



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년02월25일

(11) 등록번호 10-2220260

(24) 등록일자 2021년02월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 487/04 (2013.01)

A61K 31/437 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2017-7025850

(22) 출원일자(국제) 2016년02월17일

심사청구일자 2019년02월15일

(85) 번역문제출일자 2017년09월13일

(65) 공개번호 10-2017-0117185

(43) 공개일자 2017년10월20일

(86) 국제출원번호 PCT/US2016/018305

(87) 국제공개번호 WO 2016/134042

국제공개일자 2016년08월25일

(30) 우선권주장

62/117,888 2015년02월18일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020000005037 A*

US06107301 A*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

버크 인스티튜트 포 리서치 온 에이징

미국, 캘리포니아 94945, 노바토, 레드우드 보울
레바드 8001

(72) 발명자

존 바게스

미국 94122 캘리포니아주 샌프란시스코 18번 애비
뉴 1722

브레데슨 데일 이

미국 94949 캘리포니아주 노바토 라쿤 드라이브
19

(74) 대리인

특허법인코리아나

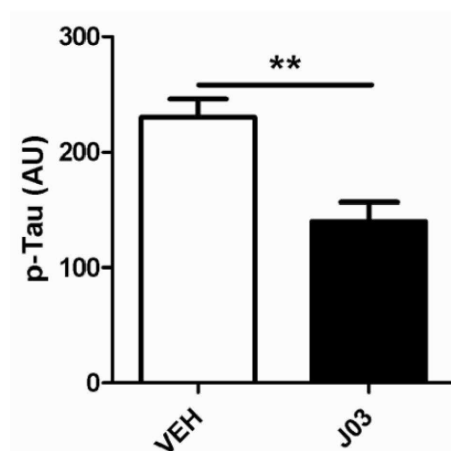
전체 청구항 수 : 총 6 항

심사관 : 신귀임

(54) 발명의 명칭 스트레스-유도성 P-TAU 를 낮추는 트리아졸로피리딘 및 트리아졸로피리딘

(57) 요약

특정 구현예에서, 특히 스트레스 (예를 들어, 상승된 코르티솔 수준) 에 대한 반응으로 p-tau 를 낮추고 및/또는 p-tau 의 상승의 예방 또는 감소에 효과적인 화합물 (예를 들어, 트리아졸로피리딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들)) 이 제공된다. 5 개의 화합물은 비정상적 아밀로이드 플라크 및 또는 엉킴 형성 및/또는 침착을 특징으로 하는 병리의 치료 또는 예방에 유용하다.

대표도 - 도12

(52) CPC특허분류

A61K 31/519 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

C07D 471/04 (2013.01)

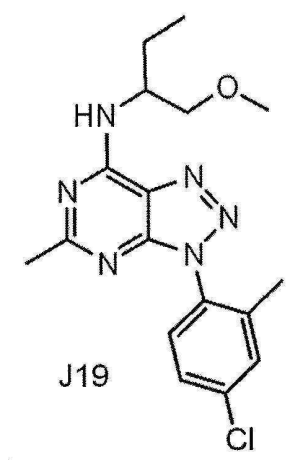
A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 용매화물:



청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

제 1 항에 있어서, 상기 화합물이 p -tau 를 감소시키는데 유효한 것인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 용매화물.

청구항 20

제 1 항에 있어서, 상기 화합물의 적어도 70% 가 S 거울상이성질체 또는 R 거울상이성질체인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 용매화물.

청구항 21

제 1 항, 제 19 항 및 제 20 항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 용매화물, 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약학적 제형으로서,

포유류에서 전알츠하이머 병태 및/또는 인지기능 장애의 발병을 예방하거나 지연시키기 위한, 및/또는 전알츠하이머 병태 및/또는 인지기능 장애의 하나 이상의 증상을 완화하기 위한, 또는 전알츠하이머 병태 또는 인지기능 장애의 알츠하이머 병으로의 진행을 예방하거나 지연시키기 위한 것이거나,

또는 포유류에서 알츠하이머 병의 하나 이상의 증상을 완화하기 위한, 및/또는 알츠하이머 병을 역전시키기 위한, 및/또는 알츠하이머 병의 진행 속도를 감소시키기 위한 것인, 약학적 제형.

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

포유류에서 전알츠하이머 병태 및/또는 인지기능 장애의 발병을 예방하거나 지연시키기 위한, 및/또는 전알츠하이머 병태 및/또는 인지기능 장애의 하나 이상의 증상을 완화하기 위한, 또는 전알츠하이머 병태 또는 인지기능 장애의 알츠하이머 병으로의 진행을 예방하거나 지연시키기 위한, 제 1 항, 제 19 항 및 제 20 항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 용매화물을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 25

포유류에서 알츠하이머 병의 하나 이상의 증상을 완화하기 위한, 및/또는 알츠하이머 병을 역전시키기 위한, 및/또는 알츠하이머 병의 진행 속도를 감소시키기 위한, 제 1 항, 제 19 항 및 제 20 항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 용매화물을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본원은 2015년 2월 18일자에 출원된 USSN 62/117,888 (본원에서 모든 목적을 위해 참조로 포함됨)의 이익 및 이에 대한 우선권을 주장한다.

[0003] 정부 지원의 성명

[0004] [입수 가능하지 않음]

배경 기술

[0005] 알츠하이머 병 (AD)은 세계적으로 2000 만 명이 넘는 사람에게 영향을 미치는 것으로 추정되고, 가장 흔한 치매의 원인으로 여겨진다. 세계 인구가 나이가 들면서, 알츠하이머 병 (AD)을 앓는 사람의 수 (현재 미국에서 대략 540 만 명)는 계속해서 증가할 것이다. 알츠하이머는 진행성 치매 및 기억 상실과 연관된 신경퇴행성

질병이다. AD 의 2 가지 주요 특징은 특정한 뇌 영역에서의 AD 의 뉴런 시냅스 손실 및 응집된 A β 펩티드를 함유하는 세포외 침착물의 축적이다. AD 발병과정은 복잡하지만 설득력 있는 유전적 및 생화학적 증거는, A β 의 과생성, 또는 이러한 펩티드의 제거 실패가, AD-발병된 뇌 조직을 특징으로 하는 신경원섬유 엉킴 형성, 뉴런 기능이상 및 미세아교세포 활성화에 관련된 것으로 추정되는 아밀로이드 침착을 통해 주로 AD 를 야기하는 아밀로이드 캐스케이드에서의 가장 초기의 사건이라는 것을 제안한다.

[0006] A β 펩티드로 구성된 플라크와 신경원섬유 엉킴은 알츠하이머 병 (AD) 의 병리학적 특징이다. 미세소관-안정화 단백질 tau 의 하이퍼인산화는 엉킴 형성을 야기한다. AD 로 진단된 사람들 및 AD 의 J20 마우스 모델을 사용하는 우리의 관리 하에서, tau 인산화 수준은 인지기능 장애와 가장 밀접한 상관관계가 있다. tau 병리의 역전만으로, 심지어 J20 마우스에서의 높은 A β 42 의 존재 하에서도 기억을 향상시킬 수 있다 (Roberson, *et al.* (2007) *Science*, 316(5825): 750-754). 심지어 A β 플라크 로드가 유사한 경우에도, tau 발현의 감소 및 이에 따라 tau 병리 (tau-) 는 Morris 수중 미로검사에서 수행성을 증가시킨다. Tau 병리는, tau 의 인산화를 증가시킬 수 있는 효소, 글리코젠 신타아제 키나아제 3베타 (GSK-3 β) 의 발현을 A β 가 증가시킨다는 점에서 A β 형성의 "후속하는 것(downstream)" 이다. 가용성, 올리고머성, 및/또는 플라크-결합성 여부에 관계없이 A β 의 이소형태(isoform) 는 GSK-3 β 발현에 영향을 줄 수 있고, 따라서 절대 AB 수준은 p-tau 수준과 직접 연관이 없을 수 있다.

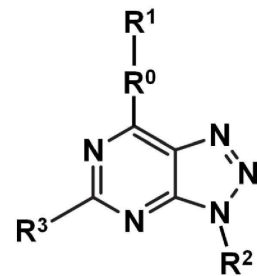
[0007] 수렴된 증거는 AD 신경병증 (Carroll, *et al.* (2011) *J. Neurosci.* (40): 14436-14449) 에서 스트레스가 원인임을 시사한다. 스트레스 노출은 A β 생산을 증가시키고, 해마 세포 증식 및 문맥 기억의 결핍을 야기할 수 있다 (Wilson *et al.* (2003) *Neurology*, 61: 1479-1485). 나아가, 다양한 생리학적 스트레스인자에 대한 노출은 tau 키나아제를 활성화시키고, 설치류에서 tau 인산화 (tau-P) 를 야기할 수 있다 (Dong *et al.* (2004) *Neurosci.*, 127: 601-609). 코르티코트로핀 방출 인자 (CRF) 시그널링 시스템은 스트레스에 반응하는 역할을 한다 (Kang *et al.* (2007) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104: 10673-10678).

발명의 내용

[0008] 요약

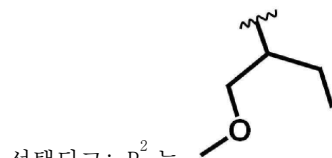
[0009] 본원에 고려되는 각종 구현예는 하기 중 하나 이상을 포함할 수 있지만, 이에 한정될 필요는 없다.

[0010] 구현예 1: 하기 화학식에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

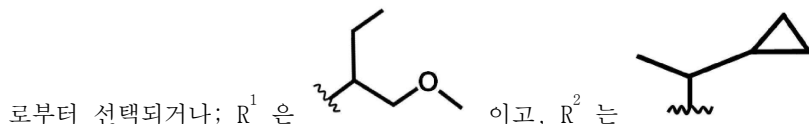


[0011]

[0012] [식 중, R⁰ 은 존재하거나 부재하고, 존재하는 경우 CHR, NH, O, 및 NCHR (여기서, R 은 H, 알킬 (예를 들어, C1-C6 탄소 사슬), 또는 아릴 (예를 들어, 페닐, 치환 페닐, 또는 헤테로아릴) 임) 로 이루어지는 군으로부터



선택되고; R² 는 이고, R¹ 은 이거나, 피리딘, 피리미딘, 나프탈렌, 퀴놀론, 이소퀴놀린, 신놀린, 페닐, 치환 페닐, 옥사졸, 푸란, 피란, 이속사졸, 티아졸, 티오펜, 피롤, 피롤리딘, 피라졸, 및 이미다졸로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환 또는 비치환 시클릭 또는 헤테로사이클로 이루어지는 군으



로부터 선택되거나; R¹ 은 이고, R² 는 이거나, 피리딘, 피리미딘, 나프탈렌, 퀴놀론, 이소퀴놀린, 신놀린, 페닐, 치환 페닐, 옥사졸, 푸란, 피란, 이속사졸, 티아졸, 티오펜, 피롤, 피롤리

딘, 피라졸, 및 이미다졸로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환 또는 비치환 시클릭 또는 헤테로사이클로 이루어지는 군으로부터 선택되고; R^3 은 H, CH_3 , 에틸, 프로필, 부틸, CF_3 , NH_2 , 할로젠, 및 CH_2O (여기서, R 은 H, 알킬 (예를 들어, C1-C6 탄소 사슬), 또는 아릴 (예를 들어, 페닐, 치환 페닐, 또는 헤테로아릴) 임) 로 이루어지는 군으로부터 선택됨].

[0013] 구현예 2: 구현예 1 에 있어서, 상기 화합물이 J03, J04, J05, J08, 및 J17 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 화합물이 아닌 화합물.

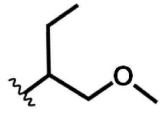
[0014] 구현예 3: 구현예 2 에 있어서, 상기 화합물이 J03 이 아닌 화합물.

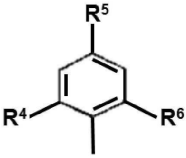
[0015] 구현예 4: 구현예 2 또는 3 에 있어서, 상기 화합물이 J04 가 아닌 화합물.

[0016] 구현예 5: 구현예 2 내지 4 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물이 J05 가 아닌 화합물.

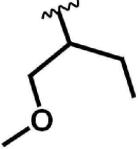
[0017] 구현예 6: 구현예 2 내지 5 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물이 J06 이 아닌 화합물.

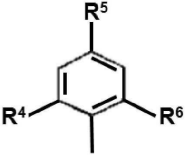
[0018] 구현예 7: 구현예 2 내지 6 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물이 J17 이 아닌 화합물.

[0019] 구현예 8: 구현예 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, R^1 이  인 화합물.

[0020] 구현예 9: 구현예 8 에 있어서, R^2 가  인 화합물:

[0021] [식 중, R^4 , R^5 , 및 R^6 은 독립적으로 H, OH, 할로젠, 메틸, 및 OCH_3 , CF_3 , 에틸, 아릴, SR, SO_2R , $NHCOR$, 및 CO_2R (여기서, R 은 H, 알킬 (예를 들어, C1-C6 탄소 사슬), 또는 아릴 (예를 들어, 페닐, 치환 페닐, 또는 헤테로아릴) 임) 로 이루어지는 군으로부터 선택됨].

[0022] 구현예 10: 구현예 1 에 있어서, R^2 가  인 화합물.

[0023] 구현예 11: 구현예 10 에 있어서, R^1 이  인 화합물:

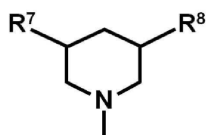
[0024] [식 중, R^4 , R^5 , 및 R^6 은 독립적으로 H, OH, 할로젠, 메틸, OCH_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, $N(CH_3)_2$, 에틸, 프로필, 부틸, NH-알킬, O-알킬, 및 SO_2CH_3 로 이루어지는 군으로부터 선택됨].

[0025] 구현예 12: 구현예 11 에 있어서, R^4 , R^5 , 및 R^6 은 독립적으로 H, OH, 할로젠, 메틸, 및 OCH_3 로 이루어지는 군으로부터 선택됨].

[0026] 구현예 13: 구현예 8 내지 12 중 어느 하나에 있어서, R^5 가 OCH_3 인 화합물.

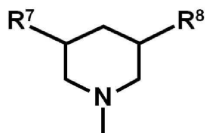
[0027] 구현예 14: 구현예 13 에 있어서, R^4 가 CH_3 인 화합물.

- [0028] 구현예 15: 구현예 13 에 있어서, R^4 가 CH_3 이고, R^6 이 H 인 화합물.
- [0029] 구현예 16: 구현예 13 에 있어서, R^4 가 OCH_3 인 화합물.
- [0030] 구현예 17: 구현예 13 에 있어서, R^4 가 OCH_3 이고, R^6 이 H 인 화합물.
- [0031] 구현예 18: 구현예 8 내지 12 중 어느 하나에 있어서, R^5 가 CH_3 인 화합물.
- [0032] 구현예 19: 구현예 18 에 있어서, R^4 가 CH_3 인 화합물.
- [0033] 구현예 20: 구현예 18 에 있어서, R^4 가 CH_3 이고, R^6 이 H 인 화합물.
- [0034] 구현예 21: 구현예 18 에 있어서, R^4 가 CH_3 이고, R^6 이 CH_3 인 화합물.
- [0035] 구현예 22: 구현예 8 내지 12 중 어느 하나에 있어서, R^5 가 할로젠인 화합물.
- [0036] 구현예 23: 구현예 22 에 있어서, R^5 가 F 또는 Cl 인 화합물.
- [0037] 구현예 24: 구현예 22 또는 23 에 있어서, R^4 가 CH_3 인 화합물.
- [0038] 구현예 25: 구현예 22 또는 23 에 있어서, R^4 가 CH_3 이고, R^6 이 CH_3 인 화합물.
- [0039] 구현예 26: 구현예 22 또는 23 에 있어서, R^4 가 할로젠인 화합물.
- [0040] 구현예 27: 구현예 26 에 있어서, R^4 가 F 인 화합물.
- [0041] 구현예 28: 구현예 26 에 있어서, R^4 가 Cl 인 화합물.
- [0042] 구현예 29: 구현예 22 내지 28 중 어느 하나에 있어서, R^6 이 H 인 화합물.
- [0043] 구현예 30: 구현예 22 내지 28 중 어느 하나에 있어서, R^6 이 CH_3 인 화합물.



- [0044] 구현예 31: 구현예 8 에 있어서, R^2 가 인 화합물:

- [0045] [식 중, R^7 및 R^8 은 독립적으로 H, CH_3 , OCH_3 , 및 할로젠임].

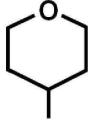


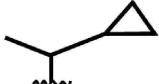
- [0046] 구현예 32: 구현예 10 에 있어서, R^1 이 인 화합물:

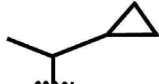
- [0047] [식 중, R^7 및 R^8 은 독립적으로 H, CH_3 , OCH_3 , 및 할로젠임].

- [0048] 구현예 33: 구현예 31 또는 32 에 있어서, R^7 이 CH_3 이고, R^8 이 CH_3 인 화합물.

[0049] 구현예 34: 구현예 8 에 있어서, R^2 가  인 화합물.

[0050] 구현예 35: 구현예 10 에 있어서, R^1 이  인 화합물.

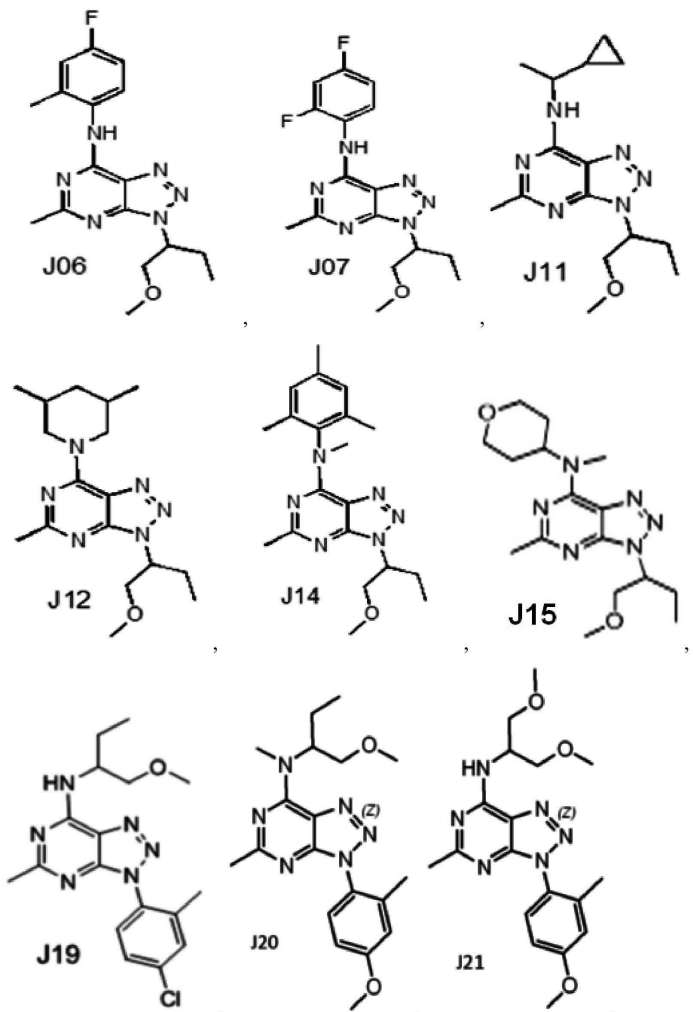
[0051] 구현예 36: 구현예 8 에 있어서, R^2 가  인 화합물.

[0052] 구현예 37: 구현예 10 에 있어서, R^1 이  인 화합물.

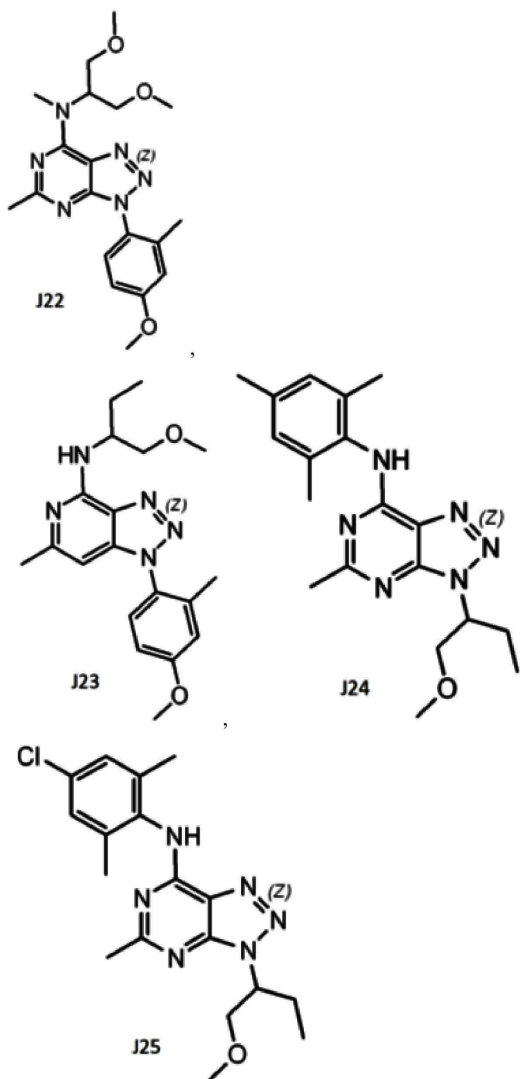
[0053] 구현예 38: 구현예 1 내지 37 중 어느 하나에 있어서, R^0 이 NH 인 화합물.

[0054] 구현예 39: 구현예 31 내지 33 중 어느 하나에 있어서, R^0 이 부재인 화합물.

