

六、發明說明：

相關申請的交叉引用

本申請要求於 2009 年 10 月 19 日提交的美國臨時申請號 61/252,803 的權益，其內容藉由引用結合在此。

【發明所屬之技術領域】

本發明提供了多種新穎的化合物（稱為藥物分子伴侶），連同多種組合物以及使用它們用於預防和／或治療中樞神經系統退行性失調的用途。具體地講，本發明提供了用於預防和／或治療帕金森病的用途。

【先前技術】

中樞神經系統的許多退行性失調係與蛋白或脂類的病理性聚集相關。例如，突觸核蛋白病係一組由突觸核蛋白穩態的破壞而引起的疾病。具體地講， α -突觸核蛋白聚集係與其特徵在於路易體的病理狀態相關，例如帕金森病、路易體癡呆、以及多系統萎縮。同樣地，在阿爾茨海默病的澱粉樣蛋白斑中發現了 α -突觸核蛋白片段（非 Abeta 組分）。最近，已經顯示在腦中葡萄糖腦苷脂酶（ β -糖苷酶；GCase）活性的增加預防了突觸核蛋白在腦中的積聚（Sean Clark, Ying Sun, You-Hai Xu, Gregory Grabowski, and Brandon Wustman, "A biochemical link between Gaucher and Parkinson's disease and a potential new approach to treating synucleinopathies: a pharmacological

chaperone for beta-glucocerebrosidase prevents accumulation of alpha-synuclein in a Parkinson's mouse model,” 提出於 Society for Neuroscience Annual Meeting, San Diego, CA, 2007)。因此，增加 GCase 活性的試劑可以為有危險發展或被診斷為有中樞神經系統退行性失調的患者提供病症的減輕。

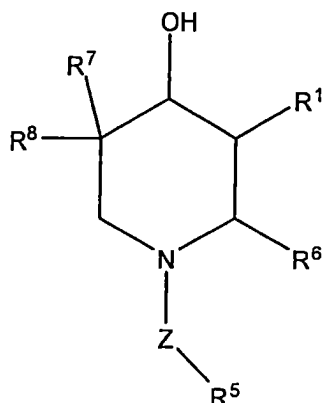
對於可以用於預防和／或治療中樞神經系統退行性失調的新的治療性化合物存在一種需要，該等化合物給患者提供了更高的生命質量並且達到了更好的臨床結果。具體地講，對於預防和／或治療突觸核蛋白病如帕金森病和阿爾茨海默病的新的治療性化合物存在一種需要，該等化合物給患者提供了更高的生命質量並且達到了更好的臨床結果。

【發明內容】

本發明提供了新穎的化合物連同組合物以及使用它們在有危險發展或被診斷為具有中樞神經系統退行性失調的患者體內預防和／或治療一中樞神經系統退行性失調的用途，該用途包括向對其有需要的患者給予一有效量的一在此描述的化合物。

在一方面，在此提供了一化合物連同組合物以及使用它們在有危險發展或被診斷為具有中樞神經系統退行性失調的患者體內預防和／或治療一中樞神經系統退行性失調的用途，該用途包括向對其有需要的患者給予一有效量的

一由化學式 I 所定義的化合物：



其中：

R¹ 係 C(R²)(R³)(R⁴)；

R² 係氫、-OH 或鹵素；

R³ 係氫、-OH、鹵素或 C₁₋₈ 烷基；

R⁴ 係鹵素、C₁₋₈ 烷基、經取代的 C₁₋₈ 烷基、芳基、經取代的芳基、烷基環烷基或經取代的烷基環烷基；

R³ 和 R⁴ 可以與彼等所連接的碳聯合以形成環烷基環，該環烷基環可以任意地經取代的，優選地經鹵素且更優選地經一或多個氟原子取代；

R⁶ 係氫、C₁₋₈ 烷基、經取代的 C₁₋₈ 烷基、芳烷基、經取代的芳烷基、烷芳基或經取代的烷芳基；

Z 係任意的，當存在時，Z 係 -(CH₂)₁₋₈-、-C(=O)-、-S(=O)₂NH-、-S(=O)₂-、-C(=S)NH-、-S(=O)₂-CH₃、C(=O)-NH-、-S(=O)₂-NR⁹R¹⁰、-C(=O)C₁₋₈ 烷基或 -C(=O)CH(NH₂)CH₃；

R⁹ 係氫、C₁₋₈ 烷基或經取代的 C₁₋₈ 烷基；

R^{10} 係氫、 C_{1-8} 烷基或經取代的 C_{1-8} 烷基；

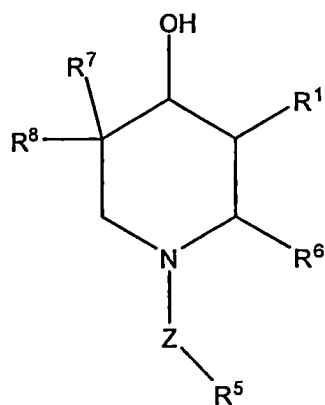
R^5 係氫、 C_{1-8} 烷基、經取代的 C_{1-8} 烷基、芳基、經取代的芳基、 C_{1-8} 鏈烯基、經取代的 C_{1-8} 鏈烯基、芳烷基、經取代的芳烷基、烷芳基、經取代的烷芳基、胺基芳烷基或經取代的胺基芳烷基；

R^7 係 -OH 或鹵素；且

R^8 係氫、鹵素或 C_{1-8} 烷基，

唯當 R^4 係一鹵素，Z 不存在， R^7 係 -OH， R^5 、 R^6 並且 R^8 係氫時， R^2 和 R^3 不能皆為氫。

在另一方面，在此提供了一化合物連同組合物以及使用它們在有危險發展或被診斷為具有中樞神經系統退行性失調的患者體內預防和／或治療一中樞神經系統退行性失調的用途，該用途包括向對其有需要的患者給予一有效量的一由化學式 II 所定義的化合物：



其中：

R^1 係 $C(R^2)(R^3)(R^4)$ ；

R^2 係氫、-OH 或鹵素；

R^3 係氫、-OH、鹵素或 -CH₃；

R^4 係鹵素、-CH₃、苯基、氟苯基、甲基苯基、環己

基甲基，其中當 R^4 係一鹵素時， R^2 和 R^3 兩者皆不為氫；

R^3 和 R^4 可以與彼等所連接的碳聯合以形成環烷基環，該環烷基環可以任意地經一或多個鹵素原子取代；

R^6 係氫、苯基烷基或經取代的苯基烷基；

Z 係任意的，當存在時， Z 係 $-(CH_2)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2NH-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2-CH_3$ 、 $C(=O)-NH-$ 、 $-S(=O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-C(=S)-NH-$ 或 $-C(=O)_2-CH_3$ ，

R^9 係氫或 CH_3 ；

R^{10} 係氫或 CH_3 ；

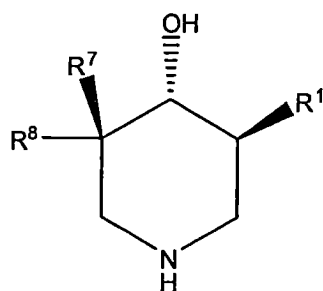
R^5 係氫或胺基苯基烷基；

R^7 係 $-OH$ 或鹵素；且

R^8 係氫、鹵素或 $-CH_3$ ；

唯當 R^4 係鹵素， Z 不存在， R^7 係 $-OH$ ， R^5 、 R^6 和 R^8 係氫時， R^2 和 R^3 不能皆為氫。

在又一方面，在此提供了一化合物連同組合物以及使用它們在有危險發展或被診斷為具有中樞神經系統退行性失調的患者體內預防和／或治療一中樞神經系統退行性失調的用途，該用途包括向對其有需要的患者給予一有效量的一由化學式 III 所定義的化合物：



其中：

R^1 係 $C(R^2)(R^3)(R^4)$ ；

R^2 係氫、-OH 或鹵素；

R^3 係氫、-OH、鹵素或 $-CH_3$ ；

R^4 係鹵素、 $-CH_3$ 、苯基、氟苯基、甲基苯基、環己基甲基，其中當 R^4 係一鹵素時， R^2 和 R^3 兩者皆不為氫；

R^3 和 R^4 可以與彼等所連接的碳聯合以形成環烷基環，該環烷基環可以任意地經用一或多個鹵素原子取代；

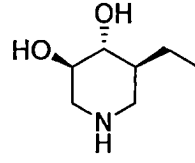
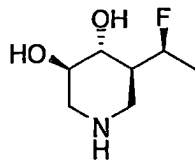
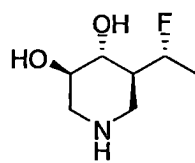
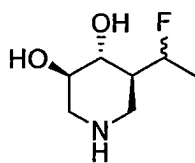
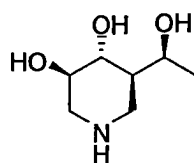
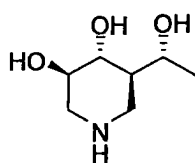
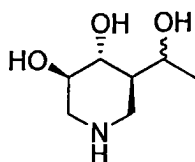
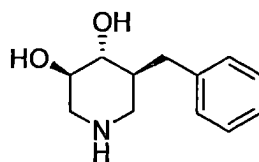
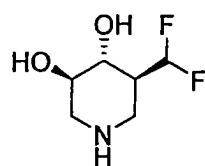
R^7 係 -OH 或鹵素；且

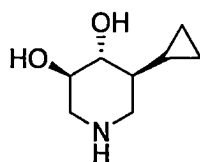
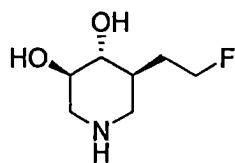
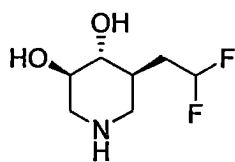
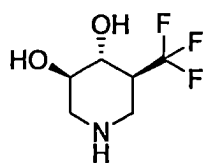
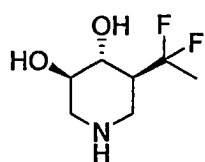
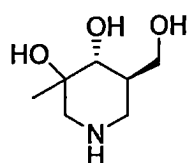
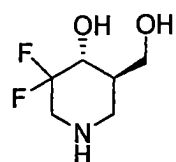
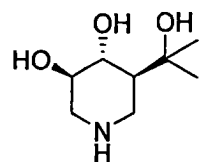
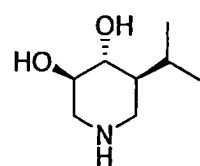
R^8 係氫、鹵素或 $-CH_3$ ；

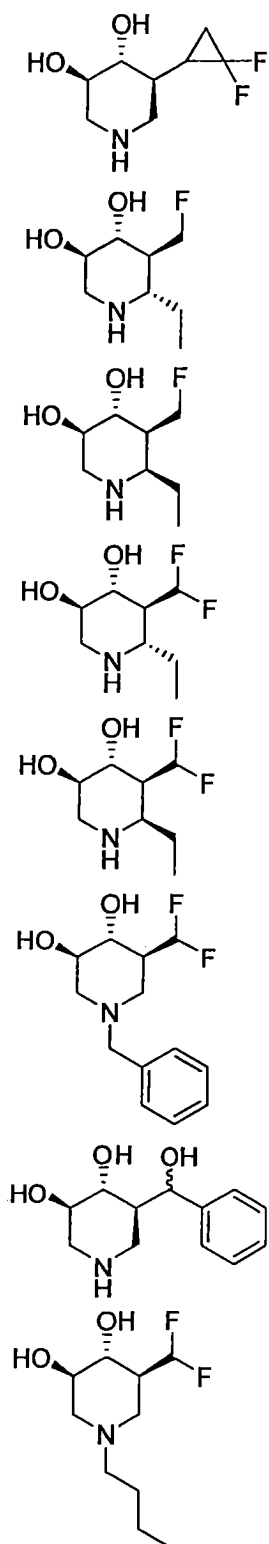
唯當 R^4 係一鹵素， R^7 係 -OH 並且 R^6 和 R^8 係氫時， R^2 和 R^3 不能兩者都是氫。

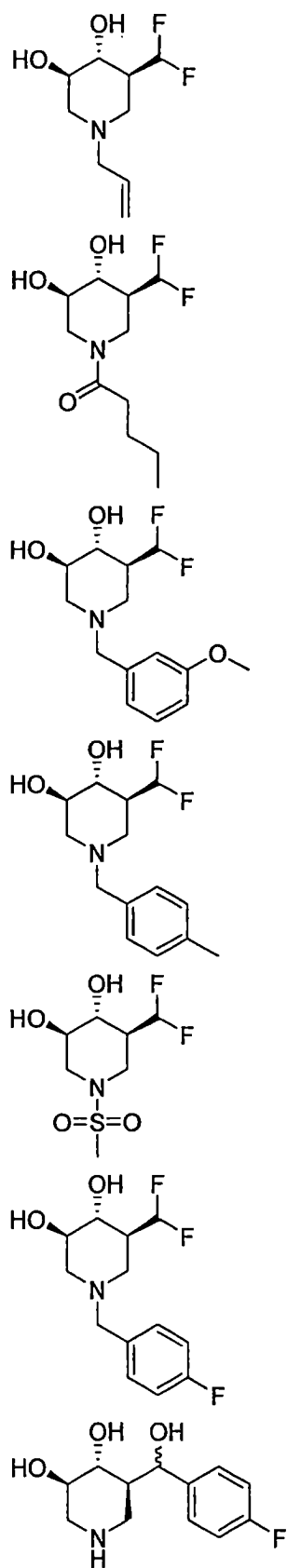
熟習該項技術者應理解到，上述化學式 I、II、以及 III 中的 R^2 、 R^3 以及 R^4 並非被選擇為以致產生一不穩定的分子。

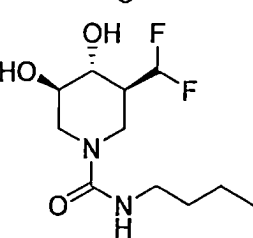
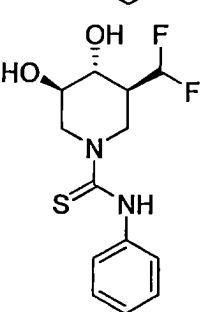
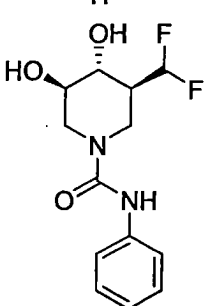
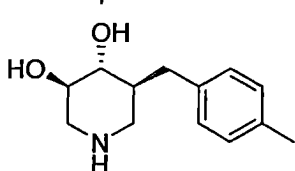
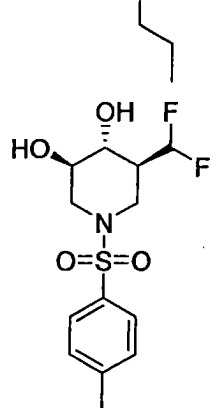
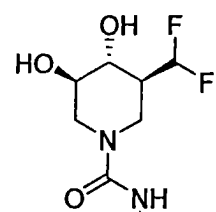
在仍另一方面，在此提供了一化合物連同組合物以及使用它們在有危險發展或被診斷為具有中樞神經系統退行性失調的患者體內預防和／或治療一中樞神經系統退行性失調的用途，該用途包括向對其有需要的患者給予一有效量的化合物，其選自：

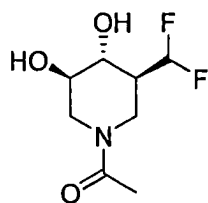
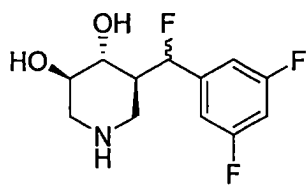
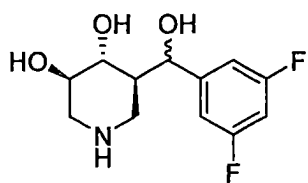
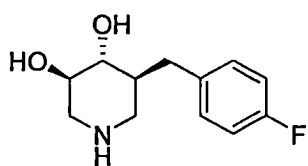
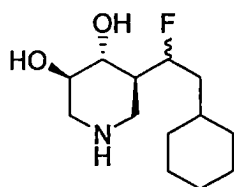
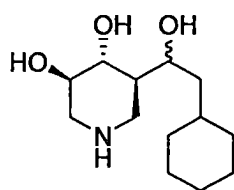
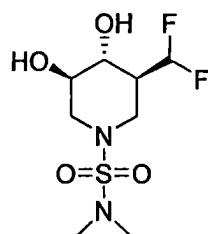
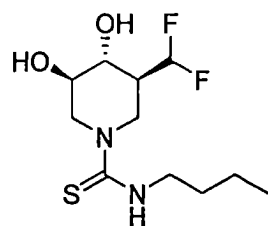


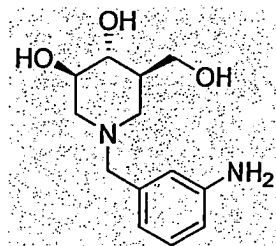
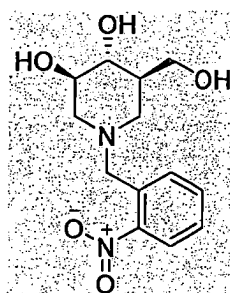
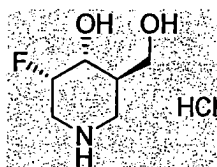
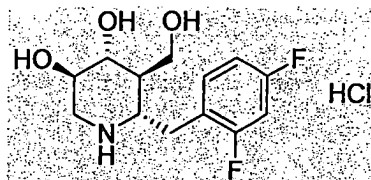
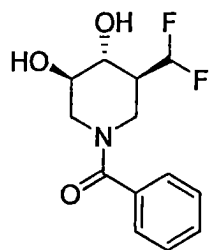


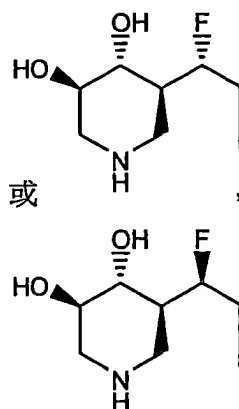
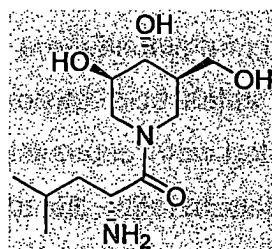
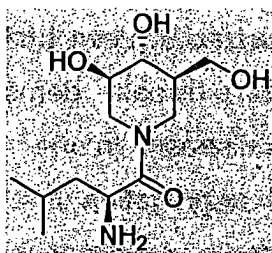
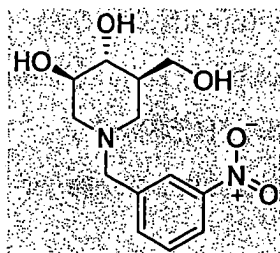












或彼之藥學上可接受的鹽、溶劑化物、或藥物前體。

在一實施方式中，該化合物係（3R,4R,5S）-5-（二氟甲基）哌啶-3,4-二醇、（3R,4R,5S）-5-（1-氟乙基）哌啶-3,4-二醇、（3R,4R,5S）-5-苄基哌啶-3,4-二醇，或它們的一藥學上可接受的鹽、溶劑化物、或藥物前體。在一實施方式中，該化合物係（3R,4R,5S）-5-（二氟甲基

）哌啶-3,4-二醇，或彼之藥學上可接受的鹽、溶劑化物、或藥物前體。在一實施方式中，該化合物係（3R,4R,5S）-5-（1-氟乙基）哌啶-3,4-二醇，或彼之藥學上可接受的鹽、溶劑化物、或藥物前體。在一實施方式中，該化合物係（3R,4R,5S）-5-苄基哌啶-3,4-二醇，或彼之藥學上可接受的鹽、溶劑化物、或藥物前體。

在一實施方式中，該退行性失調係一突觸核蛋白病。在一實施方式中，該退行性失調的特徵在於路易體。在一實施方式中，該退行性失調係帕金森病、路易體癡呆、多系統萎縮或阿爾茨海默病。在一實施方式中，該退行性失調係與至少一種蛋白的聚集相關。在一實施方式中，該退行性失調係與 α -突觸核蛋白的聚集相關。在一實施方式中，該退行性失調係與非 Abeta 組分的聚集相關。在一實施方式中，該退行性失調係與至少一種糖脂的積聚相關。在一實施方式中，該退行性失調係與至少一種糖鞘脂的積聚相關。在一實施方式中，該退行性失調係與至少一種葡萄糖腦苷脂的積聚相關。在一實施方式中，該退行性失調係與葡萄糖腦苷脂酶的突變相關。在一實施方式中，該用途進一步包括給予一有效量的至少一種其他的治療劑。在一實施方式中，至少一種其他治療劑係左旋多巴、一抗膽鹼能藥、一兒茶酚氧位甲基轉移酶抑制劑、一多巴胺受體激動劑、一單胺氧化酶抑制劑、一外周脫羧酶抑制劑、或一抗炎劑。

本發明還提供了用於在有危險發展或被診斷為具有帕

金森病的患者中預防和／或治療帕金森病的用途，該用途包括向對其有需要的患者給予一有效量的任意的上述化合物、或彼之藥學上可接受的鹽、溶劑化物、或藥物前體，或兩種或更多種它們的任意組合。

在一實施方式中，該用途包括給予化合物（3R,4R,5S）-5-（二氟甲基）哌啶-3,4-二醇、（3R,4R,5S）-5-（1-氟乙基）哌啶-3,4-二醇、（3R,4R,5S）-5-苄基哌啶-3,4-二醇，或它們的一藥學上可接受的鹽、溶劑化物、或藥物前體。在一實施方式中，該用途包括給予化合物（3R,4R,5S）-5-（二氟甲基）哌啶-3,4-二醇，或彼之藥學上可接受的鹽、溶劑化物、或藥物前體。在一實施方式中，該用途包括給予化合物（3R,4R,5S）-5-（1-氟乙基）哌啶-3,4-二醇，或彼之藥學上可接受的鹽、溶劑化物、或藥物前體。在一實施方式中，該用途包括給予化合物（3R,4R,5S）-5-苄基哌啶-3,4-二醇，或彼之藥學上可接受的鹽、溶劑化物、或藥物前體。

在一實施方式中，該用途包括給予一有效量的至少一種其他的治療劑。在一實施方式中，至少一種其他治療劑係左旋多巴、一抗膽鹼能藥、一兒茶酚氧位甲基轉移酶抑制劑、一多巴胺受體激動劑、一單胺氧化酶抑制劑、一外周脫羧酶抑制劑、或一抗炎劑。

本發明還提供了藥盒，包括：

一容器，具有一有效量的本發明的任意化合物，單獨地或組合地；以及

用於使用它以預防和／或治療一中樞神經系統退行性失調的說明書。

在一實施方式中，該中樞神經系統退行性失調係帕金森病。在一實施方式中，該中樞神經系統退行性失調係阿爾茨海默病。

本發明的詳細說明

如在此所使用的，下列術語應該具有以下所闡明的定義。

如在此所使用的，短語“中樞神經系統退行性失調”係指與中樞神經系統的任何組分如神經元、髓鞘或軸突的過早退行性變相關的任何失調。此類失調包括但不局限於：多發性腦梗死性癱瘓、亨廷頓病、皮克病、肌萎縮性側索硬化、克羅伊茨費爾特-雅各病（Creutzfeldt-Jakob disease）、額葉變性、皮質基底節變性、進行性核上性麻痺、帕金森病、路易體癱瘓、多系統萎縮或阿爾茨海默病。

