



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I791507 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 02 月 11 日

(21)申請案號：107112192

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 04 月 09 日

(51)Int. Cl. : A61K31/4545 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

(30)優先權：2017/04/05 美國

62/482,137

2017/09/20 美國

62/560,940

2018/01/23 美國

62/620,921

(71)申請人：美商長青之泉股份有限公司 (美國) ALKAHEST, INC. (US)

美國

(72)發明人：布萊西威特 史蒂芬 P BRAITHWAITE, STEVEN P. (GB)；米那米 S 薩庫

拉 MINAMI, S. SAKURA (US)；妮可力琪 卡洛力 NIKOLICH, KAROLY (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2012/0264729A1

US 2016/0208011A1

審查人員：徐永任

申請專利範圍項數：18 項 圖式數：34 共 267 頁

(54)名稱

使用 CCR3-抑制劑治療老化相關損傷之方法及組合物

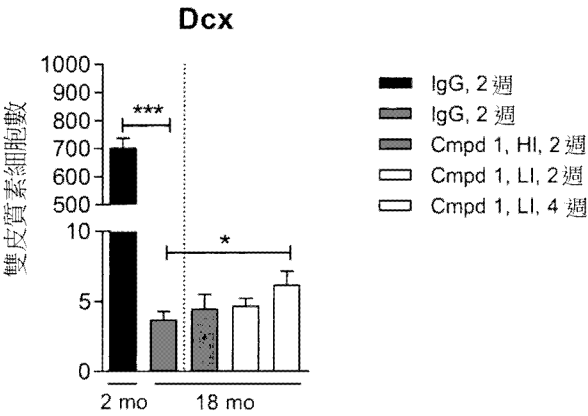
(57)摘要

本發明提供使用 CCR3 調節劑改良神經退化性疾病之方法。該等方法包括向個體投與治療有效量之 CCR3 調節劑，其中在認知、運動或其他受神經退化影響功能上會有伴隨性的改良。本發明方法可改良認知之認知性及運動疾病包括阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、額顳葉型癡呆(frontotemporal dementia)、亨丁頓氏症(Huntington's disease)、肌萎縮性側索硬化症、多發性硬化症、青光眼、肌強直性營養不良(myotonic dystrophy)、血管性癡呆、進行性核上眼神經麻痺症(supranuclear palsy)。

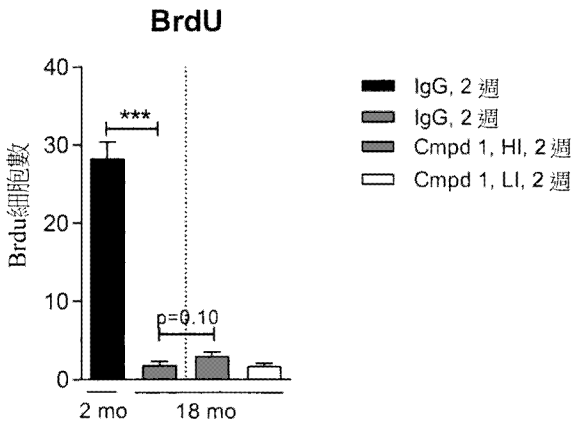
Methods of improving neurodegenerative disease with CCR3 modulating agents are provided. The methods include administering a therapeutically effective amount of the CCR3 modulating agent to the subject, with a concomitant improvement in cognition, motor, or other neurodegenerative-affected function. Cognitive and motor diseases upon which the methods of the invention can improve cognition include Alzheimer's disease, Parkinson's disease, frontotemporal dementia, Huntington's disease, amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis, glaucoma, myotonic dystrophy, vascular dementia, progressive supranuclear palsy.

指定代表圖：

A

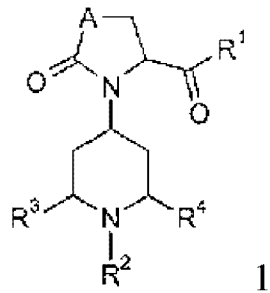


B



【圖1】

特徵化學式：





I791507

【發明摘要】

【中文發明名稱】

使用CCR3-抑制劑治療老化相關損傷之方法及組合物

【英文發明名稱】

METHODS AND COMPOSITIONS FOR TREATING AGING-ASSOCIATED IMPAIRMENTS USING CCR3-INHIBITORS

【中文】

本發明提供使用CCR3調節劑改良神經退化性疾病之方法。該等方法包括向個體投與治療有效量之CCR3調節劑，其中在認知、運動或其他受神經退化影響功能上會有伴隨性的改良。本發明方法可改良認知之認知性及運動疾病包括阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、額顳葉型癡呆(frontotemporal dementia)、亨丁頓氏症(Huntington's disease)、肌萎縮性側索硬化症、多發性硬化症、青光眼、肌強直性營養不良(myotonic dystrophy)、血管性癡呆、進行性核上眼神經麻痺症(supranuclear palsy)。

【英文】

Methods of improving neurodegenerative disease with CCR3 modulating agents are provided. The methods include administering a therapeutically effective amount of the CCR3 modulating agent to the subject, with a concomitant improvement in cognition, motor, or other neurodegenerative-affected function. Cognitive and motor diseases upon which the methods of the invention can improve cognition include Alzheimer's disease, Parkinson's disease, frontotemporal dementia,

Huntington's disease, amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis, glaucoma, myotonic dystrophy, vascular dementia, progressive supranuclear palsy.

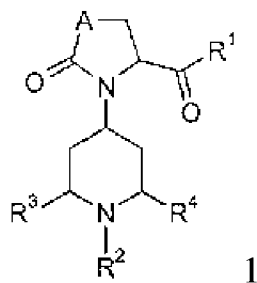
【指定代表圖】

圖1A

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

使用CCR3-抑制劑治療老化相關損傷之方法及組合物

【英文發明名稱】

METHODS AND COMPOSITIONS FOR TREATING AGING-ASSOCIATED IMPAIRMENTS USING CCR3-INHIBITORS

【技術領域】

本發明提供使用CCR3調節劑改良神經退化性疾病之方法。該等方法包括向個體投與治療有效量之CCR3調節劑，其中伴隨認知、運動或其他受神經退化影響之功能的改良。本發明方法可改良認知之認知性及運動疾病包括阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、額顳葉型癡呆(frontotemporal dementia)、亨丁頓氏症(Huntington's disease)、肌萎縮性側索硬化症、多發性硬化症、青光眼、肌強直性營養不良、血管性癡呆、進行性核上眼神經麻痺症。

【先前技術】

以下內容僅作為背景資訊提供，且不應認為係本發明之先前技術。

老化係多種人類疾病之重要風險因素，該等疾病包括認知損傷、癌症、關節炎、視力喪失、骨質疏鬆症、糖尿病、心血管疾病及中風。除自然老化期間之正常突觸喪失外，突觸喪失係常見於許多神經退化性病狀之早期病理事件，且係與此等病狀相關聯之神經元及認知損傷最為相關。因此，老化仍係諸如阿茲海默氏症(AD)之與癡呆相關之神經退化性疾病的單一最主要風險因素(Bishop, N.A.等人，Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. Nature 464(7288), 529-535 (2010)；Heeden, T.

等人，Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nat. Rev. Neurosci.* 5(2), 87-96 (2004)；Mattson, M.P.等人，Ageing and neuronal vulnerability. *Nat. Rev. Neurosci.* 7(4), 278-294 (2006))。老化影響包括中樞神經系統在內的身體之所有組織及功能，且諸如認知及運動活性之功能的下降可嚴重影響生活品質。

針對與神經退化相關聯之認知及運動下降的治療在預防及逆轉損傷方面取得之成功有限。因此，確定藉由防止、對抗或逆轉老化之效應來維持認知完整性的新療法係重要的。不幸地，用於認知及運動損傷之藥物治療面臨重大障礙。例如，認為為了使諸如小分子之治療在治療認知下降及運動活性中有效，其等必須穿過血腦屏障(BBB)。穿過BBB之運輸係例外而非常態，且全部小分子中的98%均不能穿過。(Pardridge, William M, *The Blood-Brain Barrier: Bottleneck in Brain Drug Development*, NeuroRx: The J. of the Am. Society for Experimental NeuroTherapeutics, 2:3-14, 2005)。因此，用於諸如阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、亨丁頓氏症(Huntington's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)及肌萎縮性側索硬化症(ALS)之神經退化性疾病的療法係受限的；事實上，阿茲海默氏症係任何疾病領域之臨床開發中失敗率最高的一種(在過去20年中失敗率為99.6%)。(同上；及Burke, M., *Renewed focus on dementia checked by drug challenges*, ChemistryWorld, 2014年7月3日)。批准用於治療認知疾病(如阿茲海默氏症)之彼等BBB可透過藥物，諸如多奈哌齊(donepezil)，呈現暫時性效應，且不適用於所有患者。(Banks, W.A., *Drug Delivery to the Brain in Alzheimer's Disease: Consideration of the Blood-brain Barrier*, Adv.

Drug. Deliv. Rev. 64(7):629-39 (2012)；及Burke, M.同上)。類似地，治療如運動缺陷之帕金森氏病症狀並穿過BBB之左旋多巴(levodopa)最終失去其療效。穿過BBB之治療的另一個障礙為使化合物更親脂(此往往使其等更具BBB穿透性)亦常常導致從血液中移除增加，從而導致生物可用性降低。因此，親脂性之增加抵消血漿之曲線下面積(AUC)，使腦攝取最小化。(Pardridge, William M，同上)。

【發明內容】

本發明克服了此等缺陷。例如，化合物1 (本發明化合物)在以顯著濃度穿過BBB中呈現抗性，但出乎意料地導致與年齡相關之神經退化及年齡相關之運動下降相關聯之症狀的改良。因此，本發明可以外周方式起作用，放棄被認為係有效認知作用藥物之要求，即，直接作用於中樞神經系統。且儘管某些本發明實施例可以顯著濃度穿過BBB，但其等拮抗CCL11/CCR3途徑之能力為認知及運動缺陷之當前療法提供另一種作用機制。

本發明化合物充作c-c基元趨化介素受體3 (CCR3，伊紅趨素-1之受體)之拮抗劑。伊紅趨素-1 (CCL11)係一種血漿水平隨老化而升高之蛋白質，且已顯示其導致認知功能下降。(Villeda等人，*The aging systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function*, Nature, 477(7362):90-94 (2011))。伊紅趨素/CC11主要作用於G-蛋白偶合受體CCR3，其在外周之嗜伊紅血球及中樞神經系統中之神經元及神經膠細胞上表現。(Xia, M等人，*Immunohistochemical Study of the β -Chemokine Receptors CCR3 and CCR5 and Their Ligands in the Normal and Alzheimer's Disease Brains*, Am. J. Pathol. 153(1):31-37 (1998))。在阿

茲海默氏症中，已觀察到CCR3水平在CNS中增加。(同上) 因此，預期在阿茲海默氏症及相關病症中拮抗CCR3之認知效應係由位於中心之伊紅趨素-1/CCR3相互作用介導。然而，化合物1 (本發明化合物)出人意料地導致認知功能改良並刺激神經生成，儘管其不能以顯著濃度穿過BBB。

提供治療患者的與老化相關之損傷、神經退化性疾病及相關聯認知及運動下降之方法，以實例方式包括而非限制地阿茲海默氏症、帕金森氏病、路易體癡呆 (Dementia with Lewy Bodies)、額顳葉型癡呆 (frontotemporal dementia)、亨丁頓氏症(Huntington disease)、肌萎縮性側索硬化症、多發性硬化症、青光眼、肌強直性營養不良、血管性癡呆、進行性核上眼神經麻痺症及其類似者。該等方法之態樣包括通過投與治療有效量之本發明CCR3 (CCL11/伊紅趨素-1之主要受體)拮抗劑來調節CCR3。該等方法包括向個體或患者投與有效治療劑量之CCR3拮抗劑以及監測特定臨床終點。亦包括用藥劑治療神經退化性疾病及相關聯認知及運動下降之方法，該藥劑以外周方式(即不以顯著濃度穿過血腦屏障)作用，但顯示該疾病之改良，諸如改良之認知或運動活性。

參引合併

本說明書中所述之所有公開案、專利及專利申請案均係以引用之方式併入本文中，其程度如同各個別公開案或專利申請案明確地且個別地表明以引用之方式併入般。

【圖式簡單說明】

圖1A描繪以下各組之海馬體中雙皮質素(doublecortin，DCX)陽性細胞的總和：經IgG處理之2月齡及18月齡C57B1/6小鼠(兩個組均n=18)；經化合物1以高劑量(n=16)或低劑量(n=31)處理2週之18月齡小鼠；及經化合

物1 (「Cmpd 1」)以低劑量處理4週之18月齡小鼠($n=16$)。所示數據為平均 $\pm$ s.e.m.，其中 $*P<0.05$ ， $***P<0.001$ 。

圖1B描繪以下各組之海馬體中5-溴-2'-脫氧尿苷(BrdU)陽性細胞的總和：經IgG處理之2月齡及18月齡C57B1/6小鼠(兩個組均 $n=19$)；經化合物1以高劑量($n=16$)或低劑量($n=24$)處理2週之18月齡小鼠。所示數據為平均 $\pm$ s.e.m.，其中 $***P<0.001$ 。

圖2A描繪化合物1對年輕及老年C57B1/6小鼠在Y形迷宮測試期間在新穎(N)臂對比熟悉/舊(「F」或「O」)臂中所花時間之效應。2月齡小鼠係經IgG處理2週($n=18$)。18月齡小鼠係經以下處理：IgG處理2週($n=18$)；化合物1以高劑量處理2週($n=15$)；化合物1以低劑量處理2週($n=31$)；或化合物1以低劑量處理4週($n=16$)。所示數據為平均 $\pm$ s.e.m.，其中 $**P<0.05$ ， $***P<0.01$ 。

圖2B描繪化合物1對年輕及老年C57B1/6小鼠在Y形迷宮測試期間進入新穎(N)臂對比熟悉(F)臂之總訪問次數的效應。2月齡小鼠係經IgG處理2週($n=18$)。18月齡小鼠係經以下處理：IgG處理2週($n=18$)；化合物1以高劑量處理2兩週($n=15$)；化合物1以低劑量處理2兩週($n=31$)；或化合物1以低劑量處理4週($n=16$)。所示數據為平均 $\pm$ s.e.m.，其中 $*P<0.05$ ， $**P<0.01$ ， $***P<0.001$ 。

圖3描繪化合物1對C57B1/6小鼠在Y形迷宮測試中進入新穎臂及熟悉臂之回合(「訪問次數」)的效應。針對各處理組繪製對各臂之訪問次數並進行配對t-檢定。3月齡小鼠($n=15$)藉由Alzet微型泵接受媒劑(veh)皮下輸注($0.5\ \mu\text{L}/\text{小時}$)四週，其中替換一次。16.5月齡小鼠藉由Alzet微型泵皮下輸注媒劑(veh， $n=16$)或50 mg/mL化合物1 ($n=16$) ($0.5\ \mu\text{L}/\text{小時}$)四週，

其中替換一次。所示數據為平均 $\pm$ s.e.m.；* $P<0.05$ 。

圖4A描繪化合物1對C57B1/6小鼠在巴內斯(Barnes)迷宮測試中找到目標洞所花之平均時間的效應。針對各處理組繪製平均時間。3月齡小鼠(n=18)藉由Alzet微型泵接受媒劑(veh)皮下輸注(0.5 μ L/小時)四週，其中替換一次。16.5月齡小鼠(n=15)藉由Alzet微型泵皮下輸注(0.5 μ L/小時)媒劑(veh，n=15)或50 mg/mL化合物1 (n=16)四週，其中替換一次。所示數據為平均 $\pm$ s.e.m.。

圖4B描繪在巴內斯迷宮測試之最後一天化合物1對C57B1/6小鼠在最後一次及第一次試驗中找到目標洞之潛伏時間之差異的效應。針對各處理組繪製差異並使數據進行未配對t-檢定。3月齡小鼠(n=18)藉由Alzet微型泵接受媒劑(veh)皮下輸注(0.5 μ L/小時)四週，其中替換一次。16.5月齡小鼠(n=15)藉由Alzet微型泵皮下輸注(0.5 μ L/小時)媒劑(veh，n=15)或50 mg/mL化合物1 (n=16)四週，其中替換一次。所示數據為平均 $\pm$ s.e.m.。

圖5描繪化合物1對C57B1/6小鼠之神經生成的效應，其藉由檢測來自齒狀回中所有切片之BrdU陽性細胞。針對各處理組繪製來自齒狀回之BrdU陽性細胞數，並使數據進行與16.5月齡組之間之未配對t-檢定。3月齡小鼠(n=17)藉由Alzet微型泵接受媒劑(veh)皮下輸注(0.5 μ L/小時)四週，其中替換一次。16.5月齡小鼠(n=17)藉由Alzet微型泵皮下輸注(0.5 μ L/小時)媒劑(veh，n=17)或50 mg/mL化合物1 (n=16)四週，其中替換一次。所示數據為平均 $\pm$ s.e.m.；* $P<0.05$ 。

圖6描述在年輕組(n=2)及老年組(n=3) C57BL/6小鼠之CSF中檢測到之化合物1的水平(水平均低於10 nM)。使用質譜法檢測化合物1之水平。

圖7描繪隨時間變化之化合物1在C57BL/6JOlaHsd小鼠組織中的分佈

(以曲線下面積(AUC)量測)。用碳-14標記標記化合物，並在第1、24及168小時時進行量測。

圖8描繪化合物1在口服(P.O.)給藥後之藥物動力學概況。在投藥後20分鐘、2小時、8小時及12小時時，針對化合物1量測來自藉由經口管飼法接受30 mg/kg或150 mg/kg之雄性2月齡C57B1/6小鼠的血漿。繪製投藥後隨時間之血漿濃度。

圖9描繪在開放空間測試期間化合物1對年輕C57B1/6小鼠之探索偏好的效應。將探索偏好繪製成在外周對比中心所花時間之比率，並使數據進行單因子ANOVA。2月齡小鼠係經以下處理：每日兩次口服媒劑(n=11)；每日兩次口服30 mg/kg化合物1 (n=12)；每日兩次口服媒劑加腹膜內重組型小鼠CCL11 (伊紅趨素-1，或「rmE」)(n=14)；或每日兩次口服30 mg/kg化合物1加重組型小鼠CCL11 (n=14)。所示數據為平均± s.e.m.；** $P<0.01$ 。

圖10A描繪化合物1對年輕C57B1/6小鼠在Y形迷宮測試之新穎臂對比熟悉臂中所花時間之效應。針對各處理組繪製在新穎臂對比熟悉臂中所花之時間並使數據進行配對t-檢定。2月齡小鼠係經以下處理：每日兩次口服媒劑(n=13)；每日兩次口服30 mg/kg化合物1 (n=14)；每日兩次口服媒劑加腹膜內重組型小鼠CCL11 (伊紅趨素-1)(n=15)；或每日兩次口服30 mg/kg化合物1加重組型小鼠CCL11 (n=15)。所示數據為平均± s.e.m.；** $P<0.01$ 。

圖10B描繪化合物1對年輕C57B1/6小鼠在Y形迷宮測試之新穎臂對比熟悉臂中所花時間之比率的效應。針對各處理組繪製比率並使數據進行ANOVA Kruskal-Wallis事後檢定。2月齡小鼠係經以下處理：每日兩次

口服媒劑(n=12)；每日兩次口服30 mg/kg化合物1 (n=14)；每日兩次口服媒劑加腹膜內重組型小鼠CCL11 (伊紅趨素-1) (n=15)；或每日兩次口服30 mg/kg化合物1加重組型小鼠CCL11 (n=15)。所示數據為平均 $\pm$ s.e.m.；*P<0.05。

圖10C描繪化合物1對年輕C57B1/6小鼠進入Y形迷宮測試之新穎臂對比熟悉臂之次數比率的效應。針對各處理組繪製比率並使數據進行媒劑與重組型小鼠CCL11處理之間的t-檢定。2月齡小鼠係經以下處理：每日兩次口服媒劑(n=13)；每日兩次口服30 mg/kg化合物1 (n=14)；每日兩次口服媒劑加腹膜內重組型小鼠CCL11 (伊紅趨素-1)(n=15)；或每日兩次口服30 mg/kg化合物1加重組型小鼠CCL11 (n=15)。所示數據為平均 $\pm$ s.e.m.；*P<0.05。

圖11A描繪在巴內斯迷宮測試期間化合物1對年輕C57B1/6小鼠找到目標洞之平均潛伏時間的效應。針對各處理組之各試驗以時間為單位繪製平均潛伏時間。2月齡小鼠係經以下處理：每日兩次口服媒劑(n=13)；每日兩次口服30 mg/kg化合物1 (n=14)；每日兩次口服媒劑加腹膜內重組型小鼠CCL11 (伊紅趨素-1)(n=15)；或每日兩次口服30 mg/kg化合物1加重組型小鼠CCL11 (n=15)。所示數據為平均 $\pm$ s.e.m.。

圖11B描繪在巴內斯迷宮測試期間化合物1對年輕C57B1/6小鼠找到目標洞之潛伏時間的效應。針對各處理組繪製最後三次試驗之平均潛伏時間並使數據進行未配對t-檢定。2月齡小鼠係經以下處理：每日兩次口服媒劑(n=13)；每日兩次口服30 mg/kg化合物1 (n=14)；每日兩次口服媒劑加腹膜內重組型小鼠CCL11 (伊紅趨素-1) (n=15)；或每日兩次口服30 mg/kg化合物1加重組型小鼠CCL11 (n=15)。所示數據為平均 $\pm$ s.e.m.；

* $P < 0.05$ 。

圖12A描繪化合物1對Y形迷宮中之新穎手臂之記憶的效應，藉由進入新穎臂之次數相對於總進入次數。使用每日兩次口服30 mg/kg化合物1或媒劑處理24月齡小鼠。所示數據為平均 $\pm$ s.e.m.；** $P < 0.01$ 。

圖12B描繪化合物1對在Y形迷宮中行進之總距離的效應，該總距離作為自主活動之量度。使用每日兩次口服30 mg/kg化合物1或媒劑處理24月齡小鼠。所示數據為平均 $\pm$ s.e.m.；* $P < 0.05$ 。

圖13A描繪在24月齡小鼠之Y形迷宮測試中化合物1對C57B1/6小鼠進入新穎臂及熟悉臂之進入回合(「訪問次數」)的效應。針對各處理組繪製對各臂之訪問次數並進行配對t-檢定。23月齡小鼠係經媒劑對照或化合物1 BID (每日兩次)皮下給藥持續21天。三週後，使小鼠進行Y形迷宮測試。在緊接開始處理之前，使所有小鼠接受連續5天之50 mg/kg IP BrdU注射。所示數據為平均 $\pm$ s.e.m.；藉由配對Student氏t-檢定新穎臂對比熟悉臂，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ，*** $P < 0.001$ 。

圖13B描繪化合物1對24月齡小鼠進入Y形迷宮測試之新穎臂對比熟悉臂之進入次數比率的效應。針對各處理組繪製比率並使數據進行媒劑與化合物1處理之間的t-檢定。23月齡小鼠係經媒劑對照或化合物1 BID (每日兩次)皮下給藥持續21天。三週後，使小鼠進行Y形迷宮測試。在緊接開始處理之前，使所有小鼠接受連續5天之50 mg/kg IP BrdU注射。所示數據為平均 $\pm$ s.e.m.；藉由Student氏t-檢定與對照比較，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ，*** $P < 0.001$ 。

圖13C描繪化合物1對24月齡C57B1/6小鼠在Y形迷宮測試之新穎臂對比熟悉臂中所花時間之效應。針對各處理組繪製在新穎臂對比熟悉臂中所

花之時間並使數據進行配對t-檢定。23月齡小鼠係經媒劑對照或化合物1 BID (每日兩次)皮下給藥持續21天。三週後，使小鼠進行Y形迷宮測試。在緊接開始處理之前，使所有小鼠接受連續5天之50 mg/kg IP BrdU注射。所示數據為平均 $\pm$ s.e.m.；藉由配對Student氏t-檢定新穎臂對比熟悉臂，* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ ，*** $P<0.001$ 。

圖13D描繪化合物1對24月齡C57B1/6小鼠在Y形迷宮測試之新穎臂對比熟悉臂中所花時間(「持續時間」)之比率的效應。針對各處理組繪製比率並使數據進行t-檢定。23月齡小鼠係經媒劑對照或化合物1 BID (每日兩次)皮下給藥持續21天。三週後，使小鼠進行Y形迷宮測試。在緊接開始處理之前，使所有小鼠接受連續5天之50 mg/kg IP BrdU注射。所示數據為平均 $\pm$ s.e.m.；藉由Student氏t-檢定與對照比較，* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ ，*** $P<0.001$ 。

圖13E描繪化合物1對24月齡C57B1/6小鼠在Y形迷宮測試期間之平均速度的效應。針對各處理組繪製平均速度並使數據進行t-檢定。23月齡小鼠係經媒劑對照或化合物1 BID (每日兩次)皮下給藥持續21天。三週後，使小鼠進行Y形迷宮測試。在緊接開始處理之前，使所有小鼠接受連續5天之50 mg/kg IP BrdU注射。所示數據為平均 $\pm$ s.e.m.；藉由Student氏t-檢定與對照比較，* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ ，*** $P<0.001$ 。

圖14A描繪化合物1對24月齡C57B1/6小鼠在巴內斯迷宮測試中找到目標洞所花之平均時間的效應。針對各處理組繪製平均時間。23月齡小鼠係經媒劑對照或化合物1 BID (每日兩次)皮下給藥持續21天。三週後，使小鼠進行巴內斯迷宮測試。所示數據為平均 $\pm$ s.e.m.；藉由Student氏t-檢定與對照比較，* $P<0.05$ 。

圖14B描繪化合物1對24月齡C57B1/6小鼠在巴內斯迷宮測試中之速度的效應，對各處理組之所有試驗進行平均。23月齡小鼠係經媒劑對照或化合物1 BID (每日兩次)皮下給藥持續21天。三週後，使小鼠進行巴內斯迷宮測試。所示數據為平均 $\pm$ s.e.m.；藉由Student氏t-檢定與對照比較， $*P<0.05$ 。

圖15A描繪化合物1對24月齡C57B1/6小鼠在開放空間測試中行進距離之效應。針對各處理組繪製平均行進距離。23月齡小鼠係經媒劑對照或化合物1 BID (每日兩次)皮下給藥持續21天。三週後，使小鼠進行開放空間測試。所示數據為平均 $\pm$ s.e.m.。

圖15B描繪化合物1對24月齡C57B1/6小鼠在開放空間測試中之速度的效應。針對各處理組繪製小鼠之平均速度。23月齡小鼠係經媒劑對照或化合物1 BID (每日兩次)皮下給藥持續21天。三週後，使小鼠進行開放空間測試。所示數據為平均 $\pm$ s.e.m.。

圖16A描繪化合物1對24月齡C57B1/6小鼠之血漿中之TNF α 細胞介素水平的效應。23月齡小鼠係經媒劑對照或化合物1 BID (每日兩次)皮下給藥持續21天。經化合物1處理之小鼠中之炎症性細胞介素水平傾向於比經媒劑處理之小鼠中之水平更低。

圖16B描繪化合物1對24月齡C57B1/6小鼠之血漿中之IL6細胞介素水平的效應。23月齡小鼠係經媒劑對照或化合物1 BID (每日兩次)皮下給藥持續21天。經化合物1處理之小鼠中之炎症性細胞介素水平傾向於比經媒劑處理之小鼠中之水平更低。

圖16C描繪化合物1對24月齡C57B1/6小鼠之血漿中之IL1 β 細胞介素水平的效應。23月齡小鼠係經媒劑對照或化合物1 BID (每日兩次)皮下給

藥持續21天。經化合物1處理之小鼠中之炎症性細胞介素水平傾向於比經媒劑處理之小鼠中之水平更低。

圖16D描繪化合物1對24月齡C57B1/6小鼠之血漿中之IL5細胞介素水平的效應。23月齡小鼠係經媒劑對照或化合物1 BID (每日兩次)皮下給藥持續21天。經化合物1處理之小鼠中之炎症性細胞介素水平傾向於比經媒劑處理之小鼠中之水平更低。

圖16E描繪化合物1對24月齡C57B1/6小鼠之血漿中之IL17細胞介素水平的效應。23月齡小鼠係經媒劑對照或化合物1 BID (每日兩次)皮下給藥持續21天。經化合物1處理之小鼠中之炎症性細胞介素水平傾向於比經媒劑處理之小鼠中之水平更低。

圖17描繪化合物1對24月齡C57B1/6小鼠中之活化小神經膠質細胞的效應。23月齡小鼠係經媒劑對照或化合物1 BID (每日兩次)皮下給藥持續21天。經化合物1處理之小鼠中之CD68+活化小神經膠質細胞水平傾向於比經媒劑處理之小鼠中之水平更低。

圖18描繪在經對照鹽水或30 mg/kg化合物1 BID SQ處理3週之24月齡C57BI/6小鼠中，化合物1對完全白細胞(WBC)計數中之嗜伊紅血球百分比的作用。化合物1降低血液嗜伊紅血球中之內源性年齡相關的增加。

圖19描繪在經對照鹽水或30 mg/kg化合物1 BID PO處理2週之3月齡無毛小鼠中，化合物1對完全白細胞(WBC)計數中之嗜伊紅血球百分比的作用。化合物1降低噁唑酮誘導之血液嗜伊紅血球的增加。

圖20顯示化合物1在轉棒測試中對運動協調之結果。藉由滲透泵使用化合物1或媒劑之連續輸注處理24月齡C57小鼠持續4週。經處理之小鼠在二項測試中比經媒劑處理之小鼠更成功，*P < 0.05。

圖21顯示化合物1對T形迷宮測試之記憶之結果。藉由滲透泵使用化合物1或媒劑之連續輸注處理24月齡C57小鼠持續4週。經處理之小鼠在二項測試中比經媒劑處理之小鼠更成功，* $P < 0.05$ 。

圖22A顯示化合物1對過夜糞便排出量之結果。藉由滲透泵使用化合物1或媒劑之連續輸注處理24月齡C57小鼠持續4週。量測過夜糞便粒之重量。藉由Student氏t-檢定，經化合物1處理之小鼠與經媒劑處理之小鼠相比具有顯著更低之糞便排出量，* $P < 0.05$ 。

圖22B顯示化合物1對過夜飲水量之結果。藉由滲透泵使用化合物1或媒劑之連續輸注處理24月齡C57小鼠持續4週。量測總過夜飲水量。藉由Student氏t-檢定，經化合物1處理之小鼠與經媒劑處理之小鼠相比飲用顯著更多之水，* $P < 0.05$ 。

圖22C顯示化合物1對過夜攝食量之結果。藉由滲透泵使用化合物1或媒劑之連續輸注處理24月齡C57小鼠持續4週。量測總過夜攝食量。兩組之間總過夜攝食量方面無差別。

圖23描繪化合物1 (Cmpd 1)對經LPS處理及經化合物1處理18天之3月齡小鼠的腦內CD68陽性(CD68+)活化小神經膠質細胞之數量的效應。經化合物1處理之小鼠呈現降低之CD68+免疫反應性，及因此降低之神經膠樣變性。

圖24描繪化合物1在經LPS IP處理4週及經化合物1口服BID (每日兩次)處理1週之3月齡小鼠的開放空間測試中對焦慮的效應。LPS處理增加對開放空間外周之偏好，此指示焦慮增加。化合物1處理減少開放空間中LPS誘發之焦慮。所示數據為平均 $\pm$ s.e.m；藉由Student氏t-檢定，* $P < 0.05$ 。

圖25描繪化合物1對經LPS處理之3月齡C57B1/6小鼠在Y形迷宮測試中進入新穎臂及熟悉臂之進入次數的效應。針對各處理組繪製對各臂之訪問次數並進行配對t-檢定。3月齡小鼠係經媒劑或LPS IP給藥6週，並經媒劑對照或化合物1 BID (每日兩次)口服給藥3週。經化合物1處理之小鼠顯示對新穎臂之顯著偏好，而經媒劑處理之小鼠未顯示。所示數據為平均 $\pm$ s.e.m.；藉由配對Student氏t-檢定新穎臂對比熟悉臂，** $P<0.01$ ，* $P<0.05$ 。

圖26描繪化合物1對來自經LPS及/或化合物1處理之3月齡C57B1/6小鼠的大腦中之IL1 β mRNA的效應。小鼠係經媒劑或LPS IP給藥7週，並經媒劑對照或化合物1 BID (每日兩次)口服給藥4週。收穫組織並從皮質腦組織製備RNA。藉由qPCR量測IL1 β mRNA之水平，並相對於媒劑對照呈現數據。用LPS處理存在IL1 β mRNA水平增加之傾向，且用化合物1處理存在顯著降低之傾向。所示數據為平均 $\pm$ s.e.m；藉由Student氏t-檢定，* $P<0.05$ 。

圖27描繪化合物1對來自經LPS及/或化合物1處理之3月齡C57B1/6小鼠的海馬體中之小神經膠質細胞活化的效應。小鼠係經媒劑或LPS IP給藥7週，並經媒劑對照或化合物1 BID (每日兩次)口服給藥4週。收穫組織，並對腦切片進行針對CD68 (活化小神經膠質細胞之標記物)之免疫組織化學。用LPS處理存在CD68水平增加之傾向，且用化合物1處理存在降低之強烈傾向。所示數據為平均 $\pm$ s.e.m.。

圖28描繪化合物1對來自經LPS及/或化合物1處理之3月齡C57B1/6小鼠的海馬體中之總小神經膠質細胞的效應。小鼠係經媒劑或LPS IP給藥7週，並經媒劑對照或化合物1 BID (每日兩次)口服給藥4週。收穫組織，

並對腦切片進行針對Iba1 (小神經膠質細胞之標記物)之免疫組織化學。用LPS處理使Iba1顯著增加，且用化合物1處理存在降低之傾向。所示數據為平均 $\pm$ s.e.m.；藉由Student氏t-檢定，*** $P < 0.001$ ，* $P < 0.05$ 。

圖29描繪化合物1對來自經LPS及/或化合物1處理之3月齡C57B1/6小鼠的海馬體中之總星狀細胞的效應。小鼠係經媒劑或LPS IP給藥7週，並經媒劑對照或化合物1 BID (每日兩次)口服給藥4週。收穫組織，並對腦切片進行針對GFAP (星狀細胞之標記物)之免疫組織化學。用化合物1處理存在降低之傾向。所示數據為平均 $\pm$ s.e.m.。

圖30A描繪帕金森氏病之小鼠MPTP模型的治療研究時間表。

圖30B總結帕金森氏病之小鼠MPTP模型的行為、生化及組織學終點。

圖31描繪6月齡Line 61突觸核蛋白-過度表現轉殖基因小鼠中之血漿伊紅趨素-1水平。以pg/mL濃度繪製非轉殖基因(NTg)對比轉殖基因(Tg) Line 61突觸核蛋白小鼠中之伊紅趨素-1水平(CCL11)。

圖32總結經媒劑及化合物1處理之突觸核蛋白轉殖基因小鼠模型的行為、生化及組織學終點。

圖33描繪在蛋白質組研究篩選中人類伊紅趨素-1之濃度。在市售之基於親和力的檢定(SomaLogic)中量測人類伊紅趨素-1之相對濃度。繪製來自18、30、45、55及66歲供體各者之血漿樣品。

圖34A描繪化合物1對嗜伊紅血球形狀變化之抑制的效應。與重組型伊紅趨素一起培育來自經化合物1處理之人類的全血以觸發嗜伊紅血球形狀變化。針對血漿化合物1濃度繪製形狀變化之抑制。

圖34B描繪化合物1對CCR3內部化之效應。與重組型伊紅趨素一起培

育來自經化合物1處理之人類的全血以觸發CCR3內部化並用抗CCR3抗體標記。針對血漿化合物1濃度繪製化合物1對CCR3內部化之抑制。

【實施方式】

相關申請案之交互參照

依照35 U.S.C. § 119 (e)，本申請案主張對以下申請日期之優先權：2017年4月5日申請之美國臨時專利申請案號62/482,137；2017年9月20日申請之美國臨時專利申請案號62/560,940；及2018年1月23日申請之美國臨時專利申請案號62/620,921；該等申請案之揭示內容係以引用之方式併入本文中。

本發明之態樣包括治療與老化相關之損傷/神經退化性疾病的方法。與老化相關之損傷可呈多種不同方式表現，例如，呈與老化相關之認知損傷及/或生理損傷，例如，以對身體之中樞或外周器官之損害的形式，諸如但不限於：細胞損傷、組織損傷、器官功能障礙、老化相關壽命縮短及致癌，其中所關注之特定器官及組織包括(但不限於)皮膚、神經元、肌肉、胰臟、腦、腎、肺、胃、腸、脾、心臟、脂肪組織、睪丸、卵巢、子宮、肝臟及骨骼；以減少神經生成之形式，等等。

在一些實施例中，與老化相關之損傷係個體中與老化相關之認知能力的損傷，即，與老化相關之認知損傷。認知能力或「認知」意指心智過程，其包括注意力及集中力、學習複雜任務及概念、記憶(短期及/或長期獲取、保留及檢索新資訊)、資訊處理(處理由五種感官收集之資訊)、視覺空間功能(視覺感知、深度知覺、使用心智影像、臨摹、構造物件或形狀)、產生及理解語言、言語流暢性(詞彙發現)、解決問題、做出決策、及執行功能(計劃及確定優先級)。「認知下降」意指此等能力中之一或多

者進行性下降，例如，記憶力、語言、思維、判斷力等下降。「認知能力損傷」及「認知損傷」意指認知能力相對於健康個體(例如，年齡相匹配之健康個體)或相對於該個體在較早時間點(例如，2週、1個月、2個月、3個月、6個月、1年、2年、5年或10年或更早)之能力降低。與老化相關之認知損傷包括通常與老化相關之認知能力的損傷，包括(例如)與自然老化過程相關之認知損傷，例如，輕度認知損傷(M.C.I.)；及與老化相關病症相關之認知損傷，與老化相關病症即，隨衰老增加而看到增加頻率之病症，例如，神經退化性病狀，諸如阿茲海默氏症、帕金森氏病、路易體癡呆、額顳葉型癡呆、亨丁頓氏症、肌萎縮性側索硬化症、多發性硬化症、青光眼、肌強直性營養不良、血管性癡呆、及其類似者。

「治療」意指至少達成使個體痛苦之與與老化相關的損傷相關之一或多種症狀的改善，其中改善係在廣義上用於係指至少參數量值(例如，與所治療之損傷相關的症狀)之減小。因此，治療亦包括其中完全抑制(例如，阻止其發生)或停止(例如，終止)病理狀況或至少與其相關之症狀，使得成年哺乳動物不再遭受損傷或至少表徵該損傷之症狀的情況。在一些實例中，「治療」及類似者係指獲得所需藥理學及/或生理學效果。該效果就完全或部分預防疾病或其症狀而言可係預防性及/或就部分或完全治癒疾病及/或歸因於該疾病之不良效應而言可係治療性的。「治療」可係個體中疾病之任何治療，且包括：(a)預防個體中疾病發生，該個體可易患該疾病但尚未診斷患有該疾病；(b)抑制該疾病，即，抑制其發展；或(c)緩解該疾病，即，引起該疾病退化。治療可導致多種不同之物理表現形式，例如，調節基因表現、增加神經生成、組織或器官復壯等。在一些實施例中發生正在進行之疾病的治療，其中該治療穩定或減少患者之非所

欲臨床症狀。此等治療可在受影響組織完全喪失功能之前進行。可在疾病之症狀階段期間投與標的療法，且在某些情況下在疾病之症狀階段之後投與。

在其中與老化相關之損傷為與老化相關之認知下降的一些情況下，藉由本發明方法之治療減緩或減少與老化相關之認知下降的進展。換言之，個體之認知能力在藉由所揭示方法之治療之後比在藉由所揭示方法之治療之前或不進行治療下降更緩慢(若下降)。在一些實例中，藉由本發明方法之治療使個體之認知能力穩定。例如，在藉由所揭示方法之治療之後，罹患與老化相關之認知下降的個體之認知下降的進展將停止。舉另一例而言，在藉由所揭示方法之治療之後，預防個體(例如，40歲或更大之個體)的認知下降，該個體被預計將罹患與老化相關之認知下降。換言之，未觀察到(進一步)認知損傷。在一些實例中，藉由本發明方法之治療減輕或逆轉認知損傷，例如，如藉由改良罹患與老化相關之認知下降之個體的認知能力所觀察到。換言之，罹患與老化相關之認知下降之個體的認知能力在藉由所揭示方法之治療之後與其等在藉由所揭示方法之治療之前相比更佳，即，其等在治療後得到改良。在一些實例中，藉由本發明方法之治療消除認知損傷。換言之，在所揭示方法之治療之後，罹患與老化相關之認知下降之個體的認知能力恢復至(例如)其等在該個體大約40歲或更小時之水平，例如，如藉由改良罹患與老化相關之認知下降之個體的認知能力所證明。

在其中與老化相關之損傷為與老化相關之運動損傷或下降的一些情況下，藉由本發明方法之治療減緩或減少與老化相關之運動損傷或下降的進展。換言之，個體之運動能力在藉由所揭示方法之治療之後比在藉由所

揭示方法之治療之前或不進行治療下降更緩慢(若下降)。在一些實例中，藉由本發明方法之治療使個體之運動能力穩定。例如，在藉由所揭示方法之治療之後，罹患與老化相關之運動下降的個體之運動下降的進展將停止。作為另一實例，在藉由所揭示方法之治療之後，預防個體(例如，40歲或更大之個體)的運動下降，該個體被預計將罹患與老化相關之運動下降。換言之，未觀察到(進一步)運動損傷。在一些實例中，藉由本發明方法之治療減輕或逆轉運動損傷，例如，如藉由改良罹患與老化相關之運動下降之個體的運動協調或能力所觀察到。換言之，罹患與老化相關之運動下降之個體的運動能力在藉由所揭示方法之治療之後與其等在藉由所揭示方法之治療之前相比更佳，即，其等在治療後得到改良。在一些實例中，藉由本發明方法之治療消除運動損傷。換言之，在所揭示方法之治療之後，罹患與老化相關之運動下降之個體的運動協調或能力恢復至(例如)其等在該個體大約40歲或更小時之水平，例如，如藉由改良罹患與老化相關之運動下降之個體的運動協調或能力所證明。

在一些實例中，根據該等方法對成年哺乳動物之治療導致中樞器官(例如，中樞神經系統器官，諸如腦、脊髓等)之改變，其中該改變可呈多種不同方式表現，例如，如下文所更詳細描述，包括但不限於分子、結構及/或功能，例如，以增強神經生成之形式。

提供治療由神經退化性疾病引起之功能障礙的方法，該方法包括投與來自下述化學式之化合物。本發明之一實施例包括改良患有腦相關、認知相關或運動疾病之個體中之認知或運動活性的方法，該方法包括投與治療有效量之來自下述化學式的化合物。本發明之其他實施例包括增加患有腦相關或認知相關疾病之個體之神經生成的方法，該方法包括投與治療有

效量之來自下述化學式的化合物。本發明之其他實施例包括舒緩或治療腦相關或認知相關疾病之症狀的方法，該方法包括投與治療有效量之來自下文化學式的化合物。本發明之其他實施例包括舒緩中樞神經系統相關疾病之症狀的方法，該方法包括投與治療有效量之來自下文化學式的主要外周作用劑。本發明之其他實施例包括改良患有年齡相關運動功能障礙之個體中之運動活性的方法，該方法包括投與治療有效量之來自下述化學式的化合物。本發明方法亦可包括監測年齡相關疾病之改良，包括例如，在經診斷患有一或多種此類疾病或功能障礙之個體中改善認知、運動活性、神經生成及其類似者。

本發明之其他實施例包括投與治療有效量之化合物，其中該化合物係呈下述化學式之共晶體或鹽的形式。本發明之其他實施例包括投與治療有效量之化合物，其中該化合物係呈個別光學異構體、個別對映異構體之混合物、外消旋體或對映異構體純化合物的形式。本發明之其他實施例亦包括投與治療有效量之化合物，其中該化合物係呈下文進一步討論之醫藥組合物及調配物的形式。

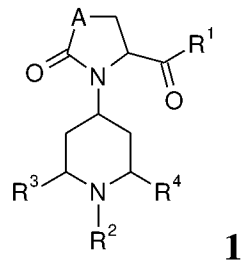
治療老化相關之運動損傷或下降的本發明其他實施例包括抑制伊紅趨素/CCR3途徑之改性劑。此類改性劑不僅包括來自下述化學式之化合物，亦包括其他伊紅趨素及CCR3抑制劑。涵蓋之改性劑以實例方式而非限制地包括：下述化學式之化合物及其他CCR3小分子抑制劑(例如，在例如美國專利第7,705,153號中所述之雙哌啶衍生物，在例如US 7,576,117中所述之環胺衍生物，及在 *Pease JE and Horuk R, Expert Opin Drug Discov* (2014) 9(5):467-83中所述之CCR3拮抗劑，其等全部以全文引用之方式併入本文中)；抗伊紅趨素抗體；抗CCR3抗體；抑制伊紅趨素或

CCR3表現或功能之適體(生產此類適體之方法包括美國專利第5,270,163號、第5,840,867號、第6,180,348號)；抑制伊紅趨素或CCR3之表現或功能的反義寡核苷酸或siRNA (例如在美國專利第6,822,087號中所述)；可溶性CCR3受體蛋白(例如誘餌)；及其類似者。

a. 化合物

本發明方法進一步包括向個體投與下文化合物。在此「化合物」部分中所定義之基團、自由基或部分中，碳原子數通常指明於基團之前，例如，C₁₋₆烷基意指具有1至6個碳原子之烷基基團或自由基。一般而言，就此「化合物」部分中所揭示之含兩個或更多個子基團的基團而言，最後一個命名之基團為基團連接點，例如，「硫烷基」意指式HS-Alk-之單價基團。除非下文另有說明，否則在所有化學式及基團中均假定並達成術語控制之習知定義及習知穩定原子價。

本發明實施例進一步包括向個體投與式**1**化合物，其中



A為CH₂、O或N-C₁₋₆-烷基；

R¹係選自

- NHR^{1.1}、NMeR^{1.1}；
- NHR^{1.2}、NMeR^{1.2}；
- NHCH₂-R^{1.3}；

• NH-C₃₋₆-環烷基，其中視情況一個碳原子係經氮原子置換，其中該環視情況係經選自由C₁₋₆-烷基、O-C₁₋₆-烷基、NHSO₂-苯基、NHCONH-

苯基、鹵素、CN、SO₂-C₁₋₆-烷基、COO-C₁₋₆-烷基組成之群的一或兩個殘基取代；

- C_{9或10}-雙環，其中一或兩個碳原子係經氮原子置換且該環體系係經由氮原子鍵連至式1之基本結構且其中該環體系視情況係經選自由C₁₋₆-烷基、COO-C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-鹵烷基、O-C₁₋₆-烷基、NO₂、鹵素、CN、NHSO₂-C₁₋₆-烷基、甲氧基-苯基組成之群的一或兩個殘基取代；

- 選自NHCH(吡啶基)CH₂COO-C₁₋₆-烷基、NHCH(CH₂O-C₁₋₆-烷基)-苯并咪唑基之基團，視情況經鹵素或CN取代；或

- 1-胺基環戊基，視情況經甲基-噁二唑取代；

R^{1.1}為苯基，視情況經選自由C₁₋₆-烷基、C₂₋₆-烯基、C₂₋₆-炔基、C₁₋₆-鹵烷基、C₁₋₆-伸烷基-OH、C₂₋₆-伸烯基-OH、C₂₋₆-伸炔基-OH、CH₂CON(C₁₋₆-烷基)₂、CH₂NHCONH-C₃₋₆-環烷基、CN、CO-吡啶基、CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}、COO-C₁₋₆-烷基、N(SO₂-C₁₋₆-烷基)(CH₂CON(C₁₋₄-烷基)₂) O-C₁₋₆-烷基、O-吡啶基、SO₂-C₁₋₆-烷基、SO₂-C₁₋₆-伸烷基-OH、SO₂-C₃₋₆-環烷基、SO₂-哌啶基、SO₂NH-C₁₋₆-烷基、SO₂N(C₁₋₆-烷基)₂、鹵素、CN、CO-嗎啉基、CH₂-吡啶基組成之群的一或兩個殘基取代，或視情況經選自由C₁₋₆-烷基、NHC₁₋₆-烷基及=O組成之群之一或兩個殘基取代的雜環；

R^{1.1.1}為H、C₁₋₆-烷基、C₃₋₆-環烷基、C₁₋₆-鹵烷基、CH₂CON(C₁₋₆-烷基)₂、CH₂CO-氮雜環丁基、C₁₋₆-伸烷基-C₃₋₆-環烷基、CH₂-哌喃基、CH₂-四氫呋喃基、CH₂-呋喃基、C₁₋₆-伸烷基-OH或噁二唑基，視情況經C₁₋₆-烷基取代；

R^{1.1.2}為H、C₁₋₆-烷基、SO₂C₁₋₆-烷基；

或 $R^{1.1.1}$ 與 $R^{1.1.2}$ 一起形成四員、五員或六員碳環，視情況含有一個N或O置換該環上之碳原子，視情況經選自由 C_{1-6} -烷基、 C_{1-4} -伸烷基-OH、OH、=O組成之群的一或兩個殘基取代；

或

$R^{1.1}$ 為苯基，其中兩個相鄰殘基一起形成五員或六員碳環芳族或非芳族環，視情況彼此獨立地含有一或兩個N、S或 SO_2 置換該環上之碳原子，其中該環視情況係經 C_{1-4} -烷基或=O取代；

$R^{1.2}$ 係選自

- 雜芳基，視情況經選自由 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基、 C_{2-6} -炔基、 C_{3-6} -環烷基、 CH_2COO-C_{1-6} -烷基、 $CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}$ 、 $COR^{1.2.3}$ 、 $COO-C_{1-6}$ -烷基、 $CONH_2$ 、 $O-C_{1-6}$ -烷基、鹵素、CN、 $SO_2N(C_{1-6}\text{-烷基})_2$ 組成之群的一或兩個殘基取代，或視情況經選自由 C_{1-6} -烷基組成之群之一或兩個殘基取代的雜芳基；

- 雜芳基，視情況經五員或六員碳環非芳族環取代，彼此獨立地含有兩個N、O、S或 SO_2 置換該環上之碳原子；

- 芳族或非芳族 $C_{9\text{或}10}$ -雙環，其中一或兩個碳原子係經N、O或S置換，各視情況經選自由 $N(C_{1-6}\text{-烷基})_2$ 、 $CONH-C_{1-6}$ -烷基、=O組成之群的一或兩個殘基取代；

- 雜環非芳族環，視情況經吡啶基取代；

- 4,5-二氫-萘并[2,1-d]噻唑，視情況經 $NHCO-C_{1-6}$ -烷基取代，

$R^{1.2.1}$ H、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -伸烷基- C_{3-6} -環烷基、 C_{1-4} -伸烷基-苯基、 C_{1-4} -伸烷基-呋喃基、 C_{3-6} -環烷基、 C_{1-4} -伸烷基- $O-C_{1-4}$ -烷基、 C_{1-6} -鹵烷基或五員或六員碳環非芳族環，視情況彼此獨立地含有一或兩個N、O、S

或SO₂置換該環上之碳原子，視情況經4-環丙基甲基-哌嗪基取代

$R^{1.2.2}$ 為H、C₁₋₆-烷基；

$R^{1.2.3}$ 為五員或六員碳環非芳族環，視情況彼此獨立地含有一或兩個N、O、S或SO₂置換該環上之碳原子；

$R^{1.3}$ 係選自苯基、雜芳基或吡啶基，各視情況經選自由C₁₋₆-烷基、C₃₋₆-環烷基、O-C₁₋₆-烷基、O-C₁₋₆-鹵烷基、苯基、雜芳基組成之群的一或兩個殘基取代；

R^2 係選自由C₁₋₆-伸烷基-苯基、C₁₋₆-伸烷基-萘基、及C₁₋₆-伸烷基-雜芳基組成之群；各視情況經選自由C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-鹵烷基、O-C₁₋₆-烷基、O-C₁₋₆-鹵烷基、鹵素組成之群的一個、兩個或三個殘基取代；

R^3 為H、C₁₋₆-烷基；

R^4 為H、C₁₋₆-烷基；

或 R^3 與 R^4 一起形成CH₂-CH₂基團。

本發明之另一實施例進一步包括向個體投與式1化合物(上文)，其中A為CH₂、O或N-C₁₋₄-烷基；

R^1 係選自

- NHR^{1.1}、NMeR^{1.1}；
- NHR^{1.2}、NMeR^{1.2}；
- NHCH₂-R^{1.3}；

$R^{1.1}$ 為苯基，視情況經選自由C₁₋₆-烷基、C₂₋₆-烯基、C₂₋₆-炔基、C₁₋₆-鹵烷基、C₁₋₆-伸烷基-OH、C₂₋₆-伸烯基-OH、C₂₋₆-伸炔基-OH、CH₂CON(C₁₋₆-烷基)₂、CH₂NHCONH-C₃₋₆-環烷基、CN、CO-吡啶基、CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}、COO-C₁₋₆-烷基、N(SO₂-C₁₋₆-烷基)(CH₂CON(C₁₋₄-烷

基)₂) O-C₁₋₆-烷基、O-吡啶基、SO₂-C₁₋₆-烷基、SO₂-C₁₋₆-伸烷基-OH、SO₂-C₃₋₆-環烷基、SO₂-哌啶基、SO₂NH-C₁₋₆-烷基、SO₂N(C₁₋₆-烷基)₂、鹵素、CN、CO-嗎啉基、CH₂-吡啶基組成之群之一或兩個殘基取代，或視情況經選自由C₁₋₆-烷基、NHC₁₋₆-烷基、=O組成之群之一或兩個殘基取代的雜環；

R^{1.1.1}為H、C₁₋₆-烷基、C₃₋₆-環烷基、C₁₋₆-鹵烷基、CH₂CON(C₁₋₆-烷基)₂、CH₂CO-氮雜環丁基、C₁₋₆-伸烷基-C₃₋₆-環烷基、CH₂-哌喃基、CH₂-四氫呋喃基、CH₂-呋喃基、C₁₋₆-伸烷基-OH或噻二唑基，視情況經C₁₋₆-烷基取代；

R^{1.1.2}為H、C₁₋₆-烷基、SO₂C₁₋₆-烷基；

或R^{1.1.1}與R^{1.1.2}一起形成四員、五員或六員碳環，視情況含有一個N或O置換該環上之碳原子，視情況經選自由C₁₋₆-烷基、C₁₋₄-伸烷基-OH、OH、=O組成之群之一或兩個殘基取代；

或

R^{1.1}為苯基，其中兩個相鄰殘基一起形成五員或六員碳環芳族或非芳族環，視情況彼此獨立地含有一或兩個N、S或SO₂置換該環上之碳原子，其中該環視情況係經C₁₋₄-烷基或=O取代；

R^{1.2}係選自

- 雜芳基，視情況經選自由C₁₋₆-烷基、C₂₋₆-烯基、C₂₋₆-炔基、C₃₋₆-環烷基、CH₂COO-C₁₋₆-烷基、CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}、COR^{1.2.3}、COO-C₁₋₆-烷基、CONH₂、O-C₁₋₆-烷基、鹵素、CN、SO₂N(C₁₋₄-烷基)₂組成之群之一或兩個殘基取代，或視情況經選自由C₁₋₆-烷基組成之群之一或兩個殘基取代的雜芳基；

• 雜芳基，視情況經五員或六員碳環非芳族環取代，彼此獨立地含有兩個N、O、S或SO₂置換該環上之碳原子；

$R^{1.2.1}$ 為H、C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-伸烷基-C₃₋₆-環烷基、C₁₋₄-伸烷基-苯基、C₁₋₄-伸烷基-呋喃基、C₃₋₆-環烷基、C₁₋₄-伸烷基-O-C₁₋₄-烷基、C₁₋₆-鹵烷基或五員或六員碳環非芳族環，視情況彼此獨立地含有一或兩個N、O、S或SO₂置換該環上之碳原子，視情況經4-環丙基甲基-哌嗪基取代

$R^{1.2.2}$ 為H、C₁₋₆-烷基；

$R^{1.2.3}$ 為五員或六員碳環非芳族環，視情況彼此獨立地含有一或兩個N、O、S或SO₂置換該環上之碳原子；

$R^{1.3}$ 係選自苯基、雜芳基或吡啶基，各視情況經選自由C₁₋₆-烷基、C₃₋₆-環烷基、O-C₁₋₆-烷基、O-C₁₋₆-鹵烷基、苯基、雜芳基組成之群的一或兩個殘基取代；其中在一些實例中 $R^{1.3}$ 係選自苯基、吡啶基、異噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或噁二唑基，各視情況經選自由C₁₋₆-烷基、C₃₋₆-環烷基、O-C₁₋₆-烷基、O-C₁₋₆-鹵烷基、苯基、吡咯啶基組成之群的一或兩個殘基取代；

R^2 係選自由C₁₋₆-伸烷基-苯基、C₁₋₆-伸烷基-萘基、及C₁₋₆-伸烷基-苯硫基組成之群；各視情況經選自由C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-鹵烷基、O-C₁₋₆-烷基、O-C₁₋₆-鹵烷基、鹵素組成之群的一個、兩個或三個殘基取代；

R^3 為H、C₁₋₄-烷基；

R^4 為H、C₁₋₄-烷基；

或 R^3 與 R^4 一起形成CH₂-CH₂基團。

本發明之另一實施例進一步包括向個體投與式1化合物(上文)，其中A為CH₂、O或N-C₁₋₄-烷基；

R^1 係選自

• $NHR^{1.1}$ 、 $NMeR^{1.1}$ ；

$R^{1.1}$ 為苯基，視情況經選自由 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基、 C_{2-6} -炔基、 C_{1-6} -鹵烷基、 C_{1-6} -伸烷基-OH、 C_{2-6} -伸烯基-OH、 C_{2-6} -伸炔基-OH、 $CH_2CON(C_{1-6}\text{-烷基})_2$ 、 $CH_2NHCONH-C_{3-6}$ -環烷基、CN、CO-吡啶基、 $CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}$ 、 $COO-C_{1-6}$ -烷基、 $N(SO_2-C_{1-6}\text{-烷基})(CH_2CON(C_{1-4}\text{-烷基})_2)$ O- C_{1-6} -烷基、O-吡啶基、 SO_2-C_{1-6} -烷基、 SO_2-C_{1-6} -伸烷基-OH、 SO_2-C_{3-6} -環烷基、 SO_2 -哌啶基、 SO_2NH-C_{1-6} -烷基、 $SO_2N(C_{1-6}\text{-烷基})_2$ 、鹵素、CN、CO-嗎啉基、 CH_2 -吡啶基組成之群之一或兩個殘基取代，或視情況經選自由 C_{1-6} -烷基、 NHC_{1-6} -烷基、 $=O$ 組成之群之一或兩個殘基取代的雜環；

$R^{1.1.1}$ 為H、 C_{1-6} -烷基、 C_{3-6} -環烷基、 C_{1-6} -鹵烷基、 $CH_2CON(C_{1-6}\text{-烷基})_2$ 、 CH_2CO -氮雜環丁基、 C_{1-6} -伸烷基- C_{3-6} -環烷基、 CH_2 -哌喃基、 CH_2 -四氫呋喃基、 CH_2 -呋喃基、 C_{1-6} -伸烷基-OH或噻二唑基，視情況經 C_{1-6} -烷基取代；

$R^{1.1.2}$ 為H、 C_{1-6} -烷基、 SO_2C_{1-6} -烷基；

或 $R^{1.1.1}$ 與 $R^{1.1.2}$ 一起形成四員、五員或六員碳環，視情況含有一個N或O置換該環上之碳原子，視情況經選自由 C_{1-6} -烷基、 C_{1-4} -伸烷基-OH、OH、 $=O$ 組成之群之一或兩個殘基取代；

或

$R^{1.1}$ 為苯基，其中兩個相鄰殘基一起形成五員或六員碳環芳族或非芳族環，視情況彼此獨立地含有一或兩個N、S或 SO_2 置換該環上之碳原子，其中該環視情況係經 C_{1-4} -烷基或 $=O$ 取代；

R^2 係選自由 C_{1-6} -伸烷基-苯基、 C_{1-6} -伸烷基-萘基、及 C_{1-6} -伸烷基-苯硫基組成之群；各視情況經選自由 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -鹵烷基、 $O-C_{1-6}$ -烷基、 $O-C_{1-6}$ -鹵烷基、鹵素組成之群的一個、兩個或三個殘基取代；

R^3 為H、 C_{1-4} -烷基；

R^4 為H、 C_{1-4} -烷基；

或 R^3 與 R^4 一起形成 CH_2-CH_2 基團。

本發明之另一實施例進一步包括向個體投與式1化合物，其中

A為 CH_2 、O或 $N-C_{1-4}$ -烷基；

R^1 係選自

- $NHR^{1.2}$ 、 $NMeR^{1.2}$ ；

$R^{1.2}$ 係選自

- 雜芳基，視情況經選自由 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基、 C_{2-6} -炔基、 C_{3-6} -環烷基、 CH_2COO-C_{1-6} -烷基、 $CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}$ 、 $COR^{1.2.3}$ 、 $COO-C_{1-6}$ -烷基、 $CONH_2$ 、 $O-C_{1-6}$ -烷基、鹵素、CN、 $SO_2N(C_{1-4}-烷基)_2$ 組成之群之一或兩個殘基取代，或視情況經選自由 C_{1-6} -烷基組成之群之一或兩個殘基取代的雜芳基；

- 雜芳基，視情況經五員或六員碳環非芳族環取代，彼此獨立地含有兩個N、O、S或 SO_2 置換該環上之碳原子；

- 苯并噻唑基、吡啶基、二氫-吡啶基、二氫茛基、四氫-喹啉基，各視情況經選自由 $N(C_{1-6}-烷基)_2$ 、 $CONH-C_{1-6}$ -烷基、 $=O$ 組成之群之一或兩個殘基取代；

- 哌啶基，視情況經吡啶基取代；

- 4,5-二氫-萘并[2,1-d]噻唑，視情況經 $NHCO-C_{1-6}$ -烷基取代，

$R^{1.2.1}$ H、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -伸烷基- C_{3-6} -環烷基、 C_{1-4} -伸烷基-苯基、 C_{1-4} -伸烷基-呋喃基、 C_{3-6} -環烷基、 C_{1-4} -伸烷基-O- C_{1-4} -烷基、 C_{1-6} -鹵烷基或五員或六員碳環非芳族環，視情況彼此獨立地含有一或兩個N、O、S或 SO_2 置換該環上之碳原子，視情況經4-環丙基甲基-哌嗪基取代

$R^{1.2.2}$ 為H、 C_{1-6} -烷基；

$R^{1.2.3}$ 為五員或六員碳環非芳族環，視情況彼此獨立地含有一或兩個N、O、S或 SO_2 置換該環上之碳原子；

R^2 係選自由 C_{1-6} -伸烷基-苯基、 C_{1-6} -伸烷基-萘基、及 C_{1-6} -伸烷基-苯硫基組成之群；各視情況經選自由 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -鹵烷基、O- C_{1-6} -烷基、O- C_{1-6} -鹵烷基、鹵素組成之群的一個、兩個或三個殘基取代；

R^3 為H、 C_{1-4} -烷基；

R^4 為H、 C_{1-4} -烷基；

或 R^3 與 R^4 一起形成 CH_2-CH_2 基團。

本發明之另一實施例進一步包括向個體投與式1化合物(上文)，其中

A 為 CH_2 、O或N- C_{1-4} -烷基；

R^1 係選自

- $NHR^{1.2}$ 、 $NMeR^{1.2}$ ；

$R^{1.2}$ 係選自

- 雜芳基，視情況經選自由 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基、 C_{2-6} -炔基、 C_{3-6} -環烷基、 CH_2COO-C_{1-6} -烷基、 $CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}$ 、 $COR^{1.2.3}$ 、 $COO-C_{1-6}$ -烷基、 $CONH_2$ 、O- C_{1-6} -烷基、鹵素、CN、 $SO_2N(C_{1-4}-烷基)_2$ 組成之群之一或兩個殘基取代，或視情況經選自由 C_{1-6} -烷基組成之群之一或兩個殘基取代的雜芳基；

• 雜芳基，視情況經五員或六員碳環非芳族環取代，彼此獨立地含有兩個N、O、S或SO₂置換該環上之碳原子；

$R^{1.2.1}$ 為H、C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-伸烷基-C₃₋₆-環烷基、C₁₋₄-伸烷基-苯基、C₁₋₄-伸烷基-呋喃基、C₃₋₆-環烷基、C₁₋₄-伸烷基-O-C₁₋₄-烷基、C₁₋₆-鹵烷基或五員或六員碳環非芳族環，視情況彼此獨立地含有一或兩個N、O、S或SO₂置換該環上之碳原子，視情況經4-環丙基甲基-哌嗪基取代；

$R^{1.2.2}$ 為H、C₁₋₆-烷基；

$R^{1.2.3}$ 為五員或六員碳環非芳族環，視情況彼此獨立地含有一或兩個N、O、S或SO₂置換該環上之碳原子；

R^2 係選自由C₁₋₆-伸烷基-苯基、C₁₋₆-伸烷基-萘基、及C₁₋₆-伸烷基-苯硫基組成之群；各視情況經選自由C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-鹵烷基、O-C₁₋₆-烷基、O-C₁₋₆-鹵烷基、鹵素組成之群的一個、兩個或三個殘基取代；

R^3 為H、C₁₋₄-烷基；

R^4 為H、C₁₋₄-烷基；

或 R^3 與 R^4 一起形成CH₂-CH₂基團。

本發明之另一實施例進一步包括向個體投與式1化合物，其中

A為CH₂、O或N-C₁₋₄-烷基；

R^1 係選自

• NHCH₂- $R^{1.3}$ ；

$R^{1.3}$ 係選自苯基、吡唑基、異噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基或噁二唑基，各視情況經選自由C₁₋₆-烷基、C₃₋₆-環烷基、O-C₁₋₆-烷基、O-C₁₋₆-鹵烷基、苯基、吡咯啶基組成之群的一或兩個殘基取代；

R^2 係選自由C₁₋₆-伸烷基-苯基、C₁₋₆-伸烷基-萘基、及C₁₋₆-伸烷基-苯

硫基組成之群；各視情況經選自由C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-鹵烷基、O-C₁₋₆-烷基、O-C₁₋₆-鹵烷基、鹵素組成之群的一個、兩個或三個殘基取代；

R³為H、C₁₋₄-烷基；

R⁴為H、C₁₋₄-烷基；

或**R³**與**R⁴**一起形成CH₂-CH₂基團。

本發明之另一實施例進一步包括向個體投與式1化合物，其中

A為CH₂、O或N-C₁₋₄-烷基；

R¹係選自

- NHR^{1.1}、NMeR^{1.1}；

- NHR^{1.2}、NMeR^{1.2}；

- NHCH₂-R^{1.3}；

- NH-C₃₋₆-環烷基，其中視情況一個碳原子係經氮原子置換，其中該環視情況係經選自由C₁₋₆-烷基、O-C₁₋₆-烷基、NHSO₂-苯基、NHCONH-苯基、鹵素、CN、SO₂-C₁₋₆-烷基、COO-C₁₋₆-烷基組成之群的一或兩個殘基取代；

- C_{9或10}-雙環，其中一或兩個碳原子係經氮原子置換且該環體系係經由氮原子鍵連至式1之基本結構且其中該環體系視情況係經選自由C₁₋₆-烷基、COO-C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-鹵烷基、O-C₁₋₆-烷基、NO₂、鹵素、CN、NHSO₂-C₁₋₆-烷基、間甲氧基苯基組成之群的一或兩個殘基取代；

- 選自NHCH(吡啶基)CH₂COO-C₁₋₆-烷基、NHCH(CH₂O-C₁₋₆-烷基)-苯并咪唑基之基團，視情況經Cl取代；或

- 1-胺基環戊基，視情況經甲基-噁二唑基取代；

R^{1.1}為苯基，視情況經選自由C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-鹵烷基、CH₂CON(C₁₋₆-

烷基)₂、CH₂NHCONH-C₃₋₆-環烷基、CN、CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}、COO-C₁₋₆-烷基、O-C₁₋₆-烷基、SO₂-C₁₋₆-烷基、SO₂-C₁₋₆-伸烷基-OH、SO₂-C₃₋₆-環烷基、SO₂-哌啶基、SO₂NH-C₁₋₆-烷基、SO₂N(C₁₋₆-烷基)₂、鹵素、CN、CO-嗎啉基、CH₂-吡啶基組成之群的一或兩個殘基取代，或視情況經選自由C₁₋₆-烷基、NHC₁₋₆-烷基、=O組成之群之一或兩個殘基取代的雜環；

R^{1.1.1}為H、C₁₋₆-烷基、C₃₋₆-環烷基、C₁₋₆-鹵烷基、CH₂CON(C₁₋₆-烷基)₂、CH₂CO-氮雜環丁基、C₁₋₆-伸烷基-C₃₋₆-環烷基、CH₂-哌喃基、CH₂-四氫呋喃基、CH₂-呋喃基、C₁₋₆-伸烷基-OH或噻二唑基，視情況經C₁₋₆-烷基取代；

R^{1.1.2}為H、C₁₋₆-烷基、SO₂C₁₋₆-烷基；

或R^{1.1.1}與R^{1.1.2}一起形成四員、五員或六員碳環，視情況含有一個O置換該環上之碳原子，視情況經選自由CH₂OH組成之群的一或兩個殘基取代

R^{1.2}係選自

- 雜芳基，視情況經選自由C₁₋₆-烷基、C₃₋₆-環烷基、CH₂COO-C₁₋₆-烷基、CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}、COO-C₁₋₆-烷基、CONH₂、O-C₁₋₆-烷基、鹵素、CN、CO-吡咯啶基、CO-嗎啉基組成之群的一或兩個殘基取代，或視情況經選自由C₁₋₆-烷基組成之群之一或兩個殘基取代的雜芳基；

- 苯并噻唑基、吡啶基、二氫-吡啶基、二氫茛基、四氫-喹啉基，各視情況經選自由N(C₁₋₆-烷基)₂、CONH-C₁₋₆-烷基、=O組成之群的一或兩個殘基取代；

- 哌啶基，視情況經吡啶基取代；

- 4,5-二氫-萘并[2,1-d]噻唑，視情況經NHCO-C₁₋₆-烷基取代，

$R^{1.2.1}$ 為H、 C_{1-6} -烷基；

$R^{1.2.2}$ 為H、 C_{1-6} -烷基；

$R^{1.3}$ 係選自苯基、吡唑基、異噁唑基、嘧啶基、吡啶基或噁二唑基，各視情況經選自由 C_{1-6} -烷基、 C_{3-6} -環烷基、O- C_{1-6} -烷基、O- C_{1-6} -鹵烷基組成之群的一或兩個殘基取代；

R^2 係選自 C_{1-6} -伸烷基-苯基或 C_{1-6} -伸烷基-萘基，二者均視情況經選自由 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -鹵烷基、O- C_{1-6} -烷基、O- C_{1-6} -鹵烷基、鹵素組成之群的一或兩個殘基取代；或 CH_2 -苯硫基，視情況經選自由鹵素組成之群的一或兩個殘基取代；

R^3 為H、 C_{1-4} -烷基；

R^4 為H、 C_{1-4} -烷基；

或 R^3 與 R^4 一起形成 CH_2-CH_2 基團。

本發明之另一實施例進一步包括向個體投與式1化合物，其中

A 為 CH_2 、O或NMe；

R^1 係選自

- $NHR^{1.1}$ 、 $NMeR^{1.1}$ ；
- $NHR^{1.2}$ 、 $NMeR^{1.2}$ ；
- $NHCH_2-R^{1.3}$ ；
- NH-環己基，視情況經選自由 C_{1-4} -烷基、 $NHSO_2$ -苯基、 $NHCONH$ -苯基、鹵素組成之群的一或兩個殘基取代；
- NH-吡咯啶基，視情況經選自由 SO_2-C_{1-4} -烷基、 $COO-C_{1-4}$ -烷基組成之群的一或兩個殘基取代；
- 哌啶基，視情況經選自由 $NHSO_2-C_{1-4}$ -烷基、間甲氧基苯基組成之

