I865485

(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 I865485 B**

(45)公告日： 中華民國 113 (2024) 年 12 月 11 日

(21)申請案號：109103397 (22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 02 月 04 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/439 (2006.01)* *A61P17/00 (2006.01)*

(30)優先權：2019/02/04 美國 62/800,996

2019/05/22 美國 62/851,433

2019/08/30 美國 62/894,167

2019/11/19 美國 62/937,618

2020/01/17 美國 62/962,647

(71)申請人：美商健臻公司 (美國) GENZYME CORPORATION (US)
美國

(72)發明人：克勞馥 奈傑爾 CRAWFORD, NIGEL PATRICK SOMERVILLE (US)；費雪 泰雅 FISCHER, TANYA ZAREMBA (US)

(74)代理人：陳彥希；何愛文

(56)參考文獻：

TW I546301B

期刊 MEHTA et al. Fabry disease: a review of current management strategies 2. An International Journal of Medicine 103(9) 2010 641-659

審查人員：周浩宇

申請專利範圍項數：21 項 圖式數：0 共 118 頁

(54)名稱

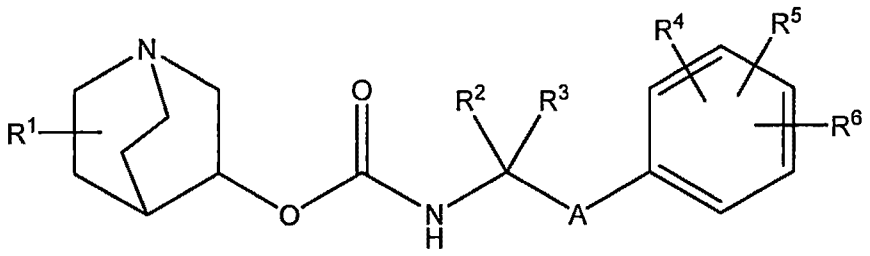
用於治療溶體儲積症相關的症狀和病症之方法（一）

(57)摘要

本揭示文係關於使用式(I)之喹啶(quinuclidine)化合物，視需要與酵素替代治療組合，供治療或防止與溶體儲積症相關的特定症狀和病症之方法。此係包括在具有例如法布瑞氏症(Fabry disease)之病患中的疼痛例如腹痛，和皮膚病症例如血管角化瘤。亦揭示用於該等方法之包括喹啶化合物的醫藥組成物。

This disclosure to methods for treating or preventing particular symptoms and disorders which are associated with lysosomal storage diseases using quinuclidine compounds of formula (I), optionally in combination with enzyme replacement therapy. This includes pain, such as abdominal pain, and dermatological disorders, such as angiokeratoma, in a patient having a disease such as Fabry disease. Also disclosed is a pharmaceutical composition comprising a quinuclidine compound for use in said methods.

特徵化學式：



(I)

公告本

I865485

【發明摘要】

【中文發明名稱】 用於治療溶體儲積症相關的症狀和病症之方法(一)

【英文發明名稱】 METHODS FOR TREATING SYMPTOMS AND DISORDERS ASSOCIATED WITH LYSOSOMAL STORAGE DISEASES

【中文】

本揭示文係關於使用式(I)之喔啶(quinuclidine)化合物，視需要與酵素替代治療組合，供治療或防止與溶體儲積症相關的特定症狀和病症之方法。此係包括在具有例如法布瑞氏症(Fabry disease)之病患中的疼痛例如腹痛，和皮膚病症例如血管角化瘤。亦揭示用於該等方法之包括喔啶化合物的醫藥組成物。

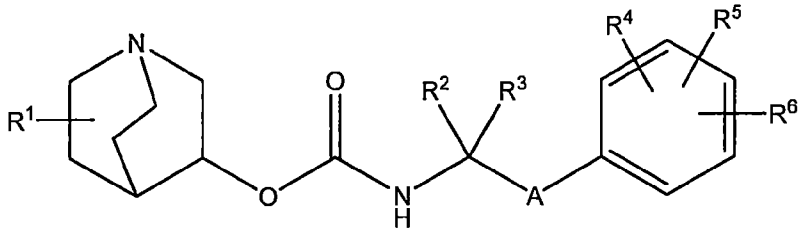
【英文】

This disclosure to methods for treating or preventing particular symptoms and disorders which are associated with lysosomal storage diseases using quinuclidine compounds of formula (I), optionally in combination with enzyme replacement therapy. This includes pain, such as abdominal pain, and dermatological disorders, such as angiokeratoma, in a patient having a disease such as Fabry disease. Also disclosed is a pharmaceutical composition comprising a quinuclidine compound for use in said methods.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】 用於治療溶體儲積症相關的症狀和病症之方法(一)

【英文發明名稱】 METHODS FOR TREATING SYMPTOMS AND DISORDERS ASSOCIATED WITH LYSOSOMAL STORAGE DISEASES

【技術領域】

相關申請案之交互參照

【0001】 本申請案為一國際申請案，其係聲請2019年2月4日申請之案號62/800,996號，2019年3月22日申請之案號62/851,433，2019年8月30日申請之案號62/894,167，2019年11月19日申請之案號62/937,618，2020年1月17日申請之案號62/962,647的美國臨時申請案之優先權和利益，其各自的內容係以全文引用的方式併入本文中。

【0002】 本發明係關於使用式(I)之喹啶(quinuclidine)化合物，視需要與酵素替代治療組合，供治療或防止與溶體儲積症相關的特定症狀和病症之方法。亦包括具有例如法布瑞氏症(Fabry disease)之病患中的疼痛例如腹痛，和皮膚病症例如血管角化瘤。

【先前技術】

溶體儲積症

【0003】 溶體儲積症(LSD)為一群約 50 種罕見遺傳代謝疾病，是由於溶體功能的缺陷所造成。一般而言，患有 LSD 的病患因負責代謝基質的酵素缺乏或缺陷，或由於供適當酵素運作所需的酵素活化因子缺乏，而在溶體中累積有害

量的物質(亦即物質儲積)。大多數的 LSD 係由於單一酵素缺陷或缺乏所造成，通常為涉及脂質或醣蛋白代謝的酵素。一些較常見的LSD包括高雪氏症(Gaucher disease)、法布瑞氏症和尼曼匹克症(C 型)(Niemann-Pick disease, type C)。高雪氏症、法布瑞氏症和尼曼匹克症為鞘髓磷脂儲積症之實例。這些疾病各自係與一群直接或間接由潛在的遺傳缺陷所造成之症狀有關。因此，能否有效地以不同治療方法來治療與這些有關的症狀或病症，常常難以預測。常見的跨越數種 LSD 之症狀包括瞬眼移動、認知功能不全和步態障礙，例如共濟失調(ataxia)之改變。這些症狀在高雪氏症(第 3 型)和尼曼匹克症(C 型)中特別常見。

法布瑞氏症和皮膚病症

【0004】 法布瑞氏症係由於酵素 α-半乳糖苷酶缺陷，使得醯基鞘氨醇三己糖(globotriaosylceramide)(GL-3，亦稱為Gb3)堆積所造成。GL-3 係堆積在血漿、組織和某些器官中。此疾病係由 X-性聯隱性遺傳突變所造成，因此男性可能具有嚴重的症狀，而女性罹病範圍可能從無症狀至輕微或嚴重。一種常見的法布瑞氏症的症狀為全身疼痛或局部疼痛。週邊神經病變，明顯的腎併發症亦為常見的，包括慢性腎疾病和腎衰竭。神經鞘脂質堆積在心肌中可能造成心臟肥大或限制型心肌病，以及心律異常，例如心搏過速和心動過緩(包括心臟傳導完全阻斷)。牽連皮膚的包括形成血管角化瘤(小的，無痛丘疹)，及牽連眼睛的可包括角膜(渦狀角膜病變)和結膜及視網膜血管異常和白內障。

【0005】 GL-3 堆積在皮膚和軟組織造成法布瑞氏症最早症狀，包括皮膚病灶(例如血管角化瘤)、肢端感覺異常和少汗症。參見 Lidove, O. et al., *Dermatological and Soft-Tissue Manifestations of Fabry Disease: Characteristics and Response to Enzyme Replacement Therapy*, Chap. 24 in FABRY DISEASE: PERSPECTIVES FROM 5 YEARS OF FOS (Mehta, A. et al. eds., Oxford PharmaGenesis

2006)，可經由線上國家醫學圖書館 NCBI Bookshelf 取得。這些症狀通常係始於孩童時期，多年之後發生嚴重器官損傷，其為此疾病晚期特徵。皮膚包括數層：表皮、真皮和皮下組織，其各自具有許多的細胞類型。法布瑞氏症主要係影響內皮血管。在淺真皮層的內皮細胞，恰好在無血管表皮的下方，為此疾病的主要目標。亦會侵襲在神經束膜的神經滋養管內皮細胞。此外，GL-3 可能堆積在血管週邊細胞、外分泌腺細胞和皮膚纖維母細胞的溶體中。

【0006】 血管角化瘤為良性的血管皮膚病灶，其特徵為上真皮中擴張的血管增生。其係發生在 GL-3 堆積於真皮內皮細胞時導致血管凸起及血管壁封閉不全，接著續發性擴張。這些為在患有法布瑞氏症病患中發現的主要皮膚病灶且可能開始出現在 5 歲至 15 歲之間的孩童(平均年齡 13.5 歲)。其係出現在 83%的男性和 80%的女性之法布瑞氏症患者中。血管角化瘤隨著年齡蔓延，開始在嘴唇、手和腳趾上浮現。其可能為分開或叢集並以帶有平滑表皮表面之小的紅至黑色丘疹出現。當疾病惡化時，病灶變大，達到直徑 10 mm，並變成具有疣狀表面之深紅色至黑色。電子顯微鏡研究顯示在血管內皮細胞、血管周邊細胞、外分泌腺細胞、皮膚纖維母細胞和神經束膜中有電子密集的溶體包涵物。

【0007】 除了血管角化瘤，法布瑞氏症亦與特異性多發性神經病變和汗腺浸潤有關，通常造成法布瑞氏症的出汗異常。經典的症狀為少汗症(出汗減少)和無汗症(缺汗)。這些症狀可能對於生活品質有顯著的影響，造成發熱，以及熱和運動的不耐受性。少汗症藉由讓患者不耐受熱和運動而易有肢端感覺異常的傾向。淚腺減少眼淚產生和減低的唾液產生可能與法布瑞氏症患者的少汗症有關。

【0008】 多汗症在法布瑞氏症患者中比少汗更罕見，且似乎在女性中比男性較常見。其可能是多汗症為一種發生在法布瑞氏症中週邊神病變的表現。當

皮膚和黏液腺受侵襲時，可能必須限制病患在溫熱環境的時間和進行體力活動的時間。

【0009】 在患有法布瑞氏症的病患中，淋巴水腫似乎與淋巴管中醣脂質的堆積有關。在缺乏治療下，法布瑞氏症的淋巴水腫可能併發丹毒，具有全身性感染的風險。導致淋巴水腫之嚴重的淋巴微血管病變，在法布瑞氏症患者中已有描述。然而，一項研究顯示，發生在男性和女性法布瑞氏症病患之皮膚初始淋巴管中的嚴重結構和功能改變，與是否有出現淋巴水腫無關。

【0010】 肢端感覺異常亦為法布瑞氏症最早的症狀之一。其被認為是由於週邊神經缺血，其次內皮神經束模細胞異常所致，且特徵為手和腳刺痛、長期性灼痛或悶痛。可能發生持續數分鐘至數天之失能性疼痛的急性發作。這些可能自發性發生但亦可能由熱、疾病、壓力或運動所引發。疲勞、輕度發燒和關節痛可能與這些急性疼痛危機有關。

法布瑞氏症和疼痛

【0011】 就病患從事日常生或的正常活動的能力而言，疼痛為法布瑞氏症中一種使人衰弱的症狀。法布瑞氏症常見的症狀為全身疼痛、局限於四肢的疼痛或腸胃疼痛(例如腹痛)，其被認為是由於週邊神經末端損傷及/或由於脂質堆積在微血管系統造成疼痛的血流阻塞。

【0012】 酵素替代治療(ERT)為目前在美國僅有核准以半合成酵素agalsidase β (α-半乳糖苷酶)用於法布瑞氏症的治療之一。另外的酵素 agalsidase α在歐洲已核准，但美國則尚為批准。在歐洲，小分子 α-半乳糖苷酶抑制劑米加司他(migalastat)[1-脫氧半乳糖野生黴素(1-deoxygalactonojirimycin)]亦核准用於治療法布瑞氏症病患的亞群。在某些病患中，α-半乳糖苷酶的缺陷係由於蛋白錯誤摺疊所致，而非胺基酸序列的錯誤。對於此類的病患，已發現米加司他係與

錯誤摺疊的蛋白結合並使其重定向正確的構型-但僅錯誤摺疊之類的錯誤能接受此項矯正。

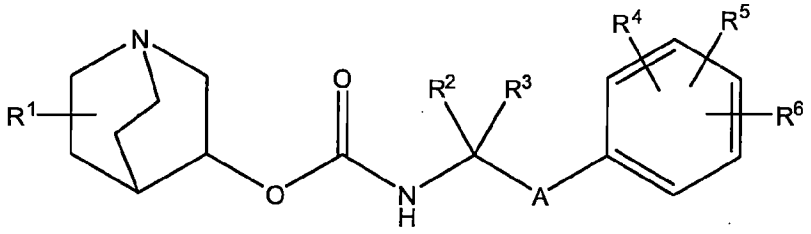
【0013】 ERT 因此仍為法布瑞氏症治療的主流。ERT 在減輕與法布瑞氏症有關的疼痛上並非具有高效，且鎮痛劑、抗痙攣劑和非類固醇類消炎藥的額外治療通常為必須。因此，對於同時有效管理法布瑞氏症的疼痛之法布瑞氏症治療仍有明顯未滿足需求。

【0014】 文中所述的喔啶化合物具有作為酵素葡萄糖神經醯胺合成酶(GCS)之抑制劑的活性。這些化合物已揭示一般可用於治療溶體儲積症，例如法布瑞氏症、高雪氏症和尼曼匹克症。參見，例如 WO 2012/129084 和 U.S. 2016/0361301。

【0015】 在本項技術中對於開發有效用於減輕或管理與法布瑞氏症有關的疼痛及皮膚病症之治療劑有實際需求。

【發明內容】

【0016】 本發明係關於根據式(I)之喔啶化合物(化合物 I)，



(I)

或其醫藥上可接受鹽或前藥，其中：

R^1 係選自氫、鹵素(例如，氟)、氰基、硝基、羥基、硫基、胺基、C_{1-6}-烷基(例如，甲基或乙基)、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{1-6}-烷氧基、C_{2-6}-烯氧基和 C_{2-6}-炔氧基，

其中該烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基或炔氧基視需要係經一或多個(例如，1、2或3個)選自鹵素、氰基、硝基、羥基、硫基或胺基之基團取代；

R^2和R^3獨立地係選自C_{1-3}-烷基，其視需要經一或多個(例如，1、2或3個)鹵素取代，或R^2和R^3共同形成一環丙基或環丁基基團，視需要係經一或多個(例如，1或2個)鹵素取代；

R^4、R^5和R^6各自獨立地係選自氫、鹵素、硝基、羥基、硫基、胺基、C_{1-6}-烷基和C_{1-6}-烷氧基，其中該烷基或烷氧基視需要係經一或多個(例如，1、2或3個)選自鹵素、羥基、氰基和C_{1-6}-烷氧基之基團取代；及

A為5-或6-員芳基或雜芳基基團，視需要係經1、2或3個獨立選自鹵素、羥基、硫基、胺基、硝基、C_{1-6}烷氧基或C_{1-6}烷基之基團取代。

【0017】 在第一方面，本申請案係於有此需要的對象中提供用於治療或防止疼痛，包括神經病變疼痛、腸胃疼痛(例如，腹痛)和周邊神經病變之方法，該方法包括投予該對象一有效量之如文中所述的嘧啶化合物，例如，根據式I之化合物。

【0018】 在另外的方面，本申請案進一步係提供文中所述之嘧啶化合物用於治療或防止疼痛，包括包括神經病變疼痛、腸胃疼痛(例如，腹痛)和周邊神經病變和皮膚病症(例如，血管角化瘤、肢端感覺異常、少汗症、無汗症、多汗症、淋巴水腫、及肢端感覺異常)之用途。在某些具體實例中，在任何此等方面中，有此需要的對象為具有法布瑞氏症、高雪氏症例如第3型或尼曼匹克症C型之對象。

【0019】 文中所揭示的化合物、組成物和方法之另外的特質和利益從下列詳細說明(實施方式)將顯而易見。

【實施方式】

【0020】 雖然現在將參照製備和流程描述本發明之特定具體實例，但應了解，此等實施例只是舉例且僅為許多可代表本揭示文原理之應用的可能特定具體實例的小部份說明。受益於本揭示文，對於熟習之本項技術者，各種變化和修改應為明顯的且係視為在進一步於所附之申請專利範圍定義的本揭示文之精神和範圍內。

定義

【0021】 除非另有定義，否則文中所用的所有的技術和科學術語係具有與本揭示文所屬技術中之一般技術者一般理解的意義。雖然任何類似或等同文中所述之方法和物質可用於施行或試驗本發明，但示例的方法、裝置和材料為現在所述。文中所引述之所有技術和專利公開案係以全文引用的方式併入本文中。在文中不應解釋為承認本發明無權先於此等憑藉先前發明之揭示。

【0022】 除非另有指出，否則本揭示文之施行將應用習用的組織培養、免疫學、分子生物學、微生物學、細胞生物學和重組 DNA 之技術，其係在本項技術之技術中。

【0023】 所有的數字標號例如 pH、溫度、時間、濃度、分子量，包括範圍，為大約值，若適當，其變化(+)或(-)為 0.1 或 1.0 之增加量。應了解，雖然並不一定明確地陳述所有數字標號，其係以術語「大約」處理。亦應了解，雖然並不一定明確地陳述，但文中所述的試劑僅為示例且彼等之同等物已為本項技術所知。

【0024】 如文中所用，術語「視需要經取代」係指相當於「非取代」和「經...取代」之詞語。

【0025】 如文中所用，詞語「在治療或防止的方法中」(例如在「治療或防止疼痛的方法中」詞語中)係指相當於「在..治療或防止中」(例如在「疼痛的

治療或防止中」詞語中)。

【0026】 除非內容另有明確指出,否則如本說明書和申請專利範圍中所用,單數型「一」和「此」係包括多數型的參照物。例如,術語「一細胞」包括多數個細胞,包括其混合。除非有特別陳述或內文中為明顯的,否則如文中所用,術語「或」應理解為包括在內。術語「包括」用於文中係指「包括但不限於」之詞語,並可與其交換使用。

【0027】 如文中所用,術語「包括」希望係指包括所述元素之組成物和方法,但不排除其他。「基本上由...組成」當用於定義組成物和方法時,應指排除其他任何所述目的之組合的基本意義元素。因此,一基本上由文中所定義的元素所組成之組成物不應排除來自分離和純化法之微量汙染物及醫藥上可接受載劑,例如磷酸緩衝食鹽水、防腐劑及其類似物。「由...組成」應指排除多於其他成份的微量元素及用於投予本發明組成物之實質方法步驟或製造組成物或達到所欲結果之方法步驟。由各自這些過渡術語所定義的具體實例係在本發明之範圍內。文中術語「包括」之用法希望涵蓋「基本上由...組成」及「由...組成」。

【0028】 一「對象」、「個體」或「病患」在文中係交換使用且係指脊椎動物,例如哺乳動物。哺乳動物包括(但不限於)鼠科、大鼠、兔、猿猴、牛、羊、豬、犬類、貓類、農用動物、運動動物、寵物、馬、靈長類和人類。在一具體實例中,此哺乳動物包括馬、狗和貓。在某些具體實例中,此哺乳動物為人類,例如,患有特定疾病或病症,如高雪氏症(例如,GD-3)或尼曼匹克症 C 型的人類。

【0029】 「投予」在文中係定義為以一方式提供一藥劑或含有此藥劑之組成物給予一對象使得該藥劑在該對象體內的方法。此投予可藉由任何路徑,包括(不限於)口服、經皮(例如陰道、直腸、口腔黏膜),藉由注射(例如皮下、靜脈

內、腸道外、腹膜內、注入 CNS)或藉由吸入(例如經口或鼻部)。醫藥製備物當然係以適合各給藥路徑的形式來給予。

【0030】 「治療」疾病一般係包括：(1)抑制疾病，亦即遏止或降低疾病發生或其臨床症狀；及/或(2)減輕疾病，亦即使疾病或其臨床症狀消退。

【0031】 「防止」疾病一般係包括於可能易罹患此疾病但尚未經歷或出現此疾病症狀之患者中使得此疾病的臨床症狀不發生。

【0032】 術語「罹患」當其與術語「治療」有關時係指已診斷出患有此疾病之病患或個體。術語「罹患」當其與術語「防止」有關時係指易患有此疾病之病患或個體。病患亦可指因為其家族病史或因為有與此疾病相關的基因突變存在而處於疾病「罹患之風險」。處於疾病風險之病患係尚未發展出所有或某些疾病的特徵病理。

【0033】 「有效量」或「治療上有效量」為一足以產生有利的或所欲結果之量。一有效量可以一或多次投予、施用或劑量來給藥。此遞送係依照許多的變數而定，包括所使用的個別劑量單位之時間週期、治療劑的生物可利用性及給藥路徑等。請了解，就任何特定對象，特定的本發明治療劑之劑量係依照各種因素而定，包括，例如所用的特定化合物之活性、該對象的年齡、體重、一般健康狀況、性別和飲食、給藥時間、排泄率、藥物組合及所治療之特定病症的嚴重度及給藥形式。治療劑量一般可經滴定使安全性和效力最佳化。典型地，來自活體外及/或活體內試驗的劑量-效用關係最初可提供病患給藥之適當劑量的有用指南。一般而言，係希望投予一化合物之量其為有效達到相當於活體外發現的有效濃度之血清量。測定這些參數完全係在本項技術之技術中。這些考量，以及有效調配物和給藥程序已為本項技術所熟知且係描述於標準教科書中。與此定義一致，如文中所用，術語「治療上有效量」為在活體外、試管內或活

體內足以治療(例如改善)一或多項與文中所述的疾病或病症有關的症狀之量(例如，在任何方法 2 及其後的方法或方法 3 及其後的方法)。

【0034】 如文中所用，術語「醫藥上可接受賦形劑」係涵蓋任何標準的醫藥賦形劑，包括載劑例如磷酸緩衝食鹽水溶液、水，和乳液例如油/水或水/油乳液，及各種類型的濕化劑。醫藥組成物亦可包括安定劑和防腐劑。就載劑、安定劑和佐劑之實例請參見 Remington's Pharmaceutical Sciences (20th ed., Mack Publishing Co. 2000)。

【0035】 如文中所用，術語「前藥」係指母藥分子之藥理學衍生物，其在生物體內需要自發性或酵素性生物轉化，以釋放活性藥物。例如，前藥為文中所述的嗶啶化合物的變體或衍生物，其具有在特定代謝條件下可裂解的基團，當其裂解時，變成文中所述的嗶啶化合物，例如式 I 之化合物。此等前藥，當其於生理條件下經過溶劑分解或經過酵素降解時，在活體內則具有醫藥活性。文中之前藥化合物，依照在生物體內釋出活性藥物的生物轉化步驟次數以及存在前驅物形式的功能基數目，可稱為單前藥、雙前藥或三前藥等。前藥形式在哺乳動物體中通常係提供溶解度、組織相容性或延遲釋放之優點。

【0036】 在本項技術中一般已知的前藥包括熟知的酸衍生物，例如，舉例而言，藉由酸化合物與適合的醇反應所製備的酯類，藉由酸化合物與胺反應所製備的醯胺類，及鹼性基團反應而形成醯化的鹼衍生物等。其他的前藥衍生物可與文中所揭示的其他特質組合用以增進生物可利用率。就此，熟習本項技術者應了解，具有，例如游離胺基或羥基基團之當前所揭示的特定化合物可轉變成前藥。前藥包括具有一胺基酸殘基，或二或多個(例如二、三或四個)胺基酸殘基之多肽鏈的化合物，其係經由本文所揭示的化合物之胜肽鍵與游離的胺基、羥基或羧酸基團共價連接。胺基酸殘基包括通常以三個字母符號來標示之 20 種

天然生成的胺基酸且亦包括4-羥基脯胺酸、羥基離胺酸、鎖鏈素(demosine)、異鎖鏈素(isodemosine)、3-甲基組胺酸、正纈胺酸、β-丙胺酸、γ-胺基丁酸、瓜胺酸、高半胱胺酸、高絲胺酸、鳥胺酸和甲硫胺酸碸。前藥亦包括與任何文中所揭示的上述取代基共價鍵結之具有碳酸酯、胺甲酸酯、醯胺或烷基酯基團的化合物。

【0037】 如文中所用，術語「醫藥上可接受鹽」係指當前所揭示之化合物的醫藥上可接受酸加成鹽或醫藥上可接受鹼加成鹽，其可在無生成任何實質上不欲的生物效應或與其中可能含有的醫藥組成物之任何其他組份產生任何有害交互作用下給藥。

【0038】 如文中所用，術語「C_{1-6}-烷基」係指基本上由1至6個碳原子及對應數目之氫原子所組成的飽和直鏈或支鏈游離基。示例的 C_{1-6}-烷基基團包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基和異丁基。受益於本揭示文，其他的 C_{1-6}-烷基基團對熟習本項技術者為顯而易見的。術語「C_{1-3}-烷基」、「C_{1-4}-烷基」等係具有同等意義，亦即基本上由1至3個(或4個)碳原子及對應數目之氫原子所組成的飽和直鏈或支鏈游離基。

【0039】 如文中所用，術語「C_{2-6}-烯基」係指基本上由2至6個碳原子及對應數目之氫原子所組成的不飽和直鏈或支鏈游離基，該游離基係包括至少一個碳-碳雙鍵。示例的 C_{2-6}-烯基基團包括乙烯基、丙-1-烯基、丙-2-烯基、異丙烯基、丁-1-烯基、2-甲基-丙-1-烯基和 2-甲基-丙-2-烯基。受益於本揭示文，其他的 C_{2-6}-烯基基團對熟習本項技術者為顯而易見的。

【0040】 如文中所用，術語「C_{2-6}-炔基」係指基本上由2至6個碳原子及對應數目之氫原子所組成的不飽和直鏈或支鏈游離基，該游離基係包括至少一個碳-碳叁鍵。示例的 C_{2-6}-炔基基團包括乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基、丁-1-

炔基和 3-甲基-丁-1-炔基等。受益於本揭示文，其他的 C_{2-6}-炔基基團對熟習本項技術者為顯而易見的。

【0041】 如文中所用，術語「C_{1-6}-烷氧基」係指基本上由 1 至 6 個碳原子(及對應數目之氫原子)和一氧原子所組成的飽和直鏈或支鏈游離基。C_{1-6}-烷氧基基團係經由氧原子相連接。示例的 C_{1-6}-烷氧基基團包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基和異丁氧基。受益於本揭示文，其他的 C_{1-6}-烷氧基基團對熟習本項技術者為顯而易見的。術語「C_{1-3}-烷氧基」、「C_{1-4}-烷氧基」及其類似基團係具有同等意義，亦即基本上由 1 至 3 個(或 4 個)碳原子(及對應數目之氫原子)和一氧原子所組成的飽和直鏈或支鏈游離基，其中該基團係經由氧原子相連接。

【0042】 如文中所用，術語「C_{2-6}-烯氧基」係指基本上由 2 至 6 個碳原子(及對應數目之氫原子)和一氧原子所組成的不飽和直鏈或支鏈游離基，該游離基係包括至少一個碳-碳雙鍵。C_{2-6}-烯氧基基團係經由氧原子相連接。示例的 C_{2-6}-烯氧基基團有乙烯氧基；受益於本揭示文，其他的基團對熟習本項技術者為顯而易見的。

【0043】 如文中所用，術語「C_{2-6}-炔氧基」係指基本上由 2 至 6 個碳原子(及對應數目之氫原子)和一氧原子所組成的不飽和直鏈或支鏈游離基，該游離基係包括至少一個碳-碳叁鍵。C_{2-6}-烯氧基基團係經由氧原子相連接。示例的 C_{2-6}-炔氧基基團為乙炔氧基；受益於本揭示文，其他的基團對熟習本項技術者為顯而易見的。

【0044】 如文中所用，術語「雜芳基」係指具有 5 或 6 個原子(亦即環原子)其形成一個環之芳香游離基，其中 1 至 5 個環原子為碳而其餘的 1 至 5 個環原子(以及雜環原子)係獨立地由氮、硫和氧組成之群中選出。示例的 5-員雜芳基

基團包括呋喃基、噻吩基、噻唑基(例如噻唑-2-基)、吡唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、吡咯基、三唑基、咪唑基、噁二唑基及噻二唑基。示例的 6-員雜芳基基團包括吡啶基、嘧啶基、吡哄基、嗒哄基、1,2,4-三哄基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并異噁唑基和苯并咪唑基。受益於本揭示文，其他的雜芳基基團對熟習本項技術者為顯而易見的。一般而言，雜芳基基團典型地係經由碳原子與主結構相連接。然而，熟習本項技術者應能了解特定的其他原子，例如雜環原子可與主結構相連接。

【0045】 如文中所用，術語「芳基」係指具有 5 或 6 個原子(亦即環原子)其形成一個環之芳香游離基，其中所有的環原子為碳。一示例的芳基基團為苯基基團。

【0046】 如文中所用，術語「脂肪族」係指含有碳和氫原子，例如含有 1 至 9 個碳原之非芳香化合物子。脂肪族化合物可為直鏈或支鏈，可含有一或多個環結構，且可含有一或多個碳-碳雙鍵(其限制條件為該化合物不包含具有芳香特性之不飽和環結構)。示例的脂肪族化合物包括乙烷、丙烯、環丁烷和環己二烯。

【0047】 如文中所用，術語「鹵基」和「鹵素」係指氟、氯、溴或碘。這些術語可交換使用並可指鹵素游離基團或鹵素原子本身。有鑑於其中此術語係用於本揭示文之內文中，熟習本項技術者應能容易確認鑑別。

【0048】 如文中所用，術語「氰基」係指具有經由叁鍵連接氮原子之碳原子的游離基。此氰基係經由其碳原子相連接。

【0049】 如文中所用，術語「硝基」係指經由其氮原子相連接之-NO_2基。

【0050】 如文中所用，術語「羥基」係指經由其氧原子相連接之-OH 基。術語「硫基」係指經由其硫原子相連接之-SH 基。

【0051】 如文中所用，術語「胺基」係指具有1個氮原子及1或2個氫原子之游離基。因此，術語「胺基」一般係指一級和二級胺。就此，如文中所用，三級胺係以通式RR'N-代表，其中R和R'為可能相同或可能不同的碳基。然而，術語「胺基」一般於文中可用來描述一級、二級或三級胺，且有鑑於其中此術語係用於本揭示文之內文中，熟習本項技術者應能容易確認鑑別。

【0052】 如文中所用，術語「側氧基」係指經由雙鍵相連接之氧基。當與此氧原子鍵結的原子為碳原子時，則此碳-氧雙鍵可以(C=O)表示並可稱為酮。

【0053】 在任何文中可變基定義中之化學基團列表敘述係包括任何單一基團或所列基團之組合的可變基定義。就文中之可變基或態樣之具體實例的敘述包括任何單一實施例或任何其他實施例或其部份的組合。

【0054】 文中所提供的任何組成物或方法可與一或多種文中所提供的任何其他組成物和方法組合。

【0055】 文中係使用下列縮寫：

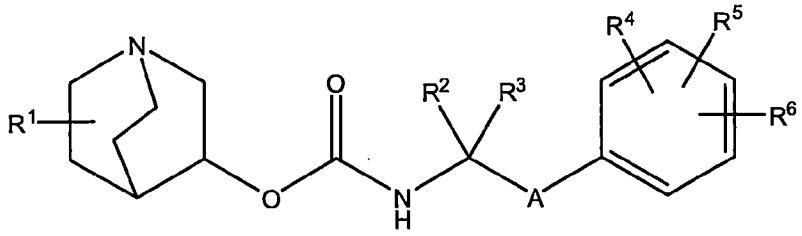
br	廣波訊號
CDI	羰基二咪唑
CNS	中樞神經系統
d	二重峰
DAPI	4',6-二脒基-2-苯基吲哚
dd	雙二重峰
DME	二甲氧基乙烷
DMEM	杜氏伊格爾修飾培養基
DMSO-d6	二甲基亞碸-d6
DMF	二甲基甲醯胺

DNA	去氧核糖核酸
DTBZ	碳-11 二氫四苯喹啡(Carbon-11 dihydrotetrabenazine)
EDTA	乙二胺四乙酸
ELISA	酵素-連接的免疫吸附分析
Et_2O	乙醚
EtMgBr	乙基溴化鎂
EtOAc	乙酸乙酯
GL1	葡萄糖神經醯胺(GlcCer)
GM1	單唾液酸四己糖神經節苷脂
GM3	單唾液酸二己糖神經節苷脂
GSL	醣神經鞘脂質
H&E	蘇木精和伊紅染色
HPLC	高壓/高效液相層析
HSA	人類血清白蛋白
IPA	異丙醇
J	偶合常數
LCMS	液相層析質譜
m	多重峰
ppm	百萬分之一
rHA	重組的人類白蛋白
s	單峰
TBME	第三丁基甲基醚
THF	四氫呋喃

Tris	叁(羥基甲基)胺基甲烷
TWEEN20	聚山梨醇酯 20
TWEEN80	聚山梨醇酯 80
WT	野生型
UPLCMS	超高效液相層析質譜

化合物

【0056】 本揭示文係關於用於有關治療或防止文中所討論的疾病和病症之治療方法中的喔啶化合物。在所有其各種態樣中，本發明係關於根據式(I)之喔啶化合物(化合物 1)，



(I)

