

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：96131019

※申請日期：96.8.22

※IPC 分類：C07D^{487/04}(2006.01)

C07D^{497/04}(2006.01)

C07D^{495/04}(2006.01)

C07D^{471/04}(2006.01)

A61K^{31/519}(2006.01)

A61P^{25/62}(2006.01)

A61P^{29/00}(2006.01)

A61P^{25/66}(2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

2-苯氧基嘧啶酮類似物

2-PHENOXY PYRIMIDINONE ANALOGUES

二、申請人：(共1人)

姓名或名稱：(中文/英文)

神經能質公司

NEUROGEN CORPORATION

代表人：(中文/英文) 費德 薩屈 / FIDEL, SETH

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國·康乃狄克州 06405·布蘭福特·東北工業路 35 號

35 Northeast Industrial Road, Branford, Connecticut 06405,

U. S. A.

國籍：(中文/英文) 美國 / U. S. A.

三、發明人：(共6人)

姓名：(中文/英文)

1. 貝薩屈嵐 羅傑國帕 / BAKTHAVATCHALAM, RAJAGOPAL

2. 卡皮多斯緹 史考特 麥克 / CAPITOSTI, SCOTT MICHAEL

3. 徐健俊(音譯) / XU, JIANJUN

4. 秦奈德 勃泰德 L / CHENARD, BERTRAND L.

5. 葛須 馬努卡 / GHOSH, MANUKA

6. 巴隆 查理斯 A / BLUM, CHARLES A.

國籍：(中文/英文)

1. 2. 4. 6. 美國 / U. S. A. 3. 中國大陸 / CHINA

5. 印度 / INDIA

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項第一款或第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2006年08月23日；60/823,258（主張優先權）

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

相關申請案之交叉文獻

本申請案主張美國臨時申請案 60/823, 258(2006 年 8 月 23 日申請)之優先權，其揭示內容已以引用方式併入本文中。

【發明所屬之技術領域】

本發明一般而言係有關具有有利醫藥性質之 2-苯氧基嘧啶酮類似物。本發明進一步有關此等化合物於治療與辣椒素受體活化作用有關之病症上、於檢測與辣椒素受體結合之其他試劑上及作為檢測與定位辣椒素受體之探針上之用途。

【先前技術】

疼痛知覺，或傷害感覺，係受一群稱為「傷害感受器」之特殊感覺神經元之周邊末端調節。有多種物理與化學刺激會誘發哺乳動物之此等神經元活化，使得可辨識可能之有害刺激。然而，當傷害感受器之活化作用不當或過度時，可能造成耗弱之急性或慢性疼痛。

神經性疼痛涉及在沒有刺激時之疼痛訊號傳遞，典型地係由神經系統受損所致。大多數情況下，認為此等疼痛係因周邊系統受到初次傷害後造成周邊與中樞神經系統敏化所致(例如：經由直接傷害或全身性疾病)。神經性疼痛典型為灼熱、抽痛且其強度不緩和，有時候可能使誘發該疼痛之初次傷害或疾病過程更惡化。

目前對神經性疼痛之處理法大多無效。鴉片(如：嗎啡)

為強力之止痛劑，但其適用性常受限於其不良副作用，如：肉體上癮與戒斷性質，及呼吸困難、情緒變化與併發便秘之腸蠕動下降、噁心、嘔吐及內分泌與自主神經系統改變。此外，神經性疼痛經常對一般類鴉片止痛劑療法沒有反應或僅有部份反應。使用 N-甲基-D-天冬胺酸拮抗劑克他命 (ketamine) 或 $\alpha(2)$ -腎上腺素激導性促效劑氯壓定 (clonidine) 可減輕急性或慢性疼痛，並可減少類鴉片劑之用量，但經常因副作用而無法耐受此等製劑。

過去曾使用辣椒素局部治療慢性與急性疼痛，包括神經性疼痛。辣椒素為一種衍生自茄科 (Solanaceae) 植物 (包括辣椒) 之辛辣物質，似乎選擇性地作用在咸信可傳達疼痛之小直徑傳入神經纖維 (A- δ 與 C 纖維)。對辣椒素之反應特徵為在周邊組織中持續活化傷害感受器，最後使得周邊傷害感受器對一種或多種刺激為去敏化。由動物試驗可見，辣椒素似乎藉由打開鈣與鈉之陽離子選擇性通道而啟動 C 纖維膜之去極化。

同樣具有類香草醇部份之辣椒素結構類似物亦會引發類似反應。其中一種類似物為樹脂毒素 (resiniferatoxin) (RTX)，係大戟科 (Euphorbia) 植物之天然產物。類香草醇受體 (VR) 一詞係創造用於說明辣椒素與此等相關之刺激性化合物之神經元膜辨識位置。辣椒素反應受到另一種辣椒素類似物 (辣椒素氮呼 (capsazepine)) 之競爭性抑制 (進而拮抗)，亦受非選擇性陽離子通道阻斷劑釘紅抑制。釘紅與 VR 結合不超過中等親和性 (典型 K_i 值不超過 $140 \mu M$)。

已有人自大鼠與人類之背根神經節細胞選殖出類香草醇受體。所判別出之第一種類香草醇受體稱為第 1 型類香草醇受體 (VR1)，在本文中術語「VR1」與「辣椒素受體」可交換使用，係指此型之大鼠與/或人類，及哺乳動物之同系物之受體。VR1 於疼痛感受中之角色已採用缺乏此受體之小鼠確認，此種小鼠不會被類香草醇誘發疼痛行為，且對熱與發炎之反應已受損。VR1 為一種非選擇性陽離子通道，當受到高溫、低 pH 與辣椒素受體促效劑時，其開放閥值即下降。打開此辣椒素受體通道後，通常即自表現該受體之神經元與其他附近神經元中釋出發炎性肽，提高疼痛反應。受到辣椒素初次活化作用後，辣椒素受體即經由 cAMP 依賴蛋白質激酶之磷酸化反應，迅速去敏化反應。

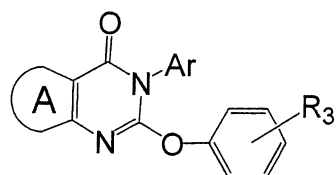
由於其有能力在周邊組織中去敏化傷害感受器，因此 VR1 促效劑類香草醇化合物已用為局部麻醉劑。然而，投予促效劑本身可能造成灼熱疼痛，而限制其醫療用途。近來已有報告指出，VR1 拮抗劑 (包括某些非類香草醇化合物) 亦適用於治療疼痛 (參見例如：PCT 國際申請專利公開案號 WO 02/08221、WO 03/062209、WO 04/054582、WO 04/055003、WO 04/055004、WO 04/056774、WO 05/007646、WO 05/007648、WO 05/007652、WO 05/009977、WO 05/009980、WO 05/009982、WO 05/049601、WO 05/049613、WO 06/122200 與 WO 06/120481)。

因此，需要會與 VR1 交互作用，但不會誘發 VR1 促效劑類香草醇化合物之初期疼痛感受之化合物來治療慢性與

急性疼痛(包括神經性疼痛)及其他特別對辣椒素受體調節作用有反應之病症。本發明可符合此需求，並提供進一步相關優點。

【發明內容】

本發明提出如式 A 之 2-苯氧基嘓啶酮類似物：



式 A

及此等化合物之醫藥上可接受之鹽類、溶劑合物(例如：水合物)與酯類。

式 A 中：

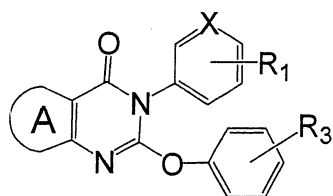
A 代表環中包含 1、2 或 3 個雜原子之稠合 5 或 6 員雜芳基，該雜原子係獨立選自：O、N 與 S，其餘環原子為碳，其中，該稠合之雜芳基可視需要經取代；較佳為該稠合之雜芳基經 0 至 3 個或 0 至 2 個獨立選自下列之取代基取代：胺基、羥基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 羥基烷基、(C₃-C₇ 環烷基)C₀-C₂ 烷基、C₁-C₆ 鹵烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₂-C₆ 烷基醚、C₁-C₆ 烷醯氧基、C₁-C₆ 烷基磺醯基胺基、C₁-C₆ 烷醯基胺基與單或二(C₁-C₆ 烷基)胺基；

Ar 為苯基或 5 或 6 員雜芳基，其分別可視需要經取代，且其分別較佳為經 0 至 4 個或 0 至 3 個獨立選自下列之取代基取代：鹵素、氰基、胺基、硝基、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₁-C₆ 鹵烷基、C₁-C₆ 羥基烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 鹵烷氧基、(C₃-C₇ 環烷基)C₀-C₄ 烷基與單

或二(C₁-C₆烷基)胺基；與

R₃ 代表 0 至 4 個或 0 至 3 個取代基，該等取代基較佳為獨立選自：鹵素、羥基、氰基、胺基、硝基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷氧基、(C₃-C₇環烷基)C₀-C₄烷基、單或二(C₁-C₆烷基)胺基與單或二(C₁-C₆烷基)胺基磺醯基。

本發明進一步提出如式 I 之 2-苯氧基嘓啉酮類似物：



式 I

及此等化合物之醫藥上可接受之鹽類、溶劑合物(例如：水合物)與酯類。

式 I 中：

Ⓐ 與 R₃ 如式 A 之說明；

X 為 N 或 CH，其可視需要經 R₁ 所代表之取代基取代；與 R₁ 代表 0 至 3 個取代基；該等取代基較佳為獨立選自：鹵素、氰基、胺基、硝基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷氧基、(C₃-C₇環烷基)C₀-C₄烷基與單或二(C₁-C₆烷基)胺基。

某些態樣中，式 A 與式 I 之化合物為 VR1 調節劑，其於辣椒素受體結合性分析法中之 K_i 不超過 1 微莫耳、500 毫微莫耳、100 毫微莫耳、50 毫微莫耳、10 毫微莫耳或 1

毫微莫耳，及/或其在測定辣椒素受體之促效劑或拮抗劑活性之活體外分析法中之 EC_{50} 或 IC_{50} 值不超過 1 微莫耳、500 毫微莫耳、100 毫微莫耳、50 毫微莫耳、10 毫微莫耳或 1 毫微莫耳。某些具體實施例中，此等 VR1 調節劑為 VR1 拮抗劑，且在辣椒素受體活化作用之活體外分析法（例如：本文實例 6 提供之分析法）中，於等於 IC_{50} 、10 倍 IC_{50} 或 100 倍 IC_{50} 下沒有可檢測到之促效劑活性。

某些態樣中，本文所提供之化合物係標記可檢測之標記物（例如：經放射性標記或經螢光素共軛標記）。

本發明進一步在其他態樣中提供醫藥組成物，其包含至少一種 2-苯氧基嘧啶酮類似物與生理上可接受之載劑或賦形劑組合。

其他態樣中，提供降低細胞辣椒素受體之鈣傳導性之方法，其包括將表現辣椒素受體之細胞（例如：神經元，如：中樞神經系統或周邊神經節細胞、膀胱上皮或肺部之細胞）與至少一種本文所說明之 VR1 調節劑接觸。此等接觸可於活體內或活體外進行，且通常使用足以於活體外改變類香草醇配位體與 VR1 之結合性（採用實例 5 提供之分析法）及/或 VR1-媒介之訊息傳導（採用實例 6 提供之分析法）之 VR1 調節劑濃度進行。

進一步提供抑制類香草醇配位體與辣椒素受體結合之方法。某些具體實施例中，抑制作用係於活體外進行。此等方法包括將辣椒素受體與本文所說明之至少一種 VR1 調節劑，於足以抑制類香草醇配位體與辣椒素受體結合且此

抑制為可檢測之用量或濃度下接觸。其他具體實施例中，辣椒素受體係在患者體內。此等方法包括使患者體內表現辣椒素受體之細胞與至少一種本文所說明之 VR1 調節劑，於足以於活體外可檢測到其抑制類香草醇配位體與表現選殖辣椒素受體之細胞結合之用量或濃度下接觸。

本發明尚提供治療患者體內對辣椒素受體調節作用有反應之病症之方法，其包括對患者投予治療有效量之至少一種本文所說明之 VR1 調節劑。

其他態樣中，提供為患者治療疼痛之方法，其包括對受苦於(或有這樣危險)疼痛之患者投予治療有效量之至少一種本文所說明之 VR1 調節劑。

尚提出治療患者之搔癢、尿失禁、膀胱過動症、停經徵狀、咳嗽與/或打嗝之方法，其包括對受苦於(或有這樣危險)上述一種或多種病症之患者投予治療有效量之至少一種本文所說明之 VR1 調節劑。

其他態樣中，尚提出治療患者之停經徵狀之方法，其包括對受苦於(或有這樣危險)此等徵狀之患者投予治療有效量之至少一種本文所說明之 VR1 調節劑。

本發明進一步提供促進肥胖患者減輕體重之方法，其包括對肥胖患者投予治療有效量之至少一種本文所說明之 VR1 調節劑。

本發明進一步提供判別與辣椒素受體結合之試驗製劑之方法，其包括：(a)將辣椒素受體與本文所說明有標記之化合物，於可使該化合物與辣椒素受體結合之條件下接

觸，藉以產生已結合之有標記之化合物；(b)於沒有試驗製劑之存在下，檢測相當於已結合之有標記化合物含量之訊號；(c)已結合之有標記化合物與試驗製劑接觸；(d)於試驗製劑之存在下，檢測相當於已結合之有標記化合物含量之訊號；及(e)與(b)步驟檢測到之訊號比較，檢測(d)步驟訊號之下降程度。

其他態樣中，本發明提供決定樣本中是否含有辣椒素受體之方法，其包括：(a)樣本與本文所說明化合物，於可使該化合物與辣椒素受體結合之條件下接觸；與(b)檢測用以指示化合物與辣椒素受體結合程度之訊號。

本發明亦提供包裝之醫藥製劑，其包括：(a)於容器中之本文所說明之醫藥組成物；與(b)使用該組成物治療對辣椒素受體調節作用有反應之一種或多種病狀之說明書，如：疼痛、搔癢、尿失禁、膀胱過動症、停經徵狀、咳嗽、打嗝與/或肥胖。

另一態樣中，本發明提供製備本文所揭示化合物(包括中間物)之方法。

本發明此等與其他態樣將可參考下列詳細說明而了解。

【實施方式】

如上述，本發明提出 2-苯氧基嘧啶酮類似物。此等化合物可用於活體外或活體內，多方面調節辣椒素受體活性。

術語說明

本文中通常採用標準命名法說明化合物。咸了解，具

有不對稱中心之化合物(除非另有說明, 否則)包括所有光學異構物與其混合物。此外, 具有碳-碳雙鍵之化合物可能出現 Z 與 E 型, 化合物之所有異構型均包括在本發明中, 除非另有說明。若化合物呈多種互變異構型時, 所示之化合物並不限於任一種特定互變異構物, 而意指包括所有互變異構型。本文中某些化合物係以包括代號之通式說明(例如: R_1 、A)。除非另有說明, 否則此等化學式中各代號之定義獨立於任何其他代號, 化學式中任何出現一次以上之代號每次出現時之定義亦分別獨立。

本文所採用術語「2-苯氧基嘧啶酮類似物」包括所有式 A 化合物, 包括彼等式 I 化合物, 及本文所提出其他化學式之化合物(包括任何對映異構物、消旋物與立體異構物), 及此等化合物之醫藥上可接受之鹽類、溶劑合物與酯類。

本文所採用「醫藥上可接受之鹽」為適用於與人類或動物之組織接觸, 不會引起過度毒性與致癌性, 且最好沒有刺激性、過敏反應或其他問題或併發症之酸或鹼鹽類。此等鹽類包括如: 胺之鹼性殘基之無機與有機酸鹽類, 及如: 羧酸之酸性殘基之鹼金屬或有機鹽類。用於形成鹽之特定醫藥上可接受之陰離子包括但不限於: 乙酸根、2-乙醯氧基苯甲酸根、抗壞血酸根、苯甲酸根、碳酸氫根、溴化物、乙二胺四乙酸鈣、碳酸根、氯化物、檸檬酸根、二氫氯、二磷酸根、二酒石酸根、乙二胺四乙酸根、丙酯月桂基硫酸根(estolate)(乙基琥珀酸根)、甲酸根、富馬酸

根、葡庚酸根、葡糖酸根(gluceptate)、麩胺酸根、乙醇酸根、乙醇醯基胺苯胛酸根、己基間苯二酸根(hexylresorcinate)、哈巴胺鹽(hydrabanine)、氫溴酸鹽、氫氯酸根、氫碘酸根、羥基馬來酸根、羥基萘酸根、碘化物、羥乙磺酸根、乳酸根、乳糖醛酸根、蘋果酸根、馬來酸根、扁桃酸根、甲基溴化物、甲基硝酸根、甲基硫酸根、黏酸根(muicate)、萘磺酸根、硝酸根、雙羥萘酸根、泛酸根、苯基乙酸根、磷酸根、聚半乳糖醛酸根、丙酸根、水楊酸根、硬脂酸根、次醋酸根、琥珀酸根、胺磺酸根、磺胺酸根、硫酸根、磺酸根包括苯磺酸根、樟腦磺酸根、乙二磺酸根(乙烷-1,2-二磺酸根)、乙磺酸根、2-羥基乙磺酸根、甲磺酸根、三氟甲磺酸根與對甲苯磺酸根、單寧酸根、酒石酸根、氯茶鹼根與三乙基碘化物(triethiodide)。

同樣地，用於形成鹽之醫藥上可接受之陽離子包括但不限於：銨、雙苄基乙二胺、氯普魯卡因、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、甲基葡糖胺、普魯卡因與金屬如：鋁、鈣、鋰、鎂、鉀、鈉與鋅。習此相關技藝之人士咸了解其他可用於本發明所提供化合物之醫藥上可接受之鹽類。一般而言，醫藥上可接受之酸或鹼鹽可由包含鹼性或酸性部份之母化合物經由任何習知化學方法合成。簡言之，此等鹽類之製法可由此等化合物之游離酸或鹼型與化學計量之適當鹼或酸，於水或有機溶劑中，或於此二者之混合物中反應；通常使用非水性介質，如：醚、乙酸乙酯、乙醇、甲醇、異丙醇或乙腈較佳。

成了解，本文所提供化合物可以(但不一定要)調配成溶劑合物(例如：水合物)或非共價複合物。此外，多種結晶型與多形體均在本發明範圍內。本文亦提供所示化學式之化合物之前藥。「前藥」為一種不一定完全符合本文所提供化合物結構式要求之化合物，但可在投予患者後，於活體內經修飾產生本文所示化學式之化合物。例如：前藥可為本文所提供化合物之醯化衍生物。前藥包括其中，羥基、胺或氫硫基鍵結在任何基團上之化合物，當投予哺乳動物個體後，會分別裂解形成游離羥基、胺基或氫硫基。前藥實例包括但不限於：本文所提供化合物中醇與胺官能基之乙酸酯、甲酸酯與苯甲酸酯衍生物。本文所提供化合物之前藥製法可修飾化合物中之官能基，使之可於活體內裂解形成母化合物。

本文所採用術語「烷基」指直鏈或分支鏈之飽和脂系烴。烷基包括具有 1 至 8 個碳原子(C_1-C_8 烷基)、1 至 6 個碳原子(C_1-C_6 烷基)與 1 至 4 個碳原子(C_1-C_4 烷基)之基團，如：甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、2-戊基、異戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基與 3-甲基戊基。「 C_0-C_n 烷基」指單一共價鍵(C_0)或具有 1 至 n 個碳原子之烷基；例如：「 C_0-C_4 烷基」指單一共價鍵或 C_1-C_4 烷基。某些實施例中，烷基之取代基有明確說明。例如：「羥基烷基」指具有至少一個羥基取代基之烷基。

「伸烷基」係指如上述定義之二價烷基。 C_1-C_2 伸烷基

為亞甲基或伸乙基； C_0-C_4 伸烷基為單一共價鍵或具有 1、2、3 或 4 個碳原子之伸烷基； C_0-C_2 伸烷基為單一共價鍵或具有 1 或 2 個碳原子之伸烷基。

「烯基」指直鏈或分支鏈烯基，其中含有至少一個不飽和碳-碳雙鍵。烯基包括 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_6 烯基與 C_2-C_4 烯基，其分別含有 2 至 8 個、2 至 6 個或 2 至 4 個碳原子，如：乙烯基、烯丙基或異丙烯基。「炔基」指直鏈或分支鏈炔基，其包含一個或多個不飽和碳-碳鍵，其中至少一個為三鍵。炔基包括 C_2-C_8 炔基、 C_2-C_6 炔基與 C_2-C_4 炔基，其分別含有 2 至 8 個、2 至 6 個或 2 至 4 個碳原子。

「環烷基」為包含一個或多個飽和及/或部份飽和環之基團，其中所有環成員均為碳，如：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、金剛烷基及如上述基團之部份飽和變體，如：環己烯基。環烷基不包含芳香環或雜環。某些環烷基為 C_3-C_7 環烷基，其中環烷基包含一個具有 3 至 7 個均為碳之環成員之單環。「 (C_3-C_8) 環烷基」為利用單一共價鍵或 C_1-C_4 伸烷基鏈結之 C_3-C_8 環烷基。

本文所採用「烷氧基」係指利用氧橋連基附接之如上述烷基。烷氧基包括分別具有 1 至 6 個或 1 至 4 個碳原子之 C_1-C_6 烷氧基與 C_1-C_4 烷氧基。代表性烷氧基為甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、正戊氧基、2-戊氧基、3-戊氧基、異戊氧基、新戊氧基、己氧基、2-己氧基、3-己氧基與 3-甲基戊氧基。

同樣地，「烷基硫」指利用硫橋連基附接之如上述烷基。

「烷基醚」係指直鏈或分支醚取代基（亦即經烷氧基取代之烷基）。烷基醚包括 C_2-C_8 烷基醚、 C_2-C_6 烷基醚與 C_2-C_4 烷基醚，其分別具有 2 至 8、6 或 4 個碳原子。 C_2 烷基醚之結構式為 $-CH_2-O-CH_3$ 。

術語「烷醯基」指其中碳原子呈直鏈或分支鏈配置且利用酮基之碳附接之醯基（例如： $-(C=O)-$ 烷基）。烷醯基具有指定碳原子數，酮基之碳亦包括在碳原子數內。例如： C_2 烷醯基為如式 $-(C=O)CH_3$ 之乙醯基；「 C_1 烷醯基」指 $-(C=O)H$ 。「 C_1-C_6 烷醯基」包含 1 至 6 個碳原子。

本文所採用術語「烷醯氧基」指利用氧附接之烷醯基（亦即通式結構為 $-O-C(=O)-$ 烷基之基團）。烷醯氧基包括例如： C_1-C_6 烷醯氧基，其具有 1 至 6 個碳原子。

本文所採用術語「烷醯基胺基」係指利用胺基連結基附接之烷醯基（亦即通式結構為 $-N(R)-C(=O)-$ 烷基之基團，其中 R 為氫或 C_1-C_6 烷基）。烷醯基胺基包括例如： C_1-C_6 烷醯基胺基，其「烷基」部份具有 1 至 6 個碳原子（亦即酮橋之碳不包括在指定碳原子數內）。

「烷基磺醯基」係指如式 $-(SO_2)-$ 烷基之基團，其中硫原子為附接點。烷基磺醯基包括分別具有 1 至 6 個或 1 至 4 個碳原子之 C_1-C_6 烷基磺醯基與 C_1-C_4 烷基磺醯基。烷基磺醯基之代表性基團之一為甲基磺醯基。

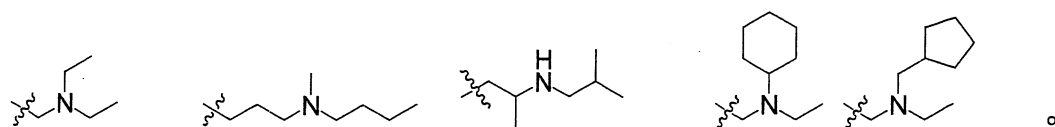
「烷基磺醯基胺基」係指利用胺基連結基附接之烷基

磺醯基(亦即通式結構為 $-N(R)-(SO_2)-$ 烷基之基團，其中R為氫或 C_1-C_6 烷基)。烷基磺醯基胺基包括例如：具有1至6個碳原子之 C_1-C_6 烷基磺醯基胺基。

「胺基磺醯基」係指如式 $-(SO_2)-NH_2$ 之基團，其中以硫原子為附接點。術語「單或二(C_1-C_6 烷基)胺基磺醯基」係指如式 $-(SO_2)-NR_2$ 之基團，其中以硫原子為附接點，且其中一個R為 C_1-C_6 烷基，另一個R為氫或獨立選出之 C_1-C_6 烷基。

「烷基胺基」係指通式結構為 $-NH-$ 烷基或 $-N($ 烷基) $($ 烷基 $)$ 之二級或三級胺，其中，各烷基分別獨立選自：烷基、環烷基與(環烷基)烷基。此等基團包括例如：單與二(C_1-C_6 烷基)胺基，其中各 C_1-C_6 烷基可相同或相異。

「烷基胺基烷基」係指利用伸烷基連結之烷基胺基(亦即通式結構為 $-伸烷基-NH-$ 烷基或 $-伸烷基-N($ 烷基) $($ 烷基 $)$ 之基團)，其中各烷基分別獨立選自：烷基、環烷基與(環烷基)烷基。烷基胺基烷基包括例如：單與二(C_1-C_8 烷基)胺基 C_1-C_8 烷基、單與二(C_1-C_6 烷基)胺基 C_1-C_6 烷基與單與二(C_1-C_6 烷基)胺基 C_1-C_4 烷基。「單或二(C_1-C_6 烷基)胺基 C_0-C_6 烷基」係指利用單一共價鍵或 C_1-C_6 伸烷基連結之單或二(C_1-C_6 烷基)胺基。代表性烷基胺基烷基如下：



成了解，術語「烷基胺基」與「烷基胺基烷基」中所採用「烷基」之定義不同於所有其他含烷基(包括環烷基與

(環烷基)烷基)(例如：(C₃-C₇環烷基)C₀-C₄烷基)中所採用「烷基」之定義。

術語「胺基羰基」係指醯胺基(亦即-(C=O)NH₂)。術語「單或二(C₁-C₆烷基)胺基羰基」係指如式-(C=O)-N(R)₂之基團，其中羰基為附接點，其中一個R為C₁-C₆烷基，另一個R為氫或獨立選出之C₁-C₆烷基。

術語「鹵素」係指氟、氯、溴或碘。

「鹵烷基」為經一個或多個獨立選出之鹵素取代之烷基(例如：具有1至6個碳原子之「C₁-C₆鹵烷基」)。鹵烷基實例包括(但不限於)：單、二或三氟甲基；單、二或三氯甲基；單、二、三、四或五氟乙基；單、二、三、四或五氯乙基；與1,2,2,2-四氟-1-三氟甲基-乙基。典型鹵烷基為三氟甲基與二氟甲基。術語「鹵烷氧基」係指利用氧橋連結之如上述定義之鹵烷基。

不位於兩個字母或代號之間之短折線(「-」)係用於表示取代基之附接點。例如：-CONH₂係利用碳原子附接。

「雜芳基」為其中至少一個芳香環包含至少一個選自N、O與S中之雜原子之芳香基。雜芳基包括例如：5與6員雜芳基，如：咪唑、呋喃、吡啶、異噻唑、異噁唑、噁二唑、噁唑、吡嗪、吡啶、噻吩、噻啶、四唑、噻唑與噻吩。