如在此所使用的，術語“治療”係指改善與所提及的疾病相關的一種或多種症狀。

如在此所使用的，術語“預防”係指減輕所提及的疾病的一種症狀。

如在此所使用的，短語“一有效量”係指對於預防和／或治療有危險發展或被診斷為具有所提及的疾病的患者有效的、並且因此產生所希望的治療效果的一個量。

如在此所使用的，術語“患者”係指一哺乳動物（例如一個人）。

以下所列出的是用於描述本發明的不同術語的化學定義。該等定義應用於該等術語，如它們貫穿本說明書使用，除非在具體情況中另外進行限制，或是單個地或是作為一更大組的一部分。

術語“烷基”係指具有 1 至 20 個碳原子、優選 1 至 8 個碳原子、更優選 1 至 6 個碳原子的直鏈或支鏈的未取代的烴基團。表述“低級烷基”係指具有 1 至 4 個碳原子的未取代的烷基基團。

術語“取代的烷基”係指一種烷基基團，該烷基基團由例如一至四個取代基取代，該等取代基如鹵素、羥基、烷氧基、氧代、鏈烷醯基、芳氧基、鏈烷醯氧基、胺基、烷胺基、芳胺基、芳烷基胺基、雙取代的胺，其中這 2 個胺基取代基係選自烷基、芳基或芳烷基；烷醯基胺基、芳醯基胺基、芳鏈烷醯基胺基、取代的烷醯基胺基、取代的芳胺基、取代的芳鏈烷醯基胺基、硫醇、烷硫基、芳硫基、芳烷基硫、烷基硫羰、芳基硫羰、芳烷基硫羰、烷基磺醯基、芳基磺醯基、芳烷基磺醯基、亞磺醯胺基、例如 SO_2NH_2 ，取代的亞磺醯胺基、硝基、氰基、羧基、胺基甲醯，例如 CONH_2 ，取代的胺基甲醯例如 CONH 烷基、 CONH 芳基、 CONH 芳烷基或該等情況，其中在氮上存在兩個取代基，這兩個取代基選自：烷基、芳基或芳烷基；烷氧基羰基、芳基、取代的芳基、胍基以及雜環，如吡啶

基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯烷基、吡啶基、嘧啶基，等等。在此注意的是取代基被進一步取代的地方，可以用烷基、烷氧基、芳基或芳烷基。

術語“鹵素”或“鹵”係指氟、氯、溴以及碘。

術語“芳基”係指單環的或二環的芳香族烴基團，該芳香族烴基團在環部分上具有 6 至 12 個碳原子，如苯基、萘基、聯苯基以及聯苯基團，它們各自是可以取代的。

術語“芳烷基”係指一直接藉由一種烷基基團連接的芳基基團，如苄基。類似地，術語“烷芳基”係指一直接藉由一種芳基基團連接的烷基基團，如甲苄基。

術語“取代的芳基”係指一種芳基基團，該芳基基團由例如一至四個取代基取代，該等取代基如烷基、取代的烷基、鹵素、三氟甲氧基、三氟甲基、羥基、烷氧基、鏈烷醯基、鏈烷醯氧基、胺基、烷胺基、芳烷基胺基、二烷胺基、烷醯基胺基、硫醇、烷硫基、脲基、硝基、氰基、羧基、羧基烷基、胺基甲醯、烷氧基羰基、烷基硫羰、芳基硫羰、芳基磺醯基胺、磺酸、烷基磺醯基、亞磺醯胺基、芳氧基，等等。該取代基可以進一步由羥基、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、取代的烷基或芳烷基取代。

術語“雜芳基”係指一可任意取代的芳香族基團，例如是一種 4 至 7 元單環的、7 至 11 元二環的、或 10 至 15 元三環的環系統，它具有至少一個雜原子以及至少一個含碳原子的環，例如吡啶、四唑、呋唑。

術語“鏈烯基”係指具有 2 至 20 個碳原子、優選 2

至 15 個碳原子、並且最優選 2 至 8 個碳原子的直鏈的或支鏈的烴基團，具有一至四個雙鍵。

術語“取代的鏈烯基”係指一種由例如一至兩個取代基取代的鏈烯基基團，該等取代基如鹵素、羥基、烷氧基、鏈烷醯基、鏈烷醯氧基、胺基、烷胺基、二烷胺基、烷醯基胺基、硫醇、烷硫基、烷基硫羰、烷基磺醯基、亞磺醯基胺基、硝基、氰基、羧基、胺基甲醯、取代的胺基甲醯、胍基、吡啶基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯烷基、吡啶基、嘧啶基等等。

術語“炔基”係指具有 2 至 20 個碳原子、優選 2 至 15 個碳原子、並且最優選 2 至 8 個碳原子的直鏈的或支鏈的烴基團，具有一至四個三鍵。

術語“取代的炔基”係指一種由例如一取代基取代的炔基基團，該等取代基如鹵素、羥基、烷氧基、鏈烷醯基、鏈烷醯氧基、胺基、烷胺基、二烷胺基、烷醯基胺基、硫醇、烷硫基、烷基硫羰、烷基磺醯基、亞磺醯基胺基、硝基、氰基、羧基、胺基甲醯、取代的胺基甲醯、胍基以及雜環，例如咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯烷基、吡啶基、嘧啶基等等。

術語“環烷基”係指一可任意取代的飽和的環烴環系統，優選含有 1 至 3 個環並且每個環 3 至 7 個碳，該環系統可以進一步與一不飽和的 C3-C7 碳環進行稠合。示例性的基團包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環癸基、環十二烷基、以及金剛烷基。示例性的

取代基包括如上所述的一或多種烷基基團，或一或多種以上所述的作為烷基取代基的基團。

術語“雜環 (heterocycle) ”、“雜環的 (heterocyclic) ”以及“雜環的 (heterocyclo) ”係指一可任意取代的完全飽和的或不飽和的芳香族或非芳香族環基團，例如是一 4 至 7 元單環的、7 至 11 元二環的、或 10 至 15 元三環的環系統，它在至少一個含碳原子的環中具有至少一個雜原子。含有一雜原子的雜環基團的每個環可以具有 1、2 或 3 個雜原子，該等雜原子選自氮原子、氧原子以及硫原子，其中該等氮和硫雜原子還可以任意地被氧化並且該等氮雜原子還可以任意地被季銨化。該雜環基團可以連接到任何雜原子或碳原子上。

示例性的單環雜環基團包括：吡咯烷基、吡咯基、吡啶基、吡啶基、氧雜環丁烷基 (oxetanyl)、吡啶啉基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、噁唑基、噁唑烷基、異噁唑啉基、異噁唑基、噻唑基、噻二唑基、噻唑烷基、異噻唑基、異噻唑烷基、呋喃基、四氫呋喃基、噻吩基、噁二唑基、哌啶基、呱嗪基、2-氧代呱嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧雜氮卓基 (oxazepinyl)、氮卓基 (azepinyl)、4-哌啶酮基、吡啶基、N-氧代-吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、四氫吡喃基、嗎啉基、硫嗎啉基 (thiamorpholinyl)、硫嗎啉基亞磺 (thiamorpholinyl sulfoxide)、硫嗎啉基磺 (thiamorpholinyl sulfone)、1,3-二氧戊環以及四氫-1, 1-二氧噻吩基、二噁烷基、異

噻唑烷基、硫雜環丁基 (thietanyl)、硫雜丙環基 (thiiranyl)、三嗪基、以及三唑基、等等。

示例性的二環雜環基團包括：2,3-二氫-2-氧代-1H-吡啶基、苯並噻唑基、苯並噁唑基、苯並噻吩基、奎寧環基、喹啉基、喹啉基-N-氧化物、四氫異喹啉基、異喹啉基、苯並咪唑基、苯並吡喃基、吲嗪基、苯並呋喃基、色酮基、香豆素基、噻吩基、喹啉基、吲唑基、吡咯並吡啶基、呋喃並吡啶基（如呋喃並[2,3-c]吡啶基、呋喃並[3,1-b]吡啶基]或呋喃並[2,3-b]吡啶基）、二氫異吡啶基、二氫噻唑基（如3,4-二氫-4-氧代-噻唑基）、苯並異噻唑基、苯並異噁唑基、苯並二嗪基、苯並呋喃基、苯並噻喃基、苯並三唑基、苯並吡唑基 (benzpyrazolyl)、二氫苯並呋喃基、二氫苯並噻吩基、二氫苯並噻喃基、二氫苯並噻喃基砜、二氫苯並吡喃基、二氫吡啶基、異色滿基、異二氫吡啶基、蔡啶基、酞嗪基、胡椒基、嘌呤基、吡啶並吡啶基、噻唑基、四氫噻唑基、噻吩並呋喃基、噻吩並吡啶基、噻吩並噻吩基、等等。

示例性取代基包括如上所述的一或多種烷基或芳烷基基團，或一或多種以上所述的作為烷基取代基的基團。

同樣包括的係更小的雜環，如環氧化物以及氮丙啶。

術語“雜原子”應包括氧、硫以及氮。

診斷在患者中的帕金森病可以根據英國帕金森病學會 (United Kingdom Parkinson's Disease Society) 腦庫臨床診斷標準 (參見 Hughes et al., Accuracy of clinical

diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55:181-184) 和 / 或由 Gelb et al., Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease. *Arch Neurol*. 1999; 56(1):33-39 描述的標準。同樣地，帕金森病的嚴重性可以使用統一的帕金森病評定量表 (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) 來確定。參見，例如統一的帕金森病評定量表發展委員會成員的 Fahn 以及 Elton (Fahn and Elton, Members of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale Development Committee) 。統一的帕金森病評定量表。(Unified Parkinson's Disease Rating Scale) 。 In: Fahn et al., Recent developments in Parkinson's disease. New York: Macmillan, 1987: 153-163 。

診斷在患者中的阿爾茨海默病可以根據 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed.: DSM-IV. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 1994 的對於阿爾茨海默病類型的癡呆的標準。同樣地，對於可能的阿爾茨海默病的標準可以根據 National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association 的標準來確定。還參見，McKhann et al., Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of

Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34:939-944。

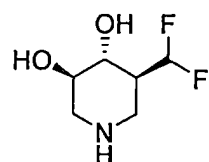
多系統萎縮（MSA）的特徵在於在大腦的運動、平衡以及自動控制中心的神經膠質細胞質包涵體（還稱為Papp-Lantos體）。第一表像中，MSA的最常見的第一徵象是在62%的MSA中發現了一種“運動不能僵硬綜合症”（akineti-rigid syndrome）（即，運動起始緩慢，類似於帕金森病）的出現。起始時的其他常見的徵象包括關於平衡的問題（在22%中發現），隨後是泌尿生殖問題（9%）。對於男性，第一徵象可以是勃起機能障礙（不能完成或維持勃起）。對於男性和女性，都常經歷關於他們的膀胱的問題，包括尿急、尿頻、不完全的膀胱排空或不能排尿（滯留）。5名MSA患者中大約有1位在他們的疾病的第一年會遭受惡化。隨著該病進行，三組症狀成為主流。它們係：（i）震顫麻痺（緩慢僵硬的運動，筆跡變得小並且細長）；（ii）小腦機能障礙（難以協調運動和平衡）；以及（iii）自主神經機能異常（受損的自主軀體功能）包括：體位性或直立性低血壓，導致眩暈或站立後暈厥、尿失禁、陽萎；便秘；口和皮膚乾燥；由於異常出汗的體溫調節障礙；睡眠期間的異常呼吸。值得注意的是，不是所有的該等症狀都被所有患者經歷。

路易體癡呆（DLB）係一最常見類型的進行性癡呆。DLB的最主要特徵係進行性認知衰退，聯合三種額外定義的特徵：（1）在機敏性和注意力的顯著“波動”，如頻

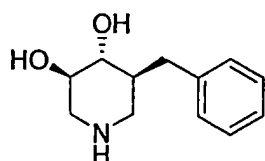
繁困倦、嗜睡、或用過長時間週期凝視空間、或言語紊亂；（2）再發性幻視，以及（3）震顫性麻痺運動症狀，如強直以及自發運動的喪失。人們還可能遭受抑鬱。DLB 的症狀係由路易體在腦部區域中控制特定方面的記憶和運動控制的神經元細胞核內部的聚集引起的（積累的小塊的 α -突觸核蛋白）。研究人員尚未確切地知道為什麼 α -突觸核蛋白積聚到路易體之中或路易體怎樣引起 DLB 的症狀，但是他們的確知道 α -突觸核蛋白積聚還與帕金森病、多系統萎縮、以及一些稱為“突觸核蛋白病”的其他疾病相關聯。DLB 與帕金森病之間、以及 DLB 與阿爾茨海默病之間的症狀的相似性可能經常使得一名醫生難以作出決定性的診斷。此外，路易體還經常在患有帕金森病和阿爾茨海默病的患者的腦中發現。該等發現暗示了 DLB 與該等其他原因的癡呆有關或者一個體可以在同一時間患有這兩者疾病，DLB 通常零星地發生在無已知的該疾病的家族史的人中。然而，偶而報導了罕見的家族案例。

化合物

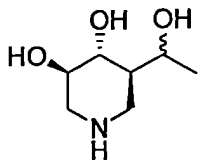
以下提供了本發明的新穎化合物：



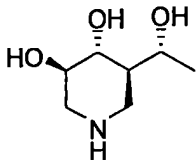
(3R,4R,5S)-5-(二氟甲基)哌啶-3,4-二醇



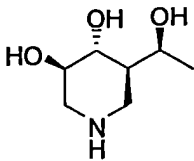
(3R,4R,5S)-5-苄基哌啶-3,4-二醇



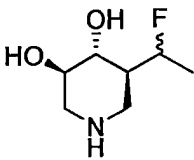
(3R,4R,5R)-5-(1-羥乙基)哌啶-3,4-二醇



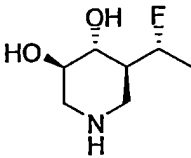
(3R,4R,5R)-5-(1-羥乙基)哌啶-3,4-二醇(立體異構體
A)



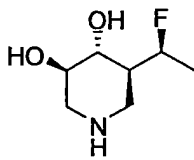
(3R,4R,5R)-5-(1-羥乙基)哌啶-3,4-二醇(立體異構體
B)



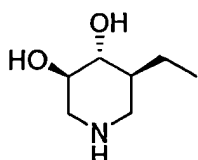
(3R,4R,5S)-5-(1-氟乙基)哌啶-3,4-二醇



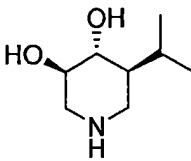
(3R,4R,5S)-5-(1-氟乙基)哌啶-3,4-二醇(立體異構體 A)



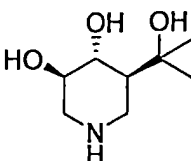
(3R,4R,5S)-5-(1-氟乙基)哌啶-3,4-二醇(立體異構體 B)



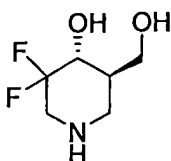
(3R,4R,5S)-5-乙基哌啶-3,4-二醇



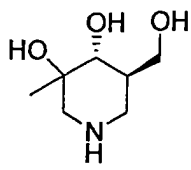
(3R,4R,5S)-5-異丙基哌啶-3,4-二醇



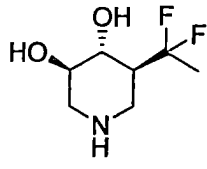
(3R,4R,5S)-5-(2-羥基丙烷-2-基)哌啶-3,4-二醇



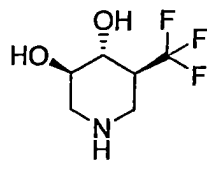
(4R,5R)-3,3-二氟-5-(羥甲基)哌啶-4-醇



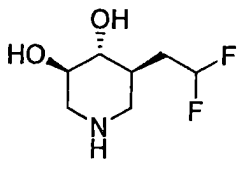
(4R,5R)-5-(羟甲基)-3-甲基哌啶-3,4-二醇



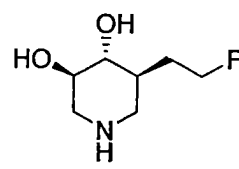
(3R,4R,5S)-5-(1,1-二氟乙基)哌啶-3,4-二醇



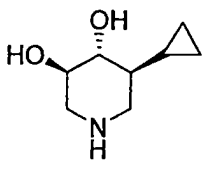
(3R,4R,5S)-5-(三氟甲基)哌啶-3,4-二醇



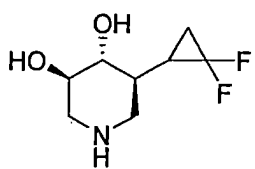
(3R,4R,5S)-5-(2,2-二氟乙基)哌啶-3,4-二醇



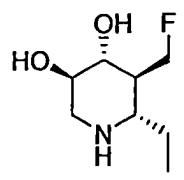
(3R,4R,5S)-5-(2-氟乙基)哌啶-3,4-二醇



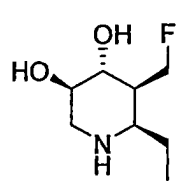
(3R,4R,5S)-5-环丙基哌啶-3,4-二醇



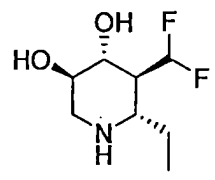
(3R,4R,5S)-5-(2,2-二氟环丙基)哌啶-3,4-二醇



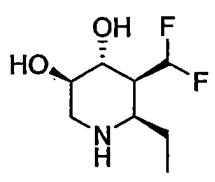
(3R,4R,5S,6S)-6-乙基-5-(氟甲基)哌啶-3,4-二醇



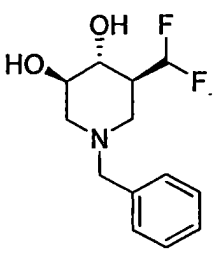
(3R,4R,5S,6R)-6-乙基-5-(氟甲基)哌啶-3,4-二醇



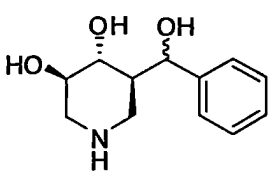
(3R,4R,5S,6S)-5-(二氟甲基)-6-乙基哌啶-3,4-二醇



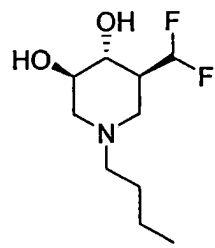
(3R,4R,5S,6R)-5-(二氟甲基)-6-乙基哌啶-3,4-二醇



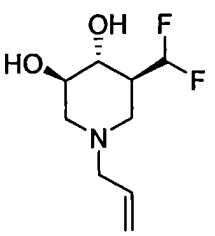
(3R,4R,5S)-1-苄基-5-(二氟甲基)哌啶-3,4-二醇



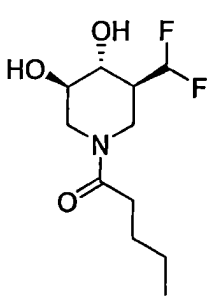
(3R,4R,5R)-5-((S)-羟基(苯基)甲基)哌啶-3,4-二醇



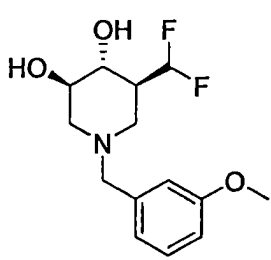
(3R,4R,5S)-1-丁基-5-(二氟甲基)哌啶-3,4-二醇



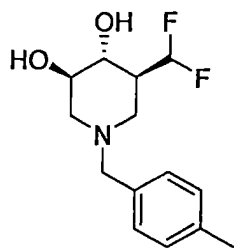
(3R,4R,5S)-1-烯丙基-5-(二氟甲基)哌啶-3,4-二醇



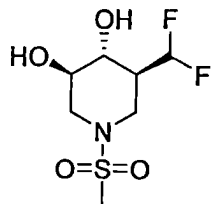
1-((3S,4R,5R)-3-(二氟甲基)-4,5-二羟基哌啶-1-基)戊烷-1-酮



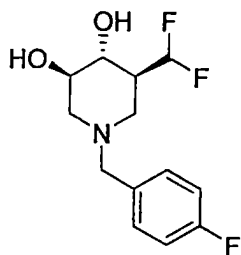
(3R,4R,5S)-5-(二氟甲基)-1-(3-甲氧苄基)哌啶-3,4-二醇



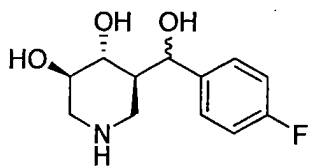
(3R,4R,5S)-5-(二氟甲基)-1-(4-甲基苄基)哌啶-3,4-二醇



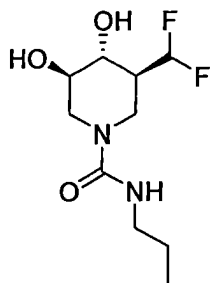
(3R,4R,5S)-5-(二氟甲基)-1-(甲磺酰)哌啶-3,4-二醇



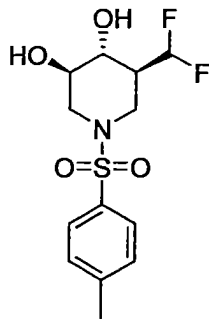
(3R,4R,5S)-5-(二氟甲基)-1-(4-氟苄基)哌啶-3,4-二醇



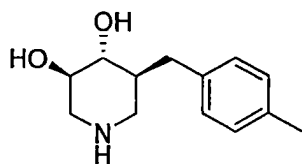
(3R,4R,5R)-5-((4-氟苄基)(羟基)甲基)哌啶-3,4-二醇



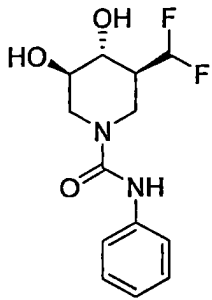
(3S,4R,5R)-3-(二氟甲基)-4,5-二羟基-N-丙基哌啶-1-甲酰胺



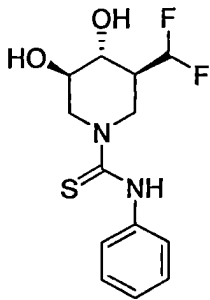
(3R,4R,5S)-5-(二氟甲基)-1-甲苯磺酰基哌啶-3,4-二醇



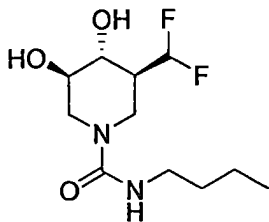
(3R,4R,5S)-5-(4-甲基苄基)哌啶-3,4-二醇



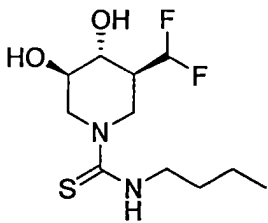
(3S,4R,5R)-3-(二氟甲基)-4,5-二羟基-N-苯基哌啶-1-甲酰胺



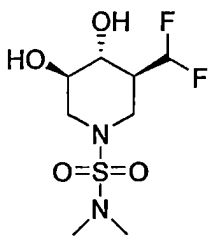
(3S,4R,5R)-3-(二氟甲基)-4,5-二羟基-N-苯基哌啶-1-硫代甲酰胺



