



(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 I676624 B

(45)公告日：中華民國 108 (2019) 年 11 月 11 日

(21)申請案號：104113338

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 04 月 27 日

(51)Int. Cl.：

*C07D405/14 (2006.01)**A61K31/4025(2006.01)**A61P25/28 (2006.01)**A61P3/10 (2006.01)**A61P19/02 (2006.01)*

(30)優先權：2014/04/29 英國

1407506.3

(71)申請人：英商葛蘭素史克智慧財產發展有限公司(英國) GLAXOSMITHKLINE

INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED (GB)

英國

(72)發明人：丹尼斯 亞歷席斯 DENIS, ALEXIS (FR)；米爾古特 奧立維耶 MIRGUET, OLIVIER (FR)

(74)代理人：林秋琴；陳彥希

(56)參考文獻：

WO 03/051836A1

審查人員：吳祖漢

申請專利範圍項數：18 項 圖式數：5 共 56 頁

(54)名稱

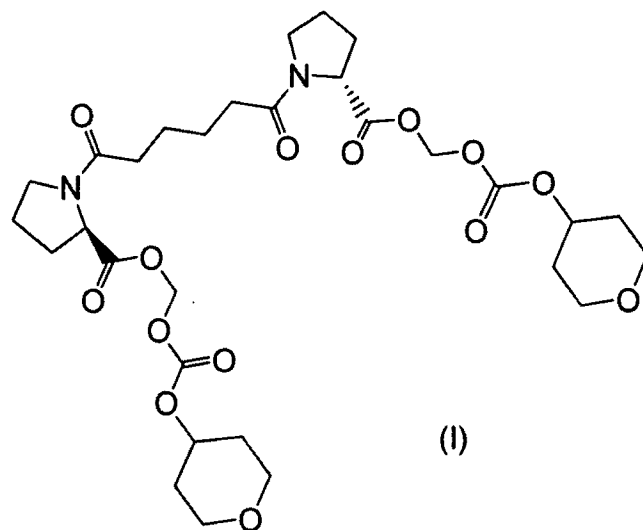
新穎化合物

(57)摘要

本發明係關於化合物(2R,2'R)-雙((((四氫-2H-吡喃-4-基)氧基)羰基)氧基)甲基)1,1'-己二醯基雙(吡咯啉-2-羧酸酯)，包含該化合物的醫藥組合物、以及該化合物治療疾病或病症的用途，其有利於耗盡血清類澱粉 P 成分(SAP)，此種疾病包括類澱粉沉積症、阿茲海默氏症、第二型糖尿病和骨關節炎。

The present invention relates to the compound (2R,2'R)-bis((((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)carbonyl)oxy)methyl 1,1'-adipoylbis(pyrrolidine-2-carboxylate), pharmaceutical compositions comprising the same and the use of the same for treatment of diseases or disorders wherein depletion of serum amyloid P component (SAP) would be beneficial, including amyloidosis, Alzheimer's disease, type 2 diabetes mellitus and osteoarthritis.

特徵化學式：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

新穎化合物

NOVEL COMPOUND

【技術領域】

本發明係關於新穎的化合物(2R,2'R)-雙((((四氫-2H-呋喃-4-基)氧基)羰基)氧基)甲基)1,1'-己二醯基雙(吡咯啉-2-羧酸酯)，包含該化合物的醫藥組合物、以及該化合物治療疾病或病症的用途，其有利於耗盡血清類澱粉 P 成分(SAP)。

【先前技術】

血清類澱粉 P 成分(SAP)是一種正常的、結構不變的、可溶、非纖維狀、組成原生質醣蛋白、質量為 127,310 Da，專由肝臟生產。其由五個完全相同的 25,462 Da 原體(protomer)所組成，該原體非共價性地具備環狀五聚體對稱而呈碟狀構造。每一個次單元體由扁平化的 β -捲餅(β -jellyroll)構成，以拴緊的環圈與 β -股結合，其包含單一個依賴鈣之配體結合部位在完整的五聚體之平面狀 B(結合)面上。SAP 結合到所有型式之藉由多價交互作用賦予高活動性的類澱粉纖維上。這種嚴格依賴鈣的交互作用是人類 SAP 廣泛存在於具各種型式之所有人類類澱粉沉積物中的原因，因此有此蛋白質名稱，其中 P 代表原生質(plasma)，是此種類澱粉成分的來源。除了其特定依賴鈣之結合至特殊配體的能力之外，人類 SAP 的一項主要性質是該蛋白質本身本質上就抗拒蛋白質水解。其熱切地結合至類澱粉纖維能互相穩定化、在活體外¹強力地保護纖維對抗蛋白質水解和噬細胞分解，並且在體

內顯著地貢獻類澱粉的持久性²。這些觀察構成確認在類澱粉沉積症中將 SAP 作為醫療標靶的基礎 (MB Pepys 和 TL Blundell, 美國專利案第 6126918 號, 2000 年 10 月 3 日)。還有, SAP 結合到初期的類澱粉纖維能強力促進類澱粉之原纖維形成³⁻⁵。歐洲的專利申請案 EP 0915088 揭示作為 SAP 結合到類澱粉纖維上之競爭抑制劑的化合物, 及其製造方法。在其中揭示的化合物之一是 (R)-1-[6-[(R)-2-羧基-吡咯啶-1-基]-6-酮基-己醯基]吡咯啶-2-羧酸(CPHPC)。

施用這些迴文形式的二價配體治療 SAP 會引起 SAP 迅速且幾乎完全的從循環中被耗盡, 只要該化合物被施用^{6,7}, 如 WO2003/013508; 美國專利案第 7,045,499 號; 美國專利案第 7,691,897 號; 和美國專利案第 8,173,694 號中所說明。這種處理也會降低與類澱粉沉積關連之 SAP 量但是不會移除掉所有 SAP⁷。

類澱粉是一種不正常、不溶解、細胞外的沉積物, 主要由具特徵的蛋白質纖維⁸ 與大量蛋白多醣和葡萄糖胺多醣(即「黏多醣」)所組成。大約 25 種不同的、不相關、本質上可溶的球蛋白會形成類澱粉纖維, 引起不同形式的全身性類澱粉沉積症, 但是所有類澱粉纖維具有非常相似的形態且具相同的交叉- β 核心結構。此種結構會與規則排列的剛果紅染料分子結合, 其能在強正交偏光下產生疾病特有的紅綠雙折射: 這是類澱粉標準診斷的黃金準則。某些可溶的、非纖維的原生質蛋白質亦可存在於類澱粉沉積物中, 但卻僅有一種—即血清類澱粉 P 成分(SAP), 是所有人類類澱粉沉積物中所共同出現的, 此乃因其熱切、特定、且鈣依賴性地結合至所有型式的類澱粉纖維上。

類澱粉沉積物會干擾受影響的組織和器官之結構和功能, 引起嚴重疾病—類澱粉沉積症。全身性類澱粉沉積症很罕見, 由類澱粉沉積物引起的致命病狀可存在於全身的結締組織和血管壁, 以及主要器官實體, 但從未存在於腦物質本身。在局部的類澱粉沉積症中, 類澱粉

沉積物被侷限於單一解剖部位或單一器官/組織系統。大腦的類澱粉血管病變，其類澱粉沉積侷限在大腦血管壁上，其為最常見且重要的局部類澱粉沉積症形式。這就是有相當大部分腦出血發生在精神錯亂的阿茲海默氏症病患和非精神錯亂個體的原因，且因而其本身就是造成癡呆症的一項重要原因。

用CPHPC治療全身類澱粉沉積症病患，在藥物施用期間會幾乎完全耗盡循環中的SAP，但是不會移除所有結合至類澱粉沉積物的SAP。⁷ 病患在被治療時保持臨床上的穩定性，沒有新的類澱粉累積，且其器官功能維持但類澱粉卻沒有退掉，或許是因為無法完全移除掉與類澱粉結合的SAP。因為組織裡的類澱粉沉積物是疾病的直接原因，吾人高度希望其應當被縮限。這項重要而尚未達成的醫藥需求導致本發明治療類澱粉沉積症的新穎方法，其中結合到澱粉沉積物的SAP被作為抗人類SAP抗體的標靶。此種抗體不能安全或有效的施加到具有正常SAP循環濃度的病患身上，因為該抗體會結合到原生質中的SAP，形成破壞組織的免疫複合物，並且該抗體會在此過程中被消耗以致無法結合至類澱粉中的SAP。然而先前施用CPHPC耗盡了循環中的SAP，因此抗-SAP抗體可以安全的浸潤並被保留而能與留在類澱粉沉積物中的殘留SAP結合。該抗體結合至與類澱粉連結的SAP會活化補體系統且保證巨噬細胞的吞噬作用並且破壞類澱粉沉積物而造成臨床上的好處。

國際專利申請案 WO2009/000926揭示能從循環中耗盡SAP之化合物的用途，其與特定於SAP的抗體一併被施用以俾可能的類澱粉沉積症治療。

國際專利申請案WO2009/155962 揭示小鼠的單株抗體Abp1，並提供各種小鼠單株抗體的結合和效能數據—該抗體可與能耗盡循環中SAP的化合物一併施用，以俾可能之類澱粉沉積症治療。

國際專利申請案 WO2011/107480揭示抗原結合蛋白質，由其是人類化的抗體，特定於SAP，且其可能用於治療與類澱粉沉積症關連的疾病。

除了罕見的類澱粉沉積症之臨床病狀—其明確地直接由干擾組織結構與功能之細胞外類澱粉沉積所引發之外，類澱粉沉積物亦存在於兩種極為常見而重要的疾病中：阿茲海默氏症和第二型糖尿病。在這後兩者的疾病中，類澱粉沉積物是微觀的，其分別侷限於腦部和藍氏小島(islets of Langerhans)，且吾人尚不知是否或其如何分別造成神經退化與糖尿病的發病。因此阿茲海默氏症和第二型糖尿病無法被分類為類澱粉沉積症的形式，但是應被認為是與類澱粉關連的疾病。然而，類澱粉沉積物總是存在於該疾病當中並且沉積物也總是包含SAP¹⁵⁻¹⁹。阿茲海默氏症的腦部亦包含另一種型式異常的不溶性纖維蛋白質集結物，以神經纖維纏結為人所知，且SAP 熱切結合至這些纏結，就像其結合至類澱粉的情形¹⁵⁻¹⁹。在其他型式的癡呆症中，帶著SAP而非類澱粉的神經纖維纏結存在於腦部的情形也出現在其他型的癡呆症中，包括額顳葉失智症。

除了其在類澱粉沉積症中的角色，且相當與該該角色無關的是一人類SAP結合並且進入大腦神經元而引起體外和體內的神經元凋亡⁹⁻¹³。研究以顯示獨特之藥物等級純的人類SAP¹⁴ 會干擾突觸的傳導，在體外之器官型齧齒動物腦部切片中造成不正常的成對脈衝比率以及長期增強作用。

因此人類SAP的大腦神經毒性可能造成人體的神經退化^{9-12, 20}。大多數常見的癡呆症風險因子會增加腦暴露至SAP的事實即與此概念一致。因而，年齡這一項主要的風險因子就與老化的腦長期暴露至正常SAP濃度相關聯，同時主要的風險因子—非侵入性腦創傷與大腦出血會造成血液進入腦部，銳利地增加了大腦的SAP含量。在阿茲海默

氏症中，腦部的SAP含量異常高，因其結合至類澱粉沉積物和神經纖維纏結¹⁵⁻¹⁹。這也可能是其他具有神經纖維纏結但不具類澱粉沉積物的癡呆症的情形。重要的是，較高的腦部SAP含量被報告發生在精神錯亂的阿茲海默氏症病患身上，要甚於其發生在解剖結果中具有或不具有共同存在的斑塊與纏結之死亡時認知完好的年長對象身上。大腦SAP含量與癡呆症之間的顯著正相關和其引發SAP之角色一致。

