

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103054837 A

(43) 申请公布日 2013.04.24

(21) 申请号 201210257027.X

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(22) 申请日 2007.03.09

代理人 万雪松

(30) 优先权数据

60/780526 2006.03.09 US

60/819864 2006.07.11 US

60/897667 2007.01.26 US

(51) Int. Cl.

A61K 31/047(2006.01)

A61P 25/28(2006.01)

(62) 分案原申请数据

200780016972.8 2007.03.09

(71) 申请人 瓦拉塔药品公司

地址 加拿大安大略省

申请人 乔安妮·麦克劳林

(72) 发明人 乔安妮·麦克劳林 A. 克鲁斯

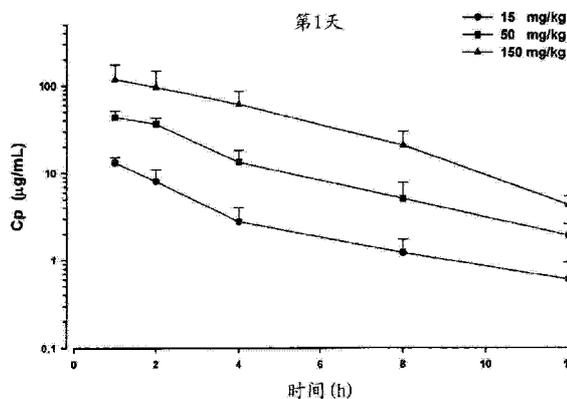
权利要求书2页 说明书90页 附图19页

(54) 发明名称

用于治疗蛋白积聚病症的环己烷多元醇制剂

(57) 摘要

本发明提供了包括环己烷多元醇化合物的制剂、剂型和治疗,其在治疗病症和/或疾病,包括其中蛋白折叠和/或积聚、和/或淀粉样蛋白形成、沉积、聚集或持续的病症中提供有益药动学特征。在本发明的一些方面,提供了包含一定量环己烷多元醇化合物和可药用载体、稀释剂或赋形剂的剂型,所述剂型适于对个体给药以提供化合物在血浆、脑和/或脑脊髓液中的治疗有效浓度。制剂可以以500、1000、2000、3500、5000或7000mg环己烷多元醇化合物的剂量给药,以获得具有分别为43±20% μg·h/mL、130±20% μg·h/mL、215±20% μg·h/mL、467±20% μg·h/mL、507±20% μg·h/mL或885±20% μg·h/mL的AUC_{0-12h},以及具有分别为5.8±20% μg/mL、17±20% μg/mL、33±20% μg/mL、75±20% μg/mL、110±20% μg/mL或155±20% μg/mL的平均C_{max}的平均血浆浓度特征。



1. 包含一定量环己烷多元醇化合物的剂型,所述剂型适于对个体给药以在血浆、脑和 / 或脑脊髓液中提供治疗有效浓度的化合物,或在预防、治疗或控制病症在蛋白折叠和 / 或积聚和 / 或淀粉样蛋白形成、沉积、聚集或持久方面的症状中提供至少一种疗效。

2. 权利要求 1 的剂型,其中所述剂型将化合物保持在治疗有效血浆浓度内。

3. 权利要求 2 的剂型,其中所述化合物的血浆浓度是至少约 0.05 μ M。

4. 前述权利要求任一项的剂型,其中所述化合物的血浆浓度是至少约 1-50 μ M、1-20 μ M、1-10 μ M、1-6 μ M 或 1-5 μ M。

5. 权利要求 1 的剂型,其中所述剂型将化合物保持在治疗有效脑脊液 (CSF) 浓度内。

6. 权利要求 5 的剂型,其中所述化合物的 CSF 浓度是至少约 0.05 μ M。

7. 权利要求 6 的剂型,其中所述化合物的 CSF 的浓度是至少约 1-50 μ M、1-20 μ M、1-10 μ M、1-6 μ M 或 1-5 μ M。

8. 前述权利要求任一项的剂型,所述剂型是用于每天给药一次或两次,并且包含一定剂量的化合物,所述剂型提供与通过每日给药三次或更多次该化合物的剂型所提供的吸收相等的吸收范围,所述吸收是通过曲线下面积 (AUC) 定义的。

9. 前述权利要求任一项的剂型,所述剂型包含一定剂量的化合物,并且提供化合物的最小浓度 C_{\min} ,所述化合物的 C_{\min} 与通过在给药期间每日给药两次以上剂型所获得的 G_{\min} 没有统计学显著不同。

10. 前述权利要求任一项的剂型,所述剂型包含一定剂量的化合物,并且提供 1-35 小时的 $T_{1/2}$ 。

11. 前述权利要求任一项的剂型,所述剂型是用于每天给药两次,并且如通过 AUC 测定的其生物利用度是每日单次给药剂型的生物利用度的至少 50%、60%、65%、70%、75%、80%、85% 或 90%。

12. 前述权利要求任一项的剂型,其中环己烷多元醇化合物是以提供约 40 : 1、35 : 1、30 : 1、25 : 1、20 : 1 或 15 : 1,优选 25 : 1 的环己烷多元醇化合物与淀粉样蛋白肽的化学计量关系的剂量存在。

13. 包含一定量环己烷多元醇化合物和可药用载体、稀释剂或赋形剂的剂型,所述剂型适于对个体给药以提供化合物在血浆、脑和 / 或脑脊髓液中的治疗有效浓度,其中当剂型以 500、1000、2000、3500、5000 或 7000mg 所述环己烷多元醇化合物的剂量给药时,获得了具有分别为 $43 \pm 20\% \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、 $130 \pm 20\% \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、 $215 \pm 20\% \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、 $467 \pm 20\% \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、 $507 \pm 20\% \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 或 $885 \pm 20\% \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 的 $AUC_{0-12\text{h}}$, 以及具有分别为 $5.8 \pm 20\% \mu\text{g/mL}$ 、 $17 \pm 20\% \mu\text{g/mL}$ 、 $33 \pm 20\% \mu\text{g/mL}$ 、 $75 \pm 20\% \mu\text{g/mL}$ 、 $110 \pm 20\% \mu\text{g/mL}$ 或 $155 \pm 20\% \mu\text{g/mL}$ 的平均 C_{\max} 的平均血浆浓度特征。

14. 权利要求 1 的剂型,其中所述剂型适于每日给药一次或两次。

15. 前述权利要求任一项的剂型,其中所述剂型适于口服给药。

16. 前述权利要求任一项的剂型,其中所述剂型是持续释放剂型。

17. 前述权利要求任一项的剂型,其中所述剂型适于每日给药一次或两次,并且化合物以足以使剂型表现出有利或改善的体外溶解特征的量存在。

18. 前述权利要求任一项的剂型,其中所述剂型适于每日给药一次。

19. 前述权利要求任一项的剂型,其中所述剂型提供了零级或接近零级的释放特征。

20. 前述权利要求任一项的剂型,其中所述剂型适于每日给药两次。

21. 包含环己烷多元醇化合物的剂型,所述剂型包括用于在给药期间的第一个时间点给药的第一个剂量和用于在给药期间的第二个时间点给药的第二个剂量,其中所述剂型包含足以提供有益药理学特征的量的化合物,并且在给药期间,化合物在血浆、脑或 CSF 中的浓度或峰值浓度不显著改变。

22. 包含环己烷多元醇化合物的剂型,所述剂型包括用于在给药期间的第一个时间点对个体给药的第一个剂量和用于在给药期间的第二个时间点对个体给药的第二个剂量,其中所述剂型包含足以提供如下 C_{min} 的量的化合物:在第二个时间点之后提供的在血浆、脑或 CSF 中的 C_{min} 大于在第一个时间点之后的 C_{min} 。

23. 前述权利要求任一项的剂型,其中所述环己烷多元醇化合物是青蟹肌醇化合物。

24. 前述权利要求任一项的剂型,其中所述环己烷多元醇化合物是表 - 肌醇化合物。

25. 治疗阿尔茨海默病的方法,所述方法包括给有此需要的患者施用前述权利要求任一项的剂型。

26. 制备权利要求 1 的稳定剂型的方法,所述方法包括将一定量环己烷多元醇化合物与可药用载体、赋形剂或稀释剂混合,所述混合物适于提供所述平均血浆浓度特征。

27. 至少一种环己烷多元醇化合物在制备药物中的应用,其中当所述药物以 500、1000、2000、3500、5000 或 7000mg 所述环己烷多元醇化合物的剂量给药时,获得了具有分别为 $43 \pm 20\% \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、 $130 \pm 20\% \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、 $215 \pm 20\% \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、 $467 \pm 20\% \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、 $507 \pm 20\% \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 或 $885 \pm 20\% \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 的 $AUC_{0-12\text{h}}$,以及具有分别为 $5.8 \pm 20\% \mu\text{g/mL}$ 、 $17 \pm 20\% \mu\text{g/mL}$ 、 $33 \pm 20\% \mu\text{g/mL}$ 、 $75 \pm 20\% \mu\text{g/mL}$ 、 $110 \pm 20\% \mu\text{g/mL}$ 或 $155 \pm 20\% \mu\text{g/mL}$ 的平均 C_{max} 的平均血浆浓度特征,以由此预防和 / 或治疗其中蛋白折叠和 / 或积聚、和 / 或淀粉样蛋白形成、沉积、聚集或持续的病症。

用于治疗蛋白积聚病症的环己烷多元醇制剂

[0001] 本申请是申请日为 2007 年 3 月 9 日、申请号 200780016972.8、发明名称“用于治疗蛋白积聚病症的环己烷多元醇制剂”的专利申请的分案申请。

发明领域

[0002] 本发明一般涉及适于产生用于治疗蛋白积聚病症的环己烷多元醇化合物的有益药理学特征的制剂、剂型、药物递送系统或技术和方法。

[0003] 发明背景

[0004] 对于环己烷多元醇化合物保持着阿尔茨海默病 (AD) 的疾病调节治疗的可能性。当对阿尔茨海默病 (AD) 的转基因小鼠模型口服给药时, 肌醇立体异构体抑制脑中淀粉样蛋白 β -肽 ($A\beta$) 的积聚, 并且改善模型中几种 AD- 样表型, 包括认知受损、改变的突触生理学、脑淀粉样蛋白 β 和死亡率提高。无论是在 AD- 样表型发生之前给予还是在发生之后给予, 这些效果都会出现。这些化合物在体外和体内优先靶向 $A\beta$ 的可溶性低聚物, 并且对于淀粉样前体蛋白加工没有影响 (参见 US 出版的申请 20040204387)。

[0005] 发明概述

[0006] 本发明一般涉及产生环己烷多元醇化合物, 特别是青蟹肌醇 (scyllo-cyclohexanehexol) 化合物和表肌醇 (epi-cyclohexanehexol) 化合物的有益药理学特征 (pharmacokinetic profile) 的剂型、制剂和方法, 所述环己烷多元醇化合物可用于治疗本文描述的病症和 / 或疾病, 特别是其中蛋白折叠和 / 或积聚、和 / 或淀粉样蛋白形成、沉积、聚集或持续的病症。

[0007] 在一些方面, 本发明提供了制剂, 所述制剂包含一种或多种环己烷多元醇化合物 (例如青蟹肌醇化合物或表肌醇化合物), 所述制剂提供有益的药理学特征, 包括但不限于治疗后持续的药理学特征。

[0008] 本发明还提供了用于对个体给药以提供有益的药理学特征, 包括但不限于持续的药理学特征的制剂, 所述制剂包含纯或基本上纯的环己烷多元醇化合物, 特别是纯或基本上纯的青蟹肌醇化合物或表肌醇化合物, 并且任选包含一种或多种可药用载体、赋形剂或辅料。

[0009] 本发明还提供了用于治疗本文公开的病症和 / 或疾病的制剂, 所述制剂在可药用载体、赋形剂或辅料中包含有效量的环己烷多元醇化合物, 特别是青蟹肌醇化合物或表肌醇化合物, 以提供有益的药理学特征, 包括但不限于持续的药理学特征。

[0010] 在一个方面, 本发明提供了包含环己烷多元醇化合物, 特别是青蟹肌醇化合物或表肌醇化合物的制剂, 所述制剂呈适于对个体给药以提供有益的药理学特征, 包括但不限于持续的药理学特征来治疗本文公开的病症和 / 或疾病的形式或者被调整以适于所述目的。在一个实施方案中, 提供剂型, 使得将该剂型对患有本文公开的病症和 / 或疾病的个体给药能够提供有益的药理学特征, 包括但不限于持续的药理学特征, 在给药期间带来疗效, 包括但不限于抑制、减轻或逆转以下一种或多种: $A\beta$ 原纤维装配或积聚; $A\beta$ 毒性; 异常蛋白折叠、积聚、淀粉样蛋白形成、沉积、聚集或持久, 和 / 或淀粉样蛋白脂质相互作用; 和加

快以前形成的原纤维的分解。特别是,组合物呈这样的形式,其适于提供有益的药理学特征,包括但不限于持续的药理学特征,在给药期间的持续时间内在个体中产生一种或多种下列效果:聚集的 A β 或 A β 低聚物的分裂;提高或恢复的长期加强;保持突触功能;降低的淀粉样蛋白 β 的脑积聚;脑淀粉样蛋白斑的沉积减轻;脑中可溶性 A β 低聚物的减少;降低神经胶质活性;减轻炎症;和/或减轻认知衰退或提高认知能力。

[0011] 在一个方面,本发明涉及包含一定量环己烷多元醇化合物的剂型,所述剂型适于对个体给药以在使用环境中提供有效浓度,特别是治疗有效浓度的化合物,或在预防、治疗或控制病症在蛋白折叠和/或积聚和/或淀粉样蛋白形成、沉积、聚集或持久方面的症状中产生疗效的有效剂量。在一些方面,使用环境是脑,特别是细胞外或间质脑组织。在其他方面,使用环境是血浆和/或脑脊髓液(CSF)。

[0012] 在一个方面,本发明涉及包含一定量环己烷多元醇化合物的剂型,所述剂型适于对个体给药以在血浆、脑和/或脑脊髓液中提供有效浓度,特别是治疗有效浓度的化合物,或在预防、治疗或控制病症在蛋白折叠和/或积聚和/或淀粉样蛋白形成、沉积、聚集或持久方面的症状中产生疗效的有效剂量。在一个方面,本发明涉及包含一定量环己烷多元醇化合物的剂型,所述剂型适于对个体给药以在血浆、脑和/或脑脊髓液中提供治疗有效浓度的化合物,或提供至少一个在预防、治疗或控制病症在蛋白折叠和/或积聚和/或淀粉样蛋白形成、沉积、聚集或持久方面的症状中的治疗效果。

[0013] 在另一个方面,本发明提供了剂型,其中疗效是在给药期间一种或多种以下效果:在个体中抑制、减轻或逆转以下一种或多种:A β 原纤维装配和/或积聚;A β 毒性;异常蛋白折叠、异常蛋白积聚、淀粉样蛋白形成、沉积、聚集和/或持久,淀粉样蛋白脂质相互作用;和加快以前形成的原纤维的分解。在特别的方面,本发明的剂型将化合物保持于在个体中带来疗效的有效血浆或 CSF 浓度内。

[0014] 在另一个方面,本发明提供了包含一定量环己烷多元醇化合物和可药用载体、稀释剂或赋形剂的剂型,所述剂型适于对个体给药以提供化合物在血浆、脑和/或脑脊髓液中的治疗有效浓度,其中当制剂以 500、1000、2000、3500、5000 或 7000mg 所述环己烷多元醇的剂量给药时,获得了平均血浆浓度特征(mean plasma concentration profile),平均血浆浓度特征具有分别为 $43 \pm 20\% \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 、 $130 \pm 20\% \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 、 $215 \pm 20\% \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 、 $467 \pm 20\% \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 、 $507 \pm 20\% \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 或 $885 \pm 20\% \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 的 $\text{AUC}_{0-\text{INF}}$,以及具有分别为 $5.8 \pm 20\% \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $17 \pm 20\% \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $33 \pm 20\% \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $75 \pm 20\% \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $110 \pm 20\% \mu\text{g}/\text{mL}$ 或 $155 \pm 20\% \mu\text{g}/\text{mL}$ 的平均 C_{max} 。

[0015] 在另一个方面,本发明涉及包含环己烷多元醇化合物,特别是青蟹肌醇化合物或表肌醇化合物的制剂,所述制剂在特别是淀粉样蛋白沉积的病症和/或疾病,更特别是阿尔茨海默病的治疗中提供了有益的药理学特征,包括但不限于持续的药理学特征。

[0016] 在一个方面,本发明涉及适于每日给药一次或两次的制剂或剂型以治疗个体中本文所述病症和/或疾病的制剂或剂型,所述制剂或剂型包含其量能在给药期间有效提供有益的药理学特征,包括但不限于持续的药理学特征的一种或多种环己烷多元醇化合物。

[0017] 在另一个方面,本发明涉及包含一种或多种环己烷多元醇化合物,特别是一种或多种青蟹肌醇化合物或表肌醇化合物的剂型,其中所述化合物的量能够有效保持在个体中带来疗效的有效血浆药物浓度。

[0018] 在另一个方面,本发明提供了包含一种或多种环己烷多元醇化合物,特别是一种或多种青蟹肌醇化合物或表肌醇化合物的剂型,其中所述化合物的量能够有效保持在个体中带来疗效的有效 CSF 药物浓度。

[0019] 在另一个方面,本发明提供了包含一种或多种环己烷多元醇化合物,特别是一种或多种青蟹肌醇化合物或表肌醇化合物的剂型,其中所述化合物的量能够有效保持在个体中带来疗效的脑中有有效药物浓度。

[0020] 在另一个方面,本发明涉及环己烷多元醇化合物的持续释放剂型,所述剂型提供了有益药动力学特征。

[0021] 剂型的释放特征 (release profile) 可以表现出不同的释放速度和持续时间,并且可以是连续或脉动式的。连续释放特征包括这样的释放特征,其中定量的一种或多种药物化合物在整个给药间隔期间以恒定或可变速度连续释放。脉动式释放特征包括这样的释放特征,其中至少两个不连续量的一种或多种药物化合物以不同速度和 / 或经由不同时间框架来释放。对于任何给定的药物化合物或这样的化合物的组合,给定剂型的释放特征在患者中带来有关血浆特征 (plasma profile)。当剂型的两种或多种组分具有不同释放特征时,作为一个整体的剂型的释放特征是单独释放特征的组合,一般可以描述为“多模式的”。其中每种组分具有不同释放特征的双组分剂型的释放特征可以描述为“双模式的”,其中每种组分具有不同释放特征的三组分剂型的释放特征可以描述为“三模式的”。这些剂型的整个作用是提供基本上持续的释放特征,因为作为一个整体的剂型的释放特征是单独释放特征的组合。

[0022] 与适用于释放特征的变量类似,患者中的有关血浆特征在作用持续期间可表现出恒定或可变的药物化合物血浆浓度水平,并且可以是连续或脉动式的。连续血浆特征包括所有速度和持续时间的血浆特征,其表现出一个血浆浓度最大值,该最大值至少部分取决于剂型中包括的药物化合物的药动力学性质,以及剂型的各个单独组分的释放特征,在施用给患者后,多模式释放特征可以带来连续或脉动式血浆特征。来自脉动式释放制剂的优选释放特征是基本上连续释放特征的那些。

[0023] 本发明涉及环己烷多元醇化合物的剂型,所述剂型提供了零级或接近零级的释放特征。

[0024] 本发明还涉及环己烷多元醇化合物的剂型,所述剂型提供了遵循零级或一级动力学以外的机理的释放特征,例如但不限于,还涉及时间释放特征 (time release profile) 的平方根。

[0025] 在另一个方面,本发明涉及环己烷多元醇化合物的剂型,所述剂型提供了由任何上述释放特征的组合产生的释放特征。

[0026] 在另一个方面,本发明涉及环己烷多元醇化合物的剂型,所述剂型提供了零级或接近零级的释放特征。

[0027] 本发明还涉及制备包含一种或多种环己烷多元醇化合物,特别是青蟹肌醇化合物或表肌醇化合物的稳定制剂或剂型的方法,所述制剂适于在治疗后提供有益药动力学特征,特别是持续的药动力学特征。在另一个方面,本发明提供了制备稳定剂型的方法,所述方法包括将一定量的环己烷多元醇化合物与可药用载体、赋形剂或稀释剂混合,所述混合物适于提供特征如下的平均血浆浓度特征:分别为 $43 \pm 20\% \mu\text{gh/mL}$ 、 $130 \pm 20\% \mu\text{gh/}$

mL、 $215 \pm 20\%$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $467 \pm 20\%$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $507 \pm 20\%$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ 或 $885 \pm 20\%$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的 $\text{AUC}_{0-\text{INF}}$ ，以及分别为 $5.8 \pm 20\%$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $17 \pm 20\%$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $33 \pm 20\%$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $75 \pm 20\%$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $110 \pm 20\%$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ 或 $155 \pm 20\%$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的平均 C_{max} 。制得制剂后，可以将他们放置在合适的容器中，并且贴上有关治疗适应症的标签。为了给药本发明制剂，这样的标签将包括给药的量、频率和方法。

[0028] 在另一个方面，本发明提供了制备含有环己烷多元醇化合物，特别是青蟹肌醇化合物或表肌醇化合物的市售制剂的方法，所述制剂在本文所述病症和 / 或疾病的治疗中提供了有益药理学特征，特别是持续的药理学特征。

[0029] 在另一个方面，本发明涉及至少一种环己烷多元醇化合物，特别是青蟹肌醇化合物或表肌醇化合物在制备用于提供有益药理学特征，特别是持续的药理学特征以预防和 / 或治疗本文所述病症和 / 或疾病的药物中的应用。

[0030] 在另一个方面，本发明涉及至少一种环己烷多元醇化合物在制备药物中的应用，其中当所述药物以 500、1000、2000、3500、5000 或 7000mg 所述环己烷多元醇的剂量给药时，所述药物提供平均血浆浓度特征，该平均血浆浓度特征具有分别为 $43 \pm 20\%$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $130 \pm 20\%$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $215 \pm 20\%$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $467 \pm 20\%$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $507 \pm 20\%$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ 或 $885 \pm 20\%$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的 $\text{AUC}_{0-\text{INF}}$ ，以及具有分别为 $5.8 \pm 20\%$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $17 \pm 20\%$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $33 \pm 20\%$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $75 \pm 20\%$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $110 \pm 20\%$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ 或 $155 \pm 20\%$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的平均 C_{max} ，由此预防和 / 或治疗其中蛋白折叠和 / 或积聚、和 / 或淀粉样蛋白形成、沉积、聚集或持续的病症。

[0031] 本发明制剂可以治疗性或预防性地给药以治疗本文所述病症和 / 或疾病，特别是与淀粉样蛋白形成、聚集或沉积有关的病症和 / 或疾病。

[0032] 因此，本发明提供了治疗和 / 或预防个体中本文所述病症和 / 或疾病的方法，所述方法包括给个体施用有效量的本发明制剂或剂型。

[0033] 在另一个方面，本发明提供了治疗和 / 或预防个体中病症和 / 或疾病的方法，所述方法包括给个体施用一个或多个，特别是两个剂量的制剂，所述制剂包含一种或多种环己烷多元醇化合物，特别是一种或多种青蟹肌醇化合物或表肌醇化合物，所述化合物的量能有效保持化合物在个体中带来疗效的有效血浆药物浓度。

[0034] 在另一个方面，本发明提供了治疗和 / 或预防个体中病症和 / 或疾病的方法，所述方法包括给个体施用一个或多个，特别是两个剂量的制剂，所述制剂包含一种或多种环己烷多元醇化合物，特别是一种或多种青蟹肌醇化合物或表肌醇化合物，所述化合物的量能有效保持化合物在个体中带来疗效的有效 CSF 或脑药物浓度。

[0035] 在另一个方面，本发明提供了治疗和 / 或预防个体中病症和 / 或疾病的方法，所述方法包括给个体施用一种或多种环己烷多元醇化合物，特别是一种或多种青蟹肌醇化合物或表肌醇化合物的持续释放剂型。

[0036] 在另一个方面，本发明提供了治疗和 / 或预防个体中病症和 / 或疾病的方法，所述方法包括施用一种或多种环己烷多元醇化合物，特别是一种或多种青蟹肌醇化合物或表肌醇化合物的剂型，所述剂型提供零级或接近零级的释放特征。更通常地，本发明提供了在有此需要的患者中治疗阿尔茨海默病的方法，所述方法包括施用一种或多种环己烷多元醇化合物，特别是一种或多种青蟹肌醇化合物或表肌醇化合物的剂型，所述剂型提供恒定或可

变速度的连续释放特征以及脉动式释放特征。

[0037] 在另一个方面,本发明提供了药盒,所述药盒包括一种或多种环己烷多元醇化合物,特别是青蟹肌醇化合物或表肌醇化合物,或适于提供有益药动学特征,特别是持续的药动学特征的本发明制剂。在一个方面,本发明提供了用于预防和/或治疗本文所述病症和/或疾病的药盒,所述药盒包括本发明制剂或剂型、容器以及关于使用的说明书。

[0038] 通过下面的附图和详述,对于本领域技术人员来说,本发明的这些和其他方面、特征和优点应当是显而易见的。

[0039] 附图描述

[0040] 参照附图可以更好地理解本发明,其中:

[0041] 图 1 显示了 15、50 和 150mg/kg 单剂量的青蟹肌醇 (AZD103) 在大鼠中的 log 血浆浓度。

[0042] 图 2 显示了 15、50 和 150mg/kg 单剂量的青蟹肌醇 (AZD103) 在狗中的 log 血浆浓度。

[0043] 图 3 显示了在狗中以 80mg/kg 口服和静脉内给药后青蟹肌醇的 log 血浆浓度。

[0044] 图 4 显示了在大鼠中以 15、50 和 150mg/kg 每日两次给药,28 天后,青蟹肌醇的 log 血浆浓度。

[0045] 图 5 显示了在狗中以 15、50 和 150mg/kg 每日两次给药,14 天后,青蟹肌醇的 log 血浆浓度。

[0046] 图 6 显示了在狗中单次口服给予 240mg/kg 以后,青蟹肌醇在血浆和 CSF 中的 log 浓度。

[0047] 图 7 显示了用青蟹肌醇或肌-肌醇 (myo-cyclohexanehexol) 任意给药 1 个月后,以及在未治疗的动物中,青蟹肌醇和肌-肌醇的 CSF 和脑水平。

[0048] 图 8 显示的是检测磷脂酰肌醇脂质的肌醇成分的 GCMS 分析的代表性微量成分,所述磷脂酰肌醇脂质得自己已经接受任意给药的青蟹肌醇一个月的小鼠以及未治疗小鼠的脑。

[0049] 图 9 显示了青蟹肌醇对于 TgCRND8 小鼠的认知功能的剂量反应作用。给 3-4 月龄的小鼠施用所指示的剂量水平。

[0050] 图 10:青蟹肌醇治疗性地减轻了 A β -依赖性认知损害。在 5-6 月龄的接受指示治疗的转基因 (Tg) 和非转基因 (nTg) 动物中评估在 Morris Water Maze 试验中的游泳路线长度。在 6 个月时评估动物。

[0051] 图 11:在认知损害治疗和降低斑负荷 (斑负荷) 中青蟹肌醇的剂量反应。对于 Morris Water Maze 试验中的游泳路线长度,任意给药数据是历史数据。

[0052] 图 12:青蟹肌醇剂量反应证实:淀粉样蛋白减少。将 TgCRND8 小鼠用指示剂量水平的青蟹肌醇治疗 5-6 个月。

[0053] 图 13:青蟹肌醇治疗有效地降低了 TgCRND8 斑 (plaque) 水平,对于斑尺寸没有任何优先。给 TgCRND8 小鼠施用 2 个月的青蟹肌醇,在 5 个月龄时开始治疗。(a) 在青蟹肌醇治疗的动物中,与对照组相比,被斑覆盖的脑面积百分比显著减小。 $* = p < 0.0001$ 。(b) 与对照动物 (黑色条) 相比,青蟹肌醇治疗 (灰色条) 减少了所观察到的斑的数目,无论斑尺寸。将斑分类为在尺寸上 < 100 、 $100-250$ 、 $250-500$ 或 $> 500 \mu m^2$ 。

[0054] 图 14:在未治疗或者任意用肌-肌醇 (myo-inositol) 或青蟹肌醇治疗的 CSF (a)

和脑 (b) 中的肌 - 肌醇和青蟹肌醇浓度。使用 D- 手性 - 肌醇 (D-chiro-inositol) 作为 GC/MS 测定的内标。(a) 任意的肌 - 肌醇治疗没有显著改变 CSF 中的肌醇 (黑色条) 或青蟹肌醇 (灰色条) 水平,然而,青蟹肌醇治疗显著提高了 CSF 青蟹肌醇。(b) 与未治疗组相比,任意的肌 - 肌醇治疗显著降低了脑中的青蟹肌醇水平。相反,与未治疗组相比,青蟹肌醇显著提高了脑青蟹肌醇水平。*, * = $p < 0.001$ (每次治疗 $n = 5$ 只动物)。

[0055] 图 15 :未治疗、任意或每日一次青蟹肌醇治疗的小鼠的 CSF 中的青蟹肌醇浓度。每日一次治疗是通过管饲法给予 10mg/kg、30mg/kg 或 100mg/kg 青蟹肌醇,并且将小鼠在最后一次治疗后 8 小时处死。当与所有其他组相比时,任意治疗带来 CSF 和脑中青蟹肌醇浓度的显著增加。与所有其他组相比 * = $p < 0.001$ (每组 $n = 4$)。

[0056] 图 16 :使用口服给予的含肌醇摄取试验测定的青蟹肌醇 (实线) 和肌 - 肌醇 (虚线) 在血浆和脑中的生物利用度。肌 - 肌醇和青蟹肌醇的血浆水平分别在给药后 2 小时和 12 小时迅速达到峰值。脑水平也迅速增加,并且分别在 8 小时和 32 小时达到最大值。

[0057] 图 17 :测定单次口服管饲剂量后肌 - 肌醇与青蟹肌醇 (scyllo-inositol) 竞争的竞争测定。(A) 共同给予 0、50、200 或 400 μg 肌 - 肌醇后 3^{H} - 青蟹肌醇的血浆水平。肌醇载荷似乎以剂量依赖性方式改变口服青蟹肌醇的动力学。(B) 给药肌 - 肌醇 4 小时后青蟹肌醇的脑水平。青蟹肌醇水平在给药肌 - 肌醇后没有显著改变。

[0058] 图 18 :GC/MS. 肌 - 肌醇、青蟹肌醇和手性肌醇 (chiro-inositol) 的衍生化和检测。

[0059] 图 19 :未治疗、任意或每日一次治疗的小鼠的脑和 CSF 中的青蟹肌醇浓度。每日一次治疗是通过管饲法给予 10mg/kg、30mg/kg 或 100mg/kg 青蟹肌醇,并且将小鼠在最后一次治疗后 8 小时处死。当与所有其他组相比时,任意治疗带来 CSF 和脑中青蟹肌醇水平的显著增加。与所有其他组相比 * = $p < 0.001$ 。

[0060] 图 20 :在未治疗小鼠 (A) 对青蟹肌醇治疗的小鼠 (B) 中,从磷脂酰肌醇分离的肌 - 肌醇与青蟹肌醇的 GC/MS 特征。将肌醇化合物衍生化,加入手性肌醇作为内标,并且使用单质量离子 m/z 168 来定量测定肌醇。很容易地检测到了肌 - 肌醇,但是在任何样本中都不能检测到青蟹肌醇。

[0061] 图 21 显示了用于在健康男性志愿者中评估口服剂量的 AZD-103 的 1 期单上升剂量、双盲、随机、安慰剂对照的试验的平均浓度 - 时间特征。

[0062] 图 22 显示了用于在健康男性志愿者中评估口服剂量的 AZD-103 的 1 期单上升剂量、双盲、随机、安慰剂对照的试验的平均 \log 浓度 - 时间特征。

[0063] 实施方案的详细描述

[0064] 术语集

[0065] 本文通过终点描述的数值范围包括归入该范围内的所有数字和分数 (例如 1-5 包括 1、1.5、2、2.75、3、3.90、4 和 5)。还应当理解,所有数字及其分数假定都通过术语“约”来修饰。术语“约”是指其所修饰数值的 $\pm 0.1-50\%$ 、 $\pm 5-50\%$ 或 $\pm 10-40\%$, 优选 $\pm 10-20\%$, 更优选 $\pm 10\%$ 或 15% 。此外,应当理解,“一个”、“一种”以及“该”包括复数,除非内容清楚地指出。因此,当提及含有“一种化合物”的组合物时,其包括两种或多种化合物的混合物。

[0066] 术语“给药”和“施用”是指将治疗有效量的本文所述制剂或剂型递送给个体以治疗,包括预防目的的方法。组合物和制剂是依据良好医疗实践,考虑个体临床病症、年龄、

性别、体重以及医生已知的其他因素而给予的。

[0067] 术语“治疗”是指逆转、减轻或抑制剂本文所述病症和 / 或疾病的一种或多种症状或该术语所应用的病症和 / 或疾病的一种或多种症状。根据个体的病症,该术语还指预防疾病,并且包括预防疾病的开始,或者预防与疾病有关的症状。治疗可以以急性或慢性途径来进行。该术语还指在受该疾病折磨之前减轻疾病的严重程度或者减轻与这样的疾病有关的症状。在折磨之前这样的预防或减轻疾病严重程度是指不在受疾病折磨的给药时间给个体施用本发明制剂或剂型。“预防”还指预防疾病或者与这样的疾病有关的一种或多种症状的复发。术语“治疗”和“治疗性地”是指治疗的行为,其中治疗如上所定义。术语“治疗”和“预防”还可以在本文中独立地使用,以分别指逆转、减轻或抑制剂病症和 / 或疾病的进展或症状,或者预防疾病的开始或症状。

[0068] 术语“受治疗者”、“个体”或“患者”在本文中是可互换地使用,并且是指动物,包括温血动物例如哺乳动物,其患有或者怀疑患有或者正容易患有本文所述病症和 / 或疾病。哺乳动物包括但不限于哺乳动物的任何成员。在本发明的一些方面,术语是指人。该术语还包括用于食用或作为宠物的驯养动物,包括马、母牛、绵羊、家禽、鱼、猪、猫、狗和动物园动物、山羊、无尾猿(例如大猩猩或黑猩猩),以及啮齿动物例如大鼠和小鼠。对于治疗,典型个体包括容易患有、正在患有或者已经患有本文所述病症和 / 或疾病的人。患者可以具有或者可以不具有对于本文所述病症和 / 或疾病例如阿尔茨海默病的遗传素因。在本发明的实施方案中,个体容易患有或者患有阿尔茨海默病。在某些方面,个体表现出认真缺陷征状以及淀粉样蛋白斑神经病理学。

[0069] 术语“有益药动学特征”是指血浆和 / 或脑脊髓液中环己烷多元醇化合物的水平,在血浆和 / 或脑脊髓液中提供一定水平化合物的环己烷多元醇化合物的量或剂量,或者在本文所述疾病和 / 或病症的症状的预防、治疗或控制中带来疗效的所需剂量。本文所用术语“持续的药动学特征”是指生物活性环己烷多元醇化合物的有效水平在其使用环境中所保持的时间长度。持续的药动学特征优选是这样的,每天一次或两次给药,优选每天两次给药足够预防、治疗或控制本文所述疾病和 / 或病症的症状。还优选地,化合物的有效水平在血浆、脑和 / 或 CSF 中保持约 12 小时 - 约 36 小时,更优选 12 小时 - 约 24 小时,最优选约 20 小时 - 约 24 小时。

[0070] “疗效”是指本文公开的制剂、剂型、药物递送技术或方法的作用,包括改善的生物活性和效力。疗效可以是在给药治疗期间,特别是持续的给药治疗期间与环己烷多元醇化合物的基本上恒定的血浆、脑和 / 或 CSF 浓度有关的持续疗效。依据环己烷多元醇化合物,特别是青蟹肌醇化合物或表肌醇化合物的作用对没有化合物的作用的统计学分析,疗效可以是统计学显著作用。“统计学显著的”或“显著不同的”作用或水平可以代表比标准高或低的水平。在本发明的实施方案中,差异可以是,与没有环己烷多元醇化合物而获得的作用相比,高或低 1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25 或 50 倍。

[0071] 在一个实施方案中,其中疾病是阿尔茨海默病,本发明制剂、剂型或方法的疗效可以表现为至少 1 个、2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个、8 个、9 个、10 个、12 个、13 个、14 个、15 个或所有下列表现,特别是 5 或 10 个或更多个,更特别是 15 或更多个下列表现:

[0072] a) 在对具有阿尔茨海默病症状的个体给药后,阻止、增加或恢复相对于不存在本文公开的制剂或剂型时的水平的长期增强。在本发明的一些方面,制剂或剂型在个体中

诱导至少约 0.05%、0.1%、0.5%、1%、2%、5%、10%、15%、20%、30%、33%、35%、40%、45%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 或 99% 的长期增强的增加。

[0073] b) 在对具有阿尔茨海默病症状的个体给药后,阻止、增加或保持相对于不存在在本文公开的制剂或剂型时的突触功能水平的突触功能。在本发明的一些方面,制剂或剂型在个体中诱导至少约 0.05%、0.1%、0.5%、1%、2%、5%、10%、15%、20%、30%、33%、35%、40%、45%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%、100%、125%、150%、175% 或 200% 的突触功能提高。

[0074] c) 突触素 (synaptophysin) 的增加。在本发明的一些方面,突出素增加了至少约 2%、5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%、100%、125%、150%、175% 或 200%。

[0075] d) 突出素反应结和细胞体的增加。在本发明的一些方面,突出素反应结和细胞体增加了至少约 2%、5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%、100%、125%、150%、175% 或 200%,更特别是约 100-150% 或 140-150%。

[0076] e) 对具有阿尔茨海默病症状的个体给药后,预防、减轻或消除炎症,特别是 A β 诱导的炎症反应的症状。

[0077] f) 在具有阿尔茨海默病症状的个体中,相对于在没有本发明制剂或剂型存在的情况下测定的水平,阻止、降低脑中 A β 的积聚。在本发明的一些方面,制剂或剂型使得脑中 A β 的积聚降低了至少约 2%、5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80% 或 90%。

[0078] g) 在具有阿尔茨海默病症状的个体中,相对于在没有本发明制剂或剂型存在的情况下测定的水平,阻止、降低脑中淀粉样蛋白斑的沉积。在本发明的一些方面,制剂或剂型使得脑中淀粉样蛋白斑的沉积降低了至少约 2%、5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80% 或 90%。

[0079] h) 减少斑的数目。在本发明的一些方面,本发明制剂或剂型使得斑数目减少至少约 2%、5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80% 或 90%。在特别的方面,本发明制剂或剂型使得斑数目减少 5-15% 或 10-15%。

[0080] i) 降低斑的大小。在本发明的一些方面,本发明制剂或剂型使得斑的大小降低至少约 2%、5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80% 或 90%。在特别的方面,本发明制剂或剂型使得斑的大小降低 5-15% 或 10-15%。

[0081] j) 降低被斑覆盖的脑面积百分比。在本发明的一些方面,本发明制剂或剂型使得被斑覆盖的脑面积百分比降低了至少约 2%、5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80% 或 90%。在特别的方面,本发明制剂或剂型使得被斑覆盖的脑面积百分比降低了 5-15% 或 10-15%。

[0082] k) 在具有阿尔茨海默病症状的个体中,相对于在没有本发明制剂或剂型存在的情况下测定的水平,减少脑中可溶性 A β 低聚物。在本发明的一些方面,本发明制剂或剂型使得可溶性 A β 低聚物减少了约 2%、5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80% 或 90%。

[0083] l) 降低 A β 40 的脑水平。在本发明的一些方面,本发明制剂或剂型使得 A β 40 降低了至少约 2%、5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80% 或 90%。在特别

的方面,本发明制剂或剂型使得 A β 40 的脑水平降低了 10-50%、20-45%或 25-35%。

[0084] m) 降低 A β 42 的脑水平。在本发明的一些方面,本发明制剂或剂型使得 A β 42 降低了至少约 2%、5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或 90%。在特别的方面,本发明制剂或剂型使得 A β 42 的脑水平降低了 10-50%、15-40%或 20-25%。

[0085] n) 在具有阿尔茨海默病症状的个体中,相对于在没有本发明制剂或剂型存在的情况下测定的水平,降低脑中的神经胶质活性。优选地,本发明制剂或剂型使得神经胶质活性降低约 2%、5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或 90%。

[0086] o) 在治疗后长时间内将突触功能保持在正常水平,特别是在治疗后至少 5 周、6 周、8 周、10 周、12 周、14 周、16 周、20 周、24 周、30 周、40 周、52 周或 78 周,更特别是 2 至 4 周、2 至 5 周、3 至 5 周、2 至 6 周、2 至 8 周、2 至 10 周、2 至 12 周、2 至 16 周、2 至 20 周、2 至 24 周、2 周至 12 个月或 2 周至 24 个月。

[0087] p) 减轻或减缓患有阿尔茨海默病的个体中疾病进展的速度。特别是减轻或减缓患有阿尔茨海默病的个体中的认知功能衰退。

[0088] q) 预防、减轻或减缓认知功能缺陷或改善认知能力。

[0089] r) 预防、减轻或减缓淀粉样蛋白血管病。

[0090] s) 降低提高的死亡率。

[0091] t) 提高具有阿尔茨海默病症状的个体中的存活。

[0092] 在本发明的一些方面,本发明的制剂、剂型或治疗的疗效可以表现为 (a) 和 (b); (a)、(b) 和 (c); (a)、(b)、(e)、(f) 和 (g); (a)、(b)、(e)、(f) 至 (h); (a)、(b)、(e)、(f) 至 (i); (a)、(b)、(e)、(f) 至 Q; (a)、(b)、(e)、(f) 至 (k); (a)、(b)、(e)、(f) 至 (l); (a)、(b)、(e)、(f) 至 (m); (a)、(b)、(e)、(f) 至 (n); (a)、(b)、(e)、(f) 至 (o); (a)、(b)、(e)、(f) 至 (p); (a)、(b)、(e)、(f) 至 (q); (a)、(b)、(e)、(f) 至 (r); (a)、(b)、(e)、(f) 至 (s); (a)、(b)、(e)、(f) 至 (t); (a) 至 (d); (a) 至 (e); (a) 至 (f); (a) 至 (g); (a) 至 (h); (a) 至 (i); (a) 至 q); (a) 至 (k); (a) 至 (l); (a) 至 (m); (a) 至 (n); (a) 至 (o); (a) 至 (p); (a) 至 (q); (a) 至 (r); (a) 至 (s); 和 (a) 至 (t)。

[0093] “治疗有效量”是指将提供或带来有益药动学特征,更特别是持续的药动学特征的制剂或剂型中环己烷多元醇化合物的剂量。

[0094] “治疗有效浓度”是指能够提供有益药动学特征,更特别是持续的药动学特征,或只是一种疗效的血浆、脑和 / 或脑脊髓液中环己烷多元醇化合物的水平。

[0095] 术语“纯”一般是指大于 90%、92%、95%、97%、98%或 99%的纯度,“基本上纯”是指合成的化合物,所述化合物可以被考虑用于本发明的制剂或剂型,并且仅具有不能通过常规纯化方法容易地或适当地除去的杂质。

[0096] 应当理解,“环己烷多元醇化合物”是指任何化合物,其完全或部分、直接或间接提供一种或多种本文描述的有益效果,并且包括本文描述的式 I、II、III 或 IV 化合物,或其类似物或衍生物。在本发明的一些方面,环己烷多元醇化合物是肌醇。环己烷多元醇化合物包括可药用盐。

[0097] “可药用盐”是指这样的盐,其是可药用的,并且具有所希望的药动学性质。可药用盐是指适于与个体或患者的组织接触,而没有不适当的毒性、刺激、变态反应等,并且与合理的利益 / 风险比例相称。可药用盐描述在例如 S. M. Berge, 等人, J. Pharmaceutical

Sciences, 1977, 66 : 1 中。合适的盐包括其中化合物内的酸性质子能够与无机碱或有机碱反应而形成的盐。合适的无机盐包括与碱金属例如钠和钾、镁、钙和铝形成的盐。合适的有机盐包括与有机碱形成的盐, 所述有机碱是例如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、丁三醇胺、N-甲基葡糖胺等。合适的盐还包括与无机酸(例如盐酸)和有机酸(例如乙酸、柠檬酸、马来酸以及烷烃-和芳烃-磺酸例如甲磺酸和苯磺酸)形成的酸加成盐。当存在两个酸性基团时, 可药用盐可以是单酸-单盐或二盐; 并且类似地, 当存在两个以上酸性基团时, 某些或所有这样的基团可以盐化。

[0098] 环己烷多元醇化合物包括功能衍生物。“功能衍生物”是指这样的化合物, 其具有与本文公开的化合物的生物活性基本上类似的生物活性(在功能或结构上)。术语“功能衍生物”包括环己烷多元醇化合物的“变型”、“类似物”或“化学衍生物”。术语“变型”是指在结构和功能上与环己烷多元醇化合物或其部分基本上类似的分子。如果两个分子具有基本上类似的结构或者如果两个分子具有类似的生物活性, 则该分子与环己烷多元醇化合物“基本上类似”。术语“类似物”是指在功能上与环己烷多元醇化合物基本上类似的分子。术语“化学衍生物”描述了含有通常不是基本分子的部分的另外的化学部分的分子。

[0099] 环己烷多元醇化合物包括可以作为多晶型物存在的晶形。该术语还包括化合物与水或常规有机溶剂形成的溶剂化物。此外, 本发明包括化合物及其盐的水合物形式。该术语也包括环己烷多元醇化合物的前药。

[0100] 术语“溶剂化物”是指化合物与一个或多个溶剂分子的物理缔合物或者由溶质(例如本发明化合物)与溶剂例如水、乙醇或乙酸形成的具有不同立体化学的复合物。该物理缔合可以涉及不同程度的离子和共价键合, 包括氢键。在一些情况下, 溶剂化物能够被分离出来, 例如, 当一个或多个溶剂分子掺入到晶状固体的晶格内时。所选择的溶剂一般不干扰溶质的生物活性。溶剂化物包括溶液相和可分离的溶剂化物。代表性溶剂化物包括水合物、乙醇合物、甲醇合物等。还包括本发明化合物的脱水形式、共晶体形式、无水形式或非晶形。术语“水合物”是指这样的溶剂化物, 其中溶剂分子是 H_2O , 包括其单水合物、二水合物和各种多水合物。溶剂化物可以使用本领域已知的溶剂化物形成。溶剂化物可以使用本领域已知的各种不同方法来形成。

[0101] 本发明的结晶化合物可以呈游离碱、盐或共晶体的形式。游离碱化合物可以在合适的溶剂存在下结晶以形成溶剂化物。本发明化合物的酸式盐(例如 HCl、HBr、苯甲酸)可以用于制备溶剂化物。例如, 溶剂化物可以通过使用乙酸或乙酸乙酯来形成。溶剂化物分子可以经由氢键、范德华力或分散力, 或任何两种或所有三种力的组合。

[0102] 用于制备溶剂化物的溶剂的量可以通过常规测试来确定。例如, 本发明化合物的单水合物将具有约 1 当量溶剂 (H_2O) / 当量本发明化合物。然而, 根据所需的溶剂选择, 可以使用更多或更少的溶剂。

[0103] 本发明化合物可以是非晶形的, 或者可以具有不同的结晶多晶型物, 可能以不同溶剂化或水合状态存在。通过改变药物形式, 能够改变其物理性质。例如, 结晶多晶型物通常具有彼此不同的溶解度, 这样, 热力学较稳定的多晶型物的溶解度小于热力学较不稳定的多晶型物。作为药物的多晶型物还可以在性质例如保存期、生物利用度、形态学、蒸气压、密度、颜色和可压缩性方面不同。

[0104] 术语“前药”是指母化合物或活性药物的共价键合的衍生物或载体, 前药在表现

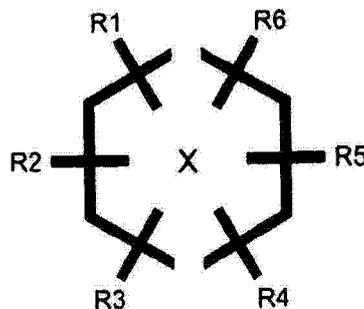
出药理作用之前经历至少某些生物转化。这样的前药一般具有可代谢裂解的基团,并且在体内迅速转化以产生母化合物,例如通过在血液中水解来转化,并且通常包括母化合物的酯和酰胺类似物。制备前药的目的是提高化学稳定性、提高患者接受性和顺从性、提高生物利用度、延长作用持续时间、提高器官选择性、提高配制性(例如提高水溶性)和/或降低副作用(例如毒性)。前药自身一般具有弱的生物活性或者没有生物活性,并且在常规条件下是稳定的。前药可以容易地由母化合物使用本领域已知的方法制得,例如在以下文献中描述的方法:A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen 和 H. Bundgaard(eds.), Gordon & Breach,1991, particularly Chapter 5:“Design and Applications of Prodrugs”;Design of Prodrugs, H. Bundgaard(ed.), Elsevier, 1985;Prodrugs:Topical and Ocular Drug Delivery, K. B. Sloan(ed.), Marcel Dekker, 1998;Methods in Enzymology, K. Widder 等人(eds.), Vol.42, Academic Press,1985,特别是 pp.309-396;Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery,5th Ed., M. Wolff(ed.), John Wiley & Sons,1995, particularly Vol.1 and pp.172-178 and pp.949-982;Pro-Drugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi and V. Stella(eds.), Am. Chem. Soc,1975; 和 Bioreversible Carriers in Drug Design, E. B. Roche(ed.), Elsevier,1987,每一文献都全文引入本文以供参考。

[0105] 前药的实例包括但不限于本发明化合物上的羟基官能团的酯(例如乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物)、氨基甲酸酯(例如N,N-二甲基氨基羰基)等。

[0106] 通常,所有物理形式都在本发明范围内。

[0107] 在本发明的一些方面,环己烷多元醇化合物包括具有式 I 的基本结构的化合物,尤其是基本上纯的式 I 化合物。

[0108]



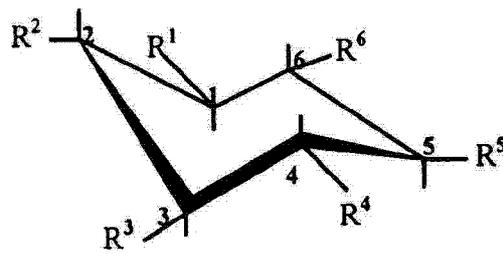
[0109] 式 I

[0110] 其中 X 是环己烷,尤其肌-肌醇、青蟹肌醇、表-肌醇、手性-肌醇和别-肌醇(allo-inositol)基团,其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 和 R⁶ 中的一个或多个独立地是羟基、烷基、烯基、炔基、亚烷基、亚烯基、烷氧基、烯氧基、环烷基、环烯基、环烷氧基、环炔基、芳基、芳基氧基、芳基烷氧基、芳酰基、杂芳基、杂环基、酰基、酰氧基、亚砷、硫酸酯、磺酰基、有机硫基(sulfenyl)、磺酸酯、亚磺酰基、氨基、亚氨基、叠氨基、硫醇、硫代烷基、硫代烷氧基、硫代芳基、硝基、氰基、异氰酸根合、卤素、硒基、甲硅烷基、甲硅氧基、甲硅硫基、羧基、羧酸酯、羰基、氨基甲酰基、或酰胺,及其可药用盐、异构体、溶剂化物或前药。在本发明的一些方面,R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 和 / 或 R⁶ 中的 4 个或 5 个或者全部都是羟基。在本发明的特别方面,使用其中 X 是青蟹肌醇或表-肌醇的基团的式 I 环己烷多元醇化合物。

[0111] 本发明的一些方面使用式 II 的环己烷多元醇化合物,尤其分离的和纯的、尤其基

基本上纯的式 II 化合物：

[0112]



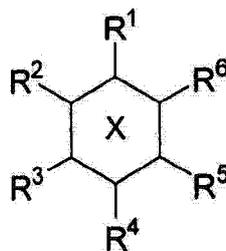
[0113] 式 II

[0114] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 是羟基，或者 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的一个或多个独立地是、烷基、烯基、炔基、亚烷基、亚烯基、烷氧基、烯氧基、环烷基、环烯基、环烷氧基、芳基、芳基氧基、芳基烷氧基、芳酰基、杂芳基、杂环基、酰基、酰氧基、亚砷、硫酸酯、磺酰基、有机硫基、亚磺酰基、磺酸酯、氨基、亚氨基、叠氨基、硫醇、硫代烷基、硫代烷氧基、硫代芳基、硝基、氰基、异氰酸根合、卤素、硒基、甲硅烷基、甲硅氧基、甲硅硫基、羧基、羧酸酯、羰基、氨基甲酰基、或酰胺，并且其他 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 是羟基，或者其可药用盐。

[0115] 在本发明的一些方面，环己烷多元醇化合物是基本上纯的本文定义的式 I 或 II 化合物，条件是如果 (a) R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的一个为烷基或氟，其他的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中不超过 4 个是羟基，(b) R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的一个为氨基或叠氮化物， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 中不超过 4 个是羟基，(c) R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的 2 个是氨基， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 中不超过 3 个是羟基，并且 (d) R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的 3 个是氨基、羧基、氨基甲酰基、磺酰基、异噁唑基、咪唑基或噻唑基，其他的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 不能全部是羟基。

[0116] 在本发明的一些方面，环己烷多元醇化合物是基本上纯的式 III 化合物，

[0117]



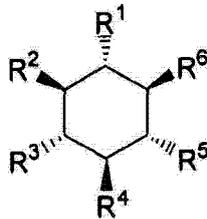
[0118] 式 III

[0119] 其中 X 是环己烷环，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 是羟基，或者 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 中的至少一个独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_2 - C_6 烯氧基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_4 - C_{10} 环烯基、 C_3 - C_{10} 环烷氧基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基氧基、 C_6 - C_{10} 芳基 - C_1 - C_3 烷氧基、 C_6 - C_{10} 芳酰基、 C_6 - C_{10} 杂芳基、 C_3 - C_{10} 杂环基、 C_1 - C_6 酰基、 C_1 - C_6 酰氧基、 $-NH_2$ 、 $-NHR^7$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $=NR^7$ 、 $-S(O)_2R^7$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、硝基、氰基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基烷基、 $-Si(R^7)_3$ 、 $-OSi(R^7)_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^7$ 、氧代基、 $-PO_3H$ 、 $-NHC(O)R^7$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^7$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-NHS(O)_2R^7$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR^7$ 和 $-S(O)_2NR^7R^8$ ，其中 R^7 和 R^8 独立地选自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_4 - C_{10} 环烯基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基 C_1 - C_3 烷基、 C_6 - C_{10} 杂芳基和 C_3 - C_{10} 杂环基，并且剩余 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 或 R^6 中的至少一个是羟基；或者其可药用盐。在特

别的方面,本发明使用式 III 化合物的异构体,更尤其 scyllo- 或 epi- 异构体。

[0120] 在本发明的一些方面,环己烷多元醇化合物是基本上纯的式 IV 化合物,

[0121]



