

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：95140730

※ 申請日期：95.11.7.

※ IPC 分類：A61K31/517 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

用於調節 TRPV3 功能之化合物

Compounds for Modulating TRPV3 Function

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

海卓勒生物科學公司 / HYDRA BIOSCIENCES, INC.

代表人：(中文/英文)

葛倫 拉森 / LARSEN, GLENN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國麻薩諸塞州 02139 劍橋市紀念館路 790 號

790 Memorial Drive, Cambridge, MA 02139, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 / U.S.A.

三、發明人：(共 9 人)

姓名：(中文/英文)

1. 傑弘 A 匈 / CHONG, JAYHONG A.
2. 克里斯多佛 芳格 / FANGER, CHRISTOPHER
3. 葛倫 拉森 / LARSEN, GLENN R.
4. 小威廉 C 盧瑪 / LUMMA, WILLIAM C., JR.
5. 梅格達倫 M 莫倫 / MORAN, MAGDALENE M.
6. 艾咪 里波卡 / RIPKA, AMY
7. 丹尼斯 約翰 昂德伍 / UNDERWOOD, DENNIS JOHN
8. 曼弗瑞德 懷格勒 / WEIGELE, MANFRED

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、2005.11.04、60/733,384
2. 美國、2006.05.09、60/799,212
3. 美國、2006.08.18、60/838,609

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：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於用來治療與 TRPV3 有關之疼痛及其他症狀的化合物和方法。

【先前技術】

存在了許多會介導離子流過細胞膜的離子通道蛋白質。離子通道蛋白質的適當表現和功能對於維持細胞功能、細胞內交流、以及類似者是重要的。有許多疾病是膜電位或異常的鈣處理調控失調的結果。由於離子通道對於調節膜電位和細胞中的離子流有核心的重要性，所以鑑認可促進或抑制特定離子通道的藥劑引起了廣大的關注，可作為研究工具以及作為可能的治療劑。

這類通道的其中之一是瞬間受體電位 V3 (TRPV3) 通道。TRPV3 是鈣可通透性通道，特定而言是鈣可通透性的非選擇性陽離子通道。除了鈣離子，其他的陽離子也可通透 TRPV3 通道，例如鈉。因此，TRPV3 通道會藉由調節陽離子如鈣和鈉離子的流動來調節膜電位。此外，雖然非選擇性的陽離子通道如 TRPV3 會調節鈣離子流動，但是它們卻與電壓門控性鈣通道有機械上的不同。通常，電壓門控性鈣通道會對膜的去極化作用有反應，並且會打開讓鈣從細胞外基質流入，使得細胞內鈣含量或濃度增加。相反的，是非選擇性陽離子通道的 TRP 通道則通常是訊號傳導門控性的，會維持很久，並且會產生更長久的離子濃度改

變。這些機械上的差異是伴隨著電壓門控性以及 TRP 通道結構上的差異的。因此，雖然有許多不同的通道的作用是會調控多種細胞種類中的離子流動和膜電位並且對於許多刺激作出反應，但是辨認不同種類之離子通道的重要結構、功能、以及機械差異是重要。

此外，TRPV3 的功能已被認為涉及到疼痛的接收和傳導。所以，需要鑑認出以及製造出可調節 TRPV3 的一或更多種功能的化合物。這類化合物具有許多試管內和活體內的用途。

【發明內容】

發明概述

達成細胞恆定的一個重要方面是在發育以及對許多刺激產生反應時在多種細胞種類中維持適當的離子濃度。有大量的不同種類的離子通道可藉由使離子通過細胞膜移進和移出細胞來維持細胞的恆定性，以及在細胞中藉由將離子通過細胞內胞器的膜，包括例如內質網、肌質網、粒線體和胞吞作用胞器包括內體與溶體。這類離子通道的一個例子是非選擇性陽離子通道 TRPV3。TRPV3 是陽離子可通透性的並且屬於 TRP 離子通道的更大家族。

TRP 通道已被分成至少六種：TRPC（短）、TRPV（辣椒素）、TRPM（長，黑素抑制素）、TRPP（多囊蛋白）、TRPML（黏脂素（mucolipin））、以及 TRPA（ANKTM1）。TRPC 族群可根據序列同源性和功能相似性被分成四個次

家族 (TRPC1、TRPC4、5、TRPC3、6、7 以及 TRPC2) 。目前，TRPV 家族有六個成員。TRPV5 和 TRPV6 彼此之間的相關性比跟 TRPV1、TRPV2、TRPV3、或 TRPV4 更緊密。TRPV3 是與 TRPV4 最緊密相關的，並且與 TRPV1 和 TRPV2 的相關性比與 TRPV5 以及 TRPV6 更緊密。TRPM 家族有八個成員。成員包括下面：最初成員 TRPM1 (黑素抑制素或 LTRPC1)、TRPM3 (KIAA1616 或 LTRPC3)、TRPM7 (TRP-PLIK、ChaK(1)、LTRPC7)、TRPM6 (ChaK2)、TRPM2 (TRPC7 或 LTRPC2)、TRPM8 (Trp-p8 或 CMR1)、TRPM5 (Mtr1 或 LTRPC5)、以及 TRPM4 (FLJ20041 或 LTRPC4)。TRPA 家族唯一的哺乳動物的成員是 ANKTM1。TRPML 家族是由黏脂素所組成的，包括了 TRPML1 (黏脂素 1)、TRPML2 (黏脂素 2)、以及 TRPML3 (黏脂素 3)。TRPP 家族是由兩種通道組成的：被預測具有六個跨膜功能部位的那些以及具有十一個的那些。TRPP2 (PKD2)、TRPP3 (PKD2L1)、TRPP5 (PKD2L2) 都被預測具有六個跨膜功能部位。TRPP1 (PKD1、PC1)、PKD-REJ 以及 PKD-1L1 都被認為具有十一個跨膜功能部位。

TRP 通道構成了一種大且重要的通道種類，該通道牽涉到調節細胞的恆定性。本發明提供了會調節至少一種 TRP 家族成員的方法以及組成物。特定而言，本發明提供了用於拮抗 TRPV3 之功能的方法和組成物。調節 TRPV3 的功能可提供調節細胞中鈣恆定性、鈉恆定性、細胞內鈣含量、膜極化 (休眠膜電位)、及/或陽離子含量的方法。可調節

一或更多種 TRPV3 之功能的化合物在許多方面是有助益的，包括但不限於維持鈣的恆定性；維持鈉的恆定性；調節細胞內鈣含量；調節膜極化（膜電位）；調節陽離子含量；及/或治療或防止與鈣恆定性、鈉恆定性、鈣或鈉失衡、或膜極化/過度極化（包括激發不足和過度激發）有關的疾病、病症、或症狀，及/或治療或防止與 TRPV3 表現或功能之調控或調控失調相關的疾病、病症、或症狀。此外，在一些具體實例中，本發明提供了會拮抗 TRPV3 之功能又會拮抗一或更多種其他 TRP 通道之功能的方法以及組成物。

本申請案提供了可調節 TRPV3 功能的化合物。也提供了使用這些化合物的方法。一些具體實例提供了調節細胞中 TRPV3 功能的方法。該方法包含將有效量的可抑制 TRPV3 所介導之流動的化合物給藥至細胞。一些具體實例提供了調節細胞中 TRPV3 功能的方法，該方法包含將有效量的會抑制 TRPV3 功能的化合物給藥至細胞，其中該化合物會抑制由 TRPV3 介導的第 II 期的向外流動。一些具體實例提供了防止或治療個體中與 TRPV3 功能相關之疾病或症狀的方法，該方法包含將醫療有效量的會抑制 TRPV3 功能之化合物給藥給個體，其中該化合物會抑制由 TRPV3 所介導之第 II 期向外流動。一些具體實例提供了調節細胞中 TRPV3 功能的方法，該方法包含有將有效量的會抑制 TRPV3 功能的化合物給藥至細胞，其中該化合物會抑制由 TRPV3 所介導的第 II 期的向內流動。一些具體實例也提供

了防止或治療個體中與 TRPV3 功能相關之疾病或症狀的方法，該方法包含將有醫療有效量的會抑制 TRPV3 功能的化合物給藥給個體，其中該化合物會抑制由 TRPV3 所介導的第 II 期的向內流動。一些具體實例提供了調節細胞中 TRPV3 功能的方法，該方法包含將有效量的會抑制 TRPV3 功能的化合物給藥至細胞，其中該化合物會抑制由 TRPV3 所介導的第 I 期的向內流動。一些具體實例也提供了防止或治療個體中與 TRPV3 功能相關之疾病或症狀的方法，該方法包含將醫療有效量的會抑制 TRPV3 功能的化合物給藥給個體，其中該化合物會抑制由 TRPV3 所介導的第 I 期的向內流動。一些具體實例也提供了防止或治療個體中與 TRPV3 功能相關之疾病或症狀的方法，該方法包含將醫療有效量的會抑制 TRPV3 功能的化合物給藥給個體，其中該化合物會抑制由 TRPV3 所介導的第 I 期的向外流動。一些具體實例提供了調節細胞中 TRPV3 功能的方法，該方法包含將有效量的會抑制 TRPV3 功能的化合物給藥至細胞，其中該化合物會抑制由 TRPV3 所介導的第 I 期的向外流動。一些具體實例也提供了防止或治療牽涉到活化 TRPV3 或降低 TRPV3 活性而可減低個體嚴重性之疾病或症狀的方法，該方法包含將醫療有效量的會抑制 TRPV3 功能的化合物給藥給個體，其中該化合物會抑制一或更多由 TRPV3 所介導的第 I 期的向內流動、由 TRPV3 所介導的第 II 期的向內流動、由 TRPV3 所介導的第 I 期的向外流動、或由 TRPV3 所介導的第 II 期的向外流動。在前述任何一者中，本發明

還提供了會抑制第 I 期的向外流動且會抑制第 II 期的向外流動的化合物和方法。此外，在前述任何一者中，本發明提供了會抑制第 I 期的向內流動且會抑制第 II 期的向內流動的化合物和方法，以及會抑制任何第 I 期和第 II 期流動之組合的化合物。請注意抑制特定的流動是指化合物在試管內或體內實驗中抑制該流動（例如第 I 期向內、第 I 期向外、第 II 期向內、及/或第 II 期向外）的能力。在活體內或試管內實驗中會抑制特定的流動可作為特定化合物之特定功能活性的表示。

由 TRPV3 所介導之二相流動有被例如 Chung 等人（Chung et al., 2005, Journal of Biological Chemistry 280: 15928-15941）討論到。簡短地說，TRPV3 獨特的特性是有流動的相（phase）改變。流動-電壓關係會根據反覆的刺激而改變，因而使向內流動的量大幅度的增加。為了方便，所以將 TRPV3 流動的兩相描述成：第 I 期以及第 II 期。在整篇本文中，我們將第 I 期定義為向外流動程度（在 +100 mV）比向內流動程度（在 -120 mV）有 10:1 的比例或更大的流動。換句話說，該流動顯示了有強烈的向外整流以及最低的向內流動。第 II 期的是定義為 2:1 或更少的向外流動程度（在 +100 mV）比向內流動程度（在 -120 mV）的量。在此例子中，流動-電壓的關係是相當的直線性的。

下面的文章是關於 TRPV3 之結構和功能的本技藝之狀態的例示（Ramsey et al. (2006) Annual Rev Physiology 68: 619-647; Clapham. (2003) Nature 426: 517-524; Xu et al.

(2002) Nature 418: 181-186; Clapham et al. (2001) Nature Reviews of Neuroscience 2: 387-396)。前述的文章係以其全文在此併入作為參考。

本發明的一個方面係關於治療或防止牽涉到活化 TRPV3 或降低 TRPV3 活性而可降低症狀嚴重性的方法，該方法係藉由將能抑制 TRPV3 所介導之流動的 TRPV3 拮抗劑給藥。下面詳述的是測量了抑制 TRPV3 10 微莫耳濃度或更少、1 微莫耳濃度或更少、500 毫微莫耳濃度或更少、200 毫微莫耳濃度或更少、100 毫微莫耳濃度或更少、以及甚至 10 毫微莫耳濃度或更少的 TRPV3 拮抗劑之 IC_{50} 。在一些具體實例中，該 TRPV3 拮抗劑會抑制由 TRPV3 所介導的向內和向外流動之一者或兩者， IC_{50} 為 1 微莫耳濃度或更少，且 IC_{50} 更佳的是 500 毫微莫耳濃度或更少、200 毫微莫耳濃度或更少、100 毫微莫耳濃度或更少、25 毫微莫耳濃度或更少以及甚至是 10 毫微莫耳濃度或更少。在一些具體實例中，5 微莫耳濃度或更少、以及甚至更佳的是 1 微莫耳濃度或更少的該 TRPV3 拮抗劑會抑制至少 95% 由 TRPV3 所介導的流動。

在一些具體實例中，標題 TRPV3 拮抗劑抑制 TRPV3 的 IC_{50} 比用於抑制一或更多種的 TRPV5、TRPV6、NaV 1.2、TRPV1、粒線體 1 單向轉運體以及 hERG 通道活性的 IC_{50} 至少低一個數量級，而且甚至更佳的是低兩個或甚至三個數量級。

在一些具體實例中，標題 TRPV3 拮抗劑抑制 TRPV3

的 IC_{50} 比其對於 AMPA 受體的 K_i 更有效至少一個數量級。在一些其他的具體實例中，標題 TRPV3 拮抗劑抑制 TRPV3 的 IC_{50} 比其對於 AMPA 受體的 K_i 更有效至少兩個數量級、或甚至三個數量級、或四個數量級。在一些具體實例中，標題 TRPV3 拮抗劑不會明顯的與 AMPA 受體結合。換句話說，標題拮抗劑抑制 TRPV3 有特定的 IC_{50} ，而且當以該濃度給藥時，該拮抗劑不會明顯的與 AMPA 受體結合（例如的確會特定的以及明顯的與 AMPA 受體結合）。在一些具體實例中，本發明的化合物抑制由 TRPV3 所介導的流動的 IC_{50} 比其對於 AMPA 受體的 K_i 更有效。在這些具體實例中，標題 TRPV3 抑制劑降低疼痛的能力會因此與結合至以及調節阿法-胺基-3-羥基-5-甲基-4-異噁唑丙酸（AMPA）受體無關，這已隱含在神經病性的疼痛感受中。

在一些具體實例中，TRPV3 拮抗劑抑制 TRPV3 的 IC_{50} 比其用於抑制 TRPV1 的 IC_{50} 至少低一個數量級，且甚至更佳的是低兩個或甚至三個數量級。在一些具體實例中，可以藉由 TRPV3 拮抗劑對於 TRPV3 和 TRPV1 選擇性差異來選取標題 TRPV3 拮抗劑，因為其抑制 TRPV1 的 IC_{50} 大於 10 微莫耳濃度。

在一些具體實例中，TRPV3 拮抗劑抑制一或更多的 TRPV2、TRPV4、ANKTM1 及/或 TRPM8 的 IC_{50} 是 10 微莫耳濃度或更少。

在一些具體實例中，TRPV3 拮抗劑治療症狀的治療指數（T.I.）係 10 或更大，T.I. 甚至更佳的是至少 25、50

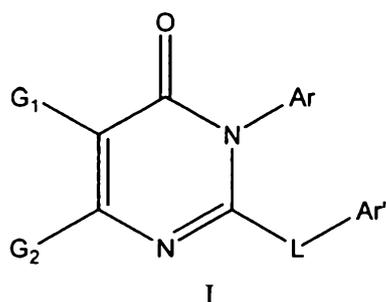
或甚至 100。

在較佳的具體實例中，TRPV3 抑制劑抑制 TRPV3 的 IC_{50} (在此濃度下) 不會造成患者的 QT 間距延長，也不會改變患者的溫度調控。

在一些具體實例中，TRPV3 抑制劑是被用來治療或改善疼痛的。可使用 TRPV3 抑制劑來治療的例示的疼痛的例子包括但不限於傷害感受性疼痛、發炎疼痛、以及神經病性疼痛。可用 TRPV3 抑制劑治療的疼痛可以是慢性或急性的。

在一些具體實例中，TRPV3 抑制劑是非麻醉性的並且具有些微或無麻醉的副作用。在一些其他的具體實例中，TRPV3 抑制劑可被用來治療或改善疼痛，比麻醉性的疼痛減輕劑有更少的副作用。在 TRPV3 抑制劑有效劑量下實質上不存在的例示的副作用包括一或更多的眼球凸出、強直性昏厥、破壞腸的運動性、以及會抑制身體非受傷區域的感受性。

在一些具體實例中，TRPV3 拮抗劑是「小分子」，例如分子量為 2000 amu 或更小的有機分子。例示的 TRPV3 拮抗劑包括式 I 化合物或其鹽類、或該化合物或其鹽類的溶劑合物、水合物、氧化代謝物或前藥：



其中：Ar 和 Ar'各自獨立的代表芳基或雜芳基基團；
 G_1 和 G_2 各自獨立的代表低碳數的烷基、或與其所連接的
 碳、 G_1 和 G_2 一起形成稠合至嘧啶酮環的芳基或雜芳基基
 團；L 代表具有從 1-3 個原子（例如 C、O、S、或 N）的
 連接子（linker），諸如伸乙基（例如 $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ）、順式-
 或反式- 乙烯、或環丙烷，任何一者都可以視需要的經一
 或更多個選自鹵素、或經取代的或未經取代的低碳數的烷
 基（例如甲基或三氟甲基）之取代基所取代；以及

其中該化合物抑制 TRPV3 的 IC_{50} 係 10 微莫耳濃度或
 更低。

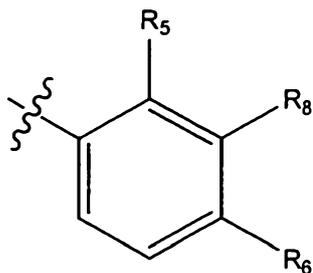
在一些具體實例中，L 代表連接子，係選自伸乙基（例
 如 $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ）、經取代的或未經取代的、順式-或反式- 乙
 烯、或環丙烷。

在一些具體實例中，Ar'代表經取代的或未經取代的苯
 環。

在一些具體實例中，Ar'是視需要的經一或更多的下列
 所取代：經取代的或未經取代的烷基（例如包括經鹵化的
 烷基，諸如三氟甲基）、烯基、炔基、低碳數的環烷基、
 鹵素、羰基（例如酯、羧基、或甲醯基）、硫羰基（例如
 硫酯、硫羧酸酯、或硫甲酸酯）、酮、醛、羥基、烷氧基、
 醯氧基、胺基、醯基胺基、醯胺基、烷基磺醯基、胺磺醯
 基、烷基磺醯胺基、氰基、硝基、烷硫基、 $-\text{NHSO}_2\text{NH}_2$ 、
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_7$ 、或兩個相鄰的取代基一起代表 $-\text{NHSO}_2\text{NH}-$
 或 $-\text{NHC(O)NH}-$ 會與其所連接的碳形成雜環、或疊氮基；

以及 R_7 是低碳數的烷基。

在式 I 的一些具體實例中， Ar' 可代表例如



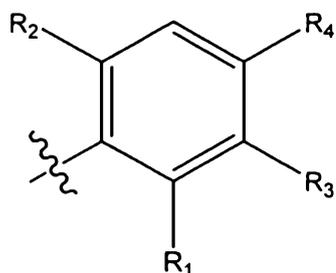
其中： R_5 是選自氫、經取代的或未經取代的烷基、硝基、胺基、 $-NHSO_2NH_2$ 、 $-OCH_2CH_2NR_7$ 、或 $-OR$ ，其中 R 代表氫、醫藥上可接受的相對離子 (counterion) (例如鈉、鉀、或醫藥上可接受的銨相對離子)、或生理上易變的部分 (moiety)，諸如經取代的或未經取代的低碳數的烷醯基、烷氧基羰基、或胺基羰基部分 (例如從而形成酯、碳酸酯，諸如低碳數的烷基碳酸酯、或胺基甲酸酯，諸如 N -烷基或 N,N -二烷基胺基甲酸酯)； R_8 是選自氫、鹵素、低碳數的烷基、低碳數的烷氧基、胺基、或 $-NHSO_2NH_2$ 、或 R_5 和 R_8 一起代表 $-NHSO_2NH-$ 或 $-NHC(O)NH-$ 會與其所連接的碳形成雜環； R_7 代表低碳數的烷基；和 R_6 代表氫、鹵素、低碳數的烷基、低碳數的烷氧基、胺基、或 $-NHSO_2NH_2$ 。

在一些具體實例中， R_5 是 $-OR$ ，其中 R 代表氫、醫藥上可接受的相對離子 (例如鈉、鉀、或醫藥上可接受的銨相對離子)、或生理上易變的部分，諸如經取代的或未經取代的低碳數的烷醯基、烷氧基羰基、或胺基羰基部分 (例如從而形成酯、碳酸酯，諸如低碳數的烷基碳酸酯、或胺基甲酸酯，諸如 N -烷基或 N,N -二烷基胺基甲酸酯)； R_8 是低碳數的烷氧基；和 R_6 是氫。

在上述化合物的一些具體實例中，Ar 代表經取代的或未取代的苯環。

在上述化合物的一些具體實例中，Ar 為視需要的經一或更多的下列所取代：經取代的或未取代的烷基（例如包括經鹵化的烷基，諸如三氟甲基）、烯基、炔基、低碳數的環烷基、鹵素、羰基（例如酯、羧基、或甲醯基）、硫羰基（例如硫酯、硫羧酸酯、或硫甲酸酯）、酮、醛、羥基、烷氧基、醯氧基、胺基、醯基胺基、醯胺基、烷基磺醯基、胺磺醯基、烷基磺醯胺基、氰基、硝基、烷硫基、疊氮基、 $-\text{NHSO}_2\text{NH}_2$ 、或 $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ 。

在上述化合物的一些具體實例中，Ar 代表例如



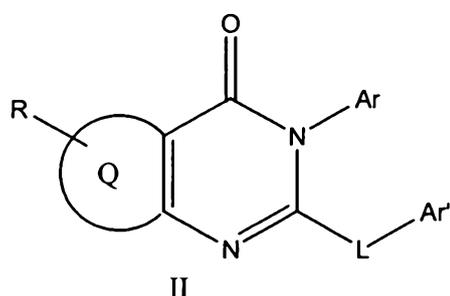
其中：R₁ 和 R₂ 各自獨立的選自氫、經取代的或未取代的烷基（例如包括經鹵化的烷基，諸如三氟甲基）、羥基、低碳數的烷氧基、氰基、硝基、胺基、鹵素、硫醚、或低碳數的環烷基；R₃ 是選自氫、經取代的或未取代的烷基（例如包括經鹵化的烷基，諸如三氟甲基）、三氟甲基、低碳數的烷氧基、氰基、胺基、 $-\text{NHSO}_2\text{NH}_2$ 、或 $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ ；和 R₄ 是選自氫、經取代的或未取代的烷基（例如包括經鹵化的烷基，諸如三氟甲基）、羥基、低碳數的烷氧基、 $-\text{NHSO}_2\text{NH}_2$ 、或 $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ 。

在一些具體實例中，R₁ 和 R₂ 係各自獨立的選自氫、

經取代的或未經取代的烷基（例如包括經鹵化的烷基，諸如三氟甲基）、或低碳數的烷氧基； R_3 是選自氫或經取代的或未經取代的烷基（例如包括經鹵化的烷基，諸如三氟甲基）；和 R_4 是選自氫或經取代的或未經取代的烷基（例如包括經鹵化的烷基，諸如三氟甲基）。

在式 I 的一些具體實例中， G_1 和 G_2 係低碳數的烷基。

在其他的具體實例中，TRPV3 拮抗劑是式 II 化合物或其鹽類、或化合物或其鹽類的溶劑合物、水合物、氧化代謝物或前藥：



其中：Q 是芳基或雜芳基基團；R 是不存在的或代表一或更多取代基；Ar 和 Ar' 係各自獨立的代表芳基或雜芳基基團；以及 L 代表具有從 1-3 個原子（例如 C、O、S、或 N）的連接子，諸如伸乙基（例如 $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ）、順式-或反式- 乙烯、或環丙烷，任一者可以視需要的經一或更多個選自鹵素、或經取代的或未經取代的低碳數的烷基（例如甲基或三氟甲基）的取代基所取代。

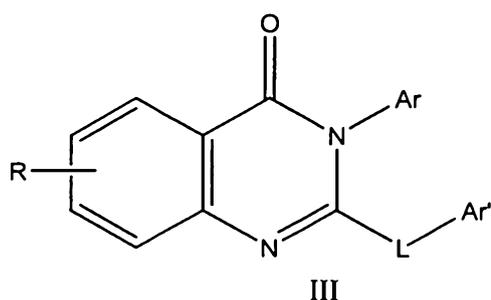
在一些具體實例中，L 代表連接子，係選自伸乙基（例如 $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ）、經取代的或未經取代的、順式-或反式- 乙烯、或環丙烷。

在式 II 的一些具體實例中，各個 R 是獨立的選自低碳

數的烷基、低碳數的烷氧基、羧基、酯、酮、醯胺基、磺醯胺、雜環基、環烷基、羥基、胺基、醯基胺基、硫醚、磺醯基胺基、硝基、鹵素、三氟甲基、氰基、醯氧基、或-NHSO₂NH₂。

在式 II 的其他具體實例中，R 是不存在的。

為了進一步描述，TRPV3 拮抗劑可由式 III 或其鹽類、或該化合物或其鹽類的溶劑合物、水合物、氧化代謝物或前藥來表示：



其中：R 是不存在的或代表一或更多的取代基；Ar 和 Ar' 係各自獨立的代表芳基或雜芳基基團；以及 L 代表具有從 1-3 個原子（例如 C、O、S、或 N）的连接子，諸如伸乙基（例如 CH₂-CH₂）、順式-或反式- 乙烯、或環丙烷，任一者都可以視需要的經一或更多個選自鹵素、或經取代的或未經取代的低碳數的烷基（例如甲基或三氟甲基）之取代基所取代。

在一些具體實例中，L 代表连接子，係選自伸乙基（例如 CH₂-CH₂）、經取代的或未經取代的、順式-或反式- 乙烯、或環丙烷。

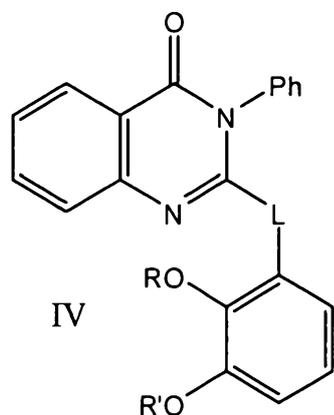
在式 III 的一些具體實例中，各個 R 是獨立的選自低碳數的烷基、低碳數的烷氧基、羧基、酯、酮、醯胺基、

磺醯胺、雜環基、環烷基、羥基、胺基、醯基胺基、硫醚、磺醯基胺基、硝基、鹵素、三氟甲基、氰基、醯氧基、或-NHSO₂NH₂。

在式 III 的其他具體實例中，R 是不存在的。

在上述化合物的一些具體實例中，L 是環丙烷。

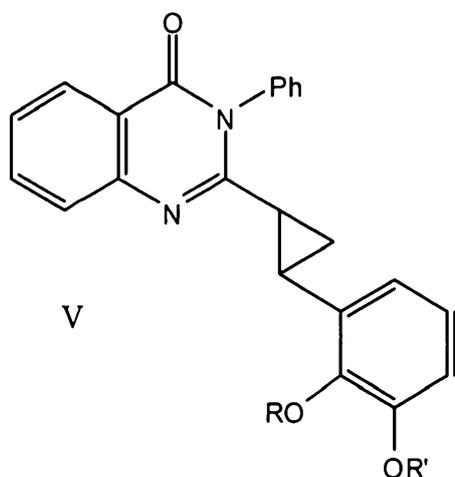
本發明也關於一些新穎的化合物，包括了那些化合物的經純化的製劑。舉例來說，本發明提供了式 IV 化合物或其鹽類、或化合物或其鹽類的溶劑合物、水合物、氧化代謝物或前藥：



其中：Ph 代表 2,3-、2,4-、2,5-或 2,6-二取代的苯環，其中各個 2,3-、2,4-、2,5-或 2,6-二取代的苯環之取代基是獨立的選自經取代的或未經取代的烷基、烯基、炔基、低碳數的環烷基、鹵素、羰基、硫羰基、酮、醛、羥基、烷氧基、醯氧基、胺基、醯基胺基、醯胺基、烷基磺醯基、胺磺醯基、烷基磺醯胺基、氰基、硝基、烷硫基、或疊氮基，或者 Ph 代表單取代的 2-取代的苯環，其中該單取代的 2-取代的苯環之取代基是拉電子基團，或者 Ph 代表 3,4-二取代的苯環，其中各個 3,4-二取代的苯環之取代基是獨立的選自經取代的或未經取代的烷基或鹵素，或 Ph 代表

單取代的 3-取代的苯環，其中該單取代的 3-取代的苯環之取代基是經取代的烷基基團或二或更多碳原子的低碳數的烷基基團，或 Ph 代表單取代的 4-取代的苯環，其中該單取代的 4-取代的苯環之取代基是鹵素；R 代表 H、醫藥上可接受的相對離子、或生理上易變的部分（例如用於形成原羥基的前藥）；R'代表低碳數的烷基；和 L 代表連接子，係選自順式-或反式-乙烯。

在一些具體實例中，本發明的新穎化合物包括了式 V 化合物或其鹽類、或該化合物或其鹽類的溶劑合物、水合物、氧化代謝物或前藥：



其中：Ph 代表經取代的或未經取代的苯環；R 代表 H、醫藥上可接受的相對離子、或生理上易變的部分（例如用於形成原羥基的前藥）；以及 R'代表低碳數的烷基。

本發明的一個方面提供了適合用於人類患者的醫藥製劑，其包含有效量的前述任何化合物（例如式 I、式 II、式 III、式 IV 或式 V 化合物、或其鹽類、或該化合物或其鹽類的溶劑合物、水合物、氧化代謝物或前藥）、以及一或更多的醫藥上可接受的賦形劑。在一些具體實例中，該

醫藥製劑可用於治療或防止牽涉到活化 TRPV3 或降低 TRPV3 活性而可降低嚴重性的症狀。

在一些具體實例中，用於本發明之方法或醫藥製劑中的 TRPV3 抑制劑係選自圖 1 所示的化合物。在一些具體實例中，本發明涵蓋了圖 1 所示之任何化合物在任何本發明的方法或醫藥製劑中的用途。

本發明的 TRPV3 拮抗劑可被用來作為預防或治療許多疾病和症狀的一部分，包括但不限於急性及/或慢性疼痛、觸碰敏感度、灼傷、發炎、糖尿病神經病變、牛皮癬、濕疹、皮炎、皰疹後神經痛（帶狀皰疹）、偏頭痛、失禁、發燒、潮熱、骨關節炎、口腔黏膜炎、癌症疼痛、膀胱炎、克隆氏症和大腸激躁症（IBS）相關的疼痛、類風濕性關節炎、Grierson-Gopalan 症候群（較佳習知為灼熱足症候群）、灼口症候群（BMS）和咳嗽，或是作為脫毛劑來促進患者落毛或抑制毛髮生長。其他可用本發明之 TRPV3 拮抗劑來治療的例示疾病或症狀會在本說明書中做詳細說明。本發明涵蓋了具有本說明書所提及之任何結構的化合物的用途，其係用於治療或減輕本申請案所揭露之任何疾病或病症的症狀。本發明進一步涵蓋了具有本說明書所提及之任何結構的化合物的用途，其係用於製造治療或減輕本說明書所揭露之任何疾病或病症的症狀的醫藥品或醫藥製劑。用於治療特定疾病或症狀的化合物可以透過適於該特定疾病或症狀的途徑來調配給藥。

TRPV3 拮抗劑可以單獨或與其他治療劑組合給藥。舉

例來說，TRPV3 拮抗劑是與下列的一或多種藥劑共同給藥：抗發炎藥劑、抗粉刺藥劑、抗皺藥劑、抗疤藥劑、抗牛皮癬藥劑、抗增生藥劑、抗真菌藥劑、抗病毒藥劑、抗敗血藥劑、抗偏頭痛藥劑、角質溶解劑、或毛髮生長抑制劑。

TRPV3 拮抗劑的給藥可以是局部的、口服的、經皮的、經直腸的、經陰道的、非經腸道的、鼻內、眼內、靜脈內、肌內、動脈、鞘內、囊內、眶內、心內、皮內、腹膜內、經氣管、皮下 (subcutaneously)、表皮下 (subcuticularly)、關節內、包膜下 (subcapsularly)、蛛膜下、脊椎內、胸骨內或藉由吸入。

在一些較佳的具體實例中，TRPV3 拮抗劑是局部給藥。

在一些較佳的具體實例中，TRPV3 拮抗劑是口服給藥。

在一些較佳的具體實例中，TRPV3 拮抗劑是非經腸道給藥。

在一些較佳的具體實例中，給藥 TRPV3 拮抗劑是用來防止、治療或減輕急性疼痛、慢性疼痛、觸碰敏感度、癢敏感度的徵象和症狀，或作為治療灼傷的一部分，諸如例如手術後疼痛、癌症疼痛、或神經病性疼痛。

在一些較佳的具體實例中，給藥 TRPV3 拮抗劑是用來防止、治療或減輕偏頭痛的徵象和症狀。

在一些較佳的具體實例中，給藥 TRPV3 拮抗劑是用來

防止、治療或減輕選自下列所組成之疾病或症狀的徵象和症狀：糖尿病神經病變、發炎、牛皮癬、濕疹、皮炎、皰疹後神經痛（帶狀皰疹）、失禁、膀胱失禁、發燒、潮熱、和咳嗽。

在一些較佳的具體實例中，給藥 TRPV3 拮抗劑是用來防止、治療或減輕骨關節炎的徵象和症狀。

在一些較佳的具體實例中，給藥 TRPV3 拮抗劑是用來防止、治療或減輕類風濕性關節炎的徵象和症狀。

在一些較佳的具體實例中，給藥 TRPV3 拮抗劑是用來防止、治療或減輕口腔黏膜炎的徵象和症狀。

在一些較佳的具體實例中，給藥 TRPV3 拮抗劑是用來促進患者落毛或抑制毛髮生長。

本發明的另一方面係關於 TRPV3 拮抗劑的用途，例如小分子藥劑抑制 TRPV3 所介導的向內流動的 IC_{50} 是 1 微莫耳濃度或更低，係用於製造防止、治療或減輕患者牽涉到活化 TRPV3、或降低 TRPV3 活性而可減輕其嚴重性的疾病、病症或症狀之徵狀的醫藥品。

本發明的又另一方面係關於醫藥製劑，其含有抑制 TRPV3 所介導的向內流動的 IC_{50} 為 1 微莫耳濃度或更低之藥劑；以及醫藥上可接受的賦形劑或溶劑，其中該藥劑是以可防止、治療或減輕患者中牽涉到活化 TRPV3、或降低 TRPV3 活性而可減低其嚴重性的疾病、病症或症狀之徵狀的有效量的劑量形式提供。在一些較佳的具體實例中，該醫藥製劑不會造成患者的 QT 間距延長。

在一些列舉說明的具體實例中，該醫藥製劑包含了會抑制 TRPV3 所介導之流動的藥劑， IC_{50} 比其抑制 NaV 1.2 功能、TRPV1 功能、TRPV5 功能、TRPV6 功能、粒線體 1 單向轉運體功能和 HERG 功能的 IC_{50} 至少低一個數量級；以及醫藥上可接受的賦形劑或溶劑，其中該藥劑是以可防止、治療或減輕患者中牽涉到活化 TRPV3、或降低 TRPV3 活性而可減低其嚴重性的疾病、病症或症狀之徵狀的有效量的劑量形式提供，但不會造成患者的 QT 間距延長。

在另一個列舉說明的具體實例中，該醫藥製劑包含了會抑制熱誘發的 TRPV3 所介導的流動的藥劑， IC_{50} 係 1 微莫耳濃度或更低；以及醫藥上可接受的賦形劑或溶劑，其中該藥劑是以可防止、治療或減輕患者中牽涉到活化 TRPV3、或降低 TRPV3 活性而可減低其嚴重性的疾病、病症或症狀之徵狀的有效量的劑量形式提供，但不會造成患者的 QT 間距延長。

一個較佳的製劑是用於降低皮膚或黏膜之 TRPV3 活性的局部調配物，其包含了會抑制 2-APB (2-胺基乙基二苯基硼) 以及會抑制熱誘發的 TRPV3 所介導的流動的藥劑， IC_{50} 係 1 微莫耳濃度或更少。

另一個較佳的製劑是可移除的貼片或繃帶，其含有：
(i) 聚合物的基材；以及 (ii) 會抑制 2-APB (2-胺基乙基二苯基硼) 以及會抑制熱誘發的 TRPV3 所介導的流動的藥劑， IC_{50} 係 1 微莫耳濃度或更少。

又另一個列舉說明的調配物是局部施用在動物個體的

皮膚去角質組成物，其包含了局部賦形劑；一或更多個選自下列所組成之群組的皮膚去角質成分：羧酸、酮酸、 α -羧酸、 β -羧酸、類視色素、過氧化物、和有機醇，該一或更多的皮膚去角質成分總量是至少約 12 重量%，並且能夠誘發皮膚刺激和使該個體皮膚去角質；以及會抑制 2-APB 和會抑制熱誘發的 TRPV3 所介導的流動的藥劑， IC_{50} 係 1 微莫耳濃度或更少，當施用到皮膚時，該藥劑是以能止痛、抗刺激物及/或抗發炎之效果的有效量而被提供的。

又一個具體實例是用於口服給藥的止咳組成物，其含有會抑制 2-APB 和會抑制熱誘發的 TRPV3 所介導的流動的藥劑， IC_{50} 係 1 微莫耳濃度或更少，以及含有口服可接受的醫藥載劑，形式是水性為基的液態、或可溶於口的固態，其係選自下列所組成的群組：糖漿、醃劑、懸浮液、噴霧、錠劑、可嚼式錠劑、粉末、和可嚼式藥片。這些止咳組成物可包括一或更多種選自下列所組成之群組的其他藥劑來治療咳嗽、過敏或氣喘症狀選自：抗組織胺、5-脂肪加氧酶抑制劑、白三烯抑制劑、H3 抑制劑、 β -腎上腺素性受體促效劑、黃嘌呤衍生物、 α -腎上腺素性受體促效劑、肥大細胞安定劑、祛痰藥、NK1、NK2 和 NK3 速激肽 (tachykinin) 受體拮抗劑、以及 $GABA_B$ 促效劑。

又一個具體實例是經計量的劑量噴霧劑，其含有用於肺部或鼻遞送的噴霧醫藥組成物，含有會抑制 2-APB 和會抑制熱誘發的 TRPV3 所介導的流動的藥劑， IC_{50} 係 1 微莫耳濃度或更少。舉例來說，它可以是經計量的劑量吸入劑、

乾燥粉末吸入劑或噴氣式噴霧劑。

又一個具體實例是用於眼部給藥的眼軟膏或眼滴劑。這些眼的組成物可用於治療或減輕眼睛的疼痛，包括起因於眼摩擦或手術後疼痛的疼痛。

在另一方面，本發明涵蓋了本發明之任何 TRPV3 抑制劑，包括具有一或更多個揭露於本文之特徵的抑制劑，可被用來抑制 TRPV3 的功能，例如 TRPV3 所介導的流動。在一些具體實例中，這些化合物可在試管內用來抑制 TRPV3 所介導的流動，例如在培養基中的細胞裡。在一些具體實例中，這些化合物可在活體內用來抑制 TRPV3 所介導的流動。在一些具體實例中，這些化合物會抑制 TRPV3 所介導的向內和向外流動。

本發明涵蓋了 TRPV3 拮抗劑的醫藥製劑和用途，其具有前述或後述特徵之任何組合，以及描述於本文中 TRPV3 拮抗劑的結構或功能特徵的任何組合。任何這些拮抗劑或製劑可用來治療本文所述之任何疾病或症狀。

【實施方式】

發明詳述

細胞恆定性是牽涉到調控離子流動和膜電位的調控系統總合的結果。藉由離子通過細胞膜而移入和移出細胞以及在細胞中離子藉由通過細胞內胞器的膜而移動可達成（至少部分達成）細胞恆定性，其中細胞內胞器包括例如內質網、肌質網、粒線體和胞吞胞器包括內體和溶體。

離子通過細胞膜的移動是藉由特殊的蛋白質來進行的。TRP 通道係非選擇性陽離子通道的一個大家族，它的功能是幫助調控離子流動和膜電位。TRP 通道又被分成六個次家族，包括 TRPV（辣椒素受體）家族。TRPV3 是 TRP 通道中 TRPV 種類的成員。

非選擇性陽離子通道諸如 TRPV3 會調節鈣和鈉離子通過細胞膜的流動。鈉和鈣向內流動會造成細胞去極化作用。這會增加電壓門控性離子通道達到活化所需之閾限（threshold）的可能性。因此，活化非選擇性陽離子通道可增加電激發和增加電壓依賴性事件的頻率。電壓依賴性事件包括（但不限於）、神經元動作電位、心肌動作電位、平滑肌收縮、心肌收縮、和骨骼肌收縮。

TRPV3 在皮膚也是高度表現的。在角質細胞細胞系中，刺激 TRPV3 會釋放出發炎媒介者包括介白素-1。因此 TRPV3 也在調控起因於釋放發炎刺激物而導致的發炎和疼痛上扮演了重要的角色（Xu 等人，2006）。

TRPV3 蛋白質是表現在皮膚細胞（參見例如 Peier et al. (2002) Science 296:2046-2049）和背根神經節、三叉神經節、脊髓和腦（參見例如 Xu et al. (2002) Nature 418:181-185; Smith et al. (2002) Nature 418:186-188）的熱敏感性通道。可如本文所述用在篩選試驗中以鑑認出會調節 TRPV3 功能之化合物的特定 TRPV3 蛋白質包括但不限於人類 TRPV3、鼠 TRPV3、和果蠅 TRPV3。美國專利申請案公開案 2004/0009537（「'537 公開案」）揭露了關

於人類、鼠、和果蠅 TRPV3 的序列。例如‘537 公開案中的 SEQ ID NO 106 和 107 係分別關於人類的核酸和胺基酸序列。‘537 公開案中的 SEQ ID No 108 和 109 係分別關於鼠的核酸和胺基酸序列。在蛋白質長度的大約 49% 中，果蠅蛋白質有大約 25% 與人類蛋白質相同以及有 41% 與人類蛋白質同源，而在蛋白質長度的大約 49% 中，有大約 26% 與鼠蛋白質相同以及有 42% 與鼠蛋白質同源。

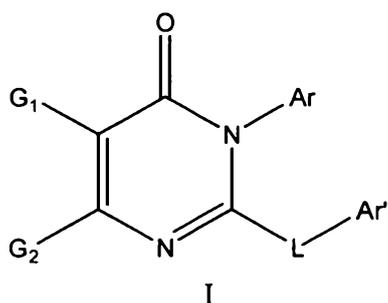
其他例示的人類 TRPV3 核酸和胺基酸序列係揭露在 GenBank 中，編號為：gi：21912412（編號 AJ487035）；gi：21435923（編號 AF514998）；gi：22651775（編號 AY118268）；gi：85397600（編號 BC104868）；和 gi：22651773（編號 AY118267）。這些編號所提供的 TRPV3 序列和揭露係在此以其全文併入作為參考。根據本發明，會抑制 TRPV3 的一或更多種功能或活性的化合物會抑制本文所提供之任何 TRPV3 蛋白質的一或更多種功能。此外，根據本發明，會抑制 TRPV3 的一或更多種功能或活性的化合物會抑制由嚴格條件下與本文所提供之 TRPV3 核酸序列雜交之核酸序列所編碼的 TRPV3 蛋白質的一或更多種功能，包括在 65 °C 下 0.2X SSC 的清洗步驟。

此外，TRPV3 表現的模式是與疼痛的角色一樣。TRPV3 是表現在含有疼痛感覺神經元（疼痛感受器）的組織裡。疼痛感受器介導了對於力量、熱、冷、化學物質、和發炎的反應。另外，表現高含量 TRPV3 的皮膚在疼痛中扮演了重要的角色。再者，暗指 TRPV3 涉及到疼痛的額外證據包

括了 TRPV3 剔除 (knock-out) 鼠，牠會對疼痛刺激展現出不正常的反應。進一步的證據顯示 TRPV3 在乳癌患者的皮膚細胞中的表現會增加，其中該患者報導有顯著的疼痛 (Gopinath et al., 2005)。

所以，調節 TRPV3 蛋白質的功能提供了一種調節鈣恆定性、鈉恆定性、膜極化、及/或細胞內鈣含量的方法，以及可調節 TRPV3 功能的化合物在許多方面是有助益的，包括但不限於維持鈣恆定性、調節細胞內鈣含量、調節膜極化、和治療或防止與鈣及/或鈉恆定性或失衡有關之疾病、病症、或症狀。在一個具體實例中，會調節 TRPV3 功能的化合物可以用來治療由 TRPV3 活性調控或調控失調所 (全部或部分) 造成或惡化的疾病、損傷、病症、或症狀。在一個具體實例中，會抑制 TRPV3 功能的化合物可用來治療由 TRPV3 活性調控或調控失調所 (全部或部分) 造成或惡化的疾病、損傷、病症、或症狀。在另一個具體實例中，會抑制 TRPV3 功能的化合物可用來治療疼痛。

在一些具體實例中，該 TRPV3 拮抗劑是「小分子」，例如分子量 2000 amu 或更小的有機分子。例示的 TRPV3 拮抗劑包括式 I 化合物或其鹽類、或該化合物或其鹽類的溶劑合物、水合物、氧化代謝物或前藥：



其中：Ar 和 Ar'各自獨立的代表芳基或雜芳基基團；
 G_1 和 G_2 各自獨立的代表低碳數的烷基、或與其所連接的
 碳、 G_1 和 G_2 一起形成稠合至嘧啶酮環的芳基或雜芳基基
 團；L 代表具有從 1-3 個原子（例如 C、O、S、或 N）的
 連接子，諸如伸乙基（例如 $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ）、順式-或反式-乙
 烯、或環丙烷，任一者都可以視需要的經一或更多個選自
 鹵素、或經取代的或未經取代的低碳數的烷基（例如甲基
 或三氟甲基）之取代基所取代；以及

其中該化合物抑制 TRPV3 的 IC_{50} 係 10 微莫耳濃度或
 更低。

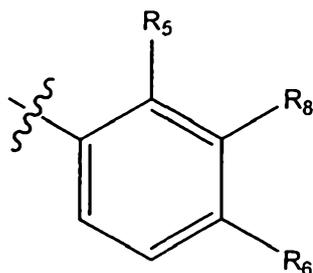
在一些具體實例中，L 代表連接子，其係選自伸乙基
 （例如 $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ）、經取代的或未經取代的、順式-或反式
 - 乙烯、或環丙烷。

在一些具體實例中，Ar'代表經取代的或未經取代的苯
 環。

在一些具體實例中，Ar'視需要的經一或更多的下列所
 取代：經取代的或未經取代的烷基（例如包括經鹵化的烷
 基，諸如三氟甲基）、烯基、炔基、低碳數的環烷基、鹵
 素、羰基（例如酯、羧基、或甲醯基）、硫羰基（例如硫
 酯、硫羧酸酯、或硫甲酸酯）、酮、醛、羥基、烷氧基、
 醯氧基、胺基、醯基胺基、醯胺基、烷基磺醯基、胺磺醯
 基、烷基磺醯胺基、氰基、硝基、烷硫基、 $-\text{NHSO}_2\text{NH}_2$ 、
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_7$ 、或兩相鄰的取代基一起代表 $-\text{NHSO}_2\text{NH}-$ 或
 $-\text{NHC(O)NH}-$ 與其所連接的碳形成雜環、或疊氮基；以及 R_7

是低碳數的烷基。

在一些式 I 的具體實例中，Ar' 可代表例如



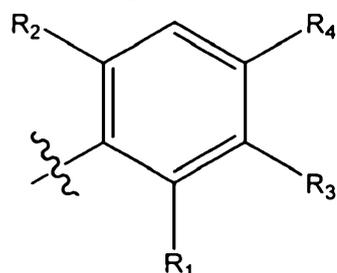
其中：R₅ 是選自氫、經取代的或未經取代的烷基、硝基、胺基、-NHSO₂NH₂、-OCH₂CH₂NR₇、或-OR，其中 R 代表 H、醫藥上可接受的相對離子（例如鈉、鉀、或醫藥上可接受的銨相對離子）、或生理上易變的部分，諸如經取代的或未經取代的低碳數的烷醯基、烷氧基羰基、或胺基羰基部分（例如從而形成酯、碳酸酯如低碳數的烷基碳酸酯、或胺基甲酸酯如 N-烷基或 N,N-二烷基胺基甲酸酯）；R₈ 是選自氫、鹵素、低碳數的烷基、低碳數的烷氧基、胺基、或-NHSO₂NH₂、或 R₅ 和 R₈ 一起代表 -NHSO₂NH- 或 -NHC(O)NH- 與其所連接的碳形成雜環；R₇ 代表低碳數的烷基；和 R₆ 代表氫、鹵素、低碳數的烷基、低碳數的烷氧基、胺基、或-NHSO₂NH₂。

在一些具體實例中，R₅ 是-OR，其中 R 代表 H、醫藥上可接受的相對離子（例如鈉、鉀、或醫藥上可接受的銨相對離子）、或生理上易變的部分，諸如經取代的或未經取代的低碳數的烷醯基、烷氧基羰基、或胺基羰基部分（例如從而形成酯、碳酸酯如低碳數的烷基碳酸酯、或胺基甲酸酯如 N-烷基或 N,N-二烷基胺基甲酸酯）；R₈ 是低碳數的烷氧基；以及 R₆ 是氫。

在上述化合物的一些具體實例中，Ar 代表經取代的或未經取代的苯環。

在上述化合物的一些具體實例中，Ar 為視需要的經一或更多的下列所取代：經取代的或未經取代的烷基（例如包括經鹵化的烷基，諸如三氟甲基）、烯基、炔基、低碳數的環烷基、鹵素、羰基（例如酯、羧基、或甲醯基）、硫羰基（例如硫酯、硫羧酸酯、或硫甲酸酯）、酮、醛、羥基、烷氧基、醯氧基、胺基、醯基胺基、醯胺基、烷基磺醯基、胺磺醯基、烷基磺醯胺基、氰基、硝基、烷硫基、疊氮基、 $-\text{NHSO}_2\text{NH}_2$ 、或 $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ 。

