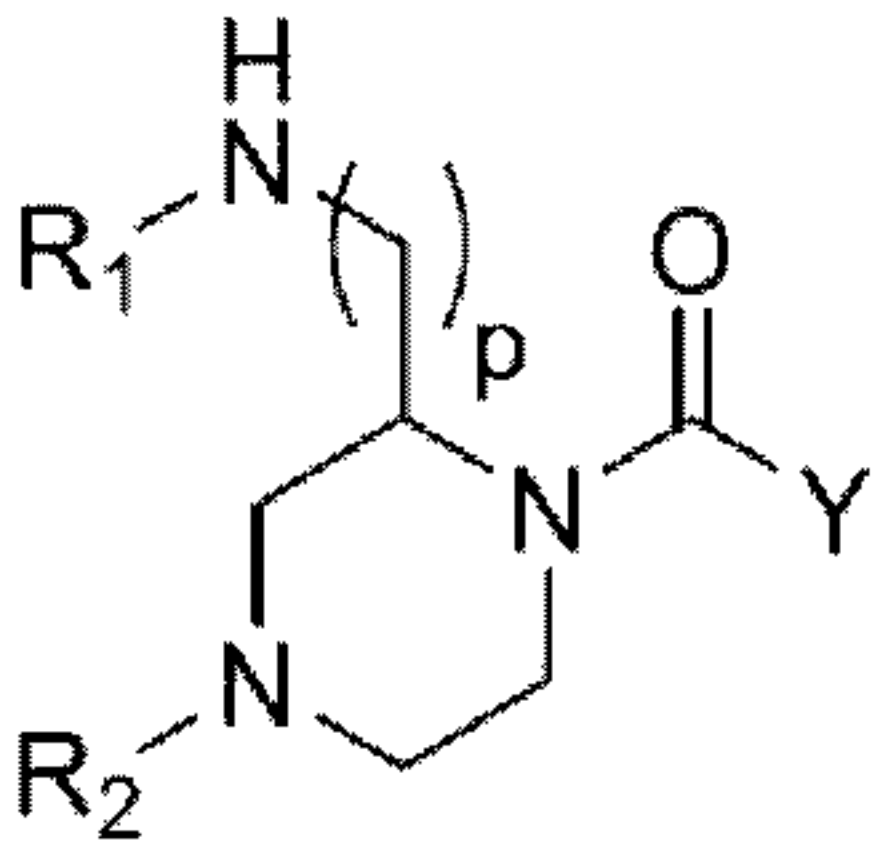
符號簡單說明：

無



【圖1】

特徵化學式：



式(I)



202019887

【發明摘要】

【中文發明名稱】

酚系TRPV1促效劑之聚乙二醇化前藥

【英文發明名稱】

PEGYLATED PRODRUGS OF PHENOLIC TRPV1 AGONISTS

【中文】

本文描述化合物、包括此類化合物之醫藥組合物及藥劑以及使用此類化合物調節瞬時感受器電位香草素1受體(TRPV1)活性之方法。

【英文】

Described herein are compounds, pharmaceutical compositions and medicaments that include such compounds, and methods of using such compounds to modulate transient receptor potential vanilloid 1 receptor (TRPV1) activity.

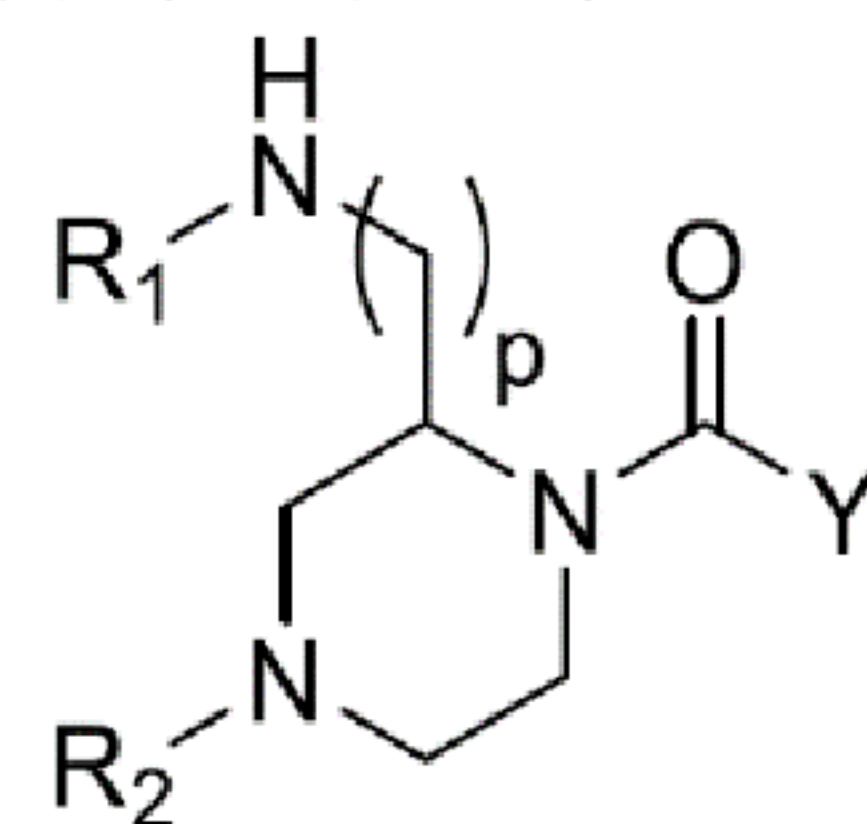
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

酚系TRPV1促效劑之聚乙二醇化前藥

【英文發明名稱】

PEGYLATED PRODRUGS OF PHENOLIC TRPV1 AGONISTS

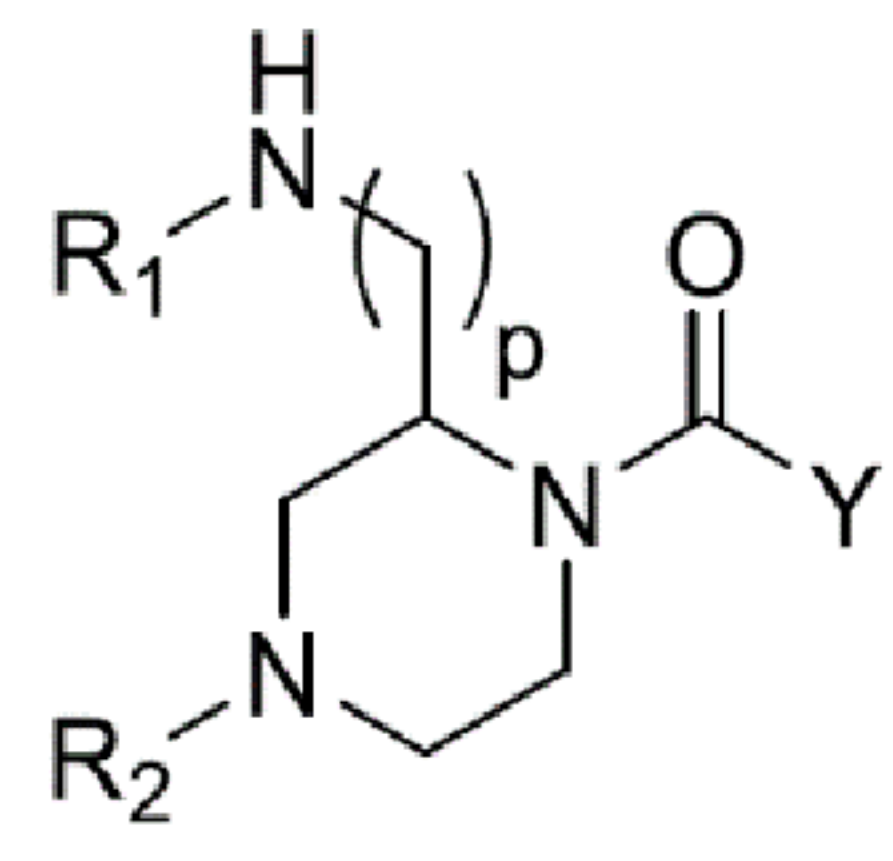
【技術領域】

【先前技術】

【0001】 本文描述化合物、包括此類化合物之醫藥組合物及藥劑以及使用此類化合物調節瞬時感受器電位香草素1受體(TRPV1)活性之方法。

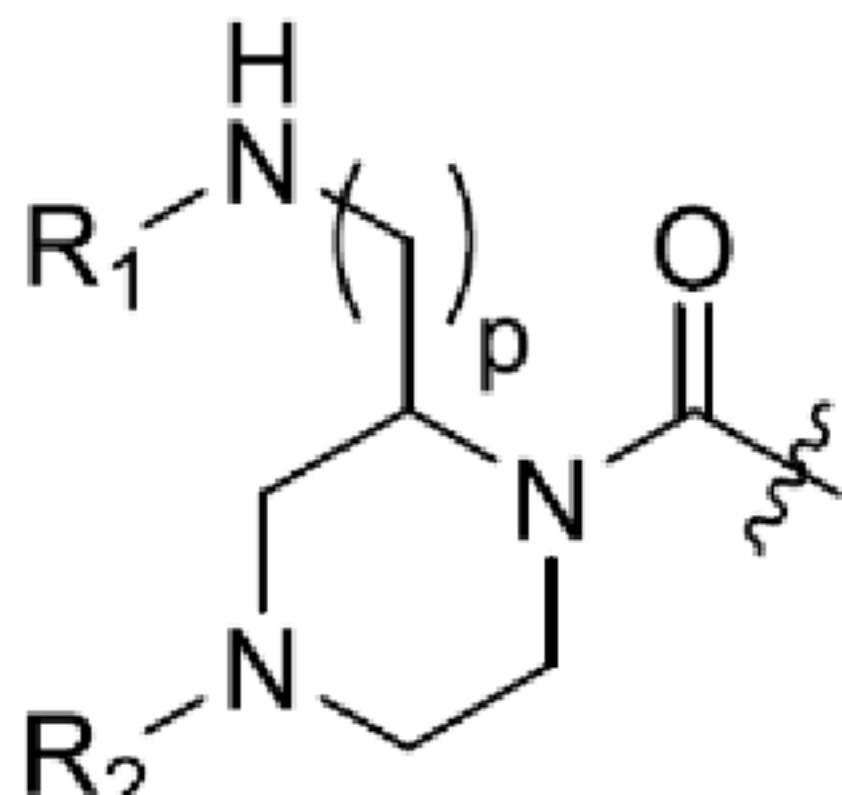
【發明內容】

【0002】 在一個態樣中，本文描述一種具有式(I)結構之化合物：



式(I)；

其中：



Y為酚系TRPV1促效劑，其中酚系羥基之氫原子經與共價鍵置換；

R₁為氫或C₁-C₆烷基；

R₂ 為 -(CH₂CH₂O)_nR₃ 、 -C(O)(CH₂)_mO(CH₂CH₂O)_nR₃ 、 -C(O)O(CH₂CH₂O)_nR₃ 、 -C(O)N(R₄)(CH₂CH₂O)_nR₃ 、 -C(O)R₅ 、 -C(O)OR₅ 或 -

$C(O)N(R_4)(R_5)$ ；

R_3 為氫或 C_1 - C_6 烷基；

R_4 為氫或 C_1 - C_6 烷基；

R_5 為 C_1 - C_{50} 烷基；

m 為1至10；

n 為1至50；及

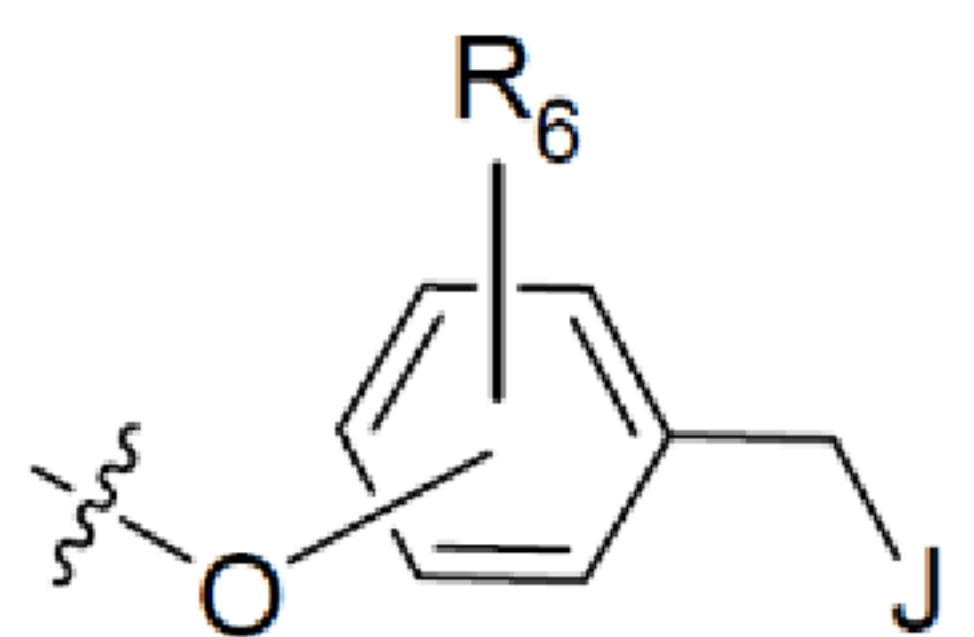
p 為1至9；

或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物。

【0003】 在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-(CH_2CH_2O)_nR_3$ 、 $-C(O)(CH_2)_mO(CH_2CH_2O)_nR_3$ 、 $-C(O)O(CH_2CH_2O)_nR_3$ 或 $-C(O)N(R_4)(CH_2CH_2O)_nR_3$ 。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)(CH_2)_mO(CH_2CH_2O)_nR_3$ 。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 m 為1至5。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 m 為2。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-(CH_2CH_2O)_nR_3$ 。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)O(CH_2CH_2O)_nR_3$ 。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(CH_2CH_2O)_nR_3$ 。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_4 為氫。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_4 為 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_3 為氫。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_3 為 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_3 為 $-CH_3$ 。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 n 為1至30。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 n 為2至20。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 n 為2至12。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 n 為4至10。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)R_5$ 。在一些實

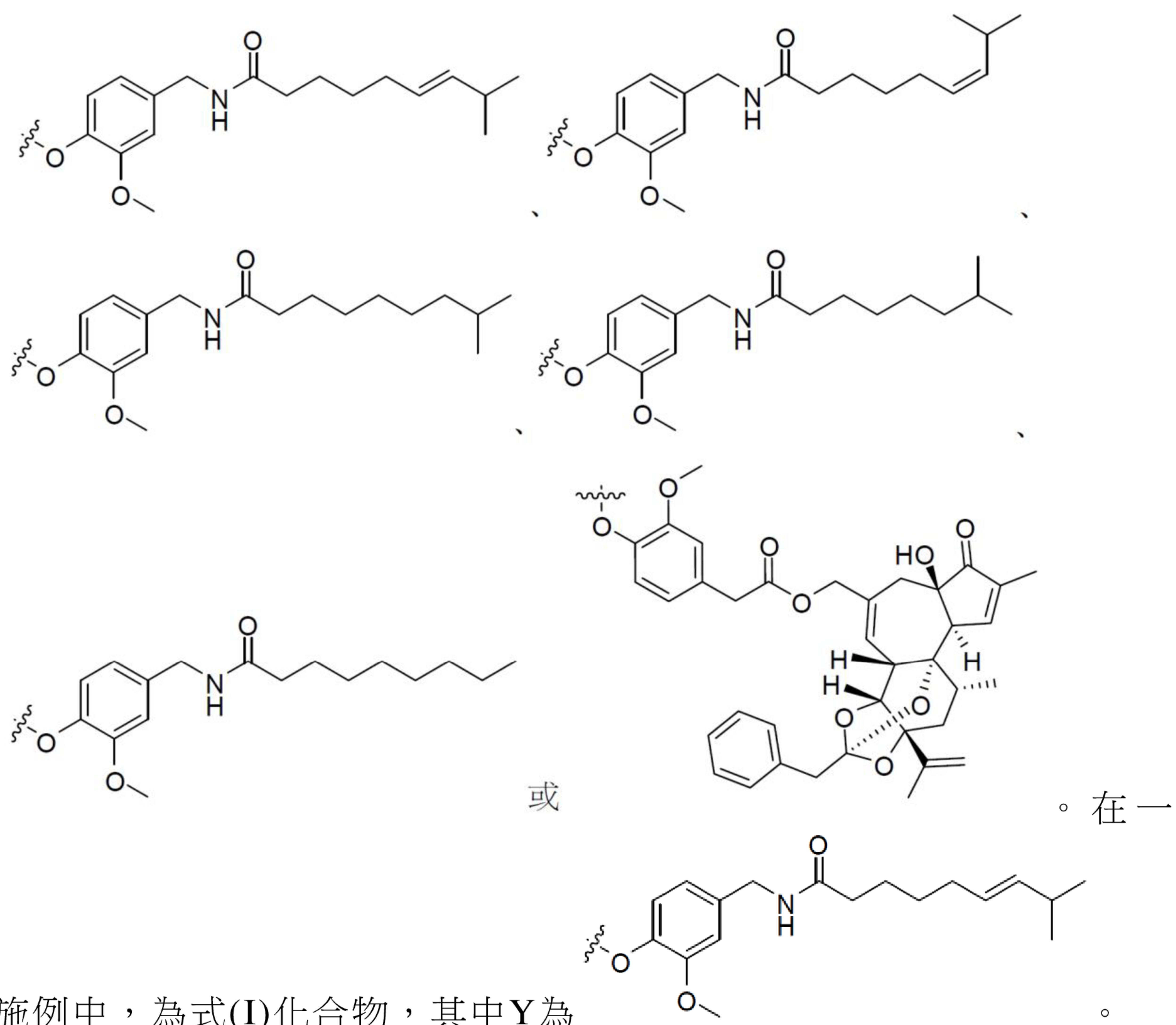
施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)OR_5$ 。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(R_5)$ 。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_5 為 C_1-C_{25} 烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_5 為 C_1-C_{10} 烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_5 為 C_1-C_5 烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_5 為 $-CH_3$ 。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_1 為 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_1 為 C_1-C_3 烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_1 為 $-CH_3$ 。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_1 為 $-CH_2CH_3$ 。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_1 為氫。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 p 為1。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 p 為2。

【0004】 在一些實施例中，為式(I)化合物，其中Y為



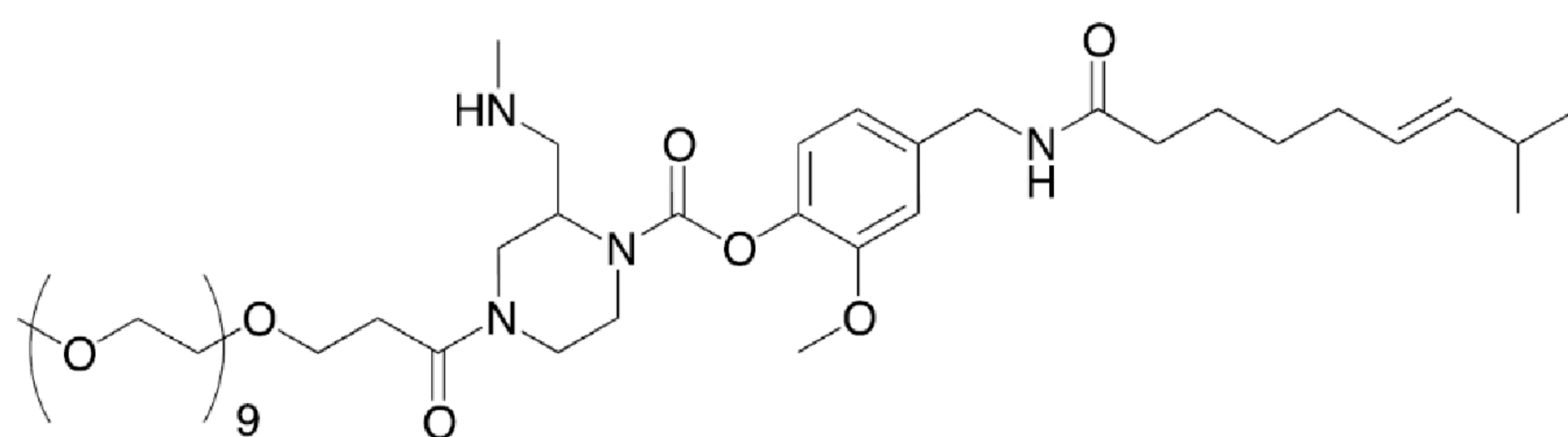
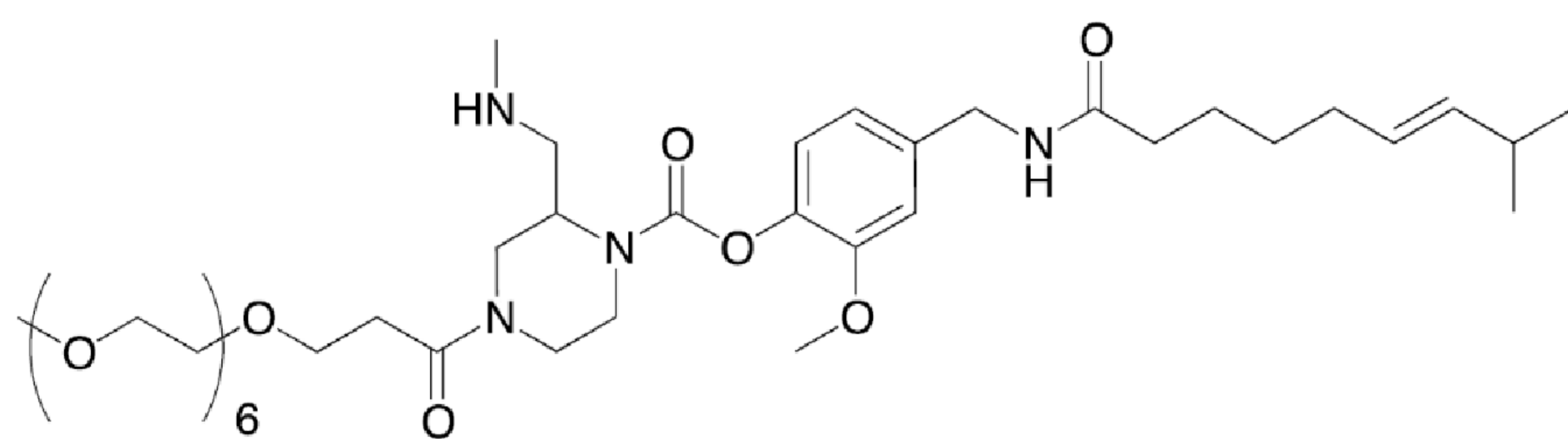
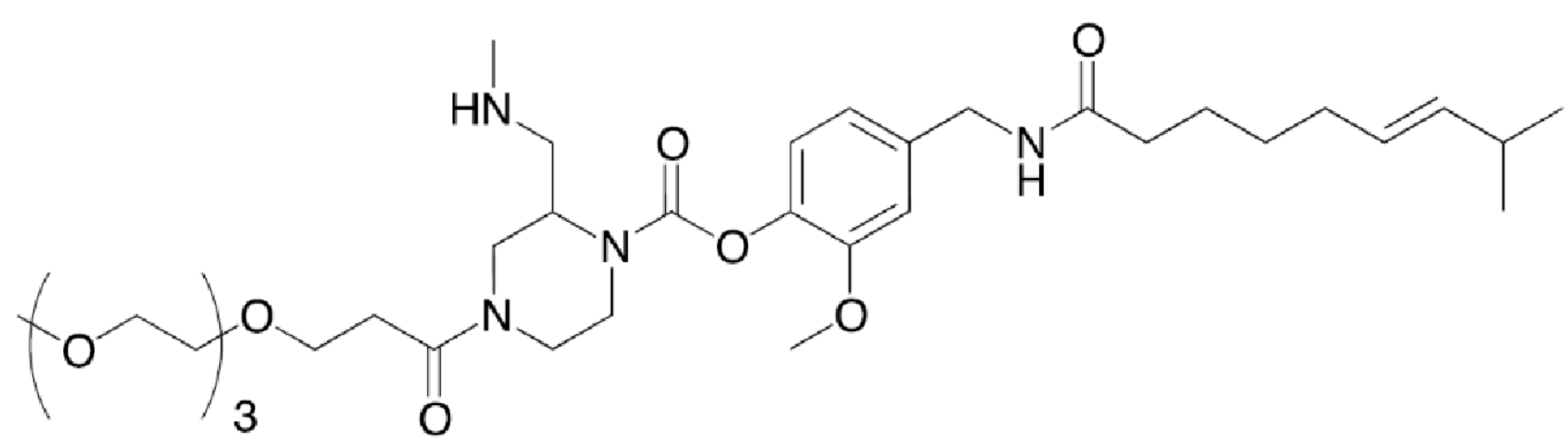
； R_6 係獨立地選自氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-OH$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-C(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-SO_2N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 環烷基、 C_1-C_6 氟烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 氟烷氧基、 C_2-C_9 雜環烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_1-C_9 雜芳基、 C_6-C_{10} 芳氧基、 C_1-C_6 烷基硫基、 C_6-C_{10} 芳基硫基、 C_1-C_6 烷基亞砷、 C_6-C_{10} 芳基亞砷、 C_1-C_6 烷基砷及 C_6-C_{10} 芳基砷；J為 $-NHC(O)R_7$ 或 $-C(O)OR_7$ ；且 R_7 為視情況經一或多個選自以下之基團取代之 C_1-C_{12} 烷基：鹵素、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-OH$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-C(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-SO_2N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8

環烷基、C₁-C₆氟烷基、C₁-C₆雜烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆氟烷氧基、C₂-C₉雜環烷基、C₆-C₁₀芳基、C₁-C₉雜芳基、C₆-C₁₀芳氧基、C₁-C₆烷硫基、C₆-C₁₀芳基硫基、C₁-C₆烷基亞砷、C₆-C₁₀芳基亞砷、C₁-C₆烷基砷及C₆-C₁₀芳基砷。在另一個實施例中為式(I)化合物，其中J為-NHC(O)R₇。在另一個實施例中為式(I)化合物，其中J為-C(O)OR₇。在另一實施例中為式(I)化合物，其中R₇為未經取代之C₁-C₁₂烷基。在另一個實施例中為式(I)化合物，其中R₆為C₁-C₆烷氧基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中Y為

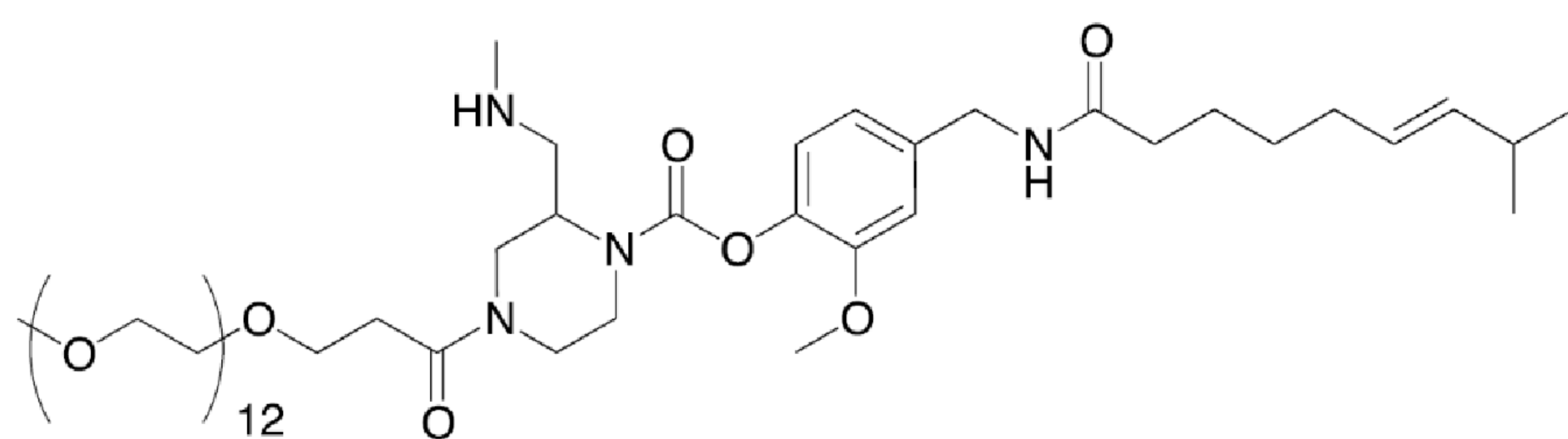


些實施例中，為式(I)化合物，其中Y為

【0005】 在一些實施例中，為具有以下結構之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物：

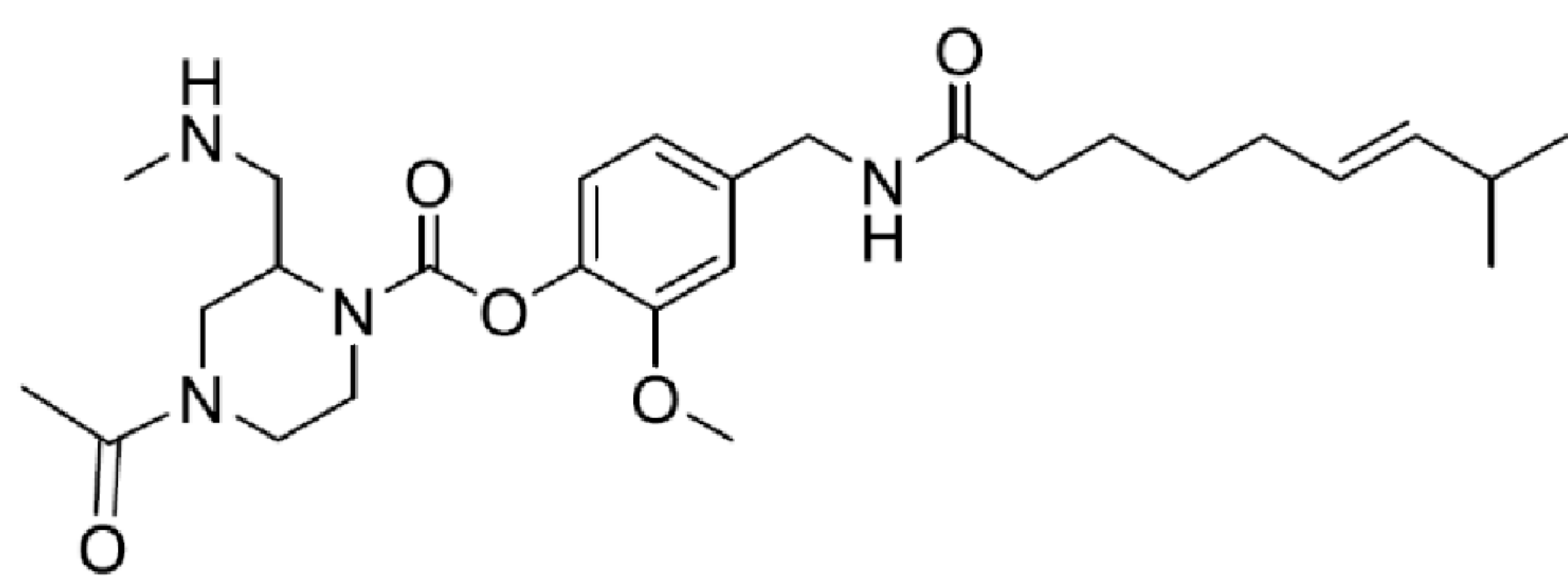


或

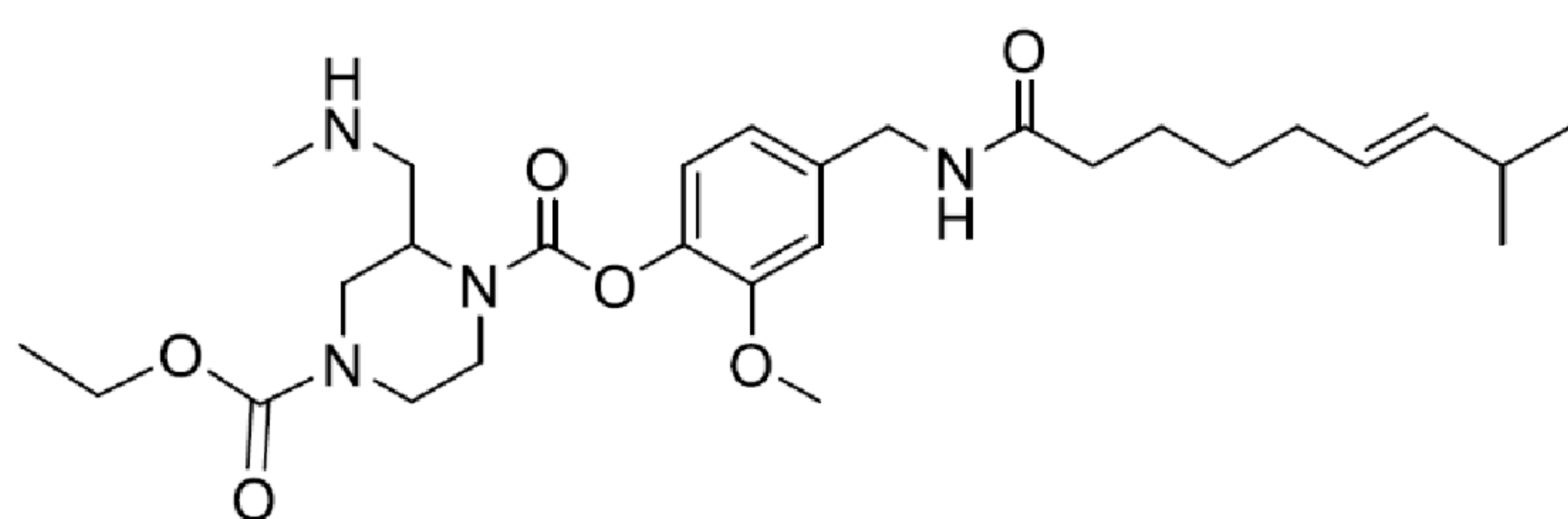


○

【0006】 在一些實施例中，為具有以下結構之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物：



或



○

【0007】 在另一態樣中，為一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物，及醫藥學上可接受之稀釋劑、賦形劑或黏合劑。

【0008】 在另一態樣中，為一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物，及醫藥學上可接受之稀釋劑、賦形劑或黏合劑。在一些實施例中，醫藥組合物經調配用於靜脈內注射、硬膜外注射、皮下注射、肌肉內注射、腹膜內注射、神經周注射、腦脊髓注射、關節內注射、經口投與或局部投與。

【0009】 在另一態樣中，為一種治療個體之疼痛的方法，其包含向該個體投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物。在一些實施例中，為一種治療個體之疼痛的方法，其包含向該個體投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物，其中該疼痛與癌症相關。

【圖式簡單說明】

【0010】 圖1展示化合物1、2、3、4及7之硬膜外給藥之後辣椒鹼在大鼠中之血漿濃度(ng/mL)時程。

【0011】 圖2展示化合物1、2、3、4及7之所得環狀脛在大鼠中之血漿濃度(ng/mL)時程。

【0012】 圖3展示化合物1、2、3、4及7之所得環狀脛在大鼠中之腦脊髓液(CSF)濃度(μM)時程。

【實施方式】

交叉引用

【0013】本申請案主張2018年7月27日申請的美國臨時申請案第62/711,361號的權益，該申請案以全文引用的方式併入本文中。

【0014】辣椒鹼為造成智利辣椒之熱辣口味的主要成分，其為一種在辣椒家族中發現的生物鹼。辣椒鹼(8-甲基-*N*-香草基-6-壬烯醯胺)為一種對作為配位體閘控之非選擇性陽離子通道的瞬時感受器電位香草素1受體(TRPV1；以前稱為香草素受體1(VR1))極具選擇性的促效劑。TRPV1優先在小直徑之感覺神經元、尤其專門偵測疼痛或有害感覺之彼等A及C纖維上表現。TRPV1對包括辣椒鹼、熱及細胞外酸化之有害刺激反應，且將整合對此等刺激之同時暴露。(Caterina M J, Julius D. The vanilloid receptor: a molecular gateway to the pain pathway. *Annu Rev Neurosci.* 2001. 24:487-517)。

【0015】諸如辣椒鹼之TRPV1促效劑已展示減輕各種背景下之疼痛，但存在與其使用相關之問題。表現TRPV1 (辣椒鹼敏感性)傷害感受器活化的初始作用為燒灼感、痛覺過敏、觸摸痛及紅斑。然而，在長期暴露於低濃度辣椒鹼或單單暴露於高濃度辣椒鹼或其他TRPV1促效劑之後，小直徑之感覺軸突變得對包括辣椒鹼或熱刺激之多種刺激不太敏感。此長期暴露之特徵亦為減少之疼痛反應。辣椒鹼之此等晚期作用時常稱為「減感作用」且為研發辣椒鹼調配物用於治療各種疼痛症候群及其他病狀的基本原理。(Bley, K. R. Recent developments in transient receptor potential vanilloid receptor 1 agonist-based therapies. *Expert Opin Investig Drugs.* 2004. 13(11): 1445-1456)。

【0016】另外，辣椒鹼及其他TRPV1促效劑具有極其有限之水溶性，為處置時需要特殊設備之極其有效刺激物，且歸因於其有限水溶性，

而不容易與作為水溶液獲得之常見藥物混合。因此，非水性調配物之使用為遞送實質量之辣椒鹼或其他TRPV1促效劑所必需的。此等調配物時常與當前操作/程序不配合，尤其相對於用於手術之無菌水溶液。另外，歸因於辣椒鹼有效引起刺激之能力，較佳利用辣椒鹼之水溶性前藥，其將辣椒鹼之活性減至最少，直至前藥達到所需活性位點。

【0017】 在一些實施例中，本文描述適合於非經腸給藥之前藥，其在適合於非經腸投與之pH（例如pH 4.5±1.0）下具有水溶液狀態穩定性以在投與之前提供用於保持/操縱前藥之劑量調配物之合理的時間窗口（例如0至4小時）而不實質性轉化成活性藥物，包括（但不限於）辣椒鹼。本文描述辣椒鹼之前藥，其展現在適合於非經腸投與之pH（包括（但不限於）pH 4.5）下在水溶液中之穩定性。

【0018】 最後，將各種長度PEG部分引入前藥提供調節轉變時前藥及其所得環狀脲之物理化學及藥物動力學特性的機會。在一些實施例中，調節前藥及所得環狀脲之藥物動力學概況涉及在硬膜外投與前藥之後降低環狀脲之CSF滲透。

【0019】 因此，在一些實施例中，希望提供具有以下之TRPV1促效劑前藥：1)增加之水溶性（相對於辣椒鹼），且又希望提供可溶於常用水性/無菌可注射調配物至預定作用位點之TRPV1促效劑前藥，2)與投與TRPV1促效劑關聯之減少或延遲刺激性的可能性及3)能夠以快速方式遞送（TRPV1促效劑遞送之半衰期少於30分鐘，或更佳少於15分鐘），4)前藥尤其在適合於非經腸投與之pH（例如pH 4.5±1.0）下之所需水溶液狀態穩定性 且最後5)前藥及其所得環狀脲，其展現經由非聚乙二醇化前藥及其所得環狀脲（例如降低的前藥之CSF暴露及相應環狀脲）之經修飾之藥物動

力學概況。另外，在一些實施例中，將需要遞送另一藥理學上活性化合物以及辣椒鹼前藥或其他TRPV1促效劑前藥，包括(但不限於)局部麻醉劑。

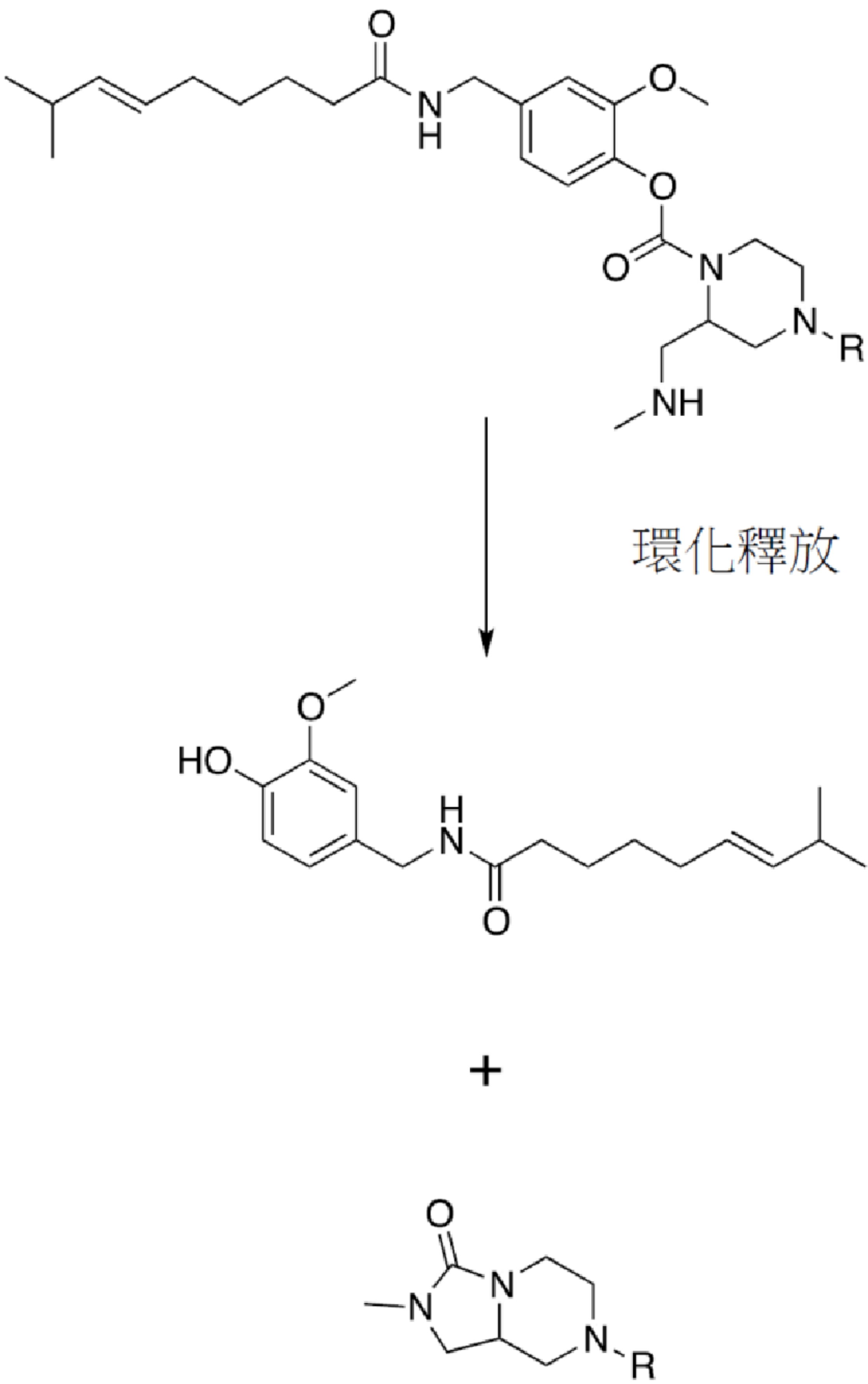
【0020】 因此，本文所描述之化合物係針對TRPV1促效劑之新穎水溶性前藥及其合成及使用方法。此等TRPV1促效劑前藥在暴露於生理條件時迅速轉化為活性母體化合物。本文所描述之化合物之親水性/水溶性比其原型藥(Parent drug)(例如辣椒鹼)顯著更高，且因此更好地能夠併入水性調配物中。本文描述一種藉由用親水性部分(例如PEG部分)修飾前藥分子之化學結構來增加辣椒鹼、其類似物及其他TRPV1促效劑之水溶性的方法。在本文所描述之一些實施例中，能夠在酸性條件下質子化之鹼性部分的引入增加TRPV1前藥之溶解性。本文所描述之前藥經設計，使得原型藥在定義明確之速率下在前藥已遞送至身體及/或暴露於特定生理條件之後經由釋放環化反應釋放。原型藥之化學釋放動力學可賦予兩種重要特性：(a)由於避免快速給與TRPV1促效劑之快速遞送而可減少及/或延遲刺激性；及(b)自前藥快速或延遲釋放母體TRPV1促效劑以調節特定藥理學活性/結果。在一些實施例中，此類結構修飾消除對調配物或遞送裝置之特殊需求的依賴，以1)適應許多TRPV1促效劑/辣椒素之極低水溶性及2)減少與投與TRPV1促效劑關聯之急性刺激性。另外，當共遞送其他藥物治療時，尤其當經由注射投與多個無菌試劑時，需要水溶性前藥。

【0021】 另外，在一些實施例中，已引入PEG部分以調節前藥及其所得環狀釋放之環狀脲之物理化學及藥物動力學特性。由於以下之能力，引入PEG部分使得有可能調節前藥及其所得環狀脲兩者之藥物動力學：1)改良總體尺寸及極性；及2)增加來自「鹼」(例如非聚乙二醇化)前藥/環狀脲之分子量。隨著PEG基團之尺寸或長度增加，對水性介質中前藥之可溶

