202245773

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202245773 A

(43)公開日： 中華民國 111 (2022) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：111105102 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 02 月 11 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/4985 (2006.01)* *A61P3/00 (2006.01)*
A61P43/00 (2006.01)

(30)優先權：2021/02/12 美國 63/148,962

(71)申請人：紐西蘭商紐藍製藥公司 (紐西蘭) NEUREN PHARMACEUTICALS LIMITED (NZ) 紐西蘭

(72)發明人：葛拉斯 勞倫斯 歐文 GLASS, LAWRENCE IRWIN (US)；科格蘭姆 派翠西亞 COGRAM, PATRICIA (GB)

(74)代理人：閻啓泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：34 項 圖式數：10 共 90 頁

(54)名稱

普威二氏症候群之治療

(57)摘要

本發明大體上係關於治療個體之普威二氏症候群（PWS）之方法及用途，其包含向該個體投予治療有效量之式 I、II、III 或 IV 化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構體或前藥，或用於製造如本文所描述之醫藥品。

The present disclosure generally relates to methods of and uses for treating Prader-Willi Syndrome (PWS) in a subject, comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound of Formulas I, II, III or IV, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, stereoisomer, or prodrug thereof, or for use in the manufacture of a medicament as described herein.

指定代表圖：

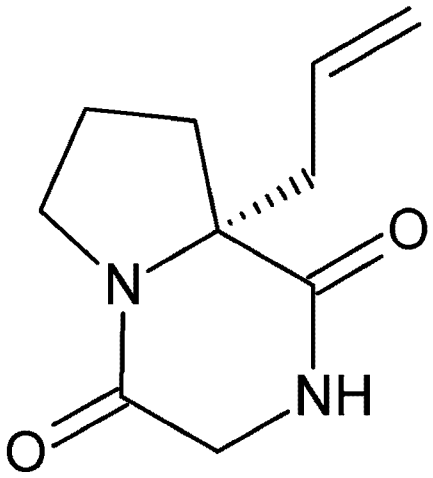
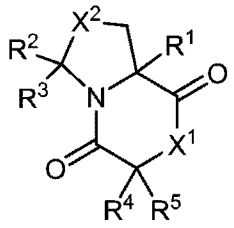


圖1

特徵化學式：



202245775
專利案號：111105102

【發明摘要】

【中文發明名稱】　普威二氏症候群之治療

【英文發明名稱】　TREATMENTS OF PRADER-WILLI SYNDROME

【中文】

本發明大體上係關於治療個體之普威二氏症候群（PWS）之方法及用途，其包含向該個體投予治療有效量之式I、II、III或IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構體或前藥，或用於製造如本文所描述之醫藥品。

【英文】

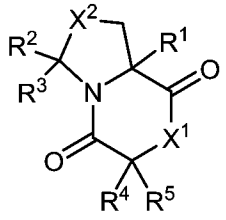
The present disclosure generally relates to methods of and uses for treating Prader-Willi Syndrome (PWS) in a subject, comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound of Formulas I, II, III or IV, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, stereoisomer, or prodrug thereof, or for use in the manufacture of a medicament as described herein.

【指定代表圖】　圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】　普威二氏症候群之治療

【英文發明名稱】　TREATMENTS OF PRADER-WILLI SYNDROME

【技術領域】

【0001】　本發明大體上係關於普威二氏症候群之醫藥治療領域。更特定言之，本發明係關於雙環化合物在治療普威二氏症候群中之用途。

【先前技術】

【0002】　普威二氏症候群（Prader-Willi Syndrome；PWS）係一種罕見的基因病狀，其由15號染色體之父本拷貝上15q11-q13區域之功能喪失引起。約70%病例由15號染色體之父本拷貝之區段的缺失引起，且約25%病例由15號染色體之母本拷貝的重複（單親雙染色體（uniparental disomy；UPD））引起。PWS之經估計出生發病率在1:10,000與1:30,000之間，且在美國，估計約10,000至20,000個活個體患病。PWS影響男性及女性兩者且可影響任何種族或人種背景之個體（Bohonowych等人. 2019）。

【0003】　PWS之特徵在於早期無法茁壯成長，隨後產生過度食慾（過食症），其常常會導致肥胖、第2型糖尿病及代謝症候群。額外特徵包括多發性內分泌異常、低張症、低性腺功能症、睡眠紊亂、具挑戰性的神經行為表型、自殘行為、輕度至中度智力及學習障礙以及獨特面部特徵（Bohonowych等人. 2019）。

【發明內容】

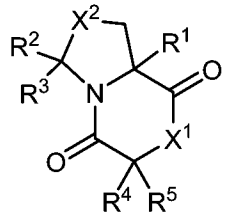
【0004】　當前針對普威二氏症候群之治療很有限。人類生長激素可改善肌肉緊張度且減少體脂。睪固酮可用於治療男性，且雌激素及孕酮可用於治療女

性，以降低骨質疏鬆風險。可治療睡眠呼吸暫停及其他睡眠問題以改善行為問題。行為療法可幫助控制行為問題。可提供一些藥物療法。物理療法、語言療法、發育療法可幫助改善社交及人際技能。當前針對PWS之治療很有限，且迄今為止集中於利用生長激素療法治療內分泌異常（Bohonowych等人. 2019）。

【0005】 因此，仍需要用於治療普威二氏症候群及/或與普威二氏症候群相關之症狀的替代且有效的療法。

【0006】 本發明之主題部分地基於以下驚人發現：式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構體或前藥可治療普威二氏症候群及/或與普威二氏症候群相關之症狀。

【0007】 因此，在第一態樣中，提供一種治療個體之普威二氏症候群之方法，其包含向該個體投予治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構體或前藥：

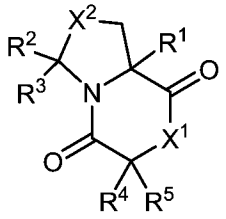


式I；

其中X^1係選自由NR'、O及S組成之群；X^2係選自由CH_2、NR'、O及S組成之群；R^1、R^2、R^3、R^4及R^5獨立地選自由以下者組成之群：氫、鹵素、-OR'、-SR'、-NR'R'、$-NO_2$、-CN、-C(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NR'R'、-C(NR')NR'R'、烷基、雜烷基、烯基、炔基、3-10員碳環及3-10員雜環，其中各烷基、雜烷基、烯基、炔基、3-10員碳環及3-10員雜環未經取代或經一或多個選自由以下者組成之群的取代基取代：鹵素、-OR'、-SR'、-NR'R'、$-NO_2$、-CN、-C(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NR'R'、-C(NR')NR'R'、烷基、雜烷基、烯基及炔基；其中各R'獨立地選自由以下者組成之群：氫、烷基、雜烷基、烯基、炔基、3-10員碳環及3-10員雜環；或R^4及R^5結

合在一起為-CH_2-$(CH_2)_n$-CH_2-，其中n為0-6之整數；或R^2及R^3結合在一起為-CH_2-$(CH_2)_n$-CH_2-，其中n為0-6之整數；其限制條件為當R^1為CH_3、R^2為氫、R^3為氫且R^4為氫時，則R^5不為苯甲基；且當R^1為氫時，則R^2及R^3中之至少一者不為氫。

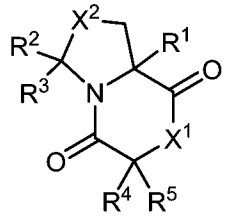
【0008】 在另一態樣中，提供式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構體或前藥之用途：



式I；

其中X^1係選自由NR'、O及S組成之群；X^2係選自由CH_2、NR'、O及S組成之群；R^1、R^2、R^3、R^4及R^5獨立地選自由以下者組成之群：氫、鹵素、-OR'、-SR'、-NR'R'、-NO_2、-CN、-C(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NR'R'、-C(NR')NR'R'、烷基、雜烷基、烯基、炔基、3-10員碳環及3-10員雜環，其中各烷基、雜烷基、烯基、炔基、3-10員碳環及3-10員雜環未經取代或經一或多個選自由以下者組成之群的取代基取代：鹵素、-OR'、-SR'、-NR'R'、-NO_2、-CN、-C(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NR'R'、-C(NR')NR'R'、烷基、雜烷基、烯基及炔基；其中各R'獨立地選自由以下者組成之群：氫、烷基、雜烷基、烯基、炔基、3-10員碳環及3-10員雜環；或R^4及R^5結合在一起為-CH_2-$(CH_2)_n$-CH_2-，其中n為0-6之整數；或R^2及R^3結合在一起為-CH_2-$(CH_2)_n$-CH_2-，其中n為0-6之整數；其限制條件為當R^1為CH_3、R^2為氫、R^3為氫且R^4為氫時，則R^5不為苯甲基；且當R^1為氫時，則R^2及R^3中之至少一者不為氫；用於製造供治療普威二氏症候群用之醫藥品。

【0009】 在另一態樣中，提供式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構體或前藥：



式I；

其中X^1係選自由NR'、O及S組成之群；X^2係選自由CH_2、NR'、O及S組成之群；R^1、R^2、R^3、R^4及R^5獨立地選自由以下者組成之群：氫、鹵素、-OR'、-SR'、-NR'R'、$-NO_2$、-CN、-C(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NR'R'、-C(NR')NR'R'、烷基、雜烷基、烯基、炔基、3-10員碳環及3-10員雜環，其中各烷基、雜烷基、烯基、炔基、3-10員碳環及3-10員雜環未經取代或經一或多個選自由以下者組成之群的取代基取代：鹵素、-OR'、-SR'、-NR'R'、$-NO_2$、-CN、-C(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NR'R'、-C(NR')NR'R'、烷基、雜烷基、烯基及炔基；其中各R'獨立地選自由以下者組成之群：氫、烷基、雜烷基、烯基、炔基、3-10員碳環及3-10員雜環；或R^4及R^5結合在一起為$-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$，其中n為0-6之整數；或R^2及R^3結合在一起為$-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$，其中n為0-6之整數；其限制條件為當R^1為CH_3、R^2為氫、R^3為氫且R^4為氫時，則R^5不為苯甲基；且當R^1為氫時，則R^2及R^3中之至少一者不為氫；用於治療普威二氏症候群。

【0010】 應瞭解，本文進一步描述化合物、醫藥組成物、方法或用途之其他態樣、具體實例及實例。

【圖式簡單說明】

【0011】 儘管應瞭解，可利用本發明之多種具體實例，但在下文中，參考以下圖式描述本發明之數個實例：

[圖1]展示cG-2-烯丙基P（亦稱為「NNZ2591」）之化學結構。

[圖2]展示相比於野生型小鼠，在Magel2無效小鼠中cG-2-烯丙基P或媒劑對

活動減退（行進之距離）之影響的開放空間研究結果的圖式。

[圖3]展示相比於野生型小鼠，在Magel2無效小鼠中cG-2-烯丙基P或媒劑對活動減退（活動所花去之時間）影響的開放空間研究結果的圖式。

[圖4]展示相比於野生型小鼠，在Magel2無效小鼠中cG-2-烯丙基P或媒劑對日常生活（築巢）之影響的研究結果的圖式。

[圖5]展示相比於野生型小鼠，在Magel2無效小鼠中cG-2-烯丙基P或媒劑對社交偏好之影響的研究結果的圖式。

[圖6]展示相比於野生型小鼠，在Magel2無效小鼠中cG-2-烯丙基P或媒劑對社交互動之影響的研究結果的圖式。

[圖7]展示相比於野生型小鼠，在Magel2無效小鼠中cG-2-烯丙基P或媒劑對認知（新物體識別）之影響的研究結果的圖式。

[圖8]展示相比於野生型小鼠，在Magel2無效小鼠中cG-2-烯丙基P或媒劑對焦慮（高架十字迷宮：開放臂中所花去之時間）之影響的研究結果的圖式。

[圖9]展示相比於野生型小鼠，在Magel2無效小鼠中cG-2-烯丙基P或媒劑對脂肪質量之影響的研究結果的圖式。

[圖10]展示相比於野生型小鼠，在Magel2無效小鼠中cG-2-烯丙基P或媒劑對循環IGF-1水準之影響的研究結果的圖式。

【實施方式】

通用定義

【0012】 除非另外具體定義，否則本文所用之所有技術及科學術語將視為具有與一般熟習此項技術者通常理解之含義相同的含義（例如，化學、生物化學、醫藥化學、微生物學及其類似者）。

【0013】 如本文中所使用，術語「及/或（and/or）」，例如「X及/或Y（X

and/or Y）」應理解為意謂「X及Y」或「X或Y」，且應視為提供對兩種含義之明確支持或對於任一含義之明確支持，例如，A及/或B包括選項i）A、ii）B或iii）A及B。

【0014】 如本文所用，除非相反陳述，否則術語「約（about）」係指指定值之+/- 20%，通常+/- 10%，通常+/- 5%。

【0015】 如本文所用，除非上下文另外清楚地指示，否則術語「一（a/an）」及「該（the）」包括單數及複數個態樣。

【0016】 應瞭解，出於明晰之目的而在獨立具體實例的上下文中於本文描述之某些特徵亦可以組合形式提供於單一具體實例中。相反地，為簡潔起見，在單一具體實例的上下文中所描述的各種特徵亦可單獨地或以任何子組合形式提供。

【0017】 貫穿本說明書，本發明之各種態樣及組份可以範圍型式呈現。出於方便起見，包括範圍型式，且該範圍型式不應被解釋為對本發明之範疇的不靈活限制。因此，除非特定地指示，否則對範圍之描述應視為已特定揭示所有可能之子範圍以及彼範圍內之個別數值。例如，除非其中需要整數或自上下文暗示整數，否則對諸如1至5之範圍的描述應視為已特定揭示子範圍，諸如1至3、1至4、1至5、2至4、2至5、3至5等，以及所列舉範圍內之個別及部分數值，例如1、2、3、4、5、5.5及6。不管所揭示範圍之廣度如何，此均適用。當需要特定值時，此等將在說明書中指示。

【0018】 貫穿本說明書，字組「包含（comprise）」或諸如「包含（comprises/comprising）」之變型應理解為暗示包括所陳述之要素、整數或步驟，或要素、整數或步驟之群組，但不排除任何其他要素、整數或步驟，或要素、整數或步驟之群組。

【0019】 片語「由……組成（consisting of）」意謂所列舉的要素且無其他

者。

【0020】 片語「基本上由……組成（consisting essentially of）」意謂所列舉之要素及其等效物。

【0021】 應清楚地理解，儘管在本文中提及許多先前技術公開案，但此參考文獻並不承認此等文獻中之任一者形成美國、澳大利亞或任何其他國家此項技術中之公共常識的部分。

【0022】 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於本發明所屬領域一般熟習此項技術者通常所理解相同之含義。儘管類似或等效於本文所述之彼等方法及材料之方法及材料可用於實踐或測試本發明，但下文描述適合方法及材料。倘若有衝突，將以本說明書(包括定義)為準。另外，材料、方法及實例僅為說明性的且並不意欲為限制性的。

【0023】 如本文所用，術語「個體（subject）」係指任何易受疾病或病狀影響的生物體。舉例而言，個體可為哺乳動物、靈長類動物、家畜（例如綿羊、母牛、馬、豬）、伴侶動物（例如犬、貓）或實驗室動物（例如小鼠、兔、大鼠、天竺鼠、倉鼠）。在一個具體實例中，個體為哺乳動物。在一個實例中，個體為人類。在一個具體實例中，疾病或病狀為普威二氏症候群。

【0024】 如本文所用，術語「治療（treating）」包括改善、緩解、減輕或消除與特定病症或病狀相關之一或多種症狀。在一個具體實例中，病症或病狀為普威二氏症候群。舉例而言，如本文所用，片語「治療普威二氏症候群（treating Prader-Willi Syndrome）」包括改善、緩解、減輕或消除與普威二氏症候群相關之一或多種症狀。

【0025】 如本文所用，術語「預防（prevention）」包括預防特定病症或病狀，或與特定病症或病狀相關之一或多種症狀。在一個具體實例中，該一或多種症狀為與普威二氏症候群相關之一或多種症狀。舉例而言，如本文所用，片語「預

防普威二氏症候群（preventing Prader-Willi Syndrome）」係指預防與普威二氏症候群相關之一或多種症狀的發作或持續時間。在一些具體實例中，片語「預防普威二氏症候群」係指減緩或阻止普威二氏症候群之一或多種症狀之進展。預防可為絕對的（使得不存在特定症狀之呈現）或可僅在一些個體中、在一定程度上或在有限時間量內有效。

【0026】 本發明係關於式I化合物及其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構體及前藥。

【0027】 鹽可在式I化合物之具體實例的情況下形成，該式I化合物含有適合的酸性或鹼性基團。式I化合物之適合的鹽包括用有機酸或無機酸或鹼形成之彼等鹽。

【0028】 如本文所用，片語「醫藥學上可接受之鹽（pharmaceutically acceptable salt）」或類似術語係指醫藥學上可接受之有機或無機鹽。應瞭解，本文對「鹽」之任何提及可包括「醫藥學上可接受之鹽」。例示性酸加成鹽包括但不限於硫酸鹽、檸檬酸鹽、乙酸鹽、乙二酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸性磷酸鹽、異菸鹼酸鹽、乳酸鹽、柳酸鹽、酸性檸檬酸鹽、酒石酸鹽、油酸鹽、單寧酸鹽、泛酸鹽、酒石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、丁二酸鹽、順丁烯二酸鹽、龍膽酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡糖酸鹽、葡糖醛酸鹽、葡糖二酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及雙羥萘酸鹽（亦即1,1'-亞甲基-雙-(2-羥基-3-萘甲酸鹽)）。例示性鹼加成鹽包括但不限於銨鹽；鹼金屬鹽，例如鉀及鈉之彼等鹽；鹼土金屬鹽，例如鈣及鎂之彼等鹽；及具有有機鹼之鹽，例如二環己胺；N-甲基-D-葡糖胺；味啉；硫代味啉；哌啶；吡咯啶；單-低碳數烷基胺、二-低碳數烷基胺或三-低碳數烷基胺，例如乙基-丙胺、三級丁基-丙胺、二乙基-丙胺、二異丙基-丙胺、三乙基-丙胺、三丁基-丙胺或二甲基-丙胺；或單羥基-低碳數烷基胺、二羥基-低碳數烷基

胺或三羥基-低碳數烷基胺，例如單-乙醇胺、二-乙醇胺或三乙醇胺。醫藥學上可接受之鹽可涉及包括另一個分子，諸如乙酸根離子、丁二酸根離子或其他相對離子。相對離子可為使母體化合物上之電荷穩定的任何有機或無機部分。此外，醫藥學上可接受之鹽在其結構中可具有超過一個帶電原子。多個帶電原子為醫藥學上可接受之鹽之一部分的情況可具有多個相對離子。因此，醫藥學上可接受之鹽可具有一或多個帶電原子及/或一或多個相對離子。亦應瞭解，非醫藥學上可接受之鹽亦屬於本發明之範疇，因為此等鹽可適用作醫藥學上可接受之鹽之製備中的中間物或可適用於儲存或運輸期間。

【0029】 有機及/或醫藥化學領域中具有通常知識者應瞭解，許多有機化合物可以與溶劑形成複合物，該等有機化合物在該等溶劑中反應或自其中沈澱或結晶。此等複合物稱為「溶劑合物」。舉例而言，與水之複合物稱為「水合物」。如本文所用，片語「醫藥學上可接受之溶劑合物（pharmaceutically acceptable solvate）」或「溶劑合物（solvate）」係指一或多個溶劑分子與本發明化合物的結合。形成醫藥學上可接受之溶劑合物之溶劑的實例包括但不限於水、異丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸及乙醇胺。應理解，本發明涵蓋式I化合物及其鹽之溶劑化形式，包括水合物。

【0030】 本發明化合物可含有手性（不對稱）中心或分子整體上可為手性的。個別立體異構體（鏡像異構物及非鏡像異構物）及此等立體異構體之混合物在本發明之範疇內。

【0031】 如本文所用，術語「立體異構體（stereoisomer）」係指具有相同分子式及鍵結原子序列（亦即原子連接性）的化合物，但其原子在空間中之三維取向不同。如本文所用，術語「鏡像異構物（enantiomer）」係指如下兩種化合物，其為互為不可重疊之鏡像的立體異構體。相關立體中心可用(R)-或(S)-組態指示。

【0032】 有機及/或醫藥化學領域中具有通常知識者應瞭解，式I化合物及

其鹽可以非晶形式或以結晶形式存在。應理解，本發明涵蓋式I化合物及其鹽之所有形式及多晶型物。

【0033】 如本文所用，術語「保護基（protecting group）」具有習知地與其在有機合成/醫藥化學中相關之意義，亦即選擇性阻斷多官能化合物中之一或多個反應性位點以使得可對另一未受保護之反應性位點選擇性地進行化學反應且使得可在選擇性反應完成之後易於移除基團的化學基團。

【0034】 如所屬技術領域中具有通常知識者所瞭解，式I化合物或其任何鹽、溶劑合物或立體異構體將以治療有效量投予。如本文所用，術語「治療有效量（therapeutically effective amount）」係指足夠在一定程度上緩解或預防所治療之病症或病狀的一或多種症狀的所投予之化合物的量。結果可為減輕及/或緩解疾病或病狀之病徵、症狀或病因，或生物系統之任何其他所需改變。在一個具體實例中，術語「治療有效量（therapeutically effective amount）」係指足以治療及/或預防與普威二氏症候群相關之一或多種症狀的所投予之式I化合物或其任何鹽的量，以提供治療性結果。

【0035】 為清晰起見，式中省略隱含的氫原子（諸如存在於吡咯環上之氫原子等），但熟練技術人員會理解為存在於其中。

【0036】 如本文所用，術語「鹵素（halogen）」意謂氟、氯、溴或碘。

【0037】 如本文所用，術語「烷基（alkyl）」涵蓋直鏈（亦即，直鏈（linear））及分支鏈烴基兩者。烷基之實例包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、三級丁基、異丁基、二級丁基、戊基及己基。在一個實例中，烷基具有一至六個碳原子（亦即C_{1-6}烷基）。

【0038】 如本文所用，根據如上文或本文中獨立描述的其任何實例，術語「鹵烷基（haloalkyl）」係指經一或多個「鹵素」基團取代之「烷基」。

【0039】 如本文所用，術語「烯基（alkenyl）」係指具有至少一個碳-碳雙

鍵之直鏈及分支鏈不飽和烴基。烯基之實例包括但不限於乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基及己烯基。在一個實例中，烯基具有二至六個碳原子（亦即C_{2-6}烯基）。

【0040】 如本文所用，根據如上文或本文中獨立描述的其任何實例，術語「鹵烯基（haloalkenyl）」係指經一或多個「鹵素」基團取代之「烯基」基團。

【0041】 如本文所用，術語「炔基（alkynyl）」係指具有至少一個碳-碳參鍵之直鏈及分支鏈不飽和烴基。炔基之實例包括但不限於乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基及己炔基。在一個實例中，炔基具有二至六個碳原子（亦即C_{2-6}炔基）。

【0042】 如本文所用，術語「碳環基（carbocyclyl）」、「碳環（carbocycle）」、「碳環（carbocyclic）」或類似術語係指碳原子之芳族或非芳族環基。碳環基可例如為單環或多環（亦即，雙環、三環）。多環碳環基可含有稠合環。在一個實例中，碳環基具有三至十個碳原子（亦即C_{3-10}碳環基）。在一個實例中，碳環基具有三至七個碳原子（亦即C_{3-7}碳環基）。單環非芳族碳環基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚基及環辛基。單環飽和碳環基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。芳族碳環基包括苯基及萘基。