在上述化合物的一些具體實例中，Ar 代表例如



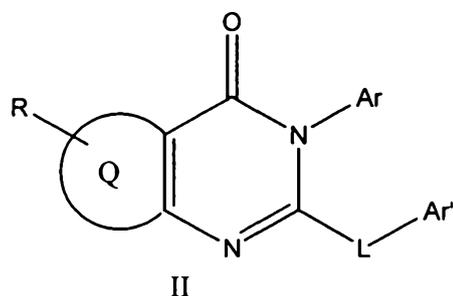
其中：R₁ 和 R₂ 係各自獨立的選自氫、經取代的或未經取代的烷基（例如包括經鹵化的烷基，諸如三氟甲基）、羥基、低碳數的烷氧基、氰基、硝基、胺基、鹵素、硫醚、或低碳數的環烷基；R₃ 是選自氫、經取代的或未經取代的烷基（例如包括經鹵化的烷基，諸如三氟甲基）、低碳數的烷氧基、氰基、胺基、 $-\text{NHSO}_2\text{NH}_2$ 、或 $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ ；以及 R₄ 是選自氫、經取代的或未經取代的烷基（例如包括經鹵化的烷基，諸如三氟甲基）、羥基、低碳數的烷氧基、 $-\text{NHSO}_2\text{NH}_2$ 、或 $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ 。

在一些具體實例中，R₁ 和 R₂ 係各自獨立的選自氫、

經取代的或未經取代的烷基（例如包括經鹵化的烷基，諸如三氟甲基）、或低碳數的烷氧基； R_3 是選自氫或經取代的或未經取代的烷基（例如包括經鹵化的烷基，諸如三氟甲基）；以及 R_4 是選自氫或經取代的或未經取代的烷基（例如包括經鹵化的烷基，諸如三氟甲基）。

在式 I 的一些具體實例中， G_1 和 G_2 是低碳數的烷基。

在其他的具體實例中，該 TRPV3 拮抗劑是式 II 化合物或其鹽類、或該化合物或其鹽類的溶劑合物、水合物、氧化代謝物或前藥：



其中： Q 是芳基或雜芳基基團； R 是不存在的或代表一或更多的取代基； Ar 和 Ar' 各自獨立的代表芳基或雜芳基基團；以及 L 代表連接子，其係具有從 1-3 個原子（例如 C 、 O 、 S 、或 N ），諸如伸乙基（例如 CH_2-CH_2 ）、順式-或反式- 乙烯、或環丙烷，任一者都可以視需要的經一或更多個選自鹵素、或經取代的或未經取代的低碳數的烷基（例如甲基或三氟甲基）的取代基所取代。

在一些具體實例中， L 代表連接子，其係選自伸乙基（例如 CH_2-CH_2 ）、經取代的或未經取代的、順式-或反式- 乙烯、或環丙烷。

在式 II 的一些具體實例中，各個 R 是獨立的選自低碳

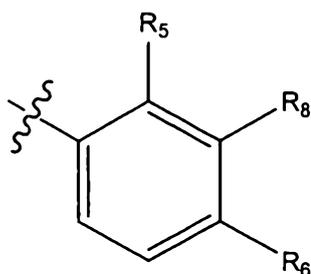
數的烷基、低碳數的烷氧基、羧基、酯、酮、醯胺基、磺醯胺、雜環基、環烷基、羥基、胺基、醯基胺基、硫醚、磺醯基胺基、硝基、鹵素、三氟甲基、氰基、醯氧基、或 $\text{-NHSO}_2\text{NH}_2$ 。

在式 II 的其他具體實例中，R 是不存在的。

在一些具體實例中，Ar' 代表經取代的或未取代的苯環。

在一些具體實例中，Ar' 視需要的經一或更多的下列所取代：經取代的或未取代的烷基（例如包括經鹵化的烷基，諸如三氟甲基）、烯基、炔基、低碳數的環烷基、鹵素、羧基（例如酯、羧基、或甲醯基）、硫羧基（例如硫酯、硫羧酸酯、或硫甲酸酯）、酮、醛、羥基、烷氧基、醯氧基、胺基、醯基胺基、醯胺基、烷基磺醯基、胺磺醯基、烷基磺醯胺基、氰基、硝基、烷硫基、 $\text{-NHSO}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_7$ 、或兩相鄰的取代基一起代表 $\text{-NHSO}_2\text{NH-}$ 或 -NHC(O)NH- 與其所連接的碳形成雜環、或疊氮基；以及 R_7 是低碳數的烷基。

在式 II 的一些具體實例中，Ar' 可代表例如



其中：R₅ 是選自氫、經取代的或未取代的烷基、硝基、胺基、 $\text{-NHSO}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_7$ 、或 -OR ，其中 R 代表 H、醫藥上可接受的相對離子（例如鈉、鉀、或醫藥

上可接受的銨相對離子)、或生理上易變的部分例如經取代的或未經取代的低碳數的烷醯基、烷氧基羰基、或胺基羰基部分(例如從而形成酯、碳酸酯如低碳數的烷基碳酸酯、或胺基甲酸酯如 N-烷基或 N,N-二烷基胺基甲酸酯); R_8 是選自氫、鹵素、低碳數的烷基、低碳數的烷氧基、胺基、或 $-NHSO_2NH_2$ 、或 R_5 和 R_8 一起代表 $-NHSO_2NH-$ 或 $-NHC(O)NH-$ 與其所連接的碳形成雜環; R_7 代表低碳數的烷基; 和 R_6 代表氫、鹵素、低碳數的烷基、低碳數的烷氧基、胺基、或 $-NHSO_2NH_2$ 。

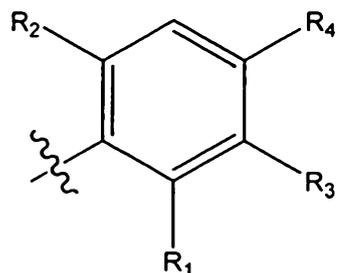
在一些具體實例中, R_5 是 $-OR$, 其中 R 代表 H、醫藥上可接受的相對離子(例如鈉、鉀、或醫藥上可接受的銨相對離子)、或生理上易變的部分例如經取代的或未經取代的低碳數的烷醯基、烷氧基羰基、或胺基羰基部分(例如從而形成酯、碳酸酯如低碳數的烷基碳酸酯、或胺基甲酸酯如 N-烷基或 N,N-二烷基胺基甲酸酯); R_8 是低碳數的烷氧基; 以及 R_6 是氫。

在上述化合物的一些具體實例中, Ar 代表經取代的或未經取代的苯環。

在上述化合物的一些具體實例中, Ar 為視需要的經一或更多的下列所取代: 經取代的或未經取代的烷基(例如包括經鹵化的烷基, 諸如三氟甲基)、烯基、炔基、低碳數的環烷基、鹵素、羰基(例如酯、羧基、或甲醯基)、硫羰基(例如硫酯、硫羧酸酯、或硫甲酸酯)、酮、醛、羥基、烷氧基、醯氧基、胺基、醯基胺基、醯胺基、烷基

磺醯基、胺磺醯基、烷基磺醯胺基、氰基、硝基、烷硫基、疊氮基、 $-\text{NHSO}_2\text{NH}_2$ 、或 $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ 。

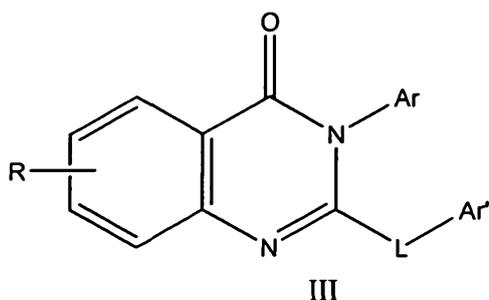
在上述化合物的一些具體實例中，Ar 代表例如



其中：R₁ 和 R₂ 係各自獨立的選自氫、經取代的或未經取代的烷基（例如包括經鹵化的烷基，諸如三氟甲基）、羥基、低碳數的烷氧基、氰基、硝基、胺基、鹵素、硫醚、或低碳數的環烷基；R₃ 是選自氫、經取代的或未經取代的烷基（例如包括經鹵化的烷基，諸如三氟甲基）、低碳數的烷氧基、氰基、胺基、 $-\text{NHSO}_2\text{NH}_2$ 、或 $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ ；和 R₄ 是選自氫、經取代的或未經取代的烷基（例如包括經鹵化的烷基，諸如三氟甲基）、羥基、低碳數的烷氧基、 $-\text{NHSO}_2\text{NH}_2$ 、或 $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ 。

在一些具體實例中，R₁ 和 R₂ 係各自獨立的選自氫、經取代的或未經取代的烷基（例如包括經鹵化的烷基，諸如三氟甲基）、或低碳數的烷氧基；R₃ 是選自氫或經取代的或未經取代的烷基（例如包括經鹵化的烷基，諸如三氟甲基）；以及 R₄ 是選自氫或經取代的或未經取代的烷基（例如包括經鹵化的烷基，諸如三氟甲基）。

為了進一步描述，該 TRPV3 拮抗劑可由式 III 或其鹽類、或該化合物或其鹽類的溶劑合物、水合物、氧化代謝物或前藥來表示：



其中：R 是不存在的或代表一或更多的取代基；Ar 和 Ar' 各自獨立的代表芳基或雜芳基基團；和 L 代表連接子，其係具有從 1-3 個原子（例如 C、O、S、或 N），諸如伸乙基（例如 $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ）、順式-或反式-乙烯、或環丙烷，任一者都可以視需要的經一或更多個選自鹵素、或經取代的或未經取代的低碳數的烷基（例如甲基或三氟甲基）的取代基所取代。

在一些具體實例中，L 代表連接子，其係選自伸乙基（例如 $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ）、經取代的或未經取代的、順式-或反式-乙烯、或環丙烷。

在式 III 的一些具體實例中，各個 R 是獨立的選自低碳數的烷基、低碳數的烷氧基、羧基、酯、酮、醯胺基、磺醯胺、雜環基、環烷基、羥基、胺基、醯基胺基、硫醚、磺醯基胺基、硝基、鹵素、三氟甲基、氰基、醯氧基、或 NHSO_2NH_2 。

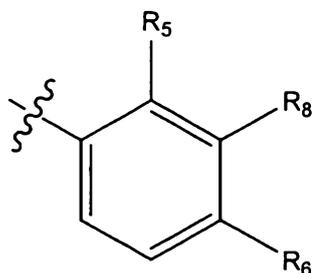
在式 III 的其他具體實例中，R 是不存在的。

在一些具體實例中，Ar' 代表經取代的或未經取代的苯環。

在一些具體實例中，Ar' 是視需要的經一或更多的下列所取代：經取代的或未經取代的烷基（例如包括經鹵化的

烷基，諸如三氟甲基）、烯基、炔基、低碳數的環烷基、鹵素、羰基（例如酯、羧基、或甲醯基）、硫羰基（例如硫酯、硫羧酸酯、或硫甲酸酯）、酮、醛、羥基、烷氧基、醯氧基、胺基、醯基胺基、醯胺基、烷基磺醯基、胺磺醯基、烷基磺醯胺基、氰基、硝基、烷硫基、 $-\text{NHSO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_7$ 、或兩相鄰的取代基一起代表 $-\text{NHSO}_2\text{NH}-$ 或 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 與其所連接的碳形成雜環、或疊氮基；以及 R_7 是低碳數的烷基。

在式 III 的一些具體實例中， Ar' 可代表例如



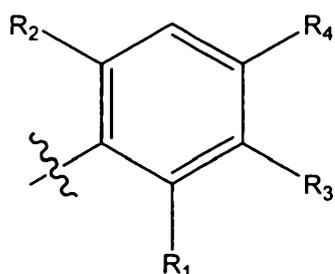
其中： R_5 是選自氫、經取代的或未經取代的烷基、硝基、胺基、 $-\text{NHSO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_7$ 、或 $-\text{OR}$ ，其中 R 代表 H 、醫藥上可接受的相對離子（例如鈉、鉀、或醫藥上可接受的銨相對離子）、或生理上易變的部分例如經取代的或未經取代的低碳數的烷醯基、烷氧基羰基、或胺基羰基部分（例如從而形成酯、碳酸酯，諸如低碳數的烷基碳酸酯、或胺基甲酸酯例如 N -烷基或 N,N -二烷基胺基甲酸酯）； R_8 是選自氫、鹵素、低碳數的烷基、低碳數的烷氧基、胺基、或 $-\text{NHSO}_2\text{NH}_2$ 、或 R_5 和 R_8 一起代表 $-\text{NHSO}_2\text{NH}-$ 或 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 與其所連接的碳形成雜環； R_7 代表低碳數的烷基；以及 R_6 代表氫、鹵素、低碳數的烷基、低碳數的烷氧基、胺基、或 $-\text{NHSO}_2\text{NH}_2$ 。

在一些具體實例中， R_5 是 $-OR$ ，其中 R 代表 H 、醫藥上可接受的相對離子（例如鈉、鉀、或醫藥上可接受的銨相對離子）、或生理上易變的部分例如經取代的或未經取代的低碳數的烷醯基、烷氧基羰基、或胺基羰基部分（例如從而形成酯、碳酸酯例如低碳數的烷基碳酸酯、或胺基甲酸酯例如 N -烷基或 N,N -二烷基胺基甲酸酯）； R_8 是低碳數的烷氧基；以及 R_6 是氫。

在上述化合物的一些具體實例中， Ar 代表經取代的或未經取代的苯環。

在上述化合物的一些具體實例中， Ar 為視需要的經一或更多的下列所取代：經取代的或未經取代的烷基（例如包括經鹵化的烷基，諸如三氟甲基）、烯基、炔基、低碳數的環烷基、鹵素、羰基（例如酯、羧基、或甲醯基）、硫羰基（例如硫酯、硫羧酸酯、或硫甲酸酯）、酮、醛、羥基、烷氧基、醯氧基、胺基、醯基胺基、醯胺基、烷基磺醯基、胺磺醯基、烷基磺醯胺基、氰基、硝基、烷硫基、疊氮基、 $-NHSO_2NH_2$ 、或 $-NHSO_2CH_3$ 。

在上述化合物的一些具體實例中， Ar 代表例如



其中： R_1 和 R_2 係各自獨立的選自氫、經取代的或未經取代的烷基（例如包括經鹵化的烷基，諸如三氟甲基）、羥基、低碳數的烷氧基、氰基、硝基、胺基、鹵素、硫醚、

或低碳數的環烷基； R_3 是選自氫、經取代的或未經取代的烷基（例如包括經鹵化的烷基，諸如三氟甲基）、低碳數的烷氧基、氰基、胺基、 $-NHSO_2NH_2$ 、或 $-NHSO_2CH_3$ ；以及 R_4 是選自氫、經取代的或未經取代的烷基（例如包括經鹵化的烷基，諸如三氟甲基）、羥基、低碳數的烷氧基、 $-NHSO_2NH_2$ 、或 $-NHSO_2CH_3$ 。

在一些具體實例中， R_1 和 R_2 係各自獨立的選自氫、經取代的或未經取代的烷基（例如包括經鹵化的烷基，諸如三氟甲基）、或低碳數的烷氧基； R_3 是選自氫或經取代的或未經取代的烷基（例如包括經鹵化的烷基，諸如三氟甲基）；以及 R_4 是選自氫或經取代的或未經取代的烷基（例如包括經鹵化的烷基，諸如三氟甲基）。

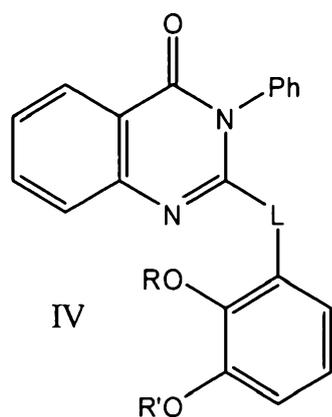
在上述化合物的一些具體實例中，L 是環丙烷。

式 I-III 的例示化合物顯示在圖 1。圖 1 總結了得自多種受試化合物的數據。圖 1 提供了抑制 TRPV3 所介導的流動的 IC_{50} 數據。圖 1 也提供了目前可得的選擇性數據，顯示了一些化合物也會抑制其他離子通道的程度。請注意圖 1 中至少有兩種化合物抑制 TRPV3 所介導的流動的 IC_{50} 低於 200 nM 抑制 TRPV3 所介導的流動的 IC_{50} 低於 20 nM。此外，請注意圖 1 中所示的化合物抑制 TRPV3 的選擇性有多種程度。

在一些具體實例中，本發明涵蓋了圖 1 所示的任何特定化合物可被給藥以治療任何本文所揭露的疾病或症狀。在一些在具體實例中，該化合物是在給藥之前被調配成醫

藥製劑的。在一些具體實例中，本發明之方法或醫藥製劑中的該 TRPV3 抑制劑係選自圖 1 所示的化合物。在一些具體實例中，本發明涵蓋了圖 1 所示的任何化合物在本發明任何方法或醫藥製劑中的用途。

本發明也關於一些新穎的化合物，包括了那些化合物的經純化的製劑。舉例來說，本發明提供了式 IV 化合物或其鹽類、或該化合物或其鹽類的溶劑合物、水合物、氧化代謝物或前藥：



其中：Ph 代表經取代的苯環；R 代表 H、醫藥上可接受的相對離子、或生理上易變的部分（例如用於形成原羰基的前藥）；R'代表低碳數的烷基；和 L 代表連接子，係選自順式-或反式- 乙烯。

在一些具體實例中，R'代表甲基。

在一些具體實例中，R 代表 H。在一些具體實例中，R 代表醫藥上可接受的相對離子（例如鈉、鉀、或醫藥上可接受的銨相對離子）、或生理上易變的部分例如經取代的或未取代的低碳數的烷醯基、烷氧基羰基、或胺基羰基部分（例如從而形成酯、碳酸酯例如低碳數的烷基碳酸酯、或胺基甲酸酯例如 N-烷基或 N,N-二烷基胺基甲酸酯）。

在一些具體實例中，Ph 代表 2,6-二取代的苯環，其中該取代基可以是相同的或不同的。在 2,6-二取代的苯環的一些具體實例中，各取代基是獨立的選自經取代的或未經取代的烷基（例如包括經鹵化的烷基，諸如三氟甲基）、烯基、炔基、低碳數的環烷基、鹵素、羰基（例如酯、羧基、或甲醯基）、硫羰基（例如硫酯、硫羧酸酯、或硫甲酸酯）、酮、醛、羥基、烷氧基、醯氧基、胺基、醯基胺基、醯胺基、烷基磺醯基、胺磺醯基、烷基磺醯胺基、氰基、硝基、烷硫基、或疊氮基。在一些具體實例中，各個取代基是獨立的選自經取代的或未經取代的烷基、羥基、或烷氧基。

在一些具體實例中，Ph 代表 2,5-二取代的苯環，其中該取代基可以是相同的或不同的。在 2,5-二取代的苯環的一些具體實例中，各取代基是獨立的選自經取代的或未經取代的烷基（例如包括經鹵化的烷基，諸如三氟甲基）、烯基、炔基、低碳數的環烷基、鹵素、羰基（例如酯、羧基、或甲醯基）、硫羰基（例如硫酯、硫羧酸酯、或硫甲酸酯）、酮、醛、羥基、烷氧基、醯氧基、胺基、醯基胺基、醯胺基、烷基磺醯基、胺磺醯基、烷基磺醯胺基、氰基、硝基、烷硫基、或疊氮基。在一些具體實例中，各取代基是獨立的選自經取代的或未經取代的烷基。

在一些具體實例中，Ph 代表 2,4-二取代的苯環，其中該取代基可以是相同的或不同的。在 2,4-二取代的苯環的一些具體實例中，各取代基是獨立的選自經取代的或未經

取代的烷基（例如包括經鹵化的烷基，諸如三氟甲基）、烯基、炔基、低碳數的環烷基、鹵素、羰基（例如酯、羧基、或甲醯基）、硫羰基（例如硫酯、硫羧酸酯、或硫甲酸酯）、酮、醛、羥基、烷氧基、醯氧基、胺基、醯基胺基、醯胺基、烷基磺醯基、胺磺醯基、烷基磺醯胺基、氰基、硝基、烷硫基、或疊氮基。在一些具體實例中，各個取代基是獨立的選自經取代的或未經取代的烷基。

在一些具體實例中，Ph 代表 2,3-二取代的苯環，其中該取代基可以是相同的或不同的。在 2,3-二取代的苯環的一些具體實例中，各取代基是獨立的選自經取代的或未經取代的烷基（例如包括經鹵化的烷基，諸如三氟甲基）、烯基、炔基、低碳數的環烷基、鹵素、羰基（例如酯、羧基、或甲醯基）、硫羰基（例如硫酯、硫羧酸酯、或硫甲酸酯）、酮、醛、羥基、烷氧基、醯氧基、胺基、醯基胺基、醯胺基、烷基磺醯基、胺磺醯基、烷基磺醯胺基、氰基、硝基、烷硫基、或疊氮基。在一些具體實例中，該取代基是獨立的選自經取代的或未經取代的烷基。

在一些具體實例中，Ph 代表 3,4-二取代的苯環，其中該取代基可以是相同的或不同的。在 3,4-二取代的苯環的一些具體實例中，各取代基是獨立的選自經取代的或未經取代的烷基（例如包括經鹵化的烷基，諸如三氟甲基）或鹵素。

在一些具體實例中，Ph 代表單取代的 2-取代的苯環。在單取代的 2-取代的苯環的一些具體實例中，該取代基是

拉電子取代基，諸如三氟甲基基團。在一些具體實例中，該取代基是三氟甲基基團。

在一些具體實例中，Ph 代表單取代的 3-取代的苯環。在單取代的 3-取代的苯環的一些具體實例中，該取代基是二或更多個碳原子的經取代的烷基基團或低碳數的烷基基團。在一些具體實例中，該取代基是三氟甲基基團或乙基基團。

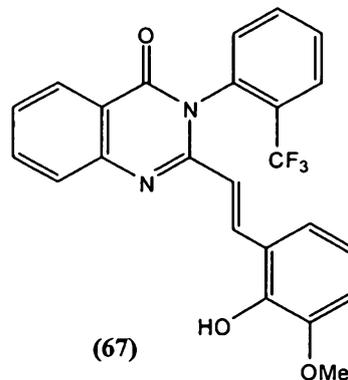
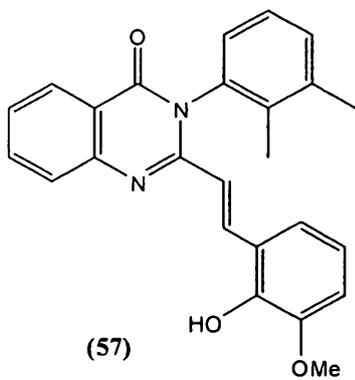
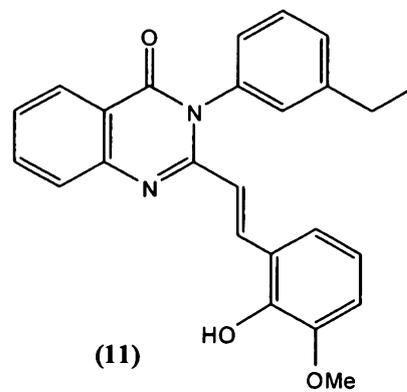
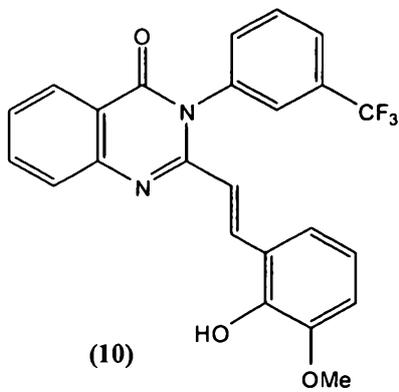
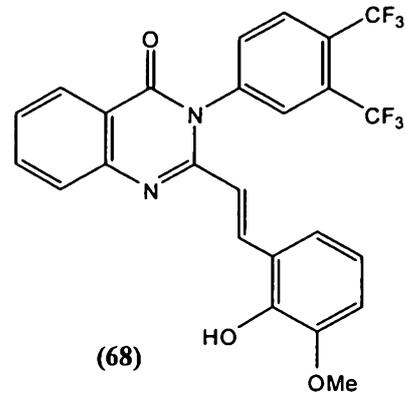
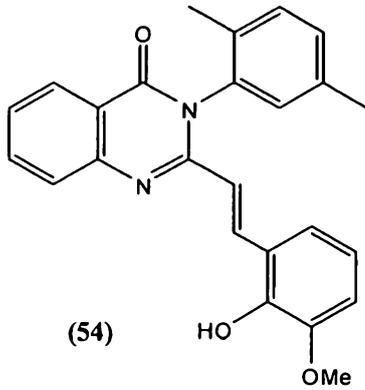
在一些具體實例中，Ph 代表單取代的 4-取代的苯環。在單取代的 4-取代的苯環的一些具體實例中，該取代基是鹵素。

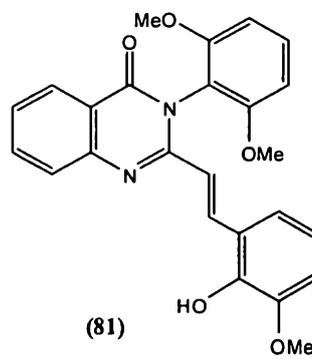
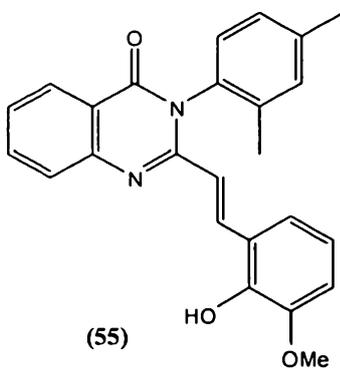
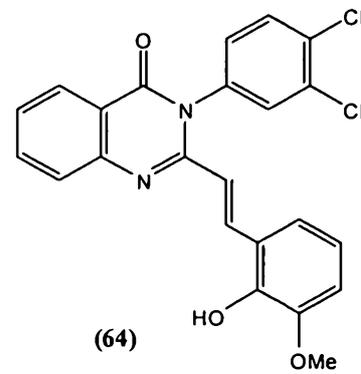
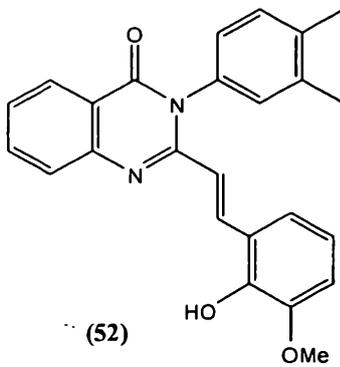
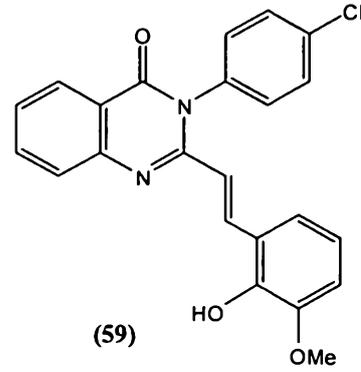
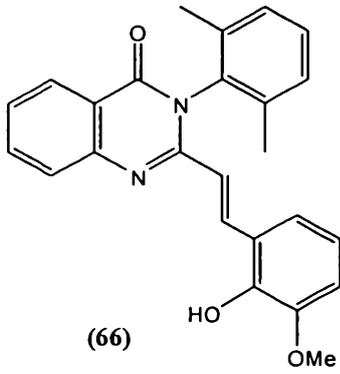
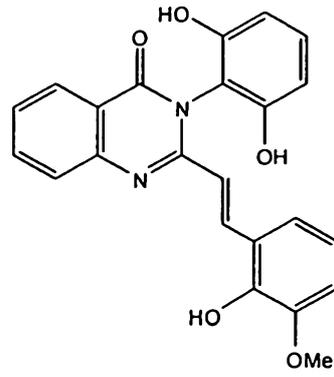
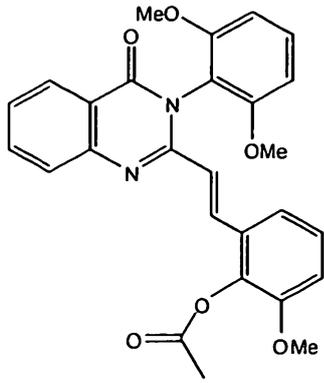
在一些具體實例中，Ph 代表經取代的苯環。在一些具體實例中，該取代基是選自烯基、炔基、低碳數的環烷基、鹵素、羰基（例如酯、羧基、或甲醯基）、硫羰基（例如硫酯、硫羧酸酯、或硫甲酸酯）、酮、醛、羥基、醯氧基、胺基、醯基胺基、醯胺基、烷基磺醯基、胺磺醯基、烷基磺醯胺基、氰基、烷硫基、或疊氮基。

在一些具體實例中，Ph 代表三-取代的苯環，其中該取代基可以是相同的或不同的。在一些具體實例中，Ph 代表四-取代的苯環，其中該取代基可以是相同的或不同的。在一些具體實例中，Ph 代表五-取代的苯環，其中該取代基可以是相同的或不同的。在三-、四-、或五-取代的苯環的一些具體實例中，各取代基是獨立的選自經取代的或未經取代的烷基（例如包括經鹵化的烷基，諸如三氟甲基）、烯基、炔基、低碳數的環烷基、鹵素、羰基（例如酯、羧

基、或甲醯基)、硫羰基(例如硫酯、硫羧酸酯、或硫甲
 酸酯)、酮、醛、羥基、烷氧基、醯氧基、胺基、醯基胺
 基、醯胺基、烷基磺醯基、胺磺醯基、烷基磺醯胺基、氬
 基、硝基、烷硫基、或疊氮基。

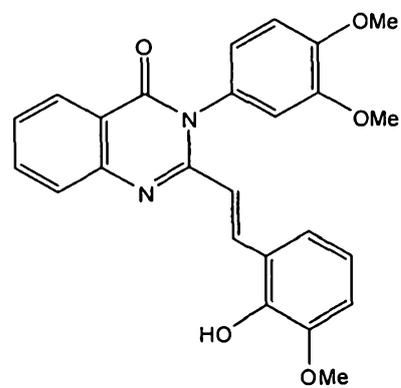
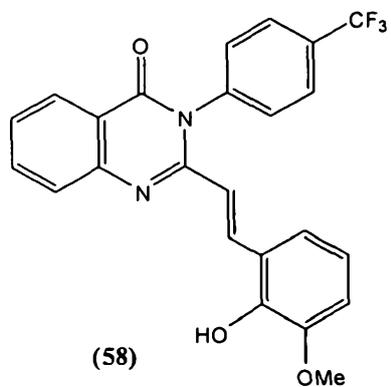
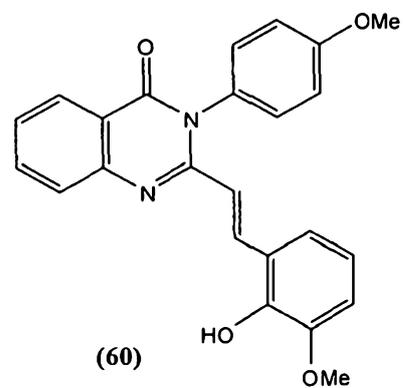
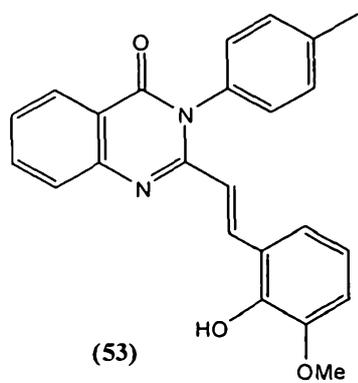
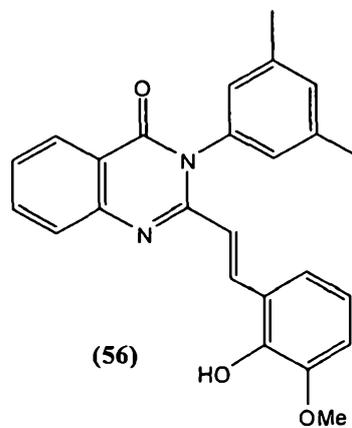
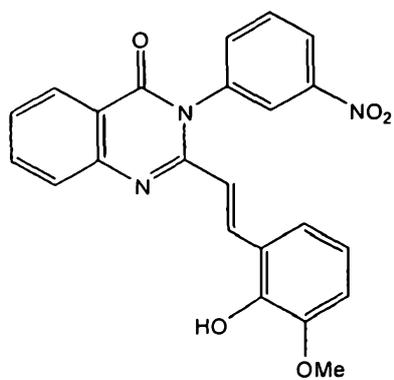
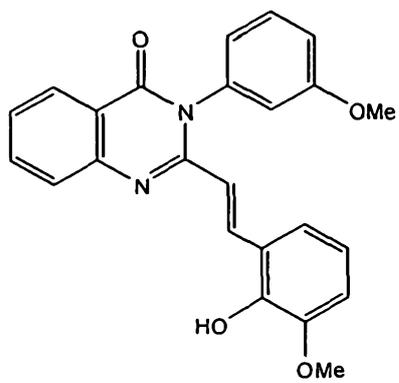
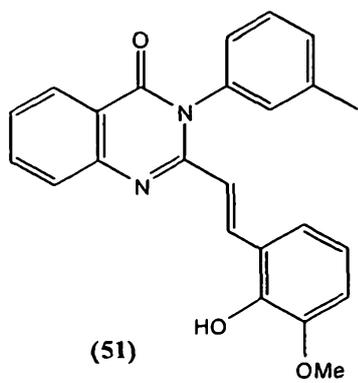
式 IV 的例示化合物包括：

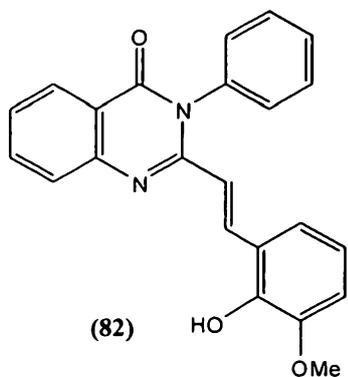
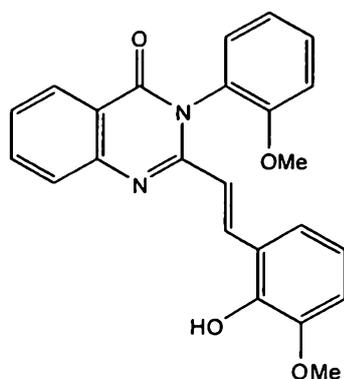
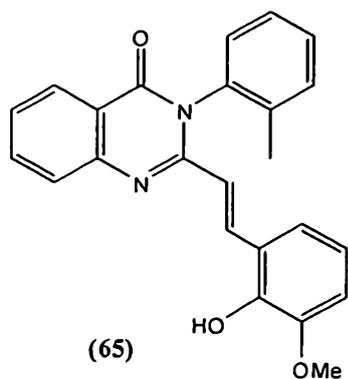




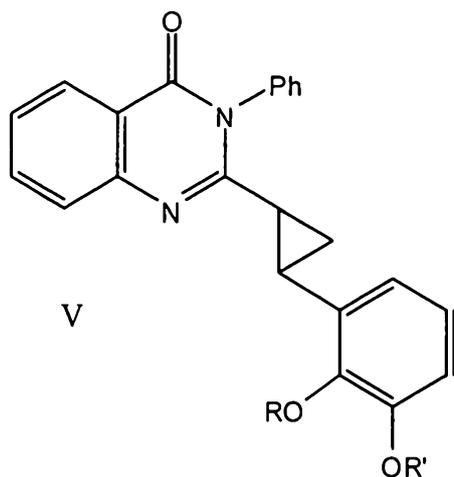
及

在一些具體實例中，式 IV 化合物不包括任何下者：





在一些具體實例中，本發明新穎的化合物包括式 V 化合物或其鹽類、或該化合物或其鹽類的溶劑合物、水合物、氧化代謝物或前藥：

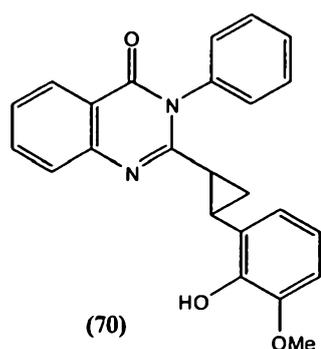


其中：Ph 代表經取代的或未經取代的苯環；R 代表 H、醫藥上可接受的相對離子、或生理上易變的部分（例如用於形成原羥基的前藥）；和 R' 代表低碳數的烷基。

在一些具體實例中，R' 代表甲基。

在一些具體實例中，Ph 代表未經取代的苯環。

式 V 的例示化合物包括：



在本發明的一些具體實例中，涵蓋了任何前述具體實例一或更多的組合。

本發明的一個方面提供了適合用於人類患者的醫藥製劑，其包含有效量的任何前述化合物（例如式 I、式 II、式 III、式 IV 或式 V 化合物或其鹽類、或該化合物或其鹽類的溶劑合物、水合物、氧化代謝物或前藥）、以及一或更多種醫藥上可接受的賦形劑。在一些具體實例中，該醫藥製劑可以用於治療或防止牽涉到活化 TRPV3 或降低 TRPV3 活性而可降低其嚴重性的症狀。

在一些具體實例中，用於本發明之方法或醫藥製劑中的 TRPV3 抑制劑係描述在圖 1。本發明涵蓋了圖 1 所述之任何化合物的用途。

在前面化學式的一些具體實例中，取代基可包括一或更多的：任一者其本身都可以進一步被取代的烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、環烷基烷基、雜環烷基、芳烷基、或雜芳烷基、或鹵素、羰基（例如酯、羧基、或甲醯基）、硫羰基（例如硫酯、硫羧酸酯、或硫甲酸酯）、酮、醛、羥基、烷氧基、氫硫基、烷硫基、胺

基、醯基胺基、醯胺基、脒基、氰基、硝基、疊氮基、磺醯基、亞砷基、硫酸酯、磺酸酯、胺磺醯基、磺醯胺基、磷酸酯、和磷醯基。

任何上述結構的化合物可以用來製造治療揭露於本文中之任何疾病的醫藥品。此外，根據本發明，TRPV3 抑制劑可用來製造揭露於本文中之任何疾病的醫藥品。在一些具體實例中，本發明的化合物（例如抑制劑）可用來治療疼痛。

任何上述結構的化合物可以在試管內或活體內用來抑制 TRPV3 活性、及/或可用來製造會在試管內或活體內抑制 TRPV3 活性的醫藥品。根據本發明，TRPV3 抑制劑可用來抑制 TRPV3 活性、及/或可用來製造會在試管內或活體內抑制 TRPV3 活性的醫藥品。

在本發明的任何方面或具體實例中，可以被本發明之化合物抑制或調節的 TRPV3 的例示功能是 TRPV3 所介導的流動（例如向內或向外的第 I 期及/或第 II 期流動）。

在特定的具體實例中，是選擇小分子，因為它對於一種 TRP 異構物比其他的更有選擇性，例如對於 TRPV3 比對於一或更多個 TRPC6、TRPV5、TRPV6、TRPM8、TRPV1、及/或 TRPV4 更有選擇性 10 倍、和最佳的至少 100 或甚至 1000 倍。在其他的具體實例中，差異是更小的，例如它會抑制 TRPV3 比抑制 TRPM8、TRPV1 及/或 TRPV4 更強烈，較佳的至少兩倍、三倍、五倍、或甚至十倍強。這些比較可以例如藉由比較 IC_{50} 值來達成。

在一些具體實例中，是選擇了 TRPV3 拮抗劑的化合物來選擇性的拮抗 TRPV3 更勝於拮抗其他的離子通道，例如該化合物會調節 TRPV3 活性比調節 NaV1.2、Cav1.2、Cav3.1、HERG、及/或粒線體單向轉運體活性更強至少一個數量級，較佳的至少強兩個數量級，甚至更佳的是強至少三個數量級。這些比較可以例如藉由比較 IC_{50} 值來達成。

在一些具體實例中，是選擇了 TRPV3 拮抗劑的化合物來選擇性的拮抗 TRPV3 更勝於 AMPA，例如該化合物會調節 TRPV3 活性比它調節 AMPA 活性更強至少一個數量級。這些比較可以例如藉由比較 IC_{50} 值來達成。在一些具體實例中，標題 TRPV3 拮抗劑不會明顯的與 AMPA 受體結合。換句話說，將標題拮抗劑以特定 IC_{50} 抑制 TRPV3 時，在此濃度給藥的話，該拮抗劑不會實質上與 AMPA 受體結合。在這些具體實例中，標題 TRPV3 抑制劑降低疼痛的能力會因此與結合至阿法-氨基-3-羥-5-甲基-4-異噁唑丙酸 (AMPA) 受體和調節該受體無關，該受體已被認為與神經病性疼痛感受有關。在一些具體實例中，標題 TRPV3 拮抗劑會抑制 TRPV3，其 IC_{50} 至少比其對於 AMPA 受體的 K_i 更有效一個數量級。在一些具體實例中，標題 TRPV3 拮抗劑會抑制 TRPV3，其 IC_{50} 至少比其對於 AMPA 受體的 K_i 更有效兩個數量級、或甚至比其對於 AMPA 受體的 K_i 更有效三個或四個數量級。

相似的，在特定具體實例中，是選擇小分子，因為它對於一或更多種 TRPV3 之外的目標物缺乏顯著的活性。例

如該化合物抑制一或更多 TRPC6、TRPV5、TRPV6、TRPV1、NaV1.2、Cav1.2、Cav3.1、HERG、和粒線體單向轉運體的 IC_{50} 大於 500 nM、大於 1 μ M、或甚至大於 10 μ M。

在一些具體實例中，是選擇小分子，因為它會拮抗 TRPV3 和 TRPM8、TRPV1 及/或 TRPV4 的功能。雖然這些化合物會選擇性的拮抗兩種離子通道的功能，但是 IC_{50} 值不需要是相同的。

在任何前述的一些具體實例中，可以選擇小分子，因為它能抑制 TRPV3 的熱誘發的活化作用。在一些具體實例中，該 TRPV3 拮抗劑會抑制 TRPV3 的熱誘發的活化作用以及 2-APB 誘發的 TRPV3 活化作用。在一些其他的具體實例中，該 TRPV3 拮抗劑會抑制 TRPV3 的熱誘發的活化作用但不會抑制 2-APB 誘發的 TRPV3 活化作用。

在任何前述的一些具體實例中，可以選擇小分子，因為它抑制 TRPV3 功能的 IC_{50} 低於 1 μ M、或甚至低於 700、600、500、400、300、200、或 100 nM。在其他具體實例中，是選擇小分子，因為它抑制 TRPV3 功能的 IC_{50} 低於 50 nM、或甚至低於 25、20、10、或 1 nM。

在任何前述的一些具體實例中，可以根據抑制 TRPV3 功能的速率來選擇化合物。在一個具體實例中，該化合物會短於 5 分鐘抑制 TRPV3 功能，較佳的短於 4、3、或 2 分鐘。在另一具體實例中，該化合物會在短於 1 分鐘抑制 TRPV3 功能。

在任何前述的具體實例中，TRPV3 功能的小分子拮抗

劑會抑制第 I 期向外流動、第 I 期的向內流動、第 II 期的向外流動、第 II 期的向內流動、或這些流動一或更多的任何組合。會抑制多於一種前述流動的化合物其抑制流動的 IC_{50} 值可以是相同的或不同的。在任何的前者中，化合物抑制特定第 I 期及/或第 II 期流動的能力可以在試管內或活體內測定。會在試管內或活體內分析中抑制任何前述流動的化合物被認為是會抑制 TRPV3 功能的化合物。

在任何前述的一些具體實例中，抑制 TRPV3 的功能是指相較於不含該化合物或相較於無效量的化合物，在有效量的化合物存在下，功能（例如 TRPV3 所介導的流動）被降低至少 25%、30%、40%、或 50%。在一些其他的具體實例中，抑制 TRPV3 的功能是指相較於不含該化合物，在有效量的化合物存在下，功能（例如 TRPV3 所介導的流動）被降低至少 50%、60%、70%、75%、80%、85%、或 90%。在其他具體實例中，抑制 TRPV3 的功能是指相較於不含該化合物，在有效量的化合物存在下，功能（例如 TRPV3 所介導的流動）被降低至少 92%、95%、97%、98%、98%、99%、或 100%。

在任何前述的一些具體實例中，TRPV3 抑制劑是用來治療或改善疼痛。可用 TRPV3 抑制劑治療的例示的疼痛種類包括但不限於傷害感受性疼痛、發炎疼痛、和神經病性疼痛。可用 TRPV3 抑制劑治療的疼痛可以是慢性或急性的。在整篇說明書中，對於特徵在於疼痛的一些症狀和疾病有至少部分的詳細討論。本發明涵蓋了與任何這些疾病

或症狀相關的疼痛可以用本文所述之任何 TRPV3 抑制劑來治療。該抑制劑可以被調配成適用於所欲之給藥途徑的醫藥製劑。

在任何前述的一些具體實例中，TRPV3 抑制劑可用來治療或改善疼痛，副作用較少。舉例而言，TRPV3 抑制劑可用來治療或改善疼痛而沒有例如嗎啡的麻醉效果。

在任何前述的一些具體實例中， IC_{50} 值是用例如膜片箝制法或標準測量鈣流動在試管內測得的。可用來測量化合物 IC_{50} 值的例示的試管內方法描述在實施例 1 和 2。

不被理論所束縛，化合物可藉由共價或非共價結合至 TRPV3 的一部分來抑制 TRPV3 的功能。或者，化合物可直接例如藉由與 TRPV3 的功能所必須之蛋白質或非蛋白質輔因子結合來抑制 TRPV3 的功能。熟悉此技藝之人可容易的知道抑制性化合物可與 TRPV3 或其輔因子可逆性的或不可逆性的結合。會可逆性的與 TRPV3 或其輔因子結合的化合物可甚至在解離之後持續抑制 TRPV3 的功能。

標題 TRPV3 抑制劑可被單獨使用或與其他的醫藥活性藥劑合併使用。這些其他的醫藥活性藥劑的例子包括（但不限於）抗發炎藥劑（例如 NSAIDS、荷爾蒙和自分泌物例如皮質類固醇）、抗粉刺藥劑（例如類視色素）、抗皺藥劑、抗疤藥劑、抗牛皮癬藥劑、抗增生藥劑（例如抗濕疹藥劑）、抗真菌藥劑、抗病毒藥劑、抗敗血藥劑（例如抗菌劑）、局部麻醉劑、抗偏頭痛藥劑、角質溶解劑、毛髮生長刺激劑、毛髮生長抑制劑、和其他用來治療皮膚疾

病或症狀的藥劑。有些活性藥劑是屬於大於一種的類別。

標題 TRPV3 抑制劑可以被單獨使用或作為醫療法的一部分，混合了適用於所治療的特定疾病、症狀、損傷或病症的其他治療、療法、或介入。當作為醫療法的一部分時，本發明涵蓋了 TRPV3 抑制劑與一或更多的下面治療法組合的用途：給藥非 TRPV3 抑制劑醫藥品、化學治療、放射線治療、順勢療法、控制飲食、壓力管理、和手術。

當單獨給藥或作為醫療法的一部分時，在一些具體實例中，本發明涵蓋了給藥 TRPV3 抑制劑來治療特定的原發性疾病、損傷、病症、或症狀。此外或或者，本發明涵蓋了給藥 TRPV3 抑制劑來治療與疾病、損傷、病症、或症狀相關的疼痛。在其他的具體實例中，本發明涵蓋了給藥 TRPV3 抑制劑來治療原發性疾病、損傷、病症、或症狀續發性的症狀。

本發明涵蓋了具有前述或下面特徵之任何組合以及本文所述之 TRPV3 拮抗劑結構或功能特徵的任何組合的 TRPV3 拮抗劑的醫藥製劑和用途。任何這些拮抗劑或製劑可用來治療本文所述之任何疾病或症狀。此外，本發明涵蓋了任何這些拮抗劑或製劑的用途，其係用於試管內抑制 TRPV3 所介導的流動。也涵蓋了任何前述或下列本發明的方面和具體實例的組合。例如，本發明涵蓋了具有本文所述之任何特定功效和專一性的 TRPV3 拮抗劑可被調配成用於適當途徑給藥以及可用來治療本文所述之任何症狀或疾病。在一些具體實例中，本發明涵蓋了圖 1 所示之 TRPV3

拮抗劑的任何醫藥製劑和用途。

定義

術語「拮抗劑」和「抑制劑」是可交替使用的，係指會降低或會抑制生物活性的藥劑，例如抑制離子通道的活性，如 TRPV3。

關於標題的治療方法，「有效量的」例如 TRPV3 拮抗劑是指製劑中的拮抗劑含量當以想要的劑量療法的一部分給藥時會引起想要的臨床或功能結果。不被理論所限制，用於本發明方法中 TRPV3 拮抗劑的有效量包括了可有效降低一或更多試管內或活體內 TRPV3 通道功能的 TRPV3 拮抗劑的量。例示的功能包括（但不限於）細胞內鈣含量、膜極化（例如拮抗劑可促進細胞的過度極化）、第 I 期向外流動、第 II 期的向外流動、第 I 期的向內流動、和第 II 期的向內流動。會拮抗 TRPV3 功能的化合物包括了會拮抗 TRPV3 試管內或活體內功能活性的化合物。當在試管內分析中只有一種特定功能活性是容易被觀察到的時，化合物在該試管內分析中抑制 TRPV3 功能的能力就是該化合物活性合理的代表。

術語「防止」是技藝中可認知的，而且當用在症狀如局部復發（例如疼痛）、疾病如癌症、症候群錯合物如心臟衰竭或任何其他的醫療狀況時，是技藝中所熟知的，並且相較於未接受該組成物的個體，包括將組成物給藥來降低個體醫療症狀的頻率、或延遲發生。因此，防止癌症包括例如相較於未受治療的對照組群體，在接受了預防治療

