

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6830895号
(P6830895)

(45) 発行日 令和3年2月17日 (2021.2.17)

(24) 登録日 令和3年1月29日 (2021.1.29)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/04 (2006.01)
A 6 1 K 31/519 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)
A 6 1 P 25/28 (2006.01)

C O 7 D 487/04 1 4 6
 C O 7 D 487/04 C S P
 A 6 1 K 31/519
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 25/28

請求項の数 14 (全 95 頁)

(21) 出願番号 特願2017-543785 (P2017-543785)
 (86) (22) 出願日 平成28年2月17日 (2016.2.17)
 (65) 公表番号 特表2018-505899 (P2018-505899A)
 (43) 公表日 平成30年3月1日 (2018.3.1)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/018305
 (87) 国際公開番号 W02016/134042
 (87) 国際公開日 平成28年8月25日 (2016.8.25)
 審査請求日 平成31年1月28日 (2019.1.28)
 (31) 優先権主張番号 62/117,888
 (32) 優先日 平成27年2月18日 (2015.2.18)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 513038668
 バック・インスティテュート・フォー・リ
 サーチ・オン・エイジング
 アメリカ合衆国・カリフォルニア・949
 45・ノバート・レッドウッド・ブルバ
 ード・8001
 (74) 代理人 100108453
 弁理士 村山 靖彦
 (74) 代理人 100110364
 弁理士 実広 信哉
 (74) 代理人 100133400
 弁理士 阿部 達彦

最終頁に続く

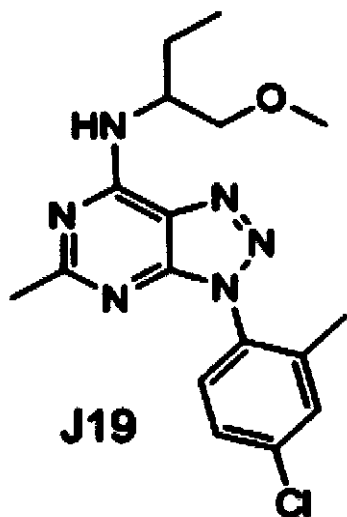
(54) 【発明の名称】 ストレス誘発性 p - t a u を低下させるトリアゾロピリジン及びトリアゾロピリミジン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式：

【化 1】



10

の化合物、又は薬学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物。

20

【請求項 2】

S鏡像異性体又はR鏡像異性体である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 3】

請求項1又は2に記載の化合物及び薬学的に許容される担体又は賦形剤を含む、医薬製剤。

【請求項 4】

請求項1又は2に記載の化合物を含む薬剤であって、

哺乳動物においてp-tauを減少させる又は哺乳動物におけるp-tauの増加を抑制する若しくは防止するため；及び/又は

哺乳動物において非アミロイド形成経路によるアミロイド前駆体タンパク質(APP)のプロセッシングを促進するため；及び/又は

前アルツハイマー状態及び/若しくは認知機能障害の発生を予防する若しくは遅延させる、並びに/又は前アルツハイマー状態及び/若しくは認知機能障害の1つ若しくは複数の症状を寛解させる、又は哺乳動物における前アルツハイマー状態若しくは認知機能障害のアルツハイマー病への進行を防止する又は遅延させるため；及び/又は

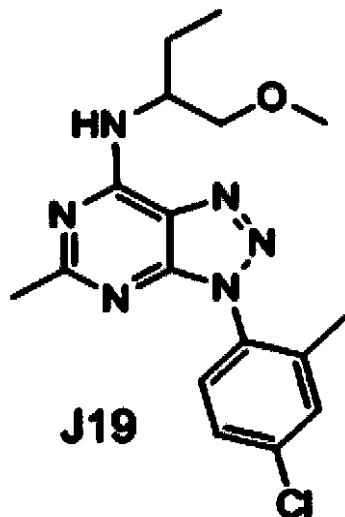
前アルツハイマー状態及び/若しくは前アルツハイマー型認知機能障害、又はアルツハイマー病の処置のため；及び/又は

アルツハイマー病の1つ若しくは複数の症状を寛解させる、及び/又はアルツハイマー病を逆転させる、及び/又は哺乳動物においてアルツハイマー病の進行の速度を低減するために使用するための、薬剤。

【請求項 5】

下記式：

【化 2】



の化合物又は薬学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物を含む医薬組成物であって、

哺乳動物においてp-tauを減少させる又は哺乳動物におけるp-tauの増加を抑制する若しくは防止するため；及び/又は

哺乳動物において非アミロイド形成経路によるアミロイド前駆体タンパク質(APP)のプロセッシングを促進するため；及び/又は

前アルツハイマー状態及び/若しくは認知機能障害の発生を予防する若しくは遅延させる、並びに/又は前アルツハイマー状態及び/若しくは認知機能障害の1つ若しくは複数の症状を寛解させる、又は哺乳動物における前アルツハイマー状態若しくは認知機能障害のアルツハイマー病への進行を防止する又は遅延させるため；及び/又は

前アルツハイマー状態及び/若しくは前アルツハイマー型認知機能障害、又はアルツハイマー病の処置のため；及び/又は

アルツハイマー病の1つ若しくは複数の症状を寛解させる、及び/又はアルツハイマー病

を逆転させる、及び/又は哺乳動物においてアルツハイマー病の進行の速度を低減するために使用するための、医薬組成物。

【請求項 6】

前アルツハイマー状態及び/若しくは前アルツハイマー型認知機能障害、又はアルツハイマー病の処置に使用するための、請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記化合物が、S鏡像異性体又はR鏡像異性体である、請求項5または6に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前アルツハイマー状態及び/若しくは前アルツハイマー型認知機能障害、又はアルツハイマー病を治療するための、請求項5から7のいずれか一項に記載の医薬組成物。

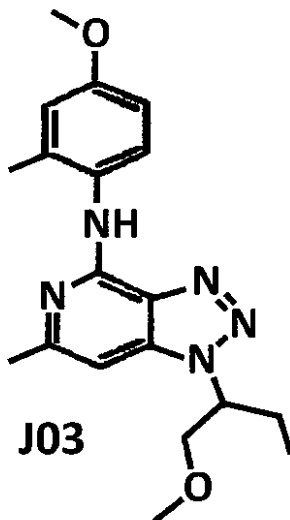
【請求項 9】

哺乳動物におけるp-tauの増加を抑制する若しくは防止するために使用するための、請求項5から8のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

下記式：

【化 3】



の化合物又は薬学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物を含む医薬組成物であって、

哺乳動物においてp-tauを減少させる又は哺乳動物におけるp-tauの増加を抑制する若しくは防止するため；及び/又は

哺乳動物において非アミロイド形成経路によるアミロイド前駆体タンパク質(APP)のプロセッシングを促進するための、医薬組成物。

【請求項 11】

哺乳動物においてp-tauを減少させる又は哺乳動物におけるp-tauの増加を抑制する若しくは防止するための、請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前アルツハイマー状態及び/若しくは認知機能障害の発生を予防する若しくは遅延させる、並びに/又は前アルツハイマー状態及び/若しくは認知機能障害の1つ若しくは複数の症状を寛解させる、又は哺乳動物における前アルツハイマー状態若しくは認知機能障害のアルツハイマー病への進行を防止する又は遅延させるため；及び/又は

前アルツハイマー状態及び/若しくは前アルツハイマー型認知機能障害、又はアルツハイマー病の処置に使用するため；及び/又は

アルツハイマー病の1つ若しくは複数の症状を寛解させる、及び/又はアルツハイマー病を逆転させる、及び/又は哺乳動物においてアルツハイマー病の進行の速度を低減するために使用するための、請求項10または11に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記化合物が、S鏡像異性体又はR鏡像異性体である、請求項10から12のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前アルツハイマー状態の発生を予防する若しくは遅延させる、並びに/又は前アルツハイマー状態の1つ若しくは複数の症状を寛解させる、又は哺乳動物における前アルツハイマー状態若しくは認知機能障害のアルツハイマー病への進行を防止する又は遅延させるため；及び/又は

前アルツハイマー状態の処置に使用するための、請求項10から13のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2015年2月18日出願のUSSN62/117,888の優先権及び利益を主張し、全ての目的においてその内容全体を参照により本明細書に組み込む。

【0002】

連邦政府によるサポートの記載

[該当無し]

【背景技術】

20

【0003】

アルツハイマー病(AD)は、世界で2000万人を超える人が罹患していると推定され、認知症の最もよく知られる原因であると考えられている。世界人口の年齢に関して、アルツハイマー病(AD)を伴う人々の数は、現在米国においておよそ540万人であり、増加し続けている。アルツハイマーは、進行性の認知症及び記憶喪失を伴う神経変性疾患である。ADの最も重要な2つの特性は、ある特定の脳の領域内の凝集性のA β ペプチドを含む細胞外沈着物の蓄積及びADにおける神経細胞のシナプスの喪失である。ADの病因は複雑であるが、説得力のある遺伝的及び生化学的な証拠により、A β の過剰産生、又はこのペプチドを取り除くことの失敗は、主にアミロイド沈着によってADをもたらすアミロイドカスケードにおける最も早期のイベントであることが示唆され、これにより、ADに罹患した脳組織を特徴付ける、神経原線維タングルの形成、神経細胞の機能障害及びミクログリアの活性化に関与することが仮定される。

30

【0004】

A β ペプチドからなるプラークと並んで神経原線維タングルは、アルツハイマー病(AD)の病理学的特徴である。微小管-によって安定化されているタンパク質タウの過剰リン酸化によって、タングルが形成される。ADと診断された人々において、及びADのJ20マウスモデルを用いた本発明者らの手法において、タウリン酸化のレベルは、認知障害との最も近い相関がある。タウの病態のみを逆転させると、J20マウスにおける高A β 42の存在下でも、記憶を改善することができる(Robersonら(2007年)Science、316巻(5825号):750~754頁)。A β プラーク量(plaque load)が類似している場合でも、タウ発現が減少し、したがって、タウの病態(tau-)は、モリス水迷路において動作が増加する。A β が、タウのリン酸化を高めることができる酵素である、グリコーゲン合成酵素キナーゼ3 (GSK-3)の発現を増加させるという点で、タウの病態は、A β 形成の「下流」である。A β のアイソフォームは、可溶性、オリゴマー及び/又はプラーク-に結合されたか否かに関わらず、GSK-3発現に影響される可能性があり、したがって、絶対ABレベルは、p-tauレベルに直接関連しないこともある。集中的な証拠により、AD神経病理学においてストレスが関係している(Carrollら(2011年)J.Neurosci.(40巻):14436~14449頁)。ストレスに曝されることによって、A β 産生が増加し、海馬の細胞増殖及び前後関係の記憶における欠損が誘発され得る(Wilsonら(2003年)Neurology、61巻:1479~1485頁)。更に、様々な生理的なストレス要因に曝露されることによって、タウキナーゼが活性化され、げっ歯類におけるタウリン

40

50

酸化(tau-P)が誘導され得る(Dongら(2004年)Neurosci., 127巻:601~609頁)。副腎皮質刺激ホルモン放出因子(CRF)シグナル伝達系は、ストレスに応答してある役割を果たしている(Kangら(2007年)Proc.Natl.Acad.Sci.USA、104巻:10673~10678頁)。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】米国特許第4,786,505号

【特許文献2】米国特許第4,853,230号

【特許文献3】米国特許第7,476,393号

【特許文献4】米国特許第7,468,402号

10

【特許文献5】米国特許第7,314,624号

【特許文献6】米国特許第6,998,426号

【特許文献7】米国特許第6,902,737号

【特許文献8】米国特許第6,689,371号

【特許文献9】米国特許第6,541,018号

【特許文献10】米国特許第6,464,990号

【特許文献11】米国特許第6,461,625号

【特許文献12】米国特許第6,419,946号

【特許文献13】米国特許第6,413,527号

【特許文献14】米国特許第6,375,960号

20

【特許文献15】米国特許第6,335,022号

【特許文献16】米国特許第6,274,150号

【特許文献17】米国特許第6,120,778号

【特許文献18】米国特許第6,039,936号

【特許文献19】米国特許第5,925,341号

【特許文献20】米国特許第5,753,241号

【特許文献21】米国特許第5,698,219号

【特許文献22】米国特許第5,152,923号

【特許文献23】米国特許出願公開第2004/0054164号

【特許文献24】米国特許出願公開第2011/0218173号

30

【特許文献25】USSN13/213,960(米国特許出願公開第2012-0071468-A1号)

【特許文献26】PCT/US2011/048472(PCT公開番号:W02012/024616)

【特許文献27】USSN61/514,381

【特許文献28】USSN61/525,076

【特許文献29】PCT/US2014/016100(WO2014/127042 A1)

【特許文献30】PCT/US2013/032481(WO2013/142370 A1)

【特許文献31】USSN14/384,641

【特許文献32】PCT/US2012/049223(WO2013/019901 A2)

【特許文献33】USSN14/235,405

【特許文献34】PCT/US2012/051426(WO2013/026021 A2)

40

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】Robersonら(2007年)Science、316巻(5825号):750~754頁

【非特許文献2】Carrollら(2011年)J.Neurosci.(40巻):14436~14449頁

【非特許文献3】Wilsonら(2003年)Neurology、61巻:1479~1485頁

【非特許文献4】Dongら(2004年)Neurosci., 127巻:601~609頁

【非特許文献5】Kangら(2007年)Proc.Natl.Acad.Sci.USA、104巻:10673~10678頁

【非特許文献6】Richard B.Silverman、Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action、第2版、Elsevier Academic Press:Amsterdam、2004年、496~557頁

【非特許文献7】E.L.Elial、McGraw HillによるStereochemistry of Carbon Compounds

50

、(1962年);Lochmuller(1975年)J.Chromatogr.、113巻(3号):283～302頁)

【非特許文献8】Chiral Technologies(www.chiraltech.com)

【非特許文献9】Sperlingら(2011年)Alzheimer's & Dementia、1～13頁

【非特許文献10】Albertら(2011年)Alzheimer's and Dementia、1～10頁([doi:10.1016/j.jalz.2011.03.008](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008))

【非特許文献11】Jackら(2010年)Lancet Neurol.、9:119～128頁

【非特許文献12】Vemuriら(2009年)Neurology、73巻:294～301頁

【非特許文献13】Yaffeら(2011年)JAMA 305巻:261～266頁

【非特許文献14】Hardy(1997年)Trends.Neurosci.、20巻:154～159頁

【非特許文献15】Sleegersら(2010年)Trends Genet.26巻(2号):84～93頁

10

【非特許文献16】Anoopら(2010年)Int.J.Alzheimer's Dis.2010年:606802

【非特許文献17】Petersenら(1999年)Arch.Neurol.56巻(3号):303～308頁

【非特許文献18】Grundmanら(2004年)Arch.Neurol.61巻(1号):59～66頁

【非特許文献19】en.wikipedia.org/wiki/Mild_cognitive_impairment - cite_note-Grundman-1

【非特許文献20】Petersenら(2006年)Arch.Neurol.63巻(5号):665-72

【非特許文献21】Bertramら(2010年)Neuron、21巻:270～281頁

【非特許文献22】Whitwellら(2008年)Neurology 70巻(7号):512～520頁

【非特許文献23】Jackら(2008年)Brain 131(Pt 3):665～680頁

【非特許文献24】McKhannら(1984年)Neurology 34巻(7号):939～44

20

【非特許文献25】Folsteinら(1975年)J.Psychiatric Research 12巻(3号):189～198頁

【非特許文献26】Rosenら(1984年)Am.J.Psychiatr.、141巻:1356～1364頁

【非特許文献27】March(1992年)Advanced Organic Chemistry;Reactions、Mechanisms and Structure、第4版.N.Y. Wiley-Interscience

【非特許文献28】Allen(2007年)Suppositories、Pharmaceutical Press

【非特許文献29】Hamoudaら(1998年)J.Infect.Disease 180:1939

【非特許文献30】Fanunら(2009年)Microemulsions:Properties and Applications (Surfactant Science)、CRC Press、Boca Ratan Fl

【非特許文献31】Remington's Pharmaceutical Sciences、第17版、1985年

【非特許文献32】Emilieu、2000年、Arch.Neurol.57巻:454頁

30

【非特許文献33】Luorenco(2009年)Cell Death Differ.、16巻:655～663頁

【非特許文献34】Mangialascheら(2010年)Lancet Neurol.、9巻:702～716頁

【非特許文献35】Chenら(2004年)Proc.Natl.Acad.Sci.USA、101巻(44号):15782～15787頁

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

本明細書において考えられる様々な実施形態は、これだけに限られる必要はないが、以下のうちの1つ又は複数を含むことができる。

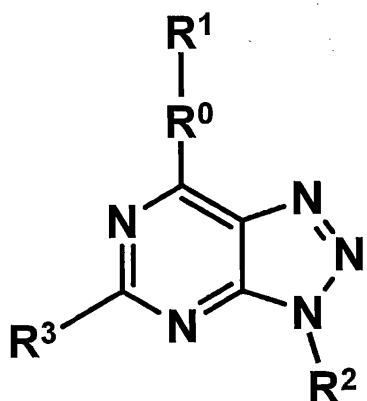
【0008】

40

実施形態1:次式

【0009】

【化 1】



10

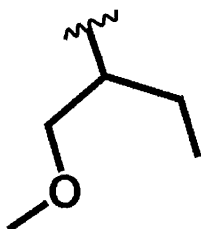
【 0 0 1 0 】

{ 式中、 R^0 は、存在する又は存在せず、存在する場合、CHR、NH、O、及びNCHR[式中、Rは、H、アルキル(例えば、C1~C6炭素鎖)、又はアリール(例えば、フェニル、置換フェニル、又はヘテロアリール)である]からなる群から選択され; R^2 は、

【 0 0 1 1 】

【化 2】

20



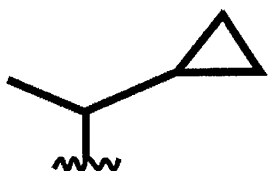
【 0 0 1 2 】

であり、 R^1 は、

30

【 0 0 1 3 】

【化 3】



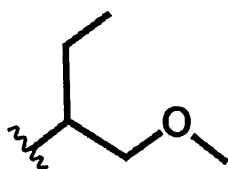
【 0 0 1 4 】

であり、又はピリジン、ピリミジン、ナフタレン、キノロン、イソキノリン、シンノリン、フェニル、置換フェニル、オキサゾール、フラン、ピラン、イソオキサゾール、チアゾール、チオフェン、ピロール(pyrole)、ピロリジン、ピラゾール、及びイミダゾールからなる群から選択される置換若しくは非置換の環式又は複素環からなる群から選択され;又は R^1 は、

40

【 0 0 1 5 】

【化4】

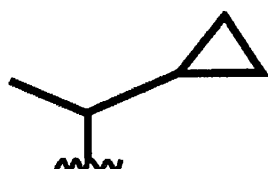


【0016】

であり、 R^2 は、

【0017】

【化5】



【0018】

であり、又はピリジン、ピリミジン、ナフタレン、キノロン、イソキノリン、シンノリン、フェニル、置換フェニル、オキサゾール、フラン、ピラン、イソオキサゾール、チアゾール、チオフェン、ピロール、ピロリジン、ピラゾール、及びイミダゾールからなる群から選択される置換若しくは非置換の環式又は複素環からなる群から選択され; R^3 は、H、 CH_3 、エチル、プロピル、ブチル、 CF_3 、 NH_2 、ハロゲン、及び CH_2O からなる群から選択され、 R は、H、アルキル(例えば、 $C1 \sim C6$ 炭素鎖)、又はアリール(例えば、フェニル、置換フェニル、又はヘテロアリール)である}

による化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【0019】

実施形態2:前記化合物が、J03、J04、J05、J08、及びJ17からなる群から選択される1種若しくは複数の化合物でない、実施形態1の化合物。

【0020】

実施形態3:前記化合物が、J03でない、実施形態2の化合物。

【0021】

実施形態4:前記化合物が、J04でない、実施形態2又は3に記載の化合物。

【0022】

実施形態5:前記化合物が、J05でない、実施形態2～4のいずれか1つに記載の化合物。

【0023】

実施形態6:前記化合物が、J06でない、実施形態2～5のいずれか1つに記載の化合物。

【0024】

実施形態7:前記化合物が、J17でない、実施形態2～6のいずれか1つに記載の化合物。

【0025】

実施形態8: R^1 が、

【0026】

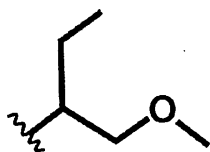
10

20

30

40

【化6】



【0027】

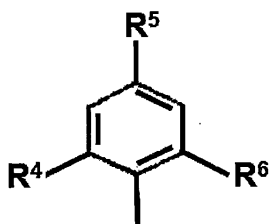
である、実施形態1~7のいずれか1つに記載の化合物。

【0028】

実施形態9: R^2 が、

【0029】

【化7】



10

20

【0030】

{式中、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は、独立に、H、OH、ハロゲン、メチル、及び OCH_3 、 CF_3 、エチル、アリール、SR、 SO_2R 、NHCOR、並びに CO_2R [式中、Rは、H、アルキル(例えば、C1~C6炭素鎖)、又はアリール(例えば、フェニル、置換フェニル、又はヘテロアリール)である]からなる群から選択される}

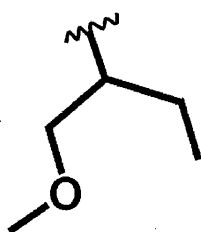
である、実施形態8の化合物。

【0031】

実施形態10: R^2 が、

【0032】

【化8】



30

【0033】

である、実施形態1の化合物。

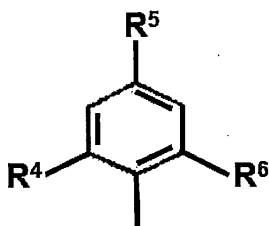
【0034】

実施形態11: R^1 が、

【0035】

40

【化9】



【0036】

10

[式中、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は、独立に、H、OH、ハロゲン、メチル、 OCH_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $N(C H_3)_2$ 、エチル、プロピル、ブチル、NH-アルキル、O-アルキル、及び SO_2CH_3 からなる群から選択される]

である、実施形態10の化合物。

【0037】

実施形態12: R^4 、 R^5 、及び R^6 が、独立に、H、OH、ハロゲン、メチル、及び OCH_3 からなる群から選択される、実施形態11の化合物。

【0038】

実施形態13: R^5 が、 OCH_3 である、実施形態8~12のいずれか1つに記載の化合物。

【0039】

20

実施形態14: R^4 が、 CH_3 である、実施形態13の化合物。

【0040】

実施形態15: R^4 が、 CH_3 であり、 R^6 が、Hである、実施形態13の化合物。

【0041】

実施形態16: R^4 が、 OCH_3 である、実施形態13の化合物。

【0042】

実施形態17: R^4 が、 OCH_3 であり、 R^6 が、Hである、実施形態13の化合物。

【0043】

実施形態18: R^5 が、 CH_3 である、実施形態8~12のいずれか1つに記載の化合物。

【0044】

30

実施形態19: R^4 が、 CH_3 である、実施形態18の化合物。

【0045】

実施形態20: R^4 が、 CH_3 であり、 R^6 が、Hである、実施形態18の化合物。

【0046】

実施形態21: R^4 が、 CH_3 であり、 R^6 が、 CH_3 である、実施形態18の化合物。

【0047】

実施形態22: R^5 が、ハロゲンである、実施形態8~12のいずれか1つに記載の化合物。

【0048】

実施形態23: R^5 が、F又はClである、実施形態22の化合物。

【0049】

40

実施形態24: R^4 が、 CH_3 である、実施形態22又は23に記載の化合物。

【0050】

実施形態25: R^4 が、 CH_3 であり、 R^6 が、 CH_3 である、実施形態22又は23に記載の化合物。

【0051】

実施形態26: R^4 が、ハロゲンである、実施形態22又は23に記載の化合物。

【0052】

実施形態27: R^4 が、Fである、実施形態26の化合物。

【0053】

実施形態28: R^4 が、Clである、実施形態26の化合物。

【0054】

50

実施形態29: R^6 が、Hである、実施形態22～28のいずれか1つに記載の化合物。

【0055】

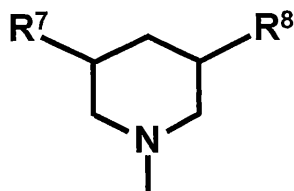
実施形態30: R^6 が、 CH_3 である、実施形態22～28のいずれか1つに記載の化合物。

【0056】

実施形態31: R^2 が、

【0057】

【化10】



10

【0058】

[式中、 R^7 及び R^8 は、独立に、H、 CH_3 、 OCH_3 、及びハロゲンである]

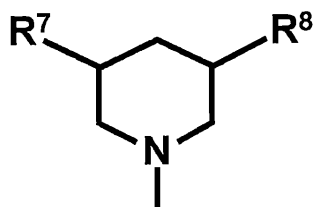
である、実施形態8の化合物。

【0059】

実施形態32: R^1 が、

【0060】

【化11】



20

30

【0061】

[式中、 R^7 及び R^8 は、独立に、H、 CH_3 、 OCH_3 、及びハロゲンである]

である、実施形態10の化合物。

【0062】

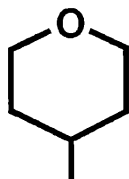
実施形態33: R^7 が、 CH_3 であり、 R^8 が、 CH_3 である、実施形態31又は32に記載の化合物。

【0063】

実施形態34: R^2 が、

【0064】

【化12】



40

【0065】

である、実施形態8の化合物。

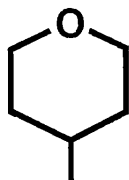
【0066】

実施形態35: R^1 が、

50

【 0 0 6 7 】

【 化 1 3 】



【 0 0 6 8 】

10

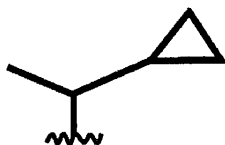
である、実施形態10の化合物。

【 0 0 6 9 】

実施形態36: R^2 が、

【 0 0 7 0 】

【 化 1 4 】



20

【 0 0 7 1 】

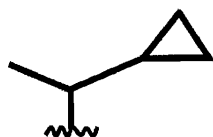
である、実施形態8の化合物。

【 0 0 7 2 】

実施形態37: R^1 が、

【 0 0 7 3 】

【 化 1 5 】



30

【 0 0 7 4 】

である、実施形態10の化合物。

【 0 0 7 5 】

実施形態38: R^0 が、NHである、実施形態1～37のいずれか1つに記載の化合物。

【 0 0 7 6 】

実施形態39: R^0 が、存在しない、実施形態31～33のいずれか1つに記載の化合物。

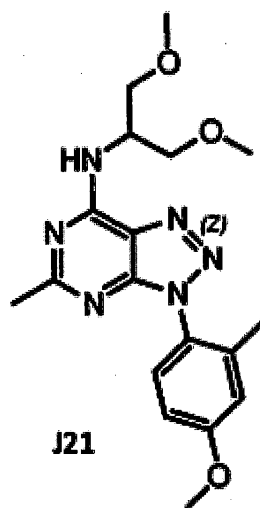
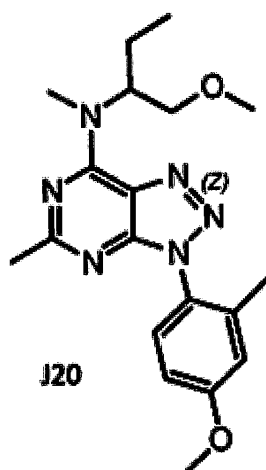
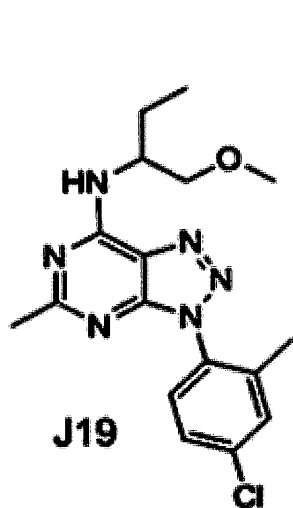
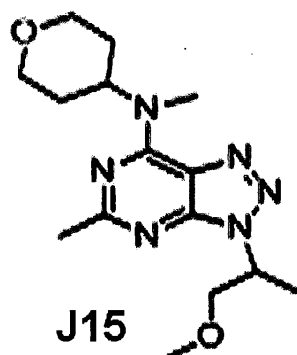
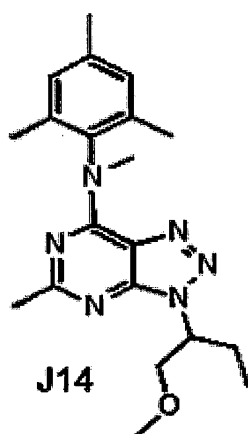
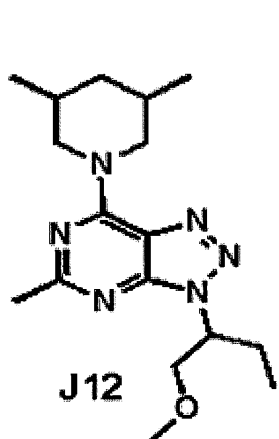
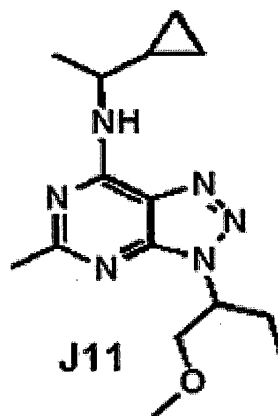
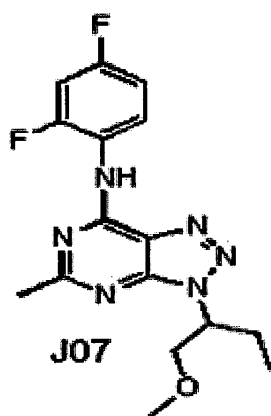
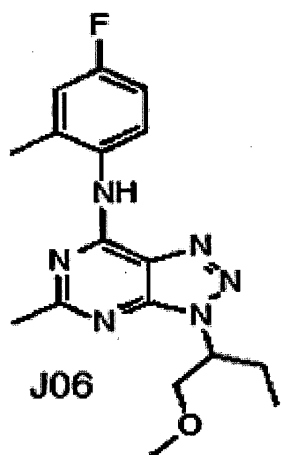
【 0 0 7 7 】

40

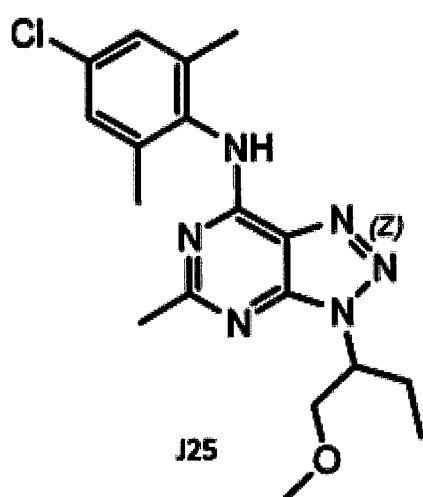
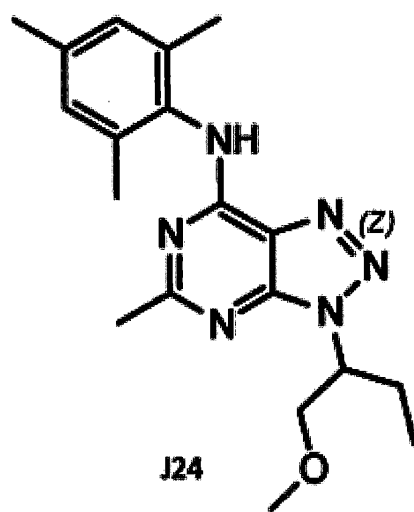
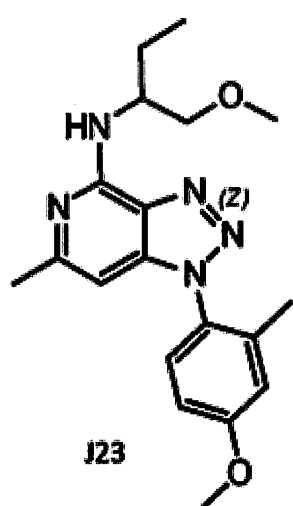
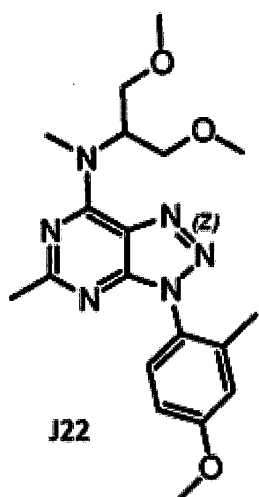
実施形態40: 前記化合物が、

【 0 0 7 8 】

【化 16】



【化 17】



【0079】

からなる群から選択される式による化合物、又は薬学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物である、実施形態1の化合物。

【0080】

実施形態41: 前記化合物が、J14、J19、J20、J21、J22、J23、J24、及びJ25からなる群から選択される式による化合物、又は薬学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物である、実施形態1の化合物。

【 0 0 8 1 】

実施形態42:前記組成物が、副腎皮質刺激ホルモン放出因子(CRF-1)によって誘発されるp-tauを減少させるのに有効である、実施形態1~41のいずれか一項に記載の組成物。

【 0 0 8 2 】

実施形態43:前記化合物が、実質的に純粋なS鏡像異性体である、実施形態1~42のいずれか1つに記載の化合物。

【 0 0 8 3 】

実施形態44:前記化合物が、実質的に純粋なR鏡像異性体である、実施形態1~42のいずれか1つに記載の化合物。

【 0 0 8 4 】

実施形態45:実施形態1~44のいずれか一項に記載の化合物及び薬学的に許容される担体又は賦形剤を含む、医薬製剤。

【 0 0 8 5 】

実施形態46:単位投与量製剤である、実施形態45の製剤。

【 0 0 8 6 】

実施形態47:前記組成物が、イソフォレティック(isophoretic)送達、経皮送達、エアロゾル投与、吸入による投与、経口投与、静脈内投与、及び直腸投与からなる群から選択される経路による投与のために製剤化される、実施形態45又は46に記載の製剤。

【 0 0 8 7 】

実施形態48:哺乳動物においてp-tauを減少させる又は哺乳動物におけるp-tauの増加を抑制する又は防止する方法であって、

実施形態1~44のいずれか一項に記載の1種若しくは複数の化合物の有効量を、前記哺乳動物に投与する工程;及び/又は

J03、J04、J05、J08、及びJ17からなる群から選択される化合物、又は薬学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物の有効量を、前記哺乳動物に投与する工程;及び/又は

実施形態45~47のいずれか一項に記載の製剤の有効量を、前記哺乳動物に投与する工程;及び/又は

J03、J04、J05、J08、及びJ17からなる群から選択される化合物及び薬学的に許容される担体又は賦形剤を含む製剤の有効量を、前記哺乳動物に投与する工程を含む方法。

【 0 0 8 8 】

実施形態49:哺乳動物において非アミロイド形成経路によるアミロイド前駆体タンパク質(APP)のプロセッシングを促進する方法であって、

実施形態1~44のいずれか一項に記載の1種若しくは複数の化合物の有効量を、前記哺乳動物に投与する工程;及び/又は

J03、J04、J05、J08、及びJ17からなる群から選択される化合物、又は薬学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物の有効量を、前記哺乳動物に投与する工程;及び/又は

実施形態45~47のいずれか一項に記載の製剤の有効量を前記哺乳動物に投与する工程;及び/又は

J03、J04、J05、J08、及びJ17からなる群から選択される化合物及び薬学的に許容される担体又は賦形剤を含む製剤の有効量を、前記哺乳動物に投与する工程を含む方法。

【 0 0 8 9 】

実施形態50:前記方法が、前記哺乳動物においてp-tauを減少させる、実施形態49の方法。

【 0 0 9 0 】

実施形態51:哺乳動物において前アルツハイマー状態及び/若しくは認知機能障害の発生を予防する若しくは遅延させる、並びに/又は前アルツハイマー状態及び/若しくは認知機能障害の1つ若しくは複数の症状を寛解させる、又は前アルツハイマー状態若しくは認知機能障害のアルツハイマー病への進行を予防する又は遅延させる方法であって、