【0043】 如本文所用，術語「雜環基（heterocyclyl）」係指類似於碳環基，但其中碳原子中之一至三者經一或多個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子置換的芳族或非芳族環基。雜環基可為例如單環或多環（例如，雙環）。多環雜環基可例如含有稠合環。在雙環雜環基中，各環中可存在一或多個雜原子，或僅環中之一者中存在雜原子。雜原子可為N、O或S。含有適合氮原子之雜環基包括對應N-氧化物。在一個實例中，雜環基具有三至十個原子（亦即3-10員雜環基）。在一個實例中，雜環基具有三至七個原子（亦即3-7員雜環基）。單環非芳族雜環基之實例包括氮雜環丙烷基、氮雜環丁烷基、吡咯啶基、咪唑啶基、吡唑啶基、哌啶基、哌啡基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、味啉基、硫代味啉基及氮雜環庚烷基。

其中環中之一者為非芳族的雙環雜環基之實例包括二氫苯并呋喃基、二氫茚基、吲哚啉基、異吲哚啉基、四氫異喹啉基、四氫喹啉基及苯并氮雜環庚烷基。單環芳族雜環基（亦稱為單環雜芳基）之實例包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、三唑基、三吩基、噠吩基、異噻唑基、異噁唑基、吡吩基、吡唑基及嘧啶基。雙環芳族雜環基（亦稱為雙環雜芳基）之實例包括喹噁啉基、喹唑啉基、吡啶并吡吩基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、嗦啶基、喹啉基、苯并呋喃基、吲哚基、苯并噻唑基、噁唑基[4,5-b]吡啶基、吡啶并嘧啶基、異喹啉基及苯并氫噁唑。

【0044】 如本文所用，術語「飽和（saturated）」係指其中主鏈原子之所有可用價鍵連接至其他原子的基團，飽和基團之代表性實例包括但不限於丁基、環己基、哌啶及其類似基團。

【0045】 如本文所用，術語「經取代（substituted）」係指具有自碳或適合雜原子移除一或多個氫或其他原子且經另一基團（亦即取代基）置換之基團。

【0046】 如本文所用，術語「未經取代（unsubstituted）」係指不具有與其連接或因此經取代之任何其他基團的基團。

【0047】 本文中所引用或提及之所有文檔及在文中所引用之文檔中所引用或提及之所有文檔，連同任何製造商之說明、描述、產品規格，及本文中所提到或在以引用之方式併入本文中之任何文檔中之任何產品之產品說明書，特此以全文引用之方式併入本文中。

普威二氏症候群

【0048】 最常見的內分泌病變為生長激素缺乏症（growth hormone deficiency；GHD），據報告其發生於40%-100%患者中。GH-IGF-1軸之失調被視為在PWS中普遍（Heksch等人. 2017）及基本上100%之PWS具有低於正常的血清

IGF-1水準。尚未完全理解GHD及GH-IGF-1軸之擾動的精確病因。GH-IGF-1失調程度在一定程度上隨潛在遺傳原因而變化，但在群組內展示顯著變化性。重組人類生長激素（rhGH）經批准用於治療GHD，且通常在診斷之後不久開處方，而不管GH水準是否低於正常。在用rhGH治療之PWS患者中，外周循環中之IGF-1水準通常比在不患有PWS之針對原發性GHD治療之兒童中高得多。Bakker等人. (2015)發現血清IGF結合蛋白-3（IGFBP3）及酸不穩定次單位（acid labile subunit；ALS）亦升高，表明大量IGF-1在IGF-1/ALS/IGFBP3複合物中螯合。PWS影響腦中內源性IGF-1表現及/或生物可用性之程度不確定。慢性神經發炎亦已報告於PWS中（Krefft等人. 2020）。亦發現顯著提高之介白素（interleukin；IL）-1β及IL-13水準及IL-1β水準與精神病理學行為之正常化量度之間的顯著正相關性。在死後組織之轉錄組分析中，與發炎相關之微神經膠細胞基因上調，而與突觸可塑性及神經生成相關之基因下調（Bochukova等人. 2018）。

【0049】 PWS與對受感染個體及其家庭之生活品質顯著負面影響之一系列症狀相關聯。PWS之初始臨床病程之特徵在於嬰兒中之低張症，伴隨移動減少、嗜睡、進食困難及不能茁壯成長。PWS之定義特徵為食慾隨時間推移之變化，伴隨在早期兒童之後某一時間的過食症（無休止、病理上過度食慾）發生。儘管患有PWS之嬰兒不展示饑餓之正常徵象且常常需要經由鼻胃管或其他輔助性手段饋入，但在幼兒中之饋入得到改善且隨後在兒童期間進展至過食症。若不實施嚴格的限制食物攝入之環境控制，則患有PWS之青少年及成人將變得病態肥胖。與PWS相關之額外異常包括生長激素缺乏症、低促性腺素低性腺功能症、睡眠障礙、疼痛敏感性降低、骨骼健康不良、胃腸道活動力降低及脊柱側彎。諸如中樞腎上腺功能不全、癲癇、甲狀腺功能低下及低血糖症之態樣以比不受感染之群體高的頻率出現，但不存在於所有個體中（Bohonowych等人. 2019）。

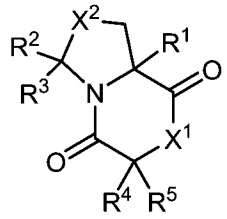
【0050】 除軀體症狀以外，在患有PWS之所有個體中，在一定程度上存在

智力障礙（intellectual disability；ID）及神經精神問題。患有PWS之個體典型地展現特徵性行為表型，其包括認知僵化、高度焦慮、嚴重的脾氣爆發、強迫性行為及自殘行為。青少年及成人處於精神疾病風險下且自閉症狀常見，尤其在患有由UPD引起之PWS之患者中。過食症驅動之行為包括尋食行為、囤積食物或覓食、不當食物之進食、偷竊食物或偷竊貨幣購買食物及與食物斷絕相關之強烈心理壓力及行為障礙。行為問題及不可能控制食物攝入代表患有PWS之個體獨立生活的主要阻礙，且社區參與、就業、獨立生活及社交活動之機會高度受限於此等問題（Bohonowych等人. 2019）。

治療方法

【0051】 本發明係關於提供適用於治療普威二氏症候群之化合物。

【0052】 在一個態樣中，提供一種治療個體之普威二氏症候群之方法，其包含向該個體投予治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或前藥：



式I；

其中：

X^1係選自由NR'、O及S組成之群；

X^2係選自由CH_2、NR'、O及S組成之群；

R^1、R^2、R^3、R^4及R^5獨立地選自由以下者組成之群：-H、鹵素、-OR'、-SR'、-NR'R'、$-NO_2$、-CN、-C(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NR'R'、-C(NR')NR'R'、-烷基、雜烷基、烯基、炔基、3-10員碳環及3-10員雜環，

其中各烷基、雜烷基、烯基、炔基、3-10員碳環及3-10員雜環未經取代或經一或多個選自由以下者組成之群的取代基取代：鹵素、-OR'、-SR'、-NR'R'、-NO_2、-CN、-C(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NR'R'、-C(NR')NR'R'、烷基、雜烷基、烯基及炔基；

其中各R'獨立地選自由以下者組成之群：氫、烷基、雜烷基、烯基、炔基、3-10員碳環及3-10員雜環；

或R^4及R^5結合在一起為-CH_2-$(CH_2)_n$-CH_2-，其中n為0-6之整數；

或R^2及R^3結合在一起為-CH_2-$(CH_2)_n$-CH_2-，其中n為0-6之整數。

【0053】 在以上態樣之一些具體實例中，提供一種限制條件：當R^1為CH_3、R^2為氫、R^3為氫且R^4為氫時，則R^5不為苯甲基；且當R^1為氫時，則R^2及R^3中之至少一者不為氫。

【0054】 在一個具體實例中，治療方法提供對與15號染色體中之異常相關之一或多種症狀的治療。在一個實例中，治療方法提供對與普威二氏症候群相關之一或多種症狀之治療。

【0055】 許多症狀與普威二氏症候群相關。軀體症狀之實例包括但不限於早期無法茁壯成長、過度食慾（過食症）、肥胖、第2型糖尿病、代謝症候群、多發性內分泌異常、低張症、低性腺功能症、睡眠紊亂、睡眠呼吸暫停、言語障礙、疼痛敏感性降低、骨骼健康不良、斜視、脫色、胃腸道活動力降低、脊柱側彎、腎上腺機能不全、癲癇、甲狀腺功能低下、低血糖症、低促性腺素低性腺功能症及獨特面部特徵。

【0056】 因此，在一些具體實例中，提供一種治療個體之與普威二氏症候群相關之症狀或發現的方法，其包含向該個體投予治療有效量之如本文所描述之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或前藥，其中該症狀選自由以下者組成之群：早期無法茁壯成長、過度食慾（過食症）、肥胖、第2型糖尿病、代

謝症候群、多發性內分泌異常、低張症、低性腺功能症、睡眠紊亂、睡眠呼吸暫停、言語障礙、疼痛敏感性降低、骨骼健康不良、斜視、脫色、胃腸道活動力降低、脊柱側彎、腎上腺機能不全、癲癇、甲狀腺功能低下、低血糖症、低促性腺素低性腺功能症及獨特面部特徵。在一個實例中，與普威二氏症候群相關之症狀為過食症。在一個實例中，與普威二氏症候群相關之症狀為肥胖。在一個實例中，與普威二氏症候群相關之發現為血液胰島素升高。在一個實例中，與普威二氏症候群相關之症狀為過食症。

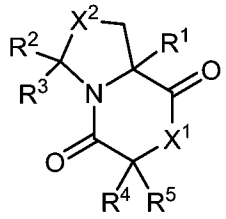
【0057】 除軀體症狀以外，智力障礙及神經精神問題亦可以普威二氏症候群之症狀形式存在。在一些具體實例中，智力障礙及/或神經精神症狀係選自由以下者組成之群：輕度至中度智力及學習障礙、認知障礙、神經行為病症、智力障礙、認知僵化、高度焦慮、嚴重的脾氣爆發、強迫性行為及自殘行為。青少年及成人處於精神疾病及自閉症狀之風險下。

【0058】 因此，在一些具體實例中，提供一種治療個體之與普威二氏症候群相關之症狀的方法，其包含向該個體投予治療有效量之如本文所描述之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構體或前藥，其中該症狀係選自由以下者組成之群：輕度至中度智力及學習障礙、認知障礙、神經行為病症、智力障礙、認知僵化、高度焦慮、嚴重的脾氣爆發、強迫性行為、自殘行為、精神疾病及自閉症。

【0059】 最常見的內分泌病變為生長激素缺乏症（growth hormone deficiency；GHD），其導致IGF-1缺乏症。在一個實例中，與普威二氏症候群相關之症狀為IGF-1缺乏症。在一些具體實例中，提供一種治療個體之與普威二氏症候群相關之症狀的方法，其包含向該個體投予治療有效量之如本文所述之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或前藥，其中該症狀為IGF-1缺乏症。

【0060】 在另一態樣中，提供式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合

物、立體異構體或前藥之用途：



式I；

其中：

X^1係選自由NR'、O及S組成之群；

X^2係選自由CH_2、NR'、O及S組成之群；

R^1、R^2、R^3、R^4及R^5獨立地選自由以下者組成之群：-H、鹵素、-OR'、-SR'、-NR'R'、$-NO_2$、-CN、-C(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NR'R'、-C(NR')NR'R'、烷基、雜烷基、烯基、炔基、3-10員碳環及3-10員雜環，

其中各烷基、雜烷基、烯基、炔基、3-10員碳環及3-10員雜環未經取代或經一或多個選自由以下者組成之群的取代基取代：鹵素、-OR'、-SR'、-NR'R'、$-NO_2$、-CN、-C(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NR'R'、-C(NR')NR'R'、烷基、雜烷基、烯基及炔基；

其中各R'獨立地選自由以下者組成之群：氫、烷基、雜烷基、烯基、炔基、3-10員碳環及3-10員雜環；

或R^4及R^5結合在一起為$-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$，其中n為0-6之整數；

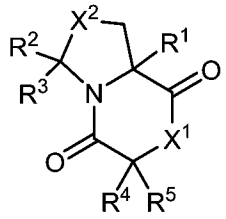
或R^2及R^3結合在一起為$-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$，其中n為0-6之整數；

用於製造供治療普威二氏症候群用之醫藥品。

【0061】 在以上態樣之一些具體實例中，提供一種限制條件：當R^1為CH_3、R^2為氫、R^3為氫且R^4為氫時，則R^5不為苯甲基；且當R^1為氫時，則R^2及R^3中之至少一者不為氫。

【0062】 在另一態樣中，提供式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合

物、立體異構體或前藥：



式I；

其中：

X^1係選自由NR'、O及S組成之群；

X^2係選自由CH_2、NR'、O及S組成之群；

R^1、R^2、R^3、R^4及R^5獨立地選自由以下者組成之群：-H、鹵素、-OR'、-SR'、-NR'R'、$-NO_2$、-CN、-C(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NR'R'、-C(NR')NR'R'、烷基、雜烷基、烯基、炔基、3-10員碳環及3-10員雜環，

其中各烷基、雜烷基、烯基、炔基、3-10員碳環及3-10員雜環未經取代或經一或多個選自由以下者組成之群的取代基取代：鹵素、-OR'、-SR'、-NR'R'、$-NO_2$、-CN、-C(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NR'R'、-C(NR')NR'R'、烷基、雜烷基、烯基及炔基；

其中各R'獨立地選自由以下者組成之群：氫、-烷基、雜烷基、烯基、炔基、3-10員碳環及3-10員雜環；

或R^4及R^5結合在一起為$-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$，其中n為0-6之整數；

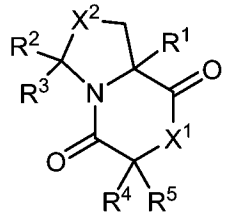
或R^2及R^3結合在一起為$-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$，其中n為0-6之整數；

用於治療普威二氏症候群。

【0063】 在以上態樣之一些具體實例中，提供一種限制條件：當R^1為CH_3、R^2為氫、R^3為氫且R^4為氫時，則R^5不為苯甲基；且當R^1為氫時，則R^2及R^3中之至少一者不為氫。

【0064】 一個態樣為任何前述或以下態樣之方法或用途，其用於治療個體

之普威二氏症候群，該方法或用途包含向該個體投予治療有效量之式I、II、III或IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構體或前藥：



式I；

其中：

X^1係選自由NR'、O及S組成之群；

X^2係選自由CH_2、NR'、O及S組成之群；

R^1、R^2、R^3、R^4及R^5獨立地選自由以下者組成之群：氫、鹵素、-OR'、-SR'、-NR'R'、$-NO_2$、-CN、-C(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NR'R'、-C(NR')NR'R'、烷基、雜烷基、烯基、炔基、3-10員碳環及3-10員雜環，

其中各烷基、雜烷基、烯基、炔基、3-10員碳環及3-10員雜環未經取代或經一或多個選自由以下者組成之群的取代基取代：鹵素、-OR'、-SR'、-NR'R'、$-NO_2$、-CN、-C(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NR'R'、-C(NR')NR'R'、烷基、雜烷基、烯基及炔基；

其中各R'獨立地選自由以下者組成之群：氫、烷基、雜烷基、烯基、炔基、3-10員碳環及3-10員雜環；

或R^4及R^5結合在一起為$-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$，其中n為0-6之整數；

或R^2及R^3結合在一起為$-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$，其中n為0-6之整數。

【0065】 在以上態樣之一些具體實例中，提供一種限制條件：當R^1為CH_3、R^2為氫、R^3為氫且R^4為氫時，則R^5不為苯甲基；且當R^1為氫時，則R^2及R^3中之至少一者不為氫。

【0066】 一個態樣為任何前述或以下態樣之方法或用途，其中R^1係選自由

氫、-CH_3及-CH_2CHCH_2組成之群。

【0067】 一個態樣為任何前述或以下態樣之方法或用途，其中R^2係選自由氫及-CH_3組成之群。

【0068】 一個態樣為任何前述或以下態樣之方法或用途，其中R^3係選自由氫及-CH_3組成之群。

【0069】 一個態樣為任何前述或以下態樣之方法或用途，其中X^1為NH。

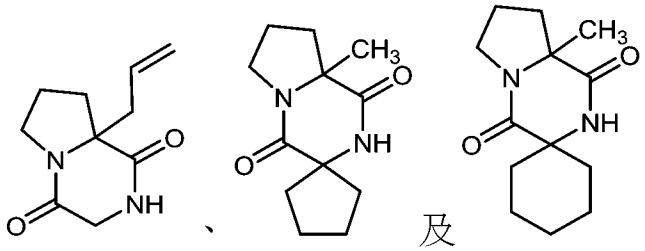
【0070】 一個態樣為任何前述或以下態樣之方法或用途，其中X^2係選自由CH_2及S組成之群。

【0071】 一個態樣為任何前述或以下態樣之方法或用途，其中R^4及R^5各自為氫或結合在一起係選自由-CH_2-$(CH_2)_3$-CH_2-及-CH_2-$(CH_2)_2$-CH_2-組成之群。

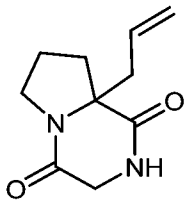
【0072】 應瞭解，以上態樣、具體實例及/或實例中之任何一或多者可彼此組合以提供任何一或多個另外態樣、具體實例及/或實例。舉例而言，在上式I中：R^1為烷基或烯基；R^2為氫；R^3為氫；R^4及R^5各自為氫或結合在一起為C_{3-10}碳環；X^1為NH；X^2為CH_2；其中各烷基、烯基及C_{3-10}碳環未經取代或經一或多個選自由以下者組成之群的取代基取代：鹵素、-OR'、-SR'、-NR'R'、-NO_2、-CN、-C(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NR'R'、-C(NR')NR'R'、烷基、鹵烷基、烯基及鹵烯基；且其中各R'獨立地選自由氫、烷基及烯基組成之群。在另一實例中，R^1為C_{1-6}烷基（例如-CH_3）或C_{2-6}烯基（例如-CH_2-CH=CH_2）。在另一實例中，R^4及R^5結合在一起為單環飽和C_{3-10}碳環，其可如上文或本文中所定義經取代或未經取代。未經取代或經取代之單環飽和C_{3-10}碳環可為未經取代或經取代之環戊基或環己基。在另一實例中，C_{3-10}碳環經一或多個選自由以下者組成之群的取代基取代：鹵素、OH、-NO_2、-NH_2、-CN、-C(O)H、-C(O)OH、-$C(O)NH_2$、烷基、鹵烷基、烯基及鹵烯基。

【0073】 一個態樣為任何前述或以下態樣之方法或用途，其中式I化合物

選自由以下者組成之群：



【0074】 一個態樣為任何前述或以下具體實例之方法或用途，其中式I化合物為：



式II。

【0075】 一個態樣為任何前述或以下態樣之方法或用途，其中治療包含預防或降低普威二氏症候群之一或多種症狀之可能性或嚴重程度。

【0076】 一個態樣為任何前述或以下態樣之方法或用途，其中使用選自由以下者組成之群的一或多種臨床測試評定普威二氏症候群：基因測試；血清中之IGF-1；腦脊髓液（cerebral spinal fluid；CSF）中之總IGF-1、游離IGF-1、結合（至IGFBP）之IGF-1、IGF-1；血清中之總IGF-1、游離IGF-1、IGFBP；血清中之IGFBP-1、-2、-3、-4、-5、-6；CSF中之IGFBP；CSF中之IGFBP-1、-2、-3、-4、-5、-6；血糖；血液脂質（HDL、LDL、VLDL、三酸甘油酯）；胰島素抗性恆定模型評定（Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance；HOMA-IR）；身體質量指數（Body mass index；BMI）及體脂評定（Body fat assessment；BFA）。

【0077】 一個態樣為任何前述或以下態樣之方法或用途，其中使用選自由以下者組成之群的一或多種臨床測試評定該症狀之該嚴重程度：臨床試驗過食症調查表（Hyperphagia Questionnaire for Clinical Trial；HQ-CT）、臨床整體嚴重程度印象（Clinical Global Impression of Severity；CGI-S）、臨床整體變化印象（Clinical Global Impression of Change；CGI-I）、照護者整體變化印象（Caregiver

Global Impression of Change；CaGI-I）、異常行為檢核表（Aberrant Behavior Checklist；ABC）及ABC分量表、社交反應性量表、重複行為量表-修訂版（Repetitive Behavior Scale - Revised；RBS-R）、PWS焦慮及痛苦調查表（PWS Anxiety and Distress Questionnaire；PADQ）、腸道微生物相組成（16S或其他定序方法）、兒童耶魯-布朗強迫症量表（Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale；CY-BOCS）及蒙蒂菲奧里愛因斯坦僵化量表-修訂版-PWS（Montefiore Einstein Rigidity Scale-Revised-PWS；MERS-R-PWS）。

【0078】 一個態樣為任何前述或以下態樣之方法或用途，其中與普威二氏症候群相關之該症狀係選自由以下者組成之群：早期無法茁壯成長、過度食慾（過食症）、肥胖、第2型糖尿病、代謝症候群、多發性內分泌異常、低張症、低性腺功能症、睡眠紊亂、睡眠呼吸暫停、言語障礙、疼痛敏感性降低、骨骼健康不良、斜視、脫色、胃腸道活動力降低、脊柱側彎、腎上腺機能不全、癲癇、甲狀腺功能低下、低血糖症、低促性腺素低性腺功能症、獨特面部特徵、輕度至中度智力及學習障礙、認知障礙、神經行為病症、智力障礙、認知僵化、高度焦慮、嚴重的脾氣爆發、強迫性行為、自殘行為、精神疾病、自閉症狀及生長激素缺乏症（growth hormone deficiency；GHD）。

【0079】 一個態樣為任何前述或以下態樣之方法或用途，其中式I、II、III或IV化合物與治療劑組合投予。

【0080】 一個態樣為任何前述或以下態樣之方法或用途，其中該治療劑係選自由以下者組成之群：重組人類生長激素（rhGH）、人類生長激素、重組人類IGF-1（rhIGF-1）、IGF-1、IGF-2、任何IGF結合蛋白（IGF Binding Protein；IGFBP）、IGFBP-3、胰島素、任何斯他汀（statin）、任何食慾抑制劑、轉形生長因子-β1、活化素、神經生長因子、生長激素結合蛋白、鹼性纖維母細胞生長因子、酸性纖維母細胞生長因子、hst/Kfgk基因產物、FGF-3、FGF-4、FGF-6、角質細胞生長

因子、雄激素誘導之生長因子、int-2、纖維母細胞生長因子、同源因子-1（FHF-1）、FHF-2、FHF-3、FHF-4、角質細胞生長因子2、神經膠活化因子、FGF-10、FGF-16、睫狀神經營養因子、腦衍生之神經生長因子、神經促素3、神經促素4、骨形態生成蛋白2（bone morphogenetic protein 2；BMP-2）、神經膠細胞系衍生之神經營養因子、活性依賴性神經營養因子、細胞介素白血病抑制因子、抑瘤素M、介白素、a-干擾素、β-干擾素、γ-干擾素、一致性干擾素、TNF-a、氯美噻唑（clomethiazole）；犬尿喹酸、舍馬克斯（Semax）、他克莫司（tacrolimus）、L-蘇-1-苯基-2-癸醯基胺基3,3-N-味啉基-1-丙醇（L-threo-1-phenyl-2-decanoylamino3,3-morpholino-1-propanol）、促腎上腺皮質激素-(4-9)類似物（ORG 2766）、地卓西平（dizolcipine）[MK-801]、司來吉蘭（selegiline）、NPS1506、GV1505260、MK-801、GV150526、2,3-二羥基-6-硝基-7-胺磺醯基苯并(f)喹喔啉（NBQX）、LY303070、LY300164及抗MAdCAM-1抗體MECA-367。

