



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103550196 A

(43) 申请公布日 2014. 02. 05

(21) 申请号 201210156168. 2

A61P 21/00 (2006. 01)

(22) 申请日 2004. 06. 21

A61P 27/02 (2006. 01)

(30) 优先权数据

60/480, 984 2003. 06. 23 US

60/512, 116 2003. 10. 17 US

10/871, 549 2004. 06. 18 US

(62) 分案原申请数据

200480024244. 8 2004. 06. 21

(71) 申请人 BHI 有限合伙企业

地址 加拿大魁北克省

(72) 发明人 A·勒戈尔 D·加塞奥

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 温宏艳 李炳爱

(51) Int. Cl.

A61K 31/185 (2006. 01)

A61K 9/36 (2006. 01)

A61P 25/00 (2006. 01)

A61P 25/28 (2006. 01)

权利要求书4页 说明书47页

(54) 发明名称

淀粉样蛋白抑制化合物的药物制剂

(57) 摘要

本申请涉及淀粉样蛋白抑制化合物的药物制剂。本申请描述了一种用于在任何临床状况下抑制对象中的淀粉样蛋白沉积的治疗制剂和方法。还描述了用于预防或治疗淀粉样变性和/或淀粉样蛋白-相关的疾病的治疗制剂和方法。

1. 用于口服治疗或预防淀粉状蛋白相关疾病或状况同时降低或防止胃肠耐受不良的制剂,它包含选自 3-氨基-1-丙磺酸的物质,并包含肠溶衣。

2. 如权利要求 1 所述的制剂,其中所述淀粉状蛋白相关疾病或状况选自阿尔茨海默氏病、大脑淀粉状蛋白血管疾病、包含体肌炎、黄斑变性、唐氏综合征、轻度认知损伤、认知衰退和遗传性脑出血。

3. 如权利要求 1 所述的制剂,其中所述淀粉状蛋白相关疾病或状况被预防性地或治疗性地处置。

4. 如权利要求 1 所述的制剂,其中该制剂进一步包含药学上可接受的载体。

5. 如权利要求 4 所述的制剂,包含改善所述物质的释放的试剂、助流剂 / 稀释剂、填充剂、粘结剂 / 崩解剂、润滑剂、内包衣、外包衣及其任意组合。

6. 如权利要求 5 所述的制剂,其中所述改善所述物质的释放的试剂为羟基丙基甲基纤维素。

7. 如权利要求 5 所述的制剂,其中该助流剂 / 稀释剂为硅酸盐化微晶。

8. 如权利要求 5 所述的制剂,其中该填充剂为磷酸氢钙。

9. 如权利要求 5 所述的制剂,其中该粘结剂 / 崩解剂为**Starch®1500**。

10. 如权利要求 5 所述的制剂,其中该润滑剂为硬脂酸粉末。

11. 如权利要求 5 所述的制剂,其中该润滑剂为硬脂酸镁。

12. 如权利要求 5 所述的制剂,其中该内包衣为**Opadry® II White**。

13. 如权利要求 5 所述的制剂,其中该外包衣为**Opadry® II White** 或 **Opadry® Clear**。

14. 如权利要求 5 所述的制剂,其中该肠溶衣为**Acryleze®**。

15. 如权利要求 1 所述的制剂,其中该制剂以足以抑制淀粉状蛋白引起的神经退行性变性或细胞毒性的量存在,以及药学上可接受的载体。

16. 如权利要求 4 所述的制剂,其中该淀粉状蛋白相关疾病是大脑淀粉状蛋白血管疾病。

17. 如权利要求 4 所述的制剂,其中该淀粉状蛋白相关疾病是阿尔茨海默氏病。

18. 如权利要求 1 所述的制剂,其中该制剂包含所述物质和大于 1 重量%的另外的试剂。

19. 如权利要求 18 所述的制剂,其中该另外的试剂为肠溶衣。

20. 如权利要求 18 所述的制剂,其中该另外的试剂为改善所述物质的释放的试剂。

21. 如权利要求 1 所述的制剂,其中该制剂用于抑制淀粉状蛋白沉积。

22. 如权利要求 1 所述的制剂,其为肠溶衣片剂形式,具有下述单位处方:

成分	mg/ 片
核心	

3-氨基-1-丙磺酸	100.00
硅化微晶纤维素	350.00
磷酸氢钙	158.40
羟基丙基甲基纤维素	70.00
Starch® 1500	11.10
硬脂酸粉末	7.00
硬脂酸镁	1.80
包衣	
Opadry® II White 内包衣	14.00
Acryleze®肠溶衣	42.00
总重量	756.00

或者

成分	mg/片
核心	
3-氨基-1-丙磺酸	400.00
硅化微晶纤维素	70.00
磷酸氢钙	112.00
羟基丙基甲基纤维素 (HPMC)	70.00
Starch®1500	37.50
硬脂酸粉末	7.00
硬脂酸镁	0.018
包衣	
Opadry® II White 内包衣	14.00
Acryleze®肠溶衣	42.00
总重量	756.00。

23. 如权利要求 1 所述的制剂,其为改善释放的包衣片剂形式,具有下述单位处方:

成分	mg/片
核心	

3-氨基-1-丙磺酸	50.00
硅化微晶纤维素	174.73
磷酸氢钙	79.42
羟基丙基甲基纤维素	35.00
Starch® 1500	5.55
硬脂酸粉末	3.50
硬脂酸镁	1.80
重量	350.00
包衣	
Opadry® II White 内包衣	7.00
Acryleze® 肠溶衣	35.00
Opadry® Clear 外包衣	3.50
总重量	395.50。

24. 如权利要求 1 所述的制剂,其为改善释放的包衣片剂形式,具有下述单位处方:

成分	mg/片
核心	
3-氨基-1-丙磺酸	50.00
硅化微晶纤维素	174.73
磷酸氢钙	79.42
羟基丙基甲基纤维素	35.00
Starch® 1500	5.55
硬脂酸粉末	3.50
硬脂酸镁	1.80
重量	350.00
包衣	
Opadry® II White 内包衣	7.00
Acryleze® 肠溶衣	35.00
Opadry® II White 外包衣	3.50
总重量	395.50。

25. 如权利要求 1 所述的制剂,其为改善释放的包衣片剂形式,具有下述单位处方:

成分	mg/片
核心	

3-氨基-1-丙磺酸	50.00
硅化微晶纤维素	174.73
磷酸氢钙	79.42
羟丙基甲基纤维素 (HPMC)	35.00
Starch®1500	5.55
硬脂酸粉末	3.50
硬脂酸镁	1.80
重量:	350.00
包衣:	
Opadry® II White 内包衣	7.00
Acryleze®肠溶衣	35.00
Opadry® II White 外包衣	7.00
总重量	399.00。

淀粉样蛋白抑制化合物的药物制剂

[0001] 本申请是申请号为 200480024244.8、申请日为 2004 年 6 月 21 日的发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请要求享有如下专利申请的优先权：于 2003 年 6 月 23 日申请的美国专利临时申请案第 60/480,984 号（代理人案卷号 NBI-152-1）、2003 年 10 月 17 日申请的美国专利临时申请案第 60/512,116 号（代理人案卷号 NBI-152-2）（上述两份申请均题为“淀粉样蛋白抑制化合物的药物制剂”），以及 2004 年 6 月 18 日所申请的题为“淀粉样蛋白抑制化合物的药物制剂”的美国专利申请 10/XXX,XXX 号（代理人案卷号 NBI-152）。

技术领域

[0004] 本申请涉及于 2002 年 12 月 24 日申请的题为“用于治疗阿尔茨海默氏病联合疗法”的美国专利临时申请案第 60/436,379 号（代理人案卷号 NBI-154-1）、于 2003 年 6 月 23 日申请的美国专利临时申请案第 60/482,214 号（代理人案卷号 NBI-154-2）、于 2003 年 12 月 24 日申请的美国实用新型专利申请案第 10/746,138 号（代理人案卷号 NBI-154）、以及题为“用于 β -淀粉蛋白相关的疾病的治疗的治疗剂”的国际专利申请 PCT/CA2003/002011（代理人案卷号 NBI-154PC）。本申请涉及 2003 年 6 月 23 日申请的美国专利临时申请案第 60/482,058 号（代理人案卷号 NBI-156-1）、2003 年 10 月 17 日申请的美国专利临时申请案第 60/512,135 号（代理人案卷号 NBI-156-2）（上述两份申请均题为“用于制备治疗淀粉样变性的化合物的合成方法”）、以及 2004 年 6 月 8 日申请的题为“改进的候选药物及其制备方法”的美国专利申请案第 10/XXX,XXX 号（代理人案卷号 NBI-156）。本申请还涉及 2003 年 6 月 23 日申请的美国专利临时申请案第 60/480,918 号（代理人案卷号 NBI-149-1）、2003 年 10 月 17 日申请的美国专利临时申请案第 60/512,017 号（代理人案卷号 NBI-149-2）以及 2004 年 6 月 18 日申请的题为“治疗蛋白质凝聚紊乱的方法”的美国专利申请案第 10/XXX,XXX 号（代理人案卷号 NBI-149）。本申请还涉及 2003 年 6 月 23 日申请的美国专利临时申请案第 60/480,906 号（代理人案卷号 NBI-162-1）、2003 年 10 月 17 日申请的美国专利临时申请案第 60/512,047 号（代理人案卷号 NBI-162-2）、2004 年 6 月 18 日申请的美国专利申请案第 10/XXX,XXX 号（代理人案卷号 NBI-162A）和 2004 年 6 月 18 日申请的美国专利申请案第 10/XXX,XXX 号（代理人案卷号 NBI-162B）（上述申请全体题为“用于治疗淀粉样蛋白相关的疾病的组合物和方法”）；以及 2003 年 6 月 23 日申请的美国专利临时申请案第 60/480,928 号（代理人案卷号 NBI-163-1）、2003 年 10 月 17 日申请的美国专利临时申请案第 60/512,018 号（代理人案卷号 NBI-163-2）和 2004 年 6 月 18 日申请的美国专利申请案第 10/XXX,XXX 号（代理人案卷号 NBI-163）（上述申请全部题为“治疗淀粉样蛋白和癫痫相关的疾病的组合物和方法”；本申请还涉及治疗淀粉样变性的方法（美国专利申请案 08/463,548 号，现为美国专利 U.S. 5,972,328，代理人案卷号 NCI-003CP4）。

[0005] 上述专利申请或专利通过引用的方式被明确地全文包含在本申请中，这包括，但不限于这些专利申请或专利的说明书、权利要求书、摘要以及图像、表格和附图。

背景技术

[0006] 发明背景

[0007] 淀粉样变性是指一种特征在于存在淀粉样蛋白纤丝的病理状况。淀粉样蛋白是涉及一组出现在许多不同疾病中的多样但特定的蛋白质沉积物（胞内或胞外）的通用术语。尽管它们的出现是多种多样的，但是所有的淀粉样蛋白沉积都具有共同的形态学特性，被特定的染料（例如刚果红）染色，并在染色后在偏振光中具有红-绿双折射特征。它们还享有共同的超微结构特征以及共同的 X 射线衍射和红外光谱。

[0008] 淀粉样蛋白相关的疾病可限于一个器官或者遍布多个器官。第一种情况被称为“局部性淀粉样变”，而第二种情况被称为“全身性淀粉样变性”。

[0009] 一些淀粉样蛋白疾病可以是突发性的，但是大多数的这些疾病都是以一种先前存在的疾病的并发症的形式出现的。例如，原发性淀粉样变（AL 淀粉样蛋白）可以在不出现任何其他病理状况的条件下出现，或者可以伴随着浆细胞恶性增生或多发性骨髓瘤而出现。

[0010] 继发性淀粉样变性通常伴随着慢性感染（例如肺结核）或慢性炎症（例如类风湿性关节炎）而发作。继发性淀粉样变性的一种家族性形式还见于其他类型的家族性淀粉样变性，例如，家族性地中海热（FMF）。这种家族性类型的淀粉样变性是通过基因遗传的并且常见于特定的人群中。在原发性和继发性淀粉样变性中，都在多个器官中发现沉积，并因而被认为是全身性淀粉样蛋白疾病。

[0011] “局部淀粉样变性”是那些倾向于影响单个器官系统的淀粉样变性。不同的淀粉样蛋白的特征还在于该沉积中的蛋白质的类型。例如，神经变性疾病（例如痒病、牛海绵状脑炎、克-雅病等）的特征在于在中枢神经系统的一种朊病毒蛋白质的蛋白酶抵抗剂形式的出现和累积（称为 AScr 或 PrP-27）。类似地，阿尔茨海默氏病——另一神经变性疾病——的特征在于神经炎性蚀斑和神经原纤维缠结。在这种情况下，发现于薄壁组织和血管中的淀粉样蛋白蚀斑是通过纤丝 A β 淀粉样蛋白质的沉积形成的。其他的疾病，例如成年型糖尿病（II 型糖尿病）的特征在于胰腺中的淀粉样蛋白纤丝的局部累积。

[0012] 一旦形成这些淀粉样蛋白，就没有一种已知的且广为接受的疗法或治疗方案能够显著地在原位溶解淀粉样蛋白沉积物，预防进一步的淀粉样蛋白沉积或预防引发淀粉样蛋白沉积。

[0013] 每个淀粉样变性蛋白质具有能够经受构象变化并组成 β -层形式，并形成可以在细胞外或细胞内沉积的不可溶的纤丝。各个淀粉样变性蛋白质，尽管氨基酸顺序不同，但却具有形成纤丝并与其他成分（例如含蛋白多糖、淀粉样蛋白 P 和补充组分）结合的共同特征。此外，尽管各个淀粉样变性蛋白质的氨基酸顺序不相同，但是却显示出相似性，诸如能够结合含蛋白多糖的糖胺聚糖（GAG）部分（称为 GAG 结合部位）的能力的区域、以及促进 β -层形成的其他区域。含蛋白多糖为几乎遍布体内各处的各种大小和结构的大分子。它们可发现于胞内腔隙中、细胞表面上，并可作为部分细胞外基质。全部含蛋白多糖的基本结构包括一个核心蛋白质和至少一种，但常常多种，连接到核心蛋白质上的多糖链（GAGs）。已经发现了许多不同的 GAGs，这包括硫酸软骨素、硫酸皮肤素、硫酸角质素、肝素和透明质酸素（hyaluronan）。

[0014] 在特定的情形中,淀粉样蛋白纤丝一旦沉积,就可以变得对周围的细胞有毒。例如,已经证明:形成老年斑的 A β 纤丝与阿尔茨海默氏病对象中的死亡神经元细胞、贫营养轴突、星形细胞增生、以及小神经胶质细胞瘤有关。当活体外测试时,寡聚(可溶)和纤丝的 A β 肽如同所示能够触发小神经胶质细胞(大脑巨噬细胞)的活化过程,这将能解释在带有阿尔茨海默氏病的患者的大脑中所发现的小神经胶质细胞瘤和大脑炎症。寡聚以及纤丝 A β 肽都还可以在体外引起神经元细胞死亡。参阅例如,MP Lambert 等,Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95,6448-53(1998)。在 II 型糖尿病患者中所发现的另一类型的淀粉样变性中,当淀粉样变性蛋白质 IAPP 形成寡聚形式或纤丝形式时,已经显示出在体外会引起 β -胰岛细胞毒性。因此,在 II 型糖尿病患者的胰腺中的 IAPP 的出现引起了 β 胰岛细胞(Langerhans)的损失以及可导致胰岛素血症的器官功能障碍。

[0015] 另一种类型的淀粉样变性与 β_2 小球蛋白相关并且发现于长期进行血液透析的病人中。长期接受血液透析的病人会在腕管中以及在多个关节的富含胶原的组织中形成 β_2 小球蛋白纤丝。这将导致严重的疼痛、关节僵硬和关节膨胀。

[0016] 淀粉样变性也是阿尔茨海默氏病的特征。阿尔茨海默氏病是一种导致渐进性记忆丧失的严重的脑部疾病,这种疾病在一个相对较长的时间内导致痴呆、生理缺陷和死亡。随着发达国家的人口老龄化,阿尔茨海默症患者的数量达到了极高的比例。

[0017] 遭受阿尔茨海默氏病的病人在成年期内产生一个渐进的痴呆,并在脑部伴随有三个主要的结构变化:大脑的多个部分的神经元的扩散损失;被称为神经原纤维缠结的胞内蛋白质沉积的累积;以及被称为淀粉样蛋白或老年斑的胞外蛋白质沉积的累积,并伴随着畸形神经末梢(贫营养轴突)以及活化的小神经胶质细胞(小神经胶质细胞瘤以及星形细胞增生)。这些淀粉样蛋白蚀斑的一个主要成分为淀粉样蛋白- β 肽(A β),这是一种通过 β 淀粉样蛋白前体蛋白(APP)的分裂产生的 39~43 个氨基酸的蛋白质。已经针对阿尔茨海默氏病中 A β 沉积的关联进行了广泛的研究,参阅例如,Selkoe, Trends in Cell Biology 8, 447-453(1998)。AD 通常产生于内质网(“ER”)、高尔基体、或核内体-溶酶体通道中的淀粉样蛋白前体蛋白(“APP”)的代谢过程中,并且通常被分泌成一个 40(“A β 1-40”)或 42(“A β 1-42”)个氨基酸的肽(Selkoe, Annu. Rev. Cell Biol. 10, 373-403(1994))。A β 作为阿尔茨海默氏病的一个主因的作用是通过如下方面来支持的:在阿尔茨海默氏病的衰老斑中的胞外 A β 沉积的出现,在隐含阿尔茨海默氏病相关突变基因(例如淀粉状蛋白前体蛋白、早老因子 I 和早老因子 II)的细胞中的 A β 的产生增加,以及胞外可溶(寡聚)或纤丝状的 A β 对于培养中的细胞的毒性。参阅例如,Gervais, Eur. Biopharm. Review, 40-42(2001 年秋);May, DDT 6, 459-62(2001)。尽管已经有了对于阿尔茨海默氏病的症状疗法,但此时该疾病还不能得到预防或治愈。

[0018] 阿尔茨海默氏病的特征在于扩散和神经炎性蚀斑、脑血管疾病、和神经原纤维缠结。蚀斑和血管淀粉状蛋白被认为是以被描述为扩散或纤丝的不溶性的 A β 淀粉状蛋白质的沉积形成的。可溶性的寡聚 A β 和纤丝状的 A β 都被认为是神经毒性和炎症性的。

[0019] 另一类型的淀粉样变性为大脑淀粉状蛋白血管疾病(CAA)。CAA 是淀粉状蛋白 β 原纤维在 leptomingeal 和脑皮层动脉、小动脉和静脉的管壁中的特异性沉积。它通常与阿尔茨海默氏病、唐氏综合征和自然老化,以及各种与中风或痴呆相关的家族性病症相关(参阅 Frangione 等, Amyloid: J. Protein Folding Disord. 8, Suppl. 1, 36-42(2001))。

[0020] 目前用于治疗 β -淀粉状蛋白疾病的疗法几乎全部都是对症疗法,仅仅只能提供暂时的或部分的临床效果。尽管已经描述了一些药物制剂能够部分减轻症状,但是目前仍然没有一种全面的药物疗法用于制造例如阿尔茨海默氏病的预防和治疗。

发明内容

[0021] 本发明提供用于治疗淀粉样变性的方法、组合物和制剂。本发明的方法包括给该对象服用一种能够抑制淀粉状蛋白沉积的治疗组合物或制剂。

[0022] 因此,本发明的组合物和方法能够用于抑制其中发生淀粉状蛋白沉积的淀粉样变性病症。本发明的方法可以在治疗上用于治疗淀粉样变形或者可以被预防性地用于淀粉样变性易感患者。

[0023] 一方面,本发明的方法至少部分基于抑制淀粉样变性蛋白质和基膜组分之间的相互作用以抑制淀粉状蛋白沉积。在特定的具体实例中,该基膜的组分是一种糖蛋白或含蛋白多糖,优选集聚蛋白、基底膜蛋白聚糖或硫酸乙酰肝素含蛋白多糖。本发明的方法中所使用的治疗化合物可以妨碍基膜组分结合到淀粉样变性蛋白质的结合靶点,从而抑制淀粉状蛋白沉积。在其他的具体实例中,本发明的方法中所使用的治疗化合物可以提高淀粉状蛋白 β 从大脑的清除,从而抑制淀粉状蛋白沉积。在其他的具体实例中,本发明的方法中所使用的治疗化合物可以抑制淀粉状蛋白(例如,通过可溶或不可溶的淀粉状蛋白,例如原纤维;通过淀粉状蛋白沉积和/或通过淀粉状蛋白- β ,如此处所述的)引起的神经退行性变性或细胞毒性。

[0024] 在优选的方面,本发明涉及烷基磺酸在淀粉状蛋白相关的疾病的治疗中的用途。

[0025] 因此,一方面,本发明涉及一种用于抑制患者中淀粉状蛋白沉积的方法,其包括给该对象服用有效量的治疗制剂,所述治疗制剂含有被配制以显著降低或预防胃肠耐受不良的治疗化合物,从而抑制淀粉状蛋白沉积。

[0026] 另一方面,本发明涉及一种治疗或预防患者中淀粉状蛋白相关的疾病(例如 $A\beta$ -相关的疾病)的方法,其包括给该对象服用一种治疗量的治疗制剂,所述的治疗制剂含有被配制以显著降低或预防胃肠耐受不良的治疗化合物,从而治疗或预防淀粉状蛋白相关的疾病。