[0122] 式 IV

[0123] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 如式 III 所定义,或者其可药用盐。

[0124] 本文所用包括“烷基”、“烷氧基”、“烯基”、“炔基”、“羟基”等在内的关于基团的术语,是指未取代的或取代的基团。本文所用术语“取代的”意谓指定原子(例如羟基)上的任何一个或多个部分被选择的基团替代,条件是不超过该指定原子的正常化合价,并且所述取代导致稳定的化合物。取代基和/或基团的联合是允许的,条件是这样的联合导致稳定的化合物。“稳定的化合物”是指足够稳健,在从反应混合物中分离为有用程度的纯度后继续存在,并且配制成有效的治疗剂。

[0125] “烷基”,无论单独或者在其他术语例如“芳基烷基”之内,意谓可以是直链(即直链的)或支链的单价、饱和的烃基。在本发明的一些方面,烷基包含约 1-24 或 1-20 个碳原子、优选约 1-10、1-8、3-8、1-6 或 1-3 个碳原子。烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、异丙基、异丁基、异戊基、戊基、仲丁基、叔丁基、叔戊基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、十一烷基、正十二烷基、正十四烷基、十五烷基、正十六烷基、十七烷基、正十八烷基、十九烷基、二十烷基、dodecyl、正二十四烷基等,及其支链变种。在本发明的一些实施方案中,烷基是包括或选自下列的 C_1 - C_6 低级烷基:甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、异丙基、异丁基、异戊基、戊基、三丁基、仲丁基、叔丁基、叔戊基和正己基。烷基可以在不显著干扰环己烷多元醇化合物的制备并且不显著降低化合物的功效的位置上任选被取代。烷基可以任选被取代。在一些方法,烷基被一个或多个取代基取代,所述取代基包括卤素、低级烷氧基、卤代烷氧基、烷基烷氧基、卤代烷氧基烷基、羟基、氰基、硝基、硫代基、氨基、取代了的氨基、羧基、磺酰基、有机硫基、亚磺酰基、硫酸酯、亚砷、取代了的羧基、卤代低级烷基(例如 CF_3)、卤代低级烷氧基、羟基羰基、低级烷氧基羰基、低级烷基羰基氧基、低级烷基羰基氨基、芳基(例如苯基甲基(即苄基))、杂芳基(例如吡啶基)和杂环(例如哌啶基、吗啉基)。

[0126] 在本发明的一些方面,取代了的烷基”是指被例如 1-5 个取代基而优选 1-3 该取代基取代的烷基,所述取代基例如烷基、烷氧基、氧代基、烷酰基、芳基、芳烷基、芳基氧基、烷酰基氧基、环烷基、酰基、氨基、羟基氨基、烷基氨基、芳基氨基、烷氧基氨基、芳烷基氨基、氰基、卤素、羟基、羧基、氨基甲酰基、羧基烷基、酮基、硫酮、硫醇、烷基硫醇、芳基硫基、芳烷基硫基、磺酰胺、硫代烷氧基和硝基。

[0127] 术语“烯基”是指含有至少一个双键的不饱和非环支链或直链烃基。烯基可以含有约 2-24 或 2-10 个碳原子,优选约 3-8 个碳原子而更优选约 3-6 个或 2-6 个碳原子。适宜的烯基的实例包括乙烯基,丙烯基例如丙-1-烯-1-基、丙-1-烯-2-基、丙-2-烯-1-基

(烯丙基)、丙-2-烯-2-基,丁烯-1-基,丁-1-烯-2-基,2-甲基-丙-1-烯-1-基,丁-2-烯-1-基,丁-2-烯-2-基,丁-1,3-二烯-1-基,丁-1,3-二-2-基,己烯-1-基,3-羟基烯基-1-基,庚烯-1-基,和辛烯-1-基等。优选的烯基包括乙烯基(-CH=CH₂)、正丙烯基(-CH₂CH=CH₂)、异丙烯基(-C(CH₃)=CH₂)等。烯基与烷基类似可以任选被取代。

[0128] 在本发明的一些方面,“取代了的烯基”是指被例如1-3个取代基、尤其1-2个取代基取代的烯基,所述取代基例如烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷基烷氧基、卤代烷氧基烷基、烷酰基、烷酰基氧基、环烷基、环烷氧基、酰基、酰基氨基、酰氧基、氨基、烷基氨基、烷酰基氨基、氨基酰基、氨基酰氧基、氰基、卤素、羟基、羧基、羧基烷基、氨基甲酰基、酮基、硫酮、硫醇、烷基硫基、磺酰基、亚磺酰氨基、硫代烷氧基、芳基、硝基等。

[0129] 术语“炔基”是指含有一个或多个三键的不饱和支链或直链烃基。炔基可以含有约1-20、1-15或2-10个碳原子,优选约3-8个碳原子并且更优选3-6个碳原子。在本发明的一些方面,“炔基”是指含有1-4个三键、2-6个碳原子的直链或支链烃基。适宜的炔基的实例包括乙炔基,丙炔基例如丙-1-炔-1-基、丙-2-炔-1-基,丁炔基例如丁-1-炔-1-基、丁-1-炔-3-基和丁-3-炔-1-基,戊炔基例如戊炔-1-基、戊炔-2-基、和4-甲氧基戊炔-2-基、和3-甲基丁炔-1-基,己炔基例如己炔-1-基、己炔-2-基和己炔-3-基和3,3-二甲基丁炔-1-基等。所述炔基与烷基类似可以任选被取代。术语“环炔基”是指环状炔基。

[0130] 在本发明的一些方面,“取代了的炔基”是指被取代基取代的炔基,所述取代基例如烷基、烷氧基、烷酰基、烷酰基氧基、环烷基、环烷氧基、酰基、酰基氨基、酰氧基、氨基、烷基氨基、烷酰基氨基、氨基酰基、氨基酰氧基、氰基、卤素、羟基、羧基、羧基烷基、氨基甲酰基、酮基、硫酮、硫醇、烷基硫基、磺酰基、亚磺酰氨基、硫代烷氧基、芳基、硝基等。

[0131] 术语“亚烷基”是指具有约1-10、1-8、1-6或2-6个碳原子并且具有两个或多个共价键连接点的支链或支链基团。这样的基团的实例是亚甲基、亚乙基、乙叉、甲基亚乙基和异丙叉。

[0132] 术语“亚烯基”是指具有约2-10、2-8或2-6个碳原子、至少一个双键并且具有两个或多个共价键连接点的直链或支链基团。这样的基团的实例是1,1-亚乙烯基(CH₂=C)、1,2-亚乙烯基(-CH=CH-)和1,4-丁二烯基(-CH=CH-CH=CH-)。

[0133] 如本文所用,“卤素”或“卤代基”是指氟、氯、溴、碘,尤其是氟或氯。

[0134] 术语“羟基”是指单个-OH基团。

[0135] 术语“氰基”是指碳基团,其四个共价键当中的三个被氮原子共享,特别是-CN。

[0136] 术语“烷氧基”是指具有1-约10个碳原子的可以被取代的烷基部分的、直链或支链含有氧基的基团。特别的烷氧基是具有约1-6、1-4或1-3个碳原子的“低级烷氧基”。具有约1-6个碳原子的烷氧基包括C₁-C₆烷基-O-基团,其中C₁-C₆烷基具有本文定义的含意。烷氧基例证性实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丙氧基和叔丁氧基。“烷氧基”可以任选进一步被一个或多个本文描述的取代基取代,所述取代基包括烷基(尤其低级烷基)以形成“烷基烷氧基”;卤原子,例如氟、氯、溴、碘,以形成“卤代烷氧基”(例如氟甲氧基、氯甲氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟乙氧基、氟乙氧基、四氟乙氧基、五氟乙氧基和氟丙氧基)和“卤代烷氧基烷基”(例如氟甲氧基甲基、氯甲氧基乙基、三氟甲氧基甲基、二氟甲氧基乙基和三氟乙氧基甲基)。

[0137] 术语“酰基”，单独或者联合，意谓与选自例如任选取代的下列基团键合的羰基或硫代羰基：氢 (hydrido)、烷基（例如卤代烷基）、烯基、炔基、烷氧基（“酰氧基”包括乙酰氧基、丁酰氧基、异戊酰氧基、苯基乙酰氧基、苯甲酰氧基、对甲氧基苯甲酰氧基，和取代了的酰氧基例如烷氧基烷基和卤代烷氧基）、芳基、卤素、杂环基、杂芳基、亚磺酰基（例如烷基亚磺酰基烷基）、磺酰基（例如烷基磺酰基烷基）、环烷基、环烯基、硫代烷基、硫代芳基、氨基（例如烷基氨基或二烷基氨基）和芳烷氧基。“酰基”的例示性实例包括甲酰基、乙酰基、2-氯乙酰基、2-溴乙酰基、苯甲酰基、三氟乙酰基、邻苯二甲酰基、丙二酰基、烟酰基等。

[0138] 在本发明的一些方面，“酰基”是指基团 $-C(O)R^{10}$ ，其中 R^{10} 是氢、烷基、环烷基、环杂烷基、芳基、芳基烷基、杂烷基、杂芳基和杂芳基烷基。实例包括但不限于甲酰基、乙酰基、环己基羰基、环己基甲基羰基、苯甲酰基、苄基羰基等。

[0139] 术语“环烷基”是指具有约 3-16 或 3-15 个碳原子并且含有 1、2、3、或 4 个环的基团，其中所述环可以侧挂 (pendant) 方式连接或者可以是稠合的。在本发明的一些方面，“环烷基”是指具有 1-2 环且每个环含有 3-7 该碳原子的任选取代的饱和烃环系，所述环可以进一步与不饱和的 C_3-C_7 碳环稠合。环烷基的实例包括单环结构例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十二烷基等，或者多环结构例如金刚烷基等。在本发明的某些方面，环烷基是具有约 3-10、3-8、3-6 或 3-4 个碳原子的“低级环烷基”，尤其环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。术语“环烷基”还包括其中环烷基是与芳基或杂环基稠合的基团。环烷基可以任选被取代。

[0140] 在本发明的一些方面，“取代的环烷基”是指具有 1-5 个（尤其 1-3 个）取代基的环烷基，所述取代基包括但不限于烷基、烯基、烷氧基、环烷基、取代的环烷基、酰基、酰基氨基、酰氧基、氨基、氨基酰基、氨基酰氧基、氧基酰基氨基、氰基、卤素、羟基、羧基、羧基烷基、酮基、硫酮、硫醇、硫代烷氧基、芳基、芳基氧基、杂芳基、杂芳基氧基、羟基氨基、烷氧基氨基和硝基。

[0141] 术语“环烯基”是指含有约 2-16、4-16、2-15、2-10、4-10、3-8、3-6 或 4-6 个碳原子，一个或多个碳-碳双键，和 1、2、3 或 4 个环的基团，其中所述环可以侧挂方式连接在一起或可以是稠合的。在本发明的一些方面，环烯基是具有 3-7 个碳原子的“低级环烯基”，尤其环丁烯基、环戊烯基、环己烯基和环庚烯基。环烯基可以任选被本文描述的基团取代。

[0142] 术语“环烷氧基”是指与氧基连接的环烷基（尤其具有 3-15、3-8 或 3-6 个碳原子的环烷基）。环烷氧基的实例包括环己氧基和环丙氧基。环烷氧基可以任选被本文描述的基团取代。

[0143] 术语“芳基”，单独或联合，是指含有 1、2 或 3 个环的碳环芳烃系，其中所述环可以侧挂方式连接在一起或可以是稠合的。术语“稠合的”是指第二个环是通过与第一个环共有或共享两个相邻原子而存在的（即连接或形式的）。在本发明的一些方面，芳基含有 4-24 个碳原子，尤其 4-10、4-8 或 4-6 个碳原子。术语“芳基”包括但不限于芳香烃基团例如苯基、萘基、茛基、苯并环辛烯基、苯并环庚烯基、并环戊二烯基、甘菊环基、四氢萘基、茛满基、联苯基、二苯基、acephthylenyl、茛基、phenalenyl、菲基和蒽基，优选苯基。芳基可以任选被 1-4 个取代基取代，所述取代基例如烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、芳烷基、卤素、三氟甲氧基、三氟甲基、羟基、烷氧基、烷酰基、烷酰基氧基、芳基氧基、芳烷基氧基、氨基、烷基氨基、芳基氨基、芳烷基氨基、二烷基氨基、烷酰基

氨基、硫醇、烷基硫基、脲基、硝基、氰基、羧基、羧基烷基、氨基甲酰基、烷氧基羰基、烷基硫羰基、芳基硫羰基、芳基磺酰基胺、磺酸、烷基磺酰基、亚磺酰氨基、芳氧基等。取代基可以进一步被羟基、卤素、烷基、烷氧基、烯基、炔基、芳基或芳烷基取代。在本发明的一些方面，芳基被羟基、烷基、羰基、羧基、硫醇、氨基、和 / 或卤素取代。术语“芳烷基”是指直接通过烷基连接的芳基或取代的芳基，例如苄基。取代的芳基的其他特别实例包括氯苄基氨基苄基。

[0144] 术语“芳氧基”是指与氧原子连接的上文定义的芳基。例示性芳氧基包括萘氧基、喹啉基氧基、异喹啉基氧基等。

[0145] 本文所用术语“芳基烷氧基”是指与烷氧基连接的芳基。芳基烷氧基的代表性实例包括但不限于 2- 苄基乙氧基、3- 萘 -2- 基丙氧基和 5- 苄基戊氧基。

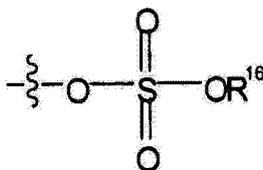
[0146] 术语“芳酰基”是指与本文定义的羰基连接的本文定义的芳基，包括但不限于苯甲酰基和甲苯酰基。芳酰基可以任选被本文描述的基团取代。

[0147] 术语“杂芳基”是指具有 3-15、3-10、5-15、5-10 或 5-8 个选自碳、氮、硫和氧的环原子的完全不饱和的含有杂原子的环状芳香基团，其中至少一个环原子是杂原子。杂芳基环原子可以含有 1、2 或 3 个环，并且所述环可以测挂方式连接或者稠合。“杂芳基”的实例包括但不限于含有 1-4 个氮原子的不饱和 5-6 元杂单环基，尤其是吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、吡啶基、2- 吡啶基、3- 吡啶基、4- 吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三唑基、四唑基等；含有 1-5 个氮原子的不饱和稠合杂环基，尤其是吲哚基、异吲哚基、中氮茛基、苯并咪唑基、喹啉基、异喹啉基、吲唑基、苯并三唑基、四唑基等；含有氧原子的不饱和 3-6 元杂单环基，尤其是 2- 呋喃基、3- 呋喃基等；含有硫原子的不饱和 5-6 元杂单环基，尤其是 2- 噻吩基、3- 噻吩基等；含有 1-2 个氧原子和 1-3 个氮原子的不饱和 5-6 元杂单环基，尤其是 噁唑基、异 噁唑基 噁二唑基等；含有 1-2 个氧原子和 1-3 个氮原子的不饱和稠合杂环基，例如噻唑基噁二唑基等；含有 1-2 个硫原子和 1-3 个氮原子的不饱和稠合杂环基例如苯并噻唑基、苯并噻二唑基等。该术语还包括其中杂环基是与芳基稠合的基团，尤其双环基例如苯并呋喃、苯并噻吩等。杂芳基可以任选被本文描述的基团取代。

[0148] 术语“杂环”是指具有约 3-15、3-10、5-15、5-10 或 3-8 个选自碳、氮、硫和氧的环原子的、饱和的和部分饱和的、含有杂原子的环状基团。杂环基可以含有 1、2 或 3 个环，其中所述环可以测挂的方式连接或者可以稠合。饱和杂环基的实例包括但不限于含有 1-4 个氮原子的饱和 3-6 元杂单环 [例如吡咯烷基、咪唑烷基、哌啶基和哌嗪基]；含有 1-2 个氧原子的饱和 3-6 元杂单环基 [例如吗啉基]；和，含有 1-2 个硫原子 1-3 个氮原子的 3-6 元杂单环基 [例如噻唑烷基] 等。部分饱和杂环基的实例包括但不限于二氢噻吩、二氢吡喃、四氢呋喃和二氢噻唑。例示性杂环基包括但不限于 2- 吡咯啉基、3- 吡咯啉基、吡咯烷基、1, 3- 二氧戊环基、2H- 吡喃基、4H- 吡喃基、哌啶基、1, 4- 二 噁烷基、吗啉基、1, 4- 二噻烷基、硫代吗啉基等。

[0149] 术语“硫酸酯”单独或与其他术语连在一起使用，是本领域已知的，并且包括由下式表示的基团：

[0150]

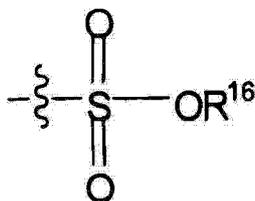


[0151] 其中 R^{16} 是电子对、氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂环基、碳水化合物、肽或肽衍生物。

[0152] 术语“磺酰基”，单独或者与其他术语例如烷基磺酰基或芳基磺酰基连在一起使用，是指二价基团 $-SO_2-$ 。在本发明的一些方面，其中 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 或 R^6 中的一个或多个是磺酰基，所述磺酰基可以与以下基团连接：取代或未取代的烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、环烯基、环炔基、或杂环基，碳水化合物，肽或肽衍生物。

[0153] 术语“磺酸酯”是本领域已知的，并且包括由下式表示的基团：

[0154]



[0155] 其中 R^{16} 是电子对、氢、烷基、环烷基、芳基、烯基、炔基、环烯基、环炔基、杂环基、碳水化合物、肽或肽衍生物。

[0156] 磺化烷基的实例包括乙基硫酸、乙磺酸、2-氨基乙-1-纯硫酸、1-丙磺酸、2-丙磺酸、1,2-二乙烷二磺酸、1,2-乙二醇二硫酸、1,3-丙二磺酸、1-丙醇硫酸、1,3-丙二醇二硫酸、1-丁磺酸、1,4-丁二醇二硫酸、1,2-乙二醇二硫酸、3-氨基-1-丙磺酸、3-羟基丙磺酸硫酸酯、1,4-丁磺酸、1,4-丁二醇一硫酸、1-戊磺酸、1,5-戊二磺酸、1,5-戊二醇硫酸、4-庚磺酸、1,3,5-庚三醇三硫酸酯、2-羟基甲基-1,3-丙二醇三硫酸酯、2-羟基甲基-2-甲基-1,3-丙二醇三硫酸酯、1,3,5,7-庚四醇四硫酸酯、1,3,5,7,9-壬五硫酸酯、1-十一烷磺酸，及其可药用盐。

[0157] 环烷基磺化基团的实例包括 1,3-环己烷二醇二硫酸酯，和 1,3,5-庚三醇三硫酸酯。

[0158] 芳基磺化基团的实例包括 1,3-苯二磺酸、2,5-二甲氧基-1,4-苯二磺酸、4-氨基-3-羟基-1-萘磺酸、3,4-二氨基-1-萘磺酸，及其可药用盐。

[0159] 杂环磺化化合物的实例包括 3-(N-吗啉代)丙磺酸和四氢噻吩-1,1-二氧化物-3,4-二磺酸，及其可药用盐。

[0160] 磺化碳水化合物的实例是蔗糖八磺酸酯、5-脱氧-1,2-O-异亚丙基- α -D-呋喃木糖-5-磺酸或者七碱土金属盐、甲基- α -D-吡喃葡萄糖苷 2,3-二硫酸酯、甲基 4, -O-亚苄基- α -D-吡喃葡萄糖苷 2,3-二硫酸酯、2,3,4,3',4'-蔗糖五硫酸酯、1,3:4,6-二-O-亚苄基-D-甘露醇 2,5-二硫酸酯、D-甘露醇 2,5-二硫酸酯、2,5-二-O-苄基-D-甘露醇四硫酸酯，及其可药用盐。

[0161] 术语“亚磺酰基”，单独或者与其他术语例如烷基亚磺酰基（即 $-S(O)-$ 烷基）或芳基亚磺酰基连在一起使用，是指二价基团 $-S(O)-$ 。

[0162] 术语“亚砷”是指基团 $-S=O$ 。

[0163] 术语“氨基”，单独或者联合，是指其中氮(N)与三个取代基连接的基团，所述三个取代基是氢、羟基、烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基或甲硅烷基的任何组合，并且具有一般化学式 $-NR^{10}R^{11}$ ，其中 R^{10} 和 R^{11} 可以是以下基团的任何组合：氢、羟基、烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、甲硅烷基、杂芳基或杂环，所述基团可以或者不可以被取代。任选地，氮原子上的一个取代基可以是羟基(-OH)以形成被称作羟。氨基的例示性实例是氨基(-NH₂)、烷基氨基、酰基氨基、环氨基、环烷基氨基、芳基氨基、芳基烷基氨基和低级烷基甲硅烷基氨基，尤其甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基、2-丙氨基、丁氨基、异丁氨基、环丙氨基、苄基氨基、烯丙基氨基、羟基氨基、环己基氨基、哌啶、苄基氨基、二苯基甲基氨基、三苯基甲基氨基、三甲基甲硅烷基氨基和二甲基叔丁基甲硅烷基氨基。

[0164] 术语“硫醇”是指-SH。

[0165] 术语“有机硫基(sulfenyl)”是指基团-SR⁹，其中R⁹不是氢。R⁹可以是烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、甲硅烷基、杂环基、杂芳基羰基或羧基。

[0166] 术语“硫代烷基”，单独或者联合，是指其中硫原子(S)与可以被取代的烷基连接的化学官能团。硫代烷基的实例是硫代甲基、硫代乙基和硫代丙基。

[0167] 术语“硫代芳基”，单独或者联合，是指其中硫原子(S)与芳基连接的化学官能团，并且具有一般化学式-SR¹²，其中R¹²是可以被取代的芳基。硫代芳基和取代的硫代芳基例示性实例是硫代苯基、对氯硫代苯基、硫代苄基、4-甲氧基-硫代苯基、4-硝基-硫代苯基和对硝基硫代苄基。

[0168] 术语“硫代烷氧基”，单独或者联合，是指其中硫原子(S)与烷氧基连接的化学官能团，并且具有一般化学式-SR¹³，其中R¹³是可以被取代的烷氧基。在本发明的一些方面，“硫代烷氧基”具有1-6个碳原子，并且指-S-(O)-C₁-C₆烷基，其中C₁-C₆烷基具有上文定义的含意。具有1-6个碳原子、也被称作C₁-C₆硫代烷氧基的直链或支链硫代烷氧基的例示性实例，包括硫代甲氧基和硫代乙氧基。

[0169] 术语“羰基”是指碳基团，其四个共价键当中的两个与氧共享。

[0170] 术语“羧基”，单独或联合，是指-C(O)OR¹⁴，其中R¹⁴是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、氨基、硫醇、芳基、杂芳基、硫代烷基、硫代芳基、硫代烷氧基或杂环基，所述基团可以任选被取代。在本发明的一些方面，羧基是酯化了的形式，并且可以含有酯化基团低级烷基基团。在本发明的特别方面，-C(O)OR¹⁴形成酯或氨基酸衍生物。酯化的形式还特别是指本文所称“羧酸酯”。在本发明的一些方面，“羧基”可以被取代，尤其被任选被一个或多个下列基团取代的烷基取代：氨基、胺、卤素、烷基氨基、芳基、羧基或杂环基。在本发明的特别方面，羧基是甲氧基羰基，丁氧基羰基，叔烷氧基羰基例如叔丁氧基羰基，具有一个或两个芳基的芳基甲氧基羰基，所述芳基包括但不限于任选被例如低级烷基、低级烷氧基、羟基、卤素、和/或硝基取代的苯基，例如苄基氧基羰基、甲氧基苄氧基羰基、二苯基甲氧基羰基、2-溴乙氧基羰基、2-碘乙氧基羰基叔丁基羰基、4-硝基苄基氧基羰基、二苯基甲氧基-羰基、苄氧基羰基、二-(4-甲氧基苯基-甲氧基羰基、2-溴乙氧基羰基、2-碘乙氧基羰基、2-三甲基甲硅烷基乙氧基羰基或2-三苯基甲硅烷基乙氧基羰基。另外的酯化形式的羧基是甲硅烷基氧基羰基，包括有机甲硅烷基氧基羰基。这样的化合物中的硅取代基可以被低级烷基(例如甲基)、烷氧基(例如甲氧基)、和/或卤素(例如氯)取代。硅取代基的实例包括三甲基甲硅烷基和二甲基叔丁基甲硅烷基。

[0171] 术语“酰胺”，单独或联合，是指与羰基中的两个未共享键中的一个连接的氨基、一烷基氨基、二烷基氨基、一环烷基氨基、烷基环烷基氨基和二环烷基氨基。

[0172] 术语“硝基”是指 $-\text{NO}_2$ 。

[0173] 环己烷多元醇化合物中的基团可以被一个或多个对本领域技术人员显而易见的取代基取代，所述取代基包括但不限于烷基、烯基、炔基、烷氧基、亚烷基、亚烯基、羟基烷基、卤代烷基、卤代亚烷基、卤代烯基、烷氧基、烯氧基、烯氧基烷基、烷氧基烷基、芳基、烷基芳基、卤代烷氧基、卤代烯氧基、杂环基、杂芳基、磺酰基、有机硫基、烷基磺酰基、亚磺酰基、烷基亚磺酰基、芳烷基、杂芳烷基、环烷基、环烯基、环烷氧基、环烯氧基、氨基、氧基、卤素、叠氨基、有机硫基、氰基、羟基、膦酸根合 (phosphonato)、次膦酸根合 (phosphinato)、硫代烷基、烷基氨基、芳基氨基、芳基磺酰基、烷基羰基、芳基羰基、杂芳基羰基、杂芳基亚磺酰基、杂芳基磺酰基、杂芳基氨基、杂芳基氧基、杂芳基氧基烷基、芳基乙酰氨基 (arylacetyl) 、芳基氧基、芳氧基、芳烷氧基、芳烷氧基、芳基氧基烷基、卤代芳基氧基烷基、杂芳氧基、杂芳烷氧基、杂芳烷氧基、杂芳烷氧基烷基、硫代芳基、芳基硫代烷基、烷氧基烷基和酰基。在本发明的实施方案中，取代基包括烷基、烷氧基、炔基、卤素、氨基、有机硫基、氧基和羟基。

[0174] 尽管本文描述了环己烷多元醇化合物的概括性定义用于本发明，但可以对式 I、II、III 或 IV 的一些化合物进行特别的描述。在本发明的实施方案中，环己烷多元醇化合物是分离的、尤其纯的、更尤其基本上纯的式 I 化合物，其中 X 是青蟹肌醇、表-肌醇或其构型异构体，其中

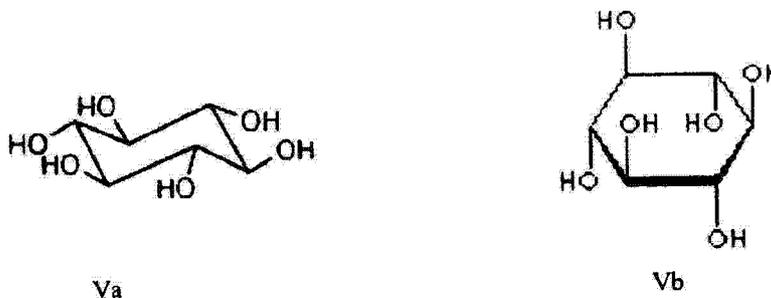
[0175] (a) R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 是羟基，或者

[0176] (b) R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的一个或多个、两个或多个、三个或多个是独立地任取代的烷基、烯基、炔基、亚烷基、亚烯基、烷氧基、烯氧基、环烷基、环烯基、环烷氧基、芳基、芳基氧基、芳基烷氧基、芳氧基、杂芳基、杂环基、酰基、酰氧基、亚砷、硫酸酯、磺酰基、有机硫基、磺酸酯、亚磺酰基、氨基、亚氨基、叠氨基、硫醇、硫代烷基、硫代烷氧基、硫代芳基、硝基、氰基、异氰酸根合、卤素、硒基、甲硅烷基、甲硅氧基、甲硅硫基、羧基、羧酸酯、羰基、氨基甲酰基或酰胺，并且其他的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 是羟基。

[0177] 在本发明的一些方面，环己烷多元醇化合物是青蟹肌醇化合物，尤其纯或基本上纯的青蟹肌醇。化合物“青蟹肌醇”也指本文的 AZD-103 或 ELND005。

[0178] “青蟹肌醇化合物”包括具有式 Va 或 Vb 结构的化合物：

[0179]



[0180] 在实施方案中，将青蟹肌醇化合物、盐或其衍生物，尤其纯的或基本上纯的青蟹肌醇化合物，用于本文描述的制剂、剂型、方法和应用中。青蟹肌醇化合物包括式 Va 或 Vb 化合物，其中 1、2、3 或 4 个，尤其 1、2 或 3 个，更优选 1 或 2 个羟基，在保持构型的情况下，被

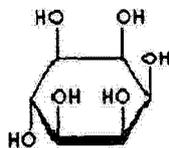
取代基、尤其单价取代基取代。适宜的取代基包括但不限于氢, 烷基, 酰基, 烯基, 环烷基, 卤素, $-\text{NHR}^1$ 其中 R^1 是氢、酰基、烷基, 或 $-\text{R}^2\text{R}^3$ 其中 R^2 和 R^3 是相同的或不同的并且表示酰基或烷基; $-\text{PO}_3\text{H}_2$; $-\text{SR}^4$ 其中 R^4 是氢、烷基, 或 $-\text{O}_3\text{H}$; 和 $-\text{OR}^3$ 其中 R^3 是氢、烷基, 或 $-\text{SO}_3\text{H}$ 。在本发明的一些方面, 青蟹肌醇化合物不包括被一个或多个磷酸酯基团取代的青蟹肌醇。

[0181] 本发明的特别方面使用式 Va 或 Vb 的青蟹肌醇化合物, 其中一个或多个羟基被以下基团取代: 烷基, 酰基, 烯基, $-\text{NHR}^1$ 其中 R^1 是氢、酰基、烷基, 或 $-\text{R}^2\text{R}^3$ 其中 R^2 和 R^3 是相同的或不同的并且表示酰基或烷基; $-\text{SR}^4$ 其中 R^4 是氢、烷基, 或 $-\text{O}_3\text{H}$; 和 $-\text{OR}^3$ 其中 R^3 是氢、烷基, 或 $-\text{SO}_3\text{H}$, 更尤其 $-\text{SR}^4$ 其中 R^4 是氢、烷基, 或 $-\text{O}_3\text{H}$ 或 $-\text{SO}_3\text{H}$ 。在本发明的实施方案中, 将表-肌醇、盐或其衍生物, 尤其纯的或基本上纯的表-肌醇化合物, 用于本发明描述的制剂、剂型、方法和应用中。

[0182] 在本发明的一些方面, 环己烷多元醇化合物是表-肌醇化合物, 尤其纯或基本上纯的表-肌醇化合物。

[0183] “表-肌醇化合物”包括具有式 VI 的基本结构的化合物:

[0184]



VI

[0185] 表-肌醇化合物包括式 VI 化合物, 其中 1、2、3、或 4 个, 优选 1、2 或 3 个, 更优选 1 或 2 个羟基, 在保持构型的情况下, 被取代基、尤其单价取代基取代。适宜的取代基包括但不限于氢, 烷基, 酰基, 烯基, 环烷基, 卤素, $-\text{NHR}^1$ 其中 R^1 是氢、酰基、烷基, 或 $-\text{R}^2\text{R}^3$ 其中 R^2 和 R^3 是相同的或不同的并且表示酰基或烷基; $-\text{PO}_3\text{H}_2$; $-\text{SR}^4$ 其中 R^4 是氢、烷基, 或 $-\text{O}_3\text{H}$; 和 $-\text{OR}^3$ 其中 R^3 是氢、烷基, 或 $-\text{SO}_3\text{H}$,

[0186] 本发明的特别方面使用式 VI 的表-肌醇化合物, 其中一个或多个羟基被以下基团取代: 烷基, 酰基, 烯基, $-\text{NHR}^1$ 其中 R^1 是氢、酰基、烷基, 或 $-\text{R}^2\text{R}^3$ 其中 R^2 和 R^3 是相同的或不同的并且表示酰基或烷基; $-\text{SR}^4$ 其中 R^4 是氢、烷基, 或 $-\text{O}_3\text{H}$; 和 $-\text{OR}^3$ 其中 R^3 是氢、烷基, 或 $-\text{SO}_3\text{H}$, 更尤其 $-\text{SR}^4$ 其中 R^4 是氢、烷基, 或 $-\text{O}_3\text{H}$ 或 $-\text{SO}_3\text{H}$ 。

[0187] 在本发明的一些方面, 环己烷多元醇化合物是表-环己六醇 (即表-肌醇), 尤其纯的或基本上纯的表-肌醇。

[0188] 在本发明的实施方案中, 环己烷多元醇化合物是分离的、尤其纯的、更尤其基本上纯的式 II 化合物, 其中

[0189] (a) R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 是羟基, 或者

[0190] (b) R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的一个或多个、两个或多个、三个或多个是独立地任选取代的烷基、烯基、炔基、亚烷基、亚烯基、烷氧基、烯氧基、环烷基、环烯基、环烷氧基、芳基、芳基氧基、芳基烷氧基、芳酰基、杂芳基、杂环基、酰基、酰氧基、亚砷、硫酸酯、磺酰基、有机硫基、亚磺酰基、磺酸酯、氨基、亚氨基、叠氮基、硫醇、硫代烷基、硫代烷氧基、硫代芳基、硝基、氰基、异氰酸根合、卤素、硒基、甲硅烷基、甲硅氧基、甲硅硫基、羧基、羧酸酯、羰基、氨基甲酰基或酰胺, 并且其他的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 是羟基。

[0191] 在本发明的一个特别方面, 环己烷多元醇化合物不包括其中 (a) 如果 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、

R^5 和 / 或 R^6 中的一个为烷基或氟, 那么其他的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的 4 个以上是羟基, (b) 如果 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的一个为氨基或叠氮化物, 那么 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的 4 个以上是羟基, (c) 如果 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的两个为氨基, 那么 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的三个以上是羟基, 和 (d) R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 是异亚丙基的式 I 或 II 化合物。

[0192] 在本发明的一些方面, 使用其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的一个或多个为烷基、烷氧基或卤素, 并且其他的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 是氢的环己烷多元醇化合物。

[0193] 在本发明的实施方案中, 环己烷多元醇化合物是式 I 或 II 化合物, 其中式 I 或 II 的位置 1、2、3、4、5 或 6 中的一个或多个位置上的氢被本文描述的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 的取代基取代, 所述取代基包括任选取代的烷基、烯基、炔基、亚烷基、亚烯基、烷氧基、烯氧基、环烷基、环烯基、环烷氧基、芳基、芳基氧基、芳基烷氧基、芳酰基、杂芳基、杂环基、酰基、酰氧基、亚砷、硫酸酯、磺酰基、有机硫基、亚磺酰基、磺酸酯、氨基、亚氨基、叠氮基、硫醇、硫代烷基、硫代烷氧基、硫代芳基、硝基、氰基、异氰酸根合、卤素、硒基、甲硅烷基、甲硅氧基、甲硅硫基、羧基、羧酸酯、羰基、氨基甲酰基、或酰胺, 尤其任选取代的烷基、烯基、烷氧基、氨基、亚氨基、硫醇、硝基、氰基、卤素或羧基。

[0194] 在本发明的实施方案中, 环己烷多元醇化合物是式 I 或 II 化合物, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的一个或多个、两个或多个或者三个或多个独立地是烯基、炔基、亚烷基、亚烯基、烷氧基、烯氧基、环烯基、环烷氧基、芳基、芳基氧基、芳基烷氧基、芳酰基、杂芳基、杂环基、酰基、酰氧基、磺酰基、有机硫基、亚磺酰基、磺酸酯、亚砷、硫酸酯、硝基、氰基、异氰酸根合、硫代芳基、硫代烷氧基、硒基、甲硅烷基、甲硅氧基、甲硅硫基、Cl, I, Br, 羧基、羧酸酯、羰基、氨基甲酰基或酰胺, 并且其他的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 是羟基。

[0195] 在本发明的实施方案中, 环己烷多元醇化合物是分离的、尤其纯的、更尤其基本上纯的式 I 或 II 化合物, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的一个或多个、两个或多个或者三个或多个独立地是 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_2 - C_6 亚烷基、 C_2 - C_8 亚烯基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_2 - C_6 烯氧基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 环烯基、 C_3 - C_8 环烷氧基、 C_3 - C_8 环烷氧基、酰氧基、磺酰基、有机硫基、亚磺酰基、磺酸酯、亚砷、硫酸酯、异氰酸根合、硫代芳基、硫代烷氧基、selenium、甲硅烷基、甲硅氧基、甲硅烷硫基、芳基、芳酰基、芳基氧基、芳基 C_1 - C_6 烷氧基、乙酰基、杂芳基、杂环基、氨基、硫醇、硫代烷基、硫代烷氧基、硝基、氰基、卤素 (例如 Cl, I 或 Br)、羧基、羧酸酯、羰基、氨基甲酰基, 或酰胺, 并且其他的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 是羟基。在特别的方面, (a) 如果 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的一个为烷基或氟, 那么其他的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的至多 4 个是羟基, (b) 如果 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的一个为氨基, 那么 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的至多 4 个是羟基, (c) 如果 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的两个为氨基, 那么 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 中的至多 3 个是羟基, 和 (d) R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 不是异亚丙基。

[0196] 在本发明的实施方案中, 环己烷多元醇化合物是式 I 化合物, 其中 R^2 在平伏位置是羟基, R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的至少 1、2、3 或 4 个独立地是烷基、烯基、炔基、亚烷基、亚烯基、烷氧基、烯氧基、环烷基、环烯基、环烷氧基、芳基、芳基氧基、芳基烷氧基、芳酰基、杂芳基、杂环基、酰基、酰氧基、亚砷、硫酸酯、有机硫基、磺酰基、磺酸酯、亚磺酰基、氨基、亚氨基、叠氮基、硫醇、硫代烷基、硫代烷氧基、硫代芳基、硝基、氰基、异氰酸根合、卤素、硒基、

甲硅烷基、甲硅氧基、甲硅硫基、羧基、羧酸酯、羰基、氨基甲酰基、或酰胺, 尤其 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_2-C_6 亚烷基、 C_2-C_8 亚烯基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_2-C_6 烯氧基、 C_3-C_8 环烷基、 C_3-C_8 环烯基、 C_3-C_8 环烷氧基、芳基 C_1-C_6 烷氧基、Cl、I 或 Br, 并且其他的 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 是羟基。

[0197] 在本发明的实施方案中, 环己烷多元醇化合物是式 I 化合物, 其中 R^2 在平伏位置是羟基, R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的至少两个独立地是烷基、烯基、炔基、亚烷基、亚烯基、烷氧基、烯氧基、环烷基、环烯基、环烷氧基、芳基、芳基氧基、芳基烷氧基、芳酰基、杂芳基、杂环基、酰基、酰氧基、亚砒、硫酸酯、磺酰基、有机硫基、磺酸酯、亚磺酰基、氨基、亚氨基、叠氨基、硫醇、硫代烷基、硫代烷氧基、硫代芳基、硝基、氰基、异氰酸根合、卤素、硒基、甲硅烷基、甲硅氧基、甲硅硫基、羧基、羧酸酯、羰基、氨基甲酰基、或酰胺, 尤其 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_2-C_6 亚烷基、 C_2-C_8 亚烯基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_2-C_6 烯氧基、 C_3-C_8 环烷基、 C_3-C_8 环烯基、 C_3-C_8 环烷氧基、芳基 C_1-C_6 烷氧基、Cl、I 或 Br, 并且其他的 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 是羟基。

[0198] 在本发明的实施方案中, 环己烷多元醇化合物是式 I 或 II 化合物, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的至少是羟基, 并且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的 1、2、3、或 4 个是烷基、烯基、炔基、亚烷基、亚烯基、烷氧基、烯氧基、环烷基、环烯基、环烷氧基、芳基、芳基氧基、芳基烷氧基、芳酰基、杂芳基、杂环基、酰基、酰氧基、亚砒、硫酸酯、磺酰基、有机硫基、磺酸酯、亚磺酰基、氨基、亚氨基、叠氨基、硫醇、硫代烷基、硫代烷氧基、硫代芳基、硝基、氰基、异氰酸根合、卤素、硒基、甲硅烷基、甲硅氧基、甲硅硫基、羧基、羧酸酯、羰基、氨基甲酰基、或酰胺, 尤其 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_2-C_6 亚烷基、 C_2-C_8 亚烯基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_2-C_6 烯氧基、 C_3-C_8 环烷基、 C_3-C_8 环烯基、 C_3-C_8 环烷氧基、芳基 C_1-C_6 烷氧基、Cl、I 或 Br。

[0199] 在本发明的实施方案中, 环己烷多元醇化合物是式 I 或 II 化合物, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的至少两个是羟基, 并且其他的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的两个或多个是烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、亚烷基、亚烯基、烷氧基、烯氧基、环烷氧基、芳基、芳基氧基、芳基烷氧基、芳酰基、杂芳基、杂环基、酰基、或酰氧基、磺酰基、有机硫基、亚磺酰基、氨基、亚氨基、氰基、异氰酸根合、硒基、甲硅烷基、甲硅氧基、甲硅硫基、硫醇、硫代烷基、硫代烷氧基、卤素、羧基、羧酸酯、羰基、氨基甲酰基和酰胺, 尤其 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_2-C_6 亚烷基、 C_2-C_8 亚烯基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_2-C_6 烯氧基、 C_3-C_8 环烷基、 C_3-C_8 环烯基、 C_3-C_8 环烷氧基、芳基 C_1-C_6 烷氧基、Cl、I 或 Br。

[0200] 在本发明的实施方案中, 环己烷多元醇化合物是式 I 或 II 化合物, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的至少两个是羟基, 并且其他的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的三个或多个独立地是烷基、烯基、炔基、亚烷基、亚烯基、烷氧基、烯氧基、环烷基、环烯基、环烷氧基、芳基、芳基氧基、芳基烷氧基、芳酰基、杂芳基、杂环基、酰基、酰氧基、亚砒、硫酸酯、磺酰基、有机硫基、磺酸酯、亚磺酰基、氨基、亚氨基、叠氨基、硫醇、硫代烷基、硫代烷氧基、硫代芳基、叠氨基、硝基、氰基、异氰酸根合、卤素、硒基、甲硅烷基、甲硅氧基、甲硅硫基、羧基、羰基、氨基甲酰基、或酰胺, 尤其 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_2-C_6 亚烷基、 C_2-C_8 亚烯基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_2-C_6 烯氧基、 C_3-C_8 环烷基、 C_3-C_8 环烯基、 C_3-C_8 环烷氧基、芳基 C_1-C_6 烷氧基、Cl、I 或 Br。

[0201] 在本发明的实施方案中, 环己烷多元醇化合物是式 I 或 II 化合物, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、

R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的至少三个是羟基, 并且其他的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的 1、2 或 3 个是烷基、烯基、炔基、亚烷基、亚烯基、烷氧基、烯氧基、环烷基、环烯基、环烷氧基、芳基、芳基氧基、芳基烷氧基、芳酰基、杂芳基、杂环基、酰基、酰氧基、亚砒、硫酸酯、磺酰基、有机硫基、磺酸酯、亚磺酰基、氨基、亚氨基、叠氮基、硫醇、硫代烷基、硫代烷氧基、硫代芳基、硝基、氰基、异氰酸根合、卤素、硒基、甲硅烷基、甲硅氧基、甲硅硫基、羧基、羧酸酯、羰基、氨基甲酰基、或酰胺, 尤其 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_2 - C_6 亚烷基、 C_2 - C_8 亚烯基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_2 - C_6 烯氧基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 环烯基、 C_3 - C_8 环烷氧基、芳基 C_1 - C_6 烷氧基、Cl、I 或 Br。

[0202] 在本发明的实施方案中, 环己烷多元醇化合物是式 I 或 II 化合物, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的至少一个是羟基, 并且其他的 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的一个或两个是烷基、烯基、炔基、亚烷基、亚烯基、烷氧基、烯氧基、环烷基、环烯基、环烷氧基、芳基、芳基氧基、芳基烷氧基、芳酰基、杂芳基、杂环基、酰基、酰氧基、亚砒、硫酸酯、磺酰基、磺酸酯、有机硫基、亚磺酰基、氨基、亚氨基、叠氮基、硫醇、硫代烷基、硫代烷氧基、硫代芳基、叠氮基、硝基、氰基、异氰酸根合、卤素、硒基、甲硅烷基、甲硅氧基、甲硅硫基、羧基、羧酸酯、羰基、氨基甲酰基、或酰胺, 尤其 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_2 - C_6 亚烷基、 C_2 - C_8 亚烯基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_2 - C_6 烯氧基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 环烯基、 C_3 - C_8 环烷氧基、芳基 C_1 - C_6 烷氧基、Cl、I 或 Br。

[0203] 在本发明的实施方案中, 环己烷多元醇化合物是式 I 或 II 化合物, 其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 和 R^6 是羟基, 并且 R^3 是烷基、烯基、炔基、亚烷基、亚烯基、烷氧基、烯氧基、环烷基、环烯基、环烷氧基、芳基、芳基氧基、芳基烷氧基、芳酰基、杂芳基、杂环基、酰基、酰氧基、亚砒、硫酸酯、磺酰基、有机硫基、磺酸酯、亚磺酰基、氨基、亚氨基、叠氮基、硫醇、硫代烷基、硫代烷氧基、硫代芳基、叠氮基、硝基、氰基、异氰酸根合、卤素、硒基、甲硅烷基、甲硅氧基、甲硅硫基、羧基、羧酸酯、羰基、氨基甲酰基或酰胺。在一个实施方案中, R^3 选自烯基、炔基、亚烷基、亚烯基、烷氧基、烯氧基、环烷基、环烯基、环烷氧基、芳基、芳基氧基、芳基烷氧基、芳酰基、亚氨基、杂芳基、杂环基、酰基、酰氧基、磺酰基、有机硫基、亚磺酰基、亚砒、硫酸酯、硫代烷氧基、硫代芳基、羧基、羰基、氨基甲酰基、或酰胺, 尤其烷氧基、磺酰基、有机硫基、亚磺酰基、亚砒、硫酸酯、硫代烷氧基、羧基、羰基、氨基甲酰基或酰胺。在特别的实施方案中, R^3 选自 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_2 - C_6 亚烷基、 C_2 - C_8 亚烯基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_2 - C_6 烯氧基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 环烯基、 C_3 - C_8 环烷氧基、芳基、芳基氧基、芳基 C_1 - C_6 烷氧基、乙酰基、卤素和羧酸酯, 尤其 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_2 - C_6 亚烷基、 C_2 - C_8 亚烯基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_2 - C_6 烯氧基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 环烯基、 C_3 - C_8 环烷氧基、芳基 C_1 - C_6 烷氧基、Cl、I 或 Br。

[0204] 在本发明的实施方案中, 环己烷多元醇化合物是式 I 或 II 化合物, 其中 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 是羟基, 并且 R^2 是烷基、烯基、炔基、亚烷基、亚烯基、烷氧基、烯氧基、环烷基、环烯基、环烷氧基、芳基、芳基氧基、芳基烷氧基、芳酰基、杂芳基、杂环基、酰基、酰氧基、亚砒、硫酸酯、磺酰基、有机硫基、磺酸酯、亚磺酰基、氨基、亚氨基、叠氮基、硫醇、硫代烷基、硫代烷氧基、硫代芳基、叠氮基、硝基、氰基、异氰酸根合、卤素、硒基、甲硅烷基、甲硅氧基、甲硅硫基、羧基、羧酸酯、羰基、氨基甲酰基或酰胺。在实施方案中, R^2 选自 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_2 - C_6 亚烷基、 C_2 - C_8 亚烯基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_2 - C_6 烯氧基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 环

烯基、C₃-C₈ 环烷氧基、芳基、芳基氧基、芳基 C₁-C₆ 烷氧基、乙酰基、卤素和羧酸酯。

[0205] 在本发明的实施方案中,环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物,其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 和 / 或 R⁶ 中的 1、2、3、4 或 5 个各自独立地是:

[0206] (a) 具有 1-24 个碳原子,尤其 1-10 或 1-6 个碳原子的烷基;

[0207] (b) 具有 3-16 个碳原子,尤其 3-10 个或 3-6 个碳原子的环烷基;

[0208] (c) 具有 2-24 碳原子,尤其 2-10 个或 2-6 个碳原子的烯基;

[0209] (d) 具有 4-16 个碳原子,尤其 4-10 个或 4-6 个碳原子的环烯基;

[0210] (e) 具有 4-24 个碳原子,尤其 4-10、4-8 或 6 个碳原子的芳基;

[0211] (f) 芳烷基、烷芳基、芳烯基或烯基芳基;

[0212] (g) 含有 3-10 个,尤其 3-8 或 3-6 个环原子并且至少一个选自氧、氮和硫的原子的杂环基;

[0213] (h) 具有 1-6 该碳原子或 1-3 个碳原子的烷氧基,尤其甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丙氧基或叔丁氧基,特别是甲氧基,或

[0214] (i) 卤素,尤其氟、氯或溴,特别是氯。

[0215] 在本发明的实施方案中,环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物,其中 R² 是羟基,并且 R¹、R³、R⁴、R⁵ 和 / 或 R⁶ 中的 1、2、3、4 或 5 个各自独立地是甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十二烷基、十四烷基、十五烷基、十六烷基、十七烷基、十八烷基、二十烷基、二十二烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丙氧基、叔丁氧基、氯、环丙基、环戊基、环己基、乙烯基、烯丙基、丙烯基、辛二烯基、辛烯基、癸烯基、十二碳烯基、十四碳烯基、十六碳烯基、十八碳烯基、十八碳二烯基、十九碳烯基、十八碳三烯基、花生四烯基 (arachidonyl)、环戊烯基、环戊二烯基、环己烯基、环己二烯基、苯基、联苯基、三联苯基、萘基、蒽基、菲基、吡啶基,呋喃基或噻唑基。

[0216] 在本发明的实施方案中,环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物,其中 R¹ 是羟基,并且 R²、R³、R⁴、R⁵ 和 / 或 R⁶ 中的 1、2、3、4 或 5 个各自独立地是甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十二烷基、十四烷基、十五烷基、十六烷基、十七烷基、十八烷基、二十烷基、二十二烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丙氧基、叔丁氧基、氯、环丙基、环戊基、环己基,乙烯基、烯丙基、丙烯基、辛二烯基、辛烯基、癸烯基、十二碳烯基、十四碳烯基、十六碳烯基、十八碳烯基、十八碳二烯基、十九碳烯基、十八碳三烯基、花生四烯基 (arachidonyl)、环戊烯基、环戊二烯基、环己烯基、环己二烯基、苯基、联苯基、三联苯基、萘基、蒽基、菲基、吡啶基,呋喃基或噻唑基。

[0217] 在本发明的实施方案中,环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物,其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 和 / 或 R⁶ 的 1 个或 2 个是羧基、氨基甲酰基、磺酰基、或含有 N 原子的杂环基,更尤其 N-甲基氨基甲酰基、N-丙基氨基甲酰基、N-氰基氨基甲酰基、氨基磺酰基、异噁唑基、咪唑基和噻唑基。

[0218] 在本发明的实施方案中,环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物,其中 R² 是羟基;并且 R¹、R³、R⁴、R⁵ 和 R⁶ 独立地选自 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₁-C₆ 烷氧基、C₂-C₆ 烯氧基、C₃-C₁₀ 环烷基、C₄-C₁₀ 环烯基、C₃-C₁₀ 环烷氧基、C₆-C₁₀ 芳基、C₆-C₁₀ 芳基氧基、C₆-C₁₀ 芳基 -C₁-C₃ 烷氧基、C₆-C₁₀ 芳酰基、C₆-C₁₀ 杂芳基、C₃-C₁₀ 杂环基、C₁-C₆ 酰基、C₁-C₆ 酰氧基、羟基、-NH₂、-NHR⁷、-NR⁷R⁸-、= NR⁷、-S(O)₂R⁷、-SH、-SO₃H、硝基、氰基、卤素、卤代烷基、

C_4-C_{10} 环烯基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_6-C_{10} 芳基 C_1C_3 烷基、 C_6-C_{10} 杂芳基和 C_3-C_{10} 杂环。

[0223] 在本发明的实施方案中,环己烷多元醇化合物是式 III 或 IV 化合物,其中 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 中的一个为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 酰基、卤素、氧代基、 $=NR^7$ 、 $-NHC(O)R^7$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^7$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 CO_2R^7 或 $-SO_2R^7$,其中 R^7R^8 如上文所定义;并且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 中的至多四个是羟基。

[0224] 在本发明的实施方案中,环己烷多元醇化合物是式 III 或 IV 化合物,其中 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 中的两个为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 酰基、卤素、氧代基、 $=NR^7$ 、 $-NHC(O)R^7$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^7$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 CO_2R^7 或 $-SO_2R^7$,其中 R^7R^8 如上文所定义;并且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 中的至多三个是羟基。

[0225] 在本发明的实施方案中,环己烷多元醇化合物是式 III 或 IV 化合物,其中 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 中的三个为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基、卤素、氧代基、 $=NR^7$ 、 $-NHC(O)R^7$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^7$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 CO_2R^7 或 $-SO_2R^7$,其中 R^7R^8 如上文所定义;并且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 中的至多两个是羟基。

[0226] 在本发明的实施方案中,环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的 1、2、3、4 或 5 个是羟基,其他的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 独立地是氢、烷基、烯基、炔基、亚烷基、亚烯基、烷氧基、烯氧基、环烷基、环烯基、环烷氧基、芳基、芳基氧基、芳基烷氧基、芳酰基、杂芳基、杂环基、酰基、酰氧基、亚砷、硫酸酯、磺酰基、有机硫基、磺酸酯、亚磺酰基、氨基、亚氨基、叠氮基、硫醇、硫代烷基、硫代烷氧基、硫代芳基、硝基、氰基、异氰酸根合、卤素、硒基、甲硅烷基、甲硅氧基、甲硅硫基、羧基、羧酸酯、羰基、氨基甲酰基、或酰胺,尤其是烷基、烷氧基、乙酰基、卤素、羧酸酯、氨基、亚氨基、叠氮基、硫醇、硫代烷基、硝基、硫代烷氧基、氰基或卤素,尤其 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、乙酰基、卤素或羧酸酯,并且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的至少一个是烷氧基,尤其具有约 1-6 个碳原子的烷氧基,更尤其甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丙氧基和叔丁氧基,其可以被下列基团取代:烷基、卤素(例如氟)、取代的烷基(例如烷基卤素、卤代烷基卤素、烷基卤代烷基)、氰基、氨基、硝基或环烷基,更尤其 CF_3 、 CF_3CF_2 、 CF_3CH_2 、 CH_2NO_2 、 CH_2NH_2 、 $C(CH_2)_3$ 或 3-4 元环烷基(例如环丙基)。