【0081】 一個態樣為任何前述或以下態樣之方法或用途，其中治療劑為重組人類生長激素（rhGH）。

【0082】 一個態樣為任何前述或以下態樣之方法或用途，其中醫藥組成物經口投予。

【0083】 一個態樣為任何前述或以下態樣之方法或用途，其中該式I、II、III或IV化合物以約0.001 mg/kg至約600 mg/kg且包括約600 mg/kg之劑量投予。

【0084】 一個態樣為任何前述或以下態樣之方法或用途，其中該個體為哺乳動物。

【0085】 一個態樣為任何前述或以下態樣之方法或用途，其中該個體為人類。

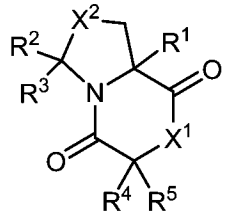
【0086】 一個態樣為任何前述或以下態樣之方法或用途，其中式I、II、III或IV化合物以包含醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組成物形式投予。

【0087】 一個態樣為任何前述或以下態樣之方法或用途，其中醫藥學上可接受之賦形劑係選自由以下者組成之群：黏合劑、載劑、添加劑、佐劑、微乳液、粗乳液及液晶。

【0088】 一個態樣為任何前述或以下態樣之方法或用途，其中該醫藥組成物經調配為口服溶液、口服懸浮液或經調配為用於製備口服溶液或口服懸浮液之粉末。

【0089】 一個態樣為任何前述或以下態樣之方法或用途，其中該醫藥組成物經調配為錠劑或膠囊。

【0090】 一個態樣為式I、II、III或IV中之一者的化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構體或前藥：



式I；

其中：

X^1係選自由NR'、O及S組成之群；

X^2係選自由CH_2、NR'、O及S組成之群；

R^1、R^2、R^3、R^4及R^5獨立地選自由以下者組成之群：氫、鹵素、-OR'、-SR'、-NR'R'、$-NO_2$、-CN、-C(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NR'R'、-C(NR')NR'R'、烷基、雜烷基、烯基、炔基、3-10員碳環及3-10員雜環，

其中各烷基、雜烷基、烯基、炔基、3-10員碳環及3-10員雜環未經取代或經一或多個選自由以下者組成之群的取代基取代：鹵素、-OR'、-SR'、-NR'R'、$-NO_2$、-CN、-C(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NR'R'、-C(NR')NR'R'、烷基、雜烷基、烯基及炔基；

其中各R'獨立地選自由以下者組成之群：氫、烷基、雜烷基、烯基、炔基、3-10員碳環及3-10員雜環；

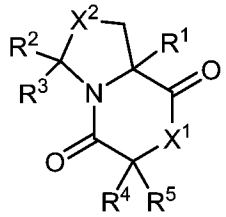
或R^4及R^5結合在一起為$-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$，其中n為0-6之整數；

或R^2及R^3結合在一起為$-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$，其中n為0-6之整數；

其限制條件為當R^1為CH_3、R^2為氫、R^3為氫且R^4為氫時，則R^5不為苯甲基；且當R^1為氫時，則R^2及R^3中之至少一者不為氫；

用於製造供治療普威二氏症候群用之醫藥品。

【0091】 一個態樣為式I、II、III或IV中之一者的化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構體或前藥：



式I；

其中：

X^1係選自由NR'、O及S組成之群；

X^2係選自由CH_2、NR'、O及S組成之群；

R^1、R^2、R^3、R^4及R^5獨立地選自由以下者組成之群：氫、鹵素、-OR'、-SR'、-NR'R'、$-NO_2$、-CN、-C(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NR'R'、-C(NR')NR'R'、烷基、雜烷基、烯基、炔基、3-10員碳環及3-10員雜環，

其中各烷基、雜烷基、烯基、炔基、3-10員碳環及3-10員雜環未經取代或經一或多個選自由以下者組成之群的取代基取代：鹵素、-OR'、-SR'、-NR'R'、$-NO_2$、-CN、-C(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NR'R'、-C(NR')NR'R'、烷基、雜烷基、烯基及炔基；

其中各R'獨立地選自由以下者組成之群：氫、烷基、雜烷基、烯基、炔基、

3-10員碳環及3-10員雜環；

或R^4及R^5結合在一起為-CH_2-$(CH_2)_n$-CH_2-，其中n為0-6之整數；

或R^2及R^3結合在一起為-CH_2-$(CH_2)_n$-CH_2-，其中n為0-6之整數；

其限制條件為當R^1為CH_3、R^2為氫、R^3為氫且R^4為氫時，則R^5不為苯甲基；且當R^1為氫時，則R^2及R^3中之至少一者不為氫；

用於治療普威二氏症候群。

【0092】 一個態樣為一種式I、II、III或IV中任一者之化合物用於治療患有如本文所述之普威二氏症候群之個體的用途。

【0093】 一個態樣為任何前述或以下態樣之方法，其中該個體為人類。

【0094】 一個態樣為任何前述態樣之用途，其中該個體為人類。

【0095】 一個態樣為任何前述或以下態樣之方法或用途，其中該化合物為cG-2-烯丙基P或環狀環戊基-G-2-MeP或環狀環己基-G-2-MeP。

【0096】 一個態樣為任何前述或以下態樣之方法或用途，其中該化合物調配於水溶液中。

【0097】 一個態樣為任何前述或以下態樣之方法或用途，其中該化合物為cG-2-烯丙基P或環狀環戊基-G-2-MeP或環狀環己基-G-2-MeP。

【0098】 一個態樣為任何前述態樣之方法或用途，其中該化合物調配於水溶液中。

【0099】 其他態樣包括任何前述或以下態樣之方法，其中該化合物之劑量為每公斤體重約0.01 mg（mg/kg）至約1000 mg/kg，或者約0.1 mg/kg至約500 mg/kg，或約0.1 mg/kg至約200 mg/kg，或分別約0.01、或0.1、或1、或10、或20、或50、或75、或100、或500、或1000或5000 mg/kg。

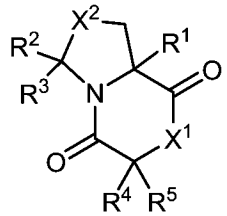
臨床評定

【0100】 可使用臨床測試評定普威二氏症候群，該等臨床測試包括例如基因測試；血清中之IGF-1；腦脊髓液（CSF）中之總IGF-1、游離IGF-1、結合（至IGFBP）之IGF-1、IGF-1；血清中之總IGF-1、游離IGF-1、IGFBP；血清中之IGFBP-1、-2、-3、-4、-5、-6；CSF中之IGFBP；CSF中之IGFBP-1、-2、-3、-4、-5、-6；血糖；血液脂質（HDL、LDL、VLDL、三酸甘油酯）；胰島素抗性恆定模型評定（HOMA-IR）；身體質量指數（BMI）及體脂評定（BFA）。

【0101】 亦可使用一或多種臨床測試評定與普威二氏症候群相關之症狀之嚴重程度，該等臨床測試包括例如：臨床試驗過食症調查表（HQ-CT）、臨床整體嚴重程度印象（CGI-S）、臨床整體變化印象（CGI-I）、照護者整體變化印象（CaGI-I）、異常行為檢核表（ABC）及ABC分量表、社交反應性量表、重複行為量表-修訂版（RBS-R）、PWS焦慮及痛苦調查表（PADQ）、腸道微生物相組成（16S或其他定序方法）、兒童耶魯-布朗強迫症量表（CY-BOCS）及蒙蒂菲奧里愛因斯坦僵化量表-修訂版-PWS（MERS-R-PWS）。

式I化合物

【0102】 如本文所描述，治療普威二氏症候群之用途或方法包含式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構體或前藥：



式I。

【0103】 在上式I中，X^1係選自由NR'、O及S組成之群。在一個具體實例中，X^1為NR'。在一個實例中，X^1為NH。在一個實例中，X^1為O。在一個實例中，X^1為S。

【0104】 在上式I中，X^2係選自由CH_2、NR'、O及S組成之群。在一個實例中，X^2為CH_2。在一個具體實例中，X^2為NR'。在一個實例中，X^2為NH。在一個實例中，X^2為O。在一個實例中，X^2為S。

【0105】 在上式I中，R^1、R^2、R^3、R^4及R^5獨立地選自由以下者組成之群：氫、鹵素、-OR'、-SR'、-NR'R'、$-NO_2$、-CN、-C(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NR'R'、-C(NR')NR'R'、烷基、雜烷基、烯基、炔基、3-10員碳環及3-10員雜環。

【0106】 亦即，在上式I中，R^1係選自由以下者組成之群：氫、鹵素、-OR'、-SR'、-NR'R'、$-NO_2$、-CN、-C(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NR'R'、-C(NR')NR'R'、烷基、雜烷基、烯基、炔基、3-10員碳環、3-10員雜環。在一個具體實例中，R^1為烷基。在一個具體實例中，R^1為C_{1-6}烷基。在一個實例中，R^1為CH_3。在一個具體實例中，R^1為烯基。在一個具體實例中，R^1為C_{2-6}烯基。在一個實例中，R^1為$-CH_2CHCH_2$。

【0107】 在上式I中，R^2係選自由以下者組成之群：氫、鹵素、-OR'、-SR'、-NR'R'、$-NO_2$、-CN、-C(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NR'R'、-C(NR')NR'R'、烷基、雜烷基、烯基、炔基、3-10員碳環及3-10員雜環。在一個實例中，R^2為氫。在一個具體實例中，R^2為烷基。在一個具體實例中，R^2為C_{1-6}烷基。在一個實例中，R^2為CH_3。

【0108】 在上式I中，R^3係選自由以下者組成之群：氫、鹵素、-OR'、-SR'、-NR'R'、$-NO_2$、-CN、-C(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NR'R'、-C(NR')NR'R'、烷基、雜烷基、烯基、炔基、3-10員碳環及3-10員雜環。在一個實例中，R^3為氫。在一個具體實例中，R^3為烷基。在一個具體實例中，R^3為C_{1-6}烷基。在一個實例中，R^3為CH_3。

【0109】 在上式I中，R^4係選自由以下者組成之群：氫、鹵素、-OR'、-SR'、-NR'R'、$-NO_2$、-CN、-C(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NR'R'、-C(NR')NR'R'、烷基、雜

烷基、烯基、炔基、3-10員碳環及3-10員雜環。在一個實例中，R^4為氫。

【0110】 在上式I中，R^5係選自由以下者組成之群：氫、鹵素、-OR'、-SR'、-NR'R'、$-NO_2$、-CN、-C(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NR'R'、-C(NR')NR'R'、烷基、雜烷基、烯基、炔基、3-10員碳環及3-10員雜環。在一個實例中，R^5為氫。

【0111】 在上式I中，在一個具體實例中，R^4及R^5結合在一起為$-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$，其中n為0、1、2、3、4、5或6。在一個實例中，R^4及R^5結合在一起為$-CH_2-(CH_2)_2-CH_2-$。亦即，在一個實例中，n為2。在一個實例中，R^4及R^5結合在一起為$-CH_2-(CH_2)_3-CH_2-$。亦即，在一個實例中，n為3。在一個實例中，R^4及R^5皆為氫。

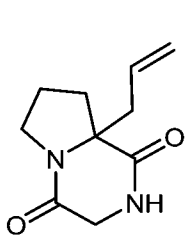
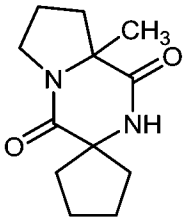
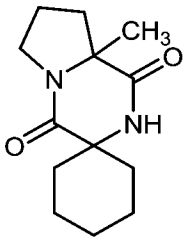
【0112】 在上式I中，各R'獨立地選自由以下者組成之群：氫、烷基、雜烷基、烯基、炔基、3-10員碳環及3-10員雜環。在一個實例中，R'為氫、烷基或烯基。在一個實例中，R'為氫。

【0113】 在上式I中，當R^1為CH_3且R^2為氫且R^3為氫且R^4為氫時，則R^5不為苯甲基。在上式I中，當R^1為氫時，則R^2及R^3中的至少一個不為氫。

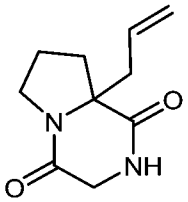
【0114】 應瞭解，以上態樣、具體實例及實例中之任何一或多者可彼此組合以提供任何一或多個另外特定具體實例及實例。舉例而言，在上式I中：R^1為烷基或烯基；R^2為氫；R^3為氫；R^4及R^5各自為氫或結合在一起為C_{3-10}碳環；X^1為NH；X^2為CH_2；其中各烷基、烯基及C_{3-10}碳環未經取代或經一或多個選自由以下者組成之群的取代基取代：鹵素、-OR'、-SR'、-NR'R'、$-NO_2$、-CN、-C(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NR'R'、-C(NR')NR'R'、烷基、鹵烷基、烯基及鹵烯基；且其中各R'獨立地選自由氫、烷基及烯基組成之群。在另一實例中，R^1為C_{1-6}烷基（例如$-CH_3$）或C_{2-6}烯基（例如$-CH_2-CH=CH_2$）。在另一實例中，R^4及R^5結合在一起為單環飽和C_{3-10}碳環，其可如上文或本文中所定義經取代或未經取代。未經取代或經取代之單環飽和C_{3-10}碳環可為未經取代或經取代之環戊基或環己基。在另一實

例中，C_{3-10}碳環經一或多個選自由以下者組成之群的取代基取代：鹵素、OH、-NO_2、-NH_2、-CN、-C(O)H、-C(O)OH、-$C(O)NH_2$、烷基、鹵烷基、烯基及鹵烯基。

【0115】 在一個實例中，式I化合物係選自由以下者組成之群：


、

及

。

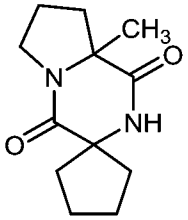
【0116】 在一個實例中，式I化合物為：



「環狀甘胺醯基-2-烯丙基脯胺酸」或「環狀G-2-烯丙基P」或「NNZ2591」式II

亦即，在一個實例中，在式I化合物中，X^1為NH；X^2為CH_2；R^1為-CH_2CHCH_2；以及R^2、R^3、R^4及R^5各自為氫。

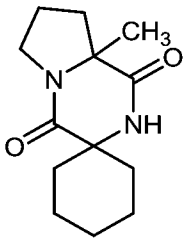
【0117】 在一個實例中，式I化合物為：



「環狀環戊基-G-2-MeP」式III

亦即，在一個實例中，在式I化合物中，X^1為NH；X^2為CH_2；R^1為CH_3；R^2及R^3各自為氫；且R^4及R^5結合在一起為-CH_2-$(CH_2)_2$-CH_2-。

【0118】 在一個實例中，式I化合物為：



「環狀環己基-G-2-MeP」式IV

亦即，在一個實例中，在式I化合物中，X^1為NH；X^2為CH_2；R^1為CH_3；R^2及R^3各自為氫；且R^4及R^5結合在一起為-CH_2-$(CH_2)_3$-CH_2-。

醫藥組成物

【0119】 在一些具體實例中，提供如本文所描述之用途或方法，其中式I、II、III或IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構體或前藥以醫藥組成物形式投予。

【0120】 適當地，醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑及/或賦形劑可為或包括稀釋劑、溶劑、pH緩衝液、黏合劑、載劑、添加劑、佐劑、微乳液、粗乳液、液晶、填充劑、乳化劑、崩解劑、聚合物、潤滑劑、油、脂肪、蠟、塗料、黏度調節劑、助流劑及其類似物中之一或多者。在一些具體實例中，提供如本文所描述之方法，其中式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或前藥以包含醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組成物形式投予。

【0121】 稀釋劑可包括微晶纖維素、乳糖、甘露醇、磷酸鈣、硫酸鈣、高嶺土、乾燥澱粉、粉糖及其類似物中之一或多者。黏合劑可包括聚維酮、澱粉、硬脂酸、樹膠、羥丙基甲基纖維素及其類似物中之一或多者。崩解劑可包括澱粉、交聯羧甲纖維素鈉、交聯聚維酮、羥基乙酸澱粉鈉及其類似物中之一或多者。溶劑可包括乙醇、甲醇、異丙醇、氯仿、丙酮、甲基乙基酮、二氯甲烷、水及其類似物中之一或多者。潤滑劑可包括硬脂酸鎂、硬脂酸鋅、硬脂酸鈣、硬脂酸、硬脂醯反丁烯二酸鈉、氫化植物油、二十二烷酸甘油酯及其類似物中之一或多者。

助滑劑可為膠態二氧化矽、滑石或玉米澱粉及其類似物中之一或多者。緩衝劑可包含磷酸鹽緩衝劑、硼酸鹽緩衝劑及碳酸鹽緩衝劑，但不限於此。填充劑可包括一或多種凝膠，包括明膠、澱粉及合成聚合物凝膠，但不限於此。塗料可包含成膜劑、溶劑、塑化劑及其類似物中之一或多者。適合成膜劑可為羥丙基甲基纖維素、甲基羥乙基纖維素、乙基纖維素、羥丙基纖維素、聚維酮、羧甲基纖維素鈉、聚乙二醇、丙烯酸鹽及其類似物中之一或多者。適合溶劑可為水、乙醇、甲醇、異丙醇、氯仿、丙酮、甲基乙基酮、二氯甲烷及其類似物中之一或多者。塑化劑可為丙二醇、蓖麻油、甘油、聚乙二醇、聚山梨醇酯及其類似物中之一或多者。

【0122】 參考Handbook of Pharmaceutical Excipients第9版, 編輯Sheskey, Hancock, Moss & Goldfarb (2020)，其提供根據本發明之可能適用的賦形劑之非限制性實例。適用於根據本發明之組成物中之其他醫藥賦形劑及/或添加劑列於「Remington: The Science & Practice of Pharmacy」, 第23版, 編輯Adejare (2020)中，及「Prescribers' Digital Reference」, www._pdr._net (2021)中及「Handbook of Pharmaceutical Excipients」, 第三版., 編輯A. H. Kibbe, Pharmaceutical Press, 2000中。

【0123】 應瞭解，醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑及/或賦形劑之選擇將至少部分視調配物投予模式而定。僅舉例而言，組成物可呈錠劑、膠囊、囊片、粉末、口服溶液或懸浮液、用於製備口服溶液或懸浮液之粉末、可注射液體、栓劑、緩慢釋放調配物、滲透泵調配物或對於投予有效且安全之任何其他形式的形式。

【0124】 醫藥調配物之實例包括適合於經口、非經腸（包括皮下、皮內、肌內、靜脈內及關節內）、吸入（包括可藉助於各種類型之定量劑量加壓氣霧劑產生的細粒粉塵或噴霧）、噴霧器或吹入器、經直腸、腹膜內及局部（包括經皮、頰內、舌下及眼內）投予之醫藥調配物，但最合適途徑可視例如接受者之病狀及

病症而定。在一個實例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或前藥經口投予。

【0125】 以單位劑型形式可適宜地呈現醫藥調配物，且可藉由藥劑學技術中熟知之方法中之任一者製備該等醫藥調配物。所有方法包括使式I化合物、其醫藥學上可接受之鹽、水合物或前藥與構成一或多種必需成分之賦形劑結合的步驟。一般而言，藉由使活性成分與液體載劑或細粉狀固體載劑或兩者均勻且緊密結合，且隨後在必要時將產物塑形成所需調配物，來製備調配物。

【0126】 在一些具體實例中，組成物經調配用於經口遞送。舉例而言，適於經口投予之本發明之醫藥調配物可以離散單位形式，諸如膠囊、扁囊劑、丸劑或錠劑，各含有預定量之活性成分；以粉末或顆粒形式；以水性液體或非水性液體中之溶液或懸浮液形式，例如以酏劑、酊劑、懸浮液或糖漿形式；或以水包油液體乳液或油包水液體乳液形式存在。式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或前藥亦可以集團、舐劑或糊劑形式存在。在一個實例中，式I化合物、其醫藥學上可接受之鹽、水合物或前藥以口服錠劑形式投予。在一個實例中，式I化合物、其醫藥學上可接受之鹽、水合物或前藥以口服膠囊形式投予。在一個實例中，式I化合物、其醫藥學上可接受之鹽、水合物或前藥以口服溶液形式投予。在一個實例中，式I化合物、其醫藥學上可接受之鹽、水合物或前藥以口服懸浮液形式投予。

【0127】 錠劑可例如藉由視情況與一或多種附屬成分一起壓縮或模製來製得。壓縮錠劑可藉由在適合的機器中以自由流動形式，諸如粉末或顆粒，視情況與黏合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、潤滑劑、界面活性劑或分散劑混合來壓縮活性成分而製備。模製錠劑可藉由在適合機器中模製經惰性液體稀釋劑濕潤之粉末狀化合物之混合物來製得。錠劑可視情況經包衣或刻痕，且可經調配以提供式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或前藥之緩慢或控制釋放。式I化合物

或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或前藥可例如以適合於立即釋放或延長釋放之形式投予。立即釋放或延長釋放可藉由使用適合的包含式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或前藥之醫藥組成物達成，或尤其在延長釋放之情況下，藉由使用諸如皮下植入物或滲透泵之裝置達成。式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或前藥亦可經脂質體投予。

【0128】 應理解，除上文特定提及之成分之外，調配物亦可包括關於所討論調配物之類型的技術中習知的其他醫藥品，例如適用於經口投予之調配物可包括調味劑。在一個實例中，式I、II、III或IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或前藥經調配為口服溶液。在一個實例中，式I、II、III或IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或前藥經調配為口服懸浮液。在一個實例中，式I、II、III或IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或前藥經調配為用於製備口服溶液或口服懸浮液之粉末。

溶劑合物及水合物

【0129】 可便利或合乎需要地製備、純化及/或處置化合物之對應的溶劑合物。有機化學及/或醫藥化學領域中具有通常知識者應瞭解，許多有機化合物可與溶劑形成複合物，該等有機化合物在溶劑中反應或自其中沈澱或結晶。此類複合物被稱為「溶劑合物」，且如本文中所使用，術語「溶劑合物（solvate）」係指此類溶質（例如化合物、化合物之鹽）與溶劑之複合物。可形成醫藥學上可接受之溶劑合物之溶劑之實例包括但不限於異丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸及乙醇胺。若溶劑合物為水，則溶劑合物可習知地稱為「水合物」。在一些具體實例中，醫藥學上可接受之溶劑合物為醫藥學上可接受之水合物。水合物可為例如單水合物、二水合物、三水合物等。除非本文中另外規定，否則對特定化合物之提及亦包括其溶劑合物。

前藥

【0130】 製備、純化及/或處置前藥形式之化合物可為便利或合乎需要的。如本文所用，術語「前藥（prodrug）」係關於在代謝（例如活體內）時產生所需活性化合物之化合物。通常，前藥為無活性的或活性低於所需活性化合物，但可提供有利的處置、投予或代謝特性。

【0131】 此外，如有機化學及/或醫藥化學領域中具有通常知識者所瞭解，一些前藥經酶促活化以產生活性化合物或在進一步化學反應時產生活性化合物之化合物。舉例而言，前藥可為糖衍生物或其他糖苷結合物，或可為胺基酸酯衍生物。