[0027] 另一方面,本发明涉及一种用于抑制对象中的淀粉状蛋白沉积的方法,其包括给该对象服用一种有效量的治疗制剂,所述的治疗制剂含有被配制以显著降低或防止胃肠耐受不良的治疗化合物,从而该化合物抑制淀粉样变性蛋白质和基膜组分之间的相互作用以抑制淀粉状蛋白沉积。

[0028] 本发明的另一个方面包括一种抑制对象中的淀粉状蛋白沉积的方法,其包括给该对象服用一种有效量的治疗制剂,所述的治疗制剂含有被配制以显著降低或防止胃肠耐受不良的治疗化合物,从而该治疗化合物能够抑制淀粉状蛋白引起的(例如由可溶性或不溶性淀粉状蛋白,例如原纤维引起的;通过淀粉状蛋白沉积和/或通过淀粉状蛋白- β 引起的,如此处所述的)神经退行性变性或细胞毒性。

[0029] 另一方面,本发明的化合物涉及一种用于抑制对象中的淀粉状蛋白沉积的方法,其包括给该对象服用一种有效量的治疗制剂,所述治疗制剂含有被配制以显著降低或防止胃肠耐受不良的治疗化合物,从而该治疗化合物提高淀粉状蛋白 β 从大脑间的廓清。

[0030] 在又一个方面,本发明涉及一种用于抑制对象中的淀粉状蛋白沉积的方法,其包括给患者口服一种有效量的治疗制剂,所述治疗制剂含有被配制以显著降低或防止胃肠耐受不良的治疗化合物。

[0031] 本发明的另一个方面为一种用于抑制对象中的淀粉状蛋白沉积的药物组合物,其包括含有足以抑制对象中的淀粉状蛋白沉积的量的被配制以显著降低或防止胃肠耐受不良的治疗化合物,以及药学上可接受的载体的治疗制剂。

[0032] 本发明的另一方面涉及一种用于治疗淀粉样变性的药物组合物,其包括一种含有足以抑制对象中的淀粉状蛋白沉积的量的被配制以显著降低或防止胃肠耐受不良的治疗化合物和药学上可接受的载体的治疗制剂。

[0033] 另一方面,本发明涉及一种用于治疗或预防淀粉状蛋白相关的疾病(例如 A β 相关的疾病)的药物组合物,其包括一种含有足以预防或治疗对象中的淀粉状蛋白相关的疾病量的被配制以显著降低或防止胃肠耐受不良的治疗化合物和药学上可接受的载体的治疗制剂。

[0034] 又一方面,本发明涉及一种用于降低带有淀粉状蛋白沉积的患者的淀粉状蛋白沉积的方法,该方法包括给该对象服用一种有效量的治疗制剂,所述的治疗制剂含有被配制以显著降低或防止胃肠耐受不良的治疗化合物,从而减少患者的淀粉状蛋白沉积。

[0035] 本发明的另一方面涉及一种用于抑制对象中的趋化因子与糖胺聚糖结合的方法,其包括给该对象服用一种治疗制剂,所述的治疗制剂含有被配制以显著降低或防止胃肠耐受不良的治疗化合物,从而抑制了趋化因子与糖胺聚糖的结合。

[0036] 本发明的另一个方面涉及一种调节人类中细菌与糖胺聚糖的相互作用的方法,其包括给该对象服用有效量的含有被配制以显著降低或防止胃肠耐受不良的治疗化合物的治疗制剂。

[0037] 在又一个方面,本发明涉及一种用于在人类中治疗细菌感染的方法,其包括给人类口服一种有效量的治疗制剂,所述治疗制剂含有被配制以显著降低或防止胃肠耐受不良的治疗化合物。

[0038] 另一方面,本发明涉及一种调节患者中病毒与糖胺聚糖的相互作用的方法,其包括给该对象服用一种有效量的治疗制剂,所述的治疗制剂含有被制成显著降低或防止胃肠耐受不良的治疗化合物。

[0039] 本发明的另一个方面涉及一种治疗患者的病毒感染的方法,其包括给该对象服用一种有效量的含有被配制以显著降低或防止胃肠耐受不良的治疗化合物的治疗制剂。

[0040] 本发明的又一个方面涉及一种预防、治疗或抑制对象中的大脑淀粉状蛋白血管疾病的方法,其包括服用一种有效量治疗制剂,所述治疗制剂含有被配制以显著降低或防止胃肠耐受不良的治疗化合物。

[0041] 另一方面,本发明涉及一种预防、治疗或抑制大脑淀粉状蛋白血管疾病的方法,其包括将血管壁细胞与一种治疗制剂接触,所述治疗制剂含有被配制以显著降低或防止胃肠耐受不良的治疗化合物,从而大脑淀粉状蛋白血管疾病得到了预防、治疗或抑制。

[0042] 另一方面,本发明涉及一种预防、治疗或抑制大脑淀粉状蛋白血管疾病的方法,其包括将血管壁细胞与一种治疗制剂接触,所述治疗制剂含有被配制以显著降低或防止胃肠耐受不良的治疗化合物,从而大脑淀粉状蛋白血管疾病得到了预防、治疗或抑制。

[0043] 本发明的另一个方面涉及一种预防、治疗或抑制对象中的阿尔茨海默氏病的方法,其包括给该对象服用一种有效量的治疗制剂,所述治疗制剂含有被配制以显著降低或防止胃肠耐受不良的治疗化合物。

[0044] 本发明的另一方面涉及一种预防、治疗或抑制对象中的阿尔茨海默氏病的方法,其包括给该对象服用一种有效量的治疗制剂,所述治疗制剂含有被配制以显著降低或防止胃肠耐受不良的治疗化合物,从而阿尔茨海默氏病得到了预防、治疗或抑制。

[0045] 在另一方面,本发明涉及一种包装的用于抑制对象中的淀粉状蛋白沉积的药物组合物,其包括一个容纳治疗有效量的含有被配制以显著降低或防止胃肠耐受不良的治疗化合物的治疗制剂的容器;以及该用于抑制对象中的淀粉状蛋白沉积的化合物的使用说明书。

[0046] 在又一方面,本发明涉及一种包装的用于治疗对象中的淀粉样变性的药物组合物,其包括一个容纳治疗有效量的含有被配制以显著降低或防止胃肠耐受不良的治疗化合物的治疗制剂的容器;以及该用于治疗对象中的淀粉样变性的化合物的使用说明书。

[0047] 在又一方面,本发明涉及一种包装的用于治疗对象中的阿尔茨海默氏病的药物组合物,其包括一个容纳治疗有效量的含有被配制以显著降低或防止胃肠耐受不良的治疗化合物的治疗制剂的容器;以及该用于治疗对象中的阿尔茨海默氏病的化合物的使用说明书。

[0048] 本发明的另一个方面为一种包装的用于治疗病毒感染的药物组合物,其包括一个容纳治疗有效量含有被配制以显著降低或防止胃肠耐受不良的治疗化合物的治疗制剂的容器;以及该用于治疗病毒感染的化合物的使用说明书。

[0049] 在另一方面,本发明涉及一种包装的用于治疗细菌感染的药物组合物,其包括一个容纳含有治疗有效量的被配制以显著降低或防止胃肠耐受不良的治疗化合物的治疗制剂的容器;以及用该化合物治疗细菌感染的使用说明书。

[0050] 另一方面,本发明属于一种包装的用于抑制趋化因子与糖胺聚糖结合的药物组合物,其包括一个容纳一种治疗有效量的含有被配制以显著降低或防止胃肠耐受不良的治疗化合物的治疗制剂的容器;以及该用于抑制趋化因子与糖胺聚糖结合的治疗化合物的使用说明书。

[0051] 又一方面,本发明涉及一种制造治疗制剂的方法,包括混合治疗有效量的治疗化合物与药学上可接受的载体,其中配制该治疗制剂以显著降低或预防胃肠耐受不良。

[0052] 另一方面,本发明涉及一种包含大于5重量%的3-氨基-1-丙磺酸的药物制剂。

[0053] 另一方面,本发明涉及一种药物制剂,其包含治疗化合物与大于1重量%的另外的试剂。

[0054] 在另一方面,本发明涉及一种抑制患者中淀粉状蛋白沉积的方法,其包括给该对象服用一种有效量的治疗制剂,所述治疗制剂包含配制有肠溶衣的治疗化合物,从而抑制了淀粉状蛋白沉积。

[0055] 在另一方面,本发明涉及一种抑制患者中淀粉状蛋白沉积的方法,其包括给该对象服用一种有效量的治疗制剂,所述治疗制剂包含治疗化合物,其配制有能够改善该治疗化合物的释放的试剂,从而抑制了淀粉状蛋白沉积。

[0056] 另外,本发明的另一个方面为一种用于抑制对象中的淀粉状蛋白沉积的药物组合

物,其包含配制有肠溶衣的治疗化合物,从而抑制了淀粉状蛋白沉积。

[0057] 另一方面,本发明涉及一种用于抑制对象中的淀粉状蛋白沉积的药物组合物,其包含治疗化合物,其配制有能够改善该治疗化合物的释放的试剂,从而抑制了淀粉状蛋白沉积。

[0058] 在另一方面,本发明涉及一种配制胃肠耐受不良增强了的药物组合物的方法,其包括:将预选的治疗化合物与药学上可接受的载体混合,其中预选该治疗化合物的显著降低或预防胃肠耐受不良的能力,从而形成胃肠耐受不良增强了的药物组合物。

[0059] 另一方面,本发明涉及一种预防或治疗患者中淀粉状蛋白相关的疾病的方法,其包括给该对象服用一种有效量的治疗制剂,所述治疗制剂包含配制有肠溶衣的治疗化合物,从而预防或治疗淀粉状蛋白相关的疾病。

[0060] 在另一方面,本发明涉及一种预防或治疗患者中淀粉状蛋白相关的疾病的方法,其包括给该对象服用一种有效量的治疗制剂,所述治疗制剂包含治疗化合物,其配制有能够改善该治疗化合物的释放的试剂,从而预防或治疗了淀粉状蛋白相关的疾病。

[0061] 另一方面,本发明涉及一种预防或治疗患者中淀粉状蛋白相关的疾病的药物组合物,其包括给该对象服用一种有效量的治疗制剂,所述治疗制剂包含配制有肠溶衣的治疗化合物。

[0062] 又一方面,本发明涉及一种用于预防或治疗对象中的淀粉状蛋白相关的疾病的药物组合物,其包含治疗化合物,其配制有能够改善该治疗化合物的释放的试剂。

[0063] 发明的详细内容

[0064] 本发明涉及用于治疗淀粉样变性的方法、组合物和制剂。本发明的方法包括给该对象服用一种包含能够抑制淀粉状蛋白沉积的治疗化合物的治疗制剂。因此,本发明尤其涉及治疗制剂(例如,包含烷基磺酸)在淀粉状蛋白相关的疾病的预防或治疗中的用途,其中所述的淀粉状蛋白相关的疾病尤其包括阿尔茨海默氏病、大脑淀粉状蛋白血管疾病、包涵体肌炎、黄斑变性、唐氏综合征、轻度认知损伤、和 II 型糖尿病。

[0065] I. 淀粉状蛋白相关的疾病

[0066] 本发明涉及包含治疗化合物的药物组合物或制剂在淀粉状蛋白相关的疾病的治疗中的用途。许多淀粉状蛋白相关的疾病是已知的,并且毫无疑问是存在的。

[0067] AA(反应性)淀粉样变性

[0068] 通常,AA 淀粉样变性是许多能够激起持续的急性期反应的疾病的一种临床表现。这种疾病包括慢性炎症性病症、慢性局部或全身性细菌感染、以及恶性肿瘤。反应性或继发性的(AA)淀粉样变性的最常见的形式被认为是长期存在的炎症性状况的结果。例如,患有类风湿性关节炎或家族性地中海热(一种遗传疾病)的病人可以发展出AA淀粉样变性。术语“AA 淀粉样变性”和“继发性的(AA)淀粉样变性”可相互替换地使用。

[0069] AA 原纤维通常包括 8000 道尔顿的由血清淀粉状蛋白 A 蛋白质(ApoSAA)的解脲分裂形成的片段,这是一种主要在肝细胞中合成的对细胞因子如 IL-1、IL-6 和 TNF 起反应的循环载脂蛋白。一旦分泌,ApoSAA 就与 HDL 配合。AA 原纤维的沉积可以遍布体内,并优选软组织器官。肾通常是一个沉积部位,而肝脏和脾脏也可能受到影响。在心脏、胃肠道和皮肤中也可以发现这种沉积。

[0070] 可以导致产生 AA 淀粉样变性的根本性的疾病包括但不局限于炎症性疾病,例如

类风湿性关节炎、少年慢性关节炎、强直性脊柱炎、牛皮癣、牛皮癣关节病、莱特尔氏综合征、成年人斯提耳病、贝切特氏综合征和克罗恩氏病。AA 沉积还可以是由于慢性细菌感染引起的，例如是由麻疯病、肺结核、支气管扩张、褥疮、慢性肾盂肾炎、骨髓炎和惠伯尔病引起的。某些恶性肿瘤也可以导致 AA 原纤维淀粉状蛋白沉积。这包括诸如霍奇金氏淋巴瘤、肾恶性肿瘤、肠道、肺和泌尿生殖道恶性肿瘤、皮肤基底细胞癌和毛细胞白血病这样的状况。其他的可能与 AA 淀粉样变性相关的状况为 Castleman 氏疾病和施尼茨勒氏综合症。

[0071] AL 淀粉样变性（原发性淀粉样变性）

[0072] AL 淀粉状蛋白沉积通常与几乎任何 B 淋巴细胞血统的体液失调相关，这包括从浆细胞的恶性肿瘤（多发性骨髓瘤）到良性单株丙种球蛋白病。有时，淀粉状蛋白沉积物的存在可能是根本性体液失调的一个主要指标。在 *Current Drug Targets*, 2004, 5159-171 中详细地描述了淀粉样变性。

[0073] AL 淀粉状蛋白沉积的原纤维是由单克隆免疫球蛋白轻链或其片段组成的。更具体地说，该片段源于轻链的 N-端基区（ κ 或 λ ）并且包含其可变 (V_L) 区的全部或部分。沉积通常发生在间质组织中，导致外周性和自主性神经病、腕管综合征、巨舌症、限制性心肌病、大关节的关节病、免疫体液失调、骨髓瘤以及隐性体液失调。然而，人们注意到：几乎所有的组织，特别是脏器例如肾、肝脏、脾脏和心脏都可能被涉及。

[0074] 遗传性全身淀粉样变性

[0075] 有许多种形式的遗传全身性淀粉样变性。尽管是相对罕见的状况，成人发作症状以及他们的遗传模式（通常是常染色体支配的）在许多人群中导致这种疾病的持续。通常，该综合症可归因于导致产生蛋白变性遗传性肽或蛋白质的前体蛋白中的基因点突变。表 1 概括了这些疾病的示例性形式的原纤维组成。

[0076] 表 1- 示例性的淀粉状蛋白相关的疾病的原纤维组成

[0077]

原纤维肽/蛋白质	遗传性变型	临床综合症
来源于甲状腺素运载蛋白的ATTR蛋白质和片段	Met30, 其他许多种	家族性淀粉状蛋白多发性神经病 (FAP)、 (主要为外周神经)
来源于甲状腺素运载蛋白的ATTR蛋白质和片段	Thr45, Ala60, Ser84, Met11, Ile122	不带神经病的心脏累及突出、家族性淀粉状蛋白多发性神经病、老年全身性淀粉样变性、 Tenosynovium
载脂蛋白 A1 (ApoA1) 的 N-端基片段	Arg26	家族性淀粉状蛋白多发性神经病 (FAP)、 (主要为外周神经)

[0078] 表1(续)

[0079]

Apolipoprotein A1 (ApoA1) 的 N-端基片段	Arg26, Arg50, Arg 60, 其他	奥斯特塔格型、非神经性的 (主要为内脏累及)
载脂蛋白 AII		家族性淀粉样变性
溶菌酶 (Alys)	Thr56, His67	奥斯特塔格型 (Ostertag-type)、非神经性的 (主要为内脏累及)
纤维蛋白原 α 链片段	Leu554, Val 526	带有格子状角膜营养不良的颅神经病
凝溶胶蛋白片段 (Agel)	Asn187, Tyr187	带有格子状角膜营养不良的颅神经病
抑半胱氨酸蛋白酶蛋白 C 片段 (ACys)	Glu68	遗传性脑出血 (大脑淀粉状蛋白血管疾病) - 冰岛型
源于淀粉状蛋白前体蛋白的 β -淀粉状蛋白质 ($A\beta$) (APP)	Gln693	遗传性脑出血 (大脑淀粉状蛋白血管疾病) - 荷兰型
源于淀粉状蛋白前体蛋白的 β -淀粉状蛋白质 ($A\beta$) (APP)	Ile717, Phe717, Gly717	家族性阿尔茨海默氏病
源于淀粉状蛋白前体蛋白的 β -淀粉状蛋白质 ($A\beta$) (APP), 例如, bPP 695	Gln 618	阿尔茨海默氏病、唐氏综合征、遗传性脑出血与淀粉样变性, 荷兰型

[0080] 表 1(续)

[0081]

源于淀粉状蛋白前体蛋白的 β -淀粉状蛋白质(A β)(APP)	Asn670, Leu671	家族性痴呆 - 可能的阿尔茨海默氏病
来源于 Prp 前体蛋白的朊病毒蛋白质 (PrP, APrPsc) (51-91 插入)	Leu102, Val167, Asn178, Lys200	家族性克罗伊茨费尔特-雅各布氏病; Gerstmann-Sträussler-Scheinker 综合症 (遗传性海绵状脑病、朊病毒疾病)
源自血清淀粉状蛋白 A 蛋白质的 AA (ApoSAA)		家族性地中海热、优势肾累及 (正染色体退行性)
源自血清淀粉状蛋白 A 蛋白质的 AA (ApoSAA)		Muckle-Well 氏综合症、肾病、聋哑、荨麻疹、肢体疼痛
未知		带有持续的心房停顿的心肌病
未知		皮肤沉积 (大疱的、丘疹的、脓皮)
源自免疫球蛋白重链的 AH 淀粉状蛋白质 (γ I)	A γ I	骨髓瘤缔合淀粉样变性
来自 (促) 降血素的 A α 1 淀粉状蛋白质	(促) 降血素	甲状腺的髓样癌

[0082] 表 1 (续)

[0083]

来自心钠素的 AANF 淀粉状蛋 白质		孤立性心房淀粉样变 性
源自催乳素的 Apro		泌乳素瘤
源自 ABri 肽的 Abri/ADan		英国和丹麦家族性痴 呆

[0084] 数据来自 Tan SY, Pepys MB. Amyloidosis. *Histopathology*, 25(5), 403-414 (1994 年 11 月), WHOPS 术语小组委员会, 淀粉状蛋白和淀粉样变性的术语. *Bulletin of the World Health Organisation* 1993 ;71 :10508 ;和 Merlini 等, *Clin Chem Lab Med* 2001 ; 39(11) :1065-75。

[0085] 表 1 的数据是示例性的, 而不是对本发明的范围的限制。例如, 已经描述了超过 40 个独立的甲状腺素运载蛋白基因种的基因点突变, 其全部都会引起类似于家族性淀粉状蛋白多发性神经病的临床形式。

[0086] 通常, 还会偶尔发生遗传性淀粉状蛋白疾病, 并且遗传性和偶发性形式的疾病都表现出与淀粉状蛋白相关的类似性质。例如, 继发性的 AA 淀粉样变性的最普遍的形式偶尔会由于持续的炎症而发生, 并且与家族性地中海热没有联系。下文中关于遗传性淀粉状蛋白病症的一般性讨论也可用于偶发性淀粉样变性。

[0087] 甲状腺素运载蛋白 (TTR) 是一种 14 千道尔顿的蛋白质, 其有时也被称为前白蛋白。它是通过肝脏和脉络丛产生的, 并且在运输甲状腺激素和维生素 A 中发挥功能。该蛋白质的至少 50 个变种, 其各自的特征在于单个氨基酸变化, 都与家族性淀粉状蛋白多发性神经病的各种形式有关。例如, 在 55 位使用脯氨酸取代亮氨酸导致神经病的一种特别激进的形式 ; 在 111 位使用甲硫氨酸取代亮氨酸在丹麦型患者中导致严重的心脏病。

[0088] 从患有全身性淀粉样变性的病人的心脏组织中分离的淀粉状蛋白沉积物已经表明 : 该沉积物是由 TTR 及其片段的非均匀混合物组成的, 其被统称为 ATTR, 其全部的序列都已经得到了表征。可以从这种蚀斑中提取 ATTR 原纤维组分, 并且可以按照本领域已知的方法测定它们的结构和序列 (例如, Gustavsson, A. 等, *Laboratory Invest.* 73 :703-708, 1995 ; Kametani, F. 等, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 125 :622-628, 1984 ; Pras, M. 等, *PNAS* 80 :539-42, 1983)。

[0089] 在分子载脂蛋白 A1 具有点突变 (例如 Glye → Arg26、Trpo → Arg50、Leu → Arg60) 的人表现出一种特征在于该蛋白质载脂蛋白 AI 或其片段的沉积的淀粉样变性 (“奥斯特塔格型”)。这些病人具有低水平的高密度脂蛋白 (HDL) 并具有周围神经病或肾衰竭。