的患者群體中可降低可偵測到的癌症生長數量，及/或相較於未受治療的對照組群體，可延遲受治療群體中可偵測到的癌症生長發生，例如有統計學上及/或臨床上顯著的程度。防止感染包括例如相較於未受治療的對照組群體，能在受治療的群體中降低診斷出感染的數量，及/或相較於未受治療的對照組群體，能在受治療的群體中延遲感染症狀的發生。防止疼痛係包括例如相較於未受治療的對照組群體，能在受治療的群體中降低個體所經驗到的疼痛感覺的程度、或者延遲疼痛感覺。

本發明提供了前藥形式的化合物。術語「前藥」是指包括了在生理條件下會轉換成本發明治療活性藥劑的化合物。製造前藥常見的方法包括選取在生理條件下會水解顯現出想要的分子的部分。在其他的具體實例中，該前藥會宿主動物的酵素活性而轉換的。此外，前藥可以在體外環境藉由化學或生化方法轉換成本發明的化合物。例如，當前藥與適合的酵素或化學試劑被放到皮膚滲透貼片儲存器中，可以緩慢的轉換成本發明的化合物。

術語「氧化代謝物」是指在正常生理條件下藉由母體化合物（parent compound）代謝作用而產生的化合物。特定而言，氧化代謝物是藉由母體化合物在代謝作用中氧化形成的。例如，硫醚基團可以氧化成對應的的亞砷或砷。

術語「溶劑合物（solvate）」在本文中是指藉由溶劑合作用所形成的化合物（例如藉由將溶劑分子與溶質分子或離子組合而形成的化合物）。

術語「水合物」在本文中是指藉由將水與母體化合物結合而形成的化合物。

術語「治療」包括預防及/或醫療上治療。術語「預防或醫療上」治療是技藝中可認知的，包括給藥給宿主一或更多的標題組成物。如果是在不想要的病症（例如疾病或宿主動物其他不想要的狀態）的臨床表現發生之前給藥，則該治療是預防，（即它會保護宿主免於發展不想要的症狀），而如果是在不想要的病症的臨床表現發生之後給藥，則該治療是醫療，（即它會減少、改善、或安定已存在的不想要的症狀或其副作用）。

術語「TRPV3」、「TRPV3 蛋白質」、和「TRPV3 通道」在本說明書中是可交替使用的。這些術語係指含有胺基酸序列的離子通道（例如多肽），例如人類 TRPV3 蛋白質的胺基酸序列、或其均等的多肽、或功能生物活性片段。在一些具體實例中，該術語是指含有本文所述之任何前述 TRPV3 胺基酸序列的多肽、由本文所述之任何前述 TRPV3 胺基酸序列所組成的多肽、或主要由本文所述之任何前述 TRPV3 胺基酸序列所組成的多肽。TRPV3 蛋白質也可包括同源物，例如小鼠、大鼠、馬、或果蠅 TRPV3。

TRPV3 包括保留了 TRPV3 功能的多肽以及包含 (i) 所有或部分的 TRPV3 胺基酸序列；(ii) 具有 1 至約 2、3、5、7、10、15、20、30、50、75 或更多的保守性胺基酸取代的 TRPV3 胺基酸序列；(iii) 至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、或 99% 與 TRPV3 胺基酸序

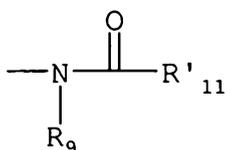
列相同的胺基酸序列；和 (iv) 其功能片段。本發明的多肽也包括了人類 TRPV3 多肽的相似物，例如直向同源物 (ortholog) 和橫向同源物 (paralog)。TRPV3 多肽和胺基酸序列包括例如本文所述之前述任何專利申請案的序列。

術語「TRPV3」進一步是指編碼有本發明多肽的核酸，例如含有由 TRPV3 多核苷酸序列的所組成的序列的核酸，或含有主要由 TRPV3 多核苷酸序列的所組成的序列的核酸。本發明的核酸可包含所有的、或部分的：(i) TRPV3 核苷酸序列；(ii) 至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99% 與 TRPV3 核苷酸序列相同的核苷酸序列；(iii) 在嚴格的條件下會與 TRPV3 核苷酸序列雜交的核苷酸序列；(iv) 編碼有與本發明多肽之功能相當之多肽的核苷酸序列；(v) 編碼有至少約 70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%、99% 與 TRPV3 多肽序列同源或相同的多肽的核苷酸序列；(vi) 編碼有具有本發明多肽活性以及具有至少約 70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%、99% 或更多與 TRPV3 多肽序列同源或相同的多肽的核苷酸序列；(vii) 與 TRPV3 核苷酸序列有 1 至約 2、3、5、7、10、15、20、30、50、75 或更多個核苷酸取代、添加或刪除的差異的核苷酸序列，例如對偶基因變異體；(viii) 衍生自和演化上與 TRPV3 核苷酸序列相關的核酸；以及 (ix) 所有前述和其他本發明核酸因為基因密碼簡併性而產生的補體、與核苷酸序列。本發明的核酸也包括了

TRPV3 核苷酸序列的相似物，例如直向同源物和橫向同源物，並且也包括了針對在特定有機體（例如宿主細胞）中表現而經密碼最適化的變異體。TRPV3 核酸序列包括了例如本文所述之任何前述專利申請案的序列。當沒有詳細指明時，熟悉此技藝之人可以容易的得知 TRPV3 究竟是指核酸還是蛋白質。

術語「化合物」和「藥劑」是可交互替換使用的，係指本發明的抑制劑/拮抗劑。在一些具體實例中，該化合物是小的有機或無機分子，例如分子量低於 7500 amu，較佳的是低於 5000 amu，以及甚至更佳的是低於 2000、1500、1000、或 500 amu。有一種小的有機或無機分子是非肽基，例如含有 2、1、或無胜肽及/或醣類連接。有一種小的或有機或無機分子是非肽基和非核苷酸，含有（例如不包括 DNA 或 RNA 部位）。在一些其他的具體實例中，該化合物是蛋白質，例如抗體或適體（aptamer）。這些化合物可結合至並且會抑制 TRPV3 的功能。在一些其他的具體實例中，該化合物是核酸，例如 TRPV3 反義寡核苷酸或 TRPV3 RNAi 構築體。這些化合物可抑制 TRPV3 的表現，從而抑制 TRPV3 的活性。其他可作為抑制劑的例示化合物包括核糖酵素和肽片段。

術語「醯基胺基」是技藝中可認知的，是指可由下面一般式所表示的部位：



其中 R_9 是如前面所定義的，而 R'_{11} 代表氫、烷基、烯基或 $-(CH_2)_m-R_8$ ，其中 m 和 R_8 是如前面所定義的。

在本文中，術語「脂肪族基團」是指直鏈、支鏈、或環狀脂肪族碳氫化合物基團，並且包括飽和的和不飽和的脂肪族基團，例如烷基基團、烯基基團、和炔基基團。

術語「烯基」和「炔基」是指不飽和的脂肪族基團，其長度和可能的取代是與前述的烷基相似，但是分別包括至少一個雙鍵或三鍵。

術語「烷氧基 (alkoxyl)」或「烷氧基 (alkoxy)」在本文中是指烷基基團，如下所定義的，其上連接有氧基團。代表性的烷氧基基團包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、第三丁氧基和類似物。「醚」是兩個碳氫化合物藉由氧共價連接的。所以，使得該烷基變成醚的是或類似烷氧基的烷基取代基，例如可以由 $-O-$ 烷基、 $-O-$ 烯基、 $-O-$ 炔基、 $-O-(CH_2)_m-R_8$ 其中之一來表示，其中 m 和 R_8 係如前所述。

術語「烷基」是指飽和的脂肪族基團，包括直鏈烷基基團、支鏈烷基基團、環烷基（脂環族的）基團、烷基取代的環烷基基團、和環烷基取代的烷基基團。在較佳的具體實例中，直鏈或支鏈烷基的主鏈有 30 或更少個碳原子（例如直鏈是 C_1-C_{30} 、支鏈是 C_3-C_{30} ），以及更佳的是 20 或更少個，和最佳是 10 或更少個。同樣地，較佳的環烷基在其環結構有從 3 到 10 個碳原子，而更佳的是具有 5、6 或 7 個碳在其環結構。

此外，本說明書、實施例、和申請專利範圍中所用的

術語「烷基」(或「低碳數的烷基」)是指包括「未經取代的烷基」和「經取代的烷基」兩者，後者是指烷基部位有取代基置換了碳氫化合物主鏈一或更多個碳上的氫。這些取代基可包括例如鹵素、羥基、羰基(諸如羧基、烷氧基羰基、甲醯基、或醯基)、硫羰基(諸如硫酯、硫醋酸酯、或硫甲酸酯)、烷氧基、磷醯基、磷酸酯、膦酸酯、次膦酸酯、胺基、醯胺基、脞、亞胺、氰基、硝基、疊氮基、氫硫基、烷硫基、硫酸酯、磺酸酯、胺磺醯基、磺醯胺基、磺醯基、雜環基、芳烷基、或芳香族或雜芳香族部位。熟習此技藝的人可知置換在碳氫化合物鏈上的部位其本身可以是經取代的，如果適當的話。舉例來說，經取代的烷基取代基可包括胺基、疊氮基、亞胺基、醯胺基、磷醯基(包括膦酸酯和次膦酸酯)、磺醯基(包括硫酸酯、磺醯胺基、胺磺醯基和磺酸酯)、和矽烷基基團、以及醚、烷硫基、羰基(包括酮、醛、羧酸酯、和酯)、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 以及類似物的經取代的和未經取代的形式。例示的經取代的烷基係描述於下。環烷基可進一步被烷基、烯基、烷氧基、烷硫基、胺基烷基、羰基取代的烷基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、和類似物取代。

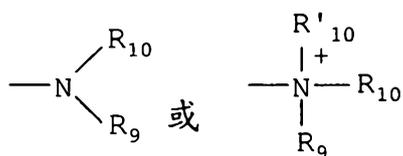
可對烯基和炔基基團進行相似的取代作用以產生例如胺基烯基、胺基炔基、醯胺基烯基、醯胺基炔基、亞胺烯基、亞胺炔基、硫烯基、硫炔基、羰基取代的烯基或炔基。

除非有特定指明碳的數目，否則「低碳數的烷基」在本文中是指如前面所定義的烷基基團，但是其主鏈結構具

有從一至十個碳，更佳的從一至六個碳原子。同樣的，「低碳數的烯基」和「低碳數的炔基」具有相似的鏈長度。在整篇說明書中，較佳的烷基基團是低碳數的烷基。在較佳的具體實例中，本文所指的烷基取代基是低碳數的烷基。

術語「烷硫基」是指如前面所定義的烷基基團上連接有硫基。在較佳的具體實例中，該「烷硫基」部位是由-S-烷基、-S-烯基、-S-炔基、和-S-(CH₂)_m-R₈其中之一所表示，其中 m 和 R₈ 是如前面所定義的。代表性的烷硫基基團包括甲硫基、乙硫基、和類似物。

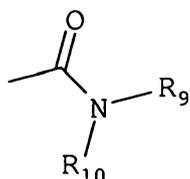
術語「胺」和「胺基」是技藝中所認知的，是指未經取代的和經取代的胺兩者，例如可以由下面一般式所表示的部位：



其中 R₉、R₁₀ 和 R'₁₀ 各自獨立的代表氫、烷基、烯基、-(CH₂)_m-R₈、或 R₉ 和 R₁₀ 與其所連接的 N 原子一起形成環結構具有從 4 至 8 個原子的雜環；R₈ 代表芳基、環烷基、環烯基、雜環或多環；以及 m 是零或 1 至 8 範圍內的整數。在較佳的具體實例中，R₉ 或 R₁₀ 只有一個可是羰基，例如 R₉、R₁₀ 和氮一起不形成醯亞胺。在一些這些具體實例中，R₉ 和 R₁₀ 都不藉由羰基連接至 N，例如該胺不是醯胺或醯亞胺，以及該胺較佳的是鹼性的，例如其共軛酸的 pK_a 大於 7。在甚至更佳的具體實例中，R₉ 和 R₁₀ (以及視需要 R'₁₀) 係各自獨立的代表氫、烷基、烯基、或-(CH₂)_m-R₈。因

此，術語「烷基胺」在本文中是指如前面所定義的胺基團有經取代的或未經取代的烷基連接於其上，即至少 R_9 和 R_{10} 之一是烷基基團。

術語「醯胺基」是技藝中所認知的，是胺基取代的羰基並且包含了可由下面一般式所表示的部位：



其中 R_9 、 R_{10} 係如前面所定義的。醯胺較佳的具體實例不包括可能會不穩定的醯亞胺。

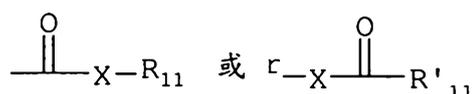
術語「芳烷基」在本文中是指經芳基基團（例如芳香族或雜芳香族基團）取代的烷基基團。

術語「芳基」在本文中包括 5-、6-、和 7-員的單環芳香族基團，可包括從零至四個雜原子，例如苯、吡咯、咪喃、噻吩、咪唑、吡唑、噻唑、三唑、吡啶、吡嗪、噻嗪和嘧啶、和類似物。在環結構具有雜原子的那些芳基基團也可稱為「芳基雜環」或「雜芳香族」。該芳香族環可以在一或更多個環位置被描述於前面的這些取代基所取代，例如鹵素、疊氮基、烷基、芳烷基、烯基、炔基、環烷基、羥基、烷氧基、胺基、硝基、氫硫基、亞胺基、醯胺基、磷酸酯、磷酸酯、次磷酸酯、羰基、羧基、矽烷基、醚、烷硫基、磺醯基、磺醯胺基、酮、醛、酯、雜環基、芳香族或雜芳香族部位、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、或類似物。術語「芳基」也包括了具有二或更多個環的多環系統，其中有二或更多個碳是被兩個鄰接的環所共用（該環是「稠合環」），

其中至少其中一個環是芳香族，例如其他的環可以是環烷基、環烯基、環炔基、芳基及/或雜環基。

術語「碳環」在本文中是指芳香族或非芳香族環。其中環的各個原子是碳。

術語「羰基」是技藝中所認知的，並且包括可由下面一般式所表示的部分：



其中 X 是一鍵或代表氧或硫，而 R_{11} 代表氫、烷基、烯基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-R}_8$ 或醫藥上可接受的鹽類， R'_{11} 代表氫、烷基、烯基或 $-(\text{CH}_2)_m\text{-R}_8$ ，其中 m 和 R_8 是如前面所定義的。當 X 是氧以及 R_{11} 或 R'_{11} 不是氫時，該式代表「酯」。當 X 是氧，而 R_{11} 是如前面所定義的時，該部位在本文是指羧基基團，以及尤其當 R_{11} 是氫時，該式代表「羧酸」。當 X 是氧，而 R'_{11} 是氫時，該式代表「甲酸鹽」。通常，當上式中的氧原子被硫取代時，該式代表「硫羰基」基團。當 X 是硫而 R_{11} 或 R'_{11} 不是氫時，該式代表「硫酯」。當 X 是硫而 R_{11} 是氫時，該式代表「硫代羧酸」。當 X 是硫而 R'_{11} 是氫時，該式代表「硫代甲酸酯」。另一方面，當 X 是一鍵，而 R_{11} 不是氫時，上式代表「酮」基團。當 X 是一鍵，而 R_{11} 是氫時，上式代表「醛」基團。

術語「拉電子基團」是指會從拉電子基團所連接的原子或原子基團拉電子密度的化學基團。拉電子密度包括了藉由誘導和藉由去區域化/共振效果兩者來拉。連接至芳香族環的拉電子基團的例子包括全鹵化烷基基團，例如三氟

甲基、鹵素、疊氮化物、含羰基基團如醯基基團、氰基基團、以及含亞胺基團。

術語「雜原子」在本文中是指碳或氫以外的任何元素。較佳的雜原子是硼、氮、氧、磷、硫和硒。

術語「雜環基」或「雜環基團」係指 3-至 10-員的環結構，更佳的是 3-至 7-員的環，其環結構包括了一至四個雜原子。雜環也可以是多環。雜環基團包括例如噻吩、噻蒎、呋喃、吡喃、異苯并呋喃、苯並吡喃、二苯并呋喃、吩噁噻、吡咯、咪唑、吡唑、異噻唑、異噁唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、噻嗪、吡啶嗪、異吡啶、吡啶、嘧啶、喹啉、喹啉、酞嗪、茶啶、喹噁啉、喹唑啉、噌啉、蝶啶、吡啶、吡啶、菲啶、吡啶、嘧啶、菲羅啉、吩嗪、吩吡嗪、吩噻嗪、呋喃、吩噁噻、吡咯啶、氧雜環戊環(oxolane)、四氫噻吩(thiolane)、噁唑、哌啶、哌嗪、嗎啉、內酯、內醯胺如氮雜雙環丁酮和吡咯酮、磺內醯胺、磺內酯、和類似物。該雜環的一或更多個位置可以被上述的取代基所取代，例如鹵素、烷基、芳烷基、烯基、炔基、環烷基、羥基、胺基、硝基、氫硫基、亞胺基、醯胺基、磷酸酯、膦酸酯、次膦酸酯、羰基、羧基、矽烷基、醚、烷硫基、磺醯基、酮、醛、酯、雜環基、芳香族或雜芳香族部位、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、或類似物。

在本文中，術語「硝基」是指 $-NO_2$ ；術語「鹵素」係指 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$ ；術語「氫硫基」是指 $-SH$ ；術語「羥基」是指 $-OH$ ；以及術語「磺醯基」是指 $-SO_2-$ 。

術語「多環基」或「多環基團」係指二或更多個環（例如環烷基、環烯基、環炔基、芳基及/或雜環基），其中有兩個或更多個碳是被兩個相鄰的環所共用，例如該環是「稠合環」。透過非相鄰的原子而連接的環是叫做「架橋的（bridged）」環。多環的各個環可以被上述之取代基所取代，例如鹵素、烷基、芳烷基、烯基、炔基、環烷基、羥基、胺基、硝基、氫硫基、亞胺基、醯胺基、磷酸酯、膦酸酯、次膦酸酯、羰基、羧基、矽烷基、醚、烷硫基、磺醯基、酮、醛、酯、雜環基、芳香族或雜芳香族部位、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、或類似物。

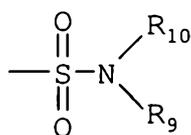
術語「保護基團」在本文中是指暫時的取代基，它會保護有電位反應性功能基團免於不想要的化學轉換。這些保護基團的例子包括羧酸之酯、醇的矽烷基醚、以及分別是醛和酮的縮酮。保護基團化學領域已有評論整理（Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed.; Wiley: New York, 1991）。

在本文中，術語「經取代」是涵蓋包括所有可允許的有機化合物取代基。廣義而言，可允許的取代基包括有機化合物的非環狀和環狀、分支的和未分支的、碳環和雜環、芳香族和非芳香族取代基（例如烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、環烷基烷基、雜環烷基、芳烷基、或雜芳烷基，任一者本身都可以進一步被取代）、和鹵素、羰基（例如酯、羧基、或甲醯基）、硫羰基（例如硫酯、硫羧酸酯、或硫甲酸酯）、酮、醛、胺基、醯基

胺基、醯胺基、脘基、氰基、硝基、疊氮基、磺醯基、亞砷基、硫酸酯、磺酸酯、胺磺醯基、磺醯胺基、和磷醯基。列舉說明的取代基包括例如那些描述於本文前面的。在適當的有機化合物中，可允許的取代基可以是一或更多種以及相同或不同的。針對本發明的目的，雜原子例如氮可具有氫取代基及/或任何描述於本文中的符合該雜原子效價的可允許的有機化合物取代基。本發明並不想被有機化合物之可允許的取代基以任何方式限制住。

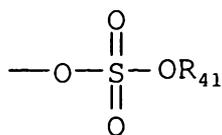
應了解「取代作用」或「被...取代」包括了內在的附帶條件是這些取代作用是依照經取代的原子和取代基的允許的效價，以及該取代作用會得到穩定的化合物，例如它不會例如藉由重新排列、環化、脫去反應、等等自發的進行轉換作用。

術語「胺磺醯基」是技藝中所認知的，包括了可由下面一般式所表示的部位：



其中 R_9 和 R_{10} 係如前面所定義的。

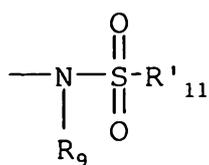
術語「硫酸酯」是技藝中所認知的，包括了可由下面一般式所表示的部位：



其中 R_{41} 是如前面所定義的。

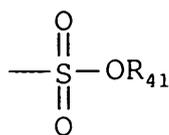
術語「磺醯胺基」是技藝中所認知的，包括了可由下

面一般式所表示的部位：



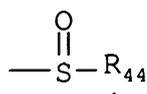
其中 R_9 和 R'_{11} 係如前面所定義的。

術語「磺酸酯」是技藝中所認知的，包括了可由下面一般式所表示的部位：



其中 R_{41} 是電子對、氫、烷基、環烷基、或芳基。

術語「亞磺基」或「亞磺醯基」在本文中是指可由下面一般式所表示的部位：



其中 R_{44} 是選自氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳烷基、或芳基所組成的群組。

在本文中，每個表示的定義例如烷基、m、n、等等當其在任何結構中出現大於一次時，在同一結構中的定義是獨立的。

術語三氟甲磺醯基(triflyl)、甲苯磺醯基、甲磺醯基、和全氟丁基磺醯基(nonaflyl)是技藝中所認知的，係分別指三氟甲烷磺醯基、對-甲苯磺醯基、甲烷磺醯基、和全氟丁基磺醯基基團。術語三氟甲基磺酸酯、甲苯磺醯酸酯、甲磺醯酯、和全氟丁烷磺酸酯是技藝中所認知的，係分別指三氟甲烷磺酸酯、對-甲苯磺酸酯、甲烷磺酸酯、和全氟丁烷磺酸酯功能基團以及含有該該基團的分子。

縮寫 Me、Et、Ph、Tf、Nf、Ts、Ms 分別代表甲基、乙基、苯基、三氟甲烷磺醯基、全氟丁烷磺醯基、對-甲苯磺醯基和甲烷磺醯基。在此技藝中具有一般技能的有機化學家所使用的更詳細的縮寫列表在 *Journal of Organic Chemistry* 各卷第一期；此列表典型的是以標題為縮寫標準列表的表格列出。該列表中所列的縮寫、以及此技藝中具有一般技能的有機化學家所使用的所有縮寫係在此併入作為參考。

有些本發明的化合物會以特定的幾何或立體異構形式存在。本發明涵蓋了所有這些化合物，包括順式-和反式-異構物、*R*-和 *S*-鏡像異構物、非鏡像異構物、(D)-異構物、(L)-異構物、其消旋混合物、以及其其他混合物，係落於本發明的範疇內。額外的不對稱碳原子可存在於例如烷基基團的取代基中。所有這些異構物、和其混合物係被涵蓋在本發明內。

製造實質上純的異構物化合物的方法是技藝中已知的。舉例而言，如果想要特定的本發明化合物的鏡像異構物，則可以藉由不對稱合成、或藉由掌性輔助體(chiral auxiliary)衍生來產生之，其中將所得到的非鏡像異構物混合物分離並且切割輔助體基團以得到純的想要的鏡像異構物。或者，當分子包括了鹼性功能基團例如胺基、或酸性功能基團例如羧基時，則非鏡像異構物鹽類可以用適當的光學活性酸或基材來形成，然後藉由技藝中所熟知的分步結晶法或層析法分辨所得到的非鏡像異構物，隨後回收純

的鏡像異構物。或者，富含鏡像異構物的混合物和純的鏡像異構物化合物可以藉由使用合成的純的鏡像異構物中間產物來製造，以及利用會使手性中心立體化學不變或使其完全反向的反應。使其反向或使特定的立體中心不變、以及解析立體異構物混合物的技術是技藝中所熟知的，而且何種情況該選擇何種適合的方法是在熟悉此技藝之人的能力之內的。一般可參見 Furniss *et al.* (eds.), *Vogel's Encyclopedia of Practical Organic Chemistry 5th Ed.*, Longman Scientific and Technical Ltd., Essex, 1991, pp. 809-816; 以及 Heller, *Acc. Chem. Res.* 23: 128 (1990)。

所涵蓋的前述化合物的均等物包括與其有相關的、以及具有與其相同的一般性質（例如有抑制 TRPV3 活性的能力）的化合物，其中對於取代基有一或更多處簡單的但不會對化合物功效有負面影響的改變。通常，本發明的化合物可以藉由例如如下所示的一般反應方案中的方法來製造，或藉由其改造，使用容易獲得的起始物質、試劑和習知的合成方法。在這些反應中，也可以使用本身係已知的但沒有在此被提及的變異體。

根據本發明的目的，該化學元素是根據 Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 67th Ed., 1986-87，封面內頁而被鑑認。此外，根據本發明的目的，術語「碳氫化合物」是包括所有具有至少一個氫和一個碳原子的可允許的化合物。廣義而言，可允許的碳氫化合物包括非環狀和環狀、分支的和未分支

的、碳環和雜環、芳香族和非芳香族有機化合物，可以是經取代的或未經取代的。

本發明的化合物也可以在一或更多個組成此化合物的原子中包括非自然比例的原子同位素。例如化合物可以是被放射性同位素放射線標記的，例如氫 (^3H)、碘-125 (^{125}I) 或碳-14 (^{14}C)。不論有無放射線活性，本發明化合物的所有同位素變異物都涵蓋在本發明的範圍內。

不論是作為鍵結或與鍵結垂直出現，符號 \sim 係表示該處是所展現之部位連接到分子其餘部位、固態支持物、等等的地方。

有些本發明的化合物可以未溶劑合物的形式和溶劑合物形式存在，包括水合物形式。通常，溶劑合物形式是均等於未溶劑合物形式的，並且是涵蓋在本發明的範圍中的。有些本發明的化合物可以多重結晶或非晶態形式存在。通常，所有的物理形式在本發明的用途是均等的而且是包含在本發明的範圍內的。

當取代基基團是藉由其習知的化學式表示時，從左至右書寫，它是均等的涵蓋化學上相同的取代基，結構是從右寫至左，例如 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 也寫作 $-\text{OCH}_2-$ ； $-\text{NHS}(\text{O})_2-$ 也代表 $-\text{S}(\text{O})_2\text{HN}-$ ；等等。

術語「醫藥上可接受的鹽類」包括用相當無毒的酸或鹼製造的活性化合物的鹽類，其係根據本文所述之化合物上所找到的特定取代基。當本發明的化合物包括了相當酸的官能基時，鹼加成鹽可藉由將這些化合物的中性形式與

足夠量的想要的鹼接觸而得到，純淨的或在適合的惰性溶劑中。醫藥上可接受的鹼加成鹽的例子包括鈉、鉀、鈣、銨、有機胺基、或鎂鹽、或類似鹽類。當本發明的化合物包括了相當鹼的官能基時，酸加成鹽可以藉由將這些化合物的中性形式與足夠量的想要的酸接觸而得到，純淨的或在適合的惰性溶劑中。醫藥上可接受的酸加成鹽的例子包括那些衍生自無機酸的像鹽酸、氫溴酸、硝酸、碳酸、單氫碳酸、磷酸、單氫磷酸、二氫磷酸、硫酸、單氫硫酸、氫碘酸、或亞磷酸和類似物，以及該鹽類衍生自相當無毒的有機酸類醋酸、三氟醋酸、丙酸、異丁酸、順丁烯二酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、杏仁酸、苯二甲酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、檸檬酸、酒石酸、甲烷磺酸、和類似物。也包括的有胺基酸的鹽類，例如精胺酸和類似物、和有機酸的鹽類像葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸和類似物（參見例如 Berge et al., "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19）。本發明一些特定的化合物包括了鹼性和酸性官能基兩者，可使化合物轉換成鹼或酸加成鹽。

化合物的中性形式較佳的是藉由將鹽類與鹼或酸接觸並且用習知的方法分離母體化合物來製造。化合物的原形式與多種鹽形式有一些物理性質上的不同，例如在極性溶劑中的溶解性，除此之外，該鹽類在本發明的目的中係與化合物的原形式均等的。

說到醫藥製劑，術語「夠低的發熱物質活性」是指不

包含會導致被給藥的個體有不良影響（例如刺激、發燒、發炎、腹瀉、呼吸性窘迫、內毒素休克、等等）的發熱物質含量的製劑。例如，該術語是指涵蓋了不含、或實質上不含內毒素例如脂多醣類（LPS）的製劑。

與 TRPV3 功能相關的疾病、病症、或症狀

在防止或治療疾病或病症或症狀的方法的具體實例中，被給藥的藥劑是會調節 TRPV3 蛋白質含量及/或活性的。在一些具體實例中，該化合物會抑制 TRPV3 蛋白質的表現及/或活性。在其他的具體實例中，該化合物會選擇性抑制 TRPV3 蛋白質的表現。換句話說，在一些具體實例中，相較於一或更多種其他的離子通道活性，該化合物會優先抑制 TRPV3 蛋白質活性。

在本文所提供之防止或治療疾病和病症的方法的特定具體實例中，該疾病或病症可以是例如疼痛或對觸碰敏感，例如與疾病或病症相關的疼痛如癌症疼痛、皮膚疾病或病症如牛皮癬和基底細胞以及扁平細胞癌、神經退化性疾病或病症例如阿耳滋海默症（AD）、帕金森氏症、亨丁頓症、肌萎縮側索硬化症（ALS）、和藉由創傷或其他原因造成的其他腦疾病包括老化、發炎疾病（例如氣喘、慢性阻塞性肺病、類風濕性關節炎、骨關節炎、發炎性腸病、腎小球腎炎、神經性發炎疾病、多發性硬化症、和免疫系統疾病）、癌症或其他增生疾病、腎臟疾病和肝疾病、代謝疾病例如糖尿病。進一步的疾病和症狀包括手術後疼痛、帶狀皰疹後神經痛、纖維肌痛症、以及帶狀皰疹。

因為鈣調控在許多細胞程序中扮演了重要的角色，包括細胞活化作用、基因表現、細胞運輸和凋亡細胞死亡，鈣失衡被認為涉及到這些細胞活性的許多疾病和病症。這些疾病和病症包括皮膚疾病和病症；神經和神經退化性疾病和病症；與許多疾病、病症或症狀相關的發燒；失禁；發炎疾病和病症例如發炎性腸病和克隆氏症；呼吸性疾病和病症例如慢性咳嗽、氣喘和慢性阻塞性肺病（COPD）；消化疾病例如潰瘍和酸逆流；代謝疾病和病症包括肥胖和糖尿病；肝和腎臟疾病和病症；惡性腫瘤包括癌症；老化相關的疾病；以及對疼痛和碰觸敏感。

其他可被治療的疾病或症狀包括 ATP-相關的疾病或病症包括癲癇、認知、嘔吐、疼痛（例如偏頭痛）、氣喘、外周血管疾病、高血壓、免疫和發炎症狀、大腸激躁症、膀胱炎、抑鬱、老化相關的退化性疾病、尿失禁、早洩、囊腫性纖維化、糖尿病、避孕和不孕、和傷口癒合（參見例如 Foresta et al. (1992) *J. Biol. Chem.* 257:19443-19447; Wang et al. (1990) *Biochim. Biophys. Res. Commun.* 166:251-258; Burnstock and Williams, (2000) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 295: 862-869; and Burnstock, *Pharmacol Rev* (2006) 58:58-86）。

描述於本文中的 TRPV3 抑制劑可用來治療任何前述或下面的疾病或症狀，包括治療與任何前述或下面疾病或症狀相關的疼痛。當用在治療方法中時，可以根據想要的給藥的途徑來選擇和調配抑制劑。

a. 對疼痛和觸碰敏感、或疼痛相關的疾病或病症

本文所提供的組成物和方法可以用來防止或治療疼痛或對疼痛和觸碰敏感。疼痛或對疼痛和觸碰敏感可能是暗示了一些疾病、病症或症狀，包括但不限於糖尿病神經病變、胸部疼痛、牛皮癬、濕疹、皮炎、灼傷、皰疹後神經痛（帶狀皰疹）、傷害感受性疼痛、末梢神經病性和中樞神經病性疼痛、慢性疼痛、癌症和腫瘤疼痛、脊髓損傷、擠壓傷和創傷誘發的疼痛、偏頭痛、腦血管和血管疼痛、鐮形細胞疾病疼痛、胰炎相關的疼痛、類風濕性關節炎疼痛、肌肉骨骼疼痛包括治療骨關節炎和類風濕性關節炎的徵象和症狀、口面部和面部疼痛包括牙齒與癌症相關的、下背或骨盆疼痛、手術切口相關的疼痛、發炎和非發炎疼痛、內臟疼痛、心理性疼痛和軟組織發炎疼痛、纖維肌痛症相關的疼痛、和反射性交感失養症（複雜性區域疼痛症候群）。本發明的化合物和方法可用來治療慢性、以及急性疼痛。慢性或急性疼痛可以是損傷、年齡、或病症的結果。

已有其他的離子通道被認為涉及疼痛的感受或傳達。例如已辨認出 N 型鈣通道係涉及突觸傳導，它會將疼痛訊號從感覺傳入神經細胞傳到中樞神經系統。有一些天然生成的會特定阻斷 N 型鈣通道的胜肽神經毒素已顯示在許多動物疼痛模式中可作為相當有效和效力高的止痛劑，包括發炎和神經病性疼痛模式。已有的證據顯示 N 型鈣通道阻斷劑至少是和鴉片劑一樣有效，沒有一些典型的鴉片劑副

作用（例如呼吸性抑鬱）且止痛效果並不受耐受性影響。

也顯示了由 5-阿法-降低的神經類固醇所誘發的有效末梢止痛是部分由影響 T 型 Ca^{2+} 通道而被介導的 (Pathirathna et al., Pain. 2005 Apr;114(3):429-43)。

乙琥胺 (ethosuximide) 是一種抗癲癇以及相當有選擇性的 T 型鈣通道阻斷劑，也被顯示可高度有效的逆轉由常用的細胞毒素太平洋紫杉醇或長春新鹼所造成的神經病性疼痛 (Flatters and Bennett, Pain. 2004 May;109(1-2):150-61)。

普瑞巴林 (pregabalin) 是一種新穎的藥物，會與電壓門控性鈣通道的阿法 (2) - 德爾他蛋白質次單元交互用，是糖尿病神經病變疼痛有效且安全的一種治療 (Richter et al., J Pain. 2005 Apr;6(4):253-60)。

前述證明了許多非 TRP 通道涉及了疼痛的感受或傳達。特定而言，前述證明了許多鈣通道係涉及疼痛。

TRPV3、以及 TRPV1 和 TRPV4 的表現是與涉及疼痛的情形一致的。TRPV3 是表現在疼痛感覺神經元中，而此表現是在損傷之後向上調控的 (Smith et al., 2002)。此外，TRPV3 大量的表現在皮膚。所以，治療疼痛的方法包括給藥 (i) TRPV3 功能拮抗劑；(ii) TRPV3 和 TRPV1 及/或 TRPV4 功能的選擇性拮抗劑組合物；或 (iii) 會抑制 TRPV3 的功能、TRPV1、和 TRPV4 的 pan-TRP 抑制劑。

除了 TRPV 家族成員，其他的 TRP 通道也被認為涉及疼痛感受及/或感覺。例如，有些 TRPM 通道包括 TRPM8

已被認為涉及疼痛的感受及/或感覺。所以，在一些具體實例中，本發明的方法包括藉由給藥 (i) 選擇性 TRPV3 拮抗劑和選擇性 TRPM8 拮抗劑的組合物；(ii) 選擇性 TRPV3 拮抗劑、選擇性 TRPM8 拮抗劑、和一或更多的選擇性 TRPV1 及/或 TRPV4 拮抗劑的組合物；(iii) 會拮抗 TRPV3 和 TRPM8 功能的交叉 TRP 抑制劑；或 (iv) 會拮抗 TRPV3、TRPM8、與一或更多 TRPV1 和 TRPV4 功能的 pan 抑制劑來治療疼痛。

不被理論所限制，發明人提出了 TRPV3 拮抗劑如何能幫助降低疼痛的一種可能的機制。TRPV3 拮抗劑可使細胞過度極化。這會導致神經元啟動減少及/或降低作用電位頻率。此外，TRPV3 抑制劑可降低鈣流入損傷的細胞中並且可防止有時候伴隨著損傷而來的鈣依賴性的基因表現改變。然而，不管作用的機制，可得的表現分析、電生理和藥理學的功效研究支持使用 TRPV3 拮抗劑來治療疼痛。

這些發現是有點意料之外的，因為由分析 TRPV3 基因刪除鼠 (knock out mice) 而產生的不確定性和爭議性。已報導 TRPV3 缺失鼠 (null mice) 感覺溫度的能力不足，但是有感覺疼痛的能力 (Moqrich et al., 2005, Science 307: 1468-1472)。此發現與先前的報導矛盾，先前報導說 TRPV3 缺失鼠具有正常的熱閾限，但是無法對於紅藻膠或 CFA 產生熱痛覺過敏 (Smith et al., 2004, Society for Neuroscience Abstracts)。

b. 皮膚疾病或病症

鈣通過皮膚細胞細胞膜而流入是牽涉皮膚表皮細胞分化的關鍵訊號要素 (Dotto, 1999 Crit Rev Oral Biol Med 10:442-457)。調控或調節鈣進入的路徑因此是皮膚細胞生長的關鍵控制點，可治療或防止特徵在於表皮增殖的皮膚疾病或病症，這是皮膚細胞增生太快並且分化不良的狀況。這些疾病包括牛皮癬、以及基底和扁平細胞癌。牛皮癬估計影響了高達七百萬的美國人，使得患者受到輕微至非常不舒服的痛苦，容易受到二次感染，以及由於受感染部位外形不佳而產生的心理衝擊 (Lebwohl and Ali, 2001 J Am Acad Dermatol 45:487-498)。皮膚的基底細胞癌 (BCC) 和扁平細胞癌 (SCC) 佔了美國每年診斷出的所有癌症的至少三分之一。每年有大於一百萬的新個案被報導出來，而且發生率在增加中。雖然是相當無侵略性的、緩慢生長的癌症，但是 BCC 有明顯的局部組織破壞和外形不佳。SCC 是較有侵略性的，因此有甚至更大的併發症。此外，因為 80% 的損害是在頭和頸部，而另外 15% 是在肩、背或胸部，所以皮膚的 BCC 和 SCC 對於患病患者的外觀和生活品質有顯著的衝擊。

有許多皮膚疾病會伴隨有發癢 (搔癢)。搔癢和疼痛有許多機制上的相似處。兩者都與 C-纖維活化作用有關，兩者都起因於溫度和發炎媒介者的增加，以及兩者都可藉由鴉片劑來減輕。降低神經元激發性 (excitability)，尤其是 C-纖維激發性可減輕與透析、皮炎、懷孕、野葛 (poison ivy)、過敏、皮膚乾燥、化學治療和濕疹有關的搔癢。

粉刺是複合病因的皮膚疾病。在許多的因素中，皮脂腺分泌油脂導致產生粉刺。因為 TRPV3 也在皮脂腺中表現，並且已被顯示可以在其他皮膚細胞中調控分泌作用，所以拮抗 TRPV3 功能可降低粉刺的徵象和症狀。

c. 神經病學或神經退化性疾病和病症

神經退化性疾病和病症包括但不限於阿耳滋海默症 (AD)、帕金森氏症、亨丁頓症、肌萎縮側索硬化症 (ALS)、以及其他由創傷或其他因素包括老化所造成的腦疾病。

在許多神經退化性疾病以及起因於腦損傷疾病的與鈣訊號傳導有關的機制可以被改變。例如，與對照組相較，來自罹患 AD 患者的纖維原細胞或 T-淋巴細胞一貫的會展現出從細胞內庫存中增加 Ca^{2+} 的釋放 (Ito et al. (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 91:534-538; Gibson et al. (1996) Biochem. Biophys. ACTA 1316:71-77; Etchenberrigaray et al. (1998) Neurobiology of Disease, 5:37-45)。與這些觀察一致，早熟素 (presenilin) 基因 (PS1 或 PS2) 的突變與家族性 AD (FAD) 已被顯示會增加 InsP3 所介導的從內部庫存釋放 Ca^{2+} (Guo et al. (1996) Neuro Report, 8:379-383; Leissring et al. (1999) J. Neurochemistry, 72:1061-1068; Leissring et al. (1999) J. Biol. Chem. 274(46):32535-32538; Leissring et al. (2000) J. Biol. Chem. 149(4):793-797; Leissring et al. (2000) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 97(15):8590-8593)。此外，PS1 或 PS2 的突變與 AD 中類澱粉蛋白 肽生成增加被認為是與細胞內鈣含量降低有關

(Yoo et al. (2000) Neuron, 27(3):561-572) 。

實驗創傷性腦損傷已被顯示會對腦中 Ca^{2+} 濃度引起大規模的干擾，可能會導致進一步的神經元傷害。細胞內的 Ca^{2+} 可以藉由許多不同的離子通道而增加。當在急性創傷後期間給藥通道阻斷劑，已有進一步顯示通道阻斷劑對於治療神經性運動機能功能不良有用 (Cheney et al. (2000) J. Neurotrauma, 17(1):83-91) 。

d. 發炎疾病和病症

本文所提供的組成物和方法也可用來治療發炎疾病。這些疾病包括但不限於氣喘、慢性阻塞性肺病、類風濕性關節炎、骨關節炎、發炎腸病、腎小球腎炎、神經發炎疾病例如多發性硬化症、和免疫系統疾病。

發炎媒介者活化嗜中性球 (PMN) 是藉由增加細胞溶質的鈣濃度 ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) 而部分達成的。一些鈣通道所介導的鈣流入尤其是被認為在 PMN 活化作用中扮演了重要的角色。已顯示創傷會增加 PMN 鈣池調控 (store-operated) 的鈣流入 (Hauser et al. (2000) J. Trauma Injury Infection and Critical Care 48 (4):592-598) ，還有起因於增加的鈣池調控鈣流入的延長的 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 升高會改變與趨化因子的刺激-反應耦合以及在損傷之後導致 PMN 功能不良。因此，透過鈣池調控鈣通道來調節 PMN $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 可用來調控 PMN 所介導的發炎並且在損傷、休克或敗血症之後節約心血管功能 (Hauser et al. (2001) J. Leukocyte Biology 69 (1):63-68) 。

末梢神經病變例如糖尿病神經病變是涉及神經元和發炎兩者的一種特殊症狀。不被機械式理論所限制，本發明的 TRPV3 拮抗劑可用來治療末梢神經病變，包括但不限於糖尿病神經病變。除了用來治療末梢神經病變（例如減少發炎），標題抑制劑還可以用來減少與末梢神經病變有關的疼痛。

e. 癌症和其他增生疾病

除了上述的皮膚癌，本文所提供的組成物和方法也可以用來治療惡性腫瘤，包括但不限於淋巴網狀來源的惡性腫瘤、膀胱癌、乳癌、結腸癌、子宮內膜癌、腦癌和頸癌、肺癌、黑色素瘤、卵巢癌、前列腺癌和直腸癌。細胞內鈣含量在癌細胞的細胞增生中扮演了重要的角色(Weiss et al. (2001) International Journal of Cancer 92 (6):877-882)。

此外，與癌症或癌症治療有關的疼痛是慢性疼痛重要的起因。骨癌例如骨肉瘤被認為是特別痛的，而末期骨癌患者可能需要鎮靜劑來忍受劇烈的和持續的疼痛。所以，本發明的 TRPV3 拮抗劑代表了一種治療疼痛的有效的合適的醫療劑，例如與癌症或癌症治療有關的疼痛。

癌症治療不僅疼痛，還可能甚至對健康組織有毒性。有些化學醫療藥劑會造成疼痛的神經病變。所以，本發明的 TRPV3 拮抗劑代表了治療與會造成神經病變之癌症治療有關的疼痛及/或發炎的一種有效的合適的醫療劑。

前列腺素的主要功能是保護胃黏膜。包括在此功能中的是調節人類胃細胞的細胞內鈣含量，這在細胞增生扮演

了關鍵性的角色。所以，藉由非類固醇抗發炎藥物 (NSAID) 抑制前列腺素可抑制鈣流入胃細胞 (Kokoska et al. (1998) *Surgery (St Louis)* 124 (2):429-437)。最能有效舒緩發炎的 NSAID 也會造成最大的胃腸傷害 (Canadian Family Physician, January 1998, p. 101)。因此，獨立調節特定細胞種類的鈣通道的能力可幫助減輕抗發炎治療的這些副作用。

f. 肝的疾病和病症

本文所提供的組成物和方法也可用來治療肝的疾病和病症。這些疾病和病症包括但不限於酒精引起的肝疾病、肝損傷，例如起因於移植、肝炎、癌症、和肝硬化。

細胞內鈣含量已被認為涉及到慢性肝病 (Tao et al. (1999) *J. Biol Chem.*, 274(34):23761-23769) 以及在冷保存-溫復氧之後的移植損傷 (Elimadi et al. (2001) *Am J. Physiology*, 281(3 Part 1):G809-G815)。慢性乙醇消耗已被顯示會藉由調節細胞內鈣含量部分損害肝再生 (Zhang et al. (1996) *J. Clin. Invest.* 98(5):1237-1244)。

g. 腎臟疾病和病症

本文所提供的組成物和方法也可用來治療腎臟疾病和病症。腎系膜細胞 (mesangial cell) 增殖通常是這些疾病和病症的主要特徵。這些疾病和病症可以是免疫或其他的損傷機制所造成的，包括 IgAN、膜狀增生性腎小球腎炎或狼瘡腎炎。不均衡的控制腎系膜細胞複製看來也在進行性腎衰竭的致病機轉中扮演了重要的角色。

腎系膜(mesangial)細胞在正常的成人腎臟中的更換率是非常低的，更新率低於 1%。腎絲球/腎臟疾病的顯著的是腎系膜細胞增殖，係因為腎系膜細胞升高的增生速率或降低的細胞損失。當腎系膜細胞增生被誘發而沒有細胞損失時，例如因為絲裂原刺激，會產生系膜增殖性腎小球腎炎。數據顯示腎系膜細胞生長的調控因子（尤其是生長因子）會藉由調控一些鈣通道來作用（Ma et al. (2001) J. Am. Soc. of Nephrology, 12:(1) 47-53）。細胞內鈣含量的調節因子可藉由抑制腎系膜細胞增生來幫助治療腎絲球疾病。上皮鈣通道 CaT2 也被認為涉及高鈣尿症和腎結石的形成（Peng et al. (2000) J. Biol. Chem., 275(36):28186-28194）。

h. 失禁

失禁是影響男性和女性的顯著的社交和醫療問題。失禁具有許多成因，包括但不限於年齡、懷孕、放射線照射、手術、損傷、和膀胱或支撐尿道的肌肉組織的疾病。

本文所提供的組成物和方法可用來治療失禁。動物模式的失禁通常是與自發動作電位頻率增加和平滑肌細胞慢性去極化有關。證據顯示非選擇性陽離子流動會導致此去極化作用。由於 TRPV3 mRNA 已知可在膀胱中表現，所以 TRPV3 拮抗劑可以用來治療失禁。

i. 溫度調控

因為離子流動對於動脈收縮和舒張的影響，標題化合物也可以用來影響體溫調控，例如降低發燒。此外，因為

TRPV3 通道是牽涉到感受和感覺熱刺激的熱反應性通道，所以 TRPV3 拮抗劑可用來調節熱、溫暖、或升高的溫度的感覺。

在更年期，有許多女性會經歷到潮熱。潮熱的特徵在於流汗、不舒服、以及通常會不均衡的感覺其週遭的溫度。潮熱的症狀可以是非常嚴重的，並且會干擾睡眠和其他日常活動。此外，更年期不是只是女性變老所經歷的症狀。過早停經、以及伴隨的症狀會因為荷爾蒙的失調、一些藥物、癌症或女性生殖道的其他疾病、以及部分或全部子宮切除而被誘發。因此，更年期和其症狀會被大量的跨越不同年齡範圍的女性所經歷到。

在一些具體實例中，本發明的 TRPV3 拮抗劑可用來降低感知與潮熱有關的熱和溫度。本發明的 TRPV3 拮抗劑可以單獨給藥、或可作為醫療法的一部分來降低與更年期相關的症狀。舉例而言，本發明的 TRPV3 拮抗劑可以單獨給藥或與荷爾蒙治療一起給藥（例如動情素替代治療）來降低與更年期有關之症狀的嚴重性。

i. 高血壓

電壓門控性鈣通道的阻斷劑是屬於原先發展來治療高血壓的藥物種類。這些阻斷劑會抑制鈣流入心臟和動脈的肌肉細胞。因為鈣是這些肌肉收縮所必須的，所以這些阻斷劑會藉由減少心臟收縮反應的力量和舒張動脈的肌肉壁來降低血壓。雖然 TRPV3 不是電壓門控性鈣通道，但它仍然是調控鈣恆定性、以及平衡細胞和組織中其他離子的手

段。所以，本發明的 TRPV3 拮抗劑可用來治療高血壓。標題化合物的其他用途包括了可以（全部或部分）被改善的其他症狀，係藉由舒張血管的肌肉壁。例示的症狀包括頭痛和偏頭痛。

k. 毛髮損失

TRPV3 剔除鼠有顯著的毛髮損失特徵。所以，本發明的 TRPV3 拮抗劑可用來促進毛髮損失或抑制體毛的生長。舉例而言，本發明的 TRPV3 拮抗劑可以局部施用在皮膚上來促進毛髮損失或抑制體毛生長。在這些具體實例中，TRPV3 拮抗劑係作為脫毛劑來促進毛髮損失或抑制體毛生長。當用在此方式時，一或更多的 TRPV3 拮抗劑可以被單獨使用或與其他的脫毛劑一起使用。此外，一或更多的 TRPV3 拮抗劑可被用來作為其他的毛髮移除術如脫臘或剃毛的補足方法。在這些方式中，TRPV3 拮抗劑可以被單獨使用或作為毛髮移除療法的一部分來減少或去除不想要的體毛。例示的不想要的體毛包括但不限於腳毛、手毛、背毛、上嘴唇毛、胸毛、比基尼區域的毛、腋毛、和屁股毛。