劑量

【0132】 達成治療效應所需之活性成分之量當然將隨特定化合物、投予途徑、治療中之個體（包括所治療個體之類型、物種、年齡、體重、性別及醫學病狀）及個體之腎及肝功能以及所治療之特定病狀、病症或疾病以及其嚴重程度而變化。一般熟練之醫師或臨床醫師可容易地確定及開立預防或治療病狀、病症或疾病所需之藥物的有效量。

【0133】 當用於指定效應時，式I、II、III或IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構體或前藥之劑量可在例如每公斤體重約0.01 mg（mg/kg）至約1000 mg/kg之間的範圍內。在一個實例中，式I、II、III或IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構體或前藥之劑量在約0.01與1000、0.1與500、0.1與200、1與200 mg/kg之間。在一個實例中，式I、II、III或IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構體或前藥之劑量在約0.01與1000 mg/kg之間。在一個實例中，式I、II、III或IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體

異構體或前藥之劑量在約0.1與200 mg/kg之間。在一個實例中，式I、II、III或IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或前藥之劑量在約1與200 mg/kg之間。在一個實例中，式I、II、III或IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或前藥之劑量大於約0.01、0.1、1、10、20、50、75、100、500、1000 mg/kg。在一個實例中，式I、II、III或IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構體或前藥之劑量小於約5000、1000、75、50、20、10、1、0.1 mg/kg。

【0134】 式I、II、III或IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構體或前藥可例如以單一日劑量投予，或者每日總劑量可以每天兩次、三次或四次之分次劑量投予。在一個實例中，式I、II、III或IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或立體異構體可比每天一次更不頻繁地給藥，例如每兩天、每三天、每四天、每五天、每六天一次或每週一次。

【0135】 因此，式I、II、III或IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構體或前藥在用於指定效應時的劑量可在例如每公斤體重約0.01 mg（mg/kg/天）至約1000 mg/kg/天且包括1000 mg/kg/天之間的範圍內。在一個實例中，式I、II、III或IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構體或前藥之劑量在約0.01與包括1000之間，或在0.1與包括500之間、或在0.1與包括200之間、或在1與包括200 mg/kg/天之間。在一個實例中，式I、II、III或IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構體或前藥之劑量在約0.01與包括1000 mg/kg/天之間。在一個實例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或前藥之劑量在約0.1與包括200 mg/kg/天之間，或在約0.001 mg/kg至約600 mg/kg且包括約600 mg/kg之間。在一個實例中，式I、II、III或IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構體或前藥之劑量在約1與包括200 mg/kg/天之間。在一個實例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構體或前藥之劑量大於約0.01、0.1、1、10、20、50、75、100、500、1000 mg/kg/天。在一

個實例中，式I、II、III或IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構體或前藥之劑量分別小於約5000、1000、75、50、20、10、1、0.1或mg/kg/天。

【0136】 應理解，以上劑量適用於式I、II、III及IV化合物。

組合療法

【0137】 儘管式I、II、III或IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或前藥可用作醫藥品中之唯一活性劑，但式I、II、III或IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或前藥亦可與一或多種其他治療劑組合使用。因此，在一個實例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構體或前藥與一或多種其他治療劑組合使用。本發明因此亦提供式I、II、III或IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或前藥與另一治療劑之組合。本發明亦提供一種醫藥組成物，其包含式I、II、III或IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或前藥、另一治療劑及醫藥學上可接受之賦形劑的組合。此類一或多種其他治療劑可例如為重組人類生長激素（rhGH）、人類生長激素、重組人類IGF-1（rhIGF-1）、IGF-1、IGF-2、任何IGF結合蛋白（IGF Binding Protein；IGFBP）、IGFBP-3、胰島素、任何斯他汀（statin）、任何食慾抑制劑、轉形生長因子-β1、活化素、神經生長因子、生長激素結合蛋白、鹼性纖維母細胞生長因子、酸性纖維母細胞生長因子、hst/Kfgk基因產物、FGF-3、FGF-4、FGF-6、角質細胞生長因子、雄激素誘導之生長因子、int-2、纖維母細胞生長因子、同源因子-1（FHF-1）、FHF-2、FHF-3、FHF-4、角質細胞生長因子2、神經膠活化因子、FGF-10、FGF-16、睫狀神經營養因子、腦衍生之神經生長因子、神經促素3、神經促素4、骨形態生成蛋白2（bone morphogenetic protein 2；BMP-2）、神經膠細胞系衍生之神經營養因子、活性依賴性神經營養因子、細胞介素白血病抑制因子、抑瘤素M、介白素、a-干擾素、β-干擾素、γ-干擾素、一致性干擾素、TNF-a、氯美噻唑（clomethiazole）；犬尿

喹酸、舍馬克斯、他克莫司（tacrolimus）、L-蘇-1-苯基-2-癸醯基胺基3,3-N-味啉基-1-丙醇、促腎上腺皮質激素-(4-9)類似物（ORG 2766）、地卓西平（dizolcipine）[MK-801]、司來吉蘭（selegiline）、NPS1506、GV1505260、MK-801、GV150526、2,3-二羥基-6-硝基-7-胺磺醯基苯并(f)喹喔啉（NBQX）、LY303070、LY300164及抗MAdCAM-1抗體MECA-367。

【0138】 式I、II、III或IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構體或前藥及一或多種其他醫藥學上之活性劑可同時、隨後或分開投予。舉例而言，其可作為同一組成物之一部分或藉由投予獨立組成物來投予。在一個實例中，式I、II、III或IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構體或前藥與重組人類生長激素組合投予。

【0139】 其他治療劑在與式I、II、III或IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構體或前藥組合使用時，可例如以處方者之數位參考中所指示或如所屬技術領域中具有通常知識者以其他方式所確定的彼等量使用。

合成式I化合物

【0140】 多種式I、II、III及IV化合物之合成途徑可由所屬領域中任何具有通常知識者設計且下文所述之可能合成途徑不意欲為限制性的。適當時，任何最初產生之式I化合物可藉由已知方法轉化成另一式I化合物。

【0141】 用於製備式I化合物之起始物質及試劑可購自商業供應商，諸如Aldrich Chemical Company（Milwaukee, Wis.）、Bachem（Torrance, Calif.）、Sigma（St.Louis, Mo.），或藉由所屬技術領域中具有通常知識者熟知的方法，根據如以下之此類參考文獻中所述之程序製備：Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, 第1-17卷, John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1991；Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, 第1-5卷及補充材料, Elsevier Science Publishers, 1989；

Organic Reactions, 第1-40卷, John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1991；March J; Advanced Organic Chemistry, 第4版. John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1992；及Larock: Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, 1989。在大多數情況下，胺基酸及其酯或醯胺及經保護之胺基酸可廣泛商購；且經修飾之胺基酸及其醯胺或酯之製備廣泛描述於化學及生物化學文獻中且因此為所屬領域的一般技術人員熟知。

【0142】 可使用習知技術將本發明之起始物質、中間體及最終產物分離及純化，該等技術包括過濾、蒸餾、結晶、層析及其類似技術。可使用習知方法(包括物理常數及光譜資料)來表徵該等物質。

【0143】 環狀G-2-烯丙基P為環狀二肽（雙環2,5-二酮哌啡），且為稱為環狀GP（「cGP」）之化合物類別的成員。一般而言，cGP及環狀G-2-烯丙基P可藉由諸如以下方法製備：已為一般熟習肽及經修飾之肽合成技術者熟知，遵循本文所闡述之反應流程，或藉由遵循一般熟習肽及類似物之合成技術者熟知的其他方法。參見例如Bodanzsky: Principles of Peptide Synthesis, Berlin, New York: Springer-Verlag 1993。

【0144】 本發明之二酮哌啡化合物之合成可藉由溶液相合成或經由Merrifield等人. 1963 J. Amer. Chem. Soc.: 85, 2149-2156所例示之固相合成方法進行。固相合成可使用商業肽合成器（諸如Applied Biosystems型號430A）使用針對儀器確定之方案進行。

【0145】 二酮哌啡合成之特定實例可見於Fischer, 2003, J. Peptide Science: 9: 9-35及其中之參考文獻中。所屬技術領域中具有通常知識者，考慮到彼技能及可用知識，且考慮到本發明，將在研發用於本發明化合物之一或多種適合之合成方法方面無困難。

【0146】 用於所選擇方法（固相或溶液相）之適當保護基及適當基質（若

使用固相合成）的選擇將在所屬技術領域中具有通常知識者之技能內。用於肽合成之適當保護基包括三級丁氧基羰基（Boc）、芴基甲氧基羰基（Fmoc）、苯甲基（Bzl）、三級戊氧基羰基（Aoc）、甲苯磺醯基（Tos）、苯甲氧基羰基（Z或Cbz）、鄰溴苯甲氧基羰基（BrZ）及其類似保護基團。其他保護基在以下者中鑑別出：Goodman M. (編), 「Synthesis of Peptides and Peptidomimetics」於Methods of organic chemistry中（Houben-Weyl）（Workbench版本, E22a,b,c,d,e; 2004; Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York）。

【0147】 選擇用於所選擇方法之偶合劑亦將在所屬技術領域中具有通常知識者之技能內。適合偶合劑包括DCC（N, N'-二環己基碳二亞胺）、Bop（苯并三唑-1-基-氧基-參-(二甲胺基)-六氟磷酸鏻）、PyBop（苯并三唑-1-基氧基三(N-吡咯啶基)六氟磷酸鏻）、BopCl（雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)次膦醯氯）、2-氯-1,3-二甲基咪唑啉六氟磷酸鹽（CIP）及其類似物。其他化合物可用於合成例如以防止外消旋，諸如HOBt（N-羥基苯并三唑）及HOAt（1-羥基-7-氮雜苯并三唑）。

實施例

【0148】 本發明藉由以下實例進一步說明。此等實施例僅藉助於說明提供且不意欲限制本發明之範疇。

概要：材料及方法

【0149】 使用Scharlau 60（40-60 μm網目）矽膠進行急驟層析。在0.20 mm預塗佈矽膠培養盤（ALUGRAM® SIL G/UV254）上進行分析性薄層層析，且使用UV螢光或在鹼性溶液中加熱浸漬於高錳酸鉀中之培養盤使化合物可視化。

【0150】 以攝氏度（℃）為單位之熔點在電熱(R)熔點設備上測定且未經校正。

【0151】 在20℃下在Perkin Elmer 341偏光計上使用10 cm路徑長度單元量測旋光度且以$10^{-1}degcm^2g^{-1}$為單位給出。在指定濃度（以g/100 cm^3量測）下指示之溶劑中製備樣品。在Perkin Elmer Spectrum One FT-IR光譜儀上記錄IR光譜。樣品在氯化鈉盤上製備為薄膜或在溴化鉀盤中製備為固體。寬峰信號由br指示。作為吸收最大值之頻率（u）係以波數（cm^{-1}）為單位給出。

【0152】 在環境溫度下在Bruker AVANCE DRX400（^1H，400 MHz；^{13}C，100 MHz）或Bruker AVANCE 300（^1H，300 MHz；^{13}C，75 MHz）光譜儀上記錄NMR光譜。對於^1H NMR資料，化學位移距$SiMe_4$之低磁場以百萬分率描述，且連續報告為位置（δH）、相對積分、多重性（s=單峰，d=二重峰，t=三重峰，dd=雙重二重峰，m=多重峰，br=寬峰）、偶合常數（J/Hz）及賦值。對於^{13}C NMR資料，相對於$CDCl_3$以百萬分率描述化學位移且連續報導為位置（δC）、如藉由DEPT實驗所測定之雜合程度及賦值。^1H NMR光譜使用$SiMe_4$（δ 0.00）或$CDCl_3$（δ 7.26）內部參考。^{13}C NMR光譜使用$CDCl_3$（δ 77.0）內部參考。當兩組峰由於圍繞甘胺酸-脯胺酸醯胺鍵之不同構形而出現在NMR光譜中時，用星號（*）標記較小順式構象異構體之化學位移。

【0153】 精確質量量測值記錄在VG-70SE質譜儀上。

【0154】 在使用之前蒸餾己烷及二氯甲烷。使用鎂屑及碘乾燥甲醇，且在氮氣下蒸餾。將三乙胺經氫化鈣乾燥且在氮氣下蒸餾。

實施例1：合成*(8aS)-甲基-六氫吡咯并[1,2-a]吡啉-1,-*二酮（環狀G-2-MeP）



[0155] 流程1：試劑、條件及產出：(i) LDA，THF，-78℃，碘甲烷，-78 → 20-50℃，2 h (63%)；(ii) $SOCl_2$，CH_3OH，回流，N_2，2.5 h (98%)；(iii) Et_3N，BopCl，CH_2Cl_2，RT，N_2，20.5 h (78%)；(iv) 10% Pd/C，CH_3OH，RT，15 h (98%)。

(2R,5S)-4-甲基-2-氯甲基-1-氧雜-3-氮雜雙環[3.3.0]辛-4-酮 (9)

[0156] 在氮氣氛圍下在-78℃下將n-BuLi (1.31 M，4.68 cm^3，6.14 mmol) 逐滴添加至二異丙胺 (0.86 cm^3，6.14 mmol) 於無水四氫呋喃 (10 cm^3) 中之攪拌溶液中。將溶液攪拌5分鐘，升溫至0℃且攪拌15分鐘。隨後在-78℃下歷經20分鐘將溶液逐滴添加至吡咯啶酮8 (1.00 g，4.09 mmol) 於無水四氫呋喃 (20 cm^3) 中之溶液中 (變成深褐色)，再攪拌30分鐘，隨後歷經5分鐘逐滴添加碘甲烷 (0.76 cm^3，12.3 mmol)。經2 h使溶液升溫至50℃。添加水 (15 cm^3) 且使溶液升溫至室溫且用氯仿 (3×40 cm^3) 萃取。將合併之有機萃取物乾燥 ($MgSO_4$)，過濾且真空蒸發至乾燥，得到深褐色半固體。藉由急驟管柱層析 (15%乙酸乙酯-己烷) 純化殘餘物，得到呈淺黃色固體狀之吡咯啶酮9 (0.67 g，63%)：mp 55-57℃ (lit.,

57-60℃）；δH (300 MHz, $CDCl_3$) 1.53 (3H, s, CH_3), 1.72-2.02 (3H, m, Proβ-H及Proγ-H_2), 2.18-2.26 (1H, m, Proβ-H), 3.15-3.22 (1H, m, Proδ-H), 3.35-3.44 (1H, m, Proδ-H)及4.99 (1H, s, NCH)。

L-2-甲基脯胺酸甲酯鹽酸鹽（**10**）

a）使用乙醯氯

【0157】 在氮氣氛圍下將噁唑啶酮**9**（0.60 g，2.33 mmol）溶解於無水甲醇（15 cm^3）中，且將乙醯氯（0.33 cm^3，4.66 mmol）逐滴添加至冰冷之溶液中。在回流下加熱溶液4.5 h，隨後在減壓下移除溶劑，得到棕色油狀物，其藉由急驟管柱層析（10% CH_3OH-CH_2Cl_2）純化，得到呈片狀白色固體狀之鹽酸鹽**10**（0.2 g，48%）：mp 107-109℃ (lit., 106-108℃)；δH (300 MHz, $CDCl_3$) 1.81 (3H, s, CH_3), 1.93-2.14 (3H, m, Proβ-H_AH_B及Proγ-H_2), 2.33-2.39 (1H, m, Proβ-H_AH_B), 3.52-3.56 (2H, m, Proδ-H_2)及3.82 (3H, s, CO_2CH_3)。

b）使用亞硫醯氯

【0158】 用亞硫醯氯（0.045 cm^3，0.62 mmol）逐滴處理噁唑啶酮**9**（53 mg，0.21 mmol）於無水甲醇（1 cm^3）中之冰冷溶液。在回流下加熱溶液2.5 h，冷卻且在減壓下移除溶劑，得到棕色油狀物。使油狀物溶解於甲苯（5 cm^3）中，濃縮至乾燥以移除殘餘亞硫醯氯及甲醇，隨後藉由急驟管柱層析（10% CH_3OH-CH_2Cl_2）純化，得到呈片狀白色固體狀之鹽酸鹽**10**（16 mg，43%）。^{1}H NMR賦值與上文報告之彼等一致。

甲基-N-苯甲氧基羰基-甘胺醯基-L-2-甲基脯胺酸（**12**）

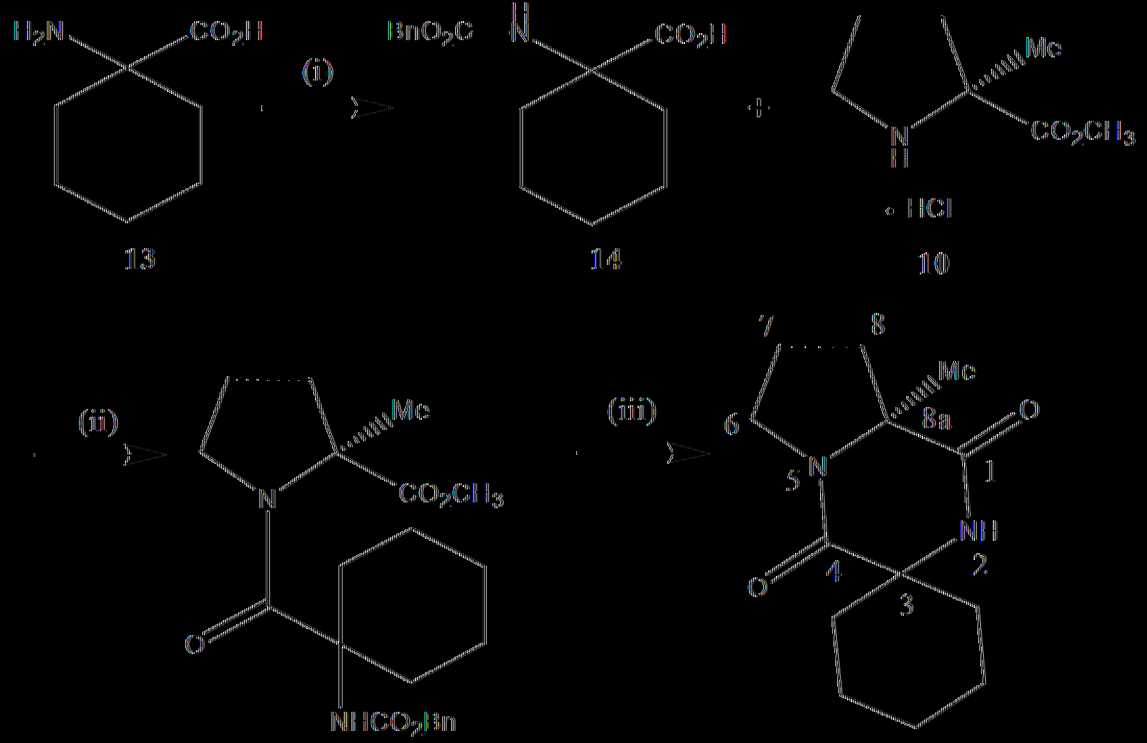
【0159】 在氮氣氛圍下在室溫下將無水三乙胺（0.27 cm^3，1.96 mmol）逐

滴添加至鹽酸鹽**10**（0.11 g，0.61 mmol）及*N*-苯甲氧基羰基-甘胺酸**11**（98.5%）（0.17 g，0.79 mmol）於無水二氯甲烷（35 cm^3）中之溶液中，且攪拌反應混合物10分鐘。添加雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)次膦醯氯（BoPCl, 97%）（0.196 g，0.77 mmol）且攪拌所得無色溶液20.5小時。將溶液連續用10%鹽酸水溶液（30 cm^3）及碳酸氫鈉飽和水溶液（30 cm^3）洗滌，乾燥（$MgSO_4$），過濾且真空蒸發至乾燥。所得殘餘物藉由急驟管柱層析（50-80%乙酸乙酯-己烷；梯度溶離）純化，得到呈無色油狀物之二肽**12**（0.18 g，92%）。藉由^{13}C NMR分析，展示醯胺**12**以98:2反式:順式構象異構體混合物之形式存在（該比率根據分別指配給次要及主要構象異構體之Proγ-C原子的δ 20.8及23.5處之共振之相對強度估計）：$[\alpha]_D$ - 33.0 (*c* 1.0，於MeOH中); nmax (膜)/cm^{-1} 3406, 2952, 1732, 1651, 1521, 1434, 1373, 1329, 1310, 1284, 1257, 1220, 1195, 1172, 1135, 1107, 1082, 1052, 1029, 986, 965, 907, 876, 829, 775, 738及699; δH (300 MHz, $CDCl_3$) 1.49 (3H, s, CH_3), 1.77-2.11 (4H, m, Proβ-H_2及Proγ-H_2), 3.43-3.48 (2H, m, Proδ-H_2), 3.61 (3H, s, OCH_3), 3.85-3.89 (2H, m, Glyα-H_2), 5.04 (2H, s, $PhCH_2$), 5.76 (1H, br s, N-H)及7.21-7.28 (5H, s, ArH); δC (75 MHz, $CDCl_3$) 13.8* (CH_3, Proα-CH_3), 21.1 (CH_3, Proα-CH_3), 20.8* (CH_2, Proγ-C), 23.5 (CH_2, Proγ-C), 38.0 (CH_2, Proβ-C), 40.8* (CH_2, Proβ-C), 43.3 (CH_2, Glyα-C), 45.5* (CH_2, Glyα-C), 46.6 (CH_2, Proδ-C), 48.7* (CH_2, Proδ-C), 51.9* (CH_3, OCH_3), 52.1 (CH_3, OCH_3), 60.0* (quat., Proα-C), 66.0 (quat., Proα-C), 66.3 (CH_2, $PhCH_2$), 68.6* (CH_2, $PhCH_2$), 127.5 (CH, Ph), 127.6 (CH, Ph), 127.9* (CH, Ph), 128.1 (CH, Ph), 128.3* (CH, Ph), 136.2 (quat., Ph), 155.9 (quat., NCO_2), 166.0 (quat., Gly-CON), 169.4* (quat., Gly-CON) 及 173.6 (quat., CO_2CH_3)；m/z (EI+) 334.1535 (M+. $C_{17}H_{22}N_2O_5$需要334.1529)。

*(8aS)-甲基-六氫吡咯并[1,2-a]吡啉-1,4-二酮（**環狀G-2MeP**）*

【0160】 向二肽**12**（0.167 g，0.51 mmol）於甲醇（8.0 cm^3）中之溶液中添加活性炭（8.1 mg，0.076 mmol）上之10% Pd，且用氫氣沖洗容器。將所得懸浮液在氫氣氛圍下劇烈攪拌15小時。將混合物接著經由矽藻土墊過濾，接著用具有甲醇之短矽膠塞過濾，且在減壓下移除溶劑，產生呈黃色固體狀之***環狀G-2MeP***（83 mg，98%）：mp 133-135℃; $[\alpha]_D$ -128.1 (*c* 0.52，於MeOH中); δH (300 MHz, $CDCl_3$) 1.36 (3H, s, CH_3), 1.87-2.01 (3H, m, Proβ-H_AH_B及Proγ-H_2), 2.07-2.21 (1H, m, Proβ-H_AH_B), 3.45-3.64 (2H, m, Proδ-H_2), 3.82 (1H, dd, *J* 17.1及4.1, CH_AH_BNH), 3.99 (1H, d, *J* 17.1, CH_AH_BNH)及7.66 (1H, br s, N-H); δC (75 MHz, $CDCl_3$) 20.2 (CH_2, Proγ-C), 23.2 (CH_3, Proα-CH_3), 35.0 (CH_2, Proβ-C), 44.7 (CH_2, Proδ-C), 45.9 (CH_2, CH_2NH), 63.8 (quat., Proα-C), 163.3 (quat., NCO)及173.3 (quat., CONH)；*m/5 z* (EI+) 168.08986 (M+. $C_8H_{12}N_2O_2$需要168.08988)。