本文所採用「取代基」指共價鍵結至興趣分子中原子之分子部份。例如環取代基可為如：鹵素、烷基、鹵烷基或其他基團與作為環成員之原子(較佳為碳或氮原子)共價

鍵結之部份。芳香基之取代基通常與環碳原子共價鍵結。術語「取代」指使用取代基置換分子結構中氫原子，但不可超過所指定原子上之價數，並可由此取代得到化學上安定之化合物（亦即化合物可經單離、特徵化及測試其生物活性）。

「視需要經取代」之基團為未經取代或經氫以外之一個或多個合適基團（其可相同或相異）取代在一個或多個可利用之位置，典型為 1、2、3、4 或 5 個位置。視需要之取代法亦以「經 0 至 X 個取代基取代」之語法表示，其中，X 為可使用之取代基最高數目。某些視需要經取代之基團係經 0 至 2、3 或 4 個分別獨立選出之取代基取代（亦即未經取代或經至多達所示之最高取代基數目取代）。其他視需要經取代之基團係經至少一個取代基取代（例如：經 1 至 2、3 或 4 個獨立選出之取代基取代）。

術語「VR1」與「辣椒素受體」在本文中交換使用，係指第 1 型類香草醇受體。除非另有說明，否則此等術語包括大鼠與人類 VR1 受體（例如：GenBank Accession Numbers AF327067、AJ277028 與 NM_018727；某些人類 VR1 cDNA 序列及所編碼胺基酸序列示於美國專利案案號 6,482,611），及在其他物種中發現之其同系物。

「VR1 調節劑」亦在本文中稱為「調節劑」，為調節 VR1 活化作用與/或 VR1 媒介之訊息傳導之化合物。本文所明確提供之 VR1 調節劑為式 A 化合物及其醫藥上可接受之鹽類、水合物與酯類。某些較佳 VR1 調節劑不是類香草醇。

VR1 調節劑可為 VR1 促效劑或拮抗劑。某些調節劑與 VR1 結合之 K_i 低於 1 微莫耳，較佳為低於 500 毫微莫耳，100 毫微莫耳，10 毫微莫耳或 1 毫微莫耳。測定對 VR1 之 K_i 之代表性分析法示於本文中實例 5。

若調節劑可檢測到其抑制類香草醇配位體與 VR1 之結合性與/或 VR1-媒介之訊息傳導時(採用例如：實例 6 所示之代表性分析法)，則視該調節劑為「拮抗劑」；通常此等拮抗劑在實例 6 所提供之分析法中抑制 VR1 活化作用之 IC_{50} 值小於 1 微莫耳，較佳為小於 500 毫微莫耳，更佳為小於 100 毫微莫耳、10 毫微莫耳或 1 毫微莫耳。VR1 拮抗劑包括中性拮抗劑(neutral antagonists)與反促效劑。

VR1 之「反促效劑」為當不添加類香草醇配位體時，使 VR1 之活性降至其基礎活性以下之化合物。VR1 之反促效劑亦可抑制類香草醇配位體在 VR1 之活性與/或類香草醇配位體與 VR1 之結合性。VR1 之基礎活性及因 VR1 拮抗劑之存在下而降低之 VR1 活性可採用鈣移動性分析法測定，如：實例 6 之分析法。

VR1 之「中性拮抗劑」為抑制類香草醇配位體在 VR1 上之活性，但不會顯著改變受體基礎活性之化合物(亦即在實例 6 所述之鈣移動性分析法中，沒有類香草醇配位體存在時，VR1 活性降低程度不超過 10%，較佳為不超過 5%，更佳為不超過 2%；最佳為沒有檢測到活性下降)。VR1 之中性拮抗劑可抑制類香草醇配位體與 VR1 結合。

本文所採用「辣椒素受體促效劑」或「VR1 促效劑」

為提高受體之活性超過受體之基礎活性之化合物(亦即加強 VR1 活化作用與/或 VR1 所媒介之訊息傳導)。辣椒素受體促效劑活性可採用實例 6 所提供之代表性分析法判別。一般而言，此等促效劑在實例 6 所提供之分析法中，EC₅₀ 值小於 1 微莫耳，較佳為小於 500 毫微莫耳，更佳為小於 100 毫微莫耳或 10 毫微莫耳。

「類香草醇」為任何包含苯基環，且利用兩個氧原子與相鄰環碳原子鍵結(其中一個碳原子與苯環上所鍵結之第三個部份之附接點呈對位)之化合物。辣椒素為一種代表性類香草醇。「類香草醇配位體」為一種類香草醇，其與 VR1 結合之 Ki(依本文所說明方法測定)不超過 10 μ M。類香草醇配位體促效劑包括辣椒素、歐凡尼(olvanil)、N-花生四烯醯基-多巴胺，與樹脂毒素(resiniferatoxin)(RTX)。類香草醇配位體拮抗劑包括辣椒素氮吡(capsazepine)與碘代樹脂毒素。

「治療有效量」(或劑量)為當投予患者時，足以為患者提供可識別效益(例如：可檢測到緩解至少一種所治療之病症)時之用量。此等緩解程度可採用任何適當標準檢測，包括減輕一種或多種徵狀，如：疼痛。治療有效量或劑量通常可使體液(如：血液、血漿、血清、CSF、滑液、淋巴液、細胞間質液、眼淚或尿液)中之化合物濃度為足以於活體外改變類香草醇配位體與 VR1 之結合性(採用實例 5 提供之分析法)及/或 VR1-媒介之訊息傳導(採用實例 6 提供之分析法)。咸了解，隨所投予之化合物而定，可在投予單一

劑量後，或依據預定療程重覆投予治療有效量後，使患者出現顯著效果。

「統計上顯著」用於本文中係指採用統計顯著性之標準參數分析法(如：學生 T 試驗(student's T test))測定結果與對照組之變異在 $p < 0.1$ 之顯著水準內。

「患者」為接受本文所提供化合物處理之任何個體。患者包括人類，及其他動物如：寵物(例如：狗與貓)與家畜。患者可能受苦於對辣椒素受體調節作用有反應之病症之一種或多種徵狀(例如：疼痛、曝露於類香草醇配位體、搔癢、尿失禁、膀胱過動症、停經徵狀、呼吸障礙、咳嗽與/或打嗝)，或可能沒有此等徵狀(亦即可為有發展出此等徵狀危險之患者進行預防性處理)。

2-苯氧基嘧啶酮類似物

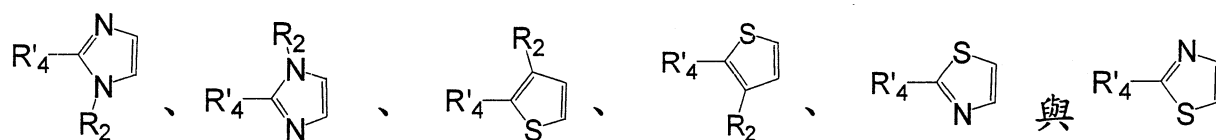
如上述，本發明提出如式 A 之 2-苯氧基嘧啶酮類似物。某些態樣中，此等化合物為可用於多方面之 VR1 調節劑，包括治療疼痛(例如：神經性或周邊神經所媒介之疼痛)、曝露於辣椒素、曝露於酸、熱、光、催淚氣體、空氣污染物(如：香煙煙霧)、傳染媒介(包括病毒、細菌與酵母菌)、胡椒噴霧或相關媒介、呼吸病症如：氣喘或慢性阻塞性肺病、搔癢、尿失禁或膀胱過動症、停經徵狀、咳嗽或打嗝與/或肥胖。此等化合物亦可用於活體外分析法(例如：受體活性分析法)，作為檢測與定位 VR1 之探針，及作為配位體結合性與 VR1 所媒介訊息傳導分析法之標準物。

已發現，本發明中，本文所提供 2-苯氧基嘧啶酮類似

物至少部份因為於式 A 與式 I 之苯氧基部份而具有驚人高度 VR1-調節活性。

如上述， \textcircled{A} 代表稠合之視需要經取代之 5 或 6 員雜芳基，其中 1、2 或 3 個環成員為分別獨立選自：O、N 與 S 之雜原子，其餘環成員為碳。某些具體實施例中， \textcircled{A} 經 0 至 2 個獨立選自下列之取代基取代：C₁-C₆ 烷基、(C₃-C₇ 環烷基)C₀-C₂ 烷基與 C₁-C₆ 鹵烷基。其他具體實施例中， \textcircled{A} 經 0 至 2 個獨立選自下列之取代基取代：C₁-C₄ 烷基、(C₃-C₅ 環烷基)C₀-C₂ 烷基與 C₁-C₄ 鹵烷基。


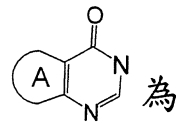
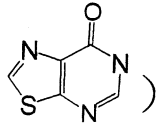
某些具體實施例中， \textcircled{A} 為經 0 至 2 個獨立選自下列之取代基取代之 5 員雜芳基：C₁-C₄ 烷基、(C₃-C₅ 環烷基)C₀-C₂ 烷基與 C₁-C₄ 鹵烷基。其他具體實施例中， \textcircled{A} 為如下任何化學式代表之 5 員雜芳基：




其中 R₄ 為氫、C₁-C₄ 烷基、(C₃-C₅ 環烷基)C₀-C₂ 烷基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 羥基烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 烷醯基胺基或 C₁-C₄ 烷基磺醯基胺基。代表性之此等基團包括例

如：，其中 R₂ 為例如：氫、氟基、芳基、雜芳基、鹵素、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 鹵烷基或 C₃-C₅

環烷基。某些具體實施例中， \textcircled{A} 為 或 。為了解，此等 \textcircled{A} 部份 (moieties) 之取向係維持如化學式所示者

(例如：若 A 為  時，則雙環核心  為 )。

其他具體實施例中， A 為經 0 至 3 個獨立選自下列之取代基取代之 6 員雜芳基：羥基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、($\text{C}_3\text{-C}_7$ 環烷基) $\text{C}_0\text{-C}_2$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、單($\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)胺基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷醯基胺基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基磺醯基

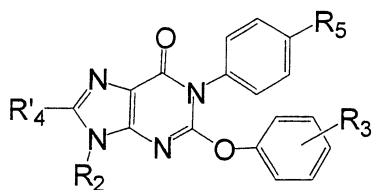
胺基。代表性之此等基團包括例如： R_4 ，其中， R_4 代表

0 至 3 個，較佳為 1 至 3 個獨立選自下列之取代基：羥基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、($\text{C}_3\text{-C}_5$ 環烷基) $\text{C}_0\text{-C}_2$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 羥基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基、單($\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基)胺基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷醯基胺基或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基磺醯基胺基。

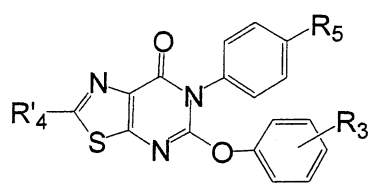
某些具體實施例中，代號 R_1 代表 0 至 3 個，較佳為 1 至 3 個獨立選自下列之取代基：鹵素、氰基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基與 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 鹵烷基。例如： R_1 在某些此等化合物中代表僅一個取代基(例如：位於環 Ar 之對位上)。其他此等化合物中，至少一個由 R_1 代表之取代基為鹵素或 CN；此等取代基位於某些此等化合物中 6 員 Ar 部份基團之對位。咸了解，式 I 中之對位係指與 Ar 部份與嘓啉酮核心之附接點之對位之位置；亦即當 X 為 CH 時，位於苯基環之第 4 位置，及當 X 為 N 時，位於吡啉-3-基環之第 6 位置。

某些具體實施例中， R_3 代表 1 至 3 個獨立選自下列之取代基：鹵素、氰基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 鹵烷基與 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基。

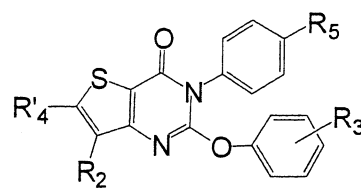
某些具體實施例中，式 I 化合物亦符合式 II-VII：



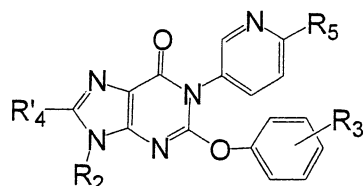
式 II



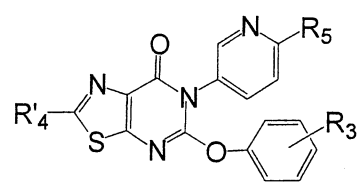
式 III



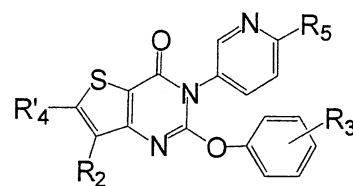
式 IV



式 V

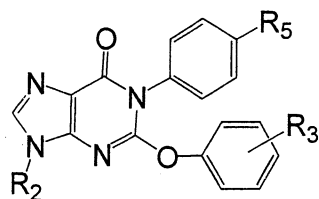


式 VI

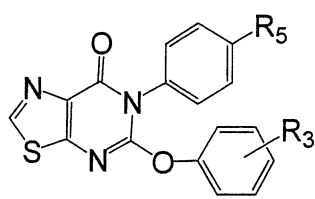


式 VII

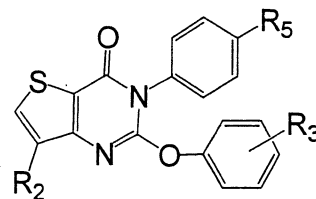
其中 R_2 為氫、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 鹵烷基或 C_3-C_5 環烷基； R_3 代表 1 至 3 個獨立選自下列之取代基：鹵素、氰基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 鹵烷基與 C_1-C_4 烷氧基； R_4 為氫、 C_1-C_4 烷基、 $(C_3-C_5$ 環烷基) C_0-C_2 烷基、 C_1-C_4 鹵烷基、 C_1-C_4 羥基烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷醯基胺基或 C_1-C_4 烷基磺醯基胺基；與 R_5 為鹵素或 CN。某些式 II-VII 之具體實施例中， R_4 為 H(亦即此等化合物進一步符合式 IIa-VIIa 之一：



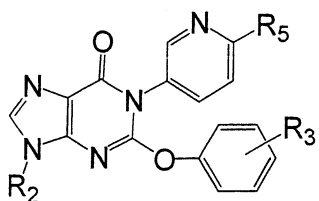
式 IIa



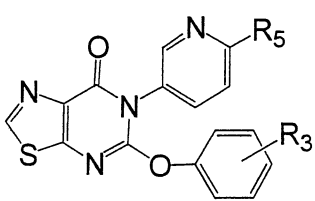
式 IIIa



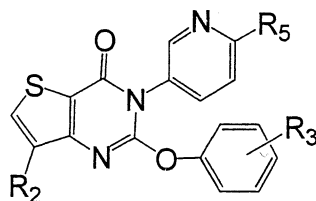
式 IVa



式 Va

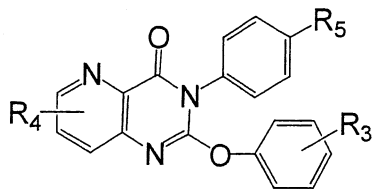


式 VIa

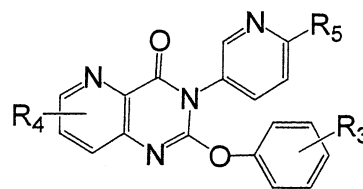


式 VIIa

其中代號如式 II-VII 之說明。其他具體實施例中，式 I 化合物進一步符合式 VIII 或 IX：



式 VIII



式 IX

其中 R_3 代表 1 至 3 個獨立選自下列之取代基：鹵素、氰基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基與 C_1 - C_4 烷氧基； R_4 代表 0 至 2 個獨立選自下列之取代基：羥基、 C_1 - C_4 烷基、(C_3 - C_5 環烷基) C_0 - C_2 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_1 - C_4 羥基烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、單(C_1 - C_4 烷基)胺基、 C_1 - C_4 烷醯基胺基或 C_1 - C_4 烷基磺醯基胺基；與 R_5 為鹵素或 CN。

本文所提供代表性 2-苯氧基嘓啶酮類似物與中間物包括但不限於：彼等明確說明於實例 1-3 中者。咸了解，本文所說明之特定化合物僅為代表例且未限制本發明範圍。此外，如上述，所有本發明化合物均可呈游離酸或鹼、或醫藥上可接受之鹽。此外，此等化合物之其他型式如：水合物與前藥均明確包括在本發明範圍內。

本發明某些態樣中，本文所提供之 2-苯氧基嘓啶酮類似物可偵測地改變(調節)VR1 活性，其係採用活體外 VR1 功能性分析法測定，如：鈣移動性分析法。可採用 VR1 配位體結合性分析法為此等活性進行初步篩選。本文所提及之「VR1 配位體結合性分析法」係指標準活體外受體結合

性分析法，如：實例 5 所提供者，及「鈣移動性分析法」(本文中亦稱為「訊息傳導分析法」)可依實例 6 所述進行。簡言之，可採用競爭性分析法分析來評價對 VR1 之結合性，其中由 VR1 製劑與會結合至 VR1(例如：辣椒素受體促效劑如：RTX)之有標記(例如： ^{125}I 或 ^3H)化合物及無標記之試驗化合物反應。本文所提供之分析法中，所使用之 VR1 最好為哺乳動物 VR1，更佳為人類或大鼠 VR1。受體可經重組表現或自然表現。VR1 製劑可為例如：來自重組表現人類 VR1 之 HEK293 或 CHO 細胞之膜製備物。與可偵測地調節類香草醇配位體與 VR1 結合性之化合物反應時，導致與 VR1 製劑結合之標記物量會相對於沒有化合物時之標記物結合量下降或提高。此下降或提高可決定本文所說明對 VR1 之 K_i 。一般而言，在此等分析法中可降低與 VR1 製劑結合之標記物量之化合物為較佳。

本文所提供某些 VR1 調節劑在毫微莫耳濃度(亦即次微莫耳)、次毫微莫耳濃度，或低於 100 皮莫耳 (picomolar)、20 皮莫耳、10 皮莫耳或 5 皮莫耳下可檢測到其調節 VR1 活性。

如上述，作為 VR1 拮抗劑之化合物較適用於某些具體實施例。此等化合物之 IC_{50} 值可採用標準活體外 VR1 媒介之鈣移動性分析法(如實例 6 所示)測定。簡言之，由表現辣椒素受體之細胞與興趣化合物及可指示細胞內鈣濃度之指示劑(例如：膜可通透之鈣敏感性染料，如：Fluo-3 或 Fura-2(Molecular Probes, Eugene, OR)，當與 Ca^{++} 結合

時，分別會產生螢光訊號)接觸。此等接觸最好在包含化合物及指示劑一者或兩者之緩衝液或培養基中，與細胞反應一次或多次。接觸時間應維持足使染料進入細胞中(例如：1-2小時)。細胞經洗滌或過濾排除過量染料後，與類香草醇受體促效劑(例如：辣椒素、RTX 或歐凡尼(olvanil))接觸，其典型於等於 EC_{50} 濃度下接觸後，然後測定螢光反應。當接觸過促效劑之細胞與作為 VR1 拮抗劑之化合物接觸時，該螢光反應通常相較於在沒有試驗化合物下與促效劑接觸之細胞會下降至少 20%，較佳為至少 50%，更佳為至少 80%。本文所提供 VR1 拮抗劑之 IC_{50} 較佳為小於 1 微莫耳，小於 100nM，小於 10nM 或小於 1nM。某些具體實施例中，本文所提供 VR1 拮抗劑在辣椒素受體促效作用之活體外分析法中，於等於 IC_{50} 之化合物濃度下，沒有可檢測到之促效劑活性。某些此等拮抗劑在辣椒素受體促效作用之活體外分析法中，於高於 100 倍 IC_{50} 之化合物濃度下，沒有可檢測到之促效劑活性。

其他具體實施例中，以作為辣椒素受體促效劑之化合物較佳。辣椒素受體促效劑活性通常依實例 6 所述測定。當細胞與 1 微莫耳作為 VR1 促效劑之化合物接觸時，該螢光反應量通常比與 100 nM 辣椒素接觸之細胞所觀察到之螢光反應量提高至少 30%。本文所提供 VR1 促效劑之 EC_{50} 較佳為小於 1 微莫耳，小於 100nM 或小於 10nM。

VR1 調節活性也可，或是取代地，可採用培養之背根神經節分析法(如實例 7 所述)與/或活體內疼痛緩解分析

法(如實例 8 所述)分析。本文所提供 VR1 調節劑在本文所提供一種或多種功能性分析法中對 VR1 活性較佳具有統計上顯著之明確效應。

某些具體實施例中，本文所提供 VR1 調節劑實質上不會調節配位體與其他細胞表面受體如：EGF 受體酪胺酸激酶或菸鹼乙醯膽鹼受體之結合性。換言之，此等調節劑實質上不會抑制細胞表面受體如：人類上皮生長因子(EGF)受體酪胺酸激酶或菸鹼乙醯膽鹼受體之活性(例如：此等受體之 IC_{50} 或 IC_{40} 較佳為大於 1 微莫耳，最佳為大於 10 微莫耳)。較佳者，調節劑不會在 0.5 微莫耳、1 微莫耳或更佳為 10 微莫耳下檢測到其抑制 EGF 受體活性或菸鹼乙醯膽鹼受體活性。測定細胞表面受體活性之分析法可自商品取得，包括可得自 Panvera(Madison, WI)之酪胺酸激酶分析套組。

某些具體實施例中，較佳 VR1 調節劑為非鎮定劑。換言之，在測定疼痛緩解之動物模式中(如：本文實例 8 所提供之模式)，VR1 調節劑之用量達充分止痛之最低劑量之兩倍劑量時，僅會暫時鎮定(亦即持續時間不超過緩解疼痛所維持時間之 1/2)或較佳在鎮定之動物模式分析法中沒有統計上顯著之鎮定作用(採用 Fitzgerald 等人說明於(1988)Toxicology 49(2-3): 433-9 之方法)。較佳者，其劑量達充分止痛之最低劑量之 5 倍劑量時，不會產生統計上顯著之鎮定作用。更佳者，本文所提供 VR1 調節劑在小於 25 毫克/公斤(較佳為小於 10 毫克/公斤)之靜脈內劑量

下、或小於 140 毫克/公斤(較佳為小於 50 毫克/公斤，更佳為小於 30 毫克/公斤)之口服劑量下，不會產生鎮定作用。

若需要時，可分析本文所提供化合物之某些醫藥性質，包括但不限於口服生體可用率(較佳化合物為口服生體可用率程度於其口服劑量小於 140 毫克/公斤，較佳為小於 50 毫克/公斤，更佳為小於 30 毫克/公斤，甚至更佳為小於 10 毫克/公斤，亦更佳為小於 1 毫克/公斤與最佳為小於 0.1 毫克/公斤時允許達醫療有效濃度之化合物)、毒性(較佳化合物當依治療有效量投藥給個體時，應無毒性)、副作用(較佳化合物所產生之副作用應相當於對個體投予治療有效量安慰劑時之副作用)、血清蛋白質結合性及活體外與活體內半衰期(較佳化合物之活體內半衰期應容許進行 Q. I. D. 投藥法，較佳為 T. I. D. 投藥法，更佳為 B. I. D. 投藥法及最佳為一天一次投藥法)。此外，調節 CNS VR1 活性而治療疼痛之 VR1 調節劑可能需要對血腦障壁有不同滲透性，因此當提供上述每日口服總劑量時，可使此等調節作用達醫療有效程度，同時降低腦中用於治療周邊神經所媒介疼痛之 VR1 調節劑濃度為較佳之作法(亦即此等劑量在腦中(例如：CSF)所產生之化合物濃度應不足以顯著調節 VR1 活性)。可採用相關技藝習知之例行分析法來分析此等性質及判別特別用途之優良化合物。例如：用於預估生體可用率之分析法包括轉運通過人類腸單層細胞，包括 Caco-2 單層細胞。化合物在人體中滲透血腦障壁之性質可

採用接受化合物投藥(例如：經靜脈內)之實驗室動物腦中化合物濃度來評估。血清蛋白質結合性可由白蛋白結合性分析法預估。化合物半衰期係與化合物劑量頻率成反比。化合物之活體外半衰期可由例如美國專利申請公開案案號 2005/0070547 中之實例 7 所述之微粒體半衰期分析法預估。

如上述，本文所提供較佳化合物無毒性。一般而言，本文所採用術語「無毒性」或了解，係一種相對定義，意指任何經美國食品與藥物檢驗局(「FDA」)核准用於投予哺乳動物(較佳為人類)或符合所制定之標準，可被 FDA 核准投予哺乳動物(較佳為人類)之物質。此外，極佳之無毒性化合物通常會符合下列一項或多項標準：(1)不會實質上抑制細胞 ATP 產生；(2)不會顯著延長心臟 QT 間隔；(3)不會造成實質肝腫大，與(4)不會造成實質上肝酵素釋出。

如本文所採用，不會實質上抑制細胞 ATP 產生之化合物為符合美國專利申請公開案案號 2005/0070547 中實例 8 所示標準之化合物。換言之，依其中所述，經過 $100 \mu\text{M}$ 此等化合物處理之細胞中 ATP 含量為未處理細胞中所檢測到 ATP 含量之至少 50%。更佳具體實施例中，此等細胞中 ATP 含量為未處理細胞中所檢測到 ATP 含量之至少 80%。

不會顯著延長心臟 QT 間隔之化合物為不會使天竺鼠、迷你豬或狗在接受可使血清中化合物濃度等於 EC_{50} 或 IC_{50} 之劑量下投藥後於統計上顯著延長心臟 QT 間隔之化合物(由心電圖測定)。某些較佳具體實施例中，非經腸式或

口服投予 0.01、0.05、0.1、0.5、1、5、10、40 或 50 毫克/公斤之劑量不會在統計上顯著延長心臟 QT 間隔。

若實驗室齧齒類動物(例如：小鼠或大鼠)每天接受可使血清中化合物濃度等於 EC_{50} 或 IC_{50} 之劑量下投藥進行 5 至 10 天後，所造成之肝對體重比例不超過平行對照組之 100%時，該化合物即不會造成實質肝腫大。極更佳之具體實施例中，此等劑量不會使肝腫大程度超過平行對照組之 75%或 50%。若採用非齧齒類動物(例如：狗)時，此等劑量不應使肝對體重比例超過平行對照組之 50%，較佳不超過 25%，更佳為不超過 10%。此等分析法中，較佳投藥劑量包括非經腸式或口服投予 0.01、0.05、0.1、0.5、1、5、10、40 或 50 毫克/公斤。

同樣地，若化合物之投藥量可使血清中濃度等於化合物對 VR1 之 EC_{50} 或 IC_{50} 時之最低劑量兩倍濃度後，不會使實驗室動物(如：齧齒類)血清中 ALT、LDH 或 AST 濃度提高程度超過平行偽處理對照組之 100%時，該化合物為不會實質上促進肝酵素釋出。極更佳之具體實施例中，此等劑量不會使此等血清濃度超過平行對照組之 75%或 50%。或者，在活體外肝細胞分析法中，若濃度(於活體外與肝細胞接觸及培養之培養基中或其他此等溶液中)等於化合物之 EC_{50} 或 IC_{50} 之濃度時，不會使任何此等肝酵素釋出至培養基中之量高於平行偽處理之對照組細胞培養基中所觀察到之底線值達可檢測之程度，則該化合物不會實質上促進肝酵素釋出。極佳之具體實施例中，當此等化合物濃度為該化合

