



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107709326 B

(45) 授权公告日 2021.12.17

(21) 申请号 201680017456.6

(22) 申请日 2016.02.17

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107709326 A

(43) 申请公布日 2018.02.16

(30) 优先权数据
62/117,888 2015.02.18 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2017.09.21

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2016/018305 2016.02.17

(87) PCT国际申请的公布数据
W02016/134042 EN 2016.08.25

(73) 专利权人 巴克老龄问题研究所
地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 V·约翰 D·E·布雷德森

(74) 专利代理机构 北京邦信阳专利商标代理有限公司 11012

代理人 郑世奇

(51) Int.Cl.
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 1230184 A, 1999.09.29
US 6107301 A, 2000.08.22
EP 1293213 A1, 2003.03.19
James Garner. Corticotrophin Releasing Hormone: Chemistry and Recent Developments. 《Australian Journal of Chemistry》. 2004, 第57卷 (第5期), 393-407.

审查员 王凌霄

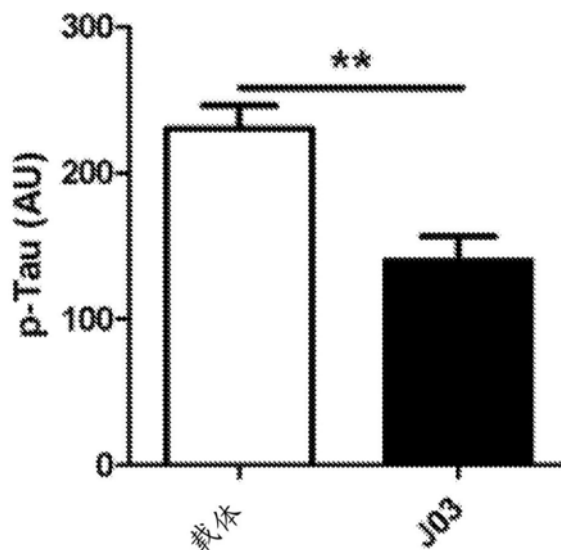
权利要求书3页 说明书65页 附图26页

(54) 发明名称

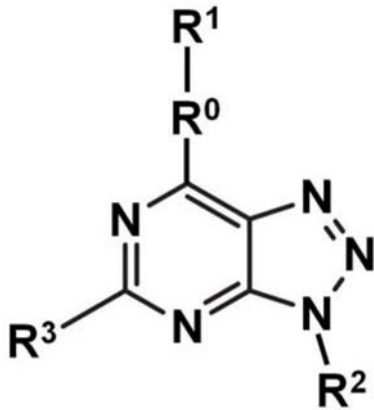
降低应激诱导的P-TAU的三唑并吡啶和三唑并嘧啶

(57) 摘要

在一些实施方案中, 提供了化合物 (例如, 一种或多种三唑并嘧啶和/或一种或多种三唑并吡啶), 其有效降低p-tau和/或预防或减少p-tau的升高, 特别是响应于压力 (例如, 升高的皮质醇水平) 时。这5类化合物可用于治疗或预防以异常淀粉样斑块和/或形成缠结和/或沉积为特征的多种病理。

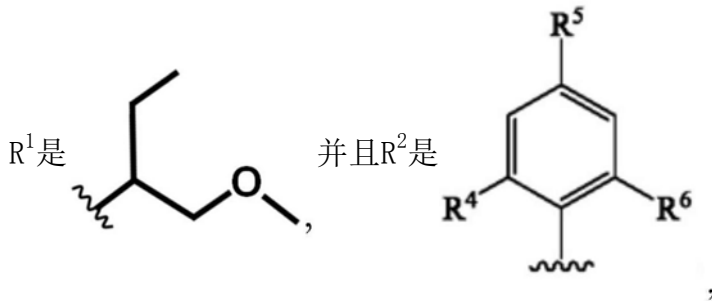


1. 一种根据下式的化合物：



或其药学上可接受的盐，其中：

R^0 为-NH-；



R^3 为 CH_3 ；

R^4 为 $-\text{CH}_3$ ；

R_5 为 $-\text{Cl}$ ；以及

R_6 为 $-\text{H}$ 。

2. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，所述化合物能够有效降低促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)诱导的p-tau。

3. 一种药物制剂，其包含权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体或赋形剂。

4. 根据权利要求3所述的制剂，其中，所述制剂是单位剂量制剂。

5. 根据权利要求3所述的制剂，其中，所述制剂经配制以用于经由选自由以下途径组成的组给药：透皮递送、经由吸入给药、口服给药、静脉内给药和直肠给药。

6. 根据权利要求5所述的制剂，其中，所述透皮递送为离子电渗递送。

7. 根据权利要求5所述的制剂，其中，所述经由吸入给药为气雾剂给药。

8. 权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于减少哺乳动物中的p-tau或抑制或预防哺乳动物中p-tau的增加的药物的用途。

9. 权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在哺乳动物中通过非淀粉样蛋白途径促进淀粉样前体蛋白(APP)加工的药物中的用途。

10. 根据权利要求9所述的用途，其中，所述用途在所述哺乳动物中降低了p-tau。

11. 权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在哺乳动物中预防或延缓前期阿尔茨海默症病情和/或认知功能障碍的发生，和/或改善前期阿尔茨海默症病

情和/或认知功能障碍的一种或多种症状,或预防或延缓前期阿尔茨海默症症状或认知功能障碍的恶化的药物中的用途。

12. 权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在哺乳动物中改善阿尔茨海默症的一种或多种症状和/或逆转阿尔茨海默症和/或降低阿尔茨海默症恶化速度的药物中的用途。

13. 根据权利要求8-12中任一项所述的用途,其中,所述哺乳动物具有患上阿尔茨海默症的家族性风险。

14. 根据权利要求8-12中任一项所述的用途,其中,所述哺乳动物具有家族性阿尔茨海默症(FAD)突变。

15. 根据权利要求8-12中任一项所述的用途,其中,所述哺乳动物具有一份ApoE4等位基因。

16. 根据权利要求8-12中任一项所述的用途,其中,所述哺乳动物具有两份ApoE4等位基因。

17. 根据权利要求8-12中任一项所述的用途,其中,所述哺乳动物是人。

18. 根据权利要求8-10中任一项所述的用途,其中,所述用途是预防或延缓从认知上无症状的前期阿尔茨海默症病情到阿尔茨海默症认知功能障碍转变的用途。

19. 根据权利要求8-12中任一项所述的用途,其中,所述用途是预防或延缓阿尔茨海默症的认知功能障碍发生的用途。

20. 根据权利要求8-12中任一项所述的用途,其中,所述用途包括改善前期阿尔茨海默症认知功能障碍的一种或多种症状。

21. 根据权利要求8-12中任一项所述的用途,其中,所述用途包括预防或延缓前期阿尔茨海默认知功能障碍进展为阿尔茨海默症。

22. 根据权利要求21的用途,其中,所述用途延缓或预防轻度认知功能障碍进展为阿尔茨海默症。

23. 根据权利要求8-12中任一项所述的用途,其中,在50岁或以上的临床正常哺乳动物中,所述哺乳动物表现出A β 的生物标记阳性,所述哺乳动物是人类。

24. 根据权利要求8-10中任一项所述的用途,其中,所述哺乳动物表现出无症状的脑淀粉样变性。

25. 根据权利要求8-12中任一项所述的用途,其中,所述哺乳动物表现出脑淀粉样变性与下游神经退化的结合。

26. 根据权利要求8-10中任一项所述的用途,其中,所述哺乳动物是认知上无症状的。

27. 根据权利要求8-12中任一项所述的用途,其中,所述哺乳动物表现出脑淀粉样变性与下游神经退化和轻微认知/行为衰退的结合。

28. 根据权利要求27所述的用途,其中,所述下游神经退化由一种或多种神经元损伤的增强标记来确定,所述神经元损伤的增强标记选自由tau和氟代脱氧葡萄糖摄入组成的组。

29. 根据权利要求24所述的用途,其中,所述脑淀粉样变性通过PET、或CSF分析、和结构性MRI (sMRI) 确定。

30. 根据权利要求8-12中任一项所述的用途,其中,所述哺乳动物是诊断患有轻度认知障碍的哺乳动物。

31. 根据权利要求30的用途,其中,所述哺乳动物显示出高于零且低于1的临床痴呆等级。

32. 根据权利要求8-12中任一项所述的用途,其中,所述哺乳动物经诊断没有患有除阿尔茨海默症以外的神经疾病或病症的风险。

33. 根据权利要求8-12中任一项所述的用途,其中所述药物引起CSF中的一种或多种选自总-Tau (tTau)、磷酸化-Tau (pTau)、APPneo、可溶性A β 40、pTau/A β 42比和tTau/A β 42比组成的组中的成分的水平降低,和/或产生CSF中的一种或多种选自A β 42/A β 40比、A β 42/A β 38比、sAPP α 、sAPP α /sAPP β 比、sAPP α /A β 40比和sAPP α /A β 42比组成的组中的成分的水平升高。

34. 根据权利要求8-12中任一项所述的用途,其中,所述药物引起所述哺乳动物脑中斑块量的减少。

35. 根据权利要求8-12中任一项所述的用途,其中,所述药物引起所述哺乳动物脑中斑块形成速率的降低。

36. 根据权利要求8-12中任一项所述的用途,其中,所述药物引起所述哺乳动物的认知能力的改善。

37. 根据权利要求8-12中任一项所述的用途,其中,所述药物产生所述哺乳动物临床痴呆等级(CDR)下降速率的提高、稳定或降低。

38. 根据权利要求8-12中任一项所述的用途,其中,所述哺乳动物是人,并且所述药物在所述人的生活质量方面产生可察觉的改善。

39. 根据权利要求8-12中任一项所述的用途,其中,所述一种或多种化合物经由选自由口服递送、透皮递送、通过吸入给药、静脉内给药和直肠给药组成的组中的途径施用。

40. 根据权利要求8-12中任一项所述的用途,其中,所述一种或多种化合物经由胃肠外递送途径施用。

41. 根据权利要求39所述的用途,其中,所述透皮递送为离子电渗递送。

42. 根据权利要求39所述的用途,其中,所述通过吸入给药为气雾剂给药。

43. 根据权利要求8-12中任一项所述的用途,其中,所述化合物是口服给药的。

44. 根据权利要求8-12中任一项所述的用途,其中,给药为超过至少三周的时期。

45. 根据权利要求8-12中任一项所述的用途,其中,给药为超过至少6个月的时期。

46. 根据权利要求8-12中任一项所述的用途,其中,所述化合物经由选自由透皮递送、通过吸入给药、口服给药、静脉内给药和直肠给药组成的组中的途径给药。

47. 根据权利要求46所述的用途,其中,所述透皮递送为离子电渗递送。

48. 根据权利要求46所述的用途,其中,所述通过吸入给药为气雾剂给药。

降低应激诱导的P-TAU的三唑并吡啶和三唑并嘧啶

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2015年2月18日提交的USSN62/117,888的权益和优先权,其全部内容通过引用并入本文以用于所有目的。

背景技术

[0003] 据估计,阿尔茨海默症(AD)折磨着全世界2000多万人,并且被认为是痴呆症的最常见原因。随着世界人口老龄化,目前在美国患有阿尔茨海默症(AD)的人数约为540万人,该人数还将继续增加。阿尔茨海默氏症是与进行性痴呆和记忆丧失相关的神经变性疾病。AD的两个关键特征是在AD患者的特定脑区域中的含有聚集A β 肽的细胞外沉积物的积累和神经元突触丢失。虽然AD发病机理是复杂的,但令人信服的遗传和生物化学证据表明,A β 的过量产生或未能清除该肽是淀粉样蛋白级联反应中最早发生的事件,所述淀粉样蛋白级联反应主要通过淀粉样蛋白沉积导致AD,所述淀粉样蛋白沉积被认为与表征AD影响的脑组织的神经元纤维缠结形成、神经元功能障碍和小胶质细胞激活相关。

[0004] 神经元纤维缠结以及由A β 肽组成的斑块是阿尔茨海默症(AD)的病理学标志。微管稳定的蛋白tau的过磷酸化导致缠结形成。在诊断患有AD的人中或者在我们手中使用的AD的J20小鼠模型中,tau磷酸化水平与认知障碍最为相关。即使J20小鼠中存在高A β 42的情况下,单独的tau病理学逆转可以改善记忆(Roberson等,(2007) *Science*, 316 (5825) : 750-754)。即使当A β 斑块的量相似时,tau表达的降低并因此tau病理学的降低(tau⁻)提高了Morris水迷宫中的表现。Tau病理是A β 形成的“下游”,因为A β 提高了糖原合酶激酶3 β (GSK-3 β)的表达,这是可以提高tau磷酸化的酶。A β 的亚型,无论是可溶性的、寡聚的和/或可能斑块结合的,均影响GSK-3 β 表达,因此绝对A β 水平可能与p-tau水平不直接相关。

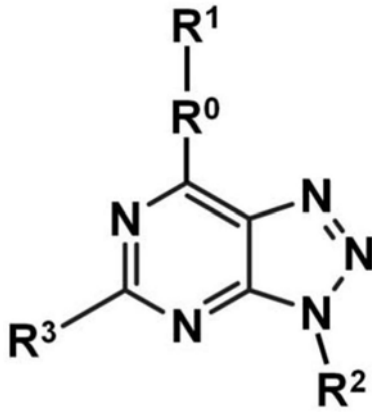
[0005] 趋同的证据涉及AD神经病理学中的压力(Carroll等,(2011) *J. Neurosci.* (40) : 14436-14449)。暴露于应激条件下可能提高A β 的产生并诱导海马细胞增殖和情境记忆的缺陷(Wilson等,(2003) *Neurology*, 61:1479-1485)。此外,暴露于各种生理应激源下可以激活tau激酶并在啮齿动物中诱导tau磷酸化(tau-P)(Dong等,(2004) *Neurosci.*, 127:601-609)。促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)信号系统起到对应激响应的作用(Kang等,(2007) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104:10673-10678)。

发明内容

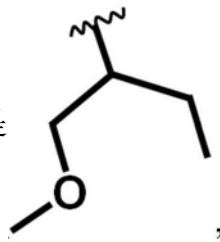
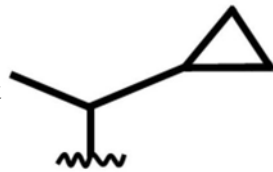
[0006] 本文设想的各种实施例可以包括但不限于以下中的一个或多个:

[0007] 实施方案1:一种根据下式的化合物:

[0008]

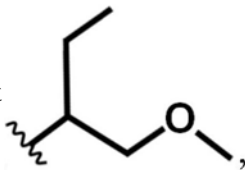
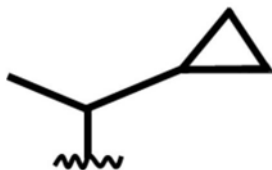
或其药学上可接受的盐,其中: R^0 存在或不存在,当存

在时选自由CHR、NH、O和NCHR组成的组,其中R是H、烷基(例如C1-C6碳链)或芳基(例如苯基、

取代苯基或杂芳基); R^2 是并且 R^1 是

或者选自由取代或

未取代的环或杂环组成的组,所述杂环选自由吡啶、嘧啶、萘、喹诺酮、异喹啉、噌啉、苯基、取代苯基、噁唑、呋喃、吡喃、异噁唑、噻唑、噻吩、吡咯、吡咯烷、吡唑和咪唑组成的组;或者

 R^1 是并且 R^2 是

或者选自由取代或未取代的环或杂环

组成的组,所述杂环选自由吡啶、嘧啶、萘、喹诺酮、异喹啉、噌啉、苯基、取代苯基、噁唑、呋喃、吡喃、异噁唑、噻唑、噻吩、吡咯、吡咯烷、吡唑和咪唑组成的组;并且 R^3 选自由H、 CH_3 、乙基、丙基、丁基、 CF_3 、 NH_2 、卤素和 CH_2O 组成的组,其中R是H、烷基(例如C1-C6碳链)或芳基(例如苯基、取代苯基或杂芳基)组成的组。

[0009] 实施方案2:根据实施方案1所述的化合物,其中所述化合物不为选自由J03、J04、J05、J08和J17组成的组中的一种或多种化合物。

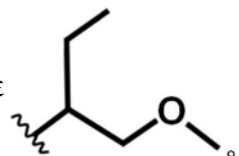
[0010] 实施方案3:根据实施方案2所述的化合物,其中所述化合物不是J03。

[0011] 实施方案4:根据实施方案2-3中任一项所述的化合物,其中所述化合物不是J04。

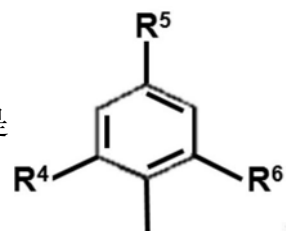
[0012] 实施方案5:根据实施方案2-4中任一项所述的化合物,其中所述化合物不是J05。

[0013] 实施方案6:根据实施方案2-5中任一项所述的化合物,其中所述化合物不是J06。

[0014] 实施方案7:根据实施方案2-6中任一项所述的化合物,其中所述化合物不是J17。

[0015] 实施方案8:根据实施方案1-7中任一项所述的化合物,其中 R^1 是

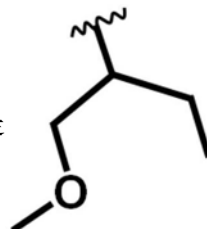
[0016] 实施方案9:根据实施方案8所述的化合物,其中R²是



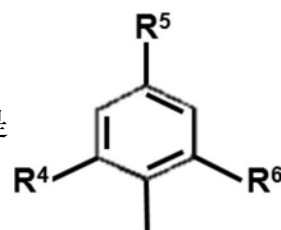
其中R⁴、R⁵

和R⁶独立地选自由H、OH、卤素、甲基和OCH₃、CF₃、乙基、芳基、SR、SO₂R、NHCOR以及CO₂R组成的组,其中R是H、烷基(例如,C1-C6碳链)或芳基(例如苯基、取代苯基或杂芳基)。

[0017] 实施方案10:根据实施方案1所述的化合物,其中R²是



[0018] 实施方案11:根据实施方案10所述的化合物,其中R¹是



其中R⁴、

R⁵和R⁶独立地选自由H、OH、卤素、甲基、OCH₃、OCF₃、OCHF₂、N(CH₃)₂、乙基、丙基、丁基、NH-烷基、O-烷基和SO₂CH₃组成的组。

[0019] 实施方案12:根据实施方案11所述的化合物,其中R⁴、R⁵和R⁶独立地选自由H、OH、卤素、甲基和OCH₃组成的组。

[0020] 实施方案13:根据实施方案8-12中任一项所述的化合物,其中R⁵是OCH₃。

[0021] 实施方案14:根据实施方案13所述的化合物,其中R⁴是CH₃。

[0022] 实施方案15:根据实施方案13所述的化合物,其中R⁴是CH₃并且R⁶是H。

[0023] 实施方案16:根据实施方案13所述的化合物,其中R⁴是OCH₃。

[0024] 实施方案17:根据实施方案13所述的化合物,其中R⁴是OCH₃并且R⁶是H。

[0025] 实施方案18:根据实施方案8-12中任一项所述的化合物,其中R⁵是CH₃。

[0026] 实施方案19:根据实施方案18所述的化合物,其中R⁴是CH₃。

[0027] 实施方案20:根据实施方案18所述的化合物,其中R⁴是CH₃并且R⁶为H。

[0028] 实施方案21:根据实施方案18所述的化合物,其中R⁴是CH₃并且R⁶为CH₃。

[0029] 实施方案22:根据根据实施方案8-12中任一项所述的化合物,其中R⁵是卤素。

[0030] 实施方案23:根据实施方案22所述的化合物,其中R⁵是F或Cl。

[0031] 实施方案24:根据实施方案22-23中任一项所述的化合物,其中R⁴是CH₃。

[0032] 实施方案25:根据实施方案22-23中任一项所述的化合物,其中R⁴是CH₃并且R⁶是CH₃。

[0033] 实施方案26:根据实施方案22-23中任一项所述的化合物,其中R⁴是卤素。

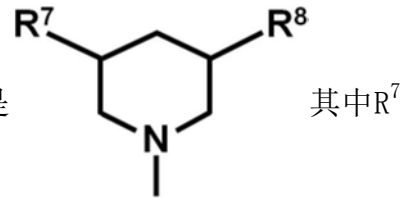
[0034] 实施方案27:根据实施方案26所述的化合物,其中R⁴是F。

[0035] 实施方案28:根据实施方案26所述的化合物,其中R⁴是Cl。

[0036] 实施方案29:根据实施方案22-28中任一项所述的化合物,其中R⁶是H。

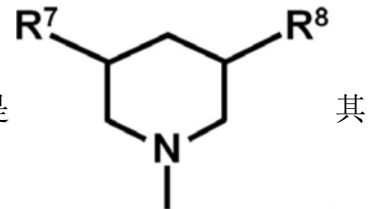
[0037] 实施方案30:根据实施方案22-28中任一项所述的化合物,其中R⁶是CH₃。

[0038] 实施方案31:根据实施方案8所述的化合物,其中R²是



和R⁸独立地为H、CH₃、OCH₃和卤素。

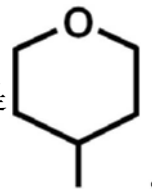
[0039] 实施方案32:根据实施方案10所述的化合物,其中R¹是



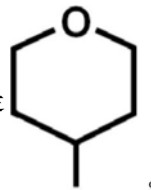
中R⁷和R⁸独立地为H、CH₃、OCH₃和卤素。

[0040] 实施方案33:根据实施方案31-32中任一项所述的化合物,其中R⁷是CH₃并且R⁸是CH₃。

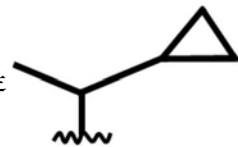
[0041] 实施方案34:根据实施方案8所述的化合物,其中R²是



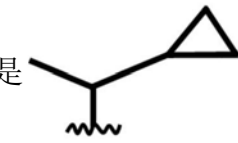
[0042] 实施方案35:根据实施方案10所述的化合物,其中R¹是



[0043] 实施方案36:根据实施方案8所述的化合物,其中R²是



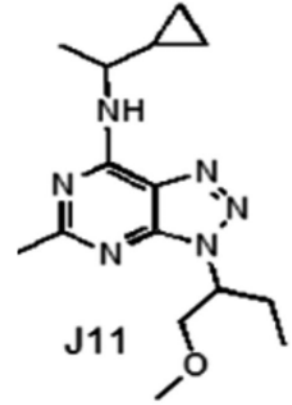
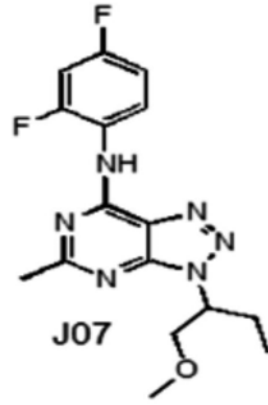
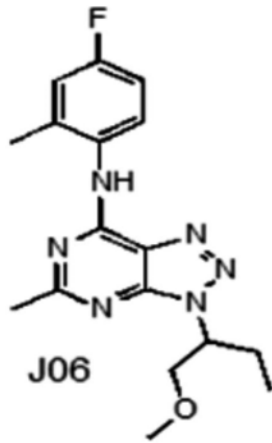
[0044] 实施方案37:根据实施方案10所述的化合物,其中R¹是



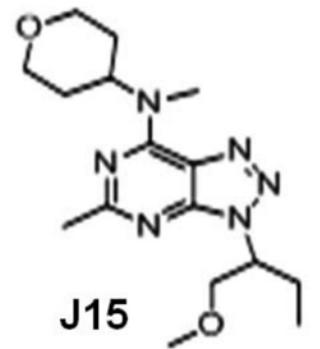
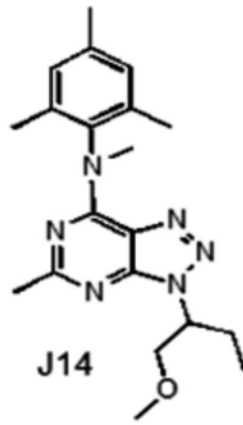
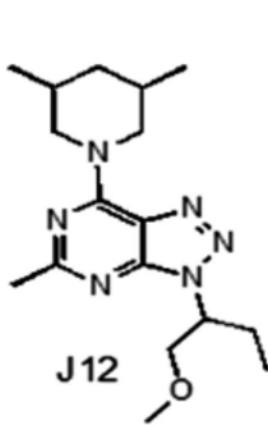
[0045] 实施方案38:根据实施方案1-37中任一项所述的化合物,其中R⁰是NH。

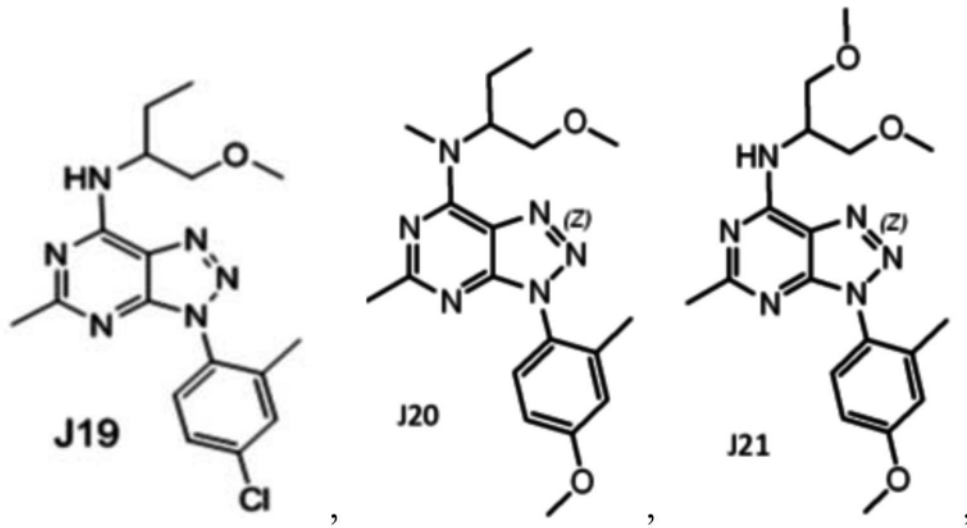
[0046] 实施方案39:根据实施方案31-33中任一项所述的化合物,其中R⁰不存在。

[0047] 实施方案40:根据实施方案1所述的化合物,其中所述化合物是根据选自由以下各式组成的组中的化合物:

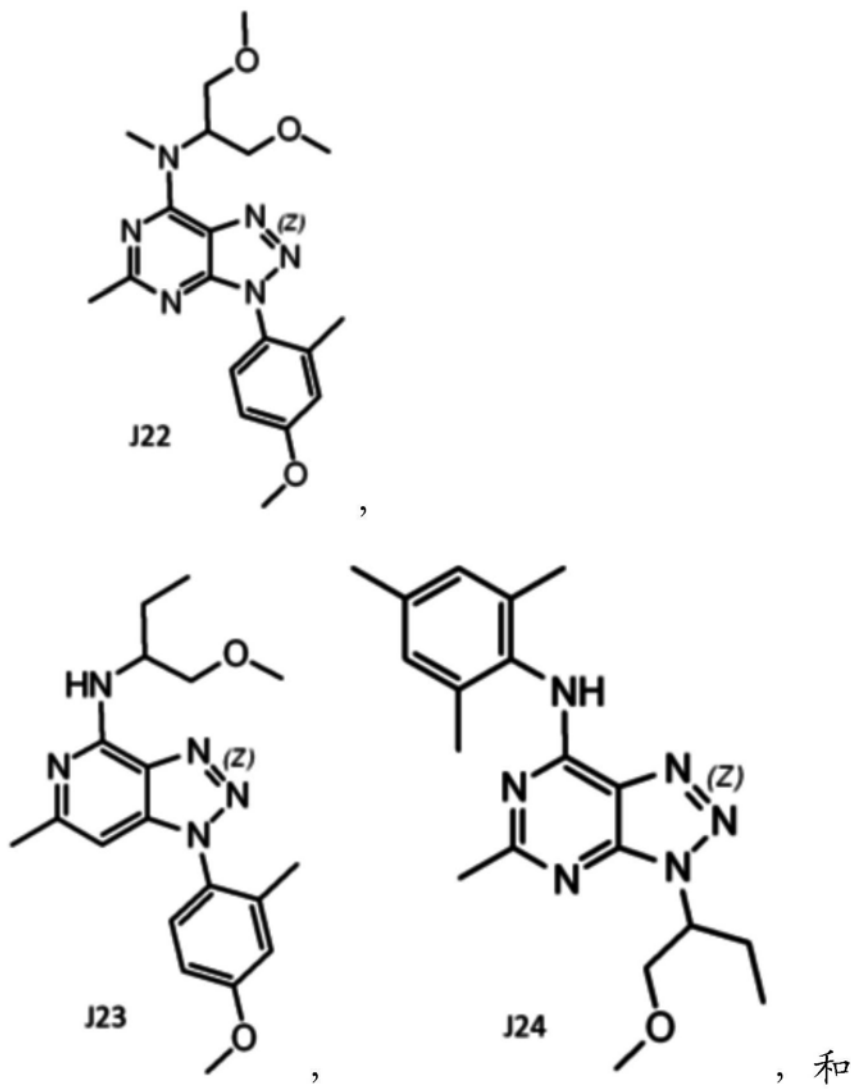


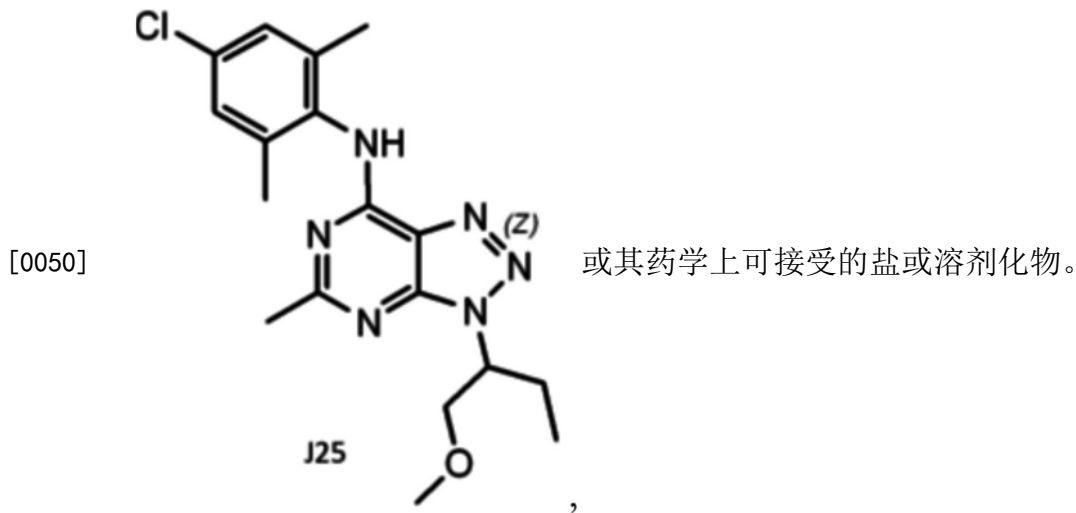
[0048]





[0049]





[0051] 实施方案41:根据实施方案1所述的化合物,其中所述化合物是根据选自由J14、J19、J20、J21、J22、J23、J24和J25组成的组中的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0052] 实施方案42:根据实施方案1-41中任一项所述的组合物,其中所述组合物能有效降低促肾上腺皮质激素释放因子(CRF-1)诱导的p-tau。

[0053] 实施方案43:根据实施方案1-42中任一项所述的化合物,其中所述化合物是基本上纯的S对映异构体。

[0054] 实施方案44:根据实施方案1-42中任一项所述的化合物,其中所述化合物是基本上纯的R对映异构体。

[0055] 实施方案45:包含根据实施方案1-44中任一项所述的化合物和药学上可接受的载体或赋形剂的药物制剂。

[0056] 实施方案46:根据实施方案45所述的制剂,其中所述制剂是单位剂量制剂。

[0057] 实施方案47:根据实施方案45-46中任一项所述的制剂,其中所述组合物经配制以用于经由选自由以下途径组成的组给药:离子电渗递送、透皮递送、气雾剂给药、经由吸入给药、口服给药、静脉内给药和直肠给药。

[0058] 实施方案48:一种在哺乳动物中减少p-tau或在哺乳动物中抑制或预防p-tau增加的方法,所述方法包括:

[0059] 向所述哺乳动物施用有效量的根据实施方案1-44中任一项所述的一种或多种化合物;和/或

[0060] 向所述哺乳动物施用有效量的选自由J03、J04、J05、J08和J17组成的组中的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物;和/或

[0061] 向所述哺乳动物施用有效量的根据实施方案45-47中任一项所述的制剂;和/或

[0062] 向所述哺乳动物施用有效量的包含选自由J03、J04、J05、J08和J17组成的组中的化合物和药学上可接受的载体或赋形剂的制剂。

[0063] 实施方案49:一种通过哺乳动物中非淀粉样蛋白生成途径促进淀粉样前体蛋白(APP)加工的方法,所述方法包括:

[0064] 向所述哺乳动物施用有效量的根据实施方案1-44中任一项所述的一种或多种化合物;和/或

[0065] 向所述哺乳动物施用有效量的选自由J03、J04、J05、J08和J17组成的组中的化合

物或其药学上可接受的盐或溶剂化物;和/或

[0066] 向所述哺乳动物施用有效量的根据实施方案45-47中任一项所述的制剂;和/或

[0067] 向所述哺乳动物施用有效量的包含选自由J03、J04、J05、J08和J17组成的组的化合物的制剂和药学上可接受的载体或赋形剂。

[0068] 实施方案50:根据实施方案49所述的方法,其中所述方法在所述哺乳动物中降低了p-tau。

[0069] 实施方案51:一种在哺乳动物中预防或延缓前期阿尔茨海默症病情和/或认知功能障碍的发生,和/或改善前期阿尔茨海默症病情和/或认知功能障碍的一种或多种症状,或者预防或延缓阿尔茨海默症前期症状或认知功能障碍的恶化,所述方法包括:

[0070] 向所述哺乳动物施用有效量的根据实施方案1-44中任一项所述的一种或多种化合物;和/或

[0071] 向所述哺乳动物施用有效量的选自由J03、J04、J05、J08和J17组成的组中的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物;和/或

[0072] 向所述哺乳动物施用有效量的根据实施方案45-47中任一项所述的制剂;和/或

[0073] 向所述哺乳动物施用有效量的包含选自由J03、J04、J05、J08和J17组成的组中的化合物和药学上可接受的载体或赋形剂的制剂。

[0074] 实施方案52:一种在哺乳动物中改善阿尔茨海默症的一种或多种症状和/或逆转阿尔茨海默症和/或降低阿尔茨海默症恶化速度的方法,所述方法包括:

[0075] 向所述哺乳动物施用有效量的根据实施方案1-44中任一项所述的一种或多种化合物;和/或

[0076] 向所述哺乳动物施用有效量的选自由J03、J04、J05、J08和J17组成的组中的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物;和/或

[0077] 向所述哺乳动物施用有效量的根据实施方案45-47中任一项所述的制剂;和/或

[0078] 向所述哺乳动物施用有效量的包含选自由J03、J04、J05、J08和J17组成的组中的化合物和药学上可接受的载体或赋形剂的制剂。

[0079] 实施方案53:根据实施方案48-52中任一项的方法,其中所述方法包括施用选自由J03、J04、J05、J06、J07、J08、J09、J10、J11、J12、J14、J15、J17、J19、J20、J21、J22、J23、J24和J25组成的组中的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0080] 实施方案54:根据实施方案48-52中任一项的方法,其中所述方法包括施用选自J14、J19、J20、J21、J22、J23、J24和J25组成的组中的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0081] 实施方案55:根据实施方案48-52中任一项的方法,其中所述方法包括施用选自由J03、J04、J05、J08和J17组成的组的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0082] 实施方案56:根据实施方案48-52中任一项的方法,其中所述方法包括施用J03或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0083] 实施方案57:根据实施方案48-56中任一项的方法,其中所述哺乳动物具有患有阿尔茨海默症的家族性风险。

[0084] 实施方案58:根据实施方案48-56中任一项的方法,其中所述哺乳动物具有家族性阿尔茨海默症(FAD)突变。

- [0085] 实施方案59:根据实施方案48-56中任一项的方法,其中所述哺乳动物具有ApoE4等位基因的一个副本。
- [0086] 实施方案60:根据实施方案48-56中任一项的方法,其中所述哺乳动物具有ApoE4等位基因的两个副本。
- [0087] 实施方案61:根据实施方案48-60中任一项的方法,其中所述哺乳动物是人。
- [0088] 实施方案62:根据实施方案48-61中任一项所述的方法,其中所述方法是预防或延缓从认知上无症状的前期阿尔茨海默症病情到阿尔茨海默症认知功能障碍转变的方法。
- [0089] 实施方案63:根据实施方案48-61中任一项的方法,其中所述方法是预防或延缓阿尔茨海默症的认知功能障碍发生的方法。
- [0090] 实施方案64:根据实施方案48-63中任一项的方法,其中所述方法包括改善前期阿尔茨海默症认知功能障碍的一种或多种症状。
- [0091] 实施方案65:根据实施方案48-63中任一项的方法,其中所述方法包括预防或延缓前期阿尔茨海默认知功能障碍进展为阿尔茨海默症。
- [0092] 实施方案66:根据实施方案65的方法,其中所述方法延缓或预防MCI恶化为阿尔茨海默症。
- [0093] 实施方案67:根据实施方案48-65中任一项的方法,其中在50岁或以上的临床正常人类哺乳动物中,所述哺乳动物表现出A β 的生物标记阳性。
- [0094] 实施方案68:根据实施方案48-65中任一项的方法,其中所述哺乳动物表现出无症状的脑淀粉样变性。
- [0095] 实施方案69:根据实施方案48-65中任一项的方法,其中所述哺乳动物表现出脑淀粉样变性与下游神经退化的结合。
- [0096] 实施方案70:根据实施方案48-65中任一项的方法,其中所述哺乳动物是认知上无症状的。
- [0097] 实施方案71:根据实施方案48-65中任一项的方法,其中所述哺乳动物表现出脑淀粉样变性与下游神经退化和轻微认知/行为衰退的结合。
- [0098] 实施方案72:根据实施方案71所述的方法,其中所述下游神经退化由一种或多种选自由tau和FDG摄入组成的组中的神经元损伤的增强标记来确定。
- [0099] 实施方案73:根据实施方案68-72中任一项所述的方法,其中所述脑淀粉样变性通过PET或CSF分析和结构性MRI (sMRI) 确定。
- [0100] 实施方案74:根据实施方案48-65中任一项所述的方法,其中所述哺乳动物是诊断患有轻度认知障碍的哺乳动物。
- [0101] 实施方案75:根据实施方案74所述的方法,其中所述哺乳动物显示高于零且低于约1.5的临床痴呆等级。
- [0102] 实施方案76:根据实施方案48-66中任一项所述的方法,其中所述哺乳动物未被诊断为患有阿尔茨海默症以外的神经疾病或病症的风险。
- [0103] 实施方案77:根据实施方案48-76中任一项所述的方法,其中所述给药产生CSF中的一种或多种成分的水平降低,所述成分选自由总-Tau (tTau)、磷酸化-Tau (pTau)、APPneo、可溶性A β 40、pTau/A β 42比和tTau/A β 42比组成的组,和/或产生CSF中的一种或多种成分的水平升高,所述成分选自由A β 42/A β 40比、A β 42/A β 38比、sAPP α 、sAPP α /sAPP β 比、

sAPP α /A β 40比和sAPP α /A β 42比组成的组。

[0104] 实施方案78:根据实施方案48-77中任一项所述的方法,其中所述给药引起哺乳动物脑中斑块量的减少。

[0105] 实施方案79:根据实施方案48-78中任一项所述的方法,其中所述给药引起哺乳动物脑中斑块形成速率的降低。

[0106] 实施方案80:根据实施方案48-79中任一项所述的方法,其中所述给药引起哺乳动物的认知能力的改善。

[0107] 实施方案81:根据实施方案48-79中任一项所述的方法,其中所述给药产生哺乳动物临床痴呆等级(CDR)下降速率的提高、稳定或降低。

[0108] 实施方案82:根据实施方案48-81中任一项所述的方法,其中所述哺乳动物是人,所述给药在人的生活方面产生可察觉的改善。

[0109] 实施方案83:根据实施方案48-82中任一项所述的方法,其中所述一种或多种化合物经由选自由口服递送、离子电渗递送、透皮递送、胃肠外递送、气雾剂给药、通过吸入给药、静脉内给药和直肠给药组成的组中的途径进行给药。