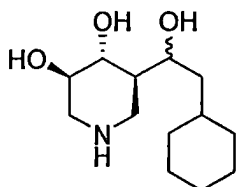
(3S,4R,5R)-N-丁基-3-(二氟甲基)-4,5-二羟基哌啶-1-甲酰胺



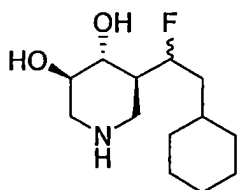
(3S,4R,5R)-N-丁基-3-(二氟甲基)-4,5-二羟基哌啶-1-硫代甲酰胺



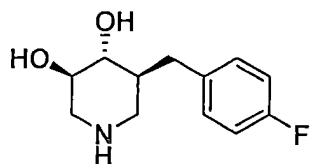
(3S,4R,5R)-3-(二氟甲基)-4,5-二羟基-N,N-二甲基哌啶-1-氨基磺胺



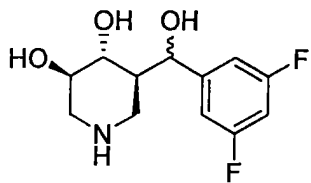
(3R,4R,5R)-5-(2-环己基-1-羟基乙基)哌啶-3,4-二醇



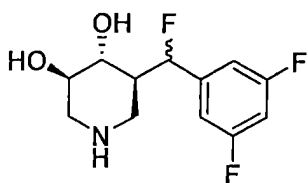
(3R,4R,5S)-5-(2-环己基-1-氟乙基)哌啶-3,4-二醇



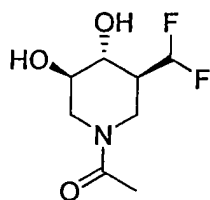
(3R,4R,5S)-5-(4-氟苄基)哌啶-3,4-二醇



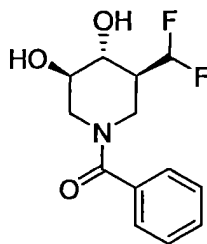
(3R,4R,5R)-5-((3,5-二氟苯基)(羟基)甲基)哌啶-3,4-二
醇



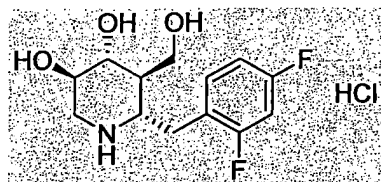
(3R,4R,5S)-5-((3,5-二氟苯基)氟甲基)哌啶-3,4-二醇



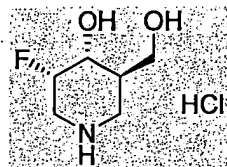
1-((3S,4R,5R)-3-(二氟甲基)-4,5-二羟基哌啶-1-基)乙
酮



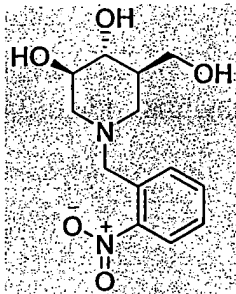
((3S,4R,5R)-3-(二氟甲基)-4,5-二羟基哌啶-1-基)(苯基
)甲酮



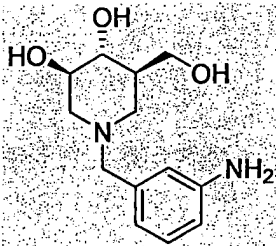
(3R,4R,5R,6S)-6-(2,4-二氟苄基)-5-(羟基甲基)哌啶-3,4-
二醇鹽酸鹽



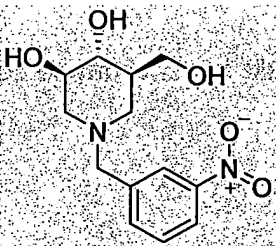
(3S,4R,5R)-3-氟-5-(羟基甲基)哌啶-4-醇鹽酸鹽



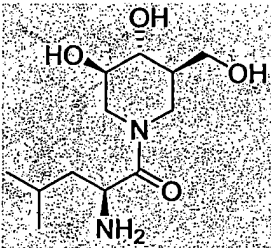
(3R,4R,5R)-5-(羥甲基)-1-(2-硝基苄基)哌啶-3,4-二醇



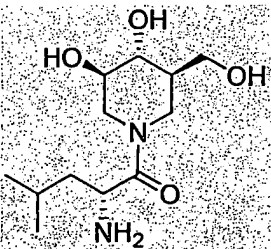
(3R,4R,5R)-1-(3-氨基苄基)-5-(羥甲基)哌啶-3,4-二醇



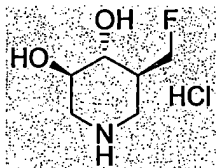
(3R,4R,5R)-5-(羥甲基)-1-(3-硝基苄基)哌啶-3,4-二醇



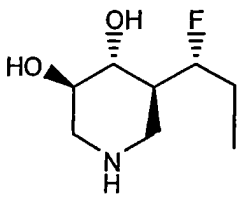
(S)-2-氨基-1-(((3R,4R,5R)-3,4-二羥基-5-(羥甲基)哌啶-1-基)-4-甲基戊烷-1-酮



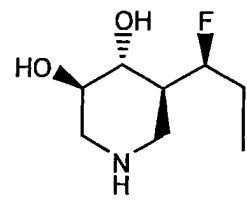
(R)-2-氨基-1-(((3R,4R,5R)-3,4-二羥基-5-(羥甲基)哌啶-1-基)-4-甲基戊烷-1-酮



(3R,4R,5S)-5-(氟甲基)哌啶-3,4-二醇鹽酸鹽



(3R,4R,5S)-5-((R)-1-氟丙基)哌啶-3,4-二醇

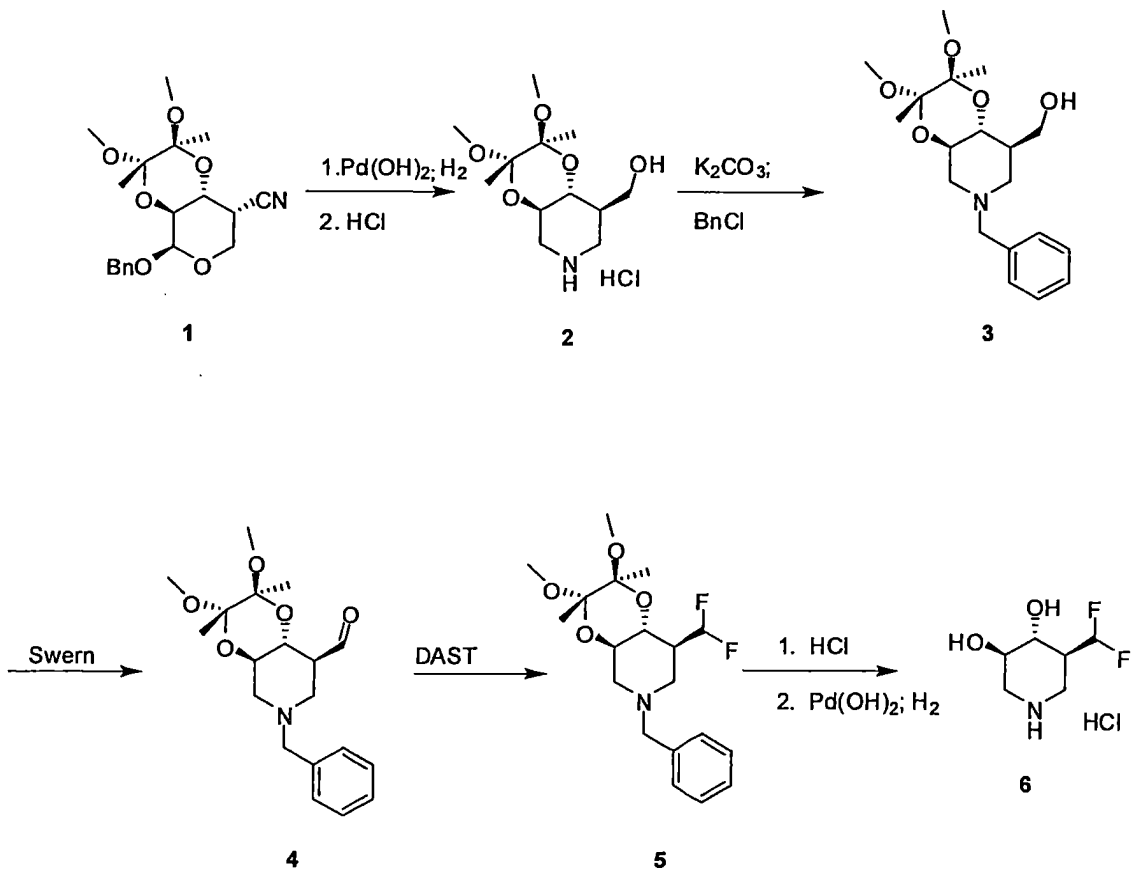


(3R,4R,5S)-5-((S)-1-氟丙基)哌啶-3,4-二醇

化學過程

可以根據一或多種以下方案來製作本發明的組合物。

工藝方案1:



((2S,3S,4aR,8R,8aR)-2,3-二甲氧基-2,3-二甲基八氫-

[1,4]二氧雜並[2,3-*c*]吡啶-8-基)甲醇鹽酸鹽 (2)。將 1 (20.0 g, 55.0 mmol) 在 MeOH (500 mL) 中的溶液與 Pd(OH)₂ (4-6 g) 以及甲酸銨 (14 g, 220 mmol) 合併，並且將混合物在 50°C -55°C 下加熱。經下一個 8 小時加入額外量 (3×100.0 mmol) 的甲酸銨。在最終的加入之後，將反應混合物進一步攪拌並且在 50°C -55°C 下加熱額外的 16 小時。藉由過濾將催化劑去除，並且將濾液在真空中蒸發。將粗產物溶解在丙酮 (150 mL) 中，過濾，並且加入在 2-PrOH 中的 HCl。進行引晶並且然後在一冰浴中冷卻之後，將產物收集，為一白色結晶固體 (11.0 g, 71%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) 9.45 (s, 2H), 4.80 (t, 1H, ex), 3.85 (m, 1H), 3.0-3.75 (m, 11H), 2.8 (q, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.2 (2, 6H)。

((2*S*,3*S*,4*aR*,8*R*,8*aR*)-6-苄基-2,3-二甲氧基-2,3-二甲基八氫-[1,4]二氧雜並[2,3-*c*]吡啶-8-基)甲醇 (3)。向 2 (14.85 g, 50.0 mmol) 在 DMF (200 mL) 中的溶液中加入 K₂CO₃ (17.25 g, 125 mmol)，並且將混合物在 40°C 下攪拌大約 4 小時。在這時，一次性加入 BnCl (5.7 mL, 50.0 mmol) 並且將反應在 40°C 下攪拌過夜。將溶劑在真空中蒸發，並且將殘餘物懸浮在水 (600 mL) 中，並且加入 HCl 以溶解殘餘物。將溶液用 Et₂O 洗滌並且然後用 Na₂CO₃ 進行鹼化。將溶液用 EtOAc (2 x) 萃取，並且將合併的萃取物用水然後是鹽水洗滌，然後經 MgSO₄ 乾燥。將溶液過濾並且將濾液在真空中蒸發以給出標題化合物

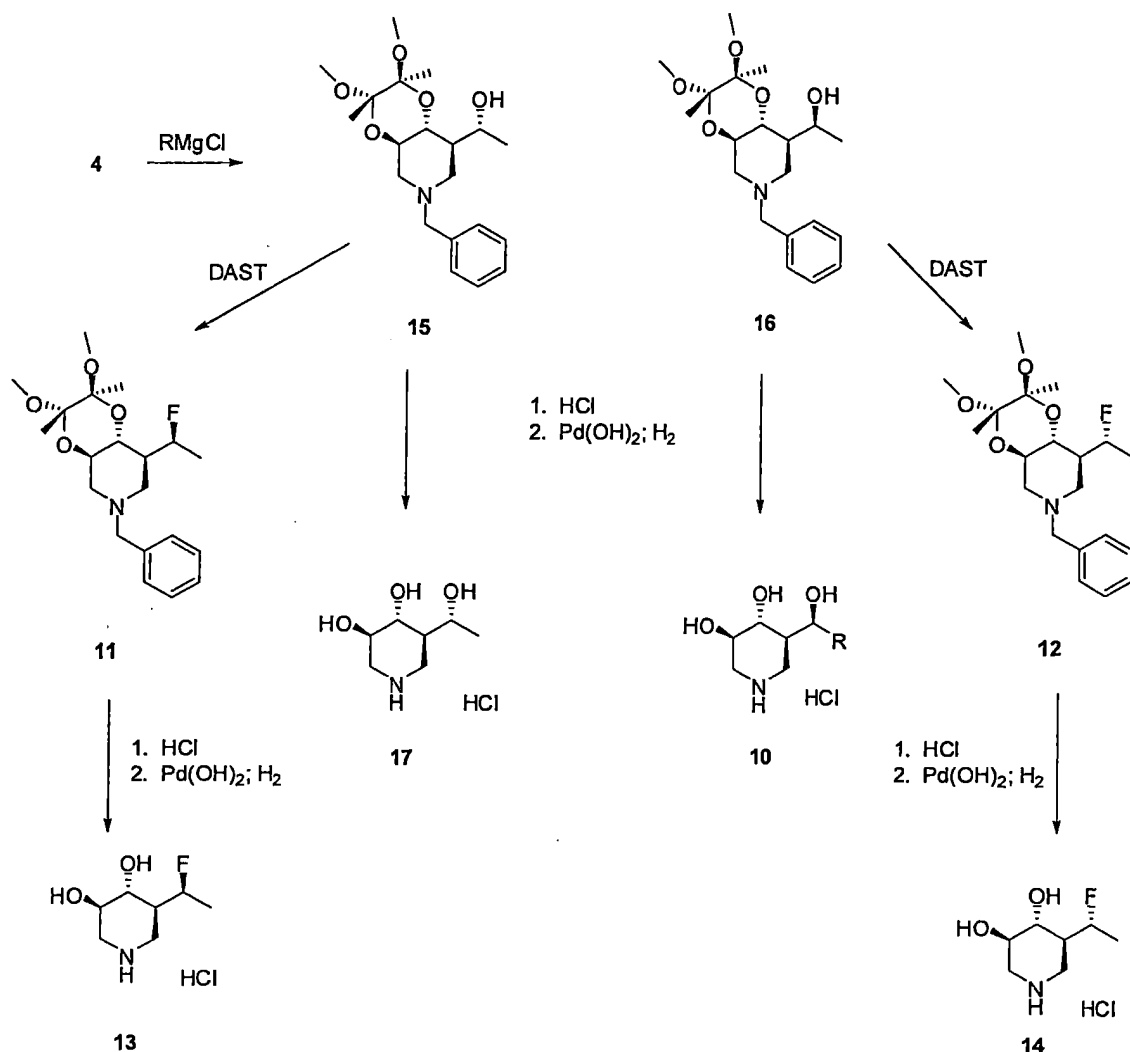
(17.2 g , > 95%) , 爲一無色至非常淺黃色的黏性油 , 將其使用而未經進一步純化。 ^1H NMR (CDCl_3) 7.3 (m, 5H), 3.6-3.8 (m, 2H), 3.5 (s, 3H), 3.4 (t, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.268 (s, 3H), 2.9 (m, 2H), 2.2 (br s, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.85 (t, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.26 (s, 3H)。

((2S,3S,4aR,8R,8aR)-6-苺基-2,3-二甲氧基-2,3-二甲基八氫-[1,4]二氧雜並[2,3-c]吡啶-8-基)羧醛 (通用步驟 A) (4)。向在 CH_2Cl_2 (150 mL) 中的冷卻到 -78°C 的 DMSO (7.3 g, 96.9 mmol) 溶液中逐滴加入在 CH_2Cl_2 中的草醯氯 (6.1 mL, 72.8 mmol) 溶液。在加入完成後, 將反應混合物攪拌額外 30 分鐘, 在這時逐滴加入在 CH_2Cl_2 中的 3 (17.0 g, 48.4 mmol) 的溶液。在加入完成後, 將反應在 -78°C 下攪拌 1 小時並且然後逐滴加入二異丙基乙胺 (34.4 mL, 193 mmol)。在這次加入完成後, 當加入飽和 NaHCO_3 時, 將冷卻浴去除並且允許反應混合物加溫到 0°C 。將混合物用一些額外的 CH_2Cl_2 稀釋並且然後將有機層分離並且經 MgSO_4 乾燥。在過濾後, 將溶劑在真空中蒸發並且將粗產物藉由矽膠層析法 (Hex/EtOAc) 進行純化以給出標題化合物 (12.7 g, 75%) , 爲一黏性油。 ^1H NMR (CDCl_3) 9.73 (s, 1H), 7.2 (m, 5H), 3.75 (m, 2H), 3.5 (q, 2H), 3.2 (2s, 6H), 2.7-3.0 (m, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.25 (2s, 6H)。

((2S,3S,4aR,8S,8aR)-6-苺基-8,8-二氟甲基-2,3-二甲氧基-2,3-二甲基八氫-[1,4]二氧雜並[2,3-c]吡啶鹽酸鹽 (

通用步驟 B) (5)。向在 CH₂Cl₂ (50 mL) 中的冷卻到 -15℃ 的 DAST (1.4 mL, 10.3 mmol) 溶液中逐滴加入 4 (2.4 g, 6.9 mmol) 的溶液。10 分鐘後，將冰浴去除並且將反應在室溫下攪拌過夜。在這時，將反應混合物在一冰浴中再次冷卻並且藉由加入飽和 NaHCO₃ (開始時逐滴加入，由於這確實產生了輕微的放熱) 將反應驟冷。將有機層分離並且經 Na₂SO₄ 乾燥、進行過濾並且將溶劑在真空中蒸發以給出一黃色的油。藉由在矽膠 (Hex/EtOAc) 上進行層析純化殘餘物以給出標題化合物 (1.6 g, 62%)，為一無色油。¹H NMR (CDCl₃) 7.2 (m, 5H), 6.0 (dt, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.55 (m, 3H), 3.2 (2s, 6H), 2.95 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.3 (m, 2H), 1.5 (br s, 1H), 1.2 (2s, 6H)。

(3R,4R,5S)-5-(二氟甲基)哌啶 3,4-二醇鹽酸鹽 (通用步驟 C) (6)。將化合物 5 (1.6 g, 4.3 mmol) 在 EtOH/H₂O/HCl (40 mL/40 mL/5 mL) 的混合物中在回流下加熱並且將該反應藉由 HPLC 進行監控直到不再檢測到起始材料。將溶劑在真空中蒸發並且然後用 EtOH 共蒸發兩次。將殘餘物溶解在 MeOH 中並且經 Pd(OH)₂ 氫化。當完成後，藉由過濾將催化劑去除，並且將濾液在真空中蒸發。將殘餘物從 EtOH (50 mL) 再結晶以給出標題化合物 (0.55 g, 66%)，為一白色固體 (mp 168°C -170°C)。¹H NMR (D₂O) 6.15 (dt, 1H), 4.3-4.8 (m, 2H), 3.0 (t, 1H), 2.85 (t, 1H), 2.3 (m, 1H)。



(R) 和 (S)-1-((2S,3S,4aR,8R,8aR)-6-苄基-2,3-二甲氧基-2,3-二甲基八氫-[1,4]二氧雜並[2,3-c]吡啶-8-基)乙醇通用步驟 D (15/16)。向在乾 THF (100 mL) 中的 4 (7.0 g, 20.0 mmol) 的溶液中加入 MeMgBr (20.0 mL, 1.4 M 在 3:1 THF/甲苯中), 並且將反應在室溫下攪拌過夜。將反應用飽和 NH₄Cl 驟冷, 並且將混合物用 EtOAc (2x) 進行萃取。將合併的萃取物用鹽水洗滌、經 Na₂SO₄ 乾燥, 並且將濾液在真空中蒸發。將殘餘物藉由矽膠層析法 (己烷/2-PrOH) 進行純化以給出主要異構體 (15) (1.6 g, 24.6%)。¹H NMR (CDCl₃) 7.3 (m, 5H), 4.15 (m,

1H), 3.5-3.9 (m, 3H), 3.3 (2s, 6H), 2.85 (m, 2H), 2.0 (2m, 4H), 1.3 (2s, 6H), 1.2 (d, 3H)。還分離出次要異構體 (16) (0.55 g, 7.5%) 7.3 (m, 5H), 3.75 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 3.2 (2s, 6H), 2.8 (m, 2H), 2.0 (t, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.2 (2s, 6H), 1.0 (d, 3H)。

(3R,4R, 5R)-5((R)-1-羥乙基)哌啶 3,4-二醇 (17)。

將化合物 15 (0.55 g, 1.5 mmol) 在 9/1 TFA : H₂O (20 mL) 的混合物中攪拌直到藉由 HPLC 不再檢測到起始材料。將揮發性物質去除並且將殘餘物用 EtOH 共蒸發 2-3 次並且溶解在 EtOH 中並且用固體 K₂CO₃ 處理。在將固體過濾之後，將濾液在真空中蒸發，並且將殘餘物轉化成一 HCl 鹽並且經 Pd(OH)₂ 氫化。將催化劑過濾並且將濾液在真空中蒸發。使用一離子交換樹脂 (Dowex 50WX8-200) (用 0.1 N NH₄OH 洗脫) 將粗產物純化。將合適的部分合併、並且凍乾以給出標題化合物 (0.12 g, 50%)。1H NMR (D₂O) 4.2 (q, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.45 (m, 3H), 2.8 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.15 (d, 3H)。

(3R,4R, 5R)-5((S)-1-羥乙基)哌啶 3,4-二醇 (10)。

如以上所描述將化合物 16 (0.34 g, 0.93 mmol) 脫保護以給出標題化合物 (0.11 g, 75%)。1H NMR (D₂O) 4.15 (m, 2H), 3.5 (m, 1H), 3.35 (t, 1H), 3.15 (m, 2H), 1.8 (m, 1H), 1.1 (d, 3H)。

((2S,3S,4aR,8R,8aR)-6-苄基-8(S)-(1 氟乙基)-2,3-二甲氧基-2,3-二甲基八氫-[1,4]二氧雜並[2,3-c]吡啶 (11)

。使用通用步驟 B 將化合物 15 (1.8 g, 5.0 mmol) 氟化
。矽膠層析法 (Hex/EtOAc) 給出了標題化合物 (0.42 g, 23%)。¹H NMR (CDCl₃) 7.25 (m, 5H), 4.7-4.9 (dq, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.2 (2s, 6H), 2.8 (m, 2H), 2.0 (m, 3H), 1.35 (dd, 3H), 1.2 (2s, 6H)。