實施例2：合成*(8aS)-甲基-螺[環己烷-1,3(4H)-四氫吡咯并[1,2-a]吡啉]-1,4(2H)-二酮*（環狀環己基-G-2-MeP）式IV



15 環狀肽 異-G-2MeP

[0161] 流程2：試劑、條件及產出：(i) BnO_2CCl，Na_2CO_3，H_2O：二噁烷(3:1)，19 h，96%；(ii) Et_3N，HOAt，CIP，1,2-二氯乙烷，回流，N_2，19 h (23%)；(iii) 10% Pd/C，CH_3OH，RT，17 h (65%)。

N-苄氧羰基-1-胺基環己烷-1-羧酸 (14)

[0162] 向1-胺基環己烷甲酸13 (0.72 g，5.02 mmol) 及碳酸鈉 (1.6 g，15.1 mmol) 溶解於水：二噁烷 (21 cm^3，3:1) 中之懸浮液添加逐滴添加氯甲酸苄酯 (0.79 cm^3，5.52 mmol)，且在室溫下攪拌溶液19.5小時。將水相用二乙醚 (60 cm^3) 洗滌，用2 M HCl酸化，且用乙酸乙酯 (2×60 cm^3) 萃取。合併有機層，乾燥 ($MgSO_4$)，過濾，且在減壓下蒸發，產生無色油狀物，其在靜置時固化為白色固體狀之N-胺基甲酸酯14 (1.23 g，88%)：mp 152-154°C (lit., 148-150°C)；δH (400 MHz, $CDCl_3$) 1.27-1.56 (3H, m, 3 x環己基-H), 1.59-1.73 (3H, m, 3 x環己基-H), 1.85-1.91 (2H, m, 2 x環己基-H), 2.05-2.09 (2H, m, 2 x環己基-H), 5.02 (1H, br s, N-H),

5.12 (2H, s, OCH_2Ph)及7.27-7.36 (5H, s, Ph)；δC (100 MHz, $CDCl_3$) 21.1 (CH_2, 2 x 環已基-C), 25.1 (CH2, 2 x環已基-C), 32.3 (CH_2,環已基-C), 5 59.0 (quat.,1-C), 67.1 (CH_2, OCH_2Ph), 128.1 (CH, Ph), 128.2 (CH, Ph), 128.5 (CH, Ph), 136.1 (quat., Ph), 155.7 (quat., NCO2)及178.7 (quat., CO_2H)。

甲基-N-苯甲氧基羰基-環已基-甘胺醯基-L-2-甲基脯胺酸（**15**）

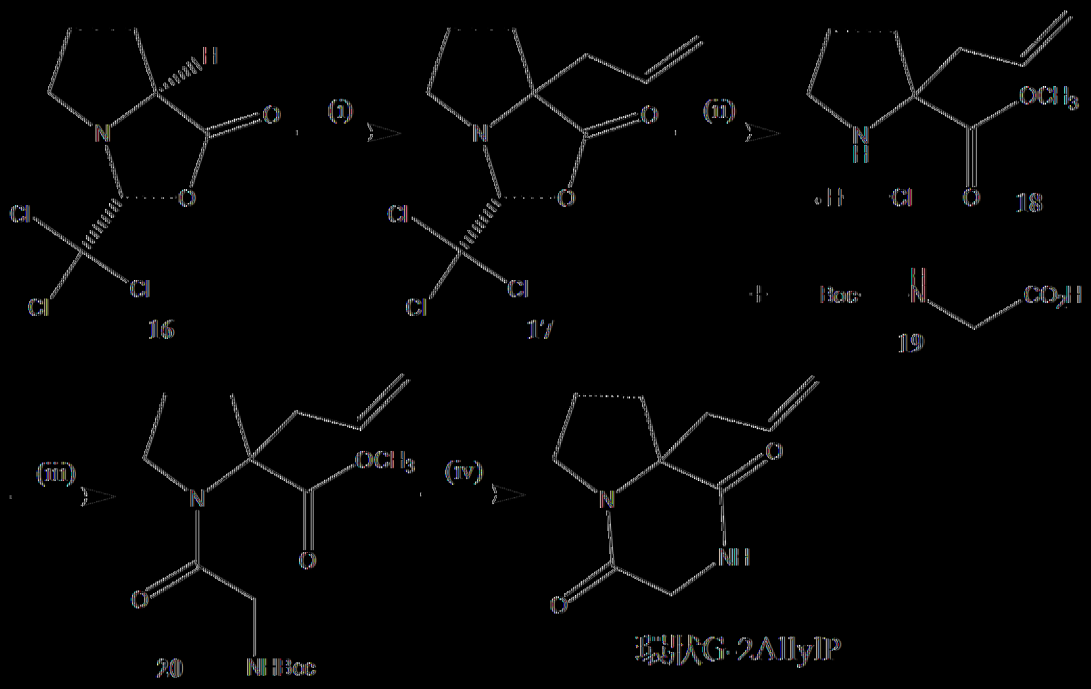
【0163】 在室溫下在氮氣氛圍下，將無水三乙胺（0.21 cm^3，1.5 mmol）逐滴添加至鹽酸鹽**10**（84.0 mg，0.47 mmol）、羧酸**14**（0.17 g，0.61 mmol）及1-羥基-7-氮雜苯并三唑（16 mg，0.12 mmol）於無水1,2-二氯乙烷（26 cm^3）中之溶液中，且攪拌反應混合物10 min。添加2-氯-1,3-二甲基咪唑鎓六氟磷酸酯（0.13 g，0.47 mmol），且將所得溶液在回流下加熱21 h，隨後連續用10%鹽酸水溶液（30 cm^3）及碳酸氫鈉飽和水溶液（30 cm^3）洗滌，乾燥（$MgSO_4$），過濾且在真空中蒸發至乾燥。所得殘餘物藉由急驟管柱層析（40-50%乙酸乙酯-己烷；梯度溶離）純化，得到呈白色固體狀之醯胺**15**（16 mg，9%）。藉由^{13}C NMR分析，展示醯胺**15**以11:1反式:順式構象異構體混合物之形式存在（該比率根據分別指配給次要及主要構象異構體之Proδ-C原子的δ 41.3及48.2處之共振之相對強度估計）：mp 219-222℃; $[\alpha]_D$ -44.9 (*c* 1.31，於CH_2Cl_2中)；nmax (膜)/cm^{-1} 3239, 2927, 1736, 1707, 1617, 1530, 1450, 1403, 1371, 1281, 1241, 1208, 1194, 1165, 1150, 1132, 1089, 1071, 1028, 984, 912, 25 796, 749, 739及699；δH (400 MHz, $CDCl_3$) 1.24-2.10 (17H, m, Proα-CH_3, Proβ-H_2, Proγ-H_2及5 x 環已基-H_2), 3.25-3.48 (1H, br m, Prod-H_AH_B), 3.61-3.87 (4H, br m, OCH_3及Proδ-H_AH_B), 4.92-5.19 (3H, m, N-H及OCH_2Ph)及7.35-7.37 (5H, s, Ph)；δC (100 MHz, $CDCl_3$) 21.26 (CH_2,環已基-C), 21.33 (CH_2, 環已基-C), 21.7 (CH_3, Proα-CH_3), 24.8 (CH_2, 環已基-C), 25.0 (CH_2, Proγ-C), 29.4* (CH_2, 環已基-C), 29.7* (CH_2, 環已基-C), 31.1 (CH_2, 環已基-C), 31.6 (CH_2, 環已基-C),

31.9* (CH_2, 環己基-C), 32.2* (CH_2, 環己基-C), 32.8* (CH_2, 環己基-C), 37.3 (CH_2, Proβ-C), 41.4* (CH_2, Proδ-C), 48.2 (CH_2, Proδ-C), 52.1 (CH_3, OCH_3), 59.1 (quat., Glyα-C), 66.7 (CH_2, OCH_2Ph), 67.3* (CH_2, OCH_2Ph), 67.4 (quat., Proα-C), 128.0* (CH, Ph), 128.1* (CH, Ph), 128.3 (CH, Ph), 128.5 (CH, Ph), 128.7 (CH, Ph), 136.6 (quat., Ph), 153.7 (quat., NCO_2), 171.0 (quat., Gly-CO)及174.8 (quat., CO_2CH_3)；*m/z* (EI+) 402.2151 (M^+ $C_{22}H_{30}N_2O_5$需要402.2155)。

*(8aS)-甲基-螺[環己烷-1,3(4H)-四氫吡咯并[1,2-a]吡啉]-1,4(2H)-二酮（**環狀環己基-G-2MeP**）*

【0164】 向醯胺**15**（40 mg，0.01 mmol）於甲醇（3.3 cm^3）中之溶液中添加活性炭（1.6 mg，0.015 mmol）上之10% Pd且用氫氣沖洗容器。在氫氣氛圍下劇烈攪拌所得懸浮液61.5 h，接著經由具有甲醇（15 cm^3）之Celite™墊過濾。將濾液在減壓下濃縮至乾燥以產生黃色半固體，其藉由逆相C18急驟管柱層析（0-10% CH_3CN/H_2O；梯度溶離）純化以產生呈白色固體之***環狀環己基-G-2MeP***（19 mg，81%）：mp 174-177℃; $[\alpha]_D$ -63.8 (*c* 1.13，於CH_2Cl_2中); nmax (膜)/cm^{-1} 3215, 2925, 2854, 1667, 1646, 1463, 1427, 1276, 1232, 1171, 1085, 1014, 900, 868, 818, 783, 726及715；δH (400 MHz, $CDCl_3$) 1.31-1.89 (12H, m, 9 x環己基-H及8a-CH_3), 1.94-2.15 (4H, m, 7-H2及8-H_2), 2.26 (1H, td, *J* 13.7及4.5, 1 x環己基-H), 3.44-3.51 (1H, m, 6-H_AH_B), 3.79-3.86 (1H, m, 6-H_AH_B)及6.40 (1H, br s, N-H)；δC (100 MHz, $CDCl_3$) 19.5 (CH_2, 7-C), 20.6 (CH_2, 環己基-C), 20.8 (CH_2, 環己基-C), 24.5 (CH_2, 環己基-C), 25.0 (CH_3, 8a-CH_3), 33.7 (CH_2, 環己基-C), 36.3 (CH_2, 8-C), 36.5 (CH_2, 環己基-C), 44.7 (CH_2, 6-C), 59.5 (quat., 8a-C), 64.0 (quat., 3-C), 168.1 (quat., 4-C)及171.6 (quat., 1-C)；*m/z* (EI^+) 236.15246 (M^+ $C_{13}H_{20}N_2O_2$需要236.15248)。

實施例3：合成(8aS)-烯丙基-六氫吡咯并[1,2-a]吡啡-1,4-二酮（環狀G-2-烯丙基P）



|(0165)| 流程3：試劑、條件及產量：(i) LDA，THF，-78℃，烯丙基溴，-78 >-30℃，N_2，4 h（60%）；(ii) 乙醯氯，CH_3OH，回流，N_2，24 h（63%）；(iii) Et_3N，BoPCl，CH_2Cl_2，RT，N_2，19.5 h（45%）；(iv) TFA，CH_2Cl_2，1 h，接著Et_3N，CH_2Cl_2，23 h（37%）。

(2R,5S)-4-烯丙基-2-三氯甲基-1-氮雜-3-氧雜雙環[3.3.0]辛-4-酮（17）

|(0166)| 在氮氣氛圍下在-78℃下將n-BuLi（1.31 M，9.93 cm^3，13.0 mmol）逐滴添加至二異丙胺（1.82 cm^3，13.0 mmol）於無水四氫呋喃（20 cm^3）中之攪拌溶液中。將溶液攪拌5分鐘，升溫至0℃，攪拌15分鐘，隨後在-78℃下經20分鐘逐滴添加至啰唑啶酮前驅體16（2.12 g，8.68 mmol）於無水四氫呋喃（40 cm^3）中之溶液中，且再攪拌反應混合物30分鐘，接著經5分鐘逐滴添加烯丙基溴（2.25 cm^3，26.0 mmol）。使溶液經4 h緩慢升溫至-30℃，用H_2O（30 cm^3）淬滅，且使混合物升溫至室溫且用氯仿（3×80 cm^3）萃取。合併之有機萃取物經乾燥（$MgSO_4$），過濾且真空蒸發至乾燥以產生深褐色半固體，其藉由急驟管柱層析

（10-20%乙酸乙酯-己烷；梯度溶離）純化以產生呈橙色油狀物之噁唑啶酮**17**（1.48 g，60%），其在0℃下固化，對此，nmr資料與文獻中所報告一致：δH (400 MHz, $CDCl_3$) 1.58-1.92 (2H, m, Proγ-H_2), 1.96-2.14 (2H, m, Proβ-H_2), 2.50-2.63 (2H, m, Proδ-H_2), 3.12-3.23 (2H, m, CH_2-CH=CH_2), 4.97 (1H, s, NCH), 5.13-5.18 (2H, m, CH=CH_2)及5.82-5.92 (1H, m, CH=CH_2)；δC (100 MHz, $CDCl_3$) 25.1 (CH_2, Proγ-C), 35.1 (CH_2, Proβ-C), 41.5 (CH_2, Proδ-C), 58.3 (CH_2, CH_2CH=CH_2), 71.2 (quat., Proα-C), 100.4 (quat., CCl_3), 102.3 (CH, NCH), 119.8 (CH_2, CH_2CH=CH_2), 131.9 (CH, CH_2CH=CH_2)及176.1 (quat., C=O)；*m/z* (CI+) 284.0009 [$(M+H)^+$. $C_{10}H_{13}Cl_3NO_2$需要284.0012], 285.9980 [$(M+H)^+$. $C_{10}H_{13}{}^{35}Cl^{37}Cl_3NO_2$需要285.9982], 287.9951 [$(M+H)^+$. $C_{10}H_{13}{}^{35}Cl^{37}Cl_2NO_2$需要287.9953]及289.9932 [$(M+H)^+$. $C_{10}H_{13}{}^{37}Cl_3NO_2$需要289.9923]。

L-2-烯丙基脯胺酸甲酯鹽酸鹽（**18**）

【0167】 用乙醯氯（0.36 cm^3，5.0 mmol）於甲醇（5 cm^3）中之溶液逐滴處理噁唑啶酮**17**（0.64 g，2.24 mmol）於無水甲醇（15 cm^3）中之冰冷溶液。在回流下加熱溶液24小時，接著冷卻且在減壓下移除溶劑。將所得棕色油狀物溶解於甲苯（40 cm^3）中，且濃縮至乾燥以移除殘餘亞硫醯氯及甲醇，隨後藉由急驟管柱層析（5-10% CH_3OH-CH_2Cl_2；梯度溶離）純化，得到呈綠色固體狀之*鹽酸鹽***18**（0.29 g，63%），對此，NMR資料與文獻中所報告一致：δH (300 MHz, $CDCl_3$) 1.72-2.25 (3H, m, Proβ-$H_A$$H_B$及Proγ-$H_2$), 2.32-2.52 (1H, m, Proβ-$H_A$$H_B$), 2.72-3.10 (2H, m, Proδ-H_2), 3.31-3.78 (2H, m, CH_2CH=CH_2), 3.84 (3H, s, CO_2CH_3), 5.20-5.33 (2H, m, CH=CH_2), 5.75-5.98 (1H, m, CH=CH_2)及8.06 (1H, br s, N-H)；*m/z* (CI+) 170.1183 [$(M+H)^+$. $C_9H_{16}NO_2$需要170.1181]。

甲基-N-三級丁氧基羰基-甘胺醯基-L-2-烯丙基脯胺酸酯（**20**）

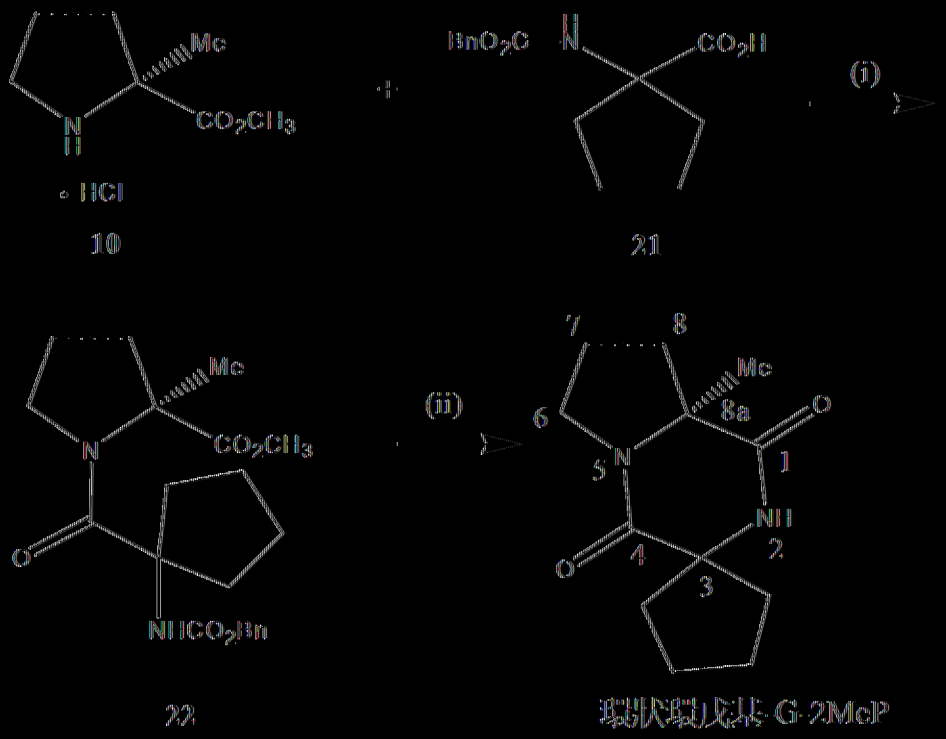
【0168】 在氮氣氛圍下在室溫下將無水三乙胺（0.28 cm^3，2.02 mmol）逐滴添加至鹽酸鹽**18**（0.13 g，0.63 mmol）及*N*-三級丁氧基羰基-甘胺酸**19**（0.14 g，0.82 mmol）於無水二氯甲烷（35 cm^3）中之溶液中，且攪拌反應混合物10分鐘。添加雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)次膦醯氯（BoPCl，97%）（0.20 g，0.80 mmol）且攪拌溶液19.5 h，接著連續用10%鹽酸水溶液（35 cm^3）及碳酸氫鈉飽和水溶液（35 cm^3）洗滌，乾燥（$MgSO_4$），過濾且真空蒸發至乾燥。所得殘餘物藉由急驟管柱層析（40%乙酸乙酯-己烷）純化，得到呈淡黃色油狀物之二肽**20**（0.09 g，45%）：$[\alpha]_D$ +33.8 (*c* 0.83，於CH_2Cl_2中)；nmax (膜)/cm^{-1} 3419, 5 3075, 2977, 2930, 2874, 1739, 1715, 1656, 1499, 1434, 1392, 1366, 1332, 1268, 1248, 1212, 1168, 1122, 1051, 1026, 1003, 943, 919, 867, 830, 779, 739, 699及679；δH (300 MHz, $CDCl_3$) 1.42 [9H, s, $C(CH_3)_3$], 1.93-2.08 (4H, m, Proβ-H_2及Proγ-H_2), 2.59-2.67 (1H, m, $CH_AH_BCH=CH_2$), 3.09-3.16 (1H, m, $CH_AH_BCH=CH_2$), 3.35-3.44 (1H, m, Proδ-H_AH_B), 3.56-3.62 (1H, m, Proδ-H_AH_B), 3.70 (3H, s, OCH_3), 3.89 (2H, d, *J* 4.2, Glyα-H_2), 5.06-5.11 (2H, m, $CH=CH_2$), 5.42 (1H, br s, Gly-NH)及5.58-5.72 (1H, m, $CH=CH_2$)；δC (75 MHz, $CDCl_3$) 23.7 (CH_2, Proγ-C), 28.3 [CH_3, $C(CH_3)_3$], 35.0 (CH_2, Proβ-C), 37.6 (CH_2, $CH_2CH=CH_2$), 43.3 (CH_2, Glyα-C), 47.5 (CH_2, Proδ-C), 52.5 (CH_3, OCH_3), 68.8 (quat., Proα-C), 79.5 [quat., $C(CH_3)_3$], 119.4 (CH_2, $CH=CH_2$), 132.9 (CH, $CH=CH_2$), 155.7 (quat., NCO_2), 166.9 (quat., Gly-CON)及173.8 (quat., CO_2CH_3)；*m/z* (EI^+) 326.1845 (M^+. $C_{16}H_{26}N_2O_5$需要326.1842)。

(8aS)-烯丙基-六氫吡咯并[1,2-a]吡啡-1,4-二酮（***環狀G-2烯丙基P***）**式II**

【0169】 在室溫下，向二肽20（0.09 g，0.28 mmol）於二氯甲烷（9 cm^3）中之溶液中逐滴添加三氟乙酸（1 cm^3，0.013 mmol），且在氮氣氛圍下攪拌反應

混合物1小時。在減壓下蒸發溶液，得到無色油狀物，將其溶解於二氯甲烷（10 cm^3）中，添加無水三乙胺（0.096 cm^3，0.69 mmol），且攪拌反應混合物4.5 h，其後再添加三乙胺（0.096 cm^3，0.69 mmol）。攪拌反應混合物隔夜，濃縮至乾燥，得到綠色油狀物，將其藉由急驟管柱層析（10% CH_3OH-CH_2Cl_2）純化，產生呈灰白色固體狀之*環狀G-2烯丙基P*（20 mg，37%）：mp 106-109℃; $[\alpha]_D$ -102.7 (*c* 0.95，於CH_2Cl_2中)；nmax (CH_2Cl_2)/cm-1 3456, 3226, 2920, 1666, 1454, 1325, 1306, 1299, 1210, 1133, 1109, 1028, 1010, 949, 928, 882, 793, 761及733；δH (400 MHz, $CDCl_3$) 1.92-2.01 (2H, m, Proγ-H_2), 2.09-2.16 (2H, m, Proβ-H_2), 2.39-2.56 (2H, m, CH_2CH_2=CH_2), 3.46-3.53 (1H, m, Proδ-H_AH_B), 3.78-3.87 (2H, m, Proδ-H_AH_B及Glyα-H_AH_B), 4.09 (1H, d, *J* 17.2, Glya-HA*HB*), 5.16-5.20 (2H, m, CH=C*H*2), 5.73-5.84 (1H, m, C*H*=CH2)及7.17 (1H, br s, N-H)；δC (100 MHz, $CDCl_3$) 20.1 (CH_2, Proγ-C), 34.1 (CH_2, Proβ-C), 41.7 (CH_2, CH_2CH_2=CH_2), 44.9 (CH_2, Proδ-C), 46.4 (CH_2, Glyα-C), 67.2 (quat., Proα-C), 120.9 (CH_2, CH=CH_2), 131.0 (CH, CH=CH_2), 163.4 (quat., NCO)及171.7 (quat., CONH)；*m/z* (EI+) 195.1132 (M^+. $C_{10}H_{15}N_2O_2$需要5 195.1134)。