[0110] 实施方案84:根据实施方案48-82中任一项所述的方法,其中所述化合物是口服给药的。

[0111] 实施方案85:根据实施方案48-84中任一项所述的方法,其中所述给药为超过至少三周的时期。

[0112] 实施方案86:根据实施方案48-84中任一项所述的方法,其中所述给药为超过至少6个月的时期。

[0113] 实施方案87:根据实施方案48-86中任一项所述的方法,其中所述化合物经由选自由离子电渗递送、透皮递送、气雾剂给药、通过吸入给药、口服给药、静脉内给药和直肠给药组成的组中的途径给药。

[0114] 定义

[0115] 除非另有指明,提及化合物(例如,本文所述的三唑并嘧啶和/或三唑并吡啶)时应被广义地解释为包括所述结构或化学名称的化学实体的药学上可接受的盐、前体药物、互变异构体、替代固体形式、非共价复合物,以及它们的组合。

[0116] 通常,提及某个元素(如氢或H)意在包括该元素的所有同位素。例如,如果将R基团定义为包括氢或H,则还包括氘和氚。因此,同位素标记的所述化合物在本发明的范围内。

[0117] 药学上可接受的盐是适合施用于动物或人的母体化合物的任意盐。药学上可接受的盐还指由于施用酸、另一种盐或可转化成酸或盐的前药而在体内形成的任意盐。盐包括所述化合物的一种或多种离子形式,例如与一个或多个相应的平衡离子相关的共轭酸或共轭碱。盐可以由一个或多个去质子化的酸性基团(例如羧酸)、一个或多个质子化的碱性基团(例如胺)或它们两者(例如两性离子)形成或引入。

[0118] 前药是在给药后转化为治疗活性化合物的化合物。例如,转化可以通过酯基(例如本发明化合物的羧酸基团的C₁-C₆烷基酯)的水解来进行,或通过一些其它生物不稳定基团来进行。前药制剂(Prodrug preparation)是本领域熟知的。例如,在“Prodrugs and Drug Delivery Systems”提供了关于这个问题的进一步的细节,其是Richard B.Silverman, Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, 2d Ed., Elsevier Academic

Press: Amsterdam, 2004, pp. 496-557中的一章。

[0119] 互变异构体是彼此平衡的异构体。例如,互变异构体可以通过质子、氢原子或氢负离子的转移而相关联。

[0120] 除非明确描述了立体化学,一种结构旨在包括每种可能的立体异构体,无论是纯的或它们任意可能的混合物。

[0121] 替代固体形式是不同于实施本文所述方法可能产生的固体形式。例如,替代的固体形式可以是多晶型物、不同种类的无定形固体形式、玻璃状等。在各种实施方案中,包括了本文所述的任意化合物的替代固体形式。

[0122] 通常,“被取代的”是指如下定义的有机基团(例如烷基),其中包含在所述有机基团的与氢原子相连的一个或多个键被与非氢原子或非碳原子的相连的键所取代。被取代的基团还包括其中与碳原子或氢原子的相连的一个或多个键被一个或多个与杂原子相连的键(包括双键或三键)所取代的基团。因此,除非另有说明,被取代的基团将被一个或多个取代基所取代。在一些实施方案中,被取代的基团被1、2、3、4、5或6个取代基所取代。取代基的实例包括:卤素(即F、Cl、Br和I);羟基;烷氧基、烯氧基、炔氧基、芳氧基、芳烷氧基、杂环氧基和杂环基烷氧基;羰基(氧代);羧基;酯;氨基甲酸酯;脞;羟胺;烷氧胺基;芳烷氧胺基;硫醇;硫化物;亚砷;砷;磺酰基;磺酰胺;胺;N-氧化物;胍;酰胍;脞;叠氮化物;酰胺;脲;脘;胍;烯胺;酰亚胺;异氰酸酯;异硫氰酸酯;氰酸盐;硫氰酸盐;亚胺;硝基;腈(即CN)等。

[0123] 术语“烷基”是指并且涵盖公知为正烷基、支链烷基、环烷基和环烷基-烷基的任意和所有基团。说明性的烷基包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、辛基和癸基。术语“环烷基”是指环状的、包括多环的饱和烃基。实例包括但不限于环戊基、环己基、二环戊基、降烷基、八氢萘基和螺[3.4]辛基。在一些实施方案中,烷基含有1-12个碳原子(C₁₋₁₂烷基),或1-9个碳原子(C₁₋₉烷基),或1-6个碳原子(C₁₋₆烷基),或1-5个碳原子(C₁₋₅烷基),或1-4个碳原子(C₁₋₄烷基),或1-3个碳原子(C₁₋₃烷基),或1-2个碳原子(C₁₋₂烷基)。

[0124] 作为实例,术语“C₁₋₆烷基”是指具有1至6个碳原子的直链或支链烷基,并且可以列举甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、叔戊基、3-甲基丁基、新戊基和正己基。

[0125] 本文所用的术语“烷氧基”是指通过单个末端氧原子结合的烷基。“烷氧基”可以表示为--O-烷基,其中烷基如上定义。术语“芳氧基”以类似的方式使用,并且可以被表示为--O-芳基,芳基如下所定义。术语“羟基”是指-OH。

[0126] 类似地,本文所用的术语“烷硫基”是指结合穿过单个末端硫原子的烷基。“烷硫基”基团可以表示为--S-烷基,其中烷基如上所定义。术语“芳硫基”类似地使用,并且可以表示为--S-芳基,芳基如下所定义。术语“巯基”是指--SH。

[0127] 芳基是不含杂原子的环状芳香族烃。芳基包括单环、双环和多环系统。因此,芳基包括但不限于苯基、萘基、并环庚三烯基(heptalenylyl)、亚联苯基、二环戊二烯并苯基(indacenyl)、茛基、菲基、三亚苯基、芘基、并四苯基、崙基(chrysenyl)、联苯基、蒽基、茛基、茛满基、并环戊二烯基(pentalenylyl)和萘基。在一些实施方案中,芳基在所述基团的环部分含有6-14个碳原子,在其他实施方案中含有6至12个碳原子,或者甚至6至10个碳原子。虽然短语“芳基”包括含有稠环的基团,例如稠合的芳香族-脂肪族环系统(例如茛满基、四

氢萘基等),但其不包括具有其它基团(例如烷基或卤素基团)结合到其中的一个环的芳基。确切地说,诸如甲苯基的基团被称为被取代的芳基。代表性的被取代的芳基可以是单取代的或多于一次取代的。例如,单取代的芳基包括但不限于2-、3-、4-、5-或6-取代的苯基或萘基,其可以被诸如上所列的那些取代基所取代。

[0128] 术语“杂芳基”是指含有一个或多个选自O、S和N的杂原子的单环或稠环芳香族杂环基。如果芳香族杂环基具有稠环,则其可以包括部分氢化的单环基团。这样的杂芳基的实例包括吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、吡咯基、咪唑基、(1,2,3)-和(1,2,4)-三唑基、四唑基、吡喃基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、喹啉基、异喹啉基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、吡啶基、异吡啶基、吡唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并[b]噻吩基、噻吩并[2,3-b]噻吩基、(1,2)-和(1,3)-苯并氧硫杂环(benzoxathiol)基、色烯基、2-氧代色烯基、苯并噻二唑基、喹啉基、酞嗪基、萘啶基、喹啉基、喹唑啉基、噌啉基和咪唑基。

[0129] 化合物的“衍生物”是指化学修饰的化合物,其中化学修饰发生在该化合物的一个或多个官能团上。然而,该衍生物预期将保留或增强从其衍生的化合物的药理学活性。

[0130] 如本文所用,“施用(administering)”是指局部和全身给药(administration),例如包括肠内给药、胃肠外给药、肺给药和外用/透皮给药。在本文所描述的方法中可用的药剂(例如,本文所述的三唑并嘧啶和/或三唑并吡啶;或者它们的一种或多种互变异构体或一种或多种立体异构体;或者所述一种或多种化合物、所述一种或多种立体异构体、或所述一种或多种互变异构体、或者所述一种或多种立体异构体的药学上可接受的盐或溶剂化物;或它们的类似物、衍生物或者前药)的给药途径包括:例如,口腔给药(经口(口服))、鼻腔或吸入给药、作为栓剂给药、局部接触、经皮递送(例如经由透皮贴剂)、鞘内(IT)给药、静脉内(“iv”)给药、腹腔内(“ip”)给药、肌肉内(“im”)给药、病灶内给药、或皮下(“sc”)给药、或将缓释装置(例如微型渗透泵、贮库制剂等)植入受试者。给药可以是包括肠胃外和经粘膜(例如口腔、鼻腔、阴道、直肠或经皮的)的任意途径。肠胃外给药包括:例如,静脉内、肌肉内、动脉内、皮内、皮下、腹腔内、心室内、电离子透入和颅内。其他递送方式包括但不限于使用脂质体制剂、静脉输注、透皮贴剂等。

[0131] 术语“全身给药”和“全身施用”是指给哺乳动物施用本文所述的一种或多种药剂或组合物的方法,以使所述一种或多种药剂或组合物经由循环系统被递送到体内的部位,所述部位包括的药物作用的目标部位。全身给药包括但不限于:口腔给药、鼻内给药、直肠给药和肠胃外(例如不同于通过消化道,例如肌肉内、静脉内、动脉内、经皮和皮下)给药。

[0132] 当使用术语“共同施用”或“同时给药”或“与……联合施用”时,例如关于本文所述的活性试剂(例如本文所述的一种或多种三唑并嘧啶和/或一种或多种三唑并吡啶;或者它们的一种或多种互变异构体或一种或多种立体异构体;或者所述化合物、所述一种或多种立体异构体或所述一种或多种互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂化物;或者它们的类似物、衍生物或前药)和第二活性试剂(例如,认知增强剂),是指施用所述一种或多种试剂和/或第二活性剂,使得两者可以同时达到生理效果。然而,这两种试剂不需要一起施用。在一些实施方案中,可以在施用一种试剂之前施用另一种试剂。同时的生理效应不一定要求在循环中同时存在两种试剂。然而,在一些实施方案中,共同施用通常导致对于给定剂量,两种试剂以它们最大血清浓度的显著部分(例如,20%或更高,优选30%或40%或更高,更

优选50%或60%或更高,最优选70%或80%或90%或更高)同时存在于体内(例如,在血浆中)。

[0133] 术语“有效量”或“药理学有效量”是指达到所需结果所必需的一种或多种试剂的量和/或剂量和/或剂量方案,所需结果例如为足以缓解哺乳动物中与轻度认知功能障碍(MCI)相关的一种或多种症状,或足以减轻这种疾病的严重程度或延缓这种疾病进展的量(例如治疗有效量),所述疾病的特征在于在哺乳动物脑中淀粉样蛋白沉积,足以降低这种疾病的发生风险或延缓发生和/或降低最终严重程度的量(例如,预防有效量),所述疾病的特征在于在哺乳动物脑中淀粉样蛋白沉积。

[0134] 短语“导致要施用(cause to be administered)”是指由医疗专业人员(例如医师)或管理受试者的医疗护理的人所采取的行为,所述行为是指管理和/或允许对受试者施用所讨论的一种或多种试剂。导致要施用可涉及诊断和/或确定适当的治疗或预防方案,和/或用于受试者的具体的一种或多种试剂的处方开具。这种处方开具可以包括:例如,起草处方表格、编写医疗记录等。

[0135] 如本文所用,术语“治疗”(treating)和“治疗方案”(treatment)是指延缓该术语适用的疾病或病情或者这种疾病或病情的一种或多种症状的开始;延缓或颠倒该术语适用的疾病或病症或者这种疾病或病情的一种或多种症状的进展;降低该术语适用的疾病或病情或者这种疾病或病情的一种或多种症状的严重程度;缓解或预防该术语适用的疾病或病情或者这种疾病或病情的一种或多种症状。

[0136] 术语“减轻”是指减少或消除该病理或疾病的一种或多种症状;和/或降低该病理或疾病的一种或多种症状的速率或延缓其发生或降低其严重程度;和/或预防该病理或疾病。在一些实施方案中,该病理或疾病的一种或多种症状的降低或消除包括但不限于一种或多种作为该病理或疾病的特征的指标(例如,总-Tau(tTau)、磷酸化-Tau(pTau)、APPneo、可溶性A β 40、pTau/A β 42比和tTau/A β 42比、和/或CSF中选自由A β 42/A β 40比、A β 42/A β 38比、sAPP α 、sAPP α /sAPP β 比、sAPP α /A β 40比、sAPP α /A β 42比等组成的组中的一种或多种组分的增加的水平)的减少或消除或预防其增加(例如,压力诱导的增加),和/或一个或多个诊断标准(例如,临床痴呆评分(CDR))减少、稳定或逆转。

[0137] 如本文所用的,短语“基本上由……组成”是指一种方法或组合物中所列举的活性试剂的类别(genera)或种类(species),并且还可以包括本身对所列举的指示物或目标物不具有实质活性的其它试剂。在一些实施方案中,短语“基本上由……组成”明确地表示除了所列举的一种或多种试剂之外不包含具有神经药理学活性的一种或多种另外的试剂(例如,除ASBI之外,例如高良姜素、芦丁和其类似物、衍生物、前药)。在一些实施方案中,短语“基本上由……组成”清楚地表示除了本文所描述的活性试剂之外不包含一种或多种另外的活性试剂(例如,除了ASBI之外,例如高良姜、芦丁和类似物、衍生物或它们的前药)。在一些实施方案中,短语“基本上由……组成”清楚地表示不包含一种或多种乙酰基胆碱酯酶抑制剂。

[0138] 术语“受试者”、“个体”和“患者”可交换地指哺乳动物,优选人或非人灵长类动物,还包括驯养的哺乳动物(例如犬科或猫科动物)、实验室哺乳动物(例如,小鼠、大鼠、兔、仓鼠、豚鼠)和农业哺乳动物(例如,马、牛、猪、绵羊)。在各种实施方案中,受试者可以是在医师或医院的其他卫生工作者的护理下、精神病护理设施的护理下、作为门诊病人或其他临

床背景中的人(例如,成年男性、成年女性、青少年男性、青少年女性、男性儿童、女性儿童)。在一些实施方案中,受试者可能不在医师或其他卫生工作者的护理或处方之下。

[0139] 本文所用的术语“制剂”或“药物制剂”或“剂型”或“药剂剂型”是指含有至少一种用于递送至受试者的治疗剂或药物的组合物。在一些实施方案中,剂型包括给定的“制剂”或“药物制剂”,并且可以以锭剂、丸剂、片剂、胶囊剂、栓剂、膜剂、条剂、液体剂、贴剂、薄膜剂、凝胶剂、喷雾剂的形式或其他形式施用于患者。

[0140] 术语“粘膜”通常指身体中任意粘液涂覆的生物膜。在一些实施方案中,本文所述的活性试剂可以通过体内发现的任意粘膜施用,包括但不限于颊、舌、鼻、舌下、肺、直肠和阴道粘膜。通过口腔粘膜和肠道粘膜的吸收是有益的。因此,本文考虑口腔、颊、舌下、牙龈和腭吸收。

[0141] 药物等的术语“透粘膜”递送意味着涵盖穿过或通过粘膜的所有形式的递送。

[0142] 本文所用的术语“生物粘附”是指将剂型粘附到生物表面(例如粘膜)上的过程。

[0143] “受控药物递送”是指以受控的方式从给定剂型释放或施用药物,以在体内实现所需的药代动力学特征。“受控的”药物递送的一个方面是控制制剂和/或剂型以便建立药物释放所需的动力学。

[0144] “缓释的药物递送”是指在持久而特定的时间段内以持续的方式从一来源(例如,药物制剂)释放或施用药物,其可以延续数分钟至几小时、几天、几周或几个月。在各种实施方案中,术语“持续的”将用来指在几分钟至一天的时间段内一致和/或基本恒定水平的药物的递送,其特征不在于不存在立即释放阶段,例如从IV施用获得的那种。

[0145] 本文所用的术语“ T_{max} ”是指观察到的最大血浆浓度的时间点。

[0146] 本文所用的术语“ C_{max} ”是指观察到的最大血浆浓度。

[0147] 本文所用的术语“血浆 $t_{1/2}$ ”是指观察到的“血浆半衰期”,并且表示药物血浆浓度达到其最大值(C_{max})的50%所需的时间。这有助于确定药理作用的平均持续时间。此外,它有助于直观和有意义地比较不同测试物经由相同或不同的途径递送后的持续时间。

[0148] 术语“最佳治疗靶向比”或“OTTR”表示药物以治疗水平存在的平均时间,其定义为药物血浆浓度保持在 C_{max} 的50%以上的时间,所述 C_{max} 是通过药物消除半衰期乘以目的剂量形式获得的 C_{max} 与在IV施用相当剂量后 C_{max} 的比值标准化的,并用下列公式计算:

[0149] $OTTR = (C_{max}^{IV} / C_{max}) \times (\text{剂量} / \text{剂量}^{IV})$ (超过 C_{max} 的50%以上的时间) / (药物的终末 IV 消除半衰期)。

[0150] 术语“基本上纯的”是指基本上均一的,以便在由那些本领域技术人员通过使用标准的分析方法(如薄层色谱法(TLC)、凝胶电泳和高效液相色谱(HPLC))来评估这样的纯度时不存在易于检出的杂质,或基本上纯净,使得进一步的纯化将不会可检测地改变化合物的物理或化学性质。用于纯化化合物以产生基本上化学纯的所述化合物的方法是本领域技术人员公知的。然而,基本上化学纯的所述化合物可以是立体异构体或同分异构体的混合物。在这种情况下,进一步的纯化可能提高化合物的比活性。

[0151] 当用于对映异构体时,术语“基本上纯的”表示一种特定的对映体(例如S对映异构体或R对映异构体)基本上不含其立体异构体。在各种实施方案中,基本上纯的表示特定的对映体是所述纯化的化合物的至少70%,或至少80%,或至少90%,或至少95%,或至少98%,或至少99%。制备基本上纯的对映异构体的方法是本领域技术人员公知的。例如,基

本上不含其立体异构体的单一立体异构体(例如对映异构体)可以通过使用诸如使用光学活性拆分剂形成非对映异构体的方法来拆分外消旋混合物而获得(E.L.Elviel, McGraw Hill的Stereochemistry of Carbon Compounds, (1962); Lochmuller (1975) J.Chromatogr., 113 (3): 283-302)。可通过任意合适的方法分开和分离手性化合物的外消旋混合物,包括但不限于:(1)用手性化合物形成离子型非对映异构体盐,通过分级结晶或其它方法进行分离,(2)形成具有手性衍生试剂的非对映体化合物,非对映异构体分离和转化为纯立体异构体,和(3)直接在手性条件下分离基本上纯的或富集的立体异构体。用于分离对映异构体的另一种方法是使用Diacel手性柱和使用有机流动相进行洗脱,例如由ChiralTechnologies (www.chiraltech.com) 完成的,收服务费用。

附图说明

- [0152] 图1示出了制备J03类似物时的设计依据。
- [0153] 图2示出了降低应激诱导的p-tau的一些三唑并吡啶和三唑并嘧啶。
- [0154] 图3示出了用于J19的合成方案1。试剂和条件:(a) 2-甲氧基乙醇, 125 °C ; (b) NaNO_2 、DCM、乙酸、室温 (c) THF、100 °C、密封管。
- [0155] 图4,图A-C示出J03(图A)降低了由CRF引起的tau(图B)和磷酸化tau(图C)。无血清培养SHSY-5Y细胞,以诱导分化和增加tau蛋白表达。
- [0156] 图5示出了J03(以单次5mg/ml DMSO储备液递送10mk, 60 μ l皮下注射)在体内的药代动力学。
- [0157] 图6,图A-F示出了从初始J03研究得到的非tau数据。图A:熟悉度;图B:AB1-40;图C:AB1-42;图D:AB1-40/AB1-42;图E:sAPP α 水平;图F:sAPP α /AB1-42。
- [0158] 图7示出了J03对tau(左上)、p-tau(右上)和p-tau/tau比(左下)的作用。
- [0159] 图8示出了J03处理的小鼠在新位置(左)和新目标(右)试验中的表现。
- [0160] 图9示出了J03对sAPP α (左上)、sAPP β (右上)和sAPP α /sAPP β 比(左下)的作用。
- [0161] 图10示出了J03对AB1-40(左上)、AB1-42(右上)和AB1-40/AB1-42比(左下)的作用。
- [0162] 图11示出了两种研究中J03对AB1-42的作用。
- [0163] 图12示出了J03对磷酸化tau(p-tau)的作用。
- [0164] 图13,图A-F示出了J03对p-tau和记忆力的作用。图A:新目标偏好;图B:p-tau与新目标偏好;图C:新目标偏好(NOP)评分与p-tau之间的关系;图D:J03对新位置偏好(NLP)的作用;图E:p-tau与新位置偏好;图F:新位置偏好(NLP)得分和p-tau之间的关系。
- [0165] 图14示出了口服给药后两小时(左图)和研究结束时(右图)的J03的血浆和脑水平。
- [0166] 图15示出了J03、J04、J07和J12对tau和p-tau的作用。
- [0167] 图16示出了注射和口服递送后(左图)或口服递送后(右图)J04在脑和血浆中的药代动力学。
- [0168] 图17示意性地说明了三唑并嘧啶环周围的取代基的颠倒。对于本文所述的任意化合物,也包括反向取代基形式。
- [0169] 图18示出了SH-SY5Y细胞中J17对tau(左图)和p-tau(右图)的作用。

- [0170] 图19示出了CRF刺激后J17对sAPP α (左上)、tau (右上) 和p-tau (左下) 的作用。
- [0171] 图20示出了随着CRF浓度的增加J03和J17对sAPP α (左上), tau (右上) 和p-tau (左下) 的作用。
- [0172] 图21示出了J17的体内药代动力学。
- [0173] 图22示出了J03和J17对总相互作用和新目标偏好的作用。
- [0174] 图23示出了J03和J17对sAPP α (上图)、sAPP β (中图) 和按性别分开的比例 (下图) 的作用。
- [0175] 图24示出了J03和J17对A β 1-42的影响。
- [0176] 图25示出了J03和J17对除去异常值的按性别分开的A β 1-40/A β 1-42比的作用。
- [0177] 图26示出了J03和J17对包括异常值 (顶部图) 和除去异常值 (底部图) 的按性别分开的sAPP α /A β 1-42比的作用。
- [0178] 图27示出了J03和J17对按性别分开的tau值 (上图)、p-tau值 (中间图) 和p-tau/tau比值 (下图) 的作用。
- [0179] 图28, 图A-D示出了J03和J19对CRF诱导的tau和p-tau改变的作用。图A: tau; 图B: p-tau; 图C: p-tau/tau比; 图D: sAPP α 。
- [0180] 图29示出了J19对tau (左图)、p-tau (左图) 和比值 (右图) 的作用。
- [0181] 图30示出了J19的体内药代动力学。

具体实施方式

[0182] 本文鉴定了能抑制与tau的磷酸化相关的促肾上腺皮质激素释放因子CRF-1的新型化合物。不受特定理论的束缚, 据信这些化合物在对进行中的阿尔茨海默症的治疗、在对阿尔茨海默症的发生的延缓或预防、在对由淀粉样蛋白过程介导的轻度认知障碍 (MCI) 发生、在对从MCI到AD的过渡以及在对MCI的延缓或预防表现出有效性。

[0183] 在诊断患有阿尔茨海默症 (AD) 的人中, 以及在我们手中使用患有AD的J20小鼠模型中, tau磷酸化水平与认知损伤程度表现出最接近的相关性。单独的tau病理学逆转可以改善记忆, 即使当J20小鼠中存在高A β 42的情况下, 已知应激和相关的促肾上腺皮质激素释放因子CRF-1的相关增加可提高tau的磷酸化。

[0184] 为了鉴定治疗候选物, 筛选了CRF-1R抑制剂的临床文库以确定其对皮质醇诱导的p-tau增加的作用。称为“J03”的 (N-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-1-[1-(甲氧基甲基) 丙基]-6-甲基-1H-1,2,3-三唑并[4,5-c]吡啶-4-胺, 见图4) 作为CRF-1拮抗剂 ($K_i \sim 7.9$ nM), 并且显示出与CRFR2 ($K_i > 10,000$ nM) 结合。J03特异性地显示出抑制由体外皮质醇增加的压力诱导的p-tau。值得注意的是, 另一组CRF1拮抗剂的测试没有诱导类似的p-tau的抑制。

[0185] 在观察J03之后, 开发了许多类似物。一个设计重点是用三唑并嘧啶环代替J03的三唑并吡啶环 (例如见图1), 并研究三唑并吡啶环和三唑并嘧啶环周围的取代基的方向和变化。应注意, 对于本文所述的任意三唑并吡啶和三唑并嘧啶, 也考虑了具有颠倒位置的取代基A和B的化合物 (参见例如图1)。已经开发了合成方案, 并进行了类似物合成。已经评估了生物活性和药代动力学 (见实施例2)。

[0186] 图2中示出了许多化合物, 这些化合物的一些性质总结在下表1中。

[0187] 表1. 用于说明的“J系列” (三唑并吡啶和三唑并嘧啶) 化合物。

[0188] 效果突出(绿色)的化合物优于J03.J17和J19效果最好。

化合物	第一代 (SH-SY5Y)		第二代 (SH-Sy5Y, CRF 刺激)				第三代	
	Tau%	p-Tau (%)	Tau%	p-Tau (%)	sAPP α (%)	CRF 1Ki	PAMPA	溶解度
J03	无变化	↓≈10%	↓>20%	↓>20%	无变化	7nM	0.92	≈10mM DMSO
J04	无变化	↓>10%	↓>20%	↓>20%	↓≈10%	15nM	0.44	≈10mM DMSO
J05	↓≈10%	↓>10%	↓>10%	↓≈10%	进行中	100nM	0.99	≈10mM DMSO
J06	无变化	↓≈10%	↑≈10%	无变化	进行中	>1 μ M	NA	≈10mM DMSO
J07	↓≈10%	↓>10%	↓>30%	↓>20%	↓≈10%	>1 μ M	0.72	≈10mM DMSO
J08	无变化	↓>10%	↓>20%	↓>20%	无变化	15nM	1.27	≈10mM DMSO
J09	无变化	↑>15%	NA	NA	NA	>100nM	NA	≈10mM DMSO
J10	无变化	无变化	NA	NA	NA	>100nM	NA	≈10mM DMSO
J11	无变化	↓>10%	↓>20%	↓>20%	无变化	>1 μ M	0.94	≈10mM DMSO
J12	↓>10%	↓>10%	↓>30%	↓>20%	无变化	>1 μ M	2.39	≈10mM DMSO
J14	无变化	↓≈10%	↓>20%	↓>20%	进行中	25nM	1.11	≈10mM DMSO
J15	无变化	↓>10%	↓>30%	↓>30%	>10%	>1 μ M	0.34	≈10mM DMSO
J17	↓>10%	↓>10%	↓>30%	↓>30%	无变化	30nM	0.64	≈10mM DMSO
J17 HCl	无变化	无变化	NA	NA	NA	NA	NA	≈10mM DMSO
J19	↓>10%	↓>10%	↓>20%	↓>30%	无变化	100nM	0.75	≈10mM DMSO
J20H Cl	无变化	↑>15%	NA	NA	NA	NA	NA	≈10mM DMSO

[0189]

[0190] 如图所示,许多这些化合物能有效降低p-tau和/或降低或预防应激诱导的p-tau的增加。此外,如上所述,p-tau的减少(或抑制p-tau增加)是以淀粉样蛋白斑块积累为特征的病理(例如阿尔茨海默症、MCI等)的能效的重要指标。据信这些化合物及其类似物、其药学上可接受的盐和包合物等可用于预防和/或治疗以淀粉样蛋白斑块积聚为特征的病理。

[0191] 因此,据信这些试剂(例如本文描述的三唑并嘧啶和/或三唑并吡啶化合物,或它们的一种或多种互变异构体或一种或多种立体异构体,或所述一种或多种化合物、所述一种或多种立体异构体或所述一种或多种互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂化物,或它们的类似物、衍生物或前药)可用于在哺乳动物中降低p-tau,和/或抑制或阻止p-tau的增加,和/或预防或延缓阿尔茨海默症前期认知功能障碍的发生,和/或改善阿尔茨海默症前期认知功能障碍的一种或多种症状,和/或预防或延缓阿尔茨海默症或认知功能障碍进展

为阿尔茨海默症,和/或通过非淀粉样蛋白生成途径促进淀粉样蛋白前体蛋白(APP)的加工。在一些实施方案中,这些试剂可用于治疗阿尔茨海默症(例如,降低疾病的严重性和/或改善该疾病的一种或多种症状和/或减缓疾病进展)。

[0192] 虽然本文描述的方法主要在轻度认知障碍(MCI)和阿尔茨海默症(AD)的背景下详细描述,据信它们可以同样适用于以淀粉样变性为特征的其他病理。在这方面,表2中列出了以淀粉样斑块形成作为特征的说明性但非限制性的病情的列表。

[0193] 表2以淀粉样蛋白形成/沉积为特征的说明性的病理。

疾病	特征蛋白	缩写
阿尔茨海默症	β 淀粉样蛋白	A β
2型糖尿病	胰岛淀粉样蛋白(胰淀素)	IAPP
帕金森氏症	α -突触核蛋白	SNCA
传染性海绵状脑病,例如牛海绵状脑病	朊病毒	PrP
亨廷顿病	亨廷顿蛋白	HTT
甲状腺髓样癌	降钙素	ACal
心律失常,孤立性心房淀粉样变性	心房利钠因子	AANF
动脉粥样硬化	载脂蛋白 AI	AApoAI
[0194] 类风湿关节炎	血清淀粉样蛋白 A	AA
主动脉内淀粉样变性	梅丁(Medin)	AMed
催乳素瘤	催乳素	APro
家族性淀粉样多发性神经病	甲状腺素转运蛋白	ATTR
遗传性非神经性系统性淀粉样变性	溶菌酶	ALys
透析相关淀粉样变性	β 2 微球蛋白	A β 2M
芬兰淀粉样变性	凝溶胶蛋白	AGel
格子状角膜变性	角化上皮蛋白	AKer
脑淀粉样血管病	β 淀粉样蛋白	A β
脑淀粉样血管病(冰岛型)	胱抑素	ACys
系统性 AL 淀粉样变性	免疫球蛋白轻链 AL	AL
[0195] 散发性包涵体肌炎	S-IBM	无
老年性黄斑变性(AMD)	β 淀粉样蛋白	A β
脑血管性痴呆	脑血管淀粉样变性	CVA

[0196] 治疗和预防方法

[0197] 在各种实施方案中,提供了利用本文所述的活性试剂(例如本文所述的一种或多种三唑并嘧啶和/或一种或多种三唑并吡啶,或它们的一种或多种互变异构体或一种或多种立体异构体,或所述一种或多种三唑并嘧啶和/或一种或多种三唑并吡啶、所述一种或多种立体异构体或所述一种或多种互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂化物,或它们的类似物、衍生物或前药)的治疗和/或预防方法。通常,所述方法包括以足以实现所需治疗或预防结果的量将一种或多种活性试剂施用于受试者(例如,需要其的人)。

[0198] 预防

[0199] 在一些实施方案中,本文所述的活性试剂(例如一种或多种三唑并嘧啶和/或一种或多种三唑并吡啶,或它们的一种或多种互变异构体或一种或多种立体异构体,或所述一种或多种三唑并嘧啶和/或一种或多种三唑并吡啶、所述一种或多种立体异构体或所述一种或多种互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂化物,或它们的类似物、衍生物或前药)用于各种预防背景中。因此,例如,在一些实施方案中,所述一种或多种活性试剂可以用于和/

或预防或延缓阿尔茨海默症前期认知功能障碍的发生,和/或改善阿尔茨海默症前期病情和/或认知功能障碍的一种或多种症状,和/或预防或延缓阿尔茨海默症前期病情和/或认知功能障碍进展为阿尔茨海默症。

[0200] 因此,在一些实施方案中,本文所述的预防方法包括被鉴定为“有风险”和/或具有早期阿尔茨海默症(AD)病理变化的证据,但是不符合用于MCI或痴呆的临床标准的受试者。不受特定理论的束缚,据信即使这种疾病的“临床前”阶段也是代表了这样的连续体,其具有提示有进展为AD痴呆症风险的AD-病理生理过程(缩写为AD-P,例如见Sperling等,(2011) *Alzheimer's & Dementia*, 1-13)的生物标记的完全无症状的个体,到已经表现出非常轻微的衰退但尚未达到MCI的标准(例如,参见Albert等,(2011) *Alzheimer's and Dementia*, 1-10 (doi:10.1016/j.jalz.2011.03.008)的生物标记阳性的个体。后一组个体可能被分类为“不正常、非MCI”,但可以被指定为“症状前”或“临床前”或“无症状”或“表现前”。在各种实施方案中,该症状前AD的连续体也可以包括但不限于:(1)携带一种或多种载脂蛋白E(APOE) ϵ 4等位基因的个体,公知或据信所述等位基因发展成AD痴呆的风险增加,在这一点上它们是AD-P生物标记阳性,和(2)常染色体显性突变的携带者,他们处于疾病的症状前生物标记阳性阶段,并且几乎肯定会显示出临床症状并进展为痴呆症。

[0201] 已经提出了生物标记模型,其中最广泛有效的AD-P生物标记变得异常,同样以有序的方式达到上限(例如见Jack等,(2010) *Lancet Neurol.*, 9:119-128)。该生物标记模型与所提出的AD前/AD的病理生理学序列相似,与追踪AD临床前(无症状)阶段有关(参见例如Sperling等的图3,(2011), *Alzheimer's & Dementia*, 1-13)。脑淀粉样变性的生物标记包括但不限于:在正电子发射断层摄影(PET)成像中CSF A β ₄₂的降低和淀粉样蛋白示踪剂保留的增加。升高的CSF tau对AD没有特异性,并且被认为是神经元损伤的生物标记。氟代脱氧葡萄糖18F(FDG)在PET上摄取的减少与代谢减退的颞下垂模式是AD相关的突触功能障碍的生物标记。结构磁共振成像(MRI)中涉及内侧颞叶、边缘旁系和颞叶皮层的特征模式的脑萎缩是AD相关神经变性的生物标记。其他标记包括但不限于体积MRI、FDG-PET或血浆生物标记(例如见Vemuri等,(2009) *Neurology*, 73:294-301; Yaffe et al. (2011) *JAMA* 305:261-266)。

[0202] 在一些实施方案中,适合于本文所涵盖的预防方法的受试者包括但不限于特征为具有无症状的脑淀粉样变性的受试者。在各种实施方案中,这些个体具有A β 积聚的生物标记证据,其具有PET淀粉样蛋白成像中升高的示踪剂保留和/或CSF试验较低的A β 42,但通常没有可检测的额外的脑改变的证据,这些脑改变暗示了神经变性或轻微认知和/或行为症状。

[0203] 值得注意的是,目前可用的CSF和PET成像的A β 生物标记主要提供了淀粉样蛋白积累和淀粉样蛋白的纤维形式沉淀的证据。数据表明A β 的可溶或低聚形式可能与斑块保持平衡,斑块可以作为A β 的储库。在一些实施方案中,预想存在可鉴定的前斑块阶段,其中仅存在A β 的可溶形式。在一些实施方案中,预想淀粉样蛋白的低聚形式在病理级联反应中可能是关键的,并提供有用的标记。此外,早期的突触变化可能存在于淀粉样蛋白积累的证据之前。

[0204] 在一些实施方案中,适合于本文所包括的预防方法的受试者包括但不限于:以淀粉样蛋白阳性为特征的受试者,其具有突触功能障碍和/或早期神经变性的证据。在各种实

施方案中,这些受试者具有淀粉样蛋白阳性的证据并存在“下游”AD相关的神经元损伤的一个或多个标记。神经元损伤的说明性但非限制性的标记包括但不限于:(1)升高的CSF tau或磷酸化tau,(2)FDG-PET中AD样模式(即后扣带回、楔前叶和/或颞叶皮层)的代谢减退和(3)特定解剖分布(即外侧和内侧顶骨、后扣带回和颞皮外侧皮层)的皮质变薄/灰质损失和/或体积MRI上的海马萎缩。其他标记包括但不限于默认网络连接的fMRI度量。在一些实施方案中,通过功能成像技术如FDG-PET和fMRI评估的早期突触功能障碍可以在体积损失之前被检测。不受特定理论的束缚,据信具有早期神经变性证据的淀粉样蛋白阳性个体可能沿这个轨迹(即,在临床(无症状)AD的后期阶段)走的更远。

[0205] 在一些实施方案中,适合于本文的预防方法的受试者包括但不限于:以淀粉样蛋白阳性为特征的受试者,其具有神经变性和轻微的认知衰退的证据。不受特定理论的束缚,据信具有淀粉样蛋白积聚、早期神经变性的生物标记证据和具有轻微的认知衰退证据的个体处于临床前(无症状)AD的最后阶段,并且接近具有轻度认知障碍(MCI)的临床条件的边界区。这些个体可以证明自己的基线有下降的迹象(特别是如果考虑到认知储备的指标),即使它们仍然在标准认知测量的“正常”范围内执行。不受特定理论的束缚,认为更敏感的认知测量,特别是具有挑战性的情景记忆测量,可能会在淀粉样蛋白阳性个体中检测出非常轻微的认知障碍。在一些实施方案中,标准包括但不限于自诉记忆衰退或其他轻微的神经营为改变。

[0206] 如上面所表示的,适用于本文所述的预防方法的受试者/患者包括有疾病(例如,以淀粉样蛋白斑块形成为特征的病理,例如MCI)风险但不显示症状的个体,以及当前显示某些症状或标记的受试者。已知MCI和之后的阿尔茨海默症的风险通常随着年龄增加。因此,在没有其他已知危险因素的无症状受试者中,在一些实施方案中,预期对50岁以上的受试者或55岁以上的受试者或60岁以上的受试者或65岁以上的受试者或70岁以上的受试者或75岁以上的受试者或80岁以上的受试者进行预防性用药,特别是预防或减缓轻度认知障碍(MCI)的发病或最终的严重程度,和/或减缓或阻止从MCI进展到早期阿尔茨海默症(AD)。

[0207] 在一些实施方案中,本文所述的方法对于确实具有已知的患上阿尔茨海默症(或其他淀粉样变性病理)的遗传风险的个体特别有用,无论它们是无症状的还是出现疾病症状。这些个体包括那些已经经历了MCI或AD的亲属(例如,父母、祖父母、兄弟姐妹)的个体以及那些通过遗传或生化标记分析确定其风险的个体。针对阿尔茨海默症风险的遗传标记包括:例如,APP基因中的突变,特别是717位以及670和671位的突变分别被称为Hardy突变和瑞典突变(见Hardy (1997) Trends. Neurosci., 20:154-159)。风险的其他标记包括:早老素基因(PS1和PS2)突变、AD家族史、具有家族性阿尔茨海默症(FAD)突变、APOE ϵ 4等位基因、高胆固醇血症或动脉粥样硬化。关于阿尔茨海默症发展的进一步易感基因,例如在Sleegers等,(2010) Trends Genet. 26 (2):84-93中进行了综述。

[0208] 在一些实施方案中,受试者是无症状的,但是具有发展成MCI或阿尔茨海默症的家族和/或遗传风险因素。在无症状患者中,治疗可以在任意年龄(例如约20、约30、约40、约50岁)开始。然而,通常不需要开始治疗直到患者达到至少约40岁,或至少约50岁,或至少约55岁,或至少约60岁,或至少约65岁,或至少约70岁的年龄。

[0209] 在一些实施方案中,受试者表现出例如轻度认知障碍(MCI)或阿尔茨海默症(AD)的症状。目前患有阿尔茨海默症的个体可以从特征性痴呆症以及上述危险因素的存在中识

别出来。此外,一些诊断测试可用于识别患有AD的个体。这些诊断测试包括测量CSFTau、磷酸化tau (pTau)、A β 42水平和C末端切割的APP片段 (APPneo)。升高的总-Tau (tTau)、磷酸化Tau (pTau)、APPneo、可溶性A β 40、pTau/A β 42比和tTau/A β 42比;和降低的A β 42水平、A β 42/A β 40比、A β 42/A β 38比、sAPP α 水平、sAPP α /sAPP β 比、sAPP α /A β 40比和sAPP α /A β 42比均表明AD的存在。在一些实施方案中,受试者或患者被诊断患有MCI。尿中神经丝蛋白 (NTP) 水平的升高和/或血浆中 α 2-巨球蛋白 (α 2M) 和/或补体因子H (CFH) 水平的升高也是MCI和/或AD的生物标记(例如见Anoop等(2010) Int.J.Alzheimer's Dis.2010:606802)。