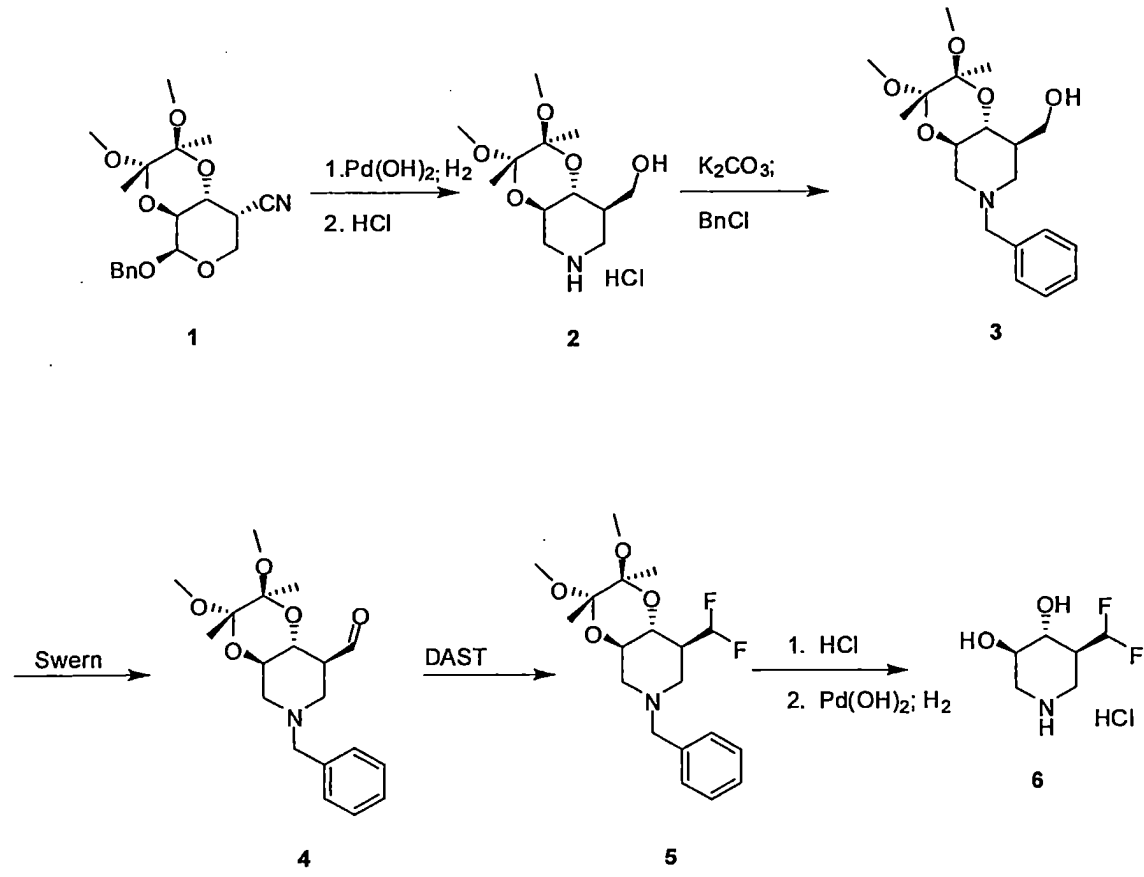
(3R,4R, 5R)-5((S)-1-氟乙基)哌啶 3,4-二醇鹽酸鹽 (13)。如在通用步驟 C 中所述，將化合物 11 (0.42 g, 1.14 mmol) 脫保護。將催化劑去除之後，將濾液在真空中蒸發並且然後用 EtOH (2x) 共蒸發。將生成的殘餘物用丙酮研磨以給出標題化合物 (0.20 g, 88%)，為一白色固體。¹H NMR (DMSO-d₆) 9.0 (br s, 2H), 5.6 (d, 1H, ex), 5.4 (d, 1H, ex), 5.0-5.2 (dq, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.2 (m, 2H), 2.9 (t, 1H), 2.7 (t, 1H), 2.2 (m, 1H), 1.3 (dd, 3H)。

((2S,3S,4aR,8R,8aR)-6-苄基-8(R)-(1 氟乙基)-2,3-二甲氧基-2,3-二甲基八氫-[1,4]二氧雜並[2,3-c]吡啶 (12)
。使用通用步驟 B 將化合物 16 (0.55 g, 1.5 mmol) 氟化以給出標題化合物 (0.22 g, 40%)。¹H NMR (CDCl₃) 7.3 (m, 5H), 5.0 (dq, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.5-3.75 (m, 3H), 3.3 (2s, 6H), 3.0 (d, 1H), 2.9 (m, 1H), 2.1 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.3 (2s, 6H)。

(3R,4R, 5R)-5((R)-1-氟乙基)哌啶 3,4-二醇鹽酸鹽 (14)。如在通用步驟 C 中所述，將化合物 12 (0.22 g, 0.6 mmol) 脫保護。將催化劑去除之後，將濾液在真空中

蒸發並且然後用 EtOH (2x) 共蒸發。將生成的殘餘物用丙酮研磨以給出標題化合物 (0.08 g , 67%) , 爲一白色固體。 ¹H NMR (D₂O) 5.1 (dq , 1H) , 3.5 (m , 4H) , 2.8 (m , 2H) , 1.8 (m , 1H) , 1.3 (dd , 3H) 。

工藝方案2：



((2S,3S,4aR,8R,8aR)-2,3-二甲氧基-2,3-二甲基八氫-[1,4]二氧雜並[2,3-c]吡啶-8-基)甲醇鹽酸鹽 (2) 。 將在 MeOH (500 mL) 中的 1 (20.0 g , 55.0 mmol) 的溶液與 Pd(OH)₂ (4-6 g) 以及甲酸鉍 (14 g , 220 mmol) 合併 , 並且將混合物在 50℃ -55℃ 下加熱。經下一個 8 小時加入額外量 (3×100.0 mmol) 的甲酸鉍。在最終的加入之後 , 將反應混合物進一步攪拌並且在 50℃ -55℃ 下加熱額外的 16 小時。藉由過濾將催化劑去除 , 並且將濾液在真空中

蒸發。將粗產物溶解在丙酮 (150 mL) 中，過濾，並且加入在 2-PrOH 中的 HCl。進行引晶並且然後在一冰浴中冷卻之後，將產物收集，為一白色結晶固體 (11.0 g, 71%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) 9.45 (s, 2H), 4.80 (t, 1H, ex), 3.85 (m, 1H), 3.0-3.75 (m, 11H), 2.8 (q, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.2 (2, 6H)。

((2*S*,3*S*,4*aR*,8*R*,8*aR*)-6-苄基-2,3-二甲氧基-2,3-二甲基八氫-[1,4]二氧雜並[2,3-*c*]吡啶-8-基)甲醇 (3)。向在 DMF (200 mL) 中的 2 (14.85 g, 50.0 mmol) 的溶液中加入 K₂CO₃ (17.25 g, 125 mmol)，並且將混合物在 40 °C 下攪拌大約 4 小時。在這時，一次性加入 BnCl (5.7 mL, 50.0 mmol) 並且將反應在 40 °C 下攪拌過夜。將溶劑在真空中蒸發，並且將殘餘物懸浮在水 (600 mL) 中，並且加入 HCl 以溶解殘餘物。將溶液用 Et₂O 洗滌並且然後用 Na₂CO₃ 進行鹼化。將溶液用 EtOAc (2x) 萃取，並且將合併的萃取物用水然後是鹽水洗滌，然後經 MgSO₄ 乾燥。將溶液過濾並且將濾液在真空中蒸發以給出標題化合物 (17.2 g, > 95%)，為一無色至非常淺黃色的黏性油，將其使用而未經進一步純化。¹H NMR (CDCl₃) 7.3 (m, 5H), 3.6-3.8 (m, 2H), 3.5 (s, 3H), 3.4 (t, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.268 (s, 3H), 2.9 (m, 2H), 2.2 (br s, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.85 (t, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.26 (s, 3H)。

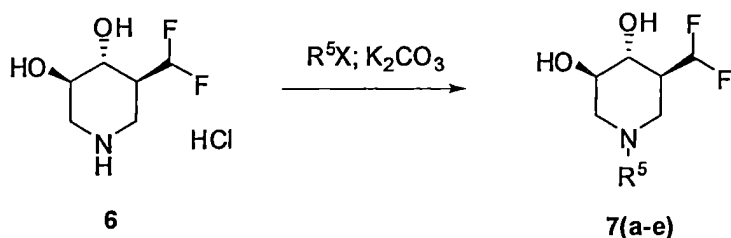
((2*S*,3*S*,4*aR*,8*R*,8*aR*)-6-苄基-2,3-二甲氧基-2,3-二甲基八氫-[1,4]二氧雜並[2,3-*c*]吡啶-8-基)羧醛 (通用步驟 A

) (4)。向在 CH_2Cl_2 (150 mL) 中的冷卻到 -78°C 的 DMSO (7.3 g, 96.9 mmol) 溶液中逐滴加入在 CH_2Cl_2 中的草醯氯 (6.1 mL, 72.8 mmol) 溶液。在加入完成後，將反應混合物攪拌額外 30 分鐘，在這時逐滴加入在 CH_2Cl_2 中的 3 (17.0 g, 48.4 mmol) 的溶液。在加入完成後，將反應在 -78°C 下攪拌 1 小時並且然後逐滴加入二異丙基乙胺 (34.4 mL, 193 mmol)。在這次加入完成後，當加入飽和 NaHCO_3 時，將冷卻浴去除並且允許反應混合物加溫到 0°C 。將混合物用一些額外的 CH_2Cl_2 稀釋並且然後將有機層分離並且經 MgSO_4 乾燥。在過濾後，將溶劑在真空中蒸發並且將粗產物藉由矽膠層析法 (Hex/EtOAc) 進行純化以給出標題化合物 (12.7 g, 75%)，為一黏性油。 ^1H NMR (CDCl_3) 9.73 (s, 1H), 7.2 (m, 5H), 3.75 (m, 2H), 3.5 (q, 2H), 3.2 (2s, 6H), 2.7-3.0 (m, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.25 (2s, 6H)。

((2*S*,3*S*,4*aR*,8*S*,8*aR*)-6-苺基-8,8-二氟甲基-2,3-二甲氧基-2,3-二甲基八氫-[1,4]二氧雜並[2,3-*c*]吡啶鹽酸鹽 (通用步驟 B) (5)。向在 CH_2Cl_2 (50 mL) 中的冷卻到 -15°C 的 DAST (1.4 mL, 10.3 mmol) 溶液中逐滴加入 4 (2.4 g, 6.9 mmol) 的溶液。10 分鐘後，將冰浴去除並且將反應在室溫下攪拌過夜。在這時，將反應混合物在一冰浴中再次冷卻並且藉由加入飽和 NaHCO_3 (開始時逐滴加入，由於這確實產生了輕微的放熱) 將反應驟冷。將有機層分離並且經 Na_2SO_4 乾燥、進行過濾並且將溶劑在真空

中蒸發以給出一黃色的油。藉由在矽膠 (Hex/EtOAc) 上進行層析純化殘餘物以給出標題化合物 (1.6 g, 62%)，為一無色的油。¹H NMR (CDCl₃) 7.2 (m, 5H), 6.0 (dt, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.55 (m, 3H), 3.2 (2s, 6H), 2.95 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.3 (m, 2H), 1.5 (br s, 1H), 1.2 (2s, 6H)。

(3R,4R,5S)-5-(二氟甲基)哌啶 3,4-二醇鹽酸鹽 (通用步驟 C) (6)。將化合物 5 (1.6 g, 4.3 mmol) 在 EtOH/H₂O/HCl (40 mL/40 mL/5 mL) 的混合物中在回流下加熱並且將該反應藉由 HPLC 進行監控直到不再檢測到起始材料。將溶劑在真空中蒸發並且然後用 EtOH 共蒸發兩次。將殘餘物溶解在 MeOH 中並且經 Pd(OH)₂ 氫化。當完成後，藉由過濾將催化劑去除，並且將濾液在真空中蒸發。將殘餘物從 EtOH (50 mL) 再結晶以給出標題化合物 (0.55 g, 66%)，為一白色固體 (mp 168°C -170°C)。¹H NMR (D₂O) 6.15 (dt, 1H), 4.3-4.8 (m, 2H), 3.0 (t, 1H), 2.85 (t, 1H), 2.3 (m, 1H)。



(3R,4R,5S)-1-丁基-5-(二氟甲基)哌啶 3,4-二醇 (通用步驟 D) (7a; R⁵ = Bu)。將 6 (0.30 g, 1.4 mmol)、K₂CO₃ (0.48 g, 3.5 mmol) 與 BuBr (0.20 g, 1.4

mmol) 的混合物在 DMF (10 mL) 中合併，並且在 60°C 下加熱過夜。將溶劑在真空中蒸發，並且將殘餘物溶解在 EtOAc 中，用水然後是鹽水洗滌並且經 Na₂SO₄ 乾燥。在過濾之後，將濾液在真空中蒸發以給出粗產物，將其藉由層析 (CH₂Cl₂/(9:1) MeOH/NH₄OH) 進行純化以給出標題化合物 (0.25 g, 80%)，為一無色漿。MH⁺ = 224. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) 6.2 (t, 1H, *J* = 57 Hz), 5.13 (d, 1H, *ex*), 4.91 (d, 1H, *ex*), 3.3 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 2.9 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.75 (t, 1H), 1.2-1.5 (2m, 4H), 0.9 (t, 3H)。

(3*R*,4*R*, 5*S*)-1-烯丙基-5-(二氟甲基)哌啶 3,4-二醇 (7b; R⁵ = 哌啶)。遵循通用步驟 D，使用烯丙基溴 (0.17 g, 1.4 mmol)，得到了標題化合物，為一白色固體 (0.22 g, 76%)。MH⁺ = 208. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) 6.2 (t, 1H, *J* = 57 Hz), 5.8 (m, 1H), 5.2 (m, 3H), 4.92 (d, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.1 (1H), 2.95 (d, 2H), 2.85 (d, 2H), 1.9 (br m, 2H), 1.75 (t, 1H)。

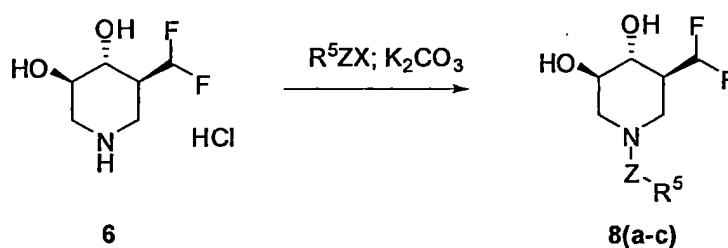
(3*R*,4*R*, 5*S*)-5-(二氟甲基)-1-(4-氟苄基)哌啶 3,4-二醇 (7c; R⁵ = 4-氟苄基)。除了在室溫下進行反應並且使用 4-氟苄基溴 (0.26 g, 1.4 mmol) 外，遵循通用步驟 D，得到了標題化合物，為一白色固體 (0.22 g, 56%)。MH⁺ = 276. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) 7.4 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 6.2 (t, 1H, *J* = 57 Hz), 5.2 (d, 1H, *ex*), 4.9 (d, 1H, *ex*), 3.5 (q, 2H), 3.3 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 2.8 (m, 2H),

2.0 (m, 2H), 1.8 (t, 1H)。

(3*R*,4*R*, 5*S*)-5-(二氟甲基)-1-(4-甲苄基)哌啶 3,4-二醇 (7d; $R^5 = 4\text{-甲苄基}$)。除了在室溫下進行反應並且使用 4-甲苄基溴 (0.26 g, 1.4 mmol) 外，遵循通用步驟 D，得到了標題化合物，為一白色固體 (0.30, 81%)。

$MH^+ = 272$. 1H NMR (DMSO- d_6) 7.2 (m, 4H), 6.2 (t, 1H, $J = 57$ Hz), 5.2 (d, 1H, *ex*), 4.9 (d, 1H, *ex*), 3.5 (q, 2H), 3.3 (1H), 3.05 (m, 1H), 2.8 (m, 2H), 2.5 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.8 (t, 1H)。

(3*R*,4*R*, 5*S*)-5-(二氟甲基)-1-(4-甲氧基苄基)哌啶 3,4-二醇 (7e; $R^5 = 4\text{-甲氧基苄基}$)。除了在室溫下進行反應並且使用 4-甲氧基苄基氯 (0.26 g, 1.4 mmol) 外，遵循通用步驟 D，得到了標題化合物，為一無色漿 (0.19 g, 49%)。 $MH^+ = 288$. 1H NMR (DMSO- d_6) 7.3 (m, 1H), 6.85 (m, 3H) 6.2 (t, 1H, $J = 57$ Hz), 5.2 (d, 1H, *ex*), 4.9 (d, 1H, *ex*), 3.75 (s, 3H), 3.5 (q, 2H), 3.4 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.8 (t, 1H)。



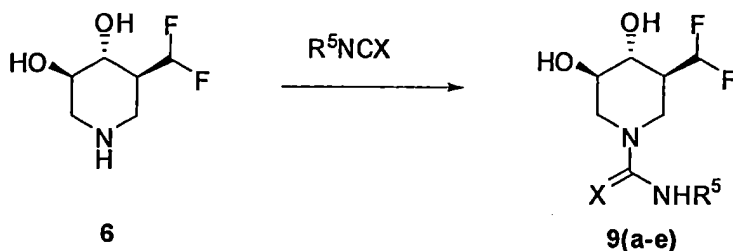
1-((3*S*,4*R*, 5*R*)-3-(二氟甲基)-4,5-二羥基哌啶-1-基)戊烷-1-酮 (8a; $Z = CO$; $R^5 = \text{丁基}$)。除了在室溫下進行反應並且使用戊醯基氯 (0.17 g, 1.4 mmol) 外，遵循

通用步驟 D，得到了標題化合物，為一白色固體（0.26 g，71%）。 $MH^+ = 252$ 。 1H NMR (DMSO- d_6) 5.9-6.5 (dt, 1H), 5.35 (m, 1H, *ex*), 5.25 (m, 1H, *ex*), 4.2 (dd, 1H), 3.75 (dd, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.1 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.3 (t, 2H), 1.9 br m, 1H), 1.4 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 0.85 (t, 3H)。

(3*R*,4*R*, 5*S*)-5-(二氟甲基)-1-(甲磺醯基)哌啶 3,4-二醇 (8b; Z = SO₂; R⁵ = Me) 除了在室溫下進行反應並且使用甲磺醯氯 (0.16 g, 1.4 mmol) 外，遵循通用步驟 D，得到了標題化合物，為一白色固體 (0.17 g, 51%)。

1H NMR (DMSO- d_6) 6.2 (t, 1H, $J = 53$ Hz), 5.43 (d, 1H, *ex*), 5.38 (d, 1H, *ex*), 3.2-3.7 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 2.7 (t, 1H), 2.1 (br s, 1H)。(3*R*,4*R*, 5*S*)-5-(二氟甲

基)-1-甲苯磺醯基哌啶 3,4-二醇 (8b; Z = SO₂; R⁵ = Ph) 除了在室溫下進行反應並且使用甲苯磺醯氯 (0.26, 1.4 mmol) 外，遵循通用步驟 D，得到了標題化合物，為一白色固體 (0.35 g, 67%)。 1H NMR (DMSO- d_6) 7.6 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 6.25 (t, 1H, $J = 53$ Hz), 5.4 (2d, 2H, *ex*), 3.3-3.55 (m, 4H), 3.2 (m, 1H), 2.5 (m, 3H), 2.4 (t, 1H), 2.1 (m, 1H)。



(3*S*,4*R*, 5*R*)-3-(二氟甲基)-4,5-二羥基-*N*-丙基哌啶-1-甲醯胺 (通用步驟 E) (9^a; X = O; R⁵ = 丙基)。向在乾 DMF (5 mL) 中的 6 (游離域) (0.29 g, 1.2 mmol) 的溶液中加入異氰酸丙酯 (0.10 g, 1.2 mmol) 並且將反應在室溫下攪拌過夜。將溶劑在真空中蒸發，並且將殘餘物藉由層析法進行純化 (CH₂Cl₂/ MeOH) 以給出標題化合物，為一白色固體 (0.14 g, 48%)。MH⁺ = 253. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) 6.7 (t, 1H), 6.22 (t, 1H, *J* = 53 Hz), 5.25 (d, 1H, *ex*), 5.15 (d, 1H, *ex*), 4.05 (d, 1H), 3.9 (d, 1H), 3.3 (m, 2H), 3.0 (q, 2H), 2.5 (m, 1H), 1.8 (br d, 1H), 1.4 (m, 2H), 0.85 (t, 3H)。

(3*S*,4*R*, 5*R*)-3-(二氟甲基)-4,5-二羥基-*N*-苯基哌啶-1-甲醯胺 (9^b; X = O; R⁵ = 苯基)。遵循通用步驟 E，使用異氰酸苯酯 (0.14 g, 1.2 mmol)，得到了標題化合物，為一白色固體 (0.21 g, 62%)。MH⁺ = 287. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) 8.7 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.3 (t, 2H), 6.95 (t, 1H), 6.3 (t, 1H, *J* = 53 Hz), 5.35 (d, 1H), 5.25 (d, 1H), 4.1 (t, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.85 (t, 1H), 2.75 (t, 1H), 1.95 (br d, 1H)。

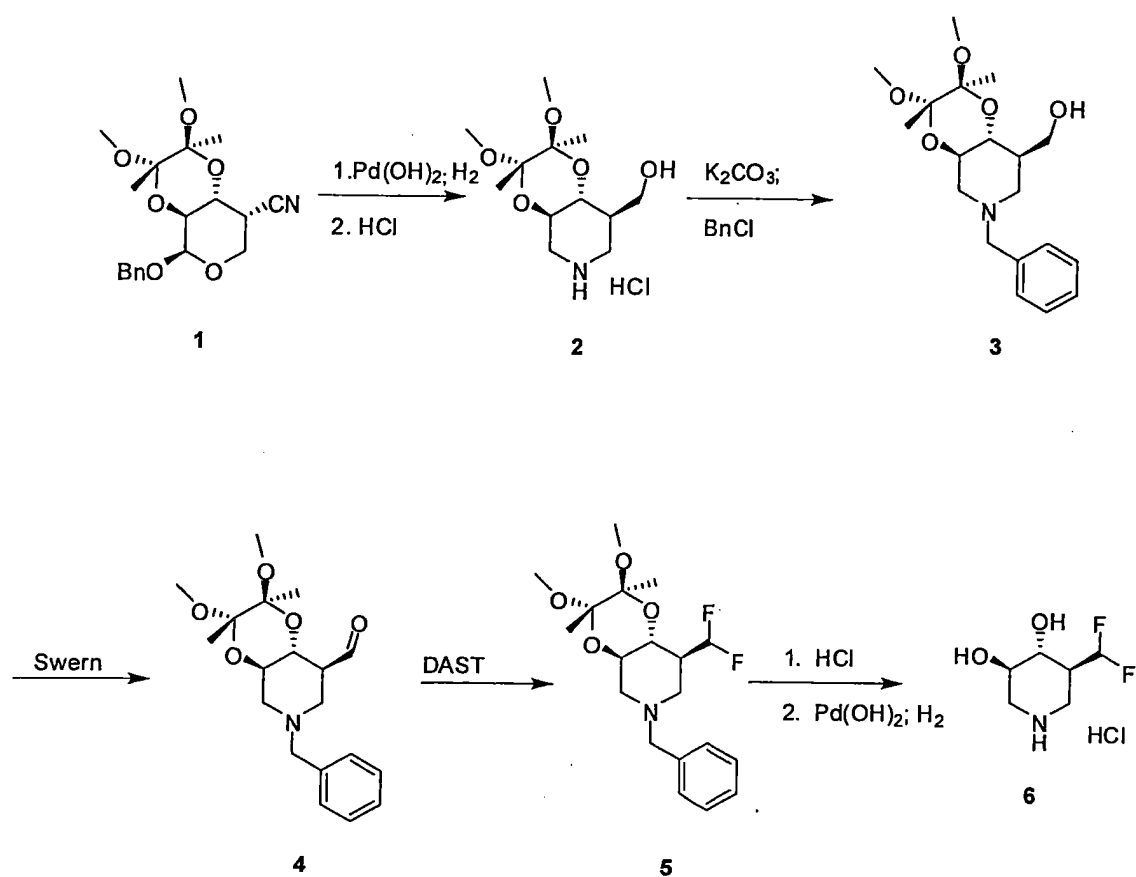
(3*S*,4*R*, 5*R*)-3-(二氟甲基)-4,5-二羥基-*N*-丁基哌啶-1-甲醯胺 (9^c; X = O; R⁵ = 丁基)。遵循通用步驟 E，使用異氰酸丁酯 (0.12 g, 1.2 mmol)，得到了標題化合物，為一白色固體 (0.24 g, 76%)。MH⁺ = 267. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) 6.6 (t, 1H), 6.2 (t, 1H, *J* = 53 Hz),