10

20

30

40

50

実施形態1～44のいずれか一項に記載の1種若しくは複数の化合物の有効量を、前記哺乳動物に投与する工程;及び/又は

J03、J04、J05、J08、及びJ17からなる群から選択される化合物、又は薬学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物の有効量を、前記哺乳動物に投与する工程;及び/又は

実施形態45～47のいずれか一項に記載の製剤の有効量を、前記哺乳動物に投与する工程;及び/又は

J03、J04、J05、J08、及びJ17からなる群から選択される化合物及び薬学的に許容される担体又は賦形剤を含む製剤の有効量を、前記哺乳動物に投与する工程を含む方法。

【0091】

10

実施形態52:哺乳動物においてアルツハイマー病の1つ若しくは複数の症状を寛解させる、及び/又はアルツハイマー病を逆転させる、及び/又はアルツハイマー病の進行の速度を低減する方法であって、

実施形態1～44のいずれか一項に記載の1種若しくは複数の化合物の有効量を前記哺乳動物に投与する工程;及び/又は

J03、J04、J05、J08、及びJ17からなる群から選択される化合物、又は薬学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物の有効量を、前記哺乳動物に投与する工程;及び/又は

実施形態45～47のいずれか一項に記載の製剤の有効量を、前記哺乳動物に投与する工程;及び/又は

J03、J04、J05、J08、及びJ17からなる群から選択される化合物及び薬学的に許容される担体又は賦形剤を含む製剤の有効量を、前記哺乳動物に投与する工程を含む方法。

20

【0092】

実施形態53:前記方法が、J03、J04、J05、J06、J07、J08、J09、J10、J11、J12、J14、J15、J17、J19、J20、J21、J22、J23、J24、及びJ25からなる群から選択される化合物、又は薬学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物を投与する工程を含む、実施形態48～52のいずれか一項に記載の方法。

【0093】

実施形態54:前記方法が、J14、J19、J20、J21、J22、J23、J24、及びJ25からなる群から選択される化合物、又は薬学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物を投与する工程を含む、実施形態48～52のいずれか一項に記載の方法。

30

【0094】

実施形態55:前記方法が、J03、J04、J05、J08、及びJ17からなる群から選択される化合物、又は薬学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物を投与する工程を含む、実施形態48～52のいずれか一項に記載の方法。

【0095】

実施形態56:前記方法が、J03、又は薬学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物を投与する工程を含む、実施形態48～52のいずれか一項に記載の方法。

【0096】

実施形態57:哺乳動物が、アルツハイマー病を有する家族性リスクがある、実施形態48～56のいずれか一項に記載の方法。

40

【0097】

実施形態58:哺乳動物が、家族性アルツハイマー病(FAD)突然変異がある、実施形態48～56のいずれか一項に記載の方法。

【0098】

実施形態59:前記哺乳動物が、ApoE4対立遺伝子のコピーを1つ有する、実施形態48～56のいずれか一項に記載の方法。

【0099】

実施形態60:前記哺乳動物が、ApoE4対立遺伝子のコピーを2つ有する、実施形態48～56のいずれか一項に記載の方法。

50

【 0 1 0 0 】

実施形態61:前記哺乳動物が、ヒトである、実施形態48～60のいずれか一項に記載の方法。

【 0 1 0 1 】

実施形態62:前記方法が、認識的に無症候性の前アルツハイマー状態から前アルツハイマー型認知機能障害への移行を防止する又は遅延させる方法である、実施形態48～61のいずれか一項に記載の方法。

【 0 1 0 2 】

実施形態63:前記方法が、前アルツハイマー型認知機能障害の発生を予防する又は遅延させる方法である、実施形態48～61のいずれか一項に記載の方法。

10

【 0 1 0 3 】

実施形態64:前記方法が、前アルツハイマー型認知機能障害の1つ若しくは複数の症状を寛解させる工程を含む、実施形態48～63のいずれか一項に記載の方法。

【 0 1 0 4 】

実施形態65:前記方法が、前アルツハイマー型認知機能障害のアルツハイマー病への進行を防止する又は遅延させる工程を含む、実施形態48～63のいずれか一項に記載の方法。

【 0 1 0 5 】

実施形態66:前記方法が、MCIのアルツハイマー病への進行を遅延させる又は防止する、実施形態65の方法。

【 0 1 0 6 】

20

実施形態67:前記哺乳動物が、50歳以上の臨床的に正常なヒトにおいてA のバイオマーカー陽性を示す、実施形態48～65のいずれか一項に記載の方法。

【 0 1 0 7 】

実施形態68:前記哺乳動物が、無症候性脳アミロイドーシスを示す、実施形態48～65のいずれか一項に記載の方法。

【 0 1 0 8 】

実施形態69:前記哺乳動物が、下流の神経変性と合併して脳アミロイドーシスを示す、実施形態48～65のいずれか一項に記載の方法。

【 0 1 0 9 】

実施形態70:前記哺乳動物が、認識的に無症候性である、実施形態48～65のいずれか一項に記載の方法。

30

【 0 1 1 0 】

実施形態71:前記哺乳動物が、下流の神経変性及びわずかな認知/行動の低下と合併して脳アミロイドーシスを示す、実施形態48～65のいずれか一項に記載の方法。

【 0 1 1 1 】

実施形態72:前記下流の神経変性が、タウ、及びFDG取り込みからなる群から選択される、神経細胞損傷の1種又は複数のマーカーの上昇により決定される、実施形態71の方法。

【 0 1 1 2 】

実施形態73:前記脳アミロイドーシスが、PET、又はCSF分析、及び構造的MRI(sMRI)により決定される、実施形態68～72のいずれか一項に記載の方法。

40

【 0 1 1 3 】

実施形態74:前記哺乳動物が、軽度認知障害と診断された哺乳動物である、実施形態48～65のいずれか一項に記載の方法。

【 0 1 1 4 】

実施形態75:前記哺乳動物が、0を超え、約1.5を下回る臨床的な認知症を示す、実施形態74の方法。

【 0 1 1 5 】

実施形態76:哺乳動物が、アルツハイマー病以外の神経学的疾患又は障害のリスクがあると診断されていない、実施形態48～66のいずれか一項に記載の方法。

【 0 1 1 6 】

50

実施形態77:前記投与が、全タウ(tTau)、リン酸化タウ(pTau)、APPneo、可溶性A₄₀、pTau/A₄₂比及びtTau/A₄₂比からなる群から選択される1種若しくは複数の構成成分のレベルのCSFの減少をもたらし、且つ/又はA₄₂/A₄₀比、A₄₂/A₃₈比、sAPP₄₉、sAPP₄₉/sAPP₄₉比、sAPP₄₉/A₄₀比、及びsAPP₄₉/A₄₂比からなる群から選択される1種若しくは複数の構成成分のレベルのCSFの増加をもたらす、実施形態48~76のいずれか一項に記載の方法。

【0117】

実施形態78:前記投与が、哺乳動物の脳におけるプラーク量の減少をもたらす、実施形態48~77のいずれか一項に記載の方法。

【0118】

実施形態79:前記投与が、哺乳動物の脳におけるプラーク形成の割合の減少をもたらす、実施形態48~78のいずれか一項に記載の方法。

【0119】

実施形態80:前記投与が、哺乳動物の認知能力の改善をもたらす、実施形態48~79のいずれか一項に記載の方法。

【0120】

実施形態81:前記投与が、哺乳動物の臨床的な認知症評価(CDR:clinical dementia rating)の低下の割合の改善、安定化、又は減少をもたらす、実施形態48~79のいずれか一項に記載の方法。

【0121】

実施形態82:哺乳動物が、ヒトであり、前記投与が、ヒトによる生活の質の知覚される改善をもたらす、実施形態48~81のいずれか一項に記載の方法。

【0122】

実施形態83:本化合物が、経口送達、イソフォレティック(isophoretic)送達、経皮送達、非経口送達、エアロゾル投与、吸入による投与、静脈内投与、及び直腸投与からなる群から選択される経路によって投与される、実施形態48~82のいずれか一項に記載の方法。

【0123】

実施形態84:化合物が、経口投与される、実施形態48~82のいずれか一項に記載の方法。

【0124】

実施形態85:投与が、少なくとも3週間にわたる、実施形態48~84のいずれか一項に記載の方法。

【0125】

実施形態86:投与が、少なくとも6ヵ月間にわたる、実施形態48~84のいずれか一項に記載の方法。

【0126】

実施形態87:本化合物が、イソフォレティック送達、経皮送達、エアロゾル投与、吸入による投与、経口投与、静脈内投与、及び直腸投与からなる群から選択される経路によって投与される、実施形態48~86のいずれか一項に記載の方法。

【0127】

定義

別段の指示がない限り、化合物(例えば、本明細書に記載したトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン)への参照は、示された構造名又は化学名の化学物質の、薬学的に許容されるそれらの塩、プロドラッグ、互変異性体、代替の固体形態、非共有結合性複合体、及びそれらの組合せが含まれるものと広く解釈されるべきである。

【0128】

一般に、水素又はH等のいくつかの要素への参照は、その要素の全ての同位体が含まれることを意味する。例えば、R基が、水素又はHが含まれることが定義される場合、これはまた、重水素及びトリチウムが含まれる。したがって、同位体標識された化合物は、本発明の範囲内である。

10

20

30

40

50

【0129】

薬学的に許容される塩は、動物又はヒトへの投与に適した親化合物の任意の塩である。薬学的に許容される塩はまた、酸又は塩に転換される、酸、他の塩、又はプロドラッグの投与の結果として、*in vivo*で形成することができる任意の塩を意味する。塩は、共役酸又は共役塩基等の、1種若しくは複数の対応する対イオンと会合する、本化合物の1種又は複数のイオン形態を含む。塩は、1種若しくは複数の脱プロトン化された酸性基(例えば、カルボン酸)、1種若しくは複数のプロトン化された塩基性基(例えば、アミン)、又は両方(例えば、両性イオン)から形成することもでき、これらを取り込むこともできる。

【0130】

プロドラッグは、投与後、治療上活性がある化合物に転換される化合物である。例えば、転換は、本化合物のカルボン酸基のC₁~C₆アルキルエステル等のエステル基、又はいくつかの他の生物学的に不安定な基の加水分解により行うことができる。プロドラッグ調製は、当技術分野で周知である。例えば、Richard B.Silverman、Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action、第2版、Elsevier Academic Press:Amsterdam、2004年、496~557頁の章である「プロドラッグ及び薬物送達システム」では、対象に関する更なる詳細が示される。

【0131】

互変異性体は、互いに平衡である異性体である。例えば、互変異性体は、プロトン、水素原子、又はヒドリドイオンの移動により関連し得る。

【0132】

立体化学が明示的に示される限り、構造は、ありそうなあらゆる立体異性体、純粋又は任意のありそうな混合物中に含まれることを目的としている。

【0133】

代替の固体形態は、本明細書に記載した手順を実行することから生じ得るものと異なる固体の形態である。例えば、代替の固体形態は、多形、異なる種類の非晶質の固体の形態、ガラス等となり得る。様々な実施形態では、本明細書に記載した化合物のいずれかの代替の固体形態が、考えられる。

【0134】

一般に、「置換される」とは、以下に定義される通り、有機基(例えば、アルキル基)を意味し、これは、その中に含有される水素原子への1つ若しくは複数の結合を、非水素原子又は非炭素原子への単結合によって置き換えられる。置換基には、炭素原子又は水素原子への1つ又は複数の結合が、ヘテロ原子への二重結合又は三重結合を含めた、1つ若しくは複数の結合によって置き換えられる基も含まれる。したがって、置換基は、別段の指定がない限り、1つ若しくは複数の置換基で置換される。いくつかの実施形態では、置換基は、1、2、3、4、5、若しくは6個の置換基で置換される。置換基の例には、ハロゲン(すなわち、F、Cl、Br、及びI);ヒドロキシル;アルコキシ、アルケノキシ、アルキノキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、及びヘテロシクリルアルコキシ基;カルボニル(オキシ);カルボキシル;エステル;ウレタン;オキシム;ヒドロキシルアミン;アルコシアミン;アラルコシアミン;チオール;硫化物;スルホキシド;スルホン;スルホニル;スルホンアミド;アミン;N-オキシド;ヒドラジン;ヒドラジド;ヒドラゾン;アジド;アミド;尿素;アミジン;グアニジン;エナミン;イミド;イソシアナート;イソチオシアナート;シアナート;チオシアナート;イミン;ニトロ基;ニトリル(すなわち、CN)等が含まれる。

【0135】

用語「アルキル」とは、正常なアルキル、分枝鎖アルキル、シクロアルキル、また、シクロアルキル-アルキルとして公知である任意の及び全ての基を意味し、これらを含む。例示的なアルキル基には、それだけには限らないが、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、オクチル、及びデシルが含まれる。用語「シクロアルキル」とは、多環式の、飽和ヒドロカルビル基を含めた、環式を意味する。例には、それだけには限らないが、シクロペンチル、シクロヘキシル、ジ

シクロペンチル、ノルボルニル、オクタヒドロナフチル、及びスピロ[3.4]オクチルが含まれる。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～12個の炭素原子(C₁～12アルキル)、又は1～9個の炭素原子(C₁～₉アルキル)、又は1～6個の炭素原子(C₁～₆アルキル)、又は1～5個の炭素原子(C₁～₅アルキル)、又は炭素原子(C₁～₄アルキル)、又は1～3個の炭素原子(C₁～₃アルキル)、又は1～2個の炭素原子(C₁～₂アルキル)を含む。

【0136】

例として、用語「C₁～₆アルキル基」とは、1から6個の炭素原子を有する直鎖若しくは分枝鎖アルキル基を意味し、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、sec-ブチル基、n-ペンチル基、tert-アミル基、3-メチルブチル基、ネオペンチル基、及びn-ヘキシル基によって例示することができる。

10

【0137】

本明細書で使用される場合、用語「アルコキシ」とは、単一の、末端酸素原子によって結合されたアルキル基を意味する。「アルコキシ」基は、--O-アルキルと示すことができ、アルキルは、上記で定義される通りである。用語「アリーロキシ」は、同様に用いられ、--O-アリールと示すことができ、アリールは、以下に定義される通りである。用語「ヒドロキシ」とは、--OHを意味する。

【0138】

同様に、本明細書で使用される場合、用語「アルキルチオ」とは、単一の、末端の硫黄原子によって結合されたアルキル基を意味する。「アルキルチオ」基は、--S-アルキルと示すことができ、アルキルは、上記で定義した通りである。用語「アリールチオ」とは、同様に用いられ、--S-アリールと示すことができ、アリールは、以下に定義される通りである。用語「メルカプト」とは、--SHを意味する。

20

【0139】

アリール基は、ヘテロ原子を含まない環式芳香族炭化水素である。アリール基には、単環式、二環式及び多環式の環系が含まれる。したがって、アリール基には、それだけには限らないが、フェニル、アズレニル、ヘプタレニル、ビフェニレニル、インダセニル、フルオレニル、フェナントレニル、トリフェニレニル、ピレニル、ナフタセニル、クリセニル、ピフェニル、アントラセニル、インデニル、インダニル、ペンタレニル、及びナフチル基が含まれる。いくつかの実施形態では、アリール基は、6～14個の炭素を含み、その他では、これらの基の環部分中に6から12個、更には6～10個の炭素原子を含む。語句「アリール基」には、縮合芳香族-脂肪族環系等(例えば、インダニル、テトラヒドロナフチル等)の縮合環を含む基が含まれるが、これには、環の員の1つに結合される、アルキル又はハロ基等の他の基を有するアリール基が含まれない。むしろ、トリル等の基は、置換アリール基と称される。代表的な置換アリール基は、一置換であっても、1回を超えて置換されてもよい。例えば、一置換アリール基には、それだけには限らないが、2-、3-、4-、5-、若しくは6-置換フェニル又はナフチル基が含まれ、これは、上記で列挙されるもの等の置換基で置換することができる。

30

【0140】

用語「ヘテロアリール基」とは、O、S及びNから選択される1個又は複数のヘテロ原子を含む、単環式若しくは縮合環芳香族複素環式の基を意味する。芳香族複素環式の基が、縮合環を有する場合、これは、部分的に水素化された単環式基を含むことができる。このようなヘテロアリール基の例には、ピラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、イミダゾリル基、フリル基、チエニル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、(1,2,3)-及び(1,2,4)-トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピラニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾフラニル基、イソベンゾフラニル基、インドリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾ[b]チオフェニル基、チエノ[2,3-b]チオフェニル基、(1,2)-及び(1,3)-ベンゾオキサチオール基、クロメニル基、2-オキソクロメニル基、ベンゾチアジアゾリル基、キノリジニル基、フタラジニル基、ナフチリジニル

40

50

基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、及びカルバゾリル基が含まれる。

【0141】

化合物の「誘導体」とは、化学修飾された化合物を意味し、化学修飾は、化合物の1つ若しくは複数の官能基で起こる。しかしながら、誘導体は、それが由来する化合物の薬理活性を保持する又は増強することが予想される。

【0142】

本明細書で使用される場合、「投与する」とは、例えば、経腸、非経口、肺、及び局所/経皮投与を含めた、局部及び全身投与を意味する。本明細書に記載した方法における使用が見出されている薬剤(例えば、本明細書に記載したトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン、又はその(それらの)互変異性体若しくは立体異性体、又は前記化合物、前記立体異性体、若しくは前記互変異性体の薬学的に許容されるそれらの塩若しくは溶媒和物、又はその類似体、誘導体、又はプロドラッグ)のための投与経路には、例えば、経口(per os(p.o.))投与、経鼻若しくは吸入投与、坐剤、局所接触、経皮送達(例えば、経皮パッチによって)としての投与、くも膜下腔内(IT)投与、静脈内(「iv」)投与、腹腔内(「ip」)投与、筋肉内(「im」)投与、病巣内投与、又は皮下(「sc」)投与、若しくは、例えば、小型-浸透圧ポンプ、デポ剤等の、緩徐放出デバイスの対象への植込みが含まれる。投与は、非経口及び経粘膜(例えば、経口、経鼻、経膣、直腸、若しくは経皮)を含めた、任意の経路によるものとなり得る。非経口投与には、例えば、静脈内、筋肉内、動脈内、皮内、皮下、腹腔内、脳室内、イオン泳動及び頭蓋内が含まれる。送達の他のモードには、それだけには限らないが、リポソーム製剤、静脈内注入、経皮パッチ等の使用が含まれる。

【0143】

用語「全身投与」及び「全身投与される」とは、薬剤若しくは組成物が、循環系を介して、医薬作用の標的部位を含めた身体の部位に送達されるように、本明細書に記載した薬剤又は組成物を哺乳動物に投与する方法を意味する。全身投与には、それだけには限らないが、経口、鼻腔内、直腸及び非経口(例えば、消化管を経る以外、例えば、筋肉内、静脈内、動脈内、経皮及び皮下)投与が含まれる。

【0144】

例えば、本明細書に記載した活性薬剤、例えば、本明細書に記載したトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン、又はそれらの互変異性体若しくは立体異性体、又は前記化合物、前記立体異性体、若しくは前記互変異性体の薬学的に許容されるそれらの塩若しくは溶媒和物、又はそれらの類似体、誘導体、若しくはプロドラッグ及び第2の活性薬剤(例えば、認知エンハンサー)に関して用いる場合、用語「同時投与する」又は「併用投与」又は「と併せて投与する」は、両剤が生理作用を同時に達成することができるような、薬剤及び/第2の活性薬剤の投与を意味する。しかしながら、2つの薬剤は、一緒に投与する必要はない。いくつかの実施形態では、一方の薬剤の投与は、もう片方より先に投与することができる。同時の生理作用は、循環において両方の薬剤の存在を必ずしも同時に要する必要はない。しかしながら、いくつかの実施形態では、同時投与するは、通常、両方の薬剤を、任意の所与の用量についてのこれらの最大血清濃度のかなりの画分(例えば、20%を超える、好ましくは30%又は40%を超える、より好ましくは50%又は60%を超える、最も好ましくは70%又は80%又は90%を超える)で、体内に(例えば、血漿中に)同時に存在している。

【0145】

用語「有効量」又は「薬学的に有効な量」とは、所望の結果をもたらすのに必要な1種若しくは複数の薬剤の量及び/又は投与量、及び/又は投与レジメン、例えば、軽度認知障害(MCI)に伴う1つ若しくは複数の症状を哺乳動物において緩和するのに十分な量、又は重症度を下げる若しくは哺乳動物の脳内のアミロイド沈着を特徴とする疾患の進行を遅延させるのに十分な量(例えば、治療有効量)、リスクを下げる又は発生を遅延させる、及び/又は哺乳動物の脳内のアミロイド沈着を特徴とする疾患の最終的な重症度を下げるのに十

分な量(例えば、予防上有効な量)を意味する。

【0146】

語句「投与される」とは、医療専門家(例えば、医師)、又は対象の医療ケアを管理し、対象への問題で薬剤の投与を管理する及び/又は許可する者により行われる行為を意味する。投与されることは、適切な治療若しくは予防レジメンの診断及び/又は決定、及び/又は対象のための特定の薬剤の処方を含むことができる。かかる処方には、例えば、処方箋の書式を作成する、診療記録に注釈を付ける等が含まれる。

【0147】

本明細書で使用される場合、用語「治療する」及び「治療」とは、用語が適用される疾患若しくは状態、又はかかる疾患若しくは状態の1種又は複数の症状の発生を遅延させる、それらの進行を遅らせる又は逆転する、それらの重症度を下げる、又はそのいずれかを緩和する若しくは予防することを意味する。

10

【0148】

用語「緩和する」とは、その病態又は疾患の1種又は複数の症状の減少若しくは除去、及び/又はその病態又は疾患の1つ若しくは複数の症状の速度を低減させる又はその病態又は疾患の1つ若しくは複数の症状の発生又は重症度を遅延させる、及び/又はその病態又は疾患を予防することを意味する。いくつかの実施形態では、病態又は疾患の1つ若しくは複数の症状の減少又は除去は、それだけには限らないが、病態又は疾患に特徴的である1種若しくは複数のマーカー(例えば、全タウ(tTau)、リン酸化タウ(pTau)、APPneo、可溶性A₄₀、pTau/A₄₂比及びtTau/A₄₂比、並びに/又はA₄₂/A₄₀比、A₄₂/A₃₈比、sAPP、sAPP/sAPP比、sAPP/A₄₀比、sAPP/A₄₂比等)からなる群から選択される、1種若しくは複数の構成成分のレベルのCSFの増加)の増加(例えば、ストレス誘発性の増加)の減少若しくは除去、又は予防及び/又は1つ若しくは複数の診断基準(例えば、臨床的な認知症評価(CDR))の減少、安定化又は逆転を含むことができる。

20

【0149】

本明細書で使用される場合、語句「本質的にからなる」とは、方法若しくは組成物において列挙した活性がある医薬品の属又は種を意味し、それ自体で、列挙した指示又は目的のための実質的な活性をしない他の薬剤を更に含むことができる。いくつかの実施形態では、語句「本質的にからなる」は、列挙した薬剤以外の(例えば、ガラングイン、ルチン等のASBIs、及びそれらの類似体、誘導體、又はプロドラッグ以外の)、神経薬理学的活性を有する1種若しくは複数の追加の薬剤の組み入れを明示的に除外する。いくつかの実施形態では、語句「本質的にからなる」は、本明細書に記載した活性薬剤以外の(例えば、ガラングイン、ルチン等のASBIs、並びにそれらの類似体、誘導體、又はプロドラッグ以外の)、1種若しくは複数の追加の活性薬剤の組み入れを明示的に除外する。いくつかの実施形態では、語句「本質的にからなる」は、1種若しくは複数のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤の組み入れを明示的に除外する。

30

【0150】

用語「対象」、「個体」、及び「患者」とは、哺乳動物、好ましくは、ヒトの若しくは非ヒトの霊長類を同義的に意味するが、飼育慣らされた哺乳動物(例えば、イヌ又はネコ)、実験哺乳動物(例えば、マウス、ラット、ウサギ、ハムスター、モルモット)及び農業用哺乳動物(例えば、ウマ、ウシ、ブタ、ヒツジ)をも同義的に意味する。様々な実施形態では、対象は、外来患者として、病院、精神医学的なケア施設内の医師又は他の健康な作業員の保護下の又は他の臨床状況下のヒト(例えば、成人男性、成人女性、青年期の男性、青年期の女性、男児、女児)となり得る。いくつかの実施形態では、対象は、医師又は他の健康な作業員の保護下又は処方下でなくてもよい。

40

【0151】

本明細書で使用される場合、用語「製剤」又は「薬物製剤」又は「剤形」若しくは「医薬製剤」とは、少なくとも1種の治療薬又は対象への送達のための薬剤を含有する組成物を意味する。いくつかの実施形態では、剤形は、所与の「製剤」又は「薬物製剤」を含み、ロゼンジ、丸剤、錠剤、カプセル剤、坐剤、膜製剤、ストリップ剤、液剤、パッチ剤、

50

フィルム剤、ゲル剤、スプレー剤の形態で又は他の形態で、患者に投与することができる。

【0152】

用語「粘膜」とは、一般に、体内の粘膜で覆われた生体膜のいずれかを意味する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載した活性薬剤は、それだけには限らないが、頬、経舌、鼻、舌下、肺、直腸、及び膣の粘膜を含めた、身体で見出される任意の粘膜によって、本明細書において投与することができる。口腔の粘膜及び腸管の粘膜を通した吸収を目的とする。したがって、経口、頬側、舌下、歯肉及び口蓋の吸収は、本明細書において考えられる。

【0153】

用語薬物等の「経粘膜」送達とは、粘膜を越えた又は粘膜を通した送達の全ての形態を包含することを意味する。

【0154】

本明細書で使用される場合、用語「生物接着」とは、生体表面、例えば、粘膜への剤形の接着の方法を意味する。

【0155】

「制御された薬物送達」とは、in vivoで所望の薬物動態学的なプロファイルを達成するために、制御されたやり方で所与の剤形からの薬物の放出又は投与を意味する。「制御された」薬物送達の一態様は、薬物放出の所望の速度論を確立するために、製剤及び/又は剤形を操作する能力である。

【0156】

「持続される薬物送達」とは、数分から数時間、数日、数週間又は数ヵ月延長することができる、遅延された更に特定の期間にわたって、持続されるやり方で供給源(例えば、薬物製剤)からの薬物の放出又は投与を意味する。様々な実施形態では、用語「持続される」は、プロファイルが、IV投与から得られたもの等の、即時放出フェーズの非存在を特徴とする、数分から1日に及ぶ期間にわたって、薬物の一致した及び/又は実質的に一致したレベルの送達を意味するために用いられる。

【0157】

本明細書で使用される場合、用語「 T_{max} 」とは、観察された最大血漿濃度の時点を意味する。

【0158】

本明細書で使用される場合、用語「 C_{max} 」とは、観察された最大血漿濃度を意味する。

【0159】

本明細書で使用される場合、用語「血漿 $t_{1/2}$ 」とは、観察された「血漿半減期」を意味し、その最大値(C_{max})の50%に達する薬物血漿濃度のために必要とされる時間を表す。これによって、薬理作用の平均期間の決定が容易になる。更に、これによって、同一の又は異なる経路による送達後の異なる被験物質の期間の直接的な及び有意義な比較が容易になる。

【0160】

用語「最適な治療標的指向化比」又は「OTTR」は、薬物が、薬物血漿濃度が等価な用量のIV投与後に C_{max} に対して目的とする剤形で得られた C_{max} の比によって増加した薬物の除去半減期によって正規化された C_{max} の50%を超えて維持される範囲内の時間として定義される、治療レベルで存在する平均時間を表し、次式

$$OTTR = (C_{max}^{IV} / C_{max}) \times (用量 / 用量^{IV}) (C_{max} \text{の} 50\% \text{を超える時間}) / (\text{薬物の最終}^{IV} \text{除去半減期})$$

によって算出される。

【0161】

用語「実質的に純粋な」とは、かかる純度を評価するために、当業者によって用いられる薄層クロマトグラフィ(TLC)、ゲル電気泳動及び高速液体クロマトグラフィ(HPLC)等の分析の標準的な方法により決定される通り、容易に検出可能な不純物がないと思われるほ

10

20

30

40

50

ど十分に均質である、又は更なる精製が、化合物の物理的又は化学的特性を検出可能な程度に変更されないように十分に純粋であることを意味する。化学的に実質的に純粋な化合物を生成するための化合物の精製のための方法は、当業者に公知である。しかしながら、化学的に実質的に純粋な化合物は、立体異性体又は異性体の混合物となり得る。かかる場合において、更なる精製によって、化合物の特異的な活性を高め得る。

【0162】

鏡像異性体に関して用いられる場合、用語「実質的に純粋な」とは、ある特定の鏡像異性体(例えば、S鏡像異性体又はR鏡像異性体)が、その立体異性体の実質的にないことを示す。様々な実施形態では、実質的に純粋なとは、ある特定の鏡像異性体が、精製された化合物の少なくとも70%、又は少なくとも80%、又は少なくとも90%、又は少なくとも95%、又は少なくとも98%、又は少なくとも99%であることを示す。実質的に純粋な鏡像異性体を生成する方法は、当業者に周知である。例えば、単一の立体異性体、例えば、その立体異性体の実質的にない鏡像異性体は、光学活性な分離剤を用いたジアステレオマーの形成等の方法を用いたラセミ混合物の分割によって得ることができる(E.L.Eliel, McGraw HillによるStereochemistry of Carbon Compounds, (1962年); Lochmuller(1975年) J.Chromatogr.、113巻(3号):283~302頁)。そのキラル化合物のラセミ混合物は、それだけには限らないが、(1)キラル化合物によるイオンの、ジアステレオマー塩の形成及び分別再結晶による分離又は他の方法、(2)キラル誘導体化試薬によるジアステレオマー化合物の形成、ジアステレオマーの分離、及び純粋な立体異性体への転換、並びに(3)キラル条件下での直接的な実質的に純粋な若しくは濃縮された立体異性体の分離を含めた、任意の適当な方法によって分離し、単離することができる。鏡像異性体の分離のための別の手法は、Diacelキラルカラムを用いること及び調査基準価格の料金でChiral Technologies社(www.chiraltech.com)によって行われる等の有機移動相を用いた溶離である。

【図面の簡単な説明】

【0163】

【図1】 J03類似体を作製することにおける設計の考慮を示す図である。

【図2】 ストレス誘発性p-tauを低下させる数多くのトリアゾロピリジン及びトリアゾロピリミジンを示す図である。

【図3】 J19についての合成スキーム1を示す図である。試薬及び条件:(a)2-メトキシエタノール、125 ;(b)NaNO₂、DCM、酢酸、r.t.;(c)THF、100 、封管。

【図4】 J03(パネルA)が、タウ(パネルB)を減少させ、リン酸化タウ(パネルC)の増加が、CRFによって誘導されるパネルA~Cを示す図である。SHSY-5Y細胞は、血清なしで培養されて、分化を誘導し、タウ発現を増加させた。

【図5】 J03(単回のDMSOストック5mg/mlで送達される10mk、60 µl、皮下注射)のin vivoにおける薬物動態を示すグラフである。

【図6】 初回J03試験から得られた非-タウデータを示すグラフ、パネルA~Fである。パネルA:家族性(Familiarity);パネルB:A 1-40;パネルC:A 1-42;パネルD:A 1-40/A 1-42;パネルE:sAPP レベル;パネルF:sAPP /A 1-42。

【図7】 タウ(左上)、p-tau(右上)、及びp-tau/tau比(左下)に対するJ03の効果を示すグラフである。

【図8】 新奇な位置(左)及び物体(右)アッセイにおいて、J03によって処理されたマウスの動作を示すグラフである。

【図9】 sAPP (左上)、sAPP (右上)、及びsAPP /sAPP 比(左下)に対するJ03の効果を示すグラフである。

【図10】 A 1-40(左上)、A 1-42(右上)、及びA 1-40/A 1-42比(左下)に対するJ03の効果を示すグラフである。

【図11】 2つの試験におけるA 1-42に対するJ03の効果を示すグラフである。

【図12】 リン酸化されたタウ(p-tau)に対するJ03の効果を示すグラフである。

【図13】 p-tau及び記憶に対するJ03の効果を示すグラフ、パネルA~Fである。パネルA:新奇な物体の選好性(novel object preference);パネルB:p-tau対新奇な物体の選好性;パ

ネルC: 新奇な物体の選好性(NOP)スコアとp-tau間の関連性; パネルD: 新奇な位置の選好性(NLP: novel location preference)に対するJ03の効果; パネルE p-tau对新奇な位置の選好性; パネルF: 新奇な位置の選好性(NLP)スコアとp-tau間の関連性。

【図14】経口投薬の2時間後(左パネル)及び試験終了時(右パネル)のJ03の血漿及び脳レベルを示すグラフである。

【図15】タウ及びp-tauに対するJ03、J04、J07、及びJ12の効果を示すグラフである。

【図16】注射及び経口送達後(左パネル)又は経口送達後(右パネル)脳及び血漿におけるJ04の薬物動態を示すグラフである。

【図17】トリアゾロピリミジン環の周りの置換基の逆転を模式的に示す図である。本明細書に記載した化合物のいずれかに関して、逆転された置換基の形態が同様に考えられる。

【図18】SH-SY5Y細胞中のタウ(左パネル)及びp-tau(右パネル)に対するJ17の効果を示すグラフである。

【図19】CRF刺激後の、sAPP (左上)、タウ(右上)、及びp-tau(左下)に対するJ17の効果を示すグラフである。

【図20】CRFの濃度が増加するのに伴う、J03及びJ17の、sApp (左上)、タウ(右上)、及びp-tau(左下)に対する効果を示すグラフである。

【図21】J17のin vivo薬物動態を示すグラフである。

【図22】総相互作用及び新奇な物体の選好性に対するJ03及びJ17の効果を示すグラフである。

【図23】性別によって区切られた、sAPP (上パネル)、sAPP (中央パネル)及び比(下パネル)に対するJ03及びJ17の効果を示すグラフである。

【図24】J03及びJ17の、A 1-42に対する効果を示すグラフである。

【図25】外れ値が除去されて、性別によって区切られた、A 1-40/A 1-42比に対するJ03及びJ17の効果を示すグラフである。

【図26】外れ値が含まれ(上パネル)及び外れ値が除去されて(下パネル)、性別によって区切られた、sAPP /A 1-42比に対するJ03及びJ17の効果を示すグラフである。

【図27】性別によって区切られた、タウ(上パネル)、p-tau(中央パネル)の値、及びp-tau/タウ比(下部パネル)に対するJ03及びJ17の効果を示すグラフである。

【図28】CRF-によって誘導されたタウ及びp-tauの変更に対するJ03及びJ19の効果を示すグラフ、パネルA~Dである。パネルA: タウ; パネルB: p-tau; パネルC: p-tau/タウ比; パネルD: sApp。

【図29】、タウ(左パネル)、p-tau(左パネル)、及び比(右パネル)に対するJ19の効果を示すグラフである。

【図30】J19のin vivo薬物動態を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0164】

タウのリン酸化に関連する副腎皮質刺激ホルモン放出因子CRF-1を阻害する新規な化合物を、本明細書において同定する。特定の理論に縛られることなく、これらの化合物は、進行中のアルツハイマー病の治療における、アルツハイマー病の発生の遅延若しくは予防における、アミロイド形成的プロセスにより媒介される場合軽度認知障害(MCI)の発生における、MCIからADへの移行の遅延における、及びMCIの遅延又は予防における効果を示すことが考えられる。

【0165】

アルツハイマー病(AD)と診断された者において、及びADのJ20マウスモデルを用いた本発明者の手法において、タウリン酸化のレベルは、認知障害の程度に最も近い相関を示す。タウ病態単独の逆転は、J20マウスストレスにおける高いA 42の存在下でも記憶を改善することができ、副腎皮質刺激ホルモン放出因子CRF-1の増加が関連することにより、タウのリン酸化を増加させることが知られる。