[0055] 구현예 40: 구현예 1 에 있어서, 상기 화합물이 하기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화학식에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물인 화합물:



[0056]



- [0057] 및 .
- [0058] 구현예 41: 구현예 1 에 있어서, 상기 화합물이 J14, J19, J20, J21, J22, J23, J24, 및 J25 로 이루어지는 군 으로부터 선택되는 화학식에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물인 화합물.
- [0059] 구현예 42: 코르티코트로핀-방출 인자 (CRF-1) 유도 p-tau 를 감소시키는데 유효한, 구현예 1 내지 41 중 어느 하나에 따른 조성물.
- [0060] 구현예 43: 구현예 1 내지 42 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물이 실질적으로 순수한 S 거울상이성질체인 화 합물.
- [0061] 구현예 44: 구현예 1 내지 42 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물이 실질적으로 순수한 R 거울상이성질체인 화 합물.
- [0062] 구현예 45: 구현예 1 내지 44 중 어느 하나에 따른 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함 하는 약학적 제형.
- [0063] 구현예 46: 구현예 45 에 있어서, 상기 제형이 단위 투약 제형인 제형.
- [0064] 구현예 47: 구현예 45 또는 46 에 있어서, 상기 조성물이 이소포레틱 전달 (isophoretic delivery), 경피 전달, 에어로졸 투여, 흡입을 통한 투여, 경구 투여, 정맥내 투여, 및 직장 투여로 이루어지는 군으로부터 선택 되는 경로를 통한 투여를 위해 제형화되는 제형.
- [0065] 구현예 48: 하기를 포함하는, 포유류에서 p-tau 를 감소시키는 방법 또는 포유류에서 p-tau 의 증가를 저해 또 는 예방하는 방법:
- [0066] 상기 포유류에 유효량의, 하나 이상의 구현예 1 내지 44 중 어느 하나에 따른 화합물을 투여하는 단계;

및/또는

- [0067] 상기 포유류에 유효량의, J03, J04, J05, J08, 및 J17 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 투여하는 단계; 및/또는
- [0068] 상기 포유류에 유효량의, 구현예 45 내지 47 중 어느 하나에 따른 제형을 투여하는 단계; 및/또는
- [0069] 상기 포유류에 유효량의, J03, J04, J05, J08, 및 J17 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 제형을 투여하는 단계.
- [0070] 구현예 49: 하기를 포함하는, 포유류에서 비-아밀로이드형성 경로에 의해 아밀로이드 전구체 단백질 (APP) 의 가공을 촉진하는 방법:
- [0071] 상기 포유류에 유효량의, 하나 이상의 구현예 1 내지 44 중 어느 하나에 따른 화합물을 투여하는 단계; 및/또는
- [0072] 상기 포유류에 유효량의, J03, J04, J05, J08, 및 J17 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 투여하는 단계; 및/또는
- [0073] 상기 포유류에 유효량의, 구현예 45 내지 47 중 어느 하나에 따른 제형을 투여하는 단계; 및/또는
- [0074] 상기 포유류에 유효량의, J03, J04, J05, J08, 및 J17 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 제형을 투여하는 단계.
- [0075] 구현예 50: 구현예 49 에 있어서, 상기 방법이 상기 포유류에서 p-tau 를 감소시키는 방법.
- [0076] 구현예 51: 하기를 포함하는, 포유류에서 전알츠하이머 병태 및/또는 인지기능 장애의 발병을 예방하거나 지연시키는 방법, 및/또는 전알츠하이머 병태 및/또는 인지기능 장애의 하나 이상의 증상을 완화하는 방법, 또는 전알츠하이머 병태 또는 인지기능 장애의 알츠하이머 병으로의 진행을 예방하거나 지연시키는 방법:
- [0077] 상기 포유류에 유효량의, 하나 이상의 구현예 1 내지 44 중 어느 하나에 따른 화합물을 투여하는 단계; 및/또는
- [0078] 상기 포유류에 유효량의, J03, J04, J05, J08, 및 J17 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 투여하는 단계; 및/또는
- [0079] 상기 포유류에 유효량의, 구현예 45 내지 47 중 어느 하나에 따른 제형을 투여하는 단계; 및/또는
- [0080] 상기 포유류에 유효량의, J03, J04, J05, J08, 및 J17 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 제형을 투여하는 단계.
- [0081] 구현예 52: 하기를 포함하는, 포유류에서 알츠하이머 병의 하나 이상의 증상을 완화하는 방법, 및/또는 알츠하이머 병을 역전시키는 방법, 및/또는 알츠하이머 병의 진행 속도를 감소시키는 방법:
- [0082] 상기 포유류에 유효량의, 하나 이상의 구현예 1 내지 44 중 어느 하나에 따른 화합물을 투여하는 단계; 및/또는
- [0083] 상기 포유류에 유효량의, J03, J04, J05, J08, 및 J17 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 투여하는 단계; 및/또는
- [0084] 상기 포유류에 유효량의, 구현예 45 내지 47 중 어느 하나에 따른 제형을 투여하는 단계; 및/또는
- [0085] 상기 포유류에 유효량의, J03, J04, J05, J08, 및 J17 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 제형을 투여하는 단계.
- [0086] 구현예 53: 구현예 48 내지 52 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법이 J03, J04, J05, J06, J07, J08, J09, J10, J11, J12, J14, J15, J17, J19, J20, J21, J22, J23, J24, 및 J25 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [0087] 구현예 54: 구현예 48 내지 52 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법이 J14, J19, J20, J21, J22, J23, J24, 및 J25 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [0088] 구현예 55: 구현예 48 내지 52 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법이 J03, J04, J05, J08, 및 J17 로 이루어지

는 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는 방법.

- [0089] 구현예 56: 구현예 48 내지 52 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법이 J03, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [0090] 구현예 57: 구현예 48 내지 56 중 어느 하나에 있어서, 포유류가 알츠하이머 병을 갖는 가족성 리스크(familial risk)를 갖는 방법.
- [0091] 구현예 58: 구현예 48 내지 56 중 어느 하나에 있어서, 포유류가 가족성 알츠하이머 병 (FAD) 돌연변이를 갖는 방법.
- [0092] 구현예 59: 구현예 48 내지 56 중 어느 하나에 있어서, 상기 포유류가 ApoE4 대립유전자의 하나의 카피(copy)를 갖는 방법.
- [0093] 구현예 60: 구현예 48 내지 56 중 어느 하나에 있어서, 상기 포유류가 ApoE4 대립유전자의 두 개의 카피를 갖는 방법.
- [0094] 구현예 61: 구현예 48 내지 60 중 어느 하나에 있어서, 상기 포유류가 인간인 방법.
- [0095] 구현예 62: 구현예 48 내지 61 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법이 인지기능 무증상 전알츠하이머 병태에서 전알츠하이머 인지기능 장애로의 전이를 예방 또는 지연시키는 방법인 방법.
- [0096] 구현예 63: 구현예 48 내지 61 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법이 전알츠하이머 인지기능 장애의 발병을 예방 또는 지연시키는 방법인 방법.
- [0097] 구현예 64: 구현예 48 내지 63 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법이 전알츠하이머 인지기능 장애의 하나 이상의 증상을 완화시키는 것을 포함하는 방법.
- [0098] 구현예 65: 구현예 48 내지 63 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법이 전알츠하이머 인지기능 장애의 알츠하이머 병으로의 진행을 예방 또는 지연시키는 것을 포함하는 방법.
- [0099] 구현예 66: 구현예 65 에 있어서, 상기 방법이 MCI 의 알츠하이머 병으로의 진행을 예방 또는 지연시키는 방법.
- [0100] 구현예 67: 구현예 48 내지 65 중 어느 하나에 있어서, 상기 포유류가 50 세 이상의 임상적으로 정상인 인간 포유류의 A β 의 바이오마커 양성을 나타내는 방법.
- [0101] 구현예 68: 구현예 48 내지 65 중 어느 하나에 있어서, 상기 포유류가 무증상 뇌 아밀로이드증을 나타내는 방법.
- [0102] 구현예 69: 구현예 48 내지 65 중 어느 하나에 있어서, 상기 포유류가 후속하는 신경퇴행과 함께 뇌 아밀로이드증을 나타내는 방법.
- [0103] 구현예 70: 구현예 48 내지 65 중 어느 하나에 있어서, 상기 포유류가 인지기능 무증상인 방법.
- [0104] 구현예 71: 구현예 48 내지 65 중 어느 하나에 있어서, 상기 포유류가 후속하는 신경퇴행 및 감지하기 힘든 인지기능/행동 쇠퇴와 함께 뇌 아밀로이드증을 나타내는 방법.
- [0105] 구현예 72: 구현예 71 에 있어서, 상기 후속하는 신경퇴행이 tau, 및 FDG 흡수로 이루어지는 군으로부터 선택되는 뉴런 손상의 하나 이상의 상승된 마커에 의해 측정되는 방법.
- [0106] 구현예 73: 구현예 68 내지 72 중 어느 하나에 있어서, 상기 뇌 아밀로이드증이 PET, 또는 CSF 분석, 및 구조적 MRI (sMRI)에 의해 측정되는 방법.
- [0107] 구현예 74: 구현예 48 내지 65 중 어느 하나에 있어서, 상기 포유류가 경도 인지기능 장애로 진단된 포유류인 방법.
- [0108] 구현예 75: 구현예 74 에 있어서, 상기 포유류가 0 초과 및 약 1.5 미만의 임상 치매 순위를 나타내는 방법.
- [0109] 구현예 76: 구현예 48 내지 66 중 어느 하나에 있어서, 포유류가 알츠하이머 병 이외의 신경학적 질병 또는 장애의 위험이 있는 것으로 진단되지 않는 방법.
- [0110] 구현예 77: 구현예 48 내지 76 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여가 전체-Tau (tTau), 포스포-Tau (pTau), APP 네오, 가용성 A β 40, pTau/A β 42 비 및 tTau/A β 42 비로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 성분의

수준의 CSF 내 감소, 및/또는 A β 42/A β 40 비, A β 42/A β 38 비, sAPP α , sAPP α /sAPP β 비, sAPP α /A β 40 비, 및 sAPP α /A β 42 비로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 성분의 수준의 CSF 내 증가를 발생시키는 방법.

[0111] 구현예 78: 구현예 48 내지 77 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여가 포유류의 뇌에서 플라크 로드(plaque load)의 감소를 발생시키는 방법.

[0112] 구현예 79: 구현예 48 내지 78 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여가 포유류의 뇌에서 플라크 형성 속도의 감소를 발생시키는 방법.

[0113] 구현예 80: 구현예 48 내지 79 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여가 포유류의 인지 능력의 개선을 발생시키는 방법.

[0114] 구현예 81: 구현예 48 내지 79 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여가 포유류의 임상 치매 순위 (CDR)의 개선, 안정화 또는 감소율의 감소를 발생시키는 방법.

[0115] 구현예 82: 구현예 48 내지 81 중 어느 하나에 있어서, 포유류가 인간이고, 상기 투여가 인간에 의해 감지되는 삶의 질 개선을 발생시키는 방법.

[0116] 구현예 83: 구현예 48 내지 82 중 어느 하나에 있어서, 화합물(들)이 경구 전달, 이소포레틱 전달, 경피 전달, 비경구 전달, 에어로졸 투여, 흡입을 통한 투여, 정맥내 투여, 및 직장 투여로 이루어지는 군으로부터 선택되는 경로를 통해 투여되는 방법.

[0117] 구현예 84: 구현예 48 내지 82 중 어느 하나에 있어서, 화합물이 경구 투여되는 방법.

[0118] 구현예 85: 구현예 48 내지 84 중 어느 하나에 있어서, 투여가 3 주 이상의 기간에 걸친 방법.

[0119] 구현예 86: 구현예 48 내지 84 중 어느 하나에 있어서, 투여가 6 개월 이상의 기간에 걸친 방법.

[0120] 구현예 87: 구현예 48 내지 86 중 어느 하나에 있어서, 화합물(들)이 이소포레틱 전달, 경피 전달, 에어로졸 투여, 흡입을 통한 투여, 경구 투여, 정맥내 투여, 및 직장 투여로 이루어지는 군으로부터 선택되는 경로를 통해 투여되는 방법.

[0121] 정의

[0122] 달리 기재되지 않은 한, 화합물 (예를 들어, 본원에 기재된 트리아졸로피리미딘 및/또는 트리아졸로피리딘)에 대한 언급은, 도시된 구조 또는 화학 명칭의 화학적 독립체의 약학적으로 허용가능한 염, 프로드러그, 호변이성 질체, 교대하는 고체 형태, 비공유 복합체 및 이의 조합을 포함하도록 광범위하게 해석되어야 한다.

[0123] 일반적으로, 특정 원소, 예컨대 수소 또는 H에 대한 언급은, 그 원소의 모든 동위원소를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, R기가 수소 또는 H를 포함하는 것으로 정의되는 경우, 이는 중수소 및 삼중수소를 또한 포함한다. 따라서, 동위원소로 표시된 화합물은 본 발명의 범위 내에 있다.

[0124] 약학적으로 허용가능한 염은 동물 또는 인간에 대한 투여에 적합한 모 화합물의 임의의 염이다. 약학적으로 허용가능한 염은 산의 투여의 결과로서 인 *비*보 형성될 수 있는 임의의 염, 또 다른 염, 또는 산 또는 염으로 전환되는 프로드러그를 또한 의미한다. 염은 화합물의 하나 이상의 이온 형태, 예컨대 하나 이상의 상응하는 반대이온과 회합된 짝산 또는 짝염기를 포함한다. 염은 하나 이상의 탈양성자화 산성 기 (예를 들어, 카르복실산), 하나 이상의 양성자화 염기성 기 (예를 들어, 아민), 또는 둘 다 (예를 들어, 쯔비터이온)로부터 형성되거나 이를 도입할 수 있다.

[0125] 프로드러그는 투여 후 치료학적 활성 화합물로 전환되는 화합물이다. 예를 들어, 전환은 에스테르 기, 예컨대 존재하는 화합물의 카르복실산 기의 C₁-C₆ 알킬 에스테르, 또는 일부 다른 생물학적 불안정 기(labile group)의 가수분해에 의해 발생할 수 있다. 프로드러그 제법은 당업계에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, [Richard B. Silverman, *Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, 2d Ed., Elsevier Academic Press: Amsterdam, 2004, pp. 496-557]의 일 챕터인 "Prodrugs and Drug Delivery Systems"은 본 대상에 대한 추가의 상세내용을 제공한다.

[0126] 호변이성질체는 서로 평형인 이성질체이다. 예를 들어, 호변이성질체는 양성자, 수소 원자 또는 히드라이드 이온의 전달로 관련될 수 있다.

- [0127] 입체화학이 명확히 설명되지 않은 한, 구조는 순수한 또는 임의의 가능한 혼합물 둘 다의 모든 가능한 입체이성체를 포함하도록 의도된다.
- [0128] 교대하는 고체 형태는 본원에 기재된 절차의 실행으로부터 유도될 수 있는 것과 상이한 고체 형태이다. 예를 들어, 교대하는 고체 형태는 다형, 상이한 유형의 비정질 고체 형태, 유리 등일 수 있다. 다양한 구현예에서, 본원에 기재된 임의의 화합물의 교대하는 고체 형태가 고려된다.
- [0129] 일반적으로, "치환된" 은 내부에 함유된 수소 원자에 대한 1 개 이상의 결합이 비-수소 또는 비-탄소 원자에 대한 결합에 의해 대체되어 있는 하기 정의된 유기 기 (예를 들어, 알킬기) 를 의미한다. 치환된 기는 탄소 (들) 또는 수소 (들) 원자에 대한 1 개 이상의 결합이, 헤테로원자에 대한 1 개 이상의 결합 (이중 또는 삼중 결합을 포함) 에 의해 대체된 기를 또한 포함한다. 따라서, 치환된 기는, 달리 기재되지 않은 한, 1 개 이상의 치환기로 치환될 것이다. 몇몇 구현예에서, 치환된 기는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 개의 치환기로 치환된다. 치환된 기의 예는 하기를 포함한다: 할로겐 (즉, F, Cl, Br 및 I); 히드록실; 알콕시, 알켄옥시, 알킨옥시, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 헤테로시클릴옥시 및 헤테로시클릴알콕시 기; 카르보닐 (옥소); 카르복실; 에스테르; 우레탄; 옥심; 히드록실아민; 알콕시아민; 아르알콕시아민; 티올; 술폰아이드; 술폰사이드; 술폰; 술폰아이드; 아민; N-옥사이드; 히드라진; 히드라지드; 히드라존; 아지드; 아미드; 우레아; 아미딘; 구아니딘; 엔아민; 이미드; 이소시아네이트; 이소티오시아네이트; 시아네이트; 티오시아네이트; 이민; 니트로 기; 니트릴 (즉, CN) 등.
- [0130] 용어 "알킬" 은 노말 알킬, 분지쇄 알킬, 시클로알킬 및 또한 시클로알킬-알킬로 공지된 임의의 및 모든 기를 의미하고 포괄한다. 예시적인 알킬 기는 비제한적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, 옥틸 및 데실을 포함한다. 용어 "시클로알킬" 은 폴리시클릭, 포화 히드로카르빌 기를 포함하는 시클릭을 의미한다. 예는 비제한적으로 시클로펜틸, 시클로헥실, 디시클로펜틸, 노르보르닐, 옥타히드로나프틸 및 스피로[3.4]옥틸을 포함한다. 특정 구현예에서, 알킬기는 1-12 개의 탄소 원자 (C₁₋₁₂ 알킬) 또는 1-9 개의 탄소 원자 (C₁₋₉ 알킬) 또는 1-6 개의 탄소 원자 (C₁₋₆ 알킬) 또는 1-5 개의 탄소 원자 (C₁₋₅ 알킬) 또는 탄소 원자 (C₁₋₄ 알킬) 또는 1-3 개의 탄소 원자 (C₁₋₃ 알킬) 또는 1-2 개의 탄소 원자 (C₁₋₂ 알킬) 를 함유한다.
- [0131] 예로서, 용어 "C₁₋₆ 알킬기" 는 1 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 의미하고, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, n-부틸기, 이소부틸기, tert-부틸기, sec-부틸기, n-펜틸기, tert-아밀기, 3-메틸부틸기, 네오펜틸기 및 n-헥실기로 예시될 수 있다.
- [0132] 용어 "알콕시" 는, 본원에 사용된 바, 단일, 말단 산소 원자를 통해 연결된 알킬기를 의미한다. "알콕시" 기는 --O-알킬 (여기서, 알킬은 상기 정의된 바와 같음) 로 표시될 수 있다. 용어 "아릴옥시" 는 유사한 방식으로 사용되고, --O-아릴 (아릴은 하기 정의된 바와 같음) 로 표시될 수 있다. 용어 "히드록시" 는 --OH 를 의미한다.
- [0133] 유사하게, 용어 "알킬티오" 는, 본원에 사용된 바, 단일, 말단 황 원자를 통해 연결된 알킬기를 의미한다. "알킬티오" 기는 --S-알킬 (여기서, 알킬은 상기 정의된 바와 같음) 로 표시될 수 있다. 용어 "아릴티오" 는 유사하게 사용되고, --S-아릴 (아릴은 하기 정의된 바와 같음) 로 표시될 수 있다. 용어 "메르캡토" 는 --SH 를 의미한다.
- [0134] 아릴기는 헤테로원자를 함유하지 않는 시클릭 방향족 탄화수소이다. 아릴기는 모노시클릭, 바이시클릭 및 폴리시클릭 고리 시스템을 포함한다. 따라서, 아릴기는 비제한적으로 페닐, 아줄레닐, 헵타레닐, 바이페닐레닐, 인다세닐, 플루오레닐, 페난트레닐, 트리페닐레닐, 피레닐, 나프타세닐, 크리세닐, 바이페닐, 안트라세닐, 인데닐, 인다닐, 펜타레닐 및 나프틸기를 포함한다. 몇몇 구현예에서, 아릴기는 기의 고리 부분에서 6-14 개의 탄소 및 다른 곳에서 6 내지 12 개 또는 심지어 6-10 개의 탄소 원자를 함유한다. 구절 "아릴기" 가 융합 고리를 함유하는 기, 예컨대 융합 방향족-지방족 고리 시스템 (예를 들어, 인다닐, 테트라히드로나프틸 등) 을 포함하지만, 이는 고리 구성원 중 하나에 연결된 알킬 또는 할로 기와 같은 다른 기를 갖는 아릴기를 포함하지 않는다. 오히려, 톨릴과 같은 기는 치환된 아릴기로 지칭된다. 대표적인 치환된 아릴기는 1치환 또는 1 회 초과 치환될 수 있다. 예를 들어, 1치환된 아릴기는 비제한적으로 상기 열거된 것과 같은 치환기로 치환될 수 있는 2-, 3-, 4-, 5- 또는 6-치환된 페닐 또는 나프틸기를 포함한다.
- [0135] 용어 "헤테로아릴기" 는 O, S 및 N 으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노시클릭 또는 축

합 고리 방향족 헤테로시클릭 기를 의미한다. 방향족 헤테로시클릭 기가 축합 고리를 갖는 경우, 이는 부분 수소첨가 모노시클릭 기를 포함할 수 있다. 이러한 헤테로아릴기의 예는 피라졸릴기, 티아졸릴기, 이소티아졸릴기, 티아디아졸릴기, 이미다졸릴기, 퓨릴기, 티에닐기, 옥사졸릴기, 이속사졸릴기, 피롤릴기, 이미다졸릴기, (1,2,3)- 및 (1,2,4)-트리아졸릴기, 테트라졸릴기, 피라닐기, 피리딜기, 피리미디닐기, 피라지닐기, 피리다지닐기, 퀴놀릴기, 이소퀴놀릴기, 벤조푸라닐기, 이소벤조푸라닐기, 인돌릴기, 이소인돌릴기, 인다졸릴기, 벤조이미다졸릴기, 벤조트리아졸릴기, 벤족사졸릴기, 벤조티아졸릴기, 벤조[b]티오펜닐기, 티에노[2,3-b]티오펜닐기, (1,2)- 및 (1,3)-벤족사티올기, 크로메닐기, 2-옥소크로메닐기, 벤조티아디아졸릴기, 퀴놀리지닐기, 프탈라지닐기, 나프티리디닐기, 퀴녹살리닐기, 퀴나졸리닐기, 신놀리닐기 및 카르바졸릴기를 포함한다.

[0136] 화합물의 "유도체"는 화학적으로 개질된 화합물을 의미하고, 화학 개질은 화합물의 1 개 이상의 관능기에서 발생한다. 그러나, 유도체는 이것이 유도된 화합물의 약물학적 활성을 보유하거나 증대시키는 것으로 예상된다.