[0210] 在一些实施方案中,适于治疗的受试者可具有年龄相关记忆障碍 (AAMI) 或轻度认知障碍 (MCI)。本文描述的方法特别适合于MCI的预防和/或治疗。在这种情况下,这些方法可以延缓或预防MCI的发生,和/或减少MCI特征性的一种或多种症状和/或延缓或阻止从MCI进展到早期、中期或晚期阿尔茨海默症或减少疾病的最终严重程度。

[0211] 轻度认知障碍 (MCI)

[0212] 轻度认知障碍 (MCI,也称为初期痴呆或孤立记忆障碍)是给予那些认知障碍超出对其年龄和教育的期望的个体的诊断,但通常不会对其日常活动产生显著的干扰(例如见Petersen等的,(1999) Arch.Neurol. 56 (3) :303-308)。在许多情况下,其被认为是正常老化与痴呆之间的边界或过渡阶段。虽然MCI可以呈现各种症状,但是当失忆为主要症状时,其被称为“遗忘性MCI”,并且经常被视为阿尔茨海默症的危险因素(参见例如Grundman等,(2004) Arch.Neurol. 61 (1) :59-66;以及在互联网上的en.wikipedia.org/wiki/Mild_cognitive_impairment-cite_note-Grundman-1)。当个体在记忆以外的认知域中存在损伤时,通常将其归类为非遗忘性单认知域或多认知域MCI,并且这些个体被认为更可能转化为其他痴呆症(例如路易体痴呆症)。有证据表明,虽然遗忘性MCI患者可能不符合阿尔茨海默症的神经病理学条件,但患者可能处于演化成阿尔茨海默症的过渡阶段;在这个假设的过渡阶段的患者在新皮层中表现出弥漫性淀粉样蛋白,并且在内侧颞叶中频繁出现神经元纤维缠结(例如参见Petersen等,(2006) Arch.Neurol. 63 (5) :665-72)。

[0213] MCI的诊断通常涉及综合临床评估,包括临床观察、神经成像、血液检查和神经心理测试。在一些实施方案中,MCI的诊断标准包括但不限于由Albert等描述的那些(Albert等,(2011) Alzheimer's & Dementia. 1-10)。如其中所述,诊断标准包括(1)可以由医疗保健提供者使用的核心临床标准,无需获得高级成像技术或脑脊液分析,以及(2)可用于临床研究背景(包括临床试验)的研究标准。第二组标准包括使用基于成像和脑脊液测量的生物标记。根据生物标记结果的存在和性质,由于AD的轻度认知障碍的最终标准有四个层次的确定性。

[0214] 在一些实施方案中,MCI的临床评估/诊断涉及:(1)涉及反映由患者或被调查者或临床医生报告的认知变化(即,随时间下降的历史证据或观察到的证据);(2)在一个或多个认知域(通常包括记忆)中的客观证据(即正式或床边测试以建立在多个认知域中的认知功能水平);(3)保持功能能力的独立性;(4)不痴呆;并且在一些实施方案中,(5)与AD病理生理过程一致的MCI的病因。通常认知衰退的血管的、创伤的和医学的原因在可能的情况下被排除。在一些实施方案中,在可行的情况下,鉴定认知的纵向下降的证据。通过与相关的AD遗传因素一致的历史加强诊断。

[0215] 关于一种或多种认知域的损伤,与该人以前的水平相比,应该有证据表明关注的

认知发生了变化。应该有证据表明在一个或多个认知域中有较差的表现,相对于病人的年龄和教育背景的预期比这种表现要好。如果可以重复评估,那么表现的下降应该随着时间而明显。这种变化可能发生在各种认知域,包括记忆、执行功能、注意力、语言和视觉空间技能。MCI患者随后发展为AD痴呆症的诊断中最常见于情景记忆障碍(即学习和保留新信息的能力)。

[0216] 关于保持功能能力的独立性,注意到患有MCI的人在执行用于进行购物的复杂的功能性任务时通常有轻微的问题。他们可能需要更多的时间,效率较低,并且在执行这样的活动时比过去犯更多错误。然而,他们通常在日常生活中保持其功能的独立性,辅助或援助很少。

[0217] 关于痴呆症,认知变化应该足够轻微,没有明显的在社会或职业功能上有显著损害的证据。如果一个人只被评估一次,那么从历史和/或认知表现被削弱的证据可以推断出变化超出了该人的期望。

[0218] 认知测试对于客观评估个体的认知障碍程度是最佳的。对于患有MCI的个体的认知测试评分通常比与其年龄和教育匹配的在文化上适当的规范性数据(即当可用时,对于受损领域)的平均值低1到1.5个标准差。

[0219] 在随后进展成诊断为AD痴呆症的MCI患者中,最常见的是情景记忆(即,学习和保留新信息的能力)。有多种情景记忆测试可用于鉴定在几年内很可能进展为AD痴呆症的MCI患者。这些测试通常评估即时和延迟记忆,从而可以确定在延缓时间内是否保留。已经证明在这方面有许多有用的测试(尽管并非全部)是通过进行多次词汇表学习测试。这些测试揭示了,随着时间的推移的学习速度以及在学习试验过程中获得的最大量。它们也有助于表明实际上,个人注意即时记忆的任务,然后可以将其用作基准来评估延迟记忆保留的材料的相对量。这些测试的例子包括但不限于:自由和暗示选择性提醒测试(Free and Cued Selective Reminding Test)、Rey听觉语词学习测验(Rey Auditory Verbal Learning Test)和加利福尼亚言语学习测试(California Verbal Learning Test)。其他情景记忆测试包括但不限于:段落的即时和延迟记忆,例如的修订版Wechsler记忆量表(Wechsler Memory Scale Revised)(或其他版本)的逻辑记忆(Logical Memory) I和II,以及非语言材料的即时和延迟记忆,如修订版Wechsler记忆量表的I和II的视觉再现(Visual Reproduction)子测试。

[0220] 由于在患有MCI的个体中其他认知域也可能被损害,所以还需要检查除了记忆之外的认知域。这些认知域包括但不限于:执行功能(例如定势转换、推理、解决问题、规划),语言(例如命名、流利度、表达言语和理解),视觉空间技能和注意力控制(例如,简单和分散的注意力)。许多临床神经心理学方法可用于评估这些认知域,包括但不限于:连线测试(执行功能)、波士顿命名测试、字母和类别流畅度(语言)、图形复制(空间技能)和顺序数字记忆广度(注意力)。

[0221] 如上所述,可将遗传因素并入到MCI的诊断中。如果公知存在AD的常染色体显性形式(即,APP、PS1、PS2中的突变),则MCI的发展最可能是AD痴呆症的前兆。这些病例中绝大多数发展为早发型AD(即发病低于65岁)。

[0222] 此外,存在对晚发型AD痴呆症发展的遗传影响。例如,载脂蛋白E(APOE)基因中一个或两个 $\epsilon 4$ 等位基因的存在是广泛接受的提高晚发型AD痴呆症风险的遗传变异体。证据表

明,满足MCI的临床、认知和病因学标准,并且也是APOE ϵ 4阳性的个体比没有这种遗传特征的个体在几年内更可能进展为AD痴呆症。据认为,另外的基因起重要作用(但是比APOE作用小),但是也带来了进展成AD痴呆症的风险的变化(例如参见Bertram等,(2010)Neuron,21:270-281)。

[0223] 在一些实施方案中,适合于本文所述的预防方法的受试者包括但不限于被鉴定为具有上述核心临床标准中的一个或多个的受试者和/或用一个或多个用于MCI的“研究标准”(例如,如下所述的)鉴定的受试者。

[0224] 用于MCI的鉴定/预后的“研究标准”包括但不限于:提高MCI综合征是由于AD的病理生理过程引起的可能性的生物标记。不受特定理论的束缚,据信临床标准和生物标记的联合应用可以在各种水平确定MCI综合征是由于AD病理生理过程而引起的。在一些实施方案中,包括了两类生物标记是最广泛地研究的并应用于临床结果。这些生物标记包括“A β ”(其包括CSF A β 42和/或PET淀粉样蛋白成像)和“神经元损伤的生物标记”(其包括但不限于CSF tau/p-tau、MRI上的海马或内侧颞叶萎缩、以及PET或SPECT上的颞顶/楔前叶低代谢或低灌注)。

[0225] 不受特定理论的束缚,据信A β 和神经元损伤(tau/p-tau的增加或AD的外形图案特征中的成像生物标记增加)的证据一起带来AD病理生理过程存在的最高概率。相反,如果这些生物标记是阴性的,其可以提供有关替代诊断的可能性的信息。已经认识到生物标记的发现可能是矛盾的,因此任意生物标记组合是在鉴别诊断的背景中用作指示性(指示剂)的,而其本身不是决定性的。已经认识到,异常的不同严重性可能赋予不同的可能性或预后,其难以准确量化以用于广泛应用。

[0226] 对于那些临床和认知MCI综合征与AD作为病因一致的潜在MCI受试者,生物标记分析的加入会影响诊断的确定性水平。在最典型的例子中,其中MCI的临床和认知综合征已经建立,包括情景记忆混乱的证据和推定的退行性病因,最可能的原因是AD的神经变性过程。然而,最终的结果仍然具有不同程度的确定性。进展为AD痴呆症的可能性将随着认知衰退的严重程度和表明AD病理生理学成为根本原因的证据的性质而变化。不受特定理论的束缚,据信反映神经元损伤的阳性生物标记提高了在几年内进展为痴呆症的可能性,并且反映A β 积累和神经元损伤的阳性结果一起带来诊断为MCI是由AD引起的最大可能性。

[0227] 阳性A β 生物标记和神经元损伤的阳性生物标记提供了MCI综合征是由AD过程引起的指示,并且受试者非常适合于本文所述的方法。

[0228] 在神经元损伤生物标记尚未或不能检测的情况中的A β 生物标记,或者在神经元损伤生物标记尚未或不能检测的情况中的阳性生物标记,表明MCI综合征由AD引起有中度的可能性。据信这样的受试者非常适合本文描述的方法。

[0229] A β 和神经元损伤的阴性生物标记表明MCI综合征不是由AD引起的。在这种情况下,受试者可能不太适合本文所述的方法。

[0230] 有证据表明,磁共振成像可以观察到从轻度认知障碍到完全的阿尔茨海默症的退化,包括脑中灰质的逐渐损失,(例如参见Whitwell等,(2008)Neurology 70(7):512-520)。使用称为PiBPET成像的技术来清楚地显示活体受试者中的 β 淀粉样蛋白沉积物的位点和形状,使用选择性结合这种沉积物的C11示踪剂(参见例如Jack等,(2008)Brain 131(Pt 3):665-680)。

[0231] 在一些实施方案中,当存在1) 记忆障碍的证据;2) 保存一般认知和功能能力;和3) 未诊断为痴呆症,通常诊断为MCI。

[0232] 在一些实施方案中,部分地可以通过临床痴呆等级表(CDR)分数来鉴定/分类MCI和阿尔茨海默症的不同阶段。CDR是一种五点尺度量表,用于表征适用于阿尔茨海默症和相关痴呆症的六个认知和功能表现的功能域:记忆、定位、判断和问题解决、社区事务、家庭与爱好、和个人护理。通过对患者和可靠的被调查者或旁系来源(例如,家庭成员)进行半结构化访问,可获得用于制作每个等级的信息。

[0233] CDR表提供描述性锚点,其指导临床医生根据面谈资料和临床判断作出适当的等级。除了每个功能域的等级之外,可以通过使用算法来计算总体CDR得分。该分数对于描述和跟踪患者的损伤/痴呆水平是有用的:0=正常;0.5=非常轻度痴呆;1=轻度痴呆;2=中度痴呆;和3=严重痴呆。说明性的CDR表如表3所示。

[0234] 表3. 临床痴呆等级(CDR)表。

损伤: CDR:	无 0	有疑问 0.5	轻度 1	中度 2	严重 3
记忆	没有失忆或轻微不一致的健忘	一致的轻微健忘;部分记忆事件的‘良性’健忘	中度失忆;对最近的事件有印象;缺陷干扰了日常生活	严重的失忆;只有保留高度学习的材料;新材料迅速消失	严重失忆;只剩下片段
定位	全面定位	全面定位,除了时间关系上的轻微困难	时间关系中重度困难;需检查才能定位位置;可能在其他地方会在地理上迷失方向	时间关系严重困难;通常是不能定位时间,往往不能定位位置。	只能定位到人
判断和问题解决	解决日常问题,妥善处理事务和财务事宜;判断与过去表现有关	解决问题、相似性和差异的轻微障碍	处理问题、相似性和差异中等困难;通常维持社会判断。	在处理问题、相似性和差异方面严重受损;社会判断通常受损。	无法做出判定或处理问题
社区事务	以通常的水平在工作、购物、志愿者和社会团体中独立活动	在这些活动中有轻度障碍	虽然在这些活动中不能独立活动,但仍可能参与一些活动;在临时检查中看上去正常	在家以外不能假装独立活动 看起来足够良好可以被带到家庭以外活动	看起来病的很严重,不能被带到家庭以外活动
家庭与爱好	家庭生活、业余爱好和知识兴趣得到了很好的保持。	家庭生活、业余爱好和智力兴趣轻微受损。	家庭活动轻度受损;放弃更困难的家务;放弃更复杂的爱好和兴趣。	只有保留简单的家务;兴趣有限,保持不善。	在家中没有重要活动
个人护理	完全有自理能力		需要提示	需要在着装、卫生、个人物品保管方面提供协助	需要个人护理的帮助;频繁的尿失禁

[0235] [0236] CDR等级为~0.5或~0.5至1.0通常被认为是临床上相关的MCI。较高的CDR等级可以被认为是进展为阿尔茨海默症的指示。

[0237] 在一些实施方案中,当CSF中选自由Tau、磷酸化-Tau(pTau)、APPneo、可溶性Aβ40、可溶性Aβ42和/或Aβ42/Aβ40比组成的组中的一种或多种组分的水平有降低;和/或当受试者脑中斑块负荷降低时;和/或当受试者的脑中的斑块形成速度降低时;和/或当受试者的

认知能力得到改善时；和/或当感觉到受试者的生活质量提高时；和/或当在临床痴呆等级表(CDR)中有显著的降低时；和/或当临床痴呆等级的增加速度减缓或停止时；和/或当从MCI到早期AD的进展减慢或停止时,施用本文所述的一种或多种试剂(例如一种或多种三唑并嘧啶和/或一种或多种三唑并吡啶,或它们的一种或多种互变异构体或一种或多种立体异构体,或所述一种或多种三唑并嘧啶和/或一种或多种三唑并吡啶、所述一种或多种立体异构体或所述一种或多种互变异构体的药学上可接受的盐、溶剂化物或包合物,或它们的类似物、衍生物或前药)被认为是有效的。

[0238] 在一些实施方案中,可通过考虑若干临床试验的结果来确定MCI的诊断。例如,Grundman等的(2004) Arch. Neurol. 61:59-66报告通过以下具有临床疗效地建立MCI诊断,其使用简单的记忆测试(段落记忆)来建立目标记忆缺陷,用总体认知的测量(Mini-Mental State Exam, MMSE)来排除更广泛的记忆以外的认知衰退,以及对病人和看护人的组织临床会诊(CDR)来验证患者的记忆反应和失忆并确保患者没有痴呆。患有MCI的患者在包括在所述一连串测试中的非记忆性认知测量方面的表现比正常水平平均低1个标准差(SD)。MCI患者的学习、注意力、感知速度、类别流畅性和执行功能的测试可能受损,但这些远远小于记忆缺陷。

[0239] 阿尔茨海默症(AD)

[0240] 在一些实施方案中,活性试剂(例如一种或多种三唑并嘧啶和/或一种或多种三唑并吡啶,或它们的一种或多种互变异构体或一种或多种立体异构体,或所述一种或多种三唑并嘧啶和/或一种或多种三唑并吡啶、所述一种或多种立体异构体或所述一种或多种互变异构体的药学上可接受的盐、溶剂化物或包合物,或它们的类似物、衍生物或前药)可用于阿尔茨海默症的治疗。在这种情况下,本文所述的方法是可用于阻止或减缓阿尔茨海默症(AD)的发生,当受试者已经转到临床AD诊断时用于降低AD的严重性,和/或减轻阿尔茨海默症的一种或多种症状。

[0241] 特别地,当阿尔茨海默症是早期阶段时,该方法可以减少或消除AD特征的一种或多种症状和/或延缓或阻止从MCI到早期或晚期阿尔茨海默症的进展。

[0242] 目前患有阿尔茨海默症的个体可以从特征性痴呆症以及上述危险因素的存在中识别。此外,一些诊断测试可用于识别患有AD的个体。目前患有阿尔茨海默症的个体可以从特征性痴呆以及上述危险因素的存在中识别出来。此外,一些诊断测试可用于识别患有AD的个体。这些诊断测试包括CSFTau、磷酸化-tau (pTau)、sAPP α 、sAPP β 、A β 40、A β 42水平和/或C末端切割的APP片段(APPneo)的测量。升高的Tau、pTau、sAPP β 和/或APPneo水平,和/或降低的sAPP α 、可溶性A β 40和/或可溶性A β 42水平,特别是在鉴别诊断的背景下,可以表示AD的存在。

[0243] 在一些实施方案中,适于治疗的受试者可能患有阿尔茨海默症。患有阿尔茨海默症的个体也可以通过阿尔茨海默症和相关疾病协会(Alzheimer's disease and Related Disorders Association, ADRDA)的标准来诊断。NINCDS-ADRDA阿尔茨海默症标准由国家神经和交流障碍和中风研究所(National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke)和阿尔茨海默症和相关疾病协会(Alzheimer's Disease and Related Disorders Association)(现称为阿尔茨海默症协会(Alzheimer's Association))于1984年提出,并且是阿尔茨海默症诊断中最常用的标准(McKhann等,

(1984)Neurology 34 (7) :939-44)。根据这些标准,认知障碍和疑似痴呆综合征的存在应通过用于可能或大概的AD的临床诊断的神经心理测试来确认。然而,组织病理学确认(脑组织的显微镜检查)通常用于决定性的诊断。NINCDS-ADRDA阿尔茨海默症标准规定了AD中可能受损的八个认知域:记忆、语言、感知技能、注意力、建设能力、定位、解决问题的能力(和功能)。这些标准显示出良好的可靠性和有效性。

[0244] 患者功能的基线评估可以使用经典心理测量进行,例如简易精神状态检查(Mini-Mental State Exam,MMSE) (Folstein等,(1975) J.Psychiatric Research 12 (3) :189-198),以及阿尔茨海默症评估量表(ADAS),其是用于评估阿尔茨海默症状态和功能的综合量表(例如参见Rosen等,(1984) Am.J.Psychiatr.,141:1356-1364)。这些心理测量量表提供了阿尔茨海默症状态进展的测量。合适的定性的生活量表也可用于监测治疗。可以使用简易精神状态检查(MMSE)来确定疾病进展的程度(参见例如Folstein等,同上)。任何大于或等于25分(总共30分)的得分实际上是正常(完整)的。在此之下,分数可表示严重(≤9分),中度(10-20分)或轻度(21-24分)阿尔茨海默症。

[0245] 阿尔茨海默症可分为不同阶段,包括:1) 中度认知衰退(轻度或早期阿尔茨海默症),2) 中度严重认知衰退(中度或中期阿尔茨海默症),3) 严重认知衰退(中重度或中期阿尔茨海默氏症),以及4) 非常严重的认知衰退(严重或晚期阿尔茨海默症),如表4所示。

[0246] 表4. 阿尔茨海默症的说明性的阶段。

	<p>中度认知衰退 (轻度或早期 AD)</p> <p>在这个阶段,仔细的医疗面谈发现以下几个方面明显的缺陷: 对近期活动的了解程度下降。 执行挑战性心算的能力受损。例如,以7为间隔从100倒着数。 执行复杂任务的能力下降,如营销、为客人规划晚餐、或支付账单和管理财务。 对个人经历的记忆减少。 受影响的个人似乎是抑郁和孤僻的,特别是在社会或精神上有挑战性的情况下。</p>
<p>[0247]</p>	<p>中重度认知衰退 (中度或中期阿尔茨海默症)</p> <p>记忆的严重欠缺和认知功能的缺陷出现。一些日常活动的协助变得至关重要。在这个阶段,个体会: 在医疗面谈中不能回忆起他们现在的地址、电话号码或他们毕业的学院或高中的名字等重要细节。 对于他们在哪里或关于日期、星期几或季节感到困惑。 对挑战性较小的心算感到困难;例如,以4为间隔从40倒数或以2为间隔从20倒数。 需要帮助来为合适的季节或场合选择衣服。 通常记住关于自己的大量知识,并且知道自己的姓名和他们的配偶或孩子的姓名。</p>

	通常不需要协助进食或使用厕所。
	严重认知衰退（中重度或中期阿尔茨海默氏症）
[0248]	<p>记忆困难继续恶化，可能会出现重大的人格变化，受影响的个人需要广泛的日常活动的帮助。在这个阶段，个体会： 失去对近期经历和事件以及周围环境的认识。 尽管他们一般能回忆起自己的名字，但却不完全地回顾他们的个人经历。 偶尔会忘记他们的配偶或主要护理人员的姓名，但通常可以区分熟悉和陌生的面孔。 穿好衣服需要帮助；没有监督时，可能会出现在穿睡衣而未穿白天的服装或鞋子穿错脚等错误。 遇到正常睡眠/醒来周期的中断。 处理如厕的细节时需要帮助（冲洗厕所，正确擦拭和处理组织）。 大小便失禁的发作增加。 经历严重的个性变化和行为症状，包括怀疑和妄想（例如，认为他们的护理者是冒名顶替者）；幻觉（看见或听到事实上不存在的东西）；或强制性、重复性的行为，如搓手或切碎组织。 倾向于徘徊、并且会迷路。</p>
	非常严重的认知衰退（严重或晚期阿尔茨海默症）
	<p>这是疾病的最后阶段，当个体失去对环境的反应能力、语言能力、以及最终控制运动的能力时。 个体经常会失去识别语言的能力，尽管有时会发出单词或短语。 个体需要帮助进食和如厕，并有经常的失禁。 个体失去在没有帮助时的行走能力，随后失去没有支撑时的就坐能力、失去微笑的能力、以及失去保持头部向上的能力。 反射变得异常，肌肉变得僵硬。吞咽受损。</p>

[0249] 在各种实施方案中，当对诊断患有阿尔茨海默症的受试者施用一种或多种本文所述的试剂时，当出现下列情况时其被认为是有效的：当CSF中的一种或多种选自自由Tau、磷酸化-Tau (pTau)、APPneo、可溶性A β 40、和/或A β 42/A β 40比组成的组中的成分的水平降低时；和/或当受试者的脑中斑块负荷减少时；和/或当受试者脑中斑块形成的速率降低时；和/或当受试者的认知能力有所改善时；和/或当受试者的生活质量有所改善时；和/或当受试者在临床痴呆等级 (CDR) 中存在显著减少时；和/或当临床痴呆等级的增加速度减缓或停止时；和/或当AD的进展减慢或停止时（例如，当从如表3中所示一个阶段到另一个阶段的转变减慢或停止）。

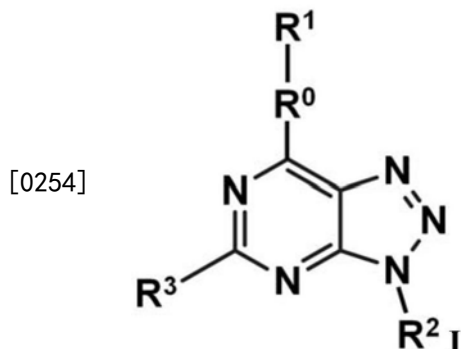
[0250] 在一些实施方案中，适合本发明方法的受试者通常没有阿尔茨海默症以外的神经疾病或障碍。例如，在一些实施方案中，受试者不具有发生神经系统疾病或障碍（如帕金森氏病和/或精神分裂症和/或精神病）的风险。

[0251] 一种或多种活性试剂

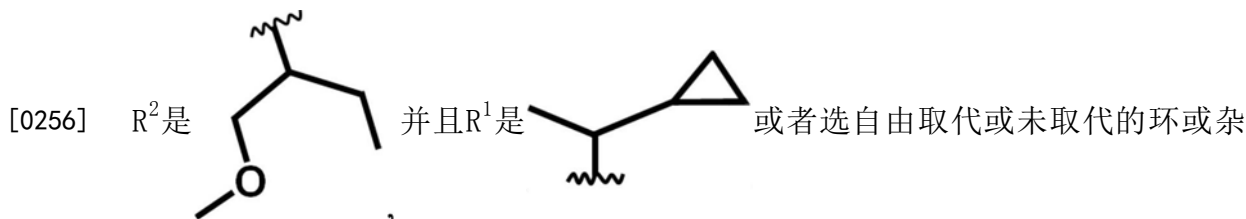
[0252] 本文描述的方法部分地基于以下发现：一种或多种活性试剂（例如本文描述的一种或多种三唑并嘧啶和/或一种或多种三唑并吡啶，或它们的一种或多种互变异构体或一种或多种立体异构体，或所述一种或多种三唑并嘧啶和/或一种或多种三唑并吡啶、所述一

种或多种立体异构体或所述一种或多种互变异构体的药学上可接受的盐、溶剂化物或包合物,或它们的类似物、衍生物或前药)的施用能有效降低tau和/或p-tau,或阻止应激诱导(例如,皮质醇诱导的)的p-tau增加,并用于治疗 and/或预防以脑中淀粉样蛋白沉积为特征性疾病,例如,轻度认知障碍、阿尔茨海默症、黄斑变性等。

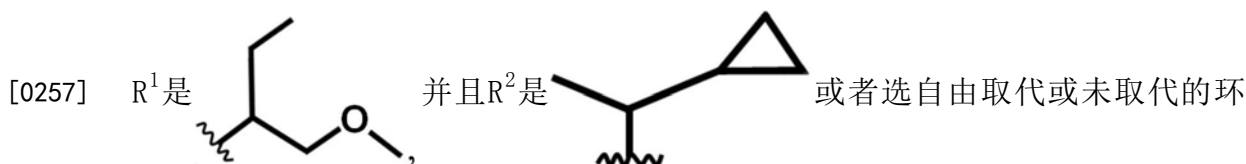
[0253] 在一些实施方案中,活性试剂是如下所述的化合物(例如三唑并嘧啶和/或三唑并吡啶)。在一些实施方案中,活性试剂包含根据式I所述的化合物:



[0255] 或其药物上可接受的盐、溶剂化物或包合物,其中R⁰存在或不存在,并且当存在时,选自由CHR、NH、O和NCHR组成的组,其中R是H、烷基(例如,C1-C6碳链)或芳基(例如苯基、取代的苯基或杂芳基);



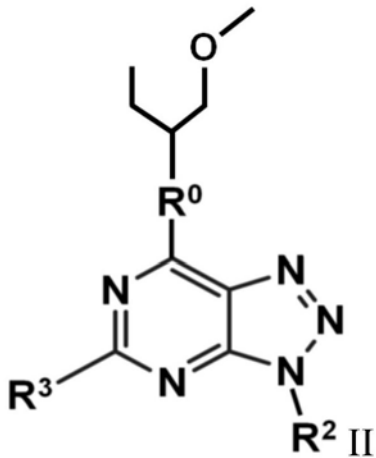
环组成的组,所述杂环选自由吡啶、嘧啶、萘、喹诺酮、异喹啉、噌啉、苯基、取代苯基、噁唑、呋喃、吡喃、异噁唑、噻唑、噻吩、吡咯、吡咯烷、吡唑和咪唑组成的组;或者



或杂环组成的组,所述杂环选自由吡啶、嘧啶、萘、喹诺酮、异喹啉、噌啉、苯基、取代苯基、噁唑、呋喃、吡喃、异噁唑、噻唑、噻吩、吡咯、吡咯烷、吡唑和咪唑组成的组;R³选自由H、CH₃、乙基、丙基、丁基、CF₃、NH₂、卤素和CH₂O组成的组,其中R是H、烷基(例如C1-C6碳链)或芳基(例如苯基,取代苯基、或杂芳基)。在一些实施方案中,所述化合物不是J03、J04、J05、J06、J07、J08、J09、J10、JH11、J12、J15和J17。在一些实施方案中,所述化合物不是J03、J04、J05、J08和J17。

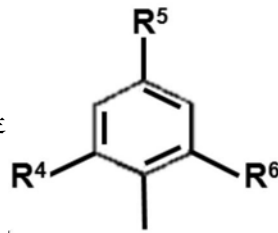
[0258] 在一些实施方案中,在上述化合物中,R¹是 并且所述化合物是根据式II所述的化合物:

[0259]



42

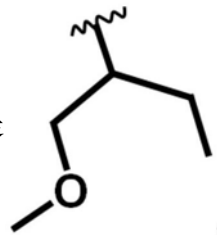
[0260] 在一些实施方案中,在上述化合物中,R²是



其中R⁴、R⁵和R⁶独

立地选自由H、OH、卤素、甲基和OCH₃、CF₃、乙基、芳基、SR、SO₂R、NHCOR和CO₂R组成的组,其中R是H、烷基或芳基(例如,其中所述烷基是C1-C6碳链,并且所述芳基是苯基、取代苯基、或杂

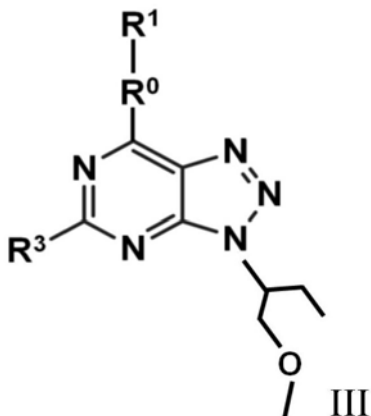
芳基)。在一些实施方案中,在式I所述的化合物中,R²是



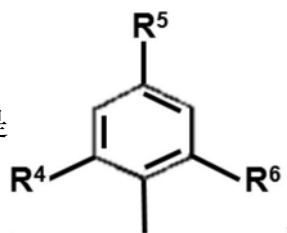
并且所述化合物是

根据式III所述的化合物:

[0261]



[0262] 在这些化合物的某些中,R¹是

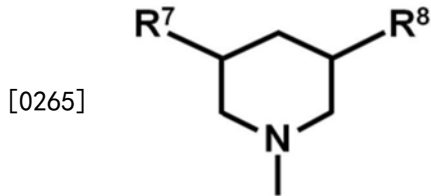


其中R⁴、R⁵和R⁶独立地选自由H、

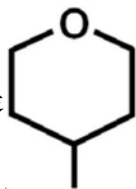
OH、卤素、甲基和OCH₃组成的组。

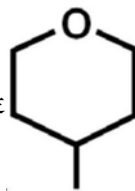
[0263] 在一些实施方案中,在任意前述化合物中,R⁵是OCH₃,并且在这些实施方案的某些中,R⁴是CH₃,R⁴是CH₃且R⁶是H,R⁴是OCH₃,或R⁴是OCH₃且R⁶是H。在一些实施方案中,在任意前述化合物中,R⁵是卤素,或者R⁵是F或Cl。在这些实施方案的某些中,特别地,其中R⁵是卤素,R⁴是CH₃,和/或R⁴是CH₃且R⁶是CH₃,或R⁴是卤素(例如F或Cl)。在一些实施方案中,R⁶是H,或R⁶是CH₃。

[0264] 在一些实施方案中,所述化合物是根据式II所述的化合物,R¹是下面所示的式,或所述化合物是根据式III所述的化合物,并且R²是如下所示的式:

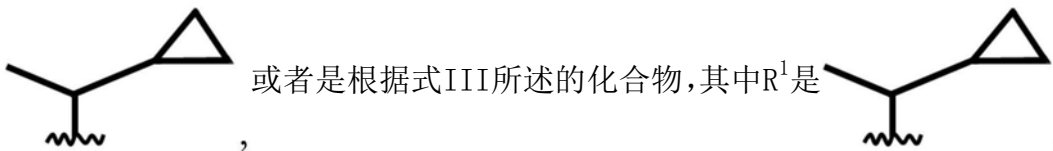


[0266] 其中R⁷和R⁸独立地为H、CH₃、OCH₃和卤素。在一些实施方案中,R⁷是CH₃且R⁸是CH₃。

[0267] 在一些实施方案中,所述化合物是根据式II所述的化合物,其中R²是  或

者是根据式III所述的化合物,其中R¹是 。

[0268] 在一些实施方案中,所述化合物是根据式II所述的化合物,其中R²是



[0269] 在任意前述化合物的一些实施方案中,R⁰是NH或者R⁰不存在。

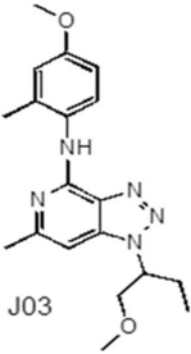
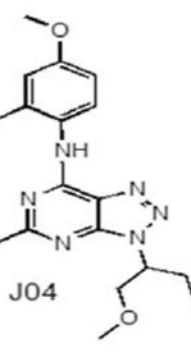
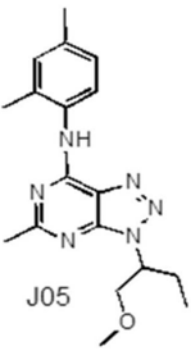
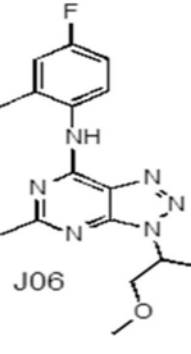
[0270] 在一些实施方案中,所述化合物是表5中所述的或图2所示的化合物。

[0271] 表5. 三唑并嘧啶和/或三唑并吡啶化合物的说明性但非限制性的列表。

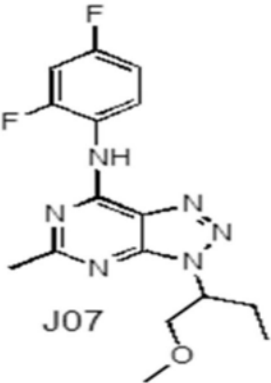
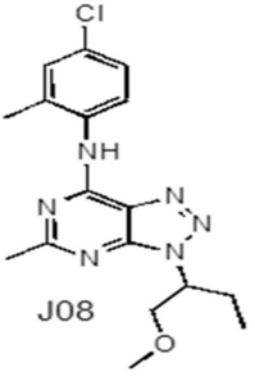
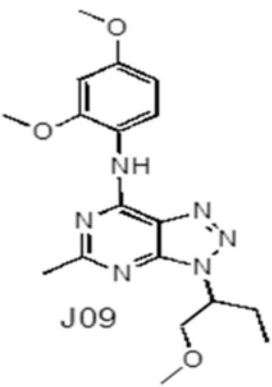
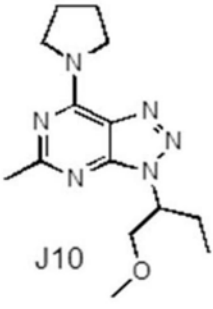
[0272]

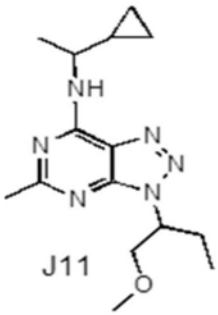
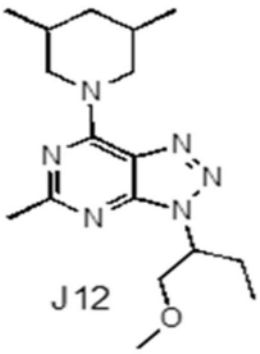
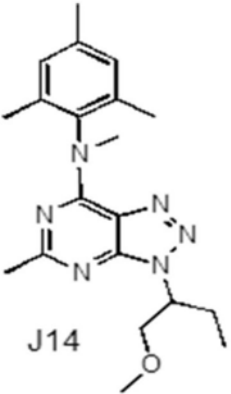
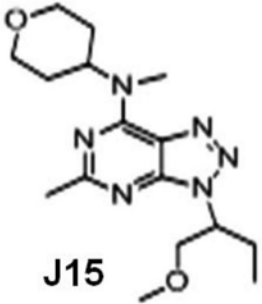
化合物	结构	也包括
-----	----	-----

[0273]

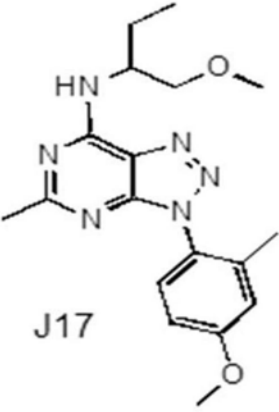
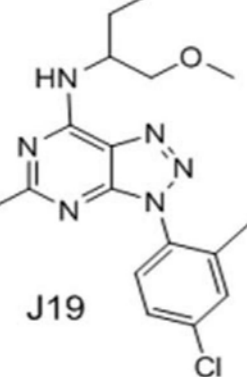
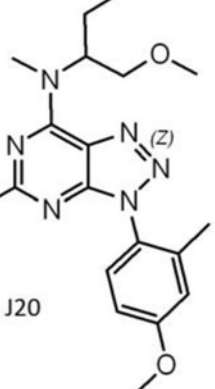
J03	 <p>J03</p>		
J04	 <p>J04</p>		
J05	 <p>J05</p>	三唑并吡啶形式	在三唑并吡啶或三唑并嘧啶上取代基 A 和 B 颠倒
J06	 <p>J06</p>	三唑并吡啶形式	在三唑并吡啶或三唑并嘧啶上取代基 A 和 B 颠倒

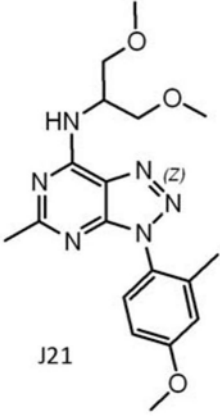
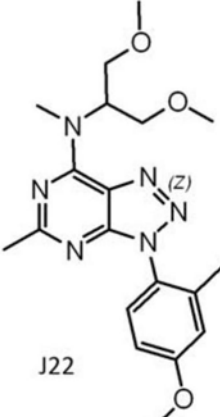
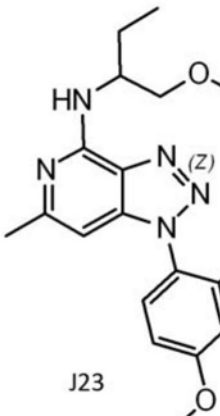
[0274]

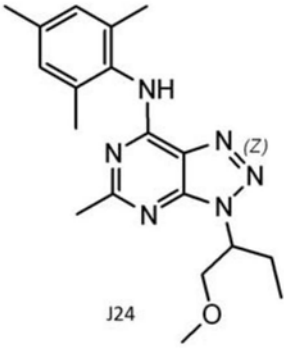
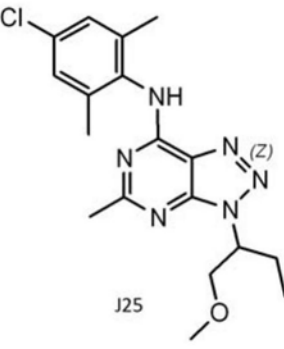
J07	 <p>J07</p>	三唑并吡啶形式	在三唑并吡啶或三唑并嘧啶上取代基 A 和 B 颠倒
J08	 <p>J08</p>	三唑并吡啶形式	在三唑并吡啶或三唑并嘧啶上取代基 A 和 B 颠倒
J09	 <p>J09</p>	三唑并吡啶形式	在三唑并吡啶或三唑并嘧啶上取代基 A 和 B 颠倒
J10	 <p>J10</p>	三唑并吡啶形式	在三唑并吡啶或三唑并嘧啶上取代基 A 和 B 颠倒

J11	 <p>J11</p>	三唑并吡啶形式	在三唑并吡啶或三唑并嘧啶上取代基 A 和 B 颠倒
J12	 <p>J12</p>	三唑并吡啶形式	在三唑并吡啶或三唑并嘧啶上取代基 A 和 B 颠倒
J14	 <p>J14</p>	三唑并吡啶形式	在三唑并吡啶或三唑并嘧啶上取代基 A 和 B 颠倒
J15	 <p>J15</p>	三唑并吡啶形式	在三唑并吡啶或三唑并嘧啶上取代基 A 和 B 颠倒

[0275]

<p>J17</p>	 <p>J17</p>	<p>三唑并吡啶形式</p>	<p>在三唑并吡啶或三唑并嘧啶上取代基 A 和 B 颠倒</p>
<p>[0276] J19</p>	 <p>J19</p>	<p>三唑并吡啶形式</p>	<p>在三唑并吡啶或三唑并嘧啶上取代基 A 和 B 颠倒</p>
<p>J20</p>	 <p>J20</p>	<p>三唑并吡啶形式</p>	<p>在三唑并吡啶或三唑并嘧啶上取代基 A 和 B 颠倒</p>