實施例4：合成*(8aS)-甲基-螺[環戊烷-1,3(4H)-四氫吡咯并[1,2-a]吡啉]-1,4(2H)-二酮（環狀環戊基-G-2-MeP）*式III



[0170] 流程4：試劑、條件及產量：(i) Et_3N，HOAt，CIP，1,2-二氯乙烷，83℃，N_2，19 h（23%）；(ii) 10% Pd/C，CH_3OH，RT，17 h（65%）。

N-苄甲氧羰基-1-胺基環戊烷-1-羧酸（21）

[0171] 在0℃下將氯甲酸苯甲酯（0.29 g，1.1 mmol）於二噁烷5（2.5 cm^3）中之溶液逐滴添加至1-胺基環戊烷羧酸（Fluka）（0.20 g，1.54 mmol）及碳酸鈉（0.49 g，4.64 mmol）於水（5 cm^3）中之溶液中。在室溫下繼續攪拌隔夜且用乙醚洗滌反應混合物。將水相用2M鹽酸酸化，用乙酸乙酯萃取，乾燥（Na_2SO_4），過濾且移除溶劑，得呈油狀物之*胺基甲酸酯*21（0.253 g，62%），其在靜置時固化。藉由^{1}HNMR分析，展示胺基甲酸酯21為70:30構象異構體混合物（該比率根據分別指配給次要及主要構象異構體之NH質子的δ 5.31及7.29-7.40處之共振之積分估計）：mp 70-80℃ (lit.1 82-86℃，乙酸乙酯，石油醚); δH (400 MHz; $CDCl_3$; Me_4Si) 1.83 (4H, br s, 2 x 環戊基-H_2), 2.04 (2H, br s, 環戊基-H_2), 2.20-2.40 (2H, m, 環戊基-H_2), 5.13 (2H, br s, OCH_2Ph), 5.31 (0.7H, br s, N-H)及7.29-7.40 (5.3H, m, Ph

及N-H*)；δC (100 MHz; $CDCl_3$) 24.6 (CH_2, 環戊基-C), 37.5 (CH_2, 環戊基-C), 66.0 (quat., 環戊基-C), 66.8 (CH_2, O*C*H_2Ph), 128.0 (CH, Ph), 128.1 (CH, Ph), 128.4 (CH, Ph), 136.1 (quat, Ph), 155.8 (quat., NCO_2)及179.5 (quat., CO_2H)。

N-苯甲氧基羰基環戊基-甘胺醯基-L-2-甲基脯胺酸甲酯（**22**）

【0172】 在室溫下在氮氣氛圍下，將無水三乙胺（0.19 cm^3，1.4 mmol）逐滴添加至鹽酸鹽**10**（78 mg，0.43 mmol）、羧酸**21**（0.15 g，0.56 mmol）及1-羥基-7-氮雜苯并三唑（Acros）（15 mg，0.11 mmol）於無水1,2-二氯乙烷（24 cm^3）中之溶液中，且攪拌反應混合物10 min。添加2-氯-1,3-二甲基咪唑鎓六氟磷酸鹽（CIP）（Aldrich）（0.12 g，0.43 mmol），且將所得溶液在回流下加熱19 h，隨後連續用10%鹽酸水溶液（30 cm^3）及碳酸氫鈉飽和水溶液（30 cm^3）洗滌，乾燥（$MgSO_4$），過濾且在真空中蒸發至乾燥。所得殘餘物藉由急驟管柱層析（60%乙酸乙酯-己烷）純化，得到呈白色固體狀之*醯胺***22**（39 mg，23%）。藉由^{13}C NMR分析，展示醯胺**22**以3:1反式:順式胺基甲酸酯構象異構體混合物之形式存在（該比率根據分別指配給次要及主要構象異構體之羰基胺基甲酸酯-C原子的δ 154.1及155.7處之共振之相對強度估計）：mp 200-203℃；$[\alpha]_D$ -54.5 (*c* 1.52，於CH_2Cl_2中)；nmax (膜)/cm^{-1} 3432, 3239, 5 3042, 2953, 1736, 1712, 1627, 1540, 1455, 1417, 1439, 1374, 1282, 1256, 1216, 1194, 1171, 1156, 1136, 1100, 1081, 1042, 1020, 107, 953, 917, 876, 756及701；δH (400 MHz, $CDCl_3$) 1.33-1.53 (3H, br m, Proα-CH_3), 1.62-2.20 (11H, m, Proβ-H_2, Proγ-H_2及7 x環戊基-H), 2.59-2.71 (1H, br m, 1 x環戊基-H), 3.31-3.42 (1H, br m, Prod-$H_A$$H_B$), 3.58-3.79 (4H, br m, OCH_3及Proδ-$H_A$$H_B$), 4.92-5.17 (3H, m, N-H及OCH_2Ph)及7.27-7.42 (5H, s, Ph)；δC (100 MHz, $CDCl_3$) 21.7 (CH_3, Proα-CH_3), 24.1* (CH_2, 環戊基-C), 24.2 (CH_2, 環戊基-C), 24.4 (CH_2, Proγ-C), 24.5 (CH_2, 環戊基-C), 36.4 (CH_2, 環戊基-C), 37.1 (CH_2, 環戊基-C), 37.2*

(CH_2, 環戊基-C), 37.7 (CH_2, Proβ-C), 38.2* (CH_2, 環戊基-C), 48.5 (CH_2, Proδ-C), 52.1 (CH_3, OCH_3), 66.6 (CH_2, OCH_2Ph), 66.9 (quat., Proα-C), 67.2 (quat., Glyα-C), 127.8 (CH, Ph), 128.2 (CH, Ph), 128.4 (CH, Ph), 136.6 (quat., Ph), 154.1 (quat., NCO_2), 155.7* (quat., NCO_2), 170.5 (quat., Gly-CO)及174.7 (quat., CO_2CH_3)；*m/z* (EI+) 388.1991 (M^+. $C_{21}H_{28}N_2O_5$需要388.1998)。

*(8aS)-甲基-螺[環戊烷-1,3(4H)-四氫吡咯并[1,2-a]吡啉]-1,4(2H)-二酮（**環狀環戊基-G-2MeP**）*式III

【0173】 向醯胺**22**（54 mg，0.14 mmol）於甲醇（4.6 cm^3）中之溶液中添加活性炭（2.2 mg，0.021 mmol）上之10% Pd且用氫氣沖洗容器。在氫氣氛圍下劇烈攪拌所得懸浮液17 h，接著經由具有甲醇（15 cm^3）之Celite™墊過濾。在減壓下將濾液濃縮至乾燥，得到黃色半固體，其藉由逆相C18急驟管柱層析（0-10% CH_3CN/H_2O；梯度溶離）純化，得到呈黃色固體狀之***環狀環戊基-G-2MeP***（20 mg，65%）：mp 160-163℃；$[\alpha]_D$ -97.9 (*c* 1.61，於CH_2Cl_2中)；nmax (膜)/cm^{-1} 3429, 2956, 2928, 2856, 1667, 1643, 1463, 1432, 1373, 1339, 1254, 1224, 1175, 1086, 1048, 976, 835, 774及730；δH (300 MHz, $CDCl_3$) 1.47 (3H, br s, 8a-CH_3), 1.56-2.19 (11H, m, 8-H_2, 7-H_2及7 x環戊基), 2.58-2.67 (1H, br m, 1 x環戊基), 3.48-3.56 (1H, m, 6-*HA*HB), 3.72-3.82 (1H, m, 6-H_AH_B)及6.56 (1H, br s, N-H)；δC (75 MHz, $CDCl_3$) 19.9 (CH_2, 7-C), 24.6 (CH_2, 環戊基), 24.92 (CH_3, 8a-CH_3), 24.93 (CH_2, 環戊基), 36.0 (CH_2, 8-C), 38.7 (CH_2, 環戊基), 41.9 (CH_2, 環戊基), 44.8 (CH_2, 6-C), 64.3 (quat., 8a-C), 66.8 (quat., 3-C), 168.3 (quat., 4-C)及172.2 (quat., 1-C)；*m/z* (EI+) 222.1369 (M^+. $C_{12}H_{18}N_2O_2$需要222.1368)。

動物模型及臨床研究

【0174】 下文所述之以下藥理學研究證明環狀G-2-烯丙基P在普威二氏症候群（PWS）症狀減弱方面的功效。其並不意欲為限制性的，且本發明之其他組成物及方法可在無不當實驗的情況下開發。所有彼等組成物及方法均視為本發明之一部分。所有以下實驗均使用在由智利大學動物倫理委員會（University of Chile Animal Ethics Committee）或類似的監管機構批准之準則下開發的方案進行。

實施例5：cG2-烯丙基P在經口投予後遞送至腦中

【0175】 在活體內研究中，雄性史泊格多利大鼠（Sprague Dawley rat）（14週齡）藉由經口管飼以100 mg/kg或200 mg/kg接受單次劑量之cG-2-烯丙基P。在給藥後1.5及4小時收集腦脊髓液（cerebrospinal fluid；CSF）及全血，且在給藥後4小時收集腦組織以評估cG-2-烯丙基P暴露。下**表1**展示給藥之後1.5小時CSF及血液中之血液、CSF及腦cG-2-烯丙基P。

表1

野生型大鼠中CSF、血液及腦中之cG-2-烯丙基P之濃度			
	平均測試品暴露		
劑量	**100 mg/kg**	**200 mg/kg**	**200:100 mg/kg**
給藥後1.5 h			
CSF	40.4 μg/ml	82.2 μg/ml	2.03:1
血液	58.5 μg/ml	116.0 μg/ml	1.98:1
給藥後4 h			
CSF	11.0 μg/ml	24.7 μg/ml	2.25:1
血液	15.6 μg/ml	34.2 μg/ml	2.19:1
腦	22.6 μg/ml	37.0 μg/ml	1.63:1
CSF =腦脊髓液。			

【0176】 在單次經口劑量之後，在1.5小時時血液及CSF中以及在4小時時血液、CSF及腦中之cG-2-烯丙基P濃度存在大致成比例增加。在給藥後4小時，血液及腦組織中cG-2-烯丙基P之濃度大致相等。

實施例6：cG-2-烯丙基P在普威二氏症候群之小鼠模型中之功效

A.小鼠模型C57BL/6-Magel2tm1Stw/J Jackson儲備編號：009062

【0177】 小鼠基因座7qB4/B5（與人類中染色體位置15q11-q13處之普威二氏區同線）涵蓋父本表現之銘印基因*Magel2*、Ndn、Mkrn3及Peg12之簇。因母本銘印使*Magel2*對偶基因沉默，僅表現父本遺傳的*Magel2*對偶基因。異型接合雌性與野生型雄性（或C57BL/6J近親雄性）育種以維持品系；因為所得後代將不具有異常表型。為獲得「*Magel2*無效」後代（母本及父本*Magel2*對偶基因兩者為無功能的），將野生型雌性與異型接合雄性育種；允許母本傳遞經銘印/沉默野生型對偶基因及父本傳遞*Magel2*-lacZ（無效）對偶基因。*Magel2*無效小鼠具有擾亂的晝夜節律及代謝、總體活動、食物消耗、斷奶之前的體重及兩種性別之生育力，以及斷奶之後的肥胖症增加及行為改變。在此C57BL/6J基因背景上之*Magel2*無效小鼠再現普威二氏症候群。因為Magel2無效動物中之基因突變與人類中之突變相同，所以Magel2無效小鼠中之研究可合理地預測化合物在人類中之功效。

B.實驗設計

【0178】 在C57BL/6-Magel2tm1Stw/J（*Magel2*無效）小鼠P60歲時及其野生型同窩幼畜在光照階段進行活體內實驗（*Magel2*野生型之同窩幼畜用作對照）。每個處理組十隻小鼠用於研究1及2，且每組六隻小鼠用於研究3。在研究1中：基於行為分析評估C57BL/6-Magel2tm1Stw/J（Magel2無效）小鼠。研究2測試cG-2-烯丙基P在*Magel2*無效小鼠中治療肥胖症及胰島素含量方面的功效。研究3測試*Magel2*無效小鼠中之IGF-1水準。因為人類具有相同基因異常，所以*Magel2*無效小鼠之研究合理地預測患有普威二氏症候群之人類中之式I、II、III及IV化合物之效應。

【0179】 實驗根據UK動物（科學程序）法案1986之要求進行。

【0180】 將小鼠圈養在塑膠籠具（35×30×12 cm）中，各籠五隻且在開始測試之前使其適應動物設施至少一週。室溫（21℃±2℃）、相對濕度（55%±5%）、12小時光-暗循環（7 AM至7 PM之光）及空氣交換（16次/h）自動控制。動物自由獲取市售食物丸粒及水。

【0181】 在晝夜週期之光階段期間進行測試，其中測試次序藉由最後進行最大應激測試之原理確定。分析經設計以再現及擴展*Magel2*無效小鼠之原始行為表徵。在測試之前，每天一次向*Magel2*無效及野生型對照小鼠給藥持續6週，且在一劑量之cG-2-烯丙基P（NNZ2591）之後測試30分鐘。研究組及處理基質描述於下**表2**中。

表2

處理基質			
組號	**處理組**	**給藥途徑**	**N**
1	WT +媒劑	管飼	10
2	*Magel2*無效+媒劑	管飼	10
3	WT + NNZ2591（100 mg/kg）	管飼	10
4	*Magel2*無效+ NNZ2591（100 mg/kg）	管飼	10
5	WT + NNZ2591（200 mg/kg）	管飼	10
6	*Magel2*無效+ NNZ2591（200 mg/kg）	管飼	10
WT =野生型同窩幼畜對照。			

【0182】 TransnetXY Automated Genotyping (www.transnetyx.com/). TRANSNETYX, INC., 8110 Cordova Rd. Suite 119, Cordova, TN 38016, USA用於基因分型。

【0183】 所有實驗均在實驗者對基因型及藥物治療不知情的情況下進行。獨立研究者製備且編碼給藥溶液，將小鼠分配至研究處理組，向動物給藥，且收集行為資料。

實施例6a：開放空間活動減退

【0184】 為評估cG-2-烯丙基P是否有效地治療PWS中之活動減退，進行開放空間研究。*Magel2*無效小鼠在開放空間中之活性低於WT同窩幼畜，反映運動能力降低。

【0185】 量測行進之距離及活動所花去之時間之實驗的結果分別展示於**圖2**及**圖3**中。

【0186】 行進之相對距離或活動所花去之時間展示於垂直軸上，且各處理組之平均值展示於水平軸上。經單獨媒劑處理之野生型（WT）小鼠（左欄）視為行進100%或具有100%活性。僅用媒劑處理之*Magel2無效*小鼠（第二左欄）展示顯著較低的行進距離及活動所花去時間。用100 mg/kg或200 mg/kg之cG-2-烯丙基P處理之所有組與用媒劑處理之WT組不可區分，指示100 mg/kg或200 mg/kg正常化*Magel2*無效小鼠中之輕度至中度活動減退且對WT小鼠無影響。

開放空間（活動減退）-行進距離

ANOVA=變異數分析；ns=不顯著；WT=野生型同窩幼畜對照；

**** = p<0.0001

ANOVA概述

F	123.3
P值	<0.0001
P值概述	****
平均值中之顯著差異（P<0.05）？	是
R平方	0.9195

西達克氏（Sidak）多重比較檢驗	概述	P值
WT +媒劑相對於*Magel2*無效+媒劑	****	<0.0001
WT +媒劑相對於WT + NNZ2591（100 mg/kg）	ns	0.9788
WT +媒劑相對於WT + NNZ2591（200 mg/kg）	ns	0.9809
*Magel2*無效+媒劑相對於*Magel2*無效+ NNZ2591（100 mg/kg）	****	<0.0001
*Magel2*無效+媒劑相對於*Magel2*無效+ NNZ2591（200 mg/kg）	****	<0.0001
WT + NNZ2591（100 mg/kg）相對於*Magel2*無效+ NNZ2591（200 mg/kg）	ns	0.3635
WT + NNZ2591（100 mg/kg）相對於*Magel2*無效+ NNZ2591（100 mg/kg）	ns	0.1314
WT + NNZ2591（200mg/kg）相對於*Magel2*無效+ NNZ2591（200 mg/kg）	ns	>0.9999

開放空間（活動減退）-活動力

ANOVA概述

F	116.3
P值	<0.0001
P值概述	****
平均值中之顯著差異（P<0.05）？	是
R平方	0.9150

西達克氏多重比較檢驗	概述	P值
WT +媒劑相對於WT + *Magel2*無效+媒劑	****	<0.0001
WT +媒劑相對於WT + NNZ2591（100 mg/kg）	ns	0.8254
WT +媒劑相對於WT + NNZ2591（200 mg/kg）	ns	0.5929
*Magel2*無效+媒劑相對於WT + NNZ2591（100 mg/kg）	****	<0.0001
*Magel2*無效+媒劑相對於*Magel2*無效+ NNZ2591（200 mg/kg）	****	<0.0001
*Magel*無效+ NNZ2591（100 mg/kg）相對於*Magel2*無效+ NNZ2591（200 mg/kg）	ns	0.9993
WT + NNZ2591（100 mg/kg）相對於*Magel2*無效+ NNZ2591（100 mg/kg）	ns	0.1754
WT + NNZ2591（200 mg/kg）相對於*Magel2*無效+ NNZ2591（200 mg/kg）	ns	0.1095

實施例6b：築巢

【0187】 對於小型嚙齒動物，巢在熱保存以及繁殖及防護中係重要的。築

巢為使小鼠培育其後代所需之活動，且為社會適應及日常生活活動之指標。典型地，築巢行為之變化（諸如無法創建巢）指示健康或福利之變化。築巢行為對潛在病理疾病狀態之多種基因突變敏感。

【0188】 在*Magel2*無效小鼠中，築巢行為減弱。因此，為了確定cG-2-烯丙基P是否可能恢復築巢之品質，進行一系列研究。結果示於**圖4**中。垂直軸展示1至5級之築巢品質，且水平軸展示各處理組之平均值。

【0189】 用媒劑處理之野生型小鼠展現約5之築巢品質(左欄)。相比之下，僅用媒劑（自左方起第二欄）處理之*Magel2*無效小鼠建構實質上較低品質之巢。用100 mg/kg及200 mg/kg兩者之cG-2-烯丙基P處理之所有組與WT組不可區分，指示劑量正常化*Magel2*無效小鼠中之異常築巢且對WT小鼠無影響。

築巢

ANOVA=變異數分析；ns=不顯著；WT=野生型同窩幼畜對照；

**** = p<0.00001。

ANOVA概述

F	124.3
P值	<0.0001
P值概述	****
平均值中之顯著差異（P<0.05）？	是
R平方	0.9201

西達克氏多重比較檢驗	概述	P值
WT +媒劑相對於*Magel2*無效+媒劑	****	<0.0001
WT +媒劑相對於WT + NNZ2591（100 mg/kg）	ns	0.9993
WT +媒劑相對於WT + NNZ2591（200 mg/kg）	ns	0.9993
*Magel2*無效+媒劑相對於*Magel2*無效+ NNZ 2591（100 mg/kg）	****	<0.0001
*Magel2*無效+媒劑相對於*Magel2*無效+ NNZ 2591（200 mg/kg）	****	<0.0001
*Magel2*無效+ NNZ2591（100 mg/kg）相對於*Magel2*無效+ NNZ2591（200 mg/kg）	ns	0.9993
WT + NNZ2591（100 mg/kg）相對於*Magel2*無效+ NNZ 2591（100 mg/kg）	ns	>0.9999
WT + NNZ259（200 mg/kg）相對於*Magel2*無效+ NNZ2591（200 mg/kg）	ns	0.9993

實施例6c：社交偏好及互動

【0190】 患有普威二氏症候群之人類與無普威二氏症候群之人類相比展示社交行為之缺陷。進行兩個測試以評估Magel2無效小鼠之社交行為缺陷。

【0191】 社交偏好之分區測試量測相對於熟悉小鼠對於物件所展示之偏好。測試結果示於**圖5**中。相比於經單獨媒劑處理之野生型（WT）小鼠（左欄），相對於熟悉小鼠，經單獨媒劑處理之*Magel2*無效小鼠（第二左欄）展示示出對物件之偏好的顯著更多時間。用100 mg/kg或200 mg/kg之cG-2-烯丙基P處理之所有組與用媒劑處理之WT組不可區分，指示100 mg/kg或200 mg/kg正常化*Magel2*無效小鼠中之此社交行為缺陷且對WT小鼠無影響。

社交偏好

ANOVA=變異數分析；ns=不顯著；WT=野生型同窩幼畜對照；

**** = p<0.0001

ANOVA概述

F	44.93
P值	<0.0001
P值概述	****
平均值中之顯著差異（P<0.05）？	是
R平方	0.8062

西達克氏多重比較檢驗	概述	P值
WT +媒劑相對於*Magel2*無效+媒劑	****	<0.0001
WT +媒劑相對於WT + NNZ2591（100 mg/kg）	ns	>0.9999
WT +媒劑相對於WT + NNZ2591（200mg/kg）	ns	>0.9999
*Magel2*無效+媒劑相對於*Magel2*無效+ NNZ2591（100 mg/kg）	****	<0.0001
Magel2-null +媒劑相對於*Magel2*無效+ NNZ259（200 mg/kg）	****	<0.0001
WT + NNZ2591（100 mg/kg）相對於*Magel2*無效+ NNZ2591（200 mg/kg）	ns	>0.9999
*Magel2*無效+ NNZ2591（100 mg/kg）相對於*Magel2*無效+ NNZ2591（200 mg/kg）	*	0.0380
WT + NNZ2591（100 mg/kg）相對於*Magel2*無效+ NNZ2591（100 mg/kg）	ns	0.0975
WT + NNZ2591（200 mg/kg）相對於*Magel2*無效+ NNZ2591（200 mg/kg）	ns	>0.9999

【0192】 社交互動之嗅探測試量測嗅探事件之數目。測試結果示於**圖6**中。相比於經單獨媒劑處理之野生型（WT）小鼠（左欄），經單獨媒劑處理之*Magel2*無效小鼠（第二左欄）展示顯著較少嗅探事件。用100 mg/kg或200 mg/kg之cG-2-烯丙基P處理之所有組與用媒劑處理之WT組不可區分，指示100 mg/kg或200 mg/kg正常化*Magel2*無效小鼠中之此社交行為缺陷且對WT小鼠無影響。

社交互動

ANOVA=變異數分析；ns=不顯著；WT=野生型同窩幼畜對照；

**** = p<0.0001

ANOVA概述

F	43.86
P值	<0.0001
P值概述	****
平均值中之顯著差異（P<0.05）？	是
R平方	0.8024

西達克氏多重比較檢驗	概述	P值
WT +媒劑相對於*Magel2*無效+媒劑	****	<0.0001
WT +媒劑相對於WT + NNZ2591（100 mg/kg）	ns	>0.9999
WT +媒劑相對於WT + NNZ2591（200 mg/kg）	ns	>0.9999
*Magel2*無效+媒劑相對於*Magel2*無效+ NNZ2591（100 mg/kg）	****	<0.0001
*Magel2*無效+媒劑相對於*Magel2*無效+ NNZ2591（200 mg/kg）	****	<0.0001
*Magel2*無效+ NNZ2591（100 mg/kg相對於*Magel2*無效+ NNZ2591（200 mg/kg）	ns	0.0665
WT + NNZ2591（100 mg/kg）相對於*Magel2*無效+ NNZ2591（100 mg/kg）	ns	0.0749
WT + NNZ2591（200 mg/kg）相對於*Magel*無效+ NNZ259（200 mg/kg）	ns	>0.9999