腦脊髓液和結合至大腦類澱粉沉積物與神經纖維纏結之SAP的量戲劇化地分別低於全身細胞外液體和全身類澱粉沉積物的量。在阿茲海默氏症患者身上，以CPHPC 將原生質SAP耗盡，從一般的20-50 mg/L降低到 <0.1 mg/L，使CSF SAP濃度從2-30 µg/L降低到 <0.1 µg/L²¹。人類SAP僅由肝臟產生並且藉由血液到達腦部²²。因此CPHPC治療基本上要移除掉所有腦脊髓液中的SAP，並且因為SAP結合完全可逆，也會將其從大腦的類澱粉沉積物和神經纖維纏結移除。而且在阿茲海默氏症病患身上，CPHPC會進入腦脊髓液²¹，於該處其亦可阻斷任何自由的SAP結合至類澱粉纖維、至神經纖維纏結，和結合至大腦神經元。所有的類澱粉纖維型式可被蛋白酶和吞噬細胞體外分解¹，且當其個別纖維前驅體蛋白質被充分減低時，大量全身類澱粉沉積物會在體內自發地緩慢回歸至原點⁸。因而類澱粉清除的機制確實在體內運作。吾人對於人類SAP本身具神經細胞毒性與其結合至類澱粉無關所作的確認⁹⁻¹³，證明耗盡SAP之可能、另外與直接的好處。

所有原生質蛋白質都會進入體內生病或損壞的關節，但在具有各種不同關節病變的病患身上觀察到輻射標記的SAP被攝入某些不具有臨床上可測得滲出物之關節。而且在關節滑液滲出物中的SAP濃度基本上低於從SAP的分子大小預測的濃度，證明用閃爍造影術看見的SAP並非在溶液中自由移動而其實是結合到關節內的固體結構上。年長個體的滑液膜、關節軟骨和/或關節囊經常包含細小的類澱粉沉積

物，與年齡相關勝過骨關節炎的嚴重程度，並且這些沉積物可以解釋SAP的局部化。SAP也會在體內以及在體外熱烈地結合至暴露出來的DNA和染色質，並且結合至凋亡細胞。骨關節炎的關節之增加的細胞死亡因此可提供SAP沉積作用的配體。WO2004/108131揭示藉由注射CPHPC ((R)-1-[6-[(R)-2-羧基-吡咯啉-1-基]-6-酮基-己醯基]吡咯啉-2-羧酸)治療具有骨關節炎的病患，使得骨關節炎的症狀舒緩。

人類SAP在體外和在體內熱烈地與所有形式的自由DNA還有染色質結合。其實SAP是僅有以依賴鈣的交互作用與DNA特定結合之正常人類原生質蛋白質^{23,24}。相對的，得自某些其他物種，包括老鼠和馬的SAP若有也僅微弱結合到DNA；狗和兔甚至不具有SAP基因，所以不會產生SAP。DNA接種，其中免疫是藉由注射編碼免疫原的DNA而非注射免疫原本身來達成的，這已被廣泛研究作為高度希望用於誘發對抗感染的保護性免疫以及作為可能之免疫治療介入癌症的方法。然而，雖然DNA接種在小鼠、狗、兔和馬是有效的，但是其在人類還有在牛隻則一致失敗，其中牛隻就像人類具有能與DNA熱烈結合的SAP。在DNA接種可行的物種之中，SAP不能結合到DNA或其並未出現。而且，在具有人類SAP基因轉殖表現且使用CPHPC使其耗盡的小鼠身上所作實驗確認人類SAP的存在會有阻斷DNA接種的效力^{25,26}。

SAP會結合到某些細菌菌種但不會結合到其他菌種。對於那些能與SAP結合的病原性細菌而言，SAP在體外和在體內具有強力的抗調理素效應，會降低細胞吞噬作用和降低殺死生物因而保護其免受寄主固有的免疫系統的攻擊²⁷。這種促進感染性和毒性的作用可藉施用CPHPC以抑制SAP結合到細菌而免除²⁷。SAP亦出現結合至罹患侵入性念珠菌症病患組織之真菌細胞表面上²⁸。這種結合反應出從真菌蛋白質形成的類澱粉纖維存在於該病原性生物的表面²⁸。

CPHPC在藥理學上有效，但具有非常低和可變化的口服生物利用

度~3-5%，因此只有藉由血管內灌輸或皮下注射之非經腸施用才是達到希望耗盡SAP之最佳方式。然而大多數存在與可行之醫療上耗盡SAP藥物的指示是需要長期施用的。長期以血管內施用並不實際。雖然長期皮下施用是可行的，但是注射可能會引起刺痛不適並且這對某些病患而言無法忍受。⁷

WO2003/051836 揭示有用於治療疾病的D-脯胺酸藥物前身，其中SAP之耗盡對治療具有利的影響。在其中揭示的25個實例主要是以油液獲得，其中僅有5個是固態的。在歐洲專利局的訴訟中，有一項對歐洲的地區申請案等同於WO2003/051836者被提交出來，其申請專利範圍係關於 (R)-1-(6-((R)-2-[1-(2,2-二甲基-丙醯基氧基)-乙氧基羰基]-吡咯啉-1-基)-6-酮基-己醯基)-吡咯啉-2-羧酸1-(2,2-二甲基-丙醯基氧基)-乙酯。在專利提交時，葛蘭素史密斯克萊(GlaxoSmithKline)公司集團(Glaxo Group Limited)擁有執照和穿透素醫療品有限公司(Pentraxin Therapeutics Limited)的研究合作同意書，包括一張EP 0915088和WO2003/051836的執照和對應之申請書。

因此吾人需要能產生CPHPC的化合物，其量在口服之後能夠有效的消耗掉SAP，同時具有適用於醫藥研發的生理化學性質。

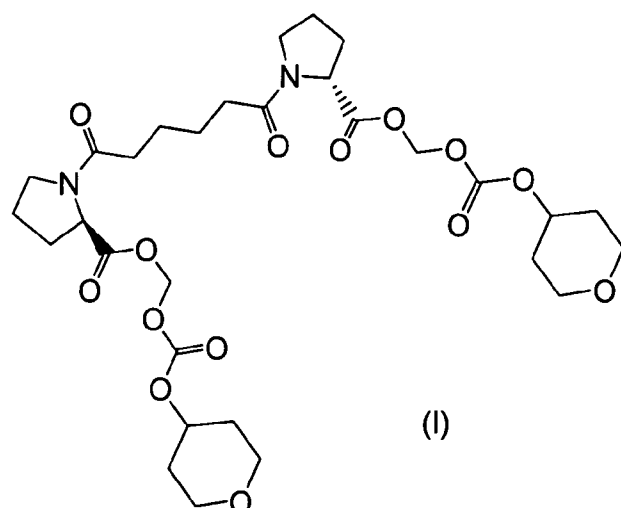
【發明內容】

本發明的簡要說明

吾人已驚奇的發現根據式(I)的化合物(2R,2'R)-雙((((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)羰基)氧基)甲基)1,1'-己二醯基雙(吡咯啉-2-羧酸酯)具有適用於醫藥研發的生理化學性質且能產生CPHPC，其量在口服之後能夠有效的消耗掉SAP。

因此，在第一方面，本發明提供根據式(I)的化合物(2R,2'R)-雙((((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)羰基)氧基)甲基)1,1'-己二醯基雙(吡咯啉

-2-羧酸酯)：



本說明書之其後稱式(I)化合物為「本發明之化合物」。

本發明之化合物展現良好的生理化學性質且其能產生CPHPC而其量在口服後能有效耗盡SAP。

式(I)化合物具有良好的pH溶液穩定度和小腸微粒體穩定度，以及低的肝臟微粒體穩定度，立即能產生CPHPC，這建議吾人式(I)化合物在人類口服施劑很容易產生循環中CPHPC含量。同時，其未顯示任何與細胞色素 p450的交互作用，這建議吾人式(I)化合物不會顯示CYP450調節的藥物-藥物交互作用(DDIs)。此外，式(I)化合物是高度結晶的，這對於調配活性物質和製造醫藥品是有利的。

具有此種數據量表的化合物在治療其中耗盡SAP(血清類澱粉P成分)對其有利的疾病或病狀上有好處，例如在類澱粉沉積症(包括全身類澱粉沉積症和局部類澱粉沉積症)、阿茲海默氏症、第二型糖尿病、骨關節炎、細菌感染、侵入性念珠菌症和其他真菌感染，並且與DNA疫苗結合施用。

在另一方面，本發明提供一種醫藥組成物，其包括一種醫療上有效量的式(I)化合物且是需要一或多種醫藥上可接受德載劑和/或賦形劑。

在另一方面，本發明提供一種式(I)化合物或一或多種本文所述之醫藥組成物，用於耗盡被施用對象之循環SAP。

在另一方面，本發明提供式(I)化合物或一或多種本文所述之醫藥組成物，其係用於治療疾病，其有利於消耗SAP。

在另一方面，本發明提供一種治療疾病或病狀的方法，其中SAP之消耗是有利的。

在另一方面，本發明提供式(I)化合物或一或多種本文所述之醫藥組成物於製造用以治療疾病之醫藥品之用途，其有利於消耗SAP。

在另一方面，本發明提供一種組件套組，其包括一或多種劑型之抗-SAP抗體(尤其是WO2011/107480中揭示的抗體)和一或多種劑型之式(I)化合物。

本發明的詳細說明

定義

以下名詞特意具有以下說明提出的意義並且有用於瞭解本發明之說明與範疇。

「醫藥上可接受的」一詞意指經准許或可被美國聯邦政府管理局或美國以外之國家的對等的機構(如EMA，歐洲醫藥管理局)准許，或是登在美國藥典或歐洲藥典(Ph. Eur.)中者。

「醫療上有效量」一詞意指化合物的量當施用於對象以供治療疾病時足以對此疾病的治療產生效果。

「抗體」一詞係廣義用在指具有似免疫球蛋白區段並包括單株、重組、多株、嵌合、人的、雙特定和複共軛對配位化合物抗體的分子；以及抗原結合片段。根據本發明的抗體能活化人類補體系統和/或造成類澱粉沉積物減退。

吾人應曉得所提到的「治療」包括急性治療或預防以及緩和已建立的症狀和/或阻滯疾病的進展，且其可包括抑制症狀在無症狀病患身上復發。

「抗-SAP」一詞與一種「抗體」，亦即一種「抗-SAP 抗體」相關時，亦指結合至人類 SAP 的抗體，其未結合或不顯著地結合至任何其他蛋白質—包括密切相關的分子如 C-反應性蛋白質 (CRP)。

「CDR」一詞意指互補性質決定區。在說明書中使用之抗體的 CDR 意指利用任何詳知的 CDR 編號方法決定的 CDR，包括 Kabat、Chothia、AbM 和接觸法。

「循環的 SAP」意指以體內或體外以自由形式存在於原生質，並且不與組織中的類澱粉沉積物結合的 SAP。

醫藥組成物

為了在醫療中使用式(I)化合物，一般會將其依照標準醫藥實務調配成醫藥組成物。

因此本發明提供一種醫藥組成物，其包含一種醫療上有效量的式(I)化合物及視需要一或多種醫藥上可接受的載體和/或賦形劑。

本發明亦提供一種製備醫藥組成物的方法，該方法包括將醫療上有效量的式(I)化合物與視需要一或多種醫藥上可接受的載劑和/或賦形劑混合。

本發明亦提供一種包含本發明之醫藥組成物的劑型。

本發明的醫藥組成物可適當地在常溫和常壓下藉由混合製備，通常被改良使其適用在口服，並且因而可呈錠劑、膠囊、口服液製劑、粉末、顆粒或錠劑的形式。

在一項具體實例中提供本發明供口服之醫藥組成物。

供口服之錠劑和膠囊可呈單位劑型，並且可包含傳統的賦形劑，如結合劑(例如預糊化的玉米澱粉、聚乙烯吡咯酮或羥丙基甲基纖維素)；增量劑(例如乳糖、微晶體纖維素或磷酸氫二鈣)；壓片潤滑劑(例如硬脂酸鎂、滑石或矽土)；分解劑(例如馬鈴薯澱粉或澱粉羥乙酸鈉)；以及可接受的濕潤劑(例如月桂基硫酸鈉)。該錠劑可依照一般醫藥實務詳知的方法予以包覆。