5.25 (d, 1H), 5.1 (d, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.9 (d, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.05 (q, 2H), 2.65 (t, 1H), 2.45 (m, 1H), 1.8 (br d, 1H), 1.2-1.4 (2m, 4H), 0.85 (t, 3H)。

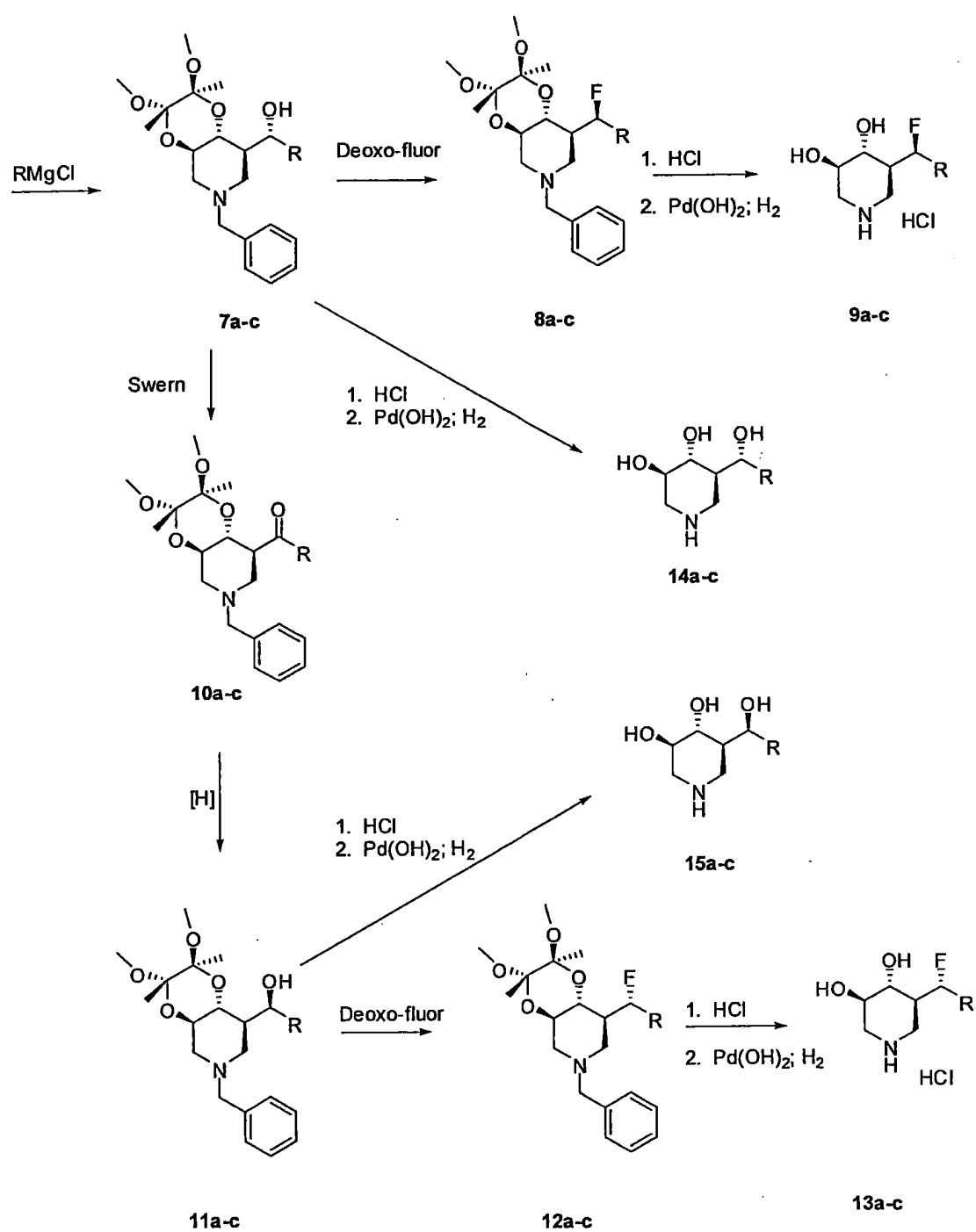
(3*S*,4*R*, 5*R*)-3-(二氟甲基)-4,5-二羥基-*N*-丁基哌啶-1-硫代甲醯胺 (9d; X = S; R⁵ = 丁基)。遵循通用步驟 E，並且使用異硫氰酸丁酯 (0.14 g, 1.2 mmol)，得到了標題化合物，為一無色漿 (0.21 g, 63%)。MH⁺ = 283。
¹H NMR (DMSO-*d*₆) 7.85 (t, 1H), 6.25 (t, 1H), 5.35 (2d, 2H), 4.8 (d, 1H), 4.45 (d, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.05 (t, 1H), 2.8 (t, 1H), 1.85 (br d, 1H), 1.4 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 1.1 (m, 1H), 0.95 (t, 3H)。

(3*S*,4*R*, 5*R*)-3-(二氟甲基)-4,5-二羥基-*N*-苯基哌啶-1-硫代甲醯胺 (9e; X = S; R⁵ = 苯基)。遵循通用步驟 E，使用異硫氰酸苯酯 (0.16 g, 1.2 mmol)，得到了標題化合物，為一白色固體 (0.31 g, 86%)。MH⁺ = 303。
¹H NMR (DMSO-*d*₆) 9.5 (s, 1H), 7.3 (m, 4H), 7.1 (t, 1H), 6.35 (t, 1H), 5.35 (2d, 2H), 4.85 (d, 1H), 4.55 (d, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.2 (t, 1H), 3.0 (t, 1H), 2.05 (br d, 1H)。

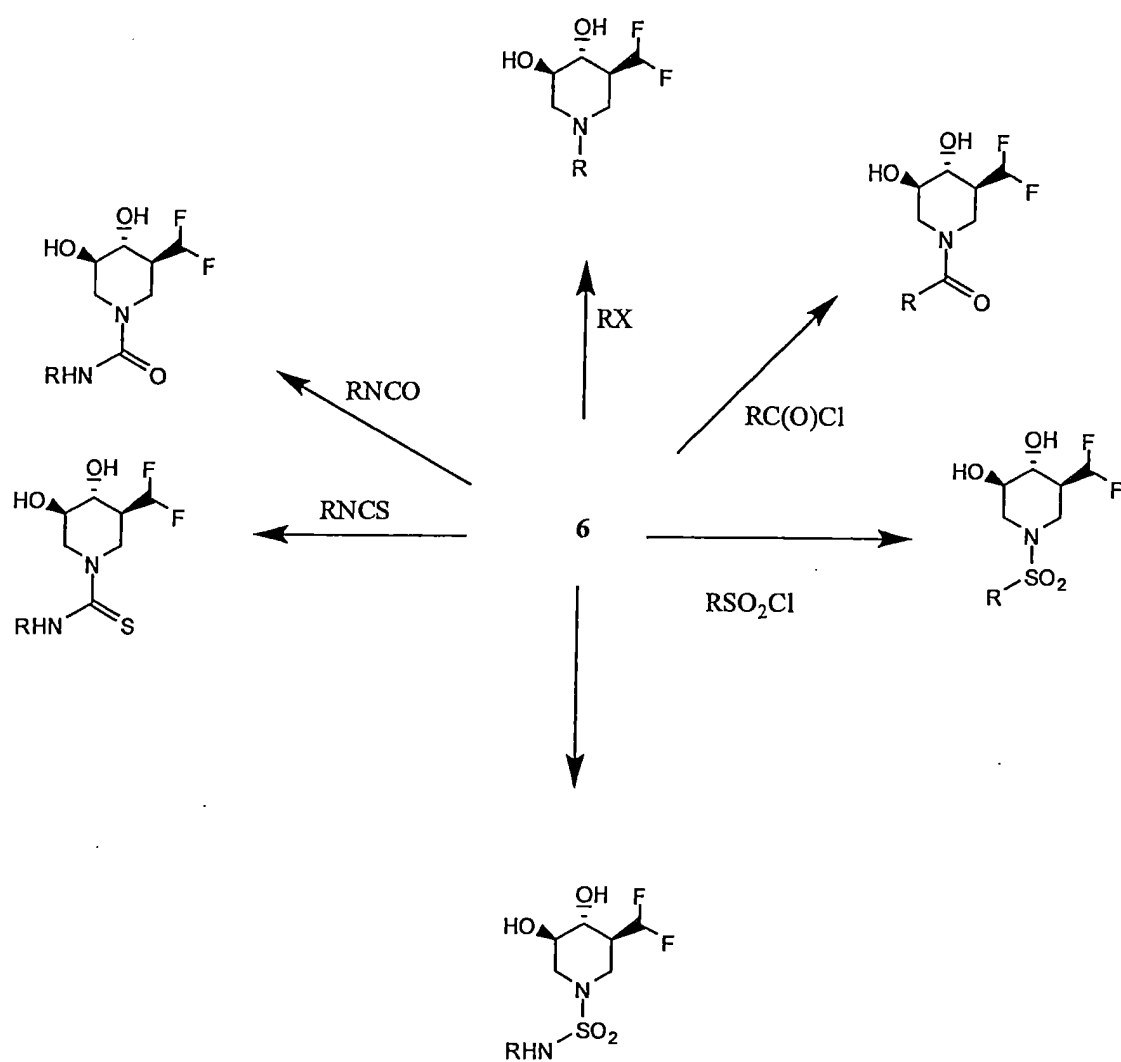
本發明的化合物還可以由熟習該項技術者使用以下通用方案來製作：



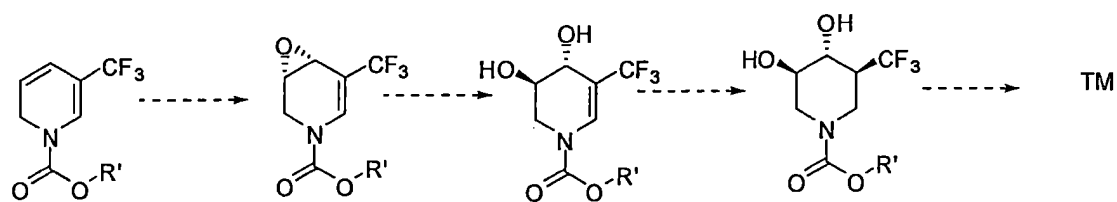
方案 3



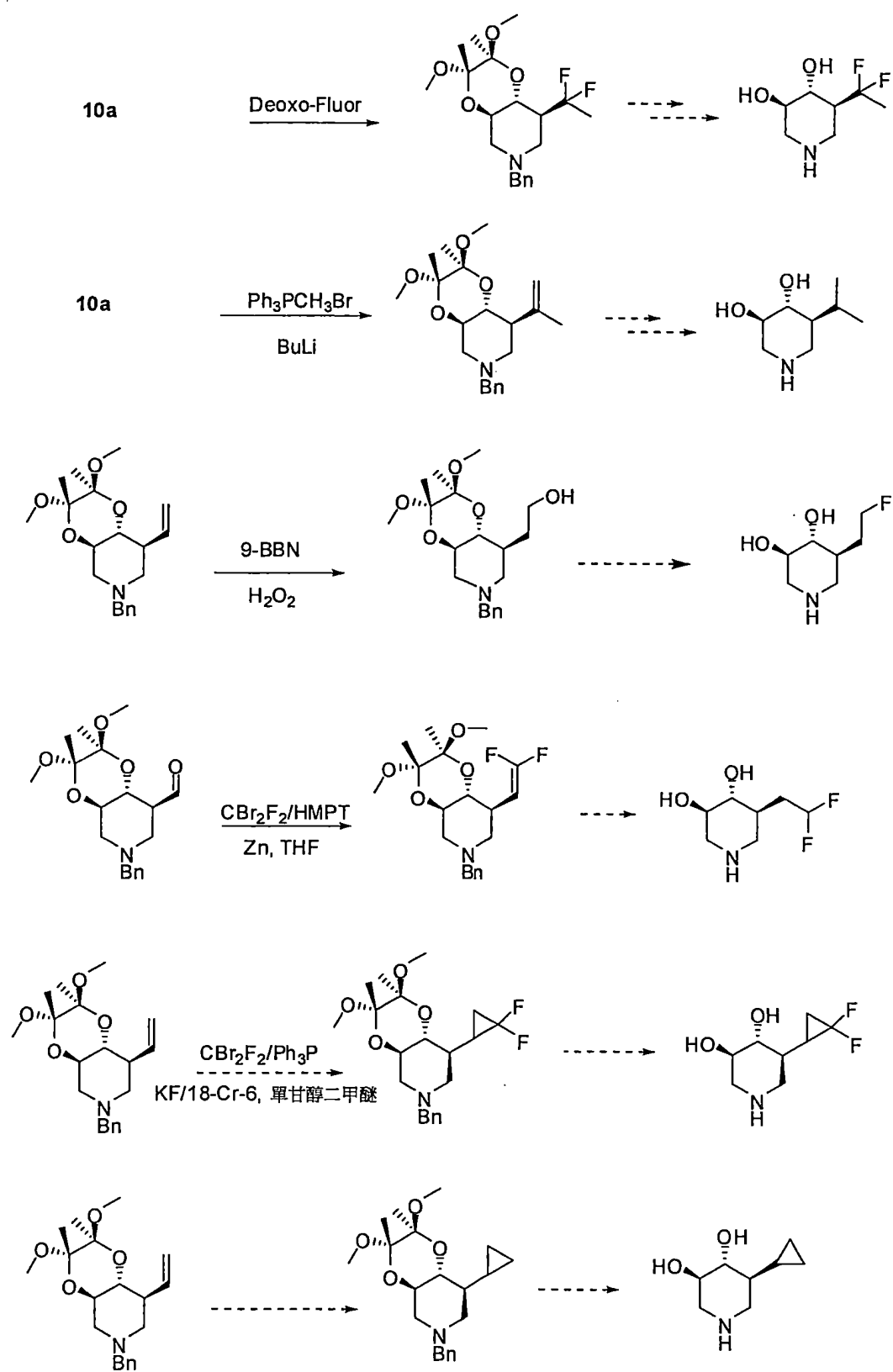
方案 4



方案 5



方案 6



方案 7

鹽、溶劑化物以及藥物前體

本發明的化合物包括在此揭露的化合物的藥學上可接受的鹽、溶劑化物以及藥物前體。藥學上可接受的鹽包括：衍生自無機域如 Li、Na、K、Ca、Mg、Fe、Cu、Zn、Mn 的鹽；有機域如 N,N'-二乙醯基乙二胺、葡萄糖胺、三乙胺、膽鹼、氫氧化物、二環己胺、二甲雙胍、苜胺、三烷基胺、硫胺素的鹽；手性域如烷基苯胺、甘氨酸（glycinol）、苯甘氨酸（phenyl glycinol）的鹽，天然胺基酸如甘氨酸、丙氨酸、纈氨酸、亮氨酸、異亮氨酸、正亮氨酸、酪氨酸、胱氨酸、半胱氨酸、甲硫氨酸、脯氨酸、羥基脯氨酸、組氨酸、鳥氨酸（omithine）、賴氨酸、精氨酸、絲氨酸的鹽；非天然胺基酸如 D-異構體或取代的胺基酸類的鹽；胍、取代的胍的鹽，其中取代基係選自：硝基、胺基、烷基、鏈烯基、炔基，銨或取代的銨鹽以及鋁鹽。鹽可以包括酸加成鹽，其中合適的係鹽酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、高氯酸鹽、硼酸鹽、氫鹵化物、乙酸鹽、酒石酸鹽、馬來酸鹽、檸檬酸鹽、琥珀酸鹽、撲酸鹽（palmoates）、甲磺酸鹽、苯甲酸鹽、水楊酸鹽、苯磺酸鹽、抗壞血酸鹽、甘油磷酸鹽、酮戊二酸鹽。在一實施方式中，在此揭露的藥學上可接受的鹽係鹽酸鹽。

“溶劑化物”表示一化合物與一或多種溶劑分子的一物理締合。這種物理締合涉及不同程度的離子鍵結合和共價鍵結合，包括氫鍵結合。在某些情況下，該溶劑化物能夠分離，例如當一或多種溶劑分子被摻入結晶固體的晶格

中時。“溶劑化物”包括溶液相和可分離的溶劑化物兩者。“水合物”係一溶劑化物，其中的溶劑分子係 H_2O 。合適的溶劑化物的其他非限制性實例包括醇（例如，乙醇化物、甲醇化物，等）。

藥物前體係在體內轉化成活性形式的化合物（參見，例如 R. B. Silverman, 1992, "The organic Chemistry of Drug Design and Drug Action", Academic Press, Chapter 8，藉由引用結合在此）。此外，在 T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Volume 14 of the A.C.S. Symposium Series 和 Bioreversible Carriers in Drug Design, Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 中提供了藥物前體的討論，兩者都藉由引用到其上而結合在此。藥物前體可以用於改變一特定化合物的生物學分佈（例如，允許了典型地不進入蛋白酶的反應性位點的化合物）或藥物代謝動力學。例如，可以將一種羧酸基團例如用一個甲基基團或一個乙基基團進行酯化以產生一酯。當將該酯給予受試者時，該酯係酶促地或非酶促地、還原地、氧化地、或水解地裂開的，以露出陰離子基團。一陰離子基團可以用裂開的部分（例如鹽氧基甲基酯）進行酯化以露出一中間體化合物，該中間體化合物隨後分解以給出活性化合物。

藥物前體的例子和它們的用途在本領域中係熟知的（參見，例如，Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts",

J. Pharm. Sci. 66:1-19)。該等藥物前體可以在該等化合物的最終分離和純化過程中在原處製備，或者藉由分別地使純化的化合物與一合適的衍生化試劑反應來製備。例如，藉由在一催化劑的存在下用一種羧酸進行處理，可以將羥基基團轉化成酯。可裂開的醇藥物前體部分的實例包括：取代的和未取代的、支鏈的或無支鏈的低級烷基酯部分（例如乙基酯）、低級鏈烯基酯、二-低級烷基-胺基低級-烷基酯（例如，二甲基氨乙基酯）、鹽胺基低級烷基酯、鹽氧基低級烷基酯（例如新戊鹽氧基甲基酯）、芳基酯（苯基酯）、芳基-低級烷基酯（例如苄基酯）、取代的（例如用甲基、鹵素、或甲氧基取代基）芳基以及芳基-低級烷基酯、鹽胺、低級-烷基鹽胺、二-低級烷基鹽胺、以及羥基鹽胺。

在此揭露的化合物（包括該等化合物的那些鹽、溶劑化物以及藥物前體，連同藥物前體的鹽和溶劑化物）的所有立體異構體（例如，幾何異構體、光學異構體等），如由於不同取代基上的不對稱碳而可以存在的那些，包括對映異構體形式（它們甚至可以在沒有不對稱碳下存在）、旋轉異構形式、阻轉異構體，以及非對映異構體形式，考慮在本發明的範圍之內。該等化合物的單個立體異構體可以例如是實質上不含其他異構體的，或可以是例如作為消旋體或與所有其他的，或其他選擇的，立體異構體混合的。上述化合物的手性中心可以具有 S 或 R 構型，如由 IUPAC 1974 Recommendations 所定義的。術語“鹽”、

“溶劑化物”、“藥物前體”等的使用旨在平等地應用在此揭露的本發明化合物的對映異構體、立體異構體、旋轉異構體、互變異構體、消旋體或藥物前體的鹽、溶劑化物、以及藥物前體。

配製品

可以配製適合於任何給藥途徑的一種或多種治療劑，包括例如，處於片劑或膠囊或液體的口服形式，或處於用於注射的無菌水溶液的形式。當一或多種治療劑被配製用於口服給藥時，可以藉由常規方法用藥學上可接受的賦形劑製備片劑或膠囊，該等賦形劑如黏結劑（例如預膠凝玉米澱粉、聚乙烷基吡咯烷酮或羥丙基甲基纖維素）；填充劑（例如，乳糖、微晶纖維素或磷酸氫鈣）；潤滑劑（例如硬脂酸鎂、滑石或二氧化矽）；崩解劑（例如馬鈴薯澱粉或澱粉乙醇酸鈉）；或濕潤劑（例如月桂基硫酸鈉）。可以藉由本領域中所熟知的方法將片劑進行包被。用於口服給藥的液體配製品可以採取例如溶液、糖漿或懸浮液的形式，或它們可以作為一乾產品（在使用前用水或其他合適的載體進行構成（constitution））而存在。該等液體製品可以藉由常規方法用藥學上可接受的添加劑來製備，該等添加劑如助懸劑（例如山梨糖醇糖漿、纖維素衍生物或氫化的可食用脂肪）；乳化劑（例如卵磷脂或阿拉伯膠）；非水性載體（例如杏仁油、油狀酯、乙醇或分餾的植物油）；或防腐劑（例如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲

酸丙酯或山梨酸)。該等液體配製品還可以含有如適當的緩衝鹽、調味劑、著色劑或甜味劑。用於口服給藥的配製品可以適當地配製以給出控制釋放或持續釋放的一或多種治療劑。

在本發明的某些實施方式中，這一或多種治療劑係以一允許全身攝取的劑型來給予的，這樣使得這一或多種治療劑可以穿過血腦屏障從而在神經元細胞上發揮作用。例如，適合用於腸胃外的/可注射的用途的治療劑的藥物配製品總體上包括：無菌水溶液（其中水溶性的）、或分散體、以及用於臨時製備無菌可注射溶液或分散體的無菌粉末。在所有情況下，該形式必須是無菌的並且必須是流動的（達到存在容易的可注射性的程度）。它在生產和貯存條件下必須是穩定的並且必須是免受微生物（如細菌和真菌）污染作用而保存的。載體可以是一溶劑或分散介質，包含例如水、乙醇、多元醇（例如，甘油、丙二醇、聚乙二醇等），它們的合適的混合物、或植物油。例如可以藉由使用一包衣如卵磷脂、藉由維持在分散體的情況下所要求的細微性、以及藉由使用表面活性劑來維持適當的流動性。可以藉由不同的抗細菌劑以及抗真菌劑（例如，對羥基苯甲酸酯、三氯叔丁醇、苯酚、苯甲醇、山梨酸等）帶來微生物的作用的預防。在許多情況下，包括等滲劑例如糖類或氯化鈉將是合理的。可以藉由在該等組合物中使用吸收延遲劑（例如單硬脂酸鋁或明膠）帶來可注射的組合物的延長的吸收。

