I815832

(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 I815832 B**

(45)公告日： 中華民國 112 (2023) 年 09 月 21 日

(21)申請案號：107143208 (22)申請日： 中華民國 107 (2018) 年 12 月 03 日

(51)Int. Cl.： ***A61P21/00 (2006.01)***

(30)優先權：2017/12/01 美國 62/593,731

(71)申請人：美商奧特吉尼克斯製藥公司 (美國) ULTRAGENYX PHARMACEUTICAL INC. (US)
美國

(72)發明人：陳 耀武 CHAN, YIUMO (US)；卡柯斯 埃米爾 D KAKKIS, EMIL D. (US)；卓蒂耶 佛荷安 雅莉珊卓 TROTIER-FAURION, ALEXANDRA (FR)；布魯貝克 威廉 F BRUBAKER, WILLIAM F. (US)；納特森 阿俊 NATESAN, ARJUN (US)；李 保羅 LEE, PAUL (US)；菲弗 馬瑞奇 雪莉兒 FYFFE-MARICICH, SHARYL (US)；拉潘得 大衛 LAPOINTE, DAVID (CA)；利薩薩武魯 麥克 E LIZARZABURU, MIKE E. (US)

(74)代理人：葉璟宗；卓俊傑

(56)參考文獻：

JP	2013-28562A	US	7319157B1
WO	2015/031712A1	WO	2016/110822A1

期刊 4、 Daniel Samain, J. Carter Cook Jr., and Kenneth L. Rinehart Jr., "Structure of scopafungin, a potent nonpolyene antifungal antibiotic", J. Am. Chem. Soc. 104, 15, 1982 4129-4141.

審查人員：劉祥音

申請專利範圍項數：30 項 圖式數：4 共 253 頁

(54)名稱

肌酸前藥、其組合物及使用方法

(57)摘要

本發明提供適用於治療肌酸缺乏症之肌酸前藥類似物及其組合物。

The present disclosure provides creatine prodrug analogs and their compositions useful for the treatment of creatine deficiencies.

公告本

I815832

【發明摘要】

【中文發明名稱】肌酸前藥、其組合物及使用方法

【英文發明名稱】CREATINE PRODRUGS, COMPOSITIONS AND METHODS OF USE THEREOF

【中文】本發明提供適用於治療肌酸缺乏症之肌酸前藥類似物及其組合物。

【英文】The present disclosure provides creatine prodrug analogs and their compositions useful for the treatment of creatine deficiencies.

【指定代表圖】無。

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

【發明說明書】

【中文發明名稱】肌酸前藥、其組合物及使用方法

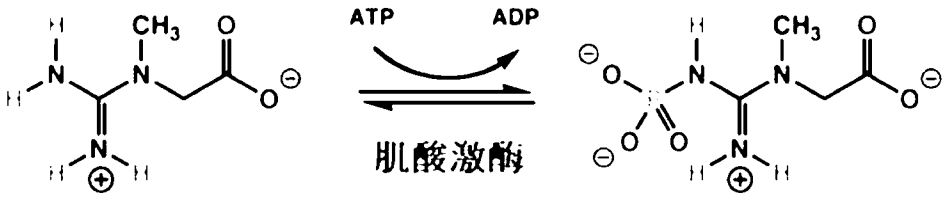
【英文發明名稱】CREATINE PRODRUGS, COMPOSITIONS AND METHODS OF USE THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明描述膜可滲透性肌酸前藥或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體或立體異構體；包含該等肌酸前藥之醫藥組合物；及治療疾病之方法，該等疾病包括但不限於局部缺血、心臟衰竭、神經退化性病症及影響肌酸激酶系統之遺傳性病症。在一些實施例中，本發明描述治療影響肌酸激酶系統之遺傳性疾病，諸如肌酸轉運體障礙或肌酸合成障礙，其包括投與肌酸前藥或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體或立體異構體或其醫藥組合物。

【先前技術】

【0002】 肌酸為一種天然存在之胺基酸衍生物，在細胞能量代謝中起重要作用。肌酸在三磷酸腺苷(ATP)存在下由肌酸激酶磷酸化時形成高能量磷酸肌酸(肌酸磷酸鹽) (其為重要細胞能量儲備)及二磷酸腺苷(ADP)。由肌酸激酶磷酸化為可逆的，因此磷酸肌酸藉由按需要增加 ATP 之形成而有助於在體內供應能量給細胞。此相互作用當 ATP 大量消耗時將 ATP 濃度維持在恆定水準。舉例而言，在細胞工作期間，儘可能快地補充 ATP 為極其重要的。人體總肌酸中約>95%定位於骨骼肌及腦中。



肌酸　　磷酸肌酸

【0003】 肌酸激酶系統在細胞內能量代謝中具有雙重作用：在高 ATP 水解位點充當能量緩衝物以恢復所消耗之 ATP 含量，以及藉由涉及中間能量載體之過程、若干酶反應及通過各種細胞內結構擴散以磷酸肌酸形式將能量自粒線體轉移至細胞之其他部分。

【0004】 已知能量代謝功能障礙可引起許多疾病。特定而言，細胞 ATP 在局部缺血期間歸因於氧及葡萄糖剝奪而損失為組織死亡之原因。磷酸肌酸表示在維持膜電位、代謝產物之活化或細胞收縮活性方面之高能量磷酸鹽之儲庫。其在增加細胞中之能量消耗的同時維持 ATP 含量，亦即恢復 ADP 上之正磷酸鹽殘基。磷酸肌酸及肌酸亦為細胞過程之別構調控因子。肌酸激酶系統為防止哺乳動物細胞中之 ATP 消耗的主要生物化學機制。細胞中之磷酸肌酸含量為對局部缺血性損害之抗性的重要預測因子，且剩餘之肌酸磷酸鹽儲存量與組織損傷程度相關。因此，肌酸可用於治療心臟及腦局部缺血；神經元退化(例如帕金森氏病(Parkinson's disease)、阿茨海默氏病(Alzheimer's disease)及亨廷頓氏病(Huntington's disease))；與肌酸缺乏症、器官移植活力及肌肉疲勞相關之發育障礙；及與肌酸缺乏症有關之其他疾病。目前在肌酸生物合成缺陷之治療中有顯著臨床改良，但在肌酸轉運缺陷方面沒有顯著臨床改良，此係由於肌酸攝入，尤其腦中之肌酸攝入高度依賴於肌酸轉運體。在文獻中，咸信肌酸轉運體發揮多種作用：BBB 處之肌酸攝入、腦細胞中之肌酸攝入及腦細胞間之肌酸轉移以及神經元突觸處之肌酸

攝入及再攝入。歸因於胃腸道吸收及腦攝入及腦細胞攝入中之挑戰，生物合成障礙之治療需要高劑量之肌酸。為有效使用肌酸，目前製備之組合物需要消耗之量為每天高至 20 g。此類高劑量之肌酸可能對有機體產生負面結果，諸如氮交換紊亂、胃腸道病症、腹瀉等。基於使用由諸如 L-精胺酸及 L-甘胺酸之胺基酸補充的肌酸的一些臨床研究在對具有肌酸轉運體缺陷之患者的長期跟蹤中未顯示臨床特徵之改良。此對胺基酸合成前驅體之補充亦可導致可能具神經毒性之中間胍基乙酸的累積。此亦可促使缺乏治療後臨床特徵之改良。在肌酸轉運體缺乏中，肌酸及/或磷酸肌酸不能通過 BBB 達至腦部且在位於腦中後，不能由腦細胞吸收。因此，仍需要發現成功治療策略以治療肌酸轉運體缺陷。

【0005】 肌酸補充使細胞內肌酸磷酸鹽含量增加(Harris 等人, Clinical Sci 1992, 83, 367-74)。在健康個體中肌酸容易經由活性肌酸轉運體 SLC6A8 穿過血腦障壁，且腦肌酸含量可經由經口投與而增加(Dechent 等人, Am J Physiol 1999, 277, R698-704)。延長之肌酸補充可增多肌酸磷酸鹽之細胞彙集物且增加對組織局部缺血及肌肉疲勞之抗性。

【0006】 可獲得肌酸置換對體染色體隱性肌酸合成障礙有效的一些臨床證據。利用肌酸或鳥胺酸補充進行治療之具有精胺酸:甘胺酸脒基轉移酶(AGAT)缺乏及胍基乙酸甲基轉移酶(GAMT)缺乏之患者在癲癇發作、智力障礙及發育結果中顯示有所改良(參見：Stockler-Ipsiroglu 等人 *Mol. Genet. Metab.* 2014, *111*, 16-25 及 Bianchi 等人 **2007**，兩者出於所有目的以全文併入本文中)。

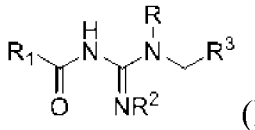
【0007】 因此，雖然投與肌酸可具有一些治療適用性，但尤其對於具有肌酸轉運體缺陷之患者而言，更穩定且對障壁組織及細胞膜而言更

可滲透且與肌酸轉運體無關之經修飾之肌酸分子將具有增強之治療價值。

【發明內容】

【0008】 本發明之肌酸前藥經設計藉由與肌酸轉運體無關之被動擴散或主動運輸進入細胞，且釋放肌酸至細胞細胞質中。此類前藥亦可穿過重要障壁組織，諸如腸黏膜、血腦障壁及血液-胎盤障壁。由於能夠穿過生物膜，在 ATP 被消耗之細胞中肌酸前藥可經由肌酸激酶系統恢復並維持能量穩態，且快速恢復 ATP 含量以防止組織進一步受局部缺血壓力的影響。本發明之肌酸前藥亦可用於遞送持續之全身濃度之肌酸。

【0009】 在一個實施例中，本發明之化合物具有式(I)之結構：



(I)，

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；其中：

R 為$-CH_3$、$-CH_2D$、$-CHD_2$或$-CD_3$；

R^1為直鏈或分支鏈烷基、直鏈或分支鏈烯基、芳基或雜芳基，其中 R^1視情況經 R^4取代；

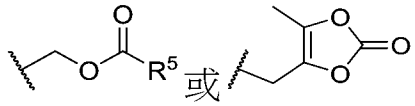
R^2為氫、$-C(O)NHR^5$、$-C(O)R^1$或$-C(O)OR^5$；

R^3為$-C(O)OR^6$或-烷基(OH)；

或替代地，R^2與 R^3一起為伸烷基，該伸烷基與 R^2及 R^3各自鍵結之原子一起形成 5 員至 6 員環，其中該 5 員至 6 員環視情況經側氧基取代；

R^4為鹵素、-OH、$-OR^5$、側氧基、$-NH_2$、$-NHR^5$、$-N(R^5)_2$、$-NO_2$、$-CF_3$、$-C_1$-C_6烷基或$-C_1$-C_6鹵烷基；

R^5 為直鏈或分支鏈烷基；且

R^6 為 H、直鏈或分支鏈烷基、  或；

或替代地，R^6 與 R^1 一起為伸烷基或伸烯基，該伸烷基或該伸烯基與 R^6 及 R^1 各自鍵結之原子一起形成 12 員至 25 員環，其中組成該伸烷基或該伸烯基之 1、2、3 或 4 個-CH_2-單元視情況經選自-O-、-S-或-N-之雜原子置換，前提條件為相鄰-CH_2-未經置換；其中該伸烷基或該伸烯基視情況經一或多個 R^4 取代；

其中，同一碳或相鄰碳上之兩個 R^4 可形成 3 員至 6 員稠環烷基環或螺環烷基環或者 3 員至 6 員稠雜環或螺雜環。

【0010】 在式(I)化合物之一個實施例中，R 為-CH_3 或-CD_3。

【0011】 在式(I)化合物之一個實施例中，R^1 為-C_6-C_{20} 烷基或-C_6-C_{20} 烯基。在一些實施例中，R^1 為-C_6-C_{18} 烷基或-C_6-C_{18} 烯基。在其他實施例中，R^1 為吡啶基。

【0012】 在式(I)化合物之一個實施例中，R^2 為氫。在一些實施例中，R^2 為-C(O)OR^5。

【0013】 在式(I)化合物之一個實施例中，R^5 為直鏈或分支鏈-C_1-C_6 烷基。

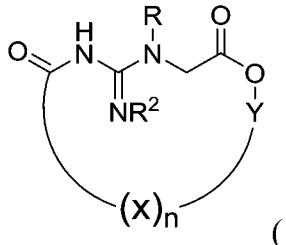
【0014】 在式(I)化合物之一個實施例中，R^3 為-C(O)OR^6。在式(I)化合物之一個實施例中，R^6 為 H 或者直鏈或分支鏈 C_1-C_8 烷基。

【0015】 在式(I)化合物之一個實施例中，R^6 與 R^1 一起為伸烷基或伸烯基，該伸烷基或該伸烯基與 R^6 及 R^1 各自鍵結之原子一起形成 12 員至 25 員環，其中組成該伸烷基或該伸烯基之 1、2、3 或 4 個-CH_2-單元視情況經選自-O-、-S-或-N-之雜原子置換，前提條件為相鄰-CH_2-未

經置換；其中該伸烷基或該伸烯基視情況經一或多個 R^4 取代。在一個實施例中，R^6 與 R^1 一起為未經取代之伸烷基或未經取代之伸烯基，該未經取代之伸烷基或該未經取代之伸烯基與 R^6 及 R^1 各自鍵結之原子一起形成 13 員至 24 員環。

【0016】 在式(I)化合物之一個實施例中，該化合物為選自以下之醫藥學上可接受之鹽：鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、鹽酸鹽、甲酸鹽、三氟乙酸鹽、乙酸鹽或三氯乙酸/二鋰鹽。

【0017】 在式(I)化合物之一個實施例中，該化合物具有式(II)之結構：



(II)，

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；其中：

R 為 $-CH_3$、$-CH_2D$、$-CHD_2$ 或 $-CD_3$；

R^2 為氫、$-C(O)NHR^5$、$-C(O)R^1$ 或 $-C(O)OR^5$；

R^1 為直鏈或分支鏈烷基或者直鏈或分支鏈烯基，其中 R^1 視情況經 R^4 取代；

R^4 為鹵素、-OH、$-OR^5$、側氧基、$-NH_2$、$-NHR^5$、$-N(R^5)_2$、$-NO_2$、$-CF_3$、$-C_1$-C_6 烷基或 $-C_1$-C_6 鹵烷基；

X 在每次出現時各自獨立地為 $-C(R^{5a})_2-C(R^{5a})_2-$、$-CH(R^{5a})-CH(R^{5a})-$、$-C(R^{5a})=C(R^{5a})-$、$-O-C(R^{5a})_2-$、$-O-CH(R^{5a})-$、$-C(R^{5a})_2-O-$ 或 $-CH(R^{5a})-O-$；

Y 為 $-C(R^{5a})_2-$、$-CH(R^{5a})-$、$-C(R^{5a})_2-C(R^{5a})_2-$、$-CH(R^{5a})-CH(R^{5a})-$、$-C(R^{5a})=C(R^{5a})-$、$-C(R^{5a})_2-O-$ 或 $-CH(R^{5a})-O-$；

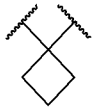
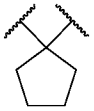
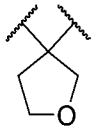
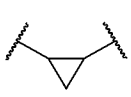
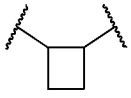
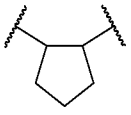
n 為 2、3、4、5、6、7 或 8，其中當 n 為 2 時，Y 為 $-C(R^{5a})_2-C(R5a)_2-$、$-CH(R^{5a})-CH(R^{5a})-$、$-C(R^{5a})=C(R^{5a})-$、$-C(R^{5a})_2-O-$ 或 $-CH(R^{5a})-O-$；

R^5 為 H 或者直鏈或分支鏈烷基；且

R^{5a} 為 H、鹵素、-OH、-OR^5、-NH_2、-NHR^5、-$N(R^5)_2$、-NO_2、-CF_3、-C_1-C_6 烷基或-C_1-C_6 鹵烷基；

其中，同一碳或相鄰碳上之兩個 R^{5a} 可形成 3 員至 6 員稠環烷基環或螺環烷基環或者 3 員至 6 員稠雜環或螺雜環。

【0018】 在式(II)化合物之一個實施例中，X 中之至少一者為-$C(R^{5a})_2$-$C(R^{5a})_2$-、-$CH(R^{5a})$-$CH(R^{5a})$-或-$C(R^{5a})$=$C(R^{5a})$-，其中 R^{5a} 為 H 或-C_1-C_6 烷基；且其中，同一碳或相鄰碳上之兩個 R^{5a} 可形成 3 員至 6 員稠環烷基環或螺環烷基環或者 3 員至 6 員稠雜環或螺雜環。在一個實施例中，X 為-CH_2CH_2-、-CH=CH-、-O-CH_2-或-CH_2-O-。

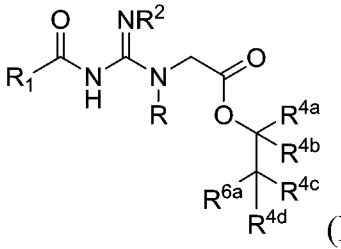
【0019】 在式(II)化合物之一個實施例中，Y 為-$C(R^{5a})_2$-、-$CH(R^{5a})$-、-$C(R^{5a})_2$-$C(R^{5a})_2$-、-$CH(R^{5a})$-$CH(R^{5a})$-或-$C(R^{5a})$=$C(R^{5a})$-，其中 R^{5a} 為 H 或-C_1-C_6 烷基；且其中，同一碳或相鄰碳上之兩個 R^{5a} 可形成 3 員至 6 員稠環烷基環或螺環烷基環或者 3 員至 6 員稠雜環或螺雜環。在一個實施例中，Y 為-$C(R^{5a})_2$-、-$CH(R^{5a})$-；-$C(R^{5a})_2$-$C(R^{5a})_2$-、-$CH(R^{5a})$-$CH(R^{5a})$-、-CH_2-、-CH_2CH_2-、-CH=CH-、  、  、  、  、  、  或  ，其中，R^{5a} 為直鏈或分支鏈-C_1-C_6 烷基。

【0020】 在式(II)化合物之一個實施例中，R 為-CH_3 或-CD_3。

【0021】 在式(II)化合物之一個實施例中，R^2 為氫。

【0022】 在式(II)化合物之一個實施例中，該化合物為選自以下之醫藥學上可接受之鹽：鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、鹽酸鹽、甲酸鹽、三氟乙酸鹽、乙酸鹽或三氯乙酸/二鋰鹽。

【0023】 在式(I)化合物之一個實施例中，該化合物具有式(I-A)之結構：



(I-A)，

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；其中：

R 為-CH_3、-CH_2D、-CHD_2 或-CD_3；

R^2 為氫、-C(O)NHR^5、-C(O)R^1 或-C(O)OR^5；

R^3 為-C(O)OR^6 或-烷基(OH)；

或替代地，R^2 與 R^3 一起為伸烷基，該伸烷基與 R^2 及 R^3 各自鍵結之原子一起形成 5 員至 6 員環，其中該 5 員至 6 員環視情況經側氧基取代；

R^4 為鹵素、-OH、-OR^5、側氧基、-NH_2、-NHR^5、-$N(R^5)_2$、-NO_2、-CF_3、-C_1-C_6 烷基或-C_1-C_6 鹵烷基；

R^{4a}、R^{4b}、R^{4c} 及 R^{4d} 各自獨立地為 H、鹵素、-OH、-OR^5、側氧基、-NH_2、-NHR^5、-$N(R^5)_2$、-NO_2、-CF_3、-C_1-C_6 烷基或-C_1-C_6 鹵烷基；

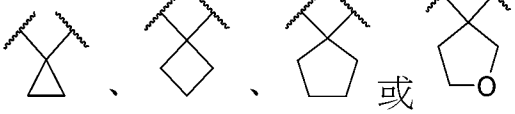
R^5 為直鏈或分支鏈烷基；且

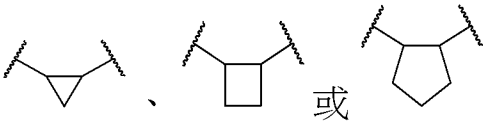
R^{6a} 與 R^1 一起為伸烷基或伸烯基，該伸烷基或該伸烯基與 R^{6a} 及 R^1 各自鍵結之原子一起形成 12 員至 25 員環，其中組成該伸烷基或該伸烯基之 1、2、3 或 4 個-CH_2-單元視情況經選自-O-、-S-或-N-之雜原子置換，前提條件為相鄰-CH_2-未經置換；其中該伸烷基或該伸烯基視情況經一或多個 R^4 取代；

其中，R^{4a} 及 R^{4b} 或 R^{4c} 及 R^{4d} 一起可形成 3 員至 6 員螺環烷基環或 3 員至 6 員螺雜環；或

其中 R^{4b} 與 R^{4c} 一起可形成 3 員至 6 員稠環烷基環或 3 員至 6 員稠雜環。

【0024】 在式(I-A)化合物之一個實施例中，R^{4a} 為-C_1-C_6 烷基。在式(I-A)化合物之一個實施例中，R^{4b} 為-C_1-C_6 烷基。在式(I-A)化合物之一個實施例中，R^{4c} 為-C_1-C_6 烷基。在式(I-A)化合物之一個實施例中，R^{4b}、R^{4c} 及 R^{4d} 為 H。在式(I-A)化合物之一個實施例中，R^{4b} 及 R^{4d} 為 H。

【0025】 在式(I-A)化合物之一個實施例中，R^{4a} 與 R^{4b} 一起形成 3 員至 6 員螺環烷基環或 3 員至 6 員螺雜環。在一些實施例中，R^{4a} 與 R^{4b} 一起形成  。

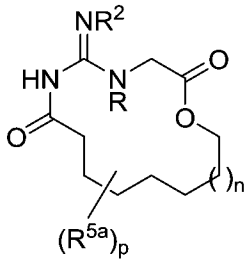
【0026】 在式(I-A)化合物之一個實施例中，R^{4b} 與 R^{4c} 一起形成 3 員至 6 員稠環烷基環或 3 員至 6 員稠雜環。在一些實施例中，R^{4b} 與 R^{4c} 一起形成  。

【0027】 在式(I-A)化合物之一個實施例中，R 為-CH_3 或-CD_3。

【0028】 在式(I-A)化合物之一個實施例中，R^2 為氫。

【0029】 在式(I-A)化合物之一個實施例中，該化合物為選自以下之醫藥學上可接受之鹽：鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、鹽酸鹽、甲酸鹽、三氟乙酸鹽、乙酸鹽或三氯乙酸/二鋰鹽。

【0030】 在式(I)化合物之一個實施例中，該化合物具有式(III)之結構：



(III-A)，

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；其中：

R 為 CH_3、CH_2D、CHD_2 或 CD_3；

R^1 為直鏈或分支鏈烷基或者直鏈或分支鏈烯基；

R^2 為氫、-C(O)NHR^5、-C(O)R^1 或-C(O)OR^5；

R^5 為 H 或者直鏈或分支鏈烷基；

R^{5a} 為鹵素、-OH、-OR^5、側氧基、-NH_2、-NHR^5、-N(R^5)$_2$、-NO_2、-CF_3、-C_1-C_6 烷基或-C_1-C_6 鹵烷基；

其中，同一碳或相鄰碳上之兩個 R^{5a} 可形成 3 員至 6 員稠環烷基環或螺環烷基環或者 3 員至 6 員稠雜環或螺雜環；

n 為 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 或 11；且

p 為 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8。

【0031】 在式(III-A)化合物之一個實施例中，R 為-CH_3 或-CD_3。

【0032】 在式(III-A)化合物之一個實施例中，R^2 為 H。

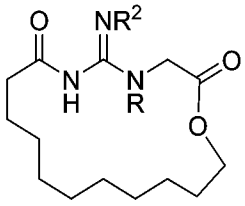
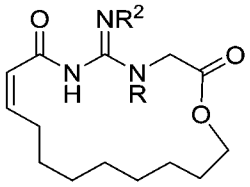
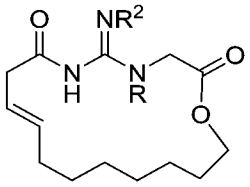
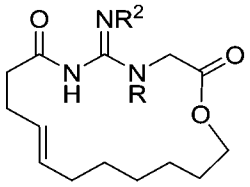
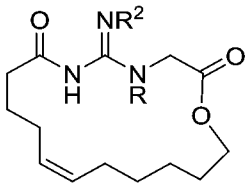
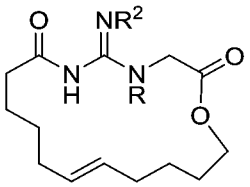
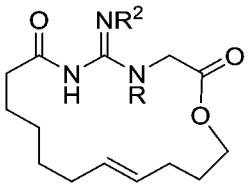
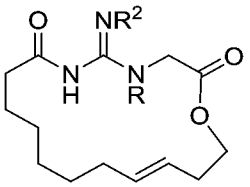
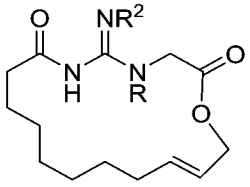
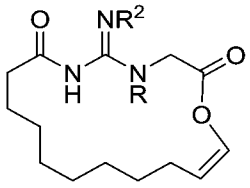
【0033】 在式(III-A)化合物之一個實施例中，n 為 0、1、2、3、4、5、6 或 7。

【0034】 在式(III-A)化合物之一個實施例中，p 為 0、1 或 2。

【0035】 在式(III-A)化合物之一個實施例中，R^{5a} 為-C_1-C_6 烷基。

【0036】 在式(I)化合物之一個實施例中，化合物係選自表 A，或其醫藥學上可接受之鹽。在式(I)化合物之一個實施例中，化合物係選自表 B，或其醫藥學上可接受之鹽。在式(I)化合物之一個實施例中，化合物係選自表 C，或其醫藥學上可接受之鹽。在式(I)、(I-A)、(II)、(III)及/或(III-A)化合物之一個實施例中，化合物係選自表 D，或其醫藥學上可接受之鹽。在式(I)、(I-A)、(II)、(III)及/或(III-A)化合物之一個實施例中，化合物係選自表 E。在式(I)化合物之一個實施例中，化合物係選自表 S1。在式(I)化合物之一個實施例中，化合物係選自表 S2。

【0037】 在式(I)、(I-A)、(II)、(III)及/或(III-A)化合物之一個實施例中，化合物係選自：


；

；

；

；

；

；

；

；

；或

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中 R 為-CH_3或-CD_3且 R^2為 H。

【0038】 在本發明之一個實施例中，提供一種包含本發明之肌酸類似物或肌酸前藥的醫藥組合物。在一個實施例中，肌酸類似物或肌酸前藥為式(I)、(I-A)、(II)、(III)及/或(III-A)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及醫藥學上可接受之載劑。

【0039】 在本發明之一個實施例中，提供一種向有需要之患者遞送肌酸或氘化肌酸之方法。在本文所揭示之方法中，向有需要之患者投與治療有效量之式(I)、(I-A)、(II)、(III)及/或(III-A)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0040】 在本發明之一個實施例中，提供一種治療有需要之患者的肌酸缺乏症之方法。在本文所揭示之方法中，向有需要之患者投與治療有效量之式(I)、(I-A)、(II)、(III)及/或(III-A)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0041】 在一個實施例中，該肌酸缺乏症包括與肌酸轉運體功能障礙相關之疾病或病狀。在另一實施例中，該肌酸缺乏症包括與肌酸合成障礙相關之疾病或病狀。

【0042】 在本發明之一個實施例中，提供一種治療有需要之患者的疾病之方法。在本文所揭示之方法中，向有需要之患者投與治療有效量之式(I)、(I-A)、(II)、(III)及/或(III-A)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該疾病為局部缺血、氧化壓力、神經退化性疾病、局部缺血性再灌注損傷、心血管疾病、影響肌酸激酶系統之遺傳性疾病、多發性硬化、精神性病症或肌肉疲勞。在一個實施例中，影響肌酸激酶系統之遺傳性疾病為肌酸轉運體障礙或肌酸合成障礙。

【0043】 在本發明之一個實施例中，一種增強患者之肌肉強度的方法，其包括向需要此類增強之患者投與治療有效量之式(I)、(I-A)、(II)、(III)及/或(III-A)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【圖式簡單說明】

【0044】

圖 1 為比較用化合物 **15** 處理且歷經 8 h 量測之 CrT KO 小鼠的血漿及腦中之 d3-肌酸及 d3-肌酐含量的單劑量研究之數據的圖形。Cr=d3-肌酸；CRN=d3-肌酐。

圖 2 為比較在每天(每天一次)投與化合物 **14** 總共輸注 7 次後量測之非人類靈長類動物腦中之 d3-肌酸及 d3-肌酐含量的多劑量研究之數據的圖形。Cr=d3-肌酸；CRN=d3-肌酐。

圖 3 顯示在對小鼠進行化合物 **14** 或化合物 **15** 之 10 mg/kg 靜脈內給藥之後隨時間推移腦中之 d3-肌酸的濃度。

圖 4 顯示在對小鼠進行化合物 **14** 或化合物 **15** 之 10 mg/kg 靜脈內給藥之後隨時間推移腦中之 d3-肌酐的濃度。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0045】 本申請案主張 2017 年 12 月 1 日申請之美國臨時申請案第 62/593,731 號的優先權，該臨時申請案之揭示內容出於所有目的以全文引用之方式併入本文中。

定義

【0046】 術語「一(種/個) (a/an)」不表示對量之限制，而是表示存在所提及項中之至少一者。術語「或」或「及/或」用作功能字語，其用於表明兩種字語或表述一起或個別地來說。術語「包含」、「具有」、「包括」及「含有」應視為開放性術語(亦即，意謂「包括但不限於」)。關於相同組分或特性之所有範圍之終點為包括性的且可獨立組合的。

【0047】 術語「約」及/或「大約」可結合數值及/或範圍使用。術語「約」理解為意謂靠近所敍述之值的彼等值。舉例而言，「約 40 [單位]」可意謂在 40 之±25% (例如 30 至 50)內、±20%、±15%、±10%、±9%、±8%、±7%、±6%、±5%、±4%、±3%、±2%、±1%、小於±1%或其中或下面之任何其他值或值範圍內。此外，片語「小於約[一值]」或「大於約[一值]」應考慮本文所提供之術語「約」之定義來理解。術語「約」及「大約」可互換使用。

【0048】 術語「本發明化合物」或「本發明之化合物」係指由本文所揭示之結構式涵蓋的化合物且包括結構揭示於本文中之此等結構式內之任何亞類及特定化合物。化合物可藉由其化學結構及/或化學名稱來鑑定。本文所描述之化合物可含有一或多個對掌性中心及/或雙鍵且因此，可以諸如雙鍵異構體(亦即，幾何異構體)、對映異構體或非

對映異構體之立體異構體存在。因此，本文描繪之化學結構涵蓋所說明化合物之所有可能的對映異構體及立體異構體，包括立體異構純形式(例如幾何純、對映異構純或非對映異構純)及對映異構體及立體異構體混合物。對映異構體及立體異構體混合物可使用熟練技工熟知之分離技術或對掌性合成技術解析為其組分對映異構體或立體異構體。該等化合物亦可以若干互變異構體形式存在，包括烯醇形式、酮形式及其混合物。因此，本文描繪之化學結構涵蓋所說明化合物之所有可能的互變異構體形式。所描述之化合物亦包括經同位素標記之化合物，其中一或多個原子之原子量不同於習知存在於自然界中之原子量。可併入本發明之化合物中之同位素的實例包括但不限於 ^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O 等。化合物可以非溶劑合物形式以及溶劑合物形式(包括水合形式)及以 N-氧化物形式存在。一般而言，化合物可為水合物、溶劑合物或 N-氧化物。某些化合物可以多晶或非晶形式存在。一般而言，所有物理形式對於由本文所涵蓋之用途而言均為等效的且旨在在本發明範疇內。另外，應瞭解，當說明化合物之部分結構時，括號指示該部分結構與分子之其餘部分的連接點。

【0049】「立體異構體」係指由相同鍵鍵結之相同原子組成但具有不同三維結構的化合物，其不可互換。本發明涵蓋各種立體異構體及其混合物且包括「對映異構體」，其係指分子互為彼此之不可重疊鏡像的兩個立體異構體。

【0050】本發明之化合物亦可以若干互變異構體形式存在，且本文對一種互變異構體之描述係僅出於方便之目的，且亦應瞭解其涵蓋所顯示形式之其他互變異構體。如本文所用之術語「互變異構體」係指如下異構體，該等異構體非常容易變成彼此，使得其可一起以平衡狀態

存在。因此，本文描繪之化學結構涵蓋所說明化合物之所有可能的互變異構體形式。

【0051】 不介於兩個字母或符號之間的短劃線(「-」)用於指示部分或取代基之連接點。舉例而言，$-CONH_2$係通過碳原子連接。

【0052】 單獨或作為另一取代基之一部分的「烷基」係指藉由自母體鏈烷之單一碳原子移除一個氫原子而衍生的飽和分支鏈、直鏈或環狀單價烴基。術語「烷基」包括如本文以下所定義之「環烷基」。典型烷基包括但不限於甲基；乙基；丙基，諸如丙-1-基、丙-2-基(異丙基)、環丙-1-基等；丁基，諸如丁-1-基、丁-2-基(第二丁基)、2-甲基-丙-1-基(異丁基)、2-甲基-丙-2-基(第三丁基)、環丁-1-基等；及類似基團。在一些實施例中，烷基包含 1 至 20 個碳原子(C_1-C_{20}烷基)。在其他實施例中，烷基包含 1 至 10 個碳原子(C_1-C_{10}烷基)。在其他實施例中，烷基包含 1 至 6 個碳原子(C_1-C_6烷基)。C_1-C_6烷基亦稱為「低碳烷基」。

【0053】 應注意，當烷基進一步連接至另一原子時，其變為「伸烷基」。換言之，術語「伸烷基」係指二價烷基。舉例而言，$-CH_2CH_3$為乙基，而$-CH_2CH_2-$為伸乙基。換句話說，單獨或作為另一取代基之部分的「伸烷基」係指藉由自母體鏈烷、鏈烯或炔之單一碳原子或兩個不同碳原子移除兩個氫原子而衍生的飽和或不飽和、分支鏈、直鏈或環狀二價烴基。術語「伸烷基」包括如本文以下所定義之「伸環烷基」。術語「伸烷基」特定而言旨在包括具有任何飽和程度或水準之基團，亦即，排他地具有碳-碳單鍵之基團、具有一或多個碳-碳雙鍵之基團、具有一或多個碳-碳三鍵之基團及具有碳-碳單鍵、雙鍵及三鍵之混合物的基團。在一些實施例中，伸烷基包含 1 至 20 個碳原子(C_1-C_{20}伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含 1 至 10 個碳原子(C_1-C_{10}伸烷基)。在其他實

施例中，伸烷基包含 1 至 6 個碳原子(C_1-C_6 伸烷基)。

【0054】 單獨或作為另一取代基之一部分的「烯基」係指藉由自母體鏈烯之單一碳原子移除一個氫原子而衍生之具有至少一個碳-碳雙鍵的不飽和分支鏈、直鏈或環狀單價烴基。術語「烯基」包括如本文以下所定義之「環烯基」。該基團可圍繞雙鍵呈順式或反式構象。典型烯基包括但不限於乙烯基；丙烯基，諸如丙-1-烯-1-基、丙-1-烯-2-基、丙-2-烯-1-基(烯丙基)、丙-2-烯-2-基、環丙-1-烯-1-基；環丙-2-烯-1-基；丁烯基，諸如丁-1-烯-1-基、丁-1-烯-2-基、2-甲基-丙-1-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-2-基、丁-1,3-二烯-1-基、丁-1,3-二烯-2-基、環丁-1-烯-1-基、環丁-1-烯-3-基、環丁-1,3-二烯-1-基等；及類似基團。

【0055】 單獨或作為另一取代基之一部分的「炔基」係指藉由自母體炔之單一碳原子移除一個氫原子而衍生之具有至少一個碳-碳三鍵的不飽和分支鏈、直鏈或環狀單價烴基。典型炔基包括但不限於乙炔基；丙炔基，諸如丙-1-炔-1-基、丙-2-炔-1-基等；丁炔基，諸如丁-1-炔-1-基、丁-1-炔-3-基、丁-3-炔-1-基等；及類似基團。

【0056】 單獨或作為另一取代基之一部分的「烷氧基」係指式-O-R^{199}之基團，其中 R^{199} 為如本文所定義之烷基或經取代之烷基。

【0057】 單獨或作為另一取代基之一部分的「醯基」係指基團-C(O)R^{200}，其中 R^{200} 為氫、如本文所定義之烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳基烷基、經取代之芳基烷基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基烷基或經取代之雜芳基烷基。代表性實例包括但不限於甲醯基、乙醯基、環己基羰基、環己基甲基羰基、苯甲醯基、苯甲基羰基及類似基團。

【0058】 單獨或作為另一取代基之一部分的「芳基」係指藉由自如本文所定義之母體芳族環系統之單一碳原子移除一個氫原子而衍生的單價芳族烴基。典型芳基包括但不限於衍生自以下之基團：乙烯合蒽基、乙烯合萘基、乙烯合菲基、蒽、蔻、苯、屈(chrysene)、蔻(coronene)、熒蒽、芴、并六苯(hexacene)、己芬、己搭烯(hexalene)、*as*-二環戊二烯并苯(indacene)、*s*-二環戊二烯并苯、二氫化茚、茚、萘、并八苯(octacene)、辛芬(octaphene)、辛搭烯(octalene)、卵苯(ovalene)、戊-2,4-二烯、并五苯(pentacene)、戊搭烯(pentalene)、戊芬(pentaphene)、苝、非那烯(phenalene)、菲、芘、七曜稀(pleiadene)、芘、皮蒽(pyranthrene)、玉紅省(rubicene)、聯伸三苯、聯伸三萘(trinaphthalene)及類似基團。在一些實施例中，芳基包含 6 至 20 個碳原子(C_6-C_{20}芳基)。在其他實施例中，芳基包含 6 至 15 個碳原子(C_6-C_{15}芳基)。在其他實施例中，芳基包含 6 至 15 個碳原子(C_6-C_{10}芳基)。

【0059】 單獨或作為另一取代基之一部分的「芳基烷基」係指非環烷基，其中鍵結至碳原子，典型地鍵結至末端或 sp^3 碳原子之氫原子中之一者經如本文所定義之芳基置換。換句話說，芳基烷基亦可視為由芳基取代之烷基。典型芳基烷基包括但不限於苯甲基、2-苯乙-1-基、2-苯乙烯-1-基、萘甲基、2-萘乙-1-基、2-萘乙烯-1-基、萘并苯甲基、2-萘并苯乙-1-基及類似基團。在意指特定烷基部分之情況下，使用命名芳基烷基、芳基烯基及/或芳基炔基。在一些實施例中，芳基烷基為(C_6-C_{30})芳基烷基，例如芳基烷基之烷基、烯基或炔基部分為(C_1-C_{10})烷基且芳基部分為(C_6-C_{20})芳基。在其他實施例中，芳基烷基為(C_6-C_{20})芳基烷基，例如芳基烷基之烷基、烯基或炔基部分為(C_1-

C_8)烷基且芳基部分為(C_6-C_{12})芳基。在其他實施例中，芳基烷基為(C_6-C_{15})芳基烷基，例如芳基烷基之烷基、烯基或炔基部分為(C_1-C_5)烷基且芳基部分為(C_6-C_{10})芳基。

【0060】 單獨或作為另一取代基之一部分的「碳環」或「碳環基」係指飽和或部分飽和但不為芳族之環狀單價烴基，包括如本文所定義之環烷基、環烯基及環炔基。典型碳環基包括但不限於衍生自環丙烷、環丁烷、環戊烷、環己烷及類似物之基團。在一些實施例中，環烷基包含 3 至 10 個環原子(C_3-C_{10} 環烷基)。在其他實施例中，環烷基包含 3 至 7 個環原子(C_3-C_7 環烷基)。碳環基可進一步由一或多個雜原子取代，該一或多個雜原子包括但不限於 N、P、O、S 及 Si，其經由單價或多價鍵連接至環烷基之碳原子。

【0061】 單獨或作為其他取代基之一部分的「雜烷基」係指如下烷基，其中碳原子中之一或多者各自彼此獨立地經相同或不同雜原子或雜原子基團置換。可置換碳原子之典型雜原子或雜原子基團包括但不限於-O-、-S-、-N-、-Si-、-NH-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-S(O)NH-、-$S(O)_2$NH-及類似基團及其組合。雜原子或雜原子基團可放置在烷基之任何內部位置。可包括於此等基團中之典型雜原子基團包括但不限於-O-、-S-、-O-O-、-S-S-、-O-S-、-$NR^{201}R^{202}$-、=N-N=、-N=N-、-N=N-$NR^{203}R^{204}$、-PR^{205}-、-$P(O)_2$-、-POR^{206}-、-O-$P(O)_2$-、-SO-、-SO_2-、-$SnR^{207}R^{208}$-及類似基團，其中 R^{201}、R^{202}、R^{203}、R^{204}、R^{205}、R^{206}、R^{207} 及 R^{208} 獨立地為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳基烷基、經取代之芳基烷基、環烷基、經取代之環烷基、環雜烷基、經取代之環雜烷基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳基烷基或經取代之雜芳基烷基。

【0062】 單獨或作為另一取代基之一部分的「雜環」或「雜環基」係指如下碳環基團，其中一或多個碳原子獨立地經相同或不同雜原子置換。雜環基可進一步由一或多個雜原子取代，該一或多個雜原子包括但不限於 N、P、O、S 及 Si，其經由單價或多價鍵連接至雜環基之碳原子。用於置換碳原子之典型雜原子包括但不限於 N、P、O、S、Si 等。典型雜環基基團包括但不限於衍生自以下之基團：環氧化物、氮雜環丙烯、硫雜環丙烷、咪唑啉啶、嗎啉、哌嗪、哌啶、吡唑啶、吡咯啶酮、奎寧環及類似物。在一些實施例中，雜環基包含 3 至 10 個環原子(3-10 員雜環基)。在其他實施例中，雜環基包含 5 至 7 個環原子(5-7 員雜環基)。環雜烷基可在雜原子(例如氮原子)處經(C_1-C_6)烷基取代。作為特定實例，N-甲基-咪唑啶基、N-甲基-嗎啉基、N-甲基-哌嗪基、N-甲基-哌啶基、N-甲基-吡唑啶基及 N-甲基-吡咯啶基包括在「雜環基」之定義內。雜環基可經由環碳原子或環雜原子連接至分子之其餘部分。如本文所用，雜環基包括葡萄糖殘基、核苷殘基及抗壞血酸殘基。

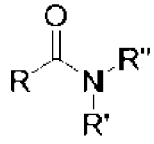
【0063】 單獨或作為另一取代基之一部分的「鹵基」係指基團-F、-Cl、-Br 或-I。

【0064】 單獨或作為另一取代基之一部分的「雜芳基」係指藉由自如本文所定義之母體雜原子環系統之單一原子移除一個氫原子而衍生的單價雜芳族基團。典型雜芳基包括但不限於衍生自以下之基團 :吖啶、β-咔啉、色原烷、苯并哌喃、噌啉、呋喃、咪唑、吲唑、吲哚、吲哚啉、吲哚嗪、異苯并呋喃、異苯并哌喃、異吲哚、異吲哚啉、異喹啉、異噻唑、異噁唑、萘啶、噁二唑、噁唑、呸啶、啡啶、啡啉、啡嗪、酞嗪、蝶啶、嘌呤、哌喃、吡嗪、吡唑、噻嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、吡咯

嗪、喹唑啉、喹啉、喹嗪、喹喔啉、四唑、噻二唑、噻唑、噻吩、三唑、呫噸及類似物。在一些實施例中，雜芳基包含 5 至 20 個環原子(5-20 員雜芳基)。在其他實施例中，雜芳基包含 5 至 10 個環原子(5-10 員雜芳基)。示例性雜芳基包括衍生自以下之彼等雜芳基：呋喃、噻吩、吡咯、苯并噻吩、苯并呋喃、苯并咪唑、吲哚、吡啶、吡唑、喹啉、咪唑、噁唑、異噁唑及吡嗪。

【0065】 單獨或作為另一取代基之一部分的「雜芳基烷基」係指如下非環烷基，其中鍵結至碳原子，典型地鍵結至末端或 sp^3 碳原子之氫原子中之一者經雜芳基置換。在意指特定烷基部分之情況下，使用命名雜芳基烷基、雜芳基烯基及/或雜芳基炔基。在一些實施例中，雜芳基烷基為 6-21 員雜芳基烷基，例如雜芳基烷基之烷基、烯基或炔基部分為(C_1-C_6)烷基且雜芳基部分為 5-15 員雜芳基。在其他實施例中，雜芳基烷基為 6-13 員雜芳基烷基，例如烷基、烯基或炔基部分為(C_1-C_3)烷基且雜芳基部分為 5-10 員雜芳基。

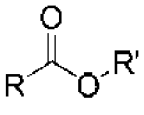
【0066】 「醯胺」係指含有由鍵聯至氮原子之羰基組成之官能基的有機化合物。舉例而言，醯胺基可由以下結構式表示：



，R 為視情況經取代之烴部分；R'及 R”獨立地為氫或視情況經取代之烴部分。

【0067】 「內醯胺」基團為環狀醯胺。換句話說，內醯胺為具有以上結構式之醯胺，其中 R 及 R′或 R 及 R″與其所連接之碳及氮原子一起形成視情況經取代之環狀基團。

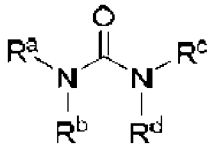
【0068】 「酯」係指藉由使含氧酸與羥基化合物反應/縮合而衍生之有機化合物。舉例而言，醯胺基可由以下結構式表示：



，R 及 R′獨立地為氫或視情況經取代之烴部分。

【0069】「內酯」基團為環狀酯。換句話說，內酯為具有以上結構式之酯，其中 R 及 R′與其所連接之碳及氧原子一起形成可為飽和、不飽和或芳族的視情況經取代之環狀基團。

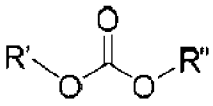
【0070】「脲」或「碳醯胺」係指具有以下結構式之有機化合物：



，R^a、R^b、R^c 及 R^d 獨立地為氫或視情況經取代之烴部分。

【0071】環狀脲為具有以上結構式之脲，其中 R^a、R^b、R^c 及 R^d 中之任何兩者與其所連接之碳及氮原子一起形成可為飽和、不飽和或芳族的視情況經取代之環狀基團。

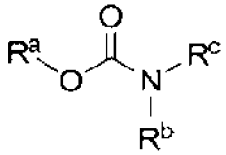
【0072】「碳酸酯」係指具有以下結構式之有機化合物：



，R′及 R″獨立地為氫或視情況經取代之烴部分。

【0073】環狀碳酸酯為具有以上結構式之碳酸鹽，其中 R′及 R″與其所連接之碳及氧原子一起形成可為飽和、不飽和或芳族的視情況經取代之環狀基團。

【0074】「胺基甲酸酯」係指具有以下結構式之有機化合物：



，R^a、R^b 及 R^c 獨立地為氫或視情況經取代之烴部分。

【0075】環狀胺基甲酸酯為具有以上結構式之胺基甲酸酯，其中 R^a 及 R^b 或 R^a 及 R^c 中之任何兩者與其所連接之碳及氮/氧原子一起形成可為飽和、不飽和或芳族的視情況經取代之環狀基團。

【0076】「烴」係指由氫及碳組成之有機化合物。烴可為直鏈、分支

鏈或環狀的；且包括芳烴、鏈烷、鏈烯、環烷、炔等。術語「經取代之烴」係指碳或氫原子由不為碳或氫之原子置換的烴。經取代之烴包括經取代之芳烴、經取代之鏈烷、雜鏈烷、經取代之鏈烯、雜鏈烯、經取代之環烷、雜環烷、經取代之炔等。

【0077】「前藥」係指在活體內將轉化為活性劑之治療活性劑衍生物。換句話說，前藥為藥物之前驅體。

【0078】如本文所用，「肌酸類似物」包括「肌酸前藥」，其為肌酸之前藥。

【0079】「保護基」係指當連接至分子中之反應性官能基時掩蔽、降低或阻止該官能基之反應性的一組原子。保護基之實例可見於 Green 等人，「Protective Groups in Organic Chemistry」, (Wiley, 第 2 版 1991) 及 Harrison 等人，「Compendium of Synthetic Organic Methods」，第 1-8 卷(John Wiley and Sons, 1971-1996)中。代表性胺基保護基包括但不限於甲醯基、乙醯基、三氟乙醯基、苯甲基、苯甲氧基羰基(「CBZ」)、第三丁氧基羰基(「Boc」)、三甲基矽基(「TMS」)、2-三甲基矽基-乙磺醯基(「SES」)、三苯甲基及經取代之三苯甲基、烯丙基氧基羰基、9-芴基甲氧基羰基(「FMOC」)、硝基-藜蘆基氧基羰基(「NVOC」)及類似基團。代表性羥基保護基包括但不限於其中羥基經醯基化或烷基化之彼等羥基保護基，諸如苯甲基及三苯甲基醚以及烷基醚、四氫哌喃醚、三烷基矽基醚及烯丙基醚。

【0080】「鹽」係指化合物之具有母體化合物之所需藥理學活性的鹽。此類鹽包括：(1)酸加成鹽，其用諸如以下之無機酸形成：鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及類似物；或用諸如以下之有機酸形成：甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、己酸、環戊丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙

二酸、丁二酸、蘋果酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、苦杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羥基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦磺酸、4-甲基雙環[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、葡萄糖庚酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、第三丁基乙酸、月桂基硫酸、葡糖酸、麩胺酸、羥基萘酸、水楊酸、硬脂酸、黏康酸及類似物；或(2)當存在於母體化合物中之酸性質子由金屬離子(例如鹼金屬離子(例如鋰、鈉、鉀)、鹼土離子(例如鈣、鎂)或鋁離子)置換時形成的鹽；或與諸如以下之有機鹼配合時形成的鹽：乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基葡糖胺及類似物。在一些實施例中，鹽包括 Na_2PO_4H 鹽。

【0081】「溶劑合物」意謂藉由溶解(溶劑分子與溶質之分子或離子組合)形成之化合物，或由溶質離子或分子(亦即，本發明之化合物)與一或多個溶劑分子組成之聚集物。當水為溶劑時，對應溶劑合物為「水合物」。

【0082】「醫藥學上可接受」意謂材料在生物學上或以其他方式不為不希望的，亦即，材料可併入向患者投與之醫藥組合物中，而不會引起任何顯著的不希望之生物作用或與含有該材料之組合物的其他組分中之任一者以有害方式相互作用。當術語「醫藥學上可接受」用於指醫藥載劑或賦形劑時，暗示該載劑或賦形劑滿足所需毒理學標準及製造測試或其包括於由美國食品和藥物管理局(U.S. Food and Drug administration)所制之非活性成分指南(Inactive Ingredient Guide)上。

【0083】「N-氧化物」亦稱為氧化胺或胺-N-氧化物，意謂經由本發明化合物之胺基的氧化而衍生自本發明化合物之化合物。N-氧化物典型地含有官能基 $R_3N^+\text{-}O^-$ (有時寫作 $R_3N{=}O$ 或 $R_3N{\rightarrow}O$)。

【0084】 術語「經取代」特定而言設想且允許此項技術中常見之一或多個取代。然而，熟習此項技術者通常瞭解，取代基應經選擇以不會不利地影響化合物之適用特徵或不利地妨礙其功能。適合之取代基可包括例如鹵素基團、全氟烷基、全氟烷氧基、烷基、烯基、炔基、羥基、側氧基、巰基、烷硫基、烷氧基、芳基或雜芳基、芳氧基或雜芳氧基、芳基烷基或雜芳基烷基、芳基烷氧基或雜芳基烷氧基、胺基、烷基胺基及二烷基胺基、胺甲醯基、烷基羰基、羧基、烷氧基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、芳基羰基、芳氧基羰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、環烷基、氰基、C_1-C_6烷硫基、芳硫基、硝基、酮基、醯基、硼酸酯或硼醯基、磷酸酯或磷醯基、胺磺醯基、磺醯基、亞磺醯基及其組合。在經取代之組合(諸如「經取代之芳基烷基」)的情況下，該芳基或該烷基可經取代，或該芳基與該烷基兩者可經一或多個取代基取代。另外，在一些情況下，適合之取代基可組合形成如熟習此項技術者已知之一或多個環。

【0085】 術語「視情況經取代」表示存在或不存在取代基。舉例而言，視情況經取代之烷基包括未經取代之烷基與經取代之烷基兩者。用於取代指定基團之取代基可進一步經取代，典型地經選自上文指定之各種群的相同或不同基團中之一或多者取代。

【0086】 適用於取代指定基團(group 或 radical)中之飽和碳原子的取代基包括但不限於-R^a、鹵基、-O^-、=O、-OR^b、-SR^b、-S^-、=S、-NR^cR^c、=NR^b、=N-OR^b、三鹵甲基、-CF_3、-CN、-OCN、-SCN、-NO、-NO_2、=N_2、-N_3、-$S(O)_2R^b$、-$S(O)_2NR^b$、-$S(O)_2O^-$、-$S(O)_2OR^b$、-$OS(O)_2R^b$、-$OS(O)_2O^-$、-$OS(O)_2OR^b$、-$P(O)(O^-)_2$、-$P(O)(OR^b)(O^-)$、-$P(O)(OR^b)(OR^b)$、-$C(O)R^b$、-$C(S)R^b$、-$C(NR^b)R^b$、-$C(O)O^-$、-$C(O)OR^b$、-$C(S)OR^b$、-

$C(O)NR^cR^c$、$-C(NR^b)NR^cR^c$、$-OC(O)R^b$、$-OC(S)R^b$、$-OC(O)O^-$、$-OC(O)OR^b$、$-OC(S)OR^b$、$-NR^bC(O)R^b$、$-NR^bC(S)R^b$、$-NR^bC(O)O^-$、$-NR^bC(O)OR^b$、$-NR^bC(S)OR^b$、$-NR^bC(O)NR^cR^c$、$-NR^bC(NR^b)R^b$ 及$-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$，其中 R^a 係選自由以下組成之群：烷基、環烷基、雜烷基、環雜烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基及雜芳基烷基；各 R^b 獨立地為氫或 R^a；且各 R^c 獨立地為 R^b 或替代地，兩個 R^c 可與其所鍵結之氮原子一起形成 4 員、5 員、6 員或 7 員環雜烷基，其可視情況包括 1 至 4 個選自由 O、N 及 S 組成之群的相同或不同之其他雜原子。作為特定實例，$-NR^cR^c$ 意在包括$-NH_2$、-NH-烷基、N-吡咯啶基及 N-嗎啉基。作為另一特定實例，經取代之烷基意在包括-伸烷基-O-烷基、-伸烷基-雜芳基、-伸烷基-環雜烷基、-伸烷基$-C(O)OR^b$、-伸烷基$-C(O)NR^bR^b$ 及$-CH_2-CH_2-C(O)-CH_3$。一或多個取代基與其鍵結之原子一起可形成環，包括環烷基及環雜烷基。

【0087】 類似地，適用於取代指定基團中之不飽和碳原子的取代基包括但不限於$-R^a$、鹵基、$-O^-$、$-OR^b$、$-SR^b$、$-S^-$、$-NR^cR^c$、三鹵甲基、$-CF_3$、-CN、-OCN、-SCN、-NO、$-NO_2$、$-N_3$、$-S(O)_2R^b$、$-S(O)_2O^-$、$-S(O)_2OR^b$、$-OS(O)_2R^b$、$-OS(O)_2O^-$、$-OS(O)_2OR^b$、$-P(O)(O^-)_2$、$-P(O)(OR^b)(O^-)$、$-P(O)(OR^b)(OR^b)$、$-C(O)R^b$、$-C(S)R^b$、$-C(NR^b)R^b$、$-C(O)O^-$、$-C(O)OR^b$、$-C(S)OR^b$、$-C(O)NR^cR^c$、$-C(NR^b)NR^cR^c$、$-OC(O)R^b$、$-OC(S)R^b$、$-OC(O)O^-$、$-OC(O)OR^b$、$-OC(S)OR^b$、$-NR^bC(O)R^b$、$-NR^bC(S)R^b$、$-NR^bC(O)O^-$、$-NR^bC(O)OR^b$、$-NR^bC(S)OR^b$、$-NR^bC(O)NR^cR^c$、$-NR^bC(NR^b)R^b$ 及$-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$，其中 R^a、R^b 及 R^c 如先前所定義。

【0088】 適用於取代雜烷基及環雜烷基中之氮原子的取代基包括但不限於$-R^a$、$-O^-$、$-OR^b$、$-SR^b$、$-S^-$、$-NR^cR^c$、三鹵甲基、$-CF_3$、-CN、-NO、

$-NO_2$、$-S(O)_2R^b$、$-S(O)_2O^-$、$-S(O)_2OR^b$、$-OS(O)_2R^b$、$-OS(O)_2O^-$、$-OS(O)_2OR^b$、$-P(O)(O^-)_2$、$-P(O)(OR^b)(O^-)$、$-P(O)(OR^b)(OR^b)$、$-C(O)R^b$、$-C(S)R^b$、$-C(NR^b)R^b$、$-C(O)OR^b$、$-C(S)OR^b$、$-C(O)NR^cR^c$、$-C(NR^b)NR^cR^c$、$-OC(O)R^b$、$-OC(S)R^b$、$-OC(O)OR^b$、$-OC(S)OR^b$、$-NR^bC(O)R^b$、$-NR^bC(S)R^b$、$-NR^bC(O)OR^b$、$-NR^bC(S)OR^b$、$-NR^bC(O)NR^cR^c$、$-NR^bC(NR^b)R^b$ 及 $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$，其中 R^a、R^b 及 R^c 如先前所定義。

【0089】 術語「胺基酸」係指含有胺基(NH_2)、羧基(COOH)及各種側基中之任一者的有機化合物。舉例而言，天然併入多肽中之二十二種胺基酸(亦稱為天然胺基酸或天然存在之胺基酸)具有結構式 $NH_2CHRCOOH$，其中 R 為包括氫之部分、視情況經取代之烴部分等。普遍已知某些胺基酸具有指定為 L 及 D 胺基酸之兩種立體異構體。如本文所提到之胺基酸包括 L 異構體、D 異構體或其混合物。此外，L、D 或混合胺基酸中之任一者可在其結構中進一步含有其他立體異構中心。胺基及羧基可定位於 α、β、γ、δ 或其他位置。適合於本發明之胺基酸可為天然存在之胺基酸或非天然存在之(例如合成)胺基酸。胺基酸之實例包括但不限於丙胺酸、精胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺、甘胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、脯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、色胺酸、酪胺酸、纈胺酸、硒代半胱胺酸、吡咯離胺酸、焦麩胺酸鹽及其任何衍生物。

【0090】 如本文所用，術語「肽基」表示藉由自胺基酸之 NH_2 及/或 OH 基團移除氫原子而衍生自一或多種胺基酸的有機部分。當肽基衍生自單一胺基酸時，其為單肽基。當肽基衍生自具有多個胺基酸之分子時，其為多肽基，例如二肽基或三肽基。多肽基中之胺基酸經由醯胺鍵彼

此鍵聯。如本文所用，術語「二肽」表示含有藉由單一醯胺鍵連接之兩個胺基酸的分子，同時如本文所用，術語「三肽」表示含有藉由兩個醯胺鍵連接之三個胺基酸的分子。

【0091】「離去基」係指能夠由親核劑替代之原子或基團且包括鹵素(諸如氯代、溴代、氟代及碘代)、烷氧基羰基(例如乙醯氧基)、芳氧基羰基、甲磺醯氧基、甲苯磺醯氧基、三氟甲磺醯氧基、芳氧基(例如 2,4-二硝基苯氧基)、甲氧基、N,O-二甲基羥基胺基及類似基團。

【0092】「肌酸激酶系統」包括但不限於肌酸轉運體、肌酸、肌酸激酶、肌酸磷酸鹽及肌酸、肌酸激酶及/或肌酸磷酸鹽之細胞內能量輸送。肌酸激酶系統包括粒線體及胞質肌酸激酶系統。影響肌酸激酶系統係指包含肌酸激酶系統之化合物及蛋白質的運輸、合成、代謝、轉位及類似過程。

【0093】「即刻釋放」或「立即釋放」意謂習知或未經修改之釋放，其中大於或等於約 75%之活性劑在投與之兩小時內釋放，特定而言在投與之一小時內釋放。

【0094】「持續釋放」意謂劑型中活性劑之釋放在一段時間內受控制或經修改。持續可意謂例如延長釋放、控制釋放、延遲釋放、定時釋放或在特定時間脈衝釋放。或者，控制可意謂活性劑之釋放與其在即刻釋放劑型中相比延續較長時間，例如至少超過若干小時。

【0095】「有效量」或「治療有效量」意謂本發明化合物當向患者投與以治療疾病(諸如與肌酸轉運體缺乏有關之疾病)時足夠影響此類對疾病之治療的量。「有效量」或「治療有效量」將視活性劑、疾病及其嚴重程度及所要治療之患者的年齡、體重及其他狀況而變化。

【0096】如本文所用，术语「治疗(treating/treatment)」係指获得有益

或所需结果(包括临床结果)之方法。出於本發明之目的，有益或所需臨床結果包括但不限於以下中之一或多者：降低由疾病產生之一或多種症狀的嚴重程度及/或頻率；降低疾病之程度；穩定疾病(例如預防或延遲疾病之惡化)；延遲或減緩疾病之進展；改善疾病病況；增加肌酸、磷酸肌酸之產生、攝入及保留(例如增加肌酸之細胞內產生)及在調控體內，尤其腦、骨骼肌及心臟中之肌酸/磷酸肌酸含量時恢復肌酸/磷酸肌酸、細胞內 ATP 及其他蛋白質之含量；降低治療疾病所需之一或多種其他藥物之劑量；及/或增加生活品質。用本文所描述之化合物或組合物「治療」患者包括管理個體以抑制或引起疾病或病狀之消退。

【0097】「預防」或「預防性治療(prophylactic treatment/preventive treatment)」係指預防症狀及/或其潛在原因之發生，例如預防易於產生疾病或病狀(例如由於遺傳易感性、環境因素、易感染疾病或病症等而處於較高風險中)之患者的疾病或病狀。預防包括例如 GNE 肌病變、精胺酸:甘胺酸脒基轉移酶(AGAT)缺乏及胍基乙酸甲基轉移酶(GAMT)缺乏，其中肌肉中之慢性疾病變化為不可逆的且動物模型資料表明預防方面之治療益處。

【0098】「疾病」係指疾病、病症、病狀、症狀或適應症。

【0099】「醫藥組合物」係指本發明之至少一種化合物及與本發明之至少一種化合物一起向患者投與、與組織或器官接觸或與細胞接觸的至少一種醫藥學上可接受之媒劑。「醫藥學上可接受」係指由聯邦或州政府之管理機構批准或可由其批准或於美國藥典或其他普遍認可之藥典中列出用於動物，且更特定而言用於人類。

【0100】「醫藥學上可接受之鹽」係指化合物之具有母體化合物之所需藥理學活性的鹽。此類鹽包括：(1)酸加成鹽，其係用諸如以下之無

機酸形成：鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及類似物；或用諸如以下之有機酸形成：乙酸、丙酸、己酸、環戊丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、丁二酸、蘋果酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、苦杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羥基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦磺酸、4-甲基雙環[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、葡萄糖庚酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、第三丁基乙酸、月桂基硫酸、葡糖酸、麩胺酸、羥基萘酸、水楊酸、硬脂酸、黏康酸及類似物；及(2)當存在於母體化合物中之酸性質子由金屬離子(例如鹼金屬離子、鹼土離子或鋁離子)置換時形成的鹽；或與諸如以下之有機鹼配合時形成的鹽：乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基葡糖胺及類似物。在某些實施例中，醫藥學上可接受之鹽為鹽酸鹽。

【0101】「醫藥學上可接受之媒劑」係指醫藥學上可接受之稀釋劑、醫藥學上可接受之佐劑、醫藥學上可接受之賦形劑、醫藥學上可接受之載劑或前述各項中之任一者的組合，其可與本發明之化合物一起向患者投與且不破壞本發明化合物之藥理學活性且當以足以提供治療有效量之化合物的劑量投與時為無毒的。

【0102】「載劑」係指與化合物一起投與之稀釋劑、佐劑、賦形劑或媒劑。

【0103】術語「患者」係指動物，例如哺乳動物且包括但不限於人類、牛類、馬、貓、犬、嚙齒動物或靈長類動物。較佳地，患者為人類。

【0104】「AUC」為曲線下面積，其表示在將化合物投與患者之後在患者之生物流體中化合物或其代謝產物之濃度隨時間的變化。在某些實施例中，化合物可為前藥且代謝產物可為藥物。生物流體之實例包

括血漿及血液。AUC 可如下測定：使用諸如液相層析串聯質譜法(LC-MS/MS)之方法以各種時間間隔量測諸如血漿或血液之生物流體中化合物或其代謝產物之濃度，且計算血漿濃度相較於時間之曲線下的面積。適合用於由藥物濃度相較於時間之曲線計算 AUC 的方法為此項技術中熟知的。關於本發明，藥物或其代謝產物之 AUC 可藉由在將對應本發明化合物投與患者之後量測患者之血漿、血液或其他生物流體或組織中隨時間推移之藥物濃度來測定。

【0105】「生物可用性」係指在將藥物或其前藥投與患者之後藥物達至患者之系統循環之速率及量，且可藉由評估例如藥物之血漿或血液濃度相較於時間之型態來測定。適用於表徵血漿或血液濃度相較於時間之曲線的參數包括曲線下面積(AUC)、達至最大濃度之時間(T_{max})及最大藥物濃度(C_{max})，其中 C_{max} 為在將一劑量之藥物或藥物形式投與患者之後患者血漿或血液中藥物之最大濃度，且 T_{max} 為在將一劑量之藥物或藥物形式投與患者之後在患者血漿或血液中藥物達至最大濃度(C_{max})之時間。

【0106】「Cmax」為在將一劑量之藥物或前藥投與患者之後患者血漿或血液中藥物之最大濃度。

【0107】「Tmax」為在將一劑量之藥物或前藥投與患者之後患者血漿或血液中藥物達至最大(峰值)濃度(Cmax)之時間。

化合物之實施例

【0108】肌酸轉運體缺陷(CTD)為先天性肌酸代謝障礙，其中肌酸歸因於缺陷型肌酸轉運體而未適當地轉運至腦及肌肉。CTD 為由 SLC6A8 基因之突變引起的 X 連鎖隱性病症。據估計，在已開發國家中有 50,000 名患者患有 CTD，其中女性具有輕度至重度表型。典型臨

床特徵包括 CNS 缺陷，諸如癲癇發作、進行性智力障礙、自閉症、言語/語言發育遲緩、嚴重動作遲緩及行為問題。非 CNS 缺陷包括肌肉張力過低及失養症。

【0109】 為解決 CTD 及常常具有嚴重相關病狀之多血症，已設計本發明之肌酸前藥以穿過重要障壁組織，諸如腸黏膜、血腦障壁及血液-胎盤障壁。由於能夠穿過生物膜，在 ATP 被消耗之細胞中肌酸前藥可經由肌酸激酶系統恢復並維持能量穩態，且快速恢復 ATP 含量以防止組織進一步受局部缺血壓力的影響。因此，不受任何理論約束，本發明之肌酸前藥將具有較高自由能或較低肌酸激酶親和力，且將能夠在更惡劣之能量消耗條件下再生 ATP。本發明之肌酸前藥亦可用於遞送持續之全身濃度之肌酸。因此，本文所揭示之前藥可有效治療 CTD 及由能量代謝功能障礙引起之相關病狀。

【0110】 在一個態樣中，本發明係有關肌酸類似物，其在投與患者後至少部分轉化成肌酸。在一些態樣中，本發明係有關氘化肌酸類似物，其將在投與患者後部分釋放為氘化肌酸。本發明涵蓋可為氘化或非氘化之肌酸類似物或肌酸前藥。在一個實施例中，氘化肌酸類似物或氘化肌酸前藥具有與對應非氘化肌酸類似物或非氘化肌酸前藥類似的活體內及活體外活性。肌酸類似物或肌酸前藥之氘化因能夠將其效應與內源性非氘化肌酸及肌酐分開而尤其適用於定量及分析該類似物或該前藥之活體內活性及其去向。因此，在一些實施例中，本發明化合物之氘化係用於增強對化合物效應之偵測及定量且不一定修改及/或增強化合物之功效。

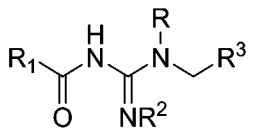
【0111】 在本發明之一個實施例中，肌酸類似物包含脂肪酸醯胺鏈，其可稱為脂肪酸醯胺肌酸或表示為 FAA-Cr。

【0112】 在一個實施例中，本發明之化合物在循環中為化學及代謝穩定的。在另一實施例中，本發明之化合物能夠穿過血腦障壁。在一些實施例中，本發明之化合物可進入腦中之神經元、膠質細胞、星形膠質細胞及/或寡樹突細胞且釋放肌酸或氘化肌酸。在一個實施例中，本發明之化合物在投與有需要之患者後不會實質上環化為肌酐。在一個實施例中，當與活體外情況相比時，本發明之化合物在活體內藉由環化產生較少之肌酐。

【0113】 在一個實施例中，相較於環化為肌酐，本發明之化合物有助於在腦中釋放肌酸。在一些實施例中，當以相同莫耳當量投與時，當與先前已知之肌酸前藥相比時，本發明之化合物在腦中釋放較高量之肌酸。在一些實施例中，當以相同莫耳當量投與時，與先前已知之肌酸前藥相比，本發明之化合物當向有需要之個體投與時提供較小量之環化肌酐副產物。在一個實施例中，與腦中所釋放肌酐之量相比，本發明之化合物在腦中釋放更多肌酸。在一個實施例中，與腦中之肌酐濃度相比，本發明之化合物在腦中提供較高肌酸濃度。在一個實施例中，與血漿中之肌酐濃度相比，本發明之化合物在血漿中提供較高肌酸濃度。

【0114】 不受任何特定理論約束，已發現投與本發明之化合物有助於在經歷治療之個體之腦中釋放肌酸。此所需路徑相較於導致肌酐形成之不希望之環化副反應為高度佔優勢的。因而，咸信本文所描述之前藥化合物有效治療 CTD。

【0115】 在一個實施例中，本發明之化合物具有式(I)之結構：



(I)，

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；其中：

R 為-CH_3、-CH_2D、-CHD_2 或-CD_3；

R^1 為直鏈或分支鏈烷基、直鏈或分支鏈烯基、芳基或雜芳基，其中 R^1 視情況經 R^4 取代；

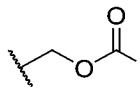
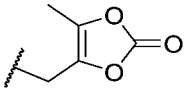
R^2 為氫、-C(O)NHR^5、-C(O)R^1 或-C(O)OR^5；

R^3 為-C(O)OR^6 或-烷基(OH)；

或替代地，R^2 與 R^3 一起為伸烷基，該伸烷基與 R^2 及 R^3 各自鍵結之原子一起形成 5 員至 6 員環，其中該 5 員至 6 員環視情況經側氧基取代；

R^4 為鹵素、-OH、-OR^5、側氧基、-NH_2、-NHR^5、-$N(R^5)_2$、-NO_2、-CF_3、-C_1-C_6 烷基或-C_1-C_6 鹵烷基；

R^5 為直鏈或分支鏈烷基；且

R^6 為 H、直鏈或分支鏈烷基、  或  ；

或替代地，R^6 與 R^1 一起為伸烷基或伸烯基，該伸烷基或該伸烯基與 R^6 及 R^1 各自鍵結之原子一起形成 12 員至 25 員環，其中組成該伸烷基或該伸烯基之 1、2、3 或 4 個-CH_2-單元視情況經選自-O-、-S-或-N-之雜原子置換，前提條件為相鄰-CH_2-未經置換；其中該伸烷基或該伸烯基視情況經一或多個 R^4 取代；且

其中，同一碳或相鄰碳上之兩個 R^4 可形成 3 員至 6 員稠環烷基環或螺環烷基環或者 3 員至 6 員稠雜環或螺雜環。

【0116】 在式(I)化合物之一個實施例中，R 為-CH_3 或-CD_3。

【0117】 在式(I)化合物之一個實施例中，R^1 為 C_6-C_{20} 烷基或 C_6-C_{20} 烯基。在一些實施例中，R^1 為 C_6-C_{18} 烷基或 C_6-C_{18} 烯基。在其他實施例中，R^1 為吡啶基。

【0118】 在式(I)化合物之一個實施例中，R^2 為氫。在一些實施例中，R^2 為-C(O)OR^5。

【0119】 在式(I)化合物之一個實施例中，R^5 為直鏈或分支鏈 C1-C6 烷基。

【0120】 在式(I)化合物之一個實施例中，R^3 為-C(O)OR^6。在式(I)化合物之一個實施例中，R^6 為 H 或者直鏈或分支鏈 C_1-C_8 烷基。

【0121】 在式(I)化合物之一個實施例中，R^6 與 R^1 一起為伸烷基或伸烯基，該伸烷基或該伸烯基與 R^6 及 R^1 各自鍵結之原子一起形成 12 員至 25 員環，其中組成該伸烷基或該伸烯基之 1、2、3 或 4 個-CH_2-單元視情況經選自-O-、-S-或-N-之雜原子置換，前提條件為相鄰-CH_2-未經置換；其中該伸烷基或該伸烯基視情況經一或多個 R^4 取代。在一個實施例中，R^6 與 R^1 一起為未經取代之伸烷基或未經取代之伸烯基，該未經取代之伸烷基或該未經取代之伸烯基與 R^6 及 R^1 各自鍵結之原子一起形成 13 員至 24 員環。

【0122】 在式(I)化合物之一個實施例中，R^4 為鹵素、-OH、-O(C_1-C_6 烷基)、側氧基、-NH_2、-NH(C_1-C_6 烷基)、-N(C_1-C_6 烷基)$_2$、-NO_2、-CF_3、-C_1-C_6 烷基或-C_1-C_6 鹵烷基。在一些實施例中，R^4 為鹵素、-OH、-C_1-C_6 烷基或-C_1-C_6 鹵烷基。在一些實施例中，R^4 為直鏈或分支鏈-C_1-C_6 烷基。

【0123】 在式(I)化合物之一個實施例中，同一碳上之兩個 R^4 形成 3 員至 6 員螺環烷基環或 3 員至 6 員螺雜環。

【0124】 在式(I)化合物之一個實施例中，相鄰碳上之兩個 R^4 形成 3 員至 6 員稠環烷基環或 3 員至 6 員稠雜環。

【0125】 在式(I)化合物之一個實施例中，該化合物為選自以下之醫藥

學上可接受之鹽：鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、Na_2PO_4H 鹽、鹽酸鹽、甲酸鹽、三氟乙酸鹽、乙酸鹽或三氯乙酸/二鋰鹽。在一個實施例中，式(I)之醫藥學上可接受之鹽可為水合物。

【0126】 在一個實施例中，R 為 CH_3。在另一實施例中，R 為 CD_3。

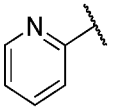
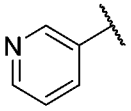
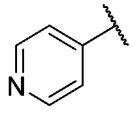
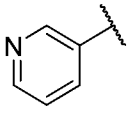
【0127】 在一個實施例中，R^1 為 C_1-C_{20} 烷基或 C_2-C_{20} 烯基。在一個實施例中，R^1 為 C_6-C_{20} 烷基或 C_6-C_{20} 烯基。在一個實施例中，R^1 為 C_6-C_{20} 烷基。在一個實施例中，R^1 為選自以下之直鏈或分支鏈之視情況經取代的烷基：C_6-烷基、C_7-烷基、C_8-烷基、C_9-烷基、C_{10}-烷基、C_{11}-烷基、C_{12}-烷基、C_{13}-烷基、C_{14}-烷基、C_{15}-烷基、C_{16}-烷基、C_{17}-烷基、C_{18}-烷基、C_{19}-烷基或 C_{20}-烷基。在一個實施例中，R^1 為選自以下之直鏈烷基：C_6-烷基、C_7-烷基、C_8-烷基、C_9-烷基、C_{10}-烷基、C_{11}-烷基、C_{12}-烷基、C_{13}-烷基、C_{14}-烷基、C_{15}-烷基、C_{16}-烷基、C_{17}-烷基、C_{18}-烷基、C_{19}-烷基或 C_{20}-烷基。在其他實施例中，R^1 為選自以下之未經取代之直鏈烷基：C_6-烷基、C_7-烷基、C_8-烷基、C_9-烷基、C_{10}-烷基、C_{11}-烷基、C_{12}-烷基、C_{13}-烷基、C_{14}-烷基、C_{15}-烷基、C_{16}-烷基、C_{17}-烷基、C_{18}-烷基、C_{19}-烷基或 C_{20}-烷基。

【0128】 在一個實施例中，R^1 為 C_6-C_{20} 烯基。在一個實施例中，R^1 為選自以下之直鏈或分支鏈之視情況經取代的烯基：C_6-烯基、C_7-烯基、C_8-烯基、C_9-烯基、C_{10}-烯基、C_{11}-烯基、C_{12}-烯基、C_{13}-烯基、C_{14}-烯基、C_{15}-烯基、C_{16}-烯基、C_{17}-烯基、C_{18}-烯基、C19-烯基或 C20-烯基。在另一實施例中，R^1 為選自以下之直鏈烯基：C_6-烯基、C_7-烯基、C_8-烯基、C_9-烯基、C_{10}-烯基、C_{11}-烯基、C_{12}-烯基、C_{13}-烯基、C_{14}-烯基、C_{15}-烯基、C_{16}-烯基、C_{17}-烯基、C_{18}-烯基、C_{19}-烯基或 $_{C20}$-烯基。在其他實施例中，R^1 為選自以下之未經取代之直鏈烯基：C_6-烯基、C_7-烯

基、C_8-烯基、C_9-烯基、C_{10}-烯基、C_{11}-烯基、C_{12}-烯基、C_{13}-烯基、C_{14}-烯基、C_{15}-烯基、C_{16}-烯基、C_{17}-烯基、C_{18}-烯基、C_{19}-烯基或 C_{20}-烯基。

【0129】 在一些實施例中，當 R^1 為烯基時，該烯基可含有 1 至 10 個雙鍵。在一個實施例中，當 R^1 為烯基時，該烯基可含有 1、2、3 或 4 個雙鍵。在一個實施例中，當 R^1 為含有多個雙鍵之烯基時可採取 E 或 Z 形式或其混合物。在一些實施例中，當 R_1 為含有多個雙鍵之烯基時，所有雙鍵呈 Z 取向。

【0130】 在一個實施例中，R^1 為芳基或雜芳基。在一個實施例中，R^1 為芳基。在一個實施例中，R^1 為視情況經 R^4 取代之苯基。

【0131】 在一個實施例中，R^1 為雜芳基。在一些實施例中，R^1 為含有至少一個氮原子之 5 員或 6 員雜芳基。在一個實施例中，R^1 為視情況經 R4 取代之吡啶基。在另一實施例中，R^1 係選自  、  或  。在一個實施例中，R^1 為  。

【0132】 在一個實施例中，R^2 為氫。在另一實施例中，R^2 為-C(O)NHR^5、-C(O)R^1 或-C(O)OR^5。

【0133】 在一個實施例中，R^2 為-C(O)OR^5。在另一實施例中，R^2 為-C(O)OR^5，其中 R^5 為直鏈或分支鏈 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中，R^2 為-C(O)OC(CH3)$_3$。

【0134】 在一個實施例中，R^2 為-C(O)NHR^5。在另一實施例中，R^2 為-C(O)NHR^5，其中 R^5 為直鏈或分支鏈 C_1-C_6 烷基。

【0135】 在一個實施例中，R^2 為-C(O)R^1。在一個實施例中，R^2 為-C(O)R^1，其中 R^1 為 C6-C20 烷基或 C_6-C_{20} 烯基。在一個實施例中，R^2 為-C(O)R^1，其中 R^1 為 C_6-C_{20} 烷基。在一個實施例中，R^2 為-C(O)R^1，