[0227] 在本发明的实施方案中,环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的两个是羟基,其他的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 独立地是氢、烷基、烯基、炔基、亚烷基、亚烯基、烷氧基、烯氧基、环烷基、环烯基、环烷氧基、芳基、芳基氧基、芳基烷氧基、芳酰基、杂芳基、杂环基、酰基、酰氧基、亚砷、硫酸酯、磺酰基、有机硫基、磺酸酯、亚磺酰基、氨基、亚氨基、叠氮基、硫醇、硫代烷基、硫代烷氧基、硫代芳基、硝基、氰基、异氰酸根合、卤素、硒基、甲硅烷基、甲硅氧基、甲硅硫基、羧基、羧酸酯、羰基、氨基甲酰基、或酰胺,尤其烷基、烷氧基、乙酰基、卤素、羧酸酯、氨基、亚氨基、叠氮基、硫醇、硫代烷基、硝基、硫代烷氧基、氰基或卤素,优选 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、乙酰基、卤素或羧酸酯,并且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的至少一个是烷氧基,尤其具有 1-6 该碳原子的烷氧基,更尤其甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丙氧基和叔丁氧基,其可以被下列基团取代:烷基、卤素(例如氟)、取代的烷基(例如烷基卤素、卤代烷基卤素、烷基卤代烷基)、氰基、氨基、硝基或环烷基,更尤其 CF_3 、 CF_3CF_2 、 CF_3CH_2 、 CH_2NO_2 、 CH_2NH_2 、 $C(CH_2)_3$ 或 3-4 元环烷基(例如环丙基)。

[0228] 在本发明的实施方案中,环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物,其中

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的三个是羟基,其他的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 独立地是氢、烷基、烯基、炔基、亚烷基、亚烯基、烷氧基、烯氧基、环烷基、环烯基、环烷氧基、芳基、芳基氧基、芳基烷氧基、芳酰基、杂芳基、杂环基、酰基、酰氧基、亚砷、硫酸酯、磺酰基、有机硫基、磺酸酯、亚磺酰基、氨基、亚氨基、叠氮基、硫醇、硫代烷基、硫代烷氧基、硫代芳基、硝基、氰基、异氰酸根合、卤素、硒基、甲硅烷基、甲硅氧基、甲硅硫基、羧基、羧酸酯、羰基、氨基甲酰基、或酰胺,尤其烷基、烷氧基、乙酰基、卤素、羧酸酯、氨基、亚氨基、叠氮基、硫醇、硫代烷基、硝基、硫代烷氧基、氰基或卤素,尤其 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、乙酰基、卤素或羧酸酯,并且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的至少一个是烷氧基,尤其具有约 1-6 个碳原子的烷氧基,更尤其甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丙氧基和叔丁氧基,其可以被下列基团取代:烷基、卤素(例如氟)、取代的烷基(例如烷基卤素、卤代烷基卤素、烷基卤代烷基)、氰基、氨基、硝基或环烷基,更尤其 CF_3 、 CF_3CF_2 、 CF_3CH_2 、 CH_2NO_2 、 CH_2NH_2 、 $C(CH_2)_3$ 或 3-4 元环烷基(例如环丙基)。

[0229] 在本发明的实施方案中,环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的四个是羟基,其他的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 独立地是氢、烷基、烯基、炔基、亚烷基、亚烯基、烷氧基、烯氧基、环烷基、环烯基、环烷氧基、芳基、芳基氧基、芳基烷氧基、芳酰基、杂芳基、杂环基、酰基、酰氧基、亚砷、硫酸酯、磺酰基、有机硫基、磺酸酯、亚磺酰基、氨基、亚氨基、叠氮基、硫醇、硫代烷基、硫代烷氧基、硫代芳基、硝基、氰基、异氰酸根合、卤素、硒基、甲硅烷基、甲硅氧基、甲硅硫基、羧基、羧酸酯、羰基、氨基甲酰基、或酰胺,尤其烷基、烷氧基、乙酰基、卤素、羧酸酯、氨基、亚氨基、叠氮基、硫醇、硫代烷基、硝基、硫代烷氧基、氰基或卤素,尤其 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、乙酰基、卤素或羧酸酯,并且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的至少一个是烷氧基,尤其具有约 1-6 个碳原子的烷氧基,更尤其甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丙氧基和叔丁氧基,其可以任选被烷基、卤素(例如氟)、取代的烷基(例如烷基卤素、卤代烷基卤素、烷基卤代烷基)、氰基、氨基、硝基或环烷基,更尤其 CF_3 、 CF_3CF_2 、 CF_3CH_2 、 CH_2NO_2 、 CH_2NH_2 、 $C(CH_2)_3$ 或 3-4 元环烷基(例如环丙基)。

[0230] 在本发明的实施方案中,环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的五个是羟基,并且其他的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 是烷氧基,尤其具有约 1-6 个碳原子的烷氧基,更尤其甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丙氧基和叔丁氧基,其可以被下列基团取代:烷基、卤素(例如氟)、取代的烷基(例如烷基卤素、卤代烷基卤素、烷基卤代烷基)、氰基、氨基、硝基或环烷基,更尤其 CF_3 、 CF_3CF_2 、 CF_3CH_2 、 CH_2NO_2 、 CH_2NH_2 、 $C(CH_2)_3$ 或 3-4 元环烷基(例如环丙基)。

[0231] 在本发明的实施方案中,环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的 1、2 或 3 个各自独立地是 $-OR^{15}$,其中 R^{15} 是烷基、烯基、炔基、亚烷基、亚烯基、烷氧基、烯氧基、环烷基、环烯基、环烷氧基、芳基、芳基氧基、芳基烷氧基、芳酰基、杂芳基、杂环基、酰基、酰氧基、亚砷、硫酸酯、磺酰基、有机硫基、磺酸酯、亚磺酰基、氨基、亚氨基、叠氮基、硫醇、硫代烷基、硫代烷氧基、硫代芳基、硝基、氰基、异氰酸根合、卤素、硒基、甲硅烷基、甲硅氧基、甲硅硫基、羧基、羧酸酯、羰基、氨基甲酰基或酰胺碳水化合物。在一个方面,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的 1、2 或 3 个各自独立地是 $-OR^{15}$,其中 R^{15} 是 C_1 - C_6 烷基,更尤其 C_1 - C_3 烷基。

[0232] 在式 I、II、III 或 IV 的选择的环己烷多元醇化合物中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的至少一个是 $-OR^{20}$,其中 R^{20} 是 $-CF_3$ 、 CF_3CF_2 、 CF_3CH_2 、 CH_2NO_2 、 CH_2NH_2 、 $C(CH_2)_3$ 或环丙基。

[0233] 在本发明的实施方案中,环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 是羟基,并且 R^6 是烷氧基,尤其具有约 1-6 个碳原子的烷氧基,更尤其甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丙氧基和叔丁氧基,其可以被烷基、卤素(例如氟)、取代的烷基(例如烷基卤素、卤代烷基卤素、烷基卤代烷基)、氰基、氨基、硝基或环烷基,更尤其 CF_3 、 CF_3CF_2 、 CF_3CH_2 、 CH_2NO_2 、 CH_2NH_2 、 $C(CH_2)_3$ 或 3-4 元环烷基(例如环丙基)。在本发明特别实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 是羟基,并且 R^6 是 $-OR^{20}$,其中 R^{20} 是 CF_3 、 CF_3CF_2 、 CF_3CH_2 、 CH_2NO_2 、 CH_2NH_2 、 $C(CH_2)_3$ 或环丙基。在本发明另一特别的实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 是羟基,并且 R^6 是甲氧基。

[0234] 在本发明的实施方案中,环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^6 是羟基,并且 R^5 是烷氧基,尤其具有约 1-6 个碳原子的烷氧基,更尤其甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丙氧基和叔丁氧基,其可以被下列基团取代:烷基、卤素(例如氟)、取代的烷基(例如烷基卤素、卤代烷基卤素、烷基卤代烷基)、氰基、氨基、硝基或环烷基,更尤其 CF_3 、 CF_3CF_2 、 CF_3CH_2 、 CH_2NO_2 、 CH_2NH_2 、 $C(CH_2)_3$ 、或 3-4 元环烷基(例如环丙基)。在本发明的特别实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^6 是羟基,并且 R^5 是 $-OR^{20}$,其中 R^{20} 是 CF_3 、 CF_3CF_2 、 CF_3CH_2 、 CH_2NO_2 、 CH_2NH_2 、 $C(CH_2)_3$ 或环丙基。在本发明的另一特别实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^6 是羟基,并且 R^5 是甲氧基。

[0235] 在本发明的实施方案中,环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 和 R^6 是羟基,并且 R^4 是烷氧基,尤其具有约 1-6 个碳原子的烷氧基,更尤其甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丙氧基和叔丁氧基,其可以被下列基团取代:烷基、卤素(例如氟)、取代的烷基(例如烷基卤素、卤代烷基卤素、烷基卤代烷基)、氰基、氨基、硝基或环烷基,更尤其 CF_3 、 CF_3CF_2 、 CF_3CH_2 、 CH_2NO_2 、 CH_2NH_2 、 $C(CH_2)_3$ 、或 3-4 元环烷基(例如环丙基)。在本发明的特别实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 和 R^6 是羟基,并且 R^4 是 $-OR^{20}$,其中 R^{20} 是 CF_3 、 CF_3CF_2 、 CF_3CH_2 、 CH_2NO_2 、 CH_2NH_2 、 $C(CH_2)_3$ 或环丙基。本发明的另一特别实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 和 R^6 是羟基,并且 R^4 是甲氧基。

[0236] 在本发明的实施方案中,环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物,其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 和 R^6 是羟基,并且 R^3 是烷氧基,尤其具有约 1-6 个碳原子的烷氧基,更尤其甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丙氧基和叔丁氧基,其可以被下列基团取代:烷基、卤素(例如氟)、取代的烷基(例如烷基卤素、卤代烷基卤素、烷基卤代烷基)、氰基、氨基、硝基或环烷基,更尤其 CF_3 、 CF_3CF_2 、 CF_3CH_2 、 CH_2NO_2 、 CH_2NH_2 、 $C(CH_2)_3$ 、或 3-4 元环烷基(例如环丙基)。在本发明的特别实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 和 R^6 是羟基和 R^3 是 $-OR^{20}$ 其中 R^{20} 是 CF_3 、 CF_3CF_2 、 CF_3CH_2 、 CH_2NO_2 、 CH_2NH_2 、 $C(CH_2)_3$ 或环丙基。在本发明的另一特别实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 和 R^6 是羟基并且 R^3 是甲氧基。

[0237] 在本发明的实施方案中,环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物,其中 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 是羟基,并且 R^2 是烷氧基,尤其具有约 1-6 个碳原子的烷氧基,更尤其甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丙氧基和叔丁氧基,其可以被下列基团取代:烷基、卤素(例如氟)、取代的烷基(例如烷基卤素、卤代烷基卤素、烷基卤代烷基)、氰基、氨基、硝基或环烷基,更尤其 CF_3 、 CF_3CF_2 、 CF_3CH_2 、 CH_2NO_2 、 CH_2NH_2 、 $C(CH_2)_3$ 、或 3-4 元环烷基(例如环丙基)。在本发明的特别实施方案中, R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 是羟基和 R^2 是 $-OR^{20}$ 其中 R^{20} 是 CF_3 、 CF_3CF_2 、 CF_3CH_2 、 CH_2NO_2 、 CH_2NH_2 、 $C(CH_2)_3$ 或环丙基。在本发明的另一特别实施方案中, R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和

R^6 是羟基, 并且 R^2 是甲氧基。

[0238] 在本发明的实施方案中, 环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 是羟基, 并且 R^1 是烷氧基, 尤其具有约 1-6 个碳原子的烷氧基, 更尤其甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丙氧基和叔丁氧基, 其可以被下列基团取代: 烷基、卤素 (例如氟)、取代的烷基 (例如烷基卤素、卤代烷基卤素、烷基卤代烷基)、氰基、氨基、硝基或环烷基, 更尤其 CF_3 、 CF_3CF_2 、 CF_3CH_2 、 CH_2NO_2 、 CH_2NH_2 、 $C(CH_2)_3$ 、或 3-4 元环烷基 (例如环丙基)。在本发明的特别实施方案中, R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 是羟基, 并且 R^1 是 $-OR^{20}$ 其中 R^{20} 是 CF_3 、 CF_3CF_2 、 CF_3CH_2 、 CH_2NO_2 、 CH_2NH_2 、 $C(CH_2)_3$ 或环丙基。在本发明的另一特别实施方案中, R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 是羟基, 并且 R^1 是甲氧基。

[0239] 在本发明的实施方案中, 环己烷多元醇化合物是式 III 或 IV 化合物, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 或 R^6 中的 2、3、4 或 5 个是羟基, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 或 R^6 中的至少一个是任选取代的烷氧基; 并且剩余的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 或 R^6 (如果有的话) 独立地选自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_2 - C_6 烯氧基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_1 - C_6 酰基、 C_1 - C_6 酰氧基、羟基、 $-NH_2$ 、 $-NHR^7$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $=NR^7$ 、 $-S(O)_2R^7$ 、 $-SH$ 、硝基、氰基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基烷基、 $-CO_2R^7$ 、氧代基、 $-PO_3H-NHC(O)R^7$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^7$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-NHS(O)_2R^7$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR^7$ 和 $-S(O)_2NR^7R^8$ 其中 R^7 和 R^8 独立地选自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_4 - C_{10} 环烯基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基 C_1 - C_3 烷基、 C_6 - C_{10} 杂芳基和 C_3 - C_{10} 杂环。

[0240] 在本发明的实施方案中, 环己烷多元醇化合物是式 III 或 IV 化合物, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 或 R^6 中的 5 个是羟基; 并且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 或 R^6 中的一个 C_1 - C_6 烷氧基; 例如 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 或 R^6 中的至少一个是甲氧基。

[0241] 在本发明的实施方案中, 环己烷多元醇化合物是式 IV 化合物, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 或 R^6 中的 2、3 或 4 个是羟基; R^1 是任选取代的烷氧基; 并且剩余的 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 或 R^6 独立地选自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_2 - C_6 烯氧基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_1 - C_6 酰基、 C_1 - C_6 酰氧基、羟基、 $-NH_2$ 、 $-NHR^7$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $=NR^7$ 、 $-S(O)_2R^7$ 、 $-SH$ 、硝基、氰基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基烷基、 $-CO_2R^7$ 、氧代基、 $-PO_3H-NHC(O)R^7$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^7$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-NHS(O)_2R^7$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR^7$ 和 $-S(O)_2NR^7R^8$, 其中 R^7 和 R^8 独立地选自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_4 - C_{10} 环烯基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基 C_1 - C_3 烷基、 C_6 - C_{10} 杂芳基和 C_3 - C_{10} 杂环。

[0242] 在本发明的实施方案中, 环己烷多元醇化合物是式 IV 化合物, 其中 R^1 是 C_1 - C_6 烷氧基; 并且 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 是羟基; 例如 R^1 是甲氧基。

[0243] 在本发明的实施方案中, 环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的 5 个是羟基, 并且其他的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 是取代的烷氧基, 尤其具有约 1-6 个碳原子的烷氧基, 更尤其甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丙氧基和叔丁氧基, 其被烷基, 尤其 C_1 - C_6 烷基, 更尤其 C_1 - C_3 烷基取代。

[0244] 在本发明的实施方案中, 环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中 5 个是羟基, 并且其他的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 是烷氧基, 尤其具有约 1-6 个碳原子的烷氧基, 更尤其甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丙氧基和叔丁氧基, 其被可以被取代的卤素 (例如氟、氯或溴) 取代。在特别的实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 、

R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的 5 个是羟基,其他的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 是氟甲氧基、氯甲氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟乙氧基、氟乙氧基、四氟乙氧基、五氟乙氧基或氟丙氧基。

[0245] 在本发明的实施方案中,环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的 5 个是羟基,并且其他的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 是卤代烷氧基烷基,尤其氟甲氧基甲基、氯甲氧基乙基、三氟甲氧基甲基、二氟甲氧基乙基或三氟乙氧基甲基。

[0246] 在本发明的实施方案中,环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 是羟基和 R^6 是取代的烷氧基,尤其具有约 1-6 个碳原子的烷氧基,更尤其甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丙氧基和叔丁氧基,其被取代的烷基、尤其低级烷基取代。

[0247] 在本发明的实施方案中,环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^6 是羟基,且 R^5 是取代的烷氧基,尤其具有约 1-6 个碳原子的烷氧基,更尤其甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丙氧基和叔丁氧基,其被烷基、尤其低级烷基、更尤其 C_1 - C_3 烷基取代。

[0248] 在本发明的实施方案中,环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 和 R^6 是羟基,并且 R^4 是取代的烷氧基,尤其具有约 1-6 个碳原子的烷氧基,更尤其甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丙氧基和叔丁氧基,其被烷基、尤其低级烷基、更尤其 C_1 - C_3 烷基取代。

[0249] 在本发明的实施方案中,环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物,其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 和 R^6 是羟基,并且 R^3 是取代的烷氧基,尤其具有约 1-6 个碳原子的烷氧基,更尤其甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丙氧基和叔丁氧基,其被烷基、尤其低级烷基、更尤其 C_1 - C_3 烷基取代。

[0250] 在本发明的实施方案中,环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物,其中 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 是羟基,并且 R^2 是取代的烷氧基,尤其具有约 1-6 个碳原子的烷氧基,更尤其甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丙氧基和叔丁氧基,其并烷基、尤其低级烷基、更尤其 C_1 - C_3 烷基取代。

[0251] 在本发明的实施方案中,环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物,其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 是羟基,并且 R^1 是取代的烷氧基,尤其具有约 1-6 个碳原子的烷氧基,更尤其甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丙氧基和叔丁氧基,其被烷基、尤其低级烷基、更尤其 C_1 - C_3 烷基取代。

[0252] 在本发明的实施方案中,环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 是羟基,并且 R^6 是烷氧基,尤其具有约 1-6 个碳原子的烷氧基,更尤其甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丙氧基和叔丁氧基,其被卤素(例如氟、氯或溴)取代。在特别的实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 是羟基,并且 R^6 是氟甲氧基、氯甲氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟乙氧基、氟乙氧基、四氟乙氧基、五氟乙氧基或氟丙氧基。

[0253] 在本发明的实施方案中,环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^6 是羟基,并且 R^5 是烷氧基,尤其具有 1-6 个碳原子的烷氧基,更尤其甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丙氧基和叔丁氧基,其被卤素(例如氟、氯或溴)取代。在特别的实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^6 是羟基,并且 R^5 是氟甲氧基、氯甲氧基、三氟甲氧基、二

氟甲氧基、三氟乙氧基、氟乙氧基、四氟乙氧基、五氟乙氧基或氟丙氧基。

[0254] 在本发明的实施方案中,环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 和 R^6 是羟基,并且 R^4 是烷氧基,尤其具有约 1-6 个碳原子的烷氧基,更尤其甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丙氧基和叔丁氧基,其被卤素(例如氟、氯或溴)取代。在特别的实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^6 是羟基,并且 R^5 是氟甲氧基、氯甲氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟乙氧基、氟乙氧基、四氟乙氧基、五氟乙氧基或氟丙氧基。

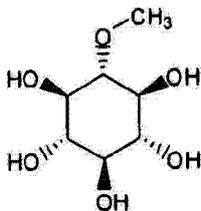
[0255] 在本发明的实施方案中,环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物,其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 和 R^6 是羟基,并且 R^3 是烷氧基,尤其具有约 1-6 个碳原子的烷氧基,更尤其甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丙氧基和叔丁氧基,其被卤素(例如氟、氯或溴)取代。在特别的实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 和 R^6 是羟基,并且 R^3 是氟甲氧基、氯甲氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟乙氧基、氟乙氧基、四氟乙氧基、五氟乙氧基或氟丙氧基。

[0256] 本发明的实施方案中,环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物,其中 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 是羟基,并且 R^2 是烷氧基,尤其具有约 1-6 个碳原子的烷氧基,更尤其甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丙氧基和叔丁氧基,将被卤素(例如氟、氯或溴)取代。在特别的实施方案中, R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 是羟基,并且 R^2 是氟甲氧基、氯甲氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟乙氧基、氟乙氧基、四氟乙氧基、五氟乙氧基或氟丙氧基。

[0257] 在本发明的实施方案中,环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物,其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 是羟基,并且 R^1 是烷氧基,尤其具有约 1-6 个碳原子的烷氧基,更尤其甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丙氧基和叔丁氧基,其被卤素(例如氟、氯或溴)取代。在特别的实施方案中, R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 是羟基,并且 R^1 是氟甲氧基、氯甲氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟乙氧基、氟乙氧基、四氟乙氧基、五氟乙氧基或氟丙氧基。

[0258] 在本发明的实施方案中,环己烷多元醇化合物是甲基-青蟹肌醇

[0259]



[0260] 在本发明的实施方案中,环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的 1、2、3、4 或 5 个是羟基,其他的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 独立地是氢、烷基、烯基、炔基、亚烷基、亚烯基、烷氧基、烯氧基、环烷基、环烯基、环烷氧基、芳基、芳基氧基、芳基烷氧基、芳酰基、杂芳基、杂环基、酰基、酰氧基、亚砷、硫酸酯、磺酰基、有机硫基、磺酸酯、亚磺酰基、氨基、亚氨基、叠氨基、硫醇、硫代烷基、硫代烷氧基、硫代芳基、硝基、氰基、异氰酸根合、卤素、硒基、甲硅烷基、甲硅氧基、甲硅硫基、羧基、羧酸酯、羰基、氨基甲酰基、或酰胺,尤其烷基、氨基、亚氨基、叠氨基、硫醇、硫代烷基、硝基、硫代烷氧基、氰基或卤素,尤其 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、乙酰基、卤素或羧酸酯,并且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的至少一个是羧酸酯。在本发明的一些方面, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 的至少一个是 $-C(O)OR^{14}$,其中 R^{14} 是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、氨基、硫醇、芳基、杂芳基、硫代烷基、硫代芳基、硫代烷氧基或杂环,其可以任选被取代,尤其被取代的烷基取代,所述烷基被下列基团中的一个或多个基团取代:烷基、氨基、卤素、烷基氨基、芳基、羧基、芳基或杂

环。

[0261] 在本发明的实施方案中,环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的两个是羟基,其他的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 独立地是氢、烷基、烯基、炔基、亚烷基、亚烯基、烷氧基、烯氧基、环烷基、环烯基、环烷氧基、芳基、芳基氧基、芳基烷氧基、芳酰基、杂芳基、杂环基、酰基、酰氧基、亚砷、硫酸酯、磺酰基、有机硫基、磺酸酯、亚磺酰基、氨基、亚氨基、叠氮基、硫醇、硫代烷基、硫代烷氧基、硫代芳基、硝基、氰基、异氰酸根合、卤素、硒基、甲硅烷基、甲硅氧基、甲硅硫基、羧基、羧酸酯、羰基、氨基甲酰基、或酰胺,尤其烷基、氨基、亚氨基、叠氮基、硫醇、硫代烷基、硝基、硫代烷氧基、氰基或卤素,优选 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、乙酰基、卤素或羧酸酯,并且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的至少一个是羧酸酯。

[0262] 在本发明的实施方案中,环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的三个是羟基,其他的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 独立地是氢、烷基、烯基、炔基、亚烷基、亚烯基、烷氧基、烯氧基、环烷基、环烯基、环烷氧基、芳基、芳基氧基、芳基烷氧基、芳酰基、杂芳基、杂环基、酰基、酰氧基、亚砷、硫酸酯、磺酰基、有机硫基、磺酸酯、亚磺酰基、氨基、亚氨基、叠氮基、硫醇、硫代烷基、硫代烷氧基、硫代芳基、硝基、氰基、异氰酸根合、卤素、硒基、甲硅烷基、甲硅氧基、甲硅硫基、羧基、羧酸酯、羰基、氨基甲酰基、或酰胺,尤其烷基、氨基、亚氨基、叠氮基、硫醇、硫代烷基、硝基、硫代烷氧基、氰基或卤素,优选 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、乙酰基、卤素或羧酸酯,并且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的至少一个是羧酸酯。

[0263] 在本发明的实施方案中,环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的四个是羟基,其他的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 独立地是氢、烷基、烯基、炔基、亚烷基、亚烯基、烷氧基、烯氧基、环烷基、环烯基、环烷氧基、芳基、芳基氧基、芳基烷氧基、芳酰基、杂芳基、杂环基、酰基、酰氧基、亚砷、硫酸酯、磺酰基、有机硫基、磺酸酯、亚磺酰基、氨基、亚氨基、叠氮基、硫醇、硫代烷基、硫代烷氧基、硫代芳基、硝基、氰基、异氰酸根合、卤素、硒基、甲硅烷基、甲硅氧基、甲硅硫基、羧基、羧酸酯、羰基、氨基甲酰基、或酰胺,尤其烷基、氨基、亚氨基、叠氮基、硫醇、硫代烷基、硝基、硫代烷氧基、氰基或卤素,优选 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、乙酰基、卤素或羧酸酯,并且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的至少一个是羧酸酯。

[0264] 在本发明的实施方案中,环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 或 R^6 中的 5 个是羟基,并且其他 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 或 R^6 是羧酸酯。

[0265] 在本发明的实施方案中,环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 / 或 R^6 中的至少一个是 $-C(O)OR^{14}$,其中 R^{14} 是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、氨基、硫醇、芳基、杂芳基、硫代烷基、硫代芳基、硫代烷氧基或杂环,其可以任选被取代,尤其被烷基取代,所述烷基被下列基团中的一个或多个取代:烷基、氨基、卤素、烷基氨基、芳基、羧基、芳基或杂环。

[0266] 在本发明的实施方案中,环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 是羟基,并且 R^6 是羧酸酯。在本发明的一些方面, R^6 是 $-C(O)OR^{14}$,其中 R^{14} 是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、氨基、硫醇、芳基、杂芳基、硫代烷基、硫代芳基、硫代烷氧基或杂环,其可以任选被取代,尤其被烷基取代,所述烷基被下列基团中的一个或两

个基团取代：烷基、氨基、卤素、烷基氨基、芳基、羧基、芳基或杂环。

[0267] 在本发明的实施方案中，环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^6 是羟基，并且 R^5 是羧酸酯。在本发明的一些方面， R^5 是 $-C(O)OR^{14}$ ，其中 R^{14} 是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、氨基、硫醇、芳基、杂芳基、硫代烷基、硫代芳基、硫代烷氧基或杂环，其可以任选被取代，尤其被烷基取代，所述烷基被下列基团中的一个或两个基团取代：烷基、氨基、卤素、烷基氨基、芳基、羧基、芳基或杂环。

[0268] 在本发明的实施方案中，环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 和 R^6 是羟基，并且 R^4 是羧酸酯。在本发明的一些方面， R^4 是 $-C(O)OR^{14}$ ，其中 R^{14} 是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、氨基、硫醇、芳基、杂芳基、硫代烷基、硫代芳基、硫代烷氧基或杂环，其可以任选被取代，尤其被烷基取代，所述烷基被下列基团中的一个或两个基团取代：烷基、氨基、卤素、烷基氨基、芳基、羧基、芳基或杂环。

[0269] 在本发明的实施方案中，环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 和 R^6 是羟基，并且 R^3 是羧酸酯。在本发明的一些方面， R^3 是 $-C(O)OR^{14}$ ，其中 R^{14} 是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、氨基、硫醇、芳基、杂芳基、硫代烷基、硫代芳基、硫代烷氧基或杂环，其可以任选被取代，尤其被烷基取代，所述烷基被下列基团中的一个或两个基团取代：烷基、氨基、卤素、烷基氨基、芳基、羧基、芳基或杂环。

[0270] 在本发明的实施方案中，环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物，其中 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 是羟基，并且 R^2 是羧酸酯。在本发明的一些方面， R^2 是 $-C(O)OR^{14}$ ，其中 R^{14} 是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、氨基、硫醇、芳基、杂芳基、硫代烷基、硫代芳基、硫代烷氧基或杂环，其可以任选被取代，尤其被烷基取代，所述烷基被下列基团中的一个或两个基团取代：烷基、氨基、卤素、烷基氨基、芳基、羧基、芳基或杂环。

[0271] 在本发明的实施方案中，环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物，其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 是羟基和 R^1 是羧酸酯。在本发明的一些方面， R^1 是 $-C(O)OR^{14}$ ，其中 R^{14} 是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、氨基、硫醇、芳基、杂芳基、硫代烷基、硫代芳基、硫代烷氧基或杂环，其可以任选被取代，尤其被烷基取代，所述烷基被下列基团中的一个或两个基团取代：烷基、氨基、卤素、烷基氨基、芳基、羧基、芳基或杂环。在特别的实施方案中，选择 R^{14} 以产生氨基 酸衍生物或酯衍生物。在本发明优选的实施方案中， R^{14} 是下列基团之一：

[0272]

OCH₃、NO₂、CF₃、OCF₃、F、Cl、Br、I 和 CN。

[0281] 在本发明的实施方案中,环己烷多元醇化合物是式 III 或 IV 化合物,其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 或 R⁶ 中的 5 个是羟基;并且 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 或 R⁶ 中的一个选自 CH₃、OCH₃、NO₂、CF₃、OCF₃、F、Cl、Br、I 和 CN。

[0282] 在本发明的实施方案中,环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物,其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 和 / 或 R⁶ 中的 4 个是羟基,并且 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 和 / 或 R⁶ 中的其他两个是低级烷基,尤其甲基、乙基、丁基、丙基,优选甲基。

[0283] 在本发明的实施方案中,环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物,其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 和 / 或 R⁶ 中的 4 个是羟基,并且 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 和 / 或 R⁶ 中的其他 2 个是低级环烷基,尤其环丙基、环丁基和环戊基。

[0284] 在本发明的实施方案中,环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物,其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 和 / 或 R⁶ 中的 2、3、4 或 5 个是羟基,其他的 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 和 / 或 R⁶ 独立地是氢、烷基、烯基、炔基、亚烷基、亚烯基、烷氧基、烯氧基、环烷基、环烯基、环烷氧基、芳基、芳基氧基、芳基烷氧基、芳酰基、杂芳基、杂环基、酰基、酰氧基、亚砷、硫酸酯、磺酰基、有机硫基、磺酸酯、亚磺酰基、氨基、亚氨基、叠氨基、硫醇、硫代烷基、硫代烷氧基、硫代芳基、硝基、氰基、异氰酸根合、卤素、硒基、甲硅烷基、甲硅氧基、甲硅硫基、羧基、羧酸酯、羰基、氨基甲酰基、或酰胺,尤其烷基、氨基、亚氨基、叠氨基、硫醇、硫代烷基、硝基、硫代烷氧基、氰基、或卤素,优选 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、乙酰基、卤素或羧酸酯,并且 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 和 / 或 R⁶ 中的至少一个是卤素,尤其氟、氯或溴,更尤其氯。

[0285] 在本发明的实施方案中,环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物,其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 和 / 或 R⁶ 中的两个是羟基,其他的 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 和 / 或 R⁶ 独立地是氢、烷基、烯基、炔基、亚烷基、亚烯基、烷氧基、烯氧基、环烷基、环烯基、环烷氧基、芳基、芳基氧基、芳基烷氧基、芳酰基、杂芳基、杂环基、酰基、酰氧基、亚砷、硫酸酯、磺酰基、有机硫基、磺酸酯、亚磺酰基、氨基、亚氨基、叠氨基、硫醇、硫代烷基、硫代烷氧基、硫代芳基、硝基、氰基、异氰酸根合、卤素、硒基、甲硅烷基、甲硅氧基、甲硅硫基、羧基、羧酸酯、羰基、氨基甲酰基、或酰胺,尤其烷基、氨基、亚氨基、叠氨基、硫醇、硫代烷基、硝基、硫代烷氧基、氰基或卤素,优选 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、乙酰基、卤素或羧酸酯,并且 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 和 / 或 R⁶ 中的至少一个是卤素,尤其氟、氯或溴,更尤其氯。

[0286] 在本发明的实施方案中,环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物,其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 和 / 或 R⁶ 中的 3 个是羟基,其他的 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 和 / 或 R⁶ 独立地是氢、烷基、烯基、炔基、亚烷基、亚烯基、烷氧基、烯氧基、环烷基、环烯基、环烷氧基、芳基、芳基氧基、芳基烷氧基、芳酰基、杂芳基、杂环基、酰基、酰氧基、亚砷、硫酸酯、磺酰基、有机硫基、磺酸酯、亚磺酰基、氨基、亚氨基、叠氨基、硫醇、硫代烷基、硫代烷氧基、硫代芳基、硝基、氰基、异氰酸根合、卤素、硒基、甲硅烷基、甲硅氧基、甲硅硫基、羧基、羧酸酯、羰基、氨基甲酰基、或酰胺,尤其烷基、氨基、亚氨基、叠氨基、硫醇、硫代烷基、硝基、硫代烷氧基、氰基或卤素,优选 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、乙酰基、卤素或羧酸酯,并且 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 和 / 或 R⁶ 中的至少一个是卤素,尤其氟、氯或溴,更尤其氯。

[0287] 在本发明的实施方案中,环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物,其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 和 / 或 R⁶ 中的 4 个是羟基,其他的 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 和 / 或 R⁶ 独立地是氢、

烷基、烯基、炔基、亚烷基、亚烯基、烷氧基、烯氧基、环烷基、环烯基、环烷氧基、芳基、芳基氧基、芳基烷氧基、芳酰基、杂芳基、杂环基、酰基、酰氧基、亚砷、硫酸酯、磺酰基、有机硫基、磺酸酯、亚磺酰基、氨基、亚氨基、叠氨基、硫醇、硫代烷基、硫代烷氧基、硫代芳基、硝基、氰基、异氰酸根合、卤素、硒基、甲硅烷基、甲硅氧基、甲硅硫基、羧基、羧酸酯、羰基、氨基甲酰基、或酰胺, 尤其烷基、氨基、亚氨基、叠氨基、硫醇、硫代烷基、硝基、硫代烷氧基、氰基或卤素, 优选 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、乙酰基、卤素或羧酸酯, 并且 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 或 R⁶ 中的至少一个是卤素, 尤其氟、氯或溴, 更尤其氯。

[0288] 在本发明的实施方案中, 环己烷多元醇化合物是式 III 或 IV 化合物, 其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 或 R⁶ 中的 2、3、4 或 5 个是羟基; R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 或 R⁶ 中的至少一个是卤素; 并且其余的 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 或 R⁶ (如果有的话) 独立地是 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₁-C₆ 烷氧基、C₂-C₆ 烯氧基、C₃-C₁₀ 环烷基、C₁-C₆ 酰基、C₁-C₆ 酰氧基、-NH₂、-NHR⁷、-NR⁷R⁸、=NR⁷、-S(O)₂R⁷、-SH、硝基、氰基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基烷基、-CO₂R⁷、氧代基、-PO₃H-NHC(O)R⁷、-C(O)NH₂、-C(O)NHR⁷、-C(O)NR⁷R⁸、-NHS(O)₂R⁷、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NHR⁷ 和 -S(O)₂NR⁷R⁸, 其中 R⁷ 和 R⁸ 独立地选自 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₃-C₁₀ 环烷基、C₄-C₁₀ 环烯基、C₆-C₁₀ 芳基、C₆-C₁₀ 芳基 C₁-C₃ 烷基、C₆-C₁₀ 杂芳基和 C₃-C₁₀ 杂环。

[0289] 在还另一方面, 环己烷多元醇化合物是式 III 或 IV 化合物, 其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 或 R⁶ 中的 4 个是羟基; R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 或 R⁶ 中的一个为卤素; 并且 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 或 R⁶ 中的一个选自 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₁-C₆ 烷氧基、C₂-C₆ 烯氧基、C₃-C₁₀ 环烷基、C₁-C₆ 酰基、C₁-C₆ 酰氧基、羟基、-NH₂、-NHR⁷、-NR⁷R⁸、=NR⁷、-S(O)₂R⁷、-SH、硝基、氰基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基烷基、-Si(RP⁷)₃B_{3B}、-CO₂R⁷、氧代基、-PO₃H-NHC(O)R⁷、-C(O)NH₂、-C(O)NHR⁷、-C(O)NR⁷R⁸、-NHS(O)₂R⁷、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NHR⁷ 和 -S(O)₂NR⁷R⁸, 其中 R⁷ 和 R⁸ 独立地选自 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₃-C₁₀ 环烷基、C₄-C₁₀ 环烯基、C₆-C₁₀ 芳基、C₆-C₁₀ 芳基 C₁-C₃ 烷基、C₆-C₁₀ 杂芳基和 C₃-C₁₀ 杂环基, 并且 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 或 R⁶ 中的至少一个是卤素。

[0290] 在本发明的实施方案中, 环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物, 其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 和 / 或 R⁶ 中的 5 个是羟基, 并且其他的 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 和 / 或 R⁶ 是卤素, 尤其氟、氯或溴, 更尤其氯。

[0291] 在本发明的实施方案中, 环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物, 其中 R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 是羟基, 并且 R⁶ 是卤素, 尤其氟、氯或溴, 更尤其氯。在本发明的特别实施方案中, R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 是羟基, 并且 R⁶ 是氯。

[0292] 在本发明的实施方案中, 环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物, 其中 R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁶ 是羟基, 并且 R⁵ 是卤素, 尤其氟、氯或溴, 更尤其氯。在本发明的特别实施方案中, R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁶ 是羟基, 并且 R⁵ 是氯。

[0293] 在本发明的实施方案中, 环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物, 其中 R¹、R²、R³、R⁵ 和 R⁶ 是羟基, 并且 R⁴ 是卤素, 尤其氟、氯或溴, 更尤其氯。在本发明的特别实施方案中, R¹、R²、R³、R⁵ 和 R⁶ 是羟基, 并且 R⁴ 是氯。

[0294] 在本发明的实施方案中, 环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物, 其中 R¹、R²、R⁴、R⁵ 和 R⁶ 是羟基, 并且 R³ 是卤素, 尤其氟、氯或溴, 更尤其氯。在本发明的特别实施方案中, R¹、R²、R⁴、R⁵ 和 R⁶ 是羟基和 R³ 是氯。

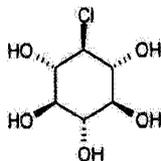
[0295] 在本发明的实施方案中, 环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物, 其中

R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 是羟基, 并且 R^2 是卤素, 尤其氟、氯或溴, 更尤其氯。在本发明的特别实施方案中, R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 是羟基, 并且 R^2 是氯。

[0296] 在本发明的实施方案中, 环己烷多元醇化合物是式 I、II、III 或 IV 化合物, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 是羟基, 并且 R^1 是卤素, 尤其氟、氯或溴, 更尤其氯。在本发明的特别实施方案中, R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 是羟基, 并且 R^1 是氯。

[0297] 在本发明的实施方案中, 环己烷多元醇化合物是 1-氯-1-脱氧-青蟹肌醇。

[0298]



[0299] 可以按本申请的知识公开, 使用本领域技术人员广泛知道的反应和方法, 制备用于本发明的环己烷多元醇化合物。该反应是在适于所使用的试剂和材料并且适合于实现反应的溶剂中进行的。有机合成领域的技术人员将理解, 化合物上存在的官能团应当与计划的反应步骤一致。这有时需要调整合成步骤的次序或者选择一个特别的反应方案, 以获得所需的本发明化合物。还将认识到, 在设计合成途径中的另一主要的考虑因素, 是用于保护存在于本发明描述的化合物的反应性官能团的保护基的选择。描述除技术人员以外的很多其他方法的权威论述是 Greene 和 Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley and Sons, 1991)。

[0300] 用于制备环己烷多元醇化合物的起始材料和试剂既可以得自供应商例如 Aldrich Chemical Company (Milwaukee, Wis.)、Bachem (Torrance, Calif.)、Sigma (St. Louis, Mo.), 或 Lancaster Synthesis Inc. (Windham, N. H.), 也可以通过本领域技术人员已知的方法, 按照例如以下参考文献来制备: Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, vols. 1-17, John Wiley and Sons, New York, N. Y., 1991; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, vols. 1-5 and supps., Elsevier Science Publishers, 1989; Organic Reactions, vols. 1-40, John Wiley and Sons, New York, N. Y., 1991; March J.: Advanced Organic Chemistry, 4th ed., John Wiley and Sons, New York, N. Y.; and Larock: Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, New York, 1989。

[0301] 可以使用常规技术例如沉淀、过滤、蒸馏、结晶、色谱法等, 对起始材料、中间体和环己烷多元醇化合物进行分离和纯化。化合物可以使用包括物理常量和光谱方法尤其 HPLC 在内的常规方法来表征。

[0302] 在性质上是碱性的环己烷多元醇化合物可以无机或有机酸形成多种不同的盐。在实践中, 最好是首先将环己烷多元醇化合物以药学不接受的盐的形式从反应混合物中分离出来, 然后通过用碱试剂处理将后者转化为游离碱, 然后将游离碱转化为药学可接受的酸加成盐。可以通过在水溶剂介质或在适宜的有机溶剂例如甲醇或乙醇中, 将碱性化合物用基本上相当量的选择的无机或有机酸处理, 很容易的制备碱性化合物的酸加成盐。通过小心地蒸发去溶剂, 获得所需固态盐。

[0303] 性质上是酸性的环己烷多元醇化合物能够与多种药理学可接受阳离子形成碱盐。这些盐可以通过常规技术来制备: 通过将相应的酸性化合物用所需的药理学可接受阳离子处理, 然后优选在真空下将所得溶液蒸发至干。或者, 其可以这样制备: 通过将低级链烷酸

化合物溶液与所需碱金属醇盐混合在一起,然后在与上面同样的条件下将所得溶液蒸发至干。在两种情况下,通常使用化学计算量的试剂以保证反应完全和最大产物收率。

[0304] 青蟹肌醇化合物可以使用常规方法来制备,或者可以通过商业来源获得。例如,青蟹肌醇化合物可以使用化学和/或微生物方法来获得。在本发明的一些方面,青蟹肌醇是使用以下文献描述的方法步骤制备的:M.Sarmah and Shashidhar, M. Carbohydrate Research, 2003, 338, 999-100, Husson, C, 等人, Carbohydrate Research 307(1998)163-165; Anderson R. 和 E. S. Wallis, J. American Chemical Society(US), 1948, 70 :2931-2935; Weissbach, A., J Org Chem(US), 1958, 23 :329-330; Chung, S. K. 等人, Bioorg Med Chem. 1999, 7(11) :2577-89; or Kiely D. E., and Fletcher, H. G., J. American Chemical Society(US) 1968, 90 :3289-3290; 描述于 JP09-140388, DE 3, 405, 663(Merck Patent GMBH), JP04-126075, JP05-192163 或 W006109479, 或描述于 W00503577, US20060240534, EP1674578, JP9140388, JP09140388, JP02-184912, JP03-102492(Hokko Chemical Industries)。在本发明的组合物和方法的特别方面,青蟹肌醇是使用 Husson, C, 等人, Carbohydrate Research 307(1998)163-165 中描述的方法制备的。在本发明组合物和方法的其他方面,青蟹肌醇是使用类似于 W005035774(EP1674578 和 US20060240534) JP2003102492 或 JP09140388(Hokko Chemical Industries) 中描述的微生物方法步骤制备的。衍生物可以使用本领域技术人员众所周知的方法通过引入青蟹肌醇来制备。

[0305] 在本发明的一些方面,表-肌醇可以使用化学和/或微生物方法来制备。例如,表-肌醇可以通过 V. Pistara(Tetrahedron Letters 41, 3253, 2000), Magasanik B., 和 Chargaff E. (J Biol Chem, 1948, 174 :173188), US 专利 7, 157, 268, 或 PCT 公开的申请 W00075355 描述的方法制备。衍生物可以使用本领域技术人员众所周知的方法通过引入表-肌醇来制备。环己烷多元醇化合物可以另外包含载体,包括但不限于一种或多种聚合物、碳水化合物、肽或其衍生物。载体可以被本文描述的取代基取代,所述取代基包括但不限于烷基、氨基、硝基、卤素、硫醇、硫代烷基、硫酸酯、磺酰基、有机硫基、亚磺酰基、亚砷、羟基。载体可以直接或间接共价键连接到本发明化合物上。在本发明的一些方面,载体是氨基酸,包括丙氨酸、甘氨酸、脯氨酸、蛋氨酸、丝氨酸、苏氨酸或天冬氨酸。在其他方面,载体是肽,包括丙氨酰-丙氨酰、脯氨酰-甲硫氨酰或甘氨酰-甘氨酰。

[0306] 载体也包括使本发明化合物靶向特定组织或器官的分子。尤其是,通过主动或被动运输,载体可以促进或提高将本发明化合物输送到脑部。

[0307] 本文所用“聚合物”是指包含两个或多个相同重复的亚单位或不同重复的亚单位的分子。单体通常包含简单结构、低分子量的含碳的分子。聚合物可以任选被取代。可以用于本发明的聚合物的实例是乙烯基、丙烯酸、苯乙烯、烃衍生的聚合物,聚乙二醇(PEG),聚氧化乙烯,聚亚甲基二醇,聚-三亚甲基三醇,聚乙烯吡咯烷酮,聚氧化乙烯-聚氧化丙烯嵌段聚合物,及其共聚物、盐和衍生物。在本发明的特别方面,聚合物是聚(2-丙烯酰胺基-2-甲基-1-丙磺酸);聚(2-丙烯酰氨基-2-甲基-1-丙磺酸-共聚丙烯腈、聚(2-丙烯酰氨基-2-甲基-1-丙磺酸-共聚-苯乙烯)、聚(乙烯基磺酸);聚(4-苯乙烯磺酸钠);以及由此衍生的硫酸酯和磺酸酯;聚(丙烯酸)、聚(丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸甲酯)和聚(乙烯醇)。

[0308] 本文所用的“碳水化合物”是指多羟基醛或多羟基酮及其衍生物。最简单的碳水化合物是单糖,其是小的直链醛和酮,具有很多加上的羟基,除了官能团以外,通常在每个碳上有一个羟基。单糖的实例包括丁糖、阿拉伯糖、阿洛糖、阿卓糖、葡萄糖、甘露糖、苏阿糖、木糖、古洛糖、艾杜糖、半乳糖、塔罗糖、己醛糖、果糖、己酮糖、核酸糖和戊醛糖。其他碳水化合物是由单糖单元构成的,包括二糖、低聚糖或多糖,这取决于单糖单元的数目。二糖是由通过共价糖苷键连接的两个单糖构成的。二糖的实例是蔗糖、乳糖和麦芽糖。低聚糖和多糖是由通过糖苷键连接在一起的单糖单元构成的。低聚糖通常含有 3-9 个单糖单元,而多糖含有 10 个以上的单糖单元。碳水化合物基团可以在除了与式 I、II、III 或 IV 化合物连接的位置上的 1、2、3 或 4 个位置上被取代。例如,碳水化合物可以被一个或多个以下基团取代:烷基、氨基、硝基、卤素、硫醇、羧基或羟基,所述基团任选被取代。例示性的取代的碳水化合物是葡萄糖胺或半乳糖胺。

[0309] 在本发明的一些方面,碳水化合物是蔗糖糖,尤其己糖或戊糖,并且可以是醛糖或酮糖。糖可以是 D 或 L 系列的,并且可以包括氨基糖、脱氧糖及其糖醛酸衍生物。在其中碳水化合物是己糖的本发明实施方案中,己糖选自葡萄糖、半乳糖或甘露糖,或取代的己糖残余例如氨基糖残余例如己糖胺、半乳糖胺、葡萄糖胺,尤其 D-葡萄糖胺(2-氨基-2-脱氧-D-葡萄糖)或 D-半乳糖胺(2-氨基-2-脱氧-D-半乳糖)。适宜的戊糖包括阿拉伯糖、岩藻糖和核糖。

[0310] 术语“碳水化合物”也包括糖蛋白类例如外源凝聚素(例如伴刀豆球蛋白 A、小麦胚芽凝集素、peanutagglutinin、血清粘蛋白、血清类粘蛋白)和糖脂类例如脑苷脂和神经节苷脂。

[0311] 在本发明的实践中用作载体的“肽”包括通过肽键共价连接的 1、2、3、4 或 5 个或者以上的氨基酸。肽可以包含一个或多个自然界存在的氨基酸及其类似物、衍生物和同种物。可以将肽修饰以提高其稳定性、生物利用度、溶解度等。本文所用的“肽类似物”和“肽衍生物”包括模仿肽的化学结构并保持肽的功能特性的分子。在本发明的一些方面,载体是氨基酸例如丙氨酸、甘氨酸、脯氨酸、蛋氨酸、丝氨酸、苏氨酸、组氨酸或天冬酰胺。在其他方面,载体是肽例如丙氨酰-丙氨酰、脯氨酰-甲硫氨酰或甘氨酰-甘氨酰。在还其他方面,载体是多肽例如蛋白质、抗胰蛋白酶、巨球蛋白、结合珠蛋白、caeruloplasm、转铁蛋白、 α -或 β -脂蛋白、 β -或 γ -球蛋白或纤维蛋白原。

[0312] 设计肽类似物、衍生物和模拟肽是本领域已知的。例如参见以下文献:Farmer, P. S., *Drug Design* (E. J. Ariens, ed.) Academic Press, New York, 1980, vol. 10, pp. 119-143; Ball, J. B. 和 Alewood, P. F. (1990) *J Mol. Recognition* 3:55; Morgan, B. A. 和 Gainor, J. A. (1989) *Ann. Rep. Med. Chem.* 24:243; 和 Freidinger, R. M. (1989) *Trends Pharmacol. Sci.* 10:270。还参见 Sawyer, T. K. (1995) “Peptidomimetic Design and Chemical Approaches to Peptide Metabolism”, Taylor, M. D. 和 Amidon, G. L. (eds.) *Peptide-Based Drug Design: Controlling Transport and Metabolism*, Chapter 17; Smith, A. B. 3rd, 等人 (1995) *J. Am. Chem. Soc.* 117:11113-11123; Smith, A. B. 3rd, 等人 (1994) *J. Am. Chem. Soc.* 116:9947-9962; and Hirschman, R., 等人 (1993) *J. Am. Chem. Soc.* 115:12550-12568。

[0313] 肽类似物、衍生物和模拟肽的实例包括被一个或多个苯并二氮杂萘分子取代的

肽（参见例如 James, G. L. 等人 (1993) Science 260 :1937-1942）、具有甲基化酰胺键的肽和“逆-反 (retro-inverso)”肽（参见美国专利 No. 4, 522, 752, Sisto）。

[0314] 肽衍生物的实例包括其中氨基酸侧链、肽骨干或氨基-或羧基-末端被衍生的肽（例如甲基化酰胺键的肽）。

[0315] 术语模拟, 并且尤其, 模拟肽, 意指包括电子等排物。术语“电子等排物”是指可以被用来替代第二个化学结构的化学结构, 因为第一个结构的立体构象适合第二个结构的特异性结合位点。该术语具体包括本领域技术人员众所周知的肽骨架修饰（即酰胺键模拟）。这样的修饰包括酰胺氮、 α -碳、酰胺羰基的修饰, 酰胺键的完全替代, 延伸、删除或骨架交联。电子等排物的其他实例包括被一个或多个苯并二氮杂 葑分子取代的肽（参见例如 James, G. L. 等人 (1993) Science 260 :1937-1942）。

[0316] 其他可能的修饰包括 N-烷基（或芳基）取代（[CONR]），与构建物内酰胺以及其他环状结构的骨架交联, 化合物内所有 D-氨基酸替换所有 L-氨基酸（“反转”化合物）或逆-反转氨基酸掺入（[NHCO]）。所谓“反转”是指 D-氨基酸替换 L-氨基酸, 所谓“逆-反”或“反-逆 (enantio-retro)”是指氨基酸序列的反（“逆”）并且 D-氨基酸替换 L-氨基酸。例如, 如果母肽是 Thr-Ala-Tyr, 那么逆修饰的形式是 Tyr-Ala-Thr, 反形式是 thr-ala-tyr, 并且逆-反形式是 tyr-ala-thr（较低级字母是指 D-氨基酸）。与母肽比较, 逆-反肽具有颠倒的骨干, 同时基本上保持侧链的原始空间构象, 导致大体上类似母肽的拓扑结构。有关“逆-反”肽的进一步论述, 参见 Goodman 等人“Perspectives in Peptide Chemistry” pp. 283-294 (1981)。还参见美国专利 No. 4, 522, 752, Sisto。

[0317] 肽可以通过某些氨基酸（例如丝氨酸）侧链上的官能团或其他适宜的官能团, 连接到本发明化合物上。在本发明的实施方案中, 载体可以包含四个或更多个氨基酸, 具有经由侧链上的官能团连接三个或更多氨基酸的基团。在另一实施方案中, 载体是一个氨基酸, 尤其氨基酸的磺酸酯衍生物, 例如半胱氨酸。

[0318] “病症和 / 或疾病”在本文是可交换使用的, 并且包括以异常蛋白质折叠或积聚或异常淀粉样蛋白形成、沉积、或持久或者淀粉样蛋白脂质相互作用为特征的状态。在一些方面, 该术语包括以异常蛋白质折叠或积聚或淀粉样蛋白形成、沉积、或持久为特征的病症。在特别的方面, 疾病是中枢或外周神经系统或全身器官的状态。在更特别的方面, 该术语包括与淀粉样蛋白或淀粉样蛋白原纤维的形成、沉积、聚积或持久有关的状况, 所述淀粉样蛋白包括或选自 A β 淀粉样蛋白、AA 淀粉样蛋白、AL 淀粉样蛋白、IAPP 淀粉样蛋白、PrP 淀粉样蛋白、 α_2 -微球蛋白淀粉样蛋白、运甲状腺素蛋白、前清蛋白和降钙素原尤其 A β 淀粉样蛋白和 IAPP 淀粉样蛋白。病症和 / 或疾病可以是其中需要解离异常聚积的蛋白和 / 或溶解或分裂预先形成的或预先沉积的淀粉样蛋白淀粉样蛋白原纤维的状态。在部分目的一些方面, 所述疾病是淀粉样蛋白贮积症。“淀粉样蛋白贮积症”是指后天获得或来自遗传的一种多样的疾病, 其特征在于一些不同类型的具有类似特性的称作淀粉样蛋白的蛋白原纤维之一的聚积。淀粉样蛋白可以在单个器官中聚积, 或者可以散布整个身体。该疾病可以在包括心脏、脑、肾和消化道在内的被影响的区域引起严重的问题。淀粉样蛋白沉积的纤维状构成是各种淀粉样蛋白的鉴别特征。主要由 β -淀粉样蛋白肽 (β -AP) 的原纤维构成的脑内和脑血管沉积是阿尔茨海默病（家族和偶然发生型）的特征；胰岛细胞淀粉样蛋白肽 (IAPP；糊精) 是与 II 型糖尿病相关的胰岛细胞淀粉样蛋白沉积中的原纤维的特征；并且

β -2-微球蛋白作为长期血液透析治疗的结果的淀粉样蛋白沉积的主要组分。朊病毒相关的疾病,例如 Creutzfeld-Jacob 病、瘙痒病、牛海绵状脑炎等是以朊蛋白(指定为 AScro PrP-27)的蛋白酶抗性的聚积为特征的。