[0090] 在溶菌酶的 α 链中的突变 (例如 Ile → Thr56 或 Asp → His57) 是另一种见于英国家族的奥斯特塔格型非神经性的遗传性淀粉状蛋白的基础。其中变异的溶菌酶蛋白质的原纤维 (Alys) 被沉积下来, 并且患者通常显示出肾功能受损。和大多数此处所述的原纤维形成性蛋白质不同, 该蛋白质通常以一种整体 (未断裂的) 形式出现 (Benson, M. D. 等, *CIBA Fdn. Symp.* 199 :104-131, 1996)。

[0091] 免疫球蛋白轻链倾向于形成各种形态的聚集,这包括纤丝状形态(例如,AL淀粉样变性和AH淀粉样变性)、粒状形态(轻链沉积病(LCDD)、重链沉积病(HCDD)、和轻重链沉积病(LHCDD))、晶体形态(例如,后天Farconi氏综合症)和微导管形态(例如冷球蛋白血症)。AL和AH淀粉样变性分别是通过免疫球蛋白轻链和重链的不溶解原纤维和/或它们的片段的形成来表现的。在AL原纤维中,发现 λ 链例如 λ VI链(λ 6链)的浓度比 κ 链大。 λ III链也有轻微的升高。Merlini等,CLIN CHEM LABMED 39(11):1065~75(2001)。

[0092] 重链淀粉样变性(AH)的特征通常在于IgG1子类的重链淀粉状蛋白蛋白质的聚集。Eulitz等,PROC NATL ACAD SCI USA 87:6542~46(1990)。

[0093] 淀粉样变性和非淀粉样变性的轻链的比较已经表明:前者可以包括似乎使蛋白质的折叠不稳定且促进聚集的置换基团或取代基团。AL和LCDD与其他的淀粉样蛋白疾病有着显著的不同,这是因而它们具有相对较小的总体单克隆轻链、或其片段,所述的轻链是通过抗体制造性的B细胞的肿瘤扩张形成的。AL聚集物通常是 λ 链的有序原纤维。LCDD聚集是 κ 链和 λ 链两者相对无序的聚集,并且大多数为 κ ,在某些情形中,主要为 κ IV。Bellotti等,JOURNAL OF STRUCTURAL BIOLOGY 13:280-89(2000)。具有AH淀粉样变性的病人中的淀粉样变性的和非淀粉样变性的重链的比较已经显示出丢失和/或改变的组分。Eulitz等,PROC NATL ACAD SCI USA 87:6542-46(1990)(病原性的重链,其特征在于分子量显著低于非淀粉样变性重链)和Solomon AMJHEMAT 45(2)171~6(1994)(淀粉样变性重链,其特征在于仅仅包含非淀粉样变性重链的VH-D部分)。

[0094] 因此,检测或监测患有或易感AL、LCDD、AH等的患者的潜在的方法包括但不限于免疫检验血浆或尿,以检测淀粉样变性轻链或重链例如淀粉状蛋白 λ 、淀粉状蛋白 κ 、淀粉状蛋白 κ IV、淀粉状蛋白 γ 或淀粉状蛋白 γ 1的存在或抑制性沉积。

[0095] 大脑淀粉样变性

[0096] 在脑部中的淀粉状蛋白的最频繁的类型主要包括A β 肽原纤维,导致与偶发性(非遗传性)阿尔茨海默氏病相关的痴呆。事实上,偶发性阿尔茨海默氏病的发生率大大超过表明为遗传性的形式。然而,在这两个类型中原纤维肽形成性蚀斑都非常相似。大脑淀粉样变性包括其中病原体为淀粉状蛋白的大脑(包括其组成部分)的结构或功能的疾病、状况、病状、及其他异常。在淀粉状蛋白相关的疾病中感染的脑部范围可以是包括维管结构的基质、或包括功能或组织区域的软组织、或神经元本身。患者无需接受具体地确认的淀粉状蛋白相关的疾病的肯定性的诊断。术语“淀粉状蛋白相关的疾病”包括大脑淀粉样变性。

[0097] 淀粉状蛋白- β 肽(A β)是一个从被称为 β 淀粉状蛋白前体蛋白(β APP)的大蛋白质的蛋白水解作用衍生的39~43个氨基酸的肽。 β APP中的突变导致阿尔茨海默氏病、唐氏综合征、大脑淀粉状蛋白血管疾病、和老年性痴呆的家族性形式,其特征就在于如下文进一步具体描述的A β 原纤维及其他组分组成的蚀斑的大脑沉积。已知的与阿尔茨海默氏病相关的APP的突变发生在靠近 β 或 γ 分泌酶的切割位点附近,或在A β 内部。例如,位置717接近在处理成A β 中的APP的 γ -分泌酶分裂的部位,而位置670/671接近 β -分泌酶分裂的部位。任何这些残基中的突变可能会导致阿尔茨海默氏病,这估计是通过引起产生自APP的A β 的42/43个氨基酸形式的量的增加引起的。阿尔茨海默氏病的家族性形式仅占患者总人数的10%。大多数的阿尔茨海默氏病的发生为偶发性病例,其中APP和A β 不具有任何突变。各种长度的A β 肽的结构和序列在本领域是已知的。可以根据

本领域已知的方法制造这种肽,或者按照已知的方法从大脑提取这种肽(例如,Glennner 和 Wong, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 129,885-90(1984)。此外,可以从商业来源获得各种形式的肽。APP 是在大多数细胞中表达并进行组成型分解代谢。主要的分解性代谢的途径为在 A β 序列内通过一种被临时称为 α -分泌酶的 APP 的断裂,导致释放出一种已知为 APPs α 的可溶的胞外片段。这种断裂排除了 A β 肽的形成。相对于这种非淀粉样变性途径,还可以分别通过抑制 β -和 γ -分泌酶在 A β 的 N 端或 C 端的切断,随后将 A β 释放到胞外空间。到目前为止,已经证明 BACE1 是一种 β -分泌酶 (Vassar 等, *Science* 286 :735 ~ 741, 1999) 并且已经显示早老因子与 γ -分泌酶活性相关 (De Strooper 等, *Nature*, 391,387 ~ 90(1998))。该 39 ~ 43 个氨基酸的 A β 肽是通过有 β 和 γ 分泌酶顺序蛋白分解该淀粉样蛋白前体蛋白 (APP) 产生的。尽管 A β 40 是一种所产生的主要形式,5 ~ 7% 的总的 A β 是以 A β 42 的形式存在的 (Cappi 等, *Int. J. Biochem., Cell Biol.* 31,885 ~ 89(1999))。

[0098] A β 肽的长度似乎显著地改变其生化/生理性质。具体来说,在 A β 42 的 C 端的另外的两个是高度亲水性的,这可能提高了 A β 42 的聚集的倾向性。例如 Jarrett 等证明在体外,和 A β 40 相比, A β 42 聚集非常迅速,这表明较长的 A β 可能是一种重要的涉及阿尔茨海默氏病中的神经性蚀斑的病理蛋白 (Jarrett 等, *Biochemistry* 32,4693 ~ 97(1993)); Jarrett 等 *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 695,144 ~ 48(1993))。最近对于在基因家族性的阿尔茨海默氏病 (“FAD”) 中的具体形式的 A β 的贡献的分析进一步支持了这种假说。例如连接到 FAD 上的 APP 的“伦敦”突变形式 (APP V717I) 相对于 A β 40 选择性地提高了 A β 42/43 的产生 (Suzuki 等, *Science*, 264,1336 ~ 40(1994)), 而 APP (APPK670N/M671L) 的“瑞典”突变形式提高了 A β 40 和 A β 42/43 的水平 (Citron 等, *Nature*, 360,672 ~ 674(1992)); Cai 等, *Science* 259,514 ~ 16, (1993))。此外,还观察到在早老因子 -1 (“PS-1”) 或早老因子 -2 (“PS-2”) 基因中的 FAD 相关的突变将导致 A β 42/43 而不是 A β 40 的选择性的增加 (Borchelt 等, *Neuron* 17,1005 ~ 13(1996))。这一发现得到如下事实的进一步确证:表达 PS 突变体的转基因老鼠模型在大脑 A β 42 的选择性的提高 (Borchelt, *op cit.*; Duff 等, *Neurogeneration* 5(4),293 ~ 98(1996))。从而得到关于阿尔茨海默氏病的病源学的假说是:由于 A β 42 的产生或释放的增加或清除(降解或脑清除)下降导致的 A β 42 大脑浓度的增加是该疾病病理学中的一个成因。

[0099] 已经鉴定出在 A β 或 APP 中的多种突变部位并且临床上与痴呆或大脑出血相关。示例性的 CAA 相关的病症包括但不限于:冰岛型带有淀粉样变性的遗传性大脑出血 (HCHWA-I)、HCHWA 的荷兰变种 (HCHWA-D; A β 的突变); A β 的佛兰德突变; A β 的北极突变; A β 的意大利突变; A β 的衣阿华突变; 遗传性英国痴呆; 以及遗传性丹麦痴呆。CAA 也可以是偶发性的。

[0100] 除非另有描述,本说明书中所使用的术语“ β -淀粉样蛋白”和“淀粉样蛋白- β ”等等是指淀粉样蛋白- β 蛋白质或肽、淀粉样蛋白 β 前体蛋白质或肽、中间体、及其修饰体或片段。特别地,“A β ”是指 APP 基因产物由蛋白酶解过程而产生的任何肽,特别是与淀粉样蛋白病理学相关的肽,包括 a β 1-39、a β 1-40、a β 1-41、a β 1-42、和 a β 1-43。为了命名方便,“A β 1-42”在这里被称为“A β (1-42)”或简单地称为“A β 42”或“A β_{42} ”(并且对于这里所讨论的任何其他的淀粉状蛋白肽也是同样的)。这里所使用的术语“ β 淀粉状蛋白”、“淀粉状蛋白- β ”和“A β ”为同义词。

[0101] 除非另作说明、术语“淀粉状蛋白”是指淀粉样变性蛋白质、肽、或其片段，可溶（例如，单体的或寡聚的）或不溶的（例如，具有纤维的结构或在淀粉状蛋白蚀斑中）。参阅例如，MP Lambert 等，Proc. Nat' l Acad. Sci. USA 95,6448 ~ 53(1998)。“淀粉样变性”或“淀粉样蛋白疾病”或“淀粉状蛋白相关的疾病”是指一种特征在于出现淀粉状蛋白纤维的病理状况。“淀粉状蛋白”是一个通用术语，是指见于许多不同疾病的一种不同的但特定的蛋白质沉积（细胞内或细胞外）。尽管它们的形式多变，但是所有的淀粉状蛋白沉积都具有共同的形态学特性，使用染料（例如刚果红）染色，并且特征在于在染色后在偏振光中显示出红绿双折射现象。它们还具有共同的超结构特征或共同的 X 射线衍射和红外光谱。

[0102] 凝溶胶蛋白是与片段和肌动蛋白微丝结合的钙结合蛋白。蛋白质的位置 187（例如，Asp → Asn ; Asp → Tyr）的突变导致遗传性全身性淀粉样变性的形式，这通常见于芬兰病人以及荷兰和日本人中。在患病的个体中，从凝溶胶蛋白片段 (A β 1) 形成的原纤维通常包含氨基酸 173-243 (68kDa 羧基端基片段) 并且在血管和基膜中沉积，导致角膜营养不良和进而发展成周围神经病的颅内神经病、营养不良性皮肤变化和在其他器官中的沉积 (Kangas, H. 等 Human Mol. Genet. 5 (9) :1237 ~ 1243, 1996)。

[0103] 其他的突变蛋白质，例如纤维蛋白原 (AfibA) 的突变株 α 链和变异的抑半胱氨酸蛋白酶蛋白 C (Acys) 也形成原纤维并且产生特征的遗传性病症。AfibA 原纤维形成特征在于带有肾病的非神经性遗传性淀粉状蛋白的沉淀 ; Acys 沉淀的特征在于一种报导于冰岛的遗传性大脑淀粉状蛋白血管疾病 (Isselbacher, Harrison's Principles of Internal Medicine, McGraw-Hill, San Francisco, 1995 ; Benson 等)。至少在某些情况下，患有大脑淀粉状蛋白血管疾病 (CAA) 的患者已经显示出具有包含一种抑半胱氨酸蛋白酶蛋白 C 和淀粉状蛋白 β 蛋白质的非突变株的淀粉状蛋白原纤维 (Nagai, A. 等, Molec. Chem. Neuropathol. 33 :63-78, 1998)。

[0104] 现在认为某些形式的朊病毒病是可遗传的，这占到了高达 15% 的病例，而此前曾被认为其本质上是非感染性的 (Baldwin 等, in Research Advances in Alzheimer's Disease and Related Disorders, John Wiley and Sons, New York, 1995)。在遗传性和偶发性的朊病毒疾病中，病人产生由正常的朊病毒蛋白质 (PrP^{Sc}) 的非正常的同种型组成的蚀斑。

[0105] 一种占优势的突变株同种型，PrP^{Sc}，也被称为 AScr，在对朊酶降解的耐受性、清洁剂提取后的不溶性、次级溶酶体中的沉积、后翻译合成、和高 β -折叠片含量方面不同于正常的细胞蛋白质。已经建立了至少 5 个导致早老痴呆症 (CJD)、Gerstmann-Straussler-Scheinker 综合症 (GSS) 和严重的家族性失眠症 (FFI) 的突变的遗传性联系。(Baldwin, supra) 从痒病原纤维中提取原纤维肽、测定序列和制造这种肽的方法在本领域是已知的（例如，Beekes, M. 等, J. Gen. Virol. 76 :2567 ~ 76, 1995）。

[0106] 例如，GSS 的一种形式与在密码子 102 的 PrP 突变连接，而 telencephalic GSS 与密码子 117 的突变分离。在密码子 198 和 217 的突变导致一种 GSS 的形式，其中神经炎蚀斑的特征在于阿尔茨海默氏病包含 PrP 而不是 A β 肽。某些形式的家族性 CJD 已经与在密码子 200 和 210 的突变相关 ; 已经在家族性 CJD 和 FFI 中发现了在密码子 129 和 178 的突变 (Baldwin, supra)。

[0107] 大脑淀粉样变性

[0108] 淀粉状蛋白的局部沉积在脑部（特别是在较年长的个体中）是很常见的。在脑部中的淀粉状蛋白的最频繁的类型主要包括一种 β 肽原纤维，其导致痴呆或偶发（非遗传性）阿尔茨海默氏病。最常发生的大脑淀粉样变性为偶发性或家族性的。例如，偶发性阿尔茨海默氏病和偶发性 CAA 的发生远远超过家族性 AD 和 CAA。此外，无法区分疾病的偶发性形式和家族性形式（它们的不同仅在于是否出现遗传性基因突变）；例如，在偶发性和家族性 AD 中形成的淀粉状蛋白蚀斑和临床症状即便不是相同的、也是非常相似的。

[0109] 大脑淀粉状蛋白血管疾病 (CAA) 是指淀粉状蛋白原纤维在 leptomeningeal 和外皮动脉、微动脉和静脉壁上的专一性沉积。它通常与阿尔茨海默氏病、唐氏综合征和自然老化，以及各种与中风或痴呆相关的家庭状况相关（参阅 Frangione 等, *Amyloid :J. Protein Folding Disord.* 8, Suppl. 1, 36-42 (2001)）。CAA 可以是偶发性的或遗传性的。

[0110] 老年全身性淀粉样变性

[0111] 全身性的或者病灶性的淀粉状蛋白沉积随着年龄的增长而增加。例如，通常在较年长的个体的心脏组织中发现野生型甲状腺素运载蛋白 (TTR) 的原纤维。这些可能是无症状、临床静默的，或者可能导致心力衰竭。无症状的纤丝状病灶沉积还可能发生在大脑 ($A\beta$)、前列腺 (β_2 球蛋白) 的淀粉样体、关节和精囊腺中。

[0112] 透析相关的淀粉样变性 (DRA)

[0113] 在接受长期的血液透析或腹膜透析的病人中也通常会发展出由 β_2 球蛋白 (β_2M) 原纤维组成的蚀斑。 β_2 球蛋白是一种 11.8 千道尔顿的多肽并且是一种存在于所有有核细胞上的 I 类 MHC 抗原的轻链。在通常的情况下，除非肾功能受损， β_2M 通常分布在该细胞间隙中，这时 β_2M 被传送到组织内，并在那里聚合形成淀粉状蛋白原纤维。清除的失败（例如在肾功能受损的情形中）导致在腕管及其他部位（主要是在关节的富胶原组织中）中的沉积。和其他的原纤维蛋白质不同， β_2M 分子不是通过较长的前体蛋白的分裂产生的，并且通常以未断裂的形式存在于原纤维中。(Benson, supra)。已经证明该淀粉状蛋白前体的保持和累积是 DRA 最根本的主要病原性的过程。DRA 的特征在于周边关节的骨关节炎病（例如关节僵硬、疼痛、膨胀等）。组织中 β_2M 的同种型、糖化的 β_2M 、或 β_2M 的聚合物是最常见的淀粉样变性形式（和本来的 β_2M 相反）。和其他类型的淀粉样变性不同， β_2M 很大程度上被限制在骨关节部位。内脏沉积是非常罕见的。有时，这些沉积可能涉及血管及其他重要的解剖部位。

[0114] 尽管具有用于除去 β_2M 的改进的透析方法，但是大多数病人的血浆 β_2M 浓度仍然显著高于正常人。这些提高了的 β_2M 浓度通常导致糖尿病相关的淀粉样变性 (DRA) 和导致死亡的 comorbidities。

[0115] 胰岛淀粉状蛋白多肽和糖尿病

[0116] 在一个世纪以前，首次描述了胰岛透明变性（淀粉状蛋白沉积），这是因为在严重的高血糖病人的胰腺中发现了纤维状蛋白质聚集 (Opie, EL., *J Exp. Med.*, 5 :397-428, 1901)。今天，胰岛淀粉状蛋白（主要由胰岛淀粉状蛋白多肽 (IAPP) 组成）或淀粉不溶素是所有 II 型糖尿病（又名非胰岛素依赖型糖尿病，或 NIDDM）病理中超过 90% 的特征组织病理学标记。这些纤丝状的累积是由于胰岛淀粉状蛋白多肽 (IAPP) 或淀粉不溶素（一种 37 个氨基酸的多肽，源于一种较大的称为前 IAPP 的前体肽）引起的。

[0117] IAPP 与胰岛素一起共同分泌以响应 β 细胞促泌剂。这些病理特征和胰岛素依赖

性(I型)糖尿病没有联系并且是被诊断为NIDDM(II型糖尿病)的多种临床表现型的一致特征。

[0118] 对猫的纵向研究和对猴子的免疫细胞化学研究已经表明:胰岛淀粉状蛋白的进行性上升与胰岛素分泌性 β 细胞的急剧减少相关,并且提高了疾病的严重程度。近年来,转基因研究证实了IAPP蚀斑形成和 β 细胞凋亡和功能障碍之间的关系,这表明:淀粉状蛋白沉积是提高II型糖尿病的严重程度的一个主要因素。

[0119] 还已经显示IAPP在体外会引起 β -胰岛细胞毒性,这表明在II型或I型糖尿病患者(后胰岛移植)的胰腺中出现IAPP原纤维会导致 β 细胞胰岛(Langerhans)的损失和器官功能障碍。在II型糖尿病患者中,胰腺IAPP的累积将导致形成寡聚IAPP,从而导致IAPP-淀粉状蛋白以不溶性纤维沉积的增长,这最终导致胰岛的胰岛素产生性细胞的破坏,导致 β 细胞的衰竭和失效(Westermark, P., Grimelius, L., Acta Pats. Microbiol. Scand., sect. A. 81:291-300, 1973, de Koning, EJP., 等, Diabetologia 36:378-384, 1993; 和 Lorenzo, A., 等, Nature 368:756-760, 1994)。IAPP作为纤维性沉积的累积还会由于在沉积中俘获IAPP而增加血浆中所通常发现的前IAPP与IAPP的比例。可以通过高血糖症和胰岛素血症来证明 β 细胞的减少。该 β 细胞质量损失可能导致需要胰岛素治疗。

[0120] 可以通过给患者移植相关类型的健康细胞来治疗由于特定类型的细胞的死亡或功能障碍所引起的疾病。该方法已被用于I型糖尿病人的治疗。通常,在移植前,来自供体的胰腺胰岛细胞在体外进行培养,以使其从分离过程之后恢复或者降低它们的免疫力。然而,在许多实例中,由于移植细胞的死亡,胰岛细胞移植是不成功的。成功率低的一个原因在于IAPP,它会组成毒性寡聚物。毒性作用可以是由胞内或胞外的原纤维低聚物的累积引起的。IAPP低聚物可以形成原纤维并在体外对细胞产生毒性。此外,IAPP原纤维还可能会在细胞移植后继续生长,并导致细胞的死亡和功能障碍。即使当细胞来自健康的授体而接受移植的患者并未患有特征在于出现原纤维的疾病的情形中,也仍然会发生这种情况。例如,本发明的化合物还可用于制备按照如国际专利申请(PCT)WO 01/003680所述的方法的移植的细胞和组织。

[0121] 本发明的化合物还可以稳定前IAPP/IAPP、前胰岛素/胰岛素和C-肽的浓度比。此外,作为效力的生物标志物,不同测试(例如精氨酸-胰岛素分泌测试、葡萄糖耐量试验、胰岛素耐受度和敏感性试验)的结果全部可以用作 β 细胞质量减少和/或淀粉状蛋白沉积物的累积的标志。这种药物还可以和其他的针对胰岛素耐药、肝性葡萄糖制造、和胰岛素分泌的药物一起使用。这种化合物可以通过保持 β 细胞功能以防止胰岛素疗法,并且可以用于保持胰岛移植。