或其醫藥上可接受鹽或前藥，其中：

R^1 係選自氫、鹵素 (例如，氟)、氰基、硝基、羥基、硫基、胺基、C_{1-6}-烷基(例如，甲基或乙基)、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{1-6}-烷氧基、C_{2-6}-烯氧基和 C_{2-6}-炔氧基，其中該烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基或炔氧基視需要係經一或多個(例如，1、2 或 3 個)選自鹵素、氰基、硝基、羥基、硫基或胺基之基團取代；

R^2 和 R^3 獨立地係選自 C_{1-3}-烷基，視需要經一或多個(例如，1、2 或 3 個)鹵素取代，或 R^2 和 R^3 共同形成一環丙基或環丁基基團，視需要經一或多個(例如，1 或 2 個)鹵素取代；

R^4、R^5 和 R^6 各自獨立地係選自氫、鹵素、硝基、羥基、硫基、胺基、C_{1-6}-烷基

和 C_{1-6}-烷氧基，其中該烷基或烷氧基視需要係經一或多個(例如，1、2 或 3 個)選自鹵素、羥基、氰基和 C_{1-6}-烷氧基之基團取代；及

A 為 5-或 6-員芳基或雜芳基基團(例如，苯基或噻唑基)，視需要係經 1、2 或 3 個獨立地選自鹵素、羥基、硫基、胺基、硝基、C_{1-6}烷氧基和 C_{1-6}烷基之基團取代。

【0057】 在本揭示文之任何方面的另外具體實例中，本揭示文進一步係關於如下之化合物：

1.1 化合物 1，其中 R^1 係選自氫、鹵素、氰基、硝基、羥基、硫基、胺基、C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷氧基，其中該烷基或烷氧基視需要係經一或多個(例如，1、2 或 3 個)選自鹵素、氰基、硝基、羥基、硫基或胺基之基團取代；

1.2 化合物 1，其中 R^1 係選自氫、鹵素、C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷氧基，其中該烷基或烷氧基視需要係經一或多個(例如，1、2 或 3 個)選自鹵素、氰基、硝基、羥基、硫基或胺基之基團取代；

1.3 化合物 1，其中 R^1 係選自氫、鹵素、C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基，其中該烷基或烷氧基視需要係經一或多個(例如，1、2 或 3 個)選自鹵素、氰基、硝基、羥基、硫基或胺基之基團取代；

1.4 化合物 1，其中 R^1 係選自氫、鹵素、C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基，其中該烷基或烷氧基視需要係經一或多個(例如，1、2 或 3 或 1 或 2 個)選自氰基、硝基、羥基、硫基或胺基之基團取代；

1.5 化合物 1，其中 R^1 係選自氫、鹵素和 C_{1-4}-烷基，其中該烷基視需要係經一或多個(例如，1 或 2 個)選自鹵素、羥基、硫基或胺基之基團取代；

1.6 化合物 1，其中 R^1 係選自氫、氟、甲基和乙基，其中該甲基或乙基視需要係經 1 或 2 個選自鹵素、羥基、硫基或胺基之基團取代；

1.7 化合物 1，其中 R^1 係選自氫和甲基，其中該甲基視需要係經 1 或 2 個鹵素取代；

1.8 化合物 1，其中 R^1 為氫；

1.9 化合物 1 或任何 1.1-1.8，其中 R^1 不與喔啶基的氮原子相連接；

1.10 化合物 1 或任何 1.1-1.9，其中 R^2 和 R^3 各自獨立地為 C_{1-3}-烷基，視需要經一或多個(例如，1、2 或 3 個)鹵素取代；

1.11 化合物 1.11，其中 R^2 和 R^3 各自獨立地為甲基或乙基，視需要係經 1 或 2 個鹵素取代；

1.12 化合物 1.11，其中 R^2 和 R^3 各自獨立地係選自甲基和乙基，視需要經一或多個氟、例如，1、2 或 4 個氟取代；

1.13 化合物 1.11，其中 R^2 和 R^3 各自獨立地為經 0、1、2 或 3 個氟取代之甲基；

1.14 化合物 1.11，其中 R^2 和 R^3 各自為甲基或三氟甲基；

1.15 化合物 1.11，R^2 和 R^3 各自為甲基；

1.16 化合物 1 或任何 1.1-1.9，其中 R^2 和 R^3 共同形成環丙基或環丁基基團，視需要經一或多個(例如，1 或 2 個)鹵素取代；

1.17 化合物 1.16，其中 R^2 和 R^3 共同形成一環丙基基團；

1.18 化合物 1 或任何 1.1-1.9，其中 R^2 和 R^3 各自為甲基，或 R^2 和 R^3 共同形成環丙基基團；

1.19 化合物 1 或任何 1.1-1.9，其中 R^4、R^5 和 R^6 各自獨立地係選自氫、鹵素、C_{1-6}-烷基和 C_{1-6}-烷氧基，其中該烷基或烷氧基視需要係經一或多個(例如，1、2 或 3 個)選自鹵素、羥基、氰基和 C_{1-6}-烷氧基之基團取代；

1.20 化合物 1 或任何 1.1-1.9，其中 R^4、R^5 和 R^6 各自獨立地係選自氫、鹵素、C_{1-3}-烷基和 C_{1-3}-烷氧基，其中該烷基或烷氧基視需要係經一或多個(例如，

1、2 或 3 個)選自鹵素、羥基、氰基和 C_{1-3}-烷氧基之基團取代；

1.21 化合物 1.19，其中 R^4、R^5和 R^6各自獨立地係選自氫、鹵素、C_{1-3}-烷基和 C_{1-3}-烷氧基，其中該烷基或烷氧基視需要係經一或多個(例如，1、2 或 3 個)選自鹵素、氰基和 C_{1-3}-烷氧基之基團取代；

1.22 化合物 1.19，其中 R^4、R^5和 R^6 各自獨立地係選自氫、鹵素、C_{1-3}-烷基和 C_{1-3}-烷氧基，其中該烷基或烷氧基視需要係經一或多個(例如，1、2 或 3 個)選自視需要係經一或多個(例如，1、2 或 3 個)選自鹵素和 C_{1-3}-烷氧基之基團取代；

1.23 化合物 1.19，其中 R^4、R^5和 R^6各自獨立地係選自鹵素、C_{1-3}-烷基和 C_{1-3}-烷氧基，其中該烷基或烷氧基視需要係經一或多個(例如，1、2 或 3 個)選自鹵素和 C_{1-3}-烷氧基之基團取代

1.24 化合物 1 或任何 1.19-1.23，R^4係選自氫、鹵素、C_{1-3}-烷基和 C_{1-3}-烷氧基，其中該烷基或烷氧基視需要係經一或多個(例如，1、2 或 3 個)選自鹵素和 C_{1-3}-烷氧基之基團取代；

1.25 化合物 1.24，R^4係選自鹵素(例如，氟)、C_{1-3}-烷基(例如，甲基)和 C_{1-3}-烷氧基(例如，甲氧基或乙氧基)，其中該烷基或烷氧基視需要係經一或多個(例如，1、2 或 3 個)選自鹵素和 C_{1-3}-烷氧基(例如，甲氧基或乙氧基)之基團取代；

1.26 化合物 1.26，R^4係選自鹵素(例如，氟)和 C_{1-3}-烷氧基(例如，甲氧基或乙氧基)，其中該烷氧基視需要係經一或多個(例如，1、2 或 3 個)選自鹵素和 C_{1-3}-烷氧基(例如，甲氧基或乙氧基)之基團取代；

1.27 化合物 1.26，R^4為氟或視需要係經一或多個(例如，1、2 或 3 個)選自鹵素和 C_{1-3}-烷氧基(例如，甲氧基)之基團取代的 C_{1-3}-烷氧基(例如，乙氧基)；

1.28 化合物 1.26，其中 R^4 為氟或視需要經一或多個(例如，1、2 或 3 個)C_{1-3}-烷氧基(例如，甲氧基)取代的乙氧基，；

1.29 化合物 1 或任何 1.19-1.28，其中 R^6 為氫；

1.30 化合物 1 或任何 1.19-1.28，其中 R^5 和 R^6 各自為氫；

1.31 化合物 1 或任何 1.19-1.28，R^5 和 R^6 各自為氫，而 R^4 為氟或 C_{1-3}-烷氧基(例如，乙氧基)，視需要係經一或多個(例如，1、2 或 3 個)選自視需要係經一或多個(例如，1、2 或 3 個)選自鹵素和 C_{1-3}-烷氧基(例如，甲氧基)之基團取代；

1.32 化合物 1.31，其中 R^5 和 R^6 各自為氫，而 R^4 為氟或視需要經一或多個(例如，1、2 或 3 個)C_{1-3}-烷氧基(例如，甲氧基)取代的乙氧基；

1.33 化合物 1.32，其中 R^5 和 R^6 各自為氫，而 R^4 為氟或經甲氧基取代的乙氧基(例如，2-甲氧基乙氧基)；

1.34 化合物 1.32，其中 R^4 為氟或 2-甲氧基乙氧基；

1.35 化合物 1 或任何 1.1-1.34，其中 R^4、R^5 和 R^6 至少一項不為氫；

1.36 化合物 1 或任何 1.1-1.35，其中 R^6 為氫，而 R^4 和 R^5 係位於與其相連接之苯環的 2、4 或 6 位置(亦即 A 取代基的鄰位或對位)；

1.37 化合物 1 或任何 1.1-1.35，其中 R^6 為氫，而 R^4 和 R^5 係獨立地位於與其相連接之苯環(就 A 取代基而言)的 2 和 3 位置(亦即，鄰近的鄰位和間位)、3 和 4 位置(亦即，鄰近的間位和對位)或 3 和 5 位置(亦即，間位)；

1.38 化合物 1 或任何 1.1-1.35，其中 R^6 為氫，而 R^4 和 R^5 係位於與其相連接之苯環的 3 和 5 位置(亦即，間位)(就 A 取代基而言)；

1.39 化合物 1 或任何 1.1-1.35，其中 R^5 和 R^6 為氫，而 R^4 係位於與其相連接之苯環的 2、3 或 4 位置(例如，A 取代基的鄰位、間位或對位)；

1.40 化合物 1 或任何 1.1-1.35，其中 R^5 和 R^6 為氫，而 R^4 係位於與其相連接之苯環的 2 或 4 位置(例如，A 取代基的鄰位或對位)；

1.41 化合物 1 或任何 1.1-1.35，其中 R^5 和 R^6 為氫，而 R^4 係位於與其相連接之苯環的 4 位置(例如，A 取代基的對位)；

1.42 化合物 1 或任何 1.1-1.35，其中 R^4、R^5 和 R^6 皆不為氫，且各 R^4、R^5 和 R^6 係獨立地位於與其相連接之苯環的 2、4 或 6 位置(亦即，A 取代基的鄰位或對位)；

1.43 化合物 1 或任何 1.1-1.42，其中 R^4 係位於與其相連接之苯環的 4 位置(亦即，A 取代基的對位)；

1.44 化合物 1 或任何 1.1-1.43，其中 A 為 6-員芳基基團、5-員雜芳基基團(例如，在雜芳基環中含有 1、2 或 3 個選自 N、O 和 S 之雜原子)或 6-員雜芳基基團 (例如，在雜芳基環中含有 1、2 或 3 個氮原子)；

1.45 化合物 1.44，其中 A 為 6-員芳基基團或 5-員雜芳基基團(例如，在雜芳基環中含有 1、2 或 3 個選自 N、O 和 S 之雜原子)，視需要其中該 5-員雜芳基基團係含有 1 或 2 個選自 N 和 S 之雜原子(例如，一個 N 及/或一個 S)；

1.46 化合物 1.44 或 1.45，其中 A 係由苯基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、吡咯基、三唑基、咪唑基、噁二唑基及噻二唑基組成之群中選出；

1.47 化合物 1.46，其中 A 係由苯基、噻吩基、噻唑基、吡咯基和咪唑基組成之群中選出；

1.48 化合物 1.46，其中 A 係由苯基和噻唑基組成之群中選出，例如，2-噻唑-4-基或 4-噻唑-2-基；

1.49 化合物 1 或任何 1.1-1.48，其中 A 為未經取代

1.50 化合物 1 或任何 1.1-1.48，其中 A 係經一或多個(例如，1、2 或 3 個)獨立地選自鹵素、羥基、硫基、胺基、硝基、C_{1-6}烷氧基和 C_{1-6}烷基(例如，甲基)之基團取代；

1.51 化合物 1.50，其中 A 為經一個鹵素(例如，氟)或 C_{1-6}烷基(例如，甲基)取代的噻唑基；

1.52 化合物 1.50，其中 A 為經 1、2 或 3 個獨立地選自鹵素(例如，氟)和 C_{1-6}烷基(例如，甲基)取代的苯基；

1.53 化合物 1.52，其中 A 為經 1 或 2 個氟或甲基基團取代的苯基；

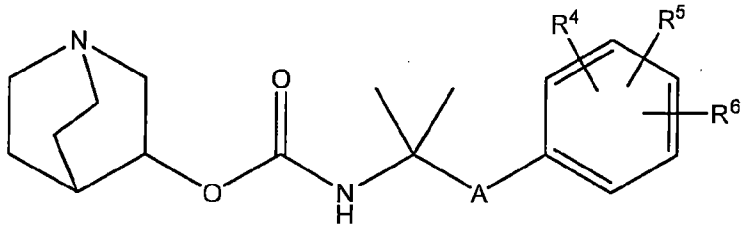
1.54 化合物 1 或任何 1.1-1.53，其中與 A 取代基相連接的二個基團(亦即，苯基環(-($C_6H_2R^4R^5R^6$))和-C(R^2R^3)-基團)係位在彼此互為 1,2-、1,3-或 1,4-關係之位置(亦即，鄰位、間位或對位)；

1.55 化合物 1.54，其中與 A 取代基相連接的二個基團係位在彼此互為 1,3-關係之位置(亦即，間位)；

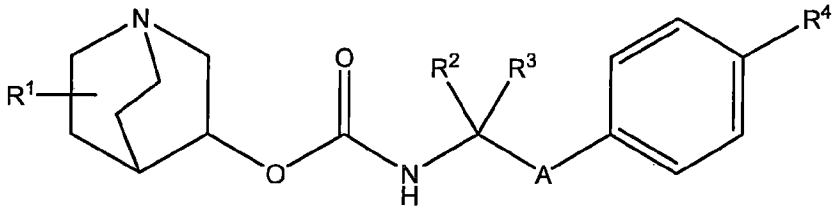
1.56 化合物 1.54，其中與 A 取代基相連接的二個基團係位在彼此互為 1,4-關係之位置(亦即，對位)；

1.57 任何的化合物 1.54 至 1.56，其中 A 取代基為 5-員雜芳基基團且與 A 取代基相連接的二個基團中至少一個(亦即，苯環(-($C_6H_2R^4R^5R^6$)) 或-C(R^2R^3)-基團)係與雜芳基環的一碳原子相連接，視需要其中此二個基團係與雜芳基環的碳原子相連接；

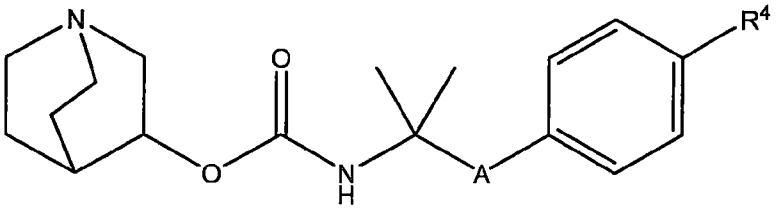
1.58 化合物 1 或任何 1.1-1.57，其中式 I 化合物可以任何一或多個下列結構來表示：



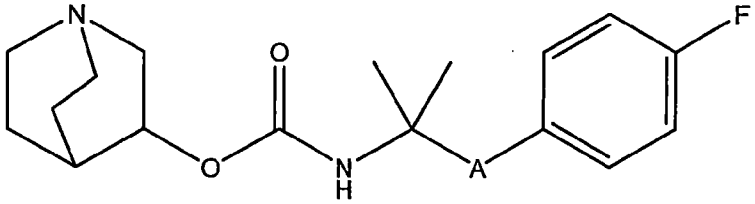
(II)；



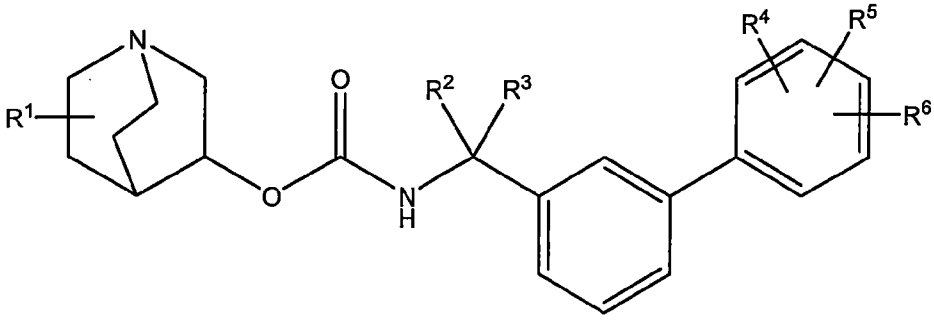
(III)；



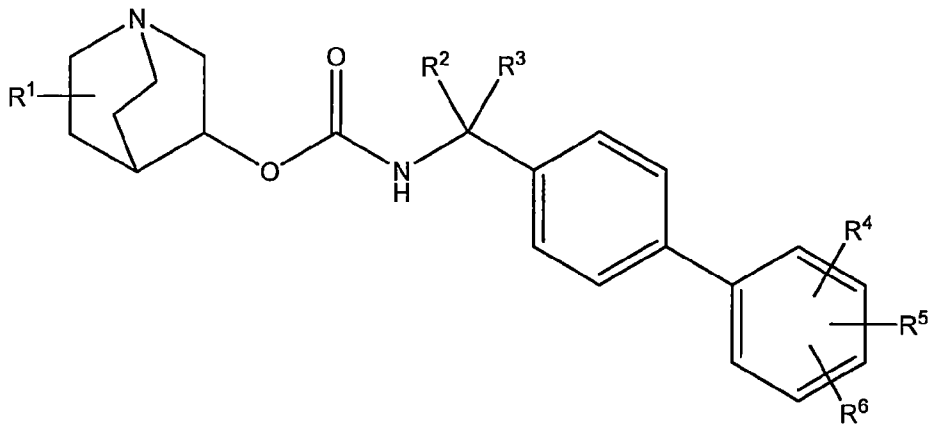
(IV)；



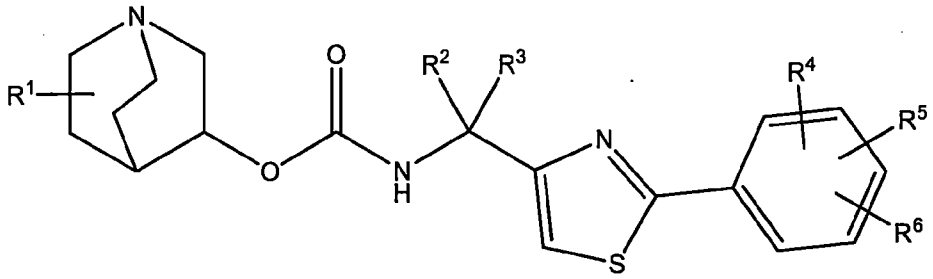
(V)；



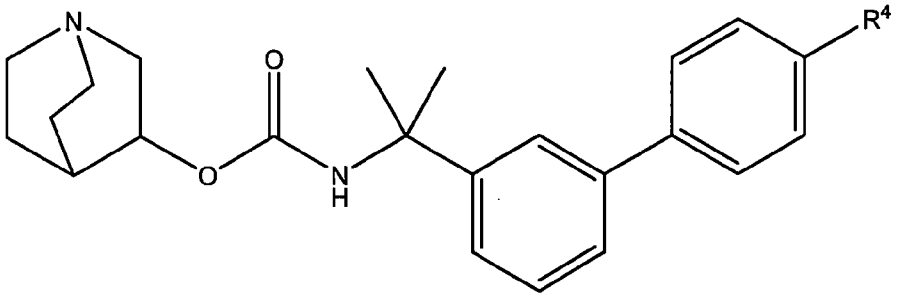
(VI)；



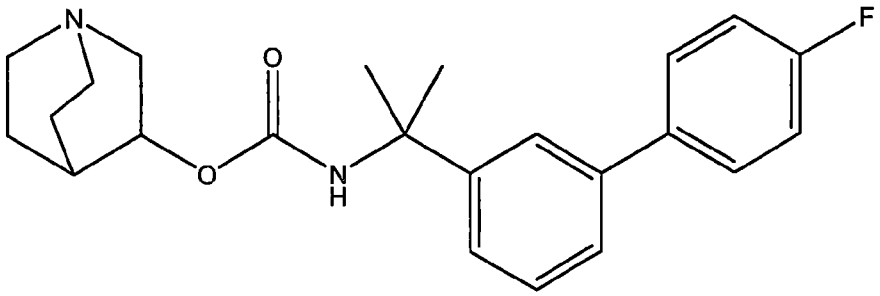
(VII)；



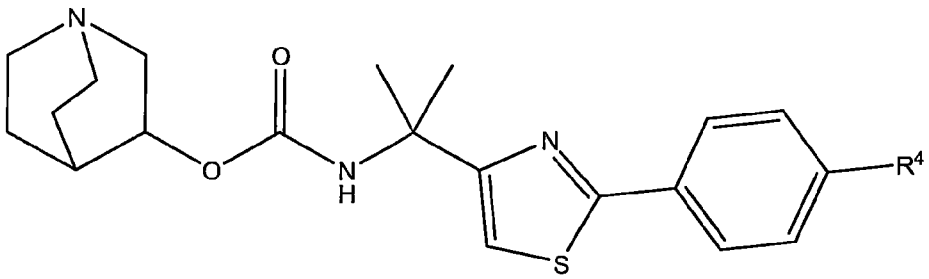
(VIII)；



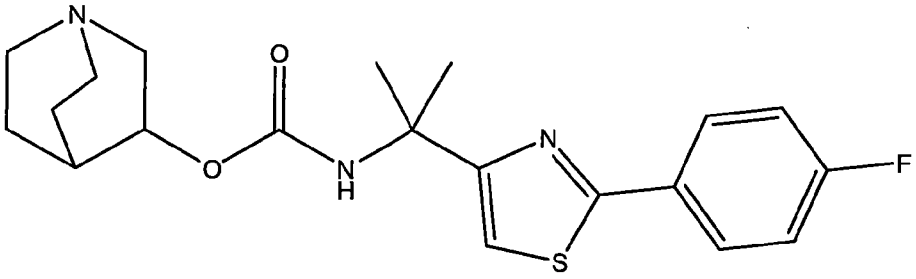
(IX)；



(X)；



(XI)；



(XII)；

1.59 化合物 1 或任何 1.1-1.58，其中式 I 或任何的式 II 至 XII 之化合物係具有(S)組態；

1.60 化合物 1 或任何 1.1-1.58，其中式 I 或任何的式 II 至 XII 之化合物係具有(R)組態；

1.61 化合物 1 或任何 1.1-1.60，其中式 I 或任何的式 II 至 XII 之化合物係具有至少 90%，例如，至少 92%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%或 99.9%的鏡像異構物超越值(例如，(S)組態)；

1.62 化合物 1 或任何 1.1-1.58，其中式 I 或任何的式 II 至 XII 之化合物為外消旋(亦即大約 50:50 比例的鏡像異構物)或某些其他比例的鏡像異構物之混合物(例如，低於 50:50 或大於 50:50)；

1.63 化合物 1 或任何 1.1-1.62，其中式 I 化合物係由下列組成之群中選出：

化合物編號	化合物
1	喔啶-3-基(2-(4'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)丙-2-基)胺甲酸酯

化合物編號	化合物
2	(*S*)-喔啶-3-基(2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)丙-2-基)胺甲酸酯
3	(*S*)-喔啶-3-基(2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-聯苯]-4-基)丙-2-基)胺甲酸酯
4	1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基[2-(聯苯-3-基)丙-2-基]胺甲酸酯
5	(*S*)-喔啶-3-基 2-(聯苯-4-基)丙-2-基胺甲酸酯
6	喔啶-3-基 1-(聯苯-4-基)環丙基胺甲酸酯
7	(*S*)-喔啶-3-基 1-(4'-氟聯苯-4-基)環丙基胺甲酸酯
8	(*S*)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基[1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)環丙基]胺甲酸酯
9	1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基[1-(4'-甲氧基聯苯-4-基)環丙基]胺甲酸酯
10	喔啶-3-基 2-(5-(4-氟苯基)噻吩-3-基)丙-2-基胺甲酸酯
11	(*S*)-喔啶-3-基 2-(3-(4-氟苯基)異噻唑-5-基)丙-2-基胺甲酸酯
12	(*S*)-啶喔-3-基 2-(4-(4-氟苯基)噻唑-2-基)丙-2-基胺甲酸酯
13	喔啶-3-基(2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-聯苯]-4-基)丙-2-基)胺甲酸酯
14	(*S*)-喔啶-3-基(2-(3'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-聯苯]-4-基)丙-2-基)胺甲酸酯
15	喔啶-3-基(2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙-2-基)胺甲酸酯
16	喔啶-3-基(2-(4'-(3-甲氧基丙氧基)-[1,1'-聯苯]-4-基)丙-2-基)胺甲酸酯

化合物編號	化合物
17	喔啶-3-基(2-(4'-(羥基甲基)-[1,1'-聯苯]-4-基)丙-2-基)胺甲酸酯
18	喔啶-3-基(2-(4'-(2-羥乙基)-[1,1'-聯苯]-4-基)丙-2-基)胺甲酸酯
19	喔啶-3-基(2-(2-(4-(3-甲氧基丙氧基)苯基)噻唑-4-基)丙-2-基)胺甲酸酯
20	喔啶-3-基(2-(2-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)噻唑-4-基)丙-2-基)胺甲酸酯
21	喔啶-3-基 2-(5-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)吡啶-2-基)丙-2-基胺甲酸酯
22	喔啶-3-基(2-(4'-(3-氰基丙氧基)-[1,1'-聯苯]-4-基)丙-2-基)胺甲酸酯
23	喔啶-3-基(2-(4'-(氰基甲氧基)-[1,1'-聯苯]-4-基)丙-2-基)胺甲酸酯

1.64 化合物 1 或任何 1.1-1.63，其中該化合物係由喔啶-3-基(2-(4'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)丙-2-基)胺甲酸酯、(*S*)-喔啶-3-基(2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)丙-2-基)胺甲酸酯和(*S*)-喔啶-3-基(2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-聯苯]-4-基)丙-2-基)胺甲酸酯選出；

1.65 化合物 1 或任何 1.1-1.63，其中該化合物為喔啶-3-基(2-(4'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)丙-2-基)胺甲酸酯；

1.66 化合物 1 或任何 1.1-1.63，其中該化合物為喔啶-3-基(2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)丙-2-基)胺甲酸酯，例如(S)-喔啶-3-基(2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)丙-2-基)胺甲酸酯；

1.67 化合物 1 或任何 1.1-1.66，其中式 I 或任何的式 II 至 XII 之化合物為游離鹼

形式；

1.68 化合物 1 或任何 1.1-1.66，其中式 I 或任何的式 II 至 XII 之化合物為醫藥上可接受鹽形式；

1.69 化合物 1.68，其中該鹽形式為酸加成鹽形式；

1.70 化合物 1.69，其中該酸加成鹽形式為選自下列之鹽：鹽酸鹽、溴酸鹽、碘酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、酸式檸檬酸鹽、酒石酸鹽、酒石酸氫鹽、琥珀酸鹽、羥基琥珀酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、延胡酸酸鹽、葡萄糖酸鹽、蔗糖酸鹽、苯甲酸鹽、甲磺酸鹽和雙羥萘酸鹽(pamoate)；

1.71 化合物 1.70，其中該酸加成鹽形式係選自鹽酸鹽、羥基琥珀酸鹽(例如，2-羥基琥珀酸鹽)和蘋果酸鹽；

1.72 化合物 1.68，其中該鹽形式為一鹼加成鹽形式；

1.73 化合物 1 或任何 1.1-1.72，其中該化合物為(S)-喔啶-3-基(2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)丙-2-基)胺甲酸酯之蘋果酸鹽形式；

1.74 化合物 1 或任何 1.1-1.73，其中式 I 或任何的式 II 至 XII 之化合物為如文中所述之前藥形式；

1.75 化合物 1 或任何 1.1-1.74，其中式 I 或任何的式 II 至 XII 之化合物為水合物、溶劑化物及/或同質異形物之形式。

鹽類

【0058】 本質上為鹼性之當前所揭示的化合物，例如，任何的化合物 1 或 1.1-1.75，一般能與各種無機及/或有機酸形成廣泛的各種不同鹽類。雖然此等鹽類一般就投予動物和人類為醫藥上可接受的，但其通常在實施上希望於開始時從反應混合物將化合物分離為醫藥上不可接受的鹽及然後將其藉由以鹼性試

劑處理，單純地變回游離的鹼化合物，及隨後將游離鹼轉變成醫藥上可接受的酸加成鹽。此等鹼化合物的酸加成鹽可使用習用技術容易地製備，例如藉由將鹼化合物以實質上等量所選的無機或有機酸於水性溶劑媒劑或於適合的有機溶劑中，例如甲醇或乙醇中處理。小心的蒸發溶劑後，得到所欲的固體鹽。帶正電之當前所揭示的化合物，例如含有四級銨，其亦可與各種無機及/或有機酸之陰離子組份形成鹽類。

【0059】 可用於製備嗶啶化合物之醫藥上可接受鹽類之酸為該等可形成無毒酸加成鹽者，例如含有藥理學上可接受陰離子之鹽類，例如氯化物、溴化物、碘化物、硝酸鹽、硫酸鹽或硫酸氫鹽、磷酸鹽或酸性磷酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽或酸性檸檬酸鹽、酒石酸鹽或酒石酸氫鹽、琥珀酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、延胡索酸鹽、葡萄糖酸鹽、蔗糖酸鹽、苯甲酸鹽、甲磺酸鹽和雙羥萘酸鹽[亦即 1,1'-伸甲基-雙-(2-羥基-3-萘甲酸鹽)]。

【0060】 本質上為酸性之當前所揭示的化合物，例如含有硫醇基團之化合物，一般能與各種無機及/或有機鹼形成廣泛的各種不同鹽類。雖然此等鹽類一般就投予動物和人類為醫藥上可接受的，但其通常在實施上希望於開始時從反應混合物將化合物分離為醫藥上不可接受的鹽及然後將其藉由以酸性試劑處理，單純地變回游離的酸化合物，及隨後將游離酸轉變成醫藥上可接受的鹼加成鹽。這些鹼加成鹽可使用習用技術容易地製備，例如藉由將對應的酸性化合物以含有所欲的藥理學可接受陽離子之水性溶液處理，及然後將生成的溶液，例如於減壓下蒸發至乾。另一種選擇，其亦可藉由將此等酸性化物的低碳醇溶液與所欲的鹼金屬醇化物共同混合，及然後以如同之前的方式將所生成的溶液蒸發至乾來製備。在任一情況下，可使用試劑的化學計量以確保反應完全及所欲固體鹽之最大產率。

【0061】 可用於製備喔啶化合物之醫藥上可接受鹽類之鹼為該等可形成無毒鹼加成鹽者，例如含有藥理學上可接受陽離子之鹽類，例如鹼金屬陽離子(例如鉀和鈉)、鹼土金屬陽離子(例如鈣和鎂)、銨或其他水溶性胺加成鹽類例如 N-甲基葡萄糖胺(葡甲胺)、低碳烷醇銨及其他此等有機胺之鹼。

【0062】 在一具體實例中，此醫藥上可接受鹽為琥珀酸鹽。在另外的具體實例中，此醫藥上可接受鹽為 2-羥基琥珀酸鹽，例如(*S*)-2-羥基琥珀酸鹽。在另外的具體實例中，此醫藥上可接受鹽為鹽酸鹽(亦即帶有 HCl 之鹽)。在另外的具體實例中，此醫藥上可接受鹽為蘋果酸鹽。

前藥

【0063】 本揭示文進一步係包括化合物 1 和 1.1-1.75 之前藥。文中所揭示的醫藥上可接受前藥為喔啶化合物之衍生物，其在活體內可轉變成文中所述的喔啶化合物。本身可能具有某些活性之前藥，當其經歷例如於生理條件下溶劑分解或酵素降解時，在活體內變成具醫藥活性。以本揭示文為基礎，用於製備如文中所述之化合物前藥的方法對於熟習本項技術者應為顯而易見的。

【0064】 在一具體實例中，喔啶化合物的胺甲酸酯基團係經修飾。例如喔啶化合物之胺甲酸酯基團可藉由添加水及/或一或二種脂肪族醇類加以修飾。在此情況下，胺甲酸酯基團的碳-氧雙鍵係採取可視為半縮醛或縮醛功能基。在一具體實例中，此喔啶化合物之胺甲酸酯基團可藉由加入脂肪族二元醇，例如 1,2-乙二醇加以修飾。

【0065】 在一具體實例中，喔啶化合物上的一或多個羥基、硫基或胺基基團係經修飾。例如，喔啶化合物上的一或多個羥基、硫基及/或胺基基團可經修飾形成酸衍生物，例如酯類、硫酯類(或硫醇酯類)及/或醯胺。此等酸衍生物可，例如藉由將包括一或多個羥基、硫基或胺基基團之喔啶化合物與一醯化劑

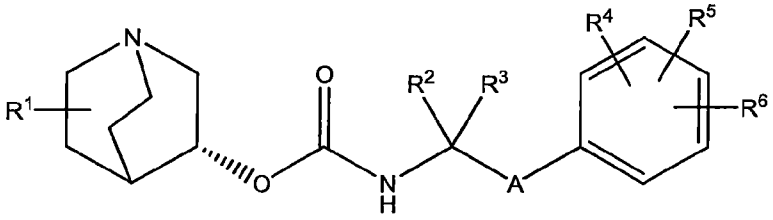
反應而形成。醯化劑之實例包括酸酐，例如乙酸酐、氯酸例如苯甲基氯，及二碳酸酯例如二碳酸二第三丁酯。