【0166】

10

20

30

40

50

治療候補を同定するために、CRF-1R阻害剤の臨床ライブラリをスクリーニングして、コルチゾールによって誘導されるp-tauの増加に対するこれらの効果を決定した。「J03」と命名された一化合物(N-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-1-[1-(メトキシメチル)プロピル]-6-メチル-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c]ピリジン-4-アミン、図4を参照のこと)は、CRF-1アンタゴニスト(K_i およそ7.9nM)として作用し、CRFR2($K_i > 10,000$ nM)に結合しないことを示した。J03によって、*in vitro*において、コルチゾールにより、ストレス誘発性p-tauの増加を阻害することが明確に示された。特に、CRF1アンタゴニストの他のセットの試験では、p-tauの同様な阻害を誘導しなかった。

【0167】

J03の観察後、多くの類似体が開発された。ある設計の中心は、J03のトリアゾロピリジン環を、トリアゾロピリミジン環(例えば、図1を参照のこと)で置き換えること及びトリアゾロピリジン及びトリアゾロピリミジン環の周りの置換基の配向を探索し、これらを変えることである。本明細書に記載した任意のトリアゾロピリジン及びトリアゾロピリミジンに関して、逆位置の置換基A及びBを有する化合物(例えば、図1を参照のこと)がまた、考慮されることに留意するべきである。合成スキームは、開発されており、類似体合成が行われている。生物活性及び薬物動態が評価されている(実施例2を参照のこと)。

【0168】

多くの化合物を、図2に例示し、これらの化合物のいくつかの特性を、Table 1(表1)において以下通りまとめる。

【0169】

10

20

【表 1】

Table 1. 例示的な「J-シリーズ」(トリアゾロピリジン及びトリアゾロピリミジン)化合物。
。強調された効果を有する化合物は、J03 についてのものより優れていた。J17 及び J19
は、効果が最も大きいことを示す。

| 化合物 | 第 1(SH-SY5Y) | | 第 2(SH-Sy5Y、CRF 刺激) | | | | 第 3 | |
|---------|--------------|-----------|---------------------|-----------|------------|----------|-------|-------------|
| | Tau % | p-Tau (%) | Tau % | p-Tau (%) | sAPP α (%) | CRF 1 Ki | PAMPA | 溶解性 |
| J03 | 変化なし | ↓≒10% | ↓>20% | ↓>20% | 変化なし | 7 nM | 0.92 | ≒10 mM DMSO |
| J04 | 変化なし | ↓>10% | ↓>20% | ↓>20% | ↓≒10% | 15 nM | 0.44 | ≒10 mM DMSO |
| J05 | ↓≒10% | ↓>10% | ↓>10% | ↓≒10% | 進行中 | 100 nM | 0.99 | ≒10 mM DMSO |
| J06 | 変化なし | ↓≒10% | ↑≒10% | 変化なし | 進行中 | >1 μM | NA | ≒10 mM DMSO |
| J07 | ↓≒10% | ↓>10% | ↓>30% | ↓>20% | ↓≒10% | >1 μM | 0.72 | ≒10 mM DMSO |
| J08 | 変化なし | ↓>10% | ↓>20% | ↓>20% | 変化なし | 15 nM | 1.27 | ≒10 mM DMSO |
| J09 | 変化なし | ↑>15% | NA | NA | NA | >10 OnM | NA | ≒10 mM DMSO |
| J10 | 変化なし | 変化なし | NA | NA | NA | >10 OnM | NA | ≒10 mM DMSO |
| J11 | 変化なし | ↓>10% | ↓>20% | ↓>20% | 変化なし | >1 μM | 0.94 | ≒10 mM DMSO |
| J12 | ↓>10% | ↓>10% | ↓>30% | ↓>20% | 変化なし | >1 μM | 2.39 | ≒10 mM DMSO |
| J14 | 変化なし | ↓≒10% | ↓>20% | ↓>20% | 進行中 | 25 nM | 1.11 | ≒10 mM DMSO |
| J15 | 変化なし | ↓>10% | ↓>30% | ↓>30% | >10% | >1 μM | 0.34 | ≒10 mM DMSO |
| J17 | ↓>10% | ↓>10% | ↓>30% | ↓>30% | 変化なし | 30 nM | 0.64 | ≒10 mM DMSO |
| J17 HCl | 変化なし | 変化なし | NA | NA | NA | NA | NA | ≒10 mM DMSO |
| J19 | ↓>10% | ↓>10% | ↓>20% | ↓>30% | 変化なし | 100 nM | 0.75 | ≒10 mM DMSO |
| J20 HCl | 変化なし | ↑>15% | NA | NA | NA | NA | NA | ≒10 mM DMSO |

【 0 1 7 0 】

例示された通り、多くのこれらの化合物は、p-tauを低下させ、且つ/又はp-tauにおけるストレスによって誘発される増加を減らす又は防止するのに有効である。更に、上記で示したように、p-tauの減少(又はp-tau増加の阻害)は、アミロイドブラークの蓄積(例えば、アルツハイマー病、MCI等)を特徴とする病態における効果の重要な測定基準である。

これらの化合物及びそれらの類似体、薬学的に許容されるそれらの塩及びそれらの包接体等が、アミロイドプラークの蓄積を特徴とする病態の予防及び/又は治療において有用であると考えられる。

【0171】

したがって、これらの薬剤)(例えば、本明細書に記載したトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン化合物、又はそれらの互変異性体若しくは立体異性体、又は前記化合物、前記立体異性体、若しくは前記互変異性体の薬学的に許容されるそれらの塩若しくは溶媒和物、又はそれらの類似体、誘導体、若しくはプロドラッグ)が、哺乳動物においてp-tauを減少させる及び/若しくはp-tauの増加を阻害する又は防止する、並びに/又は前アルツハイマー型認知機能障害の発生を防止する若しくは遅延させる、並びに/又は前アルツハイマー型認知機能障害の1つ若しくは複数の症状を寛解させる、並びに/又は前アルツハイマー状態又は認知機能障害のアルツハイマー病への進行を防止する又は遅延させる、並びに/又は非アミロイド形成経路によりアミロイド前駆体タンパク質(APP)のプロセッシングを促進するために用いることができると考えられる。いくつかの実施形態では、これらの薬剤は、(例えば、疾患の重症度を下げる、及び/又は疾患の1種若しくは複数の症状を寛解させる、及び/又は疾患の進行を遅らせるために)アルツハイマー病の治療において用いることができる。

10

【0172】

本明細書に記載した方法が、軽度認知障害(MCI)及びアルツハイマー病(AD)に関連して、最初に詳細を示し、これらは、アミロイドーシスを特徴とする他の病態に等しく適用することができると考えられる。上記を受けて、例示的であるが、アミロイドプラーク形成を特徴とする状態の、限定されないリストを、Table 2(表2)に示す。

20

【0173】

【表 2】

Table 2. アミロイド形成/沈着を特徴とする例示的な病態。

| 疾患 | 特徴的なタンパク質 | 略語 |
|--|--------------------|--------------|
| アルツハイマー病 | β アミロイド | A β |
| 2 型糖尿病 | 島アミロイドタンパク質(アミリン) | IAPP |
| パーキンソン病 | α -シヌクレイン | SNCA |
| 伝達性海綿状脳症、例えば、ウシ海綿状脳症 | プリオン | PrP |
| ハンチントン病 | ハンチンチン | HTT |
| 甲状腺の髄様癌 | カルシトニン | ACal |
| 心不整脈、孤立性心房アミロイドーシス (Isolated atrial amyloidosis) | 心房性ナトリウム利尿因子 | AANF |
| アテローム性動脈硬化症 | アポリポタンパク質 AI | AApoA1 |
| 関節リウマチ | 血清アミロイド A | AA |
| 大動脈内側のアミロイド | メディン | AMed |
| プロラクチノーマ | プロラクチン | APro |
| 家族性アミロイドポリニューロパチー | トランスサイレチン | ATTR |
| 遺伝性非神経障害性全身性アミロイドーシス | リゾチーム | ALys |
| 透析アミロイドーシス | β 2 ミクログロブリン | A β 2M |
| フィンランドアミロイドーシス(Finnish amyloidosis) | ゲルソリン | AGel |
| 格子状角膜ジストロフィー | ケラトエピセリン | AKer |
| 脳アミロイド血管症 | β アミロイド | A β |
| 脳アミロイド血管症(アイスランドタイプ) | シスタチン | ACys |
| 全身性 AL アミロイドーシス | 免疫グロブリン軽鎖 AL | AL |
| 孤発性封入体筋炎 | S-IBM | 無し |
| 加齢黄斑変性(AMD) | β アミロイド | A β |
| 脳血管性認知症 | 脳血管性アミロイド | CVA |

【 0 1 7 4 】

治療方法及び予防方法

様々な実施形態では、治療方法及び/又は予防方法は、活性薬剤(例えば、本明細書に記載したトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン、又はそれらの互変異性体若しくは立体異性体、又は前記トリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン、前記立体異性体、若しくは前記互変異性体の薬学的に許容されるそれらの塩又は溶媒和物、又はそれらの類似体、誘導体、若しくはプロドラッグ)が提供されることが示される。通常、これらの方法には、所望の治療若しくは予防効果を実現するのに十分な量で、1種若しくは複数の活性薬剤を、対象に(例えば、それを必要とするヒトに)投与する工程が含まれる。

【 0 1 7 5 】

予防

いくつかの実施形態では、活性薬剤(例えば、本明細書に記載したトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン、又はそれらの互変異性体若しくは立体異性体、又は前記トリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン、前記立体異性体、若しくは前記互変異性体の薬学的に許容されるそれらの塩若しくは溶媒和物、又はそれらの類似体、誘導体、若しくはプロドラッグ)は、様々な予防的状況において利用される。したがって、

例えば、いくつかの実施形態では、活性薬剤は、前アルツハイマー型認知機能障害の発生を防止する若しくは遅延させる、並びに/又は前アルツハイマー状態及び/若しくは認知機能障害の1つ若しくは複数の症状を寛解させる、並びに/又は前アルツハイマー状態及び/若しくは認知機能障害のアルツハイマー病への進行を防止する又は遅延させるために用いることができる。

【0176】

したがって、いくつかの実施形態では、本明細書に記載した予防方法は、「リスクがある」及び/又は早期のアルツハイマー病(AD)の病的な変化の証拠を有すると同定されたが、MCI又は認知症についての臨床基準に満たない対象について考えられる。特定の理論に縛られることなく、更に、疾患のこの「前臨床」段階は、AD認知症への進行のリスクがある、AD-病態生理学的プロセス(AD-Pと略される、例えば、Sperlingら(2011年)Alzheimer's & Dementia、1~13頁を参照のこと)を示唆するバイオマーカーを有する完全に無症候性の個体から、非常にわずかな低下をすでに示しているが、MCIについての標準化された基準をいまだ満たしていない(例えば、Albertら(2011年)Alzheimer's and Dementia、1~10頁(doi:10.1016/j.jalz.2011.03.008)を参照のこと)バイオマーカー-陽性個体までの連続体を表すと考えられる。

【0177】

個体のこの後者の群は、「正常でなく、MCIでない」と分類され得るが、「前駆症状の」又は「前臨床の」又は「無症候性の」又は「顕現前の」と名付けることができるはずである。様々な実施形態では、前駆症状のADのこの連続体はまた、必ずしもそれに限られないが、(1)これらがAD-Pバイオマーカー-陽性である時点で、AD認知症を発症するリスクを増加することが知られている又はそのように考えられている1種又は複数のアポリポタンパク質E(APOE) 4対立遺伝子を保有する個体及び(2)これらの病気の前期症状のバイオマーカー-陽性段階である、及び臨床症状をほぼ確実に発現し、認知症に進行する、常染色体優性の突然変異の保有者を包含することもできる。

【0178】

バイオマーカーモデルは、AD-Pの最も広範にバリデーションを行ったバイオマーカーが異常になり、同様に、規則正しい方式で上限に達することが提案されている(例えば、Jackら(2010年)Lancet Neurol.、9:119~128頁を参照のこと)。このバイオマーカーモデルは、(前-AD/AD)の提案される病態生理学的配列に匹敵し、ADの前臨床(無症候性)段階のトラッキングに関連する(例えば、Sperlingら(2011年)Alzheimer's & Dementia、1~13頁の図3を参照のこと)。脳アミロイドシスのバイオマーカーには、それだけには限らないが、陽電子放射断層撮影(PET)画像化におけるCSF A₄₂の低下及びアミロイドトレースの保持の増加が含まれる。CSF tauの上昇は、ADに特異的でなく、神経細胞損傷のバイオマーカーであると考えられる。低代謝の側頭頭頂のパターンを有するPETにおけるフルオロデオキシグルコース18F(FDG)の取り込みの減少は、AD-関連シナプス機能障害のバイオマーカーである。内側側頭葉、傍辺縁系及び側頭頭頂の皮質が関与する特徴的なパターンの構造磁気共鳴断層撮影(MRI)における脳の萎縮は、AD-関連神経変性のバイオマーカーである。他のマーカーには、それだけには限らないが、容量測定MRI、FDG-PET、又は血漿バイオマーカーが含まれる(例えば、Vemuriら(2009年)Neurology、73巻:294~301頁;Yaffeら(2011年)JAMA 305巻:261~266頁を参照のこと)。

【0179】

いくつかの実施形態では、本明細書において考えられる予防方法に適した対象には、それだけには限らないが、無症候性脳アミロイドシスを有することが特徴付けられる対象が含まれる。様々な実施形態では、これらの個体は、PETアミロイド画像化におけるトレースの上昇を保持し、且つ/又はCSFアッセイにおいてA₄₂が低いA₄₂蓄積のバイオマーカーの証拠を有するが、通常、神経変性又はわずかな認知性の及び/又は行動性の総体症状を示唆する更なる脳の変化の証拠は検出不可能である。

【0180】

A の現在利用可能なCSF及びPET画像化バイオマーカーは、第1に、アミロイド蓄積及び

10

20

30

40

50

アミロイドの原線維の形態の沈着の証拠を示すことに留意すべきである。データでは、A の可溶性若しくはオリゴマーの形態は、プラークと平衡となり得、リザーバとして働き得ることが示唆されている。いくつかの実施形態では、A の可溶性形態のみが存在する同定可能な前プラーク段階があると考えられる。いくつかの実施形態では、アミロイドのオリゴマー形態は、病的なカスケードにおいて決定的となり得、有用なマーカーを提供すると考えられる。更に、早期のシナプスの変化は、アミロイド蓄積の証拠の前に存在し得る。

【0181】

いくつかの実施形態では、本明細書において考えられる予防方法に適した対象には、それだけには限らないが、シナプス機能障害及び/又は早期神経変性の証拠を有するアミロイド陽性と特徴付けられる対象が含まれる。様々な実施形態では、これらの対象は、アミロイド陽性の証拠及び「下流」AD-関連神経細胞損傷の1種若しくは複数のマーカーの存在を有する。神経細胞損傷の例示的であるが、限定しないマーカーには、それだけには限らないが、(1)CSF tau又はリン酸化タウの上昇、(2)FDG-PETにおけるAD-様パターン(すなわち、後帯状回、楔前部、及び/又は側頭頭頂の皮質)の低代謝、並びに(3)容量測定MRIにおける特定の解剖的な分布(すなわち、外側及び内側頭頂部、後帯状回、及び外側側頭皮質)における皮質の菲薄化/灰白質の喪失及び/又は海馬の萎縮が含まれる。他のマーカーには、それだけには限らないが、デフォルトネットワーク結合性のfMRI測定が含まれる。いくつかの実施形態では、FDG-PET及びfMRI等の機能性画像化技法により評価された早期シナプス機能障害は、容量の喪失前に検出可能となり得る。特定の理論に縛られることなく、早期神経変性の証拠を有するアミロイド-陽性個体は、投射経路から(すなわち、前臨床の(無症候性の)ADの後の段階で)進行し得ると考えられる。

【0182】

いくつかの実施形態では、本明細書において考えられる予防方法に適した対象には、それだけには限らないが、神経変性及びわずかな認知機能低下の証拠を有するアミロイド陽性と特徴付けられる対象が含まれる。特定の理論に縛られることなく、アミロイド蓄積、早期神経変性のバイオマーカーの証拠、及びわずかな認知機能低下の証拠を有するこれらの個体は、前臨床の(無症候性の)ADの最後の段階となり、軽度認知障害(MCI)についての臨床基準との境界ゾーンに近づくと考えられる。これらの個体は、標準的な認知性の測定において「正常な」範囲内で行う場合でもやはり、(特に、認知的予備力の代理が、考慮される場合)これら自身のベースラインからの低下の証拠を実証し得る。特定の理論に縛られることなく、特に、エピソード記憶の測定が困難である、更に感受性がある認知性の測定が、アミロイド-陽性個体における非常にわずかな認知障害を検出することができると考えられる。いくつかの実施形態では、基準には、それだけには限らないが、記憶低下又は他のわずかな神経行動学的変化の患者自身の訴え(self-complaint)が含まれる。

【0183】

上記で示したように、本明細書に記載した予防方法に適する対象/患者には、疾患(例えば、MCI等のアミロイドプラーク形成を特徴とする病態)のリスクがあるが、症状を示さない個体、並びにいくつかの症状又はマーカーを現在示している対象が含まれる。MCI及びその後のアルツハイマー病のリスクが、一般に、年齢と共に増加することが知られている。したがって、他の公知の危険因子を伴わない無症候性の対象では、いくつかの実施形態では、予防的適用は、特に、軽度認知障害(MCI)の発生若しくは最終的な重症度を防止する又は遅らせる、及び/又はMCIから早期アルツハイマー病(AD)までの進行を遅らせる又は予防するために、50歳を超える対象、又は55歳を超える対象、又は60歳を超える対象、又は65歳を超える対象、又は70歳を超える対象、又は75歳を超える対象、又は80歳を超える対象について考えられる。

【0184】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載した方法は、アルツハイマー病(又は他のアミロイド形成性の病態)の公知の遺伝的リスクを有している個体が、無症候性であるか疾患の症状を示しているかに関わらず、こうした個体に特に有用である。かかる個体には、

MCI又はADを経験している親族(例えば、親、祖父母、兄弟姉妹)を有する者、及びリスクが、遺伝的若しくは生化学的マーカーの分析により決定される者が含まれる。アルツハイマー病に関するリスクの遺伝マーカーには、例えば、APP遺伝子中の突然変異、特に、それぞれHardy and Swedish突然変異と称される、717番目並びに670番目及び671番目の突然変異が含まれる(Hardy(1997年)Trends. Neurosci., 20巻:154~159頁を参照のこと)。リスクの他のマーカーには、プレセニリン遺伝子(PS1及びPS2)中の突然変異、家族性アルツハイマー病(FAD)突然変異、APOE 4対立遺伝子、高コレステロール血症若しくはアテローム性動脈硬化症を有するADの家族歴が含まれる。アルツハイマー病の発生についての更なる感受性遺伝子は、例えば、Sleegersら(2010年)Trends Genet.26巻(2号):84~93頁にその総説がある。

10

【0185】

いくつかの実施形態では、対象は、無症候性であるが、MCI又はアルツハイマー病を発生させる家族性及び/又は遺伝的危険因子を有する。無症候性患者では、治療は、いかなる年齢でも(例えば、約20歳、約30歳、約40歳、約50歳で)開始することができる。しかしながら、通常、患者が、少なくとも約40歳、又は少なくとも約50歳、又は少なくとも約55歳、又は少なくとも約60歳、又は少なくとも約65歳、又は少なくとも約70歳になるまで、治療を開始する必要はない。

【0186】

いくつかの実施形態では、対象は、例えば、軽度認知障害(MCI)又はアルツハイマー病(AD)の症状を示す。現在アルツハイマー病に罹患している個体は、特徴的な認知症、並びに前述の危険因子の存在から認識することができる。更に、ADを有する個体を同定するために、多くの診断検査が利用可能である。これらには、CSF Tau、リン酸化タウ(pTau)、A β 42レベル及びC-末端で切断されたAPP断片(APPneo)の測定が含まれる。全タウ(tTau)、リン酸化タウ(pTau)、APPneo、可溶性A β 40、pTau/A β 42比及びtTau/A β 42比の上昇、並びにA β 42レベル、A β 42/A β 40比、A β 42/A β 38比、sAPP β レベル、sAPP β /sAPP α 比、sAPP α /A β 40比、及びsAPP β /A β 42比の低下は、ADの存在を表す。いくつかの実施形態では、対象又は患者は、MCIを有すると診断される。尿中の神経系タンパク質(NTP:neural thread protein)レベルの増加及び/又は血漿中の α 2-マクログロブリン(α 2M)及び/又は補体因子H(CFH)レベルの増加はまた、MCI及び/又はADのバイオマーカーである(例えば、Anoopら(2010年)Int.J.Alzheimer's Dis.2010年:606802を参照のこと)。

20

30

【0187】

いくつかの実施形態では、治療に適する対象は、年齢に関連する記憶障害(AAMI)、又は軽度認知障害(MCI)を有し得る。本明細書に記載した方法は、MCIの予防及び/又は治療に特によく適している。かかる場合において、これらの方法は、MCIの発生を遅延させる又は予防する、及び又はMCIの特徴的な1種又は複数の症状を減少させる及び/又はMCIから早期、中期若しくは後期アルツハイマー病への進行を遅延させる又は防止する又は疾患の最終的な重症度を下げることができる。

【0188】

軽度認知障害(MCI)

軽度認知障害(MCI、初発認知症としても公知の、又は孤立性記憶障害(isolated memory impairment))は、患者の年齢及び教育について予測されるが、通常、患者の日常の活動を著しく妨げない以上に認知障害を有する個体に与えられる診断である(例えば、Peterse nら(1999年)Arch.Neurol.56巻(3号):303~308頁を参照のこと)。多くの場合、正常な老化及び認知症の間の境界又は移行段階であると考えられる。MCIは、様々な症状と共に存在し得るが、記憶喪失が主な症状である場合、これは、「健忘性MCI」と称され、アルツハイマー病のリスク因子としてしばしば示される(例えば、Grundmanら(2004年)Arch.Neurol.61巻(1号):59~66頁;インターネットen.wikipedia.org/wiki/Mild_cognitive_impairment - cite_note-Grundman-1を参照のこと)。個体が、記憶以外のドメインにおいて機能障害がある場合、非健忘性の単一若しくは複数のドメインMCIとしてしばしば分類され、これらの個体は、他の認知症(例えば、レビー小体を伴う認知症)への転換の可能性が高いと

40

50

考えられる。健忘性MCI患者が、アルツハイマー病についての神経病理的な基準を満たすことができず、患者は、アルツハイマー病を進展する移行段階となり得;この仮定された移行段階における患者によって、新皮質における拡散したアミロイド及び内側側頭葉内の頻繁な神経原線維タングルが実証されることが示唆される証拠がある(例えば、Petersenら(2006年)Arch.Neurol.63巻(5号):665-72を参照のこと)。

【0189】

MCIの診断は、通常、臨床観察、神経画像処理、血液検査及び神経心理学的検査を含めた、包括的な臨床評価を含む。いくつかの実施形態では、MICについての診断基準には、それだけには限らないが、Albertら(2011年)Alzheimer's & Dementia.1~10に記載されるものが含まれる。そこに記載される通り、診断基準には、(1)先端的な画像化技法又は脳脊髄液分析へのアクセスがない医療提供者によって用いられ得るコア臨床基準、及び(2)臨床試験を含めた、臨床研究設定において用いられ得る研究基準が含まれる。基準の第2のセットには、画像化及び脳脊髄液測定に基づいたバイオマーカーの使用が組み込まれる。ADによる軽度認知障害についての基準の最後のセットは、バイオマーカーの知見の存在及び性質に応じて、4つのレベルの確実性を有する。

10

【0190】

いくつかの実施形態では、MCIの臨床評価/診断には、(1)患者又は情報提供者又は臨床医により報告された認知の変化を反映する事柄(すなわち、経時的な低下の既存の又は観察された証拠);(2)通常、記憶を含めた、1種若しくは複数の認知性ドメインにおける機能障害の客観的な証拠(すなわち、複数のドメインにおける認知機能のレベルを確立する正式な又はベッドサイド検査);(3)機能能力の非依存の維持;(4)認知症になっていない;いくつかの実施形態では、(5)AD病態生理学的プロセスと整合したMCIの病因が含まれる。通常、認知機能の低下の血管による、外傷による、及び医学的な原因は、可能な場合除外される。いくつかの実施形態では、可能な場合、認知の長期的な低下の証拠を同定する。診断は、必要に応じ、ADの遺伝的な因子と整合した病歴により補強される。

20

【0191】

認知性ドメインにおける機能障害に関して、その人の前回のレベルと比較して、認知の変化に関する事柄の証拠となり得るべきである。患者の年齢及び学歴について予測される以上の、1種若しくは複数の認知性ドメインにおける動作の低下の証拠となり得るべきである。繰り返される評価が利用可能である場合、動作の低下は、経時的に明らかであるべきである。この変化は、記憶、実行機能、注意、言語、及び視空間スキルを含めた、様々な認知性ドメインにおいて生じ得る。エピソード記憶における機能障害(すなわち、新しい情報を学習し保持する能力)は、その後AD認知症の診断に進行するMCI患者において最も一般的に示される。

30

【0192】

機能能力における非依存の維持に関して、MCIを伴う者は、一般に、買い物を行うために用いた複雑な機能的課題を行うことに軽度の問題があることに留意すべきである。彼らは、かかる活動を行う時に、以前よりも、より時間がかかり、能率が悪く、間違いをよくする。それにもかかわらず、彼らは、一般に、最低限の助け又は支援で、患者の日常生活における機能の非依存を維持する。

40

【0193】

認知症に関して、認知の変化は、社会性若しくは職業性機能において著しい機能障害の証拠がない、十分に軽度であるべきである。個体が、一度評価されたに過ぎない場合、変化は、認知能力が、その個体について予測されている以上に損なわれる病歴及び/又は証拠から推測される。

【0194】

認知検査は、個体についての認知障害の程度を客観的に評価するのに最適である。MCIを伴う個体についての認知機能試験に関するスコアは、通常、適切な規範的なデータ(すなわち、利用可能な場合、障害性のドメインについて)において同格者をマッチさせた、彼らの年齢及び教育の平均を下回る、標準偏差1から1.5である。

50

【0195】

エピソード記憶(すなわち、新しい情報を学習する及び保持する能力)は、その後、AD認知症の診断に進行するMCI患者において最も一般的に示される。数年以内にAD認知症に進行する可能性が高いMCI患者を同定するのに有用である、様々なエピソード記憶試験がある。これらの試験は、通常、遅延に対する保持を決定することが可能であるように、即時性及び遅延性の想起を評価する。全てではないが、これらの観点において有用であることが証明されている試験の多くは、複数の試みを持つ単語リストを学習する試験である。かかる試験によって、経時的に学習する速度、並びに学習の試みの経過に伴って習得される最大量が明らかになる。これらはまた、個体が、実際に、即時性の想起において課題に注意を払い、次いで、遅延性の想起において保持される材料の相対量を評価するベースラインとして用いることができるということを実証するために有用である。かかる試験の例には、(それだけには限らないが、(手がかりなし及び手がかりありの選択的想起試験(Free and Cued Selective Reminding Test)、Reyの聴覚言語性学習検査(Rey Auditory Verbal Learning Test)、及びカリフォルニア言語学習テスト(California Verbal Learning Test))が含まれる。他のエピソード記憶測定には、それだけには限らないが、改訂版ウェクスラー記憶検査法の論理的記憶I及びII(Logical Memory I and II of the Wechsler Memory Scale Revised)(又は他のバージョン)等のパラグラフの即時性及び遅延性の想起並びに改訂版I及びIIウェクスラー記憶検査法の視覚的再現下位検査(Visual Reproduction subtests of the Wechsler Memory Scale-Revised I and II)等の非言語的な材料の即時性及び遅延性の想起が含まれる。

10

20

【0196】

他の認知性ドメインが、MCIを伴う個体の間で損なわれ得るため、記憶に加えてドメインを検査することが望ましい。これらには、それだけには限らないが、実行機能(例えば、セットシフティング(set-shifting)、推理、問題解決、計画)、言語(例えば、命名、流暢性、感情音声(expressive speech)、及び理解力)、視空間スキル、及び注意制御(例えば、単純な注意及び分割的注意)が含まれる。多くの臨床的神経心理学的測定は、(それだけには限らないが、トレイルメイキングテスト(Trail Making Test)(実行機能)、ボストン呼称検査(Boston Naming Test)、文字及びカテゴリー流暢性(言語)、図形模写(空間認識技能)、及び数字順唱(注意)を含めた、これらの認知性ドメインを評価するために利用可能である。

30

【0197】

上記で示したように、遺伝因子は、MCIの診断に組み込むことができる。ADの常染色体優性の形態が、存在することが公知である場合(すなわち、APP、PS1、PS2における突然変異)、MCIの発生は、AD認知症の前駆物質の可能性が高い。これらの症例の大多数は、早期発生AD(すなわち、65歳未満の発生)を発症する。

【0198】

更に、遅発性AD認知症の発生に対する遺伝的影響がある。例えば、アポリポタンパク質E(APOE)遺伝子中の1つ又は2つの4対立遺伝子の存在は、遅発性AD認知症のリスクの増加として広く受け入れられている遺伝的変異体である。証拠によって、MCIについての臨床、認知性、及び病因の基準を満たし、APOE 4陽性でもある個体が、この遺伝的特徴がない個体よりも数年以内にAD認知症に進行する可能性が高いということが示唆される。追加の遺伝子は、重要であるが、APOEより小さい役割を果たし、また、AD認知症への進行のリスクの変化を与えると考えられる(例えば、Bertramら(2010年)Neuron、21巻:270~281頁を参照のこと)。

40

【0199】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載した予防方法に適した対象には、それだけに限られる必要はないが、前述のコア臨床基準の1つ若しくは複数を有することが同定された対象及び/又は例えば、後述の通り、MCIについての1つ若しくは複数の「研究基準」で同定された対象が含まれる。

【0200】

50

MCIの同定/予後についての「研究基準」には、それだけには限らないが、MCI症候群がADの病態生理学的プロセスによるものであるという可能性を高めるバイオマーカーが含まれる。特定の理論に縛られることなく、臨床基準及びバイオマーカーの共同適用によって、MCI症候群が、ADの病態生理学的プロセスによるものであるという様々なレベルの確実性をもたらし得ると考えられる。いくつかの実施形態では、バイオマーカーの2つのカテゴリーは、最も研究されているものであり、臨床成績への適用が考えられる。これらには、(CSF A₄₂及び/又はPETアミロイド画像化が含まれる)「A」及び「神経細胞損傷のバイオマーカー」(それだけには限らないが、CSF tau/p-tau、MRIにおける海馬の、又は内側側頭葉の萎縮、及びPET若しくはSPECTにおける側頭頭頂/楔前部の低代謝又は低灌流が含まれる)が含まれる。

10

【0201】

特定の理論に縛られることなく、A₄₂、及び神経細胞損傷(ADの特徴的な組織分布的なパターンにおけるタウ/p-tau又はイメージングバイオマーカーの増加)の証拠は、共に、ADが、病態生理学的プロセスが存在するという最も高い可能性を与えると考えられる。逆に、これらのバイオマーカーが陰性である場合、これは、代替の診断の可能性に関する情報を示すことができる。バイオマーカーの知見が、矛盾することもあり、したがって、任意のバイオマーカーの組合せが、鑑別診断の状況において用いられ、それ自体、方向を決定するものでないことを示している(指標である)ことが認識される。異常性の様々な重症度は、広範な適用について正確に定量化することが難しい、異なる可能性又は予後を与え得ることが認識される。

20

【0202】

臨床的及び認知性のMCI症候群が、病因としてADと整合するこれらの潜在的なMCI対象の場合、バイオマーカー分析を追加することによって、診断において確実性のレベルをもたらす。エピソード記憶障害及び推定される変性の病因の証拠を含めた、MCIの臨床的及び認知性の症候群が確立されている最も典型的な例では、最も可能性がある原因は、ADの神経変性プロセスである。しかしながら、最終的なアウトカムはいまだ、確実性の程度が不定である。AD認知症への進行の見込みは、認知機能低下の重症度及びADの病態生理が、根底にある原因であることが示唆されている証拠の性質により変化する。特定の理論に縛られることなく、神経細胞損傷を反映する陽性バイオマーカーが、認知症への進行が数年以内に起こる可能性が高まることを示すこと並びにA₄₂蓄積及び神経細胞損傷を共に反映する陽性の所見によって、診断では、ADによるMCIである可能性が最も高いことが考えられる。

30

【0203】

神経細胞損傷の陽性A₄₂バイオマーカー及び陽性バイオマーカーは、MCI症候群が、ADプロセスによるものであり、対象が、本明細書に記載した方法に十分に適しているという指示を提供する。

【0204】

神経細胞損傷バイオマーカーが試験されていない若しくは試験することができない状況における陽性A₄₂バイオマーカー又はA₄₂バイオマーカーが試験されていない若しくは試験することができない状況における神経細胞損傷の陽性バイオマーカーは、MCI症候群が、ADによるものであるという中間の可能性を示す。かかる対象は、本明細書に記載した方法に十分に適していると考えられる。

40

【0205】

A₄₂及び神経細胞損傷についての陰性バイオマーカーは、MCI症候群が、ADによるものでないということが示唆される。かかる場合では、対象は、本明細書に記載した方法に十分に適していないこともある。

【0206】

磁気共鳴断層撮影が、脳内の灰白質の進行性喪失を含めた、軽度認知障害から本格的なアルツハイマー病への変質を観察することができるという証拠がある(例えば、Whitwellら(2008年)Neurology 70巻(7号):512~520頁を参照のこと)。PiB PET画像化として公知の

50

技法を、かかる沈着物に選択的に結合するC11トレーサーを用いて、生存している対象におけるアミロイド沈着の部位及び形状を明らかに示すために用いる(例えば、Jackら(2008年)Brain 131(Pt 3):665~680頁を参照のこと)。

【0207】

いくつかの実施形態では、1)記憶障害の証拠;2)一般的な認知及び機能能力の維持;並びに3)診断された認知症の非存在がある場合、通常、MCIが診断される。

【0208】

いくつかの実施形態では、MCI及びアルツハイマー病の段階は、一部で、臨床的な認知症評価(CDR)スコアにより同定する/カテゴリー化することができる。CDRは、アルツハイマー病及び関連する認知症に適用可能な認知性及び機能性能力の6つのドメイン、すなわち、記憶、見当識、判断及び問題解決、コミュニティーアフェアーズ、家庭及び趣味、並びに日常生活の介護を特徴付けるために用いられる、5段階尺度である。それぞれ評価する情報は、患者及び信頼できる情報提供者又は縁者による情報源(例えば、家族)の半構造化面接審査によって得ることができる。

10

【0209】

CDR表は、面接審査データ及び臨床判断に基づき、適切な評価を行う上で臨床医を導く記述的なアンカーを提供する。各ドメインの評価の他に、CDRスコア全体は、アルゴリズムの使用によって算出することができる。このスコアは、以下の通り、機能障害/認知症の患者のレベルを特徴付ける及びトラッキングするのに有用である。0=正常;0.5=非常に軽度の認知症;1=軽度の認知症;2=中等度の認知症;及び3=重度の認知症。例示的なCDR表を、Table 3(表3)に示す。

20

【0210】

【表 3 A】

Table 3. 例示的な臨床的な認知症評価(CDR)表。

| 機能障害: CDR: | 無し 0 | 疑わしい 0.5 | 軽度 1 | 中等度 2 | 重度 3 |
|----------------|--|------------------------------|--|--|----------------------------------|
| 記憶 | 記憶喪失無し又はわずかに不定な失念 | 一致したわずかな失念;事象の「良性の」失念の部分的な追想 | 中等度の記憶喪失;最近の事象についてより著しい;日常の活動を妨げる欠陥 | 重度の記憶喪失;非常に学習された材料を保持するに過ぎない;新しい材料は、速やかに喪失した | 重度の記憶喪失;断片が残るのみ |
| 見当識 | 十分に見当がつく | 時間の関連によるわずかな困難を除き十分に見当がつく | 時間の関連による中等度の困難;試験で場所についての見当識;他所で地理的な見当がつかないことがある | 時間の関連による重度の困難;通常、時間、しばしば場所について見当がつかない。 | 人のみの見当がつく |
| 判断及び問題解決 | 日常の問題を解決し、商務及び財務をうまく取り扱う;過去の動作に関して望ましい判断 | 問題解決、類似性、及び差異におけるわずかな機能障害 | 問題、類似性及び差異を取り扱う上で中等度の困難;社会的な判断は、通常維持される | 問題、類似性及び差異を取り扱う上でひどく損なわれる;社会的な判断は、通常、損なわれる | 判断する又は問題を解決することができない |
| コミュニティー・アフェアーズ | 仕事、買い物、ボランティア、及び社会集団において通常のレベルで自主的に役目をする | これらの活動におけるわずかな機能障害 | 依然として一部で連動することもあるが、これらの活動で自主的に役目をする事ができない;略式の検査で正常に見える | 家庭外で自主的に役割を主張しない 実家の外で十分に役割に専念すると思われる | 病気がひどいため実家の外で役割に専念することができないと思われる |