J21		三唑并吡啶形式	在三唑并吡啶或三唑并嘧啶上取代基 A 和 B 颠倒
[0277] J22		三唑并吡啶形式	在三唑并吡啶或三唑并嘧啶上取代基 A 和 B 颠倒
J23		三唑并吡啶形式	在三唑并吡啶或三唑并嘧啶上取代基 A 和 B 颠倒

J24		三唑并吡啶形式	在三唑并吡啶或三唑并嘧啶上取代基 A 和 B 颠倒
J25		三唑并吡啶形式	在三唑并吡啶或三唑并嘧啶上取代基 A 和 B 颠倒

[0279] 在一些实施方案中,所述化合物包含选自由J06、J07、J11、J12、J14、J15、J19、J20、J21、J22、J23、J24、J25组成的组的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,所述化合物包含选自J14、J19、J20、J21、J22、J23、J24和J25组成的组的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0280] 在一些实施方案中,上述化合物可有效降低促肾上腺皮质激素释放因子(CRF-1)诱导的p-tau。

[0281] 在一些实施方案中,任意前述化合物作为外消旋混合物提供。

[0282] 在一些实施方案中,任意前述化合物是基本上纯的S对映异构体。

[0283] 在一些实施方案中,任意前述化合物是基本上纯的R对映异构体。

[0284] 应当注意(例如,如上表5中所示),在本文中所述的任意三唑并嘧啶,都考虑了相应的三唑并吡啶(具有相同的取代基)。相反,在本文中所述的任意三唑并吡啶,包括了相应的三唑并嘧啶(具有相同的取代基)。此外,对于具有取代基A和B的任意三唑并嘧啶(例如,如图1所示),包括了具有颠倒的取代基A和B的三唑并吡啶和三唑并嘧啶,对于具有取代基A和B的任意三唑并嘧啶(例如如图1所示),包括了具有颠倒的取代基A和B的三唑并吡啶和三唑并嘧啶。另外,对于任意本文所述和/或包括的三唑并吡啶类和三唑并嘧啶类,考虑了对映异构体的外消旋混合物以及基本上纯的(R)对映异构体或基本上纯的(S)对映异构体。

[0285] 各种说明性但非限制性的三唑并嘧啶和/或三唑并吡啶也在图2和图4中示出。在一些实施方案中,包括其药学上可接受的盐、溶剂化物、包合物、互变异构体,互变异构体的药学上可接受的盐,其对映异构体、和对映异构体的药学上可接受的盐。

[0286] 制备本文所述的一种或多种三唑并嘧啶和/或一种或多种三唑并吡啶的方法是本领域技术人员公知的。通常,在一种方法中,相关的三唑并嘧啶和/或三唑并吡啶类如下文

实施例1中所述,描述了J19的合成。如其中所示,J19的合成涉及6-氯-N4-取代嘧啶-4,5-二胺的制备,然后环化为三唑并嘧啶,并置换嘧啶环上的氯,得到所需的类似物。类似的合成途径将用于本文所述的其它类似物。此外,类似的合成路径将用于三唑并吡啶系列,最终产物将涉及吡啶异构体的分离。

[0287] 在图3和实施例1中提供了合成J19的一个说明性但非限制性的方案。本文所述的其它化合物的合成是本文提供的合成方案的简单变型。

[0288] 各种活性试剂和合成方案旨在是说明性的而不是限制性的。使用本文提供的教导,许多其它活性试剂(例如本文描述的一种或多种三唑并嘧啶和/或一种或多种三唑并吡啶,或它们的一种或多种互变异构体或一种或多种立体异构体,或所述一种或多种化合物、所述一种或多种立体异构体或所述一种或多种互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂化物,或它们的类似物、衍生物或前药)可以由本领域技术人员合成和鉴定。

[0289] 药物制剂

[0290] 在一些实施方案中,本文所述的一种或多种活性试剂(例如本文所述的一种或多种三唑并嘧啶和/或一种或多种三唑并吡啶,或它们的一种或多种互变异构体或一种或多种立体异构体,或所述一种或多种三唑并嘧啶和/或一种或多种三唑并吡啶、所述一种或多种立体异构体或所述一种或多种互变异构体的药学上可接受的盐、溶剂化物或包合物,或它们的类似物、衍生物或前药)被施用给有需要的哺乳动物,例如被施用给处于以淀粉样蛋白前体蛋白质异常加工为特征的病理风险中或遭受以淀粉样蛋白前体蛋白质异常加工为特征的病理的哺乳动物,或者被施用给具有MCI进展为阿尔茨海默症的风险的哺乳动物等。在一些实施方案中,施用一种或多种活性试剂用来:阻止或延缓前阿尔茨海默症病情和/或认知功能障碍的发生,和/或改善前阿尔茨海默症认知功能障碍的一种或多种症状,和/或阻止或延缓前阿尔茨海默症或认知功能障碍进展为阿尔茨海默症,和/或通过非淀粉样蛋白生成途径促进淀粉样蛋白前体蛋白(APP)的加工。

[0291] 在一些实施方案中,本文所述的一种或多种活性试剂(例如本文所述的一种或多种三唑并嘧啶和/或一种或多种三唑并吡啶,或它们的一种或多种互变异构体或一种或多种立体异构体,或所述一种或多种三唑并嘧啶和/或一种或多种三唑并吡啶、所述一种或多种立体异构体或所述一种或多种互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂化物,或它们的类似物、衍生物或前药)被施用给有需要的哺乳动物,例如被施用给处于以淀粉样蛋白前体蛋白质异常加工为特征的病理风险中或遭受以淀粉样蛋白前体蛋白质异常加工为特征的病理的处于MCI的非阿尔茨海默症的病情中的哺乳动物。说明性病情包括但不限于患有以下疾病的病人的AD症状:唐氏综合征、青光眼、黄斑变性(例如老年性黄斑变性(AMD)、嗅觉受损、处于II型糖尿病的治疗中的病人,所述II型糖尿病包括与淀粉样变性、神经退行性疾病(例如瘙痒病,牛海绵状脑病(例如BSE))、创伤性脑损伤(“TBI”)、克雅氏病(Creutzfeldt-Jakobdisease)等有关的II型糖尿病。包括了特征在于淀粉样蛋白的形成/沉积的其它病情。这样的病情包括但不限于亨廷顿氏病、甲状腺髓样癌、心律失常、孤立性心房淀粉样变性、动脉粥样硬化、类风湿性关节炎、主动脉内淀粉样变性、催乳素瘤、家族性淀粉样多发性神经病、遗传性非神经性系统性淀粉样变性、透析相关淀粉样变性、芬兰型淀粉样变性、格子状角膜营养不良、脑淀粉样血管病(例如冰岛型)、全身性AL淀粉样变性、散发性包涵体肌炎、脑血管性痴呆等。

[0292] 本文所述的一种或多种活性试剂(例如,三唑并嘧啶和/或三唑并吡啶)可以以“天然”形式施用,或如果需要的话以盐、酯、酰胺、前药、衍生物等形式施用,条件是所述盐、酯、酰胺、前药或衍生物在药理学上是合适的,即在本发明的一种或多种方法中是有效的。可以使用合成有机化学领域技术人员公知的标准方法制备活性试剂的盐、酯、酰胺、前药和其它衍生物,并且例如如March, (1992) *Advanced Organic Chemistry; Reactions, Mechanisms and Structure*, 4th Ed. N.Y. Wiley-Interscience所述,并且如上所述。

[0293] 例如,可以为本文所述的具有能够形成盐的官能团的任意试剂制备药学上可接受的盐。药学上可接受的盐是保留母体化合物的活性的任意盐,并且不会对其所施用的受试者和其施用的背景有任何有害或不利影响。

[0294] 在各种实施方案中,药学上可接受的盐可以衍生自有机或无机碱。该盐可以是单价或多价离子。特别令人感兴趣的是无机离子、锂、钠、钾、钙和镁。有机盐可以用胺制成,特别是铵盐,如单烷基胺、二烷基胺和三烷基胺或乙醇胺。盐也可以与咖啡因、氨丁三醇和类似的分子形成。

[0295] 以盐、酯、酰胺、前药等配制药学上的活性试剂的方法是本领域技术人员所熟知的。例如,可以使用常规方法由游离碱制备盐,其通常涉及与合适的酸反应。通常,将药物的碱形式溶于极性有机溶剂(如甲醇或乙醇)中,并向其中加入酸。通过加入极性较小的溶剂而使所得到的盐析出或从溶液中脱出。用于制备酸加成盐的合适的酸包括但不限于:有机酸,例如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等,以及无机酸,例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。酸加成盐可以通过用合适的碱处理再转化为游离碱。本文中活性试剂的某些特别优选的酸加成盐包括卤化物盐,例如可以使用盐酸或氢溴酸制备。相反,使用药学上可接受的碱,例如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铵、氢氧化钙、三甲胺等,以类似的方式制备本发明的活性试剂的碱式盐。特别优选的碱式盐包括碱金属盐,例如钠盐和铜盐。

[0296] 对于碱性药物的盐形式的制备,平衡离子的pKa优选比药物的pKa低至少约2个pH单位。类似地,为了制备酸性药物的盐形式,平衡离子的pKa优选比药物的pKa高至少约2个pH单位。这允许平衡离子使溶液的pH值达到低于 pH_{max} 的水平以达到盐稳定水平,其中盐的溶解度优于游离酸或碱的溶解度。活性药物成分(API)和酸或碱中的可电离基团的pKa单位的差异的广义规则意在使得质子转移极大地有利。当API和平衡离子的pKa没有显著差异时,在水性环境中固体复合物可能形成,但可能迅速比例失调(即分解成药物和平衡离子的独立实体)。

[0297] 优选地,平衡离子是药学上可接受的平衡离子。合适的阴离子盐形式包括但不限于:乙酸盐、苯甲酸盐、苯酸盐、酒石酸氢盐、溴化物、碳酸盐、氯化物、柠檬酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐、丙酸酯月桂硫酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、碘化物、乳酸盐、乳糖醛酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、双羧萘酸盐(pamoate、embonate)、磷酸盐和二磷酸盐、水杨酸盐和二水杨酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐、三乙基碘化物、戊酸盐等,而合适的阳离子盐形式包括但不限于铝、芫星青霉素、钙、乙二胺、赖氨酸、镁、葡甲胺、钾、普鲁卡因、钠、氨丁三醇、锌等。

[0298] 酯类的制备通常涉及存在于活性试剂分子结构内的羟基和/或羧基的官能化。在一些实施方案中,酯类通常为游离醇基团的酰基取代衍生物,即衍生自式 RCOOH 的羧酸的基团,其中R为烷基,优选为低级烷基。如果需要,可以通过使用常规的氢解或水解方法使酯类再转化为游离酸。

[0299] 也可以使用本领域技术人员公知的技术或相关文献中描述的方法制备酰胺。例如,可以使用合适的胺反应物由酯制备酰胺,或者可以通过与氨或低级烷基胺的反应由酸酐或酰氯制备它们。

[0300] 在各种实施方案中,本文鉴定的活性试剂(例如本文所述的一种或多种三唑并嘧啶和/或一种或多种三唑并吡啶,或它们的一种或多种互变异构体或一种或多种立体异构体,或所述一种或多种三唑并嘧啶和/或一种或多种三唑并吡啶、所述一种或多种立体异构体或所述一种或多种互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂化物,或它们的类似物、衍生物或前药)可用于肠胃外给药、局部给药、口腔内给药、鼻腔给药(或其他的吸入给药)、直肠给药或局部给药,例如通过气溶胶或经皮地用于预防和/或治疗处理本文所述的一种或多种病理/适应症(例如,以过量淀粉样蛋白斑块形成和/或沉积或不期望的淀粉样蛋白或前淀粉样蛋白加工为特征的病理)。

[0301] 在各种实施方案中,本文所述的活性试剂还可以与药学上可接受的载体(赋形剂)组合以形成药理学组合物。药学上可接受的载体可以含有一种或多种生理上可接受所述的化合物,例如其起到稳定组合物或者提高或降低活性试剂的吸收的作用。例如,生理上可接受的化合物可包括碳水化合物(例如葡萄糖、蔗糖或葡聚糖)、抗氧化剂(例如抗坏血酸或谷胱甘肽、螯合剂、低分子量蛋白质),保护和摄取增强剂(例如脂质)、减少间隙或水解活性试剂的组合物,或赋形剂或其它稳定剂和/或缓冲剂。

[0302] 其它生理上可接受所述的化合物,特别是用于制备片剂、胶囊、凝胶胶囊等的生理上可接受的所述的化合物包括但不限于粘合剂、稀释剂/填充剂、崩解剂、润滑剂、混悬剂等。

[0303] 在一些实施方案中,为了制备口服剂型(例如片剂),例如将赋形剂(例如乳糖、蔗糖、淀粉、甘露糖醇等);任选的崩解剂(例如碳酸钙、羧甲基纤维素钙、淀粉羟乙酸钠、交聚维酮等);粘合剂(例如 α -淀粉、阿拉伯胶、微晶纤维素、羧甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素、环糊精等)和任选的润滑剂(例如滑石粉、硬脂酸镁、聚乙二醇6000等)添加到所述一种或多种活性成分(例如本文所述的一种或多种三唑并嘧啶和/或一种或多种三唑并吡啶,或它们的一种或多种互变异构体或一种或多种立体异构体,或所述一种或多种化合物、所述一种或多种立体异构体或所述一种或多种互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂化物,或它们的类似物、衍生物或前药)中,并压缩所得组合物。必要时,例如使用公知的掩蔽味道或肠溶或持续释放的方法来包被所压缩的产品。合适的包衣材料包括但不限于乙基纤维素、羟甲基纤维素、POLYOX[®]聚氧乙烯二醇、邻苯二甲酸乙酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素和Eudragit (Rohm&Haas,德国;甲基丙烯酸-丙烯酸共聚物)。

[0304] 其它生理上可接受所述的化合物包括润湿剂、乳化剂、分散剂或特别可用于防止微生物生长或作用的防腐剂。各种防腐剂是公知的,例如包括苯酚和抗坏血酸。本领域技术人员将理解,一种或多种药学上可接受的载体(包括生理上可接受的化合物)的选择取决于例如活性试剂的施用途径和一种或多种活性试剂的特定的生理化学特性。

[0305] 在一些实施方案中,赋形剂是无菌的并且通常没有不期望的物质。这些组合物可以通过常规的公知的灭菌技术灭菌。对于各种口服剂型(如片剂和胶囊),不需要赋形剂无菌。USP/NF标准通常就足够了。

[0306] 根据施用方法,药物组合物可以以各种单位剂型施用。合适的单位剂型包括但不限于:散剂、片剂、丸剂、胶囊剂、锭剂、栓剂、贴剂、鼻喷雾剂、注射剂、可植入缓释制剂、黏膜粘膜剂、外用涂膜、脂质复合物等。

[0307] 包含本文所述的活性试剂(例如本文所述的一种或多种三唑并嘧啶和/或一种或多种三唑并吡啶,或它们的一种或多种互变异构体或一种或多种立体异构体,或所述一种或多种三唑并嘧啶和/或一种或多种三唑并吡啶、所述一种或多种立体异构体或所述一种或多种互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂化物,或它们的类似物、衍生物或前药)的药物组合物可以通过常规的混合、溶解、制粒、糖衣丸制造、研磨、乳化、包封、包埋或冻干过程来制备。药物组合物可以使用一种或多种生理上可接受的载体、稀释剂、赋形剂或辅助剂以常规方式配制,所述辅助剂有助于将一种或多种活性试剂加工成药学上可使用的制剂。适当的制剂取决于所选择的给药途径。

[0308] 在一些实施方案中,本文所述的活性试剂被配制用于口服给药。对于口服给药,可以通过将一种或多种活性试剂与本领域熟知的适合口服给药的药学上可接受的载体组合来容易地配制合适的制剂。这样的载体使得一种或多种本文所述的活性试剂可以配制成片剂、丸剂、糖衣丸、囊片、锭剂、凝胶胶囊剂、胶囊剂、液体剂、凝胶剂、糖浆剂、浆液剂、混悬剂等,以便待治疗的患者口服摄入。例如,对于口服固体制剂(例如散剂、胶囊剂和片剂),合适的赋形剂可以包括填充剂,例如,糖(例如乳糖、蔗糖、甘露醇和山梨醇),纤维素制剂(例如玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠),合成聚合物(例如聚乙烯吡咯烷酮(PVP)),造粒剂;和粘合剂。如果需要,可以加入崩解剂,例如交联的聚乙烯吡咯烷酮、琼脂、或者藻酸或其盐(如海藻酸钠)。如果需要,固体剂型可以使用标准技术进行糖衣包裹或肠溶衣包裹。肠溶衣包裹颗粒的制备在例如申请号为美国专利4,786,505和4,853,230中公开。

[0309] 对于通过吸入给药,可以通过使用合适的推进剂(例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合适的气体),将所述一种或多种活性试剂方便地以气溶胶喷雾的形式从加压包或喷雾器中递送出来。在加压气溶胶的情况下,可以通过提供阀门来确定剂量单位以递送计量的量。例如在吸入器或吹入器中使用的明胶的胶囊和药盒可以配制成含有所述化合物和合适的粉末基料(例如乳糖或淀粉)的粉末混合物。

[0310] 在各种实施方案中,活性试剂可以配制成直肠或阴道组合物,例如栓剂或保留灌肠剂,例如含有常规栓剂基质(例如可可脂或其它甘油酯)。配制用于直肠或阴道递送的活性试剂的方法是本领域技术人员公知的(例如参见Allen(2007) Suppositories, Pharmaceutical Press),并且通常涉及将活性试剂与合适的基料(例如亲水性材料(PEG)、亲脂性材料(如可可脂或Witepsol W45)、两亲性材料(如Suppocire AP和聚乙二醇化甘油酯等)。选择基料并将其复合以获得所需的熔融/输送形式。

[0311] 对于外用给药,本文所述的活性试剂(例如本文所述的一种或多种三唑并嘧啶和/或一种或多种三唑并吡啶,或它们的一种或多种互变异构体或一种或多种立体异构体,或所述一种或多种三唑并嘧啶和/或一种或多种三唑并吡啶、所述一种或多种立体异构体或

所述一种或多种互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂化物,或它们的类似物、衍生物或前药)可以配制成溶液、凝胶、软膏、乳膏、混悬剂等,如本领域公知的。

[0312] 在一些实施方案中,根据本领域技术人员熟知的标准方法,将本文所述的活性试剂配制为全身给药(例如,作为注射剂)。全身制剂包括但不限于设计用于通过注射施用的那些,例如皮下注射、静脉内注射、肌内注射、鞘内注射或腹膜内注射,以及设计用于经皮给药、经粘膜口服给药或肺部给药的那些。对于注射,本文所述的活性试剂可以配制在水溶液中,优选配制在生理学上相容的缓冲液(例如Hanks溶液、林格氏溶液或生理盐水缓冲液)中和/或某些乳剂制剂中。所述一种或多种溶液可以含有配制剂,例如混悬剂、稳定剂和/或分散剂。在一些实施方案中,所述一种或多种活性试剂可以以粉末形式提供,以在使用之前用合适的载体(例如无菌无热原水)进行构成。对于经粘膜给药和/或用于血/脑屏障通道,可以在制剂中使用适合于渗透屏障的渗透剂。这种渗透剂在本领域中通常是公知的。注射制剂和可吸入制剂通常提供为无菌或基本上无菌的制剂。

[0313] 除了先前描述的制剂之外,所述一种或多种活性试剂也可以配制成长效制剂。这种长效制剂可以通过植入(例如皮下或肌肉内)或通过肌内注射来施用。因此,例如,所述一种或多种活性试剂可以用合适的聚合物或疏水材料(例如作为可接受的油中的乳剂)或离子交换树脂来配制,或者作为微溶的衍生物,例如作为微溶盐。

[0314] 在一些实施方案中,本文所述的一种或多种活性试剂也可以通过使用常规的透皮药物递送系统递送穿过皮肤,即透皮“贴剂”,其中所述一种或多种活性试剂通常包含在片层结构中,该片层结构作为药物递送装置贴在皮肤上。在这种结构中,药物组合物通常包含在上背衬层下面的层或“储层”中。应当理解,本文中术语“储层”是指最终可用于递送至皮肤表面的一定量的“一种或多种活性成分”。因此,例如,“储层”可以包括在贴剂的背衬层上的粘合剂中的一种或多种活性成分,或者在本领域技术人员公知的各种不同的基质制剂中的任意一种。贴片可能包含单个储层,或者可能包含多个储层。

[0315] 在一个说明性的实施方案中,储层包括药学上可接受的接触粘合剂材料的聚合物基质,其用于在药物递送过程中将所述系统粘附到皮肤上。合适的皮肤接触粘合剂材料的实例包括但不限于聚乙烯、聚硅氧烷、聚异丁烯、聚丙烯酸酯、聚氨酯等。或者,药物储层和皮肤接触粘合剂作为分离的和不同的层存在,粘合剂位于储层下面,在这种情况下,粘合剂可以是如上所述的聚合物基质,或者它可以是液体或水凝胶储层,或者可以采取其他形式。用作装置上表面的这些片层中的背衬层优选用作“贴剂”的主要结构元件,并为该装置提供大部分的柔性。选择用于背衬层的材料优选地基本上不可渗透活性试剂和存在的任意其它材料。

[0316] 或者,可以使用其它药物递送系统。例如,脂质体、乳剂和微乳剂/纳米乳剂是可用于保护和递送药物活性化合物的递送载体的公知实例。也可以使用某些有机溶剂,例如二甲亚砜,尽管通常以更大的毒性为代价。

[0317] 在一些实施方案中,本文所述的一种或多种活性试剂(例如本文所述的一种或多种三唑并嘧啶和/或一种或多种三唑并吡啶,或它们的一种或多种互变异构体或一种或多种立体异构体,或所述一种或多种三唑并嘧啶和/或一种或多种三唑并吡啶、所述一种或多种立体异构体或所述一种或多种互变异构体的药学上可接受的盐、溶剂化物或包合物,或它们的类似物、衍生物或前药)配制在纳米乳剂中。纳米乳剂包括但不限于水包油(O/W)纳

米乳剂和油包水 (W/O) 纳米乳剂。纳米乳剂可以定义为平均液滴直径范围为约20至约1000nm的乳剂。通常,平均液滴尺寸在约20nm至约500nm之间或约50nm至约500nm之间。术语亚微米乳剂 (SME) 和微乳剂用作同义词。

[0318] 示例性的水包油 (O/W) 纳米乳剂包括但不限于:表面活性剂胶束——由小分子表面活性剂或去垢剂组成的胶束(例如,SDS/PBS/2-丙醇);聚合物胶束——由聚合物、共聚物或嵌段共聚物表面活性剂组成的胶束(例如,PluronicL64/PBS/2-丙醇);混合胶束——其中存在多于一种表面活性剂组分或其中一种液相(通常为醇或脂肪酸化合物)参与胶束形成的胶束(例如,辛酸/PBS/EtOH);一体胶束——混合的胶束,其中所述一种或多种活性试剂用作辅助表面活性剂,形成胶束的组成部分;和Pickering (固相) 乳剂——该乳剂中所述一种或多种活性试剂与固体纳米颗粒的外部相关(例如,聚苯乙烯纳米颗粒/PBS/无油相)。

[0319] 示例性的油包水 (W/O) 纳米乳剂包括但不限于:表面活性剂胶束——由小分子表面活性剂或去垢剂组成的胶束(例如,磺基琥珀酸二辛酯/PBS/2-丙醇,肉豆蔻酸异丙酯/PBS/2-丙醇等);聚合物胶束——由聚合物、共聚物或嵌段共聚物表面活性剂组成的胶束(例如,PLURONIC®L121/PBS/2-丙醇);混合胶束——其中存在多于一种表面活性剂组分或其中一种液相(通常为醇或脂肪酸化合物)参与胶束的形成的胶束(例如癸酸/辛酸二甘油酯/PBS/EtOH);一体胶束——其中所述一种或多种活性试剂用作辅助表面活性剂,形成胶束的组成部分的混合胶束(例如活性试剂/PBS/聚丙二醇);和Pickering (固相) 乳剂——该乳剂中所述一种或多种活性试剂与固体纳米颗粒的外部相关(例如壳聚糖纳米颗粒/无水相/矿物油)。

[0320] 如上所述,在一些实施方案中,纳米乳剂包含一种或多种表面活性剂或去垢剂。在一些实施方案中,表面活性剂是非阴离子去垢剂(例如聚山梨酯表面活性剂、聚氧乙烯醚等)。在本发明中使用的表面活性剂包括但不限于诸如TWEEN®、TRITON®和TYLOXAPOL®化合物家族的表面活性剂。

[0321] 在一些实施方案中,乳剂还包含一种或多种含阳离子卤素的化合物,包括但不限于氯化十六烷基吡啶。在另外的实施方案中,组合物还包含一种或多种化合物,该化合物用微生物来增强所述组合物的相互作用(“相互作用增强剂”,例如,螯合剂,如乙二胺四乙酸,或者缓冲液中的亚乙基双(氧亚乙基次氨基)四乙酸)。

[0322] 在一些实施方案中,纳米乳剂还包含有助于乳剂形成的乳化剂。乳化剂包括化合物,其在油/水界面处聚集以形成一种防止两个相邻液滴之间直接接触的连续膜。本发明的一些实施方案的水包油乳剂组合物的特征在于,其可以容易地用水稀释至所需浓度而不损害其抗病原性质。

[0323] 除了分散在水相中的离散油滴之外,某些水包油乳剂还可以含有其它脂质结构,例如小脂质囊泡(例如,脂质微珠,其通常由几个被水相的层将彼此分开的基本上同心的脂质双层组成),胶束(例如,50-200个分子的小团簇的两亲分子,其排列成使得极性头基团向外朝向水相,且非极性尾部向内远离水相被隔离),或层状相(脂质分散体,其中每个颗粒由被水薄膜分离的平行的两亲双层组成)。

[0324] 这些脂质结构是在疏水力作用下形成的,该疏水力驱动非极性残基(例如长烃链)远离水。上述脂质制剂通常可以描述为表面活性剂脂质制剂 (SLP)。SLP对粘膜具有最低限

度的毒性,并被认为在小肠内被代谢(例如参见,Hamouda等,(1998) J. Infect. Disease 180:1939)。

[0325] 在一些实施方案中,乳剂包含分布在水相中的不连续油相、包含乙醇和/或甘油的第一组分和包含表面活性剂或含卤素化合物的第二组分。水相可以包括任意类型的水相,包括但不限于水(例如,去离子水、蒸馏水、自来水)和溶液(例如,磷酸盐缓冲盐水溶液或其它缓冲体系)。油相可以包括任意类型的油,包括但不限于:植物油(例如大豆油、鳄梨油、亚麻籽油、椰子油、棉籽油、角鲨烯油、橄榄油、芥花油、玉米油、菜籽油、红花油和葵花油),动物油(例如鱼油),风味油、水不溶性维生素、矿物油和机油。在一些实施方案中,油相包含30-90体积%的水包油乳剂(例如,占最终乳剂总体积的30-90%),更优选50-80%。制剂不必局限于特定的表面活性剂,然而在一些实施方案中,表面活性剂是聚山梨醇酯表面活性剂(TWEEN20®、TWEEN 40®、TWEEN 60®和TWEEN80®),苯氧基聚乙氧基乙醇(例如,TRITON® X-100、X-301、X-165、X-102和X-200,以及TYLOXAPOL®),或者十二烷基硫酸钠等。

[0326] 在一些实施方案中,存在含卤素的组分。含卤素化合物的性质,在一些实施方案中,含卤素化合物包括:氯化物盐(例如NaCl, KCl等)、卤化十六烷基吡啶、卤化十六烷基三甲基铵、卤化十六烷基二甲基乙基铵、卤化十六烷基二甲基苄基铵、十六烷基三丁基磷卤化物、十二烷基三甲基铵卤化物、十四烷基三甲基铵卤化物、氯化十六烷基吡啶、十六烷基三甲基氯化铵、十六烷基苄基二甲基氯化铵、溴化十六烷基吡啶、十六烷基三甲基溴化铵、十六烷基二甲基乙基溴化铵、十六烷基三丁基溴化磷、十二烷基三甲基溴化铵、十四烷基三甲基溴化铵等

[0327] 在一些实施方案中,乳剂包含季铵化合物。季铵化合物包括但不限于:N-烷基二甲基苄基糖精铵、1,3,5-三嗪-1,3,5(2H,4H,6H)-三乙醇;1-癸基铵、N-癸基-N,N-二甲基-、氯化物(或)二癸基二甲基氯化铵;2-(2-(对-(二异丁基)甲苯氧基)乙氧基)乙基二甲基苄基氯化铵;2-(对-(二异丁基)苯氧基)乙氧基)乙基二甲基苄基氯化铵;烷基1或3苄基-1-(2-羟乙基)-2-咪唑啉氯化物;烷基双(2-羟乙基)苄基氯化铵;烷基二甲基苄基氯化铵;烷基二甲基3,4-二氯苄基氯化铵(100%C12);烷基二甲基3,4-二氯苄基氯化铵(50%C14,40%C12,10%C16);烷基二甲基3,4-二氯苄基氯化铵(55%C14,23%C12,20%C16);烷基二甲基苄基氯化铵;烷基二甲基苄基氯化铵(100%C14);烷基二甲基苄基氯化铵(100%C16);烷基二甲基苄基氯化铵(41%C14,28%C12);烷基二甲基苄基氯化铵(47%C12,18%C14);烷基二甲基苄基氯化铵(55%C16,20%C14);烷基二甲基苄基氯化铵(58%C14,28%C16);烷基二甲基苄基氯化铵(60%C14,25%C12);烷基二甲基苄基氯化铵(61%C11,23%C14);烷基二甲基苄基氯化铵(61%C12,23%C14);烷基二甲基苄基氯化铵(65%C12,25%C14);烷基二甲基苄基氯化铵(67%C12,24%C14);烷基二甲基苄基氯化铵(67%C12,25%C14);烷基二甲基苄基氯化铵(90%C14,5%C12);烷基二甲基苄基氯化铵(93%C14,4%C12);烷基二甲基苄基氯化铵(95%C16,5%C18);烷基二甲基苄基氯化铵(和)二癸基二甲基氯化铵;烷基二甲基苄基氯化铵(如在脂肪酸中);烷基二甲基苄基氯化铵(C12-C16);烷基二甲基苄基氯化铵(C12-C18);烷基二甲基苄基和二烷基二甲基氯化铵;烷基二甲基二甲基苄基氯化铵;烷基二甲基乙基溴化铵(90%C14,5%C16,5%C12);烷基二甲基乙基溴化铵(如大豆油脂肪酸中的混合烷基和链烯基);烷基二甲基乙基苄基氯化铵;烷基二甲基乙基苄基氯化铵

(60% C14) ; 烷基二甲基异丙基苄基氯化铵 (50% C12, 30% C14, 17% C16, 3% C18) ; 烷基三甲基氯化铵 (58% C18, 40% C16, 1% C14, 1% C12) ; 烷基三甲基氯化铵 (90% C18, 10% C16) ; 烷基二甲基 (乙基苄基) 氯化铵 (C12-18) ; 二 (C8-10) - 烷基二甲基氯化铵 ; 二烷基二甲基氯化铵 ; 二烷基二甲基氯化铵 ; 二烷基二甲基氯化铵 ; 二癸基二甲基氯化铵 ; 二异癸基二甲基氯化铵 ; 二辛基二甲基氯化铵 ; 十二烷基双 (2-羟乙基) 辛基氢氯化铵 ; 十二烷基二甲基苄基氯化铵 ; 十二烷基氨基甲酰基甲基二甲基苄基氯化铵 ; 十七烷基羟乙基咪唑啉氯化物 ; 六氢-1,3,5-三 (2-羟乙基) -s-三嗪 ; 肉豆蔻基氯化铵 (和) Quat RNIUM 14 ; N,N-二甲基-2-羟丙基氯化铵聚合物 ; 正烷基二甲基苄基氯化铵 ; 正烷基二甲基乙基苄基氯化铵 ; 正十四烷基二甲基苄基氯化铵一水合物 ; 辛基癸基二甲基氯化铵 ; 辛基十二烷基二甲基氯化铵 ; 辛苯氧基乙氧基乙基二甲基苄基氯化铵 ; 氧化二亚乙基双 (烷基二甲基氯化铵) ; 季铵化合物, 二氯化二烷基二甲基氯化物 ; 三甲氧基硅烷丙基二甲基十八烷基氯化铵 ; 三甲氧基硅烷季铵盐、三甲基十二烷基苄基氯化铵 ; 正十二烷基二甲基乙基苄基氯化铵 ; 正十六烷基二甲基苄基氯化铵 ; 正十四烷基二甲基苄基氯化铵 ; 正十四烷基二甲基乙基苄基氯化铵 ; 和正十八烷基二甲基苄基氯化铵。

[0328] 纳米乳剂制剂及其制备方法是本领域技术人员公知的, 并且例如在美国专利申请号为 7,476,393、7,468,402、7,314,624、6,998,426、6,902,737、6,689,371、6,541,018、6,464,990、6,461,625、6,419,946、6,413,527、6,375,960、6,335,022、6,274,150、6,120,778、6,039,936、5,925,341、5,753,241、5,698,219、d5,152,923 中和 Fanun 等, (2009) Microemulsions: Properties and Applications (Surfactant Science), CRC Press, Boca Ratan Fl 中进行描述。

[0329] 在一些实施方案中, 本文所述的一种或多种活性试剂可以作为“浓缩物”提供, 例如在预备稀释的储存容器 (例如, 预先测量的体积) 中, 或在可溶性胶囊中, 其用于加入到一定体积的水、乙醇、过氧化氢或其他稀释剂中。

[0330] 延长释放 (缓释) 制剂

[0331] 在一些实施方案中, 包括了本文所述的一种或多种活性试剂 (例如本文所述的一种或多种三唑并嘧啶和/或一种或多种三唑并吡啶, 或它们的一种或多种互变异构体或一种或多种立体异构体, 或所述一种或多种三唑并嘧啶和/或一种或多种三唑并吡啶、所述一种或多种立体异构体或所述一种或多种互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂化物, 或它们的类似物、衍生物或前药) 的“延长释放”制剂。在各种实施方案中, 设计这种延长释放制剂以避免静脉内和常规的立即释放口服剂型的高峰值血浆水平。

[0332] 例如, 示例性的缓释制剂包括含有治疗剂的固体聚合物的半透性基质。已经制定了缓释材料的各种用途, 并且是本领域技术人员公知的。根据它们的化学性质, 缓释胶囊可以将化合物释放数周至超过 100 天。根据治疗试剂的化学性质和生物稳定性, 可以采用另外的稳定化策略。

[0333] 在一些实施方案中, 这种“延长释放”制剂利用粘膜并且可以独立地控制片剂崩解 (或侵蚀) 和/或药物从片剂随时间溶解和释放, 以提供更安全的递送形式。在一些实施方案中, 本文所述的一种或多种活性试剂 (例如本文所述的一种或多种三唑并嘧啶和/或一种或多种三唑并吡啶, 或它们的一种或多种互变异构体或一种或多种立体异构体, 或所述一种或多种三唑并嘧啶和/或一种或多种三唑并吡啶、所述一种或多种立体异构体或所述一种

或多种互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂化物,或它们的类似物、衍生物或前药)的口服制剂提供个体重复剂量,其包括在一定的时间内递送的限定量的活性试剂。

[0334] 一个说明性的缓释制剂是基本上均匀的组合物,其包含约0.01%至约99%w/w,或约0.1%至约95%,或约0.1%、或约1%、或约2%、或约5%、或约10%、或约15%、或约20%至约80%、或至约90%、或至约95%、至约97%、或至约98%、或至约99%的一种或多种活性成分(例如本文所述的一种或多种三唑并嘧啶和/或一种或多种三唑并吡啶,或它们的一种或多种互变异构体或一种或多种立体异构体,或所述一种或多种三唑并嘧啶和/或一种或多种三唑并吡啶、所述一种或多种立体异构体或所述一种或多种互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂化物,或它们的类似物、衍生物或前药)和一种或多种粘膜粘合剂(本文中也称为“生物粘合剂”),其提供用于粘附受试者(患者)的靶向粘膜,并且可以进一步包含以下的一种或多种:在单一片剂中提供赋形剂的结合的一种或多种粘合剂;一种或多种形成水凝胶的赋形剂;一种或多种填充剂;一种或多种润滑剂;一种或多种助流剂;一种或多种增溶剂;一种或多种表面活性剂;一种或多种风味调料;一种或多种崩解剂;一种或多种缓冲赋形剂;一个或多个涂层;一种或多种控制释放调节剂;以及改变和控制药物的溶解或崩解时间和动力学或保护活性药物免于降解的一种或多种其它赋形剂和因子。

[0335] 在各种实施方案中,用于口服经粘膜递送的缓释药物剂型可以是固体或非固体。在一个说明性实施方案中,剂型是在与唾液接触后变成水凝胶的固体。

[0336] 合适的赋形剂包括但不限于添加到生产商业产品所需的制剂中的物质,并且可以包括但不限于:填充剂、粘结剂、表面活性剂、生物粘附剂、润滑剂、崩解剂、稳定剂、增溶剂、助流剂和影响溶解或崩解时间的添加剂或因子。合适的赋形剂不限于上述那些,并且用于口服制剂的其它合适的无毒的药学上可接受的载体可见于Remington的PharmaceuticalSciences,17版,1985年。

[0337] 在一些实施方案中,本文所述的用于口服经粘膜药物递送的活性试剂的延长释放制剂包括至少一种生物粘附剂(粘膜粘附剂)或几种生物粘附剂的混合物,以在药物递送期间促进对口腔粘膜的粘附。此外,当剂型被润湿时,生物粘附剂也可以有效地控制剂型侵蚀时间和/或随时间的药物溶解动力学。这样的粘膜粘附药物递送系统是非常有益的,因为它们可以延长药物在吸收部位的停留时间并提高药物生物利用度。形成水凝胶的粘膜粘附聚合物通常是亲水的和可溶胀的,其含有许多氢键形成基团,如羟基、羧基或胺,这有利于粘附。当以干燥形式使用时,它们从粘膜表面吸引水并溶胀,导致通过氢键、静电、疏水或范德华相互作用产生聚合物/粘液相互作用。

[0338] 示例性的适合的粘膜粘附或生物粘附材料包括但不限于天然聚合物、合成聚合物或生物聚合物、脂质、磷脂等。天然和/或合成聚合物的实例包括:纤维素衍生物(例如甲基纤维素、羧甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素等);天然树胶(例如瓜尔胶、黄原胶、刺槐豆胶、刺梧桐树胶、硅酸镁铝等);聚丙烯酸酯(例如CARBOPOL®、聚卡波非等);海藻酸;含巯基聚合物;POLYOX®聚氧乙烯;所有分子量的聚乙二醇(PEG)(优选1000至40,000Da,任意化学结构,直链或支链);所有分子量的葡聚糖(优选任意来源的1000至40,000Da之间);嵌段共聚物,例如通过乳酸和乙醇酸的组合制备的那些(各种粘度、分子量和乳酸-乙醇酸比例的PLA、PGA、PLGA)、任意数量的聚乙二醇-聚丙二醇嵌段共聚物和重

复单元的组合(例如**PLURONICS®**、**TEKTRONIX®**或**GENAPOL®**嵌段共聚物);上述共聚物组合的物理或化学连接单元(例如PEG-PLA或PEG-PLGA共聚物)的混合物。优选地,生物粘附赋形剂选自自由聚乙二醇;**POLYOX®**聚氧乙烯;聚丙烯酸聚合物,例如**CARBOPOL®**(例如**CARBOPOL®71G**、934P、971P、974P等);和聚卡波非(例如**NOVEON®AA-1**、**NOVEON®CA-1**、**NOVEON®CA-2**等);纤维素及其衍生物组成的组,最优选的是聚乙二醇,CARBOPOL和/或纤维素衍生物,或者它们的组合。

[0339] 在一些实施方案中,粘膜粘附/生物粘附赋形剂通常以1-50%w/w,优选以1-40%w/w或最优选以5-30%w/w存在。特定的制剂可以包含以任意组合的一种或多种不同的生物粘合剂。

[0340] 在一些实施方案中,用于口腔粘膜药物递送的制剂还包括促进赋形剂结合成单一剂型的一种粘合剂或者两种或多种粘合剂的混合物。示例性粘合剂包括选自自由纤维素衍生物(例如甲基纤维素、羧甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素等),聚丙烯酸酯(例如**CARBOPOL®**、聚卡波非等),**POVIDONE®**(所有等级),任意分子量或级别的经辐射或不经辐射的**POLYOX®**、淀粉、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、**AVICEL®**等组成的组。在一些实施方案中,粘合剂通常以0.5-60%w/w,优选以1-30%w/w,且最优选以1.5-15%w/w存在。