立體化學

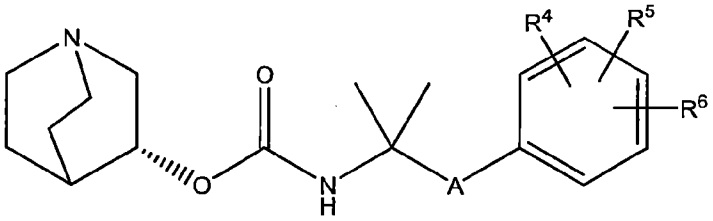
【0066】 本揭示文進一步係包括化合物 1 和 1.1-1.75 之立體異構物及立體異構物的混合物。當前所揭示的化合物之立體異構物(例如順式和反式異構物)及所有的光學異構物(例如 *R*-和 *S*-鏡像異構物)以及外消旋、非對映異構物及此等異構物之其他混合物係在本揭示文之範圍內。

【0067】 在一具體實例中，如文中所定義之喔啶化合物的喔啶-3-基基團係具有 *R*-組態。因此，此喔啶化合物可由式(Ia)至(XIIa)化合物組成之群及其醫藥上可接受鹽類和前藥中選出：

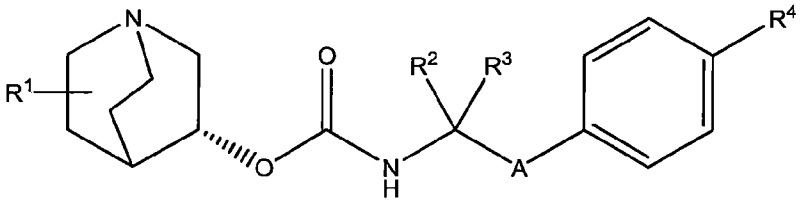
(Ia)



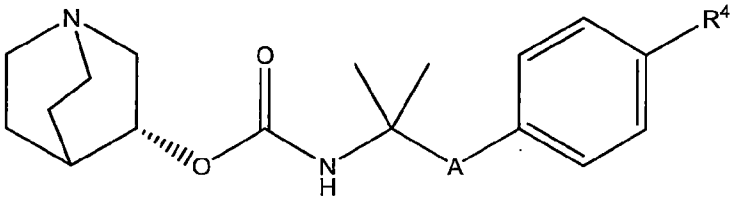
(IIa)



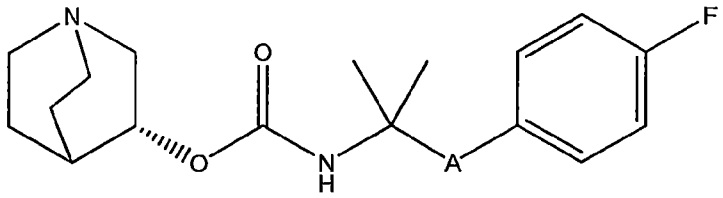
(IIIa)



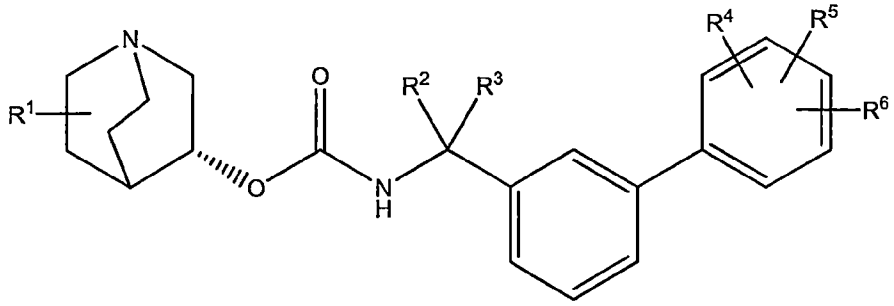
(IVa)



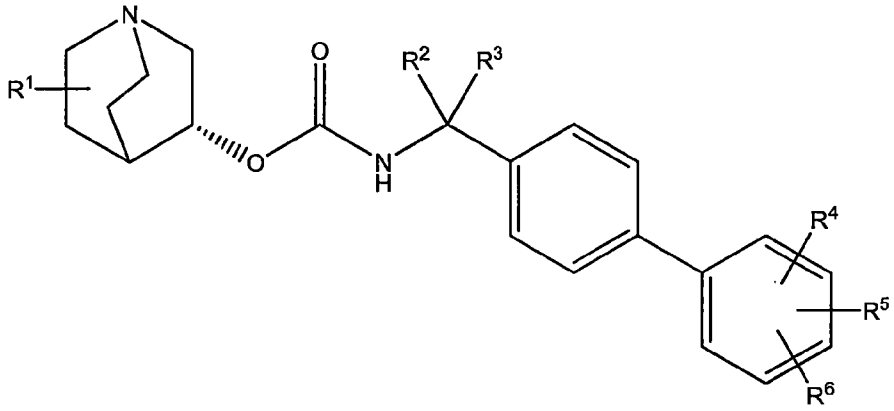
(Va)



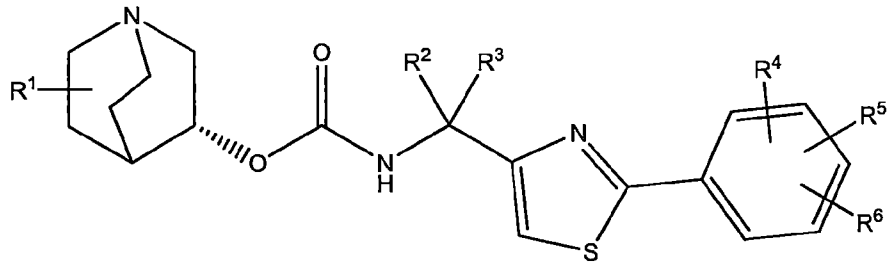
(VIa)



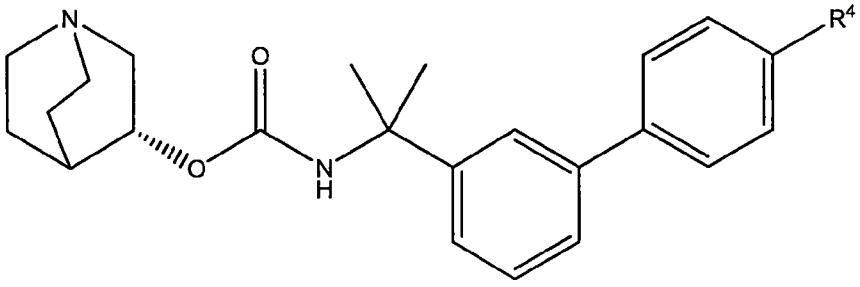
(VIIa)



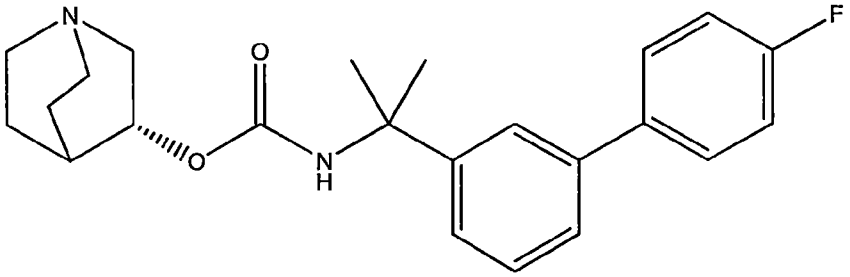
(VIIIa)



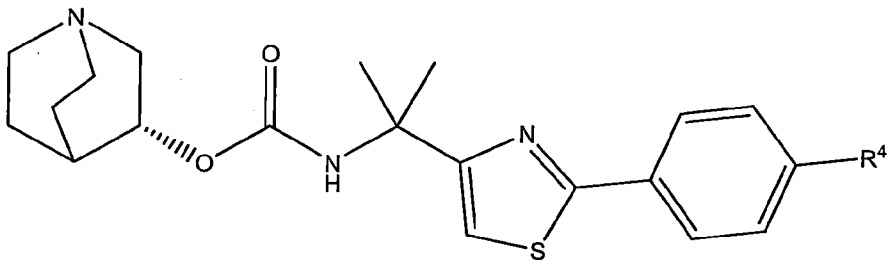
(IXa)



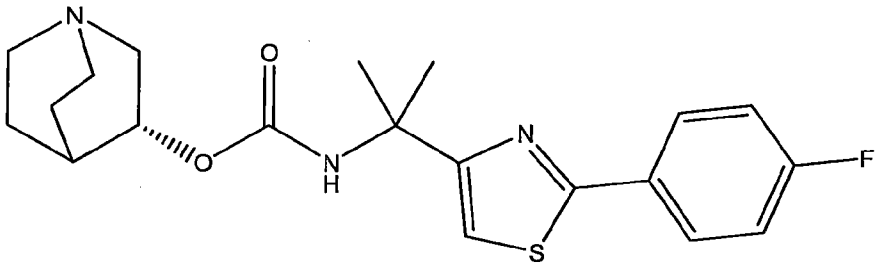
(Xa)



(XIa)

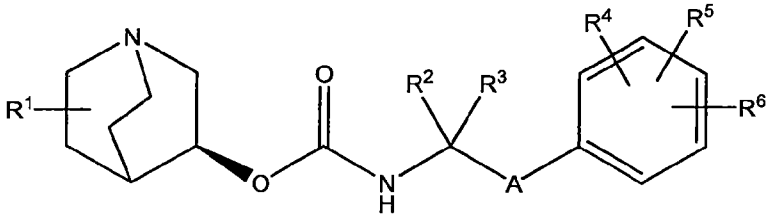


(XIIa)

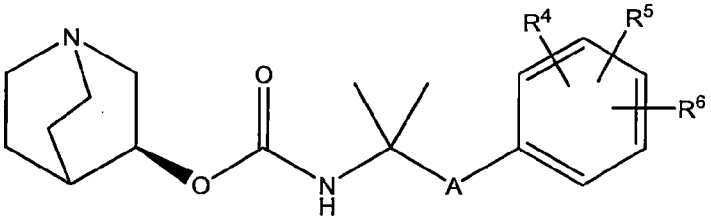


【0068】 在另外的具體實例中，如文中所定義之喔啶化合物的喔啶-3-基基團係具有 *S*-組態。因此，此喔啶化合物可由式(Ib)至(XIIb)化合物組成之群及其醫藥上可接受鹽類和前藥中選出：

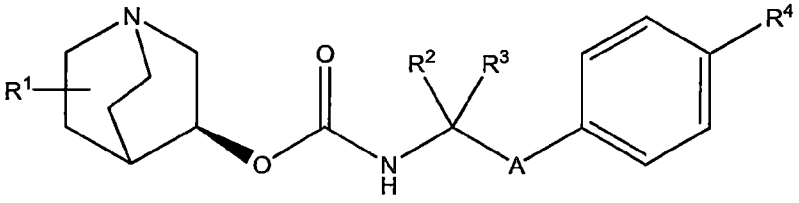
(Ib)



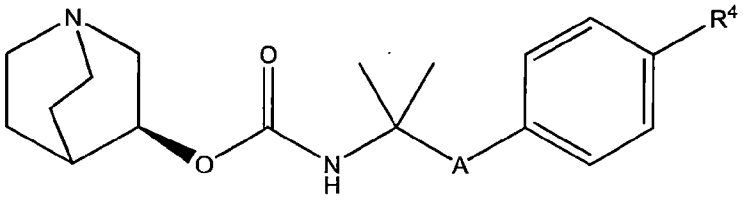
(IIb)



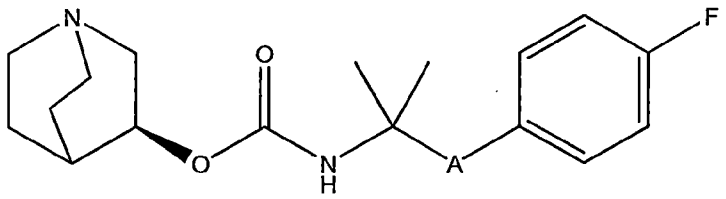
(IIIb)



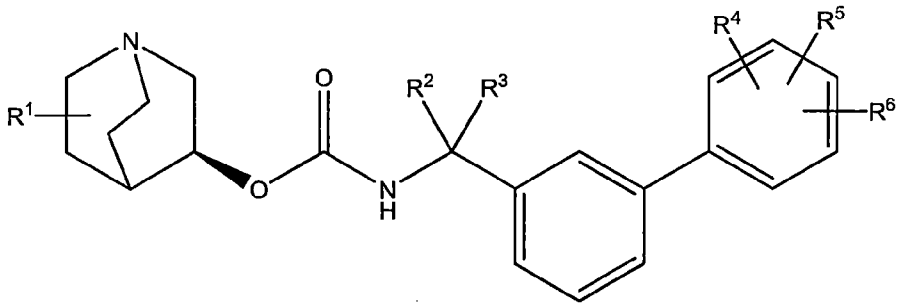
(IVb)



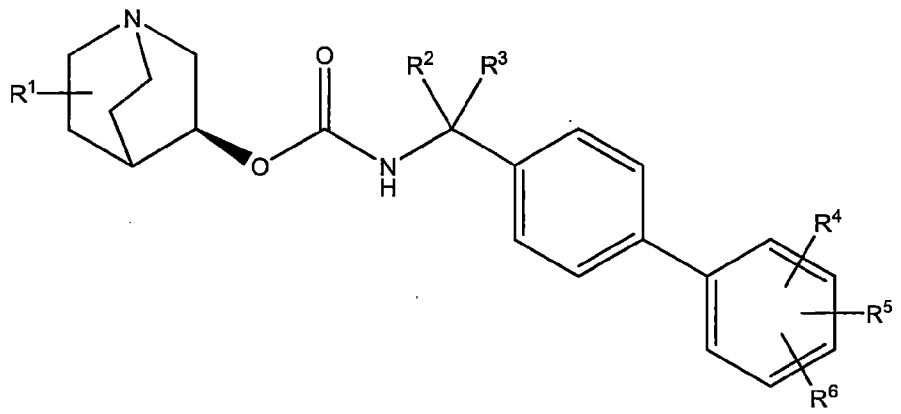
(Vb)



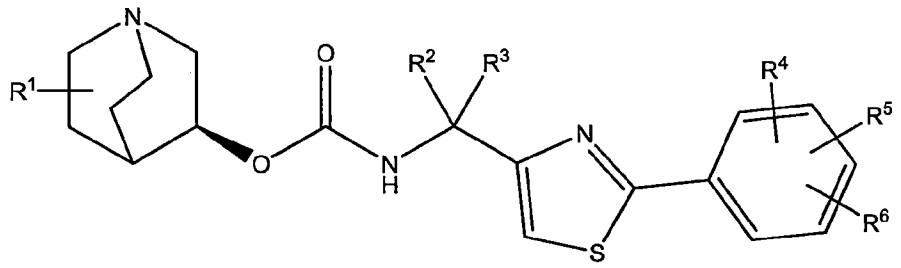
(VIb)



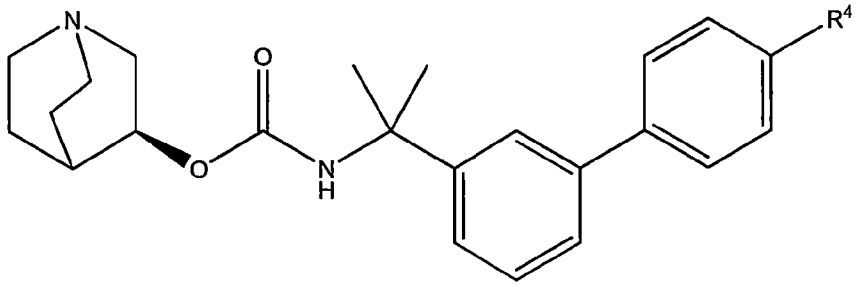
(VIIb)



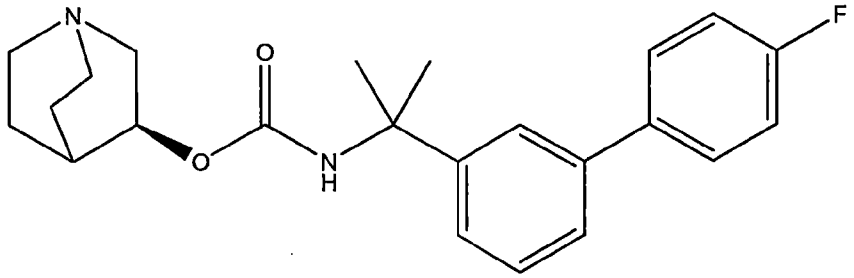
(VIIIb)



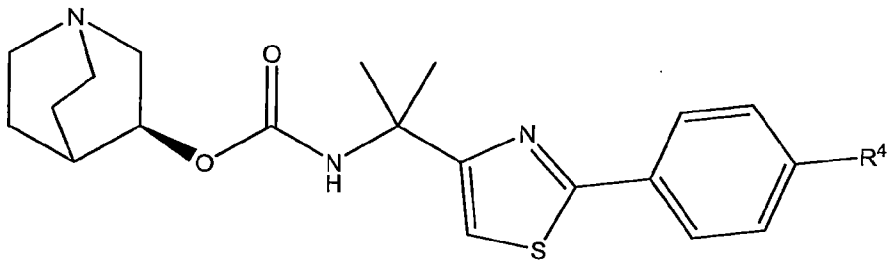
(IXb)



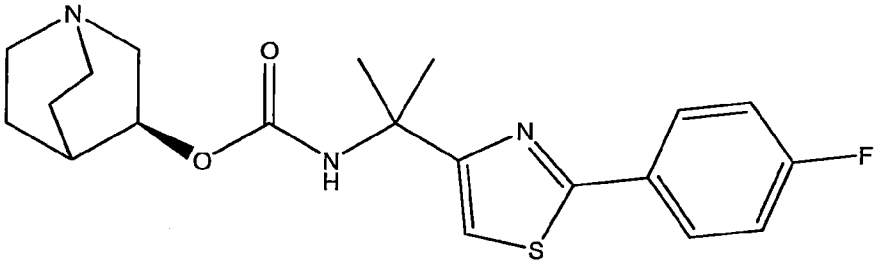
(Xb)



(XIb)



(XIIb)



【0069】 在一具體實例中，此喔啶化合物為式(Xb)之化合物或其醫藥上可接受鹽或前藥。在另外的具體實例中，此喔啶化合物為式(XIIb)之化合物或其醫藥上可接受鹽或前藥。

【0070】 在一具體實例中，如文中所定義之喔啶化合物的喔啶-3-基基團係以具有 *R*-和 *S*-組態之異構物的混合物存在。例如，此喔啶化合物可為由下列組成之群中選出的化合物之混合物：式(Ia)和(Ib)、(IIa)和(IIb)、(IIIa)和(IIIb)、(IVa)和(IVb)、(Va)和(Vb)、(VIa)和(VIb)、(VIIa)和(VIIb)、(VIIIa)和(VIIIb)、(IXa)和(IXb)、(Xa)和(Xb)、(XIa)和(XIb)，以及(XIIa)和(XIIb)，與其醫藥上可接受鹽類或前藥。在一具體實例中，此喔啶化合物係以外消旋混合物存在，例如喔啶-3-基基團的 *R*-和 *S*-異構物係以大約同等量存在。在另外的具體實例中，此喔啶化合物係以具有 *R*-和 *S*-組態之異構物的混合物存在，其中該 *R*-和 *S*-異構物係以不同的量存在。在一具體實例中，此 *S*-異構物係以至少約 5%、10%、25%、40%、70%、80%、90%、95%、97%、98%或 99%，例如約 100%的鏡像異構物超越值存在。在另外的具體實例中，此 *R*-異構物係以至少約 5%、10%、25%、40%、70%、80%、90%、95%、97%、98%或 99%，例如約 100%的鏡像異構物超越值

存在。

【0071】 以本揭示文為基礎，製備富含鏡像異構物及/或鏡像異構上純的嗄啶化合物之方法對於熟習本項技術者應為顯而易見的。

【0072】 當前所揭示的化合物可以數種互變異構物的形式存在，包括烯醇和亞胺形式，以及酮和烯胺形式以及幾何異構物和其混合物。互變異構物係以成組的互變異構物之混合物存在溶液中。在固體形式中，通常有一互變異構物佔優勢。即使可能僅描述一種互變異構物，但所有的互變異構物係在本揭示文之範圍內。

【0073】 阻轉異構物亦在本揭示文之範圍內。阻轉異構物係指可分離成旋轉上受限的異構物之化合物。

其他形式

【0074】 本揭示文進一步係包括化合物 1 和 1.1-1.75 之水合物、溶劑化物及同質異形物。文中所述的嗄啶化合物之醫藥上可接受水合物、溶劑化物、同質異形物係在本揭示文之範圍內。文中所述的嗄啶化合物可為非晶形式及/或一或多種晶體形式。

【0075】 同位素標定的化合物亦在本揭示文之範圍內。如文中所用，「同位素標定的化合物」係指當前所揭示的化合物，包括其醫藥鹽類和前藥，各自如文中所述，其中一或多個原子係經具有原子量或質量數不同於一般自然界中所發現的原子量或質量數之原子所取代。可併入當前所揭示的化合物中之同位素實例包括氫、碳、氮、氧、硫、磷、氟和氯之同位素，分別例如 ^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F 和 ^{36}Cl。

醫學適應症

【0076】 文中所述之嗄啶化合物和包含彼等之醫藥組成物可用於一患有

例如法布瑞氏症之病患中治療，尤其是疼痛的治療處理，包括神經病變疼痛、腸胃疼痛(例如，腹痛)和周邊神經病變，以及皮膚病症，例如血管角化瘤。根據文中所述之方法所治療對象包括脊椎動物，例如哺乳動物。在特定的實施例中，該哺乳動物為人類患者。

【0077】 在一第一方面，本發明係於一有此需要之對象中提供用於治療或防止疼痛，包括神經病變疼痛、腸胃疼痛(例如，腹痛)和周邊神經病變的方法(方法 2)，該方法係包括投予該對象一有效量之如文中所述的嘧啶化合物，例如，根據式 I 之化合物或任何 II-XII、Ia-XIIa 或 Ib-XIIb 或任何化合物 1 或 1.1 至 1.75。亦提供如文中所述之嘧啶化合物，例如，根據式 I 之化合物或任何 II-XII、Ia-XIIa 或 Ib-XIIb 或任何化合物 1 或 1.1 至 1.75，於一有此需要之對象中供用於治療或防止疼痛，包括神經病變疼痛、腸胃疼痛(例如，腹痛)和周邊神經病變，例如，供用於方法 2 或任何 2.1-2.51。進一步係提供如文中所述的嘧啶化合物，例如，根據式 I 之化合物或任何 II-XII、Ia-XIIa 或 Ib-XIIb 或任何化合物化合物 1 或 1.1 至 1.75 於製造醫藥品供在有此需要之對象中用於治療或防止疼痛，包括神經病變疼痛、腸胃疼痛(例如，腹痛)和周邊神經病變之方法中，例如製造供用於方法 2 或任何 2.1-2.51 中的醫藥品。

【0078】 在方法 2 之特定進一步的具體實例中，本揭示文係提供：

2.1. 方法 2，其中該方法係包括投予該對象一有效量之根據式 I 之化合物或任何 II-XII、Ia-XIIa 或 Ib-XIIb 或任何化合物 1 或任何 1.1 至 1.75；

2.2. 方法 2，其中該方法係包括投予該對象一有效量之化合物 1 或任何一或多種的化合物 1.1 至 1.75；

2.3. 方法 2 或任何 2.1-2.2，其中該方法係包括投予該對象一有效量之包括根據式 I 之化合物或任何 II-XII、Ia-XIIa 或 Ib-XIIb 或任何化合物 1 或任何 1.1 至

1.75 的醫藥組成物；

2.4. 方法 2 或任何 2.1-2.2，其中該方法係包括投予該對象一有效量之包括化合物 1 或任何一或多種化合物 1.1 至 1.75 的醫藥組成物；

2.5. 方法 2.3 或 2.4，其中該醫藥組成物進一步係包括至少一種如文中所述之醫藥上可接受賦形劑；

2.6. 方法 2 或任何 2.1-2.5，其中該方法係包括投予一包含一有效量之化合物或一有效量之醫藥組成物的醫藥劑型；

2.7. 方法 2.6，其中該劑型為一口服劑型(例如，藥片、膠囊、橢圓形藥錠、錠劑、糖衣錠、散劑、顆粒、膜片、口含錠或液體)；

2.8. 方法 2.7，其中該劑型為可咀嚼錠劑；

2.9. 方法 2.6，其中該劑型為一腸道外劑型(例如，其中醫藥組成物係經調配供注射用)；

2.10. 方法 2.9，其中該注射為靜脈、肌肉內、鞘內或皮下注射，視需要為無菌注射；

2.11. 方法 2.6，其中該劑型為局部或直腸劑型；

2.12. 方法 2.6，其中該劑型鼻內劑(例如，氣霧劑)；

2.13. 方法 2 或任何 2.1 至 2.12，其中該方法進一步係包括同時投予一第二活性劑，例如，如文中所述，在有此需要的病患中能治療或防止疼痛的第二化合物；

2.14. 方法 2.13，其中該第二活性劑係以如同嘧啶化合物之相同醫藥組成物或劑型來給藥；

2.15. 方法 2.13 或 2.14，其中該第二活性劑為一半乳糖苷酶抑制劑(例如，α-半乳糖苷酶抑制劑，如米加司他)；

2.16. 方法 2 或任何 2.1-2.15，其中該對象為哺乳動物；

2.17.方法 2.16，其中該對象為靈長類動物；

2.18.方法 2.17，其中該對象為人類；

2.19.方法 2 或任何 2.1-2.18，其中該疼痛為週邊疼痛，例如週邊神經病變；

2.20.方法 2 或任何 2.1-2.18，其中該疼痛為腸胃疼痛(例如，腹痛)；

2.21.方法 2 或任何 2.1-2.18，其中該疼痛為全身疼痛；

2.22.方法 2 或任何 2.1-2.21，其中該疼痛對鎮痛劑之治療具阻抗性或無法完全以鎮痛劑之治療減輕；

2.23.方法 2 或任何 2.1-2.21，其中該疼痛對非類固醇消炎藥之治療具阻抗性或無法完全以非類固醇消炎藥之治療減輕；

2.24.方法 2 或任何 2.1-2.23，其中該對象係患有法布瑞氏症；

2.25.方法 2.24，其中該法布瑞氏症不適合以米加司他治療；

2.26.方法 2 或任何 2.1-2.25，其中該對象係嚴重地缺乏或無 α-半乳糖苷酶活性(例如，小於正常值的 1%，例如，如循環白血球中所測)；

2.27.方法 2 或任何 2.1-2.25，其中該對象經診斷係具有 *GLA* 基因突變(例如，半合子雄性、同型合子雌性或異型合子雌性)，視需要其中該突變為一基因 GLA 中的無意義密碼子；

2.28.方法 2 或任何 2.1-2.27，其中該對象係具有明顯的 GL-3 堆積在組織(例如，在皮膚微血管內細胞或在血漿中)；

2.29.方法 2 或任何 2.1-2.28，其中該對象係經歷同時以酵素替代治療(ERT)，例如，使用 agalsidase-α 或 agalsidase-β 治療；

2.30.方法 2 或任何 2.1-2.28，其中該對象係經歷同時以 α-半乳糖苷酶抑制劑(例如，米加司他)治療；

2.31.方法 2 或任何 2.1-2.30，其中該對象係具有至少 2 μg/mL 之血漿中葡萄糖神

經醯胺(GL1)濃度，例如，血漿中至少 3 μg/mL 或至少 4 μg/mL；

2.32.方法 2 或任何 2.1-2.31，其中該對象係具有至少 65 ng/mL 之血漿中葡糖鞘氨醇(lyso-GL1)濃度，例如，血漿中至少 70 ng/mL 或至少 80 ng/mL；

2.33.方法2或任何2.1-2.32，其中該對象係具有至少4 μg/mL之血漿中GL3濃度，例如，血漿中至少 6 μg/mL 或至少 8 μg/mL；

2.34.方法 2 或任何 2.1-2.33，其中該對象係投予每日約 1 mg 至約 150 mg 的根據式I之化合物(或任何II-XII、Ia-XIIa或Ib-XIIb或任何化合物1或1.1至1.75)，例如，從 5 至 50 mg 或從 10 至 40 mg 或從 10 至 30 mg 或從 10 至 20 mg 或從 20 至 30 mg 或從 30 至 40 mg 或從 40 至 50 mg 或從 5 至 25 mg 或從 20 至 50 mg 或從 5 至 15 mg 或從 15 至 30 mg 或約 15 mg 或選自 2、5、15、25、50、100 或 150 mg；

2.35.方法 2 或任何 2.1-2.34，其中該對象為成年人類病患，例如，年齡從 18 至 80 歲，例如，從 18 至 60 歲或從 18 至 40 歲或從 18 至 30 歲或從 18 至 25 歲；

2.36.方法 2 或任何 2.1-2.34，其中該對象為人類兒科病患，例如，年齡從 0 至 18 歲，例如，從 1 至 15 歲或從 1 至 5 歲或從 5 至 10 歲或從 10 至 15 歲或從 10 至 18 歲；

2.37.方法 2 或任何 2.1-2.36，其中該方法使得血漿中 GL-1 濃度在治療 2 週或 4 週或 8 週後，下降至少 30%，例如，至少 40%，至少 50%或至少 60%；

2.38.方法 2 或任何 2.1-2.37，其中該方法使得血漿中 GL-3 濃度在治療 2 週或 4 週或 8 週後，下降至少 20%，例如，至少 30%，至少 40%或至少 50%；

2.39.方法 2 或任何 2.1-2.38，其中該方法使得血漿中 GL-3 濃度在治療 26 週或 52 週或 104 週後，下降至少 40%，例如，至少 50%，至少 60%或至少 70%；

2.40.方法 2 或任何 2.1-2.39，其中該方法使得血漿中 lyso-GL-3 濃度在治療 18 週或 26 週或 52 週後，下降至少 25%，例如，至少 35%，至少 45%或至少 50%；

2.41.方法 2 或任何 2.1-2.39，其中該方法使得血漿中 GM3 濃度在治療 2 週或 4 週或 8 週後，下降至少 25%，例如，至少 30%，至少 40%或至少 50%；

2.42.方法 2 或任何 2.1-2.39，其中該方法使得疼痛(例如，身體疼痛及/或腸胃疼痛(例如，腹痛))的嚴重度在 26 週或 52 週或 156 週內下降；

2.43.方法 2 或任何 2.1-2.39，其中該方法使得皮膚中 GL-3 量(例如，皮膚微血管內皮細胞)在 26 週或 52 週或 156 週內下降，例如，如 GL-3 包涵物之程度所示；

2.44.方法 2 或任何 2.1-2.43，其中根據式 I 之化合物(或任何 II-XII、Ia-XIIa 或 Ib-XIIb 或任何化合物 1 或 1.1 至 1.75)或其醫藥上可接受鹽或前藥，係藉由全身給藥，例如經由腸道外路徑或非腸道外路徑來給藥；

2.45.方法 2.44，其中該給藥路徑為口服(經腸道)；

2.46.方法 2.44，其中該給藥路徑為腸道外，例如，藉由注射，例如藉由靜脈注射；

2.47.方法 2 或任何 2.1-2.46，其中該根據式 I 之化合物(或任何 II-XII、Ia-XIIa 或 Ib-XIIb 或任何化合物 1 或 1.1 至 1.75)或其醫藥上可接受鹽或前藥，係藉由局部投予來給藥，例如，藉由局部給藥；

2.48.方法 2 或任何 2.1-2.49，其中該化合物為(S)-喔啶-3-基(2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)丙-2-基)胺甲酸酯或喔啶-3-基(2-(4'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)丙-2-基)胺甲酸酯；

2.49.方法 2.48，其中該化合物的劑量為口服給藥 15 mg/天；

2.50.方法 2.49，其中該化合物的劑量為單一口服給劑 15 mg/天；

2.51.方法 2 或任何 2.1-2.50，其中該對象係投予單一每日劑量 5 mg、10 mg、15 mg 或 20 mg 的化合物，例如，(S)-喔啶-3-基(2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)丙-2-基)胺甲酸酯，視需要以蘋果酸鹽之酸加成鹽的型式。

【0079】 在第二方面，本發明係提供在有此需要之對象中用於治療或防止由 GL-3 堆積所造成的皮膚病症，包括角化血管瘤、少汗症、無汗症、多汗症、淋巴水腫及/或肢端感覺異常之方法(方法 3)，該方法包括投予該對象一有效量之如文中所述的喔啶化合物，例如，根據式 I 之化合物或任何 II-XII，Ia-XIIa 或 Ib-XIIb 或任何化合物 1 或 1.1 至 1.75。亦提供如文中所述之喔啶化合物，例如，根據式 I 之化合物或任何 II-XII，Ia-XIIa 或 Ib-XIIb 或任何化合物 1 或 1.1 至 1.75，在有此需要之對象中供用於治療或防止由 GL-3 堆積所造成的皮膚病症，包括角化血管瘤、少汗症、無汗症、多汗症、淋巴水腫及/或肢端感覺異常之方法中，例如方法 3 或任何 3.1-3.53。進一步係提供如文中所述之喔啶化合物，例如，根據式 I 之化合物或任何 II-XII，Ia-XIIa 或 Ib-XIIb 或任何化合物 1 或 1.1 至 1.75，於製造醫藥品供在有此需要之對象中用於治療或防止由 GL-3 堆積所造成的皮膚病症，包括角化血管瘤、少汗症、無汗症、多汗症、淋巴水腫及/或肢端感覺異常之方法中的用途，例如，製造醫藥品供用於方法 3 或任何 3.1-3.53。

【0080】 在特定進一步的方法 3 之具體實例中，本揭示文係提供：

3.1. 方法 3，其中該方法係包括投予該對象一有效量之根據式 I 之化合物或任何 II-XII、Ia-XIIa 或 Ib-XIIb 或任何化合物 1 或任何 1.1 至 1.75；