物 EC₅₀ 或 IC₅₀ 之 5 倍及較佳為 10 倍濃度時，不會使任何此等肝酵素釋出至培養基中之量高於底線值達可檢測之程度。

其他具體實施例中，某些較佳化合物不會在等於化合物對 VR1 之 EC₅₀ 或 IC₅₀ 之濃度下抑制或誘發微粒體細胞色素 P450 酵素活性，如：CYP1A2 活性、CYP2A6 活性、CYP2C9 活性、CYP2C19 活性、CYP2D6 活性、CYP2E1 活性或 CYP3A4 活性。

某些較佳化合物在等於化合物之 EC₅₀ 或 IC₅₀ 之濃度下，不會使細胞裂解(例如：採用小鼠紅血球前驅細胞小核分析法、Ames 小核分析法、螺旋小核分析法，等等測定)。其他具體實施例中，某些較佳化合物在此等濃度下不會誘發姊妹染色體交換(例如：中國倉鼠卵巢細胞)。

如下文所討論，為了檢測目的，本文所提供之 VR1 調節劑可標記同位素或放射性。例如：化合物中可能有一個或多個原子被原子量或質量數不同於通常天然存在之原子量或質量數之相同元素置換。本文所提供化合物中可出現之同位素實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟與氯之同位素，如：²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F 與 ³⁶Cl。此外，經重同位素如：氘(亦即 ²H)取代時，可因代謝安定性較高而產生某些醫療優勢，例如：提高活體內半衰期或降低所需劑量，因此於有些情況下較有利。

2-苯氧基嘧啶酮類似物製法

2-苯氧基嘧啶酮類似物一般可採用標準合成法製備。

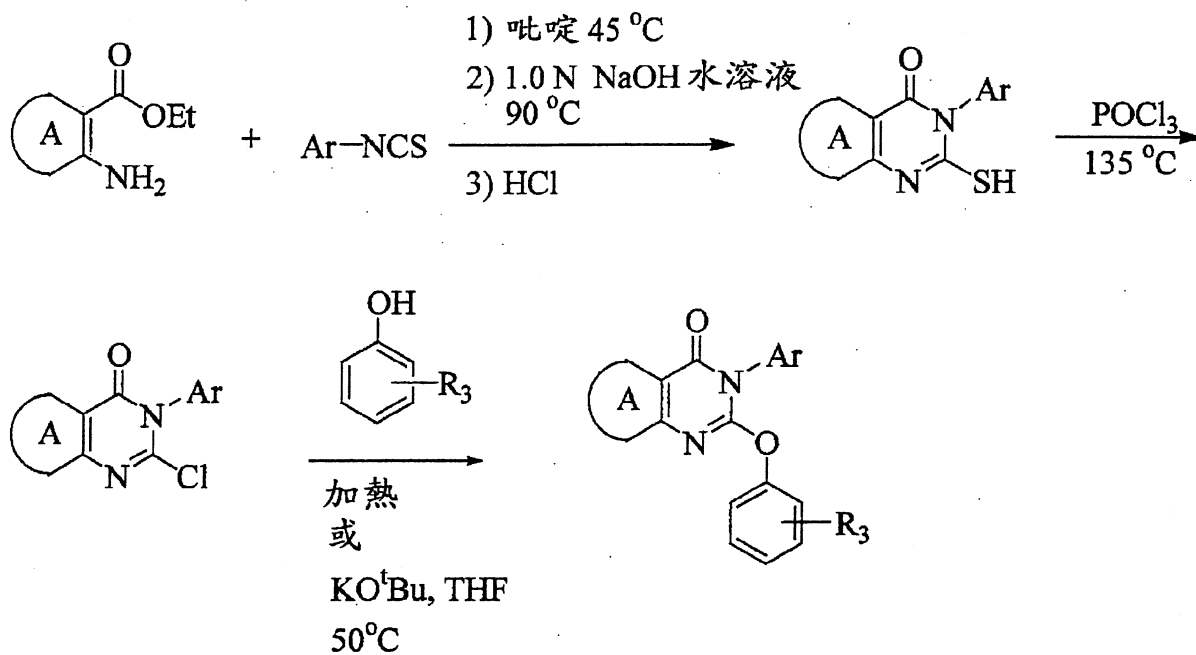
起始物可自如：Sigma-Aldrich Corp. (St. Louis, MO) 供應商所提供之商品取得，或可由自商品取得之前體採用已建立之方法製備。例如：可採用類似下列反應圖所示之合成途徑，及合成有機化學相關技藝已知之合成法製備。下列反應圖中之代號係指本文所提供化合物所說明之任何基團。

下列反應圖與本文中某些縮寫包括：

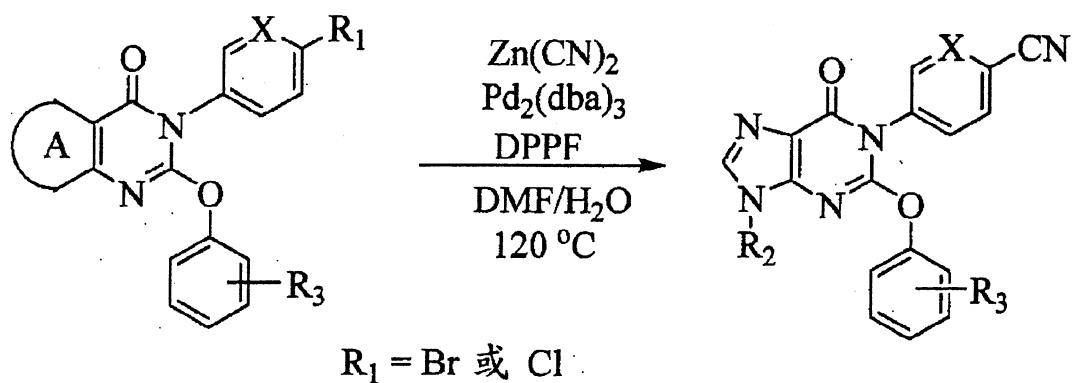
CDCl ₃	氘化氯仿
δ	化學位移
DCM	二氯甲烷
DMAP	4-二甲基胺基吡啶
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
DPPF	1, 1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵
Et	乙基
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
h	小時
¹ H NMR	質核磁共振
HPLC	高效液相層析法
Hz	赫茲
KO ^t Bu	第三丁醇鉀
min	分鐘
MS	質譜法

(M+1) 質量+1
 Pd₂(dba)₃ 參(二亞苺基丙酮)二鈀(0)
 RT 室溫
 TFA 三氟乙酸

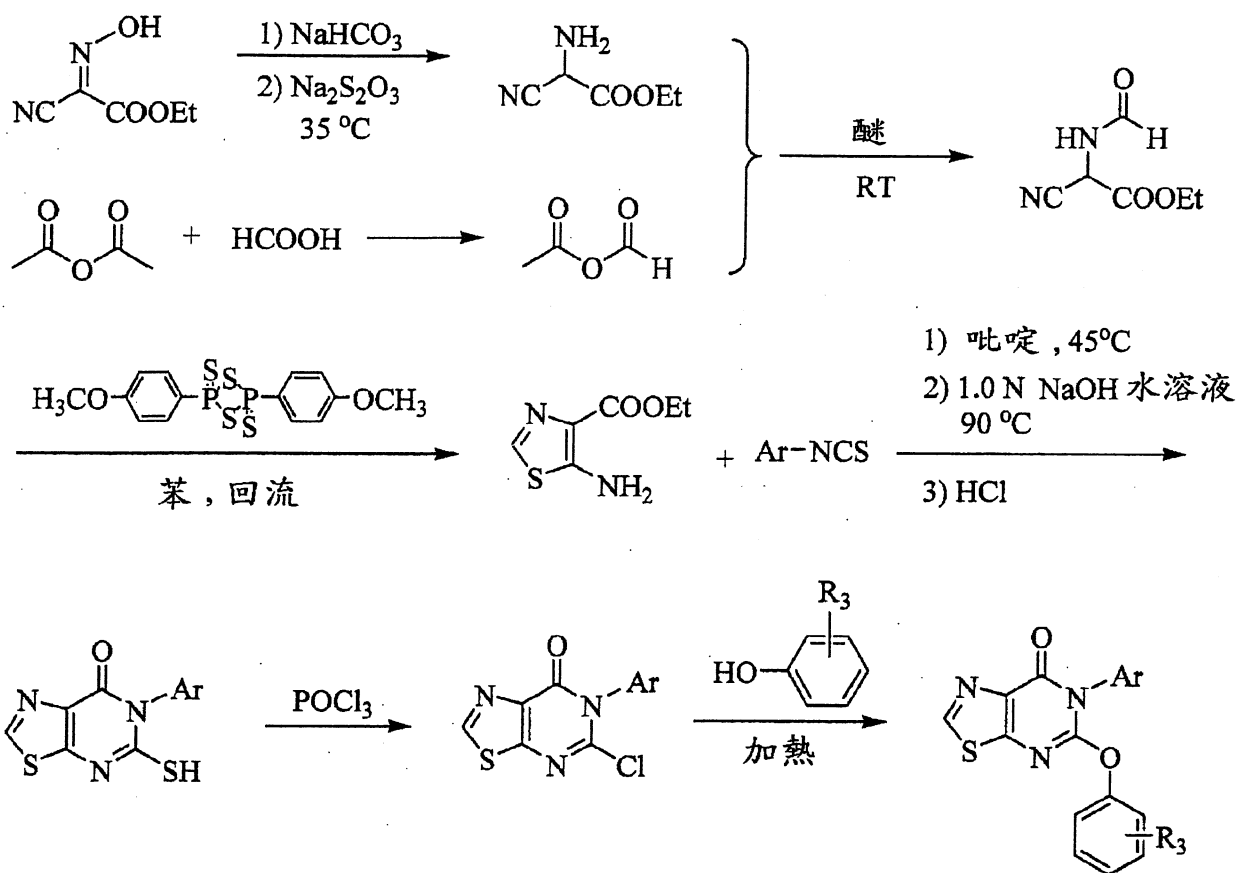
反應圖 1



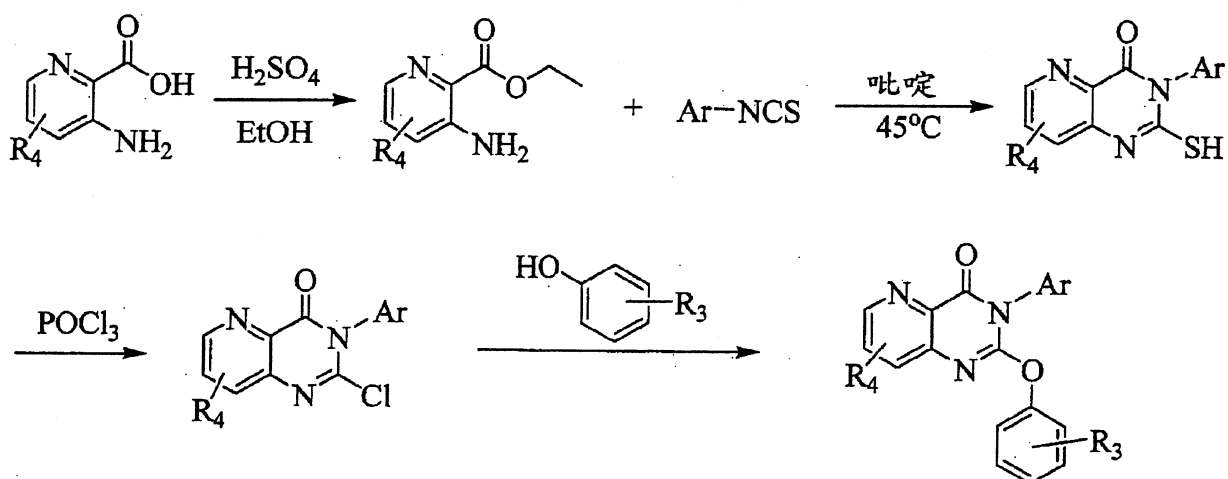
反應圖 2



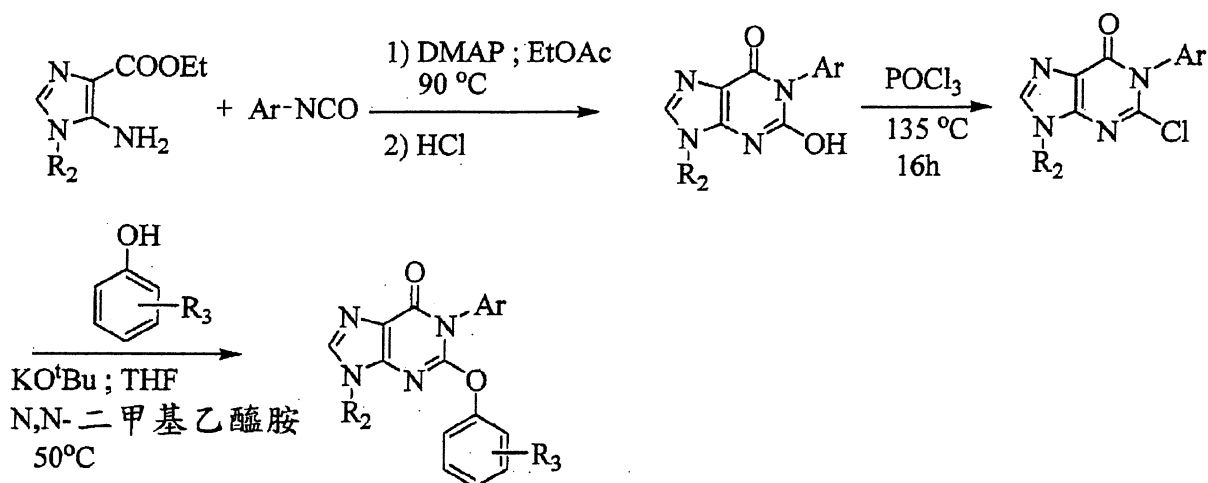
反應圖 3



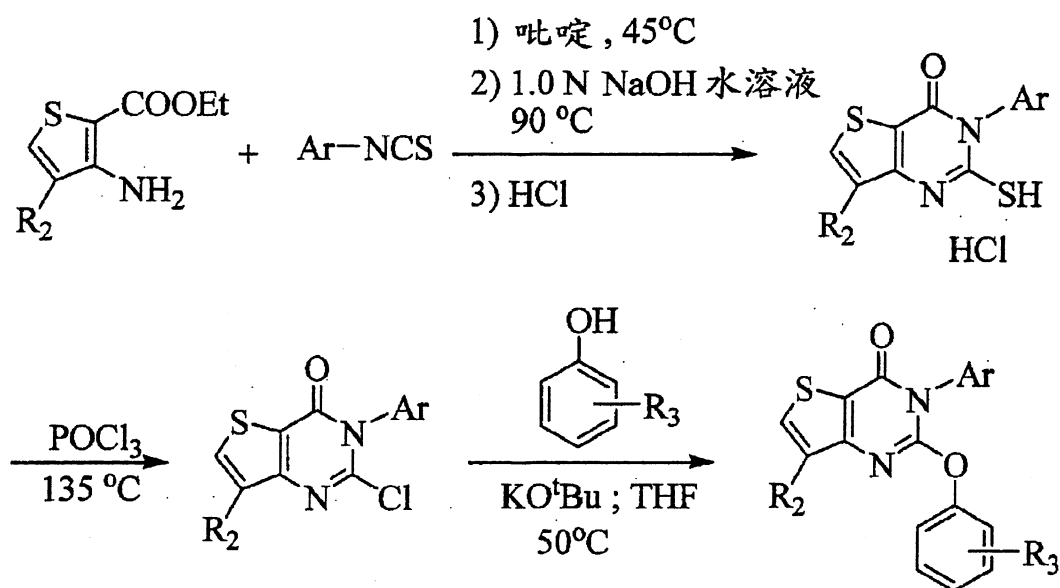
反應圖 4



反應圖 5



反應圖 6



某些具體實施例中，本文所提供化合物可包含一個或多個不對稱碳原子，因此化合物可出現不同立體異構型。此等型式可為例如：消旋物或光學活性型。如上述，所有立體異構型均包括在本發明範圍內。儘管如此，仍可能需要得到單一對映異構物（亦即光學活性型）。製備單一對映異構物之標準方法包括不對稱合成法與消旋物解析法。消

旋物解析法可例如：依一般方法進行如：於解析劑之存在下結晶或使用例如：對掌性 HPLC 管柱層析。

化合物可在其合成法中使用包含至少一個放射性同位素原子之前驅物進行放射性標記。各放射性同位素較佳為碳(例如： ^{14}C)、氫(例如： ^3H)、硫(例如： ^{35}S)或碘(例如： ^{125}I)。標記氙之化合物製法亦可於氙化之乙酸中，使用鉑催化之交換反應、於氙化之三氟乙酸中，使用酸催化之交換反應、或使用化合物作為受質，與氙氣體進行不均相之催化交換反應。此外，某些前體可依需要使用氙氣體進行氙-鹵素交換反應，使用氙氣體還原不飽和鍵或使用氙硼化鈉還原。標記放射性之化合物製法宜由專為合成標記放射性之探針化合物之放射性同位素供應商進行。

醫藥組成物

本發明亦提供醫藥組成物，其包含一種或多種本文所提供化合物，及至少一種生理上可接受之載劑或賦形劑。醫藥組成物可包含例如：下列一項或多項：水、緩衝液(例如：中性之緩衝生理食鹽水或磷酸鹽緩衝生理食鹽水)、乙醇、礦物油、植物油、二甲亞碲、碳水化合物(例如：葡萄糖、甘露糖、蔗糖或葡聚糖)、甘露糖醇、蛋白質、輔劑、多肽或胺基酸(如：甘胺酸)、抗氧化劑、螯合劑如：EDTA 或麩胱甘肽與/或防腐劑。此外，本文所提供之醫藥組成物中亦可(但不一定)包括其他活性成分。

醫藥組成物可調配供任何適當投藥方式使用，包括例如：局部、口服、經鼻、經直腸或非經腸式投藥。本文所

採用術語非經腸式包括經皮下、皮內、血管內(例如：靜脈內)、肌內、脊髓內、顱內、鞘內、與腹膜內注射，及任何類似之注射或輸液(infusion)技術。某些具體實施例中，以適合口服之組合物較佳。此等組合物包括例如：錠劑、糖衣錠、菱形錠、水性或油性懸浮液、可勻散之粉劑或粒劑、乳液、硬性或軟性膠囊或糖漿或酏劑。其他具體實施例中，醫藥組成物可調配成冷凍乾燥物。局部投藥用調配物可能較適於某些病症(例如：用於治療皮膚病如：灼傷或搔癢)。直接投藥至膀胱之調配物(膀胱內(intravesicular)投藥)可能較適於治療尿失禁與膀胱過動症。

口服用組合物尚可包含一種或多種成分，如：甜味劑、調味劑、著色劑與/或防腐劑，以提供吸引人且適口之製劑。錠劑包含活性成分與適合製造錠劑之生理上可接受之賦形劑混合。此等賦形劑包括例如：惰性稀釋劑(例如：碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉)、製粒劑與崩解劑(例如：玉米澱粉或藻酸)、結合劑(例如：澱粉、明膠或金合歡膠)及潤滑劑(例如：硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石)。錠劑可採用標準技術形成，包括乾式製粒法、直接壓縮法及濕式製粒法。錠劑可以沒有包衣或可依已知技術包覆包衣。

口服用調配物亦可呈硬明膠膠囊，其中，活性成分與惰性固體稀釋劑混合(例如：碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土)，或呈軟明膠膠囊，其中，活性成分與水或油介質混合(例如：花生油、液態石蠟或橄欖油)。

水性懸浮液包含活性成分(群)與合適之賦形劑混合，

如：懸浮劑(例如：羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、藻酸鈉、聚乙烯吡咯啉酮、黃耆膠與金合歡膠)；與勻散劑或濕潤劑(例如：天然磷脂如：卵磷脂、伸烷基氧化物與脂肪酸之縮合產物如：聚氧乙烯硬脂酸酯、環氧乙烷與長鏈脂系醇之縮合產物如：十七伸乙基氧鯨蠟醇、環氧乙烷與衍生自脂肪酸及己糖醇之部份酯之縮合產物如：聚氧乙烯山梨糖醇單油酸酯、或環氧乙烷與衍生自脂肪酸及己糖醇酐之部份酯之縮合產物如：聚乙烯山梨糖醇酐單油酸酯)。水性懸浮液亦可包含一種或多種防腐劑例如：對羥基苯甲酸乙酯或對羥基苯甲酸正丙酯、一種或多種著色劑、一種或多種調味劑與/或一種或多種甜味劑，如：蔗糖或糖精。

油性懸浮液之調配法為取活性成分(群)懸浮於植物油中(例如：花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油)或礦物油中如：液態石蠟。油性懸浮液可包含增稠劑如：蜂蠟、硬性石蠟或鯨蠟醇。可添加甜味劑(如：如上述)與/或調味劑以提供適口之口服製劑。此等懸浮液可添加抗氧化劑如：抗壞血酸進行防腐。

適合製備水性懸浮液之可勻散性粉劑與粒劑可加水使活性成分與勻散劑或濕潤劑、懸浮劑與一種或多種防腐劑混合。合適之勻散劑或濕潤劑及懸浮劑實例已如上述。亦可包含其他賦形劑如：甜味劑、調味劑與著色劑。

醫藥組成物亦可調配成水包油性乳液。油相可為植物油(例如：橄欖油或花生油)、礦物油(例如：液態石蠟)或

其混合物。合適之乳化劑包括天然膠質(例如：金合歡膠或黃耆膠)、天然磷脂(例如：大豆卵磷脂、與衍生自脂肪酸及己糖醇之酯或部份酯)、酸酐(例如：山梨糖醇酐單油酸酯)及衍生自脂肪酸及己糖醇酐之部份酯與環氧乙烷之縮合產物(例如：聚氧乙烯山梨糖醇酐單油酸酯)。乳液亦可包含一種或多種甜味劑與/或調味劑。

糖漿與醃劑可使用甜味劑調配，如：甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖。此等調配物亦可包含一種或多種緩和劑、防腐劑、調味劑與/或著色劑。

局部投藥用調配物典型地包含局部用媒劑與活性劑(群)組合，可添加或不添加其他可視需選用之成分。合適之局部用媒劑與其他成分係技藝中已知者，且咸了解，其可依特定之物理形式與傳送模式選擇媒劑。局部用媒劑包括水；有機溶劑如：醇類(例如：乙醇或異丙醇)或甘油；二醇類(例如：丁二醇、異戊間二烯二醇或丙二醇)；脂系醇(例如：羊毛脂)；水與有機溶劑之混合物，及有機溶劑之混合物如：醇與甘油混合物；以脂質為主之物質如：脂肪酸、醯基甘油(包括油類如：礦物油與天然或合成之脂肪)、磷酸甘油酯、神經鞘脂質與蠟類；以蛋白質為主之物質如：膠原與明膠；以聚矽氧(silicon)為主之物質(包括非揮發性及揮發性)；與以烴為主之物質如：小海綿與聚合物母質。組合物可另包括一種或多種適合改善所施用調配物之安定性或有效性之成分，如：安定劑、懸浮劑、乳化劑、黏度調整劑、膠凝劑、防腐劑、抗氧化劑、皮膚滲透

加強劑、濕化劑與持續釋放性材料。此等成分實例說明於 Martindale 之 *The Extra Pharmacopoeia* (Pharmaceutical Press, London 1993) 與 Remington 之 “*The Science and Practice of Pharmacy*”，第 21 版，Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA (2005)。調配物可包括微膠囊，如：羥甲基纖維素或明膠微膠囊、微脂粒、白蛋白微小球、微乳液、毫微粒子或毫微膠囊。

局部用調配物可製成多種物理型式，包括例如：固體、糊劑、乳霜、泡沫物、洗液、凝膠、粉劑、水性液體與乳液。此等醫藥上可接受之型式之物理外觀與黏度可使用調配物中所含乳化劑與黏度調整劑及其用量來控制。固體通常堅實，無法傾倒，經常調配成棒狀或桿狀或粒狀；固體可不透明或透明，其可視需要包含溶劑、乳化劑、濕化劑、軟化劑、香料、染料/著色劑、防腐劑與其他可提高或加強最終產物效力之活性成分。乳霜與洗液通常類似，其差異主要在其黏度；洗液與乳霜二者均可能不透明、半透明或澄清，經常包含乳化劑、溶劑與黏度調整劑，及濕化劑、軟化劑、香料、染料/著色劑、防腐劑與其他可提高或加強最終產物效力之活性成分。凝膠可製成多種不同黏度，由濃稠或高黏度至稀薄或低黏度。此等調配物如同洗液與乳霜，亦可包含溶劑、乳化劑、濕化劑、軟化劑、香料、染料/著色劑、防腐劑與其他可提高或加強最終產物效力之活性成分。液體比乳霜、洗液或凝膠稀薄，通常不包含乳化劑。液態局部產品經常包含溶劑、乳化劑、濕化劑、軟化

劑、香料、染料/著色劑、防腐劑與其他可提高或加強最終產物效力之活性成分。

適用於局部用調配物之乳化劑包括(但不限於)：離子性乳化劑、鯨蠟硬脂基醇、非離子性乳化劑如：聚氧乙烯油基醚、PEG-40 硬脂酸酯、鯨蠟硬脂醇醚(ceteareth)-12、鯨蠟硬脂醇醚-20、鯨蠟硬脂醇醚-30、鯨蠟硬脂醇(ceteareth alcohol)、PEG-100 硬脂酸酯與硬脂酸甘油酯。合適之黏度調整劑包括(但不限於)：保護性膠體或非離子性膠質如：羥乙基纖維素、黃原膠、矽酸鎂鋁、矽石、微晶蠟、蜂蠟、石蠟與棕櫚酸鯨蠟酯。凝膠組合物之形成法可添加膠凝劑如：脫乙醯殼多糖、甲基纖維素、乙基纖維素、聚乙烯醇、聚四元鹽、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚羧基製劑(carbomer)或胺化甘草酸鹽。合適之界面活性劑包括(但不限於)：非離子性、兩性、離子性與陰離子性界面活性劑。局部用調配物中可使用例如：下列一種或多種：二甲矽酮共多元醇、聚山梨酸酯 20、聚山梨酸酯 40、聚山梨酸酯 60、聚山梨酸酯 80、月桂醯胺 DEA、椰子醯胺 DEA 與椰子醯胺 MEA、油基甜菜鹼、椰子醯胺丙基磷脂醯基 PG-二甲基氯化銨與月桂基醚硫酸銨。合適之防腐劑包括(但不限於)：抗微生物劑如：對氧苯甲酸甲酯、對氧苯甲酸丙酯、山梨酸、苯甲酸與甲醛，及物理性安定劑與抗氧化劑如：維生素 E、抗壞血酸鈉/抗壞血酸與五倍子酸丙酯。合適之濕化劑包括(但不限於)：乳酸與其他羥基酸與其鹽類、甘油、丙二醇與丁二醇。合