10

20

30

40

【表 3 B】

| | | | | | |
|---------|----------------------------|-----------------------------|--|------------------------------------|---------------------------|
| 家庭及び趣味 | 自宅での生活、趣味、及び知的な興味が十分に維持される | 自宅での生活、趣味、及び知的な興味がわずかに損なわれる | 自宅での役割の軽度のわずかに限定的な機能障害;より難しい家事の放棄;より複雑な趣味及び興味の放棄 | 単純な家事のみ維持される;非常に制限された興味が、十分に維持されない | 自宅で著しく役目をしない |
| 日常生活の介護 | セルフケアが十分にできる | | 促すことが必要である | 更衣動作、衛生、所持品を維持することにおいて支援を要する | 日常生活の介護でより多くの助けを要する;頻回の失禁 |

10

【0212】

CDR評点およそ0.5又はおよそ0.5から1.0はしばしば、臨床的に関連するMCIと考えられる。より高いCDR評点は、アルツハイマー病への進行への表れとなり得る。

20

【0213】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載した1種又は複数の薬剤(例えば、本明細書に記載したトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン、又はそれらの互変異性体若しくは立体異性体、又は前記トリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン、前記立体異性体、若しくは前記互変異性体の薬学的に許容されるそれらの塩、溶媒和物、若しくは包接体、又はそれらの類似体、誘導體、若しくはプロドラッグ)の投与は、タウ、リン酸化タウ(pTau)、APPneo、可溶性A₄₀、可溶性A₄₂、及び/又はA₄₂/A₄₀比からなる群から選択される1種若しくは複数の構成成分のレベルのCSFの減少がある場合、及び/又は対象の脳におけるプラーク量の減少がある場合、及び/又は対象の脳におけるプラーク形成の割合の減少がある場合、及び/又は対象の認知能力における改善がある場合、及び/又は対象による生活の質における知覚される改善がある場合、及び/又は臨床的な認知症評価(CDR)の有意な低下がある場合、及び/又は臨床的な認知症評価の増加の割合が遅くなる又は停止する場合及び/又はMCIから早期ADへの進行が遅くなる又は停止する場合、有効であると判断される。

30

【0214】

いくつかの実施形態では、MCIの診断は、いくつかの臨床試験の結果を考慮することにより決定することができる。例えば、Grundmanら(2004年)Arch.Neurol.61巻:59~66頁では、客観的な記憶欠損を確立するための単純な記憶テスト(パラグラフ想起)、記憶以上のより広範な認知機能低下を除外するための一般的な認知(以下により詳細に論じられるミニメンタルステート検査(MMSE))の測定、並びに患者の記憶病訴及び記憶喪失を検証する及び患者が、認知症になっていないことを保証するための、患者及び介護者による構造化臨床面接審査(CDR)を用いて、MCIの診断が、臨床効率で確立することができることが報告されている。MCIを伴う患者は、一連の試験に含まれる非記憶認知測定において平均して標準偏差(SD)1未満になり、正常を下回る。学習、注意、知覚的な速度、カテゴリーの流暢性、及び実行機能の試験は、MCIを伴う患者において損なわれ得るが、これらは、記憶欠損よりもはるかに際立たない。

40

【0215】

アルツハイマー病(AD)

いくつかの実施形態では、活性薬剤(例えば、本明細書に記載したトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン、又はそれらの互変異性体若しくは立体異性体、又は前

50

記トリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン、前記立体異性体、若しくは前記互変異性体の薬学的に許容されるそれらの塩、溶媒和物、又は包接体、又はそれらの類似体、誘導体、若しくはプロドラッグ)は、アルツハイマー病の治療のために考えられる。かかる場合では、本明細書に記載した方法は、アルツハイマー病(AD)の発生を予防する又は遅らせるのに、対象が臨床的なAD診断に移行する場合、ADの重症度を低下させるのに及び/又はアルツハイマー病の1種又は複数の症状を緩和するのに有用である。

【0216】

特に、アルツハイマー病が、早期である場合、これらの方法は、ADの特徴的な1つ若しくは複数の症状を減らす又は除去することができ、且つ/又はMCIから早期若しくは後期アルツハイマー病への進行を遅延させる又は防止することができる。

10

【0217】

現在アルツハイマー病に罹患している個体は、特徴的な認知症、並びに前述の危険因子の存在から認識され得る。更に、多くの診断検査は、ADを有する個体を同定するために利用可能である。現在アルツハイマー病に罹患している個体は、特徴的な認知症、並びに前述の危険因子の存在から認識され得る。更に、ADを有する個体を同定するために、多くの診断検査が利用可能である。これには、CSF Tau、リン酸化タウ(pTau)、sAPP、sAPP、A₄₀、A₄₂レベル及び/又はC末端で切断されたAPP断片(APPneo)の測定値が含まれる。特に鑑別診断に関連して、タウ、pTau、sAPP及び/又はAPPneoの上昇、並びに/又はsAPP、可溶性A₄₀及び/又は可溶性A₄₂レベルの低下は、ADの存在を表すことができる。

20

【0218】

いくつかの実施形態では、治療に適する対象は、アルツハイマー病を有し得る。アルツハイマー病に罹患している個体はまた、アルツハイマー病・関連疾病協会(ADRDA: Alzheimer's disease and Related Disorders Association)基準によって診断することができる。NINCDS-ADRDAアルツハイマー基準は、国立神経障害・伝達障害・脳卒中研究所及びアルツハイマー病・関連疾病協会(National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association)(現在、アルツハイマー病協会として知られている)により1984年に提案され、その中でもとりわけ、アルツハイマー病(AD)の診断において最も用いられている。McKhannら(1984年)Neurology 34巻(7号):939~44。これらの基準に従って、認知障害及び疑わしい認知症候群の存在は、あり得る又は十分に考えられるADの臨床診断についての神経心理学的検査により確認されるべきである。しかしながら、組織病理学的な確認(脳組織の顕微鏡検査)は、方向を決定する診断のために一般に用いられる。NINCDS-ADRDAアルツハイマー基準では、ADにおいて損なわれる恐れがある8つの認知性ドメイン、すなわち、記憶、言語、知覚的な技能、注意、構成能力、見当識、問題解決及び機能能力)が明記されている。これらの基準は、優れた信頼性及び妥当性を示している。

30

【0219】

患者の機能のベースライン評価は、ミニメンタルステート検査(MMSE)(Folsteinら(1975年)J.Psychiatric Research 12巻(3号):189~198頁)、及びアルツハイマー病を伴う患者の状態及び機能を評価するための包括的な尺度であるアルツハイマー病評価尺度(ADAS: Alzheimer's Disease Assessment Scale)(例えば、Rosenら(1984年)Am.J.Psychiatr., 141巻:1356~1364頁を参照のこと)等の、古典的な心理測定的手段を用いて行うことができる。これらの心理測定的な尺度は、アルツハイマー病の状態の進行の測定を提供する。適当な定性的なライフスケールはまた、治療をモニターするために用いることができる。疾患の進行の程度は、ミニメンタルステート検査(MMSE)(例えば、Folsteinら、上記参照のこと)を用いて決定することができる。(30点中)25点以上の任意のスコアは、事実上正常(未変化)である。これを下回ると、スコアは、重度(9以下の点)、中等度(10~20点)又は軽度(21~24点)のアルツハイマー病を示し得る。

40

【0220】

アルツハイマー病は、Table 4(表4)に示す通り、1)中等度の認知機能低下(軽度若しく

50

は早期アルツハイマー病)、2) 中程度に重度の認知機能低下(中等度又は中期アルツハイマー病)、3) 重度の認知機能低下(中程度に重度の又は中期のアルツハイマー病)、及び4) 非常に重度の認知機能低下(重度又は後期アルツハイマー病)を含めた、様々な段階に分類することができる。

【 0 2 2 1 】

【表 4 A】

Table 4. アルツハイマー病の例示的な段階。

| 中等度の認知機能低下(軽度の若しくは早期 AD) | |
|--------------------------------|--|
| | <p>この段階で、慎重な問診によって、次の領域における明らかな欠損が検出される。</p> <p>最近の事象の知識の低下。 難易度の高い暗算を行う能力の障害。例えば、100から7ごとに逆に数える。 ショッピングする、招待客のためのディナーを計画する、又は支払いをする及び財政を管理する等の複雑な課題を行う能力の低下。 個人歴の記憶の低下。 罹患した個体は、特に、社会的又は精神的に難易度の高い状況において、圧倒され、ひきこもり得ることもある。</p> |
| 中程度に重度の認知機能低下(中等度又は中期アルツハイマー病) | |
| | <p>記憶における主なギャップ及び認知機能における欠損の出現。日々の活動に伴ういくつかの支援が必須になる。この段階で、個体は、 問診中に、自分の現在の住所、電話番号、又は卒業した大学若しくは高校の学校名のような、かかる重要な詳細を想起することができない。 患者のいる場所又は日付、曜日又は季節について混乱することがある。 あまり難易度の高くない暗算に苦勞することがある;例えば、40から4ごとに又は20から2ごとに逆に数える。 季節又は場合に適した衣服を選ぶのに助けを必要とすることがある。 通常、自分自身について実質的な知識を保持し、自分自身の名前及び配偶者又は子供の名前を知ることができる。 通常、食えること又はトイレを使うことに支援を必要とし得ない。</p> |

10

20

30

【 0 2 2 2 】

【表 4 B】

| 重度の認知機能低下(中程度に重度の又は中期のアルツハイマー病) | |
|---------------------------------|--|
| | <p>記憶の困難が、悪化し続け、かなりの人格変化が出現することもあり、罹患した個体は、日常の活動で広範な助けを必要とする。この段階で、個体は、最近の経験及び事象の認識並びに自分の周囲の認識をほとんど失うことがある。</p> <p>一般に、自分自身の名前を想起するが、自分の個人歴を不十分に回想し得る。</p> <p>時折、自分の配偶者又は主要な介護者の名前を忘れることがあるが、一般に、親しい人の顔と親しくない人の顔を区別することができる。</p> <p>適正に着替えるのに助けを必要とすることがあり;監督しなければ、昼間に着る衣服に優先してパジャマを着ていたり又は靴を左右逆に履いたりする等のまちがいをすることがある。</p> <p>自分の正常な睡眠/起床周期の中断を経験することがある。</p> <p>トイレの使用(トイレの水を流す、適正にティッシュペーパーで拭き取り、処分する)の詳細な取扱いで助けを必要とすることがある。</p> <p>尿又は糞便の失禁のエピソードが増加し得る。</p> <p>疑い深さ及び妄想(例えば、介護者が、詐欺師であると考える);幻覚(現実にはそこにいることを見る又は聞く);又は手を絞る又はティッシュペーパーをズタズタに裂く等の、強迫的な、反復性の行動を含めた、かなりの人格変化及び行動症状を経験。</p> <p>徘徊する及び道に迷う傾向があり得る。</p> |
| | 10 |
| 非常に重度の認知機能低下(重度又は後期アルツハイマー病) | |
| | <p>これは、個体が自分の環境に応答する能力、話す能力、最終的に、運動を制御する能力を失う場合疾患の最終段階である。</p> <p>頻繁に、個体は、単語又は語句を、時折、発することもあるが、認識可能な言語活動の能力を失う。</p> <p>個体は、食べること及びトイレの使用で助けを必要とし、一般に失禁がある。</p> <p>個体は、支援せずに歩く能力を失い、次いで、補助なしで座る能力、笑う能力、及び自分の頭を持ち上げる能力を失う。</p> <p>反射は、異常になり、筋肉が硬直する。嚥下が損なわれる。</p> |
| | 20 |
| | 30 |

【0223】

様々な実施形態では、タウ、リン酸化タウ(pTau)、APPneo、可溶性A₄₀、可溶性A₄₂、及び/又はA₄₂/A₄₀比からなる群から選択される1種若しくは複数の構成成分のレベルのCSFの減少がある場合、及び/又は対象の脳内においてプラーク量の減少がある場合、及び/又は対象の脳内におけるプラーク形成の割合の減少がある場合、及び/又は対象の認知能力の改善がある場合、及び/又は対象による生活の質の知覚される改善がある場合、及び/又は対象の臨床的な認知症評価(CDR)の有意な低下がある場合、及び/又は臨床的な認知症評価の増加の割合が遅くなる又は停止する場合及び/又はADの進行が遅くなる又は停止する場合(例えば、Table 3(表3)に列挙されるある段階から別の段階への移行が遅くなる又は停止する場合)、アルツハイマー病と診断された対象への本明細書に記載した1種又は複数の薬剤の投与は、有効であると考えられる。

【0224】

いくつかの実施形態では、本方法に適する対象は、一般に、アルツハイマー病以外の神経学的な疾患又は障害がない。例えば、いくつかの実施形態では、対象は、パーキンソン病、及び/又は統合失調症、及び/又は精神病等の神経学的な疾患若しくは障害を発生しない又はそれらのリスクがない。

【 0 2 2 5 】

活性薬剤

本明細書に記載した方法は、1種若しくは複数の活性薬剤(例えば、本明細書に記載したトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン、又はそれらの互変異性体若しくは立体異性体、又は前記トリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン、前記立体異性体、若しくは前記互変異性体の薬学的に許容されるそれらの塩、溶媒和物、若しくは包接体、又はそれらの類似体、誘導体、若しくはプロドラッグ)の投与が、タウ及び/又はp-tauを低下させる、又はp-tauのストレス誘発性(例えば、コルチゾールによって誘導される)増加を防止し、例えば、軽度認知障害、アルツハイマー病、黄斑変性症等の、脳内のアミロイド沈着を特徴とする疾患の治療及び/又は予防における使用を見出すために有効であるという発見に一部基づいている。

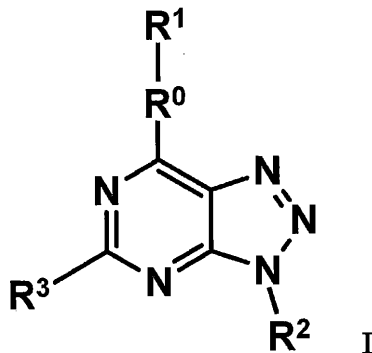
10

【 0 2 2 6 】

いくつかの実施形態では、活性薬剤は、後述される化合物(例えば、トリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン)である。いくつかの実施形態では、活性化した薬剤は、式I

【 0 2 2 7 】

【化18】



20

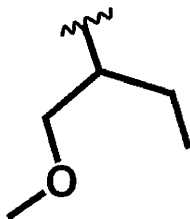
【 0 2 2 8 】

{式中、R⁰は、存在する又は存在せず、存在する場合、CHR、NH、O、及びNCHR[式中、Rは、H、アルキル(例えば、C1~C6炭素鎖)、又はアリール(例えば、フェニル、置換フェニル、又はヘテロアリール)である]からなる群から選択され;

R²は、

【 0 2 2 9 】

【化19】



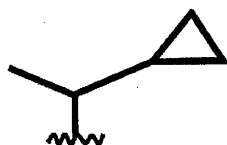
40

【 0 2 3 0 】

であり、R¹は、

【 0 2 3 1 】

【化20】



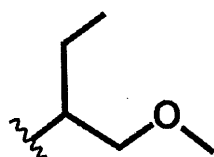
【0232】

であり、又はピリジン、ピリミジン、ナフタレン、キノロン、イソキノリン、シンノリン、フェニル、置換フェニル、オキサゾール、フラン、ピラン、イソオキサゾール、チアゾール、チオフェン、ピロール、ピロリジン、ピラゾール、及びイミダゾールからなる群から選択される置換若しくは非置換の環式又は複素環からなる群から選択され;又は

R¹は、

【0233】

【化21】

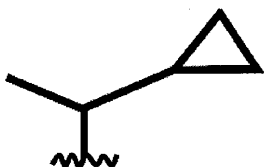


【0234】

であり、R²は、

【0235】

【化22】



【0236】

であり、又はピリジン、ピリミジン、ナフタレン、キノロン、イソキノリン、シンノリン、フェニル、置換フェニル、オキサゾール、フラン、ピラン、イソオキサゾール、チアゾール、チオフェン、ピロール、ピロリジン、ピラゾール、及びイミダゾールからなる群から選択される置換若しくは非置換の環式又は複素環からなる群から選択され;R³は、H、CH₃、エチル、プロピル、ブチル、CF₃、NH₂、ハロゲン、及びCH₂Oからなる群から選択され、Rは、H、アルキル(例えば、C1~C6炭素鎖)、又はアリール(例えば、フェニル、置換フェニル、又はヘテロアリール)である}

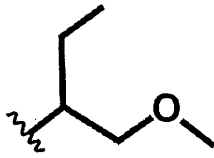
による化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは包接体を含む。いくつかの実施形態では、本化合物は、J03、J04、J05、J06、J07、J08、J09、J10、JH11、J12、J15、及びJ17でない。いくつかの実施形態では、本化合物は、J03、J04、J05、J08、及びJ17でない。

【0237】

いくつかの実施形態では、上記化合物において、R¹は、

【0238】

【化 2 3】



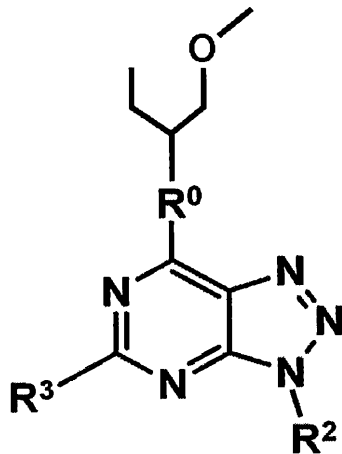
【 0 2 3 9】

であり、本化合物は、式II

10

【 0 2 4 0】

【化 2 4】



II

20

【 0 2 4 1】

による化合物である。

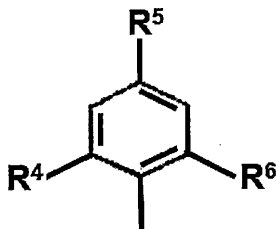
【 0 2 4 2】

いくつかの実施形態では、上記化合物において、R²は、

30

【 0 2 4 3】

【化 2 5】



40

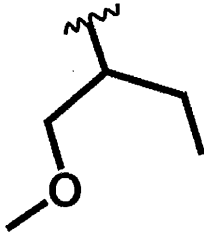
【 0 2 4 4】

{式中、R⁴、R⁵、及びR⁶は、独立に、H、OH、ハロゲン、メチル、及びOCH₃、CF₃、エチル、アリール、SR、SO₂R、NHCOR、及びCO₂R[式中、Rは、H、アルキル、又はアリール(例えば、前記アルキルが、C1～C6炭素鎖であり、前記アリールは、フェニル、置換フェニル、又はヘテロアリールである場合)である]からなる群から選択される}

である。いくつかの実施形態では、式Iの化合物において、R²は、

【 0 2 4 5】

【化 2 6】



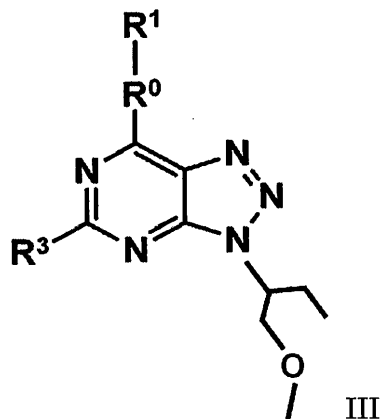
【 0 2 4 6】

10

であり、本化合物は、式III

【 0 2 4 7】

【化 2 7】



20

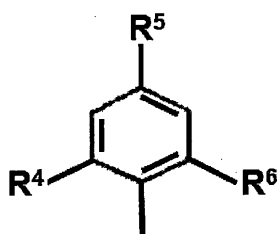
【 0 2 4 8】

による化合物であり、これらの化合物のいくつかにおいて、R¹は、

【 0 2 4 9】

【化 2 8】

30



【 0 2 5 0】

[式中、R⁴、R⁵、及びR⁶は、独立に、H、OH、ハロゲン、メチル、及びOCH₃からなる群から選択される]

40

である。

【 0 2 5 1】

前述の化合物のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、R⁵は、OCH₃であり、これらの実施形態のいくつかでは、R⁴は、CH₃であり、R⁴は、CH₃であり、R⁶は、Hであり、R⁴は、OCH₃であり、又はR⁴は、OCH₃であり、R⁶は、Hである。前述の化合物のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、R⁵は、ハロゲンであり、又はR⁵は、F若しくはClである。これらの実施形態のいくつかでは、特に、R⁵が、ハロゲンである場合、R⁴は、CH₃であり、且つ/又はR⁴は、CH₃であり、R⁶は、CH₃である、又はR⁴は、ハロゲン(例えば、F若しくはCl)である。いくつかの実施形態では、R⁶は、Hである、又はR⁶は、CH₃である。

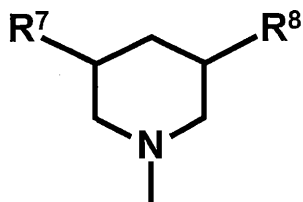
50

【 0 2 5 2 】

いくつかの実施形態では、本化合物は、式IIによる化合物であり、 R^1 は、以下に示される式である又は本化合物は、式IIIによる化合物であり、 R^2 は、以下に示される式：

【 0 2 5 3 】

【化 2 9 】



10

【 0 2 5 4 】

[式中、 R^7 及び R^8 は、独立に、H、 CH_3 、 OCH_3 、及びハロゲンである]

である。いくつかの実施形態では、 R^7 は、 CH_3 であり、 R^8 は、 CH_3 である。

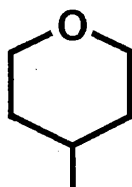
【 0 2 5 5 】

いくつかの実施形態では、本化合物は、式IIによる化合物であり、 R^2 は、

【 0 2 5 6 】

【化 3 0 】

20



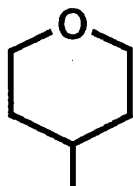
【 0 2 5 7 】

である、又は式IIIによる化合物であり、 R^1 は、

【 0 2 5 8 】

【化 3 1 】

30



【 0 2 5 9 】

である。

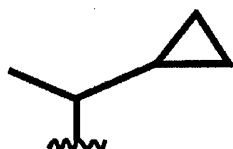
40

【 0 2 6 0 】

いくつかの実施形態では、本化合物は、式IIによる化合物であり、 R^2 は、

【 0 2 6 1 】

【化 3 2 】



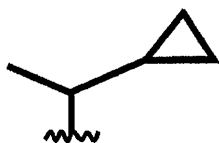
50

【 0 2 6 2 】

である、又は式IIIによる化合物であり、 R^1 は、

【 0 2 6 3 】

【 化 3 3 】



10

【 0 2 6 4 】

である。

【 0 2 6 5 】

先行する化合物のうちいずれかにおけるいくつかの実施形態では、 R^0 は、NHである、又は R^0 は、存在しない。

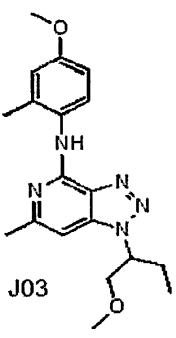
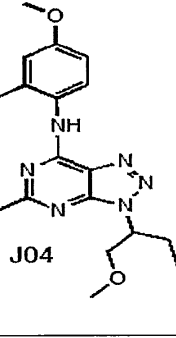
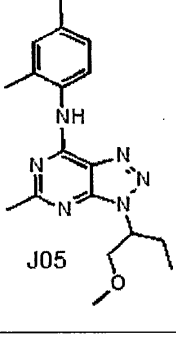
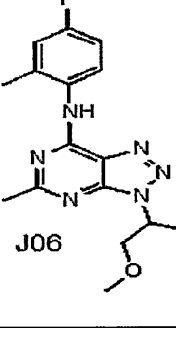
【 0 2 6 6 】

いくつかの実施形態では、本化合物は、Table 5(表5)に記載されている、又は図2に示される化合物である。

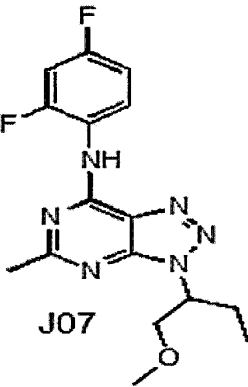
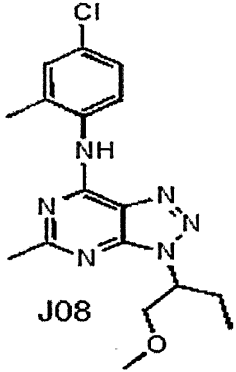
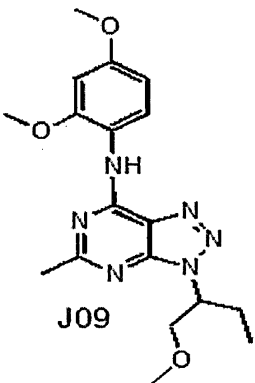
【 0 2 6 7 】

【表 5 A】

Table 5. トリアゾロピリジン及び又はトリアゾロピリジン化合物の例示的であるが、限定しないリスト。

| 化合物 | 構造 | 更に検討されること | |
|-----|---|-------------|--|
| J03 |  | | |
| J04 |  | | |
| J05 |  | トリアゾロピリジン形態 | トリアゾロピリジン又はトリアゾロピリミジンにおいて逆転される置換基 A 及び B |
| J06 |  | トリアゾロピリジン形態 | トリアゾロピリジン又はトリアゾロピリミジンにおいて逆転される置換基 A 及び B |

【表 5 B】

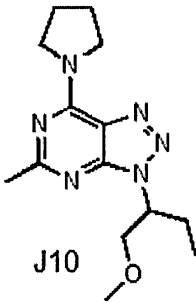
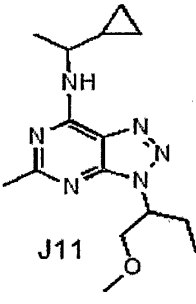
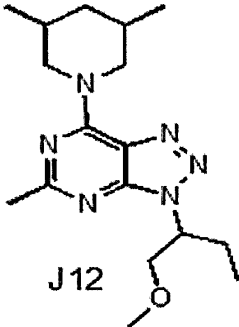
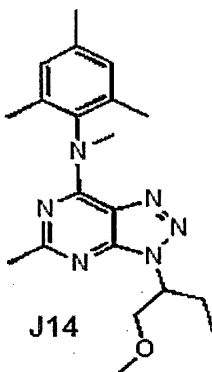
| | | | |
|-----|--|-------------|--|
| J07 |  <p>J07</p> | トリアゾロピリジン形態 | トリアゾロピリジン又はトリアゾロピリミジンにおいて逆転される置換基 A 及び B |
| J08 |  <p>J08</p> | トリアゾロピリジン形態 | トリアゾロピリジン又はトリアゾロピリミジンにおいて逆転される置換基 A 及び B |
| J09 |  <p>J09</p> | トリアゾロピリジン形態 | トリアゾロピリジン又はトリアゾロピリミジンにおいて逆転される置換基 A 及び B |

10

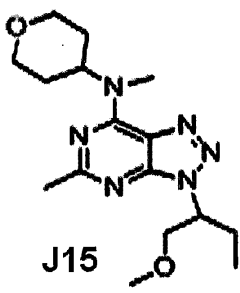
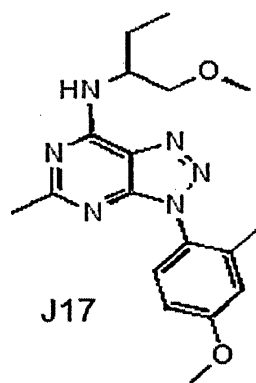
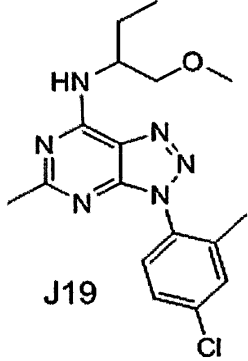
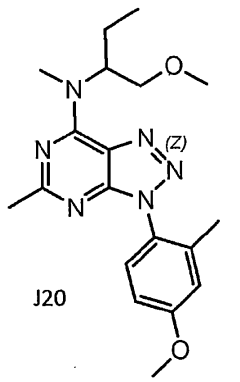
20

30

【表 5 C】

| | | | | |
|-----|---|-------------|--|----|
| J10 |  | トリアゾロピリジン形態 | トリアゾロピリジン又はトリアゾロピリミジンにおいて逆転される置換基 A 及び B | 10 |
| J11 |  | トリアゾロピリジン形態 | トリアゾロピリジン又はトリアゾロピリミジンにおいて逆転される置換基 A 及び B | 20 |
| J12 |  | トリアゾロピリジン形態 | トリアゾロピリジン又はトリアゾロピリミジンにおいて逆転される置換基 A 及び B | 30 |
| J14 |  | トリアゾロピリジン形態 | トリアゾロピリジン又はトリアゾロピリミジンにおいて逆転される置換基 A 及び B | 40 |

【表 5 D】

| | | | |
|-----|--|-------------|--|
| J15 |  <p>J15</p> | トリアゾロピリジン形態 | トリアゾロピリジン又はトリアゾロピリミジンにおいて逆転される置換基 A 及び B |
| J17 |  <p>J17</p> | トリアゾロピリジン形態 | トリアゾロピリジン又はトリアゾロピリミジンにおいて逆転される置換基 A 及び B |
| J19 |  <p>J19</p> | トリアゾロピリジン形態 | トリアゾロピリジン又はトリアゾロピリミジンにおいて逆転される置換基 A 及び B |
| J20 |  <p>J20</p> | トリアゾロピリジン形態 | トリアゾロピリジン又はトリアゾロピリミジンにおいて逆転される置換基 A 及び B |

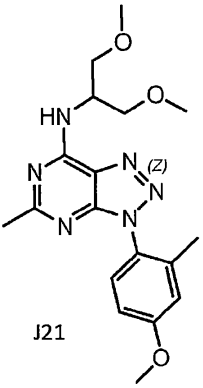
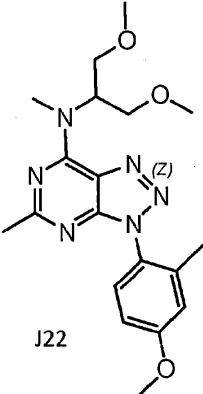
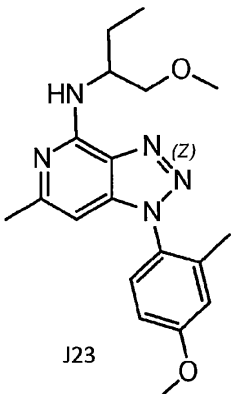
10

20

30

40

【表 5 E】

| | | | |
|-----|--|-------------|--|
| J21 |  <p>J21</p> | トリアゾロピリジン形態 | トリアゾロピリジン又はトリアゾロピリミジンにおいて逆転される置換基 A 及び B |
| J22 |  <p>J22</p> | トリアゾロピリジン形態 | トリアゾロピリジン又はトリアゾロピリミジンにおいて逆転される置換基 A 及び B |
| J23 |  <p>J23</p> | トリアゾロピリジン形態 | トリアゾロピリジン又はトリアゾロピリミジンにおいて逆転される置換基 A 及び B |

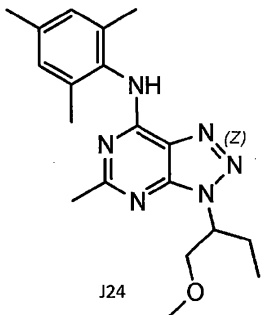
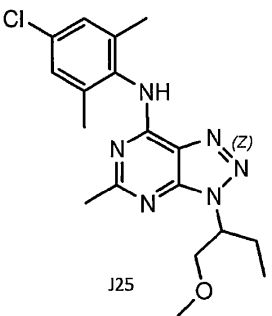
10

20

30

【 0 2 7 2 】

【表 5 F】

| | | | |
|-----|---|-------------|--|
| J24 |  | トリアゾロピリジン形態 | トリアゾロピリジン又はトリアゾロピリミジンにおいて逆転される置換基 A 及び B |
| J25 |  | トリアゾロピリジン形態 | トリアゾロピリジン又はトリアゾロピリミジンにおいて逆転される置換基 A 及び B |

10

20

【 0 2 7 3 】

いくつかの実施形態では、本化合物は、J06、J07、J11、J12、J14、J15、J19、J20、J21、J22、J23、J24、J25からなる群から選択される化合物、又は薬学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、本化合物は、J14、J19、J20、J21、J22、J23、J24、及びJ25からなる群から選択される化合物、又は薬学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物を含む。

【 0 2 7 4 】

いくつかの実施形態では、上記の化合物は、副腎皮質刺激ホルモン放出因子(CRF-1)によって誘導されるp-tauを減少させるのに有効である。

30

【 0 2 7 5 】

いくつかの実施形態では、先行する化合物のうちいずれかは、ラセミ混合物として提供される。

【 0 2 7 6 】

いくつかの実施形態では、先行する化合物のうちいずれかは、実質的に純粋なS鏡像異性体である。

【 0 2 7 7 】

いくつかの実施形態では、先行する化合物のうちいずれかは、実質的に純粋なR鏡像異性体である。

【 0 2 7 8 】

40

トリアゾロピリミジンが、本明細書においてどこに記載されようとも、(同一の置換基を有する)対応するトリアゾロピリジンが考えられることを(例えば、Table 5(表5)中に上記で示した通り)留意すべきである。逆に、トリアゾロピリジンが、本明細書においてどこに記載されようとも、(同一の置換基を有する)対応するトリアゾロピリミジンが考えられる。更に、例えば、図1に例示される通り、置換基A及びBを有する任意のトリアゾロピリミジンの場合、逆転された置換基A及びBを有するトリアゾロピリジン及びトリアゾロピリミジンが考えられ、例えば、図1に例示される通り、置換基A及びBを有する任意のトリアゾロピリミジンの場合、逆転された置換基A及びBを有するトリアゾロピリジン及びトリアゾロピリミジンが考えられる。更に、本明細書に記載される及び/又は本明細書において考えられるトリアゾロピリジン及びトリアゾロピリミジンのうちいずれかに関して、鏡

50

像異性体のラセミ混合物が、実質的に純粋な(R)鏡像異性体又は実質的に純粋な(S)鏡像異性体と同様に考えられる。

【0279】

例示的であるが、限定しない様々なトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジンはまた、図2及び図4に示される。いくつかの実施形態では、薬学的に許容されるそれらの塩、溶媒和物、包接体、互変異性体、互変異性体の薬学的に許容されるそれらの塩、その鏡像異性体及び鏡像異性体の薬学的に許容されるそれらの塩が考えられる。

【0280】

本明細書に記載される等のトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジンを調製する方法は、当業者に公知である。一般に、ある手法では、関連するトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジンは、J19の合成を記載する、以下の実施例1に例示される。そこに例示される通り、J19の合成は、所望の類似体を生成するために、6-クロロ-N4-置換ピリミジン-4,5-ジアミンの調製、その後、トリアゾロピリミジンへの環化及びピリミジン環における塩素の置換を要する。同様な合成経路が、本明細書に記載した他の類似体のために用いられるはずである。更に、同様な合成経路が、トリアゾロピリジンシリーズのために用いられるはずであり、最終生成物は、ピリジン異性体の分離を要するはずである。

【0281】

J19の合成についての例示的であるが、限定しない1つのプロトコールは、図3及び実施例1において提供される。本明細書に記載した追加の化合物の合成は、本明細書で提供される合成スキームの単純な変形法である。

