



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0036808
(43) 공개일자 2020년04월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/47 (2006.01) A61K 49/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/47 (2013.01)
A61K 49/0004 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7032448
(22) 출원일자(국제) 2018년04월03일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2019년11월01일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/025923
(87) 국제공개번호 WO 2018/187350
국제공개일자 2018년10월11일
(30) 우선권주장
62/480,838 2017년04월03일 미국(US)
62/651,653 2018년04월02일 미국(US)

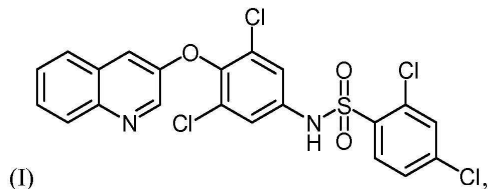
(71) 출원인
코히러스 바이오사이언시스, 인크.
미국, 캘리포니아 94065, 레드우드 시티, 스위트
600, 트윈 돌핀 드라이브 333
(72) 발명자
핀크 바바라
미국 캘리포니아 94118, 샌프란시스코, 잭슨 스트리트 3858
웨인스테인 데이비드 이.
미국 뉴욕 10522, 도브스 페리, 라운드 힐 로드 39
제인 사리타 케이.
미국 캘리포니아 94085 쉐니발,레이크사이드 드라이브 1267 #1084
(74) 대리인
강명구

전체 청구항 수 : 총 74 항

(54) 발명의 명칭 진행성 핵상 마비 치료를 위한 PPAR γ 작용제

(57) 요약

진행성 핵상 마비 또는 이의 증상을 PPAR γ 작용제, 그리고 구체적으로 INT131로 알려진 상기 화학식 (I)의 화합물로 치료하는 방법:



신경필라멘트 경쇄 단백질의 참고 수준과 비교하였을 때, 상기 대상으로부터 획득된 샘플 안에 신경필라멘트 경쇄 단백질의 상승된 수준을 갖는 대상을 선별하고, 그리고 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 상기 선별된 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상을 치료하는 방법이 또한 제공된다.

(52) CPC특허분류

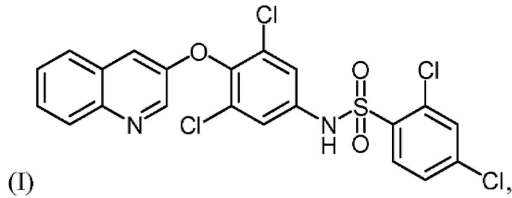
A61P 25/00 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

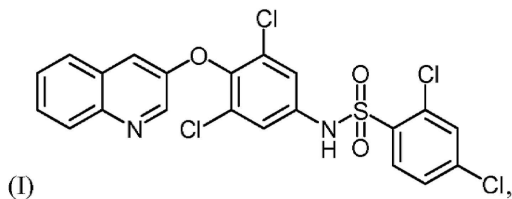
진행성 핵상 마비 치료가 필요한 대상에서 이를 치료하는 방법에 있어서, 이 방법은 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물,



또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 포함하는 약학 조성물을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 2

진행성 핵상 마비 치료가 필요한 대상에서 이를 치료하는 방법에 있어서, 이 방법은 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물,



또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 포함하는 약학 조성물을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 여기에서 상기 화학식 (I)의 화합물, 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭, 또는 이의 이성질체는 예방적으로 제공되는, 방법.

청구항 4

청구항 3에 있어서, 여기에서 진행성 핵상 마비 징후 및 증상의 발병이 지연되는, 방법.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 여기에서 상기 화학식 (I)의 화합물, 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭, 또는 이의 이성질체는 진행성 핵상 마비 진단을 받은 1주일 이내에 이를 필요로 하는 대상에게 제공되는, 방법.

청구항 6

청구항 5에 있어서, 여기에서 진행성 핵상 마비의 진행 및 그 증상이 방해받게 되는, 방법.

청구항 7

청구항 1 내지 2중 임의의 한 항에 있어서, 여기에서 상기 화학식 (I)의 화합물은 베실레이트 염 형태인, 방법.

청구항 8

청구항 1 내지 2중 임의의 한 항에 있어서, 여기에서 상기 치료 유효량은 약 0.1 내지 약 15 mg인, 방법.

청구항 9

청구항 8에 있어서, 여기에서 상기 치료 유효량은 약 1 내지 약 10 mg인, 방법.

청구항 10

청구항 9에 있어서, 여기에서 상기 치료 유효량은 약 2 내지 약 6 mg인, 방법.

청구항 11

청구항 10에 있어서, 여기에서 상기 치료 유효량은 약 3 mg인, 방법.

청구항 12

청구항 1 내지 2중 임의의 한 항에 있어서, 여기에서 상기 약학 조성물은 1 일 2 회, 매일, 격일, 주 3 회, 주 1 회, 매주, 격주, 한 달에 2 회 또는 매달 대상에게 투여되는, 방법.

청구항 13

청구항 12에 있어서, 여기에서 상기 약학 조성물은 상기 대상에게 매일 투여되는, 방법.

청구항 14

청구항 1 내지 2중 임의의 한 항에 있어서, 여기에서 상기 약학 조성물은 상기 대상에게 매일 투여되고, 상기 치료 유효량의 화합물의 치료 유효량은 약 3 mg인, 방법.

청구항 15

청구항 1 내지 2중 임의의 한 항에 있어서, 여기에서 상기 방법은 상기 대상의 아디포넥틴 수준을 최소한 약 30%, 최소한 약 68%, 최소한 약 175%, 또는 최소한 약 200% 증가시키는, 방법.

청구항 16

청구항 15에 있어서, 여기에서 상기 증가는 최소한 약 175%인, 방법.

청구항 17

청구항 1 내지 2중 임의의 한 항에 있어서, 여기에서 상기 방법은 지방 세포 또는 지방 조직의 증가를 초래하지 않는, 방법.

청구항 18

청구항 1 내지 2중 임의의 한 항에 있어서, 여기에서 뇌 세포에서 포도당 대사작용이 증가되는, 방법.

청구항 19

청구항 1 내지 2중 임의의 한 항에 있어서, 여기에서 지방조직에서 포도당 대사작용이 증가되는, 방법.

청구항 20

청구항 1 내지 2중 임의의 한 항에 있어서, 여기에서 상기 대상의 수명은 상기 화학식 (I)의 화합물, 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭, 또는 이의 이성질체를 투여하지 않은 진행성 핵상 마비를 갖는 대상의 수명보다 더 긴, 방법.

청구항 21

청구항 1 내지 2중 임의의 한 항에 있어서, 여기에서 상기 대상의 대사 이상은 감소되는, 방법.

청구항 22

청구항 1 내지 2중 임의의 한 항에 있어서, 여기에서 상기 대상의 식욕이 증가되는, 방법.

청구항 23

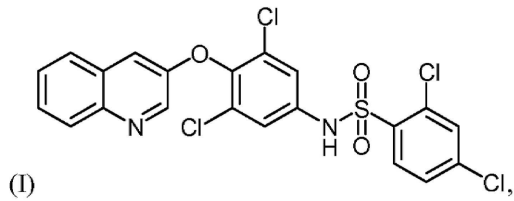
청구항 1 내지 2중 임의의 한 항에 있어서, 여기에서 상기 대상의 체중 감소가 줄어드는, 방법.

청구항 24

청구항 1 내지 2중 임의의 한 항에 있어서, 여기에서 상기 대상의 인슐린 저항성이 감소되는, 방법.

청구항 25

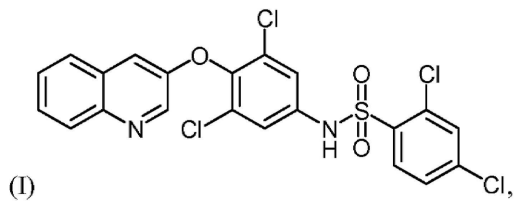
대상의 아디포넥틴 수준을 증가시키는 것을 포함하는, 이러한 치료를 요하는 대상의 진행성 핵상 마비를 치료하는 방법에서, 여기에서 아디포넥틴 수준은 상기 대상에게 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물,



또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 포함하는 약학 조성물을 투여함으로써 증가되는, 방법.

청구항 26

대상의 아디포넥틴 수준을 증가시키는 것을 포함하는, 이러한 치료를 요하는 대상의 진행성 핵상 마비의 증상을 치료하는 방법에서, 여기에서 아디포넥틴 수준은 상기 대상에게 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물,



또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 포함하는 약학 조성물을 투여함으로써 증가되는, 방법.

청구항 27

청구항 25에 있어서, 여기에서 상기 화학식 (I)의 화합물, 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭, 또는 이의 이성질체는 예방적으로 제공되는, 방법.

청구항 28

청구항 27에 있어서, 여기에서 진행성 핵상 마비 징후 및 증상의 발병이 지연되는, 방법.

청구항 29

청구항 25에 있어서, 여기에서 상기 화학식 (I)의 화합물, 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭, 또는 이의 이성질체는 진행성 핵상 마비 진단을 받은 1주일 이내에 이를 필요로 하는 대상에게 제공되는, 방법.

청구항 30

청구항 29에 있어서, 여기에서 진행성 핵상 마비의 진행 및 그 증상이 방해받게 되는, 방법.

청구항 31

청구항 25 내지 26중 임의의 한 항에 있어서, 여기에서 상기 화학식 (I)의 화합물은 베실레이트 염 형태인, 방법.

청구항 32

청구항 25 내지 26중 임의의 한 항에 있어서중 임의의 한 항에 있어서, 여기에서 상기 치료 유효량은 약 0.1 내지 약 15 mg인, 방법.

청구항 33

청구항 32에 있어서, 여기에서 상기 치료 유효량은 약 1 내지 약 10 mg인, 방법.

청구항 34

청구항 33에 있어서, 여기에서 상기 치료 유효량은 약 2 내지 약 6 mg인, 방법.

청구항 35

청구항 34에 있어서, 여기에서 상기 치료 유효량은 약 3 mg인, 방법.

청구항 36

청구항 25 내지 26중 임의의 한 항에 있어서중 임의의 한 항에 있어서, 여기에서 상기 약학 조성물은 1 일 2 회, 매일, 격일, 주 3 회, 주 1 회, 매주, 격주, 한 달에 2 회 또는 매달 대상에게 투여되는, 방법.

청구항 37

청구항 36에 있어서, 여기에서 상기 약학 조성물은 상기 대상에게 매일 투여되는, 방법.

청구항 38

청구항 25 내지 26중 임의의 한 항에 있어서중 임의의 한 항에 있어서, 여기에서 상기 약학 조성물은 상기 대상에게 매일 투여되고, 상기 치료 유효량의 화합물의 치료 유효량은 약 3 mg인, 방법.

청구항 39

청구항 25 내지 26중 임의의 한 항에 있어서중 임의의 한 항에 있어서, 여기에서 상기 대상의 아디포넥틴 수준을 최소한 약 30%, 최소한 약 68%, 최소한 약 175%, 또는 최소한 약 200% 증가시키는, 방법.

청구항 40

청구항 39에 있어서, 여기에서 상기 증가는 최소한 약 175%인, 방법.

청구항 41

청구항 25 내지 26중 임의의 한 항에 있어서중 임의의 한 항에 있어서, 여기에서 상기 방법은 지방 세포 또는 지방 조직의 증가를 초래하지 않는, 방법.

청구항 42

청구항 25 내지 26중 임의의 한 항에 있어서, 여기에서 뇌 세포에서 포도당 대사작용이 증가되는, 방법.

청구항 43

청구항 25 내지 26중 임의의 한 항에 있어서, 여기에서 지방조직에서 포도당 대사작용이 증가되는, 방법.

청구항 44

청구항 25 내지 26중 임의의 한 항에 있어서, 여기에서 상기 대상의 수명은 상기 화학식 (I)의 화합물, 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭, 또는 이의 이성질체를 투여하지 않은 진행성 핵상 마비를 갖는 대상의 수명보다 더 긴, 방법.

청구항 45

청구항 25 내지 26중 임의의 한 항에 있어서, 여기에서 상기 대상의 대사 이상은 감소되는, 방법.

청구항 46

청구항 25 내지 26중 임의의 한 항에 있어서, 여기에서 상기 대상의 식욕이 증가되는, 방법.

청구항 47

청구항 25 내지 26중 임의의 한 항에 있어서, 여기에서 상기 대상의 체중 감소가 줄어드는, 방법.

청구항 48

청구항 25 내지 26중 임의의 한 항에 있어서, 여기에서 상기 대상의 인슐린 저항성이 감소되는, 방법.

청구항 49

대상을 치료하는 방법에 있어서, 다음을 포함하는 방법:

신경필라멘트 경쇄 단백질의 참고 수준과 비교하였을 때, 대상으로부터 획득된 뇌척수액, 혈액, 혈청 또는 혈장을 포함하는 샘플에서 상승된 수준의 신경필라멘트 경쇄 단백질을 갖는 대상을 선별하고; 그리고

치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물,



또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 포함하는 약학 조성물을 상기 선별된 대상에게 투여한다.

청구항 50

대상을 위한 치료를 선별하는 방법에 있어서, 다음을 포함하는 방법:

신경필라멘트 경쇄 단백질의 참고 수준과 비교하였을 때, 대상으로부터 획득된 뇌척수액, 혈액, 혈청 또는 혈장을 포함하는 샘플에서 상승된 수준의 신경필라멘트 경쇄 단백질을 갖는 대상을 확인하고; 그리고

치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물,



는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 포함하는 약학 조성물을 상기 확인된 대상에게 투여한다.

청구항 51

치료를 위한 대상을 선별하는 방법에 있어서, 다음을 포함하는 방법:

신경필라멘트 경쇄 단백질의 참고 수준과 비교하였을 때, 대상으로부터 획득된 뇌척수액, 혈액, 혈청 또는 혈장을 포함하는 샘플에서 상승된 수준의 신경필라멘트 경쇄 단백질을 갖는 대상을 확인하고; 그리고

치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물,



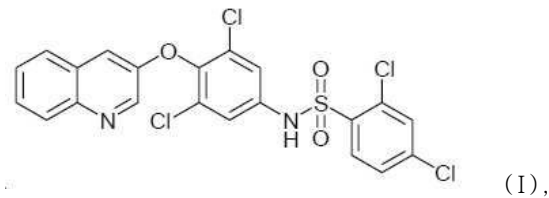
또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 포함하는 약학 조성물을 이용한 치료를 위한 상기 확인된 대상을 선택한다.

청구항 52

임상 시험에 참여 대상을 선별하는 방법에 있어서, 다음을 포함하는 방법:

신경필라멘트 경쇄 단백질의 참고 수준과 비교하였을 때, 대상으로부터 획득된 뇌척수액, 혈액, 혈청 또는 혈장을 포함하는 샘플에서 상승된 수준의 신경필라멘트 경쇄 단백질을 갖는 대상을 확인하고; 그리고

치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물,



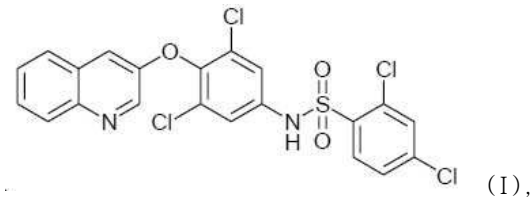
또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 포함하는 약학 조성물의 투여를 포함하는 임상 시험에 참여할 상기 확인된 대상을 선택한다.

청구항 53

대상에서 치료 효과를 예측하는 방법에 있어서, 다음을 포함하는 방법:

상기 대상으로부터 획득된 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 비롯한 샘플 안에 신경필라멘트 경쇄 단백질 수준을 결정하고; 그리고

치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물,



또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 포함하는 약학 조성물을 이용한 치료는 신경필라멘트 경쇄 단백질의 참고 수준과 비교하였을 때, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 비롯한 샘플에 신경필라멘트 경쇄 단백질의 상승된 수준을 갖지 않은 대상과 비교하였을 때, 신경필라멘트 경쇄 단백질의 참고 수준과 비교하였을 때, 샘플 안에 신경필라멘트 경쇄 단백질의 상승된 수준을 갖는 대상에게서 더욱 효과적임을 결정한다.

청구항 54

청구항 49-53중 임의의 한 항에 있어서, 여기에서 상기 대상은 진행성 핵상 마비로 진단을 받지 않았던, 방법.

청구항 55

청구항 49-54중 임의의 한 항에 있어서, 여기에서 상기 대상은 진행성 핵상 마비의 증상을 나타내지 않는, 방법.

청구항 56

청구항 49-53중 임의의 한 항에 있어서, 여기에서 상기 대상은 진행성 핵상 마비를 갖는 것으로 진단을 받았던,

방법.

청구항 57

청구항 49-56중 임의의 한 항에 있어서, 여기에서 상기 방법은 상기 대상으로부터 획득한 샘플 안에 신경필라멘트 경쇄 단백질의 수준을 측정하는 분석을 실행하는 것을 더 포함하는, 방법.

청구항 58

청구항 57에 있어서, 여기에서 상기 분석은 단일-분자 어레이 분석(single-molecule array assay)인, 방법.

청구항 59

청구항 50에 있어서, 여기에서 상기 방법은 상기 선별된 치료를 상기 확인된 대상에게 투여하는 것을 더 포함하는, 방법.

청구항 60

청구항 49-59중 임의의 한 항에 있어서, 여기에서 상기 대상은 상이한 약학 조성물을 기존에 투여받았고, 상기 상이한 약학 조성물은 치료요법적으로 효과적이지 않은 것으로 파악된, 방법.

청구항 61

대상에서 치료 효과를 결정하는 방법에 있어서, 다음을 포함하는 방법:

제 1 시점에서 상기 대상으로부터 획득된 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 비롯한 샘플 안에 신경필라멘트 경쇄 단백질의 제 1 수준을 결정하고;

제 2 시점에서 상기 대상으로부터 획득된 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 비롯한 샘플 안에 신경필라멘트 경쇄 단백질의 제 2 수준을 결정하고, 여기에서 상기 대상은 제1 시점과 제 2 시점 사이에 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물,



또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 포함하는 약학 조성물의 최소한 1회 투여분량을 제공받았고; 그리고

상기 약학 조성물이 신경필라멘트 경쇄 단백질의 제 1 수준과 비교하였을 때, 감소된 신경필라멘트 경쇄 단백질의 제 2 수준을 갖는 대상에서 효과적인 것임을 확인한다.

청구항 62

청구항 61에 있어서, 여기에서 상기 대상은 임상 시험에 참여하는, 방법.

청구항 63

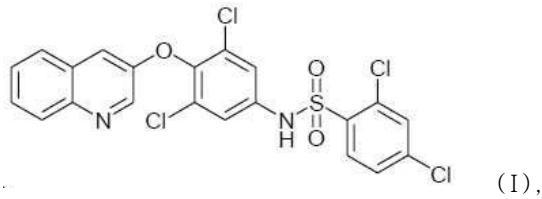
청구항 61 또는 62에 있어서, 여기에서 상기 방법은 상기 대상에게 효과적인 것으로 확인된 하나 또는 그 이상의 추가 투여분량의 상기 약학 조성물을 투여하는 것을 더 포함하는, 방법.

청구항 64

대상을 치료하는 방법에 있어서, 다음을 포함하는 방법:

제 1 시점에서 대상으로부터 획득된 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 비롯한 샘플 안에 신경필라멘트 경쇄 단백질의 제 1 수준과 비교하였을 때, 제 2 시점에서 상기 대상으로부터 획득된 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 비롯한 샘플 안에 상승된 신경필라멘트 경쇄 단백질의 제 2 수준을 갖는 대상을 선별하고; 그리고

치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물,



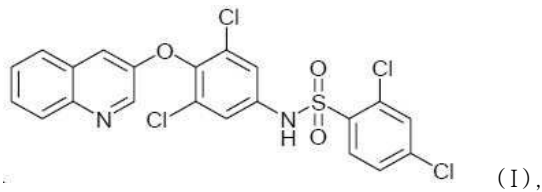
또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 포함하는 약학 조성물을 상기 선별된 대상에게 투여한다.

청구항 65

대상을 위한 치료를 선별하는 방법에 있어서, 다음을 포함하는 방법:

제 1 시점에서 대상으로부터 획득된 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 비롯한 샘플 안에 신경필라멘트 경쇄 단백질의 제 1 수준과 비교하였을 때, 제 2 시점에서 상기 대상으로부터 획득된 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 비롯한 샘플 안에 상승된 신경필라멘트 경쇄 단백질의 제 2 수준을 갖는 대상을 확인하고; 그리고

치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물,



또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 포함하는 약학 조성물을 상기 확인된 대상에게 투여한다.

청구항 66

치료를 위한 대상을 선별하는 방법에 있어서, 다음을 포함하는 방법:

제 1 시점에서 대상으로부터 획득된 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 비롯한 샘플 안에 신경필라멘트 경쇄 단백질의 제 1 수준과 비교하였을 때, 제 2 시점에서 상기 대상으로부터 획득된 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 비롯한 샘플 안에 상승된 신경필라멘트 경쇄 단백질의 제 2 수준을 갖는 대상을 확인하고; 그리고

치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물,



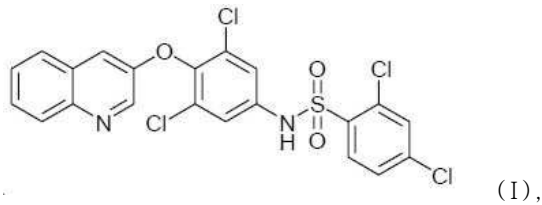
또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 포함하는 약학 조성물을 이용한 치료를 위한 상기 확인된 대상을 선택한다.

청구항 67

임상 시험에 참여 대상을 선별하는 방법에 있어서, 다음을 포함하는 방법:

제 1 시점에서 대상으로부터 획득된 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 비롯한 샘플 안에 신경필라멘트 경쇄 단백질의 제 1 수준과 비교하였을 때, 제 2 시점에서 상기 대상으로부터 획득된 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 비롯한 샘플 안에 상승된 신경필라멘트 경쇄 단백질의 제 2 수준을 갖는 대상을 확인하고; 그리고

치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물,



또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 포함하는 약학 조성물의 투여를 포함하는 임상 시험에 참여할 상기 확인된 대상을 선택한다.

청구항 68

청구항 61-67중 임의의 한 항에 있어서, 여기에서 상기 대상은 진행성 핵상 마비로 진단을 받지 않았던, 방법.

청구항 69

청구항 61-68중 임의의 한 항에 있어서, 여기에서 상기 대상은 진행성 핵상 마비의 증상을 나타내지 않는, 방법.

청구항 70

청구항 61-67중 임의의 한 항에 있어서, 여기에서 상기 대상은 진행성 핵상 마비를 갖는 것으로 진단을 받았던, 방법.

청구항 71

청구항 61-70중 임의의 한 항에 있어서, 여기에서 상기 방법은 제 1 시점과 제 2 시점에서 각각 상기 대상으로부터 획득한 샘플 안에 신경필라멘트 경쇄 단백질의 제 1 수준과 제 2 수준을 결정하는 분석을 실행하는 것을 더 포함하는, 방법.

청구항 72

청구항 71에 있어서, 여기에서 상기 분석은 단일-분자 어레이 분석인, 방법.

청구항 73

청구항 65에 있어서, 여기에서 상기 방법은 상기 선별된 치료를 상기 확인된 대상에게 투여하는 것을 더 포함하는, 방법.

청구항 74

청구항 61-73중 임의의 한 항에 있어서, 여기에서 상기 대상은 상이한 약학 조성물을 기준에 투여받았고, 상기 상이한 약학 조성물은 치료요법적으로 효과적이지 않은 것으로 파악된, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원들에 대한 교차-참조

[0002] 본 출원은 2017년 4월 3일자로 제출된 미국 가특허 출원 번호62/480,838, 2018년 4월 2일자로 제출된 미국 가특허 출원 62/651,653에 대해 우선권을 주장하며, 이들 각 출원은 사실상 이들 전문이 여기에 참고자료로 편입된다.