[0341] 在一些实施方案中,制剂还包括至少一种形成水凝胶的赋形剂。示例性的形成水凝胶的赋形剂包括但不限于选自自由下列组成的组:聚乙二醇和具有乙二醇骨架的其它聚合物,无论是均聚物还是交联的杂聚物;使用乙二醇单元的嵌段共聚物,例如**POLYOX®**聚氧乙烯均聚物(例如

POLYOX®N10/MW=100,000**POLYOX®-80/MW=200,000** ;

POLYOX®1105/MW=900,000 ; **POLYOX®-301/MW=400,000** ;

POLYOX®-303/MW=7,000,000, **POLYOX®WSR-N-60K**,所有这些都是UnionCarbide公司的商品名);所有分子量和等级的羟丙基甲基纤维素(HPMC)(例如**METULOSE®9040500**、**METULOSE®90SH30000**,所有这些都是Shin-EtsuChemical公司的商品名);Poloxamers(**LUTROL®F-68**、**LUTROL®F-127**、**F-105**等,所有这些都是BASF Chemicals的商品名);**GENAPOL®**;聚乙二醇(PEG,如PEG-1500、PEG-3500、PEG-4000、PEG-6000、PEG-8000、PEG-12000、PEG-20,000等);天然树胶(黄原胶、刺槐豆胶等)和纤维素衍生物(HC、HMC、HMPC、HPC、CP、CMC);游离或交联的聚丙烯酸类聚合物及它们的组合;生物可降解聚合物,如聚乳酸、聚乙醇酸及它们的任意组合、是否为物理混合或交联。在一些实施方案中,水凝胶组分可以是交联的。一种或多种形成水凝胶的赋形剂通常以0.1-70%w/w,优选以1-50%w/w或最优选以1-30%w/w存在。

[0342] 在一些实施方案中,所述制剂还可以包括至少一种控制释放调节剂,其是一种物质,该物质在剂型水合时将优先粘附于药物分子上并因此降低药物分子从口服剂型扩散的速率。这样的赋形剂还可以降低制剂的吸水速率,从而延长药物溶出和从片剂释放。通常,所选择的一种或多种赋形剂是亲脂性的并且能够与疏水性或亲脂性药物自然络合。释放调

剂剂和药物的结合度可以通过改变制剂中的改性剂与药物的比例来改变。此外,通过在制造过程中释放调节剂与活性药物的适当组合,可以适当增强这种相互作用。或者,控制释放调节剂可以是带电的聚合物,其是带有净电荷(正电荷或负电荷)的合成聚合物或生物聚合物,并且其能够经由静电相互作用与活性物质结合,从而改变其穿过片剂的扩散和/或其穿过粘膜表面进行渗透的动力学。类似于上述其它化合物,这种相互作用是可逆的,并且不涉及与活性物质的永久化学键。在一些实施方案中,控制释放调节剂通常以0-80%w/w,优选以1-20%w/w,最优选以1-10%w/w存在。

[0343] 在各种实施方案中,延长释放制剂还可以包括本领域技术人员公知的开发口服剂型所需的其它常规组分。这些组分可以包括:一种或多种填充剂(例如乳糖USP、淀粉1500、甘露糖醇、山梨醇、麦芽糖醇或其它非还原性糖;微晶纤维素(例如 **AVICEL®**)、脱水二碱式磷酸钙、蔗糖及它们的混合物);至少一种增溶剂(例如环糊精、pH调节剂、盐和缓冲剂、表面活性剂、脂肪酸、磷脂、脂肪酸金属等);有机金属盐及缓冲剂(如乙酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐,等等)或无机金属盐及缓冲剂(磷酸盐、碳酸盐、碳酸氢盐、硼酸盐、硫酸盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、偏亚硫酸氢盐、氯化物等);金属的盐(如钠、钾、钙、镁等);至少一种润滑剂(例如硬脂酸及其二价阳离子,例如硬脂酸镁、硬脂酸钙等,滑石、单硬脂酸甘油酯等);一种或多种助流剂(如胶体二氧化硅、沉淀二氧化硅、气相二氧化硅(**CAB-O-SIL®M-5P**, Cabot Corporation 商标)、stearowet和氢化植物油(sterotex)、二氧化硅(例如 **SILOID®** 和 **SILOX®** 二氧化硅——Grace Davison Products 的商标, Aerosil——Degussa Pharma 的商标)、高级脂肪酸、其金属盐、氢化植物油等);风味调料或甜味剂和着色剂(例如阿斯巴甜、甘露糖醇、乳糖、蔗糖、其他人造甜味剂;氧化铁和FD&C色淀);帮助稳定药物物质免于化学和物理降解的添加剂(如抗氧化剂、抗水解剂、聚集阻滞剂等,抗氧化剂可包括BHT、BHA、维生素、柠檬酸、EDTA、硫酸氢钠、偏硫酸氢钠、硫脲、甲硫氨酸、表面活性剂、氨基酸(例如精氨酸、甘氨酸、组氨酸、甲硫氨酸)盐、pH调节剂、干燥或溶液形式的螯合剂和缓冲剂);一种或多种可能影响片剂的崩解动力学和药物从片剂释放并且因此影响药代动力学的赋形剂(例如本领域技术人员公知的崩解剂并且可以选自由淀粉、羧甲基纤维素型或交联的聚乙烯吡咯烷酮(如聚维酮、PVP-XL)、藻酸盐、纤维素类崩解剂(如纯化纤维素、甲基纤维素、交联羧甲基纤维素钠(Ac-Di-Sol)和羧甲基纤维素)、纤维素的低取代羟丙基醚、微晶纤维素(如 **AVICEL®**)、离子交换树脂(如 **AMBRELITE®IPR88**)、树胶(如琼脂、刺槐豆、刺梧桐、果胶和黄蓍胶)、瓜尔胶、刺梧桐树胶、甲壳质和脱乙酰壳多糖、黑曲霉、结冷胶、卵叶车前果壳、泼拉克林钾(Tulsion339)、产气崩解剂(如柠檬酸和酒石酸以及碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸氢钾或碳酸钙)、淀粉羟乙酸钠(例如 **EXPLATAB®** 和 **PRIMO GEL®**)、淀粉DC等组成的组;至少一种可用于延长药物释放的任意类型的可生物降解的聚合物。示例性聚合物组合物包括但不限于聚酸酐以及乳酸和乙醇酸的共聚物、聚(dl-丙交酯-co-乙交酯)(PLGA)、聚(乳酸)(PLA)、聚(乙醇酸)(PGA)、聚原酸酯、蛋白质和多糖。

[0344] 在一些实施方案中,所述一种或多种活性试剂可被化学修饰以显著地改变在血浆中的药代动力学。例如,这可以通过与聚(乙二醇)(PEG)共轭来实现,包括位点特异性PEG化。PEG化,其可以通过优化药代动力学,降低免疫原性和给药频率来改善药物性能。

[0345] 提供了制备本文所述活性试剂(例如本文所述的一种或多种三唑并嘧啶和/或一

种或多种三唑并吡啶,或它们的一种或多种互变异构体或一种或多种立体异构体,或所述一种或多种三唑并嘧啶和/或一种或多种三唑并吡啶、所述一种或多种立体异构体或所述一种或多种互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂化物,或它们的类似物、衍生物或前药)的制剂的方法,该制剂用于胃肠道或口腔透粘膜递送。一种方法包括粉末研磨、干粉混合和经由直接压缩制片的步骤。或者,可以使用湿法造粒方法。这种方法(例如高剪切造粒方法)包括在混合器中混合活性成分和可能的一些赋形剂。粘合剂可以是以干混状态加入或溶解于用于制粒的流体中的赋形剂之一。将造粒溶液或悬浮液加入到混合器中的干燥粉末中并混合,直至达到所需的特性。这通常产生一种具有合适特性的颗粒,所述特性用于生产具有足够溶解时间、含量均匀性和其它物理特性的剂型。在湿法制粒步骤之后,产物最经常被干燥和/或然后在干燥后研磨以使产品的主要百分比达到所需尺寸范围。有时,在使用诸如振荡造粒机或研磨机等装置达到湿尺寸后对产品进行干燥。然后首先可以通过用筛分装置进行筛选,并且然后研磨过大尺寸的颗粒,以将干燥的制粒加工到可接受的大小范围。

[0346] 另外,可以通过本领域技术人员公知的替代造粒方法来制备制剂,例如喷雾流化床造粒、挤出和滚圆或流化床转子造粒。

[0347] 另外,本文所述的一种或多种活性试剂的片剂剂型可以通过用本领域公知的合适的包衣涂覆如上所述制成的初级片剂来制备。这种包衣旨在保护活性芯不受损坏(磨损、断裂、粉尘形成),防止在运输和储存时所述芯暴露于其中(大气湿度、温度波动)的影响,并且自然地,这些膜包衣也可以着色。膜包衣对水蒸汽的密封效果由水蒸气渗透率表示。包衣可以通过诸如Wurster包衣、干包衣、膜包衣、流化床包衣、锅包衣等可用工艺之一进行。典型的包衣材料包括聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚乙烯吡咯烷酮乙酸乙烯酯共聚物(PVPVA)、聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯醇/聚乙二醇共聚物(PVA/PEG)、邻苯二甲酸乙酯纤维素、乙基纤维素、结冷胶、麦芽糖糊精、甲基丙烯酸酯、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素(所有等级和分子量的HPMC)、角叉菜胶、虫胶等。

[0348] 在一些实施方案中,包含本文所述的一种或多种活性试剂的片剂芯可以用生物粘附和/或耐pH的材料包衣,以使得诸如上述定义的材料能够改善片剂在舌下腔中的生物粘附。

[0349] 在一些实施方案中,本文所述的活性试剂(例如本文所述的一种或多种三唑并嘧啶和/或一种或多种三唑并吡啶,或它们的一种或多种互变异构体或一种或多种立体异构体,或所述一种或多种三唑并嘧啶和/或一种或多种三唑并吡啶、所述一种或多种立体异构体或所述一种或多种互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂化物,或它们的类似物、衍生物或前药)被配制为包合物。虽然不限于环糊精包合物,但应注意,环糊精是最常用于形成药物包合物的试剂。环糊精(CD)是葡萄糖的环状低聚物,其通常含有通过 α -1,4键连接的6、7或8个葡萄糖单体。这些低聚物通常分别称为 α -CD、 β -CD和 γ -CD。含有多达12个葡萄糖单体的高级低聚物是公知的,并且包括在本文所述的制剂中。还包括了官能化的环糊精包合物。说明性但非限制性官能化的环糊精包括但不限于:羟基丁烯基环糊精的磺酸盐、磺酸盐和亚磺酸盐或二磺酸盐;环糊精的混合醚的磺酸盐、磺酸盐、亚磺酸盐或二磺酸盐,其中至少一个醚取代基是羟基丁烯基环糊精。说明性环糊精包括多糖醚,其包含至少一个2-羟基丁烯基取代基,其中所述至少一个羟基丁烯基取代基被磺化和硫化或二磺化,以及包括烷基多糖苷醚,其包含至少一个2-羟基丁烯基取代基,其中所述至少一个羟基丁烯基取代基

被磺化和磺化或二磺化。在各种实施方案中,包括了在磺化的羟基丁烯基环糊精与本文所述的一种或多种活性试剂之间形成的包合物。制备环糊精和环糊精包合物的方法例如在公开号为美国专利2004/0054164的及其引用的参考文献和公开号为美国专利2011/0218173及其中引用的参考文献中找到。

[0350] 药代动力学(PK)和配方属性

[0351] 本文所述的延长(受控)释放口服(GI或透粘膜)制剂的一个优点是与速释制剂(无论固体剂型或液体基剂型)相比,它们可以将目标治疗窗内的血浆药物浓度维持更长的持续时间。对于这种常规速释制剂来说,通常观察到的高峰血浆水平将通过药物在1至12小时或更长时间内的延长释放而减弱。此外,由于药物在片剂溶解时间段内不断地从口腔中流通到血流中,所以避免了血浆水平的快速下降,从而使血浆药代动力学具有更稳定的水平。此外,由于血浆药物药代动力学中的峰和谷(这损害了治疗安全性)的减少,通过最小化潜在的有害副作用,本文所述的剂型可以改善治疗安全性。

[0352] 在各种实施方案中,本文所述的活性试剂的口腔经粘膜制剂被设计为通过利用粘膜并且通过独立地控制片剂的崩解(或侵蚀)和药物随时间从片剂中的溶解和释放来避免静脉内和常规速释的口服剂型的高峰值血浆水平,以提供更安全的递送形式。本文所述的口服制剂提供了包含确定量的活性试剂的单独、重复剂量。

[0353] 本文所述的生物粘附性口腔粘膜制剂的优点是它们表现出高度一致的生物利用度,并且与目前可用的剂型(固体剂型或IV剂型)相比,可以将目标治疗窗内的血浆药物浓度在更长的持续时间内保持具有显著较低的变动性。此外,由于药物在片剂溶出时间段内或更长时间内从口腔或胃肠道连续交叉进入血流,因此避免了血浆水平的快速下降,从而与常规的速释口服剂型相比,提供了具有延长的平台期的血浆药代动力学。此外,此外,由于血浆药物药代动力学中的峰和谷(这损害了治疗安全性,并且是目前可以的剂型中典型的)的减少,通过最小化潜在的有害副作用,本文所述的剂型可以改善治疗安全性。

[0354] 在各种实施方案中,本文所述的生物粘附制剂可被设计为操纵和控制本文所述的活性试剂的药代动力学类型。如此,可以调节制剂以实现“缓慢”崩解时间(和侵蚀动力学类型)和缓慢的药物释放,从而使得能够有非常长的药代动力学类型,其能提供持续的药物作用。虽然这样的制剂可能仍然被设计为提供快速的起效,但它们主要是为了能够有持续的药物PK和效果,同时保持片剂的其它性能属性,例如生物粘附、作用的再现性、减弱的 C_{max} 等。

[0355] 本发明的生物粘附透粘膜制剂的性能和特性与制造过程无关。本领域许多常规的、得到确认的和已知的方法可用于制造本发明的制剂(例如湿法和干法制粒、直接压制等),而不影响剂型的物理化学性质或体内性能。

[0356] 在施用本发明的剂型之后,证明本文所述的一种或多种活性试剂的测量血浆水平的延长平台期的说明性数学比是术语“最佳治疗靶向比”或“OTTR”,其代表药物以治疗水平存在的平均时间,其定义为药物血浆浓度保持在通过药物的消除半衰期标准化的 C_{max} 的50%以上乘以在静脉注射IV给药相当剂量后的归一化的目的剂型的 C_{max} 。在一些实施方案中,OTTR可以通过以下公式计算:

[0357] $OTTR = (C_{max}^{IV} / C_{max}) \times (\text{剂量} / \text{剂量}^{IV}) \times (\text{超过} C_{max} \text{的} 50\% \text{以上的时间}) / (\text{药物的末端}^{IV} \text{消除半衰期})$ 。

[0358] 在一些实施方案中,OTTR大于约15,或大于约20,或大于约25,或大于约30,或大于约40,或大于约50。

[0359] 给药

[0360] 在一些实施方案中,将本文所述的一种或多种活性试剂(例如本文所述的一种或多种三唑并嘧啶和/或一种或多种三唑并吡啶,或它们的一种或多种互变异构体或一种或多种立体异构体,或所述一种或多种三唑并嘧啶和/或一种或多种三唑并吡啶、所述一种或多种立体异构体或所述一种或多种互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂化物,或它们的类似物、衍生物或前药)施用给有需要的哺乳动物,例如施用给有以淀粉样蛋白前体蛋白质异常加工为特征的病理风险或者正在遭受以淀粉样蛋白前体蛋白质异常加工为特征的病理的哺乳动物,或者有从MCI进展为阿尔茨海默症的风险的哺乳动物等。在一些实施方案中,施用所述一种或多种活性试剂来预防或延缓阿尔茨海默症前期认知功能障碍的发生,和/或改善阿尔茨海默症前期认知功能障碍的一种或多种症状,和/或预防或延缓阿尔茨海默症或认知功能障碍进展为阿尔茨海默症,和/或通过非淀粉样蛋白生成途径促进淀粉样蛋白前体蛋白(APP)的加工。在一些实施方案中,施用一种或多种活性试剂用于治疗早期、中期或晚期阿尔茨海默症,例如降低疾病的严重性,和/或改善该疾病一种或多种症状,和/或减缓疾病的进展。

[0361] 在各种实施方案中,本文所述的一种或多种活性试剂(例如本文所述的一种或多种三唑并嘧啶和/或一种或多种三唑并吡啶,或它们的一种或多种互变异构体或一种或多种立体异构体,或所述一种或多种三唑并嘧啶和/或一种或多种三唑并吡啶、所述一种或多种立体异构体或所述一种或多种互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂化物,或它们的类似物、衍生物或前药)可以通过多种途径中的任意途径施用。因此,例如,它们可以口服给药、肠胃外(静脉内(IV)、肌内(IM)、depo-IM、皮下(SQ)和depo-SQ)给药、舌下给药、鼻内(吸入)给药、鞘内给药、经皮(例如,通过透皮贴剂)给药、外用给药、离子电渗给药或直肠给药。通常选择剂型以利于输送至脑(例如通过血脑屏障的通道)。在此上下文中,注意到本文所述的化合物易于递送至脑。本领域技术人员已知的剂型适合于所述化合物的递送。

[0362] 在各种实施方案中,以发挥对预防和/或治疗有益作用的量/剂量方案施用所述一种或多种活性试剂,而对所治疗的受试者没有不期望的副作用(或存在可接受水平和/或可能的水平的副作用)。具体量/剂量方案将根据个体的体重、性别、年龄和健康状况;特定化合物的制剂、生物化学性质、生物活性、生物利用度和副作用而变化。

[0363] 在一些实施方案中,治疗或预防的有效量可以通过在已知的用于治疗疾病的体外和体内模型系统中测试一种或多种试剂来经验主义地确定。治疗或预防的有效剂量可以通过如下确定:首先施用低剂量,然后逐渐增加,直到达到满足期望效果的最小剂量或没有不期望的副作用的剂量。

[0364] 在一些实施方案中,当口服给药时,本文所述试剂的给药量有效地预防或延缓阿尔茨海默症前期认知功能障碍的发生,和/或改善阿尔茨海默症前期认知功能障碍的一种或多种症状,和/或预防或延缓阿尔茨海默症或认知功能障碍进展为阿尔茨海默症,和/或通过非淀粉样蛋白生成途径促进淀粉样蛋白前体蛋白(APP)的加工,和/或治疗或预防AD,所述给药量的范围为约0.1mg/天至约500mg/天或约1,000mg/天,或约0.1mg/天至约200mg/天,例如约1mg/天至约100mg/天,例如约5mg/天至约50mg/天。在一些实施方案中,以约

0.05mg/kg至约0.50mg/kg,例如约0.05mg/kg,0.10mg/kg,0.20mg/kg,0.33mg/kg,0.50mg/kg的剂量施用给受试者。应当理解,虽然患者可以以一定剂量开始,但是随着患者的状况改变,该剂量可随时间变化(酌情增加或减少)。根据结果评估,可以使用较高的剂量。例如,在一些实施方案中,可施用至多高达1000mg/天,例如5mg/天,10mg/天,25mg/天,50mg/天,100mg/天,200mg/天,300mg/天,400mg/天,500mg/天,600mg/天,700mg/天,800mg/天,900mg/天或1000mg/天。

[0365] 在各种实施方案中,本文所述的一种或多种活性试剂可以肠胃外施用,例如通过IV、IM、depo-IM、SC或depo-SC。在一些实施方案中,当肠胃外给药时,可以递送约0.5mg/天至约100mg/天,优选每天约5mg至约50mg的治疗有效量。当使用药性持久的制剂时,每月一次或每两周一次注射时,在一些实施方案中,剂量可为约0.5mg/天至约50mg/天,或每月剂量为约15mg至约1,500mg。在某种程度上由于阿尔茨海默症患者的健忘,优选肠胃外剂型为长效制剂。

[0366] 在各种实施方案中,本文所述的一种或多种活性试剂可以舌下给药。在一些实施方案中,当舌下给药时,其化合物和/或其类似物可以以上文用于IM给药的量每天给予1-4次。

[0367] 在各种实施方案中,本文所述的一种或多种活性试剂可以鼻内施用。当通过该途径给药时,如本领域技术人员公知的,合适的剂型是鼻用喷雾剂或干粉剂。在一些实施方案中,用于鼻内给药的所述化合物和/或其类似物的剂量是上述用于IM的给药量。

[0368] 在各种实施方案中,本文所述的一种或多种活性试剂可以鞘内施用。当通过该途径给药时,适当的剂型可以是本领域技术人员公知的肠胃外剂型。在一些实施方案中,用于鞘内给药的所述化合物和/或其类似物的剂量是上述用于IM给药的量。

[0369] 在一些实施方案中,本文所述的一种或多种活性试剂可以外用。当通过该途径给药时,合适的剂型是乳膏剂、软膏剂或贴剂。当外用时,剂量为约1.0mg/天至约200mg/天。因为贴剂可以传递的量是有限的,所以可以使用两个或更多的贴剂。如本领域技术人员已知的,只要递送了治疗有效量的所述化合物,贴剂的数量和尺寸并不重要。如本领域技术人员公知的,化合物可以通过栓剂直肠给药。在一些实施方案中,当通过栓剂施用时,治疗有效量为约1.0mg至约500mg。

[0370] 在各种实施方案中,本文所述的一种或多种活性试剂可以通过本领域技术人员已知的植入物进行施用。当通过植入物施用化合物时,治疗有效量是上述用于长效给药的量。

[0371] 在各种实施方案中,本文所述的一种或多种活性试剂可以封闭在多剂量容器或单剂量容器中。封闭的一种或多种试剂可以提供在试剂盒中,例如其包括多个可以组装用于使用的组分部分。例如,冻干形式的活性试剂和合适的稀释剂可以在使用前作为用于组合的分离的组分提供。试剂盒可以包括用于共同给药的活性试剂和第二治疗剂。活性试剂和第二治疗剂可以作为单独的组分部分提供。试剂盒可以包括多个容器,每个容器容纳一个或多个单位剂量的所述化合物。容器优选适合于所需的给药模式,包括但不限于例如如本文所述的:用于口服给药的片剂、凝胶胶囊、缓释胶囊等;用于肠胃外给药的药性持久的产品、预装注射器、安瓿、小瓶等;和用于外用给药的贴剂、介质垫、乳膏剂等。

[0372] 在各种实施方案中,可以每天给受试者施用所述剂型1、2、3或4次。在一些实施方案中,优选每天将化合物施用三次或更少次,更优选每天施用一次或两次。在一些实施方案

中,优选以口服剂型施用所述一种或多种试剂。

[0373] 对本领域技术人员显而易见的是,给药的确切剂量和频率将取决于所治疗的具体病症、所治疗病症的严重程度、特定患者的年龄、体重、一般身体状况,以及个体可能服用的其它药物,如熟知本领域的给药医师所熟知的。

[0374] 虽然本文是关于在人类中使用的组合物和方法,但它们也适于动物,例如兽用。因此,本文考虑的某些生物体(受试者)包括但不限于:人、非人灵长类动物、犬科动物、马科动物、猫科动物、猪科动物、有蹄类动物、兔类动物等。

[0375] 上述制剂和给药方法旨在是说明性的而不是限制性的。应当理解,使用本文提供的教导,可以容易地设计其它合适的制剂和给药模式。

[0376] 组合疗法

[0377] 在一些实施方案中,本文所述的一种或多种活性试剂(例如本文所述的一种或多种三唑并嘧啶和/或一种或多种三唑并吡啶,或它们的一种或多种互变异构体或一种或多种立体异构体,或所述一种或多种化合物、所述一种或多种立体异构体或所述一种或多种互变异构体的药学上可接受的盐、溶剂化物或包合物,或它们的类似物、衍生物或前药)可以与用于治疗或预防以脑中淀粉样蛋白沉积为特征的疾病(包括MCI和/或AD)的其它治疗剂或方法组合使用。相应地,在一些实施方案中,包括一种药物组合物,其包含至少一种本文所述的活性试剂(例如本文所述的三唑并嘧啶和/或三唑并吡啶,或它们的互变异构体或立体异构体,或所述三唑并嘧啶和/或三唑并吡啶、所述立体异构体或所述互变异构体的药学上可接受的盐、溶剂化物或包合物,或它们的类似物、衍生物或前药)与至少一种另外的治疗剂,以及任选的药学上可接受的载体或稀释剂。在一些实施方案中,包括一种治疗或预防方法,其包括共同施用本文所述的一种或多种活性试剂和至少一种另外的治疗剂。

[0378] 在一些实施方案中,另外的治疗剂的非限制性实例包括但不限于:双硫仑和/或其类似物,厚朴酚和/或其类似物,托烷司琼和/或其类似物,硝甲西洋和/或其类似物(例如参见,USN 13/213,960(美国专利公开号:US-2012-0071468-A1)和PCT/US2011/048472(PCT公开号:W02012/024616),其由于所述化合物通过引用并入本文),托品醇-酯和/或其相关酯和/或类似物(例如参见USSN61/514,381,其由于所述化合物通过引用并入本文),TrkA激酶抑制剂(例如,ADDN-1351)和/或其类似物(例如参见USSN61/525,076,其由于所述化合物通过引用并入本文),乙内酰胺和/或其类似物(例如参见PCT/US2014/016100(W02014/127042A1)),其由于所述化合物通过引用并入本文),如在PCT/US2013/032481(W02013/142370A1)和USSN14/384,641中描述和/或要求保护的D2受体激动剂和 α 1-肾上腺素受体拮抗剂,以及在APP特异性BACE抑制剂(ASBI),它们通过引用并入本文所述的活性试剂,包括但不限于高良姜素、高良姜素前药、芦丁、芦丁前药以及其中所述或要求保护的其它类黄酮和类黄酮前药。

[0379] 另外的治疗剂的非限制性实例包括从一个组中选择的药物,所述组由以下组成:(a)可用于治疗阿尔茨海默症的药物和/或可用于治疗阿尔茨海默症的一种或多种症状的药物,(b)可用于抑制A β 合成的药物,和(c)可用于治疗神经变性疾病的药物。用于与本文所述的化合物(例如三唑并嘧啶和/或三唑并吡啶)组合使用的其它治疗剂的另外的非限制性实例包括可用于治疗、预防、延缓发生、改善与A β 和/或其症状相关的任意病理的药物。与A β 相关的病理学的非限制性实例包括:阿尔茨海默症、唐氏综合征、帕金森氏病、失忆、与阿尔

茨海默症相关的失忆、与帕金森氏病相关的失忆、注意力缺陷症状、与阿尔茨海默症、帕金森氏病和/或唐氏综合征相关的注意力缺陷症状、痴呆、中风、微小胶质增生和脑部炎症、早老性痴呆症、老年痴呆症、与阿尔茨海默症、帕金森病和/或唐氏综合征相关的痴呆症、进行性核上性麻痹、皮层基底变性、神经变性、神经退行性疾病、嗅觉障碍、与阿尔茨海默症、帕金森病和/或唐氏综合征相关的嗅觉障碍、 β -淀粉样变性血管病、脑淀粉样血管病、遗传性脑出血、轻度认知障碍(“MCI”)、青光眼、淀粉样变性、II型糖尿病、血液透析并发症(来自 $\beta 2$ 微球蛋白及其在血液透析患者中引起的并发症)、瘙痒病、牛海绵状脑炎、创伤性脑损伤(“TBI”)和克-雅氏病(Creutzfeldt-Jakob),包括以可有效地抑制所述一种或多种病理的量向所述患者施用本文所述的至少一种三唑并嘧啶和/或三氮代吡啶化合物或其互变异构体或同分异构体;或者所述化合物或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0380] 在一些实施方案中,这样的其它治疗剂包括但不限于乙酰胆碱酯酶抑制剂(包括但不限于例如(-)-苯羟基丙氨酸对映异构体、他克林、伊匹达克林、加兰他敏、多奈哌齐、艾考哌齐、扎那哌齐、利凡斯的明、石杉碱A、苯羟基丙氨酸、毒扁豆碱、新斯的明、吡斯的明、安贝氯铵、地美卡林、腾喜龙、拉多替吉(ladostigil)和恩其明);NMDA受体拮抗剂(包括但不限于,例如美金刚);毒蕈碱受体激动剂(包括但不限于,例如,他沙利定、AF-102B、AF-267B(NGX-267));烟碱受体激动剂(包括但不限于,例如异丙克兰(AZD-3480)); β -分泌酶抑制剂(包括但不限于例如噻唑烷二酮类,包括罗格列酮和吡格列酮); γ -分泌酶抑制剂(包括但不限于例如司马西特(LY-450139)、MK-0752、E-2012、BMS-708163、PF-3084014、begacestat(GSI-953)和NIC5-15);A β 聚集抑制剂(包括但不限于,例如氯碘羟喹(PBT1)、PBT2、曲马酸(tramiprosate)(高牛磺酸)、鲨肌醇(又名、鲨-环己六醇、AZD-103和ELND-005),用A β 片段(包括但不限于例如Bapineuzemab)和表没食子儿茶素-3-没食子酸酯(EGCg)的被动免疫治疗限制);抗炎剂,如环氧酶II抑制剂;抗氧化剂,如维生素E和银杏内酯;免疫学方法,例如用A β 肽免疫或施用抗A β 肽抗体;他汀类药物;和直接或间接的神经营养剂,如CerebrolysinTM、AIT-082(Emilieu,2000,Arch.Neurol.57:454)、Netrin(Luorenco(2009)Cell Death Differ.,16:655-663)、Netrin模拟物、NGF、NGF模拟物、BDNF等未来的神经营养因子、促进神经发生的药物,例如干细胞治疗。可用于治疗或预防以脑中淀粉样沉积物为特征的疾病(包括MCI和/或AD)的其它药理学物质例如描述于Mangialasche等的(2010)Lancet Neurol.,9:702-716中。

[0381] 在一些实施方案中,与本文所述的化合物组合使用的其它治疗剂的另外的非限制性实例包括:毒蕈碱拮抗剂(例如,m₁激动剂(例如乙酰胆碱、氧化震颤素、卡巴胆碱或McNa343)或m₂拮抗剂胆碱酯酶抑制剂(例如,乙酰基和/或丁酰基胆碱酯酶抑制剂,例如多奈哌齐(Aricept®)、加兰他敏(RAZADYNE®)和利凡斯的明(EXACON®);N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂(例如NAMENDA®(美金刚盐酸盐));胆碱酯酶抑制剂和N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂的组合物; γ 分泌酶调节剂; γ 分泌酶抑制剂;非甾体抗炎剂;可以减少神经炎症的抗炎剂;抗淀粉样蛋白抗体(例如bapineuzemab,Wyeth/Elan);维生素E;烟碱乙酰胆碱受体激动剂;CB1受体反向激动剂或CB1受体拮抗剂;抗生素;生长激素促分泌素;组胺H3拮抗剂;AMPA激动剂;PDE4抑制剂;GABA_A反向激动剂;淀粉样蛋白聚集抑制剂;糖原合酶激酶 β 抑制剂; α 分泌酶活性促进剂;PDE-10抑制剂;Tau激酶抑制剂(例如

GSK3 β 抑制剂、cdk5抑制剂或ERK抑制剂) ;Tau聚集抑制剂(例如**REMBER®**;RAGE抑制剂(例如TTP488(PF-4494700)) ;抗A β 疫苗;APP配体;上调胰岛素的试剂、胆固醇降低剂,如HMG-CoA还原酶抑制剂(例如,他汀类,如阿托伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、罗苏伐他汀、辛伐他汀)和/或胆固醇吸收抑制剂(如依泽替米贝)或HMG-CoA还原酶抑制剂和胆固醇吸收抑制剂的组合物(例如,**VYTORIN®**) ;贝特类(例如,氯贝特、氯贝胺、依托贝特和氯贝酸铝) ;贝特类和胆固醇降低剂和/或胆固醇吸收抑制剂的组合物;烟碱受体激动剂;烟酸;烟酸和胆固醇吸收抑制剂和/或胆固醇降低剂的组合物(例如,**SIMCOR®**(烟酸/辛伐他汀,可从AbbottLaboratories,Inc.获得) ;LXR激动剂;LRP模拟物;H3受体拮抗剂;组蛋白脱乙酰酶抑制剂;hsp90抑制剂;5-HT4激动剂(例如PRX-03140(EpixPharmaceuticals)) ;5-HT6受体拮抗剂;mGluR1受体调节剂或拮抗剂;mGluR5受体调节剂或拮抗剂;mGluR2/3拮抗剂;前列腺素EP2受体拮抗剂;PAI-1抑制剂;可以诱导A β 流出的试剂,如凝溶胶蛋白;金属蛋白质弱化化合物(例如PBT2) ;和GPR3调节剂;和抗组胺药,如Dimebolin(例如,**DIMEBON®**、Pfizer)。

[0382] 因此,一些实施方案提供药物组合物,其包含有效量的本文所述的一种或多种三唑并嘧啶和/或三唑并吡啶和另外的治疗剂,和/或提供治疗或预防的方法,其包括将本文所述的一种或多种三唑并嘧啶和/或三唑并吡啶与另外的治疗剂结合进行施用,其中制剂和/或方法中的治疗剂是双硫仑和/或其类似物(例如参见USSN13/213,960(美国专利公开号:US-2012-0071468-A1)和PCT/US2011/048472(PCT公开号:W02012/024616),其由于所述化合物通过引用并入本文)。

[0383] 一些实施方案提供药物组合物,其包含有效量的本文所述的一种或多种三唑并嘧啶和/或三唑并吡啶和另外的治疗剂,和/或提供治疗或预防的方法,其包括将本文所述的一种或多种三唑并嘧啶和/或三唑并吡啶与另外的治疗剂结合进行施用,其中制剂和/或方法中的治疗剂是厚朴酚和/或其类似物(例如参见USSN13/213,960(美国专利公开号:US-2012-0071468-A1)和PCT/US2011/048472(PCT公开号:W02012/024616),其由于所述化合物通过引用并入本文)。

[0384] 一些实施方案提供药物组合物,其包含有效量的本文所述的一种或多种三唑并嘧啶和/或三唑并吡啶和另外的治疗剂,和/或提供治疗或预防的方法,其包括将本文所述的一种或多种三唑并嘧啶和/或三唑并吡啶与另外的治疗剂结合进行施用,其中制剂和/或方法中的治疗剂是托烷司琼和/或其类似物(例如参见USSN13/213,960(美国专利公开号:US-2012-0071468-A1)和PCT/US2011/048472(PCT公开号:W02012/024616),其由于所述化合物通过引用并入本文)。

[0385] 一些实施方案提供药物组合物,其包含有效量的本文所述的一种或多种三唑并嘧啶和/或三唑并吡啶和另外的治疗剂,和/或提供治疗或预防的方法,其包括将本文所述的一种或多种三唑并嘧啶和/或三唑并吡啶与另外的治疗剂结合进行施用,其中制剂和/或方法中的治疗剂是托烷司琼。

[0386] 一些实施方案提供药物组合物,其包含有效量的本文所述的一种或多种三唑并嘧啶和/或三唑并吡啶和另外的治疗剂,和/或提供治疗或预防的方法,其包括将本文所述的一种或多种三唑并嘧啶和/或三唑并吡啶与另外的治疗剂结合进行施用,其中制剂和/或方

法中的治疗剂是硝甲西洋和/或其类似物(例如参见USSN13/213,960(美国专利公开号:US-2012-0071468-A1)和PCT/US2011/048472(PCT公开号:W02012/024616),其由于所述化合物通过引用并入本文)。

[0387] 一些实施方案提供药物组合物,其包含有效量的本文所述的一种或多种三唑并嘧啶和/或三唑并吡啶和另外的治疗剂,和/或提供治疗或预防的方法,其包括将本文所述的一种或多种三唑并嘧啶和/或三唑并吡啶与另外的治疗剂结合进行施用,其中制剂和/或方法中的治疗剂是托品醇酯或相关酯(例如参见,PCT/US2012/049223(W02013/019901A2)和USSN14/235,405,其由于所述的托品醇酯和相关化合物通过引用并入本文)。

[0388] 一些实施方案提供药物组合物,其包含有效量的本文所述的一种或多种三唑并嘧啶和/或三唑并吡啶和另外的治疗剂,和/或提供治疗或预防的方法,其包括将本文所述的一种或多种三唑并嘧啶和/或三唑并吡啶与另外的治疗剂结合进行施用,其中制剂和/或方法中的治疗剂是TrkA激酶抑制剂(例如ADDN-1351)和/或其类似物(例如参见,PCT/US2012/051426(W02013/026021A2),其由于所述TrkA激酶抑制剂和其类似物通过引用并入本文)。

[0389] 一些实施方案提供药物组合物,其包含有效量的本文所述的一种或多种三唑并嘧啶和/或三唑并吡啶和另外的治疗剂,和/或提供治疗或预防的方法,其包括将本文所述的一种或多种三唑并嘧啶和/或三唑并吡啶与另外的治疗剂结合进行施用,其中制剂和/或方法中的治疗剂是D2受体激动剂和/或 $\alpha 1$ -肾上腺素受体拮抗剂。

[0390] 一些实施方案提供药物组合物,其包含有效量的本文所述的一种或多种三唑并嘧啶和/或三唑并吡啶和另外的治疗剂,和/或提供治疗或预防的方法,其包括将本文所述的一种或多种三唑并嘧啶和/或三唑并吡啶与另外的治疗剂结合进行施用,其中制剂和/或方法中的治疗剂是如PCT/US2013/032481(W02013/142370A1)和USSN14/384,641中描述和/或要求保护的ASBI,它们由于所述的活性试剂通过引用并入本文,所述活性试剂包括但不限于:本文所述或所要求保护的高良姜素、高良姜素前药、芦丁和其它类黄酮。

[0391] 一些实施方案提供药物组合物,其包含有效量的本文所述的一种或多种三唑并嘧啶和/或三唑并吡啶和另外的治疗剂,和/或提供治疗或预防的方法,其包括将本文所述的一种或多种三唑并嘧啶和/或三唑并吡啶与另外的治疗剂结合进行施用,其中制剂和/或方法中的治疗剂是一种或多种胆碱酯酶抑制剂(例如乙酰基和/或丁酰基胆碱酯酶抑制剂)。

[0392] 一些实施方案提供药物组合物,其包含有效量的本文所述的一种或多种三唑并嘧啶和/或三唑并吡啶和另外的治疗剂,和/或提供治疗或预防的方法,其包括将本文所述的一种或多种三唑并嘧啶和/或三唑并吡啶与另外的治疗剂结合进行施用,其中制剂和/或方法中的治疗剂是一种或多种毒蕈碱拮抗剂(例如, m_1 激动剂或 m_2 拮抗剂)。

[0393] 一些实施方案提供药物组合物,其包含有效量的本文所述的一种或多种三唑并嘧啶和/或三唑并吡啶和另外的治疗剂,和/或提供治疗或预防的方法,其包括将本文所述的一种或多种三唑并嘧啶和/或三唑并吡啶与另外的治疗剂结合进行施用,其中制剂和/或方法中的治疗剂是一种或多种选自由胆碱酯酶抑制剂(例如,(\pm)-2,3-二氢-5,6-二甲氧基-2-[[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]甲基]-1H-茛-1-酮盐酸盐,即,盐酸多奈哌齐,可得到盐酸多奈哌齐的ARICEPT®品牌)、N-甲基-D-天冬氨酸受体抑制剂(例如,Namenda®(盐酸美金刚))、抗淀粉样蛋白抗体(例如bapineuzumab,Wyeth/Elan)、 γ 分泌酶抑制剂、 γ 分泌酶调节剂和除了本文所述的一种或多种三唑并嘧啶和/或一种或多种三氮代吡啶以外的 β

分泌酶抑制剂组成的组中的化合物。

[0394] 监测临床疗效的方法

[0395] 在各种实施方案中,可以通过将施用所述一种或多种试剂(例如本文所述的一种或多种三唑并嘧啶和/或一种或多种三唑并吡啶,或它们的一种或多种互变异构体或一种或多种立体异构体,或所述一种或多种三唑并嘧啶和/或一种或多种三唑并吡啶、所述一种或多种立体异构体或所述一种或多种互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂化物,或它们的类似物、衍生物或前药)之前的疾病参数的基线测量值与施用所述一种或多种试剂或其类似物后的一个或多个时间点的相同参数进行比较来确定治疗的有效性。可以测量的一个说明性的参数是APP加工或相关和牵连途径的生物标记(例如,肽低聚物)。这些生物标记包括但不限于血液、血浆、血清、尿液、粘液或脑脊髓液(CSF)中的sAPP α 、p3(A β 17-42或A β 17-40)、sAPP β 、可溶性A β 40和/或可溶性A β 42。