[0137] 본원에 사용된 바, "투여하는"은 예를 들어 장관, 비경구, 폐 및 국소/경피 투여를 포함하는 국소 및 전신 투여를 의미한다. 본원에 기재된 방법에서 사용되는 물질 (예를 들어, 본원에 기재된 트리아졸로피리미딘 및/또는 트리아졸로피리딘, 또는 이의 호변이성질체(들) 또는 입체이성질체(들), 또는 상기 화합물(들), 상기 입체이성질체(들), 또는 상기 호변이성질체(들)의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 이의 유사체, 유도체 또는 프로드러그)에 대한 투여 경로는 예를 들어 대상체에 대한 경구 (*per os*(p.o.)) 투여, 비강 또는 흡입 투여, 좌제로서의 투여, 국소 접촉, 경피 전달 (예를 들어, 경피 패치를 통한), 척추강내 (IT) 투여, 정맥내 ("iv") 투여, 복강내 ("ip") 투여, 근육내 ("im") 투여, 병변내 투여, 또는 피하 ("sc") 투여 또는 서방 장치, 예를 들어 미니-삼투압 펌프의 이식, 데포 제형 (depot formulation) 등을 포함한다. 투여는 비경구 및 경점막 (예를 들어, 경구, 비강, 질내, 직장 또는 경피)를 포함하는 임의의 경로에 의할 수 있다. 비경구 투여는 예를 들어 정맥내, 근육내, 동맥내, 진피내, 피하, 복강내, 심실내, 이온이동(ionophoretic) 및 두개내를 포함한다. 다른 전달 방식은 비제한적으로 리포솜 제형, 정맥내 점적주사, 경피 패치 등의 사용을 포함한다.

[0138] 용어 "전신 투여" 및 "전신으로 투여된다"는 본원에 기재된 물질(들) 또는 조성물이 순환계를 통해 약학적 작용의 표적 부위를 포함하는 신체의 부위로 전달되도록 상기 물질(들) 또는 조성물을 포유류에게 투여하는 방법을 의미한다. 전신 투여는 비제한적으로 경구, 비강내, 직장 및 비경구 (예를 들어, 소화관을 통하지 않은 투여, 예컨대 근육내, 정맥내, 동맥내, 경피 및 피하) 투여를 포함한다.

[0139] 용어 "동시 투여하는" 또는 "동시 투여" 또는 "함께 투여하는"은, 예를 들어 본원에 기재된 활성 물질(들), 예를 들어 본원에 기재된 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들), 또는 이의 호변이성질체(들) 또는 입체이성질체(들), 또는 상기 화합물(들), 상기 입체이성질체(들) 또는 상기 호변이성질체(들)의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 이의 유사체, 유도체 또는 프로드러그, 및 제 2 활성 물질 (예를 들어, 인지능 인핸서(cognition enhancer))와 관련하여 사용되는 경우, 물질(들) 및/또는 제 2 활성 물질 모두가 생리학적인 효과를 동시에 달성할 수 있도록 하는 이의 투여를 의미한다. 그러나, 두 물질은 함께 투여될 필요는 없다. 특정 구현예에서, 하나의 물질의 투여는 다른 것의 투여에 선행할 수 있다. 동시의 생리학적인 효과가 순환 중 동시에 두 물질의 존재를 요구할 필요는 없다. 그러나, 특정 구현예에서, 동시 투여는 통상적으로 두 물질 모두가 임의의 주어진 용량에 대해 이의 최대 혈청 농도의 상당한 분획 (예를 들어, 20% 이상, 바람직하게는 30% 또는 40% 이상, 더 바람직하게는 50% 또는 60% 이상, 가장 바람직하게는 70% 또는 80% 또는 90% 이상)으로 신체에서 (예를 들어, 혈장에서) 동시에 존재하게 한다.

[0140] 용어 "유효량" 또는 "약학적 유효량"은 포유류에서 경도 인지기능 장애 (MCI)와 연관된 하나 이상의 증상을 완화하기에 충분한 양, 또는 포유류의 뇌에서의 아밀로이드 침착을 특징으로 하는 질병의 극심도를 낮추거나 이의 진행을 지연시키기에 충분한 양 (예를 들어, 치료학적 유효량), 포유류의 뇌에서의 아밀로이드 침착을 특징으로 하는 질병의 위험을 감소시키거나 이의 발병을 지연시키고/시키거나, 이의 최종 극심도를 감소시키기에 충분한 양 (예를 들어, 예방학적 유효량)과 같은 원하는 결과를 유도하는데 필요한 하나 이상의 물질(들)의 양 및/또는 투약량 및/또는 투약 섭생을 의미한다.

[0141] 구절 "투여되도록 유도함"은, 의학 전문가 (예를 들어, 주치의) 또는 대상체의 의학 관리를 조절하는 사람이 취한, 대상체에 대한 문제에서 상기 물질(들)의 투여를 조절하고/하거나 허용하는 행동을 의미한다. 투여되도록 유도하는 것은 대상체에 대한 적절한 치료학적 또는 예방학적 섭생, 및/또는 처방되는 특정한 물질(들)의 진단 및/또는 결정을 수반할 수 있다. 상기 처방은 예를 들어 처방전의 작성, 의학 기록의 작성 등을 포함

할 수 있다.

- [0142] 본원에서 사용된 바, 용어 "치료하는" 및 "치료" 는 이 용어가 적용되는 질병 또는 병태, 또는 이러한 질병 또는 병태의 하나 이상의 증상의 발병을 지연시키거나, 이의 진행을 지체시키거나 역전시키거나, 이의 극심도를 감소시키거나, 이를 경감시키거나 예방하는 것을 의미한다.
- [0143] 용어 "완화하는" 은 이 병리 또는 질병의 하나 이상의 증상의 감소 또는 제거, 및/또는 이 병리 또는 질병의 하나 이상의 증상의 속도의 감소 또는 이의 발병 또는 극심도의 지연, 및/또는 이 병리 또는 질병의 예방을 의미한다. 특정 구현예에서, 병리 또는 질병의 하나 이상의 증상의 감소 또는 제거는, 비제한적으로 병리 또는 질병에 특징적인 1 개 이상의 마커 (예를 들어, 전체-Tau (tTau), 포스포-Tau (pTau), APP네오, 가용성 A β 40, pTau/A β 42 비 및 tTau/A β 42 비, 및/또는 A β 42/A β 40 비, A β 42/A β 38 비, sAPP α , sAPP α /sAPP β 비, sAPP α /A β 40 비, sAPP α /A β 42 비 등으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 개 이상의 성분의 수준의 CSF 내 증가) 의 감소 또는 제거, 또는 증가 (예를 들어, 스트레스-유도성 증가) 의 예방, 및/또는 하나 이상의 진단 기준 (예를 들어, 임상 치매 순위 (CDR)) 의 감소, 안정화 또는 역전을 포함할 수 있다.
- [0144] 본원에 사용된 바, 구절 "본질적으로 이루어지는" 은 방법 또는 조성물에서 언급된 활성 약학적 물질의 속 또는 종을 의미하고, 그 자체로 언급된 지시 또는 목적을 위해 실질적인 활성을 갖지 않는 다른 물질을 추가로 포함할 수 있다. 몇몇 구현예에서, 구절 "본질적으로 이루어지는" 은 언급된 물질(들) (예를 들어, ASBI, 예컨대 갈랑긴, 루틴 및 이의 유사체, 유도체 또는 프로드러그) 이외의 신경약물학적 활성을 갖는 하나 이상의 추가의 물질의 포함을 명확히 배제한다. 몇몇 구현예에서, 구절 "본질적으로 이루어지는" 은 본원에 기재된 활성 물질(들) (예를 들어, ASBI, 예컨대 갈랑긴, 루틴 및 이의 유사체, 유도체 또는 프로드러그) 이외의 하나 이상의 추가의 활성 물질의 포함을 명확히 배제한다. 몇몇 구현예에서, 구절 "본질적으로 이루어지는" 은 하나 이상의 아세틸콜린에스테라아제 저해제의 포함을 명확히 배제한다.
- [0145] 용어 "대상체", "개체" 및 "환자" 는 상호교환되어 포유류, 바람직하게는 인간 또는 비인간 영장류, 및 가축 포유류 (예를 들어, 개과 또는 고양이과), 실험실 포유류 (예를 들어, 마우스, 랫트, 토끼, 햄스터, 기니 피그) 및 농업용 포유류 (예를 들어, 말과, 소과, 돼지과, 양과) 를 의미한다. 다양한 구현예에서, 대상체는 병원, 정신 병동 시설에서의 주치의 또는 다른 건강 종사자의 관리 하의, 외래 환자로서의 또는 다른 임상 상황 하의 인간 (예를 들어, 성인 남성, 성인 여성, 사춘기 남성, 사춘기 여성, 남성 어린이, 여성 어린이) 일 수 있다. 특정 구현예에서, 대상체는 주치의 또는 다른 건강 종사자의 관리 또는 처방 하에 있지 않을 수 있다.
- [0146] 용어 "제형" 또는 "약물 제형" 또는 "투약 형태" 또는 "약학적 제형" 은 본원에 사용된 바 대상체에 대한 전달을 위해 적어도 하나의 치료제 또는 약제를 함유하는 조성물을 의미한다. 특정 구현예에서, 투약 형태는 주어진 "제형" 또는 "약물 제형" 을 포함하고, 로젠지, 필(pill), 타블렛, 캡슐, 좌제, 막, 스트립, 액체, 패치, 필름, 겔, 스프레이 또는 다른 형태로 환자에게 투여될 수 있다.
- [0147] 용어 "점막" 은 일반적으로 신체의 임의의 점액 코팅된 생물막을 의미한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 활성 물질(들)은 본원에서 협측, 혀 밑, 비강, 설하, 폐, 직장 및 질 점막 (이들로 제한되지는 않음) 을 포함하는 신체에서 발견되는 임의의 점막을 통해 투여될 수 있다. 구강의 점막 및 장의 점막을 통한 흡수가 중요하다. 따라서, 경구, 협측, 설하, 잇몸 및 구개 흡수가 본원에 고려된다.
- [0148] 용어 약물 등의 "경점막" 전달은 점막을 통한 또는 이에 걸친 모든 형태의 전달을 포괄하도록 의도된다.
- [0149] 용어 "생물점착" 은 본원에 사용된 바 예를 들어 점막과 같은 생물 표면에 대한 투약 형태(들)의 점착 과정을 의미한다.
- [0150] "제어된 약물 전달" 은 로 원하는 약동학적 프로파일을 (인 *비*보) 달성하기 위해 제어된 방식의 제시된 투약 형태로부터의 약물의 방출 또는 투여를 의미한다. "제어된" 약물 전달의 한 양상은 약물 방출의 원하는 동역학을 확립하기 위해 제형 및/또는 투약 형태를 조작하는 능력이다.
- [0151] "지속적인 약물 전달" 은 몇 분 내지 수 시간, 수 일, 수 주 또는 수 개월 연장될 수 있는, 연장된 특정한 기간 동안 지속적인 방식으로의 공급원 (예를 들어, 약물 제형) 으로부터의 약물의 방출 또는 투여를 의미한다. 다양한 구현예에서, 용어 "지속적인" 은 수 분 내지 1 일의 범위의 기간에 걸친 지속적인 및/또는 실질적으로 일정한 수준의 약물의 전달을 의미하는데 사용될 것이고, 프로파일은 IV 투여로부터 얻은 것과 같은 즉각 방출 단계의 부재를 특징으로 한다.
- [0152] 용어 " T_{max} " 는, 본원에 사용된 바, 최대 혈장 농도가 관찰된 시점을 의미한다.

- [0153] 용어 " $C_{\max}$ " 는, 본원에 사용된 바, 관찰된 최대 혈장 농도를 의미한다.
- [0154] 용어 "혈장 $t_{1/2}$ " 는, 본원에 사용된 바, 관찰된 "혈장 반감기" 를 의미하고, 약물 혈장 농도가 이의 최대 값 ($C_{\max}$) 의 50% 에 도달하는데 필요한 시간을 나타낸다. 이는 약물학적 효과의 평균 지속기간의 측정을 수월하게 한다. 또한, 이는 동일한 또는 상이한 경로를 통한 전달 후 상이한 시험 물품의 지속기간의 직접적이고 의미 있는 비교를 수월하게 한다.
- [0155] 용어 "최적 치료학적 표적 비 (Optimal Therapeutic Targeting Ratio)" 또는 "OTTR" 은, 약물의 제거 반감기에 의해 정규화된, 치료학적 수준에서 약물이 존재하는 평균 시간 (이는 약물 혈장 농도가 $C_{\max}$ 의 50% 초과로 유지되는 시간으로 정의됨) 을 동등한 용량의 IV 투여 후의 $C_{\max}$ 에 대한 논의되는 투약 형태로 수득된 $C_{\max}$ 의 비로 곱한 것을 나타내고, 이는 하기 식으로 산출된다:
- [0156]
$$OTTR = (C_{\max}^{IV}/C_{\max}) \times (\text{용량}/\text{용량}^{IV})(C_{\max} \text{의 } 50\% \text{ 초과 시간}) / (\text{약물의 최종}^{IV} \text{ 제거 반감기}).$$
- [0157] 용어 "실질적으로 순수한" 은 당업자가 상기 순도를 평가하기 위해 사용하는 박층 크로마토그래피 (TLC), 겔 전기영동 및 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC) 와 같은 표준 분석 방법에 의해 측정된 바 충분히 균질하여 쉽게 검출가능한 불순물이 없는 것으로 나타나거나, 충분히 순수하여 추가의 정제가 화합물의 물리적 또는 화학적 특성을 검출가능하게 변경할 수 없다는 것을 의미한다. 실질적으로 화학적으로 순수한 화합물을 제조하기 위한 화합물의 정제 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 그러나, 실질적으로 화학적으로 순수한 화합물은 입체 이성질체 또는 이성질체의 혼합물일 수 있다. 상기 경우에, 추가의 정제는 화합물의 비활성 (specific activity) 을 증가시킬 것이다.
- [0158] 용어 "실질적으로 순수한" 은, 거울상이성질체에 대해 사용되는 경우, 한 특정한 거울상이성질체 (예를 들어, S 거울상이성질체 또는 R 거울상이성질체) 가 이의 입체이성질체를 실질적으로 갖지 않는다는 것을 나타낸다. 다양한 구현예에서, 실질적으로 순수하다는 것은 특정한 거울상이성질체가 정제된 화합물의 적어도 70% 또는 적어도 80% 또는 적어도 90% 또는 적어도 95% 또는 적어도 98% 또는 적어도 99% 라는 것을 나타낸다. 실질적으로 순수한 거울상이성질체의 제조 방법은 당업자에게 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 입체이성질체를 실질적으로 갖지 않는 거울상이성질체와 같은 단일 입체이성질체는 광학적 활성 분할 물질을 사용한 부분입체이성질체의 형성과 같은 방법을 사용하여 라세미 혼합물의 분할에 의해 수득될 수 있다 (Stereochemistry of Carbon Compounds, (1962) by E. L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller (1975) *J. Chromatogr.*, 113(3): 283-302). 키랄 화합물의 라세미 혼합물은, 비제한적으로 (1) 키랄 화합물에 의한 이온성, 부분입체이성질체 염의 형성, 및 분별 결정화 또는 다른 방법에 의한 분리, (2) 키랄 유도체화 시약에 의한 부분입체이성질체 화합물의 형성, 부분입체이성질체의 분리 및 순수한 입체이성질체로의 전환, 및 (3) 직접적으로 키랄 조건 하에 실질적으로 순수한 또는 풍부한 입체이성질체의 분리를 포함하는 임의의 적합한 방법에 의해 분리 및 단리될 수 있다. 거울상이성질체의 분리에 대한 또 다른 접근법은 예컨대 서비스 기준으로 수수료를 받는 Chiral Technologies (www.chiraltech.com) 에 의해 수행되는 유기 이동상을 이용한 용리 및 Diacel 키랄 칼럼을 사용하는 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0159] 도 1 은 J03 유사체 제조의 구조 연구를 예시한다.
- 도 2 는 스트레스-유도성 p-tau 를 낮추는 다수의 트리아졸로피리딘 및 트리아졸로피리미딘을 예시한다.
- 도 3 은 J19 의 합성 반응식 1 을 예시한다. 시약 및 조건: (a) 2-메톡시에탄올, 125°C; (b) NaNO_2 , DCM, 아세트산, r.t; (c) THF, 100°C, 밀봉 튜브.
- 도 4, 패널 A-C 는 J03 (패널 A) 가 tau (패널 B), 및 CRF 에 의해 유도된 포스포-tau 증가 (패널 C) 를 낮춘다는 것을 보인다. SHSY-5Y 세포를 혈청 없이 배양하여 분화를 유도하고, tau 발현을 증가시켰다.
- 도 5 는 J03 (단일 5 mg/ml DMSO 스톡 중 10 mk 전달, 60 μl , 피하 투여) 의 인 비보 약동학을 예시한다.
- 도 6, 패널 A-F 는, 초기 J03 연구로부터 유도된 비-tau 데이터를 예시한다. 패널 A: 친화도; 패널 B: $\text{A}\beta$ 1-40; 패널 C: $\text{A}\beta$ 1-42; 패널 D: $\text{A}\beta$ 1-40/ $\text{A}\beta$ 1-42; 패널 E: sAPP α 수준; 패널 F: sAPP α / $\text{A}\beta$ 1-42.
- 도 7 은, tau (위의 왼쪽), p-tau (위의 오른쪽), 및 비 p-tau/tau (아래의 왼쪽) 에 대한 J03 의 효과를 예시

한다.

도 8 은 신규 위치 (왼쪽) 및 대상 (오른쪽) 검정에서의 J03-치료된 마우스의 수행성을 예시한다.

도 9 는 sAPP α (위의 왼쪽), sAPP β (위의 오른쪽), 및 sAPP α /sAPP β 비 (아래의 왼쪽) 에 대한 J03 의 효과를 예시한다.

도 10 은 A β 1-40 (위의 왼쪽), A β 1-42 (위의 오른쪽), 및 A β 1-40/A β 1-42 비 (아래의 왼쪽) 에 대한 J03 의 효과를 예시한다.

도 11 은 두 연구에서의 A β 1-42 에 대한 J03 의 효과를 예시한다.

도 12 는 인산화 tau (p-tau) 에 대한 J03 의 효과를 예시한다.

도 13, 패널 A-F 는 p-tau 및 기억에 대한 J03 의 효과를 예시한다. 패널 A: 신규 대상 선호도; 패널 B: 신규 대상 선호도에 대한 p-tau; 패널 C: 신규 대상 선호도 (NOP) 점수 및 p-tau 의 관계; 패널 D: 신규 위치 선호도 (NLP) 에 대한 J03 의 효과; 패널 E: 신규 위치 선호도에 대한 p-tau; 패널 F: 신규 위치 선호도 (NLP) 점수 및 p-tau 의 관계.

도 14 는 경구 투여 2 시간 후 (왼쪽 패널) 및 연구 후반 (오른쪽 패널) 에서의 J03 의 혈장 및 뇌 수준을 예시한다.

도 15 는 tau 및 p-tau 에 대한 J03, J04, J07, 및 J12 의 효과를 예시한다.

도 16 은 주입 및 경구 전달 후 (왼쪽 패널) 또는 경구 전달 후 (오른쪽 패널) 뇌 및 혈장에서의 J04 의 약동학을 예시한다.

도 17 은 트리아졸로피리미딘 고리 주변의 치환기의 역전을 도식적으로 예시한다. 본원에 기재된 임의의 화합물에 대해, 역전된 치환기 형태가 또한 고려된다.

도 18 은 SH-SY5Y 세포에서의 tau (왼쪽 패널) 및 p-tau (오른쪽 패널) 에 대한 J17 의 효과를 예시한다.

도 19 는 CRF 자극 후 sAPP α (위의 왼쪽), tau (위의 오른쪽), 및 p-tau (아래의 왼쪽) 에 대한 J17 의 효과를 예시한다.

도 20 은 CRF 의 농도의 증가에 따른 sAPP α (위의 왼쪽), tau (위의 오른쪽), 및 p-tau (아래의 왼쪽) 에 대한 J03 및 J17 의 효과를 예시한다.

도 21 은 J17 의 인 *비*보 약동학을 예시한다.

도 22 는 전체 상호작용 및 신규 대상 선호도에 대한 J03 및 J17 의 효과를 예시한다.

도 23 은 성별로 분류된 sAPP α (위 패널), sAPP β (중간 패널) 및 비 (아래 패널) 에 대한 J03 및 J17 의 효과를 예시한다.

도 24 는 A β 1-42 에 대한 J03 및 J17 의 효과를 예시한다.

도 25 는 성별로 분류된 A β 1-40/A β 1-42 비에 대한 J03 및 J17 의 효과를 예시한다 (이상치는 제거됨).

도 26 은 성별로 분류된 sAPP α /A β 1-42 비에 대한 J03 및 J17 의 효과를 예시한다 (이상치 포함 (위 패널)) 및 (이상치 제거 (아래 패널)).

도 27 은 성별로 분류된 tau (위 패널), p-tau (중간 패널), 및 비 p-tau/tau (아래 패널) 의 값에 대한 J03 및 J17 의 효과를 예시한다.

도 28, 패널 A-D 는 CRF-유도된 tau 및 p-tau 변경에 대한 J03 및 J19 의 효과를 예시한다. 패널 A: tau; 패널 B: p-tau; 패널 C: p-tau/tau 비; 패널 D: sAPP α .

도 29 는 tau (왼쪽 패널), p-tau (왼쪽 패널), 및 비 (오른쪽 패널) 에 대한 J19 의 효과를 예시한다.

도 30 은 J19 의 인 *비*보 약동학을 예시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0160]

코르티코트로핀-방출 인자 CRF-1 연관된 tau 의 인산화를 저해하는 신규한 화합물이 본원에서 확인된다. 특

정 이론에 구애되지 않으면서, 이러한 화합물이 진행 중인 알츠하이머 병의 치료, 알츠하이머 병 발병의 지연 또는 예방, 아밀로이드형성 과정에 의해 매개되는 경우, 경도 인지기능 장애 (MCI) 발병의 지연 또는 예방, MCI 의 AD 로의 전이 지연, 및 MCI 의 지연 또는 예방에 효능을 보이는 것으로 여겨진다.

[0161] 알츠하이머 병 (AD) 으로 진단된 사람들 및 AD 의 J20 마우스 모델을 사용하는 우리의 관리 하에서, tau 인산화 수준은 인지기능 장애의 정도와 가장 밀접한 상관관계를 제공한다. tau 병리의 역전만으로, 심지어 J20 마우스에서의 높은 A β 42 의 존재 하에서도 기억을 향상시킬 수 있다. 스트레스와 코르티코트로핀-방출 인자 CRF-1 에서의 관련된 증가는 tau 의 인산화를 증가시키는 것으로 알려져 있다.