[0319] 有些疾病被认为是其中没有先前存在或同时存在的疾病的证据的原发性淀粉样变。原发性淀粉样变典型地是以“淀粉样蛋白轻链型”(AL-型)蛋白原纤维的存在为特征的。在继发性淀粉样蛋白贮积症中,有潜在慢性炎性或感染性疾病状态(例如风湿性关节炎、少年慢性关节炎,强直性脊柱炎,牛皮癣, Reiter's 综合征,成人 Still's 病, Behcet's 综合征,克罗恩病,慢性微生物感染例如骨髓炎、肺结核和麻疯病,恶性肿瘤例如 Hodgkin's 淋巴瘤,肾癌,肠、肺和泌尿生殖器癌,基底细胞癌和毛细血管瘤)。继发性淀粉样蛋白贮积症是以由血清淀粉样蛋白衍生的 AA 型原纤维的沉积为特征的(ApoSSA)。家族遗传性淀粉样变可以具有相关的 ATTR 运甲状腺素蛋白型的神经、肾或心血管沉积物,并且其包括具有不同淀粉样蛋白组分的其他综合征(例如以 AA 原纤维为特征的家族性地中海发热)。其他形式的淀粉样蛋白贮积症包括局部形式,特征在于在分离器官中存在的病灶、经常是肿瘤样沉积物。另外,淀粉样变与衰老相关,并且通常以心脏或脑中斑块形成为特征。淀粉样变包括全身性疾病例如成人发作的糖尿病、源自长期血液透析的并发症和慢性炎性或浆细胞体液不调的结果。

[0320] 可以用本发明化合物、组合物和方法进行治疗的淀粉样蛋白疾病包括但不限于阿尔茨海默病,唐氏综合征,拳击员痴呆,多发性系统萎缩症,包涵体肌炎,荷兰型的淀粉样蛋白贮积症的遗传性脑出血, Nieman-Pick 病 C 型,脑 β -淀粉样蛋白血管病,与皮层基础退化有关的痴呆, II 型糖尿病的淀粉样蛋白贮积症,慢性炎症的淀粉样蛋白贮积症,恶性和家族性地中海发热的淀粉样蛋白贮积症,多发性骨髓瘤和细胞体液不调的淀粉样蛋白贮积症,具有风疹和耳聋的肾病(Muckle-Wells 综合征),与全身性炎症性疾病有关的淀粉样蛋白贮积症,与骨髓瘤或巨球蛋白血症有关的先天性原发性淀粉样蛋白贮积症;与免疫细胞体液不调有关的淀粉样蛋白贮积症;单克隆丙种球蛋白病;隐性体液不调;与慢性炎症性疾病有关的局部瘤状淀粉样蛋白贮积症;与若干免疫细胞体液不调有关的淀粉样蛋白贮积症;家族性淀粉样蛋白多发性神经病;具有淀粉样蛋白贮积症、阿尔茨海默病和其他神经变性疾病的遗传性脑出血,与慢性血液透析有关的淀粉样蛋白贮积症, II 型糖尿病,胰岛瘤,朊病毒疾病的淀粉样蛋白贮积症,(可传染的海绵状脑病朊病毒疾病)、克-雅病, Gerstmann-Straussler 综合征,库鲁病,和瘙痒病,与腕管综合症有关的淀粉样蛋白贮积症,老年心脏淀粉样蛋白贮积症,家族性淀粉样蛋白多发性神经病,和与内分泌肿瘤、尤其阿尔茨海默病和 II 型糖尿病有关的淀粉样蛋白贮积症。

[0321] 在本发明的一些方面,病症和/或疾病包括与淀粉样蛋白原纤维、尤其选自以下淀粉样蛋白的原纤维的形成、沉积、聚积或持久有关的状态: A β 淀粉样蛋白、AA 淀粉样蛋白、AL 淀粉样蛋白、IAPP 淀粉样蛋白、PrP 淀粉样蛋白、 α_2 -微球蛋白淀粉样蛋白、运甲状腺素蛋白、前清蛋白和降钙素原,尤其 A β 淀粉样蛋白和 IAPP 淀粉样蛋白。这样的疾病的实例包括阿尔茨海默病,唐氏综合征,拳击员痴呆症,多发性系统萎缩症,包涵体肌炎,荷兰型淀粉样蛋白贮积症遗传性脑出血, C 型尼曼-皮克病,脑 β -淀粉样蛋白血管病,与皮层基础退化有关的痴呆, II 型糖尿病的淀粉样蛋白贮积症,慢性炎症的淀粉样蛋白贮积症,恶性和家族性地中海发热的淀粉样蛋白贮积症,多发性骨髓瘤和 B-细胞体液不调的淀粉样蛋

白贮积症, 普利肌病的淀粉样蛋白贮积症, 克 - 雅病, 格 - 施综合征, 库鲁病和瘙痒病, 与腕管综合症有关的淀粉样蛋白贮积症, 老年心脏淀粉样蛋白贮积症, 家族性淀粉样蛋白多发性神经病, 和与内分泌肿瘤、尤其阿尔茨海默病和 II 型糖尿病有关的淀粉样蛋白贮积症。

[0322] 在本发明的其他方面, 能够用本发明化合物、组合物和方法治疗的病症和 / 或疾病包括中枢或外周神经系统或全身器官的状态, 所述状态导致蛋白质的沉积、蛋白质碎片, 和 β - 褶片形式的肽, 原纤维、和 / 或聚积或低聚物。尤其该疾病是早老和老年性形式的阿尔茨海默病; 淀粉样蛋白血管病; 轻度认知障碍; 阿尔茨海默病 - 相关的痴呆 (例如血管性痴呆和阿尔茨海默型痴呆); tauopathy (例如嗜银颗粒性痴呆、皮质基底节变性、拳击员痴呆症、石灰化的弥漫性神经纤维缠绕、普利肌相关的疾病、哈 - 施病、强直性肌营养不良、C 型尼 - 皮病、具有神经纤维缠绕的 non-Guamanian Motor Neuron 病、皮克氏病、脑炎后帕金森病、脑淀粉样蛋白血管病、进行性皮层下神经胶质过多症、进行性核上麻痹、亚急性硬化全脑炎和缠结型痴呆), α - 突触核蛋白病 (例如路易斯体痴呆、胶质细胞包涵体多发性系统萎缩症、Shy-Drager 综合征、脊髓小脑性共济失调 (例如 DRPLA 或 Machado-Joseph 病); 纹状体黑质变性, 橄榄体脑桥小脑萎缩, I 型脑内铁聚积神经变性, 嗅觉障碍和肌萎缩性脊髓侧索硬化); 帕金森病 (例如家族性或非家族性); 肌萎缩性脊髓侧索硬化; 痉挛性截瘫 (例如与伴侣蛋白的有缺陷的功能和 / 或三 A 蛋白); 亨廷顿病, 脊髓小脑性共济失调, Freidrich' s Ataxia; 与蛋白的细胞内和 / 或神经元内聚集有关的神经变性疾病, 所述蛋白具有聚谷氨酰胺、聚丙氨酸或来自相应基因内三或四核苷酸元件的其他重复单元; 脑血管疾病; 唐氏综合征; 淀粉样蛋白 β 肽创伤后聚积的颅脑损; 普利肌病 (克 - 雅病、格 - 施 - 沙病和变体克 - 雅病); 家族性英式痴呆; 家族性丹麦式痴呆; 痉挛性共济失调的早老性痴呆; 英式脑淀粉样蛋白血管病; 丹麦式痉挛性共济失调脑淀粉样蛋白血管病的早老性痴呆; 神经色平包涵体 (FENIB) 家族性脑病; 淀粉样蛋白多发性神经病 (例如老年性淀粉样蛋白多发性神经病或系统性淀粉样蛋白贮积症); 归因于淀粉样蛋白 β 肽的包涵体肌炎; 家族性和芬兰型淀粉样蛋白贮积症; 与多发性骨髓瘤有关的系统性淀粉样蛋白贮积症; 家族性地中海发热; 慢性感染和炎症; 以及与胰岛细胞淀粉样蛋白多肽 (IAPP) 有关的 II 型糖尿病。

[0323] 在本发明的一些方面尤其联合治疗中, 病症和 / 或疾病是神经元病症 (例如阿尔茨海默病, 唐氏综合征, 帕金森病, 亨廷顿舞蹈症, 病原性精神病状态, 精神分裂症, 食物摄取减低, 睡眠觉醒, 能力代谢的稳态调整减低, 自主神经功能减低, 调节紊乱, 体液, 高血压, 发热, 睡眠失调, 厌食症, 包括抑郁症在内的焦虑相关病症, 包括癫痫、药物戒断和酗酒在内的发作, 包括认知障碍和痴呆在内的神经变性)。

[0324] 本发明化合物也可以起抑制或预防 α - 突触核蛋白 / NAC 原纤维形成、抑制或预防 α - 突触核蛋白 / NAC 原纤维生长的作用, 和 / 或预成型的 α - 突触核蛋白 / NAC 原纤维和与 α - 突触核蛋白 / NAC 原纤维相关的蛋白质沉积的分解、破坏、和 / 或解聚。适宜于用本发明化合物或组合物治疗的突触核蛋白疾病或共核蛋白病 (synucleinopathies) 的实例是与原纤维尤其 α - 突触核蛋白原纤维的形成、沉积、聚积或持久有关的疾病, 包括但不限于帕金森病, 家族性帕金森病, 雷维小体病, 阿尔茨海默病的雷维小体变种, 雷维小体痴呆, 多发性系统萎缩症, 橄榄脑桥小脑萎缩, I 型脑内铁聚积神经变性, 嗅觉障碍和 Guam 复合帕金森痴呆。

[0325] 在本发明的一些方面,与丝状体 (filaments) 和神经微丝 (neurofilaments) 和 / 或过氧化物歧化酶蛋白的聚积有关的运动神经元病,与伴侣蛋白的有缺陷功能和 / 或三 A 蛋白有关的痉挛性截瘫,或脊髓小脑性共济失调例如 DRPLA 或 Machado-Joseph 病。

[0326] 在本发明的其他方面,疾病是普利朊病,包括克-雅病、格-施-沙病和变体克-雅病,以及淀粉样蛋白多发性神经病,包括老年淀粉样蛋白多发性神经病或系统性淀粉样蛋白贮积症。

[0327] 在本发明的实施方案中,疾病是阿尔茨海默病或帕金森病,包括家族性和非家族性类型。

[0328] 阿尔茨海默病 (AD) 仅在美国就影响约 4.5 百万男人和女人。阿尔茨海默病的发病率随年龄而增加,并且其影响多达 50% 的 85 岁以上的人,并且风险通常随年龄而增大。因此,在评估患者或患者人群是否是治疗和 / 或预防阿尔茨海默病的适合宿主时考虑的一个风险因素是年龄。当然,疾病的信号和症状是更好的预报指标。然而,在罹患阿尔茨海默病的人中的很多情况下,脑中的变化早在任何明显的痴呆或症状出现的 10-20 之前就开始了。因此,早治疗,甚至在可见的征兆开始之前就进行治疗,必定会影响阿尔茨海默病的治疗和 / 或预防,或者至少延迟其作用,或者降低其严重性。

[0329] 有很多可用的诊断试验可以帮助从业者评估患者患有或发展阿尔茨海默病的可能性。这些试验,除了本领域中已知的其他试验以外,包括例如以下领域中已知的试验:Mini-mental State Examination (MMSE)、Clock Drawing Test、Clinical Dementia Rating (CDR) scale, Mini-Mental State Examination (MMSE), Functional Assessment, 例如使用 Functional Assessment Staging (FAST) 评分, Alzheimer's Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-Cog)。很多试验集中于记忆试验、解决问题、视觉-运动协调性、注意力和抽象思维,例如用脑进行简单的计算。医生使用各种评估和实验室测定来进行诊断。患有 AD 的个体的脑表现出特征性损伤,称为老年 (或淀粉样蛋白) 斑,淀粉样蛋白血管病 (血管中的淀粉样蛋白沉积物) 和神经纤维缠绕。多数的这些损伤,尤其淀粉样蛋白斑块和神经纤维缠绕,通常在罹患 AD 的患者中对于记忆和认知至关重要的人脑中的一些区域中被发现。在更严格的解剖分布中较少数的这些损伤也在大部分没有临床 AD 的老年人的脑中被发现。淀粉样蛋白斑块和淀粉样蛋白血管病也成为罹患 Trisomy 21 (唐氏综合征) 和荷兰型淀粉样蛋白贮积症 (HCHWA-D) 遗传性脑出血的个体的脑的特征。使用 MRI、CT、PET、SPECT 等探测这样的损伤也可以用于诊断 AD。

[0330] 在本发明的一些方面,疾病可以归因于由 amyloidogenic 蛋白或肽激活的巨噬细胞的存在引发的炎症过程为特征。本发明方法可以包括抑制巨噬细胞激活和 / 或抑制炎症过程。一种方法可以包括在患者中减低、减缓、改善或逆转巨噬细胞入侵和炎症的过程或程度。

[0331] 疾病可以是与能够被本发明化合物瓦解或解离的分子相互作用有关的状态。”能够被本发明化合物瓦解或解离的分子相互作用”包括含有淀粉样蛋白和糖蛋白的相互作用。含有淀粉样蛋白质的相互作用包括淀粉样蛋白质-淀粉样蛋白质相互作用,淀粉样蛋白-蛋白聚糖相互作用,淀粉样蛋白-蛋白聚糖 / 粘多糖 (GAG) 相互作用和 / 或淀粉样蛋白质-粘多糖相互作用。相互作用蛋白质可以是细胞表面、分泌性或细胞外蛋白质。

[0332] 可以用本发明化合物或组合物治疗或预防的疾病,包括可以受益于从包含淀粉样

蛋白和包括蛋白质和糖蛋白在内的相互作用化合物的分子相互作用的瓦解或分解获益的疾病。可以用本发明化合物或组合物治疗的疾病的实例包括由细菌、病毒朊病毒和真菌引起的传染病。这样的病症和/或疾病的实例是与病原体有关的病症和/或疾病,所述病原体包括单纯疱疹病毒,狂犬病病毒,人细胞巨化病毒,人免疫缺陷病毒,百日咳博德特氏菌,沙眼衣原体,流感嗜血杆菌,幽门螺杆菌,伯氏疏螺旋体菌,淋病奈瑟氏菌,结核分枝杆菌,金黄色葡萄球菌,变异链球菌,猪链球菌,恶性疟原虫,什利曼原虫 amazonensi, Trypanozoma 锥虫,单核细胞增生利斯特菌,肺炎支原体,肠毒素大肠杆菌,肾盂肾炎大肠杆菌,和绿脓假单胞菌。

[0333] 本文所用关于环己烷多元醇化合物的“mgA”或“活性剂的毫克”是指活性环己六醇多元醇化合物的量。

[0334] 本文所用mg/kg或mgA/hr/kg中的单位“kg”是指个体优选哺乳动物的千克体重。

[0335] “ C_{max} ”是指通过给予本发明制剂或剂型或通过本发明的方法产生的,在使用环境中的环己烷多元醇化合物的最大浓度。术语“ C_{max} ”与“最高水平”是同义的。

[0336] “ C_{min} ”是指通过给予本发明制剂或剂型或通过本发明的方法产生的,在使用环境中的环己烷多元醇化合物的最小浓度。术语“ C_{min} ”与“波谷水平”是同义的。

[0337] “IR”是指立即释放。

[0338] “ t_{max} ”是指通过给药环己烷多元醇化合物产生的最大观测浓度的时间。

[0339] “总血液药物暴露”是指曲线下面积 (“AUC”),是通过将血浆中药物浓度(Y-轴)对时间(X-轴)绘图而确定的。AUC通常是平均值,并且例如是研究中的所有受试个体的平均值。AUC的测定是众所周知的方法,并且描述于例如“Pharmacokinetics ;Processes and Mathematics””, Peter Welling (ACS Monograph 185, Amer. Chem. Soc, Wash. D. C. :1986) 之中。

[0340] “bid”是指在24小时期间给药制剂或剂型两次。

[0341] “qd”是指在24小时期间给药制剂或剂型一次。

[0342] 化合物的“释放的速度”或“释放速度”是指每单位时间从制剂或剂型中释放的化合物的量,例如每小时释放的活性药物的毫克(mgA/hr)。剂型的释放速度通常是作为体外溶解的速度测定的,即在适当的条件下并且在适当的液体中测定的,每单位时间从剂型中释放的化合物的量。例如,可以使用本领域已知的方法,进行溶解试验以及制备体外溶解特征。

[0343] “体外溶解特征”是指其中释放的环己烷多元醇化合物的总量是使用用于溶解试验的常规 U. S. Pharmacopeia (USP) 仪测定的溶解试验。参见描述于 United States Pharmacopoeia XXIII (USP) Dissolution Test Chapter 711, Apparatus 2 或 3 中的 USP 仪。在一个方面,USP 仪是 USP-2 仪,其在 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 含有 pH4.0 的 900ml 乙酸盐缓冲液,并且含有浓度 0.75M 的 NaCl。如果剂型是持续释放片剂或非崩解持续释放胶囊剂,那么将 USP 仪通常配备浆叶以约 50rpm 进行搅拌。如果剂型是多颗粒并且不是片剂,那么通常将 USP 仪配备浆叶以约 100rpm 进行搅拌。因此,在其中持续释放剂型是多颗粒的方面,USP 仪,或者实例是 100rpm 的 2 型仪(浆液),温度 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$,试验溶液为含有 75mM 月桂基硫酸钠 (pH 5.5) 的 900ml 0.05M 磷酸盐缓冲液。

[0344] 体外溶解特征通常被用于药物的制备中。溶解特征可以使用 FDA(在 www.usfda.gov) 和 United States Pharmacopeia(USP) Vol. 23, pp1791-1793 (1995) 描述的方法开发。符合本文中公开的溶解参数的制剂或剂型可以提供有利的药代动力学特征。

[0345] “剂型”是指含有环己烷多元醇化合物和任选可药用载体、赋形剂或递送剂的组合物或装置。剂型可以是立即释放剂型或持续释放剂型。

[0346] “立即释放剂型”是指不包含用于持续释放组分,即用于减缓活性化合物的崩解和溶解的组分的剂型。这些剂型通常依赖于药物基质的组合物来实现活性组分的快速释放。

[0347] 所谓“持续释放剂型”,也称作“持效性释出剂型”,是指在若干小时的时间释放活性化合物的制剂。在一个方面,持续释放剂型包括用于减缓活性化合物的崩解或溶解的组分。在本发明的实施方案中,剂型可以是采用或不采用初始延迟阶段的持续释放。每日一次(qd)或每日两次(bid)给药,持续释放剂型可以表现至少 2、4、6 或 8 小时或更长时间,而优选最长达 48 小时的 T_{max} 值。持续释放剂型可以持续释放至少约 4-6 小时或更长,优选约 8 小时或更长并且,在特别的实施方案中,约 12 小时或更长,约 12 小时-24 小时,或约 20 小时-24 小时的持续时间。

[0348] 可以将持续释放剂型配制成多种物理结构或形式,包括但不限于,片剂、锭剂、gelcap、口腔斑贴、悬浮液剂、溶液剂、凝胶剂等。在本发明的一些方面,持续释放形式导致给药最小数量的日剂量,尤其 1、2 或 3 次日剂量,更优选两个日剂量(即 bid)。

[0349] 术语“零释放特征”或“接近零释放特征”是指在患者的使用环境(例如血浆、脑或 CSF)中的特定药物在特定时间间隔基本上固定的或不变的量。相反,在大多数药物制剂中,药物释放速度迅速提高,然后释放速度呈指数下降。这种类型的药物释放是一级释放。

[0350] 术语“释放特征的平方根(square root of time release profile)”是指其中所释放的药物的累积释放与时间的平方根成比例的情况。在本发明的一些方面,零释放特征从一个时间间隔到下一时间间隔将会有约 30%、20%、10%或 5%的变化。在其中一日至少两次给药化合物的本发明的一些方面,在给药期间,从给药的一个时间点到下一个时间点,零释放特征将有不超过约 30%、20%、10%或 5%的变化。

[0351] 术语“零级释放速度”是指基本上恒定的释放速度,这样药物以恒定的速度溶解在使用的靶标环境中。更尤其,与时间有关的药物释放速度具有小于约 30%、优选小于约 20%、更优选小于约 10%、最优选小于约 5%的变化,其中测定是在其中累积释放优选在约 25%至约 90%的剂型中药物总重量之间进行的。

[0352] “多颗粒”是指多个颗粒,其中设计每一个颗粒是为了产生环己烷多元醇化合物的持续释放。在本发明的一些方面,多颗粒中的每一个颗粒构成持续释放的自足式单元。在其他方面,将所述颗粒形成更大的单元。多颗粒优选每个颗粒包含环己烷多元醇化合物一种或多种制备或效能所需要的赋形剂。单个颗粒通常在约 40 微米-约 5mm 之间,例如在约 50mm-约 3mm 之间,或者做为另一实例在约 50mm-约 1mm 之间,或者作为另一实例在约 50mm-约 300mm 之间。通常将主要由尺寸范围的低端的颗粒组成的多颗粒称作粉末。通常将主要由尺寸范围的接近高端的颗粒组成的多颗粒称作珠子。包含多颗粒的剂型包括单位剂量包或袋以及用于口服悬浮液的粉末。可以将多颗粒用控制释放聚合物涂膜以实现能够提供治疗利益的释放特征。

[0353] “基体系统”是指剂型,其中将药物与赋形剂以压制或挤压的形式混合,这样药物

从剂型中的释放受侵蚀和扩散的组分的控制。通过侵蚀控制药物递送包括在给药后缓慢除去基质材料以逐渐从基质中暴露并释放药物。通过扩散控制药物释放包括以受控制的方式将可溶解的药物扩散通过基质赋形剂。基质系统可以是亲水的或疏水的。基质系统的实例描述于美国公开的申请 No. 2003/0180360 和国际公开的申请 No. WO 05102272。

[0354] 制剂 / 剂型

[0355] 药物化合物在预防和治疗疾病状态中功效取决于多种因素,包括将化合物由剂型递送到患者的速度和持续时间。给定剂型在患者中的递送速度和持续时间的组合,可以被描述为所述剂型的体内释放特征并且,根据给药的药物化合物,与该药物化合物在血浆中的浓度和持续时间相关,称作血浆特征。因为药物化合物在其药代动力学特性例如生物利用度、吸收和排除的速度方面有变化,所以释放特征和作为结果的血浆特征对于设计有效治疗是重要的元素。

[0356] 本发明提供产生有利的、尤其有利的药代动力学特征、更尤其持续的药代动力学特征的剂型、制剂和方法。可以将环己烷多元醇化合物以纯的或基本上纯的形式,以其可药用盐的形式,并且还以其他形式包括无水或水合的形式,用于本发明进行中。所有这样的形式都属于本发明的范围之内。

[0357] 在本发明的实施方案中,环己烷多元醇化合物可以包括可药用共晶体、共晶体盐、多晶型物、溶剂化物、衍生物或其混合物。可药用共晶体是指适用于与个体或患者的组织接触而没有不当的毒性、刺激性、过敏反应并具有所需药代动力学特性的共晶体。

[0358] 本文所用术语“共晶体”是指在室温包含两个或多个单独固体的晶体材料,每一单独固体具有独特的物理特性例如结构、熔点和熔化热。共晶体可以通过药物活性组分(API)和共晶体形成剂,通过氢键或其他非共价键相互作用,例如 π 堆积和范德华相互作用来形成。另外的实施方案提供其中共晶体形成剂是第二 API 的共晶体。在另一实施方案中,共晶体不是 API。在另一实施方案中,包含一种以上共晶体形成剂。例如,可以在具有 API 的共晶体中掺入两种、三种、四种、五种或更多种共晶体形成剂。可药用共晶体描述于例如“Pharmaceutical co-crystals,” *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Volume 95(3) P. 499-516, 2006 中。制备共晶体的方法描述于美国专利申请 20070026078 中。

[0359] 共晶体,其也必须是可药用化合物,可以是例如苯醌、对苯二甲醛、糖精、烟酰胺、乙酸、甲酸、丁酸、1,3,5-苯三酸、5-硝基异苯二甲酸、金刚烷-1,3,5,7-四甲酸、甲酰胺、琥珀酸、富马酸、酒石酸、苹果酸、酒石酸、丙二酸、苯甲酰胺、扁桃酸、乙醇酸、延胡索酸、马来酸、脲、烟酸、哌嗪、对苯二甲醛、2,6-吡啶甲酸、5-硝基异苯二甲酸、柠檬酸和链烷-和芳烃-磺酸例如甲磺酸苯磺酸。

[0360] 在本发明的每一种方法中,需要将 API 与共晶体形成剂密切地结合在一起,包括将该两种固体在一起研磨,或者将一种或者两种组分熔化并使之重结晶。这也可以包括将 API 溶解并加入共晶形成剂,或者将共晶体形成剂溶解并加入 API。将结晶条件施加于 API 和共晶体板。这需要改变溶液的特性,例如 pH 或温度,并且可以需要将溶液浓缩,通常通过除去溶解,典型地通过将溶解干燥。溶剂除去随着时间的过去导致 API 和共晶体板的浓度增加,以便促进结晶。

[0361] 通过给药适合于每日一次或两次、优选每日一次给药的制剂或剂型,可以获得有利的药代动力学特征、尤其持续的药代动力学特征,所述制剂包含以足以将所需浓度或剂

量的化合物提供到使用的环境以治疗本文所述病症和 / 或疾病的量存在的一种或多种环己烷多元醇化合物。在一个方面,使用的环境是脑,尤其细胞外或间质性脑组织。在一个方面,使用的环境是血浆和 / 或 CSF。

[0362] 通过给药适合于每日一次或两次、优选每日一次给药的制剂或剂型,可以获得有利的药代动力学特征,尤其持续的药代动力学特征,所述制剂或剂型包含以足以提供所需的血浆脑或 CSF 浓度或剂量(例如每日剂量)的化合物以治疗本文所述病症和 / 或疾病的量存在的一种或多种环己烷多元醇化合物。

[0363] 在一个方面,在 CSF、脑或血浆中的环己烷多元醇化合物为至少约 0.05 μ M- 至少约 125 μ M。

[0364] 在本发明剂型的实施方案中,化合物在 CSF、脑或血浆中的浓度为约 0.05 μ M-100 μ M、0.05 μ M-90 μ M、0.05 μ M-80 μ M、0.05 μ M-70 μ M、0.05 μ M-60 μ M、0.05 μ M-50 μ M、0.05 μ M-40 μ M、0.05 μ M-30 μ M 或 0.05 μ M-20 μ M。

[0365] 在本发明剂型的其他实施方案中,化合物在 CSF、脑或血浆中的浓度为约 0.1 μ M-100 μ M、0.1 μ M-90 μ M、0.1 μ M-80 μ M、0.1 μ M-70 μ M、0.1 μ M-60 μ M、0.1 μ M-50 μ M、0.1 μ M-40 μ M、0.1 μ M-30M、0.1 μ M-20 μ M、or 0.1 μ M-10 μ M。

[0366] 在本发明剂型的另外的实施方案中,化合物在 CSF、脑或血浆中的浓度为约 0.125-50 μ M、0.125-50 μ M、0.125-40 μ M、0.125-30 μ M、0.125-20 μ M 或 0.125-10 μ M。

[0367] 在本发明剂型的实施方案中,化合物在 CSF、脑或血浆中的浓度为约 0.5-100 μ M、0.5-50 μ M、0.5-40 μ M、0.5-30 μ M、0.5-20 μ M 或 0.5-10 μ M。

[0368] 在本发明剂型的实施方案中,化合物在 CSF、脑或血浆中的浓度为约 0.8-100 μ M、0.8-50 μ M、0.8-40 μ M、0.8-30 μ M、0.8-20 μ M 或 0.8-10 μ M。

[0369] 在本发明剂型的实施方案中,化合物在 CSF、脑或血浆中的浓度为约 0.9-50 μ M、0.9-40 μ M、0.9-30 μ M、0.9-20 μ M 或 0.9-10 μ M。

[0370] 在本发明剂型的实施方案中,化合物在 CSF、脑或血浆中的浓度为约 1-50 μ M、1-40 μ M、1-30 μ M、1-20 μ M、1-10 μ M 或 1 μ M-5 μ M。

[0371] 在本发明剂型的实施方案中,化合物在 CSF、脑或血浆中的浓度为约 1.25-50 μ M、1.25-40 μ M、1.25-30 μ M、1.25-20 μ M、1.25-10 μ M 或 1.25-5 μ M。

[0372] 在特定的实施方案中,化合物在 CSF、脑或血浆中的浓度为约 1-50 μ M、1-20 μ M、1-10 μ M、1-6 μ M 或 1-5 μ M。

[0373] 在其他特别的实施方案中,化合物在 CSF、脑或血浆中的浓度为约 2-6 μ M、3-6 μ M 或 4-6 μ M 或约 5 μ M。

[0374] 在一个方面,每日 1、2 或 3 次或 3 次以上给药的环己烷多元醇化合物的所需剂量为约 1-100mg/kg、1-90mg/kg、1-80mg/kg、1-75mg/kg、1-70mg/kg、1-60mg/kg、1-50mg/kg、1-40mg/kg、1-35mg/kg、2-35mg/kg、2.5-30mg/kg、3-30mg/kg、3-20mg/kg 或 3-15mg/kg。

[0375] 在一个方面,每日一次或两次、尤其一次给药的环己烷多元醇化合物的所需剂量为约 1-100mg/kg、1-90mg/kg、1-80mg/kg、1-75mg/kg、1-70mg/kg、1-60mg/kg、1-50mg/kg、1-40mg/kg、1-35mg/kg、2-35mg/kg、2.5-30mg/kg、3-30mg/kg、3-20mg/kg 或 3-15mg/kg。

[0376] 在本发明的实施方案中,每日两次给药所需的剂量为约 1-50mg/kg、1-40mg/kg、2.5-40mg/kg、3-40mg/kg、3-35mg/kg、最优选 3-30mg/kg。在本发明的实施方案中,所需的

每日剂量为约 1-80mg/kg, 并且在该范围内 1-70mg/kg、1-65mg/kg、2-70mg/kg、3-70mg/kg、4-65mg/kg、5-65mg/kg 或 6-60mg/kg。

[0377] 通过给药适合于每日一次或两次给药、优选每日两次给药的制剂或剂型, 可以获得有利的药代动力学特征, 所述制剂或剂型包括以足以提供所需剂量的化合物的量存在的一种或多种环己烷多元醇化合物。在一个方面, 每日一次或两次给药化合物的所需剂量为约 1-100mg/kg、1-90mg/kg、1-80mg/kg、1-75mg/kg、1-70mg/kg、1-60mg/kg、1-50mg/kg、1-40mg/kg、1-35mg/kg、2-35mg/kg、2.5-30mg/kg、3-30mg/kg、3-20mg/kg 或 3-15mg/kg。

[0378] 在本发明的实施方案中, 每日两次给药的所需剂量为约 1-50mg/kg、1-40mg/kg、2.5-40mg/kg、3-40mg/kg、3-35mg/kg, 最优选 3-30mg/kg。

[0379] 在本发明的其他实施方案中, 所需的每日剂量为约 1-80mg/kg, 并且在该范围内 1-70mg/kg、1-65mg/kg、2-70mg/kg、3-70mg/kg、4-65mg/kg、5-65mg/kg 或 6-60mg/kg。

[0380] 在本发明的一些方面, 提供剂型和制剂, 以便使环己烷多元醇化合物 (例如青蟹肌醇化合物或表-肌醇化合物) 的波峰和谷地血浆和 / 或脑脊液水平的变化最小化, 并且尤其提供持续的治疗有效量的环己烷多元醇化合物。

[0381] 本发明的方面涉及包含一种或多种环己烷多元醇化合物 (例如青蟹肌醇化合物或表-肌醇化合物) 的制剂, 该制剂在给药期间、尤其 24 小时给药期间产生治疗有效量的化合物。在一个实施方案中, 环己烷多元醇化合物的治疗有效量为约 1-100mg/kg、1-90mg/kg、1-80mg/kg、1-75mg/kg、1-70mg/kg、1-60mg/kg、1-50mg/kg、1-40mg/kg、1-35mg/kg、2-35mg/kg、2.5-30mg/kg、3-30mg/kg、3-20mg/kg 或 3-15mg/kg。在一个特别方面, 每日两次给药的治疗有效量为约 1-50mg/kg、1-40mg/kg、2.5-40mg/kg、3-40mg/kg、3-35mg/kg, 最优选 3-30mg/kg。在一个实施方案中, 每日给药两次的环己烷多元醇化合物的治疗有效量为约 3-30mg/kg。另一实施方案中, 每日给药的环己烷多元醇化合物的治疗有效量为约 1-80mg/kg, 并且在该范围内 1-70mg/kg、1-65mg/kg、2-70mg/kg、3-70mg/kg、4-65mg/kg、5-65mg/kg 或 6-60mg/kg。

[0382] 本发明的另外方面涉及每日一次或两次给药的单位剂型, 该单位剂型包含一种或多种环己烷多元醇化合物 (例如青蟹肌醇化合物或表-肌醇化合物), 并且提供与用每日 (在 24 小时期间) 给药两次以上的剂型获得的峰值浓度没有统计学上的显著不同的化合物的峰值浓度 C_{max} 。

[0383] 本发明的实施方案涉及包含一种或多种环己烷多元醇化合物 (例如青蟹肌醇化合物或表-肌醇化合物) 的剂型, 所述剂型提供约 1-125 μ g/ml、1-100 μ g/ml、1-90 μ g/ml、1-80 μ g/ml、1-70 μ g/ml、1-60 μ g/ml、1-50 μ g/ml、1-40 μ g/ml、1-30 μ g/ml、1-20 μ g/ml、1-10 μ g/ml、1- μ g/ml、5-125 μ g/ml、5-100 μ g/ml、5-70 μ g/ml、5-50 μ g/ml、10-100 μ g/ml、10-90 μ g/ml、10-80 μ g/ml、10-70 μ g/ml、10-60 μ g/ml、10-50 μ g/ml、10-40 μ g/ml、10-30 μ g/ml 或 10-20 μ g/ml 的化合物的峰值血浆浓度 C_{max} 。在实施方案中, 所述 C_{max} 为约 1-125 μ g/ml、1-100 μ g/ml、5-70 μ g/ml、5-50 μ g/ml、10-100 μ g/ml、10-90 μ g/ml、10-80 μ g/ml、10-70 μ g/ml、10-60 μ g/ml、10-50 μ g/ml 或 10-40 μ g/ml。在特别的实施方案中, 所述 C_{max} 为 5-70 μ g/ml、5-65 μ g/ml、5-50 μ g/ml、5-40 μ g/ml、5-30 μ g/ml 或 5-20 μ g/ml。

[0384] 本发明的实施方案涉及包含一种或多种环己烷多元醇化合物 (例如青蟹肌醇化

合物或表-肌醇化合物)的剂型,所述剂型提供约 20-80%、25-75%、25-70%、25-65% 或 30-65%、优选约 30-60% 的化合物的峰值 CSF 浓度 C_{max} 。本发明的实施方案涉及包含一种或多种环己烷多元醇化合物(例如青蟹肌醇化合物或表-肌醇化合物)的剂型,所述剂型提供约 1-125 $\mu\text{g/ml}$ 、1-100 $\mu\text{g/ml}$ 、1-90 $\mu\text{g/ml}$ 、1-80 $\mu\text{g/ml}$ 、1-70 $\mu\text{g/ml}$ 、1-60 $\mu\text{g/ml}$ 、1-50 $\mu\text{g/ml}$ 、1-40 $\mu\text{g/ml}$ 、1-30 $\mu\text{g/ml}$ 、1-20 $\mu\text{g/ml}$ 、1-10 $\mu\text{g/ml}$ 、1-5 $\mu\text{g/ml}$ 、5-125 $\mu\text{g/ml}$ 、5-100 $\mu\text{g/ml}$ 、5-70 $\mu\text{g/ml}$ 、5-50 $\mu\text{g/ml}$ 、10-100 $\mu\text{g/ml}$ 、10-90 $\mu\text{g/ml}$ 、10-80 $\mu\text{g/ml}$ 、10-70 $\mu\text{g/ml}$ 、10-60 $\mu\text{g/ml}$ 、10-50 $\mu\text{g/ml}$ 、10-40 $\mu\text{g/ml}$ 、10-30 $\mu\text{g/ml}$ 或 10-20 $\mu\text{g/ml}$ 的化合物的峰值 CSF 或脑浓度 C_{max} 。在特别的实施方案,所述 C_{max} 为约 5-70 $\mu\text{g/ml}$ 、5-65 $\mu\text{g/ml}$ 、5-50 $\mu\text{g/ml}$ 、5-40 $\mu\text{g/ml}$ 、5-30 $\mu\text{g/ml}$ 或 5-20 $\mu\text{g/ml}$ 。在特别的实施方案中,化合物的给药提供化合物的峰值 CSF 浓度 C_{max} 为约 1-75 $\mu\text{g/ml}$ 、1-70 $\mu\text{g/ml}$ 、1-60 $\mu\text{g/ml}$ 、1-55 $\mu\text{g/ml}$ 、1-50 $\mu\text{g/ml}$ 、1-30 $\mu\text{g/ml}$ 、1-25 $\mu\text{g/ml}$ 、1-20 $\mu\text{g/ml}$ 或 1-15 $\mu\text{g/ml}$ 。

[0385] 在另外的方面,本发明涉及包含一种或多种环己烷多元醇化合物(例如青蟹肌醇化合物或表-肌醇化合物)的制剂或剂型,该制剂或剂型提供曲线下面积(AUC)所界定的与通过化合物的一天三次或四次剂型产生的吸收程度相等的吸收程度。在特别的实施方案中,AUC、尤其 $AUC_{0-\infty}$ 为约 20-600 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 、50-600 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 、100-600 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 、100-300 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 、or 100-250 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 、15-125 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 、20-135 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 、80-270 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 、80-200 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 、80-150 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 、80-125 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 或 80-100 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 。本发明的其他方面涉及包含一种或多种环己烷多元醇化合物(例如青蟹肌醇化合物或表-肌醇化合物)的制剂或剂型,所述制剂或剂型提供血浆的 AUC 为约 20-600 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 、50-600 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 、100-600 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 、100-300 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 、or 100-250 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 、15-125 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 或 20-135 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 、80-270 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 、80-200 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 、80-150 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 、80-125 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 或 80-100 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 。本发明的还另外的方面涉及含有一种或多种环己烷多元醇化合物(例如青蟹肌醇化合物或表-肌醇化合物)的制剂或剂型,所述制剂或剂型提供 CSF 的 AUC 为约 40-75%、45-70%、50-70%、55-70%、55-65%、or 60-65%、优选 30-60% 的血浆水平的 AUC。

[0386] 本发明的其他方面涉及每日一次或两次给药的制剂或剂型,所述制剂或剂型包含一种或多种环己烷多元醇化合物(例如青蟹肌醇化合物),并且提供与用每日(在 24 小时期间)给药两次以上的剂型获得的峰值浓度没有统计学上的显著不同的化合物的峰值浓度 C_{max} 。

[0387] 在另外的方面,本发明提供包含一种或多种环己烷多元醇化合物(例如青蟹肌醇化合物)的制剂或剂型,所述制剂或剂型提供 1-100 小时、1-80 小时、1-70 小时、1-50 小时、1-42 小时、1-33 小时 or 3-50、16-32、5-30 小时、10-30 小时、1-28 小时、1-25 小时、10-25 小时、1-24 小时、10-24 小时、13-24 小时、1-23 小时、1-20 小时、1-18 小时、1-15 小时、1-14 小时、1-13 小时、1-12 小时、1-10 小时、1-8 小时、1-7 小时、1-5 小时、1-4 小时、1-3 小时或 3-5 小时的排除 $t_{1/2}$ 。

[0388] 在另外的方面,本发明提供包含一种或多种环己烷多元醇化合物(例如青蟹肌醇化合物)的每日给药两次的剂型,所述剂型具有通过 $AUC_{0-\infty}$ 测定的,是每日单次剂型的生物利用度的至少 50%、60%、65%、70%、75%、80%、85% 或 90% 的相对生物利用度,优选每日单次剂型的生物利用度的 70%、75%、80%、85% 或 90% 的相对生物利用度。

[0389] 本发明剂型和制剂可以提供符合零级动力学的环己烷多元醇化合物的释放,即化合物的血浆、脑和 / 或 CSF 水平在整个递送期间保持恒定,优选在选择的 C_{min} 之上。在一个方面,所述剂型是每日两次给药,并且给药第二个剂量后的 C_{min} 高于给药第一个剂量的 C_{min} 。因此,剂型、制剂和方法可以提供环己烷多元醇化合物在血浆、脑或 CSF 中的峰值与峰谷之间的差异最小化的环己烷多元醇化合物的零级释放速度。在一个方面,本发明提供了包含一种或多种环己烷多元醇化合物(例如青蟹肌醇化合物)的制剂或剂型,所述制剂或剂型产生零级释放特征,一旦达到稳定态水平,由此产生化合物的基本上平直的血浆、脑或 CSF 水平。

[0390] 本发明的零级或接近零级释放剂型可以降低给药频率,就个体而言改善用量依从性。

[0391] 本发明涉及包含环己烷多元醇化合物的剂型,所述剂型包括用于在给药期间的第一个时间点给药的第一个剂量和用于在给药期间的第二个时间点给药的第二个剂量,其中所述剂型包含足以提供有益药理学特征的量的化合物,由此在给药期间,化合物在血浆、脑或 CSF 中的浓度或峰值浓度不显著改变。在一个方面,总的给药期间为约 8、12、18、20、24 或 48 小时。在该方面的实施方案中,第二个时间点为第一个时间点后的约 4-20 小时、4-18 小时、4-12 小时、4-14 小时,尤其 6-14、6-12、6-8、8-12 或 8-10 小时。在另一方面,在第二个时间点给药化合物产生的在血浆、脑或 CSF 中的浓度或峰值浓度,与在第一个时间点给药后化合物在血浆、脑或 CSF 中的浓度或峰值浓度相比,不具有大于 90%、80%、70%、60%、50%、30%、20%、15%、20%、5% 或 3% 的差异。在一个方面,有利的药代动力学特征是在给药的第一个时间点至第二个时间点之间不具有大于约 30%、20%、10% 或 5% 的零级释放特征。在一个方面,零级释放特征在第一个时间点至第三个时间点之间不具有大于约 20%、10% 或 5% 的差异,所述第三个时间点为第二个时间点后在 2、4、6、8、10、12、14 或 16 小时。在其他方面,所述化合物是青蟹肌醇。在特别的方面,化合物的剂量为约 1-100mg/kg、1-90mg/kg、1-80mg/kg、1-70mg/kg、1-60mg/kg、1-50mg/kg、1-40mg/kg、2.5-40mg/kg、3-40mg/kg、3-35mg/kg 或 3-30mg/kg。

[0392] 本发明涉及包含环己烷多元醇化合物的剂型,所述剂型用于在给药期间的第一个时间点对个体给药和用于在给药期间的第二个时间点对个体给药,其中所述剂型包含足以提供如下 C_{min} 的剂量的化合物:在第二个时间点之后提供的在血浆、脑或 CSF 中的 C_{min} 大于在第一个时间点之后的 C_{min} 。在一个方面,第二个时间点后的 C_{min} 比第一个时间点后的 C_{min} 高 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、60%、70%、80% 或 90%。在一个方面,总的给药期间为约 8、12、18、20、24 或 48 小时。在该发明的实施方案中,第二个时间点为第一时间之后约 4-20 小时、4-18 小时、4-14 小时、4-12 小时,尤其第一个时间点之后 6-14、6-12、6-8、8-12 或 8-10 小时。在特别的实施方案中,化合物的剂量为约 1-100mg/kg、1-90mg/kg、1-80mg/kg、1-70mg/kg、1-60mg/kg、1-50mg/kg、1-40mg/kg、2.5-40mg/kg、3-40mg/kg、3-35mg/kg 或 3-30mg/kg。在本发明的该方面的实施方案中,可以在第二个时间点之后,尤其在第二个时间点之后的 1、2、3、4、5、6、7、或更多天,将环己烷多元醇化合物定期给药于个体,以在血浆、脑或 CSF 中提供基本上与第一个时间点后的 C_{min} 、优选第二个时间点后的 C_{min} 相同的 C_{min} 。

[0393] 本发明涉及在用药期间的第一个时间点和第二个时间点给药于个体的含有环己烷多元醇化合物的剂型,其中该剂型包含足够维持个体中的化合物的浓度,以使得第二个

时间点后的血液、脑或 CSF 中的 C_{\min} 高于第一个时间点后的 C_{\min} 的剂量的化合物。在一个方面,第二个时间点后的 C_{\min} 比第一个时间点后的 C_{\min} 高 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、60%、70%、80%、or 90%。在一个方面,总给药期间为约 8、12、18、20、24 或 48 小时。在该方面的实施方案中,第二个时间点为第一个时间点之后约 4-20 小时、4-18 小时、4-14 小时、4-12 小时,尤其 6-14、6-12、6-8、8-12 或 8-10 小时。在特别的方面,化合物的剂量为约 1-100mg/kg、1-90mg/kg、1-80mg/kg、1-70mg/kg、1-60mg/kg、1-50mg/kg、1-40mg/kg、2.5-40mg/kg、3-40mg/kg、3-35mg/kg 或 3-30mg/kg。在本发明的这个方面的实施方案中,可以在第二个时间点之后,尤其在第二个时间点之后 1、2、3、4、5、6、7 或更多天,将环己烷多元醇化合物定期给药于个体,以便以在血浆、脑或 CSF 中提供基本上与第一个时间点后的 C_{\min} 、优选第二个时间点后的 C_{\min} 相同的 C_{\min} 。

[0394] 本发明涉及通过给药适合于每日一次或每日两次给药、优选每日两次给药的口服制剂获得具有有利药代动力学特征的制剂或剂型,所述制剂或剂型包含通常以足以提供所需血浆、脑和 / 或 CSF 药物浓度或所需剂量(例如日剂量)的环己烷多元醇化合物的量存在的环己烷多元醇化合物、青蟹肌醇化合物或表-肌醇化合物,以便所述制剂表现有利的或改善的体外溶解特征。

[0395] 在一个方面,制剂或剂型表现以下体外溶解特征:

[0396] a) 在测定 3 小时后,约被释放了全部化合物的约 15% - 约 30% ;

[0397] b) 在测定 9 小时后,释放了全部化合物的约 50% - 约 70% ;

[0398] c) 在测定 12 小时后,释放了全部化合物的约 65% - 约 95% ;并且

[0399] d) 在测定 18 小时后,释放了全部化合物的至少 88%。

[0400] 在一个方面,制剂或剂型表现以下体外溶解特征:

[0401] a) 在仪器中测定 3 小时后,释放了全部化合物的约 15% 约 25% ;

[0402] b) 在仪器中测定 9 小时后,释放了全部化合物的约 45% - 约 69% ;

[0403] c) 在仪器中测定 12 小时后,释放了全部化合物的约 59% -90% ;并且

[0404] d) 在仪器中测定 18 小时后,释放了全部化合物的至少 90%。

[0405] 在一个方面,制剂或剂型表现以下体外溶解特征:

[0406] a) 在测定 3 小时后,释放了全部化合物的约 35% -50% ;

[0407] b) 在测定 9 小时后,释放了全部化合物的约 70% ;

[0408] c) 在测定 12 小时后,释放了全部化合物的约 80% -90% ;并且

[0409] d) 在测定 18 小时后,释放了全部化合物至少 99%。

[0410] 本发明的一个方面涉及具有本文公开的溶解特征的 qd 或 bid 剂型。本发明的一种剂型也可以产生环己烷多元醇化合物、尤其青蟹肌醇化合物的全部吸收。

[0411] 本发明的另一方面提供包含以提供环己烷多元醇化合物:淀粉样蛋白肽为约 40 : 1、35 : 1、30 : 1、25 : 1、20 : 1 或 15 : 1、优选 25 : 1 的化学计量关系的量存在的环己烷多元醇化合物的剂型。

[0412] 本发明的一种剂型或制剂可以是立即释放剂型或非立即释放递送系统,包括但不限于延时释放或持续释放剂型。尤其是,该剂型或制剂可以表现延时释放然后立即释放或持续释放。

[0413] 因此,本发明提供环己烷多元醇化合物或其可药用盐的持续释放剂型,所述剂型

有利地实现更持续的药物血浆、脑或 CSF 水平反应,同时通过随着时间的过去提供基本上稳定释放的环己烷多元醇化合物,减轻或消除药物浓度峰。

[0414] 在一个方面,提供了持续释放口服剂型,所述持续释放口服剂型以提供在给药期间基本上恒定的释放速度释放化合物,产生基本上恒定的化合物血浆浓度的量,包含一种或多种环己烷、尤其青蟹肌醇化合物。基本上恒定的血浆浓度优选与本文公开的一种或多种治疗效果有关系。在实施方案中,该血浆浓度为约 1-125 $\mu\text{g/ml}$ 、1-100 $\mu\text{g/ml}$ 、1-90 $\mu\text{g/ml}$ 、1-80 $\mu\text{g/ml}$ 、1-70 $\mu\text{g/ml}$ 、1-60 $\mu\text{g/ml}$ 、1-50 $\mu\text{g/ml}$ 、1-40 $\mu\text{g/ml}$ 、1-30 $\mu\text{g/ml}$ 、1-20 $\mu\text{g/ml}$ 、1-10 $\mu\text{g/ml}$ 、1-5 $\mu\text{g/ml}$ 、5-125 $\mu\text{g/ml}$ 、5-100 $\mu\text{g/ml}$ 、5-70 $\mu\text{g/ml}$ 、5-50 $\mu\text{g/ml}$ 、10-100 $\mu\text{g/ml}$ 、10-90 $\mu\text{g/ml}$ 、10-80 $\mu\text{g/ml}$ 、10-70 $\mu\text{g/ml}$ 、10-60 $\mu\text{g/ml}$ 、10-50 $\mu\text{g/ml}$ 、10-40 $\mu\text{g/ml}$ 、10-30 $\mu\text{g/ml}$ 或 10-20 $\mu\text{g/ml}$ 。在特别的实施方案中,该血浆浓度为约 5-70 $\mu\text{g/ml}$ 、5-65 $\mu\text{g/ml}$ 、5-50 $\mu\text{g/ml}$ 、5-40 $\mu\text{g/ml}$ 、5-30 $\mu\text{g/ml}$ 或 5-20 $\mu\text{g/ml}$ 。

[0415] 在另一方面,提供持续释放口服剂型,所述口服释放剂型以提供在给药期间基本上恒定的释放速度释放化合物,产生基本上恒定的化合物脑或 CSF 浓度的量,包含一种或多种环己烷、尤其青蟹肌醇化合物。基本上恒定的 CSF 浓度优选与本文公开的一种或多种治疗作用有关系,即化合物在持续很久的治疗期间基本上恒定的治疗效果。

[0416] 在持续释放口服剂型的实施方案中,该剂型提供约 1-125 $\mu\text{g/ml}$ 、1-100 $\mu\text{g/ml}$ 、1-90 $\mu\text{g/ml}$ 、1-80 $\mu\text{g/ml}$ 、1-70 $\mu\text{g/ml}$ 、1-60 $\mu\text{g/ml}$ 、1-50 $\mu\text{g/ml}$ 、1-40 $\mu\text{g/ml}$ 、1-30 $\mu\text{g/ml}$ 、1-20 $\mu\text{g/ml}$ 、1-10 $\mu\text{g/ml}$ 、1-5 $\mu\text{g/ml}$ 、5-125 $\mu\text{g/ml}$ 、5-100 $\mu\text{g/ml}$ 、5-70 $\mu\text{g/ml}$ 、5-50 $\mu\text{g/ml}$ 、10-100 $\mu\text{g/ml}$ 、10-90 $\mu\text{g/ml}$ 、10-80 $\mu\text{g/ml}$ 、10-70 $\mu\text{g/ml}$ 、10-60 $\mu\text{g/ml}$ 、10-50 $\mu\text{g/ml}$ 、10-40 $\mu\text{g/ml}$ 、10-30 $\mu\text{g/ml}$ 或 10-20 $\mu\text{g/ml}$ 的 CSF 浓度。

[0417] 在持续释放的口服剂型的实施方案中,该剂型提供约 1-125 $\mu\text{g/ml}$ 、1-100 $\mu\text{g/ml}$ 、1-90 $\mu\text{g/ml}$ 、1-80 $\mu\text{g/ml}$ 、1-70 $\mu\text{g/ml}$ 、1-60 $\mu\text{g/ml}$ 、1-50 $\mu\text{g/ml}$ 、1-40 $\mu\text{g/ml}$ 、1-30 $\mu\text{g/ml}$ 、1-20 $\mu\text{g/ml}$ 、1-10 $\mu\text{g/ml}$ 、1-5 $\mu\text{g/ml}$ 、5-125 $\mu\text{g/ml}$ 、5-100 $\mu\text{g/ml}$ 、5-70 $\mu\text{g/ml}$ 、5-50 $\mu\text{g/ml}$ 、10-100 $\mu\text{g/ml}$ 、10-90 $\mu\text{g/ml}$ 、10-80 $\mu\text{g/ml}$ 、10-70 $\mu\text{g/ml}$ 、10-60 $\mu\text{g/ml}$ 、10-50 $\mu\text{g/ml}$ 、10-40 $\mu\text{g/ml}$ 、10-30 $\mu\text{g/ml}$ 或 10-20 $\mu\text{g/ml}$ 的化合物在脑中的浓度。

[0418] 在持续释放剂型的特别的实施方案中,该剂型提供约 1-125 $\mu\text{g/ml}$ 、1-100 $\mu\text{g/ml}$ 、1-90 $\mu\text{g/ml}$ 、1-80 $\mu\text{g/ml}$ 、1-70 $\mu\text{g/ml}$ 、1-60 $\mu\text{g/ml}$ 、1-50 $\mu\text{g/ml}$ 、1-40 $\mu\text{g/ml}$ 、1-30 $\mu\text{g/ml}$ 、1-20 $\mu\text{g/ml}$ 、1-10 $\mu\text{g/ml}$ 、1-5 $\mu\text{g/ml}$ 、5-125 $\mu\text{g/ml}$ 、5-100 $\mu\text{g/ml}$ 、5-70 $\mu\text{g/ml}$ 、5-50 $\mu\text{g/ml}$ 、10-100 $\mu\text{g/ml}$ 、10-90 $\mu\text{g/ml}$ 、10-80 $\mu\text{g/ml}$ 、10-70 $\mu\text{g/ml}$ 、10-60 $\mu\text{g/ml}$ 、10-50 $\mu\text{g/ml}$ 、10-40 $\mu\text{g/ml}$ 、10-30 $\mu\text{g/ml}$ 或 10-20 $\mu\text{g/ml}$ 的 C_{max} 。在特别的实施方案中, C_{max} 为约 5-70 $\mu\text{g/ml}$ 、5-65 $\mu\text{g/ml}$ 、5-50 $\mu\text{g/ml}$ 、5-40 $\mu\text{g/ml}$ 、5-30 $\mu\text{g/ml}$ 或 5-20 $\mu\text{g/ml}$ 。