此外或者，TRPV3 拮抗劑可以被全身性給藥來促進體毛的損失或防止體毛的生長。

在任何前述當中，TRPV3 拮抗劑適當的提供了一種改善的方法可以來減少或消除不想要的體毛。因為 TRPV3 拮抗劑有抑制疼痛的活性，所以單獨使用它或作為毛髮移除療法的一部分可提供一種改善的方法，可比目前使用的脫臘法和化學脫毛劑來說，以較輕微的不舒適來移除體毛。

如前所述，能拮抗 TRPV3 功能的化合物可用來治療許多疾病、損傷、疾病、和症狀。在一些具體實例中，TRPV3 抑制劑可用來治療疼痛。如前所述，TRPV3 抑制劑可用來治療因為損傷或病症所引起的疼痛、以及因為治療而導致的疼痛。例示的疼痛種類包括傷害感受性疼痛、發炎疼痛、以及神經病性疼痛。這些疼痛可以是慢性的或急性的。TRPV3 抑制劑可用來治療一或更多的任何前述種類的疼痛。在一些具體實例中，TRPV3 抑制劑可用來治療傷害感受性疼痛。在一些其他的具體實例中，TRPV3 抑制劑可用來治療發炎疼痛。在一些其他的具體實例中，TRPV3 抑制劑可用來治療神經病性疼痛。

如前所述，TRPV3 抑制劑尤其可以用來治療與癌症、骨關節炎、類風濕性關節炎、皰疹後神經痛、灼傷、以及前述的其他徵兆有關的疼痛。進一步說明之，可使用本發明的化合物之其他例示的徵兆包括口部疼痛、法布立氏症、複合性局部疼痛症候群、胰炎、以及纖維肌痛症症候群。

法布立氏症

手部和腳部的不明確的疼痛不適是其表現出來的特徵。這些症狀稱為肢體感覺異常，因為它反映出末梢神經病變，是該疾病常見的表現形式。此疼痛可以是片斷性的和慢性的。急性片段性可以藉由曝露於極端溫度、壓力、情緒、及/或疲勞而觸發。

纖維肌痛症

纖維肌痛症（FMS；纖維肌痛症症候群）是一種常見的肌肉骨骼疼痛和疲勞疾病。纖維肌痛症的特徵在於肌肉、韌帶、和腱疼痛。該症狀會影響女性更甚於男性，且會發生在所有年齡層的人。總體而言，FMS 被估計會困擾 3-6% 的人口。

患者描述纖維肌痛症的疼痛是深層的肌肉痛、抽動、刺痛、和刺痛。該疼痛有時包括了劇烈的灼傷感覺。該疼痛和僵硬通常在早晨或在反覆使用特定肌肉群之後較嚴重。

此外，從輕微到使無能的各種程度的疲勞通常是與纖維肌痛症有關。纖維肌痛症的其他症狀包括胃腸症狀。大腸激躁症和類 IBS 症狀例如便秘、腹瀉、頻繁的腹部疼痛、腹部氣體、和噁心會發生在大約 40 至 70% 的 FMS 患者中。酸逆流或胃食道逆流症（GERD）的發生頻率是相似的。

FMS 另一個常見的以及衰弱的症狀是慢性頭痛，包括偏頭痛和緊張性頭痛。這些頭痛有大約 70% 的 FMS 患者經歷到。此外，FMS 患者通常會經歷到顫下頷關節功能不良症候群（也稱為 TMJ），它會產生頷、牙齒、和嘴疼痛。TMJ 也會使頭痛惡化。

FMS 其他常見的症狀包括（但不限於）經前症候群以及疼痛期；胸痛；晨起的關節僵硬；認知或記憶損傷；麻木和刺痛感覺；肌肉抽動；膀胱過敏；四肢腫脹感；皮膚敏感；眼乾和嘴乾；頭昏眼花；以及協調性受損。此外，患者通常會對氣味、大的噪音、和亮光敏感。

FMS 的成因仍不明。然而，該疾病的發作已被與感染（病毒的或細菌的）、類風濕性關節炎、狼瘡、以及甲狀腺功能不足連結在一起。而這些和其他可能的觸發因素之間的連結並不清楚。

FMS 對於患者的影響是直接與疼痛和疲勞的程度有關的。疼痛可以嚴重到干擾正常的工作或家庭運作。目前對於 FMS 尚無良方，而目前的治療主要是著重在改善睡眠（降低疲勞）和治療疼痛。本發明的化合物可以用來幫助控制與 FMS 有關的疼痛。這些疼痛包括但不限於頷、牙齒、和嘴的口部疼痛。這些疼痛也包括了非口部的肌肉骨骼疼痛、因為頭痛引起的疼痛、以及因為胃腸症狀引起的疼痛。

複合性局部疼痛症候群（CRPS；也稱為慢性區域性疼痛症候群）是一種慢性疼痛症狀。CRPS 以前稱為射性感失養症（RSD）。CRPS 是一種慢性、疼痛的、以及越來越嚴重的神經病症狀，會影響皮膚、肌肉、關節、和骨骼。該症候群通常會發生在受損傷的肢幹，例如受傷的腿或手術後。然而，有許多情況是指有牽涉到輕微的損傷，例如扭傷，通常不會產生可辨認出來的損傷事件。CRPS 牽涉到與損傷的嚴重性不相稱的持續、劇烈的疼痛。隨著時間過去，該疼痛更惡化，而沒有改善。

雖然 CRPS 會影響身體的許多區域，它最常影響的是手臂、腿、手、或腳。通常該疼痛會在四肢的一處開始，隨著時間過去會擴散至包括整個肢幹或甚至包括不同的肢幹。典型的特徵包括受影響的肢幹或身體部位的皮膚顏色

和溫度會顯著的改變，伴隨著劇烈的灼傷疼痛、皮膚敏感、冒汗、和腫脹。

通常，CRPS 分為兩種。第 I 型是在沒有突發的神經損傷下發生 - 雖然可能有一些其他種類的突發損傷。第 II 型（之前稱為灼痛）是發生在神經損傷後。這些種類只是用來描述，與症狀學或預後無關。

國家神經病學疾病和中風機構（NINDS）有報導 2% 至 5% 的末梢神經損傷患者以及 12% 至 21% 的身體一側麻痺（半身不遂）的患者會發展出反射性交感失養症的併發症。美國反射性交感失養症症候群協會（RSDSA）報導該症狀會在 1-2% 的骨折後發生。

與 CRPS 發作有關的突發事件包括下面：腦損傷、心臟疾病、心臟病、感染、身體一側麻痺（半身不遂）、放射線治療、反覆動作疾病（例如腕道症候群）、脊髓疾病、手術、和創傷（例如骨折、槍傷、車禍）。然而，在 10-20% 的例子中，沒有發現有突發事件。請注意，CRPS 發作前的損傷可能是明顯的或可能並不明顯。

CRPS 的症狀會以三個階段發展。急性階段是發生在最開始的 1 到 3 個月，可包括灼傷疼痛、腫脹、對觸碰的敏感度增加、受影響的區域的毛髮和指甲的生長加快、關節疼痛、以及顏色和溫度改變。營養不良階段會有持續的疼痛和腫脹。受影響的肢體通常會觸碰感覺涼爽以及看起來帶藍色。典型的有肌肉僵硬和荒廢（萎縮）、和提早骨質流失（骨質疏鬆）。這些症狀通常是在該疾病發生之後

3 到 6 個月產生。在萎縮性階段，皮膚變得冰冷和有光澤、肌肉僵硬增加以及無力發生，且症狀會擴散至另一肢幹。

其他的症狀包括：灼傷疼痛、對於觸碰極度敏感、皮膚顏色改變（紅或帶藍色）、皮膚溫度改變（熱或冷）、關節疼痛、腫脹（浮腫）、頻繁感染、肌肉僵硬、肌肉痙攣、震顫、無力、皮炎、濕疹、過度出汗、和偏頭痛。TRPV3 抑制劑不僅可用來治療與 CRPS 有關的疼痛，也可以舒緩許多這些其他的症狀，包括皮炎、濕疹、和偏頭痛。

罹患 CRPS 的患者通常會遭受抑鬱和焦慮之苦，因為該疾病對於其生活品質的衝擊。

目前對於 CRPS 並無良方，因此治療典型的是著重在舒緩疼痛症狀。醫生可開局部止痛劑、抗抑鬱劑、皮質類固醇、和類鴉片藥方來舒緩疼痛。然而，關於這點，沒有藥物或藥物組合可對症狀產生一致的長效改善。其他的治療可包括物理治療、交感神經阻斷、脊髓刺激、和鞘內藥物泵來透過脊髓遞送類鴉片和局部麻醉藥劑。

治療的目標是控制疼痛以及盡可能維持受影響之肢幹的活動力。已有設計出個人化的治療計畫，其通常係組合物理療法。目前，係使用物理治療、藥物、神經阻斷、和心理社會支持。根據本發明的 TRPV3 抑制劑可用來取代一或更多的目前的物理療法或是一或更多的目前的物理療法之外的選擇。例如，TRPV3 抑制劑可作為目前藥物的替代品，但是結合了物理治療。

TRPV3 抑制劑提供了控制 CRPS 患者疼痛的一種選

擇。TRPV3 抑制劑可以與任何目前的藥物合併使用來治療 CRPS 患者。或者，TRPV3 抑制劑可以作為替代性的藥物。

除了藥物治療之外，CRPS 患者還常常會接受物理治療。可以在物理治療之外也使用 TRPV3 抑制劑。物理治療對於幫助維持受影響之肢幹的動作和功能程度是重要的。適當的疼痛控制（例如使用 TRPV3 抑制劑）不僅可以增加患者的舒適度，也可幫助物理治療的進行。

雖然會使用特定的治療組合來控制 CRPS 患者的疼痛，但是心理支持通常是關鍵的。TRPV3 抑制劑可與心理支持合併使用。

本發明的 TRPV3 抑制劑可用來治療 CRPS。舉例來說，本發明的 TRPV3 抑制劑可用來幫助舒緩與 CRPS 有關的疼痛。TRPV3 抑制劑可以單獨使用或作為整體療法的一部分來幫助控制與 CRPS 有關的疼痛和其他症狀。疼痛控制對於 CRPS 患者而言是維持有意義的生活品質重要的。此外，有效的疼痛控制可使患者參予物理治療來幫助維持受影響之肢幹的移動性和用途。

胰炎是胰臟的發炎。胰臟是胃之後的大腺體並且靠近十二指腸。通常，消化酵素在到達小腸之前不會變成活性的，在小腸中消化酵素開分解食物。但是如果這些酵素在胰臟中變成活性的，它會開始「分解」胰臟本身。

急性胰炎會突然發生，持續短的時間，並且通常會消失。慢性胰炎本身不會消失，並且會導致胰臟的緩慢破壞。任一者都會造成嚴重的併發症，包括出血、組織壞死、和

感染。

急性胰炎可以是具有許多併發症的嚴重的、有生命危險的疾病。每年在美國約有 80,000 個例子發生，而這些例子中的大約 20 個百分比是嚴重的。

急性胰炎通常是（雖然並非專有的）由膽石或酒精濫用造成的。急性胰炎通常是從上腹部疼痛開始的，可能會持續幾天。該疼痛可能是嚴重的並且可能會變成持續性的。該疼痛可以是侷限在腹部或者會擴散到背部和其他區域。有時候，以及對有些患者來說，該疼痛是突然的和劇烈的。其他時候，或對其他患者而言，該疼痛開始時是輕微的疼痛，進食之後會變糟。罹患急性胰炎的人常常看起來和感覺起來非常的有病容。其他症狀可包括腫脹以及敏感的腹部、噁心、嘔吐、發燒、和脈搏快。嚴重的急性胰炎情況會造成脫水和低血壓，而且甚至會導致器官衰竭、內出血、或死亡。

急性胰炎發作時，血中澱粉酵素和脂肪酶的含量通常會增加至少 3 倍。也會發生血中葡萄糖、鈣、鎂、鈉、鉀、和重碳酸鹽含量改變。

目前的治療是取決於發作的嚴重性。通常，治療是用來維持生命的身體功能、控制疼痛、以及防止併發症。雖然急性胰炎典型的會在幾天內消失，但是在發作時控制疼痛通常是必要的。TPRV3 抑制劑可用來舒緩與急性胰炎有關的疼痛。

慢性胰炎 - 如果對胰臟的損傷持續，會發展成慢性

胰炎。當消化酵素攻擊和摧毀胰臟和附近組織時會產生慢性胰炎，造成疤和疼痛。慢性胰炎可以是因為酒精中毒造成的，或因為受阻的、受傷的、或窄化的胰管造成的。此外，遺傳因子似乎會影響該疾病，而在一些情況下，並沒有可被認出的成因（俗稱原發性胰炎）。

大多數罹患慢性胰炎的人會有腹部疼痛。當進食或飲用時，該疼痛會加劇，會擴散到背部，或變成持續的以及使其失去能力。其他的症狀包括噁心、嘔吐、體重減輕、和脂性糞。

舒緩疼痛是治療慢性胰炎的第一個步驟。一旦疼痛被控制住了，則進行高碳水化合物和低脂的飲食計畫。胰酵素可用來幫助彌補受傷胰臟的酵素生成降低。有時候需要胰島素或其他藥物來控制血中的葡萄糖。

雖然典型的是使用藥物治療來控制疼痛，但是也可能需要手術來舒緩疼痛。手術可用來排乾擴大的胰管或甚至用來移除嚴重損傷的胰臟部位。

慢性胰炎通常會出現疼痛。舉例而言，有大約 75% 的酒精引起的慢性胰炎患者會出現疼痛、有 50% 晚發型原發性慢性胰炎的患者會出現疼痛、以及有 100% 早發型原發性慢性胰炎的患者會出現疼痛（DiMagno, 1999, *Gastroenterology* 116(5): 1252-1257）。

少數有疼痛的患者具有容易辨識的損傷，相當容易用手術或內視鏡來治療。在其他患者中，疼痛通常被認為是有許多因素造成的，包括升高的胰臟內壓力、局部缺血、

和纖維化。然而，不被理論所限制，這些現象不像是引起疼痛的原因。取而代之的是，疼痛可能是起因於神經元感覺的背景雜訊，是由神經束膜損傷和隨後神經曝露於發炎媒介子和產物所誘發的。

由於有效控制罹患慢性胰炎之患者的疼痛是重要的，所以治療疼痛症狀的其他療法是重要的以及有用的。TRPV3 抑制劑可用來控制與慢性胰炎有關的疼痛。TRPV3 抑制劑可單獨使用或作為整體醫療治療計畫的一部分來控制罹患慢性胰炎的患者。舉例而言，TRPV3 抑制劑可與胰酵素及/或胰島素合併給藥，作為用來控制罹患慢性胰炎的地方的醫療法的一部分。

口部疼痛是一種特別種類的疼痛，可以用本發明的 TRPV3 抑制劑來治療。術語「口部疼痛」是指嘴、喉嚨、唇、牙齦、牙齒、舌頭、或頷的任何疼痛。不論疼痛的成因以及不論該口部疼痛是特定疾病、損傷、或症狀原發性或繼發性的症狀，都使用此術語。

口部疼痛有許多可能的成因。在一些具體實例中，口部疼痛是由嘴、頷、牙齒、牙齦、喉嚨、唇、或舌頭的損傷或病症造成的。在一些其他的具體實例中，口部疼痛是起出影響身體另一部位的損傷或病症的結果。在又一其他的具體實例中，口部疼痛是治療嘴或身體另一部位之損傷或病症的治療的副作用。TRPV3 抑制劑可用來治療口部疼痛，不論其成因為何。

所有的疼痛都對患者的健康和福祉有嚴重的負面影

響。然而，口部疼痛可能對於患者的健康和生活品質具有特別有害的影響。尤其，口部疼痛會干擾正常的進食和飲用。因此，具有口部疼痛的個體容易有體重減輕、營養失調、和脫水。在一些例子中，口部疼痛會干擾水合作用和營養非常顯著，以致於需要靜脈內、鼻胃管、或其他人工的支持（例如管餵及/或水合作用）。此外，口部疼痛會干擾正常的口部衛生。糟糕的口部衛生會進一步惡化許多口部疼痛的成因，例如因為感染或膿瘡而引起的口部疼痛。

在一些具體實例中，口部疼痛是由嘴潰瘍、痛、或其他傷害所造成的。舉例來說，口部疼痛可以是由嘴的舌頭、牙齦、唇、喉嚨、或其他組織潰瘍、痛、或其他傷害造成的。或者或除此之外，口部疼痛可以是由嘴的喉嚨、舌頭、牙齦、唇、或其他組織發炎造成的。發炎可能會伴隨著潰瘍或其他傷害，或者發炎可能會在形成潰瘍或其他傷害之前發生或沒有形成潰瘍或其他傷害。

本發明涵蓋了治療口部疼痛，其係藉由本文所述的任何給藥途徑來給藥 TRPV3 抑制劑。在一些具體實例中，用於治療口部疼痛的 TRPV3 抑制劑是口服給藥。治療口部疼痛的較佳的用於口服給藥 TRPV3 抑制劑的製劑是漱口藥、凝膠、牙膏或其他膏狀物、液體、錠劑，透過棉花棒、或牙膠或牙科器具。給藥的製劑和特定方法會取決於患者口部疼痛原因、整體健康和醫療症狀、疼痛的嚴重性、以及患者同時接受的其他藥物或醫療。醫療從業人員可以容易

的決定用於特定患者的最適調配物。

下面所提出的症狀是用來描述會導致口部疼痛的不同病原學的損傷和病症的範圍。根據本發明，本發明涵蓋了給藥 TRPV3 抑制劑來治療或防止口部疼痛。在一些具體實例中，本發明的化合物可以口服給藥，例如凝膠、膏狀物、漱口藥、或其他口服製劑，來幫助治療或防止與任何損傷、疾病、或症狀有關的口部疼痛。不論特定的調配物，本發明的給藥涵蓋了藉由例如直接施用在受影響的嘴區域、沖洗整個嘴、經由棉花棒、經由注射、或在牙膠上或其他牙科器具。

在任何的這些症狀中，本發明涵蓋了單獨給藥 TRPV3 抑制劑、或與一或更多種適用於特定損傷或症狀的其他化合物或治療法組合給藥。

口腔黏膜炎

口腔黏膜炎也稱為口腔炎是許多癌症治療常見的一種併發症。接受全身性化學治療及/或局部放射線治療的患者常會產生非常疼痛的口腔黏膜潰瘍。這個副作用並非侷限於罹患腦癌和頸癌的患者，而是一種會為大約 40% 的所有化學治療患者帶來痛苦的一種使其衰弱的副作用 (Prevention and Treatment of Oral Mucositis in Cancer Patients, 1998, Best Practice: 2, pages 1-6)。

口腔黏膜炎是非常的疼痛的。此外，口腔黏膜炎會干擾癌症患者正常的營養和水合作用。因為接受化學治療及/或放射線治療的患者已是處於受損狀態，進一步干擾營養

和水合作用會嚴重破壞患者的健康。此外，這些潰瘍會增加受感染風險。這個風險對於免疫系統受損的患者尤其劇烈。處於會產生機運性感染的特別風險的患者的例子是其治療包括了移除一或更多個淋巴結的患者、之前的接受過高劑量化學治療以準備骨髓或幹細胞移植的患者、以及具有潛在免疫抑制疾病的患者（例如 HIV 或肝炎）。

潰瘍病

潰瘍病也稱為鵝口瘡潰瘍（口瘡），可以是相當小和看不見的。然而，它常常是疼痛的、持續的以及惱人的。潰瘍病嘴部的淺潰瘍，會使進食和說話不舒服。它可能會發生在舌頭、軟顎、臉頰內或唇、或牙齦基部。潰瘍病與唇皸疹的不同之處在於潰瘍病會發生在嘴的內部軟組織以及無傳染性。相反的，唇皸疹幾乎都會從唇開始而且通常不會擴散至嘴的軟組織。此外，唇皸疹是由皸疹病毒引起的，因此相當有傳染性。

研究人員一般相信壓力或組織損傷會造成潰瘍病發作。在一些例子中，小的損傷例如咬到嘴巴裡面或吃到粗製的食物會引起潰瘍病。其他成因包括：（i）有缺陷的免疫系統功能；（ii）營養問題，例如缺乏維他命 B-12、鋅、葉酸或鐵；（iii）胃腸道的疾病；（iv）食物過敏；或（v）月經。

潰瘍病可能會發生在任何年齡，但通常會先出現在 10 到 40 歲的年紀之間。雖然潰瘍病典型的會自己消失，但是它可能會非常不舒服。

牙科/齒膿腫

感染或蛀蝕會導致膿腫。膿腫可能會造成嚴重的牙科和醫學上的後果。舉例來說，由牙科膿腫所造成的嚴重感染可能會導致靜脈竇或全身性的感染。此外，膿腫可能會導致需要拔除一或更多顆牙。因為蛀牙明顯、或因為感染太嚴重了以至於無法在引起問題的牙齒存在下完全治療，所以拔除可能是必要的。

不管最後的結果，牙科膿腫可能會非常疼痛的。不僅僅疼痛是不舒服的，也會干擾到正常的營養和水合作用。用來減輕與牙科膿腫有關的疼痛的方法和組成物可提供顯著的優勢來控制它。

胃食道逆流疾病

胃食道逆流疾病或 GERD 是當下食道括約肌 (LES) 不會正常關閉以及胃的內容物會回漏到食道中發生的。LES 是食道下端的一圈肌肉，其作用就像是介於食道和胃之間的瓣膜。當逆流的胃酸觸碰到食道的內層，就會在胸部或喉嚨造成灼傷的感覺。這通常會感覺像是胃灼熱。逆流的液體甚至會被嘴的深處嚐到，其感覺一般像是酸消化不良。

雖然偶爾的胃灼熱並不常見而且並非一定是 GERD 的象徵，胃灼熱若一週發生大於兩次就可能是 GERD 的徵兆。除了胃灼熱的不舒適感以及消化不良之外，GERD 還可能導致其他嚴重的健康問題。舉例來說，經過一段時間，逆流到喉嚨深處的酸可能會導致嘴、牙齦、舌頭、喉嚨、或

唇的口部疼痛、損害、或潰瘍。該損害會造成顯著的疼痛，會干擾營養和水合作用，並且會使人容易受感染。

根據本發明，給藥 TRPV3 抑制劑可有效治療 GERD 所造成之損害的口部疼痛。TRPV3 抑制劑可作為治療法的一部分，其中 TRPV3 抑制劑是給藥來幫助控制口部損傷的不舒適，而其他藥劑或醫療上介入是用來控制 GERD 的。

牙齦口腔炎

牙齦口腔炎是一種牽涉到嘴和牙齦痛的疾病，是起因於病毒感染。牙齦口腔炎的特徵在於牙齦和黏膜發炎以及複合性口部潰瘍。發炎和潰瘍是由病毒感染所造成的，尤其是會造成常見孩童疾病的那些，例如皰疹病毒（唇皰疹和急性皰疹性的口腔炎）、以及柯沙基病毒（手、腳和嘴的疾病以及皰疹性咽峽炎）。這些病毒會在牙齦組織（齒齦）、臉頰內層（頰黏膜）、或嘴的其他軟組織造成灰色或黃色底和輕微紅色邊緣的淺潰瘍。雖然此症狀會發生在任何年紀的患者身上，但是它在孩童中尤其常見。

由這些病毒所造成的口部潰瘍可能會非常的疼痛。潰瘍常常會伴隨著發燒。總體而言，此症狀可能會需要數週才會消失。所知的牙齦口腔炎治療是著重在減少口部潰瘍所造成的疼痛。這對於會因不舒服而拒絕食物或液體的孩童尤其重要，因此會使其尤其容易脫水。本發明的化合物可用來治療與這些口部潰瘍有關的疼痛。

口部鵝口瘡

口部鵝口瘡是一種真菌感染，是通常在嘴黏膜由酵母

菌真菌白色念珠菌 (*Candida albicans*) 所引起。嚴格來說，鵝口瘡只是在嬰兒口腔的暫時的念珠菌感染。然而，此術語通常是指孩童和成人的嘴和喉嚨的真菌感染。

念珠菌存在於幾乎一半群體的口腔中。舉例來說，有戴假牙的每個人都有念珠菌，而並非一定會遭到任何不好的影響。通常，念珠菌不會產生問題，直到口腔中的化學環境改變，使得相較於其他典型的生存在嘴和喉嚨中的微生物來說，較適合念珠菌的生長。當接受抗生素或化學治療時，會發生口部化學環境改變到足以讓念珠菌生長的副作用。患者的整體健康也可能會影響嘴的化學環境。HIV 感染、糖尿病、營養不良、年齡、以及免疫缺損是例示的症狀，會改變口部化學環境到允許念珠菌在嘴和喉嚨中過度生長。

除了改變口部化學環境，假牙不服貼的人的嘴黏膜可能會破皮。這些破皮會提供念珠菌感染嘴和唇的機會。

鵝口瘡會在嘴部造成白色、乳膏色、或黃色的點。該點會輕微浮起。如果這些點破了，就會流血。鵝口瘡可能會非常的不舒服，而且會造成嘴和喉嚨的灼傷感覺。不舒服感會干擾水合作用和營養。此外，不舒服感會干擾正常的口部衛生例如刷牙和使用牙線。

鵝口瘡的標準治療是給藥抗真菌藥劑。這些藥劑可以直接給藥至嘴部，例如吸食的錠劑形式或在吞下之前含在嘴裡的口服懸浮液。例子包括制黴素（例如 Nystan 口服懸浮液）、雙性黴素（例如 Fungilin 錠劑）或咪可納唑（例

如 Daktarin 口服凝膠)。除了標準的抗真菌治療之外，本發明的化合物還可以被給藥來控制與鵝口瘡有關的疼痛和不舒適感。

舌炎

舌炎是起因於發炎的舌頭異常。當舌頭有急性或慢性發炎時會發生舌炎。它會造成舌頭腫脹以及改變顏色。在舌頭表面的指狀突出物（突起）消失，使得舌頭變的平滑。舌炎有許多成因，包括但不限於下面：細菌感染；病毒感染（包括口部單純皰疹）；損傷或創傷；曝露到刺激物（例如菸草、醇、熱食、香料）；過敏反應；維他命或礦物質缺乏（例如缺鐵貧血、惡性貧血以及其他 B-維他命缺乏）；或是其他疾病或病症的副作用。

舌炎的症狀包括舌頭腫脹、痛、和變軟。此外，舌頭外觀通常會改變，變得平滑以及顏色深紅。因為腫脹和不舒服的結果，舌炎通常會使咀嚼、吞食、和說話困難。

典型的舌炎治療是根據發炎的成因。不管所給藥來對付舌炎成因的特定抗生素、抗發炎劑、或抗病毒藥劑為何，根據本發明的化合物都可以給藥來減低與舌炎有關的疼痛和不舒適感。當舌炎會干擾正常的營養和水合作用時，或當舌炎會干擾或防止正常的口部衛生時，減少與舌炎有關的疼痛尤其重要。

皮膚疾病

口部潰瘍可能會由任何眾多的皮膚疾病所引起。舉例來說，扁平苔癬、天皰瘡、類天皰瘡、和多形性紅斑可能

會導致口部潰瘍。這些口部潰瘍會造成顯著的疼痛，可以用本發明的化合物治療。

減少疼痛可幫助加速復原。這對於有產生口部潰瘍的天皰瘡和類天皰瘡患者而言尤其重要。這些患者已經被免疫抑制，而且嘴的損害可能會因此更容易受到機運性感染。

胃腸疾病

口部潰瘍可由任何眾多的胃腸疾病所引起。會干擾胃部正常消化、控制和流動以及其他消化性酸、能動性、和消除的症狀都可以導致口部潰瘍和其他損害。在一些例子裡，口部潰瘍是酸或部分消化的食物逆流到食道的結果。在其他的例子裡，口部潰瘍是由頻繁的嘔吐造成的。在又其他的例子中，口部潰瘍會因為維他命缺乏、礦物質缺乏或胃腸疾病續發的其他營養缺乏而產生。在又其他的例子裡，口部潰瘍是胃腸疾病複合病因特徵的一部分。

由胃腸疾病引起的或是胃腸疾病之一部份的口部潰瘍可能會非常的疼痛。它會影響患者正常的營養和水合作用，該患者係因胃腸疾病而飲食已受到許多限制者。所以，用於減少與這些口部潰瘍有關之不舒適感和疼痛的方法和組成物對於具有內在胃腸症狀的患者有實質的助益。

會導致口部發炎、損害、或潰瘍的例示胃腸症狀包括但不限於克隆氏症、潰瘍性結腸炎、大腸激躁症、乳糜瀉、和皰疹樣皮炎。這些症狀的原發性症狀可以用飲食、壓力管理、和藥物控制。本發明的 TRPV3 抑制劑可用來幫助控

制由任何這些胃腸症狀所引起之口部發炎、損害、或潰瘍的疼痛和不舒適感。

類風濕性疾病

有許多類風濕性疾病的結果是口部潰瘍。舉例來說，狼瘡、白塞氏症候群、史威特氏症候群、和瑞特氏症都可以導致口部潰瘍。這些口部潰瘍會造成顯著的嘴部疼痛，可用本發明的化合物治療。

乾燥症候群

口腔乾燥是乾燥症候群常見的症狀。口腔乾燥是由唾液生成減少所造成的。唾液是保護和維持口腔和口部功能重要的體液。雖然唾液大部份是水，但是它也包括了超過60種物質，扮演了下面的重要功能：保護、潤滑和清洗口部黏膜；幫助咀嚼、吞嚥和說話；保護牙齒免於蛀蝕；保護嘴、牙齒、和喉嚨免於受到細菌、酵母菌、和病毒的感染；支持和加速味覺。

由於唾液具有重要的功能，所以唾液減少會導致許多問題。如果症狀持續數月或數年，患者可能會產生口部併發症，例如吞嚥困難、嚴重的以及越來越嚴重的蛀牙、口部感染（尤其是真菌）、或這些組合。這許多症狀都可能會造成不舒適感、以及也會導致口部損害或潰瘍。

已有許多藥物可幫助口腔乾燥的患者增加唾液分泌。皮羅卡平（Pilocarpine）（Salagen[®]）和西維美林（cevimeline）（Evoxac[®]）會減少口腔乾燥的症狀並且增加唾液分泌。然而，這些藥物不會防止蛀牙或治療與口腔乾燥有關之症狀

或影響的口部疼痛。本發明的化合物可用來治療與口腔乾燥有關的疼痛。

維他命或礦物質缺乏

在一些例子中，維他命或礦物質缺乏可能會導致嘴部潰瘍或其他痛。舉例來說，缺乏維他命 C 會導致壞死病的口部損害特徵。缺乏維他命 B1、B2、B6、或 B12 也會導致口部損害。此外，缺乏鋅、葉酸、鐵、硒、或鈣會導致口部損害。

在一些具體實例中，維他命或礦物質缺乏是導致潰瘍病的突發因子。然而，維他命或礦物質缺乏也會導致其他類型的口部潰瘍和損害。不管傷害的本質為何，本發明的化合物可用來幫助控制相關的疼痛。

過敏

過敏有時候會導致潰瘍病以及其他口部損害。過敏所引起的口部損害很可能是口部組織接觸到惹禍的過敏原。然而，過敏原和口部組織是否有接觸到並非產生口部損害所必要。會導致口部損害的例示過敏原包括食物過敏原例如水果和蔬菜（例如草莓、檸檬、柳橙、鳳梨、蘋果、無花果、番茄）；有殼的水生動物；巧克力；堅果；乳品（例如牛奶和起司）；穀片（例如蕎麥、小麥、燕麥、黑麥、大麥、穀粒中找到的麩質蛋白）；添加物（例如肉桂醛（風味劑）、苯甲酸（防腐劑）；牙膏（例如有些人對於一些牙膏和漱口藥中的聚氧乙烷基硫酸鈉敏感）；非類固醇抗發炎藥物（NSAID；有些人會敏感，當碰到這類的藥物

會導致潰瘍病)。

其他例示的症狀和損傷

前述只是例示的會造成或導致發炎、損害、潰瘍、或其他來源的口部疼痛的疾病和症狀。在其他具體實例中，口部疼痛是因為嘴、頷、唇、牙齦、或牙齒的損傷。在其他的具體實例中，口部疼痛是因為口部手術例如癌症手術、拔牙、或頷重建。其他會導致口部潰瘍並因此有口部疼痛的症狀包括但不限於水痘、帶狀皰疹、傳染性單核細胞增多症、梅毒、結核病、急性壞死性齦炎、和灼口症候群。此外，症狀會導致免疫系統受損，使患者有許多併發症，處於口部發炎、損害、或潰瘍的危險。HIV 感染、AIDS、和肝炎都是會破壞免疫系統的症狀，並且會導致口部損害或潰瘍。此外，使用免疫抑制劑的個體（例如器官移植接受者、骨髓接受者、幹細胞接受者、具有自體免疫疾病的患者）會增加產生疼痛的口部損害的風險。

根據本發明，本發明涵蓋了 TRPV3 抑制劑的用途，其係用於治療口部疼痛，不論其內在成因。在一些具體實例中，用於治療口部疼痛的 TRPV3 抑制劑可以口服給藥，例如是膏狀物、漱口藥、凝膠、或其他液體製劑。在一些具體實例中，膏狀物、漱口藥、凝膠、或其他的液體製劑是透過棉花棒、牙膠、或其他牙科器材給藥。在一些具體實例中，製劑是局部施用到嘴，但是不吞入。舉例來說，可以使用不吞入的漱口藥調配物。不管給藥的調配物和途徑為何，本發明涵蓋了給藥標題 TRPV3 抑制劑作為整體治療

對策的一部分，也包括了適用於特定的會造成口部發炎、損害、或潰瘍的疾病或症狀的治療。

TRPV3 抑制劑可用來治療起因於任何前述損傷、疾病、或症狀的口部疼痛。此外，申請人注意到標題 TRPV3 抑制劑本身也可用來治療內在的前述疾病和症狀。尤其，TRPV3 抑制劑可用來治療發炎，因此不論該症狀是表現在嘴或身體的其他部位，具有發炎特徵的疾病或症狀本身可以用標題 TRPV3 抑制劑所治療。所以，本發明涵蓋以及體認到在一些情況下，給藥 TRPV3 抑制劑的醫療效果可能是雙重的：(i) 減輕與疾病或病症的一或更多種症狀有關的疼痛以及 (ii) 治療內在症狀或病症。

疾病和損傷模式

會拮抗 TRPV3 功能的化合物可用來預防和治療任何前述的損傷、疾病、病症、或症狀。除了試管內分析這些化合物的活性之外，它們的功效可以容易的在一或更多種動物模式中測試。舉例而言，已存在有許多熟知的動物模式。可選擇一或更多種適合的動物模式（例如適合特定徵兆的）。

疼痛通常可分為慢性疼痛和急性疼痛。這兩種疼痛不同之處在於持續的時間、和內在的機制。慢性疼痛不僅持續，通常對於目前有的止痛劑、非類固醇抗發炎藥物、和類鴉片治療的反應也不好。

兩種廣泛的慢性疼痛亞群是神經病性疼痛和癌症疼痛。Wang and Wang (2003) *Advanced Drug Delivery Reviews*

55: 949-965。神經病性疼痛是指由神經系統（例如神經、脊髓、CNS、PNS）傷害（例如來自疾病、損傷、年齡）所引起的疼痛。癌症相關的疼痛可能是由腫瘤浸潤、神經壓迫、腫瘤分泌的物質、或特定治療法（例如放射線、化療、手術）所造成的。

疼痛通常也機械式的分為傷害感受、發炎、或神經病性的。傷害感受性疼痛是指在例如溫度改變或極端、曝露到酸、曝露到化學藥劑、受到外力、以及受到壓力。疼痛刺激的接收會發出脈衝給背根節。反應典型的是反射反應（例如從刺激物撤回）以及情感的反應的組合。發炎是一種對於損傷或病症的免疫系統反應。為了對損傷或病症反應，巨噬細胞、肥大細胞、嗜中性球、和免疫系統其他的細胞會集結。此細胞浸潤、以及細胞介素和其他因子（例如組織胺、血管收縮素、舒緩素、前列腺素、ATP、H⁺、神經生長因子、TNF、內皮素、介白素）的釋放會造成發燒、腫脹、和疼痛。發炎疼痛目前的治療係包括 Cox2 抑制劑和類鴉片。神經病性疼痛是指由神經系統（例如神經、脊髓、CNS、PNS）受傷（例如從疾病、損傷、老化）所引起的疼痛。神經病性疼痛目前的治療係包括三環抗抑鬱劑、抗痙劑、Na⁺通道阻斷劑、NMDA 受體拮抗劑、和類鴉片。

有許多用來研究疼痛的動物模式。通常，該些動物模式會模擬前述疼痛機制的一種，而不是具有任何一種疾病或損傷的疼痛。這些模式為藥物或治療是否可透過特定機

制（例如傷害感受、發炎、或神經病性）有效治療任何的一些損傷、疾病、或症狀所引起之疼痛提供了證據。

有許多模式使用了多種藥劑或程序來模擬損傷、疾病、或其他症狀所引起的疼痛。Blackburn-Munro (2004) *Trends in Pharmacological Sciences* 25: 299-305 (參見例如表 1)。然後可以觀察受挑戰的動物的行為特徵。可減少動物疼痛的化合物或程序可以容易測試出來，其係藉由觀察在有和沒有受試化合物或程序下受挑戰之動物的行為特徵。

用來研究慢性疼痛的例示的行為測試包括測試自發性疼痛、痛覺超敏 (allodynia)、和痛覺過敏 (hyperalgesia)。同樣的，為了測定自發疼痛，可觀察姿勢、步伐、nocifensive 徵象（例如舔爪、過度打扮、過度探勘的行為、保護受損傷的身體部位、和自殘）。測量所引起的疼痛，可以在曝露到熱（例如熱損傷模式）中之後觀察其行為反應。

例示的疼痛動物模式包括但不限於鐘 (Chung) 模式、紅藻膠誘發的痛覺過敏模式、福氏完全佐藥 (CFA) 誘發的痛覺過敏模式、熱損傷模式、福馬林模式和班尼特 (Bennett) 模式。鐘模式的神經病性疼痛（沒有發炎）牽涉了連結一或更多個脊神經。Chung et al. (2004) *Methods Mol Med* 99: 35-45; Kim and Chung (1992) *Pain* 50: 355-363。連結脊神經會造成動物許多行為改變，包括熱痛覺過敏、冷痛覺超敏、和不間斷的疼痛。可以把會拮抗 TRPV3 的化合物給藥給連結的動物，以相較於沒有化合物時所觀察到的，得知牠們是否減少了這些連結所誘發的行為改

變。

紅藻膠誘發的痛覺過敏和福氏完全佐藥 (CFA) 誘發的痛覺過敏是發炎疼痛的模式。 Walker et al. (2003) *Journal of Pharmacol Exp Ther* 304: 56-62; McGaraughty et al. (2003) *Br J Pharmacol* 140: 1381-1388; Honore et al. (2005) *J Pharmacol Exp Ther*。把會拮抗 TRPV3 的化合物給藥給紅藻膠或 FCA 挑戰的動物，相較於沒有化合物時所觀察到的，以得知牠們是否減少了熱痛覺過敏。此外，會拮抗 TRPV3 功能以減少冷及/或機械過敏之化合物的能力也以從這些模式得知。典型的，紅藻膠誘發的痛覺過敏模式被認為是模擬急性發炎疼痛，而 CFA 模式被認為是模擬慢性疼痛和慢性發炎疼痛。

班尼特模式使用了延長的局部缺血的爪來反映出慢性疼痛。 Xanthos et al. (2004) *J Pain* 5: S1。這提供了慢性疼痛的動物模式，包括手術後疼痛、複合性局部疼痛症候群、和反射性交感失養症。延長的局部缺血包括動物行為改變，包括對於機械刺激有痛覺過敏、對冷敏感、疼痛行為（例如爪搖晃、舔、及/或偏愛）、以及痛覺過敏。可以把會拮抗 TRPV3 的化合物給藥給受挑戰的動物中，以得知牠們相較於沒有化合物時所觀察到的是否減少了任何或所有的這些行為。可以在熱損傷模式進行相似的實驗來模擬手術後疼痛。

其他模式的神經病性疼痛包括脊髓損傷的中樞疼痛模式。慢性疼痛是例如藉由落下重物到外科曝露的脊髓區域

(例如重物落下模式) 引發脊髓損傷而產生的。脊髓損傷可另外藉由壓碎或壓擠脊髓、藉由遞送神經毒素、使用光化學、或藉由將脊髓切成兩半來造成。Wang and Wang (2003)。

其他的神經病性疼痛模式包括末梢神經損傷模式。術語末梢神經病變涵蓋許多疾病、症狀、和損傷。熟悉此技藝之人可以根據所研究的特定症狀或病症容易的選擇適當的模式。例示的模式包括(但不限於)神經瘤模式、班尼特模式、塞澤爾模式、鐘模式(在 L5 或 L5/L6 連結)、坐骨神經凍傷模式、低位尾幹切斷模式、和坐骨神經炎模式。

也有與特定疾病有關的神經病性疼痛例示的模式。糖尿病和帶狀皰疹是兩種經常伴隨有神經病性疼痛的疾病。即是在急性帶狀皰疹事件之後，有些患者持續受皰疹後神經痛之苦並且經歷持續的疼痛達數年之久。由帶狀皰疹及/或皰疹後神經痛所造成的神經病性疼痛可以用皰疹後神經痛模式(PHN)研究。糖尿病神經病變可以用糖尿病鼠模式、以及化學誘發的糖尿病神經病變模式來研究。Wang and Wang (2003)。

如前所述，癌症疼痛會具有許多成因的任何一種，並且已存在有許多動物模式可用來研究與例如化學治療或腫瘤浸潤相關的癌症疼痛。例示的毒素相關的癌症疼痛模式包括長春新鹼誘發的末梢神經病變模式、紫杉醇誘發的末梢神經病變模式、以及順鉑誘發的末梢神經病變模式。Wang

and Wang (2003)。由腫瘤浸潤造成的癌症疼痛之例示的模式有癌症入侵疼痛模式 (CIP)。

原發性和轉移性骨癌會伴隨有巨大的疼痛。已存在有許多骨癌疼痛模式，包括鼠股骨癌疼痛模式 (FBC)、鼠跟骨癌疼痛模式 (CBC)、和鼠脛骨癌模式 (TBC)。

其他的疼痛模式有福馬林模式。就像紅藻膠和 CFA 模式，福馬林模式牽涉到將刺激物皮內或腹膜內注射到動物裡。注射福馬林時，百分之 37 的甲醛溶液是皮內爪注射 (福馬林試驗) 最常用的藥劑。將百分之 0.5 至 15 福馬林溶液 (通常約 3.5%) 注射到前爪或後爪背或足底表面會在注射後約 60 分鐘產生增加和減少強度之二相的疼痛反應。典型的反應包括舉起爪、舔爪、咬爪、或搖晃爪。這些反應被認為是傷害感受。反應的初期 (也稱為早期) 會持續 3 至 5 分鐘，可能是因為直接化學刺激疼痛感受器。接下來 10 至 15 分鐘動物很少有動作出現，被認為是傷害感受。此反應的第二個時期 (也稱為晚期) 是在注射福馬林之後約 15 至 20 分鐘開始，會持續 20 至 40 分鐘，開始時傷害感受行為的次數和頻率都會增加，達到高峰，然後下降。這些傷害感受行為的強度是依據所用的福馬林濃度。第二期是感覺期，在此時期發炎現象產生。對於注射福馬林的兩相反應讓福馬林模式成為研究傷害感受和急性發炎疼痛的適當模式。在某些方面，它也可以是神經病性疼痛的模式。

除了任何前述的慢性疼痛模式之外，會拮抗 TRPV3 功

能的化合物還可在一或更多種急性疼痛模式中試驗。Valenzano et al. (2005) *Neuropharmacology* 48: 658-672。不管化合物是否在慢性疼痛、急性疼痛、或兩者都有的模式中試驗，這些研究典型的（雖然不是獨佔的）是在例如小鼠、大鼠、或天竺鼠中進行的。此外，化合物可以在多種提供了試管內疼痛分析的細胞系中試驗。Wang and Wang (2003)。

前述的動物模式是廣泛的依賴在疼痛研究上。下面則提供了其他例示的參考，係描述了使用這些模式來研究疼痛：熱損傷模式（Jones and Sorkin, 1998, *Brain Res* 810: 93-99; Nozaki-Taguchi and Yaksh, 1998, *Neuroscience Lett* 254: 25-28; Jun and Yaksh, 1998, *Anesth Analg* 86: 348-354）、福馬林模式（Yaksh et al., 2001, *J Appl Physiol* 90: 2386-2402）、紅藻膠模式（Hargreaves et al., 1988, *Pain* 32: 77-88）、和 CFA 模式（Nagakura et al., 2003, *J Pharmacol Exp Ther* 306: 490-497）。

為了試驗 TRPV3 拮抗劑治療咳嗽的功效，可以容易的使用有意識的咳嗽天竺鼠模式來進行實驗。Tanaka and Maruyama (2003) *Journal Pharmacol Sci* 93: 465-470; McLeod et al. (2001) *Br J Pharmacol* 132: 1175-1178。簡單來說，天竺鼠是作為有用的咳嗽動物模式，因為天竺鼠事實上會咳嗽，不像其他齧齒類例如小鼠和大鼠。此外，從姿勢、行為、以及咳嗽動物的外表來看，天竺鼠的咳嗽是模擬人類咳嗽的。

為了誘發咳嗽，將有意識的天竺鼠曝露於誘發藥劑例如檸檬酸或辣椒素。藉由計算咳嗽的次數來測量動物的反應。咳嗽抑制劑例如會抑制 TRPV3 化合物的功效可以藉由給藥該藥劑和評估藥劑降低因為曝露於檸檬酸、辣椒素、或其他類似的咳嗽誘發劑而引起的咳嗽次數的能力來測量。藉此，可以容易的評估和鑑認出用於治療咳嗽的 TRPV3 抑制劑。

其他的咳嗽模式包括無意識的天竺鼠模式。Rouget et al. (2004) *Br J Pharmacol* 141: 1077-1083。前述模式中任一者可用來作為咳嗽動物。例示的其他會咳嗽的動物包括貓和狗。

如前所述，TRPV3 抑制劑可用來治療與胰炎有關的疼痛症狀。TRPV3 抑制劑控制胰炎疼痛的功效可以在一或更多種動物模式中測試。抑制劑可以在一般的疼痛動物模式中測試，例如發炎疼痛或內臟疼痛模式。或者或此外，TRPV3 抑制劑可以在模擬伴隨胰炎或其他胰臟損傷的特定疼痛的動物模式中測試。

近來已有描述了一些胰臟疼痛模式 (Lu, 2003, *Anesthesiology* 98(3): 734-740; Winston et al., 2003, *Journal of Pain* 4(6): 329-337)。Lu 等人係藉由全身遞送二氯二丁錫給大鼠來誘發胰炎。在動物行為測試 (von Frey filament) 刺激腹部之後，大鼠的退縮事件增加，而且在熱刺激之後，在七天的期間中會降低退縮潛在因素。在這些動物中所誘發的疼痛狀態的特徵也在於脊髓中物質 P 的含

量增加 (Lu, et al., 2003)。為了測試 TRPV3 抑制劑在這個模式中的功效，TRPV3 抑制劑可以在遞送二氯二丁錫之後給藥或者同時給藥。對照組動物可以給藥載劑或已知的疼痛減輕劑。可測量疼痛的指標。TRPV3 抑制劑的功效可以藉由比較從接受了 TRPV3 抑制劑的動物所觀察到的疼痛指標和沒接受到 TRPV3 抑制劑的動物所觀察到的疼痛指標來評估。此外，可以將 TRPV3 抑制劑的功效與已知的疼痛醫藥品的功效相比較。

von Frey filament 測試的功效是作為測定傷害感受行為的一種方式，也顯示可藉由全身性的 L-精胺酸給藥來誘發胰炎 (Winston et al, 2003)。TRPV3 抑制劑的功效可以藉由全身性 L-精胺酸給藥誘發胰炎而被類似的測試。

Lu 等人也描述了胰疼痛直接的行為分析，係使用急性有毒刺激胰臟，透過留置導管套在清醒的和可自由動的大鼠中。這些分析包括了對胰臟內舒緩素注入的反應：穿過獸籠、後腳站立、和後腳伸展。鞘內單獨給藥 D-APV (NMDA 受體拮抗劑) 或嗎啡會部分降低此模式的內臟疼痛行為。組合兩個降低的疼痛行為至基礎線。TRPV3 抑制劑的功效可以在此系統中相似被測試。

任何前述的動物模式都可以用來評估 TRPV3 抑制劑治療與胰炎有關之疼痛的功效。功效可以與沒有治療的或安慰劑對照組相比較。此外或或者，功效可以與一或更多種已知的疼痛舒緩醫藥品相比較來評估。

疼痛治療最適化

根據本發明，TRPV3 抑制劑可用來治療許多損傷、疾病、症狀、和病症。TRPV3 抑制劑的一個重要的醫療用途就是治療疼痛。有許多列表中的損傷、症狀、和病症的疼痛是顯著的並且有時會有衰弱的症狀，治療疼痛用的改善的方法和組成物對於廣大範圍的患者提供了實質的優點。這些方法和組成物具有改善受不同範圍之損傷、症狀、和病症患者的照護品質和生活品質的潛力。

TRPV3 是調節疼痛的一種很好的目標物。TRPV3 是表現在提供傳達疼痛刺激的組織中。此外，在損傷之後，例如背根節的 TRPV3 的表現會向上調控。最後，TRPV3 基因剔除鼠會對於疼痛刺激顯現出不正常的反應。這些 TRPV3 的特徵說明了 TRPV3 的抑制劑對於治療疼痛是有用的。

許多這些特徵也可以在 TRPV1 中看到，所以也發展了 TRPV1 的抑制劑來治療疼痛。然而，雖然 TRPV1 和 TRPV3 有共同的一些特徵，能用來發展治療疼痛的有效的醫療藥劑，但是 TRPV3 具有一些特徵使其成為治療疼痛的醫療化合物的較佳目標物。舉例來說，當有重複的刺激時，TRPV3 會敏化。相反的，TRPV1 對於促效劑辣椒素的重複刺激則會失去敏感度。除了表現在背根節中，TRPV3 也表現在皮膚。由於皮膚會顯著的牽涉在許多種類的疼痛中，這個表現模式是可說明了 TRPV3 抑制劑對於牽涉到皮膚的疼痛的潛在功效。