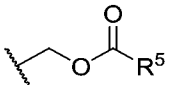
其中 R^1 為選自以下之直鏈或分支鏈之視情況經取代的烷基：C_6-烷基、C_7-烷基、C_8-烷基、C_9-烷基、C_{10}-烷基、C_{11}-烷基、C_{12}-烷基、C_{13}-烷基、C_{14}-烷基、C_{15}-烷基、C_{16}-烷基、C_{17}-烷基、C_{18}-烷基、C_{19}-烷基或 C20-烷基。在一個實施例中，R^2 為-C(O)R^1，其中 R^1 為選自以下之直鏈烷基：C_6-烷基、C_7-烷基、C_8-烷基、C_9-烷基、C_{10}-烷基、C_{11}-烷基、C_{12}-烷基、C_{13}-烷基、C_{14}-烷基、C_{15}-烷基、C_{16}-烷基、C_{17}-烷基、C_{18}-烷基、C_{19}-烷基或 C_{20}-烷基。在其他實施例中，R^2 為-C(O)R^1，其中 R^1 為選自以下之未經取代之直鏈烷基：C_6-烷基、C_7-烷基、C_8-烷基、C_9-烷基、C_{10}-烷基、C_{11}-烷基、C_{12}-烷基、C_{13}-烷基、C_{14}-烷基、C_{15}-烷基、C_{16}-烷基、C_{17}-烷基、C_{18}-烷基、C_{19}-烷基或 C_{20}-烷基。

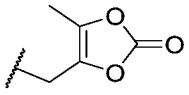
【0136】 在一個實施例中，R^2 為-C(O)R^1，其中 R^1 為 C_6-C_{20} 烯基。在一個實施例中，R^2 為-C(O)R^1，其中 R^1 為選自以下之直鏈或分支鏈之視情況經取代的烯基：C_6-烯基、C_7-烯基、C_8-烯基、C_9-烯基、C_{10}-烯基、C_{11}-烯基、C_{12}-烯基、C_{13}-烯基、C_{14}-烯基、C_{15}-烯基、C_{16}-烯基、C_{17}-烯基、C_{18}-烯基、C_{19}-烯基或 $_{C20}$-烯基。在另一實施例中，R^2 為-C(O)R^1，其中 R^1 為選自以下之直鏈烯基：C_6-烯基、C_7-烯基、C_8-烯基、C_9-烯基、C_{10}-烯基、C_{11}-烯基、C_{12}-烯基、C_{13}-烯基、C_{14}-烯基、C_{15}-烯基、C_{16}-烯基、C_{17}-烯基、C_{18}-烯基、C_{19}-烯基或 C_{20}-烯基。在其他實施例中，R^2 為-C(O)R^1，其中 R^1 為選自以下之未經取代之直鏈烯基：C_6-烯基、C_7-烯基、C_8-烯基、C_9-烯基、C_{10}-烯基、C_{11}-烯基、C_{12}-烯基、C_{13}-烯基、C_{14}-烯基、C_{15}-烯基、C_{16}-烯基、C_{17}-烯基、C_{18}-烯基、$_{C19}$-烯基或 C_{20}-烯基。

【0137】 在一些實施例中，R^2 為-C(O)R^1，其中 R^1 為烯基且 R^1 含有 1 至 10 個雙鍵。在一個實施例中，R^2 為-C(O)R^1，其中 R^1 為烯基且 R^1

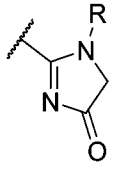
可含有 1、2、3 或 4 個雙鍵。在一個實施例中，R^2 為-C(O)R^1，其中 R^1 為含有多個雙鍵之烯基，該多個雙鍵各自呈 E 或 Z 形式或其混合物。在一些實施例中，R^2 為-C(O)R^1，其中 R^1 為含有多個雙鍵之烯基，所有雙鍵呈 Z 取向。

【0138】 在一個實施例中，R^3 為-C(O)OR^6。在另一實施例中，R^3 為-C(O)OR6，其中 R6 為 H 或者直鏈或分支鏈烷基。在一個實施例中，R^3 為-C(O)OR^6，其中 R^6 為 H。在一些實施例中，R^3 為-C(O)OR^6，其中 R^6 為直鏈或分支鏈烷基。在一些實施例中，R^3 為-C(O)OR^6，其中 R^6 為直鏈或分支鏈 C_1-C_{10} 烷基。在一個實施例中，R^3 為-C(O)OR^6，其中 R^6 為直鏈或分支鏈 C_1-C8 烷基。在一些實施例中，R^6 為選自以下之直鏈烷基：C_1-烷基、C_2-烷基、C_3-烷基、C_4-烷基、C_5-烷基、C_6-烷基、C_7-烷基、C_8-烷基、C_9-烷基或 C_{10}-烷基。在一個實施例中，R^3 為-C(O)OR^6，其中 R^6 為選自以下之分支鏈烷基：C_3-烷基、C_4-烷基、C_5-烷基、C_6-烷基、C_7-烷基、C_8-烷基、C_9-烷基或 C_{10}-烷基。在一個實施例中，R^3 為-C(O)OR^6，其中 R^6 為甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、正戊基、正己基、正庚基或正辛基。

【0139】 在一個實施例中，R^3 為-C(O)OR^6，其中 R^6 為  。在另一實施例中，R^3 為-C(O)OCH_2OC(O)R^5，其中 R^5 為直鏈或分支鏈 C_1-C_6 烷基。在另一實施例中，R^3 為-C(O)OCH_2OC(O)R^5，其中 R^5 為選自以下之直鏈烷基：C_1 烷基、C_2-烷基、C_3-烷基、C_4-烷基、C_5-烷基或 C_6-烷基。在一個實施例中，R^3 為-C(O)OCH_2OC(O)R^5，其中 R^5 為甲基。在另一實施例中，R^3 為-C(O)OCH_2OC(O)R^5，其中 R^5 為選自以下之分支鏈烷基：C_3-烷基、C_4-烷基、C_5-烷基或 C_6-烷基。

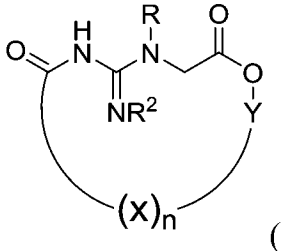
【0140】 在一個實施例中，R^3 為-C(O)OR^6，其中 R^6 為  。

【0141】 在另一實施例中，R^3 為-伸烷基-(OH)。在一個實施例中，R3 為-(C_1-C_{10} 伸烷基)-(OH)。在一個實施例中，R^3 為-(C_1 伸烷基)-(OH)、-(C_2 伸烷基)-(OH)、-(C_3 伸烷基)-(OH)、-(C_4 伸烷基)-(OH)、-(C_5 伸烷基)-(OH)、-(C_6 伸烷基)-(OH)、-(C_7 伸烷基)-(OH)、-(C_8 伸烷基)-(OH)、-(C_9 伸烷基)-(OH)或-(C_{10} 伸烷基)-(OH)。在一個實施例中，R^3 為-亞甲基-(OH)。

【0142】 在一個實施例中，R^2 及 R^3 為伸烷基且一起形成視情況經側氧基取代之 5 員至 6 員環。在一個實施例中，R^2 及 R^3 為伸烷基且一起形成視情況經側氧基取代之 5 員環。在另一實施例中，R^2 及 R^3 為伸烷基且一起形成視情況經側氧基取代之 6 員環。在一個實施例中，R^2 與 R^3 一起形成  。

【0143】 在一個實施例中，式(I)化合物以醫藥學上可接受之鹽的形式存在。在一個實施例中，式(I)化合物為鈉鹽。在另一實施例中，式(I)化合物為鋰鹽。在另一實施例中，式(I)化合物為鹽酸鹽。在另一實施例中，式(I)化合物為三氯乙酸二鋰鹽(TCA/2Li 鹽)。

【0144】 在式(I)化合物之一個實施例中，該化合物具有式(II)之結構：



(II)，

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；其中：

R 為 CH_3、CH_2D、CHD_2 或 CD_3；

R^2 為氫、-C(O)NHR^5、-C(O)R^1 或-C(O)OR^5；

R^1 為直鏈或分支鏈烷基或者直鏈或分支鏈烯基，其中 R^1 視情況經 R^4 取代；

R^4 為鹵素、-OH、-OR^5、側氧基、-NH_2、-NHR^5、-N(R^5)$_2$、-NO_2、-CF_3、-C_1-C_6 烷基或-C_1-C_6 鹵烷基；

X 在每次出現時獨立地為-C(R^{5a})$_2$-C(R^{5a})$_2$-、-CH(R^{5a})-CH(R^{5a})-、-C(R^{5a})=C(R^{5a})-、-O-C(R^{5a})$_2$-、-O-CH(R^{5a})-、-C(R^{5a})$_2$-O-或-CH(R^{5a})-O-；

Y 為-C(R^{5a})$_2$-；-CH(R^{5a})-；-C(R^{5a})$_2$-C(R^{5a})$_2$-、-CH(R^{5a})-CH(R^{5a})-、-C(R^{5a})=C(R^{5a})-、-C(R^{5a})$_2$-O-或-CH(R^{5a})-O-；

n 為 3、4、5 或 6，其中當 n 為 3 時，Y 為-CH(R^{5a})-CH(R^{5a})-、-C(R^{5a})=C(R^{5a})-或-CH(R^{5a})-O-；

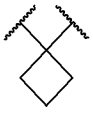
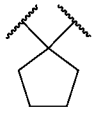
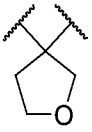
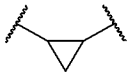
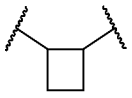
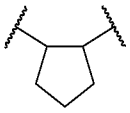
R^5 為 H 或者直鏈或分支鏈烷基；

R^{5a} 為 H、鹵素、-OH、-OR^5、-NH_2、-NHR^5、-N(R^5)$_2$、-NO_2、-CF_3、-C_1-C_6 烷基或-C_1-C_6 鹵烷基；且

其中，同一碳或相鄰碳上之兩個 R^{5a} 可形成 3 員至 6 員稠環烷基環或螺環烷基環或者 3 員至 6 員稠雜環或螺雜環。

【0145】 在式(II)化合物之一個實施例中，X 中之至少一者為-C(R^{5a})$_2$-C(R^{5a})$_2$-、-CH(R^{5a})-CH(R^{5a})-或-C(R^{5a})=C(R^{5a})-，其中 R^{5a} 為 H 或-C_1-C_6 烷基；且其中，同一碳或相鄰碳上之兩個 R^{5a} 可形成 3 員至 6 員稠環烷基環或螺環烷基環或者 3 員至 6 員稠雜環或螺雜環。在一些實施例中，X 為-CH_2CH_2-、-CH=CH-、-O-CH_2-或-CH_2-O-。

【0146】 在式(II)化合物之一個實施例中，Y 為-C(R^{5a})$_2$-、-CH(R^{5a})-；-C(R^{5a})$_2$-C(R^{5a})$_2$-、-CH(R^{5a})-CH(R^{5a})-或-C(R^{5a})=C(R^{5a})-，其中 R^{5a} 為 H 或-C_1-C_6 烷基；且其中，同一碳或相鄰碳上之兩個 R^{5a} 可形成 3 員至 6

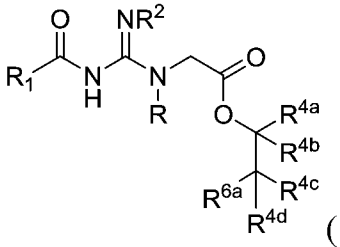
員稠環烷基環或螺環烷基環或者 3 員至 6 員稠雜環或螺雜環。在一些實施例中，Y 為-CH_2-、-CH_2CH_2-或-CH=CH-。在其他實施例中，Y 為-$C(R^{5a})_2$-、-$CH(R^{5a})$-；-$C(R^{5a})_2$-$C(R^{5a})_2$-、-$CH(R^{5a})$-$CH(R^{5a})$-、-CH_2-、-CH_2CH_2-、-CH=CH-、  、  、  、  、  、  或  ；其中，R^{5a} 為直鏈或分支鏈-C_1-C_6 烷基。

【0147】 在式(II)化合物之一個實施例中，R 為-CH_3 或-CD_3。

【0148】 在式(II)化合物之一個實施例中，R^2 為氫。

【0149】 在式(II)化合物之一個實施例中，該化合物為選自以下之醫藥學上可接受之鹽：鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、Na_2PO_4H 鹽、鹽酸鹽、甲酸鹽、三氟乙酸鹽、乙酸鹽或三氯乙酸/二鋰鹽。在一個實施例中，式(II)之醫藥學上可接受之鹽可為水合物。

【0150】 在式(I)化合物之一個實施例中，該化合物具有式(I-A)之結構：


(I-A)，

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；其中：

R 為-CH_3、-CH_2D、-CHD_2 或-CD_3；

R^2 為氫、-$C(O)NHR^5$、-$C(O)R^1$ 或-$C(O)OR^5$；

R^3 為-$C(O)OR^6$ 或-烷基(OH)；

或替代地，R^2 與 R^3 一起為伸烷基，該伸烷基與 R^2 及 R^3 各自鍵結之原子一起形成 5 員至 6 員環，其中該 5 員至 6 員環視情況經側氧基取代；

R^4 為鹵素、-OH、-OR^5、側氧基、-NH_2、-NHR^5、-$N(R^5)_2$、-NO_2、-CF_3、

-C_1-C_6烷基或-C_1-C_6鹵烷基；

R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}及R^{4d}各自獨立地為H、鹵素、-OH、-OR^5、側氧基、-NH_2、-NHR^5、-$N(R^5)_2$、-NO_2、-CF_3、-C_1-C_6烷基或-C_1-C_6鹵烷基；

R^5為直鏈或分支鏈烷基；且

R^{6a}與R^1一起為伸烷基或伸烯基，該伸烷基或該伸烯基與R^{6a}及R^1各自鍵結之原子一起形成12員至25員環，其中組成該伸烷基或該伸烯基之1、2、3或4個-CH_2-單元視情況經選自-O-、-S-或-N-之雜原子置換，前提條件為相鄰-CH_2-未經置換；其中該伸烷基或該伸烯基視情況經一或多個R^4取代；

其中，R^{4a}與R^{4b}或R^{4c}與R^{4d}一起可形成3員至6員螺環烷基環或3員至6員螺雜環；或

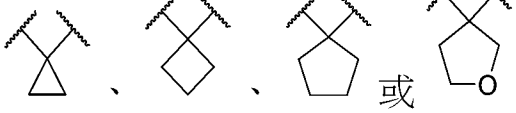
其中R^{4b}與R^{4c}一起可形成3員至6員稠環烷基環或3員至6員稠雜環。

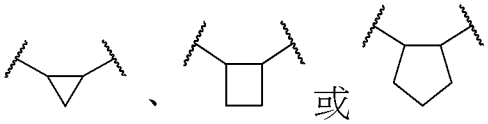
【0151】 如本文所描述，關於式(I)描述之實施例中之任一者可適用於式(I-A)之化合物。

【0152】 在式(I-A)化合物之一個實施例中，R^{4a}為-C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^{4a}為-C_1-C_6烷基且R^{4b}、R^{4c}及R^{4d}為H。在其他實施例中，R^{4a}及R^{4b}為-C_1-C_6烷基且R^{4c}且R^{4d}為H。在另一實施例中，R^{4a}及R^{4c}為-C_1-C_6烷基且R^{4b}及R^{4d}為H。

【0153】 在式(I-A)化合物之一個實施例中，R^{4b}為-C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^{4b}為-C_1-C_6烷基且R^{4a}、R^{4c}及R^{4d}為H。在一個實施例中，R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}及R^{4d}各自獨立地為H。

【0154】 在式(I-A)化合物之一個實施例中，R^{4a}與R^{4b}一起形成3員至6員螺環烷基環或3員至6員螺雜環。在一些實施例中，R^{4a}與R^{4b}一

起形成  。

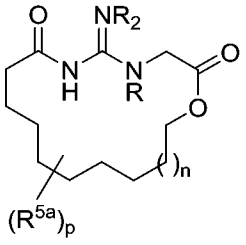
【0155】 在式(I-A)化合物之一個實施例中，R^{4b} 與 R^{4c} 一起形成 3 員至 6 員稠環烷基環或 3 員至 6 員稠雜環。在一些實施例中，R^{4b} 與 R^{4c} 一起形成  。

【0156】 在式(I-A)化合物之一個實施例中，R 為-CH_3 或-CD_3。

【0157】 在式(I-A)化合物之一個實施例中，R^2 為氫。

【0158】 在式(I-A)化合物之一個實施例中，該化合物為選自以下之醫藥學上可接受之鹽：鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、鹽酸鹽、甲酸鹽、三氟乙酸鹽、乙酸鹽或三氯乙酸/二鋰鹽。在式(I-A)化合物之一個實施例中，該化合物為選自以下之醫藥學上可接受之鹽：鈉鹽、鋰鹽、鹽酸鹽、甲酸鹽、三氟乙酸鹽、乙酸鹽或三氯乙酸/二鋰鹽。

【0159】 在式(I)化合物之一個實施例中，該化合物具有式(III)之結構：



(III)，

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；其中：

R 為 CH_3、CH_2D、CHD_2 或 CD_3；

R^1 為直鏈或分支鏈烷基或者直鏈或分支鏈烯基；

R^2 為氫、-C(O)NHR^5、-C(O)R^1 或-C(O)OR^5；

R^5 為 H 或者直鏈或分支鏈烷基；

R^{5a} 為鹵素、-OH、-OR^5、側氧基、-NH_2、-NHR^5、-$N(R^5)_2$、-NO_2、-CF_3、-C_1-C_6 烷基或-C_1-C_6 鹵烷基；

n 為 0、1、2、3、4 或 5；且

p 為 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8。

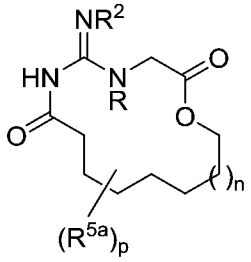
【0160】 在式(III)化合物之一個實施例中，R 為 CH_3 或 CD_3。

【0161】 在式(III)化合物之一個實施例中，R^2 為 H。

【0162】 在式(III)化合物之一個實施例中，n 為 1。在一些實施例中，n 為 2。在一個實施例中，n 為 3。

【0163】 在式(III)化合物之一個實施例中，p 為 0、1 或 2。

【0164】 在式(I)化合物之一個實施例中，該化合物具有式(III-A)之結構：



(III-A)，

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；其中：

R 為-CH_3、-CH_2D、-CHD_2 或-CD_3；

R^1 為直鏈或分支鏈烷基或者直鏈或分支鏈烯基；

R^2 為氫、-C(O)NHR^5、-C(O)R^1 或-C(O)OR^5；

R^5 為 H 或者直鏈或分支鏈烷基；

R^{5a} 為鹵素、-OH、-OR^5、側氧基、-NH_2、-NHR^5、-$N(R^5)_2$、-NO_2、-CF_3、-C_1-C_6 烷基或-C_1-C_6 鹵烷基；

其中，同一碳或相鄰碳上之兩個 R^{5a} 可形成 3 員至 6 員稠環烷基環或螺環烷基環或者 3 員至 6 員稠雜環或螺雜環；

n 為 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 或 11；且

p 為 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8。

【0165】 在式(III-A)化合物之一個實施例中，R 為-CH_3 或-CD_3。

【0166】 在式(III-A)化合物之一個實施例中，R^2 為 H。

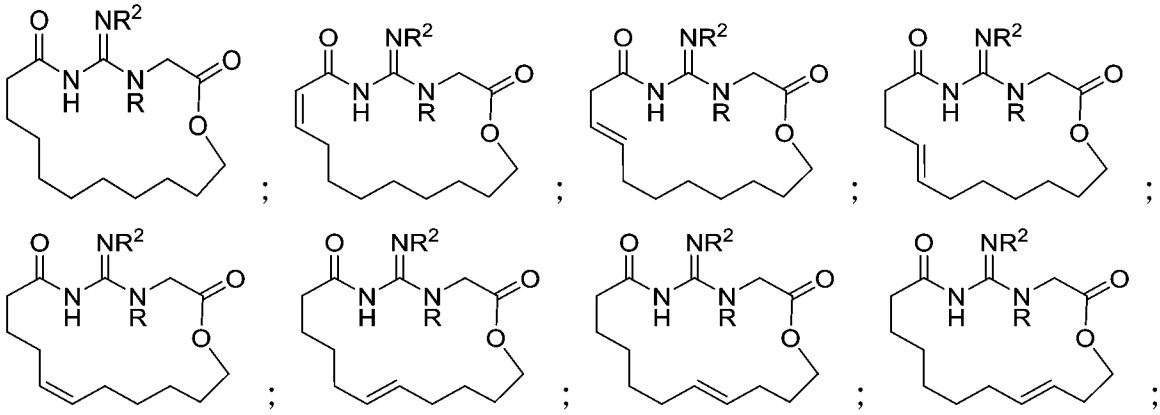
【0167】 在式(III-A)化合物之一個實施例中，n 為 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10。在一些實施例中，n 為 0、1、2、3、4、5、6、7、8 或 9。在其他實施例中，n 為 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8。在一個實施例中，n 為 0、1、2、3、4、5、6 或 7。

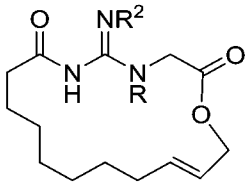
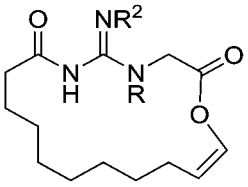
【0168】 在式(III-A)化合物之一個實施例中，p 為 0、1、2、3 或 4。在一個實施例中，p 為 0、1 或 2。

【0169】 在式(III-A)化合物之一個實施例中，R^5 為直鏈或分支鏈-C_1-C_6 烷基。

【0170】 在式(III-A)化合物之一個實施例中，R^{5a} 為鹵素、-OH、-O(C_1-C_6 烷基)、側氧基、-NH_2、-NH(C_1-C_6 烷基)、-N(C_1-C_6 烷基)$_2$、-NO_2、-CF_3、-C_1-C_6 烷基或-C_1-C_6 鹵烷基。在一些實施例中，R^{5a} 為鹵素、-OH、-C_1-C_6 烷基或-C_1-C_6 鹵烷基。在其他實施例中，R^{5a} 為-C_1-C_6 烷基。在一些實施例中，R^{5a} 為直鏈或分支鏈-C_1-C_6 烷基。

【0171】 在式(I)、(I-A)、(II)、(III)及/或(III-A)化合物之一個實施例中，化合物係選自：




；或

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中 R 為-CH_3 或-CD_3 且 R^2 為 H。

【0172】 在式(III)或(III-A)化合物之一個實施例中，該化合物為選自以下之醫藥學上可接受之鹽：鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、Na_2PO_4H 鹽、鹽酸鹽、甲酸鹽、三氟乙酸鹽、乙酸鹽或三氯乙酸/二鋰鹽。在一個實施例中，式(III)或(III-A)之醫藥學上可接受之鹽可為水合物。

【0173】 在式(I)之一個實施例中，該化合物係選自表 A，或其醫藥學上可接受之鹽：

表 A

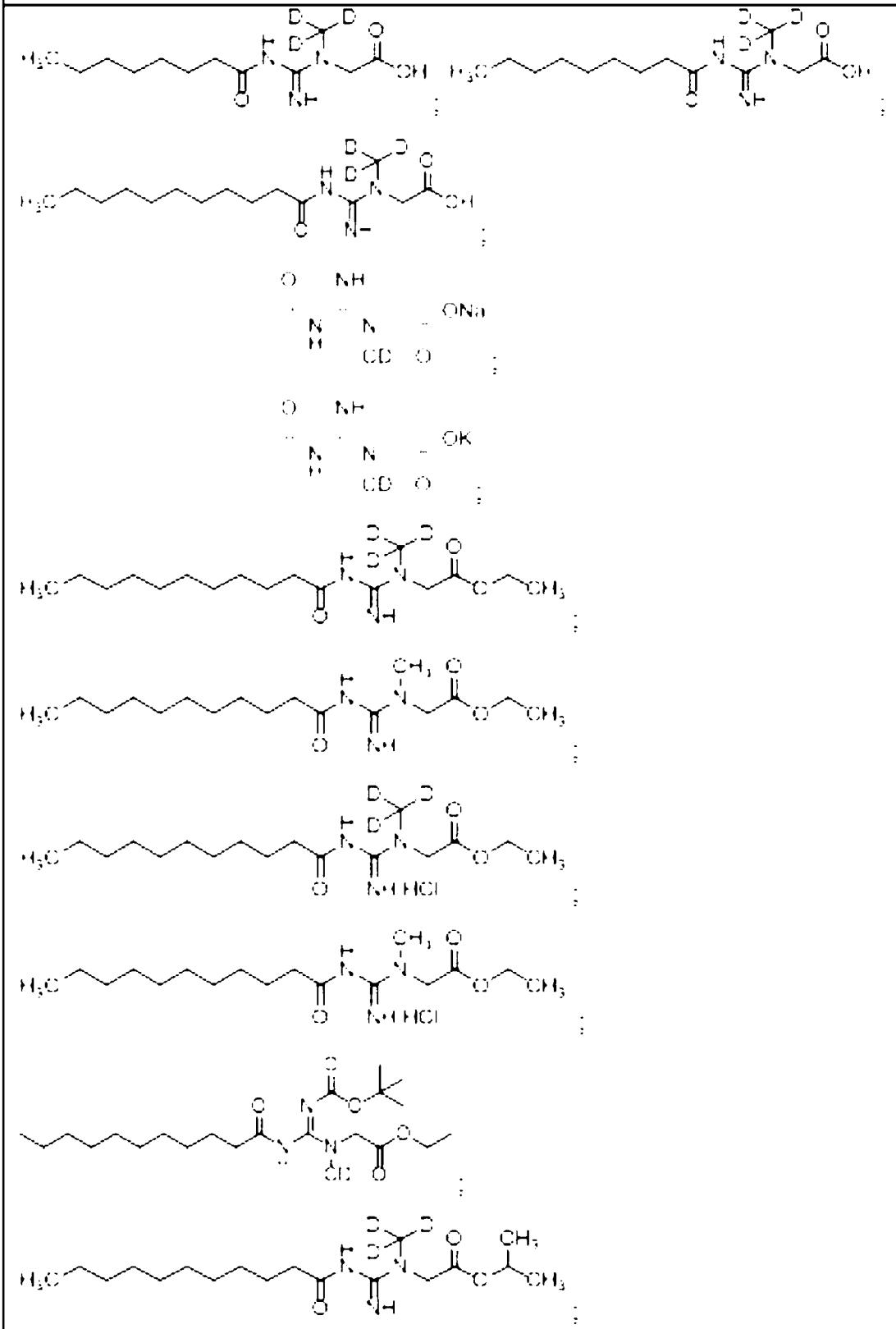


表 A

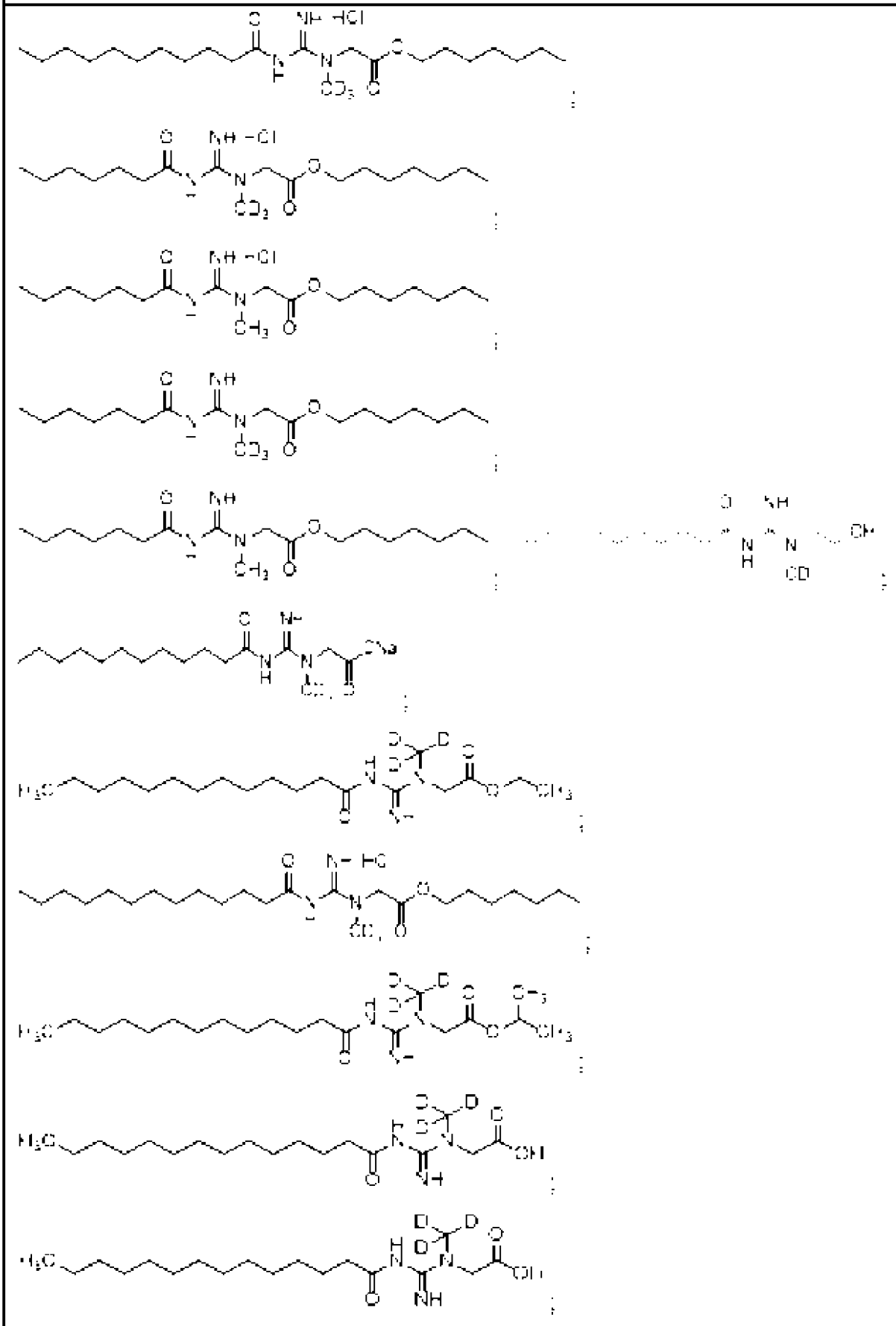


表 A

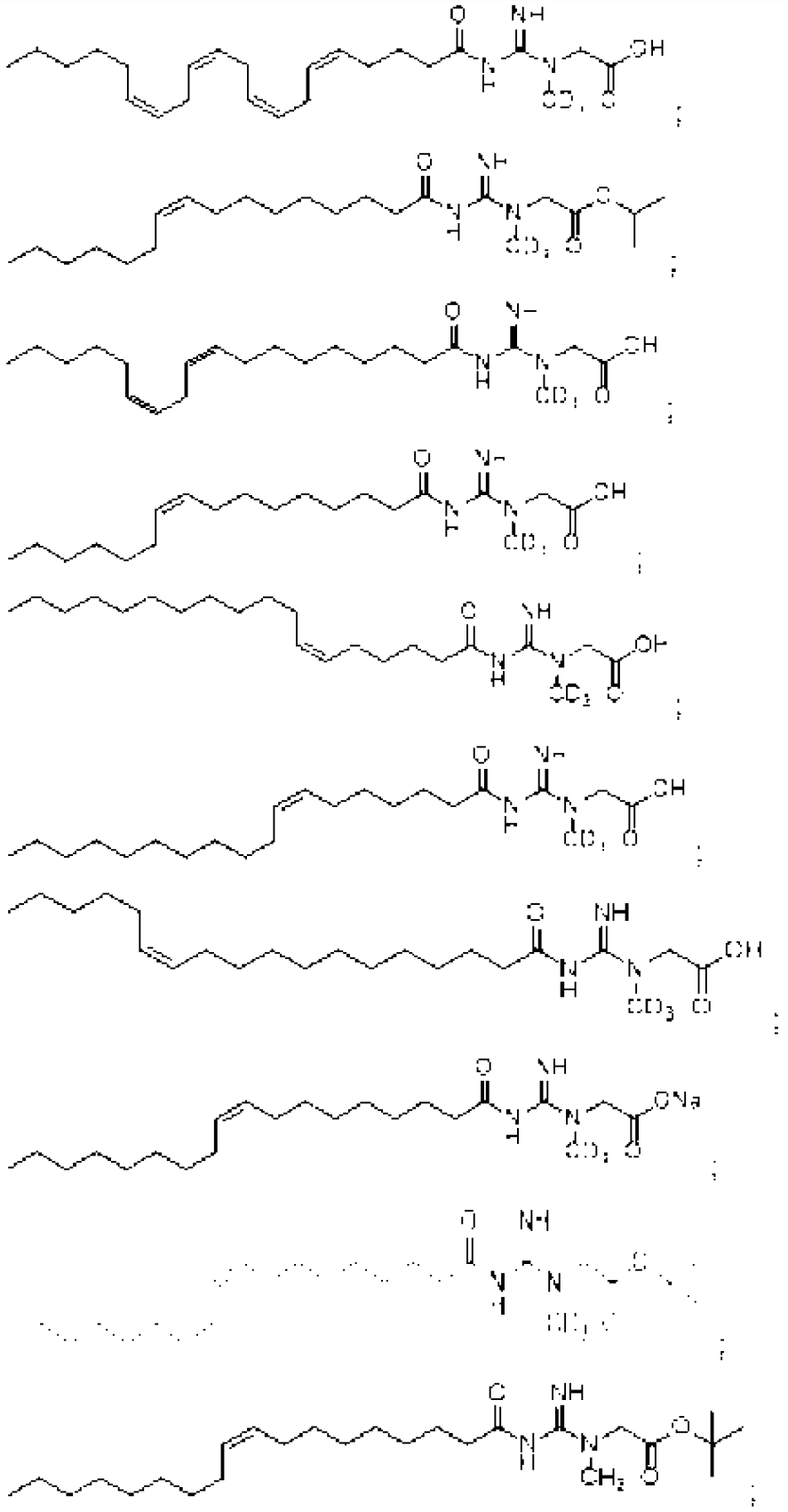


表 A

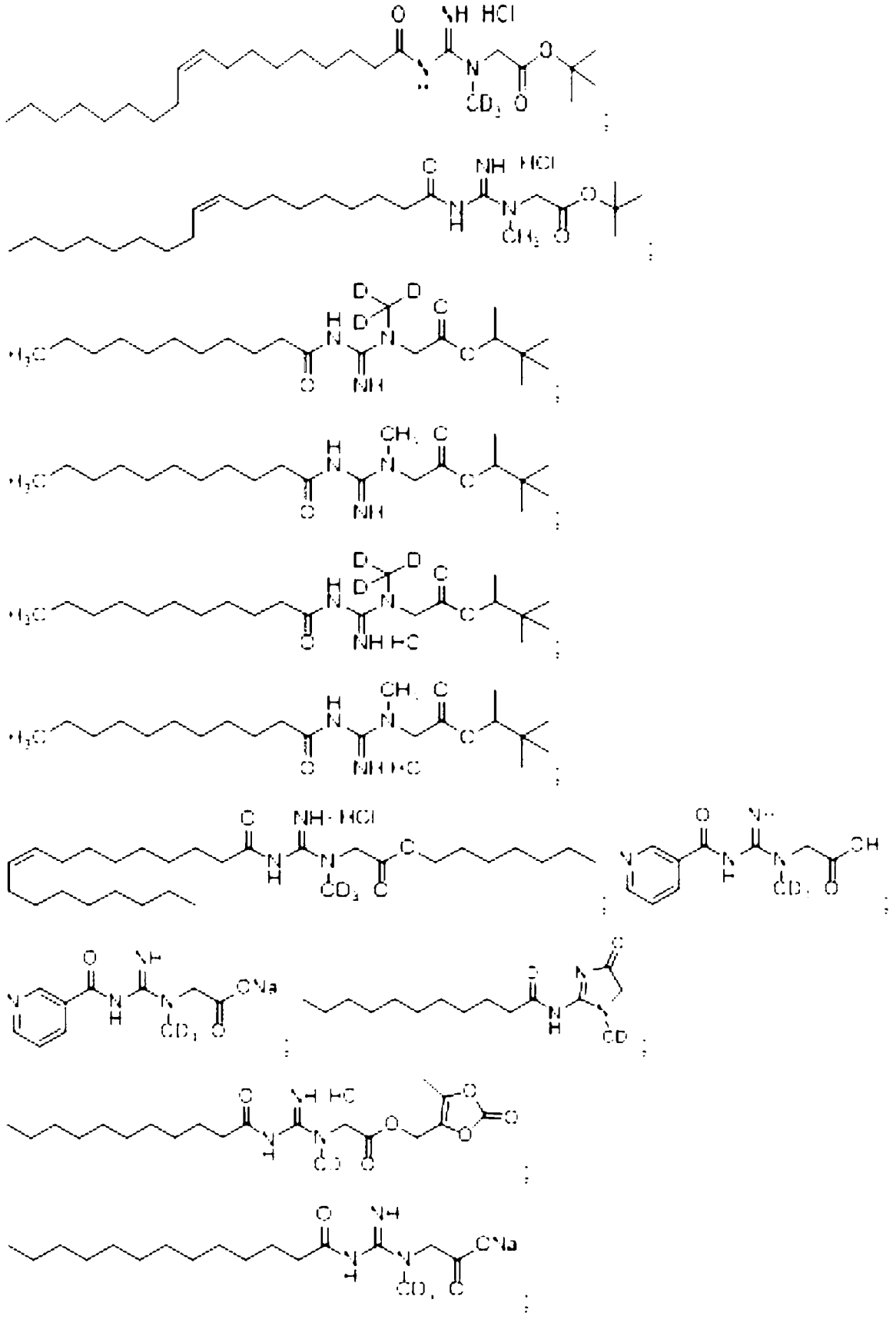
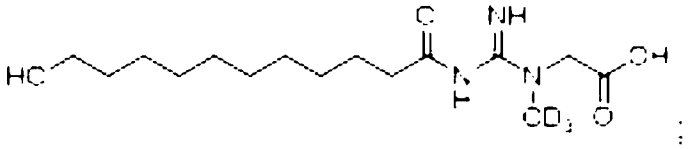
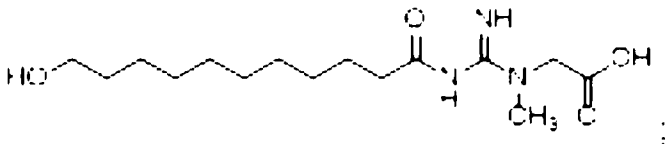
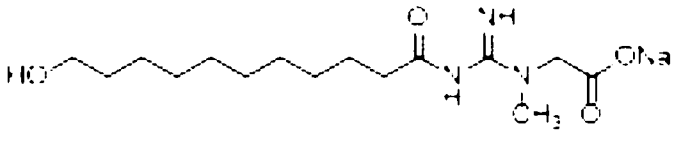
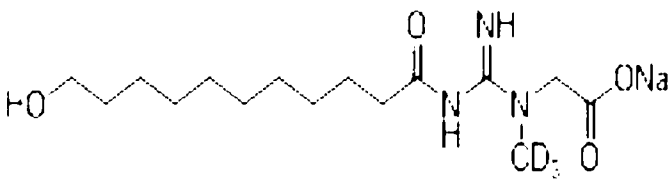


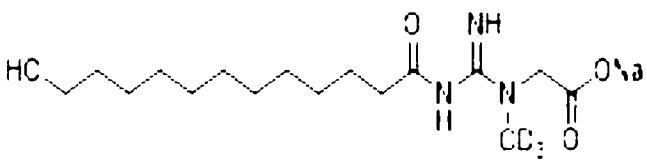
表 A

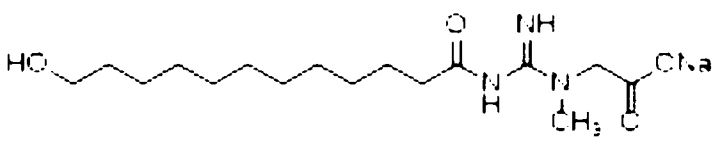


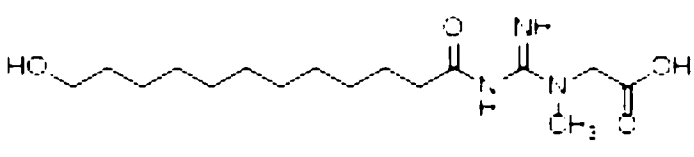


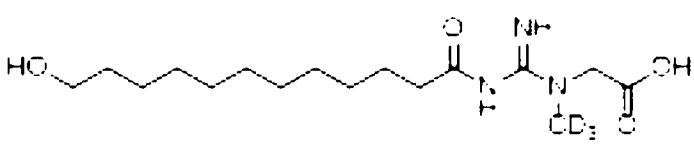


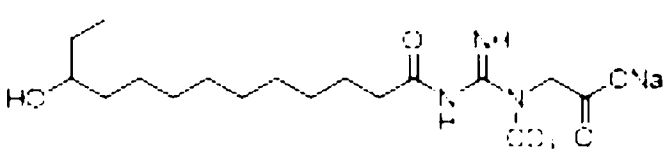












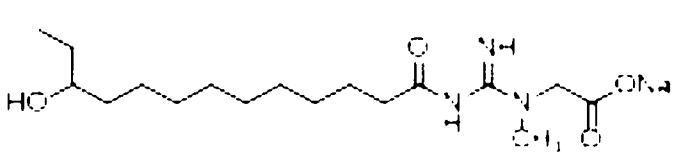
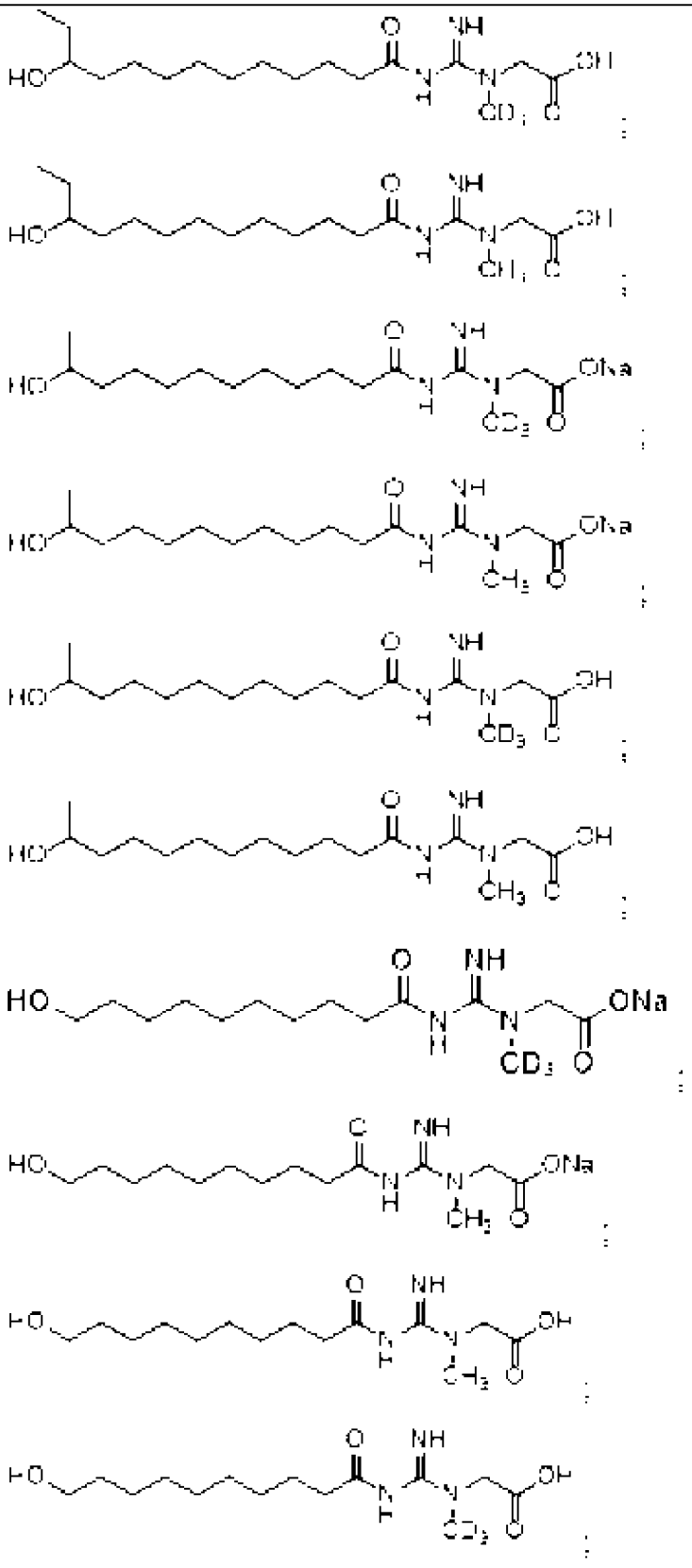
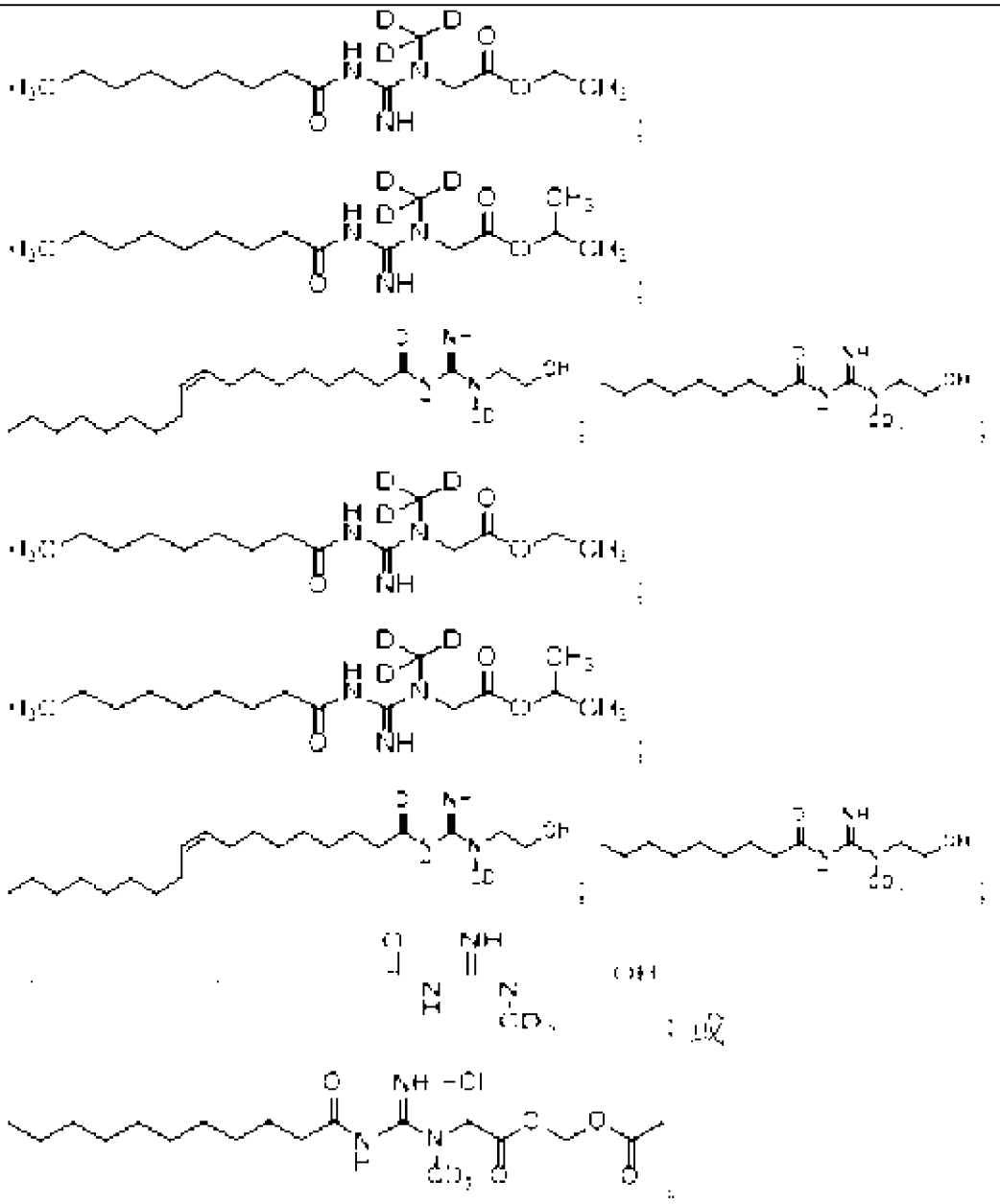


表 A



【0174】 在式(I)之一個實施例中，該化合物係選自表 B，或其醫藥學上可接受之鹽：

表 B



【0175】 在式(I)之一個實施例中，該化合物係選自表 C，或其醫藥學上可接受之鹽：

表 C

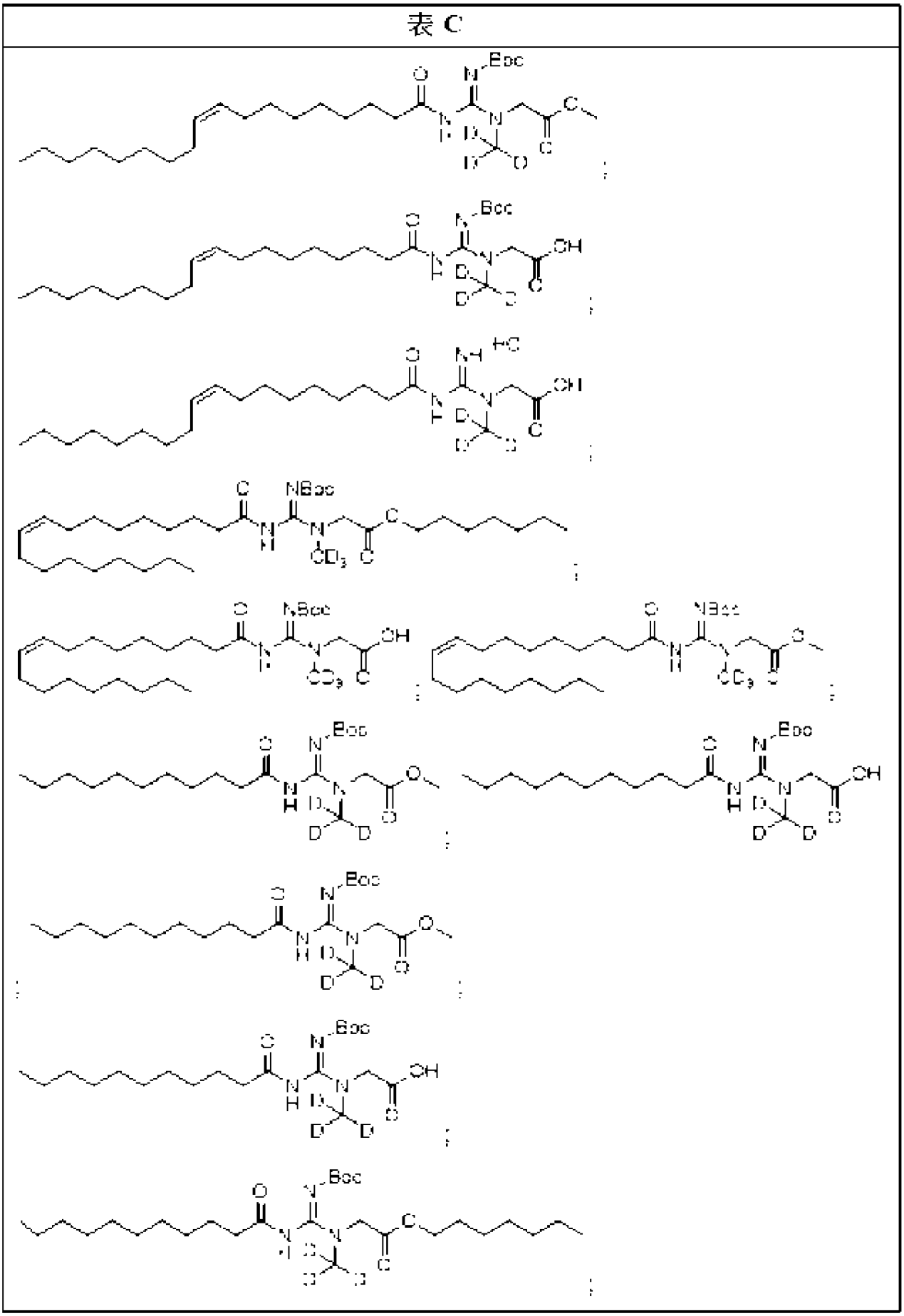
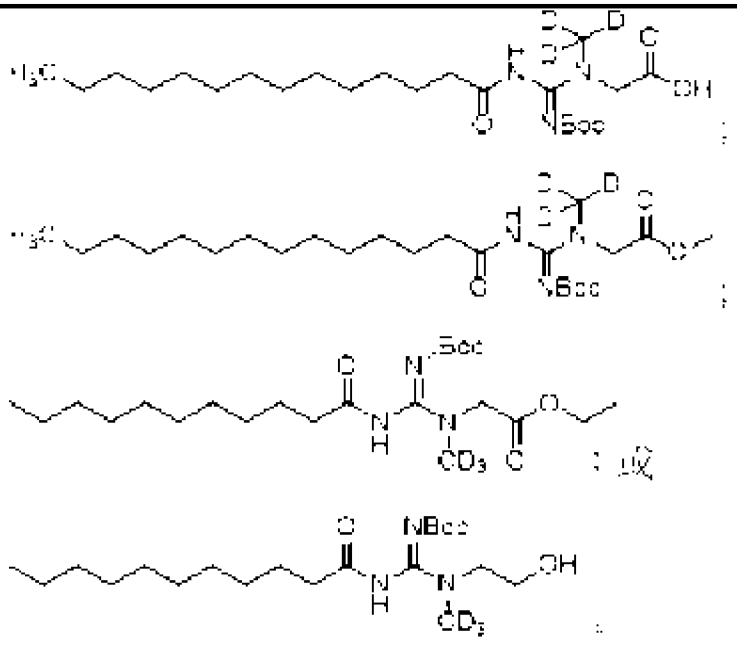


表 C



【0176】 在式(I)、(I-A)、(II)、(III)及/或(III-A)之一個實施例中，該化合物係選自表 D 或其醫藥學上可接受之鹽：

表 D

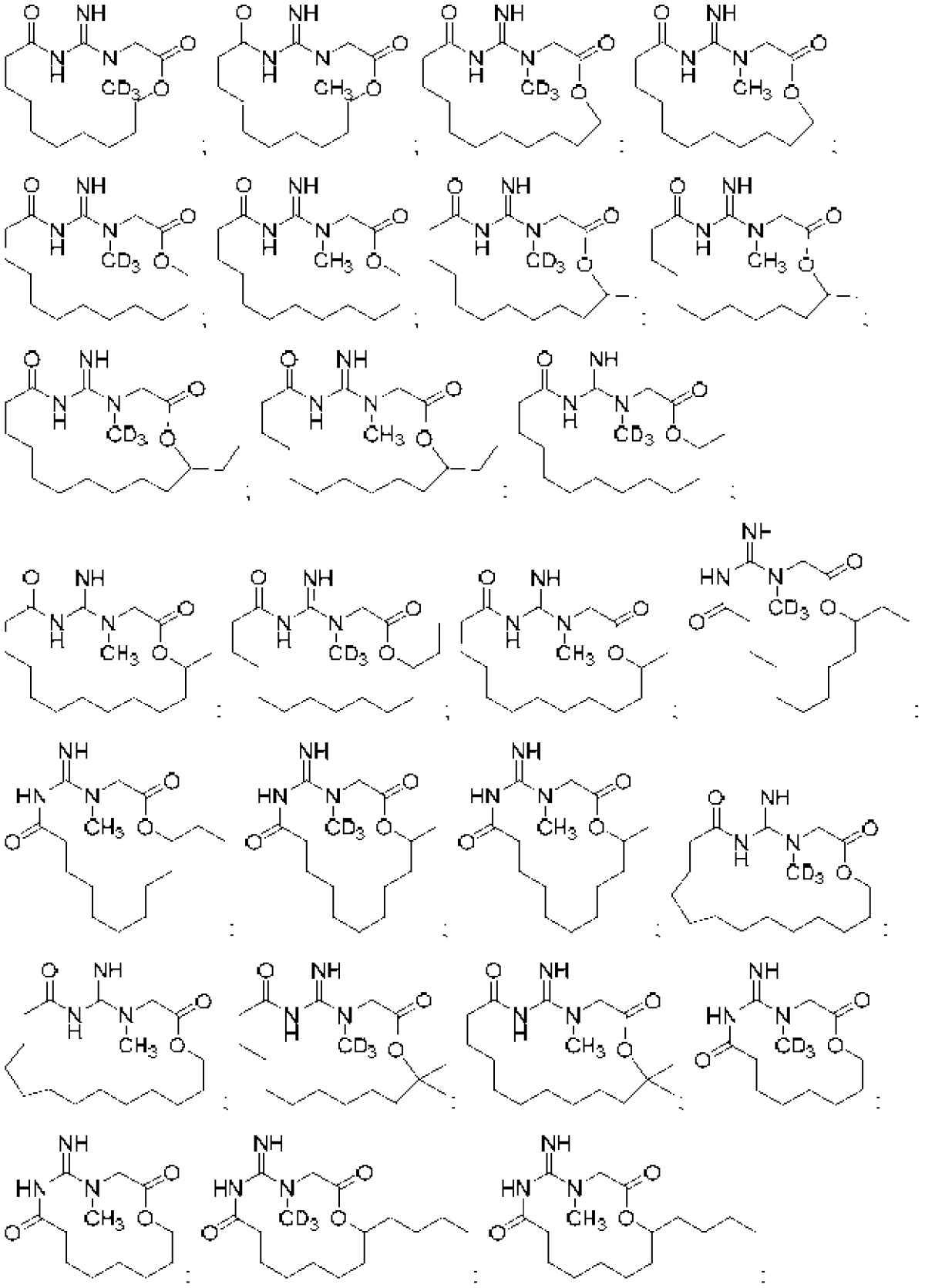


表 D

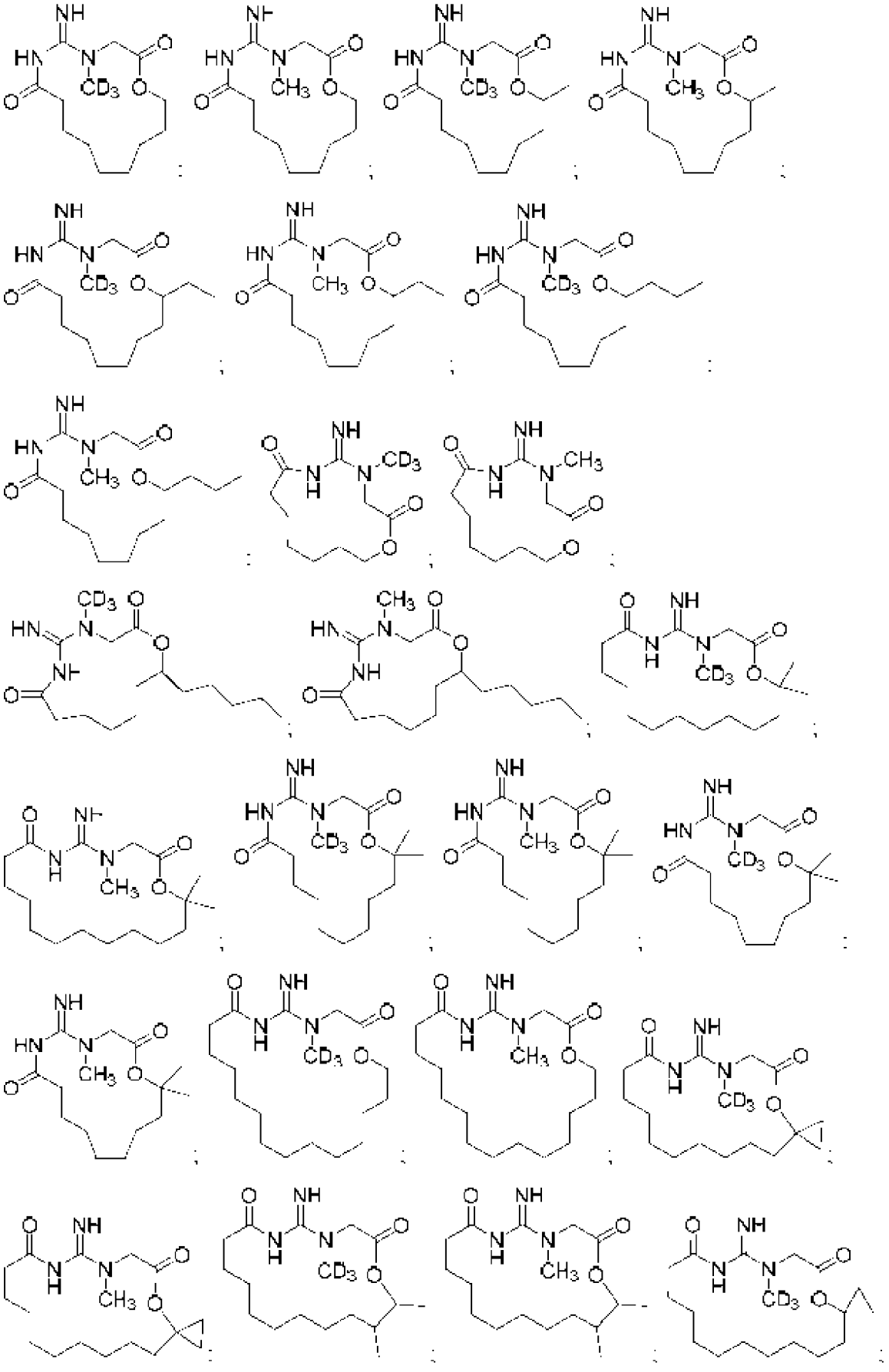


表 D

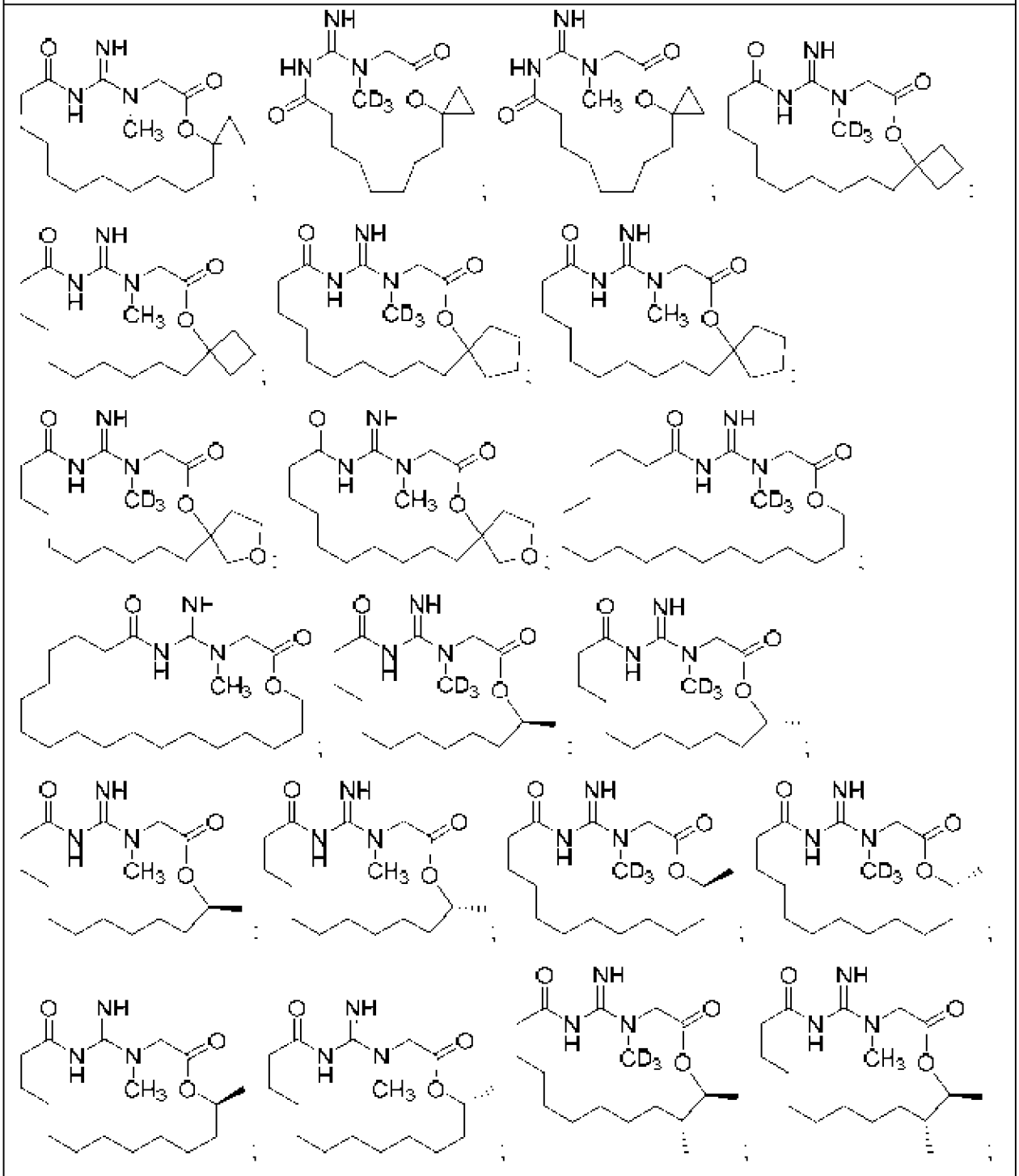
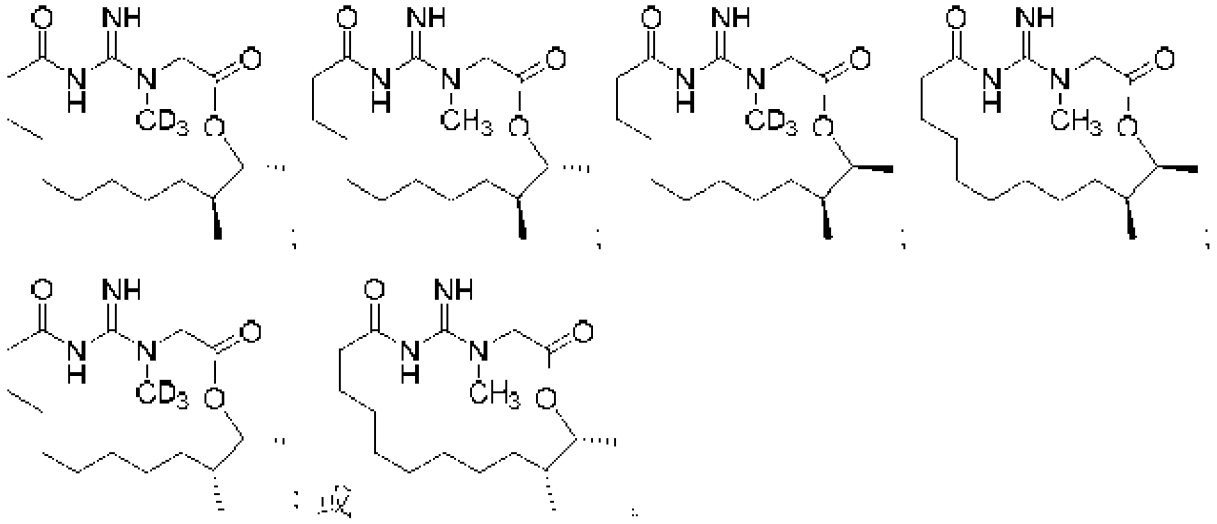


表 D



【0177】 在式(I)、(I-A)、(II)、(III)及/或(III-A)之一個實施例中，該化合物係選自表 E：

表 E

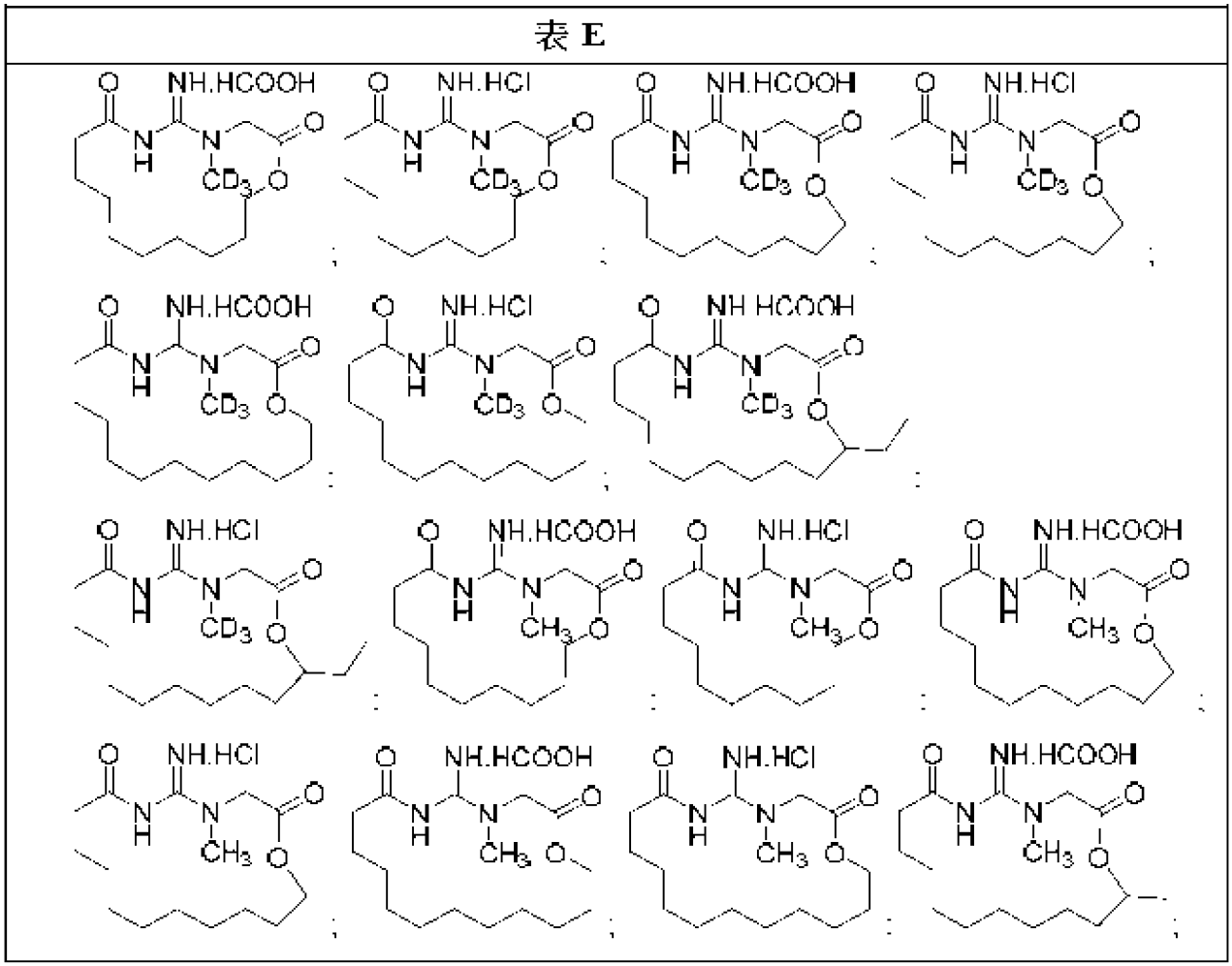


表 E

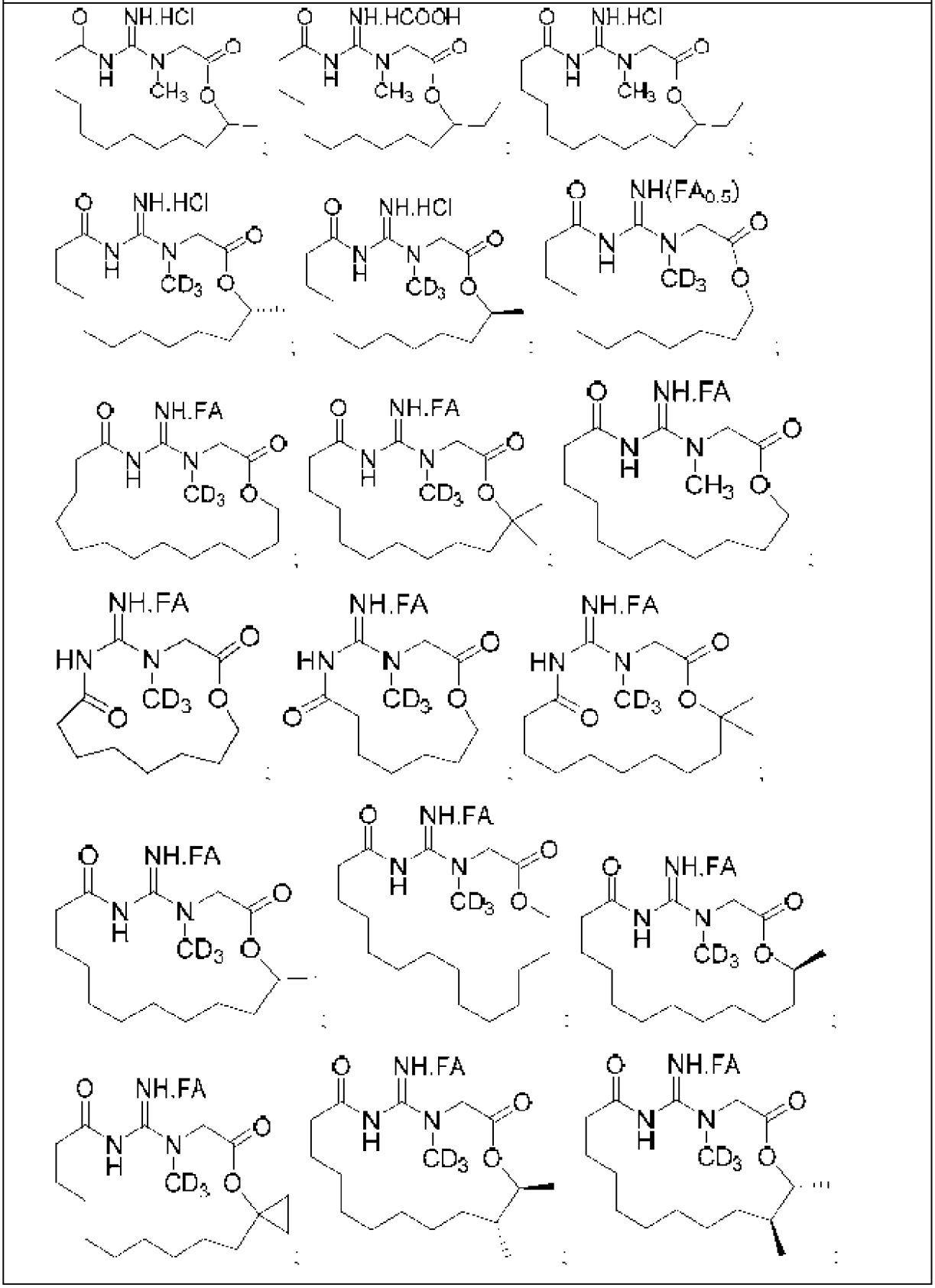
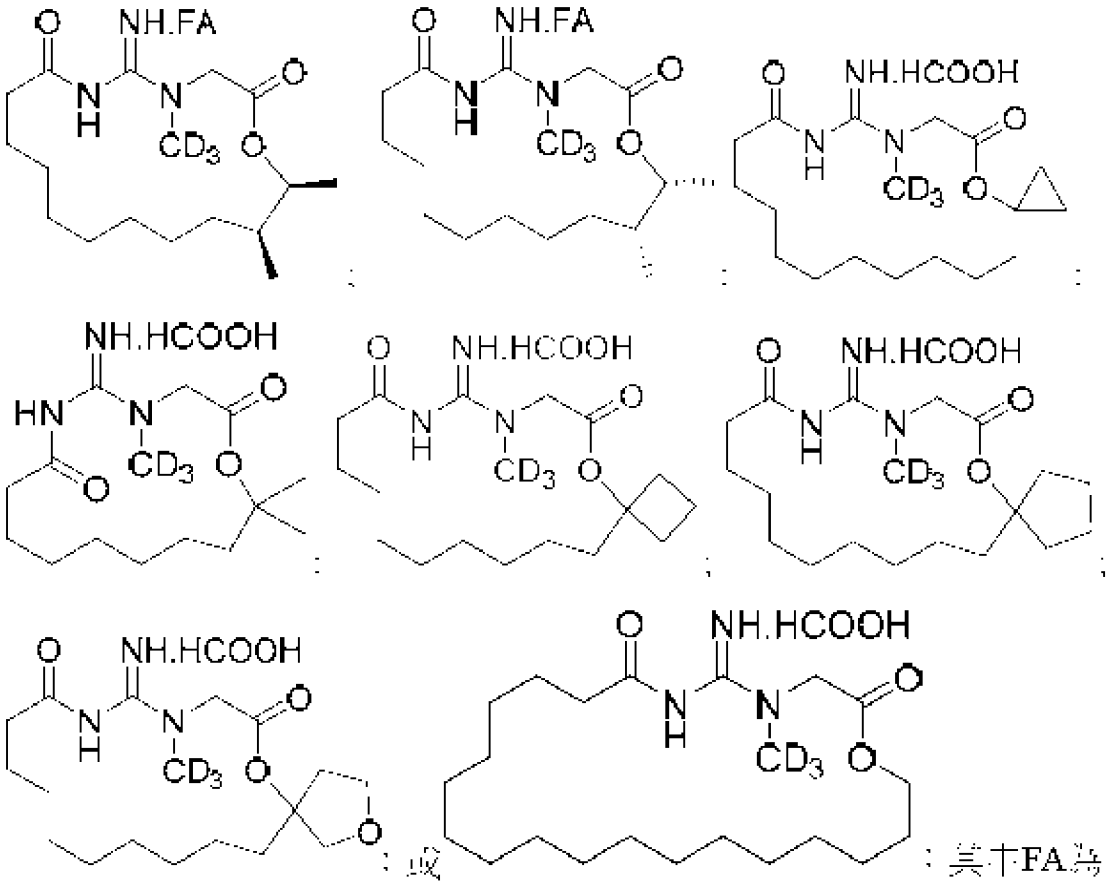
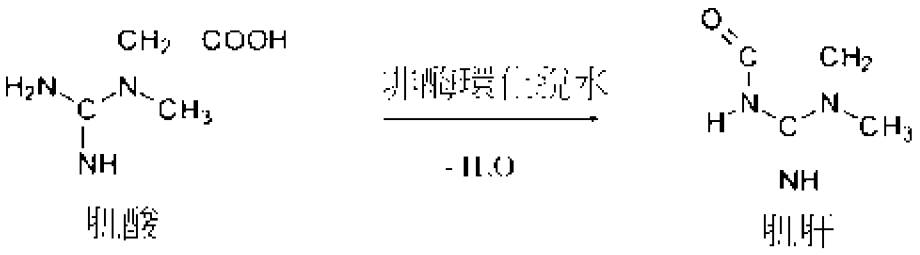


表 E



【0178】 在式(I)化合物之一個實施例中，化合物係選自表 S1。在式(I)化合物之一個實施例中，化合物係選自表 S2。在式(I)化合物之一個實施例中，化合物係選自表 2A、2B 或 2C。在式(I)化合物之一個實施例中，化合物係選自表 2B。在式(I)化合物之一個實施例中，化合物係選自表 3A 或 3B。在式(I)化合物之一個實施例中，化合物係選自表 3B。