[0419] 在另一方面,本发明涉及适合于给药例如口服给药于个体尤其哺乳动物的环己醇的持续释放剂型,所述持续释放剂型产生最高的环己烷多元醇化合物 CSF 浓度 C_{max} ,其小于以立即释放制剂的形式给药于个体相等剂量的化合物时测定的 C_{max} 的约 95%、90%、85%、80% 或 75%。

[0420] 在另外的方面,本发明提供适合于给药例如口服给药于个体尤其哺乳动物的环己醇的持续释放剂型,所述持续释放剂型产生最高的环己烷多元醇化合物血浆浓度 C_{max} ,其小于以立即释放制剂的形式给药于个体相等剂量的化合物时测定的 C_{max} 的约 95%、90%、85%、80% 或 75%。

[0421] 在一个实施方案中,在摄取并以至少 0.01-50mgA/hr、0.1-50mgA/hr、0.1-40mgA/hr、0.1-35mgA/hr、0.1-30mgA/hr、0.1-20mgA/hr、0.1-10mgA/hr、0.1-5mgA/hr、1-50mgA/hr、1-40mgA/hr、1-35mgA/hr、1-30mgA/hr、1-20mgA/hr、1-10mgA/hr、1-5mgA/hr、2-50mgA/hr、2-40mgA/hr、2-35mgA/hr、2-30mgA/hr、2-20mgA/hr、2-10mgA/hr、2-5mgA/hr、3-50mgA/hr、3-40mgA/hr、3-35mgA/hr、3-30mgA/hr、3-20mgA/hr、3-10mgA/hr、3-5mgA/hr、1-3mgA/hr、0.1-30mgA/hr 的速度,优选以不超过 0.01、0.1、1、2、3、4、5、10、15、20、25、30 或 35mgA/hr 的速度,更优选以不超过 20、25 或 30mgA/hr 的速度释放化合物之后的第一个小时内,持续释放剂型释放不超过约 70% 或 80% 重量的环己烷多元醇化合物。

[0422] 本发明的方面涉及将环己烷多元醇化合物释放到使用环境(例如血浆、脑或 CSF)中的剂型,条件是剂型(1)在进入使用环境后第一个小时内,释放不超过约 70%、80% 或 90% 重量的其中所含环己烷多元醇化合物,和(2)以至少约 0.01-40mgA/hr、0.1-40mgA/hr、1-40mgA/hr、2-40mgA/hr、3-40mgA/hr、3-40mgA/hr、3-35mgA/hr、3-30mgA/hr、3-20mgA/hr、3-10mgA/hr、3-5mgA/hr、1-3mgA/hr、0.1-30mgA/hr 的速度,优选以不超过 3、5、10、15、20、25、30 或 35mgA/hr 的速度,更优选不超过 20、25 或 30mgA/hr 的速度,释放环己烷多元醇化合物。

[0423] 尤其用于体重轻和/或年纪大的患者的环己烷多元醇化合物的低速度释放属于本发明范围之内。因此,摄取后约 1、2、3、5、10、15、20、25、30 或 35mgA/hr 环己烷多元醇化合物释放速度代表属于本发明实施方案的之内的特征。在剂型被清除以前,该速度能够足以递送治疗足够量的环己烷多元醇化合物。因此,在一个实施方案中,本发明剂型以至少约 3、5、10、15、20、25 或 30mgA/hr 的速度释放环己烷多元醇化合物。

[0424] 本发明提供适用于给药例如口服给药于个体尤其哺乳动物的环己烷多元醇化合物的持续释放剂型,所述持续释放剂型产生最高的环己烷多元醇化合物血浆或 CSF 浓度 C_{max} ,其小于在以立即释放形式剂型的形式给药哺乳动物相等剂量的环己烷多元醇化合物时测定的 C_{max} 的约 80%。在一个实施方案中,持续释放的剂型(1)在摄取后的第一个小时内释放不超过约 70%、80% 或 90% 重量的其中所含环己烷多元醇化合物,并且(2)以至少约 3、5、10、15、20、25、30 或 35mgA/hr 的速度释放环己烷多元醇化合物。

[0425] 在一个方面,本发明持续释放环己烷多元醇化合物剂型在 24 小时内,优选在 18 小时内,更优选在 16 小时内、在 8 小时内或在 6 小时内,释放至少约 60%、70%、80% 或 90% 重量的其所含环己烷多元醇化合物。在其他方面,本发明剂型在 24 小时之前以不超过约 3、5、10、15、20、25、30 或 35mgA/hr 的速度释放全部其环己烷多元醇化合物。

[0426] 在一个方面,本发明控制释放环己烷多元醇化合物每日两次剂型,在 4 小时内、优选在 6 小时内、最优选在 8 小时内,释放至少约 70%、80% 或 90% 重量的其所含环己烷多元醇化合物。

[0427] 在一个实施方案中,本发明提供适合于口服给药于哺乳动物的环己烷多元醇化合物的持续释放剂型,所述持续释放剂型在每日一次或两次、优选每日两次给药时,产生约 1-125 μ g/ml、1-100 μ g/ml、1-90 μ g/ml、1-80 μ g/ml、1-70 μ g/ml、1-60 μ g/ml、1-50 μ g/ml、1-40 μ g/ml、1-30 μ g/ml、1-20 μ g/ml、1-10 μ g/ml、1-5 μ g/ml、5-125 μ g/ml、5-100 μ g/ml、5-70 μ g/ml、5-50 μ g/ml、10-100 μ g/ml、10-90 μ g/ml、10-80 μ g/ml、10-70 μ g/ml、10-60 μ g/ml、10-50 μ g/ml、10-40 μ g/ml、10-30 μ g/ml 或 10-20 μ g/ml 的

最高环己烷多元醇化合物血浆浓度 C_{\max} 。在特别的实施方案中,该 C_{\max} 为约 5-70 $\mu\text{g/ml}$ 、5-65 $\mu\text{g/ml}$ 、5-50 $\mu\text{g/ml}$ 、5-40 $\mu\text{g/ml}$ 、5-30 $\mu\text{g/ml}$ 或 5-20 $\mu\text{g/ml}$ 。

[0428] 在一个实施方案中,本发明提供适合于口服给药于哺乳动物的环己烷多元醇化合物的持续释放的剂型,所述持续释放剂型在每日一次或两次、优选每日两次给药时,产生约 1-125 $\mu\text{g/ml}$ 、1-100 $\mu\text{g/ml}$ 、1-90 $\mu\text{g/ml}$ 、1-80 $\mu\text{g/ml}$ 、1-70 $\mu\text{g/ml}$ 、1-60 $\mu\text{g/ml}$ 、1-50 $\mu\text{g/ml}$ 、1-40 $\mu\text{g/ml}$ 、1-30 $\mu\text{g/ml}$ 、1-20 $\mu\text{g/ml}$ 、1-10 $\mu\text{g/ml}$ 、1-5 $\mu\text{g/ml}$ 、5-125 $\mu\text{g/ml}$ 、5-100 $\mu\text{g/ml}$ 、5-70 $\mu\text{g/ml}$ 、5-50 $\mu\text{g/ml}$ 、10-100 $\mu\text{g/ml}$ 、10-90 $\mu\text{g/ml}$ 、10-80 $\mu\text{g/ml}$ 、10-70 $\mu\text{g/ml}$ 、10-60 $\mu\text{g/ml}$ 、10-50 $\mu\text{g/ml}$ 、10-40 $\mu\text{g/ml}$ 、10-30 $\mu\text{g/ml}$ 、or 10-20 $\mu\text{g/ml}$ 的最高环己烷多元醇化合物 CSF 浓度 C_{\max} 。

[0429] 在另一实施方案中,本发明提供适合于口服给药于哺乳动物的环己烷多元醇化合物的持续释放剂型,所述持续释放剂型在每日一次或两次、优选每日两次给药时,产生约 1-125 $\mu\text{g/ml}$ 、1-100 $\mu\text{g/ml}$ 、1-90 $\mu\text{g/ml}$ 、1-80 $\mu\text{g/ml}$ 、1-70 $\mu\text{g/ml}$ 、1-60 $\mu\text{g/ml}$ 、1-50 $\mu\text{g/ml}$ 、1-40 $\mu\text{g/ml}$ 、1-30 $\mu\text{g/ml}$ 、1-20 $\mu\text{g/ml}$ 、1-10 $\mu\text{g/ml}$ 、1-5 $\mu\text{g/ml}$ 、5-125 $\mu\text{g/ml}$ 、5-100 $\mu\text{g/ml}$ 、5-70 $\mu\text{g/ml}$ 、5-50 $\mu\text{g/ml}$ 、10-100 $\mu\text{g/ml}$ 、10-90 $\mu\text{g/ml}$ 、10-80 $\mu\text{g/ml}$ 、10-70 $\mu\text{g/ml}$ 、10-60 $\mu\text{g/ml}$ 、10-50 $\mu\text{g/ml}$ 、10-40 $\mu\text{g/ml}$ 、10-30 $\mu\text{g/ml}$ 或 10-20 $\mu\text{g/ml}$ 的最高环己烷多元醇化合物血浆浓度 C_{\max} 。在特别优选的实施方案中,环己烷多元醇化合物是在 4-12、6-12 或 8-12 小时期间释放的。

[0430] 在另一实施方案中,本发明提供适合于口服给药于哺乳动物的环己烷多元醇化合物持续释放剂型,所述持续释放剂型在每日一次或两次、优选每日两次给药时,产生约 1-125 $\mu\text{g/ml}$ 、1-100 $\mu\text{g/ml}$ 、1-90 $\mu\text{g/ml}$ 、1-80 $\mu\text{g/ml}$ 、1-70 $\mu\text{g/ml}$ 、1-60 $\mu\text{g/ml}$ 、1-50 $\mu\text{g/ml}$ 、1-40 $\mu\text{g/ml}$ 、1-30 $\mu\text{g/ml}$ 、1-20 $\mu\text{g/ml}$ 、1-10 $\mu\text{g/ml}$ 、1-5 $\mu\text{g/ml}$ 、5-125 $\mu\text{g/ml}$ 、5-100 $\mu\text{g/ml}$ 、5-70 $\mu\text{g/ml}$ 、5-50 $\mu\text{g/ml}$ 、10-100 $\mu\text{g/ml}$ 、10-90 $\mu\text{g/ml}$ 、10-80 $\mu\text{g/ml}$ 、10-70 $\mu\text{g/ml}$ 、10-60 $\mu\text{g/ml}$ 、10-50 $\mu\text{g/ml}$ 、10-40 $\mu\text{g/ml}$ 、10-30 $\mu\text{g/ml}$ 或 10-20 $\mu\text{g/ml}$ 的最高环己烷多元醇化合物 CSF 浓度 C_{\max} 。在特别的实施方案中,环己烷多元醇化合物是在 4-12、6-12 或 8-12 小时期间释放的。

[0431] 在另一实施方案中,本发明提供适合于口服给药于哺乳动物的环己烷多元醇化合物持续释放剂型,所述持续释放剂型产生约 5-约 125 $\mu\text{g/ml}$ 、5-约 100 $\mu\text{g/ml}$ 、5-约 70 $\mu\text{g/ml}$ 、5-约 50 $\mu\text{g/ml}$ 、10-约 120 $\mu\text{g/ml}$ 、10-约 100 $\mu\text{g/ml}$ 、10-约 90 $\mu\text{g/ml}$ 、10-约 80 $\mu\text{g/ml}$ 、10-约 70 $\mu\text{g/ml}$ 、10-约 50 $\mu\text{g/ml}$ 或 10-约 40 $\mu\text{g/ml}$ 的最高环己烷多元醇化合物血浆浓度 C_{\max} ,其中在 C_{\max} 的血浆水平不超过给药 24 小时后的血浆水平的两倍。

[0432] 在本发明的一些方面,相对于含有相等量环己烷多元醇化合物的立即释放剂型的 C_{\max} ,持续释放环己烷多元醇化合物剂型提供降低的 C_{\max} 。在特别的方面,持续释放剂型表现出 C_{\max} ,其小于或等于通过在立即释放剂型中的相等量的环己烷多元醇化合物提供的 C_{\max} 的约 70%、75%、80%、85% 或 90%。

[0433] 本发明剂型能够另外提供总血液药物暴露,其,相对于立即释放剂型中的相等量的环己烷多元醇化合物,没有像持续释放 C_{\max} 那样多地成比例地降低。在一个实施方案中,持续释放环己烷多元醇化合物剂型表现 C_{\max} ,其为由立即释放环己烷多元醇化合物剂型产生的 C_{\max} 的 50%、55%、60%、65% 或 70%,并且表现 AUC,其高于由立即释放剂型产生的 AUC 的 60%、65%、70%、75% 或 80%。

[0434] 剂型或制剂可以采用任何适宜于给药个体的形式,包括但不限于适合于口服、肠胃外、静脉(静脉注射或输液)、腹膜内、皮下或肌内给药的形式。剂型或制剂可以采用由个体消费的形式,例如丸剂、片剂、囊片、软或硬明胶胶囊、锭剂、小袋、扁囊剂、vegicap、液滴剂、酞剂、悬浮液剂、乳液剂、溶液剂、糖浆剂、气雾剂(以固体或液体为介质)、栓剂、无菌注射液和/或无菌包装的粉末,用于抑制淀粉样蛋白形成、沉积、聚积和/或持久,无论其临床设置。

[0435] 在本发明的一个方面,剂型或制剂是口服制剂或剂型,包括但不限于片剂、囊片、软或硬明胶胶囊、丸剂、粉末剂、颗粒剂、酞剂、酞剂、悬浮液剂、糖浆剂和乳液剂。在本发明的另一方面,剂型或制剂肠胃外剂型,包括但不限于在无菌水或非水溶剂中的活性物质,例如水、等张盐水、等渗葡萄糖溶液、缓冲溶液或其他方便用于肠胃外给药的溶剂。

[0436] 在本发明的一些方面,剂型是包括压制片剂、包衣片剂、渗透片剂和其他本领域已知的片剂在内的片剂。在本发明的其他方面,剂型是本领域众所周知的胶囊剂。在本发明的还其他方面,剂型是包含小的、圆的固体剂型的烷基,所述固体剂型包含与结合剂和其他赋形剂混合的微粒[参见例如标准文本, in Remington: The Science and Practice of Pharmacy (21st Edition, 2005, University of the Sciences in Philadelphia(Editor), Mack Publishing Company), and in The United States Pharmacopeia: The National Formulary (USP 24NF 19) published in 1999.]

[0437] 可以通过本领域已知的适宜的方法,制备获得产生有利的药代动力学特征、尤其持续的药代动力学特征的剂型或制剂。例如,固体给药口服立即释放剂型是由 Cima Labs, Fuisz Technologies Ltd., Prographarm, R. P. Scherer, and Yamanouchi-Shaklee 销售的。持续释放剂型可以使用包括但不限于以下文献中公开的标准技术来制备:授予 Katzhendler 等人的美国专利 No. 5,980,942; Development of a Controlled Release Matrix Tablet Containing a Water-Soluble Drug Utilizing Hypromellose and Ethyl cellulose. Dasbach, T 等人, The Dow Chemical Company, Midland, Mich. 48674; The Effect of Process Conditions on Various Sustained Release Formulations During Wet Granulation. Inbasekaran P. and Balwinski, K. The Dow Chemical Company, Midland, Mich. 48674; Direct Compression of Sustained-Release Hydrophilic Matrix Tablets Containing Hypromellose and MCC; Effects of a Lubricant T. D. Cabelka Technical Service and Development for METHOCEL Cellulose Ethers Larkin Laboratory, The Dow Chemical Company, Midland, Mich. 48674 USA; and, Lab-Scale to Full Production Scale Evaluation of a Controlled-Release Formulation Based on Hypromellose and Manufactured Using Roll Compaction Technology Sheskeyl, P. 等人, The Dow Chemical Company Larkin Laboratory Midland, Mich. 48674. 2 The Vector Corporation Marion, Iowa 52302。

[0438] 本发明剂型或制剂通常包含不干扰活性组分的功效或活性,并且对于患者无毒的可药用载体、稀释剂或赋形剂。载体、赋形剂或递送材料包括但不限于稀释剂、结合剂、粘合剂、滑润剂、崩解剂、膨胀剂、湿润剂或乳化剂、pH 缓冲剂,和缓冲剂,以及多种材料例如吸收剂,需要所述材料以便制备或递送提供有利药代动力学特征的制剂或剂型。适宜的载体、稀释剂或赋形剂的实例描述如下。

[0439] 用于制备本发明剂型或制剂的稀释剂包括微晶纤维素（例如 Avicel FMC Corp., Philadelphia, Pa.），例如向其中加入结合剂例如羟基丙基甲基纤维素的各种微晶纤维素，蜡例如石蜡，改性植物油，棕榈蜡，氢化蓖麻油等，以及聚合物例如纤维素，纤维素酯，纤维素醚，聚（氯乙烯），聚（乙酸乙烯酯），乙酸乙烯酯与乙烯的共聚物，聚苯乙烯等。在本发明的一些方面，微晶纤维素的平均粒子尺寸微约 $90\ \mu\text{m}$ - 约 $200\ \mu\text{m}$ 。微晶纤维素可以约 10wt% - 约 70wt% 的量、尤其以约 30-70wt% 的量存在。

[0440] 本发明剂型或制剂可以任选包含水溶性结合剂或释放调节剂，包括糖，盐，水溶性聚合物，例如纤维素例如乙基纤维素、羟基甲基纤维素、羟基丙基纤维素（HPC）、羟基丙基甲基纤维素 HPMC）、甲基纤维素、聚（N-乙烷基-2-吡咯烷酮）（PVP）、聚（环氧乙烷）（PEO）、聚丙基吡咯烷酮、聚（乙烯醇）（PVA）、聚乙二醇、淀粉、天然和合成树胶（例如阿拉伯胶、海藻酸酯、和阿拉伯胶）以及其他这样的天然和合成材料，和蜡。适宜的水溶性材料包括乳糖、蔗糖、葡萄糖和甘露醇，以及 HPC、HPMC；和 PVP。

[0441] 片剂形式的本发明剂型或制剂可以任选包含润滑剂以防止片剂或冲头粘在模子里。润滑剂的实例包括硬脂酸钙，单硬脂酸甘油酯、甘油棕榈酸硬脂酸酯（glyceryl palmitostearate）、氢化植物油、轻矿物油、硬脂酸镁、矿物油、聚乙二醇、苯甲酸钠、月桂基硫酸钠、十八烷基富马酸酸钠、硬脂酸、滑石和硬脂酸锌。润滑剂以例如约 0.25wt% - 约 4.0% wt% 的量存在。

[0442] 本发明剂型或制剂任选包含崩解剂以解散剂型并释放出环多元醇化合物。崩解剂的实例包括羟基乙酸淀粉钠、羧基甲基纤维素钠、羧基甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯基吡咯烷酮、甲基纤维素、微晶纤维素、粉末纤维素、低级烷基-取代的羟基丙基纤维素、polacrillin potassium、淀粉、预胶凝淀粉和海藻酸钠。剂型中包含的崩解剂的量将取决于包括散布特性和所选择的崩解剂的特性在内的因素。崩解剂通常可以包含剂型的 1wt% - 15wt%、优选 1wt% - 10wt%。

[0443] 本发明剂型或制剂可以任选包含增溶酸性赋形剂，以提高环己烷多元醇化合物的释放速度，提高所释放的环己烷多元醇化合物的总量，并且潜在提高吸收并因此提高环己烷多元醇化合物的生物利用度，尤其从在六个小时或更长的时间期间释放环己烷多元醇化合物的基体制剂中。增溶酸性赋形剂的实例包括苹果酸、柠檬酸、异抗坏血酸、抗坏血酸、己二酸、谷氨酸、马来酸、乌头酸和天冬氨酸，以及增溶性赋形剂例如偏甘油酯、甘油酯、甘油酯衍生物、聚乙二醇酯、聚丙二醇酯、多羟基醇酯、聚氧乙烯醚、山梨糖醇酐酯、聚氧乙烯山梨糖醇酐酯、糖类酯、磷脂、聚环氧乙烷-聚环氧丙烷嵌段的共聚物和聚乙二醇。

[0444] 本发明持续释放的剂型可以任选包含还原碳水化合物。还原碳水化合物通常是含有能够通过电子给予而作为还原剂的游离醛或酮基的糖及其衍生物。适宜的还原碳水化合物包括单糖和二糖，并且更特别地包括乳糖、葡萄糖、果糖、麦芽糖和其他类似的糖。剂型或制剂可以包含至少说 20% 重量的还原碳水化合物。

[0445] 可以用于本发明剂型或制剂的赋形剂包括淀粉、甘露醇、高岭土、硫酸钙、无机盐（例如氯化钠）、粉末纤维素衍生物、磷酸三钙、硫酸钙、碳酸镁、氧化镁、泊洛沙姆例如聚环氧乙烷和羟基丙基甲基纤维素。

[0446] 本发明剂型或制剂还可以包含在水介质中可溶并且是热塑性的聚合物，即聚合物基的控制释放组分。这样的聚合物的实例包括纤维素醚例如醋酸纤维素、丙酸纤维素、丁酸

纤维素、乙酸丁酸纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素等。

[0447] 实现己烷多元醇化合物的持续释放的策略是本领域已知的，并且包括但不限于扩散系统（例如储库装置和基质装置）、分解系统例如包入胶囊的分解系统（例如微小定时丸剂）和基质分解系统、联合扩散 / 分解系统、渗透系统、和在标准文本，Remington :The Science and Practice of Pharmacy(21st Edition, 2005, University of the Sciences in Philadelphia(Editor), Mack Publishing Company) 中描述的粒子交换树脂系统。

[0448] 一类持续释放剂型包括具有或不具有多颗粒的片剂。片剂可以包含已经与粘合剂、崩解剂或本领域已知的其他赋形剂混合的多颗粒，并且之后使用压缩力将其形成片剂。合适的粘合剂包括微晶纤维素，淀粉，明胶，聚乙烯吡咯烷酮，聚乙二醇，和糖例如蔗糖、葡萄糖、葡萄糖和乳糖。合适的崩解剂包括羟乙酸淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、聚维酮和羧甲基纤维素钠。在一个实施方案中，片剂包括泡腾剂（酸 - 碱组合），其在给药后产生二氧化碳，以帮助片剂崩解。在形成片剂之前，可以将多颗粒、粘合剂和其他赋形剂制粒。可以使用众所周知的湿法或干法制粒方法，直接压片或非压缩方法来制备多颗粒片剂。

[0449] 持续释放剂型可以呈胶囊形式，所述胶囊包括固体剂型，其中多颗粒和任选赋形剂包含在硬或软的可溶性容器或壳中。“胶囊”还包括剂型，其中在存在于使用环境期间，剂型体基本上保持完整。给药后，胶囊的壳通常溶解或崩解，释放胶囊的内含物。可以使用本领域众所周知的方法生产胶囊。

[0450] 持续释放剂型还可以呈丸剂的形式，即包含与粘合剂和其他赋形剂混合的多颗粒的小的圆形固体剂型。在给药后，丸剂崩解，使得多颗粒分散于其中。可以使用本领域众所周知的方法来制备丸剂。

[0451] 多组件剂型

[0452] 在一个实施方案中，本发明提供了多颗粒修饰释放组合物，所述组合物以脉动方式递送环己烷多元醇化合物，以提供类似于先后剂量的即释剂型的血浆特征。

[0453] 在另一个实施方案中，本发明提供了多颗粒修饰释放组合物，所述组合物以连续方式递送环己烷多元醇化合物。

[0454] 在另一个实施方案中，本发明提供了多颗粒修饰释放组合物，其中第一部分环己烷多元醇化合物在给药后立即释放，并且一个或多个后续部分的环己烷多元醇化合物在初始时间延迟后释放。

[0455] 在一个实施方案中，本发明提供了多颗粒修饰释放组合物，其中颗粒可以按照需要含有修饰释放包衣和 / 或修饰释放基质材料。

[0456] 根据本发明的一个方面，提供了药物组合物，所述药物组合物具有第一组件，所述第一组件包括含有活性组分的颗粒，和至少一个包括含有活性组分的颗粒的后续组件，每一后续组件具有与第一组件不同的释放速度和 / 或持续时间，其中至少一个所述组件包括含有环己烷多元醇化合物的颗粒。含有药物的颗粒可以用修饰释放包衣材料包衣。可替代地或另外，含有药物的颗粒可以包含修饰释放基质材料。口服给药后，组合物以脉动方式递送环己烷多元醇化合物。在一个实施方案中，第一组件提供环己烷多元醇化合物的立即释放，一个或多个后续组件提供环己烷多元醇化合物的持续释放。在这样的实施方案中。即释组件起的作用是通过将从给药到治疗有效血浆浓度水平之间的时间最小化而加快作用开始，并且一个或多个后续组件起的作用是将血浆浓度水平的变化降至最小和 / 或在给药

间隔期间保持治疗有效血浆浓度。

[0457] 修饰释放包衣和 / 或修饰释放基质材料可以引起活性组分从第一群体含有活性组分的颗粒中释放与活性组分从后续群体含有活性组分的颗粒中释放之间的延迟时间。当一个以上群体的含有活性组分的颗粒提供修饰释放时,修饰释放包衣和 / 或修饰释放基质材料可引起活性组分从不同群体的含有活性组分的颗粒释放之间的延迟时间。这些延迟时间的持续时间可以通过改变修饰释放包衣的组成和 / 或量和 / 或改变所用修饰释放基质材料的组成和 / 或量来改变。因此,可以设计延迟时间的持续时间来模拟所需血浆特征例如从即释制剂中每日两次给药特征。

[0458] 因为在给药后通过修饰释放组合物产生的血浆特征基本上类似于通过顺序给予两个或多个即释剂型所产生的血浆特征,本发明的修饰释放组合物可特别用于给药环己烷多元醇化合物。因此,在本发明的另一个方面,设计了组合物来产生血浆特征,所述血浆特征将与顺序给予两个或多个即释剂型有关的水浆浓度水平改变减至最小或消除。在这样的实施方案中,可以提供组合物,所述组合物具有即释组件以通过将给药到治疗有效血浆浓度水平之间的时间最小化而加快作用开始,和至少一个修饰释放组件以保持持续释放特征,在给药间隔期间也具有治疗有效血浆浓度水平。

[0459] 每一组件中的活性组分可以相同或不同。例如,组合物可以包括仅包含环己烷多元醇化合物作为活性组分的组件。或者,组合物可以包括含有环己烷多元醇化合物的第一个组件,以及包含除了环己烷多元醇化合物之外的适于和环己烷多元醇化合物联合给药的活性组分的至少一个后续组件,或者含有除了环己烷多元醇化合物之外的活性组分的第一个组件,以及包含环己烷多元醇化合物的至少一个后续组件。当活性组分彼此相容时,可以将两种或多种活性组分掺入到同一组件内。存在于组合物的一个组件中的活性组分可以伴随例如在组合物的另一个组件内的增强剂化合物或增敏化合物,以修饰其生物利用度或疗效。

[0460] 本文所用术语“增强剂”是指这样的化合物,其能够通过促进在动物例如人中越过胃肠道的净转运而提高活性组分的吸收和 / 或生物利用度。增强剂包括但不限于:中链脂肪酸、其盐、酯、醚和衍生物,包括甘油酯和甘油三酯;非离子表面活性剂例如通过将氧化乙烯与脂肪酸反应而制得的那些,脂肪醇,烷基苯酚或甘油脂肪酸酯;细胞色素 P450 抑制剂, P-糖蛋白抑制剂等;两种或多种这样的物质的混合物。

[0461] 在其中存在一个以上含有药物的组件的实施方案,根据所需给药方案,包含在每一组件中的环己烷多元醇化合物的比例可以是相同或不同的。存在于第一个组件和后续组件中的环己烷多元醇化合物可以是足以产生治疗有效血浆浓度水平,优选恒定水平的任何量。

[0462] 对于环己烷多元醇化合物从每一组件中的递送,时间释放特征可以通过调整每一组件的组成,包括调整可存在的任何赋形剂和 / 或包衣来改变。特别是,如果存在这样的包衣,环己烷多元醇化合物的释放可以通过改变存在于颗粒上的修饰释放包衣的组成和 / 或量来控制。如果存在一种以上的修饰特征组件,则对于这些组件的每一个,修饰释放包衣可以是相同或不同的。类似地,当通过引入修饰释放基质材料来帮助修饰释放时,可通过所用修饰释放基质材料的选择和量来控制活性组分的释放。修饰释放包衣可以以足以产生每一特点组件的所需延迟时间的任何量存在于每一组件中。修饰释放包衣可以以足以产生组

件之间所需时间滞后的任何量存在于每一组件中。

[0463] 对于环己烷多元醇化合物从每一组件中的释放,滞后时间和/或时间延迟还可以通过调整每一组件的组成,包括调整可以存在的任何赋形剂和包衣来改变。例如,第一个组件可以是即释组件,其中环己烷多元醇化合物在给药后立即释放。第二个和后续组件可以是例如时间延迟的如上所述即释组件,或者,时间延迟的持续释放或延长的释放组件,其中环己烷多元醇化合物在延长的时间期间内以控制的方式释放。

[0464] 本领域技术人员应当理解,血浆浓度曲线的确切性质将通过上述所有这些因素的组合来影响。特别是,在含有环己烷多元醇化合物的每一组件中,环己烷多元醇化合物的递送与吸收开始之间的滞后时间可以通过改变每一组件的组成和包衣(如果存在对话)来控制。因此,通过改变每一组件的组成(包括活性组分的量和性质)以及通过改变滞后时间,可以获得多种释放和血浆特征。根据环己烷多元醇化合物从每一组件中的释放之间的滞后时间的持续时间以及环己烷多元醇化合物从每一组件的释放的性质(即,即释、持续释放等),血浆特征可以是连续的(即具有一个最大只)或者脉动式的,其中血浆特征中峰可以是良好分离和清楚限定的(例如当滞后时间是长的时)或者叠加至一定程度(例如当滞后时间是短的时),对于即释剂型的每日两次给药方案是这样的情况。

[0465] 当希望递送两个脉冲的活性组分,同时不需要顺序施用两个剂量单位时,从给药包含本发明组合物的单剂量单位的血浆特征是有利的。

[0466] 可以按照所需方式使用修饰环己烷多元醇化合物释放的任何包衣材料。特别是,适于实施本发明的包衣材料包括但不限于聚合物包衣材料,例如乙酸邻苯二甲酸纤维素,乙酸三马来酸纤维素,邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素,聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸乙烯酯,铵基甲基丙烯酸酯共聚物例如以商标 **Eudragit**[®] RS 和 RL 销售的那些,聚丙烯酸和聚丙烯酸酯以及甲基丙烯酸酯共聚物,例如以商标 **Eudragit**[®] S 和 L 销售的那些,聚乙烯基缩醛二乙基氨基乙酸酯,乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素,虫胶;水凝胶和凝胶形成材料,例如羧基乙烯基聚合物,藻酸钠,羧甲基纤维素钠,羧甲基纤维素钙,羧甲基淀粉钠,聚乙烯醇,羟乙基纤维素,甲基纤维素,明胶,淀粉,以及基于交联聚合物的纤维素,其中交联度是低的,以促进聚合物基质的水吸收和膨胀,羟丙基纤维素,羟丙基甲基纤维素,聚乙烯吡咯烷酮,交联淀粉,微晶纤维素,壳多糖,氨基丙烯酸-甲基丙烯酸酯共聚物(**Eudragit**[®] RS-PM, Rohm & Haas),支链淀粉,胶原,酪蛋白,琼脂,阿拉伯,羧甲基纤维素钠(可膨胀亲水性聚合物)聚(甲基丙烯酸羟烷基酯)(分子量~5k-5,000k),聚乙烯吡咯烷酮(分子量~10k-360k),阴离子和阳离子水凝胶,具有低乙酸酯残基的聚乙烯醇,琼脂与羧甲基纤维素的可膨胀混合物,马来酸酐与苯乙烯、乙烯、丙烯或异丁烯的共聚物,果胶(分子量~30k-300k),多糖例如琼脂,阿拉伯胶,刺梧桐胶,黄芪胶,褐藻胶,聚丙烯酰胺, **Polyox**[®] 聚氧化乙烯(分子量~100k-5,000k), **AquaKeep**[®] 丙烯酸酯聚合物,葡聚糖的二酯,交联聚乙烯醇和聚N-乙烯基-2-吡咯烷酮,淀粉葡萄糖酸钠(例如 **Explotab**[®]; Edward Mandell C. Ltd.);亲水性聚合物例如多糖,甲基纤维素,羧甲基纤维素钠或钙,羟丙基甲基纤维素,羟丙基纤维素,羟乙基纤维素,硝基纤维素,羧甲基纤维素,纤维素醚,聚氧化乙烯(例如 **Polyox**[®], Union Carbide),甲基乙基纤维素,乙基羟基乙基纤维素,乙酸纤维素,丁酸纤维

素,丙酸纤维素,明胶,胶原,淀粉,麦芽糖糊精,支链淀粉,聚乙烯吡咯烷酮,聚乙烯醇,聚乙酸乙烯酯,甘油脂肪酸酯,聚丙烯酰胺,聚丙烯酸,与甲基丙烯酸的共聚物,其他丙烯酸衍生物,脱水山梨醇酯,天然树胶,卵磷脂,果胶,藻酸酯,藻酸铵,藻酸钠,藻酸钙,藻酸钾,丙二醇藻酸酯,琼脂,和树胶例如阿拉伯胶,刺梧桐胶,槐树豆胶,黄芪胶,角叉菜胶,瓜尔豆胶,黄原胶,硬化葡聚糖及其混合物和掺混物。本领域技术人员应当理解,可以向包衣中加入赋形剂例如增塑剂、润滑剂、溶剂等。合适的增塑剂包括例如乙酰化甘油单酯;羟乙酸丁基邻苯二甲酰基丁基酯;酒石酸二丁酯;邻苯二甲酸二乙酯;邻苯二甲酸二甲酯;羟乙酸乙基邻苯二甲酰基乙基酯;甘油;丙二醇;三醋精;柠檬酸酯;tripropioin;二醋精;邻苯二甲酸二丁酯;乙酰基甘油单酯;聚乙二醇;蓖麻油;柠檬酸三乙酯;多元醇;甘油,乙酸酯,甘油三乙酸酯,乙酰基三乙基柠檬酸酯;邻苯二甲酸二苄酯,邻苯二甲酸二己酯,邻苯二甲酸丁酯辛酯,邻苯二甲酸二异壬酯,邻苯二甲酸丁酯辛酯,壬二酸二辛酯,环氧化脂肪酸酯,偏苯三甲酸三辛酯,邻苯二甲酸二乙基己酯,邻苯二甲酸二正辛酯,邻苯二甲酸二异辛酯,邻苯二甲酸二异癸酯,邻苯二甲酸二正十一烷基酯,邻苯二甲酸二正十三烷基酯,偏苯三甲酸三-2-乙基己酯,己二酸二-2-乙基己酯,癸二酸二-2-乙基己酯,壬二酸二-2-乙基己酯,癸二酸二丁酯。

[0467] 当修饰释放组件包含修饰释放基质材料时,可以使用任何合适的修饰释放基质材料或修饰释放基质材料的合适的组合。这样的材料是本领域技术人员已知的。本文所述术语“修饰释放基质材料”包括亲水性聚合物,疏水性聚合物及其混合物,其能够在体外或体内修饰分散于其中的环己烷多元醇化合物的释放。适于实施本发明的修饰释放基质材料包括但不限于微晶纤维素,羧甲基纤维素钠,羟基烷基纤维素例如羟丙基甲基纤维素和羟丙基纤维素,聚氧化乙烯,烷基纤维素例如甲基纤维素和乙基纤维素,聚乙二醇,聚乙烯吡咯烷酮,乙酸纤维素,乙酸丁酸纤维素,乙酸邻苯二甲酸纤维素,乙酸偏苯三甲基纤维素,聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸乙烯酯,聚甲基丙烯酸烷基酯,聚乙酸乙烯酯及其混合物。

[0468] 本发明的修饰释放组合物可以掺入到任意合适的剂型中,所述剂型促进活性组分以脉动方式释放。在一个实施方案中,剂型包括构成即释和修饰释放组件的不同群体的含有活性组分的颗粒的混合物,混合物被填充到合适的胶囊例如硬或软的明胶胶囊中。或者,可以将不同群体的含有活性组分的颗粒(任选与另外的赋形剂一起)压缩成小片剂,随后可以将小片剂以合适的比例填充到胶囊内。另一合适的剂型是多层片剂。在这种情况下,修饰释放组合物的第一个组件可以压缩成一层,之后将后续组件作为多层片剂的后续层加入。构成本发明组合物的颗粒群体可以进一步包括在速溶剂型例如泡腾剂型或速熔剂型内。

[0469] 在一个实施方案中,组合物包含至少两个含有环己烷多元醇化合物的组件:第一个组件和一个或多个后续组件。在这样的实施方案中,组合物的第一组件可以表现出多种释放特征,包括这样的特征,其中包含在第一个组件内的基本上所有环己烷多元醇化合物在剂型给药后都迅速释放,但是在时间延迟后迅速释放(延迟释放),或者随着时间缓慢地释放。在一个这样的实施方案中,在对患者给药后,包含在第一个组件中的环己烷多元醇化合物迅速释放。本文使用的“迅速释放”包括其中组件的至少约20%-60%的活性组分在给药后约1小时内释放的释放特征,术语“延迟释放”包括其中组件的活性组分在时间延迟后释放(迅速或缓慢地)的释放特征,术语“控制释放”和“延长释放”包括其中包含在组

件内的至少约 40% -80% 活性组分是缓慢释放的释放特征。

[0470] 这样的实施方案的第二个组件还可以表现出多种不同释放特征,包括即释特征、延迟释放特征或控制释放特征。在一个这样的实施方案中,第二组件表现出延迟释放特征,其中环己烷多元醇化合物是在时间延迟后释放。

[0471] 对于这样的本发明剂型,其中所述剂型包括含有环己烷多元醇化合物的即释组件,或含有环己烷多元醇化合物的微颗粒,和至少一个含有环己烷多元醇化合物的修饰释放组件或含有环己烷多元醇化合物的微颗粒,通过给药所述本发明剂型所产生的血浆特征可以基本上类似于通过顺序给予两个或多个 IR 剂型所产生的血浆特征,或者类似于通过给药单独的 IR 和修饰释放剂型所产生的血浆特征。因此,当药动力学参数的维持是希望的但是复杂的时,本发明剂型可以特别用于给药环己烷多元醇化合物。

[0472] 在一个实施方案中,组合物以及含有组合物的固体口服剂型释放环己烷多元醇化合物,这样基本上包含在第一个组件内的所有环己烷多元醇化合物都在环己烷多元醇化合物从至少一个后续组件中释放之前释放。当第一个组件包括 IR 组件时,例如,优选地,环己烷多元醇化合物从至少一个后续组件中的释放被延迟,直至 IR 组件中的基本上所有环己烷多元醇化合物都已经释放。环己烷多元醇化合物从至少一个后续组件中的释放可以如上所详述,通过使用修饰释放包衣和 / 或修饰释放基质材料而被延迟。

[0473] 如本文中所述,本发明还包括各种类型的修饰释放系统,通过所述释放系统,环己烷多元醇化合物可以以脉动或连续方式递送。这些系统包括但不限于:具有环己烷多元醇化合物的膜或含有环己烷多元醇化合物的微颗粒,在聚合物基体中(整体装置);其中环己烷多元醇化合物或含有环己烷多元醇化合物的微颗粒被聚合物包含的系统(贮库装置);贮库和基体装置形式的聚合胶态颗粒颗粒或微胶囊(微颗粒、微球或纳米颗粒);其中环己烷多元醇化合物或含有环己烷多元醇化合物的微颗粒被聚合物包含的系统,所述聚合物含有亲水性和 / 或可滤过添加剂例如第二聚合物、表面活性剂或增塑剂等,以形成多孔装置,或者其中环己烷多元醇化合物释放可以是渗透控制的装置(贮库和基体装置);肠溶包衣(可在合适的 pH 离子化和溶解);具有连接(共价连接)的环己烷多元醇化合物的(可溶性)聚合物,和装置,其中释放速度是动态控制的:例如渗透泵。

[0474] 用于持续释放包衣的聚合物必须是生物相容的,并且理性地是生物可降解的。天然存在的聚合物的实例,例如 **Aquacoat**[®] (FMC Corporation, Food & Pharmaceutical Products Division, Philadelphia, USA) (通过机械手段球化成亚微米尺寸、基于水的乙基纤维素,仿胶乳分散体),以及合成聚合物例如 **Eudragit**[®] (Rohm and Haas) 系聚(丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯)共聚物是本领域已知的。

[0475] 整体装置(基体装置)

[0476] 整体(基体)装置可用于控制药物的释放。这是可能的,因为与贮库装置相比,他们较易于制造,并且不存在可由于贮库装置的膜破裂而导致的意外高剂量危险。在这样的装置中,活性剂作为分散体存在于聚合物基体内,并且他们通常是通过压缩聚合物 / 药物混合物或通过溶解或融化而形成的。整体装置的剂量释放特征可以取决于聚合物基体中药物的溶解度,或者对于多孔基体,在颗粒孔网络内的渗透溶液中的溶解度,以及网络的曲折因子(在大于膜的渗透性的程度上),取决于药物是分散在聚合物内还是溶解在聚合物内。对于低负载的药物(0-5% W/V),药物将通过溶液分散机制来释放(在没有孔存在的情况

下)。在较高负载 (5-10% W/V), 释放机制由于存在空腔而变得复杂, 所述空腔是当药物失去时在装置表面附近形成的; 这样的空腔将填充来自环境的流体, 提高药物的释放速度。

[0477] 通常向基体装置 (和贮库装置) 中加入增塑剂 (例如聚 (乙二醇), 缩写为 PEG)、表面活性剂、辅助剂 (即提高有效性的组分), 作为提高渗透性的手段 (虽然相反地, 增塑剂可以是游走的, 并且仅起辅助膜形成的作用, 并由此降低渗透性)。

[0478] (疏水性) 基体装置上的表面活性剂可以通过以下三种可能机制来提高药物释放速度: (i) 提高溶解, (ii) 提高对于溶解介质的“可湿性”, 和 (iii) 作为表面活性剂浸提的结果形成孔。合适的表面活性剂的实例包括 Eudragit 牌表面活性剂例如 **Eudragit**[®] RL 100、**Eudragit**[®] RS、**Eudragit**[®] RL 和由山梨醇增塑的 RS 100。对于释放的最大影响是由表面活性剂施加的, 由于在基体中形成了分裂, 使得溶解介质进入基体内, 表面活性剂具有更强的溶解性。也存在由在不含药物的聚合物中包衣的聚合物 / 药物基体构成的复合装置。这样的装置可以由含水 **Eudragit**[®] 点阵形成, 并且通过药物经由壳从核心中扩散而提供连续的释放。类似地, 可以制备含有药物的聚合物核心, 并且用能够被胃液侵蚀的壳包衣。药物化合物从该壳中释放的速度可以是比较线性的 (经由壳限速扩散过程的功能), 并且与壳的厚度成反比, 而从单独的所述核心中释放可能随着时间降低。本发明涉及的持续释放剂型包括基体系统, 其中环己烷多元醇化合物溶解、包埋或分散在另一材料的基体中, 所述另一材料的基体减慢环己烷多元醇化合物的体内释放。基体系统可以是在持续释放期间保持基本上完整的基体片剂。基体片剂可以用阻碍环己烷多元醇化合物释放的聚合物部分包衣。用于生产剂型的基体材料包括稀释剂例如微晶纤维素 (例如 Avicel[®] FMC Corp., Philadelphia, Pa.)。持续释放剂型可以是非侵蚀性基体系统, 其包含分散在水凝胶基体中的环己烷多元醇化合物。用于形成水凝胶的材料实例包括亲水性乙烯基和丙烯酸聚合物, 多糖例如藻酸钙, 和聚 (氧化乙烯), 特别是聚 (甲基丙烯酸 2- 羟基乙酯), 聚 (丙烯酸), 聚 (甲基丙烯酸), 聚 (N- 乙烯基 -2- 吡咯烷酮), 聚 (乙醇醇), 及其彼此的共聚物以及与疏水性单体例如甲基丙烯酸甲酯、乙酸乙烯酯等的共聚物; 和含有聚 (氧化乙烯) 嵌段的亲水性聚氨酯。水凝胶可以包含聚合物的相互贯通网络, 其可以通过加成来形成或者通过缩合聚合来形成。基体片剂可以通过本领域常用的压片方法来制备。

[0479] 基体系统可以含有多颗粒, 所述颗粒包括含有环己烷多元醇化合物的多个颗粒, 每一颗粒含有环己烷多元醇化合物与选择的一种或多种赋形剂的混合物以形成能够限制环己烷多元醇化合物溶解到含水介质内的速度的基体。合适的基体材料包括水不溶性材料例如蜡、纤维素或其他水溶液聚合物, 特别是微晶纤维素。基体系统还可以包含水溶性释放调节剂、释放调节剂、增溶性酸或表面活性剂型赋形剂等。基体多颗粒可以使用本领域已知的方法制备, 所述方法包括但不限于挤出 / 球化加工或旋转粒化加工, 或将化合物、基体形成赋形剂以及其他基体材料涂布到种核上; 或者形成蜡颗粒。一旦形成, 可以将环己烷多元醇化合物基体多颗粒与可压缩的赋形剂例如乳糖、微晶纤维素、磷酸二钙等混合, 并且将混合物压缩以形成片剂。在基体系统中还可以采用崩解剂。当置于含水介质中时, 通过该方法制备的片剂崩解, 由此暴露出释放环己烷多元醇化合物的多颗粒。还可以将环己烷多元醇化合物基体多颗粒填充到胶囊例如硬明胶胶囊中。在一个实施方案中, 提供了亲水性基体片剂, 其通过基体的扩散、侵蚀或溶解或这些机制的组合而从基体中释放环己烷多元醇

化合物,并且任选包含多颗粒。

[0480] 可以将基体系统剂型包衣或部分包衣以提高环己烷多元醇化合物的释放速度。在一个方面,将基体片剂用不能渗透的包衣涂布,并且提供孔或开口,片剂的内容物通过孔或开口而被暴露(参见例如 Ranade 的 U. S. 专利 4,792,448,和 Hansson 等人, J. Pharm. Sci. 77(1988)322-324)。包衣材料的实例包括成膜聚合物和蜡,特别是热塑性聚合物例如聚(乙烯-共聚-乙酸乙烯酯)、聚(氯乙烯)、乙基纤维素和乙酸纤维素。

[0481] 肠溶膜

[0482] 肠溶膜由如现有技术中描述的 pH 敏感性聚合物组成。聚合物通常是羧化的,并且在低 pH 下与水的相互作用非常小,而在高 pH 下,聚合物离子化,引起聚合物膨胀或溶解。因此,可以设计包衣,以在胃的酸性环境中保持完整,保护药物不受该环境的影响或者胃不受药物的影响,但是在碱性更强的肠环境中溶解。可以调节片剂或剂型的核心以持续释放,这样药物的释放速度随着时间而被保持。

[0483] 贮库装置

[0484] 本发明的环己烷多元醇化合物持续释放剂型可以包括膜限制的系统或贮库系统。调节释放的典型方法是将药物(例如作为核)完全包囊或包含在聚合物膜或涂层(即微胶囊或喷雾/锅涂布的核)内。可影响扩散过程的各种技术可容易地应用于贮库装置(例如添加剂、聚合物官能度(和因此渗透溶液 pH)、孔隙率、铸膜条件等),因此,在贮库装置的开发中,聚合物的条件必须是重要考虑。将贮库装置(和整体装置)的释放特征,其中环己六醇的转运是通过溶液扩散来进行的,在相关边界条件下进行模型化。当活性剂是饱和悬浮液时,释放的驱动力保持恒定直至装置不在饱和,提供基本上连续的释放特征。或者,释放速度动力学可以是解吸控制的,和时间的平方根的函数,另一调节的释放。贮库剂型的实例包括膜包衣的基于扩散的胶囊、片剂或包含多颗粒的系统。在该剂型中,环己烷多元醇化合物的贮库被限速膜环绕。环己烷多元醇化合物经由质量运输机制通过膜,例如包括在膜中溶解,然后通过膜扩散或经由膜内的液体填充孔扩散。个体贮库系统剂型可以是大的,例如含有单个大贮库的片剂或包含多颗粒的系统,例如含有多个贮库颗粒,每个贮库颗粒分别被膜包衣的胶囊。用于贮库系统的包衣可以是非孔的,并且对于环己烷多元醇化合物来说也是可渗透的(例如环己烷多元醇化合物可以直接经由膜扩散),或者其可以是多孔的。膜可以由本领域已知的持续释放包衣,例如纤维素酯或醚,丙烯酸聚合物, Eudragit 牌聚合物例如 Eudragit RS 100®或聚合物的混合物制得。

[0485] 在本发明的一个方面,贮库系统是片剂。含有环己烷多元醇化合物的片剂核心可以通过多种制药工业标准技术制得。核心可以用速度控制包衣涂布,所述包衣容许贮库或片剂核心中的环己烷多元醇化合物经由包衣以所需速度扩散出去。

[0486] 贮库系统的另一个实例是包含多颗粒的剂型,其中每个颗粒用设计以提供环己烷多元醇化合物持续释放的聚合物包衣。按照生产和性能的要求,每一个多颗粒的颗粒包含环己烷多元醇化合物以及一种或多种赋形剂。可以使用本领域已知的持续释放包衣,特别是聚合物包衣来制备膜。膜包衣还可以通过加入本领域已知的增塑剂来调节。

[0487] 渗透控制装置

[0488] 环己烷多元醇化合物持续释放剂型包括渗透递送装置或“渗透泵”。渗透泵包括核心,核心包含被半渗透膜环绕的渗透有效组合物。水穿过膜,但是溶解在水中的溶质以显

著慢于水的速度经由膜渗透。当放置在水环境中时,由于核心组合物的渗透活性,装置吸收水。作为环绕膜的半渗透性质的结果,装置的内容物(包括环己烷多元醇和任何赋形剂)不能通过膜的非孔区域,并且被渗透压驱动以经由剂型中的开口或通道离开装置。通道可以在生产过程中掺入到装置内,通过在渗透压影响下包衣中有意掺入的弱点的破裂在原位形成,或者通过溶解并且除去在包衣中掺入的水溶性成孔剂(porosigens)而在原位形成。渗透有效组合物一般包括产生胶态渗透压的水溶性物质和水可膨胀聚合物。用于形成半渗透膜的材料实例包括聚酰胺、聚酯和纤维素衍生物,优选纤维素醚和酯。优选的材料是在生产过程中或者当置于使用环境中时自动形成一个或多个出口通道的那些,包括在生产过程中通过相转化或者通过存在于膜中的水溶性成分的溶解而形成的孔。渗透递送装置可以包括包衣的双层片剂,用不对称膜包衣的环己烷多元醇化合物多颗粒,或渗透胶囊。作为含水环绕环境的流量的函数,释放速度保持基本上恒定,递送与摄取的溶剂体积大约相等的体积。

[0489] 包衣的可膨胀片剂

[0490] 另一环己烷多元醇化合物持续释放剂型是在 EP 378404 A2 or US5792471 中描述的包衣的可膨胀片剂。片剂包括含环己烷多元醇化合物和可膨胀材料(例如亲水性聚合物)的片剂核心,片剂核心用膜包衣,所述膜包含小孔或孔,膨胀材料可以经由所述孔挤出并且携带环己烷多元醇化合物。或者,膜可以包含聚合或低分子量水溶性成孔剂,所述成孔剂溶解在水环境中,其提供孔,经由孔膨胀材料和环己烷多元醇化合物可以挤出。合适的成孔剂包括低分子量化合物例如甘油、蔗糖、葡萄糖和氯化钠,和水溶性聚合物例如羟丙基甲基纤维素(HPMC)。通过使用激光器或其他机械装置在包衣中钻孔可以在包衣中形成小孔或孔。膜材料可以包括任何成膜聚合物,包括水可渗透或不可渗透的聚合物,条件是在片剂核心上沉积的膜是多孔的或者含有水溶性成孔剂,或者具有肉眼可见的孔以供水离开和环己烷多元醇化合物释放。还涉及具有环己烷多元醇化合物/可膨胀材料核心的多颗粒(或珠粒),其包衣有多孔或含有成孔剂的膜。包衣的可膨胀片剂剂型也可以是多层的,如 EP 378404A2 或 US5792471 中所述。

[0491] 本发明还涉及组合剂型,所述组合剂型包括持续释放特征与即释特征的组合。例如,本发明的制剂或剂型可以呈口服片剂的形式,所述口服片剂包括即释部分,该即释部分包含环己烷多元醇化合物,提供迅速开始的疗效,和环己烷多元醇化合物的持续释放部分以提供较长持续时间的疗效(组合剂型还描述在例如 US 出版的申请 2003009272 和 US 专利 6,908,626 中)。

[0492] 应用

[0493] 本发明涉及本发明制剂或剂型在治疗病症和/或疾病,特别是预防和/或改善本文所述病症和/或疾病的疾病严重程度、疾病症状和/或复发周期中的应用。本发明还涉及使用本发明制剂、剂型或治疗方法来预防和/或治疗哺乳动物中的病症和/或疾病。

[0494] 在一个方面,本发明提供了改善健康个体记忆力或具有老年记忆力损伤的个体的记忆力的方法,包括施用有效量的本发明制剂或剂型。

[0495] 在另一个方面,本发明涉及改善记忆,尤其是短期记忆以及与衰老过程有关的其他精神功能障碍的方法,包括施用有效量的本发明制剂或剂型。

[0496] 在一个实施方案中,本发明提供了治疗需要改善记忆力的哺乳动物的方法,其中

所述哺乳动物没有任何诊断的疾病、病症、衰弱或已知损害或降低记忆力的疾患，所述方法包括给所述哺乳动物施用记忆力有效改善量的本发明制剂或剂型。

[0497] 在本发明的另一个方面，提供了治疗个体中与蛋白折叠或积聚或淀粉样蛋白形成、沉积、聚集或持续有关的中枢或周围神经系统或全身器官病症的方法，所述方法包括给个体施用治疗有效量的本发明制剂或剂型。

[0498] 在另一个方面，本发明提供了方法，包括给个体施用本发明制剂或剂型，所述制剂或剂型抑制淀粉样蛋白形成、沉积、聚集和 / 或持续，和 / 或引起以前存在的淀粉样蛋白溶解 / 分解。因此，本发明制剂或剂型可用于抑制其中发生淀粉样蛋白沉积的个体中的淀粉样变性。

[0499] 在另一个方面，本发明提供了治疗个体中与淀粉样蛋白相互作用有关的病症的方法，所述淀粉样蛋白相互作用可以用环己烷多元醇化合物中断或分离，所述方法包括给个体施用治疗有效量的本发明制剂或剂型。