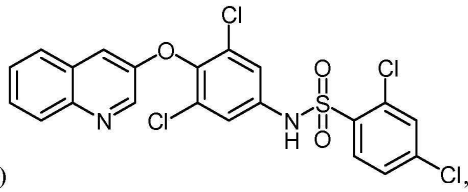
[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 진행성 핵상 마비 치료 방법에 관계한다. 본 발명은 또한 최소한 부분적으로, 대상으로부터 획득된 뇌척수액, 혈액, 혈청 또는 혈장을 포함하는 샘플에서 상승된 수준(가령, 신경필라멘트 경쇄 단백질의 참고 수준과 비교하였을 때)의 신경필라멘트 경쇄 단백질을 갖는 대상을 치료하기 위해 CHS-131을 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0005] **발명의 배경**
- [0006] 신경계 장애는 언어, 인지 기술, 운동 기술, 및 대사작용과 같은 환자의 삶의 질에 영향을 줄 수 있는 영구적이며, 비가역적인 손상을 일으킬 수 있다. 신경계 장애의 초기 또는 중간 단계에 있는 것으로 진단된 환자의 경우, 대상에서 신경계 장애의 증상의 개시를 지연시키는 치료가 바람직하다.
- [0007] 끊임없는 치명적인 타우병증(tauopathy)인 진행성 핵상 마비 (PSP)는 미국의 모든 파킨슨병 사례의 ~ 10 %를 차지한다. PSP 환자는 자세 불안정성, 낙상, 보행 이상, 운동느림(bradykinesia), 수직 주시 마비(vertical gaze palsy), 가성구마비(pseudobulbar) 및 사지 강성이 없는 축방향 강성, 뿐만 아니라 무관심, 수행 기능 상실을 포함한 인지 장애, 그리고 언어의 유창함 감소를 포함한, 다양한 운동 기능 이상을 가진다. PSP의 신경병리학은 비정상적인 세포내 미세소관(microtubule)-연합된 단백질 tau의 축적을 특징으로 하며, 이로 인하여 불용성 쌍을 이룬 나선형 필라멘트를 생성한다. PSP 신경퇴행의 신경병리학적 현시는 흑색질(substantia nigra), 담창구(globus pallidus), 및 시상밑핵(subthalamic nucleus)을 비롯한 피질하 영역에 국소화된다. PSP의 신경 변성은 활성화된 미세아교세포(microglia) 및 성상 세포의 조직 파괴 및 사이토킨 프로파일을 특징으로 한다. 이러한 발견은 PSP에서 국소 공급원 염증 및 산화 스트레스로서 이들 활성화된 신경아교 세포와 일치한다.
- [0008] 미국에서는 매년 약 1,400 건의 새로운 PSP 진단이 있으며, 평균 생존 기간은 5.9 - 6.9년이다. 현재 PSP에 대한 질병 수정 치료법은 없다. 현재의 표준 치료는 임시방편이다. 질병의 진행 단계에 있는 환자는 질식 위험을 피하고, 영양을 제공하기 위해 종종 공급 튜브를 삽입한다.
- [0009] PSP의 일부 증상을 완화시키는 치료법이 있지만, 뇌를 보호하거나 또는 신경 세포의 악화를 늦추지는 못한다. CPSP의 증상을 치료하기 위한 현재 약물에는 도파민 작용제, 삼환(tricyclic) 항우울제, 메티세르게이드, 오나 보툴리눔 독신 A가 포함된다(얼굴의 근육 강성을 치료하기 위해). 그러나 질병이 진행되고, 증상이 악화됨에 따라, 약물 치료로 증상이 적절히 완화되지 않을 수 있다.
- [0010] 따라서, 진행성 핵상 마비에 대한 새롭고 안전하고 효과적인 치료법이 필요하다.
- [0011] **발명의 요약**
- [0012] 피옥시즘 증식제-활성화된 수용체 감마 (PPAR γ) 작용제 INT131 (CHS131)이 "진행성 핵상 마비 ("PSP")의 치료에 효과적이라는 것이 현재 밝혀졌다.. PPAR γ 는 스테로이드, 갑상선 및 레티노이드 수용체를 포함하여 리간드-활성화된 전사 인자의 슈퍼패밀리에 속하는 전사 인자이다 [Thiemermann, 2004 #12090]. 현재까지, PPAR γ 작용제는 비만, 유형 2 진성 당뇨병 및 이상지질혈증을 비롯한 대사 장애의 치료제였다. 최근에, 신규 한 선택적 PPAR γ 작용제인 CHS-131은 재발성-이장성(remitting) 다발성 경화증 환자에서 염증을 감소시키고 신경 보호성을 나타내는 것으로 나타났다.
- [0013] 한 측면에서, 본 발명은 진행성 핵상 마비 및 이의 증상을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 전형적으로 치료가 필요한 대상에게 미국 특허 번호 7,601,841에 기술된 치료 유효량의 화합물 INT131을 투여하는 것을 포함한다. INT131은 전신 면역억제의 증거 없이, 중추 신경계에서 강력한 항-염증 효과를 발휘한다는 점에서 PPAR γ 작용제 중에서 독특하고, 매우 제한된 수의 PPAR γ 경로의 선택적 활성화 제이다. 이들 INT131- 민감성 경로 중에는 호르몬 아디포넥틴에 의해 조절되는 경로를 포함하는 대사 경로가 있다.
- [0014] 이 선택적 활성화의 결과, 환자에게 INT131을 투여하면 다른 PPAR γ 작용제를 투여하는 것보다 부작용이 적다. 예를 들면, INT131은 45 mg의 피오글리타존과 같이 HbA1c 수준을 감소시키는데 동등하게 효과적이었지만, INT131을 복용하는 대상은 피오글리타존을 복용하는 것보다 부종, 체중 증가 및 혈액 희석을 덜 경험하였다. DePaoli, *et al. Diabetes Care*, 2014 Jul;37(7):1918-23 참고. 따라서, INT131은 부작용을 제한하면서, PSP를 치료하기 위해 투여할 수 있다. 한정된 부작용은 약물을 복용하는 대상의 삶의 질을 보존하는 데 도움이 되고, 약물 복용에 대한 대상의 순응도(compliance)를 향상 시키므로 유리하다.

[0015] 특히, 본 발명은 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물,



[0016]

[0017] 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 포함하는 약학 조성물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 진행성 핵상 마비 또는 그 증상을 치료가 필요한 대상을 치료하는 방법을 제공한다.

[0018]

한 구체예에서, 상기 화학식 (I)의 화합물 (즉, INT131)은 베실레이트 염의 형태로 제공된다.

[0019]

한 구체예에서, 상기 치료 유효량은 약 0.1 내지 약 15 mg이다. 또다른 구체예에서, 상기 치료 유효량은 약 1 내지 약 10 mg이다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 치료 유효량은 약 2 내지 약 6 mg이다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 치료 유효량은 약 3 mg이다. 또다른 구체예에서, 상기 치료 유효량은 약 15 mg, 약 14 mg, 약 13 mg, 약 12 mg, 약 11 mg, 약 10 mg, 약 9 mg, 약 8 mg, 약 7 mg, 약 6 mg, 약 5 mg, 약 4 mg, 약 3 mg, 약 2 mg, 또는 약 1 mg이다.

[0020]

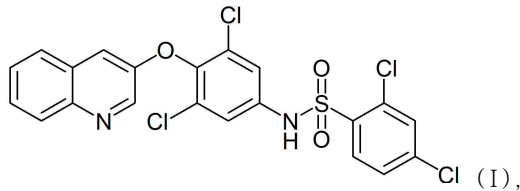
본 발명의 방법에 사용되는 약학 조성물은 1 일 2 회, 매일, 격일, 주 3 회, 주 1 회, 매주, 격주, 한 달에 2 회 또는 매달 대상에게 투여될 수 있다.

[0021]

선호적으로, 본 발명의 방법으로 상기 대상에서 아디포넥틴 수준이 최소한 약 30%, 최소한 약 68%, 최소한 약 175%, 또는 최소한 약 200% 증가된다.

[0022]

다음을 포함하는 대상을 치료하는 방법이 본원에 제공된다: 신경필라멘트 경쇄 단백질의 참고 수준(가령, 본원에서 기술된 신경필라멘트 경쇄 단백질의 임의의 예시적인 참고 수준)과 비교하였을 때, 상기 대상으로부터 획득된 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 비롯한 샘플 안에 신경필라멘트 경쇄 단백질의 상승된 수준을 갖는 대상을 선별하고; 그리고 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물,



[0023]

또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 포함하는 약학 조성물을 상기 선별된 대상에게 투여한다.

[0024]

또한 다음을 포함하는 대상에 대한 치료법을 선택하는 방법이 제공된다: 신경필라멘트 경쇄 단백질의 참고 수준(가령, 본원에서 기술된 신경필라멘트 경쇄 단백질의 임의의 예시적인 참고 수준)과 비교하였을 때, 대상으로부터 획득된 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 비롯한 샘플 안에 신경필라멘트 경쇄 단백질의 상승된 수준을 갖는 대상을 식별해내고; 그리고 상기 식별된 대상을 위하여 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 포함하는 약학 조성물을 선택한다. 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 구체예는 선택된 치료를 식별된 대상에게 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0025]

또한, 치료를 위한 대상을 선택하는 방법이 본원에 제공된다: 신경필라멘트 경쇄 단백질의 참고 수준(가령, 본원에서 기술된 신경필라멘트 경쇄 단백질의 임의의 예시적인 참고 수준)과 비교하였을 때, 대상으로부터 획득된 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 비롯한 샘플 안에 신경필라멘트 경쇄 단백질의 상승된 수준을 갖는 대상을 식별해내고; 그리고 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 포함하는 약학 조성물로 치료하기 위한 식별된 대상을 선택한다.

[0026]

또한 다음을 포함하는 임상 시험에 참여하기 위한 대상을 선택하는 방법이 제공된다: 신경필라멘트 경쇄 단백질의 참고 수준(가령, 본원에서 기술된 신경필라멘트 경쇄 단백질의 임의의 예시적인 참고 수준)과 비교하였을 때, 대상으로부터 획득된 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 비롯한 샘플 안에 신경필라멘트 경쇄 단백질의 상승된 수준을 갖는 대상을 식별해내고; 그리고 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 포함하는 약학 조성물의 투여를 포함하는 임상 시험 참여를 위한 식별된 대

[0027]

상을 선택한다.

- [0028] 또한, 본원에는 하기를 포함하는 대상에서의 치료의 효능을 예측하는 방법이 제공된다: 상기 대상으로부터 획득된 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 비롯한 샘플 안에 신경필라멘트 경쇄 단백질 수준을 결정하고; 그리고 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 포함하는 약학 조성물을 이용한 치료가 신경필라멘트 경쇄 단백질의 참고 수준과 비교하였을 때 (가령, 본원에서 기술된 신경필라멘트 경쇄 단백질의 임의의 예시적인 참고 수준), 혈액, 혈청, 또는 혈장을 비롯한 샘플에 신경필라멘트 경쇄 단백질의 상승된 수준을 갖지 않은 대상과 비교하였을 때, 신경필라멘트 경쇄 단백질의 참고 수준과 비교하였을 때, 샘플 안에 신경필라멘트 경쇄 단백질의 상승된 수준을 갖는 대상에서 더 효과가 있을 것인지를 결정한다.
- [0029] 본원에서 기술된 임의의 방법의 일부 구체예들에서, 상기 대상은 신경계 장애 또는 신경 조직 손상으로 진단을 받지 않았다. 본원에서 기술된 임의의 방법의 일부 구체예들에서, 상기 대상은 신경계 장애 또는 신경 조직 손상의 증상 (가령, 본원에서 기술된 또는 당분야에 공지된 임의의 신경계 장애 또는 신경 조직 손상의 임의의 증상)을 가지지 않는다. 본원에서 기술된 임의의 방법의 일부 구체예들에서, 상기 대상은 신경계 장애 (가령, 본원에서 기술된 또는 당분야에 공지된 임의의 신경계 장애) 또는 신경 조직 손상을 갖는 것으로 진단받았다. 본원에서 기술된 임의의 방법의 일부 구체예들에서, 상기 대상은 진행성 핵상 마비를 갖는 것으로 진단받았다. 본원에서 기술된 임의의 방법의 일부 구체예들은 상기 대상으로부터 획득한 샘플 안에 신경필라멘트 경쇄 단백질의 수준을 측정하는 분석 (가령, 본원에서 기술된 또는 당분야에 공지된 신경필라멘트 경쇄 단백질의 수준을 결정하는 임의의 예시적인 분석)을 실행하는 것을 더 포함한다. 본원에서 기술된 임의의 방법의 일부 구체예들에서, 상기 분석은 단일-분자 어레이 분석(single-molecule array assay)이다.
- [0030] 본원에서 기술된 임의의 방법의 일부 구체예들에서, 상기 대상은 이미 상이한 약학 조성물을 투여받았고, 이 상이한 약학 조성물은 치료요법적으로 효과가 없는 것으로 판단되었다.
- [0031] 또한 다음을 포함하는 대상에서 치료의 효능을 결정하는 방법이 본원에 제공된다: 제 1 시점에서 상기 대상으로부터 획득된 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 비롯한 샘플 안에 신경필라멘트 경쇄 단백질의 제 1 수준을 측정하고; 제 2 시점에서 상기 대상으로부터 획득된 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 비롯한 샘플 안에 신경필라멘트 경쇄 단백질의 제 2 수준을 측정하고, 여기에서 제1 시점과 제 2 시점 사이에 상기 대상은 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 포함하는 약학 조성물의 최소한 하나의 투여분량을 제공받았고; 그리고 상기 약학 조성물이 신경필라멘트 경쇄 단백질의 제 1 수준과 비교하였을 때, 감소된 신경필라멘트 경쇄 단백질의 제 2 수준을 갖는 대상에서 효과적인지를 확인한다.
- [0032] 본원에서 기술된 임의의 방법의 일부 구체예들에서, 상기 대상은 임상 시험에 참여한다. 본원에서 기술된 임의의 방법의 일부 구체예들에서, 상기 방법은 대상에서 효과적인 것으로 확인된 하나 또는 그 이상의 추가 투여용량의 약학 조성물을 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0033] 본원에는 다음을 포함하는 대상을 치료하는 방법이 제공된다: 제 1 시점에서 대상으로부터 획득된 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 비롯한 샘플 안에 신경필라멘트 경쇄 단백질의 제 1 수준과 비교하였을 때, 제 2 시점에서 상기 대상으로부터 획득된 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 비롯한 샘플 안에 상승된 신경필라멘트 경쇄 단백질의 제 2 수준을 갖는 대상을 선별하고; 그리고 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 포함하는 약학 조성물을 상기 선별된 대상에게 투여한다.
- [0034] 또한 다음을 포함하는 대상에 대한 치료법을 선택하는 방법이 제공된다: 제 1 시점에서 대상으로부터 획득된 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 비롯한 샘플 안에 신경필라멘트 경쇄 단백질의 제 1 수준과 비교하였을 때, 제 2 시점에서 상기 대상으로부터 획득된 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 비롯한 샘플 안에 상승된 신경필라멘트 경쇄 단백질의 제 2 수준을 갖는 대상을 확인하고; 그리고 상기 식별된 대상을 위하여 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 포함하는 약학 조성물을 선택한다. 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 구체예는 선택된 치료를 식별된 대상에게 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0035] 또한, 치료를 위한 대상을 선택하는 방법이 본원에 제공된다: 제 1 시점에서 대상으로부터 획득된 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 비롯한 샘플 안에 신경필라멘트 경쇄 단백질의 제 1 수준과 비교하였을 때, 제 2 시점에서 상기 대상으로부터 획득된 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 비롯한 샘플 안에 상승된 신경필라멘트 경쇄 단백질의 제 2 수준을 갖는 대상을 확인하고; 그리고 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로

로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 포함하는 약학 조성물을 이용한 치료를 위하여를 이용한 치료를 위하여 상기 확인된 대상을 선택한다.

[0036] 또한 다음을 포함하는 임상 시험에 참여하기 위한 대상을 선택하는 방법이 제공된다: 제 1 시점에서 대상으로부터 획득된 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 비롯한 샘플 안에 신경필라멘트 경쇄 단백질의 제 1 수준과 비교하였을 때, 제 2 시점에서 상기 대상으로부터 획득한 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 제공하는 샘플 안에 상승된 신경필라멘트 경쇄 단백질의 제 2 수준을 갖는 대상을 확인하고; 그리고 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 포함하는 약학 조성물의 투여를 포함하는 임상 시험에 참여를 위한 투여를 포함하는 임상 시험에 참여를 위한 상기 확인된 대상을 선택한다.

[0037] 본원에서 기술된 임의의 방법의 일부 구체예들에서, 여기에서 상기 대상은 신경계 장애 (가령, 임의의 신경계 장애 본원에서 기술된 또는 당분야에 공지된 임의의 신경계 장애) 또는 신경 조직 손상으로 진단을 받지 않았다. 본원에서 기술된 임의의 방법의 일부 구체예들에서, 상기 대상은 신경계 장애 또는 신경 조직 손상의 증상 (가령, 본원에서 기술된 또는 당분야에 공지된 임의의 신경계 장애 또는 신경 조직 손상의 임의의 증상)을 가지지 않는다. 본원에서 기술된 임의의 방법의 일부 구체예들에서, 상기 대상은 신경계 장애 (가령, 본원에서 기술된 또는 당분야에 공지된 임의의 신경계 장애) 또는 신경 조직 손상을 갖는 것으로 진단받았다. 본원에서 기술된 임의의 방법의 일부 구체예들에서, 상기 대상은 진행성 핵상 마비를 갖는 것으로 진단받았다.

[0038] 본원에서 기술된 임의의 방법의 일부 구체예들은 상기 대상으로부터 획득한 샘플 안에 제 1 시점과 제 2 시점에서 각각 신경필라멘트 경쇄 단백질의 제 1 수준과 제 2 수준을 측정하는 분석의 실행을 포함한다 (가령, 본원에서 기술된 또는 당분야에 공지된 신경필라멘트 경쇄 단백질의 수준을 결정하는 임의의 예시적인 분석). 본원에서 기술된 임의의 방법의 일부 구체예들에서, 상기 분석은 단일-분자 어레이 분석이다.

[0039] 본원에서 기술된 임의의 방법의 일부 구체예들에서, 상기 대상은 이미 상이한 약학 조성물을 투여받았고, 이 상이한 약학 조성물은 치료요법적으로 효과가 없는 것으로 판단되었다. 본원에서 기술된 임의의 방법의 일부 구체예들에서, 상기 대상은 신경계 장애 (가령, 임의의 신경계 장애 본원에서 기술된 또는 당분야에 공지된 임의의 신경계 장애) 또는 신경 조직 손상으로 진단을 받지 않았다. 본원에서 기술된 임의의 방법의 일부 구체예들에서, 상기 대상은 신경계 장애 또는 신경 조직 손상의 증상 (가령, 본원에서 기술된 또는 당분야에 공지된 임의의 신경계 장애 또는 신경 조직 손상의 임의의 증상)을 가지지 않는다.

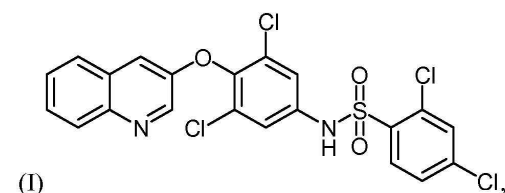
도면의 간단한 설명

[0040] 도 1. 플라시보 또는 0.1, 1.0 또는 4.0 mg INT131의 투여 후 1, 4, 8, 및 14일차에서 혈청 아디포넥틴 수준
도 2. CHS-131의 신경 보호 효과: 6 개월 동안 CHS-131을 매일 3mg 투여한 신경 퇴행성 질환 (RRMS)을 가진 대상은 플라시보에 비해 34.2 % 더 적은 피질 부피 손실 및 50 % 더 적은 전체 뇌 부피 손실을 가졌다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0041] 발명의 상세한 설명

[0042] 특히, 화합물 (I)은 진행성 핵상 마비의 치료에 예기치 않게 효과적인 것으로 밝혀졌다.



[0043]

[0044] 이 화합물은 INT131 또는 CHS131로 알려져 있다.

[0045] 정의

[0046] "치료하다", "치료하는" 및 "치료"라는 용어는 질병 및/또는 그 수반되는 증상을 완화 또는 제거하는 방법을 지칭한다. 또다른 구체예에서, 치료는 질병의 진행을 방해하거나 중단시키는 것을 말한다. 여전히 또다른 구체예에서, 치료란 질병으로 대상의 수명을 연장하는 것을 말한다.

[0047] 일부 구체예들에서, 치료는 신경계 장애 (가령, 진행성 핵상 마비) 또는 신경 조직 손상의 하나 또는 그 이상의

(가령, 2, 3, 4, 5, 또는 6)의 증상 및/또는 매트릭스(가령, 점수)의 수, 중증도, 및/또는 기간 (가령, 본원에서 기술된 또는 당분야에 공지된 임의의 신경계 장애의 임의의 증상 및/또는 매트릭스) (가령, 본원에서 기술된 또는 당분야에 공지된 진행성 핵상 마비의 임의의 증상 및/또는 매트릭스)의 감소 (가령, 약 1% 내지 약 99% 감소, 약 1% 내지 약 95% 감소, 약 1% 내지 약 90% 감소, 약 1% 내지 약 85% 감소, 약 1% 내지 약 80% 감소, 약 1% 내지 약 75% 감소, 약 1% 내지 약 70% 감소, 약 1% 내지 약 65% 감소, 약 1% 내지 약 60% 감소, 약 1% 내지 약 55% 감소, 약 1% 내지 약 50% 감소, 약 1% 내지 약 45% 감소, 약 1% 내지 약 40% 감소, 약 1% 내지 약 35% 감소, 약 1% 내지 약 30% 감소, 약 1% 내지 약 25% 감소, 약 1% 내지 약 20% 감소, 약 1% 내지 약 15% 감소, 약 1% 내지 약 10% 감소, 약 1% 내지 약 5% 감소, 약 5% 내지 약 99% 감소, 약 5% 내지 약 95% 감소, 약 5% 내지 약 90% 감소, 약 5% 내지 약 85% 감소, 약 5% 내지 약 80% 감소, 약 5% 내지 약 75% 감소, 약 5% 내지 약 70% 감소, 약 5% 내지 약 65% 감소, 약 5% 내지 약 60% 감소, 약 5% 내지 약 55% 감소, 약 5% 내지 약 50% 감소, 약 5% 내지 약 45% 감소, 약 5% 내지 약 40% 감소, 약 5% 내지 약 35% 감소, 약 5% 내지 약 30% 감소, 약 5% 내지 약 25% 감소, 약 5% 내지 약 20% 감소, 약 5% 내지 약 15% 감소, 약 5% 내지 약 10% 감소, 약 10% 내지 약 99% 감소, 약 10% 내지 약 95% 감소, 약 10% 내지 약 90% 감소, 약 10% 내지 약 85% 감소, 약 10% 내지 약 80% 감소, 약 10% 내지 약 75% 감소, 약 10% 내지 약 70% 감소, 약 10% 내지 약 65% 감소, 약 10% 내지 약 60% 감소, 약 10% 내지 약 55% 감소, 약 10% 내지 약 50% 감소, 약 10% 내지 약 45% 감소, 약 10% 내지 약 40% 감소, 약 10% 내지 약 35% 감소, 약 10% 내지 약 30% 감소, 약 10% 내지 약 25% 감소, 약 10% 내지 약 20% 감소, 약 10% 내지 약 15% 감소, 약 15% 내지 약 90% 감소, 약 15% 내지 약 85% 감소, 약 15% 내지 약 80% 감소, 약 15% 내지 약 75% 감소, 약 15% 내지 약 70% 감소, 약 15% 내지 약 65% 감소, 약 15% 내지 약 60% 감소, 약 15% 내지 약 55% 감소, 약 15% 내지 약 50% 감소, 약 15% 내지 약 45% 감소, 약 15% 내지 약 40% 감소, 약 15% 내지 약 35% 감소, 약 15% 내지 약 30% 감소, 약 15% 내지 약 25% 감소, 또는 약 15% 내지 약 20% 감소)를 가져온다.

