



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112955150 A

(43) 申请公布日 2021.06.11

(21) 申请号 201980068926.5

(22) 申请日 2019.10.18

(30) 优先权数据

62/748,000 2018.10.19 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.04.19

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/056914 2019.10.18

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/081923 EN 2020.04.23

(71) 申请人 达萨玛治疗公司

地址 美国马塞诸塞州

(72) 发明人 T·博萨纳克 R·德夫拉吉

T·恩伯 R·O·休斯

R·E·克劳斯

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 杨春刚 黄革生

(51) Int.Cl.

A61K 31/7048 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

权利要求书3页 说明书68页 附图5页

(54) 发明名称

与NAD⁺或NAD⁺前体组合的SARM1抑制剂

(57) 摘要

本公开书涉及治疗神经变性和神经退行性疾病的方法,所述方法包括将SARM1抑制剂和NAD⁺或NAD⁺前体的组合施用至需要的个体。

1. 包含SARM1抑制剂和NAD⁺或NAD⁺前体的组合疗法。
2. 根据权利要求1所述的组合疗法,其中NAD⁺前体是NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD。
3. 根据权利要求2所述的组合疗法,其中NAD⁺前体是NR。
4. 用于治疗 and/或预防轴突变性的方法,其包含向需要其的个体施用与NAD⁺或NAD⁺前体组合的SARM1抑制剂。
5. 方法,其包含向有患神经退行性疾病或病患风险的患者施用与NAD⁺或NAD⁺前体组合的SARM1抑制剂。
6. 根据权利要求4或权利要求5所述的方法,其中NAD⁺前体是NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD。
7. 根据权利要求6所述的方法,其中NAD⁺前体是NR。
8. 根据权利要求4-7中任何一项所述的方法,其中SARM1抑制剂选自小分子、核酸、多肽、肽片段、抗体或核酶。
9. 根据权利要求8所述的方法,其中核酸选自siRNA、反义寡核苷酸、micro-RNA或适体。
10. 根据权利要求5-9中任何一项所述的方法,其中神经退行性疾病或病患选自急性或慢性外周神经系统疾病或病患、急性或慢性中枢神经系统疾病或病患或者与神经变性相关的疾病。
11. 根据权利要求5-9中任何一项所述的方法,其中神经退行性疾病是选自全身性病患、疼痛病患或代谢性疾病或病患的周围神经系统的慢性疾病或病患,
其中全身性病患选自糖尿病、尿毒症、传染性疾病例如AIDS或麻风病、营养缺乏症、血管或胶原病患例如动脉粥样硬化、肠神经病和轴突病、吉兰-巴雷综合症、严重急性运动轴索神经病(AMAN),以及自身免疫性疾病例如系统性红斑狼疮、硬皮病、结节病、类风湿性关节炎和结节性多发性动脉炎;
其中疼痛病患选自慢性疼痛、纤维肌痛、脊柱疼痛、腕管综合症、癌症疼痛、关节炎、坐骨神经痛、头痛、手术疼痛、肌肉痉挛、背痛、内脏痛、受伤痛、牙痛、神经痛例如神经源性或神经性疼痛、神经发炎或损伤、带状疱疹、椎间盘脱出、韧带撕裂和糖尿病;
其中代谢性疾病或病患选自糖尿病、低血糖症、尿毒症、甲状腺机能减退、肝衰竭、红细胞增多症、淀粉样变性、肢端肥大症、卟啉症、脂质/糖脂代谢紊乱、营养/维生素缺乏症和线粒体疾病。
12. 根据权利要求5-9中任何一项所述的方法,其中神经退行性疾病是周围神经系统的急性疾病或病患,其选自机械损伤、热损伤和化学损伤或化学疗法诱发的神经病(CIPN),
其中机械伤害选自受压或挤压伤害,例如腕管综合症、直接创伤、穿透伤、挫伤、骨折或骨骼脱位;涉及浅表神经或来自肿瘤的压力;或因眼内压升高而造成的创伤性神经损伤;
其中诱导化学损伤或化学疗法诱导的神经病(CIPN)的物质选自细胞毒性抗癌物质、沙利度胺、埃博霉素类(例如伊沙匹隆)、紫杉烷类(例如紫杉醇和多西他赛)、长春花生物碱类(例如长春碱、长春瑞滨、长春新碱和长春地辛)、蛋白酶体抑制剂类(例如硼替佐米)、铂类药物(例如顺铂、奥沙利铂和卡铂)和澳瑞他汀类(例如共轭单甲基澳瑞他汀E)。
13. 根据权利要求5-9中任何一项所述的方法,其中神经退行性疾病是中枢神经系统的慢性疾病或病患,包括中枢神经系统病患、视神经病患、创伤性脑损伤或代谢性疾病或病

患；

其中慢性中枢神经系统病患选自阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化症(ALS, 葛雷克氏病)、多发性硬化、亨廷顿病、老年性痴呆、匹克氏症、高雪氏病、赫尔勒综合征、进行性多灶性脑白质病、亚历山大病、先天性髓鞘形成减少、脑脊髓炎、急性弥漫性脑脊髓炎、脑桥中央髓鞘溶解、渗透性低钠血症、泰-萨克斯病、运动神经元疾病、共济失调、脊髓性肌萎缩症(SMA)、尼曼匹克症、急性出血性脑白质炎、三叉神经痛、贝尔麻痹、脑缺血、多系统萎缩、佩-梅二氏病、脑室周围白质软化病、遗传性共济失调、噪声诱发的听力损失、克雅氏病、传递性海绵状脑病、先天性听力损失、与年龄有关的听力损失、路易体痴呆、额颞叶痴呆、淀粉样变性、糖尿病神经病、球样细胞脑白质营养不良(克腊伯氏病)、巴-科综合征、横贯性脊髓炎、夏-马-图三氏病、运动神经元病、脊髓小脑性共济失调、先兆子痫、遗传性痉挛性截瘫、痉挛性轻截瘫、家族性痉挛性截瘫、法国定居病、Strumpell-Lorrain病和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、遗传性感觉和自主神经病(HSAN)、肾上腺脊髓神经病、进行性核上麻痹(PSP)、弗里德里希共济失调或者由体细胞突变或特发性疾病引起的；

其中视神经病患选自急性视神经病(AON)、遗传性或特发性视网膜病症、利伯先天性黑蒙、利伯遗传性视神经病变、原发性开角型青光眼、急性闭角型青光眼、常染色体显性视神经萎缩、视网膜神经节变性、色素性视网膜炎和外视网膜神经病变、视神经神经炎和/或变性包括与以下相关的那些：多发性硬化症、Kjer病、缺血性视神经病变、维生素B12或叶酸缺乏、孤立的维生素E缺乏综合症、非动脉炎性前部缺血性视神经病变，以及乙胺丁醇或氰化物暴露；

其中，创伤性脑损伤选自中枢神经系统的慢性损伤、脊髓损伤、创伤性轴突损伤和慢性损伤性脑病(CTE)；

其中代谢性疾病或病患选自糖尿病、低血糖症、巴-科综合征、尿毒症、甲状腺机能减退、肝衰竭、红细胞增多症、淀粉样变性、肢端肥大症、卟啉症、脂质/糖脂代谢紊乱、营养/维生素缺乏症和线粒体疾病。

14. 根据权利要求5-9中任何一项所述的方法，其中神经退行性疾病是中枢神经系统的急性疾病或病患，其选自缺血或中风、创伤性脑损伤、化学损伤、热损伤和病毒性脑炎；

其中缺血或中风包括急性缺血、脑缺血、缺氧性脱髓鞘、缺血性脱髓鞘、缺血性视神经病变、非动脉炎性前部缺血性视神经病变；

其中创伤性脑损伤选自对脊髓的损伤和/或创伤性脑损伤，头部和脊柱的机械损伤或创伤性损伤，钝力外伤，闭合性头部损伤，开放性头部损伤，暴露于震荡和/或爆发力，脑腔或身体神经支配区域中的或对脑腔或身体神经支配区域的穿透性损伤，引起轴突变形、拉伸、挤压或破碎的力或者眼内压升高；

其中病毒性脑病包括肠病毒、虫媒病毒、单纯疱疹病毒、西尼罗病毒性脑炎，拉克罗斯病毒性脑炎，布尼亚病毒性脑炎，小儿病毒性脑炎和AIDS痴呆综合症(也称为HIV痴呆、HIV脑病和与HIV相关的痴呆)。

15. 根据权利要求5-9中任何一项所述的方法，其中神经退行性疾病或病患是由血液凝结、炎症、潮红、肥胖、衰老、应激、癌症、糖尿病、疼痛引起的。

16. 根据权利要求4-15中任何一项所述的方法，其中患者是人。

17. 权利要求16的方法，其中所述患者是有患与轴突变性相关病症风险的个体或群体。

18. 权利要求17的方法,其中患与轴突变性相关病症的风险选自年龄、神经变性的一种或多种遗传性风险因素、家族史、从事一种或多种高风险活动或者一种或多种神经变性生物标志物。

19. 权利要求18的方法,其中神经变性的一种或多种遗传风险因素选自一种或多种已知遗传风险因素、9号染色体开放阅读框72中六核苷酸重复扩展或者一份或多份ApoE4等位基因。

20. 权利要求18的方法,其中一种或多种高风险活动选自美式橄榄球、篮球、拳击、跳水、曲棍球、足球、冰球、曲棍网兜球、武术、旋转传递技术、橄榄球、跳台滑雪、水球、摔跤、棒球、骑自行车、啦啦队、击剑、田径、体操、手球、骑马、滑冰、滑雪、滑板、垒球、壁球、极限飞盘、排球和/或帆板运动。

21. 权利要求18的方法,其中神经变性的一种或多种生物标志物选自个体脑脊髓液、血液和/或血浆中的神经丝轻链蛋白(NF-L)和/或神经丝重链蛋白(NF-H)的浓度;神经元和/或轴突中组成型NAD⁺和/或cADPR水平;白蛋白、淀粉样蛋白- β (A β) 38、A β 40、A β 42、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、心脏型脂肪酸结合蛋白(hFABP)、单核细胞趋化蛋白(MCP)-1、神经颗粒蛋白、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、可溶性淀粉样蛋白前体蛋白(sAPP) α 、sAPP β 、髓系细胞上表达的可溶性触发受体(sTREM) 2、磷酸化-tau和/或总-tau的水平;细胞因子和/或趋化因子,包括Ccl2、Ccl7、Ccl12、Csf1和/或Il6。

22. 包含第一容器、第二容器和包装说明书的套件,其中第一容器包含至少一个剂量的包含SARM1抑制剂的药物,第二容器包含至少一个剂量的包含NAD⁺或NAD⁺前体的药物,且包装说明书包含使用药物治疗神经变性的说明。

23. 根据权利要求22所述的套件,其中该说明书指出药物预期用于治疗具有轴突变性风险的患者。

24. 根据权利要求22或权利要求23所述的套件,其中NAD⁺前体是NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD。

25. 根据权利要求24所述的套件,其中NAD⁺前体是NR。

与NAD⁺或NAD⁺前体组合的SARM1抑制剂

[0001] 相关申请的交叉应用

[0002] 本申请要求2018年10月19日提交的美国临时申请号62/748,000的权益,以其全部引入文中作为参考。

[0003] 背景

[0004] 轴突变性是几种神经系统病患包括周围神经病变、创伤性脑损伤和神经退行性疾病的标志(Gerdt等人,SARM1激活通过烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)破坏局部触发轴突变性(SARM1 activation triggers axon degeneration locally via nicotinamide adenine dinucleotide(NAD⁺)destruction),Science 348 2015,453-457页,以其全部引入文中作为参考)。神经退行性疾病和损伤对患者和护理人员都是毁灭性的。目前,仅在美国,与所述疾病相关的费用每年就超过数千亿美元。由于多数所述疾病和病患的发病率随着年龄的增长而增加,因此随着人口结构的变化,其发病率迅速增加。

[0005] 概述

[0006] 损伤后轴突变性的特征是在原始损伤后大约8~24小时发生的烟酰胺单核苷酸腺苷酰转移酶(NMNAT)、NAD⁺和三磷酸腺苷(ATP)依次耗尽,随后神经丝蛋白水解和轴突破碎(Gerdt,J.等人,Neuron,2016,89,449-460,以其全部引入文中作为参考)。轴突损伤后,无菌含 α 和TIR基序1(SARM1)充当轴突变性途径的主要执行者。激活的SARM1是一种高效NADase,可在激活后数分钟至数小时内耗尽局部轴突的NAD⁺储备,导致局部生物能危机,继而迅速发生轴突变性。本公开书显示令人惊讶的发现,烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)与SARM1抑制剂的组合提供极其更强、更持久的轴突保护作用,其优于两种活性剂中任一种单独使用的效果。在一些实施方案中,所述组合提供治疗患轴突病(axonopathy)患者的安全且有效的方法。

[0007] 因此,在一些实施方案中,本公开包含以下认知:NAD⁺或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)与SARM1抑制剂的组合维持细胞内较高的NAD⁺水平,从而预防、改善和/或降低轴突变性和细胞死亡的进展。在一些实施方案中,所述组合实质上延缓由于SARM1激活而发生的SARM1介导的细胞内NAD⁺病理性降低。

[0008] 在一些实施方案中,本公开书提供治疗、预防和/或改善神经退行性疾病、病患或病症的方法,其包含SARM1抑制剂与NAD⁺或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)联合施用。

[0009] 在一些实施方案中,神经退行性疾病、病患或病症与轴突变性(例如轴突破碎或降解)有关。因此,在一些实施方案中,本公开书提供治疗、预防和/或改善轴突变性的方法,其包含将SARM1抑制剂与NAD⁺或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)联合施用至需要其的个体。在一些实施方案中,轴突变性是由NAD⁺减少或耗尽引起的。

[0010] 在一些实施方案中,提供的方法预防或减缓轴突损伤远端的轴突变性的进展。在一些实施方案中,提供的方法治疗或预防与神经退行性病患有关的继发性病症。所述继发病症包括但不限于肌肉损害(muscle impairments)、呼吸损害(respiratory

impairments)、焦虑、抑郁、言语障碍、肺栓塞、心律不齐和/或肺炎。

[0011] 在一些实施方案中,本公开书涉及治疗、预防和/或改善神经退行性疾病、病患或病症的方法,其包含:i)提供a)诊断患有神经退行性疾病、病患或病症,具有患神经退行性疾病、病患或病症风险或表现出神经退行性疾病、病患或病症症状的个体,以及b)包含SARM1抑制剂与NAD⁺或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)的组合;和ii)将所述组合在减轻所述神经退行性疾病、病患或病症的条件下施用至所述患病个体。

[0012] 在一些实施方案中,本公开书涉及治疗、预防和/或改善神经退行性疾病、病患或病症的方法,其包含:i)提供a)诊断患有神经退行性疾病、病患或病症,具有患神经退行性疾病、病患或病症风险或表现出神经退行性疾病、病患或病症症状的个体,以及b)SARM1抑制剂;和ii)在减轻所述神经退行性疾病、病患或病症的条件下,将SARM1抑制剂施用至暴露至或已暴露至NAD⁺或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)的个体。

[0013] 在一些实施方案中,本公开书提供包含SARM1抑制剂和NAD⁺或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)的组合疗法。在一些实施方案中,提供的组合疗法包含SARM1抑制剂、NAD⁺或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)和一种或多种其他治疗物质。

[0014] 在一些实施方案中,提供的组合疗法可用于治疗、预防和/或改善神经退行性疾病、病患或病症。在一些实施方案中,提供的组合疗法可用于治疗、预防和/或改善轴突变性。在一些实施方案中,提供的组合疗法可用于预防或减缓轴突损伤远端的轴突变性的进展。在一些实施方案中,提供的组合疗法可用于维持轴突的功能,包括但不限于代谢、轴突完整性、细胞内转运和动作电位传播。

[0015] 在一些实施方案中,神经退行性疾病、病患或病症的特征在于易受破坏、变性或病理性应激影响的轴突。在一些实施方案中,所述疾病、病患或病症包括但不限于癌症、糖尿病、神经退行性疾病、心血管疾病、凝血、炎症、潮红、肥胖症、衰老或应激(stress)。

[0016] 在一些实施方案中,神经退行性疾病、病患或病症选自神经病或轴突病。在一些实施方案中,神经病或轴突病与轴突变性有关。

[0017] 在一些实施方案中,与轴突变性相关的神经病是遗传性或先天性神经病或轴突病。在一些实施方案中,与轴突变性有关的神经病是新生(de novo)突变或体细胞突变引起的。在一些实施方案中,与轴突变性有关的神经病由特发性病症引起。

[0018] 在一些实施方案中,与轴突变性相关的神经病或轴突病包括但不限于帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏病、疱疹感染、糖尿病、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、多发性硬化症、脱髓鞘疾病、缺血或中风、额颞叶痴呆、共济失调、夏-马-图综合征(Charcot Marie Tooth)、视神经脊髓炎、创伤性脑损伤、化学损伤、热损伤和AIDS。

[0019] 在一些实施方案中,神经退行性疾病、病患或病症可以是或包含创伤性神经元损伤。在一些实施方案中,创伤性神经元损伤是钝力外伤、闭合性头部损伤(closed-head injury)、开放性头部损伤、暴露于震荡和/或爆发力、脑腔或身体神经支配区域中的或对脑腔或身体神经支配区域的穿透性损伤。在一些实施方案中,创伤性神经元损伤是引起轴突变形、拉伸、挤压或破碎(shear)的力。

[0020] 在一些实施方案中,对其施用本文所述组合疗法的个体患有神经退行性疾病、病患或病症或易患神经退行性疾病、病患或病症。在一些实施方案中,个体处于患神经退行性疾病、病患或病症风险中。在一些实施方案中,个体是老年人。在一些实施方案中,个体具有神经变性的遗传风险因素。

[0021] 在一些实施方案中,个体有患以轴突变性为特征的疾病、病患或病症的风险。在一些实施方案中,所述个体患有以轴突变性为特征的疾病、病患或病症。在一些实施方案中,个体已经诊断出患有以轴突变性为特征的疾病、病患或病症。在一些实施方案中,个体尚未诊断出患有以轴突变性为特征的疾病、病患或病症。

[0022] 在一些实施方案中,提供的方法包含将本文所述的组合疗法施用至需要其的个体群体。在一些实施方案中,个体群体是老年人。在一些实施方案中,个体群体具有神经变性的遗传风险因素。

[0023] 在一些实施方案中,个体群体选自从事创伤性神经元损伤可能性高的活动的个体。在一些实施方案中,个体群体选自从事接触式运动或其他高风险活动的运动员。

[0024] 在某些实施方案中,根据本公开书,包含SARM1抑制剂和NAD⁺或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)的组合可以例如用作分析工具、生物学测试中的探针或治疗物质。

[0025] 本公开书提供的所述组合也可用于研究生物学和病理现象中的SARM1NADase功能,以及新SARM1活性抑制剂的体外或体内比较评价。在一些实施方案中,包含SARM1抑制剂和NAD⁺或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)的组合可用于研究轴突完整性。在一些实施方案中,所述组合可用于研究凋亡。

[0026] 在一些实施方案中,本公开书提供抑制源自个体的神经元的变性的方法,所述方法包含将SARM1抑制剂与NAD⁺或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)联合施用至个体。

[0027] 在一些实施方案中,提供的组合可用于抑制神经元或其一部分的变性。在一些实施方案中,提供的组合可用于治疗轴突受损的神经元。在一些实施方案中,提供的组合可用于在体内抑制神经元或其一部分的变性。在一些实施方案中,提供的组合可用作稳定剂,以促进体外神经元存活。

[0028] 在一些实施方案中,本公开书涉及增加细胞内NAD⁺浓度的方法,所述方法包含:使细胞与SARM1抑制剂和NAD⁺或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)接触。

[0029] 在一些实施方案中,提供的SARM1抑制剂减少或抑制SARM1对NAD⁺的结合。在一些实施方案中,提供的SARM1抑制剂在包含一个或多个催化残基的口袋(例如SARM1的催化裂口)内与SARM1结合。在一些实施方案中,提供的SARM1抑制剂与非催化残基结合。在一些所述实施方案中,提供的SARM1抑制剂是SARM1活性的变构调节剂。因此,在一些实施方案中,本公开书提供减少或抑制NAD⁺与SARM1结合的方法,所述方法包含将SARM1抑制剂和NAD⁺或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)的组合施用至需要其的个体。在一些实施方案中,所述SARM1抑制剂与SARM1的结合口袋中的一个或多个催化残基结合。

[0030] 在一些实施方案中,将SARM1抑制剂和NAD⁺或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、

NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)共同施用至个体。在一些实施方案中,首先将SARM1抑制剂施用至个体,随后施用NAD⁺或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)。在一些实施方案中,在SARM1抑制剂之前,施用NAD⁺或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)。在一些实施方案中,将SARM1抑制剂施用至暴露于NAD⁺或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)的个体。

[0031] 在一些实施方案中,提供的方法和/或组合疗法抑制SARM1活性。替代地或另外地,在一些实施方案中,提供的方法和/或组合疗法缓和神经变性的一种或多种属性。在一些实施方案中,本公开书提供治疗、预防和/或改善与轴突变性相关的神经退行性疾病、病患或病症的方法。

[0032] 在一些实施方案中,SARM1抑制剂是小分子、多肽、肽片段、核酸(例如siRNA、反义寡核苷酸、micro-RNA或适体)、抗体或核酶。

[0033] 在一些实施方案中,SARM1抑制剂是小分子。在一些实施方案中,SARM1抑制剂是siRNA。在一些实施方案中,SARM1抑制剂是反义寡核苷酸。在一些实施方案中,SARM1抑制剂是多肽。在一些实施方案中,SARM1抑制剂是肽片段。在一些实施方案中,SARM1抑制剂是核酸。在一些实施方案中,SARM1抑制剂是反义寡核苷酸。

[0034] 在一些实施方案中,本公开书提供包含和/或递送SARM1抑制剂(例如以本文所述的形式)、其前药或其活性代谢物的组合物。在某些实施方案中,配制包含SARM1抑制剂的组合物,以用于与NAD⁺或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)联合施用至个体。

[0035] 在一些实施方案中,本公开书提供包含NAD⁺或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)的药物组合物和营养补剂。在一些实施方案中,本公开书涉及利用NAD⁺或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)的方法,其促进细胞和组织中烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)细胞内水平的增加,以改善细胞和组织存活。在一些实施方案中,本公开书提供包含文中公开的NAD⁺或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)的介质。在另外实施方案中,本公开书涉及利用NAD⁺或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)的方法,其用于增加细胞和组织中的NAD⁺水平,以及改善细胞和组织存活。

[0036] 在一些实施方案中,本公开书提供组合物,其包含用于与NAD⁺或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)联合使用的SARM1抑制剂。在一些实施方案中,所述组合物是包含至少一种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物。

[0037] 在一些实施方案中,可以根据例如2018年3月29日公开的WO 2018/057989中描述的测定法来鉴定SARM1抑制剂,将该文献以其全部引入文中作为参考。

[0038] 附图简述

[0039] 图1A和1B显示:与单一活性剂治疗相比,化合物I-26+NR的组合扩大轴突切断术后(post-axotomy)的神经保护。对于测试的化合物I-26的每种浓度,将化合物I-26+NR的组合的轴突保护程度与该组合中的活性剂产生的保护量进行比较,其各自具有更大保护作用。图1A和1B分别显示轴突切断术后16小时和24小时,DRG轴突的变性指数。未切断的轴突(■)、未处理的切断的轴突(□)、用100μM NR处理的轴突(▒)、单独用1.1μM或3.3μM化

合物I-26处理的轴突()，以及1.1μM或3.3μM化合物I-26+100μM NR处理的轴突()的变性指数。统计学显著性用* ($p<0.05$) ; ** ($p<0.01$) ; *** ($p<0.001$) ; 和**** ($p<0.0001$) 表示。在图1A中，16h时，单独的I-26或NR可提供适量的轴突保护，对于所述两种活性剂是类似的。与单独的化合物I-26或NR相比，化合物I-26+NR的组合提供统计学显著且明显更大的保护。在图1B中，24h时，单独的NR提供适度水平的保护，而1.1μM的化合物I-26单独提供无统计学显著的益处。令人吃惊地，1.1μM化合物I-26+NR的组合提供强大且统计学显著的保护。此外，化合物I-26和NR的联合作用强度大于任何单一活性剂单独作用的总和，表明所述组合的作用不是简单加和作用，而实际上是协同作用，并且不能从分开的各活性剂的个体作用预测。在更高的3.3μM剂量下，化合物I-26轴突显示出比单独的NR更大的保护作用，且3.3μM的化合物I-26+NR的组合显示出比单独的化合物I-26统计学显著的益处。

[0040] 图2A和2B显示：与单一活性剂治疗相比，化合物I-86+NR的组合扩大轴突切断术后的神经保护。对于测试的化合物I-86的每种浓度，将化合物I-86+NR组合的轴突保护程度与该组合中的活性剂产生的保护量进行比较，其各自具有更大保护作用。图2A和2B分别显示轴突切断术后16小时和24小时，DRG轴突的变性指数。未切断的轴突()、未处理的切断的轴突()、用100μM NR处理的轴突()、单独用1.1μM、3.3μM或10μM化合物I-86处理的轴突()，以及1.1μM、3.3μM或10μM化合物I-86+100μM NR处理的轴突()的变性指数。统计学显著性用* ($p<0.05$) ; ** ($p<0.01$) ; *** ($p<0.001$) ; 和**** ($p<0.0001$) 表示。在图2A中，16h时，单独的NR提供比单独的1.1μM化合物I-86更大的保护，而单独的3.3μM化合物I-86提供比单独的NR更大的保护。与单独用NR观察到的保护相比，1.1μM化合物I-86+NR的组合提供的保护是更大的，并具有统计学差异。与单独用3.3μM化合物I-86观察到的保护相比，3.3μM化合物I-86+NR的组合提供的保护是更大的，并具有统计学显著差异。在图2B中，24h时，1.1μM的单独的化合物I-86提供比单独的NR更小的保护，而3.3μM的单独的化合物I-86和10μM的化合物I-86提供与单独的NR类似的保护。与用单独的化合物I-86或NR观察到的保护相比，化合物I-86+NR的组合(3.3μM化合物I-86+NR和10μM化合物I-86+NR)提供的保护是更强的且是统计学显著的。

[0041] 图3A和3B显示：与单一活性剂治疗相比，化合物II-6+NR的组合扩大轴突切断术后的神经保护。对于测试的化合物II-6的每种浓度，将化合物II-6+NR组合的轴突保护程度与该组合中的物质产生的保护量进行比较，其各自具有更大保护作用。图3A和3B分别显示轴突切断术后16小时和24小时，DRG轴突的变性指数。未切断的轴突()、未处理的切断的轴突()、用100μM NR处理的轴突()、单独用1.1μM或3.3μM化合物II-6处理的轴突()，以及1.1μM或3.3μM化合物II-6+100μM NR处理的轴突()的变性指数。统计学显著性用* ($p<0.05$) ; ** ($p<0.01$) ; *** ($p<0.001$) ; 和**** ($p<0.0001$) 表示。在图3A中，与用单独的化合物II-6或NR观察到的保护相比，1.1μM化合物II-6+NR组合提供的保护是更强的，并具有统计学差异。3.3μM时，单独的化合物II-6显示比单独的NR更强的保护；然而，与用单独的3.3μM化合物II-6观察到的保护相比，3.3μM化合物II-6+NR组合提供的保护是更强的，并具有统计学差异。在图3B中，24h时，与用单独的化合物II-6或NR观察到的保护相比，1.1μM

化合物II-6+NR组合提供的保护是更强的,并具有统计学差异。在3.3 μ M,单独的化合物II-6显示比单独的NR更强的保护;然而,与用单独的3.3 μ M化合物II-6观察到的保护相比,3.3 μ M化合物II-6+NR组合提供的保护是更强的,并具有统计学差异。

[0042] 图4A和4B显示:与单一活性剂治疗相比,化合物II-32+NR组合扩大轴突切断术后的神经保护。对于测试的化合物II-32的每种浓度,将化合物II-32+NR组合的轴突保护程度与该组合中的活性剂产生的保护量进行比较,其各自具有更大保护作用。图4A和4B分别显示轴突切断术后16小时和24小时,DRG轴突的变性指数。未切断的轴突(■)、未处理的切断的轴突(□)、用100 μ M NR处理的轴突(■)、单独用0.11 μ M、0.33 μ M或1 μ M化合物II-32处理的轴突(▨),以及化合物II-32+100 μ M NR处理的轴突(▨)的变性指数。统计学显著性用* ($p<0.05$);** ($p<0.01$);*** ($p<0.001$);和**** ($p<0.0001$) 表示。在图4A中,16h时,单独的NR提供比0.11 μ M和0.33 μ M单独的化合物II-32更大的保护,而单独的1 μ M化合物II-32提供比单独的NR更大的保护。与单独用NR观察到的保护相比,0.11 μ M化合物II-32+NR和0.33 μ M化合物II-32+NR的各组合提供的保护是更强的,并具有统计学差异。类似地,与用单独的1 μ M化合物II-32观察到的保护相比,1 μ M化合物II-32+NR组合提供的保护是更强的,并具有统计学差异。图4B中,24h时,单独的NR提供比单独的0.11 μ M和0.33 μ M化合物II-32更大的保护,而单独的1 μ M化合物II-32提供比单独的NR更大的保护。与用单独NR观察到的保护相比,0.11 μ M化合物II-32+NR和0.33 μ M化合物II-32+NR的组合提供的保护是更强的,并具有统计学差异。类似地,1 μ M化合物II-32+NR的组合提供的保护比单独用1 μ M化合物II-32观察到的保护是统计学上更好的。

[0043] 定义

[0044] 结合:应该理解:本文所用的术语“结合”通常指两个或更多个实体之间的结合(例如,非共价或共价结合)。“直接”结合涉及实体或基团之间的物理接触;间接结合涉及通过与一个或多个中间实体的物理接触方式的物理相互作用。通常可以用多种上下文中的任何一种评价两个或更多个实体之间的结合-包括其中相互作用的实体或基团是单独研究或在更复杂的系统中研究(例如与载体实体共价或以其他方式结合时和/或在生物系统或细胞中时)。