實施例6d：新物體識別（Novel Object Recognition；NOR）

【0193】 基於小鼠消耗比熟悉物件更多時間探究新物件的趨勢，NOR測試用於評估認知。*Magel2*無效小鼠顯示缺乏在已知與新穎物件之間的區分。NOR測試結果示於**圖7**中。相比於經單獨媒劑處理之野生型（WT）小鼠（左欄），經單獨媒劑處理之*Magel2*無效小鼠（第二左欄）展示對新目標花費顯著較少時間。用100 mg/kg或200 mg/kg之cG-2-烯丙基P處理之所有組與用媒劑處理之WT組不可區分，指示100 mg/kg或200 mg/kg正常化*Magel2*無效小鼠中之此認知缺陷且對WT小鼠無影響。

新物體識別

ANOVA=變異數分析；ns=不顯著；WT=野生型同窩幼畜對照；

**** = p<0.0001

ANOVA概述

F	12.63
P值	<0.0001
P值概述	****
平均值中之顯著差異（P<0.05）？	是
R平方	0.5391

西達克氏多重比較檢驗	概述	P值
WT +媒劑相對於*Magel2*無效+媒劑	****	<0.0001
WT +媒劑相對於WT + NNZ2591（100 mg/kg）	ns	0.9152
WT +媒劑相對於WT + NNZ2591（200 mg/kg）	ns	0.6436
*Magel2*無效+媒劑相對於*Magel2*無效+ NNZ2591（100 mg/kg）	***	0.0003
*Magel2*無效+媒劑相對於*Magel2*無效+ NNZ2591（200 mg/kg）	****	<0.0001
*Magel2*無效+ NNZ2591（100 mg/kg）相對於*Magel2*無效+ NNZ2591（200 mg/kg）	ns	0.4749
WT + NNZ2591（100 mg/kg）相對於*Magel2*無效+ NNZ2591（100 mg/kg）	ns	0.4749
WT + NNZ2591（200 mg/kg）相對於*Magel2*無效+ NNZ2591（200 mg/kg）	ns	0.9998

實施例6e：高架十字迷宮

【0194】 高架十字迷宮測試用以評估焦慮相關行為。正常小鼠相對於在閉合臂中展示在開放臂中之偏好。各組在開放臂中花去之時間示於**圖8**中。相比於經單獨媒劑處理之野生型（WT）小鼠（左欄），經單獨媒劑處理之*Magel2*無效小鼠（第二左欄，**圖8**）展示在開放臂中所花去之顯著更多時間。用100 mg/kg或200 mg/kg之cG-2-烯丙基P處理之所有組與用媒劑處理之WT組不可區分，指示100 mg/kg或200 mg/kg正常化*Magel2*無效小鼠中之此缺陷且對WT小鼠無影響。

高架十字迷宮（開放臂中之時間）

ANOVA=變異數分析；ns=不顯著；WT=野生型同窩幼畜對照；

**** = p<0.0001

ANOVA概述

F	106.5
P值	<0.0001
P值概述	****
平均值中之顯著差異（P<0.05）？	是
R平方	0.908

西達克氏多重比較檢驗	概述	P值
WT +媒劑相對於*Magel2*無效+媒劑	****	<0.0001
WT +媒劑相對於WT + NNZ2591（100 mg/kg）	ns	>0.9999
WT +媒劑相對於WT + NNZ2591（200 mg/kg）	ns	0.9997
*Magel*無效+媒劑相對於*Magel2*無效+ NNZ2591（100 mg/kg）	****	<0.0001
*Magel2*無效+媒劑相對於*Magel2*無效+ NNZ2591（200 mg/kg）	****	<0.0001
WT + NNZ2591（100 mg/kg）相對於*Magel2*無效+ NNZ2591（100 mg/kg）	ns	0.0875
WT + NNZ2591（200 mg/kg）相對於*Magel2*無效+ NNZ2591（200 mg/kg）	ns	0.9991

實施例6f：cG-2-烯丙基P在Magel2無效小鼠中治療肥胖症及激素異常方面之功效

【0195】 普威二氏症候群與人類中之代謝及激素異常相關聯。*Magel2*無效小鼠再現患有普威二氏症候群之人類之一些代謝及激素態樣。進行實驗以確定cG-2-烯丙基P是否可在代謝及激素態樣中具有正常化效應。

【0196】 儘管雄性*Magel2*無效小鼠展現與其同窩幼畜野生型對照相比自6至18週齡類似的體重增加曲線，但在雌性*Magel2*無效小鼠中隨時間推移觀測到體重顯著增加。因為雌性*Magel2*無效小鼠相比於其同窩仔畜野生型對照呈現體重顯著增加，所以雌性*Magel2*無效小鼠用於此研究。

A.cG-2-烯丙基P在Magel2無效小鼠中對脂肪質量之影響

【0197】 如圖9中所示，量測各處理組之平均脂肪質量。相比於經單獨媒

劑處理之WT小鼠（左欄），經單獨媒劑處理之*Magel2*無效小鼠（第二左欄）展示顯著較高脂肪質量。用cG-2-烯丙基P（200 mg/kg）處理之*Magel2*無效小鼠與WT組不可區分，指示此劑量正常化*Magel2*無效小鼠中之脂肪質量。對用cG-2-烯丙基P處理之WT小鼠無影響。

對脂肪質量之影響

ANOVA=變異數分析；ns=不顯著；WT=野生型同窩幼畜對照；

**** = p<0.0001

ANOVA概述

F	13.49
P值	<0.0001
P值概述	****
平均值中之顯著差異（P<0.05）？	是
R平方	0.6921

西達克氏多重比較檢驗	概述	P值
WT +媒劑相對於*Magel2*無效+媒劑	****	<0.0001
WT +媒劑相對於WT + NNZ2591（100 mg/kg）	ns	>0.9999
WT +媒劑相對於WT + NNZ2591（200 mg/kg）	ns	>0.9999
*Magel2*無效+媒劑相對於*Magel2*無效+ NNZ2591（100 mg/kg）	ns	0.5655
*Magel2*無效+媒劑相對於*Magel2*無效+ NNZ2591（200 mg/kg）	****	<0.0001
*Magel2*無效+ NNZ2591（100 mg/kg）相對於*Magel2*無效+ NNZ2591（200 mg/kg）	**	0.0044
WT + NNZ2591（100 mg/kg）相對於*Magel2*無效+ NNZ2591（100 mg/kg）	**	0.0019
WT + NNZ2591（200 mg/kg）相對於*Magel2*無效+ NNZ2591（200 mg/kg）	ns	>0.9999

B.cG-2-烯丙基P在*Magel2*無效小鼠中對胰島素含量之影響

【0198】 量測各組之胰島素。結果展示於下**表3**中。用單獨媒劑處理之*Magel2*無效小鼠展示與用單獨媒劑處理之WT小鼠相比顯著更高之胰島素含量。

用cG-2-烯丙基P（200 mg/kg）處理之*Magel2*無效小鼠與WT組不可區分，指示此劑量正常化*Magel2*無效小鼠中之胰島素含量。對用cG-2-烯丙基P處理之WT小鼠無影響。

表3

量測值	WT（平均±SEM）	*Magel2*無效（平均±SEM）	WT + NNZ2591 100 mg/kg（平均±SEM）	*Magel2*無效+ NNZ2591 100 mg/kg（平均±SEM）	WT + NNZ2591 200 mg/kg（平均±SEM）	*Magel2*無效+ NNZ2591 200 mg/kg（平均±SEM）
胰島素（pM）	110	173（p<0.005）	112	143（p<0.005）	115	119（ns）

ns=不顯著；WT=野生型同窩幼畜對照。

實施例6g：*Magel2*無效小鼠中之IGF-1水準

【0199】 普威二氏症候群可與人類中之改變IGF-1水準相關。如圖10中所示，量測各組中循環IGF-1之水準。相比於經單獨媒劑處理之WT小鼠（左欄），經單獨媒劑處理之*Magel2*無效小鼠（第二左欄）展示顯著較低循環IGF-1。用cG-2-烯丙基P（200 mg/kg）處理之*Magel2*無效小鼠與WT組不可區分，指示此劑量正常化*Magel2*無效小鼠中之循環IGF-1水準。對用cG-2-烯丙基P處理之WT小鼠無影響。

IGF-1水準

ANOVA=變異數分析；ns=不顯著；WT=野生型同窩幼畜對照；

**** = p<0.0001

ANOVA概述

F	66.7
P值	0.0001
P值概述	****
平均值中之顯著差異（P<0.05）？	是
R平方	0.9175

西達克氏多重比較檢驗	概述	P值
WT +媒劑相對於*Magel2*無效+媒劑	****	<0.0001
WT +媒劑相對於WT + NNZ2591（100 mg/kg）	ns	0.5987
WT +媒劑相對於WT + NNZ2591（200 mg/kg）	ns	0.8436
WT + NNZ2591（100 mg/kg）相對於*Magel2*無效+ NNZ2591（100 mg/kg）	**	0.0042
WT + NNZ2591（200 mg/kg）相對於*Magel2*無效+ NNZ2591（200 mg/kg）	ns	0.4665
*Magel2*無效+媒劑相對於*Magel2*無效+ NNZ2591（100 mg/kg）	****	<0.0001

實施例7：環-L-甘胺醯基-L-2-烯丙基脯胺酸在患有普威二氏症候群之人類中的效應

方法

【0200】 對於所提出之研究，招募患有普威二氏症候群之三十名個體。個體為年齡在4與20歲之間之雌性及雄性（平均值=12.1 SD=4.4）。所有個體在15號染色體之父本拷貝上的15q11-q13區域中已確認功能缺失，且亦基於行為及軀體症狀之評定符合普威二氏症候群之診斷標準。在篩選時用rhGH處理大部分個體（72%）。指示伴隨藥物治療在研究之前穩定至少六週的個體。

【0201】 該研究為隨機分組、雙盲安慰劑對照平行研究，其中個體以1:1:1隨機分組為安慰劑，6 mg/kg或12 mg/kg環-L-甘胺醯基-L-2-烯丙基脯胺酸，以口服液體形式每天兩次投予，持續八十四天。

【0202】 在基線時，使用以下儀器測試個體：臨床試驗過食症調查表（HQ-CT）、臨床整體嚴重程度印象（CGI-S）、照護者整體變化印象（CaGI-I）、異常行

為檢核表（ABC）及ABC分量表、社交反應性量表、重複行為量表-修訂版（RBS-R）、PWS焦慮及痛苦調查表（PADQ）及兒童耶魯-布朗強迫症量表（CY-BOCS）。另外，在基線時進行以下量測：體脂評定（BFA）、空腹血糖、血液脂質（HDL、LDL、VLDL、三酸甘油酯）、血清IGF-1（總計，與IGF-1結合蛋白-3 [IGFBP-3]結合）、空腹胰島素及胰島素抗性恆定模型評定（HOMA-IR）。

【0203】 藉由對量度中之每一者加臨床整體變化印象（CGI-I）自基線分數之變化進行共變異數（ANCOVA）的重複分析來分析用環-L-甘胺醯基-L-2-烯丙基脯胺酸處理之作用。使用照護者對不良事件（一組標準實驗室測試及心電圖（electrocardiogram；ECG））之報告評定安全性。

指示結果

【0204】 安慰劑與任一劑量之間將不存在處理引發不良事件之發生率的差異及不存在關於實驗室測試或ECG量度之異常之處理相關模式。所有不良事件均具有短持續時間及輕度嚴重程度。未報告嚴重不良事件。所有個體均完成研究。

【0205】 對功效之分析將揭示以下者：

- 如藉由CGI-I所量測，活性劑與安慰劑之間對改善具有劑量依賴性、統計顯著差異。
- 基於普威二氏焦慮調查表（Prader-Willi Distress Questionnaire；PADQ），活性劑與安慰劑之間的相對於基線的變化的劑量依賴性、統計顯著性差異。
- 活性劑與安慰劑之間對CY-BOCS相對於基線之變化的統計顯著變化差異。
- 活性劑與安慰劑之間對游離IGF1相對於基線的變化的劑量依賴性、統計顯著差異。

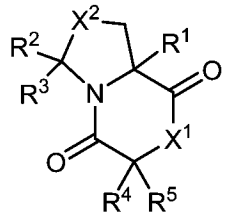
- 在活性劑與安慰劑之間空腹血糖及BFA降低的傾向。

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種治療個體之普威二氏症候群（Prader-Willi Syndrome）之方法，其包含向該個體投予治療有效量之式I、II、III或IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構體或前藥：



式I；

其中：

X^1係選自由NR'、O及S組成之群；

X^2係選自由CH_2、NR'、O及S組成之群；

R^1、R^2、R^3、R^4及R^5獨立地選自由以下者組成之群：氫、鹵素、-OR'、-SR'、-NR'R'、$-NO_2$、-CN、-C(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NR'R'、-C(NR')NR'R'、烷基、雜烷基、烯基、炔基、3-10員碳環及3-10員雜環，

其中各烷基、雜烷基、烯基、炔基、3-10員碳環及3-10員雜環未經取代或經一或多個選自由以下者組成之群的取代基取代：鹵素、-OR'、-SR'、-NR'R'、$-NO_2$、-CN、-C(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NR'R'、-C(NR')NR'R'、烷基、雜烷基、烯基及炔基；

其中各R'獨立地選自由以下者組成之群：氫、烷基、雜烷基、烯基、炔基、3-10員碳環及3-10員雜環；

或R^4及R^5結合在一起為$-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$，其中n為0-6之整數；

或R^2及R^3結合在一起為$-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$，其中n為0-6之整數；

其限制條件為當R^1為CH_3、R^2為氫、R^3為氫且R^4為氫時，則R^5不為苯甲基；且當R^1為氫時，則R^2及R^3中之至少一者不為氫。

【請求項2】如請求項1之方法，其中R^1係選自由氫、-CH_3及-CH_2CHCH_2組成之群。

【請求項3】如請求項1或請求項2之方法，其中R^2係選自由氫及-CH_3組成之群。

【請求項4】如請求項1至3中任一項之方法，其中R^3係選自由氫及-CH_3組成之群。

【請求項5】如請求項1至4中任一項之方法，其中X^1為NH。

【請求項6】如請求項1至5中任一項之方法，其中X^2係選自由CH_2及S組成之群。

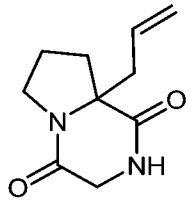
【請求項7】如請求項1至6中任一項之方法，其中R^4及R^5各自為氫，或結合在一起係選自由-CH_2-$(CH_2)_3$-CH_2-及-CH_2-$(CH_2)_2$-CH_2-組成之群。

【請求項8】如請求項1至7中任一項之方法，其中該式I化合物係選自由以下者組成之群：



式II　　式III　　式IV

【請求項9】如請求項1至8中任一項之方法，其中該式I化合物為：



式II。

【請求項10】如請求項1至9中任一項之方法，其中該治療包含預防或降低普威二氏症候群之一或多種症狀之可能性或嚴重程度。

【請求項11】如請求項1至10中任一項之方法，其中普威二氏症候群使用選

自由以下者組成之群的一或多種臨床測試評定：基因測試；血清中之IGF-1；腦脊髓液（cerebral spinal fluid；CSF）中之總IGF-1、游離IGF-1、結合（至IGFBP）之IGF-1、IGF-1；血清中之總IGF-1、游離IGF-1、IGFBP；血清中之IGFBP-1、-2、-3、-4、-5、-6；CSF中之IGFBP；CSF中之IGFBP-1、-2、-3、-4、-5、-6；血糖；血液脂質（HDL、LDL、VLDL、三酸甘油酯）；胰島素抗性恆定模型評定（Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance；HOMA-IR）；身體質量指數（Body mass index；BMI）及體脂評定（Body fat assessment；BFA）。

【請求項12】如請求項10或請求項11之方法，其中該症狀之該嚴重程度使用選自由以下者組成之群的一或多種臨床測試評定：臨床試驗過食症調查表（Hyperphagia Questionnaire for Clinical Trial；HQ-CT）、臨床整體嚴重程度印象（Clinical Global Impression of Severity；CGI-S）、臨床整體變化印象（Clinical Global Impression of Change；CGI-I）、照護者整體變化印象（Caregiver Global Impression of Change；CaGI-I）、異常行為檢核表（Aberrant Behavior Checklist；ABC）及ABC分量表、社交反應性量表、重複行為量表-修訂版（Repetitive Behavior Scale - Revised；RBS-R）、PWS焦慮及痛苦調查表（PWS Anxiety and Distress Questionnaire；PADQ）、腸道微生物相組成（16S或其他定序方法）、兒童耶魯-布朗強迫症量表（Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale；CY-BOCS）及蒙蒂菲奧里愛因斯坦僵化量表-修訂版-PWS（Montefiore Einstein Rigidity Scale-Revised-PWS；MERS-R-PWS）。

【請求項13】如請求項10至12中任一項之方法，其中與普威二氏症候群相關之症狀或發現係選自由以下者組成之群：早期無法茁壯成長、過度食慾（過食症）、肥胖、第2型糖尿病、血液胰島素升高、代謝症候群、多發性內分泌異常、低張症、低性腺功能症、睡眠紊亂、睡眠呼吸暫停、言語障礙、疼痛敏感性降低、骨骼健康不良、斜視、脫色、胃腸道動力降低、脊柱側彎、腎上腺機能不全、癲

癇、甲狀腺功能低下、低血糖症、低促性腺素低性腺功能症、獨特面部特徵、輕度至中度智力及學習障礙、認知障礙、神經行為病症、智力障礙、認知僵化、高度焦慮、嚴重的脾氣爆發、強迫性行為、自殘行為、精神疾病、自閉症狀學及生長激素缺乏症（growth hormone deficiency；GHD）。

【請求項14】如請求項1至13中任一項之方法，其中該式I、II、III或IV化合物與治療劑組合投予。

【請求項15】如請求項14之方法，其中該治療劑係選自由以下者組成之群：重組人類生長激素（recombinant human growth hormone；rhGH）、人類生長激素、重組人類IGF-1（recombinant human IGF-1；rhIGF-1）、IGF-1、IGF-2、任何IGF結合蛋白（IGF Binding Protein；IGFBP）、IGFBP-3、胰島素、任何斯他汀（statin）、任何食慾抑制劑、轉形生長因子-β1、活化素、神經生長因子、生長激素結合蛋白、鹼性纖維母細胞生長因子、酸性纖維母細胞生長因子、hst/Kfgk基因產物、FGF-3、FGF-4、FGF-6、角質細胞生長因子、雄激素誘導之生長因子、int-2、纖維母細胞生長因子、同源因子-1（FHF-1）、FHF-2、FHF-3、FHF-4、角質細胞生長因子2、神經膠活化因子、FGF-10、FGF-16、睫狀神經營養因子、腦衍生之神經生長因子、神經促素3、神經促素4、骨形態生成蛋白2（bone morphogenetic protein 2；BMP-2）、神經膠細胞系衍生之神經營養因子、活性依賴性神經營養因子、細胞介素白血病抑制因子、抑瘤素M（oncostatin M）、介白素、a-干擾素、β-干擾素、γ-干擾素、一致性干擾素（consensus interferon）、TNF-a、氯美噻唑（clomethiazole）；犬尿喹酸、舍馬克斯（Semax）、他克莫司（tacrolimus）、L-蘇-1-苯基-2-癸醯基胺基3,3-N-味啉基-1-丙醇、促腎上腺皮質激素-(4-9)類似物（ORG 2766）、地卓西平（dizolcipine）[MK-801]、司來吉蘭（selegiline）、NPS1506、GV1505260、MK-801、GV150526、2,3-二羥基-6-硝基-7-胺磺醯基苯并(f)喹喔啉（NBQX）、LY303070、LY300164及抗MAdCAM-1抗體MECA-367。

【請求項16】如請求項15之方法，其中該治療劑為重組人類生長激素（rhGH）。

【請求項17】如請求項1至16中任一項之方法，其中醫藥組成物經口投予。

【請求項18】如請求項1至17中任一項之方法，其中該式I、II、III或IV化合物以約0.001 mg/kg至約600 mg/kg且包括約600 mg/kg之劑量投予。

【請求項19】如請求項1至18中任一項之方法，其中該個體為哺乳動物。

【請求項20】如請求項1至19中任一項之方法，其中該個體為人類。

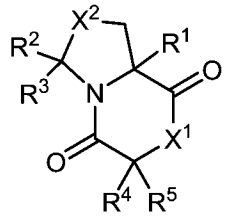
【請求項21】如請求項1至20中任一項之方法，其中該式I、II、III或IV化合物係以包含醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組成物形式投予。

【請求項22】如請求項21之方法，其中該醫藥學上可接受之賦形劑係選自由以下者組成之群：黏合劑、載劑、添加劑、佐劑、微乳液、粗乳液及液晶。

【請求項23】如請求項21或請求項22之方法，其中該醫藥組成物經調配為口服溶液、口服懸浮液或經調配為用於製備口服溶液或口服懸浮液之粉末。

【請求項24】如請求項21或請求項22之方法，其中該醫藥組成物經調配為錠劑或膠囊。

【請求項25】一種式I、II、III或IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構體或前藥之用途，其係用於製造供治療普威二氏症候群用之醫藥品，



式I；

其中：

X^1係選自由NR'、O及S組成之群；

X^2係選自由CH_2、NR'、O及S組成之群；

R^1、R^2、R^3、R^4及R^5獨立地選自由以下者組成之群：氫、鹵素、-OR'、-SR'、-NR'R'、$-NO_2$、-CN、-C(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NR'R'、-C(NR')NR'R'、烷基、雜烷基、烯基、炔基、3-10員碳環及3-10員雜環，

其中各烷基、雜烷基、烯基、炔基、3-10員碳環及3-10員雜環未經取代或經一或多個選自由以下者組成之群的取代基取代：鹵素、-OR'、-SR'、-NR'R'、$-NO_2$、-CN、-C(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NR'R'、-C(NR')NR'R'、烷基、雜烷基、烯基及炔基；

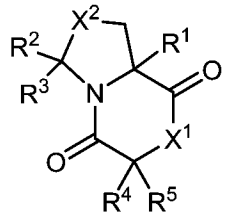
其中各R'獨立地選自由以下者組成之群：氫、烷基、雜烷基、烯基、炔基、3-10員碳環及3-10員雜環；

或R^4及R^5結合在一起為$-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$，其中n為0-6之整數；

或R^2及R^3結合在一起為$-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$，其中n為0-6之整數；

其限制條件為當R^1為CH_3、R^2為氫、R^3為氫且R^4為氫時，則R^5不為苯甲基；且當R^1為氫時，則R^2及R^3中之至少一者不為氫。

【請求項26】一種式I、II、III或IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構體或前藥，



式I；

其中：

X^1係選自由NR'、O及S組成之群；

X^2係選自由CH_2、NR'、O及S組成之群；

R^1、R^2、R^3、R^4及R^5獨立地選自由以下者組成之群：氫、鹵素、-OR'、-SR'、-NR'R'、$-NO_2$、-CN、-C(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NR'R'、-C(NR')NR'R'、烷基、雜

烷基、烯基、炔基、3-10員碳環及3-10員雜環，

其中各烷基、雜烷基、烯基、炔基、3-10員碳環及3-10員雜環未經取代或經一或多個選自由以下者組成之群的取代基取代：鹵素、-OR'、-SR'、-NR'R'、$-NO_2$、-CN、-C(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NR'R'、-C(NR')NR'R'、烷基、雜烷基、烯基及炔基；