3.2. 方法 3，其中該方法係包括投予該對象一有效量之化合物 1 或任何一或多項的化合物 1.1 至 1.75；

3.3. 方法 3 或任何 3.1-3.2，其中該方法係包括投予該對象一有效量之包括根據式 I 之化合物或任何 II-XII、Ia-XIIa 或 Ib-XIIb 或任何化合物 1 或任何 1.1

至 1.75 的醫藥組成物；

3.4. 方法 3 或任何 3.1-3.2，其中該方法係包括投予該對象一有效量之包括化合物 1 或任何一或多種化合物 1.1 至 1.75 的醫藥組成物；

3.5. 方法 3.3 或 3.4，其中該醫藥組成物進一步係包括至少一種如文中所述之醫藥上可接受賦形劑；

3.6. 方法 3 或任何 3.1-3.5，其中該方法係包括投予一包含一有效量之化合物或一有效量之醫藥組成物的醫藥劑型；

3.7. 方法 3.6，其中該劑型為一口服劑型(例如，藥片、膠囊、橢圓形藥錠、錠劑、糖衣錠、散劑、顆粒、膜片、口含錠或液體)；

3.8. 方法 3.7，其中該劑型為可咀嚼錠劑；

3.9. 方法 3.6，其中該劑型為一腸道外劑型(例如，其中醫藥組成物係經調配供注射用)；

3.10. 方法 3.9，其中該注射為靜脈內、肌肉內、鞘內或皮下注射，視需要為無菌注射；

3.11. 方法 3.6，其中該劑型為局部或直腸劑型；

3.12. 方法 3.6，其中該劑型鼻內劑(例如，氣霧劑)；

3.13. 方法 3 或任何 3.1 至 3.12，其中該方法進一步係包括同時投予一第二活性劑，例如，如文中所述，在有此需要的病患中能治療或防止疼痛的第二化合物；

3.14. 方法 3.13，其中該第二活性劑係以如同嗪啶化合物之相同醫藥組成物或劑型來給藥；

3.15. 方法 3.13 或 3.14，其中該第二活性劑為半乳糖苷酶抑制劑(例如，α-半乳糖苷酶抑制劑，如米加司他)；

3.16. 方法 3 或任何 3.1-3.15，其中該對象為哺乳動物；

3.17. 方法 3.16，其中該對象為靈長類動物；

3.18. 方法 3.17，其中該對象為人類；

3.19. 方法 3 或任何 3.1-3.18，其中該皮膚病症為角化血管瘤；

3.20. 方法 3 或任何 3.1-3.18，其中該皮膚病症為少汗症及/或無汗症；

3.21. 方法 3 或任何 3.1-3.18，其中該皮膚病症為淋巴水腫；

3.22. 方法 3 或任何 3.1-3.21，其中該皮膚病症為肢端感覺異常；

3.23. 方法 3.22，其中該肢端感覺異常的疼痛對於以鎮痛劑或以非類固醇消炎藥之治療具阻抗性或無法完全減輕；

3.24. 方法 3 或任何 3.1-3.23，其中該對象係患有法布瑞氏症；

3.25. 方法 3.24，其中該法布瑞氏症不適合以米加司他治療；

3.26. 方法 3 或任何 3.1-3.25，其中該對象係嚴重地缺乏或無 α-半乳糖苷酶活性(例如，小於正常值的 1%，例如，如循環白血球中所測)；

3.27. 方法 3 或任何 3.1-3.25，其中該對象經診斷係具有 *GLA* 基因之突變(例如，半合子雄性、同型合子雌性或異型合子雌性)，視需要其中該突變為一基因 GLA 中的無意義密碼子；

3.28. 方法 3 或任何 3.1-3.27，其中該對象係具有明顯的 GL-3 堆積在皮膚及/或在血漿中；

3.29. 方法 3.28，其中該對象係具有明顯的 GL-3 堆積在一或多處淺層皮膚血管的內皮細胞、深層皮膚血管的內皮細胞、深層皮膚血管的平滑肌細胞和神經束膜細胞；

3.30. 方法 3 或任何 3.1-3.29，其中該對象係經歷同時以酵素替代治療(ERT)，例如，使用 agalsidase-α 或 agalsidase-β 治療；

3.31. 方法 3 或任何 3.1-3.29，其中該對象係經歷同時以 α-半乳糖苷酶抑制劑(例如，米加司他)治療；

3.32. 方法 3 或任何 3.1-3.31，其中該對象係具有至少 2 μg/mL 之血漿中葡萄糖神經醯胺(GL1)濃度，例如，血漿中至少 3 μg/mL 或至少 4 μg/mL；

3.33. 方法 3 或任何 3.1-3.32，其中該對象係具有至少 65 ng/mL 之血漿中葡糖鞘氨醇(lyso-GL1)濃度，例如，血漿中至少 70 ng/mL 或至少 80 ng/mL；

3.34. 方法 3 或任何 3.1-3.32，其中該對象係具有至少 4 μg/mL 之血漿中 GL3 濃度，例如，血漿中至少 6 μg/mL 或至少 8 μg/mL；

3.35. 方法 3 或任何 3.1-3.34，其中該對象係投予每日約 1 mg 至約 150 mg 的根據式 I 之化合物(或任何 II-XII、Ia-XIIa 或 Ib-XIIb 或任何化合物 1 或 1.1 至 1.75)，例如，從 5 至 50 mg 或從 10 至 40 mg 或從 10 至 30 mg 或從 10 至 20 mg 或從 20 至 30 mg 或從 30 至 40 mg 或從 40 至 50 mg 或從 5 至 25 mg 或從 20 至 50 mg 或從 5 至 15 mg 或從 15 至 30 mg 或約 15 mg 或選自 2、5、15、25、50、100 或 150 mg；

3.36. 方法 3 或任何 3.1-3.35，其中該對象為人類成年病患，例如，年齡從 18 至 80 歲，例如，從 18 至 60 歲或從 18 至 40 歲或從 18 至 30 歲或從 18 至 25 歲；

3.37. 方法 3 或任何 3.1-3.35，其中該對象為人類兒科病患，例如，年齡從 0 至 18 歲，例如，從 1 至 15 歲或從 1 至 5 歲或從 5 至 10 歲或從 10 至 15 歲或從 10 至 18 歲；

3.38. 方法 3 或任何 3.1-3.36，其中該方法使得血漿中 GL-1 濃度在治療 2 週或 4 週或 8 週後，下降至少 30%，例如，至少 40%，至少 50%或至少 60%；

3.39. 方法 3 或任何 3.1-3.38，其中該方法使得血漿中 GL-3 濃度在治療 2 週或 4

週或 8 週後，下降至少 20%，例如，至少 30%，至少 40%或至少 50%；

3.40. 方法 3 或任何 3.1-3.39，其中該方法使得血漿中 GL-3 濃度在治療 26 週或 52 週或 104 週後，下降至少 40%，例如，至少 50%，至少 60%或至少 70%；

3.41. 方法 3 或任何 3.1-3.40，其中該方法使得血漿中 lyso-GL-3 濃度在治療 18 週或 26 週或 52 週後，下降至少 25%，例如，至少 35%，至少 45%或至少 50%；

3.42. 方法 3 或任何 3.1-3.40，其中該方法使得血漿中 GM3 濃度在治療 2 週或 4 週或 8 週後，下降至少 25%，例如，至少 30%，至少 40%或至少 50%；

3.43. 方法 3 或任何 3.1-3.40，其中該方法使得皮膚中 GL-3 量(例如，皮膚微血管內皮細胞)在 26 週或 52 週或 156 週內下降，例如，如 GL-3 包涵物之程度所示；

3.44. 方法 3.43，其中係在 26 週或 52 週或 156 週內，於一或多處之淺層皮膚血管的內皮細胞、深層皮膚血管的內皮細胞、深層皮膚血管的平滑肌細胞和神經束膜細胞中發現皮膚 GL-3 量(例如，GL-3 包涵物)下降；

3.45. 方法 3 或任何 3.1-3.44，其中該對象在治療前係具有 2 分或更高的 GL-3 皮膚評分(如實例中所述，以 0 至 4 分之量表所測)，而該方法使得在評分上至少下降 1 分，例如，下降 1 分或 2 分；及/或其中該對象係在皮膚細胞(例如，內皮細胞)中具有 GL-3 包涵物，其顯示在治療前為至少 0.25 (例如，至少 0.27 或 0.3)之 GL-3 包涵物的細胞質容積比，而該方法使得 GL-3 包涵物的細胞質容積比下降至低於 0.25 (例如，低於 0.23 或低於 0.20 或低於 0.19)。

3.46. 方法 3 或任何 3.1-3.45，其中該根據式 I 之化合物(或任何 II-XII、Ia-XIIa 或 Ib-XIIb 或任何化合物 1 或 1.1 至 1.75)或其醫藥上可接受鹽或前藥，係

藉由全身給藥，例如經由腸道外路徑或非腸道外路徑來給藥；

3.47. 方法 3.46，其中該給藥路徑為口服(經腸道)；

3.48. 方法 3.46，其中該給藥路徑為非經腸，例如，藉由注射，例如藉由靜脈注射；

3.49. 方法 3 或任何 3.1-3.48，其中該根據式 I 之化合物(或任何 II-XII、Ia-XIIa 或 Ib-XIIb 或任何化合物 1 或 1.1 至 1.75)或其醫藥上可接受鹽或前藥，係藉由局部投予來給藥，例如，藉由局部給藥；

3.50. 方法 3 或任何 3.1-3.49，其中該化合物為(S)-喔啶-3-基(2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)丙-2-基)胺甲酸酯或喔啶-3-基(2-(4'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)丙-2-基)胺甲酸酯；

3.51. 方法 3.50，其中該化合物的劑量為口服給藥 15 mg/天；

3.52. 方法 3.51，其中該化合物的劑量為單一口服給劑 15 mg/天；

3.53. 方法 3 或任何 3.1-3.52，其中該對象係投予單一每日劑量 5 mg、10 mg、15 mg 或 20 mg 的化合物，例如，(S)-喔啶-3-基(2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)丙-2-基)胺甲酸酯，視需要以蘋果酸鹽之酸加成鹽的型式。

【0081】 在某些本揭示文之具體實例中，此對象係經診斷具有特定疾病或病症及亦經診斷具有特定基因突變，例如一種已知為所論及之疾病或病症之原因的基因突變，雖然通常不能證明此特定病患的疾病或病症係由該位已診斷具有該特定的突變所致。如此方式所用，術語「經診斷具有一特定的基因突變」係指一對象或病患經例如，以 DNA 或 RNA 定序、蛋白圖譜分析或其他適合的方法檢測並發現具有所論及的突變。然而，如下文之進一步論述，許多的基因疾病和病症可能具有多重的基因成因(例如，突變)，且病患可能具有多重的突變，其各自在某些環境可能足以造成此疾病或病症，無須進行證明一特定突變造成

了一特定病患中的特定疾病或病症。

【0082】 如上所論述，肝醣儲積症之特點之一為各種醣脂質或醣神經鞘脂質異常堆積在身體的細胞中。此堆積為此疾病之可察覺症狀和徵象的原因，以及證明此疾病之存在及/或發展的診斷標記。如文所用，詞語「明顯的堆積」就血漿、皮膚或其他軟組織中 GL-3、GL-1 和其他生物標記之測量而言，係指超過該化合物之最大正常濃度的 25%以上。在某些具體實例中，「明顯的堆積」係指超過該化合物之最大正常濃度的 50%以上。

【0083】 根據方法 2 及其後的方法和方法 3 及其後的方法對於已診斷患有溶體儲積症，特別是法布瑞氏症，但尚未經歷與此疾病狀態有關的疼痛症狀，或僅有出現此疾病的最早期皮膚症狀之對象，可能為有利的。根據方法 2 及其後的方法和方法 3 及其後的方法對於處於發生溶體儲積症，例如法布瑞氏之風險的對象，由於，例如已知造成此疾病的對象或對象的家族譜系中的突變，亦可能為有利的。因此，在本文中所述的方法之某些具體實例中，此對象係經診斷為處於發生該疾病或病症之風險，且該方法係防止或延遲在該對象中疾病或病症之疼痛症狀的發作及/或發生。在某些具體實例中，該對象係憑藉具有如本文中所述的基因中的突變，經診斷係處於發生該疾病或症病之風險。

醫藥組成物

【0084】 本揭示文亦提供包括至少一種如文中所述之嗪啶化合物和至少一種醫藥上可接受賦形劑之醫藥組成物，例如供用於根據文中所揭示的方法中。醫藥上可接受賦形劑可為任何本項技術中已知的此賦形劑，包括該等描述於，例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985)中的賦形劑。當前所揭示的化合物之醫藥組成物可藉由本項技術中已知的習用方法來製備，包括例如，將至少一種當前所揭示的化合物與一醫藥上可接

受賦形劑混合。

【0085】 因此，在一方面，本揭示文係提供包括如文中所述之嗪啶化合物及醫藥上可接受賦形劑之醫藥劑型，其中該劑型係經調配，當給藥時(例如當口服給藥時)用以提供一係足以治療如文中所述的疾病或病症的定量該化合物(例如，以任何方法 2 及其後的方法或方法 3 及其後的方法)。

【0086】 本發明之醫藥組成物或劑型可包括一藥劑和另外的載劑，例如惰性或活性的化合物或組成物，例如可偵測劑、標定劑、輔助劑、稀釋劑、結著劑、安定劑、緩衝劑、鹽類、親脂性溶劑、防腐劑、佐劑等。載劑亦包括醫藥賦形劑和添加劑，例如蛋白質、胜肽、胺基酸、脂質和碳水化合物(例如糖類，包括單糖、雙糖、三糖、四糖和寡糖；衍生的糖類，例如醛糖醇、醛糖酸，酯化糖類等；及多糖類或糖聚合物)，其可單獨或組合存在，包括單獨或 1 至 99.99% 重量比或體積比之組合。示例的蛋白質賦形劑包括血清白蛋白，例如人類血清白蛋白(HSA)、重組的人類白蛋白(rHA)、明膠、酪蛋白等。亦可能具緩衝能力作用之代表性胺基酸/抗體組份包括丙胺酸、甘胺酸、精胺酸、甜菜鹼、組胺酸、麩胺酸、天門冬胺酸、半胱胺酸、離胺酸、白胺酸、異白胺酸、纈胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、阿斯巴甜等。碳水化合物賦形劑亦希望在本發明之範圍內，其實例包括但不限於單糖例如果糖、麥芽糖、半乳糖、葡萄糖、D-甘露糖、核糖等；雙糖，例如乳糖、蔗糖、海藻糖、纖維二糖等；多糖類，例如棉子糖、松三糖、麥芽糊精、葡聚糖、澱粉等；及醛糖醇，例如甘露醇、木糖醇、麥芽糖醇、乳糖醇、山梨糖醇(葡萄糖醇)和肌醇。

【0087】 可使用的載劑包括緩衝劑或 pH 調節劑；典型地，緩衝劑為一從有機酸或鹼所製備的鹽。代表性的緩衝劑包括有機酸鹽類，例如檸檬酸、抗壞血酸、葡萄糖酸、碳酸、酒石酸、琥珀酸、乙酸或酞酸之鹽類；Tris、胺丁三醇

(tromethamine)鹽酸鹽或磷酸鹽緩衝劑。另外的載劑包括聚合性賦形劑/添加劑，例如聚乙烯吡咯酮、ficolls (一種聚合糖)、葡聚糖(dextrates)(例如環狀糊精，例如 2-羥丙基-β-環狀糊精)、聚乙二醇、調味劑、抗微生物劑、甜味劑、抗氧化劑、抗靜電劑、界面活性劑(例如聚山梨醇酯，如「TWEEN 20」和「TWEEN 80」)、脂質(例如磷脂質、脂肪酸)、類固醇(例如膽固醇)及螯合劑(例如 EDTA)。

【0088】 本揭示文亦提供醫藥組成物，及包括該組成物之套組，其係含有至少一種如文中所述之嘧啶化合物及至少一種另外的醫藥活性劑。這些醫藥組成物和套組可經調整而得以同時、先後及/或分開投予此嘧啶化合物和另外的活性劑。例如，此嘧啶化合物和另外的活性劑可調配成分開的劑型，例如分開的錠劑、膠囊、凍乾物或液體，或其可調配於相同的劑型中，例如相同的錠劑、膠囊、凍乾物或液體中。當此嘧啶化合物和另外的活性劑係調配於相同的劑型中時，此嘧啶化合物和另外的活性劑可實質上混合於錠劑的錠心內，或其可實質上存在此劑型的分散區中，例如相同錠劑的不同層。在一具體實例中，此醫藥劑型係包括另一種例如在患有、經診斷有或易罹患溶體儲積症，例如高雪氏症第 3 型或尼曼匹克症 C 型或疼痛的患者中，例如，在患有、經診斷有或易罹患溶體儲積症，例如如文中所述之法布瑞氏症中能治療或防止核上凝視麻痺的藥劑。

【0089】 在另一方面，本揭示文係提供一醫藥組成物，其係包括：(i)如文中所述之嘧啶化合物；(ii)另一種活性劑；及(iii)醫藥上可接受賦形劑。在另外的具體實例中，當以口服投予一對象時，此另外的活性劑為例如，在患有、經診斷有或易罹患溶體儲積症，例如如文中所述之法布瑞氏症的病患中能治療或防止疼痛或皮膚病症(例如，角化血管瘤)之藥劑。

【0090】 當前所揭示的嘧啶化合物及醫藥組成物可用於動物或人類。因

此，當前所揭示的化合物可調配成醫藥組成物供口服、頰內、腸道外(例如靜脈內、肌肉內或皮下)、局部、直腸或鼻內給藥或為適合以吸入或吹入給藥之形式。在特定的具體實例中，此嗯啶化合物或醫藥組成物係經調配供全身性給藥，例如經由非腸道外路徑。在一具體實例中，此嗯啶化合物或醫藥組成物係經調配供口服給藥，例如固體形式。此等給藥模式和製備適當醫藥組成物之方法已有描述，例如在 Gibaldi's Drug Delivery Systems in Pharmaceutical Care (1st ed., American Society of Health-System Pharmacists 2007)中。

【0091】 醫藥組成物可使用，例如提供所欲釋放樣貌之不同比例的羥基丙基甲基纖維素，其他聚合物基質、微脂體及/或微球體調配，而得以提供緩慢、延長或控制釋放其中的活性成份。醫藥組成物亦可視需要含有失透劑並可為僅釋放此活性成份，或較佳地在胃腸道的特定部份，視需要以延遲的方式，例如藉由使用腸膜衣之組成物。包埋組成物之實例包括聚合物質和蠟。活性成份亦可為微膠化形式，若適當，具有一或多種本項技術熟知的醫藥上可接受載劑、賦形劑或稀釋劑(參見，例如 Remington's)。根據本項技術之一般技術者所熟知的方法，當前所揭示的化合物可經調配供持續遞送。此等調配物之實例可參見美國專利 3,119,742；3,492,397；3,538,214；4,060,598；和 4,173,626。

【0092】 在口服給藥的固體劑型中(例如膠囊、錠劑、藥片、糖衣錠、散劑、顆粒等)，活性成份係與一或多種醫藥上可接受的載劑、賦形劑或稀釋劑混合，例如檸檬酸鈉或磷酸二鈣，及/或任何下列物質：(1)填充劑或增量劑，例如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、微晶纖維素、磷酸鈣及/或矽酸；(2)結著劑，例如羧甲基纖維素、藻酸鹽、明膠、明膠化玉米澱粉、聚乙烯吡咯酮、羥丙基甲基纖維素、蔗糖及/或阿拉伯膠；(3)保濕劑，例如甘油；(4)崩解劑，例如瓊脂、碳酸鈣、甘醇酸澱粉鈉、馬鈴薯或樹薯澱粉、海藻酸、特定的矽酸鹽和

碳酸鈉；(5)溶液阻滯劑，例如石蠟；(6)吸收加速劑，例如四級銨化合物；(7)濕化劑，例如月桂基磷酸鈉、乙醯醇和甘油單硬脂酸酯；(8)吸附劑，例如高嶺土和膨潤土；(9)潤滑劑，例如滑石、氧化矽、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物；和(10)調色劑。在膠囊、錠劑和藥片的情況下，醫藥組成物亦可包括緩衝劑。類似形式的固體組成物亦可使用軟式和硬式-填充明膠膠囊之填充劑，及賦形劑例如乳糖以及高分子量聚乙二醇等來製備。

【0093】 錠劑可藉由壓製或模鑄來製造，視需要帶有一或多種附屬成份。壓製錠劑可使用結著劑(例如明膠或羥丙基甲基纖維素)、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、崩解劑(例如甘醇酸澱粉鈉或交鏈羧甲基纖維素鈉)、界面活性劑及/或分散劑來製備。模鑄錠劑可藉由以一適合的機器將濕化的粉末活性成份與惰性液體稀釋劑之混合物塑模來製造。此等錠劑和其他固體劑型，例如糖衣錠、膠囊、藥片和顆粒，可視需要刻痕或帶有膜衣和外殼，例如腸衣和本項技術中熟知的其他膜衣來製備。

【0094】 在具體實例中，醫藥組成物係以液體形式口服給藥。供活性成份口服給藥之液體劑型包括醫藥上可接受乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿和酏劑。口服給藥之液體製備物可以乾燥產物呈現供使用前以水或適合的媒劑重建。除了活性成份外，液體劑型可含有本項技術中常用的惰性稀釋劑，例如水或其他溶劑、安定劑和乳化劑，例如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲基酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油類(例如棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氫呋喃醇、聚乙二醇和山梨醇酐之脂肪酸酯及其混合物。除了惰性稀釋劑之外，液體醫藥組成物可包括輔助劑，例如濕潤劑、乳化劑和懸浮劑、甜味劑、調味劑、色劑、香料和防腐劑等。懸浮液，除了活性成份之外可含有懸浮劑，例如(但不限於)乙氧基化異硬脂

醇、聚氧乙烯山梨醇和山梨醇酐酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂和黃蓍膠及其混合物。適合的液體製備物可藉由習用的方法以醫藥上可接受添加劑來製備，例如懸浮劑(例如山梨醇糖漿、甲基纖維素或氫化食用油脂)；乳化劑(例如卵磷脂或阿拉伯膠)；非水性媒劑(例如杏仁油、油性酯類或乙醇)；及/或防腐劑(例如對-羥基苯甲酸甲酯或丙酯或山梨酸)。活性成份亦可以大丸劑、舐劑或糊劑來給藥。

【0095】 就頰內給藥，此組成物可採以習用方法調配的錠劑或口含錠之形式。

【0096】 在具體實例中，醫藥組成物係以非口服的方式給藥，例如以局部塗覆、經皮塗覆、注射等。在相關的具體實例中，此等醫藥組成物係藉由注射、輸注或植入(例如靜脈內、肌肉內、動脈內、皮下等)以腸道外給藥。

【0097】 當前所揭示的化合物可經調配供藉由注射以腸道外給藥，包括使用習用的導管技術或輸注。注射用之調配物可以單位劑型呈現，例如以帶有添加防腐劑的安瓿或以多劑量容器。組成物可採諸如懸浮液、溶液或溶於油性或水性媒劑之乳液的形式，且可含有一調配劑，例如熟習本項技術者已知的懸浮劑、安定劑及/或分散劑。另一種選擇，活性成份可為散劑形式供使用前以適合的媒劑例如無菌無熱源的水重建。

【0098】 醫藥組成物可直接投予中樞神經系統。因此，在特定的具體實例中，此等組成物係直接投予中樞神經系統以避開血腦屏障。在某些具體實例中，此組成物可經由直接脊椎注射來給藥。在具體實例中，此組成物係藉由脊椎內注射來給藥。在某些具體實例中，此組成物係藉由側腦室內注射來給藥。在具體實例中，此組成物係投予至大腦側室。在具體實例中，此組成物係投予至二個大腦側室。在另外的具體實例中，此組成物係經由海馬迴內注射來給藥。此

等組成物可以一次注射或以多次注射來給藥。在其他的具體實例中，此組成物係投予一個以上的位置(例如中樞神經系統中的二個位置)。

【0099】 此等醫藥組成物可為無菌注射液形式。此等醫藥組成物可藉由，例如經由細菌截留過濾器過濾，或藉由在使用前可立即溶於無菌水或某些其他無菌可注射媒劑之無菌固體組成物形式中併入殺菌劑，來殺菌。就製備此一組成物，係將活性成份溶於或懸浮於腸道外可接受的液體媒劑中。示例的媒劑和溶劑包括(但不限於)水、藉由加入適量的鹽酸、氫氧化鈉或適合的緩衝劑調整適合 pH 的水、1,3-丁二醇、林格氏液和等張氯化鈉溶液。此醫藥組成物亦可含有一或多種防腐劑，例如對羥基苯甲酸甲酯、乙酯或正丙酯。就改善溶解度，可加入助溶劑或增溶劑，或此溶劑可含 10-60% w/w 的丙二醇或類似物。

【0100】 醫藥組成物可含有一或多種醫藥上可接受無菌等張水性或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳液或可在使用前重建成無菌可注射溶液或分散液之無菌散劑。此等醫藥組成物可含有抗氧化劑；緩衝劑；抑菌劑；可幫助調配物與希望接受者之血液等張的溶質；懸浮劑；增稠劑；防腐劑等。

【0101】 可用於本發明醫藥組成物中之適合的水性和非水性載劑包括水、乙醇、多醇類(例如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)及其適合的混合物、植物油，例如橄欖油和可注射有機酯類，例如油酸乙酯。例如，可藉由使用塗膜物質，例如卵磷脂，就分散液的情況係藉由維持所需的顆粒大小，及藉由使用界面活性劑，保持適當的流動性。在某些具體實例中，為了延長活性成份的效用，係希望延緩化合物從皮下或肌肉內注射之吸收。此項可藉由使用水溶性差的晶體或非晶物質之液體懸浮液來達成。活性成份的吸收率則係依照其溶解率而定，其因而可依照晶體大小和晶型而定。另一種選擇，延長腸道外給藥的活性成份之吸收係藉由將化合物溶解或懸浮於油媒劑中來達成。此外，延長可注射醫藥形

式之吸收可藉由納入延遲吸收的試劑，例如單硬脂酸鋁和明膠來進行。

【0102】 控制釋放的腸道外組成物可為水性懸浮液、微球體、微膠囊、磁性微球體、油溶液、油懸浮液、乳液之形式，或此活性成份可併入生物相容的載劑、微脂體、奈米粒子、植入或輸注裝置。用於製備微球體及/或微膠囊之物質包括(但不限於)生物可降解的/生物蝕解的聚合物，例如聚乳糖(polyglactin)、聚-(異丁基氰基丙烯酸酯)、聚(2-羥乙基-L-麩醯胺酸)及聚(乳酸)。當調配一控制釋放腸道外調配物時，可使用的生物相容載劑包括碳水化合物例如葡聚醣，蛋白例如白蛋白、脂蛋白或抗體。用於植入物的物質可為非生物降解性的，例如聚二甲基矽氧烷，或生物可降解的例如聚(己內酯)、聚(乳酸)、聚(甘醇酸)或聚(原酸酯)。

【0103】 就局部給藥，當前所揭示的化合物可調配成軟膏或乳霜。當前所揭示的化合物亦可調配在直腸組成物中，例如栓劑或保留灌腸，例如含有習用栓劑基底如可可脂或其他甘油酯。

【0104】 就鼻內給藥或以吸入給藥，當前所揭示的化合物可方便地以溶液或懸浮液的形式由病患擠壓或抽吸幫浦噴霧容器，或為加壓容器或霧化器之氣霧噴霧呈現，及使用適合的推進劑，例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適合的氣體來遞送。就加壓氣霧之情況，此劑型可藉由提供一遞送計量的閥來測量。加壓容器或霧化器可含有當前所揭示的化合物之溶液或懸浮液。用於吸入器或吹入器中的膠囊和卡匣(例如以明膠所製)可經調配含有當前所揭示的化合物和適合的散劑基底例如乳糖或澱粉之粉末混合物。

【0105】 一般而言，文中所述的藥劑和組成物係以一有效量或足以在一有此需要的對象中治療或防止核上凝視麻痺之量來給藥。典型地，此劑量可在以例如年齡、身體狀況、體重、性別、飲食、給藥時間和其他臨床因素為基礎之

範圍內調整。決定一有效量係完全在熟習本項技術者之能力範圍內。

【0106】 文中已大體上描述，提供下列非限定實例用以進一步說明本發明。

實例

用於化學合成之通用製程

通用製程A：以三光氣形成胺甲酸酯

【0107】 於胺鹽酸鹽(1 當量)和三乙胺(3-4 當量)溶於 THF 之懸浮液中(濃度~ 0.2M)於室溫加入三光氣(0.35 當量)。將反應混合物攪拌 10 min 並加入小量的醚(1-2 mL)。將三乙銨鹽過濾出，得到異氰酸酯溶於 THF/醚之澄清溶液。

【0108】 於醇(1.5 當量)溶於 THF 之溶液中(濃度~ 0.2M)於室溫加入 NaH [60%, 油](1.5 當量)。將反應混合物攪拌 15 min 並逐滴加入上述溶液(異氰酸酯溶於 THF/醚)。以一標準的後處理，用鹽水中止反應。以 EtOAc 萃取溶液並將有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。於組合快速層析上(combiflash)將粗物質純化(SiO_2 濾心，$CHCl_3$ 和 2N NH_3 之 MeOH 溶液)，得到對應的胺甲酸酯。

通用製程B：以有機鈰烷化

【0109】 將 $CeCl_3$ (4 當量)溶於 THF 之懸浮液(濃度~0.2M)於室溫攪拌 1 h。將懸浮液冷卻至-78°C 並逐滴加入 MeLi/醚[1.6M](4 當量)。讓有機鈰複合物形成歷時 1 h 的時間並逐滴加入腈(1 當量)溶於 THF 之溶液(濃度 2.0M)。讓反應混合物升至室溫並攪拌 18 h。讓溶液冷卻至 0°C 並以水(~ 1 mL)中止反應，接著加入 50%氫氧化銨水溶液(~3 mL)，直到沉澱形成及沉降在燒瓶底部。將混合物經由一矽藻土墊過濾並濃縮。以 HCl/二噁烷之溶液[4.0M]處理此粗物質。將中間物芳基丙-2-胺鹽酸鹽以醚濕磨並直接用於下個步驟。另一種選擇，將粗的游離鹼胺於組合快速層析上純化(SiO_2 濾心，$CHCl_3$ 和 2N NH_3 之 MeOH 溶液)，得到對

應的芳基丙基胺。

通用製程C：鈴木偶合

【0110】 於芳基鹵化物(1 當量)溶於 DME/水[4:1]混合物之溶液中(濃度~0.2M)加入硼酸(2 當量)、鈀催化劑(0.1-0.25 當量)和碳酸鈉(2 當量)。將反應混合物於 150°C 微波 25 min。經由一矽藻土塞過濾及濃縮後，將粗產物於組合快速層析上純化(SiO_2 濾心，$CHCl_3$ 和 2N NH_3 之 MeOH 溶液)，得到對應的偶合加合物。

【0111】 另一種選擇：於芳基鹵化物(1 當量)溶於甲苯/水[20:1]混合物之溶液中(濃度~ 0.2 M)加入硼酸(1.3-2.5 當量)、鈀催化劑(0.05-0.15 當量)、三環己基膦(0.15-0.45 當量)和磷酸鉀(5 當量)。將反應混合物於 150°C 微波 25 min。經由一矽藻土塞過濾及濃縮後，將粗產物於組合快速層析上純化(SiO_2 濾心，$CHCl_3$ 和 2N NH_3 之 MeOH 溶液)，得到對應的偶合加合物。

通用製程D：環丙基化

【0112】 於-70°C 下攪拌中的芳基腈(1 當量)和 $Ti(Oi\text{-}Pr)_4$ (1.7 當量)之混合物中逐滴加入 EtMgBr [3.0 M 之醚溶液](1.1 當量)。讓反應混合物升溫至 25°C 並攪拌 1 h。於上述混合物中於 25°C 逐滴加入 $BF_3 \cdot Et_20$ (3 當量)。添加後，將混合物另再攪拌 2 h，及然後以 HCl 水溶液[2M]中止反應。然後將生成的溶液藉由加入 NaOH 水溶液[2M]鹼化。以乙醚萃取有機物質。將有機層組合，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。將粗物質藉由矽膠管柱層析純化(以石油醚/EtOAc：10/1 至 1/1 溶析)，得到對應的 1-芳基-環丙胺。

通用製程E：使用鈴木條件之二芳基偶合

【0113】 於一經攪拌的芳基鹵化物組分(1 當量)溶於 5:1 (v/v)二噁烷/水(~0.15 M)或 5:1(v/v)N,N-二甲基甲醯胺(~0.15 M)之溶液中加入芳基硼酸酯或芳

基硼酸組份(1-1.5 當量)、碳酸鈉(2-3 當量)和[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)(0.05 當量)。將混合物加熱(90°C)至隔夜及然後經由一矽藻土塞過濾。以乙酸乙酯沖洗矽藻土並將組合的濾液以鹽水沖洗、乾燥(Na_2SO_4)和濃縮。將殘餘物以快速層析於矽膠上純化。

通用製程 F：使用經由一混合的酸酐/庫爾提斯重排路徑(Curtius RearrangementRoute)所產生的異氰酸酯形成胺甲酸酯

【0114】 於一經攪拌的羧酸組份(1 當量)溶於四氫呋喃之溶液中(~0.1 M)加入三乙胺(2 當量)。將反應冷卻(0°C)並以氯甲酸異丁酯(1.5 當量)處理。於 0°C、1 小時後，加入疊氮鈉(2 當量)之水溶液(~1 M)並讓反應升溫至室溫。攪拌至隔夜後，將反應以水稀釋並以乙酸乙酯萃取。將組合的萃取液以碳酸氫鈉水溶液和鹽水清洗，乾燥(Na_2SO_4)及濃縮。將粗的醯疊氮進一步經由與甲苯共蒸發加以乾燥，及然後以甲苯(~0.1 M)處理。將經攪拌的溶液回流 2-2.5 小時，冷卻及以醇組份(1.25-2 當量)處理。將反應加熱回流至隔夜及然後濃縮。將殘餘物以乙酸乙酯或氯仿處理並以碳酸鈉水溶液清洗、乾燥(Na_2SO_4)及濃縮。將粗產物以快速層析於矽膠上使用氯仿/甲醇(較低極性胺甲酸酯)或氯仿/甲醇/氨(較高極性胺甲酸酯)溶劑梯度純化。

實例 1：合成嗪啶化合物

1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基[2-(4'-氟聯苯-3-基)丙-2-基]胺甲酸酯(化合物 1)

【0115】 使用通用製程 C、1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基[2-(3-溴苯基)丙-2-基]胺甲酸酯(600 mg, 1.63 mmol)、4-氟苯基硼酸(457 mg, 3.27 mmol)和乙酸鈀(II)，得到標題化合物為白色固體(373 mg；60%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 5.4, 8.4 Hz, 2H), 7.42-7.38 (m, 3H), 7.12 (m, 2H), 5.18 (5, 1H), 4.62 (s, 1H), 2.66 (m, 6H), 1.72 (s, 6H), 2.01-0.83 (m, 5H) ppm。^{13}C NMR (100 MHz,

$CDCl_3$) δ 125.0, 124.0, 123.8, 116.0, 116.0, 71.3, 55.9, 55.5, 47.6, 46.7, 29.6, 25.6, 24.8, 19.8 ppm. 純度：98.0% UPLCMS (210 nm)；滯留時間 0.95 min；(M+1) 382.9. $C_{23}H_{27}FN_2O_2 \cdot 0.37(CHCl_3)$之分析理論值：C, 65.86；H, 6.47；N, 6.57. 實測值：C, 65.85；H, 6.69；N, 6.49.