- [0048] 용어 "진행성 핵상 마비" 또는 "PSP"는 뇌의 많은 영역에서 세포를 점진적으로 파괴하고, 미세소관-연합된 단백질 tau의 비정상 응집체의 축적으로 불용성 쌍을 이룬 나선형 필라멘트로 만드는, 원인 불명의 신경학적 장애를 지칭하고[Friedhoff, 2000 #12095], tau 단백질의 불용성 나선형 필라멘트를 나타내는 중뇌 및 전두엽 피질에서의 뉴런 및 신경아교 세포의 점진적인 악화를 포함한다.
- [0049] PSP는 신경병리학적 이상이 증가하는 전-증상 단계부터 시작된다. 다음으로, 환자는 PSP (soPSP)를 암시하는 단리된 증상을 나타낸다 (soPSP). 본원에서 기술된 임의의 방법에서, PSP는 전통적인 PSP-리차드 증후군 (PSP-RS), PSP-파킨슨증(PSP-P), PSP-피질기저부 증후군 (PSP-CBS), PSP-진행성 유창성 언어장애 (PSP-PNFA), 또는 PSP-걸음걸이가 얼어 붙은 순수 운동불능 (PSP-PAGF) (Ling et al., *J. Mov. Discord.* 9(1):3-13, 2016)일 수 있다. 본원에서 기술된 임의의 방법의 일부 구체예들에서, 대상은 이전에 PSP를 갖는 것으로 진단되거나, 또는 확인될 수 있다(가령, PSP-RS, PSP-P, PSP-PNFA, 또는 PSP-PAGF). 본원에서 기술된 임의의 방법의 일부 구체예들에서, 대상은 이전에 PSP 발생 위험이 증가된 것으로 확인될 수 있다 (예를 들어, 유전적으로-관련 가족 구성원을 갖는 대상)(가령, PSP가 있는 것으로 확인 또는 진단된 부모, 조부모, 숙모, 삼촌 또는 형제 자매). 본원에서 기술된 임의의 방법의 일부 구체예들에서, 대상은 이전에 전-증상 PSP 또는 암시성-PPS를 갖는 것으로 확인되거나 진단될 수 있다.
- [0050] 발병 후, PSP의 증상은 빠르고 점진적으로 악화된다. PSP로 진단받은 대상은 5 년 내에 심한 장애를 갖게 되고, 6 년 이내에 사망할 수 있다.
- [0051] PSP의 증상은 보통 60 세에 처음 나타나고 사망할 때까지 악화된다. PSP를 가진 사람들은 일반적으로 기능성 뇌 세포의 상실로 인한 폐렴, 질식 또는 기타 합병증으로 사망하여 자율 및 운동 기능 상실 (가령 삼키는 능력)을 초래한다.
- [0052] PSP의 징후 및 증상에는 운동, 인지 및 정신 장애가 포함된다. 자발적 움직임은 PSP에서 손상될 수 있으며, 기궤연수 마비 (예 : 안면 움직임을 제어할 수 없음), 운동느림 (즉, 느리거나 비정상적인 근육 움직임), 목과 몸통 경직, 보행 장애, 균형 장애, 자세 불안정 및 언어 및 삼키기 어려움을 포함한다. 음식을 삼킬 수 없는 개인은 영양 공급을 위해 공급 튜브를 장착할 수 있다. 질병의 가장 명백한 외적 징후는 눈을 정상적으로 조정하고 움직일 수 없기 때문에, 수직 주시 마비가 된다. 인지 장애에는 집행 기능 상실 (예:주의 통제, 억제 통제, 작업 기억, 인지 유연성, 추론, 문제 해결 및 계획) 및 언어의 유창성 감소가 포함된다. 관련된 정신과적 증상에는 우울증, 과민성, 슬픔 또는 무관심, 불면증, 피로 및 에너지 손실이 포함된다.
- [0053] 일부 구체예들에서, MDS PSP 진단 기준을 사용하여 대상이 PSP를 갖는 것을 확인할 수 있다(가령, Hoglinger et

al., *Mov. Disord.* 31:644-652, 2016에서 기술된 바와 같이).

- [0054] 일부 구체예들에서, 대상은 PSP 발생 위험이 증가한 것으로 식별되거나 또는 PSP를 갖는 것으로 식별될 수 있는 데(예를 들어, 본원에 기재된 임의의 유형의 PSP), 가령, 적어도 부분적으로 미세소관-연관 단백질 tau (MAPT)를 인코딩하는 유전자에서 유전자 변형을 검출함으로써 (예를 들어, 가령, in Hoglinger et al., *Nature Genet.* 43:699-705, 2011, 그리고 Hinz et al., *Cold Spring Harb. Perspect Biol.*에서 기술된 MAPT 유전자의 반전 다형성, MAPT 유전자의 일배체형-특이적 다형성, 희귀-코딩 MAPT 변이체 (A152T), 또는 MAPT 유전자에서 엑손 10의 스플라이싱을 향상시키는 돌연변이). MAPT를 인코딩하는 유전자에서의 유전자 변형의 비-제한적 예는 S285R, L284R, P301L 및 G303V의 하나 이상의 점 돌연변이를 포함하는 MAPT 단백질의 생성을 초래하는 돌연변이를 포함한다. PSP 발생 위험이 증가된 대상을 식별하거나 PSP(가령, 본원에 기재된 임의의 유형의 PSP)를 갖는 대상을 식별하기 위해 사용될 수 있는 MAPT 단백질을 인코딩하는 유전자에서의 추가의 특정 유전자 돌연변이는 가령, Boxer et al., *Lancet* 16:552-563, 2017에 기술된다.
- [0055] 일부 구체예들에서, 가령, tau 단백질 침착물 (가령, 4-반복 tau 단백질 침착물)을 탐지하고, 중뇌 및/또는 상위 대뇌각의 위축을 감지하고 (가령, 본원에서 기술된 또는 당분야에 공지된 임의의 영상 기술을 이용, 가령, 자기 공명 영상 (MRI) 또는 양전자 방출 단층 촬영 (PET) 스캔), 및/또는 대상의 전두엽 피질, 미상핵 및/또는 시상에서 대사저하증을 검출 (가령, 본원에서 기술된 또는 당분야에 공지된 임의의 영상 기술을 이용, 가령, MRI, CT 스캔, 또는 PET 스캔)함으로써, 최소한 부분적으로, PSP 발생 위험이 증가한 것으로 식별되거나 또는 PSP(가령, 본원에 기술된 임의의 유형의 PSP)를 갖는 대상을 식별해낼 수 있다.
- [0056] 예를 들면, 일부 구체예들에서 가령, 최소한 부분적으로, 뇌 위축을 감지하기 위해 MRI를 사용하여 (Min et al., *Nat. Med.* 21:1154-1162, 2015; Yanamandra et al., *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2:278-288, 2015), 위축을 감지하기 위해 구역의 회백질 양의 변화 (가령, Josephs et al., *Brain* 137:2783-2795, 2014; Santos-Santos et al., *JAMA Neurol.* 73:733-742, 2016 참조), 그리고 대상의 중뇌 영역 및 부피를 검출함으로써 중뇌 위축(Josephs et al., *Neurobiol. Aging* 29:280-289, 2008; Whitwell et al., *Eur. J. Neurol.* 20:1417-1422, 2013)을 탐지함으로써, 대상이 PSP (가령, 본원에 기술된 임의의 유형의 PSP)를 가지는 지를 식별 또는 진단할 수 있다. 일부 구체예들에서, 가령, 최소한 부분적으로, 대상에게 tau 단백질 추적자 (가령, AV1451 또는 PBB3)를 투여하고, 그리고 PET 스캔을 이용하여 이 대상의 뇌에서 tau 단백질을 탐지함으로써, (가령, Marquie et al., *Ann. Neurol.* 78:787-800, 2015; Cho et al., *Mov. Disord.* 32:134-140, 2017; Whitwell et al., *Mov. Disord.* 32:124-133, 2017; 그리고 Smith et al., *Mov. Disord.* 32:108-114, 2017 참조) 대상이 PSP (가령, 본원에 기술된 임의의 유형의 PSP)를 가지는 지를 식별 또는 진단할 수 있다. 일부 구체예들에서, 가령, 최소한 부분적으로, PET 스캔을 이용하여 이 대상에서 양이(binaural) 마스킹 수준 차이를 탐지함으로써 대상이 PSP (가령, 본원에 기술된 임의의 유형의 PSP)를 가지는 지를 식별 또는 진단할 수 있다 (가령, Hughes et al., *J. Neurophysiol.* 112:3086-3094, 2014 참조).
- [0057] 일부 구체예들에서, 가령, 최소한 부분적으로, 대상에서 하나 또는 그 이상의 생물지표의 존재 또는 상승된 수준 (가령, 건강한 대조군 대상의 수준과 비교하였을 때)을 탐지함으로써, 대상이 PSP (가령, 본원에 기술된 임의의 유형의 PSP)를 가지는 지, 또는 PSP 발생 위험 증가에 처해있는 지를 식별할 수 있다. 일부 구체예들에서, 가령, 최소한 부분적으로, 대상의 혈액 및/또는 뇌척수액에 신경필라멘트 경쇄의 존재, 또는 상승된 수준의 탐지(가령, 건강한 대조군 대상의 수준과 비교하였을 때)함으로써 (가령, Scherling et al., *Ann. Neurol.* 75:116-126, 2014; Bacioglu et al., *Neuron* 91:56-66, 2016; 그리고 Rojas et al., *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 3:216-255, 2016에서 기술된 임의의 면역분석을 이용하여), 대상이 PSP (가령, 본원에 기술된 임의의 유형의 PSP)를 가지는 지를 식별 또는 진단할 수 있다. 일부 구체예들에서, 가령, 최소한 부분적으로, 상기 대상의 뇌척수액에서 YKL-40의 존재, 또는 상승된 수준 (가령, 건강한 대조군 대상의 수준과 비교하였을 때)을 탐지함으로써(가령, Magdalino et al., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2014 Oct; 85(10): 1065-1075; 그리고 Magdalino et al., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 86:1240-1247, 2015 참조), 대상이 PSP (가령, 본원에 기술된 임의의 유형의 PSP)를 가지는 지를 식별 또는 진단할 수 있다.
- [0058] 일부 구체예들에서, 가령, 최소한 부분적으로, 단속적(saccade) 속도 및 이득 상기 대상에서 적외선 안구운동기를 이용하여 감소된 단속적(saccade) 속도 및 이득을 탐지함으로써(가령, Boxer et al., *Arch. Neurol.* 69:509-517, 2012; Boxer et al., *Lancet Neurol.* 132:676-685, 2014 참조), 대상이 PSP (가령, 본원에 기술된 임의의 유형의 PSP)를 가지는 지를 식별 또는 진단할 수 있다. 일부 구체예들에서, 가령, 최소한 부분적으로, 대상에서 PSP와 관련된 자발적이고 유발된 깜박임 속도를 검출함으로써 (가령, Bologna et al., *Brain* 132:502-510, 2009 참조), 대상이 PSP (가령, 본원에 기술된 임의의 유형의 PSP)를 가지는 지를 식별 또는 진단할 수 있

다. 일부 구체예들에서, 가령, 최소한 부분적으로, 광학 일관성 단층 촬영을 사용하여 대상의 눈에서 망막 두께 감소 감지함으로써(가령, Schneider et al., *J. Neural Transm.* 121:41-47, 2014), 대상이 PSP (가령, 본원에 기술된 임의의 유형의 PSP)를 가지는 지를 식별 또는 진단할 수 있다. 일부 구체예들에서, 가령, 최소한 부분적으로, 대상의 24시간 주기 리듬 및 수면 장애를 감지하여(가령, Walsh et al., *Sleep Med.* 22:50-56, 2016), 대상이 PSP (가령, 본원에 기술된 임의의 유형의 PSP)를 가지는 지를 식별 또는 진단할 수 있다.

[0059] 일부 구체예들에서, 가령, 최소한 부분적으로, 상기 대상에서 33 kDa tau 대 55 kDa tau의 감소된 비율을 검출함으로써(가령, 건강한 대상에서 33 kDa tau 대 55 kDa tau의 비와 비교하였을 때), 대상이 PSP (가령, 본원에 기술된 임의의 유형의 PSP)를 가지는 지를 식별 또는 진단할 수 있다. 일부 구체예들에서, 가령, 최소한 부분적으로, 단백질 티로신 포스포타제 1 (Ptpn1)의 존재 또는 상승된 수준을 탐지함으로써(가령, Santiago et al., *Mov. Discord.* 29(4):550-555, 2014에서 기술된 바와 같이), 대상이 PSP (가령, 본원에 기술된 임의의 유형의 PSP)를 가지는 지를 식별 또는 진단할 수 있다.

[0060] 본원에서 기술된 임의의 방법의 일부 구체예들은 가령, 진행성 핵상 마비 평가 척도 (PSPRS) (가령, Golbe et al., *Brain* 130(6):1552-1565, 2007에서 기술된 바와 같이)를 이용하여, 시간 경과에 따라 대상에서 PSP 증증도를 평가함으로써, 대상의 PSP 진행을 모니터링하는 것을 포함할 수 있다. PSPRS는 일상 활동, 행동, 연수 (bulbar) 기능, 안구 운동 기능, 사지 운동 기능 및 보행 기능을 수행하는 능력에 따라 대상을 평가한다.

[0061] 본원에서 기술된 임의의 방법의 일부 구체예들에서, 대상은 추가로 레보도파 및/또는 물리 요법을 투여받을 수 있다(가령, Lamb et al., *Curr. Treat Options Neurol.* 14:42, 2016, and Clerici et al., *PLoS One* 12:e0170927, 2017에서 기술된 바와 같이).

[0062] 용어 "치료 유효량"이란 질환을 치료하기에 충분히 투여되는 화합물의 양을 지칭한다. 한 구체예에서, 상기 치료 유효량은 치료되는 상태 또는 장애의 하나 또는 그 이상의 증상의 발달을 예방하거나 또는 어느 정도 경감시키기에 충분하다.

[0063] 용어 "대상"은 영장류 (예를 들어, 인간), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 래트, 마우스 및 이와 유사한 것을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 포유동물과 같은 동물을 포함하는 것으로 본원에 정의된다. 바람직한 구체예들에서, 상기 대상은 인간이다.

[0064] 본원에서 기술된 임의의 방법의 일부 구체예들에서, 대상은 환자라고 지칭할 수 있다. 본원에서 기술된 임의의 방법의 일부 구체예들에서, 상기 대상의 연령은 40 세 또는 그 이상 (가령, 41 세 또는 그 이상, 42 세 또는 그 이상, 43 세 또는 그 이상, 44 세 또는 그 이상, 45 세 또는 그 이상, 50 세 또는 그 이상, 55 세 또는 그 이상, 60 세 또는 그 이상, 65 세 또는 그 이상, 70 세 또는 그 이상, 75 세 또는 그 이상, 80 세 또는 그 이상, 90 세 또는 그 이상, 또는 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 또는 103세)이다.

[0065] 일부 구체예들에서, 상기 대상은 신경계 장애 또는 신경 조직 손상 (가령, 진행성 핵상 마비, 다발성 경화증, 재발성-이장성 MS (RRMS), 임상적으로 단리된 증후군 (CIS), 일차 진행성 MS (PPMS), 이차 진행성 MS (SPMS), 또는 방사선허적으로 단리된 증후군 (RIS))의 증상(가령, 본원에서 기술된 또는 당분야에 공지된 임의의 증상)을 나타내지 않는다. 다른 구체예에서, 상기 대상은 신경계 장애 (가령, 다발성 경화증, 재발성-이장성 MS (RRMS), 임상적으로 단리된 증후군 (CIS), 일차 진행성 MS (PPMS), 이차 진행성 MS (SPMS), 또는 방사선허적으로 단리된 증후군 (RIS)) 또는 신경 조직 손상을 갖는 것으로 진단받았다. 다른 구체예에서, 상기 대상은 신경 조직 손상 (가령, 심각한 외상성 뇌 손상, 운동-관련 경증 외상성 뇌 손상, 또는 뇌진탕-후 증후군)을 갖는 것으로 진단받았다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 대상은 신경계 장애 또는 신경 조직 손상을 갖는 것으로 진단을 받지 않았다.

[0066] 일부 구체예들에서, 상기 대상은 퇴행성 및 외상성 신경계 장애 (가령, 치매, 근위축성측색경화증, 또는 척수손상)를 갖는다.

[0067] 여전히 다른 구체예에서, 상기 대상은 증식제-활성화된 수용체 감마 (PPAR γ) 작용제 (가령, CHS-131)의 치료로 이익을 얻게 되는 신경계 장애를 갖는 것으로 진단받았거나 또는 확인되었다.

[0068] 일부 구체예들에서, 상기 대상은 기준에 최소한 1회 투여분량의 CHS-131을 투여받았다. 일부 구체예들에서, 상기 대상은 임상 시험에 참여한다.

- [0069] 다른 구체예에서, 상기 대상은 상이한 약학 조성물을 기존에 투여받았고, 상기 상이한 약학 조성물은 치료요법적으로 효과적이지 않은 것으로 파악되었다.
- [0070] 용어 "약학적으로 수용가능한 염"은 본원에 기술된 화합물에서 발견된 특정 치환기에 따라, 상대적 비독성 산 또는 염기로 제조된 활성 화합물의 염을 포함하는 것을 의미한다. 본 발명의 화합물이 상대적 산성 작용기를 함유하는 경우, 염기 부가 염은 이러한 화합물의 중성 형태를 충분한 양의 목적하는 순수(net) 염기 또는 적합한 불활성 용매 중에서 접촉시킴으로써 수득될 수 있다. 약학적으로 수용가능한 염기 부가 염의 예로는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 암모늄, 유기 아미노 또는 마그네슘 염, 또는 유사한 염을 포함한다. 본 발명의 화합물이 상대적 염기 작용기를 함유하는 경우, 산 부가 염은 이러한 화합물의 중성 형태를 충분한 양의 목적하는 순수 산 또는 적합한 불활성 용매 중에서 접촉시킴으로써 수득될 수 있다. 약학적으로 수용가능한 산 부가 염의 예는 염산, 브롬화 수소산, 질산, 탄산, 일수소탄산, 인산, 일수소인산, 이수소인산, 황산, 일수소황산, 수산 또는 인산 등과 같은 무기산 및 이들로부터 유도된 염 뿐만 아니라, 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 옥살산, 말레산, 말론산, 벤조산, 숙신산, 수베르산, 푸마르산 만 텔릭, 프탈산, 벤젠술폰산, p-톨릴술폰산, 시트르산, 타르타르산, 메탄술폰산 등과 같은 비교적 비독성의 유기산으로부터 유도된 염을 포함한다. 아르기네이트 등과 같은 아미노산의 염, 및 글루쿠론산 또는 갈락토누르산 등과 같은 유기산의 염이 또한 포함된다(예를 들면, Berge, S. M., et al., "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19 참고). 본 발명의 일부 특정 화합물은 화합물이 염기 또는 산 부가 염으로 전환될 수 있게 하는 염기성 및 산성 작용기를 모두 함유한다.
- [0071] 중성 형태의 화합물은 염을 염기 또는 산과 접촉시키고, 통상적 인 방식으로 모화합물을 단리함으로써 나타낼 수 있다. 화합물의 모 형태(parent form)는 극성 용매에서의 용해성과 같은 특정 물리적 특성에서 다양한 염 형태에서 상이하지만, 그렇지 않으면 상기 염은 본 발명의 목적 상 화합물의 모 형태와 동등하다.
- [0072] 염 형태에 추가하여, 본 발명은 프로드럭(prodrug) 형태의 화합물을 제공한다. 본원에 기재된 화합물의 프로드럭은 생리학적 조건 하에서 화학적 변화를 쉽게 겪어 본 발명의 화합물을 제공하는 화합물이다. 추가로, 프로드럭은 생체 외(ex vivo) 환경에서 화학적 또는 생화학적 방법에 의해 본 발명의 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들면, 프로드럭은 적합한 효소 또는 화학 시약과 함께 경피 패치 저장소에 배치될 때, 본 발명의 화합물로 천천히 전환될 수 있다. 프로드럭은 종종 일부 상황에서 모(parent) 약물보다 투여하기가 더 쉽기 때문에 유용하다. 이들 프로드럭은 경구 투여에 의해 생체이용될 수 있지만, 모 약물은 그렇지 않다. 상기 프로드럭은 또한 약리학적 조성물에서 모 약물보다 개선된 용해도를 가질 수 있다. 다양한 프로드럭 유도체가 당업계에 공지되어 있는데, 이러한 것들은 프로드럭의 가수분해 절단 또는 산화 활성화를 필요로 한다. 프로드럭의 예로써, 본 발명의 화합물이 에스테르("프로드럭")로 투여된 다음, 활성 물질인 카복실산으로 대사적으로 가수분해될 수 있다. 추가의 예는 본 발명의 화합물의 펩티드 유도체를 포함한다.
- [0073] 본 발명의 특정 화합물은 수화된(hydrated) 형태를 포함하여, 용 매화된 형태 뿐만 아니라 비용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 비용매화된 형태와 동등하며, 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다. 본 발명의 특정 화합물은 다중 결정질 또는 무정형 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 모든 물리적 형태는 본 발명에 의해 고려되는 용도와 동등하며, 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 의도된다.
- [0074] 본 발명의 특정 화합물은 비대칭 탄소 원자 (광학 중심) 또는 이중 결합을 가지며; 라섬체, 부분입체이성질체, 기하 이성질체 및 개별 이성질체는 모두 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.
- [0075] 본 발명의 화합물은 또한 이러한 화합물을 구성하는 하나 또는 그 이상의 원자에 비천연 비율의 원자 동위원소를 함유할 수 있다. 예를 들면, 화합물은 예를 들면 트리튬 (^3H), 요오드-125 (^{125}I) 또는 탄소-14 (^{14}C)와 같은 방사능 동위원소로 방사능라벨될 수 있다. 방사성이든 또는 아니든 본 발명의 화합물의 모든 동위원소 변형은 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.
- [0076] 본원에 사용된 용어 "생물학적 샘플" 또는 "샘플"은 대상체로부터 수득되거나 유래된 샘플을 지칭한다. 예를 들면, 상기 샘플은 뇌척수액 (CSF), 혈액, 혈청, 또는 혈장을 포함할 수 있다. 일부 구체예들에서, 샘플은 혈액 샘플이거나, 또는 이를 포함할 수 있다. 일부 구체예들에서, 샘플은 혈청 샘플이거나, 또는 이를 포함할 수 있다. 일부 구체예들에서, 샘플은 혈장 샘플이거나, 또는 이를 포함할 수 있다.
- [0077] 본원에서 이용된 바와 같이, "획득하다" 또는 "획득하는"이란 직접 또는 "간접"수단에 의해 샘플을 보유하는 임의의 수단일 수 있다. 직접 샘플을 얻는 것은 피험자로부터 시료를 얻기 위한 프로세스 (예 : 추출 또는 정맥 절개와 같은 물리적 방법 수행)를 수행하는 것을 의미한다. 간접적으로 샘플을 얻는 것은 다른 당사자 또는

소스 (예 : 샘플을 직접 획득한 타사 실험실)로부터 샘플을 받는 것을 말한다. 따라서, 획득은 대상으로부터 샘플의 수집 및/또는 제거를 의미하는데 사용된다. 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 구체예는 대상으로부터 샘플 또는 샘플을 수득하는 것을 포함할 수 있다.