[0122] 激素衍生的淀粉样变性

[0123] 内分泌器官可以容纳淀粉状蛋白沉积物,特别是在老年个体中。激素分泌性肿瘤还可以包含激素衍生的淀粉状蛋白蚀斑,其原纤维是由例如降血素(甲状腺髓样癌)和心钠素(孤立性心房淀粉样变性)等多肽激素组成的。这些蛋白质序列和结构是本领域所已知的。

[0124] 其它的淀粉样变性

[0125] 存在淀粉样蛋白病的各种其他形式,其通常表现为淀粉状蛋白的局部沉积。一般说来,这些疾病通常是特定原纤维前体的局部产生或代谢缺乏、或特定组织(例如关

节) 倾向于原纤维沉积的结果。这种自发性的沉积的实例包括瘤状 AL 淀粉状蛋白、皮肤淀粉状蛋白、内分泌淀粉状蛋白、和肿瘤相关的淀粉状蛋白。其他的淀粉状蛋白相关的疾病包括如表 1 所述的那些, 例如家族性淀粉状蛋白多发性神经病 (FAP)、老年的全身性淀粉样变性、Tenosynovium、家族性淀粉样变性、奥斯特塔格型、非神经性的淀粉样变性、颅神经病、遗传性脑出血、家族性痴呆、慢性透析、家族性克罗伊茨费尔特-雅各布症、Gerstmann-Straussler-Scheinker 综合症、遗传性海绵状脑病、朊病毒疾病、家族性地中海热、Muckle-Well 综合症、肾病、耳聋、荨麻疹、肢疼痛、心肌病、皮肤沉淀、多发性骨髓瘤、良性单株丙种球蛋白病、maccoglobulinaemia、伴有淀粉样变性的骨髓瘤、甲状腺髓样癌、孤立性心房淀粉状蛋白和糖尿病。

[0126] 可以治疗性地或预防性地服用本发明的化合物以治疗与原纤维形成、聚集或沉积相关的疾病, 而无论其临床症状如何。本发明的化合物使用如下机制以改善淀粉状蛋白相关的疾病过程, 这些机制包括但不限于: 降低淀粉状蛋白原纤维形成或沉积的速度; 缩小淀粉状蛋白沉积的程度; 抑制、降低或预防淀粉状蛋白原纤维形成; 禁止淀粉状蛋白引起的炎症; 提高淀粉状蛋白从大脑间的廓清; 或保护细胞免受淀粉状蛋白引起的(低聚物或纤维状的) 毒性。

[0127] 在一个实施方案中, 可以治疗性地或预防性地服用本发明的化合物 / 制剂以治疗与淀粉状蛋白- β 原纤维形成、聚集或沉积相关的疾病。本发明的化合物可以使用如下机制以用于改善与淀粉样蛋白- β 相关的疾病(该清单是说明性的, 而不是限制性的): 降低淀粉状蛋白- β 原纤维形成或沉积的速度; 缩小淀粉状蛋白- β 沉积的程度; 抑制、降低或防止淀粉状蛋白- β 原纤维形成; 抑制淀粉状蛋白- β 引起的神经退行性变性或细胞毒性; 抑制炎症引起的淀粉状蛋白- β ; 提高淀粉状蛋白- β 从大脑的廓清; 或促进 A β 的更多分解代谢。

[0128] 本发明的化合物可以在其进入大脑之后(透过血脑屏障) 或在外周发挥作用, 有效地控制淀粉状蛋白- β 的沉积。当在外周作用时, 化合物可以改变在大脑和血浆中的 A β 的平衡从而促进 A β 从大脑中排出。A β 从大脑中排出的增加将导致 A β 大脑浓度的减低, 从而促进 A β 沉积的减少。此外, 透过大脑的化合物可以通过直接作用于大脑 A β 来控制沉积, 例如通过将其保持在一种非纤维形式或者促进其从大脑清除。该化合物可以减慢 APP 处理; 可以通过巨噬细胞或通过神经元细胞提高 A β 原纤维的降解; 或可以通过活化的小神经胶质减少 A β 的制造。这些化合物还可以预防大脑中的 A β 与细胞表面的相互作用, 因而预防神经中毒性、神经退行性变性、或炎症。

[0129] 在一个优选的具体实例中, 该方法还被用于治疗阿尔茨海默氏病(例如, 偶发性或家族性 AD)。还可以预防性地或治疗性地使用该方法以处理淀粉状蛋白- β 沉积的其他临床疾病, 例如唐氏综合征个体、和患有大脑淀粉状蛋白血管疾病(“CAA”)、遗传性脑出血或早期阿尔茨海默氏病的患者。

[0130] 在另一个具体实例中, 该方法被用于处置轻度认知的损伤。

[0131] 轻度认知损伤(“MCI”) 是一种具有如下特征的状况: 在思考技巧方面状态带有温和但是可测量的损伤, 其不必然与麻痹性痴呆的出现存在关联。MCI 通常但不必然会导致继发阿尔茨海默氏病。

[0132] 另外, 已经证明 APP 和淀粉状蛋白- β 蛋白质在肌纤维中的不正常累积与偶发性

包含体肌炎 (IBM) 存在病理学关联 (Askanas, V. 等, (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93 : 1314-1319 ;Askanas, V. 等 (1995) Current Opinion in Rheumatology 7 :486-496)。因此,本发明的化合物可以预防性地或治疗性地用于其中在非神经部位上淀粉状蛋白- β 蛋白质不正常沉积的疾病的疾病的治疗,例如通过向肌纤维传递该化合物治疗 IBM。

[0133] 此外,已经证明, A β 与被称为脉络膜疣的不正常的胞外沉积相关,其中在具有年龄相关的黄斑变性 (ARMD) 的个体中沿着视网膜色素上皮的基底面积累。ARMD 是一种在年长个体中不可逆的视力损失的原因。人们相信 A β 沉积可以是导致视网膜色素上皮的萎缩、脉络膜疣生成、和 ARMD 的致病原因的局部炎症事件的重要组成部分 (Johnson 等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99(18), 11830 ~ 5(2002))。

[0134] 在另一个具体实例中,本发明还涉及在对象(优选人)中治疗或预防淀粉状蛋白相关的疾病的方法,其包括:给对象服用治疗量的按照下面的通式的化合物或本说明书中描述的化合物,从而降低或抑制淀粉状蛋白原纤维形成或沉积、神经退行性变性、或细胞毒性。在另一个具体实例中,本发明涉及一种在对象(优选人)中治疗或预防淀粉状蛋白相关的疾病的方法,其包括给对象服用治疗量的下式或本说明书另外描述的化合物,从而在患有大脑淀粉样变性(例如,阿尔茨海默氏病、唐氏综合征或大脑淀粉状蛋白血管疾病)的患者中改善或稳定认知功能,或防止、减缓、或阻止认知功能的进一步恶化。这些化合物还可以改善这些对象的日常生活的品质。

[0135] 本发明的治疗化合物可以通过例如稳定血糖、预防或减少 β 细胞质量的损失、减少或预防由于 β 细胞团块损失导致的高血糖、和调整(例如提高或安定)胰岛素的产生来治疗与 II 型糖尿病相关的淀粉样变性。本发明的化合物还可以稳定前 IAPP/IAPP 的浓度的比例。

[0136] 本发明的治疗化合物还可以通过稳定肾功能、减少蛋白尿、提高肌酐廓清率(例如至少 50%或更高或至少 100%或更高)、或通过引起缓解慢性腹泻、体重增加(例如, 10%或更大)治疗 AA(继发性)淀粉样变性和/或 AL(原发性)淀粉样变性。

[0137] II. 本发明的方法

[0138] 在一个具体实例中,本发明包括一种用于抑制对象中淀粉状蛋白沉积的方法,其包括给该对象服用有效量的一种包含此处所述的治疗化合物的治疗制剂,从而抑制淀粉状蛋白沉积。因此,在另一个具体实例中,本发明涉及一种治疗或预防对象中的淀粉状蛋白相关的疾病例如 A β 相关的疾病的方法,其包括给对象服用一种治疗量的包含本发明的治疗化合物的治疗制剂

[0139] 可以治疗性地或预防性地服用本发明的制剂以治疗与淀粉状蛋白- β 原纤维形成、聚集或沉积相关的疾病。本发明的制剂可以使用如下机制进行作用以改善淀粉状蛋白- β 相关的疾病的过程(该清单是说明性的而非限制性的):降低淀粉状蛋白- β 原纤维形成或沉积的速度;缩小淀粉状蛋白- β 沉积的程度;抑制、减少或预防淀粉状蛋白- β 原纤维形成;抑制淀粉状蛋白- β 引起的神经退行性变性或细胞毒性;抑制炎症引起的淀粉状蛋白- β ;或增加淀粉状蛋白- β 从大脑中的廓清。

[0140] 本发明的制剂可以在进入大脑之后(在渗透脑血管壁之后)或者从外周有效地控制淀粉状蛋白- β 沉积。不受限于任何理论,当从外周作用时,本发明的制剂的化合物可以改变大脑和血浆之间的 A β 平衡,从而促进将 A β 从大脑中廓清。A β 从大脑的廓清的增加

将导致 A β 大脑浓度的减少,并因而有利于 A β 沉积的减少。或者,渗透大脑的本发明制剂的化合物可以通过直接对大脑 A β 进行作用,例如通过将其保持在非纤维形式或者促进其从大脑的廓清,或者保护细胞免受 A β 的有毒效果的影响,以控制沉积。在另一个具体实例中,该化合物还可以预防可溶形式、或寡聚形式、或纤维形式的淀粉状蛋白质结合或粘附到细胞表面并导致细胞损伤或中毒。

[0141] 在一个特别的具体实例中,该方法被用于治疗阿尔茨海默氏病(例如,偶发性或家族性 A β)。还可以预防性或治疗性地使用该方法以治疗例如在唐氏综合征个体以及大脑淀粉状蛋白血管疾病(“CAA”)或遗传性脑出血的对象中的淀粉状蛋白- β 沉积的临床症状。

[0142] 在某些的具体实例中,本发明的治疗制剂能够抑制淀粉样变性蛋白质和基膜组分(例如糖蛋白或含蛋白多糖)之间的相互作用,从而抑制淀粉状蛋白沉积。可以通过体外结合试验,例如本说明书(实施例 5)或美国专利 U. S. 5, 164, 295(该专利在此全文引为参考)中所述的质谱方法,测定本发明的化合物抑制淀粉样变性蛋白质和糖蛋白或含蛋白多糖基膜组分之间的相互作用的能力。

[0143] 本发明涉及一种用于抑制对象中淀粉状蛋白沉积的方法,其包括给该对象服用一种有效量的此处所述的治疗制剂,该治疗制剂包含一种含有至少一个与取代或未取代的芳族或脂肪族分子共价结合的磺酸酯基团的治疗化合物。

[0144] 在又一个具体实例中,本发明包括一种用于抑制趋化因子与糖胺聚糖结合的方法,其包括给服用含有此处所述的治疗化合物的治疗制剂。

[0145] 在又一个具体实例中,本发明涉及一种在人类中调节细菌和糖胺聚糖之间的相互作用的方法,其包括给人类服用一种包含此处所述的治疗化合物的治疗制剂。因此,本发明涉及一种用于在人类中治疗细菌感染的方法,其包括给人类服用一种包含本发明的治疗化合物的治疗制剂。在一个特定的具体实例中,本发明涉及一种治疗受到衣原体折磨的对象的方法,其包括给对象服用包含此处所述的治疗化合物的治疗制剂。

[0146] 在另一个具体实例中,本发明包括一种用于调节对象中的病毒和糖胺聚糖的相互作用的方法,其包括给对象服用一种包含此处所述的治疗化合物的治疗制剂。更一般而言,本发明的另一个具体实例为一种用于治疗对象中病毒感染的方法,其包括给对象服用一种包含本发明的治疗化合物的治疗制剂。在一个特定的具体实例中,本发明为一种治疗遭受 HSV 的对象的方法,其包括给对象服用一种包含此处所述的治疗化合物的治疗制剂。

[0147] 另外,本发明的一个具体实例为一种减少患有淀粉状蛋白沉积的对象的淀粉状蛋白沉积的方法,该方法包括给该对象服用有效量的一种包含此处所述的治疗化合物的治疗制剂,从而降低对象中的淀粉状蛋白沉积。

[0148] 本发明的另一个具体实例涉及一种预防、治疗或抑制对象中的大脑淀粉状蛋白血管疾病的方法,其包括给对象服用一种包含本发明的治疗化合物的治疗制剂。此外,本发明包括一种用于预防、治疗、或抑制大脑淀粉状蛋白血管疾病的方法,其包括将血管壁细胞与包含本发明的治疗化合物的治疗制剂接触,从而预防、治疗、或抑制大脑淀粉状蛋白血管疾病。此外,本发明包括一种用于预防、治疗、或抑制大脑淀粉状蛋白血管疾病的方法,其包括将血管壁细胞与本发明的治疗制剂的治疗化合物接触,从而预防、治疗、或抑制大脑淀粉状蛋白血管疾病。

[0149] 所述的“淀粉状蛋白沉积的抑制”包括减少、预防或停止例如原纤维性化的淀粉状蛋白形成,抑制或减缓患有淀粉样变性(例如已经带有淀粉状蛋白沉积)的对象中的进一步的淀粉状蛋白沉积,以及减少或逆转淀粉状蛋白原纤维化或在持续的淀粉样变性的对象中的沉积。例如,淀粉状蛋白沉积抑制的程度是通过即时应用来预计的,并且该程度位于如下范围内,其包括例如:基本上完全消除淀粉状蛋白沉积或减少淀粉状蛋白沉积。淀粉状蛋白沉积的抑制是相对于一个未治疗的对象,或者相对于一个在治疗前治疗过的对象来测定的,或者通过是通过糖尿病患者、或大脑淀粉样变性患者(例如,阿耳茨海默氏病或大脑淀粉状蛋白血管疾病患者)的胰腺功能的临床上可观测的改善、认知功能的稳定或认知功能进一步降低的减少(例如,预防、减缓、或组织疾病的发展)、或例如 A β 的浓度或 CSF 中的 tau 的参数的改善,来测定。在某些具体实例中,可以通过下述作用来抑制淀粉状蛋白沉积,例如:抑制淀粉样变性蛋白质和基膜组分之间的相互作用、提高淀粉样蛋白 β 从大脑中的廓清、或抑制由于淀粉样蛋白引起的神经退行性变性或细胞毒性(例如通过可溶或不溶解的淀粉状蛋白,例如原纤维,通过淀粉状蛋白沉积和/或淀粉状蛋白 β ,如此处所述的)、或保护大脑免受 A β 的不利影响。

[0150] 术语“基膜”是指包含糖蛋白和含蛋白多糖的胞外基质,其包括层粘连蛋白、IV 型胶原、纤溶酶集、聚蛋白、基底膜蛋白聚糖、和硫酸乙酰肝素含蛋白多糖(HSPG)。在一个具体实例中,通过干扰淀粉样变性蛋白质和糖胺聚糖硫酸酯(例如 HSPG)的相互作用抑制淀粉样蛋白沉积。已知糖胺聚糖硫酸酯存在于所有类型的淀粉样蛋白中(参阅 Snow, A. D. 等, Lab. Invest. 56, 120 ~ 123 (1987))并且在淀粉样变性的动物模型中同时发生淀粉样蛋白沉积和 HSPG 沉积(参阅 Snow, A. D. 等, Lab. Invest. 56, 665 ~ 675 (1987))。

[0151] 这里所使用的一个对象的“治疗”包括:出于治疗、治愈、或减轻、改变、弥补、改善、改进、或影响该疾病或状况、疾病或状况的症状、或者该疾病或状况的风险(或易感性)的目的,给对象施加或服用本发明的组合物、给取自对象的细胞或组织施加或服用本发明的组合物,所述的对象患有淀粉状蛋白相关的疾病或状况,具有这种疾病或状况的症状,或者处于这种疾病或状况的危险之中(或者易感)。术语“治疗”是指在损伤、病理或状况的治疗或改善中任何成功的标志,其包括任何客观或主观的参数,例如症状的减轻、缓解、削弱或者使得该损伤、病理或状况对于对象而言更可容忍;降低退化或衰退的速度;使得退化的最终点较不虚弱;改善对象的物理或心理状况;或者,在某些情况下防止痴呆的发作。症状的治疗或改善可以基于主观或客观的参数,这包括:体格检查、精神评估、或认知测试(例如 CDR、MMSE、ADAS-Cog)、或其他本领域已知的测试的结果。例如,本发明的方法通过降低认知衰退的速度或缓解认知衰退的程度成功地治疗了对象的痴呆。

[0152] 在一个具体实例中,术语“治疗”包括将对象的 CDR 等级保持为其基线等级或 0。在另一个具体实例中,术语“治疗”包括将对象的“CDR”等级降低大约 0.25 或以上、大约 0.5 或以上、大约 1.0 或以上、大约 1.5 或以上、大约 2.0 或以上、大约 2.5 或以上、或大约 3.0 或以上。在另一个具体实例中,术语“治疗”还包括和历史对照组相比,降低对象的 CDR 等级上升的速度。在另一个具体实例中,该术语包括将对象的 CDR 等级的提高速度降至历史对照组或未治疗对照组的提高的速度的大约 5%或以上、大约 10%或以上、大约 20%或以上、大约 25%或以上、大约 30%或以上、大约 40%或以上、大约 50%或以上、大约 60%或以上、大约 70%或以上、大约 80%或以上、大约 90%或以上、或大约 100%。

[0153] 在另一个具体实例中,术语“治疗”还包括保持对象在 MMSE 中的得分。术语“治疗”包括将对象的 MMSB 得分提高大约 1、大约 2、大约 3、大约 4、大约 5、大约 7.5、大约 10、大约 12.5、大约 15、大约 17.5、大约 20、或者大约 25 分。该术语还包括同历史对照组相比,降低对象的 MMSE 得分的降低的速度。在另一个具体实例中,该术语包括可以将对象的 MMSE 得分降低历史对照组或未治疗的对照组的大约 5%或更少、大约 10%或更少、大约 20%或更少、大约 25%或更少、大约 30%或更少、大约 40%或更少、大约 50%或更少、大约 60%或更少、大约 70%或更少、大约 80%或更少、大约 90%或更少或大约 100%或更少。

[0154] 在又一个的具体实例中,术语“治疗”还包括保持对象在 ADAS-Cog 中的得分。术语“治疗”包括将对象在 ADAS-Cog 中的得分降低大约 1 点或更多、大约 2 点或更多、大约 3 点或更多、大约 4 点或更多、大约 5 点或更多、大约 7.5 点或更多、大约 10 点或更多、大约 12.5 点或更多、大约 15 点或更多、大约 17.5 点或更多、大约 20 点或更多,或者大约 25 点或更多。该术语还包括同历史对照组相比,提高对象的 ADAS-Cog 得分的提高了的速度。在另一个具体实例中,该术语包括将对象的 ADAS-Cog 得分 CDR 等级的提高速度降低至历史对照组或未治疗对照组的提高了的速度的大约 5%或以上、大约 10%或以上、大约 20%或以上、大约 25%或以上、大约 30%或以上、大约 40%或以上、大约 50%或以上、大约 60%或以上、大约 70%或以上、大约 80%或以上、大约 90%或以上、或大约 100%。

[0155] 在另一个具体实例中,术语“治疗”,例如对 AA 或 AL 淀粉样变性而言,包括血清肌酸酐廓清率的升高,例如肌酸酐廓清率提高 10%或更多、20%或更多、50%或更多、80%或更多、90%或更多、100%或更多、150%或更多、200%或更多。术语“治疗”还包括减轻肾病性综合症 (NS)。它还包括减缓慢性腹泻和 / 或将体重增加 10%或更多、15%或更多、或 20%或更多。

[0156] 不希望受到理论的限制,在一些方面,本发明的药物组合物包含能够在大脑或其他重要器官(局部作用)或整个身体(全身作用)中预防或抑制淀粉样蛋白原纤维形成的化合物。本发明的药物组合物可以在它们进入大脑后(在渗透血脑屏障后)或从外周有效地控制淀粉样蛋白沉积。当从外周作用时,药物组合物的化合物可以改变大脑和血浆之间的淀粉样变性性肽的平衡,并促进淀粉样变性性肽从大脑中排出。它还可能有利于淀粉状蛋白质(可溶)的廓清(或分解代谢),并且然后由于减少在特定的器官(例如,肝脏、脾脏、胰腺、肾、关节、大脑等)中的淀粉状蛋白质池而防止淀粉样蛋白原纤维形成和沉积。淀粉样变性性肽从大脑的排出的增加将导致淀粉样变性性肽大脑浓度的降低,并因而促进淀粉样变性性肽沉积。特别地,该试剂可以降低淀粉样蛋白肽(例如 CSF 和血浆中的 A β 40 和 A β 42)的水平、或该试剂可以降低淀粉样蛋白肽(例如,CSF 中的 A β 40 和 A β 42)的水平并提高其在血浆中的水平。或者,渗透大脑的化合物可以通过直接作用于大脑淀粉样变性性肽来控制沉积,例如通过将其保持在非纤维状形式或者促进其从大脑中的清除,通过提高其在大脑中的退化,或者通过保护大脑细胞免受淀粉样变性性肽的不利影响。一种试剂还可以导致淀粉状蛋白质的浓度降低(即,在特定的器官中,未得到触发淀粉样蛋白原纤维形成或沉积所需的临界浓度)。此外,此处所述的化合物可以抑制或减小淀粉样蛋白与细胞表面组分(例如糖胺聚糖或含蛋白多糖基膜组分)的相互作用。该化合物还可以预防淀粉样蛋白肽结合或粘附到细胞表面上,这种结合是一种已知的导致细胞损伤或毒性的过程。类似地,该化合物可以阻滞淀粉样蛋白引起的细胞毒性或微神经胶质活化或淀粉样