[0500] 在另一个方面，本发明提供了在个体中预防、逆转、减轻或抑制淀粉样蛋白装配，促进淀粉样蛋白沉积物的清除，或者减慢淀粉样蛋白沉积物沉积的方法，所述方法包括施用本发明制剂或剂型。

[0501] 在一个方面，本发明提供了在个体中预防、逆转、减轻或抑制淀粉样蛋白原纤维形成、器官特异性功能障碍（例如神经变性）或细胞毒性的方法，所述方法包括给个体施用治疗有效量的本发明制剂或剂型。

[0502] 在另一个方面，本发明提供了预防或逆转动物中构象改变的蛋白装配或积聚的方法，所述方法包括给构象改变的蛋白引入本发明制剂或剂型。

[0503] 在本发明的另一个方面，提供了治疗动物中构象改变的蛋白装配或积聚的方法，所述方法包括施用治疗有效量的本发明制剂或剂型。

[0504] 在一个方面，本发明提供了在个体中提高或保持突触功能的方法，所述方法包括施用治疗有效量的本发明制剂或剂型。

[0505] 本发明在治疗特征在于淀粉样蛋白沉积的病症和 / 或疾病，特别是淀粉样变性，更特别是阿尔茨海默病中具有特别应用。因此，本发明涉及治疗方法，所述方法包括给个体施用治疗有效量的本发明制剂或剂型，所述个体具有特征在于淀粉样蛋白沉积的疾病，特别是阿尔茨海默病的症状，以产生有益的药理学特征，特别是持续的药理学特征。在一个实施方案中，治疗通过一个或多个下列效果来证明：聚集的 A β 或 A β 低聚物的分裂；提高或恢复的长期加强；保持或提高突触功能；降低的 A β 的脑积聚；脑淀粉样蛋白斑的沉积减轻；脑中可溶性 A β 低聚物的减少；降低神经胶质活性；减轻炎症；和 / 或减轻认知衰退或提高认知能力。在一个方面，本发明提供了在患有这样的疾病（例如阿尔茨海默病）的个体中改善病症和 / 或疾病的进程或者获得疾病的较不严重阶段的方法，所述方法包括施用治疗有效量的本发明制剂或剂型。

[0506] 在另一个方面。本发明涉及延迟病症和 / 或疾病（例如阿尔茨海默病）的进程的方法，所述方法包括施用治疗有效量的本发明制剂或剂型。

[0507] 在另一个方面，本发明涉及提高患有病症和 / 或疾病的个体的存活的方法，所述方法包括施用治疗有效量的本发明制剂或剂型。在一个实施方案中，本发明涉及改善患有病症和 / 或疾病（例如阿尔茨海默病）的个体的生命期限的方法，所述方法包括施用治疗

有效量的本发明制剂或剂型。

[0508] 在一个方面,本发明提供了治疗轻度认知损害(MCI)的方法,所述方法包括施用治疗有效量的本发明制剂或剂型。

[0509] 在一个实施方案中,本发明提供了在个体中在认知缺陷和淀粉样蛋白斑神经病开始之后减轻或逆转淀粉样蛋白沉积和神经病的方法,所述方法包括给个体施用治疗有效量的本发明制剂或剂型。

[0510] 在另一个实施方案中,本发明提供了在个体中在认知缺陷和淀粉样蛋白斑神经病开始之后减轻或逆转淀粉样蛋白沉积和神经病的方法,所述方法包括给个体施用一定量的本发明制剂或剂型,该量的本发明制剂或剂型能有效在认知缺陷和淀粉样蛋白斑神经病开始之后减轻或逆转淀粉样蛋白沉积和神经病。

[0511] 在一个方面,本发明涉及治疗阿尔茨海默病的方法,所述方法包括将个体中的A β 、A β 聚集物或A β 低聚物,特别是A β 40或A β 40聚集物或低聚物和/或A β 42或A β 42聚集物或低聚物与治疗有效量的本发明制剂或剂型接触。

[0512] 在另一个方面,本发明涉及治疗阿尔茨海默病的方法,所述方法包括提供包含环己烷多元醇化合物的本发明制剂或剂型,所述环己烷多元醇化合物的量足以产生有益药理学特征,由此在给药后的长时间内破裂聚集的A β 或A β 低聚物。

[0513] 在另一个方面,本发明提供了在有此需要的患者中治疗阿尔茨海默病的方法,所述方法包括给个体施用本发明制剂或剂型,所述制剂或剂型的形式和量足以产生有益药理学特征,带来提高或恢复的长期增强和/或维持突触功能。在另一个方面,本发明提供了治疗阿尔茨海默病的方法,所述方法包括施用,优选口服或全身施用本发明制剂或剂型,以产生有益药理学特征,由此在给药后的长时间内减轻以下中的一个或多个:A β 的脑聚集,脑淀粉样蛋白斑的沉积,脑中的可溶性A β 低聚物,神经胶质活性和/或炎症。

[0514] 在一个方面,本发明提供了治疗阿尔茨海默病的方法,所述方法包括给有此需要的哺乳动物施用本发明制剂或剂型,所述制剂或剂型的量足以产生有益药理学特征,由此减轻认知能力下降,尤其是在给药后的长时间内,以治疗阿尔茨海默病。

[0515] 在一个方面,本发明提供了治疗阿尔茨海默病的方法,所述方法包括给有此需要的哺乳动物施用包含本发明制剂或剂型的组合物,所述制剂或剂型的量足以产生有益药理学特征,由此提高或维持突触功能,尤其是在给药后的长时间内,以治疗阿尔茨海默病。

[0516] 在另一个方面,本发明提供了预防和/或治疗阿尔茨海默病的方法,所述方法包括给有此需要的哺乳动物施用包含本发明制剂或剂型的组合物,所述制剂或剂型的量足以在给药后的长时间内破裂聚集的A β 或A β 低聚物;以及测定聚集的A β 或A β 低聚物的量,由此治疗阿尔茨海默病。聚集的A β 或A β 低聚物的量可以使用对A β 有特异性的抗体或用可检测的物质标记的青蟹肌醇来测定。

[0517] 在一个实施方案中,本发明提供了治疗本文中公开的疾病或病症,特别是其中蛋白折叠和/或积聚、和/或淀粉样蛋白形成、沉积、聚集或持续的病症的方法,所述方法包括给需要这种治疗的哺乳动物,包括人患者口服施用治疗有效量的在包含环己烷多元醇化合物或其可药用盐的持续释放剂型例如口服剂型中的环己烷多元醇化合物,所述剂型依据本文描述的释放速度,例如约0.01mgA/hr至50mgA/hr,在如本文所述的使用环境例如血浆、脑或CSF中释放环己烷多元醇化合物。在另一个实施方案中,本发明提供了治疗阿尔茨海

默病的方法,所述方法包括给需要这种治疗的哺乳动物,包括人患者口服施用治疗有效量的在包含环己烷多元醇化合物或其可药用盐的持续释放剂型例如口服剂型中的环己烷多元醇化合物,所述剂型依据本文描述的释放速度,例如约 0.01mgA/hr 至 50mgA/hr,在如本文所述的使用环境例如血浆、脑或 CSF 中释放环己烷多元醇化合物。

[0518] 典型地,在本发明方法中,对于体重为约 70kg 的平均成人个体,优选的剂量范围是约 1mg-5mg 环己烷多元醇化合物 / 天,并且可以可以高至约 30-35mg 环己烷多元醇化合物 / 天。例如,剂量可以为约 1 μ g/kg/ 天-40 μ g/kg/ 天,或者在包括 3 μ g/kg/ 天-30 μ g/kg/ 天的其他范围内。

[0519] 本发明涉及治疗和 / 或预防本文所述病症和 / 或疾病的方法,所述方法包括在给药期间的第一个时间点和第二个时间点施用包含环己烷多元醇化合物的剂型,其中在第一个时间点与第二个时间点之间的剂量和 / 或间隔足以提供有益药动学特征,由此在给药期间,血浆、脑或 CSF 中化合物的浓度或峰值浓度不显著改变。在一个方面,给药期间是约 18、20 或 24 小时。在该方面的实施方案中,第二个时间点是在第一个时间点之后约 4-14 小时,特别是 6-14、6-12 或者 8-12 小时。在另一个方面,在第二个时间点给药化合物带来血浆、脑或 CSF 中化合物的浓度或峰值浓度,所述浓度或峰值浓度与第一个时间点后血浆、脑或 CSF 中化合物的浓度或峰值浓度相比,改变了不超过 30%、20%、15%、20%、5% 或 3%。在一个方面,有益药动学特征是零级释放特征,从给药的第一个时间点到第二个时间点,释放特征改变了不超过约 20%、10% 或 5%。在一个方面,从第一个时间点到第三个时间点,零级释放特征改变了不超过约 20%、10% 或 5%,所述第三个时间点是在第二个时间点之后至少 2、4、6、8、10、12、14 或 16 小时。在其他方面,化合物是青蟹肌醇化合物。在实施方案中。化合物剂量是约 1-50mg/kg, 1-40mg/kg, 2.5-40mg/kg, 3-40mg/kg, 3-35mg/kg, 最优选 3-30mg/kg。

[0520] 本发明涉及治疗和 / 或预防本文所述病症和 / 或疾病的方法,所述方法包括在给药期间的第一个时间点和第二个时间点施用包含环己烷多元醇化合物的剂型,其中在第一个时间点与第二个时间点之间的剂量和 / 或间隔足以提供,在第二个时间点之后血浆、脑或 CSF 中的 C_{\min} 大于在第一个时间点之后的 C_{\min} 。在一个方面,第二个时间点之后的 C_{\min} 比第一个时间点之后的 C_{\min} 大 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45% 或 50%。在一个方面,给药期间是约 18、20 或 24 小时。在该方面的实施方案中,第二个时间点是在第一个时间点之后约 4-14 小时,特别是 6-14、6-12 或者 8-12 小时。在特别的方面,化合物剂量是约 1-50mg/kg, 1-40mg/kg, 2.5-40mg/kg, 3-40mg/kg, 3-35mg/kg, 最优选 3-30mg/kg。

[0521] 本发明涉及治疗和 / 或预防本文所述病症和 / 或疾病的方法,所述方法包括在给药期间的第一个时间点和第二个时间点施用包含环己烷多元醇化合物的剂型,其中在第一个时间点与第二个时间点之间的剂量和 / 或间隔足以保持化合物在个体中的浓度,使得在第二个时间点之后血浆、脑或 CSF 中的 C_{\min} 大于在第一个时间点之后的 C_{\min} 。在一个方面,第二个时间点之后的 C_{\min} 比第一个时间点之后的 C_{\min} 大 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45% 或 50%。在一个方面,给药期间是约 18、20 或 24 小时。在该方面的实施方案中,第二个时间点是在第一个时间点之后约 4-14 小时,特别是 6-14、6-12 或者 8-12 小时。在特别的方面,化合物剂量是约 1-50mg/kg, 1-40mg/kg, 2.5-40mg/kg, 3-40mg/kg, 3-35mg/kg, 最优选 3-30mg/kg。

[0522] 本发明还包括制剂、剂型和方法与一种或多种另外的治疗剂联合使用,所述另外的治疗剂包括但不限于 β -分泌酶抑制剂, γ -分泌酶抑制剂, ϵ -分泌酶抑制剂, β -片聚集/原纤维形成/ADDL形成(例如Alzhemed)的其他抑制剂, NMDA拮抗剂(例如美金刚胺), 非甾类抗炎化合物(例如布洛芬、塞来昔布), 抗氧化剂(例如维生素E), 激素(例如雌激素), 营养素和食品添加剂(例如银杏提取物(Gingko biloba)), 他汀类药物(statins)和其他降胆固醇药物(例如洛伐他汀和辛伐他汀), 乙酰胆碱酯酶抑制剂(例如donepezil), 毒蕈碱激动剂(例如AF102B(Cevimeline、EVOXAC)、AF150(S)和AF267B), 抗精神病药物(例如氟哌啶醇、氯氮平、奥氮平), 抗抑郁药物, 包括三环类和血清素再摄取抑制剂(例如舍曲林和Citalopram Hbr), 他汀类药物(statins)和其他降胆固醇药物(例如洛伐他汀和辛伐他汀), 免疫治疗剂和A β 的抗体(例如ELAN AN-1792), 疫苗, 将TAU蛋白磷酸化的激酶(CDK5、GSK3 α 、GSK3 β)抑制剂(例如氯化锂), 调节A β 生成的激酶(GSK3 α 、GSK3 β 、Rho/ROCK激酶)的抑制剂(例如氯化锂和Ibuprofen), 上调neprilysin(一种降解A β 的酶)的药物;上调胰岛素降解酶(该酶降解A β)的药物, 用于治疗由疾病导致的并发症或者与疾病有关的并发症的药物, 或用于治疗或预防副作用的药物。本发明还包括联合使用本发明制剂和剂型与一种或多种另外的治疗的方法, 所述另外的治疗包括但不限于上调neprilysin(一种降解A β 的酶)的基因治疗和/或基于药物的方法, 上调胰岛素降解酶(一种降解A β 的酶)的药物基因治疗和/或基于药物的方法, 或基于干细胞和其他细胞的治疗。联合治疗可以同时和/或顺序给予。

[0523] 可以选择本发明制剂或剂型与另外的治疗剂或治疗的组合以提供意料不到的叠加作用或大于叠加作用, 即协同作用。其他治疗剂和治疗可以经由不同机制起作用, 并且可以与本发明具有叠加/协同作用。

[0524] 在一个方面, 本发明涉及环己烷多元醇化合物在制备药物中的应用, 所述药物在治疗病症和/或疾病中具有有益药理学特征, 特别是持续的药理学特征。本发明还提供了本发明制剂或剂型在制备用于治疗或预防病症和/或疾病的药物中的应用。

[0525] 在一个实施方案中, 本发明提供了本发明制剂或剂型在制备用于延长或持续治疗阿尔茨海默病的药物中的应用。

[0526] 在另一个实施方案中, 本发明提供了本发明制剂或剂型在制备药物中的应用, 其中所述药物是用于经由口服给药来治疗特征是异常蛋白折叠和/或积聚、和/或淀粉样蛋白形成、沉积、聚集或持续的病症。

[0527] 本发明制剂或剂型的疗效和毒性可以通过在细胞培养中或者采用实验动物的标准药理学方法测定, 例如通过计算统计学参数例如ED₅₀(在50%群体中治疗有效的剂量)或LD₅₀(对于50%群体致死的剂量)统计学。治疗指数是治疗与毒性作用的剂量比例, 并且可以作为ED₅₀/LD₅₀比例表示。表现出大治疗指数的制剂和剂型是优选的。一种或多种疗效, 特别是本文公开的持续疗效, 可以在个体或疾病模型中证实。例如, 疗效可以在本文实施例中描述的模型中证实, 特别是, 疗效可以在具有阿尔茨海默病症状的TgCRND8小鼠中得到证实。

[0528] 本发明制剂或剂型可以对个体给药约或者至少约1周, 2周-4周, 2周-6周, 2周-8周, 2周-10周, 2周-12周, 2周-14周, 2周-16周, 2周-6个月, 2周-12个月, 2周-18个月, 或2周-24个月, 周期进行或者连续进行。

[0529] 通过具体实施例来更详细地描述本发明。提供下列实施例只是为了举例说明,而不是以任何方式限制本发明。本领域技术人员应当容易地认识到,可以改变或调整多个非关键参数以产生基本上相同的结果。

[0530] 实施例 1

[0531] 临产前药动学和代谢

[0532] 进行三个试验来评估口服的青蟹肌醇的药动学(表 1):

[0533] 单剂量药动学 - 大鼠

[0534] 15、50 和 150mg/kg 的单口服剂量之后,在大鼠中评估青蟹肌醇的血浆药动学(PK)。图 1 显示了平均血浆浓度对时间的曲线图。表 2 总结了得到的 PK 参数。在大鼠中单次口服剂量之后,最大血浆浓度(C_{max})和暴露(AUC_{0-t})值随着青蟹肌醇的剂量水平成比例地增加。其他参数没有随着剂量水平改变。青蟹肌醇被迅速吸收,在给药后 1.0 小时与 2.2 小时之间观察到平均 t_{max} 。青蟹肌醇较快地被清除,估测的半衰期($t_{1/2}$)为 2.1-2.7 小时。估测的平均保留时间(MRT)是一致的。分布体积(V_{dss})很大,这意味着青蟹肌醇在大鼠中具有较广的分布。

[0535] 狗

[0536] 进行两个试验来评估青蟹肌醇在狗中口服给药的单剂量 PK。14 天的试验评估 18 只动物。图 2 显示了平均血浆浓度对时间的曲线图。表 3 总结了得到的 PK 参数。在该试验的第一天, C_{max} 和 AUC 值随着青蟹肌醇的剂量水平成比例地增加。然而,剂量标准化暴露值表明了随着剂量而增加的趋势。青蟹肌醇被迅速吸收,在给药后 1.2 小时与 2.2 小时之间观察到 t_{max} ,并且 $t_{1/2}$ 的估测值为 1.7-2.2 小时。剂量水平不影响 t_{max} 或 $t_{1/2}$ 。在低的剂量水平(15mg/kg), V_{dss} 和全身清除率(CI/F)高于在较高剂量下观测的 V_{dss} 和全身清除率,这强调了青蟹肌醇快速清除。青蟹肌醇的广泛脑透入(见下文)可能与这方面有关。

[0537] 在 5 只小猎犬中进行的剂量范围 - 发现试验中,以初步方式评估单口服剂量的青蟹肌醇的 PK。在交叉设计(20、80 和 240mg/kg p. o., 80 和 240mg/kg i. v.) 中施用逐渐增加的剂量。表 4 总结了得到的 PK 参数。AZD-103 也被迅速吸收,在口服给药后 1.5 小时与 2 小时之间观察到 t_{max} 。 C_{max} 和 AUC 值随着青蟹肌醇的剂量水平成比例地增加。 C_{max} 和 AUC 值随着剂量水平成比例地增加,与在较大试验中观察到的结果一致。 $t_{1/2}$ 的估测值为 2-5 小时。给药剂量和给药途径对于 $t_{1/2}$ 、MRT、CI/F 或 V_{dss} 都没有任何显著影响。对于这两个给药途径,AUC 值表明了非常广泛的口服吸收,首过效应可忽略不计。在 80mg/kg 剂量水平,估测的口服生物利用度 > 90% (图 3)。

[0538] 重复剂量药动学

[0539] 大鼠

[0540] 每日给药两次,以 15、50 和 150mg/kg 的口服剂量给药 28 天之后,评估青蟹肌醇化合物在大鼠中的的血浆 PK。图 4 显示了平均血浆浓度对时间的曲线图。表 5 总结了得到的 PK 参数。给药 28 天后, C_{max} 和 AUC_{0-t} 值在 50-150mg/kg 剂量之间成比例地增加,与在单剂量后观察到的一样。然而,给药 28 天后,与单剂量相比,低剂量水平(15mg/kg)表现出 C_{max} 和 AUC_{0-t} 值的显著增加。实际上,在该剂量水平, V_{dss} 、清除率和消除速度似乎随着重复剂量而降低。然而,在较高的剂量水平,没有观察到 C_{max} 和 AUC_{0-t} 的增加,并且没有证据表明随着重复给药,青蟹肌醇的积聚。对于单剂量,青蟹肌醇被迅速吸收,在给药后 1.2 小

时与 1.3 小时之间观察到平均 t_{max} 。 $t_{1/2}$ 值与单剂量相比稍微增加,为 3.1-4.4 小时。估测的 MRT 是一致的。

[0541] 狗

[0542] 每日给药两次,以 15、50 和 150mg/kg 的口服剂量给药 14 天之后,评估青蟹肌醇化合物在狗中的血浆 PK。图 5 显示了平均血浆浓度对时间的曲线图。表 6 总结了得到的 PK 参数。在该试验的第 1 天, C_{max} 和 AUC_{0-t} 值随着青蟹肌醇的剂量水平成比例地增加。然而,剂量标准化暴露值似乎随着剂量而降低。这与在急性暴露之后观察到的正趋势相反。没有证据表明随着重复给药,青蟹肌醇的积聚。对于单剂量,青蟹肌醇被迅速吸收,在给药后 1.1 小时与 1.8 小时之间观察到 t_{max} 。 $t_{1/2}$ 值与单剂量相比稍微增加,为 2.9-4.7 小时。估测的 MRT 是一致的。对于所有剂量水平, V_{dss} 和 Cl/F 值是类似的。

[0543] 脑透入

[0544] 在单剂量试验(探测 20、80、240mg/kg 的剂量)中,给狗安装上导管以容许系列收集脑脊液(CSF)样本。CSF 浸泡中枢神经系统,并且位于血脑屏障的内侧。虽然中枢作用药物仍然需要透入脑组织来实现作用,但是药物在 CSF 中的定量测定可以提供脑透入的粗略估计。图 6 显示了口服给药 240mg/kg 后平均 CSF 与血浆浓度的曲线图。表 7 给出了从相同狗中得到的有关 CSF 和血浆的 PK 参数。

[0545] 青蟹肌醇透入脑内是广泛且快速的。在 CSF 中观测的 t_{max} 值为 2.8-4.0 小时。这些值与得自相同动物的血浆 t_{max} 值(2.3-2.8 小时)非常类似。这表明了青蟹肌醇越过血脑屏障的非常迅速的通过。在 CSF 中的平均 C_{max} 值是在相同动物中观测到的血浆 C_{max} 值的 27-66%。类似地,在 CSF 中的 AUC_{0-inf} 是在相同动物中观测的血浆中的 AUC_{0-inf} 的平均 62% 或 65%,这表明青蟹肌醇具有高的脑透过。

[0546] 还在 14 天重复给药试验结束进行尸检时(最后一次给药后大约 24 小时)从狗中收集 CSF。青蟹肌醇在这些样本中的平均水平列在表 8 中。青蟹肌醇在 CSF 中的水平随着剂量而增加,并且符合在血浆中观测到的特征。

[0547] 药动学总结

[0548] 青蟹肌醇的 PK 在大鼠与狗之间非常一致。最大血浆浓度和暴露值在大鼠和狗中都是广泛地与剂量成比例的。每日两次,重复口服给药 150mg/kg 后,在大鼠和狗中获得的 AUC_{0-t} 值分别为 573 和 523 $\mu g/h/mL$ 。在大鼠和狗中,青蟹肌醇都迅速被吸收,具有短的半衰期,并且具有非常大的分布体积。在大鼠和狗中都观察到了线性偏离。对于大鼠和狗,这表现为重复给药低剂量水平(15mg/kg)的青蟹肌醇后,清除率和分布体积的降低。在大鼠和狗中,在较高剂量都没有观察到这样的变化。长期暴露后没有观察到任何积聚。

[0549] 在狗中比较口服给药与静脉内给药的 PK 特征表明了非常广泛的口服吸收,首过效应可忽略不计。估测的生物利用度 > 90%。因此,青蟹肌醇非常适于在临床中作为口服给药治疗。青蟹肌醇的每日两次给药是最合适的。

[0550] 青蟹肌醇在狗中特别有效地越过了血脑屏障。因此,在阿尔茨海默病患者中,青蟹肌醇可能以高浓度到达作用位点,从而能够施加其目标药理作用。

[0551] 有效浓度 / 剂量水平

[0552] 体外研究已经证明了在淀粉样蛋白种类与效率所需青蟹肌醇水平之间的化学计量关系。25 : 1 化学计量关系(青蟹肌醇 : 淀粉样蛋白肽)是所观测到的对于合成 A β 原

纤维有任何影响的最低值。当以 1-2nM 评估天然表达的低聚物时（被认为有关 AD 的水平：Cleary, J. P., 等人, (2005), Nature Neuroscience, 8 :79-84), 表现出任何作用的青蟹肌醇的最低浓度是 125nM, 这表明 100 : 1 关系在改变 A β 的低聚特征方面是有效的。然而, 在 5 μ M (0.9 μ g/mL), 青蟹肌醇表现出在这方面更大的一致性。

[0553] 更复杂的系统给 5 μ M (0.9 μ g/mL) 作为青蟹肌醇的有效局部浓度提供了支持。在长期加强试验中, 5 μ M 是最小的最大有效剂量水平（同样, 淀粉样蛋白低聚物浓度为 1-2nM）。该浓度的有效性在急性认知功能障碍大鼠试验中得到了证实。

[0554] 在临床上, 青蟹肌醇的有效局部浓度将需要在口服给药后获得。三个试验已经测定了口服给药后青蟹肌醇的有效剂量范围。在年幼 CRND8 小鼠中（在 12-16 周龄给药, 这时症状是新的）, 3.3mg/kg/天提供了在行为和 A β 积聚方面的效力。在年龄稍大的 CRND8 小鼠（5-6 个月）中, 30mg/kg/天在减少斑块方面表现出最大有效性。在侧脑室 (icv) 输注 A β 低聚物的大鼠中, 大约 30mg/kg/天（口服的给药的最小剂量）提供了认真功能障碍的有效减轻。因此, 考虑 2 个物种, 不同动物年龄和不同终点, 3-30mg/kg/天的剂量水平已经一致地表现出效力。

[0555] 在这些试验中没有定量测定青蟹肌醇在动物脑中的水平。然而, 在狗中进行的药理学试验已经表明了青蟹肌醇透入脑内是广泛并且迅速的。CSF 中平均 C_{max} 和 AUC_{0-Inf} 值是在血浆中观测到的值的平均 60%。在已经接受 30mg/kg/天青蟹肌醇 14 天的狗中, 青蟹肌醇在血浆和 CSF 中的水平为 ~ 4 μ g/mL（最后一次给药后 12 和 24）小时。通常, 在大鼠和狗的药理学特征特征之间具有大的一致性。在 28 天大鼠试验中, 最后一次给药后 12 小时, 青蟹肌醇的平均血浆浓度为 ~ 6 μ g/mL。因此, 在上述大鼠效力实验中, 接收 30mg/kg/天的动物具有类似范围的 CSF 水平。预计在 CSF 和脑中作用位点中的药物浓度之间将有差异。虽然如此, 这些水平与最小有效浓度 (0.9 μ g/mL) 的体外估测值是广泛一致的。

[0556] 将各个临床前试验在一起考虑, 看上去青蟹肌醇在 AD 患者中提供效力的可能性将通过把化合物在 CSF 中的水平维持在 μ g/mL 范围内而达到最大。3-30mg/kg/天的剂量水平范围将足以获得青蟹肌醇在脑中的 μ M 浓度。

[0557] 实施例 2

[0558] 在 TgCRND8 小鼠中, 给药青蟹肌醇可以预防和限制这些动物表达的阿尔茨海默病样表型。在这方面, 青蟹肌醇比相关立体异构体肌 - 肌醇更有效。青蟹肌醇在阿尔茨海默病模型中的假定作用位点是脑。因此评估用青蟹肌醇或肌 - 肌醇在这些分子的脑水平上的治疗效果。在未治疗动物中, 在脑和 CSF 中肌 - 肌醇比青蟹肌醇更多。任意给药青蟹肌醇在脑和 CSF 中提供了该分子水平的显著增加。相反, 给药肌 - 肌醇仅使得该分子的脑水平有较小的增加, 并且显著降低了青蟹肌醇的脑暴露。因此, 在小鼠中, 作为中枢作用药物活性剂, 青蟹肌醇具有显著大于肌 - 肌醇的潜能。在脑中, 青蟹肌醇不掺入到磷脂酰肌醇内, 并且不影响其他肌醇的掺入, 这意味着信号传导途径将不会受到影响。

[0559] 目标

[0560] 提供有关青蟹肌醇治疗对于 TgCRND8 小鼠的 CSF 和脑中肌醇水平的影响的信息。

[0561] 材料和方法

[0562] 材料

[0563] 小鼠 : TgCRND8 ; 年龄 : 4 个月

[0564] 试验药物：

[0565] 青蟹肌醇：由 Hokko（日本）提供

[0566] 肌-肌醇：由 Hokko（日本）提供

[0567] 剂量：

[0568] 试验药物以 30mg/kg 通过口服管饲法给药，或者通过溶解在饮用水中任意给药。对于在饮用水中给药，将试验药物以 10mg/ml 溶解。每只动物每天从瓶中摄取的水的平均量为 3ml。平均小鼠重量是 33g。因此，对于任意给药，试验药物的平均剂量在 24 小时后达到了 900mg/kg。

[0569] 方法

[0570] 青蟹肌醇和肌醇 (myo-inositol) 的定量测定：使用气相色谱法 / 质谱法分析脑和 CSF 中青蟹肌醇和肌-肌醇水平。使用 D-手性-肌醇 (D-chiro-inositol) 作为内标，因为其在这些生物样本中不存在。

[0571] 衍生化：为了提高这些化合物的挥发性和热稳定性，并且容许适当的峰分离，这些样本需要首先进行衍生化。衍生化是由现有技术方法改进来的 (Shetty, HU, 等人, 1995, Anal. Biochem. 224 :279-85)，其中肌醇的羟基用乙酰基替代。简言之，将一半小鼠脑在 2×2ml 甲醇中匀化。将所得悬浮液离心 (5min, 5000×g)，并且将 30mg 相当量的脑组织置于具有 Teflon-衬里塞的玻璃管中。类似地，将 5-15 μl CSF 样本与 1ml 甲醇混合，并且让其在室温静置 5 分钟。将使得悬浮液离心 (5min, 5000×g)，并且将上清液转移到玻璃管 (Teflon-衬里塞) 中。在每一情况下，之后都加入设定浓度 (50ng/μl 对于脑，1ng/μl 对于 CSF) 的 D-手性-肌醇 (D-chiro-inositol)。然后将这些样本蒸发至完全干 (Speedvac ; 60°C)。将残余物用 100 μl 吡啶试剂 (1mg/ml 4-二甲基氨基吡啶在吡啶中的溶液) 和 100 μl 乙酸酐处理。将该混合物用干燥氮气吹扫，安全地塞住，并且将玻璃管加热 (80°C ; 30min)。

[0572] 分析：

[0573] 衍生化后，将样本汇集 (RT)，并且使用稳定的氮气流将未反应的乙酰化试剂蒸发。将衍生化产物再溶解 (4ml ; 己烷-乙酸乙酯 (80 : 20, v/v))，并且用 1ml 5% 碳酸氢钠溶液洗涤。涡旋 (5 分钟) 并且离心 (3min, 1000×g) 后，将有机层转移到另一个管中，并且蒸发 (Speedvac ; 40°C)。将残余物在 100 μl 乙酸乙酯中重新溶解。把 1 μL 该溶液注射到 GC/MS 系统内。使用贮备的青蟹肌醇和肌-肌醇浓缩物进行类似操作，然后将其用于产生浓度曲线 (在这种情况下，内标是单独衍生化和随后加入)。

[0574] 使用具有四极质谱仪和电子电离的 Perkin Elmer TurboMass Autosystem XL 进行 GC/MS。气相色谱是用 30m×0.25mm×0.25 μm ZB 5 (5% 联苯 / 95% 二甲基聚硅氧烷) 柱，使用气体氮 (1ml/min) 作为载体进行的。注射样本，在 1 分钟时分流设定在 50，在 5 分钟时设定在 0，注射器温度设定为 300°C，初始烘箱温度设定在 80°C。保持 1 分钟后，将温度以 45°C /min 升至 187°C，并且在该温度保持 15 分钟。然后将烘箱温度以 45°C /min 升至 295°C，并且保持 1.5 分钟。使用选择的离子监测来分析样本峰，对于脑和 CSF 中肌醇水平的测定，使用 m/z 168，对于血浆中肌醇水平的测定，使用 m/z 373，监测较大的离子降低的噪音。将样本峰面积与浓度曲线进行比较。

[0575] 方法

[0576] 脂质提取和水解

[0577] 用于脂质提取和分析的方法是由现有技术方法改进来的 (Kersting, MC 等人, 2003, *J. Eukaryot. Microbiol.* 50 :164-168)。简言之, 将一半小鼠脑在 2ml dH₂O 中匀化, 并且使用 500 μ l 该匀化物用于脂质分离。为了分离脂质和多磷酸肌醇, 将 500 μ l 上述匀化物置于含有 3.75ml 氯仿 / 甲醇 / 浓 HCl (10 : 20 : 0.1, v/v) 的有螺旋塞的玻璃管中, 并且涡旋。加入 1.25ml 氯仿和 1.25ml 0.1M HCl, 并且将该溶液再次涡旋。然后将样本离心 (200g) 以分离各相。将含有脂质的有机相在氮气下干燥, 重悬在 200 μ l 氯仿 / 甲醇 (6 : 1, v/v) 中, 并且加到硅胶板上。将该硅胶板置于己烷 / 乙醚 / 乙酸 (70 : 30 : 1, v/v) 中。一旦溶剂已经从硅胶板的顶部移动了 1cm 内, 即将硅胶板从 TLC 槽中取出, 并且风干。收集含有磷脂的初始洗脱部分, 并且使用 4 次 1ml 氯仿 / 甲醇 / 浓 HCl (2 : 1 : 0.1, v/v) 来洗脱脂质。将脂质在氮气下干燥, 并且再溶解在 1ml 6N HCl 中。将样本进行酸水解 (110°C, 56h) 以从含有肌醇的磷脂上释放出来肌醇。将水解物在氮气下干燥, 并且衍生化 (如上所述), 然后进行 GCMS 分析。使用选择的离子监测来分析样本峰, 采用 m/z 168。

[0578] 试验设计

[0579] 用青蟹肌醇或肌 - 肌醇任意给药一个月后青蟹肌醇和肌 - 肌醇的脑和 CSF 水平: 小鼠接受任意给药的青蟹肌醇或肌 - 肌醇 1 个月, 然后获得 CSF 样本 (n = 5 只用青蟹肌醇治疗的动物, 10 只用肌 - 肌醇治疗的动物) 和脑样本 (n = 5 只用青蟹肌醇治疗的动物, 和 15 只用肌 - 肌醇治疗的动物)。还从未治疗的动物取样 (CSF n = 10, 脑 n = 17)。

[0580] 在脑内青蟹肌醇掺入磷脂酰肌醇脂质内: 5 只 TgCRND8 小时接受任意给药 1 个月 (任意给药后提供 CSF 和脑样本的相同动物; 上面)。然后收获脑组织并且测定脂质。

[0581] 结果

[0582] 用青蟹肌醇或肌 - 肌醇任意给药一个月后青蟹肌醇和肌 - 肌醇的脑和 CSF 水平: 小鼠接受任意给药 (在饮用水中的试验药物) 的青蟹肌醇或肌 - 肌醇 1 个月。然后测定 CSF 和脑中青蟹肌醇和肌 - 肌醇的水平 (图 7)。在未治疗的动物中, 青蟹肌醇和肌 - 肌醇在 CSF 和脑组织中都可以定量测定。在脑和 CSF 中, 肌 - 肌醇的量都比青蟹肌醇高 (在脑中高 7 倍, 在 CSF 中高 3 倍)。这些观测结果与在人中的观测结果 (Michaelis, 1993) 一致。在已经接受任意给药的青蟹肌醇 1 个月的动物中, CSF (增加 10 倍; $p < 0.001$) 和脑 (增加 7 倍; $p < 0.001$) 中的青蟹肌醇中的水平显著增加。肌 - 肌醇的 CSF 水平与未治疗的动物没有显著差异 ($p = 0.7$)。脑中肌 - 肌醇的水平显著低于在未治疗动物中观测到的水平 ($p < 0.001$), 虽然此改变幅度较小 (30% 降低)。与给药青蟹肌醇后的观测结果相反, 已经接受任意给药的肌 - 肌醇 1 个月的动物没有表现出肌 - 肌醇在 CSF 中水平的任何显著改变 ($p = 0.35$)。肌 - 肌醇在脑中的水平显著提高 ($p < 0.001$), 虽然此改变幅度较小 (20% 增加)。青蟹肌醇的 CSF 水平与未治疗动物没有显著不同。青蟹肌醇在脑中的水平比在未治疗动物中观测到的水平低 80% ($p = 0.008$)。因此, 肌 - 肌醇抑制了青蟹肌醇分布到脑组织内。

[0583] 青蟹肌醇和肌 - 肌醇在体外都与淀粉样蛋白 - β 相互作用, 并且可以防止淀粉样蛋白 - β 诱导的神经毒性。靶向淀粉样蛋白 - β 以治疗阿尔茨海默病的药物的最有效的作用位点是脑。图 7 表明了, 给药青蟹肌醇提供了该药物在脑和 CSF 中的水平的主要增加, 因此支持了该药物的进一步开发。相反, 给药肌 - 肌醇仅提供了该分子的脑水平的较小增加,

并且显著降低了青蟹肌醇脑暴露。这些观测结果表明,在小鼠中,作为中枢作用药物活性剂,青蟹肌醇具有显著大于肌-肌醇的潜能。

[0584] 在脑内青蟹肌醇掺入磷脂酰肌醇脂质内:磷脂酰肌醇脂质是信号传导途径中的必需成分。因此,从已经接受1个月青蟹肌醇任意给药的小鼠脑中分离磷脂酰肌醇脂质,以确定青蟹肌醇是否掺入(图8)。得自未治疗小鼠的磷脂酰肌醇脂质含有大量手性-肌醇(chiro-cyclohexanehexol)和肌-肌醇。然而,没有检测到青蟹肌醇。从已经接受1个月青蟹肌醇任意给药的小鼠得到的磷脂酰肌醇脂质的特征与未治疗动物相同。没有青蟹肌醇掺入到脂质内,尽管该分子在脑中具有高水平。此外,脂质中手性-肌醇(chiro-cyclohexanehexol)和肌-肌醇的水平没有受到影响。这些数据表明,给药青蟹肌醇没有影响磷脂酰肌醇脂质的组成,并且因此信号传导途径应该不受影响。

[0585] 结论

[0586] • 在未治疗动物中,脑和CSF中肌-肌醇的量大于青蟹肌醇。

[0587] • 任意给药青蟹肌醇提供了该药物在脑和CSF中水平的主要增加。相反,给药肌-肌醇仅提供了该分子的脑水平的较小增加,并且显著减少了青蟹肌醇脑暴露。因此,在鼠中,作为中枢作用药物活性剂,青蟹肌醇具有显著大于肌-肌醇的潜能。

[0588] • 在脑中,青蟹肌醇没有掺入到磷脂酰肌醇脂质内,并且不影响其他肌醇的掺入,这意味着信号传导途径应该不受影响。

[0589] 实施例3

[0590] 概述

[0591] 以前已经表明预防和治疗性地给药青蟹肌醇能有效地限制在TgCRND8小鼠中发展出的阿尔茨海默病表型。每日两次通过口服管饲法给药的3.3mg/kg/天的剂量表现出显著的认知功能障碍减轻和斑负荷减小。相反,与未治疗动物相比,1.0mg/kg/天表现出部分有效性,0.3mg/kg/天没有观察到的作用。在该试验中,在4月龄TgCRND8小鼠中给予较高剂量水平的青蟹肌醇以确定青蟹肌醇的最有效剂量水平。3.3、10和30mg/kg/天的剂量水平都表现出认知功能障碍的显著减轻。继续评估斑负荷。该试验表明,在4月龄TgCRND8小鼠中,3.3mg/kg/天可以是限制阿尔茨海默病样病理的最有效剂量。

[0592] 目的

[0593] 在4月龄TgCRND8小鼠中确定青蟹肌醇的最有效剂量。

[0594] 材料和方法

[0595] 小鼠:

[0596] 描述:表达人淀粉样蛋白前体转基因(APP₆₉₅)的TgCRND8小鼠,所述转基因携带与人中AD有关的两个错义突变(KM670/671NL和V717F)。在约3月龄,TgCRND8小鼠表现出进行性空间学习缺陷,伴随有脑A β 水平的增加和脑细胞外淀粉样蛋白斑数目的增加(ChishtiMA,2001,J. Biol. Chem. 276:21562-21570)。在6月龄时,TgCRND8小鼠脑中的A β 水平和形态学,淀粉样蛋白斑的密度和分布类似于在具有良好建立的AD的人脑中观察到的结果。如在AD人患者中那样,小鼠模型的生化、行为和神经病理学特征是伴随有死亡率的增加。

[0597] 样本大小:

[0598]

安慰剂	n = 9
3.3 mg/kg/天	n = 5
10 mg/kg/天	n = 8
30 mg/kg/天	n = 9

[0599] 年龄 : 在开始给药时 3 月龄

[0600] 试验药物 :

[0601] 青蟹肌醇, 由 Hokko (日本) 提供。

[0602] 安慰剂 (无菌水)

[0603] 剂量和方案 :

[0604] 从 3 个月至 4 个月, 将 TgCRND8 小鼠用青蟹肌醇通过口服管饲法进行治疗。给药剂量水平是 3.3、10 和 30mg/kg/天, 或安慰剂, 每天作为两个相等剂量给药。在 4 月龄时评估动物。

[0605] 方法

[0606] 行为试验 : 按照现有技术描述进行 Morris Water Maze 试验 (JanusC, 等人, 2000, Nature 408 :979-982)。在非空间预先训练之后, 对小鼠进行位置鉴别训练 5 天, 每天训练 4 次。对数据进行反复测定差异分析 (ANOVA), 采用治疗 (未治疗, 青蟹肌醇) 作为个体间因子。

[0607] 脑斑负荷。取出脑, 将一个脑半球固定在 4% 多聚甲醛中, 并且在 中径平面中包埋在石蜡内。为了产生系统均匀随机切片, 越过整个脑半球手机 5 μ m 系列切片。使用 50 μ m 间隔的切片组进行分析 (10-14 个切片 / 组)。用甲酸进行抗原拯救, 并且与初始抗-A β 抗体 (Dako M-0872) 培养, 然后与第二抗体 (Dako StreptABCcomplex/ 辣根试剂盒) 培养, 来鉴定斑。使用 DAB 显现最终的产物, 并且用 luxol fast blue 进行计数器染色。使用与 Leica 显微镜和 Hitachi KP-M1U CCD 摄像机连接的 LecoIA-3001 图像分析软件来评估 A β 斑负荷。然后使用 Openlab 成像软件 (Improvisation, Lexington, MA) 来将显微照片转化成二元照片以进行斑数目和斑面积测定。血管 A β 负荷定义为从血浆产生或者环绕血管的 A β 斑, 并且进行类似分析。

[0608] 结果

[0609] 空间记忆的 Morris Water Maze 试验 : 将 TgCRND8 小鼠用 3.3、10 和 30mg/kg/天青蟹肌醇或安慰剂从 3 月龄到 4 月龄进行治疗。在治疗周期结束时, 使用 Morris Water Maze 来评估认真功能。在该试验中, 在连续天把动物置于具有浸没的平台的池子中。评估发现隐藏的平台总游泳路线长度。随着每天经验的增加, 游泳路线长度通常会减小。

[0610] 评估 5 天后, 对于已经接受青蟹肌醇 (所有剂量水平) 的动物, 与接受安慰剂的动物相比, 游泳路线长度显著缩短 (图 9, 对于 3.3、10 和 30mg/kg/天, p 分别 = 0.003、0.008、0.002)。在游泳路线长度方面, 3.3-30mg/kg/天的剂量水平表现出相等的效力。因此, 如在试验条件下 (即 4 周龄动物) 该试验所评估的那样, 3.3mg/kg/天似乎是最有效剂量水平。该结果与其中 3.3mg/kg/天表现出与来自单独试验的任意治疗动物相同的认知有益效果的试验一致。

[0611] 结论

[0612] 青蟹肌醇在减轻 4 月龄 TgCRND8 小鼠中观测的认知功能障碍方面是有效的。每天口服给药两次的 3.3、10 和 30mg/kg/天青蟹肌醇的剂量水平表现出类似效力。在 3.3mg/kg/天与更高剂量水平之间,没有任何有关效果差异的证据。因此,如在试验条件下(即 4 周龄动物)该试验所评估的那样,3.3mg/kg/天似乎是最有效剂量水平。

[0613] 实施例 4

[0614] 可以通过以下方法测定青蟹肌醇化合物的单位剂型的溶解:将其置于装配有浆的 USP-2 装置中,该装置装有在 37°C 含有化合物的 900 ml 测试溶液,浆以 50rpm 搅拌。如果剂型是胶囊,将其以相同方法测定,但是测试溶液还含有 0.1mg/mL 胰蛋白酶。在不同时间或吸引点(pull points)取溶解介质的过滤的等份试样(通常是 2 或 10mL)。过滤等份试样,并且使用 HPLC 分析或其他合适的分析来测定环己烷多元醇化合物的含量。将数据绘图,其中释放的 mg 环己烷多元醇化合物(活性环己烷多元醇化合物)(或%重量释放的环己烷多元醇化合物)作为 y-轴,时间作为 x-轴。记录释放出环己烷多元醇化合物剂量的所选量(例如 80%重量)的时间。应当重复进行单独的溶解试验,测定速度,并且平均。所述方法提供了药物释放速度的清楚测定,其独立于环己烷多元醇化合物从剂型中释放的机制。

[0615] 实施例 5

[0616] 剂量试验

[0617] TgCRND8 小鼠:治疗给药

[0618] 为了测定青蟹肌醇化合物是否能够消除良好建立的 AD-样表型,将治疗延迟直至 5 月龄,这时动物通常具有显著的认知缺陷,伴有丰富的 A β 肽和斑负荷。将药物用在饮用水中的 AZD-103(10mg/ml,24 小时的大约剂量=900mg/kg)治疗 28 天。在 6 个月时评估动物的认知功能、淀粉样蛋白积聚、斑负荷以及突触密度。

[0619] • 改善认知功能:与未治疗的对照相比,治疗带来了显著好转的行为表现(Morris Water Maze 中游泳路线长度缩短)(图 10, $p = 0.01$)。对于用化合物治疗 28 天的 TgCRND8 小鼠,实际的游泳路线长度与非转基因动物没有区别($p = 0.11$)。

[0620] • 减轻脑中淀粉样蛋白积聚:治疗给药方案与脑中不溶性 A β 40 和 A β 42 的降低的水平有关(表 9,分别 $p < 0.05$)。

[0621] • 斑负荷降低:治疗给药方案与显著降低的斑负荷有关(面积和大小,表 9,分别 $p < 0.05$)。

[0622] • 突触密度增加:治疗给药方案与提高的突触密度有关($p < 0.001$)。

[0623] 已经将预防给药中获得的观测结果延伸到治疗方面。由于多种原因,这是非常重要的。首先,认知缺陷的减轻,淀粉样蛋白和斑负荷的降低可以在这些疾病特征已经充分进展时实现。其次,治疗与人类疾病更加相关,一旦诊断出来,就要对患者进行治疗。第三,淀粉样蛋白积聚和斑负荷的降低代表着疾病的累积病理学机制受到限制。因此,化合物是作为疾病调节剂起作用,而不仅仅是影响症状。

[0624] TgCRND8 小鼠:有效剂量范围

[0625] 给 CRND8 小鼠模型施用最高可能剂量水平的青蟹肌醇化合物。一旦已经证实并且再现了临床相关活性的宽范围,就可以探寻该化合物的有效剂量范围。从 3 至 4 月龄,即当新建立了疾病表型时,对 TgCRND 小鼠给药 28 天。选择该试验设计以提高试验的效力(较早剂量),并且把获得的信息最大化(在当改变幅度足以检测治疗作用时的剂量)。对动物

施用 0.3、1 或 3.3mg/kg/ 天的总剂量或载体,每天分成 2 个等分剂量通过口服管饲法施用。评估认知功能和斑负荷。

[0626] •改善认知功能:在 4 个月时使用 Morris Water Maze 评估动物(图 11)。与未治疗的对照相比,在训练的第 5 天,3.3mg/kg/ 天剂量组表现出显著缩短的游泳路线长度($p = 0.04$)。该路线长度类似于前面试验中任意用饮用水中的化合物给药小鼠所观测到的结果。这意味着在这些试验条件下,如通过该终点所评估的,3.3mg/kg/ 天可以达到最大效果。相反,0.3mg/kg/ 天组中的路线长度与未治疗的对照没有区别。

[0627] •斑负荷降低:评估动物的斑负荷(斑计数和脑斑面积:图 11)。接受 0.3mg/kg/ 天的动物中的斑参数与未治疗对照没有区别。相反,通过以 1mg/kg/ 天(斑计数 $p = 0.02$, 斑面积 $p = 0.011$)和 3.3mg/kg/ 天(斑计数 $p < 0.0001$, 斑面积 $p < 0.001$)治疗,两个斑参数都显著降低。3.3mg/kg/ 天提供了斑负荷的最大降低,显著大于 1mg/kg/ 天所提供的降低(对于两个参数, $p = 0.03$)。因此,观测到了清楚的剂量反应。

[0628] 因此,3.3mg/kg/ 天剂量表现出显著活性,所述活性在两个独立终点之间是一致的:认知和斑负荷。所以,该低剂量水平可以视为早期疾病动物模型中的最低有效剂量。

[0629] 在从 5 至 6 月龄给药的动物中进一步测定剂量反应。在该后期时间点,疾病是更严重的,这样他们可以具有更大的临床相关性。评估的剂量水平是 5、10 和 30mg/kg 或载体,每天给药一次。评估 A β 42 的积聚。

[0630] •脑中淀粉样蛋白积聚的降低:通过 ELISA 评估脑匀浆中 A β 42 的水平。表现出剂量反应。与载体相比,10 和 30mg/kg/ 天的化合物都提供了脑中可溶性 A β 42 水平的显著降低(图 12,10mg/kg/ 天; $p = 0.03$;30mg/kg/ 天; $p = 0.02$),其中 30mg/kg/ 天明显表现出最强作用。

[0631] 因此,在两个独立试验中确定和再现了剂量反应。

[0632] 实施例 6

[0633] 肌醇是一种简单的多元醇,具有 8 种天然存在的立体异构体。已经针对多种疾病测定了肌-肌醇、D-手性肌醇和表-肌醇,获得了满意结果,但是现有技术中没有用青蟹肌醇进行研究。已经表明青蟹肌醇在 TgCRND8 小鼠中抑制认知缺陷,并且显著减轻疾病病状,意味着其可以有效地治疗阿尔茨海默病(AD)。在该试验中表明了青蟹肌醇具有治疗 AD-样病变的严重阶段的持续能力。相对于未治疗的 TgCRND8 小鼠,在治疗的脑中观察到不溶性 A β 40、A β 42 和斑积聚的显著降低。给药青蟹肌醇抑制了所有尺寸斑的生长。为了证实 CNS 内的青蟹肌醇作用,使用气相色谱法/质谱法来测定口服给药后肌-肌醇和青蟹肌醇浓度。此外,还测定了青蟹肌醇和肌-肌醇在 CNS 中相互调节有多么紧密,并且如果在 CNS 内增加的话,青蟹肌醇是否将掺入磷脂酰肌醇内。用青蟹肌醇治疗后,青蟹肌醇的脑脊液水平增加,但是用肌-肌醇治疗则不会。青蟹肌醇治疗还引起了脑中青蟹肌醇水平的增加。青蟹肌醇,即使在高水平,也不会掺入到磷脂酰肌醇的脂质家族内。这些合并的结果证实了 CNS 内青蟹肌醇累积最高达到内源性水平的 10 倍,但是不影响磷脂酰肌醇脂质生成。

[0634] 该试验的一个目的是确定青蟹肌醇治疗在淀粉样蛋白和 A β 水平等于末期散发性阿尔茨和时是否保持有效。第二个目的是测定口服给药肌醇是否增加脑中青蟹肌醇浓度。肌-肌醇对于维持 CNS 内克分子渗透压浓度以及信号传导途径是关键,而脑中肌醇的生理浓度以及其某些调节机制是已知的,并且该理解仍然非常普遍[1]。肌-肌醇与青蟹

肌醇之间的相互作用没有被充分研究,因此通过该试验能够更好地了解该系统是如何被精细地调控的。更具体来说,在小鼠中肌-肌醇或青蟹肌醇治疗是否将改变这两种多元醇的 CNS 浓度,以及改变一种多元醇浓度是否可以影响另一种多元醇浓度。此外,测定当 CNS 浓度增加时,青蟹肌醇是否掺入到磷脂酰肌醇家族的脂质内,由此改变信号传导途径。在该试验中试验下面的材料和方法。

[0635] 材料和方法

[0636] 小鼠将 TgCRND8 小鼠保持在远系繁殖 C3H/C57B16 背景 [2]。在叙利亚仓鼠 prion 基因启动子控制下,这些小鼠过表达在 APP695 副本上呈顺式的 Swedish (KM670/671NL) 和 Indiana (V717F) APP 突变。一组小鼠用 10mg/ml 青蟹肌醇经其饮用水任意治疗 2 个月,在 5 月龄开始治疗,并且测定治疗对于 A β 和斑水平的影响。第二组小鼠用肌-肌醇或青蟹肌醇任意治疗,并且定量测定肌醇水平的改变。每只小鼠通常每天消耗 2.5-3ml 液体,相当于每只动物 25-30mg 剂量的青蟹肌醇。所有试验都是根据 Canadian Council on Animal Care 的指导来进行。

[0637] 材料除非另有说明,所有试剂都是购自 Sigma (St. Louis, MO, USA) 或 EMD (Merck, Darmstadt, Germany)。青蟹肌醇得自 Transition Therapeutics (Toronto, Ontario, Canada)。

[0638] 脑 A β 负荷将一个脑半球在 4% 多聚甲醛中固定,并且包埋在石蜡中。使用间隔 50- μ m 的切片组来进行分析 (每组 5 个切片)。使用初始 A β -s 特异性抗体 6F/3D (Dako, M-0872) 鉴定斑,并且使用 3,3'-二氨基联苯胺 (DAB) 来显形。使用 Openlab 成像软件 (Improvision) 来评估 A β 斑负荷。将显微照片转化成二元图像,并且确定被斑覆盖的脑面积百分比,以及斑尺寸分布。

[0639] 血浆和脑 A β 含量将半脑样本在缓冲的蔗糖溶液中匀化,然后加入 0.4% 二乙胺和 100-mM NaCl 来测定可溶性 A β 水平,或者加入冷的甲酸来测定总 A β 。将样本中和,稀释,并且使用商购获得的 ELISA 试剂盒 (Biosource International) 分析 A β 40 和 A β 42 水平。样本以一式三份进行分析。对于血浆,使用类似方法。