無菌的可注射溶液係藉由將一或多種治療劑以所要求的量在合適的溶劑中與不同的以上列舉的其他成分（如所要求的）進行結合、隨後藉由過濾或末端滅菌來製備的。總體上，分散體係藉由將不同的已滅菌的活性成分結合到一無菌載體（該無菌載體含有一鹼性分散介質以及來自那些以上列舉的所要求的其他成分）中來製備的。在用於製備無菌的可注射溶液的無菌粉末的情況下，首選的製備方法係從它的以前無菌過濾的溶液進行真空乾燥以及冷凍乾燥的技術，它們給出了活性成分加上任何額外的所希望的成分的一種粉末。

該配製品可以含有一賦形劑。可以包括在該配製品中的藥學上可接受的賦形劑係：緩衝劑如檸檬酸鹽緩衝劑、磷酸鹽緩衝劑、乙酸鹽緩衝劑、以及碳酸氫鹽緩衝劑、胺基酸、脲、醇、抗壞血酸、磷脂；蛋白，如血清白蛋白、膠原、以及明膠；鹽類，如 EDTA 或 EGTA、以及氯化鈉；脂質體；聚乙炔吡咯烷酮；糖類，如葡聚糖、甘露醇、山梨糖醇、以及甘油；丙二醇以及聚乙二醇（例如 PEG-4000、PEG-6000）；甘油；甘氨酸或其他胺基酸；以及脂類。與配製品使用的緩衝劑體系包括：檸檬酸鹽、乙酸鹽、碳酸氫鹽、以及磷酸鹽緩衝劑。磷酸鹽緩衝劑係一首選的實施方式。

該配製品還可以包含一非離子洗滌劑。首選的非離子洗滌劑包括：聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 80、曲通 X-100、曲通 X-114、諾納德 P-40、辛基 α -葡萄糖苷、辛基

β -葡萄糖苷、Brij 35、普盧蘭尼克、以及吐溫 20。

給藥途徑

這一或多種治療劑可以口服地或胃腸外地（包括靜脈內地、皮下地、動脈內地、腹膜內地、眼地、肌內地、口腔地、經直腸地、經陰道地、眶內地、腦內地、真皮內地、顱內地、脊柱內地、室內地、鞘內地、腦池內地、囊內地、肺內地、鼻內地、穿黏膜地、經皮地、或藉由吸入）給予。在一優選的實施方式中，這一或多種治療劑係口服給予的。

一或多種治療劑的給予可以是藉由週期性注射配製品的團，或可以從一儲藏庫藉由靜脈內或腹膜內給藥來給予，該儲藏庫可以是外部的（例如一 i.v. 袋子）或內部的（例如一生物可蝕性植入物）。參見，例如美國專利號 4,407,957 和 5,798,113，各自藉由引用結合在此。肺內遞送方法和裝置例如描述於美國專利號 5,654,007、5,780,014 和 5,814,607，各自藉由引用結合在此。其他有用的腸胃外遞送系統包括：乙烯-乙酸乙烯酯共聚物顆粒、滲透泵、可植入的輸注系統、泵遞送、包封的細胞遞送、脂質體遞送、針遞送注射、無針注射、噴霧器、霧化器、電穿孔、以及經皮貼劑。無針注射裝置描述於美國專利號 5,879,327；5,520,639；5,846,233 以及 5,704,911，它們的說明書藉由引用結合在此。以上描述的任何配製品可以使用該等方法來給予。

皮下注射具有允許自己給藥的優點，與靜脈給藥相比，還導致了血漿半衰期的延長。此外，爲了患者的方便而設計的多種裝置，如可再裝的注射筆以及無針注射裝置，可以與在此討論的本發明的配製品使用。

劑量

一合適的藥物製劑係處於一單位劑型的形式。在這種形式中，該製劑被細分成適當大小的單位劑量，該劑量含有合適量的活性成分，例如一有效量以達到所希望的目的。在某些實施方式中，該一或多種治療劑係以一次或多次日劑量來給予的（例如，一日一次、一日兩次、一日三次）。在某些實施方式中，該一或多種治療劑係間歇地給予的。

示例性的給藥方案描述於：2008年6月11日作爲WO 2008/134628公開的國際專利申請PCT/US08/61764、以及2008年10月24日提交的美國臨時專利申請61/108,192中，兩者都藉由引用以其整體結合在此。在一實施方式中，這一或多種治療劑係以一間歇給藥方案來給予的，該劑量方案包括：每日給予一初始的“負荷劑量”，隨後是一段時期的非每日的間隔給藥。

用於預防或治療所提及的疾病的有效的治療劑的量可以由熟習該項技術者根據個案的實際情況來確定。這一或多種治療劑的給藥量和給藥頻率可以根據考慮該等因素（如年齡、患者的病況和大小、連同發展疾病的危險性或治

療的所提及的疾病的症狀的嚴重性）的主治醫生（醫師）的判斷來調整。

組合藥物治療

本發明的治療劑可以與至少一種其他的治療劑組合給藥。本發明的治療劑與至少一種其他的治療劑的給藥應理解為包括順序給藥或同時給藥。在一實施方式中，該等治療劑係以分開的劑型來給予的。在另一實施方式中，兩種或更多種治療劑係以相同的劑型同時給予的。

在某些實施方式中，本發明的治療劑係與至少一種其他的治療劑組合給予的，該至少一種其他的治療劑係一抗運動障礙劑（例如卡比多巴、左旋多巴）、一抗感染劑（例如麥格司他）、一抗腫瘤劑（例如白消安、環磷醯胺）、一胃腸道藥物（例如甲基強的松龍）、一微量營養素（例如骨化三醇、膽鈣化甾醇、麥角鈣化醇、維生素 D）、一血管收縮藥（例如骨化三醇）。

在某些實施方式中，本發明的一或多種治療劑係與別孕烯醇酮、一低膽固醇飲食或降膽固醇劑如他汀類（例如 Lipitor®）、貝特如非諾貝特（Lipidil®）、煙酸、和／或結合樹脂（binding resin）如考來烯胺（Questran®）組合給予的。

在一實施方式中，本發明的一或多種治療劑係與基因治療組合給予的。就置換基因如葡糖腦苷脂酶基因或用於 SNCA 基因的抑制性 RNA（siRNA）兩者考慮了基因治療

。基因治療更詳細地描述於 2004 年 2 月 17 日提交的美國專利號 7,446,098 中。

在一實施方式中，本發明的一或多種治療劑係與至少一種其他的治療劑組合給予的，該至少一種其他的治療劑係一抗炎劑（例如布洛芬或其他 NSAID）。

在一實施方式中，本發明的一或多種治療劑係與葡萄糖腦苷脂酶的一底物抑制劑組合給予的，該底物抑制劑如 N-丁基-脫氧野尻黴素（Zavesca®；麥格司他，可從 Actelion Pharmaceuticals, US, Inc., South San Francisco, CA, US 得到）。

還考慮了本發明的一或多種治療劑與至少一種其他的治療劑的組合，該至少一種其他的治療劑係用於一或多種其他溶酶體酶的一治療劑。以下是用於溶酶體酶的治療劑的非限制性列表。

表 1：

溶酶體酶	治療劑
α -糖苷酶 GenBank 登錄號 Y00839	1-脫氧野尻黴素(DNJ) α -高野尻黴素(homonojirimycin) 澳栗精胺
酸性 β -糖苷酶(β -葡萄糖腦苷脂酶) GenBank 登錄號 J03059	異桑葉生物鹼(Isofagomine) C-苄基異桑葉生物鹼(C-benzyl isofagomine)及其衍生物 N-烷基 (C9-12)-DNJ 葡萄糖並咪唑(Glucoimidazole)(及其衍生物) C-烷基-IFG(及其衍生物) N-烷基- β -井岡黴烯胺(N-alkyl- β -valeinamine) 氟奮乃靜(Fluphenozine) 打碗花素 A ₃ 、B ₁ 、B ₂ 以及 C ₁
α -半乳糖苷酶 A Genbank 登錄號 NM000169	1-脫氧半乳糖野尻黴素 (deoxygalactonojirimycin)(DGJ) α -別高野尻黴素(α -allo-homonojirimycin) α -半乳糖高野尻黴素(α -galacto-homonojirimycin) β -1-C-丁基-脫氧野尻黴素 打碗花素 A ₂ 以及 B ₂ N-甲基打碗花素 A ₂ 以及 B ₂
酸性 β -半乳糖苷酶 GenBank 登錄號 M34423	4-表異桑葉生物鹼 1-脫氧半乳糖野尻黴素
半乳糖腦苷脂酶(酸性 β -半乳糖苷酶) GenBank 登錄號 D25283	4-表異桑葉生物鹼 1-脫氧半乳糖野尻黴素
酸性 α -甘露糖苷酶 GenBank 登錄號 U68567	1-脫氧甘露野尻黴素 斯旺松寧 甘露糖苷酶素(Mannostatin A)
酸性 β -甘露糖苷酶 GenBank 登錄號 U60337	2-羥基-異桑葉生物鹼

酸性 α-L-岩藻糖苷酶 GenBank 登錄號 NM_000147	1-脫氧岩藻糖野尻黴素(1-deoxyfuconojirimycin) β-高岩藻糖野尻黴素(homofuconojirimycin) 2,5-亞胺基-1,2,5-三脫氧-L-葡萄糖醇 2,5-脫氧-2,5-亞胺基-D-岩藻糖醇 2,5-亞胺基-1,2,5-三脫氧-D-阿卓糖醇
α-N-乙醯葡萄糖胺糖苷酶 GenBank 登錄號 U40846	1,2-雙脫氧-2-N-乙醯胺基-野尻黴素
α-N-乙醯半乳糖胺酶 GenBank 登錄號 M62783	1,2-雙脫氧-2-N-乙醯胺基-半乳糖野尻黴素
β-己糖胺酶 A GenBank 登錄號 NM_000520	2-N-乙醯胺基-Isfagomine 1,2-雙脫氧-2-乙醯胺基-野尻黴素 Nagstatin
β-己糖胺酶 B GenBank 登錄號 NM_000521	2-N-乙醯胺基-異桑葉生物鹼 1,2-雙脫氧-2-乙醯胺基-野尻黴素 Nagstatin
α-L-艾杜糖苷酸酶 GenBank 登錄號 NM_000203	1-脫氧艾杜糖野尻黴素 (1-deoxyiduronojirimycin) 2-羧基-3,4,5-三脫氧哌啶
β-葡萄糖醛酸酶 GenBank 登錄號 NM_000181	6-羧基異桑葉生物鹼 2-羧基-3,4,5-三脫氧哌啶
唾液酸酶 GenBank 登錄號 U84246	2,6-雙脫氧-2,6, 亞胺基-唾液酸 製唾液酸酶素 B
艾杜糖醛酸硫酸酯酶 GenBank 登錄號 AF_011889	2,5-脫水甘露醇-6-硫酸鹽
酸性鞘磷脂酶 GenBank 登錄號 M59916	去甲丙咪嗪，磷脂醯肌醇-4,5-二磷酸鹽

在某些實施方式中，本發明的治療劑係與至少一種治療劑組合給予的，該至少一種其他的治療劑係一抗運動障礙劑（例如卡比多巴、左旋多巴）、一抗感染劑（例如環孢黴素、麥格司他、乙胺嘧啶）、一抗腫瘤劑（例如阿侖單抗、硫唑嘌呤、白消安、氟法拉濱、環磷醯胺、美法侖

、甲氨蝶呤、利妥昔單抗）、一抗風濕藥（例如利妥昔單抗）、一胃腸道藥物（例如甲基強的松龍）、一微量營養素（例如骨化三醇、膽鈣化甾醇、麥角鈣化醇、葉酸、維生素 D）、一生殖控制劑（例如甲氨蝶呤）、一呼吸系統藥（例如四氫唑啉）、一血管收縮藥（例如骨化三醇、四氫唑啉）。

在某些實施方式中，本發明的一或多種治療劑係與至少一種治療劑組合給予的，該至少一種治療劑係一用於 β -己糖胺酶 A 的治療劑和／或一用於酸性 β -半乳糖苷酶的治療劑。在某些實施方式中，本發明的一或多種治療劑係與至少一治療劑組合給予的，該至少一種治療劑係一抗感染劑（例如麥格司他）、一抗腫瘤劑（例如阿倫單抗、白消安、環磷醯胺）、一胃腸道藥物（例如甲基強的松龍）。

本發明的一或多種治療劑可以與至少一種其他治療劑組合給予，該至少一種其他治療劑包括但不局限於：RNAi、多巴胺代替物（例如左旋多巴（levadopa，L-DOPA））多巴胺代替物穩定劑（例如卡比多巴、以及恩他卡朋）、抗膽鹼能藥（例如苯海索、甲磺酸苯並托品（Cogentin®）、苯海索 HCL（Artane®）、以及丙環定）、兒茶酚氧位甲基轉移酶（COMT）抑制劑（例如恩他卡朋（Comtan®）以及托卡朋（Tasmar®））、巴胺受體激動劑（例如溴隱亭（Parlodel®）、普拉克索（Mirapex®）、羅匹尼祿（Requip®））、培高利特（Permax）、以及

APOKYN™注射液（鹽酸阿撲嗎啡）、單胺氧化酶（MAO）抑制劑（即 MAO-A 和／或 MAO-B 抑制劑，例如司來吉蘭（Deprenyl、Eldepryl®、Carbex®）、司來吉蘭 HCL 口腔崩解片（Zelapar®）、以及雷沙吉蘭（Azilect®））、外周脫羧酶抑制劑、金剛烷胺（Symmetrel®）、以及酒石酸利伐斯的明（Exelon®）。

還考慮的是本發明的一或多種治療劑與多種其他治療劑的組合。其他治療劑的示例性組合包括但不局限於：卡比多巴／左旋多巴（Sinemet®或 Parcopa®）、卡比多巴、左旋多巴以及恩他卡朋（Stalevo®）、左旋多巴與一多巴胺受體激動劑如溴隱亭（Parlodel®）、普拉克索（Mirapex®）、羅匹尼祿（Requip®））、培高利特（Permax）或 APOKYN™注射液（阿撲嗎啡鹽酸鹽）。

在一實施方式中，本發明的一或多種治療劑係與疫苗療法組合給予的，如包括 α -突觸核蛋白以及一輔助劑的一疫苗（Pilcher et al., *Lancet Neurol.* 2005; 4(8):458-9）。

在一實施方式中，本發明的一或多種治療劑係與至少一種其他治療劑組合給予的，該至少一種其他治療劑可以是保護的，如右美沙芬（Li et al., *FASEB J.* 2005; Apr;19(6):489-96）；木黃酮（Wang et al., *Neuroreport.* 2005; Feb 28;16(3):267-70）、或米諾環素（minocycline）（Blum et al., *Neurobiol Dis.* 2004; Dec;17(3):359-66）。

在一實施方式中，本發明的一或多種治療劑係與至少一種其他治療劑組合給予的，該至少一種其他治療劑係對於 α -突觸核蛋白的治療劑（例如 Hsp70）。

患有帕金森病的患者經歷了震顫、強直、運動過慢、以及姿勢不平衡。患有路易體癡呆的患者除了心智衰弱如記憶喪失以及不能執行簡單任務外還經歷了強烈的精神病症狀（幻視）。可觀察的症狀上的改進、或在有危險發展一紊亂的患者中某些症狀的延遲發作、或該疾病的進展的延遲係對於在此提供的治療的有利反應的證據。

此外，可測量的替代標記物對於評價對治療的反應也是有用的。例如，一些研究者已經報導了已經在患有帕金森病的患者的血漿中檢測出更高水平的 α -突觸核蛋白或 α -突觸核蛋白的低聚物形式（Lee et al., *J Neural Transm.* 2006;113(10):1435-9；El-Agnaf et al., *FASEB J.* 2006;20(3):419-250），而一些研究者已經報導了與正常對照相比在帕金森患者中降低的血漿 α -突觸核蛋白（Li et al., *Exp Neurol.* 2007;204(2):583-8）。

在某些實施方式中，本發明的一或多種治療劑係與至少一種其他治療劑組合給予的，該至少一種其他治療劑係：一醇抑制劑（如阿坎酸）、一麻醉性鎮痛藥（例如瑞芬太尼）、一抗運動障礙藥（例如金剛烷胺、阿撲嗎啡、苧絲肼、溴隱亭、卡麥角林、卡比多巴、右苧替米特、屈昔多巴、恩他卡朋、左旋多巴、麥角乙脲、美金剛、吡貝地爾、普拉克索、羅匹尼祿、司來吉蘭、信尼麥）、一抗感

染藥（例如金剛烷胺、阿莫西林、克拉仙黴素、乙醇、干擾素、米諾環素、PS-K）、一減肥藥（例如苯丙醇胺、托吡酯）、一抗驚厥藥（例如乙拉西坦、托吡酯）、一止吐劑（例如曲美苳胺）、一抗高血壓劑（例如群多普利）、一抗腫瘤劑（例如卡麥角林、PS-K）、中樞神經系統抑制劑（例如阿立呱唑、苯佐卡因、氯氮平、可卡因、右美托咪定、苯海拉明、異氟烷、鋰、碳酸鋰、美呱隆、嗎啡、丙泊酚、喹硫平、雷氯必利、瑞芬太尼、羥丁酸鈉）、一中樞神經系統興奮劑（例如檸檬酸咖啡因、莫達非尼、尼古丁 Polacrilex）、一凝血藥（例如精氨酸加壓素、去胺基精氨酸加壓素、加壓素）、一皮膚用藥（例如氯雷他定、普魯米近）、一胃腸道藥物（例如苯海拉明、多潘立酮、奧美拉唑、曲美苳胺）、一催眠和／或鎮靜劑（例如瑞芬太尼）、一微量營養素（例如 α -生育酚、輔酶 Q10、麥角鈣化醇、羥鈷胺、鐵、乙酸生育酚、生育酚、維生素 B12、維生素 D、維生素 E）、一神經保護劑（例如依利羅地、莫達非尼、雷沙吉蘭、利伐斯的明、托吡酯）、一益智藥（例如多奈呱齊、乙拉西坦）、一精神藥物（例如阿立呱唑、西酞普蘭、氯氮平、度洛西汀、鋰、碳酸鋰、美呱隆、去甲替林、帕羅西汀、喹硫平、雷氯必利、文拉法辛）、一呼吸系統藥物（例如右美沙芬、愈創甘油醚、異丙托銨、萘甲唑林、氧甲唑啉、苯腎上腺素、苯丙醇胺）、一血管收縮藥（例如萘甲唑林、氧甲唑啉、苯腎上腺素、苯丙醇胺）。

在一優選的實施方式中，上述的其他治療劑係當該疾病係帕金森病時給予的。

在某些實施方式中，本發明的一或多種治療劑係與至少一種其他治療劑組合給予的，該至少一種其他治療劑係一種煙鹼的 α -7 激動劑（例如 MEM 3454 或 MEM 63908，兩者從 Memory Pharmaceuticals 都是可得的）。在某些實施方式中，本發明的一或多種治療劑係與至少一種其他治療劑組合給予的，該至少一種其他治療劑係 R3487 和／或 R4996（兩者從 Roche 都是可得的）。還考慮的是本發明的一或多種治療劑與多種其他治療劑的組合。其他治療劑的示例性組合包括但不局限於 R3487/MEM 3454 以及 R4996/MEM 63908。

在某些實施方式中，本發明的一或多種治療劑係與至少一種膽鹼酯酶抑制劑（例如多奈呱齊（商標名 *Aricept*）、加蘭他敏（商標名 *Razadyne*）、以及利伐斯的明（商標為 *Exelon* 和 *Exelon Patch*））組合給予的。

在某些實施方式中，本發明的一或多種治療劑係與至少一種非競爭性 NMDA 受體拮抗劑（例如，美金剛（商標名 *Akatinol*、*Axura*、*Ebixa/Abixa*、*Memox* 和 *Namenda*））組合給予的。

在某些實施方式中，本發明的一或多種治療劑係與至少一種其他治療劑組合給予的，該至少一種其他治療劑係：一非麻醉性鎮痛劑（例如塞來考昔、白藜蘆醇、羅非考昔、TNFR-Fc 融合蛋白）、一抗運動障礙藥（例如右苳替

米特、加巴噴丁、左旋多巴、美金剛)、一抗感染藥(例如乙醯半胱氨酸、阿昔洛韋、苯甲酸鹽、脫氧葡萄糖、多西環素、干擾素 A-2a、干擾素- α 、干擾素、莫西沙星、PS-K、米帕林、利福平、水楊酸、伐昔洛韋、一抗炎劑(例如阿司匹林、塞來考昔、薑黃素、布洛芬、吲哚美辛、萘普生、白藜蘆醇、羅非考昔、TNFR-Fc 融合蛋白)、一減肥劑(例如苯丙醇胺)、一抗驚厥藥(例如加巴噴丁、高牛磺酸、拉莫三嗪)、一止吐劑(例如奧氮平)、一抗高血壓劑(例如群多普利)、一抗血脂藥(例如阿托伐他汀、膽鹼、氯貝酸、普伐他汀、辛伐他汀)、一抗腫瘤劑(例如苔蘚抑素 1、卡莫司汀、環磷醯胺、干擾素 A-2a、亮丙立德、甲羥孕酮 17-醋酸鹽、甲睾酮、PK 11195、強的松、PS-K、白藜蘆醇、2,3-二氫-1H-咪唑並(1,2-b)吡唑)、一抗風濕藥(例如阿司匹林、塞來考昔、薑黃素、布洛芬、吲哚美辛、萘普生、白藜蘆醇、羅非考昔、TNFR-Fc 融合蛋白)、一中樞神經系統抑制劑(例如阿立呱唑、苯佐卡因、可卡因、加巴噴丁、氟哌啶醇、氟哌啶醇癸酸鹽、鋰、碳酸鋰、蘿拉西泮、咪達唑侖、奧氮平、奮乃靜、丙泊酚、喹硫平、利呱利酮、羥丁酸鈉、曲唑酮、丙戊酸、唑吡坦)、一中樞神經系統興奮劑(例如檸檬酸咖啡因、莫達非尼、尼古丁 Polacrilex)、一通道阻滯劑(例如加巴噴丁、拉莫三嗪)、一凝血藥(例如抗血纖維蛋白溶素、維生素 K)、一皮膚用藥(例如礦物油、水楊酸)、一胃腸道藥物(例如膽鹼、氟哌啶醇、蘿拉西泮、奧