[0045] 生物样品:如本文所用,术语“生物样品”通常指从关注的生物来源(例如组织或生物体或细胞培养物)获得或衍生的样品,如本文所述的。在一些实施方案中,关注的来源包括生物体,例如动物或人。在一些实施方案中,生物样品是或包含生物组织或流体。在一些实施方案中,生物学样品可以是或包含骨髓;血液;血细胞;腹水;组织或细针活检样本;含细胞的体液;游离浮动核酸;痰;唾液;尿液;脑脊液、腹膜液;胸膜液;粪便;淋巴;妇科液;皮肤拭子;阴道拭子;口腔拭子;鼻拭子;洗涤液或灌洗液,例如导管灌洗液或支气管肺泡灌洗液;抽吸物;刮屑;骨髓标本;组织活检标本;手术标本;其他体液、分泌物和/或排泄物;和/或其中的细胞等。在一些实施方案中,生物学样品是或包含自个体得到的细胞。在一些实施方案中,获得的细胞是或包括来自从其获得样品的个体的细胞。在一些实施方案中,样品是通过任何适当的手段直接从关注的来源获得的“原始样品”。例如,在一些实施方案中,通过选自活检(例如细针穿刺或组织活检)、手术、体液收集(例如血液、淋巴液、粪便等)等方法获得原始生物样品。在一些实施方案中,如从上下文中将是清楚的,术语“样品”是指通过

处理原始样品(例如通过除去一种或多种组分和/或通过加入一种或多种物质)而获得的制品。例如,利用半透膜过滤。所述“处理的样品”可以包括例如从样品中提取的或通过原始样品进行诸如扩增或mRNA反转录、某些成分的分离和/或纯化等技术而获得的核酸或蛋白质。

[0046] 生物标志物:术语“生物标志物”在文中用于指实体、事件或特征,其存在、水平、程度、类型和/或形式与关注的具体生物学事件或状态相关,从而将其视为所述事件或状态的“标志物”。仅举几个示例,在一些实施方案中,生物标志物可以是或包含用于特定疾病状态的标志物或者特定疾病、病患或病症发展、发生或复发可能性的标志物。在一些实施方案中,生物标志物可以是或包含用于特定疾病或其治疗结果或其可能性的标志物。因此,在一些实施方案中,生物标志物预测关注的相关生物事件或状态,在一些实施方案中,生物标志物预后关注的相关生物事件或状态,在一些实施方案中,生物标志物诊断关注的相关生物事件或状态。生物标志物可以是或包含任何化学类别的实体,并且可以是或包含实体的组合。例如,在一些实施方案中,生物标志物可以是或包含核酸、多肽、脂质、碳水化合物、小分子、无机物质(例如金属或离子)或其组合。在一些实施方案中,生物标志物是细胞表面标志物。在一些实施方案中,生物标志物是细胞内的。在一些实施方案中,在细胞外部检测生物标志物,例如在细胞外部例如在体液诸如血液、尿液、眼泪、唾液、脑脊液等中分泌或另外产生或存在的生物标志物。在一些实施方案中,生物标志物可以是或包含基因或表现遗传签名(signature)。在一些实施方案中,生物标志物可以是或包含基因表达签名。

[0047] 在一些实施方案中,生物标志物可以是或包含用于神经变性的标志物,或用于神经退行性疾病、病患或病症发展、发生或复发的可能性的标志物。在一些实施方案中,生物标志物可以是或包含神经变性治疗结果或其可能性的标志物。因此,在一些实施方案中,生物标志物预测神经退行性疾病、病患或病症的预测;在一些实施方案中,生物标志物是神经退行性疾病、病患或病症的预后;在一些实施方案中,生物标志物是神经退行性疾病、病患或病症的诊断。在一些实施方案中,可以通过脑脊髓液(CSF)、血浆和/或血清检测生物标志物水平的变化。在一些实施方案中,生物标志物可以通过医学成像技术产生的可检测信号,所述医学成像技术包括但不限于磁共振成像(MRI)、正电子发射断层摄影(PET)和/或计算机断层摄影(CT)。在一些实施方案中,生物标志物可以是电生理特性方面可检测的变化。

[0048] 在一些实施方案中,神经变性可以例如通过检测个体体液中所含神经丝轻链蛋白(NF-L)和/或神经丝重链蛋白(NF-H)浓度的增加和/或降低而评价,所述体液包括但不限于脑脊髓液、血液、血清和/或血浆。在一些实施方案中,神经变性的发生和/或进展可以通过用突触小泡糖蛋白2a(SV2A)配体的正电子发射断层摄影(PET)来评价。在一些实施方案中,神经元中组成型NAD⁺和/或cADPR水平的可检测变化可用于评价神经变性。

[0049] 在一些实施方案中,相对于健康参考人群,可将个体的一种或多种神经变性相关蛋白的可检测变化用作神经变性的生物标记。所述蛋白质包括但不限于白蛋白、淀粉样蛋白- β (A β) 38、A β 40、A β 42、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、心脏型脂肪酸结合蛋白(hFABP)、单核细胞趋化蛋白(MCP)-1、神经颗粒蛋白、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、可溶性淀粉样蛋白前体蛋白(sAPP) α 、sAPP β 、髓系细胞上表达的可溶性触发受体(sTREM) 2、磷酸化-tau和/或总-tau。在一些实施方案中,细胞因子和/或趋化因子的增加可用作神经变性的生物标志物,所述细胞因子和/或趋化因子包括但不限于Ccl2、Ccl7、Ccl12、Csf1和/或Il6。

[0050] 载体:如本文所用,术语“载体”指与组合物一起施用的稀释剂、辅助剂、赋形剂或溶媒。在一些示例性实施方案中,载体可包括无菌液体例如水和油,包括石油、动物、植物或合成来源的油,例如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。在一些实施方案中,载体是或包含一种或多种固体组分。

[0051] 组合:如本文所用,术语“组合疗法”或“与...组合的”指其中以重叠方案施用用于治疗疾病的两种或多种不同药用活性剂,以便个体同时暴露于至少两种活性剂的那些情况。在一些实施方案中,将不同活性剂同时施用。在一些实施方案中,一种活性剂的施用与至少一种其他活性剂的施用重叠。在一些实施方案中,将不同活性剂依次施用(例如将第一个方案的所有“剂量”施用之后,再将第二个方案的任何剂量施用),以便活性剂在个体内具有同时存在的生物学活性。在一些实施方案中,组合疗法的“施用”可涉及向接受组合中其他活性剂或物理疗法的个体施用一种或多种活性剂或物理疗法。为了清楚起见,尽管在一些实施方案中,可将两种或更多种活性剂或其活性部分在组合的组合物中一起施用或者是在组合的化合物中(例如作为单一化学复合物或共价实体的一部分)一起施用,但是组合疗法不需要将个体活性剂在单一组合物中一起(或者甚至必须同时)施用。

[0052] 组合物:本领域技术人员应该理解:术语“组合物”可用于指包含一种或多种指定成分的离散物理实体。通常,除非另外说明,否则组合物可以是任何形式,例如气体、凝胶、液体、固体等。

[0053] 结构域:本文使用的术语“结构域”指实体的片段或一部分。在一些实施方案中,“结构域”与实体的特定结构和/或功能特征相关,从而当结构域与其亲本实体的其余部分物理分离时,其基本上或完全保留所述特定的结构和/或功能特征。替代地或另外地,结构域可以是或包含实体的一部分,当与(亲本)实体分离并与不同(接受)实体连接时,其基本上在接收实体上保留和/或赋予一个或多个结构和功能特征,所述特征具有其在亲本实体中的特性。在一些实施方案中,结构域是分子(例如小分子、碳水化合物、脂质、核酸或多肽)的片段或一部分。在一些实施方案中,结构域是多肽的片段;在一些所述实施方案中,结构域的特征在于特定的结构元件(例如特定的氨基酸序列或序列基序、 α -螺旋特征、 β -折叠特征、卷曲螺旋特征、无规卷曲特征等)和/或通过特定的功能特征(例如结合活性、酶活性、折叠活性、信号传导活性等)。

[0054] 剂型或单位剂型:本领域技术人员应该理解:术语“剂型”可用于指用于施用至个体的活性物质(例如治疗或诊断物质)的物理离散单元。通常,每个所述单元包含预定量的活性物质。在一些实施方案中,所述量是适合于根据给药方案施用的单位剂量的量(或其完整部分),当施用至相关群体(即用治疗性给药方案)时,所述给药方案已确定为与预期或有益结果相关。本领域普通技术人员理解:施用至特定个体的治疗组合物或活性剂的总量由一位或多位主治医师决定,并且会涉及多种剂型的施用。

[0055] 给药方案或治疗方案:本领域技术人员将理解,术语“给药方案”和“治疗方案”可用于指单独施用至个体的一组单位剂量(通常多于一个),通常以时间段分开。在一些实施方案中,给定的治疗物质具有推荐的给药方案,其可涉及一个或多个剂量。在一些实施方案中,给药方案包括多个剂量,每个剂量在时间上是与其他剂量分开的。在一些实施方案中,单个剂量彼此分开相同长度的时间段;在一些实施方案中,给药方案包括多个剂量,以及分开的单个剂量的至少两个不同的时间段。在一些实施方案中,给药方案内的所有剂量均是

相同单位剂量。在一些实施方案中,给药方案内的不同剂量具有不同的量。在一些实施方案中,给药方案包含用第一剂量的量的第一剂量,然后用不同于第一剂量的量的第二剂量的量的一个或多个另外剂量。在一些实施方案中,给药方案包含用第一剂量的量的第一剂量,然后用与第一剂量的量相同的第二剂量的量的一个或多个另外剂量。在一些实施方案中,当在相关群体中施用,给药方案与预期或有益的结果相关(即是治疗给药方案)。

[0056] 赋形剂:如本文所用,是指可包括于药物组合物中的非治疗物质,例如以提供或有助于所需的一致性或不稳定作用。适当的药物赋形剂包括例如淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、大米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石粉、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙烯、乙二醇、水、乙醇等。

[0057] 抑制剂:如本文所用,术语“抑制剂”指其存在、水平或程度与靶点降低的水平或活性相关的实体、情况或事件。在一些实施方案中,抑制剂可以直接起作用(在所述情况下,其例如通过与靶点结合而直接对其靶点施加影响);在一些实施方案中,抑制剂可以间接起作用(在所述情况下,其通过与靶点的调节剂相互作用和/或另外改变靶点的调节剂而发挥其影响,从而降低靶点的水平和/或活性)。在一些实施方案中,抑制剂是这样的抑制剂,其存在或水平与相对于特定参考水平或活性(例如在适当参考条件下观察到的水平或活性,例如已知抑制剂存在或所关注抑制剂不存在等)的降低的靶点水平或活性相关。

[0058] 神经变性:如本文所用,术语“神经变性”指神经元或神经元组织的一种或多种特性、结构或特征的减少。在一些实施方案中,将神经变性观察为生物体中的病理学减少。本领域技术人员应该理解神经变性与某些疾病、病患和病症相关,包括影响人类的那些疾病、病患和病症。在一些实施方案中,神经变性可以是暂时的(例如有时与某些感染和/或化学或机械破坏相关而发生);在一些实施方案中,神经变性可以是慢性和/或进行性的(例如通常与某些疾病、病患或病症相关,诸如但不限于帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化、多发性硬化、亨廷顿氏病或阿尔茨海默氏病)。在一些实施方案中,可以例如通过检测个体中与神经变性相关的生物标志物的增加来评价神经变性。在一些实施方案中,可以例如通过检测个体中与神经变性相关的生物标志物的减少来评价神经变性。替代地或另外地,在一些实施方式中,神经变性可以通过磁共振成像(MRI),包含生物标志物的脑脊髓液或在个体中观察到的其他生物标志物来评估。在一些实施方案中,将神经变性定义为在简易智力状况检查(mini-mental state examination)中低于24的得分。在一些实施方案中,神经变性指突触的丧失。在一些实施方案中,神经变性指与创伤性损伤(例如暴露于破坏神经组织完整性的外力)有关的神经组织减少。在一些实施方案中,神经变性指周围神经组织的减少。在一些实施方案中,神经变性指中枢神经组织的减少。

[0059] 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)前体:如本文所用,术语“烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)前体”和“NAD⁺前体”指可以参与NAD⁺代谢途径的化合物。在一些实施方案中,NAD⁺前体是维生素B₃。在一些实施方案中,NAD⁺前体是维生素B₃的形式。在一些实施方案中,NAD⁺前体是烟酰胺核糖苷(NR),也称为1-(β-D-呋喃核糖基)烟酰胺或N-核糖基烟酰胺。在一些实施方案中,NAD⁺前体是烟酸(NA),也称为尼克酸。在一些实施方案中,NAD⁺前体是烟酸核糖苷(NaR)。在一些实施方案中,NAD⁺前体是烟酰胺(NAM),也称为3-吡啶甲酰胺、烟酰胺、尼克酸酰胺或尼克酰胺。在一些实施方案中,NAD⁺前体是烟酰胺单核苷酸(NMN),也称为烟酰胺核糖核苷5'-磷酸、烟酰胺D-核糖核苷酸、β-烟酰胺核糖单磷酸或烟酰胺核苷酸。在一些实

施方案中,NAD⁺前体是烟酸单核苷酸(NaMN)。在一些实施方案中,NAD⁺前体是色氨酸(Trp),也称为(2S)-2-氨基-3-(1H-吡咯-3-基)丙酸或2-氨基-3-(1H-吡咯-3-基)丙酸。在一些实施方案中,NAD⁺前体是脱酰胺基-NAD⁺,也称为脱酰胺基-NAD、脱氨基-NAD⁺或烟酸腺嘌呤二核苷酸(NAAD)。在一些实施方案中,NAD⁺前体是烟酸核糖苷、O-乙基烟酸酯核糖苷或O-甲基烟酸酯核糖苷(Yang等人,J.Med.Chem.,2007,50(26),6458-6461)。在一些实施方案中,NAD⁺前体是β-烟酰胺核糖苷。在一些实施方案中,NAD⁺前体是烟酸酯核糖苷衍生物。在一些实施方案中,NAD⁺前体是三乙酰基-O-乙基烟酸酯核糖苷(Yang等人,J.Med.Chem.,2007,50(26),6458-6461)。在一些实施方案中,当与哺乳动物细胞接触时,NAD⁺前体可以刺激NAD⁺浓度的增加。

[0060] 口服:本文所用的短语“口服施用”和“口服施用的”具有本领域所理解的含义,指通过口施用化合物或组合物。

[0061] 肠胃外的:本文所用的短语“肠胃外施用”和“肠胃外施用的”具有本领域所理解的含义,指除肠内和局部施用之外的施用方式,通常通过注射施用,并且包括但不限于静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下腔、脊柱内和胸骨内注射和输注。

[0062] 患者:如本文所用,术语“患者”指例如用于实验、诊断、预防、美容和/或治疗目的而向其或可以向其施用所提供的组合物的任何生物。典型的患者包括动物(例如哺乳动物,诸如小鼠、大鼠、兔子、非人灵长类和/或人类)。在一些实施方案中,患者是人。在一些实施方案中,患者患有的一种或多种病患或病症或者易患一种或多种病患或病症。在一些实施方案中,患者显示一种或多种病患或病症的症状。在一些实施方案中,已经诊断出患者患有的一种或多种病患或病症。在一些实施方案中,患者正在接受或已经接受某些治疗,以诊断和/或治疗疾病、病患或病症。

[0063] 药物组合物:如本文所用,术语“药物组合物”指与一种或多种药学上可接受的载体一起配制的活性物质。在一些实施方案中,活性物质以适合于以治疗或给药方案施用的单位剂量存在,当施用至相关群体时,该治疗方案或给药方案显示出达到预定治疗效果的统计学显著概率。在一些实施方案中,可以尤其将药物组合物进行配制,以便以固体或液体形式施用,包括适合于下述的那些:口服施用,例如喷洒剂(drenches)(水性或非水性溶液剂或混悬剂),片剂例如靶向含服、舌下和全身吸收的那些,大丸剂,粉剂,颗粒剂,用于应用于舌头的糊剂;肠胃外施用,例如通过皮下、肌内、静脉内或硬膜外注射,例如无菌溶液剂或混悬液,或缓释制剂;局部施用,例如作为施用至皮肤、肺或口腔的乳剂、软膏剂或控释贴剂或喷雾剂;阴道内或直肠内施用,例如子宫托、乳剂或泡沫剂;舌下施用;眼睛施用;透皮施用;或者鼻腔施用,肺部施用,以及至其他粘膜表面。

[0064] 药学上可接受的:如本文所用,短语“药学上可接受的”指在合理的医学判断范围内,适合用于与人和动物组织接触的那些化合物、材料、组合物和/或剂型,其没有过度毒性、刺激性、过敏反应或其他问题或并发症,具有合理的获益/风险比。

[0065] 药学上可接受的载体:如本文所用,术语“药学上可接受的载体”指药学上可接受的材料、组合物或溶媒,例如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂或溶剂包封材料,其与将目标化合物从身体的一个器官或部分运载或运输到身体的另一器官或部分相关。从与制剂的其他成分相容并且对患者无害的意义上来说,每种载体必须是“可接受的”。可以用作药学

上可接受的载体材料的一些示例包括：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、乙基纤维素和醋酸纤维素；西黄蓍胶粉；麦芽；明胶；滑石；赋形剂，例如可可脂和栓剂蜡；油类，例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油；二醇类，例如丙二醇；多元醇类，例如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇和聚乙二醇；酯类，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；海藻酸；无热原水；等渗盐水；林格氏 (Ringer' s) 液；乙醇；pH缓冲溶液；聚酯类、聚碳酸酯类和/或聚酞类；以及药物制剂中使用的其他无毒相容性物质。

[0066] 药学上可接受的盐：如本文所用，术语“药学上可接受的盐”指适合用于药学的所述化合物的盐，即在合理的医学判断范围内，适合用于与人和低等动物组织接触的盐，其没有过度毒性、刺激性、过敏反应等，并具有合理的获益/风险比。药学上可接受的盐是本领域众所周知的。例如，S.M.Berge等人在J.Pharmaceutical Sciences, 66:1-19 (1977) 中详细描述了药学上可接受的盐。在一些实施方案中，药学上可接受的盐包括但不限于无毒酸加成盐，其是与无机酸例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸形成的氨基的盐或与有机酸例如乙酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸形成的氨基的盐，或者通过利用本领域中所用的其他方法例如离子交换形成的氨基的盐。在一些实施方案中，药学上可接受的盐包括但不限于己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡萄糖庚酸盐、甘油磷酸盐、葡糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。在一些实施方案中，当适当时，药学上可接受的盐包括利用抗衡离子例如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、具有1-6个碳原子的烷基、磺酸根和芳基磺酸根形成的无毒铵、季铵和胺阳离子。

[0067] 预防：如本文所用，当与疾病、病患和/或病症的发生联合使用时，术语“预防”，指降低患疾病、病患和/或病症的风险和/或延迟疾病、病患或病症的一种或多种特征或症状的发作。当疾病、病患或病症的发作已延迟预定时间段时，可以认为完成预防。

[0068] 特异性的：当在本文中用于具有活性的物质时，本领域技术人员应理解：术语“特异性的”意指该物质识别潜在的目标实体或状态。例如，在一些实施方案中，如果在一个或多个竞争性候选靶点存在下，物质优先与该靶点结合，则称该物质“特异性地”与其靶点结合。在许多实施方案中，特异性相互作用取决于靶实体特定结构特征（例如表位、裂口、结合位点）的存在。应当理解：特异性不必是绝对的。在一些实施方案中，可相对于结合物质对一种或多种其他潜在靶点实体（例如竞争者）的特异性，评价特异性。在一些实施方案中，相对于参照特异性结合物质的特异性，评价特异性。在一些实施方案中，相对于参照非特异性结合物质的特异性，评价特异性。在一些实施方案中，在与其靶实体结合的条件下，所述物质或实体不可检测地与竞争性替代靶点结合。在一些实施方案中，与竞争性替代靶点相比，结合物质以更高的开启速率、更低的脱离速率、增加的亲和力、降低的解离和/或增加的稳定性与其靶实体结合。

[0069] 个体:如本文所用,术语“个体”指生物体,通常是哺乳动物(例如人,在一些实施方案中包括产前人形式)。在一些实施方案中,个体患有相关的疾病、病患或病症。在一些实施方案中,个体易患疾病、病患或病症。在一些实施方案中,个体显示疾病、病患或病症的一种或多种症状或特征。在一些实施方案中,个体不显示疾病、病患或病症的任何症状或特征。在一些实施方案中,个体是具有易患疾病、病患或病症的一个或多个特征的人或者具有患疾病、病患或病症风险的一个或多个特征的人。在一些实施方案中,个体是患者。在一些实施方案中,个体是对其和/或已经对其进行诊断和/或治疗的个体。

[0070] 治疗物质:如本文所用,短语“治疗物质”通常指当施用至生物体时,引起预期药理作用的任何物质。在一些实施方案中,如果物质在整个适当群体中表现出统计学上的显著作用,则认为该物质是治疗物质。在一些实施方案中,适当群体可以是模型生物的群体。在一些实施方案中,可以通过各种标准例如某年龄组、性别、遗传背景、预先存在的临床状况等定义适当群体。在一些实施方案中,治疗物质是如下的物质,其可用于减轻、改善、缓解、抑制、预防疾病、病患和/或病症的一种或多种症状或特征;延迟疾病、病患和/或病症的一种或多种症状或特征的发作;减轻疾病、病患和/或病症的一种或多种症状或特征的严重性;和/或降低疾病、病患和/或病症的一种或多种症状或特征的发生率。在一些实施方案中,“治疗物质”是在可将其上市用于施用至人类之前,政府机构已经批准或需要批准的物质。在一些实施方案中,“治疗物质”是用于施用至人类,需要医疗处方的物质。

[0071] 治疗:如本文所用,术语“治疗”指如下任何方法,其用于部分或完全减轻、改善、缓解、抑制、预防疾病、病患和/或病症的一种或多种症状或特征;延迟疾病、病患和/或病症的一种或多种症状或特征的发作;减轻疾病、病患和/或病症的一种或多种症状或特征的严重性;和/或降低疾病、病患和/或病症的一种或多种症状或特征的发生率。可以对没有显示疾病、病患和/或病症体征的个体施用治疗。在一些实施方案中,可将治疗施用至仅表现出疾病、病患和/或病症的早期体征的个体,例如用于降低与疾病、病患和/或病症相关的病理发生风险的目的。在一些实施方案中,可将治疗施用至个体,以预防与医疗程序和/或治疗有关或由医疗程序和/或治疗引起的病理发展的风险。

[0072] 一些实施方案的详述

[0073] 程序性轴突变性

[0074] 轴突变性是神经系统疾病的主要病理特征,所述神经系统疾病例如但不限于阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、ALS、多发性硬化症、糖尿病性周围神经病、化疗引起的周围神经病、遗传性神经病、创伤性脑损伤和/或青光眼。受损或不健康的轴突通过称为华勒氏(Wallerian)变性的内在自毁程序消除,该程序与传统的细胞死亡途径如凋亡不同(Gerdtz, J. 等人, *Neuron*, 2016, 89, 449-460; Whitmore, A. 等人, *Cell Death Differ.*, 2003, 10, 260-261, 将其各自以其全部引入文中作为参考)。华勒氏变性过程中,神经发生在损伤的远端的轴突节段的选择性分解,而近端轴突节段和细胞体则保持完好。损伤后的轴突变性的特征是NMNAT2、NAD⁺和ATP依次耗尽,然后在原始损伤后大约8~24小时发生神经丝蛋白水解和轴突破碎(Gerdtz, J. 等人, *Neuron*, 2016, 89, 449-460, 以其全部引入文中作为参考)。

[0075] 显著延缓损伤后轴突变性的华勒氏变性慢(Wlds)蛋白的发现升起阻止华勒氏变性可用于治疗神经性病患的希望(Conforti等人, *Nat Rev Neurosci.* 2014, 15 (6), 394-

409;Mack等人,Nat Neurosci.2001,4(12),1199-1206,将其各自以其全部引入文中作为参考)。Wlds蛋白通过将核烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)生物合成酶NMNAT1错误定位至轴突而阻止轴突变性,从而代替损伤后不稳定轴突维持因子NMNAT2的丧失,并防止NAD⁺的降解(Araki等人,Science.2004,305(5686),1010-1013;Babetto等人,J Neurosci.,2010,30(40),13291-13304;Gilley等人,PLoS Biol.2010,8(1),e1000300;Sasaki et al.,J Biol Chem.,2010,285(53),41211-41215,将其各自以其全部引入文中作为参考)。所述结果突出显示NAD⁺在维持轴突完整中的重要性。

[0076] NAD⁺是一种天然辅酶,在作为细胞氧化与还原反应中的中介物,以及ADP-核糖基转移酶底物。NAD⁺在能量代谢、ATP合成和细胞信号传导中起关键作用(Belenkey等人,Trends Biochem.,2007,32,12-19;Chiarugi等人,Nat.Rev.Cancer,2012,12,741-752,将其各自以其全部引入文中作为参考)。增加细胞内NAD⁺水平可改善细胞的健康状况。此外,NAD⁺水平的稳态调节负责维持轴突的稳定性和完整性。因此,增加NMNAT、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)生物合成酶的轴突定位的操作赋予轴突保护(Babetto等人,Cell Rep.,2010,3,1422-1429;Sasaki等人,J.Neurosci.,2009,将其各自以其全部引入文中作为参考)。为所述酶底物的NAD⁺前体包括烟酸单核苷酸、烟酰胺单核苷酸和烟酰胺核糖苷(NR)的外源应用也可以延缓轴突变性(Sasaki等人,J.Neurosci,2006,26(33):8481-8491,将其以其全部引入文中作为参考)。

[0077] NR是一种NAD⁺前体,在哺乳动物中会转化为NAD⁺(Bieganowski和Brenner,Cell.,2004,117(4),495-502;Bieganowski和Brenner,J Biol Chem.,2003,278(35),33056-33059,将其各自以其全部引入文中作为参考)。已发现NR保护受损的神经元,以及影响阿尔茨海默氏病转基因小鼠模型的认知。在过表达淀粉样蛋白前体蛋白(APP)的Tg2576小鼠中,NR的长期使用可增加老年小鼠的认知能力(Gong等人,Neurobiol Aging,2013,34(6):1581-1588,将其以其全部引入文中作为参考)。通过饮水,用250mg/kg/天NR(在人中相当于1300mg/kg/天)治疗7-8月龄Tg2576小鼠3个月,Gong及其同事发现NR治疗显著改善Tg2576小鼠在对象识别测试(海马-和皮层-依赖的学习任务)中的认知表现。而识别新水平目标的NR治疗的Tg2576小鼠表现明显好于以机会水平表现的靠运气、未经治疗的对照Tg2576小鼠。除NR外,还已发现干扰NAD⁺生物合成途径或者另外促进或维持NAD⁺水平的其他因素影响神经元或轴突的存活。

[0078] 最近还发现:敲除或消除SARM1的表达导致感觉神经元的长期保护,对抗损伤引起的轴突变性(Gerdt等人,J.Neurosci,2013,33,13569-13580,将其以其全部引入文中作为参考)。轴突损伤后,SARM1充当轴突变性通路的主要执行者。激活的SARM1是一种高效NADase,可在激活后数分钟至数小时内消耗局部轴突NAD⁺储备,导致局部生物能危机,继而迅速发生轴突变性。SARM1属于髓样分化初级应答88(MYD88)-胞质衔接蛋白家族。然而,SARM1在该家族中是独特的,因为它是进化最古老的接合体,自相矛盾地抑制TLR信号传导,并已被确定为损伤诱导的轴突死亡通路的主要执行者(O'Neill,L.A.&Bowie,A.G.,Nat.Rev.Immunol.,2007,7,353-364;Osterloh,J.M.等人,Science,2012,337,481-484;Gerdt,J.等人,J.Neurosci.33,2013,13569-13580,将其各自以其全部引入文中作为参考)。通过轴突损伤或SARM1-TIR结构域的强制二聚化激活SARM1,促进烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)的快速和灾难性耗竭,紧随其后是轴突变性,从而突显出NAD⁺稳态在轴突完整性

中的核心作用(Gerdtts,J.等人,Science,2015,348,453-457)。所述损伤诱导的NAD⁺耗竭在体内和体外均需要SARM1,并且SARM1激活通过NAD⁺破坏而局部触发轴突变性(Gerdtts等人,Science,2015 348,452-457;Sasaki等人,J.Biol.Chem.2015,290,17228-17238,将其各自以其全部引入文中作为参考)。

[0079] 遗传功能丧失研究表明:SARM1充当损伤后轴突变性通路的主要执行者。SARM1基因缺失或敲除可在神经横切术后保留轴突长达14天(Osterloh,J.M.等人,Science,2012,337,481-484;Gerdtts,J.等人,J.Neurosci.,2013,33,13569-13580,将其各自以其全部引入文中作为参考),并改善创伤性脑损伤后小鼠的功能预后(Henninger,N.等人,Brain,139,2016,1094-1105,将其以其全部引入文中作为参考)。SARM1除了在轴突损伤中具有直接作用外,在化疗诱导的周围神经病(CIPN)中观察到轴突变性也需要SARM1。SARM1缺失阻断CIPN,既抑制轴突变性,又增强了长春新碱化学治疗后产生的疼痛感(Geisler等人,Brain,2016,139,3092-3108,将其以其全部引入文中作为参考)。

[0080] SARM1包含多个保守基序,包括SAM结构域、ARM/HEAT基序,以及介导寡聚和蛋白质-蛋白质相互作用的TIR结构域(O'Neill,L.A.&Bowie,A.G.,Nat.Rev.Immunol.,2007,7,353-364;Tewari,R.等人,Trends Cell Biol.,2010,20,470-481;Qiao,F.&Bowie,J.U.,Sci.STKE 2005,re7,2005,将其各自以其全部引入文中作为参考)。TIR结构域通常发现于在先天免疫通路中起作用的信号传导蛋白中,其充当蛋白质复合物的支架(O'Neill,L.A.&Bowie,A.G.,Nat.Rev.Immunol.,2007,7,353-364)。有趣的是,SARM1-TIR结构域的二聚化足以诱导轴突变性并通过作为NAD⁺裂解酶而迅速触发NAD⁺降解(Milbrandt等人,WO 2018/057989;Gerdtts,J.等人,Science,2015,348,453-457,将其各自以其全部引入文中作为参考)。鉴于SARM1在轴突变性通路中的核心作用及其已确定的NADase活性,已做出努力,以鉴定可调节SARM1并可能作为有用的治疗物质的物质,例如以保护免于神经退行性疾病,包括周围神经病、创伤性脑损伤和/或神经退行性疾病。依赖SARM1的NAD⁺消耗是轴突变性程序中的主要生化事件。