群的一或兩個殘基取代；

- 二氫-吡啶基、二氫-異吡啶基、四氫-噻啉基或四氫-異噻啉基，視情況經選自由 C_{1-4} -烷基、 $COO-C_{1-4}$ -烷基、 C_{1-4} -鹵烷基、 $O-C_{1-4}$ -烷基、 NO_2 、鹵素組成之群的一或兩個殘基取代；

- 選自 $NHCH$ (吡啶基) CH_2COO-C_{1-4} -烷基、 $NHCH(CH_2O-C_{1-4}$ -烷基)-苯并咪唑基之基團，視情況經 Cl 取代；或

- 1-胺基環戊基，視情況經甲基-噁二唑基取代；

$R^{1.1}$ 為苯基，視情況經選自由 C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -鹵烷基、 $CH_2CON(C_{1-4}$ -烷基) $_2$ 、 $CH_2NHCONH-C_{3-6}$ -環烷基、 CN 、 $CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}$ 、 $COO-C_{1-4}$ -烷基、 $O-C_{1-4}$ -烷基、 SO_2-C_{1-4} -烷基、 SO_2-C_{1-4} -伸烷基-OH、 SO_2-C_{3-6} -環烷基、 SO_2 -哌啶基、 SO_2NH-C_{1-4} -烷基、 $SO_2N(C_{1-4}$ -烷基) $_2$ 、鹵素、 CO -嗎啉基、 CH_2 -吡啶基組成之群的一或兩個殘基取代，或咪唑啉基、哌啶基、氧氮雜環己烷基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基，各視情況經選自由 C_{1-4} -烷基、 NHC_{1-4} -烷基、 $=O$ 組成之群的一或兩個殘基取代；

$R^{1.1.1}$ 為 H 、 C_{1-6} -烷基、 C_{3-6} -環烷基、 C_{1-4} -鹵烷基、 $CH_2CON(C_{1-4}$ -烷基) $_2$ 、 CH_2CO -氮雜環丁基、 C_{1-4} -伸烷基- C_{3-6} -環烷基、 CH_2 -哌喃基、 CH_2 -四氫呋喃基、 CH_2 -呋喃基、 C_{1-4} -伸烷基-OH或噻二唑基，視情況經 C_{1-4} -烷基取代；

$R^{1.1.2}$ 為 H 、 C_{1-4} -烷基、 SO_2C_{1-4} -烷基；

或 $R^{1.1.1}$ 與 $R^{1.1.2}$ 一起形成四員、五員或六員碳環，視情況含有一個 O 置換該環上之碳原子，視情況經選自由 CH_2OH 組成之群的一或兩個殘基取代

$R^{1.2}$ 係選自

• 吡啶基、噻嗪基、吡咯基、吡唑基、異噁唑基、噻唑基、噻二唑基，視情況經選自由 C_{1-4} -烷基、 C_{3-6} -環烷基、 CH_2COO-C_{1-4} -烷基、 $CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}$ 、 $COO-C_{1-4}$ -烷基、 $CONH_2$ 、 $O-C_{1-4}$ -烷基、鹵素、 CO -吡咯啶基、 CO -嗎啉基組成之群的一或兩個殘基取代，或吡唑基、三唑基、四唑基、異噁唑基、噁二唑基，各視情況經選自由 C_{1-4} -烷基組成之群的一或兩個殘基取代；

• 苯并噻唑基、吲唑基、二氫-吲哚基、二氫茛基、四氫-喹啉基，各視情況經選自由 $N(C_{1-4}\text{-烷基})_2$ 、 $CONH-C_{1-4}$ -烷基、 $=O$ 組成之群的一或兩個殘基取代；

• 哌啶基，視情況經吡啶基取代；

• 4,5-二氫-萘并[2,1-d]噻唑，視情況經 $NHCO-C_{1-4}$ -烷基取代，

$R^{1.2.1}$ 為H、 C_{1-4} -烷基；

$R^{1.2.2}$ 為H、 C_{1-4} -烷基；

$R^{1.3}$ 係選自苯基、吡唑基、異噁唑基、嘧啶基、吲哚基或噁二唑基，各視情況經選自由 C_{1-4} -烷基、 C_{3-6} -環烷基、 $O-C_{1-4}$ -烷基、 $O-C_{1-4}$ -鹵烷基組成之群的一或兩個殘基取代；

R^2 係選自 C_{1-6} -伸烷基-苯基或 C_{1-6} -伸烷基-萘基，二者均視情況經選自由 C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -鹵烷基、 $O-C_{1-4}$ -鹵烷基、鹵素組成之群的一或兩個殘基取代；或 CH_2 -苯硫基，視情況經選自由鹵素組成之群的一或兩個殘基取代；

R^3 為H；

R^4 為H；

或 R^3 與 R^4 一起形成 CH_2-CH_2 基團。

本發明之另一實施例進一步包括向個體投與式1化合物，其中

A為 CH_2 、O或NMe；

R^1 係選自

- $NHR^{1.1}$ 、 $NMeR^{1.1}$ ；
- $NHR^{1.2}$ 、 $NMeR^{1.2}$ ；
- $NHCH_2-R^{1.3}$ ；
- NH-哌啶基，視情況經吡啶基取代；
- NH-環己基，視情況經選自由t-Bu、 $NHSO_2$ -苯基、 $NHCONH$ -苯基、F組成之群的一或兩個殘基取代；
- NH-吡咯啶基，視情況經選自由 SO_2Me 、 $COO-t-Bu$ 組成之群的一或兩個殘基取代；
- 哌啶基，視情況經選自由 $NHSO_2-n-Bu$ 、間甲氧基苯基組成之群的一或兩個殘基取代；
- 二氫-吡啶基、二氫-異吡啶基、四氫-喹啉基或四氫-異喹啉基，視情況經選自由Me、 $COOMe$ 、 CF_3 、OMe、 NO_2 、F、Br組成之群的一或兩個殘基取代；
- 選自 $NHCH(吡啶基)CH_2COOMe$ 、 $NHCH(CH_2OMe)$ -苯并咪唑基之群，視情況經Cl取代；或
- 1-胺基環戊基，視情況經甲基-噁二唑基取代；

$R^{1.1}$ 為苯基，視情況經選自由Me、Et、t-Bu、 CF_3 、 CH_2CONMe_2 、 $CH_2NHCONH$ -環己基、CN、 $CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}$ 、 $COOMe$ 、 $COOEt$ 、OMe、 SO_2Me 、 $SO_2CH_2CH_2OH$ 、 SO_2Et 、 SO_2 -環丙基、 SO_2 -哌啶基、

SO₂NHEt、SO₂NMeEt、F、Cl、CO-嗎啉基、CH₂-吡啶基組成之群的一或兩個殘基取代，或咪唑啉基、哌啶基、氧氮雜環己烷基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基，各視情況經選自由Me、NHMe、=O組成之群的一或兩個殘基取代；

R^{1.1.1}為H、Me、Et、t-Bu、i-Pr、環丙基、CH₂-i-Pr、CH₂-t-Bu、CH(CH₃)CH₂CH₃、CH₂CHF₂、CH₂CONMe₂、CH₂CO-氮雜環丁基、CH₂-環丙基、CH₂-環丁基、CH₂-哌喃基、CH₂-四氫呋喃基、CH₂-呋喃基、CH₂CH₂OH或噻二唑基，視情況經Me取代；

R^{1.1.2}為H、Me、Et、SO₂Me、SO₂Et

或R^{1.1.1}與R^{1.1.2}一起形成四員、五員或六員碳環，視情況含有一個O置換該環上之碳原子，視情況經選自由CH₂OH組成之群的一或兩個殘基取代

R^{1.2}係選自

- 吡啶基、吡咯基、吡唑基、異噁唑基、噻唑基、噻二唑基，視情況經選自由Me、Et、Pr、Bu、環丙基、CH₂COOEt、CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}、COOMe、COOEt、CONH₂、OMe、Cl、Br、CO-吡咯啉基、CO-嗎啉基組成之群的一或兩個殘基取代，或吡唑基、三唑基、四唑基、異噁唑基、噁二唑基，各視情況經Me取代；

- 苯并噻唑基、吲唑基、二氫-吲哚基、二氫茛基、四氫-喹啉基，各視情況經選自由NMe₂、CONHMe、=O組成之群的一或兩個殘基取代；

- 4,5-二氫-萘并[2,1-d]噻唑，視情況經NHCOMe取代，

R^{1.2.1}為H、Me；

R^{1.2.2}為H、Me；

$R^{1.3}$ 係選自苯基、吡唑基、異噁唑基、嘧啶基、吡啶基或噁二唑基，各視情況經選自由Me、Et、Pr、環戊基、OMe、OCHF₂組成之群的一或兩個殘基取代；

R^2 係選自CH₂-苯基或CH₂-萘基，二者均視情況經選自由CH₃、CF₃、OCF₃、F、Cl、Br、Et組成之群的一或兩個殘基取代；或CH₂-苯硫基，視情況經選自由Cl、Br組成之群的一或兩個殘基取代；

R^3 為H；

R^4 為H；

或 R^3 與 R^4 一起形成CH₂-CH₂基團。

本發明之另一實施例進一步包括向個體投與式1化合物，其中

A為CH₂、O或NMe；

R^1 係選自

- NHR^{1.1}
- NHR^{1.2}，

$R^{1.1}$ 為苯基，視情況經選自由Me、Et、Pr、Bu、CF₃、CH₂CONMe₂、CH₂NHCONH-環己基、CN、CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}、COOMe、COOEt、OMe、SO₂Me、SO₂CH₂CH₂OH、SO₂Et、SO₂-環丙基、SO₂-哌啶基、SO₂NHEt、SO₂NMeEt、F、Cl、CO-嗎啉基、CH₂-吡啶基組成之群的一或兩個殘基取代，或咪唑啶基、哌啶基、氧氮雜環己烷基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基，各視情況經選自由Me、NHMe、=O組成之群的一或兩個殘基取代；

$R^{1.1.1}$ 為H、Me、Et、t-Bu、i-Pr、環丙基、CH₂-i-Pr、CH₂-t-Bu、CH(CH₃)CH₂CH₃、CH₂CHF₂、CH₂CONMe₂、CH₂CO-氮雜環丁基、

CH₂-環丙基、CH₂-環丁基、CH₂-哌喃基、CH₂-四氫呋喃基、CH₂-呋喃基、CH₂CH₂OH或噻二唑基，視情況經Me取代；

$R^{1.1.2}$ 為H、Me、Et、SO₂Me、SO₂Et

或 $R^{1.1.1}$ 與 $R^{1.1.2}$ 一起形成四員、五員或六員碳環，視情況含有一個O置換該環上之碳原子，視情況經選自由CH₂OH組成之群的一或兩個殘基取代

$R^{1.2}$ 係選自

- 吡啶基、吡咯基、吡唑基、異噁唑基、噻唑基、噻二唑基，視情況經選自由Me、Et、Pr、Bu、環丙基、CH₂COOEt、CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}、COOMe、COOEt、CONH₂、OMe、Cl、Br、CO-吡咯啶基、CO-嗎啉基組成之群的一或兩個殘基取代，或吡唑基、三唑基、四唑基、異噁唑基、噻二唑基，各視情況經Me取代；

- 苯并噻唑基、吲唑基、二氫-吲哚基、二氫茛基、四氫-喹啉基，各視情況經選自由NMe₂、CONHMe、=O組成之群的一或兩個殘基取代；

- 4,5-二氫-萘并[2,1-d]噻唑，視情況經NHCOMe取代，

$R^{1.2.1}$ 為H、Me；

$R^{1.2.2}$ 為H、Me；

R^2 係選自CH₂-苯基或CH₂-萘基，二者均視情況經選自由CH₃、CF₃、OCF₃、F、Cl、Br、Et組成之群的一或兩個殘基取代

R^3 為H；

R^4 為H。

本發明之另一實施例進一步包括向個體投與式1化合物，其中

A為CH₂、O或NMe；

$R^{1.1}$ 係自

- $NHR^{1.1}$ 、 $NMeR^{1.1}$ ；
- $NHR^{1.2}$ 、 $NMeR^{1.2}$ ；
- $NHCH_2-R^{1.3}$ ；

$R^{1.1}$ 為 苯 基 ， 視 情 況 經 選 自 由 Me 、 Et 、 Pr 、 Bu 、 CF_3 、 CH_2CONMe_2 、 $CH_2NHCONH$ -環己基、CN、 $CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}$ 、 $COOMe$ 、 $COOEt$ 、 OMe 、 SO_2Me 、 $SO_2CH_2CH_2OH$ 、 SO_2Et 、 SO_2 -環丙基、 SO_2 -哌啶基、 SO_2NHEt 、 SO_2NMeEt 、F、Cl、CO-嗎啉基、 CH_2 -吡啶基組成之群的一或兩個殘基取代，或咪唑啶基、哌啶基、氧氮雜環己烷基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基，各視情況經選自由Me、 $NHMe$ 、 $=O$ 組成之群的一或兩個殘基取代；

$R^{1.1.1}$ 為 H 、 Me 、 Et 、 Pr 、 Bu 、 環 丙 基 、 CH_2-Pr 、 CH_2-Bu 、 $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 CH_2CHF_2 、 CH_2CONMe_2 、 CH_2CO -氮雜環丁基、 CH_2 -環丙基、 CH_2 -環丁基、 CH_2 -哌喃基、 CH_2 -四氫呋喃基、 CH_2 -呋喃基、 CH_2CH_2OH 或噻二唑基，視情況經Me取代；

$R^{1.1.2}$ 為H、Me、Et、 SO_2Me 、 SO_2Et

或 $R^{1.1.1}$ 與 $R^{1.1.2}$ 一起形成四員、五員或六員碳環，視情況含有一個O置換該環上之碳原子，視情況經選自由 CH_2OH 組成之群的一或兩個殘基取代

$R^{1.2}$ 係選自

• 吡啶基、吡咯基、吡唑基、異噁唑基、噻唑基、噻二唑基，視情況經選自由Me、Et、Pr、Bu、環丙基、 CH_2COOEt 、 $CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}$ 、 $COOMe$ 、 $COOEt$ 、 $CONH_2$ 、 OMe 、Cl、Br、CO-吡咯啶基、CO-嗎啉基

組成之群的一或兩個殘基取代，或吡唑基、三唑基、四唑基、異噁唑基、噁二唑基，各視情況經Me取代；

- 苯并噻唑基、吡唑基、二氫-吡啶基、二氫茛基、四氫-喹啉基，各視情況經選自由NMe₂、CONHMe、=O組成之群的一或兩個殘基取代；

- 4,5-二氫-萘并[2,1-d]噻唑，視情況經NHCOMe取代，

R^{1.2.1}為H、Me；

R^{1.2.2}為H、Me；

R^{1.3}係選自苯基、吡唑基、異噁唑基、嘧啶基、吡啶基或噁二唑基，各視情況經選自由Me、Et、Pr、環戊基、OMe、OCHF₂組成之群的一或兩個殘基取代；

R²係選自CH₂-苯基或CH₂-萘基，二者均視情況經選自由CH₃、CF₃、OCF₃、F、Cl、Br、Et組成之群的一或兩個殘基取代；或CH₂-苯硫基，視情況經選自由Cl、Br組成之群的一或兩個殘基取代；

R³為H；

R⁴為H；

或R³與R⁴一起形成CH₂-CH₂基團。

本發明之另一實施例進一步包括向個體投與式1化合物，其中

A為CH₂、O或NMe；

R¹係選自

- NHR^{1.1}、NMeR^{1.1}；

R^{1.1}為苯基，視情況經選自由Me、Et、t-Bu、CF₃、CH₂CONMe₂、CH₂NHCONH-環己基、CN、CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}、COOMe、COOEt、OMe、SO₂Me、SO₂CH₂CH₂OH、SO₂Et、SO₂-環丙基、SO₂-哌啶基、

SO₂NHEt、SO₂NMeEt、F、Cl、CO-嗎啉基、CH₂-吡啶基組成之群的一或兩個殘基取代，或咪唑啉基、哌啶基、氧氮雜環己烷基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基，各視情況經選自由Me、NHMe、=O組成之群的一或兩個殘基取代；

R^{1.1.1} 為 H、Me、Et、Bu、Pr、環丙基、CH₂-Pr、CH₂-Bu、CH(CH₃)CH₂CH₃、CH₂CHF₂、CH₂CONMe₂、CH₂CO-氮雜環丁基、CH₂-環丙基、CH₂-環丁基、CH₂-哌喃基、CH₂-四氫呋喃基、CH₂-呋喃基、CH₂CH₂OH或噻二唑基，視情況經Me取代；

R^{1.1.2} 為 H、Me、Et、SO₂Me、SO₂Et

或R^{1.1.1}與R^{1.1.2}一起形成四員、五員或六員碳環，視情況含有一個O置換該環上之碳原子，視情況經選自由CH₂OH組成之群的一或兩個殘基取代；

R²係選自CH₂-苯基或CH₂-萘基，二者均視情況經選自由CH₃、CF₃、OCF₃、F、Cl、Br、Et組成之群的一或兩個殘基取代；或CH₂-苯硫基，視情況經選自由Cl、Br組成之群的一或兩個殘基取代；

R³為H；

R⁴為H；

或R³與R⁴一起形成CH₂-CH₂基團。

本發明之另一實施例進一步包括向個體投與式1化合物，其中

A為CH₂、O或NMe；

R¹係選自

• NHR^{1.1}、NMeR^{1.1}；

R^{1.1}為苯基，視情況經選自由Me、Et、t-Bu、CF₃、CH₂CONMe₂、

CH₂NHCONH- 環己基、CN、CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}、COOMe、COOEt、OMe、SO₂Me、SO₂CH₂CH₂OH、SO₂Et、SO₂-環丙基、SO₂-哌啶基、SO₂NHEt、SO₂NMeEt、F、Cl、CO-嗎啉基、CH₂-吡啶基組成之群的一或兩個殘基取代，或咪唑啶基、哌啶基、氧氮雜環己烷基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基，各視情況經選自由Me、NHMe、=O組成之群的一或兩個殘基取代；

R^{1.1.1} 為 H、Me、Et、Bu、Pr、環丙基、CH₂-Pr、CH₂-Bu、CH(CH₃)CH₂CH₃、CH₂CHF₂、CH₂CONMe₂、CH₂CO-氮雜環丁基、CH₂-環丙基、CH₂-環丁基、CH₂-哌喃基、CH₂-四氫呋喃基、CH₂-呋喃基、CH₂CH₂OH或噻二唑基，視情況經Me取代；

R^{1.1.2} 為 H、Me、Et、SO₂Me、SO₂Et

或R^{1.1.1}與R^{1.1.2}一起形成四員、五員或六員碳環，視情況含有一個O置換該環上之碳原子，視情況經選自由CH₂OH組成之群的一或兩個殘基取代；

R²係如下文所示之表1中所定義；

R³為H；

R⁴為H。

本發明之另一實施例進一步包括向個體投與式1化合物，其中

A為CH₂、O或NMe；

R¹係選自

• NHR^{1.1}、NMeR^{1.1}；

R^{1.1}為苯基，視情況經選自由Me、Et、t-Bu、CF₃、CH₂CONMe₂、CH₂NHCONH-環己基、CN、CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}、COOMe、COOEt、

OMe、SO₂Me、SO₂CH₂CH₂OH、SO₂Et、SO₂-環丙基、SO₂-哌啶基、SO₂NHEt、SO₂NMeEt、F、Cl、CO-嗎啉基、CH₂-吡啶基組成之群的一或兩個殘基取代，或咪唑啶基、哌啶基、氧氮雜環己烷基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基，各視情況經選自由Me、NHMe、=O組成之群的一或兩個殘基取代；

且R^{1.1.1}與R^{1.1.2}一起形成四員、五員或六員碳環，視情況含有一個O置換該環上之碳原子，視情況經選自由CH₂OH組成之群的一或兩個殘基取代；

R²係如下文所示之表1中所定義；

R³為H；

R⁴為H。

本發明之另一實施例進一步包括向個體投與式1化合物，其中

A為CH₂、O或NMe；

R¹係選自

• NHR^{1.1}、NMeR^{1.1}；

R^{1.1}為苯基，視情況經選自由Me、Et、t-Bu、CF₃、CH₂CONMe₂、CH₂NHCONH-環己基、CN、CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}、COOMe、COOEt、OMe、F、Cl組成之群的一或兩個殘基取代；

R^{1.1.1}為H、Me、Et、Bu、Pr、環丙基、CH₂-Pr、CH₂-Bu、CH(CH₃)CH₂CH₃、CH₂CHF₂、CH₂CONMe₂、CH₂CO-氮雜環丁基、CH₂-環丙基、CH₂-環丁基、CH₂-哌喃基、CH₂-四氫呋喃基、CH₂-呋喃基、CH₂CH₂OH或噻二唑基，視情況經Me取代；

R^{1.1.2}為H、Me、Et、SO₂Me、SO₂Et

R^2 係如下文所示之表1中所定義；

R^3 為H；

R^4 為H。

本發明之另一實施例進一步包括向個體投與式1化合物，其中

A為 CH_2 、O或NMe；

R^1 係選自

• $NHR^{1.1}$ 、 $NMeR^{1.1}$ ；

$R^{1.1}$ 為苯基，視情況經選自由 SO_2Me 、 $SO_2CH_2CH_2OH$ 、 SO_2Et 、 SO_2 -環丙基、 SO_2 -哌啶基、 SO_2NHEt 、 SO_2NMeEt 組成之群的一或兩個殘基取代；

$R^{1.1.1}$ 為H、Me、Et、Bu、Pr、環丙基、 CH_2-Pr 、 CH_2-Bu 、 $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 CH_2CHF_2 、 CH_2CONMe_2 、 CH_2CO -氮雜環丁基、 CH_2 -環丙基、 CH_2 -環丁基、 CH_2 -哌喃基、 CH_2 -四氫呋喃基、 CH_2 -呋喃基、 CH_2CH_2OH 或噻二唑基，視情況經Me取代；

$R^{1.1.2}$ 為H、Me、Et、 SO_2Me 、 SO_2Et ；

R^2 係如下文所示之表1中所定義；

R^3 為H；

R^4 為H。

本發明之另一實施例進一步包括向個體投與式1化合物，其中

A為 CH_2 、O或NMe；

R^1 係選自

• $NHR^{1.1}$ 、 $NMeR^{1.1}$ ；

$R^{1.1}$ 為苯基，視情況經選自由Me、Et、t-Bu、 CF_3 、 CH_2CONMe_2 、

CH₂NHCONH- 環己基、CN、CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}、COOMe、COOEt、OMe、SO₂Me、SO₂CH₂CH₂OH、SO₂Et、SO₂-環丙基、SO₂-哌啶基、SO₂NHEt、SO₂NMeEt、F、Cl組成之群的一個殘基取代，且另外經選自由CO-嗎啉基、CH₂-吡啶基組成之群的一個殘基取代，或咪唑啶基、哌啶基、氧氮雜環己烷基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基，各視情況經選自由Me、NHMe、=O組成之群的一或兩個殘基取代；

R^{1.1.1}為H、Me、Et、Bu、Pr、環丙基、CH₂-Pr、CH₂-Bu、CH(CH₃)CH₂CH₃、CH₂CHF₂、CH₂CONMe₂、CH₂CO-氮雜環丁基、CH₂-環丙基、CH₂-環丁基、CH₂-哌喃基、CH₂-四氫呋喃基、CH₂-呋喃基、CH₂CH₂OH或噻二唑基，視情況經Me取代；

R^{1.1.2}為H、Me、Et、SO₂Me、SO₂Et

R²係如下文所示之表1中所定義；

R³為H；

R⁴為H。

本發明之另一實施例進一步包括向個體投與式1化合物，其中

A為CH₂、O或NMe；

R¹係選自

• NHR^{1.2}、NMeR^{1.2}；

R^{1.2}係選自

• 吡啶基、噻嗪基、吡咯基、吡唑基、異噁唑基、噻唑基、噻二唑基，視情況經選自由Me、Et、Pr、Bu、環丙基、CH₂COOEt、CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}、COOMe、COOEt、CONH₂、OMe、Cl、Br、CO-吡咯

啖基、CO-嗎啉基組成之群的一或兩個殘基取代，或吡啶基、三唑基、四唑基、異噁唑基、噁二唑基，各視情況經Me取代；

- 苯并噻唑基、吡啶基、二氫-吡啶基、二氫茛基、四氫-噻啉基，各視情況經選自由NMe₂、CONHMe、=O組成之群的一或兩個殘基取代；

- 4,5-二氫-萘并[2,1-d]噻唑，視情況經NHCOMe取代，

R^{1.2.1}為H、Me；

R^{1.2.2}為H、Me；

R²係選自CH₂-苯基或CH₂-萘基，二者均視情況經選自由CH₃、CF₃、OCF₃、F、Cl、Br、Et組成之群的一或兩個殘基取代；或CH₂-苯硫基，視情況經選自由Cl、Br組成之群的一或兩個殘基取代；

R³為H；

R⁴為H；

或R³與R⁴一起形成CH₂-CH₂基團。

本發明之另一實施例進一步包括向個體投與式1化合物，其中

A為CH₂、O或NMe；

R¹係選自

- NHR^{1.2}、NMeR^{1.2}；

R^{1.2}係選自吡啶基、噻嗪基、吡咯基、吡唑基、異噁唑基、噻唑基、噻二唑基，視情況經選自由Me、Et、n-Pr、i-Pr、Bu、環丙基、CH₂COOEt、CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}、COOMe、COOEt、CONH₂、OMe、Cl、Br、CO-吡咯啖基、CO-嗎啉基組成之群的一或兩個殘基取代，或吡啶基、三唑基、四唑基、異噁唑基、噁二唑基，各視情況經Me取代；

R^{1.2.1}為H、Me；

$R^{1.2.2}$ 為 H、Me；

R^2 係選自 CH_2 -苯基或 CH_2 -萘基，二者均視情況經選自由 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、F、Cl、Br、Et 組成之群的一或兩個殘基取代；或 CH_2 -苯硫基，視情況經選自由 Cl、Br 組成之群的一或兩個殘基取代；

R^3 為 H；

R^4 為 H；

或 R^3 與 R^4 一起形成 CH_2-CH_2 基團。

本發明之另一實施例進一步包括向個體投與式 1 化合物，其中

A 為 CH_2 、O 或 NMe；

R^1 係選自

• $NHCH_2-R^{1.3}$ ；

$R^{1.3}$ 係選自苯基、吡啶基、異噁唑基、嘧啶基、吡啶基或噁二唑基，各視情況經選自由 Me、Et、Pr、環戊基、OMe、 $OCHF_2$ 組成之群的一或兩個殘基取代；

R^2 係選自 CH_2 -苯基或 CH_2 -萘基，二者均視情況經選自由 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、F、Cl、Br、Et 組成之群的一或兩個殘基取代；或 CH_2 -苯硫基，視情況經選自由 Cl、Br 組成之群的一或兩個殘基取代；

R^3 為 H；

R^4 為 H；

或 R^3 與 R^4 一起形成 CH_2-CH_2 基團。

本發明之另一實施例進一步包括向個體投與式 1 化合物，其中

A 為 CH_2 、O 或 NMe；

R^1 係選自

- NH-哌啶基，視情況經吡啶基取代；
- NH-環己基，視情況經選自由t-Bu、NHSO₂-苯基、NHCONH-苯基、F組成之群的一或兩個殘基取代；
- NH-吡咯啶基，視情況經選自由SO₂Me、COO-t-Bu組成之群的一或兩個殘基取代；
- 哌啶基，視情況經選自由NHSO₂-n-Bu、間甲氧基苯基組成之群的一或兩個殘基取代；
- 二氫-吡啶基、二氫-異吡啶基、四氫-喹啉基或四氫-異喹啉基，視情況經選自由Me、COOMe、CF₃、OMe、NO₂、F、Br組成之群的一或兩個殘基取代；

• 選自NHCH(吡啶基)CH₂COOMe、NHCH(CH₂OMe)-苯并咪唑基之群，視情況經Cl取代；或

- 1-胺基環戊基，視情況經甲基-噁二唑基取代；

R²係選自CH₂-苯基或CH₂-萘基，二者均視情況經選自由CH₃、CF₃、OCF₃、F、Cl、Br、Et組成之群的一或兩個殘基取代；或CH₂-苯硫基，視情況經選自由Cl、Br組成之群的一或兩個殘基取代；

R³為H；

R⁴為H；

或**R³**與**R⁴**一起形成CH₂-CH₂基團。

本發明之另一實施例進一步包括向個體投與式**1**化合物，其中**A**為CH₂、O或NMe，**R¹**係選自NHR^{1.2}、NMeR^{1.2}；**R²**係如下文所示之表1中所定義；**R³**為H；**R⁴**為H且**R^{1.2}**係選自

- 吡啶基，視情況經選自由Me、Et、i-Pr、n-Bu、環丙基、

CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}、COOMe、COOEt、CONH₂、OMe、Cl、Br、CO-吡咯啉基、CO-嗎啉基組成之群的一或兩個殘基取代，或吡唑基、三唑基、四唑基、異噁唑基、噁二唑基，各視情況經Me取代；

- 吡咯基，視情況經選自由Me、Et、COOMe、COOEt組成之群的一或兩個殘基取代；

- 吡唑基，視情況經選自由Me、Et、環丙基、COOEt、CO-吡咯啉基組成之群的一或兩個殘基取代；

- 異噁唑基，視情況經選自由t-Bu、COOEt組成之群的一或兩個殘基取代；

- 噻唑基，視情況經選自由Me、n-Pr、i-Pr、Bu、COOMe、COOEt、CH₂COOEt、CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}組成之群的一或兩個殘基取代；

- 噻二唑基，視情況經選自由COOEt組成之群的一或兩個殘基取代；

- 苯并噻唑基、吲唑基、二氫-吲哚基、二氫茛基、四氫-喹啉基，各視情況經選自由NMe₂、CONHMe、=O組成之群的一或兩個殘基取代；

- 4,5-二氫-萘并[2,1-d]噻唑，視情況經NHCOMe取代，

且

R^{1.2.1} 為H或Me；

R^{1.2.2} 為H或Me。

本發明之另一實施例進一步包括向個體投與式1化合物，其中A為CH₂、O或NMe，R¹係選自NHR^{1.2}、NMeR^{1.2}；R²係如下文所示之表1中所定義；R³為H；R⁴為H且R^{1.2}係選自

- 吡啶基，視情況經選自由Me、Et、i-Pr、n-Bu、CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}、

COOMe、COOEt、CONH₂、OMe、Cl、Br組成之群的一或兩個殘基取代；

- 吡咯基，視情況經選自由Me、Et、COOMe、COOEt組成之群的一或兩個殘基取代；

- 吡唑基，視情況經選自由Me、Et、環丙基、COOEt、CO-吡咯啉基組成之群的一或兩個殘基取代；

- 異噁唑基，視情況經選自由t-Bu、COOEt組成之群的一或兩個殘基取代；

- 噻唑基，視情況經選自由Me、n-Pr、i-Pr、Bu、COOMe、COOEt、CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}組成之群的一或兩個殘基取代；

- 噻二唑基，視情況經選自由COOEt組成之群的一或兩個殘基取代；

- 苯并噻唑基、吲唑基、二氫-吲哚基、二氫茛基、四氫-喹啉基，各視情況經選自由NMe₂、CONHMe、=O組成之群的一或兩個殘基取代；

且

R^{1.2.1}為H或Me；

R^{1.2.2}為H或Me。

本發明之另一實施例進一步包括向個體投與式1化合物，其中

- A為CH₂、O或NMe，R¹係選自NHR^{1.2}、NMeR^{1.2}；R²係如下文所示之表1中所定義；R³為H；R⁴為H；R^{1.2}為吡啶基，視情況經選自由Me、Et、i-Pr、n-Bu、CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}、COOMe、COOEt、CONH₂、OMe、Cl、Br組成之群的一或兩個殘基取代；R^{1.2.1}為H或Me且R^{1.2.2}為H或Me。

• **A** 為 CH_2 、O 或 NMe，**R**¹ 係選自 NHR^{1.2}、NMeR^{1.2}；**R**² 係如下文所示之表 1 中所定義；**R**³ 為 H；**R**⁴ 為 H；**R**^{1.2} 為吡咯基，視情況經選自由 Me、Et、COOMe、COOEt 組成之群的一或兩個殘基取代；**R**^{1.2.1} 為 H 或 Me 且 **R**^{1.2.2} 為 H 或 Me。

• **A** 為 CH_2 、O 或 NMe，**R**¹ 係選自 NHR^{1.2}、NMeR^{1.2}；**R**² 係如下文所示之表 1 中所定義；**R**³ 為 H；**R**⁴ 為 H；**R**^{1.2} 為吡啶基，視情況經選自由 Me、Et、環丙基、COOEt、CO-吡咯啉基組成之群的一或兩個殘基取代；**R**^{1.2.1} 為 H 或 Me 且 **R**^{1.2.2} 為 H 或 Me。

• **A** 為 CH_2 、O 或 NMe，**R**¹ 係選自 NHR^{1.2}、NMeR^{1.2}；**R**² 係如下文所示之表 1 中所定義；**R**³ 為 H；**R**⁴ 為 H；**R**^{1.2} 為異噁唑基，視情況經選自由 t-Bu、COOE 組成之群的一或兩個殘基取代；**R**^{1.2.1} 為 H 或 Me 且 **R**^{1.2.2} 為 H 或 Me。

• **A** 為 CH_2 、O 或 NMe，**R**¹ 係選自 NHR^{1.2}、NMeR^{1.2}；**R**² 係如下文所示之表 1 中所定義；**R**³ 為 H；**R**⁴ 為 H；**R**^{1.2} 為噻唑基，視情況經選自由 Me、n-Pr、i-Pr、Bu、COOMe、COOEt、CONR^{1.2.1}R^{1.2.2} 組成之群的一或兩個殘基取代；**R**^{1.2.1} 為 H 或 Me 且 **R**^{1.2.2} 為 H 或 Me。

• **A** 為 CH_2 、O 或 NMe，**R**¹ 係選自 NHR^{1.2}、NMeR^{1.2}；**R**² 係如下文所示之表 1 中所定義；**R**³ 為 H；**R**⁴ 為 H；**R**^{1.2} 為噻二唑基，視情況經選自由 COOEt 組成之群的一或兩個殘基取代；**R**^{1.2.1} 為 H 或 Me 且 **R**^{1.2.2} 為 H 或 Me。

• **A** 為 CH_2 、O 或 NMe，**R**¹ 係選自 NHR^{1.2}、NMeR^{1.2}；**R**² 係如下文所示之表 1 中所定義；**R**³ 為 H；**R**⁴ 為 H；**R**^{1.2} 為苯并噻唑基、吲唑基、二氫-吲哚基、二氫茛基、四氫-喹啉基，各視情況經選自由 NMe₂、CONHMe、=O 組成之群的一或兩個殘基取代；**R**^{1.2.1} 為 H 或 Me 且 **R**^{1.2.2} 為 H

或Me。

本發明之另一實施例進一步包括向個體投與式1化合物，其中所有基團係如上所定義，不同之處在於R^{1,3}係選自

- 苯基，視情況經OCHF₂取代；
- 吡唑基，視情況經Me或Et取代；
- 異噁唑基，視情況經Pr取代；
- 嘧啶基，視情況經兩個OMe取代；
- 吡啶基；
- 噁二唑基，視情況經環戊基取代。

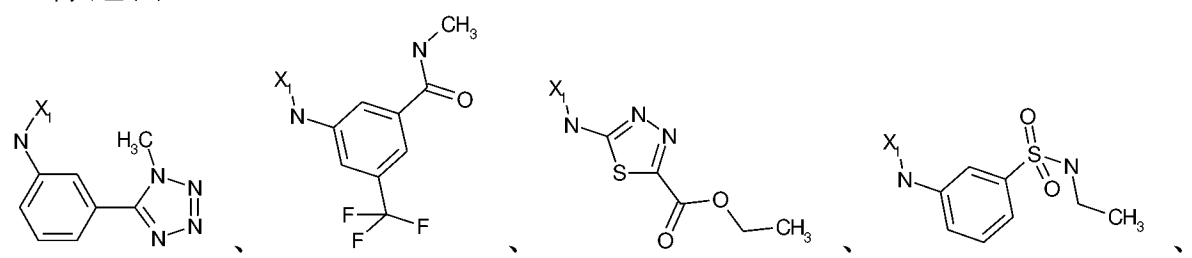
本發明之另一實施例進一步包括向個體投與式1化合物，其中所有基團係如上所定義，不同之處在於A為CH₂。

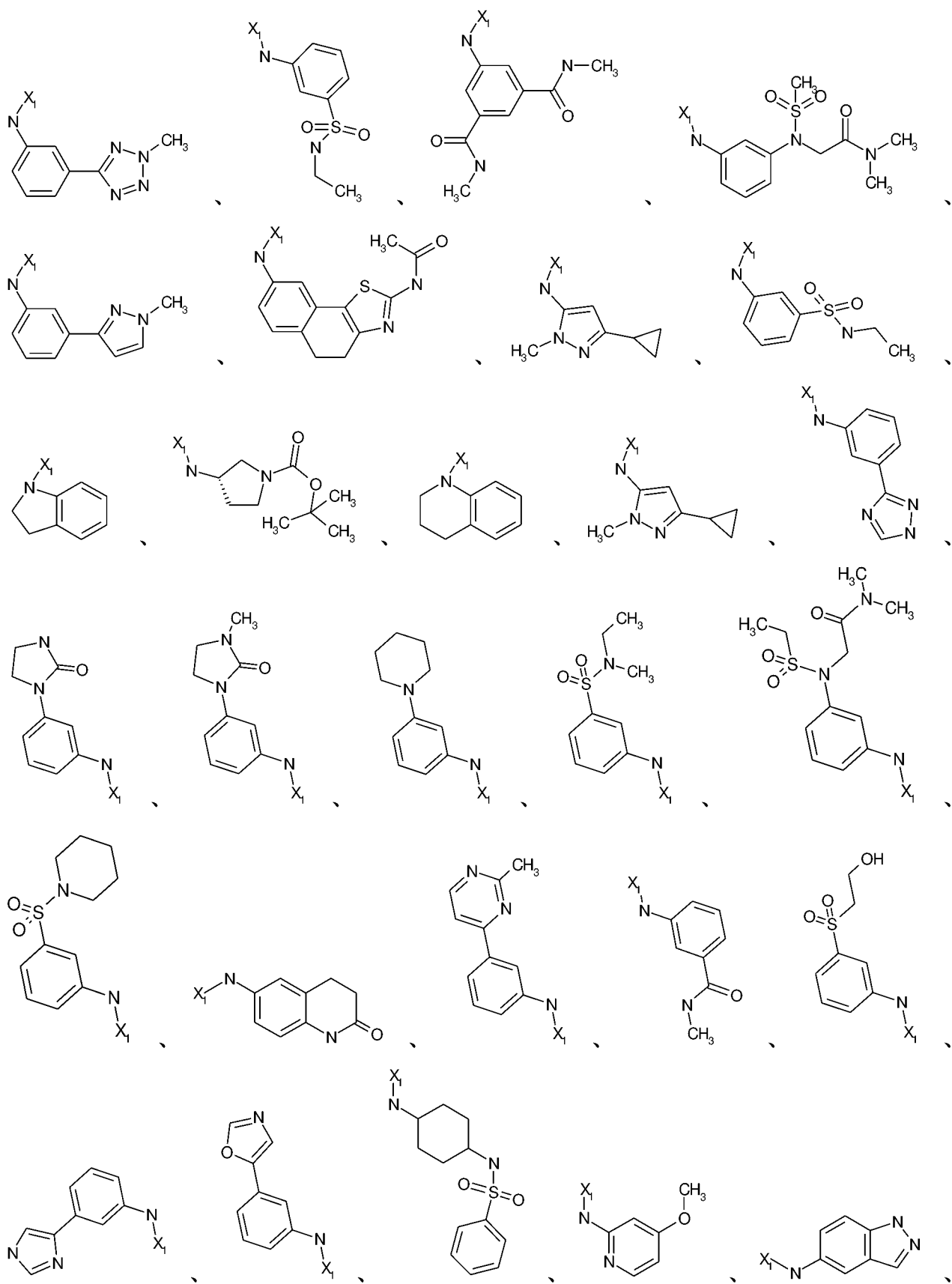
本發明之另一實施例進一步包括向個體投與式1化合物，其中所有基團係如上所定義，不同之處在於A為O。

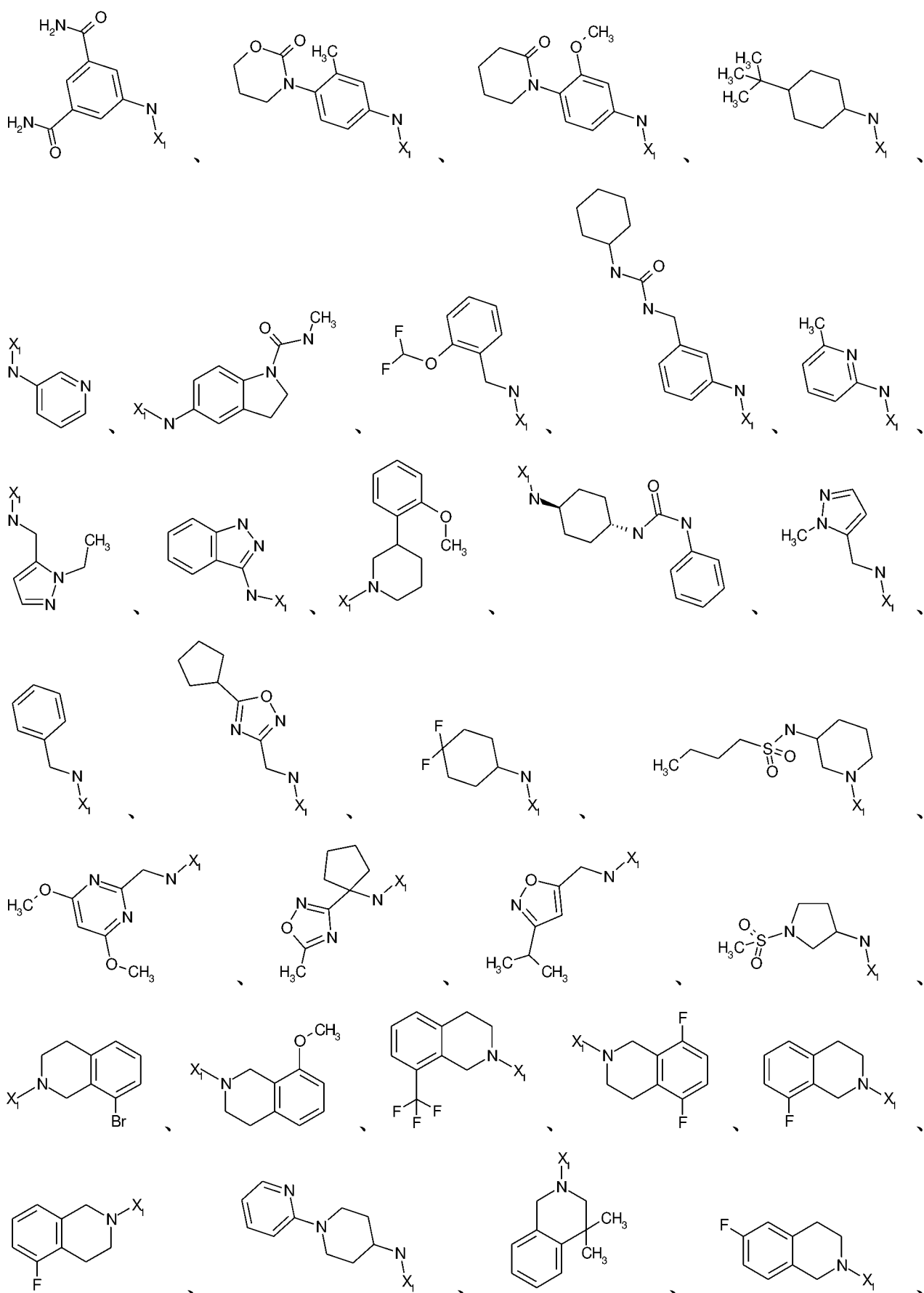
本發明之另一實施例進一步包括向個體投與式1化合物，其中所有基團係如上所定義，不同之處在於A為NMe。

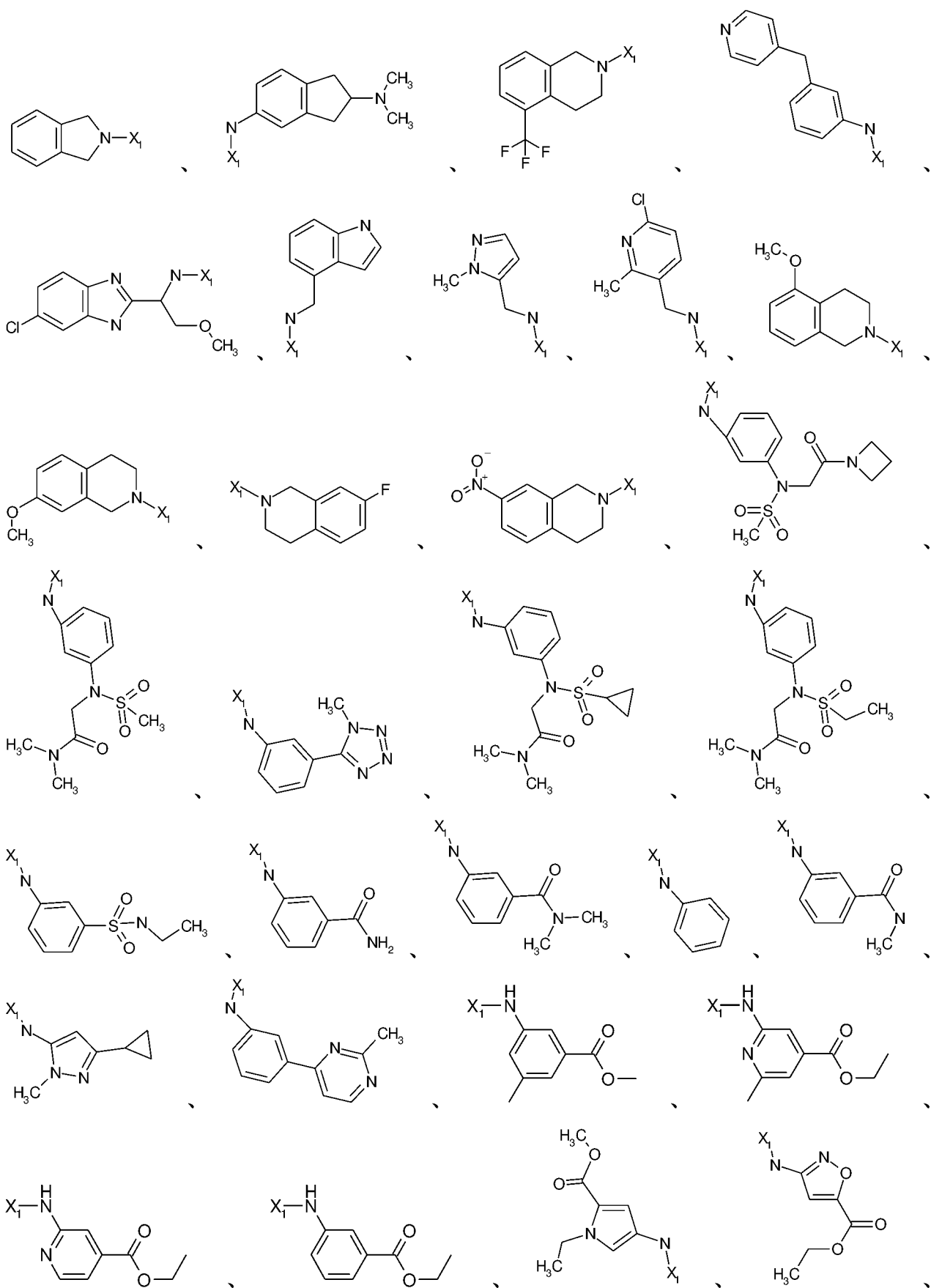
本發明之另一實施例為式1化合物，其中
A為CH₂、O或NMe；

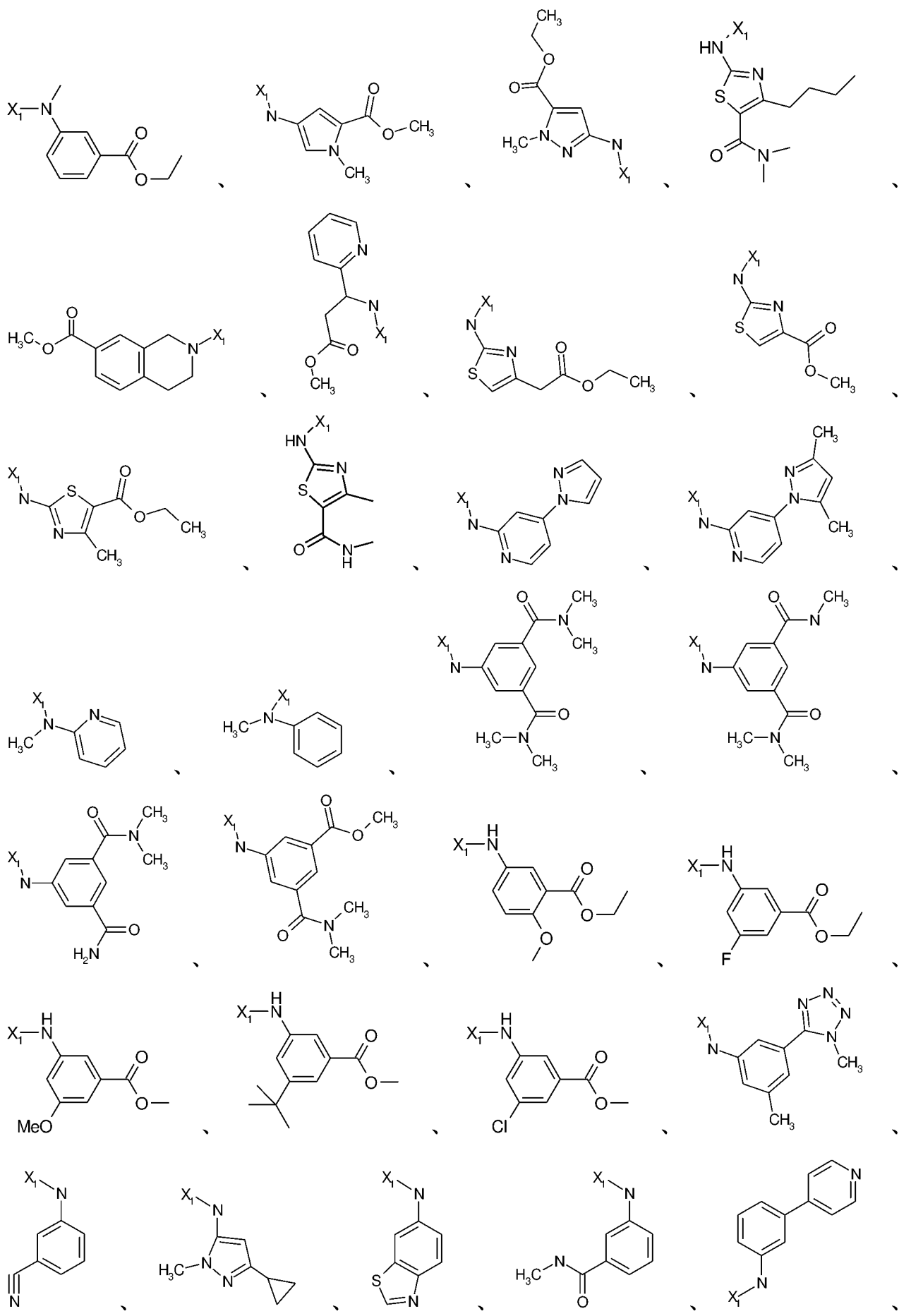
R¹係選自

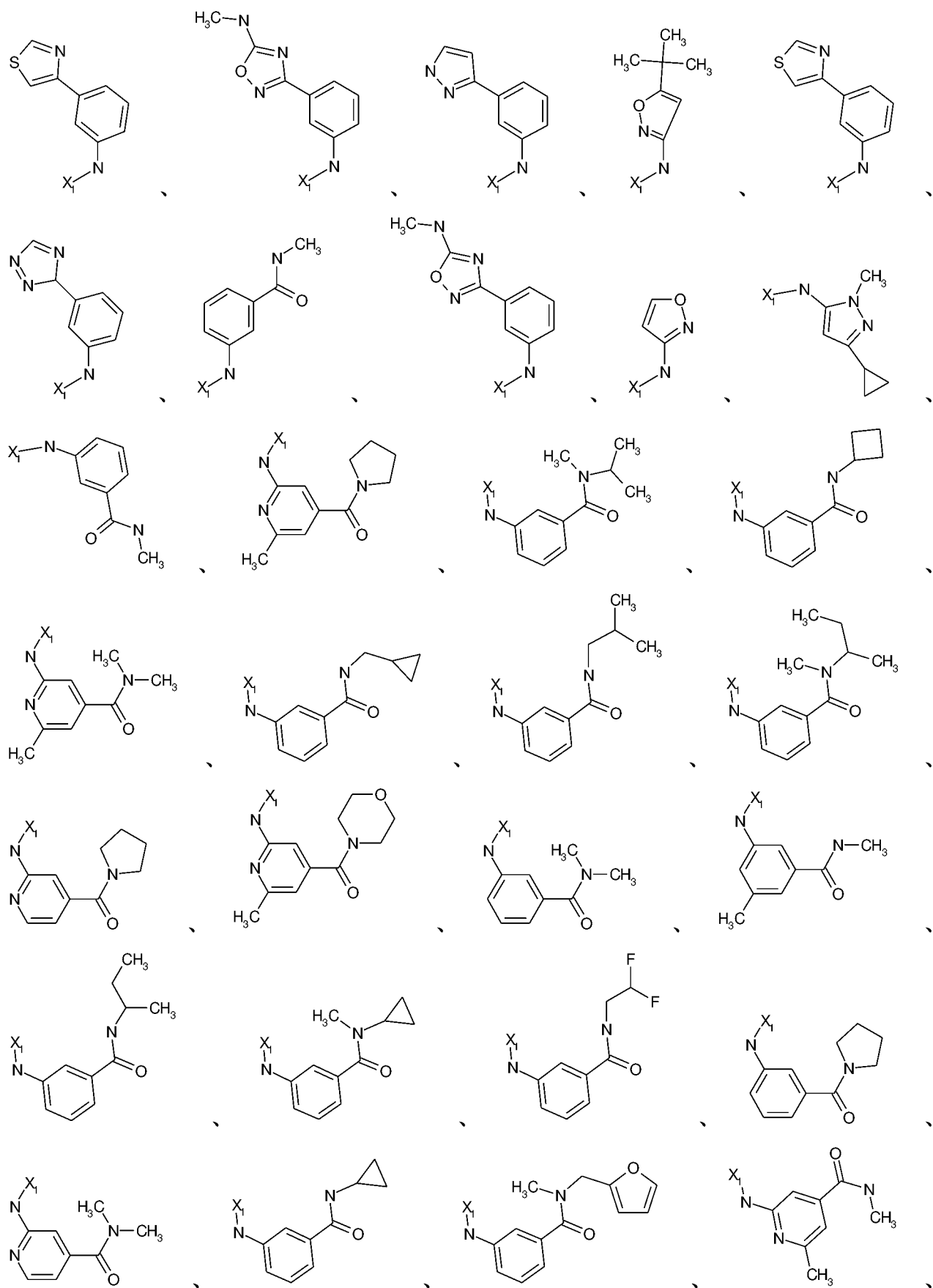


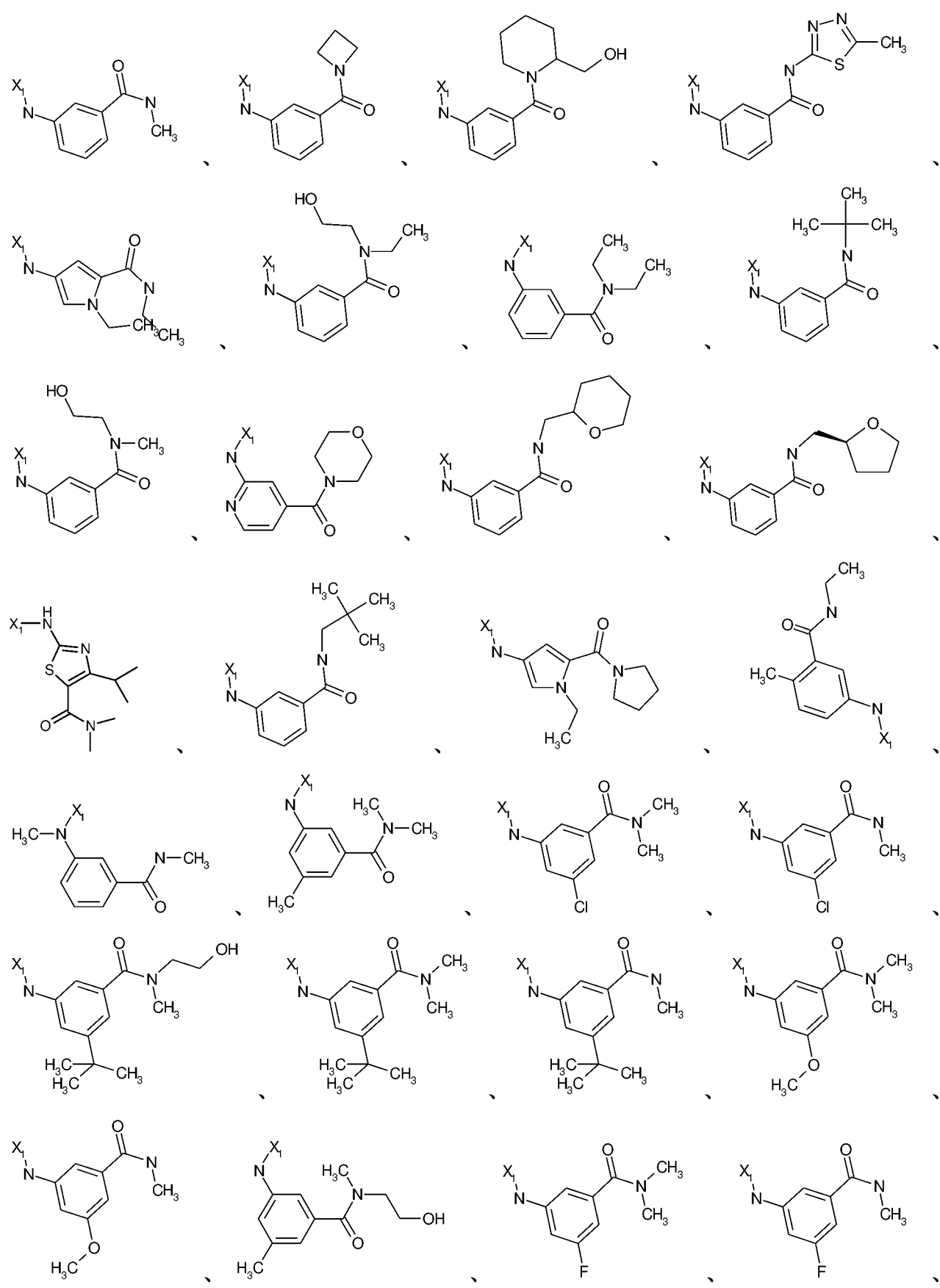


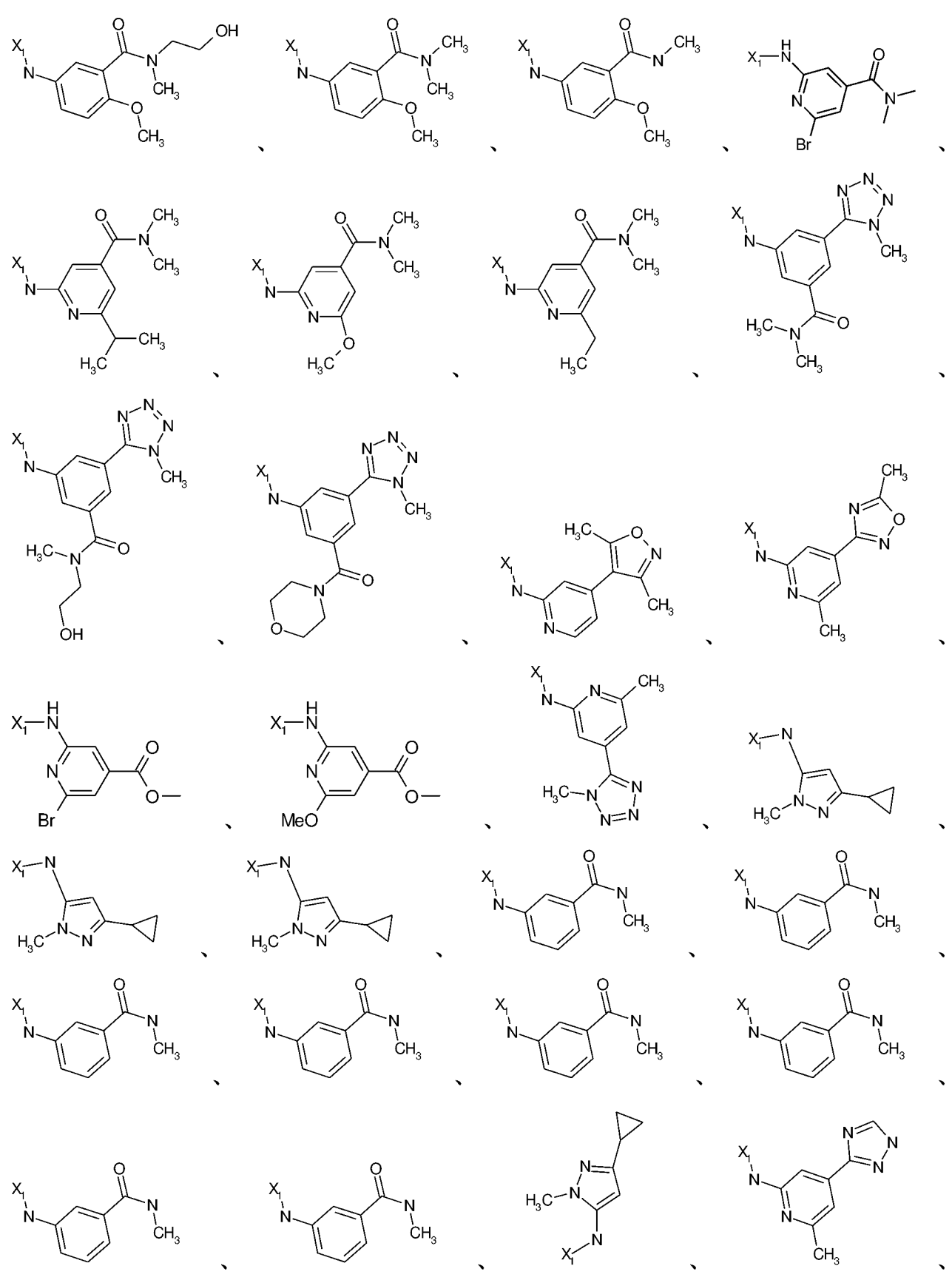


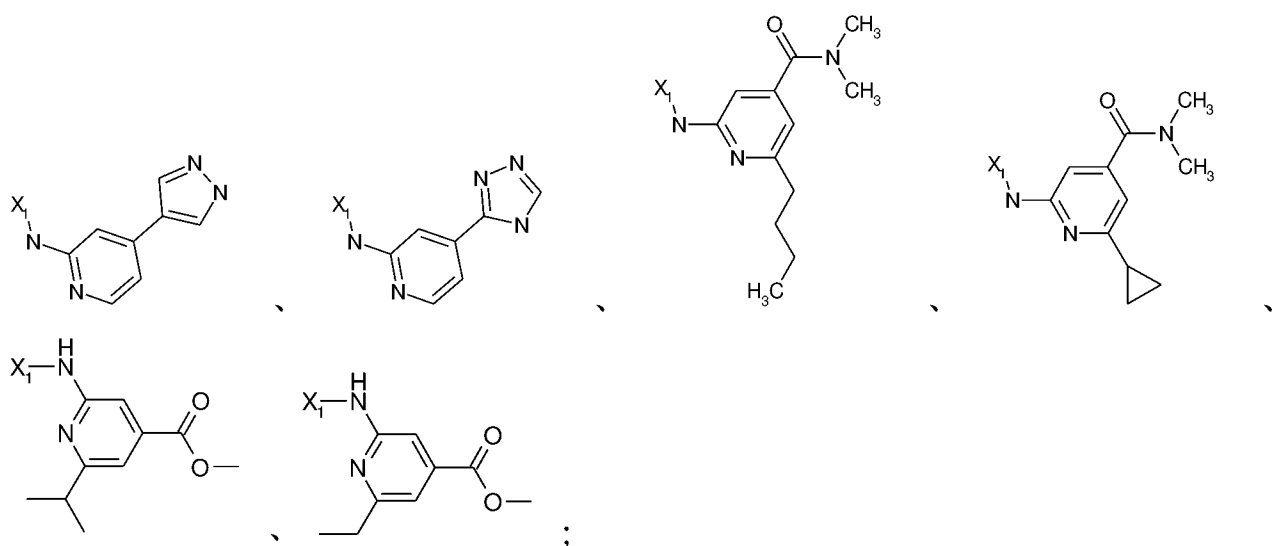




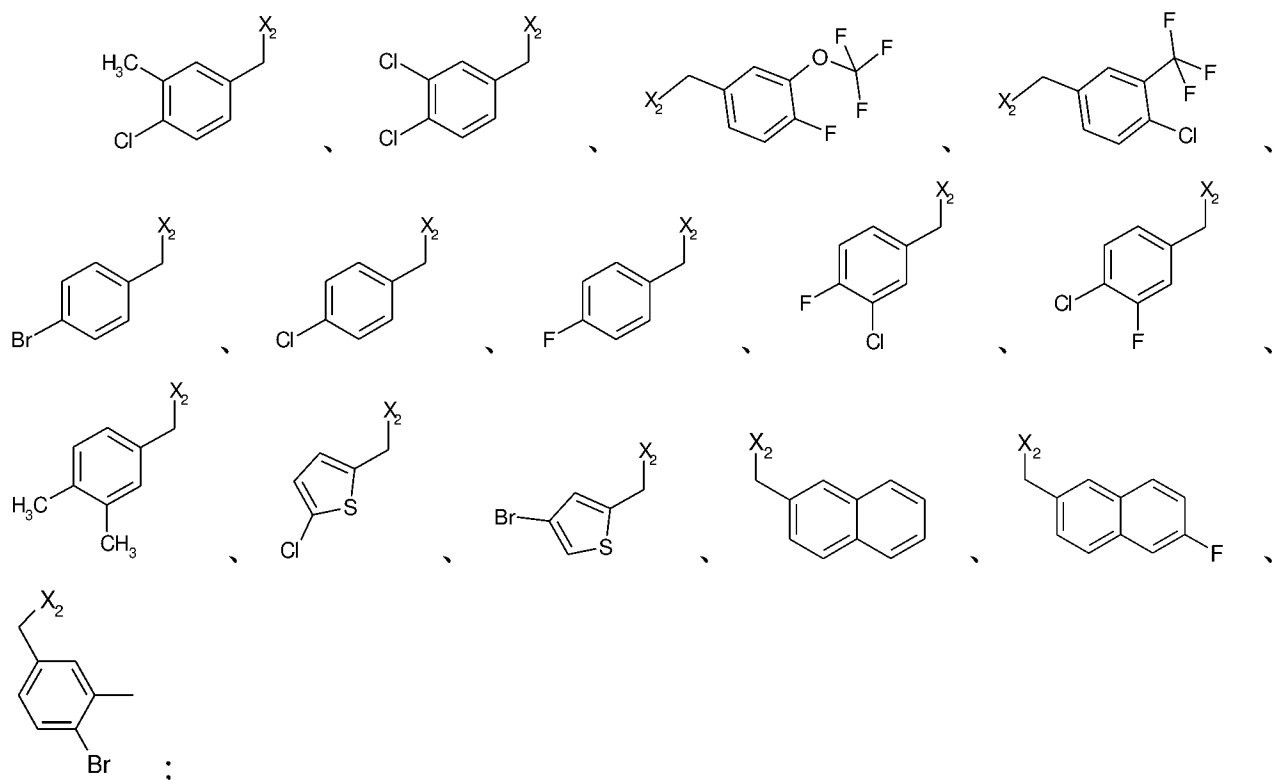








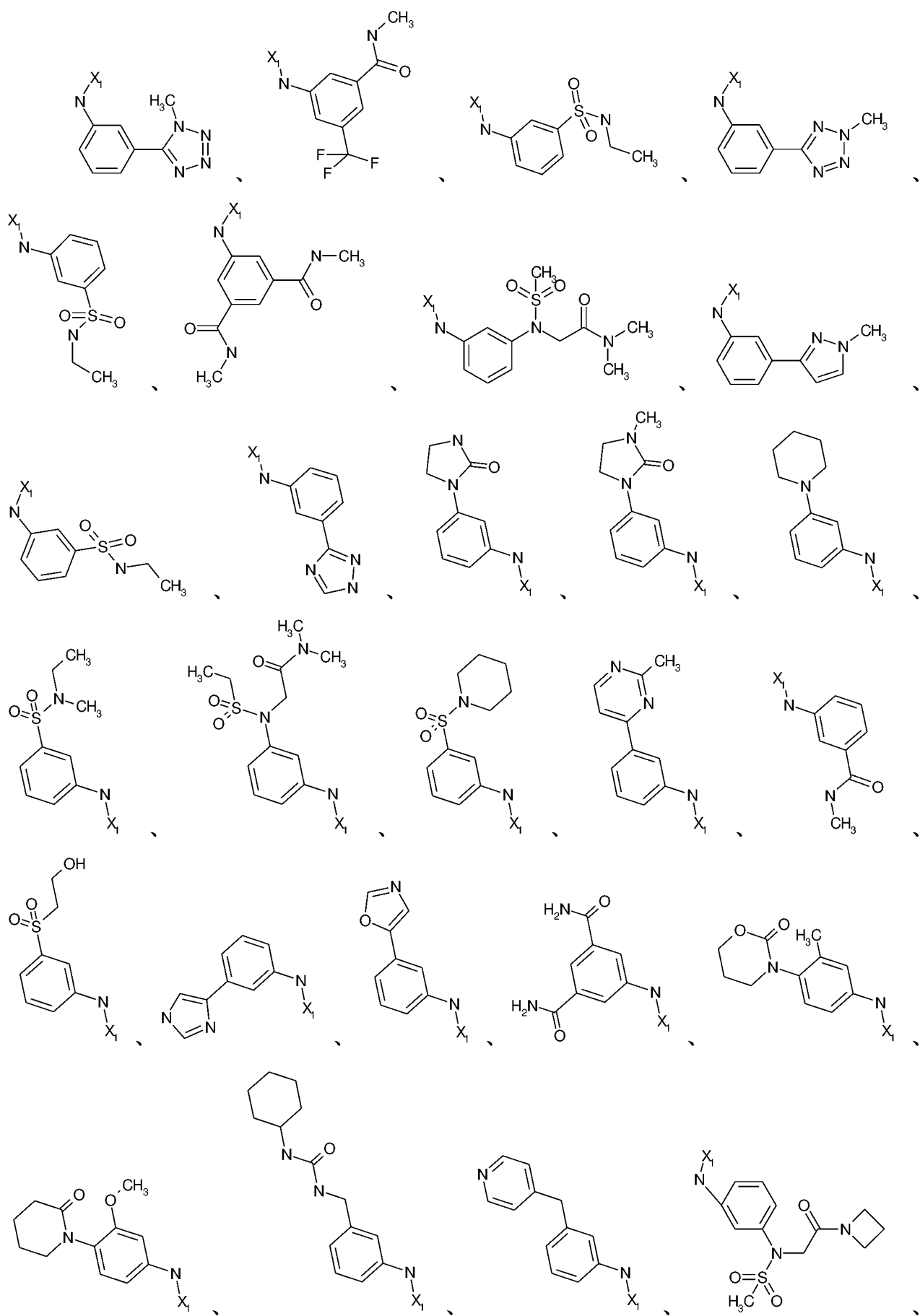
R²係選自

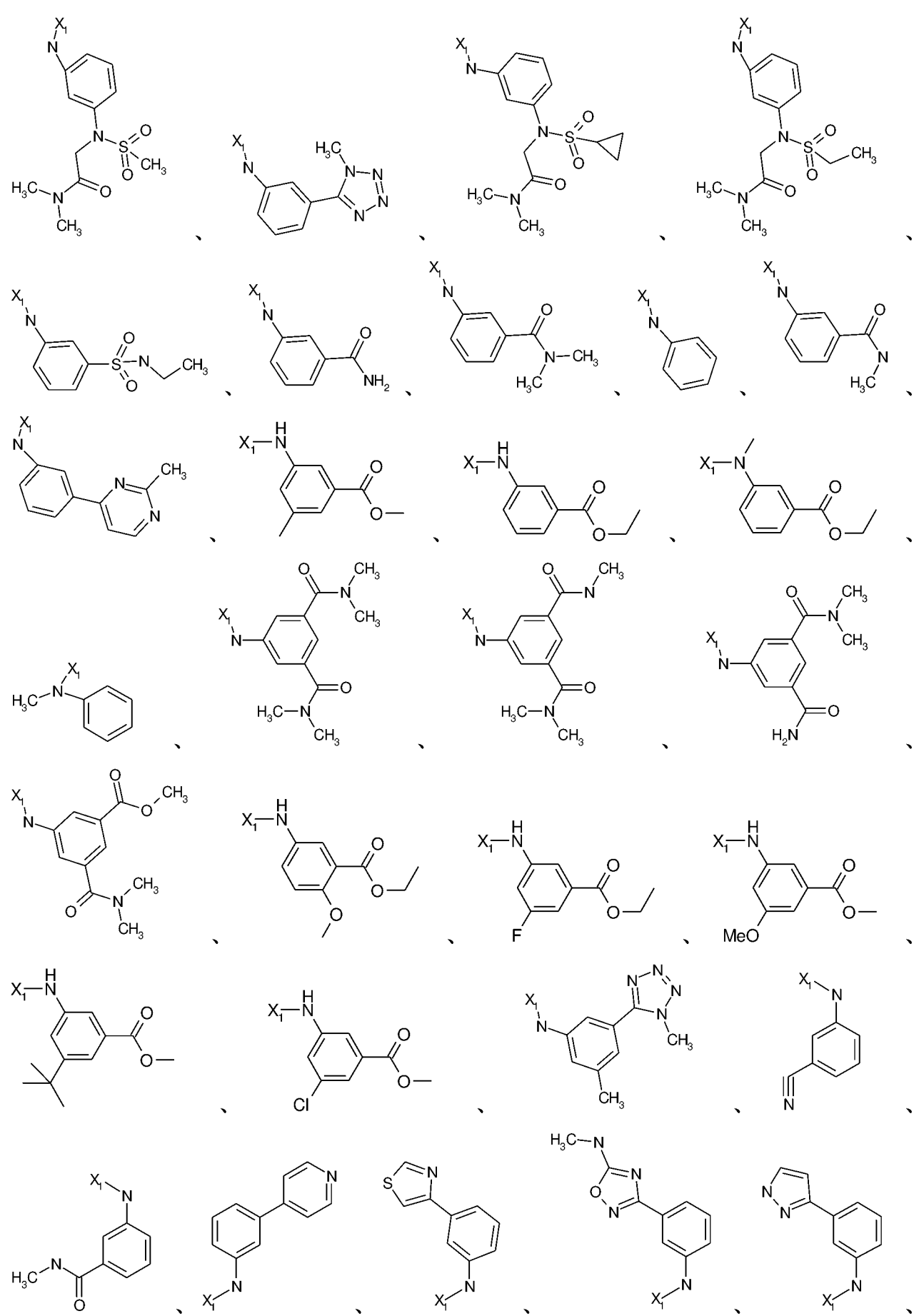
 $\mathbf{R}^3$ 為 $\mathbf{H}$;