性存在相應影響。連同對水溶性之影響，所連接之PEG鏈長之增加可調節前藥及環狀脲進入某些生物屏障(例如血腦障壁或進入CSF)之能力，且因此調節其藥物動力學特性。

【0022】 本文所描述之辣椒鹼、辣椒素或其他TRPV1促效劑前藥經化學改質以控制辣椒鹼、辣椒素或其他TRPV1促效劑經由pH控制之分子內環化釋放反應生物可用的速率。在一些實施例中，本文所描述之TRPV1促效劑前藥在適合於製造醫藥調配物之pH水準下具有延長之穩定性，但在活體內(在生理條件下)以健康控制方式快速轉化。在非經腸投與之後，式(I)或(II)之化合物經由溫度及pH調節之環化釋放反應轉化成原型藥(TRPV1促效劑)。前藥轉化之速率由環化釋放反應指定，此可藉由緩衝液之添加來改善。在一些實施例中，緩衝液可提供其中轉換成原型藥顯著延遲直至恢復生理條件的時間窗口。在本文所描述之實施例中，原型藥藉由基於胺之分子內環化釋放：

化合物1至8之環化釋放



- 化合物1 (R=C(O)-C2-PEG3-OMe)
- 化合物2 (R=C(O)-C2-PEG6-OMe)
- 化合物3 (R=C(O)-C2-PEG9-OMe)
- 化合物4 (R=C(O)-C2-PEG12-OMe)
- 化合物5 (R=H)
- 化合物6 (R=Me)
- 化合物7 (R=Ac)
- 化合物8 (R=C(O)OEt)

辣椒鹼

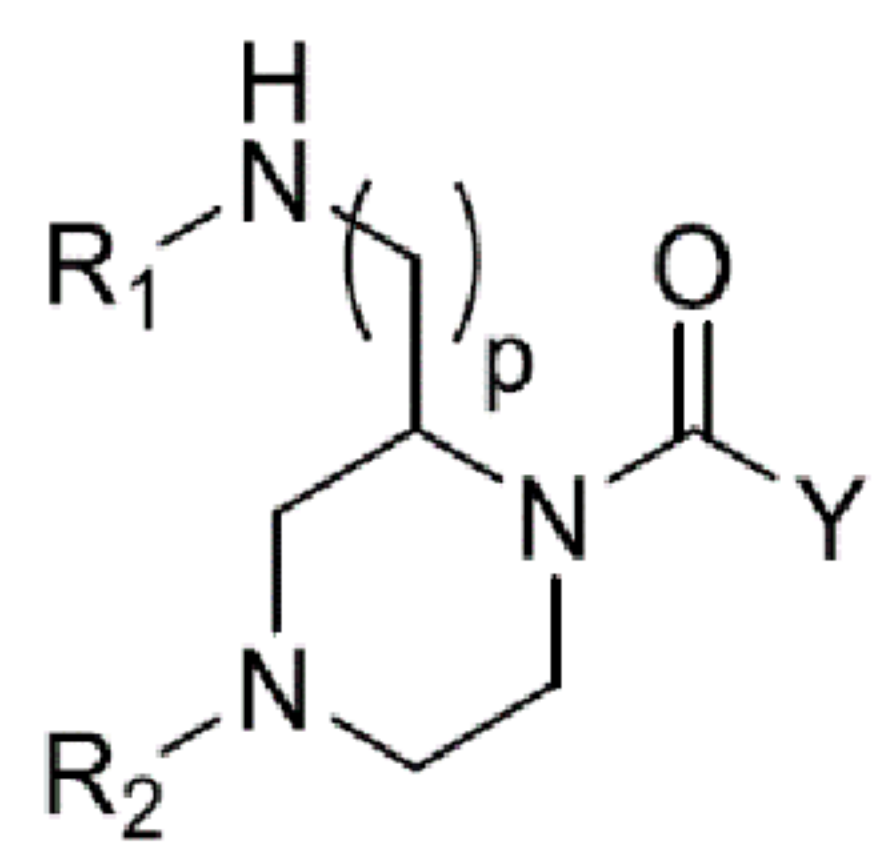
- +
- 化合物1之環狀脲 (R=C(O)-C2-PEG3-OMe)
 - 化合物2之環狀脲 (R=C(O)-C2-PEG6-OMe)
 - 化合物3之環狀脲 (R=C(O)-C2-PEG9-OMe)
 - 化合物4之環狀脲 (R=C(O)-C2-PEG12-OMe)
 - 化合物5之環狀脲 (R=H)
 - 化合物6之環狀脲 (R=Me)
 - 化合物7之環狀脲 (R=Ac)
 - 化合物8之環狀脲 (R=C(O)OEt)

【0023】 在一些實施例中，式(I)或(II)之化合物在37℃，pH 7.4下之環化速率($t_{1/2}$)在10秒與10小時之間。在一些實施例中，在37℃，pH 7.4下之環化速率($t_{1/2}$)在10秒與1小時之間。在一些實施例中，在37℃，pH 7.4下之環化速率($t_{1/2}$)在10秒與30分鐘之間。在一些實施例中，在37℃，pH 7.4下之環化速率($t_{1/2}$)在1分鐘與10小時之間。在一些實施例中，在37℃，pH 7.4下之環化速率($t_{1/2}$)在1分鐘與30分鐘之間。在一些實施例中，在37℃，pH 7.4下之環化速率($t_{1/2}$)在2分鐘與30分鐘之間。在一些實施例中，在37℃，pH 7.4下之環化速率($t_{1/2}$)在5分鐘與30分鐘之間。在一些實施例中，在37℃，pH 7.4下之環化速率($t_{1/2}$)在2分鐘與15分鐘之間。在一些實施例中，在37℃，pH 7.4下之環化速率($t_{1/2}$)在5分鐘與15分鐘之間。在一些實施例中，在37℃，pH 7.4下之環化速率($t_{1/2}$)在15分鐘與2小

時之間。在一些實施例中，在37°C，pH 7.4下之環化速率($t_{1/2}$)在15分鐘與1.5小時之間。在一些實施例中，在37°C，pH 7.4下之環化速率($t_{1/2}$)在15分鐘與1小時之間。在一些實施例中，在37°C，pH 7.4下之環化速率($t_{1/2}$)在30分鐘與2小時之間。在一些實施例中，在37°C，pH 7.4下之環化速率($t_{1/2}$)在30分鐘與1.5小時之間。在一些實施例中，在37°C，pH 7.4下之環化速率($t_{1/2}$)在30分鐘與1小時之間。在一些實施例中，在37°C，pH 7.4下之環化速率($t_{1/2}$)在1小時與4小時之間。在一些實施例中，在37°C，pH 7.4下之環化速率($t_{1/2}$)在1小時與3小時之間。在一些實施例中，在37°C，pH 7.4下之環化速率($t_{1/2}$)在1小時與2小時之間。在一些實施例中，在37°C，pH 7.4下之環化速率($t_{1/2}$)在2小時與10小時之間。在一些實施例中，在37°C，pH 7.4下之環化速率($t_{1/2}$)在2小時與6小時之間。在一些實施例中，在37°C，pH 7.4下之環化速率($t_{1/2}$)在2小時與4小時之間。在一些實施例中，在37°C，pH 7.4下之環化速率($t_{1/2}$)在2小時與3小時之間。在一些實施例中，在37°C，pH 7.4下之環化速率($t_{1/2}$)在3小時與5小時之間。在一些實施例中，在37°C，pH 7.4下之環化速率($t_{1/2}$)在4小時與6小時之間。在一些實施例中，在37°C，pH 7.4下之環化速率($t_{1/2}$)在5小時與7小時之間。在一些實施例中，在37°C，pH 7.4下之環化速率($t_{1/2}$)在6小時與8小時之間。在一些實施例中，在37°C，pH 7.4下之環化速率($t_{1/2}$)在7小時與9小時之間。在一些實施例中，在37°C，pH 7.4下之環化速率($t_{1/2}$)在8小時與10小時之間。

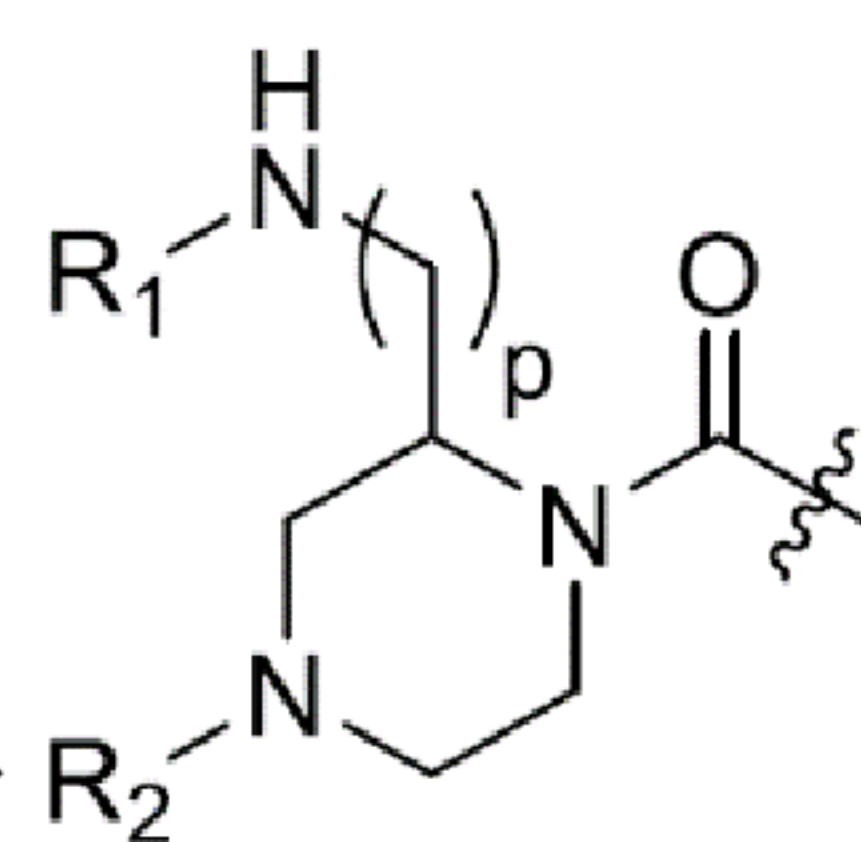
化合物

【0024】 在另一實施例中，本文描述一種具有式(I)結構之化合物：



式(I)；

其中：



Y為酚系TRPV1促效劑，其中酚系羥基之氫原子經與之共價鍵置換；

R₁為氫或C₁-C₆烷基；

R₂ 為 -(CH₂CH₂O)_nR₃ 、 -C(O)(CH₂)_mO(CH₂CH₂O)_nR₃ 、 -C(O)O(CH₂CH₂O)_nR₃ 、 -C(O)N(R₄)(CH₂CH₂O)_nR₃ 、 -C(O)R₅ 、 -C(O)OR₅ 或-C(O)N(R₄)(R₅)；

R₃為氫或C₁-C₆烷基；

R₄為氫或C₁-C₆烷基；

R₅為C₁-C₅₀烷基；

m為1至10；

n為1至50；及

p為1至9；

或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物。

【0025】 在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R₂ 為 -(CH₂CH₂O)_nR₃ 、 -C(O)(CH₂)_mO(CH₂CH₂O)_nR₃ 、 -C(O)O(CH₂CH₂O)_nR₃ 或-C(O)N(R₄)(CH₂CH₂O)_nR₃。

【0026】 在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R₂ 為 -

$(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{R}_3$ 。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{R}_3$ 且 R_3 為氫。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{R}_3$ 且 R_3 為 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{R}_3$ 且 R_3 為 C_1 - C_3 烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{R}_3$ 且 R_3 為 $-\text{CH}_3$ 。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{R}_3$ 且 R_3 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

【0027】 在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_m\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{R}_3$ 。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_m\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{R}_3$ 且 R_3 為氫。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_m\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{R}_3$ 且 R_3 為 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_m\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{R}_3$ 且 R_3 為 C_1 - C_3 烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_m\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{R}_3$ 且 R_3 為 $-\text{CH}_3$ 。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_m\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{R}_3$ 且 R_3 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

【0028】 在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{R}_3$ 。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{R}_3$ 且 R_3 為氫。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{R}_3$ 且 R_3 為 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{R}_3$ 且 R_3 為 C_1 - C_3 烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{R}_3$ 且 R_3 為 $-\text{CH}_3$ 。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{R}_3$ 且 R_3 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

【0029】 在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為-

$C(O)N(R_4)(CH_2CH_2O)_nR_3$ 。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(CH_2CH_2O)_nR_3$ 且 R_3 為氫。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(CH_2CH_2O)_nR_3$ ， R_3 為氫且 R_4 為氫。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(CH_2CH_2O)_nR_3$ ， R_3 為氫且 R_4 為 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(CH_2CH_2O)_nR_3$ 且 R_3 為 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(CH_2CH_2O)_nR_3$ ， R_3 為 C_1-C_6 烷基且 R_4 為氫。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(CH_2CH_2O)_nR_3$ ， R_3 為 C_1-C_6 烷基且 R_4 為 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(CH_2CH_2O)_nR_3$ 且 R_3 為 C_1-C_3 烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(CH_2CH_2O)_nR_3$ ， R_3 為 C_1-C_3 烷基，且 R_4 為氫。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(CH_2CH_2O)_nR_3$ ， R_3 為 C_1-C_3 烷基，且 R_4 為 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(CH_2CH_2O)_nR_3$ 且 R_3 為 $-CH_3$ 。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(CH_2CH_2O)_nR_3$ ， R_3 為 $-CH_3$ 且 R_4 為氫。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(CH_2CH_2O)_nR_3$ ， R_3 為 $-CH_3$ 且 R_4 為 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(CH_2CH_2O)_nR_3$ 且 R_3 為 $-CH_2CH_3$ 。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(CH_2CH_2O)_nR_3$ ， R_3 為 $-CH_2CH_3$ 且 R_4 為氫。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(CH_2CH_2O)_nR_3$ ， R_3 為 $-CH_2CH_3$ 且 R_4 為 C_1-C_6 烷基。

【0030】 在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)R_5$ 。在

一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)R_5$ 且 R_5 為 C_1-C_{45} 烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)R_5$ 且 R_5 為 C_1-C_{40} 烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)R_5$ 且 R_5 為 C_1-C_{35} 烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)R_5$ 且 R_5 為 C_1-C_{30} 烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)R_5$ 且 R_5 為 C_1-C_{25} 烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)R_5$ 且 R_5 為 C_1-C_{20} 烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)R_5$ 且 R_5 為 C_1-C_{15} 烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)R_5$ 且 R_5 為 C_1-C_{10} 烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)R_5$ 且 R_5 為 C_1-C_5 烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)R_5$ 且 R_5 為 $-CH_2CH_3$ 。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)R_5$ 且 R_5 為 $-CH_3$ 。

【0031】 在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)OR_5$ 。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)OR_5$ 且 R_5 為 C_1-C_{45} 烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)OR_5$ 且 R_5 為 C_1-C_{40} 烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)OR_5$ 且 R_5 為 C_1-C_{35} 烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)OR_5$ 且 R_5 為 C_1-C_{30} 烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)OR_5$ 且 R_5 為 C_1-C_{25} 烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)OR_5$ 且 R_5 為 C_1-C_{20} 烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)OR_5$ 且 R_5 為 C_1-C_{15} 烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)OR_5$ 且 R_5 為 C_1-C_{10} 烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)OR_5$ 且 R_5 為 C_1-C_5 烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)OR_5$ 且 R_5 為 $-CH_2CH_3$ 。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)OR_5$ 且 R_5 為 $-CH_3$ 。

C(O)OR₅且R₅為-CH₃。

【0032】 在一些實施例中，為式(I)化合物，其中R₂為-C(O)N(R₄)(R₅)。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中R₂為-C(O)N(R₄)(R₅)，R₄為H，且R₅為C₁-C₄₅烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中R₂為-C(O)N(R₄)(R₅)，R₄為H，且R₅為C₁-C₄₀烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中R₂為-C(O)N(R₄)(R₅)，R₄為H，且R₅為C₁-C₃₅烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中R₂為-C(O)N(R₄)(R₅)，R₄為H，且R₅為C₁-C₃₀烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中R₂為-C(O)N(R₄)(R₅)，R₄為H，且R₅為C₁-C₂₅烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中R₂為-C(O)N(R₄)(R₅)，R₄為H，且R₅為C₁-C₂₀烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中R₂為-C(O)N(R₄)(R₅)，R₄為H，且R₅為C₁-C₁₅烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中R₂為-C(O)N(R₄)(R₅)，R₄為H，且R₅為C₁-C₁₀烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中R₂為-C(O)N(R₄)(R₅)，R₄為H，且R₅為C₁-C₅烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中R₂為-C(O)N(R₄)(R₅)，R₄為H，且R₅為-CH₂CH₃。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中R₂為-C(O)N(R₄)(R₅)，R₄為H，且R₅為-CH₃。

【0033】 在一些實施例中，為式(I)化合物，其中R₂為-C(O)N(R₄)(R₅)，R₄為C₁-C₆烷基，且R₅為C₁-C₄₅烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中R₂為-C(O)N(R₄)(R₅)，R₄為C₁-C₆烷基，且R₅為C₁-C₄₀烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中R₂為-C(O)N(R₄)(R₅)，R₄為C₁-C₆烷基，且R₅為C₁-C₃₅烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中R₂為-C(O)N(R₄)(R₅)，R₄為C₁-C₆烷基，且R₅為C₁-C₃₀烷基。在一些

實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(R_5)$ ， R_4 為 C_1-C_6 烷基，且 R_5 為 C_1-C_{25} 烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(R_5)$ ， R_4 為 C_1-C_6 烷基，且 R_5 為 C_1-C_{20} 烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(R_5)$ ， R_4 為 C_1-C_6 烷基，且 R_5 為 C_1-C_{15} 烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(R_5)$ ， R_4 為 C_1-C_6 烷基，且 R_5 為 C_1-C_{10} 烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(R_5)$ ， R_4 為 C_1-C_6 烷基，且 R_5 為 C_1-C_5 烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(R_5)$ ， R_4 為 C_1-C_6 烷基，且 R_5 為 $-CH_2CH_3$ 。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(R_5)$ ， R_4 為 C_1-C_6 烷基，且 R_5 為 $-CH_3$ 。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(R_5)$ ， R_4 為 $-CH_3$ ，且 R_5 為 $-CH_2CH_3$ 。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(R_5)$ ， R_4 為 $-CH_3$ ，且 R_5 為 $-CH_3$ 。

【0034】 在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 m 為1至5。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 m 為2至10。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 m 為4至10。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 m 為2至8。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 m 為2至6。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 m 為2至4。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 m 為1。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 m 為2。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 m 為3。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 m 為4。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 m 為5。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 m 為6。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 m 為7。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 m 為8。在一些實施例中，為式(I)化合

物，其中 m 為9。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 m 為10。

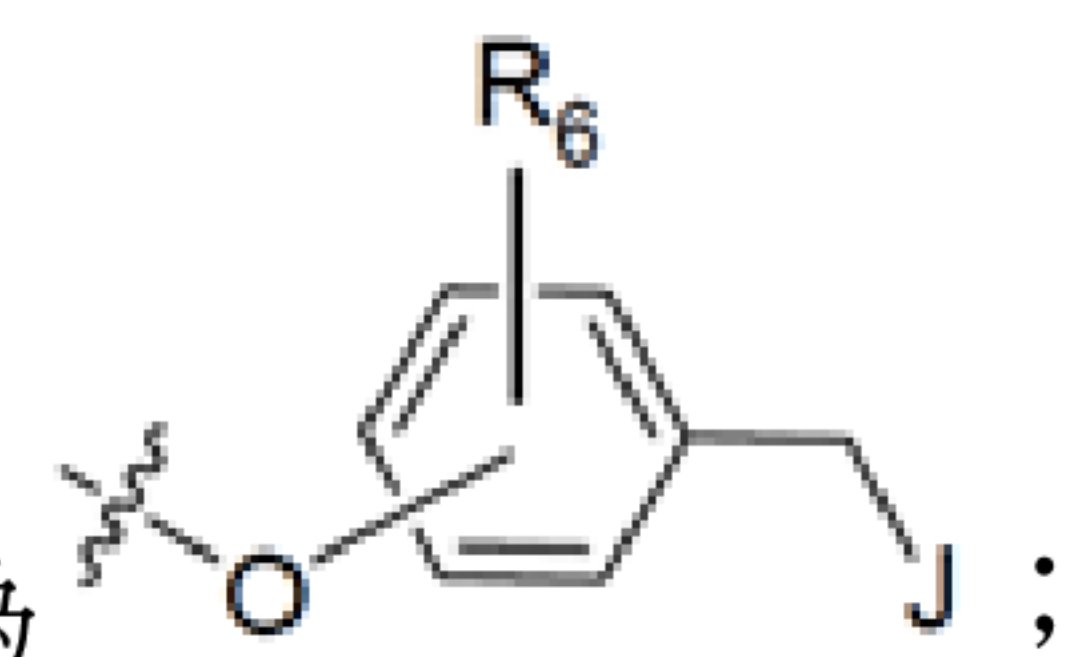
【0035】 在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 n 為1至45。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 n 為1至40。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 n 為1至35。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 n 為1至30。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 n 為1至25。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 n 為1至20。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 n 為2至20。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 n 為2至16。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 n 為2至12。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 n 為2至10。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 n 為4至10。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 n 為1。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 n 為2。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 n 為3。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 n 為4。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 n 為5。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 n 為6。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 n 為7。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 n 為8。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 p 為9。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 n 為10。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 n 為11。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 p 為12。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 n 為13。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 n 為14。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 p 為15。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 n 為16。

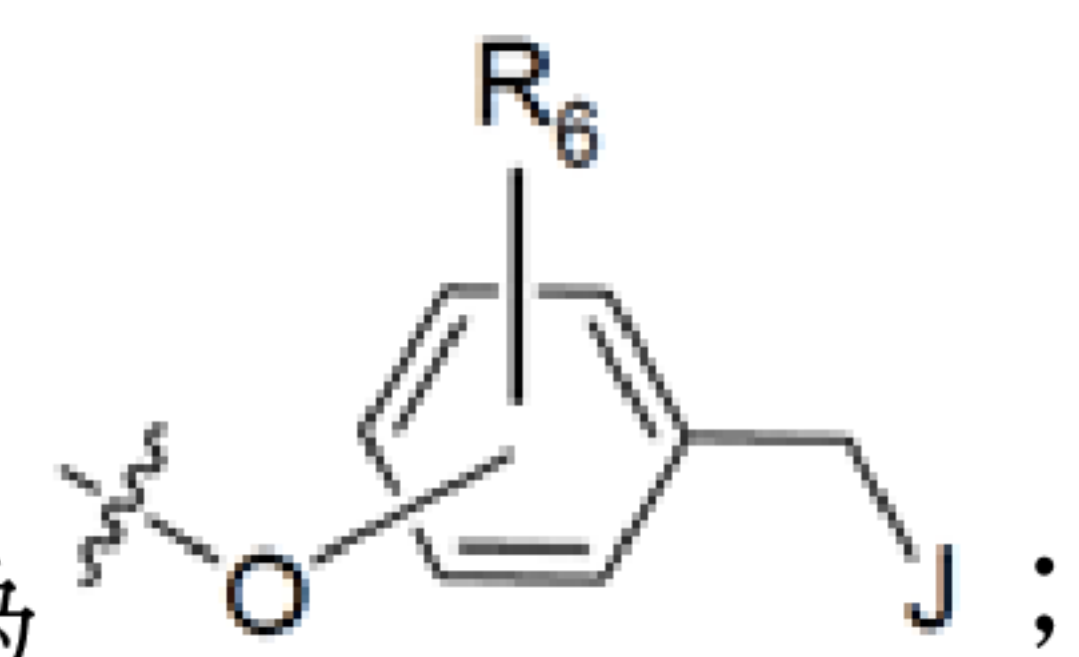
【0036】 在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 p 為1。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 p 為2。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 p 為3。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 p 為4。在一些實施例

中，為式(I)化合物，其中p為5。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中p為6。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中p為7。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中p為8。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中p為9。

【0037】 在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_1 為氫。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_1 為 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_1 為 C_1 - C_3 烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_1 為 $-CH_3$ 。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R_1 為 $-CH_2CH_3$ 。

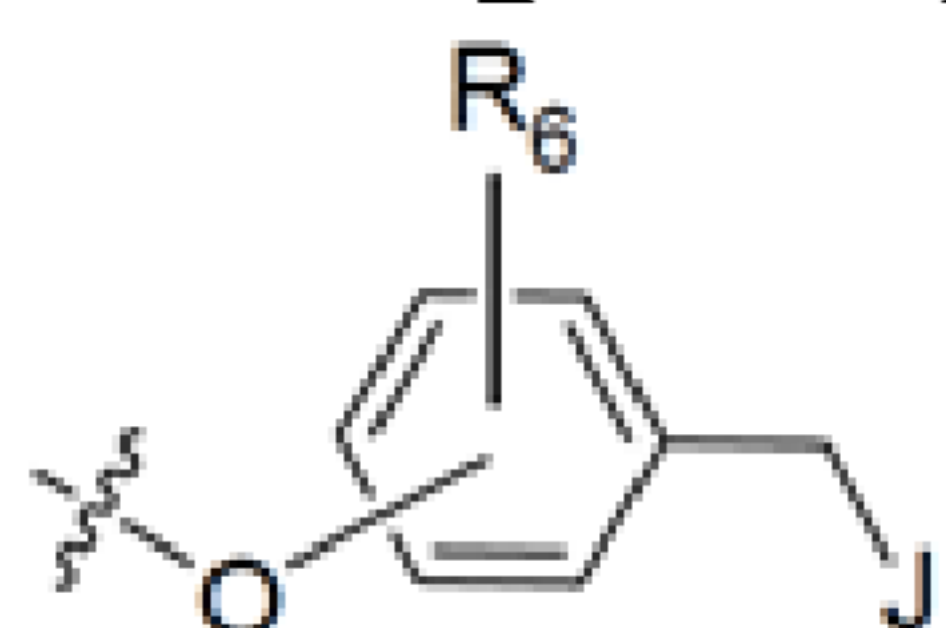
【0038】 在一些實施例中，為式(I)化合物，其中p為1且 R_1 為氫。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中p為1且 R_1 為 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中p為1且 R_1 為 C_1 - C_3 烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中p為1且 R_1 為 $-CH_3$ 。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中p為1且 R_1 為 $-CH_2CH_3$ 。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中p為2且 R_1 為氫。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中p為2且 R_1 為 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中p為2且 R_1 為 C_1 - C_3 烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中p為2且 R_1 為 $-CH_3$ 。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中p為2且 R_1 為 $-CH_2CH_3$ 。



【0039】 在一些實施例中，為式(I)化合物，其中Y為； R_6 係獨立地選自氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-OH$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-C(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-SO_2N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_1 - C_6 氟烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 氟烷氧基、 C_2 - C_9 雜環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_1 - C_9 雜芳基、 C_6 -

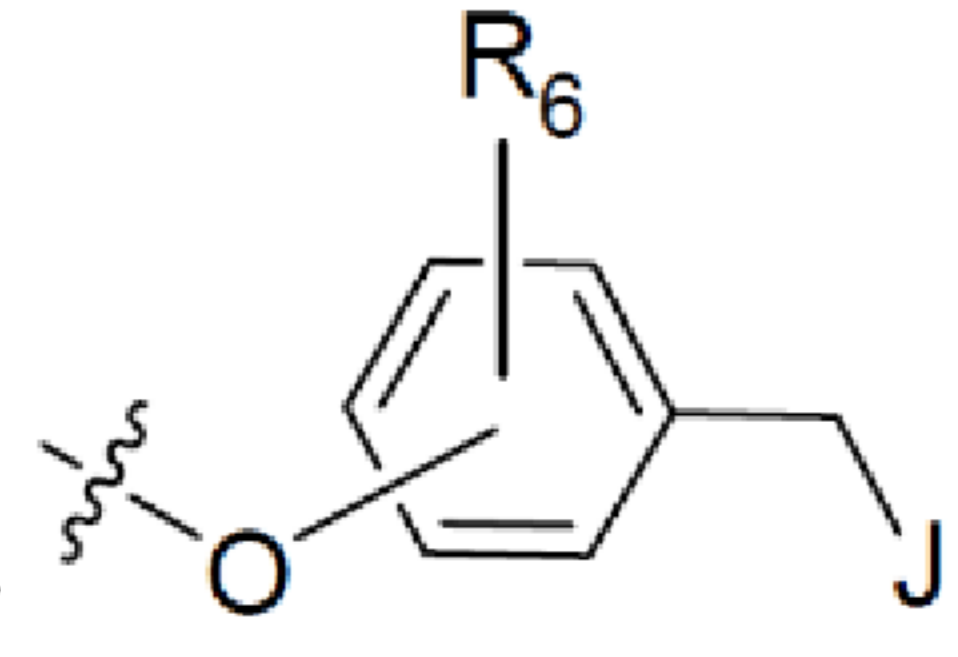
C₁₀芳氧基、C₁-C₆烷基硫基、C₆-C₁₀芳基硫基、C₁-C₆烷基亞砒、C₆-C₁₀芳基亞砒、C₁-C₆烷基砒及C₆-C₁₀芳基砒；J為-NHC(O)R₇或-C(O)OR₇；且R₇為視情況經一或多個選自以下之基團取代之C₁-C₁₂烷基：鹵素、-CN、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-OH、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₆烷基)、-SO₂N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基、C₁-C₆氟烷基、C₁-C₆雜烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆氟烷氧基、C₂-C₉雜環烷基、C₆-C₁₀芳基、C₁-C₉雜芳基、C₆-C₁₀芳氧基、C₁-C₆烷基硫基、C₆-C₁₀芳基硫基、C₁-C₆烷基亞砒、C₆-C₁₀芳基亞砒、C₁-C₆烷基砒及C₆-C₁₀芳基砒。

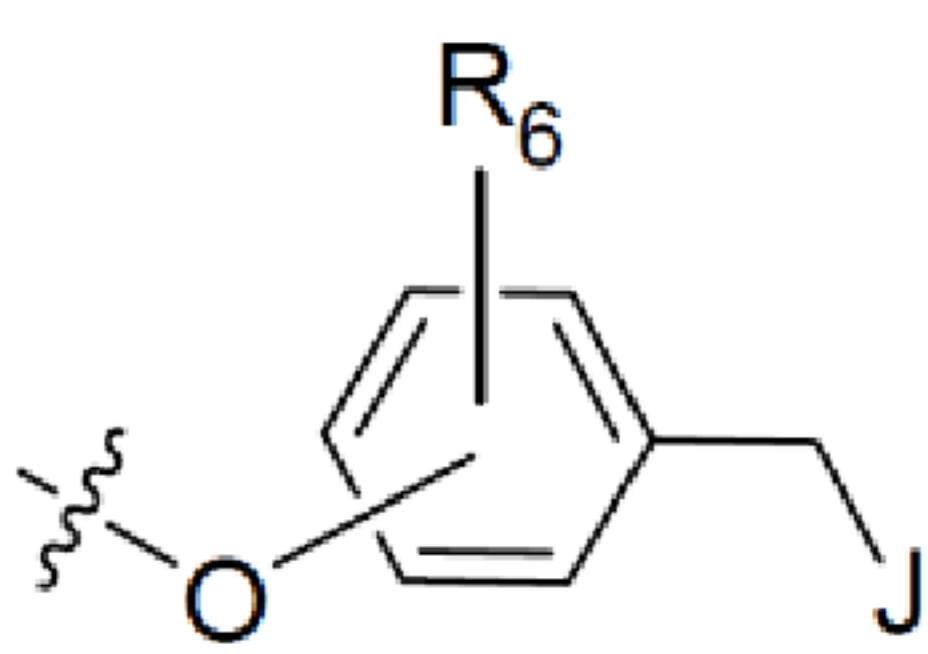
【0040】 在一些實施例中，為式(I)化合物，其中Y為



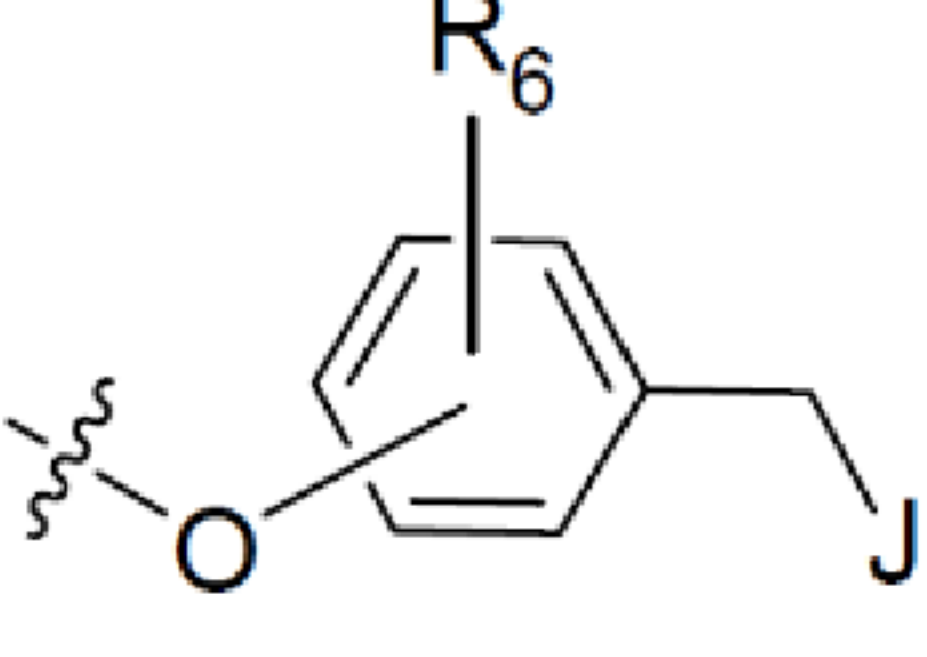
；R₆係獨立地選自氫、鹵素、-CN、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-OH、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₆烷基)、-SO₂N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基、C₁-C₆氟烷基、C₁-C₆雜烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆氟烷氧基、C₂-C₉雜環烷基、C₆-C₁₀芳基、C₁-C₉雜芳基、C₆-C₁₀芳氧基、C₁-C₆烷基硫基、C₆-C₁₀芳基硫基、C₁-C₆烷基亞砒、C₆-C₁₀芳基亞砒、C₁-C₆烷基砒及C₆-C₁₀芳基砒；J為-NHC(O)R₇；且R₇為視情況經一或多個選自以下之基團取代之C₁-C₁₂烷基：鹵素、-CN、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-OH、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₆烷基)、-SO₂N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基、

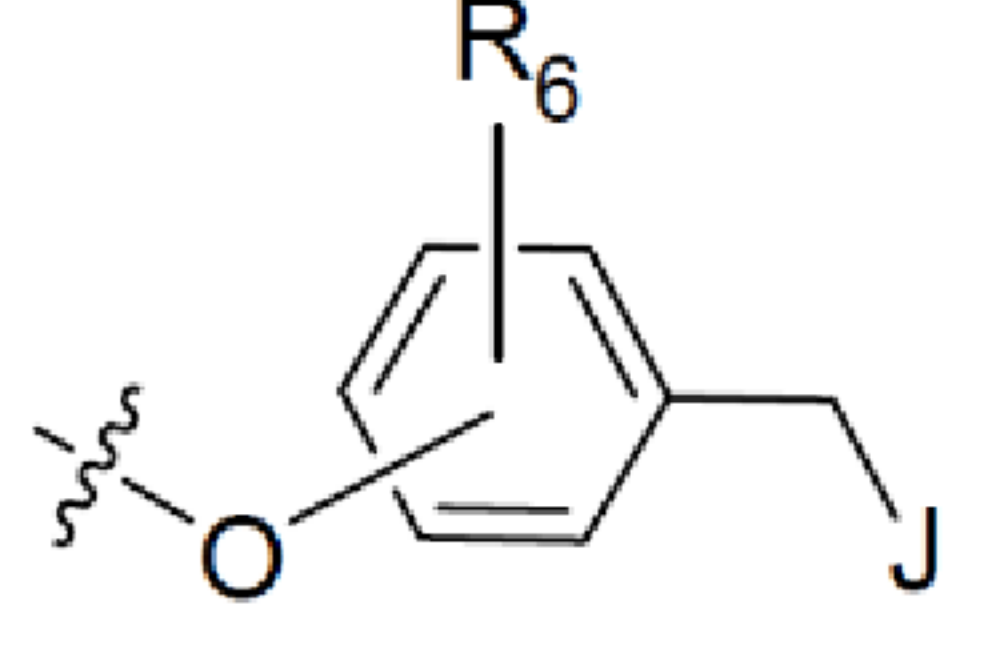
C₁-C₆氟烷基、C₁-C₆雜烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆氟烷氧基、C₂-C₉雜環烷基、C₆-C₁₀芳基、C₁-C₉雜芳基、C₆-C₁₀芳氧基、C₁-C₆烷硫基、C₆-C₁₀芳基硫基、C₁-C₆烷基亞碲、C₆-C₁₀芳基亞碲、C₁-C₆烷基碲及C₆-C₁₀芳基碲。

在一些實施例中，為式(I)化合物，其中Y為；R₆係獨立地選自氫、鹵素、-CN、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-OH、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₆烷基)、-SO₂N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基、C₁-C₆氟烷基、C₁-C₆雜烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆氟烷氧基、C₂-C₉雜環烷基、C₆-C₁₀芳基、C₁-C₉雜芳基、C₆-C₁₀芳氧基、C₁-C₆烷硫基、C₆-C₁₀芳基硫基、C₁-C₆烷基亞碲、C₆-C₁₀芳基亞碲、C₁-C₆烷基碲及C₆-C₁₀芳基碲；J為-C(O)OR₇；且R₇為視情況經一或多個選自以下之基團取代的C₁-C₁₂烷基：鹵素、-CN、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-OH、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₆烷基)、-SO₂N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基、C₁-C₆氟烷基、C₁-C₆雜烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆氟烷氧基、C₂-C₉雜環烷基、C₆-C₁₀芳基、C₁-C₉雜芳基、C₆-C₁₀芳氧基、C₁-C₆烷硫基、C₆-C₁₀芳基硫基、C₁-C₆烷基亞碲、C₆-C₁₀芳基亞碲、C₁-C₆烷基碲及C₆-C₁₀芳基碲。

【0041】 在一些實施例中，為式(I)化合物，其中Y為；R₆為C₁-C₆烷氧基；J為-NHC(O)R₇或-C(O)OR₇；且R₇為視情況經一或多個選自以下之基團取代的C₁-C₁₂烷基：鹵素、-CN、-NH₂、

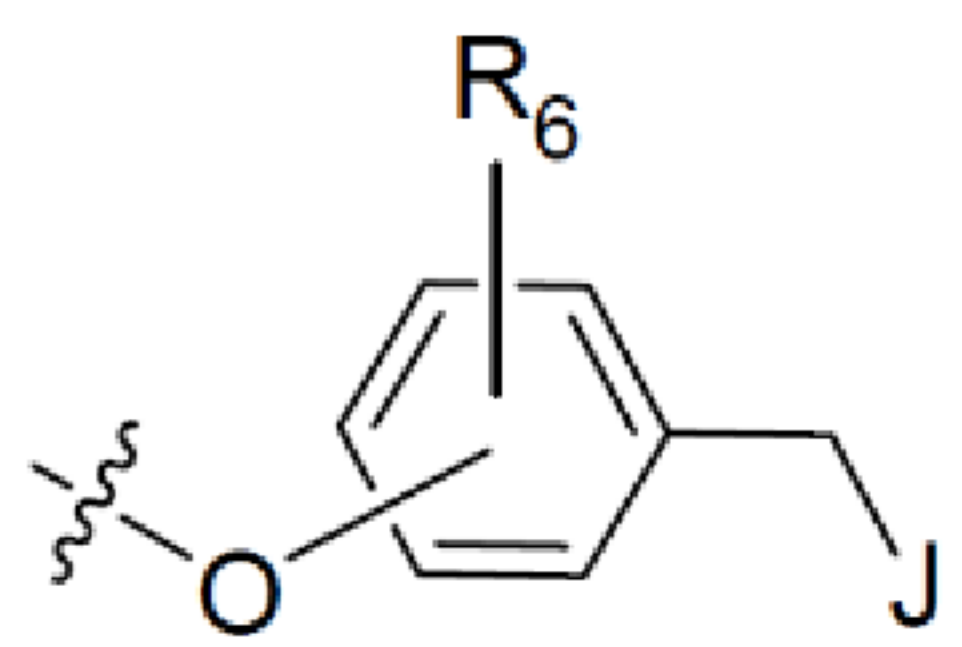
-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-OH、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₆烷基)、-SO₂N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基、C₁-C₆氟烷基、C₁-C₆雜烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆氟烷氧基、C₂-C₉雜環烷基、C₆-C₁₀芳基、C₁-C₉雜芳基、C₆-C₁₀芳氧基、C₁-C₆烷硫基、C₆-C₁₀芳基硫基、C₁-C₆烷基亞碲、C₆-C₁₀芳基亞碲、C₁-C₆烷基碲及C₆-C₁₀芳基碲。在一些實

施例中，為式(I)化合物，其中Y為；R₆為C₁-C₆烷氧基；J為-NHC(O)R₇；且R₇為視情況經一或多個選自以下之基團取代的C₁-C₁₂烷基：鹵素、-CN、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-OH、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₆烷基)、-SO₂N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基、C₁-C₆氟烷基、C₁-C₆雜烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆氟烷氧基、C₂-C₉雜環烷基、C₆-C₁₀芳基、C₁-C₉雜芳基、C₆-C₁₀芳氧基、C₁-C₆烷硫基、C₆-C₁₀芳基硫基、C₁-C₆烷基亞碲、C₆-C₁₀芳基亞碲、C₁-C₆烷基碲及C₆-C₁₀芳基碲。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中Y為

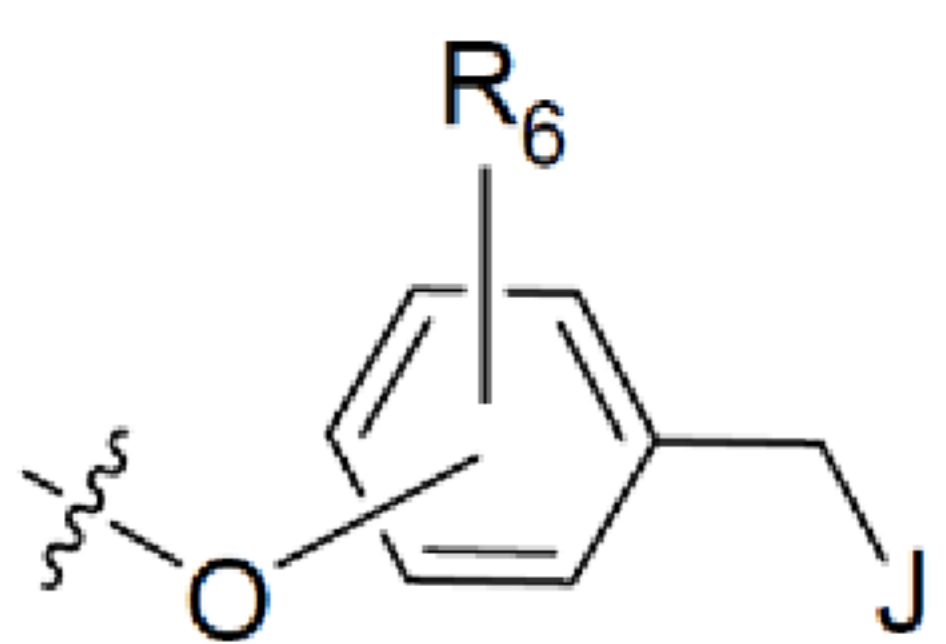
；R₆為C₁-C₆烷氧基；J為-C(O)OR₇；且R₇為經一或多個選自以下之基團取代的C₁-C₁₂烷基：鹵素、-CN、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-OH、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₆烷基)、-SO₂N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基、C₁-C₆氟烷基、C₁-C₆雜烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆氟烷氧基、C₂-C₉雜環烷基、C₆-C₁₀芳基、C₁-C₉