[0081] 此外,本公开书提供用于抑制SARM1的方法。此外,本公开书提供SARM1抑制剂和NAD⁺或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)的组合,其用于稳定轴突已损伤的神经元。在一些实施方案中,所述组合使得修复轴突,而不是退化。

[0082] 治疗神经退行性疾病的方法

[0083] 在一些实施方案中,NAD⁺或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)刺激或导致NAD⁺浓度增加。在一些实施方案中,本公开书提供与SARM1抑制剂组合的NAD⁺或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)。在一些实施方案中,NAD⁺前体是一个或多个文中所述的化合物(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)。

[0084] 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)是在所有活细胞中发现的一种辅酶。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸以两种形式存在:氧化形式和还原形式,分别缩写为NAD⁺和NADH。在一些实施方案中,NAD⁺和NADH为磷酸化形式的:分别为NADP和NADPH。NAD⁺和NADH在组织呼吸、脂质代谢和糖原分解所必需的多种酶氧化还原反应中均作为辅酶。

[0085] 烟酰胺核糖苷(NR)是维生素B₃的吡啶-核苷形式,其作为烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)的前体。在一些实施方案中,NR以安全的维生素B₃亚型提供,用作膳食补充剂,具有

FDA的公认安全 (GRAS) 称号。

[0086] 烟酸 (NA), 也称为尼克酸, 是维生素B3的一种形式。在一些实施方案中, NA作为用作膳食补充剂的安全维生素B3亚型提供。在一些实施方案中, NA作为合成前药例如肉豆蔻基烟酸 (MNa) 提供。

[0087] 烟酸核糖苷 (NaR) 是烟酰胺核糖苷的前体。

[0088] 烟酰胺 (NAM) 是维生素B复合物组的水溶性组分。在一些实施方案中, NAM作为膳食补充剂提供。

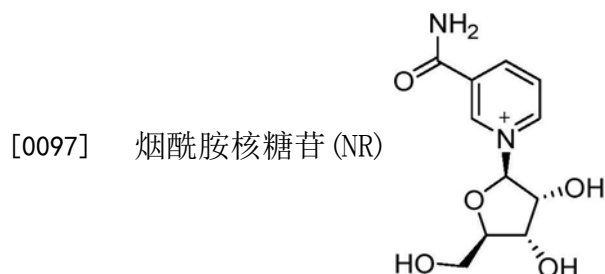
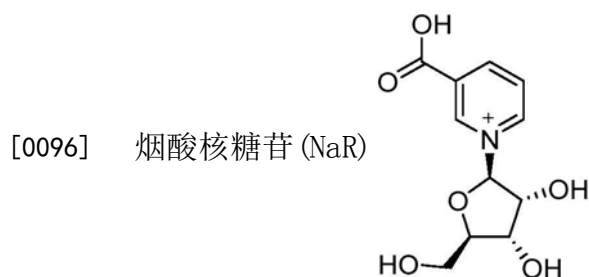
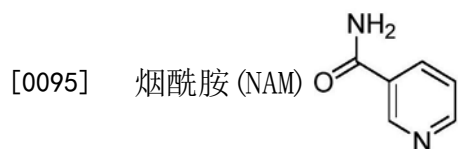
[0089] 烟酰胺单核苷酸 (NMN) 是烟酸的衍生物, 可以用酶法转化为烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD)。在一些实施方案中, NMN作为膳食补充剂提供。

[0090] 烟酸单核苷酸 (NaMN) 在用于NAD⁺的生物合成的Preiss-Handler途径的第一步中形成。在一些实施方案中, NaMN作为膳食补充剂提供。

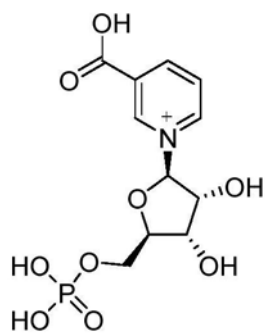
[0091] 色氨酸 (TRP) 是一种用于蛋白质生物合成的 α -氨基酸。TRP还作为尼克酸的生化前体。在一些实施方案中, TRP作为膳食补充剂提供。

[0092] 烟酸腺嘌呤二核苷酸 (NAAD) 是响应细胞外刺激而合成的Ca²⁺动员第二信使。在一些实施方案中, NAAD呈磷酸化形式: 烟酸腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NAADP)。在一些实施方案中, NAAD是烟酸酯和烟酰胺代谢途径的一部分。

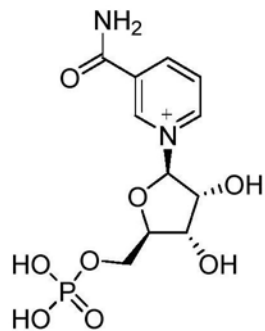
[0093] 为避免疑问, 以下列出NA、NAM、NaR、NR、NaMN、NMN、NAD和NAAD的结构:



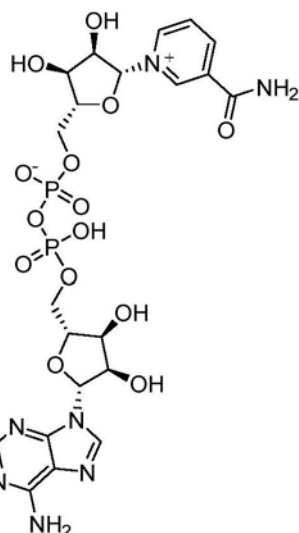
[0098] 烟酸单核苷酸 (NaMN)



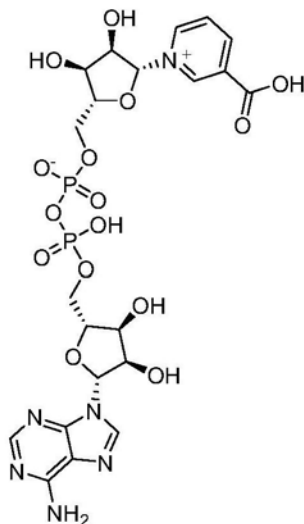
[0099] 烟酰胺单核苷酸 (NMN)



[0100] 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD)



[0101] 烟酸腺嘌呤二核苷酸 (NAAD)



[0102] 在一些实施方案中,本公开书提供用于治疗患一种或多种疾病、病患或病症的个

体的方法。在一些实施方案中,所述一种或多种疾病、病患或病症是SARM1介导的。

[0103] 在一些实施方案中,所述一种或多种疾病、病患或病症是急性的。在一些实施方案中,所述一种或多种疾病、病患或病症是慢性的。

[0104] 在一些实施方案中,所述一种或多种疾病、病患或病症的特征是中枢神经系统、周围神经系统、视神经、颅神经或其组合的轴突变性。

[0105] 在一些实施方案中,提供的组合疗法和方法促进细胞和组织中烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)细胞内水平的增加,以改善细胞和组织存活。在一些实施方案中,提供的组合疗法方法增加细胞和组织中的NAD⁺水平。在一些实施方案中,提供的组合疗法和方法改善细胞和组织的存活。在一些实施方案中,提供的组合疗法和方法稳定神经元和/或细胞,直到急性事件后外部环境稳定。

[0106] 在一些实施方案中,本公开书提供用于治疗、预防和/或改善神经退行性疾病、病患或病症的方法,所述方法包含施用SARM1抑制剂和NAD⁺或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)。在一些实施方案中,神经退行性疾病、病患或病症与轴突变性有关。因此,在一些实施方案中,本公开书提供用于治疗、预防和/或改善轴突变性的方法,该方法包括向需要其的个体施用与NAD⁺或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)组合的SARM1抑制剂。

[0107] 在一些实施方案中,提供的组合疗法和/或方法预防或减缓神经元、完整神经元的一部分或衍生自神经元的细胞片段的变性。在一些实施方案中,提供的组合和/或方法预防或减缓轴突损伤远端的部分轴突变性的进展。在一些实施方案中,如本文所述,提供的方法和/或组合可用作促进神经元存活的稳定剂。在一些实施方案中,提供的组合疗法可用于维持轴突的功能,包括但不限于代谢、轴突完整性、细胞内转运和动作电位传播。

[0108] 在一些实施方案中,提供的方法治疗或预防与神经退行性疾病有关的继发性病症。所述继发性病症包括但不限于肌肉损害、呼吸损害、焦虑、抑郁、语言障碍、肺栓塞、心律不齐和/或肺炎。

[0109] 在一些实施方案中,本公开书涉及治疗、预防和/或改善神经退行性疾病、病患或病症的方法,其包含:i)提供a)诊断患有神经退行性疾病、病患或病症,有患神经退行性疾病、病患或病症风险或表现出神经退行性疾病、病患或病症症状的个体,以及b)包含SARM1抑制剂和NAD⁺或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)的组合;和ii)在减轻所述神经退行性疾病、病患或病症的条件下,将所述组合施用至所述个体。

[0110] 在一些实施方案中,本公开书提供包含SARM1抑制剂和NAD⁺或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)的组合疗法。在一些实施方案中,提供的组合疗法包含SARM1抑制剂、NAD⁺或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD),以及一种或多种其他治疗物质。

[0111] 如本文所用,术语NAD⁺前体指可以参与NAD⁺代谢途径的化合物。在一些实施方案中,NAD⁺或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)刺激NAD⁺浓度增加。在一些实施方案中,NAD⁺前体是维生素B₃。在一些实施方案中,NAD⁺前体是维生素B₃的形式。在一些实施方案中,NAD⁺前体是烟酰胺核糖苷(NR),也称为1-(β-D-呋喃核糖基)烟酰胺或N-核糖基烟酰胺。在一些实施方案中,NAD⁺前体是烟酸(NA),也称为尼克酸。在一些实施方案中,NAD⁺前体是烟酸核糖苷(NaR)。在一些实施方案中,NAD⁺前体是烟酰胺(NAM),也

称为3-吡啶甲酰胺、烟酰胺、尼克酸酰胺或尼克酰胺。在一些实施方案中,NAD⁺前体是烟酰胺单核苷酸(NMN),也称为烟酰胺核糖核苷5'-磷酸、烟酰胺D-核糖核苷酸、β-烟酰胺核糖单磷酸或烟酰胺核苷酸。在一些实施方案中,NAD⁺前体是烟酸单核苷酸(NaMN)。在一些实施方案中,NAD⁺前体是色氨酸(TRP),也称为(2S)-2-氨基-3-(1H-吡啶-3-基)丙酸或2-氨基-3-(1H-吡啶-3-基)丙酸。在一些实施方案中,NAD⁺前体是脱酰胺基-NAD⁺,也称为脱酰胺基-NAD、脱氨基-NAD⁺或烟酸腺嘌呤二核苷酸(NAAD)。在一些实施方案中,NAD⁺前体是烟酸核糖苷、O-乙基烟酸酯核糖苷或O-甲基烟酸酯核糖苷(Yang等人,J.Med.Chem.,2007,50(26),6458-6461)。在一些实施方案中,NAD⁺前体是β-烟酰胺核糖苷。在一些实施方案中,NAD⁺前体是烟酸酯核糖衍生物。在一些实施方案中,NAD⁺前体是三乙酰基-O-乙基烟酸酯核糖苷(Yang等人,J.Med.Chem.,2007,50(26),6458-6461)。

[0112] 在一些实施方案中,提供的组合疗法包含SARM1抑制剂、NAD⁺或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD),以及一种或多种其他治疗物质。在一些实施方案中,所述一种或多种其他治疗物质选自乙酰胆碱酯酶抑制剂、NMDA激动剂、多奈哌齐、加兰他敏、美金刚、利斯的明、利左唑(rilzuole)、依达拉奉、左旋多巴、卡比多巴、抗胆碱药、溴隐亭、普拉克索、罗匹尼罗和/或金刚烷胺。在一些实施方案中,所述一种或多种其他治疗物质选自免疫抑制药物例如泼尼松、环孢素或硫唑嘌呤,以及非甾体抗炎药(NSAIDs)。在一些实施方案中,所述一种或多种其他治疗物质包括抗抑郁药、抗惊厥药、抗心律失常药(例如美西律)和麻醉药,三环抗抑郁药例如阿米替林或更新的血清素-去甲肾上腺素再摄取抑制剂例如盐酸度洛西汀或文拉法辛。在一些实施方案中,抗惊厥药是下述药物之一:加巴喷丁、普瑞巴林、托吡酯和卡马西平。在一些实施方案中,与本公开书组合的一种或多种其他治疗物质包括抗癫痫治疗。在一些实施方案中,所述一种或多种其他治疗物质是静脉注射免疫球蛋白(IV Ig)。在一些实施方案中,所述一种或多种其他治疗剂选自多发性硬化病-修正治疗剂(DMTs),包括但不限于干扰素β-1a、干扰素β-1b、醋酸格拉替雷、达克珠单抗、特立氟胺、芬戈莫德、富马酸二甲酯、阿仑珠单抗、米托蒽醌、奥瑞珠单抗(ocrelizumab)和那他珠单抗。

[0113] 在一些实施方案中,所述组合疗法可用于治疗、预防和/或改善神经退行性疾病、病患或病症。在一些实施方案中,提供的组合疗法可用于治疗、预防和/或改善轴突变性。在一些实施方案中,提供的组合疗法可用于预防或减慢轴突损伤远端的轴突变性的进展。

[0114] 在一些实施方案中,神经退行性疾病、病患或病症的特征在于易受破坏或病理性应激影响的轴突。所述疾病或病症包括但不限于癌症、糖尿病、神经退行性疾病、心血管疾病、凝血、炎症、潮红、肥胖、衰老或应激。

[0115] 在一些实施方案中,神经退行性疾病、病患或病症选自神经病或轴突病。在一些实施方案中,轴突病或神经病是与神经元和/或支持细胞例如神经胶质、肌肉细胞或成纤维细胞相关的任何疾病、病患或病症,并特别是与轴突损伤相关的那些疾病或病症。轴突损伤可由于疾病、病症或暴露于有毒分子或药物引起的创伤性损伤或非机械损伤所致。所述损伤的结果可以是轴突变性或功能障碍,以及功能性神经元活性丧失。产生所述轴突损伤或与所述轴突损伤相关的疾病和病症尤其是许多神经性疾病和病症。所述神经病可以包括周围神经病、中枢神经病及其组合。此外,周围神经病变临床表现可以由主要集中于中枢神经系统的疾病产生,而中枢神经系统临床表现可以基本上由外周或全身性疾病产生。

[0116] 在一些实施方案中,神经退行性疾病、病患或病症可以是创伤性神经元损伤。在一些实施方案中,脊髓损伤和/或创伤性脑损伤。在一些实施方案中,创伤性神经元损伤是钝力外伤、闭合性头部损伤、开放性头部损伤、暴露于震荡和/或爆发力、脑腔或身体神经支配区域中的或对脑腔或身体神经支配区域的穿透性损伤。在一些实施方案中,创伤性神经元损伤是引起轴突变形、拉伸、挤压或破碎的力。在一些实施方案中,神经退行性疾病、病患或病症是对中枢神经系统的急性损伤。在一些实施方案中,所述病症是或包含对中枢神经系统的慢性损伤,例如对脊髓的损伤、创伤性脑损伤和/或创伤性轴突损伤。在一些实施方案中,所述病症是或包含慢性损伤性脑病(CTE)。在一些实施方案中,创伤性神经元损伤是由眼内压升高引起的。

[0117] 在一些实施方案中,神经退行性或神经系统疾病、病患或病症与轴突变性,轴突损伤,轴突病,脱髓鞘疾病,脑桥中央髓鞘溶解,神经损伤疾病、病患或病症,代谢性疾病,线粒体疾病,代谢性轴突变性,脑白质病或脑白质营养不良症引起的轴突损害。

[0118] 在一些实施方案中,神经病或轴突病与轴突变性有关。在一些实施方案中,与轴突变性相关的神经病是遗传性或先天性神经病或轴突病。在一些实施方案中,与轴突变性相关的神经病是新生突变或体细胞突变引起的。在一些实施方案中,与轴突变性有关的神经病由特发性病症引起。

[0119] 在一些实施方案中,根据本文所述,提供的方法是有用的,例如用于抑制或预防中枢神经系统(神经元)或其部分的变性。在一些实施方案中,本公开书提供包含SARM1抑制剂和NAD⁺或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)的组合疗法,该组合疗法可用作例如抑制外周神经系统神经元或其部分变性的方法。

[0120] 在一些实施方案中,周围神经病可涉及对周围神经的损害和/或可以由神经疾病或由全身性疾病引起。一些所述疾病可包括糖尿病,尿毒症,传染病例如AIDS或麻风病,营养缺乏症,血管或胶原病患例如动脉粥样硬化,以及自身免疫性疾病例如系统性红斑狼疮、硬皮病、结节病、类风湿性关节炎和结节性多发性动脉炎。在一些实施方案中,周围神经变性是由对神经的创伤性(机械)损伤以及对神经的化学或热损伤引起的。伤害周围神经的所述情况包括受压或挤压伤害,例如腕管综合症、直接创伤、穿透伤、挫伤、骨折或骨骼脱位;长时间使用拐杖或在一个位置停留太长时间或肿瘤可导致的涉及浅表神经(尺骨、桡骨或腓骨)的压力;神经内出血;局部缺血;暴露于寒冷或辐射或某些药物或有毒物质例如除草剂或杀虫剂中。特别地,由于细胞毒性抗癌物质例如紫杉醇、顺铂、蛋白酶体抑制剂或长春花生物碱例如长春新碱引起的化学损伤可导致神经损害。所述周围神经病的典型症状包括无力、麻木、感觉错乱(异常感觉例如灼痛、发痒、刺痛或麻感),以及手臂、手、腿和/或脚部疼痛。在一些实施方案中,神经病与线粒体功能障碍有关。所述神经病可表现为降低的能量水平,即降低的NAD⁺和ATP水平。

[0121] 在一些实施方案中,与中枢神经系统的神经病或轴突病相关的神经退行性疾病、病患或病症包括与进行性痴呆相关的疾病,例如阿尔茨海默氏病、老年性痴呆、皮克氏病和亨廷顿氏病;影响肌肉功能的中枢神经系统疾病,例如帕金森氏病、运动神经元疾病、进行性共济失调和肌萎缩性侧索硬化症;脱髓鞘疾病例如多发性硬化症。头部和脊柱的机械损伤或创伤性损伤也可引起神经损伤,以及大脑和脊髓变性。在一些实施方案中,局部缺血和/或中风以及诸如营养缺乏和化学毒性例如用化学治疗物质的状况可引起中枢神经系统

神经病。

[0122] 在一些实施方案中,与轴突变性有关的神经病或轴突病包括但不限于帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏病、疱疹感染、糖尿病、肌萎缩性侧索硬化症(ALS)、脱髓鞘疾病、局部缺血或中风、额颞叶痴呆、共济失调、夏-马-图综合征、视神经脊髓炎、创伤性脑损伤、化学损伤、热损伤和AIDS。

[0123] 在一些实施方案中,对其施用本文所述的组合疗法的个体是患有或易患神经退行性疾病、病患或病症的个体。在一些实施方案中,个体有患神经退行性疾病、病患或病症的风险。在一些实施方案中,本公开书提供一种方法,其包含将SARM1抑制剂与NAD⁺或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)联合施用至有患神经退行性疾病、病患或病症风险的个体。在一些实施方案中,神经退行性疾病、病患或病症的特征在于轴突变性。

[0124] 在一些实施方案中,神经退行性或神经系统疾病、病患或病症选自脊髓损伤、中风、多发性硬化症、进行性多灶性脑白质病、先天性髓鞘形成减少、脑脊髓炎、急性弥漫性脑脊髓炎、脑桥中央髓鞘溶解、渗透性低钠血症、缺氧性脱髓鞘、缺血性脱髓鞘、肾上腺脑白质营养不良、亚历山大病、尼曼匹克(Niemann-Pick)症、佩-梅二氏(Pelizaeus Merzbacher)病、脑室周围白质软化病、球样细胞脑白质营养不良(克腊伯氏病)、华勒氏变性、视神经炎、横贯性脊髓炎、肌萎缩性侧索硬化症(ALS,葛雷克氏(Lou Gehrig's)病)、亨廷顿病、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、泰-萨克斯(Tay-Sachs)病、高雪氏(Gaucher's)病、赫尔勒(Hurler)综合征、创伤性脑损伤、辐射后损伤、化疗神经系统并发症(化疗诱发的神经病;CIPN)、神经病、急性局部缺血性视神经病、维生素B12缺乏症、孤立的维生素E缺乏综合症、巴-科(Bassen-Kornzweig)综合症、青光眼、利伯(Leber's)遗传性视神经萎缩(神经病)、利伯先天性黑蒙、视神经脊髓炎、异染性脑白质营养不良、急性出血性脑白质炎、三叉神经痛、贝尔(Bell's)麻痹、脑缺血、多系统萎缩、创伤性青光眼、热带痉挛性轻截瘫人类嗜T淋巴细胞病毒1(HTLV-1)型相关性脊髓病、西尼罗病毒性脑病、拉克罗斯(La Crosse)病毒脑炎、布尼亚病毒性脑炎、小儿病毒性脑炎、特发性震颤、夏-马-图三氏病、运动神经元病、脊髓性肌萎缩症(SMA)、遗传性感觉神经和自主神经病(HSAN)、肾上腺脊髓神经病、进行性核上麻痹(PSP)、弗里德里希(Friedrich's)共济失调、遗传性共济失调、噪声诱发的听力损失、先天性听力损失、与年龄有关的听力损失、路易体痴呆、额颞叶痴呆、淀粉样变性、糖尿病神经病、HIV神经病、肠神经病和轴突病、吉兰-巴雷综合征、严重急性运动轴索神经病(AMAN)、克雅氏(Creutzfeldt-Jakob)病、传递性海绵状脑病、脊髓小脑性共济失调、先兆子痫、遗传性痉挛性截瘫、痉挛性轻截瘫、家族性痉挛性截瘫、法国定居病(French settlement disease)、Strumpell-Lorrain病和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

[0125] 在一些实施方案中,神经退行性疾病、病患或病症包括产生神经元或轴突损伤或与神经元或轴突损伤相关的病症。所述神经退行性疾病、病患或病症可包括周围神经病、中枢神经病或其组合。在一些实施方案中,周围神经病可以由主要集中于中枢神经系统的疾病产生,而中枢神经系统神经病可以基本上由外周或全身性疾病产生。

[0126] 在一些实施方案中,神经退行性疾病、病患或病症是急性周围神经病。在一些实施方案中,急性周围神经病是化疗诱导的周围神经病(CIPN)。多种药物可以诱导CIPN,所述药物例如但不限于沙利度胺、埃博霉素类(例如伊沙匹隆)、紫杉烷类(例如紫杉醇和多西他

赛)、长春花生物碱类(例如长春碱、长春瑞滨、长春新碱和长春地辛)、蛋白酶体抑制剂类(例如硼替佐米)、铂类药物(例如顺铂、奥沙利铂和卡铂)和澳瑞他汀类(auristatins)(例如共轭单甲基澳瑞他汀E)。

[0127] 在一些实施方案中,本公开书提供治疗、预防和/或改善神经退行性或神经系统疾病或病症的方法,所述疾病或病症与轴突变性、轴突损伤、轴突病、脱髓鞘疾病、脑桥中央髓鞘溶解、神经损伤疾病或病患、代谢疾病、线粒体疾病、代谢性轴突变性、脑白质病或脑白质营养不良引起的轴突损害相关。在一些实施方案中,轴突变性是由NAD⁺的减少或消耗引起的。

[0128] 在一些实施方案中,神经退行性疾病、病患或病症是中枢神经系统疾病或病患、周围神经病变或病患、视神经病患、新陈代谢失调、创伤性损伤、病毒性脑炎、暴露于有毒分子或药物、与疼痛相关的神经病。在一些实施方案中,病毒性脑炎包括由肠病毒、虫媒病毒、单纯疱疹病毒引起的那些。在一些实施方案中,病毒性脑炎包括西尼罗病毒性脑炎、拉克罗斯病毒性脑炎、布尼亚病毒性脑炎、小儿病毒性脑炎和AIDS痴呆综合症(也称为HIV痴呆、HIV脑病和HIV相关性痴呆)。

[0129] 在一些实施方案中,神经退行性疾病、病患或病症与产生疼痛的病症相关。可以根据本公开书方法治疗的疼痛性神经病包括与下述病症相关的那些:慢性疼痛、纤维肌痛、脊柱疼痛、腕管综合症、癌症疼痛、关节炎、坐骨神经痛、头痛、手术疼痛、肌肉痉挛、背痛、内脏痛、受伤痛、牙痛、神经痛例如神经源性或神经性疼痛、神经发炎或损伤、带状疱疹、椎间盘脱出、韧带撕裂和糖尿病。

[0130] 在一些实施方案中,神经退行性疾病、病患或病症影响中枢神经系统。在一些实施方案中,神经退行性疾病、病患或病症包括但不限于阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化症(ALS,葛雷克氏病(Lou Gehrig's disease))、多发性硬化、亨廷顿病、老年性痴呆、匹克氏症、泰-萨克斯病、运动神经元疾病、共济失调、脊髓性肌萎缩症(SMA)、巴-科综合征、夏-马-图三氏病、运动神经元病、遗传性感觉和自主神经病(HSAN)、肾上腺脊髓神经病、进行性核上麻痹(PSP)和/或弗里德里希共济失调。

[0131] 在一些实施方案中,神经退行性疾病、病患或病症影响周围神经系统。在一些实施方案中,周围神经病可涉及对周围神经的损害和/或可由神经疾病引起或由全身性疾病导致。在一些实施方案中,周围神经病选自糖尿病、尿毒症、传染性疾病例如AIDS或麻风病、营养缺乏症、血管或胶原疾病例如动脉粥样硬化,以及自身免疫性疾病例如系统性红斑狼疮、硬皮病、结节病、类风湿性关节炎和结节性多发性动脉炎。

[0132] 在一些实施方案中,神经退行性疾病、病患或病症影响视神经。在一些实施方案中,所述病症是影响视神经的急性病症,例如但不限于急性视神经病(AON)或急性闭角型青光眼。在一些实施方案中,所述病症是遗传性或特发性视网膜病症。在一些实施方案中,所述病症增加眼内压,例如导致青光眼的眼内压升高。在一些实施方案中,神经退行性疾病、病患或病症是遗传性或特发性视网膜病,例如导致诸如视神经的轴突变性,引起视力丧失的疾病。在一些实施方案中,所述疾病是影响视神经的慢性疾病,例如但不限于利伯先天性黑蒙、利伯遗传性视神经病变、原发性开角型青光眼和常染色体显性视神经萎缩。

[0133] 在一些实施方案中,视神经神经病包括但不限于青光眼;视网膜神经节变性,例如与色素性视网膜炎和外视网膜神经病变(outer retinal neuropathies)相关的那些;视神

经神经炎和/或变性,包括与多发性硬化相关的。在一些实施方案中,对视神经的视神经病神经创伤性损伤,其可包括例如肿瘤切除期间的损伤。在一些实施方案中,视神经神经病是遗传性视神经病例如Kjer病和利伯遗传性视神经病变;缺血性视神经病变,例如继发于巨细胞动脉炎的神经病变;代谢性视神经病,例如包括利伯神经病的神经退行性疾病;营养缺乏症例如维生素B12或叶酸缺乏;以及例如由乙胺丁醇或氰化物引起的毒性;药物不良反应引起的神经病和维生素缺乏症引起的神经病。缺血性视神经病变还包括非动脉炎性前部缺血性视神经病变。

[0134] 在一些实施方案中,神经退行性疾病、病患或病症是周围神经病或周围神经系统病患。在一些实施方案中,周围神经病是代谢和内分泌神经病,其包括与代谢源系统性疾病有关的广谱周围神经疾病。所述疾病和病患包括例如糖尿病、低血糖症、尿毒症、甲状腺机能减退、肝衰竭、红细胞增多症、淀粉样变性、肢端肥大症、卟啉症、脂质/糖脂代谢紊乱、营养/维生素缺乏症和线粒体疾病等。在一些实施方案中,由于代谢途径失调,可以通过髓鞘和轴突的结构或功能改变、周围神经的参与鉴定所述周围神经疾病。

[0135] 在一些实施方案中,个体有患以轴突变性为特征的病症的风险。在一些实施方案中,例如基于个体的基因型、与轴突变性有关的病症的诊断和/或暴露于诱导轴突变性的物质和/或条件,将个体鉴定为有轴突变性的风险。

[0136] 在一些实施方案中,个体患有以轴突变性为特征的病症。在一些实施方案中,已诊断个体患有以轴突变性为特征的病症。

[0137] 在一些实施方案中,本文提供的组合疗法的特征在于当施用于个体群体时,组合疗法减轻神经变性的一种或多种症状或特征。例如,在一些实施方案中,相关症状或特征可以选自神经元破坏的程度、速率和/或时机。

[0138] 在一些实施方案中,所述个体从事鉴定为神经元变性危险因素的活动,例如,个体从事极有可能遭受创伤性神经元损伤的接触式运动或职业。在一些实施方案中,接触式运动包括但不限于美式橄榄球、篮球、拳击、跳水、曲棍球、足球、冰球、曲棍网兜球(lacrosse)、武术、旋转传递技术(rodeo)、橄榄球、跳台滑雪、水球、摔跤、棒球、骑自行车、啦啦队、击剑、田径、体操、手球、骑马、滑冰、滑雪、滑板、垒球、壁球、极限飞盘、排球和/或帆板运动。

[0139] 在一些实施方案中,提供的方法包括将本文所述的组合疗法施用至需要其的个体群体。在一些实施方案中,个体和/或个体群体是老年人。

[0140] 在一些实施方案中,提供的组合疗法可用于例如治疗有患以轴突和/或神经元变性为特征的病症风险的群体。在一些实施方案中,该群体是自从事创伤性神经元损伤可能性高的活动个体中抽取的。在一些实施方案中,该群体是自从事接触式运动或其他高风险活动的运动员中抽取的。在一些实施方案中,个体群体是从曾经是武装部队成员或军事承包商的人中抽取的。