【0179】 在一個實施例中，本發明之化合物經設計以增加前藥裂解期間之肌酸釋放。在另一實施例中，本發明之化合物經設計以使環化為作為盡頭代謝產物之肌酐減少最少。



肌酸　　肌肝

【0180】 在式(I)化合物之一些實施例中，R^3 為-C(O)OR^6，其中 R^6 為直鏈或分支鏈烷基，藉由 1)在生理 pH 值下遮擋對應酸(COOH)之負電荷，2)增加化合物之疏水性，及/或 3)防止化合物穿過 BBB 流出及/或自腦中之神經元/膠質細胞流出而增強 BBB 穿過及/或腦中神經元/膠質細胞攝入。

【0181】 在一個實施例中，不受任何理論約束，具有脂肪酸醯胺鏈之本發明化合物(在式(I)中 R^1 為烷基或烯基)之裂解可由主要表現於腦中之脂肪酸醯胺水解(FAAH)酶(FAAH1/2)介導。在其他實施例中，本發明化合物之裂解可由其他酶介導。

【0182】 在一個實施例中，包含一或多個氘原子之本發明化合物可適用於促進自組織中之內源性肌酸中進行偵測及區分。

組合物及投藥途徑之實施例

【0183】 本發明之化合物可調配成醫藥組合物之形式。在一個實施例中，此類組合物包含本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個實施例中，組合物進一步包含醫藥學上可接受之載劑或醫藥學上可接受之媒劑。在某些實施例中，醫藥組合物可包括超過一種本發明之化合物。醫藥學上可接受之媒劑包括稀釋劑、佐劑、賦形劑及載劑。

【0184】 醫藥組合物可使用標準程序製備(參見例如「Remington's The Science and Practice of Pharmacy」，第 21 版，Lippincott, Williams &

Wilcox, 2005，其以全文引用之方式併入本文中)。醫藥組合物可藉助於習知混合、溶解、造粒、糖衣丸製備、研磨、乳化、囊封、包埋或凍乾製程來製造。醫藥組合物可使用醫藥學上可使用且有助於本文所揭示之化合物加工成製劑的一或多種生理學上可接受之載劑、稀釋劑、賦形劑或助劑以習知方式加以調配。適當調配物可部分取決於投藥途徑。

【0185】 在一個實施例中，醫藥組合物可在投與患者後提供本發明化合物(肌酸前藥)、肌酸或氘化肌酸之治療性血漿濃度。肌酸前藥之前體部分(promoiety)可在活體內化學裂解及/或酶裂解以釋放肌酸。存在於哺乳動物之腸腔、腸道組織、血液、肝臟、腦或任何其他適合之組織中的一或多種酶可酶裂解所投與前藥之前體部分。舉例而言，前體部分可在由胃腸道(例如在哺乳動物之腸道組織、血液、肝臟或其他適合之組織中)吸收之後裂解。在某些實施例中，肌酸在運輸穿過腸道黏膜障壁期間保持結合至前體部分以防止發生系統前代謝。在某些實施例中，肌酸前藥基本上不在腸上皮細胞內代謝釋放對應肌酸，而是在系統循環內代謝為母體藥物。肌酸前藥之前體部分在由胃腸道吸收之後裂解可允許前藥藉由主動運輸、被動擴散或藉由主動與被動過程兩者之組合吸收至系統循環中。

【0186】 前藥穿過生物障壁(諸如血腦障壁)之前肌酸前藥可保持完整。在某些實施例中，在穿過生物障壁之前或在由細胞、組織或器官吸收之前，由本發明提供之前藥可部分裂解，例如一或多個(但並非所有)前體部分可裂解。肌酸前藥在系統循環中可保持完整且被動地或藉由主動運輸機制由器官之細胞吸收。在某些實施例中，肌酸前藥將為親脂性的且可被動轉位穿過細胞膜。在細胞攝入之後，肌酸前藥可化學裂

解及/或酶裂解以釋放對應化合物至細胞細胞質中，從而使得化合物之細胞內濃度增加。在某些實施例中，肌酸前藥可為可滲透細胞內膜(諸如粒線體膜)的，且由此有助於將前藥遞送以及隨後使前體部分及本發明化合物裂解至諸如粒線體之細胞內細胞器中。

【0187】 在一個實施例中，本發明之醫藥組合物可包括一或多種醫藥學上可接受之媒劑，包括賦形劑、佐劑、載劑、稀釋劑、黏合劑、潤滑劑、崩解劑、著色劑、穩定劑、表面活性劑、填料、緩衝劑、增稠劑、乳化劑、潤濕劑及類似物。媒劑可經選擇以改變醫藥組合物之孔隙度與滲透率、改變水合作用及崩解特性、控制水合作用、增強可製造性等。

【0188】 在某些實施例中，本發明之醫藥組合物可包括促進本發明化合物通過胃腸道上皮之吸收的佐劑。此類增強劑可例如打開胃腸道中之緊密接合或改變細胞組分(諸如對醣蛋白及類似物)之作用。適合之增強劑可包括水楊酸之鹼金屬鹽(諸如水楊酸鈉)、辛酸或癸酸之鹼金屬鹽(諸如辛酸鈉或癸酸鈉)及類似物。增強劑可包括例如膽鹽，諸如去氧膽酸鈉。各種對醣蛋白調節劑描述於美國專利第 5,112,817 號及美國專利第 5,643,909 號中。各種吸收增強化合物及材料描述於美國專利第 5,824,638 號及美國申請案第 2006/0046962 號中。增強細胞膜滲透率之其他佐劑包括間苯二酚、表面活性劑、聚乙二醇及膽酸。

【0189】 在某些實施例中，本發明之醫藥組合物可包括減少本發明化合物之酶降解的佐劑。使用類蛋白微球體、脂質體、多醣等進行微囊封亦可有效減少所投與化合物之酶降解。

【0190】 本發明之醫藥組合物可藉由任何適合之途徑來投與，該等途徑包括但不限於以按需要含有習知無毒醫藥學上可接受之載劑、佐劑

及媒劑的劑量單位調配物之形式經口、非經腸、經靜脈內、經動脈內、經冠狀動脈內、經心包內、經血管周、經肌肉內、經皮下、經皮內、經腹膜內、經關節內、經肌肉內、經腹膜內、經鼻內、經硬膜外、經舌下、經鼻內、經大腦內、經陰道內、經皮、經直腸、藉由吸入噴霧、經直腸或經表面投與。

【0191】 在某些實施例中，本發明之醫藥組合物可經調配用於經口投與。經調配用於經口投與之醫藥組合物可提供本發明化合物在整個胃腸道中或在胃腸道之特定區域的攝入。在某些實施例中，醫藥組合物可經調配以增強本發明化合物由上部胃腸道攝入，且在某些實施例中，增強由小腸攝入。此類組合物可以醫藥技術中已知之方式來製備且除本發明之化合物外可進一步包含一或多種醫藥學上可接受之媒劑、滲透增強劑及/或第二治療劑。

【0192】 在某些實施例中，本發明之醫藥組合物可進一步包含用於增強、調節及/或控制釋放、生物可用性、治療功效、治療效能、穩定性及類似性質之物質。舉例而言，為增強治療功效，可將本發明之化合物與用於使本發明化合物由胃腸道吸收或擴散增加或用於抑制藥物在系統循環中降解的一或多種活性劑共投與。在某些實施例中，可將本發明之化合物與具有增強本發明化合物之治療功效之藥理學作用的活性劑共投與。

【0193】 本發明之醫藥組合物可採取以下形式：溶液、懸浮液、乳液、錠劑、丸劑、球粒、膠囊、含有液體之膠囊、粉末、持續釋放調配物、栓劑、乳液、氣溶膠、噴霧、懸浮液或適合使用之任何其他形式。用於經口遞送之醫藥組合物可呈例如以下形式：錠劑、糖錠、水性或油性懸浮液、顆粒、粉末、乳液、膠囊、糖漿或酏劑。經口投與之組合

物可含有一或多種視情況存在之藥劑，例如甜味劑，諸如果糖、阿斯巴甜(aspartame)或糖精；調味劑，諸如薄荷、冬青油或櫻桃；著色劑；及防腐劑，以提供醫藥學上可口之製劑。此外，當呈錠劑或丸劑形式時，組合物可包覆包衣以延遲在胃腸道中之崩解及吸收，由此在延長之時間段內提供持續作用。口服組合物可包括標準媒劑，諸如甘露糖醇、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、糖精鈉、纖維素、碳酸鎂等。此類媒劑可屬於醫藥級。對於口服液體製劑，諸如懸浮液、酏劑及溶液，適合之載劑、賦形劑或稀釋劑包括水、鹽水、亞烷基二醇(例如丙二醇)、聚二醇(例如聚乙二醇)油、乙醇、pH 4 與 pH 6 之間的微酸性緩衝劑(例如約 5 mM 至約 50 mM 之間的乙酸鹽、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽)等。另外，可添加調味劑、防腐劑、著色劑、膽鹽、醯基肉鹼及類似物。

【0194】 當本發明之化合物為酸性時，其可以游離酸、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物形式包括於上文所描述之調配物中之任一者中。實質上保留游離酸之活性的醫藥學上可接受之鹽可藉由與鹼反應來製備，且傾向於比對應游離酸形式更可溶於水性及其他質子溶劑。在一些實施例中，將本發明化合物之鈉鹽用於上文所描述之調配物中。

【0195】 本發明之醫藥組合物可經調配用於非經腸投與，包括藉由注射投與，例如注射至靜脈中(靜脈內)、動脈中(動脈內)、肌肉中(肌肉內)、表層下(皮下或以貯庫調配物形式)、注射至心包、注射至冠狀動脈或用作用於遞送至組織或器官之溶液，例如用於心肺分流術機器中或用於浸泡移植組織或器官。可注射組合物可為用於任何可注射投與途徑之醫藥組合物，該可注射投與途徑包括但不限於經靜脈內、經動脈內、經冠狀動脈內、經心包、經血管周、經肌肉內、經皮下、經真皮內、經腹膜內及經關節內投與。在某些實施例中，可注射醫藥組合

物可為醫藥學上用於直接投與心臟、心包或冠狀動脈之適當組合物。

【0196】 適合於非經腸投與之本發明之醫藥組合物可包含一或多種本發明化合物與一或多種醫藥學上可接受之無菌等張水性、水可混溶性或非水性媒劑的組合。用於非經腸用途之醫藥組合物可包括增加及維持藥物溶解度之物質，諸如複合劑及表面活性劑；使溶液等張或靠近生理 pH 值之化合物，諸如氯化鈉、右旋糖及甘油；增強溶液化學穩定性之物質，諸如抗氧化劑、惰性氣體、螯合劑及緩衝劑；增強化學及物理穩定性之物質；使自我聚集或界面誘導聚集減至最少之物質；使蛋白質與界面之相互作用減至最少之物質；防腐劑，包括抗微生物劑、懸浮劑、乳化劑；及前述各項中之任一者的組合。用於非經腸投與之醫藥組合物可調配成以下形式：溶液、懸浮液、乳液、脂質體、微球、奈米系統及要重構為溶液之粉末。非經腸製劑描述於「Remington, The Science and Practice of Pharmacy」, 第 21 版, Lippincott, Williams & Wilkins, 第 41-42 章, 第 802-849 頁, 2005 中。

【0197】 在某些實施例中，本發明之醫藥組合物可經調配用於在運送至預期接受者之前、期間或之後浸泡移植組織或器官。此類組合物可在製備用於移植之組織或器官之前或期間使用。在某些實施例中，醫藥組合物可為在心臟手術期間投與之心臟停搏溶液。在某些實施例中，醫藥組合物可結合用於將醫藥組合物提供至心臟之心肺分流術機器來使用。此類醫藥組合物可在心臟手術之誘導、維持或再灌注階段期間使用(參見例如 Chang 等人, *Masui* 2003, 52(4), 356-62；Ibrahim 等人, *Eur. J. Cardiothorac Surg* 1999, 15(1), 75-83； von Oppell 等人, *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991, 102(3), 405-12；及 Ji 等人, *J. Extra Corpor Technol* 2002, 34(2), 107-10)。在某些實施例中，醫藥組合物可經由諸

如泵或灌注器之機械裝置來遞送(參見例如 Hou 及 March, *J Invasive Cardiol* 2003, 15(1), 13-7；Maisch 等人, *Am. J Cardiol* 2001, 88(11), 1323-6；及 Macris 及 Igo, *Clin Cardiol* 1999, 22(1, 增刊 1), 136-9)。

【0198】 對於延長遞送，可以貯庫製劑之形式提供本發明之醫藥組合物，以便藉由植入來投與，例如皮下、真皮內或肌肉內注射。因此，在某些實施例中，可將醫藥組合物與適合之聚合或疏水性材料一起例如調配成於醫藥學上可接受之油中的乳液、與離子交換樹脂一起調配或調配成微溶性衍生物，例如調配成由本發明之化合物形成的微溶性鹽。

【0199】 本發明之醫藥組合物可經調配以便在藉由採用此項技術中已知之程序投與患者之後提供本發明化合物之即刻、持續或延遲釋放(參見例如 Allen 等人, 「Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems」, 第 8 版, Lippincott, Williams & Wilkins, 2004 年 8 月)，該文獻以全文引用之方式併入本文中。

劑型之實施例

【0200】 本發明之醫藥組合物可調配成單位劑型。單位劑型係指適合作為經歷治療之患者的單位劑量之物理離散單元，其中各單元含有經計算產生預期治療作用之預定量的本發明化合物。單位劑型可用於單一日劑量或多個日劑量中之一者，例如每天 2 至 4 次。當使用多個日劑量時，各劑量之單位劑量可為相同或不同的。一或多個劑型可包含可在單一時間點或在一時間間隔內向患者投與的劑量。

【0201】 本發明之醫藥組合物可用於提供本發明化合物之即刻釋放及/或持續釋放的劑型中。適當類型之劑型可視所治療之疾病、病症或病狀且視投藥方法而定。舉例而言，對於諸如心臟衰竭或中風之急性局

部缺血性病狀之治療，使用非經腸投與之即刻釋放醫藥組合物或劑型可為適當的。對於慢性神經退化性病症之治療，經口投與之控制釋放醫藥組合物或劑型可為適當的。

【0202】 在某些實施例中，劑型可適合於每天一次、兩次、三次或更頻繁地向患者投與。給藥可單獨或與其他藥物組合提供且可持續，只要為有效治療疾病、病症或病狀所需要的。

【0203】 包含本發明之肌酸前藥的本發明之醫藥組合物可經調配用於即刻釋放，以用於非經腸投與、經口投與或藉由任何其他適當之投藥途徑。

【0204】 控制藥物遞送系統可經設計以按以下方式遞送藥物，該方式使得藥物含量在治療窗內得以維持且在系統以特定速率持續遞送藥物之時間段內維持有效且安全之血液含量。與在即刻釋放劑型情況下觀測到之波動相比，控制藥物遞送可產生實質上恆定之藥物血液含量。對於一些藥物，在治療過程中維持恆定血流及組織濃度為最理想之治療模式。此等藥物之即刻釋放可使得血液含量達至超過引發所需反應所需之含量的峰值，此浪費藥物且可能會引起或加重毒性副作用。控制藥物遞送可產生最佳治療，且不僅可降低給藥頻率，亦可降低副作用之嚴重程度。控制釋放劑型之實例包括溶解控制系統、擴散控制系統、離子交換樹脂、滲透控制系統、可蝕解基質系統、非 pH 值依賴性調配物、胃內滯留系統及類似系統。

【0205】 在某些實施例中，本發明之口服劑型可為控制釋放劑型。控制遞送技術可改良胃腸道特定區域中之藥物吸收。用於特定本發明醫藥組合物之適當口服劑型可至少部分取決於本發明化合物之胃腸道吸收特性、本發明化合物在胃腸道中之穩定性、本發明化合物之藥物動

力學及預期治療型態。可針對特定本發明化合物來選擇適當之控制釋放口服劑型。舉例而言，胃內滯留口服劑型可適合於主要由上部胃腸道吸收之化合物，且持續釋放口服劑型可適合於主要由下部胃腸道吸收之化合物。

【0206】 某些化合物主要由小腸吸收。一般而言，化合物在約 3 至 5 小時後穿過小腸之長度。對於不易由小腸吸收或不容易溶解之化合物，小腸中之活性劑吸收窗口可能太短而不能提供所需治療作用。胃內滯留劑型(亦即，經設計在胃中保留延長之時間段的劑型)可增加極易由上部胃腸道吸收之藥物的生物可用性。習知劑型在胃中之滯留時間為 1 至 3 小時。在運送至胃之後，在劑型達至結腸之前存在約 3 至 5 小時之生物可用性窗口。然而，若劑型保留於胃中，則藥物可在其達至小腸之前釋放且將以溶液形式以使其可更容易吸收之狀態進入腸道。胃內滯留劑型之另一用途為改良對腸道之鹼性條件不穩定之藥物的生物可用性(參見例如 Hwang 等人, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1998, 15, 243-284)。為使藥物由上部胃腸道吸收增強，已研發若干胃內滯留劑型。實例包括水凝膠(參見例如美國申請案第 2003/0008007 號)、浮力基質(參見例如美國申請案第 2006/0013876 號)、聚合物薄片(參見例如美國申請案第 2005/0249798 號)、微孔泡沫(參見例如美國申請案第 2005/0202090 號)及可膨脹劑型(參見例如美國申請案第 2005/0019409 號；美國專利第 6,797,283 號；美國申請案第 2006/0045865 號；美國申請案第 2004/0219186 號；美國專利第 6,723,340 號；美國專利第 6,476,006 號；美國專利第 6,120,803 號；美國專利第 6,548,083 號；美國專利第 6,635,280 號；美國專利第 5,780,057 號)。生物黏附聚合物亦可提供用於將藥物控制遞送至除胃黏膜外之許

多黏膜表面的媒劑(參見例如美國專利第 6,235,313 號；美國專利第 6,207,197 號；美國申請案第 2006/0045865 號及美國申請案第 2005/0064027 號)。已顯示離子交換樹脂延長胃內滯留，此可能係藉由附著而達成。

【0207】 在膨脹及擴展系統中，相對於周圍胃部內容物發生膨脹且改變密度之劑型可在胃中保留比習知劑型更長之時間。劑型可在釋放藥物之前維持完整性的同時吸收水並膨脹以形成凝膠狀外表面且浮於胃部內容物表面之表面上。當單獨之水合作用及膨脹不夠時，可添加脂肪材料以阻礙潤濕並增強浮力。亦可併入釋放氣體之材料以降低胃內滯留劑型之密度。膨脹亦可顯著增加劑型之尺寸且由此阻礙未崩解之膨脹固體劑型通過幽門排至小腸中。可膨脹劑型可藉由囊封含有藥物及膨脹劑之核心或藉由將藥物、膨脹劑及一或多種可蝕解聚合物組合來形成。

【0208】 胃內滯留劑型亦可呈含有藥物及水不溶性可擴散聚合物之摺疊薄片的形式，該摺疊薄片在胃中打開至其原始大小及形狀，其足夠大以防止或抑制擴展劑量穿過幽門括約肌。

【0209】 浮性及浮力胃內滯留劑型可經設計以將氣體捕獲於密封之囊封核心內，該等核心可浮於胃部內容物上，且由此在胃中保留較長時間，例如 9 至 12 小時。歸因於浮力作用，此等系統可提供防止胃部內容物回流至食管區之保護層且亦可用於控制釋放裝置。浮性系統可例如含有中空核心，該等中空核心含有包覆有保護膜之藥物。核心中捕獲之空氣使劑量自胃部內容物上浮起，直至可溶性組份釋放且系統崩潰。在其他浮性系統中，核心含有藥物及當活化時能夠產生氣體之化學物質。舉例而言，含有碳酸鹽及/或碳酸氫鹽之包覆包衣之核心在與

胃中之鹽酸或與系統中併入之有機酸反應時可產生二氧化碳。藉由反應產生之氣體得以保留以使劑型浮起。膨脹之劑型隨後崩潰且當所產生之氣體緩慢滲透穿過保護性包衣時自胃部清除。

【0210】 生物黏附聚合物亦可提供用於將藥物控制遞送至除胃黏膜外之許多黏膜表面的媒劑(參見例如美國專利第 6,235,313 號；及美國專利第 6,207,197 號)。生物黏附系統可藉由將藥物及其他賦形劑併入生物黏附聚合物內來設計。在攝入後，聚合物發生水合作用並附著於胃腸道之黏膜上。可選擇附著於所需胃腸道區域之生物黏附聚合物。生物黏附聚合物可經選擇以優化達至包括胃及小腸之目標胃腸道區域之遞送。附著機制被認為係通過在聚合物-黏液邊界形成靜電及氫鍵結。美國申請案第 2006/0045865 號及第 2005/0064027 號揭示適用於將藥物遞送至上部與下部胃腸道之生物黏附遞送系統。

【0211】 已顯示離子交換樹脂延長胃內滯留，此可能係藉由附著而達成。

【0212】 胃內滯留口服劑型可適當地用於遞送主要由上部胃腸道吸收之藥物。舉例而言，本發明之某些化合物可展現有限結腸吸收，且主要由上部胃腸道吸收。因此，在上部胃腸道中釋放本發明化合物及/或阻滯劑型通過上部胃腸道運送之劑型將傾向於增強本發明化合物之口服生物可用性。其他形式之本文所揭示之肌酸前藥可適當地在胃內滯留劑型情況下使用。

【0213】 聚合物基質亦已用於達成藥物歷經延長之時間段的控制釋放。此類持續或控制釋放可藉由限制周圍胃液可擴散穿過基質並達至藥物，溶解藥物並與溶解之藥物一起再次擴散出來的速率或藉由使用緩慢蝕解之基質從而連續地使新鮮藥物暴露於周圍流體來達成。藉由此等方

法發揮作用之聚合物基質之揭示內容可見於例如 Skinner, 美國專利第 6,210,710 號及第 6,217,903 號；美國專利第 5,451,409 號；美國專利第 5,945,125 號；PCT 國際公開案第 WO 96/26718 號；美國專利第 4,915,952 號；美國專利第 5,328,942 號；美國專利第 5,783,212 號；美國專利第 6,120,803 號；及美國專利第 6,090,411 號中。

【0214】 在胃中保留延長之時間段的其他藥物遞送裝置包括例如含有粒子之水凝膠儲集器(美國專利第 4,871,548 號)；可膨脹羥丙基甲基纖維素聚合物(美國專利第 4,871,548 號)；平面可生物蝕解聚合物(美國專利第 4,767,627 號)；複數個可壓縮保持臂(美國專利第 5,443,843 號)；親水性水可膨脹交聯聚合物粒子(美國專利第 5,007,790 號)；及白蛋白交聯之聚乙烯吡咯啶酮水凝膠(Park 等人, J. Controlled Release 1992, 19, 131-134)。

【0215】 在某些實施例中，本發明之醫藥組合物可以許多不同劑型來實踐，該等不同劑型可適合於在經口投與後提供本發明化合物之持續釋放。持續釋放口服劑型可用於歷經延長之時間段釋放藥物且當需要將藥物或藥物形式遞送至下部胃腸道時為適用的。持續釋放口服劑型包括擴散控制系統(諸如儲集器裝置及基質裝置)、溶解控制系統、滲透系統及蝕解控制系統。持續釋放口服劑型及其製備方法為此項技術中熟知的(參見例如，「Remington's Pharmaceutical Sciences」, Lippincott, Williams & Wilkins, 第 21 版, 2005, 第 46 及 47 章；Langer, Science 1990, 249, 1527-1533；及 Rosoff, 「Controlled Release of Drugs」, 1989, 第 2 章)。

【0216】 持續釋放口服劑型包括維持藥物在生物流體中(諸如血漿、血液、腦脊髓液)或組織或器官中之治療濃度持續延長之時間段的任何口

服劑型。持續釋放口服劑型包括擴散控制系統(諸如儲集器裝置及基質裝置)、溶解控制系統、滲透系統及蝕解控制系統。持續釋放口服劑型及其製備方法為此項技術中熟知的(參見例如，「Remington's: The Science and Practice of Pharmacy」, Lippincott, Williams & Wilkins, 第21版, 2005, 第46及47章；Langer, Science 1990, 249, 1527-1533；及Rosoff, 「Controlled Release of Drugs」, 1989, 第2章)。

【0217】 在擴散控制系統中，水不溶性聚合物控制流體之流動及所溶解藥物自劑型之後續釋放。藥物自劑型之釋放涉及擴散與溶解過程兩者。在儲集器裝置中，包含藥物之核心包覆有聚合物，而在基質系統中，藥物分散在整個基質中。諸如乙基纖維素或乙酸纖維素之纖維素聚合物可用於儲集器裝置中。適用於基質系統之材料的實例包括甲基丙烯酸酯、丙烯酸酯、聚乙烯、丙烯酸共聚物、聚氯乙烯、高分子量聚乙烯醇、纖維素衍生物及脂肪族化合物，諸如脂肪酸、甘油酯及巴西棕櫚蠟。

【0218】 在溶解控制系統中，藥物之溶解速率係藉由緩慢可溶性聚合物或藉由微囊封來控制。一旦包衣溶解，藥物即變得可發生溶解。藉由改變包衣之厚度及/或組成，可控制藥物釋放之速率。在一些溶解控制系統中，總劑量之一部分可包含即刻釋放組分。溶解控制系統包括囊封/儲集器溶解系統及基質溶解系統。囊封溶解系統可藉由用不同厚度之緩慢可溶性聚合物包覆藥物粒子或顆粒或藉由微囊封來製備。適用於溶解控制系統之包衣材料之實例包括明膠、卡諾巴蠟(carnauba wax)、蟲膠、乙酸鄰苯二甲酸纖維素及乙酸丁酸纖維素。基質溶解裝置可例如藉由將藥物與緩慢可溶性聚合物載劑壓製成錠劑形式來製備。

【0219】 藥物自滲透泵系統釋放之速率係藉由使流體穿過半透薄膜流

入含有滲透劑之儲集器中來測定。藥物與藥劑混合或定位於儲集器中。劑型含有一或多個小孔口，溶解之藥物以由水歸因於滲透壓進入之速率決定的速率由該一或多個小孔口泵出。隨著劑型內之滲透壓增加，藥物通過孔口釋放。釋放速率為恆定的且可為嚴格控制的，從而產生藥物之相對恆定之血漿及/或血液濃度。滲透泵系統可提供藥物之恆定釋放，此與胃腸道之環境無關。藥物釋放之速率可藉由改變滲透劑及一或多個孔口之尺寸加以修改。

【0220】 藥物自蝕解控制系統之釋放由載體基質之蝕解速率決定。藥物分散在整個聚合物中且藥物釋放之速率取決於聚合物之蝕解速率。含有藥物之聚合物可自主體及/或自劑型表面降解。

【0221】 持續釋放口服劑型可呈用於經口投與之任何適當形式，諸如呈錠劑、丸劑或顆粒形式。顆粒可填充至膠囊中，壓縮成錠劑或包括於液體懸浮液中。持續釋放口服劑型可另外包括外部包衣以提供例如酸防護、吞咽容易性、風味、鑑定及類似作用。

【0222】 在某些實施例中，持續釋放口服劑型可包含治療有效量之本發明之化合物及醫藥學上可接受之媒劑。在某些實施例中，持續釋放口服劑型可包含小於治療有效量之本發明之化合物及醫藥學上有效之媒劑。各劑型包含小於治療有效量之本發明化合物的多種持續釋放口服劑型可在單一時間或歷經一時間段投與，以提供用於治療患者之諸如以下之與能量代謝功能障礙相關的疾病之治療有效劑量或方案：局部缺血、氧化壓力、神經退化性疾病(包括肌萎縮性側索硬化(ALS)、亨廷頓氏病、帕金森氏病或阿茨海默氏病)、局部缺血性再灌注損傷、心血管疾病、多發性硬化(MS)、精神性病症、影響肌酸激酶系統之遺傳性疾病或肌肉疲勞。

【0223】 本發明之持續釋放口服劑型可使本發明之化合物自用於促進本發明化合物由適當胃腸道區域(例如在小腸中或結腸中)吸收之能力的劑型釋放。在某些實施例中，持續釋放口服劑型可使本發明之化合物歷經至少約 4 小時、至少約 8 小時、至少約 12 小時、至少約 16 小時、至少約 20 小時及在某些實施例中之至少約 24 小時的時間自劑型釋放。在某些實施例中，持續釋放口服劑型可使本發明之化合物以約 0 至約 4 小時內約 0 wt %至約 20 wt %、約 0 至約 8 小時內約 20 wt %至約 50 wt %、約 0 至約 14 小時內約 55 wt %至約 85 wt %及約 0 至約 24 小時內約 80 wt %至約 100 wt %之遞送模式自劑型釋放。在某些實施例中，持續釋放口服劑型可使式(I)及/或式(II)化合物以約 0 至約 4 小時內約 0 wt %至約 20 wt %、約 0 至約 8 小時內約 20 wt %至約 50 wt %、約 0 至約 14 小時內約 55 wt %至約 85 wt %及約 0 至約 20 小時內約 80 wt %至約 100 wt %之遞送模式自劑型釋放。在某些實施例中，持續釋放口服劑型可使本發明之化合物以約 0 至約 2 小時內約 0 wt %至約 20 wt %、約 0 至約 4 小時內約 20 wt %至約 50 wt %、約 0 至約 7 小時內約 55 wt %至約 85 wt %及約 0 至約 8 小時內約 80 wt %至約 100 wt %之遞送模式自劑型釋放。

【0224】 包含本發明化合物之持續釋放口服劑型可在經口投與患者之後隨時間推移在患者之血漿、血液或組織中提供一定濃度之對應本發明化合物。本發明化合物之濃度型態可展現與對應本發明化合物之劑量成正比的 AUC。

【0225】 不管所用控制釋放口服劑型之特定形式為何，本發明之化合物均可歷經足夠之時間段自經口投與劑型釋放以在患者之血漿及/或血液中提供延長之治療濃度之本發明化合物。在經口投與之後，包含

本發明化合物之劑型可在患者之血漿及/或血液中提供治療有效濃度之對應本發明化合物持續至少約 4 小時、至少約 8 小時、持續至少約 12 小時、持續至少約 16 小時之連續時間段，且在某些實施例中，在將劑型經口投與患者之後持續至少約 20 小時。維持治療有效濃度之本發明化合物之連續時間段可為相同或不同的。維持治療有效血漿濃度之本發明化合物之連續時間段可在經口投與之後不久或在一時間間隔之後開始。

【0226】 在某些實施例中，用於治療患者之疾病、病症或病狀的口服劑量可包含本發明之化合物，其中在將口服劑型單次投與患者之後，口服劑型適合於在患者之血漿中提供治療有效濃度之對應本發明化合物持續選自至少約 4 小時、至少約 8 小時、至少約 12 小時及至少約 16 小時及至少約 20 小時之第一連續時間段。

本發明化合物(肌酸前藥)之功效的實施例

【0227】 肌酸激酶(肌酸-肌酸磷酸鹽)系統在維持細胞內能量穩態中發揮許多功能(參見例如 Walsh 等人, J Physiol, 2001, 537, 971-978)。磷酸肌酸在細胞內高能量轉位位點充當暫時能量緩衝物，其在 ATP 使用速率大於藉由粒線體呼吸製備 ATP 之速率時起作用。粒線體肌酸激酶允許新合成之 ATP 的高能量磷酸鍵轉移至肌酸，由此產生磷酸肌酸，磷酸肌酸比 ATP 穩定得多。磷酸肌酸可在整個細胞中擴散且其高能量磷酸鍵可用於在其他肌酸激酶戰略上所定位之繁重能量利用位點自 ADP 再生 ATP。此等位點包括參與離子轉運之膜、沿微管往返於突觸前末端轉運材料所涉及之軸突區域及因神經傳遞而需要能量之突觸前末端。神經元合成肌酸而且極其依賴於肌酸經由肌酸轉運體轉運至神經元中，然而，在損傷期間肌酸之量可嚴重消耗。就骨骼肌及心肌而言，神經

元肌酸儲存量可在某種程度上因經口補充肌酸而有所增加。肌酸激酶系統亦充當細胞內空間能量輸送機制。在此作為能量載體之作用中，在粒線體內由 ATP-ADP 系統產生之能量與胞質液中之肌酸-肌酸磷酸鹽系統偶合，胞質液中之肌酸-肌酸磷酸鹽系統又在高細胞內能量轉導位點與粒線體外 ATP-ADP 系統偶合。亦咸信肌酸-肌酸磷酸鹽系統充當低門限值 ADP 感測器，其在亞細胞位置中維持 ATP-ADP 濃度比，其中肌酸激酶在功能上與 ATP 消耗及 ATP 產生路徑偶合。舉例而言，已證實肌酸可與在由粒線體肌酸激酶催化之反應中自粒線體呼吸衍生之 ATP 反應且在功能上與腺嘌呤核苷酸轉位酶偶合，由此使得局部 ADP 濃度增加並刺激粒線體呼吸。因此，肌酸激酶系統在具有高能量消耗需求之細胞、組織及器官(諸如神經元及肌肉)中在維持包括 ATP 穩態之能量穩態中尤其重要。

【0228】 在一個實施例中，本發明之化合物經設計以與肌酸轉運體分開運輸穿過血腦障壁(BBB)並藉由被動擴散或主動運輸機制進入腦部之神經元及神經膠質。在一些實施例中，本發明之化合物在攝入細胞中後將釋放肌酸或氘化肌酸(若前藥經氘化)。在一個實施例中，本發明之化合物適用於將肌酸遞送至肌酸轉運體缺陷型(CTD)患者之腦部，該患者經表徵具有肌酸及磷酸肌酸總體缺乏。

【0229】 在一個實施例中，本發明之化合物可遞送較高濃度之肌酸(或氘化肌酸)至靶向之組織，因為當向有需要之個體投與時，當與投與先前已知之肌酸類似物或未受保護之肌酸相比時，本發明之化合物具有改良之攝入及吸收。在一些實施例中，改良之攝入及吸收可適用於治療或改善肌酸轉運體表現或活性下調之病狀或疾病。在一個實施例中，當向患者投與時本發明之化合物可藉由向有需要之個體提供肌酸來對

抗或補償下調之肌酸轉運體活性的影響，此因本發明化合物之改良的攝入及吸收特性而更容易。非功能性或下調之肌酸轉運體可使肌酸遞送至腦部低效或無效。

【0230】 CTD 患者缺乏肌酸轉運物且因此不能自外源性來源輸入肌酸或使肌酸自合成位置交換至腦內之消耗位置。肌酸轉化成磷酸肌酸作為 ATP 之能量儲備。在增加之能量需求期間，經由可逆反應自磷酸肌酸再合成 ATP。因此，肌酸或磷酸肌酸之遞送將恢復或改良患者中之能量儲備裝置。

【0231】 在一個實施例中，本發明之化合物能夠首先運輸並吸收至神經元及/或膠質細胞等中，隨後，本發明之化合物可將肌酸(或氘化肌酸)直接釋放至腦中或肌酸遞送為必需的所靶向之細胞中。

【0232】 在一個實施例中，如本文所描述之本發明化合物及醫藥組合物可適用於治療患者之與能量代謝功能障礙相關的疾病、病症或病狀。在某些實施例中，能量代謝功能障礙包含細胞內 ATP 濃度耗盡、細胞內肌酸及肌酸磷酸鹽濃度降低、細胞內肌酸磷酸鹽與 ATP 濃度比降低及/或受疾病影響之組織或器官中的肌酸激酶系統功能障礙。在某些實施例中，能量代謝功能障礙包含受疾病影響之組織或器官中之細胞內 ATP 濃度降低。在某些實施例中，能量代謝功能障礙包含受疾病影響之組織或器官中之細胞內肌酸及肌酸磷酸鹽濃度降低。在某些實施例中，能量代謝功能障礙包含受疾病影響之組織或器官中之肌酸激酶系統及/或其他細胞內能量途徑功能障礙。在某些實施例中，與能量代謝功能障礙相關之疾病係選自局部缺血、氧化壓力、神經退化性疾病、局部缺血性再灌注損傷、心血管疾病、多發性硬化、精神性疾病及肌肉疲勞。在某些實施例中，治療疾病包括影響受疾病影響之組織或器

官中之能量穩態。

【0233】 本發明之化合物及其醫藥組合物可用於治療患者之與氧化壓力相關之疾病，此係藉由向需要此類治療之患者投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥組合物來達成。在某些實施例中，氧化壓力與局部缺血或神經退化性病症相關。本發明之方法包括藉由使氧化壓力組織或器官與本發明之化合物或其醫藥組合物接觸來治療該組織或器官。

【0234】 本發明之化合物及醫藥組合物可適用於治療其中細胞內肌酸含量快速增加具有治療作用之疾病、病症或病狀。

【0235】 在本發明之一個實施例中，本文所描述之化合物可用於治療肌酸缺乏症，此係藉由向需要此類治療之患者投與有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物來達成。在另一實施例中，該方法包括向需要此類治療之患者投與本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；其中在投與後，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物連續提供治療有效量之肌酸持續超過約 4 小時。在一些實施例中，與肌酸缺乏症相關之疾病、病症或病狀為局部缺血、局部缺血性再灌注損傷、移植灌注、神經退化性疾病、帕金森氏病、阿茨海默氏病、亨廷頓氏病、肌萎縮性側索硬化、肌萎縮性側索硬化(ALS)、腦肌酸缺乏症候群(CCDS)(包括肌酸轉運體功能障礙及肌酸生物合成障礙)、多發性硬化、精神性病症、精神分裂症、雙極性病症、焦慮、癲癇症(包括肌肉陣攣性癲癇)及癲癇發作(包括在肌肉中具有臨床表現之癲癇發作)、肌肉失養症、與粒線體疾病相關之肌病變(諸如粒線體肌病變)、影響肌酸激酶系統之遺傳性疾病、肌肉疲勞、肌肉強度、器官及細胞活力或與葡萄糖含量調控有關之疾病。如本文所用，「肌肉失養症」係指典型地以進行性骨骼肌虛弱、肌肉蛋白質之缺陷及肌細

胞及組織死亡為特徵的肌肉疾病。肌肉失養症常常使肌骨胳系統變弱並妨礙移動。肌肉失養症之實例包括但不限於貝克爾肌肉失養症(Becker muscular dystrophy)、先天性肌肉失養症、杜興氏肌肉失養症(Duchenne muscular dystrophy)、遠端肌肉失養症、埃默里-德賴富斯肌肉失養症(Emery-Dreifuss muscular dystrophy)、面肩胛肱肌失養症、肢帶型肌肉失養症、強直性肌肉失養症、眼咽型肌肉失養症或其任何組合。更多細節可見於專利公開案 US 8202852 中，其內容以引用之方式併入本文中。

【0236】 術語「腦肌酸缺乏症候群」包括以先天性肌酸合成障礙或以先天性肌酸轉運障礙為特徵之病症。在一個實施例中，腦肌酸缺乏症候群包括肌酸生物合成障礙(AGAT 及 GAMT 缺乏)及肌酸轉運體障礙。腦中之肌酸轉運功能異常可導致個體在個體之腦中因肌酸轉運體功能障礙而具有低濃度之肌酸。在此病症中，咸信能量代謝受損與學習功能障礙、認知功能受損及神經症候群(諸如發育遲緩、輕度癲癇症及重度表述性語言損傷)相關。舉例而言，肌酸轉運體功能障礙可導致腦肌酸缺乏症候群(CCDS)，其包括一組先天性肌酸生物合成及通過細胞膜轉運障礙。此等疾病與以下嚴重神經特徵相關：智力遲鈍、表述性言語及語言發育遲緩、廣泛性發育障礙、自閉症、自閉症譜系障礙、孤獨症樣行為、亞斯伯格氏症候群(Asperger's syndrome)、注意力不足過動症(ADHD)、癲癇症(包括肌肉陣攣性癲癇)及癲癇發作(包括在肌肉中具有臨床表現之癲癇發作)。其特徵為腦中缺乏肌酸及神經系統代謝障礙，因為肌酸參與細胞磷酸肌酸能量系統。治療患者之唯一途徑為藉由在腦中且更特定而言在所靶向之細胞中產生肌酸來恢復腦肌酸彙集物。在血腦障壁(BBB)處不存在功能性肌酸轉運體可阻止肌酸進入腦

中，因此影響認知功能。舉例而言，肌酸胺基酸及磷酸肌酸-Mg 錯合物在腦中風、局部缺血或缺氧之活體內動物模型中顯示神經保護活性。此外，在肌酸轉運體 SLC6A8 敲出小鼠中以使用環肌酸之 9-週治療作為治療使得環肌酸及磷酸環肌酸 ^{31}P-MRS 信號增加並且使得行為測試結果標準化。

【0237】 由於腦細胞為肌酸遞送之最終目標，故必要的是其必須穿過血腦障壁(BBB)，行進至間質空間中並穿透至目標腦細胞中。肌酸本身不會容易地擴散穿過生物膜，而是經由由肌酸轉運體 SLC6A8 介導之主動運輸過程高效地穿過 BBB。在一些實施例中，本發明之化合物可穿過 BBB 及/或在所靶向之細胞內部作為游離肌酸釋放。

【0238】 在一些實施例中，本發明化合物在生物流體中為穩定的，從而藉由被動擴散或主動運輸進入細胞，並釋放對應肌酸或肌酸類似物至細胞質中。此類前藥類似物亦可穿過重要障壁組織，諸如腸黏膜、血腦障壁及血液-胎盤障壁。由於能夠穿過生物膜，此等前藥可在 ATP 消耗之細胞中經由肌酸激酶系統恢復並維持能量穩態，且恢復用於正常能量穩態之 ATP 含量並防止組織進一步受到局部缺血性壓力的影響。

【0239】 在其他實施例中，該方法可連續提供治療有效量之肌酸持續約 1 小時至約 2、約 3、約 4、約 5、約 6、約 7、約 8、約 9、約 10、約 11、約 12、約 13、約 14、約 15、約 16、約 17、約 18、約 19、約 20、約 21、約 22、約 23 或約 24 小時之時間。

【0240】 在一些實施例中，如本文所揭示之方法可相較於劑量數在腦中提供相同倍數比率之肌酸或 d3-肌酸累積，例如 7 個日劑量將導致腦中之肌酸或 d3-肌酸增加 7 倍。

【0241】 在一個實施例中，治療有效量係指投與患者之量。在另一實

施例中，治療有效量係指遞送至個體肌肉組織之量。本發明之化合物在投與後在活體內轉化為肌酸。換句話說，本發明化合物在投與後代謝為肌酸路徑中之一或多種化合物或其衍生物(包括肌酸本身)。

【0242】 本發明之化合物及本發明組合物可適用於治療患者之與能量代謝功能障礙相關之疾病、病症或病狀。在某些實施例中，與能量代謝功能障礙相關之疾病係選自局部缺血、氧化壓力、神經退化性疾病、局部缺血性再灌注損傷、心血管疾病、多發性硬化、精神性疾病及肌肉疲勞。在某些實施例中，治療疾病包括影響受疾病影響之組織或器官中之能量穩態。

局部缺血

【0243】 本發明之化合物及醫藥組合物可用於治療急性或慢性局部缺血性疾病、病症或病狀。局部缺血為細胞、組織或器官中氧供應及需求不平衡。局部缺血之特徵為缺氧(包括缺氧症)、用於正常細胞生物能學之代謝受質不足及代謝廢棄物累積。組織或器官之局部缺血可能由以下因素引起：血管不足，諸如動脈硬化、血栓形成、栓塞、扭曲或擠壓；低血壓，諸如休克或出血；組織質量增加(肥厚)；工作負荷增加(心動過速、運動)；及/或組織壓力降低，諸如心臟擴張。局部缺血亦可由外傷或手術程序引起。視損傷之嚴重程度及持續時間而定，局部缺血可導致細胞功能之可逆損失或導致不可逆細胞死亡。不同細胞類型具有不同局部缺血性損傷門限值，此至少部分取決於受影響組織或器官之細胞能量需求。諸如神經元(3-4 分鐘)、心肌、肝細胞、腎小管細胞、胃腸道上皮細胞(20-80 分鐘)及纖維母細胞、表皮細胞及骨骼肌(數小時)等實質細胞比基質細胞更易受局部缺血性損傷影響。許多研究表明肌酸激酶系統之功能容量與給定組織之局部缺血耐受性之間的

相關性，且表明針對改良肌酸激酶系統之功能容量的策略可有效改良組織之局部缺血耐受性(參見例如 Wyss 及 Kaddurah-Daouk, Physiological Reviews, 2000, 80(3), 1107-1213，其以全文引用之方式併入本文中)。舉例而言，經口肌酸補充抑制粒線體細胞色素 C 釋放及下游半胱天冬酶-3 活化，從而產生局部缺血性神經保護。與細胞色素 C 釋放及半胱天冬酶-3 活化之抑制且與神經保護相關，肌酸投與抑制局部缺血介導之 ATP 消耗。

【0244】 本發明之化合物及醫藥組合物可用於治療急性或慢性局部缺血。在某些實施例中，化合物或組合物可特定而言適用於以高能量需求為特徵之組織或器官(諸如腦、神經元、心臟、肺臟、腎臟或腸道)中之局部缺血的急性或緊急治療。

【0245】 與低能量儲量相比之高能量需求使得腦部尤其易受缺氧性病狀影響。雖然腦僅構成總體重之一小部分(約 2%)，但其引起不成比例之大百分比之 O_2 消耗(約 20%)。在生理條件下，對 O_2 之需求增強因腦血流量增加而得到快速並適當地補償。缺氧/局部缺血之持續時間愈長，受到影響之腦部區域愈大且擴散愈多。較易受局部缺血性損害影響之區域為腦幹、海馬及大腦皮質。若氧合作用不恢復，則損傷發生進展且最終變得不可逆。急性細胞死亡主要通過壞死發生，但缺氧亦引起延遲之凋亡。此外，麩胺酸鹽自突觸前神經元釋放可進一步增強 Ca^{2+}流入且引起突觸後細胞之災難性崩潰。若局部缺血不太嚴重，則細胞可抑制稱作半影區之過程中的一些功能，亦即，蛋白質合成及自發性電活性，假如 O_2 供應恢復此可得以逆轉。然而，恢復局部缺血壓力組織之氧含量的方法(例如再灌注)亦可誘導不可逆細胞死亡，此主要係通過產生反應性氧物質及炎性細胞浸潤來達成。

【0246】 神經元受其產生能量之受質的可獲得性限制，從而限於主要使用葡萄糖、酮體或乳酸鹽。在不存在受質之情況下，神經元不製備或儲存葡萄糖或酮體且不能存活任何顯著時間段，受質係直接或間接自血流吸收並使用。因此，血液中必須一直不斷供應產生能量之受質，其量足以為整個腦部及身體其餘部分供應產生能量之受質。腦細胞需要約 5 mM 葡萄糖(或其等效物)之濃度以維持其用於產生 ATP 之最佳氧化磷酸化速率。營養物藉由穿過細胞膜進入細胞。營養物遞送經常依賴於細胞膜外部之機制，諸如口服攝入、吸收、循環運輸及間質通量。一旦定位於細胞附近，膜特異性過程即在營養物運輸中起作用，依序穿過血腦障壁，且然後進入細胞內部及進入各種亞細胞器。營養物運輸可能係藉由由 ATP 酶分解 ATP 來完成。由 Na^+/K^+ ATP 酶形成之 Na^+梯度可由細胞用於運輸營養物分子穿過細胞膜。

【0247】 缺乏氧或葡萄糖阻止或限制神經元合成 ATP 之能力。細胞內肌酸/磷酸肌酸系統可在某種程度上補償氧或葡萄糖之缺乏。肌酸激酶催化正常腦組織中磷酸肌酸自肌酸之合成。在 ATP 消耗之條件下，磷酸肌酸可將其磷酸酯基貢獻給 ADP 以再合成 ATP。然而，在完全缺氧或局部缺血之後神經元磷酸肌酸含量有限，或磷酸肌酸亦快速消耗。咸信 ATP 消耗阻斷 Na^+/K^+ ATP 酶，從而使神經元去極化並損失膜電位。

【0248】 消耗之氧含量對細胞生物能學及功能具有可最終導致細胞死亡之若干其他影響。舉例而言，功能障礙生物能學亦涉及受損之鈣穩態。鈣之調控在神經元適當發揮功能及存活中起關鍵作用。定位於細胞膜上之鈣泵使用 ATP 將鈣離子轉運出神經元。鈣泵之適當活性在維持神經元、粒線體及內質網穩態中為必需的。鈣泵功能之改變調節細

胞內之酶活性且亦在觸發粒線體滲透率轉變中發揮關鍵作用，粒線體滲透率轉變可能導致細胞死亡。舉例而言，咸信在阿茨海默氏病中細胞內 Ca^{2+}代謝促進細胞死亡。舉例而言，在氧化壓力之條件下，無氧基團之製備超過內源性自由基保護性機制。此藉由對包括膜脂質、核酸及功能蛋白之重要細胞生物分子之直接自由基損害；及藉由調節關鍵信號轉導路徑而使神經元代謝及功能受損。神經功能取決於細胞之間電脈衝之傳輸。此活性依賴於各懸浮於磷脂雙層中之多種膜蛋白之精確作用。此動態膜微環境之最佳活性取決於脂質組分之確切狀態及化學組成。缺乏適當磷脂環境，細胞通道蛋白、酶及受體不能達成持續水準之最佳功能。此外，氧化壓力及/或異常甲基代謝可降低膜脂質雙層之流動性，且隨後對包埋之功能蛋白具有有害作用。功能障礙生物能學亦會不利地影響高能量電子沿呼吸鏈之傳送。

【0249】 凋亡係指需要能量之程式化細胞死亡過程，基於此過程個別神經細胞在適當情況下起始導致細胞死亡之過程。上文所論述之機制中之某些可起始凋亡路徑，包括氧化壓力、鈣過載、細胞能量缺乏、營養因子退出及異常澱粉樣前驅蛋白加工。在局部缺血中，受缺氧性損傷影響最嚴重之腦組織區域中之神經元藉由壞死而快速死亡，而暴露於較低程度之缺氧的神經元死於凋亡。自壞死性細胞死亡至凋亡性細胞死亡之轉變與細胞內 ATP 含量增加相關。已證實肌酸補充可產生更大之緩衝 ATP 含量及減少細胞死亡的能力且由此防止缺氧及局部缺血性損害(Balestrino 等人, Amino Acids, 2002, 23, 221-229；及 Zhu 等人, J Neurosci 2004, 24(26), 5909-5912，該等文獻中之每一者以全文引用之方式併入本文中)。

【0250】 在某些實施例中，本發明之化合物及醫藥組合物可用於治療

心血管疾病，包括腦局部缺血(中風)及心肌局部缺血(心臟梗塞)。局部缺血性心臟病作為許多例急性心肌梗塞、充血性心臟衰竭、心律不整及心臟性猝死之潛在原因為所有工業化國家中發病及死亡之主要原因。在美國，局部缺血性心臟病引起所有死亡中近 20%之死亡(每年約 600,000 例死亡)，其中許多死亡發生在患者到達醫院之前。每年估計 110 萬美國人將具有新的或復發性急性心肌梗塞，且許多倖存者將經歷持續發病，並且進展為心臟衰竭及死亡。隨著群體漸漸變老且諸如肥胖症及糖尿病之共病變得更普遍，由局部缺血性心臟病引起之公眾健康負擔可能增加。

【0251】 最佳細胞生物能學依賴於：(1)充足之氧及受質遞送至粒線體；(2)粒線體之氧化能力；(3)充足量之高能量磷酸鹽及肌酸磷酸鹽/ATP 比率；(4)自粒線體至能量利用位點之高效能量傳遞；(5)ATP 酶附近 ATP/ADP 比率之充足局部調節；及(6)自利用位點之高效反饋信號傳導以維持細胞中之能量穩態。已在諸如以下之心血管疾病中發現此等心臟能量路徑之缺陷：各種來源之擴張及肥厚型心肌病、心臟傳導缺陷及局部缺血性心臟病(Saks 等人, J Physiol 2006, 571.2, 253-273；Ventura-Clapier 等人, J Physiol 2003, 555.1, 1-13；及 Ingwall 及 Weiss, Circ Res 2004, 95, 135-145，該等文獻中之每一者以全文引用之方式併入本文中)。在衰竭之人類心臟及實驗心臟衰竭中一致地報導肌酸磷酸鹽/ATP 比率降低，甚至在中等工作負荷下亦如此。肌酸、肌酸轉運體、肌酸磷酸鹽及 ATP 顯著減少且肌酸磷酸鹽/ATP 比率降低為先天性心臟衰竭中之死亡預測因子。另外，在心臟病實驗動物模型以及衰竭之人類心肌中已顯示肌酸轉運蛋白表現下調，表明在衰竭之心臟中量測到之肌酸磷酸鹽及肌酸含量大體降低與肌酸轉運體容量下調有關。

【0252】 心血管疾病包括高血壓、心臟衰竭(諸如充血性心臟衰竭或心肌梗塞後之心臟衰竭)、心律不整、舒張性功能障礙(諸如左心室舒張性功能障礙、舒張性心臟衰竭或舒張期充盈受損)、收縮功能障礙、局部缺血(諸如心肌局部缺血)、心肌病(諸如肥厚型心肌病及擴張型心肌病)、心臟性猝死、心肌纖維化、血管纖維化、動脈順應性受損、心肌壞死性病變、心臟中之血管損壞、心臟中之血管炎症、心肌梗塞(包括急性後心肌梗塞及慢性後心肌梗塞病狀兩者)、冠狀動脈血管成形術、左心室肥厚、射血分數降低、冠狀動脈血栓形成、心臟病變、心臟中之血管壁肥厚、內皮變厚、心肌炎及冠狀動脈疾病，諸如纖維素樣壞死或冠狀動脈。歸因於全身性高血壓與冠狀動脈局部缺血性心臟病之結合的心室肥厚被認為係突然死亡、梗塞後心臟衰竭及心臟破裂之主要危險因素。具有嚴重左心室肥厚之患者尤其易受缺氧或局部缺血影響。

【0253】 本發明化合物之神經保護作用可使用腦局部缺血動物模型來確定，該等腦局部缺血動物模型為諸如彼等描述於 Cimino 等人, Neurotoxicol 2005, 26(5), 9929-33；Konstas 等人, Neurocrit Care 2006, 4(2), 168-78；Wasterlain 等人, Neurology 1993, 43(11), 2303-10；及 Zhu 等人, J Neuroscience 2004, 24(26), 5909-5912 中之動物模型。

局部缺血性再灌注損傷

【0254】 再灌注損傷為在一段時間局部缺血之後當血液供應回組織時對組織之損害。在組織或器官中不存在來自血液之氧及營養物形成一種狀況，其中循環恢復引起炎症及來自氧之氧化損害，而非正常功能之恢復。局部缺血性再灌注損傷之損害係部分歸因於所損害組織之發炎反應。再灌注促進腦中之中風及腦外傷中所涉及之局部缺血性級聯反應。亦咸信重複多次局部缺血及再灌注為導致諸如壓瘡及糖尿病性

足潰瘍之慢性傷口形成且不能癒合之因素(Mustoe, Am J Surgery 2004, 187(5), S65-S70，其以全文引用之方式併入本文中)。在某些實施例中，本發明之方法及組合物可防止肌肉及諸如心臟、肝臟、腎臟、腦、肺臟、脾臟及類固醇生成器官(例如甲狀腺、腎上腺及生殖腺)之器官因局部缺血再灌注損傷而受損。

【0255】 缺血局部缺血隨後再灌注為哺乳動物中骨骼肌及心肌損害之主要原因。局部缺血係由供應至組織或器官中之氧因血流減少而減少引起的且可導致器官功能障礙。血液供應減少可由歸因於脈管血栓形成(諸如心肌梗塞、狹窄、意外脈管損傷或手術程序)之堵塞或血液轉向引起。充足氧合血液供應至組織或器官之後續重建可產生增加之損害，此過程稱為局部缺血再灌注損傷或堵塞再灌注損傷。由局部缺血再灌注損傷產生之併發症包括中風、致命性或非致命性心肌梗塞、心肌重塑、動脈瘤、周邊血管疾病、組織壞死、腎衰竭及手術後肌張力損失。

【0256】 雖然為肌細胞存活及恢復有氧代謝所必需的，但短暫局部缺血之後冠狀動脈血流恢復(再灌注)帶來可加重細胞損傷之不同系列之壓力。在再灌注期間產生之反應性氧物質損害心肌細胞內之蛋白質及薄膜結構且可活化導致凋亡之信號轉導路徑。白血球附著於局部缺血後內皮細胞可阻塞毛細管並釋放炎性介體。在再灌注後，經活化之補充物兒茶酚胺及血漿中含有或經詳細描述局部地位於心肌壁內之其他信號傳導分子之流入亦可影響心肌細胞內之事件過程。就局部缺血之直接後果而言，再灌注損傷為急性冠狀動脈症候群之重要特徵。此類損傷因冠狀動脈血栓形成之纖維蛋白溶解而自發發生，且由於現常用於打開堵塞脈管之急性血管成形術治療之纖維蛋白溶解藥物而發生。

【0257】 在某些實施例中，本發明之化合物及其組合物可用於治療與

局部缺血性再灌注損傷相關之病狀或減輕局部缺血性再灌注損傷。局部缺血性再灌注損傷可與氧剝奪、嗜中性粒細胞活化及/或髓過氧化物酶產生相關。局部缺血性再灌注損傷可為許多疾病病況之結果或可醫源性地例如由血液凝塊、狹窄或手術誘導。

【0258】 在某些實施例中，本發明之化合物及其組合物可用於治療中風、致命性或非致命性心肌梗塞、周邊血管疾病、組織壞死及腎衰竭及由局部缺血性再灌注損傷引起之手術後肌張力損失。在某些實施例中，本發明之方法及組合物降低或緩和局部缺血性再灌注損傷之程度。

【0259】 在某些實施例中，本發明之化合物及其組合物可用於治療、減輕或預防與歸因於脈管狹窄、血栓形成、意外脈管損傷或手術程序之堵塞或血液轉向相關之局部缺血性再灌注損傷。

【0260】 在某些實施例中，本發明之化合物及其組合物亦可用於治療與局部缺血性再灌注相關之任何其他病狀，諸如心肌梗塞、中風、間歇性跛行、周邊動脈疾病、急性冠狀動脈症候群、心血管疾病及因血管堵塞引起之肌肉損害。

【0261】 在某些實施例中，本發明之化合物及其組合物可用於治療與以下相關之再灌注損傷：心肌梗塞、狹窄、至少一個血液凝塊、中風、間歇性跛行、周邊動脈疾病、急性冠狀動脈症候群、心血管疾病或因血管堵塞引起之肌肉損害。

【0262】 在某些實施例中，本發明之化合物及其組合物可與心臟手術結合使用，例如用於心臟停搏溶液中或與心臟停搏溶液一起用於預防心肌之局部缺血或再灌注損傷或使其程度降至最低。在某些實施例中，該等方法及組合物可在心臟手術期間與心肺分流術機器一起用於預防或減輕心肌之局部缺血性再灌注損傷。

【0263】 在某些實施例中，本發明之方法及組合物可防止肌肉及諸如心臟、肝臟、腎臟、腦、肺臟、脾臟及類固醇生成器官(例如甲狀腺、腎上腺及生殖腺)之器官因局部缺血再灌注損傷而受損。

【0264】 本發明之化合物及醫藥組合物可用於藉由使組織或器官與有效量之該化合物或該醫藥組合物接觸來治療該組織或器官之局部缺血性再灌注損傷。組織或器官可位於患者內或患者外，亦即，體外。組織或器官可為移植組織或器官，且化合物或醫藥組合物可在移除之前、在運輸期間、在移植期間及/或在組織或器官移植於接受者中之後與移植組織或器官接觸。

【0265】 在某些實施例中，本發明之化合物或醫藥組合物可用於治療由手術(諸如心臟手術)引起之局部缺血性灌注損傷。化合物或醫藥組合物可在手術之前、期間及/或之後投與。在某些實施例中，本發明之化合物或醫藥組合物可用於治療包括心肌、骨骼肌或平滑肌之肌肉的局部缺血性再灌注損傷，且在某些實施例中，用於治療諸如心臟、肺臟、腎臟、脾臟、肝臟、神經元或腦部之器官的局部缺血性再灌注損傷。本發明之化合物或其醫藥組合物可在手術之前、期間及/或之後投與。

【0266】 在某些實施例中，本發明之化合物或本發明之醫藥組合物可用於治療包括心肌、骨骼肌及平滑肌之肌肉的局部缺血性灌注損傷。

【0267】 本發明之化合物用於治療局部缺血性再灌注損傷的功效可使用動物模型及在臨床試驗中加以評估。適用於評估治療局部缺血性再灌注損傷之功效的方法之實例揭示於例如 Prass 等人, J Cereb Blood Flow Metab 2007, 27(3), 452-459；Arya 等人, Life Sci 2006, 79(1), 38-44；Lee 等人, Eur. J. Pharmacol 2005, 523(1-3), 101-108；及美國申請

案第 2004/0038891 號中。適用於評估移植灌注/再灌注之方法描述於例如 Ross 等人, Am J. Physiol-Lung Cellular Mol. Physiol. 2000, 279(3), L528-536 中。

移植灌注

【0268】 在某些實施例中，本發明之化合物或其醫藥組合物可用於藉由用本發明之化合物或其醫藥組合物灌注器官來增加器官移植物之活力。增加之肌酸磷酸鹽含量預期防止器官之局部缺血性損害或使其程度降至最低。在器官移除期間、供體器官移除之後、植入期間及/或器官移植之後用肌酸前藥灌注可增強器官(尤其代謝活性器官，諸如心臟或胰腺)之活力，且由此降低排斥率，及/或增加器官移植之時間窗口。

【0269】 在某些實施例中，本發明之化合物及其組合物可用於治療、預防或減輕體外組織或器官中之局部缺血再灌注損傷。體外組織或器官為不在個體內(亦稱為離體) (諸如在移植過程中)之組織或器官。對於組織及器官移植，移除之供體組織及器官在移除期間、在運輸中時、在植入期間及在移植至接受者中之後亦易受再灌注損傷影響。該等方法及組合物可用於藉由補充例如用於維持或保存可移植組織或器官之溶液來增加可移植組織或器官之活力。舉例而言，該等方法及組合物可用於在運輸期間浸泡可移植組織或器官或可在移植之前、期間或之後與可移植組織或器官接觸放置。

神經退化性疾病

【0270】 以細胞死亡為特徵之神經退化性疾病可分類為急性，例如中風、外傷性腦損傷、脊髓損傷；及慢性，例如肌萎縮性側索硬化、亨廷頓氏病、帕金森氏病及阿茨海默氏病。雖然此等疾病具有不同原因且影響不同神經元群體，但其共同擁有類似之細胞內能量代謝受損。

舉例而言，ATP 之細胞內濃度降低，導致 Ca^{2+}之胞內累積且刺激氧物質輕易形成。Ca^{2+}及反應性氧物質又可觸發凋亡性細胞死亡。對於此等病症，如總肌酸濃度、肌酸磷酸鹽濃度、肌酸激酶活性及/或肌酸轉運體含量降低所反映，腦肌酸代謝受損亦為明顯的(參見例如 Wyss 及 Kaddurah-Daouk, Physiol Rev 2000, 80, 1107-1213；Tarnopolsky 及 Beal, Ann Neurol 2001, 49, 561-574；及 Butterfield 及 Kanski, Mech Ageing Dev 2001, 122, 945-962，該等文獻中之每一者以全文引用之方式併入本文中)。

【0271】 急性及慢性神經退化性疾病為與高發病率及死亡率相關之病痛且可用於其治療之選項很少。包括中風、腦外傷、脊髓損傷、肌萎縮性側索硬化、亨廷頓氏病、阿茨海默氏病及帕金森氏病之許多神經退化性疾病之特徵為神經元細胞死亡。細胞死亡因壞死或凋亡而發生。中樞神經系統中之壞死性細胞死亡跟在腦或脊髓之急性局部缺血或創傷性損傷之後。其發生在受突然生物化學崩潰影響最嚴重之區域，突然生物化學崩潰導致產生自由基及興奮毒素。粒線體及核膨脹、細胞器溶解及核周圍染色質凝聚隨後為核及細胞質膜破裂及由隨機酶切割引起之 DNA 降解。凋亡性細胞死亡可為急性與慢性神經疾病之特徵。凋亡發生在受損傷影響不嚴重之區域中。舉例而言，在局部缺血之後，在缺氧最嚴重之病變核心中存在壞死性細胞死亡，且凋亡發生在側支血流使缺氧程度降低之半影區中。凋亡性細胞死亡亦為在腦或脊髓損傷之後出現之病變的組成部分。在慢性神經退化性疾病中，凋亡為主導形式之細胞死亡。在凋亡中，生物化學級聯反應將破壞細胞存活所需之分子的蛋白酶及介導細胞死亡程式之其他分子活化。半胱天冬酶直接及間接促進細胞在凋亡期間之形態變化(Friedlander, N Engl J Med

2003, 348(14), 1365-75)。經口肌酸補充已顯示抑制粒線體細胞色素 C 釋放及下游半胱天冬酶-3 活化以及在腦局部缺血中半胱天冬酶介導之細胞死亡級聯反應之 ATP 消耗抑制(Zhu 等人, J Neurosci 2004, 24(26), 5909-5912)，表明操縱肌酸激酶系統可有效控制慢性神經退化性疾病中之凋亡性細胞死亡。

【0272】 肌酸投與特定而言在帕金森氏病、亨廷頓氏病及 ALS 之動物模型中顯示神經保護作用(Wyss 及 Schulze, Neuroscience 2002, 112(2), 243-260，其以全文引用之方式併入本文中)，且認識到氧化壓力水準可為多種神經退化性疾病中代謝測定之決定因素。當前關於肌酸介導之神經保護之機制的假設包括增強能量儲存，以及藉由肌酸激酶之八聚體(octomeric)構象對粒線體通透性轉變孔之穩定化。因此咸信較高含量之細胞內肌酸改良細胞之總生物能量學狀態，從而使細胞對損傷更具抗性。

帕金森氏病

【0273】 帕金森氏病為神經系統之以肌肉休息時之震顫(靜止性震顫)、自主運動緩慢及肌張力增加(僵硬)為特徵之緩慢進行性退行性病症。在帕金森氏病中，基底神經節(例如黑質)中之神經細胞發生退化且由此減少多巴胺之產量及基底神經節中神經細胞之間的連接數目。因此，基底神經節不能使肌肉運動平穩及使姿勢改變協調，從而導致震顫、不協調及緩慢、減少之運動(動作遲緩) (Blandini 等人, Mol. Neurobiol. 1996, 12, 73-94)。

【0274】 咸信氧化壓力可為可見於帕金森氏病組織中之代謝退化的一個因素(Ebadi 等人, Prog Neurobiol 1996, 48, 1-19；Jenner 及 Olanow, Ann Neurol 1998, 44 增刊 1, S72-S84；及 Sun 及 Chen, J Biomed Sci

1998, 5, 401-414，該等文獻中之每一者以全文引用之方式併入本文中)，且肌酸補充已顯示展現神經保護作用(Matthews 等人, Exp Neurol, 1999, 157, 142-149，其以全文引用之方式併入本文中)。

【0275】 投與本發明之化合物來治療帕金森氏病之功效可使用帕金森氏病之動物及人類模型及臨床研究來評估。帕金森氏病之動物及人類模型為已知的(參見例如 O'Neil 等人, CNS Drug Rev. 2005, 11(1), 77-96；Faulkner 等人, Ann. Pharmacother. 2003, 37(2), 282-6；Olson 等人, Am. J. Med. 1997, 102(1), 60-6；Van Blercom 等人, Clin Neuropharmacol. 2004, 27(3), 124-8；Cho 等人, Biochem. Biophys. Res. Commun. 2006, 341, 6-12；Emborg, J. Neuro. Meth. 2004, 139, 121-143；Tolwani 等人, Lab Anim Sci 1999, 49(4), 363-71；Hirsch 等人, J Neural Transm Suppl 2003, 65, 89-100；Orth 及 Tabrizi, Mov Disord 2003, 18(7), 729-37；Betarbet 等人, Bioessays 2002, 24(4), 308-18；及 McGeer 及 McGeer, Neurobiol Aging 2007, 28(5), 639-647)。

阿茨海默氏病

【0276】 阿茨海默氏病為以腦組織退化為特徵之進行性心智功能損失，包括神經細胞損失及產生老年斑及神經纖維纏結。在阿茨海默氏病中，部分腦退化，從而破壞神經細胞並降低維持神經元對神經遞質之反應性。腦組織中之異常由老年斑或神經炎性斑組成，例如含有稱為澱粉樣蛋白之異常不溶性蛋白之死亡神經細胞結塊及神經纖維纏結、神經細胞中不溶性蛋白之股扭曲。

【0277】 咸信氧化壓力可為可見於具有作為氧化損害目標之一的肌酸激酶的阿茨海默氏病組織中之代謝退化中的一個因素(Pratico 等人, FASEB J 1998, 12, 1777-1783；Smith 等人, J Neurochem 1998, 70, 2212-

2215；及 Yatin 等人, Neurochem Res 1999, 24, 427-435，該等文獻中之每一者以全文引用之方式併入本文中)，且研究已顯示細胞內肌酸磷酸鹽含量與癡呆之進展之間的相關性(Pettegrew 等人, Neurobiol Aging 1994, 15, 117-132，其以全文引用之方式併入本文中)。

【0278】 投與本發明之化合物來治療阿茨海默氏病之功效可使用阿茨海默氏病之動物及人類模型及臨床研究來評估。適用於評估化合物用於治療阿茨海默氏病之功效的動物模型揭示於例如 Van Dam 及 De Dyn, Nature Revs Drug Disc 2006, 5, 956-970；Simpkins 等人, Ann NY Acad Sci, 2005, 1052, 233-242；Higgins 及 Jacobsen, Behav Pharmacol 2003, 14(5-6), 419-38；Janus 及 Westaway, Physiol Behav 2001, 73(5), 873-86；及 Conn 編, 「Handbook of Models in Human Aging」, 2006, Elsevier Science & Technology 中。

亨廷頓氏病

【0279】 亨廷頓氏病為體染色體顯性神經退化性病症，其中特定細胞死亡發生在新紋體及皮質中(Martin, N Engl J Med 1999, 340, 1970-80，其以全文引用之方式併入本文中)。發作通常發生在生命之第四或第五個十年期間，發病年齡後平均存活為 14 至 20 年。亨廷頓氏病為致命的，且沒有有效治療。症狀包括特徵運動障礙(亨廷頓氏舞蹈病)、認知功能障礙及精神病學症狀。該疾病由編碼在蛋白質亨廷頓蛋白(huntingtin)中 CAG 編碼之聚麩醯胺酸重複之反常擴增的突變引起。許多研究表明存在進行性能量代謝受損，其可能起因於由因自由基產生所導致之氧化壓力引起之粒線體損害。在亨廷頓氏病動物模型中之臨床前研究已記錄投與肌酸之神經保護作用。舉例而言，由肌酸引起之神經保護與腦中之肌酸磷酸鹽及肌酸含量較高及乳酸鹽含量降低相關，

此與改良之能量產生一致(參見 Ryu 等人, Pharmacology & Therapeutics 2005, 108(2), 193-207，其以全文引用之方式併入本文中)。

【0280】 投與本發明之化合物來治療亨廷頓氏病之功效可使用亨廷頓氏病之動物及人類模型及臨床研究來評估。亨廷頓氏病之動物模型揭示於例如 Riess 及 Hoersten, 美國申請案第 2007/0044162 號；Rubinsztein, Trends in Genetics, 2002, 18(4), 202-209；Matthews 等人, J. Neuroscience 1998, 18(1), 156-63；Tadros 等人, Pharmacol Biochem Behav 2005, 82(3), 574-82 中及美國專利第 6,706,764 號及美國申請案第 2002/0161049 號、第 2004/0106680 號及第 2007/0044162 號中。評估肌酸補充治療亨廷頓氏病之功效的安慰劑對照臨床試驗揭示於 Verbessem 等人, Neurology 2003, 61, 925-230 中。

肌萎縮性側索硬化(ALS)

【0281】 肌萎縮性側索硬化(ALS)為以腦、腦幹及脊髓中之運動神經元的進行性及特定損失為特徵之進行性神經退化性病症(Rowland 及 Schneider, N Engl J Med 2001, 344, 1688-1700，其以全文引用之方式併入本文中)。ALS 以虛弱開始，常常為手部虛弱且較不常見為腳部虛弱，其通常向上進展至手臂或腿部。隨時間推移，虛弱增加且產生痙攣狀態，特徵為肌肉顫搐及繃緊，隨後為肌肉痙攣及可能之震顫。平均發作年齡為 55 歲，且臨床發作後之平均壽命預期值為 4 年。對於 ALS 僅有之認可之治療為利魯唑(riluzole)，其僅可使存活延長約三個月。在 ALS 之轉基因動物模型中已顯示口服肌酸提供神經保護作用(Klivenyi 等人, Nat Med 1999, 5, 347-50，其以全文引用之方式併入本文中)。

【0282】 投與本發明之化合物來治療 ALS 之功效可使用 ALS 之動物

及人類模型及臨床研究來評估。ALS 之天然疾病模型包括小鼠模型(運動神經元退化、進行性運動神經病變及搖擺(wobbler))及犬遺傳性脊髓性肌萎縮犬模型(Pioro 及 Mitsumoto, Clin Neurosci, 19954996, 3(6), 375-85)。實驗製備及基因工程改造之 ALS 動物模型亦可適用於評估治療功效(參見例如 Doble 及 Kennelu, Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2000, 1(5), 301-12；Grieb, Folia Neuropathol. 2004, 42(4), 239-48；Price 等人, Rev Neurol (Paris), 1997, 153(8-9), 484-95；及 Klivenyi 等人, Nat Med 1999, 5, 347-50)。特定而言，SOD1-G93A 小鼠模型為認可用於 ALS 之模型。適用於評估 ALS 之治療的臨床試驗方案之實例描述於例如 Mitsumoto, Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2001, 2 增刊 1, S10-S14；Meininger, Neurodegener Dis 2005, 2, 208-14；及 Ludolph 及 Sperfeld, Neurodegener Dis. 2005, 2(3-4), 215-9 中。

多發性硬化

【0283】 多發性硬化(MS)為由針對中樞神經系統之分離軸突髓鞘的自體免疫發作引起之中樞神經系統多方面炎性自體免疫疾病。脫髓鞘導致傳導性之瓦解且在存在局部軸突之破壞及不可逆神經元細胞死亡之情況下導致嚴重疾病。MS 之症狀隨展現特定模式之運動、感知及感覺紊亂之各個別患者而高度變化。MS 在病理上體現為腦及脊髓內之多個炎性病灶、脫髓鞘斑、神經膠瘤病及軸突病變，所有此等表現均促進神經失能之臨床表現(參見例如 Wingerchuk, Lab Invest 2001, 81, 263-281；及 Virley, NeruoRx 2005, 2(4), 638-649)。雖然促成疾病之原因事件未充分瞭解，但大多數證據暗示與環境因素一起之自體免疫病原學以及特定遺傳易感性。功能損傷、失能及殘疾表現為麻痹、感覺

及認知紊亂(octintive disturbance)、痙攣狀態、震顫、協調性缺乏及視覺受損，其影響個體之生活品質。MS 之臨床過程可在個體間有所不同，但不變的是，該疾病可分類為三種形式：復發-緩解、繼發進行型及原發進行型。若干研究暗示在疾病之病原學及症狀情況下之肌酸磷酸鹽代謝功能障礙(Minderhoud 等人, Arch Neurol 1992, 49(2), 161-5；He 等人, Radiology 2005, 234(1), 211-7；Tartaglia 等人, Arch Neurology 2004, 61(2), 201-207；Duong 等人, J Neurol 2007 年 4 月 20 日；及 Ju 等人, Magnetic Res Imaging 2004, 22, 427-429)，不過單獨肌酸攝入似乎並不有效改良患有 MS 之個體的運動能力(Lambert 等人, Arch Phys Med Rehab 2003, 84(8), 1206-1210)。

【0284】 在臨床試驗中可使用諸如擴展型失能狀態量表(Kurtzke, Neurology 1983, 33, 1444-1452)及 MS 功能複合材料(Fischer 等人, Mult Scler, 1999, 5, 244-250)之工具以及磁共振成像病變負荷、生物標記物及自我報導之生活品質(參見例如 Kapoor, Cur Opinion Neurol 2006, 19, 255-259)來實現 MS 治療功效之評估。顯示適用於鑑定及驗證潛在治療劑之 MS 動物模型包括模擬 MS 之臨床及病理表現的實驗自體免疫/過敏性腦脊髓炎(EAE)嚙齒動物模型(Werkerle 及 Kurschus, Drug Discovery Today: Disease Models, Nervous System Disorders, 2006, 3(4), 359-367；Gijbels 等人, Neurosci Res Commun 2000, 26, 193-206；及 Hofstetter 等人, J Immunol 2002, 169, 117-125)及非人類靈長類動物 EAE 模型('t Hart 等人, Immunol Today 2000, 21, 290-297)。

精神性病症

【0285】 在某些實施例中，本發明之化合物或其醫藥組合物可用於治療精神性病症，諸如精神分裂症、雙極性病症及焦慮。

精神分裂症

【0286】 精神分裂症為慢性、重度且致殘之腦部病症，其影響全世界約 1%之人，包括 320 萬美國人。精神分裂症涵蓋一組以思維過程功能障礙為特徵之神經精神性病症，諸如妄想、幻覺及患者對他人嚴重失去興趣。精神分裂症包括以下亞型：妄想型精神分裂症，其以專注於妄想或幻聽為特徵；青春期癡呆性或錯亂型精神分裂症，其以言語錯亂、行為錯亂及情緒無變化或不恰當為特徵；緊張型精神分裂症，以諸如不動、過量運動活動或採取奇異姿勢之身體症狀為主；未分型精神分裂症，其以其他亞型之特徵症狀的組合為特徵；及其餘精神分裂症，其中一個人當前未罹患陽性症狀，但表現出精神分裂症之陰性及/或認知症狀(參見 DSM-IV-TR 分類 295.30 (妄想型)、295.10 (錯亂型)、295.20 (僵直型)、295.90 (未分化型)及 295.60 (其餘類型)；Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 第 4 版, American Psychiatric Association, 297-319, 2005)。精神分裂症包括此等及其他緊密相關之精神性病症，諸如類精神分裂症、情感分裂性病症、妄想性病症、短時精神性病症、共有型精神性病症、歸因於一般醫學病狀之精神性病症、物質誘導之精神性病症及未指定之精神性病症(DSM-IV-TR, 第 4 版, 第 297-344 頁, American Psychiatric Association, 2005)。

【0287】 精神分裂症症狀可歸類為陽性、陰性或認知症狀。精神分裂症之陽性症狀包括妄想及幻覺，其可使用例如陽性及陰性症候群量表(PANSS) (Kay 等人, Schizophrenia Bulletin 1987, 13, 261-276)來量測。精神分裂症之陰性症狀包括情感遲鈍、無反應性、失語症及社交退縮，其可例如使用陰性症狀評估量表(SANS) (Andreasen, 1983, Scales for the Assessment of Negative Symptoms (SANS), Iowa City, Iowa)來量測。

精神分裂症之認知症狀包括獲得組織性及使用智力知識受損，其可使用陽性及陰性症候群量表-認知子量表(PANSS-認知子量表)(Lindenmayer 等人, J Nerv Ment Dis 1994, 182, 631-638)或藉由諸如使用威斯康星卡片分類測試(Wisconsin Card Sorting Test)評估執行認知任務之能力(參見例如 Green 等人, Am J Psychiatry 1992, 149, 162-67；及 Koren 等人, Schizophr Bull 2006, 32(2), 310-26)來量測。

【0288】 許多研究支持精神分裂症與腦部高能量磷酸鹽代謝功能障礙之相關性(Fukuzako, World J Biol Psychiatry 2001, 2(2), 70-82；及 Gangadhar 等人, Prog Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 2006, 30, 910-913。罹患精神分裂症之患者在腦左側及右側額區中展現較低磷酸肌酸含量，其與敵對猜疑及焦慮抑鬱評估子量表高度相關(Deicken 等人, Biol Psychiatry 1994, 36(8), 503-510；Volz 等人, Biol Psychiatry 1998, 44, 399-404；及 Volz 等人, Biol Psychiatry 2000, 47, 954-961)。因此，已建議肌酸補充用於治療精神分裂症(參見例如 Lyoo 等人, Psychiatry Res: Neuroimaging 2003, 123, 87-100)。