氮平、奧美拉唑、TNFR-Fc 融合蛋白)、一催眠和/或鎮靜劑(例如唑吡坦)、一降血糖藥(例如胰島素、Asp(B28)-、羅格列酮)、一微量營養素(例如 α -生育酚、抗壞血酸、輔酶 Q10、酮、葉酸、羥鈷胺、肌醇、鐵、煙酸、煙醯胺、煙酸、吡哆素、硒、硫辛酸、乙酸生育酚、生育酚、維生素 B12、維生素 B6、維生素 E、維生素 K)、一神經保護劑(例如石杉城甲、莫達非尼、奈非西坦、雷沙吉蘭、利伐斯的明、(3-胺基丙基)(正丁基)次膦酸)一益智藥(例如多奈哌齊、奈非西坦)、一抗血小板聚集藥(例如白藜蘆醇)、一精神藥物(例如阿立呱唑、安非他酮、西酞普蘭、度洛西汀、加巴噴丁、氟哌啶醇、氟哌啶醇癸酸鹽、鋰、碳酸鋰、蘿拉西泮、咪達唑侖、奈非西坦、奧氮平、帕羅西汀、奮乃靜、喹硫平、利呱利酮、舍曲林、曲唑酮、色氨酸、丙戊酸、文拉法辛)、一生殖控制劑(例如雌二醇 17 β -環戊丙酸鹽、雌二醇 3-苯甲酸鹽、戊酸雌二醇、吲哚美辛、亮丙立德、甲羥孕酮、甲羥孕酮 17-乙酸鹽、米非司酮)、一呼吸系統藥物(例如乙醯半胱氨酸、右美沙芬、愈創甘油醚、萘甲唑林、氧甲唑啉、苯腎上腺素、苯丙醇胺)、或一血管收縮藥(例如萘甲唑林、氧甲唑啉、苯腎上腺素、苯丙醇胺)。

在一優選的實施方式中，當該疾病係阿爾茨海默病時給予上述的其他的治療劑。

【實施方式】

實例

藉由以下提出的實例，對本發明進行進一步說明。該等例子的用途僅係用於說明而絕非限制本發明的範圍和意義或任何例證術語。同樣地，本發明不限於在此所述的任何特定的優選實施方式。的確，經過閱讀本說明書，本發明的多種改變和變更對熟習該項技術者應是清楚的。因此本發明僅僅由所附的申請專利範圍的術語連同申請專利範圍所賦予權利的等效物的全部範圍限制。

實例 1：抑制常數的確定

對於本發明的新穎化合物的 **GCase** 的結合親和性（在此藉由 K_i 結合常數所定義）係使用酶抑制測定經驗地確定的。簡要地，所使用的酶抑制測定監測了一測試化合物以一依賴濃度的方式結合並且阻止一螢光底物的水解的能力。確切地，使用 4-甲基傘形酮基- β -D-吡喃葡萄糖苷（4-MU- β -D-Glc）螢光底物在不存在或存在不同量的各種測試化合物下測定了重組人 **GCase**（**rhGCase**；**Cerezyme®**, **Genzyme Corp.**）的酶活性。藉由將所有測試樣品與無抑制對照樣品（無化合物；對應於 100% 酶活性）進行比較以測定在存在測試化合物下的剩餘酶活性，將得到的數據進行分析。隨後將歸一化的剩餘活性數據（在 y 軸上）相對於測試化合物的濃度（在 x 軸上）作圖以推斷導致酶活性 50% 抑制的測試化合物的濃度（定義為 IC_{50} ）。然後將對於各種測試化合物的 IC_{50} 值帶入 **Cheng-Prusoff** 方程

(以下詳細說明)以得到精確反映測試化合物的對於 GCase 的結合親和性的絕對抑制常數 K_i 。在 pH 7.0 (內質網 pH) 和 pH 5.2 (溶酶體 pH) 兩者下進行了酶抑制測定以獲得在內質網和溶酶體中化合物對 GCase 的結合親和性的深入理解 (即效能)。

體外測定

在緩衝液 “M” (其組成爲: 50 mM 磷酸鈉緩衝液與 0.25% 牛磺膽酸鈉, 在 pH 7.0 和 pH 5.2 下) 中製備了不同濃度的測試化合物。將酶 (Cerezyme®, 一重組形式的人酶 β -葡萄糖腦苷脂酶) 在相同的緩衝液 “M” 中在 pH 7.0 和 pH 5.2 下稀釋。底物溶液的組成爲在具有 0.15% 曲通 X-100 的緩衝液 “M” 中的 3 mM 4-甲基傘形酮 β -D-吡喃葡萄糖苷 (在兩者的 pH 下)。將 5 微升的稀釋的酶加入到 15 μ l 的不同抑制劑濃度或單獨緩衝液 “M” 中並且在 37°C 下與 50 μ l 底物製劑孵育 1 小時以評定在 pH 7.0 和 pH 5.2 下的 β -糖苷酶活性。藉由加入等體積的 0.4 M 甘氨酸 (pH 10.6) 使反應停止。使用 355 nm 激發和 460 nm 發射, 在一微孔板檢測儀上以 1 秒/孔測量螢光。使用在沒有加入酶或沒有加入抑制劑下的孵育以分別定義無酶活性以及最大活性, 並且對於一給定的測定進行歸一化 % 抑制。對於參比化合物 IFG-酒石酸鹽和一些測試化合物的此類體外抑制測定的結果總結在以下表 2A 中

表 2A:抑制常數的體外測定					
化合物 #	化合物名稱	IC ₅₀ (μM) pH 5.2	K _i (μM) pH 5.2	IC ₅₀ (μM) pH 7.0	K _i (μM) pH 7.0
6	(3R,4R,5S)-5-(二氟甲基)- 哌啶-3,4-二醇	0.0259 ± 0.0014	0.0136 ± 0.0008	0.0058 ± 0.00023	0.00306 ± 0.00012
13	(3R,4R,5S)-5-(1-氟乙基)- 哌啶-3,4-二醇*	0.0946 ± 0.0028	0.0498 ± 0.0015	0.0171 ± 0.0008	0.009 ± 0.0004
9	(3R,4R,5R)-5-(1-羥乙基)- 哌啶-3,4-二醇*	0.107 ± 0.0041	0.044 ± 0.0017	0.020 ± 0.0008	0.010 ± 0.0004
10	(3R,4R,5R)-5-(1-羥乙基)- 哌啶-3,4-二醇*	0.343 ± 0.021	0.142 ± 0.0088	0.066 ± 0.0041	0.035 ± 0.0021
14	(3R,4R,5S)-5-(1-氟乙基)- 哌啶-3,4-二醇*	0.038 ± 0.0016	0.016 ± 0.0007	0.007 ± 0.0003	0.004 ± 0.0001
無	(3R,4R,5S)-5-((R)-1- 氟丙 基)-哌啶-3,4-二醇鹽酸鹽	0.291 ± 0.006	0.121 ± 0.0026	0.060 ± 0.0029	0.031 ± 0.0015
無	(3R,4R,5S)-5- 苄基-哌啶- 3,4-二醇	0.659 ± 0.028	0.273 ± 0.012	0.127 ± 0.01	0.067 ± 0.005
無	(3R,4R,5R)-5-((S)- 羥基 (苯基)甲基)-哌啶-3,4-二 醇	3.29 ± 0.25	1.36 ± 0.10	0.017 ± 0.0035	0.0089 ± 0.0018
無	(3R,4R,5S)-5-(2- 羥基 丙 烷-2-基)哌啶-3,4-二醇	0.234 ± 0.0037	0.097 ± 0.0015	0.029 ± 0.0013	0.015 ± 0.0007
無	IFG-酒石酸鹽	0.049 ± 0.0029	0.026 ± 0.0015	0.0074 ± 0.00007	0.0039 ± 0.000037
注釋: * 立體異構體 A 和/或 B					

原 位 測 定

使用成纖維細胞（從一正常受試者建立）在原位測定了本發明的新穎化合物對溶酶體 GCase 活性的效果。將種在 48 孔板上的細胞與指示濃度的化合物孵育 16-24 小時

。對於劑量反應測定，將細胞與原位底物 5-（五氟苯甲醯胺基）螢光素二- β -D-吡喃葡萄糖苷（PFBFD β Glu）孵育 1 小時並且隨後溶解以測定在化合物存在下底物水解的程度。該測定使用 12 個濃度的範圍，包括 5 個數量級，中心在 IC₅₀ 上。確切地，使用了以下濃度範圍：（3R,4R,5S）-5-（二氟甲基）哌啶-3,4-二醇、（3R,4R,5S）-5-（1-氟乙基）哌啶-3,4-二醇、（3R,4R,5R）-5-（1-羥乙基）-哌啶-3,4-二醇、（3R,4R,5S）-5-（（R）-1-氟丙基）哌啶-3,4-二醇鹽酸鹽、以及（3R,4R,5S）-5-苄基哌啶-3,4-二醇： 1.0×10^{-3} 至 3.0×10^{-9} M；（3R,4R,5R）-5-（1-羥乙基）-哌啶-3,4-二醇： 1.0×10^{-4} 至 3.0×10^{-10} M；以及（3R,4R,5S）-5-（1-氟乙基）哌啶-3,4-二醇： 1.0×10^{-3} 至 $3. \times 10^{-11}$ M；其中化合物從在特定範圍內的最高濃度被連續稀釋 1：3。抑制測定為存在化合物下的活性與不存在化合物下的活性之比。對於清除測定，將細胞用化合物在等於 IC₉₀ 的濃度下處理 16-24 小時。將細胞徹底洗滌並且在不含藥物的介質中孵育以允許淨化合物從細胞流出。然後以 2 小時的間隔，經過總共 8 小時的時間，測定細胞的溶酶體 GCase 活性，隨後去除化合物。將隨著時間的活性增加與一單指數函數擬合以測定化合物的清除時間。對於參比化合物 IFG-酒石酸鹽和一些測試化合物的該等原位抑制測定的結果總結在以下表 2B 中。

表 2B：抑制常數的原位測定					
化合物 #	化合物名稱	原位 IC ₅₀ (μM)	原位清除 (小時)	EC ₅₀ (μM)	E _{max} (%)
6	(3R,4R,5S)-5-(二氟甲基)-哌啶-3,4-二醇	0.408 ± 0.046	2.1 ± 0.30	0.018 ± 0.008	105.6 ± 8.7
13	(3R,4R,5S)-5-(1-氟乙基)-哌啶-3,4-二醇*	0.650 ± 0.172	2.7 ± 0.12	0.044 ± 0.005	92.8 ± 6.6
9	(3R,4R,5R)-5-(1-羥乙基)-哌啶-3,4-二醇*	0.518 ± 0.022	10.5 ± 1.75	0.49 ± 0.06	83.7 ± 2.9
10	(3R,4R,5R)-5-(1-羥乙基)-哌啶-3,4-二醇*	0.798 ± 0.043	12 ± 1.65	1.06 ± 0.12	99.3 ± 4.9
14	(3R,4R,5S)-5-(1-氟乙基)-哌啶-3,4-二醇*	0.061 ± 0.019	3.7 ± 0.63	0.026 ± 0.003	89.7 ± 3.5
無	(3R,4R,5S)-5-((R)-1-氟丙基)-哌啶-3,4-二 醇鹽酸鹽	0.972 ± 0.201	ND	0.086 ± 0.002	84.0 ± 4.1
無	(3R,4R,5S)-5-苄基- 哌啶-3,4-二醇	1.299 ± 0.323	1.2 ± 0.13	0.18 ± 0.01	98.0 ± 4.5
無	(3R,4R,5R)-5-((S)-羥 基(苯基)甲基)-哌啶- 3,4-二醇	ND	ND	4.99 ± 0.86	72.1 ± 3.5
無	(3R,4R,5S)-5-(2-羥基 丙烷-2-基)哌啶-3,4- 二醇	ND	ND	0.791 ± 0.162	109.3 ± 3.6
無	IFG-酒石酸鹽	0.271 ± 0.012	8.2 ± 0.04	0.31 ± 0.11	105.5 ± 12.8
注釋： * 立體異構體 A 和／或 B Cheng-Prusoff 方程 $K_i = IC_{50} / (1 + [S]/K_m)$ 其中[S] = 底物濃度；使用 2.5 mM 4-MU-β-D-Glc K _m = 米氏常數，定義了底物親和性；對於 4-MU-β-D-Glc 係 1.8 ± 0.6 mM (Liou 等 人., (2006) <i>J Biol. Chem.</i> 281 (7), 4242-53)					

當與參比化合物 IFG-酒石酸鹽相比較時，以下是值得注意的：（i）發現測試化合物（3R,4R,5S）-5-（二氟甲基）哌啶-3,4-二醇、（3R,4R,5S）-5-（1-氟乙基）哌

啖-3,4-二 醇、(3R,4R,5R)-5-(1- 羥 乙 基)-啖-3,4-二 醇、(3R,4R,5S)-5-((R)-1- 氟 丙 基)啖-3,4-二 醇鹽 酸 鹽、以及(3R,4R,5S)-5- 苺 基啖-3,4-二 醇引起一 濃 度 依 賴 的 GCase 活 性 增 加 並 且 在 更 低 的 濃 度 下 增 加 的 酶 活 性 達 到 與 參 比 化 合 物 IFG-酒 石 酸 鹽 同 樣 最 大 的 水 平；

(ii) 測 試 化 合 物 (3R,4R,5S)-5-(二 氟 甲 基)啖-3,4-二 醇、(3R,4R,5S)-5-(1- 氟 乙 基)啖-3,4-二 醇、以 及 (3R,4R,5S)-5- 苺 基啖-3,4-二 醇比參比化合物 IFG-酒 石 酸 鹽 相 當 更 快 地 從 溶 酶 體 分 隔 區 洗 出 (原 位 清 除)；

以 及 (iii)，測 試 化 合 物 (3R,4R,5S)-5-(二 氟 甲 基)啖-3,4-二 醇、(3R,4R,5S)-5-(1- 氟 乙 基)啖-3,4-二 醇、(3R,4R,5R)-5-(1- 羥 乙 基)-啖-3,4-二 醇、(3R,4R,5R)-5-(1- 羥 乙 基)-啖-3,4-二 醇、(3R,4R,5S)-5-((R)-1- 氟 丙 基)啖-3,4-二 醇鹽 酸 鹽、以 及 (3R,4R,5S)-5- 苺 基啖-3,4-二 醇抑 制 了 GCase 活 性。

實 例 2：血 腦 屏 障 穿 透

在 對 小 鼠 口 服 給 藥 之 後，測 定 了 參 比 化 合 物 IFG-酒 石 酸 鹽 以 及 一 些 本 發 明 化 合 物 (即，(3R,4R,5S)-5-(二 氟 甲 基)啖-3,4-二 醇、(3R,4R,5S)-5-(1- 氟 乙 基)啖-3,4-二 醇、(3R,4R,5R)-5-(1- 羥 乙 基)-啖-3,4-二 醇、(3R,4R,5S)-5-((R)-1- 氟 丙 基)啖-3,4-二 醇鹽 酸 鹽、以 及 (3R,4R,5S)-5- 苺 基啖-3,4-二 醇) 的 血 腦 屏 障 (BBB) 穿 透。為 此 目 的，藉 由 強 飼 法 向 8 周

齡的野生型雄性小鼠（C57BL/6）給予一單一 30 mg/kg（游離域當量）口服劑量的參比或測試化合物（n = 3 小鼠每時間點）。在水中製備了給藥溶液。在給藥後，在以下時間點：給藥後 0、0.5、1、以及 4 小時，用 CO₂ 使小鼠安樂死。在安樂死之後，從下腔靜脈將全血收集到鋰肝素管（lithium heparin tube）中。類似地，從各小鼠收集腦。藉由在 4°C 在 2,700 x g 下旋轉全血 10 分鐘得到血漿，隨後在乾冰上貯存。將全部的腦在冷 PBS 中洗滌以去除污染的血液、吸乾、在乾冰上閃凍、並且最後在 -80°C 下保存，直到進行分析。爲了製備腦樣品用於分析，將 50-100 mg 組織（以 400 µl 水/mg 組織）勻漿化。然後藉由離心使樣品澄清。然後，將 25 µl 的腦勻漿上清液或 25 µl 的血漿與 25 µl 的乙腈:水（95/5）合併。向其中補充 25 µl 的乙腈以及 50 µL 的內標物（在（70 : 30）乙腈:甲醇中的 0.5% 甲酸中的 100 ng/mL IFG-酒石酸鹽 13C2-15N）。再一次藉由離心使樣品澄清，並且將 75 µl 上清液與 75 µl 乙腈合併。然後藉由 LC-MS/MS 於 PPD Inc.（3230 Deming Way, Middleton, WI 53562）分析樣品的化合物水平。簡要地，使用一 Thermo Betasil, Silica-100, 50 x 3mm, 5 µ柱，用組成爲 5 mM 甲酸銨與 0.05% 甲酸在（A）95:5 乙腈：水或（B）70 : 20 : 10 甲醇:水:乙腈中的流動相的混合物將該柱平衡。注入 20 µl 與 30 µl 之間的樣品用於分析。爲了計算藥物濃度，使用相應化合物的分子量並且假定 1 g 組織相當於 1 mL 體積，將對於血漿（

ng/mL) 和 腦 (ng/g) 的 原 始 數 據 轉 化 成 nM 。 在 GraphPad Prism 版本 4.02 中 以 濃 度 作 為 時 間 的 函 數 進 行 繪 圖 。

在 給 予 一 個 單 一 30 mg/kg (游 離 域 當 量) 口 服 劑 量 的 參 比 化 合 物 (例 如 IFG-酒 石 酸 鹽) 或 測 試 化 合 物 (即 , (3R,4R,5S) -5- (二 氟 甲 基) 哌 啶 -3,4-二 醇 、 (3R,4R,5S) -5- (1-氟 乙 基) 哌 啶 -3,4-二 醇 、 (3R,4R,5R) -5- (1-羥 乙 基) -哌 啶 -3,4-二 醇 、 (3R,4R,5S) -5- ((R) -1-氟 丙 基) 哌 啶 -3,4-二 醇 鹽 酸 鹽 、 或 (3R,4R,5S) -5-苳 基 哌 啶 -3,4-二 醇) 的 小 鼠 中 檢 測 到 的 血 漿 水 平 和 腦 水 平 反 映 出 (3R,4R,5S) -5- (二 氟 甲 基) 哌 啶 -3,4-二 醇 、 (3R,4R,5S) -5- (1-氟 乙 基) 哌 啶 -3,4-二 醇 、 (3R,4R,5S) -5- ((R) -1-氟 丙 基) 哌 啶 -3,4-二 醇 鹽 酸 鹽 、 以 及 (3R,4R,5S) -5-苳 基 哌 啶 -3,4-二 醇 相 對 於 IFG-酒 石 酸 鹽 更 容 易 穿 過 血 腦 屏 障 。 此 外 , 在 腦 中 檢 測 到 的 (3R,4R,5S) -5- (二 氟 甲 基) 哌 啶 -3,4-二 醇 、 (3R,4R,5S) -5- (1-氟 乙 基) 哌 啶 -3,4-二 醇 、 (3R,4R,5S) -5- ((R) -1-氟 丙 基) 哌 啶 -3,4-二 醇 鹽 酸 鹽 、 以 及 (3R,4R,5S) -5-苳 基 哌 啶 -3,4-二 醇 水 平 比 給 予 IFG-酒 石 酸 鹽 後 的 實 測 水 平 高 。

實 例 3 : GCase 增 加

評 定 了 口 服 給 予 的 測 試 化 合 物 ((3R,4R,5S) -5- (二 氟 甲 基) 哌 啶 -3,4-二 醇 、 (3R,4R,5S) -5- (1-氟 乙 基

) 哌啶-3,4-二醇、(3R,4R,5S)-5-((R)-1-氟丙基)哌啶-3,4-二醇鹽酸鹽、或(3R,4R,5S)-5-苄基哌啶-3,4-二醇)在小鼠中提高 GCase 水平的能力。為此目的，向 8 周齡的野生型雄性小鼠 (C57BL/6) 給予一個單一口服 (強飼法) 劑量的一本發明的化合物 (即，(3R,4R,5S)-5-(二氟甲基)哌啶-3,4-二醇、(3R,4R,5S)-5-(1-氟乙基)哌啶-3,4-二醇、(3R,4R,5S)-5-((R)-1-氟丙基)哌啶-3,4-二醇鹽酸鹽、或 (3R,4R,5S)-5-苄基哌啶-3,4-二醇)。對於各化合物所給予的劑量細節提供於表 3A 和 3B 中。在水中製備了給藥溶液。化合物經 2 周給予如下：第一周，週一至週五 (給藥)，週六至周日 (不給藥)，第二周，週一至週四 (給藥)；週五屍體剖檢。因此，對於每個小鼠，總共給予 9 個劑量 (每天新鮮製備給藥溶液)，在最後一次給藥與屍體剖檢之間清除 (washout) 24 小時。

在完成給藥後，用 CO₂ 使小鼠安樂死，然後將全血從下腔靜脈提取到鋰肝素管中。藉由在 2700 g 在 4°C 下旋轉血液 10 分鐘收集血漿。移出肝、脾、肺、以及腦組織，在冷 PBS 中洗滌、吸乾、在乾冰上閃凍，並且在 -80°C 下貯存，直到進行分析。藉由將大約 50 mg 組織在 500 µL McIlvane (MI) 緩衝液 (100 mM 檸檬酸鈉、200 mM 磷酸氫二鈉、0.25% 牛磺膽酸鈉、以及 0.1% 曲通 X-100, pH 5.2) 中在 pH 5.2 下在冰上用一微勻漿器勻漿化處理 3-5 秒鐘，測定 GCase 水平。然後在室溫下，在沒有或有 2.5

mM 牛彌菜醇-B-環氧化物 (CBE) 下，將勻漿孵育 30 分鐘。最後，加入 3.7 mM 4-甲基傘形酮基- β -葡萄糖苷 (4-MUG) 底物並且在 37°C 下孵育 60 分鐘。藉由加入 0.4 M 甘氨酸 (pH 10.6) 使反應停止。使用 355 nm 激發和 460 nm 發射，在一微孔板檢測儀上以 1 秒/孔測量螢光。根據生產廠家的說明書，在使用 MicroBCA 試劑盒測定了溶解產物中的總蛋白。平行進行範圍從 1.0 nM 至 50 μ M 的一個 4-甲基傘形酮 (4-MU) 標準曲線用於將原始螢光數據轉化成絕對 GCase 活性 (在存在或不存在 CBE 下) 並且表達為納莫耳的 4-MU 釋放每毫克蛋白每小時 (nmol/mg 蛋白/小時)。使用 Microsoft Excel (Redmond, WA) 和 GraphPad Prism 版本 4.02 計算了 GCase 水平和蛋白水平。

表 3A 和 3B 總結了如上所描述的對於所檢查的各化合物在小鼠中給予的劑量，連同分別在腦和脾中 GCase 增加的結果的水平、在組織中的化合物濃度、在 GCase 測定中的化合物濃度以及抑制常數 (K_i)。