【0282】

様々な活性薬剤及び合成スキームは、例示的なものであり、限定するものではないということを目的としている。本明細書で提供される教示を用いて、多数のその他のもの(例えば、トリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン又はそれらの互変異性体若しくは立体異性体、又は前記トリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン、前記立体異性体、若しくは前記互変異性体の薬学的に許容されるそれらの塩、溶媒和物、若しくは包接体、又はそれらの類似体、誘導體、若しくはプロドラッグは、当業者によって合成し同定することができる。

【0283】

医薬製剤

いくつかの実施形態では、本明細書に記載した1種若しくは複数の活性薬剤(例えば、本明細書に記載したトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン、又はそれらの互変異性体若しくは立体異性体、又は前記トリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジンの薬学的に許容されるそれらの塩、溶媒和物、若しくは包接体、前記立体異性体、若しくは前記互変異性体、又はそれらの類似体、誘導體、若しくはプロドラッグ)は、それを必要とする哺乳動物に、例えば、アミロイド前駆体タンパク質の異常なプロセッシングを特徴とする病態のリスクがある又はそれに罹患している哺乳動物、MCIのアルツハイマー病への進行のリスクがある哺乳動物等に投与される。いくつかの実施形態では、活性薬剤は、前アルツハイマー状態及び/若しくは認知機能障害の発生を防止する若しくは遅延させる、並びに/又は前アルツハイマー型認知機能障害の1つ若しくは複数の症状を寛解させる、並びに/又は前アルツハイマー状態若しくは認知機能障害のアルツハイマー病への進行を防止する若しくは遅延させる、並びに/又は非アミロイド形成経路によりアミロイド前駆体タンパク質(APP)のプロセッシングを促進するために投与される。

【0284】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載した1種若しくは複数の活性薬剤(例えば、本明細書に記載したトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン、又はそれらの互変異性体若しくは立体異性体、又は前記トリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン、前記立体異性体、若しくは前記互変異性体の薬学的に許容されるそれらの塩若しくは溶媒和物、又はそれらの類似体、誘導體、若しくはプロドラッグ)は、それを必要とす

10

20

30

40

50

る哺乳動物に、例えば、MCIのアルツハイマー病以外の状態において、アミロイド前駆体タンパク質の異常なプロセッシングを特徴とする病態のリスクがある又はそれに罹患している哺乳動物に投与される。例示的な状態には、それだけには限らないが、ダウン症候群を伴う患者のAD-タイプ症状、緑内障、黄斑変性症(例えば、加齢黄斑変性(AMD)、アミロイド形成を伴う糖尿病を含めた2型糖尿病の治療における嗅覚障害、スクレイピー、ウシ海綿状脳症(bovine spongiform encephalopathies)(例えば、BSE)、外傷性脳損傷(「TBI」)、クロイツフェルトヤコブ病等の神経変性疾患、II型糖尿病が含まれる。アミロイド形成/沈着を特徴とする他の状態が考えられる。かかる状態には、それだけには限らないが、ハンチントン病、甲状腺の髄様癌、心不整脈、孤立性心房アミロイドーシス、アテローム性動脈硬化症、関節リウマチ、大動脈内側のアミロイド、プロラクチノーマ、家族性アミロイドポリニューロパチー、遺伝性非神経障害性全身性アミロイドーシス、透析アミロイドーシス、フィンランドアミロイドーシス、格子状角膜ジストロフィー、脳アミロイド血管症(例えば、アイスランドタイプ)、全身性ALアミロイドーシス、孤発性封入体筋炎、脳血管性認知症等が含まれる。

【0285】

活性薬剤(例えば、本明細書に記載したトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン)は、「未変性の」形態で、又は、所望の場合、塩、エステル、アミド、プロドラッグ、誘導体等の形態で投与することができ、ただし、塩、エステル、アミド、プロドラッグ又は誘導体は、薬理的に適している、すなわち、本方法において有効である。活性薬剤の塩、エステル、アミド、プロドラッグ及び他の誘導体は、合成有機化学の当業者に公知であり、例えば、March(1992年)Advanced Organic Chemistry;Reactions, Mechanisms and Structure、第4版.N.Y.Wiley-Interscienceによって記載され、前述した通り、標準的な手順を用いて調製することができる。

【0286】

例えば、薬学的に許容される塩は、塩を形成することが可能である官能基を有する、本明細書に記載した薬剤のうちいずれかについて調製することができる。薬学的に許容される塩は、親化合物の活性を保持し、それが投与される対象に対して及びそれが投与される状況において、いかなる有害な又は好ましくない影響をも与えない任意の塩である。

【0287】

様々な実施形態では、薬学的に許容されるそれらの塩は、有機若しくは無機塩基に由来し得る。この塩は、一価イオンでも多価イオンでもよい。特に強い関心を持たれるのは、無機イオン、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、及びマグネシウムである。有機塩は、アミン、特に、アンモニウム塩、例えば、モノ-、ジ-及びトリアルキルアミン又はエタノールアミン等で作製することができる。塩はまた、カフェイン、トロメタミン及び類似分子で形成することもできる。

【0288】

塩、エステル、アミド、プロドラッグ等の薬学的に活性薬剤を製剤化する方法は、当業者に周知である。例えば、塩は、通常、適当な酸との反応を要する従来の方法論を用いて、遊離塩基から調製することができる。一般に、薬物の塩基の形態は、メタノール又はエタノール等の極性有機溶媒に溶解され、酸がそれに加えられる。得られた塩は、極性が低い溶媒を加えることにより、沈降する又は溶液から引き出すことができる。酸付加塩を調製するための適当な酸には、それだけには限らないが、有機酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸等、並びに無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等が含まれる。酸付加塩は、適当な塩基で処理することにより遊離塩基に再変換することができる。本明細書中の活性薬剤のいくつかの特に好ましい酸付加塩には、ハロゲン化塩が含まれ、例えば、塩酸又は臭化水素酸を用いて調製することができる等である。逆に、本発明の活性薬剤の塩基性塩の調製は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アンモニウム、水酸化カルシウム、トリメチルアミン等

の薬学的に許容される塩基を用いて同様に調製される。特に好ましい塩基性塩には、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウム塩、及び銅塩が含まれる。

【0289】

塩基性薬物の塩の形態の調製の場合、対イオンのpKaは、好ましくは、薬物のpKaより低い、少なくとも約2pH単位である。同様に、酸性薬物の塩の形態の調製の場合、対イオンのpKaは、好ましくは、薬物のpKaより高い、少なくとも約2pH単位である。これにより、対イオンが、溶液のpHを、 pH_{max} より低いレベルにして、塩プラトーに達することが可能になり、塩プラトーにおいて、塩の溶解性は、遊離酸又は塩基の溶解性に対して優勢である。原薬(API)中及び酸又は塩基中のイオン性基のpKa単位での差異の一般化された規則は、プロトンエネルギー的に有利に移動させることを意味する。API及び対イオンのpKaが有意に異なる場合、固体の複合体は、形成され得るが、水性の環境において速やかに不均衡を起こし得る(すなわち、薬物及び対イオンの個別の実体に分解される)。

10

【0290】

好ましくは、対イオンは、薬学的に許容される対イオンである。適当なイオン性塩の形態には、それだけには限らないが、酢酸塩、安息香酸塩、ベンジル酸塩、酒石酸水素塩、臭化物、炭酸塩、塩化物、クエン酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストラート(estolate)、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化物、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、臭化メチル、硫酸メチル、ムチン酸塩、ナプシル酸塩、硝酸塩、パモ酸塩(エンボン酸塩)、リン酸塩及びニリン酸塩、サリチル酸塩及びジサリチル酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、トリエチオグライド、吉草酸塩等が含まれ、適当な陽イオン性塩の形態には、それだけには限らないが、アルミニウム、ベンザチン、カルシウム、エチレンジアミン、リジン、マグネシウム、メグルミン、カリウム、プロカイン、ナトリウム、トロメタミン、亜鉛等が含まれる。

20

【0291】

エステルの調製は、通常、活性薬剤の分子構造内に存在するヒドロキシル基及び/又はカルボキシル基の官能基化を要する。いくつかの実施形態では、エステルは、通常、遊離アルコール基のアシル-置換誘導体、すなわち、式 $RCOOH$ (式中、Rはアルキル(alky)であり、好ましくは、低級アルキルである)のカルボン酸に由来する部分である。エステルは、所望の場合、従来の水素化分解又は加水分解手順を用いることにより、遊離酸に再変換することができる。

30

【0292】

アミドはまた、当業者に公知である又は関連する文献に記載されている技法を用いて、調製することができる。例えば、アミドは、適当なアミン反応物を用いて、エステルから調製してもよく、アンモニア又は低級アルキルアミンとの反応により、無水物又は酸塩化物から調製してもよい。

【0293】

様々な実施形態では、本明細書中で同定された活性薬剤(例えば、本明細書に記載したトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン、又はその互変異性体若しくは立体異性体、又は前記トリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン、前記立体異性体、若しくは前記互変異性体の薬学的に許容されるそれらの塩若しくは溶媒和物、又はそれらの類似体、誘導体、若しくはプロドラッグ)は、本明細書に記載した病態/徴候(例えば、過剰なアミロイドブラーク形成及び/又は沈着又は望まれないアミロイド又は前-アミロイドプロセッシングを特徴とする病態)のうち1つ若しくは複数の予防的及び/又は治療上の処置のための、非経口投与、局所投与、経口投与、経鼻投与(又は別の方法で吸入される)、直腸投与、又はエアロゾル若しくは経皮的による等の局所投与に有用である。

40

【0294】

様々な実施形態では、本明細書に記載される活性薬剤はまた、薬学的に許容される担体(賦形剤)と合わせて、薬理的組成物を形成することができる。薬学的に許容される担体は、例えば、組成物を安定させる又は活性薬剤の吸収を増加させる若しくは減少させるた

50

めに働く、1種又は複数の生理的に許容される化合物を含有することができる。生理的に許容される化合物には、例えば、グルコース、スクロース、又はデキストラン等の炭水化物、例えば、アスコルビン酸又はグルタチオン等の酸化防止剤、キレート化剤、低分子量タンパク質、脂質等の保護及び取り込み促進剤、活性薬剤のクリアランス又は加水分解を減少させる組成物、又は賦形剤若しくは他の安定剤及び/又は緩衝液を含むことができる。

【0295】

錠剤、カプセル剤、ゲルカプセル等の調製において特に有用な他の生理的に許容される化合物には、それだけには限らないが、結合剤、希釈剤/充てん剤、崩壊剤、滑沢剤、懸濁化剤等が含まれる。

10

【0296】

経口剤形(例えば、錠剤)を製造するためのいくつかの実施形態では、賦形剤(例えば、乳糖、スクロース、デンプン、マンニトール等)、場合による崩壊剤(例えば、炭酸カルシウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、デンプングリコール酸ナトリウム(sodium starch glycollate)、クロスボビドン等)、結合剤(例えば、デンプン、アラビアゴム、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、シクロデキストリン等)、及び場合による滑沢剤(例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000等)は、例えば、1種若しくは複数の活性がある構成成分(例えば、本明細書に記載したトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン、又はそれらの互変異性体若しくは立体異性体、又は前記トリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン、前記立体異性体、若しくは前記互変異性体の薬学的に許容されるそれらの塩、溶媒和物、若しくは包接体、又はそれらの類似体、誘導体、若しくはプロドラッグ)に加えられ、得られた組成物は、圧縮される。必要な場合、圧縮された生成物は、例えば、味をマスクするための又は腸内溶解若しくは徐放のための公知の方法を用いて、コーティングされる。適当なコーティング材料には、それだけには限らないが、エチル-セルロース、ヒドロキシメチルセルロース、POLYOX(登録商標)シエチレングリコール、酢酸フタル酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、及びEudragit(Rohm & Haas社、Germany;メタクリル-アクリルコポリマー)が含まれる。

20

【0297】

他の生理的に許容される化合物には、湿潤剤、乳化剤、分散化剤又は微生物の増殖若しくは作用を防止するために特に有用である保存剤が含まれる。様々な保存剤は、周知であり、例えば、フェノール及びアスコルビン酸が含まれる。当業者には、生理的に許容される化合物を含めた、薬学的に許容される担体の選択が、例えば、活性薬剤の投与経路及び活性薬剤の特定の生理化学的特性に依存することが理解されるはずである。

30

【0298】

いくつかの実施形態では、賦形剤は、無菌であり、一般に、望ましくない問題が無い。これらの組成物は、従来の、周知の滅菌技法により滅菌することができる。錠剤及びカプセル剤等の様々な経口剤形の賦形剤の場合、無菌は必要とされない。USP/NF標準で、通常差し支えない。

40

【0299】

医薬組成物は、投与の方法に応じて、様々な単位剤形の形態で投与することができる。適当な単位剤形の形態には、それだけには限らないが、散剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、ロゼンジ、坐剤、パッチ、経鼻スプレー、注射剤、植込み可能な徐放製剤、粘膜付着性(mucoadherent)フィルム、局所ワニス、脂質複合体等が含まれる。

【0300】

本明細書に記載される活性薬剤(例えば、本明細書に記載したトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン、又はそれらの互変異性体若しくは立体異性体、又は前記トリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン、前記立体異性体、若しくは前記互変異性体の薬学的に許容されるそれらの塩若しくは溶媒和物、又はそれらの類似体、誘導体

50

、若しくはプロドラッグ)を含む医薬組成物は、従来の混合、溶解、造粒、糖衣錠製造、磨砕、乳化、被包、封入又は凍結乾燥プロセスによって製造することができる。医薬組成物は、薬学的に用いることができる製剤への活性薬剤の加工を容易にする1種若しくは複数の生理的に許容される担体、希釈剤、賦形剤又は助剤を用いて、従来の方式で製剤化することができる。適切な製剤は、選ばれた投与経路に依存する。

【0301】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される活性薬剤は、経口投与用に製剤化される。経口投与の場合、適当な製剤は、当技術分野で周知の経口送達に適した薬学的に許容される担体と活性薬剤を合わせることで、容易に製剤化することができる。かかる担体によって、本明細書に記載される活性薬剤が、治療しようとする患者による経口摂取のために、錠剤、丸剤、糖衣錠、カプレット、ロゼンジ剤(Lizenge)、ゲルカプセル剤、カプセル剤、液剤、ゲル剤、シロップ剤、スラリー剤、懸濁剤等として製剤化されることが可能になる。例えば、散剤、カプセル剤及び錠剤等の経口固形製剤の場合、適当な賦形剤は、充てん剤、例えば、糖類(例えば、乳糖、スクロース、マンニトール及びソルビトール)、セルロース製剤(例えば、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、バレイショデンプン、ゼラチン、トラガントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチル-セルロース、カルボキシルメチルセルロースナトリウム)、合成ポリマー(例えば、ポリビニルピロリドン(PVP))、顆粒化剤;及び結合剤を含むことができる。所望の場合、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、又はアルギン酸若しくはその塩、例えば、アルギン酸ナトリウム等、崩壊剤を加えることができる。所望の場合、固形剤形は、標準的な技法を用いて、糖衣でも腸溶でもよい。腸溶の粒子の調製は、例えば、米国特許第4,786,505号及び第4,853,230号に開示されている。

【0302】

吸入による投与の場合、活性薬剤は、適当な噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素又は他の適当なガスを用いて、圧縮されたパック又はネビュライザーからのエアロゾルスプレーの形態で、好都合には送達される。圧縮されたエアロゾルの場合では、投与単位は、定量(metered amount)を送達するためのバルブを提供することにより決定することができる。吸入器又は注入器における使用のための、本化合物及び乳糖又はデンプン等の適当な粉末基剤の粉末混合物を含有する、例えば、ゼラチンのカプセル剤及びカートリッジを、製剤化することができる。

【0303】

様々な実施形態では、活性薬剤は、坐剤又は例えば、カカオ脂又は他のグリセリド等の従来の坐剤基剤を含有する停留浣腸等の、直腸若しくは経腸組成物に製剤化することができる。直腸若しくは経腸送達のための活性薬剤を製剤化する方法は、当業者に周知であり(例えば、Allen(2007年)Suppositories、Pharmaceutical Pressを参照のこと)、通常、活性薬剤を、適当な塩基(例えば、親水性(PEG)、カカオ脂又はWitepsol W45等の親油性材料、Suppocire AP及びポリグリコール化されたグリセリド等の両親媒性材料)と合わせるものである。基剤は、所望の溶融/送達プロファイルのために選択され配合される。

【0304】

局所投与の場合、本明細書に記載される活性薬剤(例えば、本明細書に記載したトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン、又はそれらの互変異性体若しくは立体異性体、又は前記トリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン、前記立体異性体、若しくは前記互変異性体の薬学的に許容されるそれらの塩若しくは溶媒和物、又はそれらの類似体、誘導体、若しくはプロドラッグ)は、当技術分野で周知の通り、液剤、ゲル剤、軟膏剤、クリーム剤、懸濁剤等として製剤化することができる。

【0305】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される活性薬剤は、当業者に周知である標準的な方法に従って、(例えば、注射用として)全身投与のために製剤化される。全身用製剤には、それだけには限らないが、注射、例えば、皮下、静脈内、筋肉内、くも膜下腔内若

10

20

30

40

50

しくは腹腔内注射による投与のために設計されたもの、並びに経皮、経粘膜経口若しくは経肺投与のために設計されたものが含まれる。注射の場合、本明細書に記載される活性薬剤は、水溶液、好ましくは、ハंकス液、リンゲル液、又は生理食塩緩衝液等の生理的に適合される緩衝液及び/又はいくつかのエマルジョン製剤中で製剤化することができる。溶液は、懸濁化剤、安定化剤及び/又は分散化剤等の調合剤(formulatory agent)を含有することができる。いくつかの実施形態では、活性薬剤は、使用前に、適当なビヒクル、例えば、発熱性物質除去蒸留水で溶解するために、粉末形態で提供することができる。経粘膜投与の場合、及び/又は血液/脳関門通過の場合、脳関門に浸透させるのに適する浸透剤を、製剤に用いることができる。かかる浸透剤は、当技術分野で、一般に知られている。注射用製剤及び吸入可能な製剤は、一般に、無菌の若しくは実質的に無菌の製剤として提供される。

10

【0306】

前述の製剤に加えて、活性薬剤はまた、デボ剤として製剤化してもよい。かかる長時間作用型製剤は、植込みにより(例えば、皮下若しくは筋肉内に)又は筋肉内注射により投与することができる。したがって、例えば、活性薬剤は、適当なポリマー若しくは疎水性材料(例えば、許容される油中のエマルジョンとして)又はイオン交換樹脂を用いて製剤化してもよく、難溶性誘導体として、例えば、難溶性塩として製剤化してもよい。

【0307】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される活性薬剤はまた、従来の経皮薬物送達システムを用いて、すなわち、経皮「パッチ」を用いて皮膚を通して送達することもでき、活性薬剤は、皮膚に貼る薬物送達デバイスとして働く積層構造内に、通常、含有される。そのような構造中、薬物組成物は、通常、上部のパッキング層の基礎となる、層又は「リザーバ」中に、通常、含有される。文脈中の用語「リザーバ」とは、最終的に、皮膚の表面への送達に利用可能である「有効成分」の量を意味することが理解される。したがって、例えば、「リザーバ」は、パッチのパッキング層における接着剤中で、又は当業者に公知である様々な異なるマトリックス製剤のうちのいずれかにおいて、有効成分を含むことができる。パッチは、単一のリザーバを含有してもよく、複数のリザーバを含有してもよい。

20

【0308】

ある例示的な実施形態では、リザーバは、薬物送達の間、その系を皮膚に貼るのに役立つ薬学的に許容される接触接着性材料のポリマーマトリックスを含む。適当な皮膚接接着性材料の例には、それだけには限らないが、ポリエチレン、ポリシロキサン、ポリイソブチレン、ポリアクリラート、ポリウレタン等が含まれる。或いは、薬物含有リザーバ及び皮膚接触接着剤は、この場合において、上記のポリマーマトリックスとなり得、又は液体でもヒドロゲルリザーバでもよく、又はいくつかの他の形態を取り得るリザーバを基礎とする接着剤と別々の及び異なる層として存在する。この積層中のパッキング層は、デバイスの上面として働き、好ましくは、「パッチ」の一次構造の要素として機能し、デバイスがより柔軟性が高まるようにする。パッキング層のために選択される材料は、活性薬剤及び存在する任意の他の材料に、好ましくは、実質的に不透過性である。

30

【0309】

或いは、他の医薬品送達系を使用することができる。例えば、リボソーム、エマルジョン、及びマイクロエマルジョン/ナノエマルジョンは、薬学的に活性がある化合物を保護し、送達するために用いることができる送達ビヒクルの例として周知である。通常、より高い毒性という代償を払うが、ジメチルスルホキシド等のいくつかの有機溶媒はまた、使用することができる。

40

【0310】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される活性薬剤(例えば、本明細書に記載したトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン、又はそれらの互変異性体若しくは立体異性体、又は前記トリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン、前記立体異性体、若しくは前記互変異性体の薬学的に許容されるそれらの塩、溶媒和物若しくは包

50

接体、又はそれらの類似体、誘導體、若しくはプロドラッグ)は、ナノエマルジョン中で製剤化される。ナノエマルジョンには、それだけには限らないが、水中油型(O/W)ナノエマルジョン、及び油中水型(W/O)ナノエマルジョンが含まれる。ナノエマルジョンは、平均液滴直径が約20から約1000nmであるエマルジョンとして定義することができる。通常、平均液滴サイズは、約20nm又は50nmから約500nmの間である。用語サブ-ミクロンエマルジョン(SME)及びミニ-エマルジョンは、同義語として用いられる。

【0311】

例示的な水中油型(O/W)ナノエマルジョンには、それだけには限らないが、界面活性剤ミセル-- 小分子界面活性剤又は洗淨剤(例えば、SDS/PBS/2-プロパノール)から構成されるミセル;ポリマーミセル -- ポリマー、コポリマー、又はブロックコポリマー界面活

10

性剤(例えば、Pluronic L64/PBS/2-プロパノール)から構成されるミセル;混合ミセル -- 1種を超える界面活性剤成分がある又は液相(一般に、アルコール又は脂肪酸化合物)の1つが、ミセル(例えば、オクタン酸/PBS/EtOH)の形成に参与するミセル;複合ミセル -- 活性薬剤が補助的な界面活性剤として働き、ミセルの不可欠な部分を形成する混合ミセル;及びピカリング(固相)エマルジョン -- 活性薬剤が、固体ナノ粒子(例えば、ポリスチレンナノ粒子/PBS/非油相)の外部と関連するエマルジョンが含まれる。

【0312】

例示的な油中水型(W/O)ナノエマルジョンには、それだけには限らないが、界面活性剤ミセル -- 小分子界面活性剤又は洗淨剤(例えば、スルホコハク酸ジオクチル/PBS/2-プロパノール、ミリスチン酸イソプロピル/PBS/2-プロパノール等)から構成されるミセル;ポリマーミセル -- ポリマー、コポリマー、又はブロックコポリマー界面活性剤(例えば、PLURONIC(登録商標)L121/PBS/2-プロパノール)から構成されるミセル;混合ミセル -- 1種を超える界面活性剤成分がある又は液相(一般に、アルコール又は脂肪酸化合物)の1つが、ミセル(例えば、カプリン酸/カプリル酸ジグリセリド/PBS/EtOH)の形成に参与するミセル;複合ミセル -- 活性薬剤が、ミセルの不可欠な部分を形成する、補助的な界面活性剤(例えば、活性薬剤/PBS/ポリプロピレングリコール)として働く混合ミセル;及びピカリング(固相)エマルジョン -- 活性薬剤が、固体ナノ粒子(例えば、キトサンナノ粒子/非水性相/鉱油)の外部と関連するエマルジョンが含まれる。

20

【0313】

上記で示したように、いくつかの実施形態では、ナノエマルジョンは、1種若しくは複数の界面活性剤又は洗淨剤を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、非-陰イオン性洗淨剤(例えば、ポリソルベート界面活性剤、ポリオキシエチレンエーテル等)である。本発明における使用が見出される界面活性剤には、それだけには限らないが、化合物のTWEEN(登録商標)、TRITON(登録商標)、及びTIROXAPOL(登録商標)ファミリー等の界面活性剤が含まれる。

30

【0314】

いくつかの実施形態では、エマルジョンは、それだけには限らないが、塩化セチルピリジニウムを含む、化合物を含有する1種又は複数の陽イオン性ハロゲンをも更に含む。更なる実施形態では、本組成物は、本組成物の、微生物(例えば、緩衝液中のエチレンジアミン四酢酸、又はエチレンビス(オキシエチレンニトリロ)四酢酸等のキレート化剤)との相互作用を高める1種若しくは複数の化合物(「相互作用促進剤」)をも更に含む。

40

【0315】

いくつかの実施形態では、ナノエマルジョンは、エマルジョンの形成を助ける乳化剤をも更に含む。乳化剤には、油/水界面で凝集して、2滴の近接する液滴間の直接的な接触を防止する一種の連続的な膜を形成する化合物が含まれる。本発明のいくつかの実施形態は、これらの抗-病原性特性を損なわずに、水で、所望の濃度に容易に希釈することができる水中油型エマルジョン組成物を特徴とする。

【0316】

水性相に分散した別々の油滴に加えて、いくつかの水中油型エマルジョンはまた、小型の脂質ベシクル(例えば、しばしば、水性相の層により互いに分離したいくつかの実質的

50

に求心性の脂質二重層からなる脂質球)、ミセル(例えば、極性の先端基が、水性相に向かって外側に面し、無極性の末端が、水性相から離れて内側に隔離されるように、50~200個の分子が配列された小型のクラスターの両親媒性分子)、又はラメラ相(各粒子が、水の薄膜により分離した平行な両親媒性二重層からなる脂質分散体)等の他の脂質構造を含有することもできる。

【0317】

これらの脂質構造は、水から離れて無極性の残基(例えば、炭化水素長鎖)を促進する疎水力の結果として形成される。上記の脂質製剤は、一般に、界面活性剤脂質製剤(SLPs)として記載することができる。SLPsは、粘膜への毒性が最小限であり、小腸内で代謝されると考えられている(例えば、Hamoudaら(1998年)J. Infect. Disease 180:1939を参照のこと)

10

【0318】

いくつかの実施形態では、エマルションは、水性相に分布する非連続的な油相、アルコール及び/又はグリセロールを含む第1の成分、及び界面活性剤又はハロゲン-含有化合物を含む第2の成分を含む。水性相は、それだけには限らないが、水(例えば、脱イオン水(d ionized water)、蒸留水、水道水)及び溶液(例えば、リン酸緩衝食塩溶液又は他の緩衝系)を含めた、水性相の任意のタイプを含むことができる。油相は、それだけには限らないが、植物油(例えば、ダイズ油、アボカド油、アマニ油、ヤシ油、綿実油、スクアレン油、オリーブ油、カノーラ油、トウモロコシ油、ナタネ油、ベニバナ油、及びヒマワリ油)、動物油(例えば、魚油)、香味油、水不溶性ビタミン、鉱油、及びモーター油を含めた、油の任意のタイプを含むことができる。いくつかの実施形態では、油相は、水中油型エマルションの30~90vol%(例えば、最終エマルションの全容量の30~90%を占める)、より好ましくは、50~80%を占める。製剤は、特定の界面活性剤に限定される必要はないが、いくつかの実施形態では、界面活性剤は、ポリソルベート界面活性剤(例えば、TWEEN 20(登録商標)、TWEEN 40(登録商標)、TWEEN 60(登録商標)、及びTWEEN 80(登録商標))、フェノキシポリエトキシエタノール(例えば、TRITON(登録商標)X-100、X-301、X-165、X-102、及びX-200、並びにTIROXAPOL(登録商標))、又はドデシル硫酸ナトリウム等である。

20

【0319】

いくつかの実施形態では、ハロゲン-含有成分は、存在する。ハロゲン-含有化合物の性質、いくつかの実施形態では、ハロゲン-含有化合物は、塩酸塩(例えば、NaCl、KCl等)、セチルピリジニウムハロゲン化物、セチルトリメチルアンモニウムハロゲン化物、セチルジメチルエチルアンモニウムハロゲン化物、セチルジメチルベンジルアンモニウムハロゲン化物、セチルトリブチルホスホニウムハロゲン化物、ドデシルトリメチルアンモニウムハロゲン化物、テトラデシルトリメチルアンモニウムハロゲン化物、塩化セチルピリジニウム、塩化セチルトリメチルアンモニウム、塩化セチルベンジルジメチルアンモニウム、臭化セチルピリジニウム、臭化セチルトリメチルアンモニウム、臭化セチルジメチルエチルアンモニウム、臭化セチルトリブチルホスホニウム、臭化ドデシルトリメチルアンモニウム、臭化テトラデシルトリメチルアンモニウム等を含む。

30

【0320】

いくつかの実施形態では、エマルションは、第4級アンモニウム化合物を含む。第4級アンモニウム化合物には、それだけには限らないが、N-アルキルジメチルベンジルアンモニウムサッカリナート、1,3,5-トリアジン-1,3,5(2H,4H,6H)-トリエタノール;1-デカンアミニウム、N-デシル-N,N-ジメチル-、塩化物(又は)塩化ジデシルジメチルアンモニウム;2-(2-(p-(ジイソブチル(diisobutyl))クレソスキ(cresosxy))エトキシ)エチルジメチルベンジルアンモニウムクロリド;2-(2-(p-(ジイソブチル)フェノキシ)エトキシ)エチルジメチルベンジルアンモニウムクロリド;アルキル1又は3ベンジル-1-(2-ヒドロキシエチル)-2-イミダゾリニウムクロリド;アルキルビス(2-ヒドロキシエチル)ベンジルアンモニウムクロリド;塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウム;アルキルジメチル3,4-ジクロロベンジルアンモニウムクロリド(100% C12);アルキルジメチル3,4-ジクロロベンジルアンモニウムクロリド(50% C14、40% C12、10% C16);アルキルジメチル3,4-ジクロロベンジルアンモ

40

50

ニウムクロリド(55% C14、23% C12、20% C16);塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウム;塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウム(100% C14);塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウム(100% C16);塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウム(41% C14、28% C12);塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウム(47% C12、18% C14);塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウム(55% C16、20% C14);塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウム(58% C14、28% C16);塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウム(60% C14、25% C12);塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウム(61% C11、23% C14);塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウム(61% C12、23% C14);塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウム(65% C12、25% C14);塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウム(67% C12、24% C14);塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウム(67% C12、25% C14);塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウム(90% C14、5% C12);塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウム(93% C14、4% C12);塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウム(95% C16、5% C18);塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウム(及び)塩化ジデシルジメチルアンモニウム;塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウム(脂肪酸等の場合);塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウム(C12~C16);塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウム(C12~C18);アルキルジメチルベンジル及び塩化ジアルキルジメチルアンモニウム;塩化アルキルジメチルジメチル(dimethy)ベンジルアンモニウム;臭化アルキルジメチルエチルアンモニウム(90% C14、5% C16、5% C12);臭化アルキルジメチルエチルアンモニウム(ダイズ油の脂肪酸等の場合、混合アルキル及びアルケニル基);塩化アルキルジメチルエチルベンジルアンモニウム;塩化アルキルジメチルエチルベンジルアンモニウム(60% C14);塩化アルキルジメチルイソプロピルベンジルアンモニウム(50% C12、30% C14、17% C16、3% C18);塩化アルキルトリメチルアンモニウム(58% C18、40% C16、1% C14、1% C12);塩化アルキルトリメチルアンモニウム(90% C18、10% C16);塩化アルキルジメチル(エチルベンジル)アンモニウム(C12~18);塩化ジ-(C8~10)-アルキルジメチルアンモニウム;塩化ジアルキルジメチルアンモニウム;塩化ジアルキルジメチルアンモニウム;塩化ジアルキルメチルベンジルアンモニウム;塩化ジデシルジメチルアンモニウム;塩化ジイソデシルジメチルアンモニウム;塩化ジオクチルジメチルアンモニウム;塩化水素ドデシルビス(2-ヒドロキシエチル)オクチルアンモニウム;塩化ドデシルジメチルベンジルアンモニウム;塩化ドデシルカルバモイルメチルジメチルベンジルアンモニウム;ヘプタデシルヒドロキシエチルイミダゾリニウムクロリド;ヘキサヒドロ-1,3,5-トリス(thris)(2-ヒドロキシエチル)-s-トリアジン;ミリスタルコニウムクロリド(及び)Quat RNIUM 14;N,N-ジメチル-2-ヒドロキシプロピルアンモニウムクロリドポリマー;n-アルキルジメチルベンジルアンモニウムクロリド;n-アルキルジメチルエチルベンジルアンモニウムクロリド;n-テトラデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド一水和物;塩化オクチルデシルジメチルアンモニウム;塩化オクチルドデシルジメチルアンモニウム;塩化オクチフェノキシエトキシエチルジメチルベンジルアンモニウム;オキシジエチレンビス(塩化アルキルジメチルアンモニウム);第4級アンモニウム化合物、ジココアルキルジメチル、クロリド;トリメトキシシリプロピルジメチルオクタデシルアンモニウムクロリド;トリメトキシシリルクワット(trimethoxysilyl quats)、塩化トリメチルドデシルベンジルアンモニウム;n-ドデシルジメチルエチルベンジルアンモニウムクロリド;n-ヘキサデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド;n-テトラデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド;n-テトラデシルジメチルエチルベンジルアンモニウムクロリド;及びn-オクタデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリドが含まれる。

【 0 3 2 1 】

ナノエマルジョン製剤及びそれを作製する方法は、当業者に周知であり、例えば、米国特許第7,476,393号、第7,468,402号、第7,314,624号、第6,998,426号、第6,902,737号、第6,689,371号、第6,541,018号、第6,464,990号、第6,461,625号、第6,419,946号、第6,413,527号、第6,375,960号、第6,335,022号、第6,274,150号、第6,120,778号、第6,039,936号、第5,925,341号、第5,753,241号、第5,698,219号、及び第5,152,923号並びにFanunら(2009年)Microemulsions:Properties and Applications(Surfactant Science)、CRC Pres

10

20

30

40

50

s、Boca Ratan FIに記載されている。

【0322】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載した1種若しくは複数の活性薬剤は、「濃縮物」として、例えば、すぐに希釈できる貯蔵容器中の(例えば、予め測定された容量で)又は一定容量の水、アルコール、過酸化水素、若しくは他の希釈剤に加えるための、すぐに希釈できる可溶性カプセル剤中の「濃縮物」として提供することができる。

【0323】

延長放出(徐放)製剤。

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される活性薬剤(例えば、本明細書に記載したトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン、又はそれらの互変異性体若しくは立体異性体、又は前記トリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン、前記立体異性体、若しくは前記互変異性体の薬学的に許容されるそれらの塩若しくは溶媒和物、又はそれらの類似体、誘導体、若しくはプロドラッグ)の「延長放出」製剤が考えられる。様々な実施形態では、かかる延長放出製剤は、高ピークの血漿レベルの静脈内の及び従来の即時放出経口剤形を避けるために設計される。

【0324】

例示的な徐放製剤には、例えば、治療薬を含有する固体ポリマーの半透性マトリックスが含まれる。徐放材料の様々な使用は、確立されており、当業者により周知である。徐放カプセル剤は、これらの化学的性質に応じて、数週間から100日を超えるまで化合物を放出することができる。治療用試薬の化学的性質及び生物学的安定性に応じて、安定化のための更なる戦略が、用いられ得る。

【0325】

いくつかの実施形態では、かかる「延長放出」製剤は、粘膜を利用し、錠剤の崩壊(又は侵食)及び/又は薬物の溶解及び錠剤からの経時的な放出を独立に制御して、より安全な送達プロファイルを提供することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される活性薬剤(例えば、本明細書に記載したトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン、又はそれらの互変異性体若しくは立体異性体、又は前記トリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン、前記立体異性体、若しくは前記互変異性体の薬学的に許容されるそれらの塩若しくは溶媒和物、又はそれらの類似体、誘導体、若しくはプロドラッグ)の経口製剤は、定義された時間にわたって送達される活性薬剤の定義された量を含む、個々の反復投与を提供する。