【0289】 肌酸前藥及其醫藥組合物用於治療精神分裂症之功效可藉由熟習此項技術者已知之方法來測定。舉例而言，精神分裂症之陰性、陽性及/或認知症狀可在治療患者之前及之後量測。此類症狀減輕表明患者之病狀已改良。精神分裂症症狀之改良可使用例如陰性症狀評估量表(SANS)、陽性及陰性症狀量表(PANSS)(參見例如 Andreasen, 1983, Scales for the Assessment of Negative Symptoms (SANS), Iowa City, Iowa；及 Kay 等人, Schizophrenia Bulletin 1987, 13, 261-276)及使用諸如威斯康星卡片分類測試(WCST)之認知缺陷測試及認知功能之其他量度(參見例如 Keshavan 等人, Schizophr Res 2004, 70(2-3), 187-194；

Rush, Handbook of Psychiatric Measures, American Psychiatric Publishing 2000；Sajatovic 及 Ramirez, Rating Scales in Mental Health, 第 2 版, Lexi-Comp, 2003, Keefe 等人, Schizophr Res. 2004, 68(2-3), 283-97；及 Keefe 等人, Neuropsychopharmacology, 2006 年 4 月 19 日來評估。

【0290】 肌酸前藥及其醫藥組合物之功效可使用精神分裂症之動物模型(參見例如 Geyer 及 Moghaddam,「Neuropsychopharmacology」, Davis 等人編, 第 50 章, 689-701, American College of Neuropsychopharmacology, 2002)來評估。舉例而言，大鼠中之條件性回避反應行為(CAR)及僵直測試分別顯示適用於預測抗精神病藥活性及 EPS 效應傾向(Wadenberg 等人, Neuropsychopharmacology, 2001, 25, 633-641)。

雙極性病症

【0291】 雙極性病症為以多個極端情緒時期為特徵之精神病學病狀。該等情緒可發生在自抑鬱(例如持久之憂愁、焦慮、內疚、憤怒、孤立及/或絕望感；睡眠及食慾紊亂；對通常喜歡之活動疲勞及喪失興趣；難以集中注意力；孤獨；自我嫌惡；冷漠或冷淡；人格解體；對性活動喪失興趣；害羞或社交焦慮；易怒；慢性疼痛；缺乏動力；及病態/自殺性想法)至躁狂症(例如情感高漲、欣快、激怒及/或猜疑)之範圍內。雙極性病症定義並分類於 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 第 4 版, 文本修订(DSM-IV-TR), American Psychiatric Assoc., 200, 第 382-401 頁中。雙極性病症包括 I 型雙極性病症、II 型雙極性病症、循環性精神病及未另外規定之雙極性病症。

【0292】 患有雙極性抑鬱之患者顯示具有以磷酸肌酸及肌酸激酶含量

降低為特徵之受損的腦部高能量磷酸鹽代謝(Kato等人, J Affect Disord 1994, 31(2), 125-33；及 Segal 等人, Eur Neuropsychopharmacology 2007, 17, 194-198)，可能涉及粒線體能量代謝(Stork 及 Renshaw, Molecular Psychiatry 2005, 10, 900-919)。

【0293】 雙極性病症之治療可在臨床試驗中使用諸如以下之評定量表來評估：蒙哥馬利郡-阿斯伯格抑鬱評定量表(Montgomery-Asberg Depression Rating Scale)、漢密爾頓抑鬱量表(Hamilton Depression Scale)、拉斯金抑鬱量表(Raskin Depression Scale)、非格納準則(Feighner criteria)及/或臨床總體印象量表得分(Gijsman 等人, Am J Psychiatry 2004, 161, 1537-1547)。

焦慮

【0294】 焦慮定義並分類於 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 第 4 版, 文本修訂(DSM-IV-TR), American Psychiatric Assoc., 200, 第 429-484 頁中。焦慮障礙包括恐慌發作、廣場恐懼症、沒有廣場恐懼症之恐慌症、沒有恐慌症史之廣場恐懼症、特定恐懼症、社交恐懼症、強迫症、創傷後應激障礙、急性壓力障礙、廣泛性焦慮障礙、歸因於一般醫學病狀之焦慮障礙、物質誘導之焦慮障礙及未另外規定之焦慮障礙。當前工作已記錄半卵心(腦白質之典型區域)中之肌酸/磷酸肌酸含量降低與焦慮嚴重程度之相關性(Coplan 等人, Neuroimaging, 2006, 147, 27-39)。

【0295】 適用於評估焦慮之治療的動物模型包括恐懼強化之驚恐(Brown 等人, J Experimental Psychol, 1951, 41, 317-327)、高架十字迷宮(Pellow 等人, J Neurosci. Methods 1985, 14, 149-167；及 Hogg, Pharmacol Biochem Behavior 1996, 54(1), 21-20)及高架十字迷宮中恐

懼強化之行為(Korte 及 De Boer, Eur J Pharmacol 2003, 463, 163-175)。焦慮之基因動物模型為已知的(Toh, Eur J Pharmacol 2003, 463, 177-184)，正如對抗焦慮劑敏感之其他動物模型一般(Martin, Acta Psychiatr Scand Suppl 1998, 393, 74-80)。

【0296】 在臨床試驗中，功效可使用用於誘導適用於健康志願者及患有焦慮障礙之患者的實驗性焦慮之心理學程序(參見例如 Graeff 等人, Brazilian J Medical Biological Res 2003, 36, 421-32)或藉由基於如由 First 等人, Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Patient Edition (SCIDIP), 第 2 版. Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute, New York, 1995 所描述之 DSM-IV 軸 I 型病症之結構性臨床會診選擇患者來評估。許多量表中之任一者均可用於評估焦慮及治療功效，包括例如賓州擔憂問卷(Penn State Worry Questionnaire) (Behar 等人, J Behav Ther Exp Psychiatr 2003, 34, 25-43)、漢密爾頓焦慮及抑鬱量表(Hamilton Anxiety and Depression Scales)、斯皮爾伯格狀態特質焦慮量表(Spielberger State-Trait Anxiety Inventory)及利博維茨社會焦慮量表(Liebowitz Social Anxiety Scale) (Hamilton, J Clin Psychiatry 1980, 41, 21-24；Spielberger 及 Vagg, J Personality Assess 1984, 48, 95-97；及 Liebowitz, J Clin Psychiatry 1993, 51, 31-35 (增刊))。

影響肌酸合成及運輸系統之遺傳性疾病

【0297】 細胞內肌酸彙集物藉由自膳食攝入肌酸及藉由內源性肌酸合成來維持。許多組織(尤其腦、肝臟及胰腺)含有 Na^+-Cl^-依賴性肌酸轉運物(SLC6A8)，其負責通過質膜進行之主動肌酸運輸。肌酸生物合成涉及兩種酶之作用：L-精胺酸:甘胺酸脒基轉移酶(AGAT)及胍基乙酸轉

移酶(GAMT)。AGAT 催化精胺酸之脒基轉移至甘胺酸以產生鳥胺酸及胍基乙酸鹽。胍基乙酸鹽在脒基處由 GAMT 甲基化，得到肌酸(參見例如 Wyss 及 Kaddurah-Daouk, Phys Rev 2000, 80, 1107-213)。

【0298】 在人類中，肌酸生物合成中之兩個基因錯誤及肌酸轉運體中之一個基因錯誤為已知的且涉及 AGAT、GAMT 及肌酸轉運體缺乏(Schulze, Cell Biochem, 2003, 244(1-2), 143-50；Sykut-Cegielska 等人, Acta Biochimica Polonica 2004, 51(4), 875-882)。具有肌酸合成障礙之患者具有肌酸及肌酸磷酸鹽之全身性消耗。受 AGAT 缺乏影響之患者可顯示精神及運動遲鈍、言語發育嚴重遲緩及發熱性癲癇發作(Item 等人, Am J Hum Genet. 2001, 69, 1127-1133)。受 GAMT 缺乏影響之患者可顯示發育遲緩且不主動說話、自閉症伴自我傷害、額外錐體症狀及癲癇症(Stromberger 等人, J Inherit Metab Dis 2003, 26, 299-308)。患有肌酸轉運體缺乏之患者展現細胞內肌酸及肌酸磷酸鹽消耗。編碼肌酸轉運體之基因定位於 X 染色體上，且受影響之男性患者顯示輕度至重度智力遲鈍，受影響之女性具有較輕之表現(Salomons 等人, J. Inherit Metab Dis 2003, 26, 309-18；Rosenberg 等人, Am J Hum Genet. 2004, 75, 97-105；deGrauw 等人, Neuropediatrics 2002, 33(5), 232-238；Clark 等人, Hum Genet, 2006 年 4 月)。

【0299】 以每天每公斤體重約 350 mg 至 2 g 之劑量補充肌酸已顯示有效消退 AGAT 或 GAMT 缺乏之臨床症狀(參見例如 Schulze, Cell Biochem, 2003, 244(1-2), 143-50)。然而，不同於在患有 GAMT 及 AGAT 缺乏之患者中，在患有肌酸轉運體缺乏之患者中口服補充肌酸不引起腦肌酸含量增加(參見 Stockler-Ipsiroglu 等人, Physician's Guide to the Treatment and Follow up of Metabolic Diseases, Blau 等人編, Springer

Verlag, 2004)。

肌肉疲勞

【0300】 在高強度運動期間，ATP 水解最初經由肌酸激酶反應由肌酸磷酸鹽緩衝(Kongas 及 van Beek, 2nd Int. Conf. Systems Biol 2001, Los Angeles Calif., Omnipress, Madison, Wis., 198-207；及 Walsh 等人, J Physiol 2001, 537.3, 971-78，該等文獻中之每一者以全文引用之方式併入本文中)。在運動期間，儘管肌酸磷酸鹽即刻可用於 ATP 再生，但延遲幾秒誘發醣解作用，且粒線體氧化磷酸化之刺激延遲得甚至更久。由於肌肉中之肌酸磷酸鹽儲存量有限，故在高強度運動期間，肌酸磷酸鹽在約 10 秒內被消耗。已提出可藉由增加肌肉肌酸磷酸鹽儲存量來增強肌肉效能且由此延遲肌酸磷酸鹽消耗。雖然在間斷性超強運動中肌酸及/或肌酸磷酸鹽補充可改良肌肉效能，但未表明補充會增強忍耐效能。另一方面，在延長之次最強運動期間靜脈內注射肌酸磷酸鹽似乎改良運動耐受性(Clark, J Athletic Train, 1997, 32, 45-51，其以全文引用之方式併入本文中)。

肌肉強度

【0301】 在正常健康個體中膳食肌酸補充對肌肉功能具有有益之副作用，且因而其由業餘愛好者及專業競技人員使用已有所增加。有證據表明肌酸補充可如下增強總體肌肉效能：藉由增加肌肉肌酸磷酸鹽儲存量，肌肉肌酸磷酸鹽儲存量為在強烈運動之最初幾秒中用於即刻再生 ATP 之最重要能量來源；藉由在恢復期期間加速肌酸磷酸鹽彙集物之恢復；及藉由減少腺苷核苷酸之降解及可能亦減少運動期間之乳酸鹽累積(參見例如 Wyss 及 Kaddurah-Daouk, Physiol Rev 2000, 80(3), 1107-1213)。

【0302】 然而，在正常健康個體中，連續及長期使用肌酸未能在肌肉中維持升高之肌酸及肌酸磷酸鹽(參見例如 Juhn 等人, Clin J Sport Med 1998, 8, 286-297；Terjung 等人, Med Sci Sports Exerc 2000, 32, 706-717；及 Vandenberghe 等人, J Appl Physiol 1997, 83, 2055-2063，該等文獻中之每一者以全文引用之方式併入本文中)，此可能係由於肌酸轉運體活性及轉運蛋白含量下調(Snow 及 Murphy, Mol Cell Biochem 2001, 224(1-2), 169-181，其以全文引用之方式併入本文中)。因此，與肌酸轉運體無關之本發明肌酸前藥可用於維持、恢復及/或增強哺乳動物及特定而言人類之肌肉強度。

【0303】 投與本發明之化合物來維持、恢復及/或增強肌肉強度之功效可使用動物及人類模型及臨床研究來評估。可用於評估肌肉強度之動物模型揭示於例如 Wirth 等人, J Applied Physiol 2003, 95, 402-412 及 Timson, J. Appl Physiol 1990, 69(6), 1935-1945 中。在人類中肌肉強度可使用揭示於例如 Oster，美國申請案第 2007/0032750 號、美國申請案第 2007/0012105 號中之方法及/或使用熟習此項技術者已知之其他方法來評估。

器官及細胞活力

【0304】 在某些實施例中，用於研究或細胞移植之有活力之腦、肌肉、胰腺或其他細胞類型的分離可因灌注細胞及/或使細胞與含有肌酸或肌酸磷酸鹽類似物前藥之分離或生長培養基接觸而增強。在某些實施例中，組織器官或細胞之活力可藉由使組織器官或細胞與有效量之本發明化合物或其醫藥組合物接觸來加以改良。

與葡萄糖含量調控有關之疾病

【0305】 肌酸磷酸鹽之投與降低血漿葡萄糖含量，且因此可適用於治

療與葡萄糖含量調控有關之疾病，諸如高血糖症、胰島素依賴性或非胰島素依賴性糖尿病及繼發於糖尿病之相關疾病(美國申請案第2005/0256134 號)。

【0306】 投與本發明之化合物來治療與葡萄糖含量調控有關之疾病的功效可使用動物及人類模型及臨床研究評估。化合物可向諸如大鼠、兔或猴之動物投與，且在各個時間測定血漿葡萄糖濃度(參見例如美國申請案第 2003/0232793 號)。化合物用於治療胰島素依賴性或非胰島素依賴性糖尿病及繼發於糖尿病之相關疾病的功效可使用諸如揭示於例如 Shafrir, 「Animal Models of Diabetes」, 2007 年編, CRC Press；Mordes 等人, 「Animal Models of Diabetes」, 2001, Harwood Academic Press；Mathe, Diabete Metab 1995, 21(2), 106-111；及 Rees 及 Alcolado, Diabetic Med. 2005, 22, 359-370 中之糖尿病動物模型來評估。

本發明化合物之給藥及投與的實施例

【0307】 可投與本發明之化合物或醫藥學上可接受之鹽或前述物質中之任一者的醫藥學上可接受之溶劑合物以治療如本文所描述之疾病或病症。

【0308】 本發明之化合物將有效治療本文所揭示之特定疾病、病症或病狀的量將取決於疾病、病症或病狀之性質，且可藉由此項技術中已知之標準臨床技術來確定。此外，可視情況採用活體外或活體內分析來幫助確定最佳劑量範圍。投與化合物之量除其他因素外可視所治療之患者、患者之體重、患者之健康、所治療之疾病、痛苦嚴重程度、投藥途徑、化合物效能及處方醫師之判斷而定。

【0309】 對於全身性投與，治療有效劑量最初可由活體外分析來估計。舉例而言，可在動物模型中調配劑量以達成有益循環組合物濃度範圍。

初始劑量亦可使用此項技術中已知之技術由活體內資料(例如動物模型)估計。此類資訊可用於更精確地確定人類中之適用劑量。熟習此項技術者可基於動物資料優化對人類之投與。

【0310】 肌酸天然地存在於人體中且部分由腎臟、胰腺及肝臟合成(每天約 1-2 克)，且部分隨食物攝入(每天約 1-5 克)。細胞經由肌酸轉運體主動吸收肌酸。在細胞內，肌酸激酶將肌酸磷酸化以形成肌酸磷酸鹽之彙集物，其可充當時間及空間能量緩衝物。

【0311】 在不存在有害副作用之情況下，肌酸、肌酸磷酸鹽及其類似物可以高劑量投與。舉例而言，在不存在有害副作用之情況下，已以在每天 2-3 gm 範圍內之量向運動員及健身者投與肌酸單水合物，且已藉由靜脈內注射每天多至 8 gm 向患有心臟疾病之患者投與肌酸磷酸鹽。飼喂含有多至 1%環肌酸之膳食的動物亦未展現有害作用(參見例如 Griffiths 及 Walker, J. Biol. Chem. 1976, 251(7), 2049-2054；Annesley 等人, J Biol Chem 1978, 253(22), 8120-25；Lillie 等人, Cancer Res 1993, 53, 3172-78；及 Griffiths, J Biol Chem 1976, 251(7), 2049-54)。

【0312】 在某些實施例中，治療有效劑量之本發明化合物可包含每天約 1 mg 當量至約 20,000 mg 當量之肌酸磷酸鹽類似物、每天約 100 mg 當量至約 12,000 mg 當量之肌酸磷酸鹽類似物、每天約 1,000 mg 當量至約 10,000 mg 當量之肌酸磷酸鹽類似物，且在某些實施例中，為每天約 4,000 mg 當量至約 8,000 mg 當量之肌酸磷酸鹽類似物。

【0313】 可以單一劑型或以多個劑型投與劑量。當使用多個劑型時，各劑型內所含化合物之量可為相同或不同的。劑量中所含之本發明化合物的量可取決於投藥途徑及藉由急性、慢性或急性與慢性投與之組合是否有效治療患者之疾病、病症或病狀。

【0314】 在某些實施例中，所投與之劑量小於毒性劑量。本文所描述之組合物之毒性可在細胞培養物或實驗動物中藉由標準醫藥程序，例如藉由測定 LD_{50} (群體 50%致死之劑量)或 LD_{100} (群體 100%致死之劑量)來確定。毒性作用與治療作用之間的劑量比率為治療指數。在某些實施例中，醫藥組合物可展現高治療指數。獲自此等細胞培養物分析及動物研究之資料可用於調配用於人類時不具毒性的劑量範圍。本發明之醫藥組合物之劑量可在例如血液、血漿或中樞神經系統中之循環濃度範圍內，其包括有效劑量且幾乎不展現毒性。視所採用之劑型及所利用之投藥途徑而定，劑量可在此範圍內變化。

【0315】 在治療期間，劑量及給藥時間表可提供足以治療疾病或穩態含量之有效量之肌酸及肌酸磷酸鹽。在某些實施例中，可投與遞增劑量。

【0316】 在一個實施例中，本發明提供一種包含本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的持續釋放醫藥組合物，其中本發明之化合物肌酸或氘化肌酸之釋放係歷經約 4 小時或更久之時間。在其他實施例中，化合物之釋放係歷經約 5、約 6、約 7、約 8、約 9、約 10、約 11、約 12、約 13、約 14、約 15、約 16、約 17、約 18、約 19、約 20、約 21、約 22、約 23 或約 24 小時之時間。

【0317】 在另一實施例中，本發明提供一種包含本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的持續釋放醫藥組合物，其中本發明之化合物肌酸或氘化肌酸之藥理學作用在投與組合物後持續約 4 小時或更久。在其他實施例中，化合物之藥理學作用持續約 5、約 6、約 7、約 8、約 9、約 10、約 11、約 12、約 13、約 14、約 15、約 16、約 17、約 18、約 19、約 20、約 21、約 22、約 23 或約 24 小時。

【0318】 在另一實施例中，本發明提供一種包含本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的持續釋放醫藥組合物；其中該組合物在投與後提供治療有效量之該化合物持續約 4 小時或更久。在其他實施例中，該組合物提供治療有效量之該化合物持續約 5、約 6、約 7、約 8、約 9、約 10、約 11、約 12、約 13、約 14、約 15、約 16、約 17、約 18、約 19、約 20、約 21、約 22、約 23 或約 24 小時。

【0319】 在某些實施例中，本發明之化合物或其醫藥組合物可作為單一、一次劑量投與或慢性投與。慢性意謂針對給定個體不止一次實踐本發明之方法及組合物。舉例而言，慢性投與可為如熟習此項技術者將顯而易知，每天、每天兩次或更頻繁或更不頻繁地向動物(包括個體)投與多個劑量之醫藥組合物。在另一實施例中，急性地實踐該等方法及組合物。急性意謂在接近於局部缺血或阻塞事件或與局部缺血或阻塞事件同時之一時間段內實踐本發明之方法及組合物。舉例而言，急性投與可為在局部缺血或阻塞事件(諸如急性心肌梗塞)發作時；在局部缺血或阻塞事件(諸如中風)之早期表現後；或在手術程序之前、期間或之後投與單一劑量或多個劑量之醫藥組合物。接近於局部缺血或阻塞事件或與局部缺血或阻塞事件同時之時間段將根據局部缺血事件有所變化，但可為例如在經歷心肌梗塞、中風或間歇性跛行之症狀的約 30 分鐘內。在某些實施例中，急性投與為在局部缺血事件之約一小時內投與。在某些實施例中，急性投與為在局部缺血事件之後約 2 小時、約 6 小時、約 10 小時、約 12 小時、約 15 小時或約 24 小時內投與。

【0320】 在某些實施例中，本發明之化合物或其醫藥組合物可為慢性投與。在某些實施例中，慢性投與可包括在單一天內週期性投與若干靜脈內注射。在某些實施例中，慢性投與可包括每天、約每隔一天、

約每 3 至 15 天、約每 5 至 10 天且在某些實施例中為約每 10 天地以快速注射形式或以連續輸注形式進行靜脈內注射投與。

【0321】 在某些實施例中，本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述物質中之任一者的醫藥學上可接受之溶劑合物可用於與至少一種其他治療劑之組合療法中。本發明之化合物及其他治療劑可相加地或及在某些實施例中協同地起作用。在一些實施例中，本發明之化合物可與投與另一治療劑同時投與，該另一治療劑為諸如用於治療與能量代謝功能障礙相關之疾病；治療肌肉疲勞；增強肌肉強度及耐力；增加器官移植物活力；及改良分離之細胞的活力的化合物。在一些實施例中，本發明之化合物、醫藥學上可接受之鹽或前述物質中之任一者的醫藥學上可接受之溶劑合物可在投與另一治療劑之前或之後投與，該另一治療劑為諸如用於治療與能量代謝功能障礙相關之疾病(諸如 CCDS/CTD、局部缺血、心室肥厚、神經退化性疾病(諸如 ALS、亨廷頓氏病、帕金森氏病或阿茨海默氏病)、手術相關局部缺血性組織損傷及再灌注組織損傷)；治療多發性硬化(MS)、治療精神性病症(諸如精神分裂症、雙極性病症或焦慮)；治療肌肉疲勞；增強肌肉強度及耐力；增加器官移植物之活力；及改良分離之細胞的活力的化合物。

組合使用之實施例

【0322】 在某些實施例中，本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體或立體異構體或前述物質中之任一者的醫藥學上可接受之溶劑合物可用於與至少一種其他治療劑之組合療法中。本發明之化合物及其他治療劑可相加地或及在某些實施例中協同地起作用。在一些實施例中，本發明之化合物可與投與另一治療劑同時投與，該另一治療劑為諸如用於治療與能量代謝功能障礙相關之疾病；治療

肌肉疲勞；增強肌肉強度及耐力；增加器官移植物活力；及改良分離之細胞的活力的化合物。在一些實施例中，本發明之化合物、醫藥學上可接受之鹽或前述物質中之任一者的醫藥學上可接受之溶劑合物可在投與另一治療劑之前或之後投與，該另一治療劑為諸如用於治療與能量代謝功能障礙相關之疾病(諸如 CCDS/CTD、局部缺血、心室肥厚、神經退化性疾病(諸如 ALS、亨廷頓氏病、帕金森氏病或阿茨海默氏病)、手術相關局部缺血性組織損傷及再灌注組織損傷)；治療多發性硬化(MS)、治療精神性病症(諸如精神分裂症、雙極性病症或焦慮)；治療肌肉疲勞；增強肌肉強度及耐力；增加器官移植物之活力；及改良分離之細胞的活力的化合物。

【0323】 除一或多種本發明之化合物之外，本發明之醫藥組合物亦可包括一或多種有效治療相同或不同疾病、病症或病狀之治療劑。

【0324】 本發明之方法包括投與一或多種本發明之化合物或醫藥組合物及一或多種其他治療劑，前提條件為組合投與不抑制該一或多種本發明之化合物的治療功效及/或不產生有害組合影響。

【0325】 在某些實施例中，本發明之組合物可與投與另一治療劑同時投與，其可為與含有本發明之化合物的醫藥組合物或劑型相同之醫藥組合物或劑型之一部分或在不同組合物或劑型中。在某些實施例中，本發明之化合物可在投與另一治療劑之前或之後投與。在組合療法之某些實施例中，組合療法包含在投與本發明之組合物與包含另一治療劑之組合物之間交替進行，例如以使與特定藥物相關之有害副作用最小化。當本發明之化合物與潛在地可產生包括但不限於毒性之有害副作用的另一治療劑同時投與時，該治療劑可有利地以降至引發有害副作用之門限值以下的劑量投與。

【0326】 在某些實施例中，本發明之化合物或醫藥組合物包括諸如以下之用於治療帕金森氏病之另一化合物或可與該另一化合物一起向患者投與：阿曼他汀(amantadine)、苯托品(benztropine)、溴隱亭(bromocriptine)、左旋多巴(levodopa)、培高利特(pergolide)、普拉克索(pramipexole)、羅匹尼羅(ropinirole)、司來吉蘭(selegiline)、三己芬迪(trihexyphenidyl)或前述各項中之任一者的組合。

【0327】 在某些實施例中，本發明之化合物或醫藥組合物包括諸如以下之用於治療阿茨海默氏病的另一化合物或可與該另一化合物一起向患者投與：多奈哌齊(donepezil)、加蘭他敏(galantamine)、美金剛(memantine)、利斯的明(rivastigmine)、他克林(tacrine)或前述各項中之任一者的組合。

【0328】 在某些實施例中，本發明之化合物或醫藥組合物包括諸如利魯唑之用於治療 ALS 之另一化合物或可與該另一化合物一起向患者投與。

【0329】 在某些實施例中，本發明之化合物或醫藥組合物包括諸如以下之用於治療局部缺血性中風的另一化合物或可與該另一化合物一起向患者投與：阿司匹林(aspirin)、尼莫地平(nimodipine)、氯吡格雷(clopidogrel)、普伐他汀(pravastatin)、未分餾肝素、依替巴肽(eptifibatide)、β-阻斷劑、血管緊張素轉化酶(ACE)抑制劑、依諾肝素(enoxaparin)或前述各項中之任一者的組合。

【0330】 在某些實施例中，本發明之化合物或醫藥組合物包括諸如以下之用於治療局部缺血性心肌病或局部缺血性心臟病的另一化合物或可與該另一化合物一起向患者投與：ACE 抑制劑，諸如雷米普利(ramipril)、卡托普利(captopril)及賴諾普利(lisinopril)；n-阻斷劑，諸如

醋丁洛爾(acebutolol)、阿替洛爾(atenolol)、倍他洛爾(betaxolol)、比索洛爾(bisoprolol)、卡替洛爾(carteolol)、納多洛爾(nadolol)、噴布洛爾(penbutolol)、普萘洛爾(propranolol)、噻嗎洛爾(timolol)、美托洛爾(metoprolol)、卡維洛爾(carvedilol)及醛固酮；利尿劑；毛地黃毒苷或前述各項中之任一者的組合。

【0331】 在某些實施例中，本發明之化合物或醫藥組合物包括諸如以下之用於治療心血管疾病的另一化合物或可與該另一化合物一起向患者投與：血液稀釋劑、降膽固醇劑、抗血小板劑、血管擴張劑、β-阻斷劑、血管緊張素阻斷劑、洋地黃及前述各項中之任一者的衍生物或組合。

【0332】 在某些實施例中，本發明之化合物或醫藥組合物包括用於治療 MS 之另一化合物或可與該另一化合物一起向患者投與。適用於治療 MS 之藥物的實例包括皮質類固醇，諸如甲基潑尼松龍(methylprednisolone)；IFN-β，諸如 IFN-β1a 及 IFN-β1b；乙酸格列默(glatiramer acetate) (Copaxone®)；結合於極晚抗原-4 (VLA-4)整合素(Tysabri®)之單株抗體，諸如那他珠單抗(natalizumab)；免疫調節劑，諸如 FTY 720 神經鞘胺醇-1 磷酸鹽調節劑及 COX-2 抑制劑，諸如 BW755c、吡羅昔康(piroxicam)及菲尼酮(phenidone)；及包括麩胺酸鹽興奮性毒性及 iNOS 之抑制劑、自由基捕獲劑及陽離子通道阻斷劑的神經保護治療；美金剛；AMPA 拮抗劑，諸如托吡酯(topiramate)；及甘胺酸位點 NMDA 拮抗劑(Virley, NeruoRx 2005, 2(4), 638-649 及其中之參考文獻；及美國申請案第 2004/0102525 號)。

【0333】 在某些實施例中，本發明之化合物或醫藥組合物包括用於治療精神分裂症之另一化合物或可與該另一化合物一起向患者投與。適

用於治療精神分裂症之抗精神病劑的實例包括但不限於醋奮乃靜(acetophenazine)、阿舍西隆(alseroxylon)、阿米替林(amitriptyline)、阿立哌唑(aripiprazole)、阿司咪唑(astemizole)、苯喹胺(benzquinamide)、丙烯奮乃靜(carphenazine)、氯美乍酮(chlormezanone)、氯普馬嗪(chlorpromazine)、氯丙硫蒽(chlorprothixene)、氯氮平(clozapine)、地昔帕明(desipramine)、達哌啶醇(droperidol)、氟哌利多(aloperidol)、氟非那嗪(fluphenazine)、三氟噻噸(flupenthixol)、甘胺酸、洛沙平(oxapine)、美索噠嗪(mesoridazine)、莫林酮(molindone)、奧氮平(olanzapine)、昂丹司瓊(ondansetron)、配非那靜(perphenazine)、匹莫齊特(pimozide)、丙氯拉嗪(prochlorperazine)、丙環定(procyclidine)、普馬嗪(promazine)、丙醯馬嗪(propiomazine)、喹硫平(quetiapine)、瑞莫必利(remoxipride)、利血平(reserpine)、利培酮(risperidone)、舍吲哚(sertindole)、舒必利(sulpiride)、特非那定(terfenadine)、硫乙拉嗪(thiethylperzaine)、硫利達嗪(thioridazine)、硫次克辛(thiothixene)、三氟拉嗪(trifluoperazine)、三氟普馬嗪(triflupromazine)、三甲潑拉嗪(trimeprazine)及齊拉西酮(ziprasidone)。適用於治療精神分裂症症狀之其他抗精神病劑包括阿米舒必利(amisulpride)、巴拉皮利酮(balaperidone)、布南色林(blonanserin)、丁醯拉嗪(butaperazine)、丙烯奮乃靜、依利色林(eplavanserin)、伊潘立酮(iloperidone)、拉米克妥(lamictal)、奧沙奈坦(onsanetant)、帕利哌酮(paliperidone)、哌羅匹隆(perospirone)、哌西他嗪(piperacetazine)、雷氯必利(raclopride)、瑞莫必利(remoxipride)、沙立佐坦(sarizotan)、索奈哌唑(sonepiprazole)、舒必利、齊拉西酮及佐替平(zotepine)；血清素及多巴胺(5HT/D2)促效劑，諸如阿塞那平(asenapine)及聯苯蘆諾(bifeprunox)；神經激肽3拮抗劑，諸如他爾奈坦(talnetant)及奧沙奈坦

(osanetant)；安帕金(AMPAkine)，諸如 CX-516、加蘭他敏、美金剛、莫達非尼、奧卡哌酮(ocaperidone)及托卡朋(tolcapone)；及 α-胺基酸，諸如 D-絲胺酸、D-丙胺酸、D-環絲胺酸及 N-甲基甘胺酸。

【0334】 在某些實施例中，本發明之化合物或醫藥組合物包括諸如以下之用於治療雙極性病症的另一化合物或可與該另一化合物一起向患者投與：阿立哌唑、卡馬西平(carbamazepine)、可那氮平(clonazepam)、可尼丁(clonidine)、拉莫三嗪(lamotrigine)、喹硫平、維拉帕米(verapamil)及齊拉西酮。

【0335】 在某些實施例中，本發明之化合物或醫藥組合物包括諸如以下之用於治療焦慮之另一化合物或可與該另一化合物一起向患者投與：阿普唑侖、阿替洛爾、丁螺環酮(busipirone)、氯二氮平(chlordiazepoxide)、可尼丁、氯氮平酸鹽、地西泮(diazepam)、多慮平(doxepin)、艾司西酞普蘭(escitalopram)、哈拉西泮(halazepam)、羥嗪、勞拉西泮(lorazepam)、丙氯拉嗪(prochlorperazine)、納多洛爾、奧沙西泮(oxazepam)、帕羅西汀(paroxetine)、丙氯拉嗪、三氟拉嗪及文拉法辛(venlafaxine)。

實例

【0336】 以下實例詳細描述用於表徵本發明之化合物的分析及本發明之化合物的用途。熟習此項技術者將顯而易知可在不背離本發明之範疇的情況下實踐對材料與方法兩者之許多修改。

一般實驗

【0337】 在 25℃下在 400 MHz (1H)下獲得化合物之 NMR 譜。除非另外指明，否則使用 0.3 Hz 譜線增寬來處理 1H NMR 譜。對於 LC-MS 分析，在 45℃之溫度下且在 1.8 mL/min 之流速下使用 Waters XBridge

C18 4.6 x 50mm，3.5mm，注射 10 mL，移動相：A =含 0.05% NH_4HCO_3 之水，B =乙腈；滯留時間以分鐘給出。方法細節：(I)在具有 UV/Vis 二極體陣列偵測器 G1315D 之二元泵 G1312A™及處於陽離子及陰離子電噴霧模式之 Agilent 6110™質譜儀上操作，在 214 及 254 nm 下進行 UV 偵測，使用以 1.3 min 線性梯度自 5% B 至 95% B 之梯度，(II)在 95% B 下保持 1.4min，(III)以 0.1 min 線性梯度自 95% B 降至 5% B，(IV)在 5% B 下保持 0.3 min。在矽膠塗層玻璃板上藉由薄層層析法監測反應進展，使用 UV 光及/或用碘處理以目視觀察。在 Biotage 上以 5-100 mL/min 之可變流速進行正相急驟層析純化。藉由可變波長 UV 吸收(200-360 nm)偵測峰。使用配備有使用 MassLynx 4.1 軟體操作之 Waters 2545 二元泵之 Waters 2767 液體處理機來實現製備型逆相層析。使用 Waters 2489 UV-Vis 及 Waters 3100 質譜來達成偵測。(I)梯度為以 5 min 線性梯度自 5% B 至 95% B，(II)在 95% B 下保持 4 min，(III)以 0.2 min 線性梯度自 95% B 降至 5% B，(IV)在 5% B 下保持 3 min。對於製備型 HPLC，在 25℃之溫度下且在 30 mL/min 之流速下使用 Agela Durasher Prep C18 10μm 21.5×250mm，注射 1000 mL，移動相：A =含 0.05% NH_4HCO_3 之水，移動相 B =乙腈。

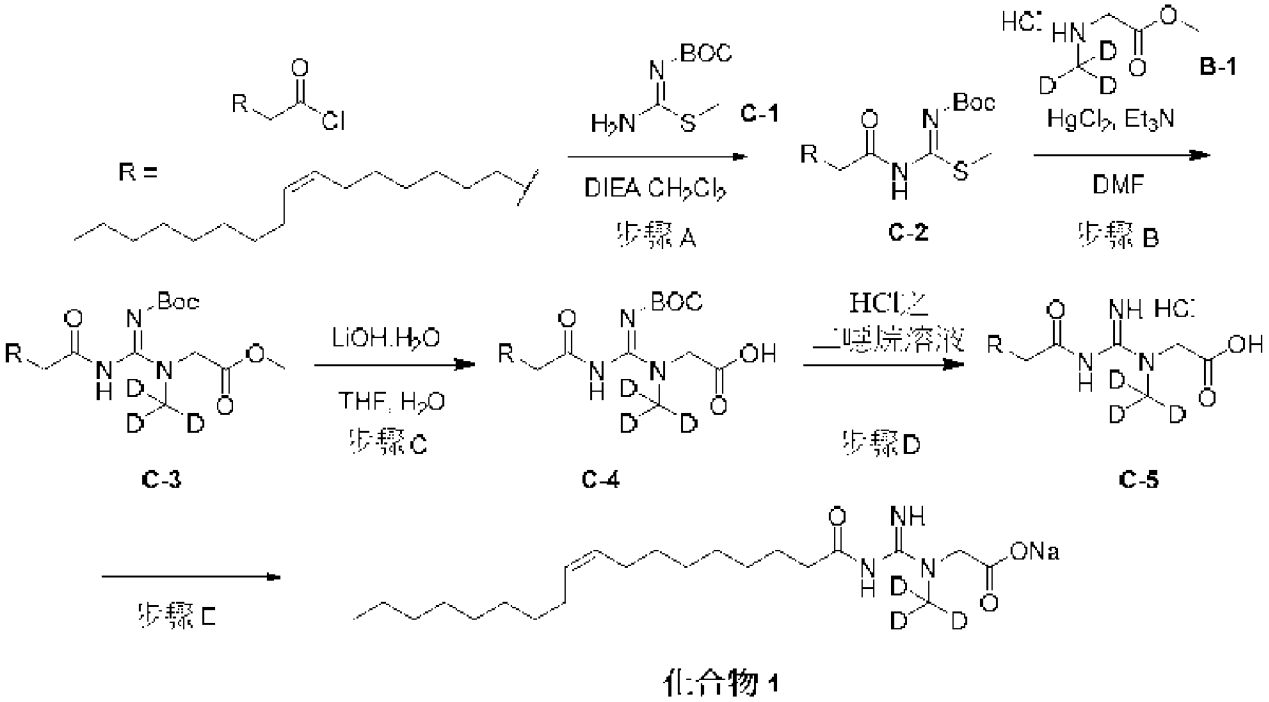
表 S1. 合成之化合物(實例 1-7)的結構資訊

化合物	R1*	R1 代謝產物	R	鹽	雙鍵
1	C18	油酸	H	Na	順-9
2	C18	油酸	酯，C7	HCl	順-9
3	C11	十一酸	H	游離	0
4	C11	十一酸	H	Na	0
5	C11	十一酸	酯，C7	HCl	0
6	C14	肉豆蔻酸	H	游離	0
7	C14	肉豆蔻酸	H	Li	0

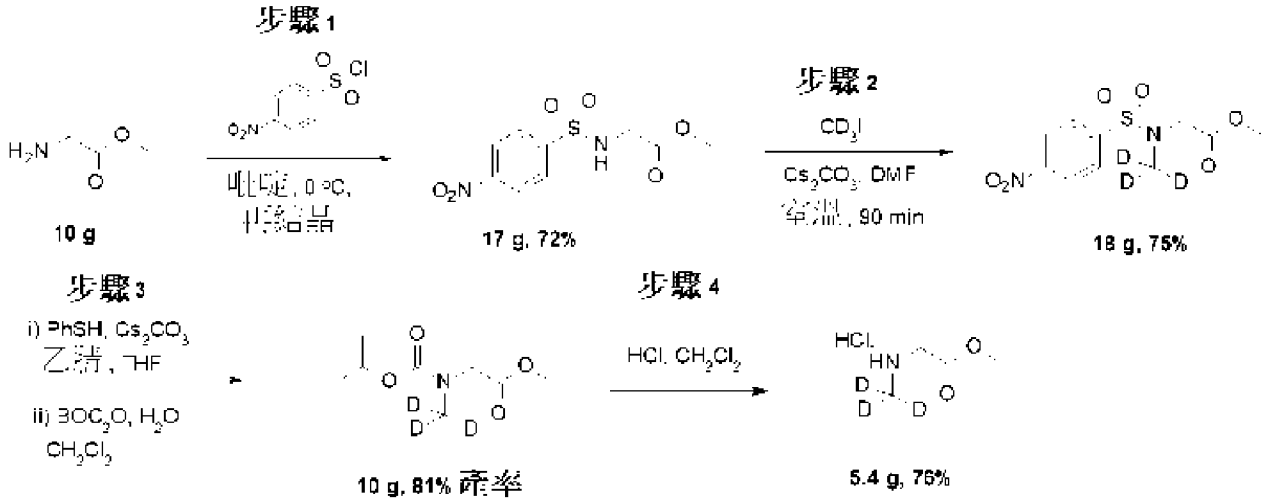
化合物	R1*	R1 代謝產物	R	鹽	雙鍵
8	C11	十一酸	酯，C2	HCl	0
9	C11	十一酸	醇	HCl	0

*R^1 碳計數包括與 R^1 連接之羰基碳。

實例 1：*N*-(甲基-d3)-*N*-(*N*-油醯基甲脒基)甘胺酸鈉(化合物 **1**)之合成



B-1 之合成



【0338】 步驟 1：2-[(4-硝基苯基)磺醯基胺基]乙酸甲酯之合成. 向配備有攪拌棒及氮氣入口之圓底燒瓶中裝入甘胺酸甲酯鹽酸鹽(10.5 g，84 mmol)及吡啶(80 mL)。將混合物冷卻至 0℃ 且添加逐份 4-硝基苯磺

醯氯(18.6 g，84 mmol)，將混合物保持在 10℃以下。然後允許反應物升溫至室溫，同時攪拌隔夜。在 18 h 之後，將反應混合物傾入水(500 mL)中。形成沈澱，將其過濾並在真空下乾燥。將材料按原樣用於下一步驟中。獲得之量：16.6 g，61 mmol，72%產率。^{1}H NMR (氯仿-d) δ: 8.33-8.41 (m, J=8.9 Hz, 2H), 8.03-8.11 (m, J=8.9 Hz, 2H), 5.21 (br. s., 1H), 3.89 (s, 2H), 3.68 (s, 3H)。

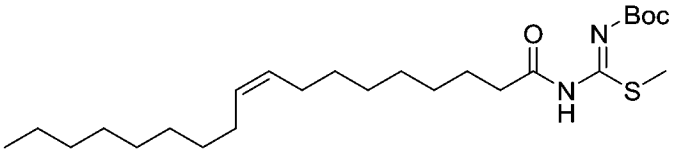
【0339】 步驟 2：2-[(4-硝基苯基)磺醯基-(三氘甲基)胺基]乙酸甲酯之合成. 向配備有攪拌棒及氮氣入口之圓底燒瓶中裝入 2-[(4-硝基苯基)磺醯基胺基]乙酸甲酯(16.4 g，60 mmol)、DMF (240 mL)及 CD_3I (3.7 mL，60 mmol)。在室溫下，向此混合物中添加 Cs_2CO_3 (19.5 g，60 mmol)且允許反應 45 min。LCMS 顯示起始物質消耗。將反應混合物傾入水(1000 mL)中，用 EtOAc (3 × 500 mL)萃取，將經合併之有機相用 LiCl (500 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並在減壓下蒸發溶劑。將材料按原樣用於下一步驟中。獲得之量：18.0 g，60 mmol，約 100%產率。^{1}H NMR (氯仿-d) δ: 8.38 (d, J=9.0 Hz, 2H), 8.02 (d, J=9.0 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.67 (s, 3H)。(NMR 顯示一些 DMF)。

【0340】 步驟 3：2-[第三丁氧基羰基(三氘甲基)胺基]乙酸甲酯之合成. 向配備有攪拌棒及氮氣入口之圓底燒瓶中裝入 2-[(4-硝基苯基)磺醯基-(三氘甲基)胺基]乙酸甲酯(17.5 g，60 mmol)、Cs_2CO_3 (39.0 g，120 mmol)乙腈(100 mL)及 THF (10 mL)。向此溶液中添加苯硫酚(25 mL，240 mmol)且將反應物在 45℃下加熱 90 min。LCMS 及 TLC 顯示起始物質消耗。將反應混合物用 MTBE (500 mL)稀釋並用水(5 × 100 mL)萃取。然後將經合併之水萃取物用 MTBE (500 mL)洗滌。然後，依次向水混合物中添加 DCM (500 mL)及 BOC_2O (26.2 g，120 mmol)。將二相反應混合物

劇烈攪拌隔夜。將各相分離，將水性相用 DCM (250 mL × 5)萃取，將經合併之有機相乾燥(Na_2SO_4)並在減壓下蒸發溶劑。將材料藉由層析使用 120 g 二氧化矽管柱純化，用庚烷-EtOAc 溶離，梯度為 0 至 30% EtOAc。獲得之量：10 g，48.5 mmol，81%產率。^{1}H NMR (氯仿-d) δ: 3.99 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.75 (d, J=2.9 Hz, 3H), 1.44 (s, 4H), 1.48 (s, 5H)。

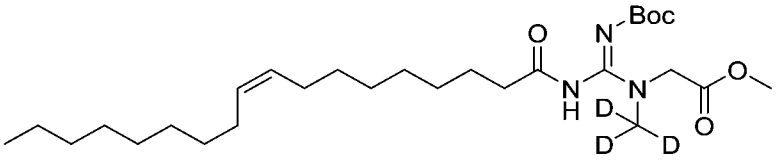
【0341】 步驟 4：2-(三氘甲基胺基)乙酸甲酯鹽酸鹽(**B-1**)之合成. 向配備有攪拌棒之圓底燒瓶中裝入 2-[第三丁氧基羰基(三氘甲基)胺基]乙酸甲酯(10.3 g，50 mmol)及無水 DCM (50 mL)。向此混合物中添加 50 mL 之 HCl (4.0 M 二噁烷溶液)。在 1 h 之後，TLC 顯示 SM 消耗。將混合物傾入 MTBE (500 mL)中且將所得沈澱過濾並在真空下乾燥。將材料按原樣用於下一步驟中。獲得之量：5.4 g，38 mmol，76%產率。^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ: 3.97 (s, 2H), 3.85 (s, 3H)。

步驟 A：**C-2** 之合成



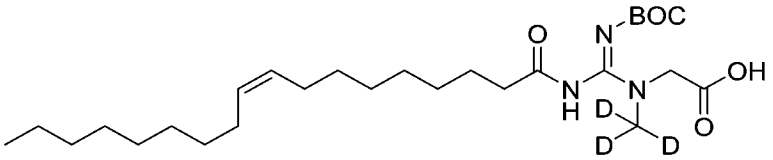
【0342】 向配備有攪拌棒及氮氣入口之圓底燒瓶中添加含 **C-1** (1.1 g，5.5 mmol)、油醯氯(1.5 g，5 mmol)及 DIPEA (1.3 g，10 mmol)之二氯甲烷(30 mL)。將混合物在室溫下攪拌 2h。然後將混合物用鹽水(80 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並在減壓下蒸發溶劑。將材料藉由層析使用 20 g 二氧化矽管柱純化，用 PE-EA 溶離，梯度為 0%至 15%乙酸乙酯。得到呈無色油狀之 **C-2**：2.1 g，4.6 mmol，90%產率。ES LC-MS m/z = 455.7 ($M+H^+$)。

步驟 B：**C-3** 之合成



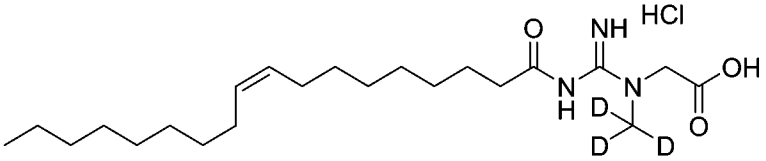
【0343】 向配備有攪拌棒及氮氣入口之圓底燒瓶中添加含 C-2 (2.1 g，4.6 mmol)、B-1 (723 mg，5.1 mmol)、$HgCl_2$ (1.4 g，5.1 mmol)及 Et_3N (1.4 g，13.8 mmol)之 DMF (15 mL)。將混合物在室溫下攪拌 2h。在添加 50 ml EA 之後，將混合物用鹽水(80 ml x3)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並在減壓下蒸發溶劑。將材料藉由層析使用 20 g 二氧化矽管柱純化，用 PE-EA 溶離，梯度為 0%至 15%乙酸乙酯，得到呈黃色油狀之 C-3：2 g，3.90 mmol，85%產率。ES LC-MS *m/z* = 513.7 ($M+H^+$)。

步驟 C：**C-4** 之合成



【0344】 向配備有攪拌棒及氮氣入口之圓底燒瓶中裝入含 **C-3** (2.0 g，3.9 mmol)及 $LiOH{\cdot}H_2O$ (195 mg，4.4 mmol)之 20 ml (THF:H_2O = 6:1)。將混合物在室溫下攪拌 1h，且然後在減壓下濃縮。在添加 20 ml 水之後，向混合物中添加 HCl (1N)，直至 pH = 5。然後添加 50 ml EA 且將混合物用鹽水(50 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並在減壓下蒸發溶劑。將材料藉由層析使用 20 g 二氧化矽管柱純化，用 PE-EA 溶離，梯度為 0%至 30%乙酸乙酯。此舉得到呈黃色油狀之 **C-4**：1.7 g，3.4 mmol，75%產率。ES LC-MS *m/z* = 499.6 ($M+H^+$)。

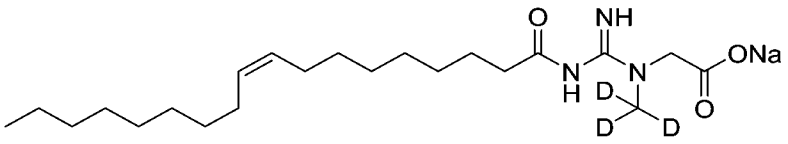
步驟 D：**C-5** 之合成



【0345】 向配備有攪拌棒之小瓶中添加含 **C-4** (700 mg，1.4 mmol)之

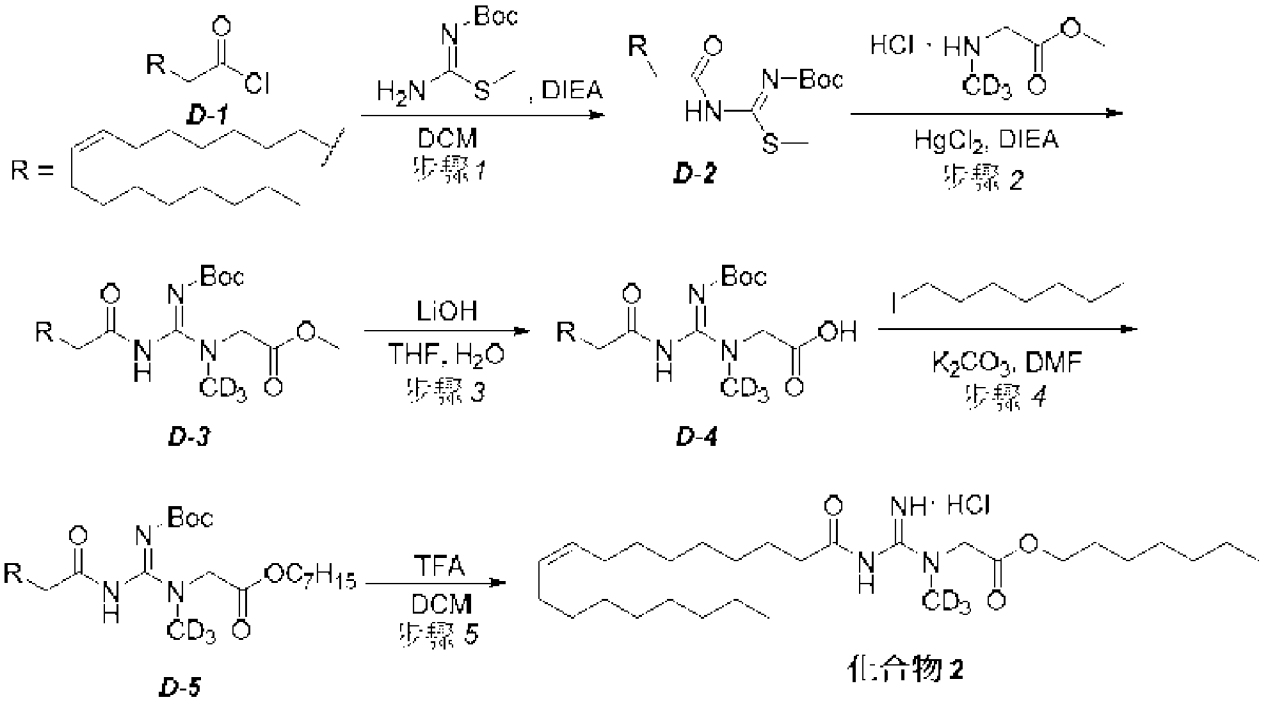
15 ml HCl 之 1,4-二噁烷溶液(4N)。將混合物在室溫下攪拌 3h 並在減壓下濃縮。然後向殘餘物中添加 5ml THF 並藉由 HPLC 純化，得到呈白色固體狀之化合物 **C-5**：150 mg，0.37 mmol，33%產率。ES LC-MS *m/z* = 399.7 ($M+H^+$)。

步驟 E：*N*-(甲基-d3)-*N*-(*N*-油醯基甲脒基)甘胺酸鈉(化合物 **1**)之合成

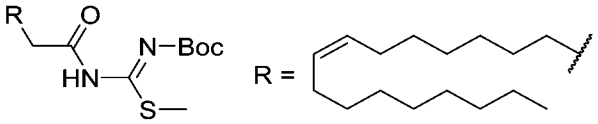


【0346】 向配備有攪拌棒之小瓶中添加含 **C-5** (150 mg，0.37 mmol)及 NaOH (20 mg，0.41 mmol)之 15 ml 水。將混合物在室溫下攪拌 0.5h。在冷凍乾燥器上移除溶劑，得到呈白色固體狀之 *N*-(甲基-d3)-*N*-(*N*-油醯基甲脒基)甘胺酸鈉(化合物 **1**)：70 mg，0.16 mmol，50%產率。ES LC-MS *m/z* = 399.7 ($M+H^+$)。NMR (400 MHz, d6-DMSO): 5.27-5.35 (2H, m), 3.70-4.00 (1H, br), 3.42-3.58 (1H, br), 2.02-2.14 (2H, m), 1.90-2.02 (4H, m), 1.40-1.55 (2H, m), 1.15-1.35 (20H, m), 0.85 (3H, t, *J* = 6.2 Hz)。

實例 2：(Z)-2-(1-三氘甲基-3-油醯基胍基)乙酸庚酯鹽酸鹽(化合物 **2**)之合成

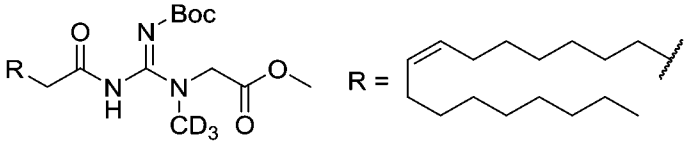


步驟 1：**D-2** 之合成



【0347】 向配備有攪拌棒及氮氣入口之圓底燒瓶中添加含 **D-1** (846 mg，2.82 mmol)、(Z)-胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸第三丁酯(447 mg，2.35 mmol，**C-1**)及 DIPEA (909 mg，7.05 mmol)之二氯甲烷(20 mL)。將混合物在室溫下攪拌 2h。然後將混合物用鹽水(80 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並在減壓下蒸發溶劑。將粗物質藉由層析使用 20 g 二氧化矽管柱純化，用 PE-EA 溶離，梯度為 0%至 15%乙酸乙酯，得到呈無色油狀之 **D-2**：846 mg，1.86 mmol，79%產率。ES LC-MS *m/z* = 455.4 ($M+H^+$)。

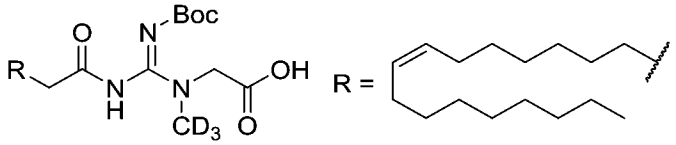
步驟 2：**D-3** 之合成



【0348】 向配備有攪拌棒及氮氣入口之圓底燒瓶中添加含 **D-2** (846

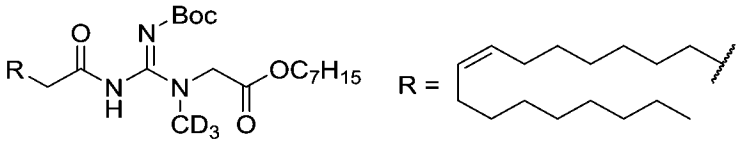
mg，1.86 mmol)、2-(三氘甲基胺基)乙酸甲酯鹽酸鹽(265 mg，1.86 mmol)、$HgCl_2$ (505 mg，1.86 mmol)及 DIPEA (720 mg，5.58 mmol)之 DMF (15 mL)。將混合物在室溫下攪拌 2h，此時添加 50 ml H_2O 且將混合物用乙酸乙酯(30 ml x3)萃取，用鹽水(80 ml x3)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並在減壓下蒸發溶劑。將粗物質藉由層析使用 20 g 二氧化矽管柱純化，用 PE-EA 溶離，梯度為 0%至 15%乙酸乙酯，得到呈無色油狀之 **D-3**：850 mg，1.66 mmol，89%產率。ES LC-MS m/z = 513.4 ($M+H^+$)。

步驟 3：**D-4** 之合成



【0349】 向配備有攪拌棒及氮氣入口之圓底燒瓶中添加含 **D-3** (850 mg，1.66 mmol)及 $LiOH·H_2O$ (350 mg，8.30 mmol)之 20 ml (THF:H_2O = 6:1)。將混合物在室溫下攪拌 1h，且然後在減壓下濃縮。在添加 20 ml 水之後，將混合物用 HCl (1N)酸化，直至 pH = 5，且用乙酸乙酯萃取，用鹽水(50 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並在減壓下蒸發溶劑，得到呈黃色油狀之粗 **D-4**：800 mg。ES LC-MS m/z = 499.4 ($M+H^+$)。

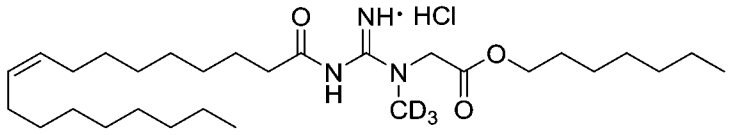
步驟 4：**D-5** 之合成



【0350】 向配備有攪拌棒且含有含 **D-4** (來自步驟 3 之 800 mg 粗物質)之 DMF (15 ml)的圓底燒瓶中添加 1-1-碘庚烷(375 mg，1.66 mmol)及 K_2CO_3 (343 mg，2.49 mmol)。將混合物在 50℃下攪拌 3 小時。將所得混合物傾入水(60 ml)中並用 EA (3 x30 ml)萃取。將經合併之有機萃取物用鹽水(2 x20 ml)洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥並濃縮。將粗殘餘物藉由急驟

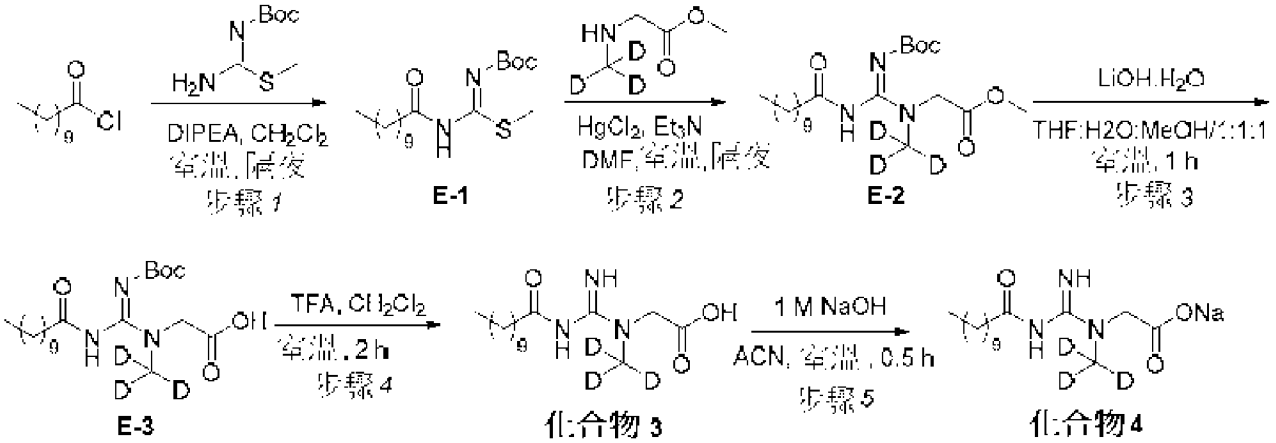
層析(PE:EA，1:0 至 1:1)純化，得到呈無色油狀之 **D-5**：620 mg，1.04 mmol，63%產率。ES LC-MS *m/z* =597.4 $(M+H)^+$。

步驟 5：**D-5** 之合成

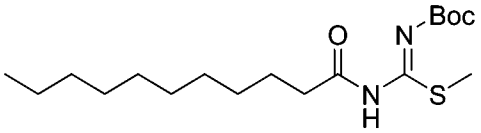


【0351】 向配備有攪拌棒之圓底燒瓶中添加 **D-5** (500 mg，0.84 mmol)、6 ml DCM 及 TFA (3 ml)。將混合物在室溫下攪拌 2 h。在反應完成之後，將溶劑及額外之 TFA 移除且將粗殘餘物使用標準 TFA 添加條件藉由製備型 HPLC 純化。將藉由製備型-HPLC 獲得之級分組合且添加 HCl (水溶液 1 M，6 ml)。將溶液在室溫下攪拌 30 分鐘並冷凍乾燥，得到呈白色固體狀之(Z)-2-(1-三氘甲基-3-油醯基胍基)乙酸庚酯鹽酸鹽(化合物 **2**)：105 mg，0.20 mmol，23%產率。ES LC-MS *m/z* = 497.4 $(M-HCl+H)^+$。NMR (400 MHz, d6-DMSO): 11.08-11.02 (1H, m), 9.33-9.19 (2H, s), 5.37-5.32 (2H, m), 4.62-4.41 (2H, m), 4.11-4.09 (2H, t, J=6.2 Hz), 1.98 (4H, m), 1.59-1.57 (4H, m), 1.26-1.24 (30H, m), 0.86-0.84 (3H, t, *J* = 4.6 Hz)。

實例 3：*N*-(三氘甲基)-*N*-(*N*-十一醯基甲脒基)甘胺酸(化合物 **3**)及 2-(1-三氘甲基)-3-十一醯基胍基)乙酸鈉(化合物 **4**)之合成

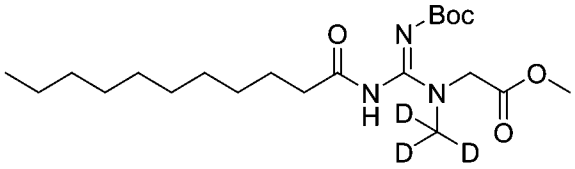


步驟 1：**E-1** 之合成



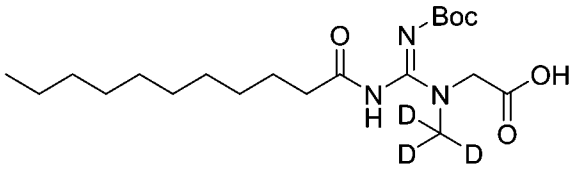
【0352】 向配備有攪拌棒之圓底燒瓶中添加含(Z)-胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸第三丁酯(2.5 g，13.15 mmol)及 *N*,*N*-二異丙基乙胺(4.24 g，32.89 mmol)之二氯甲烷(100 mL)。然後在室溫下向混合物中逐滴添加含十一醯氯(4.03 g，19.73 mmol)之 DCM (2 mL)且放置隔夜。一旦反應完成，即添加 DCM (200 mL)且用水(60 mL x 3)、鹽水(60 mL)洗滌，乾燥並蒸發。將粗物質藉由 SGC (PE:EA/20:1)純化，得到呈白色固體狀之(Z)-甲硫基(十一烷醯胺基)亞甲基胺基甲酸第三丁酯(**E-1**) (4.56 g，12.74 mmol，96%產率)。ES LC-MS *m/z* = 359.2 ($M+H^+$)。

步驟 2：**E-2** 之合成



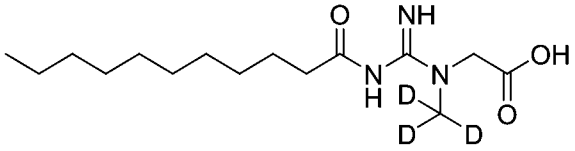
【0353】 向配備有攪拌棒之圓底燒瓶中添加含(Z)-甲硫基(十一烷醯胺基)亞甲基胺基甲酸第三丁酯(1.7 g，4.75mmol)、2-[第三丁氧基羰基(三氘甲基)胺基]乙酸甲酯鹽酸鹽(**B-1**，參見實例 1) (810 mg，5.70 mmol)及三乙胺(1.44 g，14.25 mmol)之 DMF (50 mL)。然後向反應物中添加氯化汞(II) (1.41 g，5.22 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，此時添加乙酸乙酯(200 mL)，用水(3 x60 mL)、鹽水(60 mL)洗滌，乾燥並蒸發，得到呈淡淺黃色固體狀之(Z)-2-(2-(第三丁氧基羰基)-1-三氘甲基-3-十一醯基胍基)乙酸甲酯(**E-2**) (1.9 g，4.56 mmol，101%產率)，其未進一步純化直接用於下一步驟。ES LC-MS *m/z* =417.0 ($M+H^+$)。

步驟 3：**E-3** 之合成



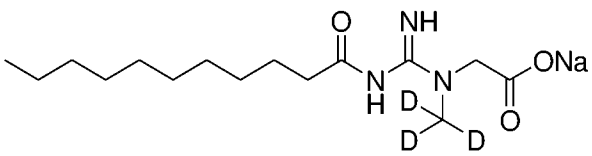
【0354】 向配備有攪拌棒之圓底燒瓶中添加含(Z)-2-(2-(第三丁氧基羰基)-1-三氘甲基-3-十一醯基胍基)乙酸甲酯(1.9 g，4.56 mmol)及氫氧化鋰水合物(798 mg，19 mmol)之 THF:MeOH:H_2O (1:1:1，209mL)且在室溫下攪拌 2 h。然後將混合物蒸發，添加水(20mL)，用二氯甲烷(2x10 mL)萃取，用 1N 之 HCl 調節至 pH = 6，用乙酸乙酯(3x50 mL)萃取，乾燥並蒸發，得到呈無色油狀之(Z)-2-(2-(第三丁氧基羰基)-1-三氘甲基-3-十一醯基胍基)乙酸(**E-3**) (1.12 g，2.78 mmol，58%產率)，其未進一步純化直接用於下一步驟。ES LC-MS *m/z* = 403.3 ($M+H^+$)。

步驟 4：*N*-(三氘甲基)-*N*-(*N*-十一醯基甲脒基)甘胺酸(化合物 **3**)之合成



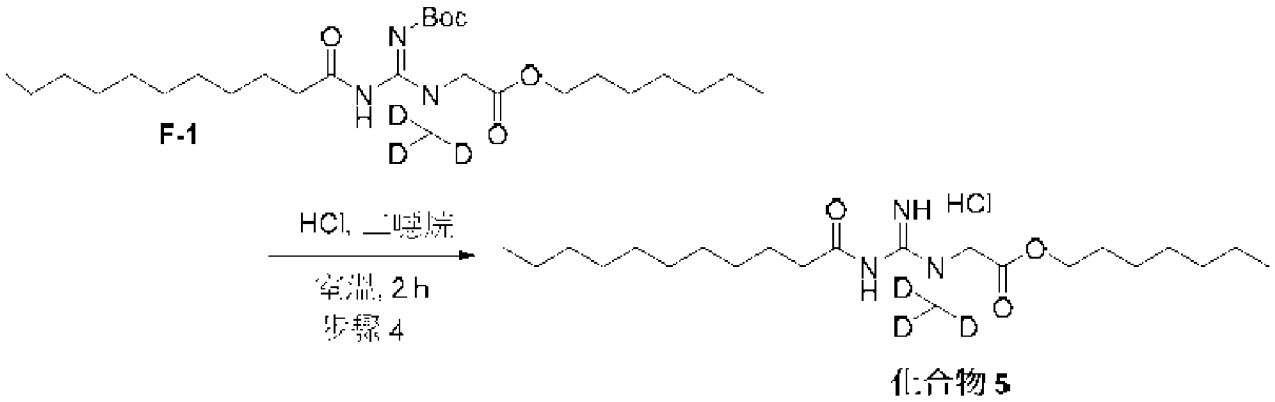
【0355】 向配備有攪拌棒且裝有含(Z)-甲基 2-(2-(第三丁氧基羰基)-1-三氘甲基-3-十一醯基胍基)乙酸(880 mg，2.18 mmol)之二氯甲烷(5 mL)的圓底燒瓶中添加三氟乙酸(3 mL)。將混合物在室溫下攪拌 2 h。然後將反應物蒸發，溶解於 AcCN (8 mL)中，用 K_2CO_3 之水溶液調節至 pH = 7，添加 DMF (10 mL)，過濾並藉由急驟層析(SNAP C18，40 G)純化，用水-AcCN (梯度為 0%至 69% AcCN)溶離，得到呈白色固體狀之 2-(1-三氘甲基-3-十一醯基胍基)乙酸(化合物 **3**) (286 mg，0.94 mmol，43%產率)。

步驟 5：2-(1-三氘甲基)-3-十一醯基胍基)乙酸鈉鹽(化合物 **4**)之合成



【0356】 向配備有攪拌棒且裝有含 2-(1-三氘甲基-3-十一醯基胍基)乙酸(130 mg，0.43 mmol)之 AcCN (10 mL)的圓底燒瓶中逐滴添加 0.43 mL 之 1M NaOH。混合物在 5 分鐘之後形成懸浮液且將反應物在室溫下攪拌 30 分鐘。然後向反應物中添加水(30 mL)並凍乾，得到呈白色固體狀之 2-(1-三氘甲基-3-十一醯基胍基)乙酸鈉鹽(化合物 **4**) (133.8 mg，0.41 mmol，91%產率)。ES LC-MS *m/z* = 303.2 ($M+H^+$)。^{1}H NMR (二甲亞砜-d) δ: 3.85 (s, 1H), 3.47 (s, 1H), 2.06 (s, 2H), 1.48 (s, 2H), 1.23 (s, 14H), 0.87 (t, *J* = 13.6Hz, 3H)。

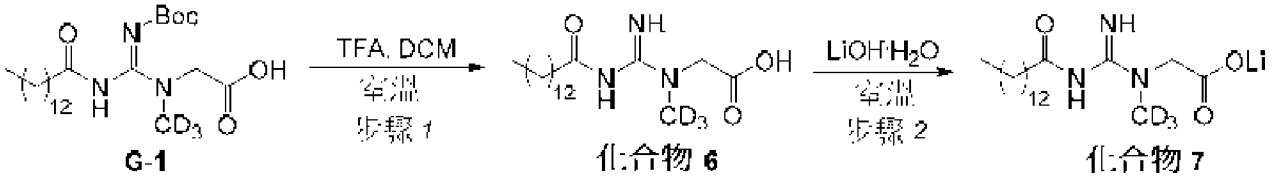
實例 4：*N*-(甲基-d3)-N-(N-十一醯基甲脒基)甘胺酸庚酯鹽酸鹽(化合物 **5**)之合成



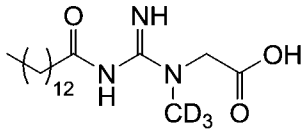
化合物 5

【0357】 向配備有攪拌棒之小瓶中添加含根據實例 2 合成之 **F-1** (425 mg，0.85 mmol)的 25 ml HCl 之 1,4-二噁烷溶液(4N)。將混合物在室溫下攪拌 3h 並在減壓下濃縮。向殘餘物中添加 5ml THF 並藉由 HPLC 純化。向頂部純化級分中添加 0.1ml HCl (1N)並冷凍乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(化合物 **5**)：150 mg，0.38 mmol，44%產率。ES LC-MS *m/z* = 401.7 ($M+H^+$)。NMR (400 MHz, d6-DMSO): 10.8-11.4 (1H, br), 9.10-9.40 (2H, m), 4.30-4.75 (2H, m), 4.10 (2H, t, J=6.2 Hz), 1.42-1.66 (4H, m), 1.10-1.40 (24H, m), 0.82-0.92 (6H, m)。

實例 5：*N*-(三氘甲基)-*N*-(*N*-十四醯基甲脒基)甘胺酸(化合物 **6**)及 2-(1-三氘甲基-3-十四醯基胍基)乙酸鋰(化合物 **7**)之合成

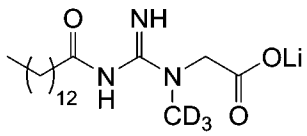


步驟 1：*N*-(三氘甲基)-*N*-(*N*-十四醯基甲脒基)甘胺酸(化合物 **6**)之合成



【0358】 向配備有攪拌棒且裝有含根據實例 3 合成之(Z)-2-(2-(第三丁氧基羰基)-1-三氘甲基-3-十四醯基胍基)乙酸甲酯(1.0 g，2.2 mmol，**G-1**)之四氫呋喃(20 ml)的圓底燒瓶中添加 $LiOH·H_2O$ (275 mg，6.6 mmol)於 H_2O (10 ml)中之溶液。將混合物在室溫下攪拌 1.0 h。在反應之後，真空移除溶劑且在 0℃ 下將殘餘水溶液用 1N HCl 溶液酸化至 pH = 4，然後用乙酸乙酯(3x30 ml)萃取。將經合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥並濃縮。將殘餘物藉由急驟層析(石油醚:乙酸乙酯，50 至 100%)純化，提供呈無色油狀之(Z)-2-(2-(第三丁氧基羰基)-1-三氘甲基-3-十四醯基胍基)乙酸(460 mg，1.04 mmol，化合物 **6**，47%產率)。ES LC-MS *m/z* = 445.3 ($M+H^+$)。

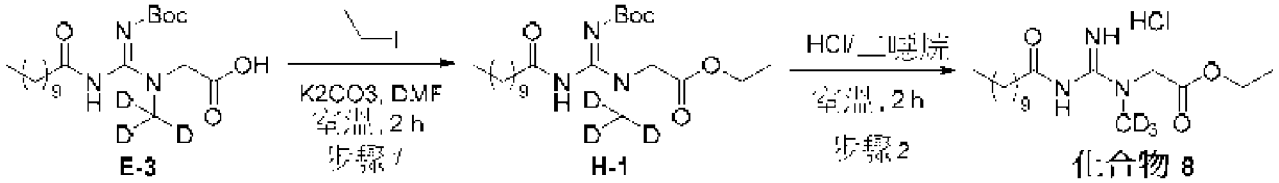
步驟 2：2-(1-三氘甲基-3-十四醯基胍基)乙酸鋰(化合物 **7**)之合成



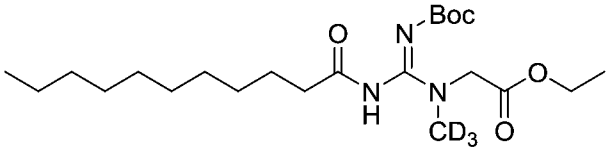
【0359】 向配備有攪拌棒之圓底燒瓶中裝入 2-(1-三氘甲基-3-十四醯基胍基)乙酸(80.0 mg，0.23 mmol；化合物 **6**)及 H_2O (20 ml)。向此溶液中添加 $LiOH·H_2O$ (8.4 mg，0.20 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘，且然後用二氯甲烷(10ml x2)萃取。將水相分離並凍乾，得到呈

白色固體狀之 2-(1-三氘甲基-3-十四醯基胍基)乙酸鋰(52 mg，0.148 mmol，化合物 **7**，64.3%產率)。ES LC-MS *m/z* = 345.3 $(M-Li+2H)^+$。^1H NMR (400 MHz, d^6-DMSO): δ: 3.80-4.10 (br, 1H), 3.45-3.60 (br, 1H), 2.07 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.42-1.53 (m, 2H), 1.15-1.30 (m, 20H), 0.85 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

實例 6：2-(1-三氘甲基)-3-十一醯基胍基)乙酸乙酯氫氯酸鹽(化合物 **8**)之合成

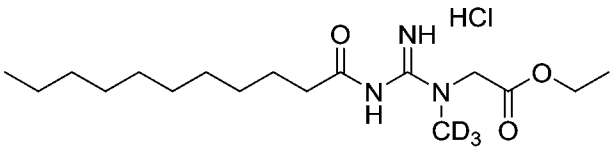


步驟 1：**H-1** 之合成



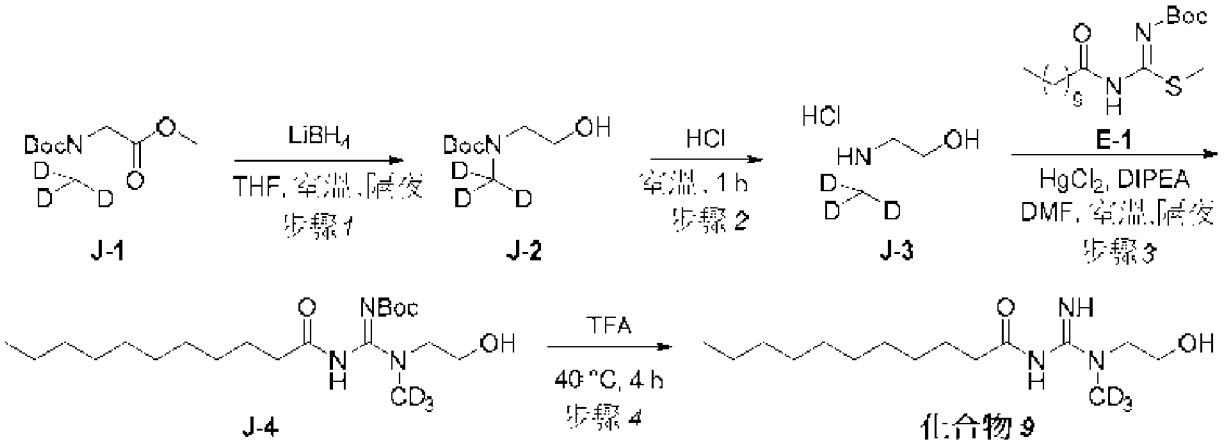
【0360】 向配備有攪拌棒之圓底燒瓶中裝入含 2-(1-三氘甲基-3-十一醯基胍基)乙酸(400 mg，0.995 mmol)、根據實例 3 合成之化合物 **E-3** 及碳酸鉀(275 mg，1.99 mmol)之 *N,N*-二甲基甲醯胺(4 mL)，逐滴添加碘乙烷(233 mg，1.493 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 1.5 h。向反應物中添加乙酸乙酯(60 mL)，用水(20 mL x 3)及鹽水(20 mL)洗滌，乾燥並蒸發，藉由製備型-TLC (PE:EA/4:1)純化，得到呈白色固體狀之(Z)-2-(2-(第三丁氧基羰基)-1-三氘甲基-3-十一醯基胍基)乙酸乙酯(270 mg，0.628 mmol，62%產率)。ES LC-MS *m/z* = 431.0 $(M+H^+)$。

步驟 2：2-(1-三氘甲基)-3-十一醯基胍基)乙酸乙酯氫氯酸鹽(化合物 **8**)之合成

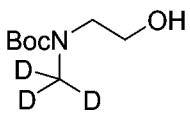


【0361】 向配備有攪拌棒之圓底燒瓶中添加含(Z)-2-(2-(第三丁氧基羰基)-1-三氘甲基-3-十一醯基胍基)乙酸乙酯(270 mg，0.628 mmol；化合物 **H-1**)之 HCl/二噁烷(5 mL)。將反應物在 35℃下攪拌 1 h。然後將反應物蒸發，溶解於乙腈(1 mL)及水(2.5 mL)中，藉由製備型-HPLC (甲酸)純化，添加氯化氫之水溶液(2 mL，1 N)並凍乾，獲得呈白色固體狀之 2-(1-三氘甲基)-3-十一醯基胍基)乙酸乙酯氫氯酸鹽(62.8 mg，0.171 mmol，化合物 **8**，30%產率)。ES LC-MS *m/z* = 331.3 ($M+H^+$)。^{1}H NMR (二甲亞砜-d) δ: 11.20-11.12 (m, 1H), 9.21 (br s, 2H), 4.59-4.37 (m, 2H), 4.18-4.13 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.24-1.20 (m, 17H), 0.87-0.84 (m, 3H)。

實例 7：(*N*-(*N*-(2-羥乙基)-*N*-三氘甲基甲脒基)十一烷醯胺(化合物 **9**)之合成



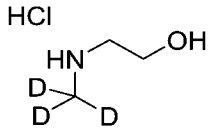
步驟 1：**J-2** 之合成



【0362】 在 0℃下向 2-(第三丁氧基羰基(三氘甲基)胺基)乙酸甲酯(5.0 g，24.3 mmol，參見實例 1，B-1 之合成作為參考)於 30 mL THF 中之