[0078] 구절 "상승된" 또는 "증가된 수준"은 가령, 참고 수준 (가령, 본원에서 기술된 임의의 예시적인 참고 수준) 또는 신경필라멘트 경쇄 단백질의 제 1 수준과 비교하였을 때, 최소한 1% (가령, 최소한 2%, 최소한 4%, 최소한 6%, 최소한 8%, 최소한 10%, 최소한 12%, 최소한 14%, 최소한 15%, 최소한 20%, 최소한 25%, 최소한 30%, 최소한 35%, 최소한 40%, 최소한 45%, 최소한 50%, 최소한 55%, 최소한 60%, 최소한 65%, 최소한 70%, 최소한 75%, 최소한 80%, 최소한 85%, 최소한 90%, 최소한 95%, 최소한 99%, 최소한 100%, 최소한 110%, 최소한 115%, 최소한 120%, 최소한 140%, 최소한 150%, 최소한 200%, 최소한 250%, 최소한 300%, 최소한 350%, 최소한 400%, 또는 1% 내지 400% 사이, 1% 내지 300% 사이, 1% 내지 200% 사이, 1% 내지 100%, 1% 내지 50%, 1% 내지 25% 사이, 1% 내지 10% 사이, 10% 내지 400% 사이, 10% 내지 300% 사이, 10% 내지 200% 사이, 10% 내지 100% 사이, 10% 내지 50% 사이, 50% 내지 400% 사이, 50% 내지 300% 사이, 50% 내지 200% 사이, 50% 내지 100% 사이, 50% 내지 75% 사이, 75% 내지 100% 사이, 또는 1%, 2%, 4%, 5%, 6%, 8%, 10%, 12%, 14%, 16%, 18%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 105%, 110%, 115%, 120%, 125%, 130%, 135%, 140%, 145%, 150%, 155%, 160%, 165%, 170%, 175%, 180%, 185%, 190%, 195%, 200%, 250%, 300%, 350%, 또는 400%)의 상승 또는 증가일 수 있다.

[0079] 일부 구체예들에서, 상승된 수준은 가령, 참고 수준 (가령, 본원에서 기술된 임의의 예시적인 참고 수준) 또는 신경필라멘트 경쇄 단백질의 제 1 수준과 비교하였을 때, 약 1% 내지 약 500%, 약 1% 내지 약 450%, 약 1% 내지 약 400%, 약 1% 내지 약 350%, 약 1% 내지 약 300%, 약 1% 내지 약 250%, 약 1% 내지 약 200%, 약 1% 내지 약 150%, 약 1% 내지 약 100%, 약 1% 내지 약 50%, 약 1% 내지 약 25%, 약 1% 내지 약 20%, 약 1% 내지 약 15%, 약 1% 내지 약 10%, 약 1% 내지 약 5%, 약 2% 내지 약 500%, 약 2% 내지 약 450%, 약 2% 내지 약 400%, 약 2% 내지 약 350%, 약 2% 내지 약 300%, 약 2% 내지 약 250%, 약 2% 내지 약 200%, 약 2% 내지 약 150%, 약 2% 내지 약 100%, 약 2% 내지 약 50%, 약 2% 내지 약 25%, 약 2% 내지 약 20%, 약 2% 내지 약 15%, 약 2% 내지 약 10%, 약 5% 내지 약 500%, 약 5% 내지 약 450%, 약 5% 내지 약 400%, 약 5% 내지 약 350%, 약 5% 내지 약 300%, 약 5% 내지 약 250%, 약 5% 내지 약 200%, 약 5% 내지 약 150%, 약 5% 내지 약 100%, 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 25%, 약 5% 내지 약 20%, 약 5% 내지 약 15%, 약 5% 내지 약 10%, 약 10% 내지 약 500%, 약 10% 내지 약 450%, 약 10% 내지 약 400%, 약 10% 내지 약 350%, 약 10% 내지 약 300%, 약 10% 내지 약 250%, 약 10% 내지 약 200%, 약 10% 내지 약 150%, 약 10% 내지 약 100%, 약 10% 내지 약 50%, 약 10% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 약 10% 내지 약 15%, 약 15% 내지 약 500%, 약 15% 내지 약 450%, 약 15% 내지 약 400%, 약 15% 내지 약 350%, 약 15% 내지 약 300%, 약 15% 내지 약 250%, 약 15% 내지 약 200%, 약 15% 내지 약 150%, 약 15% 내지 약 100%, 약 15% 내지 약 50%, 약 15% 내지 약 25%, 약 15% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 500%, 약 20% 내지 약 450%, 약 20% 내지 약 400%, 약 20% 내지 약 350%, 약 20% 내지 약 300%, 약 20% 내지 약 250%, 약 20% 내지 약 200%, 약 20% 내지 약 150%, 약 20% 내지 약 100%, 약 20% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 25%, 약 25% 내지 약 500%, 약 25% 내지 약 450%, 약 25% 내지 약 400%, 약 25% 내지 약 350%, 약 25% 내지 약 300%, 약 25% 내지 약 250%, 약 25% 내지 약 200%, 약 25% 내지 약 150%, 약 25% 내지 약 100%, 약 25% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 500%, 약 50% 내지 약 450%, 약 50% 내지 약 400%, 약 50% 내지 약 350%, 약 50% 내지 약 300%, 약 50% 내지 약 250%, 약 50% 내지 약 200%, 약 50% 내지 약 150%, 약 50% 내지 약 100%, 약 100% 내지 약 500%, 약 100% 내지 약 450%, 약 100% 내지 약 400%, 약 100% 내지 약 350%, 약 100% 내지 약 300%, 약 100% 내지 약 250%, 약 100% 내지 약 200%, 약 100% 내지 약 150%, 약 150% 내지 약 500%, 약 150% 내지 약 450%, 약 150% 내지 약 400%, 약 150% 내지 약 350%, 약 150% 내지 약 300%, 약 150% 내지 약 250%, 약 150% 내지 약 200%, 약 200% 내지 약 500%, 약 200% 내지 약 450%, 약 200% 내지 약 400%, 약 200% 내지 약 350%, 약 200% 내지 약 300%, 약 200% 내지 약 250%, 약 250% 내지 약 500%, 약 250% 내지 약 450%, 약 250% 내지 약 400%, 약 300% 내지 약 500%, 약 300% 내지 약 450%, 약 300% 내지 약 400%, 약 350% 내지 약 500%, 약 350% 내지 약 450%, 약 350% 내지 약 400%, 약 400% 내지 약 500%, 약 400% 내지 약 450%, 또는 약 450% 내지 약 500%의 상승 또는 증가일 수 있다.

[0080] "감소된 수준"이란 신경필라멘트 경쇄 단백질의 제1 수준과 비교하였을 때, 신경필라멘트 경쇄 단백질의 제 2 수준에서 1% 내지 약 99% 감소, 1% 내지 약 95% 감소, 1% 내지 약 90% 감소, 1% 내지 약 85% 감소, 1% 내지 약 80% 감소, 1% 내지 약 75% 감소, 1% 내지 약 70% 감소, 1% 내지 약 65% 감소, 1% 내지 약 60% 감소, 1% 내지 약 55% 감소, 1% 내지 약 50% 감소, 1% 내지 약 45% 감소, 1% 내지 약 40% 감소, 1% 내지 약 35% 감소, 1% 내지 약 30% 감소, 1% 내지 약 25% 감소, 1% 내지 약 20% 감소, 1% 내지 약 15% 감소, 1% 내지 약 10% 감소, 1%

내지 약 5% 감소, 약 5% 내지 약 99% 감소, 약 5% 내지 약 95% 감소, 약 5% 내지 약 90% 감소, 약 5% 내지 약 85% 감소, 약 5% 내지 약 80% 감소, 약 5% 내지 약 75% 감소, 약 5% 내지 약 70% 감소, 약 5% 내지 약 65% 감소, 약 5% 내지 약 60% 감소, 약 5% 내지 약 55% 감소, 약 5% 내지 약 50% 감소, 약 5% 내지 약 45% 감소, 약 5% 내지 약 40% 감소, 약 5% 내지 약 35% 감소, 약 5% 내지 약 30% 감소, 약 5% 내지 약 25% 감소, 약 5% 내지 약 20% 감소, 약 5% 내지 약 15% 감소, 약 5% 내지 약 10% 감소, 약 10% 내지 약 99% 감소, 약 10% 내지 약 95% 감소, 약 10% 내지 약 90% 감소, 약 10% 내지 약 85% 감소, 약 10% 내지 약 80% 감소, 약 10% 내지 약 75% 감소, 약 10% 내지 약 70% 감소, 약 10% 내지 약 65% 감소, 약 10% 내지 약 60% 감소, 약 10% 내지 약 55% 감소, 약 10% 내지 약 50% 감소, 약 10% 내지 약 45% 감소, 약 10% 내지 약 40% 감소, 약 10% 내지 약 35% 감소, 약 10% 내지 약 30% 감소, 약 10% 내지 약 25% 감소, 약 10% 내지 약 20% 감소, 약 10% 내지 약 15% 감소, 약 15% 내지 약 99% 감소, 약 15% 내지 약 95% 감소, 약 15% 내지 약 90% 감소, 약 15% 내지 약 85% 감소, 약 15% 내지 약 80% 감소, 약 15% 내지 약 75% 감소, 약 15% 내지 약 70% 감소, 약 15% 내지 약 65% 감소, 약 15% 내지 약 60% 감소, 약 15% 내지 약 55% 감소, 약 15% 내지 약 50% 감소, 약 15% 내지 약 45% 감소, 약 15% 내지 약 40% 감소, 약 15% 내지 약 35% 감소, 약 15% 내지 약 30% 감소, 약 15% 내지 약 25% 감소, 약 15% 내지 약 20% 감소, 약 20% 내지 약 99% 감소, 약 20% 내지 약 95% 감소, 약 20% 내지 약 90% 감소, 약 20% 내지 약 85% 감소, 약 20% 내지 약 80% 감소, 약 20% 내지 약 75% 감소, 약 20% 내지 약 70% 감소, 약 20% 내지 약 65% 감소, 약 20% 내지 약 60% 감소, 약 20% 내지 약 55% 감소, 약 20% 내지 약 50% 감소, 약 20% 내지 약 45% 감소, 약 20% 내지 약 40% 감소, 약 20% 내지 약 35% 감소, 약 20% 내지 약 30% 감소, 약 20% 내지 약 25% 감소, 약 25% 내지 약 99% 감소, 약 25% 내지 약 95% 감소, 약 25% 내지 약 90% 감소, 약 25% 내지 약 85% 감소, 약 25% 내지 약 80% 감소, 약 25% 내지 약 75% 감소, 약 25% 내지 약 70% 감소, 약 25% 내지 약 65% 감소, 약 25% 내지 약 60% 감소, 약 25% 내지 약 55% 감소, 약 25% 내지 약 50% 감소, 약 25% 내지 약 45% 감소, 약 25% 내지 약 40% 감소, 약 25% 내지 약 35% 감소, 약 25% 내지 약 30% 감소, 약 30% 내지 약 99% 감소, 약 30% 내지 약 95% 감소, 약 30% 내지 약 90% 감소, 약 30% 내지 약 85% 감소, 약 30% 내지 약 80% 감소, 약 30% 내지 약 75% 감소, 약 30% 내지 약 70% 감소, 약 30% 내지 약 65% 감소, 약 30% 내지 약 60% 감소, 약 30% 내지 약 55% 감소, 약 30% 내지 약 50% 감소, 약 30% 내지 약 45% 감소, 약 30% 내지 약 40% 감소, 약 35% 내지 약 99% 감소, 약 35% 내지 약 95% 감소, 약 35% 내지 약 90% 감소, 약 35% 내지 약 85% 감소, 약 35% 내지 약 80% 감소, 약 35% 내지 약 75% 감소, 약 35% 내지 약 70% 감소, 약 35% 내지 약 65% 감소, 약 35% 내지 약 60% 감소, 약 35% 내지 약 55% 감소, 약 35% 내지 약 50% 감소, 약 35% 내지 약 45% 감소, 약 35% 내지 약 40% 감소, 약 40% 내지 약 99% 감소, 약 40% 내지 약 95% 감소, 약 40% 내지 약 90% 감소, 약 40% 내지 약 85% 감소, 약 40% 내지 약 80% 감소, 약 40% 내지 약 75% 감소, 약 40% 내지 약 70% 감소, 약 40% 내지 약 65% 감소, 약 40% 내지 약 60% 감소, 약 40% 내지 약 55% 감소, 약 40% 내지 약 50% 감소, 약 40% 내지 약 45% 감소, 약 45% 내지 약 99% 감소, 약 45% 내지 약 95% 감소, 약 45% 내지 약 90% 감소, 약 45% 내지 약 85% 감소, 약 45% 내지 약 80% 감소, 약 45% 내지 약 75% 감소, 약 45% 내지 약 70% 감소, 약 45% 내지 약 65% 감소, 약 45% 내지 약 60% 감소, 약 45% 내지 약 55% 감소, 약 45% 내지 약 50% 감소, 약 50% 내지 약 99% 감소, 약 50% 내지 약 95% 감소, 약 50% 내지 약 90% 감소, 약 50% 내지 약 85% 감소, 약 50% 내지 약 80% 감소, 약 50% 내지 약 75% 감소, 약 50% 내지 약 70% 감소, 약 50% 내지 약 65% 감소, 약 50% 내지 약 60% 감소, 약 50% 내지 약 55% 감소, 약 55% 내지 약 99% 감소, 약 55% 내지 약 95% 감소, 약 55% 내지 약 90% 감소, 약 55% 내지 약 85% 감소, 약 55% 내지 약 80% 감소, 약 55% 내지 약 75% 감소, 약 55% 내지 약 70% 감소, 약 55% 내지 약 65% 감소, 약 55% 내지 약 60% 감소, 약 60% 내지 약 99% 감소, 약 60% 내지 약 95% 감소, 약 60% 내지 약 90% 감소, 약 60% 내지 약 85% 감소, 약 60% 내지 약 80% 감소, 약 60% 내지 약 75% 감소, 약 60% 내지 약 70% 감소, 약 60% 내지 약 65% 감소, 약 65% 내지 약 99% 감소, 약 65% 내지 약 95% 감소, 약 65% 내지 약 90% 감소, 약 65% 내지 약 85% 감소, 약 65% 내지 약 80% 감소, 약 65% 내지 약 75% 감소, 약 65% 내지 약 70% 감소, 약 70% 내지 약 99% 감소, 약 70% 내지 약 95% 감소, 약 70% 내지 약 90% 감소, 약 70% 내지 약 85% 감소, 약 70% 내지 약 80% 감소, 약 70% 내지 약 75% 감소, 약 75% 내지 약 99% 감소, 약 75% 내지 약 95% 감소, 약 75% 내지 약 90% 감소, 약 75% 내지 약 85% 감소, 약 75% 내지 약 80% 감소, 약 80% 내지 약 99% 감소, 약 80% 내지 약 95% 감소, 약 80% 내지 약 90% 감소, 약 80% 내지 약 85% 감소, 약 85% 내지 약 99% 감소, 약 85% 내지 약 95% 감소, 또는 약 95% 내지 약 99% 감소일 수 있다.

[0081] 본원에서 이용된 바와 같이, "제 1 시점"이란 예를 들어, 대상이 아직 투여 용량의 약학 조성물 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 약학 조성물)을 받지 않은 초기 시점을 지칭할 수 있다. 일부 구체예들에서, 제 1 시점은 예를 들어, 대상이 임의의 치료 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 예시적인 치료 중 하나)를 받기 전, 신경계

장애 또는 신경 조직 손상으로 진단된 시점일 수 있다. 다른 실시예들에서, 제 1 시점은 신경계 장애 또는 신경 조직 손상과 연관된 최소한 하나의 (가령, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개) 증상 (가령, 본원에서 기술된 또는 당분야에 공지된 임의의 신경계 장애 또는 신경 조직 손상의 임의의 예시적인 증상) 중 최소한 하나의 증상이 발달되었지만, 아직 어떠한 치료를 받지 않았던 시점일 수 있다. 일부 구체예들에서, 제 1 시점은 대상이 이전에 다른 약학적 치료를 받은 후, 이때 다른 약학적 치료가 성공적이지 않은 시점을 나타낼 수 있다.

[0082] 본원에서 이용된 바와 같이, "제 2 시점"은 제 1 시점 이후의 제 2 시점일 수 있다. 일부 구체예들에서, 대상은 제1 시점과 제 2 시점 사이에 최소한 하나의 (가령, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10) 투여용량(dose)의 약학 조성물 (가령, 임의의 약학 조성물)을 제공받았거나, 또는 제공받을 수 있다. 일부 구체예들에서, 제 1 시점과 제 2 시점 간의 시차는 가령, 1 일, 2 일, 3 일, 4 일, 5 일, 6 일, 7 일, 8 일, 9 일, 10 일, 11 일, 12 일, 13 일, 14 일, 15 일, 16 일, 17 일, 18 일, 19 일, 20 일, 21 일, 22 일, 23 일, 24 일, 25 일, 26 일, 27 일, 28 일, 29 일, 30 일, 31 일, 32 일, 33 일, 34 일, 35 일, 36 일, 37 일, 38 일, 39 일, 40 일, 41 일, 42 일, 43 일, 44 일, 45 일, 46 일, 47 일, 48 일, 49 일, 50 일, 51 일, 52 일, 53 일, 54 일, 55 일, 56 일, 57 일, 58 일, 59 일, 60 일, 61 일, 62 일, 63 일, 64 일, 65 일, 66 일, 67 일, 68 일, 69 일, 70 일, 71 일, 72 일, 73 일, 74 일, 75 일, 76 일, 77 일, 78 일, 79 일, 80 일, 81 일, 82 일, 83 일, 84 일, 85 일, 86 일, 87 일, 88 일, 89 일, 90 일, 91 일, 92 일, 93 일, 94 일, 95 일, 96 일, 97 일, 98 일, 99 일, 100 일, 101 일, 102 일, 103 일, 104 일, 105 일, 106 일, 107 일, 108 일, 109 일, 110 일, 111 일, 112 일, 113 일, 114 일, 115 일, 116 일, 117 일, 118 일, 119 일, 120 일, 121 일, 122 일, 123 일, 124 일, 125 일, 126 일, 127 일, 128 일, 129 일, 130 일, 131 일, 132 일, 133 일, 134 일, 135 일, 136 일, 137 일, 138 일, 139 일, 140 일, 141 일, 142 일, 143 일, 144 일, 145 일, 146 일, 147 일, 148 일, 149 일, 150 일, 151 일, 152 일, 153 일, 154 일, 155 일, 156 일, 157 일, 158 일, 159 일, 160 일, 161 일, 162 일, 163 일, 164 일, 165 일, 166 일, 167 일, 168 일, 169 일, 170 일, 171 일, 172 일, 173 일, 174 일, 175 일, 176 일, 177 일, 178 일, 179 일, 180 일, 7 개월, 8 개월 9 개월, 10 개월, 11 개월, 또는 1 년일 수 있다.

[0083] 다른 언급이 없는 한, 본 명세서에서 이용된 모든 기술적 그리고 과학적 용어들은 본 발명이 속하는 분야의 통상적 숙련자에 의해 흔히 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 발명에서 사용하기 위한 방법 및 재료가 본 명세서에 기술되어있다; 당업계에 공지된 다른 적합한 방법 및 재료가 또한 사용될 수 있다. 재료, 방법, 그리고 실행은 단지 예시이고, 이에 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 본원에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허, 서열, 데이터베이스 항목 및 기타 참고 문헌은 그 전문이 참조로 포함된다. 충돌이 있는 경우 정의를 포함하는 본 명세서가 조정할 것이다.

[0084] 본 발명의 다른 특징 및 장점은 다음의 상세한 설명 및 도면 및 청구 범위로부터 명백해질 것이다.

[0085] 본 발명의 구체예들

[0086] PPAR γ 를 조절하는 공지된 화합물의 새로운 용도가 발견되었다. 구체적으로, PPAR γ 작용제, 특히 INT131은 "진행성 핵상 마비"를 치료하는데 효과적이라는 것이 밝혀졌다.

[0087] 따라서, 한 구체예에서, 본 발명은 치료 유효량의 INT131 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 포함하는 약학 조성물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 진행성 핵상 마비 또는 이의 증상을 치료에 필요한 대상을 치료하는 방법을 제공한다.

[0088] 특정 이론으로 제한하지 않으면서, INT131은 산화 스트레스와 신경 염증을 줄임으로써, 뇌 세포에서 PPAR γ 활성화를 증가시키고 (PPAR γ 경로에서 요소들의 활성화를 포함하여), 아디포넥틴 수준을 증가시키고, 뇌 세포에서 에너지 대사를 향상시키고, 비정상적인 Tau 단백질의 응집을 감소 또는 방지하고, 따라서 진행성 핵상 마비를 치료한다.

[0089] 아디포넥틴은 포도당과 지질 대사, 인슐린 감수성 및 염증에 영향을 준다. Yamauchi T, et al., Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med*. 2002;8:1288-1295; Berg AH, et al., The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med*. 2001;7:947-953.; and Yamauchi T, et al., Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat Med*. 2007;13:332-339. 추가로, 아디포넥틴은 중추 신경계를 표적으로 하며, 식욕과 에너지 항상성을 한다. 더욱이, 아디포넥틴은 음식 섭취를 자극한다. Kubota N, et al., Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell Metab*. 2007;6:55-68. 진행성 핵상 마비가 있는 대상은 체중

감소를 겪기 때문에, 아디포넥틴을 증가시키고, 음식 섭취를 자극하기 위한 INT131의 투여로 진행성 핵상 마비가 있는 대상을 치료한다.