蛋白引起的神经中毒,或抑制淀粉样蛋白引起的炎症。该化合物还可以减少淀粉样蛋白聚集、原纤维形成、或沉积的速度或量,或者该化合物可以减小淀粉样蛋白沉积的程度。上述作用机制不应被认为是对本发明的范围的限制,并且可以在没有上述信息的条件下实施本发明。

[0157] 术语“显著地”或“显著的”是指在可识别的特性方面发生可注意到的或可测量的量的变化或增加,或者其中该变化将是可注意到的、可测量的、或不可接受的影响,例如有害的影响。同样地,术语“显著地减少或预防胃肠耐受不良”包括胃肠耐受不良的可注意到的或可测量的减少或预防,即,与无法注意到的或不可测量的减少或预防的情况相反。例如,恶心、呕吐物和胃肠相关的疼痛或长时间的不适的次数可以被用作衡量本发明的治疗制剂对胃肠耐受不良的减少或预防的影响。此外,术语“会显著影响治疗制剂的能力”是指影响该治疗制剂的能力,但是不以一种不可接受的方式在损害利益的程度上影响该能力,并因此不会显著影响该治疗药剂的能力。

[0158] “淀粉样蛋白沉积的调节”包括如上所述的淀粉样蛋白沉积或原纤维形成的抑制和增强。因此,术语“调节”包括 1) 预防或阻止淀粉样蛋白形成或累积、抑制或减缓正在遭受淀粉样变性的(例如已经具有淀粉样蛋白聚集的)对象中的进一步的淀粉样蛋白聚集,并且减少或逆转正在遭受淀粉样变性的对象中的淀粉样蛋白的聚集,以及 2) 提高淀粉样蛋白沉积,例如增加体内或体外淀粉样蛋白沉积的速度和量。淀粉样蛋白增强性化合物可被用于淀粉样变性的动物模型中,例如,用于在较短的时间内造成动物中淀粉状蛋白沉积的发展或者用于在选择的时间之内提高淀粉状蛋白沉积。淀粉样蛋白增强性化合物可以被用于体内抑制淀粉样变性的化合物的筛选试验,例如在动物模型中,淀粉样变性的细胞试验和体外试验。这种化合物可被用于例如提供更快或更敏感的化合物的试验。淀粉样蛋白聚集的调节是相对于未治疗的对象或者相对于治疗之前的对象进行测定的。

[0159] 术语“治疗制剂”包括能够实现预定的治疗功能(例如预防、治疗或抑制淀粉样变性)的制剂,并且能够减少或防止胃肠耐受不良(即恶心和呕吐)。胃肠耐受不良的减少或预防可以例如,取决于在胃中的直接的物理接触或者对中枢神经系统的间接的中枢作用。

[0160] 在某些的具体实例中,胃肠耐受不良的减少或预防至少依赖于给对象服用的治疗化合物。在一个具体实例中,具有一种合乎需要治疗功能的治疗化合物基于其减少或预防胃肠耐受不良的能力被选择用于包含在治疗制剂中。在某些的具体实例中,对该化合物进行改性以便制造具有所需要的治疗功能和减少或预防胃肠耐受不良的能力的治疗化合物。例如,可以对该化合物进行结构修饰(例如添加适宜的取代基或改变药理学上可接受的相反离子)或者重新配制,以便该化合物具有合乎需要的治疗功能和减少或预防胃肠耐受不良的能力。

[0161] 在某些另外的具体实例中,胃肠耐受不良的减少或预防并不依赖于给对象服用的治疗化合物。例如,在一个具体实例中,胃肠耐受不良的减少或预防并不依赖于具有式 3-氨基-1-丙磺酸酯/X,其中 X 为相反离子,或者与磺酸盐形成酯,的化合物,例如 3-氨基-1-丙磺酸或其钠盐。在本发明的一个特别的具体实例中,胃肠耐受不良的减少或预防取决于另外的试剂,例如肠溶衣或改良释放剂。

[0162] 在另一个具体实例中,在该治疗制剂中包括至少一种另外的试剂,其中该另外的

试剂不同于该治疗化合物。在一个特定的具体实例,该另外的试剂给予该治疗制剂至少一种需要的特性。在一个特别的具体实例,该需要的特性,至少部分地减少或预防胃肠耐受不良。因此,在一个另外的具体实例中,另外的试剂可以是用于该治疗制剂中,以独立地、或者与其他的减少或预防耐受不良的方法一起,减少或预防胃肠耐受不良。例如,为了保护免受由于治疗制剂引起的任何可能的胃肠耐受不良,该药片可以是肠溶衣或者可以将如改善释放剂以控制治疗化合物在胃或肠内的任何快速的释放。

[0163] 在本发明的一个具体实例中,胃肠耐受不良的减少或预防还可以通过减少或预防高 pH 值(其中该高 pH 值是由于在服用该治疗化合物之后治疗化合物在胃中溶解期间产生的)而导致的局部不适来完成。作为本发明的治疗制剂的另一个额外的优点,胃肠耐受不良的减少还会导致用药对象(例如病人)的改善的顺应性。

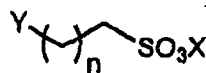
[0164] 在另一个特别的具体实例中,本发明的治疗化合物为一个烷基磺酸。术语“烷基磺酸”包括取代或未取代的烷基磺酸,和取代或未取代的低级烷基磺酸。值得指出的是氨基取代化合物,并且本发明涉及取代或未取代的氨基取代烷基磺酸,和取代或未取代的氨基取代低级烷基磺酸,其一个实例为 3-氨基-1-丙磺酸。还应指出,本说明书中所使用的术语“烷基磺酸”被解释为“烷烃磺酸”的同义词。

[0165] 在某些的具体实例中,本发明涉及取代或未取代的烷基磺酸、取代或未取代的烷基硫酸、取代或未取代的烷基硫代磺酸、取代或未取代的烷基硫代硫酸、或其酯或酰胺,包括其药学上可接受的盐。例如,本发明涉及一种化合物,即取代或未取代的烷基磺酸、或其酯或酰胺,包括其药学上可接受的盐。在另一个具体实例中,本发明涉及一种化合物,即取代或未取代的低级烷基磺酸、或其酯或酰胺,包括其药学上可接受的盐。类似地,本发明包括一种化合物,即(取代的-或未取代的-氨基-)取代的烷基磺酸、或其酯或酰胺,包括其药学上可接受的盐。在又一个具体实例中,该化合物为(取代的-或未取代的-氨基-)-取代的低级烷基磺酸、或其酯或酰胺,包括其药学上可接受的盐。

[0166] 已经证明:烷基磺酸(包括例如,3-氨基-1-丙磺酸及其盐)的组合物对于淀粉样蛋白 β 相关的疾病(包括阿尔茨海默氏病和大脑淀粉状蛋白血管疾病)的治疗是有用的。参阅 WO 96/28187、WO 01/85093 和美国专利 US 5,840,294。

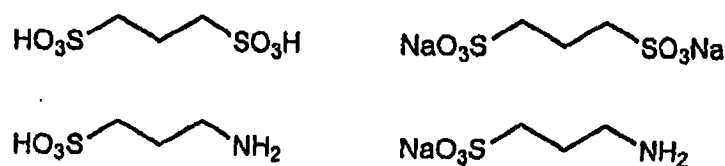
[0167] 烷基磺酸的一组实例具有如下结构

[0168]



[0169] 其中 Y 为氨基(具有式 $-\text{NR}^a\text{R}^b$, 其中 R^a 和 R^b 各自独立地为氢、烷基、芳基或杂环基,或者 R^a 和 R^b 与和它们连接的氮原子一起形成一个在环中具有 3~8 个原子的环残基)或者磺酸基(具有式 $-\text{SO}_3\text{X}^-$), n 为 1~5 的整数,且 X 为氢或阳离子(例如钠)。一些示例性的烷基磺酸包括下列化合物:

[0170]



[0171] 在某些情形中,该烷基磺酸为一种“小分子”,即,一种本身并非基因转录或翻译的

产品（例如，蛋白质、核糖核酸、或者 DNA）和具有较低的分子量，例如小于大约 2500。在其他的情形中，该化合物可以是一种生物制品，例如抗体或免疫肽。

[0172] 烷基磺酸可以通过例如下述文献中所述的一般反应流程来制备：US5, 643, 562；US5, 972, 328；US5, 728, 375；US5, 840, 294；US 4, 657, 704；和美国专利临时申请案第 60/482, 058 号（2003 年 6 月 23 日申请，代理人案卷号 NBI-156-1）、美国专利临时申请案第 60/512, 135 号（2003 年 10 月 17 日申请，代理人案卷号 NBI-156-2），全部题为“用于制备治疗淀粉样变性的化合物的合成方法”，以及美国专利申请案第 10/___, ___ 号（2004 年 6 月 18 日申请，代理人案卷号 NBI-156，题为“改进的候选药物及其制备方法”，其内容通过引用的方式全文包括在本申请中，或者通过修改其方法，使用容易获取的起始原料、试剂和常规的合成方法。在这些反应中，还可以使用本身已知但未提及的变化。例如，本说明书中所述的且具有相同的一般性质的化合物的功能和结构等价物（其中，对一个或多个取代基进行了不会对实质性质或该化合物的效用造成不利影响的简单改变）可以通过本领域各种已知的方法来制备。

[0173] 一般说来，本发明的化合物可以通过例如下文所述的一般反应方案中的方法，或者通过对其进行修改，例如使用容易获得的起始原料、试剂和常规合成步骤来合成。在这些反应中，还可以使用本身已知但此处未提及的变化。本说明书中所述的且具有相同一般性质的化合物的功能和结构等价物，其中，对一个或多个取代基进行了不会对实质性质或该化合物的效用造成不利影响简单的改变。本发明的试剂可以容易地按照此处所述的合成路线和方案进行制备，如所提供的具体步骤中所示。然而，本领域熟练技术人员将认识到：可以使用其他的用于形成本发明的试剂的合成路线，并且下述提供的内容仅仅是举例，而不是对本发明的限制。参阅例如，“Comprehensive Organic Transformations”，R. Larock 著，VCH 出版社（1989）。还将进一步认识到各种保护或脱保护策略是本领域的一种常见的做法（参阅例如，“Protective Groups in Organic Synthesis”，Greene 和 Wuts 著）。相关领域熟练技术人员将认识到任何特定的保护基的选择（例如，胺和羧基保护基）将取决于该保护残基在后续反应条件下的稳定性并且将理解适当的选择。本领域熟练技术人员的知识的进一步的说明选自下述大量的化学文献：“Chemistry of the Amino Acids”，J. P. Greenstein 和 M. Winitz 著，John Wiley & Sons, Inc., New York (1961)；“Comprehensive Organic Transformations”，R. Larock 著，VCH 出版社（1989）；T. D. Ocain 等，J. Med. Chem., 31, 2193-99 (1988)；E. M. Gordon 等，J. Med. Chem. 31, 2199 ~ 10 (1988)；“Practice of Peptide Synthesis”，M. Bodansky 和 A. Bodanszky 著，Springer-Verlag, New York (1984)；“Protective Groups in Organic Synthesis”，T. Greene 和 P. Wuts 著（1991）；“Asymmetric Synthesis: Construction of Chiral Molecules Using Amino Acids”，G. M. Coppola 和 H. F. Schuster 著，John Wiley & Sons, Inc., New York (1987)；“The Chemical Synthesis of Peptides”，J. Jones, Oxford University Press, New York (1991)；和“Introduction of Peptide Chemistry”，P. D. Bailey 著，John Wiley & Sons, Inc., New York (1992)。

[0174] 这里化学结构是按照本领域常用的标准绘制的。因此，当一个绘制的原子，例如碳原子，看上去具有一个不饱和价键，则该价键被认为是通过氢原子来满足价键的，即便氢原子没有必要被明显地画出来。一些本发明的化合物的结构包括立体碳原子。应当理解的是：

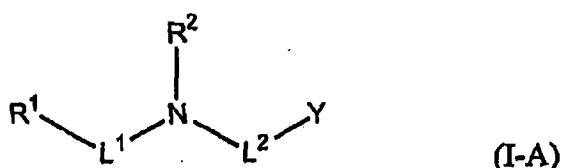
除非另有说明,这种不对称产生的异构体(例如所有的对映体或非对映体)也包括在本发明的范围内。即,除非另有说明,任何手性碳中心可以是(R)-或(S)-的立体化学。可以通过经典的分离工艺以及通过立体化学控制的合成得到基本上纯的形式的这种异构体。

[0175] 此外,当合适时,烯烃可以包括E-或Z-异构。此外,本发明的化合物可以以非溶剂化形式、与可接受的溶剂(例如水、THF、乙醇等)的溶剂化形式、以及多晶型的形式(例如,包括假多晶型形式)存在。术语“溶剂合物”表示包括一个或多个化合物的分子与一个或多个药品溶剂(例如水、乙醇等)的分子的聚集物。

[0176] 可以用作本发明的化合物的化合物的其他的实例包括在下述文献中所述的化合物:美国专利临时申请案第60/480,906号(2003年6月23日申请,代理人案卷号NBI-162-1)和美国专利临时申请案第60/512,047号(2003年10月17日申请,代理人案卷号NBI-162-2)、美国专利申请案第10/____,____,(2004年6月18日申请,代理人案卷号NBI-162A)以及美国专利申请第10/____,____,号(2004年6月18日申请,代理人案卷号NBI-162B),全部题为“治疗淀粉样蛋白相关的疾病的组合物和方法”;以及美国专利临时申请案第60/480,928号(2003年6月23日申请,代理人案卷号NBI-163-1)、美国专利临时申请案60/512,018号(2003年10月17日申请,代理人案卷号NBI-163-2)、美国专利申请案第10/____,____,(2004年6月18日申请,代理人案卷号NBI-163),全部题为“治疗淀粉样蛋白相关的疾病和Epileptogenesis相关的疾病的组合物和方法”。

[0177] 在一个具体实例中,本发明至少部分涉及一种具有治疗化合物(即具有式I-A的化合物)的组合物:

[0178]



[0179] 其中

[0180] R^1 为一个取代或未取代的环烷基、芳基、芳基环烷基、双环或三环、双环或三环稠环基、或取代或未取代的 C_2 - C_{10} 烷基;

[0181] R^2 选自氢、烷基、巯基烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、芳烷基、噻唑基、三唑基、咪唑基、苯并噻唑基和苯并咪唑基;

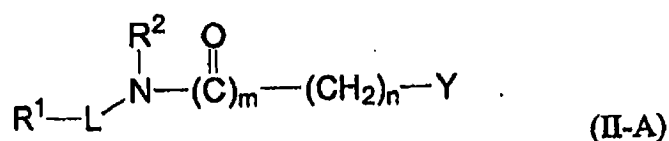
[0182] Y 为 $\text{SO}_3^- \text{X}^+$ 、 $\text{OSO}_3^- \text{X}^+$ 、或 $\text{SSO}_3^- \text{X}^+$;

[0183] X^+ 为氢、阳离子基、或成酯性基团(即,作为前药);

[0184] 且 L^1 和 L^2 独立地为取代或未取代的 C_1 - C_5 烷基或不存在,或其药学上可接受的盐,条件是当 R^1 为烷基时, L^1 不存在。

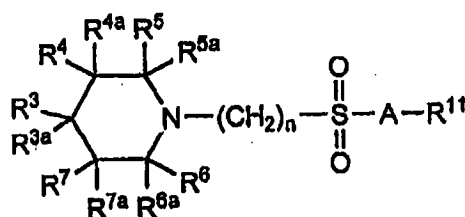
[0185] 在另一个具体实例中,本发明至少部分涉及一种具有治疗化合物(即具有式II-A的化合物)的组合物:

[0186]

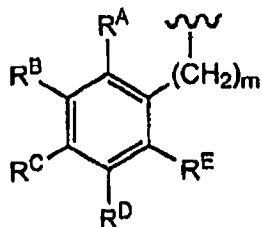


[0187] 其中:

- [0188] R^1 为取代或未取代的环、双环、三环、或苯并杂环或取代或未取代的 C_2-C_{10} 烷基。
- [0189] R^2 为氢、烷基、巯基烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、芳烷基、噻唑基、三唑基、咪唑基、苯并噻唑基和苯并咪唑基，或者与 R^1 相连形成一个杂环；
- [0190] Y 为 $SO_3^- X^+$ 、 $OSO_3^- X^+$ 、或 $SSO_3^- X^+$ ；
- [0191] X^+ 为氢、阳离子基、或成酯性残基；
- [0192] M 为 0 或 1；
- [0193] N 为 1、2、3 或 4；
- [0194] L 为取代或未取代的 C_1-C_3 烷基或不存在，或其药学上可接受的盐，条件是当 R^1 为烷基时，L 不存在。在一个特定的具体实例中，n 为 3 或 4。
- [0195] 在又一个具体实例中，本发明至少部分涉及一种具有治疗化合物（即具有式 III-A 的化合物）的组合物：
- [0196]



- [0197] 其中：
- [0198] A 为氮或氧；
- [0199] R^{11} 为氢、成盐性阳离子、成酯性基团、 $-(CH_2)_x-Q$ ，或当 A 为氮时，A 和 R^{11} 一起形成天然的或非天然的氨基酸残基或其盐或酯；
- [0200] Q 为氢、噻唑基、三唑基、咪唑基、苯并噻唑基、或苯并咪唑基；
- [0201] x 为 0、1、2、3 或 4；
- [0202] n 为 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10；
- [0203] R^3 、 R^{3a} 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 和 R^{7a} 各自独立地为氢、烷基、巯基烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基、氰基、卤素、氨基、四唑基，或在相邻环原子上的两个 R 基团和环原子一起形成一个双键。在一个特定的具体实例中，n 为 3 或 4。在某些的具体实例中， R^3 、 R^{3a} 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 和 R^{7a} 之一为式 IIIa-A 残基：
- [0204]



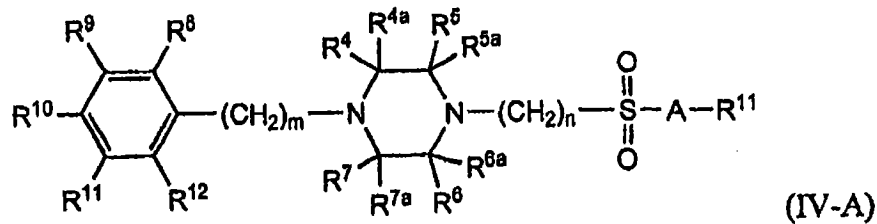
- [0205] 其中：
- [0206] m 为 0、1、2、3 或 4；
- [0207] R^A 、 R^B 、 R^C 、 R^D 和 R^E 独立地选自氢、卤素、羟基、烷基、烷氧基、卤化烷基、巯基烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、氰基、噻唑基、三唑基、咪唑基、四唑基、苯并噻唑基、和苯并咪唑基；及其药学上可接受的盐和酯。在某些的具体实例中，所述化合物不是 3-(4-苯基-1,2,3,

6-四氢-1-吡啶基)-1-丙磺酸。

[0208] 一个成酯基团或残基包括当结合时能够形成酯的基团。这种基的实例包括取代或未取代的烷基、芳基、烯基、炔基或环烷基。可能的酯的特别的实施例包括甲基、乙基和叔丁基。另外，成盐阳离子的实例包括本说明书中所述的药学上可接受的盐以及锂、钠、钾、镁、钙、钡、锌、铁和铵。在另一个具体实例中，该成盐阳离子为钠盐。

[0209] 在又一个具体实例中，本发明至少部分涉及一种具有治疗化合物（即具有式 IV 的化合物）的组合物：

[0210]



[0211] 其中：

[0212] A 为氮或氧；

[0213] R¹¹ 为氢、成盐性阳离子、成酯性基团、-(CH₂)_x-Q，或当 A 为氮时，A 和 R¹¹ 一起形成天然的或非天然的氨基酸残基或其盐或酯；

[0214] Q 为氢、噁唑基、三唑基、咪唑基、苯并噁唑基、或苯并咪唑基；

[0215] x 为 0、1、2、3 或 4；

[0216] n 为 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10；

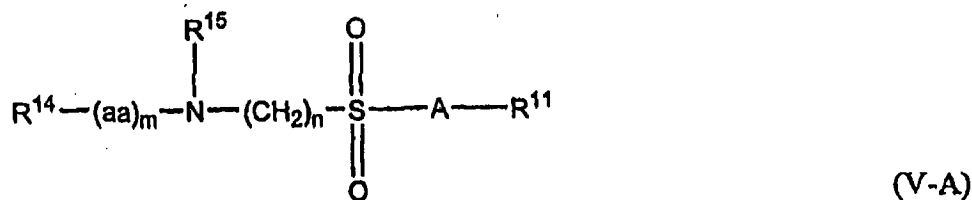
[0217] R⁴、R^{4a}、R⁵、R^{5a}、R⁶、R^{6a}、R⁷ 和 R^{7a} 各自独立地为氢、烷基、巯基烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基、氰基、卤素、氨基、四唑基，R⁴ 和 R⁵ 和与它们相连的碳原子一起形成双键，或者 R⁶ 和 R⁷ 和与它们相连的碳原子一起形成双键；