[0396] 一个重要的指标是p-tau和tau。p-tau和/或tau的减少是所需疗效的指示。此外,对p-tau(例如压力诱导(皮质醇诱导)的p-tau)升高的抑制也是疗效的指示。

[0397] 另外,检测到的sAPP α 和/或p3的水平升高、sAPP β 和/或APPneo水平降低是治疗有效的指标。相反,检测到的sAPP α 和/或p3的水平降低,和/或sAPP β 、APPneo、Tau或phospho-Tau(pTau)水平升高可能是治疗无效的指标。

[0398] 确定治疗有效性的另一参数是脑中淀粉样蛋白斑块沉积物的水平。淀粉样斑块可以使用本领域公知的任意方法测定,例如通过CT、PET、PIB-PET和/或MRI测定。施用本文所述的一种或多种试剂(例如本文所述的一种或多种三唑并嘧啶和/或一种或多种三唑并吡啶,或它们的一种或多种互变异构体或一种或多种立体异构体,或所述一种或多种化合物、所述一种或多种立体异构体或所述一种或多种互变异构体的药学上可接受的盐、溶剂化物或包合物,或它们的类似物、衍生物或前药)可导致斑块形成速率的降低,甚至导致脑中斑块沉积物的缩回或减少。治疗的有效性也可以通过观察受试者的认知能力的稳定和/或改善来确定。认知能力可以使用任意本领域认可的方法进行评估,包括例如临床痴呆等级(Clinical Dementia Rating,CDR)、简易精神状态检查(the mini-mental state examination,MMSE)或Folstein测试、DSM-IV(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,第四版)或DSMV等。

[0399] 可以使用本领域公知的任意方法来监测临床疗效。监测功效的可测量生物标记包括但不限于:监测血液、血浆、血清、尿液、粘液或脑脊液(CSF)的sAPP α 、sAPP β 、A β 42、A β 40、APPneo和p3(例如A β 17-42或A β 17-40)水平。检测到的sAPP α 和/或p3水平升高以及sAPP β 和/或APPneo水平降低的检测是治疗或预防方案有效的指标。相反,检测到的sAPP α 和/或p3水平降低,以及sAPP β 和/或APPneo水平升高是治疗或预防方案无效的指标。其他生物标记包括Tau和磷酸化-Tau(pTau)。检测的Tau和pTau水平降低是治疗或预防方案有效的指标。

[0400] 还可以通过测量脑中的淀粉样蛋白斑块的量来确定疗效。当脑中的淀粉样蛋白斑块的量不增加或减少时,治疗或预防方案被认为是有效的。相反,当脑中的淀粉样蛋白斑块的量增加时,治疗或预防方案被认为是无效的。淀粉样蛋白斑块的量可以使用本领域公知的任意方法来确定,例如包括CT、PET、PIB-PET和/或MRI。

[0401] 还可以通过测量受试者的认知能力来确定功效。可以使用本领域公知的任意方法测量认知能力。说明性测试包括确定临床痴呆等级(Clinical Dementia Rating,CDR)分

数,或者应用简易精神状态检查(the mini mental state examination,MMSE) (Folstein等,(1975) J.Psychiatric Res.12(3):189-198)。例如当应用CDR或MMSE时,受试者保持相同分数或获得改善的分数,表明治疗或预防方案是有效的。相反,例如当应用CDR或MMSE时,受试者获得表示认知能力降低的分数,表明治疗或预防方案尚未有效。

[0402] 在一些实施方案中,监测方法可能需要在施用一定剂量的所述一种或多种试剂之前确定受试者中可测量的生物标记或参数(例如,淀粉样蛋白斑块的量或认知能力)的基线值,并将其与治疗后的相同的可测量生物标记或参数进行比较。

[0403] 在其他方法中,为对照群体确定可测量生物标记或参数的对照值(例如,平均值和标准偏差)。在一些实施方案中,对照群体中的个体尚未接受先前的治疗并且没有AD、MCI,也没有发展为AD或MCI的风险。在这种情况下,如果可测量的生物标记或临床参数的值接近对照值,则认为治疗是有效的。在其他实施方案中,对照群体中的个体尚未接受先前的治疗并且已被诊断为患有AD或MCI。在这种情况下,如果可测量的生物标记或临床参数的值接近对照值,则认为治疗无效。

[0404] 在其他方法中,监测目前没有接受治疗但经历了先前疗程的受试者的一种或多种生物标记或临床参数,以确定是否需要恢复治疗。可以将受试者中的一种或多种生物标记或临床参数的测量值与之前获得的先前疗程之后在受试者中的值进行比较。或者,可以将受试者中测量的值与经过治疗过程的受试者群体中确定的对照值(平均值加标准偏差/方差分析)进行比较。或者,可以将受试者中的测量值与保持没有疾病症状的预防治疗对象的群体或显示改善疾病特征的治疗对象的群体的对照值进行比较。在这种情况下,如果可测量的生物标记或临床参数的值接近对照值,则认为治疗是有效的,不需要恢复治疗。在所有这些情况下,相对于对照水平的显著差异(例如,超过标准偏差)是受试者应该恢复治疗的指标。在一些实施方案中,用于分析的组织样品通常是来自受试者的血液、血浆、血清、尿液、粘液或脑脊髓液。

[0405] 试剂盒

[0406] 在各种实施方案中,本文所述的一种或多种活性试剂(例如,一种或多种三唑并嘧啶和/或一种或多种三唑并吡啶)可以封闭在多剂量容器或单剂量容器中。封闭的一种或多种试剂可以提供在试剂盒中,例如其包括多个可以组装用于使用的组分部分。例如,冻干形式的活性试剂和合适的稀释剂可以在使用前作为用于组合的分离的组分提供。试剂盒可以包括用于共同给药的活性试剂和第二治疗剂。活性试剂和第二治疗剂可以作为单独的组分部分提供。试剂盒可以包括多个容器,每个容器容纳一个或多个单位剂量的所述化合物。容器优选适合于所需的给药模式,包括但不限于例如如本文所述的:用于口服给药的片剂、凝胶胶囊、缓释胶囊等;用于肠胃外给药的药性持久的产品、预装注射器、安瓿、小瓶等;和用于外用给药的贴剂、介质垫、乳膏剂等。

[0407] 在一些实施方案中,提供试剂盒,其中试剂盒包含本文所述的一种或多种三唑并嘧啶和/或三唑并吡啶化合物,或它们的互变异构体或立体异构体,或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂化物或包合物,所述立体异构体,或所述互变异构体,优选以药物组合物形式提供,并且在合适的一种或多种容器中和/或用合适的包装中提供;任选地一种或多种另外的活性试剂(如果存在的话)优选以药物组合物的形式提供,并且在合适的一种或多种容器中和/或合适的包装中提供;和任选的使用说明书,例如关于如何施用化合物或组合物

的书面说明。

[0408] 在另一个实施方案中,提供了包含单个容器或多个容器的试剂盒:(a)包含一种或多种本文所述的化合物的药学上可接受的组合物(例如,图2所示的,或在表5中示出或描述的化合物),或所述化合物的立体异构体或互变异构体,所述化合物、所述立体异构体、所述互变异构体的药学上可接受的盐、溶剂化物或包合物,任选的包含一种或多种另外的治疗剂的药学上可接受的组合物;以及任选地使用说明书。该试剂盒任选地包括适合于预期用途或用途的标签(例如,指导材料)。

[0409] 与任意药物产品一样,设计一种或多种包装材料和/或一种或多种容器用来在储存和运输期间保护产品的稳定性。此外,试剂盒可以包括使用说明书或其他信息材料,其可以建议诸如医师、技术人员或患者之类的用户如何适当地施用所述一种或多种组合物,以预防性、治疗性或改善性治疗所关注的疾病。在一些实施方案中,说明书可以指示或建议给药方案,其包括但不限于实际剂量和监测程序。

[0410] 在一些实施方案中,说明书可以包括指示施用组合物可导致不良反应(包括但不限于过敏反应,例如过敏症)的信息材料。信息材料可以表明过敏反应可能仅表现为轻度瘙痒性疹或者可能较严重,包括红皮病、血管炎、过敏症、史蒂文·约翰逊综合征等。在一些实施方案中,一种或多种信息材料可以指示过敏症可以是致命的,并且当任意外来蛋白质被引入体内时可能发生。在一些实施方案中,信息材料可以指示这些过敏反应可以表现为荨麻疹或皮疹,并发展成致死的全身反应,并且可能在受危害后不久,例如在10分钟内发生。信息材料可以进一步表明,过敏反应可能导致受试者感受到感觉异常、低血压、喉水肿、精神状态改变、面部或咽部血管性水肿、气道阻塞、支气管痉挛、荨麻疹和瘙痒疹、血清病、关节炎、过敏性肾炎、肾小球性肾炎、颞关节炎、嗜酸性粒细胞增多症或者它们的组合。

[0411] 虽然指导材料通常包括书面材料或印刷材料,但并不限于此。任意能够存储这些指令并将其传达给最终用户的介质都在此考虑范围内。这种介质包括但不限于电子存储介质(例如,磁盘、磁带、磁带盒、芯片),光学介质(例如,CDROM)等。这样的介质可以包括提供这种指导材料的网址。

[0412] 在一些实施方案中,试剂盒可以包括一种或多种包装材料,例如盒、瓶、管、药水瓶、容器、喷雾器、吹入器、静脉内(I.V.)袋、包膜等;以及包含本文所述的一种或多种活性试剂和包装材料的至少一种单位剂型。在一些实施方案中,试剂盒还包括使用该组合物作为所关注疾病的预防性、治疗性或改善性治疗的说明书。

[0413] 在一些实施方案中,制品的制造可以包括一种或多种包装材料,例如盒、瓶、管、药水瓶、容器、喷雾器、吹入器、静脉内(I.V.)袋、包膜等;和包含试剂的至少一种单位剂型的第一组合物,所述试剂包含:在所述包装材料中的本文所述的一种或多种三唑并嘧啶和/或三唑并吡啶,或其一种或多种互变异构体或立体异构体,或所述一种或多种三唑并嘧啶和/或一种或多种三唑并吡啶、所述一种或多种立体异构体、所述一种或多种互变异构的药学上可接受的盐、溶剂化物或包合物,或它们的类似物、衍生物或前药,以及包含第二试剂的第二组合物,所述第二试剂例如是用于治疗和/或预防阿尔茨海默症的任意药物(例如,如本文所述),或者是它们的任意前药、共同药物、代谢物、类似物、同系物、同源物、衍生物、盐和它们的组合。在一些实施方案中,所制造的制品也可以包括将所述组合物用作所关注疾病的预防性、治疗性或改善性治疗的说明书。

[0414] 实施例

[0415] 提供以下实施例来说明但不限制要求保护的发明。

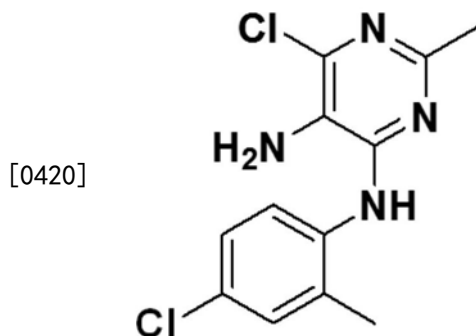
[0416] 实施例1

[0417] J19的合成

[0418] J19的说明性但非限制性的合成方案如图3所示。用于合成方案1的试剂和条件为：

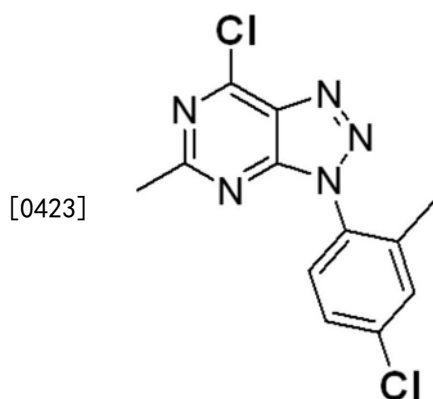
(a) 2-甲氧基乙醇, 125°C; (b) NaNO₂、DCM、乙酸; (c) THF, 100°C, 密封管。

[0419] 6-氯-N4-(4-氯-2-甲基苯基)-2-甲基嘧啶-4,5-二胺(3)



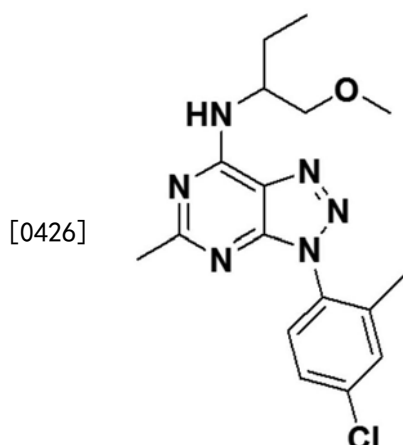
[0421] 向配有回流冷凝器的250mL圆底烧瓶中加入4,6-二氯-2-甲基嘧啶-5-胺(2.170g, 12.2mmol, 1.0当量), 4-氯-2-甲基苯胺(1.726g, 12.2mmol, 1.0当量)和2-甲氧基乙醇(100mL), 在氮气下将混合物搅拌加热至油浴温度125°C。48小时后, TLC(1:1的乙酸乙酯:己烷)表明反应完成。将混合物减压浓缩, 得到粘性油状物。将其溶解在乙酸乙酯(约30mL)中, 并在搅拌下加入己烷(约100mL)使所需产物沉淀。将混合物在4°C下放置过夜, 过滤收集固体, 用己烷洗涤, 真空干燥, 得到产物, 为褐色固体(2.4g, 69%)。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz): δ 7.81(d, J=9.3Hz, 1H), 7.21-7.19(m, 2H), 6.79(bs, 1H), 3.29(bs, 2H), 2.49(s, 3H), 2.29(s, 3H)。LC/MS: 283.3(M+1)。

[0422] 7-氯-3-(4-氯-2-甲基苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶(4)



[0424] 在室温下, 将亚硝酸钠(0.289g, 4.2mmol, 1.1当量)加入到剧烈搅拌的6-氯-N4-(4-氯-2-甲基苯基)-2-甲基嘧啶-4,5-二胺(1.060g, 3.7mmol, 1.0当量)在二氯甲烷(15mL)和乙酸(15mL)中形成的混合物中。45分钟后, TLC显示原料完全消失(1:3的乙酸乙酯:己烷)。将混合物转移到分液漏斗中, 并加入50mL水。除去二氯甲烷层, 用水、盐水洗涤, 并用硫酸镁干燥。将有机层浓缩至干燥, 得到棕褐色固体, 其不经进一步纯化直接使用(1.10g, 100%)。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz): 7.46-7.35(m, 3H), 2.85(s, 3H), 2.19(s, 3H)。LC/MS: 294.2(M)⁺

[0425] 3-(4-氯-2-甲基苯基)-N-(1-甲氧基丁-2-基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-胺(6)



[0427] 将7-氯-3-(4-氯-2-甲基苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶(1.0g, 3.4mmol, 1.0当量)和1-甲氧基丁-2-胺(0.89g, 8.9mmol, 2.5当量)在THF(15mL)中的混合物在密封的反应容器中加热至油浴温度为100℃并搅拌。3小时后,TLC(20%乙酸乙酯的己烷溶液)表明原料完全消失,并形成单一产物。将混合物冷却至室温。将混合物浓缩至干燥,用硅胶快速层析纯化(0至100%乙酸乙酯/己烷梯度),干燥后得到白色固体(0.47g, 60.8%)的题述产物。¹H NMR(CD₃OD, 300MHz): δ7.54-7.53(m, 1H), 7.46-7.38(m, 2H), 4.69-4.59(m, 1H), 3.63-3.50(m, 2H), 3.40(s, 3H), 2.49(s, 3H), 2.12(s, 3H), 1.90-1.62(m, 2H), 1.02(t, 7.5Hz, 3H)。¹³C-NMR(75MHz, CD₃OD) δ9.89, 16.87, 24.45, 24.99, 25.09, 51.60, 55.06, 58.17, 74.04, 74.53, 126.96, 128.98, 131.00, 132.83, 135.97, 137.80, 150.12, 155.01, 168.03。LC-MS(m/z): 360[M]⁺, 362[M+2]⁺

[0428] 实施例2

[0429] J03和类似物的评估

[0430] 如下所述,使用SHSY-5Y细胞进行体外研究。这些细胞是一种有用的神经系统模型,其可将成具有成熟神经元的形态和生化特征的细胞,包括成熟的tau亚型。

[0431] 使用J20小鼠进行动物实验。J20小鼠是阿尔茨海默症的模型。该模型过表达人APP,其具有与家族性阿尔茨海默症(APPKM670/671NL(瑞典))和5APPV717F(印第安纳)突变相关的两个突变。

[0432] 初步J03研究

[0433] 如图4的图A-C所示,J03减少了由CRF诱导的tau和磷酸化tau(p-tau)的增加。在初步研究中,无血清培养SHSY-5Y细胞以诱导分化并提高tau表达。如图4所示以升高的浓度将CRF加入到培养物中,tau(图B)和磷酸化tau(图C)都以剂量依赖性的方式随CRF增加。增长成比例,并且均为50%左右。J03(图4A)减少CRF诱导的tau的增加超过p-tau的增加。CRF下的p-tau增加是预期的,但是tau的增加是难以预测的,因为CRF减少了神经元的分化(参见Chen等,(2004)Proc.Natl.Acad.Sci.USA,101(44):15782-15787)然而,它可以增加tau的积累。

[0434] 进行J03的标准药代动力学研究,其中将J03(以5mg/mlDMSO储存液递送的10mk, 50ml)皮下注射(SQ)至J20小鼠中。如图5所示,J03脑水平低,脑/血浆比例为1:2,但水平保

持数小时,即使单次注射也可以很好地接触脑组织。通过喂养(不是管饲法)也以10mg/kg口服给药后,脑部水平比峰值(灰色灰盒子)略高,脑:血浆比接近1:1。

[0435] 在预备研究#1中,单独安置的J20小鼠以10mkd的SQ注射PEG/b-MCD中的J02进行了12天的处理。对受试者记忆力进行了NOR分析(N=5/组)。结果如图6的图A-F所示。如图所示,单独J03安置的J20小鼠(图A)的行为略有改善。A β 1-40(图B)没有差异,但A β 1-42降低(图C)。A β 1-40/1-42比显著增加(图D)。SAPP非常轻微地增加(图E),sAPP/A β 1-42比(图F)也是。

[0436] J03减少了总tau(图7,左上图),但主要是针对单只小鼠。P-tau显著降低(图7,右上图),比例稍高,但个体差异较大(图7,下图)。

[0437] 基于这些有希望的结果,用口服递送和更长的持续时间来重复研究(预备研究#2)。

[0438] 如图8所示,J03处理的小鼠在新位置(左)和新目标(右)检验中表现良好。

[0439] 如图9所示,sAPP α 略有增加(左上),sAPP β 不变(右上),sAPP α /sAPP β 比(下图)略有增加。A β 1-40(图10左上)和A β 1-42(图10,右上)不变,没有显著的增长趋势。A β 1-40/A β 1-42比(图10,下)不变。

[0440] 图11说明了在预备研究#1和#2中J03对A β 1-42的影响。在预备研究#2中的所有小鼠比J03预备研究#1中使用的小鼠要大。这是有意的(第一次研究中选择较年轻的小鼠),因此出现在第一次研究中,A β 1-42的最大差异是最老的经J03处理的小鼠。当把结果绘制在一起(在检验中调整稀释因子)时,J03预备研究#1中经载体处理的最老的小鼠似乎是一个稍高的异常值。尽管如此,如果在年轻小鼠中开始治疗,则这里的曲线表明存在A β 降低效应,但是如果在A β 增大进行后开始治疗,由于它是J03预备研究#2中的最老的小鼠,A β 降低效应消失。

[0441] 图12显示了在预备研究#2中J03对p-tau的影响。不仅是在预备研究#1中,p-tau再次下降,所述下降达到了统计学意义。

[0442] 图13的图A-F示出了J03对p-tau和记忆力的影响。甚至经载体处理的J20小鼠在修改的方案中显示出一些新的目标偏好,其中误差棒扩展到8(图A)。这与p-tau水平有良好的相关性(图B)。得分高于8的小鼠具有显著较低的p-tau水平(图C)。对于J03处理的J20小鼠(图D),新的位置偏好甚至更清楚,并且还显示与p-tau水平的良好相关性(图E),并且得分超过0的小鼠(因此显示出一些新的位置偏好)具有显著较低的p-tau(图F)。

[0443] 为了在制剂口服给药后及早观察血浆和脑J03水平,在研究的第一天再给另外两只小鼠服药,并在两小时后安乐死。在这些小鼠中,脑水平高于预期,在170ng/g(图9,左图),但两只小鼠之间的差异很大。在研究结束时,脑水平在约35ng/g的预期范围内(图9,右图),也具有很大的变化。

[0444] J04研究

[0445] 将J04(参见图2)设计为具有用三唑并嘧啶环替代三唑并吡啶的一种类似物。

[0446] 在SH-Sy5Y细胞的初步筛查中,J04在初步筛查中没有降低tau,但降低了p-tau,尽管不是很显著(参见图15)。然而,J04将p-tau降低到与J03相同的水平,并且由于低N#可能未达到显著性。

[0447] SQ注射或口服递送后的脑水平(图16左侧)在~55ng/g时相似,尽管注射后的清

除较慢。口服后清除如图16右图所示。

[0448] J17研究

[0449] 在化合物J17 (参见图2) 中,两个取代基(参见图17中的环状取代基)相反。

[0450] 观察到J17在SH-Sy5Y细胞中显著降低tau (图18,左)和p-tau (图18,右),并且效果好于J03。

[0451] 如图19所示,在暴露于CRF后,sAPP α (左上)与J17的对照相同,但在该实验中比J03低。J03和J17 (右上)的Tau均降低。虽然J17的下降看起来与J03相同,但J17的值没有意义。J03和J17 (左下)的P-tau均降低。N数值为3限制了达到统计学意义的能力。

[0452] 图20示出了随着CRF浓度的增加,J03和J17对sAPP α 、tau和p-tau的作用。在没有CRF和在50nM (左上)的情况下,没有观察到使用J17的sAPP α 的减少,或者更确切地说是没有增加,而在其他浓度下则并非如此。在没有CRF、在50nM和100nM的情况下观察到tau的减少 (中上)。在所有浓度的CRF测试中都观察到p-tau的降低,不包括0 (左下)。

[0453] 图21说明了J17的体内药代动力学。在10mg/kg皮下注射 (SQ注射)后,脑水平低 ($\sim 400\text{ng/g}$) (左)比血浆水平 ($\sim 4000\text{ng/m}$)低。在相同剂量口服后,脑水平仅为 $\sim 50\text{ng/g}$,并且血浆水平再次高达10倍。

[0454] 在J17预备研究 (#1预备研究)中,单独安置雄性和雌性J20小鼠,并用10mkd的J17通过口服给药28天。单独安置雄性和雌性J20小鼠,并用10mkd的J17通过口服给药28天。

[0455] 雄性和雌性的结果显示出一些差异,并且一并单独显示在图22中。如图所示,J03和J17均降低活性,但个体差异的原因不显著 (上图)。总体来说,J03增加了17种以上的新目标偏好,但只有当有较少的变异时,具有J17的增加才明显 (左下)。雄性 (每组n=6) 显示出与所有小鼠相似的模式 (底部中间面板),J03和J17之间记忆力的改善相似。NOP增加最大的是施用J03 (右下方)的雌性,其只有一名雌性 (NTg组也有一名雌性)。J03和J17组只有两名雌性。

[0456] 图23显示了J03和J17对sAPP α 、sAPP β 和sAPP α /sAPP β 比的作用。两种性别的APP α 结果相似,J03显示增加,而J17没有 (上图)。sAPP β 结果也相似。只有J17 (从数据中去除了一个高的异常值) (中图)有所减少。J03雄性的sAPP α /sAPP β 比略有上升,J17雄性的sAPP α /sAPP β 上升更多,但两位雌性的sAPP α /sAPP β 比均有较大幅度的上升,但是没有统计学意义 (下图)。

[0457] 当呈现所有小鼠的数据 (图24,上图)时,AB1-42没有显著差异,但是当来自一个同胞对 (sibling pair)的低异常值 (10倍以下)被去除时,雄性小鼠中AB1-42的降低很显著 (图24,下图)。即使去除了低异常值,AB1-40/AB1-42比也没有显著差异 (图25)。

[0458] 图26 A1-42。当呈现所有小鼠的数据 (上图)时,AB1-42没有显著差异 (图26,上图),但是当来自一个同胞对的低异常值 (10倍以下)被去除时,雄性小鼠中的AB1-42有显著的减少 (图26,底部)。

[0459] 雄性的Tau增加 (图27,上图),但是这一系列化合物p-tau的重要读数在雄性小鼠中略低 (图27中图),p-tau/tau比 (图27,下板)仍然较低,并且只是失去了J17治疗雄性的显著性。

[0460] J19研究

[0461] J19 (参见图2) 是类似于J17的J03的类似物, 并且是本文所述的三唑并嘧啶系列的一部分。

[0462] 图28的图A-D, 说明了J03和J19对CRF诱导的tau和p-tau改变的作用。在没有CRF和存在100nMCRF (图A) 的情况下, J03显著降低了tau。J19也显示出减少tau的趋势。在存在和不存在CRF的情况下, J03和J19都显著降低了p-tau (图B)。在50nM和100nMCRF下, J03和J19都显著降低了p-tau/tau比, 并且在CRF不存在的情况下降低了p-tau/tau比 (图C)。J03和J19有使sAPP α 有变高的趋势, J03在100nMCRF下影响显著 (图D)。

[0463] J19降低了tau, 而J03和J19均降低了p-tau (图29, 左图)。因此, 虽然对于J19来说p-tau/tau比看起来没有变化 (图29, 右图)。这是由于tau减少而不是由于没有作用。

[0464] 图30示出了J19的体内药代动力学。在以10mg/kg SQ注射J19后, 注射后4小时后, 脑水平达到峰值 $\sim 190\text{ng/g}$ 。8小时内脑水平保持相对较高 (左图)。口服给药 (右图), 脑水平要低得多, 但在1 \sim 6小时内仍能检测到。

[0465] 参考文献

[0466] Precursor Protein Processing to Preclude Amyloid Beta and Also Reduces Tau Pathology. *Biol. Psychiatry* 2013 Jan 8.

[0467] Bredesen, 2009

[0468] Brunson K.L., Grigoriadis D.E., Lorang MT, Baram TZ. Corticotropin-Releasing Hormone (CRH) Downregulates the Function of Its Receptor (CRF1) and Induces CRF1 Expression in Hippocampal and Cortical Regions of the Immature Rat Brain. *Experimental Neurology* July 2002 176 (1): 75-86.

[0469] Carroll JC, Iba M, Bangasser DA, Valentino RJ, James MJ, Brunden KR, Lee VM, Trojanowski JQ. Chronic stress exacerbates tau pathology, neurodegeneration, and cognitive performance through a corticotropin-releasing factor receptor-dependent mechanism in a transgenic mouse model of tauopathy. *J. Neurosci.* 2011 Oct 5; 31 (40): 14436-14449.

[0470] Chen Y, Bender RA, Brunson KL, Pomper JK, Grigoriadis DE, Wurst W, Baram TZ. Modulation of dendritic differentiation by corticotropin-releasing factor in the developing hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004. 101 (44): 15782-15787.

[0471] Dong H, Goico B, Martin M, Csernansky CA, Berchume A, Csernansky JG. Modulation of hippocampal cell proliferation, memory, and amyloid plaque deposition in APP^{sw}(Tg2576) mutant mice by isolation stress. *Neuroscience* 127 (2004) 601-609

[0472] Dong H, Yuede CM, Yoo H-S, Martin MV, Deal C, Mace AG, Csernansky GJ. Corticosterone and related receptor expression are associated with increased β -amyloid plaques in isolated Tg2576 mice. *Neuroscience*. 2008 July 31; 155 (1): 154-163.

[0473] Holtzman et al., 2011 Hsia AY, Masliah E, McConlogue L, Yu G-Q, Tatsuno G,

Hu K, Kholodenko D, Malenka RC, Nicoll RA, Mucke L. Plaque-independent disruption of neural circuits in Alzheimer's disease mouse models. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999 March Vol. 96, pp. 3228-3233

[0474] Kang J-E, Cirrito JR, Dong H, Csernansky JG, Holtzman DM. Acute stress increases interstitial fluid amyloid-beta via corticotropin-releasing factor and neuronal activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, June 19 2007 104 (25): 10673-10678

[0475] Karagkouni A, Alevizos M, Theoharides TC. Effect of stress on brain inflammation and multiple sclerosis. *Autoimmun. Rev.* 2013 Mar 25 (13) 00043-48.

[0476] Klunk WE, Mathis CA, Price JC, Lopresti BJ, DeKosky ST. Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain*. 2006 Nov; 129 (Pt 11): 2805-2807.

[0477] Macor JE, Gurley D, Lanthorn T, Loch J, Mack RA, Mullen G, Tran O, Wright N, Gordon JC. The 5-HT₃ antagonist tropisetron (ICS 205-930) is a potent and selective alpha₇ nicotinic receptor partial agonist. *Bioorg Med Chem Lett*. 2001 Feb 12; 11 (3): 319-321.

[0478] Martisova E, Solas M, Gerenu G, Milagro FI, Campion J, Ramirez MJ. Mechanisms involved in BACE upregulation associated to stress. *Curr. Alzheimer's Res.* 2012 Sep; 9 (7): 822-829.

[0479] McCarthy JR, Heinrichs SC, Grigoriadis DE. Recent advances with the CRF1 receptor: design of small molecule inhibitors, receptor subtypes and clinical indications. *Current Pharmaceutical Design*. 1999 May; 5 (5): 289-315.

[0480] Mintun MA, Larossa GN, Sheline YI, Dence CS, Lee SY, Mach RH, Klunk WE, Mathis CA, DeKosky ST, Morris JC. [¹¹C]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology*. 2006 Aug 8; 67 (3): 446-452.

[0481] Morris JC, Price JL. Pathologic correlates of nondemented aging, mild cognitive impairment, and early-stage Alzheimer's disease. *J Mol Neurosci*. 2001 Oct; 17 (2): 101-118.

[0482] Mucke L, Masliah E, Yu G-Q, Mallory M, Rockenstein EM, Tatsuno G, Hu K, Kholodenko D, Johnson-Wood K, McConlogue L. High-Level Neuronal Expression of Aβ₁₋₄₂ in Wild-Type Human Amyloid Protein Precursor Transgenic Mice: Synaptotoxicity without Plaque Formation. *J. Neurosci.* June 1, 2000, 20 (11): 4050-4058

[0483] Ock J, Lee H, Kim S, Lee WH, Choi DK, Park EJ, Kim SH, Kim IK, Suk K. Induction of microglial apoptosis by corticotropin-releasing hormone. *J. Neurochem.* 2006 Aug; 98 (3): 962-972.

[0484] Palop JJ, Jones B, Kekoni L, Chin J, Yu GQ, Raber J, Masliah E, Mucke L. Neuronal depletion of calcium dependent proteins in the dentate gyrus is tightly linked to Alzheimer's disease-related cognitive deficits. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003 Aug 5; 100 (16): 9572-9577.

[0485] Rissman RA, Staup MA, Lee AR, Justice NJ, Rice KC, Vale W, Sawchenko PE. Corticotropin-releasing factor receptor-dependent effects of repeated stress on tau phosphorylation, solubility, and aggregation. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2012 Apr 17; 109 (16) : 6277-6282.

[0486] Sherrin T, Blank T, Saravana R, Rayner M, Spiess J, Todorovic C. Region specific gene expression profile in mouse brain after chronic corticotropin releasing factor receptor activation: the novel role for diazepam binding inhibitor in contextual fear conditioning. Neuroscience 2009 Aug 4 162:

[0487] Traver S, Marien M, Martin E, Hirsch EC, Michel PP. The Phenotypic Differentiation of Locus Ceruleus Noradrenergic Neurons Mediated by Brain-Derived Neurotrophic Factor Is Enhanced by Corticotropin Releasing Factor through the Activation of a cAMP-Dependent Signaling Pathway Mol Pharmacol 2006 70:30-40, 2006

[0488] Vulliemoz NR, Xiao E, Xia-Zhang L, Rivier J, Ferin M. Astressin B, a non-selective CRH receptor antagonist, prevents the inhibitory effect of Ghrelin on LH pulse frequency in the ovariectomized rhesus monkey. Endocrinology. 2007 Dec 6.

[0489] Wang W, Solc M, Ji P, Dow KE. Corticotropin-releasing hormone potentiates neural injury induced by oxygen-glucose deprivation: a possible involvement of microglia. Neurosci. Letters 2004 Nov 23; 371 (2-3) : 133-137.

[0490] 应当理解, 本文描述的实施例和实施方案仅用于说明目的, 并且对它们做出的各种修改或改变对本领域技术人员将是建议的, 并且将被包括在本申请的精神和所附权利要求的范围内。本文引用的所有出版物、专利和专利申请的全部内容通过引用并入本文。