- [0090] PSP는 증가된 산화 스트레스 및 신경 염증과 관련이 있다. 구체적으로, 산화 스트레스에 대한 바이오마커인 말론디알데히드는 PSP에 의해 영향을 받는 뇌의 영역에서 뉴런에서 증가하지만, 영향을 받지 않은 영역에서는 증가되지 않는 것으로 입증되었다. Albers DS, et al., Frontal lobe dysfunction in progressive supranuclear palsy: evidence for oxidative stress and mitochondrial impairment, *J Neurochem.* 2000 Feb;74(2):878-81. 또한, PSP 환자의 피질은 케토글루타레이트 데하이드로데나제/글루타메이트 데하이드로게나제 비율이 39 % 감소한 것으로 나타났으며, 이는 그 영역에 대한 산화 스트레스를 나타낸다. Albers, et al. 2000. 마지막으로, PSP에 영향을 받은 환자는 비정상적인 지질 과산화 및 단백질 과산화, 산화 스트레스의 특징을 나타낸다. Odetti P, et al., Lipoperoxidation is selectively involved in progressive supranuclear palsy, *J Neuropathol Exp Neurol.* 2000 May;59(5):393-7.
- [0091] 신경 염증과 관련된 활성화된 미세아교 세포 및 성상 세포는 PSP 환자의 뇌의 영향을 받는 부위에서 발견되었다. Ferrer I, et al., Phosphorylated map kinase (ERK1, ERK2) expression is associated with early tau deposition in neurons and glial cells, but not with increased nuclear DNA vulnerability and cell death, in Alzheimer disease, Pick's disease, progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration, *Brain Pathol.* 2001 Apr;11(2):144-58. 최근의 연구는 파킨슨병 또는 알츠하이머 병 뇌와 비교하여, PSP 환자의 흑색질에서 IL-1 β 의 영역-특이적 상향 조절을 보여주었다. 더욱이, 또한 TNF α 및 IL-6을 포함한 다른 신경 염증 마커는 PSP 환자에서 뇌의 영향을 받는 영역에서 상승한 반면, 항-염증성 사이토킨 TGF β 및 IL-10은 상승하지 않았다. Fernandez-Botran R, et al., Cytokine expression and microglial activation in progressive supranuclear palsy, *Parkinsonism Relat Disord.* 2011 Nov;17(9):683-8.
- [0092] INT131을 포함한 PPAR γ 작용제는 동물 모델 및 인간에서 산화 스트레스 및 신경 염증 둘 모두를 억제하는 것으로 나타났다. 구체적으로, 이 억제는 다음에 대해 입증되었다: 재관류와 허혈성 뇌졸중에 대한 피오글리타존(pioglitazone) 및 로시글리타존(rosiglitazone), Collino M, et al., Modulation of the oxidative stress and inflammatory response by PPAR-gamma agonists in the hippocampus of rats exposed to cerebral ischemia/reperfusion, *Eur J Pharmacol.* 2006 Jan 13;530(1-2):70-80.; 외상성 뇌 손상에 대한 피오글리타존 및 로시글리타존, Kapadia R, et al., Mechanisms of anti-inflammatory and neuroprotective actions of PPAR-gamma agonists, *Front Biosci.* 2008 Jan 1;13:1813-26; INT131 for 유형-2 진성 당뇨병에 대한 INT131, Lee, DH, et al., Selective PPAR γ modulator INT131 normalizes insulin signaling defects and improves bone mass in diet-induced obese mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012;302:552-560; 그리고 다발성 경화증에 대한 INT131, US 특허 출원 공개 2014/0213612.
- [0093] 특히, 로시글리타존 및 피오글리타존으로 인간을 치료하는 데에는 단점이 있다. Avandia (로시글리타존)는 유형 2 당뇨병 환자 치료에만 승인되며, 심부전, 심부전이 있는 개체에서 심혈관 사건, 부종, 체중 증가, 황반 부종, 골절, 헤모글로빈 및 혈색소 감소 위험이 증가되고, 그리고 기타의 위험이 증가된다. 더욱이, Avandia는 혈액 뇌 장벽을 통과하지 않는다. Avandia package insert, September 2016. 로시글리타존의 9-14 %만이 혈액 뇌 장벽을 가로 지르기 때문에, 진행성 핵상 마비와 같은 신경계 장애를 적절히 치료하기 위한 효능이 제한적이거나 또는 더 빈번하고 더 높은 용량이 필요할 수 있다. Avandia와 마찬가지로, Actos (피오글리타존)는 유형 2 당뇨병 환자 치료에만 승인되었다. Actos에는 울혈성 심부전, 저혈당, 때로는 치명적인 간부전, 방광암, 부종, 골절, 황반 부종 및 기타 부작용을 유발하는 체액 보유 위험 증가를 포함하여, 몇 가지 심각한 경고 및 예방 조치가 또한 취해져 있다. Actos package insert, December 2016. 특히, 2 개의 상업적으로 입수가 가능한 PPAR- γ , 로시글리타존 및 피오글리타존과는 달리, INT131은 혈액 뇌 장벽을 쉽게 통과한다.
- [0094] 산화 스트레스 및 신경 염증을 감소시키는 완전한 PPAR γ 작용제에 대한 데이터에도 불구하고, INT131의 선택적 PPAR γ 경로 활성화가 PSP를 치료할 수 있는지의 여부가 알려지지 않았기 때문에, INT131의 이점은 놀랍다.
- [0095] 따라서, INT131이 진행성 핵상 마비를 치료한다는 것이 놀랍고, 예상하지 못한 것이다.
- [0096] 한 구체예에서, INT131은 진행성 핵상 마비의 신호 및 증상을 감소시킨다. INT131은 진행성 핵상 마비의 하나 또는 그 이상의 신호 및 증상을 감소시킨다. 추가 구체예에서, 진행성 핵상 마비의 신호 및 증상의 감소는 진행성 핵상 마비의 다수의 신호 및 증상의 감소다. 추가구체예에서, 진행성 핵상 마비의 징후 및 증상의 감소는 진행성 핵상 마비의 적어도 하나의 징후 또는 증상의 중증도 또는 정도의 감소다. 여전히추가 구체예에서, 진행성 핵상 마비의 징후 및 증상의 감소는 진행성 핵상 마비의 적어도 하나의 징후 또는 증상의 지속 기간의 감소

다.

- [0097] 또다른 구체예에서, 진행성 핵 상성 마비 환자에게 INT131 투여 시, 진행성 핵상 마비의 신호 또는 증상의 개시는 이 대상에서 방지되거나 또는 지연된다.
- [0098] 한 구체예에서, INT131는 진행성 핵상 마비를 갖는 대상에게서 신경 염증을 감소시킨다.
- [0099] 한 구체예에서, INT131은 진행성 핵상 마비를 갖는 대상을 신경보호한다. 또다른 구체예에서, INT131은 신경 퇴행을 치료한다. 또다른 구체예에서, INT131은 진행성 핵상 마비를 갖는 대상의 뇌 마비 또는 퇴행을 감소시킨다. 추가 구체예에서, INT131은 시상밑핵, 담창구, 시상밑핵 및 또는 소뇌의 마비 또는 퇴행을 감소시킨다.
- [0100] 한 구체예에서, INT131은 진행성 핵상 마비를 갖는 대상의 체중 감소를 줄이거나 또는 방지한다. 또다른 구체예에서, INT131은 진행성 핵상 마비를 갖는 대상의 식욕을 증가시킨다.
- [0101] 또다른 구체예에서, INT131은 진행성 핵상 마비를 갖는 대상의 대사 기능이상을 치료한다. 여전한 추가 구체예에서, INT131은 진행성 핵상 마비를 갖는 대상에서 아디포넥틴 수준을 증가시킨다. 또다른 구체예에서, INT131은 진행성 핵상 마비를 갖는 대상에게서 포도당 대사작용을 개선 또는 증가시킨다. 또다른 구체예에서, INT131은 진행성 핵상 마비를 갖는 대상에게서 과혈당을 감소시킨다.
- [0102] 또다른 구체예에서, INT131은 미토콘드리아 기능을 개선시킨다. 추가 구체예에서, INT131은 미토콘드리아 칼슘 취급, 및 미토콘드리아 밀매를 개선시킨다. 여전한 추가 구체예에서, INT131은 퍼옥시좀 증식제-활성화된 수용체 감마 공활성인자 1-알파 (PGC-1 α)의 발현 및 미토콘드리아 생물발생을 증가시킨다. 이는 진행성 핵상 마비를 갖는 대상의 거동 개선, 생존 (즉, 수명) 개선 및 뇌 퇴행을 감소시킨다.
- [0103] 또다른 구체예에서, INT131은 진행성 핵상 마비를 갖는 대상에게서 비정상적인 Tau 단백질 또는 Tau 단백질의 단편 응집을 감소시킨다. 추가 구체예에서, INT131은 뇌에서 신경보호성 단백질을 감소시킨다. 여전한 추가 구체예에서, INT131은 뇌-유도된 신경영양 인자 및 Bcl 2 감소를 줄인다.
- [0104] 또다른 구체예에서, 진행성 핵상 마비를 갖는 대상에서 관찰된 INT131 치료 효과 기간은 1 주, 2 주, 3 주, 4 주, 1 개월, 2 개월, 3 개월, 4 개월, 5 개월, 6 개월, 7 개월, 8 개월, 9 개월, 10 개월, 11 개월, 1 년, 1.25 년, 1.5 년, 1.75 년, 2 년, 2.25 년, 2.5 년, 2.75 년, 3 년, 3.5 년, 4 년, 4.5 년, 및 5 년을 포함한다.
- [0105] 한 구체예에서, INT131은 베실레이트 염의 형태로 존재한다.
- [0106] 또다른 구체예에서, 상기 치료 유효량은 약 0.1 내지 약 10 mg이다. 또다른 구체예에서, 상기 치료 유효량은 약 1 내지 약 4 mg이다. 또다른 구체예에서, 상기 치료 유효량은 약 2 내지 약 3 mg이다.
- [0107] 또다른 구체예에서, 치료 유효량의 INT131을 포함하는 조성물은 하루에 두 번, 매일, 격일로, 일주일에 세 번, 일주일에 두 번, 매주, 격주, 한 달에 두 번, 매달, 격월을 포함하나, 이에 국한되지 않는 간격으로 이를 필요로 하는 대상에게 투여된다.
- [0108] 또다른 구체예에서, 치료 유효량의 INT131을 포함하는 조성물은 대상에게 경구 투여된다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 조성물은 미국 특허 출원 공개 2013-0243865에 개시된 것과 실질적으로 동일하며, 그 개시 내용은 본원에 명백히 참고로 포함된다.
- [0109] 한 구체예에서, INT-131은 진행성 핵상 마비를 치료함에 있어서 다른 치료법과 마찬가지로 효과적이거나 또는 더 효과적이다. 이 치료는 진행성 핵상 마비 치료용으로 승인된 치료와 진행성 핵상 마비를 치료하기 위해 개발 중인 치료를 포함한다. 이들 요법은 운동 장애를 치료하기 위한 약물, 정신 장애를 치료하기 위한 약물, 정신 요법, 언어 요법, 물리 요법 및 작업 요법을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0110] 운동 장애를 치료하기 위한 약물에는 테트라베나진, 할로페리돌, 클로르프로마진, 리스페리돈 및 퀴티아핀과 같은 항정신병약 그리고 아만타딘, 레벤티라세탐 및 클로나제팜과 같은 다른 약물이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0111] 정신 장애를 치료하기 위한 약물에는 시탈로프람, 플루옥세틴 및 세르트랄린과 같은 항우울제, 퀴티아핀, 리스페리돈 및 올란자핀과 같은 항정신병약, 발프로에이트, 카르바마제핀 및 라모트리진과 같은 항경련제를 포함한 기분-안정제가 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0112] 정신요법에는 피험자가 거동 문제, 우울증 및 자살을 관리하는 데 도움이 되는 대화 치료가 포함되지만, 이에

국한되지는 않는다.

- [0113] 언어 요법에는 대상이 분명하게 말하고, 능력을 향상시키고 먹고 삼키는데 사용되는 근육의 기능과 제어력을 향상시키는 것이 포함된다.
- [0114] 물리 치료에는 강도, 유연성, 균형 및 조정력(coordination) 향상, 낙상 위험 감소, 자세 개선 등이 포함되지만, 이에 국한되지는 않는다.
- [0115] 작업 요법에는 난간과 같은 기능적 능력을 향상시키는 보조기구 및 운동 능력이 저하된 대상용 식음료 기구가 포함되지만, 이에 국한되지는 않는다.
- [0116] 또다른 구체예에서, INT-131은 본원에 열거된 하나 또는 그 이상의 요법과 조합하여 이를 필요로 하는 대상에게 투여된다.
- [0117] 다음을 포함하는 대상을 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다: PSP를 갖는 것으로 확인된 또는 진단받은 대상을 선별하고 (가령, 본원에 기술된 임의의 유형의 PSP) (가령, 본원에서 기술된 PSP를 확인하는 또는 진단하는 임의의 기술을 이용) 그리고 치료요법적으로 효과적인 투여용량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 상기 선별된 대상에게 투여한다. 이들 방법의 일부 구체예들에서, PSP를 갖는 것으로 확인된 또는 진단을 받은 대상은 PSP 치료를 위하여 기존에 투여된(상이한) 치료로부터 이익을 얻지 못하였다.
- [0118] 다음을 포함하는 대상을 치료하는 방법이 본원에 또한 제공된다: PSP (가령, 본원에 기술된 임의의 유형의 PSP) (가령, 본원에서 기술된 PSP 발달 위험이 증가된 대상을 확인하는 임의의 기술을 이용하여) 발생 위험이 증가된 것으로 확인된 대상을 선별하고, 그리고 치료요법적으로 효과적인 투여용량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 상기 선별된 대상에게 투여한다.
- [0119] 다음을 포함하는 대상을 치료하는 방법이 본원에 또한 제공된다: PSP (가령, 본원에 기술된 임의의 유형의 PSP)를 갖는 또는 PSP 발생 위험이 증가된 대상을 진단 또는 확인하고(가령, 본원에 기술된 임의의 유형의 PSP) (가령, PSP 본원에서 기술된 또는 당분야에 공지된 PSP를 갖는 것으로 대상을 진단하거나 또는 확인하기 위한 임의의 기술을 실행함으로써, 또는 본원에서 기술된 또는 당분야에 공지된 PSP 발생 위험이 증가된 대상을 확인하기 위한 임의의 기술을 실행함으로써), 그리고 치료요법적으로 효과적인 투여용량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 상기 진단을 받은 또는 확인된 대상에게 투여한다.
- [0120] 본원에서 기술된 임의의 치료 방법의 일부 구체예들에서, 상기 방법은 상기 대상 (가령, 유사한 신경계 장애 (가령, PSP)를 갖지만, 상이한 치료를 받는 유사한 대상에서 동반이환(comorbidity) 발달 위험과 비교하였을 때)에서 동반이환 발달 위험을 감소시킬 수 있다. 본원에서 기술된 임의의 방법의 일부 구체예들은 상기 대상에서 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체의 음성적 부작용 (가령, 체중 감소 또는 기분 변화)를 완화시키는 물질을 상기 대상에게 투여하는 것을 또한 포함할 수 있다.
- [0121] 본원에서 기술된 임의의 치료 방법의 일부 구체예들에서, 상기 방법은 (가령, 유사한 신경계 장애 (가령, PSP)를 갖지만 상이한 치료를 받는 유사한 대상과 비교하였을 때) 상기 대상의 수명을 증가시킬 수 있다. 본원에서 기술된 임의의 치료 방법의 일부 구체예들에서, 상기 방법은 상기 대상의 운동 기능 개선을 야기할 수 있다 (가령, 치료 전 대상의 운동 기능과 비교하였을 때).
- [0122] 본원에서 기술된 임의의 치료 방법의 일부 구체예들은 상기 대상에게 우울증, 강박-행동, 및/또는 무관심 치료제를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 본원에서 기술된 임의의 방법의 일부 구체예들은 눈 자극 및/또는 눈 폐쇄 증상을 완화시키는 작용제를 상기 대상에게 투여하는 것을 포함할 수 있다. 본원에서 기술된 임의의 방법의 일부 구체예들은 체중 감소를 위한 치료제 또는 흡인 폐렴(aspiration pneumonia)의 발병 위험을 감소시키기 위한 치료제를 대상에게 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.
- [0123] 대상의 PSP 진행 속도를 감소시키는, 다음을 포함하는 방법이 또한 제공된다 (가령, 유사한 PSP 단계를 가지지만, 상이한 치료를 받은 유사한 대상과 비교하였을 때): 초기 단계 PSP (가령, 전-징후적 PSP 또는 암시성-PSP)를 갖는 대상을 확인하고 (가령, 본원에서 기술된 PSP 단계를 결정하는 임의의 기술을 실행함으로써); 그리고 치료요법적으로 효과적인 투여용량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 상기 확인된 대상에게 투여한다.
- [0124] 대상에서 PSP 진행을 또는 진행을 감소시키는, 다음을 포함하는 방법이 또한 제공된다 (가령, 유사한 PSP 단계를 갖지만, 상이한 치료를 받은 유사한 대상과 비교하였을 때): 치료요법적으로 효과적인 투여용량의 화학식

(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 초기 단계 PSP(가령, 전-증상 PSP 또는 암시성-PSP)를 갖는 것으로 확인된 또는 진단된 (가령, 본원에서 기술된 임의의 기술을 이용하여) 대상에게 투여하는 것을 포함한다.

[0125] 또한 다음을 포함하는 대상에 대한 치료법을 선택하는 방법이 제공된다: PSP (가령, 본원에 기술된 임의의 유형의 PSP)를 갖는 것으로 진단받은 또는 확인된 대상을 선별하고(가령, 본원에서 기술된 대상에서 PSP를 확인 또는 진단하기 위한 임의의 기술을 사용하여), 그리고 상기 선별된 대상을 위한 치료요법적으로 효과적인 투여용량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 선별한다.

[0126] 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체로 치료할 대상을 선별하는, 다음을 포함하는 방법이 또한 제공된다: PSP (가령, 본원에 기술된 임의의 유형의 PSP) 발달 위험이 증가된 것으로 확인된 대상을 선별하고 (가령, 본원에서 기술된 또는 당분야에 공지된 PSP 발달 위험이 증가된 대상을 확인하기 위한 임의의 기술을 이용하여); 그리고 치료요법적으로 효과적인 투여용량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체로 치료를 위한 상기 선별된 대상을 선택한다.

[0127] PSP를 갖는 대상에서 치료 효과를 결정하는 방법이 또한 본원에서 제공되며, 이 방법은 다음을 포함한다: (a) 제 1 시점에서 상기 대상으로부터 획득된 샘플 안에 하나 또는 그 이상의 생물지표의 제 1 수준을 측정하고(가령, 면역분석을 실행함으로써); (b) 제 1 시점 이후 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 상기 대상에게 투여하고; 그리고 (c) 제 2 시점에서 상기 대상으로부터 획득한 샘플 안에 하나 또는 그 이상의 생물지표의 제 2 수준을 측정하고 (가령, 면역분석을 실행함으로써), 여기에서 제 2 시점은 제 1 시점 이후, 그리고 단계 (b) 이후가 되며, 여기에서 만일 제 2 수준이 제 1 수준과 비교하였을 때, 대략 동일하거나, 감소되었거나 또는 제 1 수준의 $\pm 20\%$ 이내 (가령, $\pm 15\%$ 이내, $\pm 10\%$ 이내, 또는 $\pm 5\%$ 이내)에 있다면, 상기 투여된 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체는 효과가 있는 것으로 확인된다. 일부 구체예들에서, PSP를 갖는 대상에서 치료 효과를 결정하는 방법은 다음을 포함한다: (a) 제 1 시점에서 상기 대상으로부터 획득한 혈액 또는 뇌척수액을 포함하는 샘플에서 신경-필라멘트 경쇄의 제 1 수준을 결정하고 (가령, 면역분석을 실행함으로써); (b) 제 1 시점 이후 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 상기 대상에게 투여하고; 그리고 (c) 제 2 시점에서 상기 대상으로부터 획득한 혈액 또는 뇌척수액을 포함하는 샘플 안에 신경-필라멘트 경쇄의 제 2 수준을 결정하고 (가령, 면역분석을 실행함으로써), 여기에서 제 2 시점은 제 1 시점 이후, 그리고 단계 (b) 이후가 되며, 여기에서 만약 제 2 수준이 제 1 수준과 비교하였을 때, 대략 동일하거나, 감소되었거나 또는 제 1 수준의 $\pm 20\%$ 이내 (가령, $\pm 15\%$ 이내, $\pm 10\%$ 이내, 또는 $\pm 5\%$ 이내)에 있다면, 상기 투여된 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체는 효과가 있는 것으로 확인된다.

[0128] 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 포함하는 치료를 받은 PSP를 갖는 대상을 모니터링하는 방법이 또한 본원에서 제공되며, 이 방법은 다음을 포함한다: 상이한 시점에서 PSP(가령, 본원에 기술된 임의의 유형의 PSP)를 갖는 대상으로부터 획득한 혈액 또는 뇌척수액을 포함하는 상이한 샘플에 바이오마터의 2가지 또는 그 이상의 수준을 결정한다(가령, 면역분석을 실행함으로써). 일부 구체예들에서, 상기 바이오마터는 신경필라멘트 경쇄다. 이들 방법의 일부 구체예들은 상기 대상의 뇌를 MRI, CT 스캔, 또는 PET 스캔 실행을 또한 포함할 수 있다.

[0129] 일부 구체예들에서, 치료 효과를 결정하는 방법 또는 대상을 모니터링하는 방법은 상기 대상에서 PSP의 하나 또는 그 이상의 추가 증상(가령, 본원에 기재된 예시적인 임의의 기술 또는 측량을 이용하여 본원에 기재된 임의의 PSP 증상)의 중증도, 기간 및/또는 빈도를 평가하는 것을 또한 포함할 수 있다.

[0130] 본원에서 기술된 임의의 방법의 일부 구체예들은 물리 요법, 말하기 및 언어 요법, 작업 요법 및/또는 항우울제를 대상에게 투여하는 것을 추가로 또한 포함할 수 있다.

[0131] 신경필라멘트 경쇄 단백질의 참고 수준과 비교하였을 때 (가령, 본원에서 기술된 신경필라멘트 경쇄 단백질의 임의의 참고 수준), 대상으로부터 획득된 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 비롯한 샘플 안에 상기 신경필라멘트 경쇄 단백질 수준이 상승된 대상(가령, 본원에 기재된 임의의 대상)을 선별하고; 그리고 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 포함하는 약학 조성물 (가령, 본원에 기재된 임의의 투여용량 또는 빈도), 상기 선별된 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상을 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다.

- [0132] 신경필라멘트 경쇄 단백질의 참고 수준(가령, 본원에서 기술된 신경필라멘트 경쇄 단백질의 임의의 예시적인 참고 수준)과 비교하였을 때, 대상으로부터 획득된 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 비롯한 샘플 안에 신경필라멘트 경쇄 단백질의 상승된 수준을 갖는 대상을 식별해내고; 그리고 상기 식별된 대상을 위하여 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 포함하는 약학 조성물을 선택하는 것을 포함하는 대상 (가령, 본원에 기재된 임의의 대상)을 위한 치료를 선택하는 방법을 또한 본원에서 제공한다.
- [0133] 치료를 위한 대상을 선별하는 방법을 본원에서 제공하는데, 이 방법은 다음을 포함한다: 신경필라멘트 경쇄 단백질의 참고 수준과 비교하였을 때 (가령, 본원에서 기술된 신경필라멘트 경쇄 단백질의 임의의 예시적인 참고 수준), 대상으로부터 획득된 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 비롯한 샘플 안에 신경필라멘트 경쇄 단백질 수준이 상승된 대상 (가령, 본원에 기재된 임의의 대상)을 확인하고; 그리고 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 포함하는 약학 조성물을 이용한 치료를 위하여 상기 확인된 대상을 선택한다.
- [0134] 또한 다음을 포함하는 임상 시험에 참여하기 위한 대상(가령, 본원에 기재된 임의의 대상) 을 선택하는 방법이 제공된다: 신경필라멘트 경쇄 단백질의 참고 수준(가령, 본원에서 기술된 신경필라멘트 경쇄 단백질의 임의의 예시적인 참고 수준)과 비교하였을 때, 대상으로부터 획득된 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 비롯한 샘플 안에 신경필라멘트 경쇄 단백질의 상승된 수준을 갖는 대상을 식별해내고; 그리고 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 포함하는 약학 조성물의 투여를 포함하는 임상 시험 참여를 위한 식별된 대상을 선택한다. 참고 수준과 비교하였을 때 (가령, 본원에서 기술된 신경필라멘트 경쇄 단백질의 임의의 예시적인 참고 수준); 그리고 상기 확인된 대상을 선택한다.
- [0135] 대상 (가령, 본원에 기재된 임의의 대상)에서 치료 효과를 예측하는 방법이 본원에서 제공되는데, 이 방법은 다음을 포함한다: 상기 대상으로부터 획득된 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 비롯한 샘플 안에 신경필라멘트 경쇄 단백질 수준을 결정하고; 그리고 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 포함하는 약학 조성물을 이용한 치료는 신경필라멘트 경쇄 단백질의 참고 수준과 비교하였을 때 (가령, 본원에서 기술된 신경필라멘트 경쇄 단백질의 임의의 예시적인 참고 수준), 혈액, 혈청, 또는 혈장을 비롯한 샘플에 신경필라멘트 경쇄 단백질의 상승된 수준을 갖지 않은 대상과 비교하였을 때, 신경필라멘트 경쇄 단백질의 참고 수준과 비교하였을 때, 샘플 안에 신경필라멘트 경쇄 단백질의 상승된 수준을 갖는 대상에게서 더욱 효과적임을 결정한다.
- [0136] 다음을 포함하는 대상(가령, 본원에 기재된 임의의 대상) 에서 치료의 효능을 결정하는 방법이 본원에 제공된다: 제 1 시점에서 상기 대상으로부터 획득된 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 비롯한 샘플 안에 신경필라멘트 경쇄 단백질의 제 1 수준을 측정하고; 제 2 시점에서 상기 대상으로부터 획득된 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 비롯한 샘플 안에 신경필라멘트 경쇄 단백질의 제 2 수준을 측정하고, 여기에서 제1 시점과 제 2 시점 사이에 상기 대상은 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 포함하는 약학 조성물의 최소한 하나(가령, 최소한 2, 최소한 3, 최소한 4, 최소한 5, 최소한 6, 최소한 7, 최소한 8, 최소한 9, 또는 최소한 10)의 투여분량을 제공받았고; 그리고 상기 약학 조성물이 신경필라멘트 경쇄 단백질의 제 1 수준과 비교하였을 때, 감소된 신경필라멘트 경쇄 단백질의 제 2 수준을 갖는 대상에서 효과적임을 확인한다.
- [0137] 본원에는 다음을 포함하는 대상을 치료하는 방법이 제공된다: 제 1 시점에서 대상(가령, 본원에 기재된 임의의 대상)으로부터 획득된 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 비롯한 샘플 안에 신경필라멘트 경쇄 단백질의 제 1 수준과 비교하였을 때, 제 2 시점에서 상기 대상으로부터 획득된 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 비롯한 샘플 안에 상승된 신경필라멘트 경쇄 단백질의 제 2 수준을 갖는 대상을 선별하고; 그리고 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 포함하는 약학 조성물을 상기 선별된 대상에게 투여한다.
- [0138] 다음을 포함하는 대상에 대한 치료법을 선택하는 방법이 제공된다: 제 1 시점에서 대상(가령, 본원에 기재된 임의의 대상)으로부터 획득된 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 비롯한 샘플 안에 신경필라멘트 경쇄 단백질의 제 1 수준과 비교하였을 때, 제 2 시점에서 상기 대상으로부터 획득된 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 비롯한 샘플 안에 상승된 신경필라멘트 경쇄 단백질의 제 2 수준을 갖는 대상을 확인하고; 그리고 상기 식별된 대상을 위하여 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 포함하는 약학 조성물을 선택한다.