雜芳基、C₆-C₁₀芳氧基、C₁-C₆烷基硫基、C₆-C₁₀芳基硫基、C₁-C₆烷基亞
 砒、C₆-C₁₀芳基亞砒、C₁-C₆烷基砒及C₆-C₁₀芳基砒。

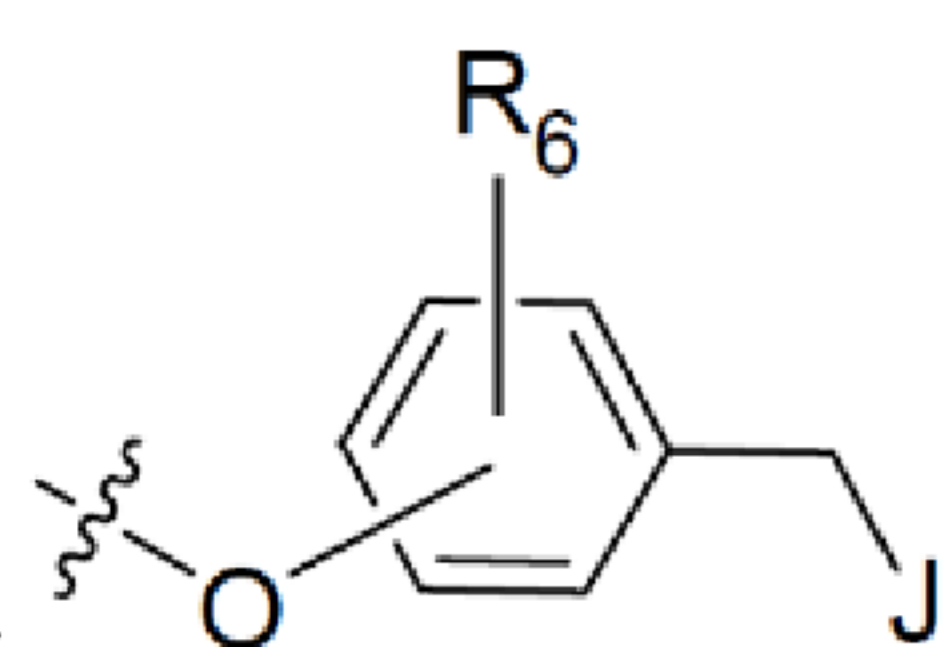
【0042】 在一些實施例中，為式(I)化合物，其中Y為



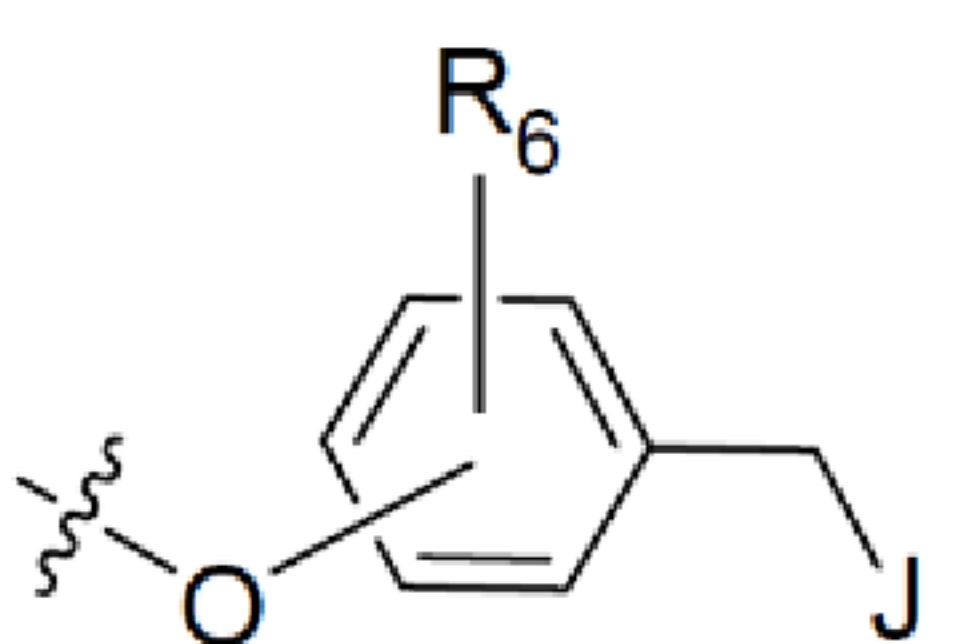
；R₆係獨立地選自氫、鹵素、-CN、-NH₂、-NH(CH₃)、-
 N(CH₃)₂、-OH、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-
 C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₆烷基)、-
 SO₂N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基、C₁-C₆氟烷基、C₁-C₆雜烷
 基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆氟烷氧基、C₂-C₉雜環烷基、C₆-C₁₀芳基、C₁-C₉
 雜芳基、C₆-C₁₀芳氧基、C₁-C₆烷基硫基、C₆-C₁₀芳基硫基、C₁-C₆烷基亞
 砒、C₆-C₁₀芳基亞砒、C₁-C₆烷基砒及C₆-C₁₀芳基砒；J為-NHC(O)R₇或-
 C(O)OR₇；且R₇為未經取代之C₁-C₁₂烷基。在一些實施例中，為式(I)化合



物，其中Y為；R₆為C₁-C₆烷氧基；J為-NHC(O)R₇或-
 C(O)OR₇；且R₇為未經取代之C₁-C₁₂烷基。在一些實施例中，為式(I)化合

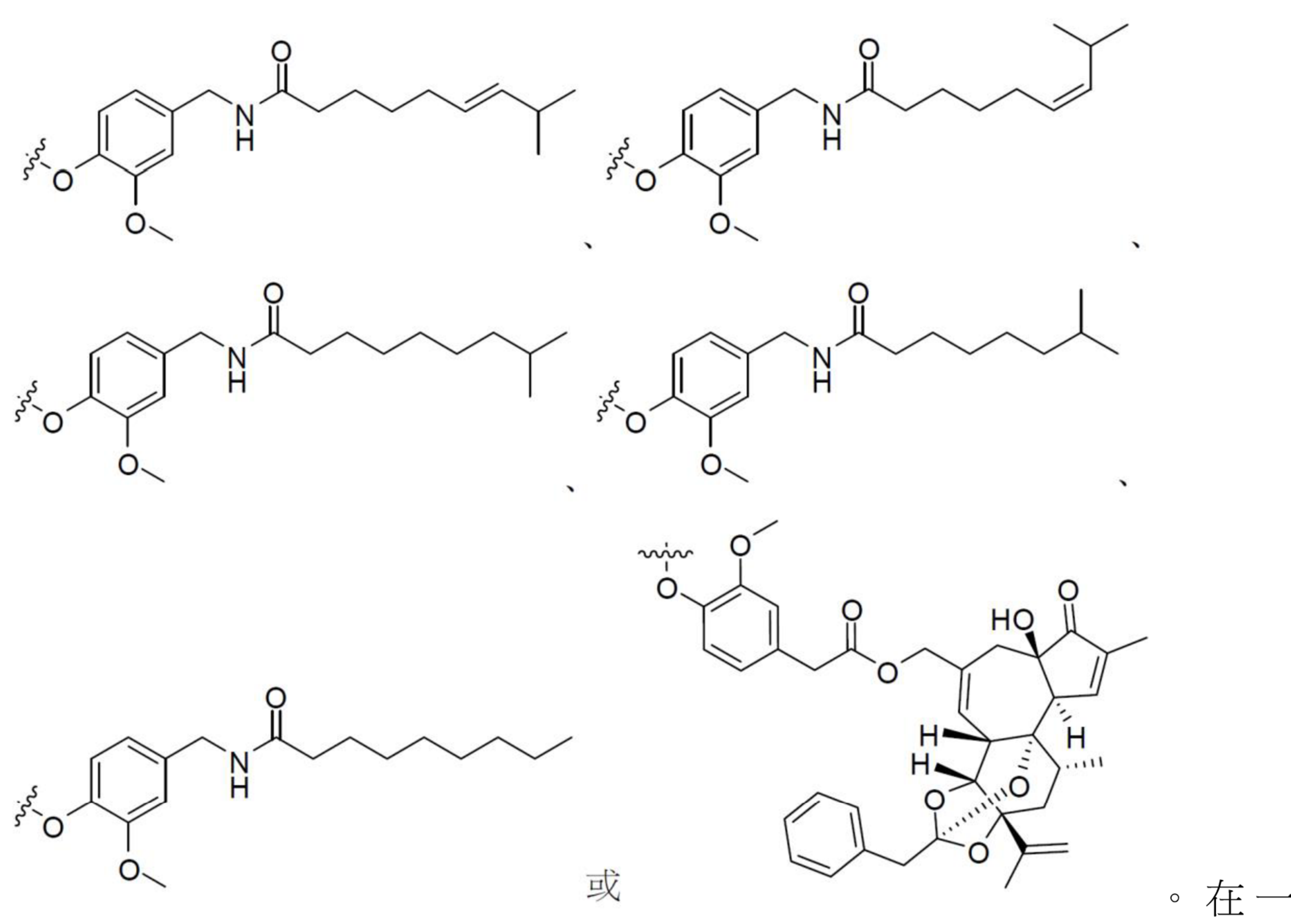


物，其中Y為；R₆為C₁-C₆烷氧基；J為-NHC(O)R₇；且R₇為
 未經取代之C₁-C₁₂烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中Y為

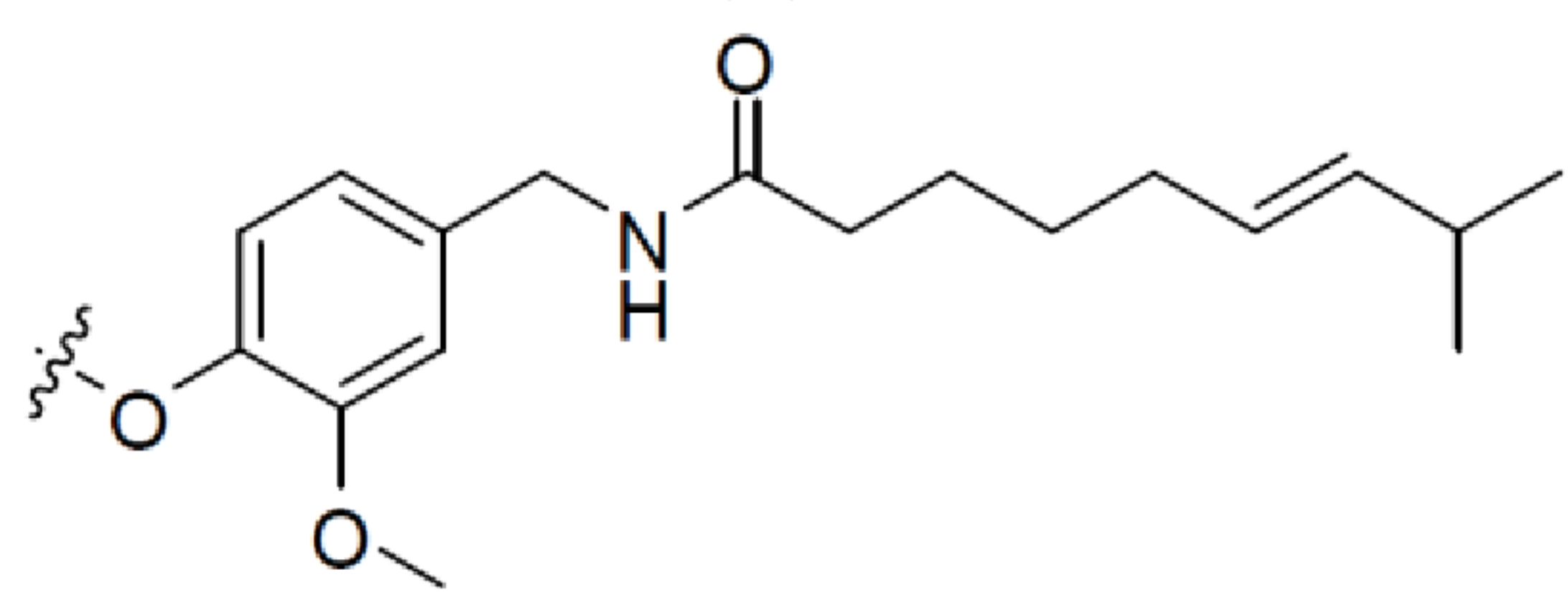


；R₆為C₁-C₆烷氧基；J為-C(O)O R₇；且R₇為未經取代之C₁-
 C₁₂烷基。

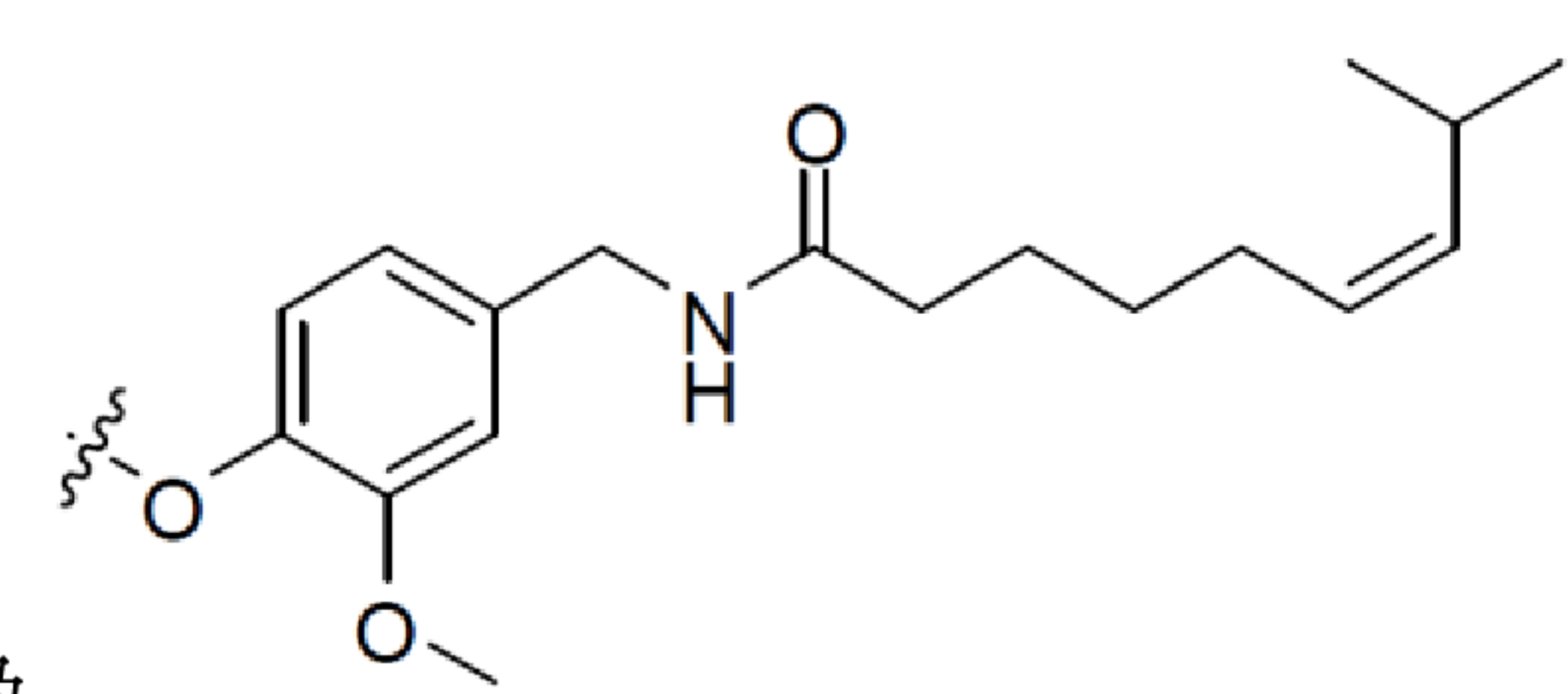
【0043】 在一些實施例中，為式(I)化合物，其中Y為



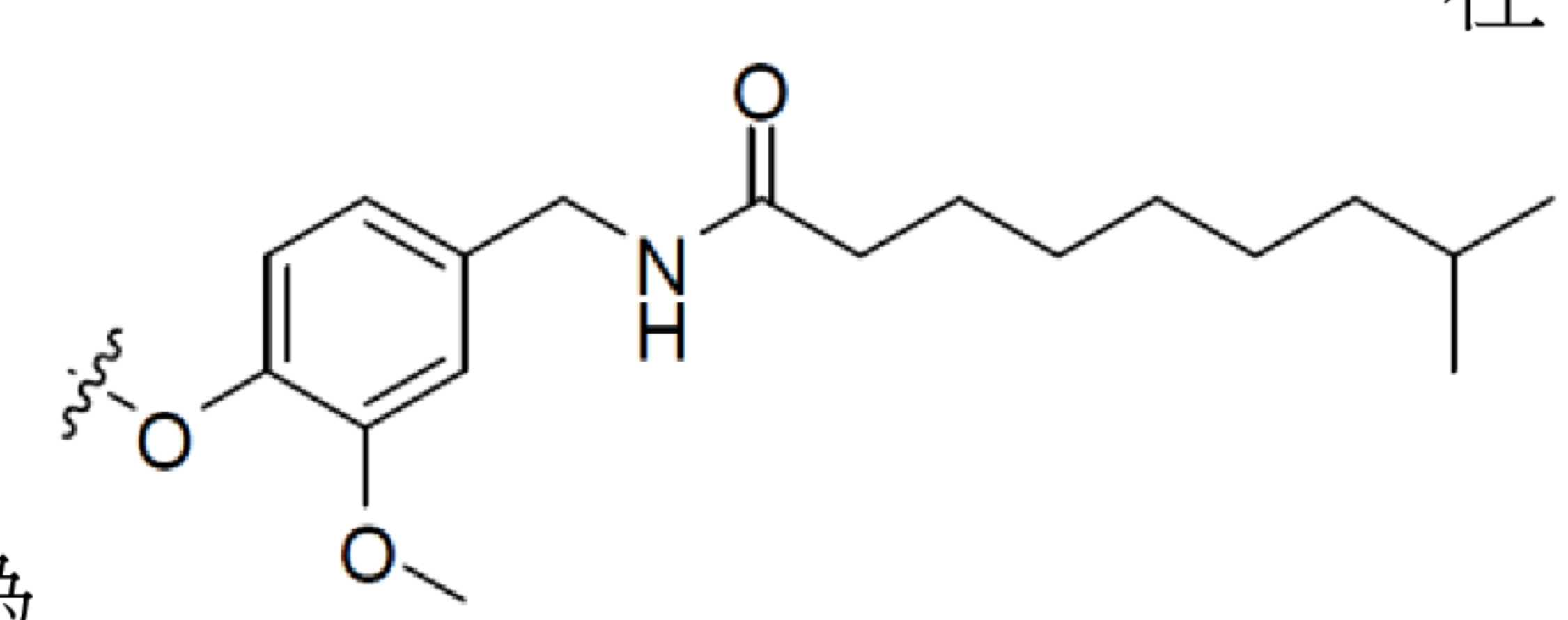
些實施例中，為式(I)化合物，其中Y為



。在一些實施例中，為式(I)化合物，



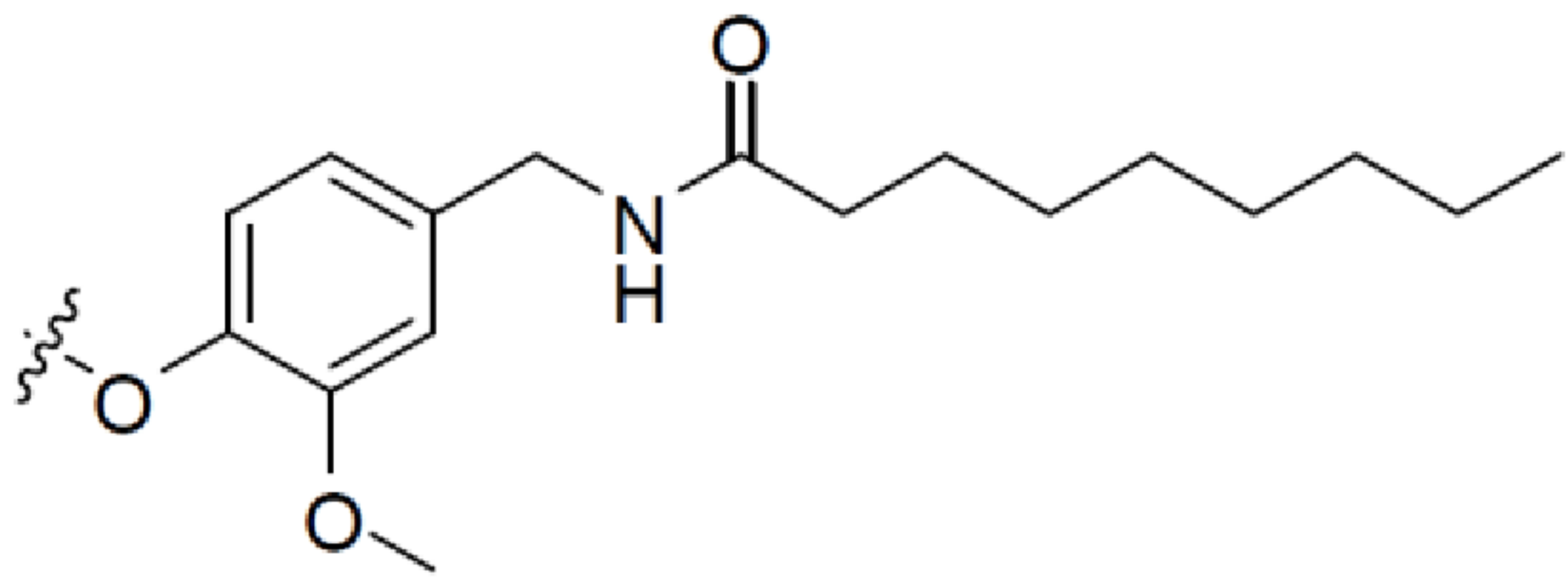
其中Y為。在一些實施例中，為式(I)化合



物，其中Y為。

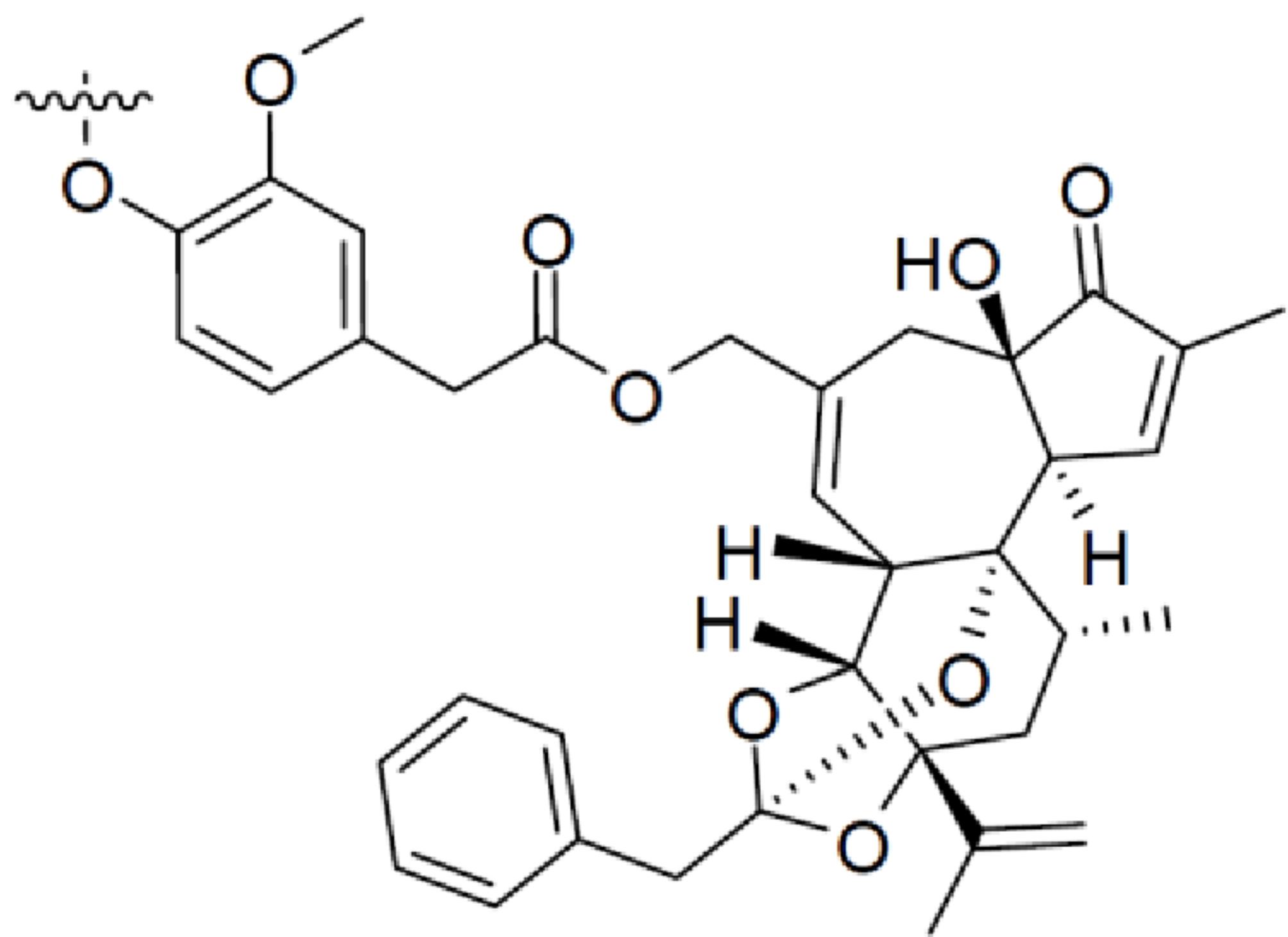
在一些實施例中，為式(I)化合

物，其中Y為



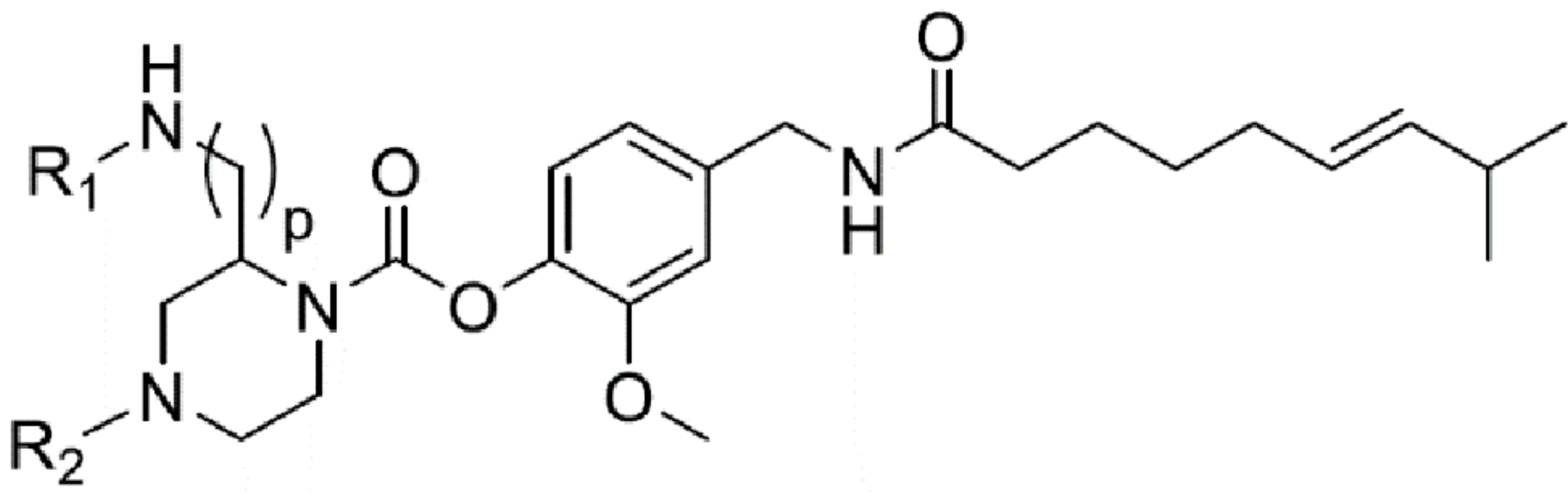
。在一些實施例中，為式(I)化

合物，其中Y為



物：

【0044】 在另一實施例中，本文描述一種具有式(II)結構之化合物：



式(II)；

其中：

R₁為氫或C₁-C₆烷基；

R₂ 為 -(CH₂CH₂O)_nR₃ 、 -C(O)(CH₂)_mO(CH₂CH₂O)_nR₃ 、 -C(O)O(CH₂CH₂O)_nR₃ 、 -C(O)N(R₄)(CH₂CH₂O)_nR₃ 、 -C(O)R₅ 、 -C(O)OR₅ 或-C(O)N(R₄)(R₅)；

R₃為氫或C₁-C₆烷基；

R₄為氫或C₁-C₆烷基；

R₅為C₁-C₅₀烷基；

m為1至10；

n為1至50；及

p為1至9；

或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物。

【0045】 在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-(CH_2CH_2O)_nR_3$ 、 $-C(O)(CH_2)_mO(CH_2CH_2O)_nR_3$ 、 $-C(O)O(CH_2CH_2O)_nR_3$ 或 $-C(O)N(R_4)(CH_2CH_2O)_nR_3$ 。

【0046】 在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-(CH_2CH_2O)_nR_3$ 。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-(CH_2CH_2O)_nR_3$ 且 R_3 為氫。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-(CH_2CH_2O)_nR_3$ 且 R_3 為 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-(CH_2CH_2O)_nR_3$ 且 R_3 為 C_1 - C_3 烷基。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-(CH_2CH_2O)_nR_3$ 且 R_3 為 $-CH_3$ 。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-(CH_2CH_2O)_nR_3$ 且 R_3 為 $-CH_2CH_3$ 。

【0047】 在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)(CH_2)_mO(CH_2CH_2O)_nR_3$ 。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)(CH_2)_mO(CH_2CH_2O)_nR_3$ 且 R_3 為氫。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)(CH_2)_mO(CH_2CH_2O)_nR_3$ 且 R_3 為 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)(CH_2)_mO(CH_2CH_2O)_nR_3$ 且 R_3 為 C_1 - C_3 烷基。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)(CH_2)_mO(CH_2CH_2O)_nR_3$ 且 R_3 為 $-CH_3$ 。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)(CH_2)_mO(CH_2CH_2O)_nR_3$ 且 R_3 為 $-CH_2CH_3$ 。

【0048】 在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)O(CH_2CH_2O)_nR_3$ 。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)O(CH_2CH_2O)_nR_3$ 且 R_3 為氫。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)O(CH_2CH_2O)_nR_3$ 且 R_3 為 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中，為式(II)

化合物，其中 R_2 為 $-C(O)O(CH_2CH_2O)_nR_3$ 且 R_3 為 C_1-C_3 烷基。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)O(CH_2CH_2O)_nR_3$ 且 R_3 為 $-CH_3$ 。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)O(CH_2CH_2O)_nR_3$ 且 R_3 為 $-CH_2CH_3$ 。

【0049】 在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(CH_2CH_2O)_nR_3$ 。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(CH_2CH_2O)_nR_3$ 且 R_3 為氫。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(CH_2CH_2O)_nR_3$ ， R_3 為氫，且 R_4 為氫。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(CH_2CH_2O)_nR_3$ ， R_3 為氫，且 R_4 為 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(CH_2CH_2O)_nR_3$ 且 R_3 為 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(CH_2CH_2O)_nR_3$ ， R_3 為 C_1-C_6 烷基，且 R_4 為氫。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(CH_2CH_2O)_nR_3$ ， R_3 為 C_1-C_6 烷基，且 R_4 為 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(CH_2CH_2O)_nR_3$ 且 R_3 為 C_1-C_3 烷基。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(CH_2CH_2O)_nR_3$ ， R_3 為 C_1-C_3 烷基，且 R_4 為氫。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(CH_2CH_2O)_nR_3$ ， R_3 為 C_1-C_3 烷基，且 R_4 為 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(CH_2CH_2O)_nR_3$ 且 R_3 為 $-CH_3$ 。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(CH_2CH_2O)_nR_3$ ， R_3 為 $-CH_3$ ，且 R_4 為氫。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(CH_2CH_2O)_nR_3$ ， R_3 為 $-CH_3$ ，且 R_4 為 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為

$C(O)N(R_4)(CH_2CH_2O)_nR_3$ 且 R_3 為 $-CH_2CH_3$ 。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(CH_2CH_2O)_nR_3$ ， R_3 為 $-CH_2CH_3$ ，且 R_4 為氫。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(CH_2CH_2O)_nR_3$ ， R_3 為 $-CH_2CH_3$ ，且 R_4 為 C_1-C_6 烷基。

【0050】 在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)R_5$ 。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)R_5$ 且 R_5 為 C_1-C_{45} 烷基。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)R_5$ 且 R_5 為 C_1-C_{40} 烷基。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)R_5$ 且 R_5 為 C_1-C_{35} 烷基。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)R_5$ 且 R_5 為 C_1-C_{30} 烷基。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)R_5$ 且 R_5 為 C_1-C_{25} 烷基。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)R_5$ 且 R_5 為 C_1-C_{20} 烷基。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)R_5$ 且 R_5 為 C_1-C_{15} 烷基。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)R_5$ 且 R_5 為 C_1-C_{10} 烷基。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)R_5$ 且 R_5 為 C_1-C_5 烷基。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)R_5$ 且 R_5 為 $-CH_2CH_3$ 。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)R_5$ 且 R_5 為 $-CH_3$ 。

【0051】 在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)OR_5$ 。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)OR_5$ 且 R_5 為 C_1-C_{45} 烷基。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)OR_5$ 且 R_5 為 C_1-C_{40} 烷基。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)OR_5$ 且 R_5 為 C_1-C_{35} 烷基。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)OR_5$ 且 R_5 為 C_1-C_{30} 烷基。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)OR_5$ 且 R_5 為 C_1-C_{25} 烷基。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)OR_5$ 且

R_5 為 C_1 - C_{20} 烷基。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)OR_5$ 且 R_5 為 C_1 - C_{15} 烷基。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)OR_5$ 且 R_5 為 C_1 - C_{10} 烷基。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)OR_5$ 且 R_5 為 C_1 - C_5 烷基。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)OR_5$ 且 R_5 為 $-CH_2CH_3$ 。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)OR_5$ 且 R_5 為 $-CH_3$ 。

【0052】 在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(R_5)$ 。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(R_5)$ ， R_4 為 H ，且 R_5 為 C_1 - C_{45} 烷基。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(R_5)$ ， R_4 為 H ，且 R_5 為 C_1 - C_{40} 烷基。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(R_5)$ ， R_4 為 H ，且 R_5 為 C_1 - C_{35} 烷基。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(R_5)$ ， R_4 為 H ，且 R_5 為 C_1 - C_{30} 烷基。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(R_5)$ ， R_4 為 H ，且 R_5 為 C_1 - C_{25} 烷基。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(R_5)$ ， R_4 為 H ，且 R_5 為 C_1 - C_{20} 烷基。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(R_5)$ ， R_4 為 H ，且 R_5 為 C_1 - C_{15} 烷基。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(R_5)$ ， R_4 為 H ，且 R_5 為 C_1 - C_{10} 烷基。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(R_5)$ ， R_4 為 H ，且 R_5 為 C_1 - C_5 烷基。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(R_5)$ ， R_4 為 H ，且 R_5 為 $-CH_2CH_3$ 。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(R_5)$ ， R_4 為 H ，且 R_5 為 $-CH_3$ 。

【0053】 在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 -

$C(O)N(R_4)(R_5)$ ， R_4 為 C_1-C_6 烷基，且 R_5 為 C_1-C_{45} 烷基。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(R_5)$ ， R_4 為 C_1-C_6 烷基，且 R_5 為 C_1-C_{40} 烷基。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(R_5)$ ， R_4 為 C_1-C_6 烷基，且 R_5 為 C_1-C_{35} 烷基。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(R_5)$ ， R_4 為 C_1-C_6 烷基，且 R_5 為 C_1-C_{30} 烷基。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(R_5)$ ， R_4 為 C_1-C_6 烷基，且 R_5 為 C_1-C_{25} 烷基。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(R_5)$ ， R_4 為 C_1-C_6 烷基，且 R_5 為 C_1-C_{20} 烷基。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(R_5)$ ， R_4 為 C_1-C_6 烷基，且 R_5 為 C_1-C_{15} 烷基。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(R_5)$ ， R_4 為 C_1-C_6 烷基，且 R_5 為 C_1-C_{10} 烷基。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(R_5)$ ， R_4 為 C_1-C_6 烷基，且 R_5 為 C_1-C_5 烷基。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(R_5)$ ， R_4 為 C_1-C_6 烷基，且 R_5 為 $-CH_2CH_3$ 。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(R_5)$ ， R_4 為 C_1-C_6 烷基，且 R_5 為 $-CH_3$ 。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(R_5)$ ， R_4 為 $-CH_3$ ，且 R_5 為 $-CH_2CH_3$ 。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(R_5)$ ， R_4 為 $-CH_3$ ，且 R_5 為 $-CH_3$ 。

【0054】 在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 m 為1至5。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 m 為2至10。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 m 為4至10。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 m 為2至8。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 m 為2至6。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 m 為2至4。在一些實施例中，為式(II)化合物，

其中 m 為1。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 m 為2。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 m 為3。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 m 為4。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 m 為5。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 m 為6。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 m 為7。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 m 為8。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 m 為9。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 m 為10。

【0055】 在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 n 為1至45。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 n 為1至40。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 n 為1至35。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 n 為1至30。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 n 為1至25。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 n 為1至20。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 n 為2至20。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 n 為2至16。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 n 為2至12。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 n 為3至12。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 n 為2至10。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 n 為4至10。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 n 為1。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 n 為2。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 n 為3。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 n 為4。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 n 為5。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 n 為6。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 n 為7。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 n 為8。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 p 為9。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 n 為10。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 n 為

11。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 p 為12。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 n 為13。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 n 為14。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 p 為15。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 n 為16。

【0056】 在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 p 為1。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 p 為2。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 p 為3。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 p 為4。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 p 為5。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 p 為6。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 p 為7。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 p 為8。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 p 為9。

【0057】 在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_1 為氫。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_1 為 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_1 為 C_1 - C_3 烷基。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_1 為 $-CH_3$ 。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 R_1 為 $-CH_2CH_3$ 。

【0058】 在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 p 為1且 R_1 為氫。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 p 為1且 R_1 為 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 p 為1且 R_1 為 C_1 - C_3 烷基。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 p 為1且 R_1 為 $-CH_3$ 。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 p 為1且 R_1 為 $-CH_2CH_3$ 。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 p 為2且 R_1 為氫。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 p 為2且 R_1 為 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 p 為2且 R_1 為 C_1 - C_3 烷基。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 p 為2且 R_1 為 $-CH_3$ 。在一些實施例中，為式(II)化合物，其中 p 為2且 R_1 為 $-CH_2CH_3$ 。

施例中，為式(II)化合物，其中 p 為2且 R_1 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

【0059】 本文提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑化合物，其中：

R_1 為氫或 C_1 - C_6 烷基；

R_2 為 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_m\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_nR_3$ ；

R_3 為氫或 C_1 - C_6 烷基；

m 為1至10；

n 為1至30；及

p 為1至9。

【0060】 本文提供一種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑化合物，其中：

R_1 為氫或 C_1 - C_6 烷基；

R_2 為 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_m\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_nR_3$ ；

R_3 為氫或 C_1 - C_6 烷基；

m 為1至5；

n 為2至20；及

p 為1至5。

【0061】 本文提供一種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑化合物，其中：

R_1 為氫或 C_1 - C_6 烷基；

R_2 為 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_m\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_nR_3$ ；

R_3 為氫或 C_1 - C_6 烷基；

m 為1至5；

n為2至12；及

p為1至5。

【0062】 本文提供一種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

R_1 為氫或 C_1 - C_6 烷基；

R_2 為 $-C(O)(CH_2)_mO(CH_2CH_2O)_nR_3$ ；

R_3 為氫或 C_1 - C_6 烷基；

m為1或2；

n為2至12；及

p為1或2。

【0063】 本文提供一種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

R_1 為氫或 C_1 - C_6 烷基；

R_2 為 $-C(O)(CH_2)_mO(CH_2CH_2O)_nR_3$ ；

R_3 為氫或 C_1 - C_6 烷基；

m為2；

n為2至12；及

p為1。

【0064】 本文提供一種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

R_1 為氫或 C_1 - C_6 烷基；

R_2 為 $-C(O)(CH_2)_mO(CH_2CH_2O)_nR_3$ ；

R_3 為氫或 C_1 - C_6 烷基；

m為2；

n為3至12；及

p為1。

【0065】 本文提供一種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

R_1 為 C_1 - C_6 烷基；

R_2 為 $-C(O)(CH_2)_mO(CH_2CH_2O)_nR_3$ ；

R_3 為 C_1 - C_6 烷基；

m為1至5；

n為3至12；及

p為1至5。

【0066】 本文提供一種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

R_1 為 C_1 - C_6 烷基；

R_2 為 $-C(O)(CH_2)_mO(CH_2CH_2O)_nR_3$ ；

R_3 為 C_1 - C_6 烷基；

m為2；

n為3至12；及

p為1。

【0067】 本文提供一種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

R_1 為氫或 C_1 - C_6 烷基；

R_2 為 $-C(O)(CH_2)_mO(CH_2CH_2O)_nR_3$ ；

R_3 為氫或 C_1-C_6 烷基；

m 為 2；

n 為 3；及

p 為 1。

【0068】 本文提供一種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

R_1 為氫或 C_1-C_6 烷基；

R_2 為 $-C(O)(CH_2)_mO(CH_2CH_2O)_nR_3$ ；

R_3 為氫或 C_1-C_6 烷基；

m 為 2；

n 為 6；及

p 為 1。

【0069】 本文提供一種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

R_1 為氫或 C_1-C_6 烷基；

R_2 為 $-C(O)(CH_2)_mO(CH_2CH_2O)_nR_3$ ；

R_3 為氫或 C_1-C_6 烷基；

m 為 2；

n 為 9；及

p 為 1。

【0070】 本文提供一種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

R_1 為氫或 C_1-C_6 烷基；

R₂為-C(O)(CH₂)_mO(CH₂CH₂O)_nR₃；

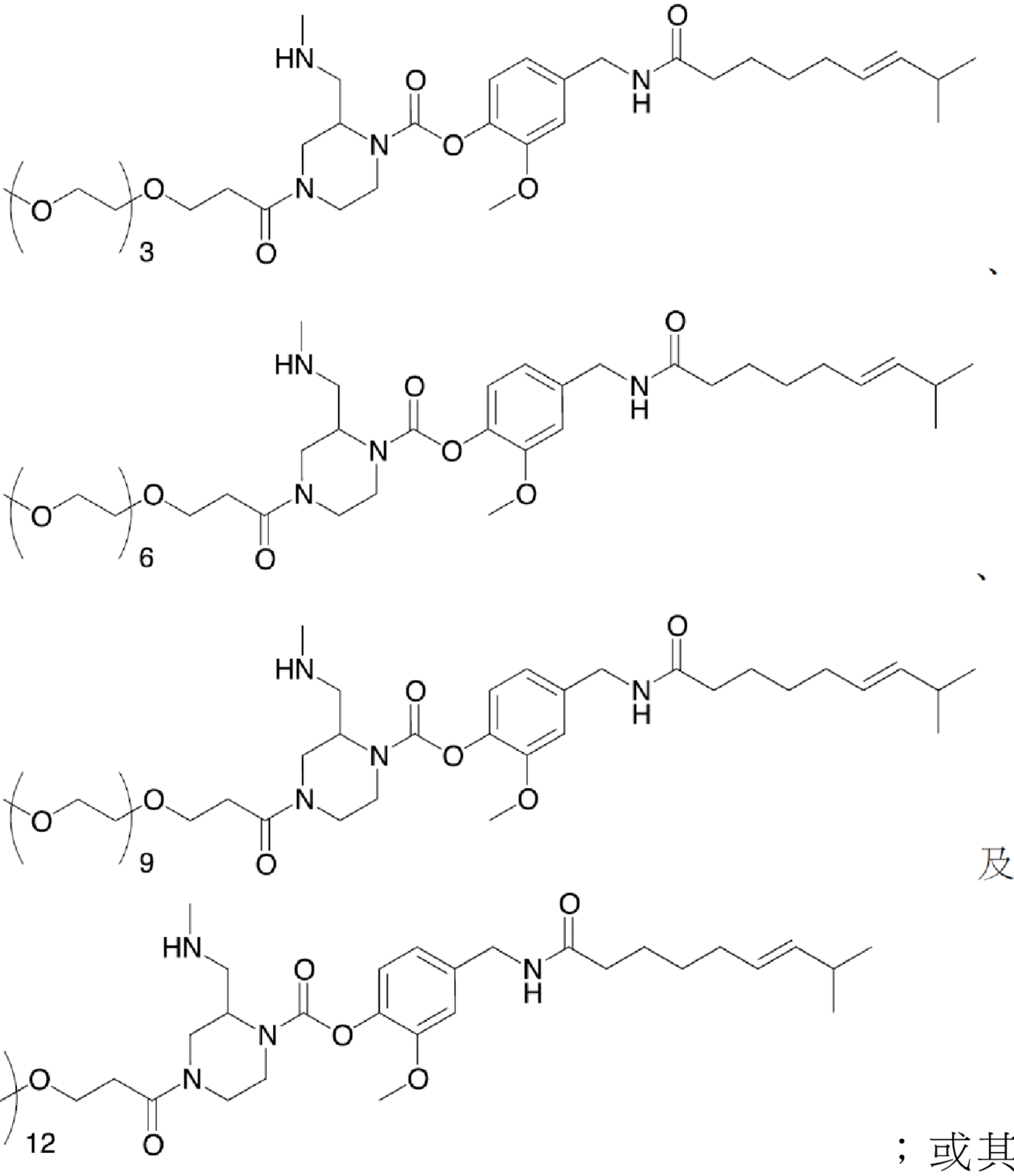
R₃為氫或C₁-C₆烷基；

m為2；

n為12；及

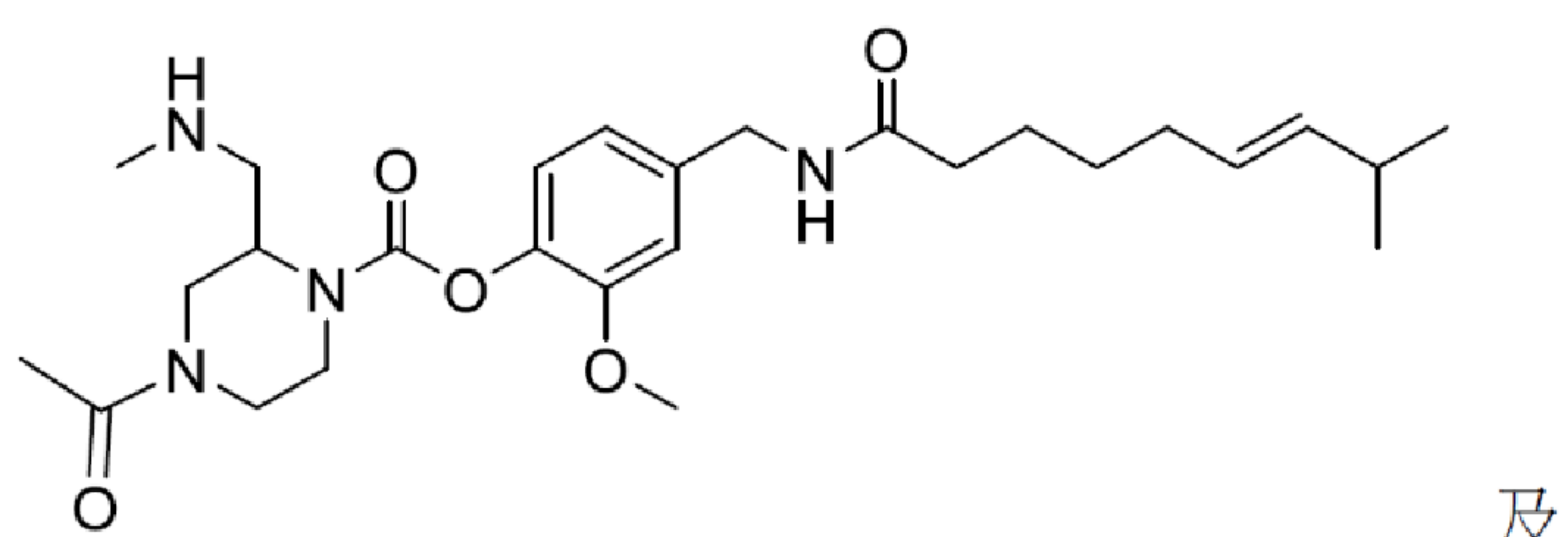
p為1。

【0071】 在另一實施例中，為選自以下之化合物：

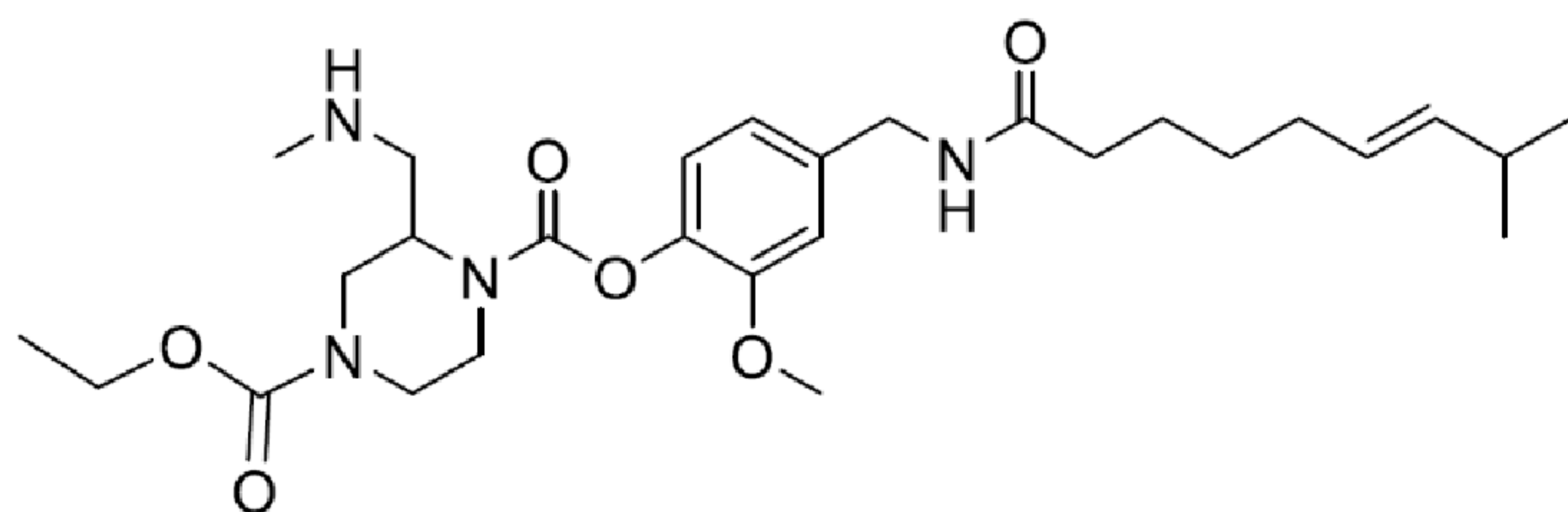


；或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物。

【0072】 在另一實施例中，為選自以下之化合物：



及



；或其醫藥學上可接受之

鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物。

化合物之合成

【0073】 在一些實施例中，本文所描述之化合物之合成係使用化學文獻中描述之方式，使用本文所描述之方法，或藉由其組合實現。此外，本文所呈現之溶劑、溫度及其他反應條件可變化。