【0326】

ある例示的な徐放製剤は、有効成分(例えば、本明細書に記載したトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン、又はそれらの互変異性体若しくは立体異性体、又は前記トリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン、前記立体異性体、若しくは前記互変異性体の薬学的に許容されるそれらの塩若しくは溶媒和物、又はそれらの類似体、誘導体、若しくはプロドラッグ)約0.01%から約99%w/w、又は約0.1%から約95%、又は約0.1%、又は約1%、又は約2%、又は約5%、又は約10%、又は約15%、又は約20%から約80%、又は約90%まで、又は約95%まで、又は約97%まで、又は約98%まで、又は約99%まで1及び対象(患者)の標的粘膜への付着のために提供する及び以下のもの、すなわち、単一の錠剤中の賦形剤の結合を提供する1種若しくは複数の結合剤;1種若しくは複数のヒドロゲル形成性賦形剤;1種若しくは複数の増量剤;1種若しくは複数の滑沢剤;1種若しくは複数の流動促進剤;1種若しくは複数の可溶化剤;1種若しくは複数の界面活性剤;1種若しくは複数の矯味剤;1種若しくは複数の崩壊剤;1種若しくは複数の緩衝化賦形剤;1種若しくは複数のコーティング剤;1種若しくは複数の制御放出調節物質;及び1種若しくは複数の他の賦形剤及び薬物の溶解又は崩壊時間及び速度論を調節し制御する又は活性がある薬物を分解から保護する因子のうちの1種又は複数を更に含むことができる、1種若しくは複数の粘膜接着剤(mucoadhesive)(「生体接着剤(bioadhesive)」としても本明細書で言及した)を含むほぼ均質な組成物である。

【0327】

様々な実施形態では、経口経粘膜送達のための徐放医薬品剤形は、固形でも固形でなくともよい。ある例示的な実施形態では、剤形は、ヒドロゲルに変わり、その後、唾液と接触する固体である。

【0328】

適当な賦形剤には、それだけには限らないが、市販製品を生成するために要する製剤に加えられる物質が含まれ、それだけには限らないが：増量剤、結合剤、界面活性剤、生体接着剤、滑沢剤、崩壊剤、安定剤、可溶化剤、流動促進剤、及び添加剤又は溶解若しくは崩壊時間に影響を与える因子を含むことができる。適当な賦形剤は、上記のものに限らず、経口製剤における使用のための他の適当な非毒性の薬学的に許容される担体は、Remington's Pharmaceutical Sciences、第17版、1985年において見出すことができる。

10

【0329】

いくつかの実施形態では、経口経粘膜薬物送達のための本明細書に記載される活性薬剤の延長放出製剤には、薬物送達中に口腔粘膜への接着を促進する少なくとも1種の生体接着剤(粘膜接着剤)又はいくつかの生体接着剤の混合物が含まれる。更に、生体接着剤はまた、剤形の侵食時間及び/又は、剤形が湿潤している場合経時的な薬物溶解速度論を制御するのに有効となり得る。かかる粘膜接着性薬物送達システムは、吸収の部位での薬物の滞留時間を延長し、薬物バイオアベイラビリティを高めることができるため、非常に有益である。ヒドロゲルを形成する粘膜接着性ポリマーは、通常、ヒドロキシル、カルボキシル又はアミン等の、接着を助ける、多数の水素結合形成基を含有する、親水性及び膨潤性である。乾燥形態で用いられる場合、これらは、粘膜表面から水を誘引し、膨潤し、水素結合、静電、疎水性又はファンデルワールス相互作用によってポリマー/粘液相互作用をもたらす。

20

【0330】

例示的な適当な粘膜接着性又は生体接着性材料には、それだけには限らないが、天然、合成又は生物学的ポリマー、脂質、リン脂質等が含まれる。天然及び/又は合成ポリマーの例には、セルロース誘導体(例えば、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース等)、天然ゴム(例えば、グアガム、キサントガム、イナゴマメゴム、カラヤゴム、veegum等)、ポリアクリレート(例えば、CARBOPOL(登録商標)、ポリカルボフィル等)、アルギナート、チオール含有ポリマー、ポリオキシエチレン、全ての分子量(好ましくは、任意の化学の1000から40,000Daの間、直鎖状又は分枝)のポリエチレングリコール(PEG)、全ての分子量(好ましくは、任意の供給源の1000から40,000Da)のデキストラン、ブロックコポリマー、例えば、乳酸及びグリコール酸の組合せ(様々な粘度、分子量及び乳酸対グリコール酸の比のPLA、PGA、PLGA)により調製されたもの、反復単位の任意の数及び組合せのポリエチレングリコール-ポリプロピレングリコールブロックコポリマー(例えば、PLURONICS(登録商標)、TEKTRONIX(登録商標)又はGENAPOL(登録商標)ブロックコポリマー等)、上記コポリマーの組合せ、物理的又は化学的に結合された単位(例えば、PEG-PLA又はPEG-PLGAコポリマー)混合物が含まれる。好ましくは、生体接着性賦形剤は、ポリエチレングリコール、POLYOX(登録商標)シエチレン、ポリアクリル酸ポリマー、例えば、CARBOPOL(登録商標)(例えば、CARBOPOL(登録商標)71G、934P、971P、974P等)及びポリカルボフィル(例えば、NOVEON(登録商標)AA-1、NOVEON(登録商標)CA-1、NOVEON(登録商標)CA-2等)、セルロース及びその誘導体の群から選択され、最も好ましくは、生体接着性賦形剤は、ポリエチレングリコール、カルボポール、及び/又はセルロース誘導体又はその組合せである。

30

40

【0331】

いくつかの実施形態では、粘膜接着性/生体接着性賦形剤は、通常、1~50% w/w、好ましくは1~40%w/w又は最も好ましくは、5~30% w/wの間で存在する。ある特定の製剤は、任意の組合せで1種若しくは複数の異なる生体接着剤を含有することができる。

【0332】

いくつかの実施形態では、経口経粘膜薬物送達のための製剤はまた、結合剤又は賦形剤の単一の剤形への結合を容易にする2種以上の結合剤の混合物を含む。例示的な結合剤に

50

は、セルロース誘導体(例えば、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース等)、ポリアクリラート(例えば、CARBOPOL(登録商標)、ポリカルボフィル等)、POVIDONE(登録商標)(全グレード)、照射された又は照射されない、任意の分子量又はグレードのPOLYOX(登録商標)(登録商標)、デンプン、ポリビニルピロリドン(PVP)、AVICEL(登録商標)等からなる群から選択される結合剤が含まれる。いくつかの実施形態では、結合剤は、通常、0.5~60% w/w、好ましくは1~30% w/w、最も好ましくは1.5~15% w/wで存在する。

【0333】

いくつかの実施形態では、製剤はまた、少なくとも1種のヒドロゲル形成性賦形剤を含む。例示的なヒドロゲル形成性賦形剤には、それだけには限らないが、ポリエチレングリコール及びホモポリマー又は架橋ヘテロポリマーに関わらず、エチレングリコール主鎖を有する他のポリマー、POLYOX(登録商標)シエチレンホモポリマー等(例えば、POLYOX(登録商標)(登録商標)N10/MW=100,000 POLYOX(登録商標)-80/MW=200,000;POLYOX(登録商標)1105/MW=900,000;POLYOX(登録商標)-301/MW=4,000,000;POLYOX(登録商標)-303/MW=7,000,000、POLYOX(登録商標)WSR-N-60K等、これらは全て、Union Carbide社の商品名である)のエチレングリコール単位を用いたブロックコポリマー、全ての分子量及びグレードのヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)(例えば、METOLOSE(登録商標)90SH50000、METOLOSE(登録商標)90SH30000、これらは全て、信越化学工業株式会社の商品名である)、Poloxamer(例えば、LUTROL(登録商標)F-68、LUTROL(登録商標)F-127、F-105等、全てBASF Chemicals社の商品名)、GENAPOL(登録商標)、ポリエチレングリコール(PEG、例えば、PEG-1500、PEG-3500、PEG-4000、PEG-6000、PEG-8000、PEG-12000、PEG-20,000等)、天然ゴム(キサンタンガム、イナゴマメゴム等)及びセルロース誘導体(HC、HMC、HMPC、HPC、CP、CMC)、遊離又は架橋としてのポリアクリル酸系ポリマー及びそれらの組合せ、物理的なブレンド又は架橋に関わらず、生分解性ポリマー、例えば、ポリ乳酸、ポリグリコール酸及びそれらの任意の組合せからなる群から選択されるものが含まれる。いくつかの実施形態では、ヒドロゲル構成成分は、架橋されていてもよい。ヒドロゲル形成性賦形剤は、通常、0.1~70% w/w、好ましくは1~50% w/w、又は最も好ましくは1~30% w/wで存在する。

【0334】

いくつかの実施形態では、製剤はまた、剤形の水和後、薬物分子に優先的に付着し、したがって、経口剤形からのその拡散の速度を減少させる物質である、少なくとも1種の制御放出調節物質を含むこともできる。かかる賦形剤はまた、製剤による水の取り込みの速度を減少させ、したがって、薬物の溶解の更なる延長及び錠剤からの放出を可能にすることができる。一般に、選択された賦形剤は、親油性であり、疎水性又は親油性の薬物に自然に組み合わせることが可能である。放出調節物質及び薬物の会合の程度は、製剤中の調整物質対薬物比を変更することにより変わり得る。更に、かかる相互作用は、製造方法における放出調節物質の、活性がある薬物との適切な組合せによって適切に増強することができる。或いは、制御放出調節物質は、正又は負の実効荷電を有する、及び静電相互作用によって活性がある薬物に結合し、したがって、錠剤によるその拡散及び/又は粘膜表面によるその透過の速度論を調節することが可能である合成ポリマー又はバイオポリマーの荷電ポリマーとなり得る。上記の他の化合物と同様に、かかる相互作用は、可逆的であり、活性がある薬物との永久化学結合を要さない。いくつかの実施形態では、制御放出調節物質は、通常、0~80% w/w、好ましくは1~20% w/w、最も好ましくは1~10% w/wで存在し得る。

【0335】

様々な実施形態では、延長放出製剤はまた、当業者に公知である、経口剤形の開発のために要する従来の他の構成成分を含むこともできる。これらの構成成分は、1種若しくは複数の増量剤(例えば、乳糖USP、デンプン1500、マンニトール、ソルビトール、マルチトール又は他の非還元糖類;結晶セルロース(例えば、AVICEL(登録商標))、リン酸水素カルシウム無水物、スクロース、及びそれらの混合物)、少なくとも1種の可溶化剤(例えば、シクロデキストリン、pH調整剤、塩及び緩衝液、界面活性剤、脂肪酸、リン脂質、脂肪酸

10

20

30

40

50

の金属等)、金属塩及び有機の(例えば、酢酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩等)又は無機の(リン酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、ホウ酸塩、硫酸塩、硫酸塩、亜硫酸水素塩、メタ重亜硫酸ナトリウム、塩化物等)、金属、例えばナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等)の塩、少なくとも1種の滑沢剤(例えば、ステアリン酸及びステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム等の二価陽イオン、タルク、モノステアリン酸グリセロール等)、1種若しくは複数の流動促進剤(例えば、コロイド状二酸化ケイ素、沈殿させた二酸化ケイ素、ヒュームドシリカ(CAB-O-SIL(登録商標)M-5P、Cabot Corporationの商標等)、stearowet及びsterotex、シリカ(例えば、SILOID(登録商標)及びSILOX(登録商標)シリカ-Grace Davison Products社の商標、Aerosil-Degussa Pharma社の商標)、高級脂肪酸、これらの金属塩、水素化された植物油等)、矯味剤又は甘味剤及び着色料(例えば、アスバール 10
チーム、マンニトール、乳糖、スクロース、他の人工甘味剤;酸化鉄及びFD&Cレーキ)、化学的又は(of)物理的な分解から原薬を安定させるのを助ける添加剤(例えば、抗酸化剤、抗加水分解剤、凝集遮断剤等を含むことができる。抗酸化剤は、BHT、BHA、ビタミン、クエン酸、EDTA、亜硫酸水素ナトリウム、ナトリウムメタビスルファート(sodium metabisulfate)、チオ尿素、メチオニン、界面活性剤、アミノ酸、例えばアルギニン、グリシン、ヒスチジン、メチオニン塩、pH調整剤、キレート化剤及び乾燥又は溶液の形態の緩衝液)、錠剤の崩壊速度論及び錠剤からの薬物放出、したがって、薬物動態(崩壊剤、例えば、当業者に公知であるものに影響を与え、デンプン、カルボキシ-メチルセルロース(methycellulose)タイプ又は架橋ポリビニルピロリドン(例えば、クロス-ボビドン、PVP-XL)、アルギナート、セルロース-系崩壊剤(例えば、精製されたセルロース、メチルセルロース、 20
架橋カルボキシルメチルセルロースナトリウム(Ac-Di-Sol)及びカルボキシメチルセルロース)、セルロースの低置換ヒドロキシプロピルエーテル、結晶セルロース(例えば、AVICEL(登録商標)等)、イオン交換樹脂(例えば、AMBRELITE(登録商標)IPR 88等)、ガム(例えば、寒天、イナゴマメ、カラヤ、ペクチン及びトラガント)、グアーガム、カラヤゴム、キチン及びキトサン、smecta、ジェランガム、イスパキュラハスク(isapghula husk)、ボラクリリンカリウム(Tulsion³³⁹)、気体発生崩壊剤(例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸カルシウムに加えてクエン酸及び酒石酸等)、デンプングリコール酸ナトリウム(例えば、EXPLOTAB(登録商標)及びPRIMOゲル(登録商標)等)、デンプンDC等、延長薬物放出に有用な任意のタイプの少なくとも1種の生分解性ポリマーからなる群から選択することができる1種若しくは複数の賦形剤を含むことができる。 30
例示的なポリマー組成物には、それだけには限らないが、ポリ酸無水物及び乳酸とグリコール酸のコポリマー、ポリ(dl-ラクチド-co-グリコリド)(PLGA)、ポリ(乳酸)(PLA)、ポリ(グリコール酸)(PGA)、ポリオルトエステル、タンパク質、及び多糖類が含まれる。

【0336】

いくつかの実施形態では、活性薬剤は、血漿中の薬物動態を有意に調節するために化学修飾することができる。これは、部位特異的なペグ化を含めた、ポリ(エチレングリコール)(PEG)との例えば、コンジュゲーションにより会合させることができる。ペグ化は、薬物動態を最適化し、免疫原性を減少させ、頻繁に投与することにより、薬物の性能を改善することができる。

【0337】

GI又は経口経粘膜送達のための、本明細書に記載される活性薬剤(例えば、本明細書に記載したトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン、又はそれらの互変異性体若しくは立体異性体、又は前記トリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン、前記立体異性体、若しくは前記互変異性体の薬学的に許容されるそれらの塩若しくは溶媒和物、又はそれらの類似体、誘導体、若しくはプロドラッグ)の製剤を作製する方法がやはり提供される。一方法には、直接圧縮によって粉末粉碎、乾燥粉末混合及び打錠の工程が含まれる。或いは、湿式造粒方法を用いることができる。このような方法(例えば、高剪断造粒方法等)は、ミキサーで有効成分及びおそらくいくつかの賦形剤を混合する工程を要する。結合剤は、乾燥混合状態で加えた又は造粒のために用いた流体に溶解した賦形剤の1つとなり得る。顆粒化溶液又は懸濁液は、ミキサー中で乾燥粉末に加えられ、所望の 50

特性になるまで混合される。これは、通常、適切な溶解時間、含量均一性、及び他の物理的な特性を有する剤形を生成するために適当な特性である顆粒を生成する。湿式造粒工程の後、生成物は、最もよく乾燥される及び/又は、次いで、乾燥後、製粉されて、所望のサイズの範囲内で生成物の主な百分率を得る。時折、生成物は、振動造粒機、又はミル等のデバイスを用いて、湿式で分級された後、乾燥させる。次いで、乾式造粒法によって、ふるいデバイスを用いて第1のスクリーニングにより許容されるサイズの範囲を得るために処理し、次いで、必要以上に大きい粒子を粉碎することができる。

【0338】

更に、製剤は、スプレー流動層造粒法、押出及び球形化(spheronization)又は流動層ローター造粒法等の、当業者に全て公知である代替の造粒方法により製造することができる。

10

【0339】

更に、本明細書に記載される活性薬剤の錠剤剤形は、当技術分野で公知の適当なコーティング剤を用いて、前述した通り製造された第1の錠剤をコーティングすることにより調製することができる。かかるコーティング剤は、輸送及び貯蔵中に曝露される影響(大気湿度、温度の変動)に対する損傷(剥離、破損、粉塵形成)から、活性があるコアを保護することを意味しており、もちろん、これらのフィルムコーティングはまた、着色することもできる。水蒸気に対するフィルム被膜の封着効果は、水蒸気透過性により表される。コーティングは、ウルスターコーティング、乾燥コーティング、フィルムコーティング、流動層コーティング、パンコーティング等の利用可能な方法の1つにより行うことができる。典型的なコーティング材料には、ポリビニルピロリドン(PVP)、ポリビニルピロリドン酢酸ビニルコポリマー(PVPVA)、ポリビニルアルコール(PVA)、ポリビニルアルコール/ポリエチレングリコールコポリマー(PVA/PEG)、酢酸フタル酸セルロース、エチルセルロース、ジェランガム、マルトデキストリン、メタクリラート、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(全グレード及び分子量のHPMC)、カラギーナン、シェラック等が含まれる。

20

【0340】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される活性薬剤を含む錠剤コアは、上記に定義されるもの等の材料が、舌下腔において錠剤の生物接着を改善することを可能にするために、生体接着性及び/又はpH抵抗性材料でコーティングすることができる。

30

【0341】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される活性薬剤(例えば、本明細書に記載したトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン、又はそれらの互変異性体若しくは立体異性体、又は前記トリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン、前記立体異性体、若しくは前記互変異性体の薬学的に許容されるそれらの塩若しくは溶媒和物、又はそれらの類似体、誘導体、若しくはプロドラッグ)は、包接複合体として製剤化される。シクロデキストリン包接複合体に限らず、シクロデキストリンは、医薬包接複合体を形成するために最も頻繁に用いられる薬剤であることに留意すべきである。シクロデキストリン(CD)は、 α -1,4結合によって結合された6、7、若しくは8個のグルコースモノマーを通常、含有するグルコースの環式オリゴマーである。これらのオリゴマーは、それぞれ α -CD、 β -CD、及び γ -CDと一般に称される。12個までのグルコースモノマーを含有する高級オリゴマー(Higher oligomer)は、公知であり、本明細書に記載した製剤の形態であることが考えられる。置換基のついたシクロデキストリン包接複合体が、やはり考慮される。例示的であるが、限定しない置換基のついたシクロデキストリンには、それだけには限らないが、ヒドロキシブテニルシクロデキストリンのスルホナート、スルホナート及びスルフィナート、又はジスルホナート;シクロデキストリンの混合エーテルのスルホナート、スルホナート及びスルフィナート、又はジスルホナートが含まれ、エーテル置換基の少なくとも1個は、ヒドロキシブテニルシクロデキストリンである。例示的なシクロデキストリンには、少なくとも1つの2-ヒドロキシブテニル置換基を含む多糖類エーテル(少なくとも1つのヒドロキシブテニル置換基は、スルホン化され、スルフィン化され、又はジス

40

50

ルフィン化される)、及び少なくとも1つの2-ヒドロキシブテニル置換基を含むアルキルポリグリコシドエーテル(少なくとも1つのヒドロキシブテニル置換基は、スルホン化され、スルフィン化され、又はジスルフィン化される)を含む。様々な実施形態では、スルホン化されるヒドロキシブテニルシクロデキストリン及び本明細書に記載される活性薬剤の1種若しくは複数の間で形成される包接複合体が、考えられる。シクロデキストリン、及びシクロデキストリン包接複合体を調製

する方法は、例えば、米国特許出願公開第2004/0054164号及びその中で引用される参照において並びに米国特許出願公開第2011/0218173号及びその中で引用される参照において見出される。

【0342】

薬物動態(PK)及び製剤の属性

本明細書に記載した延長(制御)放出経口(GI又は経粘膜)製剤の1つの利点は、固形剤形又は液体系剤形に関わらず、即放性製剤よりも長い期間の標的治療ウィンドウ内で血漿薬物濃度を維持することができる。かかる従来の即放性製剤について通常観察される高ピークの血漿レベルは、1から12時間又はそれ以上にわたって薬物の持続放出により鈍らされる。更に、薬剤が、錠剤の溶解の時間の長さの間、口腔から血流中に連続的に通過するため、血漿レベルの速やかな低下が避けられ、したがって、血漿薬物動態に、より安定したプラトーを提供する。更に、本明細書に記載した剤形は、治療の安全性を損なう、血漿中の薬物の薬物動態におけるピーク及びトラフの低下による潜在的に有害な副作用を最小限にすることにより、治療の安全性を改善することができる。

【0343】

様々な実施形態では、本明細書に記載される活性薬剤の経口経粘膜製剤は、粘膜を利用することにより並びにより安全な送達プロファイルを提供するために錠剤の崩壊(又は侵食)及び薬物の溶解及び錠剤からの経時的な放出を独立に制御することにより、静脈内及び従来の即放性経口剤形の高ピークの血漿レベルを避けるために設計された。本明細書に記載される経口製剤は、定義された量の活性薬剤を含む、個別の反復投与を可能にする。

【0344】

本明細書に記載した生体接着性の経口経粘膜製剤の利点は、非常に一貫したバイオアベイラビリティを示し、固形剤形又はIV剤形に関わらず、現在利用可能な剤形よりも長い期間、可変性が有意に低い標的治療ウィンドウ内で血漿薬物濃度を維持することができるということである。更に、薬物が、錠剤の溶解の時間の長さの間又は更に長く、口腔又はGI管から血流中に連続的に通過するため、血漿レベルの速やかな低下が避けられ、したがって、従来の即放性経口剤形に比べて、血漿薬物動態が、延長されたプラトー相になる。更に、本明細書に記載した剤形は、治療の安全性を損ない、現在利用可能な剤形に特有である、血漿中の薬物の薬物動態におけるピーク及びトラフの相対的な低下による、潜在的に有害な副作用を最小限にすることにより、治療の安全性を改善することができる。

【0345】

様々な実施形態では、本明細書に記載した生体接着性製剤は、本明細書に記載される活性薬剤の薬物動態学的なプロファイルを操作し制御するよう設計することができる。そのようなものとして、本製剤は、「緩徐な」崩壊時間(及び侵食動力学的なプロファイル)及び緩徐薬物放出を達成するために調整することができ、したがって、持続性の薬物作用を提供する、非常に長期の薬物動態学的なプロファイルが可能になる。かかる製剤が、いまだ速やかな発現をもたらすように設計されることもあるが、これらによって、持続性の薬物PKが可能になり、生物接着、作用の再現性、鈍らせた C_{max} 等の錠剤の他の性能属性を維持しながら行うことを主に目的としている。

【0346】

本発明の生体接着性経粘膜製剤の性能及び属性は、製造方法とは無関係である。多くの従来の、十分に確立した及び当技術分野で公知の方法は、剤形の物理化学的特性又はin vivo性能に影響を与えずに、(例えば、湿式及び乾式造粒法、直接圧縮等)本発明の製剤を製造するために用いることができる。

10

20

30

40

50

【0347】

本発明の剤形の投与後、本明細書に記載される活性薬剤の測定された血漿レベルの長期のプラトー相を示す例示的な数学的な比は、用語「最適な治療標的指向化比」又は「OTTR」であり、これは、その範囲内で、薬物血漿濃度が、目的とする剤形で得られた C_{max} 対等価な用量のIV投与後の正規化された C_{max} の比を乗じた、薬物の消失半減期によって正規化された C_{max} が50%を超えて維持される時間として定義される、薬物が、治療レベルで存在する平均時間を表す。いくつかの実施形態では、OTTRは、式：

$$OTTR = (C_{max}^{IV} / C_{max}) \times (\text{用量} / \text{用量}^{IV}) (C_{max} \text{の} 50\% \text{を超える時間}) / (\text{薬物の最終}^{IV} \text{消失半減期})$$
により算出することができる。

【0348】

いくつかの実施形態では、OTTRは、約15を超え、約20を超え、約25を超え、約30を超え、約40を超え、約50を超える。

【0349】

投与

いくつかの実施形態では、本明細書に記載した1種若しくは複数の活性薬剤(例えば、本明細書に記載したトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン、又はそれらの互変異性体若しくは立体異性体、又は前記トリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン、前記立体異性体、若しくは前記互変異性体の薬学的に許容されるそれらの塩若しくは溶媒和物、又はそれらの類似体、誘導体、若しくはプロドラッグ)は、それを必要とする哺乳動物、例えば、アミロイド前駆体タンパク質の異常なプロセッシングを特徴とする病態のリスクがある又はそれに罹患している哺乳動物、MCIのアルツハイマー病への進行のリスクがある哺乳動物等に投与される。いくつかの実施形態では、活性薬剤は、前アルツハイマー型認知機能障害の発生を防止する若しくは遅延させるために、及び/又は前アルツハイマー型認知機能障害の1つ若しくは複数の症状を寛解させるために、及び/又は前アルツハイマー状態若しくは認知機能障害のアルツハイマー病への進行を防止する若しくは遅延させるために、及び/又は非アミロイド形成経路によりアミロイド前駆体タンパク質(APP)のプロセッシングを促進するために投与される。いくつかの実施形態では、1種若しくは複数の活性薬剤は、例えば、疾患の重症度を下げるために、及び/又は疾患の1つ若しくは複数の症状を寛解させるために、及び/又は疾患の進行を遅らせるために、早期、中期、又は後期アルツハイマー病の治療のために投与される。

【0350】

様々な実施形態では、本明細書に記載される活性薬剤(例えば、本明細書に記載したトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン、又はそれらの互変異性体若しくは立体異性体、又は前記トリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン、前記立体異性体、若しくは前記互変異性体の薬学的に許容されるそれらの塩若しくは溶媒和物、又はそれらの類似体、誘導体、若しくはプロドラッグ)は、多くの経路のいずれかによって投与することができる。したがって、例えば、これらは、経口で、非経口で、(静脈内に(IV)、筋肉内に(IM)、デポ-IM、皮下に(SQ)、及びデポSQ)、舌下に、経鼻に(吸入)、くも膜下腔内に、経皮的に(例えば、経皮パッチによって)、局所的に、イオン泳動的に又は直腸に投与することができる。通常、剤形は、脳への送達(例えば、血液脳関門の通過)を容易にするために選択される。本文脈中で、本明細書に記載した化合物は、容易に脳に送達されることに留意すべきである。当業者に公知である剤形は、化合物の送達に適する。

【0351】

様々な実施形態では、活性薬剤は、治療される対象における望ましくない副作用の非存在下で(又は副作用の許容されるレベル及び/又はタイプの存在によって)予防的及び/又は治療的に有用な効果を発揮するのに十分な量/投与レジメンで投与される。ある特定の量/投与レジメンは、個体の体重、性別、年齢及び健康;製剤、ある特定の化合物の生物化学的性質、生物活性、バイオアベイラビリティ及び副作用に応じて変わる。

【0352】

いくつかの実施形態では、治療的に若しくは予防的に有効な量は、治療される障害のた

10

20

30

40

50

めの、公知のin vitro及びin vivoモデル系において薬剤を試験することにより、経験的に決定することができる。治療的に若しくは予防的に有効な用量は、低用量を最初に投与し、次いで、用量が、最小の副作用で又は望まれない副作用がなく、所望の効果を達成することを達成するまで、追加的に増加することによって決定することができる。

【0353】

いくつかの実施形態では、経口で投与される場合、前アルツハイマー型認知機能障害の発生を防止する若しくは遅延させる、及び/又は前アルツハイマー型認知機能障害の1つ若しくは複数の症状を寛解させる、及び/又は前アルツハイマー状態若しくは認知機能障害のアルツハイマー病への進行を防止する若しくは遅延させる、及び/又は非アミロイド形成経路によりアミロイド前駆体タンパク質(APP)のプロセッシングを促進する、及び/又はADを治療する若しくは予防するために有効な本明細書に記載した薬剤の投与される量は、約0.1mg/日から約500mg/日若しくは約1,000mg/日まで、又は約0.1mg/日から約200mg/日まで、例えば、約1mg/日から約100mg/日まで、例えば、約5mg/日から約50mg/日までの範囲である。いくつかの実施形態では、対象は、約0.05から約0.50mg/kgまで、例えば、約0.05mg/kg、0.10mg/kg、0.20mg/kg、0.33mg/kg、0.50mg/kgの用量で化合物を投与される。患者は、ある用量で開始することができ、その用量は、患者の状態の変化で経時的に変える(必要な場合、増やす又は減らす)ことができるということが理解される。アウトカム評価に応じて、より高用量を用いることができる。例えば、いくつかの実施形態では、1000mg/日と同等の量になるまで、例えば、5mg/日、10mg/日、25mg/日、50mg/日、100mg/日、200mg/日、300mg/日、400mg/日、500mg/日、600mg/日、700mg/日、800mg/日、900mg/日又は1000mg/日を投与することができる。

【0354】

様々な実施形態では、本明細書に記載される活性薬剤は、例えば、IV、IM、デポ-IM、SC、又はデポ-SCにより非経口投与することができる。いくつかの実施形態では、非経口投与の場合、治療有効量約0.5から約100mg/日、好ましくは、1日約5から約50mgを送達することができる。デポ剤が、1ヵ月に1回又は2週間毎に1回の注射に用いられる場合、いくつかの実施形態における用量は、約0.5mg/日から約50mg/日となり得、又は毎月の用量は約15mgから約1,500mgまでとなり得る。一部で、アルツハイマー病を伴う患者の失念のため、非経口剤形は、デポ剤であることが好ましい。

【0355】

様々な実施形態では、本明細書に記載される活性薬剤は、舌下投与することができる。いくつかの実施形態では、舌下に投与される場合、化合物及び/又はそれらの類似体は、IM投与について前述した量で1日1回から4回投与することができる。

【0356】

様々な実施形態では、本明細書に記載される活性薬剤は、経鼻投与することができる。この経路により投与される場合、適切な剤形は、当業者に公知である通り、経鼻スプレー又は乾燥粉末である。いくつかの実施形態では、鼻腔内投与のための化合物及び/又はそれらの類似体の投与量は、IM投与について前述した量である。

【0357】

様々な実施形態では、本明細書に記載される活性薬剤は、くも膜下腔内投与することができる。この経路により投与される場合、適切な剤形は、当業者に公知である通り、非経口剤形となり得る。いくつかの実施形態では、くも膜下腔内投与のための化合物及び/又はそれらの類似体の投与量は、IM投与について前述した量である。

【0358】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される活性薬剤は、局所投与することができる。この経路により投与される場合、適切な剤形は、クリーム剤、軟膏剤、又はパッチである。局所投与される場合、投与量は、約1.0mg/日から約200mg/日までである。パッチにより送達することができる量が限られるため、2つ以上のパッチを用いてもよい。パッチの数及びサイズは、当業者に公知である通り、送達される化合物の治療有効量である限り重要でない。化合物は、当業者に公知である通り、坐剤により直腸投与することができる

。いくつかの実施形態では、坐剤により投与する場合、治療有効量は、約1.0mgから約500mgまでである。

【0359】

様々な実施形態では、本明細書に記載される活性薬剤は、当業者に公知である通り、植込錠により投与することができる。植込錠により化合物により投与する場合、治療有効量は、デポ剤投与について前述した量である。

【0360】

様々な実施形態では、本明細書に記載される活性薬剤は、多回又は単回投与容器に密閉することができる。密閉された薬剤は、例えば、使用のために組み立てることができる構成体を含めた、キットで提供することができる。例えば、凍結乾燥した形態の活性薬剤及び適当な希釈剤は、使用前に組み合わせるための、分離された構成成分として提供することができる。キットは、同時投与のための活性薬剤及び第2の治療薬を含むことができる。活性薬剤及び第2の治療薬は、別々の構成体として提供することができる。キットは、複数の容器を含むことができ、各容器は、化合物の1種若しくは複数の単位投与量を保持する。容器は、それだけには限らないが、経口投与のための錠剤、ゲルカプセル剤、徐放カプセル剤等;非経口投与のためのデポ製品、プレフィルドシリンジ、アンプル、バイアル等;例えば、本明細書に記載した通り、局所投与のためのパッチ剤、メディパッド剤、クリーム剤等を含めた、好ましくは、所望の投与のモードに適合される。

【0361】

様々な実施形態では、剤形は、1日1、2、3、又は4回対象に投与することができる。いくつかの実施形態では、本化合物は、3回又は数回、より好ましくは1日1回又は2回投与されることが好ましい。いくつかの実施形態では、薬剤は、経口剤形で投与されることが好ましい。

【0362】

正確な投与量及び投与の回数は、治療対象となるある特定の状態、治療対象となる状態の重症度、特定の患者の年齢、体重、一般的な身体状態、及び当技術分野において熟練した医師に周知の通り、個体に投与することができる他の薬剤に依存することが当業者に明白であるべきである。

【0363】

本組成物及び方法が、ヒトにおける使用に関して本明細書に記載され、これらはまた、動物、例えば、動物の使用にも適する。したがって、本明細書において考えられるいくつかの生物体(対象)には、それだけには限らないが、ヒト、非ヒトの霊長類、イヌ、ウマ、ネコ、ブタ、有蹄動物、ウサギ目の動物(largomorph)等が含まれる。

【0364】

前述の製剤及び投与方法は、例示的であり、限定されないことを目的とする。本明細書で提供される教示を用いて、他の適当な製剤及び投与のモードが、容易に工夫することができるということが理解される。

【0365】

併用療法

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される活性薬剤(例えば、本明細書に記載したトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン、又はそれらの互変異性体若しくは立体異性体、又は前記化合物、前記立体異性体、若しくは前記互変異性体の薬学的に許容されるそれらの塩、溶媒和物、若しくは包接体、又はそれらの類似体、誘導体、若しくはプロドラッグ)は、MCI及び/又はADを含めた、脳内のアミロイド沈着を特徴とする疾患を治療する又は予防するために用いる、他の治療薬又はアプローチと組み合わせて用いることができる。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書に記載される少なくとも1種の活性薬剤(例えば、本明細書に記載したトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン、又はその互変異性体若しくは立体異性体、又は前記トリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン、前記立体異性体、又は前記互変異性体の薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは包接体、又はその類似体、誘導体、若しくはプロドラッグ)を、

10

20

30

40

50

少なくとも1種の追加の治療薬、場合によっては、薬学的に許容される担体又は希釈剤と共に含む医薬組成物が考えられる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される少なくとも活性薬剤を、少なくとも1種の追加の治療薬と併せて投与する工程を含む、治療若しくは予防方法が考えられる。

【0366】

いくつかの実施形態では、追加の治療薬の限定しない例には、それだけには限らないが、ジスルフィラム及び/又はそれらの類似体、ホノキオール及び/又はそれらの類似体、トロピセトロン及び/又はそれらの類似体、ニメタゼパム及び/又はそれらの類似体(例えば、そこに記載された化合物について参照により本明細書に組み込まれるUSSN13/213,960(米国特許出願公開第2012-0071468-A1号)、及びPCT/US2011/048472(PCT公開番号:WO2012/024616)を参照のこと)、トロピノール-エステル及び/又は関連エステル及び/又はそれらの類似体(例えば、本明細書に記載した化合物について参照により本明細書に組み込まれるUSSN61/514,381を参照のこと)、TrkAキナーゼ阻害薬(例えば、ADDN-1351)及び/又はそれらの類似体(例えば、そこに記載された化合物について参照により本明細書に組み込まれるUSSN61/525,076を参照のこと)、そこに記載された化合物について参照により本明細書に組み込まれるヒダントイン及び/又はそれらの類似体(例えば、PCT/US2014/016100(WO2014/127042 A1を参照のこと)、D2受容体アゴニスト及び 1-アドレナリン受容体アンタゴニスト、並びにそれだけには限らないが、そこに記載される又は特許請求されるガラングイン、ガラングインプロドラッグ、ルチン、ルチンプロドラッグ、及び他のフラボノイド及びフラボノイドプロドラッグを含めて、そこに記載された活性薬剤について参照により本明細書に組み込まれるPCT/US2013/032481(WO2013/142370 A1)及びUSSN14/384,641に記載される及び/又は特許請求されるAPP-特異的BACE阻害薬(ASBIs)が含まれる。