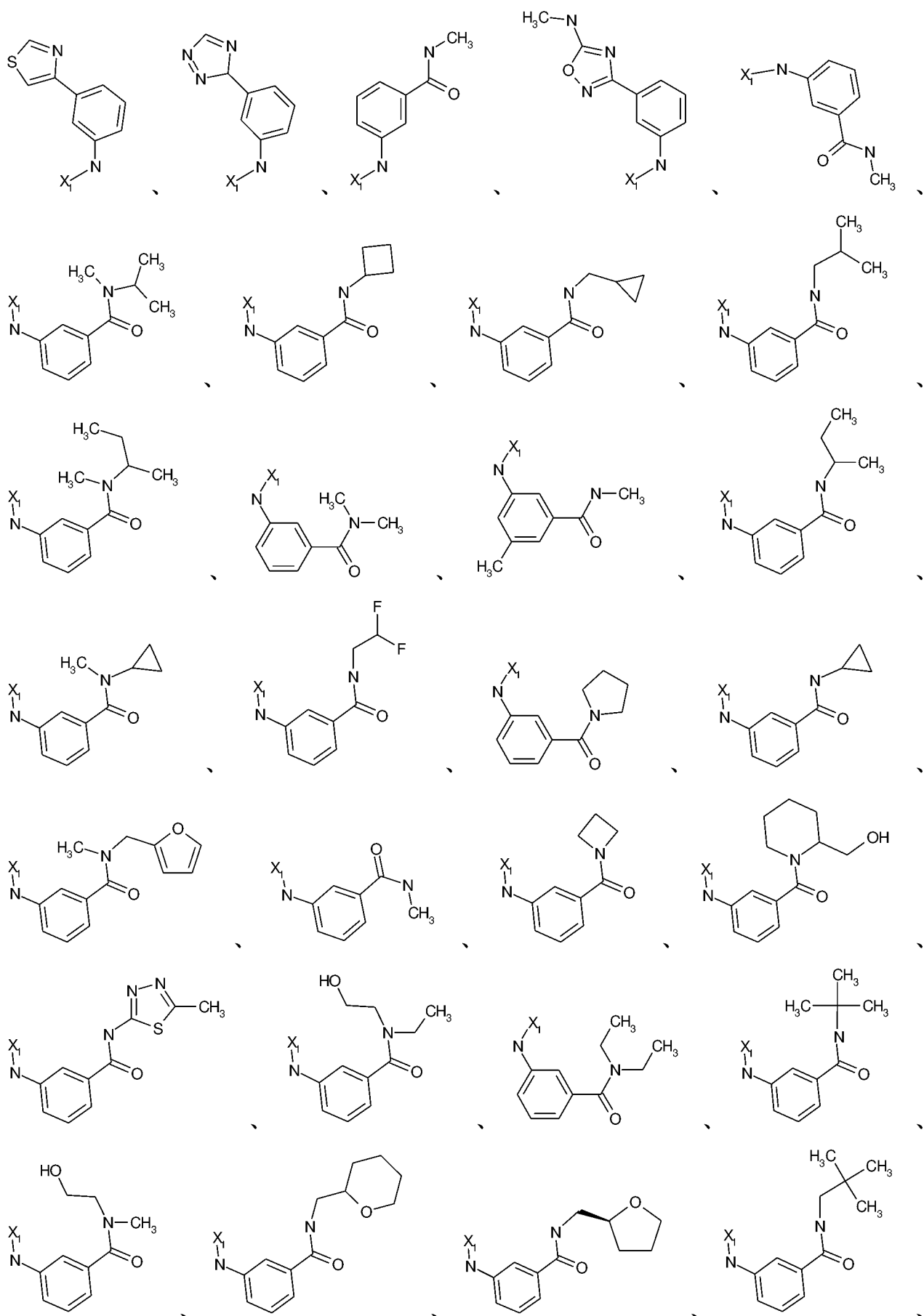
$\mathbf{R}^4$ 為 $\mathbf{H}$ ；

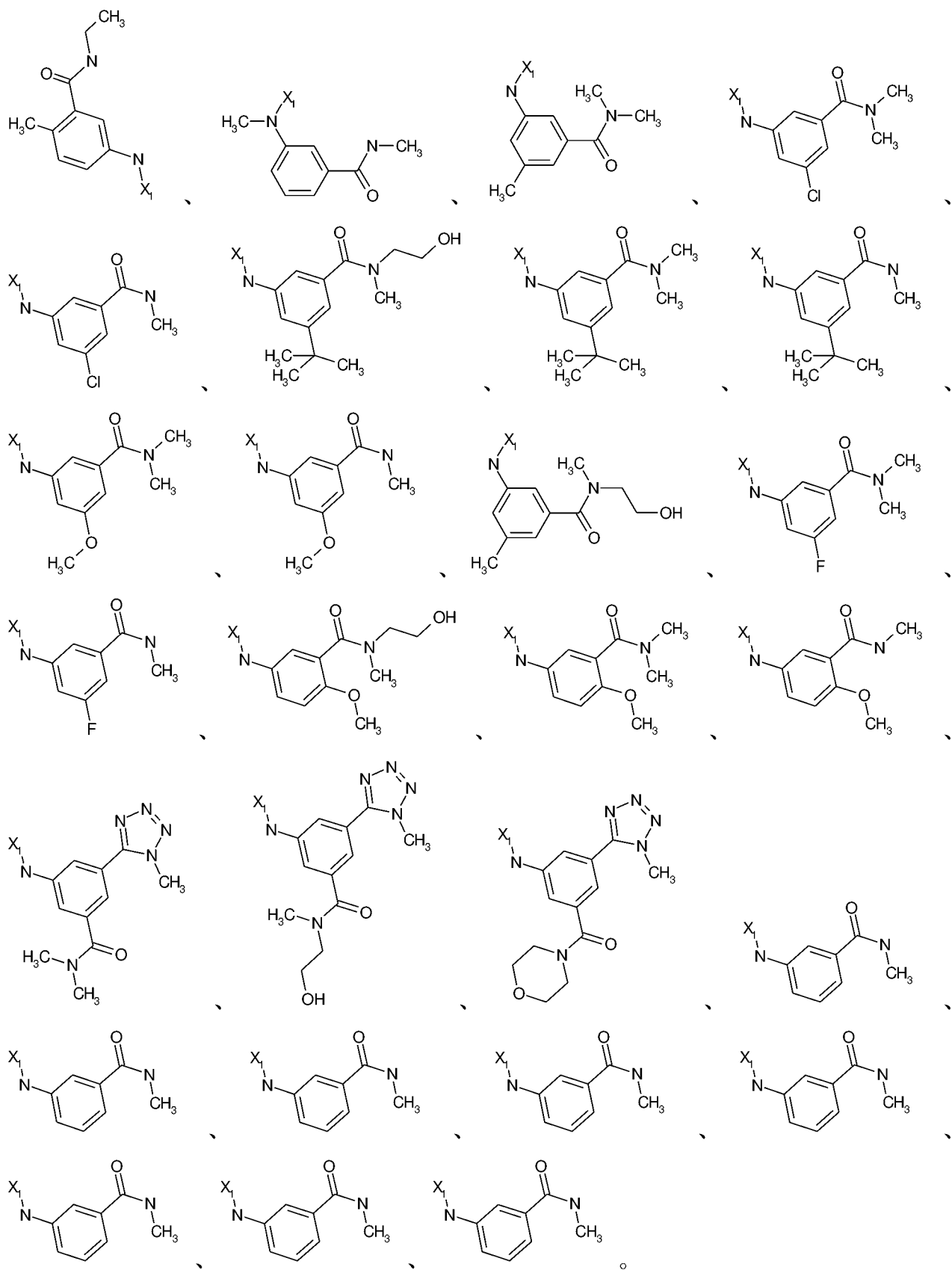
或 R^3 與 R^4 一起形成 CH_2-CH_2 基團。

本發明之另一實施例為式**1**化合物，其中**A**係如上所定義；**R³**為H；**R⁴**為H；及**R²**係如下文所示之表**1**中所定義；及**R¹**係選自



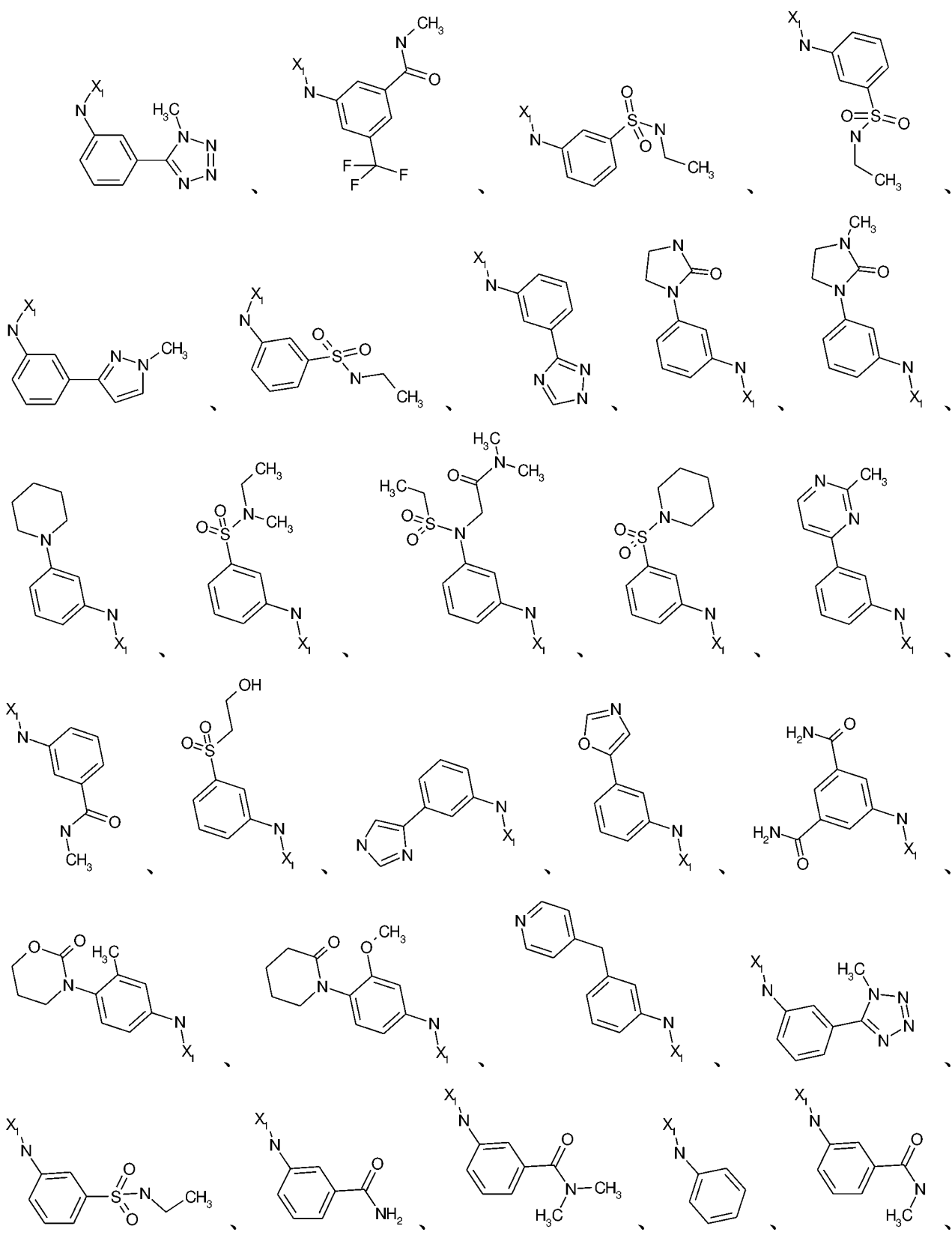


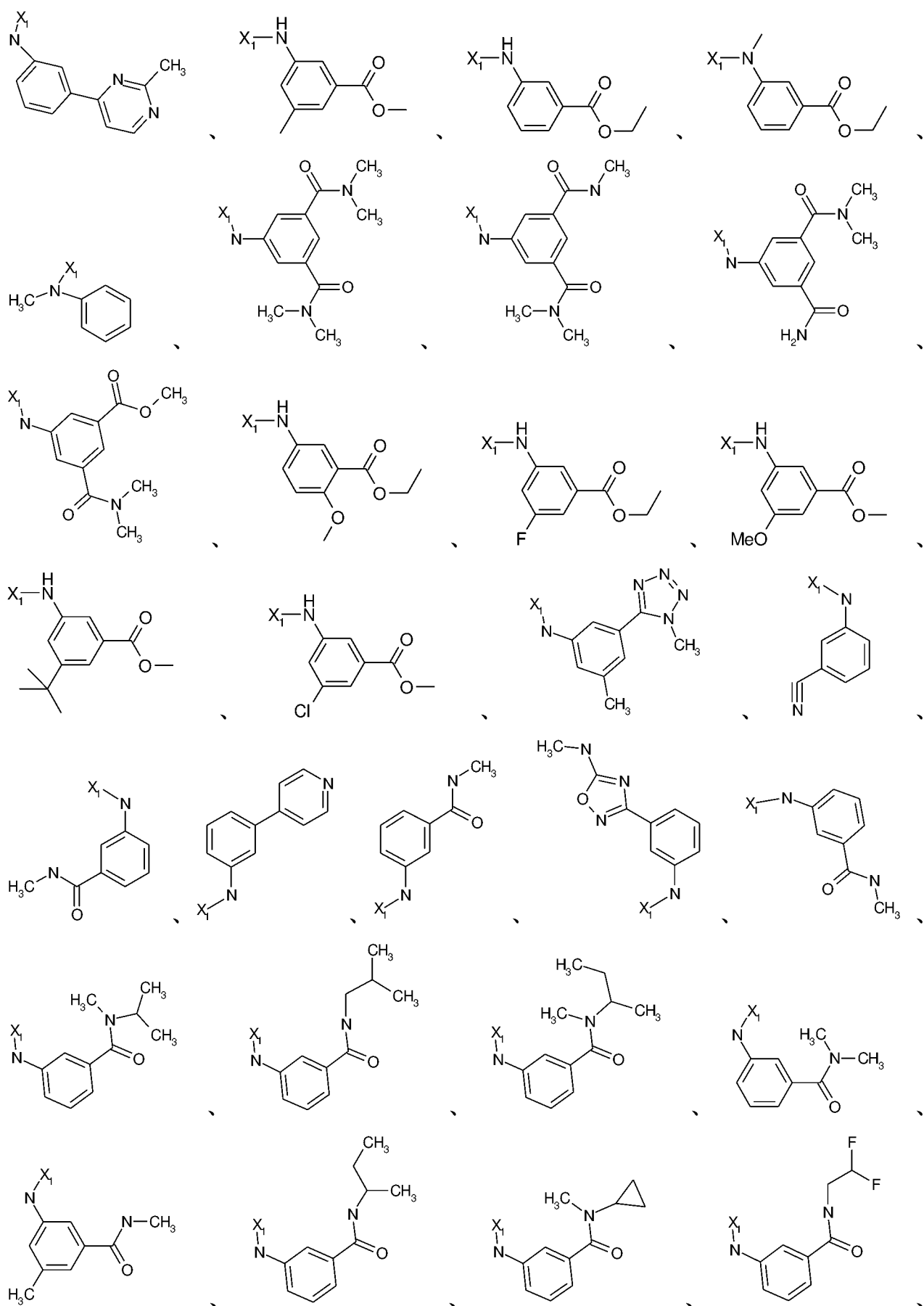


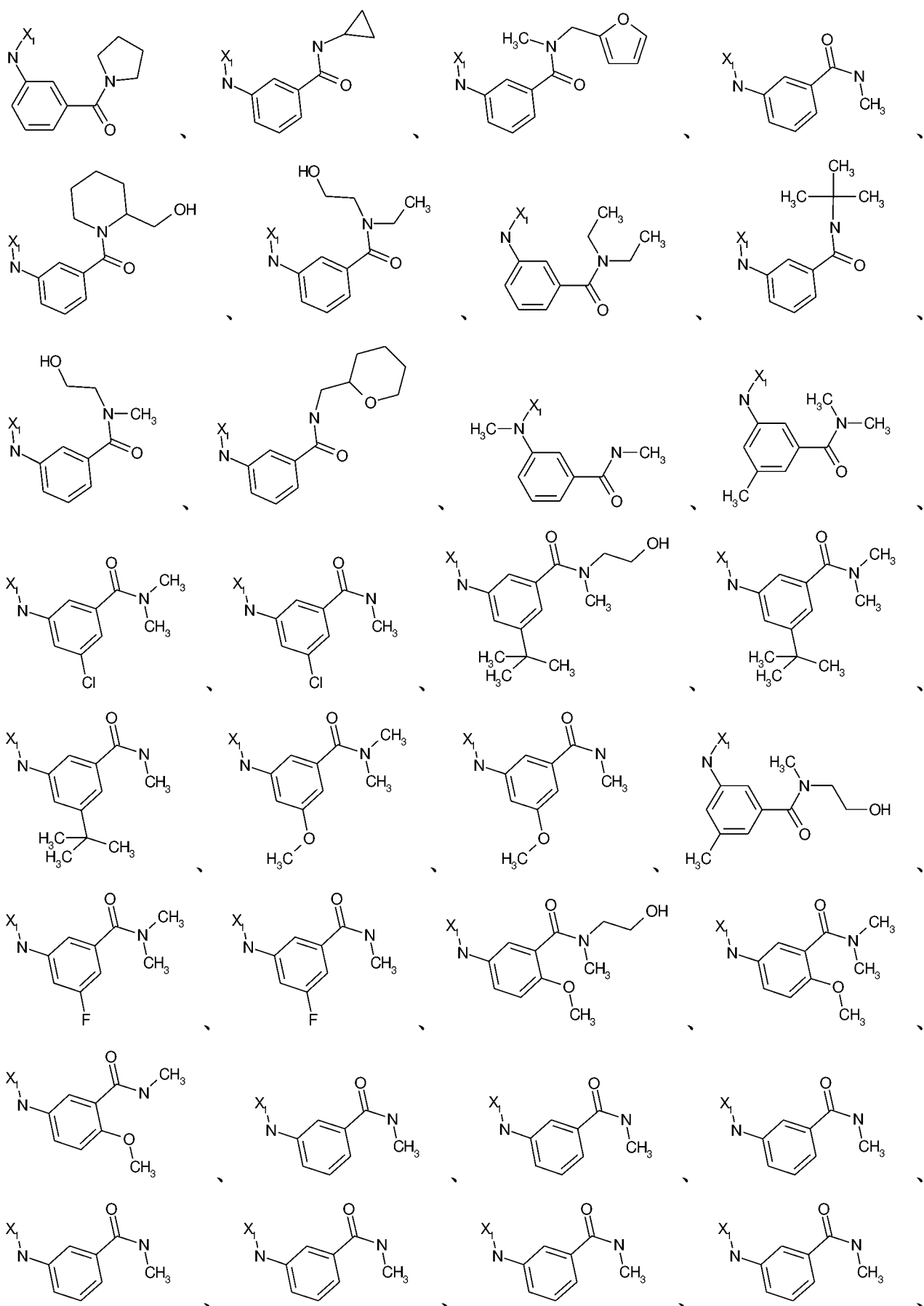


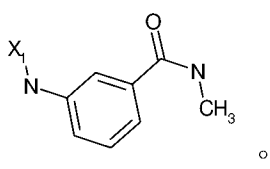
本發明之另一實施例進一步包括向個體投與式1化合物，其中A係如上所定義；R³為H；R⁴為H；及R²係如下文所示之表1中所定義；及R¹係

選自

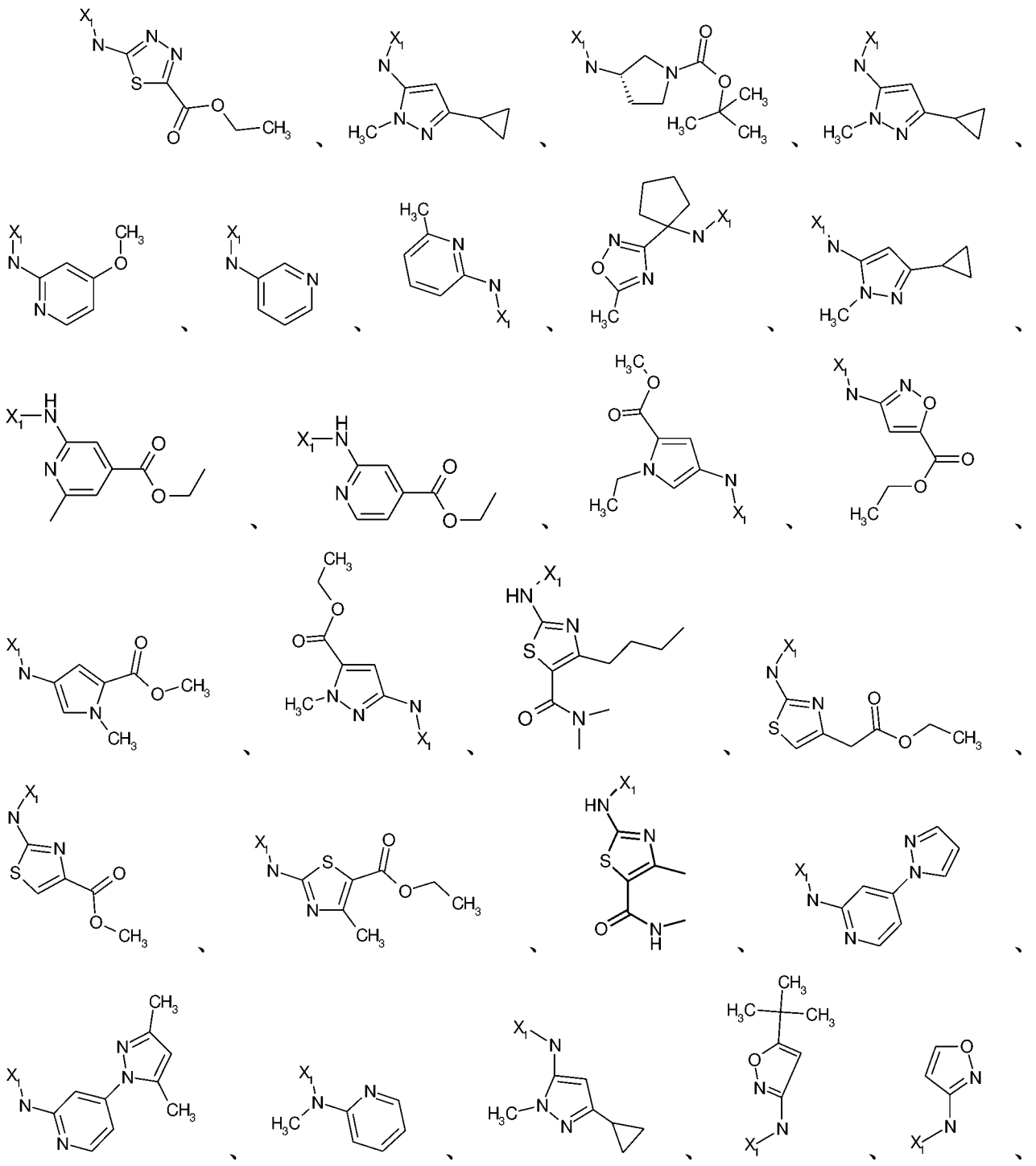


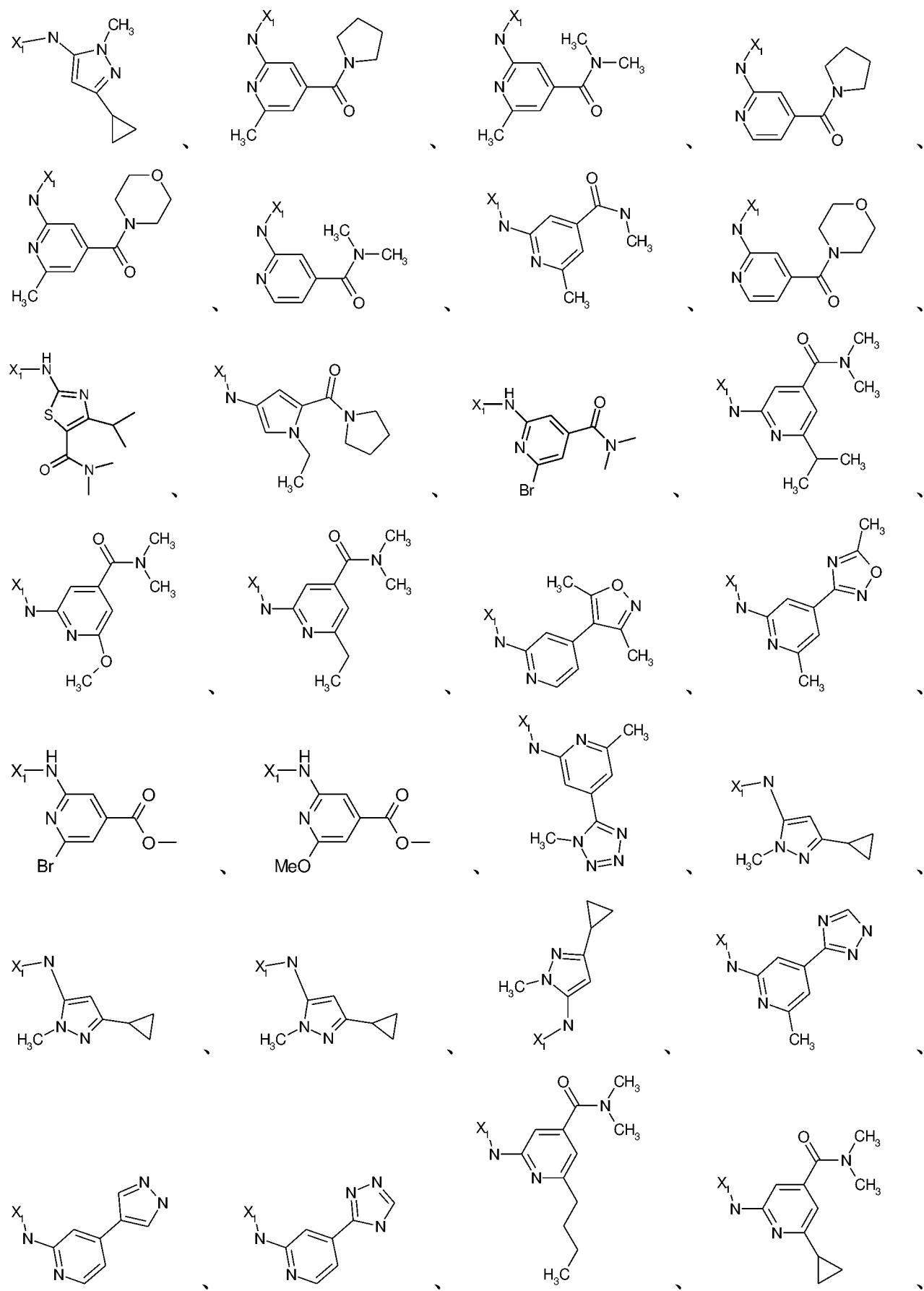


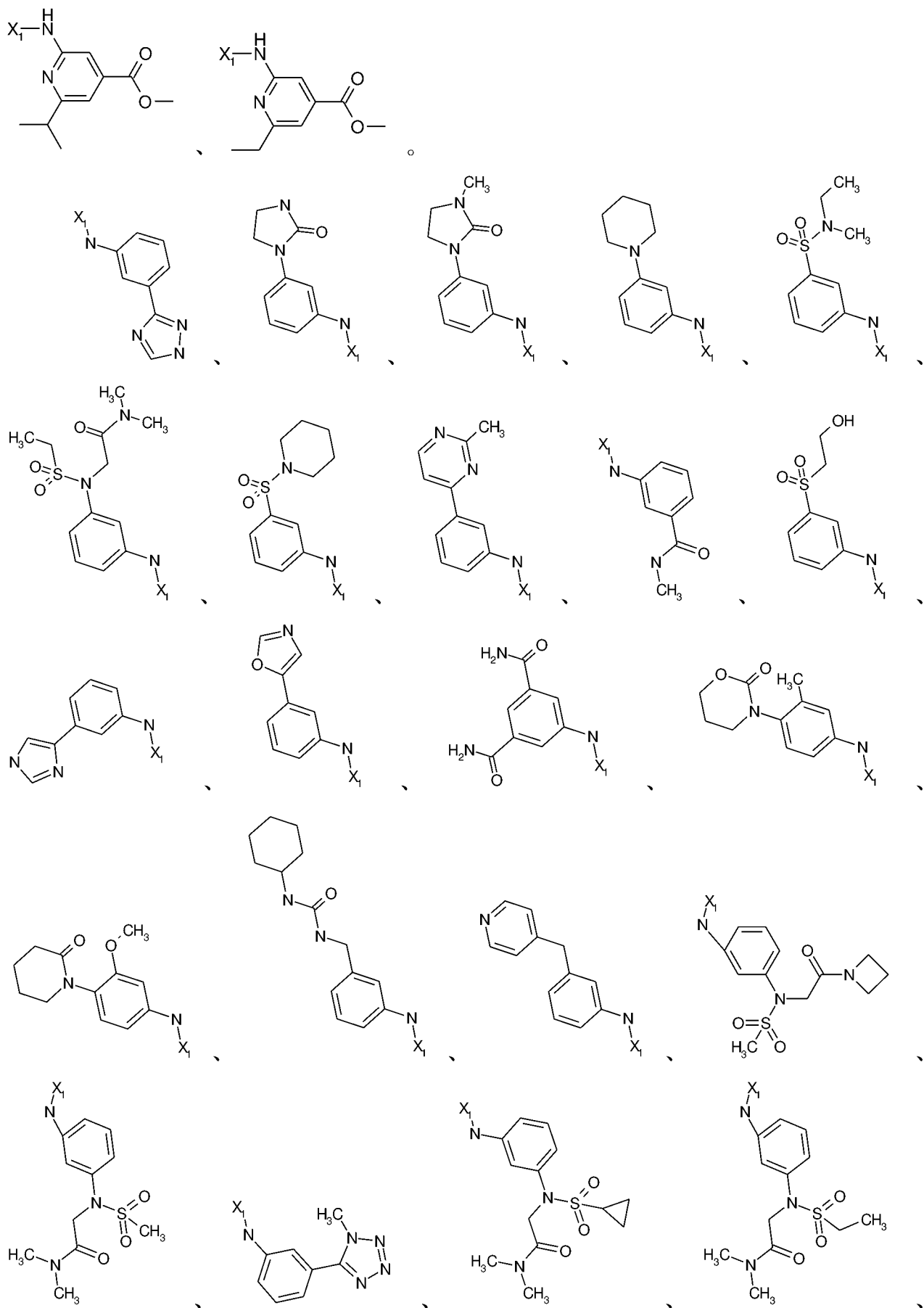


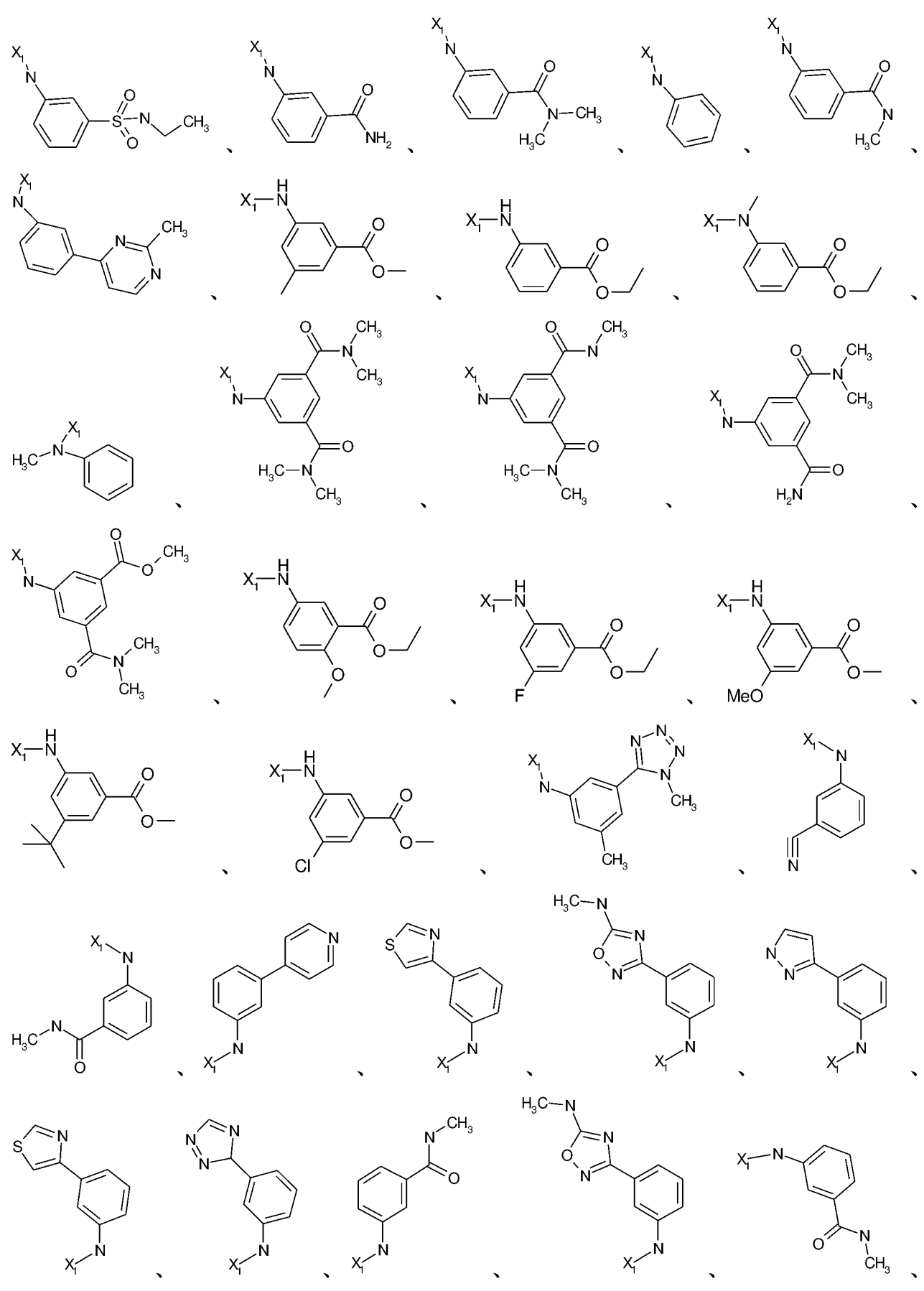


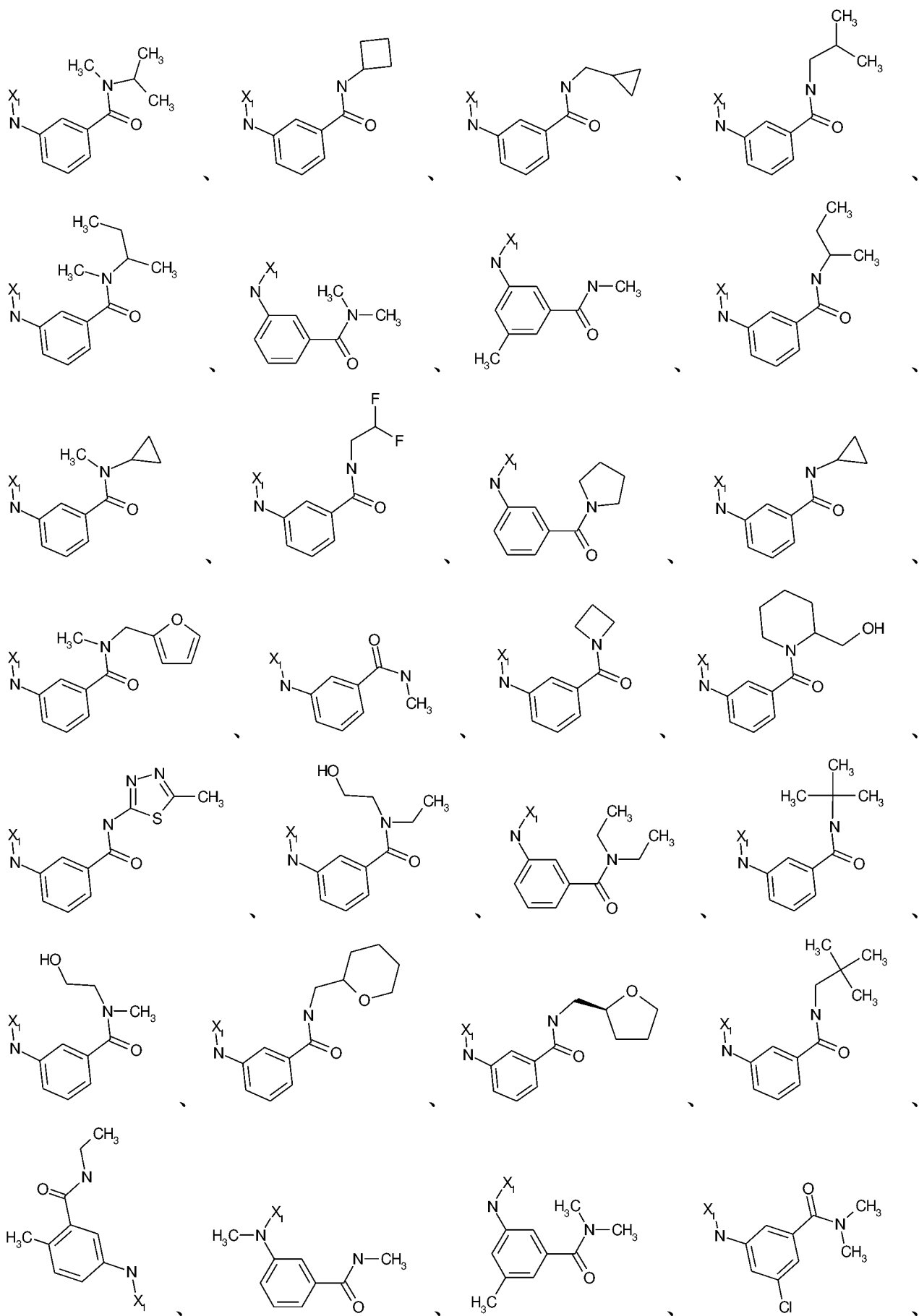
本發明之另一實施例進一步包括向個體投與式1化合物，其中A係如上所定義；R³為H；R⁴為H；及R²係如下文所示之表1中所定義；R¹係選自

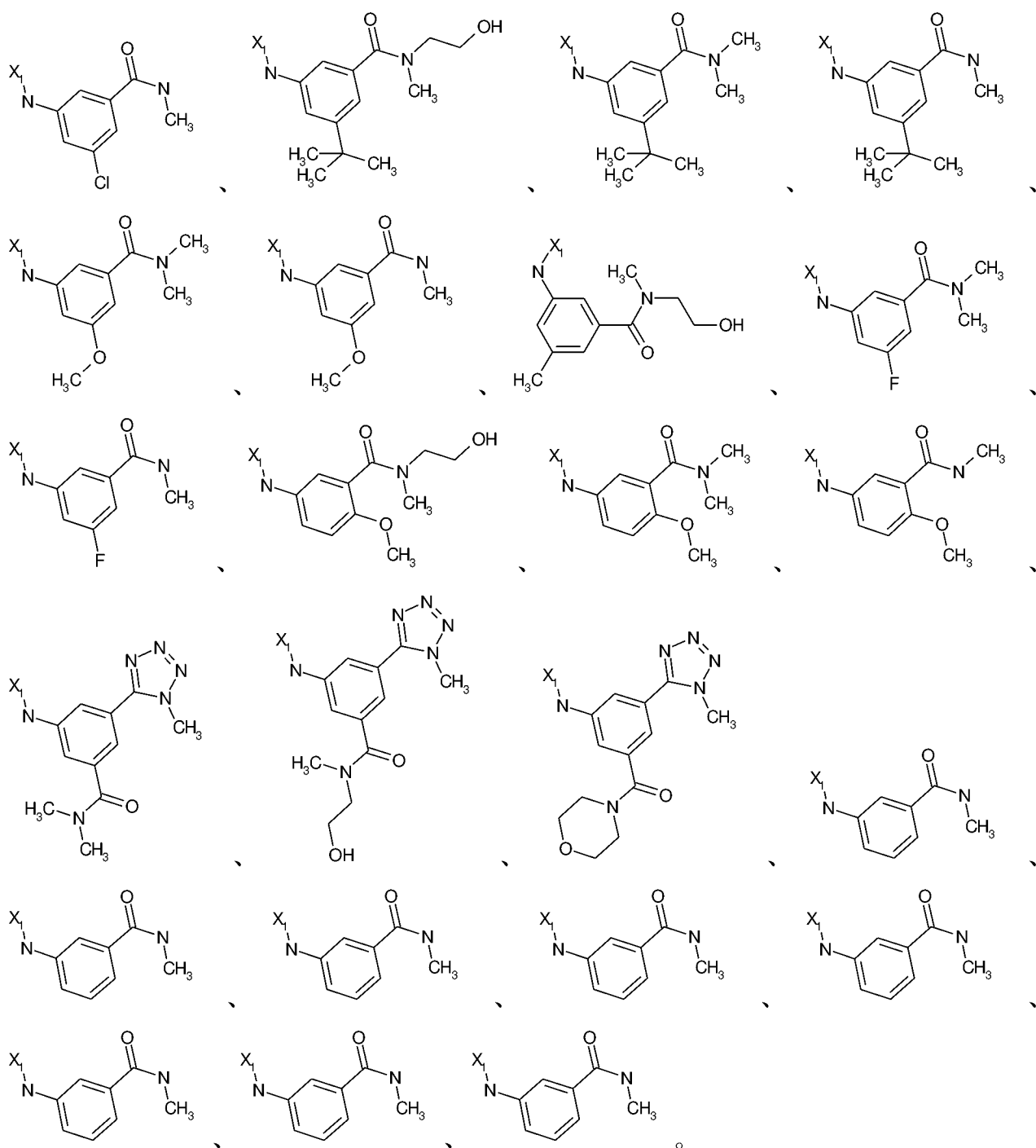




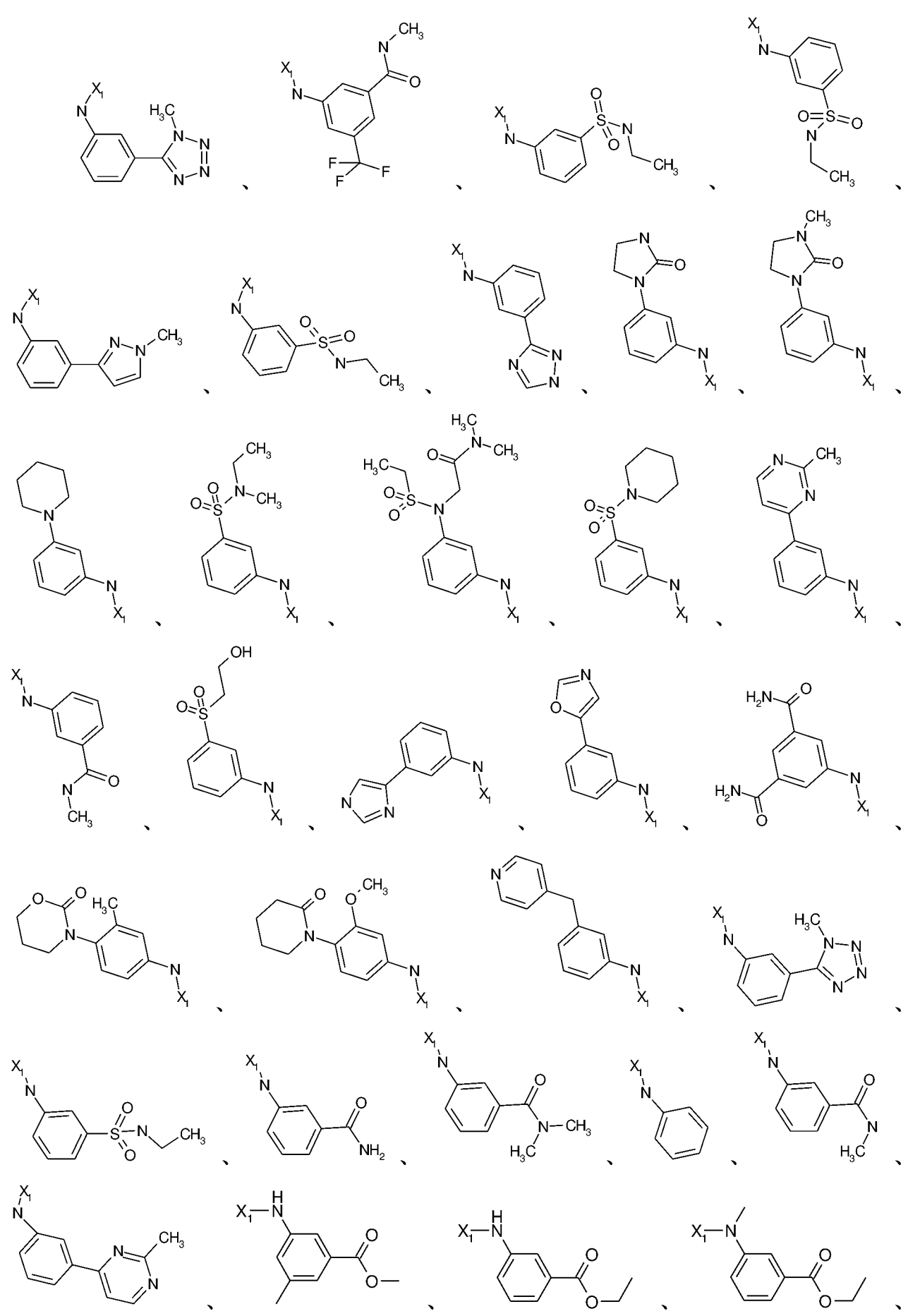


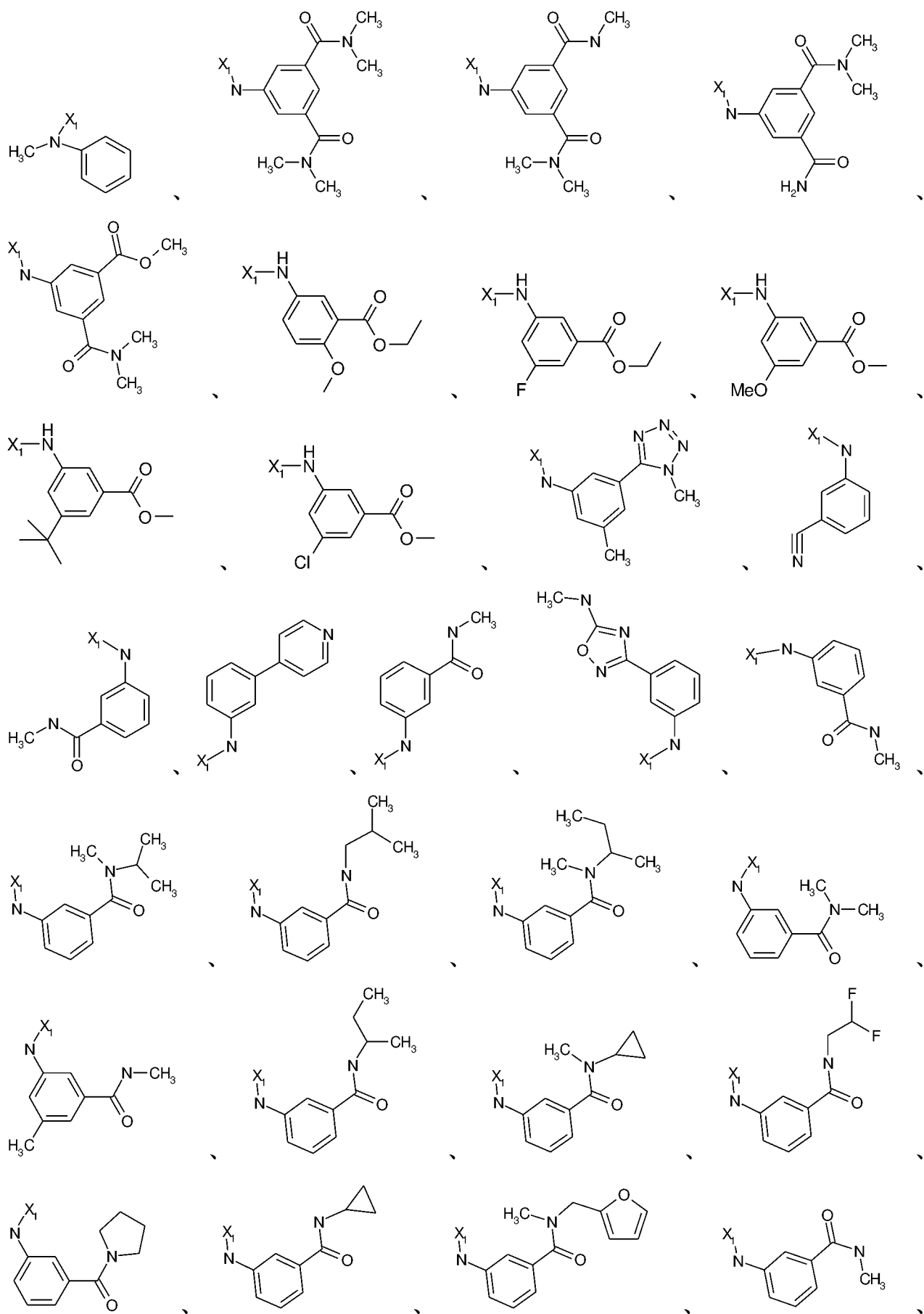


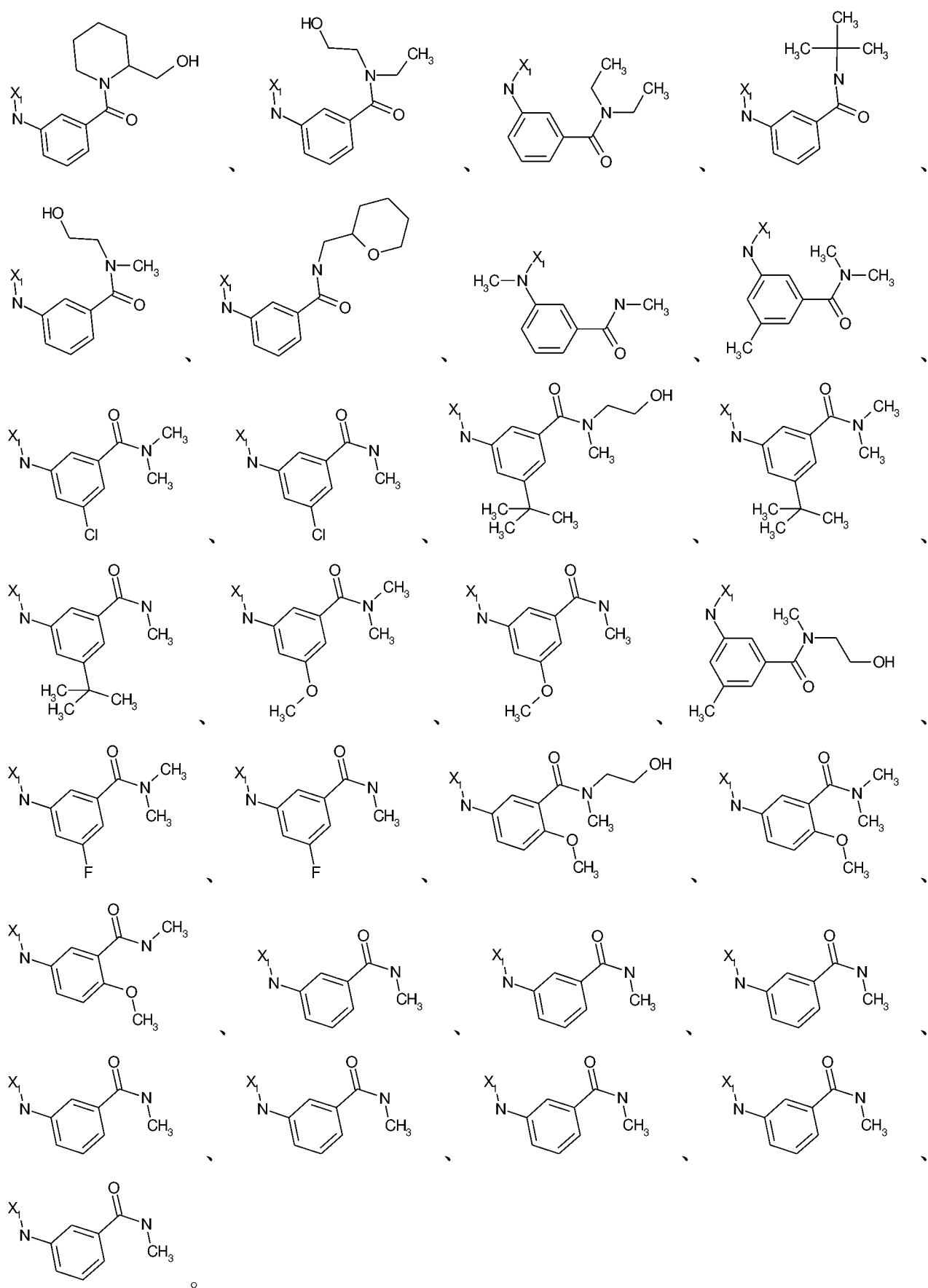




本發明之另一實施例進一步包括向個體投與式1化合物，其中A係如上所定義； R^3 為H； R^4 為H；及 R^2 係如下文所示之表1中所定義；及 R^1 係選自

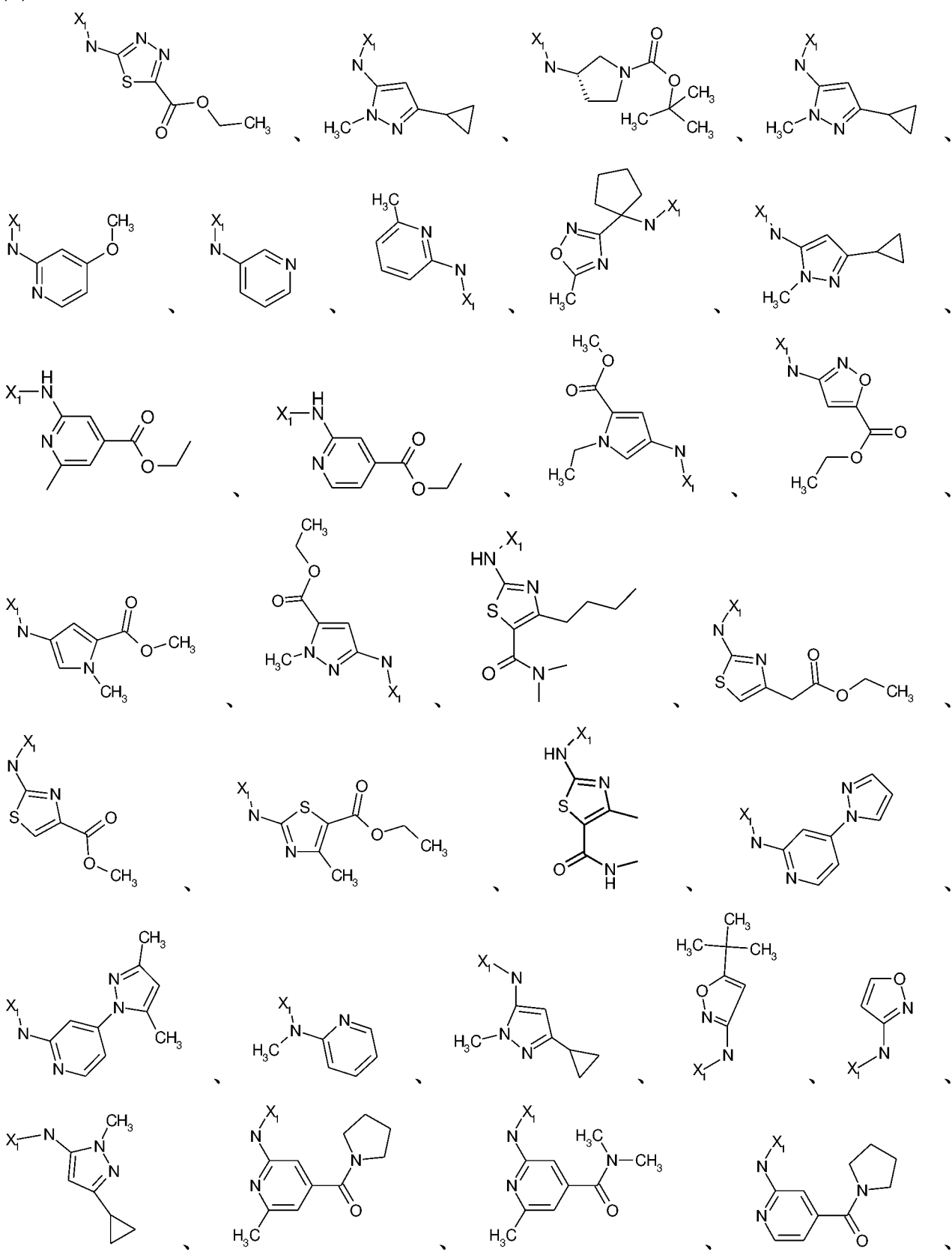






本發明之另一實施例進一步包括向個體投與式1化合物，其中A係如

上所定義； R^3 為H； R^4 為H；及 R^2 係如下文所示之表1中所定義； R^1 係選自



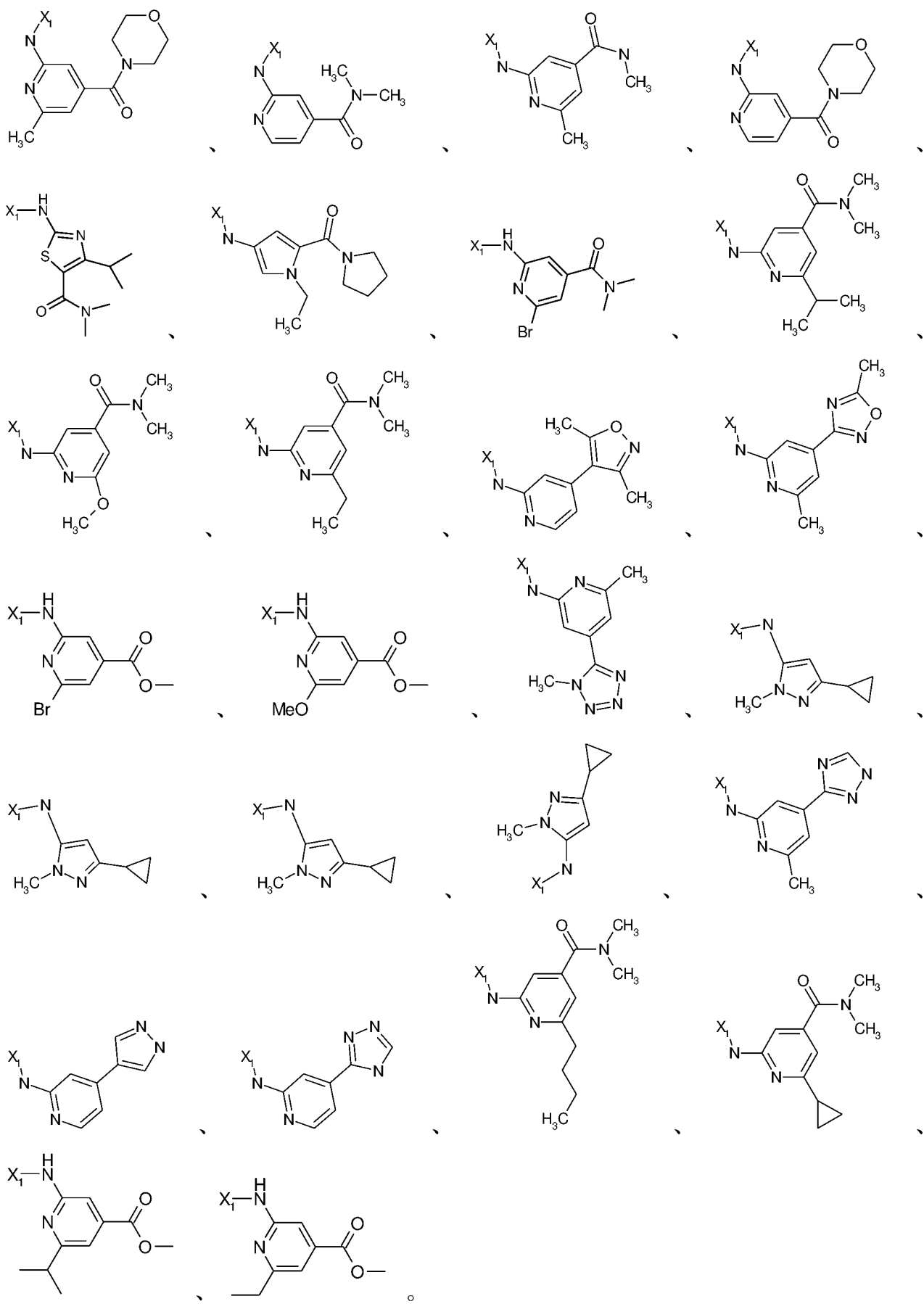
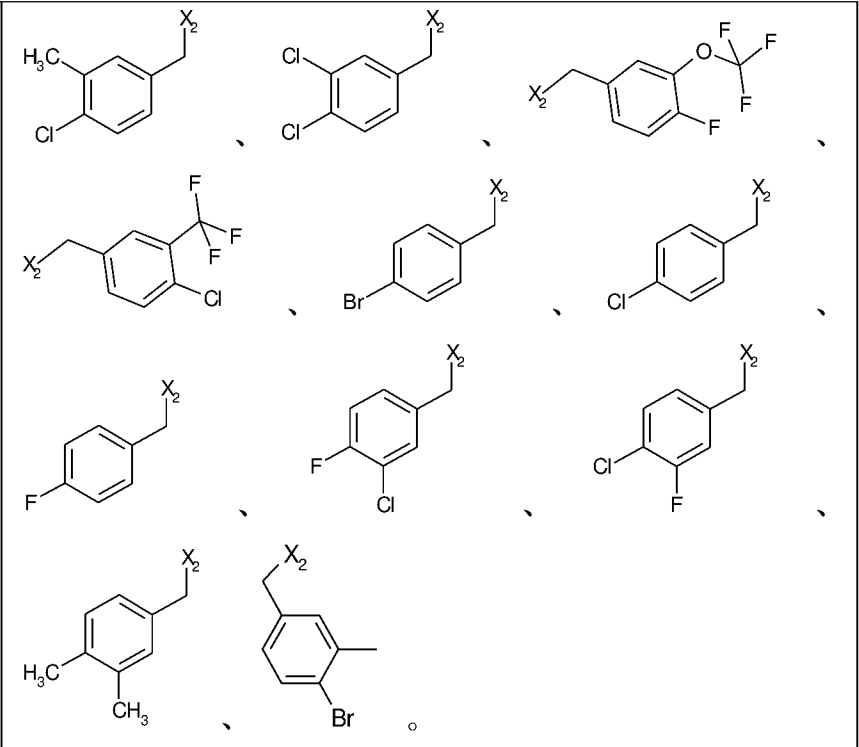
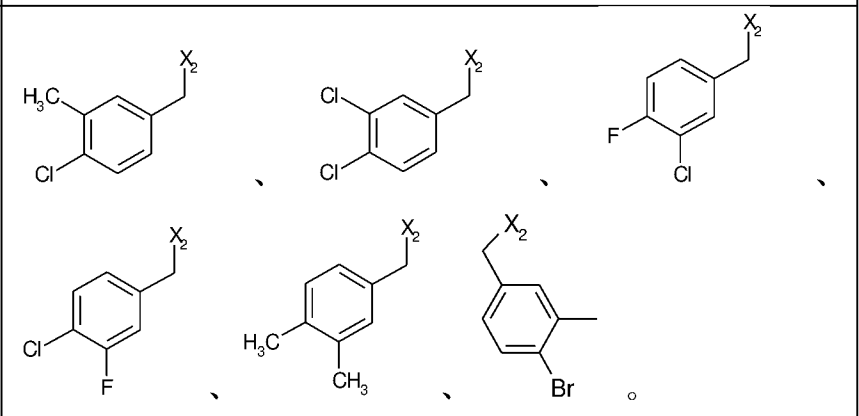
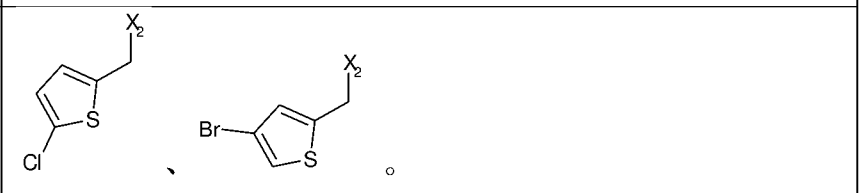
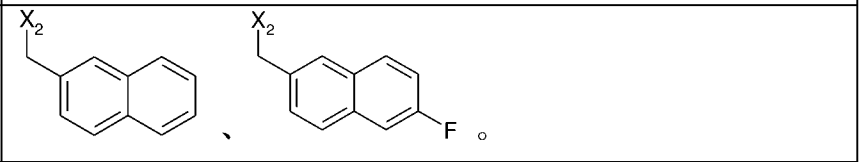


表1：R²定義為下文定義1至4中所示基團中之一者：

定義1	
定義2	
定義3	
定義4	

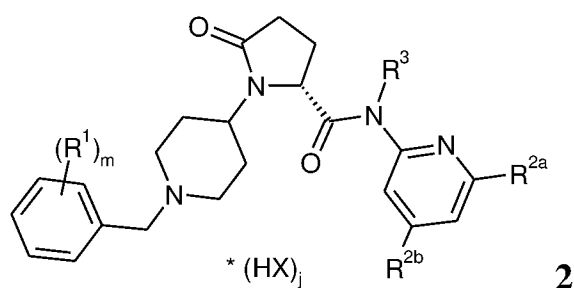
本發明之另一實施例進一步包括向個體投與式1化合物，其中式1化合物係以個別光學異構體、個別對映異構體之混合物或外消旋體之形式，

例如，呈對映異構體純化合物之形式存在。

本發明之另一實施例進一步包括向個體投與式1化合物，其中式1化合物係以其與醫藥上可接受之酸的酸加成鹽之形式以及視情況以溶劑合物及/或水合物之形式存在。

b. 共晶體及鹽

本發明之其他實施例進一步包括向個體投與式2化合物(下文)之共晶體。一般而言，就此「共晶體及鹽」部分中含兩個或更多個子基團之基團而言，第一個命名的子基團為基團連接點，例如，取代基「C₁₋₃-烷基-芳基」意指鍵連至C1-3-烷基之芳基，前者係鍵連至該取代基所連接之核或基團。



其中

R¹為C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-鹵烷基、O-C₁₋₆-鹵烷基、鹵素；

m為1、2或3；且在一些實例中為1或2；

R^{2a}及R^{2b}各係獨立地選自H、C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-烯基、C₁₋₆-炔基、C₃₋₆-環烷基、COO-C₁₋₆-烷基、O-C₁₋₆-烷基、CONR^{2b.1}R^{2b.2}、鹵素；

R^{2b.1}為H、C₁₋₆-烷基、C₀₋₄-烷基-C₃₋₆-環烷基、C₁₋₆-鹵烷基；

R^{2b.2}為H、C₁₋₆-烷基；

或R^{2b.1}及R^{2b.2}一起為C₃₋₆-伸烷基與氮原子形成雜環，其中視情況該環之一個碳原子係經氧原子置換；

R^3 為 H、 C_{1-6} -烷基；

X 為選自由氯離子、溴離子、碘離子、硫酸根、磷酸根、甲磺酸根、硝酸根、馬來酸根、乙酸根、苯甲酸根、檸檬酸根、水楊酸根、富馬酸根、酒石酸根、二苯甲醯基酒石酸根、草酸根、琥珀酸根、苯甲酸根及對甲苯磺酸根組成之群的陰離子；且在一些實例中為氯離子或二苯甲醯基酒石酸根；

j 為 0、0.5、1、1.5 或 2；且在一些實例中為 1 或 2；

其中共晶體形成劑係選自由下列組成之群：乳清酸、馬尿酸、L-焦麩胺酸、D-焦麩胺酸、菸鹼酸、L-(+)-抗壞血酸、糖精、哌嗪、3-羥基-2-萘酸、黏酸(半乳糖二酸)、雙羥萘酸(恩波酸)、硬脂酸、膽酸、脫氧膽酸、菸醯胺、異菸醯胺、琥珀醯胺、尿嘧啶、L-離胺酸、L-脯胺酸、D-纈胺酸、L-精胺酸、甘胺酸，在一些實例中為抗壞血酸、黏酸、雙羥萘酸、琥珀醯胺、菸鹼酸、菸醯胺、異菸醯胺、L-離胺酸、L-脯胺酸。