[0218] m 为 0、1、2、3 或 4；

[0219] R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹ 和 R¹² 独立地选自氢、卤素、羟基、烷基、烷氧基、卤化烷基、巯基烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、氰基、噁唑基、三唑基、咪唑基、四唑基、苯并噁唑基、和苯并咪唑基、及其药学上可接受的盐和酯。在一个特定的具体实例中，n 为 3 或 4。

[0220] 在另一个具体实例中，本发明至少部分涉及一种具有治疗化合物（即具有式 V-A 的化合物）的组合物：

[0221]



[0222] 其中：

[0223] A 为氮或氧；

[0224] R¹¹ 为氢、成盐性阳离子、成酯性基团、-(CH₂)_x-Q，或当 A 为氮时，A 和 R¹¹ 一起形成天然的或非天然的氨基酸残基或其盐或酯；

[0225] Q 为氢、噁唑基、三唑基、咪唑基、苯并噁唑基、或苯并咪唑基；

[0226] x 为 0、1、2、3 或 4；

[0227] n 为 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10；

[0228] aa 为天然或非天然的氨基酸残基；

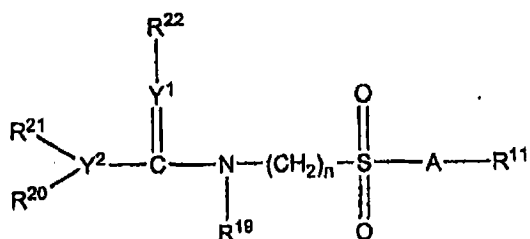
[0229] m 为 0、1、2 或 3；

[0230] R^{14} 为氢或保护基；

[0231] R^{15} 为氢、烷基或芳基，及其药学上可接受的盐和前药，在一个特别的具体实例中，n 为 3 或 4。

[0232] 在另一个具体实例中，本发明至少部分涉及一种具有治疗化合物（即具有式 V I-A 的化合物）的组合物：

[0233]



(VI-A)

[0234] 其中：

[0235] n 为 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10；

[0236] A 为氮或氧；

[0237] R^{11} 为氢、成盐性阳离子、成酯性基团、 $-(CH_2)_x-Q$ ，或当 A 为氮时，A 和 R^{11} 一起形成天然的或非天然的氨基酸残基或其盐或酯；

[0238] Q 为氢、噁唑基、三唑基、咪唑基、苯并噁唑基、或苯并咪唑基；

[0239] x 为 0、1、2、3 或 4；

[0240] R^{19} 为氢、烷基或芳基；

[0241] Y^1 为氧、硫、或氮；

[0242] Y^2 为碳、氮、或氧；

[0243] R^{20} 为氢、烷基、氨基、巯基烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、芳烷基、噁唑基、三唑基、四唑基、咪唑基、苯并噁唑基、或苯并咪唑基；

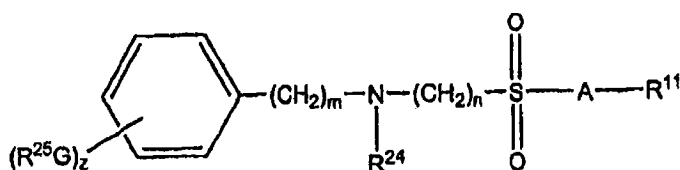
[0244] R^{21} 为氢、烷基、巯基烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、芳烷基、噁唑基、三唑基、四唑基、咪唑基、苯并噁唑基、或苯并咪唑基；或如果 Y^2 为氧，则不存在；

[0245] R^{22} 为氢、烷基、巯基烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、芳烷基、噁唑基、三唑基、四唑基、咪唑基、苯并噁唑基、或苯并咪唑基；或如果 Y^1 为氮，则 R^{22} 为氢、羟基、烷氧基或芳氧基；如果 Y^1 为氧或硫，则 R^{22} 不存在；或如果 Y^1 为氮， R^{22} 和 R^{21} 连接起来形成一个环残基；

[0246] 或其药学上可接受的盐。在一个特定的具体实例中，n 为 3 或 4。

[0247] 在另一个具体实例中，本发明至少部分涉及一种具有治疗化合物（即具有式 VII-A 的化合物）的组合物：

[0248]



(VII-A)

[0249] 其中：

[0250] n 为 2、3、或 4；

[0251] A 为氮或氧；

[0252] R^{11} 为氢、成盐性阳离子、成酯性基团、 $-(CH_2)_x-Q$ ，或当 A 为氮时，A 和 R^{11} 一起形成天然的或非天然的氨基酸残基或其盐或酯；

[0253] Q 为氢、噻唑基、三唑基、咪唑基、苯并噻唑基、或苯并咪唑基；

[0254] x 为 0、1、2、3 或 4；

[0255] G 为一个直接的键或氧、氮、或硫；

[0256] z 为 0、1、2、3、4 或 5；

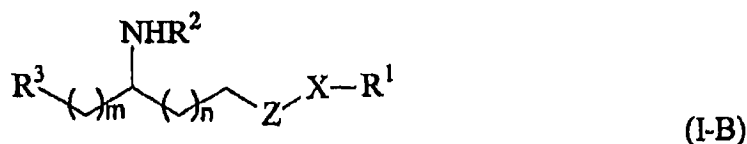
[0257] m 为 0 或 1；

[0258] R^{24} 选自氢、烷基、巯基烷基、烯基、炔基、芳酰基、烷基羰基、氨基烷基羰基、环烷基、芳基、芳烷基、噻唑基、三唑基、咪唑基、苯并噻唑基和苯并咪唑基；

[0259] 各个 R^{25} 独立地选自氢、卤素、氰基、羟基、烷氧基、硫羟、氨基、硝基、烷基、芳基、碳环基、或杂环基，及其药学上可接受的盐。在一个特定的具体实例中，n 为 3 或 4。

[0260] 另外的化合物包括例如式 (II-B) 的治疗化合物：

[0261]



[0262] 其中：

[0263] X 为氧或氮；

[0264] Z 为 $C=O$ 、 $S(O)_2$ 、或 $P(O)OR^7$ ；

[0265] m 和 n 各自独立地为 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10；

[0266] R^1 和 R^7 各自独立地为氢、金属离子、烷基、巯基烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、与 X 一起形成一个天然或非天然的氨基酸残基的残基、或 $-(CH_2)_p-Y$ ；

[0267] Y 为氢或选自噻唑基、三唑基、四唑基、咪唑基、苯并噻唑基和苯并咪唑基的杂环基；

[0268] p 为 0、1、2、3 或 4；

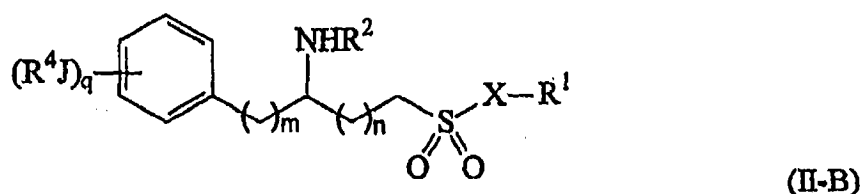
[0269] R^2 各自独立地为氢、烷基、巯基烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、烷基羰基、芳基羰基、或烷氧基羰基；

[0270] R^3 独立地选自氢、氨基、氰基、烷基、巯基烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、取代或未取代的芳基、杂芳基、噻唑基、三唑基、四唑基、咪唑基、苯并噻唑基、或苯并咪唑基、及其药学上可接受的盐、酯和前药。

[0271] 在另一个具体实例中，m 为 0、1 或 2。在另一个具体实例中，n 为 0、1 或 2，例如，1 或 2。在另一个具体实例中， R^3 为芳基、杂芳基或苯基。在另一个具体实例中，Z 为 $S(O)_2$ 。

[0272] 在另一个具体实例中，本发明的治疗化合物具有式 (II-B)

[0273]



[0274] 其中：

[0275] X 为氧或氮；

[0276] m 和 n 各自独立地为 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10；

[0277] R¹ 为氢、金属离子、烷基、巯基烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、或一个与 X 一起形成天然或非天然氨基酸残基的残基、或 $-(CH_2)_p-Y$ ；

[0278] Y 为氢或选自噻唑基、三唑基、四唑基、咪唑基、苯并噻唑基和苯并咪唑基的杂环基；

[0279] 各个 R⁴ 独立地选自氢、卤素、羟基、硫羟、氨基、氰基、硝基、烷基、芳基、羧基或杂环基；

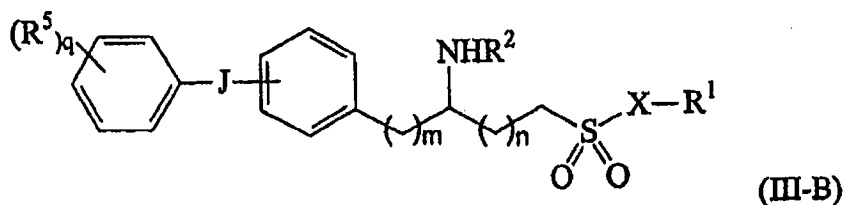
[0280] R² 各自独立地为氢、烷基、巯基烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、烷基羰基、芳基羰基、或烷氧基羰基；

[0281] J 不存在、或为氧、氮、硫、或一个二价残基，包括但不限于低级亚烷基、亚烷氧基、亚烷基氨基、亚烷基硫基、亚烷氧基烷基、亚烷基氨基烷基、亚烷基硫代烷基、烯基、烯氧基、烯基氨基、或烯基硫基；和

[0282] Q 为 1、2、3、4 或 5，及其药学上可接受的盐和前药。在一个特定的具体实例中，n 为 1 或 2。

[0283] 在又一个具体实例中，本发明的治疗化合物为式 (III-B) 化合物：

[0284]



[0285] 其中：

[0286] X 为氧或氮；

[0287] m 和 n 各自独立地为 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10；

[0288] q 为 1、2、3、4 或 5；

[0289] R¹ 为氢、金属离子、烷基、巯基烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、或一个与 X 一起形成天然或非天然氨基酸残基的残基、或 $-(CH_2)_p-Y$ ；

[0290] Y 为氢或选自噻唑基、三唑基、四唑基、咪唑基、苯并噻唑基和苯并咪唑基的杂环基；

[0291] p 为 0、1、2、3 或 4；

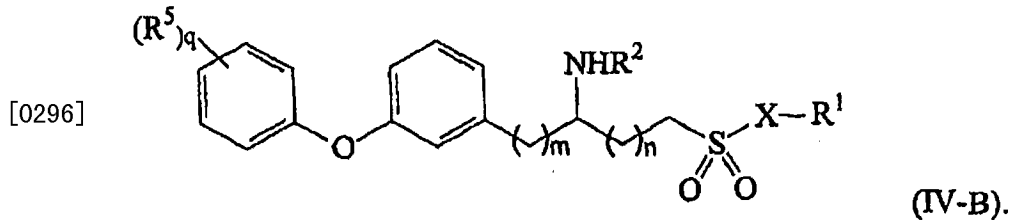
[0292] R² 为氢、烷基、巯基烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、烷基羰基、芳基羰基、或烷氧基羰基；

[0293] R⁵ 选自氢、卤素、氨基、硝基、羟基、羰基、硫羟、羧基、烷基、烷氧基、烷氧基羰基、酰

基、烷基氨基、和酰基氨基；

[0294] J 不存在、或为氧、氮、硫、或一个二价残基，包括但不限于低级亚烷基、亚烷氧基、亚烷基氨基、亚烷基硫基、亚烷氧基烷基、亚烷基氨基烷基、亚烷基硫代烷基、烯基、烯氧基、烯基氨基、或烯基硫基；和其药学上可接受的盐、酯、和前药。在一个特定的具体实例中，n 为 1 或 2。

[0295] 在又一个具体实例中，本发明的治疗化合物为：



[0297] 其中：

[0298] X 为氧或氮；

[0299] m 和 n 各自独立地为 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10；

[0300] q 为 1、2、3、4 或 5；

[0301] R¹ 为氢、金属离子、烷基、巯基烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、或一个与 X 一起形成天然或非天然氨基酸残基的残基、或 $-(CH_2)_p-Y$ ；

[0302] Y 为氢或选自噻唑基、三唑基、四唑基、咪唑基、苯并噻唑基和苯并咪唑基的杂环基；

[0303] P 为 0、1、2、3 或 4；

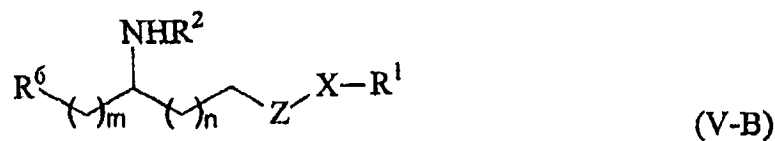
[0304] R² 为氢、烷基、巯基烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、烷基羰基、芳基羰基、或烷氧基羰基；

[0305] R⁵ 选自氢、卤素、氨基、硝基、羟基、羰基、硫羟、羧基、烷基、烷氧基、烷氧基羰基、酰基、烷基氨基、和酰基氨基；以及

[0306] 其药学上可接受的盐、酯、和前药。在另一个具体实例中，m 为 0。在一个特定的具体实例中，n 为 1 或 2。

[0307] 在另一个具体实例中，本发明涉及式 (V-B) 的治疗化合物：

[0308]



[0309] 其中：

[0310] Z 为 C=O、S(O)₂、或 P(O)OR⁷；

[0311] R¹ 为氢、金属离子、烷基、巯基烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、或一个与 X 一起形成天然或非天然氨基酸残基的残基、或 $-(CH_2)_p-Y$ ；

[0312] Y 为氢或选自噻唑基、三唑基、四唑基、咪唑基、苯并噻唑基和苯并咪唑基的杂环基；

[0313] m 和 n 各自独立地为 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10；

[0314] R² 为氢、烷基、巯基烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、烷基羰基、芳基羰基、或烷氧基

羰基；并且

[0315] R^6 为一个被取代或未取代的杂环基残基。在另一个具体实例中, m 为 0 或 1。在另一个具体实例中, n 为 0 或 1。在另一个具体实例中, R^6 为噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、苯并噻吩基、二氢咪唑基、二氢噻唑基、咪唑啉基、噻唑啉基、四氢嘧啶基、或噻吩基。在又一个具体实例中, Z 为 $S(O)_2$ 。在一个特定的具体实例中, n 为 1 或 2。

[0316] 在本发明某些具体实例中, 本发明的治疗制剂还可能包含药学上可接受的非活性成分和具有式 3-氨基-1-丙磺酸酯/ X (其中 X 为相反离子或与磺酸盐形成酯) 的治疗化合物, 其中该酯或相反离子包括分别不会显著影响该治疗制剂减少或预防胃肠耐受不良的能力的醇基或带正电的原子或残基。在一个优选的具体实例中, 该阳离子基团为氢 (H) 并且该化合物为 3-氨基-1-丙磺酸。在某些其他的具体实例中, 该氢为被一个药学上可接受的阳离子或一个醇基或其等价物所取代, 并且该化合物为一该酸的盐或酯。

[0317] 该治疗化合物的药学上可接受的盐或酯在本发明的范围内不会显著影响治疗制剂减少或预防胃肠耐受不良的能力。例如, 该阳离子可以为一个药学上可接受的碱金属、碱土金属、更高价的离子 (例如铝离子)、多阳离子相反离子或铵, 并且醇基可以为一个药学上可接受的醇基。在一个特别的具体实例中, 药学上可接受的盐为钠盐, 然而, 在其药学上可接受的范围也可以考虑其他的盐。

[0318] 一般说来, 适合用于本发明的治疗制剂的治疗化合物包括至少一个与取代或未取代的芳基或脂肪基共价结合的磺酸酯基。

[0319] 在另一个具体实例中, 该治疗化合物具有至少一个与取代或未取代的脂肪基共价结合的磺酸酯基。在一个类似的具体实例中, 该治疗化合物具有至少两个与取代或未取代的脂肪基共价结合的磺酸酯基。在另一个具体实例中, 该治疗化合物具有至少一个与取代或未取代的低级烷基共价结合的磺酸酯基。在类似的具体实例中, 该治疗化合物具有至少两个与取代或未取代的低级烷基共价结合的磺酸酯基。

[0320] 在又一个具体实例中, 该治疗化合物具有至少一个与氨基取代的脂肪基共价结合的磺酸酯基。在类似的具体实例中, 该治疗化合物具有至少两个与氨基取代的脂肪基共价结合的磺酸酯基。在又一个具体实例中, 该治疗化合物具有至少一个氨基取代的低级烷基共价结合的磺酸酯基。在类似的具体实例中, 该治疗化合物具有至少两个与氨基取代的低级烷基共价结合的磺酸酯基。

[0321] 此处所使用的“磺酸酯基”为与碳原子结合的 $-SO_3-H$ 或 $-SO_3X$ 基团, 其中 X 为阳离子基或酯基。类似的, “磺酸”具有一个与碳原子结合的 SO_3H 基团。此处所使用的“硫酸酯”具有一个与碳原子结合的 $-O-H$ 或 $-OX$, 其中 X 为阳离子基或酯基。并且“硫酸”化合物具有一个与碳原子结合的 $-OH$ 。根据本发明, 适宜的阳离子基团可以是氢原子。在某些情况下, 该阳离子基团可以实际上在生理学 pH 值下为正电性的治疗化合物上的基团, 例如氨基。

[0322] 这种包含一个与该治疗化合物本身共价结合的阳离子基团化合物被称为“内盐”或“两性离子”。例如, 可以在适宜的条件下从一个内盐或两性离子形成化合物 3-氨基-1-丙磺酸。

[0323] 除非另有限定, 此处的化学残基可以是取代或未取代的。在一些具体实例中, 未

语“取代的”是指该残基具有位于该残基上的除氢之外的能够允许该分子实现其预定的功能的取代基。取代基的非限制性的实例选自如下残基：直链或支链烷基（优选 C₁-C₅）、环烷基（优选 C₃-C₈）、烷氧基（优选 C₁-C₆）、硫代烷基（优选 C₁-C₆）、烯基（优选 C₂-C₆）、炔基（优选 C₂-C₆）、杂环基、碳环基、芳基（例如，苯基）、芳氧基（例如，苯氧基）、芳烷基（例如，苯甲基）、芳氧基烷基（例如，苯氧基烷基）、芳基乙酰胺基、烷基芳基、杂芳烷基、烷基羰基和芳基羰基或其他的这种酰基、杂芳基羰基、或杂芳基、(CR' R'')₀₋₃NR' R''（例如，-NH₂）、(CR' R'')₀₋₃CN（例如，-CN）、-NO₂、卤素（例如，-F、-Cl、-Br 或 -I）、(CR' R'')₀₋₃C（卤素）₃（例如，-CF₃）、(CR' R'')₀₋₃CH（卤素）₂、(CR' R'')₀₋₃CH₂（卤素）、(CR' R'')₀₋₃CONR' R''、(CR' R'')₀₋₃(CNH)NR' R''、(CR' R'')₀₋₃S(O)₁₋₂NR' R''、(CR' R'')₀₋₃CHO、(CR' R'')₀₋₃(CR' R'')₀₋₃H、(CR' R'')₀₋₃S(O)₀₋₃R'（例如，-SO₃H、-OSO₃H）、(CR' R'')₀₋₃O(CR' R'')₀₋₃H（例如，-CH₂OCH₃和 -OCH₃）、(CR' R'')₀₋₃S(CR' R'')₀₋₃H（例如，-SH 和 -SCH₃）、(CR' R'')₀₋₃OH（例如，-OH）、(CR' R'')₀₋₃COR'、(CR' R'')₀₋₃（取代或未取代的苯基）、(CR' R'')₀₋₃(C₃-C₈ 环烷基)、(CR' R'')₀₋₃CO₂R'（例如，-CO₂H）、或 (CR' R'')₀₋₃OR' 基团，或任意天然来源的氨基酸的侧链；其中 R' 和 R'' 各自独立地为氢、C₁-C₅ 烷基、C₂-C₅ 烯基、C₂-C₅ 炔基、和芳基。“取代基”还可以包括例如卤素、羧基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸酯、烷基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基硫代羰基、烷氧基、磷酸酯、磷酸酯基、亚磷酸酯基、氰基、氨基（包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基、和基芳基氨基）、酰基氨基（包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基）、亚氨基、巯基、烷基硫基、芳基硫基、硫代羧酸酯、硫酸酯、磺酸酯基、氨磺酰基、亚磺酰氨基、硝基、三氟甲基、叠氮基、杂环基、芳烷基和芳香基或杂芳基残基。

[0324] 应了解，“取代”和“被取代”包括如下隐含的前提，即，这种取代与取代的原子和取代基的所允许的价键一致，并且该取代得到一个稳定的化合物，例如不会通过重排、环化、消除等自发地发生转化。本说明书中所使用的“取代”包括有机化合物所有允许的取代基。在一个较宽的方面，所允许的取代基包括有机化合物的脂肪族和环族、直链和支链的碳环基和杂环基，芳族和非芳族取代基。该允许的取代基对于适宜的有机化合物可以是一个或多个相同的或不同的。

[0325] 在某些的具体实例中，一个取代基可以选自例如：卤素、三氟甲基、硝基、氰基、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₁-C₆ 烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、C₁-C₆ 烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、C₁-C₆ 烷基羰基、C₁-C₆ 烷氧基羰基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷基硫基、芳基硫基、杂环基、芳烷基和芳基（包括杂芳基）。