[0141] 在一些实施方案中,已知个体和/或个体群体具有神经变性的遗传风险因素。在一些实施方案中,个体和/或个体群体具有神经退行性疾病的家族史。在一些实施方案中,个体和/或个体群体表达一个或多个神经变性的已知遗传风险因素。在一些实施方案中,个体和/或个体群体是从神经变性高发群体中抽取的。在一些实施方案中,个体和/或个体群体在9号染色体开放阅读框72中具有六核苷酸重复扩展。在一些实施方案中,个体和/或个体

群体具有一份或多份ApoE4等位基因。

[0142] 在一些实施方案中,向其施用提供的组合疗法的个体表现出与轴突变性相关的一种或多种体征或症状。在一些实施方案中,个体没有表现出神经变性的任何体征或症状。

[0143] 在一些实施方案中,神经退行性疾病、病患或病症选自神经病或轴突病。在一些实施方案中,本公开书提供包含SARM1抑制剂和NAD⁺或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)的组合疗法,以治疗选自神经病或轴突病的一种或多种神经退行性疾病、病患或病症。在一些实施方案中,本公开书提供包含SARM1抑制剂和NAD⁺或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)的组合疗法,例如以治疗与轴突变性相关的神经病或轴突病。在一些实施方案中,与轴突变性相关的神经病是遗传性或先天性神经病或轴突病。在一些实施方案中,与轴突变性相关的神经病是新生突变或体细胞突变引起的。在一些实施方案中,与轴突变性相关的神经病由特发性病症引起。在一些实施方案中,与轴突变性相关的神经病选自本文包含的列表。

[0144] 在一些实施方案中,提供的方法减轻神经变性的一种或多种症状或特征。例如,在一些实施方案中,相关症状或特征可选自神经元破坏的程度、速率和/或时机。在一些实施方案中,神经元破坏可以是或包含轴突变性、突触损失、树突损失、突触密度损失、树突分支损失、轴突分支损失、神经元密度损失、髓鞘化损失、神经元细胞体损失、突触增强能力损失、动作电位增强能力损失、细胞骨架稳定性损失、轴突运输损失、离子通道合成和更新损失、神经递质合成损失、神经递质释放和再摄取能力损失、轴突电位传播损失、神经元过度兴奋和/或神经元兴奋不足。在一些实施方案中,神经元破坏的特征在于不能维持适当的静息神经元膜电位。在一些实施方案中,神经元破坏的特征在于包涵体、斑块和/或神经原纤维缠结的出现。在一些实施方案中,神经元破坏的特征在于应激颗粒的出现。在一些实施方案中,神经元破坏的特征在于半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶(Caspase)家族一个或多个成员的细胞内活化。在一些实施方案中,神经元破坏的特征在于神经元经历程序性细胞死亡(例如凋亡、焦亡、铁凋亡(ferroapoptosis)和/或坏死)和/或炎症。

[0145] 在一些实施方案中,根据本公开书,包含SARM1抑制剂和NAD⁺或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)的组合可用作例如分析工具,作为生物学测试中的探针或治疗物质。

[0146] 本公开书提供的所述组合也可用于研究SARM1 NADase在生物学和病理现象中的功能,以及体外或体内新SARM1活性抑制剂的比较评价。在一些实施方案中,包含SARM1抑制剂和NAD⁺或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)的组合可用于研究轴突完整性。在一些实施方案中,所述组合可用于研究细胞凋亡。

[0147] 在一些实施方案中,提供的组合可用于抑制神经元或其一部分的变性。在一些实施方案中,提供的组合可用于治疗轴突受伤的神经元。在一些实施方案中,提供的组合可用于在体内抑制神经元或其一部分的变性。在一些实施方案中,提供的组合用作稳定剂,以促进体外神经元存活。

[0148] 在一些实施方案中,本公开书提供用于抑制源自个体的神经元变性的方法,该方法包含将SARM1抑制剂与NAD⁺或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)联合施用至个体。

[0149] 在一些实施方案中,提供的组合可用于治疗轴突受伤的神经元。

[0150] 在一些实施方案中,本公开涉及增加细胞内NAD⁺浓度的方法,其包含:使生物样品与SARM1抑制剂和NAD⁺或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)接触。

[0151] 在一些实施方案中,本公开书提供包含SARM1抑制剂和NAD⁺或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)的组合疗法,其可用于例如影响与神经变性相关的生物标志物。在一些实施方案中,生物标志物的变化可以全身性地或用来自个体的脑脊髓液(CSF)、血液、血浆、血清和/或组织样品检测。在一些实施方案中,提供的本文所述的方法可用于影响个体的CSF、血液、血浆、血清和/或组织中所含的神经丝轻链蛋白(NF-L)和/或神经丝重链蛋白(NF-H)的浓度的变化。在一些实施方案中,提供的本文所述的方法可以影响神经元和/或轴突中组成型NAD⁺和/或cADPR水平。

[0152] 在一些实施方案中,提供的方法包含基于一种或多种生物标志物的存在或不存在,向个体或个体群体施用本文所述的组合疗法。在一些实施方案中,提供的方法还包含监测个体和/或个体群体中生物标志物的水平,并相应地调整给药方案。

[0153] 在一些实施方案中,提供的本文所述的方法可以影响个体中一种或多种神经变性相关蛋白水平的可检测变化。所述蛋白质包括但不限于白蛋白、淀粉样蛋白- β (A β) 38、A β 40、A β 42、神经胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、心脏型脂肪酸结合蛋白(hFABP)、单核细胞趋化蛋白(MCP)-1、神经颗粒蛋白、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、可溶性淀粉样蛋白前体蛋白(sAPP) α 、sAPP β 、髓系细胞上表达的可溶性触发受体(sTREM) 2、磷酸化-tau和/或总-tau。在一些实施方案中,本文所述的一种或多种化合物和/或组合物可影响细胞因子和/或趋化因子的变化,所述因子包括但不限于Cc12、Cc17、Cc112、Csf1和/或Il6。

[0154] 在一些实施方案中,提供的SARM1抑制剂减少或抑制SARM1对NAD⁺的结合。在一些实施方案中,提供的SARM1抑制剂在包含一个或多个催化残基的口袋(例如SARM1的催化裂口)内结合至SARM1。在一些实施方案中,提供的SARM1抑制剂与非催化残基结合。在一些实施方案中,提供的SARM1抑制剂是SARM1活性的变构调节剂。在一些实施方案中,提供的SARM1抑制剂降低SARM1 NADase活性。因此,在一些实施方案中,本公开书提供减少或抑制NAD⁺对SARM1结合的方法,其包含向需要其的个体施用SARM1抑制剂和NAD⁺或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)的组合。

[0155] 在一些实施方案中,将SARM1抑制剂和NAD⁺或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)共同施用至个体。在一些实施方案中,将SARM1抑制剂和一种或多种NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)共同施用至个体。在一些实施方案中,向暴露于NAD⁺或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)的个体施用SARM1抑制剂。在一些实施方案中,将SARM1抑制剂和NAD⁺或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)依次施用。在一些实施方案中,首先向个体施用SARM1抑制剂,然后施用NAD⁺或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)。在一些实施方案中,在SARM1抑制剂之前,施用NAD⁺或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)。在一些实施方案中,将SARM1抑制剂施用至施用或已经施用NAD⁺或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)的个体。

[0156] 在一些实施方案中,提供的方法和/或组合疗法抑制SARM1的活性。替代地或另外

地,在一些实施方案中,提供的方法和/或组合疗法减轻神经变性的一种或多种属性。在一些实施方案中,本公开书提供治疗、预防和/或改善与轴突变性相关的神经退行性疾病、病患或病症的方法。

[0157] 在一些实施方案中,SARM1抑制剂是小分子、多肽、肽片段、核酸(例如siRNA,反义寡核苷酸,micro-RNA或适体)、抗体或核酶。

[0158] 在一些实施方案中,SARM1抑制剂是小分子。在一些实施方案中,SARM1抑制剂是siRNA。在一些实施方案中,SARM1抑制剂是反义寡核苷酸。在一些实施方案中,SARM1抑制剂是多肽。在一些实施方案中,SARM1抑制剂是肽片段。在一些实施方案中,SARM1抑制剂是核酸。在一些实施方案中,SARM1抑制剂是反义寡核苷酸。

[0159] 在一些实施方案中,本公开书提供包含和/或递送SARM1抑制剂(例如以本文所述的形式)、其前药或其活性代谢物的组合物。在某些实施方案中,配制包含SARM1抑制剂的组合物,以用于与NAD⁺或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)联合施用至个体。

[0160] 在一些实施方案中,提供的方法和/或组合疗法促进细胞和组织中烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)的细胞内水平增加,以改善细胞和组织的存活。在一些实施方案中,提供的方法和/或组合疗法防止细胞和/或组织中NAD⁺水平的降低。在一些实施方案中,提供的方法和/或组合疗法减少NAD⁺分解代谢。在进一步的实施方案中,提供的方法和/或组合疗法增加细胞和组织中的NAD⁺水平,并用于改善细胞和组织的存活。在一些实施方案中,提供的方法降低或抑制SARM1有效结合NAD⁺的能力。在一些实施方案中,提供的组合疗法和/或方法使神经元和/或细胞稳定,直至急性事件后外部环境稳定。

[0161] 在一些实施方案中,本公开书提供包含用于与NAD⁺或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)联合使用的SARM1抑制剂的组合物。在一些实施方案中,所述组合物是包括至少一种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物。在一些实施方案中,本公开书提供包含和/或递送化合物的组合物,所述化合物包括SARM1抑制剂以及NAD⁺或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)。在一些实施方案中,所述组合物是包括至少一种药学上可接受的载体的药学上可接受的组合物。

[0162] SARM1抑制剂

[0163] 在一些实施方案中,SARM1抑制剂是小分子、多肽、肽片段、核酸(例如siRNA、反义寡核苷酸,micro-RNA或适体)、抗体或核酶。

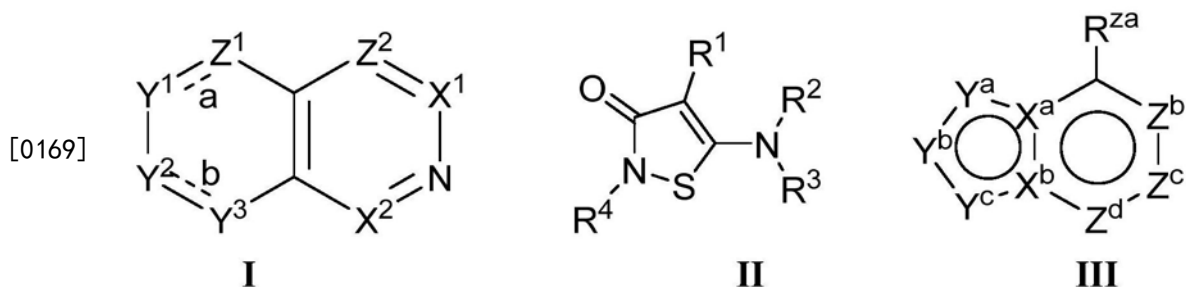
[0164] 在一些实施方案中,SARM1抑制剂是小分子。在一些实施方案中,SARM1抑制剂是siRNA。在一些实施方案中,SARM1抑制剂是反义寡核苷酸。在一些实施方案中,SARM1抑制剂是多肽。在一些实施方案中,SARM1抑制剂是肽片段。在一些实施方案中,SARM1抑制剂是核酸。在一些实施方案中,SARM1抑制剂是反义寡核苷酸。

[0165] 在一些实施方案中,提供的SARM1抑制剂在包含一个或多个催化残基的口袋(例如SARM1的催化裂口)内与SARM1结合。在一些实施方案中,提供的SARM1抑制剂通过结合变构位点而抑制SARM1活性。

[0166] i. 小分子SARM1抑制剂

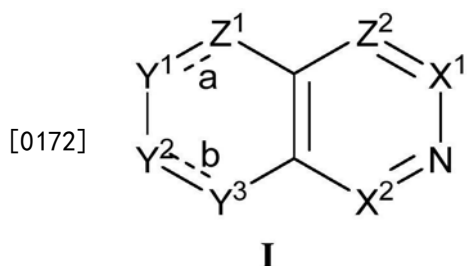
[0167] 在一些实施方案中,SARM1抑制剂是小分子。

[0168] 在一些实施方案中,SARM1抑制剂选自式I、II或III的化合物:



[0170] 或其药学上可接受的盐,其中 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Z^1 、 Z^2 、a、b、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X^a 、 X^b 、 Y^a 、 Y^b 、 Y^c 、 Z^b 、 Z^c 、 Z^d 和 R^{za} 各自同下文定义的。

[0171] 在一些实施方案中,SARM1抑制剂是式I化合物:



[0173] 或其药学上可接受的盐,其中

[0174] a和b各自独立地是单键或双键;

[0175] X^1 选自N和C- R^{x1} ;

[0176] R^{x1} 选自卤素、-CN、-R'和-OR';

[0177] X^2 选自N和C- R^{x2} ;

[0178] R^{x2} 选自卤素、-CN、-R'、-OR'、-N(R')₂、-SO₂R'、-C(O)R'、-N(R')SO₂R'、-SO₂N(R')₂、-OC(O)R'、-C(O)OR'、-N(R')C(O)R'、-C(O)N(R')₂和-N(R')C(O)N(R')₂;

[0179] 当a是双键时, Y^1 选自N和C- R^{y1} ;或者当a是单键时, Y^1 是CH(R^{y1})或C(R^{y1})₂;

[0180] R^{y1} 选自卤素、-CN、-R'、-OR'和-N(R')₂;

[0181] 当b是双键时, Y^2 选自N和C- R^{y2} ;或者当b是单键时, Y^2 选自N-R'和C(O);

[0182] 当b是双键时, Y^3 选自N和C- R^{y3} ;或者当b是单键时, Y^3 选自N-R'和C(O);

[0183] R^{y2} 和 R^{y3} 各自独立选自卤素、-CN、-R'、-OR'和-N(R')₂;和

[0184] 当a是双键时, Z^1 选自N和C- R^{z1} ;或者当a是单键时, Z^1 是CH(R^{z1})或C(R^{z1})₂;

[0185] R^{z1} 选自卤素、-CN、-NO₂、-R'、-(C₁₋₆亚烷基)OR'、-(C₁₋₆亚烷基)N(R')₂、-OR'、-SR'、-SF₅、-N(R')₂、-C(O)R'、-C(O)OR'、-OC(O)R'、-C(O)N(R')₂、-N(R')C(O)R'、-SOR'、-SO₂R'、-N(R)SO₂R'和-SO₂N(R')₂;

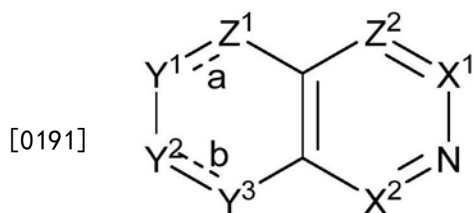
[0186] Z^2 选自N和C- R^{z2} ;

[0187] R^{z2} 选自卤素、-CN、-R'、-OR'和-N(R')₂;和

[0188] 各R'独立选自氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基,其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基各自任选地被卤素取代;或者:

[0189] 两个R'与其所连接的氮原子一起形成3-至6-元饱和或部分不饱和的杂环。

[0190] 在一些实施方案中,SARM1抑制剂是式I化合物:



I

[0192] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0193] a和b各自独立地是单键或双键;

[0194] X^1 选自N和C- R^{x1} ;

[0195] R^{x1} 选自卤素、-CN、-R'和-OR';

[0196] X^2 选自N和C- R^{x2} ;

[0197] R^{x2} 选自卤素、-CN、-R'、-OR'、-N(R')₂、-SO₂R'、-C(O)R'、-N(R')SO₂R'、-SO₂N(R')₂、-OC(O)R'、-C(O)OR'、-N(R')C(O)R'、-C(O)N(R')₂和-N(R')C(O)N(R')₂;

[0198] 当a是双键时, Y^1 选自N和C- R^{y1} ;或者当a是单键时, Y^1 是CH(R^{y1})或C(R^{y1})₂;

[0199] R^{y1} 选自卤素、-CN、-R'、-OR'和-N(R')₂;

[0200] 当b是双键时, Y^2 选自N和C- R^{y2} ;或者当b是单键时, Y^2 选自N-R'和C(O);

[0201] 当b是双键时, Y^3 选自N和C- R^{y3} ;或者当b是单键时, Y^3 选自N-R'和C(O);

[0202] R^{y2} 和 R^{y3} 各自独立选自卤素、-CN、-R'、-OR'和-N(R')₂;和

[0203] 当a是双键时, Z^1 选自N和C- R^{z1} ;或者当a是单键时, Z^1 是CH(R^{z1})或C(R^{z1})₂;

[0204] R^{z1} 选自卤素、-CN、-NO₂、-R'、-(C₁₋₆亚烷基)OR'、-(C₁₋₆亚烷基)N(R')₂、-OR'、-SR'、-SF₅、-N(R')₂、-C(O)R'、-C(O)OR'、-OC(O)R'、-C(O)N(R')₂、-N(R)C(O)R'、-SOR'、-SO₂R'¹、-N(R')SO₂R'和-SO₂N(R')₂;

[0205] Z^2 选自N和C- R^{z2} ;

[0206] R^{z2} 选自卤素、-CN、-R'、-OR'和-N(R')₂;和

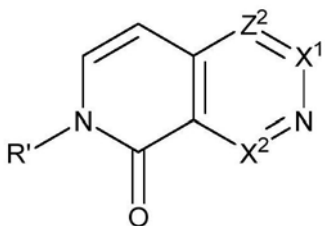
[0207] R'各自独立选自氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基,其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基各自任选地被卤素取代;或:

[0208] 两个R'与其所连接的氮原子一起形成3-至6-元饱和或部分不饱和的杂环。

[0209] 如上文对式I的通用定义,a和b各自独立地是单键或双键。在式I的一些实施方案中,a和b各自是双键。在式I的一些实施方案中,a和b各自是单键。在式I的一些实施方案中,a是单键,且b是双键。在式I的一些实施方案中,a是双键,且b是单键。

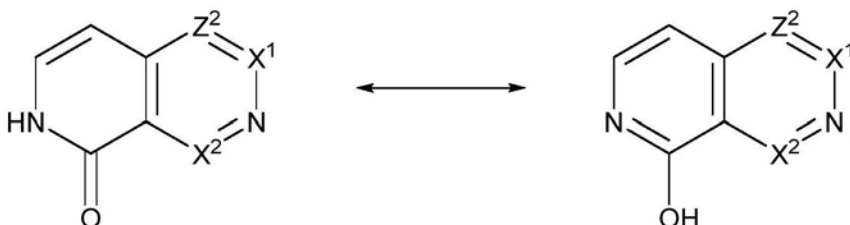
[0210] 应该理解式I化合物具有结构

[0211]



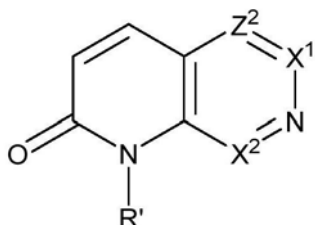
[0212] 当R'是H时,可以以两种互变异构体形式存在:

[0213]

[0214] 因此,应该理解:其中Y²是N-H且Y³是C(O)的式I化合物可以以任何一个互变异构体形式绘制。

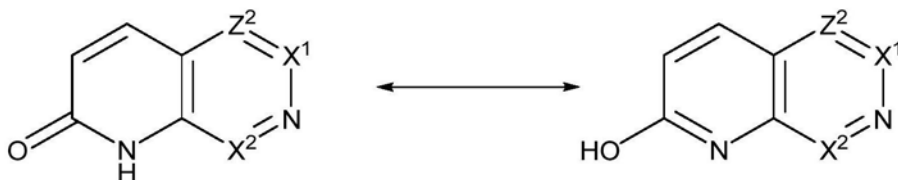
[0215] 类似地,式I化合物具有结构

[0216]



[0217] 当R'是H时,可以以两种互变异构体形式存在:

[0218]

[0219] 因此,应该理解:其中Y²是C(O)且Y³是N-H的式I化合物可以以任何一个互变异构体形式绘制。[0220] 如上文对式I的通用定义,X¹选自N和C-R^{x1}。在式I的一些实施方案中,X¹是N。在式I的一些实施方案中,X¹是C-R^{x1}。[0221] 如上文对式I的通用定义,R^{x1}选自卤素、-CN、-R'和-OR'。在式I的一些实施方案中,R^{x1}是-R'。在式I的一些此类实施方案中,R'是H。因此,在式I的一些实施方案中,R^{x1}是H。在式I的一些实施方案中,R^{x1}是-R',其中R'是-C₁₋₆烷基。在式I的一些实施方案中,R^{x1}是-R',其中R'是-CH₃。因此,在式I的一些实施方案中,R^{x1}是-CH₃。[0222] 在式I的一些实施方案中,R^{x1}是-OR'。在式I的一些实施方案中,R^{x1}是-OR',其中R'是H。因此,在式I的一些实施方案中,R^{x1}是-OH。[0223] 如上文对式I的通用定义,X²选自N和C-R^{x2}。在式I的一些实施方案中,X²是N。在式I的一些实施方案中,X²是C-R^{x2}。[0224] 如上文对式I的通用定义,R^{x2}选自卤素、-CN、-R'、-OR'、-N(R')₂、-SO₂R'、-C(O)R'、-N(R')SO₂R'、-SO₂N(R')₂、-OC(O)R'、-C(O)OR'、-N(R)C(O)R'、-C(O)N(R')₂和-N(R')C

(O)N(R')₂。在式I的一些实施方案中,R^{x2}是-R'。在式I的一些实施方案中,R'是H。因此,在式I的一些实施方案中,R^{x2}是H。在式I的一些实施方案中,R^{x2}是-R',其中R'是-C₁₋₆烷基。在式I的一些实施方案中,R^{x2}是-R',其中R'是-CH₃。因此,在式I的一些实施方案中,R^{x2}是-CH₃。

[0225] 在式I的一些实施方案中,R^{x2}是卤素。在式I的一些实施方案中,R^{x2}是氯。

[0226] 在式I的一些实施方案中,R^{x2}是-N(R')SO₂R'。在式I的一些实施方案中,R^{x2}是-NHSO₂R'。在式I的一些实施方案中,R'是-C₁₋₆烷基。在式I的一些实施方案中,R^{x2}是-NHSO₂R',其中R'是-CH₃。在式I的一些实施方案中,R^{x2}是-NHSO₂R',其中R'是-CH₂CH₃。在式I的一些实施方案中,R^{x2}是-NHSO₂R',其中R'是环丙基。

[0227] 在式I的一些实施方案中,R^{x2}是-N(R')₂。在式I的一些此类实施方案中,R'各自是H。因此,在式I的一些实施方案中,R^{x2}是-NH₂。在式I的一些实施方案中,R^{x2}是-N(R')₂,其中R'各自独立选自H和-C₁₋₆烷基。在式I的一些实施方案中,R^{x2}是-N(R')₂,其中R'各自独立选自H和CH₃。在式I的一些实施方案中,R^{x2}是-NHCH₃。在一些实施方案中,R^{x2}是-N(CH₃)₂。

[0228] 在式I的一些实施方案中,R^{x2}是-OR'。在式I的一些此类实施方案中,R'是H。因此,在式I的一些实施方案中,R^{x2}是-OH。在式I的一些实施方案中,R^{x2}是-OR',其中R'是-C₁₋₆烷基。在式I的一些实施方案中,R^{x2}是-OR',其中R'是-CH₃。因此,在式I的一些实施方案中,R^{x2}是-OCH₃。

[0229] 在式I的一些实施方案中,R^{x2}是-N(R')C(O)N(R')₂。在式I的一些此类实施方案中,R'各自独立选自H和-C₁₋₆烷基。在式I的一些实施方案中,R^{x2}是-N(R')C(O)N(R')₂,其中R'各自独立选自H和-CH₃。在式I的一些实施方案中,R^{x2}是-NHC(O)NHCH₃。

[0230] 如上文对式I的通用定义,当 a 是双键时,Y¹选自N和C-R^{y1},或者当 a 是单键时,Y¹是CH(R^{y1})或C(R^{y1})₂。在式I的一些实施方案中,a 是双键且Y¹是N。在式I的一些实施方案中,a 是双键且Y¹是C-R^{y1}。在式I的一些实施方案中,a 是单键且Y¹是CH(R^{y1})。在式I的一些实施方案中,a 是单键且Y¹是C(R^{y1})₂。

[0231] 如上文对式I的通用定义,R^{y1}选自卤素、-CN和-R'。在式I的一些实施方案中,R^{y1}是-R'。在式I的一些实施方案中,R'是H。因此,在式I的一些实施方案中,R^{y1}是H。在式I的一些实施方案中,R^{y1}是-N(R')₂。在式I的一些实施方案中,R^{y1}是-NH₂。在式I的一些实施方案中,R^{y1}是-OR'。在式I的一些实施方案中,R^{y1}是-OCH₃。在式I的一些实施方案中,R^{y1}是-OH。在式I的一些实施方案中,R^{y1}是卤素。在式I的一些实施方案中,R^{y1}是氟或溴。

[0232] 如上文对式I的通用定义,当 b 是双键时,Y²选自N和C-R^{y2},或者当 b 是单键时,Y²选自N-R'和C(O)。在式I的一些实施方案中,b 是双键且Y²是N。在式I的一些实施方案中,b 是双键且Y²是C-R^{y2}。在式I的一些实施方案中,b 是单键且Y²是N-R'。在式I的一些实施方案中,b 是单键且Y²是C(O)。

[0233] 如上文对式I的通用定义,当 b 是双键时,Y³选自N和C-R^{y3},或者当 b 是单键时,Y³选自N-R'和C(O)。在式I的一些实施方案中,b 是双键且Y³是N。在式I的一些实施方案中,b 是双键且Y³是C-R^{y3}。在式I的一些实施方案中,b 是单键且Y³是N-R'。在式I的一些

实施方案中, $\text{--}\underline{\text{b}}\text{--}$ 是单键且 Y^3 是 $\text{C}(\text{O})$ 。

[0234] 如上文对式I的通用定义, $\text{R}^{\text{y}2}$ 和 $\text{R}^{\text{y}3}$ 各自独立选自卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}'$ 、 $-\text{OR}'$ 和 $-\text{N}(\text{R}')_2$ 。在式I的一些实施方案中, $\text{R}^{\text{y}2}$ 是 $-\text{R}'$ 。在式I的一些实施方案中, $-\text{R}'$ 是 H 。因此, 在式I的一些实施方案中, $\text{R}^{\text{y}2}$ 是 H 。在式I的一些实施方案中, $\text{R}^{\text{y}2}$ 是卤素。在式I的一些实施方案中, $\text{R}^{\text{y}2}$ 是氟或溴。在式I的一些实施方案中, $\text{R}^{\text{y}2}$ 是 $-\text{OR}'$ 。在式I的一些实施方案中, R' 是 H 。因此, 在式I的一些实施方案中, $\text{R}^{\text{y}2}$ 是 $-\text{OH}$ 。在式I的一些实施方案中, $\text{R}^{\text{y}2}$ 是 $-\text{OR}'$, 其中 R' 是 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基。在式I的一些实施方案中, $\text{R}^{\text{y}2}$ 是 $-\text{OCH}_3$ 。

[0235] 在式I的一些实施方案中, $\text{R}^{\text{y}3}$ 是 $-\text{R}'$ 。在式I的一些实施方案中, $-\text{R}'$ 是 H 。因此, 在式I的一些实施方案中, $\text{R}^{\text{y}3}$ 是 H 。在式I的一些实施方案中, $\text{R}^{\text{y}3}$ 是 $-\text{R}'$, 其中 R' 是 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基。在式I的一些实施方案中, $-\text{R}'$ 是 CH_3 。因此, 在式I的一些实施方案中, $\text{R}^{\text{y}3}$ 是 CH_3 。在式I的一些实施方案中, $\text{R}^{\text{y}3}$ 是卤素。在式I的一些实施方案中, $\text{R}^{\text{y}3}$ 是氯或溴。在式I的一些实施方案中, $\text{R}^{\text{y}3}$ 是 $-\text{OR}'$ 。在式I的一些此类实施方案中, R' 是 H 。因此, 在式I的一些实施方案中, $\text{R}^{\text{y}3}$ 是 $-\text{OH}$ 。在式I的一些实施方案中, $\text{R}^{\text{y}3}$ 是 $-\text{OR}'$, 其中 R' 是 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基。在式I的一些实施方案中, $\text{R}^{\text{y}3}$ 是 $-\text{OCH}_3$ 。

[0236] 在式I的一些实施方案中, $\text{R}^{\text{y}3}$ 是 $-\text{N}(\text{R}')_2$ 。在式I的一些此类实施方案中, R' 各自是 H 。因此, 在式I的一些实施方案中, $\text{R}^{\text{y}3}$ 是 $-\text{NH}_2$ 。在式I的一些实施方案中, $\text{R}^{\text{y}3}$ 是 $-\text{N}(\text{R}')_2$, 其中 R' 各自独立选自 H 和 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基。在式I的一些此类实施方案中, $\text{R}^{\text{y}3}$ 是 $-\text{N}(\text{R}')_2$, 其中 R' 各自独立选自 H 和 $-\text{CH}_3$ 。在式I的一些实施方案中, $\text{R}^{\text{y}3}$ 是 $-\text{NHCH}_3$ 。在式I的一些实施方案中, $\text{R}^{\text{y}3}$ 是 $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 。在式I的一些此类实施方案中, R' 各自独立选自 H 和 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基。在式I的一些实施方案中, $\text{R}^{\text{y}3}$ 是 $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$, 其中 R' 各自独立选自 H 和 $-\text{CH}_3$ 。在式I的一些实施方案中, $\text{R}^{\text{y}3}$ 是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 。