- [0139] 또한, 치료를 위한 대상을 선택하는 방법이 본원에 제공된다: 제 1 시점에서 대상(가령, 본원에 기재된 임의의 대상)으로부터 획득된 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 비롯한 샘플 안에 신경필라멘트 경쇄 단백질의 제 1 수준과 비교하였을 때, 제 2 시점에서 상기 대상으로부터 획득된 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 비롯한 샘플 안에 상승된 신경필라멘트 경쇄 단백질의 제 2 수준을 갖는 대상을 확인하고; 그리고 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 포함하는 약학 조성물을 이용한 치료를 위하여 상기 확인된 대상을 선택한다.
- [0140] 또한 다음을 포함하는 임상 시험에 참여하기 위한 대상을 선택하는 방법이 제공된다: 제 1 시점에서 대상(가령, 본원에 기재된 임의의 대상) 으로부터 획득된 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 비롯한 샘플 안에 신경필라멘트 경쇄 단백질의 제 1 수준과 비교하였을 때, 제 2 시점에서 상기 대상으로부터 획득한 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 포함하는 샘플 안에 상승된 신경필라멘트 경쇄 단백질의 제 2 수준을 갖는 대상을 확인하고; 그리고 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 포함하는 약학 조성물의 투여를 포함하는 임상 시험에 참여를 위한 상기 확인된 대상을 선택한다.
- [0141] 다른 언급이 없는 한, 본 명세서에서 이용된 모든 기술적 그리고 과학적 용어들은 본 발명이 속하는 분야의 통상적 숙련자에 의해 흔히 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 발명에서 사용하기 위한 방법 및 재료가 본 명세서에 기술되어있다; 당업계에 공지된 다른 적합한 방법 및 재료가 또한 사용될 수 있다. 재료, 방법, 그리고 실험은 단지 예시이고, 이에 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 본원에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허, 서열, 데이터베이스 항목 및 기타 참고 문헌은 그 전문이 참조로 포함된다. 충돌이 있는 경우 정의를 포함하는 본 명세서가 조정할 것이다. 본 발명의 다른 특징 및 장점은 다음의 상세한 설명 및 도면 및 청구 범위로부터 명백해질 것이다.
- [0142] **신경필라멘트 경쇄 단백질 및 신경필라멘트 경쇄 단백질을 탐지하는 방법**
- [0143] 신경필라멘트는 유형 IV 중간 필라멘트 및 이중중합체다. 신경필라멘트는 뇌에서 발견되며, 뉴런 세포에 독특하다. 중추 신경계에서 신경필라멘트는 신경필라멘트 중쇄 (NFH), 신경필라멘트 중간 쇄 (NFM), 신경필라멘트 경쇄 (NFL), 그리고 α -인터넥신을 포함한다. 말초 신경계의 신경 필라멘트는 NFH, NFM, NFL 및 페리페린을 포함한다. 신경필라멘트는 축삭 구경(axon caliber), 축삭 방사형 성장(axon radial growth) 및 축삭을 따라 전기 자극의 세포 내 수송을 유지하는 데 중요하다 (Eyer and Peterson, *Neuron* 12: 389-405, 1994; Ohara et al., *J. Cell Biol.* 121: 387-395, 1993; Zhu et al., *Exp. Neurol.* 148: 299-316, 1997).
- [0144] NFL 유전자의 돌연변이는 Charcot-Marie 치아 질환, 탈수초화 유형 1F (CMT1F) 및 Charcot-Marie 치아 질환, 축삭 타입 2E (CMT2)를 유발하는 것으로 나타났다. NFL 유전자의 돌연변이는 뉴런의 신경 필라멘트의 어셈블리에 영향을 미친다 (Sasaki et al., *Hum. Mol. Genet.* 15: 943-952, 2006; 그리고 Yates et al., *Eur. J. Cell Biol.* 88: 193-202, 2009).
- [0145] 중간 및 무거운 서브 유닛과 함께, 신경필라멘트 경쇄는 뉴런 세포 골격의 스캐폴딩 단백질 중 하나를 나타내고 (Teunissen et al., *Mult. Scler.* 18(5):552-556, 2012), 축삭 손상 후 세포외 공간에서 방출된다.
- [0146] 인간 신경필라멘트 경쇄의 cDNA 및 단백질 서열은 차례로 서열 번호: 1 및 서열 번호: 2에서 제공된다. 마우스 신경필라멘트 경쇄의 cDNA 및 단백질 서열은 차례로 서열 번호: 3 및 서열 번호: 4에서 제공된다.
- [0147] **인간 신경필라멘트 경쇄 cDNA 서열 (서열 번호: 1)**
- [0148] ATGAGTTCCTTCAGCT ACGAGCCGTA CTACTCGACC TCCTACAAGC GCGCTACGT GGAGACGCCCGGGTGCACA TCTCCAGCGT GCGCAGCGGC TACAGACCG CACGCTCAGC TTA CTCCAGCTACTCGGCGC CGGTGTCTTC CTCGCTGTCC GTGCGCCGA GCTACTCTC CAGCTCTGGATCGTTGATGC CCACTCTGGA GAACCTCGAC CTGAGCCAGG TAGCCGCCAT CAGCAACGACCTCAAGTCCA TCCGCACGCA GGAGAAGGCG CAGCTCCAGG ACCTCAATGA CCGCTTCGCC
- [0149] AGCTTCATCG AGCGCGTGCA CGAGCTGGAG CAGCAGAACA AGGTCTGGA AGCCGAGCTGCTGGTGTCTGC GCCAGAAGCA CTCCGAGCCA TCCCGCTTCC GGGCGCTGTA CGAGCAGGAGATCCGCGACC TCGCGCTGGC GCGGAAGAT GCCACCAACG AGAAGCAGGC GCTCCAGGGCGAGCGCAAG GGCTGGAGGA GACCCTGCGC AACCTGCAGG CGCGCTATGA AGAGGAGGTGCTGAGCCGCG AGGACGCCGA GGGCCGGCTG ATGGAAGCGC GCAAAGGCGC CGACGAGGCG
- [0150] GCGCTCGCTC GCGCCGAGCT CGAGAAGCGC ATCGACAGCT TGATGGACGA AATCTCTTTTCTGAAGAAAG TGCACGAAGA GGAGATCGCC GAACTGCAGG CGCAGATCCA GTACGCGCAGATCTCCGTGG AGATGGACGT GACCAAGCCC GACCTTCCG CCGCGCTCAA GGACATCCGCGCAGTACG AGAAGCTGGC CGCAAGAAC ATGCAGAACG CTGAGGAATG GTTCAAGAGCCGCTTCACCG TGCTGACCGA

GAGCGCCGCC AAGAACACCG ACGCCGTGCG CGCCGCCAAG

[0151] GACGAGGTGT CCGAGAGCCG TCGTCTGCTC AAGGCCAAGA CCCTGGAAAT CGAAGCATGCCGGGCATGA ATGAAGCGCT GGAGAAGCAG
CTGCAGGAGC TGGAGGACAA GCAGAACGCCGACATCAGCG CTATGCAGGA CACGATCAAC AAATTAGAAA ATGAATTGAG
GACCACAAAGAGTGAAATGG CACGATACCT AAAAGAATAC CAAGACCTCC TCAACGTGAA GATGGCTTTGGATATTGAGA TTGCAGCTTA
CAGGAAACTC TTGGAAGGCG AGGAGACCCG ACTCAGTTTC

[0152] ACCAGCGTGG GAAGCATAAC CAGTGGCTAC TCCCAGAGCT CCCAGGTCTT TGGCCGATCTGCCTACGGCG GTTTACAGAC CAGCTCCTAT
CTGATGTCCA CCCGCTCCTT CCCGCTCTACTACACCAGCC ATGTCCAAGA GGAGCAGATC GAAGTGGAGG AAACCATTGA
GGCTGCCAAGGCTGAGGAAG CCAAGGATGA GCGCCCTCT GAAGGAGAAG CCGAGGAGGA GGAGAAGGACAAGGAAGAGG CCGAGGAAGA
GGAGGCAGCT GAAGAGGAAG AAGCTGCCAA GGAAGAGTCT

[0153] GAAGAAGCAA AAGAAGAAGA AGAAGGAGGT GAAGGTGAAG AAGGAGAGGA AACCAAAGAAGCTGAAGAGG AGGAGAAGAA AGTTGAAGGT
GCTGGGGAGG AACAAGCAGC TAAGAAGAAAGATTGA

[0154] **인간 신경필라멘트 경쇄 아미노산 서열 (서열 번호: 2)**

[0155] MSSFSYEPYYSTSYKRRYVETPRVH ISSVRSGYSTARSAYSSYSAPVSSSLSVRRSYSSSSGSLMPSENLDLSQVAAI SNDLKS IRTQEKAQLQDLNDRFA
SFIERVHELEQNKVLEAELL VLRQKHSEPSRFALYEQE IRDLRLAEDATNEKQALQGEREGLEETLRNLQARYEEVLSREDAEGRLMEARKGADEAAL
ARAELEKRIDSLMDEI SFLKKVHEEEI AELQAQIQYAQISVEMDVTKPDL SAALKDIRAQYEKLAANKMQNAEEWFKSRFTVL TESAAKNDAVRAAKDEVS
ESRRLKAKTLE IEACRGMNEALEKQLQELEDKQNADISAMQDTINKLENELRTTKSEMARYLKEYQDLLNVKMALDIEIAAYRKLEGEETRLSFTSVGSI
TSGYSQSSQVFGRSAYGGLQTSSYLMSTRSFPSYTSHVQEEQIEVEETIEAAKAEAKDEPPSEGEAEKEEKDEKEAEKEEAEKEEAEKEEAEKEE
GGEGEGETKEAEKEEKKEEGAGEEQAAKKKD

[0156] **마우스 신경필라멘트 경쇄 cDNA 서열 (서열 번호: 3)**

[0157] ATGAGTTCGTTCCGCTACGATCCGTACTTTTCGACCTCCTACAAGCGCGCTATGTGGAGACGCCCGGGTGCACATCTCCAGCGTGCAGCGGCTACAGC
ACGGCGCGCTCCGCTACTCCAGCTACTCCGCGCGGTCTCTCTCGTGTCCGTGCGCCGAGCTACTCGTCCAGCTCTGGCTCTTTGATGCCAGCCTG
GAGAATCTCGATCTGAGCCAGGTAGCCGCCATCAGCAACGACCTCAAGTCTATCCGCACACAAGAGAAGGCACAGCTGCAGGACCTCAACGATCGCTTCGCC
AGCTTCATCGAGCGCGTGCACGAGCTGGAGCAGCAGAACAAGGTCTGGAAGCCGAGCTGTTGGTGTGCGCCAGAAACACTCTGAGCCTTCCCGCTTCCGC
GCCCTGTACGAGCAGGAGATCCGCGATCTCGGCTGGCAGCGGAAGACGCCACTAACGAGAAGCAGGCGTGCAGGGCGAGCGCAGGGGCTGGAGGAGCT
CTGCGCAACCTGCAGGCTCGCTATGAGGAAGAAGTGCTGAGCCGCGAGGACGCCGAGGGCGCGGTGATGGAAGCGCGCAAAGTGCGGATGAGGCCGCGCTC
GCCCCGCGCGAGCTGGAGAAGCGCATCGACAGCCTGATGGACGAGATAGCTTTCCTGAAGAAGGTGCACGAGGAAGAGATCGCCGAGCTGCAGGCTCAGATC
CAGTATGCTCAGATCTCCGTGGAGATGGACGTGTCTCCAAGCCGACCTCTCCGCGCTCTCAAGGACATCCGCGCTCAGTACGAGAAGCTGGCCGCCAAG
AACATGCAGAAGCCGAAGAGTGGTTCAAGAGCCGCTTACCCTGTCTAACCGAGAGCGCCGCAAGAACACCGACGCTGTGCGCGTGCAGGACGAGGTG
TCGGAAGCCGCCCTGCTCAAGGCTAAGACCCTGGAGATCGAAGCCTGCCGGGTATGAACGAAGCTCTGGAGAAGCAGCTGCAGGAGCTAGAGGACAAG
CAGATGCAGACATTAGCGCCATGCAGGACACAATCAACAACTGGAGAATGAGCTGAGAAGCAGGAGCGAGATGGCCAGGTACCTGAAGGAGTACCAG
GACCTCTCAATGTCAAGATGGCCTTGACATCGAGATTGACAGTTACAGAAAACCTTGAAGGCGAAGAGACCAGGCTCAGTTTACCAGCGTGGGTAGC
ATAACCAGCGCTACTCTCAGAGCTCGCAGGTCTTCGGCGTTCTGCTTACAGTGGCTTGACAGAGCAGCTCTACTTGATGTCTGCTCGCTTTTCCAGCC
TACTATACCAGCCAGTCCAGGAAGAGCAGACAGAGGTGAGGAGACCATTGAGGCTACGAAAGCTGAGGAGGCCAAGGATGAGCCCCCTCTGAAGGAGAA
GCAGAAGAGGAGGAGAAGGAGAAAGAGGAGGAGAGGAAGAGGAAGGCGCTGAGGAGGAAGAAGCTGCCAAGGATGAGTCTGAAGACACAAAAGAAGAAGAA
GAAGTGTTGAGGTTGAGGAGGAAGACCAAAAGATCTGAAGAGGAAGAGAAGAAAGAGGAGAGTGCTGGAGAGGAGCAGGTGGCTAAGAAGAAAGATTGA

[0158] **마우스 신경필라멘트 경쇄 아미노산 서열 (서열 번호: 4)**

[0159] MSSFGYDPYFSTSYKRRYVETPRVH ISSVRSGYSTARSAYSSYSAPVSSSLSVRRSYSSSSGSLMPSENLDLSQVAAI SNDLKS IRTQEKAQLQDLNDRFA
SFIERVHELEQNKVLEAELL VLRQKHSEPSRFALYEQE IRDLRLAEDATNEKQALQGEREGLEETLRNLQARYEEVLSREDAEGRLMEARKGADEAAL
ARAELEKRIDSLMDEI AFLKKVHEEEI AELQAQIQYAQISVEMDVSSKPDLSAALKDIRAQYEKLAANKMQNAEEWFKSRFTVL TESAAKNDAVRAAKDEV
SESRLKAKTLE IEACRGMNEALEKQLQELEDKQNADISAMQDTINKLENELRSTKSEMARYLKEYQDLLNVKMALDIEIAAYRKLEGEETRLSFTSVGS
ITSGYSQSSQVFGRSAYSGLQSSSYLMSARSFPAYTSHVQEEQTEVEETIEATKAEAKDEPPSEGEAEKEEKEKEEGEAEKEEAEKEEAEKEEAEKEE
EGGEGEEDTKESEEEKKEESAGEEQVAKKKD

[0160] 본원에서 기술된 임의의 방법의 일부 구체예들은 샘플 또는 샘플들 (가령, 제 1 및 제 2 시점에서 대상으로부터 획득한 샘플)에서 신경필라멘트 경쇄 단백질의 수준 또는 수준들(가령, 제 1 수준과 제 2 수준)을 결정하기 위
한 분석을 실행하는 단계를 포함할 수 있다. 신경 필라멘트 경쇄의 수준 또는 수준들을 검출하는데 사용될 수
있는 비-제한적 분석이 본원에 기재되어 있다. 신경 필라멘트 경쇄의 수준 또는 수준들을 검출하기 위해 사용

될 수 있는 추가의 분석법은 당업계에 공지되어 있다.

- [0161] 상업적으로 이용가능한 효소-연계된 면역흡착 분석 (UmanDiagnostics)은 대상으로부터 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 비롯한 샘플 또는 샘플들에서 신경필라멘트 경쇄 단백질의 수준 또는 수준들을 측정하는데 이용될 수 있다. 전기화학발광 (ECL)-기반 분석을 또한 이용하여 신경필라멘트 경쇄의 수준 또는 수준들을 탐지할 수 있다. 가령, Lycke et al., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 64(3):402-404, 1998; Teunissen et al., *Neurology* 72(15):1322-1329, 2009; Disanto et al., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 87(2):126-129, 2015; 그리고 Kuhle et al., *Mult. Scler.* 22(12): 1550-1559, 2016 참고. 신경필라멘트 경쇄 단백질의 수준 또는 수준들을 탐지하기 위하여 실행될 수 있는 또다른 분석은 단일-분자 어레이 (Simoa) 분석으로써, Kuhle et al., *Clin. Chem. Lab Med.* 54(10): 1655-166, 2016; 그리고 Gisslen et al., *EBioMedicine* 3:135-140, 2016)에서 상술된다. 신경 필라멘트 경쇄에 대한 Simoa 분석은 Quanterix (NF-LIGHT®)에서 시판되고있다. NF-LIGHT® Quanterix Simoa 분석은 인간 대상으로부터 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 포함하는 샘플 안에 신경필라멘트 경쇄 단백질의 수준을 탐지하는데 이용되어 왔었다. NF-LIGHT® Quanterix Simoa 분석에 사용된 항체 (Uman Diagnostics, Umea, Sweden에서 구입)는 인간, 마우스, 소 및 마카크 신경 필라멘트 경쇄 단백질과의 교차 반응성을 보여준다. NF-LIGHT® Quanterix Simoa 분석은 디지털 면역분석이다.
- [0162] 샘플에서 신경 필라멘트 경쇄 단백질의 수준을 검출하는데 사용될 수있는 추가의 비-제한적 분석은 효소-연계된 면역흡착 분석 (ELISA), 민감한 샌드위치 ELISA 분석, 전기화학발광 (ECL)-기반 분석, 질량 분석 (MS), 웨스턴 블롯팅, 형광-활성화 세포 분류 (FACS), 면역 조직 화학을 포함한다.
- [0163] 대상으로부터 얻은 샘플 (예를 들어, 본원에 기술된 임의의 예시적인 샘플 중 하나)에서 신경 필라멘트 경쇄의 수준 또는 수준을 검출하기 위해 사용될 수있는 다른 분석은 면역 분석 (예를 들어, 효소-연계된 면역흡착 분석, 샌드위치 효소-연계된 면역흡착 및 면역 침전) 및 단백질체(proteomic) 기술을 포함한다.
- [0164] **신경필라멘트 경쇄 단백질 탐지**
- [0165] 혈청, 혈장, 또는 혈액 샘플에서 신경필라멘트 경쇄 (NFL)를 탐지하기 위한 분석
- [0166] 단일-분자 어레이 (Simoa) 분석은 매우 민감성 분석으로 낮은 농도의 신경필라멘트 경쇄의 정확한 정량화를 가능하게 한다 (Disanto et al., *Ann. Neurol.* 81(6):857-870, 2017; Rohrer et al., *Neurology* 87(13):1329-1336, 2016; 그리고 Novakova et al., *Neurology* 89(22): 2230-2237, 2017).
- [0167] 포획 모노클로날 항체 (mAB) 47:3을 완충제 교환하고, 0.3 mg/mL로 희석하고, 4×10^6 상자성 비드 (Quanterix Corporation)를 완충제 교환하고, 0.5 mg/mL 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드(Quanterix)를 사용하여 활성화에 이어, 실온에서 30-분 배양 (HulaMixer, Thermo Fischer Scientific)한다. 희석된 포획 mAB 47:3을 세척된 그리고 활성화된 상자성 비드와 2-시간 실온에서 믹스에서 항온처리하여 접합시킨다. 항온처리 후, 비드는 자력 분리기를 사용하여 3 회 세척되고, 차단된다. 이어서, 접합된 비드를 현탁시키고 4°C에서 저장한다.
- [0168] Simoa 분석은 2-단계 Assay Neat 20 프로토콜을 사용하여 Simoa HD-1 기기 (Quanterix)에서 실행된다. 간략하게 설명하자면, Tris-완충된 염수 (TBS)에 100 μ L의 구경측정기(calibrator)/샘플, 0.1% Tween 20, 1% 분유, 400 μ g/mL Heteroblock (Omega Biologicals), 25 μ L 접합된 비드/TBS, 0.1% Tween 20, 1% 분유, 300 μ g/mL Heteroblock, 그리고 20 μ L의 mAB 2:1 (0.1 μ g/mL TBS, 0.1% Tween 20, 1% 분유, 300 μ g/mL Heteroblock)는 35분 15초 동안 항온처리된다(47회 카덴스, 1 카덴스는 45초임). 이어서, 혼합물을 세척한다. 이어서, 스트렙타비딘-접합된 β -갈락토시다제 (150 pM; Quanterix) 100 μ L를 첨가한 후, 5 분 15 초 (7회-카덴스) 항온처리 및 세척하였다. 그런 다음 혼합물을 Simoa HD-1 기기에 둔다. 관독하기 전에, 25 μ L 레조루핀 β -D-갈락토피라노사이드 (Quanterix)를 첨가하였다. 구경측정기 곡선은 NFL ELISA (NF-light, UmanDiagnostics)의 표준을 사용하여 구성된다. 샘플 및 구경측정기는 중복 측정된다.
- [0169] NFL 수준은 정상적인 가정을 충족시키기 위해 로그-변환된다. 건강한 대조군에서 sNf1의 분포는 Rigby and Stasinopoulous, *Stat Med* 23 : 3053-3076, 2004에 따른 Box-Cox t 분포를 사용하여 위치, 스케일 및 모양에 대한 GAMLSS (Generalized Additive Models)를 사용하여 모델링되었고, 입방 스플라인과 백분위 수 곡선을 얻는다.
- [0170] 분석-내 및 분석-간 변동성을 정량화하기 위해, 건강한 대조군에서 100 개의 무작위 샘플을 추출하여 부트 스트래핑(bootstrapping)을 적용한다.