表 3A：在腦中的 GCase 增加					
化合物名稱	劑量 (mg/kg)FBE	GCase 增 加 (倍數)	在組織中的 化合物濃度 2.2 nmol/kg	在 GCase 測 定中的化 合物濃度(μM)	Ki pH 5.2 (uM)
(3R,4R,5S)-5-(二氟甲 基)-哌啶-3,4-二醇	10	2.1	55	0.0002	0.0136 ± 0.0008
(3R,4R,5S)-5-(二氟甲 基)-哌啶-3,4-二醇	100	2.6	301	0.0010	
(3R,4R,5S)-5-(1- 氟 乙 基)-哌啶-3,4-二醇*	10	1.5	50	0.0002	0.0498 ± 0.0015
(3R,4R,5S)-5-(1- 氟 乙 基)-哌啶-3,4-二醇*	100	2.4	415	0.0014	
(3R,4R,5R)-5-(1- 羥 乙 基)-哌啶-3,4-二醇*	ND	ND	ND	ND	0.044 ± 0.0017
(3R,4R,5R)-5-(1- 羥 乙 基)-哌啶-3,4-二醇*	ND	ND	ND	ND	0.142 ± 0.0088
(3R,4R,5S)-5-(1- 氟 乙 基)-哌啶-3,4-二醇*	10	1.5	BLQ (1)	BLQ	0.016 ± 0.0007
(3R,4R,5S)-5-(1- 氟 乙 基)-哌啶-3,4-二醇*	100	2.2	41	0.0001	
(3R,4R,5S)-5-((R)-1- 氟丙基)-哌啶-3,4-二 醇鹽酸鹽	10	0.9	BLQ (2)	BLQ	0.121 ± 0.0026
(3R,4R,5S)-5-((R)-1- 氟丙基)-哌啶-3,4-二 醇鹽酸鹽	100	1.1	38	0.0001	
(3R,4R,5S)-5-苄基-哌 啶-3,4-二醇	10	1.2	ND	ND	0.273 ± 0.012
(3R,4R,5S)-5-苄基-哌 啶-3,4-二醇	100	1.4	ND	ND	
(3R,4R,5R)-5-((S)- 羥 基(苯基)甲基)-哌啶- 3,4-二醇	ND	ND	ND	ND	1.36 ± 0.10
(3R,4R,5S)-5-(2- 羥 基 丙烷-2-基)哌啶-3,4- 二醇	ND	ND	ND	ND	0.097 ± 0.0015
注釋： * 立體異構體 A 和／或 B (1) BLQ < 7.4 nmol/kg; (2) BLQ < 2.2 nmol/kg ND：未測定					

表 3B：在脾臟中的 GCase 增加

化合物名稱	劑量 (mg/kg)FBE	GCase 增加 (倍數)	在組織中的 化合物濃度	在 GCase 測定中的化 合物濃度	Ki pH 5.2 (uM)
(3R,4R,5S)-5-(二氟甲 基)-哌啶-3,4-二醇	10	1.9	100	0.0003	0.0136 ± 0.0008
(3R,4R,5S)-5-(二氟甲 基)-哌啶-3,4-二醇	100	2.4	435	0.0015	
(3R,4R,5S)-5-(1- 氟 乙 基)-哌啶-3,4-二醇*	10	1.0	BLQ (1)	BLQ	0.0498 ± 0.0015
(3R,4R,5S)-5-(1- 氟 乙 基)-哌啶-3,4-二醇*	100	1.5	948	0.0032	
(3R,4R,5R)-5-(1- 羥 乙 基)-哌啶-3,4-二醇*	ND	ND	ND	ND	0.044 ± 0.0017
(3R,4R,5R)-5-(1- 羥 乙 基)-哌啶-3,4-二醇*	ND	ND	ND	ND	0.142 ± 0.0088
(3R,4R,5S)-5-(1- 氟 乙 基)-哌啶-3,4-二醇*	10	1.6	BLQ (2)	BLQ	0.016 ± 0.0007
(3R,4R,5S)-5-(1- 氟 乙 基)-哌啶-3,4-二醇*	100	2.3	99	0.0003	
(3R,4R,5S)-5-((R)-1- 氟 丙基)-哌啶-3,4-二醇鹽 酸鹽	10	0.7	21	0.0001	0.121 ± 0.0026
(3R,4R,5S)-5-((R)-1- 氟 丙基)-哌啶-3,4-二醇鹽 酸鹽	100	0.7	60	0.0002	
(3R,4R,5S)-5- 苄 基-哌 啶-3,4-二醇	10	1.0	ND	ND	0.273 ± 0.012
(3R,4R,5S)-5- 苄 基-哌 啶-3,4-二醇	100	1.2	ND	ND	
(3R,4R,5R)-5-((S)- 羥 基(苯基)甲基)-哌啶- 3,4-二醇	ND	ND	ND	ND	1.36 ± 0.10
(3R,4R,5S)-5-(2- 羥 基 丙烷-2-基)哌啶-3,4-二 醇	ND	ND	ND	ND	0.097 ± 0.0015
注釋： * 立體異構體 A 和／或 B (1) BLQ < 6.8 nmol/kg; (2) BLQ < 7.9 nmol/kg ND：未測定					

如在表 3A 和 3B 中所反映出的，給予 (3R,4R,5S) - 5- (二氟甲基) 哌啶 -3,4-二醇、(3R,4R,5S) -5- (1-氟乙基) 哌啶 -3,4-二醇、或 (3R,4R,5S) -5-苄基哌啶 -3,4-二醇的小鼠在腦和脾臟中證明了顯著的 GCase 增加。

實例 4：大鼠藥物代謝動力學

在大鼠中得到了藥物代謝動力學 (PK) 數據以評定測試化合物的生物利用率。具體地講，計算以下 PK 參數：藉由濃度/時間曲線下的面積 (AUC) 測定的生物利用率、可供使用的劑量分數 (%F；以下進一步定義)、清除率 (CL)、分佈體積 (Vd)、以及半衰期 ($t_{1/2}$)。為此目的，給予 8 周齡的斯普拉-道來 (Sprague-Dawley) 雄性大鼠或者一個單一靜脈內 (IV) 劑量 (等於 3 mg/kg 游離碱) 或單一的增加的口服 (強飼法) 劑量的測試化合物 (等於 10、30、以及 100 mg/kg 游離碱)。每個給藥組，使用 3 只大鼠。經過一個 24 小時的時間收集血液。在靜脈內給藥後的血液收集的時間點係：0、2.5、5、10、15、30、45 分鐘，1、2、4、8、12、以及 24 小時；在口服給藥後的血液收集的時間點係：0、5、15、30、45 分鐘，1、2、3、4、8、12、以及 24 小時。藉由 LC-MS/MS 在 PPD 分析了血漿樣品的化合物水平。藉由非隔室分析以 Win-nonLin 分析了原始數據以計算 V_D 、% F、CL、以及 $t_{1/2}$ 。

對於基於上述研究的 (3R,4R,5S) -5- (二氟甲基)

哌啶-3,4-二醇、(3R,4R,5S)-5-(1-氟乙基)哌啶-3,4-二醇、以及(3R,4R,5S)-5-苄基哌啶-3,4-二醇的不同的藥物代謝動力學參數詳細描述於以下表 4A-D 中。

表4A：對於(3R,4R,5S)-5-(二氟甲基)哌啶-3,4-二醇-HCl的大鼠PK								
劑量 (mg/kg)								
鹽	游離碱	途徑	AUC _{last} (hr*ng/ml)	%F	t _{1/2} (h)	C _{max} (ng/mL)	CL (mL/hr/kg)	V _d (mL/kg)
3.65	3	IV	AUC _{0-12 hr} 2044 ± 294	N/A	1.1 ± 0.05	2323 ± 348	1555 ± 218	2612 ± 269
12.18	10	PO	AUC _{0-12hr} 6714 ± 524	106 ± 8.6	2.58 ± 0.78	3363 ± 219	N/A	N/A
36.54	30	PO	AUC _{0-24hr} 21685 ± 1515	101 ± 6.9	2.75 ± 0.36	10037 ± 865	N/A	N/A
121.81	100	PO	AUC _{0-24hr} 79389 ± 8570	121 ± 12.9	2.41 ± 0.16	33200 ± 4990	N/A	N/A
注釋： 非隔室分析平均值 (N = 3只大鼠) BLD 低於檢出限 (< 0.5ng/mL) BLQ 低於定量限 %F = $\frac{AUC\ PO \times 100}{AUC\ IV}$ 歸一化的劑量 AUC_{last} = 在濃度/時間曲線下至最後一個數據點的面積								

表4B：對於(3R,4R,5S)-5-(1-氟乙基)哌啶-3,4-二醇-HCl*的大鼠PK								
劑量 (mg/kg)								
鹽	游離域	途徑	AUC _{last} (hr*ng/ml)	%F	t _{1/2} (h)	C _{max} (ng/mL)	CL (mL/hr/kg)	V _D (mL/kg)
3.67	3	IV	AUC _{0-24hr} 1421 ± 188.1	N/A	2.6 ± 0.64	2328 ± 373	2708 ± 410	9774 ± 1551
12.23	10	PO	AUC _{0-24hr} 7097 ± 606	148 ± 12.5	2.8 ± 0.50	2680 ± 167	N/A	N/A
36.70	30	PO	AUC _{0-24hr} 21664 ± 1708	155 ± 12.2	2.7 ± 0.12	6917 ± 451	N/A	N/A
122.34	100	PO	AUC _{0-24hr} 59481 ± 1005	142 ± 2.5	2.5 ± 0.19	19433 ± 3031	N/A	N/A
注釋： * 立體異構體A和/或B								

表4C：對於(3R,4R,5S)-5-(1-氟乙基)哌啶-3,4-二醇-HCl*的大鼠PK								
劑量 (mg/kg)								
鹽	游離域	途徑	AUC _{last} (hr*ng/ml)	%F	t _{1/2} (h)	C _{max} (ng/mL)	CL (mL/hr/kg)	V _D (mL/kg)
3.67	3	IV	AUC _{0-24hr} 1370 ± 109	N/A	2.06 ± 0.47	2427 ± 192	2188 ± 173	6304 ± 927
12.23	10	PO	AUC _{0-24hr} 4251 ± 88	98 ± 1.85	3.0 ± 0.22	1127 ± 60	N/A	N/A
36.70	30	PO	AUC _{0-24hr} 14229 ± 127	104 ± 0.88	2.6 ± 0.16	4680 ± 369	N/A	N/A
122.34	100	PO	AUC _{0-24hr} 50946 ± 713	104 ± 1.5	2.4 ± 0.16	15733 ± 622	N/A	N/A
注釋： * 立體異構體A和/或B								

表4D：對於(3R,4R,5S)-5-苄基哌啶-3,4-二醇-HCl的大鼠PK								
劑量 (mg/kg)								
鹽	游離域	途徑	AUC _{last} (hr*ng/ml)	%F	t _{1/2} (h)	C _{max} (ng/mL)	CL (mL/hr/kg)	V _D (mL/kg)
3.53	3	IV	AUC _{0-12hr} 592 ± 60.9	N/A	1.7 ± 1.5	969 ± 104	5145 ± 532	12570 ± 1792
11.76	10	PO	AUC _{0-24hr} 1200 ± 46.4	61.7 ± 2.4	3.86 ± 0.6	641 ± 48.7	N/A	N/A
35.28	30	PO	AUC _{0-24hr} 3690 ± 71.5	62.3 ± 1.2	3.8 ± 0.19	1703 ± 133	N/A	N/A
117.59	100	PO	AUC _{0-24hr} 13519 ± 2177	68.3 ± 10.8	2.9 ± 0.11	7140 ± 1357	N/A	N/A

如在表 4A-D 中所反映出的，(3R,4R,5S)-5-(二氟

甲基) 哌啶-3,4-二醇、(3R,4R,5S)-5-(1-氟乙基) 哌啶-3,4-二醇、以及(3R,4R,5S)-5-苄基哌啶-3,4-二醇對於藥物研製具有有利的藥物代謝動力學曲線。具體地講，(3R,4R,5S)-5-(二氟甲基) 哌啶-3,4-二醇、(3R,4R,5S)-5-(1-氟乙基) 哌啶-3,4-二醇、以及(3R,4R,5S)-5-苄基哌啶-3,4-二醇顯示出優異的口服生物利用率(大約 50%-100%)以及劑量比例性、1.0 至 4.0 小時的半壽期、以及暗示了一足夠的穿透進入外周組織的分佈體積。

I642434

公告本

862690

發明專利說明書

(本申請書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：099134782

※申請日：099 年 10 月 12 日

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文／英文)

用於預防和／或治療中樞神經系統之變性疾病的新穎組合物

Novel compositions for preventing and/or treating degenerative disorders of the
central nervous system

二、中文發明摘要：

本發明提供了新穎的化合物連同組合物以及使用它們用於預防和／或治療中樞神經系統變性疾病方法。具體地講，本發明提供了用於預防和／或治療帕金森病之用途。

A61k 31/435 (2006.01)

C07D 211/40 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

三、英文發明摘要：

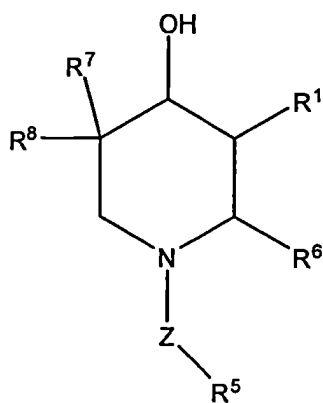
The present invention provides novel compounds as well as compositions and methods using the same for preventing and/or treating degenerative disorders of the central nervous system. In particular, the present invention provides methods for preventing and/or treating Parkinson's disease.

四、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：無

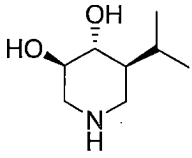
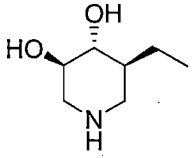
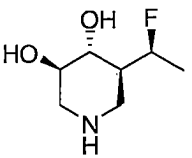
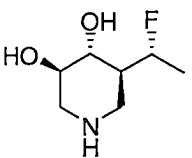
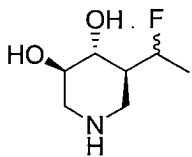
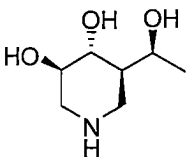
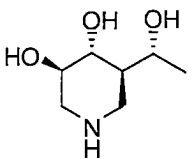
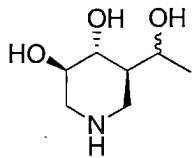
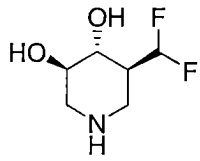
(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：無

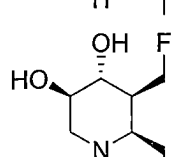
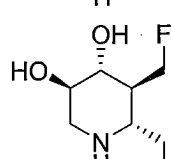
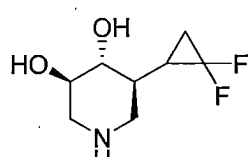
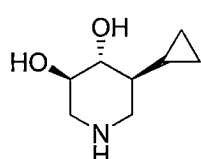
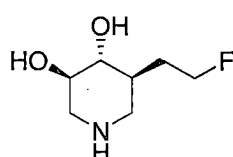
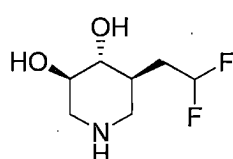
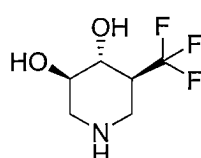
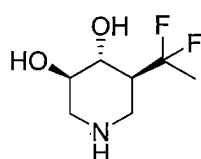
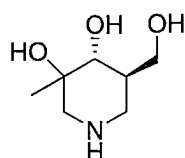
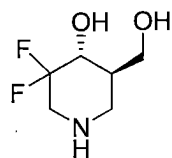
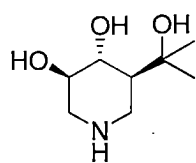
五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：式 I

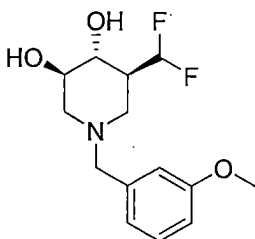
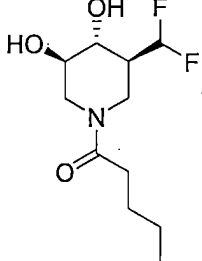
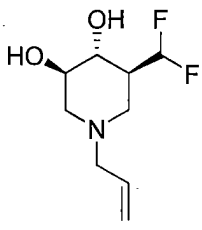
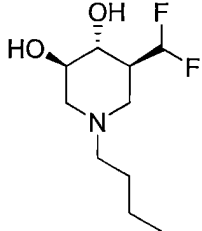
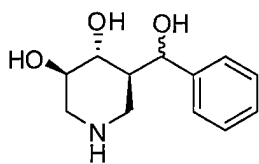
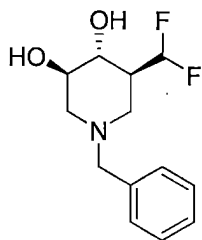
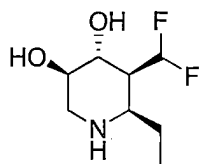
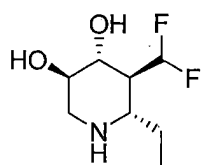


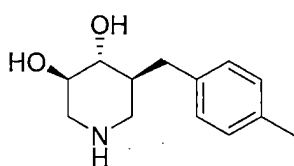
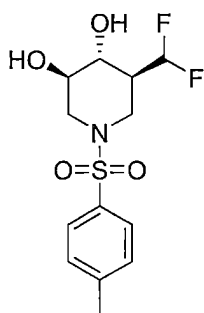
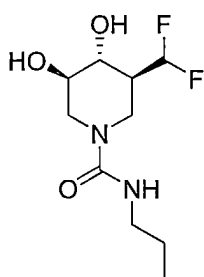
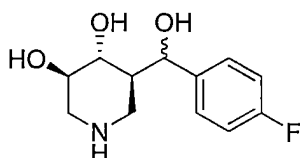
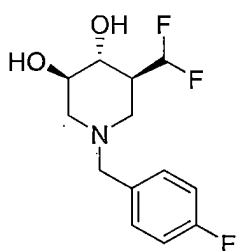
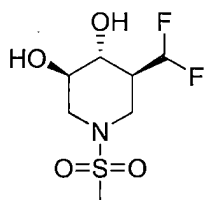
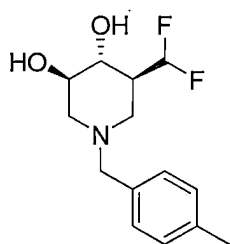
七、申請專利範圍：

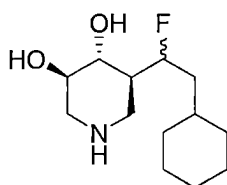
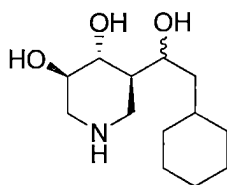
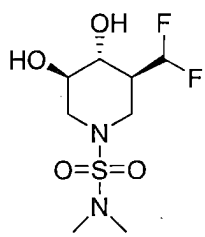
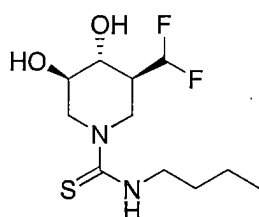
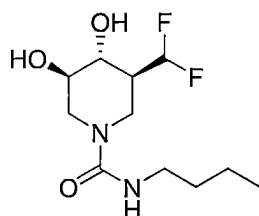
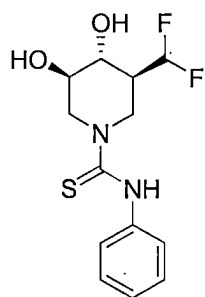
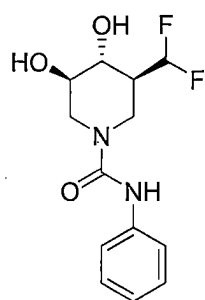
1. 一種化合物，其選自：

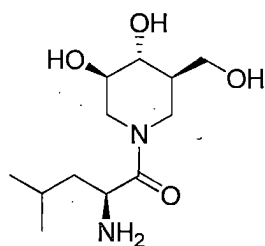
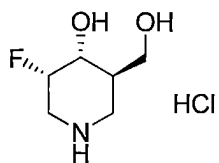
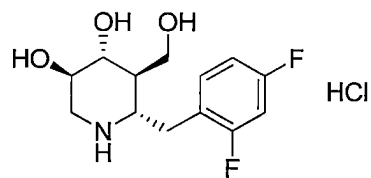
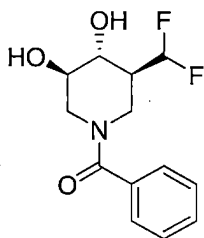
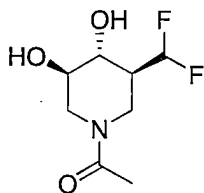
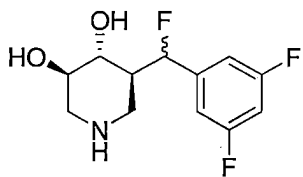
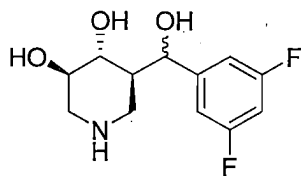
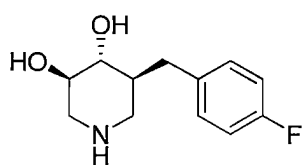


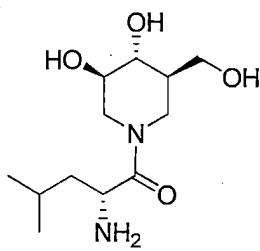




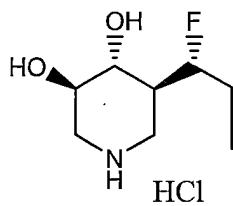






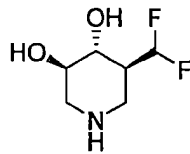


或



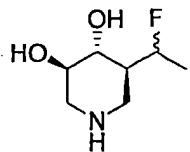
或彼之藥學上可接受的鹽。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其係：



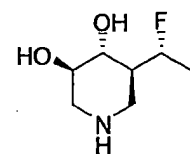
或彼之藥學上可接受的鹽。

3. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其係：



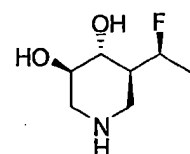
或彼之藥學上可接受的鹽。

4. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其係：



或彼之藥學上可接受的鹽。

5. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其係：



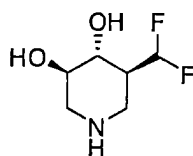
或彼之藥學上可接受的鹽。

6. 一種醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第 1 項所述之化合物及至少一種藥學上可接受的載體。

7. 一種如申請專利範圍第 1 項所述之化合物於製備供治療病患之帕金森病的藥物之用途，該病患被診斷為患有帕金森病。

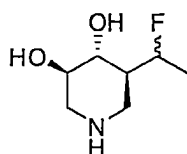
8. 如申請專利範圍第 7 項所述之用途，其中該化合

物係：



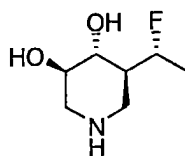
或彼之藥學上可接受的鹽。

9. 如申請專利範圍第 7 項所述之用途，其中該化合物係：



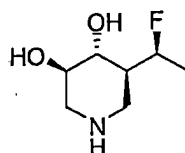
或彼之藥學上可接受的鹽。

10. 如申請專利範圍第 7 項所述之用途，其中該化合物係：



或彼之藥學上可接受之鹽。

11. 如申請專利範圍第 7 項所述之用途，其中該化合物係：



或彼之藥學上可接受之鹽。

12. 如申請專利範圍第 7 項所述之用途，其進一步包含給予有效量的至少一種其他治療劑。

13. 如申請專利範圍第 12 項所述之用途，其中至少

一種其他治療劑係左旋多巴、抗膽鹼能劑、兒茶酚-O-甲基轉移酶抑制劑、多巴胺受體激動劑、單胺氧化酶抑制劑、周圍脫羧酶抑制劑或抗發炎劑。

14. 一種套組，其包含：

容器，該容器含有有效量的如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，或彼之藥學上可接受的鹽，或彼等化合物或藥學上可接受的鹽中之兩種或多種之任意組合；及

使用該容器以治療帕金森病的指示說明。