口服液製劑可呈例如油液懸浮物、非水溶液的溶液、乳化物、糖漿或萬用藥的形式，或可呈在施用前立即與適當的水溶液或非水溶液運輸劑重組的乾燥產物形式。此種液體製劑可包含傳統的添加物如懸浮劑(例如山梨糖純糖漿、纖維素衍生物或氫化的可食性脂肪)、乳化劑(例如卵磷脂或阿拉伯膠)、非水溶液的運輸劑(其可包括可時性油，例如杏仁油、油類的酯、乙醇或經部分處理的植物油)、保存劑(例如對-羥基苯甲酸甲酯或丙酯或山梨酸)，且若想要可依適當需求包含傳統的風味劑或著色劑、緩衝鹽類和增甜劑。口服製劑可經適當調配以使其能受調控的釋出活性化合物。

在另一項具體實例中，該劑量形式係錠劑或膠囊。

該組成物可包含 0.1 重量%到 99 重量%，較好是 10 到 60 重量%的活性物質，視施用方法而定。用於治療先前提到病症所使用之化合物的劑量可以常見的方是因病症的嚴重性、罹患者的體重和其他相似因素而改變。然而，作為一般性指引，適當的單位劑量可為 0.05 到 5000 mg，1.0 到 1000 mg，或 100 到 600 mg，例如 100、200 或 300 mg，且此種單位劑量可依逐日施用多於一次，例如一天兩次或三次。此種治療可延長數天、數週、數月或數年。

本發明上提供用於治療的式(I)化合物或如本說明書中說明的醫藥組成物。

因此式(I)化合物有用於治療疾病，其中耗盡 SAP 會對治療有利者。

本發明尚提供用於耗盡 SAP 的式(I)化合物或如本文所述的醫藥組成物。

在另一方面，本發明提供一種於治療對象身上治療疾病或病症的方法，其中耗盡SAP 是有利的，該方法包括施用醫療上有效量的式(I)化合物。

在另一方面，本發明提供一種於治療對象身上治療疾病或病症的方法，其中耗盡SAP 是有利的，該方法包括施用醫療上有效量之本文所述的醫藥組成物。

本發明尚提供一種耗盡治療對象身上之 SAP 的方法，該方法包括對治療對象施用醫療上有效量之式(I)化合物。

本發明尚提供一種耗盡治療對象身上之 SAP 的方法，該方法包括對治療對象施用醫療上有效量之本文所述的醫藥組成物。

有許多形式的傳染性海綿樣腦病變(普昂蛋白疾病)係與腦部的類澱粉沉積物相關聯，因此本發明係關於所有這些疾病或病症，包括變異的人類庫賈氏症(Creutzfeldt-Jakob disease)，庫賈氏症本身、苦魯症(kuru)和各種形式的人類普昂蛋白疾病，還有牛的海綿樣腦病變、北美黑尾鹿和麋鹿的慢性消耗病，以及水貂的傳染性腦病變。

本發明尚提供一種治療對象身上之疾病或病症的方法，其中該疾病或病症係選自包含類澱粉沉積症、阿茲海默氏症、第二型糖尿病、骨關節炎、細菌感染、侵入性念珠菌症、傳染性海綿樣腦病變、變異的人類庫賈氏症、庫賈氏症、苦魯症(kuru)其他人類普昂蛋白疾病、牛的海綿樣腦病變、北美黑尾鹿和麋鹿的慢性消耗病，以及水貂的傳染性腦病變的群組，該方法包括對治療對象施用醫療上有效量的式(I)化合物。

本發明尚提供一種治療對象身上之疾病或病症的方法，其中一種治療對象身上之疾病或病症的方法，其中該方法包括對於治療對象施用醫療上有效量之本說明書中說明的醫藥組成物。

本發明尚提供一種治療對象身上之疾病或病症的方法，其中該疾病或病症係選自包含澱粉沉積症、阿茲海默氏症、第二型糖尿病和骨關節炎的群組，該方法包括對治療對象施用醫療上有效量之式(I)化合物。

本發明尚提供一種治療對象身上之疾病或病症的方法，其中該疾病或病症係選自包含澱粉沉積症、阿茲海默氏症、第二型糖尿病和骨關節炎的群組，該方法包括對治療對象施用醫療上有效量之本文所述的醫藥組成物。

本發明尚提供一種治療對象身上之疾病或病症的方法，其中該疾病或病症係選自包含阿茲海默氏症、第二型糖尿病和骨關節炎的群組，該方法包括對治療對象施用醫療上有效量之式(I)化合物。

本發明尚提供一種治療對象身上之疾病或病症的方法，其中該疾病或病症係選自包含阿茲海默氏症、第二型糖尿病和骨關節炎的群組，該方法包括對治療對象施用醫療上有效量之本文所述的醫藥組成物。

本發明尚提供一種治療對象身上之疾病或病症的方法，其中該疾病或病症是類澱粉沉積症，該方法包括對該治療對象施用醫療上有效量之式(I)化合物。

本發明尚提供一種改進人類 DNA 疫苗之效力的方法，該方法包括對該治療對象施用醫療上有效量之式(I)化合物。

本發明尚提供一種改進人類 DNA 疫苗之效力的方法，該方法包括對該治療對象施用醫療上有效量之本文所述的醫藥組成物。

本發明尚提供式(I)化合物與一種 DNA 疫苗之組合的用途。

本發明尚提供用於改進人類 DNA 疫苗之效力的式(I)化合物。

本發明尚提供用於改進人類 DNA 疫苗之效力之本文所述的醫藥組成物。

本發明尚提供式(I)化合物在改進人類 DNA 疫苗之效力的用途。

本發明尚提供本文所述的醫藥組成物在改進人類 DNA 疫苗之效力的用途。

本發明尚提供式(I)化合物在製造用於改進人類 DNA 疫苗效力的醫藥品之用途。

「改進人類 DNA 疫苗效力」一詞意指使 DNA 疫苗具有能誘發對抗人類 DNA 疫苗編碼抗原之免疫保護性免疫反應的能力。

該治療對象可為哺乳動物。該對象典型上是人類。

本發明尚提供治療受治對象之疾病或病症的方法，其中該疾病或病症係選自包含傳染性海綿樣腦病變、變異的人類庫賈氏症、庫賈氏症、苦魯症(kuru)、牛的海綿樣腦病變、北美黑尾鹿和麋鹿的慢性消耗病，以及水貂的傳染性腦病變的群組，該方法包括對治療對象施用醫療上有效量的式(I)化合物。

本發明尚提供治療受治對象之疾病或病症的方法，其中該疾病或病症係選自包含傳染性海綿樣腦病變、變異的人類庫賈氏症、庫賈氏症、苦魯症(kuru)、牛的海綿樣腦病變、北美黑尾鹿和麋鹿的慢性消耗病，以及水貂的傳染性腦病變的群組，該方法包括對治療對象施用醫療上有效量之本說明書說明的醫藥組成物。

「類澱粉沉積症」一詞涵蓋全身類澱粉沉積症(包括但不限於 AL-型類澱粉沉積症、AA-型類澱粉沉積症、透析類澱粉沉積症、ATTR (甲狀腺素轉運蛋白)類澱粉沉積症、遺傳性全身類澱粉沉積症)和局部類澱粉沉積症(包括但不限於腦的類澱粉血管病變)。

在另一方面，本發明提供式(I)化合物或本文所述的醫藥組成物用於治療以 SAP 之耗盡對治療有益之疾病或病症。

在另一方面，本發明提供式(I)化合物或本文所述的醫藥組成物用於耗盡 SAP。

在一項具體實例中，本發明提供用於耗盡體內 SAP 的式(I)化合物或本文所述的醫藥組成物。

在另一方面，本發明提供用於治療選自澱粉沉積症、阿茲海默氏症、第二型糖尿病和骨關節炎的群組之疾病或病症的式(I)化合物。

在另一方面，本發明提供用於治療選自澱粉沉積症、阿茲海默氏症、第二型糖尿病和骨關節炎的群組之疾病或病症之本文所述的醫藥組成物。

在一項具體實例中，本發明提供用於治療選自阿茲海默氏症、第二型糖尿病和骨關節炎的群組之疾病或病症的式(I)化合物。

在一項具體實例中，本發明提供類澱粉沉積症的式(I)化合物。

在另一方面，本發明提供用於治療選自阿茲海默氏症、第二型糖尿病和骨關節炎的群組之疾病或病症之本文所述的醫藥組成物。

在另一方面，本發明提供用於治療類澱粉沉積症之本文所述的醫藥組成物。

在另一方面，本發明提供式(I)化合物或一或多種本文所述的醫藥組成物用在治療以 SAP 之耗盡對治療有益之疾病或病症的用途。

在另一方面，本發明提供式(I)化合物或一或多種本文所述的醫藥組成物用在耗盡 SAP 的用途。

在另一方面，本發明提供式(I)化合物在治療選自澱粉沉積症、阿茲海默氏症、第二型糖尿病和骨關節炎的群組之疾病或病症的用途。

在另一方面，本發明提供本文所述之醫藥組成物在治療選自澱粉沉積症、阿茲海默氏症、第二型糖尿病和骨關節炎的群組之疾病或病症的用途。

在另一方面，本發明提供式(I)化合物在治療選自阿茲海默氏症、第二型糖尿病和骨關節炎的群組之疾病或病症的用途。

在另一方面，本發明提供式(I)化合物在治療類澱粉沉積症的用途。

在另一方面，本發明提供本文所述之醫藥組成物在治療選自阿茲海默氏症、第二型糖尿病和骨關節炎的群組之疾病或病症的用途。

在另一方面，本發明提供本文所述之醫藥組成物在治療類澱粉沉積症的用途。

在另一方面，本發明提供式(I)化合物在製造用以治療以 SAP 之耗盡對治療有益之疾病或病症之醫藥品的用途。

在另一方面，本發明提供式(I)化合物在製造用以耗盡 SAP 之醫藥品的用途。

在另一方面，本發明提供式(I)化合物在製造用以治療選自澱粉沉積症、阿茲海默氏症、第二型糖尿病和骨關節炎的群組之疾病或病症的醫藥品之用途。

在另一方面，本發明提供式(I)化合物在製造用以治療選自阿茲海默氏症、第二型糖尿病和骨關節炎的群組之疾病或病症的醫藥品之用途。

在另一方面，本發明提供式(I)化合物在製造用以治療類澱粉沉積症的醫藥品之用途。

當使用於治療類澱粉沉積症時，式(I)化合物可與一種抗-SAP 抗體一併施用。

在一項具體實例中，抗-SAP 抗體結合至人類 SAP 的 A 面。在一項具體實例中，WO 11/1074805 中的抗-SAP 抗體包含存在於 SEQ ID NO:28 的重鏈互補性決定區(CDRs)和存在於 SEQ ID NO:35 的輕鏈 CDR。在一項具體實例中，WO 11/107480 中的抗-SAP 抗體包含 SEQ ID NO:28 的重鏈可變區和 SEQ ID NO:35 的輕鏈可變區。在一項具體實例中，抗-SAP 抗體包括一段人類 IgG1 或 IgG3 人類固定區位。在一項具體實例中 WO 11/107480 中的抗-SAP 抗體係由 SEQ ID NO:62 的重鏈和 SEQ ID NO:64 的輕鏈所組成。

因此，在另一方面，本發明提供治療類澱粉沉積症的方法，該方法包括對治療對象施用醫療上有效量的式(I)化合物或本文所述的醫藥組成物，此係與抗-SAP 抗體共同施用。

在一項具體實例中，與抗-SAP 抗體共同施用的式(I)化合物是連續進行的。

在另一項具體實例中，式(I)化合物先被施用。在另一項具體實例中，抗-SAP 抗體是在當治療對象體內循環的 SAP 降到少於 2 mg/L 的量時被施用的。在一項具體實例中，循環中的 SAP 量已被降低到 1 mg/L 或少於此量。在另一項具體實例中，循環中的 SAP 量已降低到 0.5 mg/L 或少於此量。

循環中的 SAP 量可利用商業上可購得的 ELISA(酵素連接的免疫吸附檢驗)套組(例如 HK331 人類 SAP ELISA 套組，購自 Hycult Biotech 公司)來測量。

在另一項具體實例中，式(I)化合物被施用 5-8 天或直到治療對象體內循環中的 SAP 量降到少於 2 mg/L 的量(要比 5-8 天還長)。在一項具體實例中，治療對象體內循環中的 SAP 量已經降低到 1 mg/L 或小於此量。在另一項具體實例中，治療對象體內循環中的 SAP 量已經降低到 0.5mg/L 或小於此量。在另一項具體實例中，當 200-2000 mg