適之軟化劑包括羊毛脂醇、羊毛脂、羊毛脂衍生物、膽固醇、凡士林、新戊酸異硬脂基酯與礦物油。合適之香料與色素包括(但不限於)：FD&C 紅色 40 號與 FD&C 黃色 5 號。局部用調配物中可包含之其他適合之添加成分包括(但不限於)研磨劑、吸收劑、抗結塊劑、消泡劑、抗靜電劑、收斂劑(例如：美洲金縷梅、酒精與藥草萃液如：甘菊萃液)、結合劑/賦形劑、緩衝劑、螯合劑、膜形成劑、調理劑、推進劑、不透明劑、pH 調整劑與保護劑。

調配凝膠之合適局部用媒劑實例為：羥丙基纖維素(2.1%)；70/30 異丙醇/水(90.9%)；丙二醇(5.1%)；與聚山梨酸酯 80(1.9%)。調配泡沫物之合適局部用媒劑實例為：鯨蠟醇(1.1%)；硬脂醇(0.5%)；季銨鹽 52 (Quaternium 52)(1.0%)；丙二醇(2.0%)；乙醇 95 PGF3(61.05%)；去離子水(30.05%)；P75 煙推進劑(4.30%)。所有百分比均以重量計。

傳送局部用組合物之典型方式包括使用手指塗抹；使用物理性塗抹器施用如：布、衛生紙、棉花、小棒或刷子；噴灑(包括霧化、氣霧或泡沫噴灑)；滴藥法；傾注；浸泡；及潤洗。

醫藥組成物亦可製成無菌之注射用水性或油性懸浮液。依所使用之媒劑與濃度而定，本文所提供化合物可以懸浮或溶解於媒劑中。此等組合物可依據相關技藝已知之方式，使用如上述之合適勻散劑、濕潤劑與/或懸浮劑調配。可接受之媒劑與溶劑中，可使用水、1,3-丁二醇、林

格氏(Ringer's)溶液與等張性氯化鈉溶液。此外，可使用無菌之固定油類作為溶劑或懸浮介質。因此任何溫和之固定油均可使用，包括合成之單或二酸甘油酯。此外，用於製備注射用組合物之製劑之脂肪酸如：油酸與輔劑如：局部麻醉劑、防腐劑與/或緩衝劑可溶於媒劑中。

醫藥組成物亦可調配成栓劑(例如：經直腸投藥用)。此等組合物之製法可由藥物與常溫下呈固體，但在直腸溫度下卻呈液體之合適無刺激性賦形劑混合，因此可於直腸中融化釋出藥物。合適之賦形劑包括例如：可可奶油與聚乙二醇。

吸入式組合物典型地可呈溶液、懸浮液或乳液形式使用，其可呈乾粉投藥或呈氣霧劑，使用常用之推進劑(例如：二氯二氟甲烷或三氯氟甲烷)投藥。

醫藥組成物可調配成依預定速率釋出。即時釋放法可藉由例如：舌下投藥法達成(亦即經口投藥，使活性成份(群)得以迅速經由舌下血管而非消化道吸收)。控制釋放之調配物(亦即如：可在投藥後減慢及/或延緩活性成份(群)釋放之膠囊、錠劑或包衣錠劑)可經例如：口、直腸或皮下植入物投藥或植入標靶位置投藥。通常，控制釋放調配物包含母質及/或腸胃道(或植入位置)中延緩崩解及吸收之包衣，藉以提供延緩作用或長期持續作用。其中一種控制釋放調配物為持續釋放調配物，其中至少一種活性成份係依恆定速率長期持續釋放。較佳者，醫療劑之釋放速率會使得血液(例如：血漿)濃度在至少4小時內，較佳為至少8

小時內，更佳為至少 12 小時內，保持在醫療範圍內，但低於毒性範圍。此等調配物通常可採用習知技術製備，且經由例如：口、直腸或皮下植入物投藥，或植入所需標靶位置投藥。此等調配物所使用之載劑為生物可相容性且亦為生物可降解性；較佳調配物可相當恆定地釋放調節劑。持續釋放調配物中之調節劑含量依例如：植入位置、釋放速率與期望之期效、及需治療或預防之病症性質決定。

控制釋放法可藉由組合活性成份(群)與本身即可改變釋放速率之母質材料及/或利用控制釋放包衣達成。釋放速率可依相關技藝已知方法變化，包括(a)改變包衣厚度或組成，(b)改變包衣中增塑劑添加量或添加方式，(c)包含其他成份，如：釋放修飾劑，(d)改變母質之組成、粒子大小或粒子形狀，與(e)透過包衣提供一個或多個通道。持續釋放調配物中之調節劑含量依例如：投藥方法(例如：植入位置)、釋放速率與期望效期、及所治療或預防病症之性質而異。

本身有或沒有控制釋放功能之母質材料通常為任何可承載活性成份(群)之材料。例如：可使用緩釋材料，如：單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。活性成份(群)可在形成劑型(例如：錠劑)之前先與母質材料組合。或者，或另外，活性成份(群)可包覆在包含母質材料之粒子、顆粒、球粒、微粒、小珠或丸粒表面上。此等包覆法可藉由習知方法達成，如：取活性成份(群)溶於水或其他合適溶劑後，噴灑。可視需要先添加其他成份後，再進行包覆(例如：促

進活性成份(群)與母質材料結合或為溶液上色)。隨後再先以隔離劑包覆母質後，再塗覆控制釋放包衣。若需要時，可包埋多重包衣母質單位，形成最終劑型。

某些具體實施例中，控制釋放法係利用控制釋放包衣達成(亦即可依控制速率釋放活性成份(群)至水性介質中之包衣)。控制釋放包衣應為強力之連續膜，其平滑、可以承載色素與其他添加物、無毒性、惰性且不沾黏。調控調節劑釋放之包衣包括不依賴 pH 之包衣、依賴 pH 之包衣(其可用於在胃中釋放調節劑)與腸溶性包衣(其容許調配物完整通過胃，再進入小腸，包衣在此時才溶解，由身體吸收其內容物)。咸了解，可使用多重包衣(例如：得以於胃中釋放一部份劑量，再延著胃腸道釋放另一部份)。例如：一部份活性成份(群)可包覆在腸溶性包衣外面，藉以於胃中釋放，母質核心中其餘活性成份(群)則因受到腸溶性包衣保護，需直到 GI 道中才釋放。依賴 pH 之包衣包括例如：蟲膠、纖維素乙酸酯酞酸酯、聚乙烷基乙酸酯酞酸酯、羥丙基甲基纖維素酞酸酯、甲基丙烯酸酯共聚物與玉米蛋白。

某些具體實施例中，包衣為疏水性材料，較佳用量應在投藥後有效減緩膠凝劑之水合化。合適之疏水性材料包括烷基纖維素(例如：乙基纖維素或羧甲基纖維素)、纖維素醚類、纖維素酯類、丙烯酸聚合物(例如：聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、丙烯酸與甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸乙氧基乙酯、甲基丙烯酸氰基乙酯、甲基丙烯酸烷基醯胺共聚物、聚(甲基丙烯酸甲酯)、

聚丙烯醯胺、甲基丙烯酸銨共聚物、甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物、聚(甲基丙烯酸酐)與甲基丙烯酸甘油酯共聚物)與如上述物質之混合物。乙基纖維素之代表性水性勻散液包括例如：AQUACOAT®(FMC Corp., Philadelphia, PA)與SURELEASE®(Colorcon, Inc., West Point, PA))，此二者均可依據製商之指示塗覆基質。代表性丙烯酸聚合物包括例如：各種不同 EUDRAGIT®(Rohm America, Piscataway, NJ)聚合物，其可依據製造商之指示單獨使用或依所需釋放形態組合使用。

包含疏水性材料之水性勻散劑之包衣之物理性質可藉由添加一種或多種增塑劑來改良。烷基纖維素之合適增塑劑包括例如：癸二酸二丁基酯、酞酸二乙酯、檸檬酸三乙酯、檸檬酸三丁酯與三醋精。丙烯酸聚合物之合適增塑劑包括例如：檸檬酸酯類，如：檸檬酸三乙酯與檸檬酸三丁酯、酞酸二丁酯、聚乙二醇、丙二醇、酞酸二乙酯、蓖麻油與三醋精。

控制釋放之包衣通常採用習知技術塗覆，如：以水性勻散液之形式噴灑。若需要時，包衣可包含孔洞或通道以促進活性成份釋放。孔洞與通道可依相關技藝已知方法形成，包括添加有機或無機材料，再自包衣中溶解、萃取或滲濾至使用環境中。某些此等形成孔洞之材料包括親水性之聚合物，如：羥烷基纖維素(例如：羥丙基甲基纖維素)、纖維素醚類、合成之水溶性聚合物(例如：聚乙基吡咯啉酮、交聯聚乙基吡咯啉酮與聚環氧乙烷)、水溶性聚右旋

糖、醣類與多醣及鹼金屬鹽。或者，或另外，控制釋放包衣可包括一個或多個孔隙，其可依彼等說明於美國專利案案號 3,845,770；4,034,758；4,077,407；4,088,864；4,783,337 與 5,071,607 說明之方法形成。控制釋放法亦可利用穿皮式貼布，採用習知技術達成（參見例如：美國專利案案號 4,668,232）。

其他控制釋放調配物與其成份之實例可參見例如：美國專利案案號 5,524,060；4,572,833；4,587,117；4,606,909；4,610,870；4,684,516；4,777,049；4,994,276；4,996,058；5,128,143；5,202,128；5,376,384；5,384,133；5,445,829；5,510,119；5,618,560；5,643,604；5,891,474；5,958,456；6,039,980；6,143,353；6,126,969；6,156,342；6,197,347；6,387,394；6,399,096；6,437,000；6,447,796；6,475,493；6,491,950；6,524,615；6,838,094；6,905,709；6,923,984；6,923,988；與 6,911,217；其中有關製備控制釋放劑型之教示內容已以引用方式分別併入本文中。

於上述投藥法之外或是與上述投藥法併用，本文所提供化合物亦可加至食物或飲水中（例如：供投藥給非人類動物時，包括寵物（如：狗與貓）與家畜）。動物飼料與飲水組合物之調配可使動物在進食時，同時攝取適量組合物。亦適合使組合物形成可加至飼料或飲水中之預混合物。

該化合物通常投予治療有效量。較佳之全身劑量不超

過每天每公斤體重 50 毫克(例如：每天每公斤體重約 0.001 毫克至約 50 毫克)，口服劑量通常高於靜脈內投藥劑量之約 5 至 20 倍(例如：每天每公斤體重 0.01 至 40 毫克)。

可與載劑材料組合使用形成單一劑量單位之活性成分用量將依例如：所治療患者、特定之投藥模式及共同投予之藥物而變化。劑量單位通常包含約 10 微克至約 500 毫克活性成分。最佳劑量可採用相關技藝已知之例行試驗與方法決定。

醫藥組成物可包裝用於治療對 VR1 調節作用有反應之病症(例如：治療曝露於類香草醇配位體或其他刺激物、疼痛、搔癢、肥胖或尿失禁)。包裝之醫藥組成物通常包括(i)一容器，內裝包含至少一種本文所說明 VR1 調節劑之醫藥組成物及(ii)說明書(例如：標籤或包裝內頁)，指示其中所包含之組合物係用於治療患者對 VR1 調節作用有反應之病症。

使用方法

本文所提供 VR1 調節劑可用於多態樣改變辣椒素受體之活性與/或活化作用，包括活體內與活體外。某些態樣中，VR1 拮抗劑可用於活體外或活體內抑制類香草醇配位體促效劑(如辣椒素與/或 RTX)與辣椒素受體之結合性。通常，此等方法包括之步驟為由辣椒素受體與一種或多種本文所提供 VR1 調節劑於類香草醇配位體存在於水溶液中及於適合配位體與辣椒素受體結合之條件下接觸。VR1 調節劑(群)之含量濃度通常足以於活體外改變類香草醇配位體

與 VR1 之結合性(使用實例 5 所示之分析法)及/或 VR1-媒介之訊息傳導(使用實例 6 所示之分析法)。辣椒素受體可為溶液或懸浮液(例如：含於單離之膜或細胞製劑中)，或含於培養或單離之細胞中。某些具體實施例中，辣椒素受體係由患者之神經元細胞表現，且該水溶液為體液。較佳者，可對動物投予一種或多種 VR1 調節劑，其投藥量應使動物體內至少一種體液之 VR1 調節劑之醫療有效濃度為 1 微莫耳或以下；較佳為 500 毫微莫耳或以下；更佳為 100 毫微莫耳或以下，50 毫微莫耳或以下，20 毫微莫耳或以下，或 10 毫微莫耳或以下。例如：此等化合物可以治療有效量小於 20 毫克/公斤體重，較佳為小於 5 毫克/公斤，有時候小於 1 毫克/公斤投予。

本文亦提供一種調節(較佳為降低)細胞辣椒素受體之訊息傳導活性(亦即鈣傳導性)之方法。此等調節法係由辣椒素受體(活體外或活體內)與一種或多種本文所提供 VR1 調節劑，於適合調節劑(群)與受體結合之條件下接觸而達成。VR1 調節劑(群)之含量濃度通常足以於活體外改變類香草醇配位體與 VR1 之結合性及/或本文所說明之 VR1-媒介之訊息傳導。受體可在溶液或懸浮液中，含於培養或單離之細胞製劑或在患者體內之細胞中。例如：細胞可為於動物活體內接觸之神經元細胞。或者，細胞可為於動物活體內接觸之上皮細胞，如：膀胱上皮細胞或呼吸道上皮細胞。訊息傳導活性之調節作用可藉由檢測其對鈣離子傳導性(亦稱為鈣移動性或流量)之影響來分析。訊息傳導活性

之調節作用亦可藉由檢測接受本文所提供一種或多種 VR1 調節劑治療之患者徵狀之改變來分析(例如：疼痛、灼傷感覺、支氣管收縮、發炎、咳嗽、打嗝、搔癢、停經徵狀、尿失禁或膀胱過動症)。

本文所提供 VR1 調節劑(群)較佳為經口或局部投予患者(例如：人類)，且當調節 VR1 訊息傳導活性時，存在於動物之至少一種體液中。用於此方法於活體外調節 VR1 訊息傳導活性之較佳 VR1 調節劑濃度為 1 毫微莫耳或以下，較佳為 100 皮莫耳或以下，更佳為 20 皮莫耳或以下，及體液如：血液中之活體內濃度為 1 微莫耳或以下，500 毫微莫耳或以下，或 100 毫微莫耳或以下。

本發明並提供一種治療對 VR1 調節作用有反應之病症之方法。本發明中，術語「治療」包括改造疾病之治療法及徵狀處理，其可為預防性(亦即在徵狀出現之前處理，以預防、延緩或降低徵狀之嚴重性)或醫療性(亦即在徵狀出現後處理，以降低徵狀之嚴重性與/或持續時間)。不論類香草醇配位體之局部含量，若病症之特徵為辣椒素受體活性不當，與/或若辣椒素受體活性之調節作用造成病症或其徵狀減輕時，則稱該病症「對 VR1 調節作用有反應」。此等病症包括例如：因曝露於 VR1 活化刺激所造成之徵狀、疼痛、呼吸障礙(如：咳嗽、氣喘、慢性阻塞性肺病、慢性支氣管炎、纖維性囊腫與鼻炎，包括過敏性鼻炎如：季節性與常年性鼻炎，與非過敏性鼻炎)、抑鬱、搔癢、停經徵狀、尿失禁、膀胱過動症、聽覺受損(例如：耳蝸)、耳鳴、聽

覺過敏、糖尿病與糖尿病前期病症(例如：胰島素抗性或葡萄糖耐受性)、打嗝與肥胖，其更詳細說明於下文中。此等病症可採用相關技藝已知之標準診斷及追蹤。患者可包括人類、家庭寵物與家畜，其劑量如上述。

療程可能隨所使用之化合物與所治療之特定病症而定。然而，治療大多數病變時，以每天投藥 4 次或以下之頻率較佳。通常，以每天投藥 2 次之劑量療程更佳，以每天投藥 1 次特別佳。治療急性疼痛時，需要可迅速達到有效濃度之單一劑量。然而咸了解，對任何特定患者之明確劑量與療程將依多項因素決定，包括所使用明確化合物之活性、年齡、體重、一般健康情形、性別、飲食、投藥時間、投藥途徑與排泄速度、藥物組合與治療期間特定疾病之嚴重性。通常，以足以提供有效療法之最低劑量較佳。可採用適合所治療或預防病症之醫學或獸醫學標準追蹤患者之醫療有效性。

因曝露於辣椒素受體活化刺激而產生徵狀之患者包括因熱、光、催淚氣體或酸而引起灼傷之個體及黏膜曝露於(例如：因食入、吸入或眼睛接觸)辣椒素(例如：辣椒或胡椒噴霧)或相關刺激物如：酸、催淚氣體、傳染媒介(群)或空氣污染之個體。所產生之徵狀(可使用本文所提供 VR1 調節劑，尤指拮抗劑治療者)可包括例如：疼痛、支氣管收縮與發炎。

可使用本文所提供 VR1 調節劑治療之疼痛包括慢性或急性疼痛，包括(但不限於)：周邊神經所媒介之疼痛(尤指

神經性疼痛)。本文所提供化合物可用於治療例如：乳房切除手術後疼痛症候群、殘肢疼痛、幻肢疼痛、口腔神經性疼痛、牙痛(牙齒疼痛)、假牙疼痛、疱疹後神經痛、糖尿病神經性病變、化療誘發之神經性病變、反射性交感神經失養症、三叉神經痛、骨關節炎(osteoarthritis)、類風濕性關節炎、纖維肌痛、吉蘭-拜瑞(Guillain-Barre)症候群、感覺異常性股痛、口腔灼熱症候群及/或與神經及神經根傷害有關之疼痛，包括與周邊神經障礙有關之疼痛(例如：神經壓迫性損害與臂叢撕脫、截肢、周邊神經性病變(包括兩側周邊神經性病變)、三叉神經痛、非典型顏面疼痛、神經根傷害與蜘蛛膜炎)。其他神經病變性疼痛病症包括灼痛(反射性交感神經失養症-RSD、周邊神經損傷後續發)、神經炎(包括例如：坐骨神經炎、周邊神經炎、多發神經炎、眼神經炎、發熱後神經炎、游走性神經炎、節段神經炎與貢博氏(Gombault's)神經炎)、神經元炎、神經痛(例如：如上述、頸臂神經痛、顱側神經痛、膝狀神經痛、舌咽神經痛、偏頭痛神經痛、自發性神經痛、肋間神經痛、乳房神經痛、下頷關節神經痛、莫頓氏(Morton's)神經痛、鼻睫狀神經痛、枕骨神經痛、紅色神經痛、斯盧德氏(Sluder's)神經痛、脾顎神經痛、眶上神經痛與翼管神經痛)、與手術相關之疼痛、肌肉骨骼疼痛、肌筋膜疼痛症候群、AIDS相關神經性病變、MS相關神經性病變、中樞神經系統疼痛(例如：因腦幹損傷、坐骨神經痛、及僵直性脊椎炎引起之疼痛)及脊椎疼痛(包括與脊柱傷害相關之疼痛)。可依本文之

說明治療頭痛，包括涉及周邊神經活性之頭痛。此等疼痛包括例如：竇、簇集(亦即偏頭痛神經痛)與緊張性頭痛、偏頭痛、顛下頷疼痛與上頷竇疼痛。例如：當患者出現偏頭痛前之先兆時，即可投予本文所提供之化合物預防偏頭痛。其他可依本文所說明治療之疼痛病症包括沙爾科氏(Charcot's)疼痛、腸脹氣疼痛、耳痛、心臟痛、肌肉痛、眼睛痛、口腔顏面疼痛(例如：牙痛)、腹痛、婦科疼痛(例如：月經疼痛、痛經、與囊腫有關之疼痛、分娩疼痛、慢性骨盆腔疼痛、慢性前列腺炎與子宮內膜異位症)、急性與慢性背痛(例如：下背疼痛)、痛風、癥痕疼痛、痔瘡疼痛、消化不良疼痛、絞痛、神經根疼痛、「非疼痛性」神經性病變、複合區域疼痛症候群、等位疼痛與異位疼痛-包括癌症之相關疼痛，通常稱為癌痛(例如：骨癌患者)、與曝露於毒液有關之疼痛(與發炎)(例如：因蛇咬傷、蜘蛛咬傷、或昆蟲叮咬)及創傷之相關疼痛(例如：手術後疼痛、會陰切開疼痛、割傷疼痛、挫傷與斷骨與燒燙傷疼痛，尤指與其相關之原發性痛覺過敏)。其他可依本文所述治療之疼痛病症包括與如上述呼吸障礙、自體免疫疾病、免疫缺乏性病變、熱潮紅、發炎性腸道疾病、胃食道回流症候群(GERD)、腸躁症與/或發炎性腸道疾病相關之疼痛。

某些態樣中，本文所提供 VR1 調節劑可用於治療機械性疼痛。本文所採用術語「機械性疼痛」指頭痛以外之疼痛，其不為神經病變性或因曝露於熱、冷或外來化學刺激所致。機械性疼痛包括物理性創傷(不為熱或化學燒燙傷或

其他曝露到有害化學物質之刺激與/或疼痛)如：手術後疼痛及因割傷、挫傷與斷骨引起之疼痛；牙痛、假牙疼痛；神經根疼痛；骨關節炎；類風濕性關節炎；纖維肌痛；感覺異常性股痛；背痛；癌症之相關疼痛；絞痛；腕管症候群；及因骨折、分娩、痔瘡、腸部脹氣、消化不良及月經引起之疼痛。

可治療之搔癢病症包括乾癬性搔癢、因血液透析引起之搔癢、瘡疾引起之(aguagenic)搔癢，及與外陰前庭炎有關之搔癢、接觸性皮膚、昆蟲叮咬與皮膚過敏。可依本文之說明治療之尿道病症包括尿失禁(包括溢流性失禁、緊迫性失禁與腹部壓力性失禁)，及過動性或不穩定性膀胱病症(包括膀胱迫肌過度反射、因脊柱造成迫肌過度反射與膀胱過度敏感)。某些此等治療法中，VR1調節劑係經由導管或類似裝置投藥，可直接注射VR1調節劑至膀胱中。本文所提供化合物亦可用為止咳劑(預防、緩解或壓抑咳嗽，包括因投予如：ACE抑制劑所誘發之咳嗽)、用於治療打嗝、治療停經徵狀(如：熱潮紅)及促進肥胖患者減輕體重。

其他態樣中，本文所提供VR1調節劑可用於組合療法中，供治療涉及疼痛與/或發炎成分之病症。此等病症包括例如：自體免疫病變與已知具有發炎成分之病理性自體免疫反應，包括(但不限於)：關節炎(尤指類風濕性關節炎)、乾癬、克隆氏症(Crohn's disease)、紅斑性狼瘡、腸躁症、組織移植物排斥與移植器官之過急性排斥。其他此等病症包括創傷(例如：頭部或脊柱受傷)、心臟與腦血管疾病與

某些傳染性疾病。

此等組合療法中，VR1 調節劑之合適劑量通常如上述。消炎劑之劑量與投藥方法可參見例如：製造商於 Physician's Desk Reference 中之說明。某些具體實施例中，VR1 調節劑與消炎劑之組合投藥結果可降低消炎劑要產生醫療效果時所需劑量（例如：降低最小之治療有效量）。因此，本發明組合或組合投藥法中，消炎劑之劑量最好低於不與 VR1 拮抗劑組合投藥時，製造商所建議之最高消炎劑劑量。此劑量低於不與 VR1 拮抗劑組合投藥時，製造商所建議之最高消炎劑劑量之 $3/4$ 時更佳，甚至更佳為低於 $1/2$ ，極佳為低於 $1/4$ ，最佳劑量為低於最高劑量之 10% 。咸了解，組合中 VR1 拮抗劑成分要達到所需效果時所需劑量同樣會受組合中消炎劑成分劑量與效力影響。

某些較佳具體實施例中，VR1 調節劑與消炎劑之組合投藥法係將一種或多種 VR1 調節劑與一種或多種消炎劑包裝在同一包裝中，在同一包裝中分裝在不同容器中、或由一種或多種 VR1 拮抗劑與一種或多種消炎劑形成混合物裝在同一容器中。較佳混合物係調配成口服投藥用（例如：形成丸劑、膠囊、錠劑，等等）。某些具體實施例中，包裝中包含標籤，指示該一種或多種 VR1 調節劑與一種或多種消炎係共同用於治療發炎疼痛病症。

其他態樣中，本文所提供 VR1 調節劑可與一種或多種其他緩解疼痛之醫藥組合使用。某些此等醫藥亦為上列之消炎劑。其他此等醫藥為止痛劑，包括典型作用在一

種或多種類鴉片受體亞型(例如： μ 、 κ 與/或 δ)之麻醉劑，較佳為作為促效劑或部份促效劑。此等藥劑包括鴉片製劑、鴉片製劑衍生物與類鴉片劑，及其醫藥上可接受之鹽與水合物。較佳具體實施例中，麻醉止痛劑之明確實例包括阿芬他泥(alfentanyl)、安依痛(alphaprodine)、阿尼利定(anileridine)、貝齊醯胺(bezitramide)、丁丙諾菲(buprenorphine)、丁啡喃(butorphanol)、可待因(codeine)、二乙醯基二氫嗎啡、二乙醯基嗎啡、二氫可待因、地芬諾酯(diphenoxylate)、乙基嗎啡、芬坦尼(fentanyl)、海若因、氫可酮、氫化嗎啡酮(hydromorphone)、異美沙酮(isomethadone)、左旋甲嗎凡(levomethorphan)、左旋凡(levorphanol)、左嗎喃(levorphanol)、麥啞(meperidine)、美索辛(metazocine)、美沙酮(methadone)、甲嗎凡(methorphan)、甲基二氫嗎啡酮(metopon)、嗎啡、納布啡(nalbuphine)、鴉片萃出物、鴉片液體萃出物、鴉片粉末、鴉片粒劑、生鴉片、鴉片酞劑、羥考酮(oxycodone)、羥氫嗎啡酮(oxymorphone)、帕格利(paregoric)、噴他左辛(pentazocine)、派替啞(pethidine)、安啞辛(phenazocine)、去痛定(piminodine)、丙氧吩(propoxyphene)、消旋甲嗎喃(racemethorphan)、消旋嗎喃(racemorphan)、速芬坦尼(sufentanyl)、蒂巴因(thebaine)與上述製劑之醫藥上可接受之鹽類與水合物。

麻醉止痛劑之其他實例包括：乙醯吩(acetorphine)、

乙醯基二氫可待因、乙醯美沙醇(acetylmethadol)、烯丙基普洛定(allylprodine)、 α -乙醯美沙醇(alphracetylmethadol)、 α -美普定(alphameprodine)、 α -美沙醇(alphamethadol)、苯塞定(benzethidine)、苯甲基嗎啡、 β -乙醯美沙醇(betacetylmethadol)、 β -美普定(betameprodine)、 β -美沙醇(betamethadol)、 β -普洛定(betaprodine)、克尼辛(clonitazene)、可待因甲基溴化物、可待因-N-氧化物、希普嗎啡(cyprenorphine)、二氫脫氧嗎啡(desomorphine)、右旋莫醯胺(dextromoramide)、二普醯胺(diampromide)、二乙基噻丁烯(diethylthiambutene)、二氫嗎啡(dihydromorphine)、二孟賽啉(dimenoxadol)、二甲庚醇(dimepheptanol)、二甲基噻丁烯(dimethylthiamubutene)、二噶菲定丁酸鹽(dioxaphetyl butyrate)、地匹派酮(dipipanone)、羥蒂巴酚(drotebanol)、乙醇、乙基甲基噻丁烯(ethylmethylthiambutene)、依托塔辛(etonitazene)、依托芬(etorphine)、依托利定(etoxeridine)、夫特定(furethidine)、氫化嗎啡醇(hydromorphinol)、羥基普地定(hydroxypethidine)、酮基貝米酮(ketobemidone)、左旋莫醯胺(levomoramide)、左旋酚醯基嗎喃(levophenacylmorphan)、甲基脫氧嗎啡(methyldesorphine)、甲基二氫嗎啡、嗎啡啉(morpheridine)、嗎啡、甲基普醯胺(methylpromide)、嗎啡甲基磺酸酯、嗎啡-N-氧化物、嗎咯吩(myrophin)、納洛