[0237] 如上文对式I的通用定义, 当 $\text{--}\underline{\text{a}}\text{--}$ 是双键时, Z^1 选自 N 和 $\text{C}-\text{R}^{\text{z}1}$, 或者当 $\text{--}\underline{\text{a}}\text{--}$ 是单键时, Z^1 是 $\text{CH}(\text{R}^{\text{z}1})$ 或 $\text{C}(\text{R}^{\text{z}1})_2$ 。在式I的一些实施方案中, $\text{--}\underline{\text{a}}\text{--}$ 是双键且 Z^1 是 N 。在式I的一些实施方案中, $\text{--}\underline{\text{a}}\text{--}$ 是双键且 Z^1 是 $\text{C}-\text{R}^{\text{z}1}$ 。在式I的一些实施方案中, $\text{--}\underline{\text{a}}\text{--}$ 是单键且 Z^1 是 $\text{CH}(\text{R}^{\text{z}1})$ 。在式I的一些实施方案中, $\text{--}\underline{\text{a}}\text{--}$ 是单键且 Z^1 是 $\text{C}(\text{R}^{\text{z}1})_2$ 。

[0238] 如上文对式I的通用定义, $\text{R}^{\text{z}1}$ 选自卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{R}'$ 、 $-(\text{C}_{1-6}\text{亚烷基})\text{OR}'$ 、 $-(\text{C}_{1-6}\text{亚烷基})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{SOR}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{N}(\text{R}')\text{SO}_2\text{R}'$ 和 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ 。在式I的一些实施方案中, $\text{R}^{\text{z}1}$ 是 $-\text{R}'$ 。在式I的一些此类实施方案中, R' 是 H 。因此, 在式I的一些实施方案中, $\text{R}^{\text{z}1}$ 是 H 。

[0239] 在式I的一些实施方案中, $\text{R}^{\text{z}1}$ 是卤素。在式I的一些此类实施方案中, $\text{R}^{\text{z}1}$ 是溴。在式I的一些实施方案中, $\text{R}^{\text{z}1}$ 是碘。在式I的一些实施方案中, $\text{R}^{\text{z}1}$ 是氯。

[0240] 在式I的一些实施方案中, $\text{R}^{\text{z}1}$ 是 $-\text{NO}_2$ 。

[0241] 在式I的一些实施方案中, $\text{R}^{\text{z}1}$ 是 $-\text{CF}_3$ 。

[0242] 在式I的一些实施方案中, $\text{R}^{\text{z}1}$ 是 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 。在式I的一些此类实施方案中, R' 是 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基。在式I的一些实施方案中, $\text{R}^{\text{z}1}$ 是 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 。

[0243] 在式I的一些实施方案中, $\text{R}^{\text{z}1}$ 是 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 。在式I的一些此类实施方案中, R' 选自 H 和 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基。在式I的一些实施方案中, $\text{R}^{\text{z}1}$ 是 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 。在式I的一些实施方案中, $\text{R}^{\text{z}1}$ 是 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 。

[0244] 在式I的一些实施方案中, R^{z1} 是 $-N(R')_2$ 。在式I的一些此类实施方案中, R' 各自是H。因此,在式I的一些实施方案中, R^{z1} 是 $-NH_2$ 。

[0245] 在式I的一些实施方案中, R^{z1} 是 $-R'$,其中 R' 是 $-C_{1-6}$ 烷基。在式I的一些实施方案中, R^{z1} 是异丙基。在式I的一些实施方案中, R^{z1} 是环丙基。在式I的一些实施方案中, R^{z1} 是 $-R'$,其中 R' 是 $-C_{1-6}$ 炔基。在式I的一些实施方案中, R^{z1} 是 $-C\equiv CH$ 。

[0246] 在式I的一些实施方案中, R^{z1} 是 $-OR'$ 。在式I的一些此类实施方案中, R' 是H。因此,在式I的一些实施方案中, R^{z1} 是 $-OH$ 。在式I的一些实施方案中, R^{z1} 是 $-OR$,其中 R' 是 $-C_{1-6}$ 烷基。在式I的一些实施方案中, R^{z1} 是 $-OCH_3$ 。在式I的一些实施方案中, R^{z1} 是 $-OCH(CH_3)_2$ 。

[0247] 在式I的一些实施方案中, R^{z1} 是 $-SR'$,其中 R' 是 $-C_{1-6}$ 烷基。在式I的一些实施方案中, R^{z1} 是 $-SCH_3$ 。

[0248] 在式I的一些实施方案中, R^{z1} 是 $-(C_{1-6}\text{亚烷基})OR'$ 。在式I的一些实施方案中, R^{z1} 是 $-CH_2OR'$ 。在式I的一些此类实施方案中, R' 是H。因此,在式I的一些实施方案中, R^{z1} 是 $-CH_2OH$ 。在式I的一些实施方案中, R^{z1} 是 $-C(CH_3)_2OH$ 。

[0249] 在式I的一些实施方案中, R^{z1} 是 $-(C_{1-6}\text{亚烷基})N(R')_2$ 。在式I的一些实施方案中, R^{z1} 是 $-CH_2N(R')_2$ 。在式I的一些此类实施方案中, R' 各自是H。因此,在式I的一些实施方案中, R^{z1} 是 $-CH_2NH_2$ 。

[0250] 如上文对式I的通用定义, Z^2 选自N和 $C-R^{z2}$ 。在式I的一些实施方案中, Z^2 是N。在式I的一些实施方案中, Z^2 是 $C-R^{z2}$ 。

[0251] 如上文对式I的通用定义, R^{z2} 选自卤素、 $-CN$ 、 $-R'$ 、 $-OR'$ 和 $-N(R')_2$ 。在式I的一些实施方案中, R^{z2} 是 $-R'$ 。在式I的一些此类实施方案中, R' 是H。因此,在一些实施方案中, R^{z2} 是H。在式I的一些实施方案中, R^{z2} 是 $-R'$,其中 R' 是 $-C_{1-6}$ 烷基。在式I的一些实施方案中, R^{z2} 是 $-CH_3$ 。在式I的一些实施方案中, R^{z2} 是 $-CH(CH_3)_2$ 。在式I的一些实施方案中, R^{z2} 是环丙基。

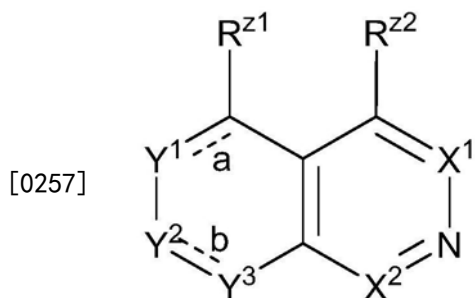
[0252] 在式I的一些实施方案中, R^{z2} 是卤素。在式I的一些实施方案中, R^{z2} 是溴。在式I的一些实施方案中, R^{z2} 是碘。

[0253] 在式I的一些实施方案中, R^{z2} 是 $-OR'$ 。在式I的一些此类实施方案中, R' 是H。因此,在式I的一些实施方案中, R^{z2} 是 $-OH$ 。在式I的一些实施方案中, R^{z2} 是 $-OR'$,其中 R' 是 $-C_{1-6}$ 烷基。因此,在式I的一些实施方案中, R^{z2} 是 $-OCH_3$ 。

[0254] 在一些实施方案中, R^{z2} 是 $-N(R')_2$ 。在一些此类实施方案中, R' 各自是H。因此,在一些实施方案中, R^{z2} 是 $-NH_2$ 。

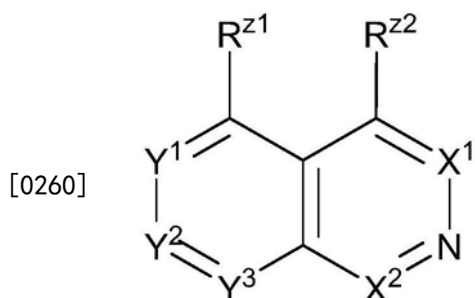
[0255] 如上文对式I的通用定义, R' 各自独立选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基各自任选地被卤素取代;或者两个 R' 与其连接的氮原子一起形成3-至6-元饱和或部分不饱和的杂环。

[0256] 在式I的一些实施方案中, Z^1 是 $C-R^{z1}$ 且 Z^2 是 $C-R^{z2}$ 。因此,本公开书提供式I-a化合物:

**I-a**

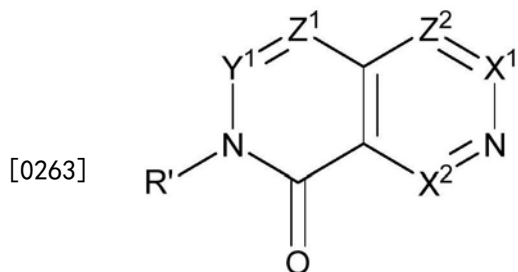
[0258] 或其药学上可接受的盐。

[0259] 在式I的一些实施方案中, Z^1 是C- R^{Z1} , Z^2 是C- R^{Z2} ,并且 $\text{--}\underline{\underline{a}}\text{--}$ 和 $\text{--}\underline{\underline{b}}\text{--}$ 各自是双键。因此,在式I的一些实施方案中,SARM1抑制剂是式I-b化合物:

**I-b**

[0261] 或其药学上可接受的盐。

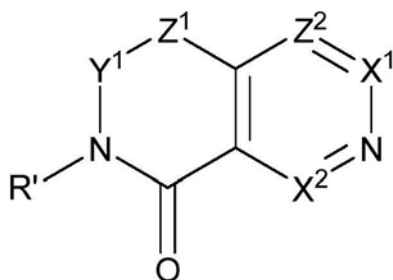
[0262] 在式I的一些实施方案中, $\text{--}\underline{\underline{a}}\text{--}$ 是双键, $\text{--}\underline{\underline{b}}\text{--}$ 是单键, Y^2 是N- R' ,且 Y^3 是C(=O)。因此,在式I的一些实施方案中,SARM1抑制剂是式I-c化合物:

**I-c**

[0264] 或其药学上可接受的盐。

[0265] 在式I的一些实施方案中, $\text{--}\underline{\underline{a}}\text{--}$ 是单键, Y^2 是N- R' ,且 Y^3 是C(=O)。因此,在式I的一些实施方案中,本公开书提供式I-d化合物:

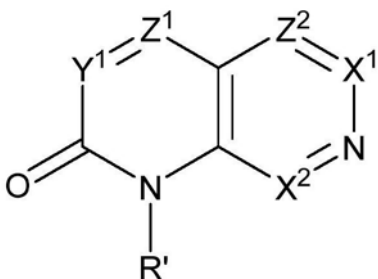
[0266]

**I-d**

[0267] 或其药学上可接受的盐。

[0268] 在式I的一些实施方案中， $\text{--}\overset{\text{a}}{\text{--}}$ 是双键， Y^2 是C(0)，并且 Y^3 是N-R'。因此，在式I的一些实施方案中，本公开书提供式I-e化合物：

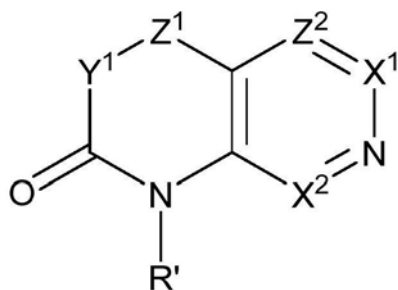
[0269]

[0270] **I-e**

[0271] 或其药学上可接受的盐。

[0272] 在式I的一些实施方案中， $\text{--}\overset{\text{a}}{\text{--}}$ 是单键， Y^2 是C(0)，且 Y^3 是N-R'。因此，在式I的一些实施方案中，本公开书提供式I-f化合物：

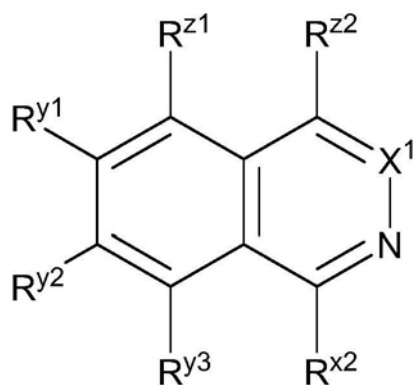
[0273]

**I-f**

[0274] 或其药学上可接受的盐。

[0275] 在式I的一些实施方案中， X^2 是C-R^{x2}， Y^1 是C-R^{y1}， Y^2 是C-R^{y2}，并且 Y^3 是C-R^{y3}。因此，在式I的一些实施方案中，本公开书提供式I-g化合物：

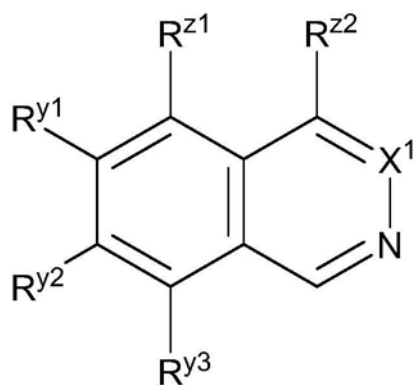
[0276]

**I-g**

[0277] 或其药学上可接受的盐。

[0278] 在式I的一些实施方案中, R^{x2} 是H。因此, 在式I的一些实施方案中, 本公开书提供式I-h化合物:

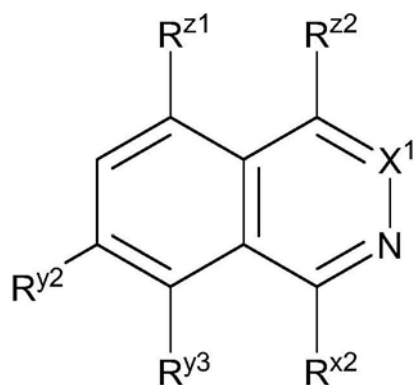
[0279]

**I-h**

[0280] 或其药学上可接受的盐。

[0281] 在式I的一些实施方案中, R^{y1} 是H。因此, 在式I的一些实施方案中, 本公开书提供式I-i化合物:

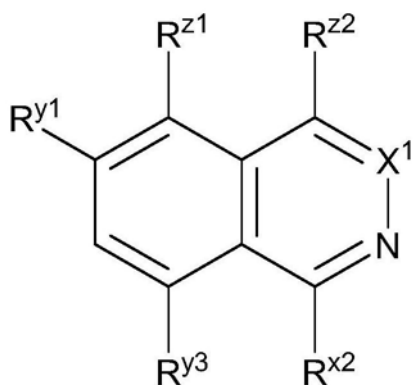
[0282]

**I-i**

[0283] 或其药学上可接受的盐。

[0284] 在式I的一些实施方案中, R^{y2} 是H。因此, 在式I的一些实施方案中, 本公开书提供式I-j化合物:

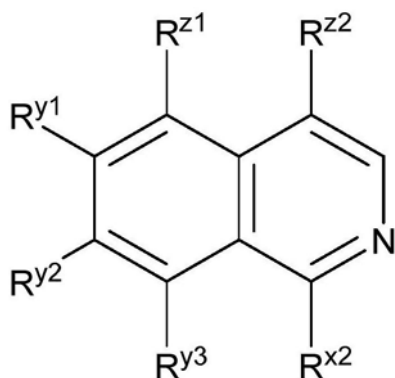
[0285]

**I-j**

[0286] 或其药学上可接受的盐。

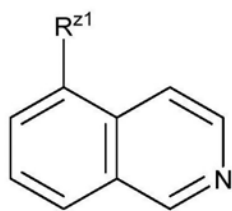
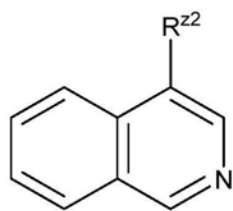
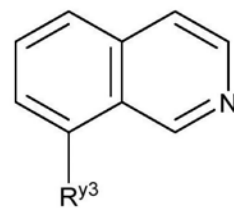
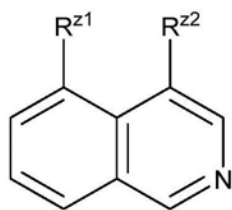
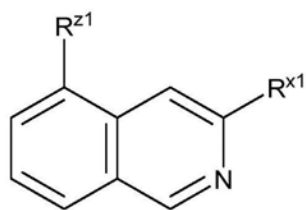
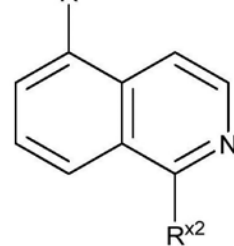
[0287] 在式I的一些实施方案中, R^{x1} 是H。因此, 在式I的一些实施方案中, 本公开书提供式I-k化合物:

[0288]

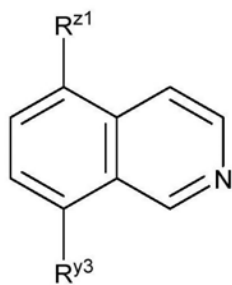
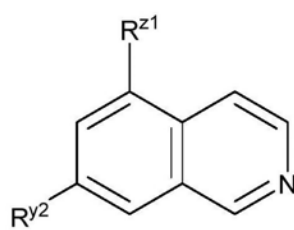
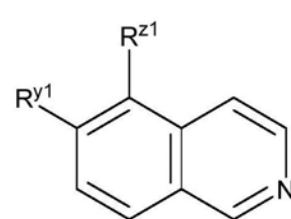
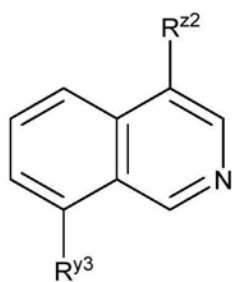
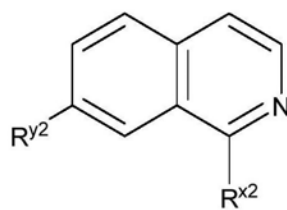
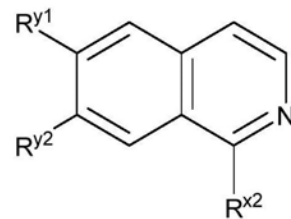
**I-k**

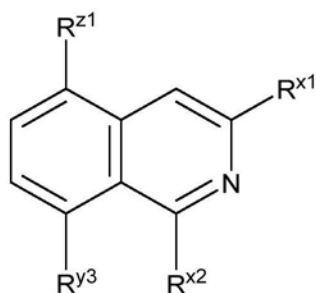
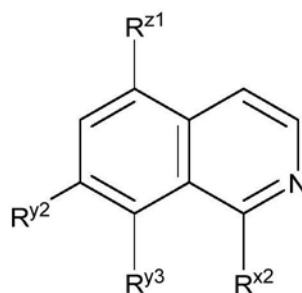
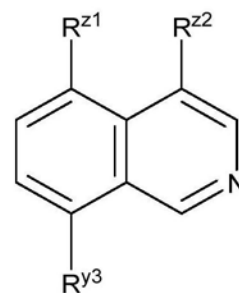
[0289] 或其药学上可接受的盐。

[0290] 在式I的一些实施方案中, 本公开书提供式I-b-i、I-b-ii、I-b-iii、I-b-iv、I-b-v、I-b-vi、I-b-vii、I-b-viii、I-b-ix、I-b-x、I-b-xi、I-b-xii、I-b-xiii、I-b-xiv、I-b-xv、I-b-xvi和I-b-xvii中任何一式的化合物:

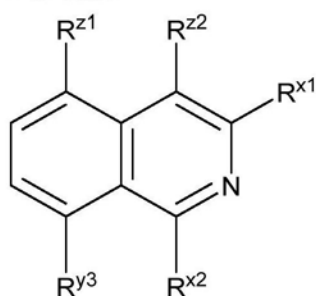
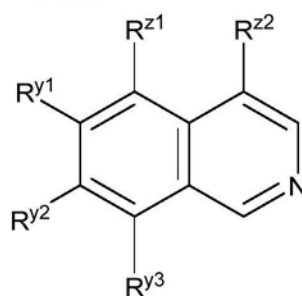
**I-b-i****I-b-ii****I-b-iii****I-b-iv****I-b-v****I-b-vi**

[0291]

**I-b-vii****I-b-viii****I-b-ix****I-b-x****I-b-xi****I-b-xii**

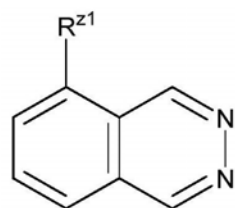
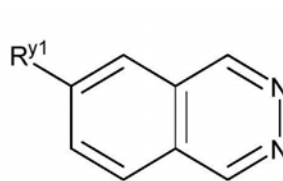
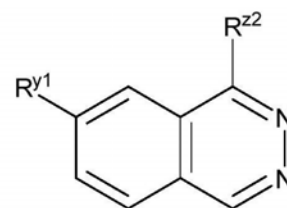
**I-b-xiii****I-b-xiv****I-b-xv**

[0292]

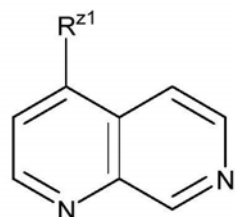
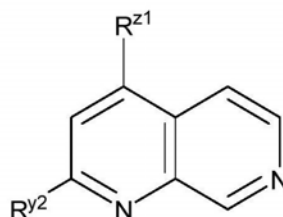
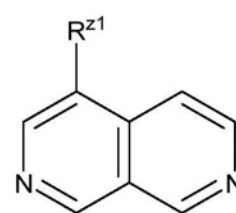
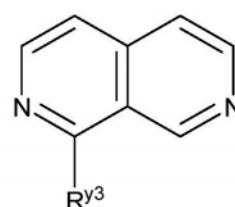
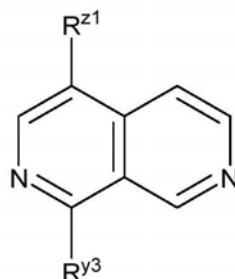
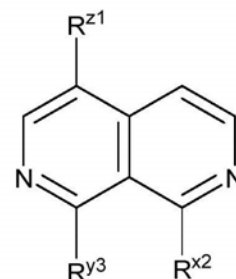
**I-b-xvi****I-b-xvii**

[0293] 或其药学上可接受的盐,其中 R^{x1} 、 R^{x2} 、 R^{y1} 、 R^{y2} 、 R^{y3} 、 R^{z1} 和 R^{z2} 各自同上文式I中定义的和文中所述的。

[0294] 在式I的一些实施方案中,本公开书提供式I-b-xviii、I-b-xix、I-b-xx、I-b-xxi、I-b-xxii、I-b-xxiii、I-b-xxiv、I-b-xxv和I-b-xxvi中任何一式的化合物:

**I-b-xviii****I-b-xix****I-b-xx**

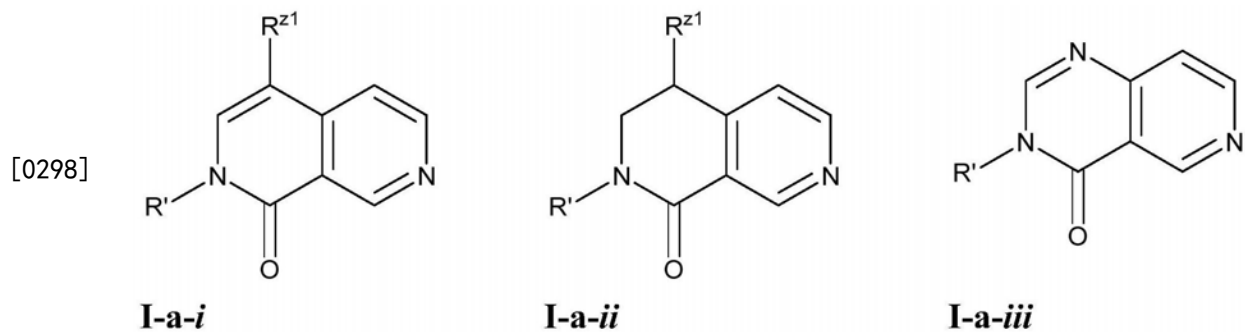
[0295]

**I-b-xxi****I-b-xxii****I-b-xxiii****I-b-xxiv****I-b-xxv****I-b-xxvi**

[0296] 或其药学上可接受的盐,其中 R^{x1} 、 R^{x2} 、 R^{y1} 、 R^{y2} 、 R^{y3} 、 R^{z1} 和 R^{z2} 各自同上文式I中定义的

和文中所述的。

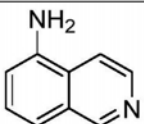
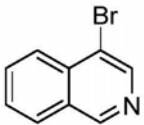
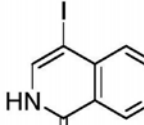
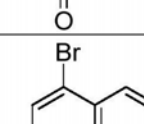
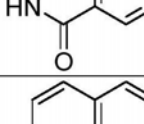
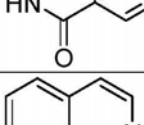
[0297] 在式I的一些实施方案中,本公开书提供式I-a-i、I-a-ii和I-a-iii中任何一式的化合物,或其药学上可接受的盐:



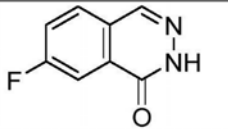
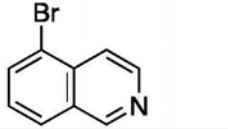
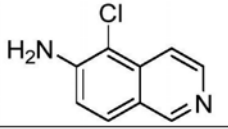
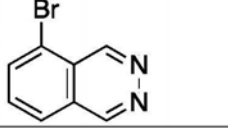
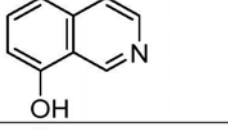
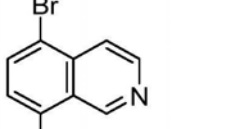
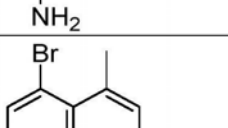
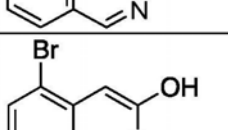
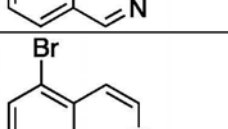
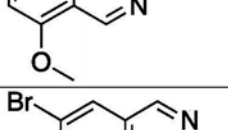
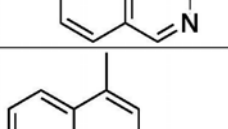
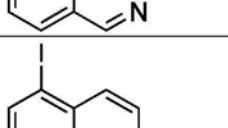
[0299] 其中 R^{z1} 和 R' 各自同上文定义的和文中所述的。

[0300] 在一些实施方案中,式I化合物选自:

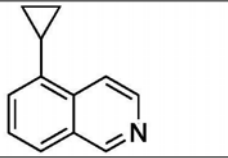
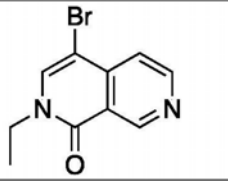
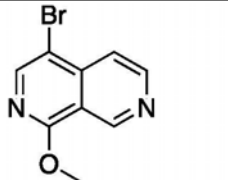
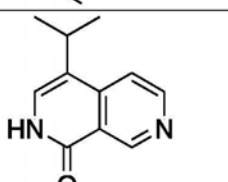
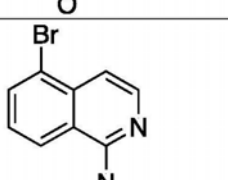
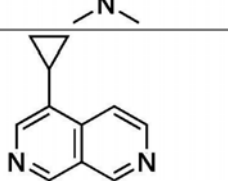
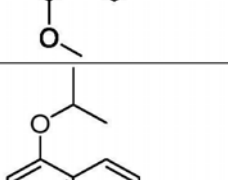
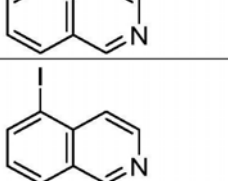
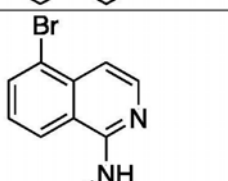
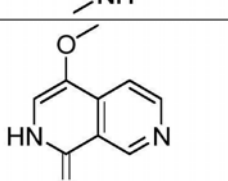
[0301]

实施例	结构
I-1	
I-2	
I-3	
I-4	
I-5	
I-6	

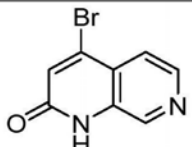
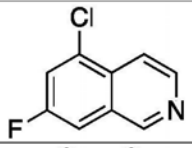
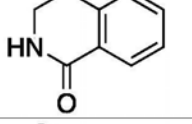
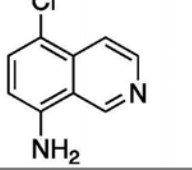
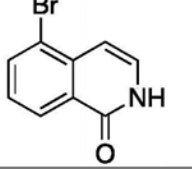
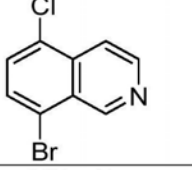
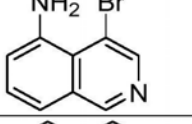
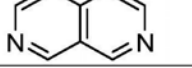
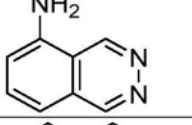
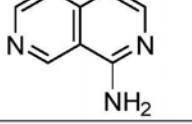
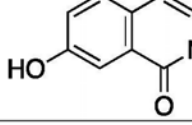
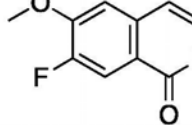
[0302]

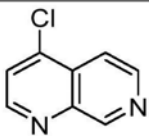
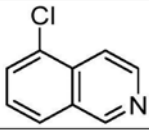
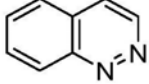
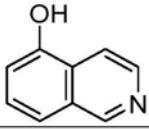
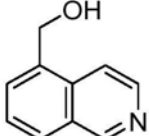
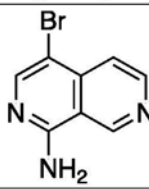
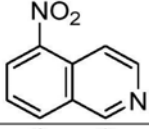
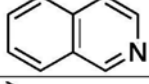
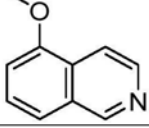
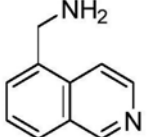
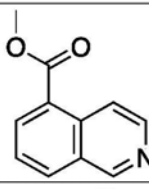
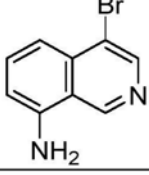
I-7	
I-8	
I-9	
I-10	
I-11	
I-12	
I-13	
I-14	
I-15	
I-16	
I-17	
I-18	

[0303]