[0640] 肌-肌醇和青蟹肌醇的定量测定使用气相色谱法 / 质谱法 (GC/MS) 定量测定脑、CSF 和血浆中青蟹肌醇和肌-肌醇浓度。为了提高这些化合物的挥发性和热稳定性,并且容许峰分离,这些样本需要首先进行衍生化。衍生化是由 Shetty 等人的技术方法改进来的 [3]。简言之,将一个脑半球在 2 \times 2ml 甲醇中匀化,将所得悬浮液以 5000 \times g 离心 5 分钟。将相当于 30mg 脑组织 (基于匀化前组织的重量) 的体积的上清液进行分析。类似地,对于血浆和 CSF,将 100 μ l 血浆或 5 μ l CSF 与 1ml 甲醇混合,让溶液静置实时 5 分钟,将所得悬浮液以 5000 \times g 离心 5 分钟,半球取出上清液。向所有上清液中加入内标 D- 手性-肌醇 (Wako, Osaka, 日本),对于脑和血浆,内标以 50ng/ml 加入,对于 CSF,内标以 1ng/ml 加入。将这些样本蒸发至干 (Speedvac ;60 $^{\circ}$ C)。加入 100 μ l 吡啶试剂 (1mg/ml 4-二甲基氨基吡啶在吡啶中的溶液) 和 100 μ l 乙酸酐,将管用氮气吹扫,并且在 80 $^{\circ}$ C 加热 30 分钟。衍生化后,在稳定的氮气流下将未反应的乙酰化试剂蒸发。将衍生化产物再溶解 (4ml ;己烷-乙酸乙酯 (80 : 20, v/v)),并且用 1ml 5% 碳酸氢钠溶液洗涤。涡旋 (5 分钟) 并且离心 (3min, 1000 \times g) 后,将有机层蒸发 (Speedvac ;40 $^{\circ}$ C)。将残余物重新溶解 (100 μ l ;乙酸乙酯),并且把 1 μ l 该溶液注射到 GC/MS 系统内。使用贮备的青蟹肌醇和肌-肌醇浓缩

物进行类似操作,然后将其用于产生浓度曲线。

[0641] 使用具有四极质谱仪和电子电离的 Perkin Elmer TurboMass Autosystem XL 进行 GC/MS。GC 是用 30m×0.25mm×0.25 μm ZB 5 柱 (5% 二苯基 /95% 二甲基聚硅氧烷, Phenomenex, Macclesfield, UK), 使用气体氦 (1ml/min) 作为载体进行的。注射样本, 在 1 分钟时分流设定在 50, 在 5 分钟时设定在 0; 注射器温度设定为 300℃, 初始烘箱温度设定在 80℃。保持 1 分钟后, 将温度以 45℃ /min 升至 187℃, 并且在该温度保持 15 分钟。然后将温度以 45℃ /min 升至 295℃, 并且保持 1.5 分钟。使用选择的离子监测来分析样本峰, 在 m/z 168 监测。将样本峰面积与标准浓度曲线进行比较。

[0642] 脂质提取和水解用于脂质分离和分析的方法是由 Kersting 等人的技术方法改进来的 [4]。简言之, 将一个脑半球在 2ml dH₂O 中匀化, 并且使用 500 μl 该匀化物用于脂质分离。通过以下方法进行脑脂质的有机提取: 加入 3.75ml 氯仿 / 甲醇 / HCl (10 : 20 : 0.1, v/v), 然后加入 1.25ml 氯仿和 1.25ml 0.1M HCl, 并且将该溶液涡旋。然后将样本离心 (200×g) 以分离各相。将含有脂质的有机相在氮气下干燥, 重悬在 200 μl 氯仿 / 甲醇 (6 : 1, v/v) 中, 然后加到硅胶 60F254 板 (EM Industries, Merck, Darmstadt, Germany) 上。将该硅胶板置于己烷 / 乙醚 / 乙酸 (70 : 30 : 1, v/v) 中。一旦溶剂已经从硅胶板的顶部移动了 1cm 内, 即将硅胶板从薄层色谱槽中取出, 并且风干。收集含有磷脂的初始洗脱部分, 并且使用 4 次 1ml 氯仿 / 甲醇 / 浓 HCl (2 : 1 : 0.1, v/v) 来洗脱脂质。将脂质在氮气下干燥, 并且再溶解在 1ml 6N HCl 中。将样本进行酸水解 (110℃, 56h)。将水解物在氮气下干燥, 并且衍生化 (如上所述), 然后进行 GC/MS 分析。使用选择的离子监测来分析样本峰, 采用 m/z 168。

[0643] 统计学分析使用有关 Mac OS X 的 Social Sciences 11 的 Statistical Package 进行统计学分析。使用单向 ANOVA 比较各组。如果观察到显著的 F 分数 ($P < 0.05$), 则使用 Bonferroni 后 hoc 检验来比较各组, 统计学显著性设置在 $P < 0.05$ 。

[0644] 结果

[0645] 青蟹肌醇治疗减轻了 AD 病状

[0646] 为了确定青蟹肌醇治疗对于 AD- 样病变的最终阶段的作用, 将 5 月龄的 TgCRND8 小鼠用青蟹肌醇任意治疗 2 个月。该试验的终点具有与患有散发性 AD 的人中最终阶段疾病相对应的 Aβ 和淀粉样蛋白负荷 [5-7]。分析的结果测量是, 与未治疗的对照相比, 治疗的动物中脑和血浆中的可溶性和不溶性 Aβ 40 和 Aβ 42, 被斑覆盖的脑面积百分比, 以及斑尺寸分布。与年龄匹配的对照相比, 青蟹肌醇治疗带来脑中不溶性 Aβ 40 和 Aβ 42 水平的显著降低 ($F_{1,14} = 12.012$; $P < 0.05$; 表 10)。治疗后, 脑和血浆中的可溶性 Aβ 40 和 Aβ 42 水平都表现出非显著降低。青蟹肌醇治疗还显著降低了被斑覆盖的脑面积百分比 ($F_{1,14} = 31.281$; $P = 0.0001$; 图 13a)。为了确定降低的斑负荷是否是新的斑形成被抑制和 / 或建立的斑生长的降低的结果, 分析作为治疗结果的斑尺寸分布。结果表明青蟹肌醇治疗在抑制所有尺寸的斑生长方面是有效的 (图 13b)。

[0647] 肌醇的定量测定

[0648] 为了测定口服给药肌-肌醇和青蟹肌醇是如何影响这两种物质在 CSF 和脑中的浓度, 使用 GC/MS 来分析 CS 和脑组织中肌-肌醇和青蟹肌醇水平的改变。已知钠肌-肌醇转运蛋白 1 (SMIT-1) 和氢肌-肌醇转运蛋白都在体外转运青蟹肌醇 [15, 25]。已知 SMIT-1 是

组成型活性的,并且对于肌-肌醇和青蟹肌醇都具有亲和力,在脉络膜丛表达;因此,预计青蟹肌醇口服给药将改变 CNS 肌醇水平,也预计肌-肌醇口服给药将改变 CNS 肌醇水平。

[0649] 测定肌-肌醇和青蟹肌醇治疗后 CSF 和脑肌醇水平的增加。在死亡前,通过常规方法从第四脑室分离出至少 $5\mu\text{l}$ 小鼠 CSF。在未治疗动物中,肌-肌醇和青蟹肌醇的 CSF 和脑水平与现有技术文献中不到的水平相差不大(图 14)。报道的脑中肌-肌醇的浓度为 $2\text{--}15\text{mM}$,并且 CSF 中肌-肌醇的浓度为 $0.08\text{--}0.3\text{mM}$ [1],其与观测到的 3mM 的脑中浓度与 0.21mM 的 CSF 浓度相差不大。青蟹肌醇的浓度是肌-肌醇水平的 $8\text{--}20\%$ [8,9],其与结果良好相关。此外,对于未治疗的非 Tg 幼仔,肌-肌醇和青蟹肌醇浓度与未治疗的 TgCRND8 小鼠没有不同 ($P = 0.96$),这意味着疾病病变例如脑血管淀粉样蛋白没有改变肌醇水平。

[0650] 为了比较肌醇给药对于脑中肌-肌醇/青蟹肌醇平衡的影响,给小鼠任意施用在饮用水中的浓度为 10mg/ml 的肌-肌醇或青蟹肌醇。与未治疗对照相比,肌-肌醇和青蟹肌醇没有显著改变 CSF 肌-肌醇浓度 (P 分别 = 0.35 和 0.7 ;图 14a)。然而,青蟹肌醇治疗引起 CSF 内青蟹肌醇增加了 16 倍 ($F_{2,25} = 69.61$; $P < 0.001$;图 13a)。CSF 中检测到的青蟹肌醇增加代表从血浆直接转运与从脑组织的流出之间的平衡。

[0651] 使用全脑匀浆来评估治疗的小鼠中肌醇浓度。相对于未治疗对照,用肌-肌醇任意治疗表现出脑中肌-肌醇水平增加了 1.2 倍 ($F_{2,22} = 36.01$; $P < 0.001$),并且青蟹肌醇水平降低了 5.4 倍 ($F_{2,23} = 247.57$; $P = 0.008$;图 14b)。肌-肌醇治疗后青蟹肌醇的伴随减少可能代表肌醇平衡向降解以稳定脑内环境稳定的方向移动。相对于对照,用青蟹肌醇任意治疗表现出青蟹肌醇增加了 7.6 倍 ($F_{2,23} = 247.6$; $P < 0.001$),并且脑中肌-肌醇减少了 0.7 倍 ($P < 0.001$;图 13b)。这些结果表明,在随后脑中增加反映了肌醇摄取的持续增加,青蟹肌醇表现出最显著改变。肌-肌醇的较小改变可能反映了需要严格控制来保持 CNS 内的克分子渗透压浓度以及信号传导途径。

[0652] 比较青蟹肌醇的任意给药与每日一次的 $10\text{--}100\text{mg/kg/天}$ 治疗以确定每日给药一次是否足以提高 CNS 青蟹肌醇水平。最终的治疗大约 8 小时后,将小鼠杀死以分析 CSF 肌醇分析。CSF 分析表明了,与对照小鼠相比,青蟹肌醇的非显著剂量依赖性增加(图 15)。任意给药青蟹肌醇的治疗后,青蟹肌醇的水平显著高于单剂量给药方案后的水平 ($F_{4,17} = 30.1$; $P < 0.001$)。这些结果表明,青蟹肌醇的单剂量给药提高了 CSF 水平,但是意味着多剂量给药方案可能对于持续的高 CNS 青蟹肌醇浓度更有利。

[0653] 肌-肌醇是磷脂酰肌醇家族的脂质以及信号传导途径的整体成分。为了排除作为青蟹肌醇脑浓度增加的结果,青蟹肌醇越过肌-肌醇掺入到磷脂酰肌醇脂质内,分离脑磷脂以分析头组的组成。在从对照小鼠和青蟹肌醇治疗小鼠的脑中分离出的磷脂酰肌醇脂质内不能检测到青蟹肌醇,青蟹肌醇的洗脱时间是 18.2,在 17-19 分钟之间的信号逐点检测没有检测到青蟹肌醇。虽然脑样本中青蟹肌醇的较小浓度不可能被排除,但是检测的下限为 0.25ng/ml 。这些结果意味着当在 CNS 内以升高的浓度存在时,青蟹肌醇没有替代肌-肌醇。

[0654] 讨论

[0655] 已经报道了很多物种的脑内青蟹肌醇的内源水平 [8-11,24]。大鼠、兔和牛脑含有将肌-肌醇转化成青蟹肌醇差向异构酶 [10,12,24]。此外,在女性中给药肌-肌醇表现出血浆内 1% 向青蟹肌醇的转化 [13],并且在兔子中用肌-肌醇治疗表现出 0.06% 向青蟹

肌醇的转化, 优先的 60% 向手性 - 肌醇的转化 [14]。青蟹肌醇可使用 SMIT-I 进入脑, 已知 SMIT-I 在体外转运肌 - 肌醇和青蟹肌醇, 优先转运肌 - 肌醇 [15], 并且在脉络膜丛, 血液 - CSF 屏障上表达 [16]。该研究证实了肌 - 肌醇和青蟹肌醇从周围进入 CNS 内。

[0656] 前面已经表明用青蟹肌醇任意给药来治疗 TgCRND8 小鼠导致认知功能改善, 以及 CNS 内毒性可溶性 A β 物质的减少。进一步表明了对于认知的剂量依赖性作用以及病理结果测定。在 A β 负荷与人最后阶段 AD 相对应的小鼠中, 青蟹肌醇治疗后的结果表明了斑形成的持续抑制以及斑负荷的降低。在该试验中, 测定了治疗与未治疗动物之间斑尺寸分布改变, 并且测定了被斑覆盖的脑面积百分比的改变, 以确定青蟹肌醇相互作用以及斑形成和扩展的机制。该比较证明了一个主要观测结果, 即青蟹肌醇有效且无差别地抑制所有尺寸斑的生长。因此, 青蟹肌醇给药通过与斑和 A β 亚单位的结构相互作用而抑制了斑生长。对于青蟹肌醇抑制斑生长, 可以提出很多假设。体外数据表明了 A β 42 纤维形成的抑制和小 A β 构象异构体的稳定, 其对于神经生长因子分化的 PC-12 细胞没有毒性 [17]。体外数据表明了可溶性高分子量低聚物的减少, 以及 A β 单体和三聚体的增加。提出了两个互相不排斥的机制: 首先, 青蟹肌醇可以通过插入生长的聚集体和纤维的 β -结构内, 这样纤维的生长表面没有被诱导以进一步加入 A β 肽, 或者, 青蟹肌醇可以“盖住”A β 聚集体的生长边缘, 以抑制进一步装配。基于另外的观测结果, 即青蟹肌醇治疗导致不溶性 A β 40 和 A β 42 的减少, 而没有伴随可溶性 A β 水平或血浆水平的增加, 青蟹肌醇治疗的进一步后果是加快从脑中的降解和清除。

[0657] 基于该 GC/MS 发现, 任意但不是单剂量青蟹肌醇治疗导致脑青蟹肌醇水平的显著增加。这些结果表明, 青蟹肌醇表现出高的 CNS 生物利用度, 这是在设计 AD 治疗中的一个重要考虑。如果假定脑青蟹肌醇水平增加是青蟹肌醇作为人 AD 治疗策略所必需的, 则多剂量给药方案可能相对于日单剂量是优选的, 因为其将引起脑青蟹肌醇水平的更持续的提高。支持该提议, 剂量发现试验证明了, 在逆转 TgCRND8 小鼠的认知缺陷方面, 在相等剂量下, 日两次口服管饲法给药青蟹肌醇比日单次剂量更有效。对于 TgCRND8 小鼠的治疗, 肌 - 肌醇没有表现出有效性, 尽管在体外是有效的 [17]。这可能是由于在血浆中肌 - 肌醇相互转化成青蟹肌醇和手性 - 肌醇, 以及脑肌 - 肌醇水平的低倍数提高, 或者可能意味着 CNS 内肌 - 肌醇的严格调控, 如对于涉及克分子渗透压浓度和信号传导途径的化合物所预计的那样。相反, 没有关于青蟹肌醇参与脑中信号传导途径的报道, 并且在小鼠中没有看到不利作用的证据。

[0658] 使用质子核磁共振光谱可以在体内检测类似于有关 post-mortem 组织所报道的水平的人脑中青蟹肌醇 [9, 18]。现有技术中的研究已经表明, 在某些脑肿瘤和疾病中青蟹肌醇增加, 并且归因于星形神经胶质反应 [9, 19, 20]。相反, 在具有正常神经状态的健康个体中观测到了高水平的青蟹肌醇 [8]。在该个体中没有观察到任何不利副作用, 尽管肌 - 肌醇青蟹肌醇的比例是 5 : 1, 而不是更通常的 12 : 1 比例 [8]。该试验支持了这样的提议, 即持续提高的青蟹肌醇浓度不是有害的, 因为治疗的动物没有表现出任何认知或病理学副作用。

[0659] 该试验的另一个目的是确定脑中青蟹肌醇增加是否导致青蟹肌醇越过肌 - 肌醇而优先掺入到磷脂酰肌醇脂质内, 并且因此预测对于信号传导途径的次级作用。迄今为止, 只有纤毛虫和大麦种子已经表现出青蟹肌醇掺入到脂质内, 都是作为暴露增加以及内源

条件的结果；相反，在哺乳动物试验中没有检测到内源性青蟹肌醇掺入到脂质内 [21-23]。该试验证实了在用青蟹肌醇任意治疗后青蟹肌醇没有掺入到磷脂酰肌醇家族的脂质内。最后，结果证实了口服给药的青蟹肌醇提高了 CSF 和脑青蟹肌醇水平，这在 AD 小鼠模型中带来了疾病改善结果。

[0660] 实施例 7

[0661] 研究肌醇异构体越过血脑屏障以及随后提高稳态脑肌醇水平的能力。

[0662] 目的：

[0663] 1. 确定外周给药后脑中肌醇浓度释放改变。肌醇立体异构体的外周给药可导致这些化合物在脑脊液和脑中的浓度增加。

[0664] 2. 确定这是否导致向 phosphoinositide 或磷脂酰肌醇家族的脂质内的掺入增加。

[0665] 方法：为了检测该假设，使用气相色谱法 / 质谱法来测定口服给药后脑和脑脊液中的肌醇水平。为了提高这些化合物的挥发性和热稳定性，并且容许适当的峰分离，将肌醇的羟基用乙酰基衍生化（由 Shetty HU 等人，1995, Anal Biochem 224 :279-285 的方法改进而来）。通过检测质量离子 168 来建立肌醇的改进的定量测定。通过使用薄层色谱分离肌醇和酸水解 (Kersting 等人，2003, J Eukaryot Microbiol)，然后通过气相色谱法 / 质谱法来定量测定磷脂酰肌醇脂质和 phosphoinositide 中的肌醇水平。

[0666] 结果：结果显示在图 14、16-20 中。周围给药的肌醇表现出血浆肌醇水平的迅速增加，这是通过放射标记的肌醇化合物监测的。某些肌醇化合物的连续给药提高了在脑和 CSF 中的浓度。肌醇水平的增加没有改变 phosphoinositide 水平，周围给药的肌醇也没有掺入到磷脂酰肌醇家族的脂质内。对于最有效的肌醇异构体，观测到了剂量反应增加。

[0667] 结论：这些结果表明，周围给药剂量独立地提高了脑稳态肌醇水平。

[0668] 实施例 8

[0669] 在健康男性志愿者中进行 1 期单递增剂量、双盲、随机、安慰剂对照试验以评估口服剂量的 AZD-103 的耐受性和药动学特征

[0670] 目的：

[0671] 1. 当对健康男性志愿者口服给药时，评估单递增剂量的 AZD-103 的安全性和耐受性。

[0672] 2. 当对健康男性志愿者口服给药时，评估单递增剂量的 AZD-103 的药动学 (PK) 特征。

[0673] 试验设计：

[0674] 将 AZD-103 (青蟹肌醇) 对连续 6 组健康男性志愿者给药。每组接受不同剂量水平的 AZD-103。在各组之间逐渐提高剂量水平，这样第一组接受最低剂量水平，中间组接受中间剂量水平，最后一组接受最高提议剂量水平。剂量增加依赖于得自前面给药组的安全性数据评估。

[0675] 将四十八 (48) 名健康男性以 3 : 1 模式随机分配以接受 AZD-103 或安慰剂 (36 名个体接受药物，12 名个体接受安慰剂)。在 6 个不同个体组中评估 6 个递增剂量的 AZD-103，这样每名个体仅接受一个试验药物剂量。每组包括 8 名个体，6 名个体随机分配接受 AZD-103，2 名个体随机分配接受安慰剂。用最低剂量开始给药，并且递增至最高剂量。

起始剂量是 500mg, 然后是如下计划剂量: 1000mg、2000mg、3500mg、5000mg 和 7000mg。

[0676] 在试验的第一天(第 1 天), 个体接受其单剂量的试验药物。在第 1 天的整天时间内, 监测个体的安全性, 并且抽取 PK 样本。在第 2 天, 监测个体的安全性, 并且抽取 PK 样本。在第 3 天, 在最后的가安全性监测以及 PK 取样完成后, 大约其单次剂量的试验药物之后 48 小时, 让个体退出。

[0677] 第 1 组完成之后, 进行个体安全性数据的综合安全性评述, 并且第 2 组的给药将仅由主要研究人员和主办者进行满意联合安全性评述。该程序还将在随后组的给药之前进行。

[0678] 试验群体: 48 名健康男性志愿者

[0679] 试验治疗: 个体将接受安慰剂或 AZD-103 胶囊

[0680] 安全性终点: AE 和 SAE 的发生率

[0681] • 实验室安全性试验(血液学、生化、尿分析)

[0682] • 生命征

[0683] • ECG

[0684] PK 终点

[0685] • AZD-103 的血浆浓度(AUC, C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$, K_{el})

[0686] 结果: 在第 1 组中的平均峰暴露是 5.82 μ g/mL(500mg), 在第 2 组中是 16.99 μ g/mL(1000mg), 在第 3 组中是 33.11 μ g/mL(2000mg), 在第 4 组中是 74.62 μ g/mL(3500mg), 在第 5 组中是 109.5 μ g/mL(5000mg), 在第 6 组中是 154.56 μ g/mL(7000mg)。对于这 6 个组的个体的个体特征, 口服给药后, 观察到平均 AZD-103 T_{max} (\pm SD) 是 4.00 \pm 1.55 小时(500mg)、3.25 \pm 1.47h(1000mg)、2.75 \pm 0.61h(2000mg)、2.75 \pm 0.61h(3500mg)、2.42 \pm 0.66h(5000mg) 和 2.42 \pm 0.67h(7000mg)。

[0687] AZD-103 的消除似乎是双相的, 在第 6 组(7000mg) 中评估的 p_{ju} 平均最终消除半衰期是 18.37 小时。

[0688] 在第 1 组中, 从零时间到最后预测浓度的平均曲线下面积是 29.86 μ g \cdot h/mL(500mg), 在第 2 组中是 111.8 μ g \cdot h/mL(1000mg), 在第 3 组中是 194.21 μ g \cdot h/mL(2000mg), 在第 4 组中是 440.63 μ g \cdot h/mL(3500mg), 在第 5 组中是 490.84 μ g \cdot h/mL(5000mg), 在第 6 组中是 859.88 μ g \cdot h/mL(7000mg)。

[0689] 对于第 6 组(7000mg), 从时间零到无穷大的平均曲线下面积是 885.35 μ g \cdot h/mL, 平均表观分布体积是 213.98L, 平均总身体清除率是 8.08L/h。

[0690] 通过将药动学参数(C_{max} 和 AUC_{0-t}) 标准化来评估剂量比例性。对于 500mg、1000、2000、3500、5000 和 7000mg 剂量, 平均剂量标准化 C_{max} 值分别是 0.01、0.02、0.02、0.02、0.02 和 0.02 (μ g/mL)/mg。对于 500mg、1000、2000、3500、5000 和 7000mg 剂量, 平均剂量标准化 AUC_{0-t} 值是 0.06、0.112、0.1、0.13、0.10 和 0.12 (μ g/mL)/mg。这些发现与 1000-7000mg 口服剂量范围的 AZD-103 的剂量比例性相一致。

[0691] 如表 11 所示, 随着最高达并且包括 3500mg 的剂量的增加, PK 参数似乎按比例地增加。在 5000mg 剂量, C_{max} 和 AUC 的增加小于按比例的增加; 这意味着吸收过程饱和。平均消除半衰期($t_{1/2}$) 为 13-24 小时; 然而, 血浆浓度对时间曲线(图 21 和 22) 表明前 12 个小时占 AUC 的大约 80-85%。

[0692] 已经在具体优选的实施方案中举例说明和描述了本发明的原理,本领域技术人员应当理解,可以在不背离这样的原理的情况下在排列和细节方面对本发明做出改变。所有这样的改变都在本发明权利要求书范围内。

[0693] 本文中提到的所有出版物、专利和专利申请都全文引入本文以供参考,引入的程度就像每一单独的出版物、专利或专利申请都是独立地完全引入以供参考。

[0694] 表 1

[0695] 临床前药动学试验

[0696]

物种	n=	治疗持续 时间	总日剂量 (mg/kg/天)	给药剂量 (mg/kg)	PK 时间选择
大鼠	36	28 天	30, 100, 300; po	15, 50, 150; po	第 1、28 天
狗	18	14 天	30, 100, 300; po	15, 50, 150; po	第 1、14 天
狗	5	单次剂量	20, 80, 240; po 80, 240; iv	20, 80, 240; po 80, 240; iv	单次剂量

[0697] 表 2

[0698] 在大鼠中单次口服剂量的 AZD 103 的平均药动学参数 (±SD)

[0699]

	15 mg/kg	50 mg/kg	150 mg/kg
n	6	6	6
C_{max} (μg mL⁻¹)*	13.2 ± 2.0	45.3 ± 7.1	130.8 ± 54.8
t_{max} (h)	1.0	1.5 ± 0.5	2.2 ± 1.5
AUC_{0-t} (μg h⁻¹ mL⁻¹)*	39.7 ± 11.3	162.8 ± 29.0	537.4 ± 153.8
AUC_{0-∞} (μg h⁻¹ mL⁻¹)*	41.9 ± 11.9	169.1 ± 31.8	551.6 ± 154.4
k_{el} (h⁻¹)	0.27 ± 0.07	0.29 ± 0.02	0.33 ± 0.03
t_{1/2} (h)*	2.7 ± 0.6	2.4 ± 0.2	2.1 ± 0.2
Cl/F (mL h⁻¹)	767.6 ± 220.5	608.5 ± 109.0	572.9 ± 127.0
Vd_{SS} (mL)	2,821 ± 774.3	2,134 ± 169.6	2,239 ± 719.7
MRT (h)	3.7 ± 0.5	3.6 ± 0.6	3.9 ± 0.7

[0700] *P < 0.05 (方差分析)

[0701] 表 3

[0702] 在狗中单次口服剂量的 AZD 103 的平均药动学参数 (±SD)

[0703]

	15 mg/kg	50 mg/kg	150 mg/kg
N	6	6	6
C_{max} ($\mu\text{g mL}^{-1}$)*	10.0 \pm 2.5	47.4 \pm 12.7	124.0 \pm 22.7
t_{max} (h)*	1.7 \pm 0.5	1.2 \pm 0.4	2.2 \pm 0.4
AUC_{0-t} ($\mu\text{g h mL}^{-1}$)*	22.6 \pm 4.5	113.7 \pm 22.9	450.1 \pm 118.0
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g h mL}^{-1}$)*	23.8 \pm 4.5	115.8 \pm 22.8	455.1 \pm 121.3
k_{el} (h^{-1})	0.4 \pm 0.2	0.3 \pm 0.04	0.4 \pm 0.05
$t_{1/2}$ (h)	2.0 \pm 0.8	2.1 \pm 0.3	1.7 \pm 0.2
Cl/F ($\text{mL kg}^{-1} \text{h}^{-1}$)*	182.5 \pm 54.8	124.3 \pm 36.7	93.7 \pm 26.7
Vd_{SS} (mL kg^{-1})*	632.5 \pm 237.1	365.9 \pm 121.9	307.4 \pm 74.4
MRT (h)	3.5 \pm 0.8	2.9 \pm 0.3	3.3 \pm 0.3

[0704] *P < 0.05 (方差分析)

[0705] 表 4

[0706] 在狗中单次口服和静脉内剂量的 AZD103 的平均药动学参数 (\pm SD)

[0707]

	Oral			Intravenous	
	20 mg/kg	80 mg/kg	240 mg/kg	80 mg/kg	240 mg/kg
N	5	5	4	4	4
C_{max} ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	5.9 \pm 3.1	69.0 \pm 23.5	89.5 \pm 27.8	ND	ND
Cp_0^* ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	ND	ND		87.2 \pm 13.2	127.9 \pm 19.1
t_{max} (h)	1.5 \pm 0.6	2.0 \pm 1.2	2.0 \pm 1.4	ND	ND
AUC_{0-t} ($\mu\text{g h mL}^{-1}$)	42.1 \pm 8.4	243 \pm 54	477 \pm 94	167 \pm 7	244 \pm 24
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g h mL}^{-1}$)	51.7 \pm 15.7	246 \pm 53	489 \pm 99	173 \pm 9	248 \pm 25
k_{el} (h^{-1})	0.2 \pm 0.2	0.4 \pm 0.1	0.4 \pm 0.1	0.21 \pm 0.02	0.30 \pm 0.02
$t_{1/2}$ (h)	5.0 \pm 3.9	2.0 \pm 0.3	2.0 \pm 0.4	3.3 \pm 0.3	2.3 \pm 0.2
Cl/F (mL h^{-1})	418 \pm 137	338 \pm 76	507 \pm 108	464 \pm 24	975 \pm 96
Vd_{SS} (mL)	3,765 \pm 1246	1,419 \pm 603	2,638 \pm 639	2,105 \pm 462.5	3,222 \pm 482.0
MRT (h)	10.1 \pm 5.9	4.1 \pm 0.8	5.2 \pm 0.2	4.6 \pm 1.2	3.3 \pm 0.5

[0708] ND :没有测得

[0709] 表 5

[0710] 在大鼠中每日两次给药 28 天后 AZD 103 的平均药动学参数 (\pm SD)

[0711]

	15 mg/kg	50 mg/kg	150 mg/kg
N	6	6	6
C_{max} (μg mL⁻¹)*	28.5 ± 4.9	59.4 ± 8.4	170.8 ± 79.9
t_{max} (h)	1.3 ± 0.5	1.2 ± 0.4	1.2 ± 0.4
AUC_{0-t} (μg h⁻¹ mL⁻¹)*	161.0 ± 57.7	271.1 ± 70.7	573.0 ± 127.7
AUC_{0-∞} (μg h⁻¹ mL⁻¹)*	194.8 ± 71.7	297.8 ± 82.2	614.7 ± 128.8
k_{el} (h⁻¹)*	0.16 ± 0.03	0.21 ± 0.03	0.22 ± 0.02
t_{1/2} (h)*	4.4 ± 0.6	3.3 ± 0.5	3.1 ± 0.3
Cl/F (mL h⁻¹)*	174.2 ± 66.6	357.0 ± 93.3	504.4 ± 94.8
Vd_{SS} (mL)*	1,135 ± 384.4	1,728 ± 430.9	2,344 ± 779.7
MRT (h)*	6.7 ± 0.6	4.9 ± 0.8	4.6 ± 0.8

[0712] *P < 0.05 (方差分析)

[0713] 表 6

[0714] 在狗中每日两次给药 14 天后 AZD103 的平均药动学参数 (±SD)

[0715]

	15 mg/kg	50 mg/kg	150 mg/kg
N	6	6	6
C_{max} (μg mL⁻¹)*	16.4 ± 4.5	59.4 ± 13.0	121.3 ± 26.7
t_{max} (h)*	1.7 ± 0.5	1.1 ± 0.5	1.8 ± 0.4
AUC_{0-t} (μg h mL⁻¹)*	75.2 ± 9.4	231.8 ± 50.2	522.7 ± 122.6
AUC_{0-∞} (μg h mL⁻¹)*	95.16 ± 18.6	262.3 ± 52.4	557.4 ± 133.1
k_{el} (h⁻¹)	0.2 ± 0.08	0.2 ± 0.1	0.3 ± 0.04
t_{1/2} (h)	4.7 ± 2.0	3.8 ± 1.2	2.9 ± 0.6
Cl/F (mL kg⁻¹ h⁻¹)*	41.9 ± 9.4	51.6 ± 14.7	72.1 ± 19.1
Vd_{SS} (mL kg⁻¹)	301.7 ± 41.9	272.6 ± 121.7	332.1 ± 88.1
MRT (h)*	7.4 ± 1.5	5.3 ± 1.2	4.6 ± 0.4

[0716] *P < 0.05 (方差分析)

[0717] 表 7

[0718] 在狗中单次口服剂量的 AZD103 后血浆和 CSF 中的平均药动学参数 (±SD)

[0719]

	20mg/kg	80 mg/kg	240 mg/kg
血浆水平			
N	4	4	3
C_{max} (µg mL⁻¹)	6.1 ± 3.6	68.8 ± 27.2	101.4 ± 17.8
t_{max} (h)	2.8 ± 2.2	2.3 ± 1.3	2.3 ± 1.5
AUC_{0-t} (µg h mL⁻¹)	42.6 ± 9.6	249.8 ± 59.3	514.5 ± 0.3
AUC_{0-∞} (µg h mL⁻¹)	52.7 ± 17.9	254.7 ± 58.6	527.8 ± 74.6
CSF			
n	4	4	3
C_{max} (µg mL⁻¹)	2.3 ± 1.4	18.7 ± 1.0	67.4 ± 28.6
t_{max} (h)	4.0 ± 1.7	2.8 ± 1.5	3.0 ± 1.7
AUC_{0-t} (µg h mL⁻¹)	20.6 ± 6.6	98.0 ± 13.2	384.4 ± 203.5
AUC_{0-∞} (µg h mL⁻¹)	38.0 ± 22.8	103.3 ± 13.1	400.8 ± 203.6

[0720] 血浆和 CSF 平均值是使用得自完全相同的动物的数据获得的。出于该原因，在此处列出的血浆统计学数据与表 5 列出的统计学数据之间具有小的差异，表 5 列出的统计学数据是基于接受口服给药的所有动物。

[0721] 表 8

[0722] 给药 14 天后，AZD-103 在 CSF 和血浆中分别在 24 和 12 小时的平均水平

[0723]

剂量 (mg/kg)	在 24 小时的 CSF 水平 (µg/ml)	在 12 小时的血浆水平 (µg/ml)
30	4.0	3.6
100	7.5	5.8
300	10.9	8.2

[0724] 表 9

[0725] 当治疗给药时 (5-6 月龄) AZD-103 降低 Aβ 和斑积聚

[0726]

	A β 40		A β 40		总斑面积 (μm^2)	平均斑尺寸 (μm^2)
	(ng/g 湿脑 \pm sem)		(ng/g 湿脑 \pm sem)			
	可溶性	不溶性	可溶性	不溶性		
对照	204 \pm 4	4965 \pm 457	426 \pm 14	14503 \pm 1071	486002 \pm 16156	401 \pm 14
AZD-103	178 \pm 11	3527 \pm 241*	374 \pm 23	11115 \pm 647*	420027 \pm 14986*	336 \pm 6*

[0727] 具有 Fisher' s PLSD 的 ANOVA, *p < 0.05

[0728] 表 10

[0729] 青蟹肌醇治疗降低 A β 40 和 A β 42 水平

[0730]

	A β 40		A β 42		血浆 A β 水平	
	(ng/g 湿脑 \pm SEM)		(ng/g 湿脑 \pm SEM)		(pg/ml)	
	可溶性	不溶性	可溶性	不溶性	可溶性	不溶性
2 个月治疗						
对照	487 \pm 14	6924 \pm 287	764 \pm 51	25827 \pm 1238	5212 \pm 219	3455 \pm 331
青蟹肌醇	395 \pm 60	5703 \pm 612*	688 \pm 28	20818 \pm 1404*	4507 \pm 207	3035 \pm 236

[0731] 具有 Fisher' s PLSD 的 ANOVA, *p < 0.05

[0732] 表 11

[0733] 单口服剂量后在健康成人中 ELND005 的平均 (\pm SD) 药动学参数评估

[0734]

剂量 mg	参数						
	Cmax μM	Tmax h	AUC ₀₋₁ $\mu\text{h}/\text{mL}$	AUC _{0-INF} $\mu\text{h}/\text{mL}$	T _{1/2} h	CL/F L/h	MRT h
500	5.825 \pm 1.83	4.00 \pm 1.55	29.86 \pm 7.11	42.51 \pm 22.13	13.33 \pm 16.72	13.67 \pm 5.49	19.09 \pm 21.81
1000	16.995 \pm 5.295	3.25 \pm 1.47	111.37 \pm 38.64	129.50 \pm 44.37	22.48 \pm 5.75	8.51 \pm 2.78	19.71 \pm 3.17
2000	33.11 \pm 7.573	2.75 \pm 0.61	194.05 \pm 36.08	214.97 \pm 41.88	23.88 \pm 7.24	9.59 \pm 1.80	16.30 \pm 3.99
3500*	74.63 \pm 9.24	2.75 \pm 0.61	440.63 \pm 71.43	467.12 \pm 77.69	20.30 \pm 3.09	7.71 \pm 1.59	10.98 \pm 1.43
5000*	109.50 \pm 26.94	2.42 \pm 0.67	490.65 \pm 73.19	506.75 \pm 71.95	16.91 \pm 7.10	10.04 \pm 1.49	8.23 \pm 2.0
7000	154.557 \pm 20.411	2.42 \pm 067	859.88 \pm 148.25	885.35 \pm 150.68	18.38 \pm 4.64	8.08 \pm 1.22	

[0735] 实施例 6 中引用的出版物

[0736] 1. Fisher SK, Novak JE, Agranoff BW (2002) Inositol and higher inositol phosphates in neural tissues: homeostasis, metabolism and functional

significance. *J Neurosci* 22 :736-7542. Chishti MA, Yang D, Janus C 等人 (2001) Early-onset amyloid deposition and cognitive deficits in transgenic mice expressing a double mutant form of amyloid precursor protein 695. *J Biol Chem* 276 :21562-21570

[0737] 3. Sherry HU, Holloway HW, Rapoport SI (1995) Capillary gas chromatography combined with ion trap detection for quantitative profiling of polyols in cerebrospinal fluid and plasma. *Anal Biochem* 224 :279-285

[0738] 4. Kersting MC, Boyette M, Massey JH, Ryals PE (1993) Identification of the inositol isomers present in *Tetrahymena*. *J Eukaryot Microbiol* 50 :164-168

[0739] 5. Wang J, Dickson DW, Trojanowski JQ, Lee VM-Y (1999) The levels of soluble versus insoluble brain A β distinguish Alzheimer's disease from normal and pathological aging. *Exp. Neurol.* 158, 328-337

[0740] 6. Naslund J, Haroutunian V, Mohs R 等人 (2000) Correlation between elevated levels of amyloid β -peptide in the brain and cognitive decline. *JAMA* 283, 1571-1577

[0741] 7. Li R, Lindholm K, Yang L-B 等人 (2004) Amyloid β peptide load is correlated with increased β -secretase activity in sporadic Alzheimer's disease patients. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101, 3632-3637

[0742] 8. Seaquist ER, Gruetter R (1998) Identification of a high concentration of scyllo-inositol in the brain of a healthy human subject using ¹H- and ¹³C-NMR. *MRM* 39 :313-316

[0743] 9. Michaelis T, Helms G, Merboldt K-D, Hanicke W, Bruhn H, Frahm J (1993) Identification of scyllo-inositol in proton NMR spectra of human brain in vivo. *NMR Biomed* 6 :105-109

[0744] 10. Sherman WR, Stewart MA, Simpson PC, Goodwin SL (1968) The identification of myo-inosose-2 and scyllo-inositol in mammalian tissues. *Biochemistry* 7 :819-824

[0745] 11. Spector R (1978) The transport and metabolism of scyllo-inositol in the CNS. *J Neurochem* 31 :1113-1115

[0746] 12. Hipps PP, Holland WH, Sherman WR (1977) Interconversion of myo- and scyllo-inositol with simultaneous formation of neo-inositol by an NADP⁺ dependent epimerase from bovine brain. *Biochem Biophys Res Commun* 77 :340-346

[0747] 13. Groenen PMW, Merkus HMWM, Sweep FCGJ, Wevers RA, Janssen FSM, Steegers-Theunissen RPM (2003) Kinetics of myo-inositol loading in women of reproductive age. *Ann Clin Biochem* 40 :79-85

[0748] 14. Pak Y, Huang LC, Lilley KJ, Lamer J (1992) In vivo conversion of [³H] myoinositol to [³H] chiroinositol in rat tissues. *J Biol Chem* 267 :16904-16910

[0749] 15. Hager K, Hazama A, Kwon HM, Loo DD, Handler JS, Wright EM (1995) Kinetics and specificity of the renal Na⁺myo-inositol cotransporter expressed in *Xenopus* oocytes. *J Membr Biol* 143 :103-113

- [0750] 16. Inoue K, Shimada S, Minami Y, Morimura H, Miyai A, Yamauchi A, Tohyama M(1996) Cellular localization of Na⁺/myo-inositol co-transporter mRNA in the rat brain. *NeuroReport* 7 :1195-1198
- [0751] 17. McLaurin J, Goloumb R, Jurewicz A, Antel JP, Fraser PE(2000) Inositol stereoisomers stabilize an oligomeric aggregate of Alzheimer amyloid beta peptide and inhibit abeta-induced toxicity. *J Biol Chem* 275 :18495-18502
- [0752] 18. Kaiser LG, Schuff N, Cashdollar N, Weiner MW(2005) Scyllo-inositol in normal aging human brain: ¹H magnetic resonance spectroscopy study at 4 Tesla. *NMR Biomed* 18 :51-55
- [0753] 19. Frahm J, Bruhn H, Hanicke W, Merboldt KD, Mursch K, Markakis E(1991) Localized proton NMR spectroscopy of brain tumors using short-echo time STEAM sequences. *J Comput Assist Tomogr* 15 :915-922
- [0754] 20. Meyerhoff D, Fein G, Weiner M(1996) Elevated scyllo-inositol in adult human brain. In :*Proc ISMRM, 4th Scientific Meeting, New York*, pp 954.
- [0755] 21. Ryals PE, Kersting MC(1999) Sodium-dependent uptake of [³H] scyllo-inositol by *Tetrahymena*: Incorporation into phosphatidylinositol, phosphatidylinositol-linked glycans, and polyphosphoinositols. *Arch Biochem Biophys* 366 :261-266
- [0756] 22. Murthy PPN, Pliska-Matyshak G, Keranen LM, Lam P, Mueller HH, Bhuvaramurthy N(1992) Evidence of two isomers of phosphatidylinositol in plant tissue. *Plant Physiol* 98 :1498-1501
- [0757] 23. Kinnard RL, Narasimhan B, Pliska-Matyshak G, Murthy PPN(1995) Characterization of scyllo-inositol-containing phosphatidylinositol in plant cells. *Biochem Biophys Res Comm* 210 :549-555
- [0758] 24. Sherman WR, Stewart MA, Kurien MM, Goodwin SL(1968) The measurement of myo-inositol, myo-inosose-2 and scyllo-inositol in mammalian tissues. *Biochim Biophys Acta* 158 :197-205
- [0759] 25. Uldry M, Ibberson M, Horisberger J-D, Chatton J-Y, Riederer BM, Thorens B(2001) Identification of a mammalian H-myoinositol symporter expressed predominantly in the brain. *EMBO J* 20 :4467-4477.

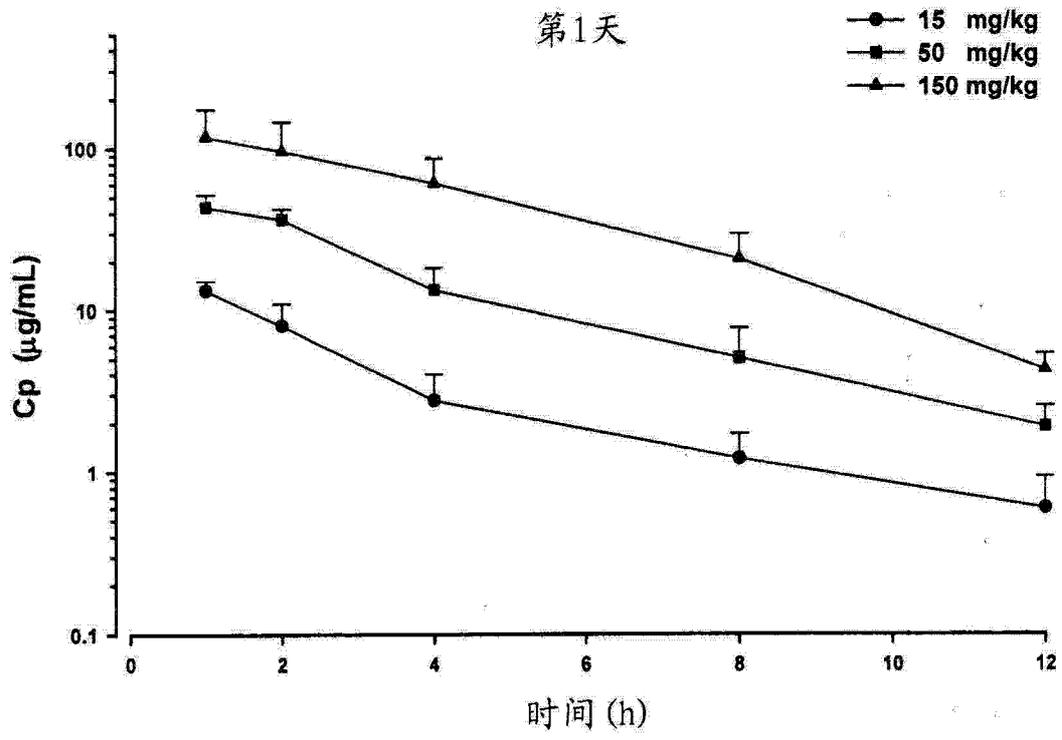


图 1

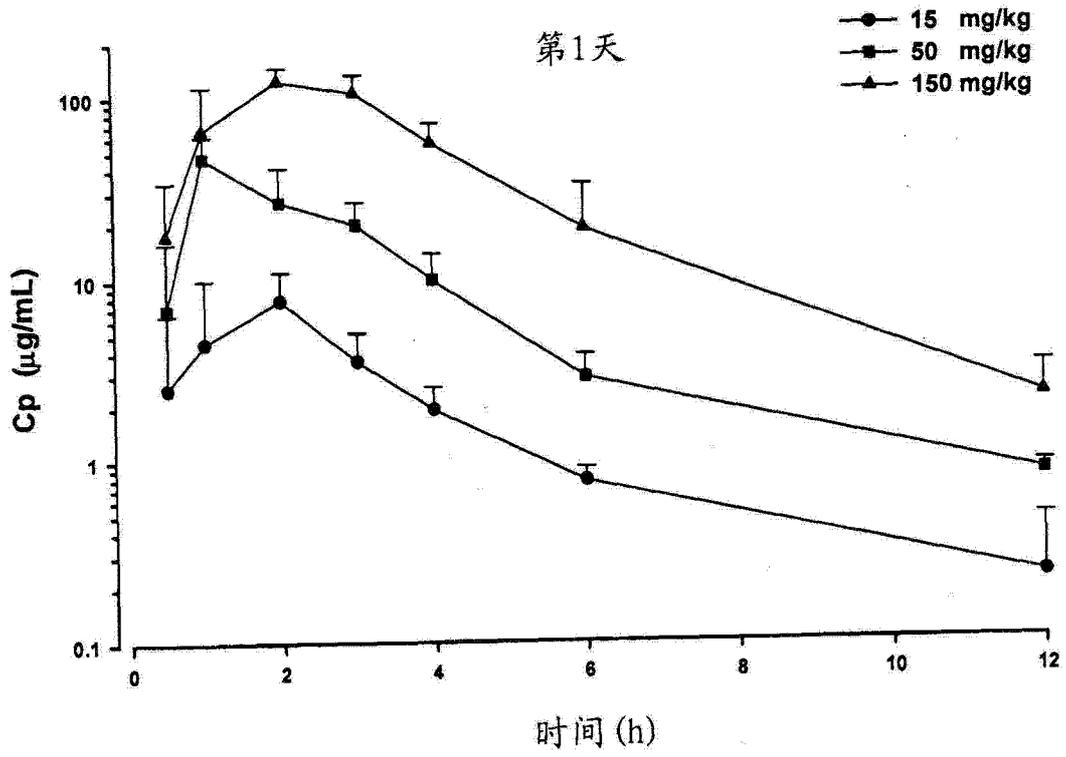


图 2

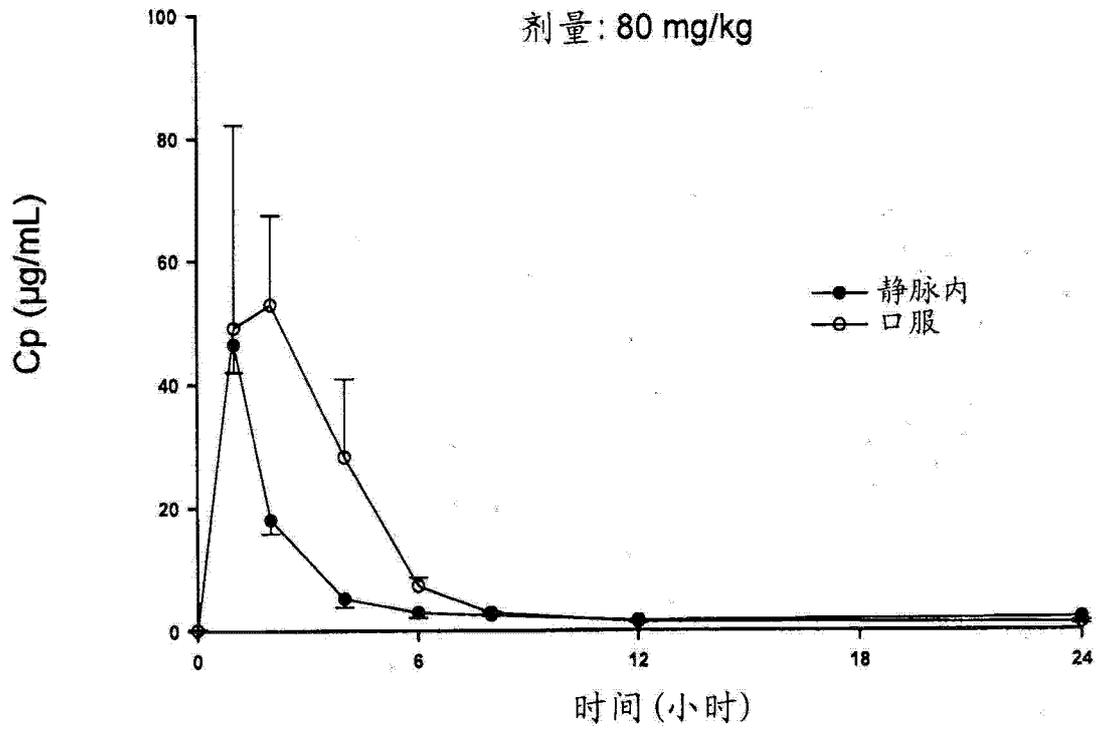


图 3

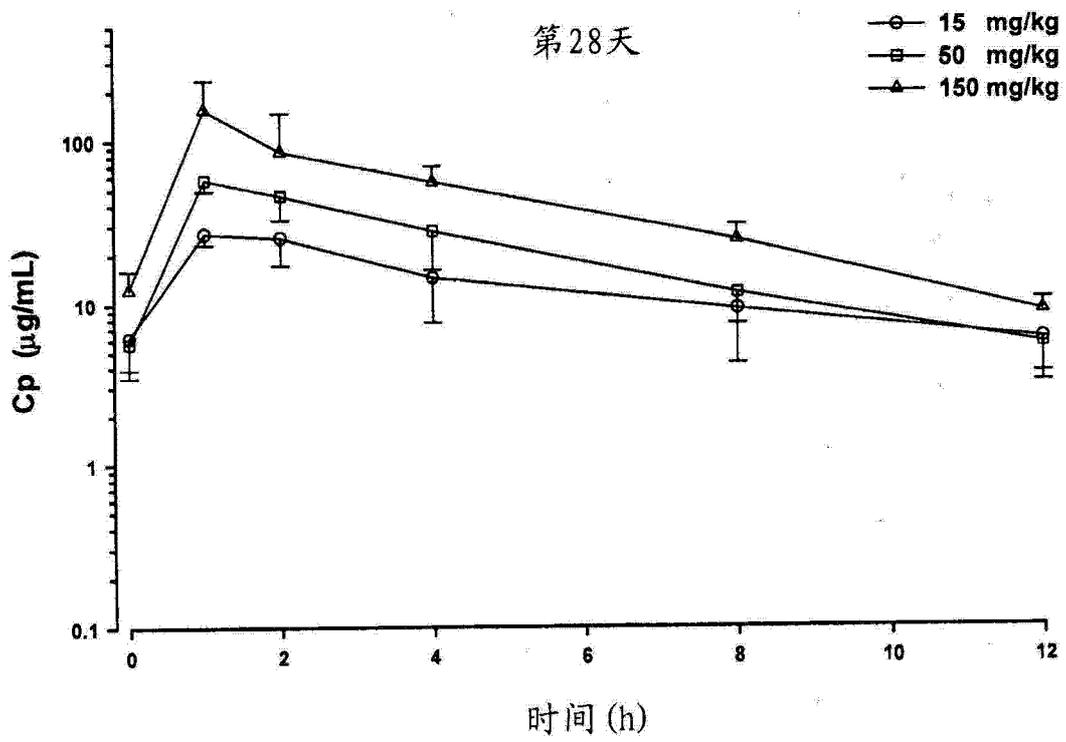


图 4

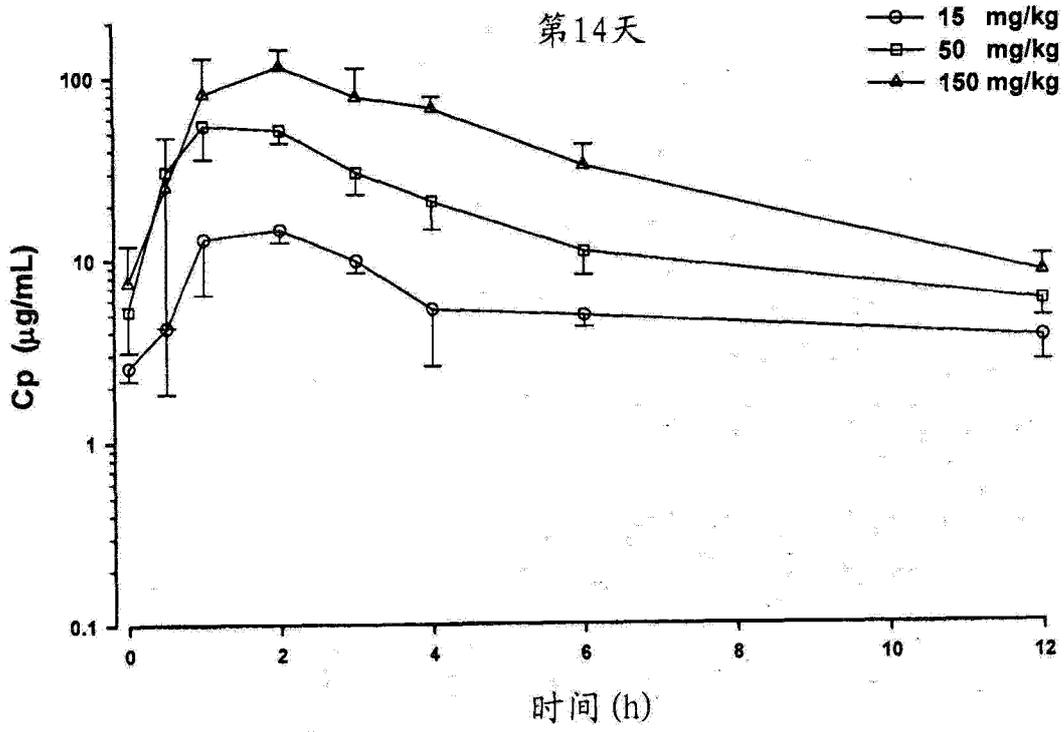


图 5

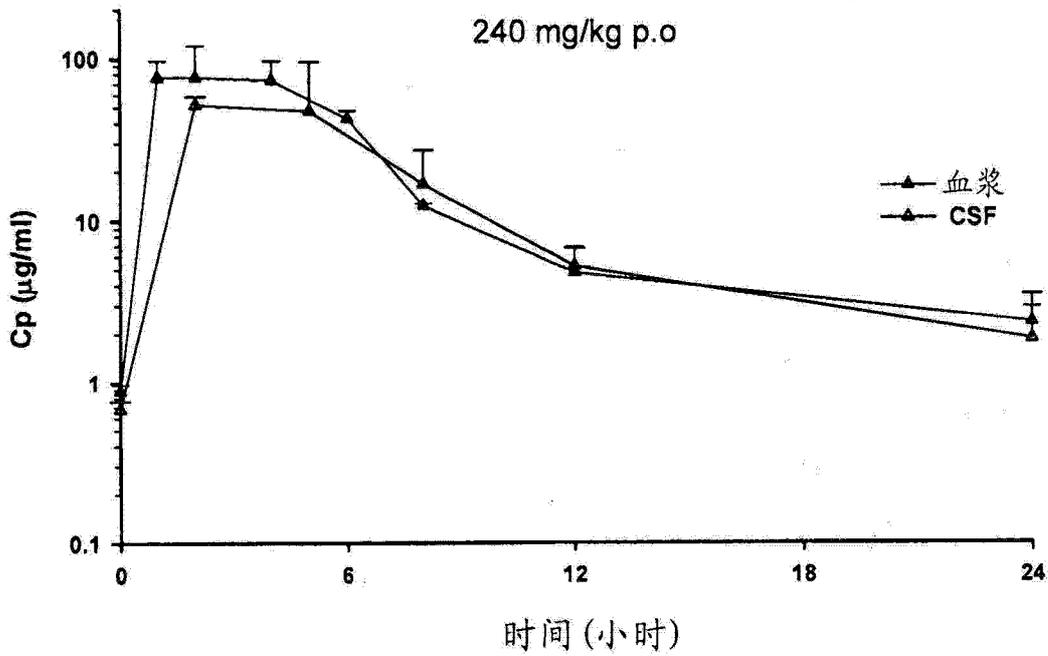


图 6

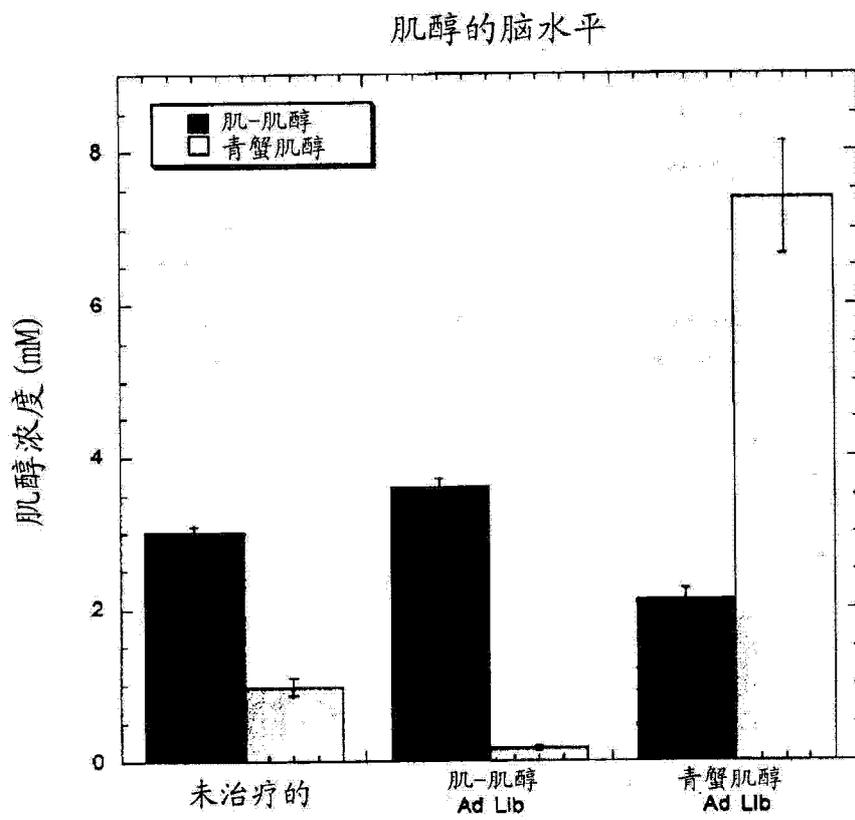
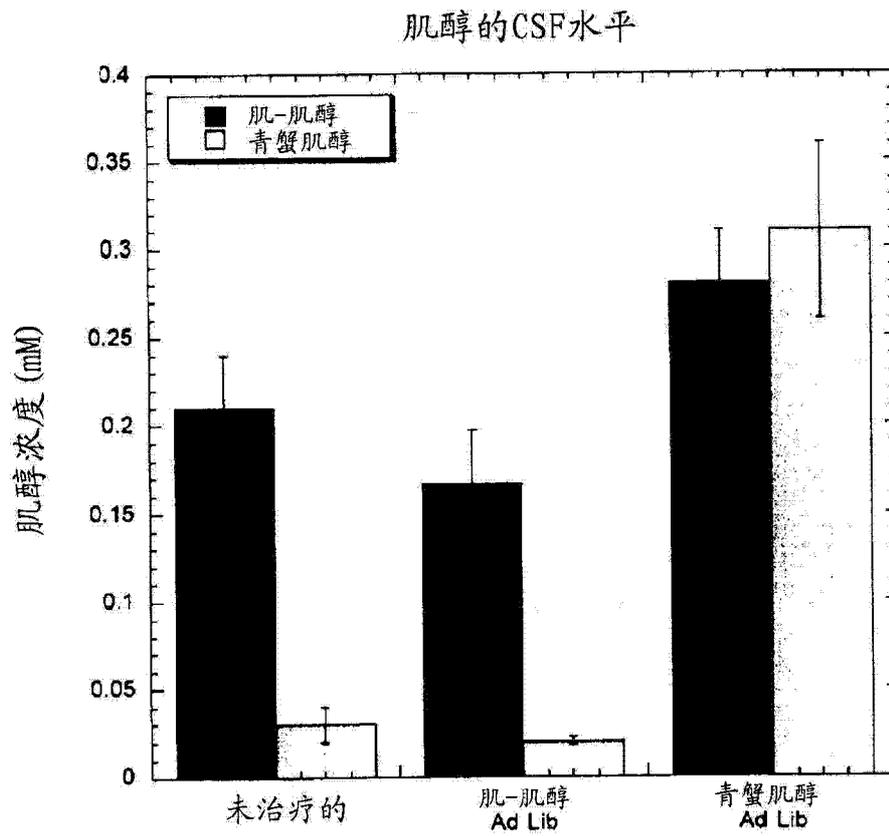