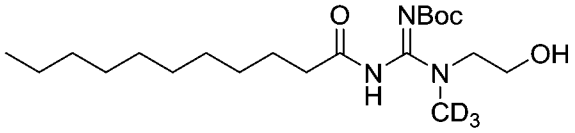
溶液中添加 LiBH4 (18 mL，1M THF 溶液)且將混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物用 HCOOH 中止反應至 pH = 6。移除溶劑且將殘餘水溶液用 EtOAc (3x30 ml)萃取。然後，將經合併之有機相經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮，提供呈無色油狀之 2-羥乙基(三氘甲基)胺基甲酸第三丁酯(3.76 g，87%產率；化合物 **J-2**)。ES LC-MS *m/z* = 201 $(M+Na^+)$。

步驟 2：**J-3** 之合成



【0363】 將 2-羥乙基(三氘甲基)胺基甲酸第三丁酯(3.76 g，21.1 mmol)於 HCl (10 ml，4 M 二噁烷溶液)中之混合物在室溫下攪拌 1 h。將所得混合物濃縮為呈無色油狀之 2-(三氘甲基胺基)乙醇(2.45 g，100%產率；化合物 **J-3**)，其直接用於下一步驟。

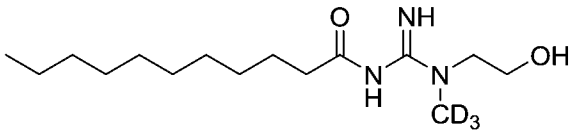
步驟 3：**J-4** 之合成



【0364】 向甲硫基(十一烷醯胺基)亞甲基胺基甲酸第三丁酯(700 mg，1.96 mmol)、根據實例 3 合成之化合物 **E-1** 及 2-(三氘甲基胺基)乙醇(313 mg，2.74 mmol；化合物 **J-3**)於 15 mL DMF 中之溶液中添加 $HgCl_2$ (533 mg，1.96 mmol)及 DIPEA (759 mg，5.88 mmol)且將混合物在 25 ℃下攪拌 3 小時。添加 50 mL 之 EA 且將混合物用水(3x50 ml)洗滌。然後，將有機相經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮，得到呈固體狀之((2-羥乙基)(三氘甲基)胺基)(十一烷醯胺基)亞甲基胺基甲酸第三丁酯(758 mg，粗物質，溶解於 2 mL EA 中) (化合物 **J-4**)。ES LC-MS *m/z* = 389 $(M+H)^+$。

步驟 4：(*N*-(*N*-(2-羥乙基)-*N*-三氘甲基甲脒基)十一烷醯胺(化合物 **9**)之

合成



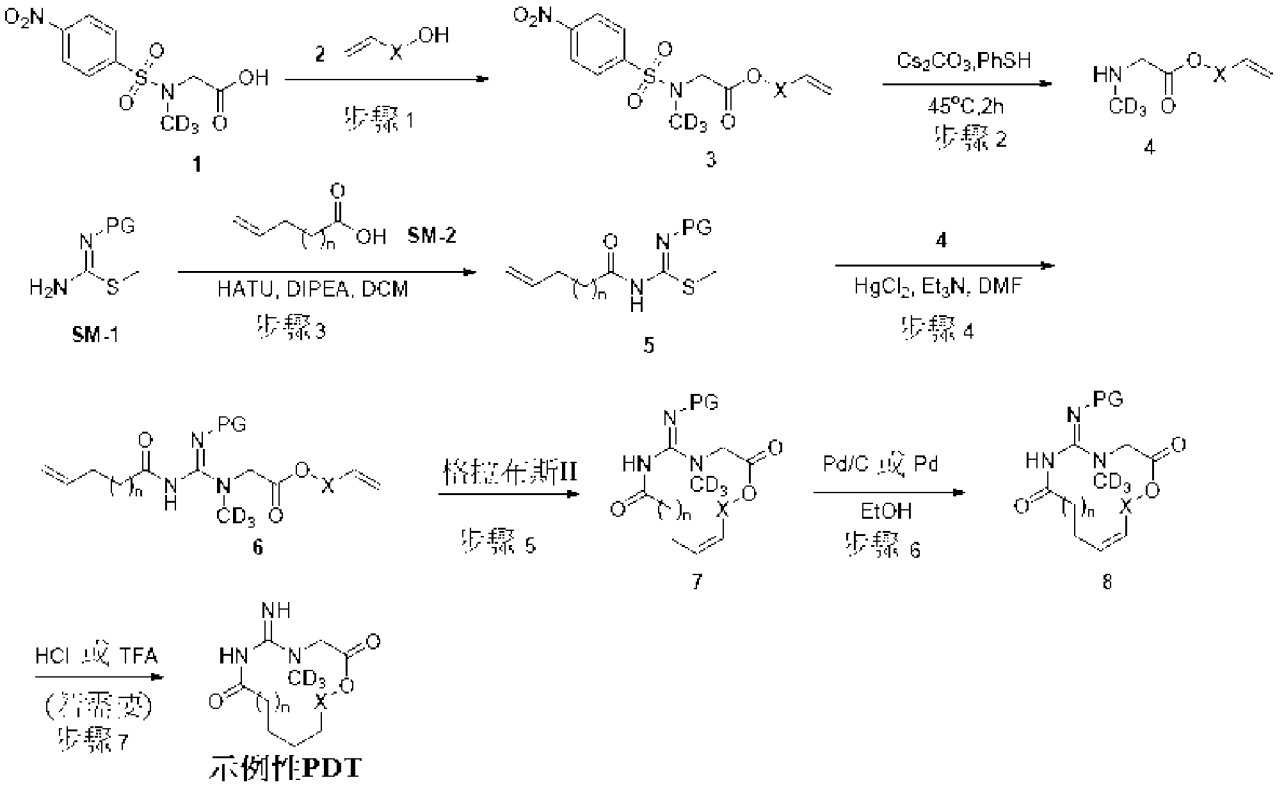
【0365】 將((2-羥乙基)(三氘甲基)胺基)(十一烷醯胺基)亞甲基胺基甲酸第三丁酯(758 mg，粗物質，溶解於 2 mL EA 中；化合物 **J-4**)於 TFA (15 ml)中之混合物在 40℃下攪拌 4 h。將所得混合物濃縮且將殘餘物藉由製備型-HPLC (TFA 條件)純化。藉由添加 1 N HCl 將產物轉化為鹽酸鹽，得到呈白色固體狀之鹽酸鹽(N-(N-(2-羥乙基)-N-三氘甲基甲脒基)十一烷醯胺) (39.5 mg，7%產率，化合物 **9**)。ES LC-MS *m/z* = 289 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (MeOD) δ: ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 3.82-.384(m, 2H), 3.68 (brs, 2H), 2.53 (brs, 2H), 1.69 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.32-1.36 (m, 14H), 0.92 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H)。

用於大環化合物之一般程序

【0366】 **示例性 PDT** 可使用標準化學技術於適當溶劑中製備(流程 1)。舉例而言，可藉由首先使用標準條件形成 **1** 之酸氯化物，隨後添加中間物 **2** 來製備中間物 **3**。使用碳酸銫加上二苯硫醚移除 4-硝基苯磺醯基給出中間物 **4**。使用諸如 HATU 之標準偶合試劑與諸如 DIPEA 之胺鹼使受適當保護之 **SM-1** (Boc 或 Cbz)與 **SM-2** 偶合給出 5，然後可使用氯化汞及諸如 TEA 之胺鹼使 5 與 4 偶合，得到中間物 **6**。使用諸如格拉布斯(Grubb) II 釕催化劑之適當催化劑及中間物 **6** 在稀釋條件下進行環合置換反應給出中間物 **7**。當使用 Cbz 基團時，在氫氣氛圍下用諸如 Pd/C 或 PtO2 之適當催化劑對中間物 **7** 進行處理給出**示例性 PDT** 或當使用 Boc 保護基時給出中間物 **7**。含有 Boc 保護基之中間物 **7** 可藉由用 TFA 或 1N HCl 之二噁烷溶液處理而輕易轉化為**示例性**

PDT。

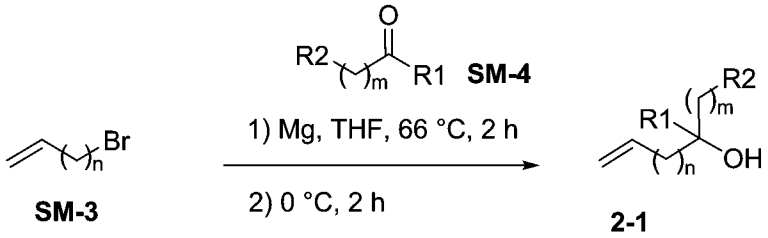
流程 1. 一般合成



用於中間物 2 之一般程序(流程 1)

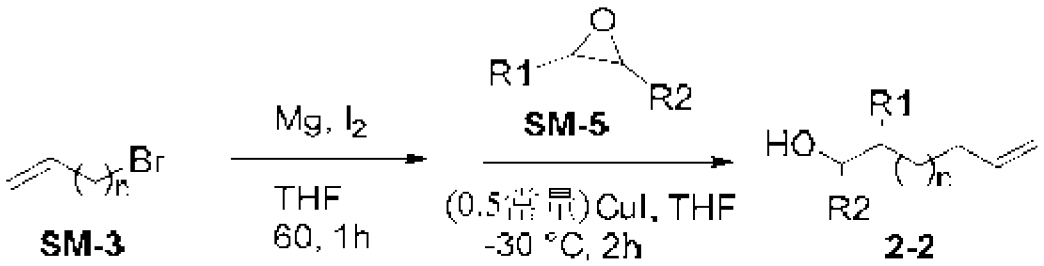
【0367】 可視 X 而定使用若干標準化學技術來製備(若不可商購獲得)中間物 **2**。以下為合成各種中間物 **2** 之實例。

用於中間物 2-1 之一般程序



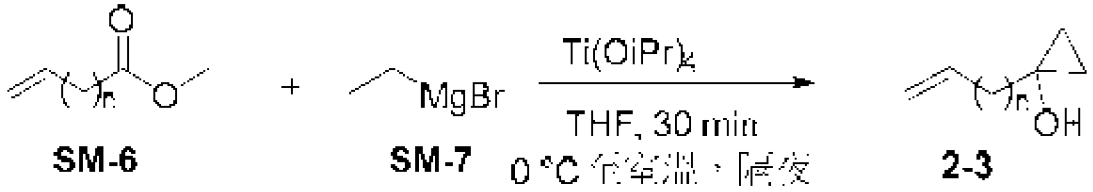
【0368】 可使用標準化學技術於適當之溶劑中製備中間物 **2-1**。舉例而言，可藉由在高溫下用金屬鎂處理將 **SM-3** 轉化為對應格任亞試劑(Grignard reagent)，其然後可與適當之酮或醛反應得到 **2-1**。

用於中間物 2-2 之一般程序



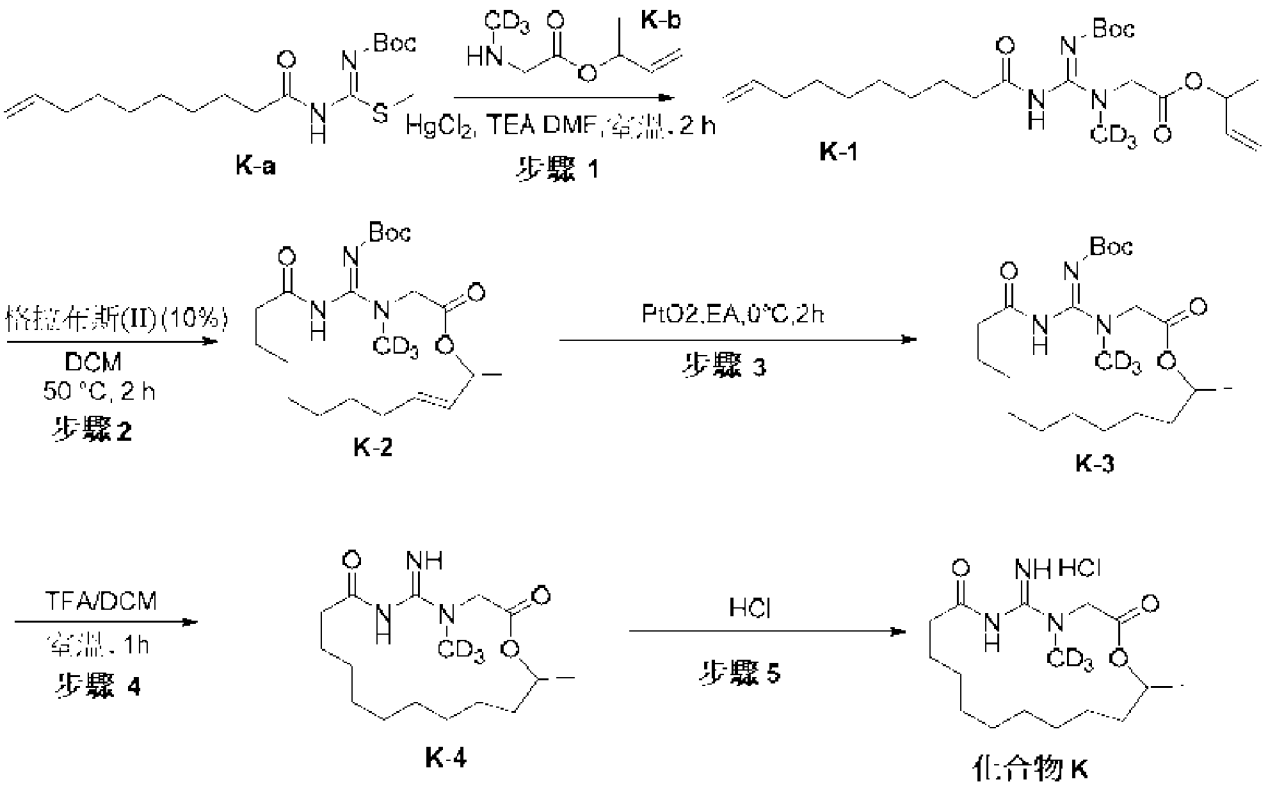
【0369】 可使用標準化學技術於適當之溶劑中製備中間物 **2-2**。舉例而言，可藉由在高溫下用金屬鎂及碘處理將 **SM-3** 轉化為格任亞試劑，其然後可在適當溫度下在存在碘化銅之情況下與任一適當之環氧化物反應得到 **2-2**。

用於中間物 2-3 之一般程序

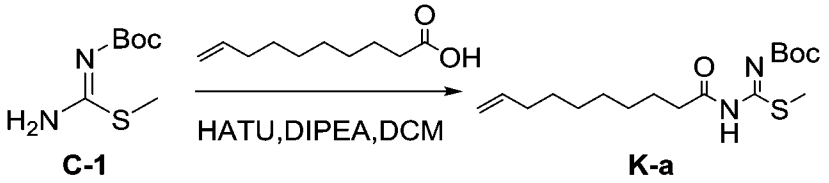


【0370】 可使用標準化學技術於適當之溶劑中製備中間物 **2-3**。舉例而言，可使用庫林科維奇反應(Kulinkovich reaction)藉由在低溫下在存在鈦(IV)之情況下使 **SM-6** 與乙基格任亞(SM-7)反應來製備中間物 **2-3**。

實例 7：5-亞胺基-4-三氘甲基胍基-17-二甲基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十七烷-2,7-二酮二鹽酸鹽(化合物 **K**)之合成

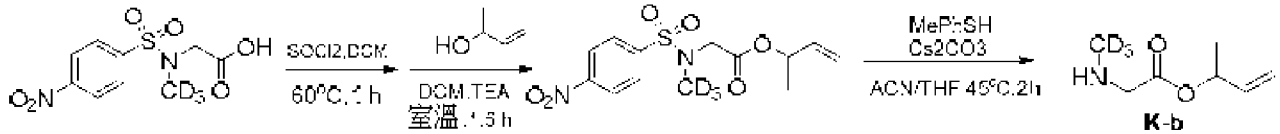


步驟 a：化合物 K-a 之合成.



【0371】 根據實例 10，步驟 3，以(Z)-胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸第三丁酯及癸-9-烯酸為起始物質合成化合物 K-a。亦參見實例 29，步驟 1，以(Z)-(胺基(甲硫基)亞甲基)胺基甲酸第三丁酯替代(Z)-(胺基(甲硫基)亞甲基)胺基甲酸苯甲酯為起始物質。

步驟 b：化合物 K-b 之合成



【0372】 將 2-(N-三氘甲基胍基-4-硝基苯磺醯胺基)乙酸(3.78g,13.6 mmoL)於亞硫醯氯(20 mL)及二氯甲烷(20 mL)中之混合物在 60℃下攪拌 1h。將經合併之有機物濃縮。然後，將所得化合物溶解於二氯甲烷

(40 mL)中且添加丁-3-烯-2-醇(980 mg，13.6 mmoL)、三乙胺(4.12 g，40.8 mmoL)，且將所得混合物在室溫下攪拌 1h。添加水(50 mL)且將經合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物藉由急驟層析(石油醚:乙酸乙酯/5:1)純化，提供呈白色固體狀之 2-(N-三氘甲基胍基-4-硝基苯磺醯胺基)乙酸丁-3-烯-2-基酯(3.6 g，80%產率)。ES LC-MS *m/z* = 332.1($M+H^+$)。

【0373】 將 2-(N-三氘甲基胍基-4-硝基苯磺醯胺基)乙酸丁-3-烯-2-基酯(3.6 g，10.87 mmoL)、對甲苯硫酚(1.61 g，13 mmoL)、碳酸銫(5.31 g，16.3 mmoL)於乙腈(50 mL)及四氫呋喃(5 mL)中之混合物在 45℃下攪拌 1.5 h。將反應混合物過濾，將濾液濃縮，將殘餘物藉由層析(甲醇:二氯甲烷/5:1)純化，提供呈黃色液體狀之 2-(三氘甲基胍基)乙酸丁-3-烯-2-基酯(**K-b**，1 g，63%產率)。^{1}H NMR (DMSO-d) δ:5.91-5.83(m, 1H), 5.32-5.10(m, 2H), 3.25(s, 2H), 1.26-1.25(m, 3H)。

【0374】 步驟 1：化合物 K-1 之合成. 在室溫下攪拌(*Z*)-癸-9-烯醯胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸第三丁酯(2.3 g，6.7 mmoL)、化合物 K-b (982 mg，6.7 mmoL)及三乙胺(2.03 g，20.1 mmoL)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(35 mL)中之溶液的混合物。添加二氯化汞(2.18 g，8.04 mmoL)之混合物，將混合物在室溫下攪拌隔夜。添加水(40 mL)且將混合物用乙酸乙酯(40 mL x 3)萃取，將經合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物藉由急驟層析(石油醚:乙酸乙酯 5:1)純化，提供呈白色固體狀之(*Z*)-2-(2-(第三丁氧基羰基)-3-癸-9-烯醯基-1-三氘甲基胍基)乙酸丁-3-烯-2-基酯(化合物 K-1；2.7 g，91%產率)。ES LC-MS *m/z* = 441.3 ($M+H^+$)。

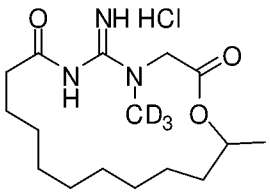
【0375】 步驟 2：化合物 K-2 之合成. 將化合物 K-1 (953 mg，2.17

mmoL)及格拉布斯(II) (183 mg，0.217 mmoL)於二氯甲烷(950 mL)中之混合物在 50℃下攪拌 2 h。將經合併之有機物濃縮。將殘餘物藉由急驟層析(石油醚:乙酸乙酯 5:1)純化，提供呈淡黃色油狀之(*Z*)-((*E*)-4-三氘甲基胍基-17-甲基-2,7-二側氧基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十七-15-烯-5-亞基)胺基甲酸第三丁酯(化合物 K-2；693 mg，77%產率)。ES LC-MS *m/z* = 413.2 ($M+H^+$)。

【0376】 步驟 3：化合物 K-3 之合成. 將化合物 K-2 (310 mg，0.75 mmoL)及氧化鉑(IV) (31 mg，10%)於乙酸乙酯(10 mL)中之混合物在 H_2 球囊下攪拌 2 h。將反應混合物過濾且將濾液濃縮。將殘餘物藉由急驟層析(石油醚:乙酸乙酯 3:1)純化，提供呈黃色油狀之(*Z*)-4-三氘甲基胍基-17-甲基-2,7-二側氧基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十七烷-5-亞基胺基甲酸第三丁酯(化合物 K-3；93 mg，30%產率)。ES LC-MS *m/z* = 415.2 ($M+H^+$)。

【0377】 步驟 4：化合物 K-4 之合成. 將化合物 K-3 (100 mg，0.24 mmoL)於二氯甲烷(4 mL)及三氟乙酸(1 mL)中之混合物在室溫下攪拌 1h。將經合併之有機物濃縮。將殘餘物用甲醇溶解，藉由製備型 HPLC(FA)純化，提供呈白色油狀之 5-亞胺基-4-三氘甲基胍基-17-二甲基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十七烷-2,7-二酮(化合物 K-4；48 mg，63%產率)。ES LC-MS *m/z* = 314.2 ($M+H^+$)。

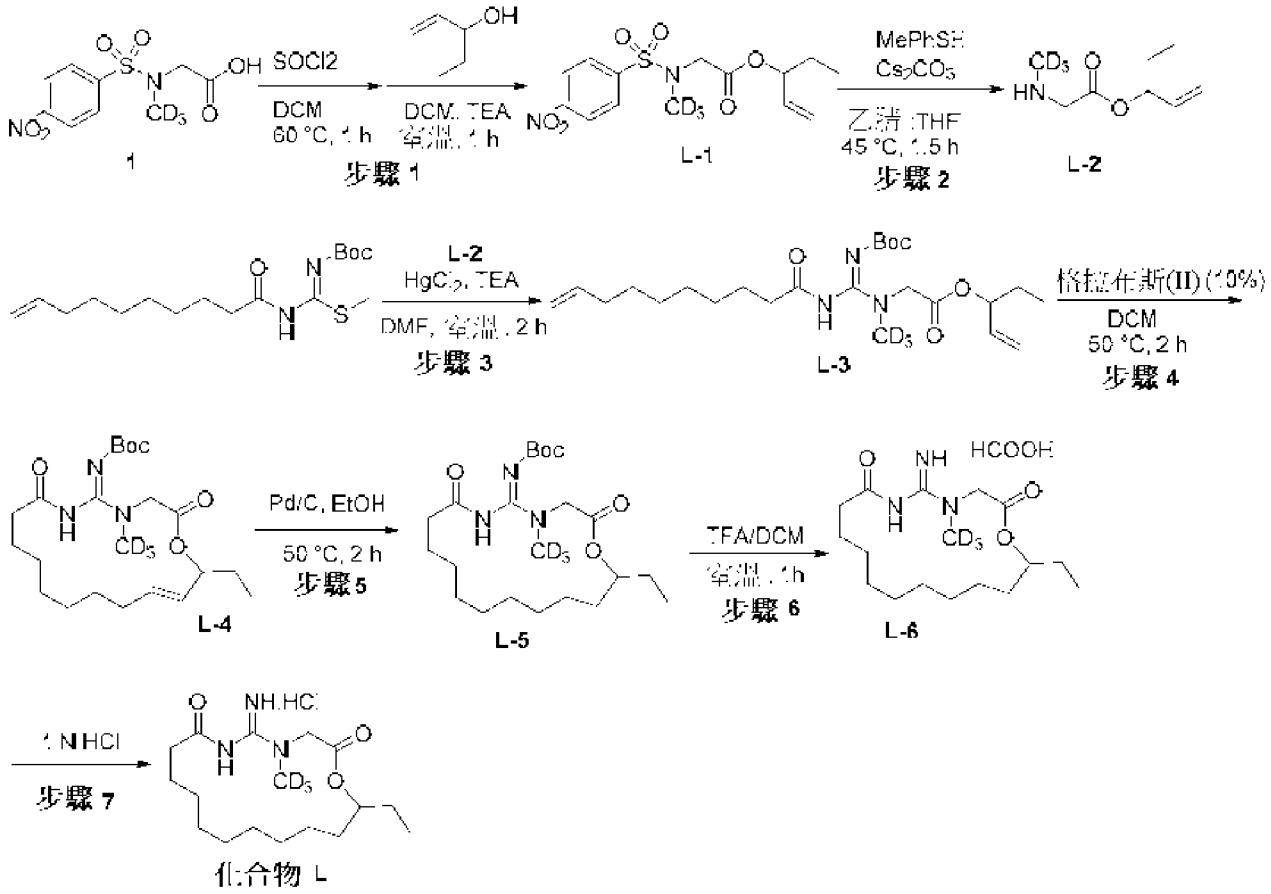
步驟 5：**化合物 K** 之合成



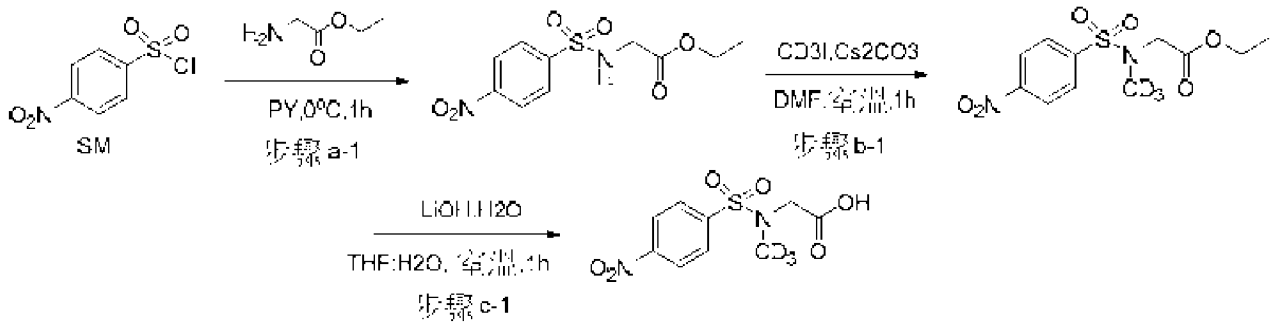
【0378】 化合物 K-4 (120 mg，0.38 mmoL)於水(50 mL)及乙腈(4 mL)中之混合物。用鹽酸(1N)將溶液之 pH 值調節至 4-5。將溶液真空冷凍

乾燥，提供呈白色油狀之 5-亞胺基-4-三氘甲基胍基-17-二甲基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十七烷-2,7-二酮二鹽酸鹽(化合物 K；90 mg ,75%產率)。ES LC-MS *m/z* = 314.2(M+H$^+$)。^{1}H NMR (DMSO-d) δ:11.46 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 5.27 (1H, AB, *J*=18.1 Hz), 4.90-5.03 (m, 1H), 4.35 (1H, AB, *J*=19.0Hz), 2.66-2.81 (m, 1H), 2.25-2.40 (m, 1H), 1.43-1.45 (m, 4H), 1.21 (3H, d, *J*=6.3Hz), 1.20-1.35 (m, 12H)。

實例 8：17-乙基-5-亞胺基-4-三氘甲基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十七烷-2,7-二酮鹽酸鹽(化合物 **L**)之合成



化合物 1 之合成.



【0379】 步驟 a-1：在 0℃下攪拌 2-胺基乙酸乙酯(64 g，288 mmoL)於吡啶(140 mL)中之混合物，逐滴添加 4-硝基苯-1-磺醯氯(40 g，288 mmoL)於吡啶(60 mL)中之混合物，將所得混合物在 0℃下攪拌 1h。將殘餘物藉由再結晶進行純化，提供呈黃色固體狀之 2-(4-硝基苯磺醯胺基)乙酸乙酯(70 g，63%產率)。ES LC-MS *m/z* = 289.2(M+H$^+$)。

【0380】 步驟 a-2：將 2-(4-硝基苯磺醯胺基)乙酸乙酯(30 g，104.1 mmoL)、碳酸銫(51 g，156.2 mmoL)及碘甲烷-d3 (16.6 g，114.6 mmoL)於 N,N-二甲基甲醯胺(75 mL)中之溶液的混合物在室溫下攪拌 1h。將反應溶液傾至冰水(500 mL)中並過濾，提供 2-(N-三氘甲基胍基-4-硝基苯磺醯胺基)乙酸乙酯(30 g，94%產率)。ES LC-MS *m/z* = 328.3 (M+Na$^+$)。

【0381】 步驟 a-3：在室溫下攪拌 2-(N-三氘甲基胍基-4-硝基苯磺醯胺基)乙酸乙酯(40 g，131.1 mmoL)於四氫呋喃(80 mL)中之混合物，添加單水合氫氧化鋰(10.5 g，262.2 mmoL)於水(40 mL)中之溶液，將所得混合物在室溫下攪拌 1h。將經合併之有機物濃縮，用鹽酸(1N)將溶液之 pH 值調節至 4-5。將混合物用二氯甲烷(150 mLx3)萃取，將經合併之有機物經無水硫酸鈉乾燥並濃縮，提供 2-(N-三氘甲基胍基-4-硝基苯磺醯胺基)乙酸(33 g，91%產率，**1**)。^{1}H NMR (DMSO-d) δ:12.9(s, 1H), 8.38-8.42(m, 2H), 8.04-8.08(m, 2H), 3.99(s, 1H)。

【0382】 步驟 1：化合物 L-1 之合成. 向配備有攪拌棒之圓底燒瓶中裝入含 2-[(4-硝基苯基)磺醯基-(三氘甲基)胺基]乙酸(2 g，7.22 mmol)之

DCM (18 mL)，在冰浴下添加 $SOCl_2$ (18 mL)，且在 60℃下回流 1 小時。將反應物蒸發，溶解於 DCM (30 mL)中。在冰浴下逐滴添加戊-1-烯-3-醇(652 mg，7.58 mmol)及三乙胺(2.19 g，21.66 mmol)於 DCM (15 mL)中之溶液中，然後在室溫下攪拌 1 小時。向反應物中添加 DCM (100 mL)，用水(40 mL x 3)及鹽水(40 mL)洗滌，乾燥並蒸發，藉由急驟層析(40 G)純化，用(PE:EA/0%-18%)溶離，獲得呈淡黃色固體狀之 2-(N-三氘甲基-4-硝基苯磺醯胺基)乙酸戊-1-烯-3-基酯(化合物 L-1；2.78 g，7.55 mmol，108%產率)。ES LC-MS *m/z* =368.0 ($M+Na^+$)。^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.36-8.33 (m, 2H), 8.01-7.98 (m, 2H), 5.31-5.30 (m, 1H), 5.21-5.17 (m, 2H), 5.09-5.07 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 1.42-1.34 (m, 2H), 0.89-0.84 (m, 3H)。

【0383】 步驟 2：化合物 L-2 之合成. 向配備有攪拌棒之圓底燒瓶中裝入含化合物 L-1 (2.78 g，7.55 mmol)及 Cs_2CO_3 (5.2 g，16.12 mmol)之 ACN:THF (10:1，80 mL)，在室溫下添加 4-甲基苯硫酚(2 g，16.12 mmol)。將反應物在 45℃下攪拌 1.5 h。將混合物過濾，蒸發，藉由 SGC (PE:EA/10:1 至 DCM:MeOH/10:1)純化，得到呈淡黃色油狀之 2-(三氘甲基胺基)乙酸戊-1-烯-3-基酯(化合物 L-2；910 mg，5.68 mmol，71%產率)。粗物質未進一步純化直接用於下一步驟。

【0384】 步驟 3：化合物 L-3 之合成. 向配備有攪拌棒之圓底燒瓶中裝入含(*Z*)-癸-9-烯醯胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸第三丁酯(1.69 g，4.74 mmol，**K-a**，參見實例 7)、化合物 L-2 (910 mg，5.68 mmol)及 TEA (958 mg，9.48 mmol)之 DMF (35 mL)，在室溫下添加 $HgCl_2$ (1420 mg，5.21 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 2 小時。向反應物中添加 EA (100 mL)，用水(30 mL x 3)及鹽水(30 mL)洗滌，乾燥並蒸發，藉由急驟層析(40 G)

純化，用(PE:EA/0%-20%)溶離，得到呈無色油狀之(*Z*)-2-(2-(第三丁氧基羰基)-3-癸-9-烯醯基-1-三氘甲基胍基)乙酸戊-1-烯-3-基酯(化合物 L-3；1.54 g，3.38 mmol，71%產率)。ES LC-MS *m/z* = 455.1 ($M+H^+$)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 9.95 (br s, 1H), 5.8-5.7 (m, 2H), 5.27-5.13 (m, 2H), 5.01-4.91 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 2.21 (br s, 2H), 2.02-1.97 (m, 2H), 1.63-1.52 (m, 2H), 1.49 (s, 2H), 1.33 (s, 10H), 1.25 (s, 8H), 0.87-0.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

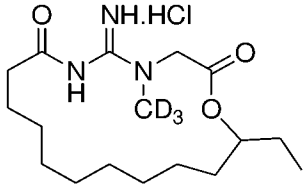
【0385】 步驟 4：化合物 L-4 之合成. 向配備有攪拌棒之圓底燒瓶中裝入含化合物 L-3 (1.54 g，3.38 mmol)之 DCM (1200 mL)，在室溫下添加格拉布斯(II) (575 mg，0.67 mmol)。在存在氬氣之情況下將反應物在 50℃下攪拌 2 小時。將反應物冷卻至室溫，用乙氧乙烯(10 mL)中止反應，蒸發，藉由急驟層析(20 G)純化，用(PE:EA/0%-25%)溶離，得到呈淡棕色油狀之(*Z*)-((*E*)-17-乙基-4-三氘甲基-2,7-二側氧基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十七-15-烯-5-亞基)胺基甲酸第三丁酯(化合物 L-4；1220 mg，2.86 mmol，86%產率)。ES LC-MS *m/z* = 427.2 ($M+H^+$)。

【0386】 步驟 5：化合物 L-5 之合成. 向配備有攪拌棒之圓底燒瓶中裝入含化合物 L-4 (500 mg，1.17 mmol)之乙酸乙酯(10 mL)，在室溫下添加氧化鉑(51 mg)。在氫氣存在下將反應物在室溫下攪拌 3 h。將反應物過濾，蒸發，藉由製備型 HPLC (FA)純化，得到呈淡白色固體狀之(*Z*)-((*E*)-14-丁基-4-三氘甲基-2,7-二側氧基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十四-11-烯-5-亞基)胺基甲酸苯甲酯(化合物 L-5；400 mg，0.93 mmol，36%產率)。ES LC-MS *m/z* = 429.2 ($M+H^+$)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 9.87 (s, 1H), 4.82-4.81 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 4.20-4.02 (m, 2H), 2.24-2.13 (m, 2H), 1.54-1.49 (m, 5H), 1.40-1.35 (m, 9H), 1.23 (s, 2H), 0.85-0.81 (t, *J*=7.2

Hz,3H)。

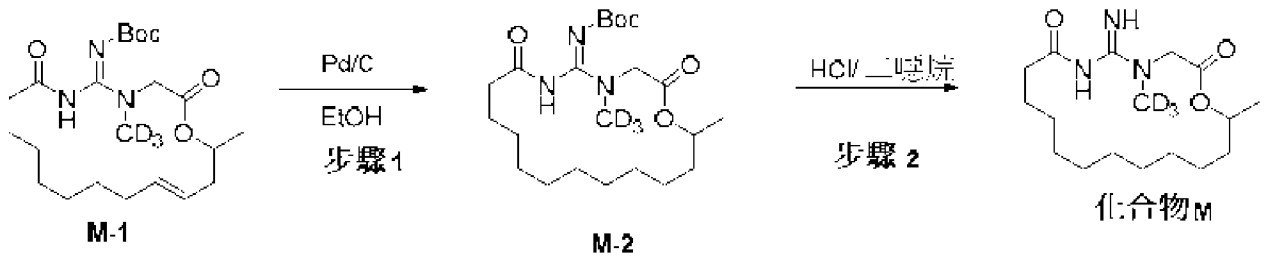
【0387】 步驟 6:化合物 L-6 之合成. 向配備有攪拌棒之圓底燒瓶中裝入含化合物 L-5 (250 mg，0.58 mmol)之 DCM (6 mL)，添加三氟乙酸(2 mL)，在室溫下攪拌 1 小時。將反應物蒸發，溶解於 ACN (3 mL)中，藉由製備型 HPLC (FA)純化，凍乾，得到呈白色固體狀之 18-乙基-5-亞胺基-4-三氘甲基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十八烷-2,7-二酮(化合物 L-6；90 mg，0.27 mmol，47%產率)。ES LC-MS *m/z* = 329.2 ($M+H^+$)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 10.75 (br s, 1H), 9.43-9.21 (br s, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.39 (br s, 1H), 2.41 (s, 1H), 1.57-1.51 (m, 6H), 1.25 (s, 12H), 0.86-0.82 (t, *J*=7.6 Hz, 3H)。

步驟 7：**化合物 L** 之合成

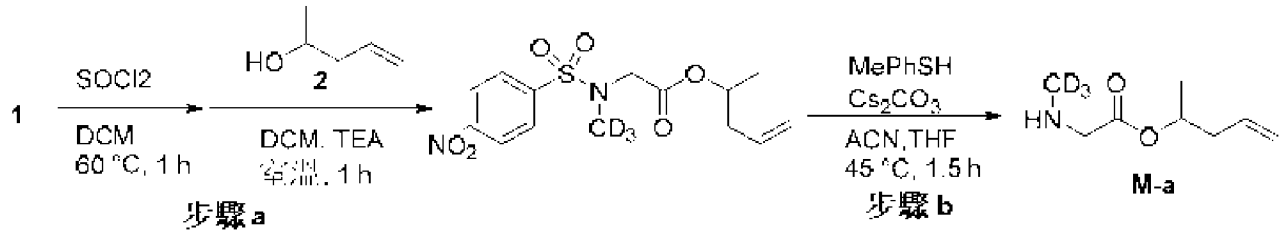


【0388】 向配備有攪拌棒之圓底燒瓶中裝入含化合物 L-6 (90 mg，0.27 mmol)之 ACN (5 mL)及水(5 mL)，添加 1N 之 HCl (0.5 mL)，在室溫下攪拌 0.5 小時。將反應物凍乾，獲得呈白色固體狀之 17-乙基-5-亞胺基-4-三氘甲基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十七烷-2,7-二酮鹽酸鹽(化合物 L；84.5 mg，0.25 mmol，97%)。ES LC-MS *m/z* = 329.2 ($M+H^+$)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 11.30 (s, 1H), 9.40-9.23 (m, 2H), 5.24-5.20 (m, 1H), 4.85-4.84 (m, 1H), 4.43-4.38 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.31 (s, 1H), 1.58-1.51 (m, 6H), 1.26 (s, 12H), 0.87-0.83 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

實例 9：5-亞胺基-4-三氘甲基胍基-18-甲基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十八烷-2,7-二酮(化合物 **M**)之合成



M-a 之合成



【0389】 步驟 a：2-(N-三氘甲基-4-硝基苯磺醯胺基)乙酸戊-4-烯-2-基酯. 將 2-(N-三氘甲基-4-硝基苯磺醯胺基)乙酸(2.2 g，7.94 mmol)及二氯化亞硫(sulfurous dichloride) (20 ml)於二氯甲烷(20 ml)中之混合物加熱至 60℃並攪拌 2 h。將混合物濃縮，將殘餘物用二氯甲烷(20 ml)溶解，在冰水下將其添加至戊-4-烯-2-醇(750 mg，8.72 mmol)及三乙胺(2 g，19.85 mmol)於二氯甲烷(20 ml)中之混合物中，且然後在室溫下攪拌 1h。添加水(40 ml)且將混合物用二氯甲烷(40 ml x 3)萃取，將經合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物藉由層析(石油醚:乙酸乙酯= 5:1)純化，提供呈白色固體狀之 2-(N-三氘甲基-4-硝基苯磺醯胺基)乙酸戊-4-烯-2-基酯(1.983 g，72%)。ES LC-MS *m/z* = 368.1 ($M+Na^+$)。

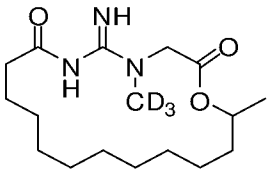
【0390】 步驟 b：M-a 之合成. 將 2-(N-三氘甲基-4-硝基苯磺醯胺基)乙酸戊-4-烯-2-基酯(1.983 g，5.75 mmol)、4-甲基苯硫酚(1.43 g，11.5 mmol)及碳酸銫(3.75 g，11.5 mmol)於乙腈(30 ml)及四氫呋喃(3 ml)中之混合物在 45℃下攪拌 2 h。將反應混合物過濾且將濾液濃縮。將殘餘物藉由層析(二氯甲烷:甲醇= 10:1 加上 0.1%氫氧化銨)純化，提供呈黃色液

體狀之 2-(三氘甲基胺基)乙酸戊-4-烯-2-基酯(713 mg，78%)。ES LC-MS *m/z* = 161.3 ($M+H^+$)。

【0391】 *M 之合成：*根據實例 7，步驟 1 及 2，以(*Z*)-癸-9-烯醯胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸第三丁酯(**K-a**，參見實例 7)及戊-4-烯-2-基-2-(三氘甲基胍基) (**M-a**)為起始物質合成化合物 M-1。獲得呈淡黃色油狀之化合物 M-1(743 mg，53%產率)。ES LC-MS *m/z* = 427.2 ($M+H^+$)。

【0392】 步驟 1：化合物 M-2 之合成. 將化合物 M-1 (500 mg，1.17 mmoL)及鈀 10%/碳(80 mg，20%)於乙醇(5 mL)中之混合物在 H_2 球囊下攪拌 2h。將反應混合物過濾且將濾液濃縮，提供呈白色固體狀之(*Z*)-4-三氘甲基胍基-18-甲基-2,7-二側氧基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十八-5-亞基胺基甲酸第三丁酯(化合物 M-2；454 mg，90%產率)。ES LC-MS *m/z* = 429.3 ($M+H^+$)。

步驟 2：**化合物 M** 之合成

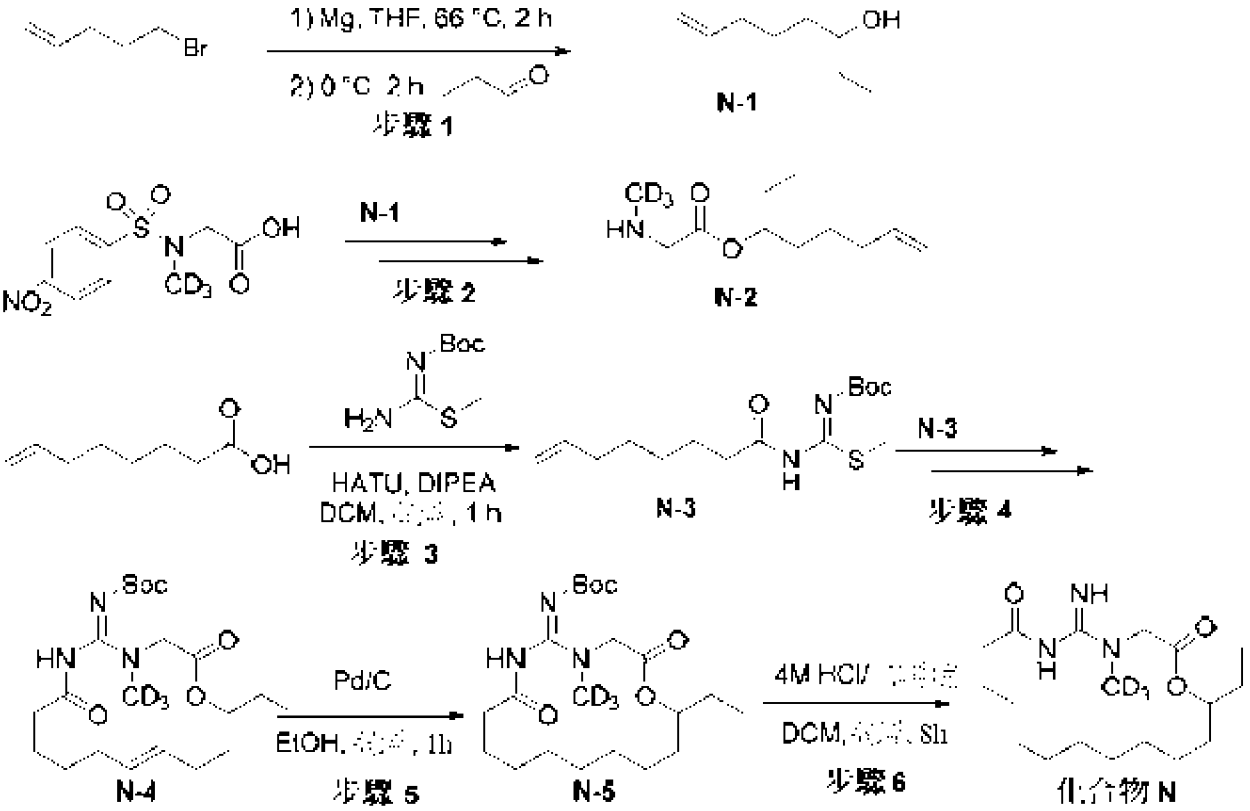


【0393】 將所提供化合物 M-2 (716 mg，1.67 mmoL)於 HCl/二噁烷(15 mL)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。將經合併之有機物濃縮。將殘餘物用甲醇溶解，藉由製備型 HPLC (FA)純化，提供呈白色固體狀之 5-亞胺基-4-三氘甲基胍基-18-甲基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十八烷-2,7-二酮(化合物 M；280 mg，51%產率)。ES LC-MS *m/z* = 329.2 ($M+H^+$)。^1H NMR (DMSO-d) δ:9.4-10.2 (br, 1H), 7.0-7.8 (br, 1H), 4.80-4.92 (m, 2H), 3.85 (1H, AB, *J*=17.5Hz), 1.95-2.15 (m,2H), 1.40-1.60 (m,4H), 1.18 (3H, dr, *J*=6.3Hz), 1.15-1.35 (m, 14H)。

實例 10：18-乙基-5-亞胺基-4-三氘甲基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十八烷-

2,7-二酮(化合物 **N**)之合成

c



【0394】 步驟 1. 化合物 N-1 之合成. 向配備有攪拌棒及氮氣入口之圓底燒瓶中裝入含 5-溴戊-1-烯(10 g，67.11 mmol)、鎂(2.42 g，100.67 mmol)及碘(5 粒)之四氫呋喃(無水，100 mL)。將混合物在 60℃下攪拌兩小時。將反應物冷卻至室溫(「B 溶液」)。在-30℃下向丙醛(3.89 g，67.11 mmol)於 THF (無水，50 mL)中之溶液中逐滴添加 B 溶液。然後，將反應物在-30℃下攪拌 30 分鐘。使反應物升溫至室溫持續 2 小時，且用飽和氯化銨水溶液(60 mL)中止反應，用乙酸乙酯(80 mL x 3)萃取，用水(60 mL x 1)及鹽水(60 mL)洗滌，乾燥並蒸發，在 124℃(油浴器)下真空蒸餾，得到呈無色油狀之辛-7-烯-3-醇(化合物 N-1；1.77 g，14.04 mmol，26%產率)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ:5.83-5.76 (m, 1H), 5.02-4.91 (m, 2H), 4.26 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 3.31-3.28 (m, 1H), 2.06-1.97 (m, 2H),

1.47-1.22 (m, 6H), 0.88-0.81 (m, 3H)。

【0395】 步驟 2. 化合物 N-2 之合成. 根據實例 8，步驟 1 及 2，以 2-[(4-硝基苯基)磺醯基-(三氘甲基)胺基]乙酸及化合物 N-1 為起始物質合成化合物 N-2。獲得呈淡棕色油狀之化合物 N-2 (2-(三氘甲基胺基)乙酸辛-7-烯-3-基酯) (1.7 g，8.42 mmol，51%產率)。^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 5.80-5.74 (m, 1H), 5.02-4.92 (m, 2H), 4.79-4.76 (m, 1H), 3.26 (br s, 2H), 2.04-1.97 (m, 3H), 1.57-1.44 (m, 4H), 1.38-1.29 (m, 2H), 0.85-0.80 (m, 3H)。

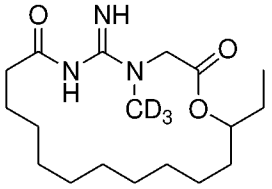
【0396】 步驟 3. 化合物 N-3 之合成. 向配備有攪拌棒之圓底燒瓶中裝入含辛-7-烯酸(1 g，7.04 mmol)及 HUTU (4.01 g，10.56 mmol)之二氯甲烷(15 mL)，在室溫下逐滴添加含(Z)-胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸苯甲酯(1.40 g，7.39 mmol)及 DIPEA (1.82 g，14.08 mmol)之 DCM (10 mL)。將混合物在室溫下攪拌 1 h。向反應物中添加 DCM (100 mL)，用水(30 mL x 3)及鹽水(40 mL)洗滌，乾燥並蒸發，藉由急驟層析(40 G)純化，用(PE:EA/0%-18%)溶離，得到呈白色固體狀之(Z)-甲硫基(辛-7-烯醯胺基)亞甲基胺基甲酸第三丁酯(化合物 N-3；1.72 g，8.04 mmol，77%產率)。ES LC-MS *m/z* = 215.1 (M-99$^+$)。^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 11.15 (s, 1H), 5.79-5.75 (m, 1H), 5.02-4.92 (m, 2H), 2.34-2.31 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.01-1.97 (m, 2H), 1.52-1.49 (m, 2H), 1.42 (S, 9H), 1.36-1.26 (m, 4H)。

【0397】 步驟 4. 化合物 N-4 之合成. 根據實例 8，步驟 3 及 4，以化合物 N-2 及化合物 N-3 為起始物質合成化合物 N-4。呈無色油狀之(Z)-((*E*)-14-丁基-4-三氘甲基-2,7-二側氧基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十四-11-烯-5-亞基)胺基甲酸苯甲酯(化合物 N-4；900 mg，2.45 mmol，78%產

率)。ES LC-MS *m/z* = 441.4 ($M+H^+$)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 9.85 (br s, 1H), 5.29-5.27 (m, 2H), 4.73 (br s, 1H), 4.19-4.09 (m, 2H), 2.18 (s, 2H), 2.00-1.96 (m, 4H), 1.48-1.15 (m, 21H), 0.85-0.81 (t, *J*=7.6 Hz, 3H)。

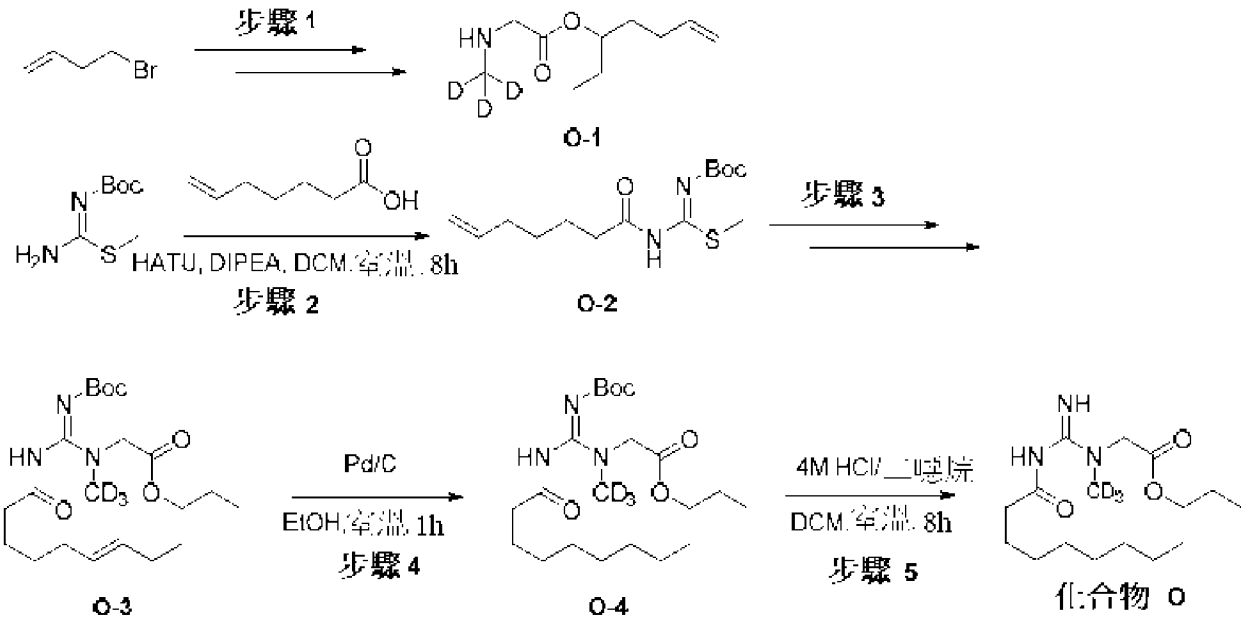
【0398】 步驟 5. 化合物 N-5 之合成. 根據實例 9，步驟 1，由化合物 N-4 合成化合物 N-5。呈無色油狀之(*Z*)-((*E*)-14-丁基-4-三氘甲基-2,7-二側氧基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十四-11-烯-5-亞基)胺基甲酸苯甲酯(280 mg，0.63 mmol，69%產率)。ES LC-MS *m/z* = 443.4 ($M+H^+$)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 9.93-9.92 (d, *J*=6 Hz, 1H), 4.77-4.75 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.24-4.00 (m, 2H), 2.24-2.17 (m, 2H), 1.57-1.10 (m, 29H), 0.85-0.81 (t, *J*=7.6 Hz, 3H)。

步驟 6. **化合物 N** 之合成



【0399】 根據實例 9，步驟 2，以化合物 N-5 為起始物質合成化合物 N。呈白色固體狀之 18-乙基-5-亞胺基-4-三氘甲基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十八烷-2,7-二酮(化合物 N；140.2 mg，0.408 mmol，59%產率)。ES LC-MS *m/z* = 343.2 ($M+H^+$)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 9.80 (br s, 1H), 7.39 (br s, 1H), 4.90-4.86 (d, *J*=18 Hz, 1H), 4.77-4.74 (t, *J*=6 Hz,1H), 3.94-3.90 (d, *J*=17.2 Hz,1H), 2.10-2.05 (q, *J*=6.4 Hz, 2H), 1.58-1.50 (m, 6H), 1.25 (s, 14H), 0.86-0.81 (t, *J*=7.6 Hz, 3H)。

實例 11：16-乙基-5-亞胺基-4-三氘甲基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十六烷-2,7-二酮(**化合物 O**)之合成



【0400】 步驟 1. 化合物 O-1 之合成. 根據實例 10，步驟 1 及 2，以 4-溴丁-1-烯為起始物質合成化合物 O-1。獲得呈淡黃色油狀之 2-(三氘甲基胺基)乙酸庚-6-烯-3-基酯(化合物 O-1；0.9 g，4.79 mmol，85%產率)。

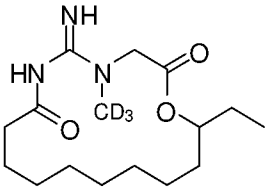
【0401】 步驟 2. 化合物 O-2 之合成. 根據實例 10，步驟 3，以(*Z*)-胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸第三丁酯及庚-6-烯酸為起始物質合成化合物 O-2。獲得呈白色固體狀之(*Z*)-庚-6-烯醯胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸第三丁酯(化合物 O-2；4.4 g，94%產率)。ES LC-MS m/z = 201.1 (M-Boc+H^+)。

【0402】 步驟 3. 化合物 O-3 之合成. 根據實例 8，步驟 3 及 4，以化合物 O-1 及化合物 O-2 為起始物質合成化合物 O-3。獲得呈黃色油狀之(Z)-((*E*)-16-乙基-4-三氘甲基-2,7-二側氧基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十六-12-烯-5-亞基)胺基甲酸第三丁酯(化合物 O-3；380 mg，81%產率)。ES LC-MS *m/z* = 413(M+1)。

【0403】 步驟 4. 化合物 O-4 之合成. 根據實例 9，步驟 1，由化合物 O-3 合成化合物 O-4。獲得呈棕色油狀之(*Z*)-16-乙基-4-三氘甲基-2,7-二側氧基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十六烷-5-亞基胺基甲酸第三丁基酯(化

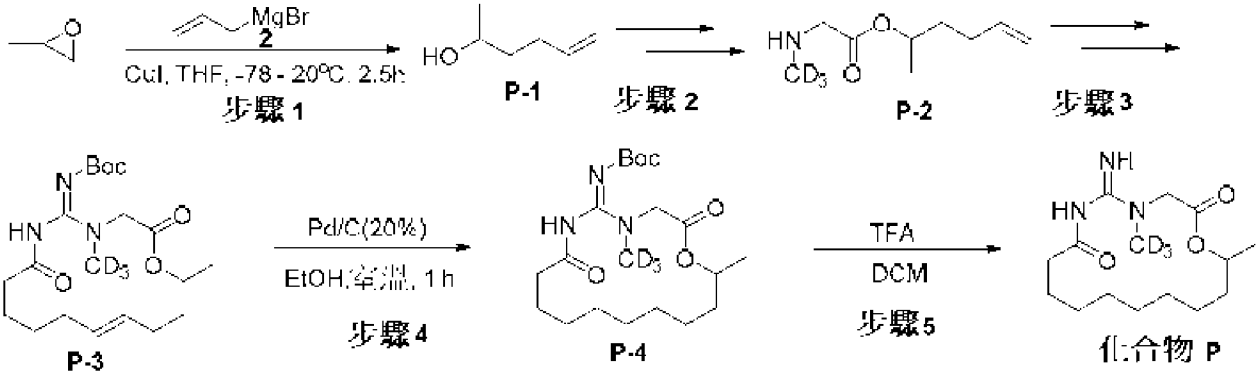
合物 O-4；320 mg，98%產率)。ES LC-MS *m/z* = 415 (M+1)。

步驟 5. **化合物 O** 之合成



【0404】 根據實例 9，步驟 2，以化合物 O-4 為起始物質合成化合物 O。獲得呈白色固體狀之 16-乙基-5-亞胺基-4-三氘甲基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十六烷-2,7-二酮(化合物 O；80 mg，33%產率)。ES LC-MS m/z = 315 (M+1)。

實例 12：5-亞胺基-4-三氘甲基,16-甲基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十六烷-2,7-二酮(**化合物 P**)之合成



【0405】 步驟 1. P-1 之合成. 將 2-甲基環氧乙烷(3.5 g，60 mmol)逐滴添加至烯丙基溴化鎂(1 M 之 Et_2O 溶液，90 mL，90 mmol)中，隨後在 -78℃下添加 CuI (1.14 g，6 mmol)並在此溫度下攪拌 2.5 h。使反應混合物升溫至室溫且添加飽和 NH_4Cl 水溶液(100 mL)且分離有機相。將有機物合併，乾燥($MgSO_4$)並真空濃縮，提供呈油狀之己-5-烯-2-醇(化合物 P-1)：3.5 g，58%產率，ES LCMS m/z = 115.3 ($M+H^+$)。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 5.93 - 5.69 (m, 1H), 5.11 - 4.84 (m, 2H), 4.37 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 3.58 (dt, J = 11.6, 5.7 Hz, 1H), 2.18 - 1.86 (m, 2H), 1.48 -

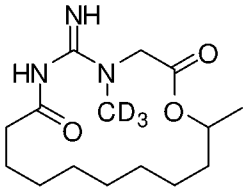
1.24 (m, 2H), 1.18 - 1.10 (m, 2H), 1.03 (dd, J = 8.7, 6.2 Hz, 3H)。

【0406】 步驟 2. P-2 之合成. 根據實例 8，步驟 1 及 2，以 2-[(4-硝基苯基)磺醯基-(三氘甲基)胺基]乙酸及化合物 P-1 為起始物質合成化合物 P-2。獲得呈黃色油狀之粗 2-(甲基甲胺基)乙酸己-5-烯-2-基酯(化合物 P-2；1.0 g，100 %產率)。ES LC-MS m/z = 175.1 ($M+H^+$)。

【0407】 步驟 3. P-3 之合成. 根據實例 8，步驟 3 及 4，以化合物 P-2 及化合物 O-2 為起始物質合成化合物 P-3。獲得呈黃色油狀之(Z)-((E)-4-三氘甲基,16-甲基-2,7-二側氧基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十六-12-烯-5-亞基)胺基甲酸第三丁酯(化合物 P-3；400 mg，36%產率)。ES LC-MS *m/z* = 399.2 ($M+H^+$)。

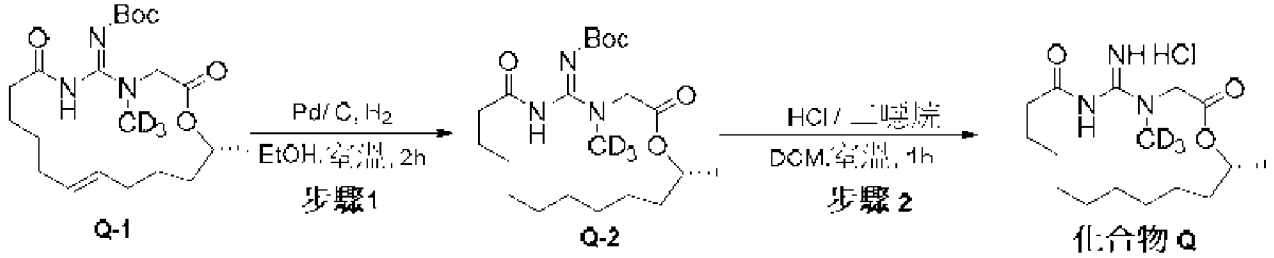
【0408】 步驟 4. P-4 之合成. 根據實例 9，步驟 1，使用 Pd/C (20%)由化合物 P-3 合成化合物 P-4。獲得呈黃色固體狀之(*Z*)-4-三氘甲基,16-甲基-2,7-二側氧基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十六烷-5-亞基胺基甲酸第三丁酯(化合物 P-4；300 mg，75%產率)。ES LC-MS *m/z* = 401.3 ($M+H^+$)。

步驟 5. **化合物 P** 之合成



【0409】 根據實例 9，步驟 2，以化合物 P-4 為起始物質合成化合物 P。獲得呈白色固體狀之 5-亞胺基-4-三氘甲基,16-甲基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十六烷-2,7-二酮(化合物 P；100 mg，44 %產率)。ES LC-MS m/z = 301.2 (M+H+)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.82 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.17 - 4.89 (m, 1H), 4.68 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.24 - 1.91 (m, 2H), 1.50 (d, J = 36.5 Hz, 4H), 1.28 - 0.99 (m, 13H)。

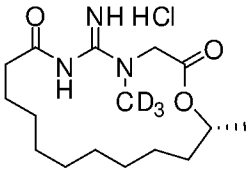
實例 13：(*R*)-5-亞胺基-4,17-二甲基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十七烷-2,7-二酮鹽酸鹽(**化合物 Q**)之合成



【0410】 一般而言，根據實例 12，以(S)-2-甲基環氧乙烷替代 2-甲基環氧乙烷及 4-溴丁-1-烯替代烯丙基溴化鎂為起始物質合成化合物 Q。獲得呈黃色油狀之化合物 Q-1，(*Z*)-((R,E)-4-三氘甲基,17-甲基-2,7-二側氧基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十七-12-烯-5-亞基)胺基甲酸第三丁酯(800 mg，88%產率)。ES LC-MS m/z = 413.2 ($M+H^+$)。

【0411】 步驟 1. 化合物 Q-2 之合成. 根據實例 9，步驟 1，使用 Pd/C (20%)由化合物 Q-1 合成化合物 Q-2。獲得呈黃色固體狀之(R,Z)-4-三氘甲基,17-甲基-2,7-二側氧基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十七烷-5-亞基胺基甲酸第三丁酯(化合物 Q-2；750 mg，94%產率)。ES LC-MS *m/z* = 415.3 ($M+H^+$)。

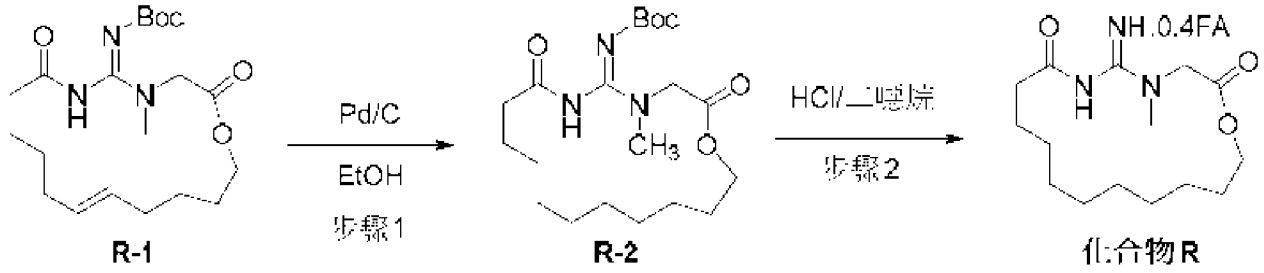
步驟 2. **化合物 Q** 之合成.



【0412】 根據實例 9，步驟 2，以化合物 Q-2 為起始物質合成化合物 Q。獲得呈白色固體狀之(*R*)-5-亞胺基-4,17-二甲基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十七烷-2,7-二酮鹽酸鹽(化合物 Q；340 mg，60%產率)。ES LC-MS m/z = 315.2 ($M+H^+$)。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.43 (s, 1H), 9.31 (d, *J* = 55.0 Hz, 2H), 5.25 (d, *J* = 19.1 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.35 (d, *J* =

18.8 Hz, 1H), 2.72 (s, 1H), 2.33 (s, 1H), 1.51 (s, 4H), 1.37 - 1.04 (m, 15H)。

實例 14：5-亞胺基-4-甲基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十七烷-2,7-二酮甲酸鹽(**化合物 R**)之合成



【0413】 一般而言，根據實例 8，以 N-甲基-N-((4-硝基苯基)磺醯基)甘胺酸替代 2-[(4-硝基苯基)磺醯基-(三氘甲基)胺基]乙酸為起始物質且己-5-烯-1-醇替代戊-1-烯-3-醇，且然後 O-2 替代步驟 3 中之(*Z*)-癸-9-烯醯胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸第三丁酯合成化合物 R。獲得呈黑色油狀之化合物 R-1，(Z)-((E)-4-甲基-2,7-二側氧基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十七-12-烯-5-亞基)胺基甲酸第三丁酯(878 mg，81%)。ES LC-MS *m/z* = 396.3 ($M+H^+$)。

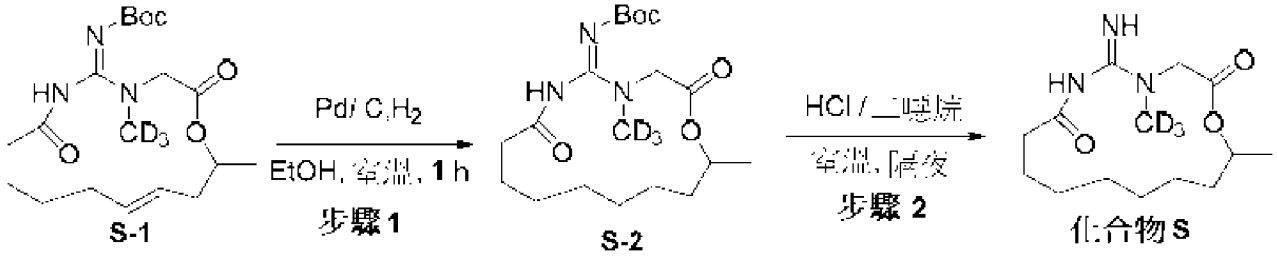
【0414】 步驟 1. 化合物 R-2 之合成. 根據實例 9，步驟 1，使用 Pd/C (20%)由化合物 R-1 合成化合物 R-2。獲得呈黃色固體狀之(Z)-4-甲基-2,7-二側氧基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十七烷-5-亞基胺基甲酸第三丁酯(化合物 R-2；660 mg，75%)。ES LC-MS *m/z* = 398.3 ($M+H^+$)。

步驟 2. **化合物 R** 之合成.