治療疼痛的一個重要問題是如何在減少許多止痛劑的

副作用時控制疼痛。舉例來說，雖然有許多鴉片劑和其他的麻醉劑可有效減少疼痛，但是當接受這些藥品時患者常常無法開車、工作、或專心。因此，雖然鴉片劑例如嗎啡或二氫嗎啡酮可適合用在短期的使用或用在住院治療，但是它們不適合作為長期使用。此外，鴉片劑和其他麻醉劑會成為習慣，患者典型的會對於這些藥物產生耐受性。類鴉片和其他麻醉劑的這些特徵使其成為次要理想的疼痛控制物。

本發明提供了試管內和活體內用途的 TRPV3 抑制劑。本發明也提供了含有會抑制 TRPV3 活性之特定種類的化合物的組成物和醫藥組成物。在一些具體實例中，標題 TRPV3 抑制劑有選擇性的。換句話說，在一些具體實例中，相較於其他離子通道活性，該化合物會優先抑制 TRPV3 活性。在一些具體實例中，相較於 TRPV1、TRPV2、TRPV4、及/或 TRPM8 活性，該化合物會優先抑制 TRPV3 活性。在一些其他的具體實例中，選擇該化合物是因為它會與一或更多種其他牽涉到疼痛的 TRP 通道交叉反應。舉例來說，在一些具體實例中，該化合物會抑制 TRPV3 活性，而且也會抑制一或更多 TRPV1、TRPV2、TRPV4、和 TRPM8 活性。

組合治療

本發明另一方面提供了聯合治療，其中一或更多的其他醫療藥劑是與 TRPV3 調節因子共同給藥的。這些聯合治療可以藉由同時、先後、或分開給藥個別的治療成分來進

行。

在一些具體實例中，本發明的化合物是與止痛劑共同給藥的。適合的止痛劑包括但不限於類鴉片、葡萄糖皮質類固醇、非類固醇抗發炎劑、萘基烷酮、歐昔康 (oxicam)、對胺基酚衍生物、丙酸、丙酸衍生物、水楊酸、芬那酸 (fenamate)、芬那酸衍生物、pyroazole、和 pyroazole 衍生物。這些止痛化合物的例子包括但不限於可待因、氫可酮、氫嗎啡酮、左啡諾 (levorphanol)、嗎啡、氧可酮、氧嗎啡酮、布托啡諾 (butorphanol)、地佐辛 (dezocine)、納布啡 (nalbuphine)、潘他唑新 (pentazocine)、伊托多雷 (etodolac)、美洒辛 (indomethacin)、蘇林達克 (sulindac)、妥美定 (tolmetin)、萘丁美酮 (nabumetone)、吡羅昔康 (piroxicam)、乙醯胺酚 (acetaminophen)、非諾洛芬 (fenoprofen)、夫比普洛芬 (flurbiprofen)、異布洛芬 (ibuprofen)、酮洛芬 (ketoprofen)、奈普生 (naproxen)、雙氯芬、奧沙普秦 (oxaprozin)、阿斯匹靈、二氟尼柳 (diflunisal)、甲氯酚那酸、甲芬那酸、潑尼松龍 (prednisolone)、和地塞米鬆 (dexamethasone)。較佳的止痛劑是非類固醇抗發炎劑和類鴉片 (較佳是嗎啡)。

在一些具體實例中，本發明的化合物是與非類固醇抗發炎劑共同給藥。適合的非類固醇抗發炎化合物包括但不限於吡羅昔康、雙氯芬、伊托多雷、美洒辛、克多炎 (ketoralac)、奧沙普秦、妥美定、奈普生、夫比普洛芬、

非諾洛芬、酮洛芬、異布洛芬、甲芬那酸、蘇林達克、阿扎丙宗 (apazone)、保太鬆 (phenylbutazone)、阿斯匹靈、塞來考昔 (celecoxib) 和羅非昔布 (rofecoxib)。

在一些具體實例中，本發明的化合物是與抗病毒劑共同給藥。適合的抗病毒劑包括但不限於金剛胺 (amantadine)、阿昔洛韋 (acyclovir)、西多福韋 (cidofovir)、地昔洛韋 (desciclovir)、脫氧阿昔洛韋 (deoxyacyclovir)、泛昔洛韋 (famciclovir)、佛斯卡美 (foscamet)、更昔洛韋 (ganciclovir)、噴昔洛韋 (penciclovir)、疊氮基尿嘧啶、anasmycin、金剛胺、bromovinyldeoxusidine、chlorovinyldeoxusidine、阿糖胞苷 (cytarbine)、去羥肌苷 (didanosine)、脫氧野尻黴素 (deoxynojirimycin)、二脫氧胸苷 (dideoxycytidine)、二去氧肌苷、二去氧核苷、edoxuidine、恩韋肱 (enviroxime)、非西他濱 (fiacitabine)、佛斯卡美 (foscamet)、非阿尿苷 (fialuridine)、氟胸苷、氟尿嘧啶、金絲桃素 (hypericin)、干擾素、介白素、Isethionate、奈韋拉平 (nevirapine)、噴他脒 (pentamidine)、雷巴威林 (ribavirin)、金剛乙胺 (rimantadine)、司他韋定 (stavirdine)、沙格莫丁 (sargramostin)、蘇拉明 (suramin)、天花粉蛋白 (trichosanthin)、三溴胸苷、三氟胸苷、阿糖腺苷 (vidarabine)、zidoviridine、扎西他濱 3-疊氮基-3-脫氧胸苷、2',3'-二脫氧腺苷 (ddA)、2',3'-二脫氧鳥苷 (ddG)、2',3'-二脫氧胞苷 (ddC)、2',3'-二脫氧胸苷 (ddT)、

2'3'-二脫氧-二脫氧胸苷 (d4T)、2'-脫氧-3'-噻-胞苷 (3TC 或拉米夫定 (lamivudine))、2',3'-二脫氧-2'-氟腺苷、2',3'-二脫氧-2'-氟肌苷、2',3'-二脫氧-2'-氟胸苷、2',3'-二脫氧-2'-氟胞苷、2'3'-二脫氧-2',3'-二脫氫-2'-氟胸苷 (Fd4T)、2'3'-二脫氧-2'-貝塔-氟腺苷 (F-ddA)、2'3'-二脫氧-2'-貝塔-氟-肌苷 (F-ddI)、和 2',3'-二脫氧-2'-貝塔-氟胞苷 (F-ddC)、三鈉磷酸單甲酸鹽、三氟胸苷、3'疊氮基-3'胸苷 (AZT)、二脫氧肌苷 (ddI)、和碘苷 (idoxuridine)。

在一些具體實例中，本發明的化合物是與抗菌劑共同給藥。適合的抗菌劑包括但不限於阿曼發啶鹽酸鹽 (amanfadine hydrochloride)、阿曼發啶硫酸鹽 (amanfadine sulfate)、阿米卡星 (amikacin)、硫酸阿米卡星、阿莫糖苷 (amoglycoside)、安莫西林 (amoxicillin)、安比西林 (ampicillin)、amsamycins、桿菌肽 (bacitracin)、貝塔-內醯胺、殺念珠菌素 (candicidin)、捲曲黴素 (capreomycin)、羧苄青黴素 (carbenicillin)、賜福力欣 (cephalexin)、雪華魯利啶 (cephaloridine)、頭孢噻吩 (cephalothin)、頭孢唑啉 (cefazolin)、頭孢匹林 (cephapirin)、西法定 (cephradine)、頭孢甘酸 (cephaloglycin)、chilomphenicols、氯己定 (chlorhexidine)、氯己定葡萄糖酸、氯己定氫氯酸、氯喔星 (chloroxine)、chlorquiraldol、氯四環素 (chlortetracycline)、氯四環素氫氯酸、環丙沙星 (ciprofloxacin)、環桿菌素 (circulin)、克林黴素

(clindamycin)、鹽酸克林黴素、克黴唑 (clotrimazole)、鄰氯青黴素 (cloxacillin)、去甲基金黴素 (demeclocycline)、diclosxacillin、雙碘羥喹 (diiodohydroxyquin)、多西環素 (doxycycline)、乙丁醇 (ethambutol)、鹽酸乙丁醇、紅黴素 (erythromycin)、依托紅黴素 (erythromycin estolate)、erhmycin stearate、法尼醇 (farnesol)、氟氯西林 (floxacillin)、健大黴素 (gentamicin)、硫酸健大黴素、短桿菌肽 (gramicidin)、灰黃黴素 (giseofulvin)、鹵丙炔氧苯 (haloprogin)、海樂哈喏 (haloquinol)、六氯酚、亞胺環素 (iminocycline)、氯碘羥喹、卡那黴素 (kanamycin)、硫酸卡那黴素、林可黴素 (lincomycin)、lineomycin、lineomycin hydrochloride、大環內酯 (macrolides)、甲氯環素 (meclocycline)、甲烯土黴素 (methacycline)、鹽酸甲烯土黴素、methenine、馬尿酸烏洛托品 (methenamine hippurate)、扁桃酸烏洛托品 (methenamine mandelate)、甲氧西林 (methicillin)、甲硝唑 (metonidazole)、咪可納唑、鹽酸咪可納唑、米諾環素 (minocycline)、鹽酸米諾環素、莫匹羅星 (mupirocin)、萘夫西林 (nafcillin)、新黴素 (neomycin)、硫酸新黴素、親替米星 (netimicin)、硫酸親替米星、呋喃西林 (nitrofurazone)、氟哌酸 (norfloxacin)、制黴素、octopirox、竹桃黴素 (oleandomycin)、orcephalosporins、苯唑青黴素 (oxacillin)、土黴素 (oxytetracycline)、鹽酸土黴素、對氯間二甲苯酚 (parachlorometaxyleneol)、巴

龍黴素 (paromomycin)、硫酸巴龍黴素、盤尼西林、盤尼西林 G、盤尼西林 V、噴他脒 (pentamidine)、鹽酸噴他脒、非奈西林 (phenethicillin)、多粘菌素 (polymyxin)、喹諾酮 (quinolone)、硫酸鏈黴素、四環素、托普黴素 (tobramycin)、托萘酯 (tolnaftate)、三氯沙 (triclosan)、三芬平 (trifampin)、雷福黴素 (rifamycin)、羅利環素 (rolitetracycline)、大觀黴素 (spectinomycin)、螺旋黴素 (spiramycin)、struptomycin、磺醯胺、四環素、四環素、托普黴素 (tobramycin)、硫酸托普黴素、triclocarbon、三氯沙 (triclosan)、甲氧苄啶磺胺甲噁唑 (trimethoprim-sulfamethoxazole)、泰樂菌素 (tylosin)、萬古黴素 (vancomycin)、和 yrothricin。

在一些具體實例中，本發明的化合物是與咳嗽抑制劑、解除充血劑、或祛痰藥共同給藥。

可以與標題 TRPV3 抑制劑共同給藥的類視色素的例子包括但不限於化合物例如視網酸 (順式和反式兩者)、視網醇、阿達帕林 (adapalene)、維他命 A 以及他扎羅汀 (tazarotene)，例如其中該 TRPV3 抑制劑可用來減輕類視色素影響的疼痛及/或發炎。類視色素可用來治療粉刺、牛皮癬、玫瑰斑 (rosacea)、皺紋和皮膚癌以及癌前病變例如黑色素瘤和日光性角化病。

相似的，標題 TRPV3 抑制劑可與角質溶解劑共同使用，包括過氧化苯、阿法羧酸、果酸、甘醇酸、柳酸、杜鵑花酸、三氯醋酸、乳酸和梨酮 (piroctone)。

標題 TRPV3 抑制劑也可以與脫毛劑(掉毛)共同給藥。

標題 TRPV3 抑制劑可以與抗粉刺劑、抗濕疹劑和抗癬劑共同使用。治療粉刺尤其有用的化合物包括杜鵑花酸(一種具有抗粉刺性質的脂肪族二酸)、蔥三酚(具有抗真菌和抗牛皮癬性質的二酚化合物)、以及馬索羅酚(去甲二氫癒創木酸,具有抗氧化性質的一種四酚化合物,也可用來治療日光性角化病)及其相似物(例如奧木脂素 6、氧奧木脂素 6、4'-O-甲基-7,7'-二氧代奧木脂素 6、macelignan、去甲基二氫癒創木酸、3,3',4-三羥-4'-甲氧木酚素、Saururenin、4-羥-3,3',4'-三甲氧木酚素、和異安五脂素)。抗濕疹劑包括吡美莫司(pimecrolimus)和他克莫司(tacrolimus)。適合用於本發明的抗牛皮癬活性劑包括類視色素(包括視網酸的異構物及衍生物、和其他會結合至視網酸受體的化合物例如視網酸、阿曲汀(acitretin)、13-順式-視網酸(異維 A 酸(isotretinoin))、9-順式-視網酸、生育酚-異維 A 酸羧酸酯(視網酸的生育醇酯(反式-或順式-))、阿維 A 酯(etretinate)、莫維 A 胺(motretinide)、1-(13-順式-視黃醇氧)-2-丙酮、1-(13-順式-視黃醇氧)-3-癸醯氧-2-丙酮、1,3-雙-(13-順式-視黃醇氧)-2-丙酮、2-(13-順式-視黃醇氧)-乙醯苯、13-順式-視黃醇氧甲基-2,2-丙酸二甲酯、2-(13-順式-視黃醇氧)-n-甲基-乙醯胺、1-(13-順式-視黃醇氧)-3-羥-2-丙酮、1-(13-順式-視黃醇氧)-2,3-二油醯丙酮、琥珀醯亞胺基 13-順式-異維 A 酸羧酸酯、阿達帕林、和他扎羅汀)、

柳酸（單銨鹽類）、蔥三酚、6-氮雜尿嘧啶、維他命 D 衍生物（包括但不限於羅鈣全（Rocaltrol）（Roche Laboratories）、EB 1089（ $24\alpha,26\alpha,27\alpha$ -三同-22,24-二烯- $1\alpha,25$ -（OH）₂-D₃）、KH 1060（20-表-22-噁- $24\alpha,26\alpha,27\alpha$ -三同- $1\alpha,25$ -（OH）₂-D₃）、MC 1288、GS 1558、CB 1093、 $1,25$ -（OH）₂-16-烯(ene)-D₃、 $1,25$ -（OH）₂-16-烯(ene)-23-炔(yne)-D₃、和 25 -（OH）₂-16-烯(ene)-23-炔(yne)-D₃、22-氯化鈣三醇； 1α -（OH）D₅（伊利諾大學）、ZK 161422 和 ZK 157202（Institute of Medical Chemistry-Schering AG）、阿法骨化醇（alfacalcidol）、骨化二醇、鈣泊三醇（calcipotriol/calcipotriene）、maxacalcitriol、膽骨化醇（colecalciferol）、度骨化醇（doxercalciferol）、麥角骨化醇（ergocalciferol）、氟骨三醇（falecalcitriol）、來沙骨化醇（lexacalcitol）、馬沙骨化醇（maxacalcitol）、帕立骨化醇（paricalcitol）、司骨化醇（secalciferol）、seocalcitol、他卡西醇（tacalcitol）、鈣泊三醇（calcipotriene）、骨化三醇（calcitriol）、和其他揭露在美國專利第 5,994,332 號中的相似物）、鄰苯三酚（pyrogallol）、和他卡西醇（tacalcitol）。

標題 TRPV3 抑制劑也可以與維他命和其衍生物共同給藥，包括維他命 A、抗壞血酸（維他命 C）、阿法-生育酚（維他命 E）、7-去氫膽固醇（維他命 D）、維他命 K、阿法-類脂酸、脂溶性抗氧化劑、和類似物。

標題 TRPV3 抑制劑也可以與皮膚保護劑共同使用，例

如尿囊素 (allantoin) 和七葉靈 (esculin) 。

在一些具體實例中，本發明的二或更多種化合物是共同給藥的。當二或更多本發明的化合物是共同給藥時，此二或更多的化合物可具有相似的選擇性概況和功能活性，或此二或更多的化合物可具有不同的選擇性概況和功能活性。作為舉例，此二或更多的化合物對於拮抗 TRPV3 功能的選擇性比對於 TRPV1、TRPV5、和 TRPV6 大約 10、100、或 1000 倍（例如此二或更多的化合物具有相似的選擇性概況），而且會進一步抑制 TRPV3 的功能， IC_{50} 相似（例如相似的功能活性）。或者，此二或更多化合物之一可選擇性的抑制 TRPV3，而其他的此二或更多化合物會抑制 TRPV3 和 TRPV1 兩者（例如此二或更多化合物具有不同的選擇性概況）。涵蓋了給藥具有相似或不同性質的二或更多本發明化合物的組合。

在一些具體實例中，本發明的化合物是與一或更多會拮抗不同通道功能的其他化合物共同給藥。作為舉例，本發明的化合物可以與一或更多會拮抗 TRPV1 及/或 TRPV4 的化合物共同給藥。會拮抗 TRPV1 或 TRPV4 的化合物可以是對於 TRPV1 或 TRPV4 有選擇性的（例如對於 TRPV1 或 TRPV4 的抑制性比對於 TRPV3 強 10、100、或 1000 倍）。或者，會拮抗 TRPV1 或 TRPV4 的化合物可以與其他 TRP 通道交叉反應。

在一些其他的具體實例中，本發明的化合物是與一或更多適用於所要治療之特定損傷、疾病、症狀、或病症的

其他藥劑或醫療法共同給藥的。

當給藥 TRPV3 抑制劑和一或更多其他化合物、藥劑、或醫療法的組合時，本發明涵蓋了透過相同途徑給藥或透過不同途徑給藥。

醫藥上組成物

當單獨將本發明的化合物給藥是可能的話，較佳的是將該化合物以醫藥調配物（組成物）給藥。根據本發明的化合物可以調配成用於人類或動物治療的任何方便給藥的形式。在一些具體實例中，包含在醫藥製劑中的該化合物可以是本身就有活性的，或是可以是前藥，例如能夠在生理條件下轉換成活性化合物的。

不論所選擇的給藥途徑為何，可以適合的水合形式、及/或本發明的醫藥組成物被使用的本發明化合物是被調配成醫藥上可接受的劑量形式，例如描述於下面的，或者藉由熟悉此技藝之人所已知的其他習知方法。

因此，本發明的另一方面提供了醫藥可接受的組成物，其含有治療有效量的一或更多前述之化合物，是與一或更多醫藥上可接受的載劑（添加劑）及/或稀釋劑調配在一起。如下所述，本發明的醫藥組成物可以是特別調配成固態或液態給藥形式，包括調配成如下：（1）口服給藥，例如灌藥（水性溶液或非水性溶液或懸浮液）；錠劑；球劑；粉末；顆粒；施用於舌頭、牙齒、唇、牙齦的膏狀物；漱口藥；凝膠；（2）非經腸道給藥，例如藉由皮下、肌內或靜脈內注射，例如無菌溶液或懸浮液；（3）局部給藥，

例如施用於皮膚的乳膏、軟膏或噴霧；（4）陰道內或直腸內，例如陰道藥栓、乳膏或泡沫；或（5）用於吸入。然而，在一些具體實例中，標題化合物可以是簡單的溶於或懸浮於無菌水中。在一些具體實例中，醫藥製劑是非發熱物質，即不會升高患者體溫。

術語「治療有效量」在本文中是指該化合物、物質、或組成物的量含有的本發明化合物可有效的產生一些想要的治療效果，藉由抑制動物的至少細胞亞群的 TRPV3 功能，從而以適用於任何醫藥治療的適當優點/風險值阻斷受治療的細胞該功能的生物結果。

術語「全身給藥」、「給藥全身」、「末梢給藥」、和「給藥末梢」在本文中是指給藥化合物、藥物或其他物質是以直接給到中樞神經系統以外的方式，使其進入到患者的系統並且因此進入代謝作用和其他類似的程序中，例如皮下給藥。

術語「醫藥上可接受的」在本文中是指那些化合物、物質、組成物、及/或劑量形式在可靠的醫藥判定中可適用於與人類和動物組織接觸而不會有過度的毒性、刺激、過敏反應、或其他問題或併發症，相稱於合理的優點/風險值。

術語「醫藥上可接受的載劑」在本文中是指醫藥上可接受的物質、組成物或基礎劑，例如液態或固態填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或裝入膠囊的物質，牽涉到將標題拮抗劑從身體的一個器官、或一個部位載運到或運輸到身體的另一個器官、或部位。各個載劑必須是「可接受的」，

能夠與調配物中的其他成分相容並且不會損傷患者。可作為醫藥可接受的載劑的物質的一些例子包括：(1) 糖，例如乳糖、葡萄糖和蔗糖；(2) 澱粉，例如玉米澱粉和馬鈴薯澱粉；(3) 纖維素、和其衍生物，例如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素和醋酸纖維素；(4) 粉末的膠黃耆樹膠；(5) 麥芽；(6) 明膠；(7) 滑石；(8) 賦形劑，例如可可脂和栓劑臘；(9) 油狀物，例如花生油、棉籽油、紅花子油、芝麻油、橄欖油、玉米油和大豆油；(10) 乙二醇，例如丙二醇；(11) 多元醇，例如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇和聚乙二醇；(12) 酯，例如油酸乙酯和月桂酸乙酯；(13) 瓊脂；(14) 緩衝劑，例如氫氧化鎂和氫氧化鋁；(15) 海藻酸；(16) 無發熱物質的水；(17) 等張鹽水；(18) 林格氏溶液；(19) 乙醇；(20) 磷酸緩衝液；以及(21) 其他用在醫藥調配物中的無毒的相容物質。

如前所述，本發明的化合物的一些具體實例可包含鹼性功能基團，例如胺基或烷胺基，並因此能夠與醫藥上可接受的酸形成醫藥可接受的鹽類。術語「醫藥上可接受的鹽類」在這一方面來說是指本發明的化合物相當無毒的、無機和有機酸加成鹽。這些鹽類可以在本發明化合物最終分離和純化時被原位製造，或者藉由分別將自由鹼形式的純化的本發明化合物與適合的有機或無機酸反應，並且將所產生的鹽類分離。代表性的鹽類包括氫溴酸鹽、鹽酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、醋酸鹽、戊酸鹽、

油酸鹽、棕櫚酸鹽、硬脂酸鹽、月桂酸鹽、苯甲酸鹽、乳酸鹽、磷酸鹽、甲苯磺醯基鹽、檸檬酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、naphylate、甲磺醯基鹽、庚糖酸鹽、乳糖酸鹽、和月桂磺酸鹽和類似物。(參見例如 Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.* 66:1-19)。

標題化合物的醫藥上可接受的鹽類包括化合物習知的無毒鹽類或四級銨鹽類，例如來自無毒的有機或無機酸。舉例來說，這些習知的無毒鹽類包括那些衍生自無機酸例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、磺胺酸、磷酸、硝酸、和類似物；以及從有機酸例如醋酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、棕櫚酸、順丁烯二酸、羥順丁烯二酸、苯基醋酸、麩胺酸、苯甲酸、s脂環族的、磺胺酸、2-乙醯氧苯甲酸、反丁烯二酸、甲苯磺酸、甲烷磺酸、乙二磺酸、草酸、2-羥乙磺酸、和類似物製造的鹽類。

在其他的例子中，本發明的化合物可包括一或更多種酸性功能基團，且因此能夠與醫藥上可接受的鹼形成醫藥上可接受的鹽類。術語「醫藥上可接受的鹽類」在這些情況下是指相當無毒的、本發明化合物的無機和有機鹼加成鹽。這些鹽類可同樣的在化合物最終分離和純化時被原位製造，或者藉由分別將自由酸形式的純化的化合物與適合的鹼反應，例如醫藥上可接受的金屬陽離子的氫氧化物、碳酸鹽或重碳酸鹽，與氫、或與醫藥上可接受的有機

一級、二級或三級胺反應。代表性的鹼鹽類或鹼土鹽類包括鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽、和鋁鹽以及類似物。可用來形成鹼加成鹽的代表性有機胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪和類似物。（參見例如前述的 Berge 等人）。

潤濕劑、乳化劑和潤滑劑例如月桂硫酸鈉和硬脂酸鎂、以及著色劑、釋放劑、塗覆劑、甜味劑、風味劑和香味劑、防腐劑與抗氧化劑也可以存在於該組成物中。

醫藥上可接受的抗氧化劑的例子包括：（1）水溶性抗氧化劑，例如抗壞血酸、鹽酸半胱氨酸、硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉和類似物；（2）油溶性抗氧化劑，例如抗壞血酸棕櫚酸酯、丁基羥基甲氧苯（BHA）、二丁基羥基甲氧苯（BHT）、卵磷脂、沒食子酸丙酯、阿法-生育酚、和類似物；和（3）金屬鉗合劑，例如檸檬酸、乙二胺四醋酸（EDTA）、山梨糖醇、酒石酸、磷酸、和類似物。

本發明的調配物包括那些適合用於口服、鼻、局部（包括頰和舌下）、直腸、陰道及/或非經腸道給藥的調配物。口服調配物包括那些遞送至並且維持在嘴中而不吞下的調配物，以及會被吞下作為部分或後續用途的調配物。調配物可以便利的以單位劑量形式存在，而且可以藉由醫藥技藝中所熟知的任何方法來製造。可以與載劑物質混合而形成單一劑量形式的活性成分的量會因受治療的宿主、特定給藥模式而不同。可以與載劑物質混合而形成單一劑量形

式的活性成分的量通常是可產生醫療效果的化合物含量。通常，以百分比來說，這個活性成分的量的範圍會從約百分之一至約百分之九十九，較佳的是從約百分之 5 至約百分之 70，最佳的是從約百分之 10 至約百分之 30。

製造這些調配物或組成物的方法其步驟包括將本發明的化合物與載劑以及視需要的一或更多輔助成分混合。通常，調配物的製造是藉由均勻的和仔細的將本發明的化合物與液態載劑、或分開的固態載劑、或兩者混合，然後若需要的話將產物成型。

本發明適合用於口服給藥的調配物可以是膠囊、藥囊、藥丸、錠片、錠劑（使用有風味的基材，通常是蔗糖和阿拉伯樹膠或膠黃耆樹膠）、粉末、顆粒、或是在水性或非水性液體中的溶液或懸浮液、或是水包油或油包水的液態乳劑、或是醃劑或糖漿、或是錠劑（使用惰性的基材，例如明膠和甘油、或蔗糖和阿拉伯樹膠）及/或是漱口藥以及類似物形式，各含有預先決定的本發明化合物的量作為活性成分。本發明的化合物也可以球劑、舐劑或膏狀物給藥。

在本發明的口服給藥的固態劑量形式（膠囊、錠劑、藥丸、糖衣錠、粉末、顆粒和類似物）中，活性成分是與一或更多的醫藥可接受的載劑混合，例如檸檬酸鈉或磷酸二鈣、及/或任何下面：（1）填充劑或增量劑，例如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇、及/或矽酸；（2）結合劑，例如例如羧甲基纖維素、褐藻酸、明膠、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖及/或阿拉伯樹膠；（3）保溼劑，例如甘油；

(4) 破碎劑，例如瓊脂-瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或樹薯澱粉、海藻酸、一些矽酸鹽、和碳酸鈉；(5) 溶液阻滯劑，例如石蠟；(6) 吸收加速劑，例如四級銨化合物；(7) 潤濕劑，例如鯨蠟醇和甘油單硬脂酸酯；(8) 吸收劑，例如高嶺土和膨土；(9) 潤滑劑，例如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固態聚乙二醇、月桂硫酸鈉、和其混合物；以及(10) 著色劑。在膠囊、錠劑和藥丸的例子中，醫藥組成物也可以包含緩衝劑。類似形式的固態組成物也可以在軟和硬填充明膠膠囊中作為填充劑，使用這些賦形劑作為乳糖或奶糖，以及高分子量的聚乙二醇和類似物。

錠劑可以視需要的與一或更多輔助成分藉由壓製或製模來製造。壓製的錠劑可以用結合劑（例如明膠或羥丙基甲基纖維素）、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、破碎劑（例如澱粉甘醇酸鈉或交連的羧甲基纖維素鈉）、表面活性劑或分散劑來製造。製模的錠劑可以藉由成形在適合的機器中來製造，一種以惰性液態稀釋劑潮化的粉末化合物混合物。

本發明醫藥組成物的錠劑、以及其他的固態劑量形式例如糖衣錠、膠囊、藥丸和顆粒可視需要的用塗覆物和外殼來作記號或製造，例如腸內塗覆物和其他醫藥調配技藝中已知的塗覆物。也可以調配成可提供緩慢或控制釋放其中的活性成分，係利用例如不同比例的羥丙基甲基纖維素來提供想要的釋放概況，利用其他聚合物基材、脂質體及/或微球。組成物可以是無菌的，其係藉由例如透過攔住細

菌的過濾器來過濾、或藉由在使用之前立即添加消毒劑到可溶於無菌水或一些其他的無菌注射的成分的無菌固態組成物形式中。這些組成物也可以視需要的包括不透明劑，以及組成物可以是只會在或優先的會在胃腸道的一些部位釋放活性成分，視需要的是有延遲釋放。可用的埋製組成物的例子包括聚合物物質和臘。活性成分也可以（若適當的話）與一或更多上述的賦形劑是微膠囊形式。

本發明的化合物用於口服給藥的液態劑量形式包括醫藥可接受的乳劑、微乳劑、溶液、懸浮液、糖漿和醃劑。除了活性成分之外，該液態劑量形式可包括技藝中常用的惰性稀釋劑，例如水或其他溶劑、溶解劑和乳化劑，例如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、醋酸乙酯、苯甲醇、苯甲基苯甲酸、丙二醇、1,3-丁二醇、油（特定而言，棉花籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油和芝麻油）、甘油、四氫呋喃醇、山梨醇酐的聚乙二醇和脂肪酸酯、及其混合物。

除了惰性稀釋劑，口服組成物也可以包括佐藥例如潤濕劑、乳化劑和懸浮劑、甜味劑、風味劑、著色劑、香味劑和防腐劑。

除了活性化合物之外，懸浮液還可包括懸浮劑例如乙氧基化的異硬脂醯醇、聚氧乙烯山梨糖醇和山梨醇酐酯、微結晶纖維素、偏氫氧化鋁、皂土、瓊脂-瓊脂和膠黃蓍樹膠、和其混合物。

用於口服給藥的調配物可以直接給藥至嘴中，有或沒

有幫助給藥或局部遞送的裝置都可以。舉例來說，液態調配物或懸浮液可以透過漱口藥直接遞送到肝。或者，該液態調配物或懸浮液可以使用注射或棉花棒直接施用在所有的或部分的嘴。在另一的具體實例中，口服調配物可以施用在牙膠或其他牙科裝置上，並且透過牙膠或裝置遞送到嘴。本發明涵蓋了可以被調配成加速任何這些遞送模式的適合用於口服遞送的製劑。對任何前述而言，該口服調配物可視需要的被消化或可維持在嘴而稍後被吐出。

已知固醇例如膽固醇會與環糊精形成複合物。因此，在抑制劑是類固醇生物鹼的較佳具體實例中，可以與環糊精調配在一起，例如 α -、 β -和 γ -環糊精、二甲基- β 環糊精和2-羥丙基- β -環糊精。

本發明醫藥組成物用於直腸或陰道給藥的調配物可以栓劑存在，它可以是藉由將一或更多本發明的化合物與一或更多適合的無刺激性賦形劑或載劑混合來製造，含有例如可可脂、聚乙二醇、栓劑臘或水楊酸，在室溫下是固態但在體溫則是液態，所以會融於直腸或陰道腔並且釋放活性化合物。

本發明適合陰道給藥的調配物也包括陰道藥栓、棉塞、乳膏、凝膠、膏狀物、泡沫或噴霧調配物，含有技藝中已知的適當載劑。

本發明化合物局部或皮膚滲透給藥的劑量形式包括粉末、噴霧、軟膏、膏狀物、乳膏、乳液、凝膠、溶液、貼片和吸入劑。該活性化合物可以在無菌狀態下與醫藥可接

受的載劑混合，以及和任何必須的防腐劑、緩衝液、或推進劑混合。

除了本發明的活性化合物之外，軟膏、膏狀物、乳膏和凝膠還可包括賦形劑，例如動物和植物脂肪、油、臘、石蠟、澱粉、膠黃耆樹膠、纖維素衍生物、聚乙二醇、矽樹脂、皂土、矽酸、滑石和氧化鋅、或其混合物。

除了本發明的化合物之外，粉末和噴霧還可包括賦形劑，例如乳糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣和聚醯胺粉末、或這些物質的混合。噴霧可額外包括慣用的推進劑，例如氯氟碳氫化合物以及易揮發的未經取代的碳氫化合物，例如丁烷和丙烷。

皮膚滲透貼片具有附加的優點，可將本發明的化合物經控制的遞送到身體。這種劑量形式可以藉由將化合物溶於或分散於適當的基質裡來製造。也可以使用增進吸收劑來增加化物流過皮膚。可藉由速率控制膜或將化合物分散在聚合物基質或凝膠中來控制流動速率。

眼調配物、眼軟膏、粉末、溶液和類似物也涵蓋在本發明的範圍內。

術語「非經腸道的給藥」以及「給藥非經腸道」在本文中是指經腸的以及局部給藥以外的給藥方式，通常是藉由注射、並且包括（不限於）靜脈內、肌內、動脈、鞘內、囊內、眶內、心內、皮內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、包膜下（subcapsularly）、蛛膜下、脊內和胸骨內注射和注入。

本發明適合用於非經腸道給藥的醫藥組成物包含一或更多本發明的化合物與一或更多醫藥可接受的無菌等張水溶液或非水溶液、懸浮劑、懸浮液或乳劑、或可在使用前用無菌注射液或懸浮劑復原的無菌粉末，可以包括抗氧化劑、緩衝液、抑菌劑、可使調配物與接受者的血液等張的溶質或懸浮劑或增稠劑。

可用於本發明醫藥組成物的適合的水性和非水性載劑的例子包括水、乙醇、多元醇（例如甘油、丙二醇、聚乙二醇、和類似物）、以及其適合的混合物、植物油例如橄欖油、和可注射的有機酯例如油酸乙酯。可例如藉由使用塗覆物物質例如卵磷脂、在懸浮劑的例子中藉由維持所需的顆粒大小、以及藉由使用界面活性劑來維持適當的流動性。

這些組成物也可包括佐藥例如防腐劑、潤濕劑、乳化劑和分散劑。可以藉由加入多種抗菌和抗真菌劑例如羥基苯甲酸酯（paraben）、氯丁醇、酚山梨酸、和類似物來確保防止微生物活動。也可以包含等張劑例如糖、氯化鈉、和類似物在組成物中。此外，可藉由添加會延遲吸收的藥劑來延長注射式醫藥形式的吸收，例如單硬脂酸鋁和明膠。

在一些例子中，為了延長藥物的效用，可以從皮下或肌內注射來放慢藥物的吸收。這可以藉由使用具有不佳的水溶性結晶的或非晶態物質液態懸浮液來達成。然後藥物的吸收速率就會取決於溶解的速率，因而取決於結晶大小

和結晶形式。或者，延遲吸收非經腸道的給藥藥物形式可以藉由將藥物溶於或懸浮於油狀賦形劑中來達成。

可注射的儲存形式是藉由在生物可分解的聚合物（例如聚乳酸-聚乙二醇）中形成標題化合物的微膠囊基質來製造的。根據藥物比聚合物的比例、以及所用之特定聚合物的本質，可以控制藥物的釋放速率。其他生物可分解的聚合物的例子包括聚（原酸酯）和聚（酐）。儲存的注射式調配物也可以藉由將藥物包裹在與體組織相容的脂質體或微乳劑中來製造。

當本發明的化合物是以醫藥品給藥給人類和動物時，可將該化合物本身投藥或以醫藥組成物投藥，含有例如 0.1 至 99.5%（更佳的是 0.5 至 90%）的活性成分與醫藥上可接受的載劑。

添加本發明的活性化合物到動物飼料中較佳的是藉由製造適當的預混飼料來達成的，預混飼料中含有有效量之活性化合物並且將該預混飼料放到完整的配給量當中。

或者，可以將含有活性成分的中間濃縮物或飼料添加物拌到飼料當中。這些預混飼料和完整的配給量要如何製造和給藥係描述在參考書籍中（例如 "Applied Animal Nutrition", W.H. Freedman and CO., San Francisco, U.S.A., 1969 或 "Livestock Feeds and Feeding" O and B books, Corvallis, Ore., U.S.A., 1977）。

使用的方法也可藉由可再添加的或生物可分解的裝置提供。近年來已有許多緩慢釋放聚合物裝置被發展出來和

受到活體內測試以用於控制遞送藥物，包括蛋白質生物醫藥。有許多生物相容性的聚合物（包括水凝膠）（包括生物可分解的和不可分解的聚合物）可用來形成植入物來在目標區供應釋放化合物。

本發明之醫藥組成物的活性成分實際劑量可以是不同的，以對於特定患者、組成物、和給藥方式獲得能有效達到想要的醫療反應的活性成分含量，而不會對患者有毒性。

所選擇的劑量會因許多因素而異，包括所用的本發明特定化合物、或其酯、鹽或醯胺的活性、給藥途徑、給藥時間、所用的特定化合物的分泌速率、治療的期間長短、與所用的特定化合物共同使用的其他藥物、化合物及/或物質、受治療之患者的年齡、性別、體重、症狀、一般健康和病史、以及醫藥技藝中所熟知的類似因素。

在本技藝中具有一般技術之醫師或獸醫可容易的決定和開出所需的醫藥組成物的有效量。舉例來說，醫師或獸醫開始時可以在醫藥組成物中使用比達到想要的醫療效果還低的本發明的化合物劑量，並且逐漸增加劑量直到達到想要的效果。

通常，本發明化合物的合適的每日劑量是化合物可產生醫療效果的最低劑量。此有效劑量通常會取決於前述的因素。通常，用於患者之本發明化合物的靜脈內、腦室和皮下劑量範圍是每天每公斤體重從約 0.0001 至約 100 毫克。

若想要的話，活性化合物的有效每日劑量可以在一天當中以適當的間隔分成是兩次、三次、四次、五次、六次或更多次劑量來分開給藥，視需要的是以單位劑量形式。

接受此治療的患者是任何有需要的動物，包括靈長類、尤其是人類、和其他哺乳動物，例如馬、牛、豬和羊；和家禽和寵物。

本發明的化合物可以就這樣給藥或與醫藥可接受的及/或無菌的載劑混合，並且也可以與其他藥劑共同給藥。例示的其他藥劑包括盤尼西林、頭孢菌素、胺基糖苷、糖肽、抗發炎、抗病毒、抗真菌、抗菌、或任何適合治療特定損傷、疾病、或症狀的藥劑。因此合併治療包括了先後的、同時的和分開的給藥活性化合物，其方式係在第一種給藥藥物的醫療功效還偵測的到時將隨後的治療給藥。

合成的方案和鑑認活性拮抗劑

組合庫

本發明的化合物（尤其具有許多代表性取代基的變異體）可用於組化化學和其他類似的合成方案（參見例如 PCT WO 94/08051）。結果是可以在高效分析當中從大量文庫的相關化合物（例如上述化合物的多樣化文庫）快速的篩選鑑認出潛在的 TRPV3 促效劑或拮抗劑重要化合物，並且將重要化合物的專一性、毒性、及/或細胞毒性動力學概況精製。舉例來說，例如揭露於本文中的 TRPV3 生物活性分析可用來篩選化合物文庫以得到對於 TRPV3 有促效劑活性或拮抗劑活性的化合物。

僅作為描述之用，用於本發明目的的組合庫係可以一起篩選想要的性質的化學性相關的化合物的混合物。在一個單一的反應中製造許多相關的化合物可大大的減少和簡化所需進行的篩選程序的次數。可以藉由習知的方法來進行篩選適當的物理性質。

可以創造出許多不同程度的文庫多樣性。舉例來說，組合反應中所用的基質芳基基團的核心芳基部位可以是不同的，例如環結構不同、及/或是其他的取代基不同。

技藝中有許多技術可產生小的有機分子（例如標題化合物）的組合文庫。參見例如 Blondelle et al. (1995) Trends Anal. Chem. 14:83; Affymax 美國專利第 5,359,115 號和第 5,362,899 號; Ellman 美國專利第 5,288,514 號; Still 等人的 PCT 公開案 WO 94/08051; ArQule 美國專利第 5,736,412 號和第 5,712,171 號; Chen 等人 (1994) JACS 116:2661; Kerr 等人 (1993) JACS 115:252; PCT 公開案 WO92/10092, WO93/09668 和 WO91/07087; 以及 Lerner 等人 PCT 公開案 WO93/20242)。所以，可以合成出大約 100 至 1,000,000 或更多的標題化合物變異文庫並且篩選出特定的活性或性質。

許多前述的變異以及相關的路徑可合成出有廣泛差異的可被測試成為 TRPV3 的抑制劑或促效劑的化合物文庫。

實施例 1. 高效篩選分析 (High-Throughput Screening Assay)

此分析是依據偵測在被誘發表現 TRPV3 通道的細胞被

通道活化之後細胞內 Ca^{2+} 濃度 ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) 的增加。 Ca^{2+} 的增加是用螢光 Ca^{2+} 指示劑定量的，螢光 Ca^{2+} 指示劑是被加到細胞中的並且之後會指示出 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 。 Ca^{2+} 流入是在 TRPV3 通道活化之後。會抑制此 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 增加的化合物被認為是目標物，用以進行進一步的實驗。

商業可獲得的 HEK293/TREx 系 (Invitrogen) 可穩定的被 TRPV3 構築體所轉染，並且用 1 微克/毫升的四環素刺激之後藉由免疫染色來篩選找出有 TRPV3 表現的選殖株。將表現 TRPV3 的細胞選殖株養在製造商建議的生長培養基中，當中添加了 100 微克/毫升的潮黴素 (hygromycin) 來幫助維持 TRPV3 構築體。當生長至接近鋪滿期 (confluency)，細胞被以 $\sim 25,000$ 細胞/槽孔的密度塗佈在 384 個槽孔的平盤上，在 1 微克/毫升的四環素存在下，並且使其生長 20-30 個小時。得到幾鋪滿的單層。然後加 Ca^{2+} 染劑至細胞中：添加 Fura-2/AM 或 Fluo4/AM 至槽孔中，最終濃度分別是 $2\mu\text{M}$ 或 $1\mu\text{M}$ ，並且分別室溫培養 80 分鐘或 60 分鐘。然後藉由倒轉平盤輕彈之來移除上清液，然後添加 40 微升的林格氏液 (140 mM NaCl 、 4.5 mM KCl 、 2 mM CaCl_2 、 1 mM MgCl_2 、 10 mM HEPES 、 10 mM 葡萄糖、 $\text{pH } 7.4$) 至各槽孔中。接下來 ~ 1 小時復原，用 Hamamatsu FDSS 6000 系統分析細胞，可以發光或者在 340 nM 和 380 nM 進行 Fura-2 實驗，或在 485 nM 進行 Fluo4 實驗。在 0.2 Hz 速率下得到架構。在此分析中，持續振盪平盤，添加各種試劑之後用微量吸管混合之。在篩選分析當中，把要受

測的各個化合物的 13 微升的稀釋儲存液 (50 μ M) 添加至各槽孔中 2 分鐘，在收集短 (4 架構) 基線之後。將 13 微升的 750 μ M 2-APB (2-胺基乙基二苯基硼) 添加至各槽孔當中，得到各個化合物最終濃度為 10 μ M 以及 150 μ M 2-APB。在添加 2-APB 之後收集~3 分鐘的數據，其中螢光強度 (Fluo4) 和 F340/F380 比例 (Fura-2) 是正比於 $[Ca^{2+}]_i$ 。陰性對照組是由曝露於 2-APB 的 HEK293/TREx TRPV3 細胞所組成的，但沒有受試化合物。陽性對照組細胞通常是曝露於 2-APB 的 HEK293/TREx (「親代的」) 細胞，但沒有受試化合物，但有時也使用正常的 HEK/293 TREx TRPV3 細胞，但是不曝露於 2-APB 或受試化合物。這些對照組定義了篩選窗，並且「找到標的」被定義為那些受試化合物會抑制螢光反應至少 40%。

實施例 2. 膜片鉗 (patch clamp) 實驗

全細胞膜片鉗實驗可偵測前述細胞系當中通過 TRPV3 通道的流動。將玻璃電極與單一細胞接觸，然後膜會破裂，因而可控制細胞膜的電壓，並且使用連接在電極上的放大器來測量通過膜的流動。灌注系統可控制細胞外溶液，包括添加流動的阻斷劑和活化劑。流動可藉由加熱此溶液至 28 °C 或更熱來活化，或藉由添加 20 μ M 的 2-APB 到溶液中來活化。

將 TRPV3 細胞誘發 20-48 個小時，將其從生長平盤中移除，並且將其以低的密度塗佈於 (使達到良好的單一細胞物理分離) 玻璃蓋玻片上測量。在一些例子中，細胞是

以低的密度培養在蓋玻片上隔夜。以全細胞模式進行膜片鉗紀錄，維持電位 (holding potential) 是 -40 mV。每五秒，施加電壓梯度從 -120 至 $+100$ mV，維持 400 ms。在 -80 mV 和 $+80$ mV 定量所引起的流動。內部溶液是由 140 mM 天冬胺酸鈉、 10 mM EGTA、 2.27 mM $MgCl_2$ 、 1.91 mM $CaCl_2$ 和 10 mM HEPES 所組成的，用 KOH 將 pH 調至 7.2 ；有 50 nM 可能的自由 Ca^{2+} 。外部溶液是前述的林格氏液。當如前述添加 2-APB 或加熱細胞外溶液時，只會在表現 TRPV3 的細胞中誘發 TRPV3 流動，而親代 HEK293 TReX 細胞沒有。此流動顯現了少量向內成分，逆轉接近 $+10$ mV 和強的向外整流，係稱為第 I 期。當持續或重複再添加 2-APB 或加熱作為刺激時，流動特徵改變，變成在 $+10$ mV 線性的第 II 期。移除刺激會使大部分的流動消失，而添加抑制劑仍可抑制此流動。

為了了解化合物對於 TRPV3 的抑制是否比對於其他離子通道種類的抑制更有選擇性，將人類 ERG (hERG)、NaV1.2、和 TRPV1 (hTRPV1) 通道以及鼠 TRPV6 (rTRPV6) 通道也穩定的轉染和表現或誘發其在哺乳動物細胞系中表現。測量這些通道流動的方法已在許多的文獻當中被詳加建立並且描述 (參見 Weerapura et al., 2002, *J Physiology* 540: 15-27; Rush et al., 2005, *J Physiology* 564: 808-815; Caterina et al., 1997, *Nature* 389: 816-824; Hoenderhop et al., 2001, *J Physiology* 537: 747-761; Clapham et al., 2003, *Pharmacol Rev* 55: 591-596)。將感興趣的化合物對這些

通道進行測試，濃度高達 30 μ M，並且將所得到的數據用來估計 IC₅₀。

圖 1 總結了從多種受試化合物得來的數據。該數據包括了由膜片箝制法所測得的抑制 TRPV3 所介導之向內流動大約的 IC₅₀ 值。

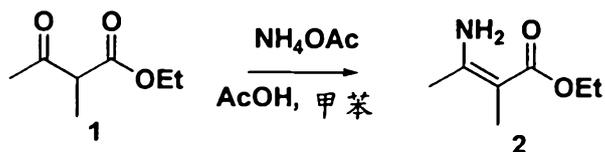
實施例 3. 其他篩選分析

雖然本文所提供的例示的 TRPV3 抑制劑是用實施例 1 和 2 中描述的分析方法鑑認的，也可以使用其他的細胞為基的分析來鑑認及/或定性 TRPV3 抑制劑。其中一個分析是描述在美國申請案序列號第 11,078,188 號中，2005 年 3 月 11 日提出申請，其內容係以其全文在此併入作為參考。TRPV3 蛋白質可以表現在申請案序列號第 11,078,188 號中所述的原核細胞系統中，而且這個系統可用來篩選會調節 TRPV3 蛋白質活性的化合物。或者，TRPV3 以外的離子通道可以表現在原核細胞系統中，而且該系統可用來測定所要鑑認之 TRPV3 抑制劑關於其他離子通道的活性概況。

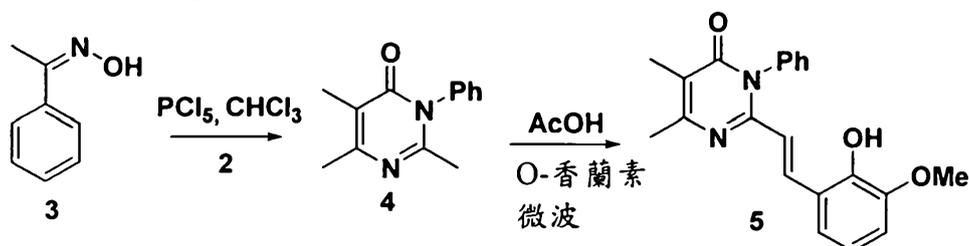
任何所使用來鑑認及/或定性會抑制 TRPV3 活性的化合物的分析方法都可以高效的方式進行，或者可以小規模的進行以分析個別的化合物或少量的化合物。此外，任何這些分析方法的進行都可以是 (i) 鑑認會抑制 TRPV3 功能的化合物的初級分析；(ii) 評估化合物活性對於其他離子通道專一性的二級分析；(iii) 在醫療化學計畫當中用來最適化主題化合物的分析。