I-19	
I-20	
I-21	
I-22	
I-23	
I-24	
I-25	
I-26	
I-27	
I-28	

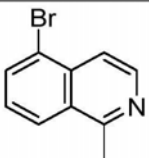
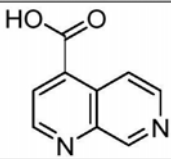
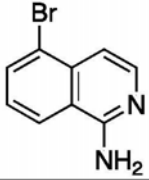
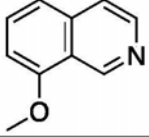
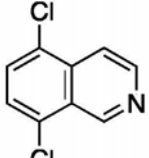
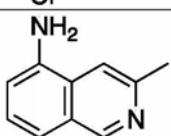
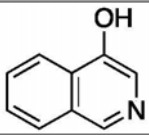
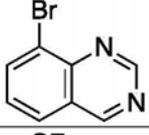
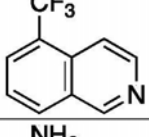
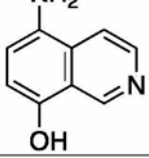
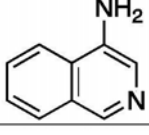
[0304]

I-29	
I-30	
I-31	
I-32	
I-33	
I-34	
I-35	
I-36	
I-37	
I-38	
I-39	
I-40	

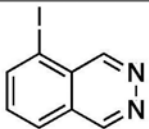
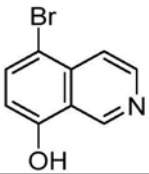
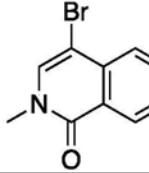
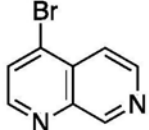
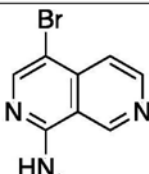
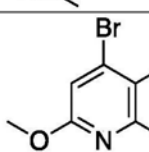
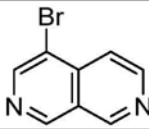
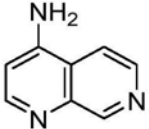
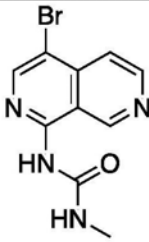
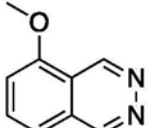
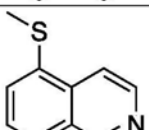
I-41	
I-42	
I-43	
I-44	
I-45	
I-46	
I-47	
I-48	
I-49	
I-50	
I-51	
I-52	

[0305]

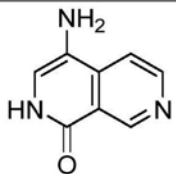
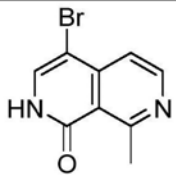
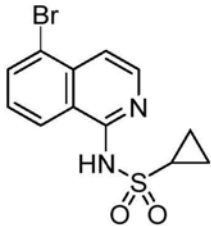
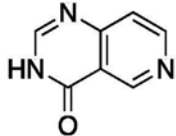
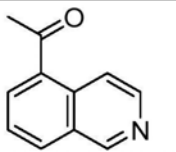
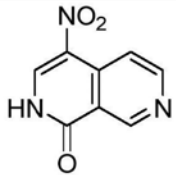
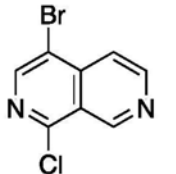
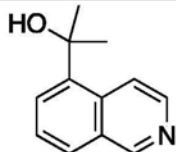
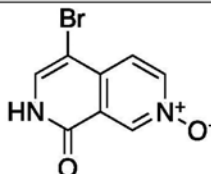
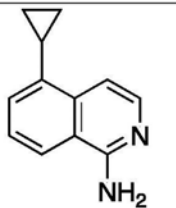
[0306]

I-53	
I-54	
I-55	
I-56	
I-57	
I-58	
I-59	
I-60	
I-61	
I-62	
I-63	

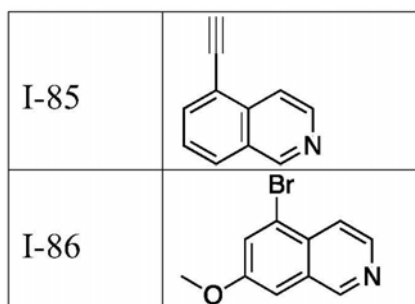
[0307]

I-64	
I-65	
I-66	
I-67	
I-68	
I-69	
I-70	
I-71	
I-72	
I-73	
I-74	

[0308]

I-75	
I-76	
I-77	
I-78	
I-79	
I-80	
I-81	
I-82	
I-83	
I-84	

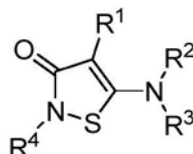
[0309]



[0310] 或其药学上可接受的盐。

[0311] 在一些实施方案中, SARM1抑制剂是式II化合物:

[0312]



II

[0313] 或其药学上可接受的盐, 其中

[0314] R^1 选自 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}''$ 、 $-\text{CON}(\text{R}'')_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}'')_2$ 和 $-\text{CO}_2\text{R}''$;[0315] R^2 是 $-\text{R}''$;[0316] R^3 是 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{Cy}$, 或者:[0317] R^2 和 R^3 与其连接的氮原子一起形成稠合至Cy的4-至7-元饱和或部分饱和环或者被-Cy取代的4-至7-元饱和或部分饱和环;[0318] Cy选自苯基, 含有独立选自氮、氧和硫的1-3个杂原子的5-或6-元杂芳基环, 含有独立选自氮、氧和硫的1-3个杂原子的8-至10-元双环杂芳基环, 以及8-至10-元双环芳基环, 其中苯基、杂芳基和芳基环各自被0-4个 R^x 取代;[0319] R^x 各自独立选自卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}''$ 、 $-\text{SR}''$ 、 $-\text{N}(\text{R}'')_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}''$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}'')_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}''$ 、 $-\text{CON}(\text{R}'')_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}'')\text{SO}_2\text{R}''$ 、 $-\text{N}(\text{R}'')\text{C}(\text{O})\text{R}''$, 以及任选取代的 C_{1-6} 脂肪族;[0320] R^4 是 $-\text{R}''$;[0321] R'' 各自独立地是氢或任选取代的 C_{1-6} 脂肪族, 或:[0322] 两个 R'' 与其所连接的原子一起形成3-至6-元饱和或部分不饱和的杂环。

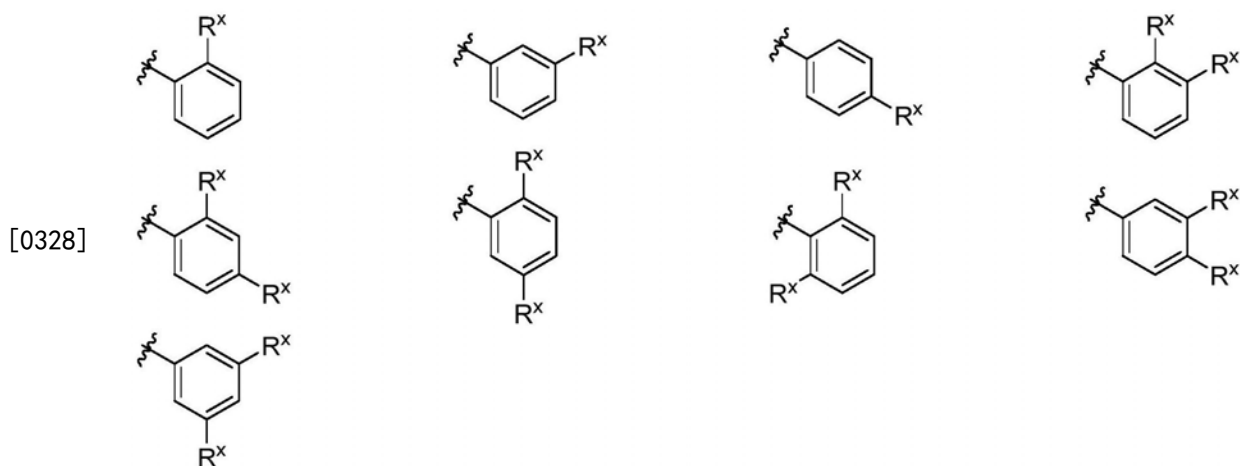
[0323] 如上文对式II的通用定义, R^1 选自 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}''$ 、 $-\text{CON}(\text{R}'')_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}'')_2$ 和 $-\text{CO}_2\text{R}''$ 。在式II的一些实施方案中, R^1 选自 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}'')_2$ 和 $-\text{CO}_2\text{R}''$ 。在式II的一些实施方案中, R^1 是 $-\text{CN}$ 。在一些实施方案中, R^1 是 $-\text{CON}(\text{R}'')_2$ 。在式II的一些此类实施方案中, R'' 各自独立选自氢和 C_{1-6} 脂肪族。在式II的一些实施方案中, R^1 是 $-\text{CON}(\text{R}'')_2$, 其中 R 各自独立选自氢和 C_{1-6} 烷基。在式II的一些实施方案中, R^1 是 $-\text{CON}(\text{R}'')_2$, 其中 R'' 各自独立选自氢和 $-\text{CH}_3$ 。在式II的一些实施方案中, R^1 是 $-\text{CONH}_2$ 。在式II的一些实施方案中, R^1 是 $-\text{CO}_2\text{R}''$ 。在式II的一些此类实施方案中, R'' 选自氢和 C_{1-6} 脂肪族。在式II的一些实施方案中, R^1 是 $-\text{CO}_2\text{R}''$, 其中 R'' 选自氢和 C_{1-6} 烷基。在式II的一些实施方案中, R^1 是 $-\text{CO}_2\text{R}''$, 其中 R'' 选自氢和 $-\text{CH}_3$ 。在式II的一些实施方案中, R^1 是 $-\text{CO}_2\text{H}$ 。在一些实施方案中, R^1 是 $-\text{NO}_2$ 。在式II的一些实施方案中, R^1 是 $-\text{C}(\text{O})\text{R}''$ 。在式II的一些实施方案中, R^1 是 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}''$ 。在式II的一些实施方案中, R^1 是 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}'')_2$ 。

[0324] 如上文对式II的通用定义, R^2 是 $-R''$ 。在式II的一些此类实施方案中, $-R''$ 是氢。因此, 在式II的一些实施方案中, R^2 是 $-H$ 。在式II的一些实施方案中, R^2 是 $-R''$, 其中 $-R''$ 是任选取代的 C_{1-6} 脂肪族。在式II的一些实施方案中, R^2 是 $-R''$, 其中 $-R''$ 是 C_{1-6} 脂肪族。在式II的一些实施方案中, R^2 是 $-C_{1-6}$ 烷基。在式II的一些此类实施方案中, R^2 是 $-CH_3$ 。

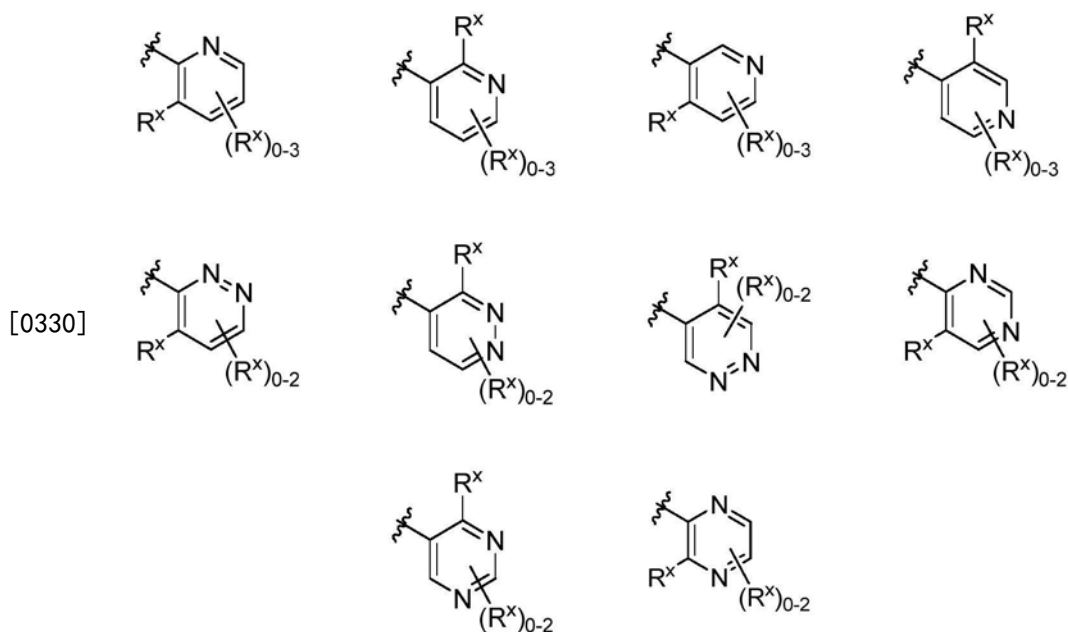
[0325] 如上文对式II的通用定义, R^3 是 $-(CH_2)_{0-2}Cy$ 。在式II的一些实施方案中, R^3 是 $-Cy$ 。在式II的一些实施方案中, R^3 是 $-CH_2-Cy$ 。在式II的一些实施方案中, R^3 是 $-(CH_2)_2-Cy$ 。

[0326] 如上文对式II的通用定义, Cy 选自苯基, 含有独立选自氮、氧和硫的1-3个杂原子的5-或6-元杂芳基环, 含有独立选自氮、氧和硫的1-3个杂原子的8-至10-元双环杂芳基环, 以及8-至10-元双环芳基环, 其中苯基、杂芳基和芳基环各自被0-4个 R^x 取代。

[0327] 在式II的一些实施方案中, Cy 是苯基。在式II的一些实施方案中, Cy 是被1个 R^x 取代的苯基。在式II的一些实施方案中, Cy 是被2个 R^x 取代的苯基。在式II的一些实施方案中, Cy 是选自



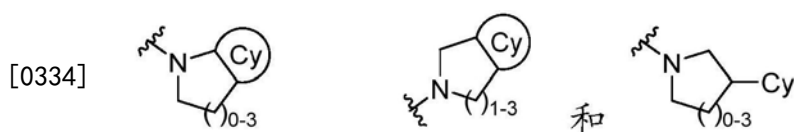
[0329] 在式II的一些实施方案中, Cy 是含有独立选自氮、氧和硫的1-3个杂原子的5-至6-元杂芳基环。在式II的一些实施方案中, Cy 是含有独立选自氮、氧和硫的1-3个杂原子的5-元杂芳基环。在式II的一些实施方案中, Cy 是含有1-3个氮原子的6-元杂芳基环。在式II的一些实施方案中, Cy 是含有1-2个氮原子的6-元杂芳基环。在式II的一些此类实施方案中, Cy 被1个 R^x 取代。在式II的一些实施方案中, Cy 是吡啶基。在式II的一些此类实施方案中, Cy 是嘧啶-2-基、嘧啶-3-基或嘧啶-4-基。在式II的一些实施方案中, Cy 是哒嗪基。在式II的一些实施方案中, Cy 是吡嗪基。在式II的一些实施方案中, Cy 是咪唑基。在式II的一些实施方案中, Cy 选自:



[0331] 在式II的一些实施方案中,Cy是含有独立选自氮、氧和硫的1-3个杂原子的8-至10-元双环杂芳基环。在式II的一些实施方案中,Cy是含有1-3个氮原子的8-至10-元双环杂芳基环。在式II的一些实施方案中,Cy是含有1-3个氮原子的10-元双环杂芳基环。在式II的一些实施方案中,Cy是含有1个氮原子的10-元双环杂芳基环。在式II的一些此类实施方案中,Cy被1个 R^x 取代。在式II的一些实施方案中,Cy是喹啉-2-基、喹啉-3-基、喹啉-4-基、喹啉-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基或喹啉-8-基。

[0332] 在式II的一些实施方案中,Cy是8-至10-元双环芳基环。在式II的一些实施方案中,Cy是10-元双环芳基环。在式II的一些此类实施方案中,Cy被1个 R^x 取代。在一些实施方案中,Cy是萘-1-基。在式II的一些实施方案中,Cy是萘-2-基。

[0333] 在式II的一些实施方案中, R^2 和 R^3 与其连接的氮原子一起形成耦合至Cy的4-至7-元饱和或部分饱和的环,或者被-Cy取代的4-至7-元饱和或部分饱和的环。在式II的一些实施方案中, R^2 和 R^3 与其连接的氮原子一起选自形成选自下述的环:



[0335] 其中Cy被0-4个 R^x 取代。

[0336] 如上文对式II的通用定义, R^x 各自独立选自卤素、-CN、-NO₂、-OR^{''}、-SR^{''}、-N(R^{''})₂、-SO₂R^{''}、-SO₂N(R^{''})₂、-CO₂R^{''}、-CON(R^{''})₂、-N(R)SO₂R^{''}和-N(R^{''})C(O)R^{''}或任选取代的C₁₋₆脂肪族。

[0337] 在式II的一些实施方案中, R^x 是卤素。在式II的一些此类实施方案中, R^x 是氟。在式II的一些实施方案中, R^x 是氯。

[0338] 在式II的一些实施方案中, R^x 是任选取代的C₁₋₆脂肪族。在式II的一些实施方案中, R^x 是任选取代的-C₁₋₆烷基。在式II的一些实施方案中, R^x 是任选被卤素取代的-C₁₋₆烷基。在式II的一些实施方案中, R^x 是任选取代的-CH₃。在式II的一些此类实施方案中, R^x 是-CF₃。

[0339] 在式II的一些实施方案中, R^x 是C₁₋₆脂肪族。在式II的一些实施方案中, R^x 是-C₁₋₆烷

基。在式II的一些实施方案中, R^x 是 $-\text{CH}_3$ 。在式II的一些实施方案中, R^x 是 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0340] 在式II的一些实施方案中, R^x 是 $-\text{OR}''$ 。在式II的一些此类实施方案中, R'' 是 C_{1-6} 脂肪族。在式II的一些实施方案中, R^x 是 $-\text{OR}''$, 其中 R'' 是 C_{1-6} 烷基。在式II的一些实施方案中, R^x 是 $-\text{OCH}_3$ 。

[0341] 在式II的一些实施方案中, R^x 是 $-\text{OR}''$ 。在式II的一些此类实施方案中, R'' 是任选取代的 C_{1-6} 脂肪族。在式II的一些实施方案中, R^x 是 $-\text{OR}''$, 其中 R'' 是任选取代的 C_{1-6} 烷基。在式II的一些实施方案中, R^x 是 $-\text{OR}''$, 其中 R'' 是任选取代的 $-\text{CH}_3$ 。在式II的一些实施方案中, R^x 是 $-\text{OR}''$, 其中 R'' 是 $-\text{CF}_3$ 。因此, 在式II的一些实施方案中, R^x 是 $-\text{OCF}_3$ 。

[0342] 在式II的一些实施方案中, R^x 是 $-\text{SO}_2\text{R}''$ 。在式II的一些此类实施方案中, R'' 是任选取代的 C_{1-6} 脂肪族。在式II的一些实施方案中, R^x 是 $-\text{SO}_2\text{R}''$, 其中 R'' 是 C_{1-6} 烷基。在式II的一些实施方案中, R^x 是 $-\text{SO}_2\text{R}''$, 其中 R'' 是 $-\text{CH}_3$ 。因此, 在式II的一些实施方案中, R^x 是 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 。

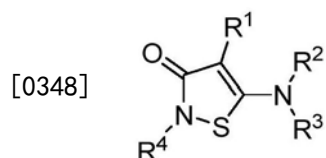
[0343] 在式II的一些实施方案中, R^x 是 $-\text{SR}''$ 。在式II的一些此类实施方案中, R'' 是任选取代的 C_{1-6} 脂肪族。在式II的一些实施方案中, R^x 是 $-\text{SR}''$, 其中 R'' 是 C_{1-6} 烷基。在式II的一些实施方案中, R^x 是 $-\text{SR}''$, 其中 R'' 是 $-\text{CH}_3$ 。因此, 在式II的一些实施方案中, R^x 是 $-\text{SCH}_3$ 。

[0344] 如上文对式II的通用定义, R^4 是 $-\text{R}''$ 。在式II的一些实施方案中, R^4 是 $-\text{R}''$ 。在式II的一些此类实施方案中, $-\text{R}''$ 是氢。因此, 在式II的一些实施方案中, R^4 是氢。在式II的一些实施方案中, R^4 是 $-\text{R}''$, 其中 R'' 是任选取代的 C_{1-6} 脂肪族。在式II的一些实施方案中, R^4 是 $-\text{R}''$, 其中 R'' 是 C_{1-6} 脂肪族。在式II的一些实施方案中, R^4 是 $-\text{R}''$, 其中 R'' 是 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^4 是 $-\text{R}''$, 其中 R'' 是 CH_3 。因此, 在式II的一些实施方案中, R^4 是 $-\text{CH}_3$ 。

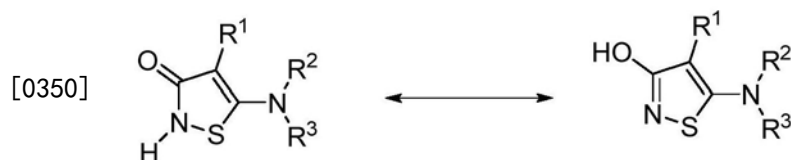
[0345] 如上文对式II的通用定义, R'' 各自独立地是氢或任选取代的 C_{1-6} 脂肪族或者两个 R'' 与其连接的原子一起形成3-至6-元饱和或部分不饱和的杂环。

[0346] 在式II的一些实施方案中, R'' 是氢。在式II的一些实施方案中, R'' 是任选取代的 C_{1-6} 脂肪族。在式II的一些此类实施方案中, R'' 是 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基。在一些实施方案中, R'' 是 $-\text{CH}_3$ 。

[0347] 应该理解式II化合物具有结构

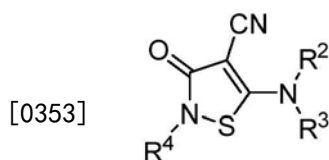


[0349] 当 R^4 是H时, 可以以两个互变异构体形式存在:



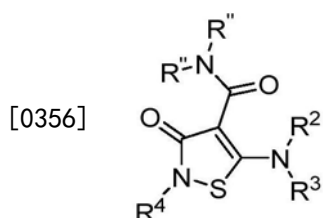
[0351] 因此, 应该理解: 其中 R^4 是H的式II化合物可以任一种互变异构体形式绘制。

[0352] 在式II的一些实施方案中, R^1 是 $-\text{CN}$ 。因此, 在式II的一些实施方案中, SARM1抑制剂是式II-a化合物:

**II-a**

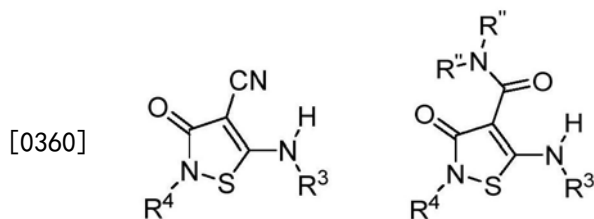
[0354] 或其药学上可接受的盐,其中 R^2 、 R^3 和 R^4 各自是根据上文定义的和文中所述的。

[0355] 在式II的一些实施方案中, R^1 是 $-\text{CON}(R'')_2$ 。因此,在式II的一些实施方案中,SARM1抑制剂是式II-b化合物:

**II-b**

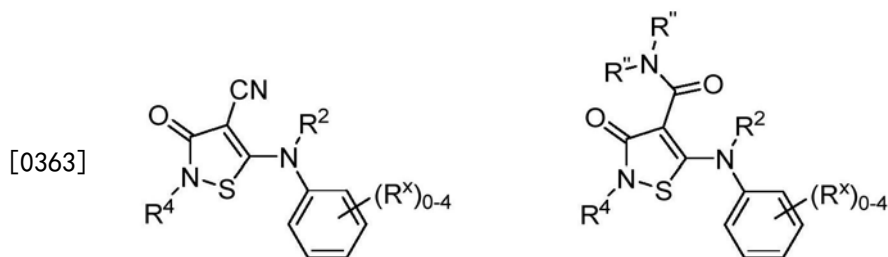
[0358] 或其药学上可接受的盐,其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R'' 各自是根据上文定义的和文中所述的。

[0359] 在式II-a或II-b的一些实施方案中, R^2 是H。因此,在一些实施方案中,SARM1抑制剂是式II-a-i或II-a-ii化合物:

**II-a-i****II-a-ii**

[0361] 或其药学上可接受的盐,其中 R^3 、 R^4 和 R'' 各自是根据上文定义的和文中所述的。

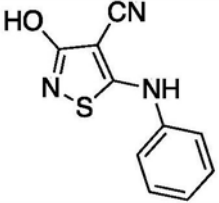
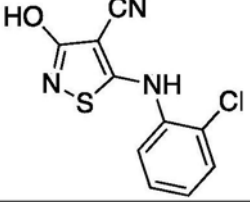
[0362] 在式II-a或II-b的一些实施方案中, R^3 是-Cy,其中-Cy是苯基。因此,在一些实施方案中,SARM1抑制剂是式II-b-i或II-b-ii化合物:

**II-b-i****II-b-ii**

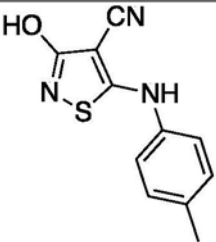
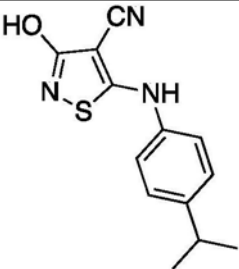
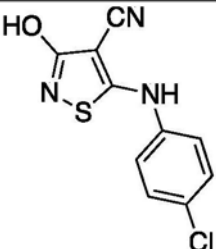
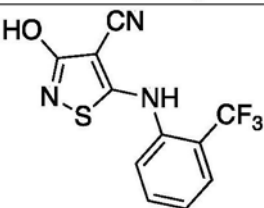
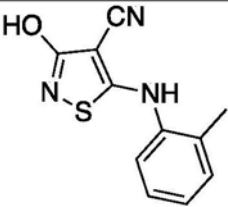
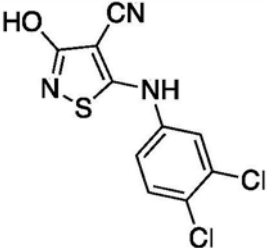
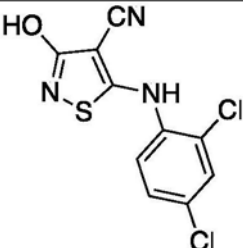
[0364] 或其药学上可接受的盐,其中 R^2 、 R^4 、 R'' 和 R^x 各自是根据上文定义的和文中所述的。

[0365] 在一些实施方案中,式II化合物选自:

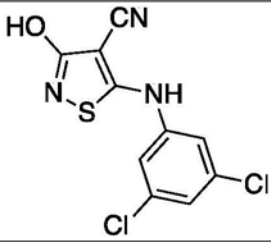
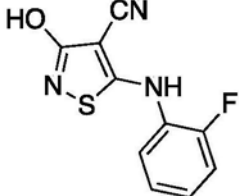
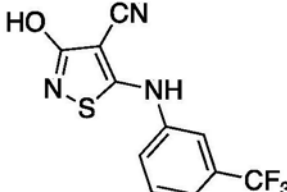
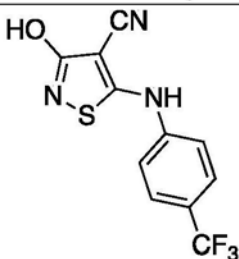
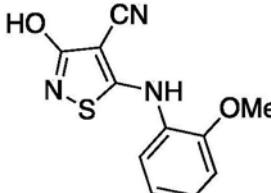
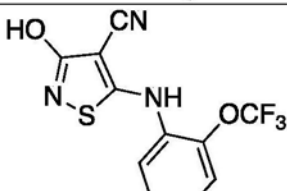
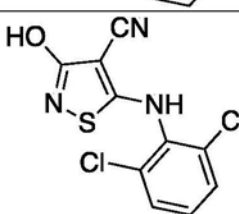
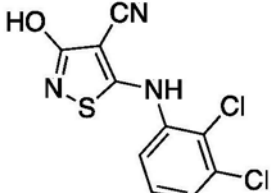
[0366]

实施例	结构
II-1	
II-2	

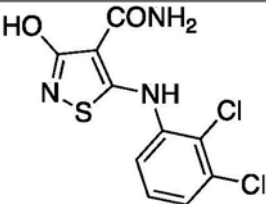
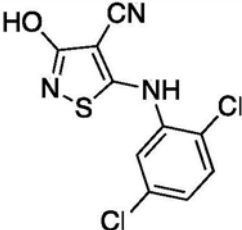
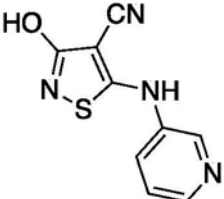
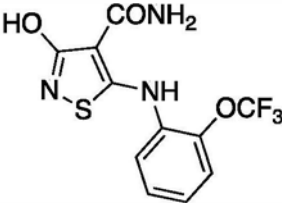
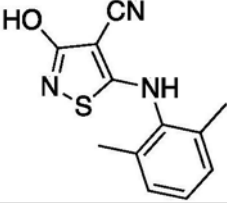
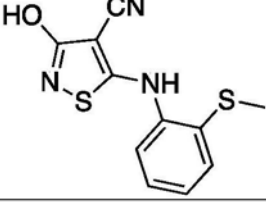
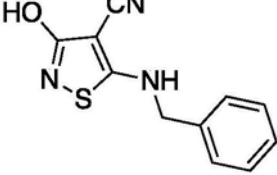
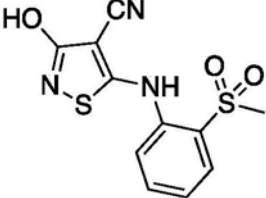
[0367]

II-3	
II-4	
II-5	
II-6	
II-7	
II-8	
II-9	

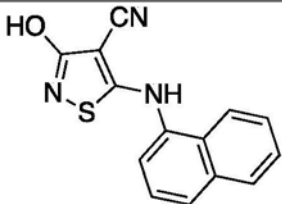
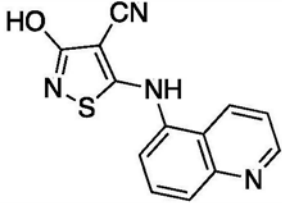
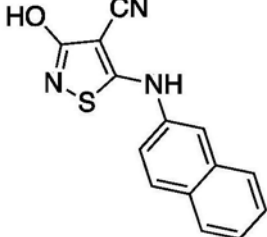
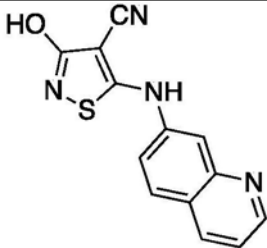
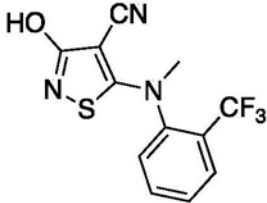
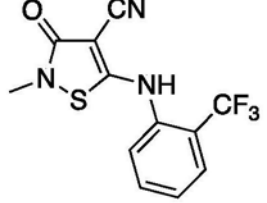
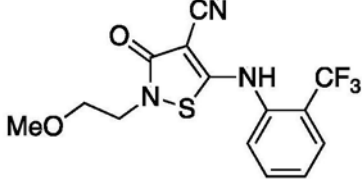
[0368]