【0415】 根據實例 9，步驟 2，以化合物 R-2 為起始物質合成化合物 R。呈白色固體狀之 5-亞胺基-4-甲基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十七烷-2,7-二酮甲酸鹽(化合物 R；102 mg，45%)。ES LC-MS *m/z* = 298.2 ($M+H^+$)。^{1}H NMR (DMSO-d) δ:8.16 (s,0.4 H), 4.32 (s,2 H), 4.15-4.12 (t,2 H), 2.92

(s, 3 H), 2.04-2.00 (t,2 H), 1.55-1.51 (t, 4 H), 1.30-1.24 (m,12 H)。

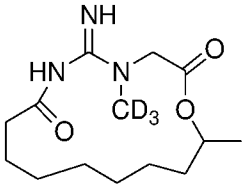
實例 15：5-亞胺基-4-三氘甲基-15-甲基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十五烷-2,7-二酮(**化合物 S**)之合成



【0416】 一般而言，根據實例 8，使用戊-4-烯-2-醇替代步驟 1 中之戊-1-烯-3-醇且 O-2 替代步驟 3 中之(*Z*)-癸-9-烯醯胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸第三丁酯合成化合物 S。獲得呈黃色固體狀之化合物 S-1，(*Z*)-((*E*)-4-三氘甲基-15-甲基-2,7-二側氧基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十五-12-烯-5-亞基)胺基甲酸第三丁酯(1.112 g，75%)。ES LC-MS *m/z* = 385.3 ($M+H^+$)。

【0417】 步驟 1. 化合物 S-2 之合成. 根據實例 9，步驟 1，使用 Pd/C (20%)由化合物 S-1 合成化合物 S-2。獲得呈黃色固體狀之(Z)-4-三氘甲基-15-甲基-2,7-二側氧基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十五烷-5-亞基胺基甲酸第三丁酯(化合物 S-2；1.047 g，94%)。ES LC-MS *m/z* = 387.3 ($M+H^+$)。

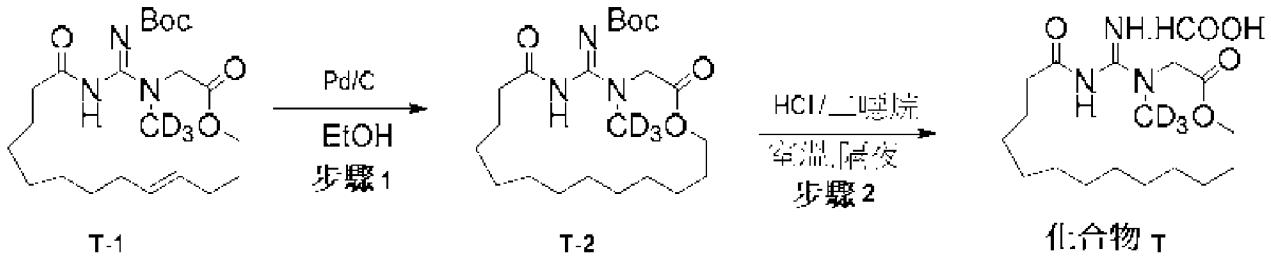
步驟 2. **化合物 S** 之合成



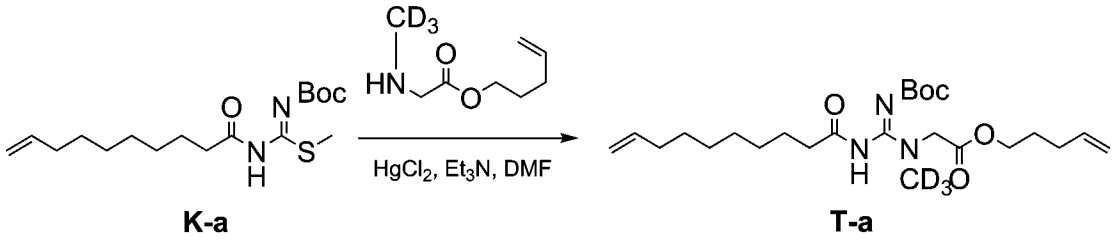
【0418】 根據實例 9，步驟 2，以化合物 S-2 為起始物質合成化合物 S。獲得呈白色固體狀之 5-亞胺基-4-三氘甲基-15-甲基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十五烷-2,7-二酮(化合物 S；148 mg，59%)。ES LC-MS *m/z* = 287.2 ($M+H^+$)。^{1}H NMR (DMSO-d) δ:5.00-4.95 (t,1 H), 4.54-4.50 (m,1 H), 3.95-

3.91 (m,1 H), 2.06-1.94 (t, 2 H), 1.58-1.47 (t,4 H), 1.30-1.16 (t, 11 H)。

實例 16：5-亞胺基-4-三氘甲基胍基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十九烷-2,7-二酮甲酸鹽(**化合物 T**)之合成



T-a 之合成



【0419】 在室溫下攪拌(Z)-癸-9-烯醯胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸第三丁酯(1.96 g，5.37 mmoL；**K-a**)、2-(三氘甲基胍基)乙酸戊-4-烯酯(1.1 g，6.87 mmoL)及三乙胺(1.74 g，17.2 mmoL)於 N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)中之溶液的混合物。添加二氯化汞(1.7 g，6.3 mmoL)之混合物，將混合物在室溫下攪拌隔夜。添加水(40 mL)且將混合物用乙酸乙酯(40 mL x 3)萃取，將經合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物藉由急驟層析(石油醚:乙酸乙酯/5:1)純化，提供呈白色固體狀之(E)-2-(2-(第三丁氧基羰基)-3-癸-9-烯醯基-1-三氘甲基胍基)乙酸戊-4-烯酯(2.39 g，92%產率，**T-a**)。ES LC-MS *m/z* = 455.3 ($M+H^+$)。

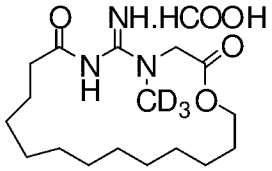
T 之合成

【0420】 一般而言，根據如實例 8 中所描述之程序合成化合物 T。根據實例 8，步驟 4，由化合物 T-a 合成且以淡黃色油狀形式獲得化合物 T-1，(E)-((E)-4-三氘甲基胍基-2,7-二側氧基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十九

-15-烯-5-亞基)胺基甲酸第三丁酯(892 mg，40%產率)。ES LC-MS *m/z* = 426.3 ($M+H^+$)。

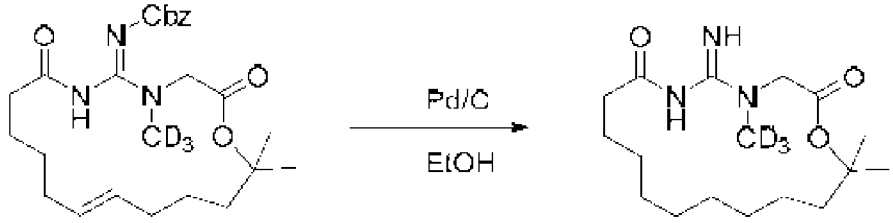
【0421】 步驟 1. 化合物 T-2 之合成. 根據實例 9，步驟 1，使用 Pd/C (20%)由化合物 T-1 合成化合物 T-2。獲得呈白色固體狀之(E)-4-三氘甲基胍基-2,7-二側氧基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十九烷-5-亞基胺基甲酸第三丁酯(化合物 T-2；300 mg，34%產率)。ES LC-MS *m/z* = 428.3($M+H^+$)。

步驟 2. **化合物 T** 之合成



【0422】 根據實例 9，步驟 2，以化合物 T-2 為起始物質合成化合物 T。獲得呈白色固體狀之 5-亞胺基-4-三氘甲基胍基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十九烷-2,7-二酮甲酸鹽(化合物 T；65 mg，28%產率)。ES LC-MS *m/z* = 329.2($M+H^+$)。^{1}H NMR (DMSO-d) δ: 9.3-10.0 (br, 1H), 7.1-7.7 (br, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.08 (2H, t, J=6.3Hz), 2.06 (2H, t, J=7.7Hz), 1.53-1.62 (m, 2H), 1.44-1.53 (m, 2H), 1.20-1.36 (m, 16H)。

實例 17：5-亞胺基-4-三氘甲基-17,17-二甲基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十七烷-2,7-二酮(**化合物 U**)之合成



U-1　　化合物 U

【0423】 一般而言，根據實例 8，使用 2-甲基庚-6-烯-2-醇替代戊-1-烯-3-醇且使用(Z)-庚-6-烯醯胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸苯甲酯替代(Z)-癸-9-烯醯胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸第三丁酯合成化合物 U-1。

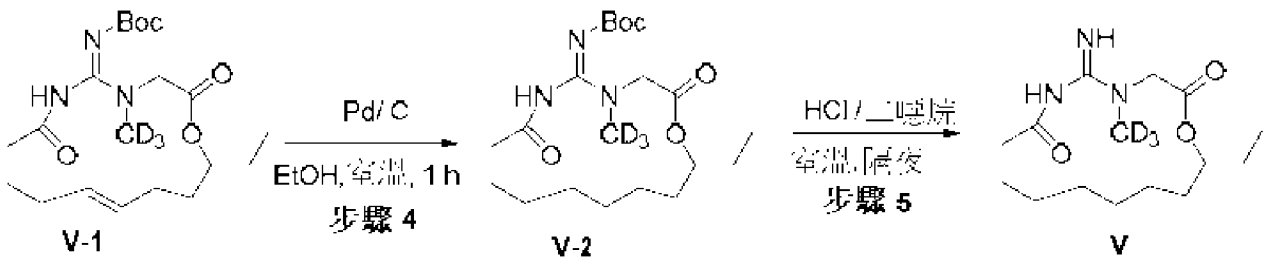
【0424】 2-甲基庚-6-烯-2-醇：將 5-溴戊-1-烯(10.0 g，67.5 mmol)、鎂(3.24 g，135 mmol)及痕量碘於無水四氫呋喃(200 ml)中之混合物將在氮氣下在 60 度下攪拌 2h。冷卻至室溫，添加丙酮(7.83 g，135 mmol)且將混合物在室溫下攪拌隔夜。將飽和氯化銨溶液及混合物用乙酸乙酯(200 ml * 3)萃取，且將經合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物藉由減壓蒸餾純化，提供呈無色油狀之 2-甲基庚-6-烯-2-醇(4.0 g，46%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 5.75-5.83 (m, 1 H), 4.92-5.03 (m, 2 H), 1.97-2.0 (m, 2 H), 1.35-1.41 (m, 4 H), 1.19 (s, 6 H)。

【0425】 可根據實例 29 使用類似於用於化合物 GG-1 之程序藉由用庚-6-烯酸替代癸-9-烯酸來製備(Z)-庚-6-烯醯胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸苯甲酯。

【0426】 獲得呈黃色油狀之化合物 U-1，(Z)-((E)-4-三氘甲基-17,17-二甲基-2,7-二側氧基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十七-12-烯-5-亞基)胺基甲酸苯甲酯(600 mg，79%)。ES LC-MS *m/z* = 461.3 ($M+H^+$)。

【0427】 根據實例 9，步驟 1，使用 Pd/C (20%)以化合物 U-1 為起始物質合成化合物 U。獲得呈白色固體狀之 5-亞胺基-4-三氘甲基-17,17-二甲基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十七烷-2,7-二酮(化合物 U；75 mg，35%)。ES LC-MS *m/z* = 329.3 ($M+H^+$)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 9.89 (ds, 1H), 7.45 (ds, 1 H), 4.27 (s, 2 H), 2.05-2.08 (m, 2 H), 1.75-1.80 (m, 2 H), 1.50-1.55 (m, 2 H), 1.47 (s, 6 H), 1.25-1.38 (m, 12 H)。

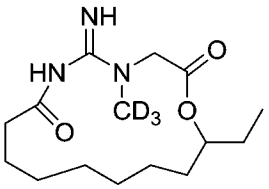
實例 18：15-乙基-5-亞胺基-4-(甲基-d_3)-1-氧雜-4,6-二氮雜環十五烷-2,7-二酮(**化合物 V**)之合成



【0428】 一般而言，根據實例 11，使用己-5-烯酸替代步驟 2 中之庚-6-烯酸合成化合物 V。獲得呈棕色油狀之化合物 V-1 (0.9 g，2.26 mmol，產率：74.0%)。ES LC-MS *m/z* = 399.3 $(M+H)^+$。

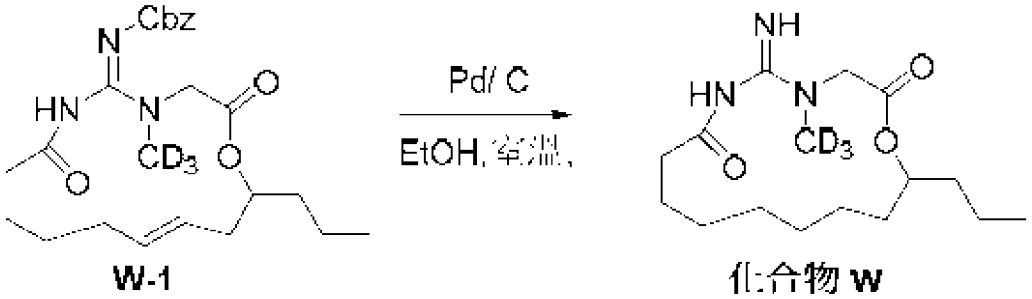
【0429】 步驟 1. 化合物 V-2 之合成. 根據實例 9，步驟 1，由化合物 V-1 合成化合物 V-2。獲得呈淡黃色油狀之化合物 V-2 (0.82 g，2.05 mmol，產率：96.1%)。ES LC-MS *m/z* = 401.3 $(M+H)^+$。

步驟 2. **化合物 V** 之合成



【0430】 根據實例 9，步驟 2，以化合物 V-2 為起始物質合成化合物 V (375 mg，1.25 mmol，產率：62.5%)。ES LC-MS *m/z* = 301.2 $(M+H)^+$。

實例 19：5-亞胺基-4-三氘甲基-15-丙基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十五烷-2,7-二酮(**化合物 W**)之合成

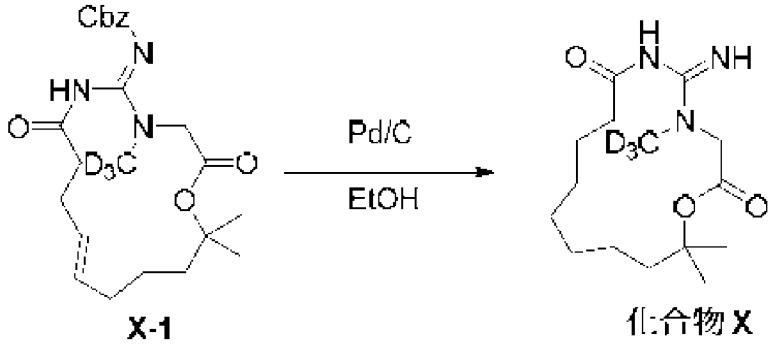


【0431】 一般而言，根據實例 8，使用庚-1-烯-4-醇替代戊-1-烯-3-醇且使用(Z)-(庚-6-烯醯胺基(甲硫基)亞甲基)胺基甲酸苯甲酯(參見實例 17)替代(Z)-癸-9-烯醯胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸第三丁酯合成化合物

W-1。獲得呈黃色油狀之化合物 W-1，(Z)-((E)-4-三氘甲基-2,7-二側氧基-15-丙基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十五-12-烯-5-亞基)胺基甲酸苯甲酯(880 mg，93%)。ES LC-MS m/z = 447.3 ($M+H^+$)。

【0432】 根據實例 9，步驟 1，使用 Pd/C (20%)以化合物 W-1 為起始物質合成化合物 W。獲得呈白色固體狀之 5-亞胺基-4-三氘甲基-15-丙基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十五烷-2,7-二酮(化合物 W；130 mg，46%)。ES LC-MS *m/z* = 315.3 ($M+H^+$)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 9.77 (ds, 1 H), 7.39 (ds, 1 H), 4.92 (s, 1 H), 4.57-4.60 (m, 1 H), 3.95-3.99 (m, 1 H), 1.98-2.06 (m, 2 H), 1.44-1.57 (m, 6 H), 1.19-1.30 (m, 10 H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3 H)。

實例 20：5-亞胺基-15,15-二甲基-4-(甲基-d_3)-1-氧雜-4,6-二氮雜環十五烷-2,7-二酮(**化合物 X**)之合成



X-1 **化合物 X**

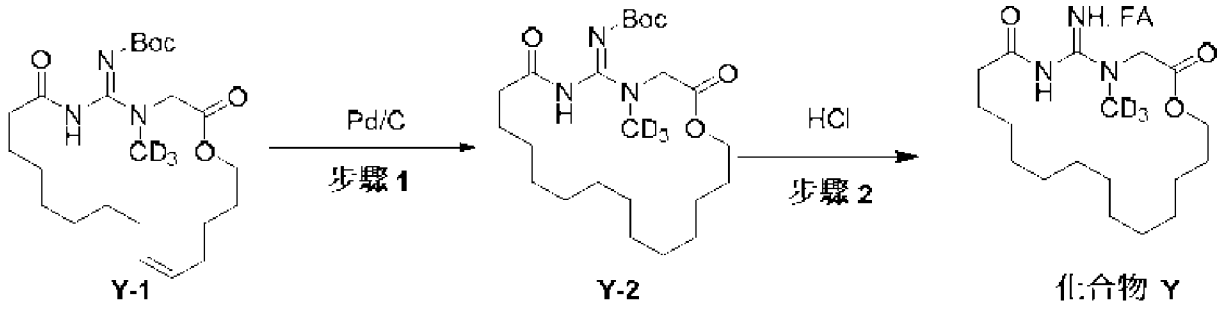
【0433】 一般而言，根據實例 8，使用 2-甲基庚-6-烯-2-醇(參見實例 17)替代戊-1-烯-3-醇且使用(Z)-((甲硫基)(戊-4-烯醯胺基)亞甲基)胺基甲酸苯甲酯替代(Z)-癸-9-烯醯胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸第三丁酯合成化合物 X-1。獲得呈黃色油狀之化合物 X-1 (2.2 g，50%)。ES LC-MS *m/z* = 433 [$M+H^+$]。

【0434】 (Z)-((甲硫基)(戊-4-烯醯胺基)亞甲基)胺基甲酸苯甲酯：將(Z)-(胺基(甲硫基)亞甲基)胺基甲酸苯甲酯(3.5 g，15.6 mmol)、戊-4-烯

酸(1.6 g，15.6 mmol)、HATU (7.11 g，18.72 mmol)及 N,N-二異丙基-乙胺(4.0 g，31.2 mmol)於二氯甲烷(60 ml)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。添加水(50 ml)且將混合物用二氯甲烷(60 ml * 3)萃取，將經合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物藉由層析(石油醚:乙酸乙酯= 20:1)純化，提供呈白色固體狀之(Z)-((甲硫基)(戊-4-烯醯胺基)亞甲基)胺基甲酸苯甲酯(4.6 g，94%)。ES LC-MS *m/z* = 307 [M+H$^+$]。

【0435】 根據實例 9，步驟 1，使用 Pd/C (20%)以化合物 X-1 為起始物質合成化合物 X。獲得呈黃色固體狀之化合物 X (0.2 g，13%)。ES LC-MS *m/z* = 301.3 [M+H$^+$]。^{1}HNMR (DMSO-*d*6, 400MHz) δ: 9.84 (br s, 1H), 7.34 (bs, 1H), 4.24 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.78 (br s, 2H) 1.47 (s, 6H) 1.34 (br s, 1H)1.29-1.22 (m, 8H)。

實例 21：5-亞胺基-4-三氘甲基-1-氧雜-4,6-二氮雜環二十烷-2,7-二酮甲酸鹽(**化合物 Y**)之合成



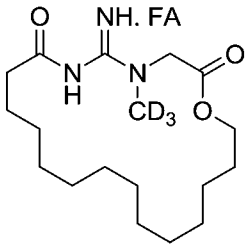
【0436】 一般而言，根據實例 8，使用 2-(三氘甲基胺基)乙酸己-5-烯酯替代 L-2 且使用(Z)-癸-9-烯醯胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸第三丁酯(參見實例 7)替代(Z)-癸-9-烯醯胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸第三丁酯合成化合物 Y。獲得呈黃色油狀之化合物 Y-1，(Z)-((Z)-4-三氘甲基-2,7-二側氧基-1-氧雜-4,6-二氮雜環二十-15-烯-5-亞基)胺基甲酸第三丁酯(1.29 g，90%)。ES LC-MS *m/z* = 441.3 (M+H$^+$)。

【0437】 2-(三氘甲基胺基)乙酸己-5-烯酯：將 2-(N-三氘甲基-4-硝基苯

磺醯胺基)乙酸己-5-烯酯(2.4 g，6.69 mmol)、4-甲基苯硫酚(1.66 g，13.38 mmol)及碳酸銫(4.36 g，13.38 mmol)於乙腈(30 ml)及四氫呋喃(3 ml)中之混合物在 45℃下攪拌 2 h。將反應混合物過濾且將濾液濃縮。將殘餘物藉由層析(二氯甲烷:甲醇= 10:1 加上 0.1%氫氧化銨)純化，提供呈黃色油狀之 2-(三氘甲基胺基)乙酸己-5-烯酯(900 mg，77%)。ES LC-MS *m/z* = 175.2 ($M+H^+$)。^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 5.75-5.85 (m, 1 H), 4.94-5.95 (m, 2 H), 4.06 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.01-2.07 (m, 2 H), 1.55-1.62 (m, 2 H), 1.36-1.49 (m, 2 H)。

【0438】 步驟 1. 化合物 Y-2 之合成. 根據實例 9，步驟 1，使用 Pd/C (20%)由化合物 Y-1 合成化合物 Y-2。獲得呈黃色油狀之(Z)-4-4-三氘甲基-2,7-二側氧基-1-氧雜-4,6-二氮雜環二十烷-5-亞基胺基甲酸第三丁酯(化合物 Y-2；1.1 g，85%)。ES LC-MS *m/z* = 443.4 ($M+H^+$)。

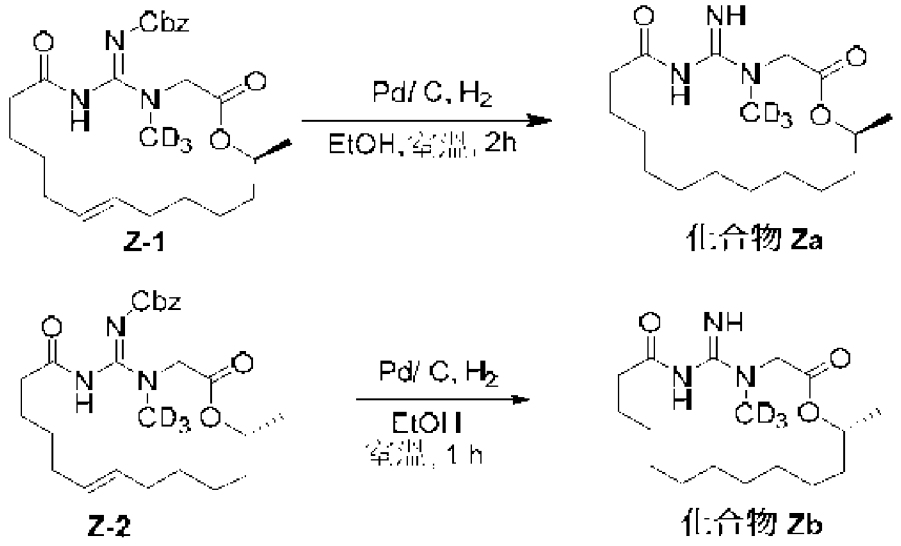
步驟 2. **化合物 Y** 之合成



【0439】 根據實例 9，步驟 2，以化合物 Y-2 為起始物質合成化合物 Y。獲得呈白色固體狀之 5-亞胺基-4-三氘甲基-1-氧雜-4,6-二氮雜環二十烷-2,7-二酮甲酸鹽(化合物 Y；100 mg，30%)。ES LC-MS *m/z* = 343.3 ($M+H^+$)。^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 9.5 (bs, 1 H), 8.15 (bs, 1 H), 4.28 (s, 2 H), 4.06 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 2.04-2.08 (m, 2 H), 1.55-1.59 (m, 2 H), 1.47-1.51 (m, 2 H), 1.26-1.35 (m, 18 H)。

實例 22：(S)-5-亞胺基-4-三氘甲基-18-甲基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十八烷-2,7-二酮(**化合物 Za**)及(R)-5-亞胺基-4-三氘甲基-18-甲基-1-氧雜-

4,6-二氮雜環十八烷-2,7-二酮(**化合物 Zb**)之合成



【0440】 一般而言，根據實例 8，分別使用(S)-辛-7-烯-2-醇或(R)-辛-7-烯-2-醇替代戊-1-烯-3-醇且使用(Z)-庚-6-烯醯胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸苯甲酯(參見實例 17)替代(Z)-癸-9-烯醯胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸第三丁酯合成化合物 Z-1 及 Z-2。獲得呈黃色固體狀之化合物 Z-1，(Z)-((S,E)-4-三氘甲基-18-甲基-2,7-二側氧基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十八-12-烯-5-亞基)胺基甲酸苯甲酯(490 mg，65%)。ES LC-MS *m/z* = 461.5 ($M+H^+$)。獲得呈淡棕色固體狀之化合物 Z-2，(Z)-((R,E)-4-三氘甲基-18-甲基-2,7-二側氧基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十八-12-烯-5-亞基)胺基甲酸苯甲酯(830 mg，1.8 mmol，94%產率)。ES LC-MS *m/z* =461.2 ($M+H^+$)。

【0441】 (S)-辛-7-烯-2-醇：將 5-溴戊-1-烯(14.9 g，100 mmol)、鎂(4.8 g，200 mmol)及 20 滴於無水四氫呋喃(300 ml)中之混合物在 60 度下攪拌 2 h。冷卻至-30℃，添加碘化銅(950 mg，5 mmol)且逐滴添加(S)-2-甲基環氧乙烷(5.8 g，100 mmol)，然後將混合物攪拌 2h。添加飽和氯化銨溶液(500 ml)且將混合物用乙酸乙酯(300 ml * 3)萃取，將經合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮，提供用於下一步驟之呈

黃色油狀之(S)-辛-7-烯-2-醇(10 g，78%)。^{1}H NMR (DMSO-d) δ: 5.79-5.9 (m, 1 H), 4.92-5.07 (m, 2 H), 3.56-3.60 (m, 1 H), 2.00-2.03 (m, 2 H), 1.15-1.35 (m, 6 H), 1.03 (d, J = 6.4 Hz, 3 H)。

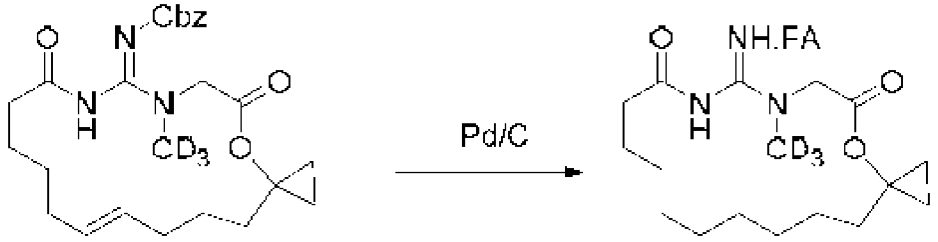
【0442】 (R)-辛-7-烯-2-醇：向配備有攪拌棒及氮氣入口之圓底燒瓶中裝入含 5-溴戊-1-烯(15 g，100.67 mmol)、鎂(3.62，151.01 mmol)及碘(5 粒)之四氫呋喃(無水，100 mL)。將混合物在 60℃ 下攪拌兩小時。將反應物冷卻至室溫且獲得 B 溶液。在-30℃ 下向(S)-2-甲基環氧乙烷(5.84 g，100.67 mmol)及碘化銅(3.22 g，50.34 mmol)於 THF (無水，50 mL)中之溶液中逐滴添加 B 溶液。然後，將反應物在-30℃ 下攪拌 30 分鐘。使反應物升溫至室溫持續 2 小時，且用飽和氯化銨水溶液(60 mL)中止反應，用乙酸乙酯(80 mL x 3)萃取，用水(60 mL x 1)及鹽水(60 mL)洗滌，乾燥並蒸發，在 124℃ (油浴)下真空蒸餾，得到呈淡淺黃色油狀之(R)-辛-7-烯-2-醇(9 g，70%產率)。^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 5.85-5.74 (m, 1H), 5.09-4.92 (m, 2H), 4.32 (d, *J*=4.8Hz, 2H), 3.57-3.53 (m, 1H), 2.04-1.99 (m, 2H), 1.37-1.24 (m, 6H), 1.24 (s, 3H)。

【0443】 根據實例 9，步驟 1，使用 Pd/C (20%)以化合物 Z-1 為起始物質合成化合物 Za。獲得呈白色固體狀之(S)-5-亞胺基-4-三氘甲基-18-甲基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十八烷-2,7-二酮(化合物 Za；137 mg，40%)。ES LC-MS *m/z* = 329.5 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (DMSO-d) δ: 4.85-4.91 (m, 2 H), 3.83-3.84 (d, J = 17.6 Hz, 1 H), 2.00-2.14 (m, 2 H), 1.50-1.58 (m, 2 H), 1.22-1.34 (m, 14 H), 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 3 H)。

【0444】 根據實例 9，步驟 1，以化合物 Z-2 為起始物質合成化合物 Zb。呈白色固體狀之(R)-5-亞胺基-4-三氘甲基-18-甲基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十八烷-2,7-二酮(化合物 Zb；261.9 mg，0.796 mmol，44%產率)。

ES LC-MS *m/z* = 329.2 ($M+H^+$)。^{1}H NMR (DMSO-d) δ: 9.80 (br s, 1H), 7.38 (br s, 1H), 4.85 (t, *J*=7.6 Hz, 2H) 3.85 (d, *J*=17.6 Hz, 1H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.54-1.48 (m, 4H), 1.27-1.16 (m, 17H)。

實例 23：8-亞胺基-7-三氘甲基-4-氧雜-7,9-二氮雜螺[2.16]十九烷-5,10-二酮甲酸鹽(**化合物 AA**)之合成



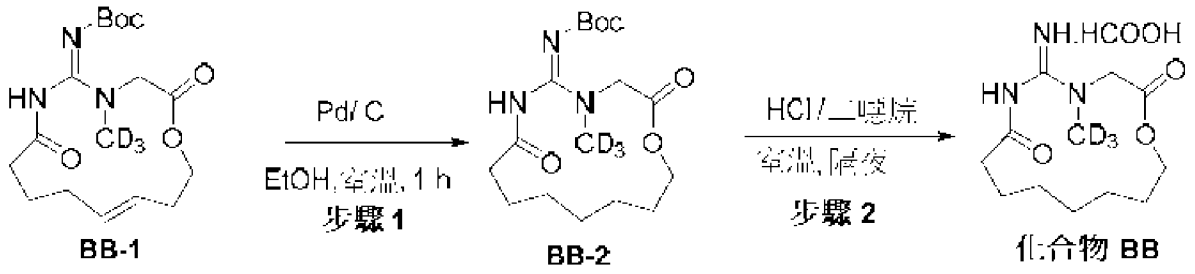
AA-1　　化合物 AA

【0445】 一般而言，根據實例 8，使用 1-(戊-4-烯基)環丙醇替代戊-1-烯-3-醇且使用(Z)-庚-6-烯醯胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸苯甲酯(參見實例 17)替代(Z)-癸-9-烯醯胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸第三丁酯合成化合物 AA-1。獲得呈黃色固體狀之化合物 AA-1，(Z)-((E)-7-三氘甲基-5,10-二側氧基-4-氧雜-7,9-二氮雜螺[2.16]十九-15-烯-8-亞基)胺基甲酸苯甲酯(800 mg，90%)。ES LC-MS *m/z* = 459.3 ($M+H^+$)。

【0446】 1-(戊-4-烯基)環丙醇：在 0 度下攪拌己-5-烯酸甲酯(2.56 g，20 mmol)及異丙醇鈦(IV) (7.95 g，28 mmol)於無水四氫呋喃(60 ml)中之混合物，歷經 30 min 逐滴添加乙基溴化鎂之溶液(56 ml，56 mmol，1.0 M 之四氫呋喃溶液)。在添加之後，將混合物在室溫下攪拌隔夜。添加 1 N 鹽酸且將混合物用乙酸乙酯(50 ml * 3)萃取，將經合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮，提供呈黃色油狀之 1-(戊-4-烯基)環丙醇(2.3 g，91%)。^{1}H NMR (DMSO-d) δ: 5.76-5.84 (m, 1 H), 4.92-5.03 (m, 2 H), 2.02-2.07 (m, 2 H), 1.49-1.57 (m, 2 H), 1.41-1.45 (m, 2 H), 0.50-0.53 (m, 2 H), 0.28-031 (m, 2 H)。

【0447】 根據實例 9，步驟 1，使用 Pd/C (20%)以化合物 AA-1 為起始物質合成化合物 AA。獲得呈白色固體狀之 8-亞胺基-7-三氘甲基-4-氧雜-7,9-二氮雜螺[2.16]十九烷-5,10-二酮甲酸鹽(化合物 AA；200 mg，35%)。ES LC-MS *m/z* = 327.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (DMSO-d) δ: 4.28 (s, 2H), 2.03-2.07 (m, 2H), 1.63-1.67 (m, 2H), 1.51-1.56 (m, 2H), 1.39-1.44 (m, 2H), 1.20-1.35 (m, 10H), 0.80-0.84 (m, 2H), 0.63-0.66 (m, 2H)。

實例 24：5-亞胺基-4-三氘甲基胍基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十四烷-2,7-二酮甲酸鹽(**化合物 BB**)之合成



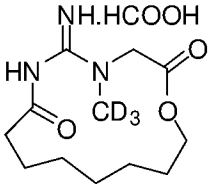
【0448】 一般而言，根據實例 8，使用 2-(三氘甲基胍基)乙酸丁-3-烯酯(參見實例 26)替代 L-2 且使用(Z)-己-5-烯醯胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸第三丁酯替代(Z)-癸-9-烯醯胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸第三丁酯合成化合物 BB。獲得呈淡黃色油狀之化合物 BB-1，(Z)-((E)-4-三氘甲基胍基-2,7-二側氧基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十四-11-烯-5-亞基)胺基甲酸第三丁酯(604 mg，97%產率)。ES LC-MS *m/z* = 356.2 $(M+H^+)$。

【0449】 (*Z*)-癸-9-烯醯胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸第三丁酯：將(Z)-胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸苯甲酯(1.8 g，9.65 mmoL)、1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓 3-氧化六氟磷酸鹽(4 g，10.5 mmoL)及己-5-烯酸(1 g，8.77 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(2.25 g，17.54 mmoL)於二氯甲烷(50 mL)中之溶液的混合物在室溫下攪拌 2h。添加水(50 mL)且將混合物用二氯甲烷(50 mL * 3)萃取，將經合併之有機相用

鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物藉由急驟層析(石油醚:乙酸乙酯/10:1)純化，提供呈白色固體狀之(Z)-己-5-烯醯胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸第三丁酯(1.54 g，61%產率)。ES LC-MS m/z = 287.1($M+H^+$)。

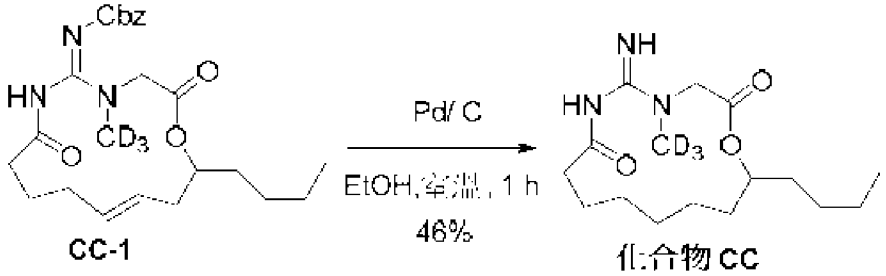
【0450】 步驟 1. 化合物 BB-2 之合成. 根據實例 9，步驟 1，使用 Pd/C (20%)由化合物 BB-1 合成化合物 BB-2。獲得呈白色油狀之 4-三氘甲基胍基-2,7-二側氧基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十四烷-5-亞基胺基甲酸第三丁酯(化合物 BB-2；260 mg，47%產率)。ES LC-MS m/z = 359.2($M+H^+$)。

步驟 2. **化合物 BB** 之合成



【0451】 根據實例 9，步驟 2，以化合物 BB-2 為起始物質合成化合物 BB。獲得呈白色油狀之 5-亞胺基-4-三氘甲基胍基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十四烷-2,7-二酮甲酸鹽(化合物 BB；90 mg，50%產率)。ES LC-MS m/z = 259.1($M+H^+$)。^{1}H NMR (DMSO-d) δ:9.5-10.2 (br, 1H), 7.2-7.8 (br, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.15 (2H, t, J=4.7Hz), 2.06 (2H, t, J=5.9Hz), 1.28-1.62 (m, 8H), 1.10-1.20 (m, 2H)。

實例 25：14-丁基-5-亞胺基-4-三氘甲基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十四烷-2,7-二酮(**化合物 CC**)之合成



【0452】 一般而言，根據實例 8，使用辛-1-烯-4-醇替代戊-1-烯-3-醇且使用(Z)-己-5-烯醯胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸苯甲酯替代(Z)-癸-9-

烯醯胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸第三丁酯合成化合物 CC-1。獲得呈無色油狀之化合物 CC-1，(Z)-((E)-14-丁基-4-三氘甲基-2,7-二側氧基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十四-11-烯-5-亞基)胺基甲酸苯甲酯(930 mg，2.09 mmol，79%產率)。ES LC-MS *m/z* = 447.1 ($M+H^+$)。^{1}H NMR (二甲亞砜-d6) δ: 9.81 (s, 1H), 7.39-7.30 (m, 5H), 5.21-5.20 (m, 2H), 4.95-4.85 (m, 3H), 4.44 (br s, 1H), 4.18 (br s, 1H), 4.05-4.00 (m, 2H), 2.36 (br s, 1H), 2.16-1.98 (m, 8H), 1.69-1.51 (m, 4H), 1.29-1.15 (m, 8H), 0.87-0.84 (m, 3H)。

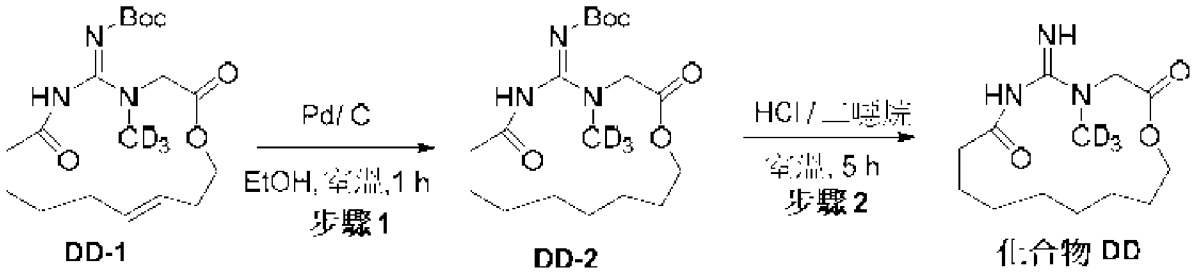
【0453】 辛-1-烯-4-醇：向配備有攪拌棒及氮氣入口之圓底燒瓶中裝入含戊醛(10 g，116.28 mmol)之四氫呋喃(無水，100 mL)。在-30℃下向混合物中逐滴添加含烯丙基溴化鎂(116.28 mmol)之四氫呋喃(120 mL)。使反應物升溫至室溫持續 2 小時，且用飽和氯化銨水溶液(60 mL)中止反應，用乙酸乙酯(80 mL x 3)萃取，用水(60 mL x 1)及鹽水(60 mL)洗滌，乾燥並蒸發，在 124℃(油浴)下真空蒸餾，得到呈無色油狀之辛-1-烯-4-醇(5.1 g，34%產率)。^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 5.85-5.78 (m, 1H), 5.04-4.96 (m, 2H), 4.40-4.39 (m, 1H), 3.44-3.43 (m, 1H), 2.11-2.07 (m, 2H), 1.37-1.20 (m, 6H), 0.88-0.81 (m, 3H)。

【0454】 (Z)-己-5-烯醯胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸苯甲酯：向配備有攪拌棒之圓底燒瓶中裝入含己-5-烯酸(800 mg，7.02 mmol)及 HUTU (4 g，10.53 mmol)之二氯甲烷(15 mL)，在室溫下逐滴添加含(Z)-胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸苯甲酯(1.65 g，7.37 mmol)及 DIPEA (1.81g，14.04 mmol)之 DCM (5 mL)。將混合物在室溫下攪拌 1 h。向反應物中添加 DCM (100 mL)，用水(30 mL x 3)及鹽水(40 mL)洗滌，乾燥並蒸發，藉由急驟層析(40 G)純化，用(PE:EA/0%-18%)溶離，得到呈白色固體狀

之(Z)-己-5-烯醯胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸苯甲酯(1.8 g，5.63 mmol，80%產率)。ES LC-MS *m/z* = 321.0 (M+H$^+$)。^{1}H NMR (二甲亞砜-d6) δ: 11.20 (s, 1H), 7.40-7.32 (m, 5H), 5.80-5.74 (m, 1H), 5.08-4.96 (m, 4H), 2.36-2.33 (t, *J*=14.8 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.04-1.98 (m, 2H), 1.62-1.55 (m, 2H)。

【0455】 根據實例 9，步驟 1，以化合物 CC-1 為起始物質合成化合物 CC。獲得呈白色固體狀之 14-丁基-5-亞胺基-4-三氘甲基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十四烷-2,7-二酮(化合物 CC；319.1 mg，1.02 mmol，46%產率)。ES LC-MS *m/z* = 315.1 (M+H$^+$)。^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 9.74 (br s, 1H), 7.39 (br s, 1H), 4.80-4.78 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.53-4.90 (m, 1H), 3.93-3.89 (m, 1H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.96-1.90 (m, 1H), 1.70-1.64 (m, 2H), 1.54-1.44 (m, 2H), 1.33-1.05 (m, 12H), 0.87-0.84 (t, *J*=13.6 Hz, 3H)。

實例 26：5-亞胺基-4-三氘甲基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十五烷-2,7-二酮(**化合物 DD**)之合成



【0456】 一般而言，根據實例 8，使用 2-(三氘甲基胺基)乙酸丁-3-烯酯替代 L-2 且使用(Z)-庚-6-烯醯胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸第三丁酯(參見實例 17)替代(*Z*)-癸-9-烯醯胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸第三丁酯合成化合物 DD。獲得呈淡黃色油狀之化合物 DD-1，(Z)-((E)-4-三氘甲基-2,7-二側氧基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十五-12-烯-5-亞基)胺基甲酸第三丁酯(600 mg，1.62 mmol)，75%產率)。ES LC-MS *m/z* = 371.1

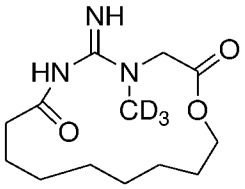
(M+H$^+$)。^{1}H NMR (DMSO-d) δ: 9.78 (br s, 1H), 5.36-5.34 (m, 2H), 4.17-4.03 (m, 4H), 2.29-2.28 (m, 2H), 2.26-2.09 (m, 2H), 1.98-1.95 (m, 2H), 1.50-1.32 (m, 13H)。

【0457】 根據關於化合物 **M-a** 之合成所描述的實例 9，使用丁-3-烯-1-醇替代戊-4-烯-2-醇以提供 2-(N-三氘甲基-4-硝基苯磺醯胺基)乙酸丁-3-烯酯(其轉化為 2-(三氘甲基胺基)乙酸丁-3-烯酯)來合成 2-(三氘甲基胺基)乙酸丁-3-烯酯。獲得呈淡淺黃色固體狀之 2-(N-三氘甲基-4-硝基苯磺醯胺基)乙酸丁-3-烯酯(1.6 g，4.83 mmol，67%產率)。ES LC-MS *m/z* =332.0 (M+H$^+$), 349.0 (M+H2O$^+$)。^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8.43-8.40 (m, 2H), 8.09-8.06 (m, 2H), 5.76-5.69 (m, 1H), 5.11-5.03 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.06-4.03 (t, *J*=6.4Hz, 2H), 2.29-2.24 (q, *J*=6.8 Hz 2H)。向配備有攪拌棒之圓底燒瓶中裝入含 2-(N-三氘甲基-4-硝基苯磺醯胺基)乙酸丁-3-烯酯(2.1 g，6.34 mmol)及 Cs2CO3 (4.12 g，12.69 mmol)之 ACN:THF (10:1，80 mL)，在室溫下添加 4-甲基苯硫酚(1.57 g，12.69 mmol)。將反應物在 45℃下攪拌 1.5 h。將混合物過濾，蒸發，藉由 SGC (PE:EA/10:1→DCM:MeOH/10:1)純化，得到呈淡淺黃色油狀之 2-(三氘甲基胺基)乙酸丁-3-烯酯(930 mg，6.37 mmol) 46%產率)。^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 5.83-5.73 (m, 1H), 5.13-5.03 (m, 2H), 4.11-4.06 (m, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.36-2.31 (m, 2H), 1.92 (s, 1H)。

【0458】 步驟 1. 化合物 DD-2 之合成. 根據實例 9，步驟 1，由化合物 DD-1 合成化合物 DD-2。獲得呈無色油狀之(Z)-4-三氘甲基-2,7-二側氧基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十五烷-5-亞基胺基甲酸第三丁酯(化合物 DD-2；210 mg，0.78 mmol，34%產率)。ES LC-MS *m/z* = 373.2 (M+H$^+$)。^{1}H NMR (DMSO-d) δ: 9.88 (s, 1H), 4.19 (s, 4H), 2.19-2.17 (m, 2H), 1.52-

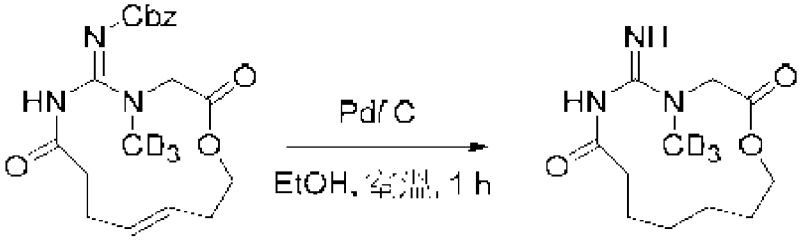
1.50 (m, 4H), 1.36-1.31 (m, 17H)。

步驟 2. **化合物 DD** 之合成



【0459】 根據實例 9，步驟 2，以化合物 DD-2 為起始物質合成化合物 DD。呈白色固體狀之 5-亞胺基-4-三氘甲基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十五烷-2,7-二酮(化合物 DD；80.2 mg，0.29 mmol，37%產率)。ES LC-MS *m/z* = 273.1 ($M+H^+$)。^{1}H NMR (DMSO-d) δ: 9.67 (br s, 1H), 7.37 (br s, 1H), 4.23-4.14 (m, 4H), 2.01-1.98 (t, *J*=6.4 Hz 2H), 1.59 (s, 2H), 1.50-1.46 (m, 2H), 1.29-1.25 (m, 8H)。

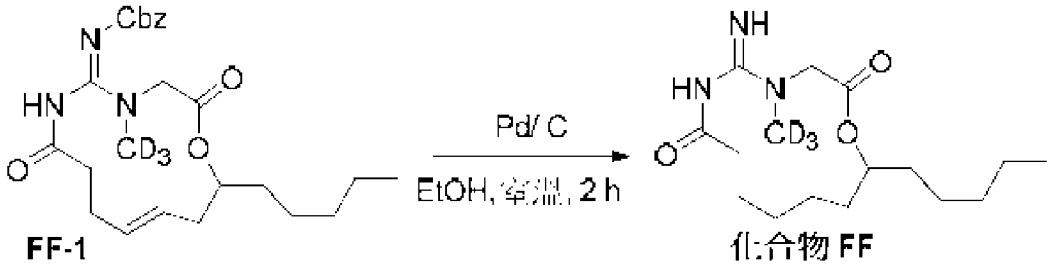
實例 27：5-亞胺基-4-三氘甲基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十三烷-2,7-二酮(**化合物 EE**)之合成



【0460】 一般而言，根據實例 8，使用丁-3-烯-1-醇替代戊-1-烯-3-醇且使用(Z)-甲硫基(戊-4-烯醯胺基)亞甲基胺基甲酸苯甲酯(參見實例 20)替代(Z)-癸-9-烯醯胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸第三丁酯合成化合物 EE-1。獲得呈無色油狀之化合物 EE-1，(Z)-((E)-14-丁基-4-三氘甲基-2,7-二側氧基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十四-11-烯-5-亞基)胺基甲酸苯甲酯(270 mg，0.72 mmol，53%產率)。ES LC-MS *m/z* = 377.1 ($M+H^+$)。^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 9.89 (s, 1H), 7.39-7.29 (m, 5H), 5.32-5.16 (m, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.26 (br s, 4H), 2.23-2.15 (m, 6H)。

【0461】 根據實例 9，步驟 1，以化合物 EE-1 為起始物質合成化合物 EE。獲得呈白色固體狀之 5-亞胺基-4-三氘甲基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十三烷-2,7-二酮(化合物 EE；69.7 mg，0.28 mmol，41%產率)。ES LC-MS *m/z* = 245.1 ($M+H^+$)。^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 9.64 (br s, 1H), 7.40 (br s, 1H), 4.22-4.05 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 2.07-2.04 (m, 2H), 1.70-1.64 (m, 2H), 1.53-1.40 (m, 4H), 1.25-1.20 (m, 2H)。

實例 28：5-亞胺基-4-三氘甲基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十三烷-2,7-二酮(**化合物 FF**)之合成



FF-1　　化合物 FF

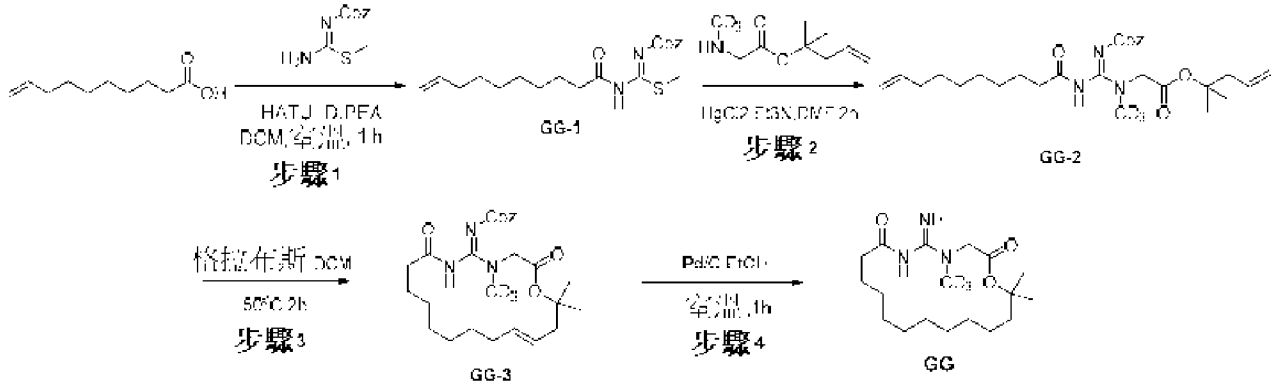
【0462】 一般而言，根據實例 8，使用壬-1-烯-4-醇替代戊-1-烯-3-醇且使用(Z)-甲硫基(戊-4-烯醯胺基)亞甲基胺基甲酸苯甲酯(參見實例 20)替代(Z)-癸-9-烯醯胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸第三丁酯合成化合物 FF-1。獲得呈淡黃色固體狀之化合物 FF-1，(Z)-((E)-4-三氘甲基-2,7-二側氧基-13-戊基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十三-10-烯-5-亞基)胺基甲酸苯甲酯(600 mg，1.34 mmol，67%產率)。ES LC-MS *m/z* = 447.1 ($M+H^+$)。^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 9.90 (s, 1H), 7.36-7.29 (m, 5H), 5.28-5.21 (m, 2H), 4.97-4.86 (m, 3H), 4.45-4.06 (m, 2H), 2.29-1.96 (m, 6H), 1.48-1.47 (d, *J*=4.4 Hz, 2H), 1.23 (s, 7H), 0.86-0.83 (t, *J*=6.8 Hz, 3H)。

【0463】 壬-1-烯-4-醇：向配備有攪拌棒之圓底燒瓶中裝入含己醛(10 g，100 mmol)之四氫呋喃(100 mL)，在-20℃下逐滴添加烯丙基溴化鎂(100 mL，100 mmol)。然後，使混合物升溫至室溫持續 2 小時。用氯化銨水

溶液(60 mL)中止反應，用乙酸乙酯(100 mLx3)萃取，用水(60 mL x 3)及鹽水(60 mL)洗滌，乾燥並蒸發為粗物質。將粗物質用油浴(110 至 120 ℃)蒸餾，獲得呈無色油狀之壬-1-烯-4-醇(5 g，35.21 mmol，35%產率)。^{1}H NMR (CDCl3) δ: 5.85-5.79 (m, 1H), 5.02-4.96 (m, 2H), 4.42-4.40 (m, 1H), 3.46-3.42 (m, 1 H), 2.11--2.08 (q, *J*=6 Hz, 2H), 1.40-1.25 (m, 8H), 0.87-0.80 (m, 3H)。

【0464】 根據實例 9，步驟 1，以化合物 FF-1 為起始物質合成化合物 FF。獲得呈白色固體狀之 5-亞胺基-4-三氘甲基-13-戊基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十三烷-2,7-二酮(化合物 FF；239.7 mg，0.763 mmol，56%產率)。ES LC-MS *m/z* = 315.2 ($M+H^+$)。^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 9.61 (br s, 1H), 7.40 (br s, 1H), 4.94-4.90 (m, 1H), 4.37 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.78 (m, *J*=16.8 Hz 1H), 2.49-2.18 (m, 1H), 1.91-1.85 (m, 1H), 1.71-1.04 (m, 16H), 0.86-0.83 (t, *J*=13.6 Hz, 3H)。

實例 29：5-亞胺基-4-三氘甲基胍基-18-二甲基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十八烷-2,7-二酮(**化合物 GG**)之合成



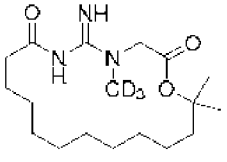
【0465】 步驟 1. 將(Z)-胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸苯甲酯(1 g，5.88 mmoL)、1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓 3-氧化六氟磷酸鹽(2.68 g，7.05 mmoL)及癸-9-烯酸(1.45 g，6.47 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(1.52 g，11.76 mmoL)於二氯甲烷(35 mL)中之溶液的混

合物在室溫下攪拌 2h。添加水(40 mL)且將混合物用二氯甲烷(40 mL * 3)萃取，將經合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物藉由急驟層析(石油醚:乙酸乙酯/10:1)純化，提供呈白色固體狀之(Z)-癸-9-烯醯胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸苯甲酯(**GG-1**，1.88 g，86%產率)。ES LC-MS *m/z* = 377.1 ($M+H^+$)。

【0466】 步驟 2. 在室溫下攪拌化合物 **GG-1** (1.88 g，5 mmoL)、2-(三氘甲基胍基)乙酸 2-甲基戊-4-烯-2-基酯(820 mg，4.7 mmoL)及三乙胺(1.42 g，14.1 mmoL)於 N,N-二甲基甲醯胺(40 mL)中之溶液的混合物。添加二氯化汞(1.4 g，5.2 mmoL)之混合物，將混合物在室溫下攪拌隔夜。添加水(40 mL)且將混合物用乙酸乙酯(40 mL x 3)萃取，將經合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物藉由急驟層析(石油醚:乙酸乙酯/5:1)純化，提供呈白色固體狀之(Z)-2-(2-(苯甲氧基羰基)-3-癸-9-烯醯基-1-三氘甲基胍基)乙酸 2-甲基戊-4-烯-2-基酯(**GG-2**，1.8 g，72%產率)。ES LC-MS *m/z* = 503.3 ($M+H^+$)。

【0467】 步驟 3. 將化合物 **GG-2** (1 g，2 mmoL)及格拉布斯(II) (170 mg，0.2 mmoL)於二氯甲烷(1L)中之混合物在 50℃下攪拌 2 h。將經合併之有機物濃縮。將殘餘物藉由急驟層析(石油醚:乙酸乙酯/5:1)純化，提供呈淡黃色油狀之(Z)-((E)-4-三氘甲基胍基-18-二甲基-2,7-二側氧基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十八-14-烯-5-亞基)胺基甲酸苯甲酯(750 mg，79%產率)。ES LC-MS *m/z* = 475.2 ($M+H^+$)。

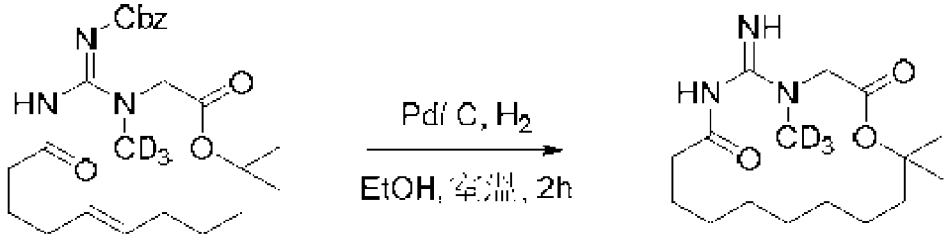
步驟 4. 化合物 GG 之合成



化合物 GG

【0468】 根據實例 9，步驟 1，以化合物 GG-1 為起始物質合成化合物 **GG**。獲得呈白色固體狀之 5-亞胺基-4-三氘甲基胍基-18-二甲基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十八烷-2,7-二酮(化合物 GG；40 mg，25%產率)。ES LC-MS *m/z* = 343.2 ($M+H^+$)。^{1}H NMR (DMSO-d) δ:9.4-10.1 (br, 1H), 7.0-7.7 (br, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.06 (2H, t, J=7.0 Hz), 1.70-1.82 (m, 2H), 1.46-1.55 (m,2H), 1.38 (s, 6H), 1.20-1.35 (m, 16H)。

實例 30：5-亞胺基-4-三氘甲基-16,16-二甲基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十六烷-2,7-二酮(**化合物 HH**)之合成



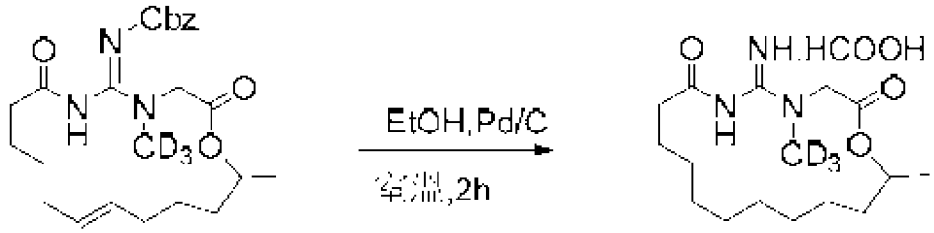
HH-1　　化合物 HH

【0469】 一般而言，根據實例 8，使用 2-甲基庚-6-烯-2-醇(參見實例 17)替代戊-1-烯-3-醇且使用(Z)-己-5-烯醯胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸苯甲酯(參見實例 25)替代(Z)-癸-9-烯醯胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸第三丁酯合成化合物 HH-1。獲得呈黃色油狀之化合物 HH-1，(Z)-((E)-4-三氘甲基-16,16-二甲基-2,7-二側氧基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十六-11-烯-5-亞基)胺基甲酸苯甲酯(600 mg，71%產率)。ES LC-MS *m/z* = 447 (M+1)。

【0470】 根據實例 9，步驟 1，以化合物 HH-1 為起始物質合成化合物 HH。獲得呈白色固體狀之 5-亞胺基-4-三氘甲基-16,16-二甲基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十六烷-2,7-二酮(155 mg，37%產率)。ES LC-MS *m/z* = 315 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.94 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 2.15 - 2.03 (m, 2H), 1.81 (s, 2H), 1.53 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 1.36 (s,

6H), 1.20 (t, J = 24.5 Hz, 10H)。

實例 31：5-亞胺基-4-三氘甲基胍基-17-甲基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十七烷-2,7-二酮甲酸鹽(**化合物 JJ**)之合成



JJ-1　　化合物 JJ

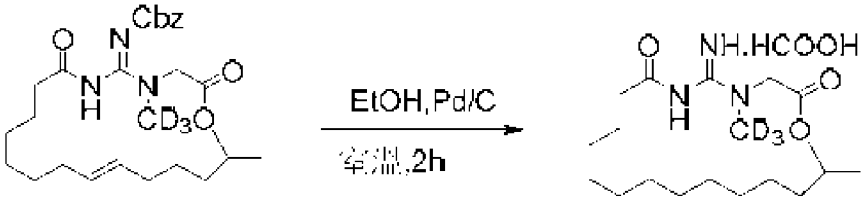
【0471】 一般而言，根據實例 8，使用 2-(三氘甲基胍基)乙酸庚-6-烯-2-基酯替代化合物 L-2 且使用(Z)-庚-6-烯醯胺基-(甲硫基)-亞甲基胺基甲酸苯甲酯(參見實例 17)替代(Z)-癸-9-烯醯胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸第三丁酯合成化合物 JJ-1。獲得呈淡黃色油狀之化合物 JJ-1，(Z)-((E)-4-三氘甲基胍基-17-甲基-2,7-二側氧基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十七-12-烯-5-亞基)胺基甲酸苯甲基酯(500 mg，53%產率)。ES LC-MS *m/z* = 447.2 ($M+H^+$)。

【0472】 2-(三氘甲基胍基)乙酸庚-6-烯-2-基酯：將 2-(N-三氘甲基胍基-4-硝基苯磺醯胺基)乙酸庚-6-烯-2-基酯(2.04g，5.47 mmoL)、對甲苯硫酚(814 mg，6.56 mmoL)、碳酸銫(2.67 g，8.2 mmoL)於乙腈(20 mL)及四氫呋喃(2 mL)中之混合物在 45℃下攪拌 1.5 h。將反應混合物過濾，將濾液濃縮，將殘餘物藉由層析(甲醇:二氯甲烷/5:1)純化，提供呈黃色液體狀之 2-(三氘甲基胍基)乙酸庚-6-烯-2-基酯(1 g，97%產率)。^{1}H NMR (DMSO-d) δ:5.79-5.74(m, 1H), 5.02-4.84(m, 2H), 3.21(s, 2H), 2.38(s,1H), 2.03-1.98(m,2H), 1.52-1.33(m,4H), 1.15(s, 3H)。

【0473】 根據實例 9，步驟 1，使用 Pd/C (20%)以化合物 JJ-1 為起始物質合成化合物 JJ。呈白色固體狀之 5-亞胺基-4-三氘甲基胍基-17-甲

基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十七烷-2,7-二酮甲酸鹽(化合物 JJ；310 mg，44%產率)。ES LC-MS *m/z* = 315.2(M+H$^+$)。^{1}H NMR (DMSO-d) δ:9.3-10.2 (br, 1H), 7.0-7.8 (br, 1H), 4.92-5.00 (m,1H), 4.88 (1H, AB, J=17.6Hz), 3.26 (1H, AB, J=17.7Hz), 1.92-2.12 (m, 2H), 1.40-1.58 (m, 4H), 1.20-1.35 (m, 12H), 1.17 (3H, d, J=6.4Hz)。

實例 32：5-亞胺基-4-三氘甲基胍基-17-甲基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十七烷-2,7-二酮甲酸鹽(**化合物 KK**)之合成



KK-1　　化合物 KK

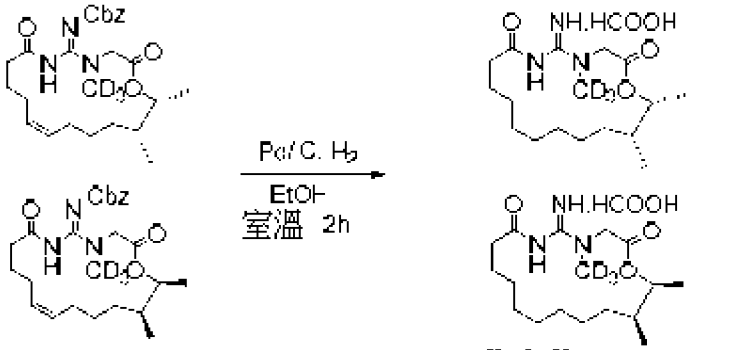
【0474】 一般而言，根據實例 8，使用 2-(三氘甲基胍基)乙酸庚-6-烯-2-基酯(參見實例 31)替代化合物 L-2 且使用(Z)-甲硫基(非 8-烯醯胺基)亞甲基胺基甲酸苯甲酯替代(*Z*)-癸-9-烯醯胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸第三丁酯合成化合物 KK-1。獲得呈淡黃色液體狀之化合物 KK-1，(E)-((E)-4-三氘甲基胍基-19-甲基-2,7-二側氧基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十九-14-烯-5-亞基)胺基甲酸苯甲酯(557 mg，59%產率)。ES LC-MS *m/z* = 475.3 (M+H$^+$)。

【0475】 *(Z)-甲硫基(壬-8-烯醯胺基)亞甲基胺基甲酸苯甲酯之合成：*將(Z)-胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸苯甲酯(1.44 g，6.4 mmoL)、1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓 3-氧化六氟磷酸鹽(1.65 g，7.68 mmoL)及壬-8-烯酸(1 g，6.4 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(2.92 g，7.68 mmoL)於二氯甲烷(30 mL)中之溶液的混合物在室溫下攪拌 2h。添加水(60 mL)且將混合物用二氯甲烷(60 mL * 3)萃取，將經合併之有機

相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物藉由急驟層析(石油醚:乙酸乙酯/10:1)純化，提供呈白色固體狀之(Z)-甲硫基(壬-8-烯醯胺基)亞甲基胺基甲酸苯甲酯(1.82 g，78%產率)。ES LC-MS *m/z* = 385.1($M+Na^+$)。

【0476】 根據實例 9，步驟 1，使用 Pd/C (20%)以化合物 KK-1 為起始物質合成化合物 KK。獲得呈白色固體狀之 5-亞胺基-4-三氘甲基胍基-19-二甲基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十九烷-2,7-二酮甲酸鹽(化合物 KK；180 mg，57%產率)。ES LC-MS *m/z* = 343.2($M+H^+$)。^{1}H NMR (DMSO-d) δ:9.3-10.1 (br, 1H), 7.1-7.8 (br, 1H), 4.81-4.91 (m, 1H), 4.75 (1H, AB, J=17.1Hz), 3.78 (1H, AB, J=17.4Hz), 1.98-2.15 (m, 2H), 1.40-1.60 (m, 4H), 1.17 (3H,d,J=6.3Hz), 1.19-1.35 (m,16H)。

實例 33：(16S,17S)-5-亞胺基-4-三氘甲基-16,17-二甲基-2,7-二酮甲酸鹽(**化合物 LL**)之合成

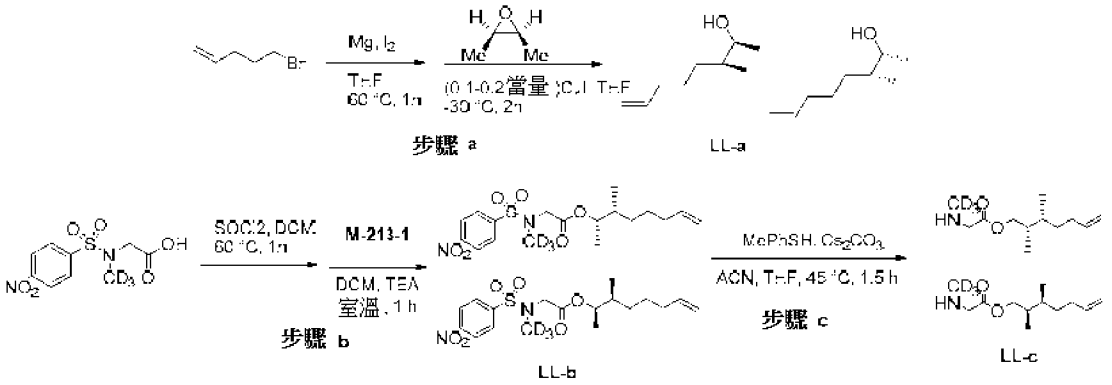


LL-1 (混合物) **化合物LL (混合物)**

【0477】 一般而言，根據實例 8，使用(2R,3S)-2-(三氘甲基胍基)乙酸2,3-二甲基庚-6-烯酯替代化合物 L-2 且使用(Z)-己-5-烯醯胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸苯甲酯(參見實例 25)替代(Z)-癸-9-烯醯胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸第三丁酯合成化合物 LL-1。獲得呈無色液體狀之化合物 LL-1，(Z)-((16S,17S,Z)-4-三氘甲基-16,17-二甲基-2,7-二側氧基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十七-11-烯-5-亞基)胺基甲酸苯甲酯(1.16 g，99%產率)。

ES LC-MS *m/z* = 461.2 ($M+H^+$)。

(2R,3S)-2-(三氘甲基胍基)乙酸 2,3-二甲基庚-6-烯酯之合成：



【0478】 步驟 a. 向 Mg 屑(1.94 g，81.1 mmoL)於四氫呋喃(200 mL)中之經攪拌懸浮液中，添加 5-溴戊-1-烯(10 g，67.57 mmoL)、碘(少許)，且藉由用加熱槍偶爾加熱來起始反應，之後在此溫度下攪拌 10 min。逐滴添加(2R,3S)-2,3-二甲基環氧乙烷(4.86 g，67.57 mmoL)於四氫呋喃(50 mL)中之溶液。將所得混合物在-30℃下攪拌 2h。添加飽和氯化銨且將混合物用乙酸乙酯(200 mL x 3)。將經合併之有機物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，濃縮並蒸餾，提供呈黃色液體狀之(2S,3S)-3-甲基辛-7-烯-2-醇(LL-a，4.15 g，43%產率)。^{1}H NMR (DMSO-d) δ:5.80-5.78 (m, 1H), 5.01-4.91 (m, 2 H), 4.25 (s, 1H), 3.5 (s, 1H), 2.01-1.98 (m, 2H), 1.41-1.29 (m,4H), 0.99-0.98 (m, 3H), 0.80-0.78 (m,3H)。

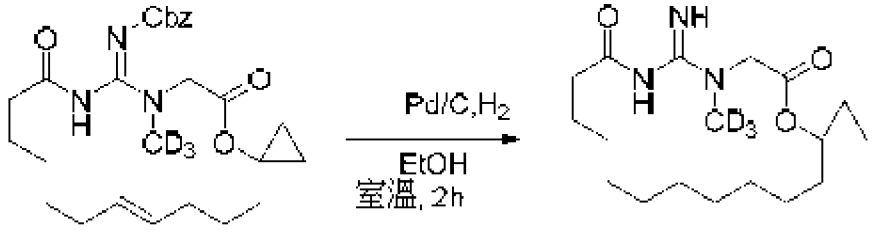
【0479】 步驟 b. 將 2-(N-三氘甲基胍基-4-硝基苯磺醯胺基)乙酸(3 g，10.8mmoL)於亞硫醯氯(25 mL)及二氯甲烷(25 mL)中之混合物在 60℃下攪拌 1h。將經合併之有機物濃縮。然後，將所得化合物溶解於二氯甲烷(50 mL)中且添加(2S,3S)-3-甲基辛-7-烯-2-醇(1.85 g，13 mmoL)、三乙胺(3.28 g，32.5 mmoL)，且將所得混合物在室溫下攪拌 1h。添加水(50 mL)且將經合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物藉由急驟層析(石油醚:乙酸乙酯/5:1)純化，提供呈白色固體狀

之(2R,3S)-2-(N-三氘甲基胍基-4-硝基苯磺醯胺基)乙酸 3-甲基辛-7-烯-2-基酯(LL-b，2.89 g，66%產率)。ES LC-MS *m/z* = 424.1(M+Na$^+$)。

【0480】 步驟 c. 將(2R,3S)-2-(N-三氘甲基胍基-4-硝基苯磺醯胺基)乙酸 3-甲基辛-7-烯-2-基酯(2.89 g，7.2 mmoL)、對甲苯硫酚(1.07 mg，8.65 mmoL)、碳酸銫(3.52 g，10.8 mmoL)於乙腈(40 mL)及四氫呋喃(4 mL)中之混合物在 45℃下攪拌 1.5 h。將反應混合物過濾，將濾液濃縮，將殘餘物藉由層析(甲醇:二氯甲烷/5:1)純化，提供呈黃色液體狀之(2S,3R)-2-(三氘甲基胍基)乙酸 2,3-二甲基庚-6-烯基酯(LL-c，1.2 g，80%產率)。^{1}H NMR (DMSO-d) δ:5.79-5.75 (m,1H), 5.02-4.92 (m, 2H), 4.81-3.21 (m, 1H), 2.00-1.99 (m,2H), 1.98 (s,1H), 1.72-1.50 (m, 1H), 1.37-1.31 (m,3H), 1.31-1.30 (m, 3H), 0.86-0.84 (m,3H)。

【0481】 *化合物 LL 之合成.* 根據實例 9，步驟 1，以化合物 LL-1 (混合物)為起始物質合成化合物 LL。獲得呈白色固體狀之(16S,17S)-5-亞胺基-4-三氘甲基-16,17-二甲基-2,7-二酮甲酸鹽(化合物 LL 混合物；188 mg，46%產率)。ES LC-MS *m/z* = 329.2(M+H$^+$)。^{1}H NMR (DMSO-d) δ:9.4-10.1 (br, 1H), 7.1-7.7 (br, 1H), 4.92-5.01 (m, 1H), 4.80 (1H, AB, J=17.5Hz), 3.86 (1H, AB, J=17.6Hz), 1.94-2.12 (m, 2H), 1.12 (3H, d, J=6.6Hz), 0.86 (3H, d, J=6.9Hz), 1.04-1.64 (m,5H)。

實例 34：8-亞胺基-7-三氘甲基-4-氧雜-7,9-二氮雜螺[2.17]二十烷-5,10-二酮(**化合物 MM**)之合成



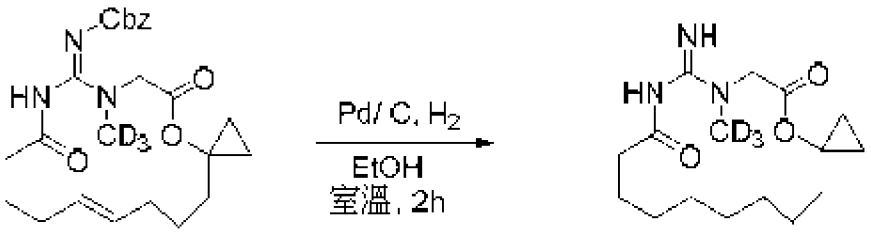
MM-1 **化合物 MM**

【0482】 一般而言，根據實例 8，使用 2-(三氘甲基胺基)乙酸 1-(戊-4-烯基)環丙酯(參見實例 23)替代化合物 L-2 且使用(Z)-甲硫基(辛-7-烯醯胺基)亞甲基胺基甲酸苯甲酯替代(Z)-癸-9-烯醯胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸第三丁酯合成化合物 MM-1。獲得呈黃色油狀之化合物 MM-1，(Z)-((E)-7-三氘甲基-5,10-二側氧基-4-氧雜-7,9-二氮雜螺[2.17]二十-16-烯-8-亞基)胺基甲酸苯甲酯(900 mg，81%產率)。ES LC-MS *m/z* = 473 (M+1)。

【0483】 (Z)-甲硫基(辛-7-烯醯胺基)亞甲基胺基甲酸苯甲酯：將(Z)-胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸苯甲酯(1.7 g，7.74 mmol)、辛-7-烯酸(1.0 g，7.04 mmol)、HATU (3.2 g，8.45 mmol)及 TEA (2.9 ml，21.12 mmol)於二氯甲烷(20 ml)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。添加水(50 ml)且將混合物用二氯甲烷(50 ml x 3)萃取，將經合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物藉由層析(石油醚:乙酸乙酯= 10:1)純化，提供呈白色固體狀之(Z)-甲硫基(辛-7-烯醯胺基)亞甲基胺基甲酸苯甲酯(1.9 g，77%產率)。ES LC-MS *m/z* = 349(M+1)。

【0484】 根據實例 9，步驟 1，使用 Pd/C (20%)以化合物 MM-1 為起始物質合成化合物 MM。獲得呈白色固體狀之 8-亞胺基-7-三氘甲基-4-氧雜-7,9-二氮雜螺[2.17]二十烷-5,10-二酮(化合物 MM；101.7 mg，31%產率)。ES LC-MS *m/z* = 341 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.79 (s, 1H), 7.74 - 6.95 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 2.14 - 1.95 (m, 2H), 1.74 - 1.61 (m, 2H), 1.57 - 1.47 (m, 2H), 1.30 (t, J = 19.8 Hz, 14H), 0.80 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 0.64 (q, J = 5.9 Hz, 2H)。

實例 35：5-亞胺基-4-三氘甲基-16-環丙基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十六烷-2,7-二酮(**化合物 NN**)之合成

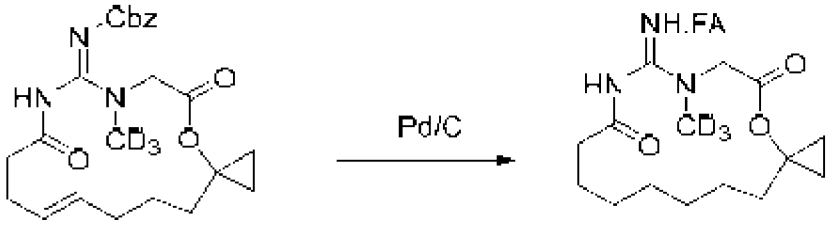


NN-1　　化合物 NN

【0485】 一般而言，根據實例 8，使用 2-(三氘甲基胺基)乙酸 1-(戊-4-烯基)環丙酯(參見實例 23)替代化合物 L-2 且使用(Z)-己-5-烯醯胺基-(甲硫基)-亞甲基胺基甲酸苯甲酯(參見實例 25)替代(Z)-癸-9-烯醯胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸第三丁酯合成化合物 NN-1。獲得呈無色油狀之化合物 NN-1，(Z)-((E)-4-三氘甲基-16-環丙基-2,7-二側氧基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十六-11-烯-5-亞基)胺基甲酸苯甲酯(370 mg，0.83 mmol，91%產率)。ES LC-MS *m/z* = 445.3 ($M+H^+$)。

【0486】 根據實例 9，步驟 1，以化合物 NN-1 為起始物質合成化合物 NN。獲得呈白色固體狀之 5-亞胺基-4-三氘甲基-16-環丙基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十六烷-2,7-二酮(化合物 NN；145 mg，0.46 mmol，57%產率)。ES LC-MS *m/z* = 313.2 ($M+H^+$)。^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 9.83 (br s, 1H), 7.40 (br s, 1H), 4.25 (br s, 1H), 2.12-2.09 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 1.70-1.62 (m, 4H), 1.43-1.41 (m, 2H), 1.26 (s, 6H), 1.18-1.17 (m, 2H), 0.80-0.78 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 0.64-0.60 (t, *J*=6.0 Hz, 2H)。

實例 36：5-亞胺基-4-三氘甲基-16-環丙基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十六烷-2,7-二酮(**化合物 OO**)之合成

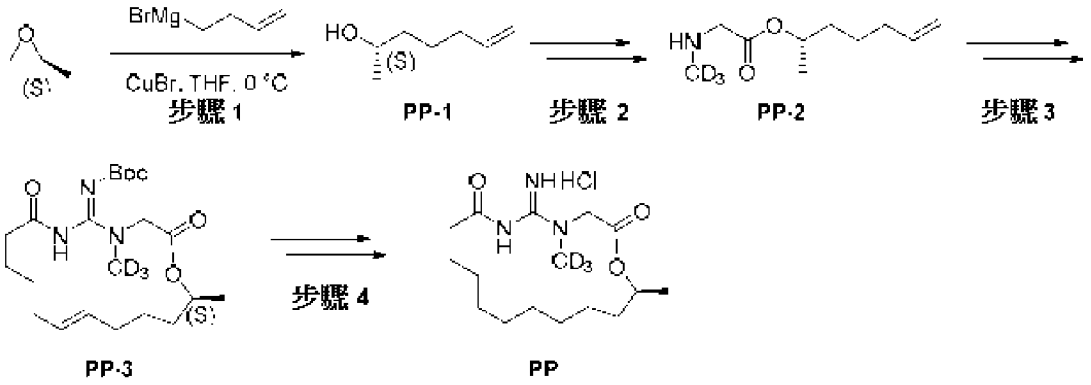


OO-1　　化合物 OO

【0487】 一般而言，根據實例 8，使用 2-(三氘甲基胺基)乙酸 1-(戊-4-烯基)環丙酯(參見實例 23)替代化合物 L-2 且使用(Z)-甲硫基(戊-4-烯醯胺基)亞甲基胺基甲酸苯甲酯(參見實例 20)替代(Z)-癸-9-烯醯胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸第三丁酯合成化合物 OO-1。獲得呈無色油狀之化合物 OO-1，(Z)-((E)-4-三氘甲基-15-環丙基-2,7-二側氧基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十五-10-烯-5-亞基)胺基甲酸苯甲酯(644 mg，1.49 mmol，80%產率)。ES LC-MS *m/z* = 431 ($M+H^+$)。^{1}H NMR (二甲亞砜-d6) δ: 9.99 (s, 1H), 7.38-7.31 (m, 5H), 5.37-5.36 (m, 2H), 4.95 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 2.22 (m, 4H), 2.00-1.98 (s, 2H), 1.49 (s, 2H), 1.23 (s, 2H), 0.81 (m, 2H), 0.66 (m, 2H)。

【0488】 根據實例 9，步驟 1，以化合物 OO-1 為起始物質合成化合物 OO。呈白色固體狀之 5-亞胺基-4-三氘甲基-15-環丙基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十五烷-2,7-二酮甲酸鹽(268 mg，0.90 mmol，60%產率)。ES LC-MS *m/z* = 299.2 ($M+H^+$)。^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 4.20 (s, 2H), 2.07-2.04 (m, 2H), 1.67-1.63 (m, 2H), 1.51-1.48 (m, 2H), 1.41-1.40 (m, 2H), 1.29-1.24 (m, 6H), 0.81-0.78 (m, 2H), 0.64-0.60 (m, 2H)。

實例 37：(S)-5-亞胺基-17-甲基-4-(甲基-d3)-1-氧雜-4,6-二氮雜環十七烷-2,7-二酮鹽酸鹽(**化合物 PP**)之合成



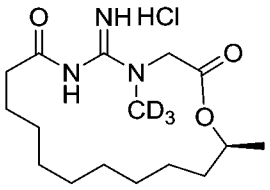
【0489】 步驟 1. PP-1 之合成. 在氬氣氛圍下將(S)-2-甲基環氧乙烷

(2.1 mL，30 mmol)溶解於 70 mL 無水 THF 中。向溶液中添加 CuBr (214 mg，1.5 mmol)且將其冷卻至 0℃。歷經 15 分鐘將 3-丁烯基溴化鎂(0.5 M 之 THF 溶液，70 mL，35 mmol)逐滴添加至正在攪拌之反應混合物中。在添加完成之後，歷經 30 min 允許反應混合物升溫至室溫。一旦藉由 LCMS 判斷反應完成，即添加飽和 NH_4Cl 水溶液(100 mL)且分離有機相。將有機物合併，乾燥($MgSO_4$)並在真空下濃縮，提供粗(S)-庚-6-烯-2-醇。將粗產物藉由矽膠急驟層析純化，梯度為 5%至 40%乙酸乙酯/己烷，得到呈無色油狀之純(S)-庚-6-烯-2-醇(化合物 PP-1)：2.42 g，70 %產率， ES LCMS m/z = 115.3 ($M+H^+$)。1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 5.82 (ddt, J=17.03, 10.26, 6.68, 6.68 Hz, 1 H) 5.02 (dq, J=17.16, 1.73 Hz, 1 H) 4.96 (ddt, J=10.20, 2.16, 1.10, 1.10 Hz, 1 H) 3.76 - 3.87 (m, 1 H) 2.02 - 2.16 (m, 2 H) 1.36 - 1.57 (m, 6 H) 1.20 (d, J=6.02 Hz, 3 H)。

【0490】 步驟 2. PP-2 之合成. 根據實例 8，步驟 1 及 2，以 2-[(4-硝基苯基)磺醯基-(三氘甲基)胺基]乙酸及化合物 PP-1 為起始物質合成化合物 PP-2。獲得呈油狀之(S)-(甲基-d3)甘胺酸庚-6-烯-2-基酯(化合物 PP-2；0.87 g，42 %產率)。ES LC-MS m/z = 189.1 ($M+H^+$)。

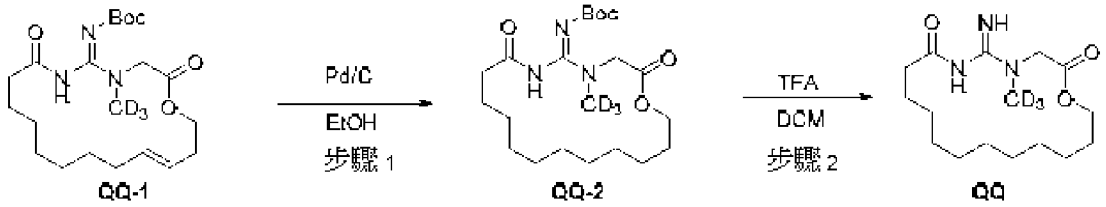
【0491】 步驟 3. PP-3 之合成. 根據實例 8，步驟 3 及 4，以化合物 PP-2 及化合物 O-2 為起始物質合成化合物 PP-3。獲得呈油狀之((S,5Z,12E)-17-甲基-4-(甲基-d3)-2,7-二側氧基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十七-12-烯-5-亞基)胺基甲酸第三丁酯(化合物 PP-3；675 mg，64%產率)。ES LC-MS *m/z* = 413.3 ($M+H^+$)。

步驟 4. **化合物 PP** 之合成.