- [0171] 선형 회귀 모델은 log sNFL과의 연관성을 조사하는 데 사용된다. log sNFL과의 연관성을 조사하기 위해, 선형 일반화된 추정 방정식 (GEE) 모델이 유사하게 사용된다.
- [0172] 초고감도 Simoa 분석을 통한 혈액 NFL 측정
- [0173] 혈청 Nf1 수준은 중방향 혈액 샘플에서 조사된다.
- [0174] 시판되는 ELISA (UmanDiagnostics NF-light® assay)는 두 개의 매우 특이적인 비-경쟁 모노클로날 항체 (47:3 및 2:1)를 사용하여 뇌척수액 (CSF) 샘플에서 가용성 NFL을 정량한다. CSF 샘플을 분석하기 위해 이 분석법을 사용하여, NFL은 NFH보다 더 민감하여 MS 대 대조군의 상이한 단계에서 환자를 구별하는 것으로 밝혀졌다(Kuhle et al., *Mult Scler* 19:1597-1603, 2013). UmanDiagnostics와 함께, 고감도 전기화학발광 (ECL)-기반 NFL 분석이 임상 설정과 관련된 농도에서 혈청에서 NFL의 정량에 적합하게 개발되었다 (Gaiottino et al., *PLoS One* 2013;8(9):e75091, 2013; 그리고 Disanto et al., *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87(2): 126-129, 2015). HD-1 분석기는 단일-분자 어레이 (Simoa) 및 단일화된 캡처 마이크로 비드의 동시 계수에 의존한다 (Rissin et al., *Nat Biotechnol* 28:595-599, 2010). 이 기기는 기존의 면역 분석 플랫폼과 유사한 비용으로, 소비가능한 어레이 및 광학 시스템과, 면역분석을 디지털화하는 신규인 이미징 모듈을 갖는 확립된 상자성 마이크로비드-기반 시약 로봇에 통합한다(Wilson et al., *J Lab Autom* 21(4): 533-547, 2015). 이 시스템은 사용자-개발한 맞춤형 시약 및 분석 프로토콜 뿐만 아니라, 사전-검증된 분석 키트 메뉴를 수용할 수 있다. 여러 질병 영역을 포괄하는 다양한 면역 분석에서, 완전 자동화된 Simoa 분석은 밀리 리터당 펩토그램(femtogram)에서 ≥ 4 log의 측정 범위, 한 자리 CVs 및 감도를 나타냈다 (Wilson et al., *J Lab Autom* 21(4): 533-547, 2015). 따라서, Simoa HD-1 분석기는 기존의 형광, 화학발광 및 ECL 면역분석 기기보다 대략적으로 3 로그가 더 민감하다.
- [0175] **참고 수준**
- [0176] 본원에서 기술된 임의의 방법의 일부 구체예들에서, 참고 수준은 신경계 장애(예를 들어, MS) 또는 신경 조직 손상을 갖는 것으로 진단받은 적이 없거나 또는 확인되지 않은, 그리고 신경계 장애 가족력(가녕, MS) 또는 신경 조직 손상 가족력이 없는 대상 (예를 들어, 18 내지 70 세 사이의 대상)로부터 취득된 유사한 샘플에서 검출된 신경 필라멘트 경쇄 단백질의 수준일 수 있다. 일부 구체예들에서, 참고 수준은 임계치 신경필라멘트 경쇄 단백질의 수준일 수 있다.
- [0177] 신경필라멘트 경쇄 단백질의 참고 수준 (가령, 혈청을 포함하는 샘플의 경우)은 약 10 pg/mL 내지 약 35 pg/mL (가령, 약 10 pg/mL 내지 약 30 pg/mL, 약 10 pg/mL 내지 약 25 pg/mL, 약 10 pg/mL 내지 약 20 pg/mL, 10 pg/mL 내지 약 15 pg/mL, 15 pg/mL 내지 약 35 pg/mL 약 15 pg/mL 내지 약 30 pg/mL, 약 15 pg/mL 내지 약 25 pg/mL, 약 15 pg/mL 내지 약 20 pg/mL, 약 20 pg/mL 내지 약 35 pg/mL, 약 20 pg/mL 내지 약 30 pg/mL, 약 20 pg/mL 내지 약 25 pg/mL, 약 25 pg/mL 내지 약 35 pg/mL, 또는 약 25 pg/mL 또는 약 30 pg/mL)이다.
- [0178] 일부 구체예들에서, 신경필라멘트 경쇄 단백질의 참고 수준은 건강한 대상 (예를 들어, 질병 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 신경계 장애 또는 신경 조직 손상)을 갖는 것으로 진단되거나 확인되지 않은, 그리고 장애 또는 질환(가령, 신경계 질환 또는 장애)의 증상을 나타내지 않고, 그리고 신경계 질환 또는 장애를 발달시킬 위험이 증가되지 않은 것으로 간주되는) 집단에서 유사한 샘플 안에서 탐지되는 신경필라멘트 경쇄 단백질의 수준의 백분위수 값 (가령, 평균 값, 99% 백분위수, 95% 백분위수, 90% 백분위수, 85% 백분위수, 80% 백분위수, 75% 백분위수, 70% 백분위수, 65% 백분위수, 60% 백분위수, 55% 백분위수, 또는 50% 백분위수)이 될 수 있다.
- [0179] 일부 구체예들에서, 참고 수준은 더 이른 시점에서 대상으로부터 얻은 유사한 샘플에서 검출된 신경 필라멘트 경쇄의 수준일 수 있다.
- [0180] **CHS-131 (INT-131)**
- [0181] CHS-131은 예시적인 화학식 (I)의 화합물이다.
- [0182] 한 측면에서, CHS-131은 신경계 장애 (가령, 다발성 경화증 (MS), 재발성-이장성 MS (RRMS), 또는 알츠하이머 질환) 또는 신경 조직 손상을 갖는 것으로 진단받은 대상, 또는 신경계 장애 (가령, 다발성 경화증 (MS), 재발성-이장성 MS (RRMS), 또는 알츠하이머 질환) 또는 신경 조직 손상의 증상을 나타내지 않은 대상에서 신경 염증을 감소시킨다. 일부 구체예들에서, 대상은 신경계 장애의 초기 단계 또는 초기 단계 또는 경증 신경 조직 손상을 갖는 것으로 확인 또는 진단받았을 수 있다.
- [0183] 일부 구체예들에서, CHS-131의 투여는 대상(가령, 본원에 기재된 임의의 대상)에서 뇌의 위축 또는 퇴행을 감소시킨다. 일부 구체예들에서, CHS-131의 투여는 상기 대상 (가령, 본원에 기재된 임의의 대상)에서 흑색질, 닙

창구, 시상밀핵 및/또는 소뇌의 위축 또는 퇴행을 감소시킨다. 일부 구체예들에서, CHS-131의 투여는 상기 대상 (가령, 본원에 기재된 임의의 대상)의 뇌의 피질 위축을 감소시킨다.

[0184] 한 측면에서, CHS-131의 투여는 상기 대상 (가령, 본원에 기재된 임의의 대상)에서 동반이환 (가령, 심혈관 질환, 유형 2 진성 당뇨병) 발달 위험을 감소시킨다.

[0185] 한 구체예에서, CHS-131은 신경계 장애 또는 신경 조직 손상을 치료하는 다른 치료법만큼 효과적이거나, 또는 더 효과적이다. 이들 요법은 신경계 장애 또는 신경 조직 손상 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 신경계 장애) 및 신경계 장애 또는 신경 조직 손상을 치료하기 위해 개발 중인 것 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 신경계 장애)을 치료하도록 승인된 요법을 포함한다.

[0186] 본원에서 기술된 임의의 방법의 일부 구체예들에서, 치료 유효량의 구조식 (I), 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 포함하는 약학 조성물은 하나 또는 그 이상의 추가 치료 (가령, 본원에서 기술된 임의의 다른 예시적인 치료 또는 요법)와 함께 상기 대상에게 공동-투여될 수 있다.

[0187] 치료의 추가 방법

[0188] 다음을 포함하는 대상을 치료하는 방법이 본원에 제공된다: 신경필라멘트 경쇄 단백질의 참고 수준과 비교하였을 때 (가령, 본원에서 기술된 신경필라멘트 경쇄 단백질의 임의의 예시적인 참고 수준 또는 당분야에 공지된 수준), 대상으로부터 획득된 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 비롯한 샘플 안에 신경필라멘트 경쇄 단백질의 상승된 수준을 갖는 대상(가령, 본원에서 기술된 임의의 예시적인 대상)을 선별하고; 그리고 가령, 본원에서 기술된 임의의 투여용량 또는 빈도를 이용하여 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 포함하는 약학 조성물(가령, CHS-131)을 상기 선별된 대상에게 투여한다.

[0189] 다음을 포함하는, 대상 (가령, 본원에 기재된 임의의 대상)을 치료하는 방법을 또한 제공한다: 제 1 시점에서 대상으로부터 획득된 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 비롯한 샘플 안에 신경필라멘트 경쇄 단백질의 제 1 수준과 비교하였을 때; 제 2 시점에서 상기 대상으로부터 획득된 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 비롯한 샘플 안에 상승된 신경필라멘트 경쇄 단백질의 제 2 수준을 갖는 대상을 선별하고, 그리고 가령, 본원에서 기술된 임의의 투여용량 또는 빈도를 이용하여, 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 가령, CHS-131, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 포함하는 약학 조성물을 상기 선별된 대상에게 투여한다.

[0190] 대상을 위한 치료를 선별하는 방법

[0191] 신경필라멘트 경쇄 단백질의 참고 수준(가령, 본원에서 기술된 신경필라멘트 경쇄 단백질의 임의의 예시적인 참고 수준)과 비교하였을 때, 대상으로부터 획득된 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 비롯한 샘플 안에 신경필라멘트 경쇄 단백질의 상승된 수준을 갖는 대상을 식별해내고; 그리고 상기 식별된 대상을 위하여 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 포함하는 약학 조성물을 선택하는 것을 포함하는 대상 (가령, 본원에 기재된 임의의 대상)을 위한 치료를 선택하는 방법을 또한 본원에서 제공한다.

[0192] 다음을 포함하는 대상에 대한 치료법을 선택하는 방법이 또한 제공된다: 제 1 시점에서 대상(가령, 본원에 기재된 임의의 대상)으로부터 획득된 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 비롯한 샘플 안에 신경필라멘트 경쇄 단백질의 제 1 수준과 비교하였을 때, 제 2 시점에서 상기 대상으로부터 획득된 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 비롯한 샘플 안에 상승된 신경필라멘트 경쇄 단백질의 제 2 수준을 갖는 대상을 확인하고; 그리고 상기 식별된 대상을 위하여 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 포함하는 약학 조성물을 선택한다. 제 1 및 제 2 샘플 안에 신경필라멘트 경쇄 단백질의 수준을 탐지하는 것을 포함하는 임의의 방법에서, 당업자는 가령, 상기 샘플은 유사할 수 있다(가령, 두 샘플은 모두 혈청 샘플이고, 두 샘플은 모두 혈액 샘플이고, 두 샘플은 모두 혈장 샘플이고, 또는 두 샘플은 모두 뇌척수액 샘플이다)는 것을 인지할 것이다.

[0193] 이들 방법의 일부 구체예들은 상기 선별된 약학 조성물의 하나 또는 그 이상의 투여용량 (가령, 최소한 2, 최소한 5, 또는 최소한 10 투여용량)을 상기 확인된 대상에게 투여하는 것을 또한 포함한다. 이들 방법의 일부 구체예들은 확인된 대상의 임상 기록에 상기 선별된 약학 조성물을 기록하는 것을 더 포함한다.

[0194] 또한, 치료를 위한 대상을 선택하는 방법이 본원에 제공된다: 신경필라멘트 경쇄 단백질의 참고 수준과 비교하였을 때, 상기 대상으로부터 획득한 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 포함하는 샘플 안에 신경필라멘트 경쇄 단백질의 수준이 상승된 대상을 확인하고; 그리고 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로

수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 포함하는 약학 조성물로 치료하기 위한 식별된 대상을 선택한다.

[0195] 치료 대상 (가령, 본원에 기재된 임의의 대상)을 선별하는 방법이 또한 제공된다: 제 1 시점에서 대상으로부터 획득된 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 비롯한 샘플 안에 신경필라멘트 경쇄 단백질의 제 1 수준과 비교하였을 때, 제 2 시점에서 상기 대상으로부터 획득된 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 비롯한 샘플 안에 상승된 신경필라멘트 경쇄 단백질의 제 2 수준을 갖는 대상을 확인하고; 그리고 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 포함하는 약학 조성물을 이용한 치료를 위하여, 상기 확인된 대상을 선택한다.

[0196] 임상 시험에 참여할 대상(가령, 본원에 기재된 임의의 대상)을 선별하는 방법이 또한 본원에서 제공된다: 신경필라멘트 경쇄 단백질의 참고 수준과 비교하였을 때 (가령, 본원에서 기술된 신경필라멘트 경쇄 단백질의 임의의 예시적인 참고 수준), 상기 대상으로부터 획득한 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 포함하는 샘플 안에 신경필라멘트 경쇄 단백질의 상승된 수준을 갖는 대상을 확인하고; 그리고 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체 (가령, CHS-131, 가령, 본원에서 기술된 임의의 투여용량 또는 빈도를 이용하여)를 포함하는 약학 조성물의 투여를 포함하는 임상 시험 참가를 위한 상기 확인된 대상을 선택한다.

[0197] 또한 다음을 포함하는 임상 시험에 참여하기 위한 대상을 선택하는 방법이 제공된다: 제 1 시점에서 대상(가령, 본원에 기재된 임의의 대상) 으로부터 획득된 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 비롯한 샘플 안에 신경필라멘트 경쇄 단백질의 제 1 수준과 비교하였을 때, 제 2 시점에서 상기 대상으로부터 획득한 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 포함하는 샘플 안에 상승된 신경필라멘트 경쇄 단백질의 제 2 수준을 갖는 대상을 확인하고; 그리고 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 포함하는 약학 조성물의 투여 (가령, CHS-131, 가령, 본원에서 기술된 임의의 투여용량 또는 빈도를 이용하여)를 포함하는 임상 시험에 참여를 위한 상기 확인된 대상을 선택한다.

[0198] 예측 방법

[0199] 대상에서 치료 효과를 예측하는 방법이 본원에서 제공되는데, 이 방법은 다음을 포함한다: 상기 대상으로부터 획득된 뇌척수액, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 비롯한 샘플 안에 신경필라멘트 경쇄 단백질 수준을 결정하고; 그리고 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 포함하는 약학 조성물을 이용한 치료는 신경필라멘트 경쇄 단백질의 참고 수준과 비교하였을 때, 혈액, 혈청, 또는 혈장을 비롯한 샘플에 신경필라멘트 경쇄 단백질의 상승된 수준을 갖지 않은 대상과 비교하였을 때, 신경필라멘트 경쇄 단백질의 참고 수준과 비교하였을 때, 샘플 안에 신경필라멘트 경쇄 단백질의 상승된 수준을 갖는 대상에게서 더욱 효과적임을 결정한다.

[0200] 일부 측면에서, 상기 방법은 대상으로부터 제 2 시점에서 뇌척수액, 혈액, 혈청 또는 혈장을 포함하는 제 2 샘플을 획득하고, 결정 단계를 반복하는 단계를 포함할 수 있다.

[0201] 조성물 및 키트

[0202] 본원에 기재된 임의의 화합물 중 최소한 하나의 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물 (예를 들어, 약학 조성물) 및 본원에 기재된 임의의 방법을 수행하기 위한 설명서를 또한 제공된다. 일부 구체예들에서, 상기 조성물 (가령, 약학 조성물)은 멸균 바이알 또는 사전-로드된 주사기에 배치될 수 있다.

[0203] 일부 구체예들에서, 상기 조성물 (가령, 약학 조성물)은 상이한 투여 경로 (예를 들어, 두개내, 정맥내, 피하 또는 근육 내)를 위해 제형화된다. 일부 구체예들에서, 상기 조성물 (가령, 약학 조성물)은 약학적으로 수용가능한 염 (가령, 인산염 완충된 염수)을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 조성물 (가령, 약학 조성물)은 프로드럭, 또는 이의 이성질체를 포함한다. 본원에 기술된 임의의 약학 조성물의 단일 또는 다중 투여는, 예를 들어, 환자에 의해 요구되고, 허용되는 용량 및 빈도에 따라 대상에게 제공될 수 있다. 약학 조성물의 투여량은 상태, 질환 또는 증상을 효과적으로 치료 또는 개선하기에 충분한 양의 화학식(I)의 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 프로드럭 또는 이의 이성질체를 제공해야한다.

[0204] 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 프로드럭 또는 이성체를 포함하는 임의의 약학 조성물의 하나 또는 그 이상 (가령, 최소한 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20)을 함유하는 키트가 또한 본원에서 제공된다. 일부 구체예들에서, 키트는 본원에 기재된 임의의 방법을 수행하기 위한 설명서를 포함할 수 있다. 일부 구체예들에서, 키트는 본원에서 기술된 최소한 1회 투여분량의 임의의 조성물 (가령, 약학 조성물)을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 키트는 본원에서 기술된 임의의 약학 조성물

을 투여하기 위한 주사기를 제공할 수 있다. 본원에 기재된 키트는 이에 제한되지 않으며; 다른 변형은 당업자에게 명백할 것이다.

[0205] 본 발명은 하기 실시예에서 추가로 설명되며, 이는 청구 범위에 기재된 본 발명의 범위를 제한하지 않는다.

[0206] 실시예

[0207] 실시예 1: INT131은 감소된 아디포넥틴 수준을 갖은 환자에서 아디포넥틴의 강력한 상향조절제다

[0208] 방법

[0209] 무작위, 이중-맹검, 위약-대조된, 24-주 연구를 수행하여 아디포넥틴 수준을 측정하였다. 연구는 2-주 리드-인(lead-in) 기간, 24-주 이중-맹검 치료 기간 및 2-주 추적 기간을 가졌다. 환자 아디포넥틴 수준이 감소된 질환인- 유형 2 당뇨병 (TD2)을 갖는 367 명의 대상은 24주 동안 매일 무작위로 0.5, 1, 2 또는 3 mg ("mg")의 INT131 베실레이트, 45mg의 피오글리타존 또는 위약을 배정받았다. 아디포넥틴 수준을 측정하기 위하여, 주 0, 2, 6, 12 및 24에 혈액을 빼내었다.

[0210] 이 연구의 결과에서 1, 2 및 3 mg 용량의 INT131은 위약과 비교하여, HbA1c 수준의 통계적으로 유의미한 감소를 야기한다는 것이 입증되었다. 또한, 이 연구는 2 및 3 mg 용량의 INT131이 적어도 45 mg의 피오글리타존 (pioglitazone), 뿐만 아니라 TD2에 대한 FDA 승인 치료제인 HbA1c 수준을 감소시켰음을 입증하였다. DePaoli, et al. Diabetes Care 2014;37:1918-1923 참고. 따라서, 2 및 3 mg 투여분량의 INT131은 TD2를 치료하는데 있어서 효과적인 것이다.

[0211] 아디포넥틴 결과

[0212] 기선 (주 0)에서 평균 아디포넥틴 수준은 1.94 밀리그램/밀리리터 ("μg/mL")였다. 기선 및 24 주치의 평균 아디포넥틴 수준, 그리고 기선 (0 주차)에서 24 주차까지의 아디포넥틴 수준의 평균 변화는 하기 표 1에 개시되어 있다. 각 그룹에서 테스트한 샘플의 표준 편차는 (괄호)에 나열되어 있다. 평균 기선 아디포넥틴 값은 처리군에서 유사하였다.

표 1

표 1. 아디포넥틴 혈청 수준에서의 변화

평균 아디포넥틴 (μg/mL)	위약	0.5 mg INT131	1 mg INT131	2 mg INT131	3 mg INT131	45 mg 피오글리타존
n	56	56	59	60	60	57
주 0	1.85 (1.153)	1.73 (1.190)	1.87 (1.217)	1.87 (1.098)	2.00 (1.215)	2.32(2.185)
주 24	1.9(1.510)	2.28(1.540)	3.15(2.533)	5.14(3.650)	5.83(4.826)	5.28(3.222)
평균 변화	0.05(0.680)	0.56(0.906)	1.28(1.882)	3.27(3.002)	3.83(4.313)	2.96(2.618)

[0214] 1 mg, 2 mg, 및 3 mg 투여분량의 INT131과 위약과의 치료 비교는 통계학적으로 유의적이었다 ($p \leq 0.0109$). 이는 INT131으로의 치료가 아디포넥틴 수준이 감소된 질환을 앓고 있는 환자 (예: TD2)에서 아디포넥틴 수준이 통계적으로 유의적 증가를 초래했음을 입증한다. 따라서, INT131은 낮은 아디포넥틴 수준의 증가가 유리할 수 있는 질환 (예를 들어, 진행성 핵상 마비)을 갖는 환자를 치료하는데 치료적으로 효과적이다.

[0215] 추가로, 피오글리타존 45 mg과 INT131의 0.5 mg, 1 mg 및 3 mg 용량의 치료 비교는 통계적으로 유의하였다 ($p \leq 0.0408$). 따라서, INT131에 의한 아디포넥틴 수준의 용량 의존적 증가는 피오글리타존으로 인한 증가와 무관하다.

[0216] 결론

[0217] 혈청 아디포넥틴에 대한 치료 효과를 평가하여 선택적 PPAR γ 조절제로서 INT131 및 피오글리타존 45 mg의 상대 효능을 보다 직접적으로 비교할 수 있었다. LOCF를 사용한 기선으로부터 24 주차까지의 아디포넥틴의 평균 변화 (마지막 관측 값 선행 대체법(last observation carried forward)))는 위약 그룹의 경우 0.05 μg/mL, INT131 0.5 mg 그룹의 경우 0.56 μg/mL, INT131 1 mg 그룹의 경우 1.28 μg/mL, 2 mg 그룹의 경우 3.27 μg/mL, INT131 3 mg 그룹의 경우 3.83 μg/mL 및 피오글리타존 45 mg 그룹의 경우 2.96 μg/mL이었다. 따라서, 피오글리타존 45 mg과 대략 동등한 INT131 용량이 2 mg 내지 3 mg 인 경우, HbA_{1c}에 대한 효과와 정량적으로 상이한

방식에서, 1 mg 내지 2 mg의 INT131 용량은 아디포넥틴 수준 증가를 위한 피오글리타존 45 mg과 동등하였다

[0218] 놀랍게도, 2 또는 3 mg의 INT131의 투여는 피오글리타존의 양의 최소한 22 배 이상의 투여보다 혈청 아디포넥틴 수준을 더 크게 상향 조절하였다. 소량의 INT131은 아디포넥틴 수준을 증가시키는 다른 약물과 마찬가지로, 아디포넥틴 수준이 감소하는 질환을 치료하는 데 적어도 효과적이다. INT131은 다른 PPAR γ 작용제보다 혈액 뇌 장벽을 더 쉽게 통과하므로, 동일한 아디포넥틴 증가를 달성하기 위해, INT131이 덜 필요하고, INT131은 다른 PPAR γ 작용제보다 부작용이 적으며, INT131은 신경계 질환에 대한 더 우수한 치료법이다.

[0219] 1, 2 또는 3mg의 INT131의 투여는 아디포넥틴 수준의 예방 또는 억제가 감소하거나, 또는 아디포넥틴 수준 증가가 유익할 수 있는 질환 (예를 들어, 진행성 핵상 마비)을 앓고 있는 환자를 치료한다.

[0220] 실시예 2: INT131은 건강한 대조군에서 아디포넥틴의 강력한 상향조절제다.

[0221] 방법

[0222] 혈청 아디포넥틴 수준에 대한 INT131의 효과를 결정하기 위한 연구가 수행되었다. 14 일 동안 매일 위약, 0.1mg INT131, 1mg INT131 또는 4mg INT131을 받도록 30 명의 건강한 대상을 무작위로 선택했다. 아디포넥틴 수준을 측정하기 위하여, 1, 4, 8 및 14일 차에 혈액을 빼내었다.