本發明之另一態樣進一步包括向個體投與式 2 化合物之共晶體，其中

R^{2a} 為 H、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烯基、 C_{1-6} -炔基、 C_{3-6} -環烷基、O- C_{1-6} -烷基、 $CONR^{2a.1}R^{2a.2}$ ；

$R^{2a.1}$ 為 H、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -鹵烷基；

$R^{2a.2}$ 為 H、 C_{1-6} -烷基；

R^{2b} 為 H、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烯基、 C_{1-6} -炔基、 C_{3-6} -環烷基、 $COO-C_{1-6}$ -烷基、O- C_{1-6} -烷基、 $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$ 、鹵素；

$R^{2b.1}$ 為 H、 C_{1-6} -烷基、 C_{0-4} -烷基- C_{3-6} -環烷基、 C_{1-6} -鹵烷基；

$R^{2b.2}$ 為 H、 C_{1-6} -烷基；

或 $R^{2b.1}$ 及 $R^{2b.2}$ 一起為 C_{3-6} -伸烷基與氮原子形成雜環，其中視情況該

環之一個碳原子係經氧原子置換，且其餘殘基係如上所定義。

本發明之另一態樣進一步包括向個體投與式**2**化合物之共晶體，其中

R^{2a} 為 H、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -炔基、 C_{3-6} -環烷基、 $O-C_{1-6}$ -烷基、
 $CONR^{2a.1}R^{2a.2}$ ；

$R^{2a.1}$ 為 C_{1-6} -烷基；

$R^{2a.2}$ 為 H；

R^{2b} 為 H、 C_{1-6} -烷基、 $O-C_{1-6}$ -烷基、 $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$ ；

$R^{2b.1}$ 為 C_{1-6} -烷基、 C_{0-4} -烷基- C_{3-6} -環烷基、 C_{1-6} -鹵烷基；

$R^{2b.2}$ 為 H、 C_{1-6} -烷基；

或 $R^{2b.1}$ 及 $R^{2b.2}$ 一起為 C_{3-6} -伸烷基與氮原子形成雜環，其中視情況該環之一個碳原子係經氧原子置換，且其餘殘基係如上所定義。

本發明之另一態樣進一步包括向個體投與式**2**化合物之共晶體，其中

R^{2a} 為 H、 C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -炔基、 C_{3-6} -環烷基、 $O-C_{1-4}$ -烷基、
 $CONR^{2a.1}R^{2a.2}$ ；

$R^{2a.1}$ 為 C_{1-4} -烷基；

$R^{2a.2}$ 為 H；

R^{2b} 為 H、 C_{1-4} -烷基、 $O-C_{1-4}$ -烷基、 $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$ ；

$R^{2b.1}$ 為 C_{1-4} -烷基、 C_{0-4} -烷基- C_{3-6} -環烷基、 C_{1-4} -鹵烷基；

$R^{2b.2}$ 為 H、 C_{1-4} -烷基；

或 $R^{2b.1}$ 及 $R^{2b.2}$ 一起為 C_{3-6} -伸烷基與氮原子形成雜環，其中視情況該環之一個碳原子係經氧原子置換，且其餘殘基係如上所定義。

本發明之另一態樣進一步包括向個體投與式**2**化合物之共晶體，其中

R^{2a} 為 H、 C_{1-4} -烷基，

R^{2b} 為 H、 $\text{CONR}^{2b.1}R^{2b.2}$ ；

$R^{2b.1}$ 為 C_{1-4} -烷基、 C_{0-4} -烷基- C_{3-6} -環烷基、 C_{1-4} -鹵烷基；

$R^{2b.2}$ 為 H、 C_{1-4} -烷基；

或 $R^{2b.1}$ 及 $R^{2b.2}$ 一起為 C_{3-6} -伸烷基，與氮原子形成雜環，其中視情況該環之一個碳原子係經氧原子置換，且其餘殘基係如上所定義。

本發明之另一態樣進一步包括向個體投與式**2**化合物之共晶體，其中

R^1 為 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -鹵烷基、 $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -鹵烷基、鹵素；

m 為 1 或 2；

R^{2a} 為 H、 C_{1-4} -烷基；

R^{2b} 為 H、 $\text{CONR}^{2b.1}R^{2b.2}$ ；

$R^{2b.1}$ 為 C_{1-4} -烷基、 C_{0-4} -烷基- C_{3-6} -環烷基、 C_{1-4} -鹵烷基；

$R^{2b.2}$ 為 H、 C_{1-4} -烷基；

或 $R^{2b.1}$ 及 $R^{2b.2}$ 一起為 C_{3-6} -伸烷基，與氮原子形成雜環，其中視情況該環之一個碳原子係經氧原子置換；

R^3 為 H、 C_{1-6} -烷基；

X 為選自由氯離子或二苯甲醯基酒石酸根組成之群的陰離子；

j 為 1 或 2。

本發明之另一態樣進一步包括向個體投與式**2**化合物之共晶體，其中

R^{2a} 為 H、 C_{1-4} -烷基；在一些實例中為甲基、乙基、丙基；

R^{2b} 為 H、 $\text{CONR}^{2b.1}R^{2b.2}$ ；

$R^{2b.1}$ 為 C_{1-4} -烷基；在一些實例中為甲基、乙基、丙基；

$R^{2b.2}$ 為 C_{1-4} -烷基；在一些實例中為甲基、乙基、丙基；

且其餘殘基係如上所定義。

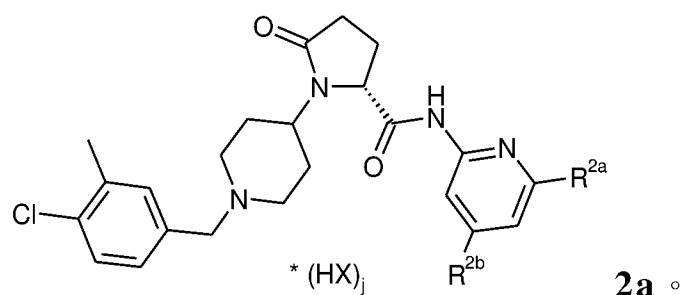
本發明之另一態樣進一步包括向個體投與式**2**化合物之共晶體，其中
 R^{2a} 為H、 C_{1-4} -烷基；在一些實例中為甲基、乙基、丙基；
 R^{2b} 為H、 $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$ ；
 $R^{2b.1}$ 為 C_{0-4} -烷基- C_{3-6} -環烷基；
 $R^{2b.2}$ 為H、 C_{1-4} -烷基；在一些實例中為H、甲基、乙基、丙基；
 且其餘殘基係如上所定義。

本發明之另一態樣進一步包括向個體投與式**2**化合物之共晶體，其中
 R^{2a} 為H、 C_{1-4} -烷基；在一些實例中為甲基、乙基、丙基；
 R^{2b} 為H、 $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$ ；
 $R^{2b.1}$ 為 C_{1-4} -鹵烷基；
 $R^{2b.2}$ 為H、 C_{1-4} -烷基；在一些實例中為H、甲基、乙基、丙基；
 且其餘殘基係如上所定義。

本發明之另一態樣進一步包括向個體投與式**2**化合物之共晶體，其中
 $R^{2b.1}$ 及 $R^{2b.2}$ 一起為 C_{3-6} -伸烷基，與氮原子形成雜環，其中視情況該
 環之一個碳原子係經氧原子置換，且其餘殘基係如上所定義。

本發明之另一態樣進一步包括向個體投與式**2**化合物之共晶體，其中
 R^1 、 m 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 X 及 j 係如上所定義且共晶體形成劑係選自由下列
 組成之群：抗壞血酸、黏酸、雙羥萘酸、琥珀醯胺、菸鹼酸、菸醯胺、異
 菸醯胺、1-離胺酸、1-脯胺酸或其水合物或鹽酸鹽。

本發明之另一態樣進一步包括向個體投與式**2a**化合物之共晶體，其
 中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 X 及 j 係如上所定義



本發明之另一態樣進一步包括向個體投與式**2a**化合物之共晶體，其中

R^{2a} 為H、 C_{1-4} -烷基；在一些實例中為甲基、乙基、丙基；

R^{2b} 為H、 $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$ ；

$R^{2b.1}$ 為 C_{1-4} -烷基；在一些實例中為甲基、乙基、丙基；

$R^{2b.2}$ 為 C_{1-4} -烷基；在一些實例中為甲基、乙基、丙基；

且其餘殘基係如上所定義。

本發明之另一態樣進一步包括向個體投與式**2a**化合物之共晶體，其中

R^{2a} 為H、 C_{1-4} -烷基；在一些實例中為甲基、乙基、丙基；

R^{2b} 為H、 $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$ ；

$R^{2b.1}$ 為 C_{0-4} -烷基- C_{3-6} -環烷基；

$R^{2b.2}$ 為H、 C_{1-4} -烷基；在一些實例中為H、甲基、乙基、丙基；

且其餘殘基係如上所定義。

本發明之另一態樣進一步包括向個體投與式**2a**化合物之共晶體，其中

R^{2a} 為H、 C_{1-4} -烷基；在一些實例中為甲基、乙基、丙基；

R^{2b} 為H、 $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$ ；

$R^{2b.1}$ 為 C_{1-4} -鹵烷基；

$R^{2b.2}$ 為H、 C_{1-4} -烷基；在一些實例中為H、甲基、乙基、丙基；

且其餘殘基係如上所定義。

本發明之另一態樣進一步包括向個體投與式**2a**化合物之共晶體，其中

$R^{2b.1}$ 及 $R^{2b.2}$ 一起為 C_{3-6} -伸烷基，與氮原子形成雜環，其中視情況該環之一個碳原子係經氧原子置換；

且其餘殘基係如上所定義。

式**2**化合物之游離鹼($j = 0$)通常係非晶型且係用於製備共晶體之方法，儘管在一些實例中製備共晶體之方法採用式**2**化合物之鹽。因此，本發明之另一態樣為式**2**化合物之鹽，其中 R^1 、 m 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 係如上針對該等共晶體所定義且

X 為選自由氯離子、溴離子、碘離子、硫酸根、磷酸根、甲磺酸根、硝酸根、馬來酸根、乙酸根、苯甲酸根、檸檬酸根、水楊酸根、富馬酸根、酒石酸根、二苯甲醯基酒石酸根、草酸根、琥珀酸根、苯甲酸根及對甲苯磺酸根組成之群之陰離子；在一些實例中為氯離子或二苯甲醯基酒石酸根；

j 為 0、0.5、1、1.5 或 2；在一些實例中為 1 或 2。

本發明之另一態樣進一步包括向個體投與式**2**化合物之共晶體，其中 R^1 、 m 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 係如上針對該等共晶體所定義且

X 為選自由氯離子或二苯甲醯基酒石酸根組成之群的陰離子；

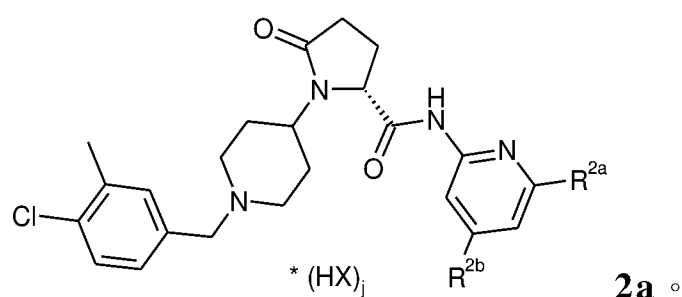
j 為 1 或 2。

本發明之另一態樣進一步包括向個體投與式**2**化合物之鹽，其中 R^1 、 m 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 係如上針對該等鹽所定義，且 X 為氯離子且 j 為 2。

本發明之另一態樣進一步包括向個體投與式**2**化合物之鹽，其中 R^1 、 m 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 係如上針對該等鹽所定義，且 X 為二苯甲醯基酒石酸根且 j 為 1。

本發明之另一態樣進一步包括向個體投與式**2a**化合物之鹽，其中

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、X及j係如上所定義



本發明之另一態樣進一步包括向個體投與式**2a**化合物之鹽，其中

R^{2a} 為H、 C_{1-4} -烷基；在一些實例中為甲基、乙基、丙基；

R^{2b} 為H、 $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$ ；

$R^{2b.1}$ 為 C_{1-4} -烷基；在一些實例中為甲基、乙基、丙基；

$R^{2b.2}$ 為 C_{1-4} -烷基；在一些實例中為甲基、乙基、丙基；

且其餘殘基係如上所定義。

本發明之另一態樣進一步包括向個體投與式**2a**化合物之鹽，其中

R^{2a} 為H、 C_{1-4} -烷基；在一些實例中為甲基、乙基、丙基；

R^{2b} 為H、 $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$ ；

$R^{2b.1}$ 為 C_{0-4} -烷基- C_{3-6} -環烷基；

$R^{2b.2}$ 為H、 C_{1-4} -烷基；在一些實例中為H、甲基、乙基、丙基；

且其餘殘基係如上所定義。

本發明之另一態樣進一步包括向個體投與式**2a**化合物之鹽，其中

R^{2a} 為H、 C_{1-4} -烷基；在一些實例中為甲基、乙基、丙基；

R^{2b} 為H、 $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$ ；

$R^{2b.1}$ 為 C_{1-4} -鹵烷基；

$R^{2b.2}$ 為H、 C_{1-4} -烷基；在一些實例中為H、甲基、乙基、丙基；

且其餘殘基係如上所定義。

本發明之另一態樣進一步包括向個體投與式**2a**化合物之鹽，其中

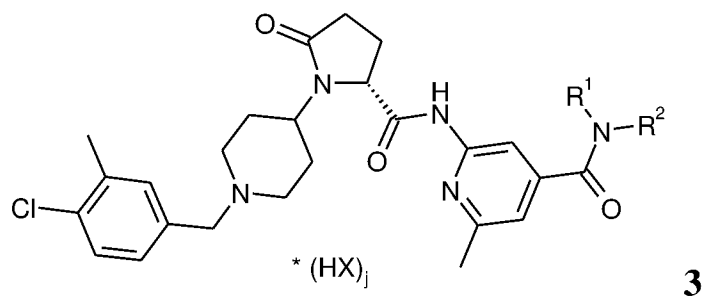
$R^{2b.1}$ 及 $R^{2b.2}$ 一起為 C_{3-6} -伸烷基，與氮原子形成雜環，其中視情況該環之一個碳原子係經氧原子置換，且其餘殘基係如上所定義。

本發明之另一態樣進一步包括向個體投與式**2a**化合物之鹽，其中R¹、m、R^{2a}、R^{2b}、R³係如上針對該等鹽所定義，且X為氯且j為2。

本發明之另一態樣進一步包括向個體投與式**2a**化合物之鹽，其中 R^1 、 m 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 係如上針對該等鹽所定義，且X為二苯甲醯基酒石酸根且j為1。本發明之另一態樣為式**2a**化合物之鹽，其中 R^1 、 m 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 係如上針對該等鹽所定義，且X為(S)-(S)-(+)-2,3-二苯甲醯基-酒石酸根且j為1。

c. 調配物

本發明之其他實施例進一步包括向個體投與含有式**3**化合物之醫藥組
合物



其中

R¹為H、C₁₋₆-烷基、C₀₋₄-烷基-C₃₋₆-環烷基、C₁₋₆-鹵烷基；

R^2 為 H、C₁₋₆-烷基；

X為選自由氯離子或 $\frac{1}{2}$ 二苯甲醯基酒石酸根組成之群的陰離子；

j 為 1 或 2。

本發明之一實施例進一步包括向個體投與含有式**3**化合物之醫藥組合物，其中

R^1 為 H、 C_{1-6} -烷基；

R^2 為 H、 C_{1-6} -烷基；

X 為選自由氯離子或 $\frac{1}{2}$ 二苯甲醯基酒石酸根組成之群的陰離子；

j 為 1 或 2。

本發明之一實施例進一步包括向個體投與含有式 **3** 化合物之醫藥組合物，其中

R^1 為 H、甲基、乙基、丙基、丁基；

R^2 為 H、甲基、乙基、丙基、丁基；

X 為選自由氯離子或 $\frac{1}{2}$ 二苯甲醯基酒石酸根組成之群的陰離子，諸如氯離子；

j 為 1 或 2，在一些實例中為 2。

本發明之一實施例進一步包括向個體投與含有式 **3** 化合物之醫藥組合物，其中

R^1 為 H、甲基、乙基、丙基、丁基；

R^2 為 H、甲基；

X 為選自由氯離子或 $\frac{1}{2}$ 二苯甲醯基酒石酸根組成之群的陰離子，諸如氯離子；

j 為 1 或 2，在一些實例中為 2。

本發明之一實施例進一步包括向個體投與含有式 **3** 化合物之醫藥組合物，其中

R^1 為 H、甲基；

R^2 為 H、甲基；

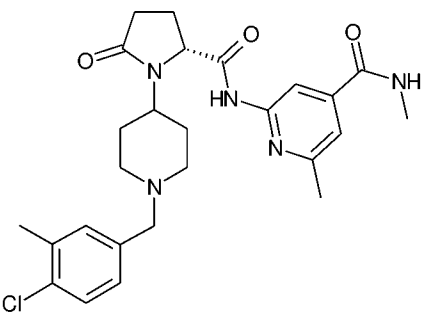
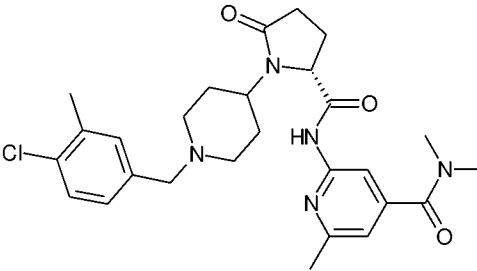
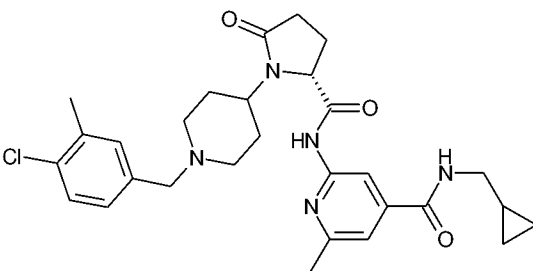
X 為選自由氯離子或 $\frac{1}{2}$ 二苯甲醯基酒石酸根組成之群的陰離子，諸如

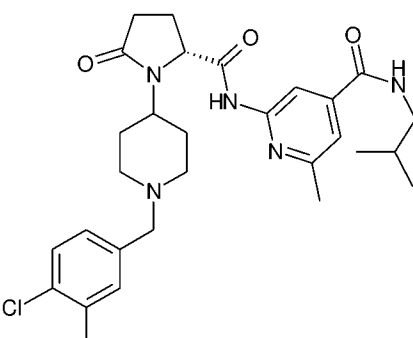
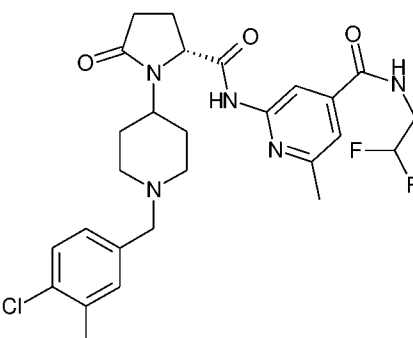
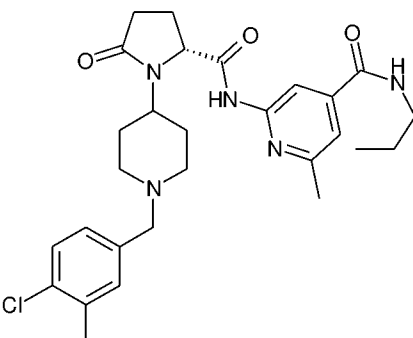
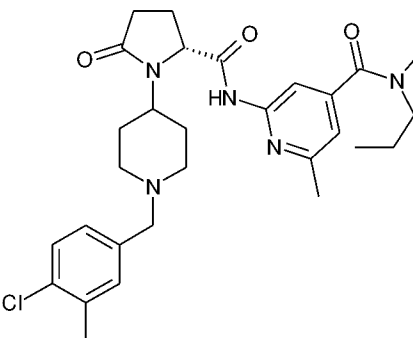
氯離子；

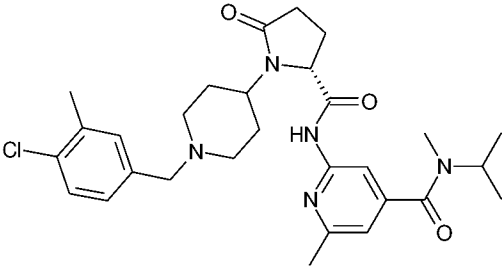
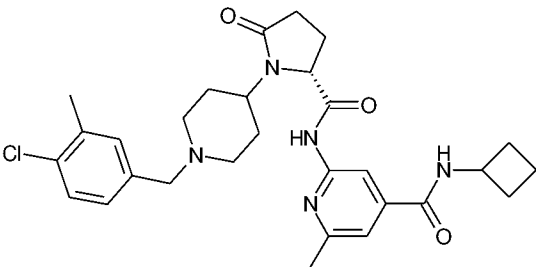
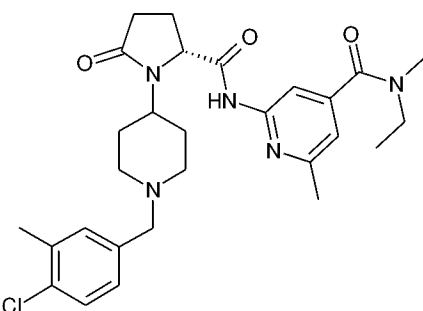
j為1或2，在一些實例中為2。

本發明之一實施例進一步包括向個體投與含有呈鹽酸鹽之表2中所述化合物的醫藥組合物。本發明之其他實施例進一步包括向個體投與含有呈二鹽酸鹽之表2中所述化合物的醫藥組合物。

表2

#	結構式
1	
2	
3	

#	結構式
4	
5	
6	
7	

#	結構式
8	
9	
10	

本發明之另一目標為向個體投與上述化合物之醫藥劑型，其中該劑型為經口遞送劑型。

本發明之另一目標為向個體投與上述化合物之醫藥劑型，其係呈錠劑、膠囊、丸劑、粉劑或顆粒劑。

本發明之另一目標為向個體投與上述用作藥物之醫藥劑型。

本發明之另一目標為上述醫藥劑型之用途，其用於製備用於治療選自阿茲海默氏症、帕金森氏病、額顳葉型癡呆、亨丁頓氏症、肌萎縮性側索硬化症、多發性硬化症、青光眼、肌強直性營養不良、血管性癡呆、及進行性核上眼神經麻痺症之神經退化性疾病或病狀的藥物。

本發明之另一目標為用於治療及/或預防疾病或病狀之方法，該等疾病或病狀係選自諸如阿茲海默氏症、帕金森氏病、額顳葉型癡呆、亨丁頓氏症、肌萎縮性側索硬化症、多發性硬化症、青光眼、肌強直性營養不良、血管性癡呆、及進行性核上眼神經麻痺症之神經退化性疾病，其特徵在於向個體或患者每天一次、兩次、三次或若干次地經口投與有效量之上文所定義的醫藥劑型。

d. 劑型/成分

由式**3**化合物製得之準備好使用/攝入的固體醫藥組合物包括粉劑、顆粒劑、丸劑、錠劑、膠囊、咀嚼錠、分散性錠劑、片劑及口含劑。詳細而言：

- 本發明**膠囊**調配物包含式**3**化合物之粉末狀中間體(包含粉末狀中間體之中間體摻合物)、藉由合適中間體摻合物之習知濕法、乾法或熱熔製粒或熱熔擠出或噴霧乾燥所獲得之丸劑或顆粒，填充於習知膠囊(例如，硬明膠或HPMC膠囊)中。

- 上文**膠囊**調配物亦可包含呈壓實形式之式**3**化合物的粉末狀中間體。

- 本發明**膠囊**調配物包含懸浮或稀釋於液體或液體混合物中之式**3**化合物。

- 本發明**錠劑**調配物包含藉由合適最終摻合物之壓製或藉由將藉由合適中間體摻合物之習知濕法、乾法或熱熔製粒或熱熔擠出或噴霧乾燥所獲得之丸粒或顆粒製錠所獲得之此類錠劑。

本發明之另一目標為劑型，其中添加pH調整劑或緩衝劑用於活性成分之穩定性改良。該pH調整劑/緩衝劑可為鹼性胺基酸，其具有胺基及鹼

特性(等電點， pI ：7.59至10.76)，諸如例如，L-精胺酸、L-離胺酸或L-組胺酸。在本發明意義中之緩沖劑為L-精胺酸。L-精胺酸對本發明組合物具有特別合適之穩定作用，例如，藉由抑制式**3**化合物之化學降解。

因此，在一實施例中，本發明係關於醫藥組合物(例如經口固體劑型，特定言之錠劑)，其包含式**3**化合物及用於穩定組合物，特定言之對抗化學降解之L-精胺酸；以及一或多種醫藥賦形劑。

合適地，本發明中所用之醫藥賦形劑為習知物質，諸如纖維素及其衍生物、D-甘露醇、玉米澱粉、作為填充劑之預膠化澱粉、作為黏合劑之共聚維酮、作為崩解劑之交聚維酮、作為潤滑劑之硬脂酸鎂、作為助滑劑之膠態無水二氧化矽、作為薄膜包覆劑之羥丙甲纖維素、作為塑化劑之聚乙二醇、二氧化鈦、作為顏料之氧化鐵紅/黃、及滑石粉等等。

詳細地，醫藥賦形劑可為第一及第二稀釋劑、黏合劑、崩解劑及潤滑劑；額外崩解劑及額外助滑劑為另一選項。

- 適用於本發明醫藥組合物之稀釋劑為纖維素粉末、微晶纖維素、呈各種結晶改性之乳糖、無水磷酸氫鈣、磷酸氫鈣二水合物、赤藻糖醇、低取代羥丙基纖維素、甘露糖醇、澱粉或改質澱粉(例如經預膠化或經部分水解)或木糖醇。在一些實例中採用彼等稀釋劑中之甘露醇及微晶纖維素。

- 用作第二稀釋劑之稀釋劑為上述稀釋劑甘露醇及微晶纖維素。

- 適用於本發明醫藥組合物之潤滑劑為滑石粉、聚乙二醇、山萘酸鈣、硬脂酸鈣、硬脂基富馬酸鈉、氫化蓖麻油或硬脂酸鎂。在一些實例中該潤滑劑為硬脂酸鎂。

- 適用於本發明醫藥組合物之黏合劑為共聚維酮(乙基吡咯啉酮與

其他乙烯基衍生物之共聚物)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羥丙基纖維素(HPC)、聚乙烯吡咯啉酮(聚維酮)、預膠化澱粉、硬脂酸-棕櫚酸、經低取代之羥丙基纖維素(L-HPC)，在一些調配物中使用共聚維酮及預膠化澱粉。上述黏合劑預膠化澱粉及L-HPC顯示額外的稀釋劑及崩解劑性質，且亦可用作第二稀釋劑或崩解劑。

- 適用於本發明醫藥組合物之崩解劑為玉米澱粉、交聚維酮、波拉克林鉀(polacrillin potassium)、交聯羧甲基纖維素鈉、經低取代之羥丙基纖維素(L-HPC)或預膠化澱粉；諸如交聯羧甲基纖維素鈉。

- 可使用膠態二氧化矽作為可選助滑劑。

本發明之例示性組合物包含稀釋劑甘露醇、作為具有額外崩解特性之稀釋劑的微晶纖維素、黏合劑共聚維酮、崩解劑交聯羧甲基纖維素鈉及作為潤滑劑之硬脂酸鎂。

典型的醫藥組合物包含(重量%)

10至50% 活性成分
20至88% 稀釋劑1、
5至50% 稀釋劑2、
1至5% 黏合劑、
1至15% 崩解劑及
0.1至5% 潤滑劑。

根據一些實施例之醫藥組合物包含(重量%)

10至50% 活性成分
20至75% 稀釋劑1、
5至30% 稀釋劑2、

2至30% 黏合劑、

1至12% 崩解劑及

0.1至3% 潤滑劑。

根據一些實施例之醫藥組合物包含(重量%)

10至90% 活性成分

5至70% 稀釋劑1、

5至30% 稀釋劑2、

0至30% 黏合劑、

1至12% 崩解劑及

0.1至3% 潤滑劑。

根據一些實施例之醫藥組合物包含(重量%)

10至50% 活性成分

20至75% 稀釋劑1、

5至30% 稀釋劑2、

2至30% 黏合劑、

0.5至20% 緩衝劑、

1至12% 崩解劑及

0.1至3% 潤滑劑。

根據一些實施例之醫藥組合物包含(重量%)

30至70% 活性成分

20至75% 稀釋劑1、

5至30% 稀釋劑2、

2至30% 黏合劑、

0.5至20% 緩衝劑、

1至12% 崩解劑及

0.1至3% 潤滑劑。

在一些實例中使用含有10至90%活性成分，諸如30至70%活性成分(重量%)之醫藥組合物。

本發明錠劑調配物係未經包覆或使用已知對最終調配物之溶解性質無不利影響的合適塗料進行包覆(例如薄膜包覆)。例如，爲了保護患者環境及臨床工作人員以及出於防潮目的，可藉由將如聚乙烯吡咯啉酮或羥丙基甲基纖維素之高分子量聚合物與塑化劑、潤滑劑及任選顏料及界面活性劑一起溶解於水或如丙酮之有機溶劑中並在如盤式塗覆機或配有伍斯特(wurster)插件之流化床塗覆機之塗覆設備內將此混合物噴塗至錠劑核心提供具有密封塗層之錠劑。

此外，可將諸如蜂蠟、蟲膠、鄰苯二甲酸乙酸纖維素、聚鄰苯二甲酸乙酸乙烯酯、玉米醇溶蛋白(zein)、成膜聚合物(諸如羥丙基纖維素)、乙基纖維素及聚合甲基丙烯酸酯之藥劑施覆至錠劑，限制條件為該塗層對劑型之崩解/溶解無實質性影響且經包覆之劑型的穩定性不受影響。

在劑型經薄膜包覆後，可將糖衣施覆至經密封之醫藥劑型上。該糖衣可包含蔗糖、右旋糖、山梨糖醇及其類似物或其混合物。若需要，可將著色劑或遮光劑添加之糖溶液中。

本發明固體調配物具有吸濕的傾向。其等可使用PVC泡殼、PVDC泡殼或防潮包裝材料，諸如鋁箔泡殼包裝、alu/alu泡殼、具有袋之透明或不透明聚合物泡殼、聚丙烯管、玻璃瓶及HDPE瓶進行包裝，視情況含有童防護功能或係防篡改。主包裝材料可包含乾燥劑(諸如分子篩或矽膠)以改

良API之化學穩定性。不透明包裝(諸如彩色泡殼材料、管、棕色玻璃瓶或其類似物)可因減少光降解來延長API之保質期。

e. 劑量

式3化合物之劑量範圍通常係介於100與1000 mg之間，特定言之介於200與900 mg、300與900 mg或350與850 mg或390與810 mg之間。可能提供一或兩個錠劑，其中在一些實例中兩個錠劑用於100、200、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900 mg之每日口服劑量，且在一些實例中採用350、400、450、750、800、850 mg。

劑量範圍可藉由一個錠劑或藉由兩個錠劑來達成；在一些實例中，係投與兩個錠劑，每一錠劑各含有劑量之一半。

可至多一天三次，諸如一天一次或兩次地施用活性成分。特定劑量濃度為400 mg或800 mg。

f. 所用術語及定義

本文中未明確定義之術語應由熟習此項技術者根據揭示及內容對該等術語指定其含義。然而，如本說明書中所用，除非有相反指明，否則以下術語具有所指明的含義且附隨以下約定。

術語「約」意指多於或少於指定值的5%。因此，約100分鐘亦可解讀成自95至105分鐘。

在本發明化合物表示為化學名稱形式及呈化學式之情況下，為防任何偏差，該化學式應普及化的。子式中所用之星號係指示定義之核分子所連接的鍵。

除非明確指明，否則在整篇說明書及附隨申請專利範圍中，所給定

之化學式或名稱應包涵互變異構體及所有立體、光學及幾何異構體(例如，對映異構體、非對映異構體、E/Z異構體等)及其外消旋體以及呈不同比例之個別對映異構體之混合物、非對映異構體之混合物、或其中存有該等異構體及對映異構體之任何前述形式的混合物，以及鹽，包括其醫藥上可接受之鹽及其溶劑合物(諸如(例如)水合物，包括游離化合物之溶劑合物或該化合物之鹽的溶劑合物)。

如本文所用，術語「經取代」意指所指定之原子上之任何一或多個氫係經所指示基團之選擇置換，限制條件為不超過所指定之原子的正常價態，及該取代導致穩定化合物。

在本發明範圍內，術語「視情況經取代」意指前述基團係視情況經低分子基團取代。認為具有化學意義之低分子基團的實例為由1至200個原子組成之基團。所關注的為對化合物之藥理功效無負面影響的此類基團。例如，該等基團可包含：

- 直鏈或分支碳鏈，視情況經雜原子間雜，視情況經環、雜原子或其他常見官能團取代。
- 由碳原子及視情況之雜原子組成的芳族或非芳族環體系，其可繼而經官能團取代。
- 許多由碳原子及視情況之雜原子組成的芳族或非芳族環體系，其等可藉由一或多個碳鏈連接，視情況經雜原子間雜，視情況經雜原子或其他常見官能團取代。

本文所揭示之化合物可呈醫藥上可接受之鹽存在。本發明包括呈鹽(包括酸加成鹽)形式之上文所列化合物。合適鹽包括彼等與有機酸及無機酸形成者。此等酸加成鹽將通常係醫藥上可接受。然而，非醫藥上可接受

之鹽的鹽可用於所述化合物之製備及純化。亦可形成鹼加成鹽且其係醫藥上可接受。關於鹽之製備及選擇的更完整討論，請參閱 *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (Stahl, P. Heinrich. Wiley- VCHA, Zurich, Switzerland, 2002)。

如本文所用，術語「醫藥上可接受之鹽」表示本文所揭示化合物之鹽或兩性離子形式，其係水溶性或油溶性或分散性且如本文所定義般治療上可接受。鹽可在化合物之最終分離及純化期間進行製備，或藉由使呈游離鹼形式之合適化合物與合適酸反應來單獨製備。代表性酸加成鹽包括乙酸鹽、己二酸鹽、藻酸鹽、L-抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽(benzenesulfonate/besylate)、硫酸氫鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、雙葡萄糖酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、龍膽酸鹽、戊二酸鹽、甘油磷酸鹽、羥乙酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、馬尿酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽(羥乙基磺酸鹽)、乳酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、DL-扁桃酸鹽、三甲苯磺酸鹽、甲磺酸鹽、萘磺酸鹽、菸酸鹽、2-萘磺酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、膦酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、焦麩胺酸鹽、琥珀酸鹽、磺酸鹽、酒石酸鹽、L-酒石酸鹽、三氯乙酸鹽、三氟乙酸鹽、磷酸鹽、麩胺酸鹽、碳酸氫鹽、對甲苯磺酸鹽(toluenesulfonate/p-tosylate)及十一烷酸鹽。同樣，本文所揭示化合物中之鹼基可係經甲基、乙基、丙基及丁基氯化物、溴化物及碘化物；二甲基、二乙基、二丁基及二戊基硫酸鹽；癸基、月桂基、肉豆蔻基及硬脂基氯化物、溴化物及碘化物；及苄基及苯乙基溴化物四級銨化。可用於形成治療上可接受之加成鹽之酸的實例包括無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸及磷酸；及有機酸，諸

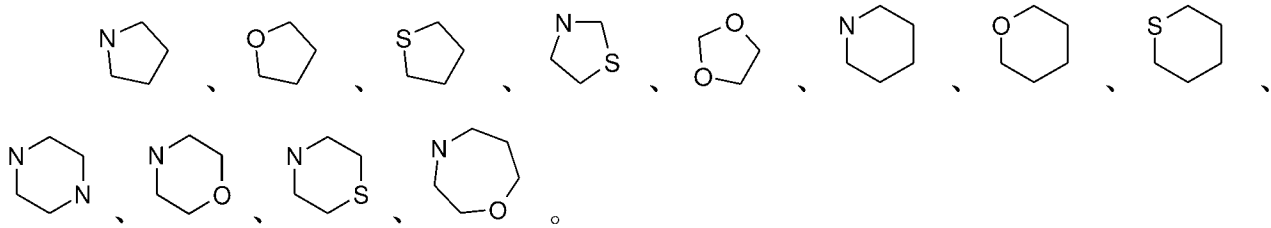
如草酸、馬來酸、琥珀酸及檸檬酸。亦可藉由使化合物與鹼金屬或鹼土金屬離子配位來形成。因此，本發明涵蓋本文所揭示化合物之鈉鹽、鉀鹽、鎂鹽及鈣鹽，及其類似者。

可在化合物之最終分離及純化期間藉由使羧基與合適鹼(諸如金屬陽離子之氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽)或與氨或有機第一、第二或第三胺反應來製備鹼加成鹽。治療上可接受之鹽的陽離子包括鋰、鈉、鉀、鈣、鎂及鋁，以及無毒四級胺陽離子諸如銨、四甲基銨、四乙基銨、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、二乙胺、乙胺、三丁胺、吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基嗎啉、二環己胺、普魯卡因(procaine)、二苄胺、N,N-二苄基苯乙胺、1-安非胺、及N,P-二苄基乙二胺。適用於形成鹼加成鹽之其他代表性有機胺包括乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶及哌嗪。

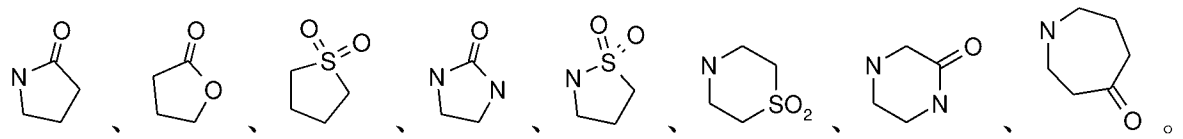
雖然本發明化合物可能呈化工原料進行投與，但亦可呈醫藥調配物呈現其等。因此，本文提供醫藥調配物，其包含一或多種本文所揭示之某些化合物，或其一或多種醫藥上可接受之鹽、酯、前藥、鹽胺或溶劑合物，以及其一或多種醫藥上可接受之載劑及視情況一或多種其他治療成分。載劑必須係在與該調配物之其他成分相容的意義上「可接受」且對其接受者無害。合適調配物視所選投與途徑而定。可適宜地且如此項技術；例如，Remington's Pharmaceutical Sciences中所理解般使用任何所熟知技術、載劑、及賦形劑。可以此項技術中已知之方式製造本文所揭示醫藥組合物，例如藉由習知之混合、溶解、粒化、製造糖衣丸、濕磨(levigating)、乳化、囊封、包埋或壓縮製程。

「雜環」(「het」)包括五員、六員或七員飽和或不飽和雜環或5至10

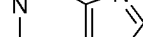
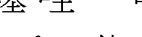
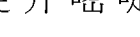
員雙環雜環，其可含有一個、兩個或三個選自氧、硫及氮之雜原子；環可經由碳原子或(若存在)經由氮原子與分子連接。以下為五員、六員或七員飽和或不飽和雜環之實例：



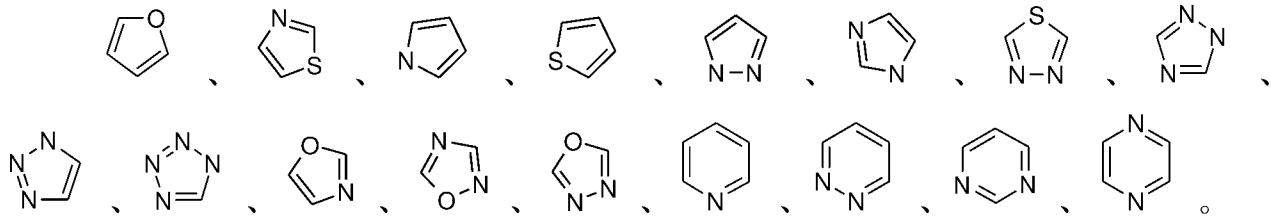
除非另有說明，否則可提供具有酮基之雜環。實例包括：



5至10員雙環雜環之實例吡咯嗪、吲哚、吲嗪、異吲哚、吲唑、噻吩、喹啉、喹啉、異喹啉、苯并咪唑、苯并呋喃、苯并哌喃、苯并噻唑、苯并異噻唑、吡啶并嘧啶、喋啶、嘧啶并嘧啶、

、、、。

雖然術語雜環包括雜環芳族基團，但術語雜環芳族基團(「雜芳基」)表示可含有一個、兩個或三個選自氧、硫及氮之雜原子的五員或六員雜環芳族基團或5至10員雙環雜芳基環，其含有足夠共軛雙鍵以形成芳族體系。環可通過碳原子或(若存在)通過氮原子連接至分子。以下為五員或六員雜環芳族基團之實例：



5至10員雙環雜芳基之實例吡咯嗪、吲哚、吲嗪、異吲哚、吲唑、噻

呤、喹啉、異喹啉、苯并咪唑、苯并呋喃、苯并吡喃、苯并噻唑、苯并異噻唑、吡啶并嘧啶、喋啶、嘧啶并嘧啶。

如本文所用，術語「鹵素」意指選自氟、氯、溴或碘之鹵素取代基。

術語「C₁₋₆-烷基」(包括為其他基團之部分的彼等)意指具有1至6個碳原子之分支鏈及無分支鏈烷基，且術語「C₁₋₄-烷基」意指具有1至4個碳原子之分支鏈及無分支鏈烷基。在一些實例中存在具有1至4個碳原子之烷基。此等烷基之實例包括：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基或己基。亦可視情況使用縮寫字Me、Et、*n*-Pr、*i*-Pr、*n*-Bu、*i*-Bu、*t*-Bu等表示上述基團。除非另有說明，否則定義丙基、丁基、戊基及己基包括所述基團之全部可能異構體形式。因此，例如，丙基包括正丙基及異丙基，丁基包括異丁基、第二丁基及第三丁基等。

術語「C₁₋₆-伸烷基」(包括為其他基團之部分的彼等)意指具有1至6個碳原子之分支鏈及無分支鏈伸烷基，且術語「C₁₋₄-伸烷基」意指具有1至4個碳原子之分支鏈及無分支鏈伸烷基。在一些實例中存在具有1至4個碳原子之伸烷基。實例包括：亞甲基、伸乙基、伸丙基、1-甲基伸乙基、伸丁基、1-甲基伸丙基、1,1-二甲基伸乙基、1,2-二甲基伸乙基、伸戊基、1,1-二甲基伸丙基、2,2-二甲基伸丙基、1,2-二甲基伸丙基、1,3-二甲基伸丙基或伸己基。除非另有說明，否則定義伸丙基、伸丁基、伸戊基及伸己基亦包括具有相同碳數之相關基團的全部可能異構體形式。因此例如丙基亦包括1-甲基伸乙基，及伸丁基包括1-甲基伸丙基、1,1-二甲基伸乙基、1,2-二甲基伸乙基。

術語「C₂₋₆-烯基」(包括為其他基團之部分的彼等)表示具有2至6個碳原子之分支鏈及無分支鏈烯基，且術語「C₂₋₄-烯基」表示具有2至4個碳原子之分支鏈及無分支鏈烯基，限制條件為其等具有至少一個雙鍵。在一些實例中使用具有2至4個碳原子之烯基。實例包括：乙烯基(ethenyl/vinyl)、丙烯基、丁烯基、戊烯基或己烯基。除非另有說明，否則定義丙烯基、丁烯基、戊烯基及己烯基包括所述基團之全部可能異構體形式。因此，例如，丙烯基包括1-丙烯基及2-丙烯基，丁烯基包括1-、2-及3-丁烯基、1-甲基-1-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基等。

術語「C₂₋₆-伸烯基」(包括為其他基團之部分的彼等)意指具有2至6個碳原子之分支鏈及無分支鏈伸烯基，且術語「C₂₋₄-伸烯基」意指具有2至4個碳原子之分支鏈及無分支鏈伸烯基。在一些實例中存在具有2至4個碳原子之伸烯基。實例包括：伸乙烯基、伸丙烯基、1-甲基伸乙烯基、伸丁烯基、1-甲基伸丙烯基、1,1-二甲基伸乙烯基、1,2-二甲基伸乙烯基、伸戊烯基、1,1-二甲基伸丙烯基、2,2-二甲基伸丙烯基、1,2-二甲基伸丙烯基、1,3-二甲基伸丙烯基或伸己烯基。除非另有說明，否則定義伸丙烯基、伸丁烯基、伸戊烯基及伸己烯基包括具有相同碳數之各自基團的全部可能異構體形式。因此，例如，丙烯基亦包括1-甲基伸乙烯基，及伸丁烯基包括1-甲基伸丙烯基、1,1-二甲基伸乙烯基、1,2-二甲基伸乙烯基。

術語「C₂₋₆-炔基」(包括為其他基團之部分的彼等)意指具有2至6個碳原子之分支鏈及無分支鏈炔基，且術語「C₂₋₄-炔基」意指具有2至4個碳原子之分支鏈及無分支鏈炔基，限制條件為其等具有至少一個三鍵。在一些實例中存在具有2至4個碳原子之炔基。實例包括：乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基或己炔基。除非另有說明，否則定義丙炔基、丁炔基、戊

炔基及己炔基包括各自基團之全部可能異構體形式。因此，例如，丙炔基包括1-丙炔基及2-丙炔基，丁炔基包括1-、2-及3-丁炔基、1-甲基-1-丙炔基、1-甲基-2-丙炔基等。

術語「C₂₋₆-伸炔基」(包括為其他基團之部分的彼等)意指具有2至6個碳原子之分支鏈及無分支鏈伸炔基，且術語「C₂₋₄-伸炔基」意指具有2至4個碳原子之分支鏈及無分支鏈伸炔基。在一些實例中存在具有2至4個碳原子之伸炔基。實例包括：伸乙炔基、伸丙炔基、1-甲基伸乙炔基、伸丁炔基、1-甲基伸丙炔基、1,1-二甲基伸乙炔基、1,2-二甲基伸乙炔基、伸戊炔基、1,1-二甲基伸丙炔基、2,2-二甲基伸丙炔基、1,2-二甲基伸丙炔基、1,3-二甲基伸丙炔基或伸己炔基。除非另有說明，否則定義伸丙炔基、伸丁炔基、伸戊炔基及伸己炔基包括具有相同碳數之各自基團的全部可能異構體形式。因此，例如，丙炔基亦包括1-甲基伸乙炔基，及伸丁炔基包括1-甲基伸丙炔基、1,1-二甲基伸乙炔基、1,2-二甲基伸乙炔基。

如本文所用，術語「C₃₋₆-環烷基」(包括為其他基團之部分的彼等)意指具有3至6個碳原子之環烷基，其中在一些實例中此等基團為具有5至6個碳原子之環烷基。實例包括：環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

術語「C₁₋₆-鹵烷基」(包括為其他基團之部分的彼等)意指具有1至6個碳原子之分支鏈及無分支鏈烷基，其中一或多個氫原子係經選自氟、氯或溴之鹵素原子(諸如氟及氯，例如，氟)置換。術語「C₁₋₄-鹵烷基」意指對應具有1至4個碳原子之分支鏈及無分支鏈烷基，其中一或多個氫原子係如上述般經置換。在一些實例中存在C₁₋₄-鹵烷基。實例包括：CH₂F、CHF₂、CF₃。

單獨或與另一基團組合之術語「C_{1-n}-烷基」(其中n為2至n之整數)表

示具有1至n個C原子之非環狀飽和分支鏈或直鏈烴基。例如術語C₁₋₅-烷基包括基團H₃C-、H₃C-CH₂-、H₃C-CH₂-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-、H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-CH(CH₃)-、H₃C-CH(CH₃)-CH₂-、H₃C-C(CH₃)₂-、H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-、H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-、H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-、H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)-及H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-。

單獨或與另一基團組合之術語「C_{1-n}-鹵烷基」(其中n為2至n之整數)表示具有1至n個C原子之非環狀飽和分支鏈或直鏈烴基，其中一或多個氫原子係經選自氟、氯或溴之鹵原子(諸如氟及氯，例如，氟)置換。實例包括：CH₂F、CHF₂、CF₃。

單獨或與另一基團組合之術語「C_{1-n}-伸烷基」(其中n為2至n之整數)表示含有1至n個C原子之非環狀直鏈或分支鏈二價烷基。例如術語C₁₋₄-伸烷基包括-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH(CH₃)-、-CH₂-CH₂-CH₂-、-C(CH₃)₂-、-CH(CH₂CH₃)-、-CH(CH₃)-CH₂-、-CH₂-CH(CH₃)-、-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-、-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-、-CH₂-C(CH₃)₂-、-C(CH₃)₂-CH₂-、-CH(CH₃)-CH(CH₃)-、-CH₂-CH(CH₂CH₃)-、-CH(CH₂CH₃)-CH₂-、-CH(CH₂CH₂CH₃)-、-CH(CH(CH₃))₂-及-C(CH₃)(CH₂CH₃)-。

術語「C_{2-n}-烯基」係用於具有至少兩個碳原子之如定義「C_{1-n}-烷基」中所定義之基團，只要該基團之彼等碳原子中至少兩個係經由雙鍵彼此鍵連。

術語「C_{2-n}-炔基」係用於具有至少兩個碳原子之如定義「C_{1-n}-烷基」中所定義之基團，只要該基團之彼等碳原子中至少兩個係經由三鍵彼此

此鍵連。

單獨或與另一基團組合之術語「C_{3-n}-環烷基」(其中n為4至n之整數)表示具有3至n個C原子之環狀飽和無分支鏈烴基。例如，術語C₃₋₇-環烷基包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。

應注意，除非內文另外明確說明，否則如本文及隨附申請專利範圍中所用，單數形式「一」及「該」包括複數形式。因此，例如，提及「一細胞」包括複數個此等細胞，而提及「該肽」包括提及一或多個肽及熟習此項技術者已知之其等效物(例如，多肽)等。

「罹患與老化相關之認知損傷或處於罹患與老化相關之認知損傷之風險的個體」係指度過其預期壽命大約超過50%，諸如度過其預期壽命超過60%，例如，超過70%，諸如超過75%、80%、85%、90%、95%或甚至99%之個體。個體之年齡將取決於所述物種。因此，此百分比係基於所預測之所述物種的預期壽命。例如，在人類中，此類個體為50歲或更大，例如，60歲或更大，70歲或更大，80歲或更大，90歲或更大，且通常不大於100歲，諸如90歲，即，在約50與100歲之間，例如，50 . . . 55 . . . 60 . . . 65 . . . 70 . . . 75 . . . 80 . . . 85 . . . 90 . . . 95 . . . 100歲或更大，或50至1000之間的任何年齡，其罹患如下文進一步描述之老化相關病狀，例如，與自然老化過程相關之認知損傷；50歲或更大，例如，60歲或更大，70歲或更大，80歲或更大，90歲或更大，且通常不大於100歲，即，在約50與100歲之間，例如，50 . . . 55 . . . 60 . . . 65 . . . 70 . . . 75 . . . 80 . . . 85 . . . 90 . . . 95 . . . 100歲之個體，其尚未開始顯示與老化相關病狀(例如，認知損傷)之症狀；罹患歸因於如下文進一步描述之老化相關疾病的認知損傷之任何年齡的個體，及經診斷患有通常伴有認知損

傷之與老化相關疾病之任何年齡的個體，其中該個體尚未開始顯示認知損傷之症狀。非人類個體之對應年齡係已知的且意欲適用本文。

如其他地方所總結，在一些實例中，個體為哺乳動物。可用本方法治療之哺乳動物物種包括犬及貓；馬；牛；綿羊；等，及靈長類，包括人類。例如，在實驗研究中，標的方法、組合物及試劑亦可應用於動物模型，包括小型哺乳動物，例如鼠類、兔類動物等。

如本文所用及如上所述，「治療」係指(i)預防疾病或病症，或(ii)減少或消除疾病或病症之症狀中之任一者。可預防性地(在疾病發作之前)或治療性地(在疾病發作之後)進行治療。該效果就完全或部分預防疾病或其症狀而言可係預防性及/或就部分或完全治癒疾病及/或歸因於該疾病之不良反應而言可係治療性的。因此，如本文所用，術語「治療」涵蓋哺乳動物中老化相關疾病或病症之任何治療，且包括：(a)在個體中預防疾病發生，該個體可易患該疾病但尚未診斷患有該疾病；(b)抑制疾病，即，抑制其發展；或(c)緩解疾病，即，引起疾病退化。治療可導致多種不同之物理表現形式，例如，調節基因表現、組織或器官復壯等。治療劑可在疾病發作之前、期間或之後進行投與。特別關注正在進行之疾病的治療，其中該治療穩定或減少患者之非所欲臨床症狀。此等治療可在受影響組織完全喪失功能之前進行。可在疾病之症狀階段施用標的療法，且在某些情況下在疾病之症狀階段之後施用。

在一些實施例中，所治療之病狀為個體中與老化相關之認知能力的損傷。認知能力或「認知」意指心智過程，其包括注意力及集中力、學習複雜任務及概念、記憶(短期及/或長期獲取、保留及檢索新資訊)、資訊處理(處理由五種感官收集之資訊)、視覺空間功能(視覺、深度知覺、使用

心智影像、臨摹、構造物件或形狀)、產生及理解語言、言語流暢性(詞彙發現)、解決問題、做出決定、及執行職能(計劃及確定優先級)。「認知下降」意指此等能力中之一或多者進行性下降，例如，記憶力、語言、思維、判斷力等下降。「認知能力損傷」及「認知損傷」意指認知能力相對於健康個體(例如，年齡相匹配之健康個體)或相對於該個體在較早時間點(例如，2週、1個月、2個月、3個月、6個月、1年、2年、5年或10年或更早)之能力降低。「與老化相關之認知損傷」意指通常與老化相關之認知能力的損傷，其包括(例如)與自然老化過程相關之認知損傷，例如，輕度認知損傷(M.C.I.)；及與老化相關病症相關之認知損傷，即，隨衰老之增加而增加頻率之病症，例如，神經退化性病狀，諸如阿茲海默氏症、帕金森氏病、額顳葉型癡呆、亨丁頓氏症、肌萎縮性側索硬化症、多發性硬化症、青光眼、肌強直性營養不良、血管性癡呆、進行性核上眼神經麻痺症、共濟失調、相關虛弱及其類似者。

g. 組合

可單獨或與其他本發明式1活性物質組合使用通式1化合物。通式1化合物亦可視情況與其他醫藥活性物質組合。此等物質包括 β 2-腎上腺素受體-促效劑(短效及長效)、抗-膽鹼能藥(短效及長效)、消炎類固醇(口服及局部皮質類固醇)、色甘酸鹽(cromoglycate)、甲基黃嘌呤、解離-糖皮質激素模擬物、PDE3抑制劑、PDE4-抑制劑、PDE7-抑制劑、LTD4拮抗劑、EGFR-抑制劑、多巴胺促效劑、PAF拮抗劑、脂氧素A4衍生物、FPRL1調節劑、LTB4-受體(BLT1、BLT2)拮抗劑、組胺H1受體拮抗劑、組胺H4受體拮抗劑、雙重組胺H1/H3-受體拮抗劑、PI3-激酶抑制劑、非受體酪胺酸激酶(如例如LYN、LCK、SYK、ZAP-70、FYN、BTK或

ITK)之抑制劑、MAP激酶(如例如p38、ERK1、ERK2、JNK1、JNK2、JNK3或SAP)之抑制劑、NF- κ B信號傳導路徑之抑制劑(如例如IKK2激酶抑制劑)、iNOS抑制劑、MRP4抑制劑、白三烯生物合成抑制劑(如例如5-脂肪加氧酶(5-LO)抑制劑、cPLA2抑制劑、白三烯A4水解酶抑制劑或FLAP抑制劑)、非類固醇消炎劑(NSAIDs)、CRTH2拮抗劑、DP1-受體調節劑、血栓素受體拮抗劑、額外CCR3拮抗劑、CCR4拮抗劑、CCR1拮抗劑、CCR5拮抗劑、CCR6拮抗劑、CCR7拮抗劑、CCR8拮抗劑、CCR9拮抗劑、CCR30拮抗劑、CXCR3拮抗劑、CXCR4拮抗劑、CXCR²拮抗劑、CXCR1拮抗劑、CXCR5拮抗劑、CXCR6拮抗劑、CX3CR3拮抗劑、神經激肽(NK1、NK2)拮抗劑、神經鞘胺醇1-磷酸酯受體調節劑、神經鞘胺醇1磷酸酯裂合酶抑制劑、腺苷受體調節劑(如例如A2a-促效劑)、嘌呤型受體之調節劑(如例如P2X7抑制劑)、組蛋白脫乙酰酶(HDAC)活化劑、緩激肽(BK1、BK2)拮抗劑、TACE抑制劑、PPAR γ 調節劑、Rho-激酶抑制劑、介白素1- β 轉化酶(ICE)抑制劑、Toll-樣受體(TLR)調節劑、HMG-CoA還原酶抑制劑、VLA-4拮抗劑、ICAM-1抑制劑、SHIP促效劑、GABA_A受體拮抗劑、ENaC-抑制劑、黑皮素受體(MC1R、MC2R、MC3R、MC4R、MC5R)調節劑、CGRP拮抗劑、內皮素拮抗劑、TNF α 拮抗劑、抗-TNF抗體、抗-GM-CSF抗體、抗-CD46抗體、抗-IL-1抗體、抗-IL-2抗體、抗-IL-4抗體、抗-IL-5抗體、抗-IL-13抗體、抗-IL-4/IL-13抗體、抗-TSLP抗體、抗-OX40抗體、黏液調節劑、免疫治療劑、抗氣道腫脹之化合物、抗咳嗽化合物、VEGF抑制劑，以及兩種或三種活性物質之組合。

在一些實施例中，其他活性物質為倍他米美類藥物(betamimetics)、

抗膽鹼能藥、皮質類固醇、PDE4-抑制劑、LTD4-拮抗劑、EGFR-抑制劑、CRTH2抑制劑、5-LO-抑制劑、組胺受體拮抗劑及SYK-抑制劑，以及兩種或三種活性物質之組合，即：

- 倍他米美類藥物與皮質類固醇、PDE4-抑制劑、CRTH2-抑制劑或LTD4-拮抗劑，
- 抗膽鹼能藥與倍他米美類藥物、皮質類固醇、PDE4-抑制劑、CRTH2-抑制劑或LTD4-拮抗劑，
- 皮質類固醇與PDE4-抑制劑、CRTH2-抑制劑或LTD4-拮抗劑
- PDE4-抑制劑與CRTH2-抑制劑或LTD4-拮抗劑
- CRTH2-抑制劑與LTD4-拮抗劑。

在此等實施例中，可將構成組合之化合物共同投與至個體。術語「共同投與」及「與...組合」包括在無特定時限下同時、並行或依次投與兩種或更多種治療劑。在一實施例中，該等藥劑同時存在於細胞內或個體內或同時發揮其生物學或治療效果。在一實施例中，該等治療劑係處於相同組合物或單位劑型中。在其他實施例中，該等治療劑係處於單獨組合物或單位劑型中。在某些實施例中，第一藥劑可在投與第二治療劑之前(例如，分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週或12週之前)、伴隨其一起、或在其之後(例如，5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週或12週之後)進行投與。已知治療藥物與本發明醫藥組合物之「伴隨投與」係指在已知藥物與本發明組合物兩者均具有治療效果之時間下投

與該化合物及第二藥劑。此類伴隨投與可涉及相對於標的化合物之投與同時(即，在相同時間下)、在其之前或之後投與藥物。兩種藥劑之投與途徑可不同，其中代表性投與途徑係在下文中更詳細地描述。熟習此項技術者將不難確定針對本發明特定藥物及化合物之投與的適當時機、順序及劑量。在一些實施例中，該等化合物(例如，標的化合物及至少一種額外化合物)係彼此在二十四小時內，諸如彼此在12小時內，彼此在6小時內，彼此在3小時內，或彼此在1小時內進行投與。在某些實施例中，該等化合物係彼此在1小時內進行投與。在某些實施例中，該等化合物係大體上同時投與。大體上同時投與係指該等化合物係彼此在約10分鐘或更少，諸如5分鐘或更少，或1分鐘或更少內投與至個體。

h. 醫藥形式

用於投與式1化合物及式2及2a共晶體或鹽形式之合適製劑包括例如錠劑、膠囊、栓劑、溶液及粉劑等。醫藥活性化合物的含量應為佔作為整體的組合物之0.05至90重量%，諸如0.1至50重量%範圍。合適錠劑可(例如)藉由將活性物質與已知賦形劑混合來獲得，例如惰性稀釋劑(諸如碳酸鈣、磷酸鈣或乳糖)、崩解劑(諸如玉米澱粉或褐藻酸)、黏合劑(諸如澱粉或明膠)、潤滑劑(諸如硬脂酸鎂或滑石粉)及/或用於延遲釋放之藥劑(諸如羧甲基纖維素、鄰苯二甲酸乙酸纖維素或聚乙酸乙烯酯)。錠劑亦可包括若干層。

包衣錠劑可相應地藉由使用通常用於錠劑包衣之物質(例如可力酮(collidone)或蟲膠、阿拉伯膠、滑石粉、二氧化鈦或糖)包覆類似於錠劑所產生之核來製備。為了達成延遲釋放或防止不相容性，該核亦可由許多層組成。類似地，錠劑包衣可由許多層組成以達成延遲釋放，可能使用上

述用於錠劑之賦形劑。

含有本發明活性物質或其組合之糖漿或酞劑可另外含有甜味劑(諸如糖精、環己胺磺酸鹽、甘油或糖)及香味增強劑(例如諸如香草醛或橙提取物之香料)。其等亦可含有懸浮佐劑或增稠劑(諸如羧基甲基纖維素鈉)、濕潤劑(諸如，例如脂肪醇與環氧乙烷之縮合產物)或防腐劑(諸如對羥基苯甲酸酯)。

溶液係以常規方式製備，例如，添加等滲劑、防腐劑(諸如對羥基苯甲酸鹽)或穩定劑(諸如乙二胺四乙酸之鹼金屬鹽)，視情況使用乳化劑及/或分散劑，而(例如)若使用水作為稀釋劑，則有機溶劑可視情況用作增溶劑或溶解助劑，且溶液可轉移至注射小瓶或安瓿或輸液瓶中。

含有一或多種活性物質或活性物質組合之膠囊可例如藉由將活性物質與惰性載劑(諸如乳糖或山梨糖醇)混合並將其等裝入至明膠膠囊中來製備。

合適栓劑可藉由例如與為此目的而提供之載劑(諸如中性脂肪或聚乙二醇或其衍生物)混合來製備。

可使用之賦形劑包括(例如)水、醫藥上可接受之有機溶劑(諸如石蠟(例如石油餾分)、植物油(例如花生油或芝麻油)、單官能或多官能醇(例如乙醇或甘油))、載劑(諸如例如天然礦物粉末(如高嶺土、粘土、滑石粉、白堊))、合成礦物粉末(例如高度分散之矽酸及矽酸鹽)、糖(例如蔗糖、乳糖及葡萄糖)、乳化劑(例如木質素、亞硫酸鹽廢液、甲基纖維素、澱粉及聚乙烯吡咯啉酮)及潤滑劑(例如硬脂酸鎂、滑石粉、硬脂酸及月桂基硫酸鈉)。

對於口服使用，除指定載劑外，錠劑可明顯含有添加劑(諸如檸檬酸

鈉、碳酸鈣及磷酸二鈣)以及各種其他物質(諸如澱粉(例如，馬鈴薯澱粉)、明膠及其類似物)。亦可使用潤滑劑(諸如硬脂酸鎂、月桂基硫酸鈉及滑石粉)生產錠劑。在水性懸浮液之情況下，除了上述賦形劑之外，活性物質可與各種增味劑或著色劑組合。

爲了投與式**1**化合物及式**2**及**2a**共晶體或鹽形式，可採用適用於吸入之製劑或醫藥調配物。可吸入製劑包括可吸入粉劑、含推進劑之計量劑量氣霧劑或無推進劑可吸入溶液。在本發明範圍內，術語無推進劑可吸入溶液亦包括準備好使用之濃縮或無菌可吸入溶液。可在本發明範圍內使用之調配物係在本說明書之下一部分中更詳細地描述。

根據本發明可使用之可吸入粉劑可含有單獨或與合適生理上可接受之賦形劑混合的式**1**化合物或式**2**及**2a**共晶體或鹽形式。

若式**1**化合物或式**2**及**2a**共晶體或鹽形式之活性物質係呈與生理上可接受之賦形劑之混合物存在，則可使用以下生理上可接受之賦形劑來製備此等本發明可吸入粉劑：單糖(例如葡萄糖或阿拉伯糖)、二糖(例如乳糖、蔗糖、麥芽糖)、寡糖及多糖(例如右旋糖)、多元醇(例如山梨糖醇、甘露糖醇、木糖醇)、鹽(例如氯化鈉、碳酸鈣)或此等賦形劑之混合物。在一些實例中，使用單糖或二糖，諸如乳糖或葡萄糖，例如以其水合物之形式，例如乳糖，諸如乳糖單水合物。

在本發明可吸入粉劑之範圍內，賦形劑具有至多250 μm ，諸如在10與150 μm 之間，且包括在15與80 μm 之間之最大平均粒度。有時向上述賦形劑中加入平均粒徑為1至9 μm 之更精細賦形劑部分似乎係合適的。此等更精細賦形劑亦係選自上文所列之可能賦形劑群組。最後，為了製備本發明可吸入粉劑，將諸如具有0.5至10 μm ，包括1至5 μm 之平均粒度的式**1**

化合物或式**2**及**2a**共晶體或鹽形式之微粉化活性物質添加至賦形劑混合物。藉由研磨及微粉化並最終將各成分混合在一起來製備本發明可吸入粉劑之方法係在先前技術中已知。

本發明可吸入粉劑可使用先前技術已知之吸入器進行投與。

含有推進劑氣體之本發明吸入氣霧劑可包含溶解於推進劑氣體中或呈分散形式之式**1**化合物或式**2**及**2a**共晶體或鹽形式。式**1**化合物或式**2**及**2a**共晶體或鹽形式可包含於單獨調配物或常用調配物中，其中其等均係溶解的，均係分散的或者在各情況下僅一種組分係溶解的而另一者係分散的。可用於製備吸入氣霧劑之推進劑氣體係在先前技術中已知。合適推進劑氣體係選自烴(諸如正丙烷、正丁烷或異丁烷)及鹵代烴(諸如甲烷、乙烷、丙烷、丁烷、環丙烷或環丁烷之氟化衍生物)。上述推進劑氣體可單獨或混合使用。在一些實例中，推進劑氣體係選自TG134a及TG227之經鹵化烷烴衍生物及其混合物。

推進劑驅動之吸入氣霧劑亦可含有其他成分，諸如助溶劑、穩定劑、界面活性劑、抗氧化劑、潤滑劑及pH調整劑。所有此等成分係此項技術中已知。

上述本發明推進劑驅動之吸入氣霧劑可使用此項技術中已知之吸入器進行投與(MDI = 計量劑量吸入器)。

此外，本發明式**1**化合物或式**2**及**2a**共晶體或鹽形式之活性物質可呈無推進劑可吸入溶液及懸浮液之形式進行投與。所用溶劑可為水性或醇性，諸如乙醇溶液。溶劑可為水本身或水與乙醇之混合物。乙醇與水相比之相對比率不受限制，但最大值在一些實例中為至多70體積%，諸如至多60體積%且包括至多30體積%。其餘體積由水組成。使用合適酸將包含式

1化合物或式**2**及**2a**共晶體或鹽形式之溶液或懸浮液調整至pH值為2至7，諸如2至5。可使用選自無機酸或有機酸之酸來調整pH。特別合適之無機酸的實例包括鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸及/或磷酸。特別合適之有機酸的實例包括抗壞血酸、檸檬酸、蘋果酸、酒石酸、馬來酸、琥珀酸、富馬酸、乙酸、甲酸及/或丙酸等。在一些實例中，無機酸為鹽酸及硫酸。亦可能使用已經與活性物質中之一者形成酸加成鹽的酸。在一些實例中，使用有機酸：抗壞血酸、富馬酸及檸檬酸。若需要，可使用上述酸之混合物，特定言之在酸除酸化性質外還具有其他性質(例如作為香料、抗氧化劑或錯合劑)之情況下，例如諸如檸檬酸或抗壞血酸。根據本發明，在一些實例中，使用鹽酸來調整pH。

若需要，可在此等調配物中省去添加四乙酸乙二酸(EDTA)或其已知鹽之一種(四乙酸乙二酸鈉)作為穩定劑或錯合劑。其他實施例可含有此化合物或此等化合物。在一實施例中，基於四乙酸乙二酸鈉之含量係小於100 mg/100ml，諸如小於50 mg/100ml，且包括小於20 mg/100ml。在一些實例中，使用其中四乙酸乙二酸鈉之含量為0至10 mg/100ml的可吸入溶液。可將助溶劑及/或其他賦形劑添加至無推進劑可吸入溶液中，諸如彼等含有羥基或其他極性基團之溶液，例如醇-特定言之異丙醇、二醇-特定言之丙二醇、聚乙二醇、聚丙二醇、乙二醇醚、甘油、聚氧伸乙基醇及聚氧伸乙基脂肪酸酯。術語賦形劑及添加劑在本文中表示任何醫藥上可接受之物質，其不為活性物質，但其可與活性物質一起在生理上合適之溶劑中調配，以改良活性物質調配物之定性性質。在一些實施例中，此等物質無藥理學作用，或與期望療法搭配，無可察覺或至少無非所欲藥理學作用。賦形劑及添加劑包括(例如)界面活性劑，諸如大豆卵磷脂、油酸；山

梨糖醇酯，諸如聚山梨醇酯；聚乙烯吡咯啉酮；其他穩定劑；錯合劑；保證或延長成品醫藥調配物之保質期的抗氧化劑及/或防腐劑；香料；維生素及/或此項技術中已知之其他添加劑。添加劑亦包括醫藥上可接受之鹽，諸如作為等滲劑之氯化鈉。

在一些實施例中，賦形劑包括抗氧化劑諸如抗壞血酸(例如，限制條件為其尚未用於調整pH)、維生素A、維生素E、生育酚及類似維生素及人類身體中出現之維生素原。

防腐劑可用於保護調配物免受病原體污染。合適防腐劑為此項技術中已知之彼等，特定言之乙醯基吡啶鎘氯化物、氯化苄二甲胺或苯甲酸或苯甲酸鹽(諸如苯甲酸钠)，其濃度為先前技術已知之濃度。上述防腐劑可以至多50 mg/100 ml，諸如在5與20 mg/100 ml之間之濃度存在。

在一些實施例中，除了溶劑水及式1化合物或式2及2a共晶體或鹽形式之外，調配物僅包含氯化苄二甲胺及四乙酸乙二酸鈉。在一實施例中，不存在四乙酸乙二酸鈉。

本發明化合物之劑量係自然高度取決於投與之方法及所治療之病患。當藉由吸入進行投與時，式1化合物或式2及2a共晶體或鹽形式之特徵在於即使在μg範圍之劑量下亦具有高效力。式1化合物或式2及2a共晶體或鹽形式亦可在μg範圍以上有效使用。例如，劑量可係在克範圍內。