實施例 4. 本發明化合物之合成

2-[2-(2-羥基-3-甲氧基-苯基)-乙烯基]-5,6-二甲基-3-苯基-3H-嘓啶-4-酮 (5) 之合成：



參考： *Org. Lett.*, 6, 1013, 2004



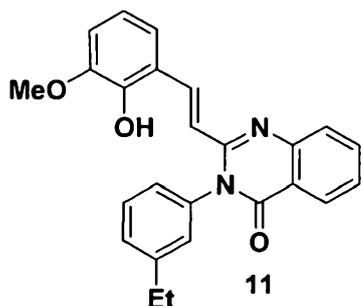
參考： *JACS*, 4708, 1956

(Z) 3-氨基-2-甲基丁-2-烯酸乙酯 (2)：在 N_2 下室溫在含 2-甲基乙醯醋酸乙酯 (1, 4.00 毫升、27.7 毫莫耳) 的甲苯 (60 毫升) 溶液中添加醋酸銨 (12.83 公克, 166 毫莫耳) 和醋酸 (10 毫升)。將反應物加熱迴流四個小時。將 Dean-Stark 分離器 (Dean Stark Trap) 放置於反應燒瓶和迴流濃縮器之間。大部分的溶劑和 NH_4OAc 是用 Dean-Stark 分離器移除的。將殘餘物溶於 EtOAc (200 毫升) 中, 用水 (3 x 50 毫升)、和濃鹽水 (50 毫升) 清洗。用 MgSO_4 乾燥, 過濾, 在降低的壓力下移除溶劑, 並且在 $80\text{ }^\circ\text{C}$ 1.0 毫米汞柱下蒸餾以得到 2.6 公克的 2, 是 4.5:1 的產物和起始物質的混合物, 沒有進一步純化就進行下一個步驟。

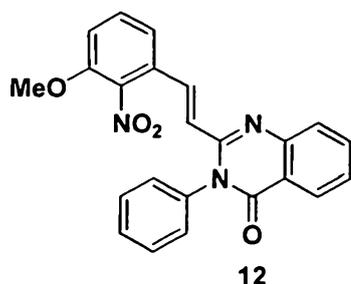
2,5,6-三甲基-3-苯基嘓啶-4(3H)-酮 (4)：在含乙醯苯肼 (3, 1.08 公克, 8.00 毫莫耳) 的 CHCl_3 (50 毫升) 溶液中添加粉末 PCl_5 (1.66 公克, 8.00 毫莫耳)。攪拌 2 至 3 小時之後, 添加含化合物 2 (2.43 公克, 6.8 毫莫耳)

(8) : 將含 6 (322 毫克, 2.0 毫莫耳) 和 7 (322 毫克, 2.0 毫莫耳) 混合物的吡啶 (3 毫升) 攪拌並且在微波爐 (CEM Discover®) 裡 250°C 加熱 30 分鐘。在真空中將溶液濃縮得到粗製的 8 (650 毫克), 沒有經進一步純化就用於下一個步驟。

(*E*)-2-(2-羥基-3-甲氧基苯乙烯基)-3-(3-(三氟甲基)-苯基) 喹唑啉-4(3*H*)-酮 (10) : 將含有粗製的 8 (53 毫克, 0.17 毫莫耳) 和 9 (26 毫克, 0.17 毫莫耳) 混合物的 AcOH (1 毫升) 攪拌, 並且在微波爐 (CEM Discover®) 裡 150°C 加熱 90 分鐘。在真空中將溶液濃縮並且藉由快速層析法用矽膠將粗製的產物純化, 用 EtOAc/己烷洗提, 得到純的 10, 是淡黃色固體 (25 毫克, 32%)。MS (APCI): m/z 439 (100%, $[M+H]^+$)。

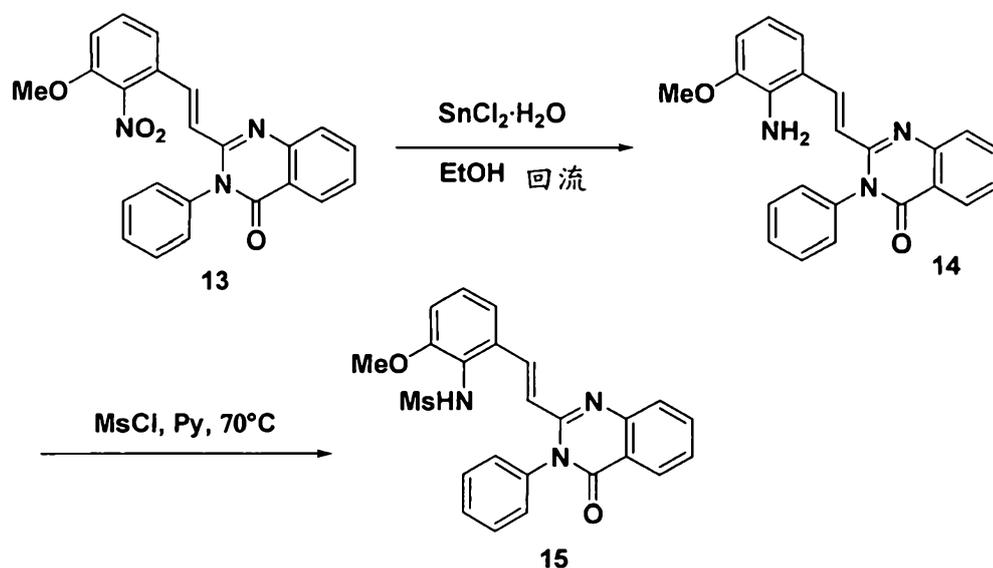


(*E*)-3-(3-乙基苯基)-2-(2-羥基-3-甲氧基苯乙烯基)-喹唑啉-4(3*H*)-酮 (11) : 標題化合物是藉由一般程序 A 合成的, 使用了 3-乙基苯胺和 2-羥基-3-甲氧基苯甲醛 (9), 得到化合物 11 (423 毫克, 35%, 經過兩個步驟) : MS (APCI): m/z 399 (100%, $[M+H]^+$)。



(*E*)-2-(3-甲氧基-2-硝基苯乙烯基)-3-苯基喹唑啉-4(3*H*)-酮 (12)：標題化合物是藉由一般程序 A 合成的，使用了苯胺和 3-甲氧基-2-硝基苯甲醛，得到化合物 12 (649 毫克，54%，經過兩個步驟)：MS (APCI): m/z 400 (100%, $[M+H]^+$)。

(*E*)-*N*-(2-甲氧基-6-(2-(4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹唑啉-2-基)乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺 (15) 之合成：

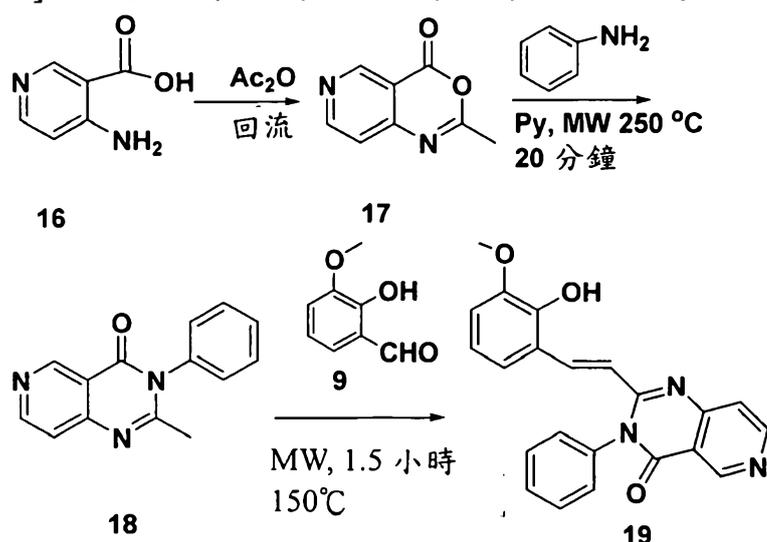


(*E*)-2-(2-氨基-3-甲氧基苯乙烯基)-3-苯基喹唑啉-4(3*H*)-酮 (14)：將含有 13 (48.6 毫克，0.122 毫莫耳) 和 $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (282 毫克，1.25 毫莫耳) 混合物的 EtOH (5 毫升) 在 N_2 中迴流隔夜。冷卻到室溫之後，將混合物倒入冰中，用 NaHCO_3 中和，並且用 EtOAc (3 x) 萃取。用濃鹽水清洗混合的有機層，以 Na_2SO_4 乾燥，並且在真空中

濃縮，得到粗製的產物 14 (40 毫克，89%)，是淡黃色固體。

(*E*)-*N*-(2-甲氧基-6-(2-(4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺 (15)：將含有 14 (123 毫克，0.333 毫莫耳) 和 MsCl (260 微升，3.33 毫莫耳) 的吡啶 (20 毫升) 溶液於 N_2 中加熱至 $\sim 70^\circ\text{C}$ 兩天。在真空中濃縮混合物，並且將殘餘物溶於 CHCl_3 中，用 10% 的檸檬酸清洗，在真空中乾燥和濃縮。藉由快速層析法將粗製的產物純化，用 EtOAc/DCM (5-20%) 洗提，得到純的 15，是白色固體 (125 毫克，84%)。MS (APCI): m/z 448 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$)。

(*E*)-2-(2-羥基-3-甲氧基苯乙烯基)-3-苯基吡啶并 [4,3-*d*] 嘓啶-4(3*H*)-酮 (19) 之合成：



2-甲基-4*H*-吡啶并 [4,3-*d*] [1,3] 噁嗪-4-酮 (17)：將含有 16 (1.0 公克，7.3 毫莫耳) 的 6 毫升醋酸酐懸浮液迴流攪拌兩小時。將所得到的橙色溶液冷卻至室溫。在真空中將反應混合物濃縮，並且將產物從 EtOAc 中再結晶出來，

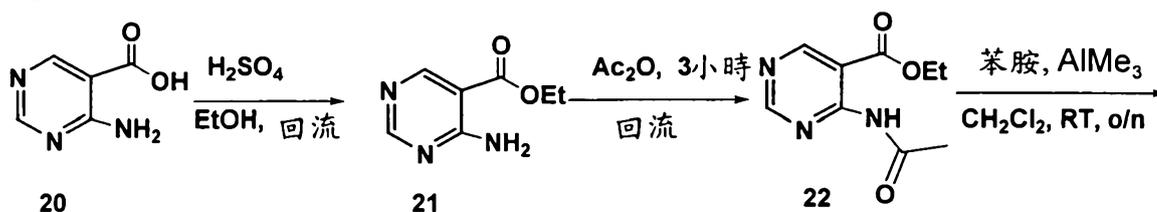
得到 0.65 公克的化合物 17 (產率 56%)。

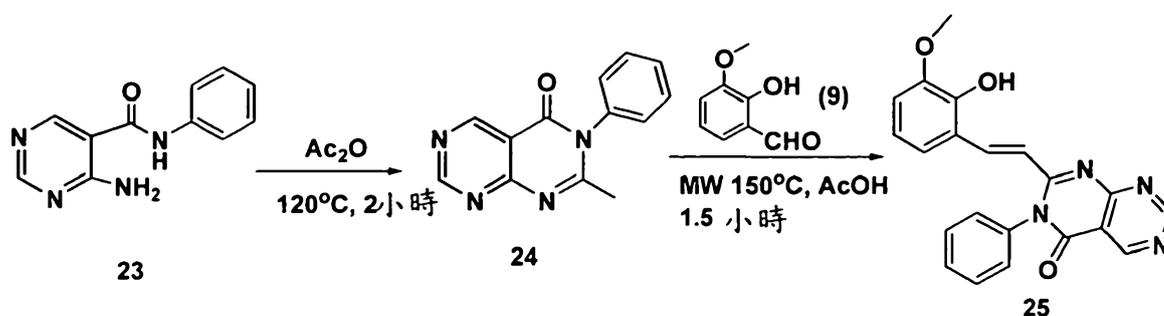
2-甲基-3-苯基吡啶并[4,3-*d*]嘓啶-4(3*H*)-酮(18)：
將化合物 17 (350 毫克，21.6 毫莫耳) 與苯胺 (200 毫克，21.6 毫莫耳) 混合在 3 毫升的吡啶中。將所得到的溶液於微波爐中加熱 25 分鐘，維持恆溫在 250°C。在真空中將粗製的物質 18 濃縮，用甲苯 (3x10 毫升) 共揮發，真空下乾燥一小時並且沒有經過進一步純化就用在下個步驟。

(*E*)-2-(2-羥基-3-甲氧基苯乙烯基)-3-苯基吡啶并[4,3-*d*]嘓啶-4(3*H*)-酮(19)：

將粗製的化合物 18 (0.436 毫克，1.84 毫莫耳) 與 *o*-香蘭素 (0.60 公克，4.0 毫莫耳) 混合在 5 毫升的冰醋酸中。將反應混合物在微波爐裡加熱兩小時，保持溫度在 150°C。在真空中將反應混合物濃縮，用甲苯共揮發數次並且藉由快速層析法純化 (CH₂Cl₂/EtOAc) 得到 65 毫克的目標化合物 19 (產率 8%，最後兩個步驟)。MS: *m/z*+ 372.2 [M+H]⁺。

(*E*)-2-(2-羥基-3-甲氧基苯乙烯基)-3-苯基嘓啶并[4,5-*d*]嘓啶-4(3*H*)-酮(25)之合成：





4-氨基嘓啶-5-羧酸乙基酯 (21) : 將化合物 20 (1.0 公克, 7.2 毫莫耳) 與 15 毫升的 EtOH 和 1 毫升的 H_2SO_4 (濃) 混合。將懸浮液在迴流條件下攪拌 72 小時。在降低的壓力下移除溶劑, 並且把殘餘物倒入冰中, 攪拌一小時, 並且用 Na_2CO_3 (飽和) 中和。將產物萃取到 CHCl_3 (3x 70 毫升) 中, 並且用鹽水清洗混合的有機層, 以 Na_2SO_4 乾燥。在降低的壓力下濃縮, 得到 0.76 公克的化合物 21, 產率 63%。

4-乙醯氨基嘓啶-5-羧酸乙基酯 (22) : 將化合物 21 (0.72 公克, 4.3 毫莫耳) 與 8 毫升的醋酸酐混合, 並且將反應混合物迴流攪拌兩小時直到 TLC (4:1 EtOAc/ 己烷) 看不到起始物質。在真空中將反應混合物濃縮, 並且藉由快速層析法 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$) 將產物純化, 得到 0.53 公克的化合物 22, 產率 59%。

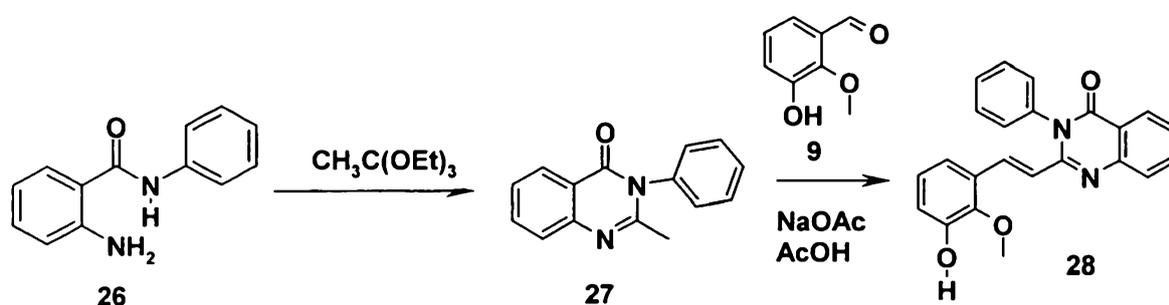
4-氨基-N-苯基嘓啶-5-甲醯胺 (carboxamide) (23) : 在含苯胺 (336.0 毫克, 3.6 毫莫耳) 的 7.5 毫升乾 CH_2Cl_2 溶液中緩慢添加 2.17 毫升的 Me_3Al (2M 溶液, 己烷中), 室溫 N_2 下。經過 20 分鐘的攪拌之後, 將化合物 22 (301 毫克, 1.44 毫莫耳) 添加至反應混合物中成為在 2 毫升乾

CH₂Cl₂ 的溶液。將反應混合物室溫攪拌 16 小時，然後用 NH₄Cl(飽和)終止反應，接著萃取到 CH₂Cl₂ 中。用 NaHCO₃(飽和)、鹽水清洗混合的有機層，並且用 Na₂SO₄ 乾燥。藉由快速層析法 (CH₂Cl₂/EtOAc) 將粗製的物質純化，得到 75.0 毫克的目標化合物 23，產率 24%。

2-甲基-3-苯基嘓啶并[4,5-d]嘓啶-4(3H)-酮(24)：將化合物 23(70.0 毫克，0.32 毫莫耳)與 6 毫升的醋酸酐混合，並且將反應混合物於 120°C 攪拌兩小時，以 MS 監測。然後在真空中將反應混合物濃縮，得到 75 毫克的粗製化合物 24，未經進一步純化就用於下一個步驟。

(E)-2-(2-羥基-3-甲氧基苯乙烯基)-3-苯基嘓啶并[4,5-d]嘓啶-4(3H)-酮(25)：化合物 25 是根據用來合成化合物 19 的程序合成的。從 70.0 毫克的起始物質 24 可得到 40.0 毫克目標化合物 25，最後兩個步驟產率 33%。HPLC: 91.6%; MS: m/z+ 373.2 [M+H]⁺。

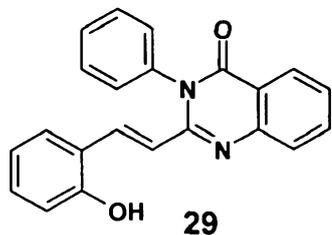
一般程序 B：



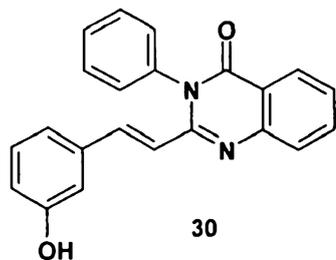
2-甲基-3-苯基-3H-喹啶-4-酮(27)：將 2-氨基-N-苯基-苯并醯胺 26(2 公克，0.009 mol)和 1,1,1-三乙氧基-乙烷(5.2 毫升，0.028 莫耳)混合物加熱 5 小時。將反應混合物倒入水中，過濾，用水清洗，得到 2-甲基-3-苯基-3H-

喹啉-4-酮 27 (1.6 公克, 82%)。經過再結晶作用之後，該化合物未經進一步純化就用於下一個步驟中。

2-[2-(3-羥基-2-甲氧基-苯基)-乙烯基]-3-苯基-3H-喹啉-4-酮 (28)：在 50 毫升的圓底燒瓶中將含有化合物 27 (0.67 公克, 0.0028 莫耳)、3-羥基-2-甲氧基-苯甲醛 (9, 0.003 莫耳, 0.45 公克) 和 NaOAc (0.233 公克, 0.002 莫耳) 的 AcOH 混合物迴流加熱 10 小時。冷卻之後，將所形成的沉澱物過濾，用水清洗，乾燥並且從醋酸再結晶，得到 28 (0.56 公克, 55%)。M. Wt. 370. LCMS $[M+H]^+=371$ 。

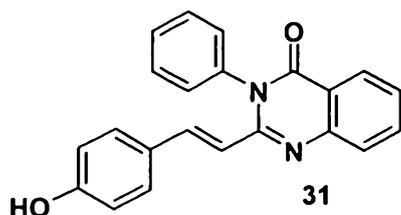


2-[2-(2-羥基-苯基)-乙烯基]-3-苯基-3H-喹啉-4-酮 (29)：標題化合物係根據一般程序 B 合成的，使用了 2-羥基苯甲醛，並且在冷卻之後，將形成的沉澱物過濾，用水清洗，乾燥並且從醋酸再結晶，得到化合物 29 (0.14 公克, 35%)。M. Wt. 340. LCMS $[M+H]^+=341$ 。

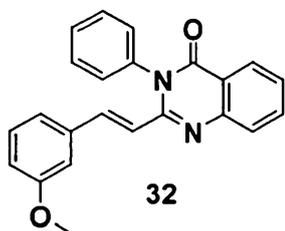


2-[2-(3-羥基-苯基)-乙烯基]-3-苯基-3H-喹啉-4-酮 (30)：標題化合物係根據一般程序 B 合成的，使用了 3-羥基苯甲醛，並且在冷卻之後，將形成的沉澱物過濾，用

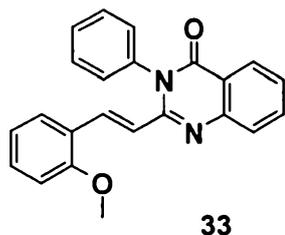
水清洗，乾燥並且從醋酸再結晶，得到化合物 30 (0.170 公克，50%)。M. Wt. 340. LCMS $[M+H]^+=341$ 。



2-[2-(4-羥基-苯基)-乙烯基]-3-苯基-3H-喹啉-4-酮 (31)：標題化合物係根據一般程序 B 合成的，使用了 4-羥基苯甲醛，並且在冷卻之後，將形成的沉澱物過濾，用水清洗，乾燥並且從醋酸再結晶，得到化合物 31 (0.170 公克，50%)。M. Wt. 340. LCMS $[M+H]^+=341$ 。

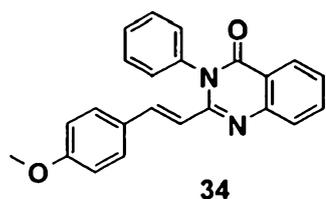


2-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙烯基]-3-苯基-3H-喹啉-4-酮 (32)：標題化合物係根據一般程序 B 合成的，使用了 3-甲氧基苯甲醛，並且在冷卻之後，將形成的沉澱物過濾，用水清洗，乾燥並且從異丙醇再結晶，得到化合物 32 (0.54 公克，55%)。M. Wt. 354. LCMS $[M+H]^+=355$ 。

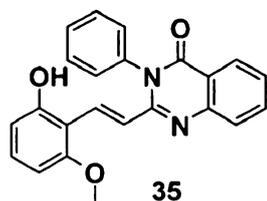


2-[2-(2-甲氧基-苯基)-乙烯基]-3-苯基-3H-喹啉-4-酮 (33)：標題化合物係根據一般程序 B 合成的，使用了 2-甲氧基苯甲醛，並且在冷卻之後，將形成的沉澱物過濾，

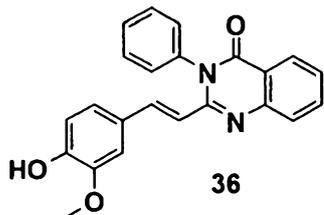
用水清洗，乾燥並且從異丙醇再結晶，得到化合物 33 (0.44 公克，44%)。M. Wt. 354. LCMS $[M+H]^+=355$ 。



2-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙烯基]-3-苯基-3H-喹啉-4-酮 (34)：標題化合物係根據一般程序 B 合成的，使用了 4-甲氧基苯甲醛，並且在冷卻之後，將形成的沉澱物過濾，用水清洗，乾燥並且從異丙醇再結晶，得到化合物 34 (0.65 公克，66%)。M. Wt. 354. LCMS $[M+H]^+=355$ 。

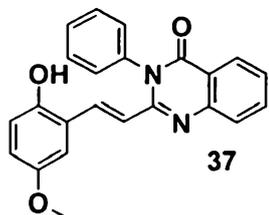


2-[2-(2-羥基-6-甲氧基-苯基)-乙烯基]-3-苯基-3H-喹啉-4-酮 (35)：標題化合物係根據一般程序 B 合成的，使用了 2-羥基-6-甲氧基苯甲醛，並且在冷卻之後，將形成的沉澱物過濾，用水清洗，乾燥並且從醋酸再結晶，得到化合物 35 (0.25 公克，25%)。M. Wt. 370. LCMS $[M+H]^+=371$ 。

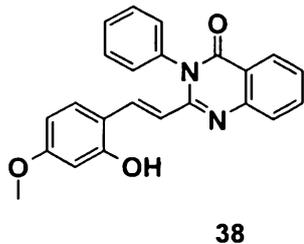


2-[2-(4-羥基-3-甲氧基-苯基)-乙烯基]-3-苯基-3H-喹啉-4-酮 (36)：標題化合物係根據一般程序 B 合成的，

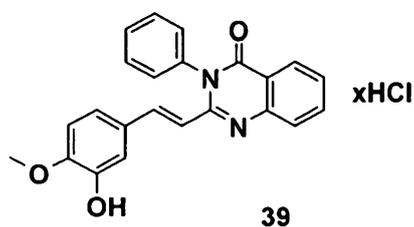
使用了 4-羥基-3-甲氧基苯甲醛，並且在冷卻之後，將形成的沉澱物過濾，用水清洗，乾燥並且從乙醇再結晶，得到化合物 36 (0.33 公克，32%)。M. Wt. 370. LCMS $[M+H]^+=371$ 。



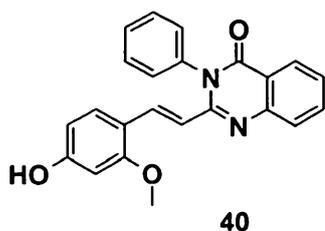
2-[2-(2-羥基-5-甲氧基-苯基)-乙烯基]-3-苯基-3H-喹啉-4-酮 (37)：標題化合物係根據一般程序 B 合成的，使用了 2-羥基-5-甲氧基苯甲醛，並且在冷卻之後，將形成的沉澱物過濾，用水清洗，乾燥並且從醋酸再結晶，得到化合物 37 (0.3 公克，30%)。M. Wt. 370. LCMS $[M+H]^+=371$ 。



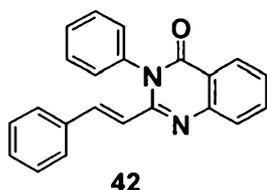
2-[2-(2-羥基-4-甲氧基-苯基)-乙烯基]-3-苯基-3H-喹啉-4-酮 (38)：標題化合物係根據一般程序 B 合成的，使用了 2-羥基-4-甲氧基苯甲醛，並且在冷卻之後，將形成的沉澱物過濾，用水清洗，乾燥並且從醋酸再結晶，得到化合物 38 (0.42 公克，45%)。M. Wt. 370. LCMS $[M+H]^+=371$ 。



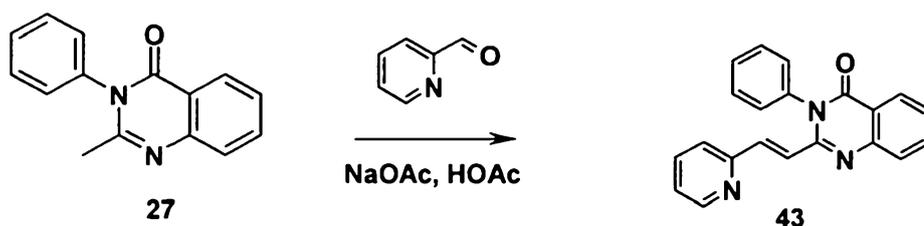
2-[2-(3-羥基-4-甲氧基-苯基)-乙烯基]-3-苯基-3H-喹啉-4-酮鹽酸鹽 (39)：標題化合物係根據一般程序 B 合成的，使用了 3-羥基-4-甲氧基苯甲醛，並且在冷卻之後，將形成的沉澱物過濾，用水清洗，乾燥並且從乙醇再結晶，得到化合物 39 (0.20 公克，21%)。M. Wt. 370. LCMS $[M+H]^+=371$ 。



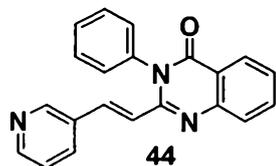
2-[2-(4-羥基-2-甲氧基-苯基)-乙烯基]-3-苯基-3H-喹啉-4-酮 (40)：標題化合物係根據一般程序 B 合成的，使用了 4-羥基-2-甲氧基苯甲醛，並且在冷卻之後，將形成的沉澱物過濾，用水清洗，乾燥並且從醋酸再結晶，得到化合物 40 (0.42 公克，45%)。M. Wt. 370. LCMS $[M+H]^+=371$ 。



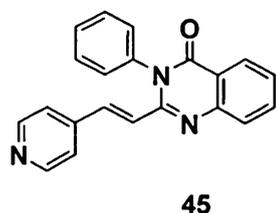
3-苯基-2-苯乙烯基-3H-喹啉-4-酮 (42)：標題化合物係根據一般程序 B 合成的，使用了苯甲醛，並且在冷卻之後，將形成的沉澱物過濾，用水清洗，乾燥並且從醋酸再結晶，得到化合物 42 (0.8 公克，89%)。M. Wt. 324. LCMS $[M+H]^+=325$ 。



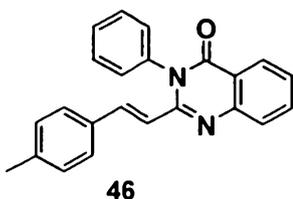
3-苯基-2-(2-吡啶-2-基-乙烯基)-3H-喹唑啉-4-酮 (43)：標題化合物係根據一般程序 B 合成的，使用了必克林醛 (picolinaldehyde) 和化合物 27。冷卻之後，將形成的沉澱物過濾，用水清洗，乾燥並且從乙醇再結晶，得到化合物 43 (0.49 公克，52%)。M. Wt. 325. LCMS $[M+H]^+=326$ 。



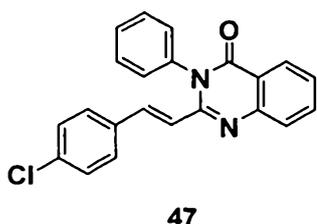
3-苯基-2-(2-吡啶-3-基-乙烯基)-3H-喹唑啉-4-酮 (44)：標題化合物係根據一般程序 B 合成的，使用了菸鹼醛 (nicotinaldehyde)，並且在冷卻之後，將形成的沉澱物過濾，用水清洗，乾燥並且從乙醇再結晶，得到化合物 44 (0.75 公克，84%)。M. Wt. 325. LCMS $[M+H]^+=326$ 。



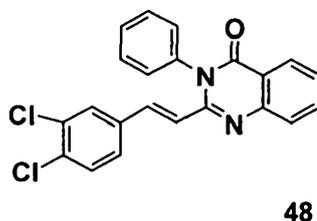
3-苯基-2-(2-吡啶-4-基-乙烯基)-3H-喹唑啉-4-酮 (45)：標題化合物係根據一般程序 B 合成的，使用了異菸鹼醛，並且在冷卻之後，將形成的沉澱物過濾，用水清洗，乾燥並且從乙醇再結晶，得到化合物 45 (0.7 公克，77%)。M. Wt. 325. LCMS $[M+H]^+=326$ 。



3-苯基-2-(2-對-甲苯基-乙烯基)-3H-喹唑啉-4-酮 (46) : 標題化合物係根據一般程序 B 合成的，使用了 4-甲基苯甲醛，並且在冷卻之後，將形成的沉澱物過濾，用水清洗，乾燥並且從醋酸再結晶，得到化合物 46 (0.56 公克，59%)。M. Wt. 338. LCMS $[M+H]^+=339$ 。

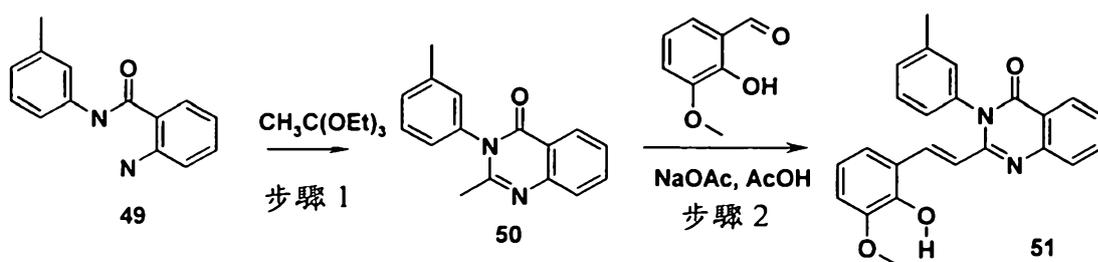


2-[2-(4-氯-苯基)-乙烯基]-3-苯基-3H-喹唑啉-4-酮 (47) : 標題化合物係根據一般程序 B 合成的，使用了 4-氯苯甲醛，並且在冷卻之後，將形成的沉澱物過濾，用水清洗，乾燥並且從醋酸再結晶，得到化合物 47 (0.66 公克，63%)。M. Wt. 358. LCMS $[M+H]^+=359$ 。



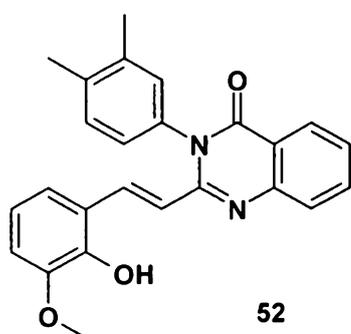
2-[2-(3,4-二氯-苯基)-乙烯基]-3-苯基-3H-喹唑啉-4-酮 (48) : 標題化合物係根據一般程序 B 合成的，使用了 3,4-二氯苯甲醛，並且在冷卻之後，將形成的沉澱物過濾，用水清洗，乾燥並且從醋酸再結晶，得到化合物 48 (0.7 公克，61%)。M. Wt. 393. LCMS $[M+H]^+=394$ 。

一般程序 C：



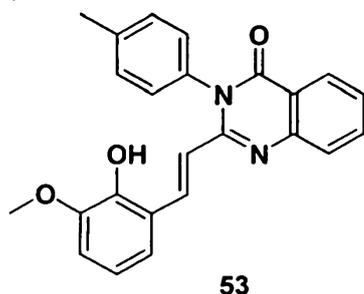
2-甲基-3-間-甲苯基-3H-喹啉-4-酮 (50)：將市售的 49 (2 公克, 0.009 莫耳) 和 1,1,1-三乙氧基-乙烷 (5.2 毫升, 0.028 莫耳) 混合物加熱 5 小時。將反應混合物倒入水中, 用水清洗, 得到 50 (70%)。從 EtOH 再結晶之後, 粗製的物質係未經純化就用在下一個步驟。

2-[2-(2-羥基-3-甲氧基-苯基)-乙烯基]-3-間-甲苯基-3H-喹啉-4-酮 (51)：在 50 毫升的圓底燒瓶中將含有 50 (0.5 公克, 0.002 莫耳)、2-羥基-3-甲氧基苯甲醛 (0.4 公克, 0.0025 莫耳) 和 NaOAc (0.233 公克, 0.002 莫耳) 的 AcOH 混合物迴流加熱 10 小時。冷卻之後, 將形成的沉澱物過濾, 用水清洗, 乾燥並且從醋酸再結晶, 得到 51 (0.74 公克, 85%)。M. Wt. 384. LCMS $[M+H]^+=385$ 。

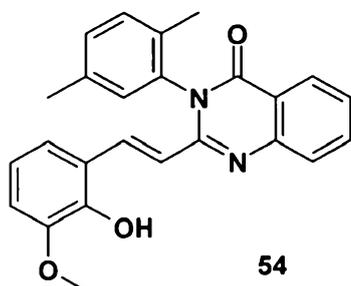


3-(3,4-二甲基-苯基)-2-[2-(2-羥基-3-甲氧基-苯基)-乙烯基]-3H-喹啉-4-酮 (52)：標題化合物係根據一般程序 C 合成的, 使用了市售的 2-胺基-N-(3,4-二甲基苯基)

苯甲醯胺（67%，步驟 1），然後是 2-羥基-3-甲氧基苯甲醛（步驟 2）。冷卻之後，將形成的沉澱物過濾，用水清洗，乾燥並且從醋酸再結晶，得到化合物 52（99%，0.56 公克）。M. Wt. 398. LCMS $[M+H]^+=399$ 。

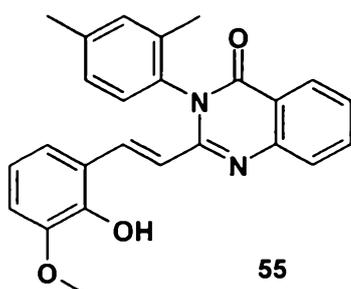


2-[2-(2-羥基-3-甲氧基-苯基)-乙烯基]-3-對-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮（53）：標題化合物係根據一般程序 C 合成的，使用了市售的 2-胺基-N-(4-甲基苯基)-苯甲醯胺（56%，步驟 1），然後是 2-羥基-3-甲氧基苯甲醛（步驟 2）。冷卻之後，將形成的沉澱物過濾，用水清洗，乾燥並且從醋酸再結晶，得到化合物 53（48%，0.4 公克）。M. Wt. 384. LCMS $[M+H]^+=385$ 。

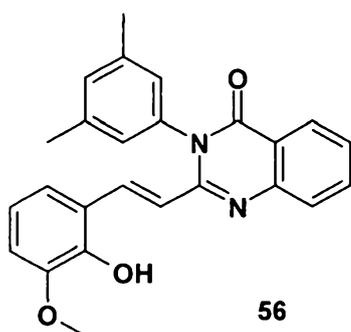


3-(2,5-二甲基-苯基)-2-[2-(2-羥基-3-甲氧基-苯基)-乙烯基]-3H-喹唑啉-4-酮（54）：標題化合物係根據一般程序 C 合成的，使用了商業上可獲得之 2-胺基-N-(2,5-二甲基苯基)-苯甲醯胺（42%，步驟 1），然後是 2-羥基-3-甲氧基苯甲醛（步驟 2）。冷卻之後，將形成的沉澱物過

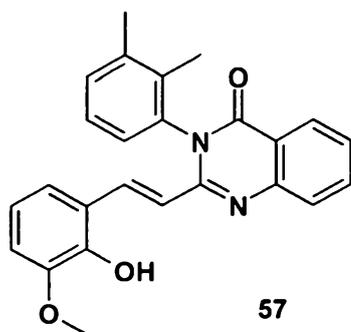
濾，用水清洗，乾燥並且從醋酸再結晶，得到化合物 54(0.27 公克，35%)。M. Wt. 398. LCMS $[M+H]^+=399$ 。



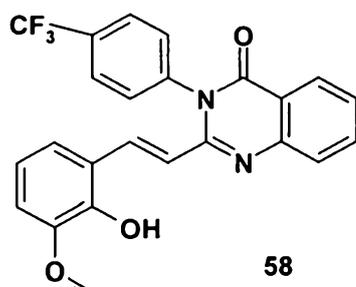
3-(2,4-二甲基-苯基)-2-[2-(2-羥基-3-甲氧基-苯基)-乙烯基]-3H-喹啉-4-酮 (55)：標題化合物係根據一般程序 C 合成的，使用了商業上可獲得之 2-胺基-N-(2,4-二甲基苯基)-苯甲醯胺 (35%，步驟 1)，然後是 2-羥基-3-甲氧基苯甲醛 (步驟 2)。冷卻之後，將形成的沉澱物過濾，用水清洗，乾燥並且從醋酸再結晶，得到化合物 55(0.48 公克，61%)。M. Wt. 398. LCMS $[M+H]^+=399$ 。



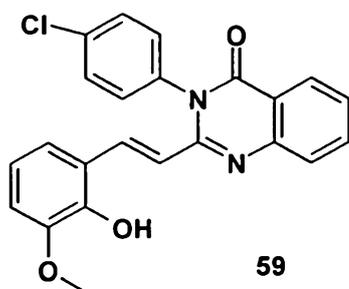
3-(3,5-二甲基-苯基)-2-[2-(2-羥基-3-甲氧基-苯基)-乙烯基]-3H-喹啉-4-酮 (56)：標題化合物係根據一般程序 C 合成的，使用了商業可獲得之 2-胺基-N-(3,5-二甲基苯基)-苯甲醯胺 (75%，步驟 1)，然後是 2-羥基-3-甲氧基苯甲醛 (步驟 2)。冷卻之後，將形成的沉澱物過濾，用水清洗，乾燥並且從醋酸再結晶，得到化合物 56 (0.45 公克，63%)。M. Wt. 398. LCMS $[M+H]^+=399$ 。



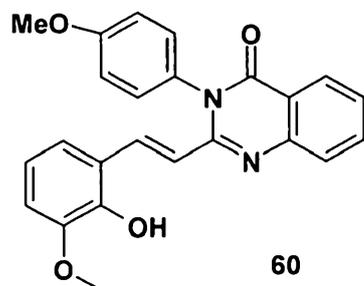
3-(2,3-二甲基-苯基)-2-[2-(2-羥基-3-甲氧基-苯基)-乙炔基]-3H-喹唑啉-4-酮 (57) : 標題化合物係根據一般程序 C 合成的, 使用了商業上可獲得之 2-胺基-N-(2,3-二甲基苯基)-苯甲醯胺 (61%, 步驟 1), 然後是 2-羥基-3-甲氧基苯甲醛 (步驟 2)。冷卻之後, 將形成的沉澱物過濾, 用水清洗, 乾燥並且從醋酸再結晶, 得到化合物 57 (0.38 公克, 45%)。M. Wt. 398. LCMS $[M+H]^+=399$ 。



2-[2-(2-羥基-3-甲氧基-苯基)-乙炔基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-3H-喹唑啉-4-酮 (58) : 標題化合物係根據一般程序 C 合成的, 使用了 2-胺基-N-[4-(三氟甲基)苯基]-苯甲醯胺 (56%, 步驟 1), 然後是 2-羥基-3-甲氧基苯甲醛 (步驟 2)。冷卻之後, 將形成的沉澱物過濾, 用水清洗, 乾燥並且從乙醇再結晶, 得到化合物 58 (0.3 公克, 35%)。M. Wt. 438. LCMS $[M+H]^+=439$ 。

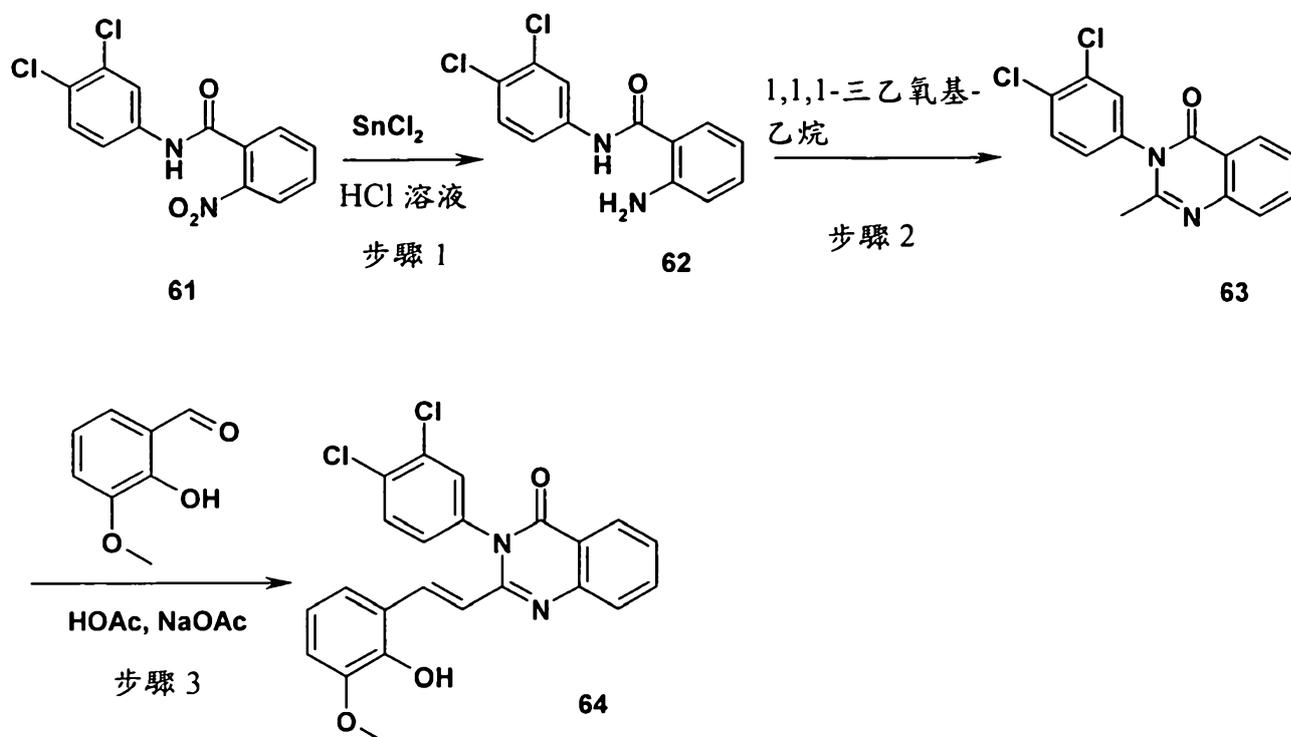


3-(4-氯-苯基)-2-[2-(2-羥基-3-甲氧基-苯基)-乙烯基]-3H-喹唑啉-4-酮 (59)：標題化合物係根據一般程序 C 合成的，使用了商業上可獲得之 2-胺基-N-(4-氯苯基)-苯甲醯胺 (45%，步驟 1)，然後是 2-羥基-3-甲氧基苯甲醛 (步驟 2)。冷卻之後，將形成的沉澱物過濾，用水清洗，乾燥並且從乙醇再結晶，得到化合物 59 (0.35 公克，46%)。M. Wt. 404. LCMS $[M+H]^+=405$ 。



2-[2-(2-羥基-3-甲氧基-苯基)-乙烯基]-3-(4-甲氧基-苯基)-3H-喹唑啉-4-酮 (60)：標題化合物係根據一般程序 C 合成的，使用了商業上可獲得之 2-胺基-N-(4-甲氧基-苯基)-苯甲醯胺 (80%，步驟 1)，然後是 2-羥基-3-甲氧基苯甲醛 (步驟 2)。冷卻之後，將形成的沉澱物過濾，用水清洗，乾燥並且從醋酸再結晶，得到化合物 60 (0.55 公克，71%)。M. Wt. 400. LCMS $[M+H]^+=401$ 。

一般程序 D：

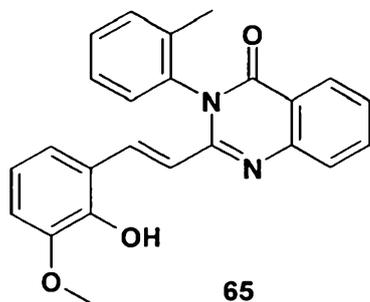


2-氨基-N-(3,4-二氯苯基)-苯甲醯胺 (62)：將含有 61 (6.2 公克, 0.02 莫耳)、 SnCl_2 (13.4 公克, 0.06 莫耳) 的濃縮的 HCl (30 毫升) 和 MeOH (10 毫升) 懸浮液攪拌 3 至 4 個小時, 放置隔夜。以鹽水中中和之後, 將沉澱物過濾、用水清洗並且溶於冷的 MeOH 中。然後在真空中將溶劑揮發, 得到化合物 62 (60%), 未經純化就用於下一個步驟。

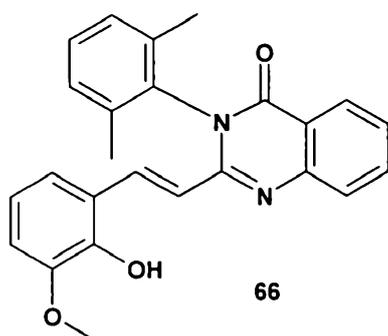
2-甲基-3-(3,4-二氯苯基)-3H-喹唑啉-4-酮 (63)：將 62 (2.8 公克, 0.009 莫耳) 和 1,1,1-三乙氧基-乙烷 (5.2 毫升, 0.028 莫耳) 混合物加熱 5 個小時。將反應混合物倒入水中、過濾、用水清洗, 得到化合物 63 (55%)。從 EtOH 再結晶之後, 該物質未經純化就用於下一個步驟。

3-(3,4-二氯-苯基)-2-[2-(2-羥基-3-甲氧基-苯基)-乙烯基]-3H-喹唑啉-4-酮 (64)：將含有化合物 63 (1 公克, 0.028 莫耳)、2-羥基-3-甲氧基苯甲醛 (9, 0.4 公克,

0.003 莫耳) 和 NaOAc (0.233 公克, 0.002 莫耳) 的 AcOH 迴流加熱 10 個小時。冷卻之後, 將所得到的沉澱物用水清洗、過濾、乾燥並且從 EtOH 再結晶, 得到 64 (0.55 公克, 71%)。M. Wt. 439. LCMS $[M+H]^+=440$ 。

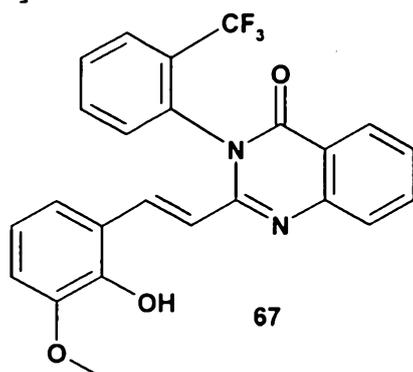


2-[2-(2-羥基-3-甲氧基-苯基)-乙烯基]-3-鄰-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮 (65) : 標題化合物係根據一般程序 D 合成的, 使用了 2-硝基-N-(2-甲基苯基)-苯甲醯胺 (55%, 步驟 1 以及 45%, 步驟 2)。冷卻之後, 將所得到的沉澱物用水清洗、過濾、乾燥並且從異丙醇再結晶, 得化合物 65 (0.34 公克, 40%)。M. Wt. 384. LCMS $[M+H]^+=385$ 。

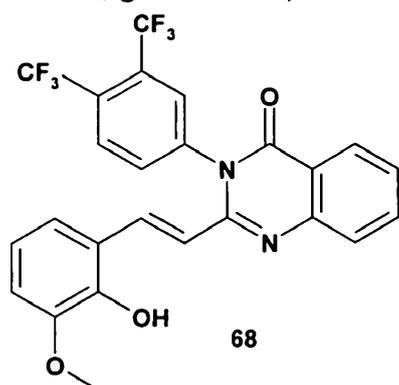


3-(2,6-二甲基-苯基)-2-[2-(2-羥基-3-甲氧基-苯基)-乙烯基]-3H-喹唑啉-4-酮 (66) : 標題化合物係根據一般程序 D 合成的, 使用了 2-硝基-N-(2,6-二甲基苯基)-苯甲醯胺 (70%, 步驟 1 以及 51%, 步驟 2)。冷卻之後, 將所得到的沉澱物用水清洗、過濾、乾燥並且從乙醇再結晶, 得到化合物 66 (0.28 公克, 34%)。M. Wt. 398. LCMS

$[M+H]^+ = 399$ 。



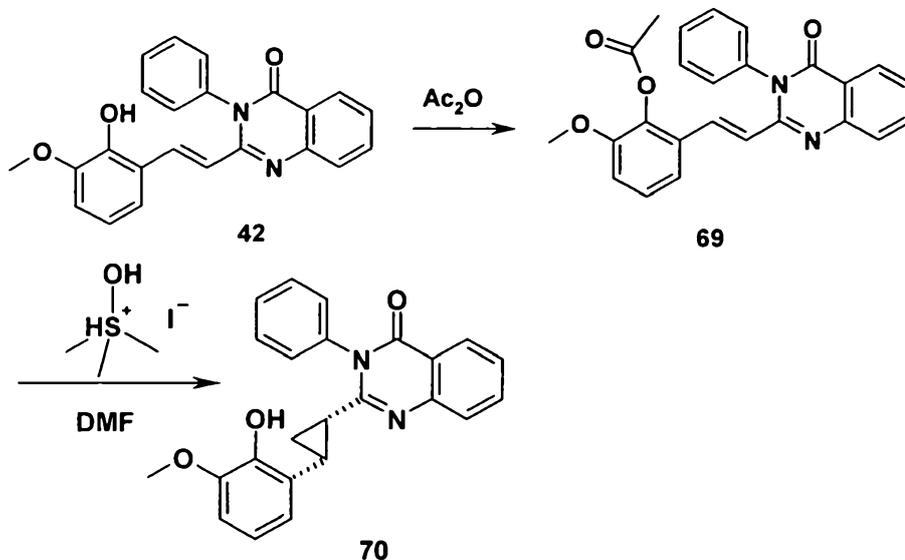
2-[2-(2-羥基-3-甲氧基-苯基)-乙烯基]-3-(2-三氟甲基-苯基)-3H-喹啉-4-酮 (67)：標題化合物係根據一般程序 D 合成的，使用了 2-硝基-N-(2-三氟甲基苯基)-苯甲醯胺 (45%，步驟 1 以及 45%，步驟 2)。冷卻之後，將所得到的沉澱物用水清洗、過濾、乾燥，並且藉由管柱層析法用矽膠 (EtOAc：己烷 4：1) 純化，得到化合物 67 (0.15 公克，21%)。M. Wt. 438. LCMS $[M+H]^+ = 439$ 。



3-(3,4-雙-三氟甲基-苯基)-2-[2-(2-羥基-3-甲氧基-苯基)-乙烯基]-3H-喹啉-4-酮 (68)：標題化合物係根據一般程序 D 合成的，使用了 2-硝基-N-(2,3-二-三氟甲基苯基)-苯甲醯胺 (67%，步驟 1 以及 51%，步驟 2)。冷卻之後，將所得到的沉澱物用水清洗、過濾、乾燥並且從異丙醇再結晶，得到化合物 68 (0.25 公克，26%)。M. Wt.