【0492】 根據實例 13，步驟 1 及步驟 2，在步驟 1 中使用 Pd/C (10%)由化合物 PP-3 合成化合物 PP。獲得呈白色固體狀之(S)-5-亞胺基-17-甲基-4-(甲基-d3)-1-氧雜-4,6-二氮雜環十七烷-2,7-二酮鹽酸鹽(化合物 PP；193 mg，88%產率)。ES LC-MS m/z = 315.2 ($M+H^+$)。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.43 (s, 1H), 9.31 (d, *J* = 55.0 Hz, 2H), 5.25 (d, *J* = 19.1 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.35 (d, *J* = 18.8 Hz, 1H), 2.72 (s, 1H), 2.33 (s, 1H), 1.51 (s, 4H), 1.37 - 1.04 (m, 15H)。

實例 38：5-亞胺基-4-三氘甲基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十八烷-2,7-二酮(**化合物 QQ**)之合成

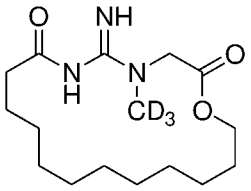


QQ-1　　QQ-2　　QQ

【0493】 一般而言，根據實例 8，使用 2-(三氘甲基胺基)乙酸丁-3-烯酯(參見實例 26)替代 L-2 且使用(Z)-(癸-9-烯醯胺基(甲硫基)亞甲基)胺基甲酸第三丁酯(參見實例 7)替代(*Z*)-癸-9-烯醯胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸第三丁酯合成化合物 QQ-1。獲得呈黑色油狀之化合物 QQ-1，(Z)-((E)-4-三氘甲基-2,7-二側氧基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十八-15-烯-5-亞基)胺基甲酸第三丁酯(2.165 g，80%)。ES LC-MS *m/z* = 413.4 (M+H+)。

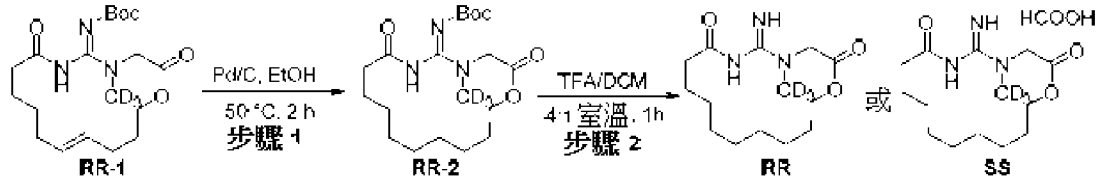
【0494】 步驟 1. 化合物 QQ-2 之合成. 根據實例 9，步驟 1，使用 Pd/C (20%)由化合物 QQ-1 合成化合物 QQ-2。獲得呈黃色油狀之(Z)-4-三氘甲基-2,7-二側氧基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十八-5-亞基胺基甲酸第三丁酯(化合物 QQ-2；1.3 g，60%)。ES LC-MS *m/z* = 415.4 ($M+H^+$)。

步驟 2. **化合物 QQ** 之合成



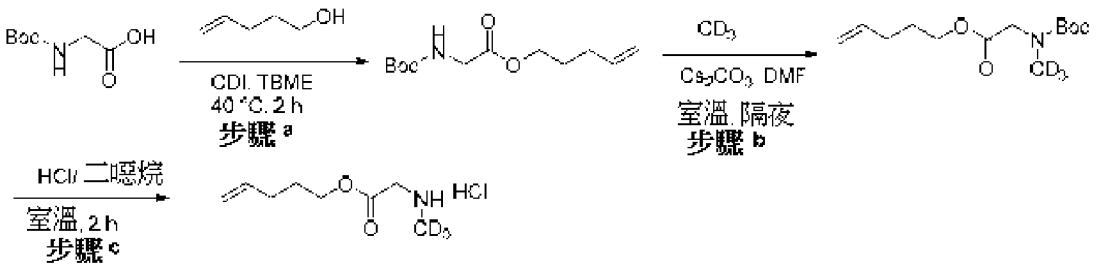
【0495】 根據實例 9，步驟 2，以化合物 QQ-2 為起始物質合成化合物 QQ。獲得呈白色固體狀之 5-亞胺基-4-三氘甲基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十八烷-2,7-二酮(化合物 QQ；510 mg，52%)。ES LC-MS *m/z* = 315.4 ($M+H^+$)。^1H NMR (DMSO-d) δ:4.35 (s,2 H), 4.10-4.07 (t,2 H), 2.07-2.03 (t,2 H), 1.60-1.59 (m, 2H), 1.52-1.49 (t,2 H), 1.30-1.26 (t,14 H)。

實例 39：5-亞胺基-4-三氘甲基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十六烷-2,7-二酮(**化合物 RR**)及 5-亞胺基-4-三氘甲基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十六烷-2,7-二酮甲酸鹽(**化合物 SS**)之合成



【0496】 一般而言，根據實例 8，使用 2-(三氘甲基胺基)乙酸戊-4-烯酯替代 L-2 且使用(Z)-庚-6-烯醯胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸第三丁酯(參見實例 10)替代(Z)-癸-9-烯醯胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸第三丁酯合成化合物 RR-1。獲得呈無色油狀之化合物 RR-1，(Z)-((E)-4-三氘甲基-2,7-二側氧基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十六-12-烯-5-亞基)胺基甲酸第三丁酯(290 mg，0.75 mmol，59%產率)。ES LC-MS *m/z* = 385.3 ($M+H^+$)。

2-(三氘甲基胺基)乙酸戊-4-烯酯之合成



【0497】 步驟 a. 向配備有攪拌棒及氮氣入口之圓底燒瓶中裝入含 CDI (4.4 g，27.14 mmol)之 TBME (15 mL)，加熱至約 40℃。製備 2-(第三丁氧基羰基胺基)乙酸(5 g，28.57 mmol)於 TBME (20 mL)中之溶液且添加至漿料中。在 0.5 小時之後，經歷 20 分鐘逐滴添加戊-4-烯-1-醇(2.33 g，27.14 mmol)。將反應物在 40℃下攪拌 2 小時。將反應物冷卻至室溫，添加 1 N HCl 溶液(12 mL)，分離且將有機層用 1 N HCl 溶液(12 mL x 1)及水(12 mL x1)洗滌，乾燥並蒸發，得到呈無色油狀之 2-(第三丁氧基羰基胺基)乙酸戊-4-烯酯(4.3 g，17.7 mmol，60%)。ES LC-MS *m/z* = 144.2 ($M-99^+$)。^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 5.8505.74 (m, 1H), 5.05-4.99 (m, 3H), 4.16-4.12 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.13-2.08 (m, 2H), 1.76-1.71 (q, *J*=6.8 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H)。

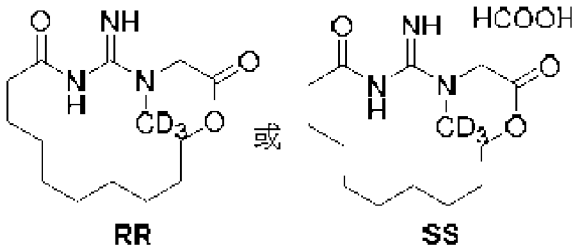
【0498】 步驟 b. 向配備有攪拌棒之圓底燒瓶中裝入含氫鈉(1.5 g，39.51 mmol)之 THF:DMF (10:1，45 mL)，在冰浴下攪拌 20 分鐘。然後，在冰浴下向反應物中逐滴添加含 2-(第三丁氧基羰基胺基)乙酸戊-4-烯酯(4.8 g，19.75 mmol)之 THF:DMF (10:1，2 mL)持續 15 分鐘。然後，在冰浴下逐滴添加碘化氘(8.6 g，59.26 mmol)。使反應物升溫至室溫，並攪拌 2 小時。在冰浴下向反應物中逐滴添加水(20 mL)且添加乙酸乙酯(150 mL)，分離並用水(30 mL x 2)及鹽水(30 mL)洗滌，乾燥並蒸發，藉由 SGC (PE:EA/90:1)純化，得到呈淡淺黃色油狀之 2-(第三丁氧基羰基(三氘甲基)胺基)乙酸戊-4-烯酯(1.6 g，6.15 mmol，31%)。^{1}H

NMR (DMSO-d6) δ: 5.84-5.77 (m, 1H), 5.05-4.97 (m, 2H), 4.10-4.04 (m, 2H), 3.95-3.92 (t, *J*=4.8 Hz, 2H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.69-1.64 (m, 2H), 1.39-1.33 (m, 9H)。

【0499】 步驟 c. 向配備有攪拌棒之圓底燒瓶中裝入含 2-(第三丁氧基羰基(三氘甲基)胺基)乙酸戊-4-烯酯(1.6 g，6.15 mmol)之 HCl/二噁烷(20 mL)，在室溫下攪拌 2 h。將混合物蒸發，得到呈白色固體狀之 2-(三氘甲基胺基)乙酸戊-4-烯酯(1.5 g，7.65 mmol，125%產率)。^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 9.57 (br s, 2H), 5.85-5.75 (m, 1H), 5.07-4.96 (m, 2H), 4.18-4.13 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 2.12-2.07 (q, *J*=6.8 Hz, 2H), 1.72-1.65 (m, 3H)。

【0500】 步驟 1. 化合物 RR-2 之合成. 根據實例 9，步驟 1，由化合物 RR-1 合成化合物 RR-2。獲得呈白色固體狀之(Z)-4-三氘甲基-2,7-二側氧基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十六烷-5-亞基胺基甲酸第三丁酯(化合物 RR-2；380 mg，0.75 mmol，131%產率)。粗物質未進一步純化直接用於下一步驟。ES LC-MS *m/z* = 387.3 ($M+H^+$)。

步驟 2. **化合物 RR** 及**化合物 SS** 之合成

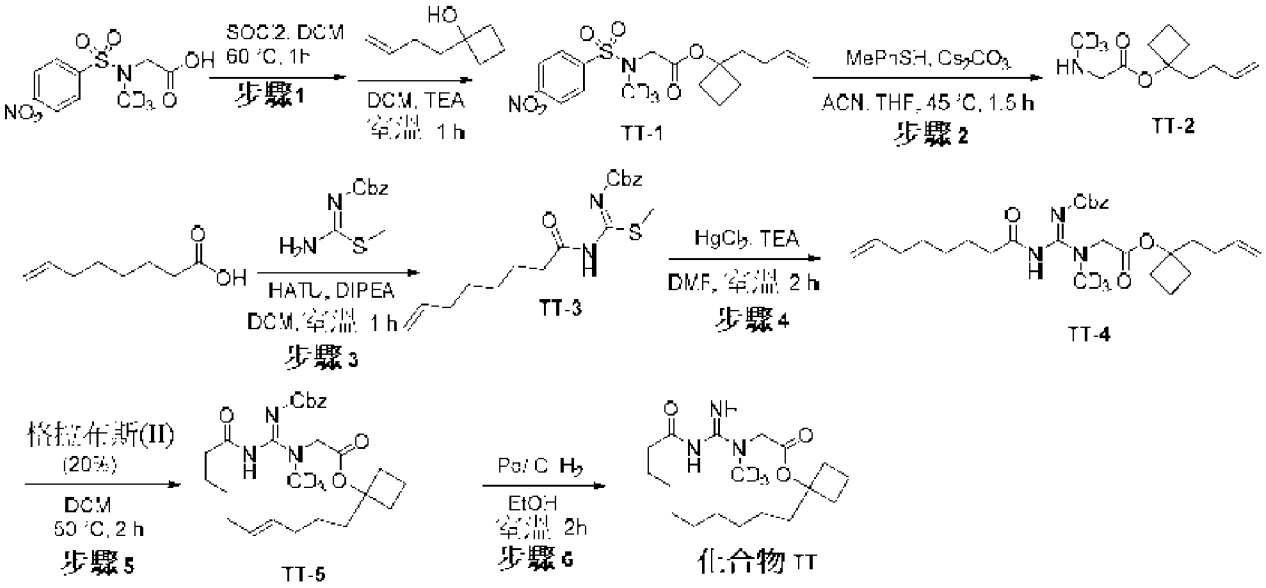


RR　　SS

【0501】 向配備有攪拌棒之圓底燒瓶中裝入含化合物 RR-2 (380 mg，0.75 mmol)之 DCM (4 mL)，添加三氟乙酸(1 mL)，在室溫下攪拌 1 小時。將反應物蒸發，溶解於 THF (3 mL)中，藉由製備型 HPLC (FA)純化，凍乾，得到呈白色固體狀之 5-亞胺基-4-三氘甲基-1-氧雜-4,6-二氮

雜環十六烷-2,7-二酮甲酸鹽(化合物 SS；151.6 mg，0.53 mmol，51%產率)；ES LC-MS *m/z* = 287.3 ($M+H^+$)。^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 10.58 (br s, 1H), 9.42-9.24 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 1.59 (s, 4H), 1.25-1.19 (m, 12H)以及呈白色固體狀之 5-亞胺基-4-三氟甲基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十六烷-2,7-二酮(游離鹼) (化合物 RR；55.4 mg，0.19 mmol，18%產率)。ES LC-MS *m/z* = 287.3 ($M+H^+$)。^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 9.82 (br s, 1H), 7.41 (br s, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.16-4.13 (t, *J*=4.8 Hz, 2H), 2.10-2.07 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 1.56-1.51 (q, *J*=6.0 Hz, 4H), 1.26-1.18 (m, 10H)。

實例 40：5-亞胺基-4-三氟甲基-17-環丁烷-1-氧雜-4,6-二氮雜環十七烷-2,7-二酮甲酸鹽(**化合物 TT**)之合成



【0502】 步驟 1. 將 2-(N-三氟甲基-4-硝基苯磺醯胺基)乙酸(2.8 g，10 mmol)及二氯化亞硫(50 ml)於二氯甲烷(50 ml)中之混合物加熱至 60 度並攪拌 2 h。將混合物濃縮，將殘餘物用二氯甲烷(50 ml)溶解，將其在冰水下添加至 1-(丁-3-烯基)環丁醇(1.27 g，10 mmol)及三乙胺(2.02 g，20 mmol)於二氯甲烷(50 ml)中之混合物中，且然後在室溫下攪拌 1h。添加水(50 ml)且將混合物用二氯甲烷(50 ml x 3)萃取，將經合併之有

機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物藉由層析(石油醚:乙酸乙酯= 10:1)純化，提供呈黃色油狀之 2-(N-三氘甲基-4-硝基苯磺醯胺基)乙酸 1-(丁-3-烯基)環丁酯(TT-1；2.43 g，63%)。ES LC-MS *m/z* = 407.7($M+Na^+$)。

【0503】 步驟 2. 將化合物 TT-1 (2.43 g，6.3 mmol)、4-甲基苯硫酚(1.56 g，12.6 mmol)及碳酸銫(4.11 g，12.6 mmol)於乙腈(30 ml)及四氫呋喃(3 ml)中之混合物在 45 度下攪拌 2 h。將反應混合物過濾且將濾液濃縮。將殘餘物藉由層析(二氯甲烷:甲醇= 10:1 加上 0.1%氫氧化銨)純化，提供呈黃色油狀之 2-(三氘甲基胺基)乙酸 1-(丁-3-烯基)環丁酯(TT-2；1.06 g，84%)。^1H NMR (DMSO-d) δ: 5.03-4.93 (m, 2 H), 3.37 (s, 2 H), 2.32-2.29 (m, 2 H), 2.27-2.22 (m, 2 H), 2.21-2.17 (m, 4 H), 2.038-2.031 (m, 1 H), 1.83 (m, 1 H), 1.65 (m, 1 H)。

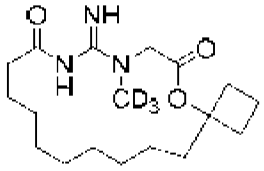
【0504】 步驟 3. 將(Z)-胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸苯甲酯(3.15 g，14.1 mmol)、辛-7-烯酸(2 g，14.1 mmol)、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽(6.43 g，16.9 mmol)及 N,N-二異丙基-乙胺(3.64 g，28.2 mmol)於二氯甲烷(50 ml)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。添加水(50 ml)且將混合物用二氯甲烷(60 ml * 3)萃取，將經合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物藉由層析(石油醚:乙酸乙酯= 10:1)純化，提供呈白色固體狀之(Z)-甲硫基(辛-7-烯醯胺基)亞甲基胺基甲酸苯甲酯(TT-3；4.43 g，90%)。ES LC-MS *m/z* = 370.8($M+Na^+$)。

【0505】 步驟 4. 在室溫下攪拌化合物 TT-3 (1.4 g，4 mmol)、化合物 TT-2 (805 mg，4 mmol)及三乙胺(808 mg，8 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(20 ml)中之混合物，添加氯化汞(II) (1.08 g，4 mmol)且將混合物攪

拌隔夜。添加水(100 ml)且將混合物用乙酸乙酯(50 ml x 3)萃取，將經合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物藉由層析(石油醚:乙酸乙酯= 5:1)純化，提供呈無色油狀之(Z)-2-(2-(苯甲氧基羰基)-1-三氘甲基胍基-3-辛-7-烯醯基胍基)乙酸 1-(戊-4-烯基)環丁酯(TT-4；1.5 g，75%)。ES LC-MS m/z = 522.8 ($M+Na^+$)。

【0506】 步驟 5. 將化合物 TT-4 (1.7 g，3.6 mmol)及格拉布斯 II (305 mg，0.36 mmol)於二氯甲烷(1500 ml)中之混合物在 N2 下在 50 度下攪拌 2 h，冷卻至室溫，添加乙氧乙烯(5 ml)且將混合物攪拌 30 min。將混合物濃縮且將殘餘物藉由層析(石油醚:乙酸乙酯= 5:1)純化，提供呈黃色油狀之(Z)-((E)-4-三氘甲基-17-環丁烷-2,7-二側氧基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十七-12-烯-5-亞基)胺基甲酸苯甲酯(TT-5；533 mg，33%)。ES LC-MS m/z = 473.7 ($M+H^+$)。

步驟 6. 化合物 TT 之合成

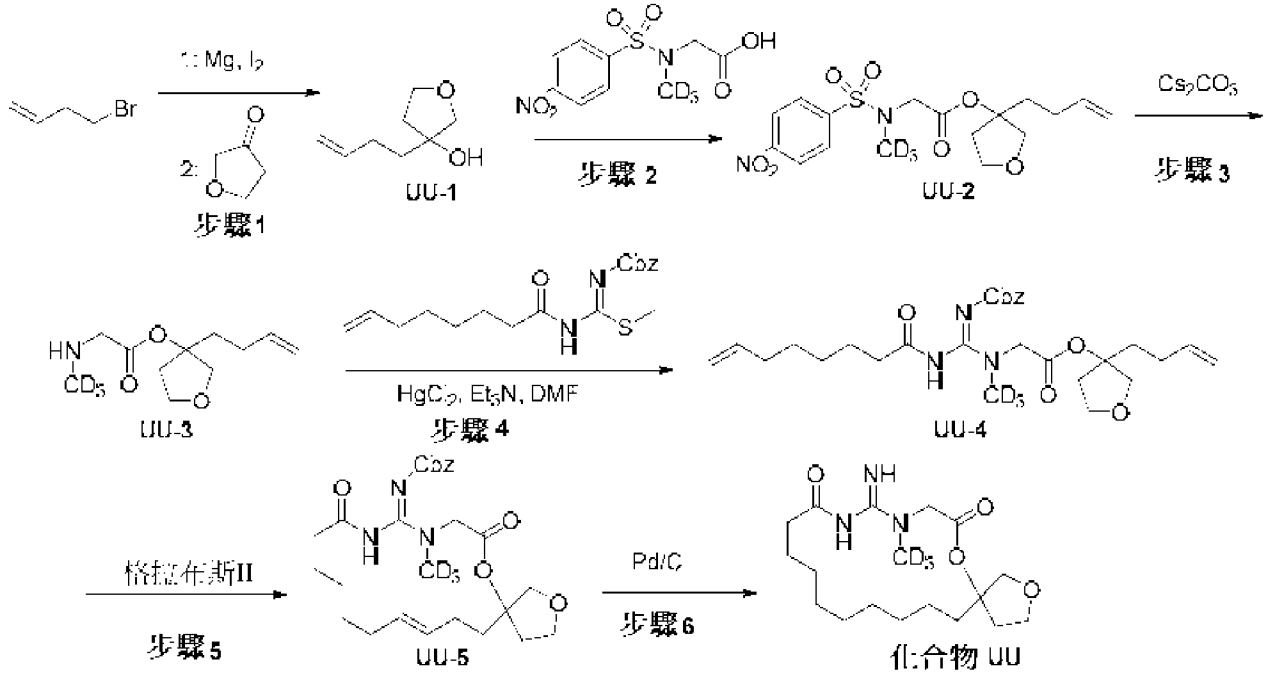


化合物 TT

【0507】 將所提供化合物 TT-5 (533 mg，1.13 mmol)及 Pd/C (106 mg，20%)於乙醇(10 ml)中之混合物在 H_2 球囊下在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物過濾且將濾液濃縮。將殘餘物藉由製備型 HPLC (40%乙腈之水溶液加上 0.2%甲酸)純化，提供呈白色固體狀之 5-亞胺基-4-三氘甲基-17-環丁烷-1-氧雜-4,6-二氮雜環十七烷-2,7-二酮甲酸鹽(54 mg，11%)。ES LC-MS *m/z* = 341.4 $(M+H)^+$。^1H NMR (DMSO-d) δ: 4.31 (s, 2 H), 2.22-2.17 (m, 2 H), 2.13-2.08 (m, 2 H), 2.05-2.02 (m, 2 H), 1.87-1.83 (m, 2 H), 1.78-1.75 (m, 1 H), 1.64-1.61 (m, 1 H), 1.53-1.49 (m, 2 H), 1.28-

1.22 (m,12 H)。

實例 41：10-亞胺基-9-三氘甲基-2,6-二氧雜-9,11-二氮雜螺[4.16]二十一烷-7,12-二酮(**化合物 UU**)之合成



【0508】 步驟 1. 向鎂(6.1 g，251 mmol)於四氫呋喃(30 ml)中之經攪拌懸浮液中添加 4-溴丁-1-烯(3.0 g，22.2 mmol)且藉由用加熱槍偶爾加熱來起始反應。在回流溫度下逐滴添加剩餘之 4-溴丁-1-烯(30.0 g，222 mmol)，之後在此溫度下攪拌 1 h。冷卻至 0 度，逐滴添加二氫呋喃-3(2H)-酮(17.2 g，200 mmol)於四氫呋喃(140 ml)中之溶液。在加熱至回流持續 1 h 之後，將混合物傾入飽和氯化銨水溶液/冰 1:1 中。將混合物用乙酸乙酯(300 ml * 3)萃取，將經合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物藉由短維格羅管柱(vigreux column)純化，提供呈黃色油狀之 3-(丁-3-烯基)四氫呋喃-3-醇(UU-1；9.4 g，33%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 5.81-5.87 (m, 1 H), 4.92-5.04 (m, 2 H), 4.61 (ds, 1 H), 3.71-3.84 (m, 2 H), 3.42-3.52 (m, 2 H), 2.09-2.16 (m, 2 H), 1.72-1.79 (m, 2 H), 1.58-1.62 (m, 2 H)。

【0509】 步驟 2. 將 2-(N-三氘甲基-4-硝基苯磺醯胺基)乙酸(2.77 g，10 mmol)及二氯化亞硫(15 ml)於二氯甲烷(15 ml)中之混合物加熱至 60 度並攪拌 2 h。將混合物濃縮，將殘餘物用二氯甲烷(50 ml)溶解，在冰-水下將其添加至化合物 UU-1 (1.7 g，12 mmol)及三乙胺(3.03 g，30 mmol)於二氯甲烷(20 ml)中之混合物中，且然後在室溫下攪拌 1h。添加水(50 ml)且將混合物用二氯甲烷(50 ml * 3)萃取，將經合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物藉由層析(石油醚:乙酸乙酯= 5:1)純化，提供呈無色油狀之 2-(N-三氘甲基-4-硝基苯磺醯胺基)乙酸 3-(丁-3-烯基)四氫呋喃-3-基酯(UU-2；3.2 g，80%)。ES LC-MS *m/z* = 423.7 ($M+Na^+$)。

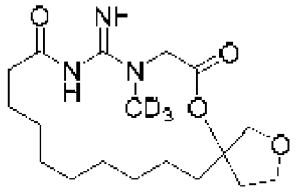
【0510】 步驟 3. 將化合物 UU-2 (3.12 g，7.78 mmol)、4-甲基苯硫酚(1.93 g，15.56 mmol)及碳酸銫(5.07 g，5.56 mmol)於乙腈(40 ml)及四氫呋喃(4 ml)中之混合物在 45 度下攪拌 2 h。將反應混合物過濾且將濾液濃縮。將殘餘物藉由層析(二氯甲烷:甲醇= 10:1 加上 0.1%氫氧化銨)純化，提供呈紅色油狀之 2-(三氘甲基胺基)乙酸 3-(丁-3-烯基)四氫呋喃-3-基酯(UU-3；1.3 g，77%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 5.81-5.87 (m, 1 H), 4.92-5.04 (m, 2 H), 4.61 (s, 1 H), 3.72-3.84 (m, 2 H), 3.42-3.52 (m, 2 H), 2.09-2.16 (m, 2 H), 1.72-1.79 (m, 2 H), 1.60 (t, J = 8.0 Hz, 2 H)。

【0511】 步驟 4. 在室溫下攪拌(Z)-甲硫基(辛-7-烯醯胺基)亞甲基胺基甲酸苯甲酯(2.09 g，6.0 mmol)、化合物 UU-3 (1.3 g，6.0 mmol)及三乙胺(1.21 g，12 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(30 ml)中之混合物，添加氯化汞(II) (1.82 g，6.6 mmol)且將混合物攪拌 2h。添加水(150 ml)且將混合物用乙酸乙酯(50 ml * 3)萃取，將經合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物藉由層析(石油醚:乙酸乙酯= 5:1)純化，提

供呈黃色油狀之(Z)-2-(2-(苯甲氧基羰基)-1-三氘甲基-3-辛-7-烯醯基胍基)乙酸 3-(丁-3-烯基)四氫呋喃-3-基酯(UU-4；2.7 g，90%)。ES LC-MS *m/z* = 516.8 ($M+H^+$)。

【0512】 步驟 5. 將化合物 UU-4 (2.0 g，3.9 mmol)及格拉布斯 II (330 mg，0.39 mmol)於二氯甲烷(2 L)中之混合物在 N_2 下在 50 度下攪拌 2 h，冷卻至室溫，添加乙氧乙烯(5 ml)且將混合物攪拌 0.5 h。將混合物濃縮且將殘餘物藉由製備型 TLC (石油醚:乙酸乙酯= 1:1)純化，提供呈黃色油狀之(Z)-((E)-9-三氘甲基-7,12-二側氧基-2,6-二氧雜-9,11-二氮雜螺[4.16]二十一-18-烯-10-亞基)胺基甲酸苯甲酯(UU-5；1.5 g，78%)。ES LC-MS *m/z* = 488.8 ($M+H^+$)。

步驟 6. 化合物 UU 之合成

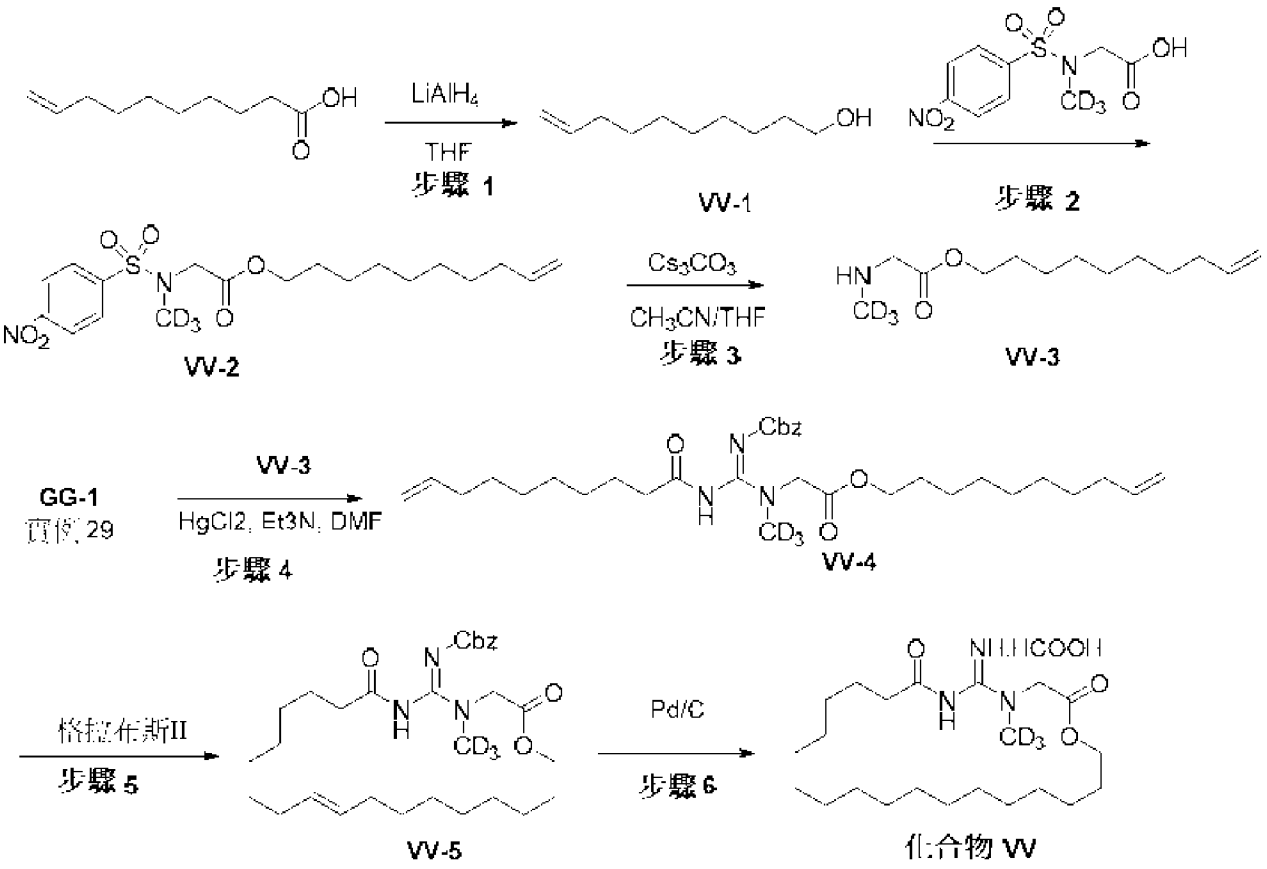


化合物 UU

【0513】 將所提供(Z)-((E)-9-三氘甲基-7,12-二側氧基-2,6-二氧雜-9,11-二氮雜螺[4.16]二十一-18-烯-10-亞基)胺基甲酸苯甲酯(740 mg，1.51 mmol)及 Pd/C (150mg，20%)於乙醇(10 ml)中之混合物在 H_2 球囊下在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物過濾且將濾液濃縮。將殘餘物藉由製備型 HPLC (20-50%乙腈之水溶液加上 0.2%甲酸)純化，提供呈白色固體狀之 10-亞胺基-9-三氘甲基-2,6-二氧雜-9,11-二氮雜螺[4.16]二十一烷-7,12-二酮(化合物 UU；350 mg，65%)。ES LC-MS *m/z* = 356.9 $(M+H)^+$。^1H NMR (DMSO-d) δ: 4.44 (d, J = 17.6 Hz, 1 H), 4.30 (d, J = 17.6 Hz, 1 H), 3.97 (d, J = 10.0 Hz, 2 H), 3.76-3.79 (m, 2 H), 3.62 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 2.23-2.30 (m, 1 H), 1.85-2.09 (m, 5 H), 1.50-1.55 (m, 2 H),

1.23-127 (m, 12 H)。

實例 41：5-亞胺基-4-三氘甲基-1-氧雜-4,6-二氮雜環二十四烷-2,7-二酮甲酸鹽(**化合物 VV**)之合成



【0514】 步驟 1. 在 0℃下攪拌癸-9-烯酸(1.7 g，10 mmol)於四氫呋喃(40 ml)中之混合物，緩慢添加氫化鋁鋰(760 mg，20 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜。添加水且將混合物過濾，將濾液用乙酸乙酯(50 ml x 3)萃取，將經合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮，提供呈無色油狀之癸-9-烯-1-醇(VV-1；1.0 g，64%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 5.77-5.86 (s, 1 H), 4.93-5.03 (m, 2 H), 3.65 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.03-2.08 (m, 2 H), 1.54-1.64 (m 2 H), 1.26-1.45 (m, 10 H)。

【0515】 步驟 2. 將 2-(N-三氘甲基-4-硝基苯磺醯胺基)乙酸(1.77 g，6.4 mmol)及二氯化亞硫(20 ml)於二氯甲烷(20 ml)中之混合物加熱至 60 度並攪拌 2 h。將混合物濃縮，將殘餘物用二氯甲烷(20 ml)溶解，

在冰-水下將其添加至癸-9-烯-1-醇(1 g，6.4 mmol)及三乙胺(1.29 g，12.8 mmol)於二氯甲烷(30 ml)中之混合物中，且然後在室溫下攪拌 1h。添加水(50 ml)且將混合物用二氯甲烷(50 ml * 3)萃取，將經合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物藉由層析(石油醚:乙酸乙酯= 10:1)純化，提供呈黃色油狀之 2-(N-三氘甲基-4-硝基苯磺醯胺基)乙酸癸-9-烯酯(VV-2；1.4 g，53%)。ES LC-MS *m/z* = 438.1 ($M+Na^+$)。

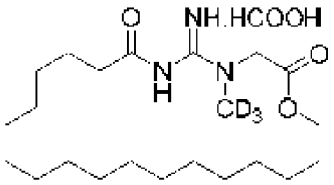
【0516】 步驟 3. 將化合物 VV-2 (1.4 g，3.37 mmol)、4-甲基苯硫酚(837 mg，6.75 mmol)及碳酸銫(2.19 g，6.75 mmol)於乙腈(20 ml)及四氫呋喃(2 ml)中之混合物在 45 度下攪拌 2 h。將反應混合物過濾且將濾液濃縮。將殘餘物藉由層析(二氯甲烷:甲醇= 10:1 加上 0.1%氫氧化銨)純化，提供呈黃色油狀之 2-(三氘甲基胺基)乙酸癸-9-烯酯(VV-3；660 mg，85%)。^1H NMR (DMSO-d) δ: 4.92-5.01 (m, 2 H), 4.01-4.05 (m, 2 H), 1.99-2.01 (m, 2 H), 1.54-1.56 (m, 2 H), 1.26-1.33 (m, 11 H)。

【0517】 步驟 4. 在室溫下攪拌化合物 GG-1 (1.08 g，2.87 mmol，參見實例 29)、化合物 VV-3 (660 mg，2.87 mmol)及三乙胺(580 mg，5.74 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(15 ml)中之混合物，添加氯化汞(II) (932 mg，3.4 mmol)且將混合物攪拌隔夜。添加水(100 ml)且將混合物用乙酸乙酯(50 ml * 3)萃取，將經合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物藉由層析(石油醚:乙酸乙酯= 8:1)純化，提供呈無色油狀之(Z)-2-(2-(苯甲氧基羰基)-3-癸-9-烯醯基-1-三氘甲基胍基)乙酸癸-9-烯酯(VV-4；1.35 g，84%)。ES LC-MS m/z = 559.4 ($M+H^+$)。

【0518】 步驟 5. 將化合物 VV-4 (1.35 g，2.42 mmol)及格拉布斯 II (205 mg，0.242 mmol)於二氯甲烷(1350 ml)中之混合物在 N2 下在 50 度下攪拌 2 h，冷卻至室溫，添加乙氧乙烯(5 ml)且將混合物攪拌 30 min。

將混合物濃縮且將殘餘物藉由層析(石油醚:乙酸乙酯= 5:1)純化，提供呈黃色固體狀之(Z)-((E)-4-三氘甲基-2,7-二側氧基-1-氧雜-4,6-二氮雜環二十四-15-烯-5-亞基)胺基甲酸苯甲酯(VV-5；1.0 g，78%)。ES LC-MS m/z = 531.4 (M+H+)。

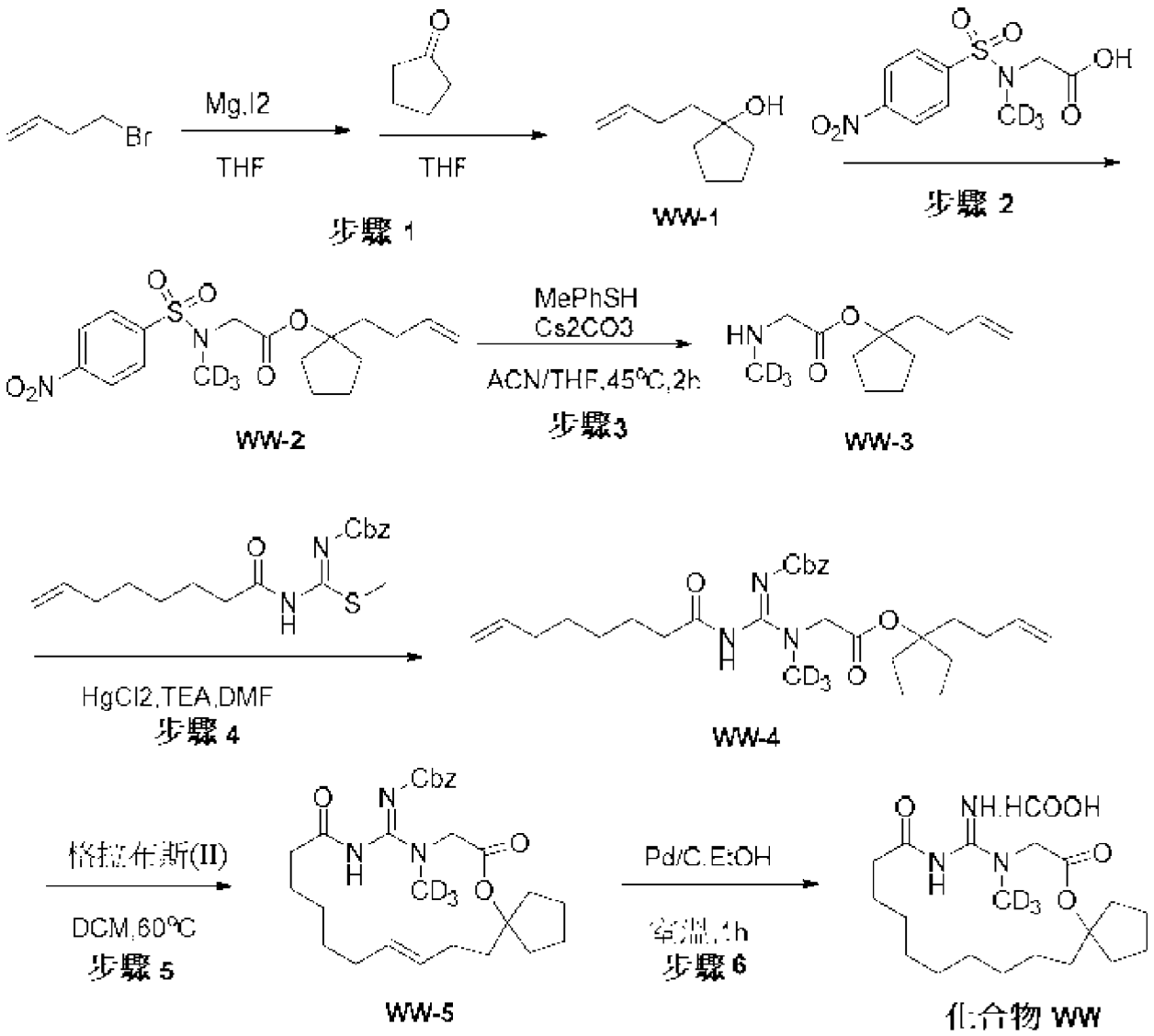
步驟 6. 化合物 VV 之合成



化合物 VV

【0519】 將所提供化合物 VV-5 (500 mg，0.94 mmol)及 Pd/C (100 mg，20%)於乙醇(10 ml)中之混合物在 H_2 球囊下在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物過濾且將濾液濃縮。將殘餘物藉由製備型 HPLC (40%乙腈之水溶液加上 0.2%甲酸)純化，提供呈白色固體狀之 5-亞胺基-4-三氘甲基-1-氧雜-4,6-二氮雜環二十四烷-2,7-二酮甲酸鹽(130 mg，35%)。ES LC-MS *m/z* = 399.4 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (DMSO-d) δ: 4.19 (s, 2 H), 4.02-4.05 (m, 2 H), 1.99-2.06 (m, 2 H), 1.53-1.57 (m, 2 H), 1.45-1.48 (m, 2 H), 1.18-1.27 (m, 26 H)。

實例 42：10-亞胺基-9-三氘甲基胍基-6-氧雜-9,11-二氮雜螺[4.16]二十一烷-7,12-二酮甲酸鹽(**化合物 WW**)之合成



【0520】 步驟 1. 向 Mg 屑(7.14 g，297.6 mmoL)於四氫呋喃(20 mL)中之經攪拌懸浮液中添加 4-溴丁-1-烯(3 g，22.5 mmoL)且藉由用加熱槍偶爾加熱來起始反應。在回流溫度下逐滴添加剩餘之 4-溴丁-1-烯(30 g ,225.5 mmoL)，之後在此溫度下攪拌 10 min。逐滴添加環戊酮(20.8 g，248 mmoL)於四氫呋喃(140 mL)中之溶液。之後加熱至回流持續 1h。添加飽和氯化銨且將混合物用乙酸乙酯(200 Ml x 3)。將經合併之有機物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並濃縮，提供呈黃色液體狀之 1-(丁-3-烯基)環戊醇(WW-1；4.7 g，13%產率)。^{1}H NMR (DMSO-d) δ:5.87-5.80 (m, 1H), 5.01-4.88 (m, 2H), 4.00 (s, 1H), 2.14-2.08 (m, 2H), 1.69-

1.66(m, 2H), 1.54-1.46 (m, 6H), 1.43-1.38 (m, 2H)。

【0521】 步驟 2. 將 2-(N-三氘甲基胍基-4-硝基苯磺醯胺基)乙酸(2.77 g,10 mmoL)於亞硫醯氯(15 mL)及二氯甲烷(15 mL)中之混合物在 60℃下攪拌 1h。將經合併之有機物濃縮。然後，將所得化合物溶解於二氯甲烷(30 mL)中且添加化合物 WW-1 (1.54 g，11 mmoL)、三乙胺(3.03 g，30 mmoL)，且將所得混合物在室溫下攪拌 1h。添加水(50 mL)且將經合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物藉由急驟層析(石油醚:乙酸乙酯/5:1)純化，提供呈白色固體狀之 2-(N-三氘甲基胍基-4-硝基苯磺醯胺基)乙酸 1-(丁-3-烯基)環戊酯(WW-2；2.83 g，71%產率)。ES LC-MS *m/z* = 422.4($M+Na^+$)。

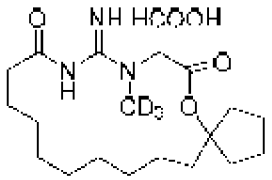
【0522】 步驟 3. 將化合物 WW-2 (5.7 g，14.32 mmoL)，對甲苯硫酚(2.1 g，17.18 mmoL)、碳酸銫(7 g，21.5 mmoL)於乙腈(70 mL)及四氫呋喃(7 mL)中之混合物在 45℃下攪拌 1.5 h。將反應混合物過濾，將濾液濃縮，將殘餘物藉由層析(甲醇:二氯甲烷/5:1)純化，提供呈黃色液體狀之 2-(三氘甲基胍基)乙酸 1-(丁-3-烯基)環戊酯(WW-3；2.6 g，87%產率)。^{1}H NMR (DMSO-d) δ:5.82-5.75 (m, 1H), 5.02-4.91 (m, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.05-1.99 (m, 6H), 1.67-1.54 (m, 6H)。

【0523】 步驟 4. 在室溫下攪拌(Z)-甲硫基(辛-7-烯醯胺基)亞甲基胺基甲酸苯甲酯(3 g，8.62 mmoL)、化合物 WW-3 (1.84 g，8.62 mmoL)及三乙胺(1.74 g，17.24 mmoL)於 N,N-二甲基甲醯胺(40 mL)中之溶液的混合物。添加二氯化汞(2.8 g，10.34 mmoL)之混合物，將混合物在室溫下攪拌 2h。添加水(200 mL)且將混合物用乙酸乙酯(200 mL x 3)萃取，將經合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物藉由層析(石油醚:乙酸乙酯/5:1)純化，提供呈白色液體狀之(Z)-2-(2-(苯甲

氧基羰基)-1-三氘甲基胍基-3-辛-7-烯醯基胍基)乙酸 1-(丁-3-烯基)環戊酯(WW-4；4.14 g，93%產率)。ES LC-MS *m/z* = 515.6 ($M+H^+$)。

【0524】 步驟 5. 將化合物 WW-4 (1 g，1.95 mmoL)及格拉布斯(II) (165 mg，0.195 mmoL)於二氯甲烷(1 L)中之混合物在 50℃ 下攪拌 2 h。將經合併之有機物濃縮。將殘餘物藉由急驟層析(石油醚:乙酸乙酯/10:1)純化，提供呈黃色油狀之(Z)-((E)-9-三氘甲基胍基-7,12-二側氧基-6-氧雜-9,11-二氮雜螺[4.16]二十一-18-烯-10-亞基)胺基甲酸苯甲酯(WW-5；800 g，84%產率)。ES LC-MS *m/z* = 487.2 ($M+H^+$)。

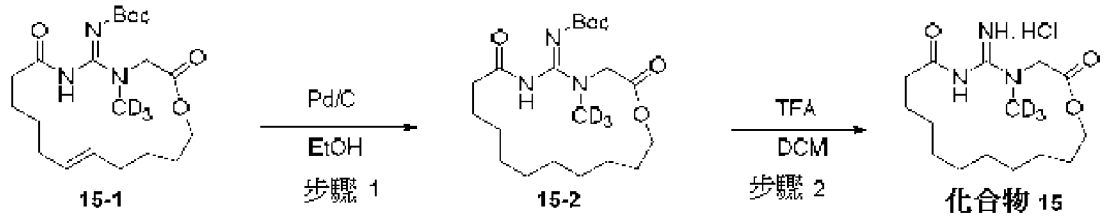
步驟. 6. 化合物 WW 之合成



化合物 WW

【0525】 將化合物 WW-5 (745 mg，1.5mmoL)及鈀 10%/碳(150 mg，20%)於乙醇(10 mL)中之混合物在 H_2 球囊下攪拌 2 h。將反應混合物過濾且將濾液濃縮。將殘餘物藉由製備型 HPLC (FA)純化，提供呈白色固體狀之 10-亞胺基-9-三氘甲基胍基-6-氧雜-9,11-二氮雜螺[4.16]二十一烷-7,12-二酮甲酸鹽(化合物 WW；210 mg，40%產率)。ES LC-MS *m/z* = 355.2($M+H^+$)。^1H NMR (DMSO-d) δ:10.0-9.5(s, 1H), 7.75-7.25(s, 1H),4.30(s, 1H), 2.08-2.04(m,4H), 1.86(s, 1H), 1.65-1.49(m, 8H),1.24-1.22(m, 12H)。

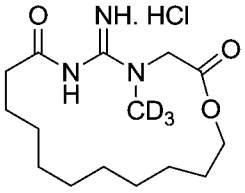
實例 43：5-亞胺基-4-三氘甲基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十七烷-2,7-二酮鹽酸鹽(**化合物 15**)之合成



【0526】 一般而言，根據實例 8，使用 2-(三氘甲基胺基)乙酸己-5-烯酯(參見實例 21)替代 L-2 且使用(Z)-(庚-6-烯醯胺基(甲硫基)亞甲基)胺基甲酸第三丁酯(參見實例 11)替代(Z)-癸-9-烯醯胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸第三丁酯合成化合物 15。獲得呈黃色油狀之化合物 15-1，(Z)-((E)-4-三氘甲基-2,7-二側氧基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十七-12-烯-5-亞基)胺基甲酸第三丁酯(5.2 g，93%)。ES LC-MS *m/z* = 399.3 ($M+H^+$)。^1H NMR ($CD3Cl-d_4$) δ: 5.32-5.36 (m, 2 H), 4.19-4.23 (m, 2 H), 4.11-4.15 (m, 2 H), 2.28 (s, 2 H), 2.0-2.05 (m, 4 H), 1.59-1.68 (m, 4 H), 1.50 (s, 9 H), 1.29-1.47 (m, 4 H)。

【0527】 步驟 1. 化合物 15-2 之合成. 根據實例 9，步驟 1，使用 Pd/C (20%)由化合物 15-1 合成化合物 15-2。獲得呈黃色油狀之(Z)-4-三氘甲基-2,7-二側氧基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十七烷-5-亞基胺基甲酸第三丁酯(化合物 15-2；4.0 g，76%)。ES LC-MS *m/z* = 401.3 ($M+H^+$)。^1H NMR ($CD3Cl-d_4$) δ: 4.13-4.24 (m, 4 H), 2.32-2.36 (m, 2 H), 1.55-1.75 (m, 4 H), 1.50 (s, 9 H), 1.26-1.47 (m, 12 H)。

步驟 2. **化合物 15** 之合成



【0528】 根據實例 9，步驟 2，以化合物 15-2 為起始物質合成化合物 15。獲得呈白色固體狀之 5-亞胺基-4-三氘甲基-1-氧雜-4,6-二氮雜環十

七烷-2,7-二酮鹽酸鹽(化合物 15；60 mg，42%)。ES LC-MS m/z = 301.1 ($M+H^+$)。^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 11.57 (ds, 1 H), 9.37 (ds, 1 H), 9.29 (ds, 1 H), 4.82 (s, 2 H), 4.14-4.18 (m, 2 H), 1.52-1.58 (m, 4 H), 1.26-1.40 (m, 14 H)。

【0529】 標準程序及化學轉化及相關方法為熟習此項技術者熟知的，且此類方法及程序已描述於例如標準參考文獻中，該等標準參考文獻為諸如 Fiesers' Reagents for Organic Synthesis, John Wiley 及 Sons, New York, NY, 2002；Organic Reactions, 第 1-83 卷, John Wiley and Sons, New York, NY, 2006；March J.及 Smith M., Advanced Organic Chemistry, 第 6 版, John Wiley and Sons, New York, NY；及 Larock R.C., Comprehensive Organic Transformations, Wiley-VCH Publishers, New York, 1999。本文引用之所有文本及參考文獻以全文引用之方式併入本文中。

【0530】 使用具有官能基之化合物的反應可能係基於具有可經保護之官能基的化合物來進行。舉例而言，胍官能基在某些條件下可能不穩定且由此需要保護。「經保護」之化合物或衍生物意謂化合物中一或多個反應性位點或官能基經保護基阻斷的衍生物。經保護之衍生物適用於製備本發明之化合物或以本身使用；經保護之衍生物可為生物活性劑。列舉適合之保護基之綜合文本的實例可見於 T. W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, 第 3 版, John Wiley & Sons, Inc. 1999 中。

【0531】 其他肌酸前藥可藉由選擇適當之起始物質使用上文所描述之程序來合成。

實例 44：活體外前藥酶裂解之測定

【0532】 對於肌酸前藥，通常需要前藥在系統循環中時保持完整(亦即，未裂解)且在目標組織中裂解(亦即，釋放母體藥物)。適用穩定性水準可至少部分由前藥之機制及藥物動力學決定。適用不穩定性水準亦可至少部分由前藥及母體藥物(例如肌酸)在系統循環中及/或在胃腸道中(若經口投與)之藥物動力學決定。一般而言，在胃腸道中較穩定(如可藉由在模擬胃液、模擬腸液、腸道 S9 部分、胰酶或結腸洗滌分析中之穩定性所評估)且在小鼠血漿；大鼠血漿；人類血漿；小鼠、大鼠及/或人類肝臟 S9；肝微粒體；及/或肝細胞製劑中較不穩定之前藥可適合作為經口投與之前藥。一般而言，在小鼠血漿；大鼠血漿；人類血漿；小鼠、大鼠及/或人類肝臟 S9；肝微粒體；及/或肝細胞製劑中較穩定且在目標組織細胞勻漿或目標組織細胞分離製劑(諸如腦、肌肉及 S9 部分)中較不穩定之前藥可適合作為全身投與之前藥及/或可更有效地將前藥遞送至目標組織。一般而言，在不同 pH 值生理緩衝液中較穩定之前藥可更適合作為前藥。一般而言，在目標組織細胞勻漿及/或目標組織細胞分離製劑(諸如腦、肌肉及 S9 部分)中較不穩定之前藥可在細胞內裂解以將母體藥物釋放至目標組織。諸如此實例中所描述之用於測定前藥在活體外之酶裂解或化學裂解的彼等測試之結果可用於選擇用於活體內測試的前藥。

【0533】 可遵循此項技術中已知之方法使用多種製劑在一或多種活體外系統中評估肌酸前藥之穩定性。適用於活體外研究之實驗條件描述於表 1 中。一式三份地將前藥添加至各製劑中。

表 1：用於前藥活體外穩定性及代謝研究之標準 [a] 條件

分析	酶/蛋白質濃度	受質濃度 (μM)	輔因子
SGF	+/- 0.1 mg/mL，胃蛋白酶	1 - 50	不適用
SIF	+/- 1 % w/v，胰酶	1 - 50	不適用
血漿	不適用	1 - 10	不適用

血液	不適用	1 - 10	不適用
肝微粒體	0.5 mg/mL	1 - 10	+/- NADPH[b]
肝臟或腸道 S9	1 mg/mL	1 - 10	+/- NADPH[b]
肝細胞	不適用	1 - 10	不適用
組織勻漿[c]	不適用	1 - 10	不適用

[a] 提供典型測試範圍，視前藥之預期臨床用途而定可超出範圍；[b] 產生 NADPH 之系統，例如 1.3 mM NADP+、3.3 mM 葡萄糖-6-磷酸、0.4 U/mL 葡萄糖-6-磷酸脫氫酶、3.3 mM 氯化鎂及 0.95 mg/mL 磷酸鉀，pH 7.4；[c] 實例：腦組織勻漿、肌肉組織勻漿；[d] 可在添加及不添加氟磷酸二異丙酯(DIFP，絲胺酸蛋白酶抑制劑)之情況下進行分析，以確定降解是否由絲胺酸蛋白酶(例如羧基酯酶(CES))介導

【0534】 適當時藉由 LC-UV、LC-CAD、LC-UV-CAD 或 LC-MS/MS 測定肌酸前藥在磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)、不含胰酶之模擬腸液(SIF)、不含胃蛋白酶之模擬胃液(SGF)中之化學穩定性。根據所描述之方案將本發明之肌酸前藥(50 μM)在 37℃下孵育且根據峰面積比率比較 t = 0、t = 15、t = 60 及 t = 120 min 之間的前藥含量以測定 t = 120 min (2h)時剩餘之百分比。在包括大鼠、狗及食蟹猴之不同物種(顯示人類及小鼠)之標準血漿及肝微粒體分析中對前藥之代謝穩定性加以分析。參見表 2A-2C。

【0535】 所測試之大多數肌酸前藥顯示良好化學及代謝穩定性(表 2A-2C)。在血漿及微粒體穩定性、PBS 及 SIF 分析中，在 COOH 處具有酯鍵之肌酸前藥顯示與具有游離 COOH 之肌酸前藥相比較不穩定的傾向。

【0536】 用於篩選之針對 PBS、SIF 及 SGF 穩定性之方案：

將前藥(50 μM)在 37℃下在 PBS、FaSSIF (Biorelevant)或 FaSSGF (Biorelevant)中孵育。在所選時間點(例如 0、15、60 及 120 min)，將樣品轉移至小瓶中且即刻使用 LC-UV-CAD 分析前藥峰面積。

【0537】 用於早期篩選大環之針對血漿穩定性之方案(方法 A)：

藉由快速放置在 37℃下並在 3,000 rpm 下離心 8 分鐘以移除結塊來將冷凍血漿解凍。然後，移取上清液並彙集作為要用於實驗中之血漿。

將血漿放置於冰上直至使用。將測試化合物及參考化合物摻加溶液製備成 2.5 mM 測試化合物摻加溶液 A：將 20 μL 之 10 mM 測試化合物儲備溶液添加至 60 μL DMSO 中。製備 0.1 mM 摻加溶液 B：將 40 μL 之摻加溶液 A 與 0.5% BSA 一起添加至 960 μL 之 0.05 mM 磷酸鈉緩衝液中。然後，將 10 μL 之預升溫摻加溶液 B 添加至指定用於所有時間點(0、5、15、30、60、120 min)之孔中。對於 0-min，將 400 μL 之含有 IS 之 ACN 添加至 0-min 板之孔中，且然後添加 90 μL 之血漿。將 90 μL 之預升溫血漿添加至指定用於該等時間點(0、5、15、30、60、120 min)之孔中且開始計時。在 5、15、30、60、120 min 時，分別將 400 μL 之含有 IS 之 ACN 添加至對應板之孔中，以停止反應。在中止反應之後，使用振動器(IKA，MTS 2/4)將板振盪 10 min (600 rpm/min)，且然後在 5594 g 下離心 15 min (Thermo Multifuge × 3R)。將 50 μL 之上清液自各孔轉移至含有 120 μL 之超純水(Millipore，ZMQS50F01)的 96-孔樣品板中且藉由 LC/MS 進行分析。

【0538】 針對血漿穩定性之方案(方法 B)：

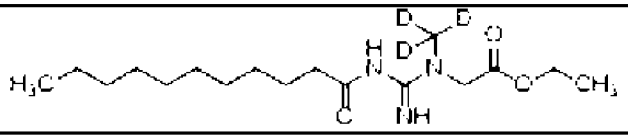
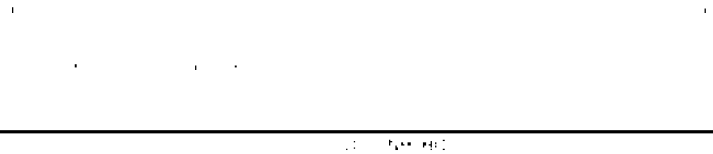
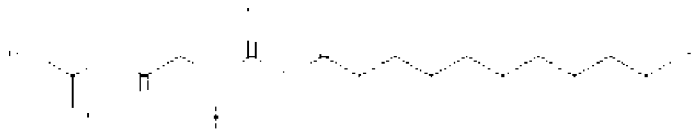
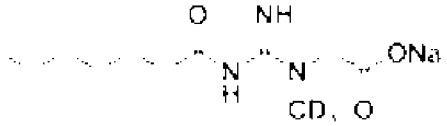
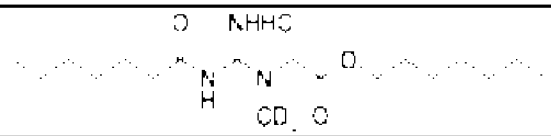
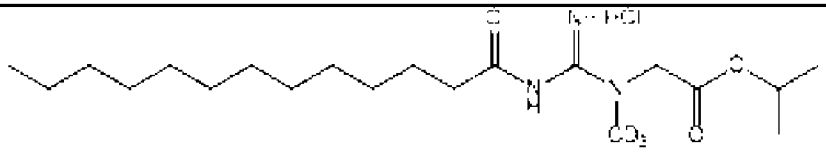
將冷凍血漿在 37℃ 水浴中解凍，且然後，若需要，則調節至 pH = 7.4，然後在 37℃ 孵育器中預加熱。將測試物品溶解於 10% DMSO/水中且以 1 μM 之最終濃度摻加至預塗至 96 孔板中之血漿中。在 37℃ 下進行離散孵育且包括 5 個時間點：t = 0、2、5、15 及 30 min。然後用 4 倍體積之冰冷的 20%水/80%乙腈使樣品破碎且在 4000g 下離心 10 min。將上清液乾燥並用水重構且藉由 LC-MS/MS 進行分析。計算半衰期(分鐘)。

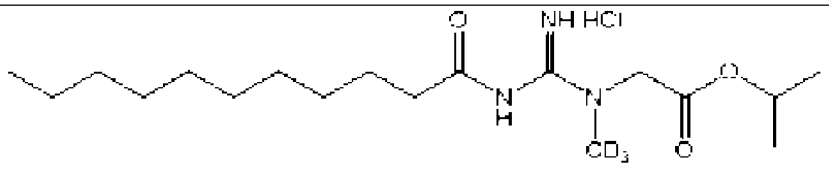
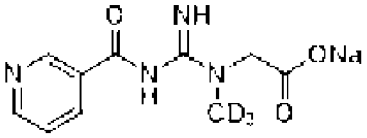
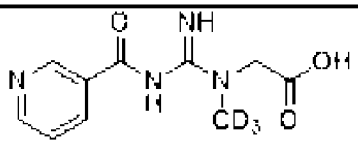
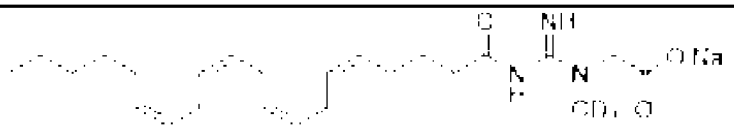
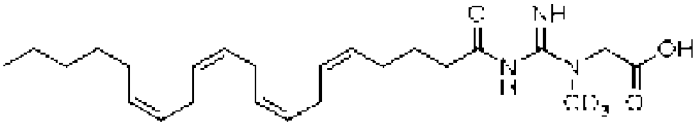
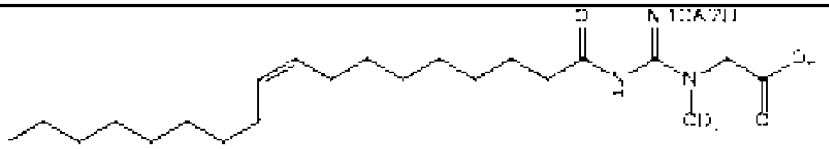
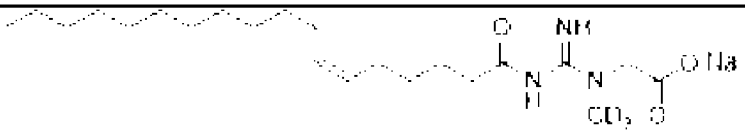
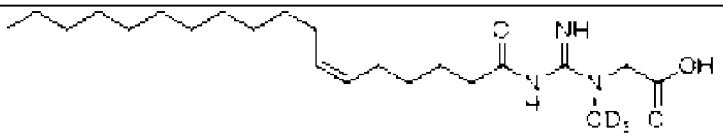
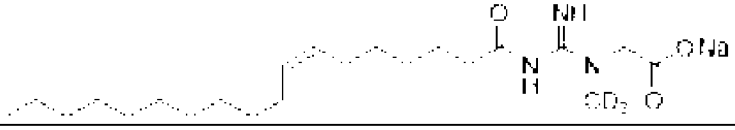
【0539】 針對微粒體穩定性之方案：

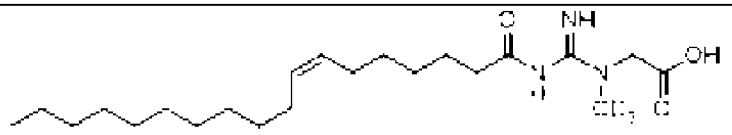
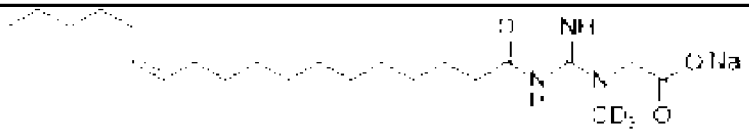
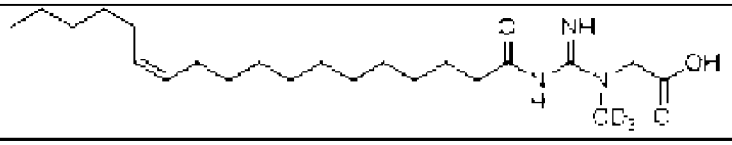
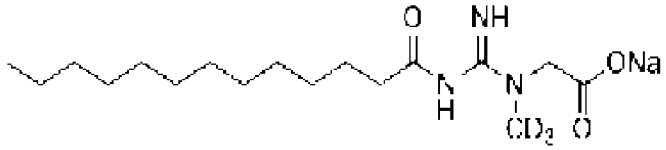
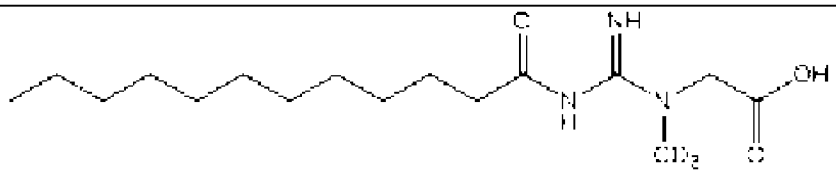
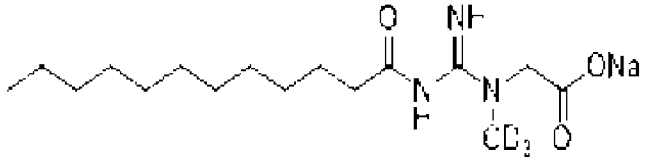
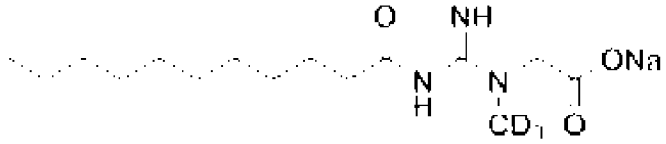
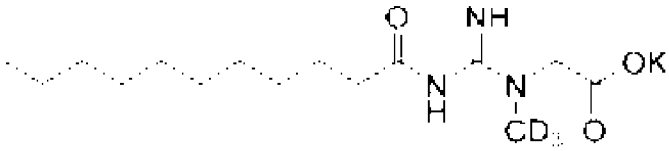
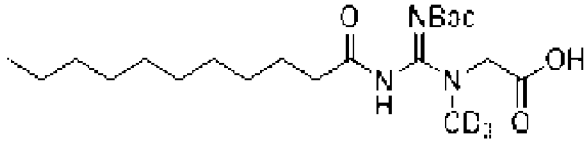
對於參考化合物，製備 500 μM 摻加溶液：將 10 μL 之 10 mM DMSO

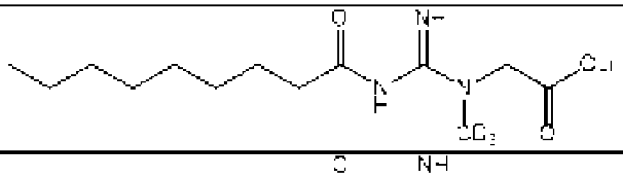
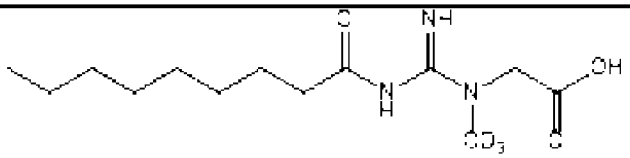
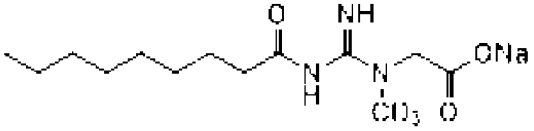
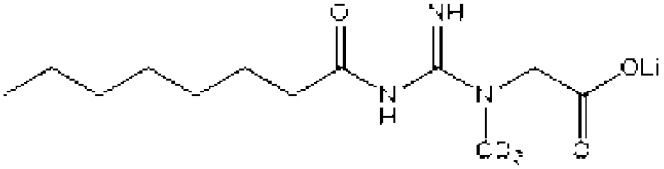
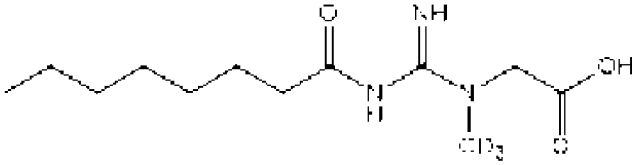
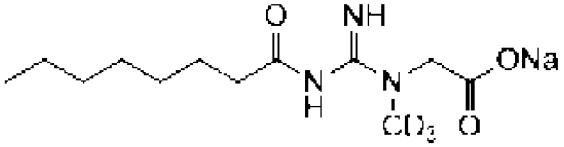
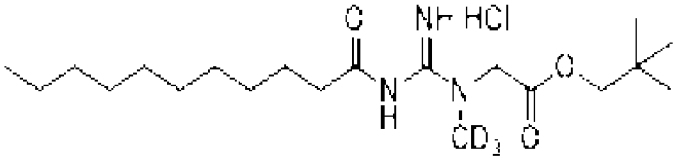
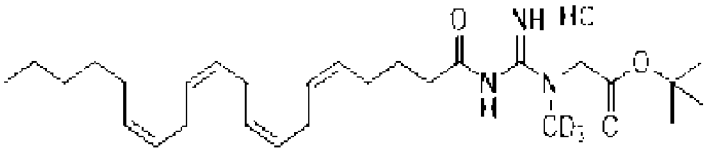
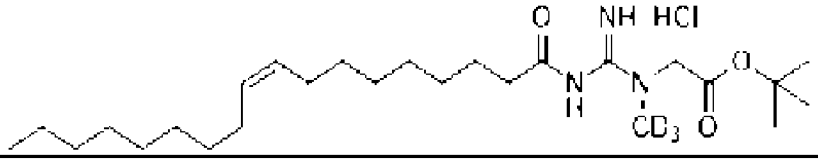
儲備溶液添加至 190 μL ACN 中。製備於微粒體(0.75 mg/mL)中之 1.5 μM 摻加溶液：在冰上將 1.5 μL 之 500 μM 摻加溶液及 18.75 μL 之 20 mg/mL 肝微粒體添加至 479.75 μL 之緩衝液 0.1 M 磷酸鉀緩衝液，1.0 mM EDTA，pH 7.4 中。對於測試化合物，製備 5 mM 摻加溶液：將 10 μL 之 10 mM DMSO 儲備溶液添加至 10 μL ACN 中。且然後製備於微粒體(0.75 mg/mL)中之 1.5 μM 摻加溶液：在冰上將 1.5 μL 之 5 mM 摻加溶液及 18.75 μL 之 20 mg/mL 肝微粒體添加至 479.75 μL 之緩衝液 0.1 M 磷酸鉀緩衝液，1.0 mM EDTA，pH 7.4 中。藉由將 NADPH 溶解至緩衝液 0.1 M 磷酸鉀緩衝液，1.0 mM EDTA，pH 7.4 中來製備 NADPH 儲備溶液(6 mM)。在冰上將含有 0.75 mg/mL 微粒體溶液之 30 μL 1.5 μM 摻加溶液分配至指定用於不同時間點(0-min、5-min、10-min、20-min、30-min、60-min、60-min 不含 NADPH)之分析板。對於 0-min，將 135 μL 之含有 IS 之 ACN 添加至 0-min 板之孔中，且然後添加 15 μL 之 NADPH 儲備溶液(6 mM)。將 15 μL 之 NADPH 儲備溶液(6 mM)添加至指定為 0-min、5-min、10-min、20-min、30-min、60-min 之樣品中；將 15 μL 之緩衝液 0.1 M 磷酸鉀緩衝液，1.0 mM EDTA，pH 7.4 添加至指定為 60-min 不含 NADPH 之樣品中。在 5-min、10-min、20-min 及 30-min、60-min 時，分別將 135 μL 之含有 IS 之 ACN 添加至對應板之孔中，以停止反應。在中止反應之後，使用振動器(IKA，MTS 2/4)將板振盪 10 min (600 rpm/min)，且然後在 5594 g 下離心 15 min (Thermo Multifuge × 3R)。將 50 μL 之上清液自各孔轉移至含有 50 μL 之超純水(Millipore，ZMQS50F01)的 96-孔樣品板中且藉由 LC/MS 進行分析。

表 S2. 結構

化合物編號	結構
4	
5	
SFB (游離鹼)	
10	
11	
12	
13	
14	
10-HCl	

化合物編號	結構
12-HCl	
20	
21	
22	
22-FB	
23	
24	
24-FB	
25	
25-FB	
26	

化合物編號	結構
26-FB	
27	
27-FB	
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	

化合物編號	結構
35	
35-FB	
36	
37	
37-FB	
38	
39	
40	
41	

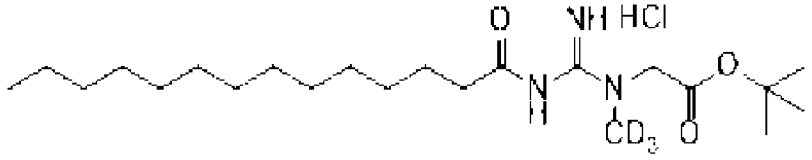
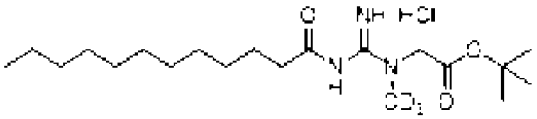
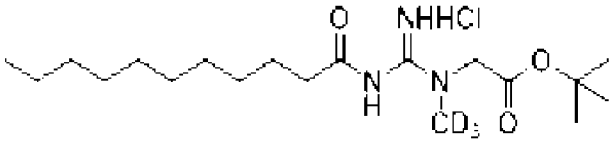
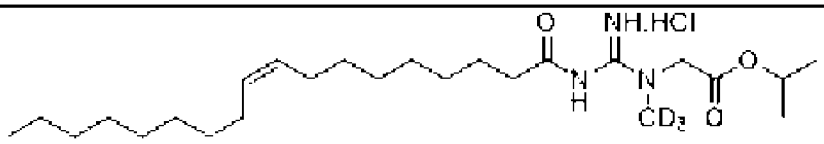
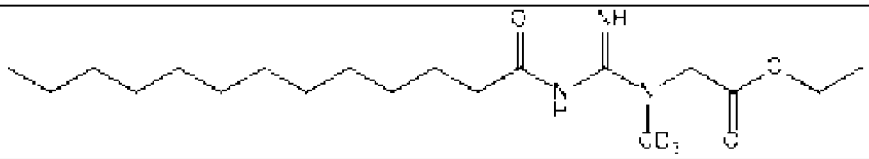
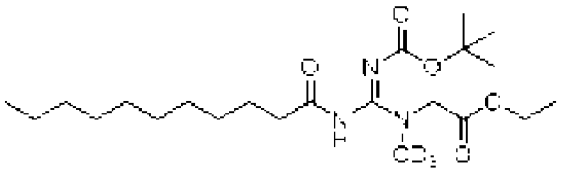
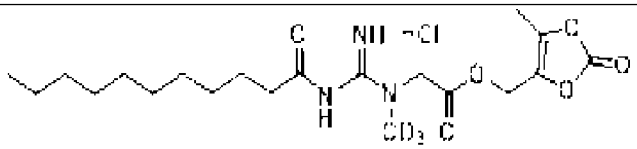
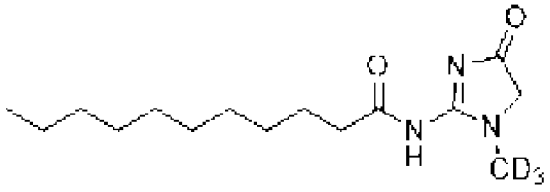
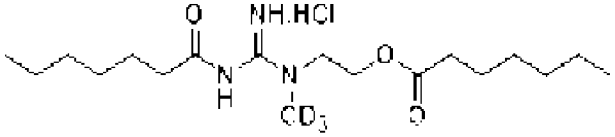
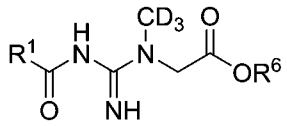
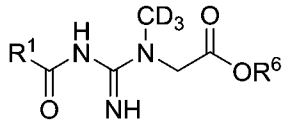
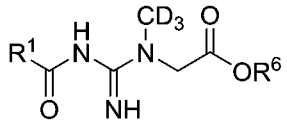
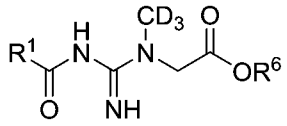
化合物編號	結構
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	
50	
51	

表 2A：肌酸前藥之穩定性

					血漿穩定性		微粒體穩定性		化學穩定性		
					人類	小鼠	人類	小鼠	PBS	SIF，無酶	SGF，無酶
化合物編號	R^{1****}	R	鹽*	雙鍵	$t_{1/2}$ (min)	$t_{1/2}$ (min)	$t_{1/2}$ (min)	$t_{1/2}$ (min)	在 37℃下在 2 小時時佔 T0 之百分比	在 37℃下在 2 小時時佔 T0 之百分比	在 37℃下在 2 小時時佔 T0 之百分比
20	吡啶基	H	Na	0	>180	>180	>145	>145	101	NT	78
21	吡啶基	H	游離	0	>180	>180	>145	>145	105	NT	74
22	C20	H	Na	順-5,8,11,14	130	>180	24	9	35	86	30
23	C18	H	TCA/ 2 Li	順-9	94	>180	91	93	728	85	49
24	C18	H	Li	順-9,12	>180	>180	78	82	150	74	39
25	C18	H	Na	順-6	>180	>180	>145	>145	89	NT	72
26	C18	H	Na	順-7	>180	>180	68	>145	45	NT	95
27	C18	H	Na	順-12	>180	>180	14	10	67	NT	96
1	C18	H	Na	順-9	>180	>180	133	83	76	NT	74
28	C16	H	Na	順-9	>180	>180	90	84	51	NT	99
7	C14	H	Li	0	>180	>180	46	121	90	77	63
51	C14	H	Na	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
29	C13	H	Na	0	>180	>180	59	110	64	NT	91
30	C12	H	游離	0	>180	162	94	>145	145	NT	62
31	C12	H	Na	0	>180	>180	59	>145	98	NT	98
32	C11	H	Li	0	>180	>180	110	>145	NT	NT	NT
4	C11	H	Na	0	>180	>180	68	87	69	61	94
33	C11	H	K	0	>180	>180	72	106	85	NT	79
34	C11	H	游離	0	>180	>180	>180	123	NT	NT	NT

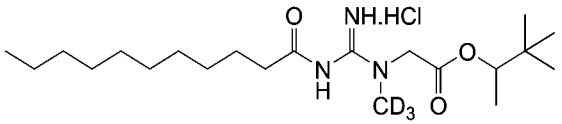
					血漿穩定性		微粒體穩定性		化學穩定性		
					人類	小鼠	人類	小鼠	PBS	SIF，無酶	SGF，無酶
化合物編號	R^{1****}	R	鹽*	雙鍵	$t_{1/2}$ (min)	$t_{1/2}$ (min)	$t_{1/2}$ (min)	$t_{1/2}$ (min)	在 37℃下在 2 小時時佔 T0 之百分比	在 37℃下在 2 小時時佔 T0 之百分比	在 37℃下在 2 小時時佔 T0 之百分比
	(R^2=Boc)										
35	C 9	H	Li	0	>180	>180	65	>145	116	NT	86
36	C 9	H	Na	0	>180	>180	102	>145	106	NT	99
37	C 8	H	Li	0	>180	>180	114	>145	NT	NT	NT
38	C 8	H	Na	0	>180	>180	>145	>145	101	NT	99
13	C 7	H	Na	0	>180	>180	647	912	97	NT	94
2	C18	酯，C 7	HCl	順-9	<5	<5	6	7	61	NT	81
11	C13	酯，C 7	HCl	0	<5	<5	<5	<5	42	NT	76
5	C11	酯，C 7	HCl	0	5	<5	<5	<5	23	NT	73
14	C 7	酯，C 7	HCl	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT	80
39	C11	酯，C 5 (新戊基)	HCl	0	<5	<5	<5	<5	62	NT	103
39	C11	酯，C 5 (新戊基)	HCl	0	<5	<5	6	<5	NT	NT	NT
40	C20	酯，C 4 (第三丁基)	HCl	順-5,8,11,14	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
41	C18	酯，C 4 (第三丁基)	HCl	順-9	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
42	C14	酯，C 4 (第三丁	HCl	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT

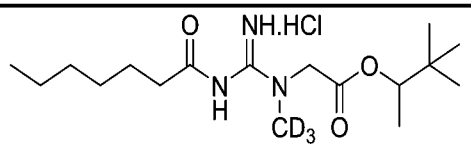
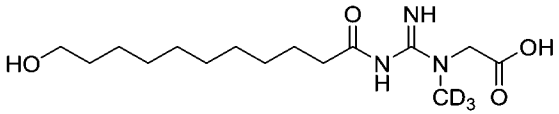
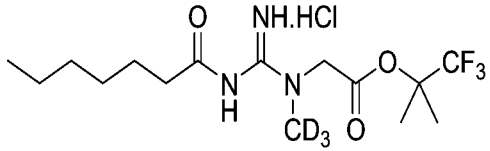
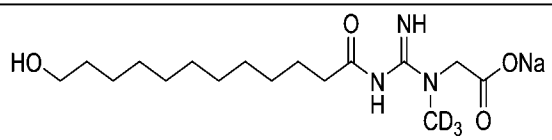
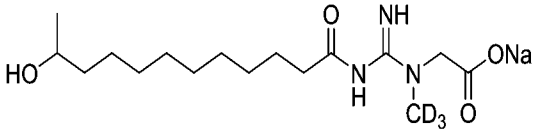
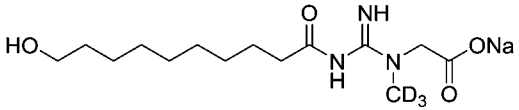
					血漿穩定性		微粒體穩定性		化學穩定性		
					人類	小鼠	人類	小鼠	PBS	SIF，無酶	SGF，無酶
化合物編號	R^{1****}	R	鹽*	雙鍵	$t_{1/2}$ (min)	$t_{1/2}$ (min)	$t_{1/2}$ (min)	$t_{1/2}$ (min)	在 37℃下在 2 小時時佔 T0 之百分比	在 37℃下在 2 小時時佔 T0 之百分比	在 37℃下在 2 小時時佔 T0 之百分比
		基)									
43	C12	酯，C 4 (第三丁基)	HCl	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
44	C11	酯，C 4 (第三丁基)	HCl	0	100	8	9	<5	42	NT	86
45	C18	酯，C 3 (i-Pr)	HCl	順-9	22	<5	96	63	54	NT	102
10-HCl	C13	酯，C 3 (i-Pr)	HCl	0	19	<5	22	29	11	46	83
12-HCl	C11	酯，C 3 (i-Pr)	HCl	0	<5	<5	<5	<5	99	NT	117
46	C13	酯，C 2	HCl	0	<5	<5	NT	NT	0	45	111
8	C11	酯，C 2	HCl	0	<5	<5	<5	<5	0	17	117
47	C11 (R^2=Boc)	酯，C 2	游離	0	169	<5	16	5	55	NT	32
48	C11	二氧雜戊環酮	HCl	0	NT	NT	NT	NT	97	NT	98
49	C11	肌酐	游離	0	>180	47	24	<5	87	NT	62
50	C 7	乙醯基，C 7	HCl	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT

					血漿穩定性		微粒體穩定性		化學穩定性		
					人類	小鼠	人類	小鼠	PBS	SIF，無酶	SGF，無酶
化合物編號	R^{1****}	R	鹽*	雙鍵	$t_{1/2}$ (min)	$t_{1/2}$ (min)	$t_{1/2}$ (min)	$t_{1/2}$ (min)	在 37℃下在 2 小時時佔 T0 之百分比	在 37℃下在 2 小時時佔 T0 之百分比	在 37℃下在 2 小時時佔 T0 之百分比
9	C11	乙醯基	HCl	0	>180	33	<5	<5	0	NT	99

*R^6，當為 Na、Li 或 K 時。**游離=游離鹼。***NT =未測得。****當 R^1 為烷基或烯基時，碳計數包括與 R^1 連接至之羰基碳。

表 2B：肌酸前藥之穩定性

		血漿穩定性		微粒體穩定性		化學穩定性		
		人類	小鼠	人類	小鼠	PBS	SIF，無酶	SGF，無酶
結構	化合物編號	$t_{1/2}$ (min)	$t_{1/2}$ (min)	$t_{1/2}$ (min)	$t_{1/2}$ (min)	在 37℃下在 2 小時時佔 T0 之百分比	在 37℃下在 2 小時時佔 T0 之百分比	在 37℃下在 2 小時時佔 T0 之百分比
參見表 S2	8	0	0	0	0	0	NT	95
參見表 S2	44	100	8	9	<5	107	NT	95
	52	117	<5	<5	<5	98	NT	98

結構	化合物編號	血漿穩定性		微粒體穩定性		化學穩定性		
		人類	小鼠	人類	小鼠	PBS	SIF，無酶	SGF，無酶
		$t_{1/2}$ (min)	$t_{1/2}$ (min)	$t_{1/2}$ (min)	$t_{1/2}$ (min)	在 37℃下在 2 小時時佔 T0 之百分比	在 37℃下在 2 小時時佔 T0 之百分比	在 37℃下在 2 小時時佔 T0 之百分比
	53	55	<5	<5	<5	64	NT	91
	54	>180	>180	>90	>90	103	NT	102
	55	0	0	0	0	97	NT	94
	56	>180	>180	>90	>90	58	NT	81
	57	>180	>180	>90	>90	78	NT	89
	58	>180	>180	>90	>90	NT	NT	NT