(較好是 250-1000 mg，更好是 250-600 mg)的單一劑量抗-SAP 抗體被施用並經過 4-6 天後，接著施用式(I)化合物。這樣構築了一條「醫療進程」一病患或許需要數個進程以達到所想要的醫療效果。他們也可能需要間歇性的重複治療。在一項具體實例中，醫療進程依需要至少以 3-6 週的時間間隔重複一次。在另一項具體實例中，該醫療進程至少以 3-6 週的時間間隔重複一次，接著按需要以 6-12 個月的時間間隔進行至少一個醫療進程。

另一方面，吾人提供一種耗盡 SAP 會對治療有益之疾病或病症的治療方法，該方法包括與抗-SAP 抗體共同施用醫療上有效量的式(I)化合物。

另一方面，吾人提供一種耗盡 SAP 會對治療有益之疾病或病症的治療方法，該方法包括與抗-SAP 抗體共同施用醫療上有效量之本文所述的醫藥組成物。

另一方面，吾人提供一種耗盡SAP的方法，該方法包括與抗-SAP 抗體共同施用醫療上有效量的式(I)化合物。

另一方面，吾人提供一種耗盡SAP的方法，該方法包括與抗-SAP 抗體共同施用醫療上有效量之本文所述的醫藥組成物。

本發明尚提供治療對象身上之疾病或病症的方法，其中該疾病或病症係選自包含類澱粉沉積症、阿茲海默氏症、第二型糖尿病和骨關節炎的群組，該方法包括對治療對象施用醫療上有效量的式(I)化合物，此係與抗-SAP 抗體共同施用。

本發明尚提供治療對象身上之疾病或病症的方法，其中該疾病或病症係選自包含類澱粉沉積症、阿茲海默氏症、第二型糖尿病和骨關節炎的群組，該方法包括對治療對象施用醫療上有效量的本文所述的醫藥組成物，此係與抗-SAP 抗體共同施用。

在另一方面，本發明提供式(I)化合物或一或多種本文所述的醫藥組成物，其被使用於與抗-SAP 抗體共同施用於治療其中耗盡 SAP 對治療有益之疾病或病症的用途。

在另一方面，本發明提供式(I)化合物或一或多種本文所述的醫藥組成物，其被使用於與抗-SAP 抗體共同施用以耗盡 SAP 的用途。

在另一方面，本發明提供式(I)化合物與抗-SAP 抗體共同施用以治療選自包含類澱粉沉積症、阿茲海默氏症、第二型糖尿病和骨關節炎之群組的疾病或病症的用途。

在另一方面，本發明提供式(I)化合物與抗-SAP 抗體共同施用以治療類澱粉沉積症的用途。

在一項具體實例中，本發明提供式(I)化合物與抗-SAP 抗體共同施用以治療全身類澱粉沉積症的用途。

在一項具體實例中，本發明提供式(I)化合物與抗-SAP 抗體共同施用以治療 AL-型類澱粉沉積症的用途。

在一項具體實例中，本發明提供式(I)化合物與抗-SAP 抗體共同施用以治療 AA-型類澱粉沉積症的用途。

在一項具體實例中，本發明提供式(I)化合物與抗-SAP 抗體共同施用以治療透析類澱粉沉積症的用途。

在一項具體實例中，本發明提供式(I)化合物與抗-SAP 抗體共同施用以治療 ATTR (甲狀腺素轉運蛋白)類澱粉沉積症的用途。

在一項具體實例中，本發明提供式(I)化合物與抗-SAP 抗體共同施用以治療遺傳性全身類澱粉沉積症的用途。

在一項具體實例中，本發明提供式(I)化合物與抗-SAP 抗體共同施用以治療局部類澱粉沉積症的用途。

在一項具體實例中，本發明提供式(I)化合物與抗-SAP 抗體共同施用以治療大腦類澱粉血管病變的用途。

在另一方面，本發明提供本文所述的醫藥組成物與抗-SAP 抗體共同施用以治療選自包含類澱粉沉積症、阿茲海默氏症、第二型糖尿病和骨關節炎之群組的疾病或病症的用途。

在另一方面，本發明提供本文所述的醫藥組成物與抗-SAP 抗體共同施用以治療類澱粉沉積症的用途。

在一項具體實例中，本發明提供本文所述的醫藥組成物與抗-SAP 抗體共同施用以治療全身類澱粉沉積症的用途。

在一項具體實例中，本發明提供本文所述的醫藥組成物與抗-SAP 抗體共同施用以治療 AL-型類澱粉沉積症的用途。

在一項具體實例中，本發明提供本文所述的醫藥組成物與抗-SAP 抗體共同施用以治療 AA-型類澱粉沉積症的用途。

在一項具體實例中，本發明提供本文所述的醫藥組成物與抗-SAP 抗體共同施用以治療透析類澱粉沉積症的用途。

在一項具體實例中，本發明提供本文所述的醫藥組成物與抗-SAP 抗體共同施用以治療 ATTR (甲狀腺素轉運蛋白)類澱粉沉積症的用途。

在一項具體實例中，本發明提供本文所述的醫藥組成物與抗-SAP 抗體共同施用以治療遺傳性全身類澱粉沉積症的用途。

在一項具體實例中，本發明提供本文所述的醫藥組成物與抗-SAP 抗體共同施用以治療局部類澱粉沉積症的用途。

在一項具體實例中，本發明提供本文所述的醫藥組成物與抗-SAP 抗體共同施用以治療大腦類澱粉血管病變的用途。

在另一方面，本發明提供式(I)化合物或本文所述的醫藥組成物與抗-SAP 抗體共同施用以治療以耗盡 SAP 對治療有益之疾病或病症的用途。

在另一方面，本發明提供式(I)化合物或本文所述的醫藥組成物與抗-SAP 抗體共同施用以耗盡 SAP 的用途。

在另一方面，本發明提供式(I)化合物與抗-SAP 抗體共同施用以治療選自包含類澱粉沉積症、阿茲海默氏症、第二型糖尿病和骨關節炎之群組的疾病或病症的用途。

在另一方面，本發明提供式(I)化合物與抗-SAP 抗體共同施用以治療類澱粉沉積症的用途。

在一項具體實例中，本發明提供式(I)化合物與抗-SAP 抗體共同施用以治療全身類澱粉沉積症的用途。

在一項具體實例中，本發明提供式(I)化合物與抗-SAP 抗體共同施用以治療 AL-型類澱粉沉積症的用途。

在一項具體實例中，本發明提供式(I)化合物與抗-SAP 抗體共同施用以治療 AA-型類澱粉沉積症的用途。

在一項具體實例中，本發明提供式(I)化合物與抗-SAP 抗體共同施用以治療透析類澱粉沉積症的用途。

在一項具體實例中，本發明提供式(I)化合物與抗-SAP 抗體共同施用以治療 ATTR (甲狀腺素轉移蛋白)類澱粉沉積症的用途。

在一項具體實例中，本發明提供式(I)化合物與抗-SAP 抗體共同施用以治療遺傳性全身類澱粉沉積症的用途。

在一項具體實例中，本發明提供式(I)化合物與抗-SAP 抗體共同施用以治療局部類澱粉沉積症的用途。

在一項具體實例中，本發明提供式(I)化合物與抗-SAP 抗體共同施用以治療大腦類澱粉血管病變的用途。

在另一方面，本發明提供本文所述的醫藥組成物與抗-SAP 抗體共同施用以治療選自包含類澱粉沉積症、阿茲海默氏症、第二型糖尿病和骨關節炎之群組的疾病或病症的用途。

在另一方面，本發明提供本文所述的醫藥組成物與抗-SAP 抗體共同施用以治療類澱粉沉積症的用途。

在一項具體實例中，本發明提供本文所述的醫藥組成物與抗-SAP 抗體共同施用以治療全身類澱粉沉積症的用途。

在一項具體實例中，本發明提供本文所述的醫藥組成物與抗-SAP 抗體共同施用以治療 AL-型類澱粉沉積症的用途。

在一項具體實例中，本發明提供本文所述的醫藥組成物與抗-SAP 抗體共同施用以治療 AA-型類澱粉沉積症的用途。

在一項具體實例中，本發明提供本文所述的醫藥組成物與抗-SAP 抗體共同施用以治療透析類澱粉沉積症的用途。

在一項具體實例中，本發明提供本文所述的醫藥組成物與抗-SAP 抗體共同施用以治療 ATTR (甲狀腺素轉移蛋白)類澱粉沉積症的用途。

在一項具體實例中，本發明提供本文所述的醫藥組成物與抗-SAP 抗體共同施用以治療遺傳性全身類澱粉沉積症的用途。

在一項具體實例中，本發明提供本文所述的醫藥組成物與抗-SAP 抗體共同施用以治療局部類澱粉沉積症的用途。

在一項具體實例中，本發明提供本文所述的醫藥組成物與抗-SAP 抗體共同施用以治療大腦類澱粉血管病變的用途。

在另一方面，本發明提供式(I)化合物和抗-SAP 抗體在製造用以治療以 SAP 之耗盡對治療有益之疾病或病症之醫藥品的用途。

在另一方面，本發明提供式(I)化合物和抗-SAP 抗體在製造用以耗盡 SAP 之醫藥品的用途。

在另一方面，本發明提供式(I)化合物和抗-SAP 抗體在製造用以治療選自澱粉沉積症、阿茲海默氏症、第二型糖尿病和骨關節炎的群組之疾病或病症的醫藥品之用途。

在另一方面，本發明提供式(I)化合物和抗-SAP 抗體在製造用以治療類澱粉沉積症的醫藥品之用途。

在一項具體實例中，本發明提供式(I)化合物和抗-SAP 抗體在製造用以治療全身類澱粉沉積症的醫藥品之用途。

在一項具體實例中，本發明提供式(I)化合物和抗-SAP 抗體在製造用以治療 AL-型類澱粉沉積症的醫藥品之用途。

在一項具體實例中，本發明提供式(I)化合物和抗-SAP 抗體在製造用以治療 AA-型類澱粉沉積症的醫藥品之用途。

在一項具體實例中，本發明提供式(I)化合物和抗-SAP 抗體在製造用以治療透析類澱粉沉積症的醫藥品之用途。

在一項具體實例中，本發明提供式(I)化合物和抗-SAP 抗體在製造用以治療 ATTR (甲狀腺轉移蛋白)類澱粉沉積症的醫藥品之用途。

在一項具體實例中，本發明提供式(I)化合物和抗-SAP 抗體在製造用以治療遺傳性全身類澱粉沉積症的醫藥品之用途。

在一項具體實例中，本發明提供式(I)化合物和抗-SAP 抗體在製造用以治療局部類澱粉沉積症的醫藥品之用途。

在一項具體實例中，本發明提供式(I)化合物和抗-SAP 抗體在製造用以治療大腦類澱粉血管病變的醫藥品之用途。

在一項具體實例中該疾病或病症是類澱粉沉積症。

在另一項具體實例中該疾病或病症是全身類澱粉沉積症。

在另一項具體實例中該疾病或病症是 AL-型類澱粉沉積症。

在另一項具體實例中該疾病或病症是 AA-型類澱粉沉積症。

在另一項具體實例中該疾病或病症是透析類澱粉沉積症。

在另一項具體實例中該疾病或病症是 ATTR(甲狀腺素轉移蛋白)類澱粉沉積症。

在另一項具體實例中該疾病或病症是遺傳性全身類澱粉沉積症。

在另一項具體實例中該疾病或病症是局部類澱粉沉積症。

在另一項具體實例中該疾病或病症是大腦類澱粉血管病變。

在一項具體實例中該疾病或病症是阿茲海默氏症。

在一項具體實例中該疾病或病症是第二型糖尿病。

在一項具體實例中該疾病或病症是骨關節炎。

在本發明的另一項具體實例中提供一項製造物件，或稱「組件套組」，包含有用於治療類澱粉沉積症的一或多個單位劑量的抗-SAP 抗體，和一個或多個單位劑量的式(I)化合物。