506. LCMS $[M+H]^+=507$ 。

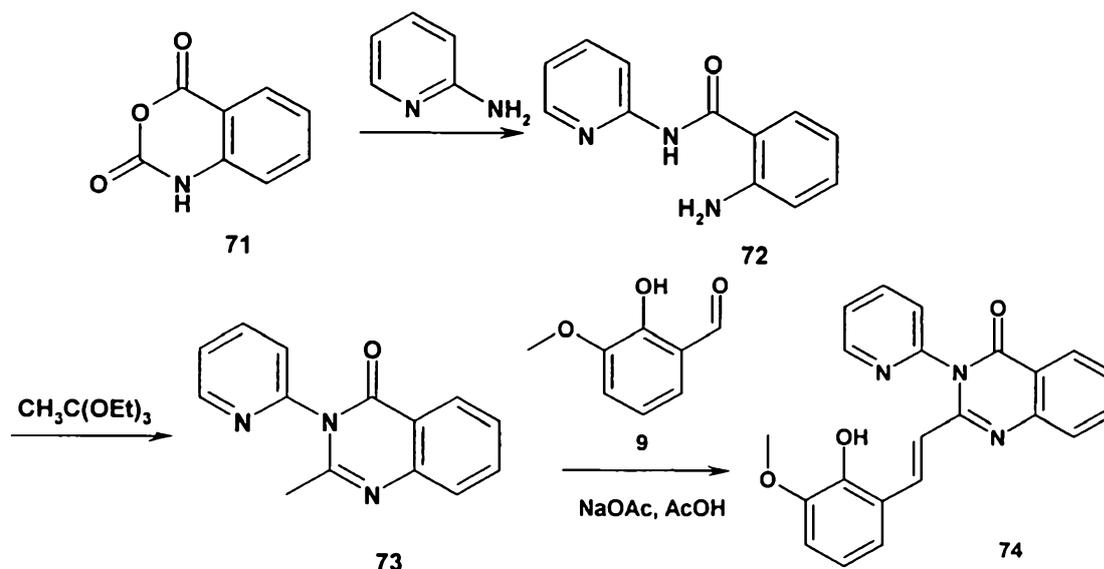
順式-2-[2-(2-羥基-3-甲氧基-苯基)-環丙基]-3-苯基-3H-喹唑啉-4-酮 (70) 之合成：



2-甲氧基-6-[2-(4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫-喹唑啉-2-基)-乙烯基]-乙醯苯酚 (69)：將含有 42 (1.3 公克) 的 Ac_2O (30 毫升) 溶液迴流加熱 4 個小時，然後倒入水並且放置隔夜。將沉澱物過濾並且從 EtOH 再結晶，得到 69 (1 公克，71%)。M. Wt. 412. LCMS $[M+H]^+=413$ 。

順式-2-[2-(2-羥基-3-甲氧基-苯基)-環丙基]-3-苯基-3H-喹唑啉-4-酮 (70)：將 NaOH (0.19 公克，4.8 毫莫耳) 添加至三甲基碘化亞砷 (trimethylsulfoxonium iodide) (1.06 公克，4.8 毫莫耳) 的無水 DMF (20 毫升) 溶液中，並且攪拌 20 分鐘。然後一次添加 69 (1 公克，2.4 毫莫耳) 並且將反應混合物室溫攪拌 2 個小時，攪拌隔夜。將溶液倒入水中，用 HCl 酸化至 pH=6。將沉澱物過濾，從 EtOH : H_2O : DMF (1 : 1 : 1) 混合物再結晶，得到 70 (0.14 公克，15%)。M. Wt. 384. LCMS $[M+H]^+=385$ 。

2-[2-(2-羥基-3-甲氧基-苯基)-乙烯基]-3-吡啶-2-基-3H-喹唑啉-4-酮 (74) 之合成：



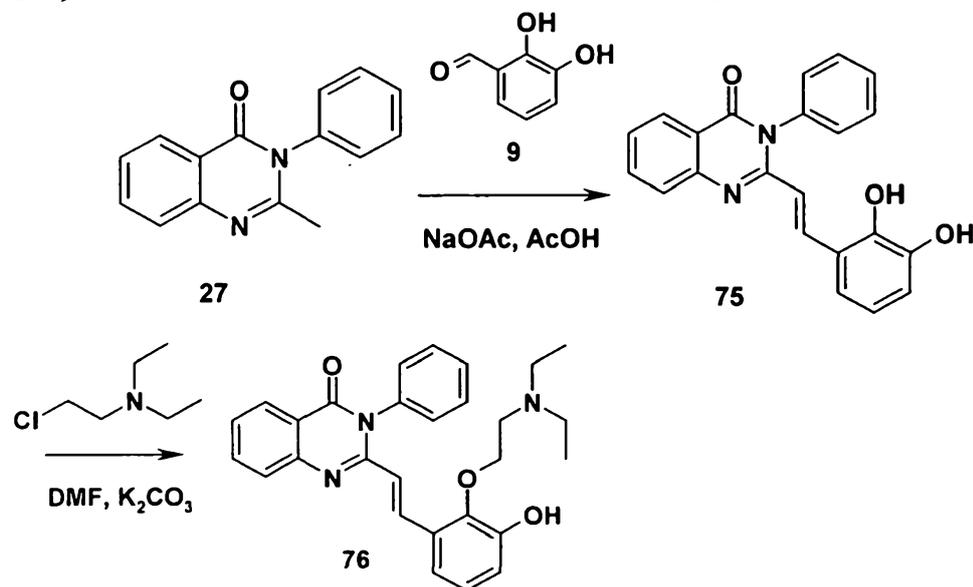
2-氨基-N-吡啶-2-基-苯甲醯胺 (72)：將衣托酸酐 (isatoic anhydride) 71 (8.7 公克, 0.053 莫耳) 和 2-氨基吡啶 (5 公克, 0.06 莫耳) 混合物在二噁烷 (30 毫升) 中加熱 6 至 7 小時。冷卻之後，在真空中將溶劑揮發，用水處理殘餘物，並且從 EtOH/H₂O 再結晶，得到 72 (6 公克, 54%)。

2-甲基-3-吡啶-2-基-3H-喹唑啉-4-酮 (73)：將 72 (3 公克, 0.015 莫耳) 和 1,1,1-三乙氧基-乙烷 (5 公克, 0.045 莫耳) 混合物加熱 7 個小時。將反應混合物倒入水中、過濾，並且用水清洗沉澱物，以及從 EtOH 再結晶，得到 73 (2.5 公克, 75%)。M. Wt. 237. LCMS [M+H]⁺=238。

2-[2-(2-羥基-3-甲氧基-苯基)-乙烯基]-3-吡啶-2-基-3H-喹唑啉-4-酮 (74)：將含有化合物 73 (1 公克, 0.0035 莫耳)、醛 (0.64 公克, 0.004 莫耳) 和 NaOAc (0.233 公克, 0.002 莫耳) 的 AcOH 混合物迴流加熱 10 個小時。冷

卻之後，用水將所形成的沉澱物清洗，乾燥，並且從 i-PrOH 再結晶，得到 74 (0.5 公克，33%)。M. Wt. 371. LCMS $[M+H]^+=372$ 。

2-{2-[2-(2-二乙基胺基-乙氧基)-3-羥基-苯基]-乙烯基}-3-苯基-3H-喹唑啉-4-酮之合成 (76)：

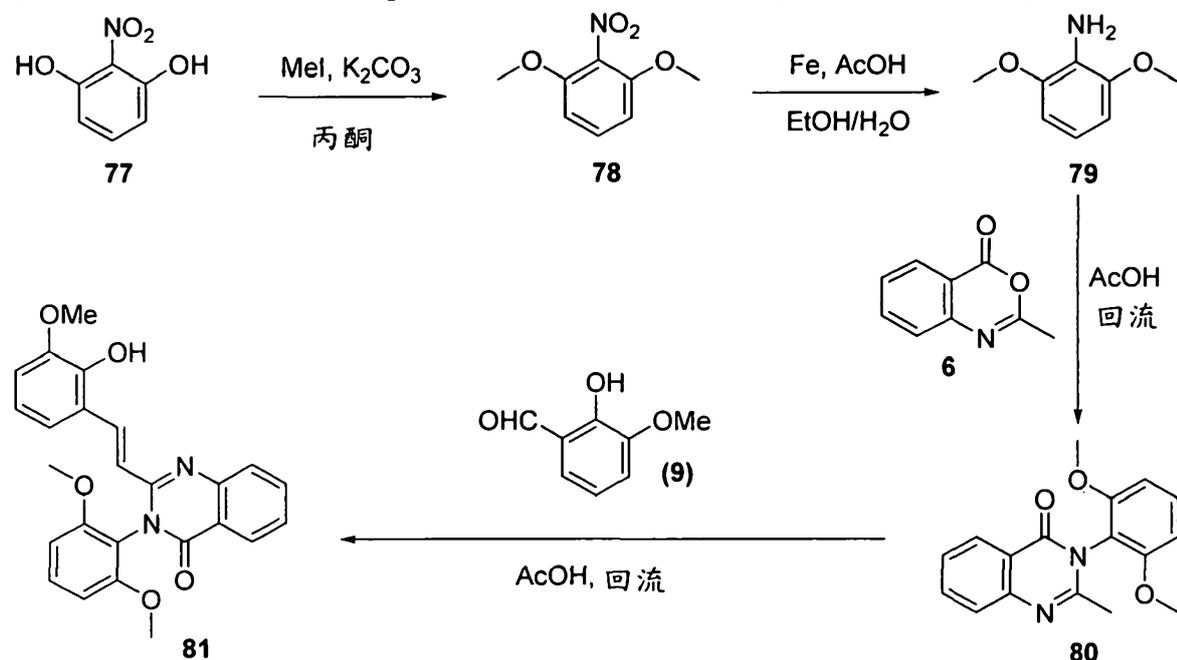


2-[2-(2,3-二羥基-苯基)-乙烯基]-3-苯基-3H-喹唑啉-4-酮 (75)：將含有化合物 27 (0.7 公克，0.003 莫耳)、9 (0.64 公克，0.004 莫耳) 和 NaOAc (0.233 公克，0.002 莫耳) 的 AcOH 混合物迴流加熱 10 個小時。冷卻之後，用水將所形成的沉澱物清洗，乾燥，並且從 EtOH 再結晶，得到 75 (0.85 公克，75%)。

2-{2-[2-(2-二乙基胺基-乙氧基)-3-羥基-苯基]-乙烯基}-3-苯基-3H-喹唑啉-4-酮 (76)：在含有 75 (0.85 公克，0.023 莫耳) 和 K_2CO_3 (0.45 公克，0.003 莫耳) 的 DMF (5 毫升) 溶液中添加 (2-氯-乙基)-二乙基-胺 (0.37 公克，0.025 莫耳)。室溫將反應混合物攪拌 10 個小時，倒入水

中。將所形成的沉澱物過濾、用水清洗，並且藉由管柱層析法用矽膠純化，使用 EtOAc/己烷 1:4 作為洗提液，得到 76 (0.14 公克, 15%)。M. Wt. 455. LCMS $[M+H]^+=456$ 。

3-(2,6-二甲氧基-苯基)-2-[(*E*)-2-(2-羥基-3-甲氧基-苯基)-乙烯基]-3*H*-喹唑啉-4-酮 (81) 之合成：



1,3-二甲氧基-2-硝基-苯 (78)：

將 MeI (3.0 毫升, 48.3 毫莫耳) 添加至 77 (2.50 公克, 16.1 毫莫耳) 和 K₂CO₃ (4.46 公克, ~325 mesh, 32.3 毫莫耳) 的丙酮 (250 毫升) 混合物中。將反應混合物加熱至 60~70 °C (水浴溫度) 隔夜，在 N₂ 下。在真空中濃縮混合物，並且將殘餘物分配到 EtOAc (200 毫升) 和水 (100 毫升) 中。用 EtOAc (2x100 毫升) 萃取水層。用鹽水清洗混合的有機層，以 Na₂SO₄ 乾燥，在真空中濃縮得到 78，是黃色固體 (2.87 公克, 97%)，未經進一步純化就用於下一個步驟。

2,6-二甲氧基-苯基胺 (79)

在含有 78 (170 毫克, 0.93 毫莫耳) 的 AcOH (5 毫升)、EtOH (5 毫升) 和 H₂O (2.5 毫升) 溶液中分批添加鐵粉末 (311 毫克, ~325 mesh, 5.57 毫莫耳)。然後在 90 °C N₂ 下將混合物加熱隔夜。冷卻至室溫之後, 將混合物倒入冰中, 用固體 Na₂CO₃ 鹼化, 並且用 EtOAc (3x) 萃取。用鹽水清洗混合的有機層, 以 Na₂SO₄ 乾燥並且在真空中濃縮得到 79, 是淡黃色固體 (139 毫克, 98%)。MS (APCI) : *m/z* 154 (100%, [M+H]⁺), 未經進一步純化就用於下一個步驟。

3-(2,6-二甲氧基-苯基)-2-甲基-3*H*-喹啉-4-酮 (80)

將含有 78 (87 毫克, 0.57 毫莫耳) 和 6 (93 毫克, 0.58 毫莫耳) 的 AcOH (20 毫升) 混合物於 N₂ 中迴流隔夜。然後在真空中將粗製的物質濃縮, 得到 80, 是褐色固體 (170 毫克, 100%)。MS (APCI) : *m/z* 297 (100%, [M+H]⁺), 未經進一步純化就用於下一個步驟。

3-(2,6-二甲氧基-苯基)-2-[(*E*)-2-(2-羥基-3-甲氧基-苯基)-乙烯基]-3*H*-喹啉-4-酮 (81)

將含有 80 (170 毫克, 0.57 毫莫耳) 和 2-羥基-3-甲氧基苯甲醛 (9, 87 毫克, 0.57 毫莫耳) 的 AcOH (~5 毫升) 混合物於 N₂ 中迴流 4 天, 並且藉由 MS 和 TLC 監測反應物。添加額外的 2-羥基-3-甲氧基苯甲醛 (87 毫克, 0.57 毫莫耳), 並且將反應混合物再迴流 2 天。在真空中將溶液濃縮, 並且藉由快速層析法用矽膠將粗製的產物純化, 用 EtOAc/己烷洗提, 得到純的 81, 是黃色固體 (98 毫克,

40%)。MS (APCI) : m/z 431 (100%, $[M+H]^+$)。

實施例 5：TRPV3 拮抗劑會減輕急性發炎疼痛的紅藻膠模式 (carrageenan model) 疼痛

如前所述，紅藻膠模式是一種急性發炎疼痛的模式。因此，它可以用來評估舒緩由發炎所引起的疼痛的有效性，例如因為關節炎而引起的疼痛。

簡單來說，預先測試空白鼠 (naive rat) 對於熱刺激的敏感度，使用哈格里夫茲 (Hargreaves) 設備。隔天，在測試前，將 100 微升的 λ -紅藻膠注射到右後爪足底表面大約 4.5 小時。測試之前 30 到 60 分鐘，將賦形劑或藥物 (以評估 IP 給藥的 TRPV3 抑制劑功效) 以腹膜內注射入鼠，或者用口服給藥賦形劑或藥物 (PO; 以評估口服給藥的 TRPV3 抑制劑功效)。

在這個實驗中，所給的藥物是 TRPV3 抑制劑 (化合物 82)、TRPV1 抑制劑、A-425619 (由 Abbott 製造; 最大有效劑量，40 毫克/公斤 IP; El Kouhen et al, 2005, J Pharmacol Exp Ther 314: 400-4091; Honore et al., 2005, J Pharmacol Exp Ther 314: 410-421)、或非類固醇抗發炎雙氯芬 (diclofenac) 其一。給藥紅藻膠和藥物兩者或賦形劑對照組之後，測量熱逃離因素 (thermal escape latency)。數據是以百分比表示，把所紀錄的爪退縮因素 (PWL) 與預先紅藻膠給藥的相比較。

圖 2 總結了這些實驗的結果。對各個「藥物」(TRPV3 抑制劑、TRPV1 抑制劑、雙氯芬) 或賦形劑來說，標明

了給藥的劑量（毫克/公斤）和給藥的途徑（IP 或 PO）。

結果總結在圖 2，顯示 TRPV3 抑制劑會減少紅藻膠模式的疼痛。尤其，TRPV3 抑制劑會降低此發炎疼痛模式的熱痛覺過敏。TRPV3 抑制劑以 50 毫克/公斤或 200 毫克/公斤的劑量 IP 給藥以及 200 毫克/公斤的口服劑量是有效的。TRPV3 抑制劑在此發炎疼痛的模式中的功效支持了 TRPV3 抑制劑可用於治療發炎疼痛，例如由關節炎所引起的疼痛。

實施例 6：TRPV3 抑制劑的血漿含量

TRPV3 抑制劑（化合物 82）的血漿含量是由 HPLC/MS/MS 決定的，是在給藥給雄性 Sprague-Dawley 鼠之後。請注意此化合物可有效減少紅藻膠模式的疼痛（參見圖 3）。此外，在會表現人類或鼠 TRPV3 的細胞中所進行的膜片箝制法（patch-clamp）研究顯示此化合物會抑制第 I 期的 TRPV3 所介導的流動，對於人類 TRPV3 的 IC_{50} 大約為 255 nM，而對於鼠 TRPV3 則是大約 284 nM。這些 IC_{50} 值分別是相當於有效濃度為大約 94 毫微克/毫升和 105 毫微克/毫升。

為了評估此 TRPV3 抑制劑的藥物動力學性質，將 0.7 毫克/公斤的單一靜脈內（IV）球劑劑量或 50 毫克/公斤的懸浮液口服劑量給藥給鼠。而靜脈內給藥，則將 TRPV3 抑制劑溶液調配在 PBS / NaOH 中，pH 10.5，目標濃度為 0.25 毫克/毫升。此溶液是以快速球劑（2-3 秒）給藥，劑量是 4 毫升/公斤，係透過有意識的鼠的尾巴靜脈，或透過麻醉

鼠的頸靜脈管。至於口服給藥，TRPV3 抑制劑是調配成在 CMC（羧甲基纖維素）中一致的懸浮液，目標濃度是 5 毫克/毫升，並且是藉由口部灌食法給藥給有意識的鼠，劑量是 10 毫升/公斤。

圖 3 描述了靜脈內給藥（圖 3a）或口服給藥懸浮液（圖 3b）之後的實驗結果。圖 3c 總結了結果並且提供了估計的半衰期（ $T_{1/2}$ ）、MRT、血漿清除率（CL）、分佈容積（Vd）、 T_{max} 、 C_{max} 、和生物可利用性（F）。簡單來說，IV 或 PO 給藥之後，估計的 TRPV3 抑制劑半衰期分別是 10 分鐘和 1 小時。IV 給藥之後估計的血漿清除率（CL）是 45 毫升/公斤/分鐘。估計的分佈容積（Vd）是 657 毫升/公斤。

血漿濃度和時間概況顯示此化合物給藥之後有快速的分佈期和快速的清除期。數據顯示該化合物會快速被吸收，因為 15 分鐘之後就出現了 C_{max} 。這樣的快速吸收對於治療疼痛的藥物來說是一種具有優勢的特徵。估計的生物可利用性（F）是 1%。然而，請注意這可能是低估了生物可利用性，因為口服遞送的化合物劑量高。

TRPV3 抑制劑（化合物 82）被製造成兩種不同的調配物，並且係經由不同的途徑給藥。這表示 TRPV3 抑制劑可以被調配成許多方式中的任何一種，並且可調配成最能有效治療特定疾病或損傷的方式。這些性質加上給藥 TRPV3 抑制劑給鼠之後觀察到有最少的副作用面表示 TRPV3 抑制劑具有合適藥物和候選藥物的特徵。

實施例 7：TRPV3 抑制劑的血漿、腦、和 CSF 中的含

量

圖 4 顯示了給藥 (IP 或 PO) 化合物 0.5、1、和 4 小時之後 TRPV3 抑制劑 (化合物 82) 含量。圖 4a 顯示了 IP 給藥 200 毫克/公斤劑量的化合物給鼠之後 0.5、1、和 4 小時血漿、腦、或腦脊髓液 (CSF) 中化合物 82 的含量 (毫微克/毫升或毫微克/公克)。在每一個測量的時間點，血漿中的含量是由最左邊的長條表示的，腦中的含量是由中間的長條表示的，以及 CSF 中的含量是由最右邊的長條表示的。圖 4b 顯示 IP 給藥 50 毫克/公斤劑量的化合物給鼠之後 0.5、1、和 4 小時血漿、腦、或腦脊髓液 (CSF) 中化合物 82 的含量 (毫微克/毫升或毫微克/公克)。在每一個測量的時間點，血漿中的含量是由最左邊的長條表示的，腦中的含量是由中間的長條表示的，以及 CSF 中的含量是由最右邊的長條表示的。圖 4c 顯示口服 (PO) 給藥 200 毫克/公斤劑量的化合物給鼠之後 0.5、1、和 4 小時血漿、腦、或腦脊髓液 (CSF) 中化合物 82 的含量 (毫微克/毫升或毫微克/公克)。在每一個測量的時間點，血漿中的含量是由最左邊的長條表示的，腦中的含量是由中間的長條表示的，以及 CSF 中的含量是由最右邊的長條表示的。如圖 4 所示，TRPV3 抑制劑不僅有在血漿中偵測到，也在腦和 CSF 中偵測到，這表示抑制劑有中央穿透性。

實施例 8 - AMPA 受體結合研究

在一些具體實例中，本發明的化合物抑制 TRPV3 所介導的流動有特定的 IC_{50} ，而且在該 IC_{50} 相等的濃度下，化

合物不會明顯的與 AMPA 受體結合（例如不會專一性的與 AMPA 受體結合及/或取代大於 10% 專一性結合、高親和性的配體）。在一些具體實例中，本發明的化合物會抑制 TRPV3 所介導的流動，其 IC_{50} 比其對於 AMPA 受體的 K_i 更有效。測量化合物與 AMPA 受體結合的例示分析總結在下面：Murphy et al., 1987, *Neurochem Res* 12: 775-781 以及 Morgan et al., 1991, *Neurochem Int* 18: 75-84。

簡單來說，結合曲線是在感興趣的化合物存在下藉由定量放射線標記的 AMPA 配體的取代作用產生的。舉例來說，結合曲線是使用高親和性化合物產生的，例如 AMPA 配體或使君子酸（quisqualic acid）。也可以產生使用低親和性對照化合物如 NMDA 或紅藻胺酸的結合曲線。從這些結合曲線中，可以確定對照組的結合常數及/或結合親和性。從這些結合曲線中，並且根據感興趣的化合物（例如 TRPV3 抑制劑化合物）是否會明顯取代高親和性 AMPA 受體結合化合物，可以確定 TRPV3 抑制劑化合物的結合常數及/或結合親和性。

如前所詳述，可類似的產生 TRPV3 拮抗劑的結合曲線以確定本發明的 TRPV3 拮抗劑是否會明顯的與 AMPA 受體結合。對於所提及的 TRPV3 拮抗劑來說，其中抑制 TRPV3 所介導的流動的 IC_{50} 是已知的，可容易的確定化合物在相當於其抑制 TRPV3 所介導的流動的 IC_{50} 的濃度下是否會明顯的與 AMPA 受體結合。此外，可確定 K_i 並且決定與 AMPA 受體結合的 K_i 是否比抑制 TRPV3 所介導的流動的

IC₅₀ 效果差。此外，可以決定出針對 AMPA 受體之化合物的結合常數及/或親和濃度。

在此分析當中測試了一些 TRPV3 抑制劑化合物。評估了化合物 66、68、57、81、65、54、51、82、和 11。產生了特定 AMPA 受體配體、放射線標記的 AMPA (AMPA HBr) 的結合曲線。AMPA 配體與 AMPA 受體結合的 IC₅₀ 是 2.41×10^{-8} M (約 0.02 μM)，而結合的 Ki 是 2.09×10^{-8} M (約 0.02 μM)。

沒有一個受試的 TRPV3 抑制劑會明顯的與 AMPA 受體結合。當測試濃度範圍是從 1×10^{-5} M (0.01 mM) 至 3×10^{-10} M (0.3 nM) 時，結合不足以明顯的取代放射線標記的 AMPA 配體。當在這個廣泛的濃度範圍下測試時，受試 TRPV3 抑制劑的結合不足以計算 Ki。然而，此 Ki 至少比化合物測試的最高濃度較不有效。因此，受試化合物抑制 TRPV3 介導的流動的 IC₅₀ 是至少比結合 AMPA 受體的 Ki 有效一個數量級。這些實驗顯示所測試的九種 TRPV3 抑制劑不會明顯的與 AMPA 受體結合。尤其，這些抑制劑不會與 AMPA 受體足夠的結合以致於可明顯的取代特定配體。

實施例 9：在福馬林疼痛模式測試 TRPV3 拮抗劑

如前所述，福馬林模式牽涉到皮內或腹膜內注射福馬林溶液。注射福馬林溶液會引起二相反應，並且因此會使模式產生傷害感受和發炎兩種疼痛。福馬林模式可用來評估例示 TRPV3 抑制劑治療疼痛的有效性。

簡單來說，可以依照下面的流程。足底內注射 50 微升

的 2% 福馬林給雄性 Holtzmann 鼠。藉由自動感應器偵測爪退縮，偵測放在被注射的後爪的小的金屬條的移動。藥物或賦形劑是在注射福馬林之前大約 15 分鐘給藥的。動物對於注射刺激物的反應是藉由計數早期（注射福馬林之後的前 5 分鐘）、晚期（注射福馬林之後的大約 30 分鐘）、以及當中無疼痛時期的每分鐘的退縮來測量的。

請注意可以透過許多給藥途徑（口服、IP、IV、等等）的任何一種方式給藥之後以及在許多劑量的任何一種劑量下評估各種 TRPV3 抑制劑的功效。功效可以與賦形劑對照組藥物相比較及/或功效可以與已知的疼痛減輕醫藥品相比較。

實施例 10：在 CFA 發炎疼痛模式中測試 TRPV3 拮抗劑

如前所述，完全福氏佐劑（CFA）模式是一種發炎疼痛模式。因此，它可以用來評估舒緩由發炎所造成的疼痛的有效性，例如由關節炎和其他發炎症狀所引起的疼痛。

事先先測試空白鼠對於冷或機械刺激的敏感度。隔天，將 100 微升的完全福氏佐劑（CFA）注射到右後爪的足底表面。兩天後的早晨，再次測試該鼠。下午，將賦形劑對照組或藥物注射給鼠。藥物或賦形劑是腹膜內注射，45 分鐘之後測試鼠的痛覺過敏 (hyperalgesia)，其係藉由施加冷源或 Von Frey filament 至經 CFA 注射和未注射的後爪並且測量退縮的潛在因素。

請注意可以透過許多給藥途徑（口服、IP、IV、等等）

的任何一種方式給藥之後以及在許多劑量的任何一種劑量下評估各種 TRPV3 抑制劑的功效。功效可以與賦形劑對照組藥物相比較及/或功效可以與已知的疼痛減輕醫藥品相比較。

實施例 11：在熱損傷疼痛模式中測試 TRPV3 拮抗劑

熱損傷模式可用來評估例示的 TRPV3 抑制劑治療傷害感受性疼痛的有效性。

簡單來說，可以使用下面的流程。測試雄性 Holtzman 鼠（大約 300 公克）的熱逃離，使用 Hargreaves 型裝置。輕微麻醉下，施加熱損傷（52 °C，45 秒）到一腳後跟。在受傷之前和 30、60、80、和 120 分鐘之後測試動物受傷的和未受傷的爪的熱逃離潛伏。藥物（TRPV3 抑制劑）或賦形劑（0.5% 甲基纖維素）是在基線測量之後以及大約 15-20 分鐘熱損傷之前給藥。除了逃離潛伏測量之外，在整個實驗中觀察行為。

請注意可以透過許多給藥途徑（口服、IP、IV、等等）的任何一種方式給藥之後以及在許多劑量的任何一種劑量下評估各種 TRPV3 抑制劑的功效。功效可以與賦形劑對照組藥物相比較及/或功效可以與已知的疼痛減輕醫藥品相比較。

實施例 12：鐘模式的神經病性疼痛中測試 TRPV3 拮抗劑

簡單來說，製造連結 L4/5 神經根的雄性 Sprague Dawley 鼠（大約 175 公克）。五至八天之後，測試動物的觸覺痛

覺超敏 (tactile allodynia)，使用 Von Frey 毛髮。用「上下 (up-down)」法測量閾限 (threshold)。將藥物或賦形劑給藥並且在接下來的四個小時裡定期測試這些動物。

請注意可以透過許多給藥途徑 (口服、IP、IV、等等) 的任何一種方式給藥之後以及在許多劑量的任何一種劑量下評估各種 TRPV3 抑制劑的功效。功效可以與賦形劑對照組藥物相比較及/或功效可以與已知的疼痛減輕醫藥品相比較。

併入作為參考

所有本文所提及的文獻和專利都在此以其全文併入作為參考，就如同各個個別的文獻或專利是特定和個別的被指出來併入作為參考的。

均等物

熟習此技藝的人能認知到、或能夠確定只需使用例行的實驗，以及本發明的具體實例有許多均等物。這些均等物係涵蓋在本發明的申請專利範圍裡。

【圖式簡單說明】

圖 1 總結了從多種受試化合物所得到的數據。該數據包括了藉由膜片箝制法 (patch-clamp) 所測得的抑制 TRPV3 所介導之向內流動的約略 IC_{50} 值。該表格也包括了指出多種受試化合物與其他離子通道相較之抑制 TRPV3 活性之專一性的數據。這些化合物係根據其抑制 TRPV3 所介導的流動的 IC_{50} 來分類。至少有兩種化合物顯示會抑制 TRPV3 所介導的流動的 IC_{50} 低於 200 nM 會抑制 TRPV3 所介導的

流動的 IC_{50} 低於 20 nM。

圖 2 總結了顯示 TRPV3 抑制劑會反轉紅藻膠模式疼痛的熱痛覺過敏的數據。是在腹膜內 (IP) 或口服給藥 (PO) 之後測量功效的，而以兩者任一途徑給藥該 TRPV3 抑制劑都有效。

圖 3a-3c 顯示了靜脈內 (IV) 或口服 (PO) 給藥 TRPV3 抑制劑 (化合物 82) 之後的藥物動力學數據。圖 3a 顯示了靜脈內給藥 0.7 毫克/公斤劑量之後的期間的血漿含量。圖 3b 顯示了口服給藥 50 毫克/公斤劑量之後期間的血漿含量。圖 3c 總結了在 IV 給藥 0.7 毫克/公斤單一劑量或口服給藥 50 毫克/公斤單一劑量之後的生物可利用性概況。

圖 4a-4c 顯示了 IP 或口服給藥 TRPV3 抑制劑 (化合物 82) 之後的血漿、腦、和腦脊髓液 (CSF) 含量。在各圖當中 (以及每個圖中的時間點)，最左邊的長條是代表化合物的血漿含量，中間的長條代表腦中化合物的含量，而最右邊的長條是代表 CSF 中化合物的含量。圖 4a 顯示了在 IP 給藥 200 毫克/公斤劑量的化合物之後多個時間下的血漿、腦、和 CSF 中含量。圖 4b 顯示了在 IP 給藥 50 毫克/公斤劑量的化合物之後多個時間下的血漿、腦、和 CSF 中含量。圖 4c 顯示了在口服給藥 200 毫克/公斤劑量的化合物之後多個時間下的血漿、腦、和 CSF 中含量。

【主要元件符號說明】

無

五、中文發明摘要：

本發明係關於用於治療與 TRPV3 有關的疼痛和其他症狀的化合物和方法。

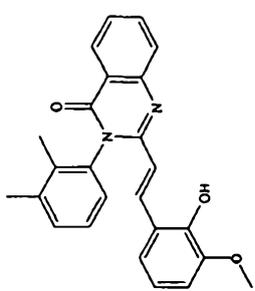
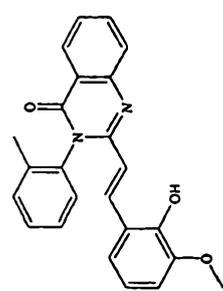
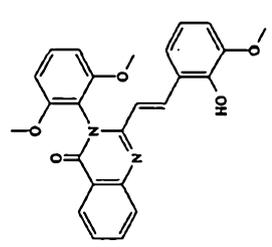
六、英文發明摘要：

The present application relates to compounds and methods for treating pain and other conditions related to TRPV3.

化合物編號	結構	M. Wt.	hTRPV3 第1期 向內 (微莫耳濃度) 耳濃度)	hTRPV3 第2期 向內 (微莫耳濃度) 耳濃度)	hTRPA1 向內 (微莫耳濃度) 耳濃度)	hTRPV1 (微莫耳濃度) 耳濃度)	Nav1.2 (微莫耳濃度) 耳濃度)	hERG (微莫耳濃度) 耳濃度)	hTRPM8 (微莫耳濃度) 耳濃度)	rTRPV3 向內 (微莫耳濃度) 耳濃度)
66		398.45	≤0.2	≤0.2	≥10.0	≥20.0	≥30.0	≥20.0		≤0.2
54		398.45	≤0.2	≤0.2						
68		506.4	≤0.2	≤0.2						

圖 1

圖 1 (續)

化合物 編號	結構	M. Wt.	hTRPV3 第 1 期 向內 (微莫 耳濃度)耳濃度)	hTRPV3 第 2 期 向內 (微莫 耳濃度)耳濃度)	hTRPA1 向內 (微莫 耳濃度)	hTRPV1 (微莫 耳濃度)耳濃度)	Nav1.2 (微莫 耳濃度)耳濃度)	hERG (微莫 耳濃度)耳濃度)	hTRPM8 (微莫 耳濃度)	rTRPV3 向內 (微莫 耳濃度)
57		398.45	≤0.2	≤0.2						
65		384.43	≤0.2	≤0.2				≥30.0		
81		430.45	≤0.2	≤0.2						

化合物 編號	結構	M. Wt.	hTRPV3 第1期 向內 (微莫 耳濃度) 耳濃度)	hTRPV3 第2期 向內 (微莫 耳濃度) 耳濃度)	hTRPA1 向內 (微莫 耳濃度)	hTRPV1 (微莫 耳濃度) 耳濃度)	Nav1.2 (微莫 耳濃度) 耳濃度)	hERG (微莫 耳濃度) 耳濃度)	hTRPM8 (微莫 耳濃度) 耳濃度)	rTRPV3 向內 (微莫 耳濃度)
67		438.4	≤0.2	≤0.2		≥10.0	≥30.0			≥20.0
51		384.43	≤0.2	≤0.2		≥10.0	≥30.0			≥20.0
52		398.45	≤1.0	≤1.0		≥10.0	≥30.0			≥20.0

圖 1 (續)

圖 1 (續)

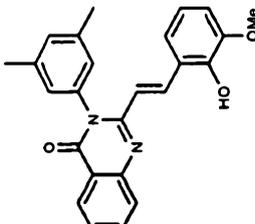
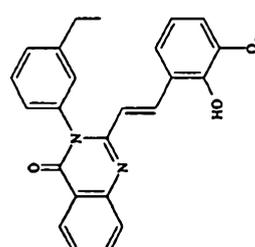
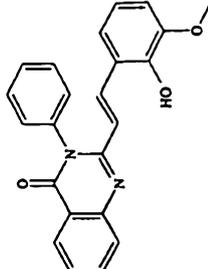
化合物 編號	結構	M. Wt.	hTRPV3 第 1 期 向內 (微莫 耳濃度) 耳濃度)	hTRPV3 第 2 期 向內 (微莫 耳濃度) 耳濃度)	hTRPA1 向內 (微莫 耳濃度)	hTRPV1 (微莫 耳濃度)	Nav1.2 (微莫 耳濃度)	hERG (微莫 耳濃度)	hTRPM8 (微莫 耳濃度)	rTRPV3 向內 (微莫 耳濃度)
56		398.45	≤1.0	≤1.0						
11		398.45	≤5.0	≤0.2						
82		370.41	≤1.0	≤1.0	≥10.0	≥20.0	≥30.0	≥5.0	≥10.0	≤0.2

圖 1 (續)

化合物 編號	結構	M. Wt.	hTRPV3 第 1 期 向內 (微莫 耳濃度)耳濃度)	hTRPV3 第 2 期 向內 (微莫 耳濃度)耳濃度)	hTRPA1 向內 (微莫 耳濃度)	hTRPV1 (微莫 耳濃度)	Nav1.2 (微莫 耳濃度)	hERG (微莫 耳濃度)	hTRPM8 (微莫 耳濃度)	rTRPV3 向內 (微莫 耳濃度)
70		384.43	≤5.0	≤5.0				≥30.0		
46		338.4	≤10.0	≤5.0						
		338.4	≤5.0	≤5.0						

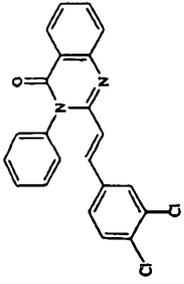
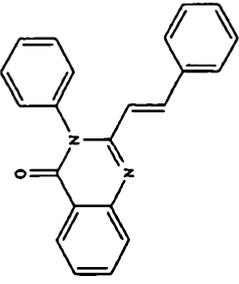
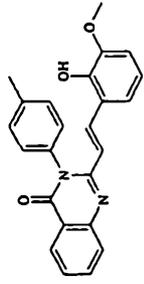
圖 1 (續)

化合物 編號	結構	M. Wt.	hTRPV3 第 1 期 向內 (微莫 耳濃度)耳濃度)	hTRPV3 第 2 期 向內 (微莫 耳濃度)	hTRPA1 向內 (微莫 耳濃度)	hTRPV1 (微莫 耳濃度)耳濃度)	Nav1.2 (微莫 耳濃度)耳濃度)	hERG (微莫 耳濃度)耳濃度)	hTRPM8 (微莫 耳濃度)	rTRPV3 向內 (微莫 耳濃度)
10		438.4	≤5.0	≤5.0						
		340.37	≤10.0	≤5.0						
		372.42	≤5.0	≤5.0						

圖 1 (續)

化合物 編號	結構	M. Wt.	hTRPV3 第 1 期 向內 (微莫 耳濃度)	hTRPV3 第 2 期 向內 (微莫 耳濃度)	hTRPA1 向內 (微莫 耳濃度)	hTRPV1 (微莫 耳濃度)	Nav1.2 (微莫 耳濃度)	hERG (微莫 耳濃度)	hTRPM8 (微莫 耳濃度)	rTRPV3 向內 (微莫 耳濃度)
60		400.43	≤5.0	≤5.0						
		338.4	≤10.0	≤5.0						
		370.4	≤10.0	≤5.0						

圖 1 (續)

化合物 編號	結構	M. Wt.	hTRPV3 第 1 期 向內 (微莫 耳濃度) 耳濃度)	hTRPV3 第 2 期 向內 (微莫 耳濃度) 耳濃度)	hTRPA1 向內 (微莫 耳濃度)	hTRPV1 (微莫 耳濃度) 耳濃度)	Nav1.2 (微莫 耳濃度) 耳濃度)	hERG (微莫 耳濃度) 耳濃度)	hTRPM8 (微莫 耳濃度)	rTRPV3 向內 (微莫 耳濃度)
		393.27	≤10.0	≤5.0						
42		324.38	≤10.0	≤5.0						
53		384.43	≤10.0	≤10.0						

化合物 編號	結構	M. Wt.	hTRPV3 第1期 向內 (微莫 耳濃度)耳濃度)	hTRPV3 第2期 向內 (微莫 耳濃度)耳濃度)	hTRPA1 向內 (微莫 耳濃度)耳濃度)	hTRPV1 (微莫 耳濃度)耳濃度)	Nav1.2 (微莫 耳濃度)耳濃度)	hERG (微莫 耳濃度)耳濃度)	hTRPM8 (微莫 耳濃度)耳濃度)	rTRPV3 向內 (微莫 耳濃度)耳濃度)
12		399.4	≤10.0	≤10.0						
		340.37	≤10.0	≤10.0						
		384.38	≤10.0	≤10.0						

圖 1 (續)

圖 1 (續)

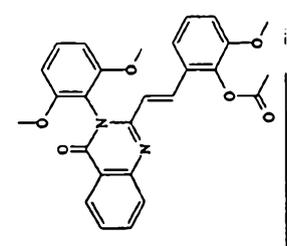
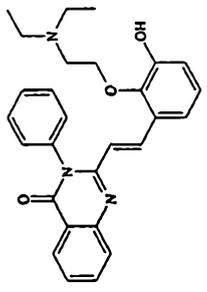
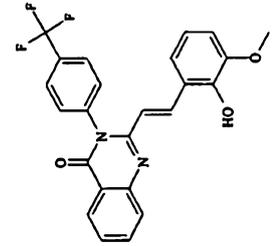
化合物 編號	結構	M. Wt.	hTRPV3 第 1 期 向內 (微莫 耳濃度) 耳濃度)	hTRPV3 第 2 期 向內 (微莫 耳濃度) 耳濃度)	hTRPA1 向內 (微莫 耳濃度)	hTRPV1 (微莫 耳濃度) 耳濃度)	Nav1.2 (微莫 耳濃度) 耳濃度)	hERG (微莫 耳濃度) 耳濃度)	hTRPM8 (微莫 耳濃度) 耳濃度)	rTRPV3 向內 (微莫 耳濃度)
		472.49	>10.0	≤10.0						
76		455.55	≤10.0	≤10.0						
		438.4	≤10.0	≤10.0						

圖 1 (續)

化合物 編號	結構	M. Wt.	hTRPV3 第 1 期 向內 (微莫 耳濃度)	hTRPV3 第 2 期 向內 (微莫 耳濃度)	hTRPA1 向內 (微莫 耳濃度)	hTRPV1 (微莫 耳濃度)	Nav1.2 (微莫 耳濃度)	hERG (微莫 耳濃度)	hTRPM8 (微莫 耳濃度)	rTRPV3 向內 (微莫 耳濃度)
		384.38	≤10.0	≤10.0						
		383.44	≤10.0	≤10.0						
		330.36	≤10.0	≤10.0						

圖 1 (續)

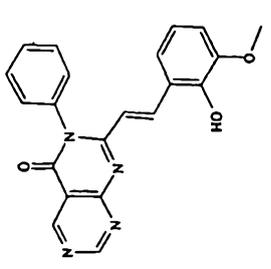
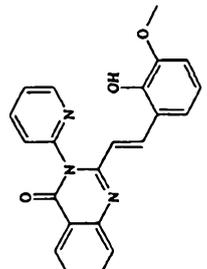
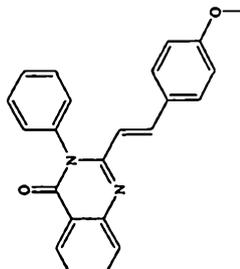
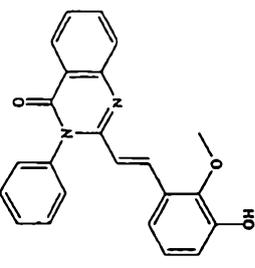
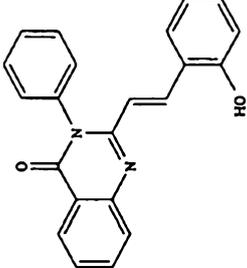
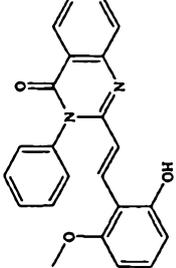
化合物 編號	結構	M. Wt.	hTRPV3 第 1 期 向內 (微莫 耳濃度)耳濃度)	hTRPV3 第 2 期 向內 (微莫 耳濃度)耳濃度)	hTRPA1 向內 (微莫 耳濃度)	hTRPV1 (微莫 耳濃度)	Nav1.2 (微莫 耳濃度)	hERG (微莫 耳濃度)	hTRPM8 (微莫 耳濃度)	rTRPV3 向內 (微莫 耳濃度)
74		372.38	≤10.0	≤10.0						
74		371.39	≤10.0	≤10.0						
34		354.4	>10.0	≤10.0						

圖 1 (續)

化合物 編號	結構	M. Wt.	hTRPV3 第 1 期 向內 (微莫 耳濃度)	hTRPV3 第 2 期 向內 (微莫 耳濃度)	hTRPA1 向內 (微莫 耳濃度)	hTRPV1 (微莫 耳濃度)	Nav1.2 (微莫 耳濃度)	hERG (微莫 耳濃度)	hTRPM8 (微莫 耳濃度)	rTRPV3 向內 (微莫 耳濃度)
		370.4	≤10.0	≤10.0						
29		340.37	≤10.0	≤10.0						
		370.4	≤10.0	≤10.0						

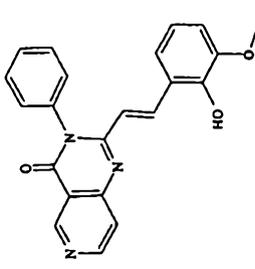
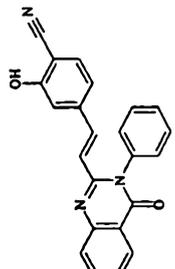
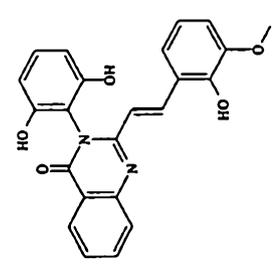
化合物 編號	結構	M. Wt.	hTRPV3 第1期 向內 (微莫 耳濃度)	hTRPV3 第2期 向內 (微莫 耳濃度)	hTRPA1 向內 (微莫 耳濃度)	hTRPV1 (微莫 耳濃度)	Nav1.2 (微莫 耳濃度)	hERG (微莫 耳濃度)	hTRPM8 (微莫 耳濃度)	rTRPV3 向內 (微莫 耳濃度)
19		371.39	≤10.0	≤10.0						
		365.38	>10.0	≤10.0	≥10.0					
		402.4	>10.0	≤10.0						

圖 1 (續)

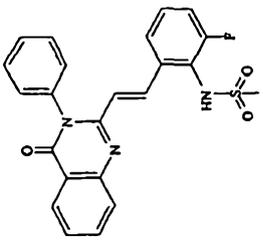
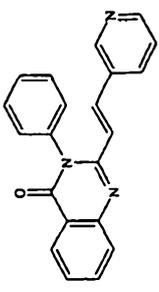
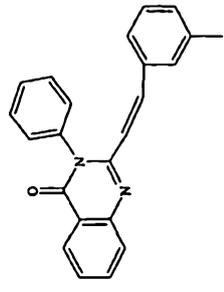
化合物 編號	結構	M. Wt.	hTRPV3 第1期 向內 (微莫 耳濃度)耳濃度)	hTRPV3 第2期 向內 (微莫 耳濃度)耳濃度)	hTRPA1 向內 (微莫 耳濃度)	hTRPV1 (微莫 耳濃度)	Nav1.2 (微莫 耳濃度)	hERG (微莫 耳濃度)	hTRPM8 (微莫 耳濃度)	rTRPV3 向內 (微莫 耳濃度)
		435.47	>10.0	≤10.0						
44		325.37	>10.0	>10.0						
		338.4	≤5.0	≤10.0						

圖 1 (續)

hTRPV3 第1期 向內 (微莫耳濃度) 耳濃度) 耳濃度)

hTRPV3 第2期 向內 (微莫耳濃度) 耳濃度)

hTRPA1 向內 (微莫耳濃度) 耳濃度)

hTRPV1 (微莫耳濃度) 耳濃度)

Nav1.2 (微莫耳濃度) 耳濃度)

hERG (微莫耳濃度) 耳濃度)

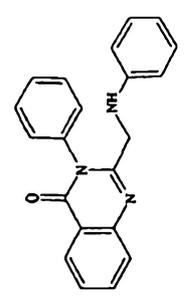
hTRPM8 (微莫耳濃度) 耳濃度)

rTRPV3 向內 (微莫耳濃度) 耳濃度)

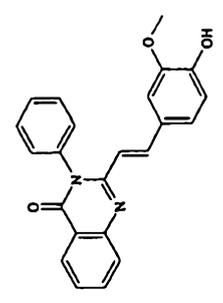
M. Wt.