【0074】 在其他實施例中，用於合成本文所描述之化合物之起始物質及試劑係經合成或自商業來源獲得，諸如(但不限於) Sigma-Aldrich Corp.、Fisher Scientific (Fisher Chemicals)及Acros Organics。

【0075】 在另外的實施例中，使用本文所描述之技術及材料及諸如描述於以下中之本領域中公認之彼等技術及材料合成本文所描述之化合物及具有不同取代基之其他相關化合物：例如Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, 第1-17卷 (John Wiley and Sons, 1991)；Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, 第1-5卷及增刊 (Elsevier Science Publishers, 1989)；Organic Reactions, 第1-40卷 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 第4版, (Wiley 1992)；Carey及Sundberg, Advanced Organic Chemistry 第4版,

第A及B卷 (Plenum 2000,2001)，及Green及Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* 第3版, (Wiley 1999) (其等均針對該揭示以引用的方式併入)。如本文所揭示之製備化合物之一般方法可來源於反應且該等反應可藉由使用適當試劑及條件來修改，以引入在如本文提供之式中發現之各種部分。

化合物之其他形式

【0076】 在一些情況下本文所描述之化合物可以非對映異構體、對映異構體或其他立體異構形式存在。本文所呈現之化合物包括所有非對映異構、對映異構及差向異構形式以及其適當混合物。立體異構體之分離可藉由層析法或藉由形成非對映異構體及藉由再結晶或層析法分離或其任何組合來進行 (Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, 「*Enantiomers, Racemates and Resolutions*」, John Wiley And Sons, Inc., 1981,其針對此揭示以引用之方式併入本文)。立體異構體亦可藉由立體選擇性合成來獲得。

【0077】 在一些情況下，化合物可以互變異構體形式存在。所有互變異構體包括在本文所描述之式內。

【0078】 本文所描述之方法及組合物包括使用非晶形式以及結晶形式(亦稱為多晶型物)。本文所描述之化合物可呈醫藥學上可接受之鹽形式。具有相同類型之活性的此等化合物之活性代謝物亦包括在本發明之範疇內。另外，本文所描述之化合物可以非溶劑化形式以及與醫藥學上可接受之溶劑(諸如水、乙醇及其類似物)之溶劑化形式存在。亦認為本文中所呈現之化合物之溶劑化形式為本文中所揭示。

【0079】 本文所描述之式(I)或(II)之化合物或其醫藥學上可接受之

鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物為TRPV1促效劑之前藥。「前藥」係指活體內轉化成原型藥之藥劑。本文所描述之式(I)或(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物係針對TRPV1促效劑之新穎水溶性前藥及其合成及使用方法。除特定鑑別之化合物之外，此等衍生物能夠在暴露於生理條件時化學恢復成活性母體化合物。此等衍生物之親水性/水溶性比其原型藥顯著更高，且因此更好地能夠併入常用水性調配物中。本文進一步描述一種藉由用親水性部分修飾前藥之化學結構增加辣椒鹼、其類似物及其他TRPV1促效劑之水溶性的方法。在本文所描述之實施例中，能夠在酸性條件下質子化之鹼性部分的引入增加TRPV1促效劑前藥之溶解性。本文所描述之前藥經設計，使得原型藥在定義明確之速率下在其結構衍生物已遞送至身體及/或暴露於特定生理條件之後釋放。

【0080】 本文所描述之化合物可經同位素(例如經放射性同位素)或藉由其他方式，包括(但不限於)使用發色團或螢光部分、生物發光標記、光活化或化學發光標記進行標記。

【0081】 本文所描述之化合物包括經同位素標記之化合物，其與本文所呈現之多種式及結構中所述之彼等化合物相同，但實際上一或多個原子經原子質量或質量數不同於自然界中常見之原子質量或質量數之原子置換。可併入本發明化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、氟及氯之同位素，分別諸如 2H ， 3H ， 13C ， 14C ， 15N ， 18O ， 17O ， 35S ， 18F ， 36Cl 。本文所描述之某些經同位素標記之化合物(例如其中併有諸如 3H 及 14C 之放射性同位素之化合物)適用於藥物及/或受質組織分佈分析。此外，用諸如氘(亦即 ^2H)之同位素取代可獲得由更大代謝穩定性產生之某些

治療優勢，諸如活體內半衰期延長或劑量需求降低。

【0082】 本文所描述之化合物可以醫藥學上可接受之鹽形式形成及/或使用。醫藥學上可接受之鹽之類型包括(但不限於)酸加成鹽，其係藉由使化合物之游離鹼形式與醫藥學上可接受之無機酸或有機酸反應形成，無機酸係諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、偏磷酸及其類似物；有機酸係諸如乙酸、丙酸、己酸、環戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、丁二酸、蘋果酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、三氟乙酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羥基乙磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基雙環-[2.2.2]辛-2-烯-1-羧酸、葡萄糖庚酸、4,4'-亞甲基雙-(3-羥基-2-烯-1-羧酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、第三丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、麩胺酸、羥基萘甲酸、水楊酸、硬脂酸、黏康酸、丁酸、苯基乙酸、苯基丁酸、丙戊酸及其類似物。在其他情況下，本文所描述之化合物可與諸如(但不限於)精胺酸、離胺酸及其類似物之胺基酸形成鹽。

【0083】 應瞭解，提及醫藥學上可接受之鹽包括其溶劑加成形式或晶體形式，特別是溶劑合物或多晶型物。溶劑合物含有化學計量或非化學計量之量的溶劑，且可在結晶過程中與醫藥學上可接受之溶劑(諸如水、乙醇或其類似物)形成。當溶劑為水時形成水合物，或當溶劑為醇時形成醇化物。本文所描述之化合物之溶劑合物可宜在本文所描述之過程中製備或形成。另外，本文所提供之化合物可以非溶劑化以及溶劑化形式存在。一般而言，出於本文所提供之化合物及方法之目的，溶劑化形式視為等效於非溶劑化形式。

【0084】 在一些實施例中，本文所描述之化合物，諸如式(I)或(II)

化合物，係呈各種形式，包括(但不限於)非晶形式、磨碎形式及奈米顆粒形式。另外，本文所描述之化合物包括結晶形式，亦稱為多晶型物。多晶型物包括化合物之相同元素組成之不同晶體堆積排列。多晶型物通常具有不同X射線繞射圖案、熔點、密度、硬度、晶體形狀、光學特性、穩定性及溶解性。諸如再結晶溶劑、結晶速率及儲存溫度之各種因素可促使單晶形式占主導。

【0085】 醫藥學上可接受之鹽、多晶型物及/或溶劑合物之篩選及表徵可使用多種技術，包括(但不限於)熱分析、X射線繞射、光譜法、蒸汽吸附及顯微法來實現。熱分析方法針對熱化學降解或熱物理過程，包括(但不限於)多形轉變，且此類方法用於分析多晶形式之間的關係，測定重量損失，發現玻璃轉化溫度或用於賦形劑相容性研究。此類方法包括(但不限於)差示掃描量熱法(DSC)、調製式差示掃描量熱法(MDSC)、熱解重量分析(TGA)以及熱重量和紅外分析(TG/IR)。X射線繞射方法包括(但不限於)單晶及粉末繞射計以及同步加速輻射源。使用之各種光譜技術包括(但不限於)拉曼(Raman)、FTIR、UVIS及NMR (液態及固態)。各種顯微技術包括(但不限於)：偏光顯微法、伴以能量色散X射線分析(EDX)之掃描電子顯微法(SEM)、伴以EDX之環境掃描電子顯微法(在氣體或水蒸汽氛圍中)、IR顯微法以及拉曼顯微法。

【0086】 在整個說明書中，可選擇基團及其取代基，提供穩定部分及化合物。

保護基(PG)之使用

【0087】 在所描述之反應中，可能需要保護反應性官能基，例如羥基、胺基、亞胺基、硫基或羧基，其中此等為最終產物中需要，以避免其

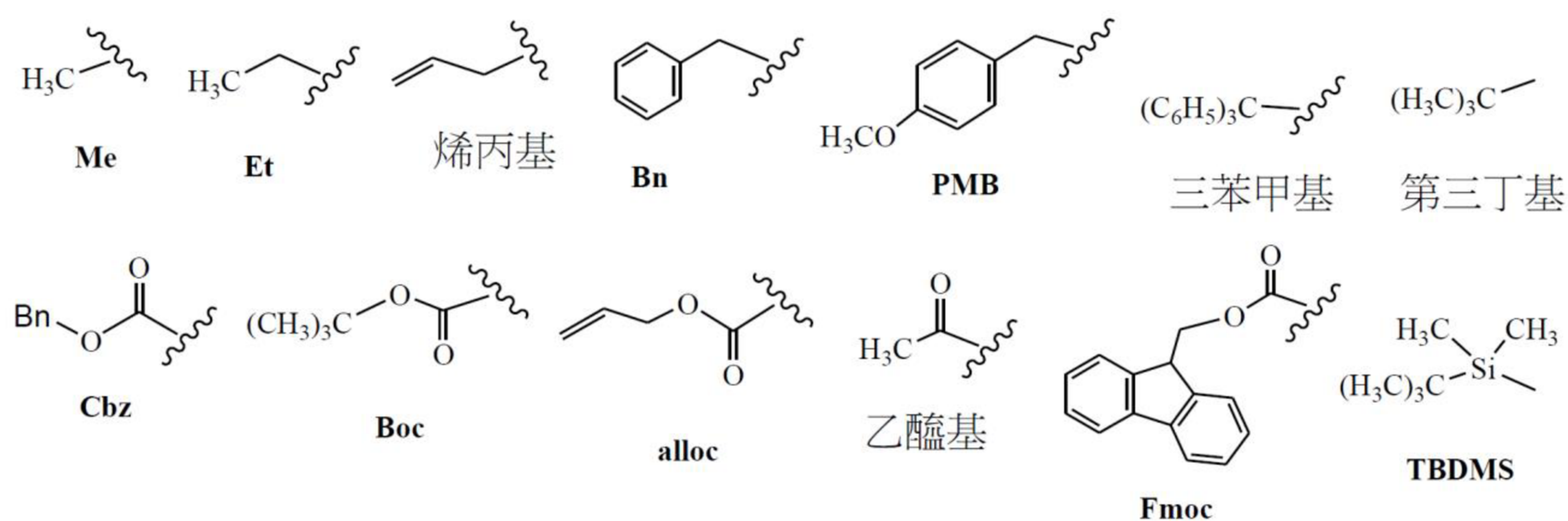
不必要地參與反應。保護基用於阻斷一些或所有反應部分及阻止該等基團參與化學反應，直至移除保護基。較佳地，各保護基可藉由不同方式移除。在完全不同反應條件下裂解之保護基滿足有差別移除之要求。

【0088】 保護基可藉由酸、鹼、還原條件(諸如氫解)及/或氧化條件移除。諸如三苯甲基、二甲氧基三苯甲基、縮醛及第三丁基二甲基矽烷基之基團為酸不穩定的且可用於在經Cbz基團(其可經氫解移除)及Fmoc基團(其為鹼不穩定的)保護之胺基存在下保護羧基及羥基反應部分。在藉由酸不穩定基團(諸如胺基甲酸第三丁酯)或藉由對酸及鹼穩定但水解可移除之胺基甲酸酯阻斷之胺存在下，可藉由諸如(但不限於)甲基、乙基及乙醯基之鹼不穩定基團阻斷羧酸及羥基反應部分。

【0089】 羧酸及羥基反應部分亦可用水解可移除之保護基(諸如苯甲基)阻斷，而能夠與酸進行氫鍵結之胺基可用諸如Fmoc之鹼不穩定基團阻斷。羧酸反應部分可藉由轉化成如本文中例示之簡單酯化合物，包括轉化成烷基酯來保護，或其可用氧化可移除之保護基，諸如2,4-二甲氧基苯甲基阻斷，而共存在之胺基可用氟化物不穩定之矽烷基胺基甲酸酯阻斷。

【0090】 烯丙基阻斷基團在酸及鹼保護基存在下係適用的，因為前者穩定且隨後可藉由金屬或 π -酸催化劑移除。舉例而言，烯丙基阻斷之羧酸可用Pd⁰催化之反應在酸不穩定之胺基甲酸第三丁酯或鹼不穩定之乙酸酯胺保護基團存在下脫除保護基。保護基之又一個形式為化合物或中間物可附接之樹脂。只要殘基附接至樹脂，則官能基經阻斷且無法反應。一旦自樹脂釋放，官能基可用於反應。

【0091】 通常阻斷/保護基可選自：



【0092】 其他保護基團加適用於保護基產生及其移除之技術之詳細描述係描述於Greene及Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, 及Kocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, New York, NY, 1994中，其以引用之方式併入本文中以供此類揭示。

疾病、病症或病狀

【0093】 在另一態樣中，為一種治療個體之疼痛的方法，其包含向該個體投與治療有效量之式(I)或(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物。在一些實施例中，為一種治療個體之疼痛的方法，其包含向該個體投與治療有效量之式(I)或(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物，其中該疼痛與手術後疼痛相關。在一些實施例中，為一種治療個體之疼痛的方法，其包含向該個體投與治療有效量之式(I)或(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物，其中該疼痛與慢性手術後疼痛相關。在一些實施例中，為一種治療個體之疼痛的方法，其包含向該個體投與治療有效量之式(I)或(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物，其中該疼痛與神經痛相關。在一些實施例中，為一種治療個體之疼痛的方法，其包含向該個體投與治療有效量

之式(I)或(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物，其中該疼痛與疱疹後遺神經痛相關。在一些實施例中，為一種治療個體之疼痛的方法，其包含向該個體投與治療有效量之式(I)或(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物，其中該疼痛與糖尿病神經病變相關。在一些實施例中，為一種治療個體之疼痛的方法，其包含向該個體投與治療有效量之式(I)或(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物，其中該疼痛與HIV相關神經病變相關。在一些實施例中，為一種治療個體之疼痛的方法，其包含向該個體投與治療有效量之式(I)或(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物，其中該疼痛與複雜區域疼痛症候群相關。在一些實施例中，為一種治療個體之疼痛的方法，其包含向該個體投與治療有效量之式(I)或(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物，其中該疼痛與癌症相關。在一些實施例中，為一種治療個體之疼痛的方法，其包含向該個體投與治療有效量之式(I)或(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物，其中該疼痛與神經損傷相關。在一些實施例中，為一種治療個體之疼痛的方法，其包含向該個體投與治療有效量之式(I)或(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物，其中該疼痛與外陰疼痛相關。在一些實施例中，為一種治療個體之疼痛的方法，其包含向該個體投與治療有效量之式(I)或(II)之化合物或其醫藥學上

可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物，其中該疼痛與創傷相關。在一些實施例中，為一種治療個體之疼痛的方法，其包含向該個體投與治療有效量之式(I)或(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物，其中該疼痛與手術相關。在一些實施例中，為一種治療個體之疼痛的方法，其包含向該個體投與治療有效量之式(I)或(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物，其中該疼痛與慢性肌肉骨骼痛相關。在一些實施例中，為一種治療個體之疼痛的方法，其包含向該個體投與治療有效量之式(I)或(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物，其中該疼痛與下背痛相關。在一些實施例中，為一種治療個體之疼痛的方法，其包含向該個體投與治療有效量之式(I)或(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物，其中該疼痛與骨關節炎或類風濕性關節炎相關。在一些實施例中，為一種治療個體之疼痛的方法，其包含向該個體投與治療有效量之式(I)或(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物，其中該疼痛與骨關節炎或關節炎相關。在一些實施例中，為一種治療個體之疼痛的方法，其包含向該個體投與治療有效量之式(I)或(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物，其中該疼痛與類風濕性關節炎相關。在一些實施例中，為一種治療個體之疼痛的方法，其包含向該個體投與治療有效量之式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物，其中該疼痛與滑囊炎、肌腱炎、上髌炎相關。在一些實施例中，為一種治療個體之疼痛的方法，其包含向該個體投與治療有效量之式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可

接受之溶劑合物或水合物，其中該疼痛與腕隧道症候群相關。在一些實施例中，為一種治療個體之疼痛的方法，其包含向該個體投與治療有效量之式(I)或(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物，其中該疼痛與摩頓氏神經瘤相關。在一些實施例中，為一種治療個體之疼痛的方法，其包含向該個體投與治療有效量之式(I)或(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物，其中該疼痛與隔室症候群相關。在一些實施例中，為一種治療個體之疼痛的方法，其包含向該個體投與治療有效量之式(I)或(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物，其中該疼痛與脊髓損傷相關。在一些實施例中，為一種治療個體之疼痛的方法，其包含向該個體投與治療有效量之式(I)或(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物，其中該疼痛與切除術後相關。在一些實施例中，為一種治療個體之疼痛的方法，其包含向該個體投與治療有效量之式(I)或(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物，其中該疼痛與幻肢痛相關。在一些實施例中，為一種治療個體之疼痛的方法，其包含向該個體投與治療有效量之式(I)或(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物，其中該疼痛與晚期癌症疼痛相關。在一些實施例中，為一種治療個體之疼痛的方法，其包含向該個體投與治療有效量之式(I)或(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物，其中該疼痛與周邊神經病變相關。在一些實施例中，為一種治療個體之疼痛的方法，其包含向該個體投與治療有效量之式(I)或(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物，其中該疼痛與內臟疼痛相

關。在一些實施例中，為一種治療個體之疼痛的方法，其包含向該個體投與治療有效量之式(I)或(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物，其中該疼痛與間質性膀胱炎相關。在一些實施例中，為一種治療個體之疼痛的方法，其包含向該個體投與治療有效量之式(I)或(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物，其中該疼痛與膀胱過動症相關。在一些實施例中，為一種治療個體之疼痛的方法，其包含向該個體投與治療有效量之式(I)或(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物，其中該疼痛與神經根病變相關。在一些實施例中，為一種治療個體之疼痛的方法，其包含向該個體投與治療有效量之式(I)或(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物，其中該疼痛與肋骨及長骨破裂相關。

【0094】 在一些實施例中，為一種治療個體之牛皮癬、搔癢病、瘙癢或癌症之方法，其包含向該個體投與治療有效量之式(I)或(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物。在一些實施例中，為一種治療個體之牛皮癬的方法，其包含向該個體投與治療有效量之式(I)或(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物。在一些實施例中，為一種治療個體之搔癢病的方法，其包含向該個體投與治療有效量之式(I)或(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物。在一些實施例中，為一種治療個體之瘙癢之方法，其包含向該個體投與治療有效量之式(I)或(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物。在一些實施例中，為一種治療個體之癌症的方法，其包含向該個體投與治

療有效量之式(I)或(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物。

【0095】 在一些實施例中，為一種治療個體之疼痛的方法，其包含向該個體投與治療有效量之式(I)或(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物，其中該化合物經局部投與。在一些實施例中，為一種治療個體之疼痛的方法，其包含向該個體投與治療有效量之式(I)或(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物，其中該化合物經真皮投與。在一些實施例中，為一種治療個體之疼痛的方法，其包含向該個體投與治療有效量之式(I)或(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物，其中該化合物經皮投與。在一些實施例中，為一種治療個體之疼痛的方法，其包含向該個體投與治療有效量之式(I)或(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物，其中該化合物經全身性投與。

特定術語

【0096】 除非另有定義，否則本文中所使用之所有技術及科學術語具有與所主張之主題所屬者通常所瞭解相同的意義。在對於本文中之術語存在複數個定義之情況下，以此章節中之定義為準。本文所提及之所有專利、專利申請案、公開案及公佈之核苷酸及胺基酸序列(例如，GenBank或其他資料庫中可獲得之序列)均以引用的方式併入。在提及URL或其他此類識別符或位址之情況下，應瞭解，雖然此等標識符可改變且網際網路上之特定資訊可變來變去，但可藉由搜尋網際網路尋找等效資訊。對其之參考證實此類資訊之可獲得性及公眾傳播。

【0097】 應理解，前述一般描述及以下詳細描述僅具例示性及解釋性且不限制所主張之任何主題。在本申請案中，除非另外明確陳述，否則單數之使用包括複數。必須注意，除非上下文另外清楚指定，否則如本說明書及隨附申請專利範圍中所使用之單數形式「一(a)」、「一(an)」及「該」包括複數個指示物。在本申請案中，除非另外陳述，否則使用「或」意謂「及/或」。此外，術語「包括(including)」以及其他形式(諸如「包括(include)」、「包括(includes)」及「包括(included)」)之使用不具限制性。

【0098】 本文所使用之部分標題僅出於組織目的且不應理解為限制所描述之主題。

【0099】 標準化學術語之定義可見於參考著作中，包括(但不限於) Carey及Sundberg 「Advanced Organic Chemistry 第4版」 第A卷 (2000) 及第B卷 (2001), Plenum Press, New York。除非另外指示，否則係採用習知之質譜分析、NMR、HPLC、蛋白質化學、生物化學、重組DNA技術及藥理學方法。

【0100】 除非提供特定定義，否則本文所描述之聯合分析化學、合成有機化學及藥物及醫藥化學所採用之命名法及其實驗室程序與技術為本領域中公認之彼等命名法及實驗室程序與技術。標準技術可用於化學合成、化學分析、醫藥製備、調配及遞送以及患者治療。標準技術可用於重組DNA、寡核苷酸合成及組織培養及轉化(例如，電穿孔、脂質體轉染)。可例如使用製造商說明書之套組或如此項技術中所通常實現或如本文中所描述，來進行反應及純化技術。以上技術及程序一般可由習知方法進行且如在本說明書通篇中所引用及論述之各種一般及更特定參考文獻中所描述

進行。

【0101】 應理解，本文所描述之方法及組合物不限於本文所描述之特定方法、方案、細胞株、構築體及試劑，且因此可變化。亦應瞭解，本文所使用之術語僅出於描述特定實施例之目的，且並不意欲限制本文所描述之方法、化合物、組合物之範疇。

【0102】 如本文中所使用，C1-C_x包括C1-C2、C1-C3.....C1-C_x。C1-C_x係指構成其表示之部分(排除視情況存在之取代基)的碳原子數。

【0103】 「烷基」係指脂族烴基，其中烷基殘基之sp³雜交碳藉由單鍵連接於分子其餘部分。烷基可包括或可不包括不飽和單元。烷基部分可為「飽和烷基」，此意謂其不含任何不飽和單元(亦即碳-碳雙鍵或碳-碳參鍵)。烷基亦可為「不飽和烷基」部分，此意謂其含有至少一個不飽和單元。不論飽和或不飽和，烷基部分可為分支鏈、直鏈或環狀。

【0104】 「烷基」可具有1至6個碳原子(每當在本文出現時，諸如「1至6」之數值範圍係指給定範圍中之各整數；例如「1至6個碳原子」意謂烷基可由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子等，直至且包括6個碳原子組成，不過本定義亦涵蓋未指定數值範圍之術語「烷基」之存在)。本文所描述之化合物之烷基可指定為「C₁-C₆烷基」或類似名稱。僅舉例而言，「C₁-C₆烷基」指示烷基鏈中存在一個至六個碳原子，亦即烷基鏈係選自由以下組成之群：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、己基、丙烯-3-基(烯丙基)、環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基、環己基甲基。烷基可經取代或未經取代。視結構而定，烷基可為單價基團或二價基團(亦即，伸烷基)。

【0105】「烷氧基」係指「-O-烷基」基團，其中烷基係如本文中
所定義。

【0106】術語「烯基」係指烷基的一種類型，其中烷基中之前兩個
原子形成並非芳族基之一部分的雙鍵。亦即，烯基以原子- $C(R)=CR_2$ 開
始，其中R係指烯基之剩餘部分，其相同或不同。烯基之非限制性實例包
括 $-CH=CH_2$ 、 $-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-CH=CHCH_3$ 、 $-CH=C(CH_3)_2$ 及 $-$
 $C(CH_3)=CHCH_3$ 。烯基部分可為分支鏈、直鏈或環狀的(在此情況下，其
亦將稱為「環烯基」)。烯基可具有2至6個碳。烯基可經取代或未經取
代。視結構而定，烯基可為單價基團或二價基團(亦即，伸烯基)。

【0107】術語「炔基」係指烷基的一種類型，其中烷基中之前兩個
原子形成參鍵。亦即，炔基以原子- $C\equiv C-R$ 開始，其中R係指炔基之剩餘部
分。炔基之非限制性實例包括 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv CCH_3$ 、 $-C\equiv CCH_2CH_3$ 及 $-$
 $C\equiv CCH_2CH_2CH_3$ 。炔基部分之「R」部分可為分支鏈、直鏈或環狀。炔基
可具有2至6個碳。炔基可經取代或未經取代。視結構而定，炔基可為單價
基團或二價基團(亦即，伸炔基)。

【0108】「胺基」係指- NH_2 基團。

【0109】術語「烷基胺」或「烷胺基」係指- $N(烷基)_xH_y$ 基團，其
中烷基係如本文所定義且x及y係選自以下之群： $x=1$ ， $y=1$ 及 $x=2$ ， $y=0$ 。
當 $x=2$ 時，烷基連同其所連接之氮一起可視情況形成環狀環系統。「二烷
胺基」係指- $N(烷基)_2$ 基團，其中烷基係如本文中所定義。

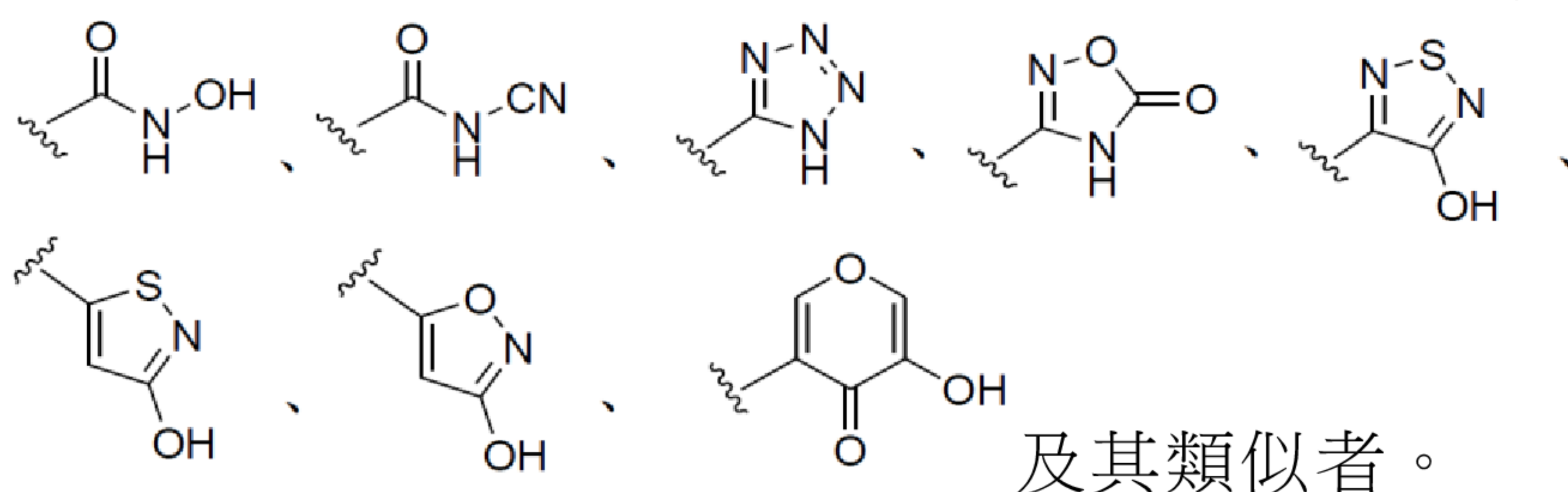
【0110】術語「芳族」係指具有非定域 π 電子系統之平面環，該系
統含有 $4n+2$ π 個電子，其中n為整數。芳族環可由五個、六個、七個、八
個、九個或超過九個原子形成。芳族可以視情況經取代。術語「芳族」包

括芳基(例如苯基、萘基)與雜芳基(例如吡啶基、喹啉基)。

【0111】如本文所使用，術語「芳基」係指形成環之原子中之每一者為碳原子之芳環。芳基環可由五個、六個、七個、八個、九個或多於九個碳原子形成。芳基可視情況經取代。芳基之實例包括(但不限於)苯基及萘基。視結構而定，芳基可為單價基團或二價基團(亦即，伸芳基)。

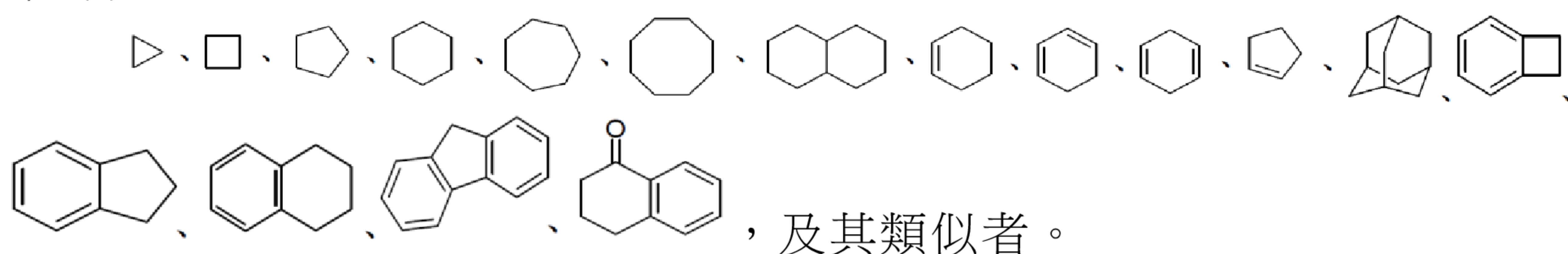
【0112】如本文所用，術語「醯基」係指含有羰基部分之基團，其中基團經由羰基碳原子鍵結。羰基碳原子亦鍵結於可為烷基、芳基、芳烷基、環烷基、雜環烷基、雜芳基或其類似基團之一部分的另一碳原子。

【0113】「羧基」係指 $\text{-CO}_2\text{H}$ 。在一些實施例中，羧基部分可經「羧酸生物電子等排物體」置換，羧酸生物電子等排物體係指展現與羧酸部分類似之物理及/或化學特性的官能基或部分。羧酸生物電子等排物體具有與羧酸基團類似之生物特性。具有羧酸部分之化合物可以具有與羧酸生物電子等排物體交換的羧酸部分，且相較於含羧酸之化合物，具有類似的物理及/或生物特性。舉例而言，在一個實施例中，羧酸生物電子等排物體將在生理pH下電離至與羧酸基團大致相同之程度。羧酸生物電子等排物體之實例包括（但不限於）

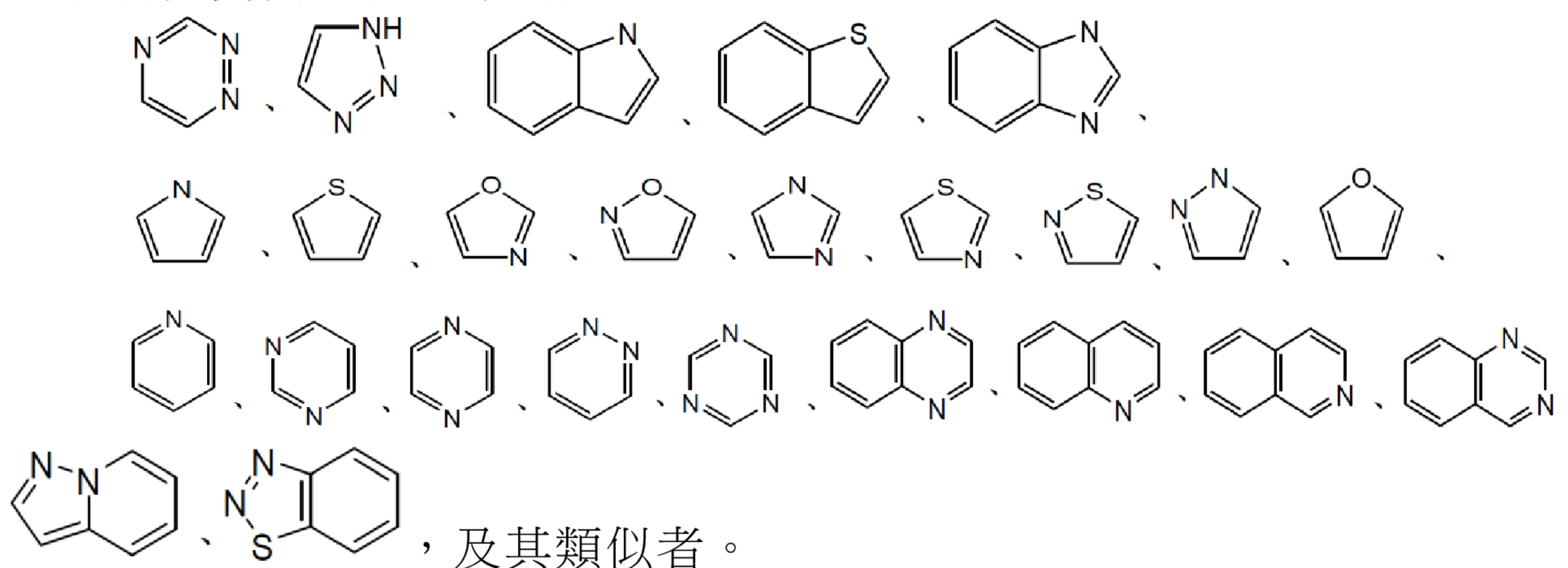


【0114】術語「環烷基」係指單環或多環非芳族基團，其中形成環之各原子(亦即，骨架原子)為碳原子。環烷基可為飽和或部分不飽和。環烷基可與芳環稠合(在此情況下環烷基經由非芳族環碳原子鍵結)。環烷基包括具有3至10個環原子之基團。環烷基之說明性實例包括(但不限於)以

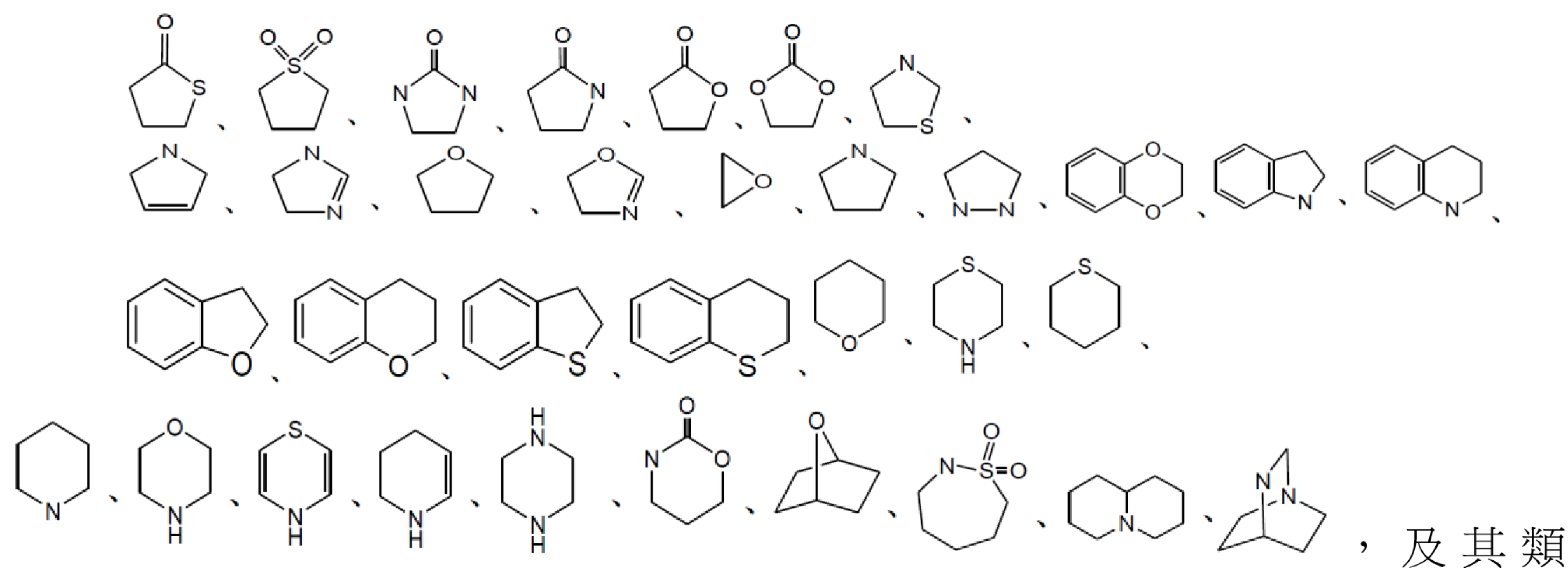
下部分：



【0115】術語「雜芳基」或「雜芳族」係指包括選自氮、氧及硫之一或多個環雜原子之芳基。含 N 「雜芳族」或「雜芳基」部分係指環之至少一個骨架原子為氮原子的芳族基。多環雜芳基可稠合或未稠合。雜芳基之說明性實例包括以下部分：



【0116】「雜環烷基」或「雜脂環」基係指環烷基，其中至少一個骨架環原子為選自氮、氧及硫之雜原子。基團可與芳基或雜芳基稠合。亦稱為非芳族雜環之雜環烷基之說明性實例包括：



術語雜脂環亦包括碳水化合物之所有環形式，其包括(但不限於)單

醣、雙醣及寡醣。除非另外指出，否則雜環烷基在環中具有2至10個碳。應理解，當提及雜環烷基中之碳原子數目時，雜環烷基中之碳原子數目與構成雜環烷基之原子(亦即，雜環烷基環之骨架原子)的總數(包括雜原子)不相同。

【0117】 術語「鹵基」或替代地「鹵素」意謂氟、氯、溴及碘。

【0118】 術語「鹵烷基」或「鹵烷氧基」係指經一或多個鹵素取代之烷基或烷氧基。鹵素可相同或其可不同。鹵烷基之非限制性實例包括-CH₂Cl、-CF₃、-CHF₂、-CH₂CF₃、-CF₂CF₃、-CF(CH₃)₂及其類似物。鹵烷氧基之非限制性實例包括-OCH₂Cl、-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂CF₃、-OCF₂CF₃、-OCF(CH₃)₂及其類似物。

【0119】 術語「氟烷基」及「氟烷氧基」分別包括經一或多個氟原子取代之烷基及烷氧基。氟烷基之非限制性實例包括-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CH₂CF₃、-CF₂CF₃、-CF₂CF₂CF₃、-CF(CH₃)₃及其類似物。氟烷氧基之非限制性實例包括-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂F、-OCH₂CF₃、-OCF₂CF₃、-OCF₂CF₂CF₃、-OCF(CH₃)₂及其類似物。

【0120】 術語「雜烷基」係指其中一或多個骨架鏈原子係選自除碳外之原子，例如氧、氮、硫、磷、矽或其組合的烷基。雜原子可位於雜烷基之任何內部位置。實例包括(但不限於) -CH₂-O-CH₃、-CH₂-CH₂-O-CH₃、-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-N(CH₃)-CH₃、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃、-CH₂-S-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃、-CH₂-NH-OCH₃、-CH₂-O-Si(CH₃)₃、-CH₂-CH=N-OCH₃及-CH=CH-N(CH₃)-CH₃。另外，至多兩個雜原子可為相連的，諸如(僅舉例而言) -CH₂-NH-OCH₃及-CH₂-O-Si(CH₃)₃。除雜原