在一項具體實例中該組件套組包含一個單位劑量的抗-SAP 抗體，和一或多個單位劑量的式(I)化合物。

適當的是，該組件套組經調配用於分開的或連續的施用一或多個單位劑量的式(I)化合物和單位劑量的抗-SAP 抗體。

在一項具體實例中，該組件套組包含一個容器，含有一或多個單位劑量之式(I)化合物或本文所述的藥物組成物以及單位劑量的抗-SAP 抗體。

在另一項具體實例中，該組件套組包含：第一個容器，含有一個或多於一個單位劑量之式(I)化合物或本文所述的藥物組成物；以及第二個容器，含有單位劑量的抗-SAP 抗體。

該組件套組尚包含施用該一或多個單位劑量之式(I)化合物和單位劑量的抗-SAP 抗體以治療或預防類澱粉沉積症的指示。

在本發明的另一項具體實例中，一項製造物件，或稱「組件套組」，含有一或多個單位劑量之式(I)化合物或本文所述的藥物組成物，並且提供一或多個單位劑量的 DNA 疫苗。

適當的容器包括，例如：瓶子、小瓶、注射筒和罩殼包裝等。

WO2011/139917 揭示抗甲狀腺素轉移蛋白(抗-TTR)反義股的寡核苷酸，相當有用於調控甲狀腺素轉移蛋白的表現和在治療、預防、延緩或改善類澱粉沉積症。

在另一方面，本發明提供治療 ATTR(甲狀腺素轉移蛋白)類澱粉沉積症的方法，該方法包括 i) 對治療對象施用醫療上有效量的式(I)化合物或本文所述的藥物組成物，且與一種抗-SAP 抗體共同施用，和 ii) 對治療對象施用醫療上有效量的抗-TTR 反義股寡核苷酸。

在本發明的一項具體實例中，該抗-TTR 反義股寡核苷酸是 ISIS 420915。

在一項具體實例中，步驟 i) 和 ii) 是連續實行的。

在一項具體實例中，步驟 ii) 是在步驟 i)之後實行的。

WO2009040405 揭示使有用於治療或預防甲狀腺素轉移蛋白類澱粉沉積症的四聚體形式之甲狀腺素轉移蛋白穩定化的用劑。

因此，在另一方面，本發明提供一種用於治療 ATTR(甲狀腺素轉移蛋白)類澱粉沉積症的方法，該方法包括 i) 對治療對象施用醫療上有效量的式(I)化合物或本文所述的藥物組成物，且與一種抗-SAP 抗體共同施用，和 ii) 對治療對象施用醫療上有效量之如 WO2009040405 中說明的用劑。

在一項具體實例中，步驟 i) 和 ii) 是連續實行的。

在一項具體實例中，步驟 ii) 是在步驟 i)之後實行的。

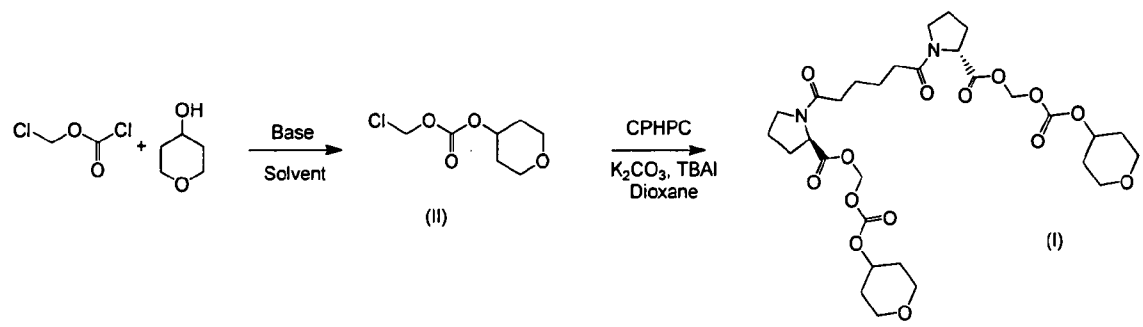
式(I)化合物可根據反應流程圖 1 連續合成。

式 (I)化合物可藉著將式(II)的氯甲基碳酸鹽與CPHPC在一種溶劑(例如環氧己烷)、一種鹼(例如碳酸鉀)和催化量的TBAI(四丁基銨碘化物)中反應予以製備。

式(II)的氯甲基碳酸鹽可藉著將氯甲基碳氯化物與四氫-2H-嘓喃-4-醇於一種溶劑(例如二乙醚或二氯乙烷)和一種鹼(例如吡啶或二甲

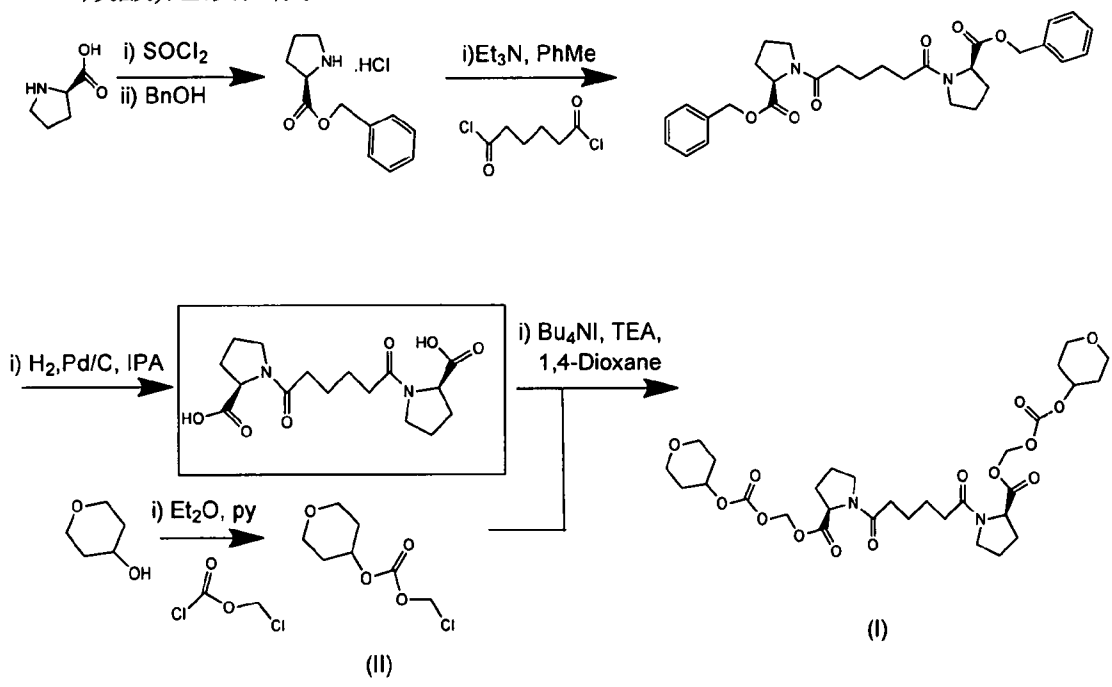
基胺基吡啶)存在下反應來製備。

氯甲基碳酸氯酯(亦稱氯甲酸氯甲酯)和四氫-2H-呋喃-4-醇是可購得的(Aldrich公司出品)。



反應流程圖 1

或者，式(I)化合物可根據反應流程圖 2 從D-脯胺酸 ((R)-吡咯啉-2-羧酸)連續合成。



反應流程圖 2

方塊中的化合物是 CPHPC。

D-脯胺酸是可購得的(Aldrich 公司出品)



【圖式簡單說明】

圖 1 顯示式(I)化合物的 XRPD 光譜。

圖 2 顯示式(I)化合物在 pH6、7、7.5 和 8 的磷酸鹽緩衝液中之體外物理水解作用。

圖 3 顯示式(I)化合物在人體微粒體中之體外小腸微裡體穩定度。
「0/5/10/30/60min」指從混合物中取出樣品以供分析的時間(以分鐘計)。

圖 4 顯示式(I)化合物在人體血液中之體外血液穩定度。
「0/5/10/30/60min」指從混合物中取出樣品以供分析的時間(以分鐘計)。

圖 5 顯示式(I)化合物在人類肝臟微粒體中之體外肝臟微粒體穩定度。
「0/5/10/30/60min」指從混合物中取出樣品以供分析的時間(以分鐘計)。

【實施方式】

以下實例係對本發明作說明。此實例並非意圖要對本發明的範疇作限制，而是要對熟習本技藝者提供製備和使用本發明的化合物、組成物和方法的指引。當本發明的某具體實例被說明時，熟習本技藝者會知道可進行各種改變和修改而不會背離本發明的精神與範疇。

所有公開出版品包括但不限於在本專利說明書引用的專利和專利申請案，均以參考資料併在本說明書中，就如同每一個別公開出版品被特定地和個別地指出以參考資料併於本說明書中，如同已被詳盡討論者。

以下中間產物和實例係說明本發明化合物的製備。

縮寫

2-MeTHF

2-甲基四氫呋喃

aq.	水溶液的
BnOH	苯甲醇
Bu ₄ NI	四甲基銨碘化物
DCM	二氯甲烷/亞甲基氯化物
DMAP	二甲胺基吡啶
ESI	電噴灑離子化作用
EtOAc	乙酸乙酯
Et ₂ O	二乙醚
h	小時
HCl	氯化氫/氫氯酸
HPLC	高壓液相層析法
IPA	異丙醇
ⁱ Pr ₂ O	異丙醚
MeCN/CH ₃ CN	乙腈
Min	分鐘
MS	質譜分析法
Na ₂ SO ₄	硫酸鈉
NMR	核磁共振
PhMe	甲苯
py	吡啶
RT	室溫
TBAI	四丁基銨碘化物
TEA	三乙胺
TOF	飛時測距
THF	四氫呋喃

^1H 和 ^{13}C NMR 光譜在 Bruker 300 或 400 MHz 上被記錄下來。化學偏移係以百萬分之一(ppm, 單位)被報告。高解析度質譜是在一台與高壓液態層析儀(HPLC)結合的微質量 LCT (TOF)光譜分析儀上被記錄下來的。HPLC 是在一支 Waters X-Terra MS C18 管柱(3.5 μm 30 x 4.6 mm id)上進行的, 用 0.01M 乙酸銨水溶液(溶劑 A)和 100% 乙腈(溶劑 B)溶離, 使用以下溶離梯度: 0-0.5 分鐘 5% B, 0.5-3.75 分鐘 5%到 100% B, 3.75-4.5 100% B, 4.5-5 100% 到 5% B, 5-5.5 5% B 在 40°C 下以 1.3 毫升/分鐘的流速進行。該質譜(MS)是在一台使用電噴灑正離子化法[ES⁺處理以產生 MH⁺ 分子的離子]或電噴灑負離子化法[ES⁻處理以產生 (M-H)⁻分子的離子]模式的 Waters LCT 質譜儀上記錄結果的。

分析用 HPLC 是在一支 XSelect XP C18 管柱(2.5 μm 30 x 4.6 mm id)上實行的, 用 0.1% 甲酸水溶液(溶劑 A)和 0.1%甲酸溶於乙腈(溶劑 B)進行溶離, 使用以下的溶離梯度: 0-3.2 分鐘: 5% 到 100% B, 3.2-4.0 分鐘 100% B 在 40°C 下以 1.3 毫升/分鐘的流速進行。該質譜(MS)是在一台使用電噴灑正離子化法[ES⁺處理以產生 MH⁺ 分子的離子]或電噴灑負離子化法[ES⁻處理以產生(M-H)⁻分子的離子]模式的 Waters ZQ 質譜儀上記錄結果的。

中間產物 1: 氯甲基(四氫-2H-呋喃-4-基)碳酸酯

對四氫-2H-呋喃-4-醇(40 g, 392 mmol)溶於二乙醚(500 mL)的溶液添加吡啶(38.0 mL, 470 mmol)並將溶液冷卻至0°C。滴加氯甲基碳氯酸酯(41.8 mL, 470 mmol)導致白色固體形成。將反應混合物在RT下攪拌18 h。用水(200 mL)、用HCl 0.5N (200 mL), 然後用飽和的NaHCO₃ (200 mL) 沖洗反應混合物。用Na₂SO₄ 使有機相乾燥並且減壓濃縮。

添加甲苯並將溶液減壓濃縮(以除去過量的氯甲基碳氯酸酯)得到

呈無色油液狀的氯甲基(四氫-2H-哌喃-4-基)碳酸酯(中間產物 1) (70 g , 360 mmol , 92 % 產率)。

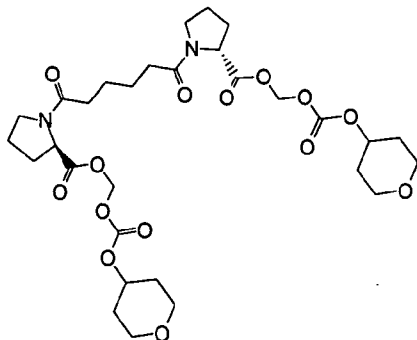
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.75 (s, 2 H), 4.92 (m, 1 H), 3.95 (m, 2 H), 3.56 (m, 2 H), 2.02 (m, 2 H), 1.80 (m, 2 H).