II-10	
II-11	
II-12	
II-13	
II-14	
II-15	
II-16	
II-17	

[0369]

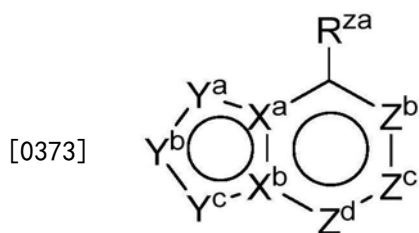
II-18	
II-19	
II-20	
II-21	
II-22	
II-23	
II-24	
II-25	

[0370]

II-26	
II-27	
II-28	
II-29	
II-30	
II-31	
II-32	

[0371] 在一些实施方案中，一种或多种式II化合物共价抑制SARM1。在一些实施方案中，一种或多种式II化合物共价修饰SARM1的半胱氨酸残基。在一些实施方案中，一种或多种式II化合物共价修饰SARM1的Cys635。在一些实施方案中，一种或多种式II化合物共价修饰SARM1的Cys629。在一些实施方案中，一种或多种式II化合物共价修饰SARM1的Cys649。

[0372] 在一些实施方案中，SARM1抑制剂是式III化合物：



III

[0374] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0375] X^a 和 X^b 中的一个选自C和N,且另一个是C;

[0376] Y^a 选自N、 $N-R^\dagger$ 和 $C-R^{ya}$;

[0377] Y^b 选自N和 $C-R^{yb}$;

[0378] Y^c 选自N、 $N-R^\dagger$ 、O、S,和 $S(O)_2$;

[0379] Z^b 选自N和 $C-R^{zb}$;

[0380] Z^c 选自N和 $C-R^{zc}$;

[0381] Z^d 选自N和 $C-R^{zd}$;

[0382] $R^\dagger$ 各自独立选自氢,以及任选被 $-OR''$ 、 $-C(O)N(R'')$ 或 $-C(O)OR''$ 取代的 C_{1-6} 脂肪族;

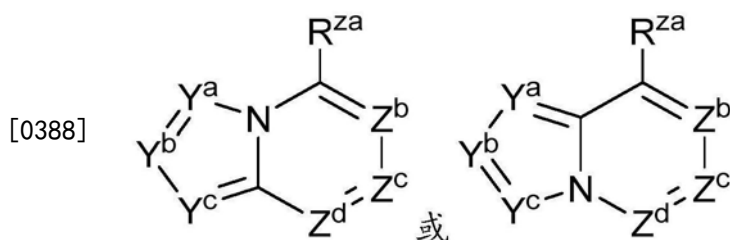
[0383] R^{ya} 、 R^{yb} 、 R^{za} 、 R^{zb} 、 R^{zc} 和 R^{zd} 各自独立选自氢、卤素、 $-CN$ 、 $-OR''$ 、 $-C(O)OR''$,以及任选被卤素、 $-CN$ 、 $-OR''$ 、 $-N(R'')$ 、 $-C(O)OR''$ 或 $-C(O)N(R'')$ 取代的 C_{1-6} 脂肪族;且

[0384] R'' 各自独立选自氢和 C_{1-6} 脂肪族;

[0385] 或者两个 R'' 与其连接的原子一起形成3-至6-元饱和或部分不饱和的杂环。

[0386] 如上文对式III的通用定义, X^a 和 X^b 中的一个选自C和N,且另一个是C。在式III的一些实施方案中, X^a 是N,且 X^b 是C。在式III的一些实施方案中, X^a 是C,且 X^b 是N。

[0387] 应该理解:其中 X^a 和 X^b 中一个是N的式III化合物具有以下结构:



[0389] 因此,可以理解:由于所述式III化合物中 Y^a 和 Y^c 的化学价,(i) Y^a 选自N和 $C-R^{ya}$,以及(ii) Y^c 是N。

[0390] 如上文对式III的通用定义, $R^\dagger$ 各自独立选自氢和任选被 $-OR''$ 、 $-C(O)N(R'')$ 或 $-C(O)OR''$ 取代的 C_{1-6} 脂肪族。在式III的一些实施方案中, $R^\dagger$ 是氢。在式III的一些实施方案中, $R^\dagger$ 是任选被 $-OR''$ 、 $-C(O)N(R'')$ 或 $-C(O)OR''$ 取代的 C_{1-6} 脂肪族。在式III的一些实施方案中, $R^\dagger$ 是 C_{1-6} 脂肪族。在式III的一些此类实施方案中, $R^\dagger$ 是 C_{1-6} 烷基。在式III的一些实施方案中, $R^\dagger$ 是 $-CH_3$ 。在式III的一些实施方案中, $R^\dagger$ 是 $-CH_2CH_3$ 。在式III的一些实施方

案中, $R^{\dagger}$ 是 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0391] 在式III的一些实施方案中, $R^{\dagger}$ 是任选被 $-\text{OR}''$ 取代的 C_{1-6} 脂肪族。在式III的一些实施方案中, $R^{\dagger}$ 是任选被 $-\text{OR}''$ 取代的 C_{1-6} 亚烷基。在式III的一些实施方案中, $R^{\dagger}$ 是任选被 $-\text{OR}''$ 取代的 C_{1-4} 亚烷基。在式III的一些实施方案中, $R^{\dagger}$ 是任选被 $-\text{OR}''$ 取代的 C_{1-3} 亚烷基。在式III的一些实施方案中, $R^{\dagger}$ 是任选被 $-\text{OR}''$ 取代的 C_{1-2} 亚烷基。在一些实施方案中, $R^{\dagger}$ 是 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{OR}''$ 。在式III的一些实施方案中, $R^{\dagger}$ 是 $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OR}''$ 。在式III的一些实施方案中, $R^{\dagger}$ 是 $-(\text{CH}_2)_2\text{OR}''$ 。在式III的一些实施方案中, $R^{\dagger}$ 是 $-(\text{CH}_2)_3\text{OR}''$ 。

[0392] 在式III的一些实施方案中, $R^{\dagger}$ 是任选被 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ 取代的 C_{1-6} 脂肪族。在式III的一些实施方案中, $R^{\dagger}$ 是任选被 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ 取代的 C_{1-6} 亚烷基。在式III的一些实施方案中, $R^{\dagger}$ 是任选被 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ 取代的 C_{1-4} 亚烷基。在式III的一些实施方案中, $R^{\dagger}$ 是任选被 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ 取代的 C_{1-3} 亚烷基。在式III的一些实施方案中, $R^{\dagger}$ 是任选被 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ 取代的 C_{1-2} 亚烷基。在式III的一些实施方案中, $R^{\dagger}$ 是 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ 。在式III的一些实施方案中, $R^{\dagger}$ 是 $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ 。在式III的一些实施方案中, $R^{\dagger}$ 是 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ 。在式III的一些实施方案中, $R^{\dagger}$ 是 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ 。

[0393] 在式III的一些实施方案中, $R^{\dagger}$ 是任选被 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 取代的 C_{1-6} 脂肪族。在式III的一些实施方案中, $R^{\dagger}$ 是任选被 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}'')_2$ 取代的 C_{1-6} 亚烷基。在式III的一些实施方案中, $R^{\dagger}$ 是任选被 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}'')_2$ 取代的 C_{1-4} 亚烷基。在式III的一些实施方案中, $R^{\dagger}$ 是任选被 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}'')_2$ 取代的 C_{1-3} 亚烷基。在式III的一些实施方案中, $R^{\dagger}$ 是任选被 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}'')_2$ 取代的 C_{1-2} 亚烷基。在式III的一些实施方案中, $R^{\dagger}$ 是 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}'')_2$ 。在式III的一些实施方案中, $R^{\dagger}$ 是 $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}'')_2$ 。在式III的一些实施方案中, $R^{\dagger}$ 是 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}'')_2$ 。在式III的一些实施方案中, $R^{\dagger}$ 是 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}'')_2$ 。

[0394] 如上文对式III的通用定义, R^{ya} 、 R^{yb} 、 R^{za} 、 R^{zb} 、 R^{zc} 和 R^{zd} 各自独立选自氢、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}''$, 以及任选被卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}''$ 、 $-\text{N}(\text{R}'')_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}'')_2$ 取代的 C_{1-6} 脂肪族。在式III的一些实施方案中, R^{ya} 是氢。在式III的一些实施方案中, R^{ya} 是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ 或者任选被卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}''$ 、 $-\text{N}(\text{R}'')_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}'')_2$ 取代的 C_{1-6} 脂肪族。在式III的一些实施方案中, R^{ya} 是氢、卤素或 $-\text{OR}''$ 。在式III的一些实施方案中, R^{ya} 是卤素。在式III的一些此类实施方案中, R^{ya} 是氯。在式III的一些实施方案中, R^{ya} 是溴。在式III的一些实施方案中, R^{ya} 是碘。在式III的一些实施方案中, R^{ya} 是 $-\text{OR}''$ 。在式III的一些实施方案中, R^{ya} 是 $-\text{CN}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ 。

[0395] 在式III的一些实施方案中, R^{yb} 是氢。在式III的一些实施方案中, R^{yb} 是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ 或者任选被卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}''$ 、 $-\text{N}(\text{R}'')_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}'')_2$ 取代的 C_{1-6} 脂肪族。在式III的一些实施方案中, R^{yb} 是氢、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ 或 C_{1-6} 脂肪族。在式III

的一些实施方案中, R^{yb} 是 C_{1-6} 脂肪族。在式 III 的一些此类实施方案中, R^{yb} 是 C_{1-6} 烷基。在式 III 的一些实施方案中, R^{yb} 是 $-CH_3$ 。在式 III 的一些实施方案中, R^{yb} 是 $-CN$ 。在式 III 的一些实施方案中, R^{yb} 是 $-C(O)OR''$ 。在式 III 的一些实施方案中, R^{yb} 是 $-OR''$ 。

[0396] 在式 III 的一些实施方案中, R^{za} 是氢。在式 III 的一些实施方案中, R^{za} 是卤素、 $-CN$ 、 $-OR''$ 、 $-C(O)OR''$ 或者任选被卤素、 $-CN$ 、 $-OR''$ 、 $-N(R'')$ 、 $-C(O)OR''$ 或 $-C(O)N(R'')$ 取代的 C_{1-6} 脂肪族。在式 III 的一些实施方案中, R^{za} 是氢或卤素。在式 III 的一些实施方案中, R^{za} 是卤素。在式 III 的一些此类实施方案中, R^{za} 是溴。在式 III 的一些实施方案中, R^{za} 是 $-OR''$ 。在式 III 的一些实施方案中, R^{za} 是 $-CN$ 或 $-C(O)OR''$ 。

[0397] 在式 III 的一些实施方案中, R^{zb} 是氢。在式 III 的一些实施方案中, R^{zb} 是卤素、 $-CN$ 、 $-OR''$ 、 $-C(O)OR''$ 或者任选被卤素、 $-CN$ 、 $-OR''$ 、 $-N(R'')$ 、 $-C(O)OR''$ 或 $-C(O)N(R'')$ 取代的 C_{1-6} 脂肪族。在式 III 的一些实施方案中, R^{zb} 是任选被卤素、 $-CN$ 、 $-OR''$ 、 $-N(R'')$ 、 $-C(O)OR''$ 或 $-C(O)N(R'')$ 取代的 C_{1-6} 脂肪族。在式 III 的一些实施方案中, R^{zb} 是氢或 C_{1-6} 脂肪族。在式 III 的一些实施方案中, R^{zb} 是 C_{1-6} 脂肪族。在式 III 的一些此类实施方案中, R^{zb} 是 C_{1-6} 烷基。在式 III 的一些实施方案中, R^{zb} 是 $-CH_3$ 。在式 III 的一些实施方案中, R^{zb} 是 $-OR''$ 。在式 III 的一些实施方案中, R^{zb} 是 $-CN$ 或 $-C(O)OR''$ 。

[0398] 在式 III 的一些实施方案中, R^{zc} 是氢。在式 III 的一些实施方案中, R^{zc} 是卤素、 $-CN$ 、 $-OR''$ 、 $-C(O)OR''$ 或者任选被卤素、 $-CN$ 、 $-OR''$ 、 $-N(R'')$ 、 $-C(O)OR''$ 或 $-C(O)N(R'')$ 取代的 C_{1-6} 脂肪族。在式 III 的一些实施方案中, R^{zc} 是 $-OR''$ 。在式 III 的一些实施方案中, R^{zc} 是 $-CN$ 或 $-C(O)OR''$ 。在式 III 的一些实施方案中, R^{zc} 是任选被卤素、 $-CN$ 、 $-OR''$ 、 $-N(R'')$ 、 $-C(O)OR''$ 或 $-C(O)N(R'')$ 取代的 C_{1-6} 脂肪族。

[0399] 在式 III 的一些实施方案中, R^{zd} 是氢。在式 III 的一些实施方案中, R^{zd} 是卤素、 $-CN$ 、 $-OR''$ 、 $-C(O)OR''$ 或者任选被卤素、 $-CN$ 、 $-OR''$ 、 $-N(R'')$ 、 $-C(O)OR''$ 或 $-C(O)N(R'')$ 取代的 C_{1-6} 脂肪族。在式 III 的一些实施方案中, R^{zd} 是卤素。在式 III 的一些此类实施方案中, R^{zd} 是氯。在式 III 的一些实施方案中, R^{zd} 是 $-OR''$ 。在式 III 的一些实施方案中, R^{zd} 是任选被卤素、 $-CN$ 、 $-OR''$ 、 $-N(R'')$ 、 $-C(O)OR''$ 或 $-C(O)N(R'')$ 取代的 C_{1-6} 脂肪族。在式 III 的一些实施方案中, R^{zd} 是 $-C(O)OR''$ 。在式 III 的一些实施方案中, R^{zd} 是 $-CN$ 。

[0400] 如上文对式 III 的通用定义, Y^a 选自 N 、 $N-R^\dagger$ 和 $C-R^{ya}$ 。在式 III 的一些实施方案中, Y^a 是 N 。在式 III 的一些实施方案中, Y^a 是 $N-R^\dagger$ 。在式 III 的一些实施方案中, Y^a 是 $C-R^{ya}$ 。

[0401] 如上文对式 III 的通用定义, Y^b 选自 N 和 $C-R^{yb}$ 。在式 III 的一些实施方案中, Y^b 是 N 。在式 III 的一些实施方案中, Y^b 是 $C-R^{yb}$ 。

[0402] 如上文对式 III 的通用定义, Y^c 选自 N 、 $N-R^\dagger$ 、 O 、 S 和 $S(O)_2$ 。在式 III 的一些实施方案中, Y^c 选自 $N-R^\dagger$ 、 O 、 S 和 $S(O)_2$ 。在式 III 的一些实施方案中, Y^c 选自 $N-R^\dagger$ 、 O 和 S 。在式 III 的一些实施方案中, Y^c 是 N 。在式 III 的一些实施方案中, Y^c 是 $N-R^\dagger$ 。在式 III 的一些实施方案中, Y^c 是 O 。在式 III 的一些实施方案中, Y^c 是 S 。在式 III 的一些实施方案中, Y^c 是 $S(O)_2$ 。

[0403] 如上文对式 III 的通用定义, Z^b 选自 N 和 $C-R^{zb}$ 。在式 III 的一些实施方案中, Z^b 是 N 。在式 III 的一些实施方案中, Z^b 是 $C-R^{zb}$ 。

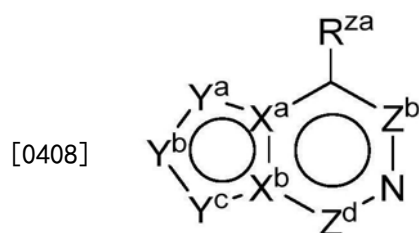
[0404] 如上文对式 III 的通用定义, Z^c 选自 N 和 $C-R^{zc}$ 。在式 III 的一些实施方案中, Z^c 是 N 。

在式III的一些实施方案中, Z^c 是 $C-R^{zc}$ 。

[0405] 如上文对式III的通用定义, Z^d 选自N和 $C-R^{zd}$ 。在式III的一些实施方案中, Z^d 是N。在式III的一些实施方案中, Z^d 是 $C-R^{zd}$ 。

[0406] 如上文对式III的通用定义, R'' 各自独立选自氢和 C_{1-6} 脂肪族,或者两个 R'' 与其连接的原子一起形成3-至6-元饱和或部分不饱和的杂环。在式III的一些实施方案中, R'' 是氢。在式III的一些实施方案中, R'' 是 C_{1-6} 脂肪族。在式III的一些此类实施方案中, R'' 是 C_{1-6} 烷基。在式III的一些实施方案中, R'' 是 $-CH_3$ 。在式III的一些实施方案中, R'' 选自氢和 $-CH_3$ 。

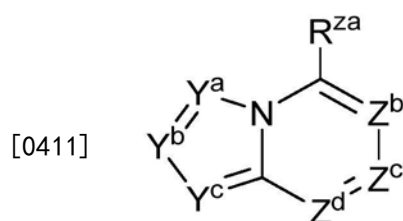
[0407] 在式III的一些实施方案中, Z^c 是N。因此,在一些实施方案中,SARM1抑制剂是式III-a化合物:



III-a

[0409] 或其药学上可接受的盐。

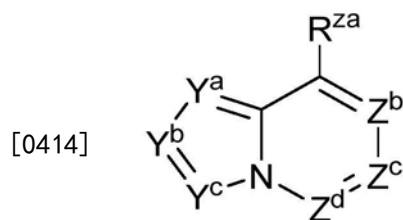
[0410] 在式III的一些实施方案中, X^a 是N且 X^b 是C。因此,在一些实施方案中,SARM1抑制剂是式III-b化合物:



III-b

[0412] 或其药学上可接受的盐。

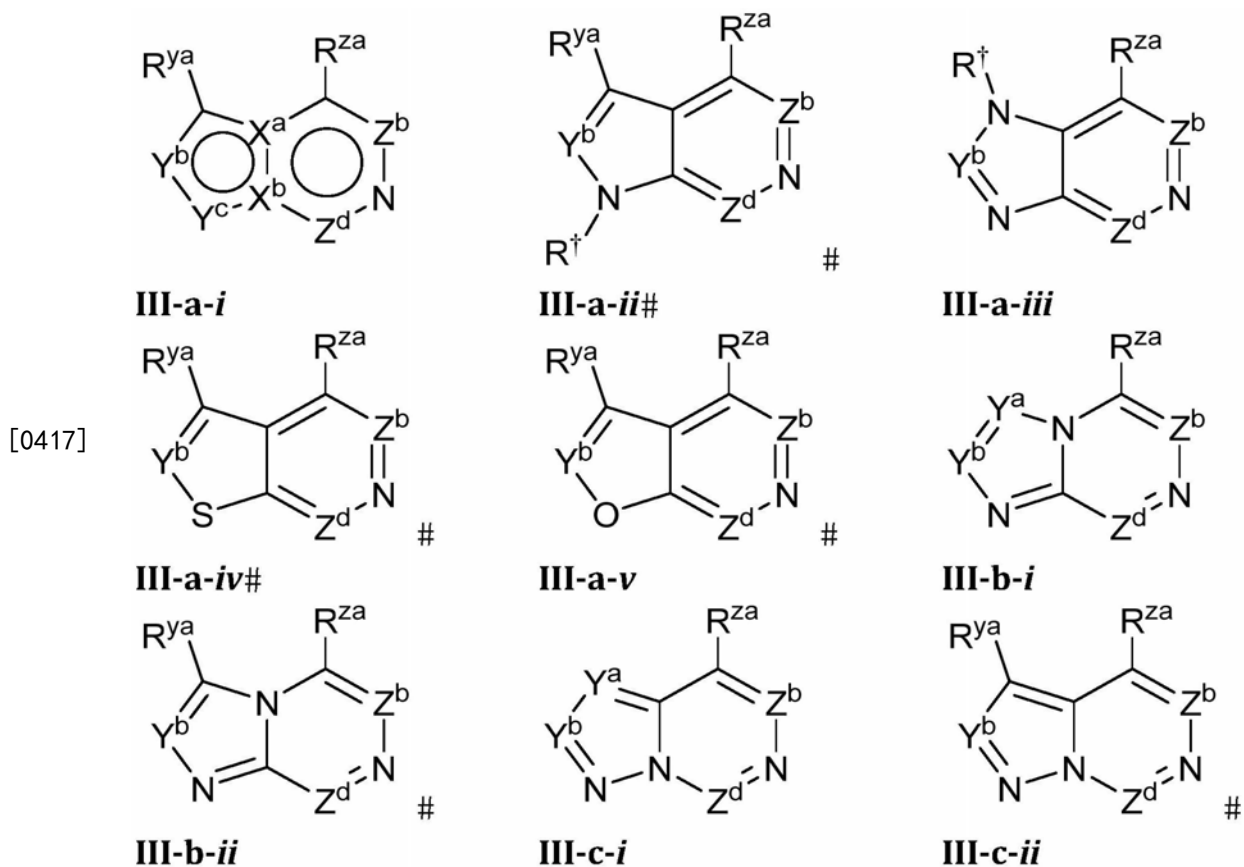
[0413] 在式III的一些实施方案中, X^a 是C,且 X^b 是N。因此,在一些实施方案中,SARM1抑制剂是式III-c化合物:



III-c

[0415] 或其药学上可接受的盐。

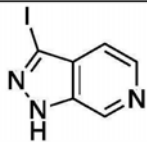
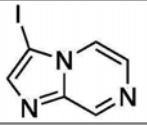
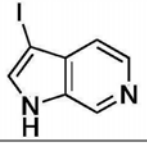
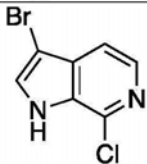
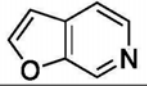
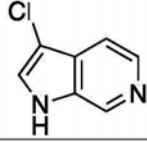
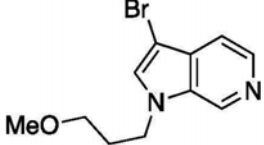
[0416] 在式III的一些实施方案中,SARM1抑制剂是式III-a-i、III-a-ii、III-a-iii、III-a-iv、III-a-v、III-b-i、III-b-ii、III-c-i或III-c-ii中任何一个的化合物:

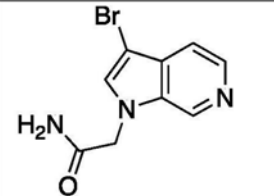
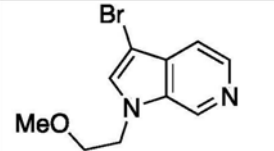
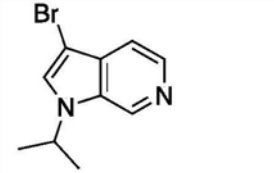
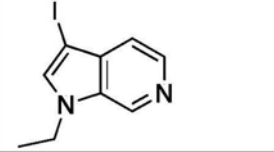
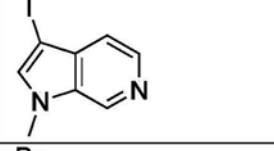
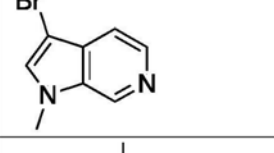
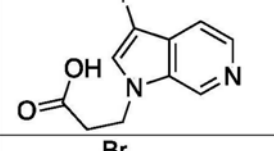
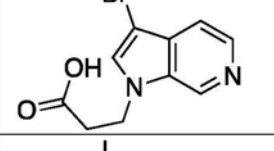
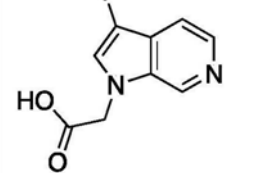
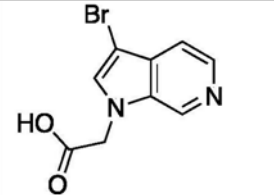


[0418] 或其药学上可接受的盐,其中 X^a 、 X^b 、 Y^a 、 Y^b 、 Y^c 、 Z^b 、 Z^d 、 R^{ya} 、 R^{za} 和 $R^\dagger$ 各自是如上文定义的和文中所述的。

[0419] 在一些实施方案中,式III化合物选自:

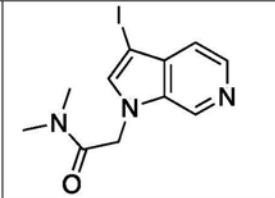
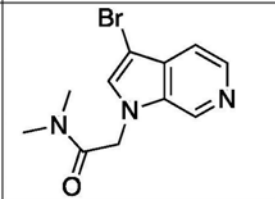
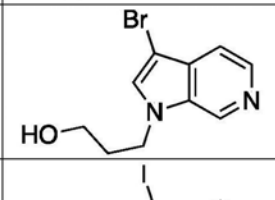
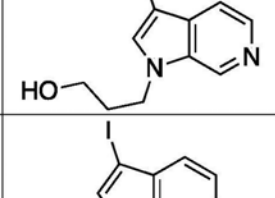
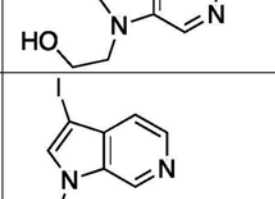
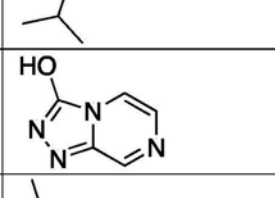
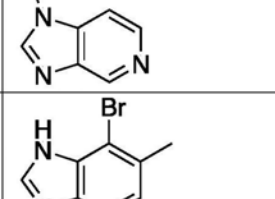
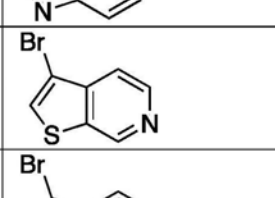
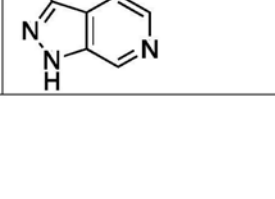
[0420]

实施例	结构
III-1	
III-2	
III-3	
III-4	
III-5	
III-6	
III-7	
III-8	
III-9	
III-10	

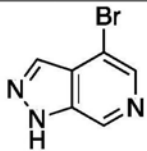
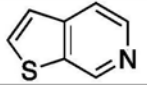
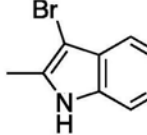
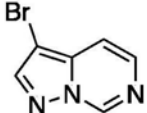
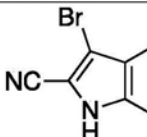
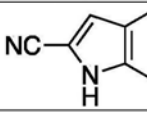
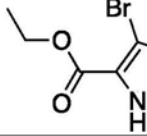
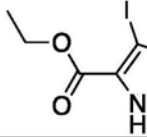
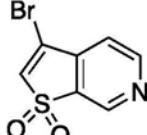
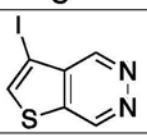
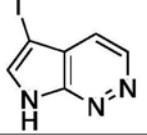
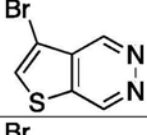
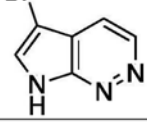
III-11	
III-12	
III-13	
III-14	
III-15	
III-16	
III-17	
III-18	
III-19	
III-20	

[0421]

[0422]

III-21	
III-22	
III-23	
III-24	
III-25	
III-26	
III-27	
III-28	
III-29	
III-30	
III-31	

[0423]

III-32	
III-33	
III-34	
III-35	
III-36	
III-37	
III-38	
III-39	
III-40	
III-41	
III-42	
III-43	
III-44	

[0424] 或其药学上可接受的盐。

[0425] 组合物

[0426] 在一些实施方案中,本公开书提供包含和/或递送SARM1抑制剂(例如以本文所述的形式)、其前药或其活性代谢物的组合物。在某些实施方案中,配制包含SARM1抑制剂的组合物,所述SARM1抑制剂用于与NAD⁺或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)联合施用至个体。

[0427] 在一些实施方案中,本公开书提供包含SARM1抑制剂的组合物,所述SARM1抑制剂用于与NAD⁺或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)联合使用。在一些实施方案中,所述组合物是包括至少一种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物。在一些实施方案中,本公开书提供包含和/或递送式I、II或III化合物以及NAD⁺或NAD⁺前体(例如NR、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、维生素B₃或NAAD)的组合物。在一些实施方案中,所述组合物是药学上可接受的组合物,其包括至少一种药学上可接受的载体。

[0428] 在一些实施方案中,提供的方法包含施用包含SARM1抑制剂和一种或多种药学上可接受的赋形剂的组合物。

[0429] 提供的组合物中的SARM1抑制剂的量是如此的量,其对于生物样品或个体中可测量地抑制轴突变性和/或可测量地影响神经变性的生物标志物的变化是有效的。在某些实施方案中,配制包含SARM1抑制剂的组合物,以将其施用至需要所述组合物的个体。根据本公开书的方法,可将化合物和组合物以有效治疗或减轻本文所述任何疾病或病患的严重性的任何量和任何施用途径施用。SARM1抑制剂优选以单位剂型配制,以易于施用和剂量均匀。如本文所用的表述“单位剂型”指适合于要治疗个体的物质的物理离散单位。然而,应该理解:SARM1抑制剂的每日总用量将由主治医师在合理的医学判断范围内决定。任何特定个体或生物体的具体有效剂量水平因个体而异,取决于多种因素,包括所治疗病患和病患的严重程度;所用特定化合物的活性;使用的具体组合物及其施用途径;个体的种类、年龄、体重、性别和饮食;个体的总体情况;施用时间;所用特定化合物的排泄率;治疗的持续时间;与所使用的特定化合物组合或同时使用的药物等。

实施例

[0430] 本教导包括在实施例中提供的描述,不预期限制任何权利要求的范围。除非用过过去式时态具体说明,否则实施例的包含并不预期暗示实验是实际完成的。提供下述非限制性实施例,以进一步说明本教导。根据本公开书,本领域技术人员应该理解:在不脱离本教导精神和范围的条件下,可以在所公开的具体实施方案中进行许多变化,并且仍然获得同样或相似的结果。

[0431] 实施例1.