[0162] 치료 후보물질들을 확인하기 위해, CRF-1R 저해제의 임상 라이브러리를 코르티졸-유도 p-tau 증가에 대한 이의 효과를 측정하기 위해 스크리닝하였다. "J03" (N-(4-메톡시-2-메틸페닐)-1-[1-(메톡시메틸)프로필]-6-메틸-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-c]피리딘-4-아민, 도 4 참조) 로 고안된 한 화합물은 CRF-1 길항제 (K_i ~ 7.9 nM) 로 작용하고, CRFR2 (K_i>10,000nM) 에 대한 어떠한 결합도 보이지 않았다. J03 은 특히 인 비트로 코르티졸에 의한 스트레스-유도성 p-tau 증가를 저해하는 것으로 나타났다. 특히, 또 다른 세트의 CRF1 길항제의 시험은 p-tau 의 유사한 저해를 유도하지 않았다.

[0163] J03 의 관측에 이어 다수의 유사체가 개발되었다. 한 설계 초점은 J03 의 트리아졸로피리딘 고리를 트리아졸로피리미딘 고리로 대체하고 (예를 들어, 도 1 참조), 트리아졸로피리딘 및 트리아졸로피리미딘 고리 주변 치환기의 배향을 조사하고, 변화시키는 것이었다. 본원에 기재된 임의의 트리아졸로피리딘 및 트리아졸로피리미딘에 대해, 역전된 위치의 치환기 A 및 B 를 갖는 화합물이 또한 고려된다는 것이 주목된다 (예를 들어, 도 1 참조). 합성 반응식이 개발되었고, 유사체 합성이 수행되었다. 생물학적 활성 및 약동학을 평가하였다 (실시예 2 참조).

[0164] 도 2 에 예시되어 있는 다수의 화합물 및 이러한 화합물의 일부 특성이 하기 표 1 에 요약되어 있다.

[0165] 표 1. 예시적인 "J-시리즈" (트리아졸로피리딘 및 트리아졸로피리미딘) 화합물. 하이라이트 (녹색으로) 된 효과를 갖는 화합물이 J03 보다 양호했다. J17 및 J19 가 가장 큰 효능을 보인다.

Cmpd	1 차 (SH-SY5Y)		2 차 (SH-Sy5Y, CRF 자극)				3 차	
	Tau %	p-Tau (%)	Tau %	p-Tau (%)	sAPPα (%)	CRF 1 Ki	PAMPA	용해도
J03	변화없음	↓≈10%	↓>20%	↓>20%	변화없음	7 nM	0.92	≈10 mM DMSO
J04	변화없음	↓>10%	↓>20%	↓>20%	↓≈10%	15 nM	0.44	≈10 mM DMSO
J05	↓ ≈ 10%	↓>10%	↓>10%	↓≈10%	진행 중	100 nM	0.99	≈10 mM DMSO
J06	변화없음	↓≈10%	↑≈10%	변화없음	진행 중	≈1 μM	NA	≈10 mM DMSO
J07	↓ ≈ 10%	↓>10%	↓>30%	↓>20%	↓≈10%	>1 μM	0.72	≈10 mM DMSO
J08	변화없음	↓>10%	↓>20%	↓>20%	변화없음	15 nM	1.27	≈10 mM DMSO
J09	변화없음	↑>15%	NA	NA	NA	>10 OnM	NA	≈10 mM DMSO
J10	변화없음	변화없음	NA	NA	NA	>10 OnM	NA	≈10 mM DMSO
J11	변화없음	↓>10%	↓>20%	↓>20%	변화없음	>1 μM	0.94	≈10 mM DMSO
J12	↓ > 10%	↓>10%	↓>30%	↓>20%	변화없음	>1 μM	2.39	≈10 mM DMSO
J14	변화없음	↓≈10%	↓>20%	↓>20%	진행 중	25 nM	1.11	≈10 mM DMSO
J15	변화없음	↓>10%	↓>30%	↓>30%	>10%	≈1 μM	0.34	≈10 mM DMSO
J17	↓ > 10%	↓>10%	↓>30%	↓>30%	변화없음	30 nM	0.64	≈10 mM DMSO
J17 HCl	변화없음	변화없음	NA	NA	NA	NA	NA	≈10 mM DMSO
J19	↓ > 10%	↓>10%	↓>20%	↓>30%	변화없음	100 nM	0.75	≈10 mM DMSO
J20 HCl	변화없음	↑>15%	NA	NA	NA	NA	NA	≈10 mM DMSO

[0166]

[0167]

예시된 바와 같이, 다수의 이러한 화합물은 p-tau 를 낮추는데 및/또는 p-tau 의 스트레스-유도성 증가를 감소 또는 예방하는데 효과적이다. 나아가, 상기 제시된 바와 같이, p-tau 의 감소 (또는 p-tau 증가의 저해) 는 아밀로이드 플라크의 축적을 특징으로 하는 병리 (예를 들어, 알츠하이머 병, MCI, 등) 의 효능의 중요한 척도이다. 이러한 화합물 및 이의 유사체, 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 클라트레이트 화합물, 등은 아밀로이드 플라크의 축적을 특징으로 하는 병리의 예방 및/또는 치료에 유용한 것으로 여겨진다.

[0168]

따라서, 이러한 물질 (예를 들어, 본원에 기재된 트리아졸로피리미딘 및/또는 트리아졸로피리딘 화합물, 또는 이의 호변이성질체(들) 또는 입체이성질체(들), 또는 상기 화합물(들), 상기 입체이성질체(들) 또는 상기 호변이성질체(들)의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 이의 유사체, 유도체 또는 프로드러그) 은 포유류에서 p-tau 를 감소시키고/시키거나, p-tau 의 증가를 저해 또는 예방하고/하거나, 전알츠하이머 인지기능 장애의 발병을 예방 또는 지연시키고/시키거나, 전알츠하이머 인지기능 장애의 하나 이상의 증상을 경감시키고/시키거나, 전알츠하이머 병태 또는 인지기능 장애의 알츠하이머 병으로의 진행을 예방 또는 지연시키고/시키거나, 비아밀로이드형성 경로에 의한 아밀로이드 전구체 단백질 (APP) 의 가공을 촉진하는데 사용될 수 있는 것으로 여겨진다. 특정 구현예에서, 이러한 물질은 (예를 들어, 질병의 극심도를 감소시키고/시키거나, 질병의 하나 이상의 증상을 경감시키고/시키거나, 질병의 진행을 느리게 하기 위해) 알츠하이머 병의 치료에 사용될 수 있다.

[0169]

본원에 기재된 방법은 경도 인지기능 장애 (MCI) 및 알츠하이머 병 (AD) 의 맥락에서 주로 상세하게 기재되어 있지만, 아밀로이드증을 특징으로 하는 기타 병리에도 동일하게 적용될 수 있다고 여겨진다. 이러한 관점에서, 아밀로이드 플라크 형성을 특징으로 하는 예시적이지만 비제한적인 병태의 목록이 표 2 에 나타난다.

[0170] 표 2. 아밀로이드 형성/침착을 특징으로 하는 예시적 병리.

질병	특징적 단백질	약어
알츠하이머병	베타 아밀로이드	A β
제 2 형 당뇨병	채장섬 아밀로이드 단백질 (아밀린)	IAPP
파킨슨병	알파시누클레인	SNCA
전파성 해면양뇌증 (예, 광우병)	프리온	PrP
헌팅틴병	헌팅틴	HTT
갑상선 수질암	칼시토닌	ACal
심장 부정맥, 고립 심방 아밀로이드증	심방 나트륨 이뇨인자	AANF
죽상동맥경화증	아포지질단백질 AI	AApoA1
류마티스 관절염	혈청 아밀로이드 A	AA
대동맥 내측 아밀로이드	메딘	AMed
프로락틴분비종양	프로락틴	APro
가족성 아밀로이드 다발신경병증	트랜스티레틴	ATTR
유전성 비신경병증 전신성 아밀로이드증	리소자임	ALys
투석 연관 아밀로이드증	베타 2 마이크로글로불린	A β 2M
핀란드형 아밀로이드증	겔슬린	AGel
격자 각막 이상증	케라토에피텔린	AKer
대뇌 아밀로이드 혈관병	베타 아밀로이드	A β
대뇌 아밀로이드 혈관병 (아이슬란드형)	시스타틴	ACys
전신성 AL 아밀로이드증	면역글로불린 경쇄 AL	AL
산발성 봉입체 근염	S-IBM	없음
노인 황반 변성 (AMD)	베타 아밀로이드	A β
뇌혈관 치매	뇌혈관 아밀로이드	CVA

[0171]

[0172] **치료학적 및 예방학적 방법.**

[0173]

다양한 구현예에서, 활성 물질(들) (예를 들어, 본원에 기재된 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘, 또는 이의 호변이성질체(들) 또는 입체이성질체(들), 또는 상기 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들), 상기 입체이성질체(들) 또는 상기 호변이성질체(들)의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 이의 유사체, 유도체 또는 프로드러그) 을 사용하는 치료학적 및/또는 예방학적 방법이 제공된다. 통상적으로, 방법은 원하는 치료학적 또는 예방학적 결과를 실현하기에 충분한 양으로 하나 이상의 활성 물질(들)을 대상체 (예를 들어, 이를 필요로 하는 인간) 에 투여하는 단계를 포함한다.

[0174]

예방

[0175]

특정 구현예에서, 활성 물질(들) (예를 들어, 본원에 기재된 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들), 또는 이의 호변이성질체(들) 또는 입체이성질체(들), 또는 상기 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들), 상기 입체이성질체(들) 또는 상기 호변이성질체(들)의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 이의 유사체, 유도체 또는 프로드러그) 이 다양한 예방학적 상황에서 이용된다. 따라서, 예를 들어, 특정 구현예에서, 전알츠하이머 인지기능 장애의 발병을 예방하거나 지연시키고/시키거나, 전알츠하이머 병태 및/또는 인지기능 장애의 하나 이상의 증상을 경감시키고/시키거나, 전알츠하이머 병태 및/또는 인지기능 장애의 알츠하이머 병으로의 진행을 예방하거나 지연시키기 위해 활성 물질(들)을 사용할 수 있다.

[0176]

따라서, 특정 구현예에서, 초기 알츠하이머 병 (AD) 병리학적 변화의 "위험이" 있는 것 및/또는 이의 증상을 갖는 것으로 확인되지만, MCI 또는 치매에 대한 임상 기준을 만족하지 않는 대상체에 대해 본원에 기재된 예방학적 방법이 고려된다. 특정한 이론에 구속됨 없이, 심지어 질병의 이러한 "전임상" 상태는, 이미 매우 감지하기 힘든 쇠퇴를 보이지만 MCI 에 대한 표준화 기준 (예를 들어, [Albert *et al.* (2011) *Alzheimer's and Dementia*, 1-10 (doi:10.1016/j.jalz.2011.03.008)] 참조) 을 아직 만족시키는 못하는 바이오마커-양성 개체에 대해, AD 치매로의 진행의 위험이 있는 AD-병리생리학적 과정(들) (AD-P 로 축약, 예를 들어 [Sperling *et al.* (2011) *Alzheimer's & Dementia*, 1-13] 참조) 을 암시하는 바이오마커 증거를 갖는 완전히 무증상인 개체로부터의 연속을 나타낸다고 여겨진다.

[0177]

개체의 이러한 후자 그룹은 "정상인" 아니고, MCI 가 아님" 으로서 분류될 것이고, "증상전" 또는 "전임상" 또는 "무증상" 또는 "표출전" 으로 표기될 수 있다. 다양한 구현예에서, 증상전 AD 의 이러한 연속은 또한 비제

한적으로 (1) AD-P 바이오마커-양성인 시점에서 AD 치매를 전개시킬 위험이 증가한 것으로 공지되거나 여겨지는, 하나 이상의 아포리포단백질 E (APOE) $\epsilon 4$ 대립유전자를 보유한 개체, 및 (2) 질병의 증상전 바이오마커-양성 단계에 있고, 거의 확실히 임상 증상을 표출할 것이고, 치매로 진행되는 상염색체 우성 돌연변이의 보균자를 또한 포함할 수 있다.

[0178] AD-P 의 가장 널리 검증된 바이오마커가 비정상인 되고 마찬가지로 순차 방식으로 최대 한계에 도달하는 바이오마커 모델이 제안되어 있다 (예를 들어, [Jack *et al.* (2010) *Lancet Neurol.*, 9: 119-128.] 참조). 이러한 바이오마커 모델은 (전-AD/AD) 의 제안된 병리생리학적 순서에 필적하고, AD 의 전임상 (무증상) 단계를 추적하는 것과 관련이 있다 (예를 들어, [Sperling *et al.* (2011) *Alzheimer's & Dementia*, 1-13] 의 도 3 참조). 뇌 아밀로이드증의 바이오마커는 비제한적으로 양전자 방출 단층촬영 (positron emission tomography: PET) 영상화에서 아밀로이드 트레이서 보유의 증가 및 CSF A β_{42} 의 감소를 포함한다. 증가된 CSF tau 는 AD 에 특이적이지 않고, 뉴런 손상의 바이오마커인 것으로 생각된다. 대사저하증의 측두정엽 (temporoparietal) 패턴을 갖는 PET 에서의 감소된 플루오로데옥시글루코오스 18F (FDG) 흡수는 AD 연관 시냅스 기능이상 바이오마커이다. 내측두엽, 부변연계 및 측두정엽 피질을 포함하는 특징적인 패턴의 구조 자기 공명 영상화 (magnetic resonance imaging: MRI) 에서의 뇌 위축증은 AD 연관 신경퇴행의 바이오마커이다. 기타 마커는 비제한적으로 용적측정 MRI, FDG-PET 또는 혈장 바이오마커를 포함한다 (예를 들어, [Vemuri *et al.* (2009) *Neurology*, 73: 294-301]; [Yaffe *et al.* (2011) *JAMA* 305: 261-266] 참조).

[0179] 특정 구현예에서, 본원에서 고려되는 예방학적 방법에 적합한 대상체는 무증상 뇌 아밀로이드증을 갖는 것을 특징으로 하는 대상체를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 다양한 구현예에서, 이러한 개체는 PET 아밀로이드 영상화에서 상승한 트레이서 보유 및/또는 CSF 검정에서의 낮은 A β_{42} 를 갖는, A β 축적의 바이오마커 증거를 갖지만, 통상적으로 신경퇴행 또는 감지하기 힘든 인지기능 및/또는 행동 징후를 암시하는 추가의 뇌 변화의 검출가능한 증거를 갖지 않는다.

[0180] 현재 이용가능한 A β 의 CSF 및 PET 영상화 바이오마커가 아밀로이드 축적 및 아밀로이드의 미소섬유 형태의 침착의 증거를 주로 제공한다는 것에 유의한다. 데이터는 A β 의 가용성 또는 올리고머 형태가 리저버 (reservoir) 로서 작용할 수 있는 플라크와 평형을 이룬다는 것을 제안한다. 특정 구현예에서, A β 의 가용성 형태만이 존재하는 확인가능한 프리플라크 단계가 있다는 것이 고려된다. 특정 구현예에서, 아밀로이드의 올리고머 형태가 병리학적 캐스케이드에서 중요하고 유용한 마커를 제공할 수 있는 것이 고려된다. 또한, 아밀로이드 축적의 증거 전에 초기 시냅스 변화가 존재할 수 있다.

[0181] 특정 구현예에서, 본원에서 고려되는 예방학적 방법에 적합한 대상체는 시냅스 기능이상 및/또는 초기 신경퇴행의 증거를 갖는, 아밀로이드 양성으로서 특징화되는 대상체를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 다양한 구현예에서, 이러한 대상체는 "후속하는" AD 연관 뉴런 손상의 1 개 이상의 마커의 존재 및 아밀로이드 양성 증거를 갖는다. 뉴런 손상의 예시적이지만 비제한적인 마커는 (1) 상승한 CSF tau 또는 포스포-tau, (2) FDG-PET 에서의 AD 유사 패턴 (즉, 후대상회, 췌기앞소엽 및/또는 측두정엽 피질) 에서의 대사저하증 및 (3) 용적측정 MRI 에서 특정한 해부학적 분포 (즉, 측두정 및 내두정, 후대상회 및 외측두엽 피질) 에서의 피질 회석 (thinning)/회백질 손실 및/또는 해마 위축증을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 다른 마커는 디폴트 네트워크 연결성의 fMRI 측정을 포함하지만, 이것으로 제한되지는 않는다. 특정 구현예에서, FDG-PET 및 fMRI 와 같은 기능적 영상화 기법에 의해 평가된 초기 시냅스 기능이상은 용적측정 손실 전에 검출될 수 있다. 특정한 이론에 구속됨이 없이, 초기 신경퇴행의 증거를 갖는 아밀로이드 양성 개체가 더 멀리 궤적 아래에 있을 수 있다고 (즉, 전임상 (무증상) AD 의 후기 단계에서) 여겨진다.

[0182] 특정 구현예에서, 본원에서 고려되는 예방학적 방법에 적합한 대상체는 신경퇴행 및 감지하기 힘든 인지기능 쇠퇴의 증거를 갖는, 아밀로이드 양성으로서 특징화되는 대상체를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 특정한 이론에 구속됨이 없이, 아밀로이드 축적, 초기 신경퇴행의 바이오마커 증거 및 감지하기 힘든 인지기능 쇠퇴의 증거를 갖는 이러한 개체가 전임상 (무증상) AD 의 마지막 단계이고, 경도 인지기능 장애 (MCI) 에 대한 임상 기준에 의해 경계 구역에 접근하고 있다고 여겨진다. 이러한 개체가 표준 인지기능 측정에서 "정상" 범위 내에 여전히 행동하더라도 (특히, 인지기능을 갖는 대용물을 고려하는 경우), 이들 자신의 기준에서 쇠퇴의 증거를 보일 수 있다. 특정한 이론에 구속됨 없이, 보다 민감한 인지 측정, 특히 어려운 삼화성 기억 측정으로 아밀로이드 양성 개체에서 매우 감지하기 힘든 인지기능 장애를 검출할 수 있다고 여겨진다. 특정 구현예에서, 기준은 기억 감소의 자가-불만 또는 기타 감지하기 힘든 신경행동 변화를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

- [0183] 상기 기재된 바대로, 본원에 기재된 예방학적 방법이 가능한 대상체/환자는 질병 (예를 들어, MCI 와 같은 아밀로이드 플라크 형성을 특징으로 하는 병리) 의 위험에 있지만 증상을 나타내지 않는 개체, 및 특정 증상 또는 마커를 현재 나타내는 대상체를 포함한다. MCI 및 후기 알츠하이머 병의 위험은 일반적으로 나이에 따라 증가하는 것으로 공지되어 있다. 따라서, 특정 구현예에서, 다른 공지된 위험 인자를 갖지 않는 무증상 대상체에서, 특히 경도 인지기능 장애 (MCI) 의 발병 또는 최종 극심도를 예방하거나 느리게 하고/하거나, MCI 로부터 초기 단계 알츠하이머 병 (AD) 으로의 진행을 느리게 하거나 예방하기 위해, 50 세 초과 대상체 또는 55 세 초과 대상체 또는 60 세 초과 대상체 또는 65 세 초과 대상체 또는 70 세 초과 대상체 또는 75 세 초과 대상체 또는 80 세 초과 대상체에 대해 예방학적 적용이 고려된다.
- [0184] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 방법은, 무증상 또는 질병의 증상을 나타내는지 관계없이, 알츠하이머 병 (또는 다른 아밀로이드생성 병리) 의 공지된 유전적 위험을 갖는 개체에 특히 유용하다. 상기 개체는 MCI 또는 AD 를 경험한 친척 (예를 들어, 부모, 조부모, 형제자매) 을 갖는 개체, 및 유전 또는 생물화학 마커의 분석에 의해 위험이 측정된 개체를 포함한다. 알츠하이머 병에 대한 위험의 유전 마커는 예를 들어 APP 유전자의 돌연변이, 특히 각각 하디(Hardy) 돌연변이 및 스웨덴(Swedish) 돌연변이라 칭해지는 위치 717 및 위치 670 및 671 의 돌연변이를 포함한다 ([Hardy (1997) *Trends. Neurosci.*, 20: 154-159] 참조). 다른 위험 마커는 프레세닐린 유전자 (PS1 및 PS2) 의 돌연변이, 가족성 알츠하이머 병 (FAD) 돌연변이를 갖는 AD 의 가족 병력, APOE ε 4 대립유전자, 고콜레스테롤혈증 또는 죽상동맥경화증을 포함한다. 알츠하이머 병의 전개에 대한 추가의 감수성 유전자는 예를 들어 [Sleegers, *et al.* (2010) *Trends Genet.* 26(2): 84-93] 에 검토되어 있다.
- [0185] 몇몇 구현예에서, 대상체는 무증상이지만 MCI 또는 알츠하이머 병을 전개시킬 가족성 및/또는 유전적 위험 인자를 갖는다. 무증상 환자에서, 치료는 임의의 연령에서 (예를 들어, 약 20 세, 약 30 세, 약 40 세, 약 50 세에) 시작할 수 있다. 보통, 그러나, 환자가 적어도 약 40 세 또는 적어도 약 50 세 또는 적어도 약 55 세 또는 적어도 약 60 세 또는 적어도 약 65 세 또는 적어도 약 70 세에 도달할 때까지 치료를 시작할 필요는 없다.
- [0186] 몇몇 구현예에서, 대상체는 예를 들어 경도 인지기능 장애 (MCI) 또는 알츠하이머 병 (AD) 의 증상을 나타낸다. 현재 알츠하이머 병을 앓고 있는 개체는 특징적인 치매, 및 상기 기재된 위험 인자의 존재로부터 인지될 수 있다. 또한, AD 를 갖는 개체를 확인하기 위해 다수의 진단학적 시험이 이용가능하다. 이것은 CSF Tau, 포스포-tau (pTau), Aβ 42 수준 및 C 말단에서 개열된 APP 단편 (APP네오) 의 측정을 포함한다. 증가한 전체-Tau (tTau), 포스포-Tau (pTau), APP네오, 가용성 Aβ 40, pTau/Aβ 42 비 및 tTau/Aβ 42 비, 및 감소한 Aβ 42 수준, Aβ 42/Aβ 40 비, Aβ 42/Aβ 38 비, sAPP α 수준, sAPP α /sAPP β 비, sAPP α /Aβ 40 비 및 sAPP α /Aβ 42 비는 AD 의 존재를 의미한다. 몇몇 구현예에서, 대상체 또는 환자는 MCI 를 갖는 것으로 진단된다. 뇌에서의 신경사 단백질 (neural thread protein: NTP) 의 수준의 증가 및/또는 혈장에서의 α 2-마크로글로불린 (α 2M) 및/또는 보체 인자 H (CFH) 의 수준의 증가는 또한 MCI 및/또는 AD 의 바이오마커이다 (예를 들어, [Anoop *et al.* (2010) *Int. J. Alzheimer's Dis.* 2010:606802] 참조).
- [0187] 특정 구현예에서, 치료가 가능한 대상체는 나이 연관 기억 손상 (AAMI) 또는 경도 인지기능 장애 (MCI) 를 가질 수 있다. 본원에 기재된 방법은 MCI 의 예방 및/또는 치료에 특히 매우 적합하다. 상기 경우에, 방법은 MCI 의 발병을 지연시키거나 예방하고/하거나, MCI 의 특징적인 하나 이상의 증상을 감소시키고/시키거나, MCI 로부터 초기, 중기 또는 말기 알츠하이머 병으로의 진행을 지연시키거나 예방하거나, 질병의 최종 극심도를 감소시킬 수 있다.
- [0188] **경도 인지기능 장애 (MCI)**
- [0189] 경도 인지기능 장애 (MCI, 또한 초기 치매 또는 분리 기억 손상으로도 알려짐) 은 개체의 연령 및 교육에 대해 예측된 것 이상의 인지기능 장애를 갖지만, 통상적으로 이의 일상 활동을 상당히 방해하지 않는 개체에 주어진 진단이다 (예를 들어, [Petersen *et al.* (1999) *Arch. Neurol.* 56(3): 303-308] 참조). 이것은 많은 경우에 정상 노화와 치매 사이의 경계성 또는 이행성 단계인 것으로 간주된다. MCI 는 다양한 증상으로 제시될 수 있지만, 기억 상실이 주요 증상인 경우, 이는 "기억상실성 MCI" 로 칭해지고, 알츠하이머 병에 대한 위험 인자로서 흔히 나타난다 (예를 들어, [Grundman *et al.* (2004) *Arch. Neurol.* 61(1): 59-66]; 및 인터넷에서 en.wikipedia.org/wiki/Mild_cognitive_impairment-cite_note-Grundman-1 참조). 개체가 기억 이외의 도메인에서 장애를 갖는 경우, 이는 흔히 비(非)-기억상실성 단일- 또는 다중 도메인 MCI 로 분류되고, 이러한 개체는 보다 다른 치매 (예를 들어, 루이소체 치매) 로 전이될 수 있다고 여겨진다. 기억상실성 MCI 환자가 알츠하이머 병에 대한 신경병리학적 기준을 만족시키지 않을 수 있지만, 환자가 알츠하이머 병을 전개시키는 이행

성 단계에 있을 수 있다는 것을 제안하는 증거가 있고; 이러한 가설 이행성 단계의 환자는 신피질에서 확산성 아밀로이드 및 내측두엽에서의 빈번한 신경원섬유 엉킴을 보였다 (예를 들어, [Petersen *et al.* (2006) *Arch. Neurol.* 63(5): 665-72] 참조).