(S)-喔啶-3-基 2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)丙-2-基胺甲酸酯(化合物 2)

【0116】 於經攪拌的 4-氟硫代苯甲醯胺(8.94 g, 57.6 mmol)溶於乙醇(70 mL)之溶液中加入 4-氯乙醯基乙酸乙酯(7.8 mL, 58 mmol)。將反應加熱回流 4 小時，以另外一等份的 4-氯乙醯基乙酸乙酯(1.0 mL, 7.4 mmol)處理並另再回流 3.5 小時。然後將反應濃縮並將殘餘物置於乙酸乙酯(200 mL)和 $NaHCO_3$ 水溶液(200 mL)之間分溶。將有機層與水層的反萃取液(乙酸乙酯，1 x 75 mL)組合，乾燥(Na_2SO_4)及濃縮。將生成的琥珀色油狀物藉由快速層析使用己烷/乙酸乙酯梯度純化，得到 2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)乙酸乙酯，為低熔點、近乎無色的固體(13.58 g, 89%)。

【0117】 於經攪拌的 2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)乙酸乙酯(6.28 g, 23.7 mmol)溶於 DMF (50 mL)之溶液中加入氫化鈉[60%礦物油懸浮液](2.84 g, 71.0 mmol)。將起泡沫的混合物攪拌 15 分鐘，之後於冰浴上冷卻並加入碘甲烷(4.4 mL, 71 mmol)。將反應攪拌至隔夜，讓冷卻浴緩慢升溫至室溫。然後將混合物濃縮並將殘餘物置於乙酸乙酯(80 mL)和水(200 mL)之間分溶。以第二份的水(1 x 200 mL)清洗有機層，乾燥(Na_2SO_4)及濃縮。將生成的琥珀色油狀物藉由快速層析使用己烷/乙酸乙酯梯度純化，得到 2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)-2-甲基丙酸乙酯為無色油狀物(4.57 g, 66%)。

【0118】 於經攪拌的 2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)-2-甲基丙酸乙酯(4.56 g, 15.5 mmol)溶於 1：1：1 THF/乙醇/水(45 mL)之溶液中加入氫氧化鋰單水合物(2.93

g, 69.8 mmol)。將反應攪拌至隔夜，濃縮並再溶於水(175 mL)。以乙醚(1 x 100 mL)清洗溶液，藉由加入 1.0 N HCl (80 mL)的酸化，並以乙酸乙酯(2 x 70 mL)萃取。將組合的萃取液乾燥(Na_2SO_4)及濃縮，得到 2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)-2-甲基丙酸為白色固體(4.04 g, 98%)。將此物質用於下個步驟無純化。

【0119】 於經攪拌和冷卻(0°C)的 2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)-2-甲基丙酸(4.02 g, 15.2 mmol)溶於 THF(100 mL)之溶液中加入三甲基胺(4.2 mL, 30 mmol)，接著加入氯甲酸異丁酯(3.0 mL, 23 mmol)。將反應另再冷攪拌 1 小時，之後加入疊氮鈉(1.98 g, 30.5 mmol)之水中溶液(20 mL)。將反應攪拌至隔夜，讓冷卻浴緩慢地升溫至室溫。然後將混合物以水(100 mL)稀釋並以乙酸乙酯(2 x 60 mL)萃取。將組合的萃取物以 $NaHCO_3$ 水溶液(1 x 150 mL)和鹽水(1 x 100 mL)清洗，乾燥(Na_2SO_4)及濃縮。與甲苯(2 x 50 mL)共蒸發後，將生成的白色固體置於甲苯(100 mL)中處理並再回流 4 小時。然後加入(S)-3-哌啶醇(3.87 g, 30.4 mmol)並持續回流至隔夜。將反應濃縮並將殘餘物置於乙酸乙酯(100 mL)和 $NaHCO_3$ 水溶液(150 mL)之間分溶。以水(1 x 150 mL)清洗有機層，乾燥(Na_2SO_4)及濃縮。將生成的灰白色固體藉由快速層析使用氯仿/甲醇/氨梯度純化，得到標題化合物為白色固體(4.34 g, 73%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96-7.88 (m, 2H), 7.16-7.04 (m, 3H), 5.55 (br s, 1H), 4.69-4.62 (m, 1H), 3.24-3.11 (m, 1H), 3.00-2.50 (m, 5H), 2.01-1.26 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 166.4, 165.1, 163.8 (d, *J*=250.3 Hz), 162.9, 155.0, 130.1 (d, *J*=3.3 Hz), 128.4 (d, *J*= 8.5 Hz), 115.9 (d, *J*= 22.3 Hz), 112.5, 71.2, 55.7, 54.2, 47.5, 46.5, 28.0, 25.5, 24.7, 19.6 ppm. 純度：100 % UPLCMS (210 nm & 254 nm)；滯留時間 0.83 min；(M+1) 390.

(S)-哌啶-3-基(2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-聯苯]-4-基)丙-2-基)胺甲酸酯(化合物 3)

【0120】 使用通用製程 E 和反應投入物 2-(4-溴苯基)-2-甲基丙酸乙酯及 4-(2-甲氧基乙氧基)苯基硼酸，製備 2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-甲基丙酸乙酯為灰白色固體。於一經攪拌的此化合物(3.01 g, 8.78 mmol)溶於 1：1：1 (v/v/v) 四氫呋喃/乙醇/水(45 mL)之溶液中加入氫氧化鋰單水合物(1.47 g, 61.4 mmol)。將混合物加熱回流至隔夜及然後濃縮。將殘餘物溶於水，以 1N 鹽酸(65 mL)處理並以乙酸乙酯萃取。將組合的有機層以鹽水清洗，乾燥(Na_2SO_4)及濃縮，得到 2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-甲基丙酸為白色固體(2.75 g, 100%)。根據通用製程 F 將此中間物和(*S*)-喔啶-3-醇反應，產生標題化合物為無色玻璃狀固體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.62-7.29 (m, 7H), 7.01 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.47-4.37 (m, 1H), 4.17-4.08 (m, 2H), 3.72-3.62 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.09-2.25 (m, 6H), 2.05-1.18 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 157.9, 154.5, 146.7, 137.4, 132.5, 127.5, 125.7, 125.2, 114.8, 70.4, 70.0, 66.9, 58.2, 55.4, 54.2, 46.9, 45.9, 29.4, 25.3, 24.2, 19.2 ppm. 純度：100%, 100% (210 & 254 nm) UPLCMS；滯留時間：0.87 min；(M+H$^+$) 439.5.

1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基[2-(聯苯-3-基)丙-2-基]胺甲酸酯 (化合物 4)

【0121】 使用通用製程 C、1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基[2-(3-溴苯基)丙-2-基]胺甲酸酯(600 mg, 1.63 mmol)、苯基硼酸(398 mg, 3.27 mmol)和乙酸鈀(II)，得到標題化合物為白色固體(379 mg, 64%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61 (s, 1H), 7.56 (d, J= 7.4 Hz, 2H), 7.50-7.38 (m, 4H), 7.34 (m, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.39-2.09 (m, 6H), 1.72 (s, 6H), 2.02-0.73 (m, 5H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 154.8, 147.8, 141.6, 129.0, 129.0, 128.6, 127.5, 125.8, 125.0, 124.0, 71.6, 71.3, 55.9, 55.5, 47.6, 46.8, 31.5, 30.2, 30.0, 29.5, 25.6, 24.8, 19.8 ppm. 純度：99% UPLCMS (210 nm)；滯留時間 0.84 min；(M+1) 365.0. $C_{23}H_{28}N_2O_2 \cdot 0.29(CHCl_3)$之分析理論

值：C, 70.02；H, 7.14；N, 7.01。實測值：C, 70.02；H, 7.37；N, 6.84.

(S)-喔啶-3-基 2-(聯苯-4-基)丙-2-基胺甲酸酯 (化合物 5)

【0122】 使用通用製程 B，將溴苯腈(2.00 g, 11.0 mmol)轉變成對應的 2-(4-溴苯基)丙-2-胺(1.20 g, 51%)為棕色油狀物。

【0123】 使用通用製程 A、2-(4-溴苯基)丙-2-胺(1.0 g, 4.7 mmol)和(S)-喔啶-3-醇，得到(S)-喔啶-3-基 2-(4-溴苯基)丙-2-基胺甲酸酯(1.0 g, 58%)為棕色油狀物。

【0124】 使用通用製程 C、上述溴化物(200 mg, 0.540 mmol)、苯基硼酸(133 mg, 1.10 mmol)和$[PdCl_2(pddf)]CH_2Cl_2$，得到標題化合物為白色固體(70 mg, 35%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60-7.53 (m, 4H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.26 (br s, 1H), 4.64 (m, 1H), 3.33-3.15 (m, 1H), 3.10-2.45 (m, 5H), 2.40-1.80 (m, 2H), 1.78-1.58 (m, 7H), 1.55-1.33 (m, 2H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 154.5, 146.1, 140.8, 139.5, 128.7, 127.2, 127.1, 127.1, 125.2, 70.9, 55.5, 55.1, 47.4, 46.4, 31.1, 29.5, 25.3, 24.5, 19.5 ppm. 純度：100 % LCMS (214 nm & 254 nm)；滯留時間 1.56 min；(M+1) 365.

喔啶-3-基 1-(聯苯-4-基)環丙基胺甲酸酯 (化合物 6)

【0125】 使用通用製程 D，溴苯腈(3.00 g, 16.5 mmol)轉變為對應的 1-(4-溴苯基)環丙胺(1.80 g, 51%)為黃色固體。

【0126】 使用通用製程 A、1-(4-溴苯基)環丙胺(1.0 g, 4.7 mmol)和喔啶-3-醇，得到喔啶-3-基 1-(4-溴苯基)環丙基-胺甲酸酯 (1.3 g, 75%)為白色半固體。

【0127】 使用通用製程 C、上述胺甲酸酯(400 mg, 1.12 mmol)、苯基硼酸(267 mg, 2.22 mmol)和$[PdCl_2(pddf)]CH_2Cl_2$ 標題化合物為黏稠油狀物(100 mg, 25%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 (d, J= 7.5 Hz, 2H), 7.43 (d, J= 8.0 Hz, 2H),

7.33 (t, *J*= 7.5 Hz, 2H), 7.26-7.15 (m, 3H), 5.93 (br s, 0.6H), 5.89 (br s, 0.4H), 4.67 (m, 1H), 3.20-3.06 (m, 1H), 2.88-2.42 (m, 5H), 1.98-1.08 (m, 9H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 155.0, 141.0, 139.7, 138.2, 127.7, 126.1, 126.0, 124.8, 124.1, 70.0, 54.5, 46.3, 45.4, 34.1, 24.3, 23.2, 18.3, 17.0 ppm. 純度：100 % LCMC (214 nm & 254 nm)；滯留時間 1.52 min；(M+1) 363.

(S)-喔啶-3-基 1-(4'-氟聯苯-4-基)環丙基胺甲酸酯 (化合物 7)

【0128】 使用通用製程 C、(S)-喔啶-3-基 1-(4-溴苯基)環丙基胺甲酸酯、4-F-苯基硼酸和[$PdCl_2$(pddf)]CH_2Cl_2，得到標題化合物為白色固體(45%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06-7.83 (d, 1H), 7.69-7.66 (m, 2H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.29-7.22 (m, 4H), 4.56-4.54 (m, 1H), 3.13-2.32 (m, 6H), 1.91-1.19 (m, 9H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ 163.2, 161.2, 156.4, 143.7, 136.9, 128.9, 128.8, 126.8, 125.6, 116.2, 116.0, 70.7, 55.8, 47.4, 46.4, 34.8, 25.7, 24.6, 19.6, 18.7, 18.6 ppm. 純度：> 97 % LCMS (214 nm & 254 nm)；滯留時間 1.96 min；(M+1) 381.2.

(S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基[1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)環丙基]胺甲酸酯 (化合物 8)

【0129】 使用通用製程 C、(S)-喔啶-3-基 1-(4-溴苯基)環丙基胺甲酸酯 (0.446 g, 1.22 mmol)、2,4-二氟苯基硼酸(0.386 g, 2.44 mmol)和 $Pd(OAc)_2$ (0.015 g, 0.067 mmol)，得到標題化合物為棕褐色固體(0.111 g, 23%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.43 (dd, *J*= 8.4, 1.6 Hz, 2H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.31 (d, *J*= 7.7 Hz, 2H), 6.99-6.81 (m, 2H), 5.54 (d, *J* = 48.0 Hz, 1H), 4.82-4.65 (m, 1H), 3.30-3.07 (m, 1H), 2.98-2.44 (m, 5H), 1.97 (d, *J* = 32.7 Hz, 1H), 1.83 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 1.64 (s, 1H), 1.52 (s, 1H), 1.39 (s, 1H), 1.31 (d, *J*= 6.8 Hz, 4H) ppm. ^{13}C NMR 主要旋轉異構物($CDCl_3$) δ 162.2 (dd, *J* = 12.8, 249.1 Hz), 159.8 (dd, *J* = 11.8, 251.0 Hz), 156.9, 156.0, 142.6, 133.1, 131.3 (m), 128.9, 125.6, 124.9, 111.5 (dd, *J* = 3.9, 21.2 Hz) 104.4 (dd, *J* = 25.2, 29.4

Hz), 72.1, 71.6, 55.7, 47.4, 46.5, 35.7, 35.3, 25.5, 24.6, 24.4, 19.5, 18.1 ppm. 純度：LCMS > 99.3 % (214 nm & 254 nm)；滯留時間 0.90 min；(M+1) 399.0.

1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基[1-(4'-甲氧基聯苯-4-基)環丙基]胺甲酸酯(化合物 9)

【0130】 使用通用製程C、喔啶-3-基 1-(4-溴苯基)環丙基胺甲酸酯(0.485 g, 1.33 mmol)、4-甲氧基苯基硼酸(0.404 g, 2.66 mmol)和 $Pd(OAc)_2$(0.016 g, 0.071 mmol)，得到標題化合物為灰色固體(0.337 mg, 65%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.48 (dd, J = 8.6, 5.5 Hz, 4H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.58 (d, J = 48.7 Hz, 1H), 4.83-4.63 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.20 (dd, J = 24.0, 15.5 Hz, 1H), 2.97-2.42 (m, 5H), 1.97 (d, J = 30.9 Hz, 1H), 1.81 (s, 1H), 1.75-1.33 (m, 3H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 4H) ppm. ^{13}C NMR 主要旋轉異構物($CDCl_3$) δ 159.1, 156.0, 141.4, 139.0, 133.4, 128.0, 126.7, 125.9, 114.2, 71.5, 55.7, 55.3, 47.4, 46.5, 35.3, 25.5, 24.6, 19.6, 17.8 ppm. 純度：LCMS >97.1 % (214 nm & 254 nm)；滯留時間 0.88 min；(M+1) 393.4.

喔啶-3-基 2-(5-(4-氟苯基)噻吩-3-基)丙-2-基胺甲酸酯(化合物 10)

【0131】 於經攪拌和冷卻的(0°C)5-溴噻吩-3-羧酸乙酯(13.30 g, 56.57 mmol)溶於 THF(100 mL)之溶液中於 20 分鐘期間逐滴加入甲基溴化鎂之乙醚溶液[3.0 M] (55.0 mL, 165 mmol)。2 小時後，將反應溶液濃縮。將殘餘物置於 NH_4Cl 水溶液(200 mL)中處理並以乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。將組合的萃取物乾燥(Na_2SO_4)及濃縮。將生成的琥珀色油狀物藉由快速層析使用使用己烷/乙酸乙酯梯度純化，得到 2-(5-溴噻吩-3-基)丙-2-醇為淡琥珀色油狀物(8.05 g, 64%)。

【0132】 於經攪拌的 2-(5-溴噻吩-3-基)丙-2-醇(8.03 g, 36.3 mmol)溶於二氯甲烷(80 mL)之溶液加入疊氮鈉(7.08 g, 109 mmol)接著加入三氟乙酸(8.0 mL；於 5-6 分鐘期間逐滴加入)。將此濃稠的懸浮液攪拌 1.5 小時，之後以水(350 mL)稀釋並以乙酸乙酯(1 x 200 mL)萃取。將有機層以 $NaHCO_3$ 水溶液(1 x 250 mL)清

洗，乾燥(Na_2SO_4)及濃縮，得到粗的疊氮產物。於經攪拌的此物質之 THF(160 mL)溶液中加入水(11 mL)接著加入三苯基膦(23.8 g, 90.7 mmol)。將反應攪拌 2 天，之後濃縮。將生成的殘餘物溶於乙酸乙酯(250 mL)並以 1 N HCl 水溶液(4 x 75 mL)萃取。將組合的萃取物以濃 NH_4OH 鹼化並以乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。將這些萃取物輪流乾燥(Na_2SO_4)及濃縮。將生成的琥珀色油狀物藉由快速層析使用二氯甲烷/甲醇/氨梯度純化，得到 2-(5-溴噻吩-3-基)丙-2-胺和三苯基膦氧化物之混合物(~70/30 比率)為黏稠琥珀色油狀物(1.32 g, 17%)。

【0133】 於經攪拌的 3-嗯啶醇(3.00 g, 23.6 mmol)溶於 THF (100 mL) 之溶液中加入氯甲酸 4-硝基苯基酯(5.94 g, 29.5)。攪拌 4 小時後，將沉澱濾出，以沖洗並於多孔玻璃上於室內真空下風乾。將濾餅溶解於乙酸乙酯(150 mL)並以 $NaHCO_3$ 水溶液(1 x 150 mL)和水(2 x 150 mL)清洗。將有機層乾燥(Na_2SO_4)及濃縮，得到粗的 4-硝基苯基嗯啶-3-基碳酸酯產物，將其用於下個步驟無純化。

【0134】 於經攪拌的 2-(5-溴噻吩-3-基)丙-2-胺(0.366 g, 1.66 mmol)溶於 THF (10 mL)之溶液中加入 4-硝基苯基嗯啶-3-基碳酸酯(0.571 g, 1.95 mmol)和一些的 4-(二甲基胺基)吡啶顆粒。將混合物回流至隔夜，濃縮並置於乙酸乙酯(50 mL)和 $NaHCO_3$ 水溶液(50 mL)間分溶。將有機層再次以 $NaHCO_3$ 水溶液(1 x 50 mL)清洗，乾燥(Na_2SO_4)及濃縮。將生成的髒黃色膠狀物藉由快速層析使用氯仿/甲醇/氨梯度純化，得到嗯啶-3-基(1-(5-溴噻吩-3-基)環丙基)胺甲酸酯為灰白色固體(0.305 g, 49%)。

【0135】 使用通用製程 C、嗯啶-3-基(1-(5-溴噻吩-3-基)環丙基)胺甲酸酯(0.227 g, 0.742 mmol)、4-氟苯基硼酸(0.208 g, 1.49 mmol)、三環己基膦(0.021 g, 0.075 mmol)、磷酸鉀(0.866, 4.08 mmol)和乙酸鈀(8.0 mg, 36 μmol)，得到標題化合物為灰色固體(0.142 g, 49%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60-7.45 (m, 2H),

7.24-7.19 (m, 1H), 7.10-6.97 (m, 3H), 5.23 (br s, 1H), 4.72-4.61 (m, 1H), 3.30-3.04 (m, 1H), 3.03-2.25 (m, 5H), 2.09-1.02 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 162.3 (d, J = 247.1 Hz), 154.5, 149.8, 143.6, 130.7, 127.4 (d, J = 8.1 Hz), 121.8, 118.9, 115.8 (d, J = 21.6 Hz), 70.8, 55.5, 53.4, 47.3, 46.4, 29.0, 25.4, 24.4, 19.4 ppm. 純度：95.8 % UPLCMS (210 nm & 254 nm)；滯留時間 0.90 min；(M+1) 389.

(S)-喔啶-3-基 2-(3-(4-氟苯基)異噻唑-5-基)丙-2-基胺甲酸酯(化合物 11)

【0136】 於經攪拌的 2-(3-(4-氟苯基)異噻唑-5-基)丙-2-胺(1.21 g, 5.12 mmol)溶於甲苯之溶液加入光氣之甲苯溶液[~1.9 M](10.8 mL, 20.5 mmol)。將反應加熱回流二小時及然後濃縮。將殘餘物與甲苯(2 x 15 mL)共蒸發，得到粗的異氰酸酯中間物為金色油狀物。將此物質置於甲苯中(10 mL)處理並以(S)-3-喔啶醇(0.749 g, 5.89 mmol)處理。將反應加熱回流至隔夜及濃縮。將殘餘物藉由快速層析使用氯仿/甲醇/氨梯度純化，得到標題化合物為白色固體(0.971 g, 49%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09-8.00 (m, 2H), 7.87 (br s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 4.54-4.45 (m, 1H), 3.14-2.92 (m, 1H), 2.87-2.17 (m, 5H), 1.98-0.98 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 180.1, 165.6, 162.6 (d, J = 246.4 Hz), 154.7, 131.2 (d, J = 3.0 Hz), 128.7 (d, J = 8.4 Hz), 118.2, 115.7 (d, J = 21.8 Hz), 70.6, 55.3, 52.8, 46.9, 45.9, 29.9, 25.2, 24.2, 19.2 ppm. 純度：100 % UPLCMS (210 nm & 254 nm)；滯留時間 0.82 min；(M+1) 390.

(S)-喔啶-3-基 2-(4-(4-氟苯基)噻唑-2-基)丙-2-基胺甲酸酯 (化合物 12)

【0137】 於經攪拌的 3-胺基-3-硫代丙酸乙酯(20.00g, 135.9 mmol)溶於乙醇(120 mL)之溶液中加入 2-溴-4'-氟苯乙酮 (29.49 g, 135.9 mmol)。將混合物回流 1 小時，濃縮並置於乙酸乙酯(300 mL)和 $NaHCO_3$ 水溶液(400 mL)之間分溶。將有機層與水層的反萃取物(乙酸乙酯, 1 x 100 mL)組合，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮。將

生成的棕色固體藉由快速層析使用已烷/乙酸乙酯梯度純化，得到2-(4-(4-氟苯基)噻唑-2-基)乙酸乙酯為灰白色固體(29.92 g, 83%)。

【0138】 於經攪拌和冷卻的(-78°C) 2-(4-(4-氟苯基)噻唑-2-基)乙酸乙酯(10.00 g, 37.69 mmol)溶於 THF (250 mL)之溶液中在 15 分鐘期間逐滴加入第三丁醇鉀溶於 THF 之溶液[1.0 M](136 mL, 136 mmol)，接著加入 18-冠-6 (1.6 mL, 7.5 mmol)。於-78°C 另再 30 分鐘後，於 5 分鐘期間逐滴加入碘甲烷(8.5 mL)。將反應另再冷攪拌 2 小時，之後倒入水(450 mL)並以乙酸乙酯(2 x 150 mL)萃取。將組合的萃取液以鹽水(1 x 200 mL)清洗，乾燥(Na_2SO_4)及濃縮。將生成的棕色油狀物藉由快速層析使用使用已烷/乙酸乙酯梯度純化，得到 2-(4-(4-氟苯基)噻唑-2-基)-2-甲基丙酸乙酯為淡琥珀色油狀物(8.64 g, 78%)。

【0139】 於經攪拌的 2-(4-(4-氟苯基)噻唑-2-基)-2-甲基丙酸乙酯(0.900 g, 3.07 mmol)溶於 1：1：1 THF/乙醇/水(15 mL)之溶液中加入氫氧化鋰單水合物(0.451 g, 10.7 mmol)。攪拌至隔夜後，將反應濃縮並再溶解於水中(80 mL)。以乙醚(1 x 50 mL)清洗溶液，加入 1N HCl (15 mL)酸化並以乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取。將組合的萃取液乾燥(Na_2SO_4)及濃縮，得到 2-(4-(4-氟苯基)噻唑-2-基)-2-甲基丙酸為淡金黃色固體(0.808 g, 99%)。

【0140】 於經攪拌和冷卻的(0°C) 2-(4-(4-氟苯基)噻唑-2-基)-2-甲基丙酸(0.784 g, 2.96 mmol)溶於 THF(25 mL)之溶液中加入三乙胺(0.82 mL, 5.9 mmol)，接著加入氯甲酸異丙酯(0.58 mL, 4.4 mmol)。將反應另再冷攪拌 1 小時，之後加入疊氮鈉(0.385 g, 5.92 mmol)之水溶液(7 mL)。將反應攪拌至隔夜後，讓冷卻浴緩慢升溫至室溫。然後以水(100 mL)稀釋混合物並以乙酸乙酯(2 x 60 mL)萃取。將組合的萃取液以 $NaHCO_3$ 水溶液(1 x 150 mL)和鹽水(1 x 100 mL)清洗，乾燥(Na_2SO_4)及濃縮。與甲苯(2 x 30 mL)共蒸發後，將生成的灰白色固體置於甲苯(25

mL)中處理並回流 4 小時。然後加入(S)-3-喔啶醇(0.753 g, 5.92 mmol)並持續回流 3 小時。將反應濃縮並將殘餘物藉由快速層析使用氯仿/甲醇/氨梯度純化，得到標題化合物為白色固體(0.793 g, 69%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90-7.81 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.14-7.05 (m, 2H), 5.76 (br s, 1H), 4.72-4.65 (m, 1H), 3.26-3.10 (m, 1H), 3.03-2.37 (m, 5H), 2.05-1.23 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 177.6, 162.6 (d, J = 248.4 Hz), 154.8, 153.6, 130.8 (d, J = 3.2 Hz), 128.1 (d, J = 8.1 Hz), 115.9 (d, J = 21.7 Hz), 112.2, 71.6, 55.7, 47.4, 46.5, 29.1, 25.4, 24.7, 19.6 ppm. 純度：100 % UPLCMS (210 nm & 254 nm)；滯留時間 0.82 min；(M+1) 390.

喔啶-3-基(2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-聯苯]-4-基)丙-2-基)胺甲酸酯(化合物 13)

【0141】 使用通用製程 F 和反應投入物 2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-甲基丙酸(如實例 3 中所述製備)和喔啶-3-醇，產生標題化合物為無色玻璃狀固體(23%)。NMR 數據與實例 3 的數據相符。純度：100%、99.1% (210 & 254 nm) UPLCMS；滯留時間：0.87 min；(M+H$^+$) 439.0.

(S)-喔啶-3-基(2-(3'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-聯苯]-4-基)丙-2-基)胺甲酸酯(化合物 14)

【0142】 將 4-(2-甲氧基乙氧基)苯基硼酸換成 3-(2-甲氧基乙氧基)苯基硼酸，使用實例 3 中所述的反應程序製備 2-(3'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-甲基丙酸。根據通用製程 F 將此中間物和喔啶-3-醇反應，產生標題化合物為玻璃狀無色固體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63-7.31 (m, 6H), 7.24-7.10 (m, 2H), 6.92 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 4.51-4.34 (m, 1H), 4.21-4.08 (m, 2H), 3.72-3.64 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.09-2.26 (m, 5H), 2.04-1.22 (m, 9H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158.9, 154.6, 147.6, 141.5, 137.6, 129.9, 126.3, 125.2, 118.9, 113.2, 112.5, 70.4, 70.0, 66.9, 58.2, 55.4, 54.2, 46.9, 45.9, 29.4, 25.3, 24.2, 19.2 ppm.

純度：100%, 100% (210 & 254 nm) UPLCMS；滯留時間：0.91 min；15 ($M+H^+$) 439.4.

嗪啶-3-基(2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙-2-基)胺甲酸酯(化合物15)

【0143】 將 2-(4-溴苯基)-2-甲基丙酸乙酯換成 2-(3-溴苯基)-2-甲基丙酸乙酯，使用實例 3 中所述的反應程序製備 2- (4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基丙酸。根據通用製程 F 將此中間物和嗪啶-3-醇反應，產生標題化合物為黃色固體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.62-7.20 (m, 7H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.48-4.35 (m, 2H), 4.18-4.08 (m, 2H), 3.72-3.62 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.10-2.19 (m, 6H), 2.10-1.10 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158.0, 154.6, 148.8, 139.5, 133.1, 128.5, 127.7, 123.8, 123.2, 122.7, 114.8, 70.4, 69.9, 67.0, 58.2, 55.3, 54.5, 47.0, 45.9, 29.4, 25.3, 24.2, 19.2 ppm. 純度：97.4%, 94.6% (210 & 254 nm) UPLCMS；滯留時間：0.88 min；($M+H^+$) 439.3.

嗪啶-3-基(2-(4'-(3-甲氧基丙氧基)-[1,1'-聯苯]-4-基)丙-2-基)胺甲酸酯(化合物16)

【0144】 於經攪拌的4-碘苯酚(10.05 g, 45.68 mmol)溶於乙腈(100 mL)之溶液中加入碳酸鉀(6.95 g, 50.2 mmol)和 1-氯-3-甲氧基丙烷(6.4 mL, 57.1 mmol)。將混合物加熱回流至隔夜及然後濃縮。將殘餘物置於水中處理並以乙酸乙酯萃取。將組合的萃取液以碳酸氫鈉水溶液清洗，乾燥(Na_2SO_4)及濃縮。將粗物質藉由快速層析於矽膠上使用已烷/乙酸乙酯溶析液純化，得到 1-碘-4-(3-甲氧基丙氧基)苯為無色油狀物(4.39 g, 33%)。根據通用製程 E 將此中間物和 2-甲基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)丙酸乙酯反應，產生 2-(4'-(3-甲氧基丙氧基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-甲基丙酸乙酯。於經攪拌的此化合物(0.693 g, 1.94 mmol)溶於 1：1：1 (v/v/v) 四氫呋喃/乙醇/水(10 mL)之溶液中加入氫氧化鋰單水合物(0.326 g, 7.77 mmol)。將混合物加熱回流至隔夜及然後濃縮。將殘餘物

溶於水，以 1N 鹽酸(10 mL)處理並以乙酸乙酯萃取。將組合的有機層以鹽水清洗，乾燥(Na_2SO_4)及濃縮，得到 2-(4'-(3-甲氧基丙氧基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-甲基丙酸為蠟狀灰白色固體(0.630 g, 99%)。根據通用製程 F 將此中間物和嗯啶-3-醇反應，產生標題化合物為玻璃狀無色固體(62%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.61-7.29 (m, 7H), 7.00 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 4.47-4.36 (m, 1H), 4.05 (t, J= 6.4 Hz, 2H), 3.48 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.10-2.25 (m, 6H), 2.04-1.74 (m, 4H), 1.65-1.23 (m, 9H) ppm.^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-$d6$) δ 158.0, 154.5, 146.7, 137.4, 132.4, 127.5, 125.7, 125.2, 114.8, 69.9, 68.5, 64.6, 57.9, 55.4, 54.2, 46.9, 46.0, 29.4, 29.0, 25.2, 24.1, 19.2 ppm. 純度：97.7%, 98.2% (210 & 254 nm) UPLCMS；滯留時間：0.96 min；($M+H^+$) 453.5.

嗯啶-3-基(2-(4'-(羥甲基)-[1,1'-聯苯]-4-基)丙-2-基)胺甲酸酯(化合物17)

【0145】 使用通用製程E和反應投入物2-(4-溴苯基)-2-甲基丙酸乙酯和4-甲醯基苯基硼酸，製備 2-(4'-甲醯基-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-甲基丙酸乙酯為淡琥珀色固體。根據通用製程 F 將此中間物和嗯啶-3-醇反應，產生嗯啶-3-基(2-(4'-甲醯基-[1,1'-聯苯]-4-基)丙-2-基)胺甲酸酯為泡沫狀黃色固體。於經攪拌的此物質(0.755 g, 1.92 mmol)溶於 2：1 (v/v)四氫呋喃/乙醇(15 mL)之溶液中加入硼氫化鈉(0.073 g, 1.93 mmol)。45 分鐘後，以水稀釋反應並以氯仿萃取。將組合的萃取液乾燥(Na_2SO_4)及濃縮在矽膠上。以快速層析於矽膠上使用氯仿/甲醇/氨溶析液，得到標題化合物為白色固體(0.323 g, 43%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.66-7.29 (m, 9H), 5.18 (t, J= 5.7 Hz, 1H), 4.53 (d, J= 5.7 Hz, 2H), 4.46-4.37 (m, 1H), 3.11-2.19 (m, 6H), 2.11-1.10 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 154.7, 147.3, 141.5, 138.4, 137.7, 127.0, 126.2, 126.1, 125.3, 70.0, 62.6, 55.4, 54.2, 46.9, 45.9,

29.4, 25.3, 24.2, 19.2 ppm. 純度：97.5%, 99.1 % (210 & 254 nm) UPLCMS；滯留時間：0.73 min；($M+H^+$) 395.