在另一態樣中，本發明係關於上述醫藥調配物本身，其特徵在於其等含有式1化合物或式2及2a共晶體或鹽形式，特定言之可藉由吸入進行投與之上述醫藥調配物。

以下調配物實例說明本發明而不限其範圍：

i. 醫藥調配物之實例

A)	錠劑	每錠劑
	活性物質 1、2或2a	100 mg
	乳糖	140 mg
	玉米澱粉	240 mg
	聚乙烯吡咯啉酮	15 mg
	硬脂酸鎂	5 mg
		500 mg

將精細研磨之活性物質、乳糖及一些玉米澱粉混合在一起。使混合物過篩，隨後用聚乙烯吡咯啉酮水溶液潤濕，捏合，濕法製粒並乾燥。使顆粒、其餘玉米澱粉及硬脂酸鎂過篩並混合在一起。將混合物壓製成合適形狀及尺寸之錠劑。

B)	錠劑	每錠劑
	活性物質 1、2或2a	80 mg
	乳糖	55 mg
	玉米澱粉	190 mg
	微晶纖維素	35 mg
	聚乙烯吡咯啉酮	15 mg
	羧甲基澱粉鈉	23 mg
	硬脂酸鎂	2 mg
		400 mg

將精細研磨之活性物質、一些玉米澱粉、乳糖、微晶纖維素及聚乙

烯吡咯啉酮混合在一起，使混合物過篩並與其餘玉米澱粉及水一起處理以形成顆粒，將其乾燥並過篩。添加羧甲基澱粉鈉及硬脂酸鎂並混合，並將混合物壓製成適宜大小之錠劑。

C)	<u>安瓿溶液</u>	
	活性物質 1、2或2a	50 mg
	氯化鈉	50 mg
	注射用水	5 ml

將活性物質以其自身之pH值或視情況在pH 5.5至6.5下溶解於水中並添加氯化鈉以使溶液等滲。過濾所得溶液以移除熱原，並將濾液在無菌條件下轉移到安瓿中，然後將其滅菌並熱封。安瓿含有5 mg、25 mg及50 mg之活性物質。

D)	<u>計量氣霧劑</u>	
	活性物質 1、2或2a	0.005
	山梨糖醇三油酸酯	0.1
	單 氟 三 氯 甲 烷 及 補 足 至	
	TG134a : TG227 2:1	100

將懸浮液轉移至帶有計量閥之習知氣霧劑容器中。每次啟動較佳釋放50 µl懸浮液。若需要，活性物質亦可以更高之劑量(例如0.02重量%)釋放。

E)	<u>溶液(單位mg/100ml)</u>	
	活性物質 1、2或2a	333.3 mg

氯化苳二甲烴鉍	10.0 mg
EDTA	50.0 mg
HCl (1N)	加至pH 2.4

可以常用方法來準備此溶液。

F)	可吸入粉劑
	活性物質 1 、 2 或 2a
	12 µg
	乳糖單水合物
	補足至25 mg

以常用方式藉由混合個別成分來製備可吸入粉劑。

j. 適應症

提供通過治療經診斷患有認知相關疾病之個體/患者來改良認知疾病之認知或其他症狀的方法。該等方法之態樣包括調節CCR3，例如使用CCR3調節劑，以足以治療患者之認知相關疾病的方式。該等方法包括用可口服且生物可利用之組合物(包含上述式**1**化合物、式**2**或**2a**共晶體或鹽或式**3**調配物)治療認知相關疾病。如上所總結及下文所更詳細描述，本發明實施例可治療多種老化相關損傷，例如認知相關疾病。在一些實例中，目標病狀為與神經退化相關之認知相關疾病病狀，例如，如由神經受損(諸如一或多種神經生成減少)所證明，例如，如由當與未患病組織相比較時BrdU或EdU陽性細胞、Ki67陽性細胞及Dcx陽性細胞數量減少所表現。可將調節CCR3之組合物投與至經診斷患有認知相關疾病之患者/個體，該等認知相關疾病為諸如(以實例方式而非限制)：輕度認知障礙(MCI)；阿茲海默氏症；帕金森氏病；額顳葉型癡呆(FTD)；亨丁頓氏症；肌萎縮性側索硬化症(ALS)；多發性硬化症(MS)；青光眼；肌強直性營養不良；癡呆；進行性核上眼神經麻痺症(PSP)；共濟失調；多系統萎

縮；及虛弱；其等係在下文進一步描述。本發明方法可進一步包括通過量測認知或身體改良來監測神經退化性疾病進展之改良。

提供通過治療經診斷患有運動障礙之個體/患者來改良運動協調、功能或其他症狀的方法。該等方法之態樣包括調節CCR3，例如使用CCR3調節劑，以足以治療患者之運動障礙的方式。該等方法包括用可口服且生物可利用之組合物(包含上述式1化合物、式2或2a共晶體或鹽或式3調配物)治療運動障礙。如上所總結及下文所更詳細描述，本發明實施例可治療多種老化相關損傷，例如運動障礙。在一些實例中，目標病狀為與神經退化相關之運動障礙，例如，如由神經受損(諸如一或多種神經生成減少)所證明，例如，如由當與未患病組織相比較時BrdU或EdU陽性細胞、Ki67陽性細胞及Dcx陽性細胞數量減少所表現。可將調節CCR3之組合物投與至經診斷患有運動障礙之患者/個體，該等運動障礙為諸如(以實例方式而非限制)：帕金森氏病；帕金森氏症；路易體癡呆；共濟失調；肌張力障礙；頸肌張力障礙；舞蹈症；亨丁頓氏症，多系統萎縮；痙攣；進行性核上眼神經麻痺症；遲延性運動障礙；妥瑞症候群；及震顫；其等係在下文進一步描述。本發明方法可進一步包括通過量測認知或身體改良來監測神經退化性疾病進展之改良。

輕度認知障礙(M.C.I.)為一種中度認知失調，其表現為記憶或其他心智功能(諸如計劃、遵循指示、或做決定)問題隨著時間推移而惡化，而整體心智功能及日常活動不受影響。因此，儘管通常不會發生顯著神經元死亡，但老化腦中之神經元易受到結構、突觸完整性及突觸分子處理之亞致死性年齡相關改變的影響，其等全部損害認知功能。罹患或處於發展老化相關認知障礙之風險的個體(其將受益於用本發明標的化合物治療，例

如，藉由本文所揭示之方法)亦包括任何年齡之罹患歸因於老化相關病症之認知障礙的個體；及任何年齡之經診斷患有老化相關病症(其通常伴有認知障礙)的個體，其中該個體尚未開始出現認知障礙之症狀。此類老化相關病症之實例以非限制之方式包括下文所列之彼等。

阿茲海默氏症。阿茲海默氏症之特徵在於認知功能之進行性必然損失，其與大腦皮質及皮質下灰質中之老年斑數量過量以及 β -澱粉樣蛋白及由tau蛋白組成之神經原纖維纏結過量相關。常見形式影響> 60歲的人，且其發病率隨著年齡增長而增加。其佔老年癡呆症之65%以上。

尚未知曉阿茲海默氏症之病因。該疾病約15%至20%之病例發生在家庭中。其餘所謂的散發病例具有一些遺傳相關性。該疾病在大多數早發性及一些遲發性病例中具有體染色體顯性遺傳模式，但不具有可變晚期外顯率。環境因素係主動調查之焦點。

在疾病過程中，突觸(且最終為神經元)在大腦皮質、海馬體及皮質下結構(包括Meynert氏基底核(nucleus basalis of Meynert)中之選擇性細胞損失)、藍斑及背腹棘核(nucleus raphae dorsalis)中損失。在腦部某些區域(早期疾病為頂葉及顳葉皮質，晚期疾病為前額葉皮質)中腦葡萄糖之使用及灌注減少。神經炎或老年斑(由澱粉樣蛋白核周圍之軸突、星狀細胞及神經膠質細胞組成)及神經原纖維纏結(由配對螺旋狀纖維組成)在阿茲海默氏症之發病機制中起作用。老年斑及神經原纖維纏結隨正常老化而發生，但其等在阿茲海默氏症患者中更普遍。

帕金森氏病。帕金森氏病(PD)為一種特發性緩慢進行性退化性CNS病症，其特徵在於運動緩慢及減少(運動徐緩)、肌肉強直、靜止性震顫(肌張力障礙)、肌肉僵硬及姿勢不穩定。最初認為PD主要為運動障礙，但

現在認為其亦導致抑鬱及情緒變化。PD亦可影響認知、行為、睡眠、自主功能及感覺功能。最常見的認知障礙包括注意力及集中力、工作記憶、執行功能、產生語言及視覺空間功能受損。PD之一特徵為與運動功能降低有關之症狀通常先於與認知障礙有關之症狀，此有助於疾病之診斷。

在原發性帕金森氏病中，黑質、藍斑及其他腦幹多巴胺性細胞群之著色神經元退化。原因未知。投射至尾狀核及殼核之黑質神經元的損失導致此等區域中神經遞質多巴胺之缺乏。發病一般在40歲以後，在年齡較大之年齡組中發病率增加。

每年約有60,000美國人被新診斷出帕金森氏病，且目前影響大約一百萬美國人。儘管PD本身不致命，但其併發症為美國第十四大死因。目前，PD無法治癒，且治療一般用於控制症狀，其中在晚期嚴重情況下進行手術。

PD之治療選項包括投與藥品以幫助控制運動缺陷。此等選項增加或替代PD患者具有低腦濃度之神經遞質多巴胺。此類藥物包括：卡比多巴(carbidopa)/左旋多巴(levodopa)(其在大腦中產生更多多巴胺)；阿樸嗎啡(apomorphine)、普拉克索(pramipexolole)、羅匹尼羅(pramipexolole)及羅替戈汀(rotingotine)(多巴胺促效劑)；司來吉蘭(selegiline)及雷沙吉蘭(rasagiline)(防止多巴胺分解之MAO-B抑制劑)；恩他卡朋(entacapone)及託卡朋(tolcapone)(兒茶酚-O-甲基轉移酶[COMT]抑制劑，其等使大腦中存在更多左旋多巴)；苧托品(benzotropine)及三己苯尼迪(trihexyphenidyl)(抗膽鹼能藥)；及金剛烷胺(控制震顫及僵直)。亦常見使用練習/物理治療來幫助維持身體及心智功能。

然而目前治療PD症狀之治療選項係非治癒性，且不能預防疾病進

展。此外，目前的藥物往往在晚期PD失去功效。最常開處方之藥物左旋多巴通常在開始藥療後5至10年內導致不良反應。此等不良反應可係嚴重的，且可導致運動波動及劑量之間之運動控制的不可預測波動以及難以管理之痙攣/抽搐(運動障礙)，且甚至與PD本身之症狀一樣無能為力。因此，存在對具有新穎作用機制之新穎療法的需要，其可與當前PD藥物一起投與或與之組合。

帕金森氏症。繼發性帕金森氏症(亦稱為非典型帕金森氏病或帕金森氏加(Parkinson's plus))係源自歸因於其他特發性退化性疾病、藥物或外毒素之基底神經節中多巴胺之作用喪失或干擾。繼發性帕金森氏症之最常見病因為攝入抗精神病藥物或利血平(reserpine)，其藉由阻斷多巴胺受體產生帕金森氏症。不常見病因包括一氧化碳或錳中毒、腦積水、結構性病灶(影響中腦或基底神經節之腫瘤、梗塞)、硬膜下血腫及退化性病變(包括黑質紋狀體退化)。某些疾病，如進行性核上眼神經麻痺症(PSP)、多系統萎縮(MSA)、皮質基底核退化症(CBD)及路易體癡呆(DLB)，可在做出特定診斷所必需之主症之前顯示帕金森氏症症狀，且因此可被標記為「帕金森氏症」。

評估PD之進展

已使用若干評定量表來評估PD之進展。使用最廣泛之量表包括統一帕金森氏病評定量表(Unified Parkinson's Disease Rating Scale，UPDRS，於1987年提出)(J. Rehabil Res. Dev., 2012 49(8): 1269-76)及Hoehn與Yahr量表(Neurology, 1967 17(5): 427-42)。其他量表包括運動障礙協會(MDS)更新之UPDRS量表(MDS-UPDRS)以及Schwab與England日常生活活動(ADL)量表。

UPDRS量表評估31個項目，其等構成三個子量表：(1)心智、行為及情緒；(2)日常生活活動；及(3)運動檢查。Hoehn與Yahr量表將PD分為具有考慮周到之子階段的五個階段：0 – 無疾病徵兆；1 – 僅在一側出現症狀；1.5 – 一側症狀，但亦涉及頸部及脊柱；2 – 兩側症狀，無平衡障礙；2.5 – 輕微兩側症狀，在提供「拉」測試時恢復；3 – 輕度至中度疾病之平衡障礙；4 – 嚴重殘疾，但能獨立行走或站立；及5 – 在無幫助下需要輪椅或臥床。Schwab與England量表將PD分類為若干百分比(從100% - 完全獨立至10% - 完全依賴)。**額顳葉型癡呆**。額顳葉型癡呆(FTD)係一種由大腦額葉進行性退化引起之疾病。隨著時間推移，退化可進展至顳葉。FTD佔早老年癡呆病例之20%，僅次於阿茲海默氏症(AD)之盛行率。基於受影響之額葉及顳葉的功能將症狀分為三組：

行為變異型FTD (bvFTD)，其症狀包括一方面表現為嗜睡及非自發性，且另一方面解除抑制；進行性非流暢性失語症(PNFA)，其中觀察到歸因於發音困難、語音及/或句法錯誤之語音流暢性降低，但是保留了詞彙理解；及語義性癡呆(SD)，其中患者保持流利的正常語音及句法，但在命名及詞彙理解方面越來越困難。所有FTD患者常見之其他認知症狀包括執行功能及注意力受損。其他認知能力(包括知覺、空間技能、記憶及實踐)通常保持完好。藉由在結構MRI掃描中觀察額葉及/或前顳葉萎縮可診斷FTD。

存在許多形式之FTD，其中任何一種可使用標的方法及組合物進行治療或預防。例如，額顳葉型癡呆之一種形式為語義性癡呆(SD)。SD之特徵在於在言語及非言語領域均喪失語義記憶。SD患者經常存在對詞彙發現困難之痛苦。臨床徵兆包括流暢性失語、舉名不能、詞彙意義理解能

力受損、及聯想性視覺無領悟力(無法匹配語義相關的圖片或物件)。隨著疾病進展，通常發現行為及人格改變與額顳葉型癡呆中所發現彼等情況類似，儘管病例被描述為幾乎無後期行為症狀之「純粹的」語義性癡呆。結構性MRI影像顯示顳葉萎縮的特徵圖(主要在左側)，其中下方累及大於上方，前顳葉萎縮大於後方。

作為另一實例，額顳葉型癡呆之另一形式為皮克氏病(Pick's disease, PiD, 亦為PcD)。該疾病之關鍵特徵為神經元中tau蛋白之堆積，積聚成稱為「皮克體(Pick bodies)」之銀染色球形聚集體。症狀包括語音喪失(失語症)及癡呆。眶額功能障礙患者可能會變得具有攻擊性且在社交不恰當。

他們可能會偷竊或顯示強迫性或重複性刻板行為。背內側或背外側額葉功能障礙患者可能表現出缺乏關注、淡漠或自發性下降。患者可表現出自我監測缺失、自我意識異常及無法領會意義。

在雙側後外側眶額葉皮質及右前腦島中損失灰質之患者可能會表現出進食行為之變化，諸如病理性嗜甜食。在前外側眶額葉皮質中損失更多局灶性灰質之患者可能會發展攝食過度。雖然一些症狀最初可緩解，但疾病進展且患者通常在二至十年內死亡。

亨丁頓氏症。亨丁頓氏症(HD)係一種遺傳性進行性神經退化性疾病，其特徵在於情緒、行為及精神之發展異常；智力或認知功能損失；及運動異常(運動障礙)。HD的典型症狀包括舞蹈症之發展，可影響面部、手臂、腿部或軀幹之不自主、快速、不規則、反射運動，以及認知下降，包括逐漸失去思考過程及獲得性智力能力。可能存在對記憶、抽象思維及判斷之損害；對時間、地點或身份知覺不當(定向力障礙)；焦慮不安增

加；及人格改變(人格分裂)。儘管症狀通常在生命之第四十或第五十年期間變得明顯，但發病年齡可變且範圍從幼兒期到成人晚期(例如，70多歲或80多歲)。

HD在家庭內呈體染色體顯性性狀傳播。由於染色體4上基因(4p16.3)內之編碼指令的異常長序列或「重複」，該病症發生。與HD相關之神經系統功能的進行性喪失起因於大腦某些區域(包括基底神經節及大腦皮質)中神經元之損失。

肌萎縮性側索硬化症。肌萎縮性側索硬化症(ALS)係一種快速進展、必定致命之神經疾病，其攻擊運動神經元。最初注意到肌肉無力及萎縮以及前角細胞功能障礙之症狀最常見在手部且較不常見於足部。發病部位係隨機，且進展係不對稱的。抽筋係常見，且可先於衰弱。極少有病人能存活30年；50%死於發病3年內，20%存活5年，10%存活10年。

診斷特徵包括在成人中期或晚期發病及進行性廣泛運動參與而無感覺異常。神經傳導速度正常，直至疾病晚期。最近的研究亦記錄認知障礙之表現，特定言之即時言語記憶、視覺記憶、語言及執行功能之降低。

已經報導甚至在ALS患者之正常出現的神經元中細胞體面積、突觸數量及總突觸長度之減少。已表明當活化區之可塑性達到極限時，突觸之持續損失可導致功能損傷。促進形成新的突觸或預防突觸喪失可維持此等患者之神經元功能。

多發性硬化症。多發性硬化症(MS)之特徵在於CNS功能障礙的各種症狀及徵兆，其緩解並復發性加重。最常見存在之症狀為一或多個肢體、軀幹或面部一側之感覺異常；腿或手之虛弱或笨拙；或視覺障礙，例如，一隻眼睛中的部分失明及疼痛(球後視神經炎)、視力模糊或眩暈。常見認

知障礙包括記憶(獲取、保留及檢索新資訊)、注意力及集中力(特定言之分散注意力)、資訊處理、執行功能，視覺空間功能及言語流暢性之損傷。常見早期症狀為眼部麻痺(其導致雙重視力(複視))、一或多個肢體之短暫虛弱、肢體輕微僵硬或異常易疲勞、輕微步態障礙、膀胱控制困難、眩暈、及輕度情緒障礙；其等全部指示分散CNS受累且通常確認疾病之前數月或數年發生。過熱可加重症狀及徵兆。

過程差異很大，無法預測，且(在大多數患者中)為間歇性。起初，數月或數年之緩解可分開發作，特別係當疾病以球後視神經炎開始時。然而，一些患者經常發作並迅速失能；少數過程可迅速進展。

青光眼。青光眼係一種影響視網膜神經節細胞(RGC)之常見神經退化性疾病。證據支持在突觸及樹突(包括RGC中)存在分隔退化程序。最近證據亦指示，老年人認知障礙與青光眼之間存在相關性(Yochim BP等人，Prevalence of cognitive impairment, depression, and anxiety symptoms among older adults with glaucoma. J Glaucoma. 2012;21(4):250-254)。

肌強直性營養不良。肌強直性營養不良(DM)係一種以營養不良肌無力及肌強直為特徵之體染色體顯性多系統病症。分子缺陷為染色體19q上肌動蛋白蛋白激酶基因之3'非轉譯區中的擴增三核苷酸(CTG)重複。症狀可發生在任何年齡段，且臨床嚴重程度範圍廣泛。肌強直在手部肌肉中係突出的，且即使在輕度病例中，上瞼下垂亦係常見的。在重度病例中，會出現明顯的周圍肌肉無力，常伴有白內障、過早禿頂、手斧相、心律不整、睪丸萎縮、及內分泌異常(例如，糖尿病)。精神發育遲緩在嚴重先天性形式中係常見的，同時在病症之較輕度成人形式中觀察到與老化有關之

額葉及顳葉認知功能(特定言之語言及執行功能)的下降。受嚴重影響之人員在50幾歲時死亡。

癡呆。癡呆描述一類具有影響思維及社交能力足夠嚴重以致干擾日常功能之症狀的病症。除上文所討論之老化相關病症之晚期階段中所觀察到的癡呆之外，其他癡呆實例包括下文所述之血管性癡呆及路易體癡呆。

在血管性癡呆或「多發性梗塞性癡呆」中，認知障礙係由對大腦之血液供應問題所引起，典型地由一系列輕微中風，或有時在其他較小中風之前或之後的一個大中風所引起。血管病灶可係瀰漫性腦血管疾病之結果，諸如小血管疾病或局部病灶或兩者兼有。罹患血管性癡呆之患者在急性腦血管事件後急性或亞急性地出現認知障礙，此後觀察到進行性認知下降。認知障礙係類似於阿茲海默氏症中所觀察到之彼等，包括語言、記憶、複雜視覺處理或執行功能障礙，儘管大腦中之相關變化不歸因於AD病理，而係由於腦部慢性血流減少，最終導致導致癡呆。單光子發射電腦斷層攝影法(SPECT)及正子發射斷層攝影法(PET)神經造影可用於確認多發性梗塞性癡呆之診斷以及涉及精神狀態檢查之評估。

路易體癡呆。

路易體癡呆(DLB)(亦已知為多種其他名稱，包括路易體性癡呆、瀰漫性路易體病、皮質性路易體病及路易型老年癡呆)係一種癡呆類型，其解剖學特徵為在神經元中存在路易體(α -突觸核蛋白及泛素蛋白質凝塊)，其係在死後腦組織學中可檢測。其主要特徵為認知(特定言之執行功能)下降。警覺性及短期記憶力將上升及下降。

具有生動且詳細之圖片的永久性或復發性視覺幻覺通常係早期診斷症狀。DLB在其早期階段經常與阿茲海默氏症及/或血管性癡呆混淆，儘

管，其中阿茲海默氏症通常開始地相當緩慢，DLB通常具有快速或急性發作。DLB症狀亦包括類似於帕金森氏病之運動症狀的運動症狀。DLB藉由癡呆症狀相對於帕金森氏症狀出現之時間框架區別於有時發生在帕金森氏病中之癡呆。當癡呆係帕金森氏症發作超過一年後發作時將診斷為伴有癡呆之帕金森氏病(PDD)。當認知症狀與帕金森氏症狀同一時間或在其一年內開始時，診斷為DLB。

治療DLB係一個複雜過程，且需要多方面的方法。(Neurology, 2017 89:1-13)。如多巴胺能及抗膽鹼能藥物之典型帕金森氏症療法可加劇認知及行為症狀。最佳治療通常利用藥理學(運動、認知訓練及護理人員導向訓練)及非藥物學方法兩者。對於認知症狀，可投與乙醯膽鹼酯酶抑制劑(例如雷斯替明(rivastigmine)、多奈哌齊(donepezil))，亦可投與NMDA受體拮抗劑(美金剛胺(memantine))。對於神經精神症狀，乙醯膽鹼酯酶抑制劑可改良淡漠及幻覺。不幸地，抗精神病藥增加DLB患者之死亡風險。在DLB患者中，運動症狀對多巴胺能治療反應較差，且可加劇精神病之風險。可使用左旋多巴，但僅限低閾值劑量，因此在治療DLB之新穎藥劑領域存在明顯需求。

進行性核上眼神經麻痺症。進行性核上眼神經麻痺症(PSP)係一種腦部病症，其導致步態及平衡控制之嚴重且進行性問題，以及復雜的眼球運動及思維問題。該疾病之典型症狀之一為無法正確瞄準眼睛，其係由於大腦區域中協調眼球運動之病灶而發生。一些個體將此效應描述為模糊。受影響之個體通常顯示情緒及行為改變，包括抑鬱及淡漠以及進行性輕度癡呆。該疾病之長名稱指示，該疾病緩慢開始並持續惡化(進行性)，並藉由損害大腦中位於稱為核之豌豆大小結構上方的控制眼球運動之特定部位

(核上)而導致虛弱(麻痺)。PSP係首次在1964年被描述為一種獨特疾病，當時三位科學家發表一篇將該病狀與帕金森氏病區分之論文。其有時被稱為思蒂爾-瑞查遜-歐爾雪夫斯基(Steele-Richardson-Olszewski)症候群，反映定義該病症之科學家的組合名字。雖然PSP進行性地變得更糟，但無人死於PSP本身。

共濟失調。患有共濟失調之人在協調方面有問題，因為控制運動及平衡之神經系統部分受到影響。共濟失調可影響指、掌、臂、腿、軀幹、語音及眼球運動。字組共濟失調係常用於描述可能與感染、損傷、其他疾病或中樞神經系統中之退化性改變相關的不協調症狀。共濟失調亦用於表示一組稱為遺傳性及散發性共濟失調之神經系統的特定退化性疾病，其係國家共濟失調基金會(National Ataxia Foundation)之主要重點。

多系統萎縮症。多系統萎縮症(MSA)係一種退化性神經疾病。MSA係與大腦特定區域之神經細胞的退化相關聯。此細胞退化引起運動、平衡及身體其他自主神經功能(諸如膀胱控制或血壓調節)之問題。

MSA之病因未知，且未發現具體的風險因素。約55%之病例發生於男性，其中典型的發病年齡在50歲末尾至60歲出頭。MSA經常顯示一些與帕金森氏病相同之症狀。然而，MSA患者通常對用於帕金森氏病之多巴胺藥物顯示最小(若存在)反應。

肌張力障礙。肌張力障礙係一種涉及持續不自主肌肉收縮之病狀。此類收縮可表現為扭曲的重複運動。此病症可影響整個身體或身體之特定部位，各自稱為全身性肌張力障礙或局部肌張力障礙。頸肌張力障礙可導致頸部肌肉持久或間歇性收縮。肌張力障礙無法治癒。目前的治療方法包括卡比多巴-左旋多巴、三己苯尼迪、苧托品、四苯那嗪(tetrabenazine)、

地西洋(diazepam)、可那氮平(clonazepam)、巴氯芬(baclofen)、物理療法、語音療法、拉伸、按摩及侵入式手術。

虛弱。虛弱症候群(「虛弱」)係一種以功能及身體衰退為特徵之老年症候群，包括活動能力減退、肌無力、身體慢、耐力差、體力活動低、營養失調及非自主體重減輕。此等衰退通常伴隨且為諸如認知功能障礙及癌症之疾病的後果。然而，即使無疾病，亦可發生虛弱。罹患虛弱之個體因骨折、意外跌倒、殘疾、合併症及過早死亡而具有增加之負面預後風險。(C. Buigues 等人，Effect of a Prebiotic Formulation on Frailty Syndrome: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial, Int. J. Mol. Sci. 2016, 17, 932)。此外，罹患虛弱之個體之高等醫療保健支出的發生率有所增加。(同上)

虛弱的常見症狀可藉由特定類型之測試來確定。例如，非刻意重量損失涉及損失至少10磅或大於前一年體重之5%；肌無力可藉由握力減小基線(針對性別及BMI進行調整)之最低20%來確定；身體慢度可基於步行15英尺距離所需的時間；耐力差可藉由個體對疲憊之自我報告來確定；及體力活動低可使用標準化問卷來量測。(Z. Palace 等人，The Frailty Syndrome, Today's Geriatric Medicine 7(1), at 18 (2014))。

在一些實施例中，將標的方法及組合物應用於減緩與老化相關之認知、運動或其他年齡相關損傷的進展。換言之，個體之認知、運動或其他能力在藉由所揭示方法之治療之後比在藉由所揭示方法之治療之前或不進行治療下降更緩慢。在一些此類實例中，標的治療方法包括量測在治療後認知、運動或其他年齡相關能力下降之進展，並確定下降之進展減少。在一些此類實例中，藉由與參考比較來進行確定，例如在治療之前個體之下

降速率，例如，如藉由在投與個體血液產物之前的兩個或更多個時間點之前量測認知、運動或其他年齡相關能力所確定。

亦將標的方法及組合物應用於穩定個體(例如，罹患老化相關認知下降之個體或處於罹患衰老相關認知下降風險之個體)之認知、運動或其他能力。例如，個體可表現出一些老化相關認知障礙，且在使用所揭示方法治療之前所觀察到之認知障礙的進展將在經所揭示方法治療後停止。作為另一實例，個體可處於發展老化相關認知下降之風險(例如，個體可為年齡在50歲或更大，或可業經被診斷患有老化相關病症)，且在經所揭示方法治療之後相比使用所揭示方法治療之前，該個體之認知能力大體上無變化，即，可檢測到無認知下降。

亦將標的方法及組合物應用於減輕罹患老化相關損傷之個體的認知、運動或其他年齡相關損傷。換言之，經標的方法治療後，個體之受影響能力得到改良。例如，相對於在經標的方法治療之前在個體中所觀察之認知能力，個體之認知能力在經標的方法治療後增加(例如)2倍或更多、5倍或更多、10倍或更多、15倍或更多、20倍或更多、30倍或更多或40倍或更多，包括50倍或更多、60倍或更多、70倍或更多、80倍或更多、90倍或更多或100倍或更多。

在一些實例中，經標的方法及組合物治療恢復罹患老化相關認知或運動下降之個體的認知、運動或其他能力至(例如)個體為約40歲或更少時之水平。換言之，認知或運動損傷被消除。

k. 診斷及監測神經退化相關疾病之改良的方法

一般技術者將認識到，在診斷及監測疾病進展及神經退化相關疾病之改善的多種方法中，以下類型之評估可單獨使用或與罹患神經退化性疾

病之個體組合使用。呈現以下類型之方法作為實例且不限於所述方法。一般技術者將認識到，監測疾病之其他方法將可用於實施本發明。彼等方法亦可由本發明方法涵蓋。

i 一般認知

本發明方法進一步包括監測藥物或治療對個體治療認知障礙及/或年齡相關癡呆之效果的方法，該方法包括比較治療前後之認知功能。一般技術者將認識到，存在評估認知功能之熟知方法。例如，且不以限制之方式，該方法可包括基於醫學病史、家族病史、經由專門治療癡呆及認知功能之臨床醫師的身體及神經學檢查、實驗室試驗及神經心理學評估來評估認知功能。本發明涵蓋之其他實施例包括：意識的評估，諸如使用格拉斯哥昏迷量表(Glasgow Coma Scale)(EMV)；精神狀態檢查，包括簡化心理測試評分(AMTS)或小心理狀態檢查(MMSE) (Folstein等人，J. Psychiatr. Res 1975；12:1289-198)；對更高功能之整體評估；諸如藉由眼底鏡檢查評估顱內壓。

在一實施例中，周圍神經系統之檢查可用於評估認知功能，其包括以下任一種：嗅覺、視野及視覺敏銳度、眼球運動及瞳孔(交感神經及副交感神經)、面部感覺功能、面部及肩帶肌肉強度、聽力、味覺、咽部運動及反射、舌頭運動，其等可單獨進行測試(例如，視覺敏感度可藉由Snellen圖表進行測試；反射錘用於測試反射，包括咬肌、肱二頭肌及三頭肌肌腱、膝腱、腳踝及足底(即，Babinski徵兆)；肌肉強度通常在MRC標度1至5；肌肉張力及強直症狀。

ii. 多發性硬化症

除了監測與認知相關之症狀的改良外，可使用一般技術者熟知之技

術來監測與多發性硬化症(MS)相關之神經退化之進展或改良。舉例而言而非限制地，可通過諸如以下技術來進行監測：腦脊隨液(CSF)監測；核磁共振影像(MRI)檢測病灶及脫髓鞘斑塊之發展；誘發電位研究；及步態監測。

可(例如)通過腰椎穿刺進行CSF分析以獲得壓力、外觀及CSF含量。正常值通常為如下範圍：壓力(70至180 mm H₂O)；外觀為清澈無色；總蛋白質(15至60 mg/100mL)；IgG為總蛋白質之3至12%；葡萄糖為50至80 mg/100 mL；細胞計數為0至5個白細胞且無紅細胞；氯化物(110至125 mEq/L)。異常結果可指示MS之存在或進展。

MRI係另一種可用於監測疾病進展及改良之技術。用MRI監測MS中典型標準包括大腦半球及室旁區域中異常白質斑片狀區域的外觀、存在於小腦及/或腦幹以及脊髓之頸部或胸部區域之病灶。

誘發電位可用於監測個體MS之進展及改良。誘發電位量測諸如視覺誘發反應(VER)、腦幹聽覺誘發反應(BAER)及體感誘發反應(SSER)中之電脈衝的放緩。異常反應有助於指示在中樞感覺路徑中傳導速度有所下降。

步態監測亦可用於監測MS個體之疾病進展及改良。MS常伴有部分歸因於疲勞之活動能力損傷及步態異常。例如，可使用個體穿戴之移動監測設備來進行監測。(Moon, Y.等人，*Monitoring gait in multiple sclerosis with novel wearable motion sensors*, PLOS One, 12(2):e0171346 (2017))。

iii. 亨丁頓氏症

除了監測與認知相關之症狀的改良外，可使用一般技術者熟知之技

術來監測與亨丁頓氏症(HD)相關之神經退化之進展或改良。舉例而言而非限制地，可通過諸如以下技術來進行監測：運動功能；行為；功能評估；及成像。

可監測作為疾病進展或改良之適應症之運動功能的實例包括舞蹈症及肌張力障礙、強直、運動徐緩、動眼功能障礙及步態/平衡變化。用於進行此等度量之監測的技術係一般技術者所熟知。(參見Tang C等人，*Monitoring Huntington's disease progression through preclinical and early stages*, *Neurodegener Dis Manag* 2(4):421-35 (2012))。

HD之精神病效應為監測疾病進展及改良提供機會。例如，可進行精神病診斷以確定個體是否罹患抑鬱症、易怒、焦慮不安、焦慮、淡漠及伴有妄想狂之精神病。(同上)

功能評估亦可用於監測疾病進展或改良。已經報導總功能評分技術(同上)，且在一些HD組中通常每年下降一點。

MRI或PET亦可用於監測疾病進展或改良。例如，HD中存在紋狀體投射神經元之損失，且可在個體中監測此等神經元數量之變化。測定HD個體中神經元變化之技術包括成像多巴胺D₂受體結合。(同上)

iv. ALS

除了監測與認知相關之症狀的改良外，可使用一般技術者熟知之技術來監測與肌萎縮性側索硬化症(ALS)相關之神經退化之進展或改良。舉例而言而非限制地，可通過諸如以下技術來進行監測：功能評估；測定肌肉強度；量測呼吸功能；量測下運動神經元(LMN)損失；及量測上運動神經元(UMN)功能障礙。

功能評估可使用一般技術者所熟知之功能量表來進行，諸如ALS功

能評定量表(ALSFRS-R)，其評估與延髓、肢體及呼吸功能相關之症狀。變化率係適用於預測生存以及疾病進展或改良。另一量測包括功能與生存聯合評估(CAFS)，藉由將生存時間與ALSFRS-R之變化相結合來對個體之臨床結局進行排序。(Simon NG 等人，*Quantifying Disease Progression in Amyotrophic Lateral Sclerosis*, Ann Neurol 76:643-57 (2014))。

肌肉強度可通過使用複合手動肌肉測試(MMT)評分來測試及量化。此需要使用醫學研究委員會(MRC)肌肉強度分級量表從多個肌肉群獲取之平均量測值。(同上)亦可使用手持測力計(HHD)，以及其他技術。(同上)

呼吸功能可使用便攜式肺活量測定儀進行，其用於獲得基線強迫肺活量(FVC)以預測疾病之進展或改良。另外，可測定最大吸氣壓力、嗅鼻吸氣壓(SNIP)及小口FVC (supping FVC)並用於監測疾病進展/改良。(同上)

下運動神經元之損失係可用於監測ALS疾病之進展或改良的另一度量。神經生理指標可藉由量測運動神經傳導研究中之複合肌肉動作電位(CMAP)來測定，其中參數包括CMAP振幅及F-波頻率。(同上及 de Carvalho M 等人，*Nerve conduction studies in amyotrophic lateral sclerosis*. Muscle Nerve 23:344–352, (2000))。亦可估計下運動神經元單位數(MUNE)。在MUNE中，估計通過估計個體運動單位對最大CMAP反應之貢獻提供肌肉之殘餘運動軸突的數量，並用於測定疾病進展或改良。(Simon NG等人，同上)。用於測定LMN損失之其他技術包括測試神經興奮性、電阻抗肌動計，並使用肌肉超音波檢測肌肉厚度之變化。(同上)

上運動神經元之功能障礙係可用於監測ALS疾病之進展或改良的另

一度量。用於測定功能障礙之技術包括對大腦及脊髓進行MRI或PET掃描，經顱磁刺激；並測定腦脊髓液(CSF)中生物標記物之水平。

v. 青光眼

除了監測與認知相關之症狀的改良外，可使用一般技術者熟知之技術來監測與青光眼相關之神經退化之進展或改良。舉例而言而非限制地，可通過諸如以下技術來進行監測：測定眼內壓；評估視血或視神經乳頭之損傷；針對外圍視力喪失之視野測試；及對視血及視網膜成像用於形貌分析。

vi. 進行性核上眼神經麻痺症(PSP)

除了監測與認知相關之症狀的改良外，可使用一般技術者熟知之技術來監測與進行性核上眼神經麻痺症(PSP)相關之神經退化之進展或改良。舉例而言而非限制地，可通過諸如以下技術來進行監測：功能評估(日常生活活動，或ADL)；運動評估；精神症狀之確定；及體積性及功能性磁共振成像(MRI)。

就獨立性、部分依賴他人或完全依賴性而言，個體之功能水平可係適用於確定疾病之進展或改良。(參見Duff, K等人，*Functional impairment in progressive supranuclear palsy*, Neurology 80: 380-84, (2013))。進行性核上眼神經麻痺症評定量表(PSPRS)係一種評定量表，其包括六個類別中之二十八項量度：日常活動(按歷史記錄)；行為；延髓、眼運動、肢體運動及步態/中線。結果為0至100之分數。六項評分為0至2，二十二項評分為0至4，可能總分為100PSPRS得分係實用量測指標，且係強大的患者生存預測指標。其等對疾病進展亦很敏感，且係適用於監測疾病進展或改良。(Golbe LI等人，*A clinical rating scale for*

progressive supranuclear palsy, Brain 130: 1552-65, (2007))。

來自UPDRS (統一帕金森氏病評定量表)之ADL部分亦可用於量化患有PSP之個體的功能活動。(Duff K等人，同上)。類似地，Schwab與England活動日常生活評分(SE-ADL)可用於評估獨立性。(同上)此外，UPDRS之運動功能部分係適用作評估PSP患者之疾病進展的可靠量測。例如，運動部分可包含(例如) 27種不同的量化PSP患者之運動功能的量測。此等之實例包括靜止性震顫、強直、手指敲擊、姿勢及步態)。個體之疾病進展或改良亦可藉由進行由受培訓醫療人員完成之基線神經心理學評估來評估，該評估使用神經精神量表(NPI)來確定行為異常(例如妄想、幻覺、焦慮不安、抑鬱、焦慮、欣快、淡漠、解除抑制、易怒及異常運動行為)之頻率及嚴重程度。(同上)

功能性MRI (fMRI)亦可用於監測疾病進展及改良。fMRI係一種使用MRI量測大腦之某些區域中大腦活動變化之技術，通常基於流向此等區域之血流量。認為血流量係與大腦區域激活相關。患有如PSP之神經退化性疾病之患者可在於MRI掃描儀中掃描之前或期間接受身體或精神測試。舉例而言而非限制地，測試可係一種完善的力控制典範，其中患者被要求用受PSP影響最大之手產生力並在測試發生後立即藉由fMRI量測最大自主收縮(MVC)。(Burciu, RG等人，*Distinct patterns of brain activity in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease*, Mov. Disord. 30(9): 1248-58 (2015))。

體積MRI係一種技術，其中MRI掃描儀測定區域腦容量之體積差異。例如，可藉由對比不同病症或藉由隨時間測定患者腦區域之體積差異來完成此技術。體積MRI可用於測定如PSP之神經退化性病症的疾病進展

或改良。該技術係一般技術者所熟知。(Messina D等人, *Patterns of brain atrophy in Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy*, *Parkinsonism and Related Disorders*, 17(3): 172-76 (2011))。可量測之腦區域的實例包括但不限於顱內體積、大腦皮質、小腦皮質、丘腦、尾狀核、殼核、蒼白球、海馬體、杏仁核、側腦室、第三腦室、第四腦室及腦幹。

vii. 神經生成

已報導用於評估神經生成之無創技術。(Tamura Y.等人, *J. Neurosci.* (2016) 36(31): 8123-31)。與示踪劑 $[^{18}\text{F}]$ FLT一起使用之正子發射斷層攝影法(PET)與BBB轉運蛋白抑制劑丙磺舒(probenecid)組合, 允許示踪劑在腦神經原性區域中積聚。該成像允許評估針對神經退化性疾病接受治療之患者的神經生成。

viii. 帕金森氏病及運動功能

已使用若干評定量表來評估PD之進展。使用最廣泛之量表包括統一帕金森氏病評定量表(Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS, 於1987年提出) (*J. Rehabil Res. Dev.*, 2012 49(8): 1269-76)及Hoehn與Yahr量表(*Neurology*, 1967 17(5): 427-42)。其他量表包括運動障礙協會(MDS)更新之UPDRS量表(MDS-UPDRS)以及Schwab與England日常生活活動量表(ADL)量表。

UPDRS量表評估31個項目, 其等構成三個子量表: (1)心智、行為及情緒; (2)日常生活活動; 及(3)運動檢查。Hoehn與Yahr量表將PD分為具有考慮周到之子階段的五個階段: 0 – 無疾病徵兆; 1 – 僅在一側出現症狀; 1.5 – 一側症狀, 但亦涉及頸部及脊柱; 2 – 兩側症狀, 無平衡障

礙；2.5 – 輕微兩側症狀，在提供「拉」測試時恢復；3 – 輕度至中度疾病之平衡障礙；4 – 嚴重殘疾，但能獨立行走或站立；及5 – 在無幫助下需要輪椅或臥床。Schwab與England量表將PD分為若干百分比(從100%——完全獨立至10%——完全依賴)。

通用運動功能可使用廣泛使用之量表進行評估，包括通用運動功能量表(GMF)。此測試三個組成部分：依賴性、疼痛及不安感。(Aberg A.C.等人，(2003) Disabil. Rehabil. 2003年5月6日;25(9): 462-72.)。運動功能亦可使用家庭監測或可穿戴式傳感器進行評估。例如：可用加速度計感測步態(移動速度、變化性、腿部強直)；藉由陀螺儀感測姿勢(軀幹傾斜)；藉由加速度計感測腿部運動；藉由加速度計及陀螺儀感測手部運動；藉由加速度計感測震顫(振幅、頻率、持續時間、不對稱性)；藉由加速度計感測跌倒；藉由加速度計感測步態凍結；藉由加速度計、陀螺儀及慣性感測器感測運動障礙；藉由加速度計加陀螺儀觀察運動徐緩(持續時間及頻率)，及使用麥克風感測失語(音高)。(Pastorino M等人，Journal of Physics: Conference Series 450 (2013) 012055)。

1. 試劑、裝置及套組

亦提供用於實施上述方法中之一或多種的試劑、裝置及其套組。標的試劑、裝置及其套組可極大變化。所關注之試劑及裝置包括上文針對在個體中投與式1化合物之方法所述之彼等。

除上述組成部分外，標的套組亦將進一步包括實踐標的方法之說明。此等說明可以各種形式存在於標的套組中，其中一或多種可存在於套組中。此等說明可存在之一種形式係呈在合適媒體或基底上之印刷資訊，例如，在其上打印資訊之一張或多張紙，在套組之包裝中，在包裝說明書

中等。另一方式為電腦可讀媒體，例如磁片、CD、便攜式快閃碟等，其上記錄資訊。另一種可能存在之方式為可經由互聯網在遠程站點訪問資訊之網站地址。任何方便構件均可存在於套組中。

VII. 實例

藉由闡述之方式且非限制之方式提供下列實例。

a. 醫藥製劑

可使用美國專利申請公開案第2013/0266646號、第2016/0081998號，美國專利第8,278,302號、第8,653,075號、第RE 45323號、第8,742,115號、第9,233,950號及第8,680,280號(其等係以全文引用之方法併入本文中)中所揭示之實例來合成、製備及調配包含上述化合物、共晶體及鹽的醫藥組合物，該等醫藥組合物投與至患有認知或神經退化性疾病之個體。此外，該等醫藥組合物可如以下實例中所述般進行製備：

1. 錠劑調配物-濕法製粒

在環境溫度下將共聚維酮溶於乙醇中以產生造粒液體。在合適混合器中摻合活性CCR3拮抗劑成分、乳糖及部分交聚維酮，以產生預混合物。用造粒液體潤濕預混合物並隨後進行造粒。視情況通過篩目尺寸為1.6至3.0 mm之篩對濕顆粒進行篩分。在45℃下在合適乾燥器中乾燥顆粒至相當於1至3%乾燥失重之殘留水分含量。通過篩目尺寸為1.0 mm之篩對乾燥顆粒進行篩分。在合適混合器中將顆粒與部分交聯聚維酮及微晶纖維素摻合。在通過1.0 mm篩去塊後，將硬脂酸鎂添加至此摻合物中。隨後藉由在合適混合器中最終摻合來生產最終摻合物並壓製成錠劑。可獲得以下錠劑組成：

組分	mg/錠劑	%/錠劑
活性成分	28.500	30.0
交聯聚維酮	1.500	1.6
乳糖	28.000	29.5
共聚維酮	3.000	3.2
總計(顆粒)	61.000	64.3
微晶纖維素	31.000	32.6
交聯聚維酮	2.500	2.6
硬脂酸鎂	0.500	0.5
總計	95.000	100.000

2. 錠劑調配物-熔融製粒

在合適混合器中混合活性CCR3拮抗劑成分、乳糖、部分mcc、聚乙二醇、乳糖及部分交聚維酮，以產生預混合物。在高剪切混合器中加熱預混合物並隨後造粒。使熱顆粒冷卻至室溫並通過篩目尺寸為1.0 mm之篩進行篩分。在合適混合器中將顆粒與部分交聯聚維酮及微晶纖維素摻合。在通過1.0 mm篩去塊後，將硬脂酸鎂添加至此摻合物中。隨後藉由在合適混合器中最終摻合來生產最終摻合物並壓製成錠劑。可獲得以下錠劑組成：

組分	mg/錠劑	%/錠劑
活性成分	28.500	30.0
交聯聚維酮	1.500	1.6
乳糖	11.000	11.6
聚乙二醇	14.300	15.1
MCC	5.700	6.0
總計(顆粒)	61.000	64.3
微晶纖維素	31.000	32.6
交聯聚維酮	2.500	2.6
硬脂酸鎂	0.500	0.5
總計	95.000	100.000

3. 錠劑調配物-熱熔製粒

在合適混合器中摻合活性CCR3拮抗劑成分、甘露醇、聚乙二醇及部分交聚維酮，以產生預混合物。在高剪切混合器中加熱預混合物並隨後造粒。使熱顆粒冷卻至室溫並通過篩目尺寸為1.0 mm之篩進行篩分。在合適混合器中將顆粒與部分交聯聚維酮及甘露醇摻合。在通過1.0 mm篩去塊後，將硬脂酸鎂添加至此摻合物中。隨後藉由在合適混合器中最終摻合來生產最終摻合物並壓製成錠劑。可獲得以下錠劑組成：

組分	mg/錠劑	%/錠劑
活性成分	28.500	30.0
交聯聚維酮	1.500	1.6
甘露醇	16.700	17.6
聚乙二醇	14.300	15.1
總計(顆粒)	61.000	64.3
甘露醇	31.000	32.6
交聯聚維酮	2.500	2.6
硬脂酸鎂	0.500	0.5
總計	95.000	100.000

4. 錠劑調配物-熱熔擠出

在合適混合器中摻合活性CCR3拮抗劑成分及硬脂酸-棕櫚酸，以產生預混合物。在雙螺桿擠壓機中擠出預混合物並隨後造粒。通過篩目尺寸為1.0 mm之篩對顆粒進行篩分。在合適混合器中將顆粒與甘露醇及交聯聚維酮混合。在通過1.0 mm篩去塊後，將硬脂酸鎂添加至此摻合物中。隨後藉由在合適混合器中最終摻合來產生最終摻合物並壓製成錠劑。可獲得以下錠劑組成：

組分	mg/錠劑	%/錠劑
活性成分	28.500	30.0
硬脂酸-棕櫚酸	27.500	28.9
總計(顆粒)	56.000	58.9
甘露醇	32.600	34.3
交聯聚維酮	5.600	5.9
硬脂酸鎂	0.800	0.9
總計	95.000	100.000

5. 錠劑調配物-熱熔擠出

在合適混合器中摻合活性CCR3拮抗劑成分及硬脂酸-棕櫚酸，以產生預混合物。在雙螺桿擠壓機中擠出預混合物並隨後造粒。通過篩目尺寸為1.0 mm之篩對顆粒進行篩分。將顆粒直接填充至硬膠囊中。可獲得以下膠囊組成：

組分	mg/錠劑	%/錠劑
活性成分	70.000	70.0
硬脂酸-棕櫚酸	30.000	30.0
總計(顆粒)	100.000	100.0
膠囊	90.000	-
總計	190.000	100.000

6. 錠劑調配物-滾筒壓實

在合適混合器中摻合活性CCR3拮抗劑成分、部分甘露醇及交聚維酮及硬脂酸鎂，以產生預混合物。使用輥壓實機壓實預混合物並隨後造粒。視情況地，通過篩目尺寸為0.8 mm之篩對顆粒進行篩分。在合適混合器中將顆粒與部分甘露醇及交聯聚維酮摻合。在通過1.0 mm篩去塊後，將硬脂酸鎂添加至此摻合物中。隨後藉由在合適混合器中最終摻合來生產最終摻合物並壓製成錠劑。可獲得以下錠劑組成：

組分	mg/錠劑	%/錠劑
活性成分	28.500	30.0
交聯聚維酮	1.400	1.5
甘露醇	34.600	36.4
硬脂酸鎂	0.500	0.5
總計(顆粒)	65.000	68.4
甘露醇	27.000	28.4
共聚維酮	1.600	1.7
交聯聚維酮	0.950	1.0
硬脂酸鎂	0.450	0.5
總計	95.000	100.000

7. 錠劑調配物-滾筒壓實

在合適混合器中摻合活性CCR3拮抗劑成分及硬脂酸鎂，以產生預混合物。使用輥壓實機壓實預混合物並隨後造粒。視情況地，通過篩目尺寸為0.8 mm之篩對顆粒進行篩分。在合適混合器中將顆粒與甘露醇及交聯羧甲基纖維素鈉摻合。在通過1.0 mm篩去塊後，將硬脂酸鎂添加至此摻合物中。隨後藉由在合適混合器中最終摻合來生產最終摻合物並壓製成錠劑。可獲得以下錠劑組成：

組分	mg/錠劑	%/錠劑
活性成分	114.200	66.0
硬脂酸鎂	1.800	1.0
總計(顆粒)	116.000	67.0
甘露醇	51.000	29.5
交聯羧甲纖維素鈉	3.500	2.0
硬脂酸鎂	2.500	1.5
總計	173.000	100.000

8. 錠劑調配物-滾筒壓實

在合適混合器中摻合活性CCR3拮抗劑成分及硬脂酸鎂，以產生預混合物。使用輥壓實機壓實預混合物並隨後造粒。視情況地，通過篩目尺寸為0.8 mm之篩對顆粒進行篩分。在合適混合器中將顆粒與微晶纖維素及

交聯聚維酮摻合。在通過1.0 mm篩去塊後，將硬脂酸鎂添加至此摻合物中。隨後藉由在合適混合器中最終摻合來生產最終摻合物並壓製成錠劑。可獲得以下錠劑組成：

組分	mg/錠劑	%/錠劑
活性成分	114.200	66.0
硬脂酸鎂	1.800	1.0
總計(顆粒)	116.000	67.0
MCC	51.000	29.5
交聯聚維酮	3.500	2.0
硬脂酸鎂	2.500	1.5
總計	173.000	100.000

9. 包衣錠劑調配物

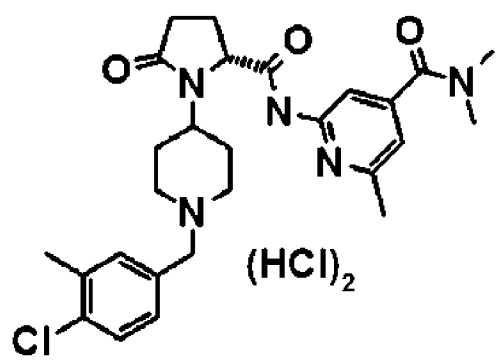
根據上述調配物之錠劑核可用於生產薄膜包覆錠劑。在環境溫度下在合適混合器中將羥丙基甲基纖維素、聚乙二醇、滑石粉、二氧化鈦及氧化鐵懸浮於淨化水中以產生塗覆懸浮液。用塗覆懸浮液對錠劑核進行包衣至增重約3%以產生薄膜包覆錠劑。可獲得以下薄膜包衣組成：

組分	mg/錠劑	%/錠劑
羥丙甲纖維素	2.40	48.0

聚乙二醇6000	0.70	14.0
二氧化鈦	0.90	18.0
滑石	0.90	18.0
氧化鐵紅	0.10	2.0
淨化水 (揮發性組分)	--	--
總計	5.00	100.0

b. 藥物調配及投與

本發明之研究產品(化合物1)符合以下化學結構：



化合物1。

相關領域之一般技術者將認識到，在上述部分中所描述之化合物、共晶體、鹽及調配物亦係用於此等實例中。

將化合物1可製成100 mg、200 mg及400 mg具有雙凸形、圓形或橢圓形狀及暗紅顏色之薄膜包覆錠劑。該等錠劑係藉由乾法造粒方法生產，且含有作為非活性成分之微晶纖維素、磷酸氫鹽、交聯羧甲基纖維素鈉、硬脂酸鎂、聚乙烯醇、二氧化鈦、聚乙二醇、滑石粉、氧化鐵紅及氧化鐵

黃。與研究產品相匹配之安慰劑錠劑係藉由直接壓製方法生產且含有相同之非活性成分。

c. 臨床前實例

1. 材料及方法

(a) 皮下滲透泵植入

在植入前一天填充Alzet微型泵，準備並將其編號為小鼠ID，以允許在37°C下引動及允許盲法治療。在背部植入泵，稍稍在肩胛骨後方且稍微偏向中線。在誘導室中使用蒸發器及調節器用3至5%異氟烷對小鼠進行麻醉，隨後移至手術區域並裝上鼻錐以維持1至3%異氟烷麻醉。將眼軟膏施覆至眼睛上以防止乾燥。使用美儂西康(meloxicam) 5mg/kg對小鼠進行皮下注射。使用小型鋒利剪刀將毛髮從切口區域移除，並使用70%異丙醇及貝塔啉(betadine)交替施覆來清潔該區域。切開0.5至1cm切口，並插入止血鉗以展開皮下組織以形成泵之凹穴。將泵插入該凹穴並用創口夾關閉傷口。在手術當天首次使用前，所有手術工具均進行高壓滅菌。隨後，在動物之間用玻璃珠滅菌器對器械滅菌。將小鼠放置在部分置於加熱墊頂部之干淨恢復籠中，直至完全恢復並走動。藉由腳趾捏法及監測呼吸測試小鼠之麻醉誘導。手術後每15分鐘監測小鼠直至恢復。第二天向小鼠投與第二劑美儂西康。若觀察到感染徵兆，則使小鼠每天接受皮下5 mg/kg拜有利(Baytril)直至感染清除。

(b) 開放空間測試(Open Field Test)

開放空間係用於評估在新環境中之一般自主活動及探索行為。在測試前至少30分鐘，將小鼠帶至實驗室以適應實驗室條件(昏暗照明)。測試場地由50 cm x 50 cm之方形場地組成。將小鼠放置於場地中心並追蹤15

分鐘。分析在外周及中心區所花時間以及育成行為。使用70%乙醇清潔試驗之間之所有表面。

(c) Y形迷宮

大型Y形迷宮測試評估對特定情境之熟悉程度的短期記憶。在測試前至少30分鐘，將小鼠帶至實驗室以適應實驗室條件(昏暗照明)。對於最初之訓練試驗而言，將小鼠置於指定為「起始臂」(臂長：15英吋)之大型Y形迷宮之一個臂的末端。將迷宮之第三臂阻斷，允許小鼠自由地探索三個臂中之兩個(「起始臂」及「熟悉臂」) 5分鐘。各臂均包含空間提示。一小時後，將小鼠放回迷宮之「起始臂」中，並允許探索所有三個臂，其中未阻斷第三個臂(「新穎臂」)。使用自動跟踪軟體(CleverSys)跟踪進出各臂之運動。在昏暗照明條件下進行測試，且在試驗之間用70%乙醇清潔設備。

(d) 巴內斯迷宮(Barnes Maze)

使用經修改之巴內斯迷宮來評估如學習及記憶之空間工作/情景。巴內斯迷宮裝置係由具有40個逃生孔之122 cm直徑圓形平台組成，各孔直徑為5 cm，沿著距平台中心不同距離之三個環放置。該等孔中之一者附有逃生箱，所有孔均未遮蓋。在迷宮中用亮光及風扇加以訓練，提供不利刺激以協助逃跑。將視覺提示放置於迷宮之所有四個側面。給小鼠提供一系列4或5次試驗，其中試驗間隔約為10分鐘，且各試驗之最長持續時間為90或120秒。對於各試驗而言，將小鼠放置於迷宮之中心。10秒後，允許小鼠探索，若小鼠在試驗結束前發現逃生箱並進入逃生箱，則試驗結束。引導無法找到逃生箱之小鼠至逃生箱並允許其進入，並在被返回其家籠之前滯留30秒鐘。訓練持續4天。記錄並分析之數據包括速度、逃生潛伏時

間及移動距離。

將小鼠分成各4至5隻小鼠之群組，平衡處理組。例如，群組1小鼠進行4次試驗，隨後群組2小鼠進行4次試驗，依此類推，直至所有組完成測試。試驗之間使用70%乙醇清潔場地。

(e)轉棒

在轉棒中訓練小鼠3次試驗(各至多100秒)，轉棒為運動協調之測試。在最後一次試驗記錄成功或失敗，成功定義為跌落潛伏時間> 90秒。進行二項測試以比較對照與經化合物處理之小鼠之間的成功率。

(f) T形迷宮

在測試前至少24小時用水填充水迷宮，以允許其達到室溫。用白色乳膠漆對水進行染色，使動物可視以進行追蹤，並允許使用隱藏平台。將兩個不同的視覺提示放置於T形迷宮插入物之兩個T形臂的末端。在第1天，對動物提供4次試驗，各試驗具有可見平台及30分鐘之試驗間隔。提供給動物60秒以到達平台。若其等未在彼時間內到達平台，則將其等引導至平台，並允許保留5秒鐘然後將其從水箱中移出。在每三隻小鼠後切換目標臂且兩個處理組具有相同數量之右轉及左轉目標臂。每次試驗後，將小鼠置於帶藍色墊之空籠子中，並允許在放回至其等之家籠之前在紅燈下乾燥。第2天為測試日，其中使動物接受相同測試，各4次試驗及30分鐘試驗間隔，但具有隱藏平台。針對正確或錯誤選擇及到達平台之潛伏時間對動物進行評分，並進行二項測試以比較對照與經化合物處理之小鼠之間的成功率。使用TopScan記錄所有試驗。

(g)蛋白質量化

藉由夾心ELISA量測小鼠血漿之CCL11蛋白水平。以1:10稀釋血漿

用於檢定。(小鼠CCL11/Eotaxin Duo Set ELISA套組，R&D Systems, Minneapolis, MN)。

藉由基於SomaLogic適體之檢定(SOMAscan，購自SomaLogic, Inc., Boulder, CO)量測人類血漿之人類CCL11。(Gold L等人，(2010). Aptamer-Based Multiplexed Proteomic Technology for Biomarker Discovery. PLOS ONE 5(12): e15004)。

藉由Luminex分析小鼠血漿之一組循環細胞介素。藉由Eve Technologies (Calgary, Alberta, Canada)進行Luminex Assay Service。

(h) mRNA量化

將速凍半腦解剖成皮質、海馬體、紋狀體及丘腦。將皮質分割成三個均勻部分，並將一部分用於RNA分離。使用ProLink RNA Mini Kit (Thermo Fisher Scientific #12183025)分離RNA。使用Taqman RT Kit (Thermo Fisher Sci #N8080234)製備cDNA。使用針對IL-1 β 及GAPDH之定製Taqman Multiplex引物，在Quant Studio 6上運行qPCR。所有樣品在單板上一起運行，並首先相對於其等之內源性對照及隨後相對於對照組針對ddCT進行分析。

(i) 化合物1之HPLC/MS量化

藉由Quintara (Hayward, CA)之MS/MS量測化合物水平。

(j)流動分析

嗜伊紅血球計數

在灌注期間收集200 μ L全血並運送之Charles River Clinical Pathology Services (Shrewsbury, MA)用於藉由FACS (螢光活化細胞分選儀)進行嗜伊紅血球計數之血液學分析。

嗜伊紅血球形狀變化(ESC)

ESC確定與天然嗜伊紅血球相比，經人類伊紅趨素-1 (PreProTech, Rocky Hill, New Jersey)活化之人類嗜伊紅血球的形狀變化。該變化經檢測為藉由FACS (螢光活化細胞分選儀)所量測之前向散射的變化。結合每組樣品一式三份之平均值確定各樣品之自發螢光(嗜伊紅血球)群落的平均前向散射。先前業經描述測定ESC之方法且其係在此項技術中已知。

CCR3受體內部化

CCR3受體內部化檢定係基於FACS，並使用人類伊紅趨素-1 (PreProTech, Rocky Hill, New Jersey)及經APC (R&D Systems, Minneapolis, Minnesota)標記之抗人類CCR3抗體或同型對照IgG2A抗體來監測與未處理嗜伊紅血球相比較在經人類伊紅趨素-1誘發之人類嗜伊紅血球中的CCR3受體內部化。測定各樣品之中值APC螢光強度單位以及各組樣品一式三份之平均值。先前業經描述監測CCR3受體內部化之方法且其係在此項技術中已知。

(k) 組織學

在行為測試結束後的第二天，將小鼠拿下。藉由2,2,2-三溴乙醇誘導麻醉，並隨後經心臟用0.9%鹽水進行灌注。將腦解剖，並以矢狀面切成均勻的兩半。將一半速凍於乾冰中以備後用，並將另一半固定於含於PBS之4%多聚甲醛中用於免疫組織化學。固定兩天後，將半腦轉移至含於30%蔗糖之PBS溶液中，並在兩天後更換。在-22℃下，在切片機上以30 um對半腦進行切片。將腦切片保存於-20℃之低溫保護劑介質中直至進行染色。在10%血清含於PBST 0.5%之適當血清中，在自浮切片上進行阻斷。在4℃下培育一級抗體過夜。對於光學顯微鏡檢而言，以給定濃度使

用以下抗體：DCX，1:200，Santa Cruz BioTech，CD68，1:1000，AbD Serotec。第二天以1:300之濃度施覆二級生物素化抗體。藉由與ABC套組(Vector)及二胺基聯苯胺(Sigma)反應達成染色可視化。使用乙醇及二甲苯蘸浸達成安裝載玻片之脫水。在Leica光學顯微鏡上以5x放大倍率獲取影像。

對於螢光顯微鏡檢而言，以給定濃度使用以下抗體：GFAP，1:500，DAKO；Iba1，1:1000，Wako；及BrdU，1:500，AbCam。在阻斷之前需要BrdU之抗原修復方案(2N HCl，37C，30min)。第二天在室溫下以1:300之濃度施覆適當螢光二級抗體1小時。使用延長金安裝介質來蓋住載玻片。在光學顯微鏡上以5x放大倍率獲取影像。

2. 實驗組

第一實驗組(參見圖1至2)：2月齡或18月齡C57B1/6小鼠係藉由IP注射經IgG抗體對照給藥或藉由Alzet滲透泵經化合物1皮下給藥持續2或4週。在處理的最後一週期間，使小鼠在處理的最後一天在灌注前接受行為測試。緊接處理開始之前，所有小鼠接受連續5天150mg/kg BrdU IP注射。

藥物調配。以50 ug/kg含於無菌鹽水投與對照大鼠IgG2A純系54447(MAB006，R&D Systems)。在40% HP- β -環糊精中調配化合物1，並用NaOH (1M)調整至pH 6.5。每週製備新鮮溶液並在4°C下儲存。

處理組：

- **處理組1**，年輕對照：年齡為1至2個月之年輕C57BL/6小鼠(n=18)，藉由腹膜內(IP)注射接受5次注射對照IgG，每3天注射一次，歷時14天。

- **處理組2**，老年對照：年齡為18個月之年長C57BL/6小鼠(n=18)，藉由IP注射接受5次注射對照IgG，每3天注射一次，歷時14天。
- **處理組3**，化合物1 (劑量1)老年：年齡為18個月之年長C57BL/6小鼠(n=16)，藉由Alzet小型泵2001型(1 uL/hr)接受~50 mg/ml化合物1輸注，持續兩週，替換一次。
- **處理組4**，化合物1 (劑量2)老年：年齡為18個月之年長C57BL/6小鼠(n=16)，藉由Alzet小型泵2002型(0.5 uL/hr)接受~50 mg/ml化合物1輸注，持續兩週。
- **處理組5**，化合物1 (劑量2)老年：年齡為18個月之年長C57BL/6小鼠(n=16)，藉由Alzet小型泵2002型(0.5 uL/hr)接受~50 mg/ml化合物1輸注，持續四週，替換一次。

化合物1在18月齡小鼠中之四週皮下給藥增加海馬體中雙皮質素陽性細胞之數量，該細胞為神經生成之指示(參見圖1A)。化合物1更高劑量2週給藥導致海馬體中BrdU陽性細胞增加之傾向，該細胞為細胞增殖之標記物(參見圖1B)。化合物1低或高輸注2或4週導致提示Y形迷宮(一種記憶測試)中之改良(參見圖2，報告標準化為總相互作用時間之時間百分比及訪問次數--類似效果亦見於評估所花之總時間)。與經不含化合物之IgG抗體處理，且給藥及行為平行進行之對照組(處理組1及2)進行比較。

因此，化合物1之投與增加Dcx及BrdU陽性細胞之數量，此指示化合物1分別增加神經生成及細胞存活。如在Y形迷宮測試中之表現所證明，化合物1能夠改良記憶(認知)。

第二實驗組(參見圖3至6)：2月齡或16.5月齡C57Bl/6小鼠係藉由Alzet滲透泵經媒劑對照或化合物1皮下給藥持續4週。在處理的最後一週

期間，使小鼠在處理的最後一天在灌注前接受行為測試。緊接處理開始之前，所有小鼠接受連續5天150mg/kg BrdU IP注射。

藥物調配。在40% HP- β -環糊精中調配化合物1，並用NaOH (1M)調整至pH 6.5。同樣地調配媒劑溶液並調整pH。每週製備新鮮溶液並在4℃下儲存。

處理組：

- **處理組1**，年輕對照：年齡為3個月之年長C57BL/6小鼠(n=19)，藉由Alzet小型泵2002型(0.5 uL/hr)接受媒劑輸注，持續四週，替換一次。
- **處理組2**，老年對照：年齡為16個月之年長C57BL/6小鼠(n=19)，藉由Alzet小型泵2002型(0.5 uL/hr)接受媒劑輸注，持續四週，替換一次。
- **處理組3**，化合物1 (劑量2)老年：年齡為16個月之年長C57BL/6小鼠(n=19)，藉由Alzet小型泵2002型(0.5 uL/hr)接受~50 mg/ml化合物1輸注，持續四週，替換一次。

化合物1在16.5月齡小鼠中之四週皮下給藥改良提示Y形迷宮測試中針對記憶之認知表現(參見圖3)。化合物1之四週給藥亦傾向於改良巴內斯迷宮(一種海馬體依賴性空間記憶測試)中之表現(參見圖4)。通過分析第4天試驗之平均潛伏時間以及試驗13與16之潛伏時間之間之差異，亦觀察到改良記憶之傾向。化合物1之四週給藥亦顯著增加海馬體中雙BrdU陽性細胞之數量，該細胞為神經生成之指示(參見圖5)。因此，化合物1能夠同時改良細胞存活並改良記憶(認知)，如藉由使用Y形迷宮及巴內斯迷宮測試所得之結果所證明。

小鼠中之化合物腦脊髓液水平

收集2月齡「年輕」組及16.5月齡「老年」組之腦脊髓液(CSF)，並藉由質譜分析測定化合物1之水平。**圖6**描繪針對年輕組及老年組在小鼠CSF中所檢測到之本發明化合物的水平(兩者均低於10 nM)。此等CSF水平不接近小鼠中化合物之 K_i (124 nM，由細胞系受體結合決定)，且因此不以顯著濃度穿過血腦屏障(BBB)。為了比較，將以0.5 $\mu\text{L/hr}$ 之50 mg/mL溶液分別灌注2週及4週之年輕(2月齡)及老年(18月齡小鼠)血漿中所量測之本發明化合物的水平係顯著更高(分別為 352 ± 31 nM及 355 ± 43 nM；數值為平均 $\pm$ s.e.m.)，此進一步指示本發明化合物不能以顯著量穿過BBB。

此數據顯示，化合物1不直接作用於CNS，且因此係在外周進行作用。另外，穿過BBB之濃度不足以使其有效。此外，BBB穿透在年輕小鼠與老年小鼠之間無差異，此指示化合物1展現對認知及神經退化之效應不歸因於兩組之間BBB之差異。

化合物組織分佈水平

在經口投與經 $[^{14}\text{C}]$ 放射性標記之化合物1(「標記化合物」)至雄性著色C57BL/6JOlaHsd小鼠(Harlan Labs, BV)後，測定化合物1在小鼠組織中之分佈。標記化合物係以10 mg/kg體重進行投與，相當於17 $\mu\text{mol/kg}$ 。在投與1、24及168小時後，殺死一隻動物。使用液體閃爍計數(LSC)量測血液、血漿及眼部放射性濃度。藉由全身自動放射攝影技術(QWBA)測定組織及器官濃度。根據已知技術(參見S. Ullberg等人，Autoradiography in Pharmacology, The Int. Encyclopedia of Pharmacology, J. Cohen (編輯), 1(78):221-39 (1971))，使用極冷溫度切片機Reichert-Jung CRYO

MACROCUT或CRYO MACROCUT LEICA CM 3600³製備全身動物切片。

通過包埋動物在不同水平下採取以下切片，並選擇在5至7個水平下之全身切片以允許定量評估放射性：腎上腺；血液；骨髓；腦；眼睛(晶狀體)；附睪；脂肪(白色及棕色)；哈得氏腺(Harderian gland)；心臟；腎臟；肝；肺；肌肉；垂體；胰臟；前列腺，脊髓；脾；唾液腺；皮膚；睪丸；甲狀腺；胸腺；葡萄膜。每隻動物針對每個所選水平採取兩個切片，並將彼等切片在切片機中在-20至-25℃下凍乾最少48小時。

圖7描繪報告所有三個時間點之曲線下面積(AUC)之值的圖表，並量化在投與化合物後各組織對標記POI之暴露。圖7顯示，化合物1不以顯著水平穿過血腦屏障(BBB)。

再次，此等結果顯示，因為化合物1不能以可觀水平穿過BBB，所以其以外周方式起作用。因此，化合物1之效應不直接作用於中樞神經系統，且其克服了導致許多靶向CNS疾病之藥物候選物失敗的困難。

口服給藥之藥物動力學概況

在兩個劑量：30 mg/kg及150 mg/kg下經口管飼後20分鐘、2小時、8小時及12小時之時間點，量測雄性2月齡C57B1/6 小鼠之血漿中化合物1的濃度。發現30 mg/kg之劑量足以在8小時達成化合物1之濃度大於100 nM (圖8)。

第三實驗組(參見圖9至11)：2月齡C57B1/6小鼠係經媒劑對照或化合物1每日兩次經口管飼給藥持續18天。在處理的最後一週期間，使小鼠在處理的最後一天之灌注前接受行為測試。緊接處理開始之前，所有小鼠接受連續5天150mg/kg BrdU IP注射。