- [0190] MCI 의 진단은 통상적으로 임상 관찰, 신경영상화, 혈액 시험 및 신경정신적인 시험을 포함하는 포괄적인 임상 평가를 포함한다. 특정 구현예에서, MIC 에 대한 진단학적 기준은 [Albert *et al.* (2011) *Alzheimer's & Dementia*. 1-10] 에 기재된 것들을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 상기 기재된 바대로, 진단학적 기준은 (1) 첨단 영상화 기법 또는 뇌척수액 분석에 대한 접근없이 건강관리 제공자가 사용할 수 있는 핵심 임상 기준 및 (2) 임상 조사 설정에서 사용될 수 있는, 임상 실험을 포함하는, 조사 기준을 포함한다. 기준의 두 번째 세트는 영상화 및 뇌척수액 측정에 기준으로 하는 바이오마커의 이용을 도입한다. AD 로 인한 경도 인지기능 장애에 대한 기준의 최종 세트는, 바이오마커 발견의 존재 및 성질에 따라, 4 가지 수준의 확실성을 갖는다.
- [0191] 특정 구현예에서, MCI 의 임상 평가/진단은 (1) 환자 또는 정보원 또는 임상의가 보고한 인지의 변화를 반영하는 고려사항 (즉, 시간에 따른 감소의 조직학적 또는 관찰된 증거); (2) 통상적으로 기억을 포함하는 하나 이상의 인지기능 도메인에서의 장애의 객관적 증거 (즉, 다중 도메인에서의 인지 기능의 수준을 확립하기 위한 공식 또는 침상 시험); (3) 기능적 능력에서의 독립성의 보존; (4) 정신이상이가 아님; 및 특정 구현예에서, (5) AD 병리생리학적 과정과 일치하는 MCI 의 병인을 포함한다. 통상적으로, 인지기능 쇠퇴의 혈관, 외상 및 의학적 원인은 가능한 배제된다. 특정 구현예에서, 가능한 경우, 인지의 종적 쇠퇴의 증거가 확인된다. 진단은 관련된 경우 AD 유전 인자와 일치하는 병력에 의해 강화된다.
- [0192] 인지기능 도메인(들)에서의 장애와 관련하여, 사람의 이전 수준과 비교하여 인지 변화에 대한 증거가 있어야 한다. 환자의 연령 및 교육적 배경에 대해 예측될 수 있는 것보다 큰, 하나 이상의 인지기능 도메인에서의 더 낮은 수행성의 증거가 있어야 한다. 반복 평가가 가능한 경우, 수행성의 감소는 시간이 지남에 따라 명확해야 한다. 이러한 변화는 기억, 집행 기능, 주의력, 언어 및 공간지각 기술을 포함하는 다양한 인지기능 도메인에서 발생할 수 있다. 삽화성 기억 (즉, 새로운 정보를 배우고 보유하는 능력) 의 손상은 MCI 환자 (이후 AD 치매의 진단으로 진행됨) 에서 가장 흔히 나타난다.
- [0193] 기능적 능력에서의 독립성 보존과 관련하여, MCI 를 갖는 사람이 흔히 쇼핑을 수행하기 위해 사용되는 복잡한 기능적 업무를 수행하는데 가벼운 문제를 갖는다는 것에 유의한다. 이들은 과거보다 상기 활동을 수행하는데 있어서 더 시간이 걸리고, 덜 효과적이고, 더 많은 오류를 범할 수 있다. 그럼에도 불구하고, 이들은 일반적으로, 최소 도움 또는 보조로, 일상 생활에서 기능의 독립성을 유지한다.
- [0194] 치매와 관련하여, 인지기능 변화는 사회적 또는 직업적 기능에서 상당한 손상의 증거가 없도록 충분히 경증이어야 한다. 개체가 단 한 번 평가된 경우, 인지기능 수행성이 그 개체에 대해 예측될 수 있는 것 이상으로 손상되었다는 증거 및/또는 병력으로부터 변화가 추론될 것이다.
- [0195] 인지기능 시험은 개체에 대한 인지기능 장애의 정도를 객관적으로 평가하기에 최적이다. MCI 를 갖는 개체에 대한 인지기능 시험 점수는, 통상적으로 문화적으로 적절한 규범적인 데이터 (즉, 가능한 경우, 손상된 도메인(들) 에 대해, 이의 연령 및 교육이 동등한 동배의 평균보다 1 내지 1.5 표준 편차 미만이다.
- [0196] 삽화성 기억 (즉, 새로운 정보를 배우고 보유하는 능력) 은 MCI 환자 (이후 AD 치매의 진단으로 진행됨) 에서 가장 흔히 나타난다. 몇 년 내에 AD 치매로 진행할 가능성이 높은 MCI 환자를 확인하는데 유용한 다양한 삽화성 기억 시험이 존재한다. 이러한 시험은 통상적으로 즉시 회상 및 지연 회상 둘 다를 평가하여, 지연에 대한 보유를 측정할 수 있다. 이와 관련하여 유용한 것으로 입증된, 전부는 아니지만 많은 시험은 여러번의 시행되는 어휘 학습 시험이다. 상기 시험은 시간에 따른 학습 속도, 및 학습 시험의 과정에서 획득한 최대 양을 보여준다. 이것은 개체가 실제로, 이후 지연 회상에서 보유된 자료의 상대적 양을 평가하기 위한 기준으로 사용될 수 있는 즉시 회상에 대한 업무에 집중한다는 것을 입증하는데 또한 유용하다. 상기 시험의 예는, 비제한적으로 독립 및 단서 선택적 연상 시험(Free and Cued Selective Reminding Test), 레이 청각 언어 학습 시험(Rey Auditory Verbal Learning Test) 및 캘리포니아 언어 학습 시험(California Verbal Learning Test) 을 포함한다. 다른 삽화성 기억 측정은 비제한적으로 문단의 즉시 회상 및 지연 회상, 예컨대 개정 웨슬러 기억 척도 (Wechsler Memory Scale Revised) (또는 다른 버전) 의 논리 기억 I 및 II, 및 비언어 자료의 즉시 회상 및 지연 회상, 예컨대 웨슬러 기억 척도-개정 I 및 II 의 시각 재생 하위시험을 포함한다.
- [0197] 기타 인지기능 도메인이 MCI 를 갖는 개체 중에서 손상될 수 있으므로, 기억 과 더불어 도메인들을 조사하는 것

이 바람직하다. 이들은 집행 기능 (예를 들어, 과제 이행, 추리, 문제 해결, 계획 세우기), 언어 (예를 들어, 이름대기, 능변, 표현력 있는 언변 및 이해), 공간지각 기술 및 주의력 조절 (예를 들어, 단순 주의력 및 분산 주의력) 을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 많은 임상 신경정신적인 측정은 선로 잇기 시험 (Trail Making Test) (집행 기능), 보스턴 이름대기 시험 (Boston Naming Test), 철자 및 카테고리 능변 (언어), 도면 복사 (공간 능력) 및 순서대로 외우기 (digit span forward) (주의력) (이들로 제한되지는 않음) 을 포함하는 이러한 인지기능 도메인을 평가하는데 이용가능하다.

[0198] 상기 기재된 바대로, 유전 인자는 MCI 의 진단으로 도입될 수 있다. AD 의 상염색체 우성 형태가 존재하는 것으로 알려진 경우 (즉, APP, PS1, PS2 에서의 돌연변이), MCI 의 전개는 AD 치매에 전구체일 가능성이 가장 크다. 이러한 경우의 대다수는 초기 발병 AD 를 발생시킨다 (즉, 65 세 미만의 연령에 발병).

[0199] 또한, 후기 발병 AD 치매의 전개에 대한 유전적 영향이 존재한다. 예를 들어, 아포리포단백질 E (APOE) 유전자에서의 1 또는 2 개의 $\epsilon 4$ 대립유전자의 존재는 후기-발병 AD 치매에 대한 증가하는 위험으로서 널리 인정된 유전자 변이체이다. 증거는 MCI 에 대한 임상적, 인지적 및 병인학적 기준을 만족시키고 또한 APOE $\epsilon 4$ 양성인 개체가 이러한 유전적 특징이 없는 개체보다 몇 년 이내에 AD 치매로 진행할 가능성이 더 크다는 것을 제안한다. 추가 유전자는 중요하지만 APOE 보다 작은 역할을 하고, 또한 AD 치매로의 진행 위험도의 변화를 부여하는 것으로 여겨진다 (예를 들어, [Bertram *et al.* (2010) *Neuron*, 21: 270-281] 참조).

[0200] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 예방학적 방법에 적합한 대상체는, 비제한적으로 상기 기재된 하나 이상의 핵심 임상 기준을 갖는 것으로 확인된 대상체 및/또는 예를 들어 하기 기재된 바대로 MCI 에 대한 하나 이상의 "조사 기준" 을 갖는 것으로 확인된 대상체를 포함한다.

[0201] MCI 의 확인/예측에 대한 "조사 기준" 은 MCI 증후군이 AD 의 병리생리학적 과정에 기인하는 가능성을 증가시키는 바이오마커를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 특정한 이론에 구속되지 않으면서, 임상 기준 및 바이오마커의 공동 적용은, MCI 증후군이 AD 병리생리학적 과정에 기인한다는 다양한 수준의 확실성을 유도할 수 있다고 여겨진다. 특정 구현예에서, 바이오마커의 2 개의 카테고리가 가장 연구되고 적용되어, 임상 결과에 고려되었다. 이는 " $A\beta$ " (CSF $A\beta_{42}$ 및/또는 PET 아밀로이드 영상화를 포함함) 및 "뉴런 손상의 바이오마커" (MRI 에서의 CSF tau/p-tau, 해마 또는 내측두엽 위축증, 및 PET 또는 SPECT 에서의 측두정엽/뿔기앞소엽 대사저하증 또는 관류저하 (이들로 제한되지는 않음) 를 포함함) 를 포함한다.

[0202] 특정한 이론에 구속되지 않으면서, $A\beta$ 및 뉴런 손상 (AD 의 특징적인 지형학적 패턴에서의 영상화 바이오마커 또는 tau/p-tau 의 증가) 의 증거가 함께 AD 병리생리학적 과정이 존재하는 가장 높은 가능성을 부여하는 것으로 여겨진다. 반대로, 이러한 바이오마커가 음성인 경우, 이것은 대체 진단의 가능성에 대한 정보를 제공할 수 있다. 바이오마커 발견은 모순될 수 있고, 따라서 임의의 바이오마커 조합은 감별 진단의 상황에서 사용되는 지표 (지표자) 이고, 그 자체가 결정적은 아닌 것으로 인식된다. 비정상도의 변화하는 극심도가, 상이한 가능성 또는 예후를 부여할 수 있고, 이들은 광범위한 적용에 있어서 정확히 정량화하기 어려운 것으로 인식된다.

[0203] 임상적 및 인지적 MCI 증후군이 병인으로서 AD 와 일치하는 잠재적 MCI 대상체의 경우, 추가의 바이오마커 분석은 진단에서의 확실성의 수준에 영향을 미친다. MCI 의 임상적 및 인지적 증후군이 확립된 대부분의 통상적인 예에서, 삼화성 기억 장애 및 추정되는 퇴행성 병인의 증거를 포함하여 가장 가능한 원인은 AD 의 신경퇴행성 과정이다. 그러나, 최종적인 결과는 여전히 다양한 정도의 확실성을 갖는다. AD 치매로의 진행 가능성은 인지기능 감소의 극심도 및 AD 병리생리학이 근본 원인이라는 증거의 성질에 따라 변할 것이다. 특정한 이론에 구속되지 않으면서, 뉴런 손상을 반영하는 양성 바이오마커가 몇 년 이내에 치매로의 진행 가능성을 증가시킬 것이고, $A\beta$ 축적 및 뉴런 손상 둘 모두를 반영하는 양성 발견이 진단이 AD 에 기인하는 MCI 라는 가장 높은 가능성을 부여하는 것으로 여겨진다.

[0204] 뉴런 손상의 양성 바이오마커 및 양성 $A\beta$ 바이오마커는 MCI 증후군이 AD 과정에 기인한다는 지표를 제공하고, 대상체는 본원에 기재된 방법에 매우 적합하다.

[0205] 뉴런 손상 바이오마커가 시험되지 않거나 시험될 수 없는 상황에서의 양성 $A\beta$ 바이오마커, 또는 $A\beta$ 바이오마커가 시험되지 않거나 시험될 수 없는 상황에서의 뉴런 손상의 양성 바이오마커는 MCI 증후군이 AD 에 기인한다는 중간 가능성을 나타낸다. 상기 대상체는 본원에 기재된 방법에 매우 적합한 것으로 여겨진다.

[0206] $A\beta$ 및 뉴런 손상 둘 다에 대한 음성 바이오마커는 MCI 증후군이 AD 에 기인하지 않는다는 것을 제안한다.

상기 경우에, 대상체는 본원에 기재된 방법에 매우 적합하지 않을 수 있다.

[0207] 자기 공명 영상화로, 경도 인지기능 장애로부터 완전 발달 알츠하이머 병으로의, 뇌에서의 진행성 회백질 손실을 포함하는 손상을 관찰할 수 있다는 증거가 있다 (예를 들어, [Whitwell *et al.* (2008) *Neurology* 70(7): 512-520] 참조). 베타 아밀로이드 침착물에 선택적으로 결합하는 C11 트레이서를 사용하여, 살아 있는 대상체에서의 상기 침착물의 부위 및 형상을 명확히 보여주기 위해 PiB PET 영상화로 공지된 기법이 사용된다 (예를 들어, [Jack *et al.* (2008) *Brain* 131(Pt 3): 665-680] 참조).

[0208] 특정 구현예에서, 1) 기억 손상의 증거; 2) 일반적인 인지적 및 기능적 능력의 보존; 및 3) 진단된 치매의 부재가 존재하는 경우, MCI 가 통상적으로 진단된다.

[0209] 특정 구현예에서, 부분적으로 임상 치매 순위 (CDR) 점수에 의해 MCI 및 알츠하이머 병의 병기를 확인/분류할 수 있다. CDR 은 알츠하이머 병 및 연관 치매에 적용가능한 인지적 및 기능성 수행성의 6 가지 도메인: 기억력, 지남력(Orientation), 판단 및 문제 해결, 공동체 업무, 가정생활 및 취미, 및 퍼스널 케어를 특정화하기 위해 사용되는 5 점 척도이다. 환자 및 신뢰성 있는 정보원 또는 부수적 정보원 (예를 들어, 가족 구성원)의 반체계적 인터뷰를 통해 각각의 순위를 매기는 정보를 획득할 수 있다.

[0210] CDR 표는 인터뷰 데이터 및 임상 판단에 기초하여 적절한 순위를 정하도록 임상의를 지도하기 위한 기술적 앵커를 제공한다. 각각의 도메인에 대해 순위를 매기는 것 이외에, 알고리즘의 사용을 통해 전체 CDR 점수를 산출할 수 있다. 이러한 점수는 장애/치매의 환자의 수준을 특징화하고 추적하는데 유용한다: 0 = 정상; 0.5 = 매우 가벼운 치매; 1 = 가벼운 치매; 2 = 중간 정도의 치매; 및 3 = 극심한 치매. 예시적인 CDR 표가 표 3 에 나타나 있다.

[0211] 표 3. 예시적인 임상 치매 순위 (CDR) 표.

장애: CDR:	없음 0	의심스러움 0.5	가벼움 1	중간 정도 2	극심함 3
기억력	기억력 상실 없음 또는 약간의 일관성 없는 건망증	일관성 있는 약간의 건망증; 사건의 부분 기억 “양성” 건망증	중간 정도의 기억력 상실; 최근 사건에 대해 보다 현저함; 결함은 매일의 활동을 방해함	극심한 기억력 상실; 매우 학습된 자료만을 기억함; 새로운 자료를 빨리 잊어버림	극심한 기억력 상실; 단지 단편만을 기억함
지남력	완전한 지남력	시간 관계의 약간의 어려움을 제외하고 완전한 지남력	시간 관계의 중간 정도의 어려움; 검사시 장소에 대한 지남력 있음; 다른 장소에서는 지리적 방향 상실이 있을 수 있음	시간 관계의 극심한 어려움; 통상적으로 시간, 흔히 장소에 대해 지남력 없음.	사람에 대해서만 지남력 있음
판단 및 문제 해결	매일의 문제를 해결하고, 업무 및 재정 일을 잘 다룸; 과거의 수행능력에	문제 해결, 유사점 및 차이점에서 약간의 장애	문제를 다루고, 유사점 및 차이점을 다루는데 중간 정도의 어려움이 있음;	문제, 유사점 및 차이점을 다루는데 극심한 어려움이 있음; 사회적	판단을 내리거나 문제를 해결할 수 없음

[0212]

장애: CDR:	없음 0	의심스러움 0.5	가벼움 1	중간 정도 2	극심함 3
	관한 판단력이 양호함		사회적 판단은 통상적으로 유지됨	판단은 통상적으로 손상됨	
공동체 업무	업무, 쇼핑, 봉사, 및 사회 그룹에서 통상적인 수준의 독립적인 기능	이러한 활동에서 약간의 장애	일부에서는 여전히 기능할 수 있지만 이러한 활동에서 독립적으로 기능할 수 없음; 가벼운 관찰으로는 보통으로 보임	집 외부에서 독립적인 기능의 행위 없음 가정 집 외부에서 기능을 충분히 잘 수행하는 것으로 보임	가정 집 외부에서 기능을 수행하지 못하는 것으로 보임.
가정생활 및 취미	집에서의 생활, 취미, 및 지적 관심이 잘 유지됨	집에서의 생활, 취미, 및 지적 관심이 약간 손상됨	집에서의 기능의 가벼운 정도의 약간의 명확한 손상; 보다 어려운 집안일을 포기함; 보다 복잡한 취미 및 관심사를 포기함	간단한 집안일만 함; 매우 제한된 관심사가 약간 유지됨	유의한 집에서의 기능을 하지 못함
퍼스널 케어	완전한 자기관리가 가능함		즉각적 요구	옷 입기, 위생, 개인 업무 유지에 도움이 요구됨	퍼스널 케어에 훨씬 더 도움이 요구됨; 빈번한 실금

[0213]

[0214]

~ 0.5 또는 ~ 0.5 내지 1.0 의 CDR 순위는 대개 임상적으로 연관된 MCI 로 간주된다. 더 높은 CDR 순위는 알츠하이머 병으로의 진행을 나타낼 수 있다.

[0215]

특정 구현예에서, 본원에 기재된 하나 이상의 물질 (예를 들어, 본원에 기재된 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들), 또는 이의 호변이성질체(들) 또는 입체이성질체(들), 또는 상기 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들), 상기 입체이성질체(들) 또는 상기 호변이성질체(들)의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 클라트레이트 화합물, 또는 이의 유사체, 유도체 또는 프로드러그) 의 투여는, Tau, 포스포-Tau (pTau), APP네오, 가용성 Aβ40, 가용성 Aβ42 및/또는 Aβ42/Aβ40 비로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 성분의 수준의 CSF 내 감소하는 경우 및/또는 대상체의 뇌에서 플라크 로드 감소하는 경우 및/또는 대상체의 뇌에서 플라크 형성의 속도가 감소하는 경우 및/또는 대상체의 인지 능력이 개선되는 경우 및/또는 대상체에 의해 삶의 질의 개선이 감지되는 경우 및/또는 임상 치매 순위 (CDR) 가 상당히 감소하는 경우 및/또는 임상 치매 순위의 증가 속도가 느려지거나 중지되는 경우 및/또는 MCI 로부터 초기 병기 AD 로의 진행이 느려지거나 중지되는 경우, 효과적인 것으로 간주된다.