【0367】

追加の治療薬の限定しない例には、(a)アルツハイマー病の治療に有用な薬物及び/又はアルツハイマー病の1種又は複数の症状を治療するために有用な薬物、(b)合成A β を阻害するために有用な薬物、及び(c)神経変性疾患を治療するために有用な疾患からなる群から選択される薬物が含まれる。本明細書に記載される化合物(例えば、トリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン)と組み合わせた使用のための追加の治療薬の更なる限定しない例には、A β 及び/又はその症状を伴う任意の病態の治療、予防、発生の遅延、寛解のために有用な薬物が含まれる。A β を伴う病態の限定しない例には、アルツハイマー病、ダウン症候群、パーキンソン病、記憶喪失、アルツハイマー病を伴う記憶喪失、パーキンソン病に伴う記憶喪失、注意欠陥症状、アルツハイマー病、パーキンソン病、及び/又はダウン症候群に伴う注意欠陥症状、認知症、脳卒中、小神経膠細胞症及び脳炎、初老期認知症、老人性認知症、アルツハイマー病、パーキンソン病、及び/又はダウン症候群に伴う認知症、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性(cortical basal degeneration)、神経変性、嗅覚障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、及び/又はダウン症候群に伴う嗅覚障害、 α -アミロイド血管症、脳アミロイド血管症、遺伝性脳出血、軽度認知障害(「MCI」)、緑内障、アミロイドーシス、II型糖尿病、(血液透析患者においてそこから生じる β_2 ミクログロブリン及び合併症による)血液透析合併症、スクレイピー、ウシ海綿状脳炎、外傷性脳損傷(「TBI」)、及びクロイツフェルトヤコブ病が含まれ、1つ又は複数の前記病態を抑制するのに有効な量で、本明細書に記載した少なくとも1種のトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン化合物、又はそれらの互変異性体若しくは異性体;又は前記化合物又は前記互変異性体の薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を、前記患者に投与する工程を含む。

【0368】

いくつかの実施形態では、かかる追加の治療薬には、それだけには限らないが、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤(それだけには限らないが、例えば、(-)-フェンセリン鏡像異性体、タクリン、イピダクリン、ガランタミン、ドネペジル、イコペジル(icopezil)、ザナペジル、リバスチグミン、フペルジンA、フェンセリン、フィゾスチグミン、ネオスチグミン、ピリドスチグミン、アンベノニウム、デマルカリウム(demarcarium)、エドロ

ホニウム、ラドスチギル及びウンゲレミン(ungeremine)を含む);NMDA受容体アンタゴニスト(それだけには限らないが、例えば、メマンチンを含む);ムスカリン受容体アゴニスト(それだけには限らないが、例えば、タルサクリジン(Talsaclidine)、AF-102B、AF-267B(NGX-267)を含む);ニコチン受容体アゴニスト(それだけには限らないが、例えば、イスプロニクリン(Ispronicline)(AZD-3480)を含む); -セクレターゼ阻害薬(それだけには限らないが、例えば、ロシグリタゾン及びピオグリタゾンを含めた、チアゾリジンジオン類を含む); -セクレターゼ阻害薬(それだけには限らないが、例えば、セマガセスタット(LY-450139)、MK-0752、E-2012、BMS-708163、PF-3084014、ベガセスタット(GSI-953)、及びNIC5-15を含む);A凝集の阻害薬(それだけには限らないが、例えば、クリオキノール(PBT1)、PBT2、トラミプロセート(ホモタウリン)、シロ-イノシトール(a.k.a.、シロ-シクロヘキサヘキサオール、AZD-103及びELND-005を含む)、Aフラグメント(それだけには限らないが、例えば、バピネウゼマブ(Bapineuzemab)を含む)及びエピガロカテキン-3-ガラート(EGCg))による受動免疫療法;シクロオキシゲナーゼII阻害薬等の抗炎症薬;ビタミンE及びギンコリド等の抗酸化剤;例えば、Aペプチドによる免疫化又は抗-Aペプチド抗体の投与等の免疫学的アプローチ;スタチン;及びCerebrolysin(商標)、AIT-082(Emilieu、2000年、Arch.Neurol.57巻:454頁)、ネトリン(Luorenco(2009年)Cell Death Differ.、16巻:655~663頁)、ネトリン模倣体、NGF、NGF模倣体、BDNF及び将来の他の神経栄養剤、神経発生、例えば、幹細胞治療を促進する薬剤等の直接的若しくは間接的な神経栄養剤が含まれる。MCI及び/又はADを含めた、脳内のアミロイド沈着を特徴とする疾患治療又は予防において有用な更なる薬理的薬剤は、例えば、Mangialascheら(2010年)Lancet Neurol.、9巻:702~716頁に記載されている。

【0369】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載した化合物と組み合わせて用いるための追加の治療薬の更なる限定しない例には、ムスカリンアンタゴニスト(例えば、 m_1 アゴニスト(アセチルコリン、オキソトレモリン、カルバコール、若しくはMcNa343等)、又は m_2 アンタゴニストコリンエステラーゼ阻害薬(例えば、アセチル-及び/又はブチリルコリンエステラーゼ阻害薬、例えば、ドネペジル(Aricept(登録商標))、ガラントミン(RAZADYNE(登録商標))、及びリバスチグミン(EXELON(登録商標))等);N-メチル-D-アスパルター受容体アンタゴニスト(例えば、NAMENDA(登録商標)(メマンチンHCl);コリンエステラーゼ阻害薬及びN-メチル-D-アスパルター受容体アンタゴニストの組合せ;セクレターゼ調節薬;セクレターゼ阻害薬;非ステロイド性抗炎症薬;神経炎症を軽減することができる抗炎症薬;抗-アミロイド抗体(例えば、バピネウゼマブ、Wyeth/Elan等);ビタミンE;ニコチン性アセチルコリン受容体アゴニスト;CB1受容体逆アゴニスト又はCB1受容体アンタゴニスト;抗生物質;成長ホルモン分泌促進因子;ヒスタミンH3アンタゴニスト;AMPAアゴニスト;PDE4阻害薬;GABA_A逆アゴニスト;アミロイド凝集の阻害薬;グリコーゲン合成酵素キナーゼ阻害薬;セクレターゼ活性の助触媒;PDE-10阻害薬;タウキナーゼ阻害薬(例えば、GSK3阻害薬、cdk5阻害薬、又はERK阻害薬);タウ凝集阻害薬(例えば、REMBER(登録商標);RAGE阻害薬(例えば、TTP 488(PF-4494700));抗-Aワクチン;APPRリガンド;インスリンをアップレギュレートする薬剤、コレステロール低下薬、例えばHMG-CoA還元酵素阻害薬(例えば、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、メバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン等のスタチン)及び/又はコレステロール吸収阻害薬(例えば、エゼチミブ等)、又はHMG-CoA還元酵素阻害薬及びコレステロール吸収阻害薬(例えば、VYTORIN(登録商標)等)の組合せ;フィブラート系薬剤(例えば、クロフィブラート、クロフィブリド、エトフィブラート、及びクロフィブラートアルミニウム等);フィブラート系薬剤及びコレステロール低下薬及び/又はコレステロール吸収阻害薬の組合せ;ニコチン受容体アゴニスト;ナイアシン;ナイアシン及びコレステロール吸収阻害薬及び/又はコレステロール低下薬の組合せ(例えば、SIMCOR(登録商標)(Abbott Laboratories、Inc.から入手可能なナイアシン/シンバスタチン);LXRアゴニスト;LRP模倣体;H3受容体アンタゴニスト;ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤;hsp90阻害薬;5-HT4アゴニスト(例えば、PRX-03140(Epix Pharmaceuticals社));5-HT6受容体アンタゴニスト;mGluR1受容体調

節薬又はアンタゴニスト;mGluR5受容体調節薬又はアンタゴニスト;mGluR2/3アンタゴニスト;プロスタグランジンEP2受容体アンタゴニスト;PAI-1阻害薬;ゲルソリン等の アミロイド流出を誘導する薬剤;金属-タンパク質を減弱させる化合物(例えば、PBT2);及びGPR3調節薬;並びにジメボリン(Dimebolin)(例えば、DIMEBON(登録商標)、Pfizer社)等の抗ヒスタミンが含まれる。

【0370】

したがって、いくつかの実施形態は、有効量の本明細書に記載した1種若しくは複数のトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン及び追加の治療薬を含む医薬組成物、及び/又は追加の治療薬と併せて本明細書に記載した1種若しくは複数のトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジンを投与する工程を含む治療又は予防の方法を提供し、製剤及び/又は方法における治療薬は、ジスルフィラム及び/又はそれらの類似体である(例えば、そこに記載された化合物について参照により本明細書に組み込まれる、USSN13/213,960(米国特許出願公開番号US-2012-0071468-A1)、及びPCT/US2011/048472(PCT公開番号:WO2012/024616)を参照のこと)。

10

【0371】

いくつかの実施形態は、有効量の本明細書に記載した1種若しくは複数のトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン及び追加の治療薬を含む医薬組成物、及び/又は追加の治療薬と併せて、本明細書に記載した1種若しくは複数のトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジンを投与する工程を含む、治療又は予防の方法を提供し、製剤及び/又は方法における治療薬は、ホノキオール及び/又はそれらの類似体である(例えば、そこに記載された化合物について参照により本明細書に組み込まれるUSSN13/213,960(米国特許出願公開番号:US-2012-0071468-A1)、及びPCT/US2011/048472(PCT公開番号:WO2012/024616)を参照のこと)。

20

【0372】

いくつかの実施形態は、有効量の本明細書に記載した1種若しくは複数のトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン及び追加の治療薬を含む医薬組成物、及び/又は追加の治療薬と併せて、本明細書に記載した1種若しくは複数のトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジンを投与する工程を含む、治療又は予防の方法を提供し、製剤及び/又は方法における治療薬は、トロピセトロン及び/又はそれらの類似体である(例えば、そこに記載された化合物について参照により本明細書に組み込まれるUSSN13/213,960(米国特許出願公開番号:US-2012-0071468-A1)、及びPCT/US2011/048472(PCT公開番号:WO2012/024616)を参照のこと)。

30

【0373】

いくつかの実施形態は、有効量の本明細書に記載した1種若しくは複数のトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン及び追加の治療薬を含む医薬組成物、及び/又は追加の治療薬と併せて本明細書に記載した1種若しくは複数のトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジンを投与する工程を含む、治療又は予防の方法を提供し、製剤及び/又は方法における治療薬は、トロピセトロンである。

【0374】

いくつかの実施形態は、有効量の本明細書に記載した1種若しくは複数のトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン及び追加の治療薬を含む医薬組成物、及び/又は追加の治療薬と併せて本明細書に記載した1種若しくは複数のトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジンを投与する工程を含む、治療又は予防の方法を提供し、製剤及び/又は方法における治療薬は、ニメタゼパム及び/又はそれらの類似体である(例えば、そこに記載された化合物について参照により本明細書に組み込まれるUSSN13/213,960(米国特許出願公開番号:US-2012-0071468-A1)、及びPCT/US2011/048472(PCT公開番号:WO2012/024616)を参照のこと)。

40

【0375】

いくつかの実施形態は、有効量の本明細書に記載した1種若しくは複数のトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン及び追加の治療薬を含む医薬組成物、及び/又は追

50

加の治療薬と併せて本明細書に記載した1種若しくは複数のトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジンを投与する工程を含む、治療又は予防の方法を提供し、製剤及び/又は方法治療薬は、トロピノールエステル又は関連エステルである(例えば、トロピノールエステル及びそこに記載された関連の化合物について参照により本明細書に組み込まれるPCT/US2012/049223(WO2013/019901 A2)、及びUSSN14/235,405を参照のこと)。

【0376】

いくつかの実施形態は、有効量の本明細書に記載した1種若しくは複数のトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン及び追加の治療薬を含む医薬組成物、及び/又は追加の治療薬と併せて本明細書に記載した1種若しくは複数のトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジンを投与する工程を含む、治療又は予防の方法を提供し、製剤及び/又は方法における治療薬は、TrkAキナーゼ阻害薬(例えば、ADDN-1351)及び/又はそれらの類似体である(例えば、TrkAキナーゼ阻害薬及びそこに記載されたそれらの類似体について参照により本明細書に組み込まれるPCT/US2012/051426(WO2013/026021 A2)を参照のこと。

10

【0377】

いくつかの実施形態は、有効量の本明細書に記載した1種若しくは複数のトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン及び追加の治療薬を含む医薬組成物、及び/又は追加の治療薬と併せて本明細書に記載した1種若しくは複数のトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジンを投与する工程を含む、治療又は予防の方法を提供し、製剤及び/又は方法における治療薬は、D2受容体アゴニスト及び/又は 1-アドレナリン受容体アンタゴニストである。

20

【0378】

いくつかの実施形態は、有効量の本明細書に記載した1種若しくは複数のトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン及び追加の治療薬を含む医薬組成物、及び/又は追加の治療薬と併せて本明細書に記載した1種若しくは複数のトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジンを投与する工程を含む、治療又は予防の方法を提供し、製剤及び/又は方法における治療薬は、それだけには限らないが、そこに記載された又は特許請求されたガラングイン、ガラングインブロドラッグ、ルチン、及び他のフラボノイドを含めて、そこに記載された活性薬剤について参照により本明細書に組み込まれるPCT/US2013/032481(WO2013/142370 A1)及びUSSN14/384,641に記載される及び/又は特許請求される、ASBIsである。

30

【0379】

いくつかの実施形態は、有効量の本明細書に記載した1種若しくは複数のトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン及び追加の治療薬を含む医薬組成物、及び/又は追加の治療薬と併せて本明細書に記載した1種若しくは複数のトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジンを投与する工程を含む、治療又は予防の方法を提供し、製剤及び/又は方法における治療薬は、1種若しくは複数のコリンエステラーゼ阻害薬(例えば、アセチル-及び/又はブチリルコリンエステラーゼ阻害薬)である。

【0380】

いくつかの実施形態は、有効量の本明細書に記載した1種若しくは複数のトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン及び追加の治療薬を含む医薬組成物、及び/又は追加の治療薬と併せて本明細書に記載した1種若しくは複数のトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジンを投与する工程を含む、治療又は予防の方法を提供し、製剤及び/又は方法における治療薬は、1種若しくは複数のムスカリンアンタゴニスト(例えば、 m_1 アゴニスト又は m_2 アンタゴニスト)である。

40

【0381】

いくつかの実施形態は、有効量の本明細書に記載した1種若しくは複数のトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン及び追加の治療薬を含む医薬組成物、及び/又は追加の治療薬と併せて本明細書に記載した1種若しくは複数のトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジンを投与する工程を含む、治療又は予防の方法を提供し、製剤及び/

50

又は方法における治療薬は、本明細書に記載したトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン以外の、コリンエステラーゼ阻害薬(例えば、(±)-2,3-ジヒドロ-5,6-ジメトキシ-2-[[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]メチル]-1H-インデン-1-オン塩酸塩、すなわち、ドネペジル塩酸塩等、ドネペジル塩酸塩のARICEPT(登録商標)ブランドとして入手可能)、N-メチル-D-アスパラギン酸塩受容体阻害薬(例えば、Namenda(登録商標)(メマンチンHCl)等);抗-アミロイド抗体(例えば、バピネオズマブ、Wyeth/Elan社)、セクレターゼ阻害薬、セクレターゼ調節薬、及びセクレターゼ阻害薬からなる群から選択される1種若しくは複数の化合物である。

【0382】

臨床的有効性をモニタリングする方法

10

様々な実施形態では、治療の有効性は、薬剤(例えば、本明細書に記載したトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン、又はそれらの互変異性体若しくは立体異性体、又は前記トリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン、前記立体異性体、若しくは前記互変異性体の薬学的に許容されるそれらの塩若しくは溶媒和物、又はそれらの類似体、誘導体、若しくはプロドラッグ)の投与が、薬剤又は類似体が投与された後の1つ又は複数の時点と同じパラメーターに開始される前に、疾患のパラメーターの基準となる時点の測定を比較することにより決定することができる。測定することができる例示的な1つのパラメーターは、APPプロセッシング又は関連する及び関係づけられる経路のバイオマーカー(例えば、ペプチドオリゴマー)である。かかるバイオマーカーには、それだけには限らないが、血液、血漿、血清、尿、粘膜又は脳脊髄液(CSF)中のsAPP、p3(A17-42又はA17-40)、sAPP、可溶性A40、及び/又は可溶性A42が含まれる。

20

【0383】

重要な指標は、p-tau及びタウである。p-tau及び/又はタウの減少は、望ましい効果の現れである。更に、p-tau、例えば、ストレス誘発性(コルチゾールによって誘導される)p-tauの上昇の抑制は、やはり、効果の現れである。

【0384】

更に、sAPP及び/又はp3のレベルの増加、及びsAPP及び/又はAPPneoのレベルの低下の検出は、治療が有効であることの指標である。逆に、sAPP及び/又はp3のレベルの低下、及び/又はsAPP、APPneo、タウ又はリン酸化タウ(pTau)レベルの増加の検出は、治療が有効でないことの指標となり得る。

30

【0385】

治療の有効性を決定するための別のパラメーターは、脳内のアミロイドプラーク沈着物のレベルである。アミロイドプラークは、例えば、CT、PET、PIB-PET及び/又はMRIにより決定される通り、当技術分野で公知の任意の方法を用いて決定することができる。本明細書に記載した薬剤(例えば、トリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン、又はそれらの互変異性体若しくは立体異性体、又は前記化合物、前記立体異性体、又は前記互変異性体の薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは包接体、又はそれらの類似体、誘導体、若しくはプロドラッグ)のうちの1種若しくは複数の投与は、プラーク形成の割合を減少させることができ、更に、脳内のプラーク沈着物を退縮又は減少させることができる。治療の有効性はまた、対象の認知能力の安定化及び/又は改善を観察することにより決定することもできる。認知能力は、例えば、臨床的な認知症評価(CDR)、ミニメンタルステート検査(MMSE)又はフォルスタイン検査、DSM-IV(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders、第4版)又はDSM-V等で列挙された評価基準を含めた、当技術分野で認められた(art-accepted)任意の方法を用いて、評価することができる。

40

【0386】

臨床的有効性は、当技術分野で公知の任意の方法を用いてモニターすることができる。効果をモニターする測定可能なバイオマーカーには、それだけには限らないが、血液、血漿、血清、尿、粘膜又は脳脊髄液(CSF)レベルのsAPP、sAPP、A42、A40、APPneo及びp3(例えば、A17-42又はA17-40)をモニターすることが含まれる。sAPP及び/又はp3のレベルの増加及び、sAPP及び/又はAPPneoのレベルの低下の検出は、治療又は予

50

防レジメンが、効果的であることの指標である。逆に、sAPP 及び/又はp3のレベルの低下、及びsAPP 及び/又はAPPneoのレベルの増加の検出は、治療又は予防レジメンが、効果的でないことの指標である。他のバイオマーカーには、タウ及びリン酸化タウ(pTau)が含まれる。タウ及びpTauのレベルの低下の検出は、治療又は予防レジメンが効果的であることの指標である。

【0387】

効果はまた、脳内でアミロイドブラーク量を測定することにより決定することができる。脳内のアミロイドブラーク量が増加しない又は減少している場合、治療又は予防レジメンは、効果的であると考えられる。逆に、脳内のアミロイドブラーク量が増加する場合、治療又は予防レジメンは、無効であると考えられる。アミロイドブラーク量は、例えば、CT、PET、PIB-PET及び/又はMRIを含めた、当技術分野で公知の任意の方法を用いて決定することができる。

10

【0388】

効果はまた、対象の認知能力を測定することにより決定することもできる。認知能力は、当技術分野で公知の任意の方法を用いて測定することができる。例示的な試験には、臨床的な認知症評価(CDR)スコアを割り当てる又はミニメンタルステート検査(MMSE)を適用することが含まれる(Folsteinら、(1975年)J.Psychiatric Res.12巻(3号):189~198頁)。例えば、CDR又はMMSEを適用する場合、同じスコアを維持する又はスコアの改善を達成する対象によって、治療又は予防レジメンが効果的であることが示される。逆に、例えば、CDR又はMMSEを適用する場合、認知能力の低下を示すスコアを得る対象によって、治療又は予防レジメンが効果的でなかったことが示される。

20

【0389】

いくつかの実施形態では、モニタリング方法は、薬剤の投与量を投与する前に、対象における測定可能なバイオマーカー又はパラメーター(例えば、アミロイドブラーク量又は認知能力)のベースライン値を決定し、治療後の同じ測定可能なバイオマーカー又はパラメーターについての値で、これを比較する工程を必要とし得る。

【0390】

他の方法では、測定可能なバイオマーカー又はパラメーターのコントロール値(例えば、平均値及び標準偏差)は、対照母集団について決定される。いくつかの実施形態では、対照母集団中の個体は、治療前に受けておらず、AD、MCIを有さず、AD又はMCIを発症するリスクもない。かかる場合では、測定可能なバイオマーカー又は臨床パラメーターの値がコントロール値に近づく場合では、治療は、効果的であると考えられる。他の実施形態では、対照母集団中の個体は、治療前に受けておらず、AD又はMCIと診断されている。かかる場合では、測定可能なバイオマーカー又は臨床パラメーターの値がコントロール値に近づく場合では、治療は、無効であると考えられる。

30

【0391】

他の方法では、現在治療を受けていないが、治療の前のコースを行った対象は、バイオマーカー又は臨床パラメーターの1つ又は複数についてモニターされて、治療の続行が必要であるか否かが決定される。対象におけるバイオマーカー又は臨床パラメーターの1つ又は複数の測定値は、治療の前のコースの後に対象において前もって達成された値と比較することができる。或いは、対象において測定された値は、治療のコースを行った後、対象の母集団において決定されたコントロール値(平均値+標準偏差/ANOVA)と比較することができる。或いは、対象における測定値は、依然として疾患の症状がない、予防的に治療した対象の母集団におけるコントロール値、又は疾患の特性の寛解を遅らせる、治療的に処置された対象の母集団におけるコントロール値と比較することができる。かかる場合では、測定可能なバイオマーカー又は臨床パラメーターの値がコントロール値に近づく場合では、治療は、効果的であると考えられ、続行する必要はない。これらの全ての場合では、対照レベル(例えば、標準偏差を超える)に対する有意差は、対象において治療を続行するべきであるという指標である。

40

【0392】

50

いくつかの実施形態では、分析用の組織サンプルは、通常、対象から得られた血液、血漿、血清、尿、粘膜又は脳脊髄液である。

【0393】

キット

様々な実施形態では、本明細書に記載した活性薬剤(例えば、トリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン)は、多回若しくは単回投与容器中で密閉することができる。密閉された薬剤は、例えば、使用のために組み立てることができる構成体を含めた、キットで提供することができる。例えば、凍結乾燥した形態の活性薬剤及び適当な希釈剤は、使用前に組み合わせるための分離された構成成分として提供することができる。キットは、同時投与のための活性薬剤及び第2の治療薬を含むことができる。活性薬剤及び第2の治療薬は、別々の構成体として提供することができる。キットは、複数の容器を含むことができ、各容器は、本化合物の1種若しくは複数の単位投与量を保持する。容器は、それだけには限らないが、例えば、本明細書に記載した通り、経口投与のための錠剤、ゲルカプセル剤、徐放カプセル剤等;非経口投与のためのデポ製品、プレフィルドシリンジ、アンブル、バイアル等;及び局所投与のためのパッチ、メディパッド、クリーム等を含めた、好ましくは、所望の投与のモードに適合される。

10

【0394】

いくつかの実施形態では、キットが提供され、キットは、医薬組成物として及び適当な1つ若しくは複数の容器中で及び/又は適当な包装を用いて好ましくは提供される、本明細書に記載した1種若しくは複数のトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン化合物、若しくはその互変異性体若しくは立体異性体、又は前記化合物、前記立体異性体、若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは包接体;存在する場合、医薬組成物として及び適当な1つ若しくは複数の容器中で及び/又は適当な包装を用いて好ましくは提供される、場合によっては、1種若しくは複数の追加の活性薬剤;場合によっては、使用説明書、例えば、本化合物又は組成物の投与の仕方に関する書面による指示を含む。

20

【0395】

他の実施形態では、キットは、単一の容器又は複数の容器:(a)本明細書に記載した1種若しくは複数の化合物(例えば、図2に示される、又は例示される若しくはTable 5(表5)に記載されている化合物、又はその互変異性体若しくは立体異性体、又は前記化合物、前記立体異性体、若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは包接体、場合によっては、1種若しくは複数の追加の治療薬を含む薬学的に許容される組成物;場合によっては、これらの使用を用いるための指示を含むものが提供される。キットは、1つ又は複数の使用目的に適した、表示(例えば、指導材料)を、場合によっては、備えることができる。

30

【0396】

任意の医薬品と同様に、包装材料及び/又は容器は、貯蔵及び輸送中の製品の安定性を守るために設計される。更に、キットは、懸念される疾患の予防的、治療的、又は寛解的処置として、本組成物を適正に投与する方法に関して、例えば、医師、技術者又は患者等の使用者に助言することができる使用説明書又は他の情報材料を含むことができる。いくつかの実施形態では、指示は、それだけには限らないが、実際に投与された用量及びモニタリング手順を含む投与レジメンを示すことができる又は示唆することができる。

40

【0397】

いくつかの実施形態では、指示は、組成物の投与が、例えば、アナフィラキシー等のアレルギー反応を含むが、それだけには限らない有害反応をもたらす恐れがあるということを示す情報材料を含むことができる。情報材料は、アレルギー反応が、軽度のそう痒性皮膚炎としてのみ示すこともあり、又は重度となることもあり、紅皮症、血管炎、アナフィラキシー、スティーブンス-ジョンソン症候群等が含まれることを示すことができる。いくつかの実施形態では、情報材料から、任意の異種タンパクが身体に導入される場合、アナフィラキシーが、致命的となり且つ起こり得るということが示され得る。いくつかの実施形

50

態では、情報材料から、これらのアレルギー反応は、それ自体じんま疹又は発疹として発現し、致死的な全身反応に発展する場合があります、曝露後すぐに、例えば、10分以内等に起こる恐れがあることが示され得る。情報材料から、アレルギー反応によって、異常知覚、低血圧、喉頭浮腫、精神状態変化、顔面又は咽頭の血管浮腫、気道閉塞、気管支痙攣、じんま疹及びそう痒、血清病、関節炎、アレルギー性腎炎、糸球体腎炎、側頭関節炎、好酸球増加症、又はその組合せを対象が経験することもあるということが更に示され得る。

【0398】

指導材料は、通常、書面による又は印刷された材料を備え、これらは、上記に限定されない。かかる指示を保管し、これを最終使用者に伝達することが可能な任意の媒体は、本明細書において考えられる。かかる媒体には、それだけには限らないが、電子記憶媒体(例えば、磁気ディスク、テープ、カートリッジ、チップ)、光学式媒体(例えば、CD ROM)等が含まれる。かかる媒体は、かかる指導材料を提供するインターネットサイトへのアドレスが含まれる。

10

【0399】

いくつかの実施形態では、キットは、例えば、箱、ピン、管、バイアル、容器、噴霧器、注入器、静脈内注射用(I.V.)バッグ、外被等の1種若しくは複数の包装材料;及び本明細書に記載される活性薬剤及び包装材料を含む薬剤の少なくとも1種の単位剤形を備えることができる。いくつかの実施形態では、キットはまた、懸念される疾患のための予防的、治療的、又は寛解的処置として本組成物を用いるための指示を含む。

【0400】

20

いくつかの実施形態では、本製品は、例えば、箱、ピン、管、バイアル、容器、噴霧器、注入器、静脈内注射用(I.V.)バッグ、外被等の1種若しくは複数の包装材料;並びに包装材料内で、本明細書に記載した1種若しくは複数のトリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン、又はそれらの互変異性体若しくは立体異性体、又は前記トリアゾロピリミジン及び/又はトリアゾロピリジン、前記立体異性体、又は前記互変異性体の薬学的に許容されるそれらの塩、溶媒和物、若しくは包接体、又はそれらの類似体、誘導体、若しくはプロドラッグを含む薬剤の少なくとも1種の単位剤形を含む第1の組成物を、(例えば、本明細書に記載した通り)例えば、アルツハイマー病の治療及び/又は予防において用いられる薬剤、又は任意のプロドラッグ、共薬、代謝産物、類似体、同族体、同類物、誘導体、塩及びそれらの組合せ等の第2の薬剤を含む第2の組成物と共に含むことができる。いくつかの実施形態では、本製品はまた、懸念される疾患のための予防的、治療的、又は寛解的処置として本組成物を用いるための指示をも含むことができる。

30

【実施例】

【0401】

以下の例は、例示するために提供されるが、ここに請求する発明を限定するものではない。

【0402】

(実施例1)

J19の合成

J19についての例示的であるが、限定しない合成スキームを図3に示す。合成スキーム1についての試薬及び条件は、(a)2-メトキシエタノール、125 ;(b)NaNO₂、DCM、酢酸、r. t.;(c)THF、100°C、封管であった。

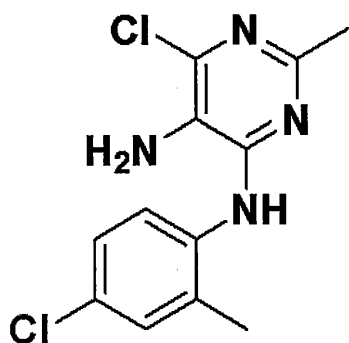
40

【0403】

6-クロロ-N4-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-2-メチルピリミジン-4,5-ジアミン(3)

【0404】

【化 3 4】



10

【 0 4 0 5】

還流冷却器を備えた250mL丸底フラスコに、4,6-ジクロロ-2-メチルピリミジン-5-アミン(2.170g、12.2mmol、1.0当量)、4-クロロ-2-メチルアニリン(1.726g、12.2mmol、1.0当量)及び2-メトキシエタノール(100mL)の混合物を充てんし、混合物を、窒素下で撹拌しながら、油浴温度125℃まで加熱した。48時間後、TLC(1:1酢酸エチル:ヘキサン)は、反応の完了を示した。混合物を減圧下で濃縮して、粘性の油を放置した。これを酢酸エチル(およそ30mL)に溶解し、撹拌しながら(およそ100mL)、ヘキサンを加えた後、所望の生成物を沈殿させた。混合物を4℃で終夜放置し、固形物をろ過により収集し、ヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥して、黄褐色の固形物として生成物を得た(2.4g、69%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): 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+)

20

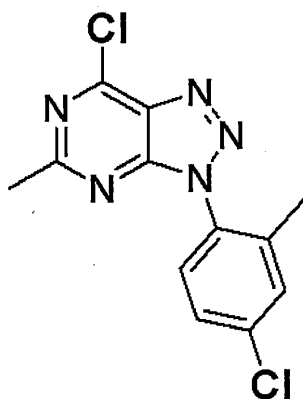
【 0 4 0 6】

7-クロロ-3-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-5-メチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン(4)

【 0 4 0 7】

【化 3 5】

30



40

【 0 4 0 8】

亜硝酸ナトリウム(0.289g、4.2mmol、1.1当量)を、ジクロロメタン(15mL)及び酢酸(15mL)中の6-クロロ-N⁴-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-2-メチルピリミジン-4,5-ジアミン(1.060g、3.7mmol、1.0当量)の激しく撹拌している混合物に室温に加えた。45分後、TLCは、出発物質(1:3酢酸エチル:ヘキサン)の完全な消失を示した。混合物を、分液漏斗に移動させ、水50mLを加えた。ジクロロメタン層を除去し、水、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水した。次いで、有機層を濃縮して乾燥して、黄褐色の固形物を放置し、これを、更に精製せず直接用いた(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)⁺

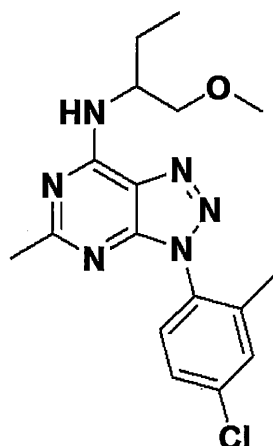
50

【 0 4 0 9 】

3-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-N-(1-メトキシブタン-2-イル)-5-メチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-7-アミン(6)

【 0 4 1 0 】

【 化 3 6 】



10

【 0 4 1 1 】

20

THF(15mL)中の7-クロロ-3-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-5-メチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン(1.0g、3.4mmol、1.0当量)及び1-メトキシブタン-2-アミン(0.89g、8.9mmol、2.5当量)の混合物を、密封した反応槽中で、攪拌しながら油浴温度100℃まで加熱した。3時間後、TLC(ヘキサン中の20%酢酸エチル)は、出発物質の完全な消失及び単一の生成物の形成を示した。混合物を室温まで放冷した。混合物を濃縮して乾燥し、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィ(酢酸エチル/ヘキサン勾配0から100%)により精製して、乾燥後、白色固形物として表題生成物を得た。(0.47g、60.8%)。¹H NMR (CD₃OD, 300MHz): 7.54-7.53(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) 9.89, 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]⁺

30

【 0 4 1 2 】

(実施例2)

J03及び類似体の評価

後述の通り、*in vitro*試験を、SHSY-5Y細胞を用いて行った。これらの細胞は、タウの成熟したアイソフォームを含めた、成熟したニューロンの形態学的及び生化学的な特性を持つ細胞に分化する有用な神経モデルである。

【 0 4 1 3 】

動物実験を、J20マウスを用いて行った。J20マウスは、アルツハイマー病のためのモデルである。本モデルは、家族性アルツハイマー病(APP KM670/671NL(Swedish)及び5APP V717F(Indiana)突然変異)に結合される2つの突然変異を有するヒトAPPを過剰発現する。

40

【 0 4 1 4 】

初回J03試験

図4に示す通り、パネルA~C、J03は、タウを減少させ、リン酸化タウ(p-tau)は、CRFによる誘導を増加させる。初回試験では、SHSY-5Y細胞を、無血清で培養して、分化を誘導し、タウ発現を増加させた。CRFを、濃度の増加に応じて、培養物に加え、図4パネルB及びCに示す通り、タウ(パネルB)及びリン酸化タウ(パネルC)は、用量依存方式でCRFと共に増加した。この増加は、比例し、どちらも約50%であった。CRF-によって誘導されたタウを減少させたJ03(図4A)は、p-tau増加よりも増加する。CRFによるp-tauの増加は、予想通

50

りであったが、タウの増加は、CRFが神経細胞の分化を減らすことが予測できなかった(Chenら(2004年)Proc.Natl.Acad.Sci.USA、101巻(44号):15782~15787頁を参照のこと)、しかしながら、これによって、タウ蓄積が増加し得る。

【0415】

J03の標準的な薬物動態試験を行い、J03(5mg/ml DMSOストックで送達される10mk、50ml)を、J20マウスの皮下に(SQ)注射した。図5に示す通り、J03脳レベルは低下し、脳/血漿比は1:2であったが、レベルは、何時間も上方にあり、単回注射から更に脳組織の良好な曝露をもたらした。10mg/kgでの(胃管栄養法でない)摂餌による経口送達後、脳レベルは、ピーク時にわずかに高く(開始の灰色の囲み枠)、脳:血漿比は、1:1に近かった。

【0416】

パイロット研究#1では、単独で飼育されたJ20マウスを、10mkdのPEG/b-MCD中のJ02のSQ注射により12日間治療した。物体に関する記憶のNOR分析(N=5/群)を行った。これらの結果を、図6、パネルA~Fに例示する。示される通り、単独で飼育されたJ03によって治療されたJ20マウスにおける行動がわずかに改善された(パネルA)。A 1-40の差はなかったが(パネルB)、A 1-42は減少した(パネルC)。A 1-40/1-42比は、有意に増加した(パネルD)。SAPPは、sAPP/A 1-42比であった通り(パネルF)、非常にわずかに増加した(パネルE)。