图 7

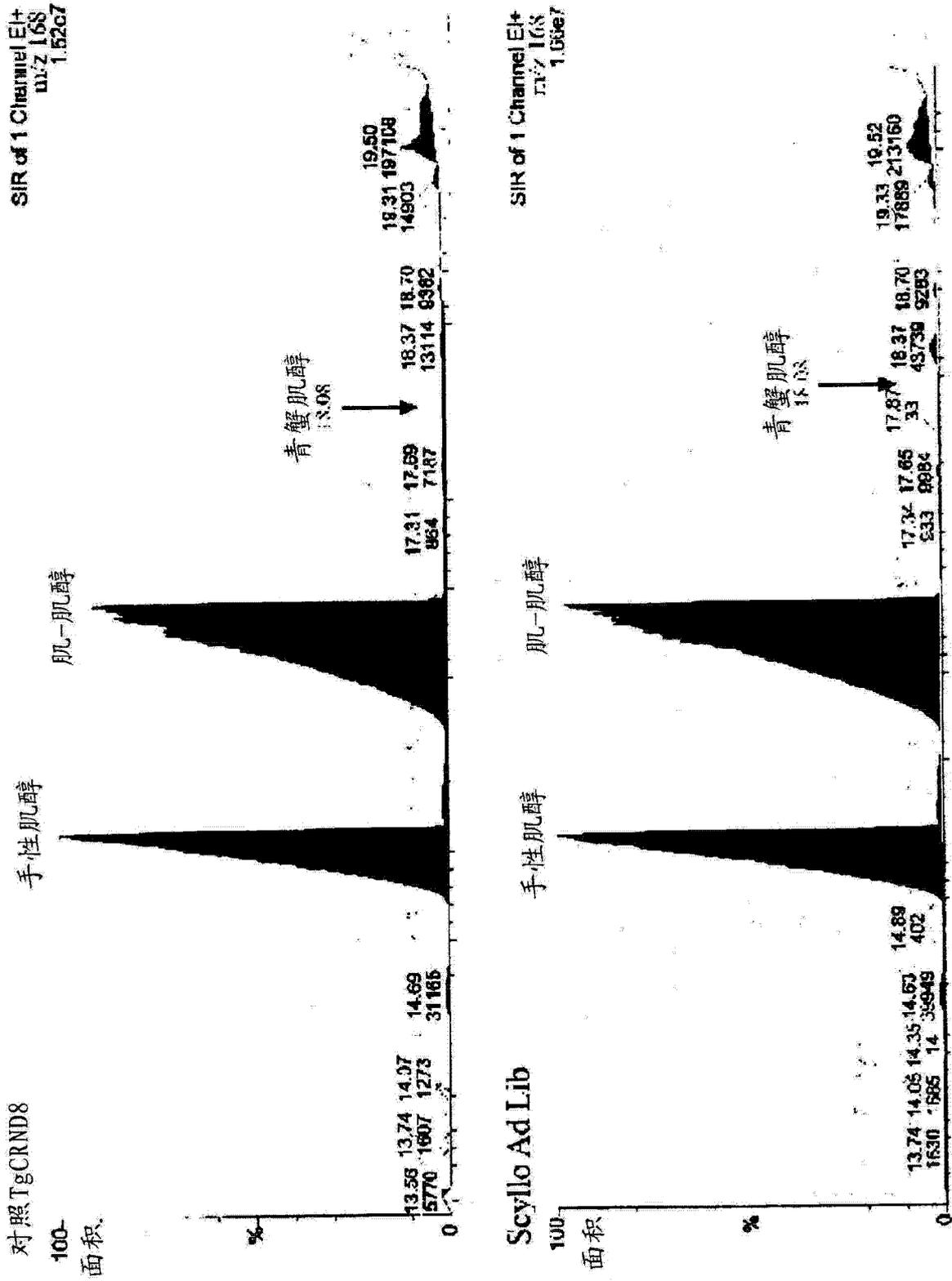


图 8

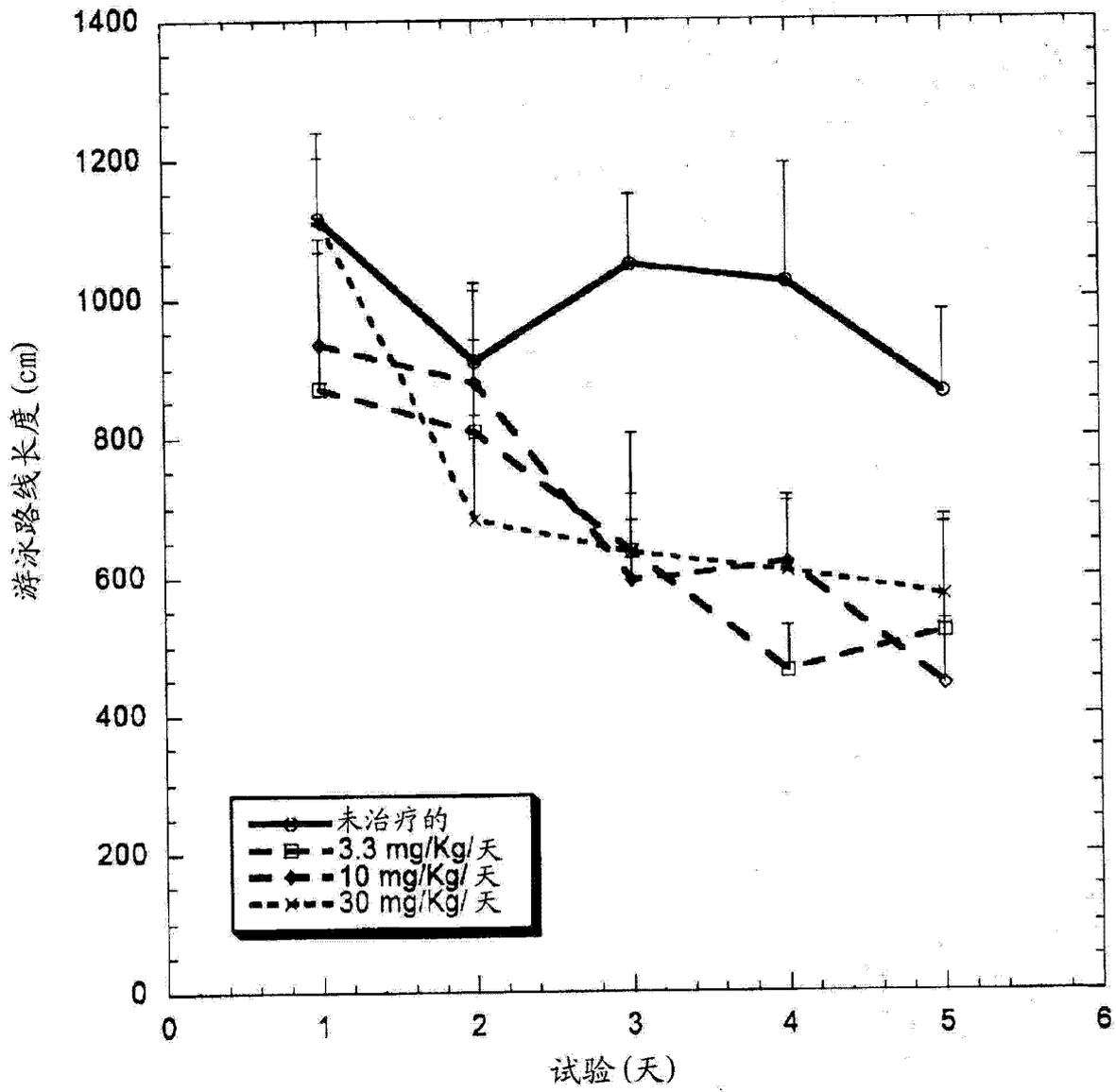


图 9

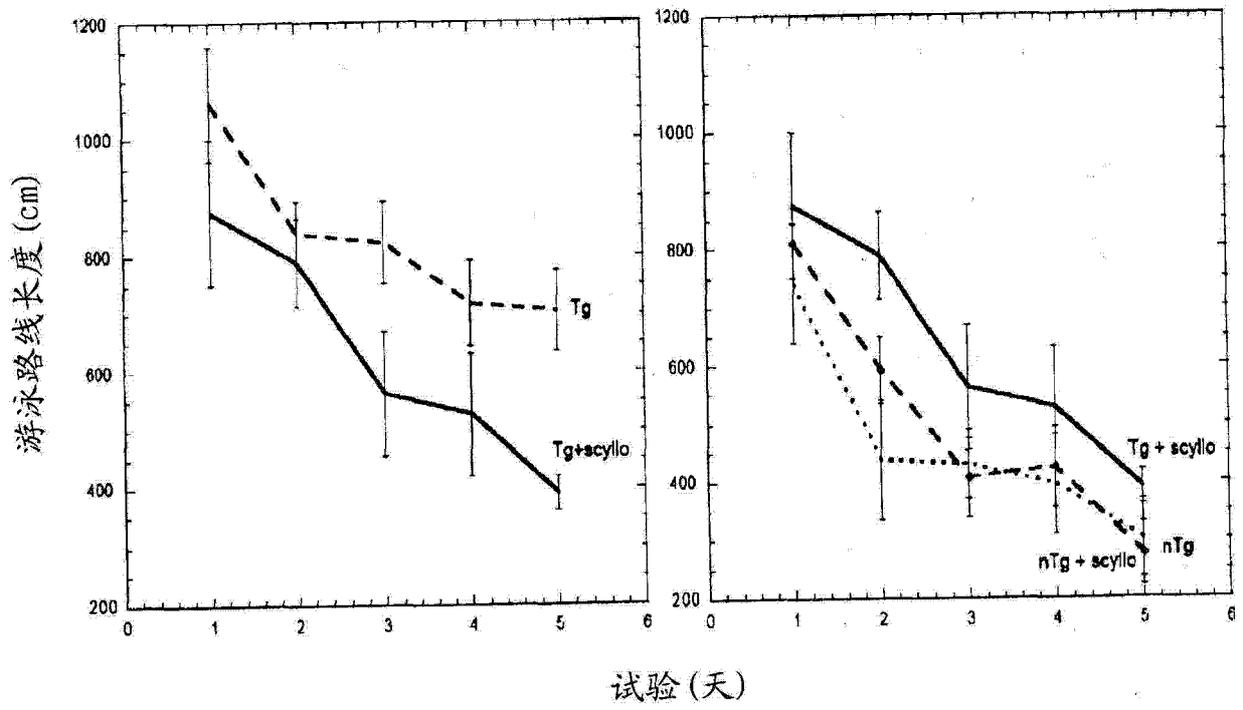


图 10

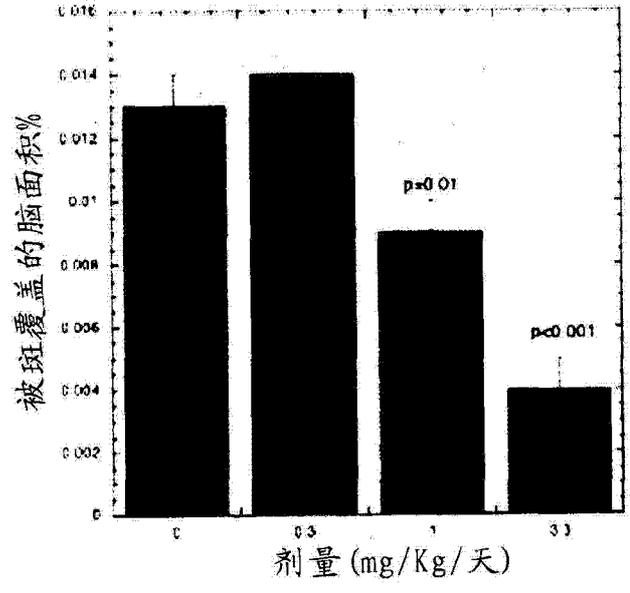
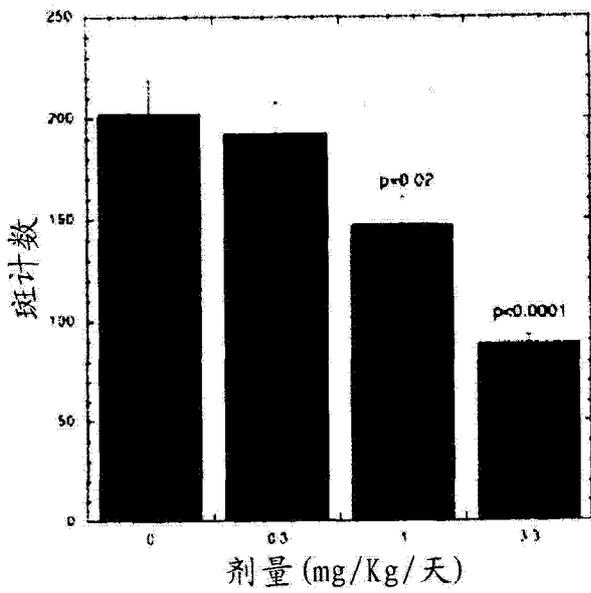
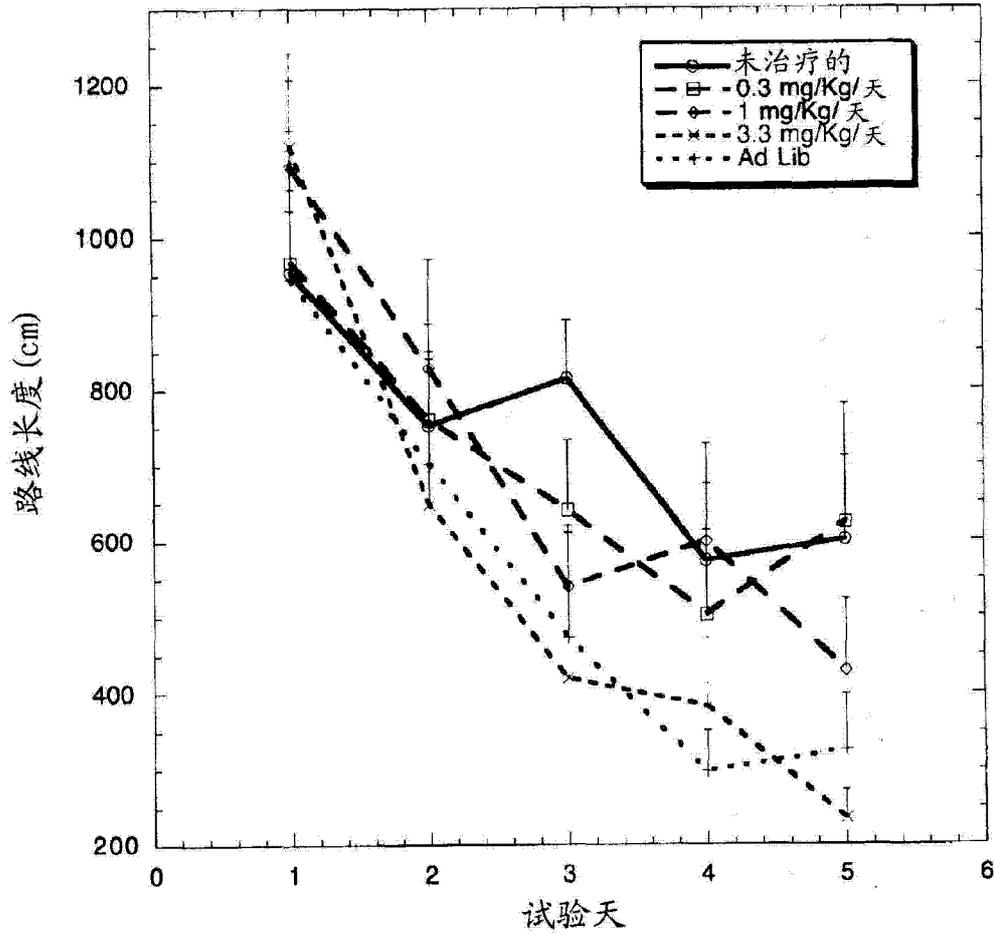


图 11

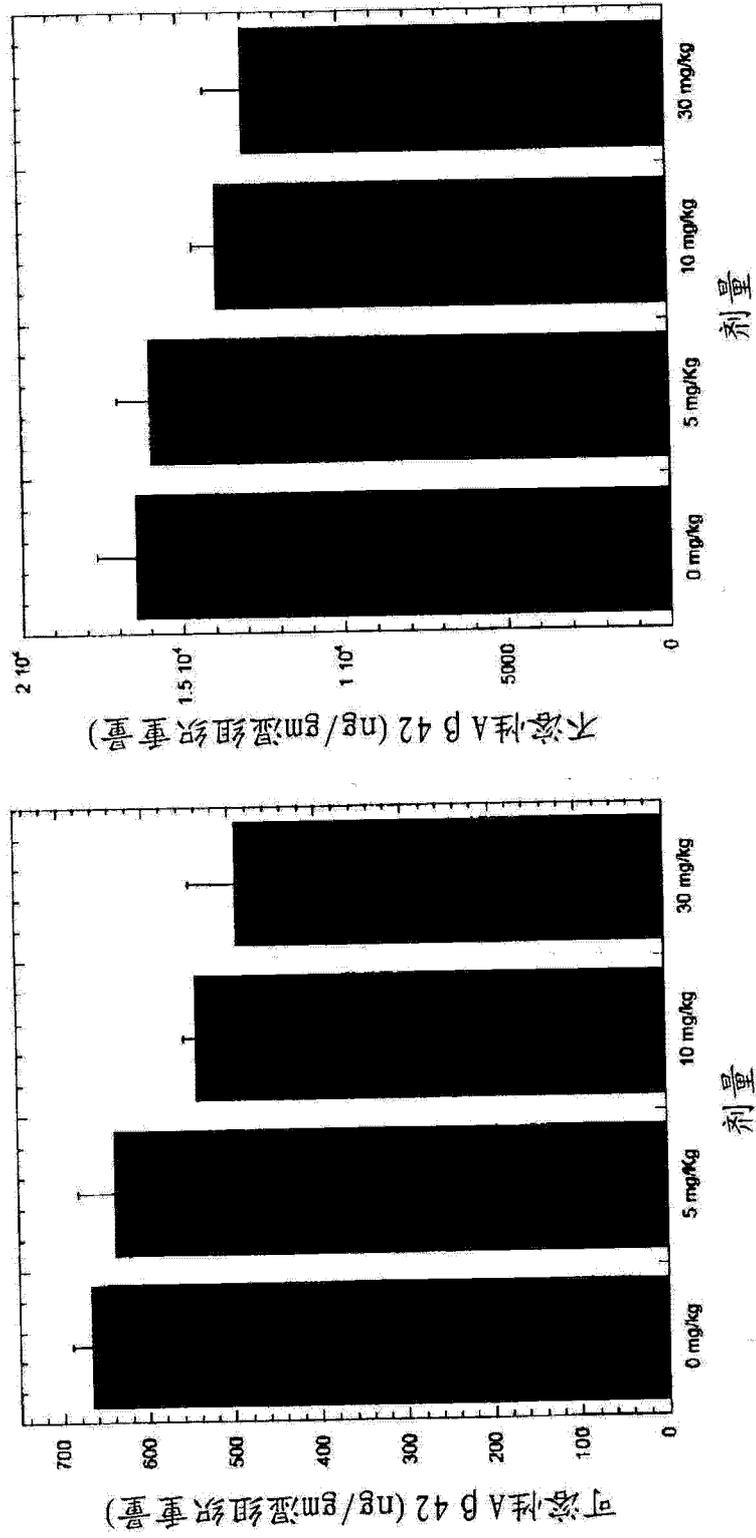


图 12

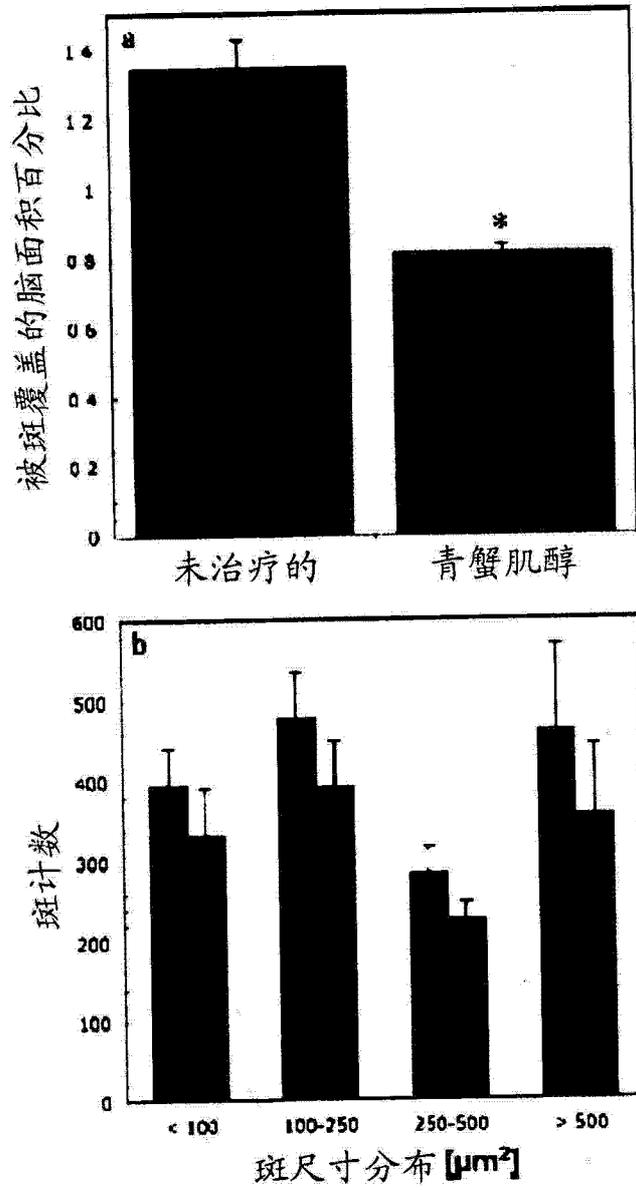


图 13

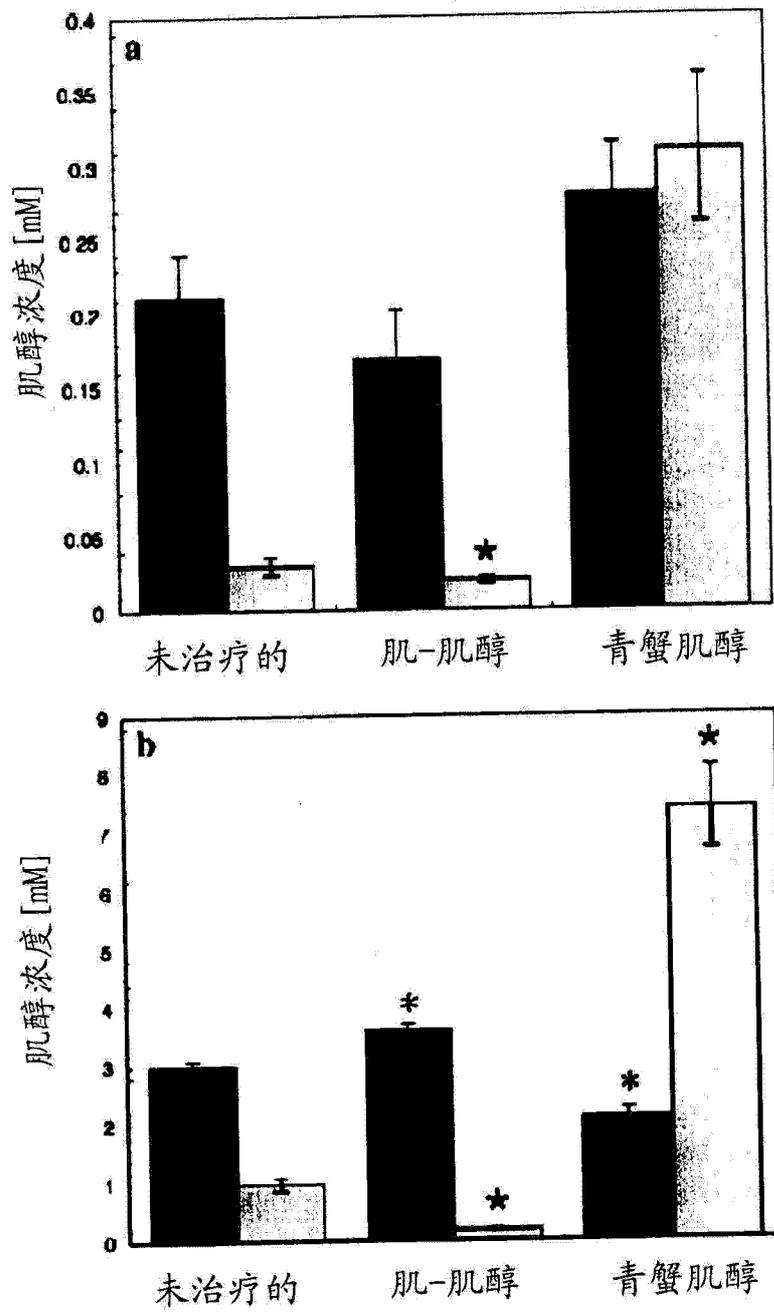


图 14

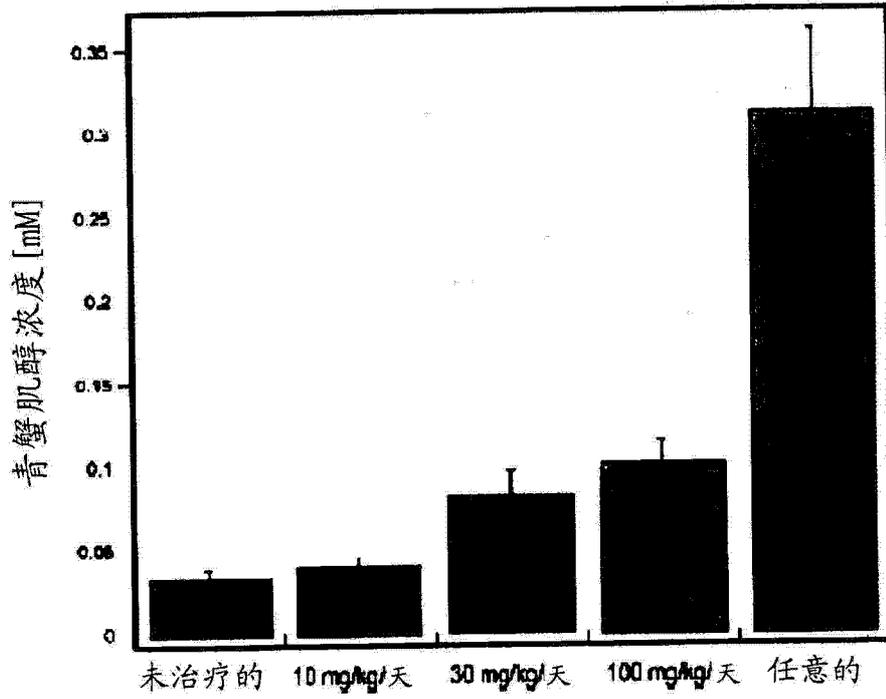


图 15

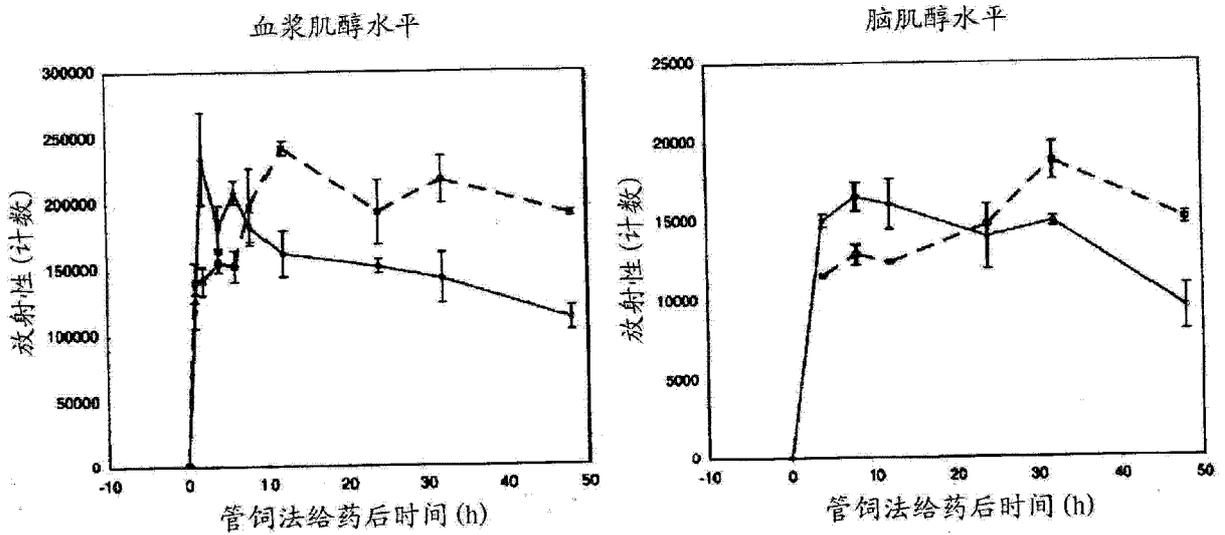


图 16

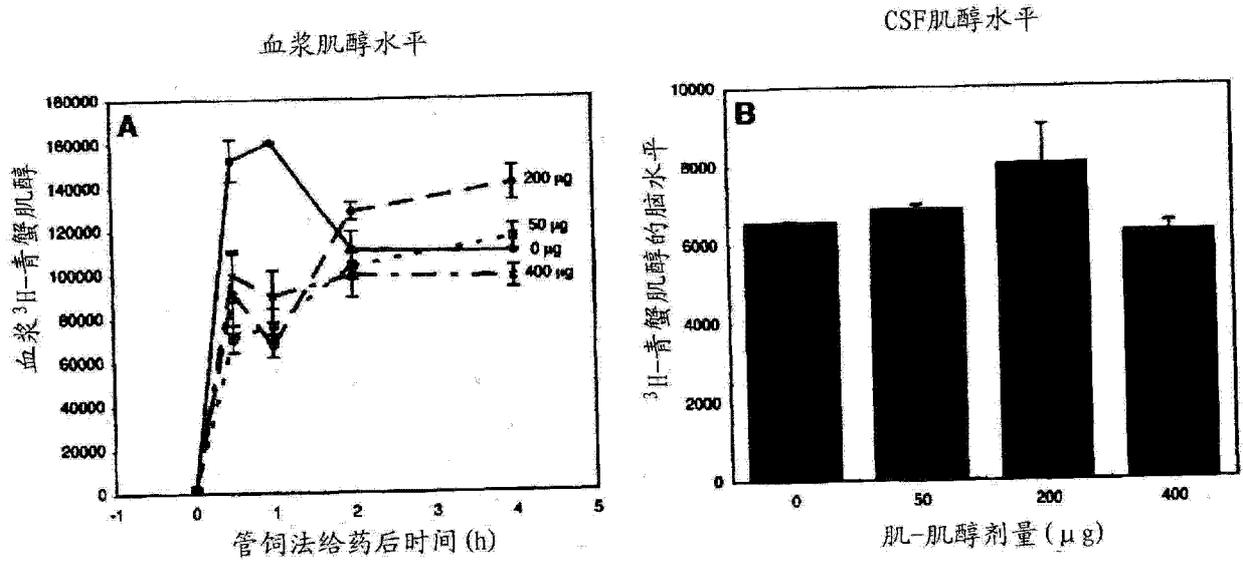


图 17

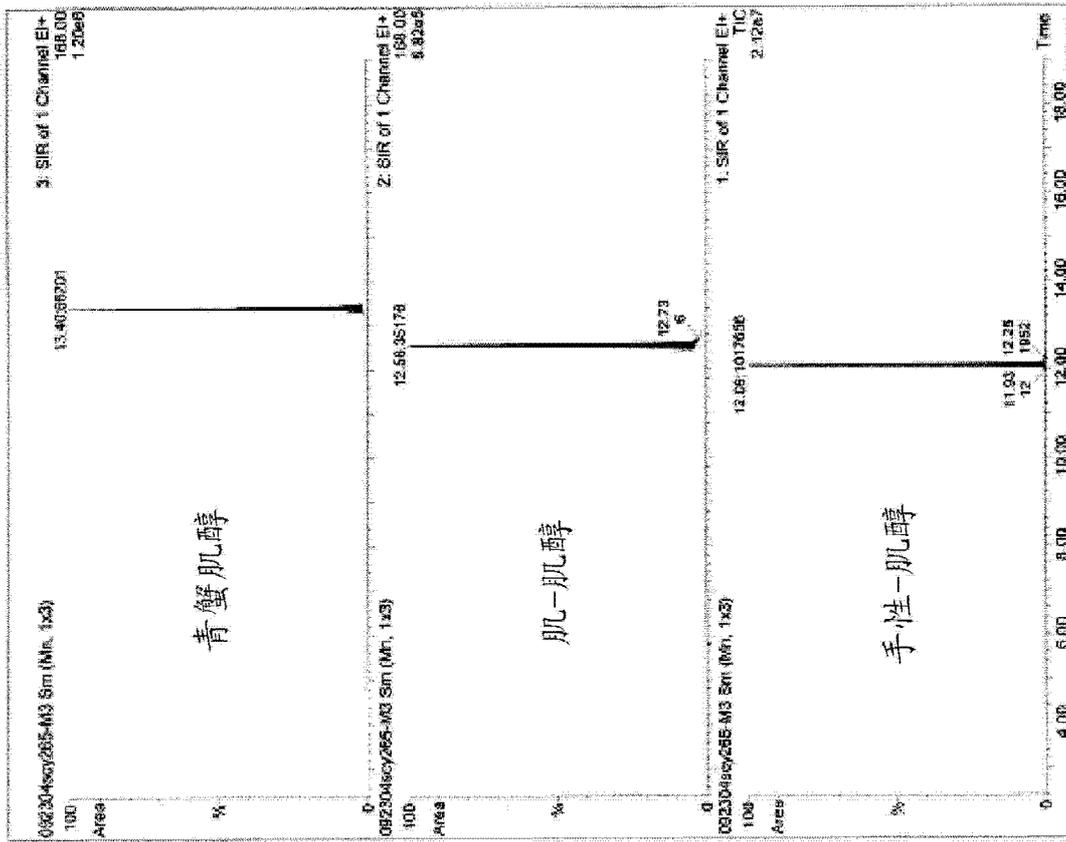
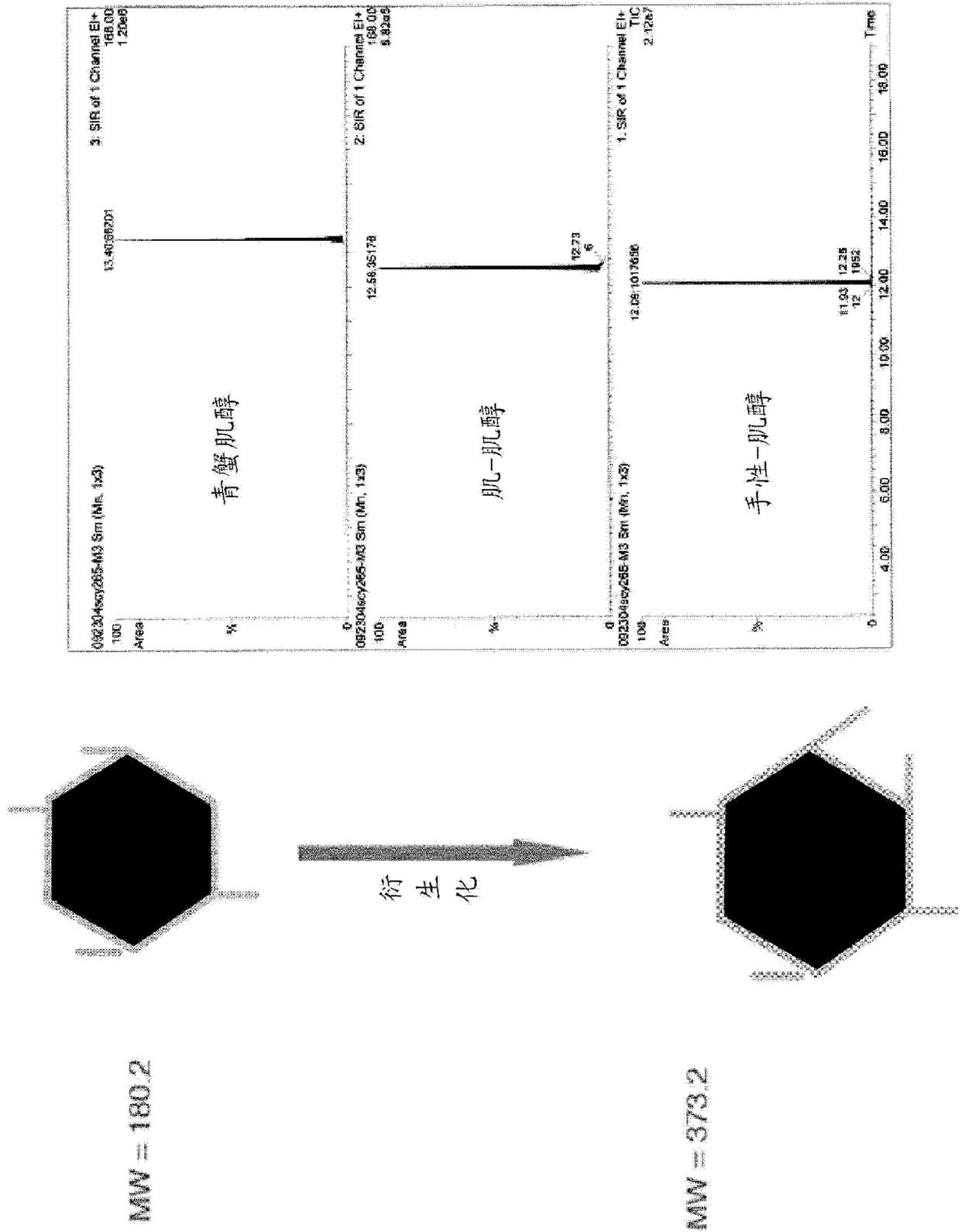


图 18

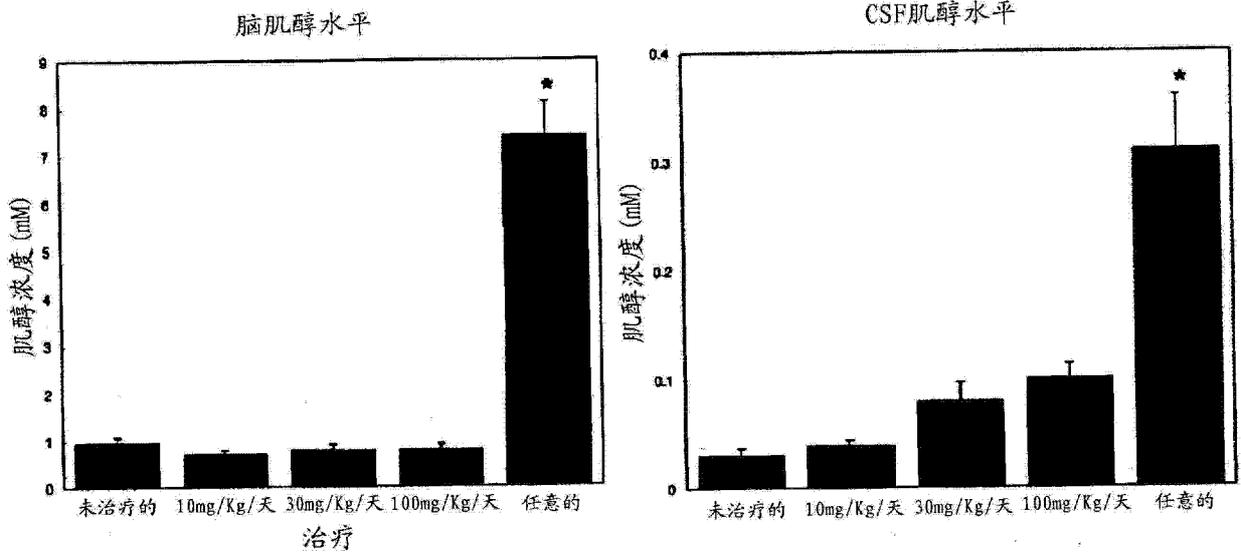


图 19

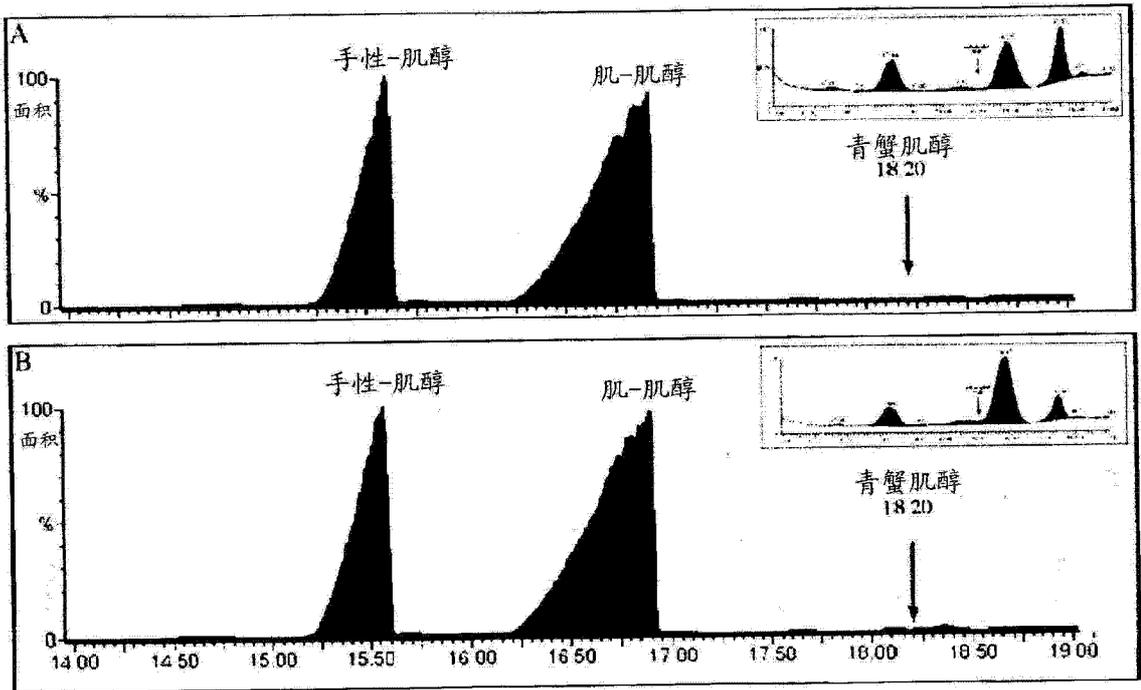


图 20

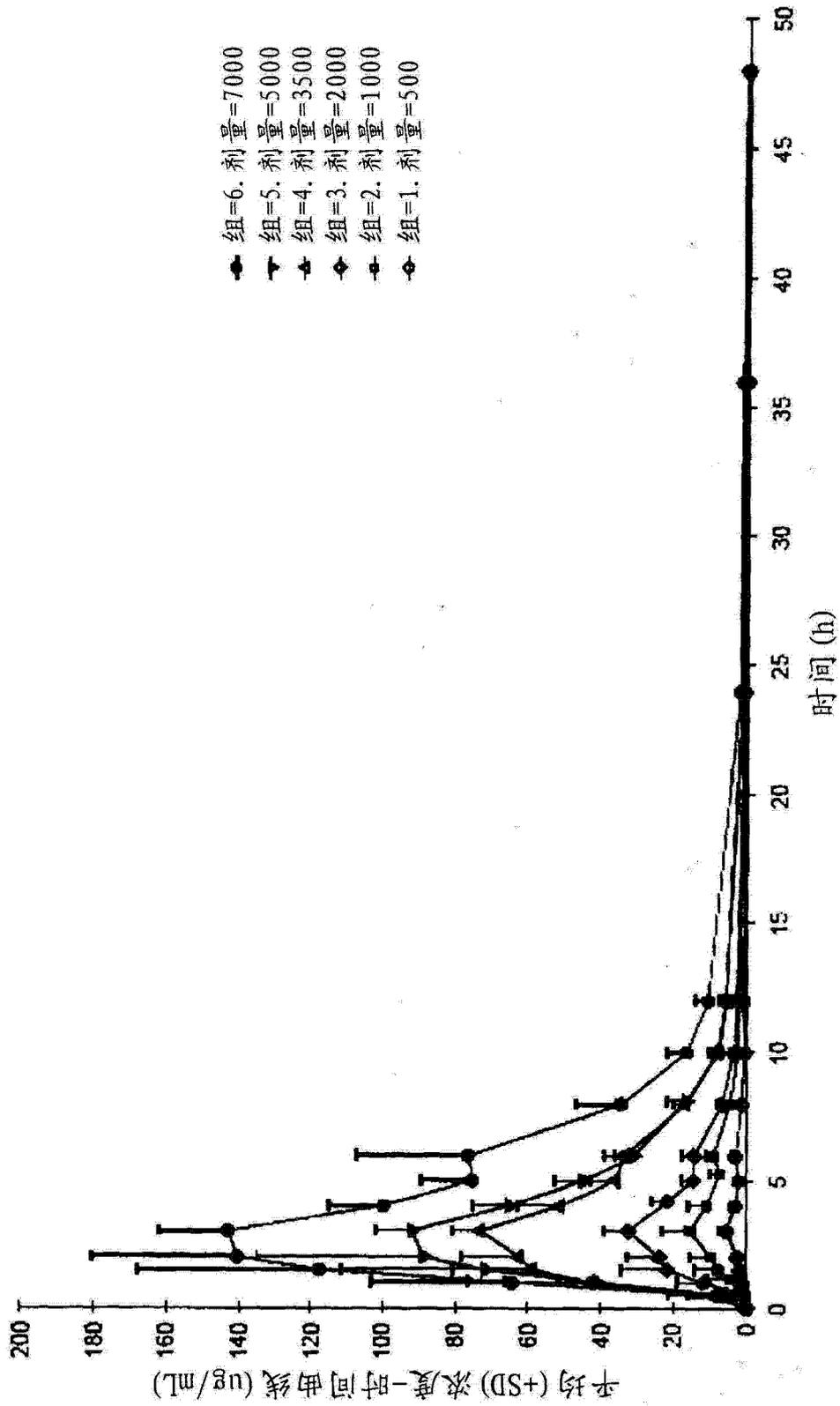


图 21

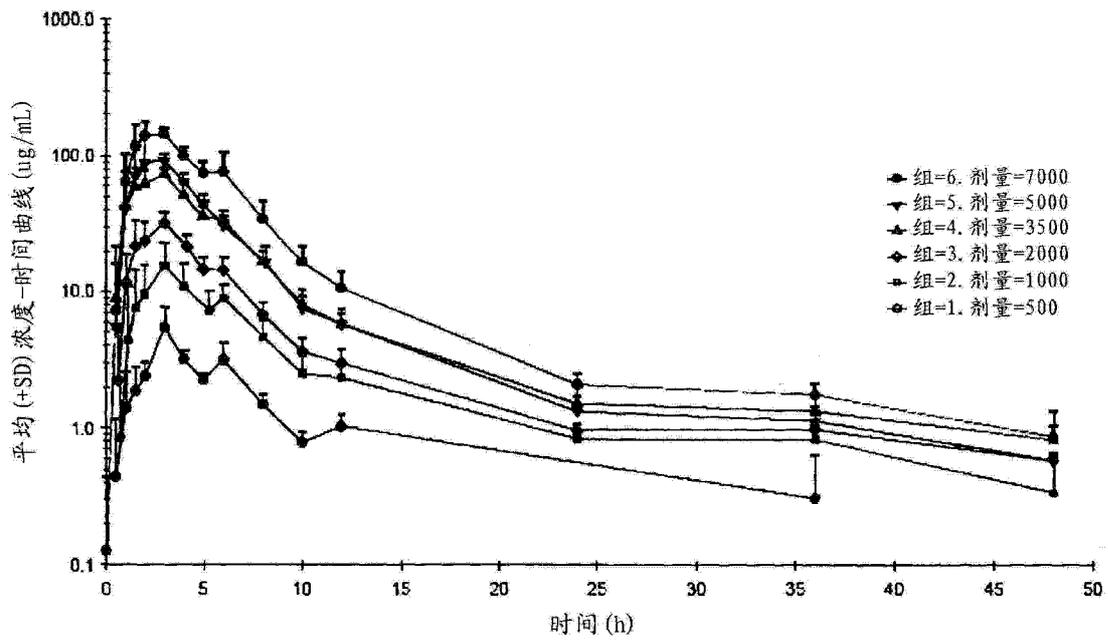


图 22