[0216]

몇몇 구현예에서, 몇몇 임상 시험의 결과를 고려하여 MCI 의 진단을 결정할 수 있다. 예를 들어, [Grundman, et al. (2004) Arch Neurol 61: 59-66] 은, 객관적 기억 결핍을 확립하기 위한 단순 기억 시험 (단락 회상), 기억력을 넘어 보다 광범위한 인지기능 감소를 배제하기 위한 일반적인 인지 (하기 더 자세히 기재된 미니-정신 상태 검사(Mini-Mental State Exam: MMSE)) 의 측정, 및 환자의 기억 불평 및 기억 상실을 검증하고, 환자가 정신이상인 것을 보장하기 위한 환자 및 간병인과의 체계적 임상 인터뷰 (CDR) 를 사용하는 임상 효율에 의해 MCI 의 진단을 확립할 수 있다고 보고한다. MCI 환자는 배터리에 포함된 비기억인지 측정에서 평균적으로 정상치보다 낮은 1 미만의 표준 편차 (SD) 를 실행한다. 학습, 주의력, 지각 속도, 분류 능변 및 집행 기능의 시험은 MCI 환자에서 손상될 수 있지만, 이것은 기억 결핍보다 훨씬 덜 현저하다.

[0217]

알츠하이머 병 (AD).

[0218]

특정 구현예에서, 활성 물질(들) (예를 들어, 본원에 기재된 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘

(들), 또는 이의 호변이성질체(들) 또는 입체이성질체(들), 또는 상기 트리아졸로피리미딘 및/또는 트리아졸로 피리딘(들), 상기 입체이성질체(들) 또는 상기 호변이성질체(들)의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 클라트레이트 화합물 또는 이의 유사체, 유도체 또는 프로드러그)는 알츠하이머 병의 치료에 고려된다. 상기 경우에 본원에 기재된 방법은 알츠하이머 병 (AD)의 발병을 예방하거나 느리게 하고, 대상체가 임상적 AD 진단으로 이행될 때 AD의 극심도를 감소시키고/시킴거나, 알츠하이머 병의 하나 이상의 증상을 완화하는데 유용하다.

[0219] 특히, 알츠하이머 병이 초기 단계인 경우, 방법은 AD의 특징적인 하나 이상의 증상을 감소시키거나 제거하고/하거나, MCI의 초기 또는 후기 단계 알츠하이머 병으로의 진행을 지연시키거나 예방할 수 있다.

[0220] 현재 알츠하이머 병을 앓고 있는 개체는 특징적인 치매, 및 상기 기재된 위험 인자의 존재로부터 인식될 수 있다. 또한, AD를 갖는 개체를 확인하기 위한 다수의 진단학적 시험이 이용가능하다. 현재 알츠하이머 병을 앓고 있는 개체는 특징적인 치매, 및 상기 기재된 위험 인자의 존재로부터 인식될 수 있다. 또한, AD를 갖는 개체를 확인하기 위한 다수의 진단학적 시험이 이용가능하다. 이것은 CSF Tau, 포스포-tau (pTau), sAPP α , sAPP β , A β 40, A β 42 수준 및/또는 C 말단에서 개열된 APP 단편 (APP네오)의 측정을 포함한다. 특히 감별 진단의 상황에서, 상승한 Tau, pTau, sAPP β 및/또는 APP네오 및/또는 감소한 sAPP α , 가용성 A β 40 및/또는 가용성 A β 42 수준은 AD의 존재를 의미할 수 있다.

[0221] 특정 구현예에서, 치료가 가능한 대상체는 알츠하이머 병을 가질 수 있다. 알츠하이머 병을 앓고 있는 개체는 또한 알츠하이머 병 및 관련 질환 협회 (Alzheimer's disease and Related Disorders Association: ADRA) 기준에 의해 진단될 수 있다. NINCDS-ADRA 알츠하이머 기준은, 1984년에 국립 신경 및 소통 질환 및 뇌졸중 및 알츠하이머 병 및 관련 질환 협회 (현재 알츠하이머 협회 (Alzheimer's Association)로 공지됨)에 의해 제안되었고, 알츠하이머 병 (AD)의 진단에서 가장 사용되는 것 중 하나이다. [McKhann, *et al.* (1984) *Neurology* 34(7): 939-44]. 이러한 기준에 따르면, 인지기능 장애 및 의심되는 치매 증후군의 존재는 가능한 또는 개연성 있는 AD의 임상학적 진단에 대한 신경정신적인 시험에 의해 확인되어야 한다. 그러나, 조직병리학적 확인 (뇌 조직의 미시적 검사)이 결정적 진단에 일반적으로 사용된다. NINCDS-ADRA 알츠하이머 기준은 AD에서 손상될 수 있는 8개의 인지기능 도메인을 규정한다: 기억, 언어, 지각 기술, 주의력, 구성 능력, 지남력, 문제 해결 및 기능적 능력). 이러한 기준은 우수한 신뢰도 및 타당성을 나타냈다.

[0222] 통상의 심리 측정, 예컨대 미니-정신 상태 검사 (MMSE) (Folstein *et al.* (1975) *J. Psychiatric Research* 12 (3): 189-198), 및 알츠하이머 병 상태 및 기능을 갖는 환자를 평가하기 위한 포괄적인 척도인 알츠하이머 병 평가 척도 (ADAS) (예를 들어, [Rosen, *et al.* (1984) *Am. J. Psychiatr.*, 141: 1356-1364] 참조)을 이용하여 환자 기능의 기준 평가를 수행할 수 있다. 이러한 심리측정 척도는 알츠하이머 병태의 진행의 측정을 제공한다. 치료를 모니터링하기 위해 적합한 질적 수명 척도가 또한 사용될 수 있다. 미니-정신 상태 검사 (MMSE) (예를 들어, 상기 폴스테인 (Folstein) 문헌 참조)를 사용하여 질병 진행의 정도를 측정할 수 있다. (30 점 중에서) 25 점 이상의 임의의 점수는 사실상 정상이다 (온전하다). 이 미만에서, 점수는 중증 (≤ 9 점), 중등도 (10-20 점) 또는 가벼운 (21-24 점) 알츠하이머 병을 나타낼 수 있다.

[0223] 알츠하이머 병은 표 4에 나타난 바와 같이, 1) 중등도의 인지 감소 (가벼운 또는 초기 알츠하이머 병), 2) 중등도 중증의 인지 감소 (중등도 또는 중기 알츠하이머 병), 3) 중증의 인지 감소 (중등도 중증 또는 중기 알츠하이머 병) 및 4) 매우 중증의 인지 감소 (중증 또는 후기 알츠하이머 병)를 포함하는 다양한 병기로 나누어질 수 있다.

[0224] 표 4. 알츠하이머 병의 예시적인 단계

중등도의 인지 감소 (가벼운 또는 초기 AD)	
	이 단계에서, 신중한 의학 인터뷰는 하기 영역에서의 명확한 결함을 발견한다: 최근 사건의 인지 감소. 도전적 암산 수행 능력 손상됨. 예를 들어 7초에 100 부터 거꾸로 세기. 복잡한 업무, 예컨대 마케팅, 손님과의 저녁식사 계획, 또는 계산 및 금융 관리 수행 능력 감소. 이력에 대한 기억 감소. 발병된 개체는 특히 사회적 또는 정신적으로 어려운 상황에서 완화 및 물러서는 것으로 보일 수 있음.
중등도 중증의 인지 감소 (중등도 또는 중기 알츠하이머 병)	
	기억의 큰 공백 및 인지 기능의 결핍이 나타난다. 매일의 활동에 대한 일부 보조가 필수적이게 된다. 이 단계에서, 개체는 하기와 같을 수 있다: 의학 인터뷰 중 그들의 현재 주소, 그들의 전화번호, 또는 졸업한 대학교 또는 고등학교 이름과 같은 중요한 세부사항을 회상하지 못함. 자신이 어디인지 또는 날짜, 요일 또는 계절에 대해 혼란스러워 함. 덜 어려운 암산에도 어려움을 가짐; 예를 들어 4초에 40 부터 거꾸로 세거나 2초에 20 부터 거꾸로 세는 것. 계절 또는 시기에 적절한 옷을 선택하는 것에 도움이 필요함. 통상적으로 자신에 대한 실질적 정보를 기억하고, 그들의 이름 및 그들의 배우자 또는 자녀의 이름을 인지함. 통상적으로 식사 또는 화장실 사용에 도움을 필요로 하지 않음.
중증의 인지 감소 (중등도 중증 또는 중기 알츠하이머 병)	
	기억의 어려움이 계속 악화되고, 유의한 성격 변화가 나타날 수 있고, 발병된 개체는 매일의 활동에 광범위한 도움을 필요로 한다. 이 단계에서, 개체는 하기와 같을 수 있다: 최근의 경험 및 사건, 및 그들의 주변을 대부분 인지하지 못함. 이들이 일반적으로 그들의 이름을 회상하더라도, 그들의 이력을 부정확하게 회상함. 때때로 그들의 배우자 또는 주요 간병인의 이름을 잊지만, 일반적으로 친숙하지 않은 사람과 친숙한 사람을 구분할 수 있음. 적절히 옷 입는 것에 도움이 필요함; 감독 없이는 일상복 대신 잠옷을 입거나 반대 발에 신발을 잘못 신는 것과 같은 오류를 범할 수 있음. 그들의 정상 수면/기상 주기의 파괴를 경험함. 화장실의 상세한 용무에 도움을 요구함 (물 내리기, 닦기 및 휴지를 적절히 버리는 것). 요실금 또는 대실금의 증상이 증가함. 의심 및 망상 (예를 들어, 그들의 간병인이 사기꾼이라고 믿음); 환각 (실제로 있지 않은 것을 보거나 들음); 또는 손 떨기 또는 휴지 조각내기와 같은 강박적인 반복 행동을 포함하여 유의한 성격 변화 및 행동적 증상을 경험함. 돌아다니고 길을 잃는 경향.
매우 중증의 인지 감소 (중증 또는 후기 알츠하이머 병)	
	개체가 그들의 환경에 반응하는 능력, 말하기 능력, 및 궁극적으로, 운동 조절 능력을 상실하는 질환의 최종 단계이다.

[0225]

	흔히, 단어 또는 구절이 때때로 완전할 수 있더라도, 개체는 인지가능한 언변 능력을 상실함. 개체는 식사 및 화장실 사용에 도움이 필요하고, 일반적인 실금이 있음. 개체는 도움 없이 걷는 능력, 이후 도움 없이 앉는 능력, 옷는 능력, 및 그들의 머리를 지탱하는 능력을 상실함. 반사작용이 비정상인 되고, 근육은 경직됨. 연하작용이 손상됨.
--	---

[0226]

[0227]

다양한 구현예에서, 알츠하이머 병으로 진단된 대상체에 대한 본원에 기재된 하나 이상의 물질의 투여는, Tau, 포스포-Tau (pTau), APP네오, 가용성 Aβ40, 가용성 Aβ42 및/또는 Aβ42/Aβ40 비로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 성분의 수준의 CSF 내 감소가 존재하는 경우, 및/또는 대상체의 뇌에서 플라크 로드 감소하는 경우, 및/또는 대상체의 뇌에서 플라크 형성 속도가 감소하는 경우, 및/또는 대상체의 인지 능력의 개선이 존재하는 경우, 및/또는 대상체에 의해 삶의 질의 개선이 감지되는 경우, 및/또는 대상체의 임상 치매 순위 (CDR) 의 상당한 감소가 존재하는 경우, 및/또는 임상 치매 순위의 증가 속도가 느려지거나 중지되는 경우, 및/또는 AD 의 진행이 느려지거나 중지되는 경우 (예를 들어, 표 3 에 열거된 바와 같이 하나의 병기에서 다른 병

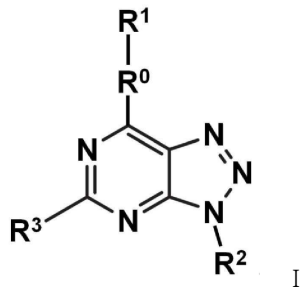
기로의 이행이 느려지거나 중지될 때), 효과적인 것으로 간주된다.

[0228] 특정 구현예에서, 본 방법이 가능한 대상체는 일반적으로 알츠하이머 병 이외의 신경학적 질병 또는 장애가 없다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 대상체는 신경학적 질병 또는 장애, 예컨대 파킨슨병 및/또는 정신분열증 및/또는 정신병을 갖지 않고, 이를 전개시킬 위험에 있지 않다.

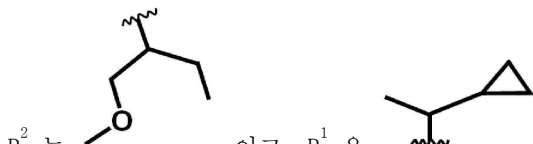
[0229] **활성 물질(들).**

[0230] 본원에 기재된 방법은 하나 이상의 활성 물질 (예를 들어, 본원에 기재된 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들), 또는 이의 호변이성질체(들) 또는 입체이성질체(들), 또는 상기 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들), 상기 입체이성질체(들), 또는 상기 호변이성질체(들)의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 클라트레이트 화합물, 또는 이의 유사체, 유도체 또는 프로드러그)의 투여가, tau 및/또는 p-tau를 낮추거나, p-tau의 스트레스-유도성 (예를 들어, 코르티졸-유도성) 증가를 예방하는데 효과적이고, 뇌에서의 아밀로이드 침착을 특징으로 하는 질병, 예를 들어 경도 인지기능 장애, 알츠하이머 병, 황반변성 등의 치료 및/또는 예방에서 사용된다는 발견에 부분적으로 기초한다.

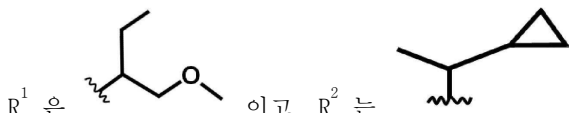
[0231] 특정 구현예에서, 활성 물질은 하기 기재된 바와 같은 화합물 (예를 들어, 트리아졸로피리미딘 및/또는 트리아졸로피리딘)이다. 특정 구현예에서, 활성화 물질은 하기 화학식 I에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 클라트레이트 화합물 (식 중, R^0 은 존재하거나 부재하고, 존재하는 경우 CHR, NH, O, 및 NCHR (여기서, R은 H, 알킬 (예를 들어, C1-C6 탄소 사슬), 또는 아릴 (예를 들어, 페닐, 치환 페닐, 또는 헤테로아릴) 임)로 이루어지는 군으로부터 선택됨)을 포함한다;



[0232]

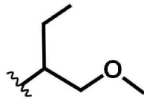


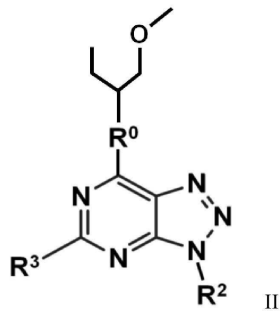
[0233] R^2 는 이고, R^1 은 이거나, 피리딘, 피리미딘, 나프탈렌, 퀴놀론, 이소퀴놀린, 신놀린, 페닐, 치환 페닐, 옥사졸, 푸란, 피란, 이속사졸, 티아졸, 티오펜, 피롤, 피롤리딘, 피라졸, 및 이미다졸로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환 또는 비치환 시클릭 또는 헤테로사이클로 이루어지는 군으로부터 선택되거나;



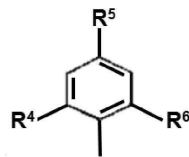
[0234] R^1 은 이고, R^2 는 이거나, 피리딘, 피리미딘, 나프탈렌, 퀴놀론, 이소퀴놀린, 신놀린, 페닐, 치환 페닐, 옥사졸, 푸란, 피란, 이속사졸, 티아졸, 티오펜, 피롤, 피롤리딘, 피라졸, 및 이미다졸로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환 또는 비치환 시클릭 또는 헤테로사이클로 이루어지는 군으로부터 선택되고; R^3 은 H, CH₃, 에틸, 프로필, 부틸, CF₃, NH₂, 할로젠, 및 CH₂O (여기서, R은 H, 알킬 (예를 들어, C1-C6 탄소 사슬), 또는 아릴 (예를 들어, 페닐, 치환 페닐, 또는 헤테로아릴) 임)로 이루어지는 군으로부터 선택됨). 특정 구현예에서, 화합물은 J03, J04, J05, J06, J07, J08, J09, J10, JH11, J12, J15, 및 J17이 아니다. 특정 구현예에서, 화합물은 J03, J04, J05, J08, 및 J17이 아니다.

[0235]

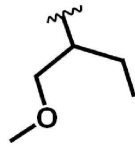
특정 구현예에서, 상기 화합물 중, R^1 은  이고, 화합물은 하기 화학식 II 에 따른 화합물이다:

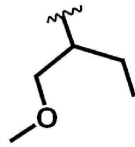


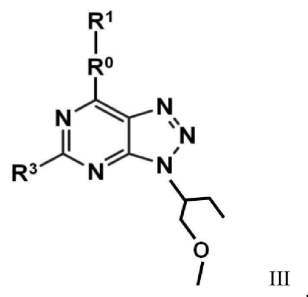
[0236]



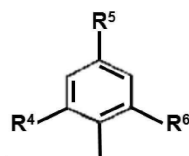
[0237]

특정 구현예에서, 상기 화합물 중, R^2 는  (식 중, R^4 , R^5 , 및 R^6 은 독립적으로 H, OH, 할로젠, 메틸, 및 OCH_3 , CF_3 , 에틸, 아릴, SR, SO_2R , $NHCOR$, 및 CO_2R (여기서, R 은 H, 알킬, 또는 아릴 (예를 들어, 상기 알킬은 C1-C6 탄소 사슬이고, 상기 아릴은 페닐, 치환 페닐, 또는 헤테로아릴임) 임) 로 이루어지는

군으로부터 선택됨) 이다. 특정 구현예에서, 화학식 I 의 화합물 중, R^2 는  이고, 화합물은 하기 화학식 III 에 따른 화합물이고:



[0238]



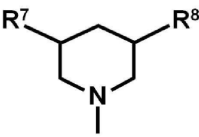
[0239]

이러한 특정 화합물 중, R^1 은  (식 중, R^4 , R^5 , 및 R^6 은 독립적으로 H, OH, 할로젠, 메틸, 및 OCH_3 로 이루어지는 군으로부터 선택됨) 이다.

[0240]

특정 구현예에서, 임의의 상기 화합물 중, R^5 는 OCH_3 이고, 이러한 특정 구현예에서, R^4 는 CH_3 이고, R^4 는 CH_3 이고, R^6 은 H 이고, R^4 는 OCH_3 이거나, R^4 는 OCH_3 이고, R^6 은 H 이다. 특정 구현예에서, 임의의 상기 화합물 중, R^5 는 할로젠이거나 R^5 는 F 또는 Cl 이다. 이러한 특정 구현예에서, 특히 R^5 가 할로젠인 경우, R^4 는 CH_3 이고/이거나, R^4 는 CH_3 이고, R^6 은 CH_3 이거나, R^4 는 할로젠 (예를 들어, F 또는 Cl 임) 이다. 특정 구현예에서, R^6 은 H 이거나, R^6 은 CH_3 이다.

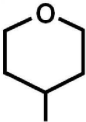
[0241] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 II 에 따른 화합물이고, R¹ 은 하기 나타낸 화학식이거나 화합물은 화학식 III 에 따른 화합물이고, R² 는 하기 나타낸 화학식이다:



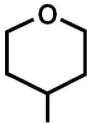
[0242]

[0243] [식 중, R⁷ 및 R⁸ 은 독립적으로 H, CH₃, OCH₃, 및 할로겐임]. 특정 구현예에서, R⁷ 은 CH₃ 이고, R⁸ 은 CH₃ 이다.

[0244] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 II 에 따른 화합물 (식 중, R² 는

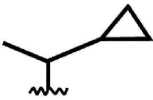


임), 또는 화학식 III 에 따른



화합물 (식 중, R¹ 은 임) 이다.

[0245] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 II 에 따른 화합물 (식 중, R² 는



임), 또는 화학식 III 에



따른 화합물 (식 중, R¹ 은 임) 이다.

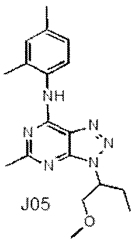
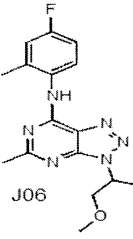
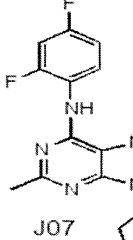
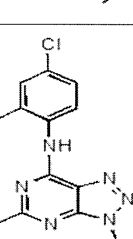
[0246] 특정 구현예에서, 임의의 상기 화합물 중, R⁰ 은 NH 이거나 R⁰ 은 부재이다.

[0247] 특정 구현예에서, 화합물은 표 5 에 기재된 화합물이거나, 도 2 에 나타난 화합물이다.

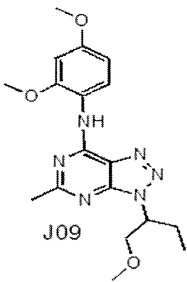
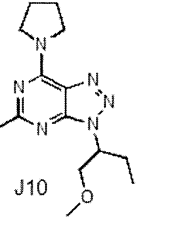
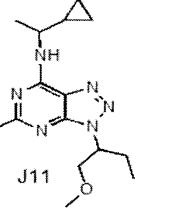
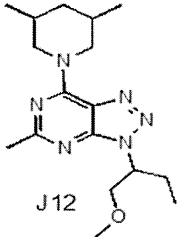
[0248] 표 5. 예시적이지만 비제한적인 트리아졸로피리미딘 및/또는 트리아졸로피리딘 화합물의 목록.