[0432] 激活的SARM1是一种高效的NADase,可在激活后数分钟至数小时内耗竭局部轴突NAD⁺储备,导致所述重要神经元隔室内局部生物能危机,继而迅速发生轴突变性。如本文所述,轴突变性试验证明用SARM1抑制剂与NR联合治疗损伤轴突的效果。

[0433] 材料和方法

[0434] 本文所述的方法和组合物利用本领域技术人员熟知的实验室技术,并且所述实验室技术可以在实验室手册中找到,所述手册例如Sambrook, J.等人, Molecular Cloning: A Laboratory Manual (分子克隆:实验室手册), 第3版, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 2001; Methods In Molecular Biology (分子生物学方

法),Richard编,Humana Press,NJ,1995;Spector,D.L.等人,Cells:A Laboratory Manual (细胞:实验室手册),Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,N.Y.,1998;和Harlow,E.,Using Antibodies:A Laboratory Manual (利用抗体:实验室手册),Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,N.Y.,1999。可以根据标准药理学原理,利用标准参考文献提供的方法,确定药物的施用方法和剂量方案,所述文献例如Remington:the Science and Practice of Pharmacy (Alfonso R.Gennaro编,第19版,1995);Hardman,J.G.等人,Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics,第9版,McGraw-Hill,1996;以及Rowe,R.C.等人,Handbook of Pharmaceutical Excipients (药物赋形剂手册),第4版,Pharmaceutical Press,2003。

[0435] 小鼠DRG悬滴培养

[0436] 从E12.5 CD1小鼠(每个胚胎50个神经节)中解剖出小鼠背根神经节神经元(DRG),并在37℃下用含0.02%EDTA的0.5%胰蛋白酶溶液(Gibco)孵育15min。然后,通过轻轻吸移(pipetting)研磨细胞,并用DRG生长培养基(含有2%B27(Invitrogen)、100ng/ml 2.5S NGF(Harland Bioproducts)、1mM 5-氟-2'脱氧尿苷(Sigma)、青霉素和链霉素的神经基础培养基(Gibco))洗涤3次。将细胞悬浮在DRG生长培养基中。通过以5000个细胞/孔点到涂有聚D-赖氨酸(0.1mg/ml;Sigma)和层粘连蛋白(3mg/ml;Invitrogen)的96孔组织培养板的每个孔的中心,创建DRG悬滴培养物。让细胞在潮湿的组织培养箱(5%CO₂)中粘附于培养板15分钟,然后缓慢加入DRG生长培养基(每孔100μl)。

[0437] 轴突变性测定

[0438] 为了研究NR补充剂与SARM1抑制剂组合的轴突保护作用,在轴突切断术前,将6天大的小鼠DRG悬滴培养物用100μM NR预孵育24小时。轴突切断术前2小时,在持续存在100μM NR的情况下,将DRG培养物用SARM1抑制剂处理。有效的SARM1抑制剂选自两类:异喹啉和异噻唑SARM1抑制剂。测试的异喹啉SARM1抑制剂包括I-26和I-86,而测试的异噻唑SARM1抑制剂包括II-6和II-32。使用0.1-33μM的浓度范围,测试SARM1抑制剂。

[0439] 通过用刀片横切DRG神经元的轴突,在时间0进行手动轴突切断术。轴突切断术后,DRG培养物保持暴露于单独的SARM1抑制剂,单独的100μM NR,或者SARM1抑制剂和NR的组合。在16小时或24小时,将DRG培养物固定于含有1%PFA和蔗糖的缓冲溶液中,并在成像前储存于4℃下。使用Phenix自动共聚焦显微镜(PerkinElmer)的20倍水浸镜头收集DRG轴突和细胞体的明场图像,并利用内部制订的文本(Acapella,PerkinElmer),完成轴突损伤的定量。在100μM浓度,测定单独的NR保护远端轴突免于碎裂的效果。将100μM NR与不同浓度的SARM1抑制剂组合的效果与单独的100μM NR或单独的等效浓度的SARM1抑制剂的保护效果进行比较。

[0440] 结果

[0441] 将一种有效的SARM1抑制剂I-26用于评价与NR联合施用在本文所述的轴突变性测试中产生的轴突保护作用。如图1A和1B所示,与单一活性剂治疗相比,化合物I-26+NR的组合扩大轴突切断术后的神经保护。图1A和1B分别显示轴突切断术后16小时和24小时,DRG轴突的变性指数。对于测试的化合物I-26的每种浓度,总是将化合物I-26+NR组合的轴突保护程度与所述组合中的活性剂产生的保护量进行比较,所述组合各自具有更大的保护作用。图1A中,在16h时,单独的I-26或NR提供适量的轴突保护,对于这两种活性剂,这是相似的。

与单独的I-26或NR相比,I-26+NR的组合提供统计学显著且明显更大的保护。图1B中,在24h,单独的NR提供适度水平的保护,而单独的1.1 μ M化合物I-26没有提供统计学显著的益处。令人惊讶地,1.1 μ M化合物I-26+NR的组合提供强健且统计学显著的保护。此外,化合物I-26和NR的组合作用强度大于任何一种活性剂单独作用的总和,表明组合所述活性剂的作用不是简单的加和作用,而实际上是协同作用,并且不可能从孤立的每种活性剂的单独作用中预测。用3.3 μ M较高剂量的化合物I-26,轴突显示比单独的NR更强的保护作用。此外,与单独的化合物I-26相比,3.3 μ M化合物I-26+NR的组合显示统计学显著的益处。

[0442] 将一种有效的SARM1抑制剂I-86用于评价与NR联合施用在本文所述的轴突变性测试中产生的轴突保护作用。图2A和2B分别显示轴突切断术后16小时和24小时,DRG轴突的变性指数。对于测试的化合物I-86的每种浓度,总是将化合物I-86+NR的组的轴突保护程度与所述组合中的活性剂产生的保护量进行比较,所述组合各自具有更大的保护作用。图2A中,16h时,单独的NR比单独的1.1 μ M化合物I-86提供更大的保护,而单独的3.3 μ M化合物I-86比单独的NR提供更大的保护。与用单独的NR观察到的保护相比,1.1 μ M化合物I-86+NR的组合提供的保护是更强的,并具有统计学差异。与用单独的3.3 μ M化合物I-86观察到的保护相比,3.3 μ M化合物I-86+NR的组合提供的保护是更强的,并具有统计学差异。图2B中,在24h,单独的1.1 μ M化合物I-86提供比单独的NR更小的保护,而单独的3.3 μ M化合物I-86和10 μ M化合物I-86提供与单独的NR相似的保护。与用单独的化合物I-86或NR观察到的保护相比,化合物I-86+NR的组合(3.3 μ M化合物I-86+NR和10 μ M化合物I-86+NR)提供的保护更强,且是统计学显著的。

[0443] 当与NR联合施用于本文所述的轴突变性测试中时,在两种其他异噻唑化合物上测试SARM1抑制剂的功效。SARM1抑制剂II-6与100 μ M NR联合在轴突变性测试中进行测试。有效的SARM1抑制剂的作用图3A和3B分别显示轴突切断术后16小时和24小时,DRG轴突的变性指数。对于测试的化合物II-6的每种浓度,总是将化合物II-6+NR的组的轴突保护程度与所述组合中的活性剂产生的保护量进行比较,所述组合各自具有更大的保护作用。图3A中,16h时,与用单独的化合物II-6或NR观察到的保护相比,1.1 μ M化合物II-6+NR的组合提供的保护是更强的,并具有统计学差异。3.3 μ M时,与用单独的3.3 μ M化合物II-6观察到的保护相比,3.3 μ M化合物II-6+NR的组合提供的保护是更强的,并具有统计学差异。图3B中,24h时,与用单独的化合物II-6或NR观察到的保护相比,1.1 μ M化合物II-6+NR的组合提供的保护更强,并具有统计学差异。3.3 μ M时,单独的化合物II-6显示比单独的NR更强的保护,然而,与用单独的3.3 μ M化合物II-6观察到的保护相比,3.3 μ M化合物II-6+NR的组合提供的保护更强,并具有统计学差异。类似于异噻唑SARM1抑制剂,与单独任一单独的治疗相比,当与100 μ M NR组合时,给定浓度的II-6提供更好的轴突保护。

[0444] 在本文所述的轴突变性测试中,用SARM1抑制剂II-32与100 μ M NR组合,进一步测试SARM1抑制剂与NR组合的效果。与单一活性剂治疗相比,化合物II-32+NR的组合扩大轴突切断术后的神经保护。图4A和4B分别显示轴突切断术后16小时和24小时,DRG轴突的变性指数。对于测试的化合物II-32的每种浓度,总是将化合物II-32+NR组合的轴突保护程度与所述组合中的活性剂产生的保护量进行比较,其各自具有更大的保护作用。图4A中,16h时,单独的NR比单独的0.11 μ M和0.33 μ M化合物II-32提供更大的保护,而单独的1 μ M化合物II-32比单独的NR提供更大的保护。与用单独的NR观察到的保护相比,0.11 μ M化合物II-32+NR和

0.33 μ M化合物II-32+NR的组合提供的保护是更强的,并具有统计学差异。类似地,与用单独的1 μ M化合物II-32观察到的保护相比,1 μ M化合物II-32+NR的组合提供的保护是更强的,并具有统计学差异。图4B中,在24h,单独的NR比单独的0.11 μ M和0.33 μ M化合物II-32提供更大的保护,而单独的1 μ M化合物II-32比单独的NR提供更大的保护。与用单独的NR观察到的保护相比,0.11 μ M化合物II-32+NR和0.33 μ M化合物II-32+NR的组合提供的保护更强,并具有统计学差异。类似地,与用单独的1 μ M化合物II-32观察到的保护相比,1 μ M化合物II-32+NR的组合提供的保护是统计学更好的。

[0445] 综上所述,所述结果证明当与NR组合提供时,SARM1抑制剂在本文所述的轴突变性测定中的神经保护功效。

16 h

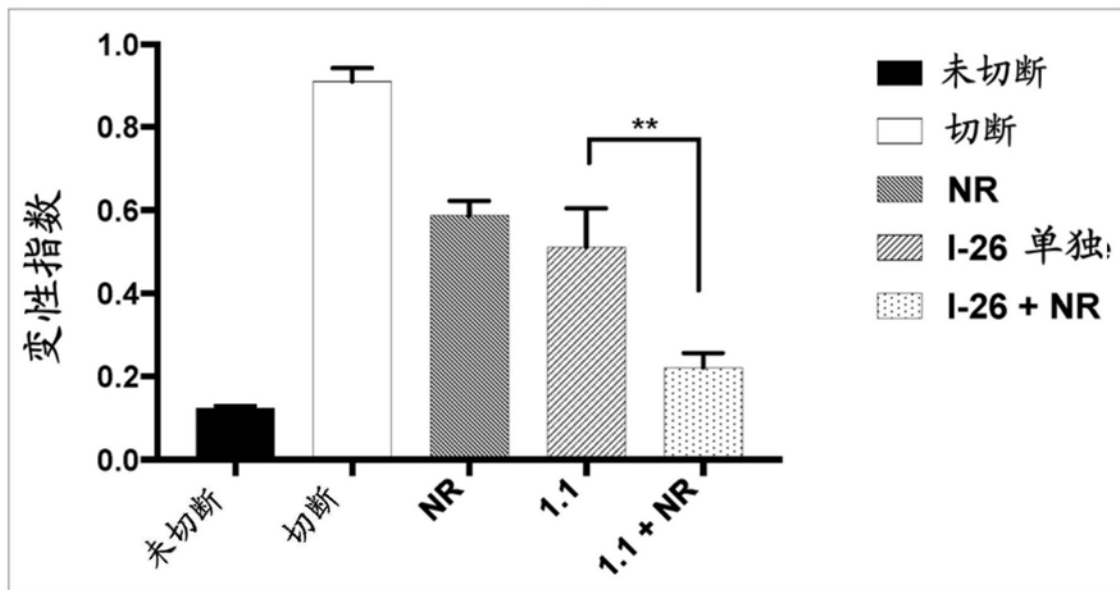


图1A

24 h

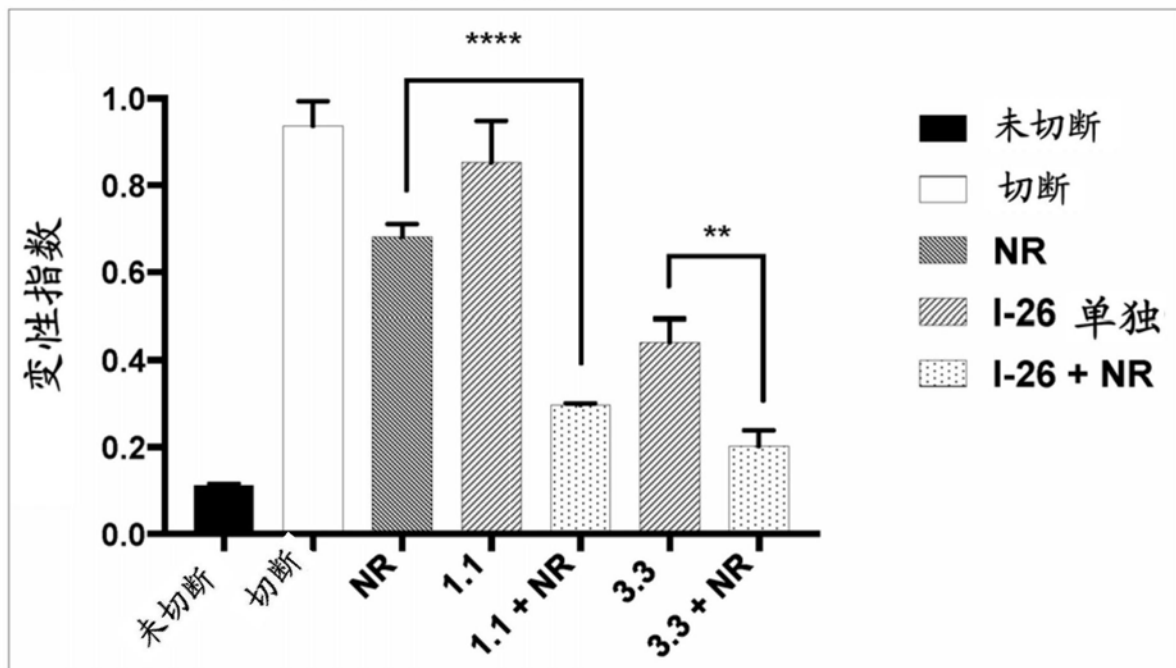


图1B

16 h

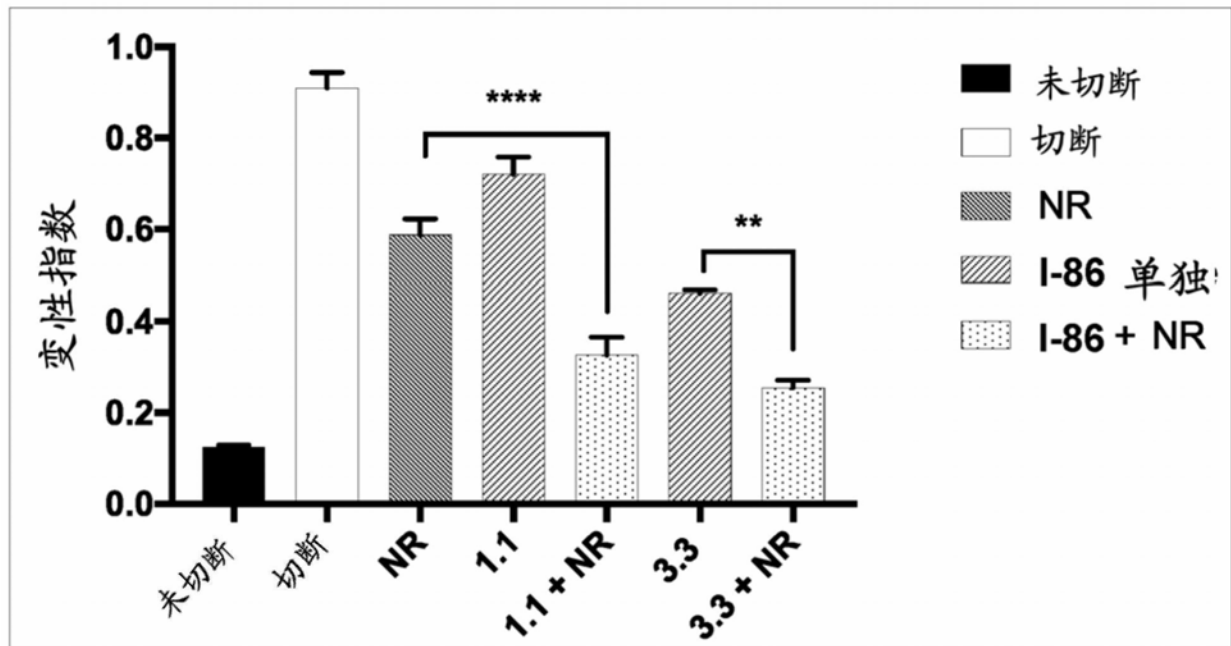


图2A

24 h

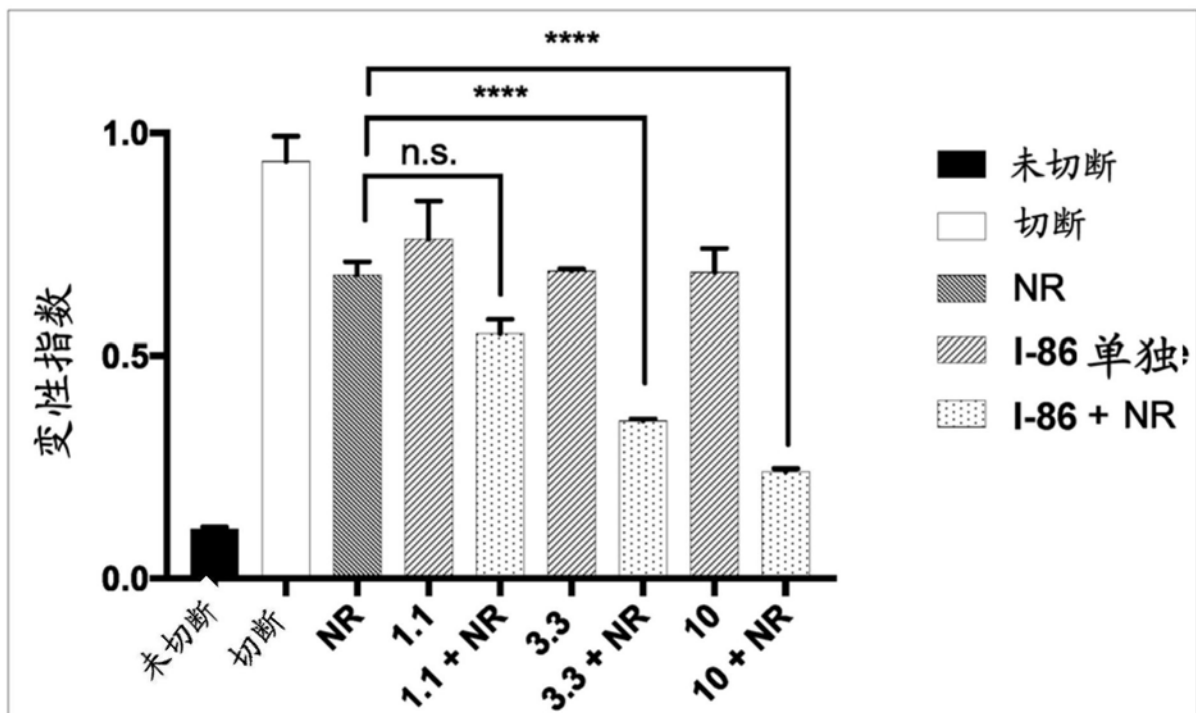


图2B

16 h

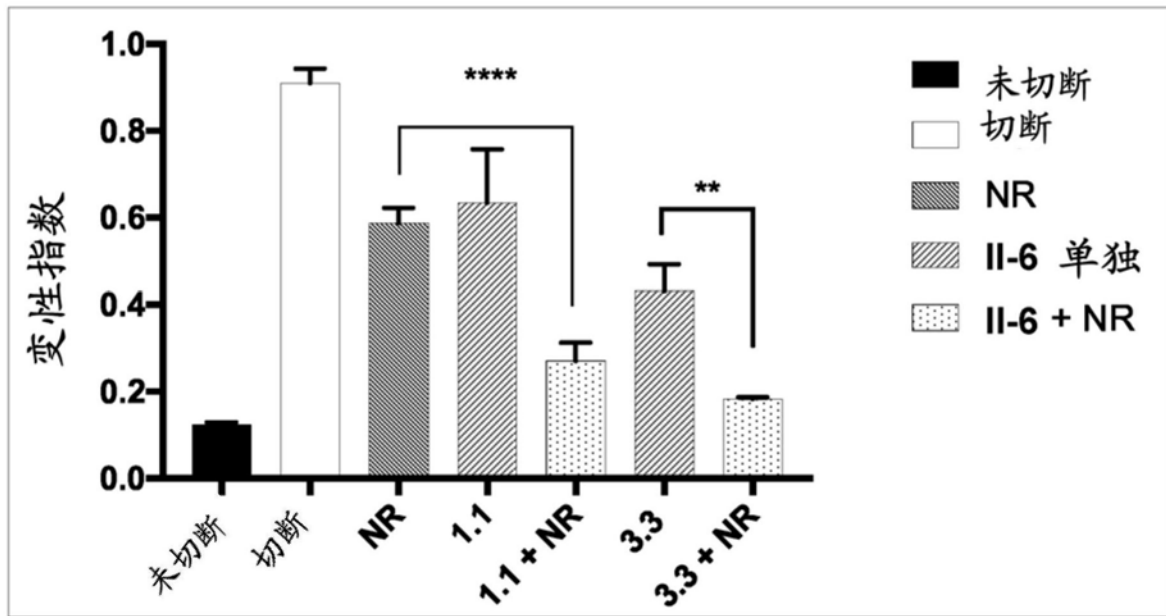


图3A

24 hr

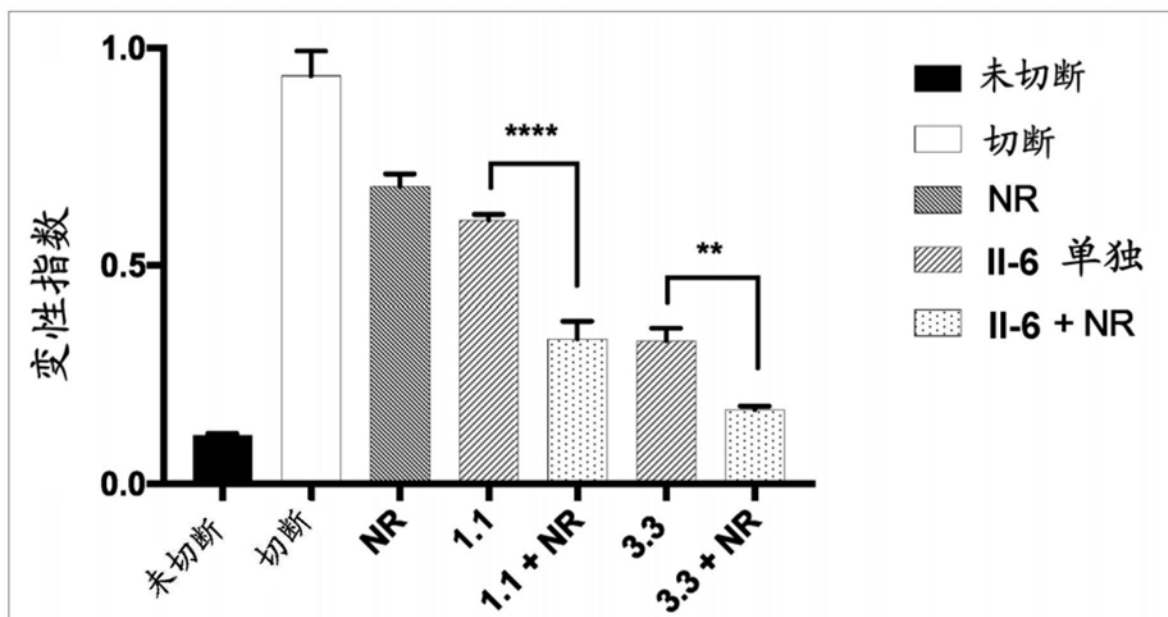


图3B

16 hr

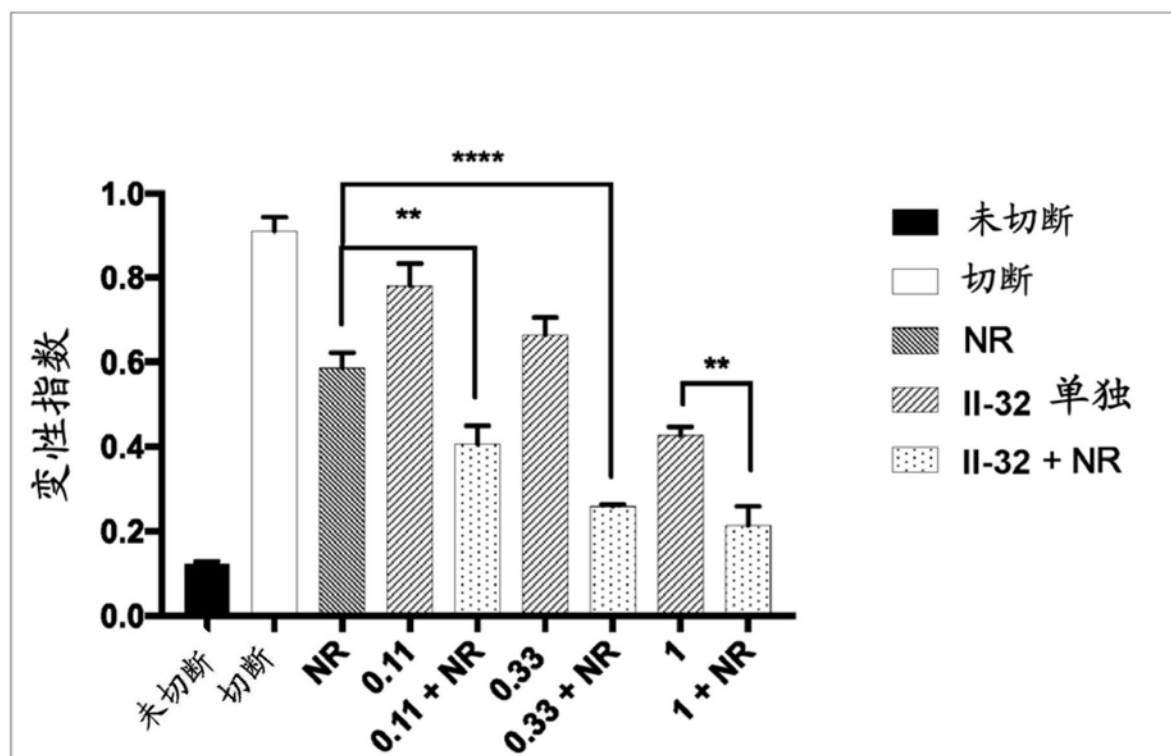


图4A

24 hr

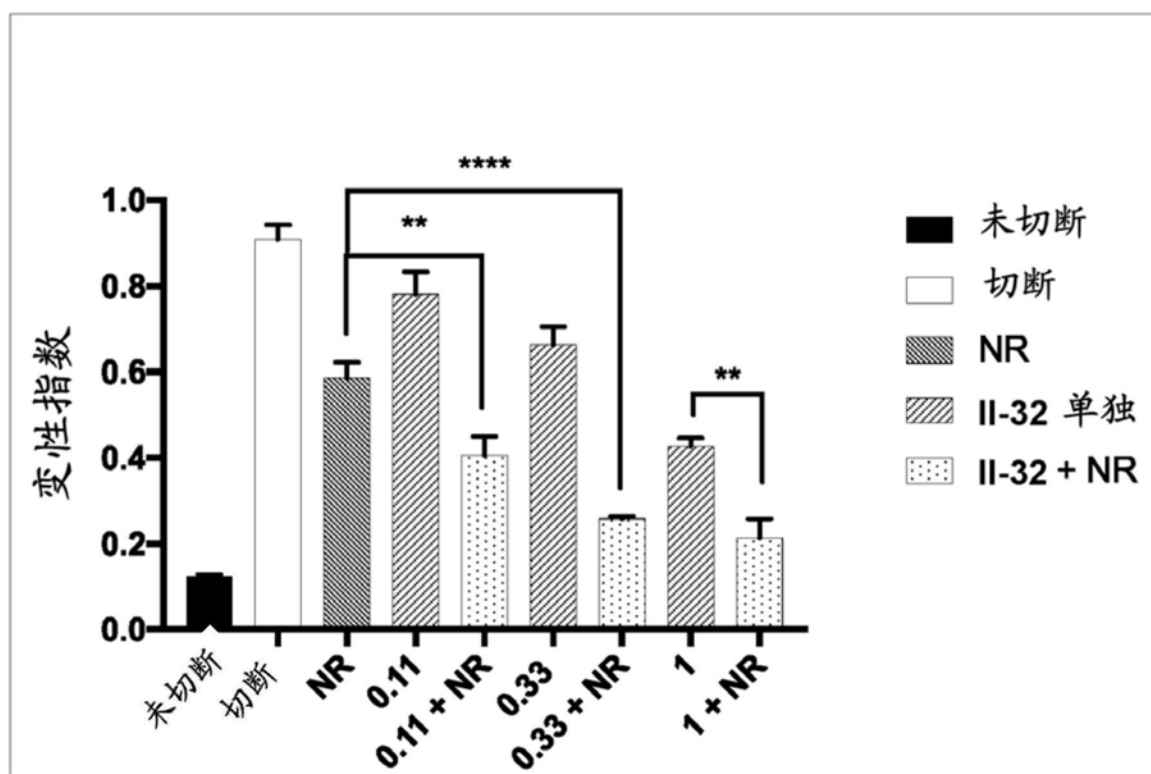


图4B