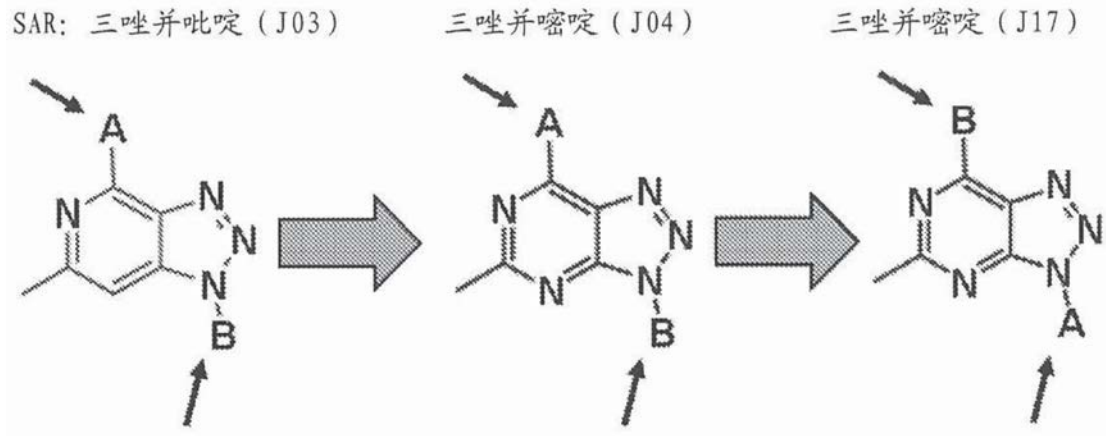


图1

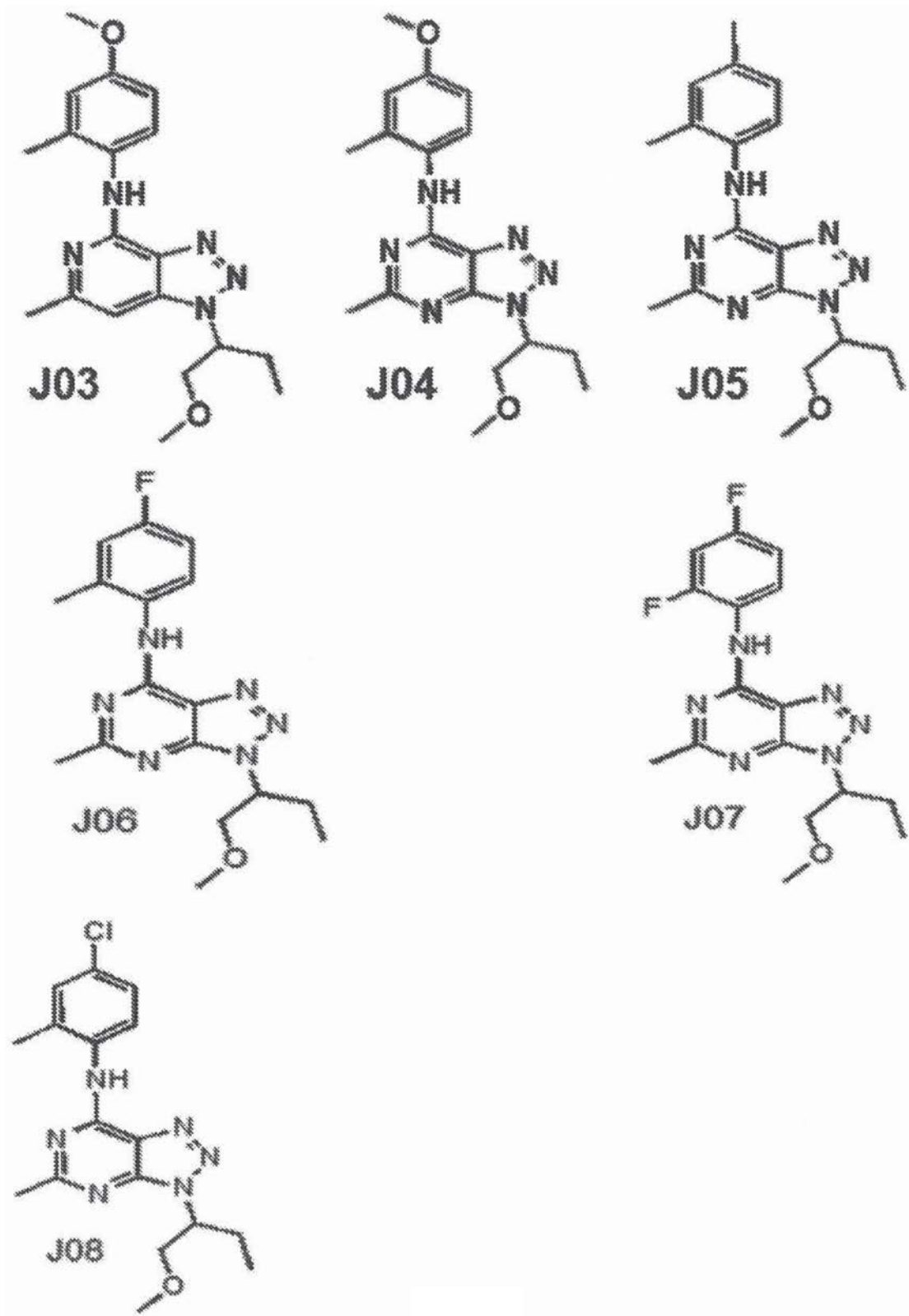


图2

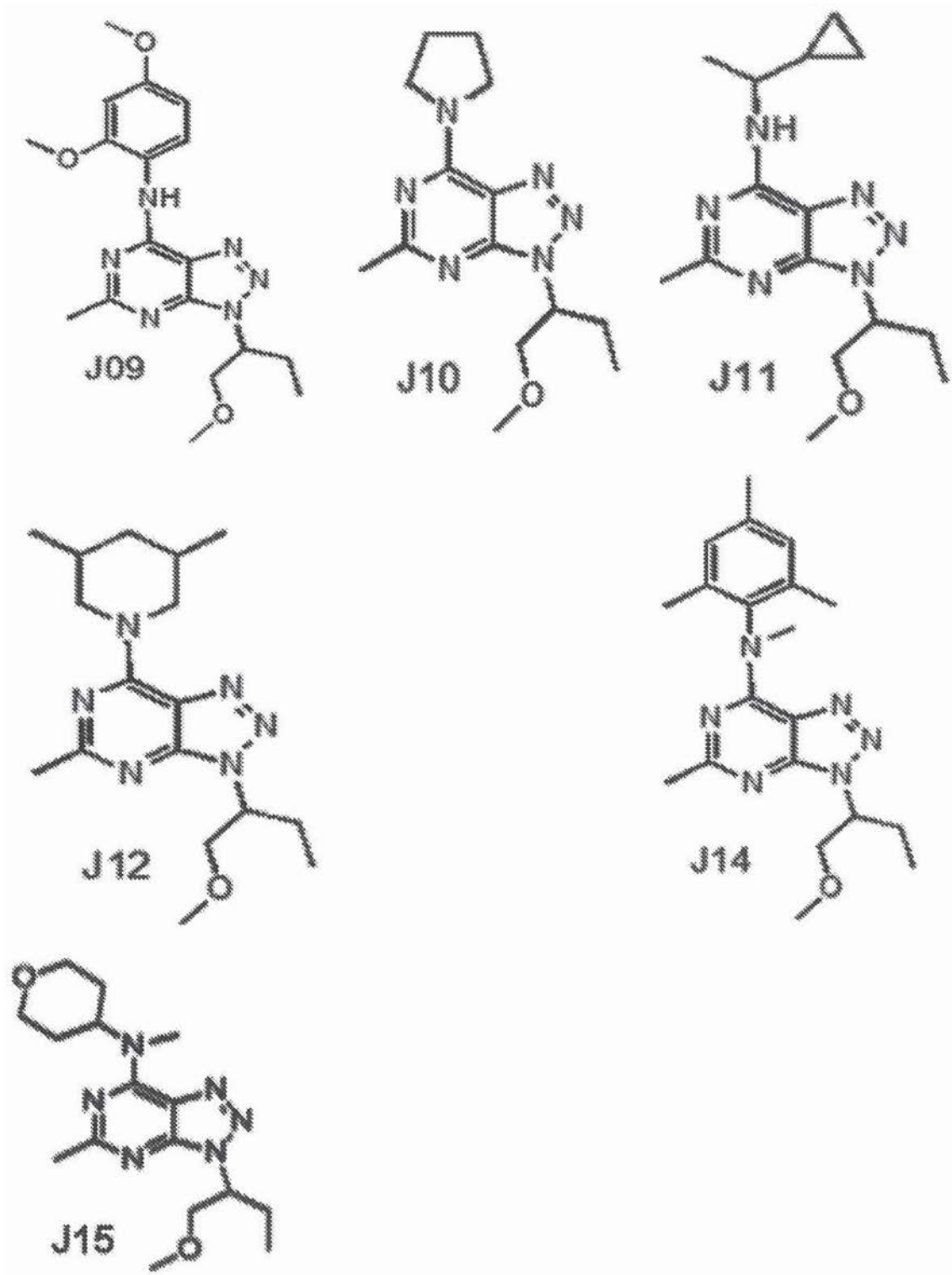


图2,续

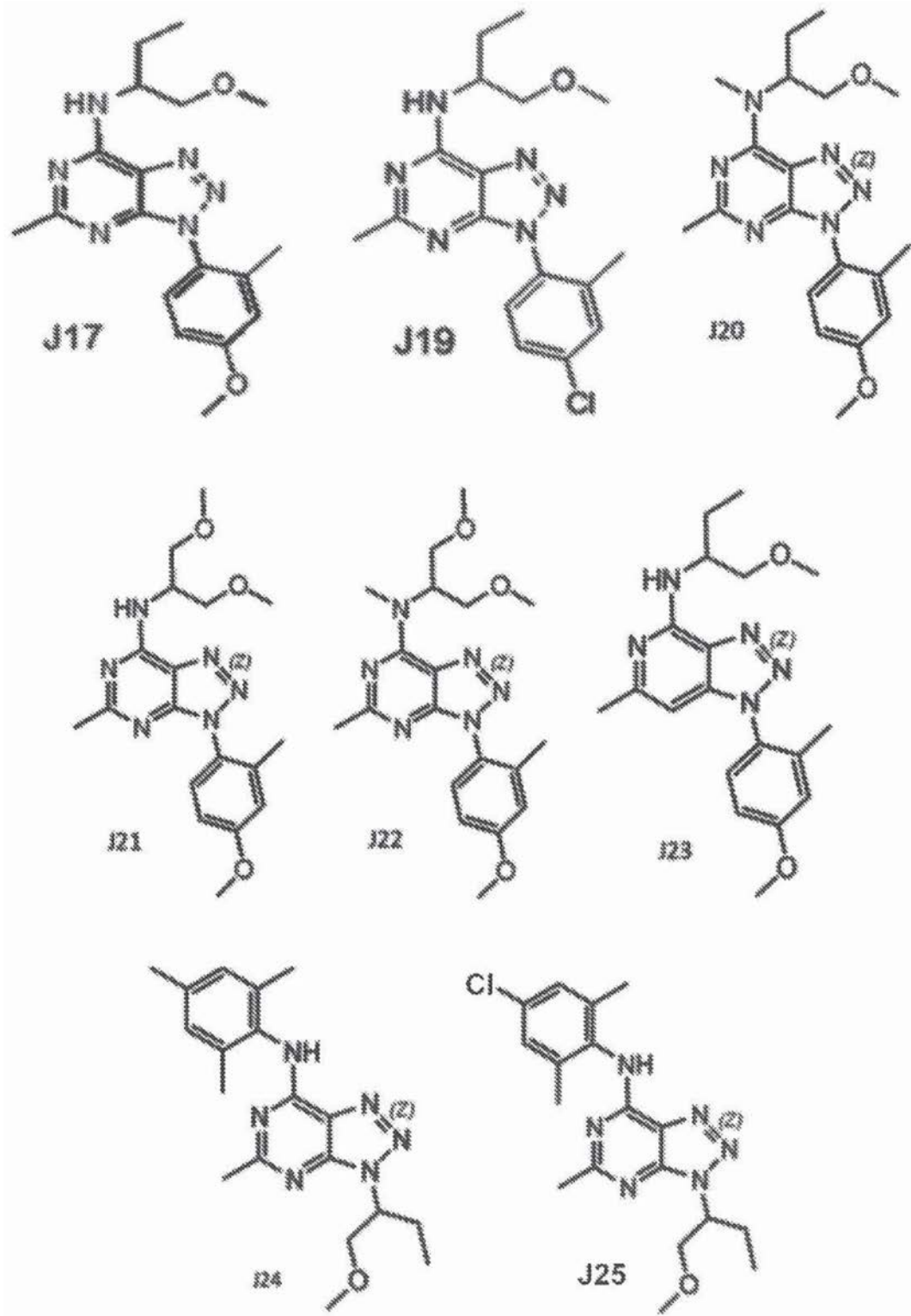


图2,续

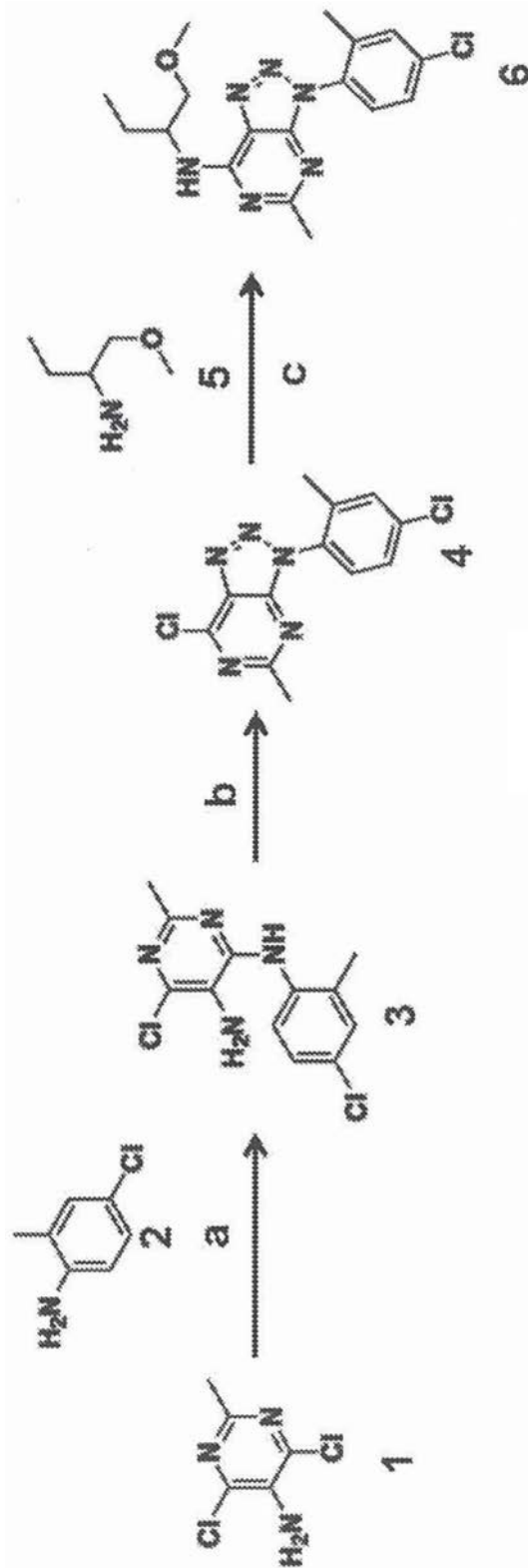


图3

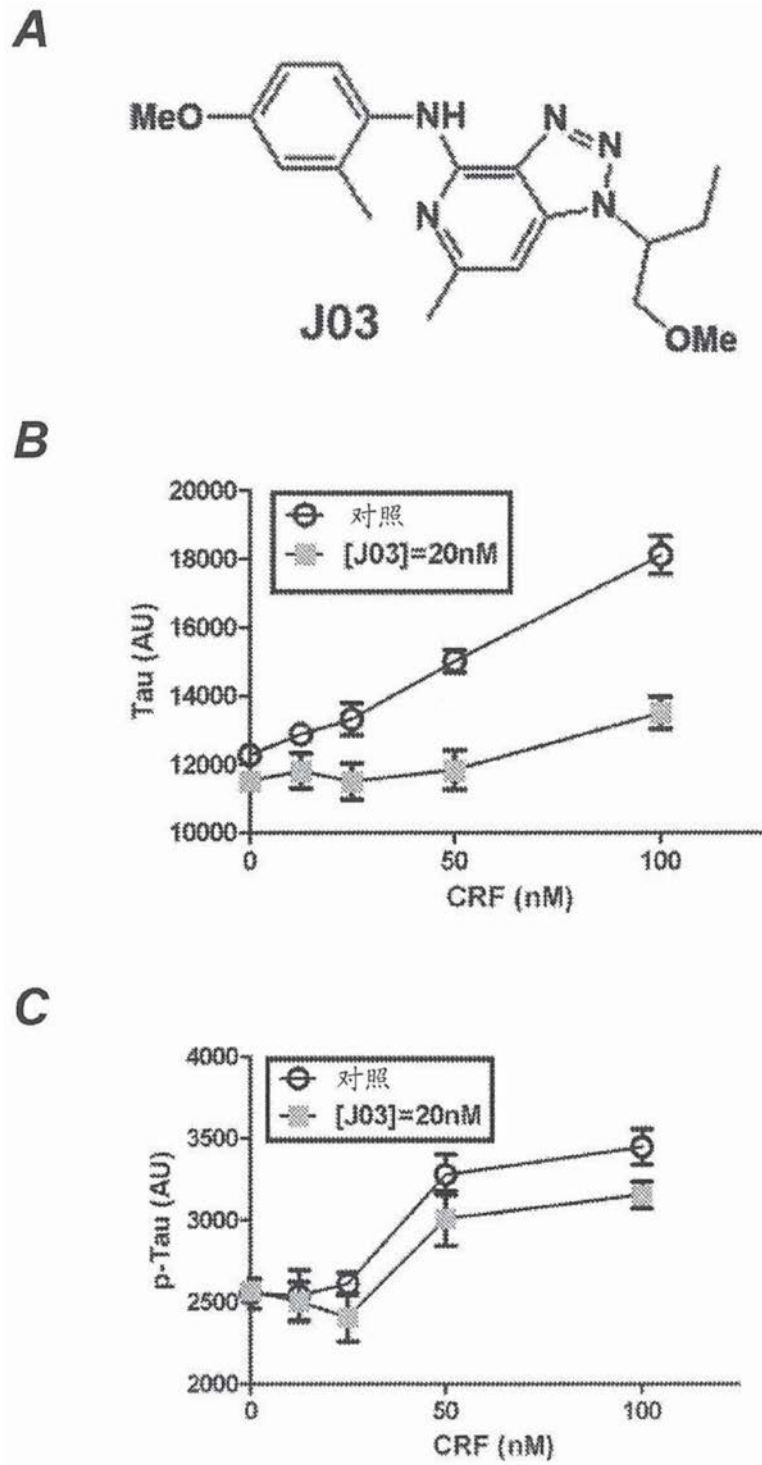


图4

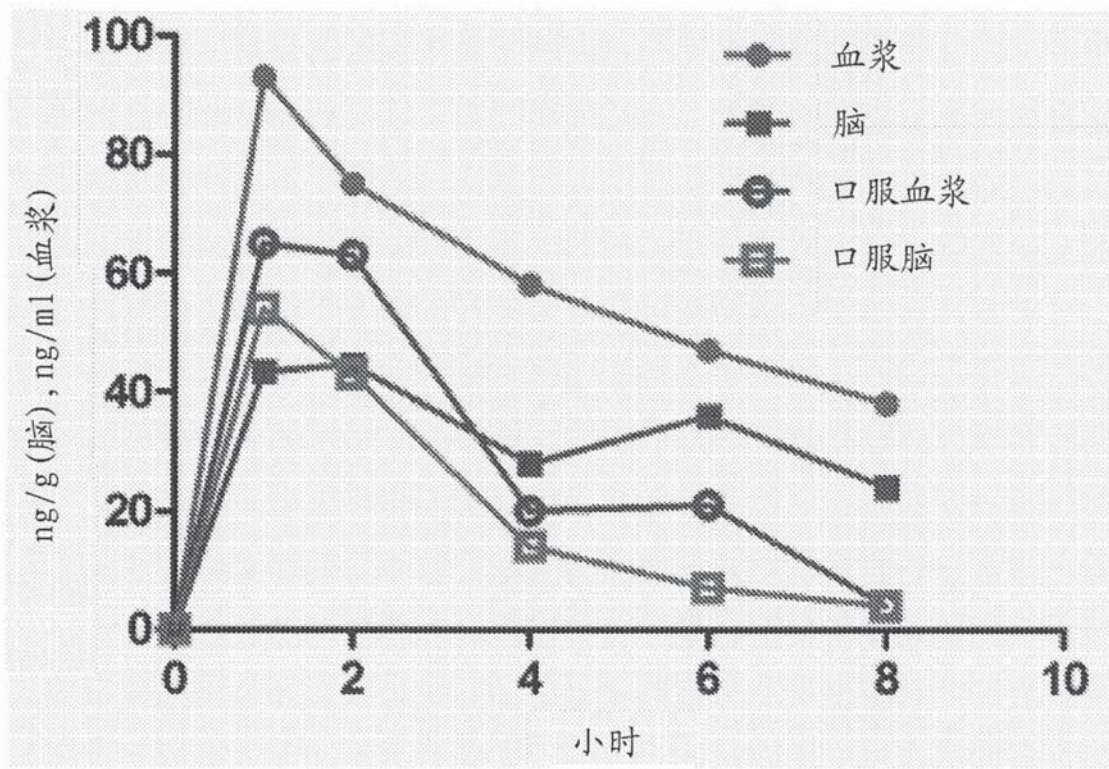


图5

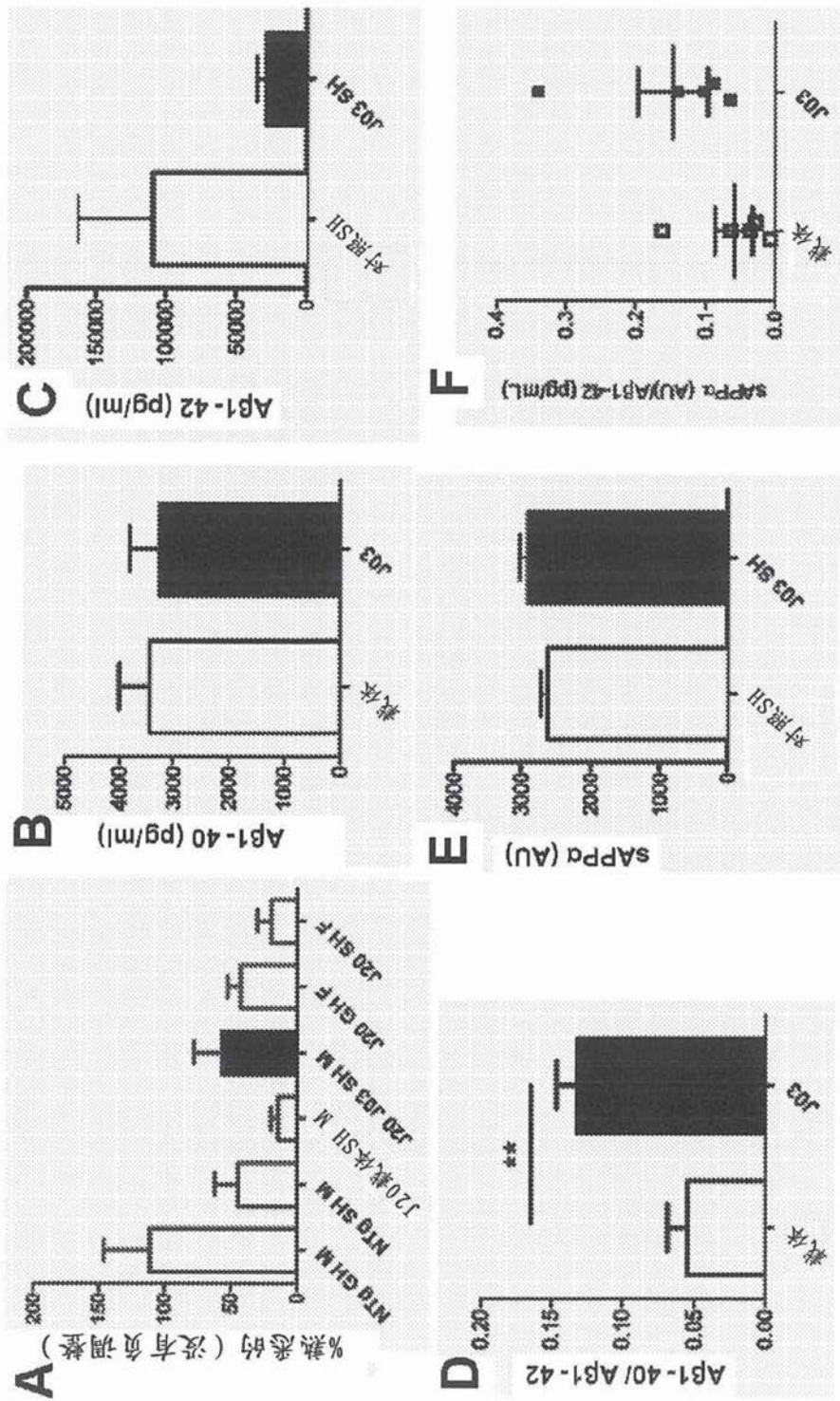


图6

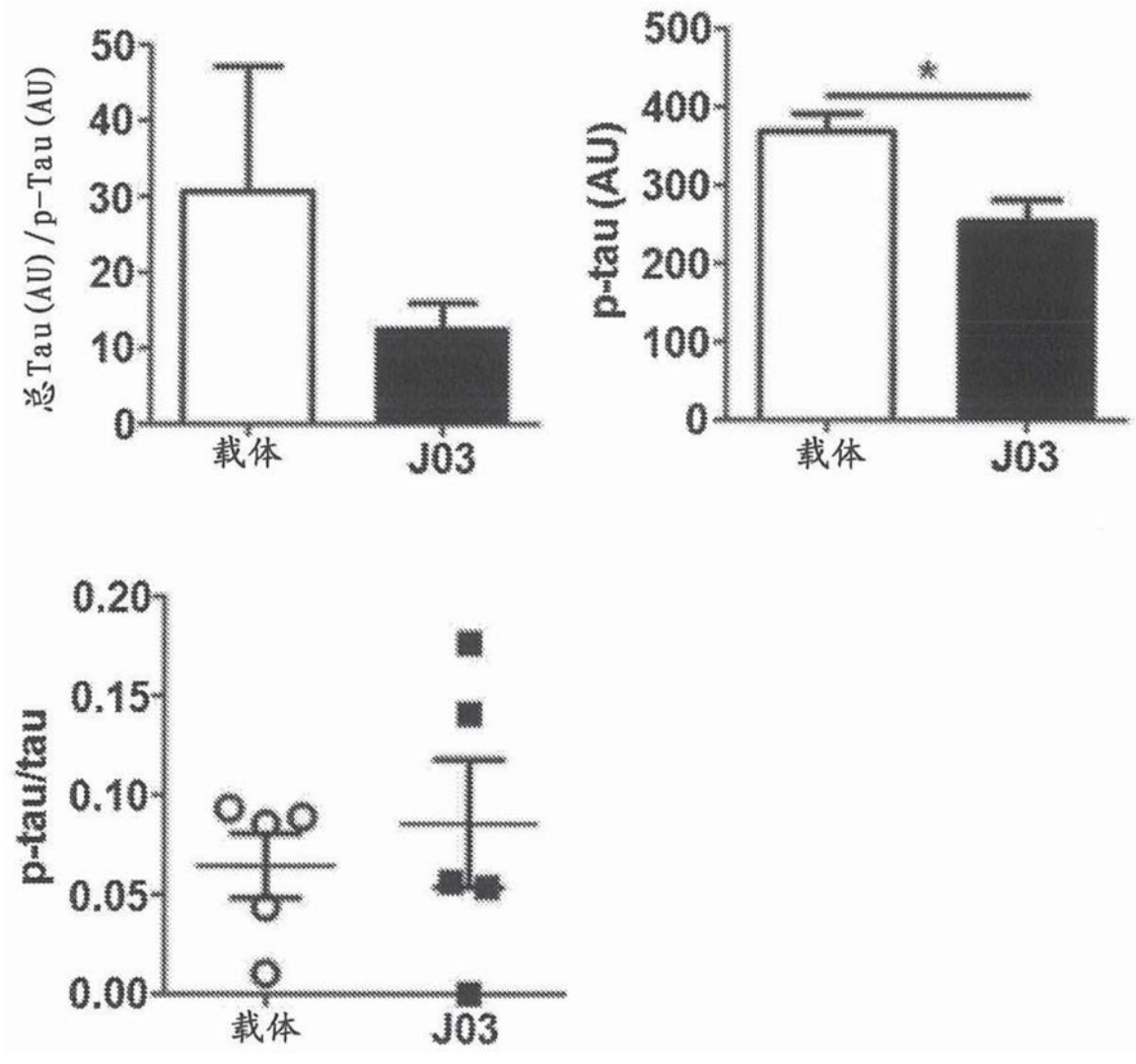


图7

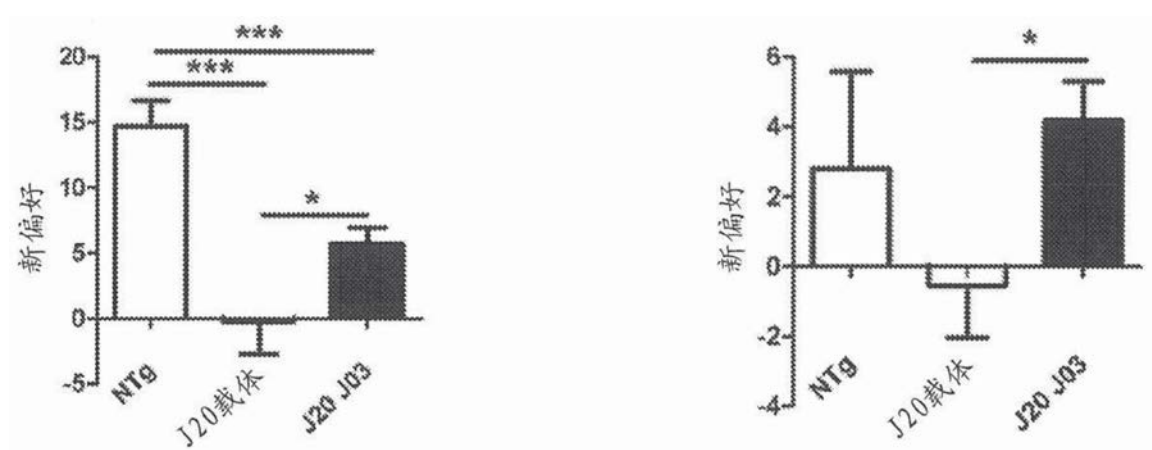


图8

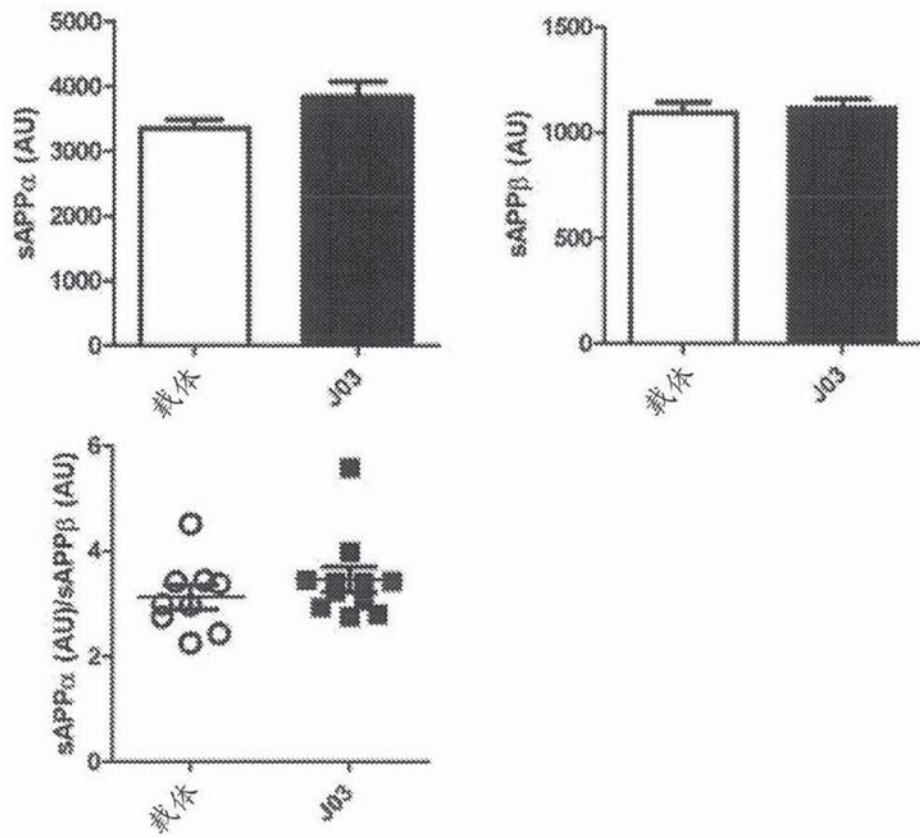


图9

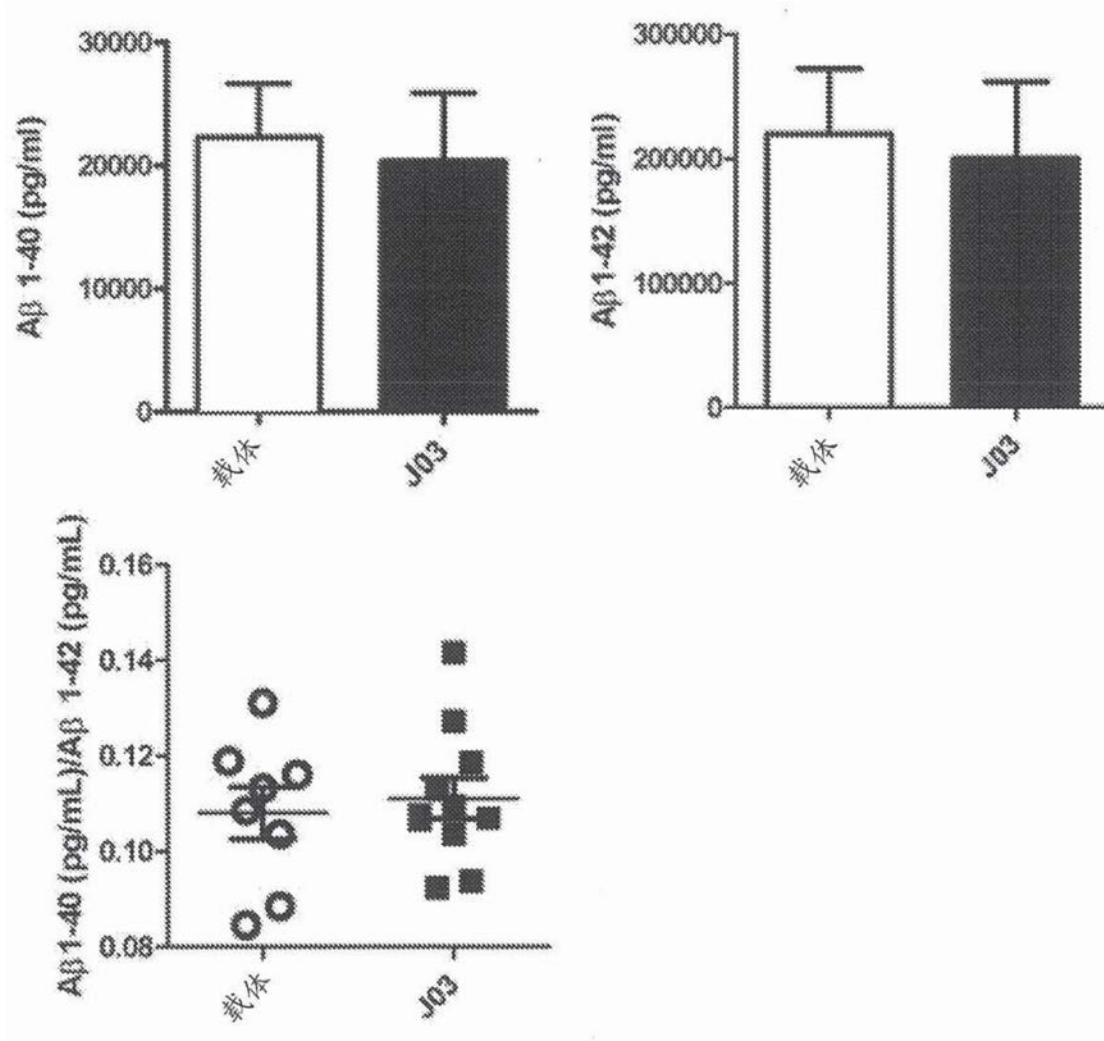


图10

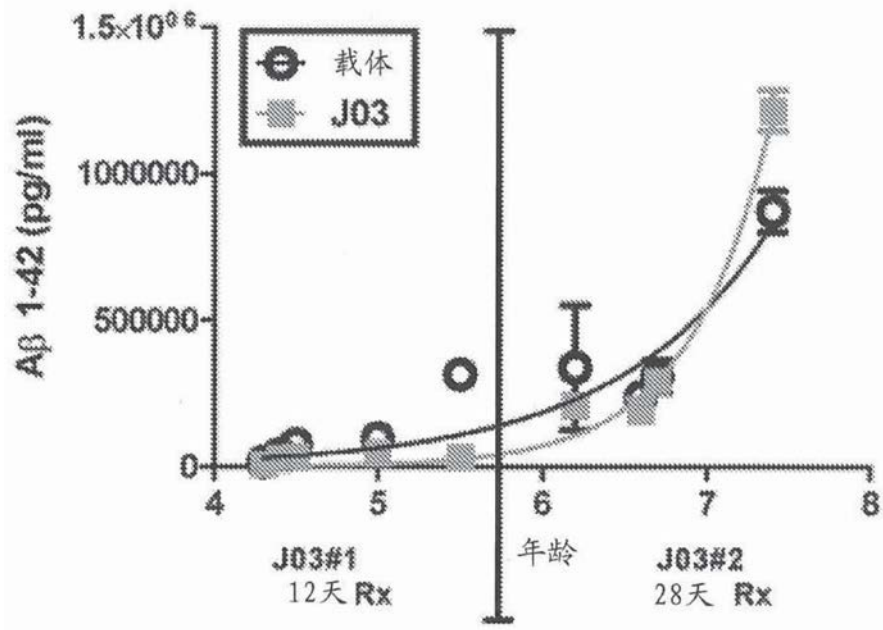


图11

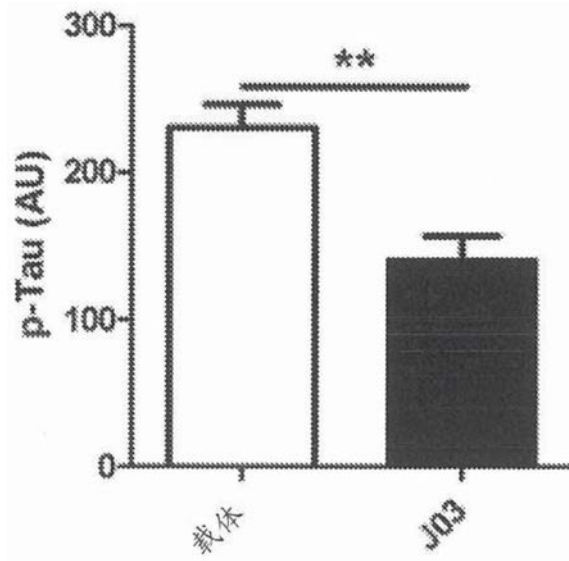


图12

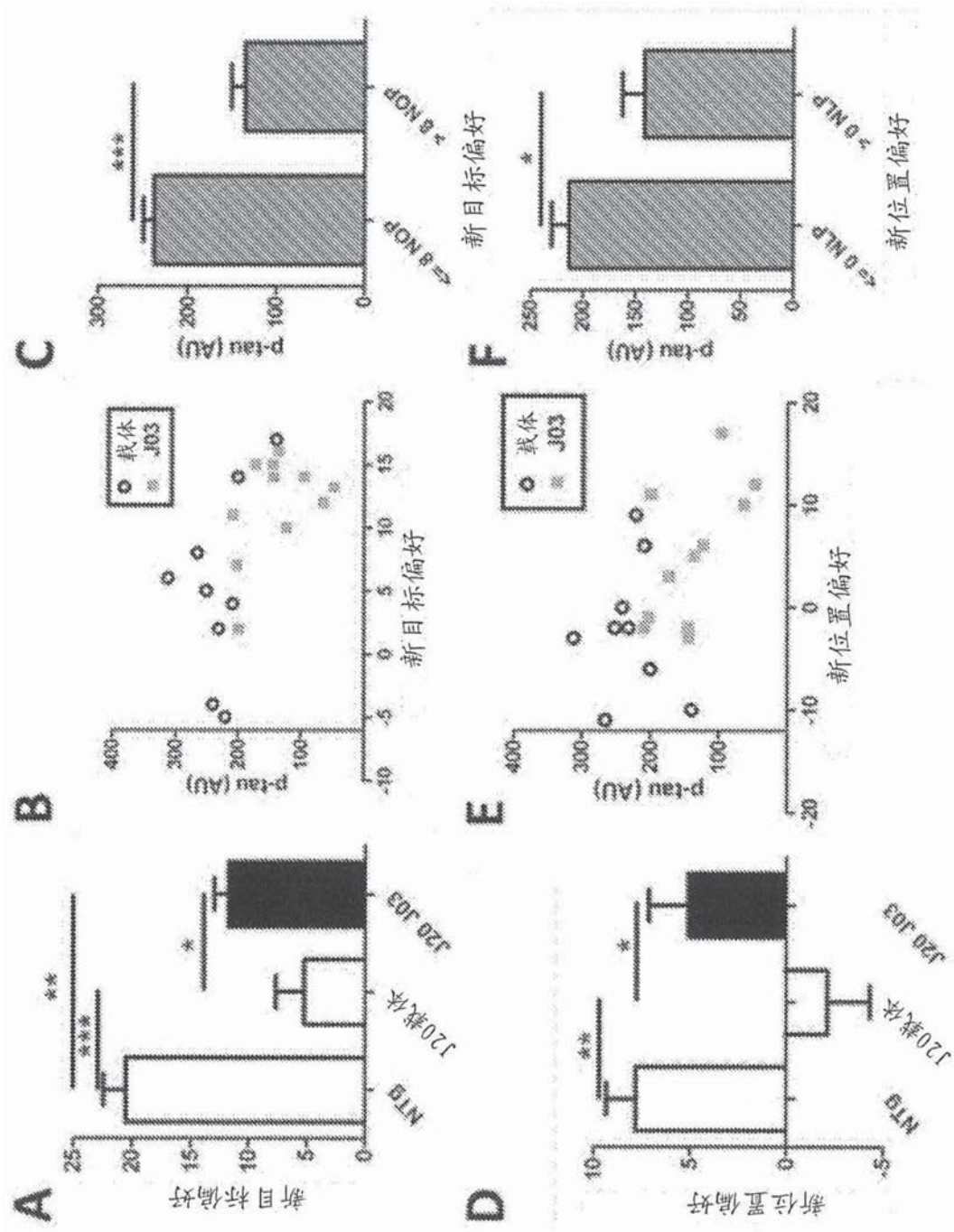


图13

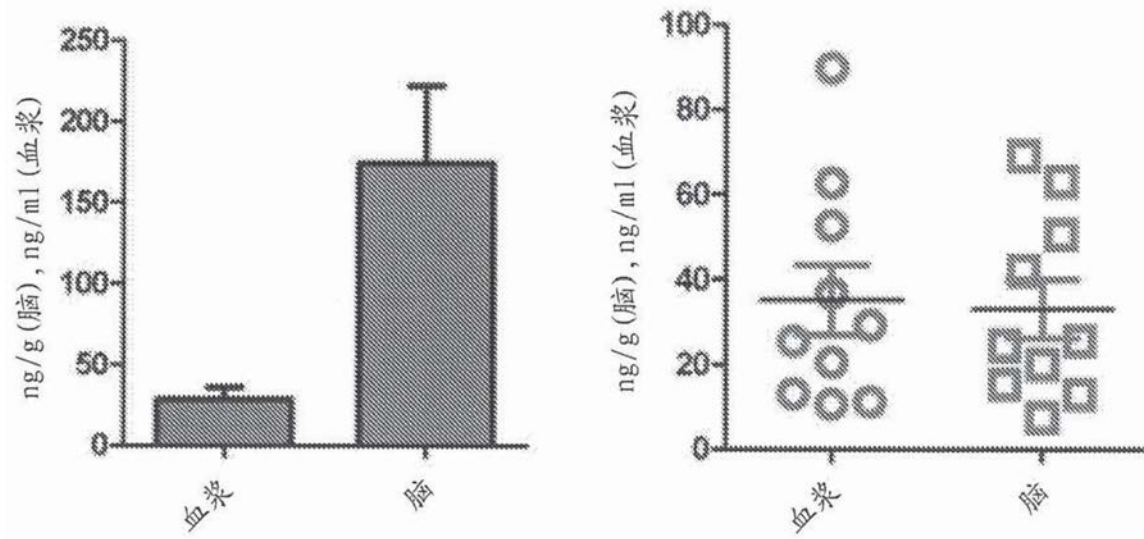


图14