화합물	구조	또한 고려됨	
J03			
J04			

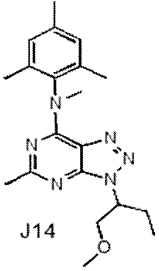
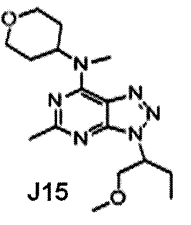
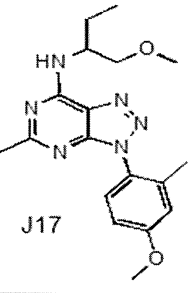
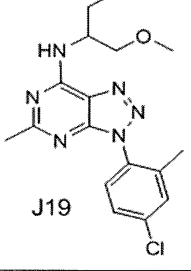
[0249]

J05	 J05	트리아졸로피리 딘 형태	트리아졸로피리딘 또는 트리아졸로피리미 딘 상에서 치환기 A 및 B 가 역전됨
J06	 J06	트리아졸로피리 딘 형태	트리아졸로피리딘 또는 트리아졸로피리미 딘 상에서 치환기 A 및 B 가 역전됨
J07	 J07	트리아졸로피리 딘 형태	트리아졸로피리딘 또는 트리아졸로피리미 딘 상에서 치환기 A 및 B 가 역전됨
J08	 J08	트리아졸로피리 딘 형태	트리아졸로피리딘 또는 트리아졸로피리미 딘 상에서 치환기 A 및 B 가 역전됨

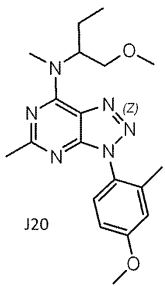
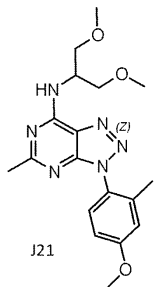
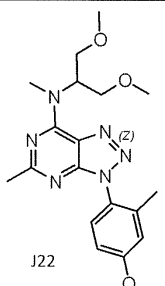
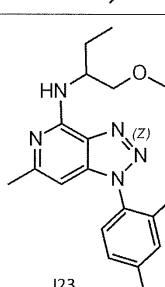
[0250]

J09		트리아졸로피리 딘 형태	트리아졸로피리딘 또는 트리아졸로피리미 딘 상에서 치환기 A 및 B 가 역전됨
J10		트리아졸로피리 딘 형태	트리아졸로피리딘 또는 트리아졸로피리미 딘 상에서 치환기 A 및 B 가 역전됨
J11		트리아졸로피리 딘 형태	트리아졸로피리딘 또는 트리아졸로피리미 딘 상에서 치환기 A 및 B 가 역전됨
J12		트리아졸로피리 딘 형태	트리아졸로피리딘 또는 트리아졸로피리미 딘 상에서 치환기 A 및 B 가 역전됨

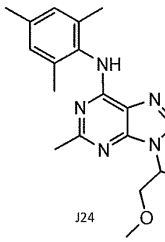
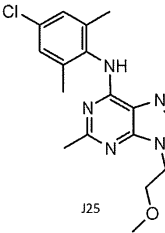
[0251]

J14		트리아졸로피리딘 형태	트리아졸로피리딘 또는 트리아졸로피리미딘 상에서 치환기 A 및 B 가 역전됨
J15		트리아졸로피리딘 형태	트리아졸로피리딘 또는 트리아졸로피리미딘 상에서 치환기 A 및 B 가 역전됨
J17		트리아졸로피리딘 형태	트리아졸로피리딘 또는 트리아졸로피리미딘 상에서 치환기 A 및 B 가 역전됨
J19		트리아졸로피리딘 형태	트리아졸로피리딘 또는 트리아졸로피리미딘 상에서 치환기 A 및 B 가 역전됨

[0252]

J20		트리아졸로피리 딘 형태	트리아졸로피리딘 또는 트리아졸로피리미 딘 상에서 치환기 A 및 B 가 역전됨
J21		트리아졸로피리 딘 형태	트리아졸로피리딘 또는 트리아졸로피리미 딘 상에서 치환기 A 및 B 가 역전됨
J22		트리아졸로피리 딘 형태	트리아졸로피리딘 또는 트리아졸로피리미 딘 상에서 치환기 A 및 B 가 역전됨
J23		트리아졸로피리 딘 형태	트리아졸로피리딘 또는 트리아졸로피리미 딘 상에서 치환기 A 및 B 가 역전됨

[0253]

J24		트리아졸로피리 딘 형태	트리아졸로피리딘 또는 트리아졸로피리미 딘 상에서 치환기 A 및 B 가 역전됨
J25		트리아졸로피리 딘 형태	트리아졸로피리딘 또는 트리아졸로피리미 딘 상에서 치환기 A 및 B 가 역전됨

[0254]

[0255]

특정 구현예에서, 화합물은 J06, J07, J11, J12, J14, J15, J19, J20, J21, J22, J23, J24, J25 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 특정 구현예

에서, 화합물은 J14, J19, J20, J21, J22, J23, J24, 및 J25 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함한다.

[0256] 특정 구현예에서, 상기 기재된 화합물은 코르티코트로핀-방출 인자 (CRF-1) 유도 p-tau 를 감소시키는데 효과적이다.

[0257] 특정 구현예에서, 임의의 상기 화합물은 라세미 혼합물로 제공된다.

[0258] 특정 구현예에서, 임의의 상기 화합물은 실질적으로 순수한 S 거울상이성질체이다.

[0259] 특정 구현예에서, 임의의 상기 화합물은 실질적으로 순수한 R 거울상이성질체이다.

[0260] 트리아졸로피리미딘이 본원에 기재되는 경우, 상응하는 트리아졸로피리딘 (동일한 치환기를 갖는) 이 고려되는 것 (예를 들어, 상기 표 5 에 제시된 바와 같이) 을 주목해야 한다. 반대로, 트리아졸로피리딘이 본원에 기재되는 경우, 상응하는 트리아졸로피리미딘 (동일한 치환기를 갖는) 이 고려된다. 나아가, 치환기 A 및 B 를 갖는 임의의 트리아졸로피리미딘에 있어서, 예를 들어 도 1 에 예시된 바와 같이, 역전된 치환기 A 및 B 를 갖는 트리아졸로피리딘 및 트리아졸로피리미딘이 고려되고, 치환기 A 및 B 를 갖는 임의의 트리아졸로피리미딘에 있어서, 예를 들어 도 1 에 예시된 바와 같이, 역전된 치환기 A 및 B 를 갖는 트리아졸로피리딘 및 트리아졸로피리미딘이 고려된다. 부가적으로, 본원에 기재 및/또는 고려되는 트리아졸로피리딘 및 트리아졸로피리미딘에 대해, 거울상이성질체의 라세미 혼합물이 고려될 뿐 아니라, 실질적으로 순수한 (R) 거울상이성질체 또는 실질적으로 순수한 (S) 거울상이성질체가 고려된다.

[0261] 각종 예시적이지만, 비제한적인 트리아졸로피리미딘 및/또는 트리아졸로피리딘이 또한 도 2 및 4 에 나타나 있다. 특정 구현예에서, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 클라트레이트 화합물, 호변이성질체, 호변이성질체의 약학적으로 허용가능한 염, 및 거울상이성질체, 거울상이성질체의 약학적으로 허용가능한 염이 고려된다.

[0262] 본원에 기재된 것과 같은 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들)의 제조 방법은 당업자에게 알려져 있다. 일반적으로, 한 접근법에서, 관련 트리아졸로피리미딘 및/또는 트리아졸로피리딘은 J19 의 합성을 기재하는 하기 실시예 1 에 예시되어 있다. 이에 예시된 바, J19 의 합성은 6-클로로-N4-치환 피리미딘-4,5-디아민의 제조에 이어 트리아졸로피리미딘으로의 고리화 및 피리미딘 고리의 염소의 대체를 통한 목적하는 유사체의 산출을 수반한다. 유사한 합성 경로가 본원에 기재된 기타 유사체에 사용될 수 있다. 부가적으로, 유사한 합성 경로가 트리아졸로피리딘 시리즈에 대해 사용될 수 있고, 최종 생성물은 피리딘 이성질체의 분리를 수반할 수 있다.

[0263] 한 예시적이지만, 비제한적인 J19 의 합성 프로토콜이 도 3 및 실시예 1 에서 제공된다. 본원에 기재된 부가 화합물의 합성은 본원에 제공된 합성 반응식의 간단한 변형이다.

[0264] 각종 활성 물질 및 합성 반응식은 예시적이고 비제한적인 것으로 의도된다. 본원에 제공된 교시를 사용하여, 다수의 기타 (예를 들어, 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘 또는 이의 호변이성질체(들) 또는 입체이성질체(들), 또는 상기 트리아졸로피리미딘 및/또는 트리아졸로피리딘(들), 상기 입체이성질체(들), 또는 상기 호변이성질체(들)의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 클라트레이트 화합물, 또는 이의 유사체, 유도체, 또는 프로드러그가 합성될 수 있고, 당업자에 의해 확인될 수 있다.

[0265] 약학적 제형.

[0266] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 하나 이상의 활성 물질 (예를 들어, 본원에 기재된 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘, 또는 이의 호변이성질체(들) 또는 입체이성질체(들), 또는 상기 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들), 상기 입체이성질체(들) 또는 상기 호변이성질체(들)의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 클라트레이트 화합물, 또는 이의 유사체, 유도체 또는 프로드러그) 은 이를 필요로 하는 포유류, 예를 들어 아밀로이드 전구체 단백질의 비정상 가공을 특징으로 하는 병리의 위험에 있거나 이를 앓고 있는 포유류, MCI 의 알츠하이머 병으로의 진행에 대한 위험에 있는 포유류 등에 투여된다. 특정 구현예에서, 활성 물질(들)은 전알츠하이머 병태 및/또는 인지기능 장애의 발병을 예방하거나 지연시키고/시키거나, 전알츠하이머 인지기능 장애의 하나 이상의 증상을 경감시키고/시키거나, 전알츠하이머 병태 또는 인지기능 장애의 알츠하이머 병으로의 진행을 예방하거나 지연시키고/시키거나, 비아밀로이드형성 경로에 의한 아밀로이드 전구체 단백질 (APP) 의 가공을 촉진하기 위해 투여된다.

[0267] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 하나 이상의 활성 물질 (예를 들어, 본원에 기재된 트리아졸로피리미딘(들) 및

/또는 트리아졸로피리딘(들), 또는 이의 호변이성질체(들) 또는 입체이성질체(들), 또는 상기 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들), 상기 입체이성질체(들) 또는 상기 호변이성질체(들)의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 이의 유사체, 유도체 또는 프로드러그)은 이를 필요로 하는 포유류, 예를 들어 MCI 의 알츠하이머 병 이외의 병태에서 아밀로이드 전구체 단백질의 비정상 가공을 특징으로 하는 병리의 위험에 있거나 이를 앓고 있는 포유류에 투여된다. 예시적인 병태는 비제한적으로 다운 증후군, 녹내장, 황반변성(예를 들어, 노인 황반 변성 (AMD)), 아밀로이드생성증과 관련된 당뇨병을 포함하는 2형 당뇨병의 치료에서의 후각 손상, 신경퇴행성 질병, 예컨대 스크래피(scrapie), 광우병(예를 들어, BSE), 외상성 뇌 손상("TBI"), 크루즈펠트 야콥병 등, 2형 당뇨병을 갖는 환자의 AD 형 증상을 포함한다. 아밀로이드 형성/침착을 특징으로 하는 기타 병태가 고려된다. 상기 병태는 비제한적으로 헌팅틴병, 갑상선 수질암, 심장 부정맥, 고립성 심방 아밀로이드증, 죽상동맥경화증, 류마티스 관절염, 대동맥 내측 아밀로이드, 프로락틴분비종양, 가족성 아밀로이드 다발신경병증, 유전성 비신경병증성 전신성 아밀로이드증, 투석 연관 아밀로이드증, 핀란드형 아밀로이드증, 격자 각막 이상증, 대뇌 아밀로이드 혈관병(예를 들어, 아이슬란드형), 전신성 AL 아밀로이드증, 산발성 봉입체 근염, 뇌혈관 치매 등을 포함한다.

[0268] 활성 물질(들)(예를 들어, 본원에 기재된 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘)은 "네이티브" 형태로 또는, 원하는 경우, 염, 에스테르, 아미드, 프로드러그, 유도체 등의 형태로 투여될 수 있고, 단 염, 에스테르, 아미드, 프로드러그 또는 유도체는 약물학적으로 적합해야 하고, 즉 본 방법(들)에서 효과적이어야 한다. 활성 물질의 염, 에스테르, 아미드, 프로드러그 및 다른 유도체는 합성 유기 화학의 당업자에게 공지된 표준 절차를 이용하여 제조될 수 있고, 예를 들어 [March (1992) *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, 4th Ed. N.Y. Wiley-Interscience]에 기재되어 있고 상기 기재되어 있다.

[0269] 예를 들어, 약학적으로 허용가능한 염은 염을 형성할 수 있는 작용을 갖는 본원에 기재된 임의의 물질(들)에 대해 제조될 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염은 모 화합물의 활성을 보유하고, 이것이 투여되는 대상체 및 이것이 투여되는 상황에서 임의의 해롭거나 원치않는 효과를 부여하지 않는 임의의 염이다.

[0270] 다양한 구현예에서, 약학적으로 허용가능한 염은 유기 또는 무기 염기로부터 유도될 수 있다. 염은 일가 또는 다가 이온일 수 있다. 무기 이온, 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘 및 마그네슘이 특히 중요하다. 유기 염은 아민, 특히 암모늄염, 예컨대 모노-, 디- 및 트리알킬 아민 또는 에탄올 아민에 의해 제조될 수 있다. 염은 카페인, 트로메타민 및 유사 분자에 의해 또한 형성될 수 있다.

[0271] 염, 에스테르, 아미드, 프로드러그 등으로서 약학적 활성 물질을 제형화하는 방법은 당업자에게 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 염은 적합한 산과의 반응을 통상적으로 수반하는 종래의 방법론을 이용하여 유리 염기로부터 제조될 수 있다. 일반적으로, 약물의 염기 형태는 극성 유기 용매, 예컨대 메탄올 또는 에탄올 중에 용해되고 산이 여기에 첨가된다. 생성된 염은 침전하거나 덜 극성인 용매의 첨가에 의해 용액으로부터 빠져나올 수 있다. 산 부가염을 제조하기에 적합한 산은, 비제한적으로, 유기 산, 예를 들어 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말산, 말론산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 살리실산 등 및 무기산, 예를 들어 염산, 브롬산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기산 둘 모두를 포함한다. 산 부가염은 적합한 염기에 의한 처리에 의해 유리 염기로 재전환될 수 있다. 본원에서의 활성 물질의 특정한 특히 바람직한 산 부가염은 염산 또는 브롬산을 사용하여 제조될 수 있는 것과 같은 할라이드 염을 포함한다. 반대로, 본 발명의 활성 물질의 염기성 염의 제조는 약학적으로 허용가능한 염기, 예컨대 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화암모늄, 수산화칼슘, 트리메틸아민 등을 사용하여 유사한 방식으로 제조된다. 특히 바람직한 염기성 염은 알칼리 금속염, 예를 들어 나트륨염 및 구리염을 포함한다.

[0272] 염기성 약물의 염 형태의 제조에 있어서, 반대이온의 pKa 는 바람직하게는 약물의 pKa 보다 적어도 약 2 pH 단위가 낮다. 유사하게, 산성 약물의 염 형태의 제조에 있어서, 반대이온의 pKa 는 바람직하게는 약물의 pKa 보다 적어도 약 2 pH 단위가 높다. 염의 용해도가 유리 산 또는 염기의 용해도보다 높은 염 안정기(plateau)에 도달하도록, 반대이온이 용액의 pH 를 pH_{max} 보다 낮은 수준으로 유도하는 것이 허용된다. 활성 약학적 성분(API) 및 산 또는 염기에서의 이온화가능 기의 pKa 단위의 차이의 일반화된 규칙은, 양성자 전달을 에너지적으로 유리하도록 한다는 것을 의미한다. API 및 반대이온의 pKa 가 상당히 다르지 않은 경우, 고체 복합체가 형성될 수 있지만, 수성 환경에서 신속히 불균등화될 수 있다(즉, 약물 및 반대이온의 개별 독립체로 분해될 수 있음).

[0273] 바람직하게는, 반대이온은 약학적으로 허용가능한 반대이온이다. 적합한 음이온성 염 형태는 비제한적으로

아세테이트, 벤조에이트, 벤질레이트, 바이타르트레이트, 브로마이드, 카르보네이트, 클로라이드, 시트레이트, 에테레이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 푸마레이트, 글루세이트, 글루코네이트, 히드로브로마이드, 히드로 클로라이드, 요오다이드, 락테이트, 락토비오네이트, 말레이트, 말레에이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸 브로마이드, 메틸 술페이트, 무케이트, 나프실레이트, 니트레이트, 파모에이트 (엠보네이트), 포스페이트 및 디포 스페이트, 살리실레이트 및 디살리실레이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 토실레이트, 트리에티오다이드, 발레레이트 등을 포함하고, 적합한 양이온성 염 형태는 비제한적으로 알루미늄, 벤자틴, 칼슘, 에틸렌 디아민, 리신, 마그네슘, 메글루민, 칼륨, 프로카인, 나트륨, 트로메타민, 아연 등을 포함한다.

[0274] 에스테르의 제조는 통상적으로 활성 물질의 분자 구조 내에 존재하는 히드록실 및/또는 카르복실기의 관능화를 수반한다. 특정 구현예에서, 에스테르는 통상적으로 유리 알코올 기의 아실 치환된 유도체, 즉 화학식 RCOOH (여기서, R 은 알킬이고, 바람직하게는 저급 알킬임) 의 카르복실산으로부터 유도된 모이어티이다. 에스테르는, 원하는 경우, 종래의 수소첨가분해 또는 가수분해 절차에 의해 유리 산으로 재전환될 수 있다.

[0275] 아마이드는 또한 당업자에게 공지된 기법을 이용하여 또는 적절한 문헌에 기재된 바대로 제조될 수 있다. 예를 들어, 아마이드는 적합한 아민 반응물을 사용하여 에스테르로부터 제조될 수 있거나, 암모니아 또는 저급 알킬 아민과의 반응에 의해 무수물 또는 산 클로라이드로부터 제조될 수 있다.

[0276] 다양한 구현예에서, 본원에서 확인된 활성 물질 (예를 들어, 본원에 기재된 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘, 또는 이의 호변이성질체 또는 입체이성질체, 또는 상기 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들), 상기 입체이성질체(들) 또는 상기 호변이성질체(들)의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매 화물, 또는 이의 유사체, 유도체 또는 프로드러그) 은 본원에 기재된 하나 이상의 병리/적응증 (예를 들어, 과도한 아밀로이드 플라크 형성 및/또는 침착, 또는 원치 않는 아밀로이드 또는 프리아밀로이드 가공을 특징으로 하는 병리) 의 예방학적 및/또는 치료학적 치료를 위해 비경구 투여, 국소 투여, 경구 투여, 비강 투여 (아니면 흡입), 직장 투여 또는 에어로졸 또는 경피에 의한 국소 투여에 유용하다.

[0277] 다양한 구현예에서, 본원에 기재된 활성 물질은 또한 약학적으로 허용가능한 담체 (부형제) 와 조합되어 약물학적 조성물을 형성할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 담체는 예를 들어 조성물을 안정화시키거나 활성 물질 (들)의 흡수를 증가시키거나 감소시키도록 작용하는 하나 이상의 생리학적으로 허용가능한 화합물(들)을 함유할 수 있다. 생리학적으로 허용가능한 화합물은 예를 들어 탄수화물, 예컨대 글루코오스, 수크로오스 또는 벡스트란, 항산화제, 예컨대 아스코르브산 또는 글루타티온, 킬레이트화제, 저분자량 단백질, 보호 및 흡수 인핸서, 예컨대 지질, 활성 물질의 제거 또는 가수분해를 감소시키는 조성물, 또는 부형제 또는 다른 안정화제 및/또는 완충제를 포함할 수 있다.

[0278] 타블렛, 캡슐, 젤 캡 등의 제조에서 특히 사용하기 위한 기타 생리학적으로 허용가능한 화합물은 비제한적으로 결합제, 희석제/충진제, 붕해제, 활택제, 현탁제 등을 포함한다.

[0279] 경구 투약 형태 (예를 들어, 타블렛) 를 제조하기 위한 특정 구현예에서, 부형제 (예를 들어, 락토오스, 수크로오스, 전분, 만니톨 등), 임의적 붕해제 (예를 들어, 탄산칼슘, 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘, 나트륨 전분 글리콜레이트, 크로스포비돈 등), 결합제 (예를 들어, 알파-전분, 아라비아 검, 미결정질 셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필셀룰로오스, 시클로덱스트린 등) 및 임의적 활택제 (예를 들어, 탈크, 스테아르산마그네슘, 폴리에틸렌 글리콜 6000 등) 가 예를 들어 활성 성분 또는 성분들 (예를 들어, 본원에 기재된 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들), 또는 이의 호변이성질체(들) 또는 입체이성질체(들), 또는 상기 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들), 상기 입체이성질체(들) 또는 상기 호변이성질체(들)의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 클라트레이트 화합물, 또는 이의 유사체, 유도체 또는 프로드러그) 에 첨가되고, 생성된 조성물은 압축된다. 필요한 경우, 압축된 생성물은 예를 들어 풍미를 마스킹(masking) 하기 위해 또는 장내 분해 또는 지속 방출을 위해 공지된 방법을 사용하여 코팅된다. 적합한 코팅 물질은 비제한적으로 에틸셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스, POLYOX® 에틸렌 글리콜, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트 및 Eudragit (Rohm & Haas (독일); 메타크릴산-아크릴 공중합체) 을 포함한다.

[0280] 기타 생리학적으로 허용가능한 화합물은 습윤제, 에멀전화제, 분산제 또는 미생물의 성장 또는 작용을 방지하기에 특히 유용한 보존제를 포함한다. 다양한 보존제는 널리 공지되어 있고, 예를 들어 페놀 및 아스코르브산을 포함한다. 당업자는 생리학적으로 허용가능한 화합물을 포함하여 약학적으로 허용가능한 담체(들)의 선택이, 예를 들어 활성 물질(들)의 투여 경로 및 활성 물질(들)의 특정한 물리화학적 특징에 따라 달라진다는 것을 이해할 것이다.