中間產物 1 (另外可選的製備法)：氯甲基(四氫-2H-哌喃-4-基)碳酸酯.

對於氯甲基碳氯酸酯(5 g, 38.8 mmol)溶在 DCM(50 mL)中的溶液添加四氫-2H-哌喃-4-醇(3.96 g, 38.8 mmol)並將溶液冷卻至 0 °C。添加DMAP(4.97 g, 40.7 mmol)然後將反應混合物在RT 攪拌18 h。用水稀釋反應混合物並用DCM (3 x 100 mL)萃取。合併有機相，用 Na_2SO_4 乾燥並且減壓濃縮。用層析法純化黃色的油液，用10% EtOAc 溶於環己烷進行溶離。合併適當的部分收集物在真空中濃縮以產生呈無色油液的所需產物(2.2 g, 11.3 mmol, 29.2 % 產率)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.76 (s, 2 H), 4.92 (m, 1 H), 3.94 (m, 2 H), 3.57 (m, 2 H), 2.02 (m, 2 H), 1.80 (m, 2 H).

實例 1：(2R,2'R)-雙((((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)羰基)氧基)甲基) 1,1'-己二醯基雙(吡咯啉-2-羧酸酯)



溶液 A：將碳酸鉀(29.8 g, 216 mmol)添加到攪拌之(2R,2'R)-1,1'-己二醯基雙(吡咯啉-2-羧酸) (35 g, 103 mmol)在1,4-環氧己烷(1 L)的懸浮物中並在80°C將反應混合物攪拌 30 min。

溶液 B：將TBAI (7.60 g, 20.57 mmol)添加到氯甲基(四氫-2H-嘧啶-4-基)碳酸酯(42.0 g, 216 mmol)溶於環氧己烷(50 mL)的溶液中並在RT下將混合物攪拌15 min。

將溶液 B添加到溶液 A。將反應混合物在80°C攪拌18 h。

將該反應混合物過濾並且減壓濃縮。將殘留物溶於EtOAc(400 mL)中並且用NaHCO₃ 水溶液(2 x 100 mL)、硫代硫酸鈉水溶液(50 mL)和用0.5N HCl(100 mL)沖洗。用無水Na₂SO₄使有機層乾燥並且在真空中濃縮。將黃色油液溶解在2-MeTHF(100 mL)中並用超音波處理且直到結晶發生。將反應物在RT留置1h。把沉澱物過濾出來並且用2-MeTHF/iPr₂O 70/30沖洗以產生(2R,2'R)-雙((((四氫-2H-嘧啶-4-基)氧基)羰基)氧基)甲基) 1,1'-己二醯基雙(吡咯啉-2-羧酸酯) (實例 1)，呈灰白色的粉末(42 g, 64.0 mmol, 62.2 % 產率)。將產物減壓(5 mbar)和在35°C乾燥經12 h。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.88 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 5.73 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 4.87 (m, 2 H), 4.50 (m, 2 H), 3.93 (m, 4 H), 3.65 (m, 2 H), 3.55 (m, 6 H), 2.42 - 1.90 (m, 16 H), 1.84 - 1.60 (m, 8H).

某些微小的尖峰被觀察到，因為有旋轉異構體存在。

(2R,2'R)-雙((((四氫-2H-嘧啶-4-基)氧基)羰基)氧基)甲基) 1,1'-己二醯基雙(吡咯啉-2-羧酸酯)的再結晶

將(2R,2'R)-雙((((四氫-2H-嘧啶-4-基)氧基)羰基)氧基)甲基)1,1'-己二醯基雙(吡咯啉-2-羧酸酯) (170 g, 259 mmol)懸浮在2-MeTHF中並將其加熱至90°C直到完全溶解。將溶液趁熱過濾並使其冷卻至RT。將沉澱物過濾並且用2-MeTHF/iPr₂O 70/30的混合物沖洗以產生(2R,2'R)-雙((((四氫-2H-嘧啶-4-基)氧基)羰基)氧基)甲基) 1,1'-己二醯基雙(吡咯啉-2-羧酸酯) (130 g, 198 mmol, 76 % 產率)，呈灰白色結晶

固體。將該產物減壓(5 mbar)和在35°C乾燥經24 h。

LC/MS : m/z 657 [M+H]⁺, Rt 1.98 min.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.87 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 5.71 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 4.86 (m, 2 H), 4.49 (m, 2 H), 3.91 (m, 4 H), 3.63 (m, 2 H), 3.54 (m, 6 H), 2.43 - 1.85 (m, 16 H), 1.84 - 1.59 (m, 8H).

某些微小的尖峰被觀察到，因為有旋轉異構體存在。

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 171.69, 170.85, 153.12, 82.26, 77.36, 77.05, 76.72, 73.94, 65.02, 58.41, 46.95, 34.11, 31.47, 29.02, 24.80, 24.17.

HRMS : C₃₀H₄₅N₂O₁₄ [M+H]⁺ 的m/z 計算值為657.2870，實際觀察為 657.2883。

XRPD數據是在一台PANalytical X’Pert Pro粉末繞射儀，型號PW3040/60取得的，其使用一個X’Celerator 偵測器。取得條件為：輻射：Cu Kα，產生器電壓：40 Kv，產生器電流：45 mA，起始角度：2.0° 2θ，和角度：40.0° 2θ，每一步大小：0.0167° 2θ，每一步的時間：31.75秒。藉著將數毫克的樣品(式(I)化合物)鑲嵌在矽晶圓上(零背景的圓盤)，產生一層薄的粉末薄層來製備試樣。

式 (I)化合物結晶固體形式的XRPD光譜顯示在圖1中。

式(I)化合物的XRPD特性角度和d-晶面間距記錄在表1之中。對於每一尖峰指派的誤差幅度大約為± 0.1° 2θ。尖峰強度可因樣品而異，因為結晶的優先方位。

利用Highscore軟體測量尖峰的位置。

表1： 式(I)化合物的XRPD繞射角度和d-晶面間距

式 (I)化合物	
2θ / °	d-晶面間距 / Å
3.6	24.4

7.2	12.3
10.8	8.2
14.4	6.2
16.1	5.5
17.1	5.2
18.0	4.9
18.5	4.8
19.8	4.5
21.7	4.1
22.9	3.9
24.3	3.7
27.1	3.3

另一方面，本發明提供呈結晶形式的式(I)化合物

在另一方面，本發明提供呈結晶固體的式(I)化合物，其特徵在於本質上顯示於圖1的XRPD光譜。

在另一方面，本發明提供呈結晶固體的式(I)化合物，其特徵是包含表1中的尖峰之XRPD光譜。

比較測定用的化合物

本說明書之後報導的數據將式(I)化合物與 (2R,2'R)-雙(1-(三甲基乙醯氧基)乙基) 1,1'-己二醯基雙(吡咯啉-2-羧酸酯) (比較測定用的化合物)作比較。

(2R,2'R)-雙(1-(三甲基乙醯氧基)乙基)乙基) 1,1'-己二醯基雙(吡咯啉-2-羧酸酯) (亦稱為(R)-1-(6-{(R)-2-[1-(2,2-二甲基-丙醯基氧基)-乙氧

基羰基]-吡咯啉-1-基}-6-酮基-己醯基)-吡咯啉-2-羧酸 1-(2,2-二甲基-丙醯基氧基)-乙酯)可根據WO2003/051836中揭示的實驗方法加以合成。

生理化學的性質

物理形式

式(I)化合物可以結晶固體的形式獲得。相對的，比較測定用的化合物係以油液獲得(請參考 WO2003/051836)。

溶解度

測定溶解度的方法

將已知量的式(I)化合物秤出裝在一個適當的容器中(例如一個有螺旋蓋的透明玻璃小瓶)並且添加已知體積的所需基質(例如模擬的胃液 pH 1.6[SGF]、模擬製造的餵食狀態小腸液 pH 6.5 [FeSSIF]、模擬製造的禁食狀態小腸液 pH 6.5 [FaSSIF]、水[純水]、或 Britton-Robinson 緩衝液)。藉由渦流混合 30 秒到 1 分鐘用基質使化合物濕潤。然後將樣品用肉眼觀察以確保未溶解的固體留在該處。把樣品轉移到一個溫和混合機(如轉動式混合機)上並且容許其攪拌直到達到所想要的時間點。在適當的時間用肉眼再評估該樣品。若所有的固體都已溶解則溶解度被記錄成 $>x \text{ mg/ml}$ ，其中 x 是已知的使用重量除以所添加的體積。若未溶解的固體留著，則取出一份樣品並且離心除掉固體，留下澄清的上澄液。將上澄液用適當的稀釋劑稀釋成一定體積，以產生用於分析之適當濃度的分析樣品。將此稀釋樣品用適當的方法如 HPLC 相對於已知濃度的標準物進行分析。然後利用標準物濃度、標準物的相對反應(例如尖峰區位)和被說明的分析樣品、以及分析樣品的稀釋，可計算出該化合物的溶解度。

式(I)化合物在各種水溶液基質中的溶解度險是在表2之中。

表 2：在4小時的時間點上式(I)化合物在水、FeSSIF、FaSSIF和SGF中得溶解度

測試的基質	溶解度 (mg/ml) 在 4 小時的時間點
SGF	5.2
FaSSIF	4.4
FeSSIF	5.0
水	5.5

因此式(I)化合物高度溶解在生物學相關得基質中。

細胞色素 p450和藥物-藥物交互作用

式(I)化合物和比較測定用化合物在以下細胞色素 p450(CYP 450)檢驗中被評估。結果顯示在以下表 3之中。

該檢驗被設計用於評估對於得自細菌膜製備物[bactosomes]的細胞色素 P450 (CYP) 3A4、2C9、2C19、1A2 和2D6酵素的抑制作用，使用能產生螢光的基質。將化合物(式(I)化合物或比較測定用化合物)以1.65mM的濃度溶解在甲醇中。在甲醇中製備660、 264、 106、 42、 17、 6.8、 2.7、 1.1 和 0.43μM的子溶液。NADPH 輔酶是用葡萄糖-6-磷酸鹽(7.8mg)、 葡萄糖-6-磷酸去氫酶(6單位)、 NADP(1.7mg) 每 1mL 溶於NaHCO₃ 2%製備的。

基質製備如下:

- 7-甲氧基-4-三氟甲基香豆素-3-乙酸乙酯 (FCA)：12.5mM在乙腈中
- 乙氧基試鹵靈(ER)：0.05mM 在乙腈中

- 4-甲基胺基甲基-7-甲氧基香豆素(MMC) : 2.5mM 在甲醇中
- 3-Butyryl-7甲氧基香豆素 (BMC) : 2.5mM 在DMSO中
- 7-苄養基喹啉(7BQ) : 2.5mM 在乙腈中
- 二乙氧基螢光黃(DEF) : 0.1mM 在乙腈中

細菌膜製備物(Cypex 公司來源)以每毫升10mg蛋白質的濃度稀釋在磷酸鹽緩衝液50mM pH7.4中：

- 0.33ml細菌膜製備物CYP2C9 with 23.8ml 的緩衝液和 0.11ml FCA
- 0.33ml細菌膜製備物CYP1A2 與 23.6ml 的緩衝液和 0.275ml ER
- 0.33ml 細菌膜製備物 CYP2D6 與 23.8ml 的緩衝液和 0.11ml MMC
- 0.33ml 細菌膜製備物 CYP2C19 與 23.8ml 的緩衝液和 0.11ml BMC
- 0.33ml 細菌膜製備物 CYP3A4H 與 23.6ml 的緩衝液和 0.275ml 7BQ
- 0.33ml 細菌膜製備物 CYP3A4L 與 23.6ml 的緩衝液和 0.275ml DEF