[0223] 결과

[0224] 1 일부터 14 일까지 위약 및 0.1mg INT131 투여는 혈청 아디포넥틴 수준에서 유의한 변화를 초래하지 않았고, 0.1mg INT131의 추가 투여는 위약에 비해 아디포넥틴 수준에서 유의적인 변화를 초래하지 않았다. 도 1 참고. 그러나, 1 mg 또는 4 mg INT131의 투여는 위약에 비해 혈청 아디포넥틴 수준의 유의적인 변화와, 1 일부터 14 일까지의 유의적인 변화를 초래하였다. 따라서, INT131의 투여는 건강한 개인(즉, 질환 또는 장애로 인하여 아디포넥틴 수준의 감소가 없는 대상)에서 아디포넥틴을 상향 조절할 수 있다.

[0225] 심지어 대상의 아디포넥틴 수준이 질병 또는 장애로 인하여 감소되지 않았어도, INT131은 아디포넥틴을 상향조절하기 때문에, 진행성 핵상 마비가있는 대상에서 아디포넥틴의 상향 조절은 질환의 징후 및 증상의 진행을 지연시키는 데 유익할 수 있다.

[0226] 실시예 3: INT131은 신경퇴행성 질환에서 신경보호성이며, PSP 치료에 유용하다

[0227] 방법

[0228] 227 명의 치료-처음인 성인 대상 (평균 연령 31세 [범위 18-50]; 65 % 여성)을 3 개의 부분중 하나로 무작위 배정하였다: 러시아 21 개 장소에서 3 mg의 경구 CHS-131 (n = 76); 1 mg의 경구 CHS-131 (n = 76); 위약 (n = 75). 97 %가 파트 1을 끝마쳤다. 포함 기준: 재발성 이장성 다발성 경화증 (RRMS) ≤ 3 년, 등록 후 1 년 이내에 ≥ 1 가돌리늄 양성 병변, 그리고 스크리닝시 EDSS ≤ 6 . 환자들은 새로운 염증성 병변을 확인하기 위해, 매월 MRI 검사를 받았다. 모든 MRI는 Buffalo Neuroimaging Center (Buffalo, NY)에서 대상에 대한 정보없이 (blinded) 판독되었다. CE 병변에 추가하여, 이미지를 누적된 신규/확대된 T2 병변, 및 일련의 피질 및 전체 뇌 부피 분석에 대해 점수를 매겼다.

[0229] 결과

[0230] CHS-131 처리는 6 개월 동안 누적 CE 병변의 용량 의존적 감소를 초래했다 (완전한 사례 분석). 매일 3mg은 위약 (7.8 [LSMean 6.49])에 비해, CE 병변 부하를 52 % (4.2 병변 [LSMean 3.10]) 줄였다 (p = 0.003). 1mg 처리는 위약에 비해, 강도가 덜 하다 -21 % 감소 (7.6 [LSMean 5.15] (p = ns)). 새로운/확대된 T2 병변은 위약과 비교하여, 30 % (3mg) (p = 0.0767) 및 14 % (1mg) (p = ns) 감소되었다.

[0231] CHS-131 치료는 용량 의존적 항-신경염증 효과 외에도, 6-개월에 회백질 체적 손실을 감쇠(attenuate)시키는 것으로 나타났다. 위약과 비교하여, 3mg 코호트에서 대뇌 피질의 체적 손실이 34.2 % 미만이었, 뇌의 전체 체적 손실이 50% 미만이었다. 6 개월 시점에서 1mg 처리 군의 부피 손실은 위약과 유사했다. 도 2 참고.

[0232] 이들 데이터는 CHS-131이 신경보호적임을 입증한다. 따라서, 진행성 핵상 마비 환자에게 CHS-131을 투여하면, 질병의 징후 및 증상의 진행을 지연시키는 데 유익할 수 있다.

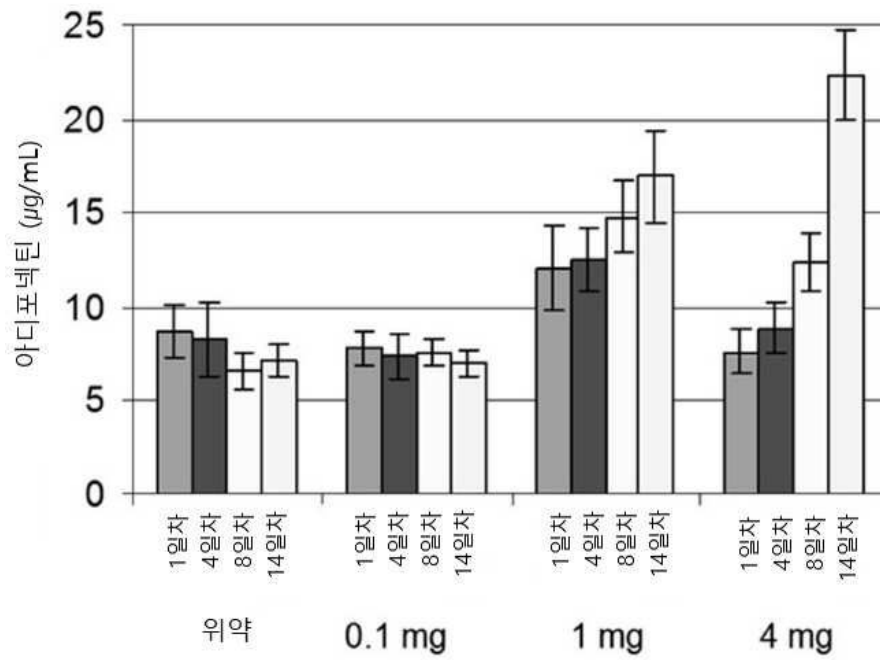
[0233] 기타 구체예들

[0234] 본 발명이 그의 상세한 설명과 관련하여 설명되었지만, 전술한 설명은 예시하기 위한 것이며, 본 발명의 범위를 제한하지 않으며, 본 발명의 범위는 첨부된 청구항의 범위에 의해 특정된다. 다른 측면들, 장점들 및 수정들은

다음 청구 범위의 범주 내에 있다:

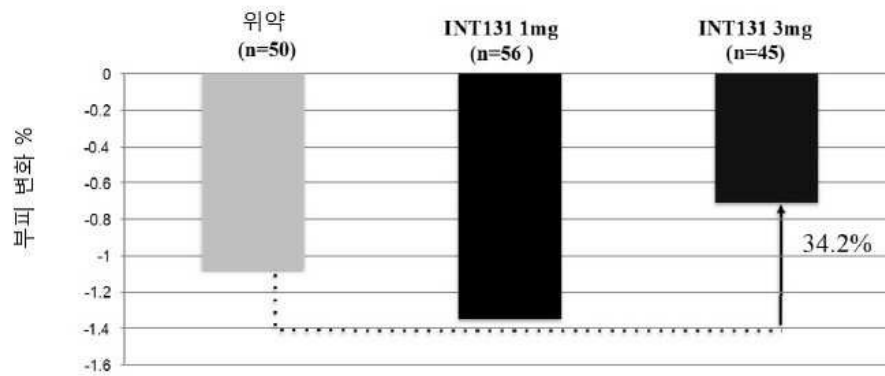
도면

도면1

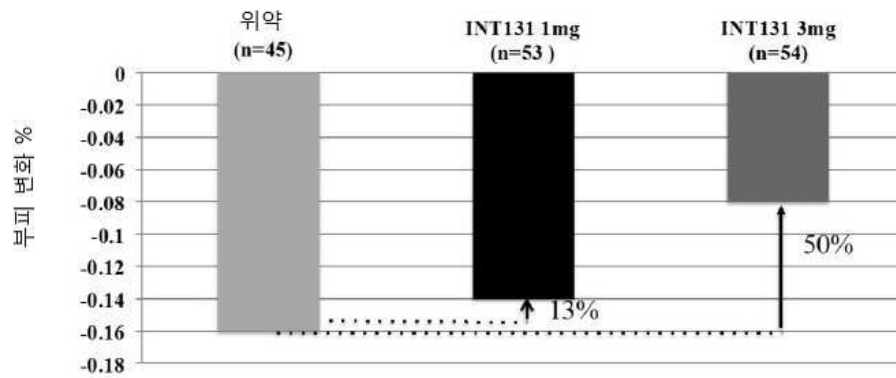


도면2

기선으로부터 피질 부피 손실 백분율



기선으로부터 뇌 부피 손실 백분율



서열 목록

SEQUENCE LISTING

- <110> Coherus BioSciences Inc.
- <120> PPAR_γ AGONIST FOR TREATMENT OF PROGRESSIVE SUPRANUCLEAR PALSY
- <130> 40299-0033W01
- <140> PCT/US2018/025923
- <141> 2018-04-03
- <150> 62/480,838
- <151> 2017-04-03
- <150> 62/651,653
- <151> 2018-04-02
- <160> 4
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1
- <211> 1632

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

atgagttcct tcagctacga gccgtactac tcgacctcct acaagcggcg ctacgtggag	60
acgccccggg tgcacatctc cagcgtgcgc agcggctaca gcaccgcacg ctacagcttac	120
tccagctact cggcgccggg gtcttcctcg ctgtccgtgc gccgcagcta ctctccagc	180
tctggatcgt tgatgcccg tctggagaac ctgcacctga gccaggtagc cgccatcagc	240
aacgacctca agtccatccg cagcgaggag aaggcgagc tccaggacct caatgaccgc	300
ttcgccagct tcatcgagcg cgtgcacgag ctggagcagc agaacaaggt cctggaagcc	360
gagctgctgg tgctgcgcca gaagcactcc gagccatccc gcttcgggc gctgtacgag	420
caggagatcc gcgacctgcg cctggcggcg gaagatgcca ccaacgagaa gcaggcgctc	480
caggcgagc gcgaagggt ggaggagacc ctgcgcaacc tgcaggcgcg ctatgaagag	540
gaggtgctga gccgcgagga cgccgaggcg cggtgatgg aagcgcgcaa aggcgccgac	600
gaggcggcgc tcgctcgcg cgagctcgag aagcgcatcg acagcttgat ggacgaaatc	660
tcttttctga agaaagtga cgaagaggag atcgccgaac tgcaggcgca gatccagtac	720
gcgcagatct ccgtggagat ggacgtgacc aagcccgacc tttccgccgc gctcaaggac	780
atccgcgcgc agtacgagaa gctggccgcc aagaacatgc agaacgctga ggaatggttc	840
aagagccgct tcaccgtgct gaccgagagc gccgccaaga acaccgacgc cgtgcgcgcc	900
gccaaaggacg aggtgtccga gagccgtcgt ctgctcaagg ccaagacct ggaaatcgaa	960
gcataccggg gcatgaatga agcgtggag aagcagctgc aggagctgga ggacaagcag	1020
aacgccgaca tcagcgctat gcaggacacg atcaacaaat tagaaaatga attgaggacc	1080
acaaagagtg aaatggcacg atacctaaaa gaataccaag acctcctcaa cgtgaagatg	1140
gctttggata ttgagattgc agcttacagg aaactcttgg aaggcgagga gacccgactc	1200
agtttcacca gcgtgggaag cataaccagt ggctactccc agagctccca ggtctttggc	1260
cgatctgcct acggcggttt acagaccagc tcctatctga tgtccaccgc ctcttcccgc	1320
tcctactaca ccagccatgt ccaagaggag cagatcgaag tggaggaaac cattgaggct	1380
gccaaaggctg aggaagccaa ggatgagccc ccctctgaag gagaagccga ggaggaggag	1440
aaggacaagg aagaggccga ggaagaggag gcagctgaag aggaagaagc tgccaaggaa	1500
gagtctgaag aagcaaaaga agaagaagaa ggaggtgaag gtgaagaagg agaggaaacc	1560
aaagaagctg aagaggagga gaagaaagt gaaggtgctg gggaggaaca agcagctaag	1620
aagaaagatt ga	1632

<210> 2

<211> 543

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Ser Ser Phe Ser Tyr Glu Pro Tyr Tyr Ser Thr Ser Tyr Lys Arg

1 5 10 15
Arg Tyr Val Glu Thr Pro Arg Val His Ile Ser Ser Val Arg Ser Gly

20 25 30
Tyr Ser Thr Ala Arg Ser Ala Tyr Ser Ser Tyr Ser Ala Pro Val Ser

35 40 45
Ser Ser Leu Ser Val Arg Arg Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Gly Ser Leu

50 55 60
Met Pro Ser Leu Glu Asn Leu Asp Leu Ser Gln Val Ala Ala Ile Ser

65 70 75 80
Asn Asp Leu Lys Ser Ile Arg Thr Gln Glu Lys Ala Gln Leu Gln Asp

85 90 95
Leu Asn Asp Arg Phe Ala Ser Phe Ile Glu Arg Val His Glu Leu Glu

100 105 110
Gln Gln Asn Lys Val Leu Glu Ala Glu Leu Leu Val Leu Arg Gln Lys

115 120 125
His Ser Glu Pro Ser Arg Phe Arg Ala Leu Tyr Glu Gln Glu Ile Arg

130 135 140
Asp Leu Arg Leu Ala Ala Glu Asp Ala Thr Asn Glu Lys Gln Ala Leu

145 150 155 160
Gln Gly Glu Arg Glu Gly Leu Glu Glu Thr Leu Arg Asn Leu Gln Ala

165 170 175
Arg Tyr Glu Glu Glu Val Leu Ser Arg Glu Asp Ala Glu Gly Arg Leu

180 185 190
Met Glu Ala Arg Lys Gly Ala Asp Glu Ala Ala Leu Ala Arg Ala Glu

195 200 205

Leu Glu Lys Arg Ile Asp Ser Leu Met Asp Glu Ile Ser Phe Leu Lys
 210 215 220
 Lys Val His Glu Glu Glu Ile Ala Glu Leu Gln Ala Gln Ile Gln Tyr
 225 230 235 240
 Ala Gln Ile Ser Val Glu Met Asp Val Thr Lys Pro Asp Leu Ser Ala
 245 250 255
 Ala Leu Lys Asp Ile Arg Ala Gln Tyr Glu Lys Leu Ala Ala Lys Asn
 260 265 270
 Met Gln Asn Ala Glu Glu Trp Phe Lys Ser Arg Phe Thr Val Leu Thr
 275 280 285
 Glu Ser Ala Ala Lys Asn Thr Asp Ala Val Arg Ala Ala Lys Asp Glu
 290 295 300
 Val Ser Glu Ser Arg Arg Leu Leu Lys Ala Lys Thr Leu Glu Ile Glu
 305 310 315 320
 Ala Cys Arg Gly Met Asn Glu Ala Leu Glu Lys Gln Leu Gln Glu Leu
 325 330 335
 Glu Asp Lys Gln Asn Ala Asp Ile Ser Ala Met Gln Asp Thr Ile Asn
 340 345 350
 Lys Leu Glu Asn Glu Leu Arg Thr Thr Lys Ser Glu Met Ala Arg Tyr
 355 360 365
 Leu Lys Glu Tyr Gln Asp Leu Leu Asn Val Lys Met Ala Leu Asp Ile
 370 375 380
 Glu Ile Ala Ala Tyr Arg Lys Leu Leu Glu Gly Glu Glu Thr Arg Leu
 385 390 395 400
 Ser Phe Thr Ser Val Gly Ser Ile Thr Ser Gly Tyr Ser Gln Ser Ser
 405 410 415
 Gln Val Phe Gly Arg Ser Ala Tyr Gly Gly Leu Gln Thr Ser Ser Tyr
 420 425 430
 Leu Met Ser Thr Arg Ser Phe Pro Ser Tyr Tyr Thr Ser His Val Gln
 435 440 445
 Glu Glu Gln Ile Glu Val Glu Glu Thr Ile Glu Ala Ala Lys Ala Glu

450 455 460
 Glu Ala Lys Asp Glu Pro Pro Ser Glu Gly Glu Ala Glu Glu Glu Glu
 465 470 475 480
 Lys Asp Lys Glu Glu Ala Glu Glu Glu Glu Ala Ala Glu Glu Glu Glu
 485 490 495
 Ala Ala Lys Glu Glu Ser Glu Glu Ala Lys Glu Glu Glu Glu Gly Gly
 500 505 510
 Glu Gly Glu Glu Gly Glu Glu Thr Lys Glu Ala Glu Glu Glu Glu Lys

515 520 525
 Lys Val Glu Gly Ala Gly Glu Glu Gln Ala Ala Lys Lys Lys Asp

530 535 540

<210> 3

<211> 1632

<212> DNA

<213> mus musculus

<400> 3

atgagttcgt tcggtacga tccgtacttt tcgacctcct acaagcggcg ctatgtggag	60
acgccccggg tgcacatctc cagcgtgcgc agcggctaca gcacggcgcg ctccgcgtac	120
tccagctact ccgcgccgtt ctctctctcg ctgtccgtgc gccgcagcta ctgtccagc	180
tctggctctt tgatgccag cctggagaat ctgcatctga gccaggtagc cgccatcagc	240
aacgacctca agtctatccg cacacaagag aaggcacagc tgcaggacct caacgatcgc	300
ttcgccagct tcatcgagcg cgtgcacgag ctggagcagc agaacaaggt cctggaagcc	360
gagctgttgg tgctgcgcca gaaacactct gagccttccc gcttccgcgc cctgtacgag	420
caggagatcc gcgatctcgc gctggcagcg gaagacgcca ctaacgagaa gcaggcgctg	480
cagggcgagc gcgaggggct ggaggagact ctgcgcaacc tgcaggctcg ctatgaggaa	540
gaagtgctga gccgcgagga cgccgagggc cggtgatgg aagcgcgcaa aggtgcggat	600
gaggccgcgc tcgcccgcgc cgagctggag aagcgcacgc acagcctgat ggacgagata	660
gctttcctga agaaggtgca cgaggaagag atcgccgagc tgcaggctca gatccagtat	720
gctcagatct ccgtggagat ggacgtgtcc tccaagccc acctctccgc cgctctcaag	780
gacatccgcg ctacgtacga gaagctggcc gccagaacgc cgaagagtgg	840
ttcaagagcc gcttcacgt gctaaccgag agcgcgccca agaacaccga cgctgtgcgc	900
gctgccaagg acgaggtgtc ggaaagccgc cgctgtctca aggctaagac cctggagatc	960

gaagcctgcc ggggtatgaa cgaagctctg gagaagcagc tgcaggagct agaggacaag	1020
cagaatgcag acattagcgc catgcaggac acaatcaaca aactggagaa tgagctgaga	1080
agcacgaaga gcgagatggc caggtacctg aaggagtacc aggacctcct caatgtcaag	1140
atggccttgg acatcgagat tgcagcttac agaaaactct tggaaggcga agagaccagg	1200
ctcagtttca ccagcgtggg tagcataacc agcggctact ctcagagctc gcaggtcttc	1260
ggccgttctg cttacagtgg cttgcagagc agctcctact tgatgtctgc tcgctctttc	1320
ccagcctact ataccagcca cgtccaggaa gagcagacag aggtcgagga gaccattgag	1380
gctacgaaag ctgaggaggc caaggatgag cccccctctg aaggagaagc agaagaggag	1440
gagaaggaga aagaggaggg agaggaagag gaaggcgctg aggaggaaga agctgccaag	1500
gatgagtctg aagacacaaa agaagaagaa gaaggtggtg agggtagagga ggaagacacc	1560
aaagaatctg aagaggaaga gaagaaagag gagagtgctg gagaggagca ggtggctaag	1620
aagaaagatt ga	1632
<210> 4	
<211> 543	
<212> PRT	
<213> mus musculus	
<400> 4	
Met Ser Ser Phe Gly Tyr Asp Pro Tyr Phe Ser Thr Ser Tyr Lys Arg	
1 5 10 15	
Arg Tyr Val Glu Thr Pro Arg Val His Ile Ser Ser Val Arg Ser Gly	
20 25 30	
Tyr Ser Thr Ala Arg Ser Ala Tyr Ser Ser Tyr Ser Ala Pro Val Ser	
35 40 45	
Ser Ser Leu Ser Val Arg Arg Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Gly Ser Leu	
50 55 60	
Met Pro Ser Leu Glu Asn Leu Asp Leu Ser Gln Val Ala Ala Ile Ser	
65 70 75 80	
Asn Asp Leu Lys Ser Ile Arg Thr Gln Glu Lys Ala Gln Leu Gln Asp	
85 90 95	
Leu Asn Asp Arg Phe Ala Ser Phe Ile Glu Arg Val His Glu Leu Glu	
100 105 110	

Gln Gln Asn Lys Val Leu Glu Ala Glu Leu Leu Val Leu Arg Gln Lys
115 120 125

His Ser Glu Pro Ser Arg Phe Arg Ala Leu Tyr Glu Gln Glu Ile Arg
130 135 140

Asp Leu Arg Leu Ala Ala Glu Asp Ala Thr Asn Glu Lys Gln Ala Leu
145 150 155 160

Gln Gly Glu Arg Glu Gly Leu Glu Glu Thr Leu Arg Asn Leu Gln Ala
165 170 175

Arg Tyr Glu Glu Glu Val Leu Ser Arg Glu Asp Ala Glu Gly Arg Leu
180 185 190

Met Glu Ala Arg Lys Gly Ala Asp Glu Ala Ala Leu Ala Arg Ala Glu
195 200 205

Leu Glu Lys Arg Ile Asp Ser Leu Met Asp Glu Ile Ala Phe Leu Lys
210 215 220

Lys Val His Glu Glu Glu Ile Ala Glu Leu Gln Ala Gln Ile Gln Tyr
225 230 235 240

Ala Gln Ile Ser Val Glu Met Asp Val Ser Ser Lys Pro Asp Leu Ser
245 250 255

Ala Ala Leu Lys Asp Ile Arg Ala Gln Tyr Glu Lys Leu Ala Ala Lys
260 265 270

Asn Met Gln Asn Ala Glu Glu Trp Phe Lys Ser Arg Phe Thr Val Leu
275 280 285

Thr Glu Ser Ala Ala Lys Asn Thr Asp Ala Val Arg Ala Ala Lys Asp
290 295 300

Glu Val Ser Glu Ser Arg Arg Leu Leu Lys Ala Lys Thr Leu Glu Ile
305 310 315 320

Glu Ala Cys Arg Gly Met Asn Glu Ala Leu Glu Lys Gln Leu Gln Glu
325 330 335

Leu Glu Asp Lys Gln Asn Ala Asp Ile Ser Ala Met Gln Asp Thr Ile
340 345 350

Asn Lys Leu Glu Asn Glu Leu Arg Ser Thr Lys Ser Glu Met Ala Arg

355 360 365
 Tyr Leu Lys Glu Tyr Gln Asp Leu Leu Asn Val Lys Met Ala Leu Asp
 370 375 380
 Ile Glu Ile Ala Ala Tyr Arg Lys Leu Leu Glu Gly Glu Glu Thr Arg
 385 390 395 400
 Leu Ser Phe Thr Ser Val Gly Ser Ile Thr Ser Gly Tyr Ser Gln Ser
 405 410 415

 Ser Gln Val Phe Gly Arg Ser Ala Tyr Ser Gly Leu Gln Ser Ser Ser
 420 425 430
 Tyr Leu Met Ser Ala Arg Ser Phe Pro Ala Tyr Tyr Thr Ser His Val
 435 440 445
 Gln Glu Glu Gln Thr Glu Val Glu Glu Thr Ile Glu Ala Thr Lys Ala
 450 455 460
 Glu Glu Ala Lys Asp Glu Pro Pro Ser Glu Gly Glu Ala Glu Glu Glu
 465 470 475 480

 Glu Lys Glu Lys Glu Glu Gly Glu Glu Glu Glu Gly Ala Glu Glu Glu
 485 490 495
 Glu Ala Ala Lys Asp Glu Ser Glu Asp Thr Lys Glu Glu Glu Glu Gly
 500 505 510
 Gly Glu Gly Glu Glu Glu Asp Thr Lys Glu Ser Glu Glu Glu Glu Lys
 515 520 525
 Lys Glu Glu Ser Ala Gly Glu Glu Gln Val Ala Lys Lys Lys Asp
 530 535 540