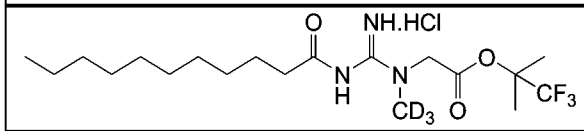
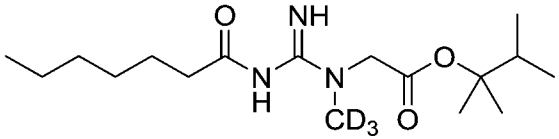
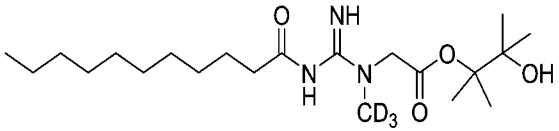
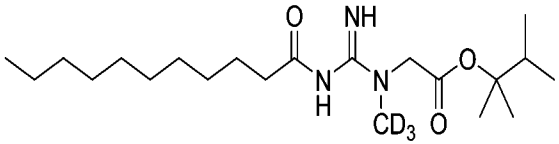
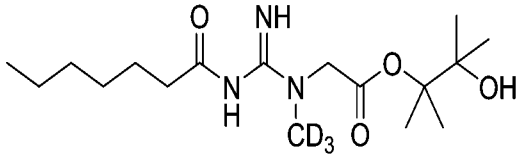
		血漿穩定性		微粒體穩定性		化學穩定性		
		人類	小鼠	人類	小鼠	PBS	SIF，無酶	SGF，無酶
結構	化合物編號	$t_{1/2}$ (min)	$t_{1/2}$ (min)	$t_{1/2}$ (min)	$t_{1/2}$ (min)	在 37℃下在 2 小時時佔 T0 之百分比	在 37℃下在 2 小時時佔 T0 之百分比	在 37℃下在 2 小時時佔 T0 之百分比
	59	0	0	0	0	101	NT	30
	60	>180	>180	<5	<5	101	NT	99
	61	<5	<5	<5	<5	106	NT	99
	62	>180	76	<5	<5	62	NT	103
	63	<5	<5	<5	<5	58	NT	101

表 2C：肌酸前藥之穩定性

	血漿穩定性		微粒體穩定性		化學穩定性		
	人類	小鼠	人類	小鼠	PBS	SIF，無酶	SGF，無酶
化合物	$t_{1/2}$ (min)	$t_{1/2}$ (min)	$t_{1/2}$ (min)	$t_{1/2}$ (min)	在 37℃下在 2 小時時佔 T0 之百分比	在 37℃下在 2 小時時佔 T0 之百分比	在 37℃下在 2 小時時佔 T0 之百分比
化合物 **15** FA 鹽	0	0	NT	NT	NT	NT	NT
化合物 K	13	2	NT	NT	NT	NT	NT
化合物 Q	10	1.3	NT	NT	NT	NT	NT
化合物 PP	8	1.1	NT	NT	NT	NT	NT
化合物 L	34	3	1.6	0.6	NT	NT	NT
化合物 U	72	70	NT	NT	NT	NT	NT
化合物 BB	9	<2	NT	NT	NT	NT	NT
化合物 DD	8.3	<2	NT	NT	NT	NT	NT
化合物 SS	>90	0	0	0	0	NT	85
化合物 T	<2	<2	NT	NT	NT	NT	NT
化合物 QQ	0	0	9	4	85	NT	79
化合物 **15**	0	0	<5	<5	NT	NT	97

實例 45：肌酸自前藥之釋放(d_3-肌酸釋放)的活體外測定

【0540】 對於前藥釋放肌酸及與不希望之環化為肌酐相比優先釋放肌酸之能力的評估，將 d_3-標記(氘標記甲基)之前藥與專門製備成保留 FAAH 活性之腦勻漿(例如小鼠、人類)一起或與用於直接裂解研究之 rFAAH 一起孵育。為將前藥衍生之肌酸(d3-肌酸)與高濃度之內源性(未標記)肌酸區別開，使用 d3-標記之前藥為必需的。對於 BH，在 10mM Tris，pH 7.4、0.25M 蔗糖、1mM EDTA 及 1mM DTT 中進行孵育(37℃)；對於 rFAAH 直接裂解，使用 125mM Tris，pH 9.0、1mM EDTA 以優化 FAAH 活性。在 20 μM 及 200 μM 之最終濃度下對前藥進行測試。各反應使用約 3-4 mg 之勻漿。以 1mM 之最終濃度包括輔因子(NADPH)。藉由螢光分析藉由將 7-胺基-4-甲基香豆素-花生四烯酸醯胺轉化為 7-胺基-4-甲基香豆素來確認 FAAH 活性。陰性對照包括在不存在腦勻漿/rFAAH (但存在 NADPH)之情況下孵育或使用 65℃加熱去活化之腦勻漿/rFAAH 以評估在分析條件下之非酶前藥裂解以及使用濃度為 1 μM 之 FAAH 抑制劑 PF044578845。藉由將 8 μL 之前藥儲備溶液(500 或 5000 μM 之 DMSO 或 DMSO/甲醇溶液)添加至分析緩衝液中，隨後添加腦勻漿/rFAAH 來製備前藥孵育物。在所選時間點(例如 0、30、60 及 180 min)，移去 45 μL 等分試樣且藉由添加 180μL 冰冷之乙腈(80% ACN/20%水)停止溶液來終止反應。將樣品在 4℃下在 15890 x g 下離心 10 分鐘，隨後轉移上清液以儲存在-20℃下，待進行 LC-MS/MS 分析。藉由 LC-MS/MS 分析樣品上清液以測定 d3-前藥、d3-肌酸及 d3-肌酐含量。

【0541】 在 3 種不同活體外分析中測試氘化肌酸前藥以評估 d_3-肌酸(d_3-Cr)釋放及環化形成 d_3-肌酐(d_3-Crn)。此等分析為 1)用重組人類

FAAH 酶(rFAAH)直接裂解，2)在小鼠腦勻漿(MBH)中裂解，及 3)在人類腦勻漿(HBH)中裂解。

【0542】 藉由在 3h 時淨 d_3-Cr 釋放(μM) (自無腦勻漿/rFAAH 或去活化腦勻漿/rFAAH 之陰性對照扣除陽性反應)相較於 200 μM 前藥之標稱輸入濃度的百分比來測定肌酸前藥裂解效率。藉由在 3h 時陽性反應中產生之 d_3-Crn (μM)相較於 200 μM 前藥之標稱輸入濃度的百分比來測定肌酐環化之傾向。參見表 3A-3B。

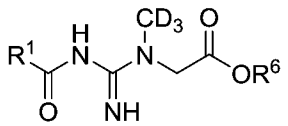
【0543】 基於活體外結果，可將本發明之肌酸前藥分類為 2 組。第一組含有具有 C11 至 C18 之間的脂肪酸醯胺鏈(在式(I)中之 R^1 位置)且具有未經修飾之游離 COOH (在式(I)中之 R^3 位置)的肌酸前藥，其通常釋放大量之 d_3-Cr (>23%)且極少發生 d_3-Crn 環化。第二組含有具有 C20 或小於 C9 之脂肪酸醯胺鏈或吡啶基且具有鍵聯至脂族酯之 COOH 的肌酸前藥，其通常釋放少量 d_3-Cr (化合物 8、10-HCl 及 12-HCl，表 3A)且主要環化為肌酐。此等資料與表 2A-2C 中之代謝及化學穩定性資料一致。

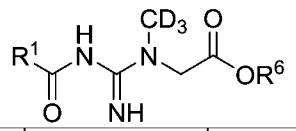
【0544】 直鏈肌酸前藥(其中 R^1 與 R^6 一起不形成環) (諸如表 3A-3B 中所示之彼等直鏈肌酸前藥)之活體外研究在評估有效大環肌酸前藥(其中 R^1 與 R^6 一起形成環)之研發方面具指導意義。不受任何理論約束，直鏈肌酸前藥顯示高 d_3-Cr 釋放且使 d_3-Crn 環化減至最少可表明對應大環肌酸前藥將為高活體內肌酸釋放之良好候選物(參見表 3B)。對應於直鏈肌酸前藥之大環肌酸前藥為大環前藥，其在酯處裂解時將提供該直鏈肌酸前藥或該直鏈肌酸前藥之緊密相關類似物(例如羥基化類似物)。

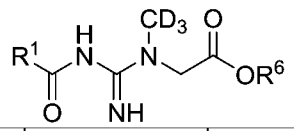
【0545】 在活體外 rFAAH 研究條件下，直鏈肌酸前藥通常比對應大環

肌酸前藥更穩定。因此，本發明人可使用獲自直鏈肌酸前藥之肌酸釋放資料來指導大環肌酸前藥之研發。

表 3A： 活體外 d_3-肌酸(d_3-Cr)釋放及環化形成 d_3-肌酐(d_3-Crn)

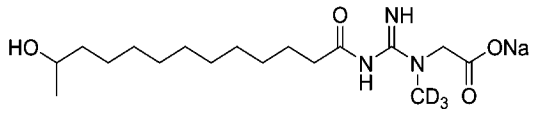
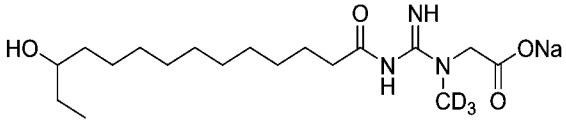
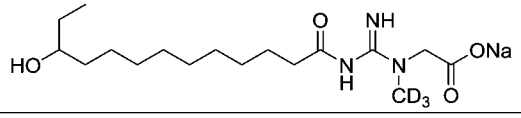
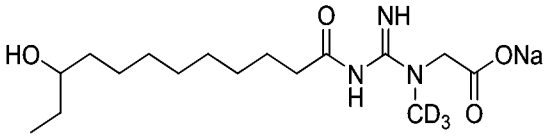
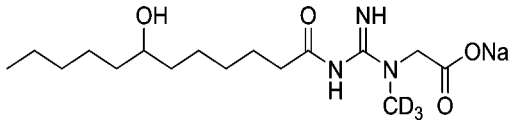
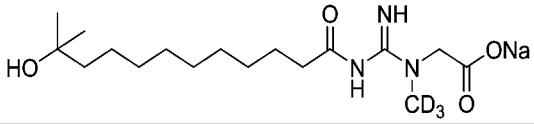
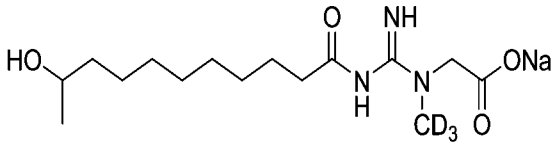
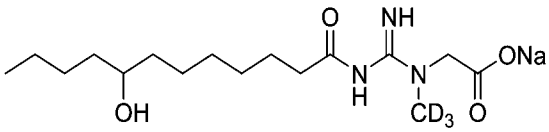
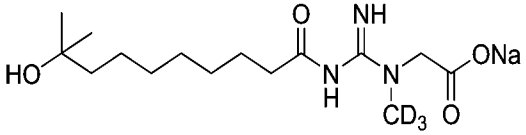
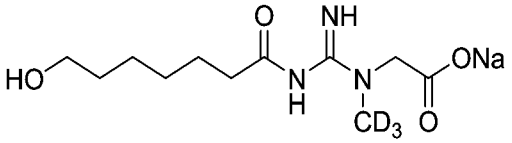
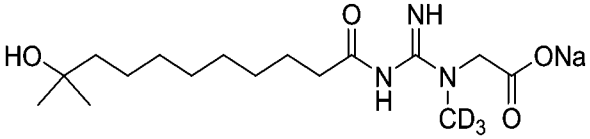
					前藥裂解(200 μM，3h)					
					rFAAH		小鼠 BH		人類 BH	
化合物編號	R^{1**}	R^6	鹽	R^1 中之雙鍵	淨 d_3-Cr 釋放	d_3-Crn 釋放	淨 d_3-Cr 釋放	d_3-Crn 釋放	淨 d_3-Cr 釋放	d_3-Crn 釋放
20	吡啶基	H	Na	0	0.0%	0.4%	0.0%	1%	NT	NT
21	吡啶基	H	游離	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT
22	C20	H	Na	順-5,8,11,14	10.0%	3.0%	NT	NT	0.0%	1.6%
23	C18	H	TCA/2 Li	順-9	80.3%	3.2%	29.0%	2.5%	43.5%	2.0%
24	C18	H	Li	順-9,12	58.9%	1.1%	NT	NT	42.0%	0.8%
25	C18	H	Na	順-6	46.8%	0.3%	NT	NT	33.0%	0.3%
26	C18	H	Na	順-7	26.0%	0.2%	NT	NT	13.8%	0.1%
27	C18	H	Na	順-12	5.3%	0.1%	NT	NT	1.9%	0.0%
1	C18	H	Na	順-9	30.8%	0.3%	NT	NT	40.3%	0.6%
28	C16	H	Na	順-9	37.3%	0.3%	NT	NT	45.3%	0.5%
7	C14	H	Li	0	146.0%	1.7%	NT	NT	50.8%	0.8%
29	C13	H	Na	0			NT	NT	141.6%	2.0%
30	C12	H	游離	0	45.1%	7.5%	18.0%	8.7%	36.0%	7.3%
31	C12	H	Na	0	NT	NT	NT	NT	59.1%	2.4%
32	C11	H	Li	0	28.7%	0.9%	NT	NT	NT	NT
4	C11	H	Na	0	23.3%	1.0%	79.2%	1%	56.6%	0.6%
33	C11	H	K	0	NT	NT	NT	NT	235.8%	1.8%
34	C11 (R^2=Boc)	H	游離	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT

					前藥裂解(200 μM，3h)					
					rFAAH		小鼠 BH		人類 BH	
化合物編號	R^{1**}	R^6	鹽	R^1 中之雙鍵	淨 d_3-Cr 釋放	d_3-Crn 釋放	淨 d_3-Cr 釋放	d_3-Crn 釋放	淨 d_3-Cr 釋放	d_3-Crn 釋放
35	C 9	H	Li	0	4.1%	0.6%	NT	NT	73.5%	0.9%
36	C 9	H	Na	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT
37	C 8	H	Li	0	1.0%	0.9%	NT	NT	NT	NT
38	C 8	H	Na	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT
13	C 7	H	Na	0	NT	NT	NT	NT	16.0%	0.9%
2	C18	酯，C7	HCl	順-9	否	是	NT	NT	0.9%	26.4%
11	C13	酯，C7	HCl	0	否	是	NT	NT	30.4%	195.7%
5	C11	酯，C7	HCl	0	NT	NT	NT	NT	41.2%	258.0%
14	C 7	酯，C7	HCl	0	NT	NT	NT	NT	6.4%	76.9%
39	C11	酯，C5 (新戊基)	HCl	0	NT	NT	NT	NT	6.4%	166.5%
40	C20	酯，C4 (第三丁基)	HCl	順-5,8,11,14	NT	NT	NT	NT	NT	NT
41	C18	酯，C4 (第三丁基)	HCl	順-9	NT	NT	NT	NT	NT	NT
42	C14	酯，C4 (第三丁基)	HCl	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT
43	C12	酯，C4 (第三丁基)	HCl	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT
44	C11	酯，C4 (第三丁基)	HCl	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT
45	C18	酯，C3 (i-Pr)	HCl	順-9	否	是	NT	NT	0.4%	22.0%

					前藥裂解(200 μM，3h)					
					rFAAH		小鼠 BH		人類 BH	
化合物編號	R^{1**}	R^6	鹽	R^1 中之雙鍵	淨 d_3-Cr 釋放	d_3-Crn 釋放	淨 d_3-Cr 釋放	d_3-Crn 釋放	淨 d_3-Cr 釋放	d_3-Crn 釋放
10-HCl	C13	酯，C3 (i-Pr)	HCl	0	1.2%	217.0%	NT	NT	4.3%	251.5%
12-HCl	C11	酯，C3 (i-Pr)	HCl	0	NT	NT	NT	NT	2.9%	265.7%
46	C13	酯，C2	HCl	0	0.0%	192.0%	NT	NT	3.1%	209.5%
8	C11	酯，C2	HCl	0	0.0%	77.9%	2.4%	>50%	4.9%	100.0%
47	C11 (R^2=Boc)	酯，C2	游離	0	NT	NT	NT	NT	0.0%	3.4%
48	C11	二氧雜戊環酮	HCl	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT
49	C11	肌酐	游離	0	NT	NT	NT	NT	0.7%	111.9%
50	C 7	乙醯基，C 7	HCl	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT
9	C11	乙醯基	HCl	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT

*NT =未測得。**R^1 為烷基或烯基，碳計數包括與 R^1 連接之羰基碳

表 3B. 活體外 d_3-肌酸(d_3-Cr)釋放

結構	化合物編號	d_3-Cr 釋放百分比 (3 小時)	對應大環化合物
	64	10	**M**
參見表 2b	56	5.8	**QQ**
	65	4.5	**N**
	66	2	**L**
	67	1.5	**O**
	68	0.5	**FF**
	69	0.5	**U**
參見表 2b	54	0.25	**15**
參見表 2b	58	0	**SS**
參見表 2b	57	0	**K**
	70	0	**P**
	71	0	**CC**
	72	0	**X**
	73	0	**EE**
	74	0	**HH**
參見實例 1	化合物 **1** (	59	不適用

結構	化合物編號	d_3-Cr 釋放百分比(3 小時)	對應大環化合物
	游離酸) 陽性對照		
參見表 S2	化合物 **4** (游離酸) 陽性對照	14	不適用

實例 46：細胞培養物中之活體外肌酸前藥攝入及 d3-肌酸釋放.

用於 ARPE-19 細胞之程序(表 4A)

【0546】 自 ATCC 獲得 ARPE-19 細胞(#CRL-2302)且在攝入實驗前一天以 350,000 個細胞/孔接種於 6 孔板中。將肌酸前藥以 5-10 mM 之儲備濃度溶解於適當溶劑(亦即 DMSO)中且在 37℃/5%CO2 下在每孔 2.4 mL 不含血清之培養基(DMEM:F12 (ATCC：30-2006) 中以 10 μM 及 50 μM 之最終濃度孵育 1h 及 6h。指示細胞活力之形態變化將藉由顯微鏡來評估。此外，將在相同條件下在單獨的不含血清之培養基中(無細胞)孵育前藥以測定化學穩定性。

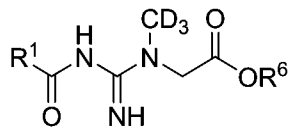
【0547】 在孵育結束時，將自各孔收集上清液以評估前藥回收率。然後用 PBS 將細胞洗滌 3 次。將板、上清液中之前藥、不含血清之培養基中的前藥儲存在-80℃下，直至收穫(5 天內)。在提取當天，將含有無 EDTA 蛋白酶抑制劑之 130uL 溶解緩衝液(10 mM Tris pH 7.4)添加至各孔中且使用細胞刮刀去除細胞。使用手持杵棒將溶解產物進一步均質化，且然後在 16,000 g，40℃下離心 10 分鐘以收集胞質液級分。將球粒儲存在-80℃下直至進一步分析。將 4 倍體積之停止溶液(80% ACN/20%水)添加至胞質液級分、上清液及培養基中。將樣品在 4℃下在 15,890 *g* (13,000rpm)下離心 10min。在

LC-MS/MS 分析之前，將在 5 天內收集上清液並儲存在-80℃下。將分析各前藥之給藥溶液(10 μM)以驗證濃度。單獨細胞加上媒劑將充當對照以評估 LC-MS/MS 之背景信號。將進行實驗之兩次獨立操作。

【0548】 在人類 ARPE-19 細胞中測試九種脂肪酸醯胺肌酸前藥以評估細胞內部之前藥攝入及 d3-Cr 釋放。將 50 μM 之前藥與細胞一起在培養基中孵育且在 6 h 時收穫細胞。將胞質液級分中前藥、d_3-Cr (d3-肌酸)及 d_3-Crn (d_3-肌酐)之定量針對總蛋白濃度加以校正。參見表 4A。

【0549】 具有游離 COOH 之脂肪酸醯胺肌酸前藥在 ARPE-19 細胞中顯示攝入及 d3-Cr 釋放，而吡啶基-Cr 前藥及具有鍵聯至 COOH 基團之脂族酯的脂肪酸醯胺前藥釋放少量之 d3-Cr，此與此子類之前藥的活體外裂解資料一致。

表 4A. 活體外肌酸前藥攝入及 d3-肌酸釋放

					**細胞攝入(50 μM，6h)**		
					ARPE-19		
化合物編號	R^1	R^6	鹽	R^1 中之雙鍵	前藥(每毫克蛋白質之奈莫耳數)	d_3-Cr (每毫克蛋白質之奈莫耳數)	d_3-Crn (每毫克蛋白質之奈莫耳數)
20	吡啶基	H	Na	0	BQL	BQL	BQL
23	C18	H	TCA/ 2 Li	順-9	30.6	26.5	<0.3
1	C18	H	Na	順-9	24.8	23.5	0.77
7	C14	H	Li	0	13.1	18.6	<0.2
30	C12	H	游離	0	29.2	21.4	<0.2

2	C18	酯，C7	HCl	順-9	BQL	0.5	1.0
11	C13	酯，C7	HCl	0	BQL	0.6	2.4
5	C11	酯，C7	HCl	0	BQL	1.6	8.4
45	C18	酯，C3 (i-Pr)	HCl	順-9	BQL	0.74	1.03

用於細胞培養物中之活體外肌酸前藥攝入及 d3-肌酸釋放的程序：Phenocell CrT 缺陷型神經元(表 4B)

【0550】 藉由使 iPSC 衍生之神經幹細胞分化 14 天來獲得人類神經元。自 Phenocell Corporation 獲得 iPSC。培養神經元並使其分化至第 10 天，且然後在液氮中冷凍。將神經元解凍且在每孔 2 ml 培養基中以每孔 1 x 10^6 個活細胞再塗鋪於聚鳥胺酸/層黏連蛋白塗佈之板上。在含有 2 ng/ml FGF2 之完全 Neuro1 培養基中再進行 4 天分化，且在第 12 天更換完全培養基(90%之培養基)。在第 11 天及第 13 天將活化素 A (20 ng/ml 最終濃度)摻加至培養物中。在實驗當天(第 14 天)，將前藥(50 μM)與神經元一起在 37℃/5%CO_2 下在含有 2 ng/ml FGF2 之完全 Neuro1 培養基中孵育 2 小時。平行地，在單獨培養基中孵育化合物以評估母體前藥及代謝產物之化學穩定性。在 2 小時孵育結束時，收集上清液並在-80 C 下冷凍。將 6 孔板中之神經元用 HBSS 輕輕洗滌 3 次並在-80℃下冷凍。藉由添加含有完全微型蛋白酶抑制劑之每孔 130 μl 10 mM Tris pH 7.4 及刮孔來獲得細胞溶解產物。在加工期間使板保持在冰上。將溶解產物簡單地用綠色杵棒在 1.5 ml 離心管中人工均質化，且然後高速渦旋 5 秒。將溶解產物在 13,000g 下離心 10 分鐘(4C)，且將上清液(胞質液級分)轉移至新的管子中。將由 80%乙腈及 20%水

加上布西丁(bucetin) (d5-Cr，內部標準)構成之破碎溶液以 4:1 體積/體積添加至 50 ul 之所有樣品中以獲得 250 µL 之總體積。然後，將板在 4000 rpm 下離心 10 分鐘(40℃)。將樣品轉移至新板且在-80℃下冷凍，然後藉由 LC-MS/MS 分析(表 4B)。

表 4B. 活體外肌酸前藥攝入及 d3-肌酸釋放

研究編號	化合物	細胞胞質液中之前藥濃度(每毫克蛋白質之奈莫耳數)	細胞胞質液中之 d_3-肌酸濃度(每毫克蛋白質之奈莫耳數)	細胞胞質液中之 d_3-肌酐濃度(每毫克蛋白質之奈莫耳數)
1	化合物 **52** (10 µM)	3.47	0.65	0.84
1	化合物 **52** (50 µM)	12	2.9	29.6
1	化合物 **54** (10 µM)	BLOQ	BLOQ	BLOQ
1	化合物 **54** (50 µM)	BLOQ	BLOQ	BLOQ
2	化合物 **52** (50 µM)	9.5	0.8	10.6
2	化合物 **15** (100 µM)	BLOQ	BLOQ	9.5
2	化合物 **15** (500 µM)	BLOQ	0.15	14.5
2	化合物 **Q** (100 µM)	BLOQ	0.3	17.5
2	化合物 **Q** (500 µM)	BLOQ	0.6	20
2	化合物 **M** (100 µM)	BLOQ	0.2	8
2	化合物 **M** (500 µM)	BLOQ	0.45	16
3	化合物 **52** (50 µM)	0.51	2.84	8.82
3	化合物 **U** (50 µM)	0.48	BLOQ	4.91
3	化合物 **S** (50 µM)	BLOQ	BLOQ	5.93
3	化合物 **V** (50 µM)	BLOQ	BLOQ	7.58
3	化合物 **W** (50 µM)	0.44	BLOQ	7.21
3	化合物 **EE** (50 µM)	BLOQ	BLOQ	0.49
3	化合物 **HH** (50 µM)	0.088	BLOQ	0.98
3	化合物 **X** (50 µM)	BLOQ	BLOQ	0.42

BLOQ = 低於定量限制

【0551】 實例 45 及 46 展示如下證據，一系列脂肪酸醯胺肌酸前藥在活體外可裂解並釋放 d_3-Cr 且運輸至人類細胞中。

實例 47：活體內動物研究

【0552】 以靜脈內快速注射之形式以每公斤體重之適當肌酸前藥劑量當量向每組三至六個成年雄性 CD1 小鼠之各組投與肌酸前藥。動物在實驗時為有意識的。在靜脈內給藥之後歷經 8 小時每隔一段時間經由頸靜脈插管獲得血液樣品(0.3 mL)。將血液加工成血漿，然後即刻將血漿在-80℃下冷凍直至藉由 LC-MS/MS 分析。樣品亦可自 CSF 或其他適當之生物流體取得。收集腦並即刻快速冷凍於液氮中。在與為 LC-MS/MS 分析所需之樣品製備的同一天，將腦在含有抗蛋白酶混合物之 100 mM KPI 緩衝液中均質化。

【0553】 在動物研究中選擇具有游離 COOH 基團及酯鍵及大環之若干前藥用於靜脈內給藥以評估在活體內在腦中之 PK 及 d3-Cr 釋放。在動物研究中在 CrT KO 小鼠中以 10、15 或 25 mg/kg 靜脈內給予前藥。由給藥後自小鼠收集之腦製備小鼠腦勻漿(MBH)。對腦中前藥、d3-Cr 及 d3-Crn 之含量進行定量且以腦濃度(對於大環前藥)或隨時間推移之 AUC (對於直鏈前藥)表示。在 MBH 中偵測到非常少之前藥。令人驚訝地，在 CrT KO 小鼠之腦中，FAA-Cr 酯(化合物 5、8FB、10-12 及 14CP4)給藥產生大量之 d3-Cr 與 d3-Crn 兩者，而對應酯之 FAA-Cr 游離酸前藥(化合物 4 及 13)似乎不穿過 BBB 且因此在腦中未偵測到 d3-Cr/d3-Crn。

【0554】 與單獨給予化合物 8 相比，化合物 8 (鹽酸鹽)及肌酸轉運

體阻斷劑 β-胍基丙酸酸(GPA)之共投與不改變 WT 大鼠腦中之 d3-Cr 含量，表明化合物 8 之攝入不取決於肌酸轉運體。

【0555】 總起來說，活體內資料證實 FAA-Cr 酯能夠提供有利之 d3-Cr/d3-Crn 釋放比，儘管事實是此等化合物在活體外主要環化為 d3-Crn。有趣地，具有 C13 或 C14 之總組合 FAA 鏈及脂族酯鏈長度的 FAA-Cr 酯(化合物 8、12 及 14)與其他 FAA-Cr 酯相比產生更高水準之 d3-Cr 釋放。

表 5. 腦中之活體內 d3-肌酸攝入

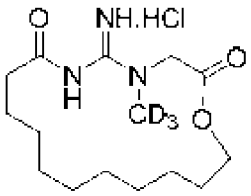
			AUC 最後 (h*ng/mL)		
化合物	靜脈內給藥	小鼠	前藥	d_3-Cr	d_3-Crn
10	10 mg/kg	CrT KO	BQL	2620	2820
11	10 mg/kg	CrT KO	BQL	2220	1840
4	10 mg/kg	CrT KO	BQL	BQL	BQL
8	15 mg/kg	CrT KO	BQL	7994	NA
12	10 mg/kg	CrT KO	BQL	8210	9020
5	10 mg/kg	CrT KO	BQL	2470	3850
13	10 mg/kg	CrT KO	BQL	BQL	BQL
14	10 mg/kg	CrT KO	BQL	6240	5310

* BQL (低於定量限制)；前藥= 41.2 ng/mL；d_3-Cr = 13.7 ng/mL；d_3-Crn = 1.5 ng/mL

【0556】 實例 41 進一步提供用於支持在 CrT KO 小鼠之腦中本發明之脂肪酸醯胺肌酸前藥(諸如化合物 **5**、**8-FB**、**10**、**11**、**12**、**14**)可釋放 d_3-Cr 的資料。鑒於實例 9 中之活體外研究表明酯化合物(化合物 8、10-HCl 及 12-HCl，表 3)主要引起肌酐環化，但在活體

內似乎引起有利之 d3-Cr/d3-Crn 比率，此為令人驚訝的。不受任何理論約束，設計成與肌酸轉運體無關具有增強之細胞膜滲透率的本發明之肌酸前藥可在最有需要之腦細胞中更高效且有效地遞送並釋放肌酸。

實例 48：在用化合物 **15** 處理後將肌酸遞送至 CrT KO 小鼠腦部



化合物 **15**

【0557】 在用化合物 **15** 處理後在 CrT KO 小鼠中量測肌酸及肌酐之血漿及腦濃度(圖 1)。如圖 1 所示，腦肌酸(Cr)濃度高於血漿中之濃度。[肌酸]$_{腦}$:[肌酸]$_{血漿}$之比率可為適合用於成功臨床研發用於治療 CTD 及相關病狀之肌酸前藥的參數。重要地，在用化合物 **15** 處理之小鼠中，肌酸含量高於肌酐(CRN)含量。

實例 49. d3-肌酸遞送至小鼠腦部

【0558】 在 10 mg/kg 單一劑量靜脈內快速注射給予化合物 **14** 及 **15** 之後，在 CrT KO 小鼠中量測 d3-肌酸及 d3-肌酐之腦濃度(圖 3 及 4)。如圖 3 所示，與化合物 **14** 相比，在投與化合物 15 之後腦 d3-肌酸濃度較高。特定而言，在給藥之後 8 h 時，與化合物 **14** (812±289 ng/mL)相比，化合物 **15** 之腦中 d3-肌酸濃度大 4 倍 (3729±523 ng/mL) (圖 3)。然而，在化合物 **14** 與化合物 **15** 之間，d3-肌酐之腦濃度並不顯著地不同(圖 4)，此指示與化合物 **14** 相比，

在化合物 **15** 情況下 d3-肌酸與 d3-肌酐之比率較高。不受任何理論約束，當與直鏈化合物 **14** 前藥相比時，大環化合物 **15** 前藥使 d3-肌酸環化為 d3-肌酐減少。

【0559】 亦針對本申請案中所揭示之如表 6 中所示之其他化合物量測 CrT KO 小鼠腦中之 d3-肌酸濃度。藉由 LC-MS/MS 量測 d3-肌酸、d3-肌酐及肌酸前藥之濃度。用 4 倍(重量比體積)之含有抗蛋白酶及抗磷酸酶(若需要)之 KPI 100 mM 緩衝液將腦樣品均質化。然後使用 4 倍體積/體積之含有 80%乙腈及 20%水與布西丁(d5-Cr，內部標準)之溶液將 50 µl 之腦勻漿去蛋白化。然後將板在 4000 rpm 下離心 10 分鐘(4℃)且將樣品轉移至用於生物分析之新板。使用權威標準針對匹配生物基質中之曲線對各樣品中之各分析物進行定量。

表 6. CrT KO 小鼠腦中之 d3-肌酸濃度

化合物	環大小	分支	d3-Cr 之濃度 (ng/ml)
化合物 **EE**	C7	無分支	513 ± 16
化合物 **FF**	C7	戊基分支	BLOQ
化合物 **BB**	C8	無分支	493 ± 49
化合物 **CC**	C8	丁基分支	NT
化合物 **DD**	C9	無分支	1386 ± 295
化合物 **S**	C9	甲基分支	2012 ± 96
化合物 **V**	C9	乙基分支	595 ± 366
化合物 **W**	C9	丙基分支	254 ± 94
化合物 **X**	C9	二甲基分支	NT
化合物 **SS**	C10	無分支	1233 ± 73
化合物 **P**	C10	甲基分支	736 ± 415

化合物	環大小	分支	d3-Cr 之濃度 (ng/ml)
化合物 **O**	C10	乙基分支	655 ± 87
化合物 **HH**	C10	二甲基分支	NT
化合物 **15**	C11	無分支	3729 ± 522
化合物 **K**	C11	甲基分支	3047 ± 320
化合物 **L**	C11	乙基分支	1100 ± 361
化合物 **U**	C11	二甲基分支	868 ± 91
化合物 **Q**	C12	無分支	4393 ± 1117
化合物 **M**	C12	甲基分支	3365
化合物 **N**	C12	乙基分支	1567 ± 57
化合物 **GG**	C12	二甲基分支	NT
化合物 **T**	C13	無分支	3111 ± 72
化合物 **VV**	C18	無分支	780 ± 197
化合物 **WW**	C11	螺環戊基	414 ± 30
化合物 **UU**	C11	螺四氫呋喃	224 ± 47
化合物 **AA**	C11	螺環丙基	1030 ± 134

NT = 未測得

【0560】 所測試之大環前藥顯示在 8 h 時腦中有低量之 d3-肌酐或沒有 d3-肌酐。不受任何理論約束，此等結果表明此等前藥之設計支持相較於環化更有利於 d3-肌酸(或使得環化減少)之裂解。

實例 50：非人類靈長類動物腦中之肌酸含量的重複給藥研究

【0561】 歷經七天時間(每天提供靜脈內輸注)為非人類靈長類動物(NHP)腦部給予化合物 **8** (120 mg/kg)及化合物 **14** (18 mg/kg))。圖 2 表明在所測試之所有腦部區域中，重複投與以線性方式且均勻地顯著增加 d3-肌酸(d3-Cr)含量。此外，平面 d3-肌酸反應表明化合物 **14** 未因在處理期內環化為 d3-肌酐而顯著損失，且未自腦

中顯著流出。因此，不受任何理論約束，基於提高 d3-肌酸含量同時最少地形成不想要之 d3-肌酐(d3-CRN)，化合物 **14** 可適合作為用於克服 CTD 之選項。表 7 顯示在 1 個日劑量之化合物 **8** 及 **14** 輸注之後及在 7 個日劑量之輸注之後的 d3-Cr 含量。

表 7. NHP 腦中之 d3-肌酸濃度

化合物	劑量	在 1 個日劑量之輸注之後 [d3-肌酸] (μM)	在 7 個日劑量之輸注之後 [d3-肌酸] (μM)
化合物 **14**	18 mg/kg	17	249
化合物 **8**	120 mg/kg	19	137

【0562】 除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語具有與一般熟習本發明所屬技術者通常所理解相同的含義。雖然類似或等效於本文所描述之方法及材料的任何方法及材料均可用於實踐或測試本發明，但本文描述了非限制性示例性方法及材料。

【0563】 本說明書中提及之所有出版物及專利申請案指示熟習本發明所屬技術者的水準。所有出版物及專利申請案出於所有目的以引用之方式併入本文中，所達到之程度如同指示各個別出版物或專利申請案特定地且個別地以引用之方式併入一般。不應將本文中之任何內容理解為承認本發明由於先前發現而無權先於此類出版物。

【0564】 得益於存在於前述描述及相關圖式中之教示，熟習本發明所屬技術者將會想到本文闡述之發現的許多修改型式及其他實施例。因此，應瞭解，本發明不應限於所揭示之特定實施例且修改型式及其他實施例旨在包括在隨附申請專利範圍之範疇內。雖然本文中採用了專用術語，但其僅以通用及描述性意義使用且不用

於限制之目的。

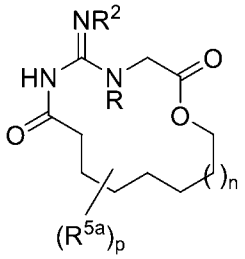
【0565】 雖然已結合本發明之特定實施例描述了本發明，但應瞭解其能夠進一步修改，且本申請案旨在涵蓋本發明之任何變化、用途或改進，該等變化、用途或改進大體遵循本發明之原理且包括對本發明之偏離，該等偏離在本發明所屬技術內之已知或慣用作法之範圍內且可適用於上文所闡述之基本特徵且屬於隨附申請專利範圍之範疇內。

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】一種式(III-A)化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



(III-A)，

其中：

R為-CH_3、-CH_2D、-CHD_2、-CD_3；

R^1為直鏈或分支鏈烷基，或者直鏈或分支鏈烯基；

R^2為氫、-C(O)NHR^5、-C(O)R^1或-C(O)OR^5；

R^5為H或者直鏈或分支鏈烷基；

R^{5a}為鹵素、-OH、-OR^5、側氧基、-NH_2、-NHR^5、-N(R^5)$_2$、-NO_2、-CF_3、-C_1-C_6烷基或-C_1-C_6鹵烷基；

其中，同一碳或相鄰碳上之兩個R^{5a}可形成3員至6員稠環烷基環或螺環烷基環或者3員至6員稠雜環或螺雜環；

n為0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或11；且

p為0、1、2、3、4、5、6、7或8。

【第2項】如申請專利範圍第1項所述之式(III-A)化合物，其中R為-CH_3或-CD_3。

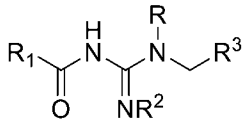
【第3項】如申請專利範圍第1項所述之式(III-A)化合物，其中R^2為H。

【第4項】如申請專利範圍第1項所述之式(III-A)化合物，其中n為0、1、2、3、4、5、6或7。

【第5項】如申請專利範圍第1項所述之式(III-A)化合物，其中p為0、1或2。

【第6項】如申請專利範圍第1項所述之式(III-A)化合物，其中R^{5a}為-C_1-C_6烷基。

【第7項】一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



(I)，

其中：

R 為-CH_3、-CH_2D、-CHD_2或-CD_3；

R^1與R^6一起為伸烷基或伸烯基，該伸烷基或該伸烯基與R^1及R^6各自鍵結之原子一起形成 12 員至 25 員環，其中組成該伸烷基或該伸烯基之 1、2、3 或 4 個-CH_2-單元視情況經選自-O-、-S-或-N-之雜原子置換，前提條件為相鄰-CH_2-未經置換；其中該伸烷基或該伸烯基視情況經一或多個R^4取代；

R^2為氫、-C(O)NHR^5、-C(O)(直鏈或分支鏈烷基)、-C(O)(直鏈或分支鏈烯基)或-C(O)OR^5；

R^3為-C(O)OR^6；

R^4為鹵素、-OH、-OR^5、側氧基、-NH_2、-NHR^5、-$N(R^5)_2$、-NO_2、-CF_3、-C_1-C_6烷基或-C_1-C_6鹵烷基；

R^5為直鏈或分支鏈烷基；且

其中，同一碳或相鄰碳上之兩個R^4可形成 3 員至 6 員稠環烷基環或螺環烷基環或者 3 員至 6 員稠雜環或螺雜環。

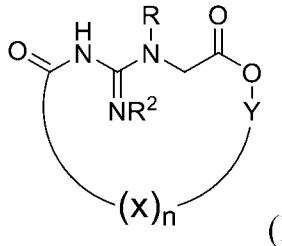
【第8項】如申請專利範圍第7項所述式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

a) R 為-CH_3或-CD_3；或

b) R^2為氫。

【第9項】如申請專利範圍第7項所述之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為選自以下之醫藥學上可接受之鹽：鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、Na_2PO_4H鹽、鹽酸鹽、甲酸鹽、三氟乙酸鹽、乙酸鹽或三氯乙酸/二鋰鹽。

【第10項】如申請專利範圍第7項所述之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有式(II)之結構：



(II)，

其中：

R為$-CH_3$、$-CH_2D$、$-CHD_2$或$-CD_3$；

R^2為氫、$-C(O)NHR^5$、-C(O)(直鏈或分支鏈烷基)、-C(O)(直鏈或分支鏈烯基)或$-C(O)OR^5$；

X在每次出現時獨立地為$-C(R^{5a})_2-C(R^{5a})_2-$、$-CH(R^{5a})-CH(R^{5a})-$、$-C(R^{5a})=C(R^{5a})-$、$-O-C(R^{5a})_2-$、$-O-CH(R^{5a})-$、$-C(R^{5a})_2-O-$或$-CH(R^{5a})-O-$；

Y為$-C(R^{5a})_2-$、$-CH(R^{5a})-$、$-C(R^{5a})_2-C(R^{5a})_2-$、$-CH(R^{5a})-CH(R^{5a})-$、$-C(R^{5a})=C(R^{5a})-$、$-C(R^{5a})_2-O-$或$-CH(R^{5a})-O-$；

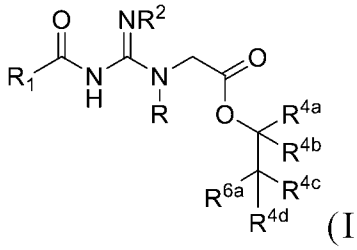
n為2、3、4、5、6、7或8，其中當n為2時，Y為$C(R^{5a})_2-C(R^{5a})_2-$、$-CH(R^{5a})-CH(R^{5a})-$、$-C(R^{5a})=C(R^{5a})-$、$-C(R^{5a})_2-O-$或$-CH(R^{5a})-O-$；

R^5為H或者直鏈或分支鏈烷基；

R^{5a}為H、鹵素、-OH、$-OR^5$,$-NH_2$、$-NHR^5$、$-N(R^5)_2$、$-NO_2$、$-CF_3$、$-C_1-C_6$烷基或$-C_1-C_6$鹵烷基；且

其中，同一碳或相鄰碳上之兩個R^{5a}可形成3員至6員稠環烷基環或螺環烷基環或者3至6員稠雜環或螺雜環。

【第11項】如申請專利範圍第7項所述之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有式(I-A)之結構：



(I-A)，

其中：

R為$-CH_3$、$-CH_2D$、$-CHD_2$或$-CD_3$；

R^2為氫、$-C(O)NHR^5$、-C(O)(直鏈或分支鏈烷基)、-C(O)(直鏈或分支鏈烯基)或$-C(O)OR^5$；

R^4為鹵素、-OH、$-OR^5$、側氧基、$-NH_2$、$-NHR^5$、$-N(R^5)_2$、$-NO_2$、$-CF_3$、$-C_1$-C_6烷基或$-C_1$-C_6鹵烷基；

R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}及R^{4d}各自獨立地為H、鹵素、-OH、$-OR^5$、側氧基、$-NH_2$、$-NHR^5$、$-N(R^5)_2$、$-NO_2$、$-CF_3$、$-C_1$-C_6烷基或$-C_1$-C_6鹵烷基；

R^5為直鏈或分支鏈烷基；

R^{6a}與R^1一起為伸烷基或伸烯基，該伸烷基或該伸烯基與R^{6a}及R^1各自鍵結之原子一起形成12員至25員環，其中組成該伸烷基或該伸烯基之1、2、3或4個$-CH_2-$單元視情況經選自-O-、-S-或-N-之雜原子置換，前提條件為相鄰$-CH_2-$未經置換；其中該伸烷基或該伸烯基視情況經一或多個R^4取代；且

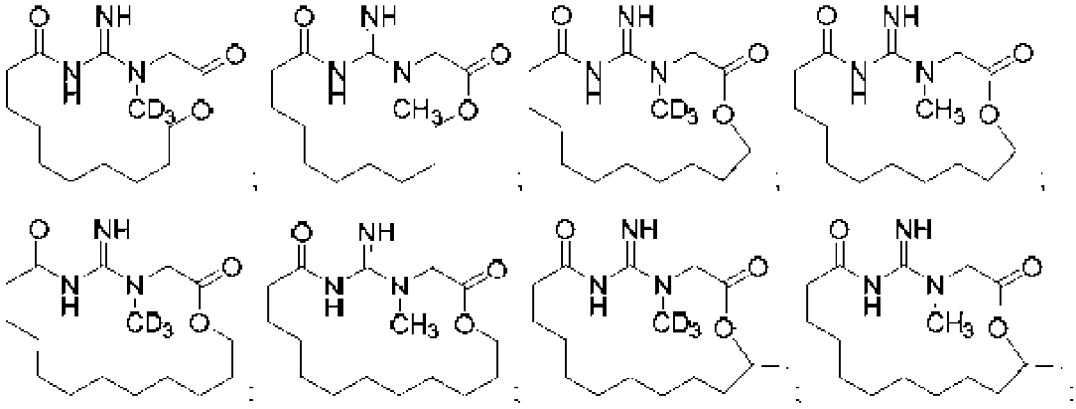
其中，R^{4a}與R^{4b}或R^{4c}與R^{4d}一起可形成3員至6員螺環烷基環或3至6員螺雜環；或者

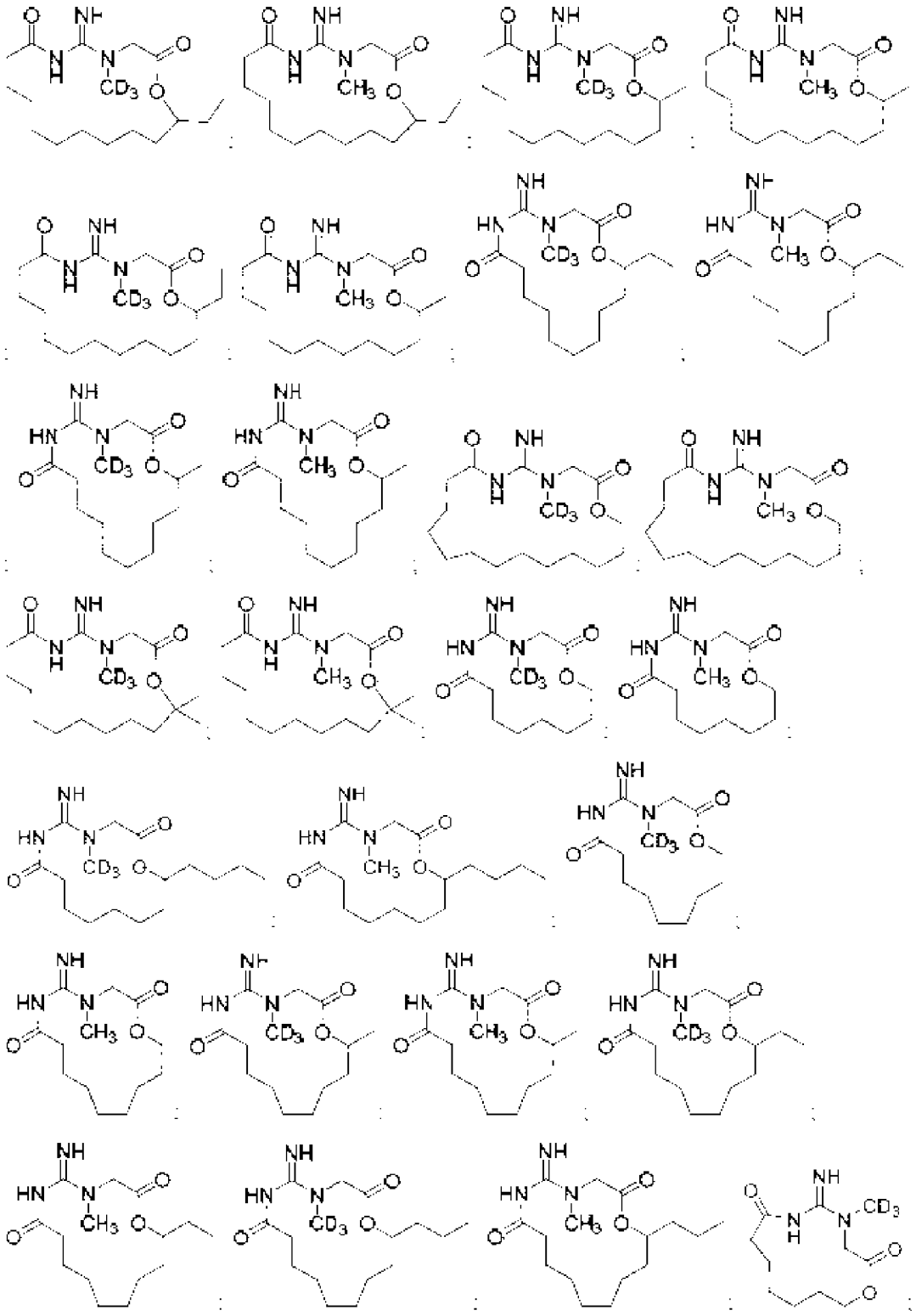
其中R^{4b}與R^{4c}一起可形成3員至6員稠環烷基環或3員至6員稠雜環。

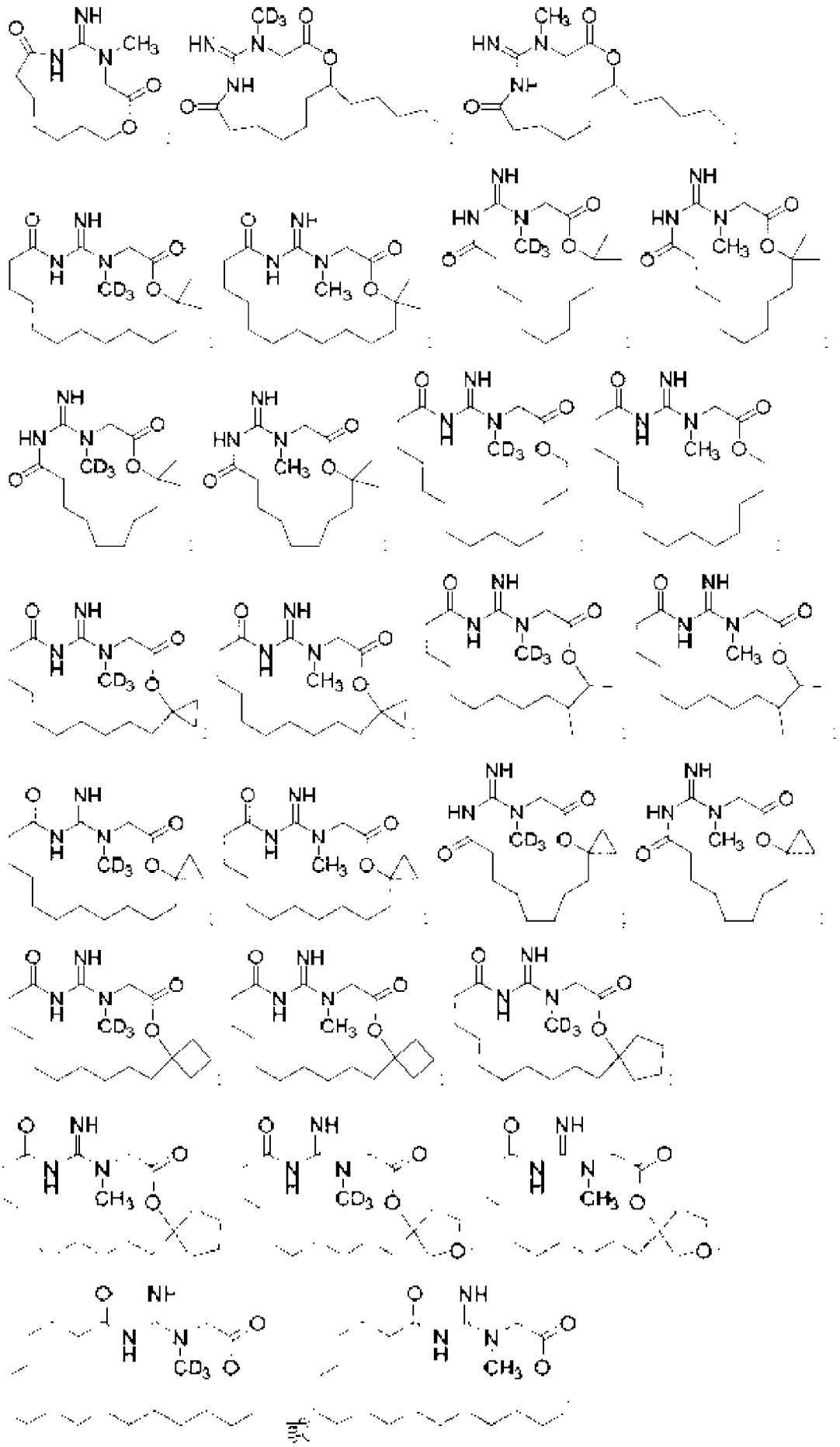
【第12項】如申請專利範圍第11項所述之式(I-A)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{4a}為-C_1-C_6烷基。

【第13項】如申請專利範圍第11項所述之式(I-A)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{4b}、R^{4c}及R^{4d}為H。

【第14項】如申請專利範圍第1項所述之式(III-A)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係選自：

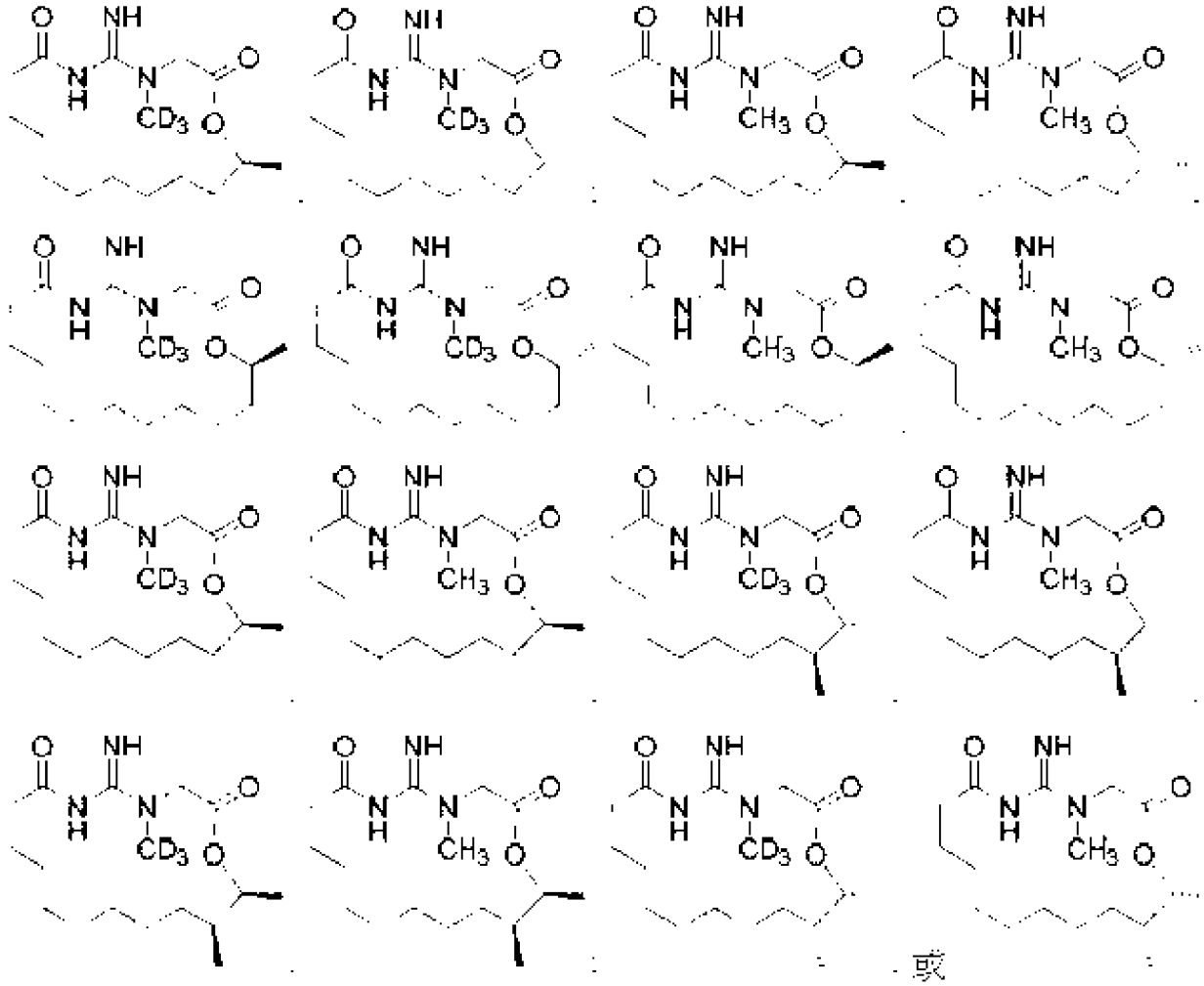






。

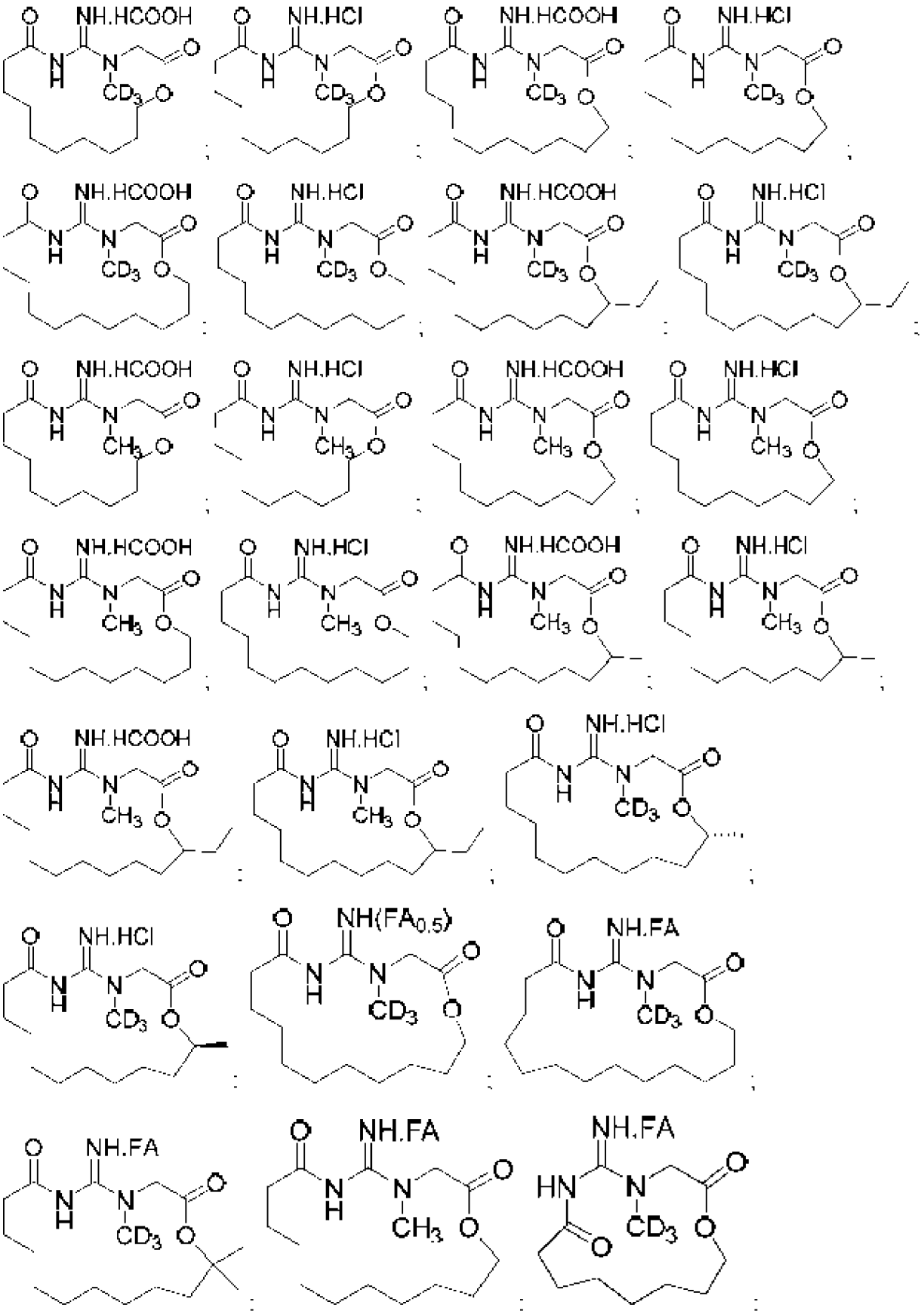
【第15項】如申請專利範圍第1項所述之式(III-A)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係選自：

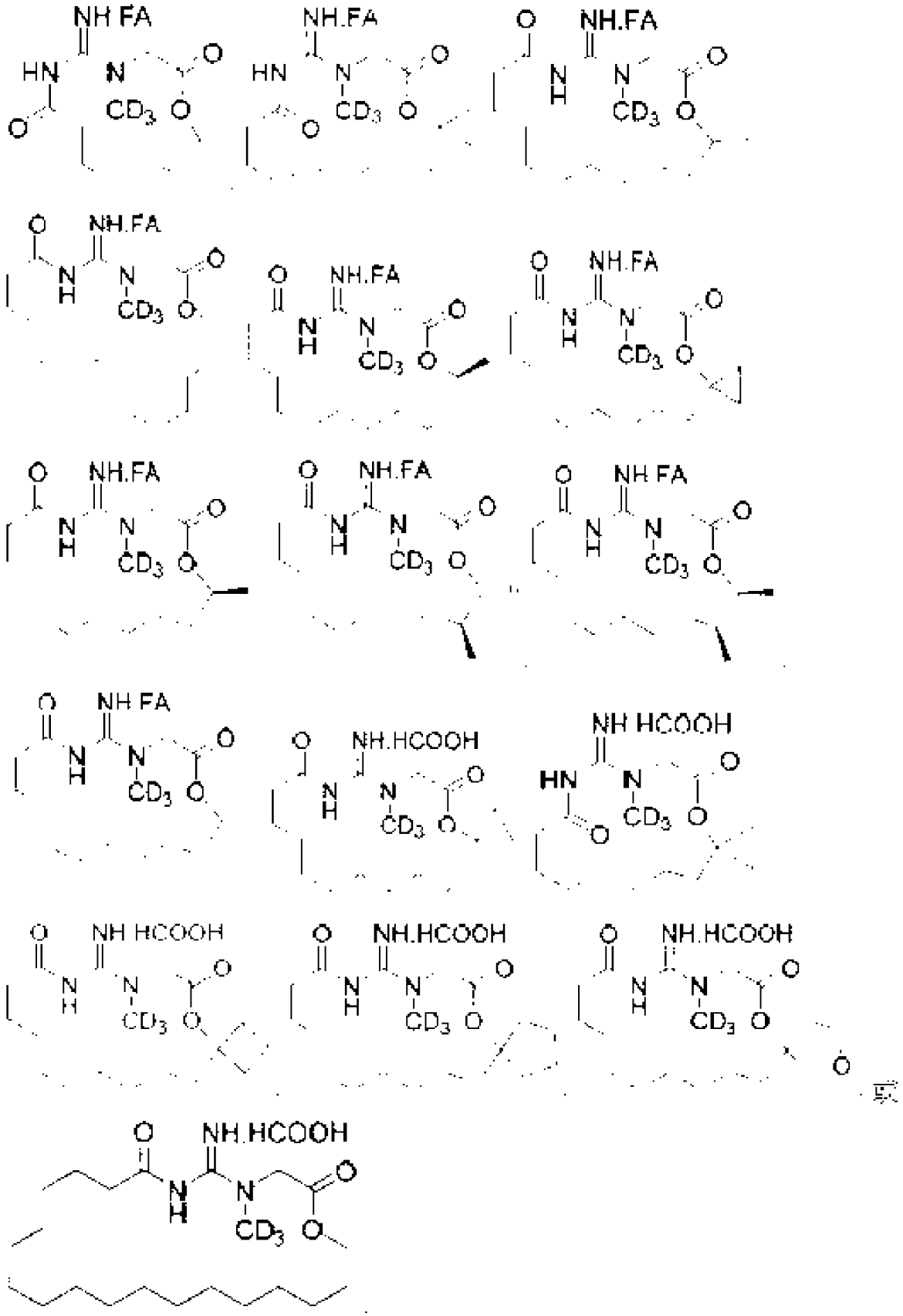


或

。

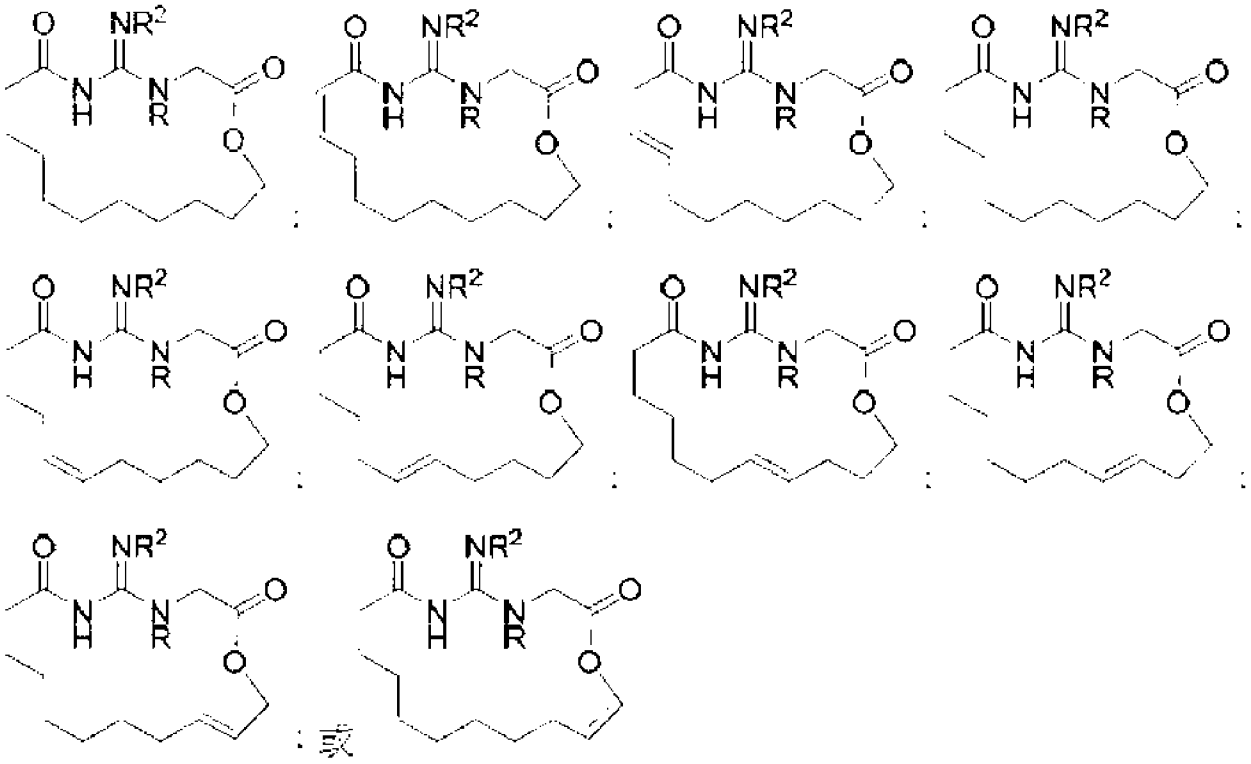
【第16項】如申請專利範圍第1項所述之式(III-A)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係選自：


NH.HCOOH
NH.HCl
NH(FA0.5)
NH.FA
CD3
CH3



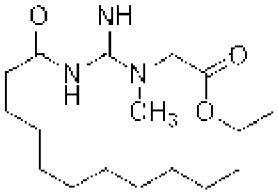
其中 FA 為甲酸(HCOOH)。

【第17項】如申請專利範圍第7項所述之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係選自：



，其中 R 為-CH_3或-CD_3且 R^2為 H。

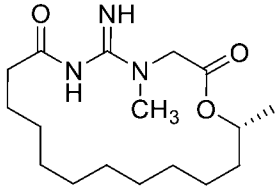
【第18項】一種化合物，其具有以下之結構：



，

或其醫藥學上可接受之鹽。

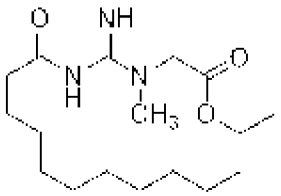
【第19項】一種化合物，其具有以下之結構：



，

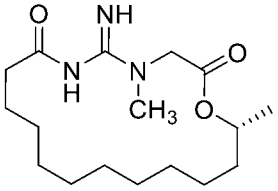
或其醫藥學上可接受之鹽。

【第20項】如申請專利範圍第18項所述之化合物，其中該化合物為



之鹽酸鹽。

【第21項】如申請專利範圍第19項所述之化合物，其中該化合物為



之鹽酸鹽。

【第22項】一種醫藥組合物，其包含如申請專利範圍第1項至第21項中任一項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。

【第23項】一種如申請專利範圍第1項至第21項中任一項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造用以遞送肌酸或氘化肌酸之藥劑。

【第24項】一種如申請專利範圍第1項至第21項中任一項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造用以治療肌酸缺乏症之藥劑。

【第25項】如申請專利範圍第24項所述之用途，其中該肌酸缺乏症包括與肌酸轉運體缺陷相關之疾病或病狀。

【第26項】如申請專利範圍第24項所述之用途，其中該肌酸缺乏症包括與肌酸合成障礙相關之疾病或病狀。

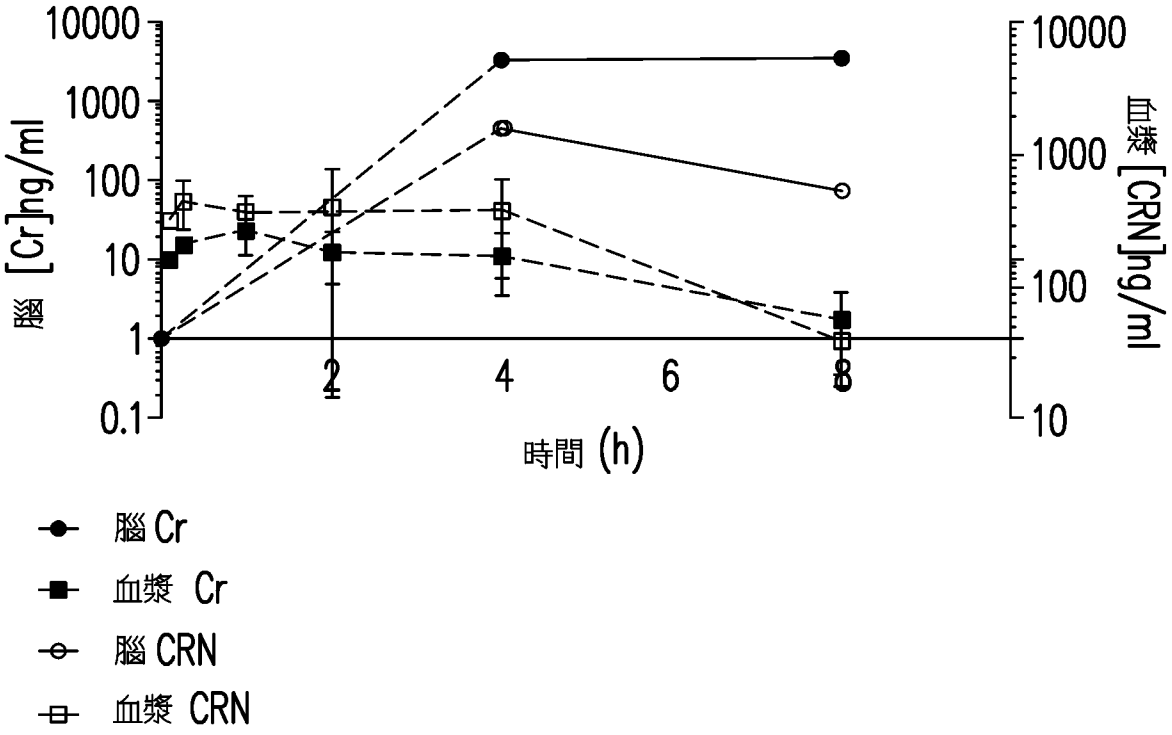
【第27項】一種如申請專利範圍第1項至第21項中任一項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造用以治療疾病之藥劑；其中該疾病為局部缺血、氧化壓力、神經退化性疾病、局部缺血性再灌注損傷、心血管疾病、影響肌酸激酶系統之遺傳性疾病、多發性硬化、精神性病症或肌肉疲勞。

【第28項】如申請專利範圍第27項所述之用途，其中該影響肌酸激酶系統之遺傳性疾病為肌酸轉運體障礙或肌酸合成障礙。

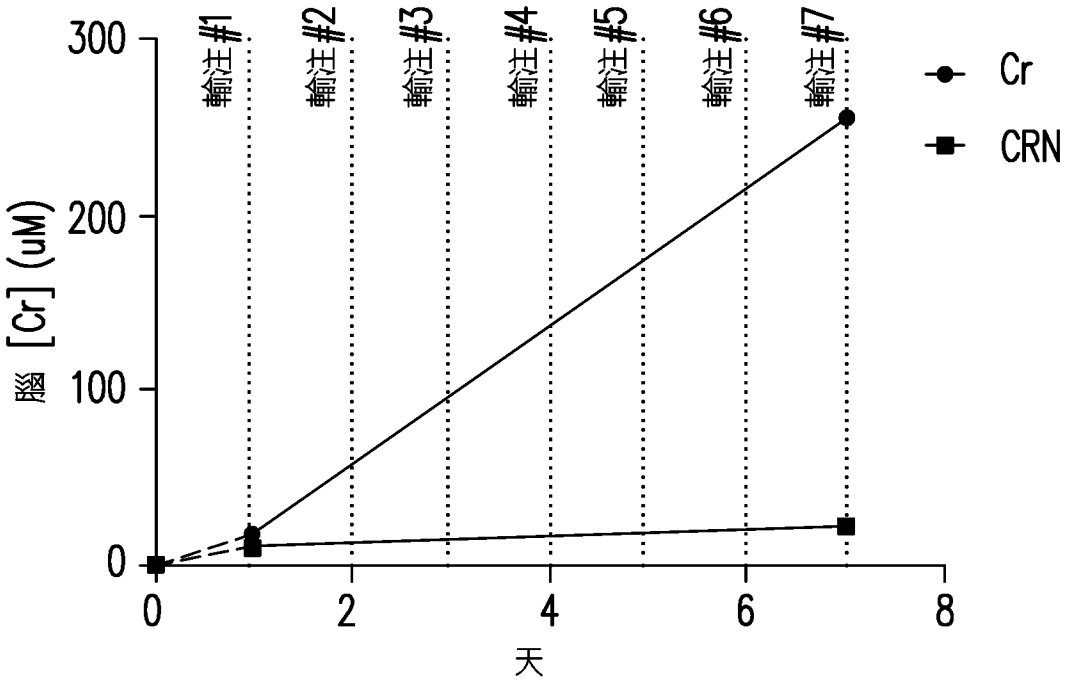
【第29項】如申請專利範圍第28項所述之用途，其中該肌酸轉運體障礙為肌酸轉運體缺陷。

【第30項】一種如申請專利範圍第1項至第21項中任一項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造用以增強肌肉強度之藥劑。

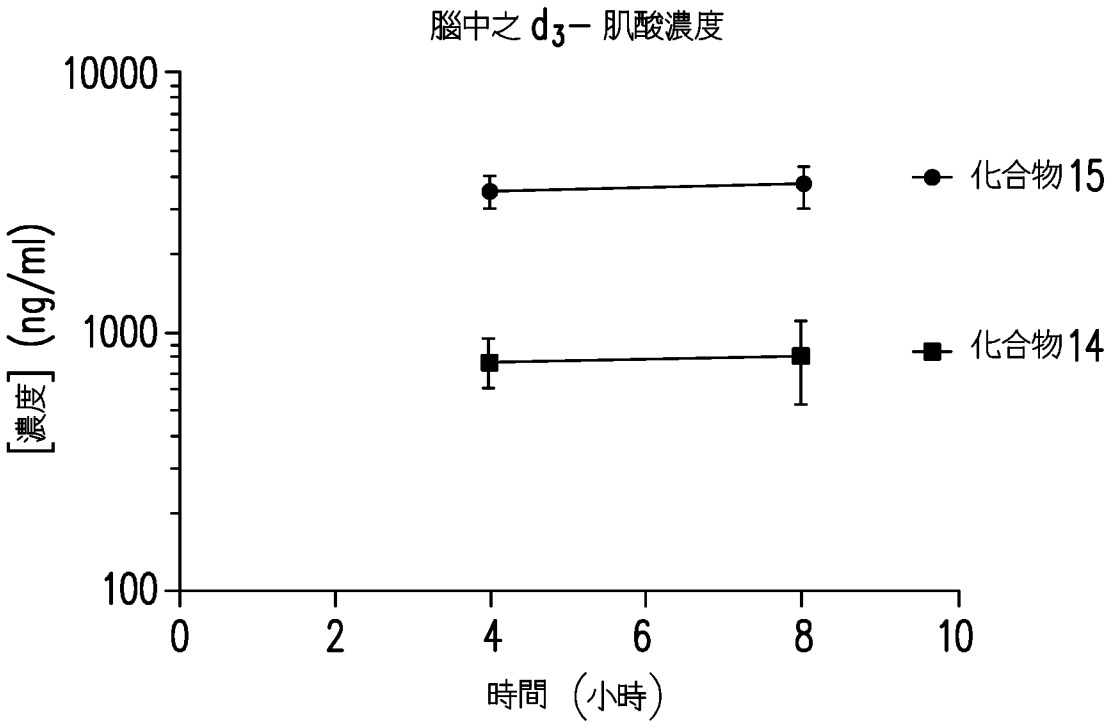
【發明圖式】


10000
1000
100
10
1
0.1
腦 [Cr]ng/ml
2
4
6
8
時間 (h)
10000
1000
100
10
血漿 [CRN]ng/ml
腦 Cr
血漿 Cr
腦 CRN
血漿 CRN

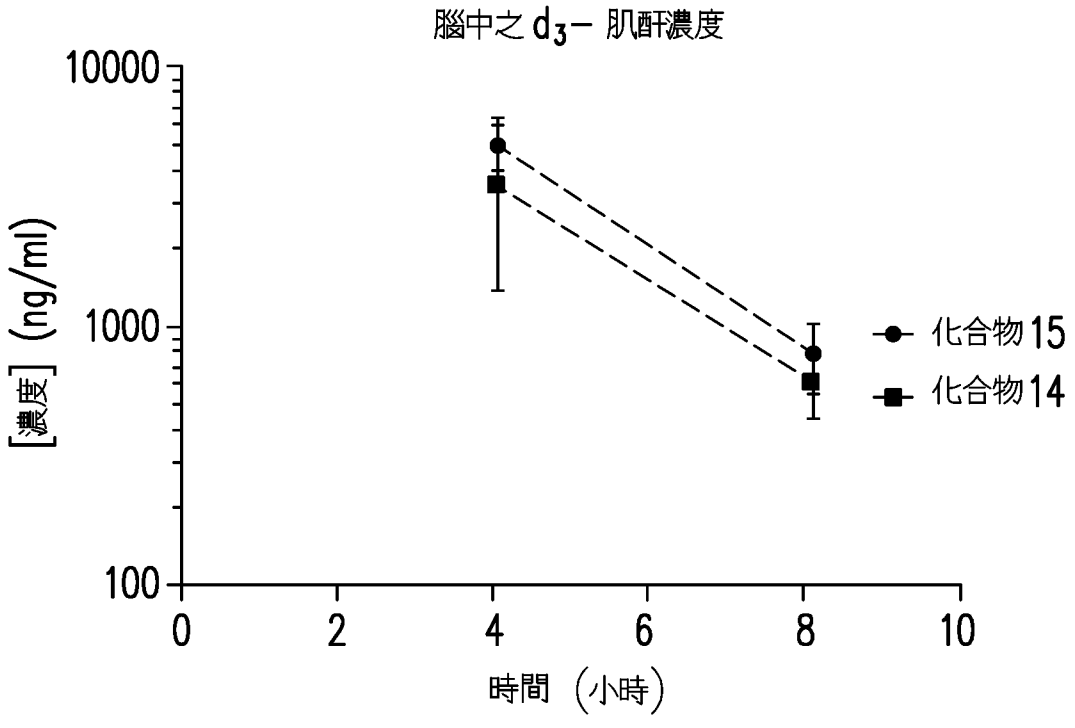
【圖1】



【圖2】


腦中之 d_3– 肌酸濃度
10000
1000
100
[濃度] (ng/ml)
0
2
4
6
8
10
時間 (小時)
化合物15
化合物14

【圖3】


腦中之 d_3– 肌酐濃度
10000
1000
100
[濃度] (ng/ml)
0
2
4
6
8
10
時間 (小時)
化合物15
化合物14

【圖4】