酮(naloxone)、納曲酮(naltrexone)、菸可待因(nicocodeine)、菸嗎啡(nicomorphine)、去甲基醯基美沙醇(noracymethadol)、去甲基左嗎喃(norlevorphanol)、去甲基美沙酮(normethadone)、去甲基嗎啡、去甲基比喃酮(norpipanone)、苯他索卡因(pentazocaine)、吩哌散(phenadoxone)、酚安普醯胺(phenampromide)、酚嗎喃(phenomorphan)、酚普啉(phenoperidine)、吡咯他醯胺(piritramide)、福爾可定(pholcodine)、普庚索辛(proheptazone)、備解素(properidine)、丙吡胺(propiran)、消旋莫醯胺(racemoramide)、蒂巴康(thebacon)、三甲普定(trimiperidine)與其醫藥上可接受之鹽類與水合物。

其他明確之代表性止痛劑包括例如：乙醯胺酚(醋胺酚(paracetamol))、布洛芬(ibuprofen)、阿斯匹靈與其他上述 NSAID、NR2B 拮抗劑、舒緩素拮抗劑、抗偏頭痛劑、抗痙攣劑如：歐卡巴肼(oxcarbazepine)與卡巴肼(carbamazepine)、抗抑鬱劑(如：TCA、SSRI、SNRI、P 物質拮抗劑，等等)、脊椎阻斷劑、噴他左辛(pentazocine)/納洛酮(naloxone)、麥啉(meperidine)、左嗎喃(levorphanol)、丁丙諾菲(buprenorphine)、氫化嗎啡酮(hydromorphone)、芬坦尼(fentanyl)、速芬坦尼(sufentanyl)、羥考酮(oxycodone)、羥考酮(oxycodone)/乙醯胺酚、納布酚(nalbuphine)與羥氫嗎啡酮(oxymorphone)。其他止痛劑包括 CB2-受體促效劑，如：

AM1241、辣椒素受體拮抗劑及會與電壓閘控鈣通道之 $\alpha 2 \delta$ 亞單位結合之化合物，如：加巴噴汀(gabapentin)與普加林(pregabalin)。

用於與本文所提供 VR1 調節劑組合使用之代表性抗偏頭痛劑包括 CGRP 拮抗劑、麥角胺類與 5-HT₁ 促效劑，如：舒馬曲坦(sumatriptan)、納曲坦(naratriptan)、索馬曲坦(zolmatriptan)與利曲坦(rizatriptan)。

其他態樣中，本文所提供調節劑可組合使用一種或多種 $\beta(2)$ -腎上腺激導性受體促效劑或白三烯受體拮抗劑(例如：抑制半胱胺醯基白三烯 CysLT₁ 受體之製劑)，用於例如：治療肺部疾病，如：氣喘。CysLT₁ 拮抗劑包括目特路卡(montelukast)、賽弗路卡(zafirlukast)與普安路卡(pranlukast)。

用於治療或預防咳嗽時，本文所提供 VR1 調節劑可與其他設計用於治療此病症之醫藥組合使用，如：抗生素、消炎劑、半胱胺醯基白三烯類、組織胺拮抗劑、皮質類固醇、類鴉片劑、NMDA 拮抗劑、質子幫浦抑制劑、傷害感受素(nociceptin)、神經激肽(NK1、NK2 與 NK3)與舒緩素(BK1 與 BK2)受體拮抗劑、類大麻酚、依賴 Na⁺之通道之阻斷劑與高傳導性 Ca⁺² 依賴性 K⁺ 通道活化劑。明確藥劑包括右溴苯納敏(dexbrompheniramine)加假麻黃鹼(pseudoephedrine)、氯雷它定(loratadine)、羥甲唑啉(oxymetazoline)、異丙托溴胺(ipratropium)、沙丁胺醇(albuterol)、貝克美松(beclomethasone)、嗎啡、可待因、

福爾可定(pholcodeine)與美殺芬(dextromethorphan)。

本發明進一步提出一種治療尿失禁之組合療法。此等態樣中，本文所提供之調節劑可與設計用於治療此等病症之醫藥組成使用，如：雌激素置換療法、黃體酮同系物、電刺激、鈣通道阻斷劑、抗痙攣劑、膽鹼激導性拮抗劑、抗蕈毒鹼藥物、三環類抗抑鬱劑、SNRI、 β 腎上腺素能受體促效劑、磷酸二酯酶抑制劑、鉀通道開放劑、傷害感受素/歐吩寧(orphanin)FQ(OP4)促效劑、神經激肽(NK1與NK2)拮抗劑、P2X3拮抗劑、肌營養性藥物與骯骨神經調節劑。明確藥劑包括羥丁寧(oxybutinin)、安普寧(emepronium)、妥樂定(tolterodine)、弗法賽(flavoxate)、弗布吩(flurbiprofen)、妥樂定(tolterodine)、二賽明(dicyclomine)、普菲靈(propiverine)、普本靈(propantheline)、二賽明(dicyclomine)、抑普胺(imipramine)、得西平(doxepin)、得樂西平(duloxetine)、1-去胺基-8-D-精胺酸血管收縮素、蕈毒鹼受體拮抗劑，如：妥樂定(tolterodine)與抗膽鹼激導性劑，如：歐布汀(oxybutynin)。

此等組合療法中合適之VR1調節劑劑量通常如上述。其他緩解疼痛之醫藥劑量與投藥方法可參見例如：製造商於Physician's Desk Reference中之說明。某些具體實施例中，VR1調節劑與一種或多種其他緩解疼痛之醫藥之組合投藥結果可降低要產生醫療效果時所需各醫療劑之劑量(例如：其中一種或兩種藥劑之劑量可小於上述或製造商所

建議之最高劑量之 3/4、小於 1/2、小於 1/4、或小於 10%)。

用於組合療法時，如上述醫藥組成物可進一步包含一種或多種如上述醫藥。某些此等組合物中，該其他醫藥為止痛劑。本文亦提供包裝之醫藥製劑，其在同一包裝中包含一種或多種 VR1 調節劑及一種或多種其他醫藥（例如：止痛劑）。此等包裝之醫藥製劑通常包括 (i) 一容器，內裝包含至少一種本文所說明之 VR1 調節劑之醫藥組成物，(ii) 一容器，內裝包含至少一種如上述其他醫藥（如：緩解疼痛與/或消炎之醫藥），及 (iii) 說明書（例如：標籤或包裝內頁），指示其中該組合物係同時、分開或依序用於治療或預防患者對 VR1 調節作用有反應之病症（如：出現疼痛與/或發炎之病症）。

作為 VR1 促效劑之化合物亦可用在例如：群體控制（替代催淚氣體）或個人保護（例如：呈噴霧調配物）或經由辣椒素受體去敏化作用，作為治療疼痛、搔癢、停經徵狀、尿失禁或膀胱過動症之醫療劑。通常，用於群體控制或個人保護之化合物係依據習知催淚氣體或胡椒噴霧技術調配及使用。

另一態樣，本發明提供多種本文所提供化合物之非醫藥活體外與活體內用途。例如：此等化合物可加以標記及用為檢測與定位辣椒素受體（於如：細胞製劑或組織切片、製劑或其部份中）之探針。此外，本文所提供包含合適反應基（如：芳基、羰基、硝基或疊氮基）之化合物可用於進行受體結合位置之光親和性標記試驗。此外，本文所提供化

合物亦可用為受體活性分析法中之陽性對照組，作為測定候選試劑與辣椒素受體結合之能力之標準物，或作為正子放射斷層掃描攝影(PET)顯影或單光子放射電腦斷層掃描攝影(SPECT)之放射追蹤劑。此等方法可用於判別活體中辣椒素受體。例如：VR1調節劑可採用多種習知技術標記(例如：放射性標記如本文中說明之放射性核種如：氬)，與樣本培養一段合適之時間(例如：先分析一段結合時間決定)。培養後，排除未結合之化合物(例如：洗滌)，採用任何適合所採用標記物之方法檢測已結合之化合物(例如：自動放射照相術或閃爍計數法，測定標記放射性之化合物；可採用分光鏡分析法檢測冷光基團與螢光基團)。依相同方式處理含有有標記之化合物與較高量(例如：超過10倍以上)無標記之化合物作為對照組之平行樣本。試驗樣本中殘留可檢測之標記物含量高於對照組時，表示樣本中含有辣椒素受體。檢測分析法(包括培養細胞或組織樣本中辣椒素受體之受體自動放射照相術(受體圖譜分析))可依 Kuhar 述於 *Current Protocols in Pharmacology* (1998) John Wiley & Sons, New York 中第 8.1.1 至 8.1.9 節中之方法進行。

本文所提供之化合物亦可用於多種習知之細胞分離法。例如：調節劑可連結組織培養板或其他擔體之內表面，用為固定親和性配位體，藉以於活體外單離辣椒素受體(例如：單離表現受體之細胞)。一項較佳具體實施例中，調節劑係連結螢光標記物，如：螢光素，與細胞接觸後，使用

螢光活化之細胞篩選法(FACS)分析(或單離)。

本文所提供 VR1 調節劑亦可用於判別其他與辣椒素受體結合之製劑之分析法中。通常，此等分析法為標準競爭性結合分析法，其中以試驗化合物置換已結合且有標記之 VR1 調節劑。簡言之，此等分析法係：(a)由辣椒素受體與本文所說明標記放射性之 VR1 調節劑，於可使 VR1 調節劑與辣椒素受體結合之條件下接觸，藉以產生已結合有標記之 VR1 調節劑；(b)於沒有試驗製劑之存在下檢測相當於已結合之有標記之 VR1 調節劑含量之訊號；(c)由已結合之有標記之 VR1 調節劑與試驗製劑接觸；(d)於試驗製劑之存在下檢測相當於已結合之有標記之 VR1 調節劑含量之訊號；及(e)與(b)步驟檢測到之訊號比較，檢測(d)步驟訊號之下降程度。

下列實例係供說明用，並未加以限制。除非另有說明，否則所有試劑與溶劑均為標準商品級，未再進一步純化即使用。採用例行修飾法可以變化起始物與其他所採用之步驟，以製成其他本文所提供之其他化合物。

實例

下列實例中，質譜數據為電噴灑 MS，係使用加裝 Waters 600 幫浦，Waters 996 光二極管排列檢測器，Gilson 215 自動取樣機與 Gilson 841 微注射器之 Micromass Time-of-Flight LCT，以 15V 或 30V 錐管電壓，在陽離子模式下測得。採用 MassLynx (Advanced Chemistry Development, Inc; Torontco, Canada)4.0 版軟體收集數

據及分析。取 1 微升樣本體積注射至 50×4.6 毫米 Chromolith SpeedROD C18 管柱中，採用兩相線性梯度，依 6 毫升/分鐘之流速沖提。採用 220-340nm UV 範圍內測得之總吸光度計數檢測樣本。沖提條件為：移動相 A 為 95/5/0.05 的水/甲醇/TFA；移動相 B 為 5/95/0.025 的水/甲醇/TFA。

梯度：	時間(分鐘)	%B
	0	10
	0.5	100
	1.2	100
	1.21	10

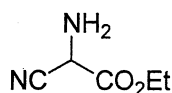
注射與注射之間之總操作時間為 2 分鐘。

實例 1

代表性中間物製法

此實例說明適用於合成 2-苯氧基嘧啶酮衍生物之代表性中間物之製備。

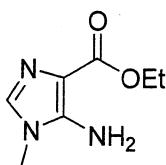
A. 3-氨基丙胺酸乙酯



取含氰基二羥醋酸乙酯-2-肟(50 克，352 毫莫耳)之 440 毫升水的混合物，使用 340 毫升飽和 NaHCO₃ 水溶液小心處理後，分批添加亞硫酸氫鈉(165 克，950 毫莫耳)。加熱反應至內部溫度為 35°C 處理 35 分鐘。冷卻至室溫後，

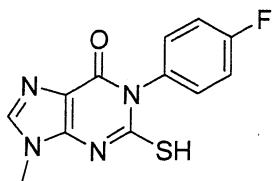
反應經 NaCl(約 250 克)飽和，以 CH_2Cl_2 (6×150 毫升)萃取。將合併之 CH_2Cl_2 萃液脫水(Na_2SO_4)，過濾與真空濃縮，產生標題化合物之褐色油狀物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.43 (1H, s), 4.34 (2H, q, J 7.2), 2.30 (2H, bs), 1.35 (3H, t, J 7.2)。

B. 5-胺基-1-甲基-1H-咪唑-4-甲酸乙酯



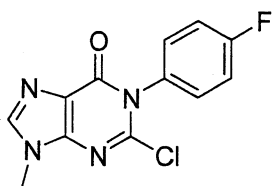
取含 3-氨基丙胺酸乙酯(26.7 克, 208 毫莫耳)與原甲酸三乙酯(34.6 毫升, 208 毫莫耳)之 340 毫升乙腈混合物加熱至 90°C ，攪拌 70 分鐘。冷卻至室溫後，添加甲基胺(25.9 毫升之 33 重量%溶液溶於 EtOH, 208 毫莫耳)，然後於室溫下攪拌 20 小時。隨後真空濃縮反應混合物，溶於約 200 毫升 1N HCl。水溶液經 CH_2Cl_2 (3×100 毫升)洗滌，以 NaHCO_3 固體鹼化至 pH=9 至 10，以 CH_2Cl_2 (5×100 毫升)萃取。將合併之 CH_2Cl_2 萃液脫水(Na_2SO_4)，過濾與濃縮，產生褐色固體。固體於 EtOAc 中形成漿物，過濾，以 Et_2O 洗滌，產生標題化合物之灰白色固體。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.03 (1H, s), 4.88 (2H, bs), 4.33 (2H, q, J 7.2), 3.45 (3H, s), 1.37 (3H, t, J 7.2)。

C. 1-(4-氟苯基)-9-甲基-2-硫酮基-1, 2, 3, 9-四氫-6H-喋呤-6-酮鹽酸鹽



取 5-胺基-1-甲基-1H-咪唑-4-甲酸乙酯 (8.45 克, 0.05 莫耳) 與異硫代氰酸 4-氟苯基酯 (7.65 克, 0.05 莫耳) 於吡啶 (125 毫升) 中, 於 45°C 下攪拌 20 小時。真空濃縮反應混合物, 然後以冰冷水稀釋。反應混合物經 CH_2Cl_2 (2×250 毫升) 萃取, 以水 (200 毫升) 洗滌, 經硫酸鎂脫水。真空蒸發濾液, 產生紅橙色黏性油狀之粗製中間產物。該油狀物於 1% 氫氧化鈉水溶液 (300 毫升) 中形成漿物, 於 90°C 下加熱 20 小時。冷卻反應混合物, 濾出固體。真空蒸發濾液以縮減體積 (100 毫升)。混合物使用濃 HCl 酸化至 pH4.0, 於室溫下靜置一夜。濾出分離出之黃色固體, 於 70°C 下乾燥, 產生標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.8 (1H, s), 7.2-7.4 (4H, m), 3.74 (3H, s)。

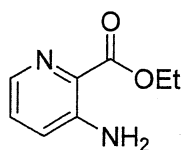
D. 2-氯-1-(4-氟苯基)-9-乙基-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮



取 1-(4-氟苯基)-9-甲基-2-硫酮基-1,2,3,9-四氫-6H-嘌呤-6-酮鹽酸鹽 (6.5 克, 0.021 莫耳) 懸浮於大量氧氯化磷 (150 毫升) 中, 加熱至 135°C, 40 小時。反應混合物冷卻, 真空蒸發, 與甲苯共沸 2 次。所得黏性褐色油狀物溶於 DCM (200 毫升) 後, 以飽和 NaHCO_3 (水溶液) 中和。

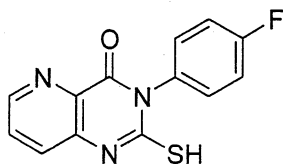
水層經 DCM(2×200 毫升)萃取與脫水(MgSO₄)。過濾與真空濃縮脫水之萃液，產生淡褐色固體之粗產物。粗產物經快速管柱層析法，使用 1 至 2.5% MeOH/CH₂Cl₂ 純化，產生白色固體之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (1H, s), 7.2-7.35 (4H, m), 3.85 (3H, s)。

E. 3-氨基吡啶-2-甲酸乙酯



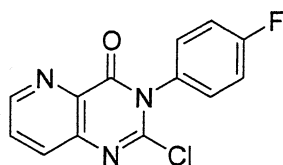
溶於 26 毫升 EtOH 之 3-氨基吡啶-2-甲酸(6.4 克, 46.3 毫莫耳)與 8 毫升濃硫酸之混合物加熱至回流 2 天。冷卻後，混合物濃縮至約 15-20 毫升，倒入 20 克冰中。混合物於冰浴冷卻下使用濃縮 NH₄OH 鹼化至 pH 8 至 9。濾出所得褐色沉澱，濾液經乙醚(4×60 毫升)萃取。合併之醚萃液經鹽水(4×60 毫升)洗滌、脫水(Na₂SO₄)、過濾與蒸發，產生黃色/褐色固體。此固體與上一份濾液合併，一起使用冷乙醚磨製，產生淡褐色固體之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (1H, m), 7.21 (1H, m), 7.03 (1H, m), 5.74 (2H, bs), 4.44 (2H, q, J 7.2, 6.9), 1.45 (3H, t, J 6.9)。

F. 3-(4-氟苯基)-2-硫酮基-2,3-二氫吡啶并[3,2-d]嘓啶-4(1H)-酮



取含 3-胺基吡啶-2-甲酸乙酯(2.0 克, 12.0 毫莫耳) 與異硫代氰酸 4-氟苯基酯(1.84 克, 12.0 毫莫耳)之 7 毫升無水吡啶混合物於 45°C 下攪拌 21 小時。冷卻後, 真空蒸發吡啶, 添加冰水至殘質中。所得混合物於 EtOAc 中形成漿物與過濾, 產生白色固體之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.59 (1H, m), 7.79 (2H, m), 7.33 (4H, m)。

G. 2-氯-3-(4-氟苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮



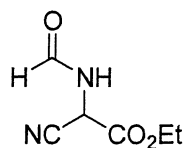
取含 3-(4-氟苯基)-2-硫酮基-2,3-二氫吡啶并 [3,2-d]嘧啶-4(1H)-酮(2.6 克, 9.5 毫莫耳)之 30 毫升 POCl₃ 混合物加熱至 135°C, 攪拌 2 天。冷卻至室溫後, 真空排除過量 POCl₃, 殘質與甲苯共沸兩次。所得黏性褐色油狀/固體混合物溶於 CH₂Cl₂, 以飽和 NaHCO₃ 中和至 pH 7 至 8。分層, 將 CH₂Cl₂ 層脫水(Na₂SO₄)、過濾與蒸發, 產生褐色黏性固體。經管柱層析法純化(CH₂Cl₂ 至 20%EtOAc/CH₂Cl₂ 之梯度)產生灰白色固體之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.91 (1H, m), 8.05 (1H, m), 7.74 (1H, m), 7.28 (4H, m)。

H. 乙酸甲酸酐

添加乙酸酐(35.94 克, 352 毫莫耳)與甲酸(16.20 克, 352 毫莫耳)至圓底燒瓶中, 於 55°C 下加熱 3 小時。反應混

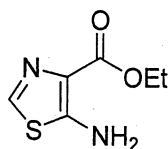
合物未再純化即用於實例 I。

I. N-甲醯基-3-氨基丙胺酸乙酯



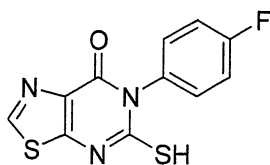
取 3-氨基丙胺酸乙酯 (26.9 克, 210 毫莫耳) 溶於無水醚 (200 毫升), 於冰/水浴中冷卻。滴加乙酸甲醯酐 (如上述製成之混合物)。當添加完畢時, 使反應混合物回升至室溫, 於室溫下攪拌一夜。真空排除大部份揮發物, 藉由與甲苯 (100 毫升×4) 共蒸發來排除殘餘溶劑。所得紅色油狀物於醚中擦刮時會沉澱, 且所得固體於醚中再結晶, 產生白色固體之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.32 (1H, s), 7.26 (1H, s), 6.46 (1H, bs,), 5.56 (1H, d, J 7.8), 4.39 (2H, q), 1.37 (3H, t)。

J. 5-氨基-1,3-噻唑-4-甲酸乙酯



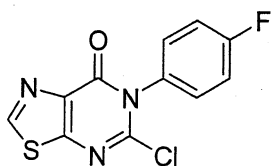
取 N-甲醯基-3-氨基丙胺酸乙酯 (11.22 克, 71.86 毫莫耳) 溶於無水苯 (220 毫升)。添加勞森試劑 (Lawesson's reagent) (14.53 克, 35.93 毫莫耳) 後, 懸浮液回流 24 小時。真空排除大部份溶劑, 將黏性紅色殘質吸附在矽膠上, 後加至矽膠管柱上 (沖提溶劑: EtOAc: 己烷 = 50:50), 得到黃色固體之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.87 (1H, s), 7.26 (1H, s), 6.01 (2H, 寬 s), 4.38 (2H, q), 1.41 (3H, t)。

K. 6-(4-氟苯基)-5-氫硫基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7(6H)-酮鹽酸鹽



添加 5-胺基-1,3-噻唑-4-甲酸乙酯(1.05 克, 6.10 毫莫耳)與異硫代氰酸 4-氟苯基酯(0.93 克, 6.10 毫莫耳)至吡啶(3.5 毫升)中,於 45°C 下加熱 15 小時。真空排除大部份溶劑,取所得黃色固體溶於 CH₂Cl₂(150 毫升),以 H₂O(20 毫升×2)與鹽水(20 毫升×2)洗滌。取 CH₂Cl₂相經硫酸鎂(MgSO₄)脫水,減壓排除溶劑。所得殘質經 1% NaOH 溶液(37 毫升)處理,於 90°C 下加熱 15 小時。過濾反應混合物,添加濃縮 HCl 以調整濾液至 pH 3。真空排除大部份水,將分離出之黃色固體過濾與乾燥,產生黃色固體之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.90 (1H, s), 7.31 (4H, m)。

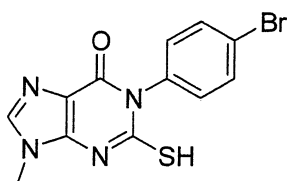
L. 5-氯-6-(4-氟苯基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7(6H)-酮



添加 6-(4-氟苯基)-5-氫硫基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7(6H)-酮鹽酸鹽(0.2 克, 0.633 毫莫耳)至 POCl₃(10 毫升),所得溶液於 135°C 下回流 41 小時。減壓排除大部份

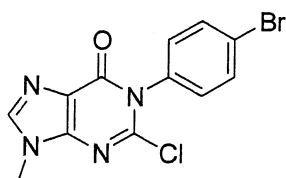
揮發物，殘餘之溶劑與甲苯(50 毫升×3)共同蒸發。所得深色固體溶於 CH_2Cl_2 (200 毫升)，以飽和 NaHCO_3 溶液(100 毫升×5)、鹽水(50 毫升×2)洗滌，經硫酸鎂脫水。排除溶劑後，經矽膠管柱層析法(EtOAc : 己烷 = 50:50)，產生黃色固體之標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.88 (1H, s), 7.26 (4H, m)。

M. 1-(4-溴苯基)-2-氫硫基-9-甲基-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮鹽酸鹽



添加 5-胺基-1-甲基-1H-咪唑-4-甲酸乙酯(3.50 克，20.69 毫莫耳)與異硫代氰酸 4-溴苯基酯(4.43 克，20.69 毫莫耳)至吡啶(12 毫升)中。溶液於 45°C 下加熱 3 小時。真空排除大部份溶劑，所得固體溶於 CH_2Cl_2 (300 毫升)。取 CH_2Cl_2 溶液經水(30 毫升×2)、鹽水(30 毫升×2)洗滌，經硫酸鎂脫水與真空濃縮。所得黃色固體經 1% NaOH 水溶液(125 毫升)處理，於 90°C 下加熱 18 小時。反應混合物經過濾，以濃縮 HCl 將該濾液調至 pH 3。減壓排除大部份水。過濾收集所得固體，固體與甲苯(30 毫升×3)共沸，產生黃色固體之標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.10 (1H, s), 7.65 (2H, d), 7.14 (2H, d), 3.85 (3H, s)。

N. 1-(4-溴苯基)-2-氯-9-甲基-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮

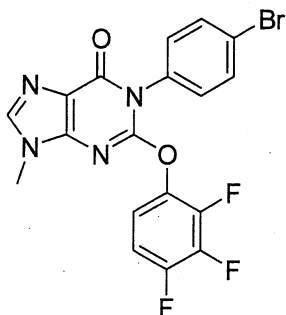


添加 1-(4-溴苯基)-2-氯-9-甲基-1,9-二氫-6H-噁啉-6-酮鹽酸鹽 (2.05 克, 5.49 毫莫耳) 至 POCl_3 (87 毫升), 所得溶液於 135°C 下回流 38 小時。真空排除大部份揮發物, 殘餘溶劑與甲苯 (50 毫升 $\times 3$) 共蒸發。取所得深色固體溶於 CH_2Cl_2 (300 毫升), 以飽和 NaHCO_3 溶液 (100 毫升 $\times 5$)、鹽水 (50 毫升 $\times 2$) 洗滌, 經硫酸鎂脫水。真空排除溶劑後, 經矽膠管柱層析法 ($\text{EtOAc} : \text{己烷} = 50 : 50$), 產生黃色固體之標題化合物。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.51 (1H, s), 7.67 (2H, d), 7.14 (2H, d), 3.83 (3H, s); m/z (ES^+) 340.90 (M^+)。

實例 2

代表性 2-苯氧基嘓啉酮衍生物之合成

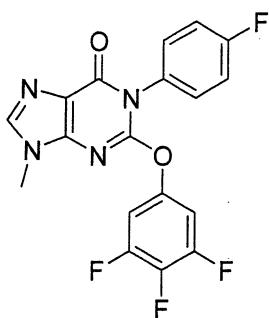
A. 1-(4-溴苯基)-9-甲基-2-(2,3,4-三氟苯氧基)-1,9-二氫-6H-噁啉-6-酮 (化合物 1)



添加 1-(4-溴苯基)-2-氯-9-甲基-1,9-二氫-6H-噁啉-6-酮 (150 毫克, 0.4417 毫莫耳) 與 2,3,4-三氟苯酚 (130.8 毫克, 0.8834 毫莫耳) 至小瓶中, 密封之混合物於 140°C 下