藥物調配：在40% HP- β -環糊精中調配化合物1，並用NaOH (1M)調整至pH 6.5。同樣地調配媒劑溶液並調整pH。每週製備新鮮溶液並在4℃下儲存。

處理組：

- **處理組1a**，媒劑處理：年齡為7週之年輕C57BL/6小鼠(n=15)，每天兩次(BID)地接受媒劑溶液之口服(PO)處理持續18天，最後一天僅注射1次，共35次注射。

- **處理組1b**，化合物1處理：年齡為7週之年輕C57BL/6小鼠(n=15)，每天兩次(BID)地接受化合物1之口服(PO)處理持續18天，最後一天僅注射1次，共35次注射。

- **處理組2a**，媒劑與rmCCL11處理：年齡為7週之年輕C57BL/6小鼠(n=15)每天兩次(BID)地接受媒劑溶液之口服(PO)處理持續18天，最後一天僅注射1次，共35次注射。小鼠同時從處理之第1天開始，每3天一次地接受rmCCL11之外周注射(IP)，共5次注射。

- **處理組2Ba**，化合物1與rmCCL11處理：年齡為7週之年輕C57BL/6小鼠(n=15)每天兩次(BID)地接受化合物1之口服(PO)處理持續18天，最後一天僅注射1次，共35次注射。小鼠同時從處理之第1天開始，每3天一次地接受rmCCL11之外周注射(IP)，共5次注射。

重組型小鼠CCL11 (「rmE」)處理顯著加重開放空間中之焦慮，但經化合物1每天兩次口服處理2週改良焦慮(參見圖9)。rmCCL11使Y形迷宮中之記憶受損；然而，經化合物1處理之小鼠與對照小鼠不再顯著不同(參見圖10)。rmCCL11亦使巴內斯迷宮中之記憶受損，且用化合物1處理顯著改良記憶表現(參見圖11)。因此，rmE同時加重經由開放空間測試之

焦慮及記憶，如藉由Y形迷宮及巴內斯迷宮測試中所測得之表現所證明。然而，化合物1處理能夠減弱此等效應。

第四實驗組(參見圖12)：23月齡C57B1/6小鼠係經媒劑對照或化合物1每日兩次經口管飼給藥持續19天。處理11天後，使小鼠接受Y形迷宮測試。

藥物調配：在40% HP- β -環糊精中調配化合物1，並用NaOH (1M)調整至pH 6.5。同樣地調配媒劑溶液並調整pH。每週以10%將科利弗(Kolliphor)添加至各溶液中，並儲存於4°C下。

處理組：

- **處理組1**，媒劑處理：年齡為23個月之年長C57B1/6小鼠(n=8)每天兩次(BID)地接受媒劑溶液之經口管飼(PO)處理持續19天。

- **處理組2**，化合物1處理：年齡為23個月之年長C57B1/6小鼠(n=11)每天兩次(BID)地接受化合物1之經口管飼(PO)處理，30 mg/kg，持續19天。

化合物1處理顯著改良Y形迷宮中之記憶。經化合物1處理之小鼠在訪問次數上展現對新穎臂之完整記憶(圖12A)。用化合物1處理亦顯著增加測試期間小鼠之行進距離(圖12B)。

第五實驗組(參見圖13至17)：23月齡C57B1/6小鼠係經媒劑對照或化合物1每日兩次皮下給藥持續21天。三週後，使小鼠接受行為測試，並使其在最後一次行為測試後的那天殺死。

藥物調配：在40% HP- β -環糊精中調配化合物1，並用NaOH (1M)調整至pH 6.5。同樣地調配媒劑溶液並調整pH。每週以10%將科利弗(Kolliphor)添加至各溶液中，並儲存於4°C下。

處理組：

- **處理組1b**，媒劑處理：年齡為23個月之年長C57B1/6小鼠(n=9)每天兩次(BID)地接受媒劑溶液之皮下(SQ)處理，持續21天。

- **處理組4**，化合物1處理：年齡為23個月之年長C57B1/6小鼠(n=17)每天兩次(BID)地接受化合物1之皮下(SQ)處理，30 mg/kg，持續21天。

化合物1處理顯著改良Y形迷宮及巴內斯迷宮中之記憶。經化合物1處理之小鼠在訪問次數(圖13A至B)及在新穎臂中所花之持續時間(圖13C至D)上展現對新穎臂之完整記憶。用化合物1處理亦顯著增加測試期間小鼠之速度(圖13E)。經化合物1處理之小鼠在巴內斯迷宮中在空間記憶上表現得顯著更好(圖14A)，且亦顯示在測試期間增加之速度(圖14B)。開放空間中之自主活動亦得到改良，其中存在改良行進距離及速度之強傾向(分別為圖15A及15B)。

藉由Luminex檢定來量測小鼠血漿中之炎症性細胞介素水平(圖16)。若干炎症標記物存在強下降傾向，包括TNF α 、IL6、IL1 β 、IL5及IL17。亦在小鼠之海馬體中藉由IHC染色量化經活化之小神經膠質細胞(圖17)。化合物1處理導致小神經膠質細胞減少之強傾向。

第六實驗組(參見圖18)：23月齡C57B1/6小鼠係經媒劑對照或化合物1每日兩次皮下給藥持續30天，並隨後使其在最後一次注射當天殺死。

藥物調配：在40% HP- β -環糊精中調配化合物1，並用NaOH (1M)調整至pH 6.5。同樣地調配媒劑溶液並調整pH。每週以10%將科利弗(Kolliphor)添加至各溶液中，並儲存於4°C下。

處理組：

- **處理組1a**，媒劑處理：年齡為23個月之年長C57B1/6小鼠(n=9)每

天兩次(BID)地接受媒劑溶液之皮下(SQ)處理，持續30天。

- **處理組3**，化合物1處理：年齡為23個月之年長C57B1/6小鼠(n=18)每天兩次(BID)地接受化合物1之皮下(SQ)處理，30 mg/kg，持續30天。

藉由在子組動物中(n = 2、5)之FACS分析可知，化合物1處理導致血液中血液嗜伊紅血球減少之強傾向(圖18)。

第七實驗組(參見圖19)：3月齡無毛小鼠係每隔一天經噁唑酮(Ox)處理，且經對照鹽水或30 mg/kg化合物1 BID，PO處理持續2週。

藥物調配：在40% HP- β -環糊精中調配化合物1，並用NaOH (1M)調整至pH 6.5。同樣地調配媒劑溶液並調整pH。每週以10%將科利弗添加至各溶液中，並儲存於4°C下。

處理組：

- **處理組1**，媒劑處理：3月齡無毛小鼠(n=3)每天兩次(BID)地接受媒劑溶液之經口管飼(PO)處理持續2週。

- **處理組2**，媒劑處理及噁唑酮處理：3月齡無毛小鼠(n=6)每天兩次(BID)地接受媒劑溶液之經口管飼(PO)處理持續2週。

- **處理組3**，化合物1處理及噁唑酮處理：3月齡無毛小鼠(n=6)每天兩次(BID)地接受化合物1之經口管飼(PO)處理，30 mg/kg，持續2週。

藉由全血計數(CBC)分析可知，化合物1降低由噁唑酮誘導之血液嗜伊紅血球的增加。N = 3、6、8。*p < 0.05，**p < 0.01。在噁唑酮誘導之嗜伊紅血球過多症模型中，化合物1顯著降低血液嗜伊紅血球之數量(圖19)。此顯示，CCR3之抑制可足以降低嗜伊紅血球水平及功能，尤其在患病狀態中，此證實化合物1可有效治療神經元損失及相關運動及認知缺陷之第二機制(除了減少腦發炎之外)。

第八實驗組(參見圖20至22)：藉由Alzet滲透泵使用化合物1或媒劑之連續輸注處理24月齡C57小鼠持續4週，該等泵係經植入用以連續輸送兩種處理。

藥物調配：在40% HP- β -環糊精中調配化合物1，並用NaOH (1M)調整至pH 6.5。同樣地調配媒劑溶液並調整pH。每週以10%將科利弗添加至各溶液中，並儲存於4°C下。

處理組：

- **處理組1**，老年對照：年齡為23個月之年長C57BL/6小鼠(n=15)接受藉由Alzet小型泵2002型(0.5 uL/hr)之媒劑輸注，持續四週，替換一次。

- **處理組2**，化合物1 (劑量2)老年：年齡為23個月之年長C57BL/6小鼠(n=15)接受藉由Alzet小型泵2002型(0.5uL/hr)之~50mg/ml化合物1輸注，持續四週，替換一次。

在轉棒中針對運動協調測試小鼠。在最後一次試驗記錄成功或失敗，成功定義為跌落潛伏時間> 90秒。藉由二項測試，經化合物1處理之小鼠比經媒劑處理之小鼠更成功。各N = 15，* $p < 0.05$ 。更高比例之經化合物1處理之小鼠(47%)能夠在棒上停留超過90秒，其中僅20%之經對照處理小鼠能在連續3次試驗後保持該閾值(圖20)。此等結果表明，化合物1在伊紅趨素升高模型中對運動功能有一致效應。

在T形迷宮中針對認知功能測試小鼠(圖21)。記錄調低正確臂成功或失敗之次數。藉由二項測試，經化合物1處理之小鼠比經媒劑處理之小鼠更成功。* $p < 0.05$ 。

通過稱量過夜糞粒之乾重來量測排糞便排出量(圖22)。胃功能為帕金

森氏病之熟知症狀。在同一時間段內量測水及食物之攝入量。與對照小鼠相比，經化合物1處理之小鼠具有顯著更低之糞便排出量。與對照小鼠相比，其等之過夜水攝入量亦顯著更高。 $* p < 0.05$ 。此等結果指示，化合物1處理可改變胃功能之缺陷。

第九實驗組(參見圖23)：提供給三月齡C57小鼠10mg/kg IP脂多醣(LPS)之一次劑量以誘導發炎並用化合物1處理18天。

藥物調配：在40% HP- β -環糊精中調配化合物1，並用NaOH (1M)調整至pH 6.5。同樣地調配媒劑溶液並調整pH。每週以10%將科利弗添加至各溶液中，並儲存於4°C下。

處理組：

- **處理組1**，媒劑處理：年齡為3個月之年輕C57BL/6小鼠(n=15)接受LPS單次注射並藉由經口管飼用媒劑處理，BID，持續18天。
- **處理組2**，化合物1處理：年齡為3個月之年輕C57BL/6小鼠(n=15)接受LPS單次注射並藉由經口管飼用化合物1處理，30 mg/kg，BID，持續18天。

對腦切片進行免疫染色用於檢測CD68+活化小神經膠質細胞。與經媒劑(鹽水)處理之小鼠相比，經化合物1處理之小鼠顯示顯著降低之CD68+免疫反應性(活化小神經膠質細胞減少)(圖23)。N = 9、10、8。藉由單因子ANOVA， $*p < 0.05$ 。

此等數據指示化合物1之強效抗神經發炎效應，其具有在顯示神經退化或認知或運動下降之疾病中減少神經發炎誘導之神經元毒性的治療潛力。

第十實驗組(參見圖24至29)：提供給三月齡C57小鼠0.5 mg/kg IP脂多醣(LPS)之每日劑量以誘導炎症並用化合物1處理至多4週。

藥物調配：在40% HP- β -環糊精中調配化合物1，並用NaOH (1M)調整至pH 6.5。同樣地調配媒劑溶液並調整pH。每週以10%將科利弗添加至各溶液中，並儲存於4°C下。

處理組：

- **處理組1**，媒劑處理：3月齡C57小鼠(n=10)接受LPS每日IP注射及每天兩次(BID)經口管飼(PO)媒劑溶液之處理，持續至多4週。
- **處理組2**，媒劑處理及噁唑酮處理：3月齡C57小鼠(n=10)接受LPS每日IP注射及每天兩次(BID)經口管飼(PO)媒劑溶液之處理，持續至多4週。
- **處理組3**，化合物1處理及噁唑酮處理：3月齡C57小鼠(n=9)接受LPS每日IP注射及每天兩次(BID)經口管飼(PO)化合物1之處理，30 mg/kg，持續至多4週。

圖24A描述第十實驗組之給藥典範。由正方形突出顯示之典範部分表示進行**圖24B**中之檢定時的時間點。在化合物1處理1週後，在開放空間測試中測試焦慮(**圖24B**)。LPS處理顯著增加開放空間中之焦慮，而化合物1強烈減少增加之焦慮，* $p < 0.05$ 。

圖25A描述第十實驗組之給藥典範。由正方形突出顯示之典範部分表示進行**圖25B**中之檢定時的時間點。在化合物1處理3週後，在Y形迷宮中測試認知(**圖25B**)。經LPS處理之小鼠不顯示對新穎臂之顯著偏好。然而，類似於經媒劑處理之小鼠，經化合物1處理之小鼠顯示對新穎臂之顯

著偏好，* $p < 0.05$ ，** $p < 0.01$ 。

圖26A描述第十實驗組之給藥典範。由正方形突出顯示之典範部分表示進行**圖26B**中之檢定時的時間點。在化合物1處理4週後，藉由定量PCR量測炎症性細胞介素IL-1 β 之mRNA水平(**圖26B**)。LPS處理小鼠顯示IL-1 β 水平升高之傾向，而經化合物1處理之小鼠顯示IL-1 β 表現顯著降低，* $p < 0.05$ 。

圖27A描述第十實驗組之給藥典範。由正方形突出顯示之典範部分表示進行**圖27B**中之檢定時的時間點。對腦切片進行免疫染色用於檢測CD68+活化小神經膠質細胞。與僅經LPS處理之小鼠相比，經化合物1處理之小鼠顯示顯著降低之CD68+免疫反應性(活化小神經膠質細胞減少)(**圖27B**)。

圖28A描述第十實驗組之給藥典範。由正方形突出顯示之典範部分表示進行**圖28B**中之檢定時的時間點。對腦切片進行免疫染色用於檢測Iba1陽性小神經膠質細胞。與僅經LPS處理之小鼠相比，經化合物1處理之小鼠顯示顯著降低之Iba1+免疫反應性(總小神經膠質細胞減少)(**圖28B**)。

圖29A描述第十實驗組之給藥典範。由正方形突出顯示之典範部分表示進行**圖29B**中之檢定時的時間點。對腦切片進行免疫染色用於檢測GFAP陽性星狀細胞。與僅經LPS處理之小鼠相比，經化合物1處理之小鼠顯示顯著降低之GFAP+免疫反應性(總星狀細胞減少)(**圖29B**)。

此等數據指示化合物1之強效抗神經發炎作用，其具有在顯示神經退化或認知或運動下降之疾病中減少神經發炎誘導之神經元毒性的治療潛力。

3. 帕金森氏病之小鼠MPTP模型

使用MPTP (1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氫吡啶)之小鼠模型係用於測定MPTP誘導之帕金森氏病缺陷的緩解水平。MPTP為MPP+之前藥，其可導致永久性帕金森氏症狀。MPP+藉由殺死大腦黑質區域中之多巴胺能神經元來起作用。

八週齡雄性C57BI/6J小鼠在第1天及第2天連續兩天以3小時之間隔每天兩次(BID)地接受媒劑(鹽水)或20 mg/kg MPTP。在第3天，小鼠藉由經口管飼每天兩次地接受媒劑或30 mg/kg化合物1，並繼續接受化合物1 BID PO給藥至第12天(研究時間線，圖30A)。在第10天，在Rotarod上針對運動功能測試小鼠，並在第11天，在Motorater測試(Tse Systems, Inc., Chesterfield, MO)中測試小鼠進行運動協調之動力學步態分析。在第12天將小鼠殺死。三十(30) mg/kg係達成化合物1濃度持續8小時>100 nM之充分劑量(圖8)，並且CCR3受體內部化生物標記檢定之IC₅₀係< 100 nM；此劑量典範係成功地用於年老小鼠之研究中。各組使用14隻動物中之n隻。此等數量係基於先前經驗，其在 $p < 0.05$ 之顯著性值下觀察到效應>20%。藉由單因子ANOVA分析所有結果來確定：1)對照組與經媒劑處理之MPTP組之間的統計學差異，及2)經媒劑及經化合物1處理之MPTP組之間的統計學差異。圖30B總結此研究之行為、生化及組織學終點。

4. 帕金森氏病之突觸核蛋白轉殖基因小鼠模型

使用突觸核蛋白轉殖基因小鼠模型來確定化合物1對慢性CCR3抑制之效應及其減緩、中止或逆轉帕金森氏樣症狀之進展的能力。因此，此過度表現人類 α -突觸核蛋白之模型測試化合物1是否防止 α -突觸核蛋白誘導之行為及病理效應。為了選擇用於測試之最佳模型，以不同年齡之多個突觸核蛋白小鼠模型中的生物標記來量測血漿伊紅趨素水平。該等模型包括

A53T、DxJ9M及Line 61。藉由ELISA檢定量測6月齡Line 61突觸核蛋白轉殖基因小鼠之血漿，以檢測作為生物標記之血漿伊紅趨素水平。年齡為6個月之Line 61小鼠(QPS Neuro, Grambach, Austria)顯示轉殖基因誘導之伊紅趨素水平增加(圖31)，此表明血漿伊紅趨素水平可充作適當的臨床生物標記以選擇治療群體。

非轉殖基因對照係經媒劑處理，而轉殖基因小鼠係經含於飲用水之媒劑或化合物1處理6週。非轉殖基因對照可替代地經媒劑BID PO處理，而轉殖基因小鼠係經化合物1 BID PO處理。基於先前實驗，每組15隻動物中之n隻在 $p < 0.05$ 下具有統計學顯著性，效應大小為20%。在第7週期間，使小鼠經歷行為測試，且在其等年齡為6個月時在測試結束時殺死。藉由單因子ANOVA分析所有結果來確定：1)經媒劑處理之非轉殖基因組與轉殖基因組之間的統計學差異，及2)經媒劑及經化合物1處理之轉殖基因組之間的統計學差異。圖32總結行為、生化及組織學終點。

d. 人類中之實例

1. 伊紅趨素水平及老化

使用市售基於親和力之檢定(SOMAscan, SomaLogic, Inc., Boulder, Colorado)測定人類伊紅趨素-1之水平。從18、30、45、55及66歲供體收集血漿樣品並用於藉由SomaLogic使用基於SOMAscan適體之親和力檢定的測試，該檢定尤其測試人類伊紅趨素-1之相對水平。測定伊紅趨素-1水平並按年齡組進行繪製(圖33)。伊紅趨素-1相對濃度隨年齡增加而增加，此指示伊紅趨素-1途徑(包括其主要受體CCR3)係治療諸如神經退化性疾病及認知下降之老化相關疾病的標靶。

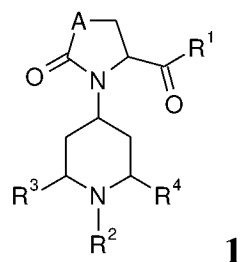
2. 人類生物標記物檢定

與人類重組型伊紅趨素-1一起培育來自經化合物1處理之人類的全血以觸發嗜伊紅血球形狀變化(圖34A)或CCR3受體內部化(圖34B)。兩種檢定均顯示化合物1對相應功能性生物標記物讀數之強濃度依賴性效應。

總而言之，從ESC及CCR3受體內部化檢定所獲得之結果證實，化合物1充當人類伊紅趨素-1途徑之抑制劑。特定言之，化合物1可藉由與彼受體結合來充當CCR3之強效抑制劑。

儘管附有條項，但本文所述之揭示內容亦由以下條項定義：

1. 一種治療經診斷患有神經退化性疾病之個體中之神經退化性疾病的方法，該方法包括投與治療有效量之式1化合物，



其中

A為CH₂、O或N-C₁₋₆-烷基；

R¹係選自

• NHR^{1.1}、NMeR^{1.1}；

• NHR^{1.2}、NMeR^{1.2}；

• NHCH₂-R^{1.3}；

• NH-C₃₋₆-環烷基，其中視情況一個碳原子係經氮原子置換，其中該環視情況係經選自由C₁₋₆-烷基、O-C₁₋₆-烷基、NH₂SO₂-苯基、NHCONH-苯基、鹵素、CN、SO₂-C₁₋₆-烷基、COO-C₁₋₆-烷基組成之群的一或兩個殘基取代；

• C_{9或10}-雙環，其中一或兩個碳原子係經氮原子置換，且該環體系係

經由氮原子鍵連至式1之基本結構且其中該環體系視情況係經選自由C₁₋₆-烷基、COO-C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-鹵烷基、O-C₁₋₆-烷基、NO₂、鹵素、CN、NHSO₂-C₁₋₆-烷基、甲氧基-苯基組成之群的一或兩個殘基取代；

- 選自NHCH(吡啶基)CH₂COO-C₁₋₆-烷基、NHCH(CH₂O-C₁₋₆-烷基)-苯并咪唑基之基團，視情況經鹵素或CN取代；或

- 1-胺基環戊基，視情況經甲基-噁二唑取代；

R^{1.1}為苯基，視情況係經選自由C₁₋₆-烷基、C₂₋₆-烯基、C₂₋₆-炔基、C₁₋₆-鹵烷基、C₁₋₆-伸烷基-OH、C₂₋₆-伸烯基-OH、C₂₋₆-伸炔基-OH、CH₂CON(C₁₋₆-烷基)₂、CH₂NHCONH-C₃₋₆-環烷基、CN、CO-吡啶基、CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}、COO-C₁₋₆-烷基、N(SO₂-C₁₋₆-烷基)(CH₂CON(C₁₋₄-烷基)₂) O-C₁₋₆-烷基、O-吡啶基、SO₂-C₁₋₆-烷基、SO₂-C₁₋₆-伸烷基-OH、SO₂-C₃₋₆-環烷基、SO₂-哌啶基、SO₂NH-C₁₋₆-烷基、SO₂N(C₁₋₆-烷基)₂、鹵素、CN、CO-嗎啉基、CH₂-吡啶基組成之群的一或兩個殘基取代，或視情況係經選自由C₁₋₆-烷基、NHC₁₋₆-烷基及=O組成之群之一或兩個殘基取代的雜環；

R^{1.1.1}為H、C₁₋₆-烷基、C₃₋₆-環烷基、C₁₋₆-鹵烷基、CH₂CON(C₁₋₆-烷基)₂、CH₂CO-氮雜環丁基、C₁₋₆-伸烷基-C₃₋₆-環烷基、CH₂-哌喃基、CH₂-四氫呋喃基、CH₂-呋喃基、C₁₋₆-伸烷基-OH或噁二唑基，視情況經C₁₋₆-烷基取代；

R^{1.1.2}為H、C₁₋₆-烷基、SO₂C₁₋₆-烷基；

或R^{1.1.1}與R^{1.1.2}一起形成四員、五員或六員碳環，視情況含有一個N或O置換該環上之碳原子，視情況係經選自由C₁₋₆-烷基、C₁₋₄-伸烷基-OH、OH、=O組成之群的一或兩個殘基取代；

或

$R^{1.1}$ 為苯基，其中兩個相鄰殘基一起形成五員或六員碳環芳族或非芳族環，視情況彼此獨立地含有一或兩個N、S或SO₂置換該環上之碳原子，其中該環視情況係經C₁₋₄-烷基或=O取代；

$R^{1.2}$ 係選自

- 雜芳基，視情況經選自由C₁₋₆-烷基、C₂₋₆-烯基、C₂₋₆-炔基、C₃₋₆-環烷基、CH₂COO-C₁₋₆-烷基、CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}、COR^{1.2.3}、COO-C₁₋₆-烷基、CONH₂、O-C₁₋₆-烷基、鹵素、CN、SO₂N(C₁₋₆-烷基)₂組成之群之一或兩個殘基取代，或視情況經選自由C₁₋₆-烷基組成之群之一或兩個殘基取代的雜芳基；

- 雜芳基，視情況經五員或六員碳環非芳族環取代，彼此獨立地含有兩個N、O、S或SO₂置換該環上之碳原子；

- 芳族或非芳族C₉或₁₀-雙環，其中一或兩個碳原子係經N、O或S置換，各視情況經選自由N(C₁₋₆-烷基)₂、CONH-C₁₋₆-烷基、=O組成之群之一或兩個殘基取代；

- 雜環非芳族環，視情況經吡啶基取代；

- 4,5-二氫-萘并[2,1-d]噻唑，視情況經NHCO-C₁₋₆-烷基取代，

$R^{1.2.1}$ H、C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-伸烷基-C₃₋₆-環烷基、C₁₋₄-伸烷基-苯基、C₁₋₄-伸烷基-呋喃基、C₃₋₆-環烷基、C₁₋₄-伸烷基-O-C₁₋₄-烷基、C₁₋₆-鹵烷基或五員或六員碳環非芳族環，視情況彼此獨立地含有一或兩個N、O、S或SO₂置換該環上之碳原子，視情況經4-環丙基甲基-哌嗪基取代

$R^{1.2.2}$ 為H、C₁₋₆-烷基；

$R^{1.2.3}$ 為五員或六員碳環非芳族環，視情況彼此獨立地含有一或兩個

N、O、S或SO₂置換該環上之碳原子；

$R^{1,3}$ 係選自苯基、雜芳基或吡啶基，各視情況經選自由C₁₋₆-烷基、C₃₋₆-環烷基、O-C₁₋₆-烷基、O-C₁₋₆-鹵烷基、苯基、雜芳基組成之群的一個或兩個殘基取代；

R^2 係選自由C₁₋₆-伸烷基-苯基、C₁₋₆-伸烷基-萘基、及C₁₋₆-伸烷基-雜芳基組成之群；各視情況經選自由C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-鹵烷基、O-C₁₋₆-烷基、O-C₁₋₆-鹵烷基、鹵素組成之群的一個、兩個或三個殘基取代；

R^3 為H、C₁₋₆-烷基；

R^4 為H、C₁₋₆-烷基；

或 R^3 與 R^4 一起形成CH₂-CH₂基團；

來治療該個體之神經退化性疾病。

2.如條項1之方法，其中該神經退化性疾病係選自由阿茲海默氏症、帕金森氏病、額顳葉型癡呆、亨丁頓氏症、肌萎縮性側索硬化症、多發性硬化症、青光眼、肌強直性營養不良、血管性癡呆、進行性核上眼神經麻痺症組成之群。

3.如條項1或2之方法，其中該式1化合物，

A為CH₂、O或N-C₁₋₄-烷基；

R^1 係選自

• NHR^{1.1}、NMeR^{1.1}；

• NHR^{1.2}、NMeR^{1.2}；

• NHCH₂-R^{1.3}；

• NH-C₃₋₆-環烷基，其中視情況一個碳原子係經氮原子置換，其中該環視情況係經選自由C₁₋₆-烷基、O-C₁₋₆-烷基、NHCO₂-苯基、NHCONH-

苯基、鹵素、CN、SO₂-C₁₋₆-烷基、COO-C₁₋₆-烷基組成之群的一或兩個殘基取代；

- C_{9或10}-雙環，其中一或兩個碳原子係經氮原子置換且該環體系係經由氮原子鍵連至式1之基本結構且其中該環體系視情況係經選自由C₁₋₆-烷基、COO-C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-鹵烷基、O-C₁₋₆-烷基、NO₂、鹵素、CN、NHSO₂-C₁₋₆-烷基、間甲氧基苯基組成之群的一或兩個殘基取代；

- 選自NHCH(吡啶基)CH₂COO-C₁₋₆-烷基、NHCH(CH₂O-C₁₋₆-烷基)-苯并咪唑基之基團，視情況經Cl取代；或

- 1-胺基環戊基，視情況經甲基-噁二唑基取代；

R^{1.1}為苯基，視情況係選自由C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-鹵烷基、CH₂CON(C₁₋₆-烷基)₂、CH₂NHCONH-C₃₋₆-環烷基、CN、CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}、COO-C₁₋₆-烷基、O-C₁₋₆-烷基、SO₂-C₁₋₆-烷基、SO₂-C₁₋₆-伸烷基-OH、SO₂-C₃₋₆-環烷基、SO₂-哌啶基、SO₂NH-C₁₋₆-烷基、SO₂N(C₁₋₆-烷基)₂、鹵素、CN、CO-嗎啉基、CH₂-吡啶基組成之群的一或兩個殘基取代，或視情況係選自由C₁₋₆-烷基、NHC₁₋₆-烷基、=O組成之群之一或兩個殘基取代的雜環；

R^{1.1.1}為H、C₁₋₆-烷基、C₃₋₆-環烷基、C₁₋₆-鹵烷基、CH₂CON(C₁₋₆-烷基)₂、CH₂CO-氮雜環丁基、C₁₋₆-伸烷基-C₃₋₆-環烷基、CH₂-哌喃基、CH₂-四氫呋喃基、CH₂-呋喃基、C₁₋₆-伸烷基-OH或噻二唑基，視情況係選自由C₁₋₆-烷基取代；

R^{1.1.2}為H、C₁₋₆-烷基、SO₂C₁₋₆-烷基；

或R^{1.1.1}與R^{1.1.2}一起形成四員、五員或六員碳環，視情況含有一個O置換該環上之碳原子，視情況係選自由CH₂OH組成之群的一或兩個殘基取代

$R^{1.2}$ 係選自

- 雜芳基，視情況經選自由 C_{1-6} -烷基、 C_{3-6} -環烷基、 CH_2COO-C_{1-6} -烷基、 $CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}$ 、 $COO-C_{1-6}$ -烷基、 $CONH_2$ 、 $O-C_{1-6}$ -烷基、鹵素、 CN 、 CO -吡咯啉基、 CO -嗎啉基組成之群的一或兩個殘基取代，或視情況經選自由 C_{1-6} -烷基組成之群之一或兩個殘基取代的雜芳基；

- 苯并噻唑基、吡啶基、二氫-吡啶基、二氫茛基、四氫-喹啉基，各視情況經選自由 $N(C_{1-6}\text{-烷基})_2$ 、 $CONH-C_{1-6}\text{-烷基}$ 、 $=O$ 組成之群的一或兩個殘基取代；

- 哌啶基，視情況經吡啶基取代；

- 4,5-二氫-萘并[2,1-d]噻唑，視情況經 $NHCO-C_{1-6}\text{-烷基}$ 取代，

$R^{1.2.1}$ 為 H 、 C_{1-6} -烷基；

$R^{1.2.2}$ 為 H 、 C_{1-6} -烷基；

$R^{1.3}$ 係選自苯基、吡啶基、異噻唑基、嘧啶基、吡嗪基或噁二唑基，各視情況經選自由 C_{1-6} -烷基、 C_{3-6} -環烷基、 $O-C_{1-6}$ -烷基、 $O-C_{1-6}$ -鹵烷基組成之群的一或兩個殘基取代；

R^2 係選自 CH_2 -苯基或 CH_2 -萘基，二者均視情況經選自由 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -鹵烷基、 $O-C_{1-6}$ -烷基、 $O-C_{1-6}$ -鹵烷基、鹵素組成之群的一或兩個殘基取代；或 CH_2 -苯硫基，視情況經選自由鹵素組成之群的一或兩個殘基取代；

R^3 為 H 、 C_{1-4} -烷基；

R^4 為 H 、 C_{1-4} -烷基；

或 R^3 與 R^4 一起形成 CH_2-CH_2 基團。

4. 如條項1或2之方法，其中該式1化合物為

A為CH₂、O或NMe；

R¹係選自

- NHR^{1.1}、NMeR^{1.1}；

- NHR^{1.2}、NMeR^{1.2}；

- NHCH₂-R^{1.3}；

- NH-環己基，視情況經選自由C₁₋₄-烷基、NHSO₂-苯基、NHCONH-苯基、鹵素組成之群的一或兩個殘基取代；

- NH-吡咯啉基，視情況經選自由SO₂-C₁₋₄-烷基、COO-C₁₋₄-烷基組成之群的一或兩個殘基取代；

- 哌啉基，視情況經選自由NHSO₂-C₁₋₄-烷基、間甲氧基苯基組成之群的一或兩個殘基取代；

- 二氫-吡啶基、二氫-異吡啶基、四氫-喹啉基或四氫-異喹啉基，視情況經選自由C₁₋₄-烷基、COO-C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-鹵烷基、O-C₁₋₄-烷基、NO₂、鹵素組成之群的一或兩個殘基取代；

- 選自NHCH(吡啉基)CH₂COO-C₁₋₄-烷基、NHCH(CH₂O-C₁₋₄-烷基)-苯并咪唑基之基團，視情況經Cl取代；或

- 1-胺基環戊基，視情況經甲基-噁二唑基取代；

R^{1.1}為苯基，視情況經選自由C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-鹵烷基、CH₂CON(C₁₋₄-烷基)₂、CH₂NHCONH-C₃₋₆-環烷基、CN、CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}、COO-C₁₋₄-烷基、O-C₁₋₄-烷基、SO₂-C₁₋₄-烷基、SO₂-C₁₋₄-伸烷基-OH、SO₂-C₃₋₆-環烷基、SO₂-哌啉基、SO₂NH-C₁₋₄-烷基、SO₂N(C₁₋₄-烷基)₂、鹵素、CO-嗎啉基、CH₂-吡啉基組成之群的一或兩個殘基取代，或咪唑啉基、哌啉基、氧氮雜環己烷基、吡啶基、三唑基、四唑基、噁唑基、噁二唑基、噻唑

基、吡啶基、嘧啶基，各視情況經選自由 C_{1-4} -烷基、 NHC_{1-4} -烷基、 $=O$ 組成之群的一或兩個殘基取代；

$R^{1.1.1}$ 為H、 C_{1-6} -烷基、 C_{3-6} -環烷基、 C_{1-4} -鹵烷基、 $CH_2CON(C_{1-4}$ -烷基) $_2$ 、 CH_2CO -氮雜環丁基、 C_{1-4} -伸烷基- C_{3-6} -環烷基、 CH_2 -哌喃基、 CH_2 -四氫呋喃基、 CH_2 -呋喃基、 C_{1-4} -伸烷基-OH或噻二唑基，視情況經 C_{1-4} -烷基取代；

$R^{1.1.2}$ 為H、 C_{1-4} -烷基、 SO_2C_{1-4} -烷基；

或 $R^{1.1.1}$ 與 $R^{1.1.2}$ 一起形成四員、五員或六員碳環，視情況含有一個O置換該環上之碳原子，視情況經選自由 CH_2OH 組成之群的一或兩個殘基取代

$R^{1.2}$ 係選自

- 吡啶基、噻嗪基、吡咯基、吡唑基、異噁唑基、噻唑基、噻二唑基，視情況經選自由 C_{1-4} -烷基、 C_{3-6} -環烷基、 CH_2COO-C_{1-4} -烷基、 $CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}$ 、 $COO-C_{1-4}$ -烷基、 $CONH_2$ 、 $O-C_{1-4}$ -烷基、鹵素、 CO -吡咯啶基、 CO -嗎啉基組成之群的一或兩個殘基取代，或吡唑基、三唑基、四唑基、異噁唑基、噁二唑基，各視情況經選自由 C_{1-4} -烷基組成之群的一或兩個殘基取代；

- 苯并噻唑基、吲唑基、二氫-吲哚基、二氫茛基、四氫-喹啉基，各視情況經選自由 $N(C_{1-4}$ -烷基) $_2$ 、 $CONH-C_{1-4}$ -烷基、 $=O$ 組成之群的一或兩個殘基取代；

- 哌啶基，視情況經吡啶基取代；

- 4,5-二氫-萘并[2,1-d]噻唑，視情況經 $NHCO-C_{1-4}$ -烷基取代，

$R^{1.2.1}$ 為H、 C_{1-4} -烷基；

$R^{1.2.2}$ 為 H、 C_{1-4} -烷基；

$R^{1.3}$ 係選自苯基、吡啶基、異噁唑基、嘧啶基、吡啶基或噁二唑基，各視情況經選自由 C_{1-4} -烷基、 C_{3-6} -環烷基、 $O-C_{1-4}$ -烷基、 $O-C_{1-4}$ -鹵烷基組成之群的一或兩個殘基取代；

R^2 係選自 CH_2 -苯基或 CH_2 -萘基，二者均視情況經選自由 C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -鹵烷基、 $O-C_{1-4}$ -鹵烷基、鹵素組成之群的一或兩個殘基取代；或 CH_2 -苯硫基，視情況經選自由鹵素組成之群的一或兩個殘基取代；

R^3 為 H；

R^4 為 H；

或 R^3 與 R^4 一起形成 CH_2-CH_2 基團。

5. 如條項 1 或 2 之方法，其中式 1 為

A 為 CH_2 、O 或 NMe；

R^1 係選自

- $NHR^{1.1}$ 、 $NMeR^{1.1}$ ；
- $NHR^{1.2}$ 、 $NMeR^{1.2}$ ；
- $NHCH_2-R^{1.3}$ ；
- NH-哌啶基，視情況經吡啶基取代；
- NH-環己基，視情況經選自由 t-Bu、 $NHSO_2$ -苯基、 $NHCONH$ -苯基、F 組成之群的一或兩個殘基取代；
- NH-吡咯啶基，視情況經選自由 SO_2Me 、 $COO-t-Bu$ 組成之群的一或兩個殘基取代；
- 哌啶基，視情況經選自由 $NHSO_2-n-Bu$ 、間甲氧基苯基組成之群的一或兩個殘基取代；

• 二氫-吡啶基、二氫-異吡啶基、四氫-噻啉基或四氫-異噻啉基，視情況經選自由Me、COOMe、CF₃、OMe、NO₂、F、Br組成之群的一或兩個殘基取代；

• 選自NHCH(吡啶基)CH₂COOMe、NHCH(CH₂OMe)-苯并咪唑基之群，視情況經Cl取代；或

• 1-胺基環戊基，視情況經甲基-噁二唑基取代；

R^{1.1}為苯基，視情況經選自由Me、Et、t-Bu、CF₃、CH₂CONMe₂、CH₂NHCONH-環己基、CN、CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}、COOMe、COOEt、OMe、SO₂Me、SO₂CH₂CH₂OH、SO₂Et、SO₂-環丙基、SO₂-哌啶基、SO₂NHEt、SO₂NMeEt、F、Cl、CO-嗎啉基、CH₂-吡啶基組成之群的一或兩個殘基取代，或咪唑啶基、哌啶基、氧氮雜環己烷基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基，各視情況經選自由Me、NHMe、=O組成之群的一或兩個殘基取代；

R^{1.1.1}為H、Me、Et、t-Bu、i-Pr、環丙基、CH₂-i-Pr、CH₂-t-Bu、CH(CH₃)CH₂CH₃、CH₂CHF₂、CH₂CONMe₂、CH₂CO-氮雜環丁基、CH₂-環丙基、CH₂-環丁基、CH₂-哌喃基、CH₂-四氫呋喃基、CH₂-呋喃基、CH₂CH₂OH或噻二唑基，視情況經Me取代；

R^{1.1.2}為H、Me、Et、SO₂Me、SO₂Et；

或R^{1.1.1}與R^{1.1.2}一起形成四員、五員或六員碳環，視情況含有一個O置換該環上之碳原子，視情況經選自由CH₂OH組成之群的一或兩個殘基取代

R^{1.2}係選自

• 吡啶基、吡咯基、吡唑基、異噁唑基、噻唑基、噻二唑基，視情

況經選自由Me、Et、Pr、Bu、環丙基、CH₂COOEt、CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}、COOMe、COOEt、CONH₂、OMe、Cl、Br、CO-吡咯啉基、CO-嗎啉基組成之群的一或兩個殘基取代，或吡唑基、三唑基、四唑基、異噁唑基、噁二唑基，各視情況經Me取代；

- 苯并噻唑基、吡唑基、二氫-吡啶基、二氫茛基、四氫-喹啉基，各視情況經選自由NMe₂、CONHMe、=O組成之群的一或兩個殘基取代；

- 4,5-二氫-萘并[2,1-d]噻唑，視情況經NHCOMe取代；

R^{1.2.1}為H、Me；

R^{1.2.2}為H、Me；

R^{1.3}係選自苯基、吡唑基、異噁唑基、嘧啶基、吡啶基或噁二唑基，各視情況經選自由Me、Et、Pr、環戊基、OMe、OCHF₂組成之群的一或兩個殘基取代；

R²係選自CH₂-苯基或CH₂-萘基，二者均視情況經選自由CH₃、CF₃、OCF₃、F、Cl、Br、Et組成之群的一或兩個殘基取代；或CH₂-苯硫基，視情況經選自由Cl、Br組成之群的一或兩個殘基取代；

R³為H；

R⁴為H；

或R³與R⁴一起形成CH₂-CH₂基團。

6. 如條項1或2之方法，其中式1為

A為CH₂、O或NMe；

R¹係選自

- NHR^{1.1}

- NHR^{1.2}，

$R^{1.1}$ 為苯基，視情況經選自由 Me、Et、Bu、 CF_3 、 CH_2CONMe_2 、 $CH_2NHCONH$ -環己基、CN、 $CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}$ 、 $COOMe$ 、 $COOEt$ 、 OMe 、 SO_2Me 、 $SO_2CH_2CH_2OH$ 、 SO_2Et 、 SO_2 -環丙基、 SO_2 -哌啶基、 SO_2NHEt 、 SO_2NMeEt 、F、Cl、CO-嗎啉基、 CH_2 -吡啶基組成之群的一或兩個殘基取代，或咪唑啶基、哌啶基、氧氮雜環己烷基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基，各視情況經選自由 Me、 $NHMe$ 、 $=O$ 組成之群的一或兩個殘基取代；

$R^{1.1.1}$ 為 H、Me、Et、t-Bu、i-Pr、環丙基、 CH_2 -i-Pr、 CH_2 -t-Bu、 $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 CH_2CHF_2 、 CH_2CONMe_2 、 CH_2CO -氮雜環丁基、 CH_2 -環丙基、 CH_2 -環丁基、 CH_2 -哌喃基、 CH_2 -四氫呋喃基、 CH_2 -呋喃基、 CH_2CH_2OH 或噻二唑基，視情況經 Me 取代；

$R^{1.1.2}$ 為 H、Me、Et、 SO_2Me 、 SO_2Et ；

或 $R^{1.1.1}$ 與 $R^{1.1.2}$ 一起形成四員、五員或六員碳環，視情況含有一個 O 置換該環上之碳原子，視情況經選自由 CH_2OH 組成之群的一或兩個殘基取代

$R^{1.2}$ 係選自

- 吡啶基、吡咯基、吡唑基、異噁唑基、噻唑基、噻二唑基，視情況經選自由 Me、Et、Pr、Bu、環丙基、 CH_2COOEt 、 $CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}$ 、 $COOMe$ 、 $COOEt$ 、 $CONH_2$ 、 OMe 、Cl、Br、CO-吡咯啶基、CO-嗎啉基組成之群的一或兩個殘基取代，或吡唑基、三唑基、四唑基、異噁唑基、噁二唑基，各視情況經 Me 取代；

- 苯并噻唑基、吲唑基、二氫-吲哚基、二氫茛基、四氫-喹啉基，各視情況經選自由 NMe_2 、 $CONHMe$ 、 $=O$ 組成之群的一或兩個殘基取代；

• 4,5-二氫-萘并[2,1-d]噻唑，視情況經NHCOMe取代；

$R^{1.2.1}$ 為H、Me；

$R^{1.2.2}$ 為H、Me；

R^2 係選自 CH_2 -苯基或 CH_2 -萘基，二者均視情況經選自由 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、F、Cl、Br、Et組成之群的一或兩個殘基取代；