【0417】

総タウは、J03により減少したが(図7、左上パネル)、主として1匹のマウスによるものであった。p-tauは、有意に低く(図7、右上パネル)、この比はわずかに高かったが、個体の差異が大きかった(図7、下パネル)。

【0418】

これらの有望な結果に基づき、本試験を、経口送達で及び長期間繰り返した(パイロット研究#2)。

【0419】

図8に例示された通り、J03で治療されたマウスは、新奇な位置(左)及び新奇な物体(右)アッセイにおいて十分に動作した。

【0420】

図9に示す通り、sAPP は、わずかに増加し(左上)、sAPP は、変化せず(右上)、sAPP /sAPP 比(下パネル)は、わずかに増加した。A 1-40(図10、左上)及びA 1-42(図10、右上)は、変化せず、有意に増加する傾向が無かった。A 1-40/A 1-42比(図10、下)は、変化しなかった。

【0421】

図11は、パイロット研究#1及び#2においてA 1-42に対するJ03の効果を例示している)。パイロット研究#2における全てのマウスは、J03パイロット研究#1に用いたマウスよりも年齢が高かった。これは、(最初の試験において若いマウスの選択であったため)最初の試験において見られたため、A 1-42における最も大きい差異が、J03によって治療された最年長マウスにおいてであったことが熟慮された。これらの結果が、(アッセイにおいて希釈因子についての調整と)一緒に図示される場合、J03パイロット研究#1における最年長のビヒクルで治療されたマウスは、外れ値がわずかに高いと思われる。それにもかかわらず、曲線はここで、若いマウスで治療を開始した場合、いくつかのA -減少効果があるが、J03パイロット研究#2における最年長のマウスであったとき、A 増幅が進行した後に治療が開始される場合、これが喪失されることが示唆される。

【0422】

図12は、パイロット研究#2におけるJ03のp-tauに対する効果を示す。p-tauがパイロット研究#1においてあったように、ここで再び減少しただけでなく、この減少は、統計的に有意になった。

【0423】

図13、パネルA~Fでは、p-tau及び記憶に対するJ03の効果を示す。更にビヒクルで治療されたJ20マウスでは、修正されたプロトコルにおいていくつかの新奇な物体の選好性を示し、エラーバー(erro bar)は、8まで延長された(パネルA)。p-tauレベルとの良い相

10

20

30

40

50

関があった(パネルB)。スコアが8を超えたマウスは、p-tauレベルが有意に低かった(パネルC)。新奇な位置の選好性は、J03によって治療されたJ20マウスについて更に明らかであり(パネルD)、p-tauレベルとの良い相関をやはり示し(パネルE)、スコアが0を超え、したがって、いくつかの新奇な位置の選好性を示すマウスは、p-tauが有意に低かった(パネルF)。

【0424】

製剤の経口投薬後の血漿及び脳J03レベルの早期の様子を得るため、試験の初日に追加の2匹のマウスに投薬し、2時間後に安楽死させた。これらのマウスでは、脳レベルは、170ng/gで、予測したよりも高かったが(図9、左パネル)、2匹のマウス間の差異は、大きかった。試験終了時、脳レベルは、約35ng/gの予測された範囲であり(図9、右パネル)、再び差異が大きかった。

10

【0425】

J04試験

J04(図2を参照のこと)を、トリアゾロピリジン環で置き換えた類似体として設計した。

【0426】

SH-SY5Y細胞における第1のスクリーニング試験では、J04は、第1のスクリーニング試験においてタウを低下させなかったが、有意ではなかったが、p-tauを低下させた(図15を参照のこと)。しかしながら、J04は、J03と同じレベルまでp-tauを低下させ、N#が低いことにより有意に達成されないことがあった。

20

【0427】

注射後のクリアランスが、よりゆっくりであったが、SQ注射又は経口送達後の脳レベル(図16、左)は、およそ55ng/gで類似していた。経口送達後のクリアランスを、図16(右)に示す。

【0428】

J17試験

化合物J17では(図2を参照のこと)、2つの置換基(図17中の丸で囲まれた置換基を参照のこと)を、逆転した。

【0429】

J17は、SH-SY5Y細胞中のタウ(図18、左)、及びp-tau(図18、右)を有意に低下させることが観察され、効果は、J03について測定したものよりも大きかった。

30

【0430】

図19に示す通り、CRFへの曝露後、sAPP (左上)は、J17についての対照と同じであったが、本実験においてJ03について低下した。タウは、J03及びJ17について減少した(右上)。J17の減少は、J03と同じと思われ、J17についての値は、有意性を全く失った。P-tauは、J03及びJ17(左下)について低下した。N数が3であることによって、統計的有意性に達する能力が限定された。

【0431】

図20では、CRF濃度の漸増によるsAPP、タウ、及びp-tauに対するJ03及びJ17の効果を例示する。J17によるsAPPの低下、というよりもむしろ、増加のなさは、CRF無しで及び50nMで示された(左上)が、他の濃度で示されなかった。タウの低下は、CRF無しで及び50及び100nMで示された(上図の中央)。p-tauの低下は、0を除く、試験されたCRFの全ての濃度で示された(左下)。

40

【0432】

図21では、J17のin vivo薬物動態を例示している。10mg/kgの皮下注射(SQ Inj)後、脳レベルは、血漿レベル(およそ4000ng/ml)に対して低かった(およそ400ng/g)(左)。同じ用量での経口送達後、脳レベルは、およそ50ng/gのみであり、血漿レベルは、再度ほぼ10倍高かった。

【0433】

J17パイロット研究(#1パイロット研究)では、雄及び雌J20マウスを単独で飼育し、10mk

50

dのJ17で28日間、経口送達により治療した。雄及び雌J20マウスを単独で飼育し、10mkdのJ17で28日間、経口送達により治療した。

【 0 4 3 4 】

雄及び雌についての結果から、いくつかの差異が示され、図22中で一緒に及び別々に示される。そこに示される通り、J03及びJ17はいずれも活性が低かったが、個別の差異により有意でなかった(上パネル)。全体として、J03は、新奇な物体の選好性が17以上増加したが、差異があまりなかったため、J17による増加が有意であったに過ぎなかった(左下)。雄(1群当たりn=6)は、全てのマウスに類似したパターンを示し(下の中央パネル)、記憶の改善は少なく、J03及びJ17の間でより類似していた。NOPの最大の増加は、J03を用いた雌においてであり(右下パネル)、雌1匹のみであった(やはりNTg群の雌1匹だけであった) 10

【 0 4 3 5 】

図23は、sAPP、sAPP、及びsAPP/sAPP比に対するJ03及びJ17の効果を示す。sAPPの結果は、どちらの性別の場合でも類似しており、J03で増加したが、J17で増加しなかったことを示した(上パネル)。sAPPの結果もやはり類似していた。J17のみで減少があった(データから取り除かれた1つの高い外れ値)(中央パネル)。J03を用いた雄についての比においてわずかに増加があり、J17でより大きかったが、雌2匹は、この比において更に大きな増加を示したが、統計的有意性は無かった(下パネル)。

【 0 4 3 6 】

全てのマウスから得られたデータが示される場合(図24、上パネル)、A 1-42において 20
有意差が無かったが、1組の兄弟姉妹ペアから得られた低い外れ値(10-倍低い)は取り除かれた場合、雄マウスにおいてA 1-42の有意な減少があった(図24、下パネル)。低い外れ値が取り除かれても、A 1-40/A 1-42比において有意差が無かった(図25)。

【 0 4 3 7 】

図26A 1-42. 全てのマウスから得られたデータが示される場合(上)、A 1-42において有意差が無かったが(図26、上)、1組の兄弟姉妹ペアから得られた低い外れ値(10-倍低い)が取り除かれた場合、雄マウスにおけるA 1-42の有意な減少があった(図26、下)。

【 0 4 3 8 】

タウ(図27、上パネル)は、雄において増加したが、このシリーズの化合物、p-tauについての重要な読み出しが、雄マウスにおいてわずかに低く(図27中央パネル)、p-tau/タウ 30
比(図27、下パネル)は更に低く、J17によって治療された雄の場合有意性を全く失った。

【 0 4 3 9 】

J19試験

J19(図2を参照のこと)は、J17に類似したJ03の類似体であり、本明細書に記載したトリアゾロピリミジンシリーズの一部である。

図28、パネルA~Dは、CRF-によって誘導されたタウ及びp-tau変更に対するJ03及びJ19の効果を例示している。J03は、CRFの非存在下及び100nM CRFの存在下で有意に低下した(パネルA)。J19はまた、タウを減少させる傾向を示した。J03及びJ19は、CRFの存在下及び非存在下でp-tauを有意に減少した(パネルB)。p-tau/タウ比は、50及び100nM CRFでJ03及びJ19により非常に有意に減少し、CRFの非存在下で減少した(パネルC)。sAPP について、J 40
03及びJ19でより高い傾向があり、100nM CRFでJ03が有意性に達した(パネルD)。

【 0 4 4 0 】

J19は、タウを低下させ、J03及びJ19は、p-tauを低下させた(図29、左パネル)。したがって、p-tau/タウ比は、J19について変化なしと思われる図29、右パネル)。これは、タウの低下によるものであり、効果のなさが原因ではない。

【 0 4 4 1 】

図30は、J19のin vivo薬物動態を例示している。10mkdのJ19のSQ注射後、脳レベルは、注射の4時間後のピークでおよそ190ng/gであった。レベルは、8時間まで比較的高いままであった(左パネル)。経口送達に対して(右パネル)、レベルは、非常に低い、再度1から6時間まで依然として検出可能なままであった。 50

【 0 4 4 2 】

本明細書に記載した例及び実施形態は、例示的な目的のためであるに過ぎず、それに照らして様々な修正又は変更は、当業者に示唆され、本出願の精神及び視野の範囲内並びに添付した特許請求の範囲内に含まれることが理解される。本明細書において引用された全ての刊行物、特許、及び特許出願は、全ての目的のために、その全体をこの参照により本明細書に組み込む。

【 0 4 4 3 】

(参考文献)

References

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

[2] Bredeisen, 2009

[3] 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.

[4] 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.

[5] 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.

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

[7] 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.

[8] 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

10

20

30

40

50

- [9] 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
- [10] Karagkouni A, Alevizos M, Theoharides TC. Effect of stress on brain inflammation and multiple sclerosis. *Autoimmun. Rev.* 2013 Mar 25 (13)00043-48.
- [11] 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. 10
- [12] 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.
- [13] 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. 20
- [14] 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.
- [15] 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. 30
- [16] 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.
- [17] 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 A₁₋₄₂ in Wild-Type Human Amyloid Protein Precursor Transgenic Mice: Synaptotoxicity without Plaque Formation *J. Neurosci.* June 1, 2000, 20(11):4050–4058 40

- [18] 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.
- [19] Palop JJ, Jones B, Kekonius 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. 10
- [20] 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.
- [21] 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 1 activation: the novel role for diazepam binding inhibitor in contextual fear conditioning. *Neuroscience* 2009 Aug 4 162: 20
- [22] 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 30
- [23] 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.
- [24] 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. 40

【図 1】

SAR: トリアゾロピリジン (J03) トリアゾロピリミジン (J04) トリアゾロピリミジン (J17)

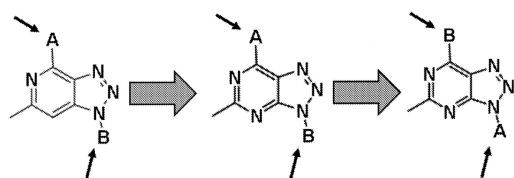


図 1

【図 2 - 1】

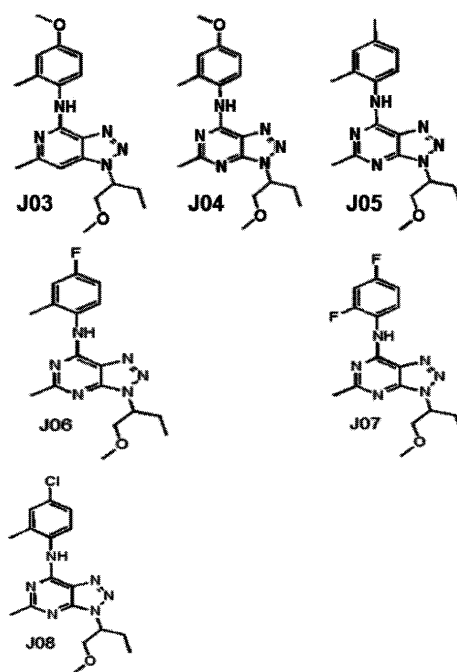


Fig. 2

【図 2 - 2】

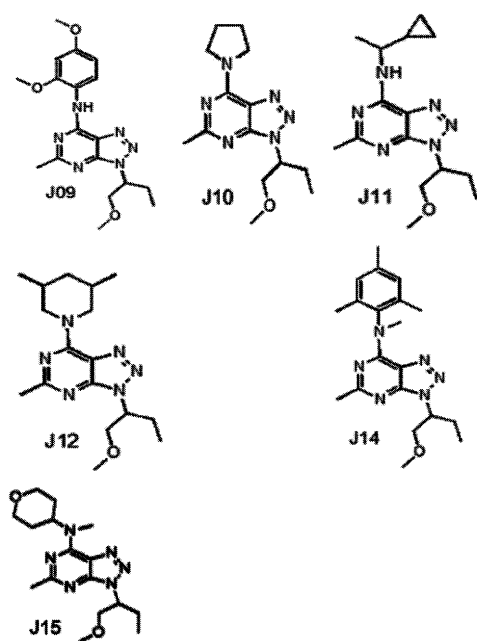


Fig. 2, cont'd.

【図 2 - 3】

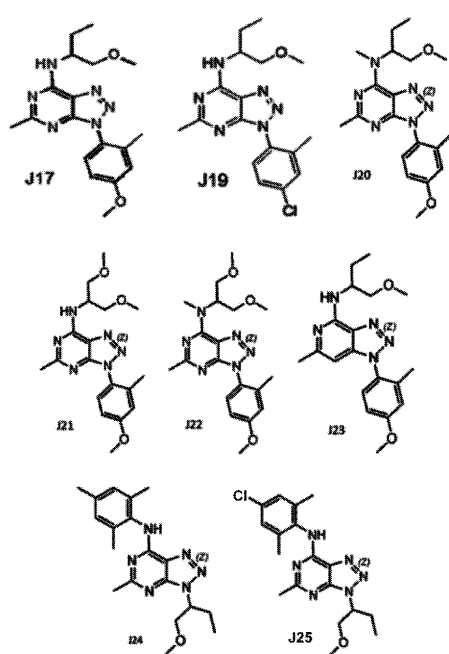
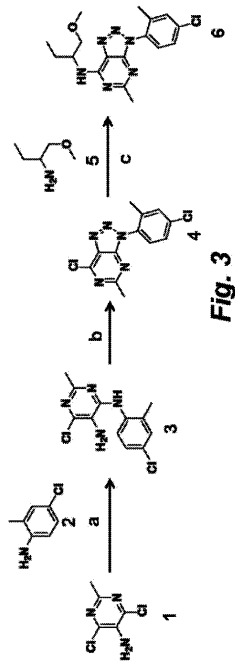


Fig. 2, cont'd.

【図3】



【図4】

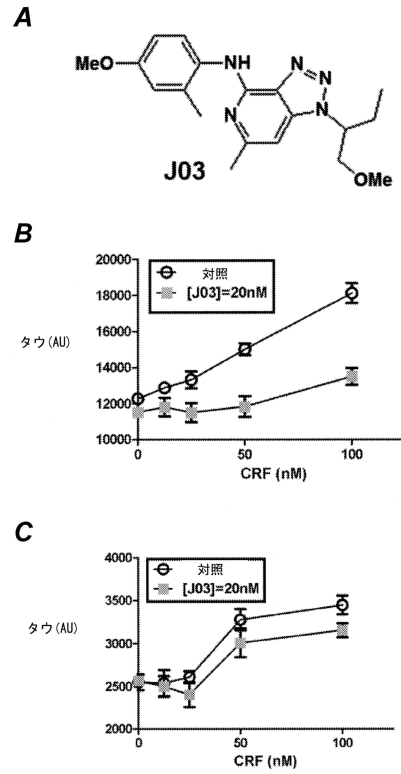


図4

【図5】

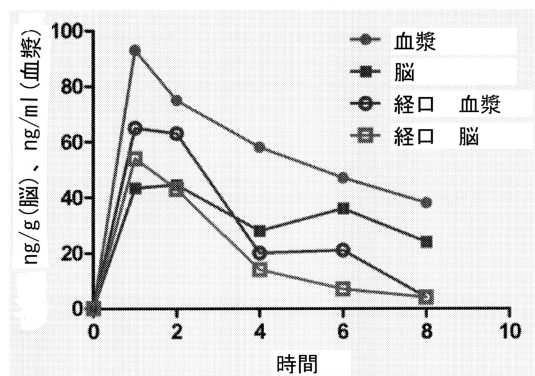
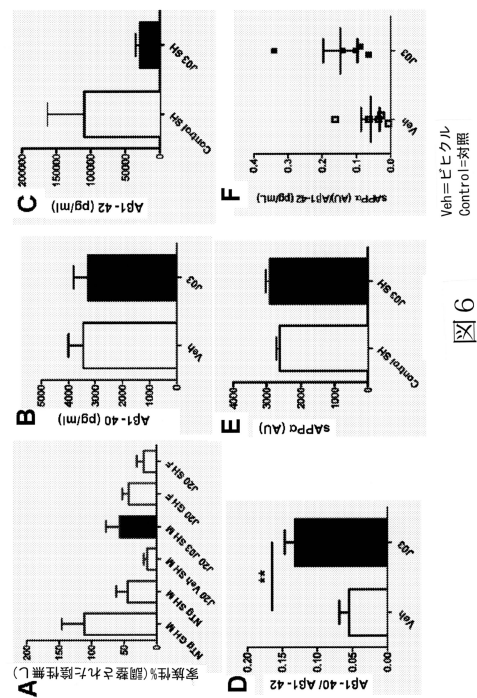


図5

【図6】



【図 7】

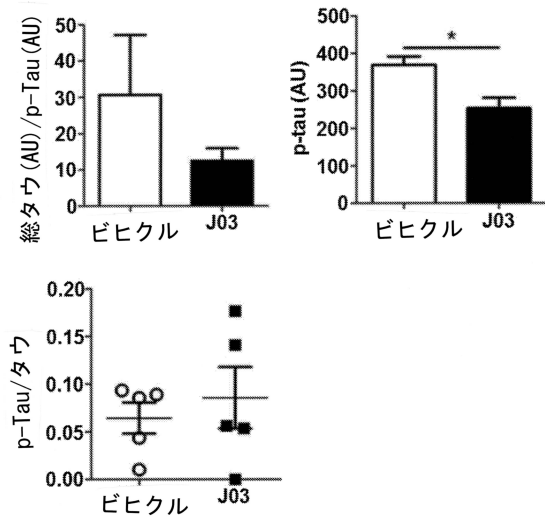


図 7

【図 8】

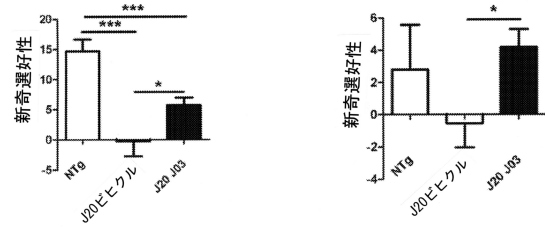


図 8

【図 9】

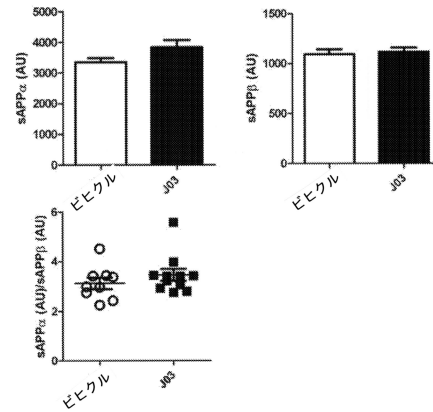


図 9

【図 10】

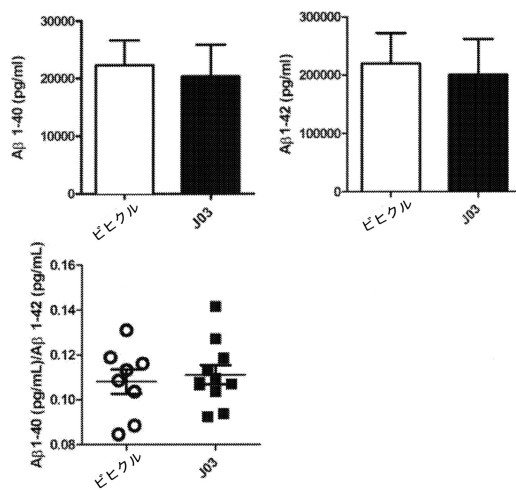


図 10

【図 11】

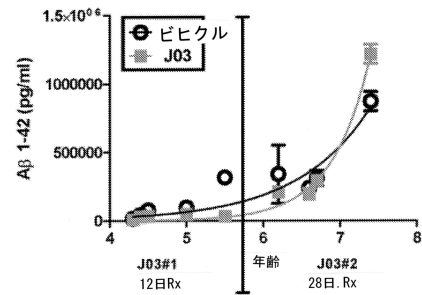


図 11

【図 12】

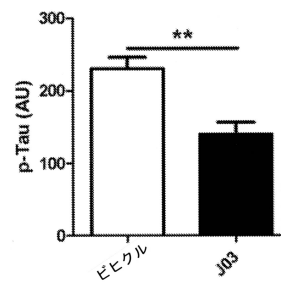


図 12

【図 13】

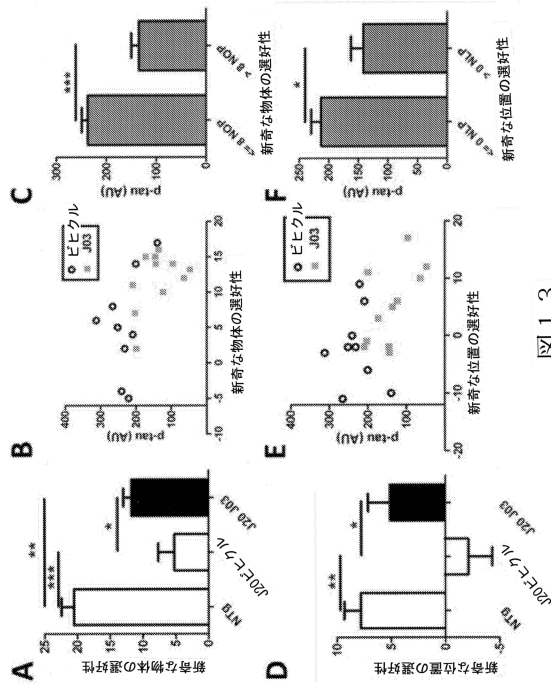


図 13

【図 14】

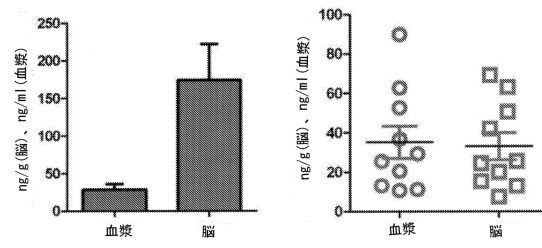


図 14

【図 15】

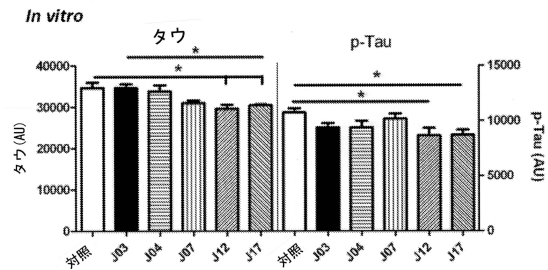


図 15

【図 16】

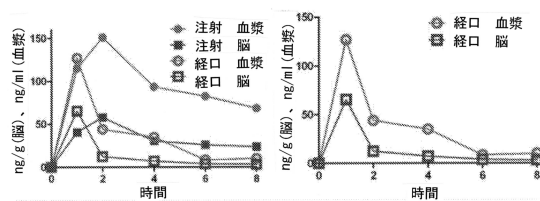


図 16

【図 18】

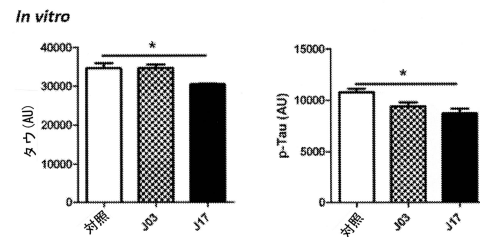


図 18

【図 17】

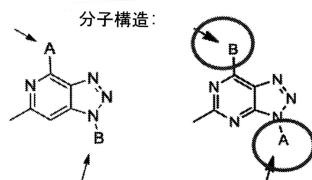


図 17

【図 19】

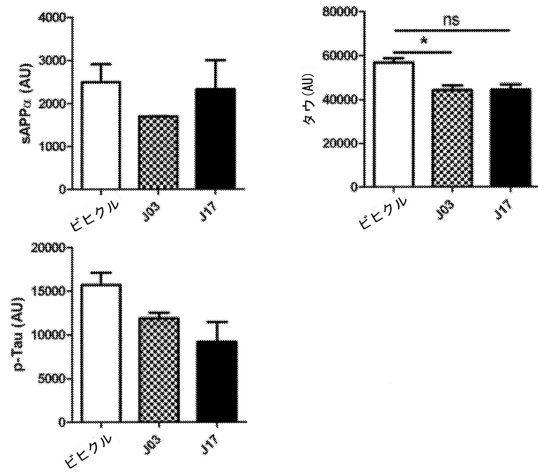


図 19

【図 20】

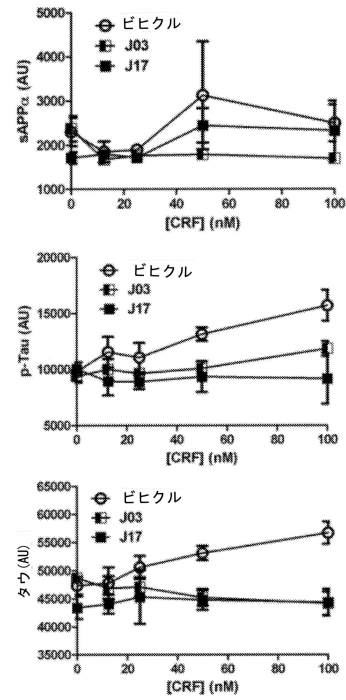


図 20

【図 21】

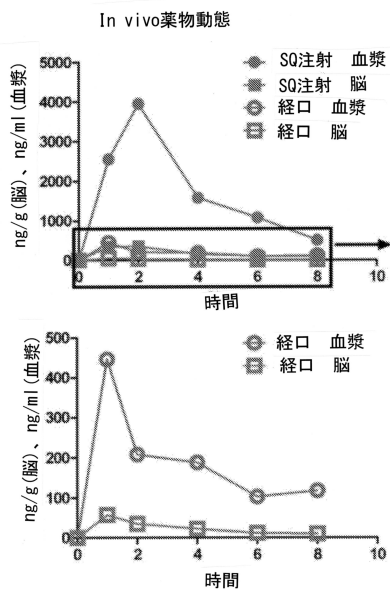


図 21

【図 22】

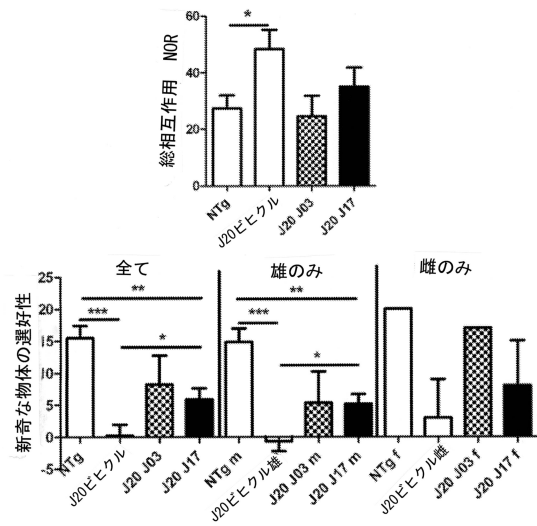


図 22

【図 2 3】

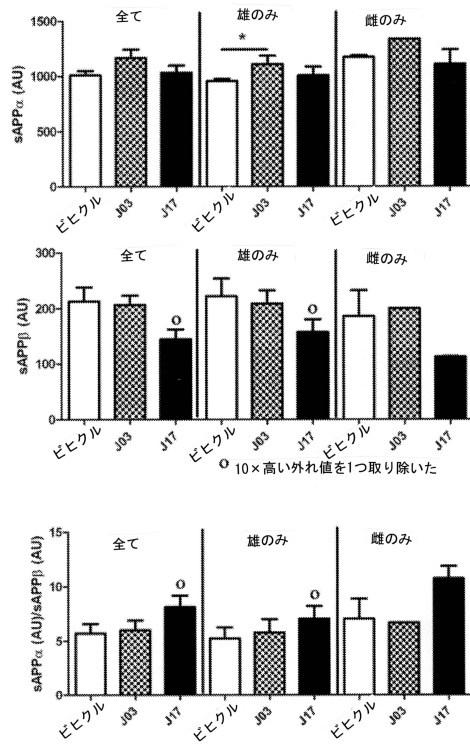


図 2 3

【図 2 4】

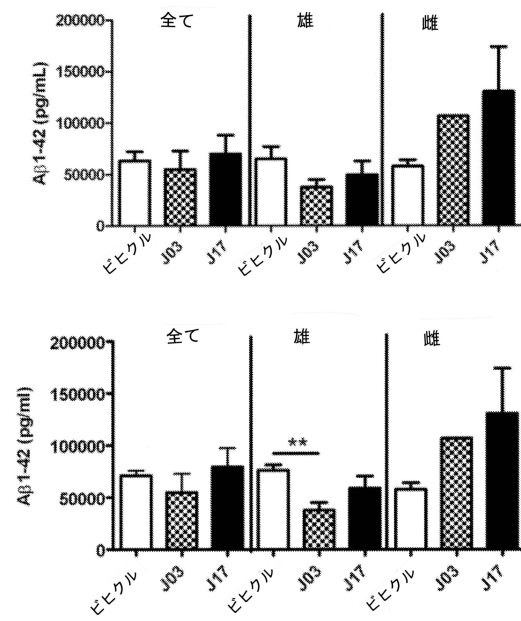


図 2 4

【図 2 5】

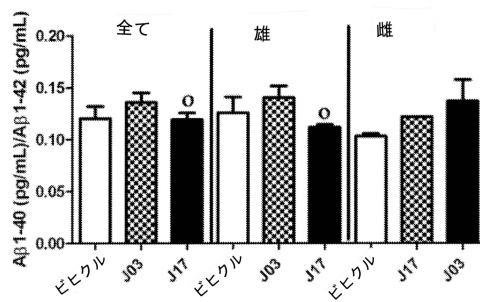


図 2 5

【図 2 6】

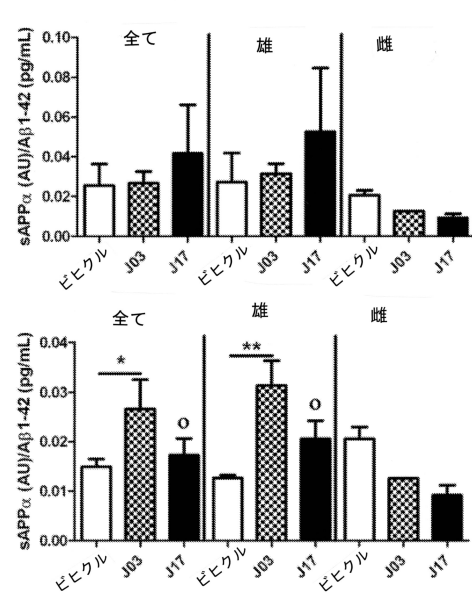


図 2 6

【図 27】

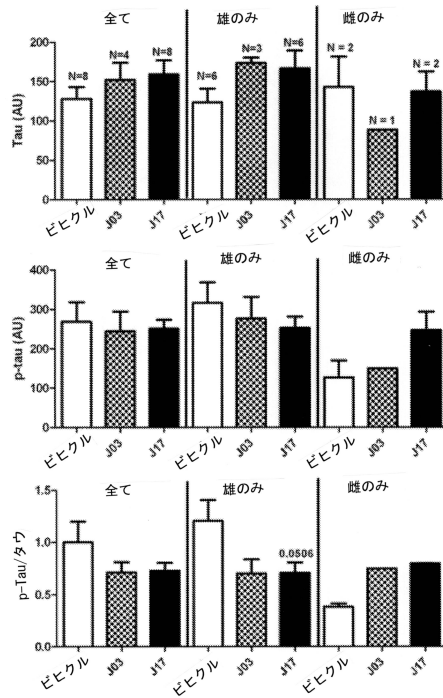


図 27

【図 28】

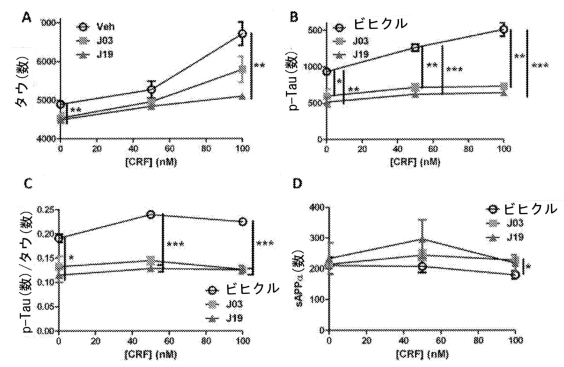


図 28

【図 29】

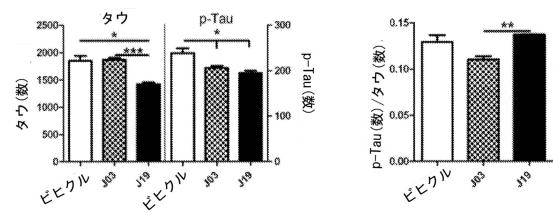


図 29

【図 30】

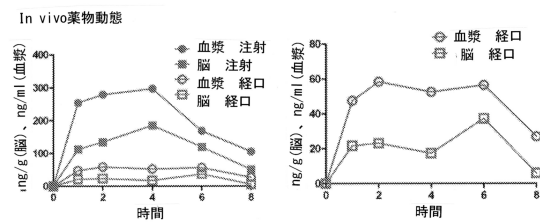


図 30

フロントページの続き

(72)発明者 ヴァーギーズ・ジョン

アメリカ合衆国・カリフォルニア・9 4 1 2 2・サン・フランシスコ・エイティーンズ・アヴェニ
ュー・1 7 2 2

(72)発明者 デール・イー・ブレードセン

アメリカ合衆国・カリフォルニア・9 4 9 4 9・ノヴァート・ラクーン・ドライブ・1 9

審査官 伊佐地 公美

(56)参考文献 米国特許第0 6 1 0 7 3 0 1 (U S , A)

特表2 0 0 2 - 5 1 5 0 3 2 (J P , A)

RISSMAN, R. A. et al. , Journal of Neuroscience , 2 0 0 7 年 , Vol. 27 , pp. 6552-6562

CAMPBELL, S. N. et al. , Journal of Alzheimer's Disease , 2 0 1 5 年 , Vol. 43 , pp. 967-9
76

THATHIAH, A. et al. , Nature Reviews , 2 0 1 1 年 , Vol. 12 , pp. 73-87

DONG, H. et al. , Journal of Alzheimer's Disease , 2 0 1 2 年 , Vol. 28, No. 3 , pp. 579-5
92

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D

A 6 1 K

A 6 1 P

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)