喔啶-3-基(2-(4'-(2-羥乙基)-[1,1'-聯苯]-4-基)丙-2-基)胺甲酸酯 (化合物 18)

【0146】 使用通用製程 E 和反應投入物 1-(2-(苯甲氧基)乙基)-4-溴苯和 2-甲基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)丙酸乙酯，製備 2-(4'-(2-(苯甲氧基)乙基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-甲基丙酸乙酯為無色膠狀物。於經攪拌的此化合物(1.34 g, 3.33 mmol)溶於 1：1：1 (v/v/v) 四氫呋喃/乙醇/水(18 mL)之溶液中加入氫氧化鋰單水合物(0.698 g, 16.6 mmol)。加熱回流至隔夜後，將反應濃縮並置於水和乙醚間分溶。將生成的乳液重複以 0.2 N 氫氧化鈉水溶液萃取(5 x 50 mL)。每次皆將水層的澄清部分移出。然後將組合的水層以 1.0 N 鹽酸(80 mL)處理並將生成的白色固體之懸浮液以乙酸乙酯萃取。將組合的有機層乾燥(Na_2SO_4)及濃縮，得到 2-(4'-(2-(苯甲氧基)乙基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-甲基丙酸為白色固體(1.20 g, 96%)。根據通用製程 F 將此化合物和喔啶-3-醇反應，產生喔啶-3-基(2-(4'-(2-苯甲氧基乙基)-[1,1'-聯苯]-4-基)丙-2-基)胺甲酸酯。於經攪拌的此物質(0.435 g, 0.806 mmol)溶於甲醇之溶液中加入 1.0 N 鹽酸(1 mL)和 10%鈀碳(50% 水；0.087 g)。將混合物於真空和通入數次氮之間循環，在最後排空後再填入氫。1.25 小時後，經反應經由矽藻土過濾並濃縮。將殘餘物置於碳酸鈉水溶液中處理並以 4：1 (v/v)氯仿/丙醇萃取。將組合的萃取液乾燥(Na_2SO_4)及濃縮於矽膠上。以快速層析於矽膠上使用氯仿/甲醇/氨梯度，得到純的標題化合物為無色固體。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85-7.63 (m, 1H), 7.63-7.19 (m, 8H), 4.78-4.62 (m, 2H), 3.71-2.78 (m, 8H), 2.76 (t, J= 6.8 Hz, 2H), 2.26-1.96 (m, 2H), 1.96-1.40 (m, 9H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 153.8, 146.8, 138.7, 137.9, 137.6, 129.4, 126.3, 126.1, 125.3, 66.2, 62.1, 54.4, 52.8, 45.4, 44.5, 38.6, 29.5, 29.2, 24.0, 19.9, 16.6

ppm. 純度：100%, 100% (210 & 254 nm) UPLCMS；滯留時間：0.75 min；($M+H^+$) 409.

唑-3-基(2-(2-(4-(3-甲氧基丙氧基)苯基)噻唑-4-基)丙-2-基)胺甲酸酯 (化合物 19)

【0147】 於經攪拌的 4-甲氧基硫代苯甲醯胺(9.99 g, 59.7 mmol)溶於乙醇(75mL)之懸浮液中加入 4-氯乙醯乙酸乙酯(8.1 mL, 60 mmol)。將混合物加熱回流 4 小時，之後冷卻，加入另外的 4-氯乙醯乙酸乙酯(0.81 mL, 6.0 mmol)並重新回流。再加熱 4 個多小時後，將反應濃縮並置於乙酸乙酯和碳酸氫鈉水溶液間分溶。將有機層與另外的乙酸乙酯萃取物組合，乾燥(Na_2SO_4)及濃縮。將粗產物藉由快速層析純化於矽膠上使用已烷/乙酸乙酯梯度純化，得到 2-(2-(4-甲氧基苯基)噻唑-4-基)乙酸乙酯為淡琥珀色油狀物(14.51 g, 87%)。於經攪拌的此化合物(14.48 g, 52.2 mmol)溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺(125 mL)之溶液中於 15 分鐘期間分次加入氫化鈉(60%礦物油懸浮液；6.27 g, 157 mmol)。將生成的紅色懸浮液冷卻(0°C)及於 10 分鐘內逐滴以碘甲烷(9.80 mL, 157 mmol)處理。移除冷卻浴並讓反應攪拌 4 小時，之後濃縮及將殘餘物置於乙酸乙酯和水之間分溶。將有機層以水清洗二次以上，乾燥(Na_2SO_4)及濃縮。將殘餘物藉由快速層析於矽膠上使用已烷/乙酸乙酯梯度純化，得到 2-(2-(4-甲氧基苯基)噻唑-4-基)-2-甲基丙酸乙酯為淡琥珀色油狀物(14.12 g, 89%)。於經攪拌的此中間物(14.12 g, 46.24 mmol)溶於二氯甲烷(250 mL)之溶液中於 5 分鐘期間逐滴加入三溴化硼(11.0 mL, 116 mmol)。攪拌至隔夜後，藉由緩慢加入甲醇 (~20 mL)中止反應及然後濃縮。將殘餘物置於甲醇(250 mL)及濃硫酸(7.0 mL)中處理。將此經攪拌的溶液加熱回流 2 小時，濃縮並置於乙酸乙酯和碳酸氫鈉水溶液間分溶。將有機層與水層的第二乙酸乙酯萃取物組合，乾燥(Na_2SO_4)及濃縮，得到 2-(2-(4-羥基苯基)噻唑-4-基)-2-甲基

丙酸甲酯為白色固體(12.56 g, 98%)。於經攪拌的 1-溴-3-甲氧基丙烷(1.66 g, 10.8 mmol)溶於丙酮(30 mL)之溶液中加入酚中間物(2.00 g, 7.21 mmol)和碳酸鉀(1.25 g, 9.04 mmol)。將混合物加熱回流置隔夜，過濾及濃縮。將殘餘物藉由快速層析於矽膠上使用己烷/乙酸乙酯梯度純化，得到 2-(2-(4-(3-甲氧基丙氧基)苯基)噻唑-4-基)-2-甲基丙酸甲酯為微琥珀色膠狀物(2.47 g, 98%)。於經攪拌的此化合物(2.45 g, 7.01 mmol)溶於 1：1：1 (v/v/v) 四氫呋喃/乙醇/水(45 mL)之溶液中加入氫氧化鋰單水合物(1.47 g, 35.0 mmol)。攪拌至隔夜後，將反應濃縮並置於水和乙醚間分溶。以 1.0 N 鹽酸(40 mL)處理水層並以乙酸乙酯萃取。將組合的萃取液乾燥(Na_2SO_4)及濃縮，得到 2-(2-(4-(3-甲氧基丙氧基)苯基)噻唑-4-基)-2-甲基丙酸為白色固體(2.19 g, 40 93%)。根據通用製程 F 將此化合物和哌啶-3-醇反應，產生標題化合物為軟的微琥珀色固體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (d, J= 8.9 Hz, 2H), 7.36 (br s, 1H), 7.24 (br s, 1H), 7.03 (d, J= 8.9 Hz, 2H), 4.49-4.41 (m, 1H), 4.07 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.48 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.09-2.26 (m, 6H), 2.02-1.91 (m, 2H), 1.91-1.03 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-*d6*) δ 165.8, 162.4, 160.0, 154.6, 127.5, 126.1, 114.9, 112.1, 70.1, 68.4, 64.8, 57.9, 55.4, 53.5, 46.9, 45.9, 28.9, 28.3, 25.2, 24.2, 19.2 ppm. 純度：100%, 100% (210 & 254 nm) UPLCMS；滯留時間：0.87 min；($M+H^+$) 460.

哌啶-3-基(2-(2-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)噻唑-4-基)丙-2-基)胺甲酸酯(化合物20)

【0148】 於經攪拌的 2-溴乙基甲基醚(1.88 g, 13.5 mmol)溶於丙酮之溶液中加入 2-(2-(4-羥基苯基)噻唑-4-基)-2-甲基丙酸甲酯(如實例 19 所述製備，2.00 g, 7.21 mmol)和碳酸鉀(1.56 g, 11.3 mmol)。加熱回流至隔夜後，以另外的 2-溴乙基甲基醚(1.88 g, 13.5 mmol)和碳酸鉀(1.56 g, 11.3 mmol)處理混合物。將反應加熱回流第二晚，過濾及濃縮。將殘餘物藉由快速層析於矽膠上使用己烷/乙酸乙酯

梯度純化，得到 2-(2-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)噻唑-4-基)-2-甲基丙酸甲酯為白色固體(2.71 g, 90%)。於經攪拌的此化合物(2.71 g, 8.08 mmol)溶於 1：1：1 (v/v/v) 四氫呋喃/乙醇/水(50 mL)之溶液中加入氫氧化鋰單水合物(1.70 g, 40.5 mmol)。攪拌至隔夜後，將反應濃縮並置於水和乙醚間分溶。以 1.0 N 鹽酸(41 mL)處理水層並以乙酸乙酯萃取。將組合的萃取液乾燥(Na_2SO_4)及濃縮，得到 2-(2-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)噻唑-4-基)-2-甲基丙酸為白色固體(2.57 g, 99%)。根據通用製程 F 將此化合物和哌啶-3-醇反應，產生標題化合物為化合物為淡琥珀色固體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.36 (br s, 1H), 7.24 (br s, 1H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.49-4.41 (m, 1H), 4.19-4.12 (m, 2H), 3.71-3.65 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.11-2.87 (m, 1H), 2.86-2.19 (m, 5H), 1.92-1.16 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 165.7, 162.9, 159.9, 154.6, 127.5, 126.2, 114.9, 112.2, 70.3, 70.1, 67.1, 58.2, 55.4, 53.5, 46.9, 45.9, 28.3, 25.2, 24.3, 19.2 ppm. 純度：100%, 100% (210 & 254 nm) UPLCMS；滯留時間：0.85 min；($M+H^+$) 446.

哌啶-3-基 2-(5-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)吡啶-2-基)丙-2-基胺甲酸酯 (化合物 21)

【0149】 使用通用製程 E 和反應投入物 5-溴氰基吡啶和 2-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環，製備 5-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)氰基吡啶。將三氯化鈰(8.05 g, 21.6 mmol)載入燒瓶中並於真空下藉由加熱(170°C)乾燥 3 小時。將此固體置於四氫呋喃(20 mL)中處理並劇烈攪拌 30 分鐘。經此懸浮液冷卻至-78°C 並逐滴以 3.0 M 的甲基鋰之乙醚溶液(7.2 mL, 21.6 mmol)處理。添加後，將反應於-78°C 攪拌 1 小時，之後加入上述芳基硼酸酯(1.83 g, 7.20 mmol)溶於四氫呋喃(20 mL)之溶液。將混合物維持在-78°C 歷時 2 小時及然後加入氫氧化銨水溶液(10 mL)及經由矽藻土塞過濾。以乙酸乙酯萃取濾液，將組合的萃取液以鹽水清洗，乾燥(Na_2SO_4)及濃縮。將殘餘物藉由快速層析於矽膠上使用乙酸

乙酯溶析液純化，得到 2-(5-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)吡啶-2-基)丙-2-胺為黃色固體(0.800 g, 39%)。於經攪拌的此中間物(0.500 g, 1.75 mmol)溶於水(10 mL)和濃鹽酸(0.44 mL)之懸浮液中加入甲苯(10 mL)。將混合物冷卻(0°C)並同時於 1 小時期間以三光氣(0.776 g, 2.62 mmol)溶於甲苯(10 mL)和碳酸氫鈉(2.2 g, 26 mmol)溶於水(20 mL)之溶液處理。添加後，將反應另再攪拌 30 分鐘，之後移出上層甲苯層並乾燥(Na_2SO_4)。同時，將一經攪拌的喔啶-3-醇(0.445 g, 3.64 mmol)溶於四氫呋喃(10 mL)之溶液以氫化鈉(60%礦物油懸浮液；0.154 g, 3.85 mmol)處理。將此混合物攪拌 5 分鐘及然後加入粗異氰酸酯溶於甲苯之溶液。將反應攪拌 10 分鐘，加入鹽水(5 mL)中止反應並以乙酸乙酯萃取。將組合的萃取液乾燥(Na_2SO_4)及濃縮。將殘餘物藉由快速層析於逆相矽膠上純化，得到標題化合物為淡黃色固體(0.100 g, 13%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70-8.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.83-7.81 (m, 1H), 7.49-7.47 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.45-7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03-7.01 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.63 (br s, 1H), 4.68-4.66 (m, 1H), 4.16 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.19-2.70 (m, 6H), 2.15-1.89 (m, 2H), 1.76 (s, 6H), 1.73-1.36 (m, 3H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 162.7, 158.9, 154.9, 145.9, 134.8, 134.3, 130.1, 128.1, 119.2, 115.2, 71.0, 70.8, 67.4, 59.2, 55.9, 55.7, 47.4, 46.5, 46.4, 27.9, 25.4, 24.6, 19.5 ppm. 純度：>99% (214 & 254 nm) LCMS；滯留時間：1.32 min；($M+H^+$) 440.2.

喔 *啶-3-基(2-(4'-(3-氰基丙氧基)-[1,1'-聯苯]-4-基)丙-2-基)胺甲酸酯 (化合物 22)*

【0150】 於經攪拌的4-溴苯酚(17.1 g, 98.8 mmol)溶於乙腈(150 mL)之溶液中加入 1-溴丁腈(12.3 mL, 124 mmol)和碳酸鉀(15.0 g, 109 mmol)。將混合物加熱回流至隔夜，冷卻並濃縮。將殘餘物置於水中處理並以乙酸乙酯萃取。將殘餘物置於水中處理並以乙酸乙酯萃取。將組合的萃取液乾燥(Na_2SO_4)及濃縮並將粗

物質藉由快速層析於矽膠上使用己烷/乙酸乙酯溶析液純化，得到 4-(4-溴苯氧基)丁腈為白色固體(20.8 g, 88%)。於經攪拌的此產物溶於 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(100 mL)之溶液中加入雙聯頻哪醇硼酸酯(4.60 g, 18.1 mmol)、乙酸鉀(7.41 g, 75.5 mmol)和[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]-二氯化鈀(II)與二氯甲烷之複合物(0.616 g, 1.04 mmol)。將混合物加熱回流至隔夜及然後濃縮。將殘餘物置於乙酸乙酯中處理並以水和鹽水清洗。將有機層乾燥(Na_2SO_4)及濃縮並將粗產物藉由快速層析於矽膠上使用己烷/乙酸乙酯溶析液純化，得到 4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯氧基)丁腈為白色固體(3.43 g, 79%)。根據通用製程 E 將此產物和嗯啶-3-基(2-(4-溴苯基)丙-2-基)胺甲酸酯(使用通用製程 F 藉由嗯啶-3-醇和 2-(4-溴苯基)丙-2-胺之反應所製備)反應，產生標題化合物為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67-7.26 (m, 7H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.50-4.33 (m, 1H), 4.08 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.14-2.18 (m, 8H), 2.04 (quin, J = 6.7 Hz, 2H), 1.94-1.70 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 157.7, 154.5, 146.8, 137.4, 132.7, 127.6, 125.7, 125.2, 120.2, 114.9, 70.0, 65.8, 55.4, 54.2, 46.9, 45.9, 29.4, 25.3, 24.7, 24.2, 19.2, 13.4 ppm. 純度：100%, 98.9% (210 & 254 nm) UPLCMS；滯留時間：0.88 min；($M+H^+$) 448.6.

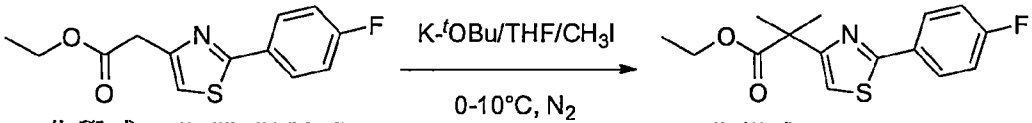
嗯啶-3-基(2-(4'-(氰基甲氧基)-[1,1'-聯苯]-4-基)丙-2-基)胺甲酸酯 (化合物 23)

【0151】 使用通用製程 E 和反應投入物嗯啶-3-基(2-(4-溴苯基)丙-2-基)胺甲酸酯(使用通用製程 F 藉由嗯啶-3-醇和 2-(4-溴苯基)丙-2-胺之反應所製備)及 4-(氰基甲氧基)苯基硼酸，製備標題化合物為淡琥珀色固體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.60-7.31 (m, 5H), 7.15 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.53-4.30 (m, 1H), 3.18-2.19 (m, 6H), 2.05-1.18 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 155.8, 154.6, 147.2, 137.2, 134.4, 127.8, 126.0, 125.3, 116.7, 115.3,

70.0, 55.4, 54.2, 53.5, 46.9, 45.9, 29.4, 25.2, 24.2, 19.2 ppm. 純度：100%, 100% (210 & 254 nm) UPLCMS；滯留時間：0.85 min；($M+H^+$) 420.3.

實例 2：製備(*S*)-嗯啶-3-基(2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)丙-2-基)胺甲酸酯游離鹼

步驟 1：以碘甲烷二甲基化



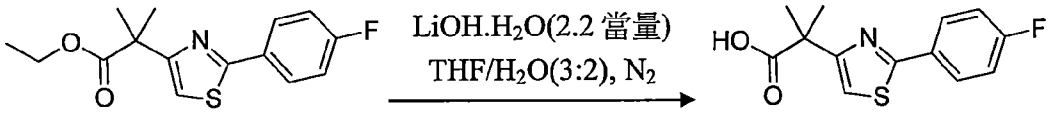
化學式：$C_{13}H_{12}FNO_2S$
精確質量：265.06
分子量：265.30

化學式：$C_{15}H_{16}FNO_2S$
精確質量：293.09
分子量：293.36

【0152】 將一 3N RB 燒瓶裝上一溫度計、添加漏斗及氮入料口。將燒瓶通入氮氣及秤取第三丁醇鉀(MW 112.21, 75.4 mmol, 8.46 g, 4.0 當量, 白色粉末)並經由粉體漏斗加到燒瓶中，接著加入 THF (60 mL)。大部分的第三丁醇鉀溶解，得到一混濁溶液。將混合物以冰水浴冷卻至 0-2°C(內部溫度)。在一分開的燒瓶中，將起始的酯(MW 265.3, 18.85 mmol, 5.0 g, 1.0 當量)溶於 THF (18 mL + 2 mL 作為清洗液)並轉置到添加漏斗。將此溶液於 25-30 min 的時間內逐滴加到冷卻的混合物中，添加期間將內部溫度保持在 5°C 以下。將反應混合物冷卻回到 0-2°C。以一分開的燒瓶，製備碘甲烷(MW 141.94, 47.13 mmol, 6.7 g, 2.5 當量)之 THF 溶液(6 mL)並轉置到添加漏斗。然後將含有碘甲烷溶液的燒瓶以 THF (1.5 mL)沖洗，然後將其轉置於已含有澄清無色碘甲烷之 THF 溶液的添加漏斗中。將此溶液於 30-40 min 的時間內小心地逐滴加到深棕色的反應混合物中，添加期間一直將內部溫度保持在 10°C 以下。添加完成後，將輕微混濁的混合物另再攪拌 1 h，於此期間內部溫度降至 0-5°C。於 0-5°C 攪拌 1 小時後，將反應混合物於 5-7 min 的時間內逐滴加入 5.0M HCl 水溶液(8 mL)中止反應。在此添加期間內部溫度係維持在 20°C 以下。添加後，加入水(14 mL)並將混合物攪拌 2-3 min。停止攪拌並使其分離成二層。然後將二層轉置於 250 mL 1N RB 燒瓶並於真空下盡可能的

蒸發 THF，得到 THF/產物和水的雙相層。讓二層分離。將步驟 1 產物之 THF 溶液用於下個反應。

步驟 2：以 LiOH 單水合物水解乙基酯

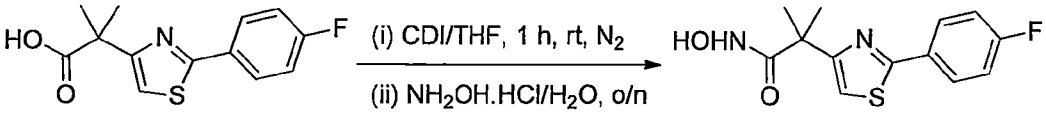


化學式：$C_{15}H_{16}FNO_2S$
精確質量：293.09
分子量：293.36

化學式：$C_{13}H_{12}FNO_2S$
精確質量：265.06
分子量：265.30

【0153】 將粗酯之 THF 溶液加到反應燒瓶中。分開地，稱取 $LiOH.H_2O$(MW 41.96, 75.0 mmol, 3.15 克, 2.2 當量)於一 100 mL 燒杯中，於其中加入一攪拌棒。加入水(40 mL)並攪拌混合物直到所有的固體溶解，得到澄清的無色溶液。然後將此水溶液加到含有酯之四氫呋喃(THF)溶液的 250 mL RB 燒瓶中。將一冷凝器連接到燒瓶的瓶頸並在冷凝器上方連接一氮氣入料口。將混合物加熱回流 16 小時。16 小時後，停止加熱並將混合物冷卻至室溫。真空蒸發 THF 得到一棕色溶液。將一等份的棕色水溶液以 HPLC 和 LC/MS 進行乙基酯完全水解之分析。加入水(15 mL)並將此鹼性水溶液以 TBME(2 x 40 mL)萃取以移除第三丁基酯。將此鹼性水溶液以冰水浴冷卻至 0-10°C 並於攪拌下逐滴加入濃 HCl 酸化至 pH ~ 1。於此膠狀固體之酸性水溶液中加入 TBME (60 mL)並震盪混合物及然後劇烈攪拌以便將所有的酸溶解至 TBME 層。將此二層轉置於分液漏斗並將 TBME 層分離出。以 TBME (40 mL)再萃取淡黃色的酸性水溶液並將 TBME 層分離及與前面的 TBME 層組合。將酸性水層丟棄。將組合的 TBME 層於無水 Na_2SO_4 上乾燥，過濾並真空蒸發以移除 TBME 並得到粗酸為橙色/深黃色油狀物，其在高真空下固化成髒黃色固體。將此粗酸稱重並藉由於庚烷/TBME(3：1, 5 mL/g 的粗物質)中加熱結晶，得到的酸為黃色固體。

步驟 3：以 $NH_2OH.HCl$ 形成羥肟酸

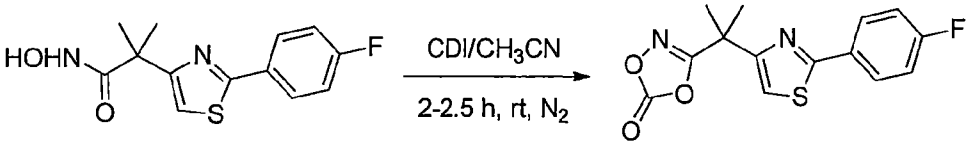


化學式：$C_{13}H_{12}FNO_2S$
精確質量：265.06
分子量：265.30

化學式：$C_{13}H_{13}FN_2O_2S$
精確質量：280.07
分子量：280.32

【0154】 稱取羧酸(MW 265.3, 18.85 mmol, 5.0 g, 1.0 當量)並於氮氣下轉置於 25 mL 1N RB 燒瓶。加入 THF (5.0 mL)且此酸很快溶解，得到澄清深黃色至棕色溶液。將此溶液以冰浴冷卻至 0-2°C(浴溫)並於 10-15 分鐘期間內小量緩慢加入 N, N'-羰基二咪唑(CDI；MW 162.15, 20.74 mmol, 3.36 g, 1.1 當量)。移除冰浴並將溶液於室溫攪拌 1 h。攪拌 1 h 後，再次以冰水浴將溶液冷卻至 0-2°C(浴溫)。於 3-5 分鐘期間內小量緩慢加入固體羥基胺鹽酸鹽($NH_2OH.HCl$；MW 69.49, 37.7 mmol, 2.62 g, 2.0 當量)，因為此添加為放熱。添加完成後，於 2 分鐘期間內逐滴將水(1.0 mL)加到非均質的混合物中並將反應混合物於 0-10°C 於冰水浴中攪拌 5 分鐘。移除冷卻浴並將反應混合物於氮氣室溫下攪拌至隔夜歷時 20-22 h。溶液變成澄清因為所有的 $NH_2OH.HCl$ 皆溶解。20-22 h 後，將一等份的反應混合物以高壓液相層析(HPLC)分析。然後於真空下蒸發 THF 並將殘餘物置於二氯甲烷(120 mL)和水(60 mL)中處理。將混合物轉置於分液漏斗，將其震盪並使其分離成二層。將水層丟棄並以 1N 鹽酸(HCl；60 mL)清洗二氯甲烷層。將酸層丟棄。將二氯甲烷層以無水 Na_2SO_4,乾燥，過濾並於真空蒸發溶劑，得到粗的羥肟酸，將其於高真空下乾燥至隔夜為淡黃色固體。

繼續步驟 3：將羥肟酸轉變成環狀中間物(未分離)

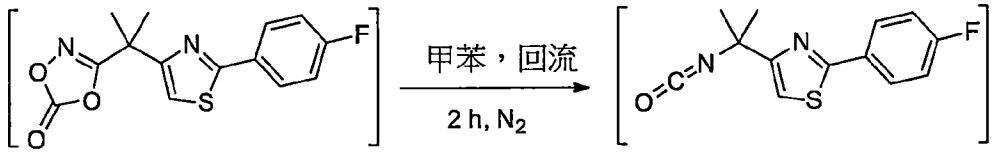


化學式：$C_{13}H_{13}FN_2O_2S$
精確質量：280.07
分子量：280.32

化學式：$C_{14}H_{11}FN_2O_3S$
精確質量：306.05
分子量：306.31

【0155】 將粗的羥肟酸(MW 280.32, 5.1 g)轉置於帶有一氮氣入料口之 250 mL 1N RB 燒瓶中。加入一攪拌棒接著加入乙腈(50 mL)。此固體不溶於乙腈。將此黃色非均質混合物於氮氣下攪拌 2-3 分鐘並於室溫一次加入 CDI (MW 162.15, 20.74 mmol, 3.36 g, 1.1 當量)。無觀察到放熱。此固體立即溶解並將此澄清黃色溶液於室溫攪拌 2-2.5 h.。2-2.5 h 後，將一等份以 HPLC 和 LC/MS 分析，其顯示羥肟酸轉變成所欲的環狀中間物。

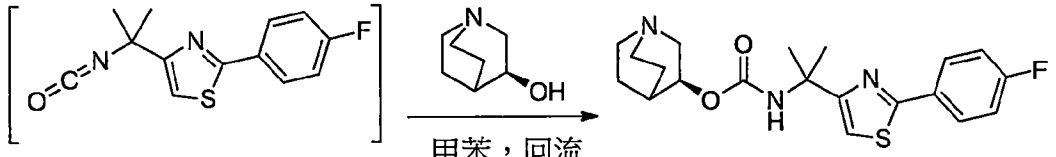
【0156】 然後於真空蒸發乙腈，得到粗的環狀中間物為淡紅色濃稠油狀物。將此油狀物置於甲苯(60 mL)中處理並將此淡紅色的混合物加熱回流 2 小時，在此期間環狀中間物釋放 CO_2 並重排形成異氰酸酯(參見下文)。



化學式：$C_{14}H_{11}FN_2O_3S$
精確質量：306.05
分子量：306.31

化學式：$C_{13}H_{11}FN_2OS$
精確質量：262.06
分子量：262.30

繼續步驟 3：將異氰酸酯轉變成游離鹼



化學式：$C_{13}H_{11}FN_2OS$
精確質量：262.06
分子量：262.30

化學式：$C_{20}H_{24}FN_3O_2S$
精確質量：389.16
分子量：389.49

【0157】 將反應混合物冷卻至 50-60°C 並一次性將固體(*S*)-(+)-喏啶醇(MW 127.18, 28.28 mmol, 3.6 g, 1.5 當量)加到混合物中。將混合物再加熱回流 18 h。18 h 後，將一等份以 HPLC 和 LC/MS 分析，其顯示異氰酸酯完全轉變成所欲的產物。將反應混合物轉置於分液漏斗並加入甲苯(25 mL)。以水(2 x 40 mL)清洗混合物並將水層分離。將組合的水層以甲苯(30 mL)再萃取並將水層丟棄。將組合的甲苯層以 1*N* HCl (2 x 60 mL)萃取並丟棄甲苯層(含有 O-醯基雜質)。將組

合的 HCl 層轉置於 500 mL 配置有攪拌棒之艾氏燒瓶中。將攪拌中的澄清黃色/淡紅橙色溶液藉由逐滴添加 50% w/w NaOH 水溶液，鹼化至 pH 10-12。所欲的游離鹼從溶液沉澱出，為髒黃色膠狀固體，其陷在攪拌棒上。於此混合物中加入乙酸異丙酯(100 mL)並當膠狀固體進入乙酸異丙酯時，將混合物劇烈攪拌 5 分鐘。停止攪拌並使其分離成二層。將黃色乙酸異丙酯層分離並以乙酸異丙酯(30 mL)再萃取鹼性水層。將鹼性水層丟棄並將組合的乙酸異丙酯層以無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾至預先秤重的 RB 燒瓶中並真空蒸發溶劑，得到粗的游離鹼，將其於高真空下乾燥至隔夜為米黃色至黃褐色的固體。

繼續步驟 3：粗游離鹼之再結晶

【0158】 將米黃色至黃褐色的粗游離鹼稱重並從庚烷/乙酸異丙酯(3：1, 9.0 mL 的溶劑/每克粗游離鹼)再結晶。將適量的庚烷/乙酸異丙酯沿著攪拌棒加到粗游離鹼中並將混合物加熱回流 10 min(游離鹼起初為部份可溶的但當加熱回流時溶解成澄清淡紅的橙色溶液)。移除熱源且當白色沉澱形成時，以攪拌讓混合物冷卻至室溫。於室溫攪拌 3-4 h 後，於管真空下使用布氏漏斗將沉澱濾出，以庚烷(20 mL)清洗並於管真空下於布氏漏斗上乾燥至隔夜。將沉澱轉置於結晶盤並於真空烘箱中以 55°C 乾燥至隔夜。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 – 7.83 (m, 2H), 7.20 – 6.99 (m, 3H), 5.53 (s, 1H), 4.73 – 4.55 (m, 1H), 3.18 (dd, J = 14.5, 8.4 Hz, 1H), 3.05 – 2.19 (m, 5H), 2.0 – 1.76 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 166.38, 165.02, 162.54, 162.8-155.0 (d, C-F), 130.06, 128.43, 128.34, 116.01, 115.79, 112.46, 71.18, 55.70, 54.13, 47.42, 46.52, 27.94, 25.41, 24.67, 19.58 ppm.