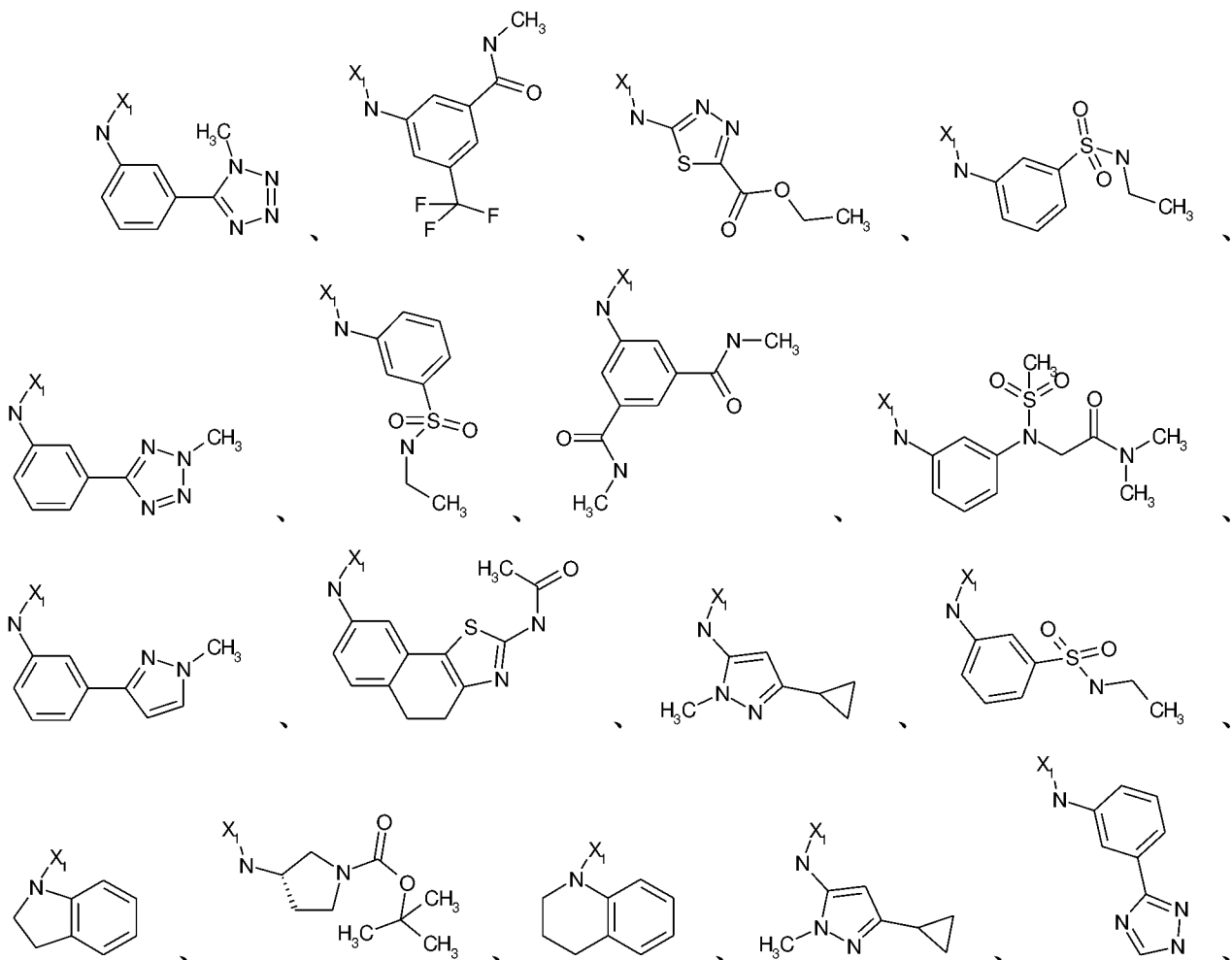
R^3 為H；

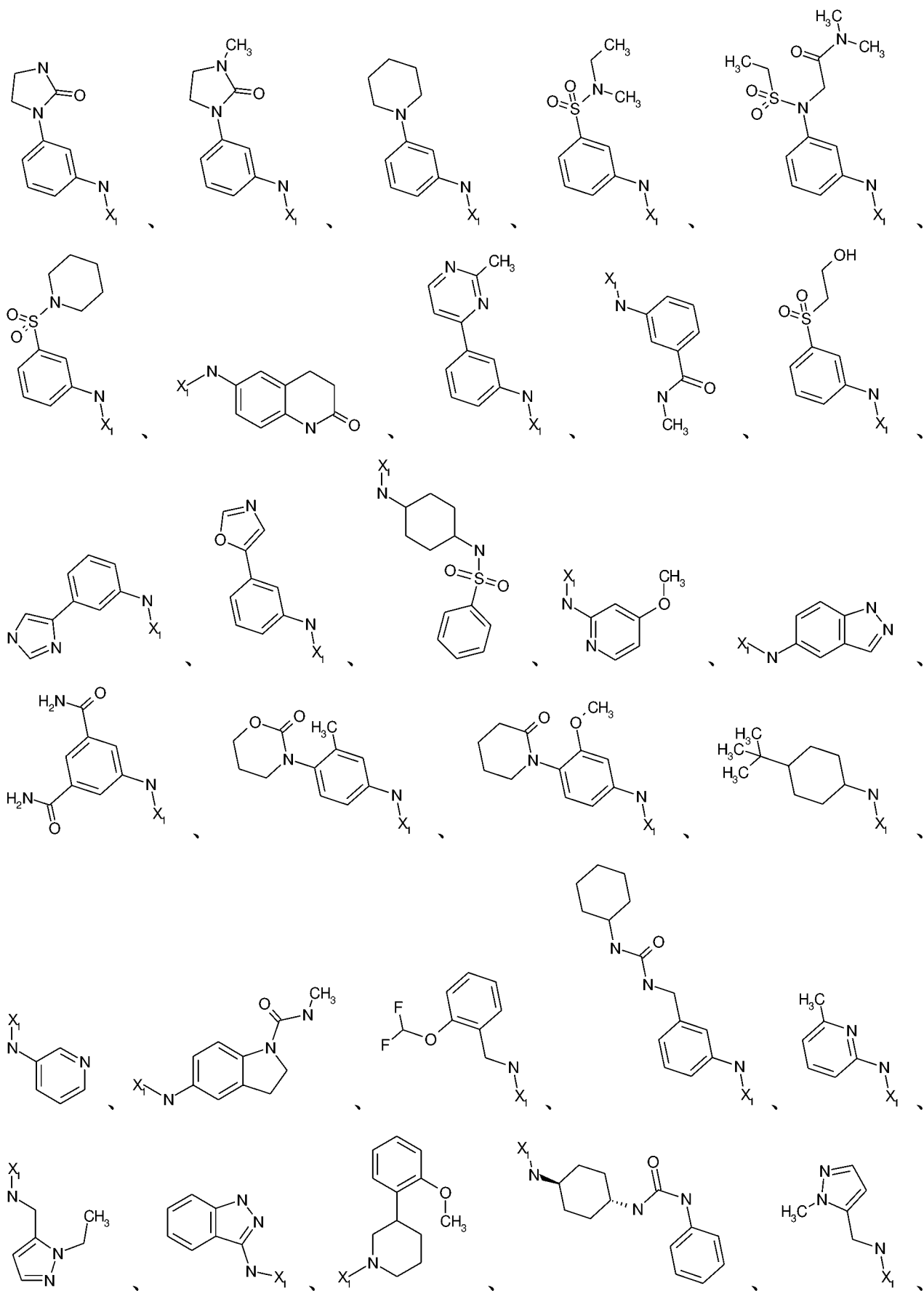
R^4 為H。

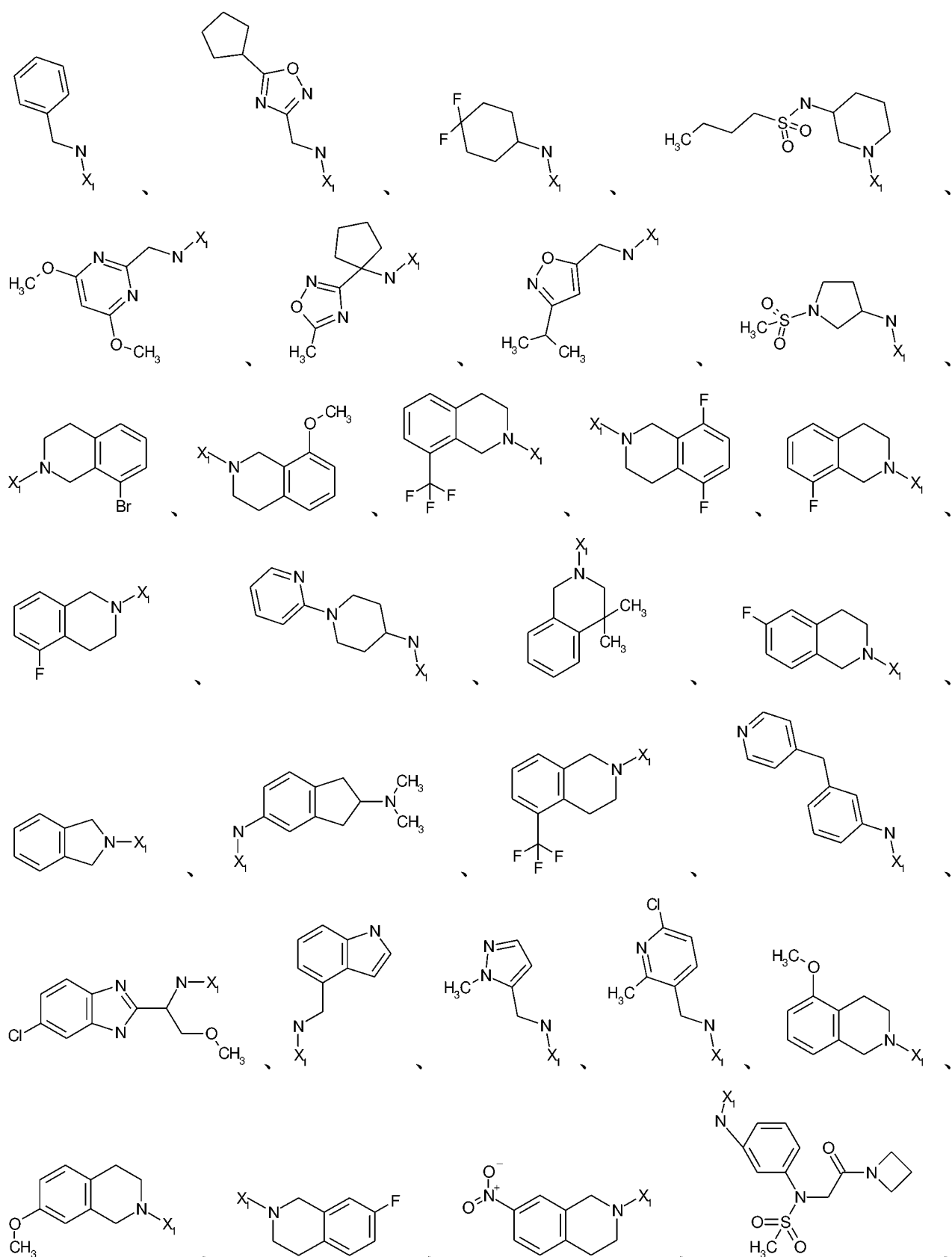
7. 如條項1或2之方法，其中式1為

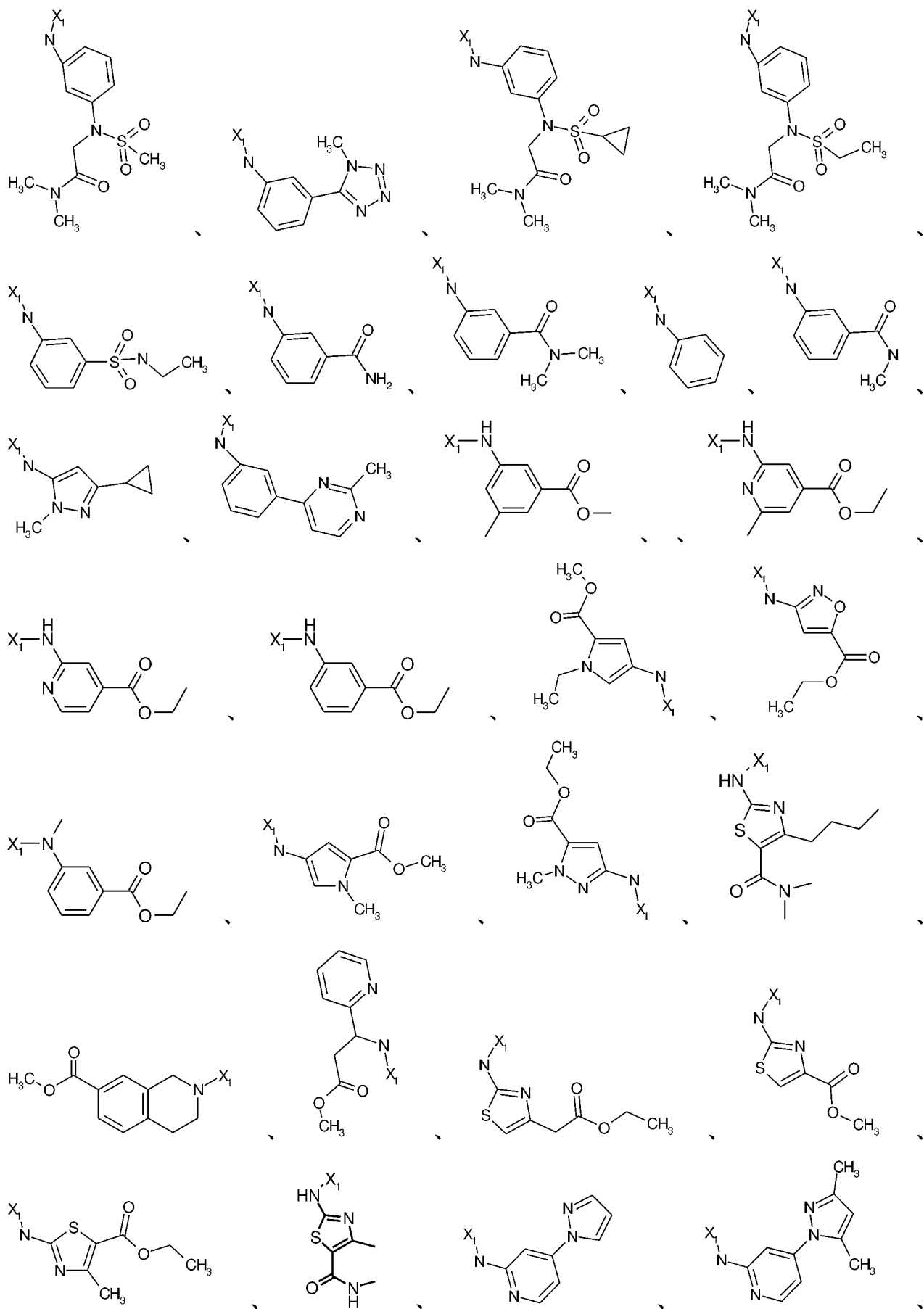
A 為 CH_2 、O或NMe；

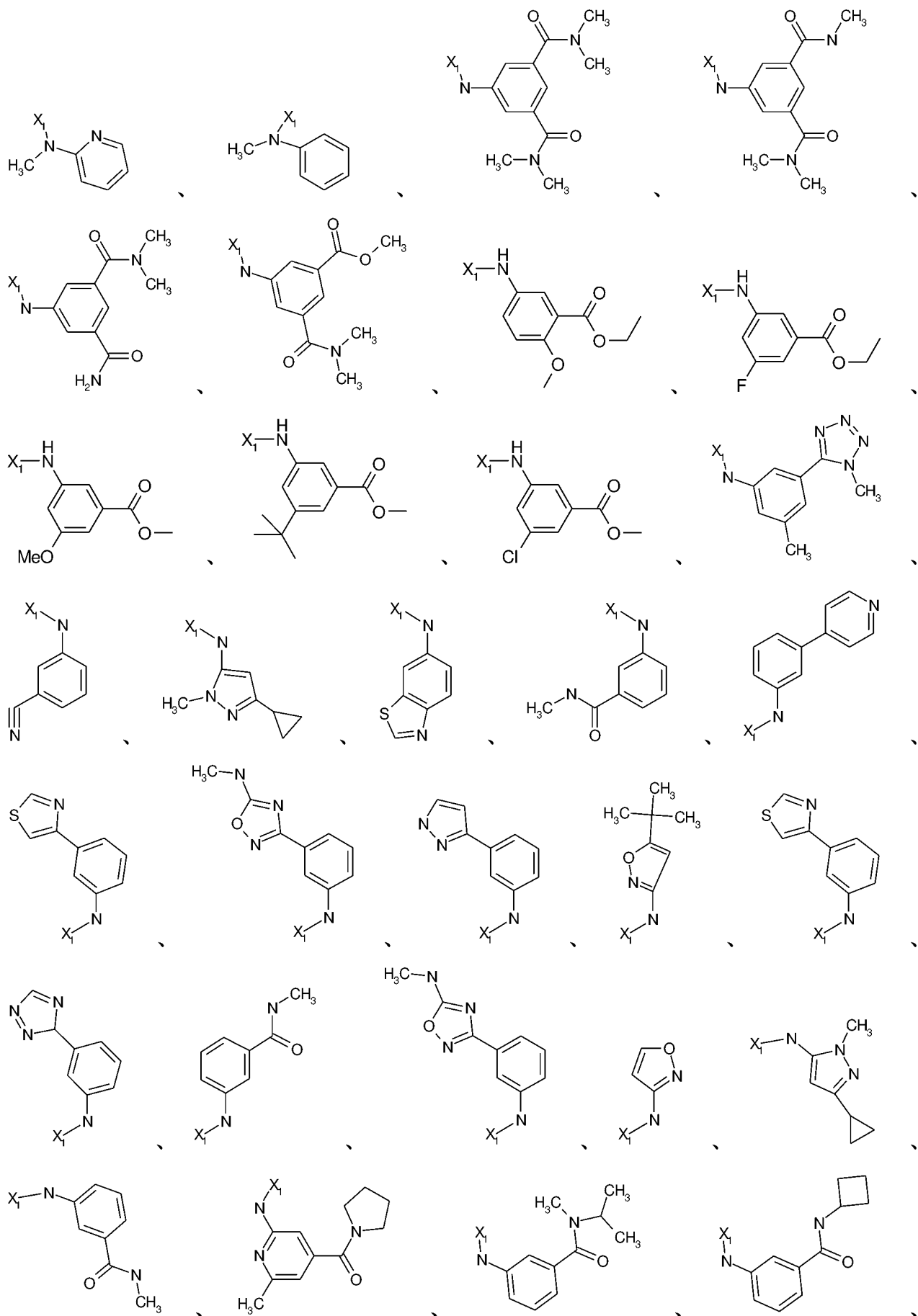
R^1 係選自

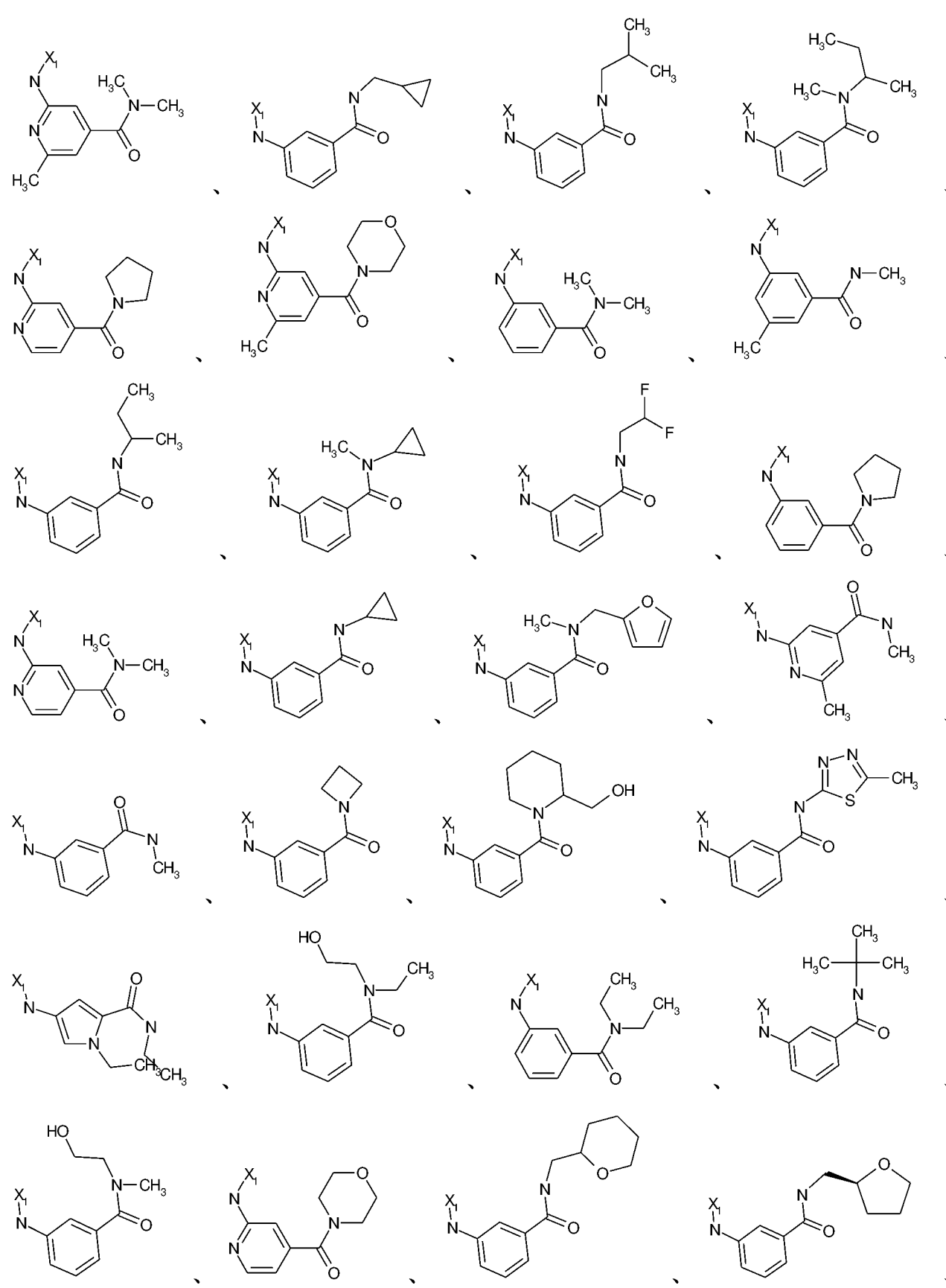


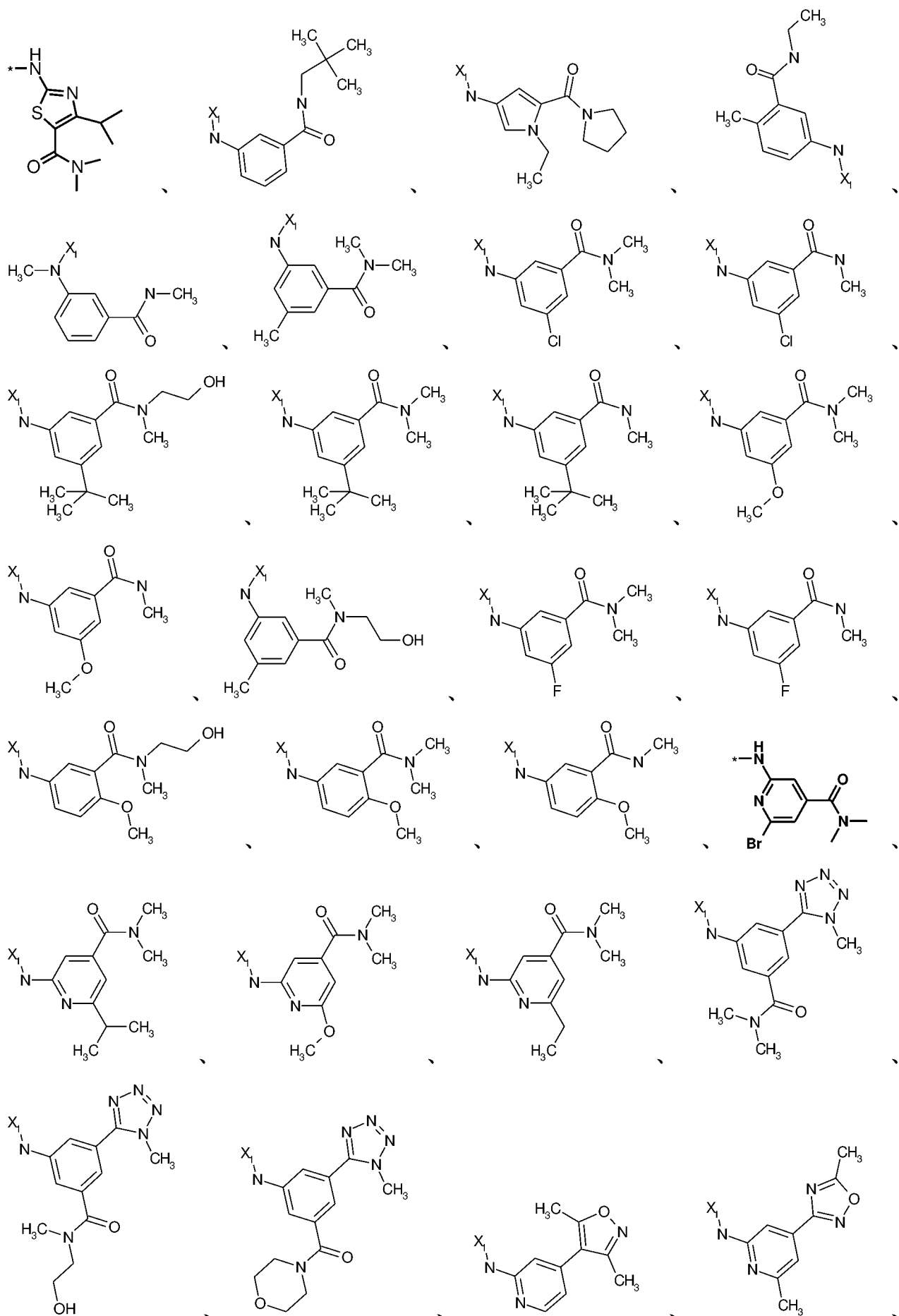


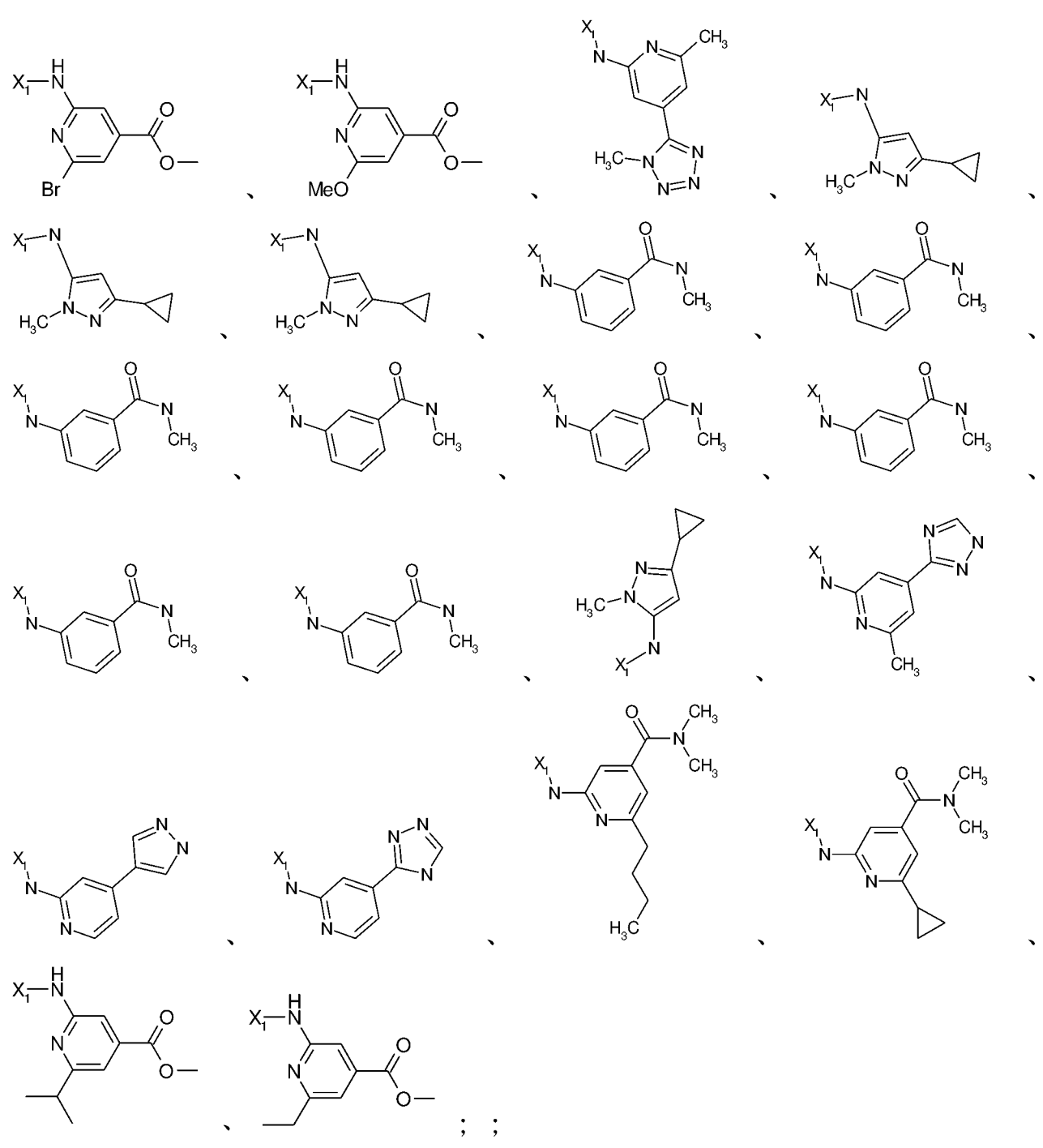




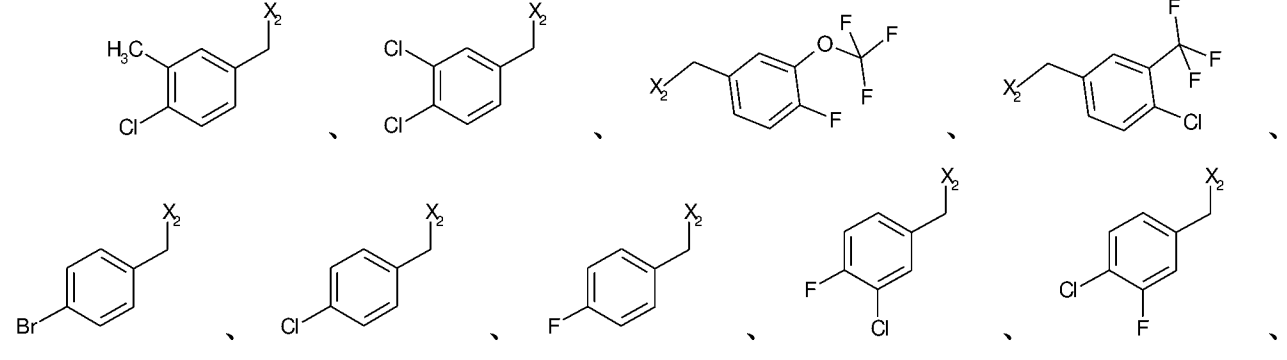


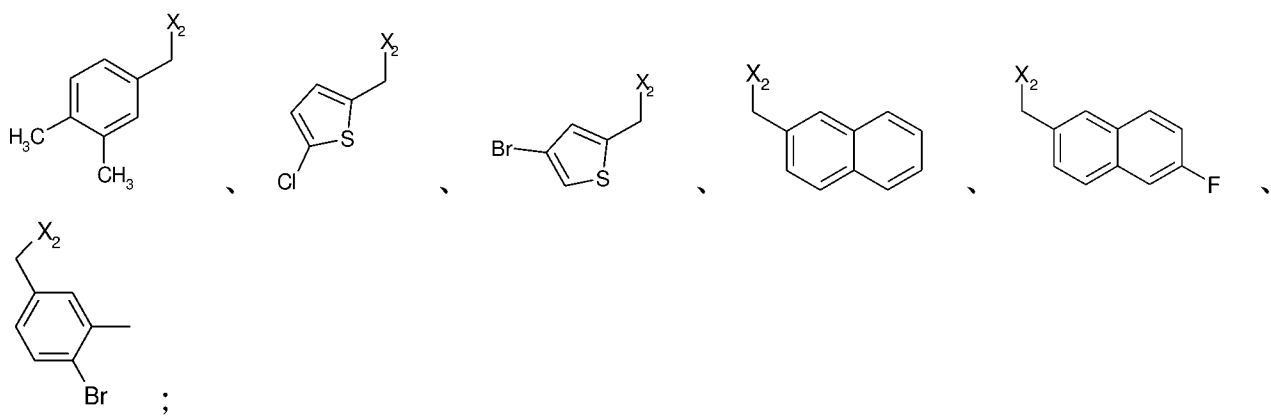






R²係選自



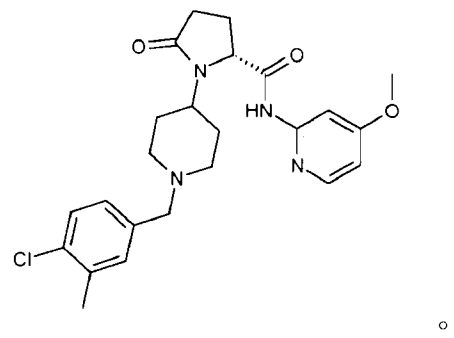


R³為H；

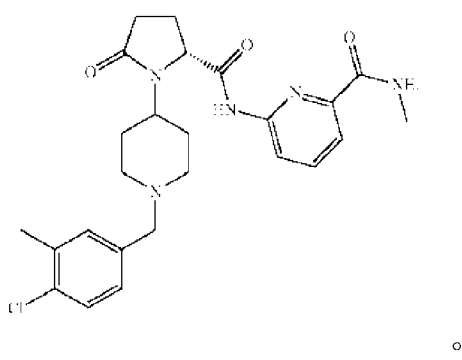
R⁴為H；

或**R³**與**R⁴**一起形成CH₂-CH₂基團。

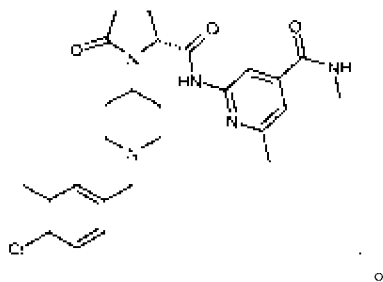
8.如條項1或2之方法，其中所投與之該式1化合物為



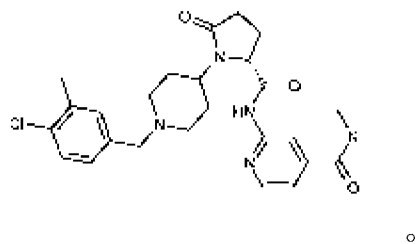
9.如條項1或2之方法，其中所投與之該式1化合物為



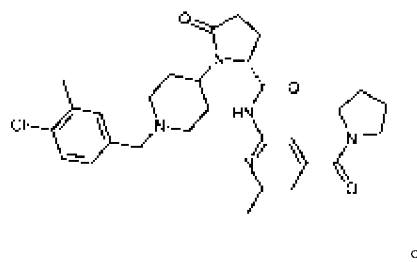
10. 如條項1或2之方法，其中所投與之該式1化合物為



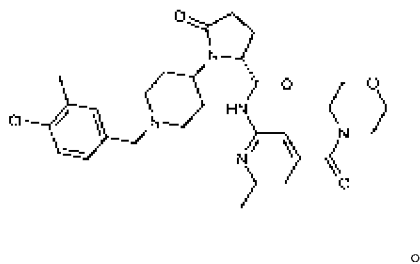
11. 如條項1或2之方法，其中所投與之該式1化合物為



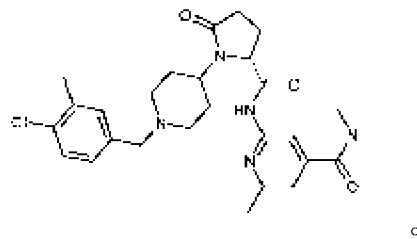
12. 如條項1或2之方法，其中所投與之該式1化合物為



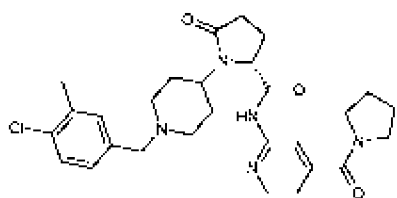
13. 如條項1或2之方法，其中所投與之該式1化合物為



14. 如條項1或2之方法，其中所投與之該式1化合物為

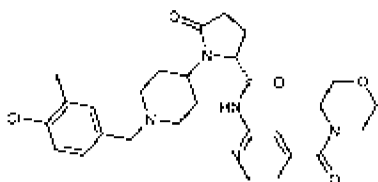


15. 如條項1或2之方法，其中所投與之該式1化合物為



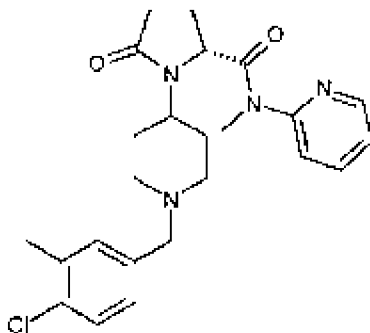
。

16. 如條項1或2之方法，其中所投與之該式1化合物為



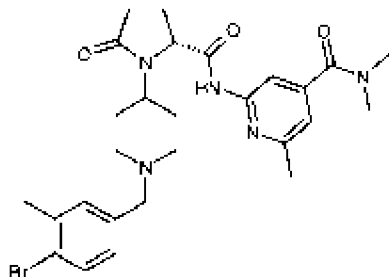
。

17. 如條項1或2之方法，其中所投與之該式1化合物為



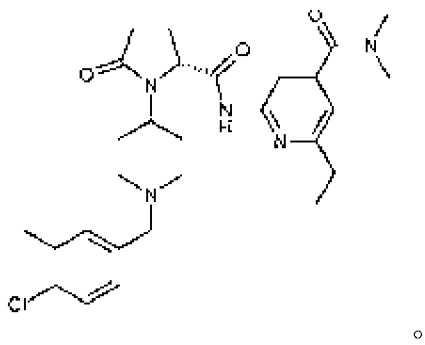
。

18. 如條項1或2之方法，其中所投與之該式1化合物為

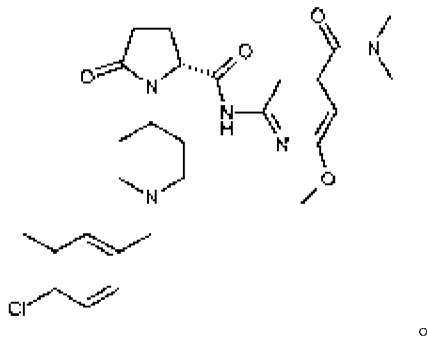


。

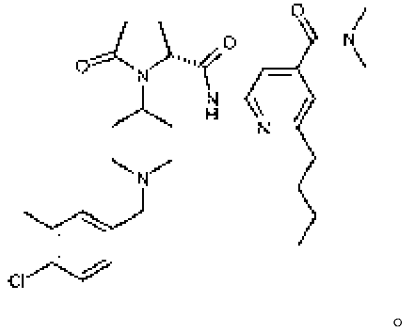
19. 如條項1或2之方法，其中所投與之該式1化合物為



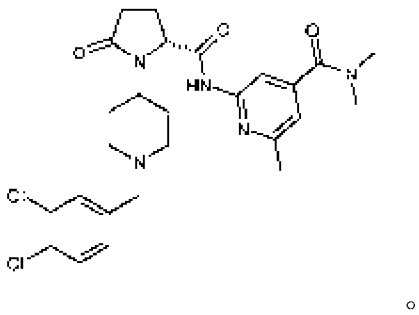
20. 如條項1或2之方法，其中所投與之該式1化合物為



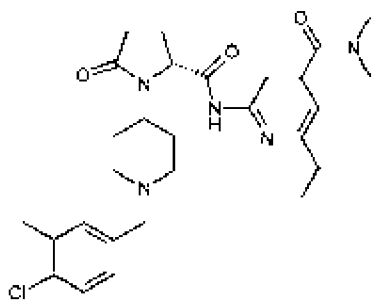
21. 如條項1或2之方法，其中所投與之該式1化合物為



22. 如條項1或2之方法，其中所投與之該式1化合物為

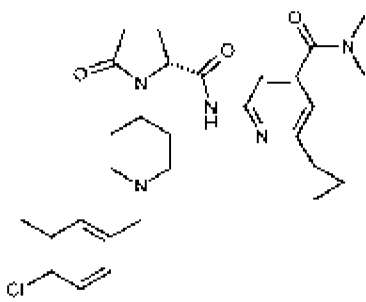


23. 如條項1或2之方法，其中所投與之該式1化合物為



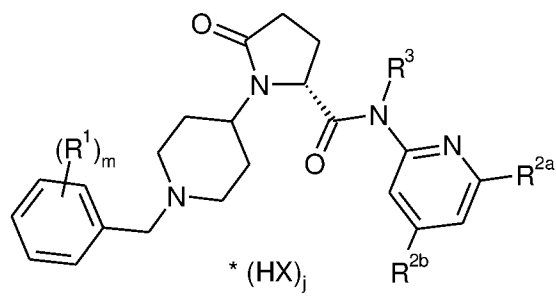
。

24. 如條項1或2之方法，其中所投與之該式1化合物為



。

25. 如條項1或2之方法，其中該化合物為下式之共晶體



其中

R^1 為 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -鹵烷基、 $O-C_{1-6}$ -鹵烷基、鹵素；

m 為 1、2 或 3；

R^{2a} 及 R^{2b} 各係獨立地選自 H、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烯基、 C_{1-6} -炔基、

C_{3-6} -環烷基、 $COO-C_{1-6}$ -烷基、 $O-C_{1-6}$ -烷基、 $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$ 、鹵素；

$R^{2b.1}$ 為 H、 C_{1-6} -烷基、 C_{0-4} -烷基- C_{3-6} -環烷基、 C_{1-6} -鹵烷基；

$R^{2b.2}$ 為 H、 C_{1-6} -烷基；

或 $R^{2b.1}$ 及 $R^{2b.2}$ 一起為 C_{3-6} -伸烷基與氮原子形成雜環，其中視情況該環之一個碳原子係經氧原子置換

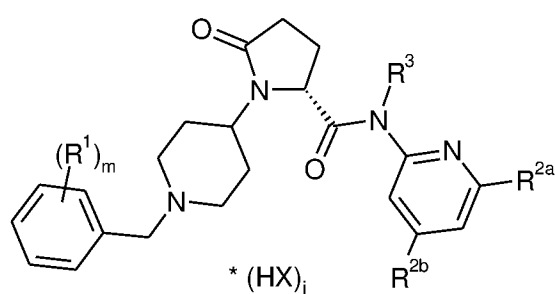
R^3 為 H、 C_{1-6} -烷基；

X 為選自由氯離子、溴離子、碘離子、硫酸根、磷酸根、甲磺酸根、硝酸根、馬來酸根、乙酸根、苯甲酸根、檸檬酸根、水楊酸根、富馬酸根、酒石酸根、二苯甲醯基酒石酸根、草酸根、琥珀酸根、苯甲酸根及對甲苯磺酸根組成之群的陰離子；

j 為 0、0.5、1、1.5 或 2；

其中共晶體形成劑係選自由下列組成之群：乳清酸、馬尿酸、L-焦麩胺酸、D-焦麩胺酸、菸鹼酸、L-(+)-抗壞血酸、糖精、哌嗪、3-羥基-2-萘酸、黏酸(半乳糖二酸)、雙羥萘酸(恩波酸)、硬脂酸、膽酸、脫氧膽酸、菸醯胺、異菸醯胺、琥珀醯胺、尿嘧啶、L-離胺酸、L-脯胺酸、D-纈胺酸、L-精胺酸、甘胺酸。

26. 如條項 1 或 2 之方法，其中該化合物為下式之共晶體



R^{2a} 為 H、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烯基、 C_{1-6} -炔基、 C_{3-6} -環烷基、O- C_{1-6} -烷基、 $CONR^{2a.1}R^{2a.2}$ ；

$R^{2a.1}$ 為 H、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -鹵烷基；

$R^{2a.2}$ 為 H、 C_{1-6} -烷基；

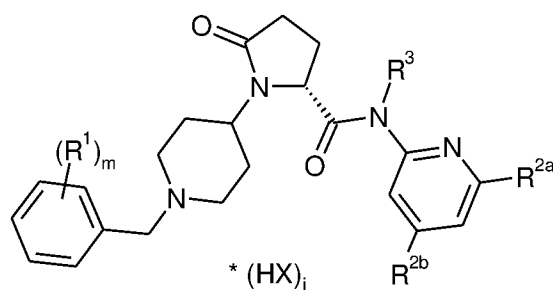
R^{2b} 為H、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烯基、 C_{1-6} -炔基、 C_{3-6} -環烷基、 $COO-C_{1-6}$ -烷基、 $O-C_{1-6}$ -烷基、 $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$ 、鹵素；

$R^{2b.1}$ 為H、 C_{1-6} -烷基、 C_{0-4} -烷基- C_{3-6} -環烷基、 C_{1-6} -鹵烷基；

$R^{2b.2}$ 為H、 C_{1-6} -烷基；

或 $R^{2b.1}$ 及 $R^{2b.2}$ 一起為 C_{3-6} -伸烷基，與氮原子形成雜環，其中視情況該環之一個碳原子係經氧原子置換。

27. 如條項1或2之方法，其中該化合物為下式之共晶體



R^1 為 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -鹵烷基、 $O-C_{1-6}$ -鹵烷基、鹵素；

m 為1或2；

R^{2a} 為H、 C_{1-4} -烷基；

R^{2b} 為H、 $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$ ；

$R^{2b.1}$ 為 C_{1-4} -烷基、 C_{0-4} -烷基- C_{3-6} -環烷基、 C_{1-4} -鹵烷基；

$R^{2b.2}$ 為H、 C_{1-4} -烷基；

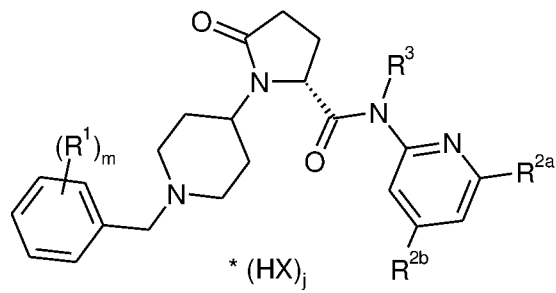
或 $R^{2b.1}$ 及 $R^{2b.2}$ 一起為 C_{3-6} -伸烷基，與氮原子形成雜環，其中視情況該環之一個碳原子係經氧原子置換

R^3 為H、 C_{1-6} -烷基；

X為選自由氯離子或二苯甲醯基酒石酸根組成之群的陰離子；

j 為1或2。

28. 如條項1或2之方法，其中該化合物為下式之共晶體



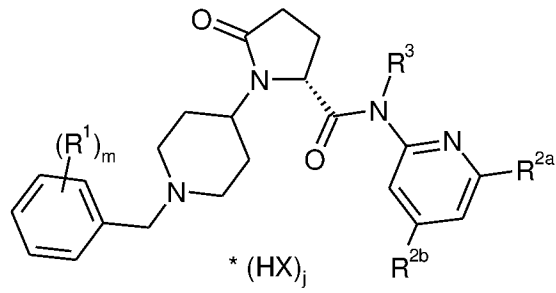
R^{2a} 為 H、 C_{1-4} -烷基；

R^{2b} 為 H、 $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$ ；

$R^{2b.1}$ 為 C_{1-4} -烷基；

$R^{2b.2}$ 為 C_{1-4} -烷基。

29. 如條項1或2之方法，其中該化合物為下式之共晶體



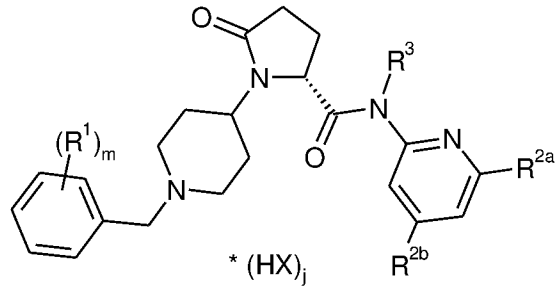
R^{2a} 為 H、 C_{1-4} -烷基；

R^{2b} 為 H、 $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$ ；

$R^{2b.1}$ 為 C_{0-4} -烷基- C_{3-6} -環烷基；

$R^{2b.2}$ 為 H、 C_{1-4} -烷基。

30. 如條項1或2之方法，其中該化合物為下式之共晶體



R^{2a} 為 H、 C_{1-4} -烷基；

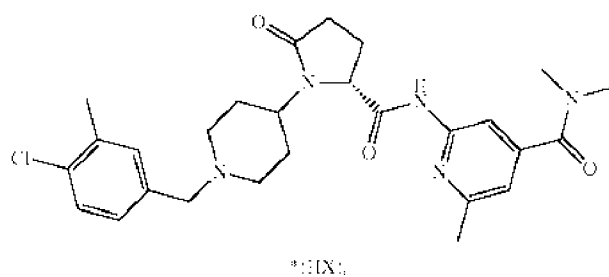
R^{2b} 為 H、 $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$ ；

$R^{2b.1}$ 為 C_{1-4} -鹵烷基；

$R^{2b.2}$ 為 H、 C_{1-4} -烷基。

31. 如條項1或2之方法，其中該化合物為如條項25之化學式之共晶體，其中 $R^{2b.1}$ 及 $R^{2b.2}$ 一起為 C_{3-6} -伸烷基，與氮原子形成雜環，其中視情況該環之一個碳原子係經氧原子置換。

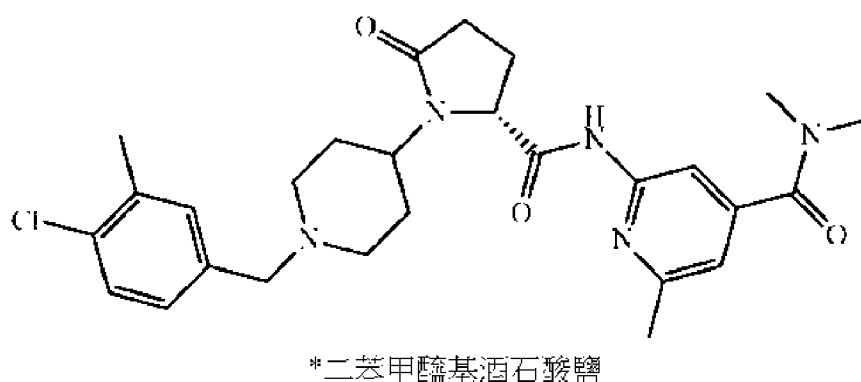
32. 如條項1或2之方法，其中該化合物為具有下文所示化學式之共晶體，



其中j為0，

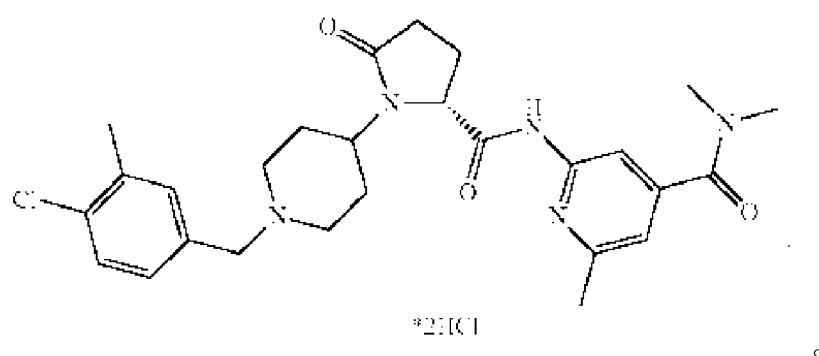
且該共晶體形成劑係選自由L-(+)-抗壞血酸、黏酸、雙羥萘酸、菸鹼酸、琥珀醯胺、菸醯胺、異菸醯胺、L-離胺酸、及L-脯胺酸組成之群。

33. 如條項1或2之方法，其中該化合物為下式之結晶鹽，



。

34. 如條項1或2之方法，其中該化合物為下式之結晶鹽，



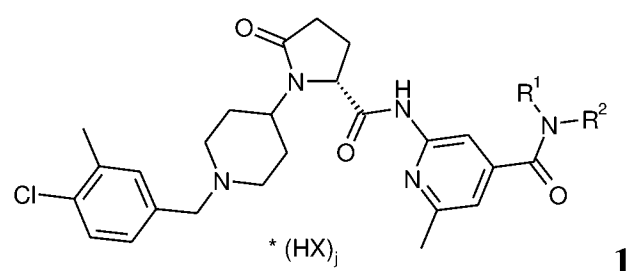
35. 如條項33之方法，其中該結晶鹽之特徵在於當使用CuK α 輻射進行量測時在3.72、13.60、16.89及19.34度2 θ (± 0.05 度2 θ)處出現四個最高X射線粉末繞射峰。

36. 如條項34之方法，其中該結晶鹽之特徵在於當使用CuK α 輻射進行量測時在16.02、16.86、19.45及19.71度2 θ (± 0.05 度2 θ)處出現四個最高X射線粉末繞射峰。

37. 如條項1或2之方法，其中該化合物包括至少一種如條項25之化學式之化合物的共晶體及醫藥上可接受之載劑。

38. 如條項1或2之方法，其中該式1化合物係以個別光學異構體、個別對映異構體之混合物、外消旋體之形式或以對映異構體純化合物之形式進行投與。

39. 如條項1或2之方法，其中該化合物為醫藥組合物，其包含一或多種下式化合物作為活性成分，



其中

R^1 為 H、 C_{1-6} -烷基、 C_{0-4} -烷基- C_{3-6} -環烷基、 C_{1-6} -鹵烷基；

R^2 為 H、 C_{1-6} -烷基；

X 為選自由氯離子或 $\frac{1}{2}$ 二苯甲醯基酒石酸根組成之群的陰離子；

j 為 1 或 2，

第一稀釋劑、第二稀釋劑、黏合劑、崩解劑及潤滑劑。

40. 如條項 39 之方法，其中

R^1 為 H、甲基；

R^2 為 H、甲基；

X 為選自由氯離子或 $\frac{1}{2}$ 二苯甲醯基酒石酸根組成之群的陰離子；

j 為 1 或 2。

41. 如條項 39 之方法，其中 X 為氯離子且 j 為 2。

42. 如條項 39、40 或 41 之方法，其中該醫藥組合物進一步包含額外崩解劑。

43. 如條項 39、40 或 41 之方法，其中該醫藥組合物進一步包含額外助滑劑。

44. 如條項 39、40 或 41 之方法，其中該醫藥組合物之稀釋劑進一步包含纖維素粉末、無水磷酸氫鈣、脫水磷酸氫鈣、赤蘚糖醇、經低取代之羥丙基纖維素、甘露醇、預膠化澱粉或木糖醇。

45. 如條項 39、40 或 41 之方法，其中該醫藥組合物之該潤滑劑包含滑石粉、聚乙二醇、山萆酸鈣、硬脂酸鈣、氫化蓖麻油或硬脂酸鎂。

46. 如條項 39、40 或 41 之方法，其中該醫藥組合物之該黏合劑為共聚維酮(乙烯基吡咯啉酮與其他乙烯基衍生物之共聚物)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羥丙基纖維素(HPC)、聚乙烯吡咯啉酮(聚維酮)。

47. 如條項39、40、41、42、43、44、45或46之方法，其中根據條項之醫藥組合物之該崩解劑為玉米澱粉。

48. 如條項39、40、41、42、43、44、45、46或47之方法，其中該醫藥組合物之該可選助滑劑為膠態二氧化矽。

49. 如條項39之方法，其中該醫藥組合物進一步包含

10至90% 活性成分

5至70% 稀釋劑1、

5至30% 稀釋劑2、

0至30% 黏合劑、

1至12% 崩解劑及

0.1至3% 潤滑劑。

50. 如條項39之方法，其中該醫藥組合物進一步包含

30至70% 活性成分

20至75% 稀釋劑1、

5至30% 稀釋劑2、

2至30% 黏合劑、

0.5至20% 緩衝劑、

1至12% 崩解劑、及

0.1至3% 潤滑劑。

51. 如條項42之方法，其中該醫藥組合物之該額外崩解劑為交聯聚維酮。

52. 如條項39之方法，其中該醫藥組合物係呈膠囊、錠劑或薄膜包覆錠劑之劑型。

53. 如條項52之方法，其中該醫藥組合物進一步包含2至4%薄膜衣。

54. 如條項53之方法，其中該薄膜衣包含成膜劑、可塑劑、助滑劑及視情況可選之一或多種顏料。

55. 如條項54之方法，其中，該薄膜衣包含聚乙烯醇(PVA)或經丙基甲基纖維素(HPMC)、聚乙二醇(PEG)、滑石粉、二氧化鈦及氧化鐵。

應明瞭，本發明不限於所描述之特定態樣，因此可變化。亦應明瞭，本文所用術語之使用目的係僅描述特定態樣而不欲具限制性，此乃因本發明之範疇將僅由隨附申請專利範圍限制。

當提供值域時，應瞭解，在該值域之上限及下限之間的各中介值(除非上下文另有明確規定，否則至下限單位之十分之一)及在所述範圍中之任何其他詳述或中介值係涵蓋於本發明中。此等更小範圍之上限及下限可獨立地包含於該等更小範圍中，且亦係涵蓋於本發明中，限於該所述範圍中任何明確排除之極限。當所述範圍包括極限之一者或兩者時，不包括彼等之一者或兩者的範圍亦係包含於本發明中。

除非另有定義，否則本文中所用之所有技術及科學術語具有與如熟習本發明所屬技術領域之一般技術者通常所瞭解相同的含義。儘管在本發明實踐或測試中亦可使用與本文所述之彼等相似或等效之任何方法及材料，但現在描述代表性說明性方法及材料。

本說明書中所引用之所有公開案及專利均係以引用之方式併入本文中，如同各個別公開案或專利明確地及個別地表明以引用之方式併入般，且係以引用方式併入本文中以結合所引用之該等公開案來揭示及描述該等方法及/或材料。任何公開案之引用係針對其申請日期之前之揭示內容，

且不應被視為承認本發明因為先前發明而無權先於該公開案。此外，所提供之公開日期可與可需要獨立確認之實際公開日期不同。

應注意，除非內文另外明確說明，否則如本文及隨附申請專利範圍中所用，單數形式「一」及「該」包括複數形式。進一步指出，可起草專利申請範圍來排除任何可選要素。因此，此陳述旨在充作結合申請專利範圍要素之列舉使用諸如「僅僅」、「僅」及其類似物之互斥術語，或使用「否定」限制之先行基礎。

如熟習此項技術者在閱讀本發明將明瞭，在本文中所描述及例示之每個單獨態樣具有可輕易地與其他若干態樣中之任一者之特徵分離或組合的分立組件及特徵，而不脫離本發明之精髓及範圍。任何所述方法均可以所述事件之順序或以邏輯上可能之任何其他順序來執行。

雖然為清楚理解起見，已藉由插圖及實例之方式相當詳細地說明前述本發明，但熟習此項技術者根據本發明教示將輕易明瞭，可在不脫離隨附申請專利範圍之精髓或範圍下對其作出某些改變及修改。

因此，前文僅說明本發明之原理。應瞭解，熟習此項技術者將能夠設想多種配置，儘管該等配置未在本文中明確描述或顯示，但其等體現本發明原理且係包含在其精神及範圍內。此外，本文所述之所有實例及條件語言係主要旨在幫助讀者理解本發明原理及本發明者為促進技術而貢獻之概念，且應被解釋為不限於此等具體引述之實例及條件。此外，本文中詳述原理、態樣及本發明態樣以及其具體實例之所有陳述均旨在涵蓋其結構及功能等效物。

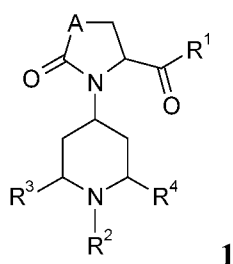
另外，希望此等效物包括當前已知之等效物及將來開發之等效物，即，所開發之執行相同功能之任何元件，而不管結構如何。因此，本發明

範圍不旨在限於本文所顯示及描述之該等例示性態樣。而是，本發明範圍及精神係由隨附申請專利範圍來體現。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式1化合物於製備藥劑之用途，該藥劑係用於經由全身性給藥治療在個體中與老化相關的神經元損失、與老化相關的記憶損傷或與老化相關的運動協調損失，該個體被診斷出患有與老化相關的神經元損失、與老化相關的記憶損傷或與老化相關的運動協調損失的個體中，其中該式1化合物具有下式：



其中

A為CH₂、O或N-C₁₋₆-烷基；

R¹係選自

NHR^{1.1}、NMeR^{1.1}；

NHR^{1.2}、NMeR^{1.2}；

NHCH₂-R^{1.3}；

NH-C₃₋₆-環烷基，其中視情況一個碳原子係經氮原子置換，其中該環視情況係經選自由C₁₋₆-烷基、O-C₁₋₆-烷基、NHCO₂-苯基、NHCONH-苯基、鹵素、CN、SO₂-C₁₋₆-烷基、COO-C₁₋₆-烷基組成之群的一或兩個殘基取代；

C_{9或10}-雙環，其中一或兩個碳原子係經氮原子置換且該環體系係經由氮原子鍵連至式1之基本結構，且其中該環體系視情況係經選自由C₁₋₆-烷基、COO-C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-鹵烷基、O-C₁₋₆-烷基、

NO₂、鹵素、CN、NHSO₂-C₁₋₆-烷基、甲氧基-苯基組成之群的一或兩個殘基取代；

選自NHCH(吡啶基)CH₂COO-C₁₋₆-烷基、NHCH(CH₂O-C₁₋₆-烷基)-苯并咪唑基之基團，視情況經鹵素或CN取代；或

1-胺基環戊基，視情況經甲基-噁二唑取代；

R^{1.1}為苯基，視情況經選自由C₁₋₆-烷基、C₂₋₆-烯基、C₂₋₆-炔基、C₁₋₆-鹵烷基、C₁₋₆-伸烷基-OH、C₂₋₆-伸烯基-OH、C₂₋₆-伸炔基-OH、CH₂CON(C₁₋₆-烷基)₂、CH₂NHCONH-C₃₋₆-環烷基、CN、CO-吡啶基、CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}、COO-C₁₋₆-烷基、N(SO₂-C₁₋₆-烷基)(CH₂CON(C₁₋₄-烷基)₂)O-C₁₋₆-烷基、O-吡啶基、SO₂-C₁₋₆-烷基、SO₂-C₁₋₆-伸烷基-OH、SO₂-C₃₋₆-環烷基、SO₂-哌啶基、SO₂NH-C₁₋₆-烷基、SO₂N(C₁₋₆-烷基)₂、鹵素、CN、CO-嗎啉基、CH₂-吡啶基組成之群的一或兩個殘基取代，或視情況經選自由C₁₋₆-烷基、NHC₁₋₆-烷基及=O組成之群之一或兩個殘基取代的雜環；

R^{1.1.1}為H、C₁₋₆-烷基、C₃₋₆-環烷基、C₁₋₆-鹵烷基、CH₂CON(C₁₋₆-烷基)₂、CH₂CO-氮雜環丁基、C₁₋₆-伸烷基-C₃₋₆-環烷基、CH₂-哌喃基、CH₂-四氫呋喃基、CH₂-呋喃基、C₁₋₆-伸烷基-OH或噁二唑基，視情況經C₁₋₆-烷基取代；

R^{1.1.2}為H、C₁₋₆-烷基、SO₂C₁₋₆-烷基；

或R^{1.1.1}與R^{1.1.2}一起形成四員、五員或六員碳環，視情況含有一個N或O置換該環上之碳原子，視情況經選自由C₁₋₆-烷基、C₁₋₄-伸烷基-OH、OH、=O組成之群的一或兩個殘基取代；
或

$R^{1.1}$ 為苯基，其中兩個相鄰殘基一起形成五員或六員碳環芳族或非芳族環，視情況彼此獨立地含有一或兩個N、S或 SO_2 置換該環上之碳原子，其中該環視情況係經 C_{1-4} -烷基或=O取代；

$R^{1.2}$ 係選自

雜芳基，視情況經選自由 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基、 C_{2-6} -炔基、 C_{3-6} -環烷基、 CH_2COO-C_{1-6} -烷基、 $CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}$ 、 $COR^{1.2.3}$ 、 $COO-C_{1-6}$ -烷基、 $CONH_2$ 、 $O-C_{1-6}$ -烷基、鹵素、CN、 $SO_2N(C_{1-6}-烷基)_2$ 組成之群的一或兩個殘基取代，或視情況經選自由 C_{1-6} -烷基組成之群之一或兩個殘基取代的雜芳基；

雜芳基，視情況經五員或六員碳環非芳族環取代，該環彼此獨立地含有兩個N、O、S或 SO_2 置換該環上之碳原子；

芳族或非芳族 C_9 或 10 -雙環，其中一或兩個碳原子係經N、O或S置換，各視情況經選自由 $N(C_{1-6}-烷基)_2$ 、 $CONH-C_{1-6}-烷基$ 、=O組成之群的一或兩個殘基取代；

雜環非芳族環，視情況經吡啶基取代；

4,5-二氫-萘并[2,1-d]噻唑，視情況經 $NHCO-C_{1-6}-烷基$ 取代，

$R^{1.2.1}$ 為H、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -伸烷基- C_{3-6} -環烷基、 C_{1-4} -伸烷基-苯基、 C_{1-4} -伸烷基-呋喃基、 C_{3-6} -環烷基、 C_{1-4} -伸烷基- $O-C_{1-4}$ -烷基、 C_{1-6} -鹵烷基或五員或六員碳環非芳族環，視情況彼此獨立地含有一或兩個N、O、S或 SO_2 置換該環上之碳原子，視情況經4-環丙基甲基-哌嗪基取代；

$R^{1.2.2}$ 為H、 C_{1-6} -烷基；

$R^{1.2.3}$ 為五員或六員碳環非芳族環，視情況彼此獨立地含有一或兩

個N、O、S或SO₂置換該環上之碳原子；

R^{1,3}係選自苯基、雜芳基或吡啶基，各視情況經選自由C₁₋₆-烷基、C₃₋₆-環烷基、O-C₁₋₆-烷基、O-C₁₋₆-鹵烷基、苯基、雜芳基組成之群的一或兩個殘基取代；

R²係選自由C₁₋₆-伸烷基-苯基、C₁₋₆-伸烷基-萘基、及C₁₋₆-伸烷基-雜芳基組成之群；各視情況經選自由C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-鹵烷基、O-C₁₋₆-烷基、O-C₁₋₆-鹵烷基、鹵素組成之群的一個、兩個或三個殘基取代；

R³為H、C₁₋₆-烷基；

R⁴為H、C₁₋₆-烷基；

或**R³**與**R⁴**一起形成CH₂-CH₂基團。

【第2項】

如請求項1之用途，其中在該式1化合物中，

A為CH₂、O或N-C₁₋₄-烷基；

R¹係選自

NHR^{1.1}、NMeR^{1.1}；

NHR^{1.2}、NMeR^{1.2}；

NHCH₂-R^{1.3}；

NH-C₃₋₆-環烷基，其中視情況一個碳原子係經氮原子置換，其中該環視情況係經選自由C₁₋₆-烷基、O-C₁₋₆-烷基、NHCO₂-苯基、NHCONH-苯基、鹵素、CN、SO₂-C₁₋₆-烷基、COO-C₁₋₆-烷基組成之群的一或兩個殘基取代；

C_{9或10}-雙環，其中一或兩個碳原子係經氮原子置換且該環體系係經

由氮原子鍵連至式1之基本結構，且其中該環體系視情況係經選自由C₁₋₆-烷基、COO-C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-鹵烷基、O-C₁₋₆-烷基、NO₂、鹵素、CN、NHSO₂-C₁₋₆-烷基、間甲氧基苯基組成之群的一或兩個殘基取代；

選自NHCH(吡啶基)CH₂COO-C₁₋₆-烷基、NHCH(CH₂O-C₁₋₆-烷基)-苯并咪唑基之基團，視情況經Cl取代；或

1-胺基環戊基，視情況經甲基-噁二唑基取代；

R^{1.1} 為苯基，視情況經選自由C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-鹵烷基、CH₂CON(C₁₋₆-烷基)₂、CH₂NHCONH-C₃₋₆-環烷基、CN、CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}、COO-C₁₋₆-烷基、O-C₁₋₆-烷基、SO₂-C₁₋₆-烷基、SO₂-C₁₋₆-伸烷基-OH、SO₂-C₃₋₆-環烷基、SO₂-哌啶基、SO₂NH-C₁₋₆-烷基、SO₂N(C₁₋₆-烷基)₂、鹵素、CN、CO-嗎啉基、CH₂-吡啶基組成之群的一或兩個殘基取代，或視情況經選自由C₁₋₆-烷基、NHC₁₋₆-烷基、=O組成之群之一或兩個殘基取代的雜環；

R^{1.1.1} 為H、C₁₋₆-烷基、C₃₋₆-環烷基、C₁₋₆-鹵烷基、CH₂CON(C₁₋₆-烷基)₂、CH₂CO-氮雜環丁基、C₁₋₆-伸烷基-C₃₋₆-環烷基、CH₂-哌喃基、CH₂-四氫呋喃基、CH₂-呋喃基、C₁₋₆-伸烷基-OH或噁二唑基，視情況經C₁₋₆-烷基取代；

R^{1.1.2} 為H、C₁₋₆-烷基、SO₂C₁₋₆-烷基；

或R^{1.1.1}與R^{1.1.2}一起形成四員、五員或六員碳環，視情況含有一個O置換該環上之碳原子，視情況經選自由CH₂OH組成之群的一或兩個殘基取代；

R^{1.2}係選自

雜芳基，視情況經選自由C₁₋₆-烷基、C₃₋₆-環烷基、CH₂COO-C₁₋₆-烷基、CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}、COO-C₁₋₆-烷基、CONH₂、O-C₁₋₆-烷基、鹵素、CN、CO-吡咯啉基、CO-嗎啉基組成之群的一或兩個殘基取代，或視情況經選自由C₁₋₆-烷基組成之群之一或兩個殘基取代的雜芳基；

苯并噻唑基、吡啶基、二氫-吡啶基、二氫茛基、四氫-喹啉基，各視情況經選自由N(C₁₋₆-烷基)₂、CONH-C₁₋₆-烷基、=O組成之群的一或兩個殘基取代；

哌啶基，視情況經吡啶基取代；

4,5-二氫-萘并[2,1-d]噻唑，視情況經NHCO-C₁₋₆-烷基取代；

R^{1.2.1}為H、C₁₋₆-烷基；

R^{1.2.2}為H、C₁₋₆-烷基；

R^{1.3}係選自苯基、吡啶基、異噻唑基、嘧啶基、吡啶基或噁二唑基，各視情況經選自由C₁₋₆-烷基、C₃₋₆-環烷基、O-C₁₋₆-烷基、O-C₁₋₆-鹵烷基組成之群的一或兩個殘基取代；

R²係選自CH₂-苯基或CH₂-萘基，二者均視情況經選自由C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-鹵烷基、O-C₁₋₆-烷基、O-C₁₋₆-鹵烷基、鹵素組成之群的一或兩個殘基取代；或CH₂-苯硫基，視情況經選自由鹵素組成之群的一或兩個殘基取代；

R³為H、C₁₋₄-烷基；

R⁴為H、C₁₋₄-烷基；

或R³與R⁴一起形成CH₂-CH₂基團。

【第3項】

如請求項1之用途，其中在該式1化合物中，

A為CH₂、O或NMe；

R¹係選自

NHR^{1.1}、NMeR^{1.1}；

NHR^{1.2}、NMeR^{1.2}；

NHCH₂-R^{1.3}；

NH-環己基，視情況經選自由C₁₋₄-烷基、NHCO₂-苯基、NHCONH-苯基、鹵素組成之群的一或兩個殘基取代；

NH-吡咯啉基，視情況經選自由SO₂-C₁₋₄-烷基、COO-C₁₋₄-烷基組成之群的一或兩個殘基取代；

哌啶基，視情況經選自由NHCO₂-C₁₋₄-烷基、間甲氧基苯基組成之群的一或兩個殘基取代；

二氫-吡啶基、二氫-異吡啶基、四氫-喹啉基或四氫-異喹啉基，視情況經選自由C₁₋₄-烷基、COO-C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-鹵烷基、O-C₁₋₄-烷基、NO₂、鹵素組成之群的一或兩個殘基取代；

選自NHCH(吡啶基)CH₂COO-C₁₋₄-烷基、NHCH(CH₂O-C₁₋₄-烷基)-苯并咪唑基之基團，視情況經Cl取代；或

1-胺基環戊基，視情況經甲基-噁二唑基取代；

R^{1.1}為苯基，視情況經選自由C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-鹵烷基、CH₂CON(C₁₋₄-烷基)₂、CH₂NHCONH-C₃₋₆-環烷基、CN、CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}、COO-C₁₋₄-烷基、O-C₁₋₄-烷基、SO₂-C₁₋₄-烷基、SO₂-C₁₋₄-伸烷基-OH、SO₂-C₃₋₆-環烷基、SO₂-哌啶基、SO₂NH-C₁₋₄-烷基、SO₂N(C₁₋₄-烷基)₂、鹵素、CO-嗎啉基、CH₂-吡啶基組成之群

的一或兩個殘基取代，或咪唑啉基、哌啉基、氧氮雜環己烷基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、吡啉基、嘧啉基，各視情況經選自由C₁₋₄-烷基、NHC₁₋₄-烷基、=O組成之群的一或兩個殘基取代；

R^{1.1.1}為H、C₁₋₆-烷基、C₃₋₆-環烷基、C₁₋₄-鹵烷基、CH₂CON(C₁₋₄-烷基)₂、CH₂CO-氮雜環丁基、C₁₋₄-伸烷基-C₃₋₆-環烷基、CH₂-哌喃基、CH₂-四氫呋喃基、CH₂-呋喃基、C₁₋₄-伸烷基-OH或噻二唑基，視情況經C₁₋₄-烷基取代；

R^{1.1.2}為H、C₁₋₄-烷基、SO₂C₁₋₄-烷基；

或R^{1.1.1}與R^{1.1.2}一起形成四員、五員或六員碳環，視情況含有一個O置換該環上之碳原子，視情況經選自由CH₂OH組成之群的一或兩個殘基取代；

R^{1.2}係選自

吡啉基、噻嗪基、吡咯基、吡唑基、異噁唑基、噻唑基、噻二唑基，視情況經選自由C₁₋₄-烷基、C₃₋₆-環烷基、CH₂COO-C₁₋₄-烷基、CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}、COO-C₁₋₄-烷基、CONH₂、O-C₁₋₄-烷基、鹵素、CO-吡咯啉基、CO-嗎啉基組成之群的一或兩個殘基取代，或吡唑基、三唑基、四唑基、異噁唑基、噁二唑基，各視情況經選自由C₁₋₄-烷基組成之群的一或兩個殘基取代；

苯并噻唑基、吲唑基、二氫-吲哚基、二氫茛基、四氫-喹啉基，各視情況經選自由N(C₁₋₄-烷基)₂、CONH-C₁₋₄-烷基、=O組成之群的一或兩個殘基取代；

哌啉基，視情況經吡啉基取代；

4,5-二氫-萘并[2,1-d]噻唑，視情況經NHCO-C₁₋₄-烷基取代；

R^{1.2.1}為H、C₁₋₄-烷基；

R^{1.2.2}為H、C₁₋₄-烷基；

R^{1.3}係選自苯基、吡啶基、異噁唑基、嘧啶基、吲哚基或噁二唑基，各視情況經選自由C₁₋₄-烷基、C₃₋₆-環烷基、O-C₁₋₄-烷基、O-C₁₋₄-鹵烷基組成之群的一或兩個殘基取代；

R²係選自CH₂-苯基或CH₂-萘基，二者均視情況經選自由C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-鹵烷基、O-C₁₋₄-鹵烷基、鹵素組成之群的一或兩個殘基取代；或CH₂-苯硫基，視情況經選自由鹵素組成之群的一或兩個殘基取代；

R³為H；

R⁴為H；

或R³與R⁴一起形成CH₂-CH₂基團。

【第4項】

如請求項1之用途，其中在該式1化合物中，

A為CH₂、O或NMe；

R¹係選自

NHR^{1.1}、NMeR^{1.1}；

NHR^{1.2}、NMeR^{1.2}；

NHCH₂-R^{1.3}；

NH-哌啶基，視情況經吡啶基取代；

NH-環己基，視情況經選自由t-Bu、NHSO₂-苯基、NHCONH-苯基、F組成之群的一或兩個殘基取代；

NH-吡咯啉基，視情況經選自由SO₂Me、COO-t-Bu組成之群的一或兩個殘基取代；

哌啉基，視情況經選自由NH₂SO₂-n-Bu、間甲氧基苯基組成之群的一或兩個殘基取代；

二氫-吡啶基、二氫-異吡啶基、四氫-喹啉基或四氫-異喹啉基，視情況經選自由Me、COOMe、CF₃、OMe、NO₂、F、Br組成之群的一或兩個殘基取代；

選自NHCH(吡啉基)CH₂COOMe、NHCH(CH₂OMe)-苯并咪唑基之群，視情況經Cl取代；或

1-胺基環戊基，視情況經甲基-噁二唑基取代；

R^{1.1} 為 苯 基 ， 視 情 況 經 選 自 Me 、 Et 、 t-Bu 、 CF₃ 、 CH₂CONMe₂ 、 CH₂NHCONH- 環 己 基 、 CN 、 CONR^{1.1.1}R^{1.1.2} 、 COOMe 、 COOEt 、 OMe 、 SO₂Me 、 SO₂CH₂CH₂OH 、 SO₂Et 、 SO₂-環丙基、SO₂-哌啉基、SO₂NHEt、SO₂NMeEt、F、Cl、CO-嗎啉基、CH₂-吡啉基組成之群的一或兩個殘基取代，或咪唑啉基、哌啉基、氧氮雜環己烷基、吡啶基、三唑基、四唑基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基，各視情況經選自由Me、NHMe、=O組成之群的一或兩個殘基取代；

R^{1.1.1} 為 H 、 Me 、 Et 、 t-Bu 、 i-Pr 、 環 丙 基 、 CH₂-i-Pr 、 CH₂-t-Bu 、 CH(CH₃)CH₂CH₃ 、 CH₂CHF₂ 、 CH₂CONMe₂ 、 CH₂CO-氮雜環丁基、CH₂-環丙基、CH₂-環丁基、CH₂-哌喃基、CH₂-四氫呋喃基、CH₂-呋喃基、CH₂CH₂OH或噻二唑基，視情況經Me取代；

R^{1.1.2} 為 H 、 Me 、 Et 、 SO₂Me 、 SO₂Et ；

或 $R^{1.1.1}$ 與 $R^{1.1.2}$ 一起形成四員、五員或六員碳環，視情況含有一個O置換該環上之碳原子，視情況經選自由 CH_2OH 組成之群的一或兩個殘基取代；

$R^{1.2}$ 係選自

吡啶基、吡咯基、吡唑基、異噁唑基、噻唑基、噻二唑基，視情況經選自由Me、Et、Pr、Bu、環丙基、 CH_2COOEt 、 $CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}$ 、 $COOMe$ 、 $COOEt$ 、 $CONH_2$ 、OMe、Cl、Br、CO-吡咯啶基、CO-嗎啉基組成之群的一或兩個殘基取代，或吡唑基、三唑基、四唑基、異噁唑基、噁二唑基，各視情況經Me取代；

苯并噻唑基、吲唑基、二氫-吲哚基、二氫茛基、四氫-喹啉基，各視情況經選自由 NMe_2 、 $CONHMe$ 、 $=O$ 組成之群的一或兩個殘基取代；

4,5-二氫-萘并[2,1-d]噻唑，視情況經 $NHCOMe$ 取代，

$R^{1.2.1}$ 為H、Me；

$R^{1.2.2}$ 為H、Me；

$R^{1.3}$ 係選自苯基、吡唑基、異噁唑基、嘧啶基、吲哚基或噁二唑基，各視情況經選自由Me、Et、Pr、環戊基、OMe、 $OCHF_2$ 組成之群的一或兩個殘基取代；

R^2 係選自 CH_2 -苯基或 CH_2 -萘基，二者均視情況經選自由 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、F、Cl、Br、Et組成之群的一或兩個殘基取代；或 CH_2 -苯硫基，視情況經選自由Cl、Br組成之群的一或兩個殘基取代；

R^3 為H；

R^4 為H；

或 R^3 與 R^4 一起形成 CH_2-CH_2 基團。

【第5項】

如請求項1之用途，其中在該式1化合物中，

A為 CH_2 、O或NMe；

R^1 係選自

NHR^{1.1}，

NHR^{1.2}，

$R^{1.1}$ 為苯基，視情況經選自由Me、Et、Bu、 CF_3 、 CH_2CONMe_2 、 $CH_2NHCONH$ -環己基、CN、 $CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}$ 、COOMe、COOEt、OMe、 SO_2Me 、 $SO_2CH_2CH_2OH$ 、 SO_2Et 、 SO_2 -環丙基、 SO_2 -哌啶基、 SO_2NHEt 、 SO_2NMeEt 、F、Cl、CO-嗎啉基、 CH_2 -吡啶基組成之群的一或兩個殘基取代，或咪唑啶基、哌啶基、氧氮雜環己烷基、吡啶基、三唑基、四唑基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基，各視情況經選自由Me、NHMe、=O組成之群的一或兩個殘基取代；

$R^{1.1.1}$ 為H、Me、Et、t-Bu、i-Pr、環丙基、 CH_2 -i-Pr、 CH_2 -t-Bu、 $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 CH_2CHF_2 、 CH_2CONMe_2 、 CH_2CO -氮雜環丁基、 CH_2 -環丙基、 CH_2 -環丁基、 CH_2 -哌喃基、 CH_2 -四氫呋喃基、 CH_2 -呋喃基、 CH_2CH_2OH 或噻二唑基，視情況經Me取代；

$R^{1.1.2}$ 為H、Me、Et、 SO_2Me 、 SO_2Et ；

或 $R^{1.1.1}$ 與 $R^{1.1.2}$ 一起形成四員、五員或六員碳環，視情況含有一個O置換該環上之碳原子，視情況經選自由 CH_2OH 組成之群的一或兩個殘基取代；

$R^{1.2}$ 係選自

吡啶基、吡咯基、吡唑基、異噁唑基、噻唑基、噻二唑基，視情況經選自由 Me、Et、Pr、Bu、環丙基、 CH_2COOEt 、 $CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}$ 、 $COOMe$ 、 $COOEt$ 、 $CONH_2$ 、OMe、Cl、Br、CO-吡咯啉基、CO-嗎啉基組成之群的一或兩個殘基取代，或吡唑基、三唑基、四唑基、異噁唑基、噁二唑基，各視情況經Me取代；

苯并噻唑基、吲唑基、二氫-吲哚基、二氫茛基、四氫-喹啉基，各視情況經選自由 NMe_2 、 $CONHMe$ 、 $=O$ 組成之群的一或兩個殘基取代；

4,5-二氫-萘并[2,1-d]噻唑，視情況經 $NHCOMe$ 取代；

$R^{1.2.1}$ 為H、Me；

$R^{1.2.2}$ 為H、Me；

R^2 係選自 CH_2 -苯基或 CH_2 -萘基，二者均視情況經選自由 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、F、Cl、Br、Et組成之群的一或兩個殘基取代；