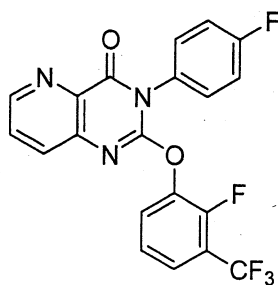
加熱攪拌 23 小時。經矽膠管柱層析法 (MeOH: CH₂Cl₂=0.5 : 99.5) 產生白色固體之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.66 (3H, m), 7.24 (2H, m), 7.00 (2H, m), 3.58 (3H, s)。MS (M+1): 451.08; R_T=1.31 分鐘。依實例 6 所述測定法測得 IC₅₀ 為 100 毫微莫耳或以下。

B. 1-(4-氟苯基)-9-甲基-2-(3,4,5-三氟苯氧基)-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮(化合物 2)



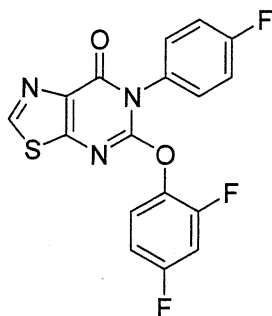
取含 2-氯-1-(4-氟苯基)-9-乙基-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮 (55.6 毫克, 0.20 毫莫耳) 與 3,4,5-三氟苯酚 (0.40 毫莫耳) 之混合物加熱至 140°C, 36 小時。冷卻至室溫後, 粗混合物經製備性 HPLC 純化, 產生白色固體之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.98 (1H, s), 7.55 (2H, m), 7.45 (2H, m), 7.34 (2H, m), 3.53 (3H, s)。m/z= 391.05 (M+1); R_T=0.78 分鐘。

C. 3-(4-氟苯基)-2-[2-氟-3-(三氟甲基)苯氧基]吡啶并 [3,2-d]嘓啶-4(3H)-酮(化合物 3)



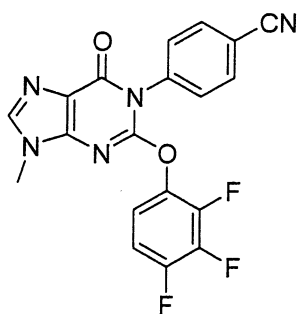
取含 2-氯-3-(4-氟苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-
 酮(55 毫克, 0.20 毫莫耳)與 2-氟-3-三氟甲基苯酚(50 微
 升, 0.40 毫莫耳之混合物)加熱至 140°C, 18 小時。冷卻
 至室溫後, 粗混合物經管柱層析法純化(CH₂Cl₂ 至 20%
 EtOAc/CH₂Cl₂ 梯度), 產生白色固體之標題化合物。¹H NMR
 (400 MHz, DMSO-d₆) 8.71 (1H, m), 7.83 (2H, m), 7.70
 (4H, m), 7.45 (3H, m)。MS (M+1): 420.07; R_T=1.13 分
 鐘。

D. 5-(2,4-二氟苯氧基)-6-(4-氟苯基)[1,3]噻唑并
[5,4-d]嘧啶-7(6H)-酮(化合物 4)



添加 5-氯-6-(4-氟苯基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶
 -7(6H)-酮(0.2 毫莫耳)與 2,4-二氟苯酚(0.4 毫莫耳)至小
 瓶中, 密封之混合物於 140°C 下加熱攪拌 48 小時。經矽膠
 管柱層析法(MeOH: CH₂Cl₂=0.5: 99.5), 產生淺黃色固體
 之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.70 (1H, s),
 7.36 (2H, m), 7.26 (2H, m), 7.14 (1H, m), 6.94 (2H,
 m)。MS (M+1): 376.03; R_T=1.33 分鐘。

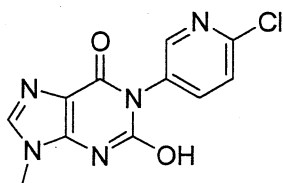
E. 4-[9-甲基-6-側氧基-2-(2,3,4-三氟苯氧基)-6,9-二
氫-1H-嘌呤-1-基]苯甲腈(化合物 5)



添加 1-(4-溴苯基)-9-甲基-2-(2,3,4-三氟苯氧基)-1,9-二氫-6H-喋呤-6-酮(68 毫克, 0.1507 毫莫耳)、 $Zn(CN)_2$ (10.6 毫克, 0.0904 毫莫耳)、 $Pd_2(dba)_3$ (4.1 毫克, 0.0045 毫莫耳)與 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵(5.0 毫克, 0.0090 毫莫耳)至 DMF(1.2 毫升)與 H_2O (0.012 毫升)中。以氮氣清洗混合物 3 分鐘後,於 $120^\circ C$ 下加熱 18 小時。使混合物通過矽藻土。添加水(30 毫升),所得混合物經 CH_2Cl_2 (50 毫升 \times 4)萃取。以 $MgSO_4$ 脫除 CH_2Cl_2 後,真空排除溶劑。粗產物經管柱層析法純化($MeOH:CH_2Cl_2=2:98$),產生褐色固體之標題化合物。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.86 (2H, d, J 8), 7.65 (1H, s), 7.53 (2h, d, J 8), 6.95 (2H, m), 3.59 (3H, s)。MS ($M+1$): 398.03; $R_T=1.22$ 分鐘。

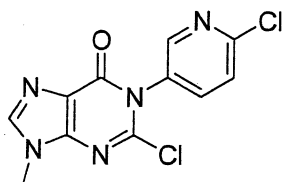
F. 1-(6-氯吡啶-3-基)-9-甲基-2-(3,4,5-三氟苯氧基)-1H-喋呤-6(9H)-酮(化合物 6)

步驟 1. 2-羥基-1-(6-氯吡啶-3-基)-1,9-二氫-6H-喋呤-6-酮



取 5-胺基-1-甲基-1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯(1.0 克, 0.006 莫耳)、2-氯-5-異氰醯基吡啶(1.0 克, 0.006 莫耳)與 DMAP(0.4 克, 0.003 莫耳)懸浮於 EtOAc(150 毫升), 所得反應混合物經回流一夜。反應混合物經過濾, 以 EtOAc 洗滌, 真空濃縮。將白色殘質懸浮於 1% NaOH 水溶液(53 毫升)中, 於 90°C 下攪拌 20 小時。反應混合物經 6N HCl 中和, 以 DCM 萃取, 產生標題化合物。

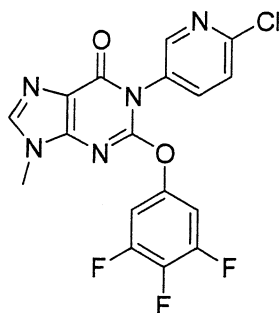
步驟 2. 2-氯-1-(6-氯吡啶-3-基)-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮



取上述反應之 2-羥基-1-(6-氯吡啶-3-基)-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮懸浮於大量之過量之氧氯化磷(150 毫升)中, 加熱至 135°C 24 小時。冷卻反應混合物, 真空蒸發, 再加額外的甲苯進行減壓蒸發(2x)。取所得黏性褐色油狀物溶於 DCM(200 毫升)後, 以飽和 NaHCO₃(水溶液)中和。水層經 DCM(2x200 毫升)萃取與脫水(MgSO₄)。脫水之萃液經過濾與真空濃縮, 產生淡褐色固體之粗產物。粗產物經快速管柱層析法, 使用 1 至 2.5% MeOH/CH₂Cl₂ 純化, 產生白色固體之標題化合物。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.58 (d, J=6 Hz, 1H), 7.53 (d, J=6 Hz, 1H)。

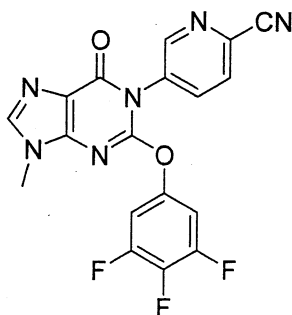
步驟 3. 1-(6-氯吡啶-3-基)-9-甲基-2-(3,4,5-三氟苯

氧基)-1H-噁吟-6(9H)-酮(化合物 6)



將 1.0 M KO^tBu 之異丙醇溶液(2 毫升)添加至 3,4,5-三氟苯酚(0.29 克, 1.86 毫莫耳)溶液中, 於室溫下攪拌 20 分鐘。在所得苯氧化物溶液中添加 2-氯-1-(6-氯吡啶-3-基)-1,9-二氫-6H-噁吟-6-酮(0.5 克, 1.69 毫莫耳)之二甲基乙醯胺溶液(3 毫升), 於 50°C 下攪拌所得混合物一夜。冷卻所得反應混合物, 以飽和 NH_4Cl 溶液中止反應, 以 DCM (2×50 毫升)萃取, 脫水(Na_2SO_4)。有機層經過濾與真空濃縮, 產生淡褐色固體之粗產物。粗產物進一步經快速管柱層析法, 使用 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 純化, 產生白色固體之標題化合物。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.41 (s, 1H), 7.55-7.81 (m, 2H), 7.4 (brs, 1H), 6.71-7.02 (m, 2H), 3.85 (s, 3H)。MS (M+1): 408.04; $R_T=1.48$ 分鐘。依實例 6 所述方法測得之 IC_{50} 為 100 毫微莫耳或以下。

G. 5-(9-甲基-6-側氧基-2-(3,4,5-三氟苯氧基)-6H-噁吟-1(9H)-基)2-氰基吡啶(化合物 7)



添加 1-(6-氯吡啶-3-基)-9-甲基-2-(3,4,5-三氟苯氧基)-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮(0.3 克, 0.73 毫莫耳)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (0.43 毫克, 3.65 毫莫耳)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.07 克, 0.073 毫莫耳)與 DPPF(0.04 克, 0.073 毫莫耳)至 DMF(3 毫升)中。以氮氣清洗混合物 3 分鐘後, 於 120°C 下加熱 18 小時。添加水(20 毫升), 所得混合物經 DCM(2×20 毫升)萃取。取有機層通過矽藻土與 Na_2SO_4 , 真空排除溶劑。粗產物經矽膠管柱層析法純化($\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2=2:98$), 產生白色固體之標題化合物。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.71 (s, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.25 (s, 2H), 6.85-6.89 (m, 2H), 3.65 (s, 3H, s)。MS (M+1): 399.07; $R_T=1.41$ 分鐘。依實例 6 所述方法測得之 IC_{50} 為 100 毫微莫耳或以下。

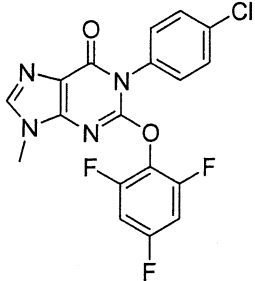
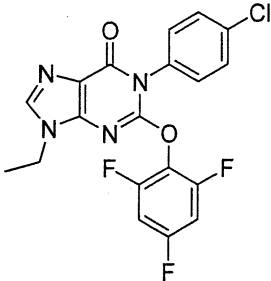
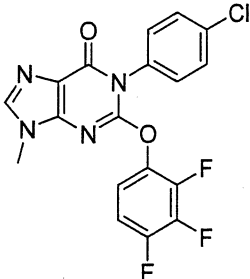
實例 3

其他代表性的 2-苯氧基嘧啶酮衍生物

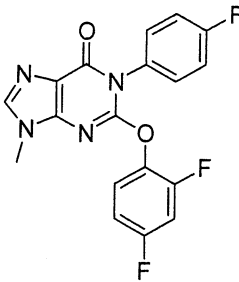
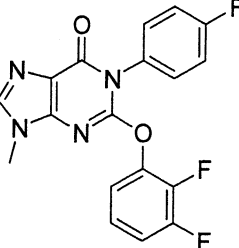
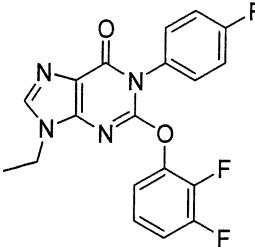
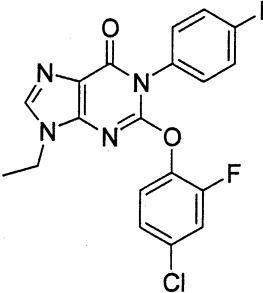
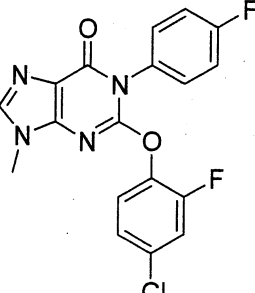
採用例行修飾法, 可以變化起始物及增加其他步驟以製成本文所提供之其他化合物。表 I 所列化合物係採用此等方法製備。於標示「 IC_{50} 」那行中, *表示依實例 6 所述方法測得之 IC_{50} 為 100 毫微莫耳或以下(亦即使曝露於 IC_{50} 之辣椒素之細胞螢光反應下降 50%時所需此等化合物濃度為 100 毫微莫耳或以下)。如上述所得質譜數據係以 M+1 表示於標示「MS」的那欄行中, 且滯留時間係以分鐘表示於標示「 R_T 」的那行中。

表 I

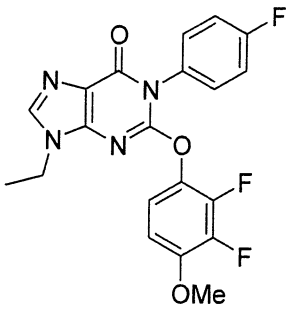
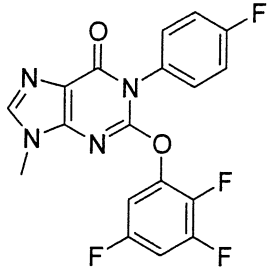
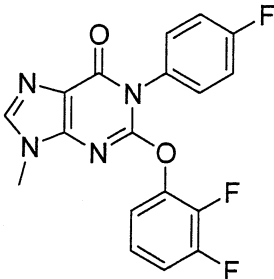
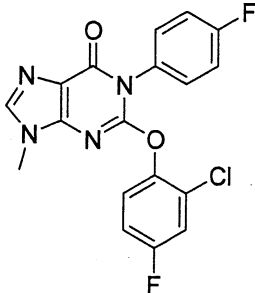
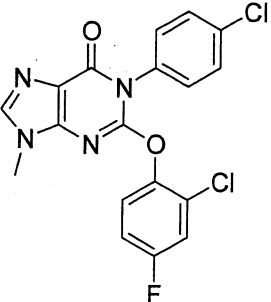
代表性 2-苯氧基嘧啶酮衍生物

化合物	名稱	MS	R _T	IC ₅₀	
8		1-(4-氯苯基)-9-甲基-2-(2,4,6-三氟苯氧基)-1,9-二氫-6H-喋呤-6-酮	406.99	1.27	*
9		9-乙基-1-(4-氯苯基)-2-(2,4,6-三氟苯氧基)-1,9-二氫-6H-喋呤-6-酮	405.03	1.25	*
10		1-(4-氯苯基)-9-甲基-2-(2,3,4-三氟苯氧基)-1,9-二氫-6H-喋呤-6-酮	407.00	1.28	*

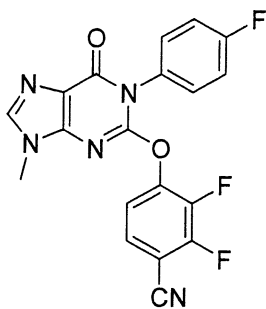
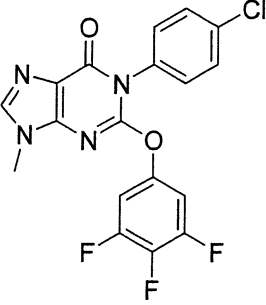
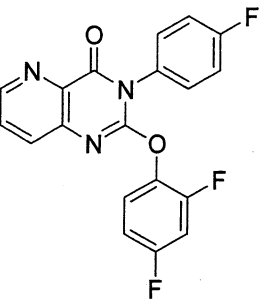
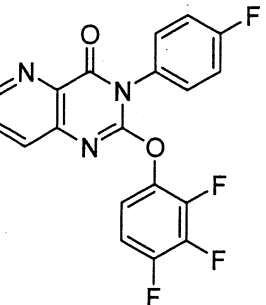
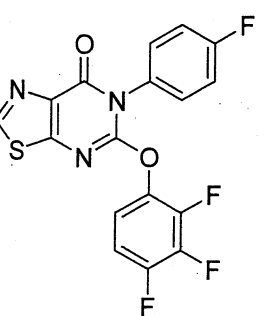
	化合物	名稱	MS	R _T	IC ₅₀
11		9-乙基-1-(4-氯苯基)-2-(2,3,4-三氟苯氧基)-1,9-二氫-6H-喋呤-6-酮	405.04	1.26	*
12		1-(4-氟苯基)-9-甲基-2-(2,4,6-三氟苯氧基)-1,9-二氫-6H-喋呤-6-酮	391.03	1.23	*
13		1-(4-氟苯基)-9-甲基-2-(2,3,4-三氟苯氧基)-1,9-二氫-6H-喋呤-6-酮	391.04	1.24	*
14		1-(4-氯苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-9-甲基-1,9-二氫-6H-喋呤-6-酮	389.02	1.25	*
15		2-(2,4-二氟苯氧基)-9-乙基-1-(4-氯苯基)-1,9-二氫-6H-喋呤-6-酮	387.06	1.24	*

	化合物	名稱	MS	R _T	IC ₅₀
16		2-(2,4-二氟苯氧基) -1-(4-氟苯基)-9-甲 基-1,9-二氫-6H-嘌 呤-6-酮	373.03	1.22	*
17		2-(2,3-二氟苯氧基) -1-(4-氟苯基)-9-甲 基-1,9-二氫-6H-嘌 呤-6-酮	373.05	1.22	*
18		2-(2,3-二氟苯氧基) -9-乙基-1-(4-氟苯 基)-1,9-二氫-6H-嘌 呤-6-酮	387.05	1.24	*
19		2-(4-氯-2-氟苯氧 基)-9-乙基-1-(4-氟 苯基)-1,9-二氫-6H- 嘌呤-6-酮	403.00	1.28	*
13		2-(4-氯-2-氟苯氧 基)-1-(4-氟苯基) -9-甲基-1,9-二氫 -6H-嘌呤-6-酮	389.00	1.26	*

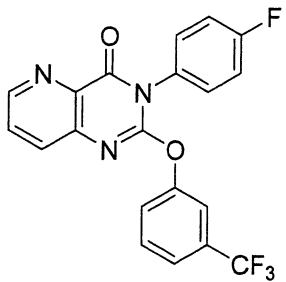
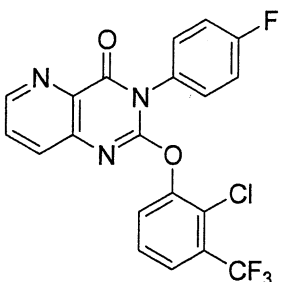
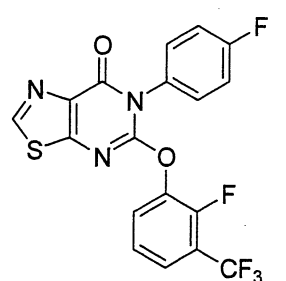
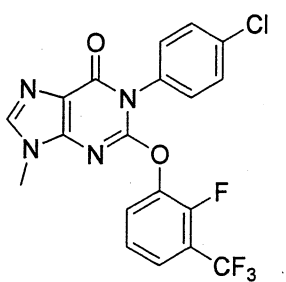
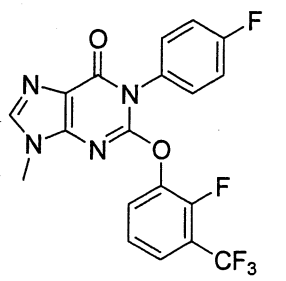
	化合物	名稱	MS	R _T	IC ₅₀
14		2-(4-氯-2-氟苯氧基)-1-(4-氯苯基)-9-甲基-1,9-二氫-6H-喋呤-6-酮	404.96	1.3	*
15		1-(4-氟苯基)-9-甲基-2-(2,4,5-三氟苯氧基)-1,9-二氫-6H-喋呤-6-酮	391.07	1.18	*
16		9-乙基-1-(4-氟苯基)-2-(2,4,5-三氟苯氧基)-1,9-二氫-6H-喋呤-6-酮	405.09	1.11	*
17		1-(4-氯苯基)-9-甲基-2-(2,4,5-三氟苯氧基)-1,9-二氫-6H-喋呤-6-酮	407.04	1.3	*
18		2-(2,3-二氟-4-甲氧基苯氧基)-1-(4-氟苯基)-9-甲基-1,9-二氫-6H-喋呤-6-酮	403.09	0.89	*

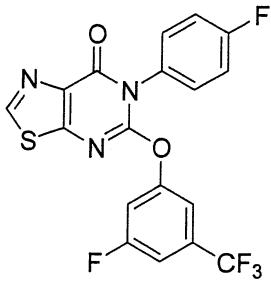
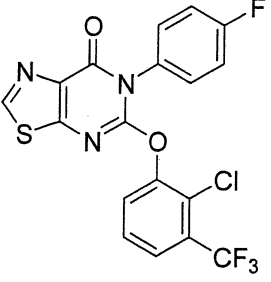
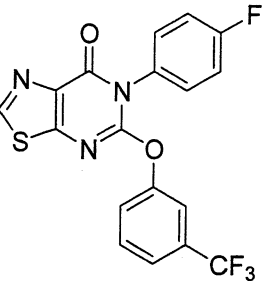
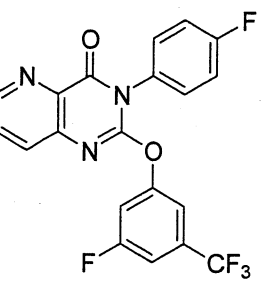
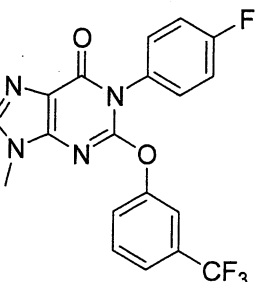
	化合物	名稱	MS	R _T	IC ₅₀
19		2-(2,3-二氟-4-甲氧基苯氧基)-9-乙基-1-(4-氟苯基)-1,9-二氫-6H-喋呤-6-酮	417.11	0.56	*
20		1-(4-氟苯基)-9-甲基-2-(2,3,5-三氟苯氧基)-1,9-二氫-6H-喋呤-6-酮	391.07	1.21	*
21		1-(4-氟苯基)-2-(2,3-二氟苯氧基)-9-甲基-1,9-二氫-6H-喋呤-6-酮	389.05	1.26	*
22		2-(2-氯-4-氟苯氧基)-1-(4-氟苯基)-9-甲基-1,9-二氫-6H-喋呤-6-酮	389.05	1.22	*
23		2-(2-氯-4-氟苯氧基)-1-(4-氯苯基)-9-甲基-1,9-二氫-6H-喋呤-6-酮	405.02	0.6	*

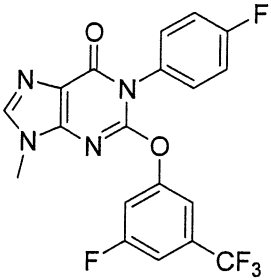
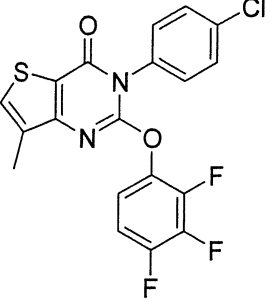
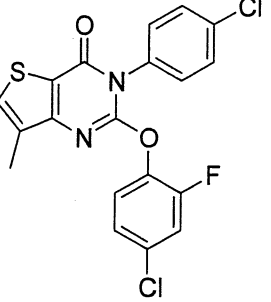
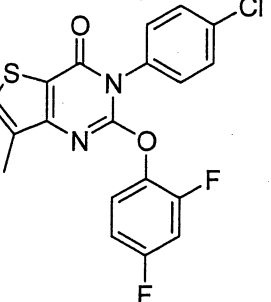
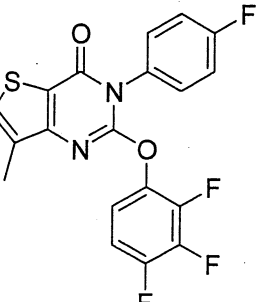
	化合物	名稱	MS	R _T	IC ₅₀
24		1-(4-氟苯基)-9-甲基-2-(2,3,6-三氟苯氧基)-1,9-二氫-6H-喋呤-6-酮	391.07	1.18	*
25		1-(4-氯苯基)-9-甲基-2-(2,3,6-三氟苯氧基)-1,9-二氫-6H-喋呤-6-酮	407.04	0.62	*
26		9-乙基-1-(4-氟苯基)-2-(2,3,5-三氟苯氧基)-1,9-二氫-6H-喋呤-6-酮	405.09	0.72	*
27		1-(4-氯苯基)-9-甲基-2-(2,3,5-三氟苯氧基)-1,9-二氫-6H-喋呤-6-酮	407.04	0.69	*
28		4-[[1-(4-氯苯基)-9-甲基-6-側氧基-6,9-二氫-1H-喋呤-2-基]氧}-2,3-二氟苯甲腈	414.06	1.25	*

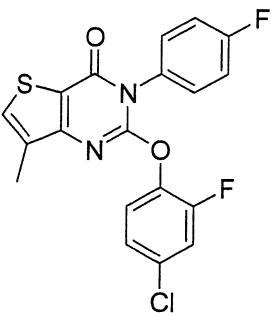
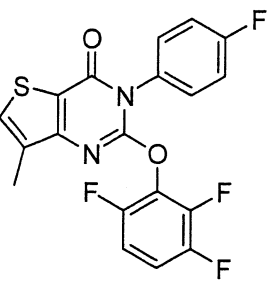
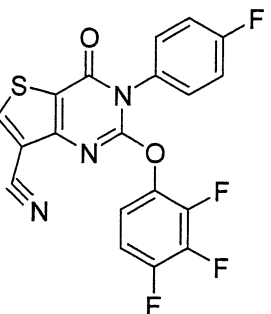
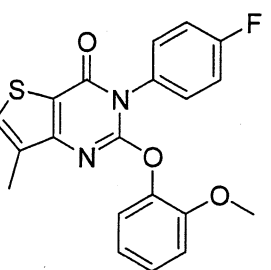
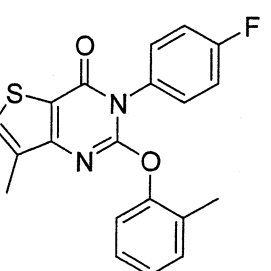
	化合物	名稱	MS	R _T	IC ₅₀
29		2,3-二氟-4-{[1-(4- 氟苯基)-9-甲基-6- 側氧基-6,9-二氫 -1H-噁吟-2-基]氧} 苯甲腈	398.07	1.22	*
30		1-(4-氯苯基)-9-甲 基-2-(3,4,5-三氟苯 氧基)-1,9-二氫-6H- 噁吟-6-酮	407.04	1.39	*
31		2-(2,4-二氟苯氧基) -3-(4-氟苯基)吡啶 并[3,2-d]嘧啶 -4(3H)-酮	370.11	1.26	*
32		3-(4-氟苯基)-2- (2,3,4-三氟苯氧基) 吡啶并[3,2-d]嘧啶 -4(3H)-酮	388.09	1.3	*
33		6-(4-氟苯基)-5- (2,3,4-三氟苯氧基) [1,3]噻唑并[5,4-d] 嘧啶-7(6H)-酮	394.02	1.39	*