預先培育包括將5 μ l 化合物溶液與220 μ l稀釋的細菌膜製備物混合並在37°C使其溫熱10min。培育是以添加25 μ l NADPH開始。然後在一台SAFIRE儀器上(得自Tecan公司)讀取基質代謝物的螢光值經5分鐘：

- FCA (2C9) : 在波長 410nm 激發和在波長 510nm放射螢光
- ER (1A2) : 在波長 530nm 激發和在波長 590nm 放射螢光

- MMC (2D6) : 在波長 410nm 激發和在波長 485nm 放射螢光
- BMC (2C19) : 在波長 410nm 激發和在波長 465nm放射螢光
- 7BQ (3A4H) : 在波長 410nm 激發和在波長 530nm放射螢光
- DEF (3A4L) : 在波長 485nm 激發和在波長 530nm放射螢光

將基質產生的抑制作用相對於化合物濃度作圖能測定出IC₅₀值。

表 3：細胞色素 p450酵素受式(I)化合物(實例 1)和比較測定用化合物的抑制作用

	式 (I)化合物	比較測定用化合物
CYP450 enzyme	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)
CYP1A2	>33	>33
CYP2C19	>33	>33
CYP2C9	>33	26
CYP2D6	>33	>33
CYP3A4 (7BQ)	>33	5.5
CYP3A4 (DEF)	>33	1.1

在以螢光為基礎之使用重組人類 CYP 450 的篩選檢驗中，式(I)化合物及其單酯衍生物並不會對主要人類肝細胞色素 P450s (Cypex 公司出品)展現顯著的抑制作用： CYP3A4-DEF 和 3A4-7BQ 具有的 IC₅₀ >33μM。其他異構物型式也不會顯著受到此二種化合物的抑制，IC₅₀ > 33μM)。相對的，比較測定用的化合物展現顯著之對於

CYP3A4-DEF 和 CYP3A4-7BQ 的抑制作用。

對於全身濃度將變低的化合物，只有 CYP3A4 抑制作用有相關，因為只有小腸的抑制作用會有相關 (CYP3A 存在於腸細胞中並且負責常細胞的第一關)。

物理穩定性

測定物理穩定性的方法：

檢驗經設計用於測定在不同化合物 pH 值中的化合物之物理穩定性。將式(I)化合物以 1mg/ml 的濃度溶解在 DMSO 中。藉由混合 K_2HPO_4 50mM 和 KH_2PO_4 50mM 溶液以得到四種緩衝液 pH 6.0, 7.0, 7.5, 8.0 來製備磷酸鹽緩衝液(PBS)。

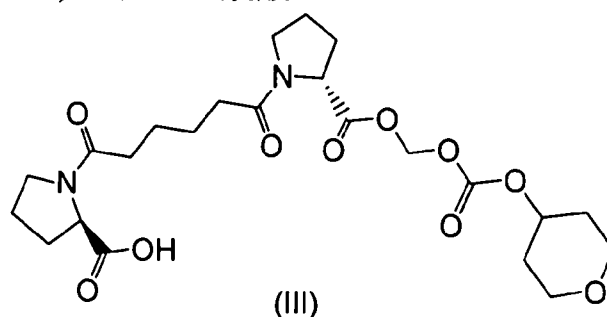
穩定性的研究是在室溫下進行的，並且是藉著添加 8 μ l DMSO 溶液到 792 μ l PBS 50mM at pH 6.0, 7.0, 7.5 或 8.0 (1% DMSO)開始的。在 0、1、2、4 和 24h 的時間取出 75 μ l 混合物並且添加 225 μ l 含有內建標準物的乙腈。

將 2 μ l 樣品注射到液相層析系統中並且用一支 Ascentis C18 管柱 (50 $\times$ 2.1 mm id, 2.7 μ m)進行溶離，使用 0.1% 甲酸在水中(A)和 0.1% 甲酸在乙腈中(B)，用以下 2 分鐘的溶離梯度：5 到 95% B 經 1.2 min，95% B 經 0.6 min 和 0.1min 用於使管柱再平衡，在 50 °C 以 0.5 mL/min 的速率進行。

用具有電噴灑來源且為正離子模式的質譜儀來分析樣品，具有以下的質量轉換：

- 式(I)化合物： 657 到 384
- CPHPC 的單酯： 499 到 226
- CPHPC： 341 到 226

「CPHPC 的單酯」意指式(III)的化合物(R)-1-(6-酮基-6-((R)-2-((((((四氫-2H-呋喃-4-基)氧基)羰基)氧基)甲氧基)羰基)吡咯啶-1-基)己醯基)吡咯啶-2-羧酸。



式(I)化合物的水解是在不同的pH(從pH6到pH8)下評估的並且結果顯示在以上的圖2中。式(I)化合物似乎在低於7.5的pH下對水解作用較不敏感。少於20% 式(I)化合物在24小時候於酸性環境下被水解(pH小於 7.0)。

小腸和肝的微粒體水解作用

小腸和肝的微粒體檢驗方法

該檢驗經設計用於測定化合物在微粒體基質中的穩定性。將化合物(式(I)化合物) 以1mg/ml的濃度溶解在DMSO中。子溶液係以30.3ng/ml的濃度在甲醇/水(50/50)終製備。微粒體(得自Xenotech公司)經稀釋為0.625mg蛋白質/每毫升在磷酸鹽緩衝液50mM pH 7.4中。

預先培育包括將微粒體溶液 395μl與100μl NaHCO₃ (2%)在37°C予以溫熱7min。培育是以添加5μl子溶液開始的。在0、3、6、12和30min時間取出50μl小部分的混合物，並且用150μl 含有內建標準物的乙腈使反應退火。

10min之後以4000rpm進行離心，將2μl樣品注射到液相層析系統並且在Ascentis C18管柱(50 × 2.1 mm id, 2.7 μm)上以0.1%甲酸在水中(A)和0.1%甲酸在乙腈中(B)進行溶離，使用以下2分鐘的溶離梯度： 5

到 95% B 經1.2 min, 95% B經0.6 min和 0.1min用於使管柱再平衡，於50 °C下以0.5 mL/min的流速進行。

用具有正離子模式電噴灑來源的質譜儀進行樣品分析，具有以下質量轉換：

- 式(I)化合物： 657 到 384
- CPHPC的單酯： 499 到 226
- CPHPC： 341 到 226

進行對照組以便計算母化合物的消失百分率，也為了計算可能代謝物(亦即單酯和二酸形式)出現的百分率。

從圖3中可見，式(I)化合物在人的小腸微粒體中展現低的水解速率，甚至在60分鐘之後，這建議吾人該式(I)化合物並不會在腸中過度不穩定，所以可獲得吸收。

從小腸中，式(I)化合物穿過小腸壁並且運送到血流和肝臟(兩個循環的SAP部位)中。

血液水解的測定方法

檢驗法經設計以測定新鮮血液中化合物之穩定度。化合物(式(I)化合物)以1mg/ml的濃度溶解在DMSO中。子溶液是在DMSO中以100µg/ml的濃度製備的。新鮮的血液被稀釋為½ 在等張緩衝液，pH 7.4之中。

預先培育包含使792µl血液在37°C溫熱7 min。培育是藉由添加5µl子溶液開始的。在0、5、15、30 和60min的時間取出50µl混合物。添加50µl水到樣品中，然後用300µl含有內建標準物的乙腈使反應退火。

10min之後，以4000rpm離心，將2µl樣品注射到液相層析系統中並且用一支 Ascentis C18 管柱(50 × 2.1 mm id, 2.7 µm)和使用0.1%甲

酸在水中(A)與0.1%甲酸在乙腈中(B)進行溶離，使用以下的溶離梯度經2分鐘：5 到95% B經1.2 min，95% B經0.6min，和0.1min用以平衡管柱，在50 °C以0.5 mL/min的流速進行。用具有正離子模式之電噴灑來源的質譜儀進行樣品分析，並且具有以下的質量轉換：

- 式(I)化合物：657到384
- CPHPC的單酯：499到226
- CPHPC：341到226

進行對照組以便計算母化合物的消失百分率，也為了計算可能代謝物(亦即單酯和二酸形式)出現的百分率。

體外肝臟微粒體活性是利用以上詳細說明的方法評估的(小腸和肝的微粒體檢驗方法)。

在人類的肝臟微粒體中，觀察到高比例的式(I)化合物水解(大約有50%轉變成CPHPC是在30分鐘以內達到的)，這數據建議吾人一旦被吸收式(I)化合物能被切成活性的CPHPC。

參考資料：

1. Tennent, G.A., Lovat, L.B. 和 Pepys, M.B. (1995 年) 血清類澱粉 P 成分預防阿茲海默氏症和全身類澱粉沉積症的類澱粉纖維之蛋白質水解作用《美國國家科學院期刊》(Proc. Natl. Acad. Sci. USA)，第 92 期：第 4299-4303 頁。
2. Botto, M., Hawkins, P.N., Bickerstaff, M.C.M., Herbert, J., Bygrave, A.E., McBride, A., Hutchinson, W.L., Tennent, G.A., Walport, M.J. 和 Pepys, M.B. (1997 年)具有標靶性刪除血清類澱粉 P 成分基因的小鼠體內類澱粉沉積作用被延遲。《自然醫學期刊》，第 3 期：第 855-859 頁。

3. Hamazaki, H. (1995) 類澱粉 P 成分會促進阿茲海默氏症的類澱粉胜肽集結《生物化學與生物物理研究通信》，第 211 期：第 349-353 頁。
4. Myers, S.L., Jones, S., Jahn, T.R., Morten, I.J., Tennent, G.A., Hewitt, E.W. 和 Radford, S.E. (2006 年) 在中性 pH 下生理因子對於 β_2 -微球蛋白類澱粉形成之影響的系統性研究《生物化學》，第 45 期：第 2311-2321 頁。
5. Mold, M., Shrive, A.K. 和 Exley, C. (2012 年) 在生理學顯著低於飽和的類澱粉- β_{42} 溶液中血清類澱粉 P 成分加速類澱粉纖維形成和促進其穩定性，《阿茲海默氏症雜誌》，第 29 期：第 875-881 頁。
6. Pepys, M.B., Herbert, J., Hutchinson, W.L., Tennent, G.A., Lachmann, H.J., Gallimore, J.R., Lovat, L.B., Bartfai, T., Alanine, A., Hertel, C., Hoffmann, T., Jakob-Roetne, R., Norcross, R.D., Kemp, J.A., Yamamura, K., Suzuki, M., Taylor, G.W., Murray, S., Thompson, D., Purvis, A., Kolstoe, S., Wood, S.P. 和 Hawkins, P.N. (2002 年) 標靶導向之以藥理學方式耗盡血清類澱粉 P 成分以治療人類的類澱粉沉積症《自然》，第 417 期：第 254-259 頁。
7. Gillmore, J.D., Tennent, G.A., Hutchinson, W.L., Gallimore, J.R., Lachmann, H.J., Goodman, H.J.B., Offer, M., Millar, D.J., Petrie, A., Hawkins, P.N. 和 Pepys, M.B. (2010 年) 在罹患全身類澱粉沉積症的病患身上持續之以藥理學方式消耗血清類澱粉 P 成分《英國血液學期刊》第 148 期：第 760-767 頁。
8. Pepys, M.B. (2006 年) 類澱粉沉積症《美國醫學年鑑》第 57 期：第 223-241 頁。

9. Urbányi, Z., Lakics, V. 和 Erdő, S.L. (1994 年) 在大鼠之大腦皮質原代培養中血清類澱粉 P 成分-誘發的細胞死亡《歐洲藥理學期刊》第 270 期：第 375-387 頁。

10. Duong, T., Acton, P.J. 和 Johnson, R.A. (1998)與阿茲海默氏症腦部病變關連的穿透素之體外的神經元毒性《腦部研究》第 813 期：第 303-312 頁。

11. Urbányi, Z., Laszlo, L., Tomasi, T.B., Toth, E., Mekes, E., Sass, M. 和 Pazmany, T. (2003 年)血清類澱粉 P 成分誘發神經元凋亡和貝他-類澱粉免疫反應活性《腦部研究》第 988 期：第 69-77 頁。