子數目外，「雜烷基」可具有1至6個碳原子。

【0121】術語「鍵」或「單鍵」係指當藉由鍵接合之原子被視為較大子結構之一部分時，兩個原子或兩個部分之間的化學鍵。

【0122】術語「部分」係指分子之特定片段或官能基。化學部分為嵌入或附接至分子之通常公認之化學實體。

【0123】如本文中所用，單獨出現且無數目名稱之取代基「R」係指選自烷基、鹵烷基、雜烷基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基(經由環狀碳鍵結)及雜環烷基之取代基。

【0124】術語「視情況經取代」或「經取代」意謂所引用基團可經一或多個單獨地及獨立地選自以下之其他基團取代：烷基、環烷基、芳基、雜芳基、雜環烷基、-OH、烷氧基、芳氧基、烷硫基、芳基硫基、烷基亞砷、芳基亞砷、烷基砷、芳基砷、-CN、炔、C₁-C₆烷基炔、鹵基、醯基、醯氧基、-CO₂H、-CO₂-烷基、硝基、鹵烷基、氟烷基、氟烷氧基及胺基，包括經單取代及經二取代之胺基(例如-NH₂、-NHR、-N(R)₂)，及其受保護衍生物。在一些實施例中，任選取代基係獨立地選自鹵素、-CN、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-OH、-CO₂H、-CO₂烷基、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)N(烷基)₂、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NH(烷基)、-S(=O)₂N(烷基)₂、烷基、環烷基、氟烷基、雜烷基、烷氧基、氟烷氧基、雜環烷基、芳基、雜芳基、芳氧基、烷硫基、芳基硫基、烷基亞砷、芳基亞砷、烷基砷及芳基砷。在一些實施例中，任選取代基係獨立地選自鹵素、-CN、-NH₂、-OH、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃、-OCH₃及-OCF₃。在一些實施例中，經取代基團經先前基團中之一或兩者取代。在一些實施例中，脂族碳原子(非環狀或

環狀飽和或不飽和碳原子，除芳族碳原子外)上之任選取代基包括側氧基(=O)。

【0125】 「相對離子」係指伴隨離子物種以便維持電中性之離子。相對離子之實例包括(但不限於) Cl^- 、 Br^- 、 I^- 及 CF_3CO_2^- 。

【0126】 本文所描述之方法及調配物包括使用具有式(I)或(II)之結構之化合物的結晶形式(亦稱為多晶型物)或醫藥學上可接受之鹽以及具有相同類型之活性之此等化合物的活性代謝物。在一些情況下，化合物可以互變異構體形式存在。所有互變異構體均包括於本文中所呈現之化合物之範疇內。另外，本文所描述之化合物可以非溶劑化形式以及與醫藥學上可接受之溶劑(諸如水、乙醇及其類似物)之溶劑化形式存在。亦認為本文中所呈現之化合物之溶劑化形式為本文中所揭示。

【0127】 術語「製品」及「套組」作為同義語使用。

【0128】 術語「個體」或「患者」涵蓋哺乳動物與非哺乳動物。哺乳動物之實例包括(但不限於)哺乳動物類別的任何成員：人類、非人靈長類(諸如黑猩猩及其他猿類及猴類物種)；農畜，諸如牛、馬、綿羊、山羊、豬；家畜，諸如兔、狗及貓；實驗室動物，包括嚙齒動物，諸如大鼠、小鼠及天竺鼠以及其類似者。非哺乳動物之實例包括(但不限於)鳥類、魚及其類似者。在本文所提供之方法及組合物之一個實施例中，哺乳動物為人類。

【0129】 如本文所用之術語「治療(treat/treating/treatment)」包括緩解、緩和或改善疾病或病狀症狀；預防額外症狀；改善或預防症狀之根本病因；抑制疾病或病狀，例如遏制疾病或病狀發展；減輕疾病或病狀；引起疾病或病狀消退；減輕疾病或病狀所引起之病狀；或預防性及/或治

療性遏止疾病或病狀之症狀。

【0130】如本文所使用，藉由投與特定化合物或醫藥組合物「改善」特定疾病、病症或病狀之症狀係指可歸因於投與化合物或組合物或與投與化合物或組合物有關的嚴重程度之任何減輕、發作延遲、進展減緩或持續時間縮短，無論永久還是暫時、持續還是短暫。

【0131】如本文所用之術語「調節」意謂直接或間接與標靶蛋白相互作用，以改變標靶蛋白之活性，僅舉例而言，包括抑制標靶活性或限制或降低標靶活性。

【0132】如本文所使用，術語「調節劑」係指改變標靶活性之化合物。舉例而言，調節劑可引起標靶某一活性之量值與在不存在調節劑下活性量值相比增加或降低。在某些實施例中，調節劑為降低標靶之一或多種活性之量值的抑制劑。在某些實施例中，抑制劑完全阻止標靶之一或多種活性。

【0133】如本文所用之關於調配物、組合物或成分之術語「可接受」意謂對所治療之個體的整體健康不具有持續有害作用。

【0134】如本文所使用，「醫藥學上可接受」係指不會消除化合物之生物活性或特性且相對無毒之物質，諸如載劑或稀釋劑，亦即可將該物質投與個體而不會引起不合需要之生物作用或不會以有害方式與包含其之組合物之任一組分相互作用。

【0135】如本文所用之術語「醫藥組合」意謂由混合或組合多於一種活性成分所產生之產物且包括活性成分之固定與不固定組合。術語「固定之組合」意謂將一種活性成分(例如，式(I)或(II)化合物)與助劑以單一實體或劑量形式同時投與患者。術語「非固定組合」意謂將一種活性成分

(例如式(I)或(II)化合物)及助劑以單獨實體形式同時、並行或依序在無特定插入時間限制之情況下投與至患者，其中此類投與在患者體內提供兩種化合物之有效含量。後者亦適用於混合物療法，例如投與三種或多於三種活性成分。

【0136】術語「醫藥組合物」係指本文所描述之式(I)或(II)之化合物與諸如載劑、穩定劑、稀釋劑、分散劑、懸浮劑、增稠劑及/或賦形劑之其他化學組分的混合物。醫藥組合物促進向生物體投與化合物。此項技術中存在多種投與化合物之技術，其包括(但不限於)：靜脈內、經口、氣霧劑、非經腸、經眼、經肺及局部投與。

【0137】術語「辣椒素或辣椒鹼類似物」意謂包括在造成疼痛開始之離散局部區域中產生C-纖維及/或A- δ -纖維之選擇性高度定位之破壞或失能，從而消除由該位置產生之疼痛，同時最小化疼痛位置外的C-纖維及/或A- δ -纖維活化及/或損壞之潛在不良結果的任何化合物，諸如(E)-辣椒鹼、超強辣素(resiniferatoxin)、AM-404 (*N*-(4-羥苯基)-5Z,8Z,11Z,14Z-二十四烯胺)、安南醯胺(Anandamide)、安伐尼(Arvanil)、6'-碘超強辣素、NADA (*N*-二十碳四烯醯基多巴胺)、OLDA (*N*-油醯基多巴胺)、奧伐尼(olvanil)及PPAHV (佛波醇12-苯基乙酸酯13-乙酸酯20-高香草酸酯)。本文所描述之其他適用辣椒素包括(但不限於)*N*-香草基王醯胺、*N*-香草基磺醯胺、*N*-香草基脲、*N*-香草基胺基甲酸酯、*N*-[(經取代之苯基)甲基]烷基醯胺、亞甲基取代之*N*-[(經取代之苯基)甲基]烷基醯胺、*N*-[(經取代之苯基)甲基]-順式-單飽和烯醯胺、*N*-[(經取代之苯基)甲基]二不飽和醯胺、3-羥基乙醯苯胺、羥基苯基乙醯胺、偽辣椒素、二氫辣椒素、降二氫辣椒素、高辣椒素、高二氫辣椒素I、安南醯胺(anandamide)、胡椒鹼、薑酮

(zingerone)、活樂木醛(warburganal)、水蓼二醛(polygodial)、阿伐二醛(afamodial)、桂皮二醛(cinnamodial)、桂皮莫內酯(cinnamosmolide)、桂皮內酯(cinnamolide)、西瓦達胺(civainde)、諾香草胺(nonivamide)、N-油基-高香草酰醛(homovanillamidia)、異絨白乳菇醛(isovelleral)、斯加二醛(scalaradial)、安西斯左二醛(ancistrodial)、 β -阿伽利二醛(β -acaridial)、梅魯里二醛(merulidial)、斯古替格瑞(scutigeral)及其任何組合或混合物。

【0138】 如本文所使用，術語「TRPV1促效劑」係指活化瞬時感受器電位香草素1受體(TRPV1)之化合物或組合物。TRPV1促效劑包括(但不限於)辣椒鹼、二氫辣椒鹼、降二氫辣椒鹼、高二氫辣椒鹼、高辣椒鹼、二氫辣椒鹼、諾香草胺及超強辣素。

【0139】 如本文所用之術語「有效量」或「治療有效量」係指足以在一定程度上減輕所治療之疾病或病狀之一或多種症狀的所投與之藥劑或化合物之量。結果可為減輕及/或緩解疾病之病徵、症狀或病因，或生物系統之任何其他所需改變。舉例而言，用於治療用途之「有效量」為使疾病症狀發生臨床上顯著減少所必需之包括本文所描述之式(I)或(II)化合物之組合物的量。可使用諸如劑量遞增研究之技術測定任何個別情況下之適當「有效」量。

【0140】 如本文所用之術語「增強(enhance/enhancing)」意謂增加或延長所需效應之效能或持續時間。因此，關於增強治療劑之作用，術語「增強」係指增加或延長其他治療劑對系統之作用的效能或持續時間之能力。如本文所使用，「增強有效量」係指足以增強其他治療劑在所需系統中之作用的量。

【0141】如本文所使用，術語「共投與」或其類似術語意謂涵蓋向單個患者投與所選治療劑，且意欲包括以相同或不同投與途徑或同時或不同時投與藥劑之治療方案。

【0142】如本文所使用，術語「載劑」係指促進化合物併入細胞或組織中的相對無毒之化合物或藥劑。

【0143】術語「稀釋劑」係指用於在遞送之前稀釋相關化合物之化合物。稀釋劑亦可用於使化合物穩定，因為其可提供較穩定環境。溶解於緩衝溶液(其亦可提供pH控制或維持)中之鹽在此項技術中用作稀釋劑，緩衝溶液包括(但不限於)磷酸鹽緩衝鹽水溶液。

【0144】本文所揭示之化合物之「代謝物」為在化合物代謝時形成之化合物的衍生物。術語「活性代謝物」係指在化合物發生代謝時形成之化合物的生物活性衍生物。如本文所用之術語「代謝」係指過程(包括(但不限於)水解反應及酶催化之反應)之總和，藉由該過程總和，特定物質被有機體改變。因此，酶可使化合物產生特定結構變化。舉例而言，細胞色素P450催化多種氧化及還原反應，而二磷酸尿苷葡萄糖醛酸轉移酶催化活化葡萄糖醛酸分子向芳族醇、脂族醇、羧酸、胺及游離硫氫基轉移。可自The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第9版, McGraw-Hill (1996)獲得關於代謝之進一步資訊。本文中所揭示之化合物之代謝物可藉由向宿主投與化合物且分析宿主之組織樣本；或藉由活體外以肝細胞培育化合物且分析所得化合物來鑑別。

【0145】「生物可用性」係指遞送至正在研究之動物或人類之整體循環中的本文所揭示之化合物(例如式(I)或(II)化合物)之重量百分比。當經靜脈內投與時，藥物之完全暴露(AUC(0- ∞))通常定義為100%生物可用

(F%)。「口服生物可用性」係指與靜脈內注射相比，當經口服用醫藥組合物時，本文所揭示之化合物被吸收至整體循環中之程度。

【0146】「血漿濃度」係指本文所揭示之式(I)或(II)之化合物在個體血液之血漿組分中之濃度。應瞭解，由於與代謝及/或與其他治療劑之可能相互作用有關之可變性，本文所描述之化合物之血漿濃度可隨個體顯著變化。根據本文所揭示之一個實施例，本文所揭示之化合物之血漿濃度可隨各個體而變化。同樣，諸如最大血漿濃度(C_{max})或達到最大血漿濃度之時間(T_{max})或血漿濃度時間曲線下總面積($AUC(0-\infty)$)可隨各個體而變化。由於此可變性，構成化合物之「治療有效量」所需的量可隨各個體而變化。

【0147】如本文所使用，「改善」係指改善疾病或病狀或至少部分減輕與疾病或病狀關聯之症狀。

醫藥組合物及投與方法

【0148】醫藥組合物可以習知方式使用一或多種生理學上可接受之載劑(包括賦形劑及助劑)來調配，該一或多種載劑促使活性化合物加工成可在醫藥學上使用之製劑。適當調配物視所選擇之投藥途徑而定。關於適用於本文中所描述之醫藥組合物之賦形劑的其他細節可見於例如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第十九版(Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)；Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975；Lieberman, H.A.及Lachman, L.編, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980；及Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第七版(Lippincott Williams & Wilkins,

1999)中，其以引用之方式併入本文中以供此類揭示。

【0149】 如本文所使用，醫藥組合物係指本文所描述之式(I)或(II)之化合物與諸如載劑、穩定劑、稀釋劑、分散劑、懸浮劑、增稠劑及/或賦形劑之其他化學組分的混合物。醫藥組合物促進向生物體投與化合物。在實踐本文所提供之治療或使用方法時，治療有效量之本文所描述之化合物係以醫藥組合物形式向患有待治療之疾病、病症或病狀的個體投與。在一些實施例中，個體為人類。治療有效量視疾病之嚴重程度、個體之年齡及相對健康狀況、所用化合物之效能及其他因素可極為不同。式(I)或(II)之化合物可單獨或與作為混合物之組分的一或多種治療劑組合使用(如在組合療法中)。

【0150】 本文所描述之醫藥調配物可藉由多種投與途徑投與個體，該等投與途徑包括(但不限於)經口、非經腸(例如硬膜外、靜脈內、皮下、肌肉內)、鼻內、經頰、局部、經直腸或經皮投與途徑。此外，包括本文所描述之式(I)或(II)化合物的本文所描述之醫藥組合物可調配成任何適合的劑型，包括(但不限於)水性口服分散液、液體、凝膠、糖漿、酏劑、漿液、懸浮液、氣霧劑、控制釋放調配物、速溶調配物、泡騰調配物、凍乾調配物、錠劑、散劑、丸劑、糖衣藥丸、膠囊、延遲釋放調配物、延長釋放調配物、脈衝式釋放調配物、多微粒調配物及混合立即釋放與控制釋放調配物。

【0151】 可以局部而非全身性方式，例如常常在儲槽式製劑中，經由直接注射化合物至器官或組織中，投與化合物及/或組合物。此類調配物可藉由植入(例如皮下或肌肉內)或藉由肌肉內注射來投與。另外，藥物可以快速釋放調配物之形式、呈延長釋放調配物形式或呈中等釋放調配物

形式提供。

【0152】 包括本文所描述之化合物的醫藥組合物可以習知方式，諸如(僅舉例而言)藉助於習知混合、溶解、成粒、糖衣藥丸製造、水磨、乳化、囊封、包覆或壓縮過程來製造。

【0153】 醫藥組合物將包括至少一種本文所描述之式(I)或(II)之化合物作為游離酸或游離鹼形式或醫藥學上可接受之鹽形式的活性成分。另外，本文所描述之方法及醫藥組合物包括使用結晶形式(亦稱為多晶型物)以及具有相同類型之活性之此等化合物的活性代謝物。在一些情況下，化合物可以互變異構體形式存在。所有互變異構體均包括於本文中所呈現之化合物之範疇內。此外，本文所描述之化合物可以非溶劑化以及與醫藥學上可接受之溶劑(諸如水、乙醇及其類似物)的溶劑化形式存在。亦認為本文中所呈現之化合物之溶劑化形式為本文中所揭示。

【0154】 在某些實施例中，本文所提供之組合物亦可包括一或多種防腐劑來抑制微生物活性。適合防腐劑包括四級銨化合物，諸如苯紮氯銨、溴化十六烷基三甲銨及氯化十六烷基吡鎔。

【0155】 用於口服使用之醫藥製劑可藉由將一或多種固體賦形劑與本文所描述之化合物(例如，式(I)或(II)化合物)中之一或多者混合，視情況研磨所得混合物且必要時在添加適合助劑之後加工顆粒混合物以獲得錠劑、丸劑或膠囊來獲得。適合賦形劑包括例如填充劑，諸如糖，包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇；纖維素製劑，諸如玉米澱粉、小麥澱粉、稻穀澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、微晶纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉；或其他賦形劑，諸如聚乙烯吡咯酮(PVP或聚維酮)或磷酸鈣。若需要，可添加崩解劑，諸如交聯之交聯羧

甲纖維素鈉、聚乙烯吡咯啉酮、瓊脂或海藻酸或其鹽(諸如海藻酸鈉)。

【0156】 糖衣藥丸芯具有適合之包衣。出於此目的，可使用濃縮糖溶液，其可視情況含有阿拉伯膠、滑石、聚乙烯吡咯啉酮、卡波莫凝膠(carbopol gel)、聚乙二醇及/或二氧化鈦、漆液及適合有機溶劑或溶劑混合物。可向錠劑或糖衣藥丸包衣中添加染料或顏料來鑑別或表徵活性化合物劑量之不同組合。

【0157】 可口服使用之醫藥製劑包括由明膠製成之適合推送型膠囊以及由明膠及塑化劑(諸如甘油或山梨糖醇)製成之軟密封膠囊。適合推送型膠囊可含有活性成分與諸如乳糖之填充劑、諸如澱粉之黏合劑及/或諸如滑石或硬脂酸鎂的潤滑劑以及視情況選用之穩定劑混合。在軟膠囊中，活性化合物可溶解或懸浮於諸如脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇之適合液體中。另外，可添加穩定劑。

【0158】 在一些實施例中，本文所揭示之固體劑型可呈以下形式：錠劑(包括懸浮錠劑、速熔錠劑、咀嚼崩解錠劑、快速崩解錠劑、泡騰錠劑或囊片)、丸劑、散劑(包括無菌包裝散劑、可分配散劑或泡騰散劑)、膠囊(包括軟膠囊或硬膠囊，例如由動物來源明膠或植物來源HPMC製成之膠囊，或「分散型膠囊」)、固體分散液、固體溶液、生物溶蝕性劑型、控制釋放調配物、脈衝式釋放劑型、多微粒劑型、丸劑、顆粒或氣霧劑。在其他實施例中，醫藥調配物呈散劑形式。在其他實施例中，醫藥調配物呈錠劑形式，包括(但不限於)速熔錠劑。另外，本文所描述之化合物之醫藥調配物可呈單一膠囊或在多個膠囊劑型中投與。在一些實施例中，醫藥調配物分兩個，或三個，或四個膠囊或錠劑投與。

【0159】 在一些實施例中，固體劑型，例如錠劑、泡騰錠劑及膠

囊，係藉由混合本文所描述之式(I)或(II)之化合物的粒子與一或多種醫藥賦形劑來製備，以形成散裝摻混組合物。當提及此等散裝摻合組合物為均質時，意謂本文所描述之式(I)或式(II)化合物之粒子均勻分散在整個組合物中，使得該組合物可細分成同等有效之單位劑型，諸如錠劑、丸劑及膠囊。個別單位劑量亦可包括膜衣，其在口服攝取時或在與稀釋劑接觸時崩解。此等調配物可藉由習知藥理學技術製造。

【0160】 本文所描述之固體醫藥劑型可包括本文所描述之化合物及一或多種醫藥學上可接受之添加劑，諸如相容載劑、黏合劑、填充劑、懸浮劑、調味劑、甜味劑、崩解劑、分散劑、界面活性劑、潤滑劑、著色劑、稀釋劑、增溶劑、濕潤劑、塑化劑、穩定劑、穿透增強劑、濕潤劑、消泡劑、抗氧化劑、防腐劑或其一或多種組合。在又其他態樣中，使用標準塗佈程序，諸如Remington's Pharmaceutical Sciences第20版(2000)中所描述之彼等程序，提供圍繞本文所描述之化合物之調配物的膜衣。在一個實施例中，塗佈本文所描述之化合物之一些或所有粒子。在另一個實施例中，本文所描述之化合物之一些或所有粒子經微膠囊化。在再一實施例中，本文所描述之化合物之粒子未微膠囊化且未經塗佈。

【0161】 用於本文所描述之固體劑型的適合載劑包括(但不限於)阿拉伯膠、明膠、膠態二氧化矽、甘油磷酸鈣、乳酸鈣、麥芽糊精、丙三醇、矽酸鎂、酪蛋白鈉、大豆卵磷脂、氯化鈉、磷酸三鈣、磷酸氫二鉀、硬脂醯基乳酸鈉、角叉菜膠、單酸甘油酯、二酸甘油酯、預膠凝化澱粉、羥丙基甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素乙酸酯硬脂酸酯、蔗糖、微晶纖維素、乳糖、甘露糖醇及其類似物。

【0162】 用於本文所描述之固體劑型的適合填充劑包括(但不限於)

乳糖、碳酸鈣、磷酸鈣、磷酸氫鈣、硫酸鈣、微晶纖維素、纖維素粉末、右旋糖、葡萄糖結合劑、聚葡萄糖、澱粉、預膠凝化澱粉、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、羥丙基甲基纖維素乙酸酯硬脂酸酯(HPMCAS)、蔗糖、木糖醇、乳糖醇、甘露糖醇、山梨糖醇、氯化鈉、聚乙二醇及其類似物。

【0163】 為了儘可能有效地自固體劑型基質釋放式(I)或(II)之化合物，崩解劑通常用於調配物中，尤其在用黏合劑壓縮劑型時。崩解劑在濕氣吸附至劑型時藉由膨脹或毛細作用幫助劑型基質破裂。用於本文所描述之固體劑型的適合崩解劑包括(但不限於)天然澱粉，諸如玉米澱粉或馬鈴薯澱粉；預膠凝化澱粉，諸如National 1551或Amijel®；或羥基乙酸澱粉鈉，諸如Promogel®或Explotab®；纖維素，諸如木材產品；甲基結晶纖維素，例如 Avicel®、Avicel® PH101、Avicel® PH102、Avicel® PH105、Elcema® P100、Emcocel®、Vivacel®、MingTia®及Solka-Floc®、甲基纖維素、交聯羧甲纖維素；或交聯纖維素，諸如交聯羧甲基纖維素鈉(Ac-Di-Sol®)、交聯羧甲基纖維素或交聯之交聯羧甲纖維素；交聯澱粉，諸如羥基乙酸澱粉鈉；交聯聚合物，諸如交聯聚維酮、交聯聚乙炔吡咯啉酮；海藻酸鹽，諸如海藻酸或海藻酸之鹽，諸如海藻酸鈉；黏土，諸如Veegum® HV (矽酸鎂鋁)；膠，諸如瓊脂、瓜爾豆膠、槐豆膠、加拉亞膠、果膠或黃蓍膠；羥基乙酸澱粉鈉；膨潤土；天然海綿；界面活性劑；樹脂，諸如陽離子交換樹脂；柑桔渣；月桂基硫酸鈉；月桂基硫酸鈉與澱粉之組合；及其類似物。

【0164】 黏合劑賦予固體口服劑型調配物黏聚性：對於粉末填充的膠囊調配物而言，其有助於膠囊柱形成，從而可以填充至軟殼或硬殼膠囊

中，且對於錠劑調配物而言，其確保錠劑在壓縮後保持完整且在壓縮或填充步驟之前有助於確保摻混物均一性。適用作本文所描述之固體劑型中之黏合劑的材料包括(但不限於)羧甲基纖維素、甲基纖維素(例如Methocel®)、羧丙基甲基纖維素(例如羧丙甲纖維素USP Pharmacop-603、羧丙基甲基纖維素乙酸酯硬脂酸酯(Aquate HS-LF及H))、羧乙基纖維素、羧丙基纖維素(例如Klucel®)、乙基纖維素(例如Ethocel®)及微晶纖維素(例如Avicel®)、微晶右旋糖、直鏈澱粉、矽酸鎂鋁、多醣酸、膨潤土、明膠、聚乙烯吡咯啉酮/乙酸乙烯酯共聚物、交聯聚維酮、聚維酮、澱粉、預膠凝化澱粉、黃蓍膠、糊精、糖(諸如蔗糖(例如Dipac®)、葡萄糖、右旋糖、糖蜜、甘露糖醇、山梨糖醇、木糖醇(例如Xylitab®)、乳糖、天然或合成膠(諸如阿拉伯膠、黃蓍膠、加特膠)、艾沙婆樹殼膠漿、澱粉、聚乙烯吡咯啉酮(例如Povidone® CL、Kollidon® CL、Polyplasdone® XL-10及Povidone® K-12)、落葉松阿拉伯半乳聚糖、Veegum®、聚乙二醇、蠟、海藻酸鈉及其類似物。

【0165】一般而言，粉末填充之明膠膠囊調配物中使用20-70%的黏合劑含量。錠劑調配物中之黏合劑使用量隨直接壓縮、濕式造粒、滾筒壓實或其他賦形劑(諸如本身可用作適度黏合劑之填充劑)的使用而變化。在一些實施例中，調配者決定調配物之黏合劑含量，但通常錠劑調配物中之黏合劑使用量高達70%。

【0166】用於本文所描述之固體劑型的適合之潤滑劑或滑動劑包括(但不限於)硬脂酸、氫氧化鈣、滑石、玉米澱粉、硬脂醯反丁烯二酸鈉、鹼金屬及鹼土金屬鹽，諸如鋁、鈣、鎂、鋅、硬脂酸、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、硬脂酸鋅、蠟、Stearowet®、硼酸、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉、白

胺酸、聚乙二醇或甲氧基聚乙二醇(諸如Carbowax™、PEG 4000、PEG 5000、PEG 6000)、丙二醇、油酸鈉、山嶺酸甘油酯、棕櫚基硬脂酸甘油酯、苯甲酸甘油酯、月桂基硫酸鎂或月桂基硫酸鈉及其類似物。

【0167】 用於本文所描述之固體劑型的適合稀釋劑包括(但不限於)糖(包括乳糖、蔗糖及右旋糖)、多糖(包括葡萄糖結合劑及麥芽糊精)、多元醇(包括甘露糖醇、木糖醇及山梨糖醇)、環糊精及其類似物。

【0168】 用於本文所描述之固體劑型的適合濕潤劑包括例如油酸、單硬脂酸甘油酯、脫水山梨糖醇單油酸酯、脫水山梨糖醇單月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、聚氧化乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯、聚氧化乙烯脫水山梨糖醇單月桂酸酯、四級銨化合物(例如Polyquat10®)、油酸鈉、月桂基硫酸鈉、硬脂酸鎂、多庫酯鈉、三醋精、維生素E TPGS及其類似物。

【0169】 用於本文所描述之固體劑型的適合界面活性劑包括例如月桂基硫酸鈉、脫水山梨糖醇單油酸酯、聚氧化乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯、聚山梨醇酯、泊洛沙姆(polaxomer)、膽汁鹽、單硬脂酸甘油酯、環氧乙烷與環氧丙烷之共聚物，例如Pluronic® (BASF)及其類似物。

【0170】 用於本文所描述之固體劑型的適合懸浮劑包括(但不限於)聚乙烯吡咯啉酮，例如聚乙烯吡咯啉酮K12、聚乙烯吡咯啉酮K17、聚乙烯吡咯啉酮K25或聚乙烯吡咯啉酮K30；聚乙二醇，例如聚乙二醇分子量可為約300至約6000，或約3350至約4000，或約5400至約7000；乙烯基吡咯啉酮/乙酸乙烯酯共聚物(S630)、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚山梨醇酯-80、羥乙基纖維素；海藻酸鈉；膠，諸如黃蓍膠及阿拉伯膠、瓜爾豆膠、三仙膠(包括黃原膠)；糖；纖維素材料，諸如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、羥丙基甲基纖維

素、羥乙基纖維素；聚山梨醇酯-80；海藻酸鈉；聚乙氧基化脫水山梨糖醇單月桂酸酯；聚維酮及其類似物。

【0171】 用於本文中所描述之固體劑型的適合抗氧化劑包括例如丁基化羥基甲苯(BHT)、抗壞血酸鈉及生育酚。

【0172】 用於本文所描述之固體劑型的添加劑之間存在相當大的重疊。因此，上文列出之添加劑僅應視為例示而非限制可包括於本文所描述之醫藥組合物之固體劑型中的添加劑類型。

【0173】 在其他實施例中，醫藥調配物之一或多個層經塑化。例示性地，塑化劑一般為高沸點固體或液體。可添加佔塗佈組合物約0.01重量%至約50重量% (w/w)的適合塑化劑。塑化劑包括(但不限於)鄰苯二甲酸二乙酯、檸檬酸酯、聚乙二醇、甘油、乙醯化甘油酯、三醋精、聚丙二醇、聚乙二醇、檸檬酸三乙酯、癸二酸二丁酯、硬脂酸、油脂劑、硬脂酸酯及蓖麻油。

【0174】 壓縮錠劑為藉由壓實上文所描述之調配物之散裝摻合物製成之固體劑型。在各種實施例中，經設計以在口中溶解之壓縮錠劑將包括一或多種調味劑。在其他實施例中，壓縮錠劑將包括包圍最終壓縮錠劑之膜。在一些實施例中，膜衣可提供本文所描述之式(I)或(II)之化合物自調配物之延遲釋放。在其他實施例中，膜衣有助於患者順應性(例如Opadry[®]包衣或糖衣)。包括Opadry[®]之膜衣通常在錠劑重量之約1%至約3%之範圍內。在其他實施例中，壓縮錠劑包括一或多種賦形劑。

【0175】 膠囊可例如藉由將上述化合物之調配物之散裝摻合物置放於膠囊內來製備。在一些實施例中，將調配物(非水性懸浮液及溶液)置於

軟明膠膠囊中。在其他實施例中，將調配物置放於標準明膠膠囊或非明膠膠囊(諸如包含HPMC之膠囊)中。在其他實施例中，將調配物置於分散型膠囊中，其中膠囊可整體吞咽，或在食用之前可打開膠囊且將內含物灑於食物上。在一些實施例中，治療劑量分成多個(例如兩個、三個或四個)膠囊。在一些實施例中，調配物之全部劑量在一個膠囊形式中遞送。

【0176】 在各種實施例中，本文所描述之式(I)或(II)之化合物及一或多種賦形劑的粒子經乾燥摻合且壓縮成具有足以提供醫藥組合物之硬度的塊狀物，諸如錠劑，該醫藥組合物在經口投與之後在小於約30分鐘、小於約35分鐘、小於約40分鐘、小於約45分鐘、小於約50分鐘、小於約55分鐘或小於約60分鐘內實質上崩解，從而將調配物釋放至胃腸液中。

【0177】 在另一個態樣中，劑型可包括微膠囊化調配物。在一些實施例中，微膠囊化材料中存在一或多種其他相容材料。例性示物質包括(但不限於) pH調節劑、促腐蝕劑、消泡劑、抗氧化劑、調味劑及載劑物質，諸如黏合劑、懸浮劑、崩解劑、填充劑、界面活性劑、增溶劑、穩定劑、潤滑劑、濕潤劑及稀釋劑。

【0178】 適用於本文所描述之微膠囊化之物質包括與本文所描述之化合物相容之物質，其充分隔離化合物與其他非相容賦形劑。與本文所描述之化合物相容之材料為延遲式(I)或(II)之化合物在活體內釋放之彼等材料。

【0179】 適用於延遲包括本文所描述之化合物之調配物釋放之例性微膠囊化材料包括(但不限於)羥基丙基纖維素醚(HPC)，諸如Klucel[®]或Nisso HPC；低取代羥丙基纖維素醚(L-HPC)；羥丙基甲基纖維素醚(HPMC)，諸如Seppifilm-LC、Pharmacoat[®]、Metolose SR、Methocel[®]-

E、Opadry YS、PrimaFlo、Benecel MP824及Benecel MP843；甲基纖維素聚合物，諸如Methocel[®]-A；羥丙基甲基纖維素乙酸硬脂酸酯Aqoat (HF-LS、HF-LG、HF-MS)及Metolose[®]；乙基纖維素(EC)及其混合物，諸如E461、Ethocel[®]、Aqualon[®]-EC、Surelease[®]；聚乙烯醇(PVA)，諸如Opadry AMB；羥乙基纖維素，諸如Natrosol[®]；羧甲基纖維素及羧甲基纖維素之鹽(CMC)，諸如Aqualon[®]-CMC；聚乙烯醇及聚乙二醇共聚物，諸如Kollicoat IR[®]；單酸甘油酯(Myverol)；三酸甘油酯(KLX)；聚乙二醇；經改質食物澱粉；丙烯酸聚合物及丙烯酸聚合物與纖維素醚之混合物，諸如Eudragit[®] EPO、Eudragit[®] L30D-55、Eudragit[®] FS 30D、Eudragit[®] L100-55、Eudragit[®] L100、Eudragit[®] S100、Eudragit[®] RD100、Eudragit[®] E100、Eudragit[®] L12.5、Eudragit[®] S12.5、Eudragit[®] NE30D及Eudragit[®] NE 40D；鄰苯二甲酸乙酸纖維素，賽皮膜(sepifilms)，諸如HPMC與硬脂酸、環糊精之混合物，及此等材料之混合物。

【0180】 在其他實施例中，向微膠囊化物質中併入塑化劑，諸如聚乙二醇，例如PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 1450、PEG 3350及PEG 800；硬脂酸、丙二醇、油酸及三醋精。在其他實施例中，適用於延遲醫藥組合物釋放之微膠囊化材料來自USP或國家處方集(National Formulary) (NF)。在其他實施例中，微膠囊化材料為Klucel。在其他實施例中，微膠囊化材料為甲基纖維素。

【0181】 本文所描述之微膠囊化化合物可藉由包括例如噴霧乾燥法、轉盤-溶劑法、熱熔融法、噴霧冷凍法、流體化床、靜電沈積、離心擠壓、旋轉懸浮分離、在液-氣或固-氣界面聚合、壓力擠壓或噴灑溶劑萃

取浴之方法調配。除此等之外，亦可使用例如複合凝聚法、溶劑蒸發、聚合物-聚合物不相容性、在液體介質中界面聚合、原位聚合、液體中乾燥及在液體介質中去溶劑化之若干化學技術。此外，亦可使用諸如滾筒壓實、擠壓/滾圓、凝聚或奈米粒子塗佈之其他方法。

【0182】 在其他實施例中，亦根據本發明製備泡騰散劑。已使用泡騰鹽將藥物分散於水中以供經口投與。泡騰鹽為含有藥劑於一般由碳酸氫鈉、檸檬酸及/或酒石酸構成之乾燥混合物中的顆粒或粗糙散劑。當此類鹽添加至水時，酸及鹼反應，釋放二氧化碳氣體，從而引起「泡騰」。泡騰鹽之實例包括例如以下成分：碳酸氫鈉或碳酸氫鈉及碳酸鈉、檸檬酸及/或酒石酸之混合物。可使用引起二氧化碳釋放之任何酸-鹼組合代替碳酸氫鈉及檸檬酸與酒石酸之組合，只要該等成分適於醫藥用途且產生約6.0或更高之pH即可。

【0183】 在其他實施例中，包括本文所描述之化合物的本文所描述之調配物為固態分散體。產生此類固態分散體之方法包括(但不限於)例如美國專利第4,343,789號、第5,340,591號、第5,456,923號、第5,700,485號、第5,723,269號及美國專利公開案第2004/0013734號。在其他實施例中，本文所描述之調配物為固溶體。固溶體併有物質以及活性劑及其他賦形劑，使得加熱混合物引起藥物溶解且所得組合物隨後冷卻，得到固體摻合物，該固體摻合物可進一步調配或直接添加至膠囊或壓縮成錠劑。產生此類固溶體之方法包括(但不限於)例如美國專利第4,151,273號、第5,281,420號及第6,083,518號。

【0184】 包括本文所描述之調配物(其包括本文所描述之化合物)的醫藥固體口服劑型可進一步經調配以提供對式(I)或(II)之化合物之控制釋

放。控制釋放係指根據所需概況，本文所描述之化合物自併入其之劑型釋放較長時段。控制釋放概況包括例如持續釋放、延長釋放、脈衝釋放及延遲釋放概況。與立即釋放組合物相比，控制釋放組合物根據預定概況經較長時段將藥劑遞送至個體。與習知快速釋放劑型相比，此類釋放速率可在延長時段內提供治療有效含量之藥劑且由此在使副作用最小的同時提供較長之藥物反應期。此類較長反應期提供許多固有益處，該等固有益處為相應短效作用、立即釋放製劑無法獲得的。

【0185】 在一些實施例中，本文所描述之固體劑型可以調配為包覆腸溶包衣之延遲釋放口服劑型，亦即調配為利用包覆腸溶包衣實現在胃腸道之小腸中釋放的如本文所描述之醫藥組合物之口服劑型。包覆腸溶包衣劑型可為壓縮或模製或擠出之錠劑/模製片(mold)(包覆包衣或未包覆包衣)，其含有本身包覆包衣或未包覆包衣之活性成分及/或其他組合物成分之顆粒、粉末、丸粒、珠粒或粒子。包覆腸溶包衣之口服劑型亦可為含有本身包覆包衣或未包覆包衣之固體載劑或組合物之丸粒、珠粒或顆粒的膠囊(包覆包衣或未包覆包衣)。

【0186】 如本文所用，術語「快速釋放」或「延遲釋放」係指遞送使得釋放可在一定一般可預測之速率下實現。在一些實施例中，延遲釋放之方法為調節分子內環化釋放反應或經由添加緩衝液以改變分子內環化釋放反應之開始。

【0187】 除塑化劑以外，可向包衣中添加著色劑、防黏劑、界面活性劑、消泡劑、潤滑劑(例如巴西棕櫚蠟或PEG)來溶解或分散包衣材料，且改善包衣效能及包覆包衣之產品。

【0188】 在其他實施例中，包括本文所描述之式(I)或(II)之化合物

的本文所描述之調配物係使用脈衝式劑型遞送。脈衝式劑型能夠在受控制之滯後時間後之預定時間點或在特定位置提供一或多個立即釋放脈衝。脈衝式劑型可使用多種脈衝式調配物投與，包括(但不限於)美國專利第5,011,692號、第5,017,381號、第5,229,135號、第5,840,329號、第4,871,549號、第5,260,068號、第5,260,069號、第5,508,040號、第5,567,441號及第5,837,284號中描述之脈衝式調配物。

【0189】許多其他類型之控制釋放系統適合於用於本文所描述之調配物。此類遞送系統之實例包括例如基於聚合物之系統，諸如聚乳酸及聚乙醇酸、聚酸酐及聚己內酯；多孔基質；基於非聚合物之系統，其為脂質，包括固醇，諸如膽固醇、膽固醇酯及脂肪酸；或中性脂肪，諸如單酸甘油酯、二酸甘油酯及三酸甘油酯；水凝膠釋放系統；矽橡膠系統；基於肽之系統；蠟包衣；生物溶蝕性劑型；使用習知黏合劑之壓縮錠劑及其類似物。參見例如Lieberman等人，*Pharmaceutical Dosage Forms*, 第2版，第1卷，第209-214頁(1990)；Singh等人，*Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 第2版，第751-753頁(2002)；美國專利第4,327,725號；第4,624,848號；第4,968,509號；第5,461,140號；第5,456,923號；第5,516,527號；第5,622,721號；第5,686,105號；第5,700,410號；第5,977,175號；第6,465,014號；及第6,932,983號。

【0190】在一些實施例中，提供醫藥調配物，其包括本文所描述之化合物(例如，式(I)或(II)化合物)之粒子及至少一種分散劑或懸浮劑以用於經口投與個體。該等調配物可為供懸浮用之散劑及/或顆粒，且在與水混合時，獲得實質上均一之懸浮液。

【0191】用於經口投與之液體調配物劑型可為選自包括(但不限於)

以下之群的水性懸浮液：醫藥學上可接受之水性口服分散液、乳液、溶液、酏劑、凝膠及糖漿。參見例如 Singh 等人，Encyclopedia of Pharmaceutical Technology，第2版，第754-757頁(2002)。

【0192】 如The USP Pharmacists' Pharmacopeia (2005版，第905章)中所定義，本文所描述之水性懸浮液及分散液可保持均質狀態至少4小時。藉由符合測定整個組合物之均質性的取樣方法測定均質性。在一個實施例中，水性懸浮液可藉由物理攪拌持續少於1分鐘再懸浮於均質懸浮液中。在另一實施例中，水性懸浮液可藉由物理攪拌持續少於45秒再懸浮於均質懸浮液中。在另一實施例中，水性懸浮液可藉由物理攪拌持續少於30秒再懸浮於均質懸浮液中。在另一實施例中，不需要攪拌來維持均質水性分散液。

【0193】 本文所描述之醫藥組合物可包括甜味劑，諸如(但不限於)阿拉伯膠糖漿、乙醯磺胺酸K、阿力甜(alitame)、歐洲大茴香(anise)、蘋果、阿斯巴甜糖(aspartame)、香蕉、巴伐利亞乳脂(Bavarian cream)、漿果、黑醋栗、奶油硬糖、檸檬酸鈣、樟腦、焦糖、櫻桃、櫻桃奶油、巧克力、肉桂、口香糖、柑橘、柑橘賓治(citrus punch)、柑橘奶油、棉花糖、可可、可樂、冷櫻桃、冷柑橘、賽克拉美(cyclamate)、賽拉美(cylamate)、右旋糖、桉樹、丁香酚、果糖、果汁賓治(fruit punch)、薑、甘草次酸酯(glycyrrhetinate)、甘草(glycyrrhiza/licorice)糖漿、葡萄、葡萄柚、蜂蜜、異麥芽糖、檸檬、酸橙、檸檬奶油、甘草酸鉍(MagnaSweet®)、麥芽糖醇、甘露糖醇、楓樹、棉花軟糖、薄荷醇、薄荷奶油、混合漿果、新橙皮苷DC (neohesperidine DC)、紐甜、橙、梨、桃、胡椒薄荷、胡椒薄荷奶油、Prosweet®粉末、樹莓、根汁汽水、朗姆

酒、糖精、黃樟素、山梨糖醇、荷蘭薄荷、荷蘭薄荷奶油、草莓、草莓奶油、甜菊、蔗糖素、蔗糖、糖精鈉、糖精、阿斯巴甜糖、乙醯磺胺酸鉀、甘露糖醇、塔林糖(talin)、蔗糖素、山梨糖醇、瑞士奶油、塔格糖(tagatose)、紅橘、祝馬丁(thaumatin)、什錦水果冰淇淋、香草、胡桃、西瓜、野生櫻桃、冬青、木糖醇或此等調味劑成分之任何組合，例如歐洲大茴香-薄荷醇、櫻桃-歐洲大茴香、肉桂-橙、櫻桃-肉桂、巧克力-薄荷、蜂蜜-檸檬、檸檬-酸橙、檸檬-薄荷、薄荷醇-桉樹、橙-奶油、香草-薄荷及其混合物。

【0194】 在一些實施例中，本文所描述之醫藥調配物可為自乳化藥物遞送系統(SED DS)。乳液為一種不可混溶相通常以液滴形式於另一者中之分散液。一般而言，藉由劇烈機械分散形成乳液。與乳液或微乳液相對，SED DS當添加至過量水中時無需任何外部機械分散或攪拌，自發地形成乳液。SED DS之優勢在於僅需溫和混合將液滴分配於整個溶液中。此外，可在即將投與之前添加水或水相，此確保不穩定或疏水性活性成分的穩定性。因此，SED DS提供用於經口及非經腸遞送疏水性活性成分的有效傳送系統。SED DS可提供疏水性活性成分之生物可用性的改良。產生自乳化劑型之方法包括(但不限於)例如美國專利第5,858,401號、第6,667,048號及第6,960,563號。

【0195】 用於本文所描述之水性分散液或懸浮液中的上文所列之添加劑之間存在重疊，因為既定添加劑常常由本領域中之不同從業者進行不同分類，或常用於若干不同功能中之任一者。因此，上文所列之添加劑應僅視為例示而非限制本文所描述之調配物中可包括之添加劑類型。

【0196】 用於鼻內調配物之可能賦形劑包括例如美國專利第

4,476,116號、第5,116,817號及第6,391,452號。於生理食鹽水中之調配物溶液採用苯甲醇或其他適合防腐劑、碳氟化合物及/或其他溶解或分散劑。參見例如Ansel, H. C.等人，Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems，第六版(1995)。較佳地，此等組合物及調配物使用醫藥學上可接受之適合無毒成分製備。適合載劑之選擇高度視所要經鼻劑型之確切性質而定，例如溶液、懸浮液、軟膏或凝膠。除活性成分之外，經鼻劑型一般含有大量水。亦可存在少量其他成分，諸如pH調節劑、乳化劑或分散劑、防腐劑、界面活性劑、膠凝劑或緩衝劑及其他穩定及增溶劑。較佳地，經鼻劑型應與鼻分泌物等張。