其中各R'獨立地選自由以下者組成之群：氫、烷基、雜烷基、烯基、炔基、3-10員碳環及3-10員雜環；

或R^4及R^5結合在一起為$-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$，其中n為0-6之整數；

或R^2及R^3結合在一起為$-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$，其中n為0-6之整數；

其限制條件為當R^1為CH_3、R^2為氫、R^3為氫且R^4為氫時，則R^5不為苯甲基；且當R^1為氫時，則R^2及R^3中之至少一者不為氫；

其用於治療普威二氏症候群。

【請求項27】一種式I、II、III或IV中任一者之化合物之用途，其用於治療患有如本文所描述之普威二氏症候群之個體。

【請求項28】如請求項1至24中任一項之方法，其中該個體為人類。

【請求項29】如請求項25至27中任一項之用途，其中該個體為人類。

【請求項30】如請求項1至24中任一項之方法，其中該化合物為cG-2-烯丙基P（式II）或環狀環戊基-G-2-MeP（式III）或環狀環己基-G-2-MeP（式IV）。

【請求項31】如請求項30之方法，其中該化合物調配於水溶液中。

【請求項32】如請求項25至27中任一項之用途，其中該化合物為cG-2-烯丙基P（式II）或環狀環戊基-G-2-MeP（式III）或環狀環己基-G-2-MeP（式IV）。

【請求項33】如請求項32之用途，其中該化合物調配於水溶液中。

【請求項34】如請求項1至24中任一項之方法，其中該化合物之劑量為約0.01 mg/公斤體重（mg/kg）至包括約1000 mg/kg，或者約0.1 mg/kg至包括約500 mg/kg，

或約0.1 mg/kg至約200 mg/kg且包括約200 mg/kg，或分別約0.01、或0.1、或1、或10、或20、或50、或75、或100、或500、或1000或5000 mg/kg。

【發明圖式】

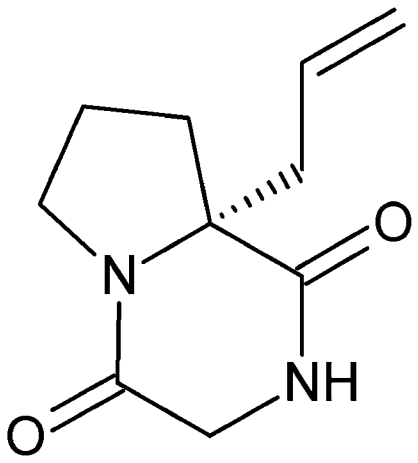


圖1

OF：行進距離

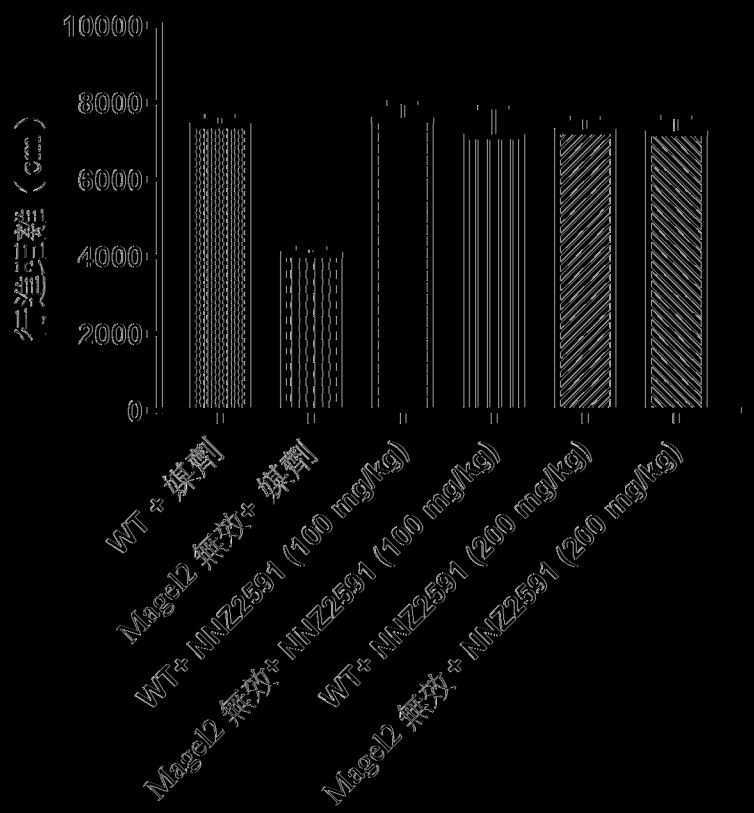

10000
8000
6000
4000
2000
0
行進距離（cm）
WT + 媒劑
Mage12 無效+ 媒劑
WT+ NNZ2591 (100 mg/kg)
Mage12 無效+ NNZ2591 (100 mg/kg)
WT+ NNZ2591 (200 mg/kg)
Mage12 無效 + NNZ2591 (200 mg/kg)

圖2

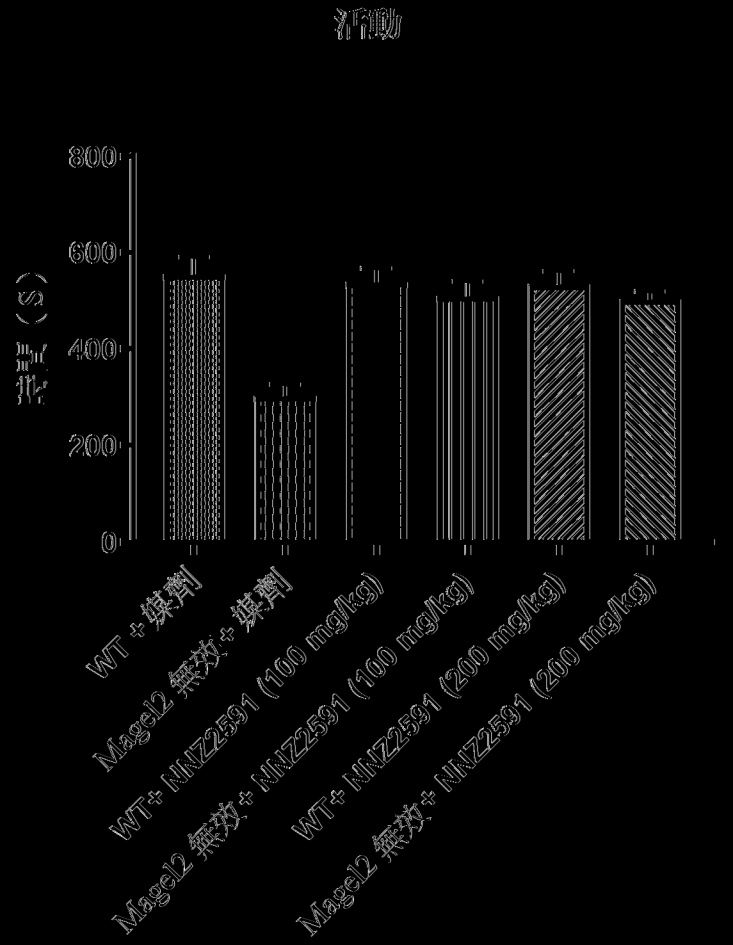

活動
800
600
400
200
0
濃度（s）
WT + 媒劑
Mage12 無效 + 媒劑
WT+ NNZ2591 (100 mg/kg)
Mage12 無效 + NNZ2591 (100 mg/kg)
WT+ NNZ2591 (200 mg/kg)
Mage12 無效 + NNZ2591 (200 mg/kg)

圖3

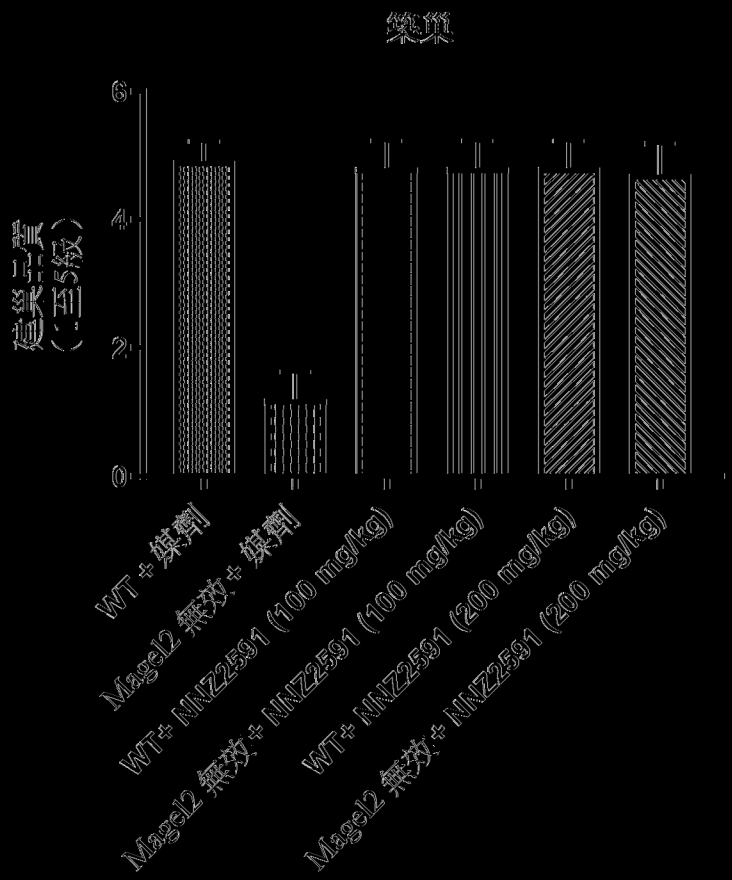

築巢
0
2
4
6
建巢品質
（1至5級）
WT + 媒劑
Mage12 無效 + 媒劑
WT+ NNZ2591 (100 mg/kg)
Mage12 無效 + NNZ2591 (100 mg/kg)
WT+ NNZ2591 (200 mg/kg)
Mage12 無效 + NNZ2591 (200 mg/kg)

圖4

社交偏好：新穎小鼠

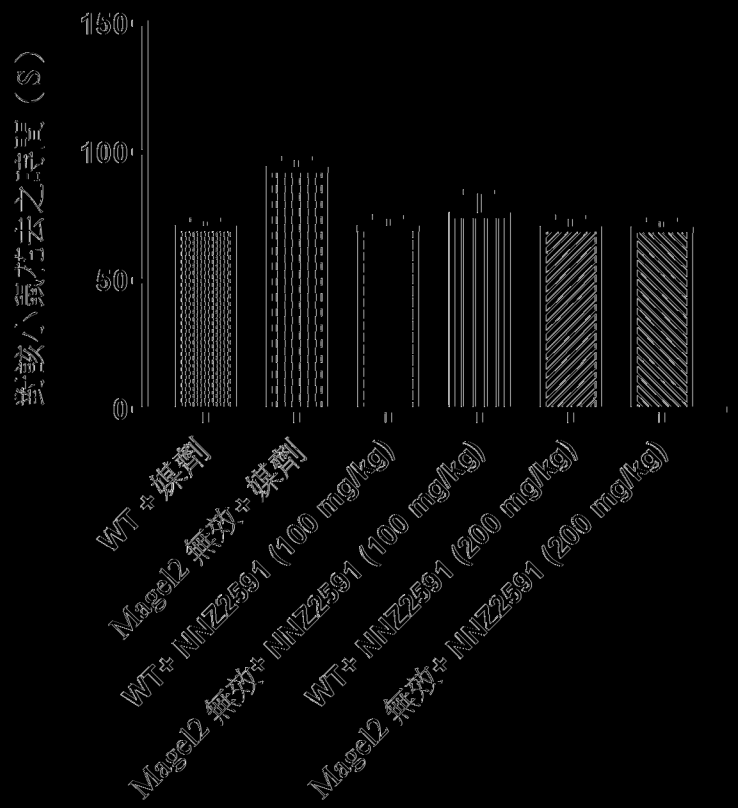

探索入侵者之花費（S）
150
100
50
0
WT + 媒劑
Magel2 無效 + 媒劑
WT + NNZ2591 (100 mg/kg)
Magel2 無效 + NNZ2591 (100 mg/kg)
WT + NNZ2591 (200 mg/kg)
Magel2 無效 + NNZ2591 (200 mg/kg)

圖5

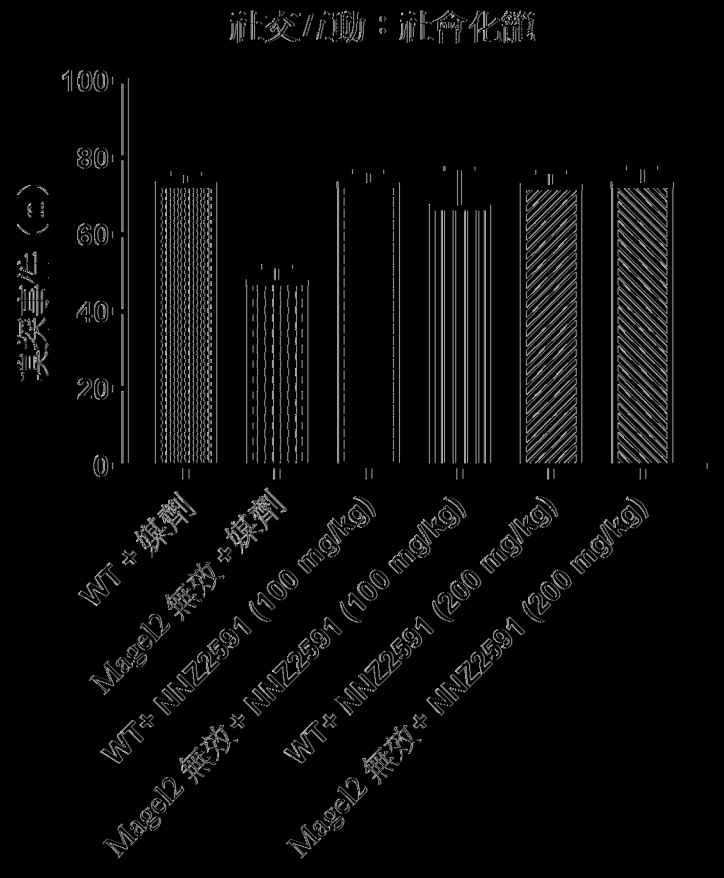

社交行動：社會化籠
100
80
60
40
20
0
真深事件（%）
WT + 媒劑
Mage12 無效 + 媒劑
WT+ NNZ2591 (100 mg/kg)
Mage12 無效 + NNZ2591 (100 mg/kg)
WT+ NNZ2591 (200 mg/kg)
Mage12 無效 + NNZ2591 (200 mg/kg)

圖6

NOR：新物體

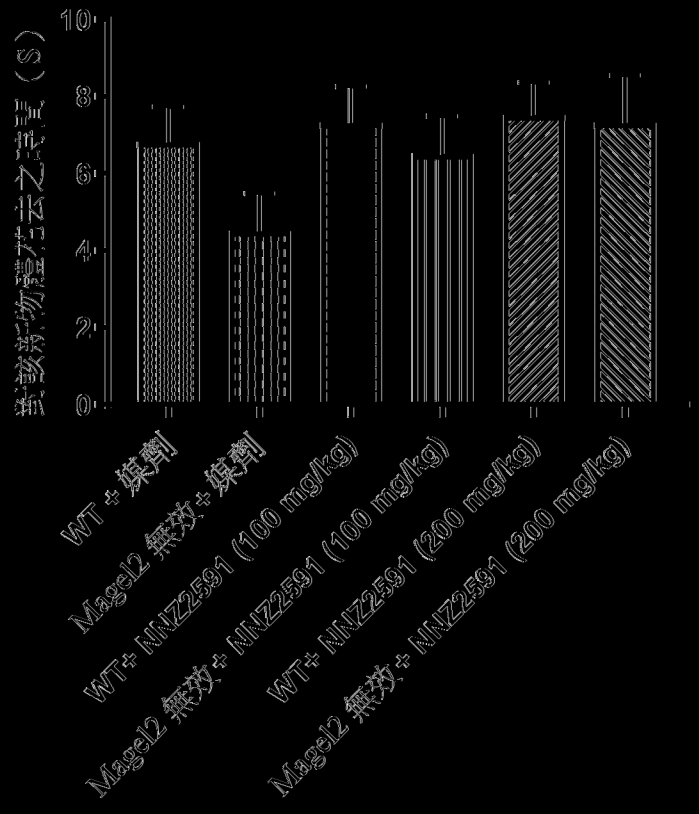

探索新物體花之時間（S）
0
2
4
6
8
10
WT + 媒劑
Mage12 無效 + 媒劑
WT+ NNZ2591 (100 mg/kg)
Mage12 無效 + NNZ2591 (100 mg/kg)
WT+ NNZ2591 (200 mg/kg)
Mage12 無效 + NNZ2591 (200 mg/kg)

圖7

高架十字迷宮：開放臂

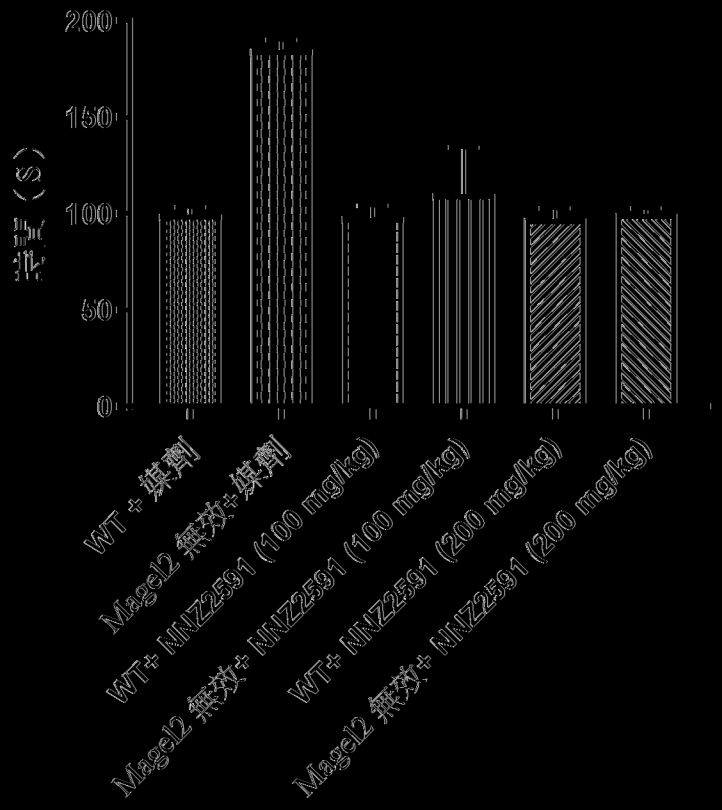


圖8

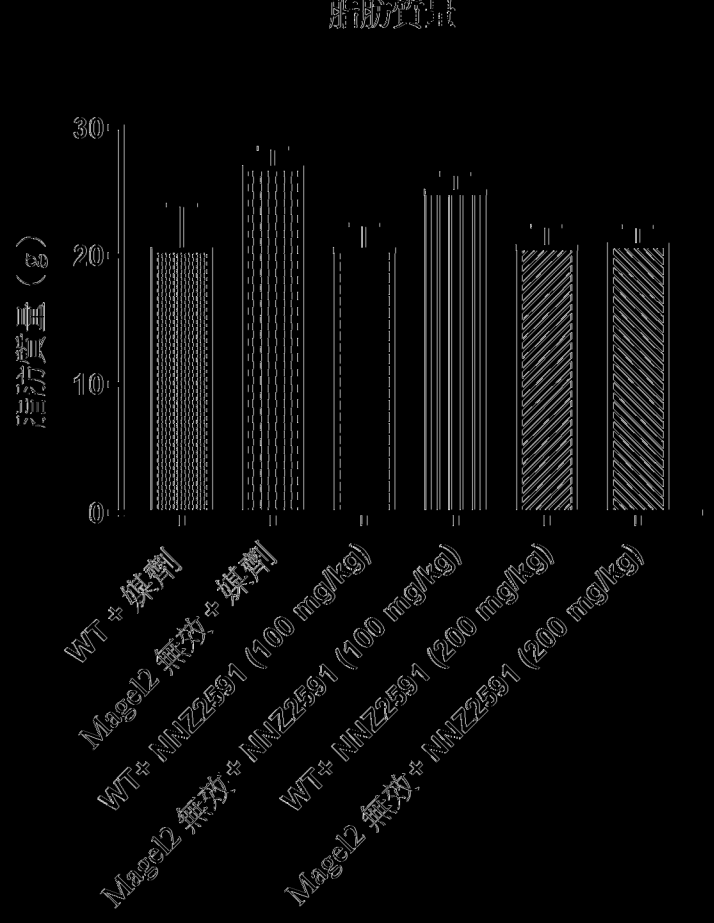

脂肪質量
30
20
10
0
脂肪質量（g）
WT + 媒劑
Mage12 無效 + 媒劑
WT+ NNZ2591 (100 mg/kg)
Mage12 無效 + NNZ2591 (100 mg/kg)
WT+ NNZ2591 (200 mg/kg)
Mage12 無效 + NNZ2591 (200 mg/kg)

圖9

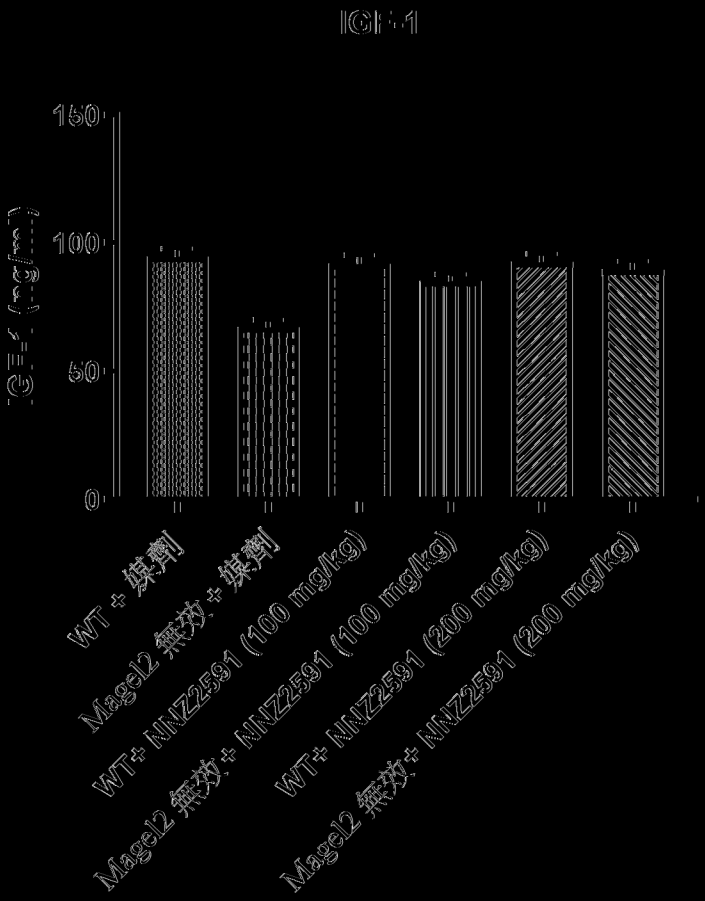

IGF-1
150
100
50
0
IGF-1 (ng/ml)
WT + 媒劑
Mage12 無效 + 媒劑
WT+ NNZ2591 (100 mg/kg)
Mage12 無效 + NNZ2591 (100 mg/kg)
WT+ NNZ2591 (200 mg/kg)
Mage12 無效 + NNZ2591 (200 mg/kg)

圖10