	化合物	名稱	MS	R _T	IC ₅₀
34		5-(2,3-二氟苯氧基) -6-(4-氟苯基)[1,3] 噻唑并[5,4-d]嘧啶 -7(6H)-酮	376.02	1.27	*
35		6-(4-氟苯基)-5- (2,4,5-三氟苯氧基) [1,3]噻唑并[5,4-d] 嘧啶-7(6H)-酮	394.02	0.66	*
36		6-(4-氟苯基)-5- (2,3,5-三氟苯氧基) [1,3]噻唑并[5,4-d] 嘧啶-7(6H)-酮	394.01	1.29	*
37		6-(4-氟苯基)-5- (3,4,5-三氟苯氧基) [1,3]噻唑并[5,4-d] 嘧啶-7(6H)-酮	394.02	1.41	*
38		5-(4-氯-2-氟苯氧 基)-6-(4-氟苯基) [1,3]噻唑并[5,4-d] 嘧啶-7(6H)-酮	392.00	1.09	*

	化合物	名稱	MS	R _T	IC ₅₀
39		3-(4-氟苯基)-2-[3-(三氟甲基)苯氧基]吡啶并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮	402.08	1.44	
40		2-[2-氯-3-(三氟甲基)苯氧基]-3-(4-氟苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮	436.04	0.51	
41		6-(4-氟苯基)-5-[2-氟-3-(三氟甲基)苯氧基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7(6H)-酮	426.03	0.63	
42		1-(4-氯苯基)-2-[2-氟-3-(三氟甲基)苯氧基]-9-甲基-1,9-二氢-6H-嘌呤-6-酮	439.05	0.63	*
43		1-(4-氟苯基)-2-[2-氟-3-(三氟甲基)苯氧基]-9-甲基-1,9-二氢-6H-嘌呤-6-酮	423.08	1.39	*

	化合物	名稱	MS	R _T	IC ₅₀
44		6-(4-氟苯基)-5-[3- 氟-5-(三氟甲基)苯 氧基][1,3]噻唑并 [5,4-d]嘧啶-7(6H)- 酮	426.03	0.51	*
45		5-[2-氯-3-(三氟甲 基)苯氧基]-6-(4-氟 苯基)[1,3]噻唑并 [5,4-d]嘧啶-7(6H)- 酮	442.00	0.51	
46		6-(4-氟苯基)-5-(3- (三氟甲基)苯氧基) 噻唑并[5,4-d]嘧啶 -7(6H)-酮	408.04	1.48	*
47		3-(4-氟苯基)-2-[3- 氟-5-(三氟甲基)苯 氧基]吡啶并[3,2-d] 嘧啶-4(3H)-酮	420.07	0.52	
48		1-(4-氟苯基)-9-甲 基-2-[3-(三氟甲基) 苯氧基]-1,9-二氫 -6H-嘧啶-6-酮	405.09	0.54	*

	化合物	名稱	MS	R _T	IC ₅₀
49		1-(4-氟苯基)-2-[3-氟-5-(三氟甲基)苯氧基]-9-甲基-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮	423.08	1.36	*
50		3-(4-氯苯基)-7-甲基-2-(2,3,4-三氟苯氧基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮	423.03	1.4	*
51		2-(4-氯-2-氟苯氧基)-3-(4-氯苯基)-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮	421.00	1.41	*
52		3-(4-氯苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮	405.05	1.37	*
53		3-(4-氟苯基)-7-甲基-2-(2,3,4-三氟苯氧基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮	405.07	1.4	*

	化合物	名稱	MS	R _T	IC ₅₀
54		2-(4-氟-2-氟苯氧基)-3-(4-氟苯基)-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮	405.02	0.65	*
55		3-(4-氟苯基)-7-甲基-2-(2,3,6-三氟苯氧基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮	407.07	1.36	*
56		3-(4-氟苯基)-4-側氧基-2-(2,3,4-三氟苯氧基)-3,4-二氫噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲腈	417.99	1.31	
57		3-(4-氟苯基)-2-(2-甲氧基苯氧基)-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮	383.09	1.31	
58		3-(4-氟苯基)-7-甲基-2-(2-甲基苯氧基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮	367.09	1.36	

	化合物	名稱	MS	R _T	IC ₅₀
59		2-(2-乙基苯氧基) -3-(4-氟苯基)-7-甲 基噻吩并[3,2-d]嘧 啶-4(3H)-酮	381.11	1.38	
60		3-(4-氟苯基)-2-(2- 異丙基苯氧基)-7-甲 基噻吩并[3,2-d]嘧 啶-4(3H)-酮	395.12	1.39	
61		2-(2,3-二甲氧基苯 氧基)-3-(4-氟苯基) -7-甲基噻吩并 [3,2-d]嘧啶-4(3H)- 酮	413.09	1.3	
62		2-(2,6-二甲基苯氧 基)-1-(4-氟苯基) -9-甲基-1,9-二氫 -6H-咪啶-6-酮	365.14	1.28	
63		2-(2,3-二甲基苯氧 基)-1-(4-氟苯基) -9-甲基-1,9-二氫 -6H-咪啶-6-酮	365.13	1.28	*

實例 4

VR1 轉染之細胞與膜製備物

此實例說明用於辣椒素結合分析法(實例 5)之 VR1 轉

染之細胞與含 VR1 的膜製備物之製備方法。

取編碼全長度人類辣椒素受體之 cDNA(美國專利案 No. 6,482,611 之 SEQ ID NO: 1、2 或 3)次選殖至質體 pBK-CMV (Stratagene, La Jolla, CA), 以於哺乳動物細胞中重組表現。

採用標準方法, 使人類胚胎腎臟(HEK293)細胞轉染編碼全長度之人類辣椒素受體之 pBK-CMV 表現建構。將經轉染細胞在含 G418(400 微克/毫升)之培養基中篩選兩週, 得到一群穩定的轉染之細胞。經由限制稀釋法, 自此群細胞中分離獨立純系, 以得到純系之穩定細胞株, 供下一個試驗使用。

進行放射性配位體結合性試驗時, 接種細胞至 T175 細胞培養燒瓶內之不含抗生素之培養基中, 生長至約 90% 密度。隨後以 PBS 洗滌燒瓶, 然後以 5mM EDTA 之 PBS 收集細胞。以溫和離心收集經沉澱的細胞, 保存在 -80°C 下至分析為止。

取先前冷凍之細胞利用組織均質器的幫助於冰冷 HEPES 均質緩衝液中(5mM KCl、5.8mM NaCl、0.75mM CaCl_2 、2mM MgCl_2 、320mM 蔗糖與 pH 7.4 之 10 mM HEPES)來打破細胞。組織均質液先於 $1000\times g$ (4°C)下離心 10 分鐘以移除核部份及細胞碎片, 然後取第一次離心之上清液再於 $35,000\times g$ (4°C)下離心 30 分鐘, 得到部份純化之膜部份。於分析先將膜以 HEPES 均質緩衝液再懸浮。取一份膜均質液, 利用 Bradford 方法(BIO-RAD 蛋白質分析套組,

#500-0001, BIO-RAD, Hercules, CA)測定蛋白質濃度。

實例 5

辣椒素受體結合性分析法

本實例說明用於測定化合物對辣椒素(VR1)受體之結合親和性之辣椒素受體結合性之代表性分析法。

與 $[^3\text{H}]$ 樹脂毒素(resiniferatoxin)(RTX)之結合分析法基本上係依 Szallasi 與 Blumberg(1992) J. Pharmacol. Exp. Ther. 262: 883-888 中說明之方法進行。此方法中，當結合反應結束後，非專一性 RTX 結合性會因添加牛 α_1 酸糖蛋白(每支試管 100 微克)而下降。

$[^3\text{H}]$ RTX (37 Ci/毫莫耳)係由 Chemical Synthesis and Analysis Laboratory, National Cancer Institute-Frederick Cancer Research and Development Center, Frederick, MD 合成得到。 $[^3\text{H}]$ RTX 亦可自販售商取得(例如: Amersham Pharmacia Biotech, Inc.; Piscataway, NJ)。

如前述離心實例 4 之膜均質物，將其再懸浮於均質緩衝液中使得為蛋白質濃度為 333 微克/毫升。於冰上設置結合分析法混合物，其包含 $[^3\text{H}]$ RTX (比活性 2200 mCi/毫升)、2 微升非放射活性試驗化合物、0.25 毫克/毫升牛血清白蛋白(Cohn 部份 V)、與 5×10^4 至 1×10^5 VR1-轉染細胞。使用上述冰冷 HEPES 均質緩衝液(pH 7.4)調整最終體積至 500 微升(用於競爭結合性分析法)或 1,000 微升(用於飽和結合性分析法)。非專一結合性之定義為在 $1 \mu\text{M}$ 非放射活

性 RTX (Alexis Corp. ; San Diego, CA)之存在下之結合性。分析飽和結合性時， $[^3\text{H}]$ RTX 之添加濃度範圍為 7 至 1,000 pM，稀釋 1 至 2 次。典型作法為每條飽和結合性曲線收集 11 個濃度點。

競爭結合性分析法係於 60 pM $[^3\text{H}]$ RTX 及不同濃度之試驗化合物之存在下進行。將分析混合物移至 37°C 水浴中以開始進行結合性反應，反應 60 分鐘後，將試管置於冰上冷卻以中止反應。於 WALLAC 玻璃纖維濾紙 (PERKIN-ELMER, Gaithersburg, MD) (使用前先浸泡 1.0% PEI (聚乙烯亞胺) 2 小時) 上過濾將與膜結合之 RTX 與游離之 RTX，及任何與 α_1 酸醣蛋白結合之 RTX 分離。使濾紙乾燥一夜後，添加 WALLAC BETA SCINT 閃爍計數液，於 WALLAC 1205 BETA PLATE 計數器上計數。

平衡結合性參數之決定法係代入變構性希爾公式 (the allosteric Hill equation)，藉由電腦程式 FITP (Biosoft, Ferguson, MO) 之助 (說明於 Szallasi 等人之 (1993) J. Pharmacol. Exp. Ther. 266 : 678-683) 計算數據。本文所提供化合物於此分析法中對辣椒素受體之 K_i 值小於 $1\ \mu\text{M}$ 、100nM、50nM、25 nM、10 nM 或 1nM。

實例 6

鈣移動性分析法

本實例說明用於分析試驗化合物之促效劑與拮抗劑活性之代表性鈣移動性分析法。

以表現質體轉染細胞 (依實例 4 所述)，藉以將表現人

類辣椒素受體之細胞接種至 FALCON 黑邊透明底板之 96 孔盤中 (#3904, BECTON-DICKINSON, Franklin Lakes, NJ), 生長至密度為 70 至 90%。移除 96 孔盤中之培養基, 在各孔中添加 FLUO-3 AM 鈣敏感性染料 (Molecular Probes, Eugene, OR) (染料溶液: 1 毫克 FLUO-3 AM、440 微升 DMSO 與 440 微升 20% 普羅尼克酸 (pluronic acid) 之 DMSO 溶液, 於克氏-林格氏 (Krebs-Ringer) HEPES (KRH) 緩衝液 (25 mM HEPES、5 mM KCl、0.96 mM NaH₂PO₄、1 mM MgSO₄、2 mM CaCl₂、5 mM 葡萄糖、1 mM 羧苯磺胺 (probenecid), pH 7.4) 中稀釋 1:250, 每孔 50 微升稀釋溶液))。以鋁箔蓋上分析盤, 於 37°C 之含 5%CO₂ 環境下反應 1 至 2 小時。反應後, 移除分析盤中之染料, 以 KRH 緩衝液洗滌細胞一次, 再將其懸浮於 KRH 緩衝液中。

辣椒素 EC₅₀ 之測定法

為了測定試驗化合物於表現辣椒素受體之細胞中對辣椒素或其他類香草醇促效劑促效或拮抗鈣移動性反應之能力, 因此先測定促效劑辣椒素之 EC₅₀。在各孔細胞中添加依上述製備之 20 微升 KRH 緩衝液與 1 微升 DMSO。採用 FLIPR 儀器, 自動取出 100 微升含辣椒素之 KRH 緩衝液加至各孔中。採用 FLUOROSKAN ASCENT (Labsystems; Franklin, MA 或 FLIPR (螢光測定儀顯影板讀數系統; Molecular Devices, Sunnyvale, CA) 儀器追蹤辣椒素誘發之鈣移動性。以施用促效劑後 30 至 60 秒之間所取得數據製成 8 個點之濃度效應曲線, 最終辣椒素濃度為 1 nM 至 3 μ M。採用 KALEIDAGRAPH

軟體 (Synergy Software, Reading, PA) 將數據代入公式：

$$y = a * (1 / (1 + (b/x)^c))$$

以測定該反應之 50% 激發濃度 (EC_{50})。此公式中， y 為最高螢光訊號， x 為促效劑或拮抗劑 (此例中指辣椒素) 濃度， a 為 E_{max} ； b 相當於 EC_{50} 值，與 c 為希爾係數 (Hill coefficient)。

促效劑活性測定法

取試驗化合物溶於 DMSO 中，於 KRH 緩衝液中稀釋，立即加至依上述製備之細胞中。亦添加 100nM 辣椒素 (約 EC_{90} 濃度) 至相同 96 孔盤之細胞中作為陽性對照組。分析孔中試驗化合物之最終濃度為 0.1nM 至 5 μ M 之間。

試驗化合物作為辣椒素受體之促效劑之能力係藉由測定表現辣椒素受體之細胞被化合物誘發之螢光反應來測定，化合物濃度螢光反應之函數。依上述代入此數據，得到 EC_{50} ，結果通常小於 1 微莫耳，較佳為小於 100 nM，更佳為小於 10nM。亦由試驗化合物濃度 (典型為 1 μ M) 誘發之反應相對於由 100nM 辣椒素誘發之反應計算各試驗化合物之效力程度。此數值稱為訊號百分比 (POS)，由下列公式計算：

$$POS = 100 * \text{試驗化合物反應} / 100\text{nM 辣椒素反應}$$

此分析法提供分析試驗化合物作為人類辣椒素受體促效劑之強度與效力之定量法。人類辣椒素受體之促效劑通常在小於 100 μ M 濃度下誘發可檢測之反應，或較佳為小於 1 μ M 之濃度，或最佳為小於 10 nM 之濃度。其在 1 μ M 濃

度時，對人類辣椒素受體之效力程度較佳為大於 30 POS，更佳為大於 80 POS。某些促效劑在下文說明之分析法中，於低於 4nM 之化合物濃度，更佳為低於 10 μ M 之濃度，及最佳為低於或等於 100 μ M 之濃度下，沒有可檢測之拮抗劑活性，即證實其基本上沒有拮抗劑活性。

拮抗劑活性測定法

取試驗化合物溶於 DMSO 中，以 20 微升 KRH 緩衝液稀釋，使分析孔中最終試驗化合物濃度為 1 μ M 至 5 μ M 之間，將其加至如上述製備之細胞中。取含已製備之細胞與試驗化合物之 96 孔盤於黑暗中與室溫下反應 0.5 至 6 小時。應注意，培養時間不可持續超過 6 小時。即將測定螢光反應之前，方利用 FLIPR 儀器自動添加 100 微升含辣椒素之 KRH 緩衝液至 96 孔盤各孔中，所添加之濃度為如上述測得之 EC₅₀ 之兩倍濃度，最終樣本體積為 200 微升，最終辣椒素濃度等於 EC₅₀。分析孔中試驗化合物之最終濃度為 1 μ M 至 5 μ M 之間。辣椒素受體之拮抗劑在 10 微莫耳或以下濃度，較佳為 1 微莫耳或以下濃度，使此反應相對於平行對照組（亦即在沒有試驗化合物之存在下，使用兩倍 EC₅₀ 濃度之辣椒素處理之細胞）降低至少約 20%，較佳為至少約 50%，最佳為至少 80%。取相對於在辣椒素之存在下及沒有拮抗劑下所觀察到之反應降低 50% 時所需拮抗劑濃度為拮抗劑之 IC₅₀，較佳為低於 1 微莫耳、100 毫微莫耳、10 毫微莫耳或 1 毫微莫耳。

數據分析法如下。首先，由其他各實驗孔所檢測到最

高反應扣除陰性對照組孔(沒有促效劑)之平均最高相對螢光單位(RFU)反應。其次，計算陽性對照組孔(促效劑孔)之平均最高 RFU 反應。然後採用下列公式計算各試驗化合物之抑制百分比：

抑制百分比 = $100 - 100 \times (\text{試驗細胞峰值訊號} / \text{對照組細胞最峰值訊號})$

由抑制%數據以試驗化合物濃度為函數作圖，並採用例如：KALEIDAGRAPH 軟體(Synergy Software, Reading, PA)由數據擬合公式，決定化合物 IC₅₀：

$$y = m_1 * (1 / (1 + (m_2 / m_0)^{m_3}))$$

其中 y 為抑制百分比，m₀ 為促效劑濃度，m₁ 為最高 RFU，m₂ 相當於試驗化合物 IC₅₀(相對於在促效劑存在下但沒有拮抗劑下所觀察到之使反應下降 50%所需之濃度)，m₃ 為希爾係數。或者，試驗化合物 IC₅₀ 係使用線性迴歸決定，其中 x 為 ln(試驗化合物濃度)，y 為 ln(抑制百分比 / (100 - 抑制百分比))。抑制百分比高於 90% 或低於 15% 之數據則淘汰不用於迴歸分析。依此方式計算之 IC₅₀ 為 $e^{(-\text{截距} / \text{斜率})}$ 。

某些較佳 VR1 調節劑為於上述分析法中，於低於 4nM 之化合物濃度，更佳為低於 10 μM 之濃度，及最佳為低於或等於 100 μM 之濃度下沒有可檢測之促效劑活性時，即證實其為基本上沒有促效劑活性之拮抗劑。

實例 7

背根神經節細胞分析法

此實例說明用於分析化合物之 VR1 拮抗劑或促效劑活

性之代表性背根神經節細胞分析法。

依標準方法，自新生老鼠中切下 DRG，解離及培養 (Aguayo 與 White (1992) Brain Research 570: 61-67)。培養 48 小時後，洗滌細胞一次，與鈣敏感性染料 Fluo 4 AM(2.5 至 10 微克/毫升；TefLabs, Austin, TX)反應 30 至 60 分鐘。然後再洗滌細胞一次。添加辣椒素至細胞中會導致 VR1 依賴 (VR1-dependent) 之細胞內鈣濃度增加，其可藉由螢光計測定 Fluo 4 螢光之變化而追蹤。收集 60 至 180 秒之數據，測定最高螢光訊號。

拮抗劑分析法中，添加不同濃度之化合物至細胞，然後以化合物濃度為函數畫出螢光訊號曲線，以判別達到抑制 50%辣椒素所活化之反應時所需之濃度或 IC_{50} 。辣椒素受體之拮抗劑之較佳 IC_{50} 低於 1 微莫耳、100 毫微莫耳、10 毫微莫耳或 1 毫微莫耳。促效劑分析法中，添加不同濃度之化合物至沒有添加辣椒素之細胞中。作為辣椒素受體促效劑之化合物導致 VR1 依賴之細胞內鈣濃度性增加，其可藉由螢光計測量 Fluo-4 螢光變化而追蹤。達到辣椒素活化反應最高訊號之 50%時所需濃度或 EC_{50} ，其較佳為低於 1 微莫耳、低於 100 毫微莫耳或低於 10 毫微莫耳。

實例 8

測定疼痛緩解之動物模式

此實例說明分析化合物緩解疼痛程度之代表性方法。

A. 疼痛緩解試驗

下列方法係用於分析疼痛緩解程度。

機械性觸痛

基本上依 Chaplan 等人之(1994) *J. Neurosci. Methods* 53: 55-63 及 Tal 與 Eliav 之(1998) *Pain* 64(3): 511-518 中說明之方法分析機械性觸痛(對無害刺激產生之異常反應)。取一系列不同剛度之凡弗瑞(von Frey)絲線(典型為一系列 8 至 14 條絲線)施加在後腳足底表面上,其力量恰足使絲線彎曲。絲線保持此位置不超過 3 秒鐘或直到大鼠出現陽性觸痛反應為止。陽性觸痛反應包括舉起處理的後腳,立即舔或搖動腳部。採用狄克森上下分析法(Dixon up-down method)決定各絲線之施加順序與頻率。使用此系列中之中等絲線開始試驗,隨後依向上或向下順序連續施用,分別依開始時所使用絲線是否出現陰性或陽性反應而定。

若接受此等化合物處理之大鼠相較於未處理對照組或媒劑處理組大鼠需要使用較高剛度之凡弗瑞(von Frey)絲線刺激方可引起陽性觸痛反應時,表示該化合物可有效逆轉或預防類似機械性觸痛之徵狀。替代地,或另外,可在投予化合物之前及之後測試動物之慢性疼痛。此等分析法中,相較於處理前誘發反應時所需絲線或未經處理或經媒劑處理且亦具慢性疼痛之動物所需絲線,有效化合物可使處理後誘發反應所需絲線剛度提高。試驗化合物係於疼痛發作之前或之後投藥。當試驗化合物在疼痛發作之後投藥時,在投藥後進行試驗 10 分鐘至 3 小時。

機械性痛覺過敏

基本上依 Koch 等人之(1996) Analgesia 2(3): 157-164 說明之方法測定機械性痛覺過敏(對疼痛刺激之反應過度)。取大鼠置於有溫熱多孔金屬地板之個別籠內。在任一隻後腳足底表面上溫和針刺後，測定後腳抽回之時間期(亦即動物維持其後腳上提，並將其後腳放回地板上之前保持之時間)。

若化合物使後腳抽回之時間期縮短達統計顯著性時，則該化合物可降低機械性痛覺過敏。試驗化合物係於疼痛發作之前或之後投藥。當試驗化合物在疼痛發作之後投藥時，在投藥後進行試驗 10 分鐘至 3 小時。

熱痛覺過敏

基本上依 Hargreaves 等人說明於(1988) Pain. 32 (1): 77-88 中方法測定熱痛覺過敏(對有害熱刺激之反應過度)。簡言之，在動物任一隻後腳之足底表面施加恆定之輻射熱源。抽回後腳之時間(亦即動物移動後腳之前之加熱時間期)，或稱為熱閾值或潛伏期，即可決定動物後腳對熱之敏感性。

若化合物使抽回後腳之時間延長達統計顯著性時(亦即出現反應之熱閾值或潛伏期加長)，則該化合物可降低熱痛覺過敏。試驗化合物係於疼痛發作之前或之後投藥。當化合物在疼痛發作之後投藥時，在投藥後進行試驗 10 分鐘至 3 小時。

B. 疼痛模式

可採用下列任一種方法誘發疼痛，以測定化合物之止

痛效力。總括而言，採用雄性 SD 大鼠及下列至少一種模式時，本文所提供化合物可在上述至少一種試驗法中使疼痛統計上顯著降低。

急性發炎疼痛模式

急性發炎疼痛係基本上依 Field 等人說明於(1997) Br. J. Pharmacol. 121(8): 1513-1522 中之角叉菜膠模式中誘發急性疼痛。取 100 至 200 微升 1% 至 2% 角叉菜膠溶液注射大鼠後腳中。注射後 3 至 4 小時，依上述方法測定動物對熱及與機械性刺激之敏感性。在試驗前或注射角叉菜膠之前，對動物投予試驗化合物(0.01 至 50 毫克/公斤)。化合物可經口或任何非經腸式途徑、或局部投藥至腳部。在此模式中緩解疼痛之化合物可使機械性觸痛與/或熱痛覺過敏在統計上顯著降低。

慢性發炎疼痛模式

採用下列一種方法誘發慢性發炎疼痛：

- 基本上依 Bertorelli 等人於(1999) Br. J. Pharmacol. 128(6):1252-1258 及 Stein 等人於(1998) Pharmacol. Biochem. Behav. 31(2): 455-51 所述，取 200 微升完全弗洛伊德氏輔劑(Complete Freund's Adjuvant)(0.1 毫克熱殺死與乾燥之結核菌(M. Tuberculosis))注射至大鼠後腳中：100 微升注入足背，100 微升注入足底表面。
- 基本上依 Abbadie 等人於(1994) J Neurosci. 14(10): 5865-5871 所述，在大鼠之脛骨跗骨關節上注射 150 微

升 CFA(1.5 毫克)。

其任一方法中，在注射 CFA 之前，先取得各試驗動物後腳對機械及熱刺激之個別敏感度基準線。

注射 CFA 後，依上述測試大鼠之熱痛覺過敏、機械性觸痛與機械性痛覺過敏。為了證實其發展出徵狀，在注射 CFA 後第 5、6 與 7 天時才開始進行大鼠試驗。第 7 天時，以試驗化合物、嗎啡或媒劑處理動物。以口服劑量為 1 至 5 毫克/公斤之嗎啡作為合適之陽性對照組。典型採用之試驗化合物劑量為 0.01 至 50 毫克/公斤。化合物可在試驗前呈單一大丸劑投藥或在試驗前，每天投藥 1、2 或 3 次，進行數天。藥物可經口或任何非經腸式途徑、或局部投藥給動物。

其結果以最高可能效力百分比(MPE)表示。0% MPE 之定義為媒劑之止痛效力，100% MPE 之定義為動物恢復至注射 CFA 前之基準線敏感度。在此模式中緩解疼痛之化合物所得到之 MPE 為至少 30%。

慢性神經性疼痛模式

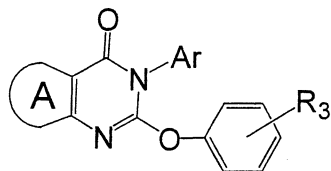
慢性神經性疼痛係基本上依 Bennett 與 Xie 於(1988) Pain 33: 87-107 中所述採用慢性收縮傷害(CCI)處理大鼠坐骨神經而誘發。麻醉大鼠(例如：經腹膜內使用劑量 50 至 65 毫克/公斤之戊巴比妥及依需要再增加劑量)。將各後腳側面刮毛及消毒。採用無菌技術，切開後腳側面中股。將股二頭肌切成鈍端，曝露出坐骨神經。在每隻動物之其中一隻後腳上，依約 1 至 2 毫米之間隔，將四條結紮線鬆

弛結紮坐骨神經。另一隻腳之坐骨神經則沒有結紮且不處理。隨後依連續模式蓋上肌肉，使用傷口夾或縫合線縫合皮膚。依上述分析大鼠之機械性觸痛、機械性痛覺過敏與熱痛覺過敏。

當化合物在此模式中，在即將試驗前呈單一大丸劑投藥或在試驗前，每天投藥 1、2 或 3 次，進行數天(0.01 至 50 毫克/公斤，經口、非經腸式或局部投藥)時，該些化合物可在統計上顯著降低機械性觸痛、機械性痛覺過敏與/或熱痛覺過敏。

五、中文發明摘要：

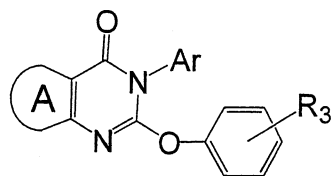
本發明提供一種如下式之 2-苯氧基嘧啶酮類似物：



其中，代號如本文中說明。這些化合物為可用於活體外或活體內調節特定受體活性之配位體，且特別適用於治療人類、家庭寵物與家畜動物中與病理性受體活化作用有關之病症。亦提供使用這些化合物治療這些病症之醫藥組成物與方法，及使用這些配位體進行受體定位試驗之方法。

六、英文發明摘要：

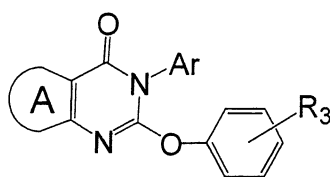
2-Phenoxy pyrimidinone analogues are provided, of the Formula:



wherein variables are as described herein. Such compounds are ligands that may be used to modulate specific receptor activity *in vivo* or *in vitro*, and are particularly useful in the treatment of conditions associated with pathological receptor activation in humans, domesticated companion animals and livestock animals. Pharmaceutical compositions and methods for using such compounds to treat such disorders are provided, as are methods for using such ligands for receptor localization studies.