【0197】對於藉由吸入投與，本文所描述之化合物可呈氣霧劑、霧狀物或粉末之形式。本文所描述之醫藥組合物宜使用適合推進劑(例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適合氣體)以來自加壓包裝或噴霧器之氣霧劑噴霧呈遞形式遞送。在加壓氣霧劑之情況下，劑量單位可藉由提供遞送所計量之量的閥來測定。用於吸入器或吹入器之諸如(僅舉例而言)明膠之膠囊及藥筒可經調配含有本文中所描述之化合物與適合粉末基質(諸如乳糖或澱粉)之粉末混合物。

【0198】包括本文所描述之化合物之經頰調配物可使用多種調配物投與，包括(但不限於)美國專利第4,229,447號、第4,596,795號、第4,755,386號及第5,739,136號。此外，本文所描述之經頰劑型可進一步包括亦用以將劑型黏附至頰黏膜之生物腐蝕性(可水解)聚合載劑。經頰劑型經構造，以便在預定時段內逐漸侵蝕，其中基本上一直提供化合物之遞送。經頰藥物遞送避免在經口藥物投與下所遇到之缺點，例如吸收緩慢、活性劑經胃腸道中存在之體液降解及/或肝中首過失活。關於生物溶蝕性

(可水解)聚合載劑，可使用實際上任何此類載劑，只要所需藥物釋放概況不受損且載劑與本文所描述之化合物及經劑量單元中可存在之任何其他組分相容即可。一般而言，聚合載劑包含可黏著於黏膜潤濕表面的親水性(水溶性及水可膨脹性)聚合物。本文中適用之聚合載劑之實例包括丙烯酸聚合物及共聚物，例如稱為「卡波姆」(Carbopol[®]，其可獲自 B.F. Goodrich，為一種此類聚合物)之聚合物。其他組分亦可併入本文所描述之經劑型中，包括(但不限於)崩解劑、稀釋劑、黏合劑、潤滑劑、調味劑、著色劑、防腐劑及其類似物。對於經劑或舌下投與，組合物可採用以習知方式調配之錠劑、口含錠或凝膠形式。

【0199】 本文所描述之經皮調配物可使用多種裝置投與，包括(但不限於)美國專利第 3,598,122 號、第 3,598,123 號、第 3,710,795 號、第 3,731,683 號、第 3,742,951 號、第 3,814,097 號、第 3,921,636 號、第 3,972,995 號、第 3,993,072 號、第 3,993,073 號、第 3,996,934 號、第 4,031,894 號、第 4,060,084 號、第 4,069,307 號、第 4,077,407 號、第 4,201,211 號、第 4,230,105 號、第 4,292,299 號、第 4,292,303 號、第 5,336,168 號、第 5,665,378 號、第 5,837,280 號、第 5,869,090 號、第 6,923,983 號、第 6,929,801 號及第 6,946,144 號。

【0200】 本文所描述之經皮劑型可併有某些在此項技術中習知之醫藥學上可接受之賦形劑。在一個實施例中，本文所描述之經皮調配物包括至少三個組分：(1)式(I)或(II)之化合物之調配物；(2)穿透增強劑；及(3)水性佐劑。此外，經皮調配物可包括額外組分，諸如(但不限於)膠凝劑、乳膏及軟膏基質及其類似物。在一些實施例中，經皮調配物可進一步包括編織或非編織襯底材料以增強吸收且防止經皮調配物自皮膚移除。在其他

實施例中，本文所描述之經皮調配物可維持飽和或過飽和狀態以促進至皮膚中之擴散。

【0201】 適於經皮投與本文所描述之化合物之調配物可採用經皮遞送裝置及經皮遞送貼片，且可為親脂性乳液或緩衝水溶液，溶解及/或分散於聚合物或黏著劑中。此類貼片可經構造以用於連續、脈衝式或按需求遞送醫藥劑。再者，本文所描述之化合物之經皮遞送可藉助於離子導入貼片及其類似物實現。另外，經皮貼片可提供本文所描述之化合物之控制遞送。藉由使用速率控制膜或將化合物捕捉於聚合物基質或凝膠內來減緩吸收速率。相對而言，可使用吸收增強劑來增加吸收。吸收增強劑或載劑可包括醫藥學上可接受之可吸收溶劑以幫助通過皮膚。舉例而言，經皮裝置呈繃帶之形式，其包含襯底部件、含有化合物及視情況存在之載劑的儲集層、視情況存在之在延長時段內以控制及預定速率將化合物遞送至宿主皮膚之速率控制屏障，及使裝置固定於皮膚之構件。

【0202】 適用於肌肉內、皮下或靜脈內注射之調配物可包括生理學上可接受之無菌水性或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳液及供復原成為無菌可注射溶液或分散液用之無菌粉末。適合水性及非水性載劑、稀釋劑、溶劑或媒劑之實例包括水、乙醇、多元醇(丙二醇、聚乙二醇、甘油、十六醇聚氧乙烯醚及其類似物)、其適合混合物、植物油(諸如橄欖油)及可注射有機酯，諸如油酸乙酯。可例如藉由使用包衣(諸如卵磷脂)、藉由在分散液之情況下維持所需粒度及藉由使用界面活性劑來維持適當流動性。適於皮下注射之調配物亦可含有諸如防腐劑、潤濕劑、乳化劑及分配劑之添加劑。可藉由多種抗細菌劑及抗真菌劑(諸如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸及其類似物)來防止微生物生長。亦可需要

包括等張劑，諸如糖、氯化鈉及其類似物。可注射藥物形式之延長吸收可藉由使用延遲吸收之藥劑來實現，諸如單硬脂酸鋁及明膠。

【0203】對於靜脈內注射，本文所描述之化合物可調配於水溶液中，較佳調配於生理上相容之緩衝液中，諸如漢克氏溶液(Hanks'solution)、林格氏溶液(Ringer's solution)或生理食鹽水緩衝液。對於經黏膜投與，在調配物中使用適合於待滲透之屏障的滲透劑。此類滲透劑一般為本領域中公認的。對於其他非經腸注射，適當調配物可包括水性或非水性溶液，較佳具有生理學上相容之緩衝劑或賦形劑。此類賦形劑一般為本領域中公認的。

【0204】非經腸注射可涉及快速注射或持續輸注。注射用調配物可以單位劑型呈遞，例如安瓿或多劑量容器，其中添加有防腐劑。本文所描述之醫藥組合物可呈於油性或水性媒劑中之無菌懸浮液、溶液或乳液的適用於非經腸注射之形式，且可含有調配劑，諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑。用於非經腸投與之醫藥調配物包括呈水溶性形式之活性化合物水溶液。另外，活性化合物之懸浮液可視需要製備成油性注射懸浮液。適合的親脂性溶劑或媒劑包括脂肪油，諸如芝麻油；或合成脂肪酸酯，諸如油酸乙酯或三酸甘油酯；或脂質體。水性注射懸浮液可含有增加懸浮液的黏度之物質，諸如羧甲基纖維素鈉、山梨糖醇或聚葡萄糖。視情況地，懸浮液亦可含有適合穩定劑或增加化合物溶解性之試劑以允許製備高度濃縮之溶液。或者，活性成分可呈在使用之前用適合媒劑(例如，無菌無熱原質水)復原之粉末形式。

【0205】在某些實施例中，可採用供醫藥化合物用之遞送系統，諸如脂質體及乳液。在某些實施例中，本文提供之組合物亦包括選自以下之

黏膜黏著聚合物：例如羧甲基纖維素、卡波姆(丙烯酸聚合物)、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚丙烯醯胺、聚卡波非(polycarbophil)、丙烯酸/丙烯酸丁酯共聚物、海藻酸鈉及聚葡萄糖。

【0206】 在一些實施例中，本文所描述之化合物可局部投與且可調配成多種可局部投與之組合物，諸如溶液、懸浮液、洗劑、凝膠、糊劑、藥棒、香膏、乳膏或軟膏。此類醫藥組合物可以含有增溶劑、穩定劑、張力增強劑、緩衝劑及/或防腐劑。

【0207】 本文所描述之化合物亦可調配成直腸組合物，諸如灌腸劑、直腸凝膠、直腸泡沫劑、直腸氣霧劑、栓劑、膠凍栓劑或保留灌腸劑，其含有習知栓劑基質(諸如可可豆油或其他甘油酯)以及合成聚合物(諸如聚乙烯吡咯啉酮、PEG及其類似物)。在組合物之栓劑形式中，首先熔融低熔點蠟，諸如(但不限於)視情況與可可豆油組合之脂肪酸甘油酯之混合物。

【0208】 一般而言，藥劑，諸如式(I)或(II)之化合物，以有效改善或預防疾病或病症之症狀發展的量(亦即治療有效量)投與。因此，治療有效量可為能夠至少部分預防或逆轉疾病或病症之量。獲得有效量所需之劑量可視藥劑、調配物、疾病或病症及藥劑投與之個體而變化。

【0209】 有效量之測定亦可涉及活體外分析，其中向培養物中之細胞投與不同劑量之藥劑，且測定有效改善一些或所有症狀之藥劑濃度以便計算活體內所需之濃度。有效量亦可基於活體內動物研究。

【0210】 藥劑可在疾病或病症之症狀出現之前、與其同時及在其之後投與。在一些實施例中，藥劑係投與具有疾病或病症家族病史或具有可指示患上疾病或病症之傾向性之表現型或具有使個體傾向於患上疾病或病

症之基因型的個體。

【0211】 所用特定遞送系統可視許多因素而定，包括(例如)預期目標及投與途徑，例如局部或全身性。用於遞送之標靶可為引起或導致疾病或病症之特定細胞。舉例而言，標靶細胞可為神經系統中導致神經、神經退化性或脫髓鞘性疾病或病症之常駐或浸潤細胞。藥劑可藉由本領域中公認之方法，針對一或多種細胞類型或細胞類型子集投與。舉例而言，藥劑可與抗體、細胞表面受體之配位體或毒素偶合，或可含於選擇性地內化至細胞中之粒子，例如脂質體或其中病毒受體特異性結合於某一細胞類型之病毒，或缺乏病毒核酸之病毒粒子，或可局部投與。

給藥方法及治療方案

【0212】 本文所描述之化合物可用於製備供調節TRPV1或治療將至少部分有益於TRPV1調節之疾病或病狀的藥劑。此外，用於治療需要此類治療之個體的任一本文所描述之疾病或病狀的方法涉及向該個體投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物含有至少一種本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物。

【0213】 可投與含有本文所描述之化合物之組合物以用於預防性及/或治療性處理。在治療應用中，將組合物以足以治癒或至少部分遏制疾病或病狀之症狀之量投與已患疾病或病狀之患者。有效用於此用途之量將視疾病或病狀之嚴重程度及過程、先前療法、患者健康狀況、體重及對藥物之反應以及治療醫師之判斷而定。

【0214】 在預防性應用中，向易患特定疾病、病症或病狀或另外有發生特定疾病、病症或病狀風險之患者投與含有本文所描述之化合物之組合物。此類量定義為「預防有效量或劑量」。在此用途中，確切量亦視患

者之健康狀況、體重及其類似因素而定。當用於患者中時，用於此用途之有效量將視疾病、病症或病狀之嚴重程度及過程、先前療法、患者之健康狀況及對藥物之反應以及治療醫師之判斷而定。

【0215】 在醫生判斷後，化合物之投與可為長期投與，亦即持續延長時段，包括在患者生命之整個持續時間內，以便改善或以其他方式控制或限制患者症疾病或病狀之症狀。

【0216】 在醫生判斷後，化合物之投與可為連續給與；或者，所投與藥物之劑量可暫時減少或暫時中止一定時間長度(亦即「藥物假期」)。藥物假期之長度可在2天與1年之間變化，包括(僅舉例而言) 2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、20天、28天、35天、50天、70天、100天、120天、150天、180天、200天、250天、280天、300天、320天、350天或365天。藥物假期期間之劑量降低可為約10%至約100%，包括(僅舉例而言)約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%或約100%。

【0217】 一旦患者之病狀發生改善，則在必要時投與維持劑量。隨後，可以依據症狀將投與劑量或頻率或兩者降低至所改善之疾病、病症或病狀得以保持的水準。然而，患者可根據症狀之任何復發而長期需要間歇性治療。

【0218】 將對應於此類量之既定藥劑之量將視諸如以下之因素而變化：特定化合物、疾病或病狀及其嚴重程度、需要治療之個體或主體之身分(例如體重)，但儘管如此，仍可以此項技術中公認之方式，根據圍繞此病例之特定情況，包括例如投與之特定藥劑、投與途徑、所治療之病狀及

所治療之個體或主體來判定。然而，一般而言，用於成人治療之劑量將通常在每天約0.001 mg至每天約5000 mg範圍內，在一些實施例中，每天約1 mg至每天約1500 mg。所需劑量可宜以單一劑量形式呈現或以分次劑量同時投與(或歷經較短時間段)或以適當的間隔例如以每日兩次、三次、四次或更多之子劑量形式投與。

【0219】 本文所描述之醫藥組合物可呈適合於單一投與精確劑量之單位劑型。在單位劑型中，將調配物分成含有適當量之一或多種化合物之單位劑量。單位劑量可呈含有離散量調配物之包裝形式。非限制性實例為封裝錠劑或膠囊及於小瓶或安瓿中之散劑。水性懸浮液組合物可封裝於不可再封閉之單劑量容器中。或者，可使用多劑量可再關閉容器，在此情況下，在組合物中通常包括防腐劑。僅舉例而言，用於非經腸注射之調配物可呈單位劑型，包括(但不限於)安瓿或多劑量容器，其中添加有防腐劑。

【0220】 適合於本文所描述之化合物的日劑量為約0.001 mg/kg至約30 mg/kg。在一個實施例中，日劑量為約0.01 mg/kg至約10 mg/kg。在包括(但不限於)人類之較大哺乳動物中所指示日劑量在約0.1 mg至約1000 mg範圍內，宜以單一劑量或分次劑量投與，包括(但不限於)一天至多四次或延長釋放形式。用於經口投與之適合單位劑型包括約1至約500 mg活性成分。在一個實施例中，單位劑量為約1 mg、約5 mg、約10 mg、約20 mg、約50 mg、約100 mg、約200 mg、約250 mg、約400 mg或約500 mg。前述範圍僅為建議範圍，因為關於個別治療方案之變數的數目較大，且與此等推薦值有相當大的偏移並非不常見。此類劑量可視許多變數而改變，該等變數不限於所用化合物之活性、待治療之疾病或病狀、投與模式、個別個體之要求、所治療之疾病或病狀之嚴重程度

及醫師之判斷。

【0221】 此類治療方案之毒性及治療功效可藉由細胞培養物或實驗動物中之標準藥學程序，包括(但不限於)測定LD₅₀ (50%群體致死劑量)及ED₅₀ (50%群體治療有效劑量)來測定。毒性與治療作用之間的劑量比率為治療指數且其可表示為比率LD₅₀/ED₅₀。展現高治療指數之化合物係較佳的。自細胞培養分析法及動物研究獲得之資料可用於調配用於人類之劑量範圍。此類化合物之劑量較佳處於循環濃度之範圍內，包括毒性很小之ED₅₀。劑量可視所採用之劑型及所用投與途徑而在此範圍內變化。

組合治療

【0222】 式(I)或(II)之化合物及其組合物亦可與針對待治療之病狀之治療價值所選擇的其他治療劑組合使用。一般而言，在採用組合療法之實施例中，本文所描述之組合物與其他藥劑不必以相同醫藥組合物形式投與，且可能由於不同物理及化學特徵而必須藉由不同途徑投與。投與模式之確定及(可能時)以相同醫藥組合物形式投與之合理性完全在熟練臨床醫師之知識範圍內。初始投藥可根據本領域中公認之既定方案進行，且隨後基於所觀測之作用，熟練臨床醫師可對劑量、投與模式及投與時間進行修改。

【0223】 在某些情況下，可能適於投與至少一種本文所描述之化合物與另一治療劑之組合。僅舉例而言，若患者在接受本文化合物中之一者(諸如式(I)或(II)化合物)後經歷之副作用中之一種為噁心，則可適於投與止噁心劑與初始治療劑之組合。或，僅舉例而言，本文所描述之化合物中之一者的治療有效性可藉由投與佐劑而增強(亦即，佐劑本身可具有最低治療效益，但與另一治療劑組合，對患者之總治療效益增強)。或，僅舉

例而言，患者所經歷之效益可藉由與亦具有治療效益之另一治療劑(其亦包括治療方案)一起投與本文所描述之化合物中之一者而增加。在任何情況下，不論治療中之疾病、病症或病狀如何，患者所經歷之總效益均可簡單地為兩種治療劑相加，或患者可經歷協同效益。

【0224】 在某些個例中，與另一治療劑之組合為與局部麻醉劑一起。如本文所用，術語「局部麻醉劑」意謂提供局部麻木或疼痛減輕的藥物。可與本發明組合使用的局部麻醉劑之例示性實例包括：布比卡因(bupivacaine)、左布皮伐因(levobupivaine)、羅比卡因(ropivacaine)、狄布卡因(dibucaine)、普魯卡因(procaine)、氯普魯卡因(chloroprocaine)、丙胺卡因(priolocaine)、甲哌卡因(mepivacaine)、艾多卡因(etidocaine)、四卡因(tetracaine)及利多卡因(lidocaine)。

【0225】 在某些個例中，與另一治療劑之組合為與血管收縮劑一起。適用的血管收縮劑為局部作用以限制血流且藉此將注射之藥物保持在其所投與之區域中者。此具有實質上降低全身性毒性之作用。較佳血管收縮劑為作用於 α 腎上腺素激導性受體之血管收縮劑，諸如腎上腺素和苯基腎上腺素。

【0226】 在某些個例中，與另一治療劑之組合為與糖皮質激素一起。糖皮質激素係選自由以下組成之群：地塞米松(dexamethasone)、皮質酮(cortisone)、羥皮質酮(hydrocortisone)、潑尼松(prednisone)、倍氯米松(beclomethasone)、倍他米松(betamethasone)、氟尼縮松(flunisolide)、甲基潑尼松(methyl prednisone)、帕拉米松(paramethasone)、潑尼龍(prednisolone)、曲安西龍(triamcinolone)、阿氯米松(alclometasone)、安西奈德(amcinonide)、氯倍他索(clobetasol)、氟氫

皮質酮(fludrocortisone)、二氟松二乙酸鹽(diflurosone diacetate)、丙酮化氟新龍(fluocinolone acetonide)、氟米龍(fluoromethalone)、氟氫縮松(flurandrenolide)、哈西奈德(halcinonide)、甲羥松(medrysone)、糠酸莫米松(mometasone)及其醫藥學上可接受之鹽及混合物。

【0227】 在一些實施例中，式(I)或(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物與局部麻醉劑組合使用。

【0228】 在一些實施例中，式(I)或(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物與非類鴉片鎮痛劑組合使用。

【0229】 所用化合物之特定選擇將視主治醫師之診斷及其對患者之病狀及適當治療方案之判斷而定。視疾病、病症或病狀之性質、患者之病狀及所用化合物之實際選擇，化合物可以並行(例如同時、基本上同時或在同一治療方案內)或依序投與。投與次序及各治療劑在治療方案期間之投與重複次數的確定在評估所治療之疾病及患者病狀之後完全在熟練醫師之知識內。

【0230】 當藥物用於治療組合時治療有效劑量可變化。以實驗方式確定用於組合治療方案中之藥物及其他藥劑之治療有效劑量的方法描述於文獻中。舉例而言，文獻中已廣泛地描述使用節拍式給藥，亦即提供更頻繁之較低劑量以使毒副作用降至最低。組合治療進一步包括在各個時間開始及結束之週期性治療以協助患者之臨床管理。

【0231】 就本文所描述之組合療法而言，共同投與之化合物的劑量當然將視所採用之共同藥物之類型、所採用之特定藥物、所治療之疾病或病況等等而不同。另外，當與一或多種生物活性劑共同投與時，本文所提

供之化合物可與生物活性劑同時或依序投與。若依次投與，則主治醫師將決定與生物活性劑組合之蛋白投與的適當次序。

【0232】 在任何情況下，多種治療劑(其中之一者為本文所描述之式(I)或(II)之化合物)可以任何次序或甚至同時投與。若同時，則多種治療劑可以單一統一形式或以多種形式(僅舉例而言，以單一注射液形式或以兩種分開的注射液形式)提供。治療劑中之一者可以多個劑量給出，或兩者均可以多個劑量形式給出。若不同時，則多次劑量之間的時序可自零周以上至四周以下變動。另外，組合方法、組合物及調配物不限於僅使用兩種藥劑；亦預想使用多種治療組合。

【0233】 應瞭解，治療、預防或改善尋求緩解之病狀的給藥方案可以根據多種因素加以修改。此等因素包括個體罹患之病症或病狀以及個體之年齡、體重、性別、飲食及醫療狀況。因此，實際上所採用之給藥方案可能變化很大，且因此可背離本文中所闡述之給藥方案。

【0234】 構成本文中所揭示之組合治療的醫藥劑可為組合劑型或呈預期用於實質上同時投與之各別劑型。構成組合療法之醫藥劑亦可與藉由需要兩步驟投與之方案投與的任一治療化合物依序投與。兩步驟投藥方案可能需要連續投與活性劑或間隔投與各別活性劑。多個投藥步驟之間的時段可自數分鐘至數小時變動，視各醫藥劑之性質而定，諸如醫藥劑之效能、溶解度、生物可用性、血漿半衰期及動力學概況。標靶分子濃度之晝夜節律變化亦可確定最佳劑量間隔。

【0235】 另外，本文所描述之化合物亦可與可向患者提供另一或協同效益之程序組合使用。僅舉例而言，患者預期在本文所描述之方法中尋找治療及/或預防效益，其中本文所揭示之化合物之醫藥組合物及/或與其

他治療劑之組合與基因測試組合以確定該個體是否為已知與某些疾病或病狀相關的突變基因之載體。

【0236】 本文所描述之化合物及組合療法可在疾病或病狀出現之前、期間或之後投與，且投與含有化合物之組合物的時序可不同。因此，舉例而言，化合物可用作預防劑，且可連續向具有患上病狀或疾病之傾向的個體投與，以便預防疾病或病狀出現。化合物及組合物可在症狀發作期間或症狀發作後儘可能快地投與個體。化合物之投與可在症狀發作頭48小時內開始，較佳在症狀發作頭48小時內，更佳在症狀發作頭6小時內，且最佳在症狀發作3小時內開始。初始投與可經由任何切實可行之途徑，諸如靜脈內注射、快速注射、輸注約5分鐘至約5小時、丸劑、膠囊、經皮貼片、經頰遞送及其類似途徑或其組合。在偵測或懷疑疾病或病狀發作之後，較佳地一旦可行即可投與化合物，且持續治療該疾病所需之時間長度，諸如1天至約3個月。治療長度對於各個體可不同，且長度可使用已知準則來確定。舉例而言，化合物或含有化合物之調配物可投與至少2週、較佳約1個月至約5年。

套組/製品

【0237】 對於在本文所描述之治療應用中之使用，本文亦描述套組及製品。此類套組可包括載劑、包裝或經分隔以接收一或多個容器(諸如小瓶、管及其類似物)之容器，各容器包括待用於本文所描述之方法之各別要素之一。適合的容器包括例如瓶子、小瓶、注射器及試管。容器可由諸如玻璃或塑膠之多種材料形成。

【0238】 舉例而言，容器可包括一或多種本文所描述之化合物，視情況以組合物形式或與如本文所揭示之另一藥劑組合。容器視情況具有無

菌進入孔(例如容器可為靜脈內溶液袋或具有可藉由皮下注射針刺穿之塞子之小瓶)。此類套組視情況包含化合物及識別描述或標籤或與其在本文所描述之方法中之用途相關之說明書。

【0239】 套組通常可包括一或多個其他容器，該等容器各具有就商業及使用者角度而言所需之用於本文所描述之化合物的一或多種不同物質(諸如試劑，視情況呈濃縮形式，及/或裝置)。此類物質之非限制性實例包括(但不限於)緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針、注射器；列舉內含物及/或使用說明之載體、包裝、容器、小瓶及/或管標籤，以及具有使用說明之封裝插頁。通常將亦包括一組說明書。

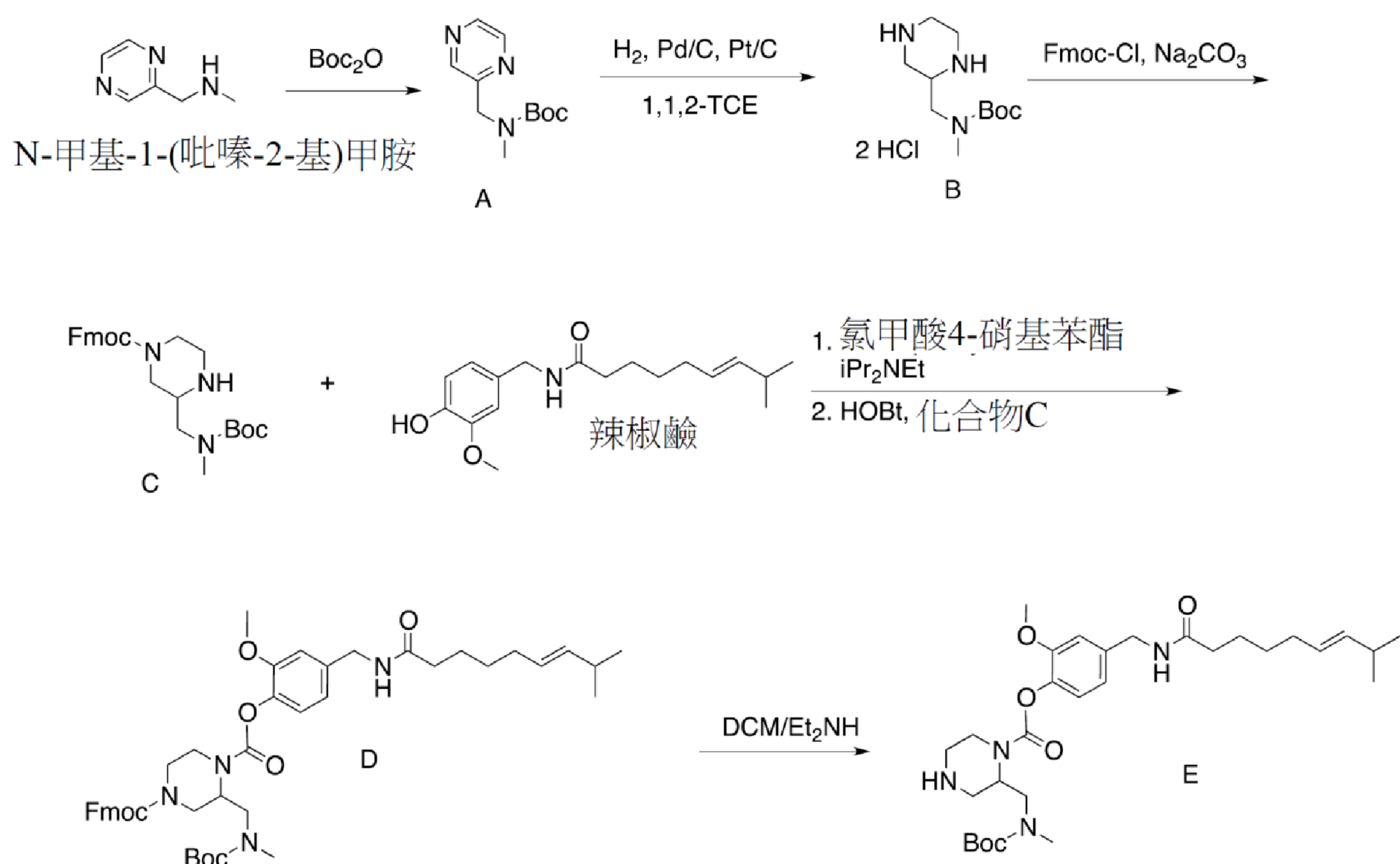
【0240】 標籤可位於容器之上或與容器關聯。當形成標籤之字母、編號或其他特徵附著、成型或蝕刻於容器自身中時，標籤可位於容器之上；當標籤存在於容器或亦固持容器之載體內時，例如呈藥品說明書形式，標籤可與容器關聯。標籤可用以指示用於特定治療應用之內含物。標籤亦可指示該等內含物諸如在本文所描述之方法中之使用指南。

實例

【0241】 提供此等實例僅為達成說明之目的且不限制本文所提供之申請專利範圍之範疇。用於合成本文所描述之化合物之起始物質及試劑可合成或可自諸如(但不限於) Sigma-Aldrich Corp.、Acros Organics、Fluka、Fisher Scientific、Arkpharm、Enamine Store 及 Oakwood Chemicals之商業來源獲得。

合成實例

實例1：合成(*E*)-2-((甲基胺基)甲基)-4-(2,5,8,11-四氧雜十四烷-14-醯基)哌嗪-1-甲酸2-甲氧基-4-((8-甲基壬-6-烯醯胺基)甲基)苯酯(化合物1)



通用程序1 (Boc保護)

【0242】 向配備有攪拌棒、冷凝器及Ar入口之Ar吹掃的500 mL 3頸RBF裝入含有起始物質及*i*PrOH之胺。冷卻至0℃之後，經1小時添加 Boc_2O 於*i*PrOH中之溶液。使反應物升溫至室溫且攪拌18 h。用EtOAc (250 mL)稀釋反應混合物，且用飽和 Na_2CO_3 溶液(3 × 250 mL)、鹽水(3 × 250 mL)洗滌有機相，經 MgSO_4 (10 g)乾燥，用Whatman #4濾紙過濾並真空濃縮，得到所要產物。

化合物A之製備：

【0243】 在通用程序1之後，使含甲基(吡嗪-2-基甲基)胺(15.0 g，121.8 mmol)之*i*PrOH (125 mL)與 Boc_2O (31.9 g，146.2 mmol)於*i*PrOH (25 mL)中之溶液反應，得到呈棕色油狀物之化合物A (29.2 g)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.69 - 8.35 (m, 3H), 4.56 (表觀d, $J = 29.3$ Hz, 2H), 2.96 (表觀d, $J = 31.3$ Hz, 3H), 1.45 (表觀d, $J = 35.9$ Hz, 9H)。LC-MS:

m/z $C_{11}H_{18}N_3O_2$ $[M + H]^+$ 計算值224.1，觀測值224.1。

通用程序2 (氫化)：

【0244】 向2公升氫化燒瓶中裝入起始物質1,1,2-三氯乙烷、甲醇且用Ar充氣1 h。將Pd/C (10 wt%)及Pt/C (10 wt%)懸浮於H₂O中且在Ar流下小心地添加至氫化燒瓶中。在帕爾震盪器氫化設備上使用70 psi H₂使反應燒瓶震盪72 h。用矽藻土濾出催化劑且濃縮濾液，得到所要粗產物。將粗固體懸浮於*i*PrOH中且再濃縮。收集所得產物且接著在高真空下乾燥48 h，得到所要產物。

化合物B之製備：

【0245】 在通用程序2之後，於帕爾震盪器氫化設備上在70 psi H₂下在30 mL H₂O中使用Pd/C (10 wt%，1.30 g，1.22 mmol)、Pt/C (10 wt%，2.38 g，1.22 mmol)震盪含化合物A (27.2 g，121.9 mmol)及1,1,2-三氯乙烷(35.8 g，24.8 mL，268.1 mmol)之甲醇(800 mL)，以產生呈黏性黃色固體之化合物B (31.3 g，97%，經兩步)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 3.92 - 3.83 (m, 1H), 3.76 - 3.40 (m, 7H), 3.32 - 3.18 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 1.52 (s, 9H)；LC-MS: m/z $C_{11}H_{23}N_3O_2$ $[M + H]^+$ 計算值230.3，觀測值230.2。

化合物C之製備：

【0246】 向配備有攪拌棒及500 mL加料漏斗之Ar吹掃的5 L RBF中裝入化合物B (23.4 g，87.8 mmol)、Na₂CO₃ (8.1 g，82.4 mmol)及EtOH (2.0 L)。將所得溶液在rt下攪拌1 h。經3小時逐滴添加Fmoc氯(25.0 g，4.76 mmol)於 EtOH (700 mL)中之溶液。在室溫下攪拌所得溶液18 h。用飽和Na₂CO₃溶液(2.0 L)及鹽水(1.0 L)淬滅反應物。用乙酸乙酯(3×2.0 L)

萃取水層，且用鹽水(3×1.0 L)洗滌有機萃取物，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。經由急驟層析純化粗黃色油狀物，且隨後在真空下乾燥隔夜，得到呈白色固體之化合物**C** (24.5 g，62%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.48 - 4.39 (m, 2H), 4.24 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.07 - 3.82 (m, 2H), 3.43 - 2.79 (m, 9H), 2.79 - 2.54 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)；LC-MS: *m/z* C₂₆H₃₃N₃O₄ [M + H]⁺ 計算值452.6，觀測值452.2。

化合物**D**之製備：

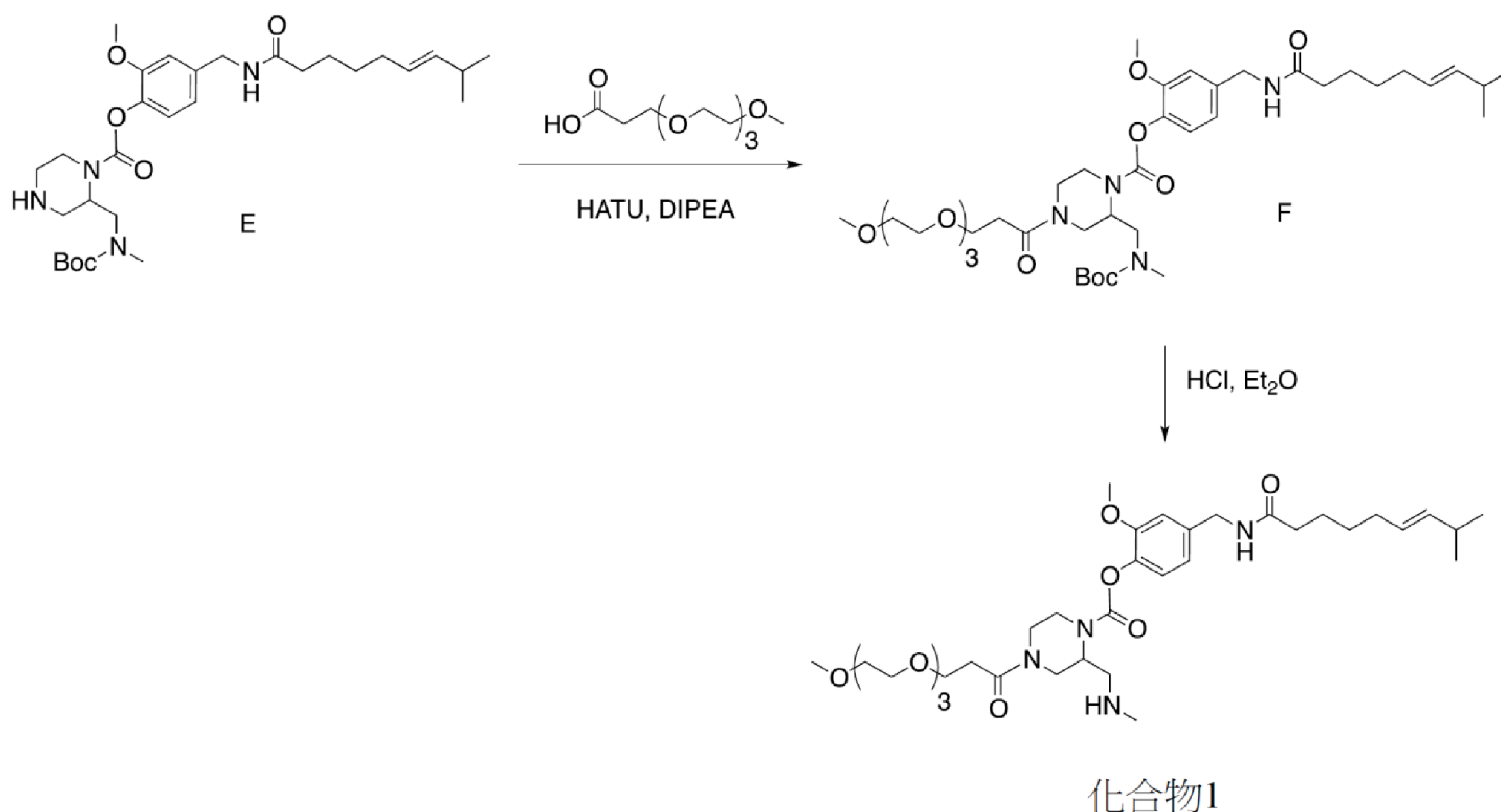
【0247】向配備有攪拌棒及Ar入口之Ar吹掃之250 mL圓底燒瓶中裝入辣椒鹼(2.82 g，9.2 mmol)、氯甲酸4-硝基苯酯(1.95 g，9.7 mmol)及乙腈(75 mL)。將此混合物冷卻至0℃，添加N,N-二異丙基乙胺(4.8 mL, 27.6 mmol)且在0℃下攪拌混合物2 h。向反應物中添加化合物**C** (5.0 g，11.1 mmol)及羥基苯并三唑·3H₂O (0.179 g，0.92 mmol)，且在rt下攪拌所得溶液18 h。接著用100 mL乙酸乙酯稀釋反應物且用飽和NH₄Cl溶液(5×100 mL)、鹽水(3×100 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。經由急驟層析純化粗鮮黃色油狀物，得到呈純白色固體之化合物**D** (3.89 g，54%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.41 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.33 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.09 - 6.94 (m, 1H), 6.90 - 6.73 (m, 2H), 5.81 - 5.63 (m, 1H), 5.42 - 5.27 (m, 2H), 4.71 - 4.18 (m, 6H), 4.19 - 2.66 (m, 14H), 2.29 - 2.15 (m, 3H), 1.99 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.65 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.54 - 1.33 (m, 11H), 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H)；LC-MS: *m/z* C₄₀H₅₁N₄O₆ [M - Boc + H]⁺ 計算值683.4，觀測值683.3。

通用程序3 (FMOC去除保護基)：

【0248】 向配備有攪拌棒之RBF裝入FMOC保護之中間物及CH₂Cl₂。添加二乙胺且在rt下攪拌反應物2 h。真空濃縮反應混合物且經由急驟層析純化粗淺黃色油狀物，得到所要產物。

化合物E之製備：

【0249】 在通用程序3之後，使化合物D (3.89 g, 4.97 mmol)於CH₂Cl₂ (65 mL)中與二乙胺(65 mL)反應，得到呈多泡白色固體之化合物E (1.78 g, 64%)。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.08 - 6.97 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.43 - 5.25 (m, 2H), 4.45 - 4.17 (m, 3H), 4.08 - 3.65 (m, 5H), 3.49 - 3.12 (m, 2H), 3.06 - 2.76 (m, 7H), 2.27 - 2.15 (m, 3H), 1.99 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.82 (s, 1H), 1.65 (p, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.52 - 1.35 (m, 11H), 0.95 (d, *J* = 6.8, 1.9 Hz, 6H)；LC-MS: *m/z* C₃₀H₄₉N₄O₆ [M + H]⁺計算值560.4，觀測值561.3。



通用程序4 (用PEG-羧酸進行醯胺鍵偶合)：

【0250】 向配備有攪拌棒及Ar入口之Ar吹掃之直火烘乾的100 mL

RBF中裝入PEG-羧酸、HATU (1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎗-3-氧化物六氟磷酸酯)及THF (50 mL)。在冰浴中將溶液冷卻至0℃且使Ar鼓泡通過溶液，持續10分鐘。隨後添加二異丙基乙胺(DIPEA)，且在0℃下攪拌反應混合物。在2小時之後，添加胺起始物質且在rt下攪拌反應混合物18 h。用75 mL EtOAc稀釋反應混合物且用NaHCO₃飽和溶液(3×100 mL)、NH₄Cl飽和溶液(3×100 mL)、鹽水(3×100 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。經由急驟層析或製備型HPLC純化所得粗物質，得到所要產物。

化合物F之製備：

【0251】在通用程序4之後，使COOH-CM-PEG[3]-OMe (274 mg, 1.16 mmol)、HATU (474 mg, 1.25 mmol)、DIPEA (484 mg, 0.65 mL, 3.74 mmol)與化合物E (500 mg, 0.89 mmol)反應，產生粗化合物F。其經由急驟層析純化，得到呈透明黏稠油狀物之化合物F (493 mg, 71%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.04 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.42 - 5.28 (m, 2H), 4.70 - 4.45 (m, 2H), 4.40 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.24 - 3.85 (m, 2H), 3.81 (s, 6H), 3.72 - 3.58 (m, 10H), 3.58 - 3.42 (m, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.31 - 2.59 (m, 8H), 2.30 - 2.11 (m, 3H), 1.99 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.73 - 1.62 (m, 2H), 1.52 - 1.30 (m, 11H), 0.95 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H)；LC-MS: *m/z* C₄₀H₆₇N₄O₁₁ [M + H]⁺ 計算值779.5，觀測值779.4。

通用程序5 (Boc去除保護基)：

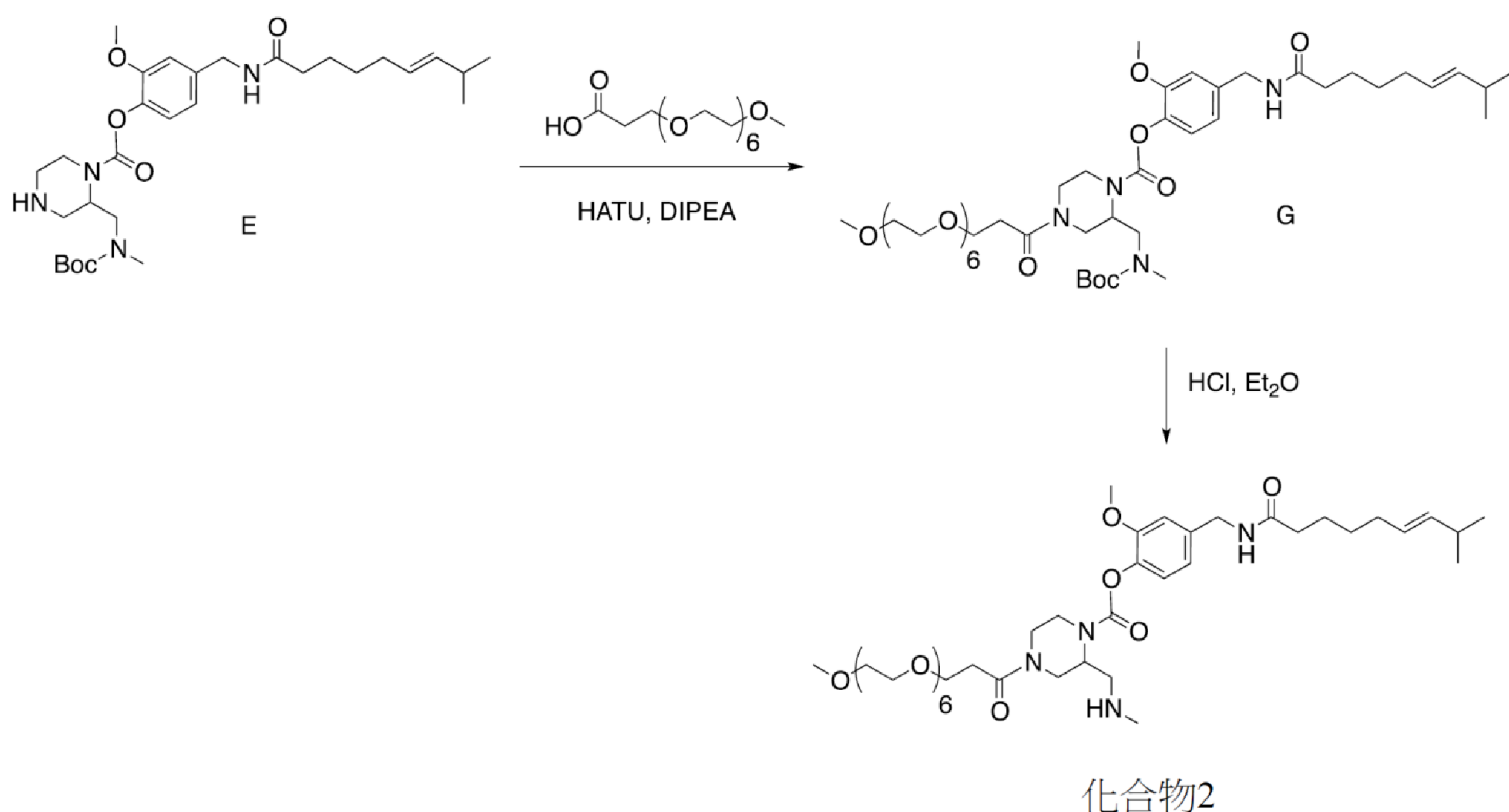
【0252】向配備有攪拌棒及Ar入口之Ar吹掃的直火烘乾之RBF中裝入經Boc保護之前藥及Et₂O (20 mL)。在冰浴中將溶液冷卻至0℃且使Ar