實例 3：製備晶體形式之(*S*)-喔啶-3-基(2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)丙-2-基)胺甲酸酯鹽類

【0159】 (*S*)-哌啶-3-基(2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)丙-2-基)胺甲酸酯之晶體鹽類可從如實例 23 描述所製備的游離鹼來形成。

【0160】 例如，將(*S*)-哌啶-3-基(2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)丙-2-基)胺甲酸酯之游離鹼(約 50 mmol)於室溫溶於 IPA(140 ml)並過濾。將濾液加到配置有上方攪拌器和氮氣入料/出料口之 1 L r.b.燒瓶中。將 L-蘋果酸(約 50 mmol)於室溫溶於 IPA(100 + 30 ml)並過濾。將濾液加到上述的 1 公升燒瓶中。將生成的溶液於氮氣下於室溫攪拌(有或無晶種)4 至 24 小時。在此期間結晶形成。過濾收集產物並以小量的 IPA (30 ml)清洗。將晶體固體於真空烘箱中以 55°C 乾燥 72 小時，得到所欲的蘋果酸鹽。

【0161】 其他鹽類，例如帶有琥珀酸或 HCl 之酸加成鹽的晶體形式，可以類似的方法來製備。

實例 4：活體外 GCS 抑制(**化合物 2 和類似物**)

【0162】 葡萄糖神經醯胺合成酶活性之抑制可以一或多種分析來測量。第一種分析為微粒體分析，其係藉由 HPLC 直接測量神經醯胺轉變成葡萄糖神經醯胺。在微粒體分析中，微粒體為一種葡萄糖神經醯胺合成酶活性的來源。第二種分析為以細胞為基礎的表型分析，其係藉由抗體媒介的免疫螢光監測下游脂質 GM3 的細胞表面表現。特定的方法係提供如下。

葡萄糖神經醯胺合成酶活性微粒體分析：

【0163】 一種使用微粒體作為葡萄糖神經醯胺合成酶活性來源的酵素分析。將螢光神經醯胺基質遞送至膜結合酵素為帶有白蛋白之複合物。反應後，將神經醯胺和葡萄糖神經醯胺分離並藉由逆相 HPLC 以螢光偵測來定量。酵素活性係使用螢光標定的基質並以微粒體做為葡萄糖神經醯胺合成酶的來源加以評估。C_6-NBD-神經醯胺係與白蛋白複合供遞送至微粒體，將其根據下述之程序

分離。儲存液中 C_6-NBD-神經醯胺的最終濃度為 0.5 mM；BSA 的最終濃度為 0.5 mM。藉由逆相 HPLC 以螢光偵測進行基質和產物(葡萄糖神經醯胺)的分離及定量。

從 A375 人類黑色素瘤細胞製備微粒體；

【0164】 從 A375 人類黑色素瘤細胞分離微粒體。藉由胰蛋白酶化收取 800 萬至 1000 萬個細胞並以冰冷的 PBS 沖洗。將細胞再懸浮於含有蛋白酶抑制劑之冰冷的解離緩衝液中。將細胞解離液於冰上使用探針超音波破碎儀進行超音波處理。超音波處理後，將細胞解離液藉由於 4°C 以 10,000 g 離心 10 分鐘從碎片中分離。將上清液移出及藉由於 4°C 以 100,000 g 另再離心 1 小時使其澄清。然後將團塊再懸浮於解離緩衝液中，分成等分及在使用前儲存於-80°C。

葡萄糖神經醯胺合成酶分析

【0165】 就測定葡萄糖神經醯胺合成酶抑制作用，係將 2x 之 Km 的基質(螢光神經醯胺和 UDP-葡萄糖，分別為 3 μM 和 4 μM)和微粒體(1：50 稀釋)以 1：1 組合並於室溫盤式震盪器上在黑暗中培養 1 小時。藉由加入 150 μL 的 100 μM C_8-神經醯胺溶於 50%異丙醇水溶液之溶液，停止反應；於 HPLC 上(帶有螢光偵測器)分析 10 μL 的最終混合物。移動相為添加 1%甲酸的 81%甲醇/19%水，流速為 0.5 mL/min。以 λ_{ex}= 470 nm 和 λ_{em}= 530 nm 偵測螢光。在這些條件下，NBD-C_6-GluCer 具有大約 1.7 min 之滯留時間及在約 2.1 min.後有來自管柱的 NBD-C_6-Cer 溶析液。將二種波峰相互和基線分離並藉由 HPLC 軟體自動積分。使用基質轉變為產物的百分比作為抑制作用或檢測的讀出值。

GM3 螢光-連接免疫吸附分析(FLISA)：

【0166】 此項為一表型分析，其係測量在以試驗化合物治療後，B16 小鼠黑色素瘤或 C32 人類黑色素瘤細胞中的 GM3 表現。細胞表面 GM3 表現係藉由

抗體媒介的螢光來測定。

【0167】 以培養基稀釋化合物並置入 384 孔盤中的 DMSO 中。以分別每孔 20,000 個細胞/ml 和 62,500 個細胞/ml 的密度分析 B16 和 C32 細胞。各滴定曲線係含有 10 個點，其在各試驗中係以雙重複來分析。將各盤於 37°C, 5% CO2 培養 48 小時，及然後以 TBS 沖洗一次。將抗-GM3 抗體加入個孔槽中及然後將各盤於室溫另再培養 1 小時。隨後將各盤沖洗二次並以標定的第二抗體另再培養 1 小時。在最終培養後，將各盤沖洗二次並於螢光判讀儀上以 λ_{ex} =D640/20 nm 和 λ_{em} =657 nm 偵測螢光。

分析結果

【0168】 在這些分析中，特定示例化合物的個別分析結果係如下表所示。微粒體分析之結果係以「GCS IC_{50}」表示，其係代表造成葡萄糖神經醯胺合成酶活性 50%抑制作用之化合物濃度。以細胞為基礎的分析結果就係 B16 分析和 C32 分析分別係以「GM3 B16 IC_{50}」或「GM3 C32 IC_{50}」表示。這些數值係代表造成 50%抑制 GM3 表現在細胞表面的化合物濃度。

化合物編號	GCS IC_{50} (mM)	GM3 B16 IC_{50} (mM)	GM3 C32 IC_{50} (mM)
1	0.0019	0.0156	0.0021
2	0.0601	0.1068	0.0096
3	0.00414	0.0437	0.00131
4	0.0015	0.0116	0.0008
5	0.0012	0.0193	0.0003
6	0.0028	0.0181	0.0006
7	0.0014	0.0081	0.0004
8	0.0010	0.0075	0.0004
9	0.0014	0.0168	0.0004

化合物編號	GCS IC_{50} (mM)	GM3 B16 IC_{50} (mM)	GM3 C32 IC_{50} (mM)
10	0.0064	0.0213	0.0022
11	0.0149	0.0819	0.0018
12	0.0203	0.0878	0.0037
13	0.0035	0.0386	0.0007
14	0.0104	0.1096	0.0053
15	0.0267	0.0295	0.0049
16	0.0024	0.0666	0.0016
17	0.4544	0.8786	0.0216
18	0.1480	0.6555	0.0223
19	0.1701	0.1972	0.0426
20	0.3601	0.1065	0.0198
21	0.0506	0.2658	0.0111
22	0.0096	0.0865	0.0032
23	0.0026	0.0477	0.0008

【0169】 這些比較的結果係驗證了根據本揭示文之化合物具有與 DCS 抑制劑相當的活體外活性，且因此，預期展現類似的活體內利益。

實例 5：**化合物 2** 在 GD-3 病患中的臨床研究

【0170】 於患有高雪氏症第 3 型以伊米苷酶穩定疾病的成人病患中開始一**化合物 2** 結合伊米苷酶(imiglucerase)之 156-週、多部份、開放性、多國的安全性、耐受性、藥物動力學、藥效動力學和探索效用之研究。

【0171】 本研究係納入在招收前具有 GD3 的臨床診斷及已登載缺乏酸性 β-葡萄糖苷酶活性已接受 ERT 治療至少 3 年及施用伊米苷酶(思而贊(Cerezyme))穩定的每月給劑至少 6 個月之年齡 18 歲或更大的病患。病患必須達到下列 GD 治療目標：女性的血紅素量≥11.0 g/dL 及男性≥12.0 g/dL；血小板數≥100 000/mm3；

脾體積<正常的 10 倍(MN)或全脾切除(其限條件為脾切除需發生在隨機分配前>3 年)；肝體積<1.5 MN；及在最近一年內無骨危象及無有症狀的骨疾病，例如歸因於骨壞死及/或病理性骨折的骨骼疼痛。病患必須具有其特徵為水平瞬眼移動異常之 GD3 特徵性眼球運動失用(核上凝視麻痺)。

(A)26-週之期中分析

【0172】 當 5 位病患已完成 26 週的(1)於各病患建立療法下之伊米苷酶(來自 Sanofi Genzyme 的思而贊(Cerezyme))，及(2)化合物 2 以 15 mg/天的單一劑量口服給藥之同時治療時，則進行一期中分析。在研究期間，病患係就安全性和耐受性、CSF 和血漿生物標記(葡萄糖神經醯胺 GL-1；葡萄糖基鞘氨醇 lyso-GL1)、藥物動力學、全身性疾病的標記(以核磁共振(MRI)測量脾臟和肝臟體積，血小板數、血紅素量)、間質性肺疾病之指標(高解析肺部電腦斷層掃瞄(CT))和水平的瞬眼移動進行評估。

【0173】 在基線時，如使用修訂的嚴重度評分量表所測(mSST；Davies, et al., 2011)，四位病患具有輕微神經問題及 1 位具有中度神經問題。以胸部 CT 為基準，所有的病患皆顯現間質性肺疾病之證據。一位病患以 10.6 g/dL 的血漿血紅素量證明具有貧血。

【0174】 所有的病患提報皆無嚴重的或持續的治療中出現的不良事件。最常提報的事件為頭痛和背痛，且這些在持續時間上僅視為輕度至中度和過渡性(可能與 CSG 檢測所進行的脊椎穿刺有關)。

【0175】 如下表所驗證，發現在所有的病患中化合物 2 有效地通過血-腦屏障：

血漿中的化合物 2	**第 1 天(N=5)**
AUC_{0-24}, ng·h/mL (平均 ± SD)	715 ± 225

C_{max}, ng/mL (平均 ± SD)	48.2 ± 19.2	
t_{max}, h (中位數)	2.00	
CSF 中的化合物 2	**第 4 週(N=5)**	**第 26 週(N=4)**
給劑後 4 小時的濃度，ng/mL (平均± SD)	4.17 ± 0.83	4.71 ± 2.50

【0176】 在 26 週所看到的化合物 2 之 CSF 濃度的較高變化係歸因於其中一位病患(病患 5)在第 12 至 26 週不明原因的暴露下降。因為樣本收集錯誤，所以將病患 1 從第 26 週 CSF 測定排除。

【0177】 已發現在 26 週時，血漿和 CSF 中生物標記 GD-3 有顯著改善。在基線時，CSF 中的平均(±SD)GL-1 濃度為 7.1 ± 2.8 ng/mL (範圍 4.4–11.1 ng/mL)，而在 CSF 中平均(±SD) lyso-GL-1 濃度為 39.3 ± 22.9 pg/mL(範圍 20.1–67.6 pg/mL)。就比較上，健康的 CSF 中 GL-1 濃度為 4.5–5.9 ng/mL，而健康的 CSF 中 lyso-GL-1 量係低於 5.0 pg/mL。在 4 週和 26 週時，發現個別的 CSF 生物標記下降係如下(顯示的為與基線 CSF 濃度相比之下降百分比)：

	病患 1	病患 2	病患 3	病患 4	病患 5	平均(n=4)*
4 週時的 GL-1	-86%	-55%	-53%	-62%	-36%	-64%
26 週時的 GL-1	-86%	-78%	-58%	-78%	+4%	-75%
4 週時的 Lyso-GL1	-38%	-16%	-34%	-39%	-11%	-32%
26 週時的 Lyso-GL1	-52%	-42%	-41%	-57%	+94%	-48%
*排除病患 5，其在第 12-26 週之 PK 分析結果上顯示暴露下降						

【0178】 間質性肺疾病之嚴重度的特徵為，如高解析 CT 在四個肺部區域(主動脈弓、氣管隆突、下部區 L3 和下部區 L4)所測，受到 ILD 侵襲的肺體積百分比。將病患分級為具有嚴重 ILD (51-100%的肺體積受侵襲)、中度 ILD (26-50%的肺體積受侵襲)、輕度 ILD (1-25%的肺體積受侵襲)或正常(0%的肺體積顯現 ILD)。在基線時所有的病患顯現 ILD，而在治療 26 週後，5 位病患中有 4 位顯現 ILD 復原(病患 5 顯現輕微的 ILD 惡化)：

		主動脈弓		氣管隆突		L3 區		L4 區	
		左	右	左	右	左	右	左	右
病患 1	起初	輕度	輕度	輕度	輕度	正常	正常	輕度	輕度
	第 26 週	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常
病患 2	起初	輕度	輕度	輕度	輕度	輕度	正常	中度	中度
	第 26 週	正常	正常	正常	輕度	正常	正常	正常	正常
病患 3	起初	輕度	輕度	中度	輕度	嚴重	中度	嚴重	嚴重
	第 26 週	正常	正常	正常	正常	輕度	輕度	中度	中度
病患 4	起初	正常	輕度	正常	正常	正常	正常	正常	正常
	第 26 週	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常
病患 5	起初	輕度	輕度	輕度	輕度	輕度	輕度	輕度	輕度
	第 26 週	輕度	輕度	輕度	中度	輕度	輕度	中度	中度

【0179】 所有的病患皆顯現無全身性惡化。二位病患顯示脾體積下降 10%或更多。血紅素量並無臨床上有意義的變化。平均上，血小板數從基線到第 26

週上升 17%，而具有最低基線血小板數的三位病患在第 26 週顯示個別增加 23-42%。個別病患的血小板數之數據係顯示於下表中(以 10^9 個血小板/L 表示)：

	病患 1	病患 2	病患 3	病患 4	病患 5
篩選	192	207	259*	313	149
第 1 天	186*	192*	n/a	307*	127*
第 4 週	203	243	247	239	154
第 12 週	214	294	264	314	180
第 26 週	264	236	248	267	173
從基線到第 26 週的%變化	+ 42%	+ 23%	-4.3%	-13%	+36%
*係指用作為基線之數據					

【0180】 於全部 5 位病患中進行水平和垂直瞬眼移動之量化(分別為 HSEM 和 VSEM)。在五位病患中，水平向右 15°瞬動的平均高峰速度在基線時為 50.8°/s (+/- 8.1 °/s)而在第 26 週時為 47.5 °/min (+/- 12.6°/s)；水平向右 15°瞬動的平均 PV 在基線時為 44.7°/s (+/- 17.9°/s) 而在第 26 週時為 32.3 °/s (+/- 15.9 °/s)。較慢的速度意味著更顯著程度的神經障礙。平均向右 30°瞬動的水平 PV 在基線時為 77.7°/s (+/- 16.4°/s)而在第 26 週時為 68.1°/min (+/- 24.7°/s)；平均向左 30°瞬動的水平 PV 在基線時為 58.7°/s (+/- 21.5°/s) 而在第 26 週時為 49.9°/s (+/- 8.5°/s)。正常的 15^O and 30^O 水平瞬動之範圍先前提出的報告為> 200°/s 和> 400°/s (Bremova-Ertl et al, 2018)。總言之，在 26-週治療期間內在 HSEM 中並無觀察到臨床上有意義的變化。如同 HSEM，VSEM 測量值在基線和 26 週之間為穩定的。

【0181】 於第 4 和 26 週定量 GD3 病患之血漿、血清及/或 CSF 中四種探索的生物標記：測量 CSF 和血清中的幾丁三糖酶(chitotriosidase)(CHITO；一種已知在 GD 病患中會升高的酵素)；測量 CSF 和血漿中的 GM3(一種已知在 GD 病患中會升高的醣神經鞘脂質標記)；以及測量 CSF 中的醣蛋白非轉移性黑色素

瘤蛋白 B(GPNMB；據報導為一種神經病變 GD3 的生物標記。結果係如下表所示為與基線相比在第 4 週和第 26 週就各參數之百分比變化：

	病患 1	病患 2	病患 3	病患 4	病患 5
CHITO					
CSF–第 4 週	-5%	+11%	+9%	-6%	-6%
CSF–第 26 週	-10%	-11%	+20%	-1%	+68%
血清–第 4 週	-11%	+8%	-7%	-12%	-1%
血清–第 26 週	-43%	-55%	-1%	+98%	-11%
GM3					
CSF –第 4 週	-51%	0%	-59%	-59%	0%
CSF –第 26 週	-51%	0%	-59%	-59%	0%
血漿–第 4 週	-70%	-63%	-65%	-62%	-47%
血漿–第 26 週	-86%	-69%	-74%	-72%	+10%
GPNMB					
CSF –第 4 週	-63%	+30%	+9%	-6%	-2%
CSF –第 26 週	-14%	0%	+45%	+10%	-8%

(B)52-週之期中分析

【0182】 當前面的 6 位病患達成 52-週的治療時，如上面(A)章節中所述，進行一第二期中分析。此分析係包括如(A)章節中所述病患 1-5 以及一位新的病患 6。所有六位病患皆具有 L444P(1448T/C)同合子高雪氏症表型。

【0183】 在 52 週，所有的病患仍登錄在本研究中。在六位病患中提出總計 30 件治療中出現的不良事件，其全部為輕度或中度之嚴重度，且皆不認為與化合物 2 或伊米苷酶之治療有關。該等事件主要為頭痛和背痛，可能與腰椎穿刺有關。

【0184】 化合物 2 的血漿和 CSF 濃度分析顯示大多與在第 26 週所得到的數值相當。然而發現病患 5 在第 26 週具有大約 50%較低的血漿和 CSF 中之化合

物 2 濃度，且在第 52 週則偵測不到濃度。咸信係由於遵從性或劑量錯誤，因此重複分析而不納入病患 5 的第 26 和 52 週之數據。數據支持在第 4 週或之前於血漿和 CSF 中達到穩態的化合物 2 濃度之結果：

血漿中化合物 2	**第 1 天(N=6)**
AUC_{0-24}, ng·h/mL (平均± SD)	729 ± 205
C_{max}, ng/mL (平均± SD)	49.1 ± 17.3
t_{max}, h (中位數)	2.00

血漿中化合物 2	**第 1 天 (N=6)**	**第 4 週 (N=6)**	**第 26 週 (N=6)**	**第 52 週 (N=6)**
給劑後 2-4 小時之濃度，ng/mL (平均± SD)	39.7 ± 12.6	92.3 ± 36.4	102.0 ± 49.5	69.8 ± 58.3
排除病患 5			112	84
CSF 中化合物 2	**第 1 天 (N=6)**	**第 4 週 (N=6)**	**第 26 週 (N=6)**	**第 52 週 (N=6)**
給劑後 2-4 小時之濃度，ng/mL (平均 ± SD)	< LLOQ	4.56 ± 1.20	5.26 ± 2.49	4.43 ± 3.23
排除病患 5			6.13	5.32

【0185】 在第 52 週，數據進一步顯示血漿和 CSF 中 GD-3 之生物標記持續明顯的改善。結果係與在第 26 週所得到的結果相類似。在整體六位 GD3 病患中，血漿和 CSF 之 GL-1 及 lyso-GL-1 濃度係如下：

	Lyso-GL-1		GL-1	
	基線	52-週	基線	52-週

血漿	29.3 ng/mL (6.3–159.0)	15.2 ng/mL (2.5–46.8)	6.21 μg/mL (4.2–8.3)	1.59 μg/mL (0.9–2.7)
CSF	34.0 pg/mL (20.1–67.6)	17.3 pg/mL (5.8–37.4)	6.36 ng/mL (4.4–11.1)	2.48 ng/mL (1.0–6.1)

【0186】 因此，在第 52 週時相較於基線，血漿和 CSF 濃度變化如下：

	Lyso-GL-1(變化%)	GL-1(變化%)
血漿濃度	–56.7%	–71.6%
CSF 濃度	–55.9%	–55.4%

【0187】 此外，定量 GD3 病患之 CSF 中的探索生物標記：神經醯胺(GL-1 的前驅物)、幾丁三糖酶(CHITO)、GM3 和 GPNMB。治療 52 週後，在 CSF 中並不觀察到神經醯胺、CHITO 或 GPNMB 濃度之明顯變化。六位病患中有四位基線時具有可測量的 GM3 濃度，且發現這些病患各自在第 4 週、第 26 週和第 52 週時於 CSF 中已偵測不到 GM3。

【0188】 在第 52 週，於全部 6 位病患中，以如(A)章節中所述的類似方法進行水平和垂直瞬眼移動之量化。然而，確信用於進行噪音的方法(例如，因眨眼或頭轉動所致)可能會在結果中導入偏差。因此修改用於噪音的方法，並開發一套控制標準來評估由眼動判讀儀所得到的數據組之變異。就重新評估 26-週瞬眼動數據及評估 52-週的數據上，發現噪音級等太高使得無法從數據中引出任何結論。

【0189】 此外，在第 52 週時，6 位病患中有 5 位在共濟失調上顯現改善。藉由評估共濟失調等級量表(SARA；Schmitz-Hübsch et al. [2006])來評估基線時和整個研究的共濟失調程度，該量表係以 0-40 分來評估 8 個不同屬性的小腦共濟失調。此 8 種屬性為步態、姿勢、坐、言語障礙、手指追蹤、鼻-手指試驗、快速手翻轉運動及腳跟-脛骨滑行。全部 6 位病患之 SARA 共濟失調評分結果係

如下表所示：

SARA 積分	篩選時	第 26 週	第 52 週
病患 1	3.0	1.0	0.0
病患 2	3.0	2.0	1.5
病患 3	3.5	0.0	0.0
病患 4	3.0	5.0	7.5
病患 5	0.5	0.0	0.0
病患 6	4.0	2.0	3.0
平均得分	2.83	1.67	2.00
排除病患 4 的平均得分	2.80	1.00	0.90

【0190】 如表中所示，6 位病患中有 5 位在基線時為輕度共濟失調，平均的 SARA 積分為 2.8 (SD = 1.2)。在基線時最常見的缺陷為步態障礙。由於病患 5 中**化合物 2** 的低暴露量及該病患實質上正常的基線共濟失調得分(僅 0.5)而將此患病排除，然後 5 位病患中有 4 位在第 52 週時顯示共濟失調改善(平均改善= −0.9；SD = 3.2)。病患 4 具有增加的共濟失調得分，其中在基線的得分為 3 而在第 52 週為 7.5。應注意，此明顯的惡化幾乎全係由於「姿勢」評分參數之變化所致(在基線和第 26 週姿勢得分= 1；在第 52 週= 5)且該病患在檢驗時抱怨左膝疼痛。此外，在檢驗之前該受試者的左腳姆趾已受傷；此傷在檢驗後 11 天被認為已解決。排除病患 4 的這些離群效應，經化合物 2 治療造成第 26 週的平均 SARA 得分顯著下降，其在第 52 週進一步些微改善。

【0191】 軌跡追蹤測驗(TMT)係用來評估病患的認知功能。TMT 為最廣泛使用的神經心理學試驗之一且係包括在多數試驗題組中。TMT 為一種評估一般智力和認知功能不全之診斷工具(Tombaugh et al. [2004]；Cavaco et al. [2013])。在 TMT 的 A 部分中，係要求受試者以遞增的順序連接一組數字。此項任務為視

覺搜尋和一般目視及運動運作速度之組合。B 部分係呈現一數字和字母交替的序列。當將其以遞增方式連接時，受試者必須主動地在二類別間切換，但交替順序。因此，此項任務被認為係包括一執行功能成份，因為當連接該等符號時，受試者必須在各類別間主動切換(MacPherson et al. [2017])。

【0192】 TMT-A 主要係評估感性的和心理運動速度。TMT-B 更特定地係評估心理彈性和變換能力。TMT B 減掉 TMT A 分數係用來移除可歸因於 TMT A 的書寫運動和目視掃描成份的變數。此項所衍生的得分係反映 TMT B 的獨特任務要求。

【0193】 在一社區居民年齡 18–89 歲(n=911)之 TMT A 和 TMT B 的規範性數據研究中，在 18-24 歲的群組中(n=155)，平均(SD)值就 TMT A 為 22.9(6.9) 而 TMT B 為 49(12.7)(Tombauch et al. [2004])。相反的，在本研究中病患完成軌跡 A 和軌跡 B 所花費的平均時間分別為 67.8 秒(SD = 60.3 s)和 193.8 秒(SD = 197.0)。在基線時，完成軌跡 B 減去軌跡 A 所花費的平均時間差為 126.0 秒(SD = 142.9 秒)。此項顯示在本研究中 GD-3 病患在基線時展現某種程度的認知功能不全。

【0194】 在第 52 週，完成軌跡 A 所花費的平均時間為 56.5 秒(SD = 55.2 秒)而軌跡 B 為 122.7 秒(SD = 91.8 秒)。6 位病患中有 4 位在完成軌跡 A 所花費的時間上展現下降而 6 位病患中有 6 位在完成軌跡 B 所花費的時間上展現下降。由於在病患 5 中低量的化合物 2 暴露，因此排除此病患，6 位病患中有 4 位展現 TMT-A 下降以及 5 位病患中有 5 位展現 TMT-B 下降。

【0195】 在第 52 週，6 位病患中有 5 位展現(TMT B – TMT A)時間下降。個別的結果係如下表所示。

TMT-A (s) – TMT-B (s)	篩選時	第 26 週	第 52 週	從基線至第 52 週的變化(%)

病患 1	13	21	16	+ 23%
病患 2	71	37	57	– 20%
病患 3	72	56	20	– 72%
病患 4	116	(no data)	66	– 43%
病患 5	74	60	72	– 3%
病患 6	410	440	166	– 60%
平均	126 (n=6)	123 (n=5)	66 (n=6)	– 29%

【0196】 在 52 週，完成軌跡 B 所花費的時間減去軌跡 A 的平均差為 66.2 秒(SD = 54.3)。排除病患 5，在第 52 週 5 位病患中有 4 位在軌跡 B 減去軌跡 A 上展現改善，其中平均改善為–71.4 秒 (–31.6%)(SD 99.3 秒(37.6%))。

【0197】 使用功能性磁共振造影(fMRI)進一步評估神經功能。因為在第 52 週會議時無收集到 fMRI 數據而排除病患 2。在基線篩選、第 26 週和第 52 週訪察時進行休息狀態的 fMRI 篩選會議。4 位受試者(病患 1、3、4 和 5)的連接推定進入第二期分析為「符合」組。如上述，由於可能對於研究用藥不遵從，而將病患 5 隔除。如他處所述進行分析(Smith et al. [2009])。

【0198】 發現「符合」組的受試者在更廣泛腦部區域之分布位置之間比不未符合組展現增進的連接性，其中在後側和前側之間強度漸增為最顯著的特點。在解剖學層面上，符合組的受試者在枕-頂結構和額部、顳部及邊緣目標之間展現廣泛和堅實的強化連接。病患 5 中連結的變化更適度且限制在空間上近端結構。在功能的層面上，在每位病患中(病患 5 除外)皆可看到預設模式和內側額葉網路之間增強的連接。此項顯示這些不同網路內的訊號變得更凝聚，使得腦活動可以在認知儲備(後部)和較高階執行功能(前部)之間更有效轉移。休息狀態網路 (RSN)2 和 3 (「認知-語言-正確拼字」和「認知-空間」)至 RSN 8 和 9 (執行和左額頂)之一致互應的定位亦為明顯的。連接性變化的空間分布對病患 5 更為重

要，其主要係反映額內側和額頂網路之間的重疊。此二項透視顯示完全遵守治療協議的病患在腦後部和前部之間發展更佳的凝聚，使得整個腦部變得更易於有效的資訊轉移。其中明顯的，病患 5 之改變的連接出現在前腦區域的較窄位置並代表治療利益之較低完整性的證據。

【0199】 此等結果係彙整於下表中。進行不同的腦部解剖學區域間的連結之空間分析用以定義退化的體素平均強度之相關係數來進行。此等結果顯示在病患 1、3、4 和 6 中預設模式網路和執行功能網路間的連結增加，但在病患 5 中則下降。

	病患 1	病患 3	病患 4	病患 5	病患 6
相關係數之變化	+ 0.20	+0.20	+0.20	-0.13	+0.70

【0200】 另外發現，二位病患在第 52 週經歷脾體積下降及平均血小板濃度平均上增加 9.3%(範圍–8.2%至+ 45.3%)，所有的病患維持在大於 120 x 10^9/L 血小板數之治療目標。平均血小板濃度增加主要是 6 位病患中有 3 位是增加的。在血紅素量上並無臨床上有意義的變化。

實例 6：在健康人類志願者中**化合物 2** 的藥物動力學

【0201】 進行二個第 1 期臨床研究用以評估**化合物 2** 在有或無食物的存在下於健康人類志願者中之藥物動力學、藥效動力學、安全性和耐受性。**化合物 2** 亦稱為 venglustat。

研究 1

【0202】 研究 1 為在健康成年男性志願者中的 2-部分、單一中心試驗。第 1 部分為雙盲、隨機、安慰劑對照的先後漸增單一劑量之**化合物 2** 的安全性、耐受性和 PK 研究。第 2 部分為在有或無高脂飲食下**化合物 2** 之 PK 的開放性、單世代、隨機、2-順序、2-時期、2-治療交叉研究。

【0203】 研究的第 1 部分招收及隨機分配 55 位健康男性(安慰劑，n=14；2-、5-、15、25-、50 和 100-mg 劑量，各 n=6；150-mg 劑量，n=5)。8 位健康男性參與第 2 部分。

【0204】 在第 1 部分中受試者係隨機分配在第一天早上至少 10-小時禁食後接受 2、5、15、25、50、100 或 150 mg 的化合物 **2** (L-蘋果酸鹽形式)或匹配的安慰劑。在第 2 部分中，受試者係隨機分配在禁食(至少給藥的 10 小時之前和 4 小時之後)或標準化的高脂早餐(~815 kcal)後 30 分鐘，接受單一口服劑量的 5 mg **化合物 2**。7-天清除期之後，讓參加者交叉投入其他條件。

【0205】 在研究 1 第 1 部分中，在研究藥物給藥(0 小時)時及給劑後 0.5、1、2、3、4、5、6、8、10、12、16、24、48、72 和 96 小時的時間進行**化合物 2** 之血漿濃度的血液採樣。在研究藥物投予前 2 小時開始至之後的 48 小時，收集尿液樣本進行化合物 2 濃度的分析。

【0206】 在研究 1 第 2 部分中，係在給劑後 0、0.5、1、2、3、4、5、6、8、10、12、16、24 和 48 小時進行**化合物 2** 之血漿濃度的血液採樣。

【0207】 從第 1 部分中，發現在 2 至 150 mg 劑量的**化合物 2** 的單一口服給劑後，在 3–5.5 小時的中位數時間時發生最大血漿濃度(C_{max})，之後血漿濃度以 28.9 小時的幾何平均 $t_{1/2}$ 開始指數性下降。整個劑量範圍中增加的暴露接近與劑量成比例：75-倍劑量增加分別造成 97.3-、89.2-和 85.9-倍的幾何平均 C_{max}、AUC_{last} 和 AUC_{inf} 值增加。PK 結果係顯示於下表中(AUC=為最後可測量濃度或外推至無限之時間濃度曲線下的面積；$t_{1/2}$ = 終半衰期；CL/F = 血漿之表觀總清除率；CV = 變異係數；SD = 標準差；t_{max} =達到 C_{max} 的時間；Vss/F = 穩態的表觀分布體積)：

參數	2 mg (N=6)	5 mg (N=6)	15 mg (N=6)	25 mg (N=6)	50 mg (N=6)	100 mg (N=6)	150 mg (N=5)
C_{max}, ng/mL							
平均 (SD)	5.7 (1.2)	14.7 (1.61)	53.0 (16.7)	84.4 (31.8)	181 (56)	374 (38)	529 (109)
幾何平均 (CV)	5.6 (21.4)	14.6 (10.9)	50.7 (31.5)	79.9 (37.7)	173 (31)	372 (10.3)	520 (21)
t_{max}, 中位數 h (範圍)	3.50 (3.00-8.00)	5.50 (4.00-8.00)	3.50 (2.00-5.00)	5.00 (4.00-8.00)	4.00 (3.00-6.00)	3.00 (2.00-4.00)	4.00 (1.00-8.00)
AUC_{last}, ng•h/mL							
平均 (SD)	214 (52)	560 (71)	1,830 (520)	3,380 (1100)	6,310 (1880)	13,000 (2330)	18,600 (5480)
幾何平均 (CV)	209 (24.3)	556 (12.7)	1,760 (29)	3,240 (33)	6,070 (30)	12,800 (18)	18,000 (30)
AUC_{inf}, ng•h/mL							
平均 (SD)	243 (61)	652 (122)	2,070 (600)	3,810 (1,080)	7,130 (2,320)	14,400 (3,010)	20,600 (6,640)
幾何平均 (CV)	237 (25)	643 (19)	1,990 (29)	3,690 (28)	6,800 (33)	14,100 (21)	19,900 (32)
$t_{1/2}$, h							
平均 (SD)	29.2 (43)	33.3 (8.1)	29.7 (7.1)	30.2 (5.5)	28.9 (5.3)	27.8 (3.6)	26.9 (5.7)
幾何	28.9	32.5	29.0	29.8	28.5	27.6	26.4

平均 (CV)	(14.8)	(24.4)	(24.0)	(18.1)	(18.4)	(12.8)	(21.3)
CL/F, L/h							
平均 (SD)	6.43 (1.41)	5.86 (1.01)	5.85 (1.89)	5.18 (1.31)	5.75 (2.01)	5.38 (1.25)	5.80 (1.55)
幾何平均 (CV)	6.3 (22.0)	5.8 (17.3)	5.6 (32.2)	5.0 (25.3)	5.5 (34.9)	5.3 (23.4)	5.6 (26.7)
V_{ss}/F, L							
平均 (SD)	275 (54)	274 (30)	245 (81)	240 (78)	239 (62)	213 (22)	228 (50)
幾何平均 (CV)	270 (20)	273 (11)	233 (33)	228 (33)	232 (26)	212 (10)	223 (22)

【0208】 從第 2 部分，發現投予 5 mg 劑量和高脂飲食，相較於禁食條件對於**化合物 2** 暴露並無影響。無論有飲食或禁食，中位數 t_{max} 為 6.00 小時。飲食/禁食幾何平均比率就 C_{max} 和 AUC_{last} 分別為 0.92 和 0.91。受試者內的變異(亦即飲食與禁食)係佔總受試者變異的一半以下。

研究 2

【0209】 研究 2 為在健康成年男性和女性志願者中的單一中心、雙盲、隨機、安慰劑對照、先後遞增重複給劑的**化合物 2** 之安全性、耐受性、PK 和藥物動力學研究。

【0210】 本研究係招收及隨機分配 36 位健康成人(19 位男性和 17 位女性)(各組 n=9)。受試者係經隨機分配於至少 10-小時禁食後接受每天一次的 5、10 或 20 mg **化合物 2** 劑量(以 5-mg 的 L-蘋果酸鹽形式之膠囊提供)或安慰劑進行 14 天。

【0211】 用於**化合物 2** 之血漿濃度的血液取樣係如下：第 1 天，給劑後 0、0.5、1、2、3、4、5、6、8、10、12 和 16 小時；在第 2–5、8、11 和 13 天，於 0 h；在第 14 天，給劑後 0.5、1、2、3、4、5、6、8、10、12 小時；在第 15–17 天，分別為第 14 天給劑後 24、48 和 72 小時。於第 1 天(給劑後 0 小時)及繼續於第 14 天給劑後的 0–24 小時，收集尿液樣本進行**化合物 2** 濃度分析。於第 1–5、8、11、13 和 14 天在給劑後 0 小時；及於第 15 天在第 14 天給劑後 24 小時，評估藥物動力學的療效指標(血漿 GL-1、GL-3 和 GM3 濃度)。

【0212】 發現在接受每天一次 5、10 或 20 mg 的**化合物 2** 歷時 14 天的受試者，血漿 C_{max} 發生在第 1 天和第 14 天給劑後 2–5 小時的中位數時間時。在第 5 天之後 C_{trough} 值達到高峰。在 5–20 mg 的劑量範圍內增加的**化合物 2** 暴露接近與劑量成比例：此 4-倍劑量增加分別造成幾何平均 C_{max} 和 AUC_{0-24} 值在第 14 天 3.76-和 3.69-倍增加。研究 2 的 PK 結果係彙整於下表中：