十、申請專利範圍：

1. 一種如下式之化合物或其醫藥上可接受之鹽或水合物：



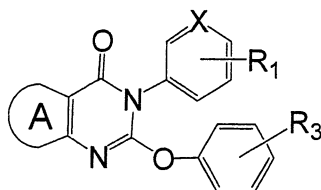
其中，

(A) 代表包含 1、2 或 3 個雜原子之稠合 5 或 6 員雜芳基，該雜原子係獨立選自：O、N 與 S，其餘環原子為碳，其中，該稠合之雜芳基經 0 至 3 個獨立選自下列之取代基取代：胺基、羥基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 $(C_3-C_7$ 環烷基) C_0-C_2 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_2-C_6 烷基醚、 C_1-C_6 烷醯氧基、 C_1-C_6 烷基磺醯基胺基、 C_1-C_6 烷醯基胺基與單或二(C_1-C_6 烷基)胺基；

Ar 為苯基或 5 或 6 員雜芳基，其分別經 0 至 4 個獨立選自下列之取代基取代：鹵素、氰基、胺基、硝基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 鹵烷氧基、 $(C_3-C_7$ 環烷基) C_0-C_4 烷基與單或二(C_1-C_6 烷基)胺基；以及

R_3 代表 0 至 4 個獨立選自下列之取代基：鹵素、羥基、氰基、胺基、硝基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 鹵烷氧基、 $(C_3-C_7$ 環烷基) C_0-C_4 烷基、單或二(C_1-C_6 烷基)胺基與單或二(C_1-C_6 烷基)胺基磺醯基。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽或水合物，其中，該化合物如下式：



其中：

(A) 代表包含 1、2 或 3 個雜原子之稠合 5 或 6 員雜芳基，該雜原子係獨立選自：O、N 與 S，且其係經 0 至 2 個獨立選自下列之取代基取代：胺基、羥基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 羥基烷基、(C₃-C₇ 環烷基)C₀-C₂ 烷基、C₁-C₆ 鹵烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₂-C₆ 烷基醚、C₁-C₆ 烷醯氧基、C₁-C₆ 烷基磺醯基胺基、C₁-C₆ 烷醯基胺基與單或二(C₁-C₆ 烷基)胺基；

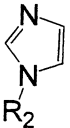
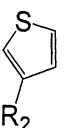

X 為 N 或 CH，其可視需要以 R₁ 所代表之取代基取代；

R₁ 代表 0 至 3 個獨立選自下列之取代基：鹵素、氰基、胺基、硝基、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₁-C₆ 鹵烷基、C₁-C₆ 羥基烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 鹵烷氧基、(C₃-C₇ 環烷基)C₀-C₄ 烷基與單或二(C₁-C₆ 烷基)胺基；及

R₃ 代表 0 至 3 個獨立選自下列之取代基：鹵素、羥基、氰基、胺基、硝基、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₁-C₆ 鹵烷基、C₁-C₆ 羥基烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 鹵烷氧基、(C₃-C₇ 環烷基)C₀-C₄ 烷基、單或二(C₁-C₆ 烷基)胺基與單或二(C₁-C₆ 烷基)胺基磺醯基。

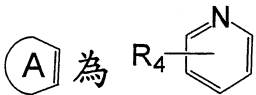
3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或其鹽或水合物，其中， $\textcircled{\text{A}}$ 為經 0 至 2 個獨立選自下列之取代基取代之 5 員雜芳基： $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_5 \text{環烷基})\text{C}_0\text{-C}_2$ 烷基與 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 鹵烷基。

4. 如申請專利範圍第 3 項之化合物或其鹽或水合物，其

中， $\textcircled{\text{A}}$ 為 、 或 , 其中， R_2 為氫、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 鹵烷基或 $\text{C}_3\text{-C}_5$ 環烷基。

5. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或其鹽或水合物，其中， $\textcircled{\text{A}}$ 為經 0 至 3 個獨立選自下列之取代基取代之 6 員雜芳基：羥基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7 \text{環烷基})\text{C}_0\text{-C}_2$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、單($\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)胺基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷醯基胺基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基磺醯基胺基。

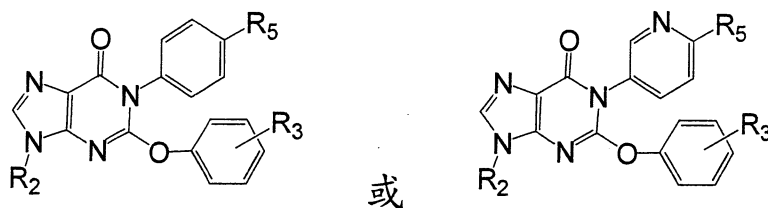
6. 如申請專利範圍第 5 項之化合物或其鹽或水合物，其

中， $\textcircled{\text{A}}$ 為 , 其中， R_4 代表 1 至 3 個獨立選自下列之取代基：羥基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_5 \text{環烷基})\text{C}_0\text{-C}_2$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 羥基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基、單($\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基)胺基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷醯基胺基或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基磺醯基胺基。

7. 如申請專利範圍第 2 至 6 項中任一項之化合物或其鹽或水合物，其中， R_1 代表 1 至 3 個獨立選自下列之取代基：鹵素、氰基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基與 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 鹵烷基。

8. 如申請專利範圍第 7 項之化合物或其鹽或水合物，其中，一個由 R_1 代表之取代基為位於對位之鹵素或氰基。

9. 如申請專利範圍第 7 或 8 項之化合物或其鹽或水合物，其中， R_1 代表僅一個取代基。
10. 如申請專利範圍第 1 至 9 項中任一項之化合物或其鹽或水合物，其中， R_3 代表 1 至 3 個獨立選自下列之取代基：鹵素、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基與 C_1-C_6 烷氧基。
11. 如申請專利範圍第 2 項之化合物或其鹽或水合物，其中，該化合物如下式：



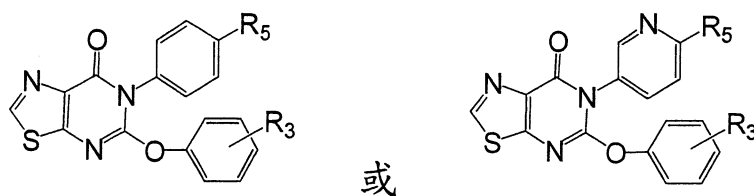
其中：

R_2 為氫、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 鹵烷基或 C_3-C_5 環烷基；

R_3 代表 1 至 3 個獨立選自下列之取代基：鹵素、氰基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 鹵烷基與 C_1-C_4 烷氧基；及

R_5 為鹵素或 CN。

12. 如申請專利範圍第 2 項之化合物或其鹽或水合物，其中，該化合物如下式：

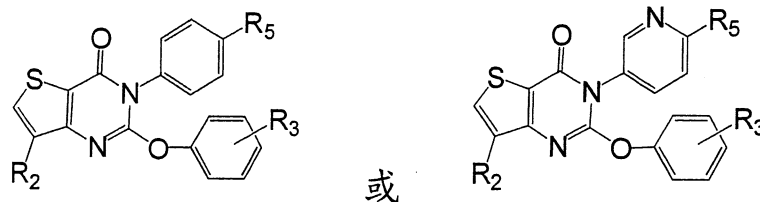


其中：

R_3 代表 1 至 3 個獨立選自下列之取代基：鹵素、氰基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 鹵烷基與 C_1-C_4 烷氧基；及

R_5 為鹵素或 CN。

13. 如申請專利範圍第 2 項之化合物或其鹽或水合物，其中，該化合物如下式：



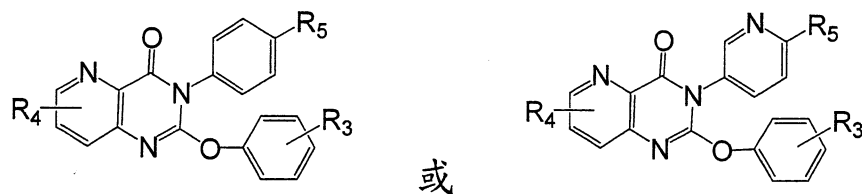
其中：

R₂ 為氫、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 鹵烷基或 C₃-C₅ 環烷基；

R₃ 代表 1 至 3 個獨立選自下列之取代基：鹵素、氰基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 鹵烷基與 C₁-C₄ 烷氧基；與

R₅ 為鹵素或 CN。

14. 如申請專利範圍第 2 項之化合物或其鹽或水合物，其中，該化合物如下式：



其中：

R₃ 代表 1 至 3 個獨立選自下列之取代基：鹵素、氰基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 鹵烷基與 C₁-C₄ 烷氧基；

R₄ 代表 0 至 2 個獨立選自下列之取代基：羥基、C₁-C₄ 烷基、(C₃-C₅ 環烷基)C₀-C₂ 烷基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 羥基烷基、C₁-C₄ 烷氧基、單(C₁-C₄ 烷基)胺基、C₁-C₄ 烷醯基胺基或 C₁-C₄ 烷基磺醯基胺基；及

R₅ 為鹵素或 CN。

15. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽或水合物，其

中，該化合物為：

1-(4-溴苯基)-9-甲基-2-(2,3,4-三氟苯氧基)-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮；

1-(4-氯苯基)-2-(2,3-二氟苯氧基)-9-甲基-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮；

1-(4-氯苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-9-甲基-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮；

1-(4-氯苯基)-2-[2-氟-3-(三氟甲基)苯氧基]-9-甲基-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮；

1-(4-氯苯基)-9-甲基-2-(2,3,4-三氟苯氧基)-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮；

1-(4-氯苯基)-9-甲基-2-(2,3,5-三氟苯氧基)-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮；

1-(4-氯苯基)-9-甲基-2-(2,3,6-三氟苯氧基)-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮；

1-(4-氯苯基)-9-甲基-2-(2,4,5-三氟苯氧基)-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮；

1-(4-氯苯基)-9-甲基-2-(2,4,6-三氟苯氧基)-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮；

1-(4-氯苯基)-9-甲基-2-(3,4,5-三氟苯氧基)-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮；

1-(4-氟苯基)-2-[2-氟-3-(三氟甲基)苯氧基]-9-甲基-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮；

1-(4-氟苯基)-2-[3-氟-5-(三氟甲基)苯氧基]-9-甲基

-1, 9-二氫-6H-嘧啶-6-酮；

1-(4-氟苯基)-9-甲基-2-(2, 3, 4-三氟苯氧基)-1, 9-二氫-6H-嘧啶-6-酮；

1-(4-氟苯基)-9-甲基-2-(2, 3, 5-三氟苯氧基)-1, 9-二氫-6H-嘧啶-6-酮；

1-(4-氟苯基)-9-甲基-2-(2, 3, 6-三氟苯氧基)-1, 9-二氫-6H-嘧啶-6-酮；

1-(4-氟苯基)-9-甲基-2-(2, 4, 5-三氟苯氧基)-1, 9-二氫-6H-嘧啶-6-酮；

1-(4-氟苯基)-9-甲基-2-(2, 4, 6-三氟苯氧基)-1, 9-二氫-6H-嘧啶-6-酮；

1-(4-氟苯基)-9-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯氧基]-1, 9-二氫-6H-嘧啶-6-酮；

1-(6-氯吡啶-3-基)-9-甲基-2-(3, 4, 5-三氟苯氧基)-1H-嘧啶-6(9H)-酮；

2-(2, 3-二氟-4-甲氧基苯氧基)-1-(4-氟苯基)-9-甲基-1, 9-二氫-6H-嘧啶-6-酮；

2-(2, 3-二氟-4-甲氧基苯氧基)-9-乙基-1-(4-氟苯基)-1, 9-二氫-6H-嘧啶-6-酮；

2-(2, 3-二氟苯氧基)-1-(4-氟苯基)-9-甲基-1, 9-二氫-6H-嘧啶-6-酮；

2-(2, 3-二氟苯氧基)-9-乙基-1-(4-氟苯基)-1, 9-二氫-6H-嘧啶-6-酮；

2-(2, 3-二甲氧基苯氧基)-3-(4-氟苯基)-7-甲基噻吩

并[3, 2-d]嘧啶-4(3H)-酮；

2-(2, 3-二甲基苯氧基)-1-(4-氟苯基)-9-甲基-1, 9-二氢-6H-嘌呤-6-酮；

2-(2, 4-二氟苯氧基)-1-(4-氟苯基)-9-甲基-1, 9-二氢-6H-嘌呤-6-酮；

2-(2, 4-二氟苯氧基)-3-(4-氟苯基)吡啶并[3, 2-d]嘧啶-4(3H)-酮；

2-(2, 4-二氟苯氧基)-9-乙基-1-(4-氟苯基)-1, 9-二氢-6H-嘌呤-6-酮；

2-(2, 6-二甲基苯氧基)-1-(4-氟苯基)-9-甲基-1, 9-二氢-6H-嘌呤-6-酮；

2-(2-氯-4-氟苯氧基)-1-(4-氟苯基)-9-甲基-1, 9-二氢-6H-嘌呤-6-酮；

2-(2-氯-4-氟苯氧基)-1-(4-氟苯基)-9-甲基-1, 9-二氢-6H-嘌呤-6-酮；

2-(2-乙基苯氧基)-3-(4-氟苯基)-7-甲基噻吩并[3, 2-d]嘧啶-4(3H)-酮；

2-(4-氯-2-氟苯氧基)-1-(4-氟苯基)-9-甲基-1, 9-二氢-6H-嘌呤-6-酮；

2-(4-氯-2-氟苯氧基)-1-(4-氟苯基)-9-甲基-1, 9-二氢-6H-嘌呤-6-酮；

2-(4-氯-2-氟苯氧基)-3-(4-氟苯基)-7-甲基噻吩并[3, 2-d]嘧啶-4(3H)-酮；

2-(4-氯-2-氟苯氧基)-3-(4-氟苯基)-7-甲基噻吩并

[3, 2-d]嘧啶-4(3H)-酮；

2-(4-氯-2-氟苯氧基)-9-乙基-1-(4-氟苯基)-1, 9-二氢-6H-嘌呤-6-酮；

2, 3-二氟-4-{[1-(4-氟苯基)-9-甲基-6-侧氧基-6, 9-二氢-1H-嘌呤-2-基]氧}苯甲脒；

2-[2-氯-3-(三氟甲基)苯氧基]-3-(4-氟苯基)吡啶并[3, 2-d]嘧啶-4(3H)-酮；

3-(4-氯苯基)-2-(2, 4-二氟苯氧基)-7-甲基噻吩并[3, 2-d]嘧啶-4(3H)-酮；

3-(4-氯苯基)-7-甲基-2-(2, 3, 4-三氟苯氧基)噻吩并[3, 2-d]嘧啶-4(3H)-酮；

3-(4-氟苯基)-2-(2, 3, 4-三氟苯氧基)吡啶并[3, 2-d]嘧啶-4(3H)-酮；

3-(4-氟苯基)-2-(2-异丙基苯氧基)-7-甲基噻吩并[3, 2-d]嘧啶-4(3H)-酮；

3-(4-氟苯基)-2-(2-甲氧基苯氧基)-7-甲基噻吩并[3, 2-d]嘧啶-4(3H)-酮；

3-(4-氟苯基)-2-[3-(三氟甲基)苯氧基]吡啶并[3, 2-d]嘧啶-4(3H)-酮；

3-(4-氟苯基)-2-[3-氟-5-(三氟甲基)苯氧基]吡啶并[3, 2-d]嘧啶-4(3H)-酮；

3-(4-氟苯基)-4-侧氧基-2-(2, 3, 4-三氟苯氧基)-3, 4-二氢噻吩并[3, 2-d]嘧啶-7-甲脒；

3-(4-氟苯基)-7-甲基-2-(2, 3, 4-三氟苯氧基)噻吩并

[3, 2-d] 嘧啶-4(3H)-酮；

3-(4-氟苯基)-7-甲基-2-(2, 3, 6-三氟苯氧基)噻吩并

[3, 2-d] 嘧啶-4(3H)-酮；

3-(4-氟苯基)-7-甲基-2-(2-甲基苯氧基)噻吩并

[3, 2-d] 嘧啶-4(3H)-酮；

4-{[1-(4-氟苯基)-9-甲基-6-側氧基-6, 9-二氫-1H-噻吩-2-基]氧}-2, 3-二氟苯甲腈；

5-(2, 3-二氟苯氧基)-6-(4-氟苯基)[1, 3]噻唑并

[5, 4-d] 嘧啶-7(6H)-酮；

5-(4-氟-2-氟苯氧基)-6-(4-氟苯基)[1, 3]噻唑并

[5, 4-d] 嘧啶-7(6H)-酮；

5-(9-甲基-6-側氧基-2-(3, 4, 5-三氟苯氧基)-6H-噻吩-1(9H)-基)2-氰基吡啶；

5-[2-氟-3-(三氟甲基)苯氧基]-6-(4-氟苯基)[1, 3]噻唑并[5, 4-d]嘧啶-7(6H)-酮；

6-(4-氟苯基)-5-(2, 3, 4-三氟苯氧基)[1, 3]噻唑并

[5, 4-d] 嘧啶-7(6H)-酮；

6-(4-氟苯基)-5-(2, 3, 5-三氟苯氧基)[1, 3]噻唑并

[5, 4-d] 嘧啶-7(6H)-酮；

6-(4-氟苯基)-5-(2, 4, 5-三氟苯氧基)[1, 3]噻唑并

[5, 4-d] 嘧啶-7(6H)-酮；

6-(4-氟苯基)-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)噻唑并[5, 4-d]嘧啶-7(6H)-酮；

6-(4-氟苯基)-5-(3, 4, 5-三氟苯氧基)[1, 3]噻唑并

[5, 4-d] 嘧啶-7(6H)-酮；

6-(4-氟苯基)-5-[2-氟-3-(三氟甲基)苯氧基][1, 3] 噻唑并[5, 4-d] 嘧啶-7(6H)-酮；

6-(4-氟苯基)-5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯氧基][1, 3] 噻唑并[5, 4-d] 嘧啶-7(6H)-酮；

9-乙基-1-(4-氟苯基)-2-(2, 3, 4-三氟苯氧基)-1, 9-二氫-6H-嘌呤-6-酮；

9-乙基-1-(4-氟苯基)-2-(2, 3, 5-三氟苯氧基)-1, 9-二氫-6H-嘌呤-6-酮；

9-乙基-1-(4-氟苯基)-2-(2, 4, 5-三氟苯氧基)-1, 9-二氫-6H-嘌呤-6-酮；或

9-乙基-1-(4-氟苯基)-2-(2, 4, 6-三氟苯氧基)-1, 9-二氫-6H-嘌呤-6-酮。

16. 如申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項之化合物或其鹽或水合物，其中，該化合物於辣椒素受體促效作用之活體外分析法中沒有可檢測到之促效劑活性。

17. 如申請專利範圍第 1 至 16 項中任一項之化合物或其鹽或水合物，其中，該化合物於辣椒素受體鈣移動性分析法中之 IC_{50} 值為 1 微莫耳或以下。

18. 一種醫藥組成物，其包含與生理上可接受之載劑或賦形劑組合之至少一種如申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之化合物或其鹽或水合物。

19. 一種降低細胞辣椒素受體之鈣傳導性之方法，其包括將表現辣椒素受體之細胞與至少一種如申請專利範圍第

- 1 至 17 項中任一項之化合物或其鹽或水合物接觸，藉以降低該辣椒素受體之鈣傳導性。
20. 如申請專利範圍第 19 項之方法，其中，該細胞係於動物活體內接觸。
21. 如申請專利範圍第 20 項之方法，其中，該細胞為神經元細胞。
22. 如申請專利範圍第 20 項之方法，其中，該細胞為膀胱上皮細胞。
23. 如申請專利範圍第 20 項之方法，其中，在接觸期間，該化合物或其鹽或水合物係存在於該動物之體液中。
24. 如申請專利範圍第 23 項之方法，其中，該化合物或其鹽或水合物以 5 微莫耳或以下濃度存在於該動物血液中。
25. 如申請專利範圍第 23 項之方法，其中，該化合物或其鹽或水合物以 1 微莫耳或以下濃度存在於該動物血液中。
26. 如申請專利範圍第 20 項之方法，其中，該動物為人類。
27. 如申請專利範圍第 20 項之方法，其中，該化合物或其鹽或水合物係經口投藥。
28. 一種於活體外抑制類香草醇配位體與辣椒素受體結合之方法，該方法包括於足以抑制類香草醇配位體與辣椒素受體結合並使該抑制為可檢測之條件及用量下將辣椒素受體與至少一種如申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之化合物或其鹽或水合物接觸。

29. 一種於患者體內抑制類香草醇配位體與辣椒素受體結合之方法，其包括將表現辣椒素受體之細胞與以足以於活體外抑制類香草醇配位體與表現選殖辣椒素受體之細胞結合並使該抑制為可偵測之用量之至少一種如申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之化合物或其鹽或水合物接觸，藉以抑制患者體內類香草醇配位體與辣椒素受體結合。
30. 如申請專利範圍第 29 項之方法，其中，該患者為人類。
31. 如申請專利範圍第 29 項之方法，其中，該化合物或其鹽或水合物以 5 微莫耳或以下濃度存在於該患者血液中。
32. 如申請專利範圍第 29 項之方法，其中，該化合物或其鹽或水合物以 1 微莫耳或以下濃度存在於該患者血液中。
33. 一種治療患者之對辣椒素受體調節作用有反應之病症之方法，其包括對該患者投予治療有效量之至少一種如申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之化合物或其鹽或水合物，藉以減輕該患者之病症。
34. 如申請專利範圍第 33 項之方法，其中，該患者受苦於 (i) 曝露於辣椒素、(ii) 因曝露於熱引起之灼傷或刺激，(iii) 因曝露於光引起之灼傷或刺激，(iv) 因曝露於催淚氣體、傳染媒介、空氣污染物或胡椒噴霧引起之灼傷、支氣管收縮或刺激，或 (v) 因曝露於酸引起之灼傷或刺激。

35. 如申請專利範圍第 33 項之方法，其中，該病症為氣喘或慢性阻塞性肺病。
36. 一種治療患者疼痛之方法，其包括對受苦於疼痛之患者投予治療有效量之至少一種如申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之化合物或其鹽或水合物，藉以減輕患者之疼痛。
37. 如申請專利範圍第 36 項之方法，其中，該化合物或其鹽或水合物以 5 微莫耳或以下濃度存在於該患者血液中。
38. 如申請專利範圍第 36 項之方法，其中，該化合物或其鹽或水合物以 1 微莫耳或以下濃度存在於該患者血液中。
39. 如申請專利範圍第 36 項之方法，其中，該患者受苦於神經性疼痛。
40. 如申請專利範圍第 36 項之方法，其中，該疼痛與選自下列之病症有關：乳房切除手術後疼痛症候群、殘肢疼痛、幻肢疼痛、口腔神經性疼痛、牙痛、疱疹後神經痛、糖尿病神經性病變、反射性交感神經失養症、三叉神經痛、骨關節炎(osteoarthritis)、類風濕性關節炎、纖維肌痛、吉蘭-拜瑞(Guillain-Barre)症候群、感覺異常性股痛、口腔灼熱症候群、兩側周邊神經病變、灼痛、神經炎、神經元炎、神經痛、AIDS 相關神經性病變、MS 相關神經性病變、脊柱傷害之相關疼痛、手術相關之疼痛、肌肉骨骼疼痛、背痛、頭痛、偏頭痛、絞痛、

分娩、痔瘡、消化不良、沙爾科氏(Charcot's)疼痛、腸脹氣、月經、癌症、曝露於毒液、腸躁症、發炎性腸道疾病與創傷。

41. 如申請專利範圍第 36 項之方法，其中，該患者為人類。
42. 一種治療患者搔癢之方法，其包括對患者投予治療有效量之如申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之化合物或其鹽或水合物，藉以減輕患者之搔癢。
43. 一種治療患者之咳嗽或打嗝之方法，其包括對患者投予治療有效量之如申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之化合物或其鹽或水合物，藉以減輕患者之咳嗽或打嗝。
44. 一種治療患者之停經徵狀之方法，其包括對患者投予治療有效量之如申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之化合物或其鹽或水合物，藉以減輕患者之停經徵狀。
45. 一種治療患者尿失禁或膀胱過動症之方法，其包括對患者投予治療有效量之如申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之化合物或其鹽或水合物，藉以減輕患者之尿失禁或膀胱過動症。
46. 一種促進肥胖患者降低體重之方法，其包括對患者投予治療有效量之如申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之化合物或其鹽或水合物，藉以促進患者降低體重。
47. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽或水合物，其中，該化合物已標記放射性。
48. 一種判定樣本中是否含有辣椒素受體之方法，其包括之步驟為：

(a)將樣本與如申請專利範圍第1至17項中任一項之化合物或其鹽或水合物於可使該化合物或其鹽或水合物與辣椒素受體結合之條件下接觸；及

(b)檢測代表該化合物或其鹽或水合物與辣椒素受體結合程度之訊號，藉以判定樣本中是否含有辣椒素受體。

49. 如申請專利範圍第48項之方法，其中，該化合物或其鹽或水合物已標記放射性，且其中，該檢測步驟包含下列步驟：

(i)分離未結合之化合物與已結合之化合物；及

(ii)檢測樣本中是否含有已結合之放射性標記。

50. 一種包裝之醫藥製劑，其包括：

(a)於容器中之如申請專利範圍第18項之醫藥組成物；及

(b)指示該組合物於治療疼痛上用法之說明書。

51. 一種包裝之醫藥製劑，其包括：

(a)於容器中之如申請專利範圍第18項之醫藥組成物；及

(b)指示該組合物於治療咳嗽或打嗝上用法之說明書。

52. 一種包裝之醫藥製劑，其包括：

(a)於容器中之如申請專利範圍第18項之醫藥組成物；及

(b)指示該組合物於治療肥胖上用法之說明書。

53. 一種包裝之醫藥製劑，其包括：

(a) 於容器中之如申請專利範圍第 18 項之醫藥組成物；及

(b) 指示該組合物於治療尿失禁或膀胱過動症上用法之說明書。

54. 一種如申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之化合物或其鹽或水合物於製造用於治療對辣椒素受體調節作用有反應病症上之藥劑的用途。

55. 如申請專利範圍第 54 項之用途，其中，該病症為疼痛、氣喘、慢性阻塞性肺病、咳嗽、打嗝、肥胖、停經徵狀、尿失禁、膀胱過動症、曝露於辣椒素、因曝露於熱引起之灼傷或刺激、因曝露於光引起之灼傷或刺激、因曝露於催淚氣體、傳染媒介、空氣污染物或胡椒噴霧引起之灼傷、支氣管收縮或刺激、或因曝露於酸引起之灼傷或刺激。

56. 一種治療患者疼痛之方法，其包括對受苦於疼痛之患者投予治療有效量之 (i) 至少一種如申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之化合物或其鹽或水合物與 (ii) 衣布洛芬 (ibuprofen) 之組合，藉以減輕患者之疼痛。

七、指定代表圖：無

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