鼓泡通過攪拌溶液。在用Ar吹掃溶液20分鐘之後，經由注射器將含HCl之Et₂O (2.0 M，20 mL)轉移至攪拌溶液中。在添加醚製HCl後，溶液即刻變成不透光白色，其隨著物質沈積於燒瓶側面上而被緩慢清除。真空濃縮反應混合物且置於高真空下12 h。隨後將粗產物溶解於最少量之CH₂Cl₂中且緩慢添加至含有己烷/Et₂O (50 mL，1:1)之離心管中。將所得高度黏稠的灰白色沈澱離心成離心塊且傾析上清液。將產物溶解且再沈澱三次，得到純前藥。

化合物1之製備：

【0253】 在通用程序5之後，將化合物F (442 mg，0.57 mmol)轉化成化合物1 (自由流動的灰白色粉末，388 mg，96%)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.10 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.43 - 5.32 (m, 2H), 4.86 - 4.02 (m, 6H), 3.91 - 3.75 (m, 5H), 3.73 - 3.48 (m, 13H), 3.48 - 3.34 (m, 5H), 3.29 - 2.89 (m, 3H), 2.87 - 2.75 (m, 3H), 2.61 - 2.45 (m, 1H), 2.29 - 2.17 (m, 3H), 2.01 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.65 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.39 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H), 0.97 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H)；LC-MS: *m/z* C₃₅H₅₉N₄O₉ [M + H]⁺ 計算值679.4，觀測值679.4。

實例2：合成(*E*)-2-((甲基胺基)甲基)-4-(2,5,8,11,14,17,20-六氧雜三十三烷-23-醯基)哌嗪-1-甲酸2-甲氧基-4-((8-甲基壬-6-烯醯胺基)甲基)苯酯(化合物2)



化合物G之製備：

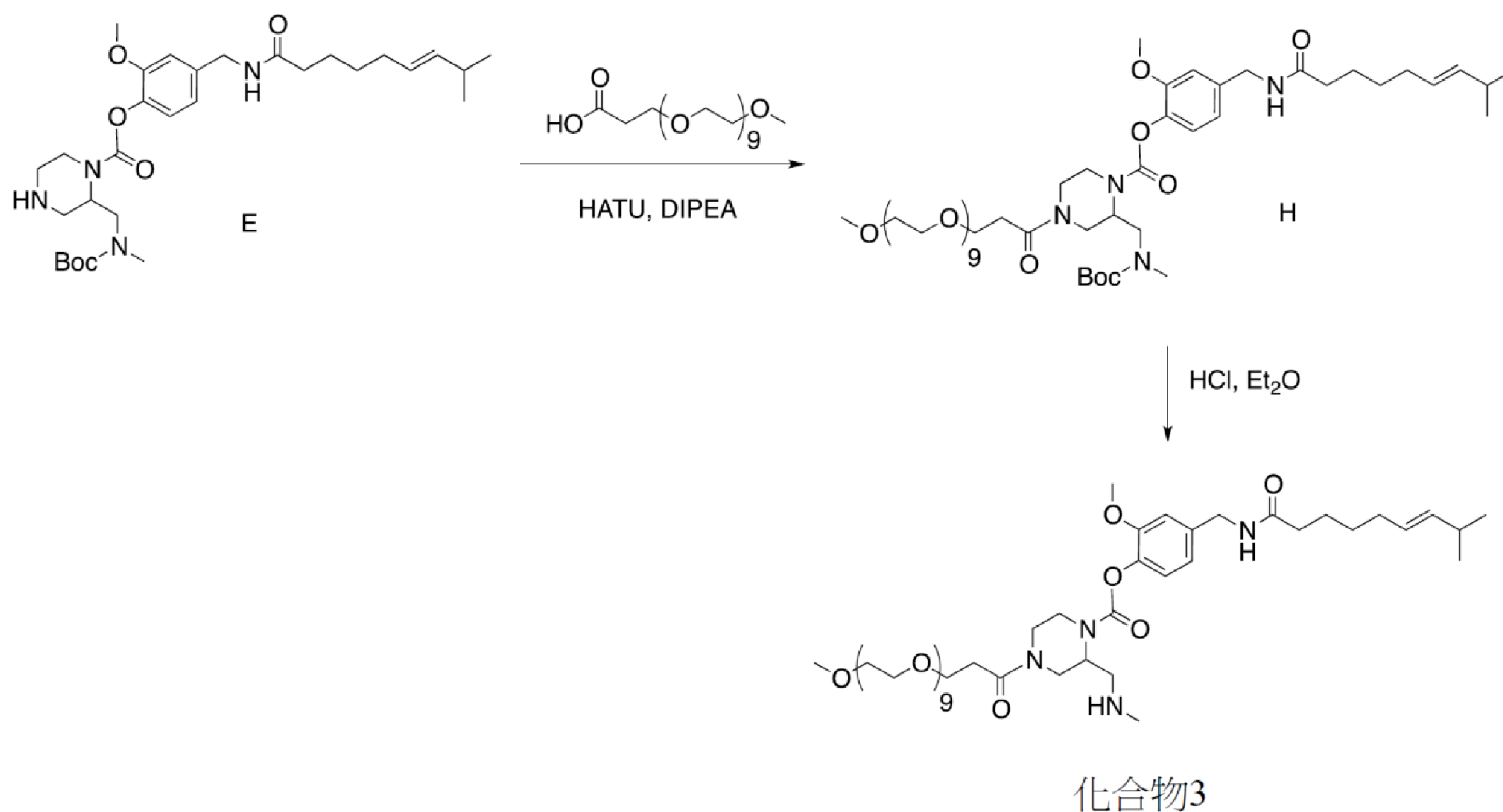
【0254】在通用程序4之後，使COOH-CM-PEG[6]-OMe (400 mg, 1.09 mmol)、HATU (445 mg, 1.17 mmol)、DIEA (466 mg, 0.63 mL, 3.60 mmol)與化合物E (507 mg, 0.90 mmol)反應，產生粗化合物G。其經由急驟層析純化，得到呈透明黏稠油狀物之化合物G (716 mg, 87%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.09 - 6.95 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.82 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.41 - 5.27 (m, 2H), 4.70 - 4.43 (m, 2H), 4.40 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.19 - 3.86 (m, 2H), 3.86 - 3.71 (m, 6H), 3.65 (s, 22H), 3.57 - 3.44 (m, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.31 - 2.62 (m, 8H), 2.26 - 2.18 (m, 3H), 1.99 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.52 - 1.32 (m, 11H), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H)；LC-MS: *m/z* C₄₆H₇₉N₄O₁₄ [M + H]⁺ 計算值911.6，觀測值911.5。

化合物2之製備：

【0255】在通用程序5之後，將化合物G (665 mg, 0.73 mmol)轉化成化合物2 (黏稠淺黃色油狀物，553 mg, 89%)。¹H NMR (500 MHz,

CD₃OD) δ 7.15 - 7.01 (m, 2H), 6.94 - 6.86 (m, 1H), 5.44 - 5.32 (m, 2H), 4.84 - 4.44 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.33 - 4.08 (m, 2H), 3.90 - 3.36 (m, 35H), 3.31 - 2.94 (m, 3H), 2.91 - 2.77 (m, 3H), 2.45 - 2.30 (m, 1H), 2.30 - 2.15 (m, 3H), 2.02 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.65 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 1.40 (p, J = 7.6 Hz, 2H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 6H) ; LC-MS: m/z C₄₁H₇₁N₄O₁₂ [M + H]⁺ 計算值811.5, 觀測值811.4。

實例3：合成(E)-4-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29-十氧雜三十二烷-32-醯基)-2-((甲基胺基)甲基)哌嗪-1-甲酸2-甲氧基-4-((8-甲基壬-6-烯醯胺基)甲基)苯酯(化合物3)



化合物G之製備：

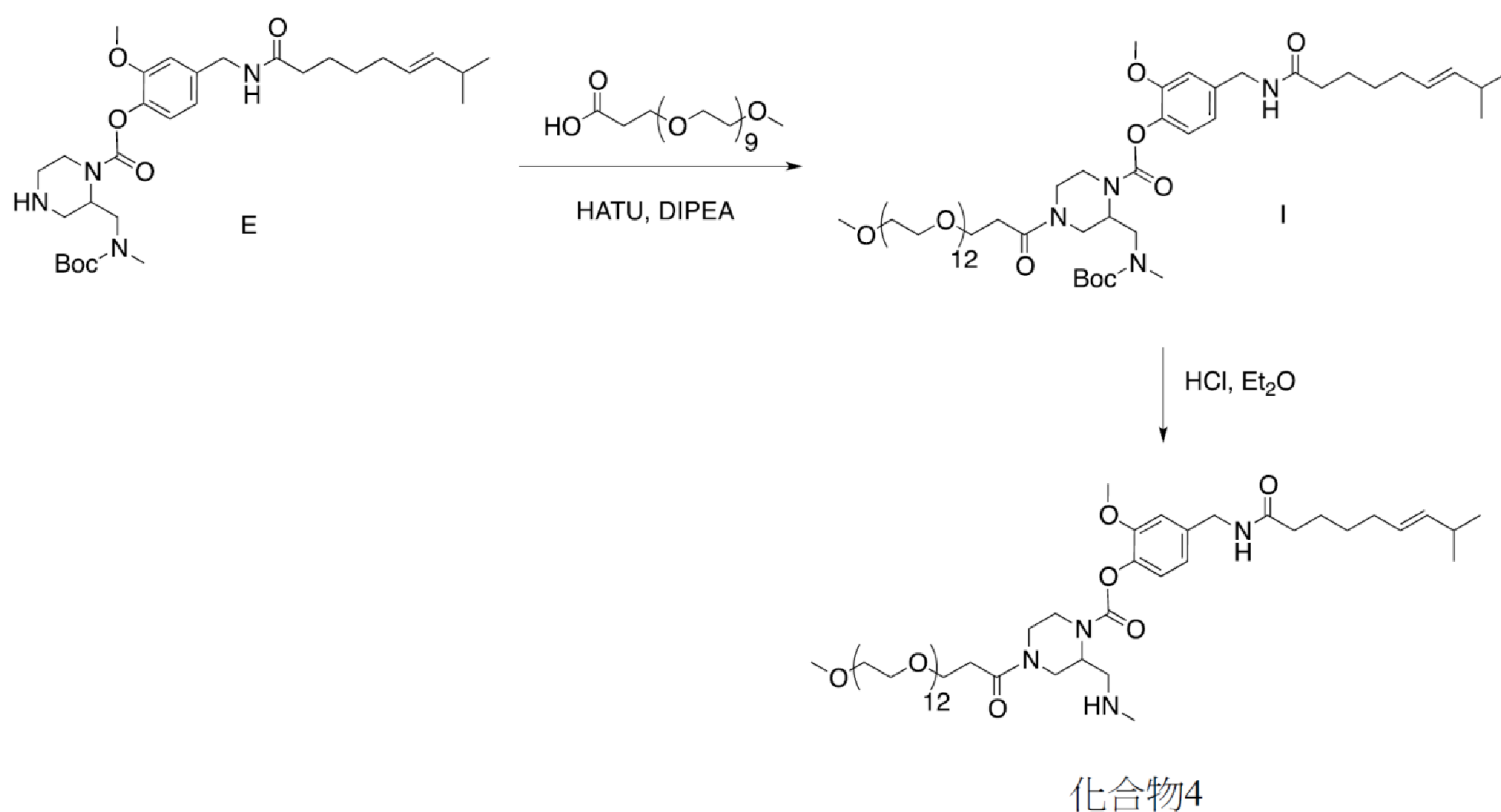
【0256】 在通用程序4之後，使COOH-M-PEG[9]-OMe (400 mg, 0.80 mmol)、HATU (331 mg, 0.87 mmol)、DIPEA (347 mg, 0.47 mL, 2.68 mmol)與化合物E (373 mg, 0.67 mmol)反應，產生粗化合物H。其經由HPLC純化，產生呈透明黏稠油狀物之化合物H (519 mg, 74%)。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.08 - 6.91 (m, 1H), 6.86 (s, 1H),

6.81 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.40 - 5.24 (m, 2H), 4.71 - 4.42 (m, 2H), 4.37 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.19 - 3.84 (m, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.63 (s, 34H), 3.55 - 3.40 (m, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.32 - 2.53 (m, 8H), 2.25 - 2.15 (m, 3H), 1.97 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.63 (p, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.48 - 1.33 (m, 11H), 0.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H) ; LC-MS: m/z $C_{52}H_{91}N_4O_{17}$ $[M + H]^+$ 計算值1043.6，觀測值1043.5。

化合物3之製備：

【0257】向配備有攪拌棒及Ar入口之Ar吹掃的直火烘乾之100 mL RBF中裝入化合物H (463 mg, 0.44 mmol)及甲醇HCl (3M, 50 mL)。在油浴中將溶液加熱至40℃且攪拌2 h。真空濃縮反應混合物且置於高真空下12 h。隨後將粗產物溶解於最少量之 CH_2Cl_2 中且緩慢添加至含有己烷/ Et_2O (50 mL, 1:1)之離心管中。將所得高度黏稠的灰白色沈澱離心成離心塊且傾析上清液。將產物溶解且再沈澱三次，得到呈黏稠黃色油狀物之化合物3 (391 mg, 91%)。 ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 7.13 - 7.01 (m, 2H), 6.94 - 6.86 (m, 1H), 5.43 - 5.32 (m, 2H), 4.80 - 4.53 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.31 - 4.07 (m, 2H), 4.01 - 3.40 (m, 44H), 3.36 (s, 3H), 3.29 - 3.02 (m, 3H), 2.92 - 2.79 (m, 3H), 2.44 - 2.30 (m, 1H), 2.30 - 2.18 (m, 3H), 2.01 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.64 (p, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.39 (p, $J = 7.5$ Hz, 2H), 0.97 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H) ; LC-MS: m/z $C_{47}H_{83}N_4O_{15}$ $[M + H]^+$ 計算值943.6，觀測值943.4。

實例4：合成(*E*)-4-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38-十三氧雜四十一烷-41-醯基)-2-((甲基胺基)甲基)哌嗪-1-甲酸2-甲氧基-4-((8-甲基壬-6-烯醯胺基)甲基)苯酯(化合物4)



化合物I之製備：

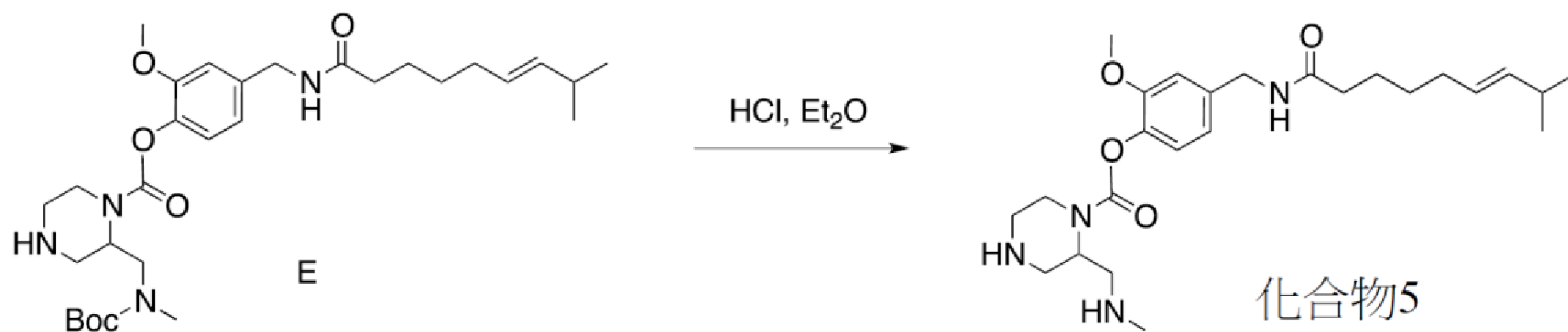
【0258】 在通用程序4之後，使COOH-CM-PEG[12]-OMe (400 mg，0.63 mmol)、HATU (262 mg，0.69 mmol)、DIEA (274 mg，0.37 mL，2.12 mmol)與化合物E (295 mg，0.53 mmol)反應，產生粗化合物I。其經由HPLC純化，產生呈透明黏稠油狀物之化合物I (338 mg，54%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.09 - 6.95 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.82 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.41 - 5.25 (m, 2H), 4.76 - 4.46 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.27 - 3.90 (m, 2H), 3.81 (s, 6H), 3.64 (s, 46H), 3.58 - 3.47 (m, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.36 - 2.60 (m, 8H), 2.27 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.25 - 2.16 (m, 1H), 1.98 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.64 (p, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.52 - 1.33 (m, 11H), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H)；LC-MS: *m/z* C₅₃H₉₅N₄O₁₈ [M - Boc + 2H]⁺計算值1075.7，觀測值1075.6。

化合物4之製備：

【0259】 在通用程序5之後，將化合物I (303.5 mg，0.26 mmol)轉

化成化合物**4** (黏稠黃色油狀物, 214 mg, 75%)。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ 7.14 - 7.02 (m, 2H), 6.94 - 6.87 (m, 1H), 5.43 - 5.33 (m, 2H), 4.76 - 4.58 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.33 - 4.16 (m, 2H), 4.16 - 3.40 (m, 56H), 3.37 (s, 3H), 3.29 - 3.08 (m, 3H), 2.91 - 2.80 (m, 3H), 2.45 - 2.32 (m, 1H), 2.29 - 2.20 (m, 3H), 2.01 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.65 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 1.40 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 6H); LC-MS: m/z C₅₃H₉₅N₄O₁₈ [M + H]⁺ 計算值1075.7, 觀測值1075.4。

實例5：合成(*E*)-2-((甲基胺基)甲基)哌嗪-1-甲酸2-甲氧基-4-((8-甲基壬-6-烯醯胺基)甲基)苯酯(化合物5)

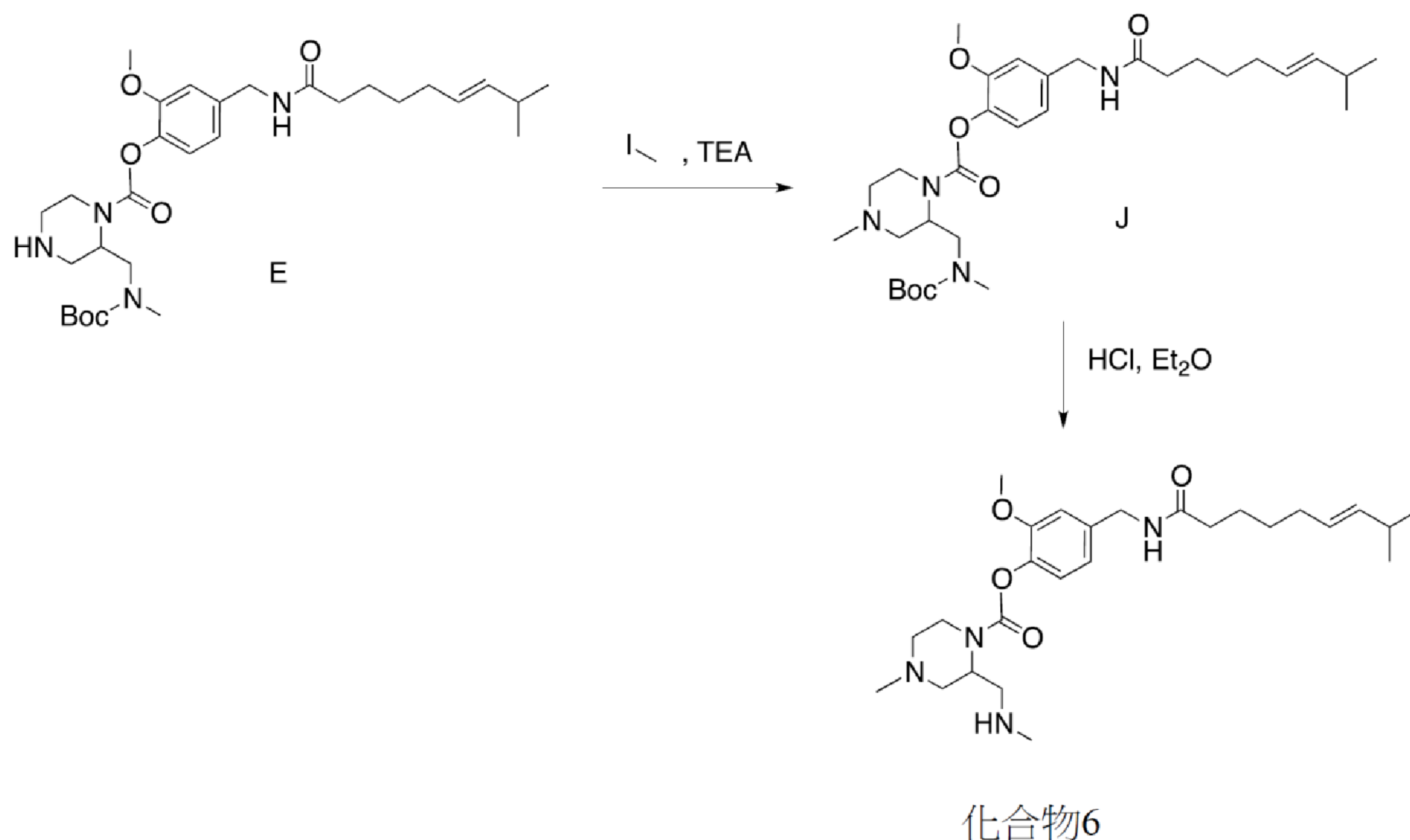


【0260】 向配備有攪拌棒及Ar入口之Ar吹掃的直火烘乾之50 mL RBF中裝入化合物**E** (150 mg, 0.27 mmol)及甲醇HCl (3M, 20 mL)。在油浴中將溶液加熱至40℃且攪拌5 h。真空濃縮反應混合物且置於高真空下12 h。隨後將粗產物溶解於最少量之CH₂Cl₂中且緩慢添加至含有Et₂O (50 mL)之離心管中。將所得灰白色沈澱離心成離心塊且傾析上清液。將產物溶解且再沈澱三次, 得到呈灰白色固體之化合物**5** (103 mg, 77%)。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.44 - 5.33 (m, 2H), 5.13 - 4.96 (m, 1H), 4.63 - 4.21 (m, 4H), 3.89 (s, 4H), 3.66 - 3.42 (m, 4H), 3.38 - 3.35 (m, 1H), 3.31 - 3.20 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.30 - 2.19 (m, 3H), 2.02 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.65 (p, J = 7.6 Hz, 2H), 1.40 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 0.98 (d, J =

6.8 Hz, 6H) ; LC-MS: m/z $C_{25}H_{41}N_4O_4$ $[M + H]^+$ 計算值461.3, 觀測值461.3。

實例6：合成(*E*)-4-甲基-2-((甲基胺基)甲基)哌嗪-1-甲酸2-甲氧基-4-((8-甲基壬-6-烯醯胺基)甲基)苯酯(化合物6)



化合物J之製備：

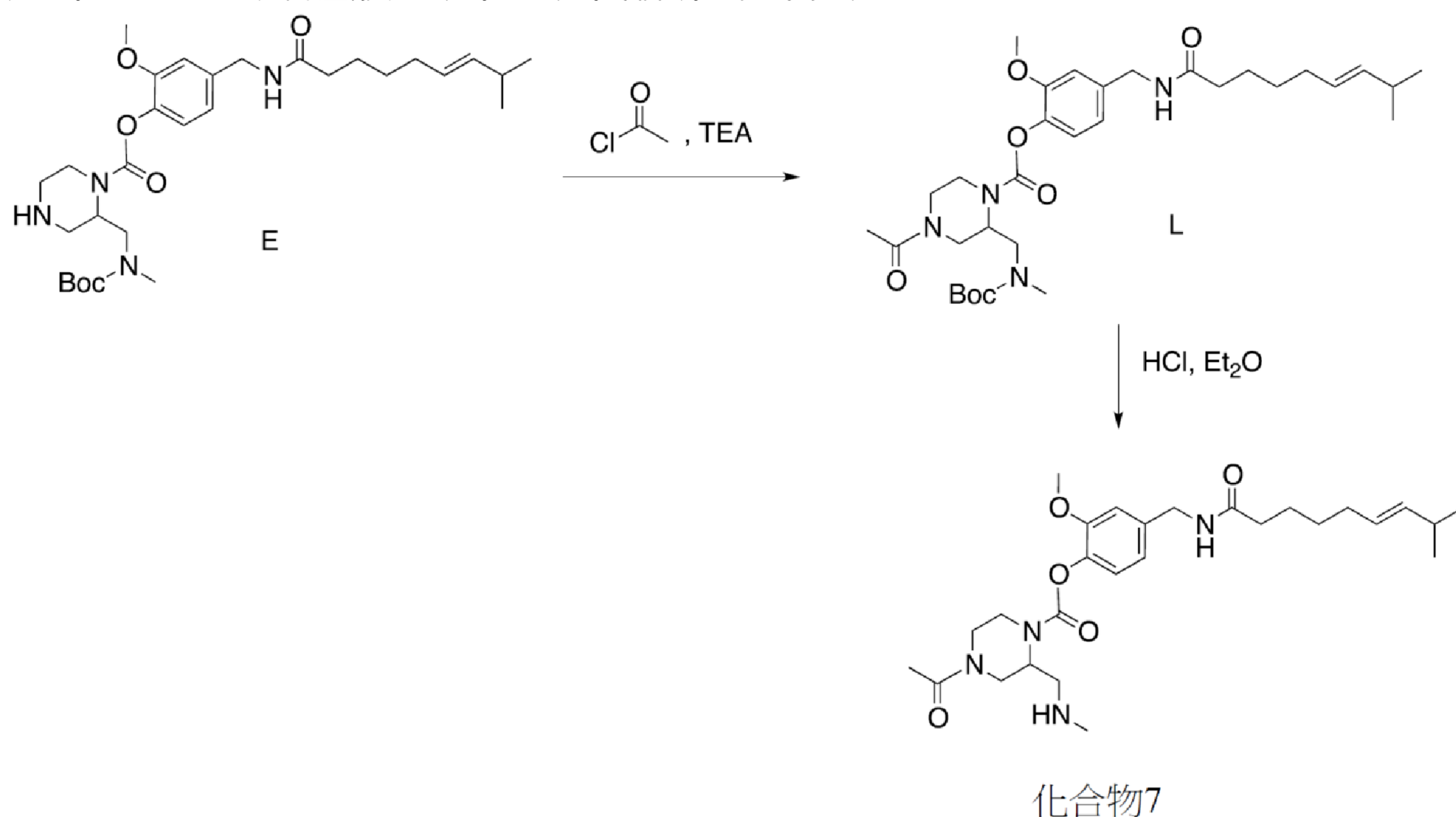
【0261】向配備有攪拌棒及Ar入口之Ar吹掃之50 mL圓底燒瓶中裝入化合物E (200 mg, 0.36 mmol)、三乙胺(44 mg, 0.06 mL, 0.43 mmol)、 CH_2Cl_2 (20 mL)且在冰浴中冷卻至0℃。攪拌10 min之後,隨後添加碘甲烷(511 mg, 0.22 mL, 3.60 mmol)且在rt下攪拌所得溶液18小時。真空濃縮反應混合物且經由急驟層析純化粗物質,得到呈灰白色固體之化合物J。LC-MS: m/z $C_{31}H_{51}N_4O_6$ $[M + H]^+$ 計算值575.4, 觀測值575.4。

化合物6之製備：

【0262】向配備有攪拌棒及Ar入口之Ar吹掃的直火烘乾之50

mLRBF中裝入中間物J (206.6 mg, 0.36 mmol)及甲醇HCl (3M, 20 mL)。在油浴中將溶液加熱至40℃且攪拌18 h。真空濃縮反應混合物且置於高真空下12 h。隨後將粗產物溶解於最少量之EtOH中且緩慢添加至含有Et₂O/己烷(50 mL, 1:1)之離心管中。將所得灰白色沈澱離心成離心塊且傾析上清液。將產物溶解且再沈澱三次，得到呈灰白色固體之**化合物6** (89.7 mg, 52%，經2個步驟)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.14 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.44 - 5.33 (m, 2H), 5.18 - 4.93 (m, 1H), 4.62 - 4.40 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.00 - 3.81 (m, 4H), 3.66 (dd, *J* = 50.3, 13.1 Hz, 3H), 3.52 - 3.44 (m, 1H), 3.30 - 3.14 (m, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.86 (d, *J* = 24.7 Hz, 3H), 2.31 - 2.18 (m, 3H), 2.02 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.65 (p, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.40 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H), 0.98 (dd, *J* = 6.8, 1.8 Hz, 6H)；LC-MS: *m/z* C₂₆H₄₃N₄O₄ [M + H]⁺計算值475.3，觀測值475.3。

實例7：合成(E)-4-乙醯基-2-((甲基胺基)甲基)哌嗪-1-甲酸2-甲氧基-4-((8-甲基壬-6-烯醯胺基)甲基)苯酯(化合物7)



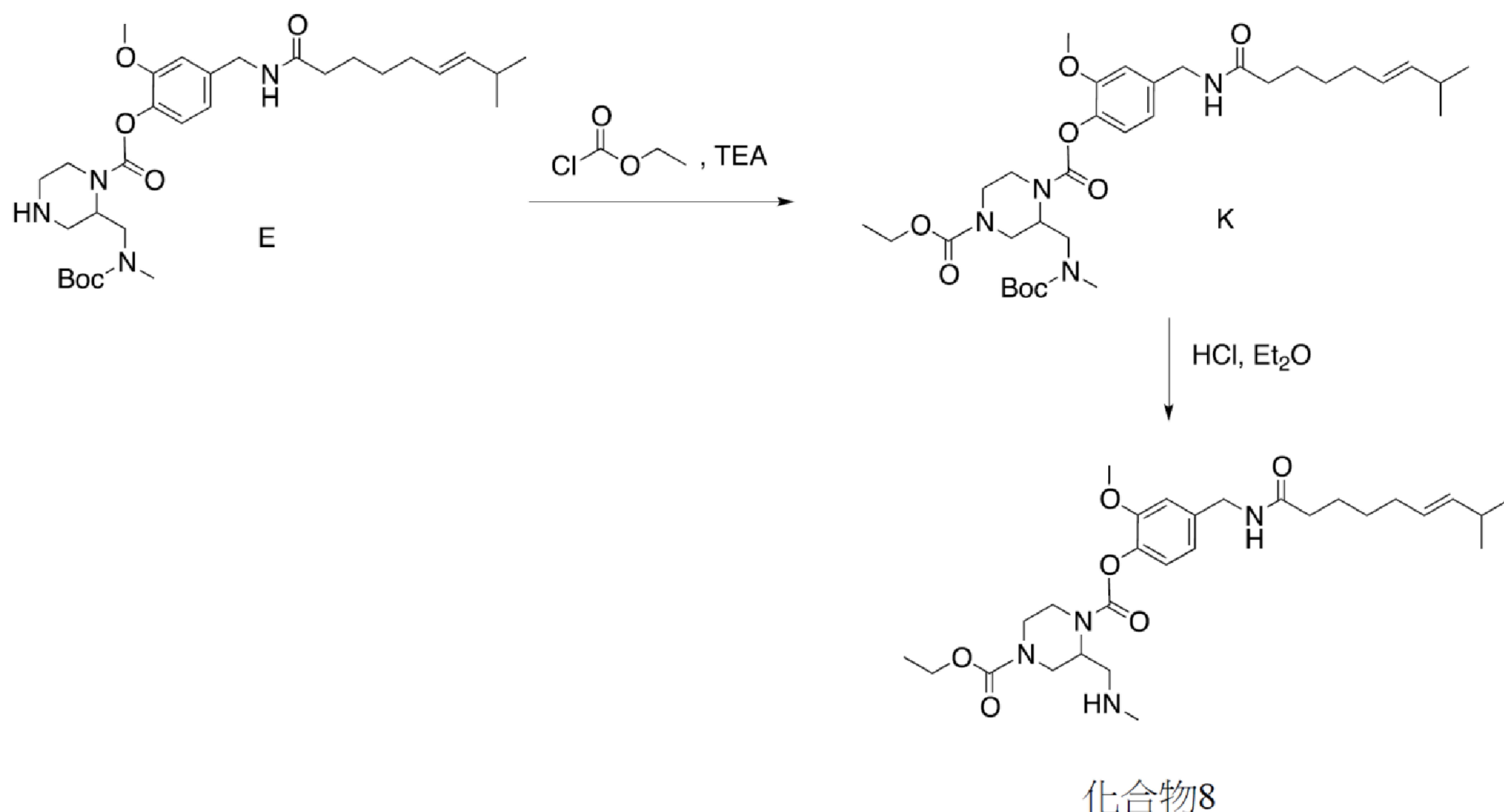
化合物L之製備：

【0263】 向配備有攪拌棒及Ar入口之Ar吹掃的100 mL圓底燒瓶中裝入化合物E (500 mg, 0.89 mmol)、CH₂Cl₂ (40 mL)且在冰浴中冷卻至0℃。添加三乙胺(99.3 mg, 0.14 mL, 0.98 mmol)且攪拌所得溶液10 min。隨後添加乙醯氯(84.0 mg, 0.076 mL, 1.07 mmol)且在0℃下攪拌1 h。真空濃縮反應混合物且經由急驟層析純化粗灰白色固體，得到呈白色固體之化合物L (464 mg, 87%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.08 - 6.94 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.81 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.41 - 5.26 (m, 2H), 4.72 - 4.42 (m, 2H), 4.38 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.21 - 4.02 (m, 1H), 3.88 - 3.57 (m, 5H), 3.56 - 2.73 (m, 7H), 2.25 - 2.09 (m, 6H), 1.98 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.64 (p, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.50 - 1.34 (m, 11H), 0.94 (d, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 6H)；LC-MS: *m/z* C₃₂H₅₁N₄O₇ [M + H]⁺計算值603.4，觀測值603.4。

化合物7之製備：

【0264】 在通用程序E之後，將化合物L (414 mg, 0.69 mmol)轉化為化合物7 (自由流動白色粉末, 362 mg, 98%)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.10 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.42 - 5.31 (m, 2H), 4.85 - 4.55 (m, 1H), 4.53 - 4.40 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.32 - 4.11 (m, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.91 - 3.77 (m, 3H), 3.69 - 3.34 (m, 3H), 3.15 (td, *J* = 13.2, 12.7, 4.3 Hz, 2H), 2.86 - 2.69 (m, 3H), 2.31 - 2.11 (m, 6H), 2.00 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.64 (p, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.38 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H)；LC-MS: *m/z* C₂₇H₄₃N₄O₅ [M + H]⁺計算值503.3，觀測值503.3。

實例8：合成(E)-1-(2-甲氧基-4-((8-甲基壬-6-烯醯胺基)甲基)苯基) 2-((甲基胺基)甲基)哌嗪-1,4-二甲酸4-乙酯(化合物8)



化合物K之製備：

【0265】 向配備有攪拌棒及Ar入口之Ar吹掃的25 mL圓底燒瓶中裝入化合物E (150 mg, 0.27 mmol)、CH₂Cl₂ (15 mL)且在冰浴中冷卻至0℃。添加三乙胺(32 mg, 45 μL, 0.32 mmol)且攪拌所得溶液10 min。隨後添加氯甲酸乙酯(32 mg, 28 μL, 0.30 mmol)且在0℃下攪拌1 h。真空濃縮反應混合物且呈蓬鬆灰白色固體之化合物K不經進一步純化即繼續使用。

化合物8之製備：

向裝備有攪拌棒及Ar入口之Ar吹掃的直火烘乾之25 mL RBF中裝入化合物K (170.9 mg, 0.27 mmol)及甲醇HCl (3M, 10 mL)。在油浴中將溶液加熱至40℃且攪拌1 h。真空濃縮反應混合物且置於高真空下12 h。隨後將粗產物溶解於最少量之EtOH中且緩慢添加至含有Et₂O/己烷(50 mL, 1:1)之離心管中。將所得白色沈澱離心成離心塊且傾析上清液。將

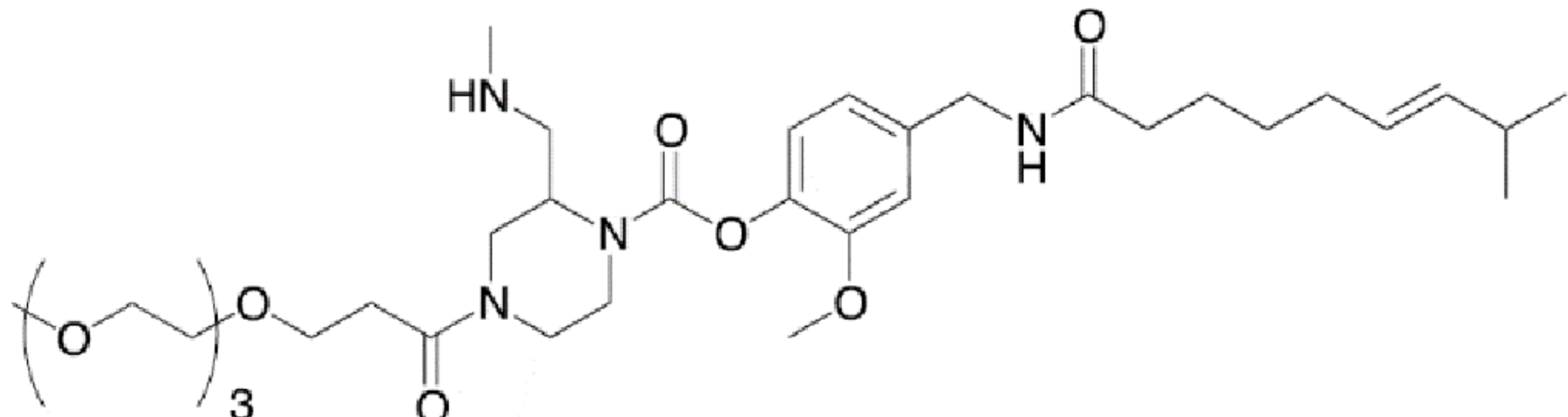
產物溶解且再沈澱三次，得到呈白色固體之化合物**8** (155 mg，<99%，經2個步驟)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 1H), 5.46 - 5.33 (m, 2H), 4.65 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.32 - 4.02 (m, 5H), 3.92 - 3.83 (m, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.29 - 3.17 (m, 3H), 2.91 - 2.71 (m, 3H), 2.31 - 2.19 (m, 3H), 2.02 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.66 (p, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.45 - 1.38 (m, 2H), 1.33 (dt, *J* = 10.9, 7.1 Hz, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)；LC-MS: *m/z* C₂₈H₄₅N₄O₆ [M + H]⁺ 計算值533.3，觀測值533.3。

活體外分析

實例9：溶解度分析

【0266】 為了測定本文所描述之化合物之水溶解度，在DI水中以50或100 mg/mL培育以下化合物之HCl鹽，且目視檢查不可溶物質。

【0267】 表1：化合物1之溶解度分析資料

化合物	結構	DI水中之溶解性
01		>100 mg/mL

實例10：活體外(pH穩定性)分析

【0268】 原型藥(例如辣椒鹼)自本文所描述之化合物之釋放係藉由若干化合物之穩定性測試證實。本文所描述之化合物為pH活化前藥之實例，從而在暴露於特定pH時，測定分子內環化釋放反應之半衰期。分子內環化釋放反應引起伴隨環狀脲之形成，釋放原型藥。

【0269】 在所指示之緩衝液/生物培養基中培育化合物。反應在室溫或37℃下進行。在一些實施例中，可用於測試本文所描述之化合物之環化

釋放之緩衝劑中的其他常見成分/調配物包括(但不限於)：*N*-(2-乙醯胺基)-2-胺基乙磺酸、*N*-(2-乙醯胺基)亞胺基二乙酸、2-胺基-2-甲基-1,3-丙二醇、碳酸氫鹽、*N,N*-雙(2-羥乙基)甘胺酸、2-雙(2-羥乙基)胺基-2-(羥甲基)-1,3-丙二醇、3-(環己胺基)-1-丙磺酸、2-(環己胺基)乙磺酸、碳酸鹽、檸檬酸鹽、4-(2-羥乙基)-1-哌嗪丙磺酸、甘胺酸鹽、甘胺醯基-甘胺酸鹽、4-(2-羥乙基)哌嗪-1-乙磺酸、4-嗎啉乙磺酸、4-嗎啉丙磺酸、1,4-哌嗪二乙磺酸、磷酸鹽、酒石酸鹽、2-[(2-羥基-1,1-雙(羥甲基)乙基)胺基]乙磺酸、參(2-羥乙基)胺及EDTA鹽。

【0270】 在特定時間點收集樣本，用含1.0% TFA之乙腈溶液淬滅以停止環化釋放反應，且藉由HPLC分析所釋放辣椒鹼、環狀脲副產物之形成及起始化合物在血漿及腦脊髓液(CSF)中之消耗。如表1中所示，醯化前藥(化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物7及化合物8)及非醯化前藥(化合物5及化合物6)均展現在模擬生理學條件下之快速分子內環化釋放(亦即所有前藥均展現在pH 7.4及37℃下轉化成辣椒鹼之半衰期<5 min)。然而，如表2中所示，與非醯化之前藥(化合物6)相比，醯化哌嗪前藥(化合物1、化合物2、化合物3、化合物7及化合物8)展現於室溫(RT)在pH 4.5下之穩定性顯著且出人意料的增加。因此，由於本文所描述之醯化哌嗪前藥展現在pH 4.5下溶液狀態穩定性增加，因此此等前藥應提供合理的時間窗口以便在投與之前(例如0至4小時)保持/操縱前藥之劑量調配物，而不實質性轉化成活性藥物(亦即辣椒鹼)。

表2：化合物1至化合物8之環化釋放資料

化合物	在pH 4.5及RT下之分子內環化釋放半衰期(T _{1/2}) ^a	在pH 7.4及37℃下之分子內環化釋放半衰期(T _{1/2}) ^b
01	43.3小時	~0.8 min
02	40.8小時	~0.7 min
03	51.0小時	~0.8 min

化合物	在pH 4.5及RT下之分子內環 化釋放半衰期(T _{1/2}) ^a	在pH 7.4及37°C下之分子內環化 釋放半衰期(T _{1/2}) ^b
04	NT	~0.6 min
05	NT	~0.4 min
06	1.3小時	~0.8 min
07	115.5小時	~0.9 min
08	46.2小時	~1.3 min

a：條件：pH=4.5 (0.1 M乙酸鈉緩衝溶液)，RT

b：條件：pH=7.4 (0.2 M參緩衝溶液)，37°C

NT=未測試

藥物動力學分析

實例11：在硬膜外投與大鼠後之測試化合物的血漿及CSF時程

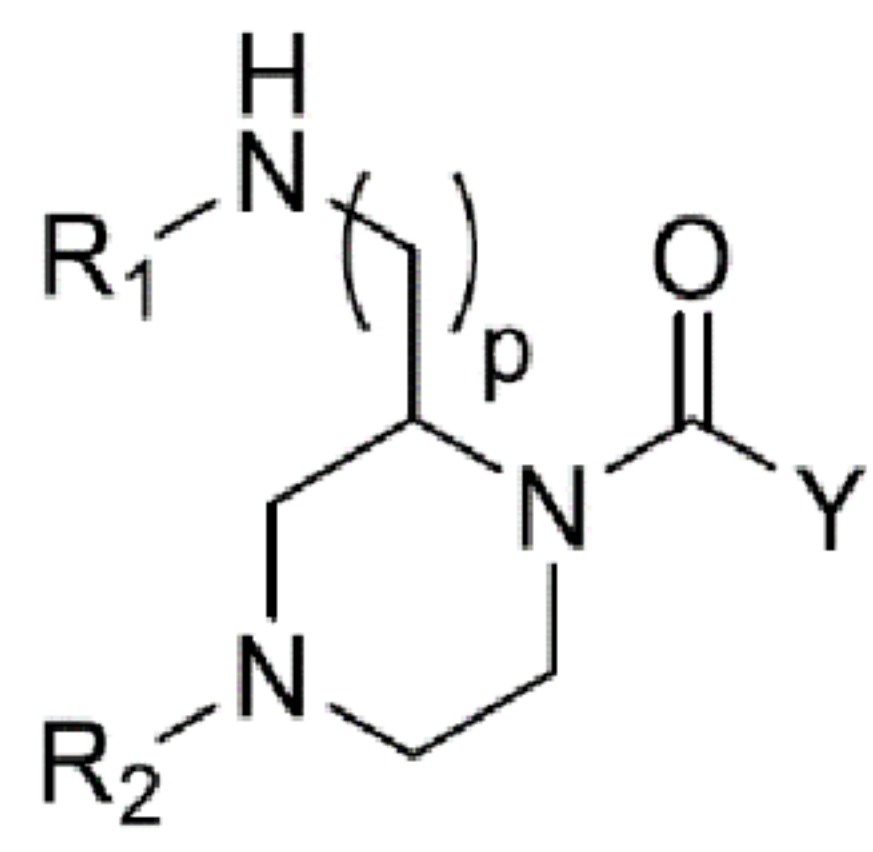
【0271】 硬膜外給藥：化合物1至化合物4及化合物7溶解於注射用無菌水中，pH調節至4.5，且隨後經由硬膜外注射給藥至雄性史泊格多利大白鼠中。化合物1至化合物4及化合物7以mg/kg體重給藥且經莫耳校正為等莫耳。在特定時間點，自頸靜脈插管將血液樣本(0.25 mL)收集至含有K₂EDTA作為抗凝血劑及10 µL 2.5 M檸檬酸鹽緩衝液(pH 3.0)作為穩定劑之導管中，以防止前藥離體轉化並針對血漿進行處理。自各大鼠給藥前及給藥後10至30分鐘及1小時、2小時及4小時收集血漿樣本。在特定時間點，經由CM分接頭將CSF樣本(0.05 mL)收集至含有K₂EDTA作為抗凝血劑及10 µL 2.5 M檸檬酸鹽緩衝液(pH 3.0)作為穩定劑之導管中，以防止前藥離體轉化。自各大鼠給藥前及給藥後10及30分鐘及1小時收集CSF樣本。測定來自測試化合物之辣椒鹼及/或所得環狀脲之血漿及CSF濃度且展示於圖1、圖2及圖3中。如圖3中所展示，所得環狀脲在所觀測到的時程內展示不同的CSF滲透。化合物1之環狀脲在等莫耳劑量下在大鼠中硬膜外給藥相應的前藥時展示所得環狀脲之最少CSF暴露量(以莫耳計)。