[0326] 一般说来本发明的治疗化合物为小分子。“小分子”是指该化合物本身不是基因转录或翻译（例如，蛋白质、RNA、或 DNA）的产物。优选“小分子”是指一个低分子量化合物，例如小于 7500 原子质量单位，更优选小于 5000 原子质量单位，更优选小于 1000 原子质量单位。

[0327] 本说明书中所术语的术语“胺”或“氨基”是指取代的或未取代的式 -NR^aR^b，其中 R^a 和 R^b 各自独立地为氢、烷基、芳基、或杂环基，R^a 和 R^b 与和它们连接的氮原子一起形成一个在环中具有 3 ~ 8 个原子的环残基。因此，除非另有说明，术语“氨基”包括环氨基残基，例如哌啶基或吡咯烷基。因此，本说明书中所使用的术语“烷基氨基”表示具有连接在上面的氨基的烷基。适宜的烷基氨基具有 1 ~ 大约 12 个碳原子，例如 1 ~ 大约 6 个碳原子的基

团。术语“氨基”包括其中氮原子与至少一个碳或杂原子共价结合的化合物或残基。术语“二烷基氨基”包括其中氮原子至少与两个烷基连接的基团。术语“芳基氨基”和“二芳基氨基”分别包括其中氮原子与至少 1 或 2 个芳基相连的氮。术语“烷基芳基氨基”是指与至少一个烷基或至少一个芳基连接的氨基。术语“烷氨基烷基”是指被烷基氨基取代的烷基、烯基、或炔基。术语“酰胺”或“氨基羰基”包括其中包含一个与羰基或硫代羰基的碳相连的氮原子的化合物或残基。

[0328] 术语“脂肪基”包括特征在于具有 1 ~ 22 个碳原子的直链或支链的有机化合物。脂肪基包括烷基、烯基和炔基。该链可以是分支的或交联的。烷基包括具有一个或多个碳原子的饱和烃类,包括直链烷基和支链烷基。术语“脂环基”包括三个或多个碳原子的闭环结构。

[0329] 脂环基包括为饱和环烃的环烷或萘、不饱和的带有两个或多个双键的环烯、以及具有一个三键的环乙炔。它们不包括芳族基团。环烷的实施例包括环丙烷、环己烷、和环戊烷。环烯的例子包括环戊二烯和环辛四烯。脂环基还包括多核环,例如,稠环结构、和取代的脂环基,例如烷基取代的脂环基。多环或多环基团包括两个或多个环(例如:环烷基、环烯基、环炔基、芳基或杂环基),其中一个或多个碳为两个相邻的环所共有,例如环为稠合环或螺环。通过非相邻的原子连接的环被称为“桥环”。

[0330] 本说明书中所使用的“烷基”包括具有一个或多个碳原子的饱和烃基,直链烷基,例如,甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基等。环烷基(或“环烷基”或“脂环基”或“碳环基”),例如,环丙基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等。支链的烷基,例如,异丙基叔丁基、仲丁基、异丁基等;烷基取代的烷基,例如烷基取代的环烷基和环烷基取代的烷基。

[0331] 因此、本发明涉及例如,取代或未取代的烷基磺酸,即取代或未取代的直链烷基磺酸、取代或未取代的环烷基磺酸、和取代或未取代的支链烷基磺酸。

[0332] 在某些的具体实例中,一个直链或支链的烷基在主链中可以具有 30 个或较少的碳原子,例如对直链而言 C_1-C_{30} 而对支链而言 C_3-C_{30} 。在某些的具体实例中,一个直链或支链的烷基在其主链中可能具有 20 个或更少的碳原子,例如对直链而言 C_1-C_{20} 、或对支链而言 C_3-C_{20} ,并且,更特别地,为例如 18 个或更少的碳原子。

[0333] 另外,环烷基的实例在它们的环状结构中具有 4 ~ 10 个碳原子,例如在该环节构中具有 4 ~ 7 个碳原子。

[0334] 术语“低级烷基”是指在链中具有 1 ~ 8 个碳原子的烷基,以及在环结构中具有 3 ~ 8 个碳原子的环烷基。除非碳原子数另有说明,“低级烷基”中的“低级”是指该残基具有至少 1 个且少于 8 个碳原子。在某些的具体实例中,直链或支链的低级烷基在其主链中具有 6 或更少的碳原子(例如,对直链而言 C_1-C_6 ,对支链而言 C_3-C_6),例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、和叔丁基。类似地,环烷基在环节构中可以具有 3 ~ 8 个,例如 5 ~ 6 个碳原子。“ C_1-C_6 烷基”中的术语“ C_1-C_6 ”是指烷基包含 1 ~ 6 个碳原子。

[0335] 此外,除非另作说明,术语烷基包括“未取代的烷基”和“取代的烷基”,其中后者是指烷基具有替换该烃主链上的一个或多个碳原子上的氢的取代基。这种取代基可以包括例如,烯基、炔基、卤素、羧基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸酯、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、

烷基硫代羰基、烷氧基、磷酸酯基、膦酸酯基、亚膦酸酯基、氰基、氨基（包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基、和烷基芳基氨基）、酰基氨基（包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基）、亚氨基、巯基、烷基硫基、芳基硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、烷基磺酰基、磺酸酯基、氨磺酰、磺酰胺、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基、或芳基（包括杂芳基）。

[0336] 术语“烯基”和“炔基”是指不饱和的类似于烷基的脂肪基，包括直链或支链、和环结构，但其分别包含至少一个双键或三键。适宜的烯基和炔基包括具有 2 ~ 大约 12 个碳原子，优选 2 ~ 大约 6 个碳原子。

[0337] 术语“芳基”包括含有一个或多个环的不饱和的环烃。通常，术语“芳基”包括可以含有零到四个杂原子的 5- 或 6- 员单环芳基，例如选自：苯、吡咯、呋喃、噻吩、噻唑、异噻唑、咪唑、三唑、四唑、吡唑、噁唑、异噁唑、吡啶、吡嗪、哒嗪、和嘧啶等。此外，术语芳基包括多环基团，例如衍生自三环、双环的基团，例如萘、苯并噁唑、苯并二噁唑、苯并噻唑、苯并咪唑、苯并噻吩、亚甲二氧苯基、喹啉、异喹啉、萘吡啶、吲哚基、苯并呋喃基、嘌呤基、脱氮杂嘌呤、或中氮茛。

[0338] 这些在环结构中具有杂原子的芳基也被称为“芳基杂环”、“杂芳基”、或“杂芳基”。

[0339] 芳基还可以与脂环或非芳香性的杂环基桥接，以形成一个多环（例如，萘满）。在环结构中具有杂原子的芳基还可以被称为芳基杂环、杂环、杂芳基、或杂芳族化合物，其中，例如包括任何形成的环结合有一个原子或非碳原子。该环可以是饱和或不饱和并且可以包含一个或多个双键。一些杂环基的实例包括吡啶基、呋喃基、噻吩基、吗啉基、和吲哚基。

[0340] 术语“杂原子”包括除了碳和氢之外的任何原子。优选杂原子为氮、氧、硫和磷。

[0341] 杂环基还包括其中环中一个或多个原子的闭环结构为一个除了碳之外的元素，例如氮、硫或氧。杂环基可以是饱和的或不饱和的并且杂环基例如吡咯和呋喃可以具有芳香性。它们包括稠环结构例如喹啉和异喹啉。杂环基的其他实例包括吡啶和嘌呤。杂芳香基和杂脂环基的实例还具有 1 ~ 3 个单独的或耦合的 3 员至大约 8 员并具有一个或多个 N、O 或 S 原子的环，例如香豆素基、喹啉基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶基、吗啉基和吡咯烷基。

[0342] III. 本发明的治疗制剂

[0343] 本发明还涉及一种用于抑制对象中的淀粉状蛋白沉积的药物组合物，其包括一种足以抑制对象中的淀粉样蛋白沉积的量的本说明书所定义的治疗制剂、和药学上可接受的载体。

[0344] 在另一个具体实例中，本发明涉及一种用于治疗淀粉样变性的药物组合物，其包括一种足以抑制对象中的淀粉状蛋白沉积的量的本说明书所定义的治疗制剂、和一种药学上可接受的载体。

[0345] 在另一个具体实例中，本发明涉及一种用于治疗或预防淀粉状蛋白相关疾病（例如 II 型糖尿病）或 A β 相关疾病（例如阿尔茨海默氏疾病、大脑淀粉状蛋白血管疾病、包含体肌炎、黄斑变性、唐氏综合征和遗传性脑出血）的药物组合物，其包括一种含有足以预防或治疗对象中的淀粉状蛋白相关疾病的被制成显著降低或防止胃肠耐受不良的治疗化

合物和药学上可接受的载体的治疗制剂。

[0346] 在某些的具体实例中,本发明治疗制剂的治疗化合物与淀粉样变性蛋白质中的基膜糖蛋白或含蛋白多糖的结合部位相互作用,并从而抑制淀粉样变性蛋白质结合到该基膜组分。基膜糖蛋白和含蛋白多糖包括层粘连蛋白、IV型胶原、纤溶酶、集聚蛋白、基底膜蛋白聚糖、和乙酰肝素硫酸酯含蛋白多糖(HSPG)。在一个特定的具体实例中,该治疗化合物抑制淀粉样变性蛋白质和集聚蛋白、基底膜蛋白聚糖、或HSPG之间的相互作用。此外,还已经描述了在淀粉样变性蛋白质中对于HSPG的一致的结合部位的动机(参阅例如Cardi和Weintraub(1989), *Arteriosclerosis* 9:21~32)。

[0347] 因此,本发明包括一种包装的用于抑制对象中的淀粉状蛋白沉积的药物组合物,其包括一个容纳治疗有效量的此处所述的容器;以及使用该化合物抑制对象中的淀粉状蛋白沉积的说明书。在某些的具体实例中,与这种淀粉样蛋白沉积相关的疾病选自阿尔茨海默氏病、大脑淀粉状蛋白血管疾病、包含体肌炎、黄斑变性、唐氏综合征、轻度认知损伤、II型糖尿病、和遗传性脑出血。

[0348] 术语“容器”包括任何用于容纳该治疗制剂的接受器。例如,在一个具体实例中,该容器为一个包含该制剂的包装。在另外的具体实例中,该容器不是包含该制剂的包装,即,该容器为一个接受器,例如包含该包装的制剂或未包装制剂以及制剂的使用说明书的盒子或小瓶。此外,包装技术也是本领域熟知的。应当理解的是,该治疗制剂的使用说明书可以被包含在含有该制剂的包装上,并且,该说明书与该包装的产品形成一个提高了的功能关系。然而,应当理解的是,该说明书可包含涉及化合物实施其预期功能(例如减少或预防胃肠耐受不良)的信息。

[0349] 在另一个具体实例中,本发明包括一种包装的用于治疗对象中的淀粉样变性的药物组合物,其包括一个容纳治疗有效量的此处所述的化合物容器;以及使用该化合物治疗对象中的淀粉样变性的说明书。

[0350] 在又一个具体实例中,本发明涉及一种包装的用于治疗病毒感染的药物组合物,其包括容纳一种治疗有效量的此处所述的治疗制剂的容器;以及使用该化合物治疗病毒感染的说明书。

[0351] 本发明的另一个具体实例涉及一种包装的用于治疗细菌感染的药物组合物,其包括一个保持治疗有效量的本发明的治疗制剂的容器;以及使用该化合物治疗细菌感染的说明书。

[0352] 另一方面,本发明属于一种包装的用于抑制趋化因子与糖胺聚糖结合的药物组合物,其包括一个保持一种治疗有效量的本发明的治疗制剂;以及使用该治疗化合物抑制趋化因子与糖胺聚糖结合的说明书。

[0353] 本发明的治疗制剂还可以包括两种或多种治疗化合物的组合。因此,本发明涉及一种用于阿尔茨海默氏病的治疗的治疗制剂,其包含3-氨基-1-丙磺酸以及一个针对其他症状(例如阿尔茨海默氏病的续发症状)的第二药物。在某些的具体实例中,该“第二药物”可以是胆碱酯酶抑制剂,例如乙酰胆碱酯酶或丁酰胆碱酯酶抑制剂,例如,9-氨基四氢吡啶、donepezil、rivastigmine、或加兰他敏。在另一个具体实例中,第二药物可以是NMD拮抗剂,例如美金刚。

[0354] 在又一个具体实例中,该第二药物可以是一个抗氧化剂、维生素E、雌激素、非甾体

抗炎剂（例如阿司匹林或萘普生）、胆固醇改性剂例如斯塔京、或银杏白果。

[0355] 本发明的治疗制剂还可以进一步包含一种药学上可接受的载体。此处所使用的“药学上可接受的载体”包括任意包衣、抗菌和抗真菌剂、以及吸收延迟剂等与该化合物的活性相容、且对对象生理上可接受，并且不会显著影响该治疗制剂实现其预期功能、或者不会显著影响治疗制剂减少或预防胃肠耐受不良的能力的材料。还可以在该组合中包含补充的活性物质，只要它们不会显著影响该治疗制剂减少或预防呕吐的能力。

[0356] 活性物质是以足以抑制该对象中的淀粉样蛋白沉积的治疗有效剂量的效果服用的。相对于未经治疗的对象，一种“治疗有效剂量”优选将淀粉样蛋白沉积抑制至少大约 20%、更优选至少大约 40%、更优选至少大约 60%、和更优选至少大约 80%。可以在一个动物模型系统中评估该化合物抑制淀粉样蛋白沉积的能力，所述的动物模型系统可以预计在抑制人类疾病中的淀粉样蛋白沉积中的效力。或者，可以通过检查该化合物抑制淀粉样变性蛋白质和基膜组分之间的相互作用的能力，例如如美国专利 US 5, 164, 295 所述，其通过引用的方式被明确地包括在本申请中，或者通过如实施例 5 所述的质谱分析来评估该化合物抑制抑制淀粉样蛋白沉积的能力。

[0357] 术语“对象”包括其中可以发生淀粉样变性或容易感染淀粉样蛋白疾病的活的有机体，这些疾病包括例如阿尔茨海默氏病唐氏综合征、轻度认知损伤、CAA、透析相关的 (β_2 M) 粉样变性、续发性 (AA) 淀粉样变性、原发性 (AL) 淀粉样变性、遗传性淀粉样变性、糖尿病等等。对象的实例包括人类、猴子、牛、绵羊、山羊、狗和猫。术语“对象”包括动物（例如，哺乳动物，例如，猫、狗、马、猪、牛、山羊、绵羊，啮齿类动物，例如小白鼠或大鼠、兔子、松鼠、熊，灵长类动物（例如黑猩猩、猴子、大猩猩、和人类）），以及小鸡、鸭、北京鸭、鹅、和它们的转基因物种。

[0358] 在本发明的某些具体实例中，该对象需要通过本发明的方法进行治疗，并且被选择用于基于该需要的治疗。需要治疗的对象是技术上确认的，并且包括已经被证明具有一种与淀粉样蛋白 - 沉积或淀粉样变性相关的疾病或病症，并具有这种疾病或病症的症状，或者处于这种疾病或病症的危险之中，并将预期，基于诊断，例如内科诊断，能够从治疗受益（例如治愈、痊愈、预防、减轻、缓解、改变、弥补、改善、改进或影响该疾病或病症、以及该疾病或病症的症状、或疾病或病症的危险）。

[0359] 可以使用已知的步骤、在对抑制对象中的淀粉样蛋白沉积的剂量和周期给对象服用本发明的组合物。实现治疗效果所需的该治疗化合物的有效量可以根据诸如下列因素而变化，例如在对象中的临床部位已经沉积的淀粉样蛋白的量、患者的年龄、性别、和体重、以及该治疗化合物抑制在对象中的淀粉样蛋白沉积的能力。可以调整剂量范围以提供最佳的治疗反应。例如，可以每天服用多个单独的剂量或者可以根据治疗状况的紧急性按比例减少剂量。本发明的治疗化合物（例如 3-氨基-1-丙磺酸）的有效剂量的一个非限制性的实例为 1 ~ 500mg/kg 体重 / 天。本领域普通技术人员将能够研究相关的因素并且无需过度的试验决定治疗化合物的有效量。

[0360] 可以改变本发明的药物组合物中的活性成分的实际剂量水平，以便得到能够对特定的患者、组合物、和用药模式有效实现所需要的治疗反应，并且对患者无毒性的活性成分的量。

[0361] 特别地，所选择的剂量水平将取决于各种因素，这包括所使用的本发明的特定的

化合物的活性、用药时间、所使用的化合物的分泌速度、治疗的持续时间、与所使用的特定的化合物组合的其他的药物、化合物或使用材料、所治疗的患者的年龄、性别、重量、条件、一般健康状况和先前的疾病史等医学中众所周知的因素。

[0362] 具有本领域普通技能的医生,例如医师或兽医可以容易地决定所需要的药物组合物的有效量。例如,该医师或兽医可以在开始时以较低的剂量使用药物组合物中所用的本发明化合物(低于实现所需的治疗效果所需的剂量),然后逐步增加剂量,直至得到所需要的效果。

[0363] 用药方案可以影响有效量的组成。可以在淀粉样变性发作之前或之后服用该治疗制剂。此外,可以按日或连续地服用多个单独的剂量、以及交错的剂量,或者可以连续输注,或者可以为弹丸注射(a bolus injection)。此外,可以根据治疗或预防的要求按比例增加或减少该治疗制剂的剂量。

[0364] 在特定的具体实例中,为了便于服用以及剂量的一致性,将该组合物制成剂量单元形式是特别有利的。此处所使用的剂量单元形式是指适合作为用于该治疗的对象的单元剂量的物理上离散的单元;其各自包含与必要的药物载体一起的能产生所需治疗效果经计算的预定量的治疗化合物。本发明的剂量单元形式的规格是由下述因素决定的并直接依赖于:(a) 该治疗化合物的独特的特征以及所要实现的特定的治疗效果;和(b) 混合/配制这种用于治疗对象中的淀粉样蛋白沉积的治疗化合物的技术固有的局限性。

[0365] 本发明的另一个方面包括用于治疗淀粉样变性、抑制淀粉样蛋白沉积;或预防或治疗淀粉状蛋白相关疾病的药物组合物,所述疾病为例如,AB-相关疾病,例如,阿尔茨海默氏病、大脑淀粉状蛋白血管疾病、包含体肌炎、黄斑变性、唐氏综合征、轻度认知损伤、和遗传性脑出血。可以将以上所述的治疗制剂包括在一种含有药学上可接受的载体和被配制成显著减少或预防胃肠耐受不良的量的、足以治疗或抑制淀粉样变性的量的、或足以抑制沉积的量的、或足以预防或治疗淀粉状蛋白相关疾病的量的治疗化合物的药物组合物中。在一个具体实例中,本发明的药物组合物包括具有式3-氨基-1-丙磺酸酯/X(其中X为相反离子或与磺酸盐形成酯)的治疗化合物,其中该酯或相反离子包括分别不会显著影响该治疗制剂减少或预防胃肠耐受不良的能力的醇基或带正电的原子或残基。阳离子基团的一个优选的具体实例为氢、H⁺,并且该化合物为3-氨基-1-丙磺酸。

[0366] 在另一具体实例中,本发明涉及一种配制胃肠耐受不良增强了的药物组合物的方法,其包括:将一种预选的治疗化合物与一种药学上可接受的载体混合,其中预选该治疗化合物的显著降低或预防胃肠耐受不良的能力,从而形成胃肠耐受不良增强了的药物组合物。

[0367] 术语“胃肠耐受不良增强了的药物组合物”包括含有本发明的治疗化合物的药物组合物,此化合物是基于其显著减少或预防胃肠耐受不良的能力而预选的。

[0368] IV. 给药

[0369] 本发明的制剂包括适合用于口服的制剂。该制剂可以方便地以单位制剂形式存在,并且可以通过本领域已知的方法制备。可与载体材料一起混合以制造单一剂量形式的活性成分的量通常为产生治疗效果的化合物的量。通常,从1%开始,该量为大约1%~99%的活性成分,优选大约5%~70%,最优选大约10%~大约30%。

[0370] 制备这些制剂或组合物的方法包括将本发明的化合物与载体,以及一种或多种助

剂混合的步骤。一般来说,可以通过如下方法制备该制剂:将本发明的化合物与液体载体、或精细粉碎的固体载体、或两种均匀且密切地混合,然后,如果需要,进行成形。

[0371] 适合口服的本发明的制剂可以是胶囊、扁囊剂、药丸、药片、锭剂(使用调味的基质,通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄耆胶)、粉末、颗粒;或溶于水或非水性液体中的溶液或悬浮液;或者水包油或油包水液体乳胶;或者酞剂或糖浆;或者锭剂(使用惰性基质,例如凝胶和甘油、或蔗糖和阿拉伯胶)或漱口剂等形式,其各自包含一种预定量的本发明的化合物作为活性成分。还可以丸剂、干药糖剂或浆糊的形式服用本发明的化合物。

[0372] 在适合用于口服的本发明的固体剂型(胶囊、药片、药丸、糖锭剂、粉末、颗粒等等)中,该活性成分与一个或多个药学上可接受的载体混合,例如柠檬酸钠或磷酸二钙或任何下列载体:填充剂或补充剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇、或硅酸;粘结剂,例如羧甲基纤维素、藻蛋白酸盐、凝胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖或阿拉伯胶;湿润剂,例如甘油;崩解剂例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;溶液阻滞剂,例如石蜡;吸收加速剂,例如季铵化合物;润湿剂,例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯;吸附药,例如高岭土和皂土;润滑剂,例如石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、钠月桂基及其混合物;以及着色剂。在胶囊、药片和药丸中,该药物组合物还可能包含缓冲剂。还可以使用类似类型的固体组合物作为填充剂以及硬填充胶囊剂,使用这种赋形剂作为乳糖或奶糖、以及高分子量聚乙二醇等。