12. Urbányi, Z., Sass, M., Laszly, J., Takacs, V., Gyertyan, I. 和 Pazmany, T. (2007 年)血清類澱粉 P 成分在海馬趾內施用後誘發大鼠腦部的 TUNEL-陽性核《腦部研究》第 1145 期：第 221-226 頁。

13. Pisalyaput, K. 和 Tenner, A.J. (2008) 補體成份 C1q 經由半胱天冬酶-和依鈣蛋白酶-非依賴性的機制抑制 β -類澱粉-和血清類澱粉 P-誘發之神經毒性《神經化學期刊》，第 104 期：第 696-707 頁。

14. Pepys, M.B., Gallimore, J.R., Lloyd, J., Li, Z., Graham, D., Taylor, G.W., Ellmerich, S., Mangione, P.P., Tennent, G.A., Hutchinson, W.L., Millar, D.J., Bennett, G., More, J., Evans, D., Mistry, Y., Poole, S. 和 Hawkins, P.N. (2012 年) 分離和鑑認臨床用途之藥品級人類穿透素、血清類澱粉 P 成分和 C-反應性蛋白質《免疫學方法期刊》第 384 期：第 92-102 頁。

15. Duong, T., Pommier, E.C. 和 Scheibel, A.B. (1989) 免疫偵測阿茲海默氏症中的類澱粉 P 成份《神經病理學期刊(Acta Neuropathol.)》第 78 期：第 429-437 頁。

16. Kalaria, R.N., Galloway, P.G. 和 Perry, G. (1991 年) 在皮質的類澱粉沉積物中泛存的血清類澱粉 P 免疫活性與阿茲海默氏症和

其他退化性併症之神經纖維病理學《神經病理學與應用神經生物學》
第 17 期：第 189-201 頁。

17. Kalaria, R.N., Golde, T.E., Cohen, M.L. 和 Younkin, S.G. (1991 年) 在阿茲海默氏症中的血清類澱粉 P 成分—對於血腦屏障損壞之暗示《紐約科學院年鑑》，第 640 期：第 145-148 頁。

18. Duong, T., Doucette, T., Zidenberg, N.A., Jacobs, R.W. 和 Scheibel, A.B. (1993 年) 在阿茲海默氏症中的微小管關連蛋白 tau 和類澱粉 P 補體《腦部研究》第 603 期：第 74-86 頁。

19. Perlmutter, L.S., Barrón, E., Myers, M., Saperia, D. 和 Chui, H.C. (1995 年) 在人腦中定位類澱粉 P 補體：血管染色形式和與阿茲海默氏症缺損的關連《比較神經學期刊》第 352 期：第 92-105 頁。

20. Crawford, J.R., Bjorklund, N.L., Tagliatela, G. 和 Gomer, R.H. (2012 年) 在無癡呆但具有阿茲海默氏症神經病理學之個體的腦部血清類澱粉 P 成分含量降低《神經化學研究》第 37 期：第 795-801 頁。

21. Kolstoe, S.E., Ridha, B.H., Bellotti, V., Wang, N., Robinson, C.V., Crutch, S.J., Keir, G., Kukkastenvemas, R., Gallimore, J.R., Hutchinson, W.L., Hawkins, P.N., Wood, S.P., Rossor, M.N. 和 Pepys, M.B. (2009 年) 消耗血清類澱粉 P 成分之阿茲海默氏症神經病理學分子解剖《美國國家科學院期刊》第 106 期：第 7619-7623 頁。

22. Hawrylycz, M.J., Lein, E.S., Guillozet-Bongaarts, A.L., Shen, E.H., Ng, L., Miller, J.A., van de Lagemaat, L.N., Smith, K.A., Ebbert, A., Riley, Z.L., Abajian, C., Beckmann, C.F., Bernard, A., Bertagnolli, D., Boe, A.F., Cartagena, P.M., Chakravarty, M.M., Chapin, M., Chong, J., Dalley, R.A., Daly, B.D., Dang, C., Datta, S., Dee, N., Dolbeare, T.A., Faber, V., Feng, D., Fowler, D.R., Goldy, J., Gregor, B.W., Haradon, Z.,

Haynor, D.R., Hohmann, J.G., Horvath, S., Howard, R.E., Jeromin, A., Jochim, J.M., Kinnunen, M., Lau, C., Lazarz, E.T., Lee, C., Lemon, T.A., Li, L., Li, Y., Morris, J.A., Overly, C.C., Parker, P.D., Parry, S.E., Reding, M., Royall, J.J., Schulkin, J., Sequeira, P.A., Slaughterbeck, C.R., Smith, S.C., Sodt, A.J., Sunkin, S.M., Swanson, B.E., Vawter, M.P., Williams, D., Wohnoutka, P., Zielke, H.R., Geschwind, D.H., Hof, P.R., Smith, S.M., Koch, C., Grant, S.G.N. 和 Jones, A.R. (2012 年)成人腦部轉錄體的解剖學全圖《自然》，第 489 期：第 391-399 頁。

23. Pepys, M.B. 和 Butler, P.J.G. (1987) 血清類澱粉 P 成分是血清之主要鈣依賴之特定 DNA 結核蛋白《生物化學與生物物理學研究通訊》，第 148 期：第 308-313 頁。

24. Butler, P.J.G., Tennent, G.A. 和 Pepys, M.B. (1990 年) 穿透素-染色質交互作用：血清類澱粉 P 成分特定地置換 H1-型組蛋白和溶離天然的長鏈染色質《實驗醫學期刊》第 172 期：第 13-18 頁。

25. Wang, Y., Guo, Y., Wang, X., Huang, J., Shang, J. 和 Sun, S. (2011 年)人類血清類澱粉 P 作為 DNA 疫苗之固有與調適之免疫反應負向調節劑《免疫學期刊》第 186 期：第 2860-2870 頁。

26. Wang, Y., Guo, Y., Wang, X., Huang, J., Shang, J. 和 Sun, S. (2011) 血清類澱粉 P 成分輔助 DNA 清除和抑制質體轉移感染：對用在人類 DNA 疫苗的暗示《基因療法》[在付梓前以電子出版]。

27. Noursadeghi, M., Bickerstaff, M.C.M., Gallimore, J.R., Herbert, J., Cohen, J. 和 Pepys, M.B. (2000 年)血清類澱粉 P 成分在細菌感染的角色：保護寄主或保護病原體《美國國家科學院期刊》第 97 期：第 14584-14589 頁。

28. Gilchrist, K.B., Garcia, M.C., Sobonya, R., Lipke, P.N. 和 Klotz, S.A. (2012 年)人體中侵犯性念珠菌症的新穎特徵：藉由真菌形

成類澱粉和藉由宿主使血清類澱粉 P 成分沉澱《感染性疾病期刊》第
206 期(9)：第 1473-1478 頁。

I676624

發明摘要

※ 申請案號： 104113338

※ 申請日： 104年4月27日

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/4025 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

※IPC 分類： A61P 3/10 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

新穎化合物

NOVEL COMPOUND

【中文】

本發明係關於化合物(2R,2'R)-雙((((四氫-2H-吡喃-4-基)氧基)羰基)氧基)甲基)1,1'-己二醯基雙(吡咯啉-2-羧酸酯)，包含該化合物的醫藥組合物、以及該化合物治療疾病或病症的用途，其有利於耗盡血清類澱粉 P 成分(SAP)，此種疾病包括類澱粉沉積症、阿茲海默氏症、第二型糖尿病和骨關節炎。

【英文】

The present invention relates to the compound (2R,2'R)-bis((((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)carbonyl)oxy)methyl) 1,1'-adipoylbis(pyrrolidine-2-carboxylate), pharmaceutical compositions comprising the same and the use of the same for treatment of diseases or disorders wherein depletion of serum amyloid P component (SAP) would be beneficial, including amyloidosis, Alzheimer's disease, type 2 diabetes mellitus and osteoarthritis.

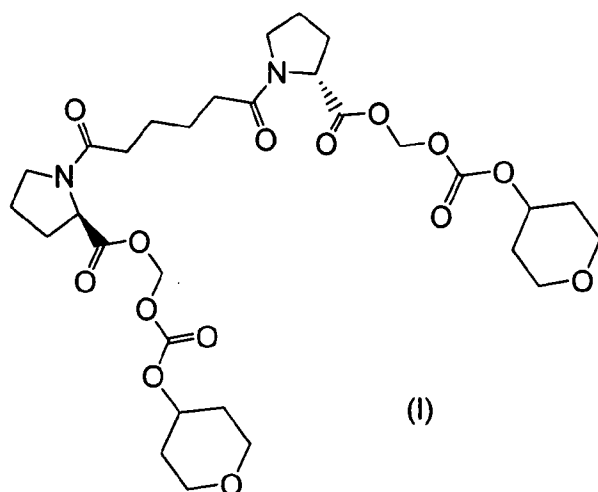
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無。

【本代表圖之符號簡單說明】：

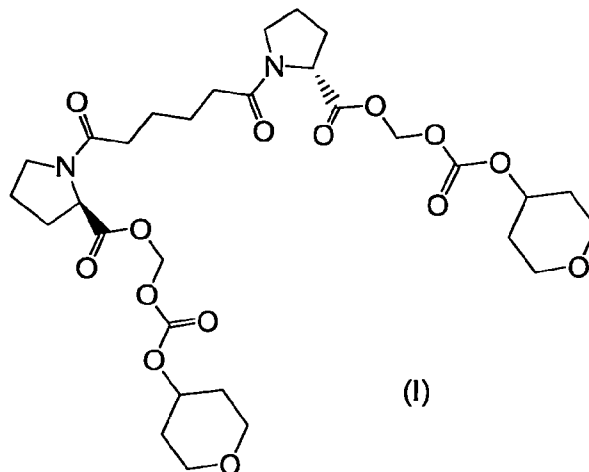
無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



申請專利範圍

1. 一種(2R,2'R)-雙((((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)羰基)氧基)甲基)1,1'-己二醯基雙(吡咯啉-2-羧酸酯)之式(I)化合物，



2. 根據請求項1之化合物，其呈結晶形式。
3. 一種醫藥組成物，其包含醫藥有效量之根據請求項1或請求項2之化合物及視需要一或多種醫藥上可接受的載劑和/或賦形劑。
4. 根據請求項3之醫藥組成物，其用於口服。
5. 一種組件套組，其包含一或多種抗-SAP抗體劑型和一或多種根據請求項1或2之化合物或根據請求項3或4之醫藥組成物的劑型。
6. 根據請求項1或2之化合物，其用於醫療。
7. 根據請求項1或2之化合物，其用於耗盡SAP。

8. 根據請求項1或2之化合物，其用於以SAP耗盡會有益治療之疾病治療。
9. 根據請求項3或4之醫藥組成物，其用於醫療。
10. 根據請求項3或4之醫藥組成物，其用於耗盡SAP。
11. 根據請求項3或4之醫藥組成物，其用於以SAP耗盡會有益治療之疾病治療。
12. 一種根據請求項 1 或 2 的化合物或根據請求項 3 或 4 的醫藥組成物於製造用於耗盡 SAP 的醫藥品之用途。
13. 根據請求項1或2之化合物，其係與抗-SAP抗體組合，用於治療類澱粉沉積症。
14. 根據請求項3或4之醫藥組成物，其係與抗-SAP抗體組合，用於治療類澱粉沉積症。
15. 一種根據請求項1或2之化合物或根據請求項3或4之醫藥組成物於製造治療施用對象之疾病或病症的醫藥品之用途，其有利於SAP之耗盡。
16. 根據請求項15之用途，其中該疾病或病症係選自包含類澱粉沉積症、阿茲海默氏症、第二型糖尿病和骨關節炎的群組。

17. 根據請求項 15 之用途，其中該疾病或病症是類澱粉沉積症。
18. 根據請求項 15 之用途，其中該疾病或病症是全身性類澱粉沉積症。