【0272】 本文所描述之實例及實施例僅僅係出於說明之目的且在一些實施例中，在並發明之範圍及隨附申請專利範圍之範疇內包括各種修改或改變。

【發明申請專利範圍】

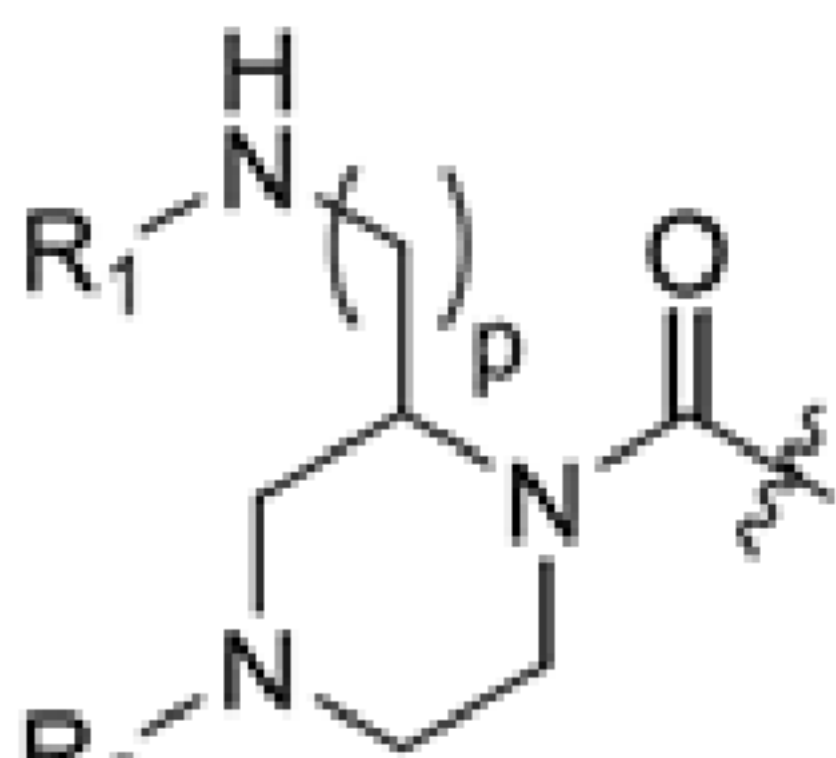
【第1項】

一種化合物，其具有式(I)之結構：



式(I)；

其中：



Y為酚系TRPV1促效劑，其中酚系羥基之氫原子經與之共價鍵置換；

R₁為氫或C₁-C₆烷基；

R₂ 為 -(CH₂CH₂O)_nR₃ 、 -C(O)(CH₂)_mO(CH₂CH₂O)_nR₃ 、 -C(O)O(CH₂CH₂O)_nR₃ 、 -C(O)N(R₄)(CH₂CH₂O)_nR₃ 、 -C(O)R₅ 、 -C(O)OR₅ 或-C(O)N(R₄)(R₅)；

R₃為氫或C₁-C₆烷基；

R₄為氫或C₁-C₆烷基；

R₅為C₁-C₅₀烷基；

m為1至10；

n為1至50；及

p為1至9；

或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物。

【第2項】

如請求項1之化合物，其中 R_2 為 $-(CH_2CH_2O)_nR_3$ 、 $-C(O)(CH_2)_mO(CH_2CH_2O)_nR_3$ 、 $-C(O)O(CH_2CH_2O)_nR_3$ 或 $-C(O)N(R_4)(CH_2CH_2O)_nR_3$ 。

【第3項】

如請求項1或請求項2之化合物，其中 R_2 為 $-C(O)(CH_2)_mO(CH_2CH_2O)_nR_3$ 。

【第4項】

如請求項1至3中任一項之化合物，其中 m 為1至5。

【第5項】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中 m 為2。

【第6項】

如請求項1或請求項2之化合物，其中 R_2 為 $-(CH_2CH_2O)_nR_3$ 。

【第7項】

如請求項1或請求項2之化合物，其中 R_2 為 $-C(O)O(CH_2CH_2O)_nR_3$ 。

【第8項】

如請求項1或請求項2之化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(CH_2CH_2O)_nR_3$ 。

【第9項】

如請求項8之化合物，其中 R_4 為氫。

【第10項】

如請求項8之化合物，其中 R_4 為 C_1-C_6 烷基。

【第11項】

如請求項1至10中任一項之化合物，其中 R_3 為氫。

【第12項】

如請求項1至10中任一項之化合物，其中 R_3 為 C_1-C_6 烷基。

【第13項】

如請求項12之化合物，其中 R_3 為 $-CH_3$ 。

【第14項】

如請求項1至13中任一項之化合物，其中 n 為1至30。

【第15項】

如請求項1至14中任一項之化合物，其中 n 為2至20。

【第16項】

如請求項1至15中任一項之化合物，其中 n 為2至12。

【第17項】

如請求項1至16中任一項之化合物，其中 n 為4至10。

【第18項】

如請求項1之化合物，其中 R_2 為 $-C(O)R_5$ 。

【第19項】

如請求項1之化合物，其中 R_2 為 $-C(O)OR_5$ 。

【第20項】

如請求項1之化合物，其中 R_2 為 $-C(O)N(R_4)(R_5)$ 。

【第21項】

如請求項18至20中任一項之化合物，其中 R_5 為 C_1-C_{25} 烷基。

【第22項】

如請求項18至21中任一項之化合物，其中 R_5 為 C_1-C_{10} 烷基。

【第23項】

如請求項18至22中任一項之化合物，其中 R_5 為 C_1-C_5 烷基。

【第24項】

如請求項23之化合物，其中 R_5 為 $-CH_3$ 。

【第25項】

如請求項1至24中任一項之化合物，其中 R_1 為 C_1-C_6 烷基。

【第26項】

如請求項1至25中任一項之化合物，其中 R_1 為 C_1-C_3 烷基。

【第27項】

如請求項1至26中任一項之化合物，其中 R_1 為 $-CH_3$ 。

【第28項】

如請求項1至26中任一項之化合物，其中 R_1 為 $-CH_2CH_3$ 。

【第29項】

如請求項1至24中任一項之化合物，其中 R_1 為氫。

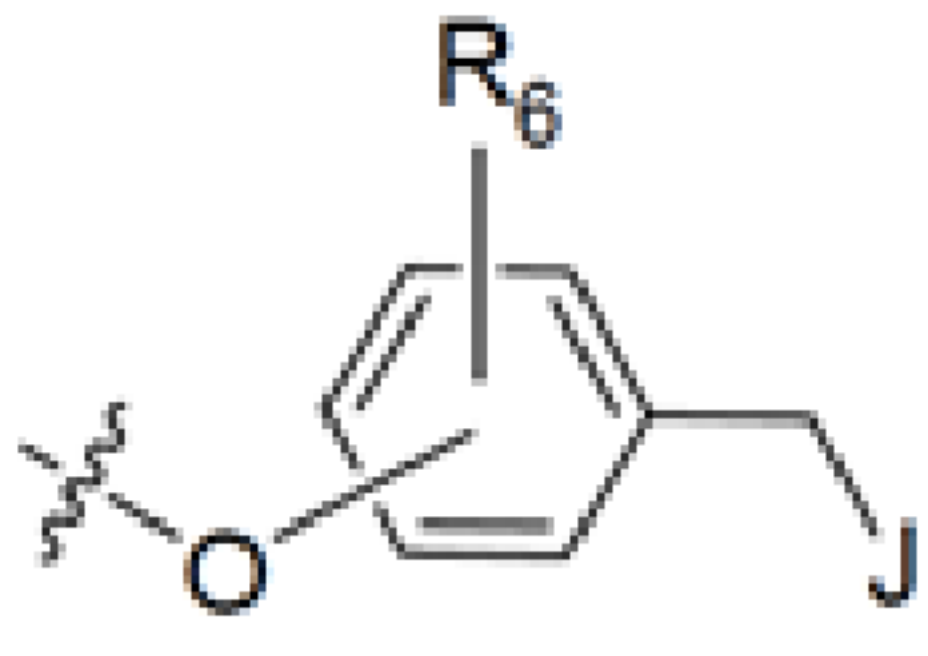
【第30項】

如請求項1至29中任一項之化合物，其中 p 為1。

【第31項】

如請求項1至29中任一項之化合物，其中 p 為2。

【第32項】

如請求項1至31中任一項之化合物，其中 Y 為 ； R_6 係獨立地選自氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-OH$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-C(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-SO_2N(C_1-C_6$ 烷

基)₂、C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基、C₁-C₆氟烷基、C₁-C₆雜烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆氟烷氧基、C₂-C₉雜環烷基、C₆-C₁₀芳基、C₁-C₉雜芳基、C₆-C₁₀芳氧基、C₁-C₆烷硫基、C₆-C₁₀芳基硫基、C₁-C₆烷基亞碲、C₆-C₁₀芳基亞碲、C₁-C₆烷基碲及C₆-C₁₀芳基碲；J為-NHC(O)R₇或-C(O)OR₇；且R₇為視情況經一或多個選自以下之基團取代之C₁-C₁₂烷基：鹵素、-CN、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-OH、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₆烷基)、-SO₂N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基、C₁-C₆氟烷基、C₁-C₆雜烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆氟烷氧基、C₂-C₉雜環烷基、C₆-C₁₀芳基、C₁-C₉雜芳基、C₆-C₁₀芳氧基、C₁-C₆烷硫基、C₆-C₁₀芳基硫基、C₁-C₆烷基亞碲、C₆-C₁₀芳基亞碲、C₁-C₆烷基碲及C₆-C₁₀芳基碲。

【第33項】

如請求項32之化合物，其中J為-NHC(O)R₇。

【第34項】

如請求項32之化合物，其中J為-C(O)OR₇。

【第35項】

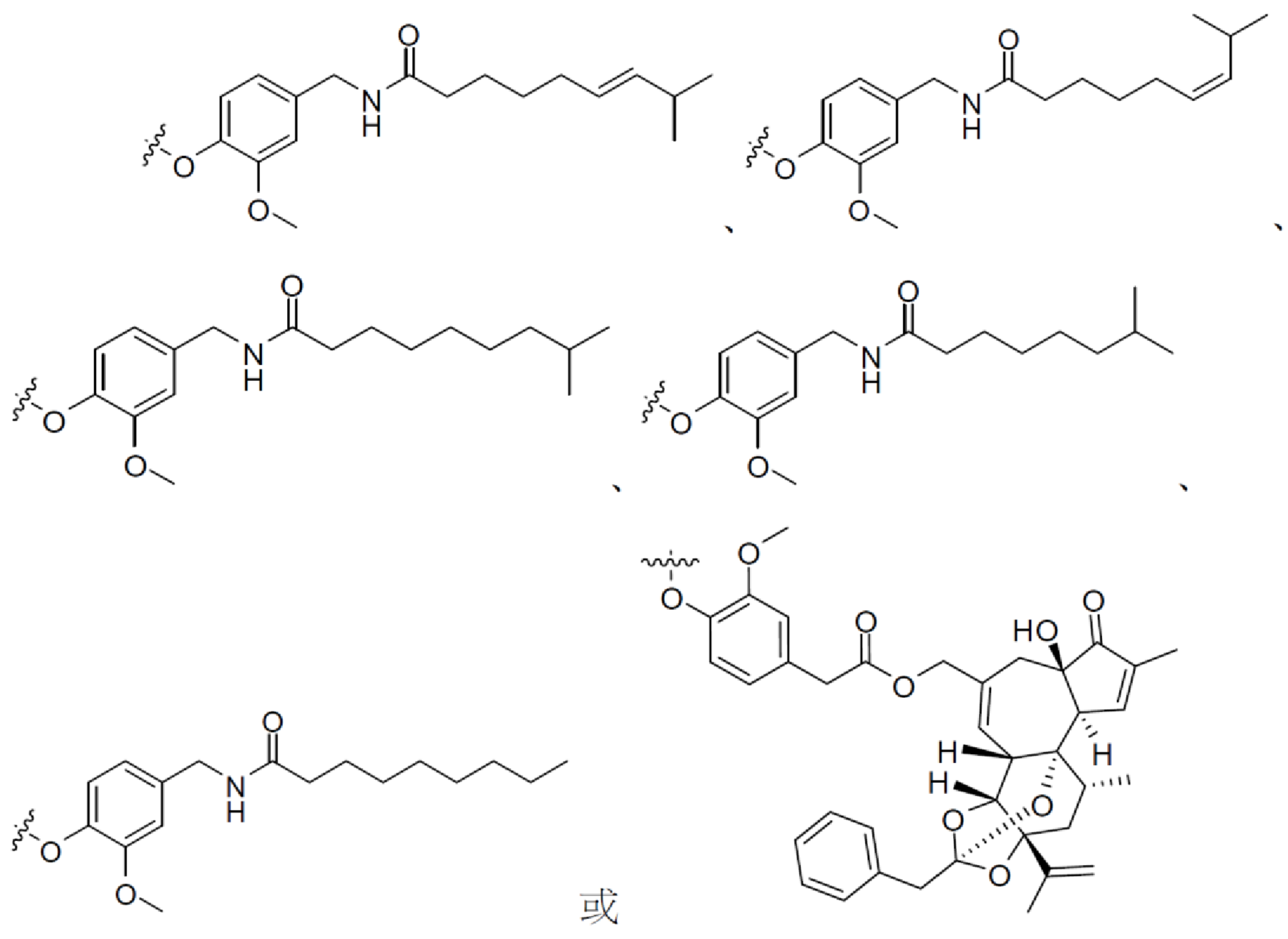
如請求項32至34中任一項之化合物，其中R₇為未經取代之C₁-C₁₂烷基。

【第36項】

如請求項32至35中任一項之化合物，其中R₆為C₁-C₆烷氧基。

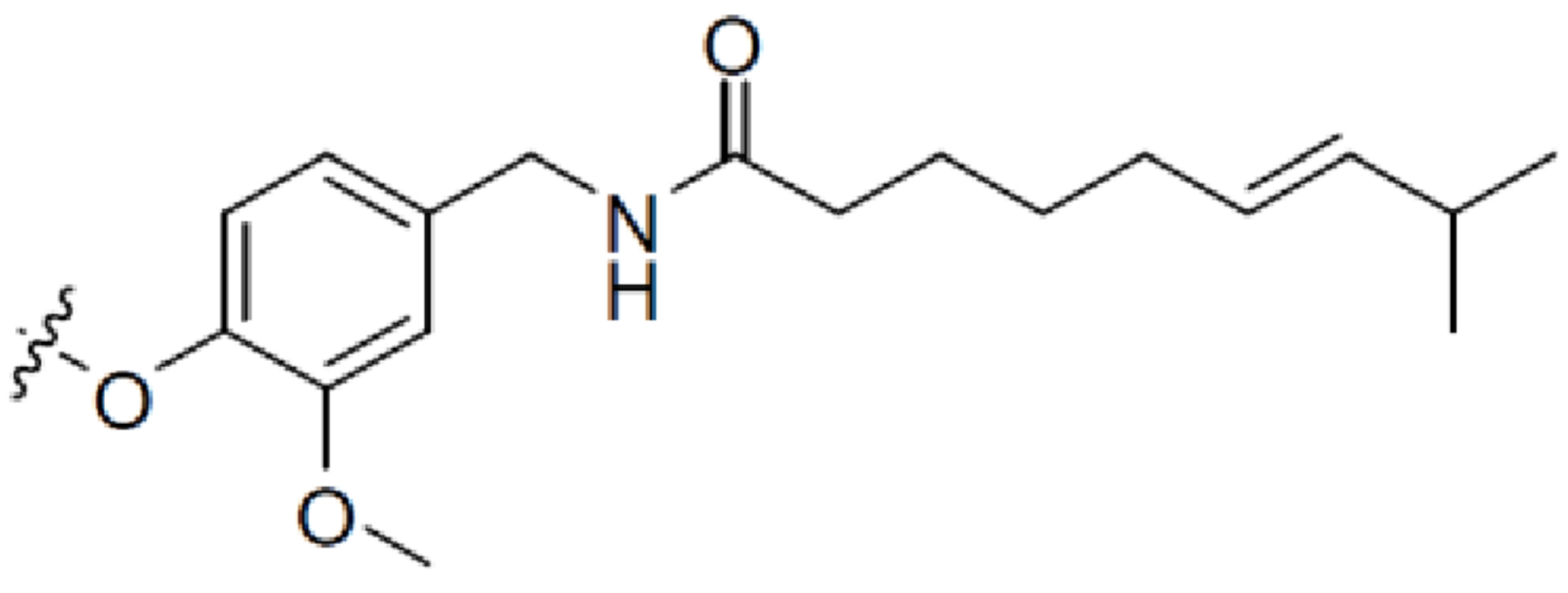
【第37項】

如請求項1至31中任一項之化合物，其中Y為



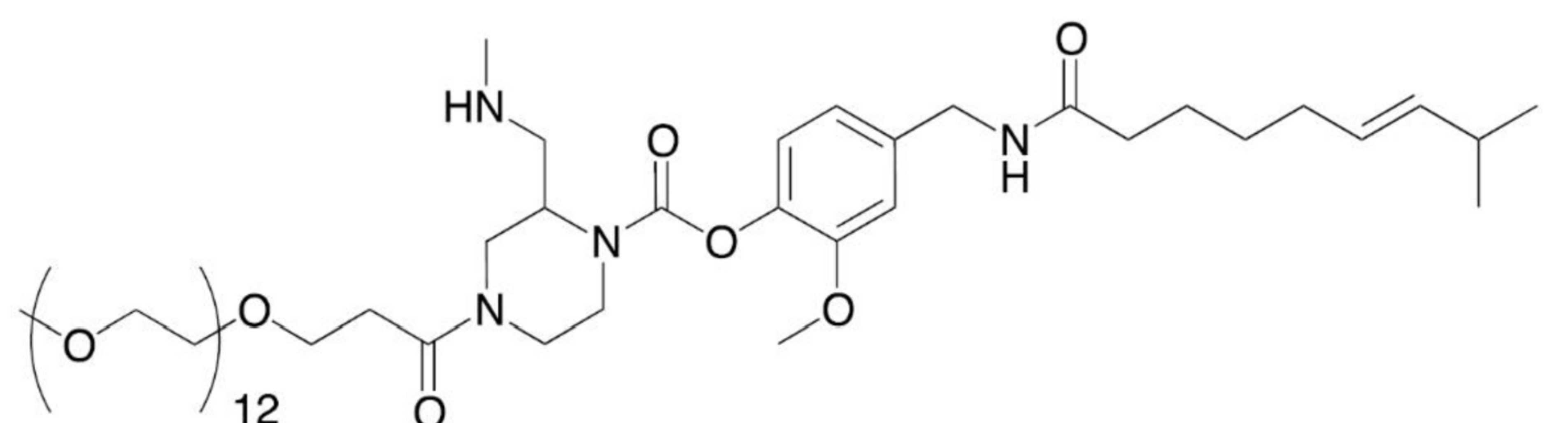
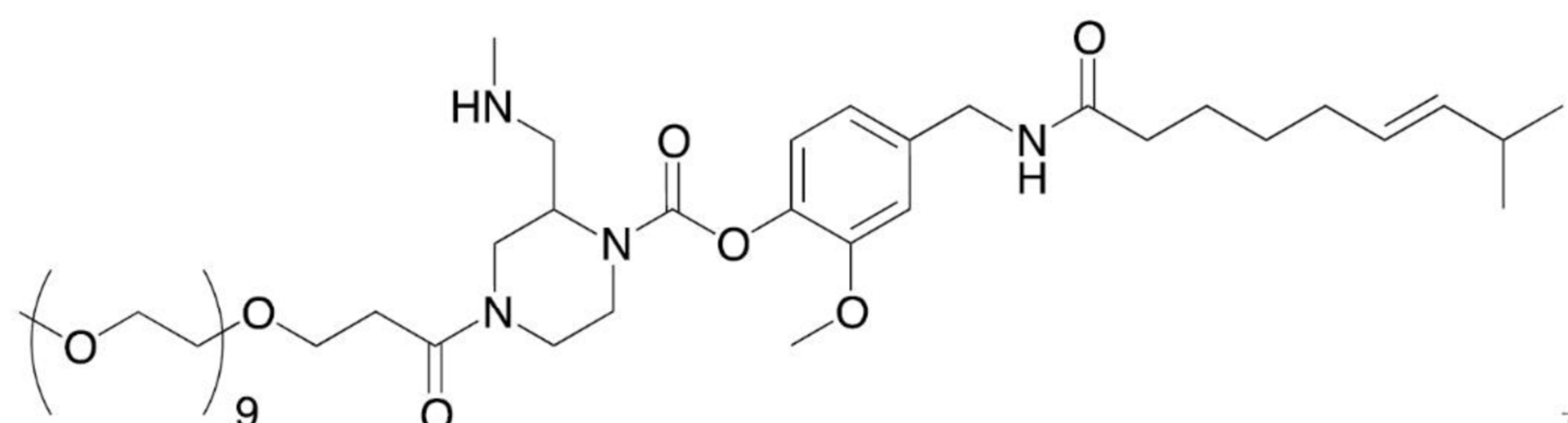
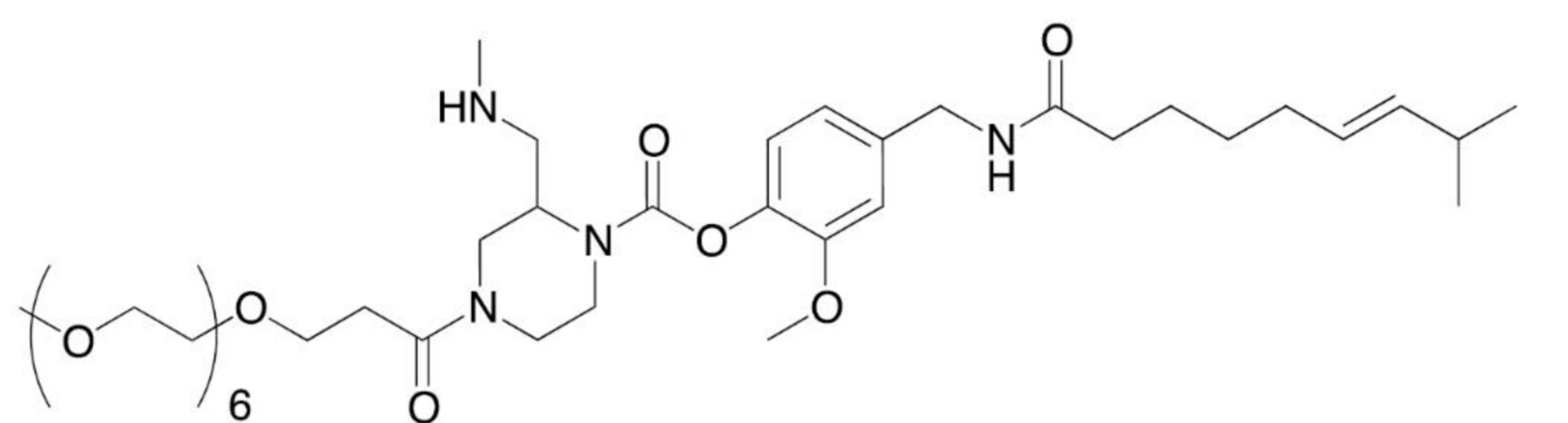
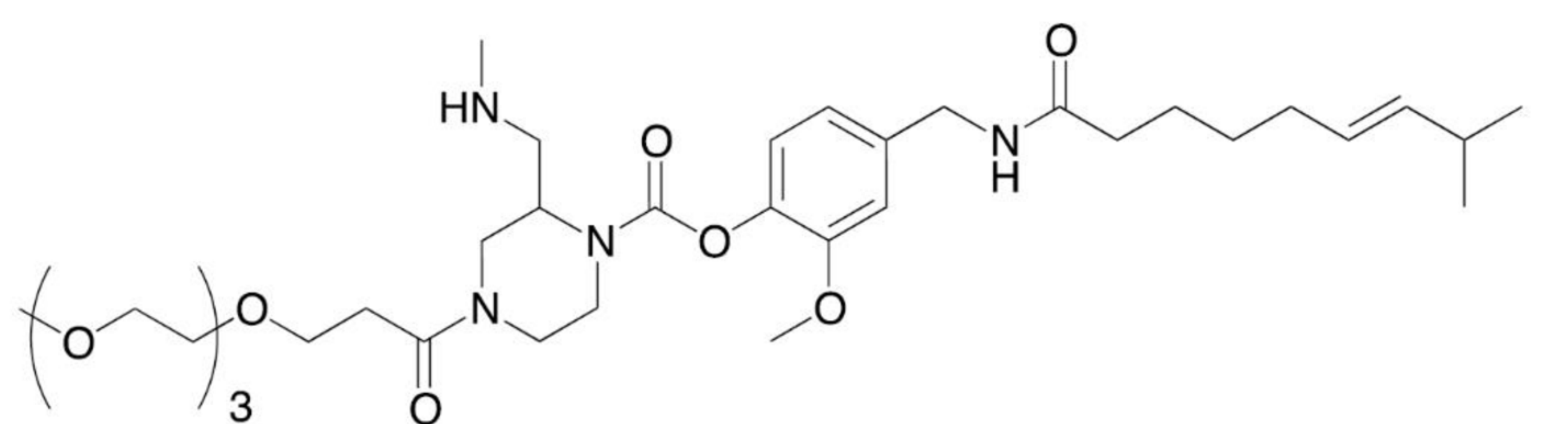
【第38項】

如請求項37之化合物，其中Y為



【第39項】

一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物，其具有以下結構：

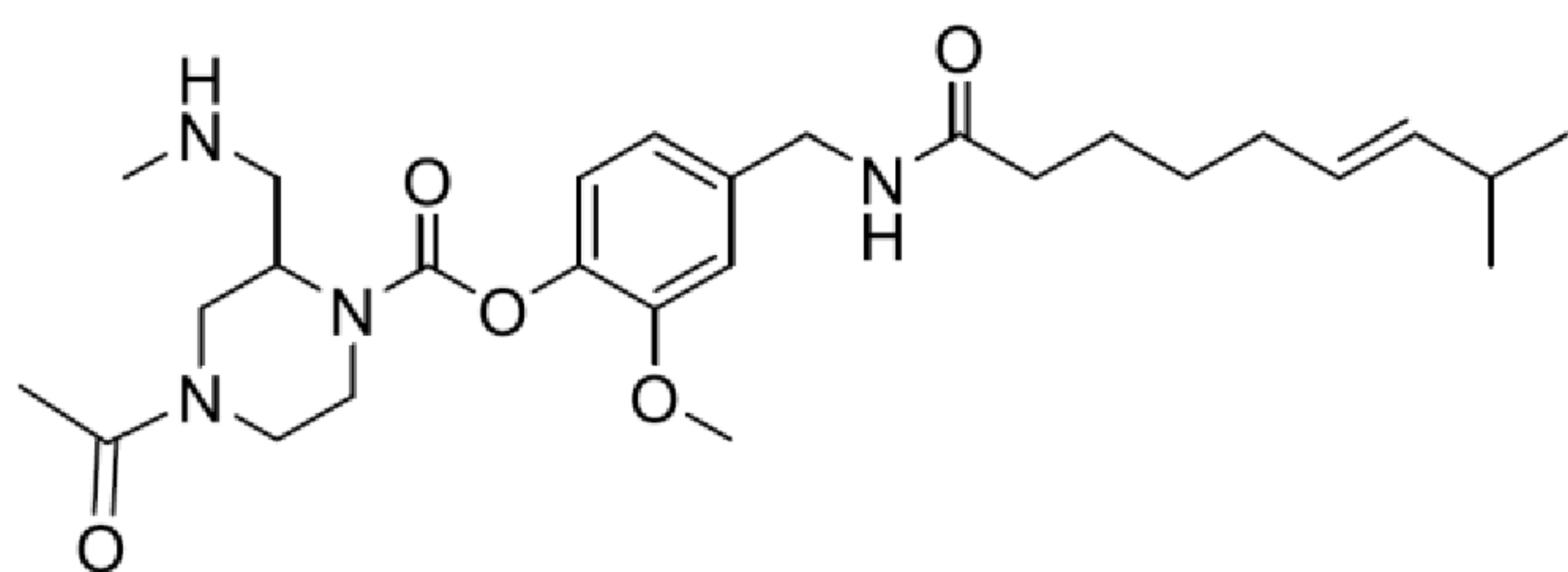


或

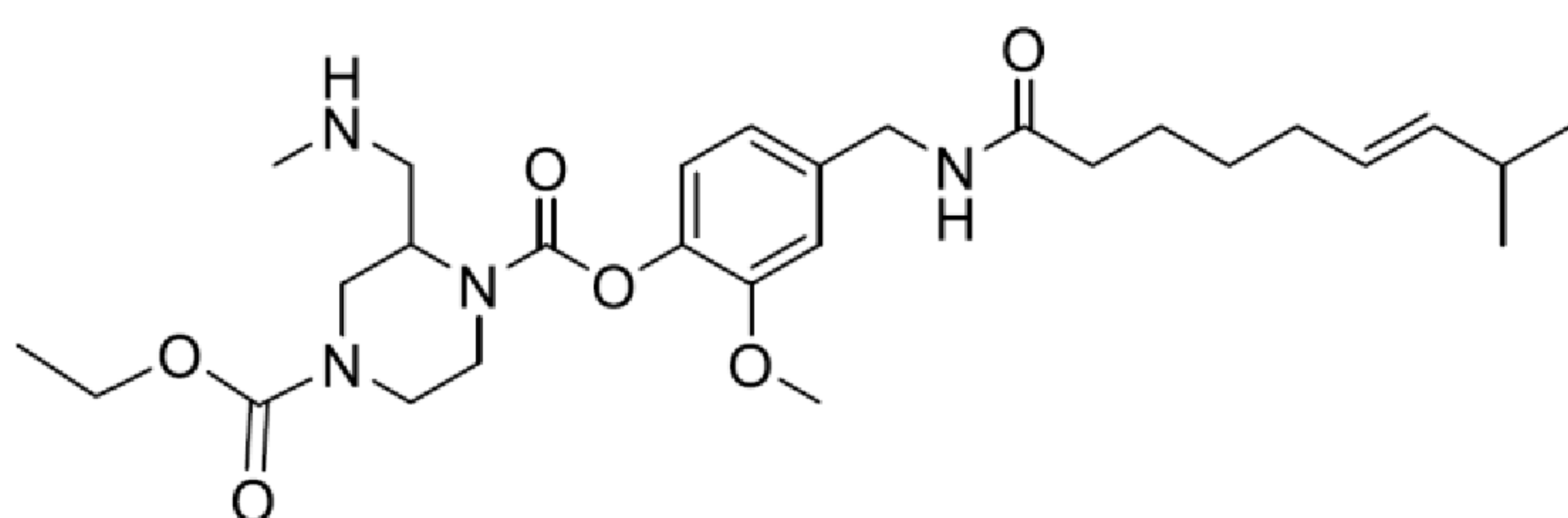
○

【第40項】

一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物，其具有以下結構：



或



○

【第41項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至40中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物，及醫藥學上可接受之稀釋劑、賦形劑或黏合劑。

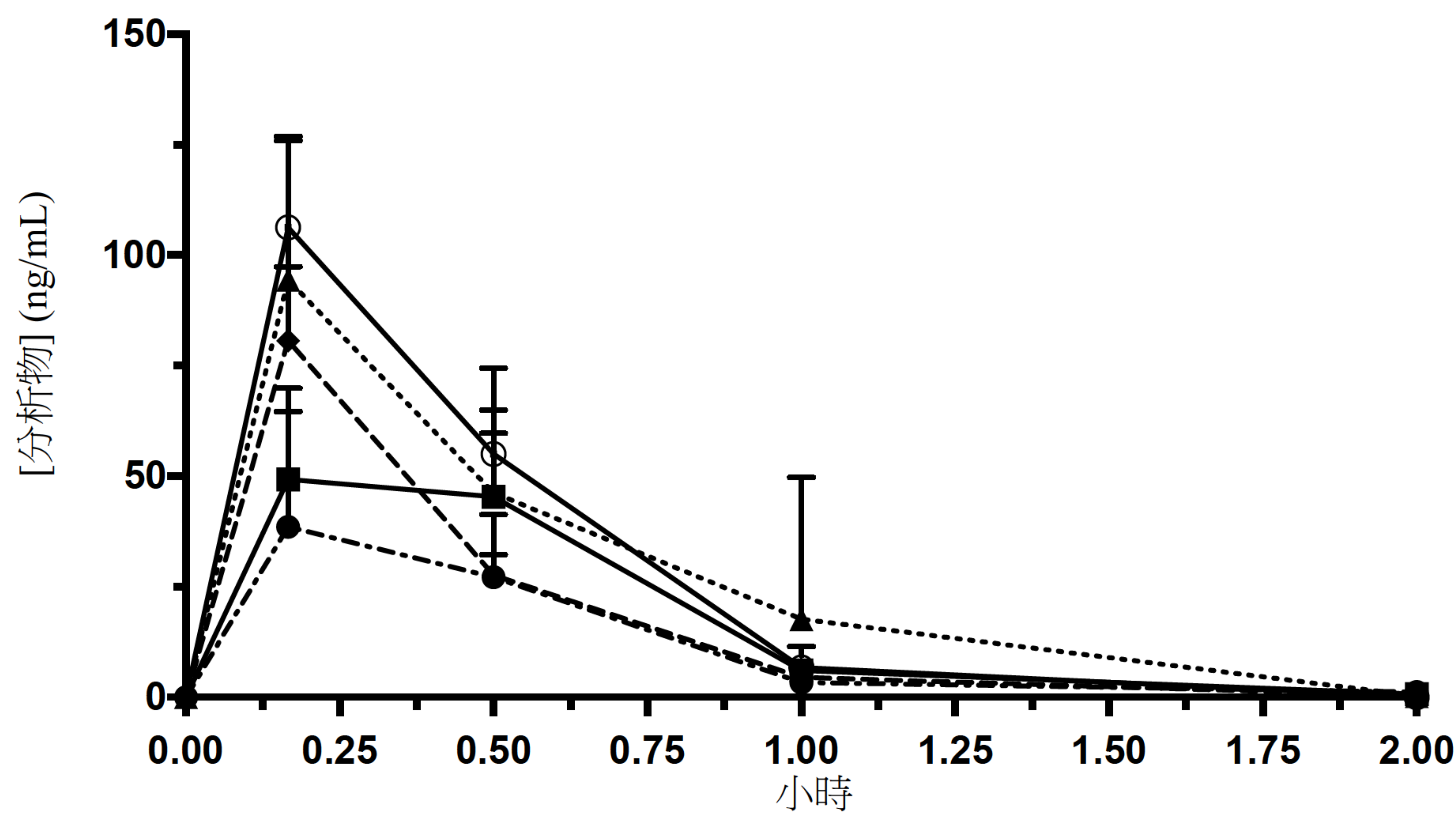
【第42項】

一種治療個體之疼痛的方法，其包含向該個體投與治療有效量之如請求項1至40中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或水合物。

【第43項】

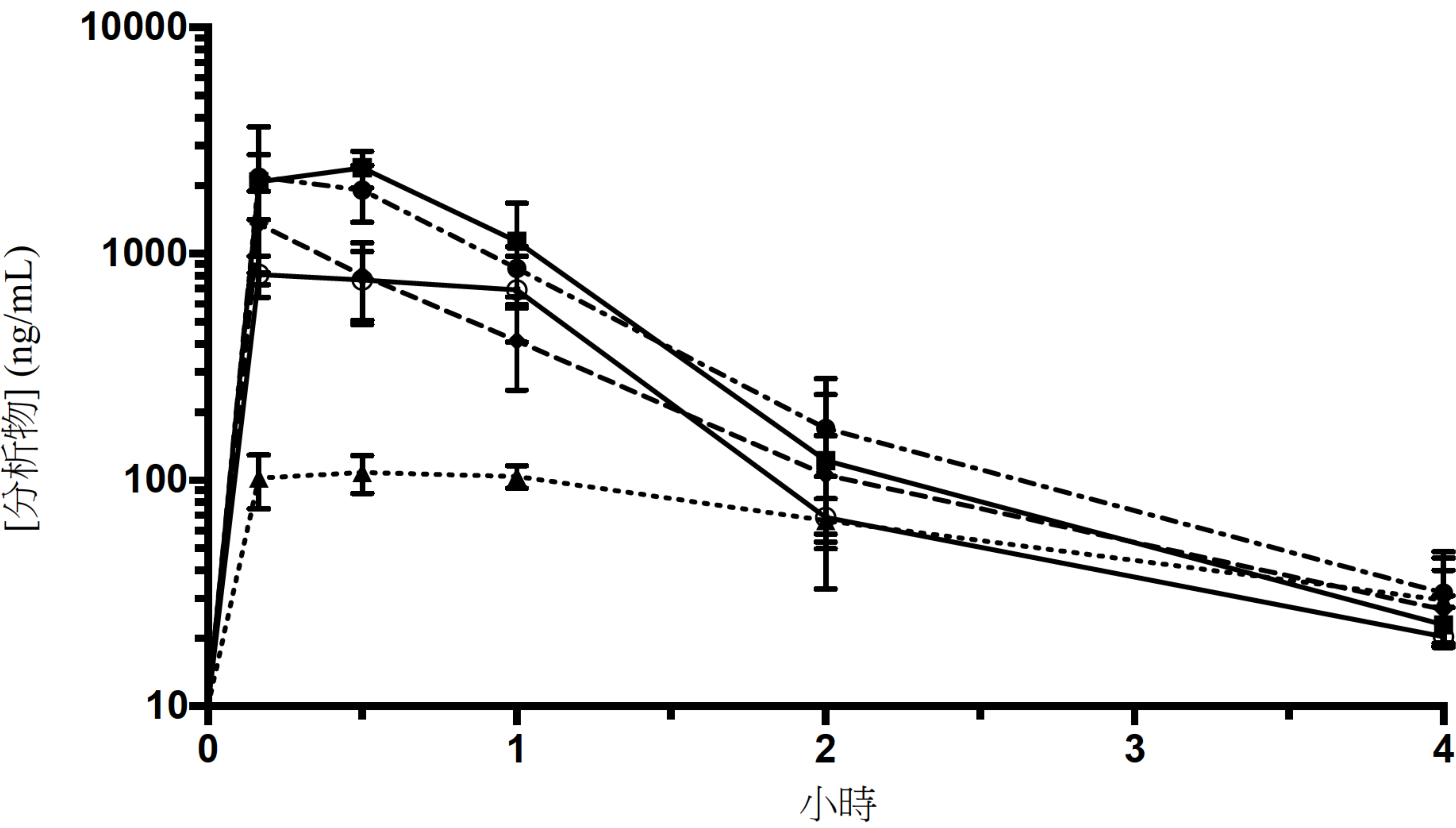
如請求項42之方法，其中該疼痛與癌症相關。

【發明圖式】



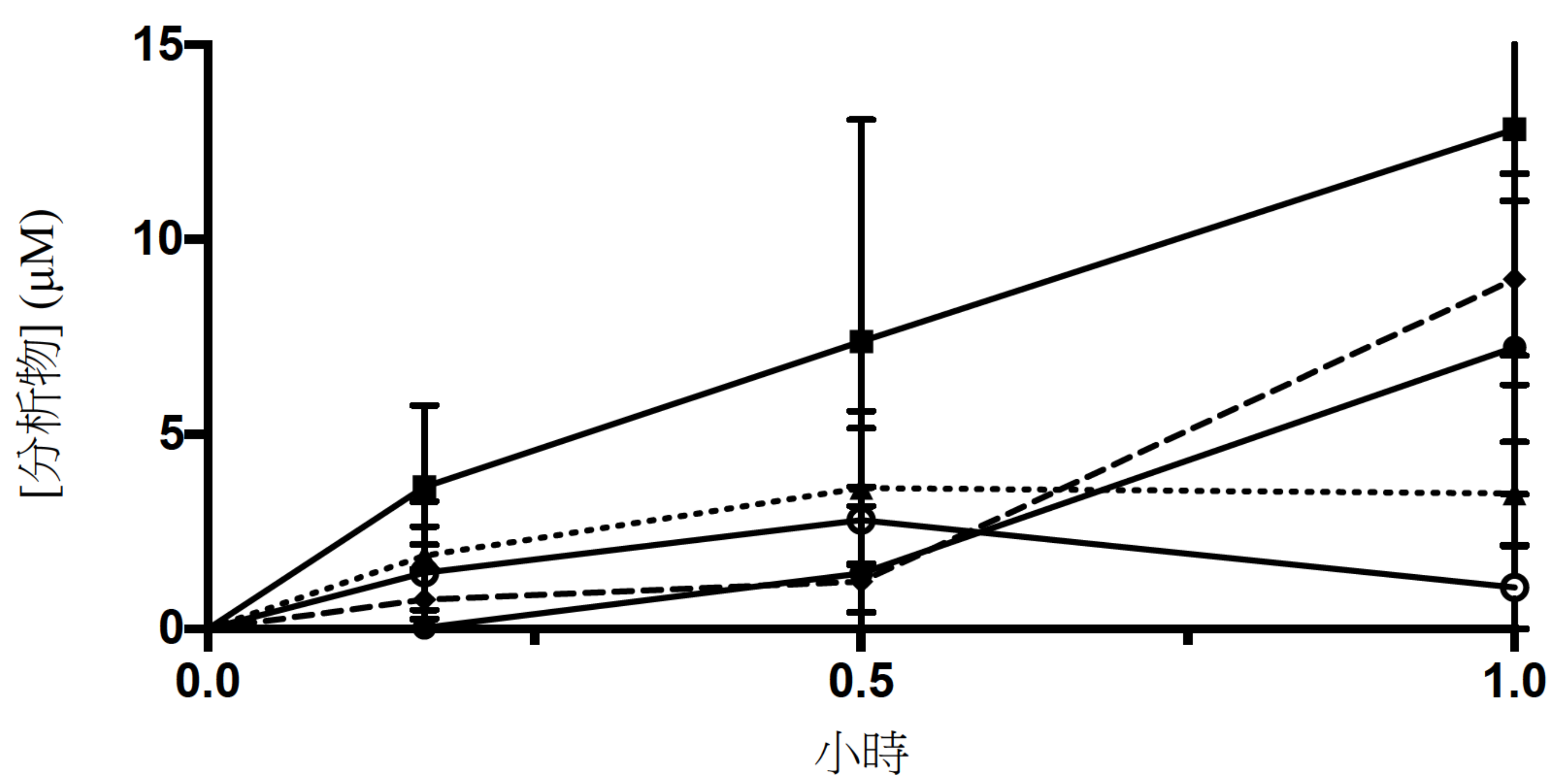
- 來自化合物1之辣椒鹼(血漿；2.17 mg/kg)
- ◆ 來自化合物2之辣椒鹼(血漿；2.57 mg/kg)
- 來自化合物3之辣椒鹼(血漿；2.96 mg/kg)
- 來自化合物4之辣椒鹼(血漿；3.36 mg/kg)
- ▲ 來自化合物7之辣椒鹼(血漿；1.63 mg/kg)

【圖1】



- 來自化合物1之環狀脲(血漿；2.17 mg/kg)
- ◆ 來自化合物2之環狀脲(血漿；2.57 mg/kg)
- 來自化合物3之環狀脲(血漿；2.96 mg/kg)
- 來自化合物4之環狀脲(血漿；3.36 mg/kg)
- ▲ 來自化合物7之環狀脲(血漿；1.63 mg/kg)

【圖2】



- 來自化合物1之環狀脲(CSF ; 2.17 mg/kg)
- ◆ 來自化合物2之環狀脲(CSF ; 2.57 mg/kg)
- 來自化合物3之環狀脲(CSF ; 2.96 mg/kg)
- 來自化合物4之環狀脲(CSF ; 3.36 mg/kg)
- ▲ 來自化合物7之環狀脲(CSF ; 1.63 mg/kg)

【圖3】