[0373] 当口服时,本发明的化合物是有效的。因此,优选的给药途径为口服。可以将该治疗活性物质用某种材料包衣以保护该化合物免受酸以及其他可以使该化合物失活的条件的作用。可以配制本发明的化合物以确保在体内正常分布。例如,血脑屏障(BBB)排除了许多高度亲水的化合物,并且为了保证本发明的治疗化合物穿过BBB,可以将它们配制在脂质体中。制造脂质体的方法参阅例如U.S. 4,522,811、US 5,374,548和US 5,399,331脂质体可以包括一个或多个选择性地释放到特定细胞和器官中的残基(靶向残基),并因而提供靶向药物释放(参阅例如V. V. Rahade(1989), J. Clin. Pharmacol. 29:685)。示例性的残基包括叶酸和生物素(参阅例如US5416016, Low等)、甘露糖苷(Umerzawa等,(1988)Biochem. Biophys. Res. Commun. 153:1038);抗体(P. G. Bloeman等(1995)FEBS Lett. 357:140;M. Owais等(1995)Antimicrob. Agents Chemother. 39:180);表面蛋白A受体(Briscoe等(1995)Am. J. Physiol, 1233:134);gp 120(Schreier等,(1994)J. Biol. Chem. 269:9090);又参阅K. Keinanen;M. L. Laukkanen(1994)FEBS Lett 346:123;J. J. Killion;I. J. Fidler(1994), Immunomethods 4:273。

[0374] 为了服用该治疗化合物,可能必需将该化合物涂布、或者与该化合物服用一种材料以防止失活,;例如,可以给对象服用在适宜的载体中的该治疗化合物,例如脂质体、或稀释剂。脂质体包括水包油包水CGF以及常规的脂质体(Strejan等, J. Neuroimmunol. 7, 27(1984))。

[0375] 可以口服该治疗化合物,例如,使用惰性稀释剂或可吸收的食用载体。还可以将该治疗化合物和其他的成分封装在一个硬的或软的明胶胶囊中,压制成药片、或直接包括在该对象的饮食中。对于口服给药而言,该治疗化合物可以与赋形剂掺合并以可吸收的片剂、口含片、糖锭、胶囊、酞剂、悬浮剂、糖浆、糯米纸囊剂等之类形式使用。组合物和制剂中该治疗化合物的百分比当然可以是不同的。在治疗上有用的组合物中的治疗化合物的量是能够

得到适宜的剂量的量。

[0376] 术语“药学上可接受的载体”包括一种药学上可接受的材料、组合物或载体，例如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包囊材料，其涉及在对象中运输或输送本发明的化合物以便能够实现其预期的功能。通常，该化合物被从一个器官、或身体的一部分输送或运输到另一个器官或身体的一部分。各个“载体”在与制剂的其他成分相容、不会伤害患者的意义上；或者在不会影响治疗制剂减少或预防胃肠耐受不良的能力的意义上是“可接受的”。可以作为药学上可接受的载体材料的一些实例包括：糖，例如乳糖、葡萄糖和蔗糖；淀粉，例如玉米淀粉和马铃薯淀粉；纤维素及其衍生物，例如羧甲基纤维素钠盐、乙基纤维素和醋酸纤维素；粉末黄耆胶；麦芽；凝胶；滑石粉；赋形剂，例如可可脂和栓剂蜡；油类，例如花生油、棉子油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和豆油；二醇，例如丙二醇；多元醇，例如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇和聚乙二醇；酯，例如油酸乙酯和月桂酸乙酯；琼脂；缓冲剂，例如氢氧化镁和氢氧化铝；藻酸；无热原的水；等渗盐水；Ringer's 溶液；乙醇；缓冲溶液；及其他无毒的本领域已知的药品中所使用的相容的物质。

[0377] 在该组合物中还可以存在润湿剂、乳化剂和润滑剂，例如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁，以及着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和香料、防腐剂和抗氧化剂。

[0378] 药学上可接受的抗氧化剂的实例包括：水溶性的抗氧化剂，例如抗坏血酸、盐酸半胱氨酸、硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠、亚硫酸钠等等；油溶的抗氧化剂，例如抗坏血酰棕榈酸酯、丁基化羟基苯甲醚 (BHA)、2,6-二叔丁基对甲酚 (BHT)、卵磷脂、乳酸丙酯、 α -生育酚，和金属螯合物试剂，例如柠檬酸、乙二胺四乙酸 (EDTA)、山梨糖醇、酒石酸、磷酸等。

[0379] 可以通过任选地与一种或多种助剂一起压制或模制来制造药片。可以使用粘结剂（例如，凝胶或羟基丙基甲基纤维素）、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂（例如，淀粉羟基乙酸钠或交联的羧甲基纤维素钠盐）、表面活性剂或分散剂制备压制片。可以通过在适宜的机器中模制一个使用惰性液体稀释剂湿润的粉末化合物来制造该模制片。

[0380] 将本发明的药物组合物的片剂和其他的固体剂型，例如糖锭剂、胶囊、药丸和颗粒可以任选地刻痕或用包衣或壳体，例如肠溶衣及制药技术领域已知的其他包衣制备。还可以使用例如不同比例的羟基丙基甲基纤维素以提供所需要的释放特征、其他的聚合物基质、脂质体或微球体，来配制这些化合物，以便提供其中活性成分的缓慢的或受控释放。可以通过例如细菌截留滤膜过滤、或通过使用前包括可以溶于无菌水中的无菌固体组合物、或其他的无菌可注射介质来对其进行杀菌。这些组合物还可以任选地包含遮光剂，和/或可以包含仅仅或优选在胃肠道的特定部分、任选地以延迟的方式释放活性成分的试剂。可被使用的包埋组分的实例包括聚合物和蜡。如果合适，该活性成分还可以与一个或多个上述赋形剂制成微囊形式。

[0381] 除了本发明的化合物之外，粉末还可以包含赋形剂，例如乳糖、滑石粉、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末，或这些物质的混合物。

[0382] 用于口服本发明的化合物的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。除该活性成分之外，该液体剂型可以包含本领域常用的惰性稀释剂，例如水或其他溶剂；增溶剂和乳化剂，例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸酯、丙二醇、1,3-丁二醇；油类（特别是棉籽、落花生、玉米、胚芽、橄榄、蓖麻和芝麻油类）；甘油、四氢呋喃基醇、聚乙二醇和脂肪酸酯的山梨聚糖，及其混合物。除了惰性稀

释剂之外,该口服组合物还可以包括辅助剂,例如润湿剂、乳化或悬浮剂、甜味剂、调味品、着色剂、芳香剂和防腐剂。

[0383] 除了活性物质之外,悬浮液可以包含悬浮剂,例如乙氧基异硬脂醇、聚氧化乙烯山梨糖醇和山梨聚糖酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、皂土、琼脂和黄蓍胶及其混合物。

[0384] 这些组合物还可以包含辅助剂,例如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。对微生物的作用的预防可以通过包含各种抗菌剂和抗真菌药,例如帕拉贝、三氯叔丁醇、苯酚山梨酸等,来实现。在组合物中包括等渗剂,例如糖、氯化钠等也是合乎需要的。此外,可以通过延迟吸收的试剂,例如单硬脂酸铝和凝胶,来延长注射剂药品的吸收。

[0385] 还可以在对象中将本发明的组合物局部给药,例如通过直接将该组合物涂敷或散布在对象的表皮或上皮组织上,或者通过一个“膏药”透皮给药。这种组合物包括例如洗涤剂、乳膏、溶液、凝胶剂和固体。这些局部组合物优选包括有效量的,例如至少大约 0.1%,优选大约 1%~大约 5%的本发明的化合物。用于局部给药的适宜的载体优选以连续膜的形式保留在皮肤上,而不会因出汗或浸水造成脱落。通常,该载体本质上是有机并能够使得该治疗化合物分散或溶解在其中。该载体可以包括药学上可接受的润滑剂、乳化剂、增稠剂、溶剂等等。

[0386] 在一个具体实例中,基于制剂的重量,该药品制剂包含大于大约 0.1%例如大于大约 1%,例如大于大约 2%,例如大于大约 3%,例如大于大约 4%,例如大于大约 5%,例如大于大约 10%,例如大于大约 20%,例如大于大约 30%,例如大于大约 40%,例如大于大约 50%,例如大于大约 60%,例如大于大约 70%,例如大于大约 80%,例如大于大约 90%,例如大于大约 95%,例如大于大约 99%的治疗化合物,例如烷基磺酸,例如 3-氨基-1-丙磺酸化合物。在一个特定的具体实例中,该药品制剂包含大约 12.6% ± 0.5% 的该治疗化合物重量的制剂。在另一个特定的具体实例中,该药品制剂包含大约 95.2% ± 0.5% 的该治疗化合物重量的制剂。该药物制剂的其余部分可以又其他的此处所述的试剂组成。

[0387] 在另一个具体实例中,基于制剂的重量,该药品制剂包含大于大约 1%,例如大于大约 2%,例如大于大约 3%,例如大于大约 4%,例如大于大约 5%,例如大于大约 6%,例如大于大约 7%,例如大于大约 8%,例如大于大约 9%,例如大于大约 10%,例如大于大约 20%,例如大于大约 30%,例如大于大约 40%,例如大于大约 50%,例如大于大约 60%,例如大于大约 70%,例如大于大约 80%,例如大于大约 90%,例如大于大约 95%,例如大于大约 99%的另外的试剂,例如一种改善治疗化合物的释放的试剂或肠溶衣。应当理解,这些百分数是独立或混合适用于一种或多种该制剂的其他试剂的范围。因此,在某些具体实例中,另外的试剂可以用于治疗制剂中赋予其良好的特性,例如,以独立地、或者与其他的减少或预防耐受不良的方法一起,减少或预防胃肠耐受不良。此处描述了示例性的其他试剂。例如,为了保护免受由于治疗制剂引起的任何可能的胃肠耐受不良,该药片可以是肠溶衣或者可以加入改善释放剂以控制治疗化合物在胃或肠内的任何快速的释放。在一个特定的具体实例中,基于该制剂的重量,该药品制剂包含大约 9.3 ± 0.5% 的该另外的试剂。在另一个特定的具体实例中,基于该制剂的重量,该药品制剂包含大约 8.8 ± 0.5% 的该另外的试剂。在另一个特定的具体实例中,基于该制剂的重量,该药品制剂包含大约 5.6 ± 0.5% 的该另外的试剂。

[0388] 在特定的本发明的具体实例中,该治疗化合物选自:改善该治疗化合物

的释放的试剂,例如羟基丙基甲基纤维素 (HPMC);助流剂/稀释剂;硅酸盐化微晶 (silicated microcrystalline);填充剂,例如双碱基钙磷酸酯基;粘结剂/崩解剂,例如**Starch®1500**;润滑剂,例如硬脂酸粉末或硬脂酸镁;内包衣 (subcoat),例如**Opadry® II 白**;外包衣 (topcoat),例如**Opadry® II 白**和**Opadry®透明**;肠溶衣,例如**Acrylezet®**,以及任意的组合。下述材料是从 Colorcon (West Point, PA) 公司购得的:**Starch®1500**、**Opadry® II White**、**Opadry® Clear**、**Acryleze®**。在下述实施例中讨论了本发明的几个具体实例。

[0389] 等同技术方案

[0390] 本领域技术人员使用不超过常规的试验以及本说明的内容,将能够认识到,或能够确定此处所述的具体步骤、具体实例、权利要求和实施例的多个等同技术方案。这些等同技术方案被认为是包括在本发明的范围内,并且通过所附的权利要求包括这些技术方案。

[0391] 还应理解的是,当提供数值或范围是,例如,对象总体的年龄、剂量和血液水平,这些数值和范围所包括的所有数值和范围都被包括在本发明的范围。此外,所有落入该范围的数值,以及一个数值的范围的上限和下限被认为是本发明的应用所考虑的。

[0392] 通过引用的结合本申请全文所使用的公告专利、公开的专利申请都通过引用的方式结合在本申请中。应当了解,此处所述的以及在被认为是“相关应用”部分的应用中的任何化合物都落入本发明的范围内,并且被本发明所包括,并且,至少出于这些目的被明确地结合在本申请中,并且出于其他目的被进一步明确地结合在本申请中。

实施例

[0393] 通过下述实施例进一步说明本发明,但这些实施例不应被认为是对本发明的进一步的限制。

[0394] 实施例 1- 用于口服的明胶胶囊

[0395] 在表 2 中提供了 100mg 和 400mg 白色明胶胶囊的单位处方。

[0396] 表 2 :100mg 和 400mg 明胶胶囊的单位处方

[0397]

成分	等级	功能	胶囊 (mg/胶囊)	
			100 mg	400 mg
3-氨基-1-丙磺酸, 钠盐	MS*	活性成分	100 mg	400 mg
碳酸钙	NF	填充剂	4.45	17.8
硬脂酸镁	NF	润滑剂	0.55	2.2

[0398] *MS:制造商标准级;NF:国家处方级;USP:美国药典级。

[0399] 某些研究的结果已经表明:服用固体剂型(胶囊)的3-氨基-1-丙磺酸钠盐与消化系统症状(即反胃和呕吐)有关。另外的试验显示该消化系统症状至少部分是由于在氨基-1-丙磺酸钠盐在胃中的溶解期间所产生的过高pH值导致的局部刺激所引起的。在狗身上进行的其他试验(固体剂型)已经表明游离酸的耐受性比钠盐形式好。

[0400] 此外,酸形式的吸潮本性使得其称为一种需要的活性药品成分。例如,为了进一步

保护免受由于酸形式引起的任何可能的胃肠耐受不良,该药片可以是肠溶衣和可以加入改善释放剂以控制药物在胃和肠内的任何快速的释放。

[0401] 实例 2- 肠溶衣片

[0402] 按照如下配方制备 100mg 和 400mg 的白色肠溶衣片,其中由于其密度低且蓬松,通过使用水粒化将药物物质(该药物物质是通过使用离子交换除去钠制造的)致密化。在表 3 中提供了 100mg 和 400mg 肠溶衣药片的单位处方。

[0403] 表 3 :100 和 400 的肠溶衣片的单位处方

[0404]

成分	等级	功能	肠溶衣片 (mg/片)	
			100 mg	400 mg
核心				
3-氨基-1-丙磺酸	MS*	活性成分	100	400
硅化微晶纤维素 (Silicated microcrystalline cellulose)	NF	助流剂/ 稀释剂	350.00	70.00
磷酸氢钙	USP	填充剂	158.40	112.00
羟丙基甲基纤维素 (HPMC)	USP	药物释放 改善剂	70.00	70.00
Starch®1500	NF	结合剂/ 崩解剂	11.10	37.50
硬脂酸粉末	NF	润滑剂	7.00	7.00
硬脂酸镁	NF	润滑剂	1.80	0.018
包衣:				
Opadry® II White	MS*	内包衣	14.00	14.00
Acryleze®	MS*	肠溶衣	42.00	42.00
总重量			756.00	756.00

[0405] *MS:制造商标准级;NF:国家处方级;USP:美国药典级。

[0406] 在初始 I 相研究中使用的 100 毫克肠溶衣药片体外(溶出速率)和 PK 数据表明这些药片将导致可接受的 pK 和良好的耐受性。

[0407] 实例 3- 改善释放的包衣片剂

[0408] 临床研究表明,肠溶衣和药物释放改善剂在药物的药物(代谢)动力学(PK)特征及其耐受性中的作用将是显著的。因此,为了得到特定的药物性能(在 PK、耐受性和产品稳定性方面),将药物释放改善剂配制到药片中。为了改善产品在加速条件下的物理稳定

性（在涂膜的可接受性和防潮能力），通过增加肠溶衣的量以及加入外包衣来修饰该肠溶衣系统。

[0409] 制备 50mg 规格的改善释放的包衣片剂，其包含批量原料药 β -氨基-1-苯磺酸和非活性的成分（硅化微晶纤维素、磷酸氢钙）、羟基丙基甲基纤维素、淀粉、硬脂酸、硬脂酸镁，以及 **Opadry® II White**（外包衣和内包衣）以及 **Acryleze®**）。表 4 中提供了 50mg 改善释放的包衣片剂的单位处方。

[0410] 表 4 :50mg 改善释放的包衣片剂的单位处方

[0411]

成分	等级	功能	数量/片 (mg)	数量/批 (kg)
核心				
3-氨基-1-丙磺酸	MS*	活性成分	50.00	0.500
硅化微晶纤维素	NF	助流剂/稀 释剂	174.73	1.746
磷酸氢钙	USP	填充剂	79.42	0.794
羟基丙基甲基纤维素 (HPMC)	USP	药物释放 改善剂	35.00	0.350
Starch®1500	NF	结合剂/崩 解剂	5.55	0.056
硬脂酸粉末	NF	润滑剂	3.50	0.036
硬脂酸镁	NF	润滑剂	1.80	0.018
重量			350.00	3.500
包衣				
Opadry® II White	MS*	内包衣	7.00	0.072
Acryleze®	MS*	肠溶衣	35.0	0.360
Opadry® Clear	MS*	外包衣	3.50	0.036
总重量			395.50	3.974

[0412] *MS:制造商标准级;NF:国家处方级;USP:美国药典级。

[0413] 实施例 4- 改善释放的包衣片

[0414] 对实施例 3 中的制剂的包衣进行一些细微的改动:实施例 3 中作为外包衣所用的 **Opadry® Clear** 以 **Opadry® II White** 替代,而 **Opadry® II White** 也被用作内包衣。与 **Opadry® Clear** 相似, **Opadry® II White** 是一种具有密封功能的 HPMC 类制剂,并因而同样地具有提高肠溶衣(**Acryleze®**)的防潮能力。

[0415] 外包衣的包衣系统变化是一种便于放大该产品制剂大小的工艺变化,即,在通过防止喷枪在从包肠溶衣步骤向外包衣施加步骤转换期间的堵塞,促进在包衣操作期间从施

加一包衣到另一包衣的过渡。

[0416] 表 5 中提供了 50mg 改善释放的包衣片剂用于单位处方

[0417] 表 5 :50mg 改善释放的包衣片剂的单位处方

[0418]

成分	等级	功能	数量/片 (mg)	数量/批 (kg)
核心				
3-氨基-1-丙磺酸	MS*	活性成分	50.00	0.500
硅化微晶纤维素	NF	助流剂/稀释剂	174.73	1.746
磷酸氢钙	USP	填充剂	79.42	0.794
羟基丙基甲基纤维素 (HPMC)	USP	药物释放改善剂	35.00	0.350
Starch®1500	NF	结合剂/崩解剂	5.55	0.056
硬脂酸粉末	NF	润滑剂	3.50	0.036
硬脂酸镁	NF	润滑剂	1.80	0.018
重量:			350.00	3.500
包衣:				
Opadry® II White	MS*	内包衣	7.00	0.072
Acryleze®	MS*	肠溶衣	35.0	0.360
Opadry® II White	MS*	外包衣	3.50	0.036
总重量			395.50	3.974

[0419] *MS:制造标准级;NF:国家处方级;USP:美国药典级。

[0420] 按照美国药典的方法(美国药典 25,方法 B,第 2017 页)测定的出特征表明两种 50mg 改善释放的包衣片剂(实施例 3 和 4)的溶出速率是相当的。

[0421] 此外,为了改善外观的稳定性,即,白色,通过增加**Opadry® II White**的量制备了下述改善释放的包衣片。

[0422] 表 6 :50mg 改善释放的包衣片剂的单位处方

[0423]

成分	等级	功能	数量/片(mg)	数量/批(kg)
核心				
3-氨基-1-丙磺酸	MS*	活性成分	50.00	0.500
硅化微晶纤维素	NF	助流剂/ 稀释剂	174.73	1.746
磷酸氢钙	USP	填充剂	79.42	0.794
羟基丙基甲基纤维素(HPMC)	USP	药物释放 改善剂	35.00	0.350
Starch®1500	NF	结合剂/ 崩解剂	5.55	0.056
硬脂酸粉末	NF	润滑剂	3.50	0.036
硬脂酸镁	NF	润滑剂	1.80	0.018
重量			350.00	3.500
包衣				
Opadry® II White	MS*	内包衣	7.00	0.072
Acryleze®	MS*	肠溶衣	35.0	0.360
Opadry® II White	MS*	外包衣	7.00	0.072
总重量			399.00	4.004

[0424] *MS:制造商标准级;NF:国家处方级;USP:美国药典级。

[0425] 实施例 5- 质谱分析

[0426] 可以使用如下所述的质谱(“MS”)测试法来测量化合物与淀粉样蛋白原纤维的结合。

[0427] 将样品制备成包含 20% 的乙醇 20 μ M 的测试化合物和 20 μ M 的溶解的 A β 40 的水溶液。通过添加 0.1% 氢氧化钠水溶液将 pH 值调整到 7.4(\pm 0.2)。然后使用 Waters ZQ 4000 质谱仪通过电喷雾离子化质谱分析该溶液。在制备该样品 2 小时内以 25L/min 的流速直接输注引入该样品。对于所有的分析,将源温保持在 70 $^{\circ}$ C,并且将锥孔电压保持在 20V。使用 Masslynx 3.5 软件处理数据。

[0428] 所得到的 MS 测试数据提供了化合物与 A β 结合的能力的了解。