第 1 天			
參數	**5 mg (N=9)**	**10 mg (N=9)**	**20 mg (N=9)**
C_{max}, ng/mL			
平均(SD)	18.5 (3.2)	38.5 (7.4)	68.0 (15.7)
幾何平均(CV)	18.2 (17.3)	37.8 (19.3)	66.5 (23.1)
t_{max}, 中位數 h(範圍)	5.00 (2.00-8.17)	3.00 (2.00-5.00)	3.07 (2.00-6.00)
AUC_{0-24}, ng●h/mL			
平均(SD)	296 (54)	635 (132)	1,100 (211)
幾何平均(CV)	292 (18)	623 (21)	1,080 (19)
第 14 天			
C_{max}, ng/mL			
平均(SD)	37.0 (6.4)	89.7 (29.1)	142 (40)
幾何平均(CV)	36.5 (17.2)	86.0 (32.5)	137 (28.3)

t_{max}, 中位數 h (範圍)	3.00 (2.00–6.00)	2.00 (2.00–6.00)	3.00 (2.00–8.00)
AUC_{0-24}, ng●h/mL			
平均(SD)	642 (121)	1,550 (464)	2,420 (705)
幾何平均(CV)	632 (19)	1,490 (30)	2,340 (29)
C_{trough}, ng/mL			
平均(SD)	19.4 (4.0)	49.9 (19.3)	73.3 (24.4)
幾何平均(CV)	19.0 (20.5)	47.5 (38.7)	69.9 (33.2)
$t_{1/2}$, h			
平均(SD)	29.3 (4.6)	31.3 (3.3)	35.0 (6.3)
幾何平均(CV)	29.0 (15.8)	31.2 (10.5)	34.5 (18.0)
CL_{ss}/F, L/h			
平均(SD)	5.98 (1.17)	5.13 (1.25)	6.58 (1.70)
幾何平均(CV)	5.9 (19.5)	5.0 (24.4)	6.4 (25.8)
$CL_{R(0-24)}$, L/h			
平均(SD)	1.55 (0.68)	1.49 (0.41)	2.07 (0.58)
幾何平均(CV)	NA[a] (44.0)	1.4 (27.7)	2.0 (28.0)

【0213】 14 個每天一次的**化合物 2** 劑量後，其 24-小時無變化尿液排泄分率(平均 fe_{0-24})範圍介於 26.3%和 33.1%之間，無任何明顯劑量-相關性。平均 $CL_{R(0-24)}$範圍介於 1.49 L/h 和 2.07 L/h 之間，低於觀察到的血漿 CL/F 大約 3.18–3.86-倍。

【0214】 安慰劑病患中的血漿 GL-1、GL-3 和 GM3 整體仍然與基線時相類似，而在 3 個**化合物 2** 給劑組，血漿 GL-1 和 GM3 量與基線相比為時間-和劑量依賴地下降，如下表中所示(在重複遞增劑量的研究中於第 15 天，葡萄糖神經醯胺(GL-1)、醯基鞘氨醇三己糖苷(GL-3)和 GM3 神經節苷脂(GM3)之治療比率的評估點)：

參數	比較	估算	90%信賴區間
GL-1	5 mg 對安慰劑	0.39	0.29–0.50
	10 mg 對安慰劑	0.32	0.25–0.42
	20 mg 對安慰劑	0.23	0.17–0.30
GL-3	5 mg 對安慰劑	0.61	0.47–0.79
	10 mg 對安慰劑	0.69	0.53–0.89
	20 mg 對安慰劑	0.67	0.51–0.89
GM3	5 mg 對安慰劑	0.56	0.45–0.70
	10 mg 對安慰劑	0.49	0.39–0.60
	20 mg 對安慰劑	0.40	0.32–0.50

【0215】 對 GL-1 之最大持續效應發生在第 11 天於 5-和 10-mg 組及第 8 天 20-mg 組。與基線相比平均計算的 GL-1 下降於第 15 天在 5-、10-和 20-mg 組分別為 41.9%、69.6%和 74.6%。在基線時於 5-mg **化合物 2** 接受者中有 1 位，及於第 15 天在 5-、10-和 20-mg 組分別有 3、5 和 9 位受試者，GL-1 值係低於定量下限(LLOQ)。

【0216】 於第 13 天開始最大持續 GM3 下降發生在所有**化合物 2** 給劑組。平均第 15 天血漿 GM3 量就 5-、10-和 20-mg 劑量組分別為基線的 42.7%、49.4%和 57.8%。在第 15 天於 10-和 20-mg 劑量組中分別有 1 和 2 位受試者 GM3 低於 LLOQ。

【0217】 在所有的**化合物 2** 給劑組中，血漿 GL-3 亦隨時間下降，但相對於 LLOQ，變量和低基線 GL-3 值限制平均計算的 GL-3 下降。在安慰劑、5-、10-和 20-mg 劑量組中在基線時分別有 1、3、1 和 6 位受試者，及在第 15 天分別有 4、9、7 和 9 位受試者 GL-3 值係低於 LLOQ。

【0218】 與基線相比歸因於**化合物 2** 的平均估算血漿 GL-1 下降(90% CI) C_{trough} 在 5、10 和 20 mg 劑量組中(分別為 19.0、47.5 和 69.9 ng/mL)分別為 67.0%

(54.4–79.7%)、74.4% (63.7–85.2%)和 76.3% (64.8–87.8%)。

結論

【0219】 在這些研究中，當以範圍從 2–150 mg 之單一劑量或範圍從 5–20 mg 每天一次重複給藥歷時 14 天時，健康受試者中的**化合物 2** 暴露(C_{max}和 AUC)係接近與劑量成比例。相較於禁食，高脂飲食對於接受單一 5-mg 劑量的受試者之暴露並無影響。就 5–20 mg 重複的每天一次劑量，係在 5 天內達到穩態；年齡或性別皆不會影響累積。雖然 GL-3 的基線量太低而無法用作為藥物動力學的生物標記，但在藥物動力學上，重複每天一次的**化合物 2** 劑量以時間-和劑量-依賴的方式降低了 GL-1 和 GM3 的血漿濃度，與**化合物 2**-媒介的 GCS 抑制作用一致。劑量-依賴的 GL-1 降低證實了**化合物 2** 預期的作用機制：藉由 GCS 抑制神經醯胺形成 GL-1。

【0220】 在所有的研究中，安全性樣貌係藉由在最後的研究醫藥給劑後經由 10 天監測治療中出現的不良事件(TEAE)，包括嚴重不良事件[SAE])、ECG 監測、實驗室數值和身體檢查來評估。

【0221】 在任何的此等研究中並無死亡、SAE、嚴重 TEAE 或 TEA 導致研究中斷。

【0222】 在任何的此等研究中並無臨床上相關的血液學或生化學異常的報告。在任何的此等研究中生命徵象與基線相比並無顯示相關變化。在單一漸增的劑量和食物效應研究中，ECG 參數顯示無相關變化；在多重遞增劑量研究中，在任何劑量的**化合物 2** 接受者中，對照安慰劑，與平均基線相比 ECG 參數並無統計上顯著的變化。應了解，當已結合上述具體實例描述本發明的同時，前述說明和實例係希望用於說明而非限制本發明之範圍。在本發明範圍內的其他態樣、優點和修改對於熟習本發明所屬技術之技術者為顯而易見的。

實例 7：在法布瑞氏症病患中**化合物 2** 的臨床研究

方法

【0223】 於年輕典型法布瑞氏症病患中進行一**化合物 2** 之三年開放性研究，用以評估**化合物 2** 在成年男性法布瑞氏症病患中的長期安全性、藥物動力學和探索性療效。在本研究中招收 11 位受試者，且有 7 位受試者完成所有方面的研究。全部的受試者，經基因型和殘餘 α-半乳糖苷酶活性低於偵測量確認，為經診斷患有典型法布瑞氏症男性(11 位中有 9 位在 *GLA* 基因上具有無意義突變)。所有的受試者在血漿中具有至少 65 ng/mL 的 lyso-GL3 量且之前並無法布瑞氏症-特定的治療。受試者的中位數年齡為 24 歲(19-37 歲範圍)。

【0224】 病患係投予 15 mg **化合物 2** 之每日口服劑量。GL-3 沉積的清除係藉由於第 12、26、52 和 156 週採取切片來監測，其係以光學顯微鏡半定量評估(重點放在皮膚微血管內皮細胞)。各樣本係由 3 位病理學家就 GL-3 包涵物的存在以四分量表獨立評分，並根據 Eng et al., N. Engl. J. Med. 345：9-16 (2001) 分等級為 0 分(無/微量)、1 分(輕度)、2 分(中度)或 3 分(嚴重)。每位病患每個時間點的單一得分係採用三位病理學家過半數的評分所產生。若無法產生過半數的得分，則使用中位數的得分(造成某些為分數之得分)。在基線及第 12、26、52 和 156 週時亦分析血漿樣本之 GL-3、lyso-GL-3、GL-1 和 GM3。在基線及第 12、26、52 和 156 週時使用 SF-36 評分準則分析疼痛得分和腹部症狀。

【0225】 從基線至第 156 週在多次的訪診中使用簡明版 Short Form-36 (SF-36)問卷評估病患。其為用於測量 8 個不同健康面向的 36-項目問卷調查[活力(vitality)、身體功能(physical functioning)、身體疼痛(bodily pain)、整體健康自覺狀況(general health perceptions)、身體角色功能(physical role functioning)、情感角色功能(emotional role functioning)、社會角色功能(social role functioning)和精

神健康(mental health)]。各 8 各面向之得分範圍從 0(最大失能)至 100 (無失能)，且因此，較高的分數係表示較佳的健康狀況。此外，腸胃症狀，包括腹痛、腹脹和排便係使用修訂版的發炎性腸道嚴重度評分系統來評估。做為這些評估的部分所問的問題包括：(1)病患在最近 10 日內是否有腹痛，(2)在最近 10 日內所經歷的腹痛之嚴重度為何，使用 0 (無疼痛)至 100(非嚴重疼痛)等級，及(3)在最近 10 日內病患發生腹痛有幾天。

結果

【0226】 在第 156 週，五位病患在皮膚 GL-3 評分上顯示下降 1-分，二位病患已完全清除 GL-3 包涵物，一位病患無變化，及一位病患缺少樣本。在 156-週的研究期間， 平均血漿 GL-1 量下降 69%，平均血漿 GM3 量下降 60%，平均血漿 GL-3 量下降 77%，及平均血漿 lyso-GL3 量下降 52%。血漿 GL-1 和 GM3 在治療的前面 2-4 週內顯現非常快速的下降。全部四種測量皆顯示持續的保持血漿載量下降，其在第 52 週大多變已穩定。

【0227】 血漿和尿液數據係彙整於下表中：

測量的參數：	與基線相比之變化：			
	26 週 (n=9)	52 週 (n=7)	104 週 (n=7)	156 週(n=7)
血漿 GL-3 (μg/mL)	–3.62 μg/mL	–5.06 μg/mL	–6.32 μg/mL	–6.97 μg/mL
血漿 lyso-GL-3 (ng/mL)	–30.99 ng/mL	–37.10 ng/mL	–39.84 ng/mL	–48.13 ng/mL
血漿 GL-1 (μg/mL)	–3.26 μg/mL	–3.58 μg/mL	–3.70 μg/mL	–3.23 μg/mL
血漿 GM3	–10.77	–8.84	–9.92	–8.12

(μg/mL)	μg/mL	μg/mL	μg/mL	μg/mL
尿液 GL-3 (每毫莫耳(mmol)尿液肌酸酐之毫克數(mg)	–0.25 mg/mmol (n=8)	–0.20 mg/mmol (n=7)	–0.18 mg/mmol (n=7)	–0.18 mg/mmol (n=7)

【0228】 這些結果展現投予 15mg/天之**化合物 2** 以整體漸進的方式一貫地降低體內 GL-1、lyso-GL-1 和 GM3。

【0229】 另外，分析來自之前完成的 agalsidase β(Fabrazyme)之安慰劑對照的第 3 期試驗數據進行比較(參見 Eng et al., *N. Eng. J. Med.*, 345：9 (2001)。與 agalsidase β 相較，歷史對照臂為第 3 期試驗中經 agalsidase β 治療的病患，並將在多個時間點至高三年之血漿 GL-3 的變化相比較。納入標準和基線特徵在二個研究間為相似的。為了加強比較，以傾向評分為基準使用年齡、血漿 GL-3、性別、UPCR (< 500 mg/g 對 500-1000 mg/g 對> 1000 mg/g)及 eGFR (< 80 對 ≥ 80 mL/min/1.73m^2)之基線變數，將接受**化合物 2** 的病患與第 3 期研究的病患進行配對。就安慰劑比較，11 位接受**化合物 2** 的病患與 19 位病患匹配，而 agalsidase β 比較則有 28 位病患。在三組中的所有病患皆為男性且展現升高的血漿 GL-3、UPCR of <500 mg/g 及 eGFR ≥ 80 mL/min/1.73m^2。在三組中平均年齡為相似的。比較顯示以**化合物 2** 治療 26 週，相較於安慰劑使得血漿 GL-3 顯著下降，–3.62 μg/mL 對–1.06 μg/mL (P < 0.0001)。當相較於 agalsidase β，以**化合物 2** 治療在 52 週產生類似的血漿 GL-3 下降，在 104 週和在 156 週化合物治療的血漿 GL-3 下降明顯(在 104 週，p= 0.0351；在 156 週，p = 0.0081)。相較於以 agalsidase β 治療病患的 4.44 μg/mL，以化合物 2 治療的病患在 156 週後，血漿 GL-3 量為 1.90 μg/mL。

【0230】 皮膚 GL-3 包涵物評分之詳細結果係顯示於下表中(0 分代表無 GL-3 包涵物)：

淺層血管內皮細胞				
皮膚 GL-3 得分變化	各改變更項類中的病患數(與基線皮膚得分相比之變化)於：			
	12 週	26 週	52 週	156 週
1 分降至 0 分				2/6 (33%)
1 分無變化	4/9 (44%)	4/9 (44%)	3/6 (50%)	1/6 (17%)
1 分升至 2 分	1/9 (11%)	1/9 (11%)		
2 分降至 1 分	3/9 (33%)	3/9 (33%)	2/6 (33%)	3/6 (50%)
2 分無變化	1/9 (11%)	1/9 (11%)	1/6 (17%)	

深層血管內皮細胞				
皮膚 GL-3 得分變化	各變更項類中的病患數(與基線皮膚得分相比之變化)於：			
	12 週	26 週	52 週	156 週
1 分無變化	1/9 (11%)	1/9 (11%)		1/6 (17%)
2 分降至 0.5 分				1/6 (17%)
2 分降至 1 分	2/9 (22%)	2/9 (22%)	3/6 (50%)	3/6 (50%)
2 分降至 1.5 分			1/6 (17%)	
2 分無變化	6/9 (67%)	6/9 (67%)	2/6 (33%)	1/6 (17%)

深層血管平滑肌細胞				
皮膚 GL-3 得分變化	各變更項類中的病患數(與基線皮膚得分相比之變化)於：			
	12 週	26 週	52 週	156 週
1.5 分無變化		2/9 (22%)		
1.5 分升至 2 分	2/9 (22%)		1/5 (20%)	1/6 (17%)

2分降至0.5分				
2分降至1分				1/6 (17%)
2分降至1.5分				1/6 (17%)
2分無變化	7/9 (78%)	7/9 (78%)	4/5 (80%)	3/6 (50%)

神經束膜細胞				
皮膚GL-3得分變化	各改變項類中的病患數(與基線皮膚得分相比之變化)於：			
	12週	26週	52週	156週
1分無變化				1/6 (17%)
1分升至2分	1/9 (11%)	1/9 (11%)	1/6 (17%)	
2分降至1分			1/6 (17%)	
2分降至1.5分			1/6 (17%)	1/6 (17%)
2分無變化	8/9 (89%)	8/9 (89%)	3/6 (50%)	4/6 (67%)

【0231】 除了以光學顯微鏡評分GL-3皮膚包涵物，亦使用電子顯微鏡造影計點，藉由遮罩的判讀儀估算內皮細胞細胞質中GL-3包涵物所佔的體積分量。使用7500x放大率的電子顯微鏡得到至少50個淺層內皮細胞微血管影像。使用雙邊t試驗評估基線和各時間點治療後數值之間的差異。結果係如下表所示：

	基線 (N = 9)	3個月 (N = 9)	6個月 (N = 8)	3年 (N = 6)
體積分量(包涵物的體積/總細胞質體積)	0.29 ± 0.03	0.29 ± 0.06	0.23 ± 0.04	0.18 ± 0.03
與基線相比的變化		–1.9%	–21.1%	–38.7%
P值 vs.基線		0.74	0.001	0.001

【0232】 這些結果顯示投予15mg/天的**化合物2**以總體漸進的方式一貫地降低皮膚中GL-3包涵物的量。一般而言，相較於深層血管內皮細胞和其他皮膚組織，結果對淺層血管內皮而言更為明顯。

【0233】 9位病患中有7位在第26週整體身體疼痛改善(SF-36)，而6位病患中有3位在第156週整體身體疼痛評分改善(SF-36)。在基線時具有腸胃疼痛的病患中，在第26週疼痛(腹痛)嚴重度下降的在5位病患中有4位，而在第156週4位病患中有4位。腸胃疼痛天數下降的在第26週5位病患中有5位，在第156週4位病患中有3位。

【0234】 腹痛測量的詳細結果係顯示於下表中。

腹痛						
在10-天內前次訪診中提報「有」腹痛的病患數						
基線	4週	12週	26週	52週	104週	156週
6/11 (55%)	4/11 (36%)	2/10 (20%)	3/9 (33%)	2/7 (28%)	2/7 (28%)	2/7 (28%)
在10-天內前次訪診中腹痛嚴重度評分(平均值, 0-100分)						
基線 (n=6)	4週 (n=4)	12週 (n=2)	26週 (n=3)	52週 (n=1)	104週 (n=1)	156週 (n=2)
52.50	29.75	40.00	31.33	21.00	21.00	15.00
在之前10天內具有腹痛之天數(平均值)						
基線 (n=6)	4週 (n=4)	12週 (n=2)	26週 (n=3)	52週 (n=3)	104週 (n=2)	156週 (n=2)
3.83	2.50	3.50	3.00	0.70	0.50	0.20

【0235】 這些結果顯示投予15mg/天的**化合物2**以總體漸進的方式一貫地降低腹痛和身體的不適。

【0236】 此外，當本發明之特質或態樣係根據馬庫西群組(Markush group)描述時，熟習本項技術者應了解，本發明亦據此根據馬庫西群組之任何個別成員或成員之亞群族描述。

【0237】 所有的出版品、專利申請案、專利和其他文中所提的參考文獻係

明確地以全文引用的方式併入本文中，如同其各自個別地以引用的方式併入之程度。在有衝突之情況下，則以本說明書，包括定義為主。

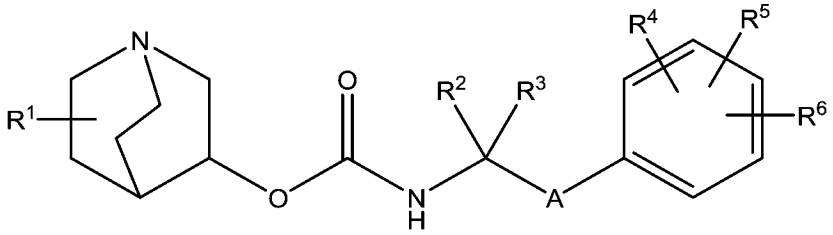
【發明申請專利範圍】

【請求項1】　一種化合物之用途，其用於製備供治療或防止以下的方法中之藥物：

a) 在有此需要之人類對象中由 GL-3 堆積所造成的皮膚病症，其中該人類對象係具有法布瑞氏症，或

b) 在有此需要的人類對象中之疼痛，包括神經病變疼痛、腸胃疼痛和周邊神經病變，其中該人類對象係具有法布瑞氏症，

該化合物進一步特徵在於由以下結構式(I)代表，



(I)

或其醫藥上可接受鹽，其中：

R^1 係選自氫、鹵素、氰基、硝基、羥基、硫基、胺基、C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{1-6}-烷氧基、C_{2-6}-烯氧基和 C_{2-6}-炔氧基，其中該烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基或炔氧基視需要係經一或多個選自鹵素、氰基、硝基、羥基、硫基或胺基之基團取代；

R^2 和 R^3 獨立地係選自 C_{1-3}-烷基，視需要經一或多個鹵素取代，或 R^2 和 R^3 共同形成一環丙基或環丁基基團，視需要經一或多個鹵素取代；

R^4、R^5 和 R^6 各自獨立地係選自氫、鹵素、硝基、羥基、硫基、胺基、C_{1-6}-烷基和 C_{1-6}-烷氧基，其中該烷基或烷氧基視需要係經一或多個選自鹵素、羥基、氰基和 C_{1-6}-烷氧基之基團取代；及

A 為 5-或 6-員芳基或雜芳基基團，其視需要經 1、2 或 3 個獨立地選自鹵素、羥

基、硫基、胺基、硝基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}烷基之基團取代。

【請求項2】　如請求項 1 之用途，其中：

i)　R^1係選自氫、氟、甲基和乙基，其中該甲基或乙基視需要係經 1 或 2 個選自鹵素、羥基、硫基或胺基之基團取代；

ii)　R^2和R^3各自獨立地係選自甲基和乙基基團，其視需要經一或多個氟取代；

iii) R^4係選自鹵素、C_{1-3}-烷基和C_{1-3}-烷氧基，其中該烷基或烷氧基視需要係經一或多個選自鹵素和C_{1-3}-烷氧基之基團取代；

iv) R^5和R^6各自為氫；及/或

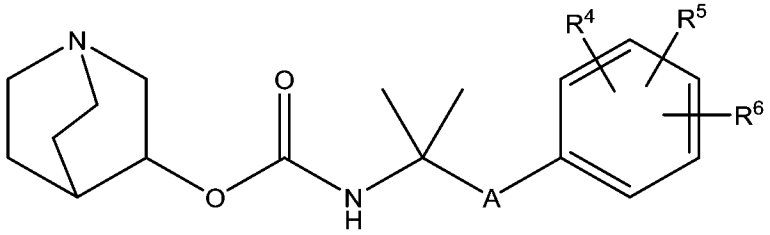
v)　A 為苯基，其視需要係經 1、2 或 3 個選自鹵素、羥基、硫基、胺基、硝基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}烷基之基團取代，或含有 1 或 2 個選自 N 和 S 之雜原子的 5-員雜芳基基團。

【請求項3】　如請求項 1 或 2 之用途，其中 R^4為氟或 2-甲氧基乙氧基，而 R^5和 R^6為氫，及/或其中 R^4係位於與其相連接之苯環的 4 位置。

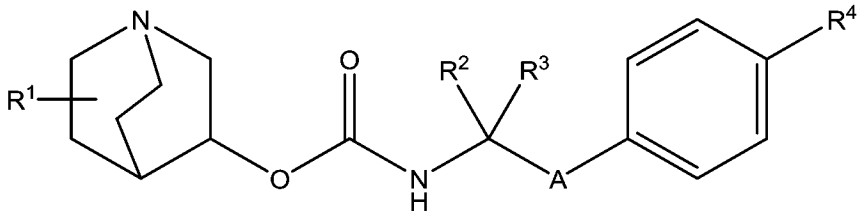
【請求項4】　如請求項 1 之用途，其中 A 為苯基，其視需要係經 1、2 或 3 個選自鹵素、羥基、硫基、胺基、硝基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}烷基之基團取代，且其中與 A 取代基相連接的二個基團係位在彼此互為 1,3-或 1,4-關係之位置。

【請求項5】　如請求項 1 之用途，其中 A 為含有 1 或 2 個選自 N 和 S 之雜原子的 5-員雜芳基基團，且其中與 A 取代基相連接的二個基團係位在彼此互為 1,3-關係之位置。

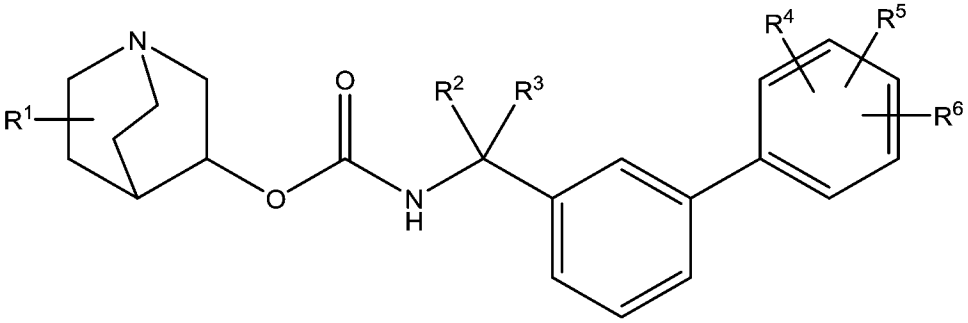
【請求項6】　如請求項 1 之用途，其中該化合物係由以下結構式(II)、(III)、(VI)、(VII)或(VIII)代表，



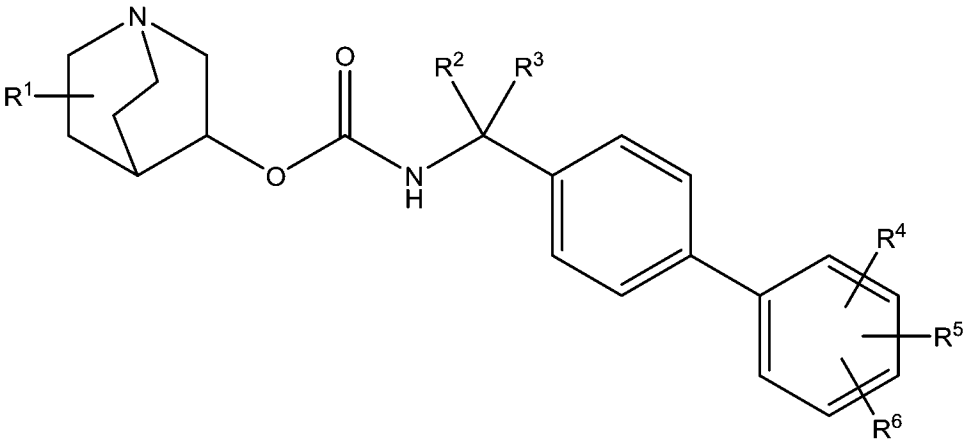
(II)



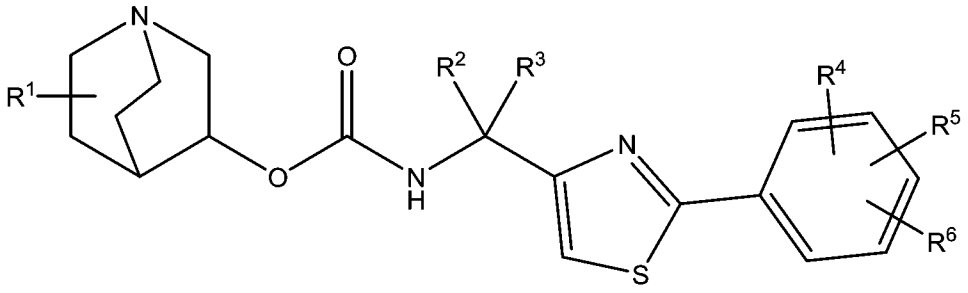
(III)



(VI)



(VII)



(VIII)

或其醫藥上可接受鹽。

【請求項7】 如請求項 1 之用途，其中該化合物係選自：喔啶-3-基(2-(4'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)丙-2-基)胺甲酸酯；(*S*)-喔啶-3-基(2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)丙-2-基)胺甲酸酯；(*S*)-喔啶-3-基(2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-聯苯]-4-基)丙-2-基)胺甲酸酯；及其醫藥上可接受鹽類；及(S)-喔啶-3-基(2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)丙-2-基)胺甲酸酯之蘋果酸鹽形式。

【請求項8】 如請求項 1 之用途，其中該用途係用於供治療或防止由 GL-3 堆積所造成的皮膚病症的方法中，且其中該皮膚病症為一或多項的血管角化瘤、少汗症、無汗症、多汗症、淋巴水腫和肢端感覺異常。

【請求項9】 如請求項 1 之用途，其中該用途係用於製備供治療或防止疼痛的方法中之藥物，且其中該疼痛為腸胃疼痛，且其中該方法進一步係包括同時投予一第二活性劑。

【請求項10】 如請求項 1 之用途，其中該用途係用於製備供治療或防止由 GL-3 堆積所造成的皮膚病症的方法中之藥物，且其中該人類對象在皮膚及/或在血漿中係具有明顯的 GL-3 堆積；或其中該用途係用於製備供治療或防止疼痛的方法中之藥物，且其中該人類對象係具有明顯的 GL-3 堆積在組織中。

【請求項11】 如請求項 10 之用途，其中該用途係用於製備供治療或防止由 GL-3 堆積所造成的皮膚病症的方法中之藥物，且其中 GL-3 在皮膚中的堆積係在一或多處淺層皮膚血管的內皮細胞、深層皮膚血管的內皮細胞、深層皮膚血管的平滑肌細胞和神經束膜細胞中。

【請求項12】 如請求項 10 之用途，其中該用途係用於製備供治療或防止由 GL-3 堆積所造成的皮膚病症的方法中之藥物，且其中於 26 週或 52 週或 156

週內在一或多處淺層皮膚血管的內皮細胞、深層皮膚血管的內皮細胞、深層皮膚血管的平滑肌細胞和神經束膜細胞中發現皮膚 GL-3 量下降；或其中該用途係用於製備供治療或防止疼痛的方法中之藥物，且其中該方法使得疼痛的嚴重度在 26 週或 52 週或 156 週內下降。

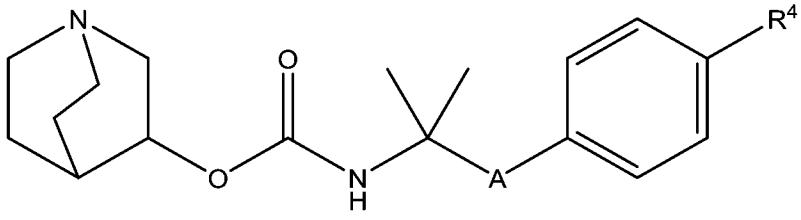
【請求項13】 如請求項 10 之用途，其中該用途係用於製備供治療或防止由 GL-3 堆積所造成的皮膚病症的方法中之藥物，且其中：i) 該人類對象在治療前係具有 2 分或更高的 GL-3 皮膚評分(如實例中所述，以 0 至 4 分之量表所測)，而該方法使得評分至少下降 1 分；及/或 ii)該人類對象在皮膚細胞中具有 GL-3 包涵物，其在治療前顯示為至少 0.25 之 GL-3 包涵物的細胞質容積比，而該方法使得 GL-3 包涵物的細胞質容積比下降至低於 0.25。

【請求項14】 如請求項 1 之用途，其中該人類對象係經歷同時以酵素替代療法(ERT)治療，或使用葡萄糖腦苷脂酶(glucocerebrosidase)，或 α-半乳糖苷酶抑制劑。

【請求項15】 如請求項 1 之用途，其中該方法使得血漿中 GL-3 濃度在治療 2 週或 4 週或 8 週後，下降至少 20%，及/或血漿中 GL-3 濃度在治療 26 週或 52 週或 104 週後，下降至少 40%。

【請求項16】 如請求項 1 之用途，其中該化合物或其醫藥上可接受鹽係藉由全身給藥，或口服(經腸道)投予；及/或其中該人類對象係投予約 1 mg 至約 150 mg 的該化合物的每日劑量。

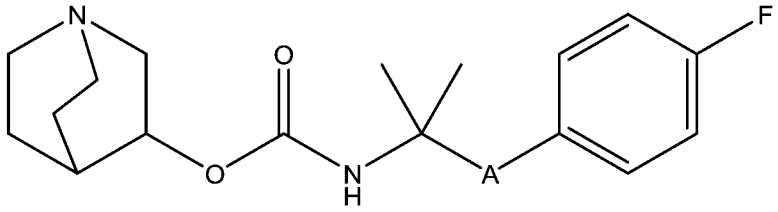
【請求項17】 如請求項 6 之用途，其中該化合物係由結構式(IV)代表



(IV)

或其醫藥上可接受鹽。

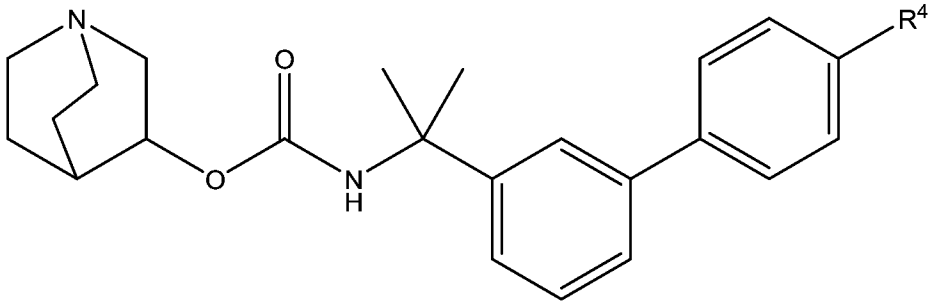
【請求項18】 如請求項 6 之用途，其中該化合物係由結構式(V)代表



(V)

或其醫藥上可接受鹽。

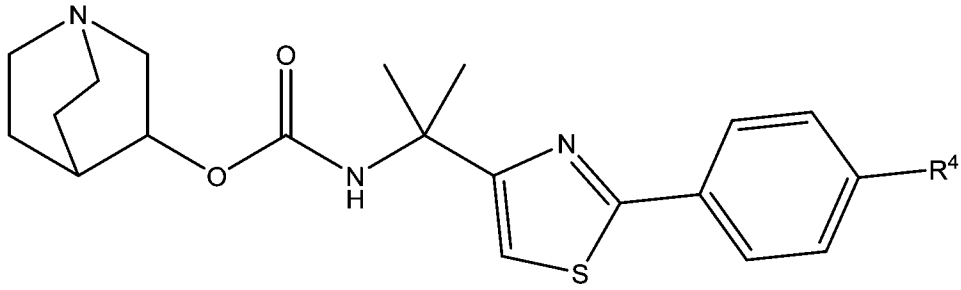
【請求項19】 如請求項 6 之用途，其中該化合物係由結構式(IX)代表



(IX)

或其醫藥上可接受鹽。

【請求項20】 如請求項 6 之用途，其中該化合物係由結構式(XI)代表



(XI)

或其醫藥上可接受鹽。

【請求項21】 如請求項 19 或 20 之用途，其中 R^4 為氟。