R^3 為H；

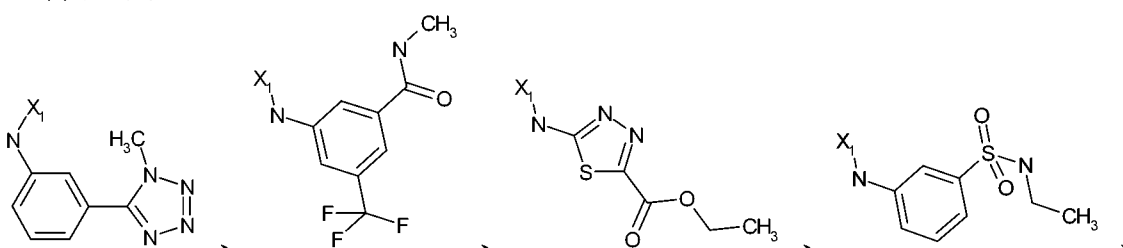
R^4 為H。

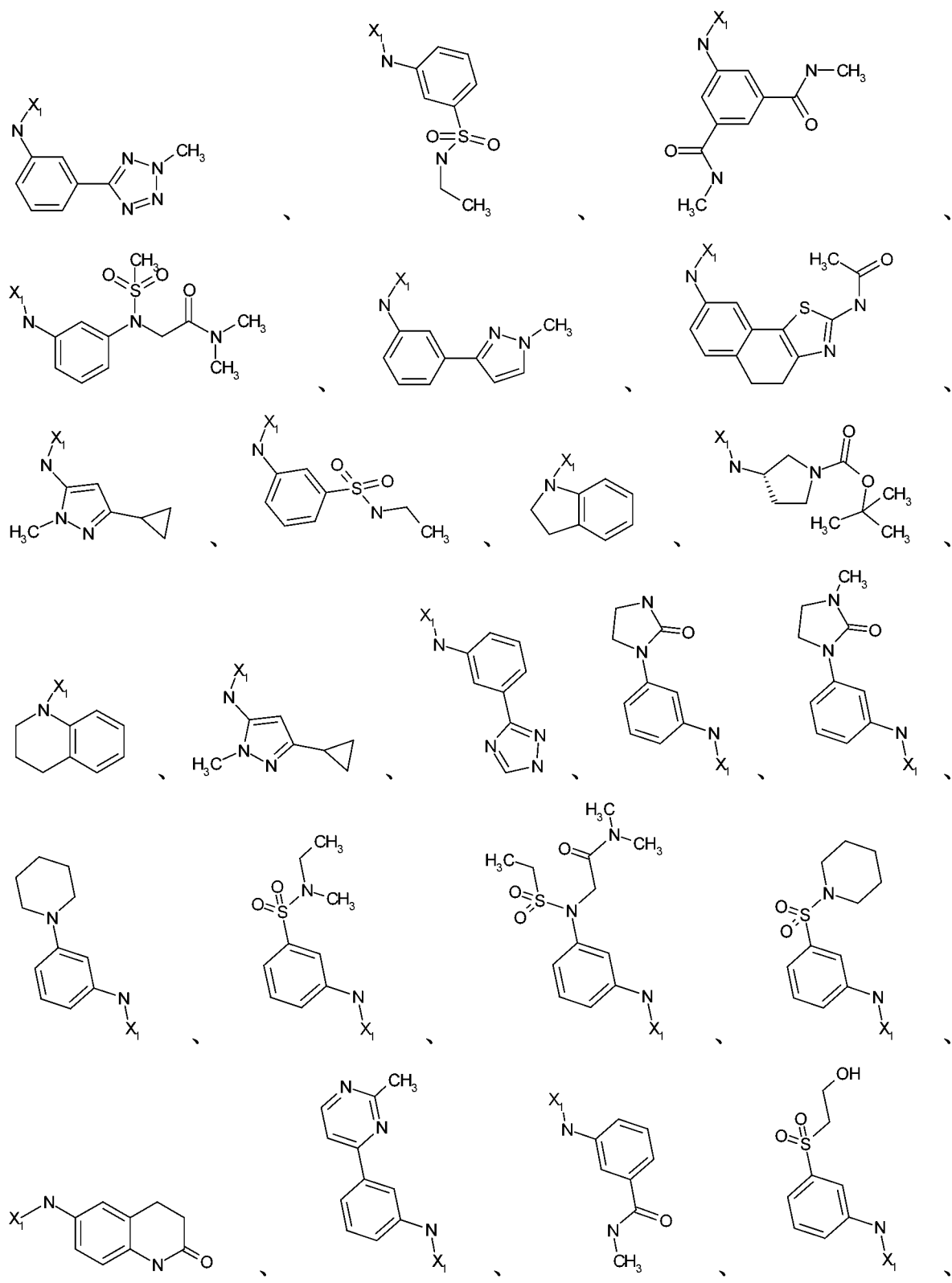
【第6項】

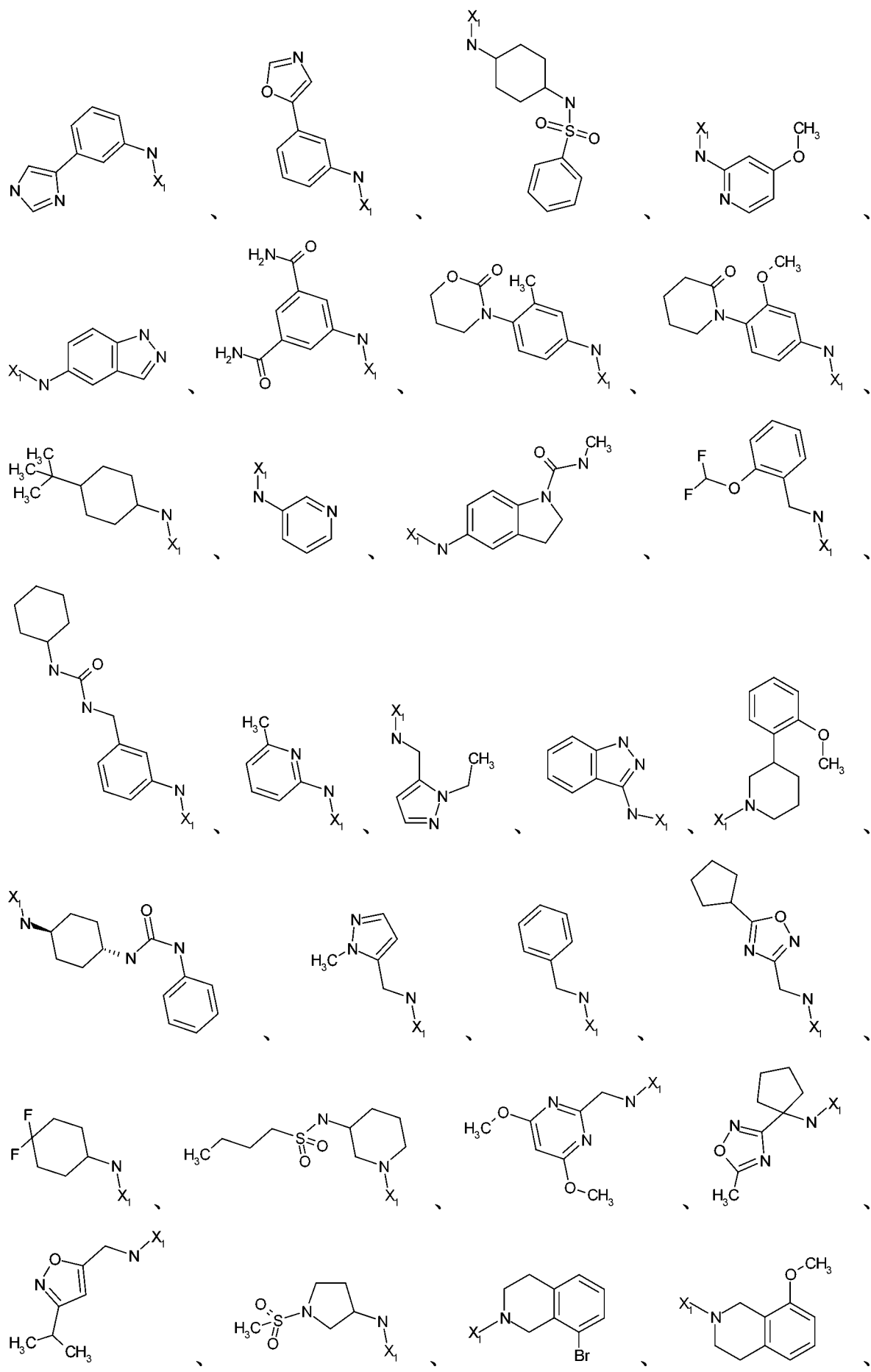
如請求項1之用途，其中在該式1化合物中，

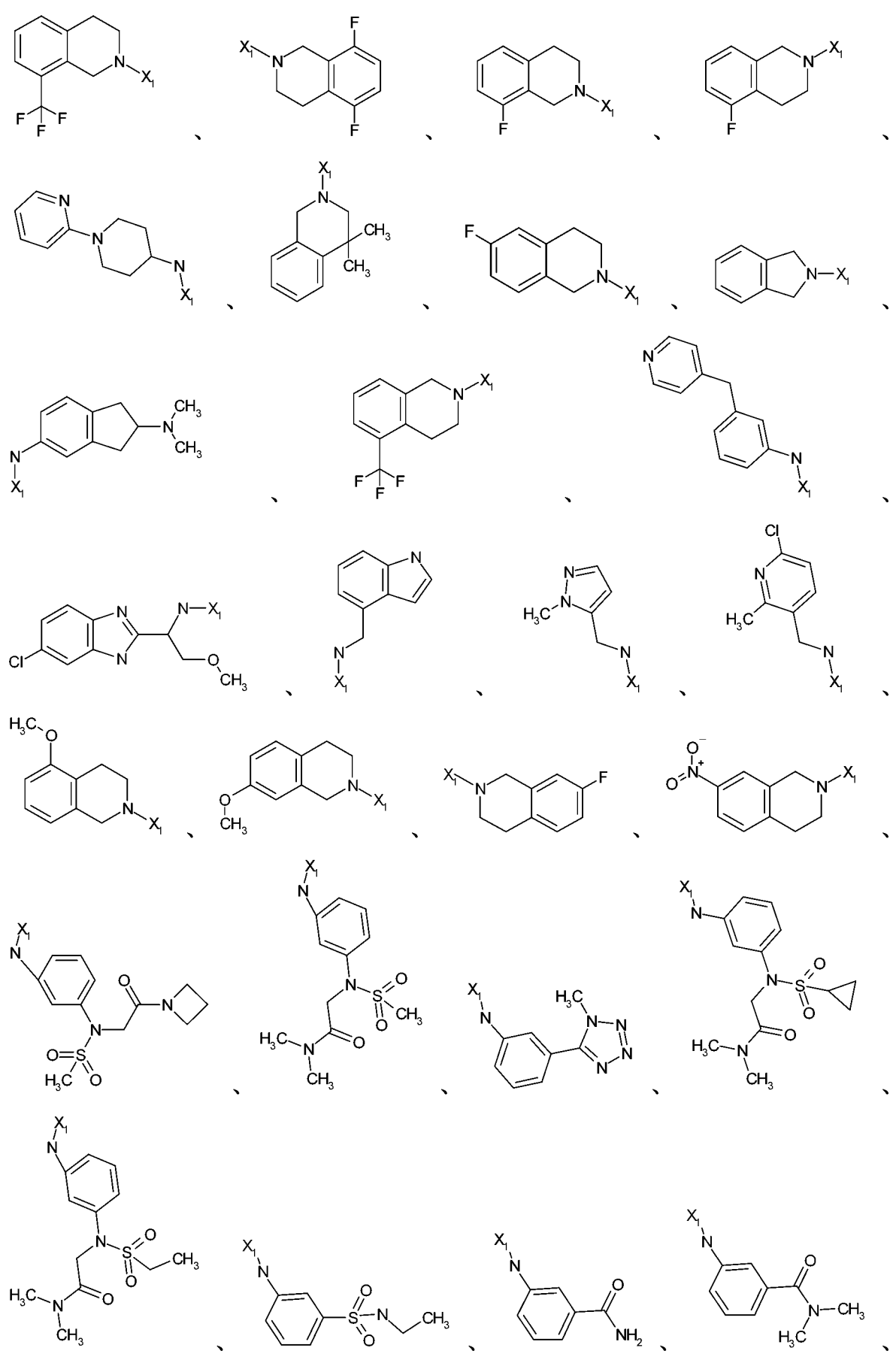
A為 CH_2 、O或 NMe ；

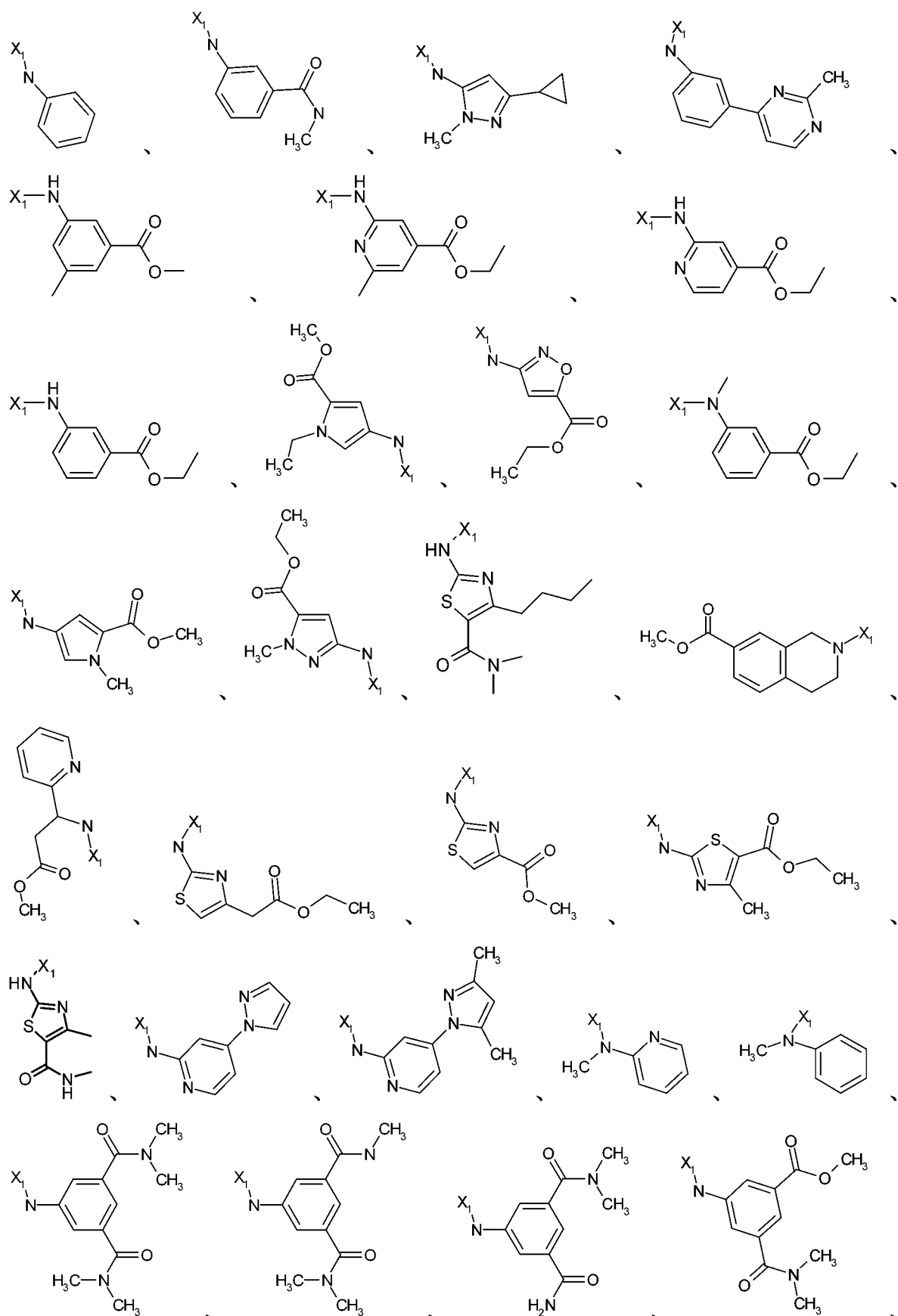
R^1 係選自

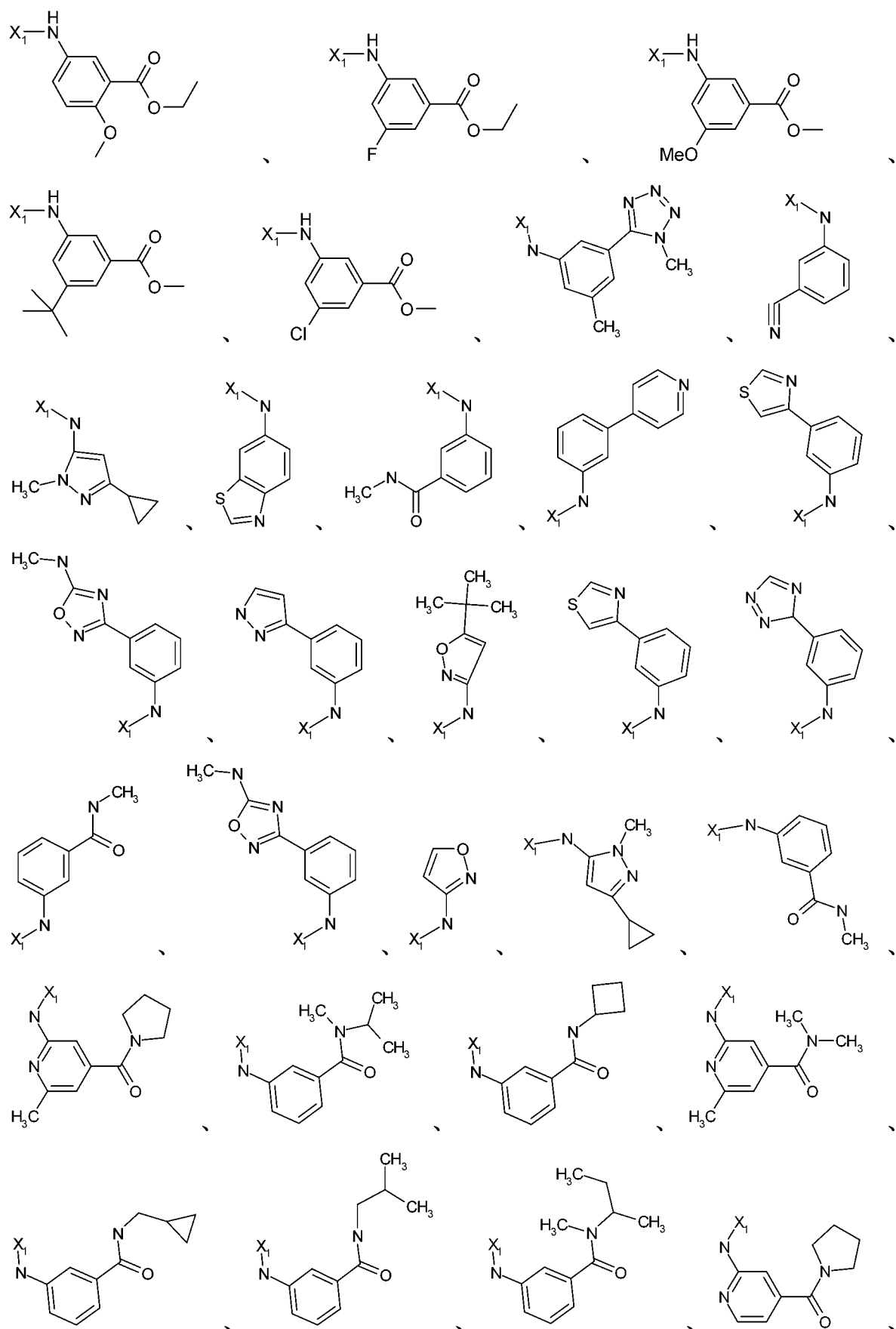


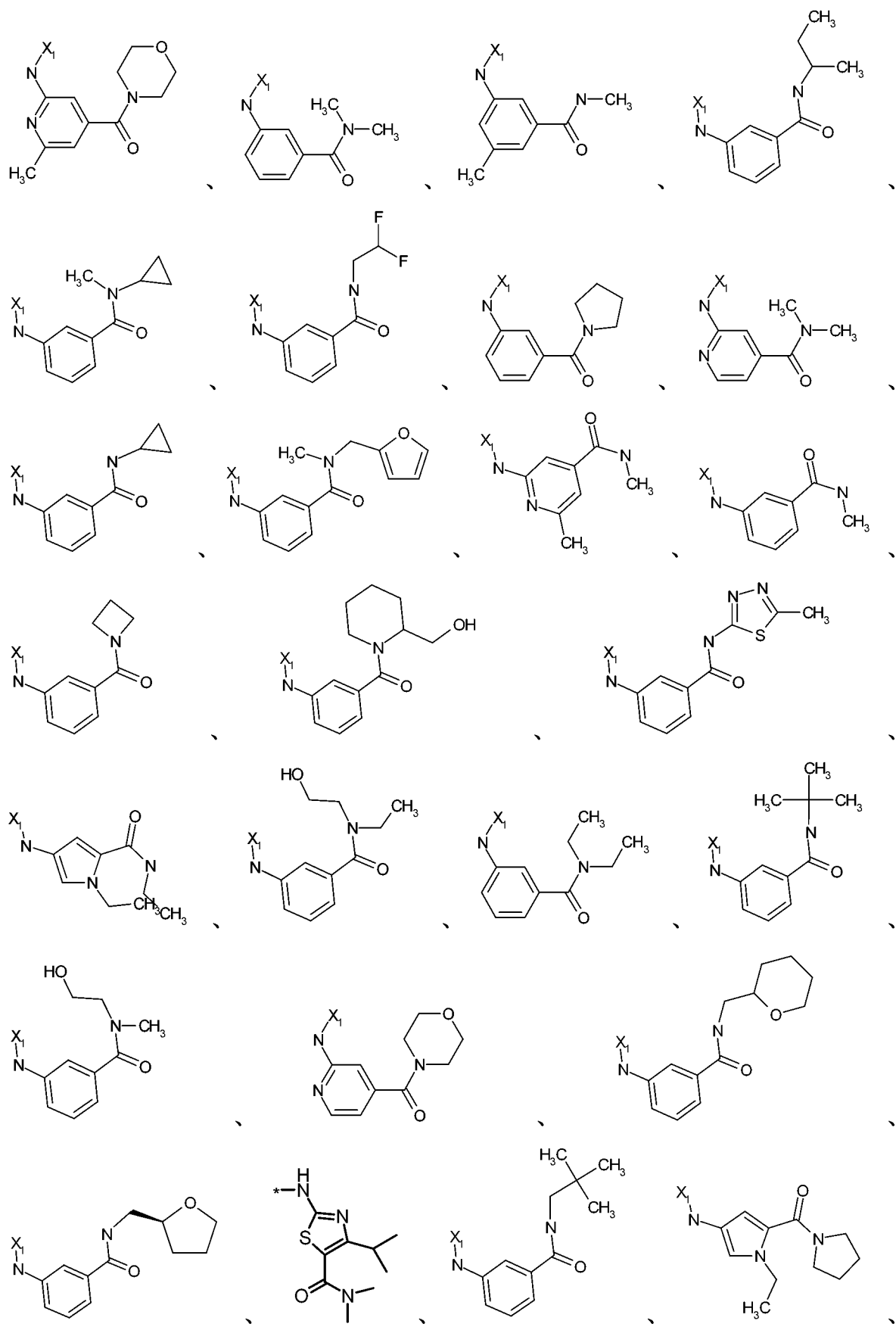


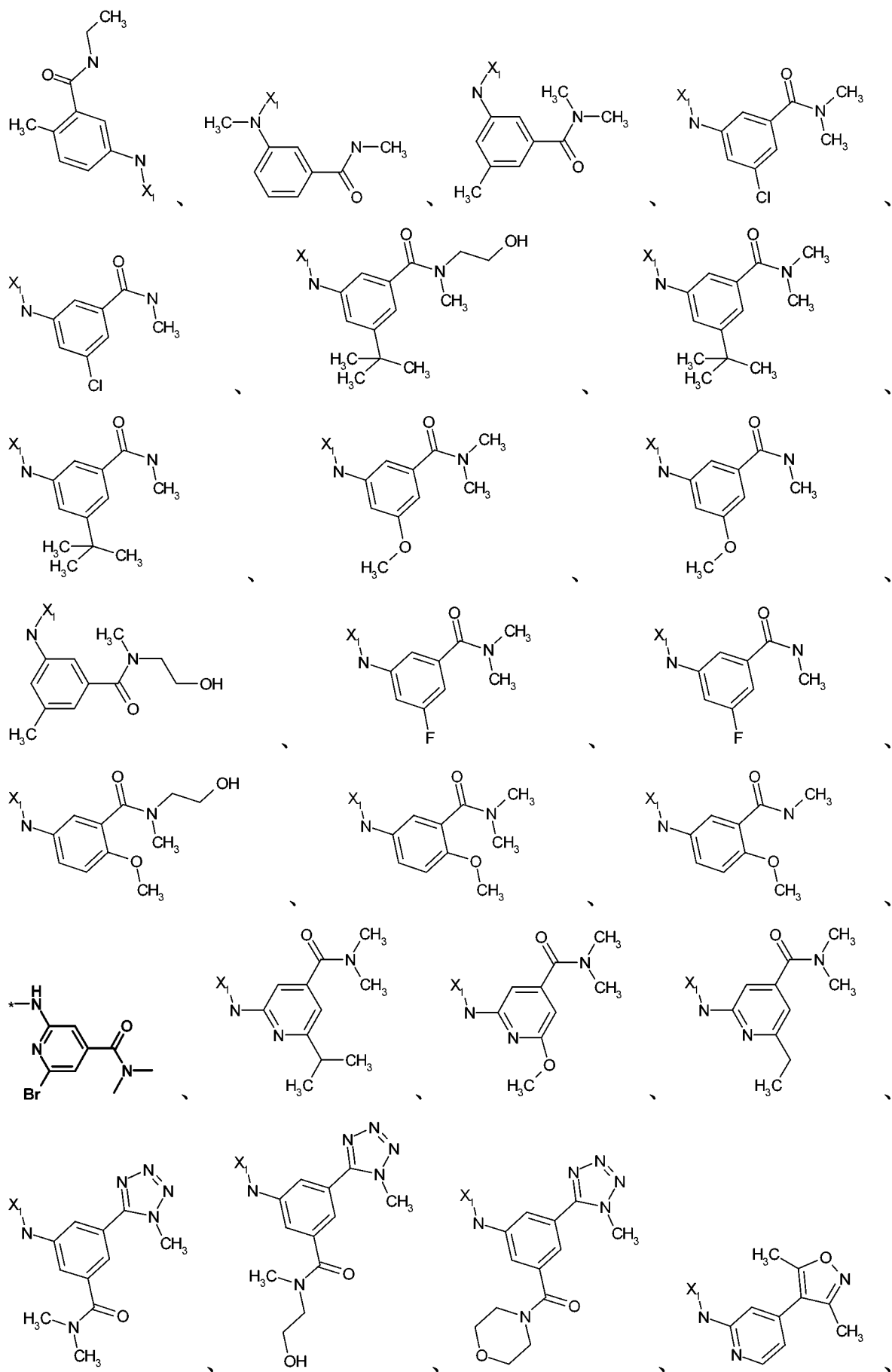


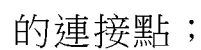




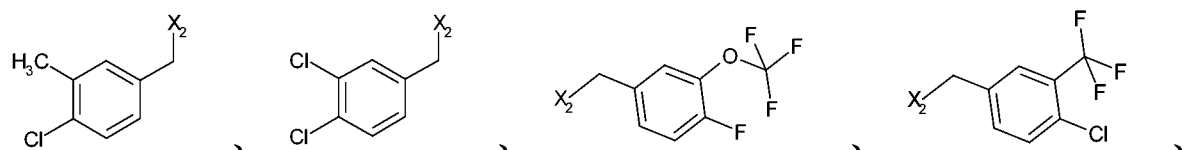


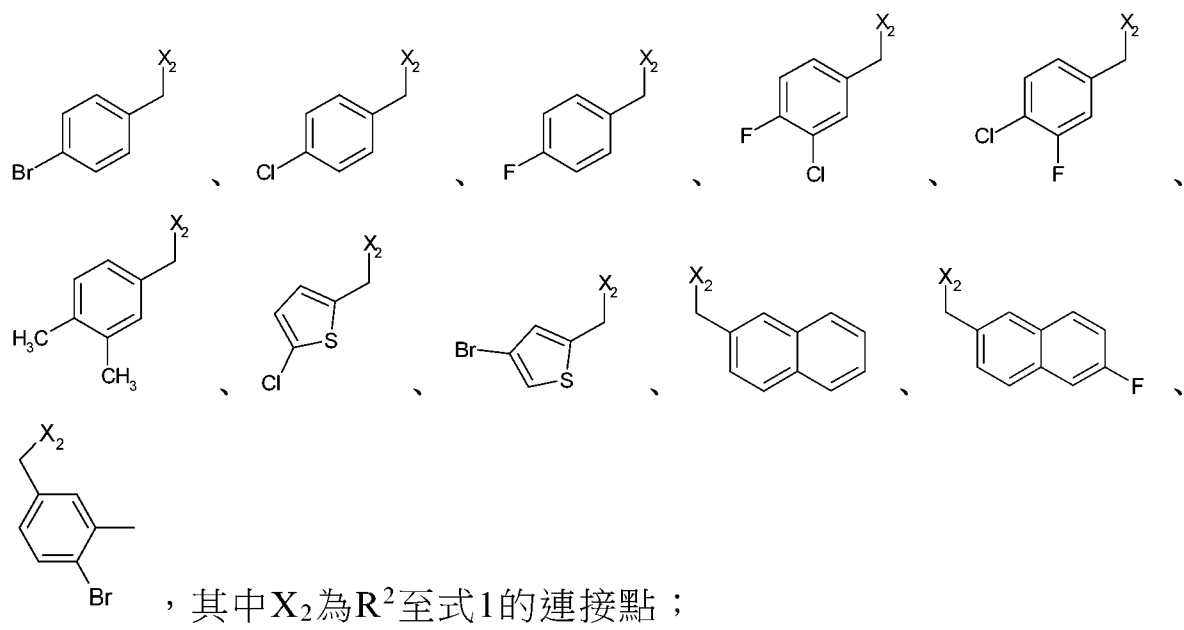






$\mathbf{R}^2$ 係選自





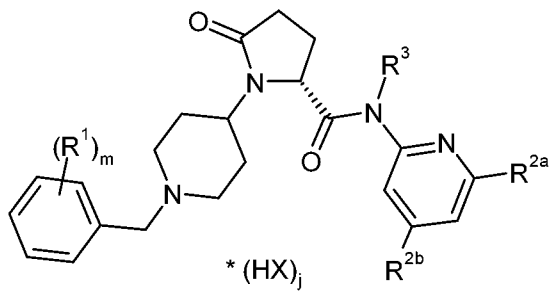
R^3 為H；

R^4 為H；

或 R^3 與 R^4 一起形成 CH_2-CH_2 基團。

【第7項】

如請求項1之用途，其中該化合物為下式之共晶體



其中

R^1 為 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -鹵烷基、 $O-C_{1-6}$ -鹵烷基、鹵素；

m 為1、2或3；

R^{2a} 及 R^{2b} 各係獨立地選自H、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烯基、 C_{1-6} -炔基、 C_{3-6} -環烷基、 $COO-C_{1-6}$ -烷基、 $O-C_{1-6}$ -烷基、 $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$ 、鹵素；

$R^{2b.1}$ 為H、 C_{1-6} -烷基、 C_{0-4} -烷基- C_{3-6} -環烷基、 C_{1-6} -鹵烷基；

$R^{2b,2}$ 為 H、 C_{1-6} -烷基；

或 $R^{2b,1}$ 及 $R^{2b,2}$ 一起為 C_{3-6} -伸烷基，與氮原子形成雜環，其中視情況該環之一個碳原子係經氧原子置換；

R^3 為 H、 C_{1-6} -烷基；

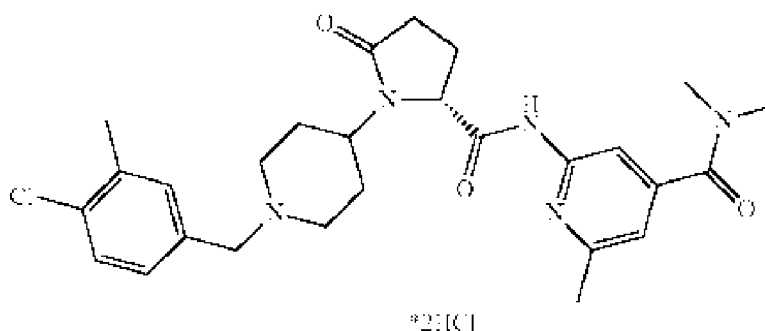
X 為選自由氯離子、溴離子、碘離子、硫酸根、磷酸根、甲磺酸根、硝酸根、馬來酸根、乙酸根、苯甲酸根、檸檬酸根、水楊酸根、富馬酸根、酒石酸根、二苯甲醯基酒石酸根、草酸根、琥珀酸根、苯甲酸根及對甲苯磺酸根組成之群的陰離子；

j 為 0、0.5、1、1.5 或 2；

其中共晶體形成劑係選自由下列組成之群：乳清酸、馬尿酸、L-焦麩胺酸、D-焦麩胺酸、菸鹼酸、L-(+)-抗壞血酸、糖精、哌嗪、3-羥基-2-萘酸、黏酸(半乳糖二酸)、雙羥萘酸(恩波酸)、硬脂酸、膽酸、脫氧膽酸、菸醯胺、異菸醯胺、琥珀醯胺、尿嘧啶、L-離胺酸、L-脯胺酸、D-纈胺酸、L-精胺酸、甘胺酸。

【第8項】

如請求項1之用途，其中該化合物為下式之結晶鹽，



【第9項】

如請求項1之用途，其中該化合物包括至少一種如請求項7之化學式

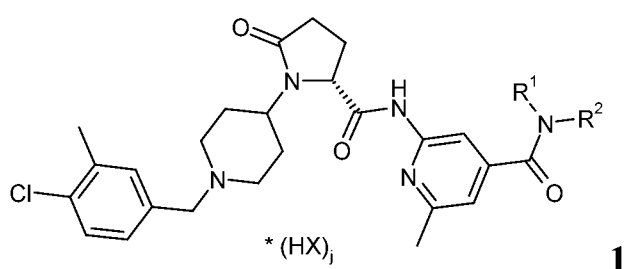
之化合物的共晶體。

【第10項】

如請求項1之用途，其中該式1化合物係以個別光學異構體、個別對映異構體之混合物、外消旋體或以對映異構體純化合物之形式進行投與。

【第11項】

如請求項1之用途，其中該藥劑為醫藥組合物，其包含選自一或多種下式化合物之化合物為活性成分，



其中

R¹為H、C₁₋₆-烷基、C₀₋₄-烷基-C₃₋₆-環烷基、C₁₋₆-鹵烷基；

R²為H、C₁₋₆-烷基；

X為選自由氯離子或½二苯甲醯基酒石酸根組成之群的陰離子；

j為1或2，

且該醫藥組合物另包含稀釋劑、黏合劑、崩解劑及潤滑劑。

【第12項】

如請求項11之用途，其中該醫藥組合物進一步包含額外崩解劑。

【第13項】

如請求項11或12之用途，其中該醫藥組合物進一步包含額外助滑劑。

【第14項】

如請求項11或12之用途，其中該醫藥組合物之該稀釋劑進一步包含

纖維素粉末、無水磷酸氫鈣、脫水磷酸氫鈣、赤蘚糖醇、經低取代之羥丙基纖維素、甘露醇、預膠化澱粉或木糖醇。

【第15項】

如請求項1至11中任一項之用途，其中該與老化相關的神經元損失、該與老化相關的記憶損傷或該與老化相關的運動協調損失係由以下疾病所造成，該疾病選自由阿茲海默氏症、帕金森氏病、額顳葉型癡呆、亨丁頓氏症、肌萎縮性側索硬化症、多發性硬化症、青光眼、肌強直性營養不良、血管性癡呆、進行性核上眼神經麻痺症組成之群。

【第16項】

如請求項1之用途，其中該藥劑係用於經由全身性給藥以治療與老化相關的神經元損失。

【第17項】

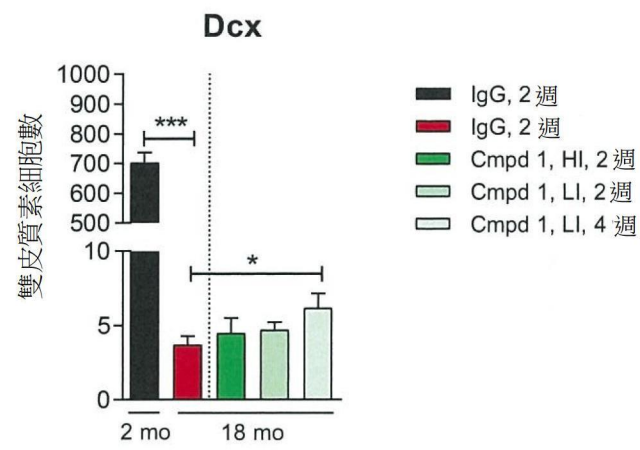
如請求項1之用途，其中該藥劑係用於經由全身性給藥以治療與老化相關的記憶損傷。

【第18項】

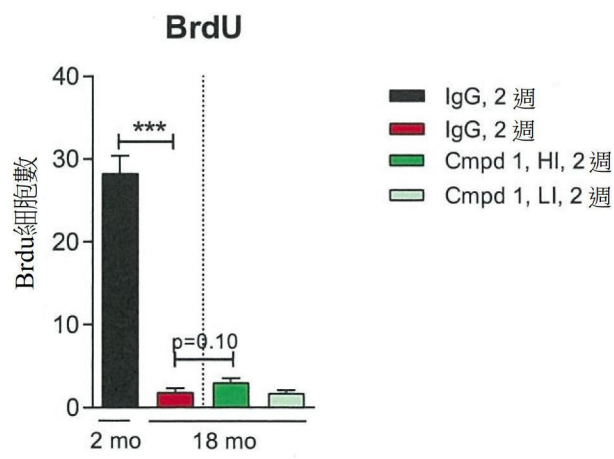
如請求項1之用途，其中該藥劑係用於經由全身性給藥以治療該與老化相關的運動協調損失。

【發明圖式】

A

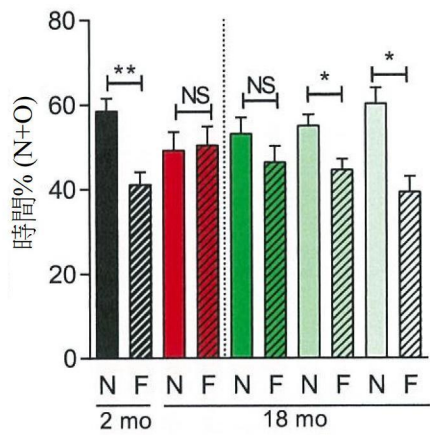


B

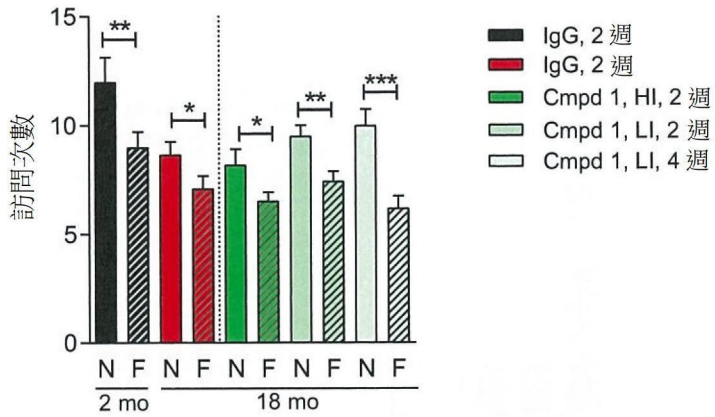


【圖1】

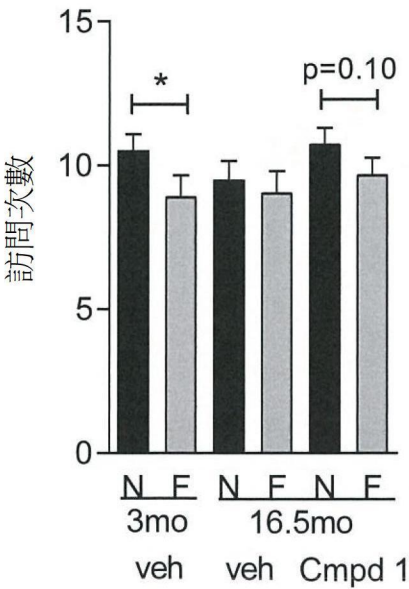
A



B

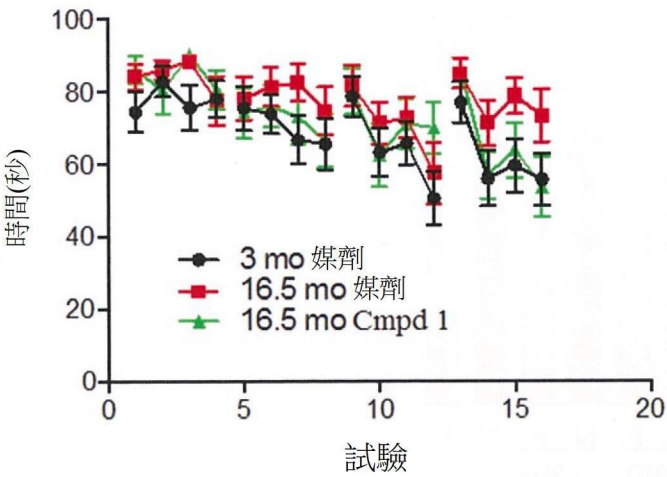


【圖2】

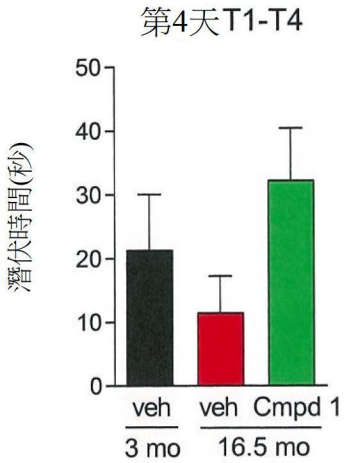


【圖3】

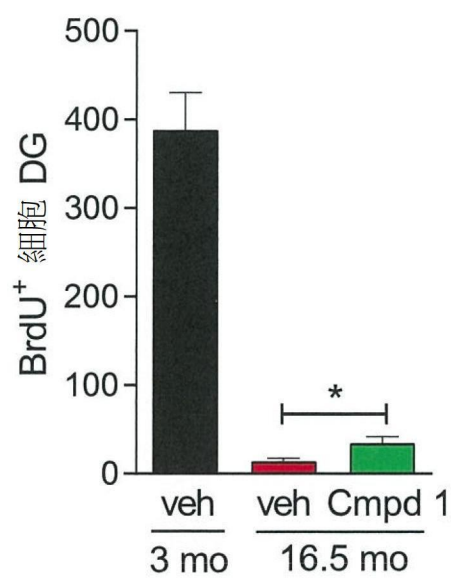
A



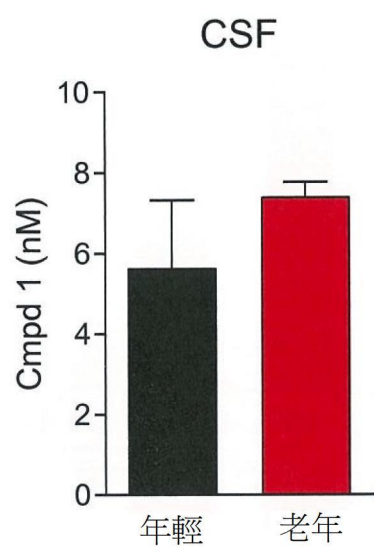
B



【圖4】



【圖5】

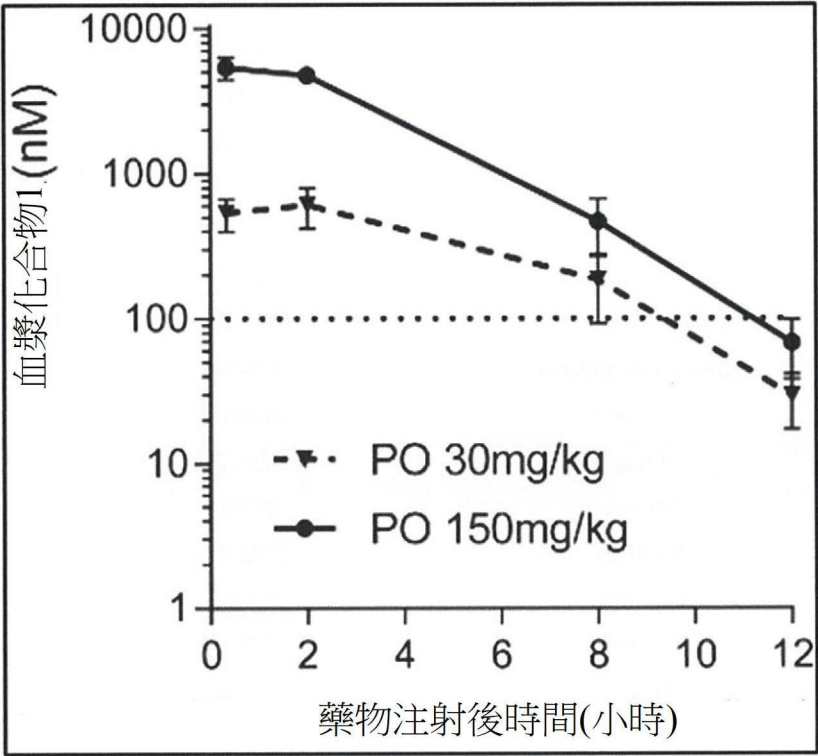


【圖6】

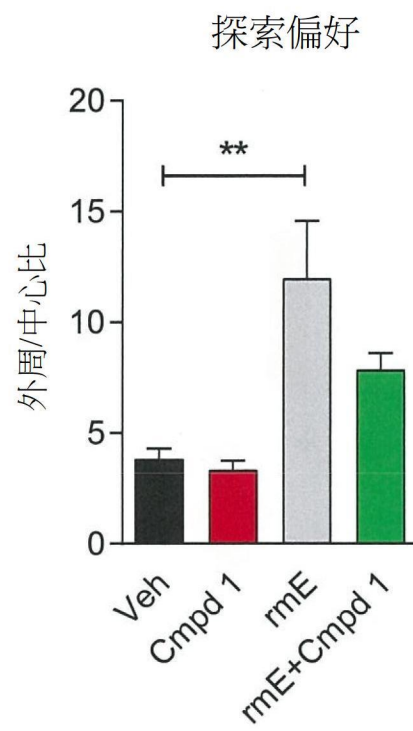
組織	AUC _(0-168h) (nmol* ^h /kg)
藉由QWBA所測定之數據	
腎上腺	34128
血液	17120
骨髓	22590
腦	<LOQ
附睪	105032
脂肪(棕色)	73689
脂肪(白色)	67348
哈得氏腺	562921
腎臟(皮質)	110093
腎臟(髓質)	81568
肝	282564
肺	22893
肌肉	8028
垂體	28023
胰臟	70076
前列腺	8758
脾	20446
唾液腺	54131
皮膚	11086
脊髓	<LOQ
睪丸	15715
甲狀腺	44579
胸腺	15201
葡萄膜	2040984
藉由LSC所測定之數據	
血液	11462
血漿	11699
眼	722613

LOQ = 低於量化極限

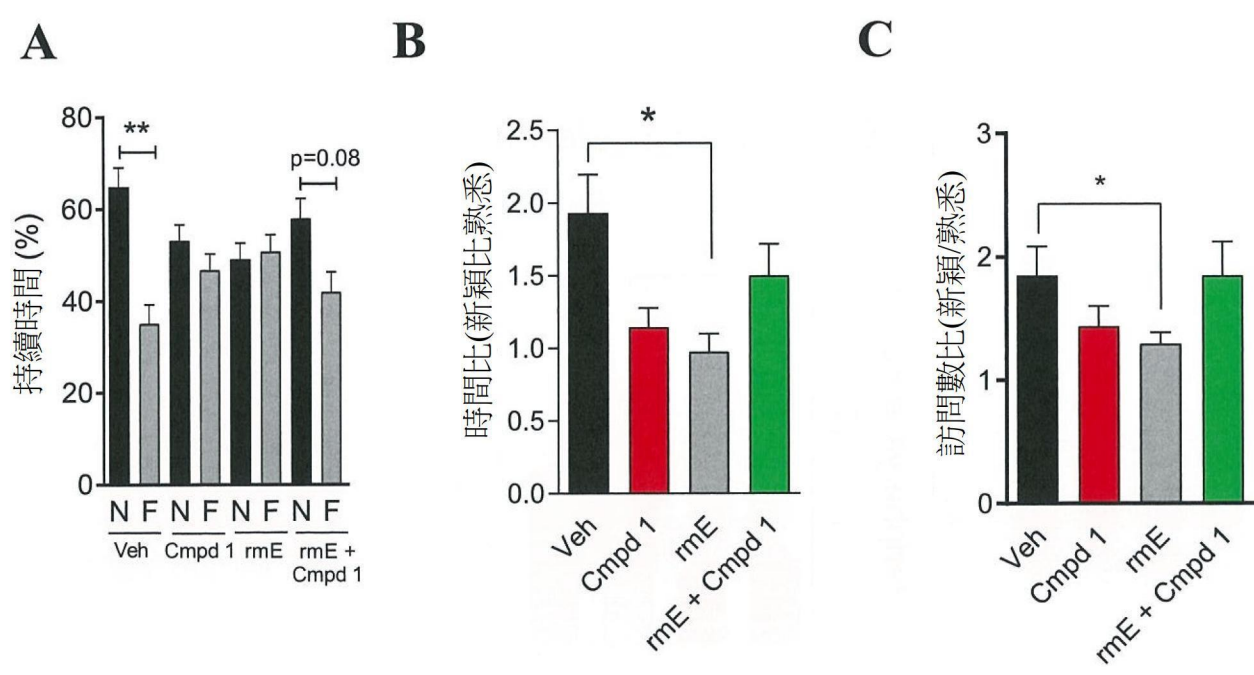
【圖7】



【圖8】

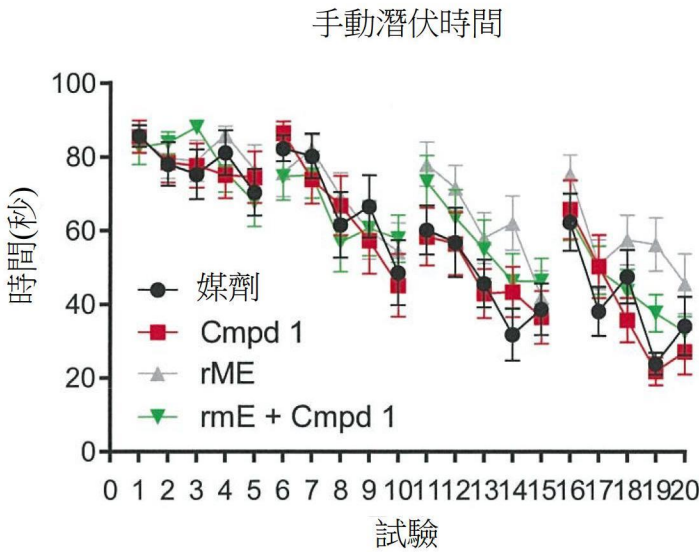


【圖9】

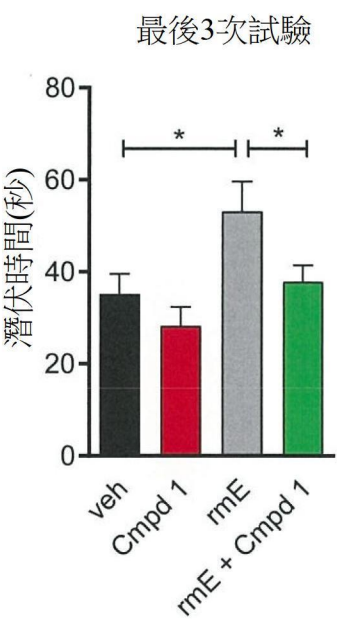


【圖10】

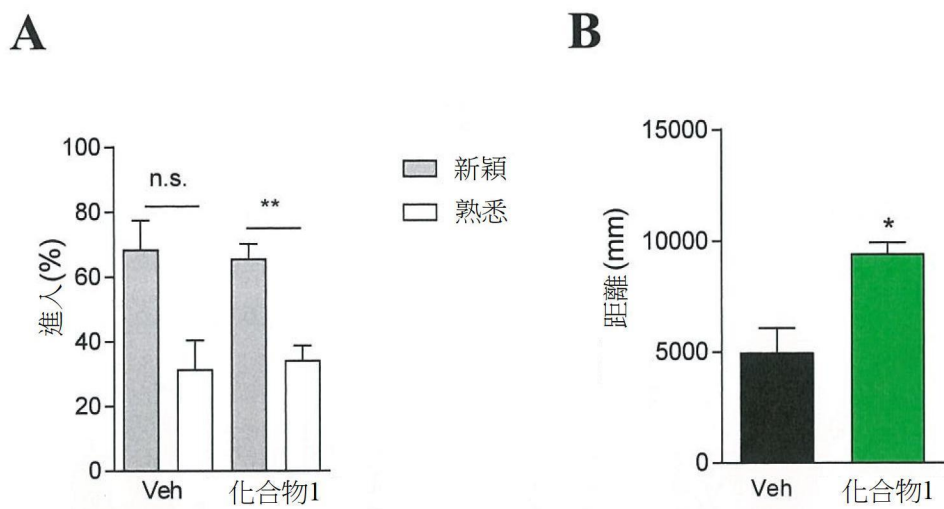
A



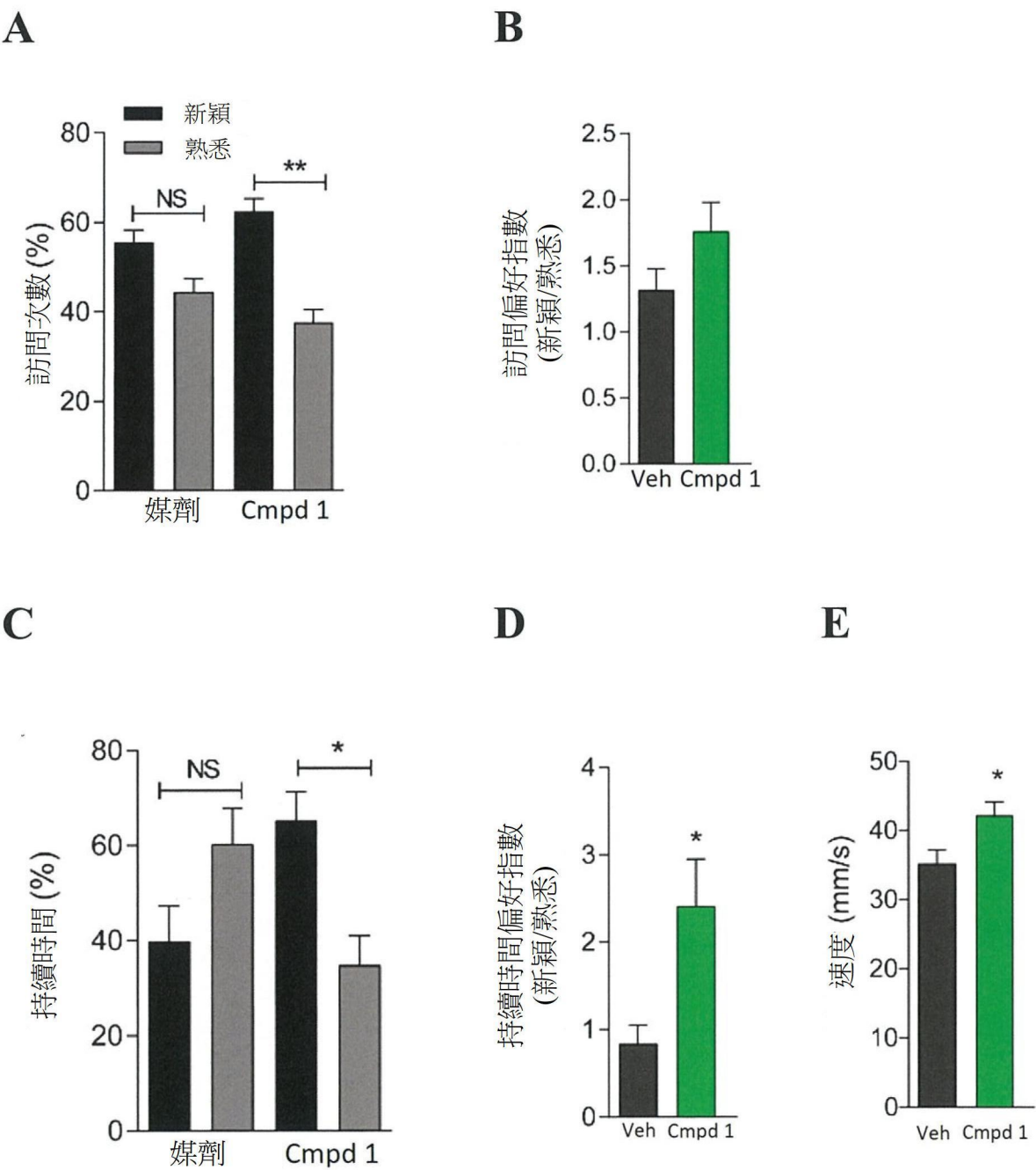
B



【圖11】

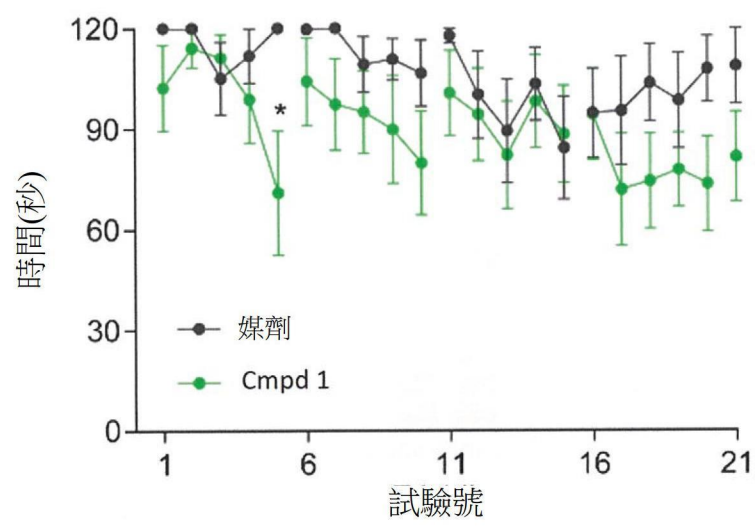


【圖12】

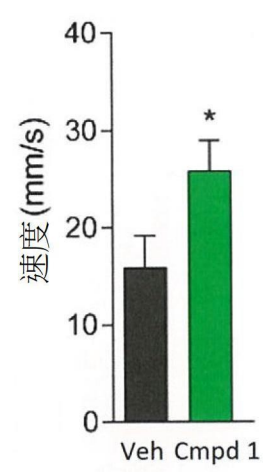


【圖13】

A

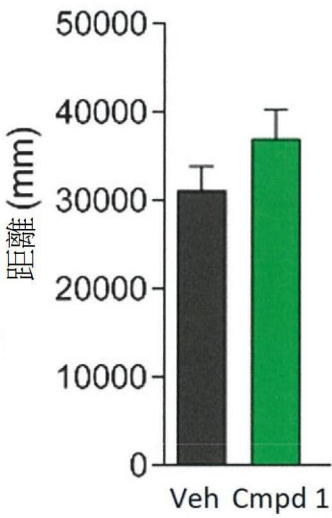


B

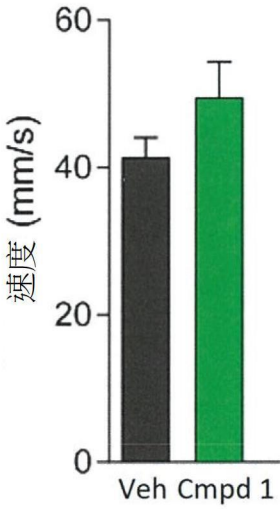


【圖14】

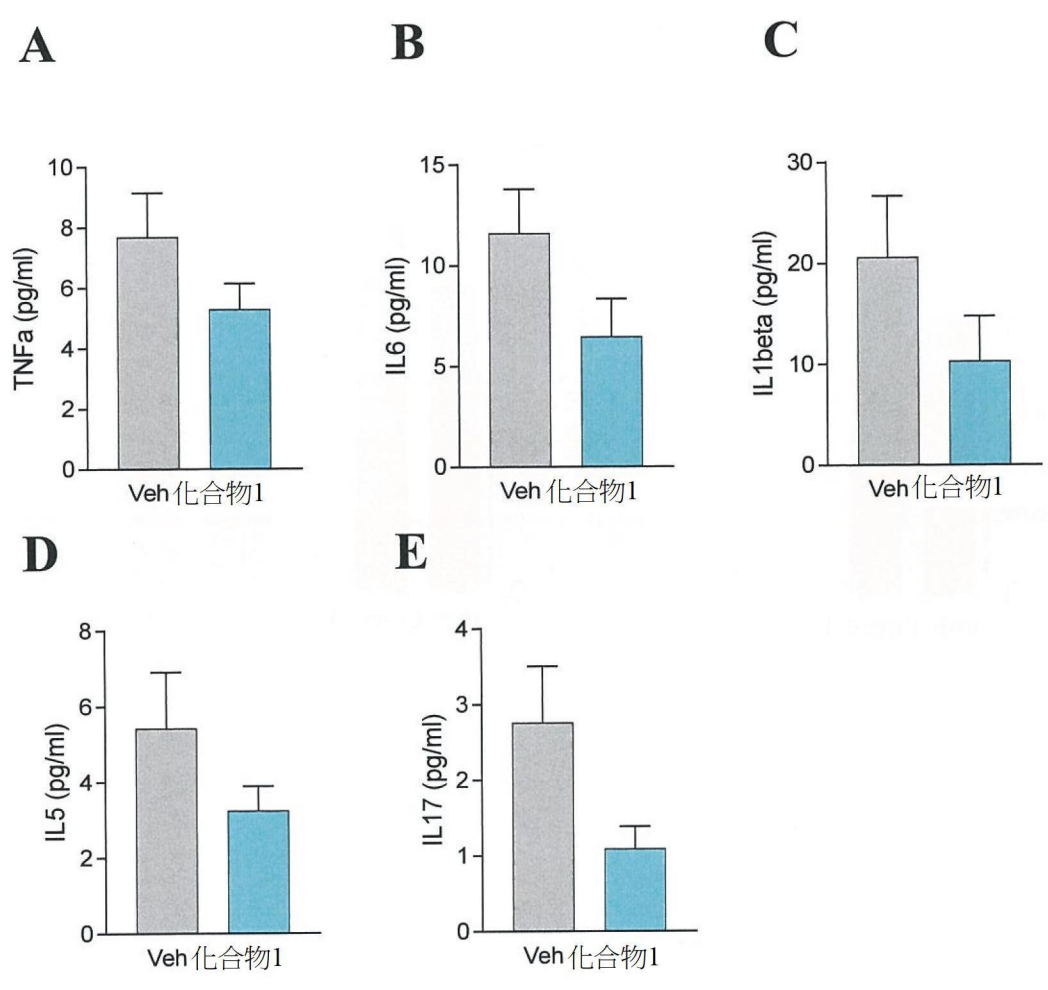
A



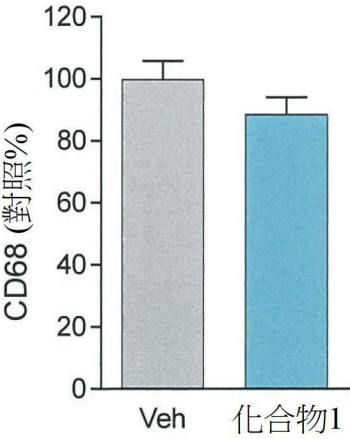
B



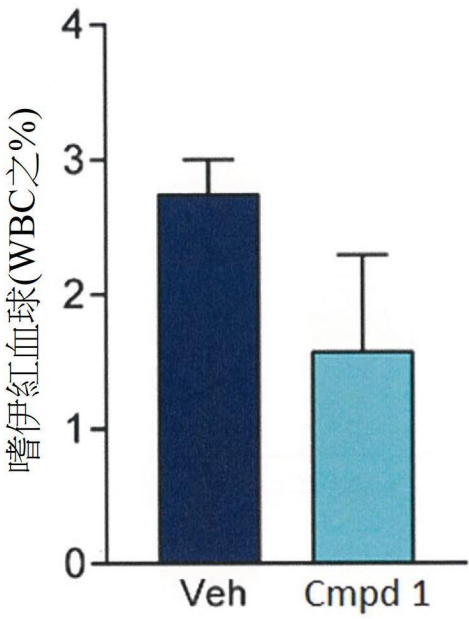
【圖15】



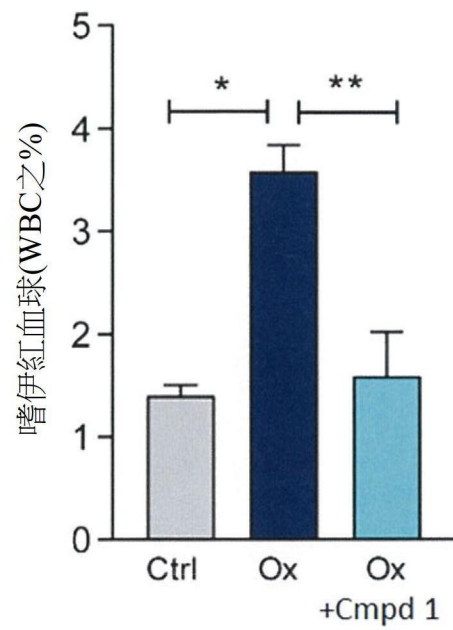
【圖16】



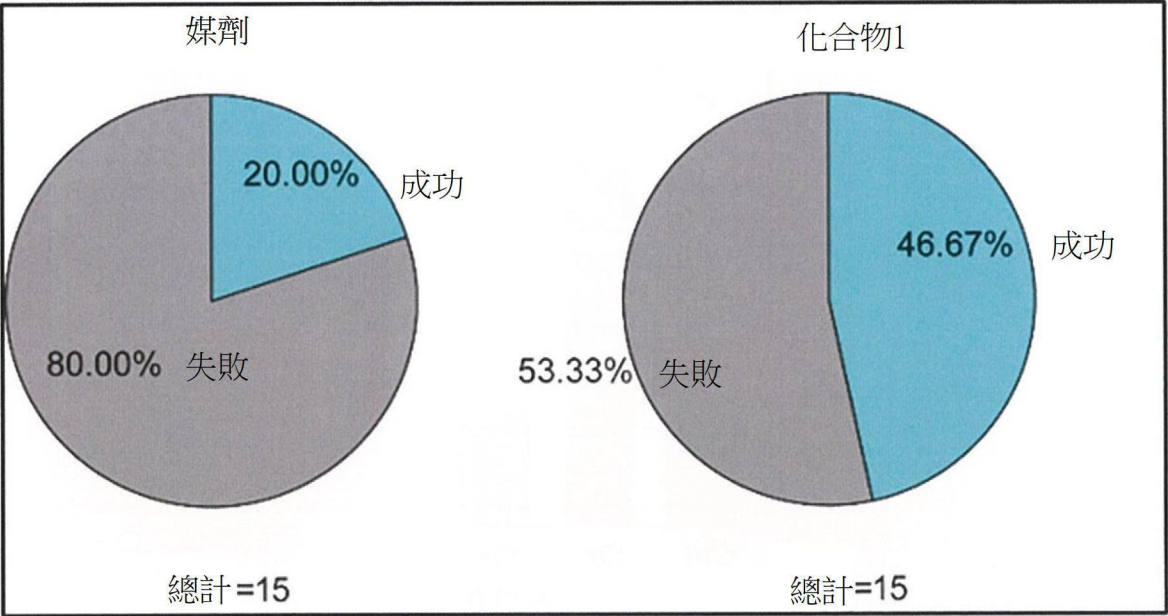
【圖17】



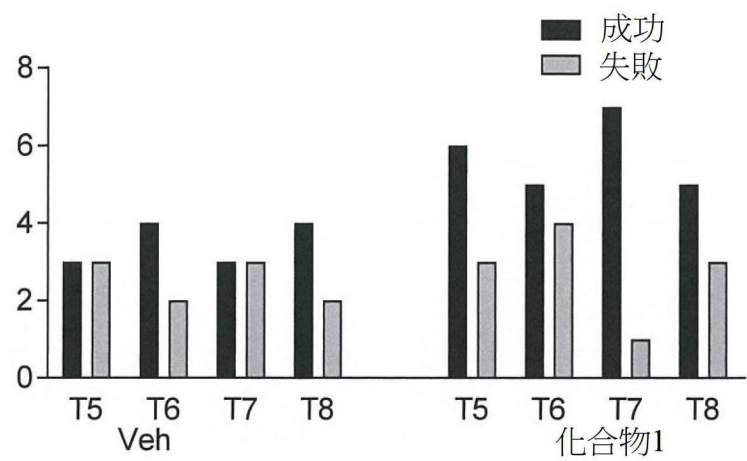
【圖18】



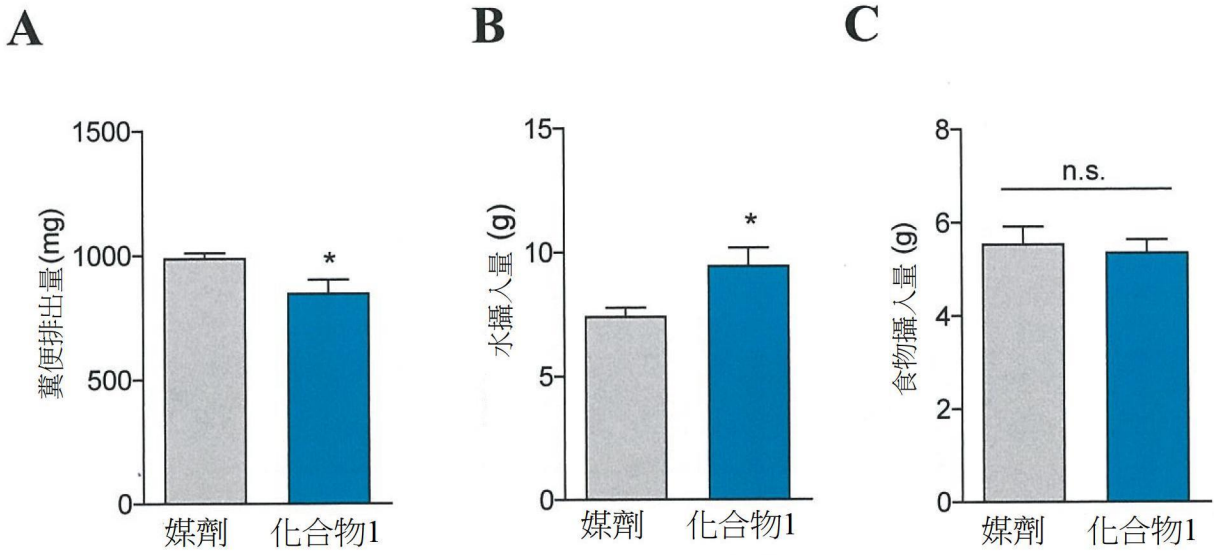
【圖19】



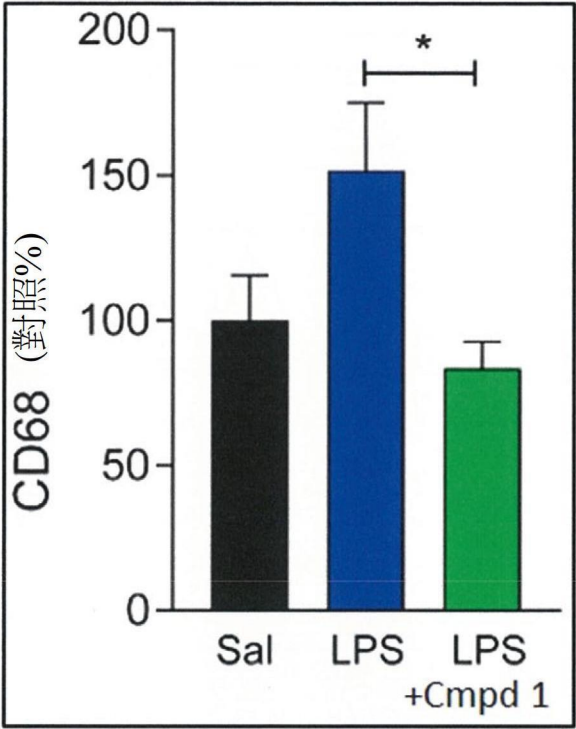
【圖20】



【圖21】

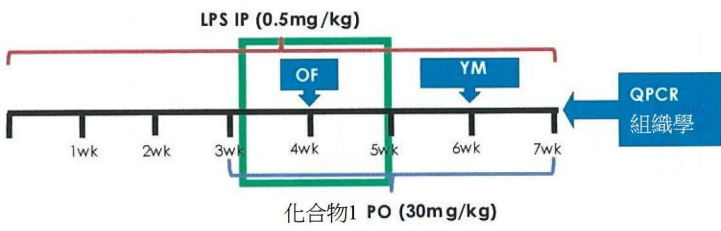


【圖22】

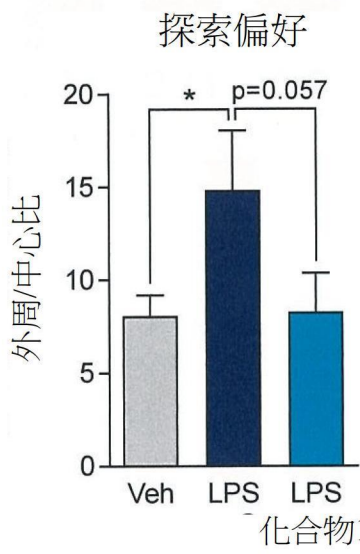


【圖23】

A

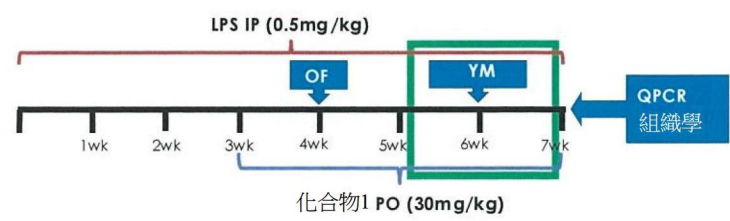


B



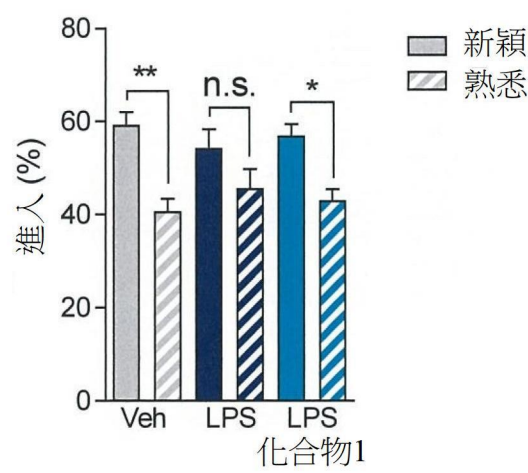
【圖24】

A



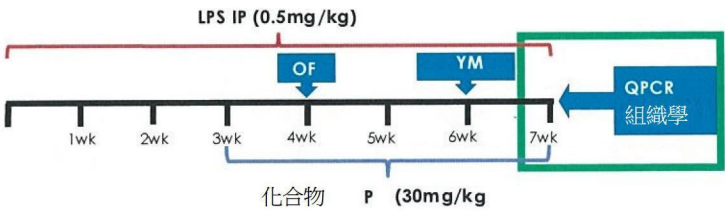
B

Y形迷宮

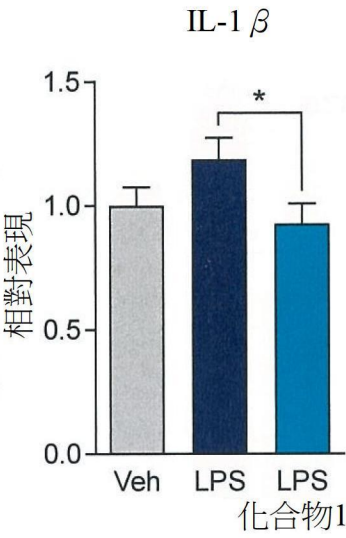


【圖25】

A

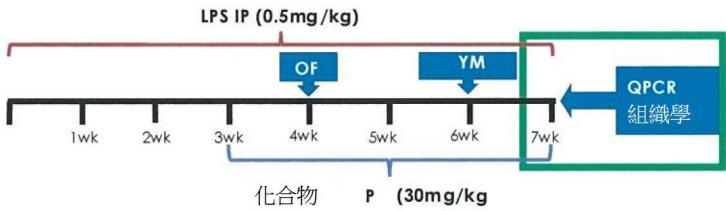


B

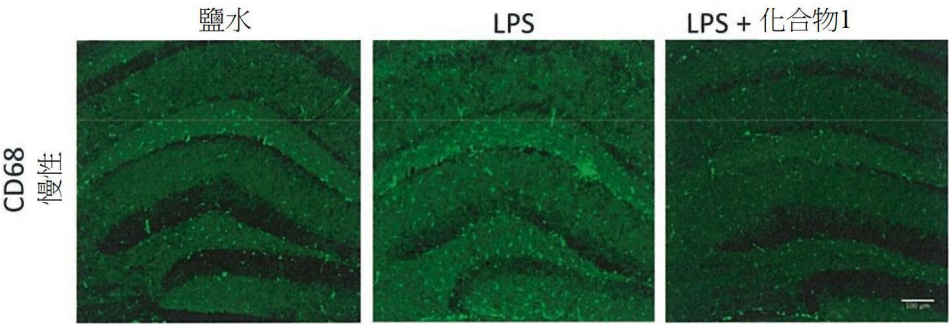


【圖26】

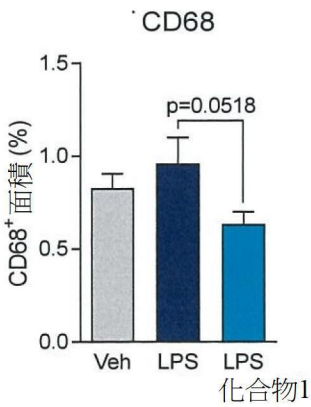
A



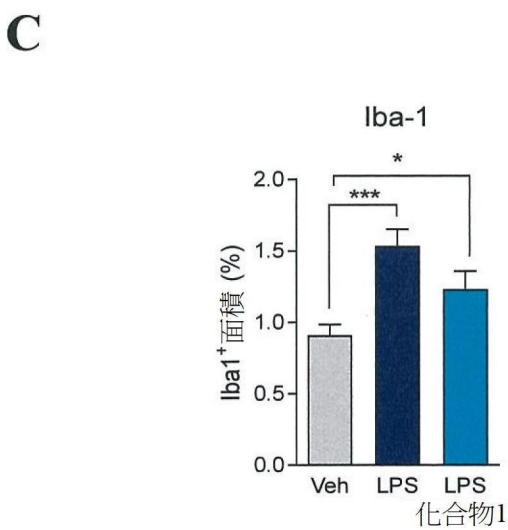
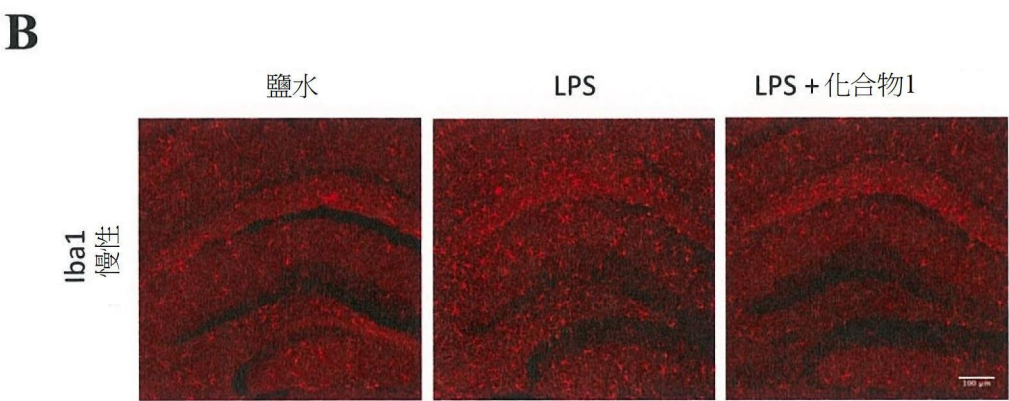
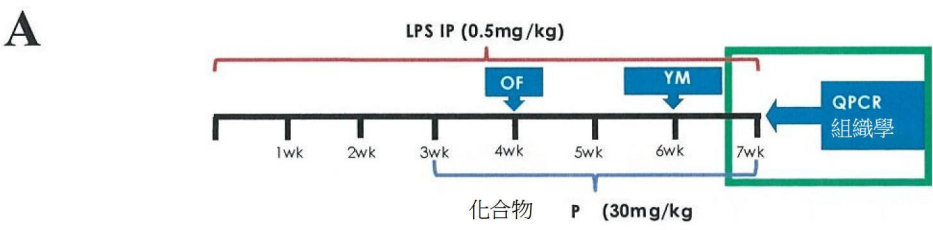
B



C

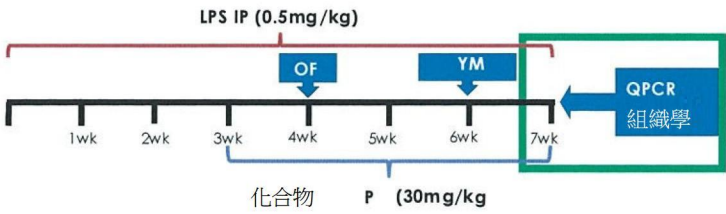


【圖27】

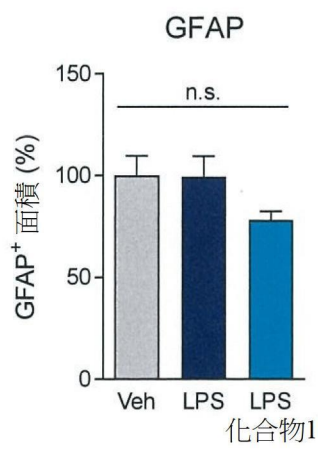


【圖28】

A

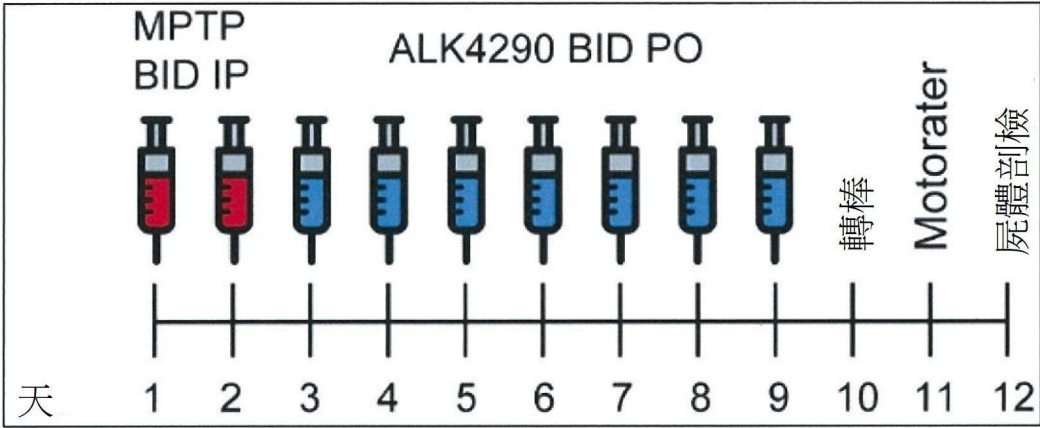


B



【圖29】

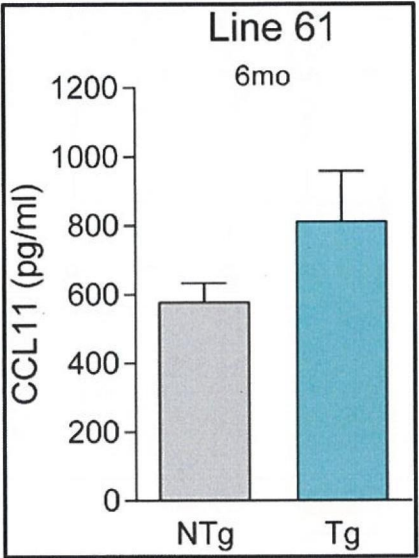
A



B

結果量測	檢定法
運動功能(粗略)	轉棒
運動功能(精細)	Motorater
轉運蛋白水平(DA、DOPAC、HVA)，紋狀體	HPLC
TH陽性細胞，黑質	IHC, 立體測量學
CD4+及CD8+ T細胞浸潤，黑質	IHC
嗜伊紅血球浸潤，黑質	IHC
CD68+及GFAP+神經膠樣變性，黑質	IHC
細胞介素及趨化介素水平，血漿	Luminex
嗜伊紅血球計數，血液	FACS

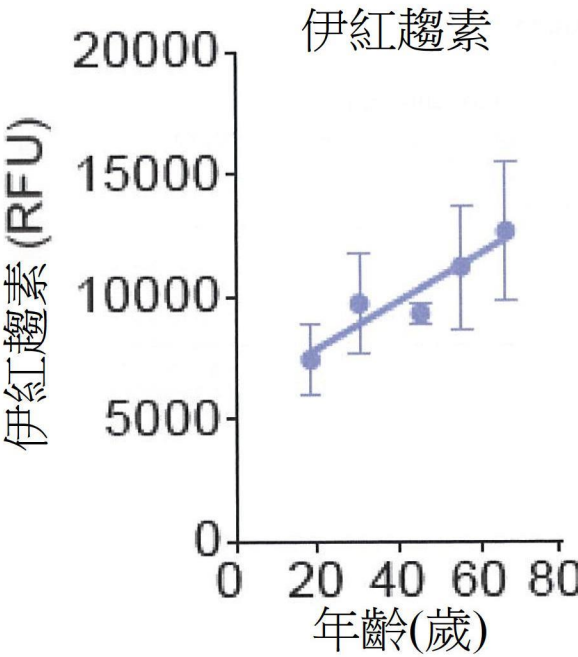
【圖30】



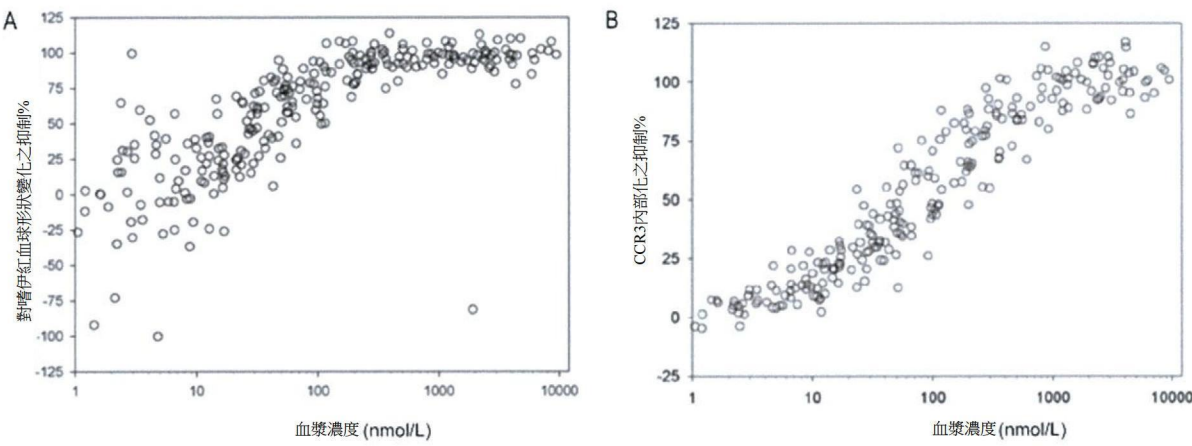
【圖31】

結果量測	檢定法
運動功能(粗略)	Rotarod
運動功能(精細)	咬麵條
運動功能(強度)	吊索
運動功能(粗略)	走梁
運動功能(ADL)	築巢
CD4+及CD8+ T細胞浸潤，黑質	IHC
嗜伊紅血球浸潤，黑質	IHC
CD68+及GFAP+神經膠樣變性，黑質	IHC
突觸核蛋白水平，紋狀體及海馬體	IHC
細胞激素及趨化介素水平，黑質	Luminex
細胞激素及趨化介素水平，血漿	Luminex
嗜伊紅血球計數，血液	FACS

【圖32】



【圖33】



【圖34】