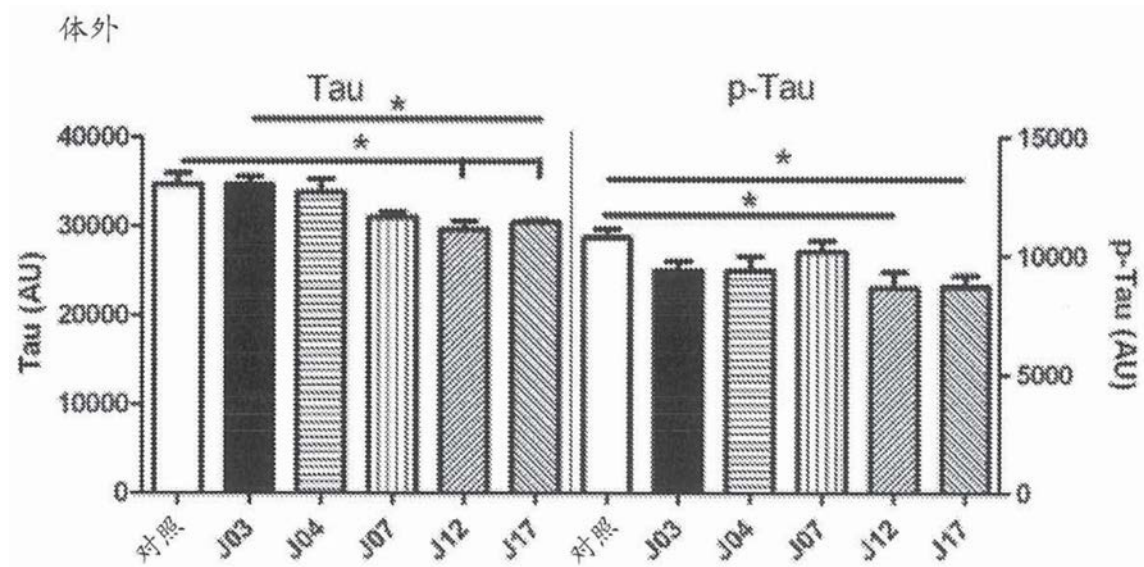


图15

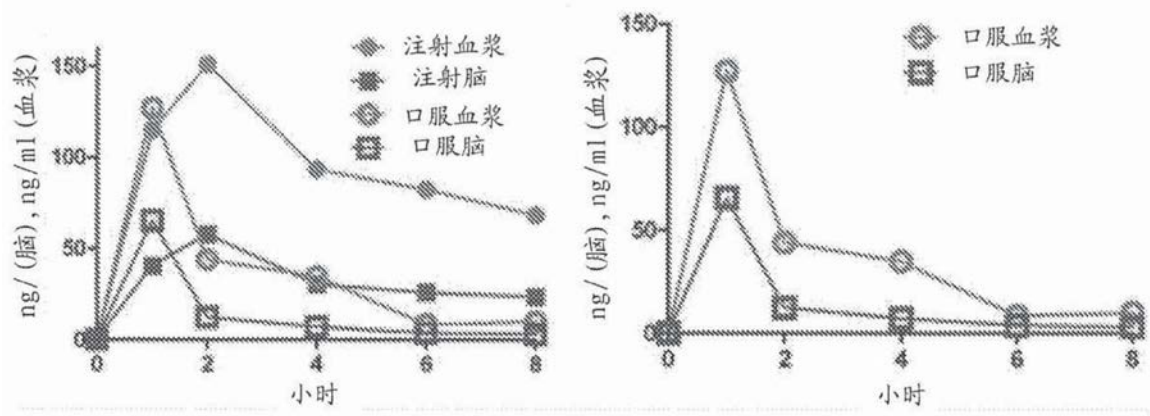


图16

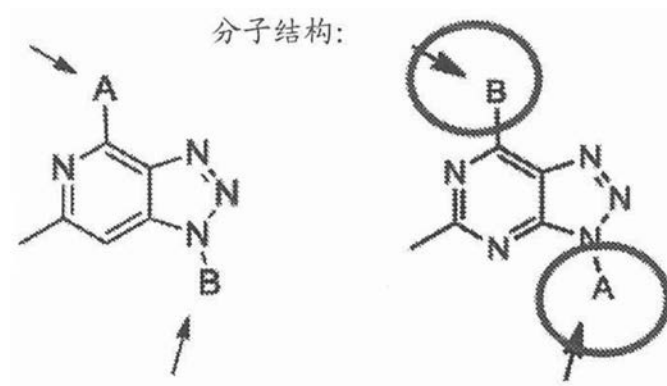


图17

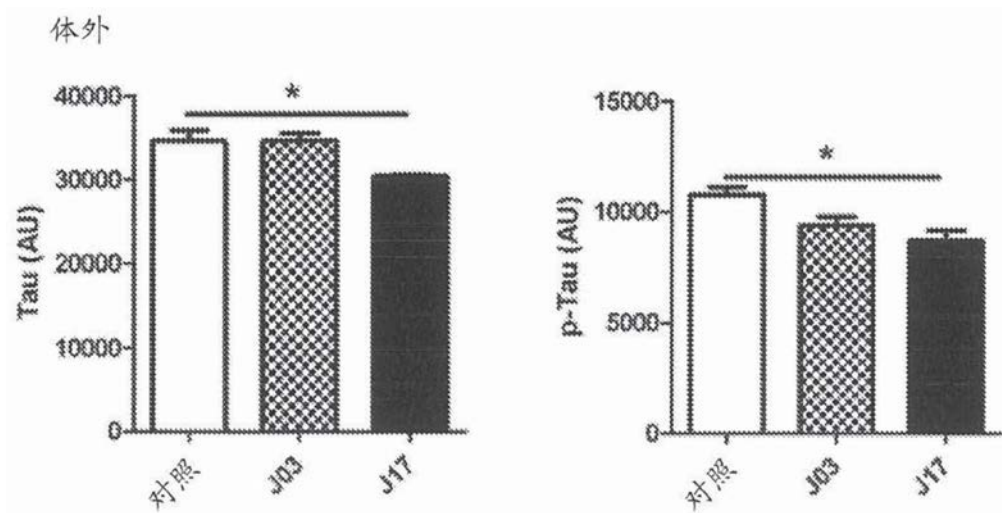


图18

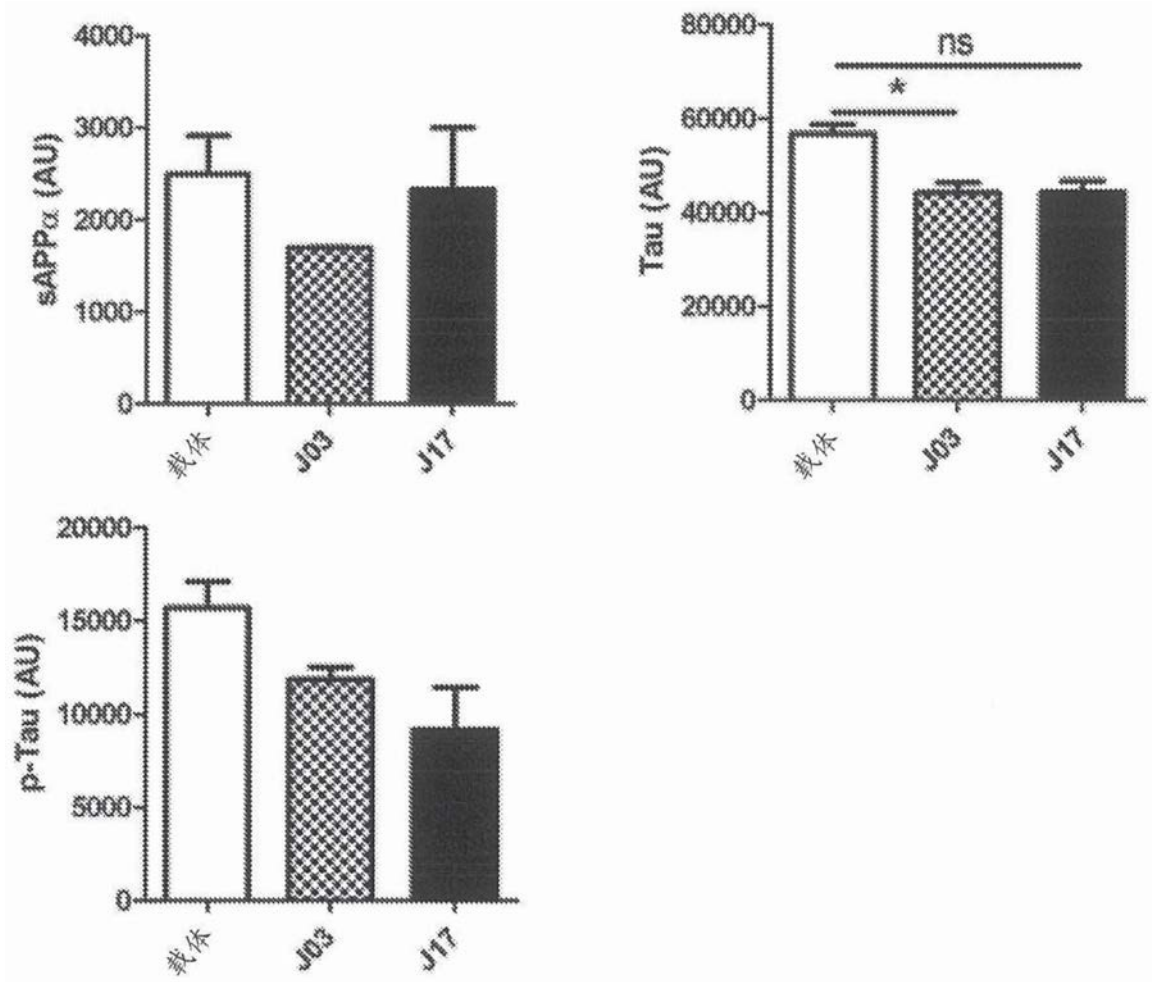


图19

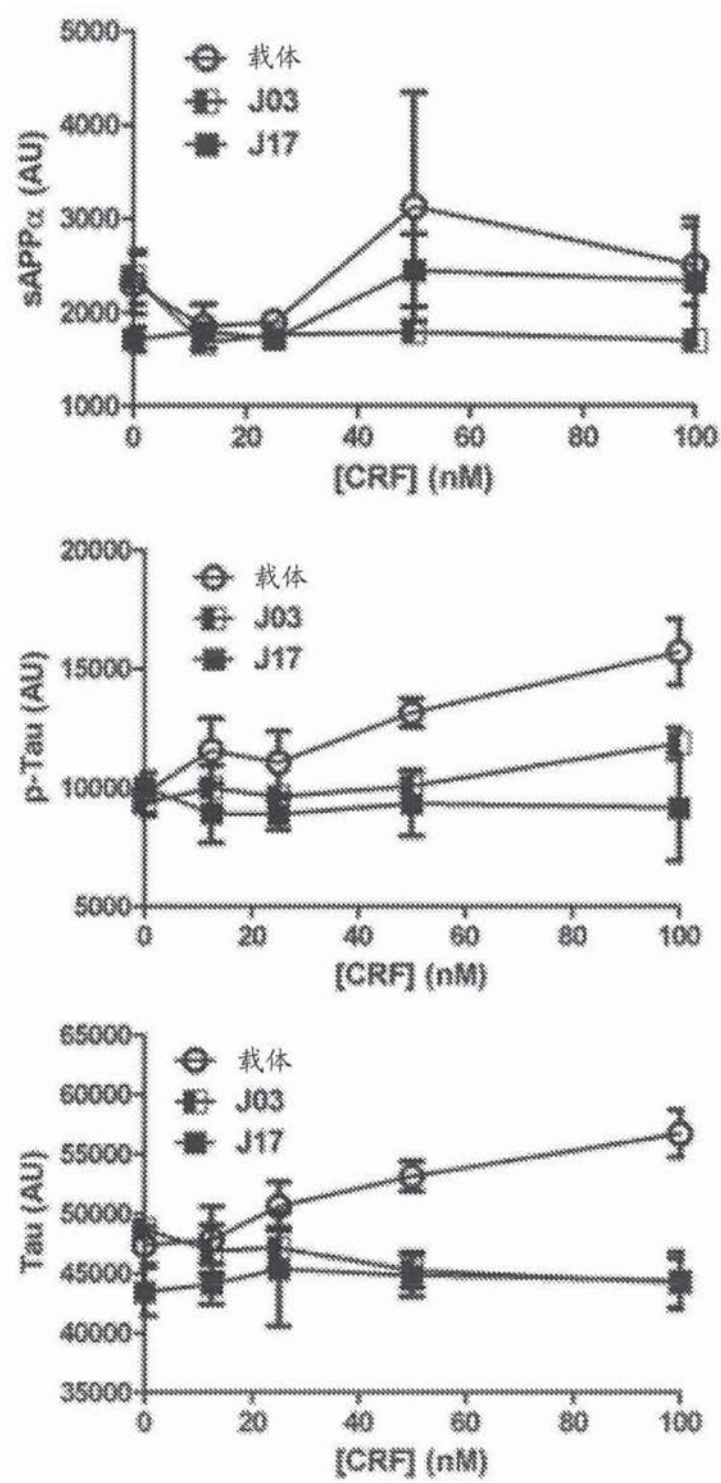


图20

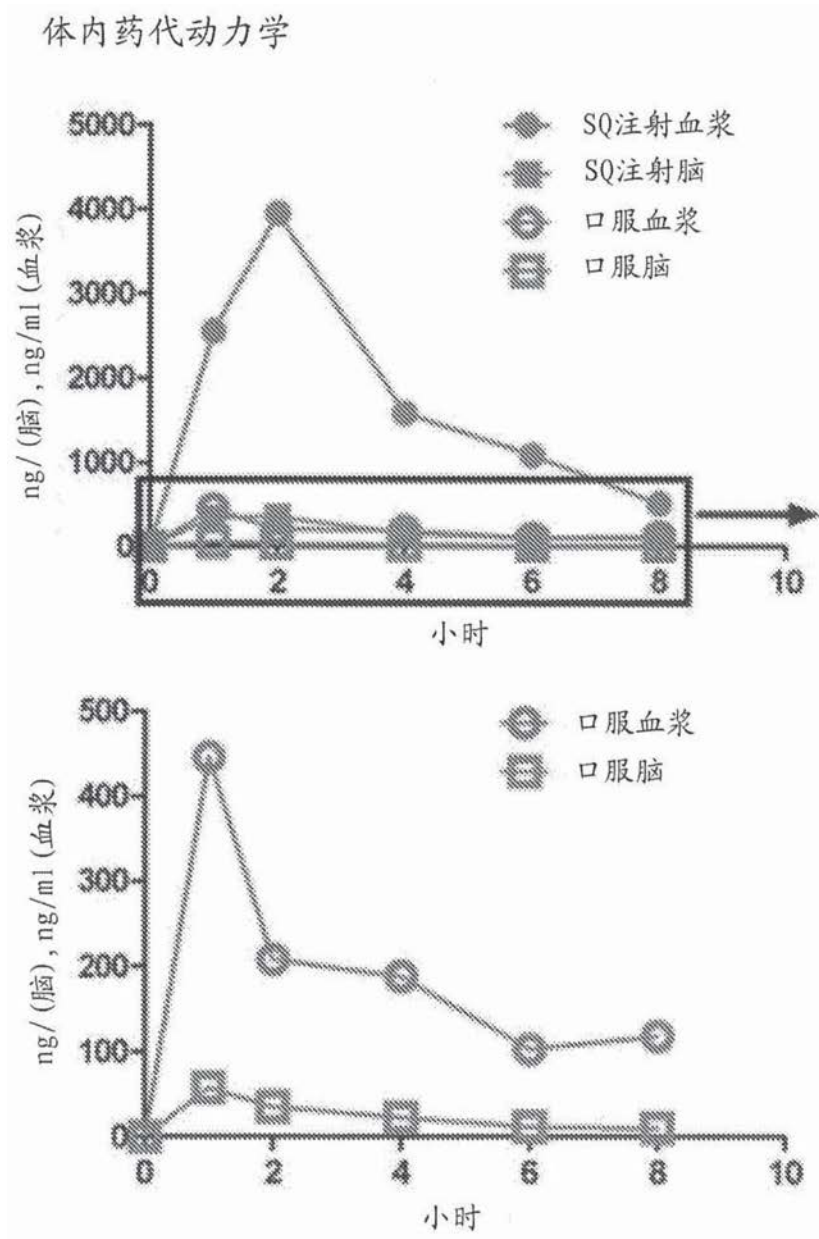


图21

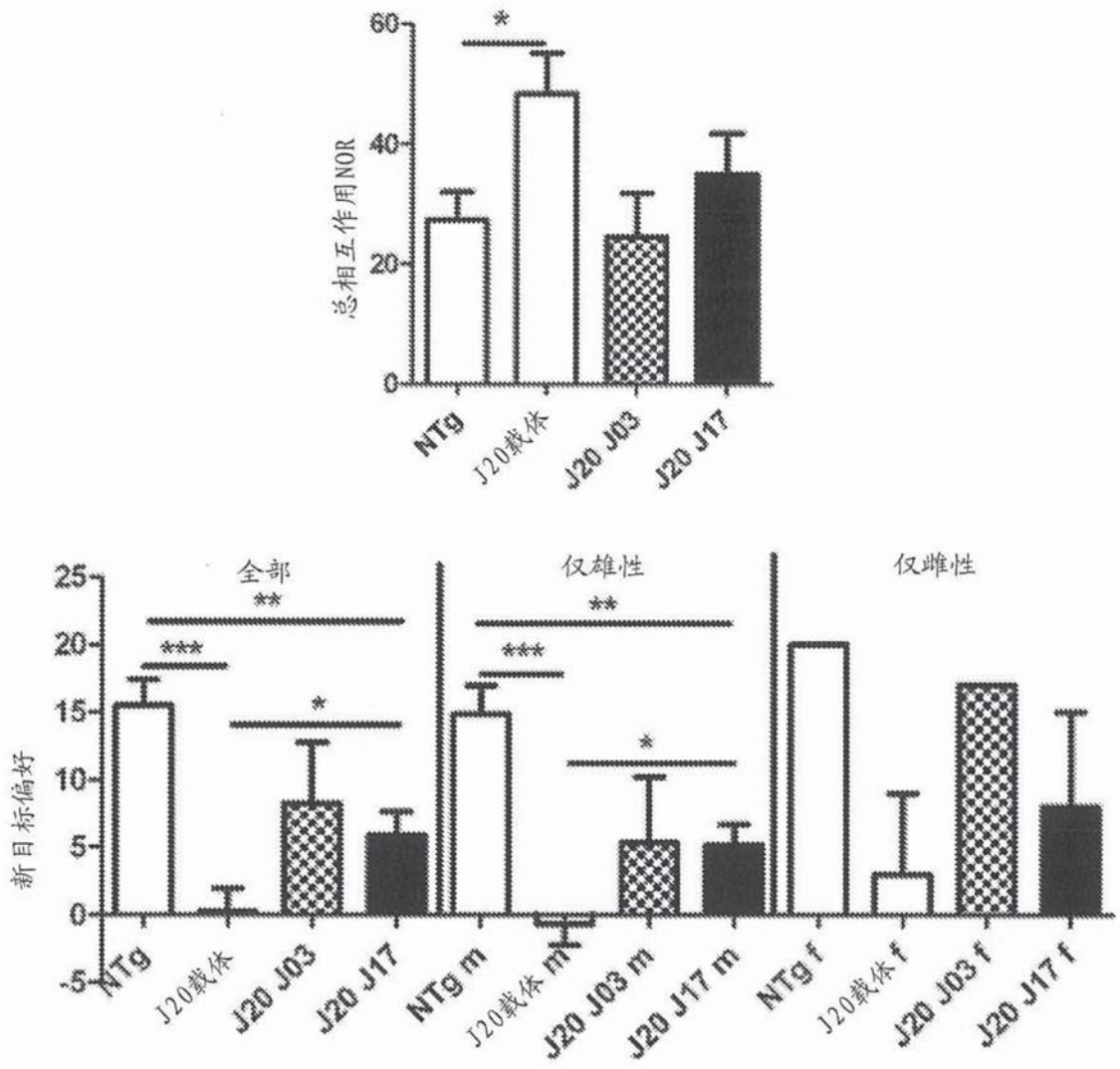


图22

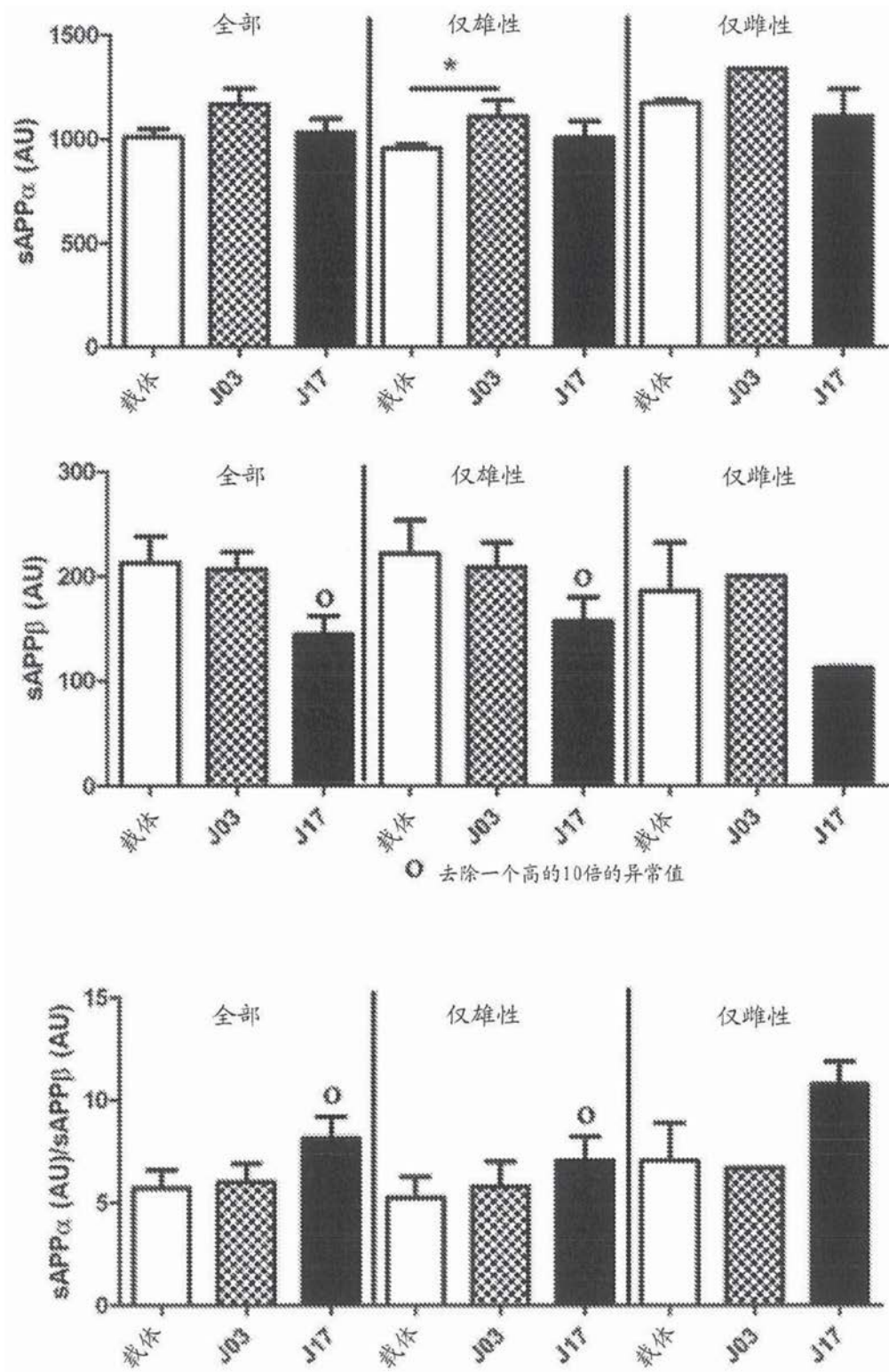


图23

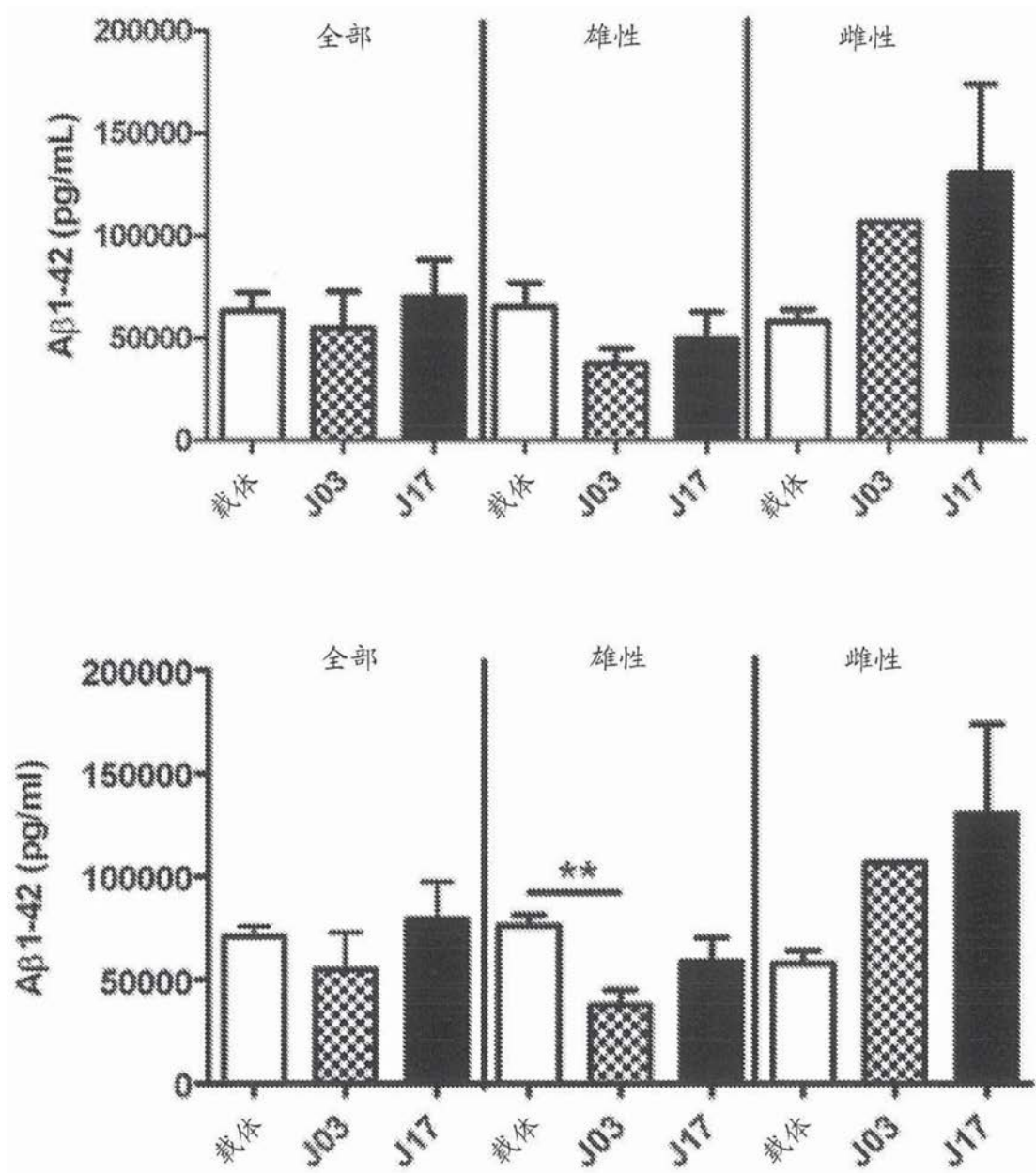


图24

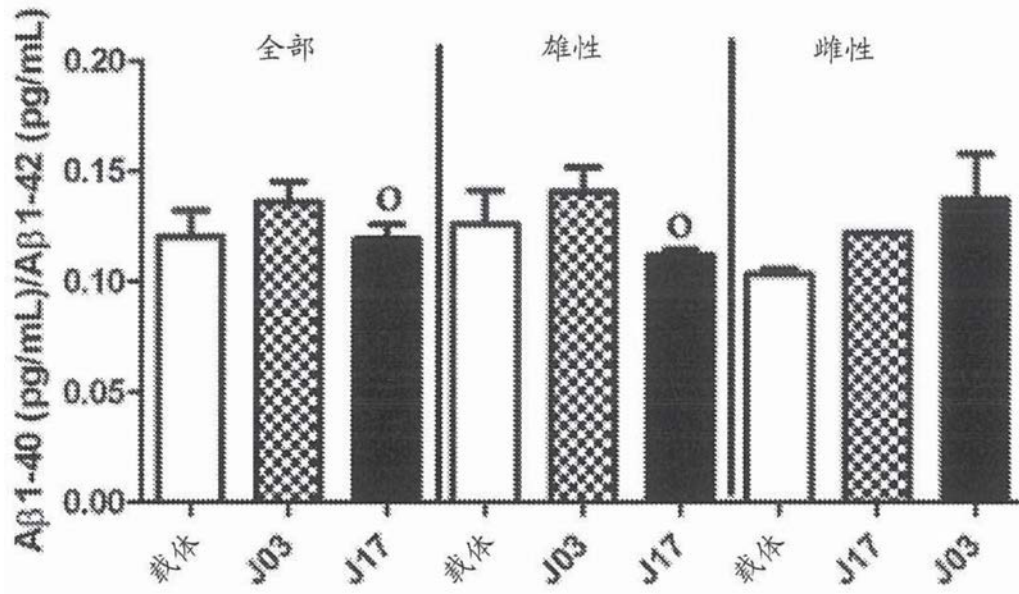


图25

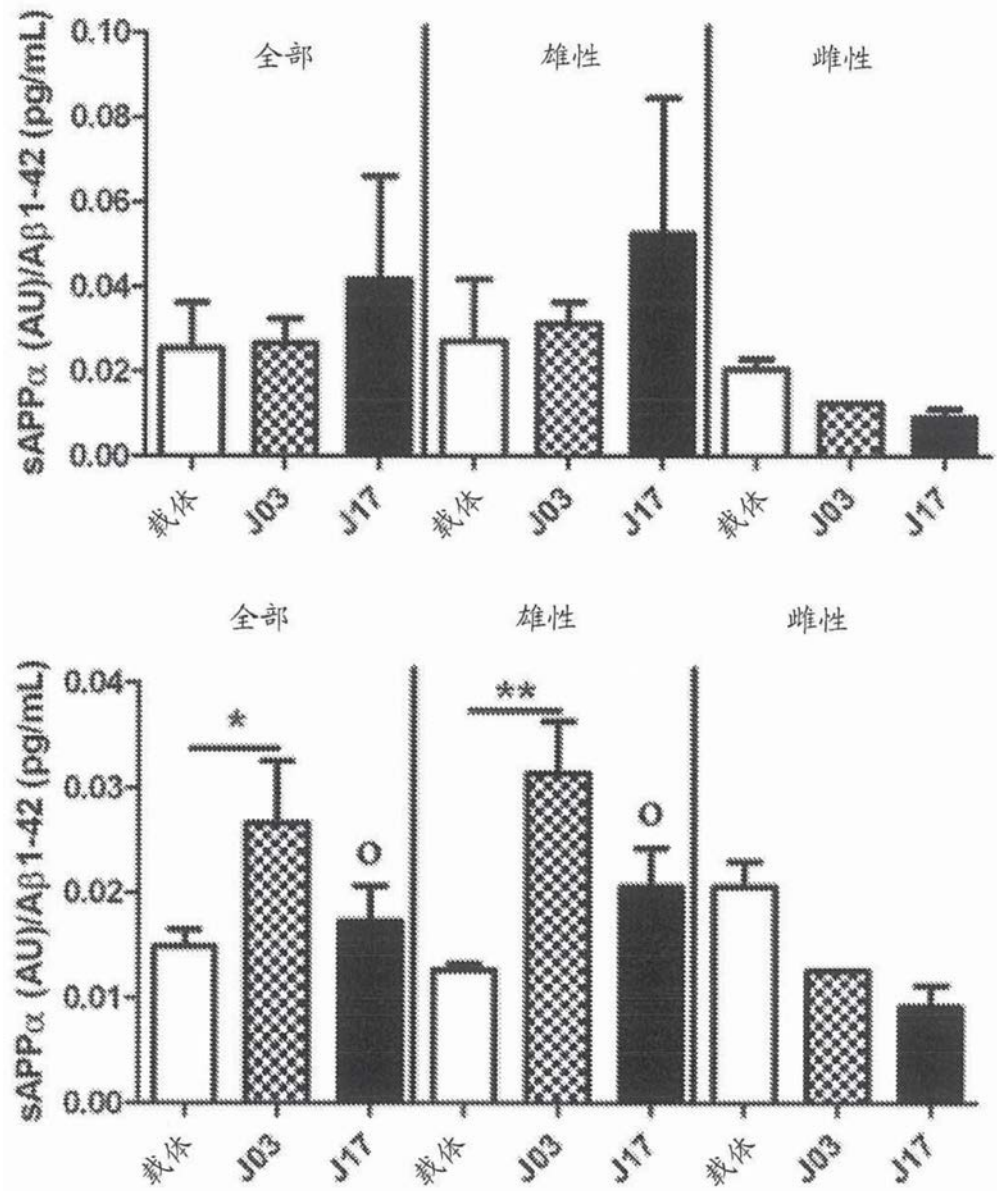


图26

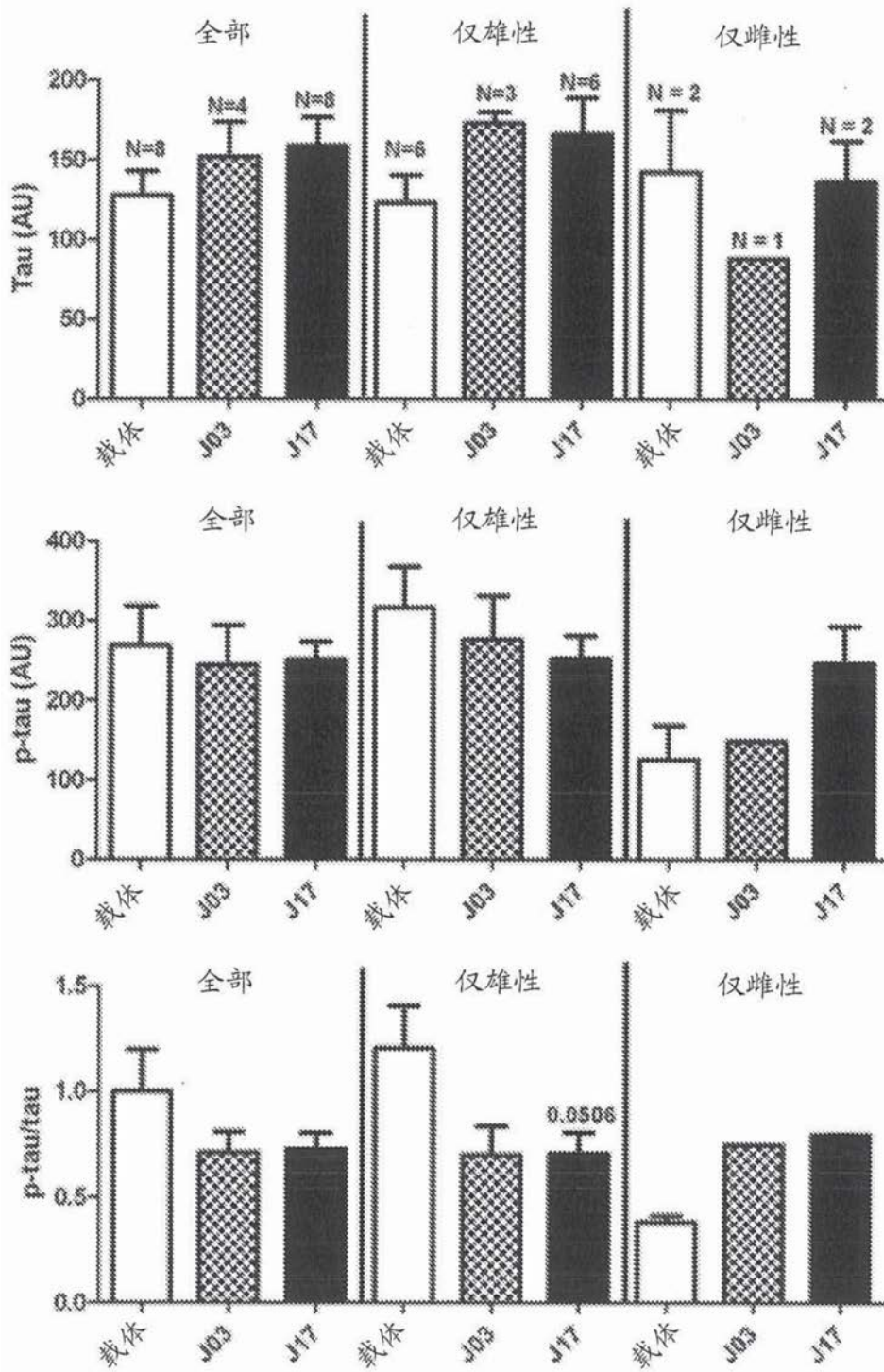


图27

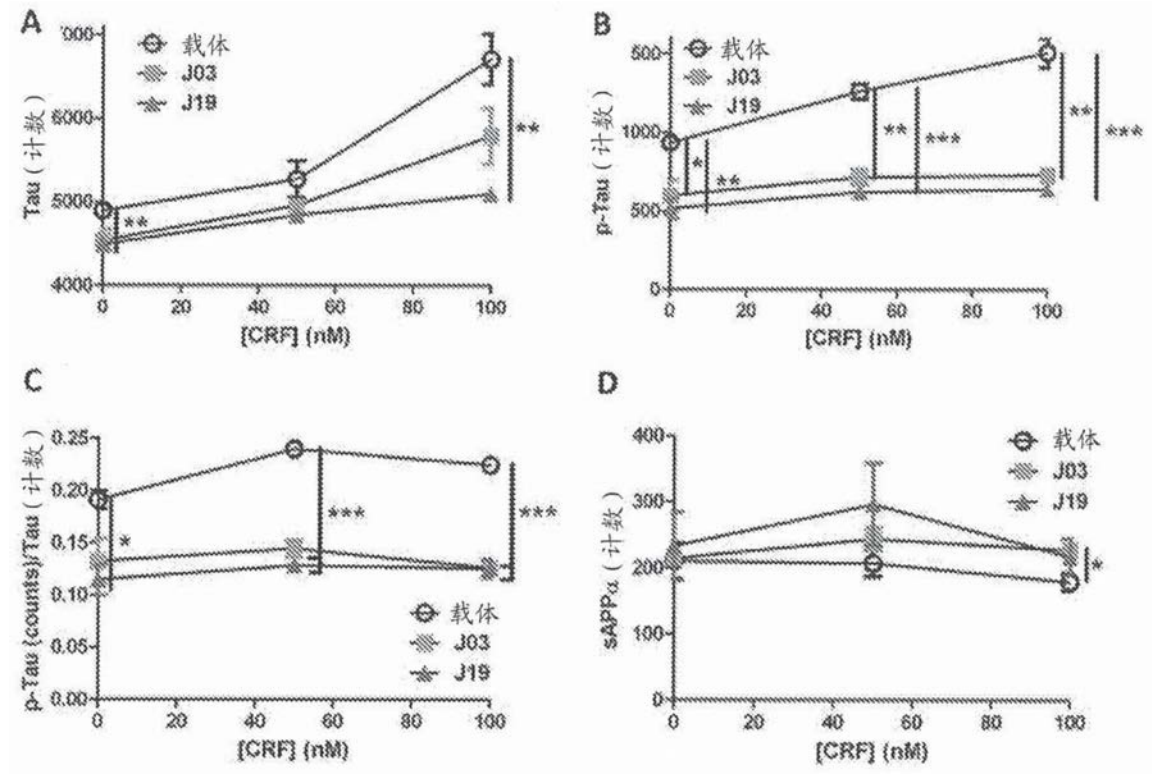


图28

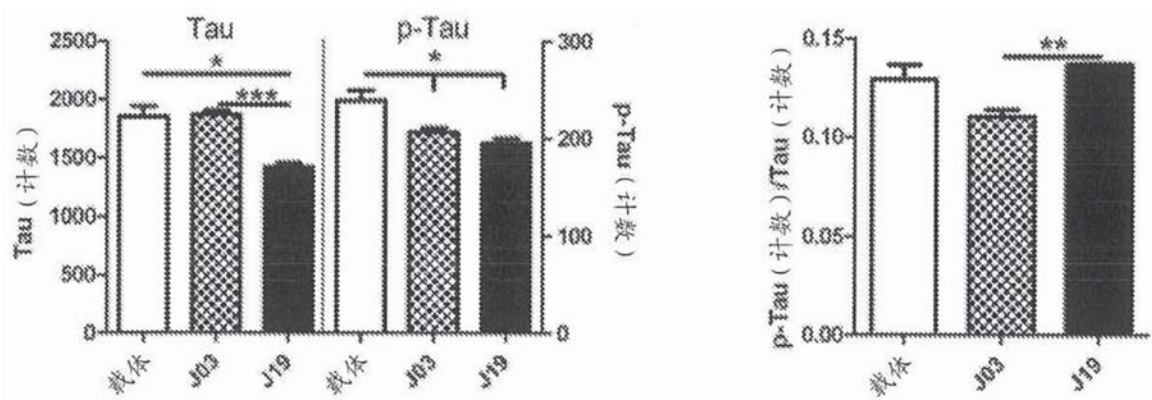


图29

体内药代动力学

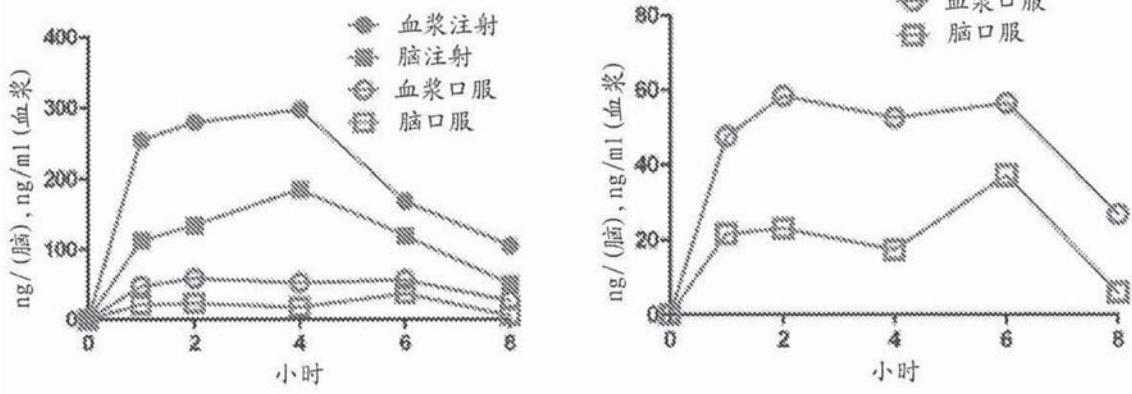


图30