化合物
編號

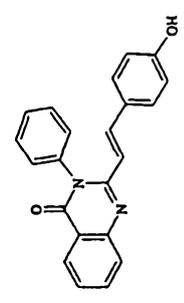
結構



327.38 ≤10.0 ≤10.0



370.4 >10.0 ≤10.0



340.37 ≤10.0 >10.0

36

31

圖 1 (續)

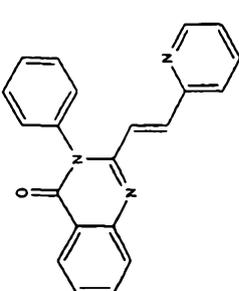
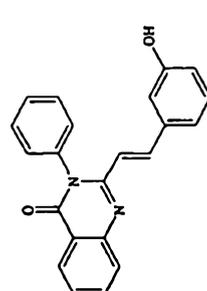
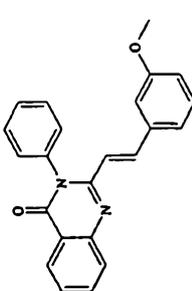
化合物 編號	結構	M. Wt.	hTRPV3 第1期 向內 (微莫 耳濃度)	hTRPV3 第2期 向內 (微莫 耳濃度)	hTRPA1 向內 (微莫 耳濃度)	hTRPV1 (微莫 耳濃度)	Nav1.2 (微莫 耳濃度)	hERG (微莫 耳濃度)	hTRPM8 (微莫 耳濃度)	rTRPV3 向內 (微莫 耳濃度)
43		325.36	>10.0	>10.0						
30		340.37	≤10.0	>10.0						
32		354.4	≤10.0	≤10.0						

圖 1 (續)

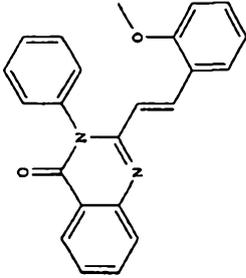
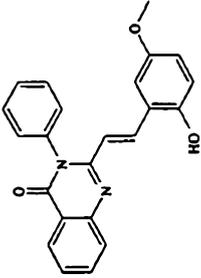
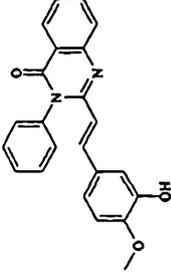
化合物 編號	結構	M. Wt.	hTRPV3 第1期、 向內 (微莫 耳濃度)	hTRPV3 第2期 向內 (微莫 耳濃度)	hTRPA1 向內 (微莫 耳濃度)	hTRPV1 (微莫 耳濃度)	Nav1.2 (微莫 耳濃度)	hERG (微莫 耳濃度)	hTRPM8 (微莫 耳濃度)	rTRPV3 向內 (微莫 耳濃度)
33		354.4	>10.0	>10.0						
37		370.4	>10.0	>10.0						
		370.4	>10.0	>10.0						

圖 1 (續) :

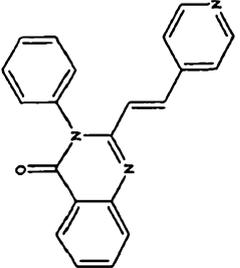
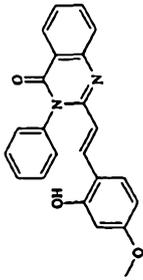
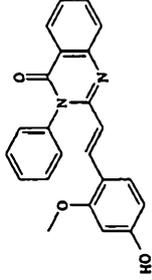
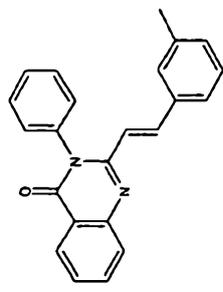
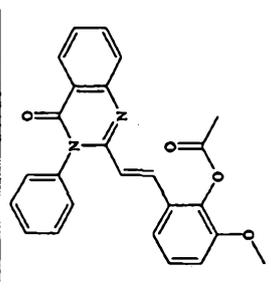
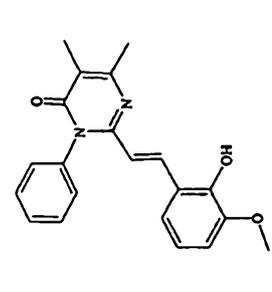
化合物 編號	結構	M. Wt.	hTRPV3 第1期 向內 (微莫 耳濃度)耳濃度)	hTRPV3 第2期 向內 (微莫 耳濃度)耳濃度)	hTRPA1 向內 (微莫 耳濃度)	hTRPV1 (微莫 耳濃度)	Nav1.2 (微莫 耳濃度)	hERG (微莫 耳濃度)	hTRPM8 (微莫 耳濃度)	rTRPV3 向內 (微莫 耳濃度)
45		325.36	>10.0	>10.0	>10.0	>10.0	>10.0	>10.0	>10.0	>10.0
		370.4	>10.0	>10.0	>10.0	>10.0	>10.0	>10.0	>10.0	>10.0
		370.4	>10.0	>10.0	>10.0	>10.0	>10.0	>10.0	>10.0	>10.0

圖 1 (續)

化合物 編號	結構	M. Wt.	hTRPV3 第1期 向內 (微莫 耳濃度)	hTRPV3 第2期 向內 (微莫 耳濃度)	hTRPA1 向內 (微莫 耳濃度)	hTRPV1 (微莫 耳濃度)	NaV1.2 (微莫 耳濃度)	hERG (微莫 耳濃度)	hTRPM8 (微莫 耳濃度)	rTRPV3 向內 (微莫 耳濃度)
		369.42	≤10.0	≤10.0						
15		447.51	>10.0	>10.0						
		338.4	≤10.0							

圖 1 (續)

圖 1 (續)

化合物 編號	結構	M. Wt.	hTRPV3 第 1 期 向內 (微莫 耳濃度)	hTRPV3 第 2 期 向內 (微莫 耳濃度)	hTRPA1 向內 (微莫 耳濃度)	hTRPV1 (微莫 耳濃度)	Nav1.2 (微莫 耳濃度)	hERG (微莫 耳濃度)	hTRPM8 (微莫 耳濃度)	rTRPV3 向內 (微莫 耳濃度)
		338.4	>10.0							
		412.44	>10.0							
5		348.4	>10.0		≥10.0					

化合物 編號	結構	M. Wt.	hTRPV3 第1期 向內 (微莫 耳濃度)	hTRPV3 第2期 向內 (微莫 耳濃度)	hTRPA1 向內 (微莫 耳濃度)	hTRPV1 (微莫 耳濃度)	Nav1.2 (微莫 耳濃度)	hERG (微莫 耳濃度)	hTRPM8 (微莫 耳濃度)	hTRPV3 向內 (微莫 耳濃度)
		370.4	>10.0	>10.0						
58		438.4	≤10.0	≤10.0						
		357.38	>10.0							

圖 1 (續)

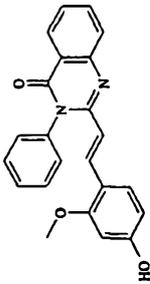
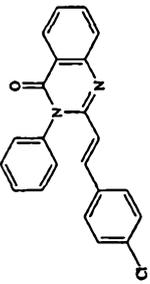
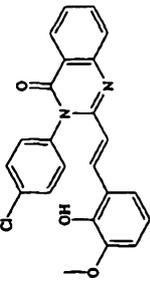
化合物 編號	結構	M. Wt.	hTRPV3 第1期 向內 (微莫 耳濃度)	hTRPV3 第2期 向內 (微莫 耳濃度)	hTRPA1 向內 (微莫 耳濃度)	hTRPV1 (微莫 耳濃度)	Nav1.2 (微莫 耳濃度)	hERG (微莫 耳濃度)	hTRPM8 (微莫 耳濃度)	rTRPV3 向內 (微莫 耳濃度)
40		370.4	>10.0	>10.0						
47		358.82	≤5.0	≤5.0						
59		404.85	≤5.0	≤1.0						

圖 1 (續)

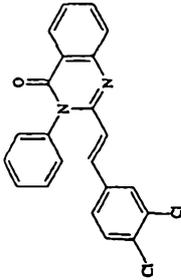
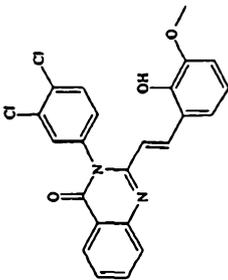
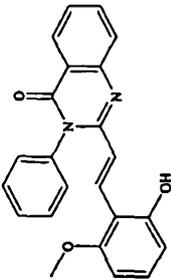
化合物 編號	結構	M. Wt.	hTRPV3 第1期 向內 (微莫 耳濃度)耳濃度)	hTRPV3 第2期 向內 (微莫 耳濃度)耳濃度)	hTRPA1 向內 (微莫 耳濃度)	hTRPV1 (微莫 耳濃度)耳濃度)	Nav1.2 (微莫 耳濃度)耳濃度)	hERG (微莫 耳濃度)耳濃度)	hTRPM8 (微莫 耳濃度)	rTRPV3 向內 (微莫 耳濃度)
48		393.27	≤10.0	≤5.0						
64		439.29	≤5.0	≤1.0						
35		370.4	≤10.0	≤10.0						

圖 1 (續)

化合物 編號	結構	M. Wt.	hTRPV3 第1期 向內 (微莫 耳濃度) 耳濃度)	hTRPV3 第2期 向內 (微莫 耳濃度) 耳濃度)	hTRPA1 向內 (微莫 耳濃度)	hTRPV1 (微莫 耳濃度)	Nav1.2 (微莫 耳濃度)	hERG (微莫 耳濃度)	hTRPM8 (微莫 耳濃度)	rTRPV3 向內 (微莫 耳濃度)
55		398.45	≤10.0							
28		370.4	≤10.0	≤10.0						
25		372.38	>10.0	>10.0						

圖 1 (續)

hTRPV3 第1期 向內 (微莫耳濃度) 耳濃度)	hTRPV3 第2期 向內 (微莫耳濃度) 耳濃度)	hTRPA1 向內 (微莫耳濃度) 耳濃度)	hTRPV1 (微莫耳濃度) 耳濃度)	Nav1.2 (微莫耳濃度) 耳濃度)	hERG (微莫耳濃度) 耳濃度)	hTRPM8 (微莫耳濃度) 耳濃度)	rTRPV3 向內 (微莫耳濃度) 耳濃度)
-------------------------------------	-------------------------------------	---------------------------------	---------------------------	---------------------------	-------------------------	---------------------------	---------------------------------

M. Wt.

370.4 >10.0 >10.0

化合物
編號

39

結構

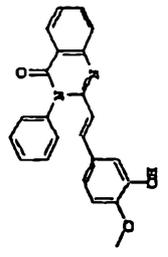
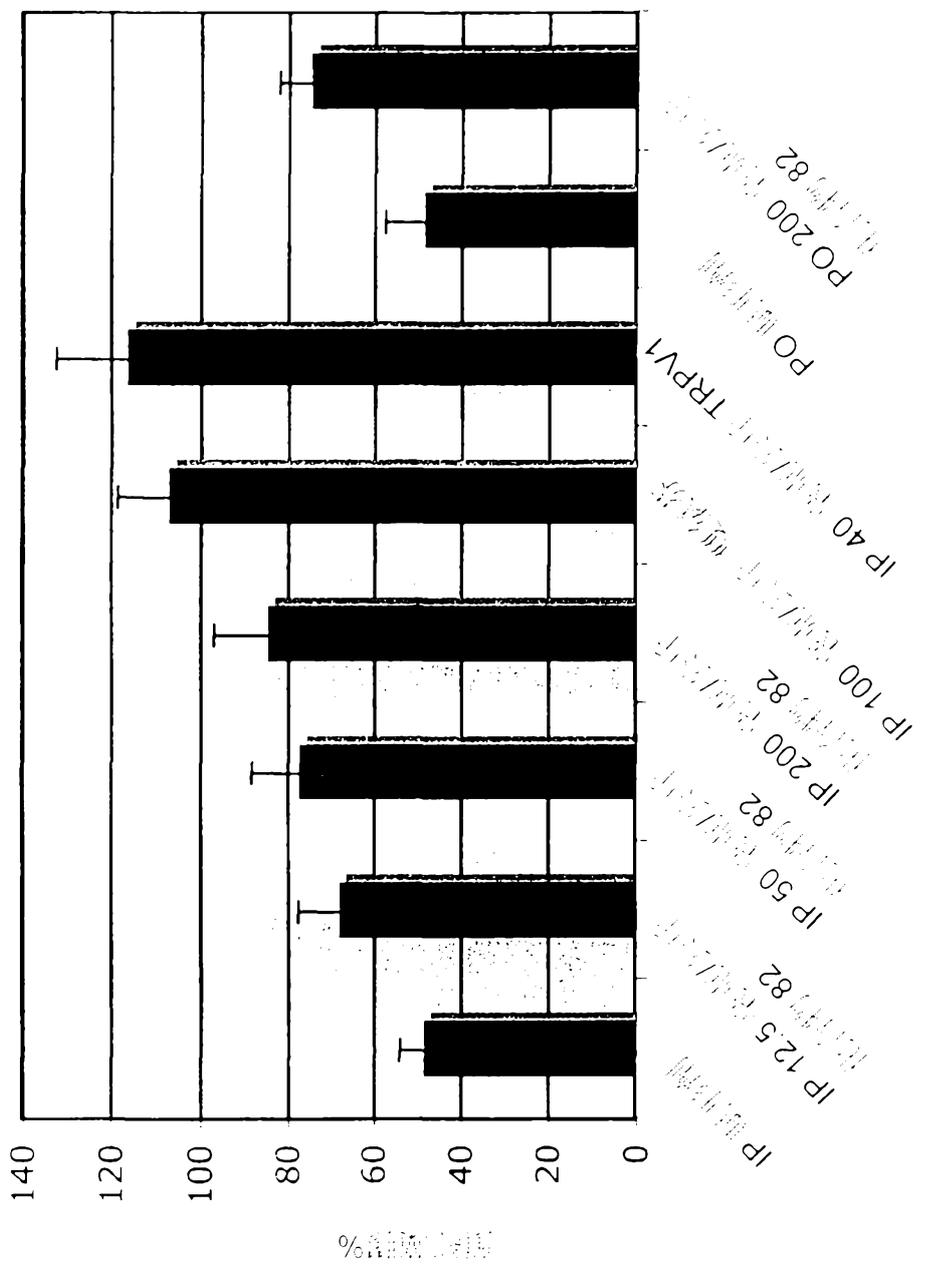
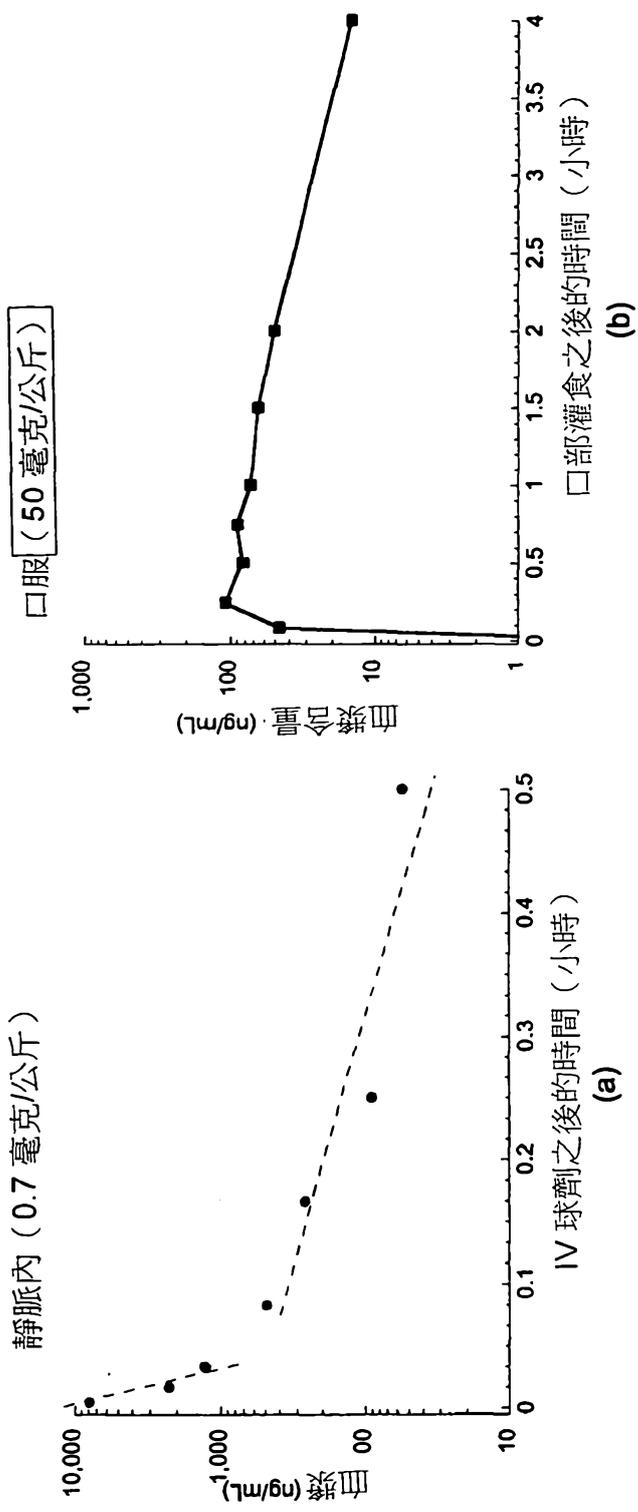


圖 1 (續)





化合物	途徑	參數	值	單位
82	IV	T1/2	10	分鐘
		MRT	6	分鐘
		CL	45	毫升/公斤/分鐘
	PO	Vd	657	毫升/公斤
		Tmax	15 - 45	分鐘
		Cmax	100	毫克/毫升
		app. T1/2	1	小時
		F	1	%

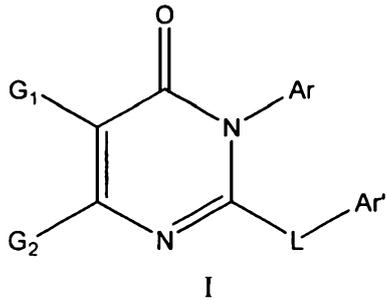
圖 3

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

19年11月5日修正替換頁

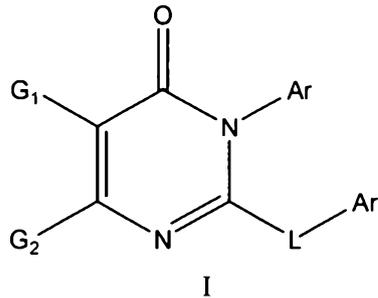
- 9. 甄曉光 / ZHEN, XIAOGUANG
- 10. 阿努 馬哈迪凡 / MAHADEVAN, ANU
- 11. 彼得 梅爾策勒 / MELTZER, PETER

國 籍：(中文/英文)

- 1. 美國 / U.S.A.
- 2. 美國 / U.S.A.
- 3. 美國 / U.S.A.
- 4. 美國 / U.S.A.
- 5. 美國 / U.S.A.
- 6. 美國 / U.S.A.
- 7. 澳大利亞 / AUSTRALIA
- 8. 德國 / GERMANY
- 9. 中國大陸 / CHINA
- 10. 美國 / U.S.A.
- 11. 美國 / U.S.A.

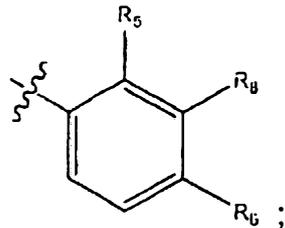
十、申請專利範圍：

1. 一種 TRPV3 抑制劑之用途，其係用於製造醫藥品，該醫藥品係用於治療或防止選自由急性及/或慢性疼痛、觸碰敏感度、灼傷、發炎、糖尿病神經病變、牛皮癬、濕疹、皮炎、皰疹後神經痛（帶狀皰疹）、偏頭痛、失禁、發燒、潮熱、骨關節炎、類風濕性關節炎、和咳嗽所組成的群組的病況，其中該 TRPV3 抑制劑是由式 I 所表示或是其鹽類、溶劑合物（solvate）、或水合物：



其中

Ar 代表芳基或雜芳基基團；



Ar' 代表

R₅ 係 OH；

R₆ 代表氫；

R₈ 係 C₁-C₁₀ 烷氧基；

G₁ 和 G₂ 各自獨立地代表 C₁-C₁₀ 烷基，或 G₁ 和 G₂ 與其等所連接的碳一起形成稠合至嘧啶酮環的芳基或雜芳基基團；

L 代表選自伸乙基、經取代的或未經取代的順式-或反

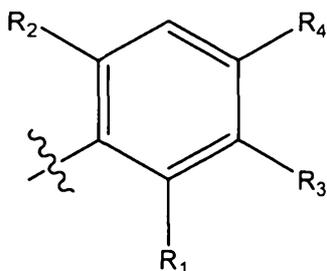
式-乙烯、或環丙烷的連接子 (linker)；以及

其中該化合物會抑制 TRPV3 介導的流動， IC_{50} 是 10 微莫耳濃度或更低。

2. 根據申請專利範圍第 1 項的用途，其中 Ar 代表經取代的或未經取代的苯環。

3. 根據申請專利範圍第 2 項的用途，其中 Ar 視需要的是經一或更多的下列所取代：經取代的或未經取代的烷基、烯基、炔基、 C_3-C_{10} 環烷基、鹵素、羰基、硫羰基、酮、醛、羥基、烷氧基、醯氧基、胺基、醯基胺基、醯胺基、烷基磺醯基、胺磺醯基、烷基磺醯胺基、氰基、硝基、烷硫基、疊氮基、 $-NHSO_2NH_2$ 、或 $-NHSO_2CH_3$ 。

4. 根據申請專利範圍第 2 項的用途，其中 Ar 代表



其中

R_1 和 R_2 係各自獨立地選自氫、經取代的或未經取代的烷基、羥基、 C_1-C_{10} 烷氧基、氰基、硝基、胺基、鹵素、硫醚、或 C_3-C_{10} 環烷基；

R_3 是選自氫、經取代的或未經取代的烷基、 C_1-C_{10} 烷氧基、氰基、胺基、 $-NHSO_2NH_2$ 、或 $-NHSO_2CH_3$ ；以及

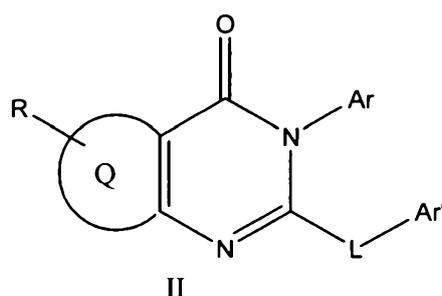
R_4 是選自氫、經取代的或未經取代的烷基、羥基、 C_1-C_{10} 烷氧基、 $-NHSO_2NH_2$ 、或 $-NHSO_2CH_3$ 。

5. 根據申請專利範圍第 4 項的用途，其中 R_1 和 R_2 係各

自獨立地選自氫、經取代的或未經取代的烷基、或 C_1-C_{10} 烷氧基； R_3 是選自氫或經取代的或未經取代的烷基；以及 R_4 是選自氫或經取代的或未經取代的烷基。

6. 根據申請專利範圍第 5 項的用途，其中 G_1 和 G_2 是 C_1-C_{10} 烷基。

7. 根據申請專利範圍第 6 項的用途，其中該化合物是由式 II 所表示：



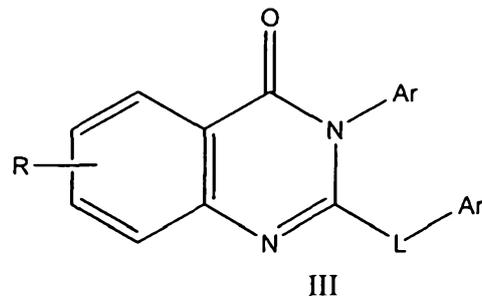
其中

Q 是芳基或雜芳基基團；且 R 是不存在的或代表一或更多取代基。

8. 根據申請專利範圍第 7 項的用途，其中各個 R 是獨立地選自 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 烷氧基、羧基、酯、酮、醯胺基、磺醯胺、雜環基、環烷基、羥基、胺基、醯基胺基、硫醚、磺醯基胺基、硝基、鹵素、三氟甲基、氰基、醯氧基、或 $-NHSO_2NH_2$ 。

9. 根據申請專利範圍第 7 項的用途，其中 R 是不存在的。

10. 根據申請專利範圍第 7 項的用途，其中該化合物是由式 III 所表示：



11. 根據申請專利範圍第 10 項的用途，其中各個 R 是獨立地選自 C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷氧基、羧基、酯、酮、醯胺基、磺醯胺、雜環基、環烷基、羥基、胺基、醯基胺基、硫醚、磺醯基胺基、硝基、鹵素、三氟甲基、氰基、醯氧基、或 -NHSO₂NH₂。

12. 根據申請專利範圍第 10 項的用途，其中 R 是不存在的。

13. 根據申請專利範圍第 1 項的用途，其中 L 是環丙烷。

14. 根據申請專利範圍第 7 項的用途，其中 L 是環丙烷。

15. 根據申請專利範圍第 10 項的用途，其中 L 是環丙烷。

16. 根據申請專利範圍第 1 項的用途，其中該化合物會抑制 TRPV3 所介導的向內流動。

17. 根據申請專利範圍第 7 項的用途，其中該化合物會抑制 TRPV3 所介導的向內流動。

18. 根據申請專利範圍第 10 項的用途，其中該化合物會抑制 TRPV3 所介導的向內流動。

19. 根據申請專利範圍第 1 項的用途，其中該化合物會抑制 TRPV3，IC₅₀ 比抑制至少一種 TRPV5、TRPV6、NaV 1.2、粒線體單向轉運體 (mitochondrial uniporter) 和 HERG 的 IC₅₀ 至少低一個數量級。

20. 根據申請專利範圍第 7 項的用途，其中該化合物會抑制 TRPV3， IC_{50} 比抑制至少一種 TRPV5、TRPV6、NaV 1.2、粒線體單向轉運體和 HERG 的 IC_{50} 至少低一個數量級。

21. 根據申請專利範圍第 10 項的用途，其中該化合物會抑制 TRPV3， IC_{50} 比抑制至少一種 TRPV5、TRPV6、NaV 1.2、粒線體單向轉運體和 HERG 的 IC_{50} 至少低一個數量級。

22. 根據申請專利範圍第 1 項的用途，其中該化合物會抑制 TRPV3， IC_{50} 比抑制至少一種 TRPV5、TRPV6、NaV 1.2、粒線體單向轉運體和 HERG 的 IC_{50} 至少低兩個數量級。

23. 根據申請專利範圍第 7 項的用途，其中該化合物會抑制 TRPV3， IC_{50} 比抑制至少一種 TRPV5、TRPV6、NaV 1.2、粒線體單向轉運體和 HERG 的 IC_{50} 至少低兩個數量級。

24. 根據申請專利範圍第 10 項的用途，其中該化合物會抑制 TRPV3， IC_{50} 比抑制至少一種 TRPV5、TRPV6、NaV 1.2、粒線體單向轉運體和 HERG 的 IC_{50} 至少低兩個數量級。

25. 根據申請專利範圍第 1 項的用途，其中該化合物會抑制 TRPV3， IC_{50} 比抑制 TRPV1 的 IC_{50} 至少低一個數量級。

26. 根據申請專利範圍第 7 項的用途，其中該化合物會抑制 TRPV3， IC_{50} 比抑制 TRPV1 的 IC_{50} 至少低一個數量級。

27. 根據申請專利範圍第 10 項的用途，其中該化合物會抑制 TRPV3， IC_{50} 比抑制 TRPV1 的 IC_{50} 至少低一個數量級。

28. 根據申請專利範圍第 1 項的用途，其中該化合物會抑制 TRPV3， IC_{50} 比抑制 TRPV1 的 IC_{50} 至少低兩個數量級。

29. 根據申請專利範圍第 7 項的用途，其中該化合物會

抑制 TRPV3, IC_{50} 比抑制 TRPV1 的 IC_{50} 至少低兩個數量級。

30. 根據申請專利範圍第 10 項的用途, 其中該化合物會抑制 TRPV3, IC_{50} 比抑制 TRPV1 的 IC_{50} 至少低兩個數量級。

31. 根據申請專利範圍第 1 項的用途, 其中該化合物會抑制 TRPV3, IC_{50} 比其對於 AMPA 受體的 K_i 更有效至少一個數量級。

32. 根據申請專利範圍第 7 項的用途, 其中該化合物會抑制 TRPV3, IC_{50} 比其對於 AMPA 受體的 K_i 更有效至少一個數量級。

33. 根據申請專利範圍第 10 項的用途, 其中該化合物會抑制 TRPV3, IC_{50} 比其對於 AMPA 受體的 K_i 更有效至少一個數量級。

34. 根據申請專利範圍第 1 項的用途, 其中該化合物會抑制 TRPV3, IC_{50} 是 1 μ M 或更少。

35. 根據申請專利範圍第 7 項的用途, 其中該化合物會抑制 TRPV3, IC_{50} 是 1 μ M 或更少。

36. 根據申請專利範圍第 10 項的用途, 其中該化合物會抑制 TRPV3, IC_{50} 是 1 μ M 或更少。

37. 根據申請專利範圍第 1 項的用途, 其中該化合物會抑制 TRPV3, IC_{50} 是 100nM 或更少。

38. 根據申請專利範圍第 7 項的用途, 其中該化合物會抑制 TRPV3, IC_{50} 是 100nM 或更少。

39. 根據申請專利範圍第 10 項的用途, 其中該化合物會抑制 TRPV3, IC_{50} 是 100nM 或更少。

40.根據申請專利範圍第 1 項的用途，其中該化合物是與一或更多下列共同給藥：抗發炎劑、抗粉刺劑、抗皺劑、抗疤劑、抗牛皮癬劑、抗增生劑、抗真菌劑、抗病毒劑、抗敗血劑、抗偏頭痛劑、或角質溶解劑。

41.根據申請專利範圍第 7 項的用途，其中該化合物是與一或更多下列共同給藥：抗發炎劑、抗粉刺劑、抗皺劑、抗疤劑、抗牛皮癬劑、抗增生劑、抗真菌劑、抗病毒劑、抗敗血劑、抗偏頭痛劑、或角質溶解劑。

42.根據申請專利範圍第 10 項的用途，其中該化合物是與一或更多下列共同給藥：抗發炎劑、抗粉刺劑、抗皺劑、抗疤劑、抗牛皮癬劑、抗增生劑、抗真菌劑、抗病毒劑、抗敗血劑、抗偏頭痛劑、或角質溶解劑。

43.根據申請專利範圍第 1 項的用途，其中該疼痛是口部疼痛。

44.根據申請專利範圍第 7 項的用途，其中該疼痛是口部疼痛。

45.根據申請專利範圍第 10 項的用途，其中該疼痛是口部疼痛。

46.根據申請專利範圍第 1 項的用途，其中該疼痛是癌症相關的疼痛。

47.根據申請專利範圍第 7 項的用途，其中該疼痛是癌症相關的疼痛。

48.根據申請專利範圍第 10 項的用途，其中該疼痛是癌症相關的疼痛。

49.根據申請專利範圍第 1 項的用途，其中該化合物是口服給藥。

50.根據申請專利範圍第 7 項的用途，其中該化合物是口服給藥。

51.根據申請專利範圍第 10 項的用途，其中該化合物是口服給藥。

52.根據申請專利範圍第 1 項的用途，其中該疼痛是選自下列疾病的症狀：法布立氏症（Fabray's disease）、纖維肌痛症、胰炎、或複合性局部疼痛症候群。

53.根據申請專利範圍第 7 項的用途，其中該疼痛是選自下列疾病的症狀：法布立氏症、纖維肌痛症、胰炎、或複合性局部疼痛症候群。

54.根據申請專利範圍第 10 項的用途，其中該疼痛是選自下列疾病的症狀：法布立氏症、纖維肌痛症、胰炎、或複合性局部疼痛症候群。

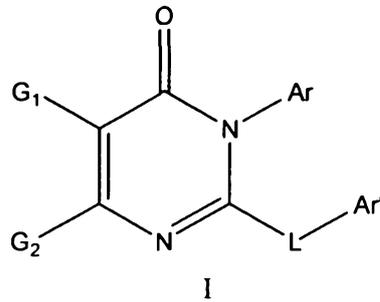
55.根據申請專利範圍第 1 項的用途，其中該疼痛是神經病性疼痛、傷害感受性疼痛、或發炎疼痛。

56.根據申請專利範圍第 7 項的用途，其中該疼痛是神經病性疼痛、傷害感受性疼痛、或發炎疼痛。

57.根據申請專利範圍第 10 項的用途，其中該疼痛是神經病性疼痛、傷害感受性疼痛、或發炎疼痛。

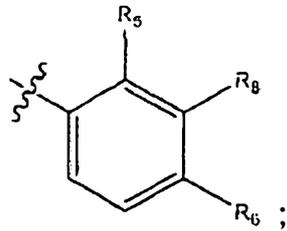
58.一種治療或防止選自由急性及/或慢性疼痛、觸碰敏感度、灼傷、發炎、糖尿病神經病變、牛皮癬、濕疹、皮炎、皰疹後神經痛（帶狀皰疹）、偏頭痛、失禁、發燒、

潮熱、骨關節炎、類風濕性關節炎、和咳嗽所組成的群組的病況之醫藥製劑，其含有有效量的式 I 化合物或其鹽類、或該化合物或其鹽類的溶劑合物或水合物、和一或更多醫藥上可接受的賦形劑：



其中

Ar 代表芳基或雜芳基基團；



Ar' 代表

R₅ 係 OH；

R₆ 代表氫；

R₈ 係 C₁-C₁₀ 烷氧基；

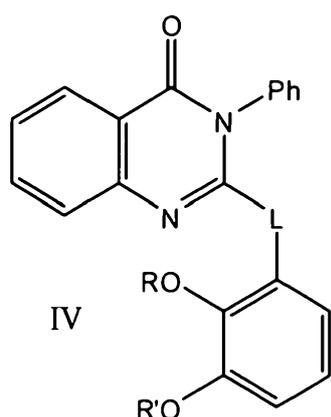
G₁ 和 G₂ 各自獨立地代表 C₁-C₁₀ 烷基，或 G₁ 和 G₂ 與其等所連接的碳一起形成稠合至嘧啶酮環的芳基或雜芳基基團；

L 代表選自伸乙基、經取代的或未經取代的順式-或反式-乙烯、或環丙烷的連接子；以及

其中該化合物會抑制 TRPV3，IC₅₀ 是 10 微莫耳濃度或更低。

59. 一種式 IV 化合物或其鹽類或該化合物或其鹽類的

溶劑合物或水合物，



其中

R 代表 H、醫藥上可接受的相對離子、或生理上易變的部分；

R' 代表 C₁-C₁₀ 烷基；

L 代表連接子，係選自順式-或反式-乙烯；以及

Ph 代表 2,3-、2,4-、2,5-或 2,6-二取代的苯環，其中該 2,3-、2,4-、2,5-或 2,6-二取代的苯環的各個取代基是獨立地選自經取代的或未經取代的烷基、烯基、炔基、C₃-C₁₀ 環烷基、鹵素、羰基、硫羰基、酮、醛、羥基、烷氧基、醯氧基、胺基、醯基胺基、醯胺基、烷基磺醯基、胺磺醯基、烷基磺醯胺基、氰基、硝基、烷硫基、或疊氮基；或

Ph 代表單取代的 2-經取代的苯環，其中該單取代的 2-經取代的苯環的取代基是拉電子基團；或

Ph 代表 3,4-二取代的苯環，其中該 3,4-二取代的苯環的各個取代基是獨立地選自經取代的或未經取代的烷基或鹵素；或

Ph 代表單取代的 3-經取代的苯環，其中該單取代的 3-經取代的苯環的取代基是經取代的烷基基團或 2-10 個碳原

子的低碳數的烷基基團；或

Ph 代表單取代的 4-經取代的苯環，其中該單取代的 4-經取代的苯環的取代基是鹵素。

60. 根據申請專利範圍第 59 項的化合物或其鹽類或該化合物或其鹽類的溶劑合物或水合物，其中 Ph 代表 2,3-二取代的苯環，其中各個取代基是獨立地選自經取代的或未經取代的烷基。

61. 根據申請專利範圍第 59 項的化合物或其鹽類或該化合物或其鹽類的溶劑合物或水合物，其中 Ph 代表 2,4-二取代的苯環，其中各個取代基是獨立地選自經取代的或未經取代的烷基。

62. 根據申請專利範圍第 59 項的化合物或其鹽類或該化合物或其鹽類的溶劑合物或水合物，其中 Ph 代表 2,5-二取代的苯環，其中各個取代基是獨立地選自經取代的或未經取代的烷基。

63. 根據申請專利範圍第 59 項的化合物或其鹽類或該化合物或其鹽類的溶劑合物或水合物，其中 Ph 代表 2,6-二取代的苯環，其中各個取代基是獨立地選自經取代的或未經取代的烷基、烷氧基、或羥基。

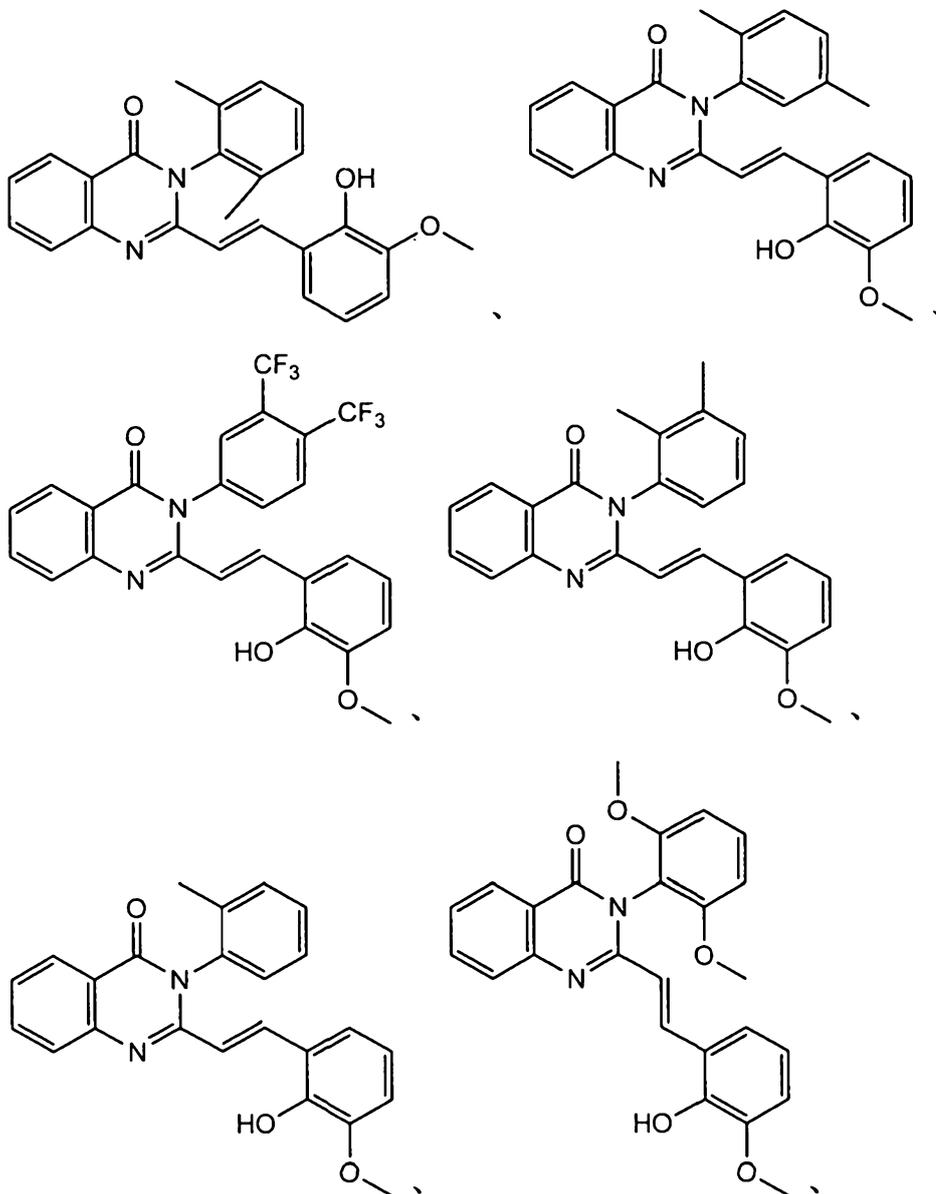
64. 根據申請專利範圍第 59 項的化合物或其鹽類或該化合物或其鹽類的溶劑合物或水合物，其中 Ph 代表單取代的 2-經取代的苯環，其中該取代基是三氟甲基基團。

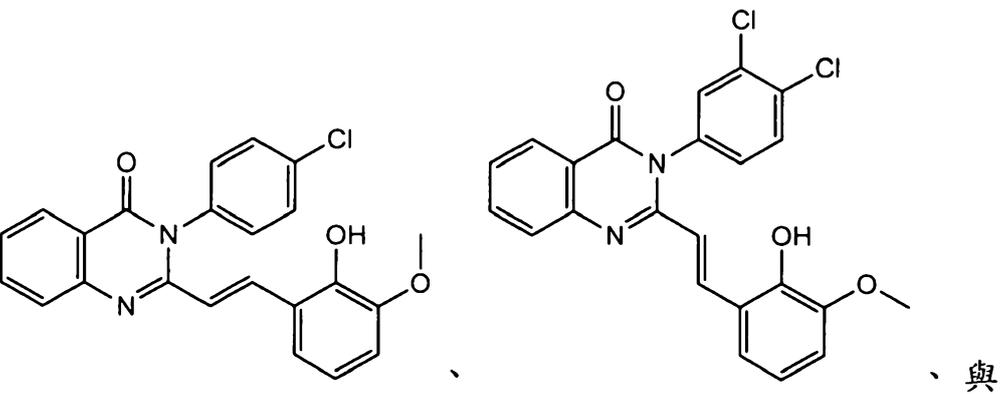
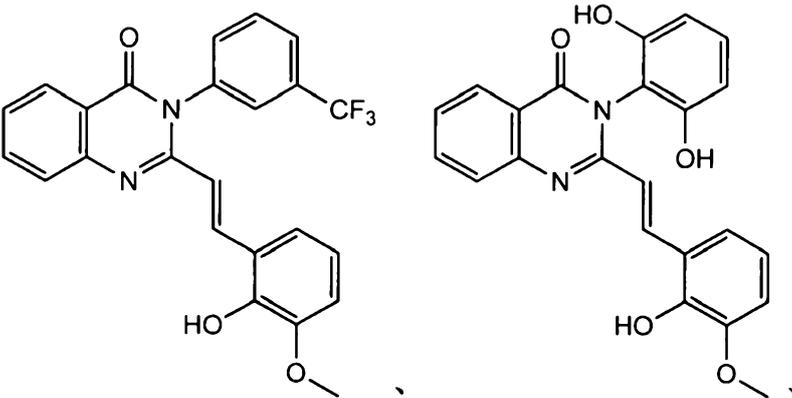
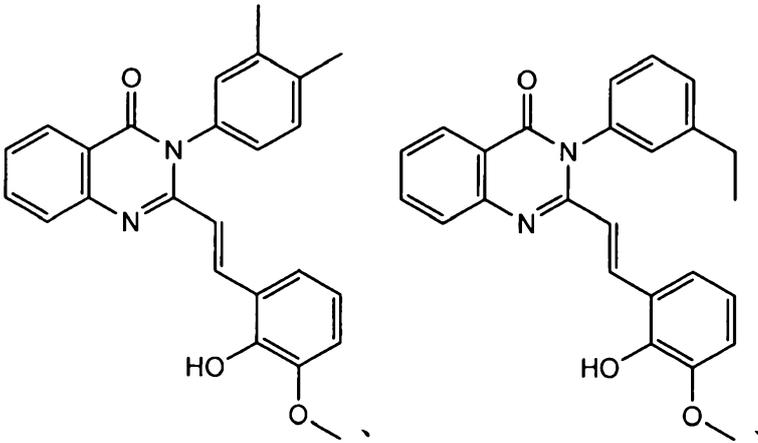
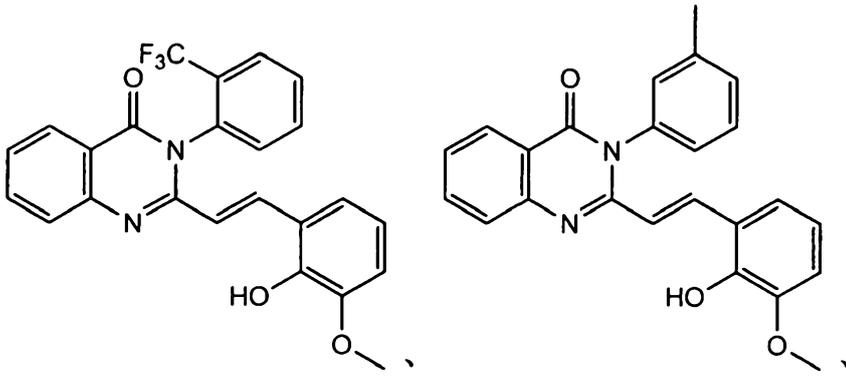
65. 根據申請專利範圍第 59 項的化合物或其鹽類或該化合物或其鹽類的溶劑合物或水合物，其中 Ph 代表 3,4-二

取代的苯環，其中各個取代基是獨立地選自三氟甲基、甲基、或鹵素。

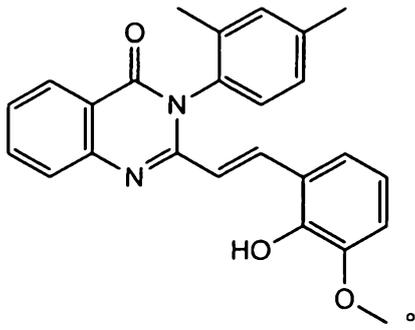
66. 根據申請專利範圍第 59 項的化合物或其鹽類或該化合物或其鹽類的溶劑合物或水合物，其中 Ph 代表單取代的 3-經取代的苯環，其中該取代基是選自乙基或三氟甲基基團。

67. 根據申請專利範圍第 59 項的化合物或其鹽類或該化合物或其鹽類的溶劑合物或水合物，其中該化合物係選自由以下者所組成的群組：

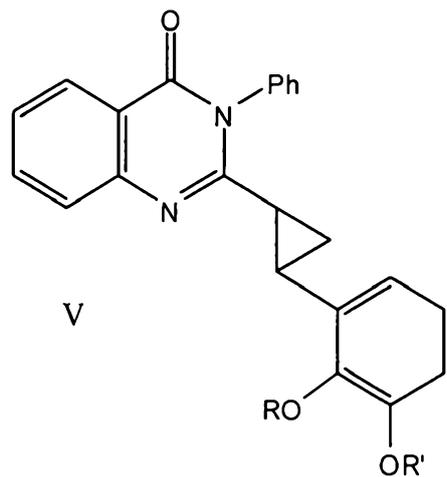




、與



68. 一種式 V 化合物或其鹽類或該化合物或其鹽類的溶劑合物或水合物，



其中

R 代表 H、醫藥上可接受的相對離子、或生理上易變的部分；

R' 代表 C₁-C₁₀ 烷基；以及

Ph 代表經取代的或未取代的苯環。

十一、圖式：

如次頁

102年>月>日修正替換頁

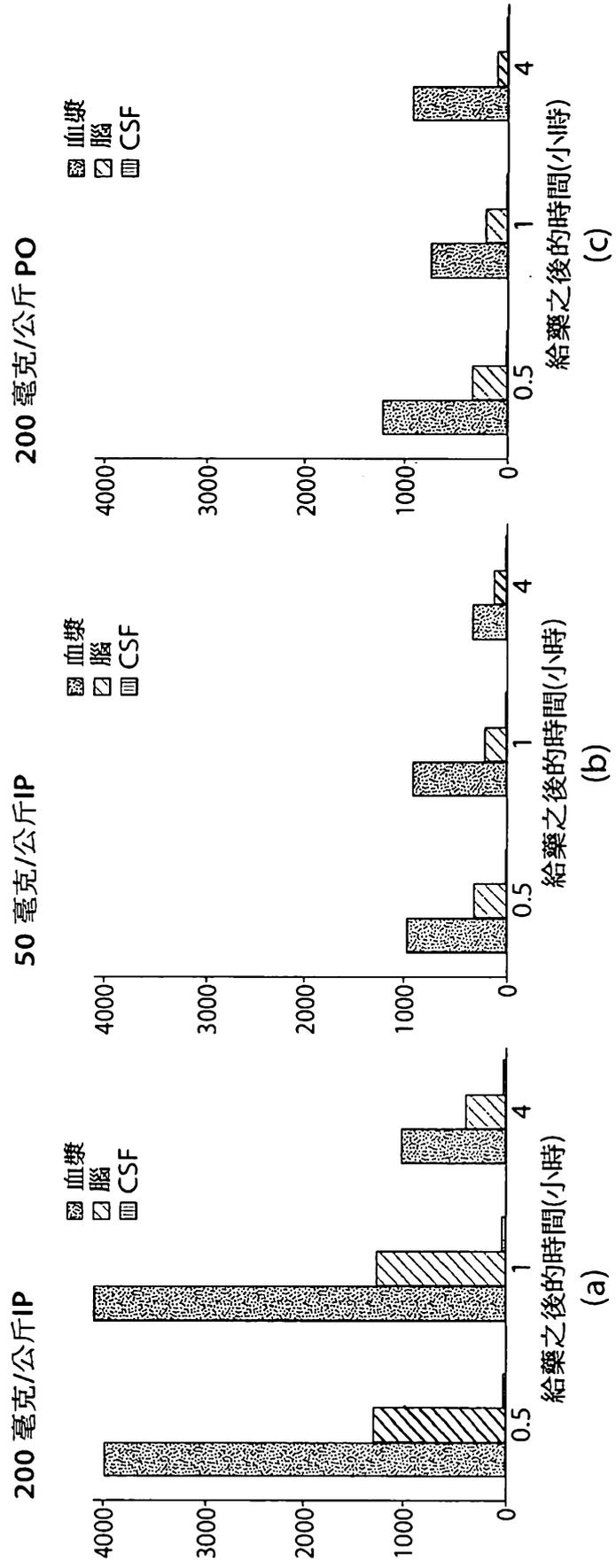


圖 4