- [0281] 특정 구현예에서, 부형제는 무균이고, 일반적으로 바람직하지 않은 물질을 포함하지 않는다. 이러한 조성물은 종래의 널리 공지된 무균 기법에 의해 무균화될 수 있다. 다양한 경구 투약 형태를 위해, 부형제, 예컨대 타블렛 및 캡슐 무균성은 요구되지 않는다. USP/NF 규격이 보통 충분하다.
- [0282] 약제학적 조성물은 투여 방법에 따라 다양한 단위 투약 형태로 투여될 수 있다. 적합한 단위 투약 형태는 비제한적으로 분말, 타블렛, 필, 캡슐, 로젠지, 좌제, 패치, 비강 스프레이, 주사, 이식형 서방형 제형, 점막점착제 필름, 국소 바니시, 지질 복합체 등을 포함한다.
- [0283] 본원에 기재된 활성 물질 (예를 들어, 본원에 기재된 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들), 또는 이의 호변이성질체(들) 또는 입체이성질체(들), 또는 상기 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들), 상기 입체이성질체(들) 또는 상기 호변이성질체(들)의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 이의 유사체, 유도체 또는 프로드러그) 을 포함하는 약제학적 조성물은 종래의 혼합, 용해, 과립화, 드라제(dragee) 제조, 가루화, 에멀전화, 캡슐화, 포획 또는 동결건조 방법에 의해 제조될 수 있다. 약제학적 조성물은 하나 이상의 생리학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 부형제 또는 약학적으로 사용될 수 있는 제제로의 활성 물질(들)의 가공을 촉진하는 보조제를 사용하여 종래의 방식으로 제형화될 수 있다. 적절한 제형은 선택되는 투여 경로에 따라 달라진다.
- [0284] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 활성 물질은 경구 투여를 위해 제형화된다. 경구 투여를 위해, 활성 물질(들)을 당업계에 널리 공지된 경구 전달에 적합한 약학적으로 허용가능한 담체와 배합함으로써 적합한 제형이 용이하게 제형화될 수 있다. 상기 담체는 본원에 기재된 활성 물질(들)이, 치료하고자 하는 환자가 경구 섭취하기 위한, 타블렛, 필, 드라제, 캐플릿, 로젠지, 겔캡, 캡슐, 액체, 겔, 시럽, 슬러리, 현탁액 등으로서 제형화되게 한다. 예를 들어, 분말, 캡슐 및 타블렛과 같은 경구 고체 제형을 위해, 적합한 부형제는 충전제, 예컨대 당류 (예를 들어, 락토오스, 수크로오스, 만니톨 및 소르비톨), 셀룰로오스 제제 (예를 들어, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸스 검, 메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필메틸-셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스), 합성 중합체 (예를 들어, 폴리비닐피롤리돈(PVP)), 과립화제; 및 결합제를 포함할 수 있다. 원하는 경우, 가교결합 폴리비닐피롤리돈, 한천 또는 알긴산 또는 이의 염, 예컨대 알긴산나트륨과 같은 붕해제가 첨가될 수 있다. 원하는 경우, 고체 투약 형태는 표준 기법을 이용하여 당 코팅 또는 장용 코팅될 수 있다. 장용 코팅된 입자의 제법은 예를 들어 미국 특허 No. 4,786,505 및 4,853,230 에 개시되어 있다.
- [0285] 흡입에 의한 투여를 위해, 활성 물질(들)은 적합한 추진물질, 예를 들어 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적합한 기체를 사용하여 가압 액 또는 분무기로부터의 에어로졸 스프레이의 형태로 편리하게 전달된다. 가압 에어로졸의 경우에, 계측량을 전달하는 밸브를 제공함으로써 투약 단위를 측정할 수 있다. 화합물과 적합한 분말 베이스, 예컨대 락토오스 또는 전분의 분말 믹스를 함유하는, 흡입기 또는 취입기에서 사용하기 위한, 예를 들어 젤라틴의 카트리지 및 캡슐이 제형화될 수 있다.
- [0286] 다양한 구현예에서, 활성 물질(들)은 예를 들어 종래의 좌제 베이스, 예컨대 코코아 버터 또는 다른 글리세리드를 함유하는 직장 또는 질 조성물, 예컨대 좌제 또는 정제 관장으로 제형화될 수 있다. 직장 또는 질 전달에 대한 활성 물질을 제형화하는 방법은 당업자에게 널리 공지되어 있고 (예를 들어, [Allen (2007) *Suppositories*, Pharmaceutical Press] 참조), 통상적으로 활성 물질을 적합한 베이스 (예를 들어, 친수성(PEG), 친유성 물질, 예컨대 코코아 버터 또는 Witepsol W45, 양친매성 물질, 예컨대 Suppocire AP 및 폴리글리콜화 글리세리드 등) 와 배합하는 것을 수반한다. 베이스가 원하는 용해/전달 프로파일을 위해 선택되고 배합된다.
- [0287] 국소 투여를 위해, 본원에 기재된 활성 물질(들) (예를 들어, 본원에 기재된 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들), 또는 이의 호변이성질체(들) 또는 입체이성질체(들), 또는 상기 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들), 상기 입체이성질체(들) 또는 상기 호변이성질체(들)의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 이의 유사체, 유도체 또는 프로드러그) 은 당업계에 널리 공지된 바대로 용액, 겔, 연고, 크림, 현탁액 등으로서 제형화될 수 있다.
- [0288] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 활성 물질은 당업자에게 널리 공지된 표준 방법에 따라 전신 투여를 위해 (예를 들어, 주사로서) 제형화된다. 전신 제형은 비제한적으로 피하, 정맥내, 근육내, 척추강내 또는 복강내 주사와 같은 주사에 의한 투여용으로 고안된 것, 및 경피, 경점막 경구 또는 폐 투여용으로 고안된 것을 포함한다. 주사를 위해, 본원에 기재된 활성 물질은 수용액 중에, 바람직하게는 생리학적 상용성 완충제, 예컨대

헵크액, 링거액 또는 생리학적 식염수 완충제에서 및/또는 특정 에멀전 제형 중에 제형화될 수 있다. 용액(들)은 제형화제, 예컨대 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제를 함유할 수 있다. 특정 구현예에서, 활성 물질(들)은 사용 전에 적합한 비히클, 예를 들어 무균 발열원 비함유 물과의 구성을 위해 분말 형태로 제공될 수 있다. 경점막 투여 및/또는 혈액/뇌 장벽 통과를 위해, 침투하고자 하는 장벽에 적절한 침투제를 제형 중 사용할 수 있다. 상기 침투제는 일반적으로 당업계에 공지되어 있다. 주사형 제형 및 흡입형 제형은 일반적으로 무균 또는 실질적인 무균인 제형으로 제공된다.

[0289] 상기 기재된 제형 이외에, 활성 물질(들)은 또한 데포 제제로서 제형화될 수 있다. 상기 지속성 제형을 이식(예를 들어, 피하로 또는 근육내) 또는 근육내 주사로 투여할 수 있다. 따라서, 예를 들어 활성 물질(들)은 적합한 중합체 또는 소수성 물질(예를 들어, 허용되는 오일 중 에멀전으로서) 또는 이온 교환 수지에 의해, 또는 난용성 유도체로서, 예를 들어 난용성 염으로서 제형화될 수 있다.

[0290] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 활성 물질(들)은 또한 종래의 경피 약물 전달 시스템, 즉 경피 "패치"를 사용하여 피부를 통해 전달될 수 있고, 이때 활성 물질(들)은 통상적으로 피부에 고정되기 위한 약물 전달 장치로서 작용하는 적층 구조 내에 함유된다. 이와 같은 구조에서, 약물 조성물은 통상적으로 상부 지지체 층 아래의 층 또는 "리저버"에 함유된다. 이러한 문맥에서, 용어 "리저버"는 피부의 표면에 대한 전달에 궁극적으로 이용가능한 "활성 성분(들)"의 양을 의미하는 것으로 이해될 것이다. 따라서, 예를 들어 "리저버"는 패치의 지지체 층 상의 접착제에서 또는 당업자에게 공지된 임의의 다양한 상이한 매트릭스 제형에서 활성 성분(들)을 포함할 수 있다. 패치는 단일 리저버를 함유하거나 다중 리저버를 함유할 수 있다.

[0291] 예시적인 일 구현예에서, 리저버는 약물 전달 동안 시스템을 피부에 고정하도록 작용하는 약학적으로 허용가능한 접착 점착 재료의 중합체 매트릭스를 포함한다. 적합한 피부 접착 점착 재료의 예는 비제한적으로 폴리에틸렌, 폴리실록산, 폴리이소부틸렌, 폴리아크릴레이트, 폴리우레탄 등을 포함한다. 대안적으로, 약물 함유 리저버 및 피부 접착 점착제는 별개의 구별되는 층으로 존재하고, 점착제는 리저버 밑에 있으며, 이런 경우 이것은 상기 기재된 바와 같은 중합체 매트릭스일 수 있거나, 액체 또는 히드로겔 리저버일 수 있거나, 여러 다른 형태를 취할 수 있다. 장치의 상부 표면으로 작용하는 이 적층물에서의 지지체 층은 바람직하게는 "패치"의 1차 구조 구성요소로서 작용하고, 이의 유연성의 정도에 따라 장치를 제공한다. 지지체 층으로 선택되는 재료는 바람직하게는 실질적으로 활성 물질(들) 및 존재하는 임의의 다른 재료에 불투과성이다.

[0292] 대안적으로, 다른 약제학적 전달 시스템이 이용될 수 있다. 예를 들어, 리포솜, 에멀전 및 마이크로에멀전/나노에멀전은 약학적으로 활성인 화합물을 보호하고 전달하도록 사용될 수 있는 전달 비히클의 널리 공지된 예이다. 보통 더 높은 독성의 대가를 치르지만, 특정한 유기 용매, 예컨대 디메틸설폭시드가 또한 사용될 수 있다.

[0293] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 활성 물질(들)(예를 들어, 본원에 기재된 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들), 또는 이의 호변이성질체(들) 또는 입체이성질체(들), 또는 상기 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들), 상기 입체이성질체(들) 또는 상기 호변이성질체(들)의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 클라트레이트 화합물 또는 이의 유사체, 유도체 또는 프로드러그)은 나노에멀전에 제형화된다. 나노에멀전은 수중유(O/W) 나노에멀전 및 유중수(W/O) 나노에멀전을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 나노에멀전은 평균 액적 직경이 약 20 내지 약 1000 nm 범위인 에멀전으로 정의될 수 있다. 보통, 평균 액적 크기는 약 20 nm 또는 50 nm 및 약 500 nm이다. 용어 서브미크론 에멀전(SME) 및 미나노에멀전은 동의어로 사용된다.

[0294] 예시적인 수중유(O/W) 나노에멀전은 계면활성제 미셀 - 소분자 계면활성제 또는 세제로 이루어진 미셀(예를 들어, SDS/PBS/2-프로판올); 중합체 미셀 - 중합체, 공중합체 또는 블록 공중합체 계면활성제로 이루어진 미셀(예를 들어, Pluronic L64/PBS/2-프로판올); 블렌딩된 미셀 - 하나 초과 계면활성제 성분이 있거나, 액상(일반적으로 알코올 또는 지방산 화합물) 중 하나가 미셀의 형성에 참여하는 미셀(예를 들어, 옥탄산/PBS/EtOH); 통합 미셀 - 활성 물질(들)이 보조 계면활성제로서 작용하여, 미셀의 통합 부분을 형성하는 블렌딩된 미셀; 및 피커링(pickering)(고체 상) 에멀전 - 활성 물질(들)이 고체 나노입자의 외부와 결합된 에멀전(예를 들어, 폴리스티렌 나노입자/PBS/유상 없음)을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0295] 예시적인 유중수(W/O) 나노에멀전은 계면활성제 미셀 - 소분자 계면활성제 또는 세제로 이루어진 미셀(예를 들어, 디옥틸 술포숙시네이트/PBS/2-프로판올, 이소프로필미리스테이트/PBS/2-프로판올 등); 중합체 미셀 - 중합체, 공중합체 또는 블록 공중합체 계면활성제로 이루어진 미셀(예를 들어, PLURONIC® L121/PBS/2-프로판올); 블렌딩된 미셀 - 하나 초과 계면활성제 성분이 있거나, 액상(일반적으로 알코올 또는 지방산 화합물)

중 하나가 미셀의 형성에 참여하는 미셀 (예를 들어, 카프르/카프릴 디글리세리드/PBS/EtOH); 통합 미셀 - 활성 물질(들)이 보조 계면활성제로서 작용하여, 미셀의 통합 부분을 형성하는 블렌딩된 미셀 (예를 들어, 활성 물질 /PBS/폴리프로필렌 글리콜); 및 피커링 (고체 상) 에멀전 - 활성 물질(들)이 고체 나노입자의 외부와 결합된 에멀전 (예를 들어, 키토산 나노입자/수상 없음/광유) 을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0296] 상기 기재된 바대로, 특정 구현예에서, 나노에멀전은 하나 이상의 계면활성제 또는 세제를 포함한다. 몇몇 구현예에서, 계면활성제는 비음이온성 세제 (예를 들어, 폴리소르베이트 계면활성제, 폴리옥시에틸렌 에테르 등) 이다. 본 발명에서 사용되는 계면활성제는 비제한적으로 화합물의 TWEEN®, TRITON® 및 TYLOXAPOL® 패밀리와 같은 계면활성제를 포함한다.

[0297] 특정 구현예에서, 에멀전은 세틸피리디늄 클로라이드 (이들로 제한되지는 않음) 를 포함하는 하나 이상의 양이온성 할로겐 함유 화합물을 추가로 포함한다. 추가의 구현예에서, 조성물은 이 조성물과 미생물과의 상호작용을 증가시키는 하나 이상의 화합물 ("상호작용 인핸서") (예를 들어, 완충제의 에틸렌디아민테트라아세트산 또는 에틸렌비스(옥시에틸렌니트릴로)테트라아세트산과 같은 킬레이트화제) 을 추가로 포함한다.

[0298] 몇몇 구현예에서, 나노에멀전은 에멀전의 형성을 돕는 에멀전화제를 추가로 포함한다. 에멀전화제는 2 개의 인접한 액적 사이의 직접적인 접촉을 방지하는 일종의 연속 막을 형성하도록 오일/물 계면에서 응집하는 화합물을 포함한다. 본 발명의 특정 구현예는 이의 항병원성 특성을 손상시키지 않으면서 원하는 농도로 물을 이용하여 용이하게 희석될 수 있는 수중유 에멀전 조성물을 특징으로 한다.

[0299] 수상 중 분산된 별개의 오일 액적 이외에, 특정한 수중유 에멀전은 또한 다른 지질 구조, 예컨대 작은 지질 소포 (예를 들어, 수상의 층에 의해 서로 분리된 몇몇 실질적으로 동심인 지질 이중으로 대개 이루어진 지질 구), 미셀 (예를 들어, 극성 헤드 기가 수상을 향해 밖으로 향하고 비극성 꼬리가 수상으로부터 멀리 안으로 봉쇄되도록 배열된 50 내지 200 개의 분자의 작은 클러스터의 양친매성 분자) 또는 라멜라 상 (각각의 입자가 물의 박막에 의해 분리된 평행하는 양친매성 이중으로 이루어진 지질 분산액) 을 함유할 수 있다.

[0300] 이러한 지질 구조는 물로부터 비극성 잔기 (예를 들어, 긴 탄화수소 사슬) 가 멀어지게 하는 소수성 힘의 결과로서 생긴다. 상기 지질 제조는 일반적으로 계면활성제 지질 제조 (SLP) 로 기재될 수 있다. SLP 는 점막에 최소로 독성이고, 소장 내에서 대사되는 것으로 여겨진다 (예를 들어, [Hamouda *et al.*, (1998) *J. Infect. Disease* 180: 1939] 참조).

[0301] 특정 구현예에서, 에멀전은 수상 중에 분포된 불연속 유상, 알코올 및/또는 글리세롤을 포함하는 제 1 성분, 및 계면활성제 또는 할로겐 함유 화합물을 포함하는 제 2 성분을 포함한다. 수상은 물 (예를 들어, 탈이온수, 증류수, 수돗물) 및 용액 (예를 들어, 인산염 완충 식염수 용액 또는 다른 완충제 시스템) (이들로 제한되지는 않음) 을 포함하는 임의의 유형의 수상을 포함할 수 있다. 유상은 비제한적으로 식물성 오일 (예를 들어, 대두유, 아보카도 오일, 아마씨 오일, 코코넛 오일, 면실유, 스쿠알렌 오일, 올리브 오일, 카놀라 오일, 옥수수 오일, 평지씨 오일, 홍화 오일 및 해바라기 오일), 동물성 오일 (예를 들어, 어유), 화정유, 수불용성 비타민, 광유 및 모터유를 포함하는 임의의 유형의 오일을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 유상은 30-90 vol %, 더 바람직하게는 50-80% 의 수중유 에멀전 (예를 들어, 최종 에멀전의 전체 용적의 30-90% 를 구성) 을 포함한다. 제형은 특정한 계면활성제로 제한될 필요가 없지만, 특정 구현예에서, 계면활성제는 폴리소르베이트 계면활성제 (예를 들어, TWEEN 20®, TWEEN 40®, TWEEN 60® 및 TWEEN 80®), 페녹시폴리에톡시에탄올 (예를 들어, TRITON® X-100, X-301, X-165, X-102 및 X-200, 및 TYLOXAPOL®) 또는 황산 도데실 나트륨 등이다.

[0302] 특정 구현예에서, 할로겐 함유 성분이 존재한다. 할로겐 함유 화합물의 성질, 몇몇 구현예에서, 할로겐 함유 화합물은 클로라이드 염 (예를 들어, NaCl, KCl 등), 세틸피리디늄 할라이드, 세틸트리메틸암모늄 할라이드, 세틸디메틸에틸암모늄 할라이드, 세틸디메틸벤질암모늄 할라이드, 세틸트리부틸포스포늄 할라이드, 도데실트리메틸암모늄 할라이드, 테트라데실트리메틸암모늄 할라이드, 세틸피리디늄 클로라이드, 세틸트리메틸염화암모늄, 세틸벤질디메틸염화암모늄, 세틸피리디늄 브로마이드, 세틸트리메틸암모늄 브로마이드, 세틸디메틸에틸암모늄 브로마이드, 세틸트리부틸포스포늄 브로마이드, 도데실트리메틸암모늄 브로마이드, 테트라데실트리메틸암모늄 브로마이드 등을 포함한다.

[0303] 특정 구현예에서, 에멀전은 4차 암모늄 화합물을 포함한다. 4차 암모늄 화합물은, 비제한적으로 N-알킬디메틸 벤질 암모늄 사카리네이트, 1,3,5-트리아진-1,3,5(2H,4H,6H)-트리에탄올; 1-데칸아미늄, N-데실-N,N-디메틸-, 클로라이드 (또는) 디데실 디메틸 염화암모늄; 2-(2-(p-(디이소부틸)크레속시)에톡시)에틸 디메틸 벤질 염화암모늄; 2-(2-(p-(디이소부틸)페녹시)에톡시)에틸 디메틸 벤질 염화암모늄; 알킬 1 또는 3 벤질-1-(2-히드록시

에틸)-2-이미다졸리늄 클로라이드; 알킬 비스(2-히드록시에틸)벤질 염화암모늄; 알킬 디메틸 벤질 염화암모늄; 알킬 디메틸 3,4-디클로로벤질 염화암모늄 (100% C12); 알킬 디메틸 3,4-디클로로벤질 염화암모늄 (50% C14, 40% C12, 10% C16); 알킬 디메틸 3,4-디클로로벤질 염화암모늄 (55% C14, 23% C12, 20% C16); 알킬 디메틸 벤질 염화암모늄; 알킬 디메틸 벤질 염화암모늄 (100% C14); 알킬 디메틸 벤질 염화암모늄 (100% C16); 알킬 디메틸 벤질 염화암모늄 (41% C14, 28% C12); 알킬 디메틸 벤질 염화암모늄 (47% C12, 18% C14); 알킬 디메틸 벤질 염화암모늄 (55% C16, 20% C14); 알킬 디메틸 벤질 염화암모늄 (58% C14, 28% C16); 알킬 디메틸 벤질 염화암모늄 (60% C14, 25% C12); 알킬 디메틸 벤질 염화암모늄 (61% C11, 23% C14); 알킬 디메틸 벤질 염화암모늄 (61% C12, 23% C14); 알킬 디메틸 벤질 염화암모늄 (65% C12, 25% C14); 알킬 디메틸 벤질 염화암모늄 (67% C12, 24% C14); 알킬 디메틸 벤질 염화암모늄 (67% C12, 25% C14); 알킬 디메틸 벤질 염화암모늄 (90% C14, 5% C12); 알킬 디메틸 벤질 염화암모늄 (93% C14, 4% C12); 알킬 디메틸 벤질 염화암모늄 (95% C16, 5% C18); 알킬 디메틸 벤질 염화암모늄 (및) 디테실 디메틸 염화암모늄; 알킬 디메틸 벤질 염화암모늄 (지방산에서와 같음); 알킬 디메틸 벤질 염화암모늄 (C12-C16); 알킬 디메틸 벤질 염화암모늄 (C12-C18); 알킬 디메틸 벤질 및 디알킬 디메틸 염화암모늄; 알킬 디메틸 디메틸벤질 염화암모늄; 알킬 디메틸 에틸 암모늄 브로마이드 (90% C14, 5% C16, 5% C12); 알킬 디메틸 에틸 암모늄 브로마이드 (대두유의 지방산에서처럼 혼합 알킬 및 알케닐기); 알킬 디메틸 에틸벤질 염화암모늄; 알킬 디메틸 에틸벤질 염화암모늄 (60% C14); 알킬 디메틸 이소프로필 벤질 염화암모늄 (50% C12, 30% C14, 17% C16, 3% C18); 알킬 트리메틸 염화암모늄 (58% C18, 40% C16, 1% C14, 1% C12); 알킬 트리메틸 염화암모늄 (90% C18, 10% C16); 알킬디메틸(에틸벤질) 염화암모늄 (C12-18); 디-(C8-10)-알킬 디메틸 염화암모늄; 디알킬 디메틸 염화암모늄; 디알킬 디메틸 염화암모늄; 디알킬 디메틸 염화암모늄; 디알킬 메틸 벤질 염화암모늄; 디테실 디메틸 염화암모늄; 디이소테실 디메틸 염화암모늄; 디옥틸 디메틸 염화암모늄; 도테실 비스(2-히드록시에틸) 옥틸 수소 염화암모늄; 도테실 디메틸 벤질 염화암모늄; 도테실카르바모일 메틸 디메틸 벤질 염화암모늄; 헵타데실 히드록시에틸이미다졸리늄 클로라이드; 헥사히드로-1,3,5-트리스(2-히드록시에틸)-s-트리아진; 미리스탈코늄 클로라이드 (및) Quat RNIUM 14; N,N-디메틸-2-히드록시프로필 염화암모늄 중합체; n-알킬 디메틸 벤질 염화암모늄; n-알킬 디메틸 에틸벤질 염화암모늄; n-테트라데실 디메틸 벤질 염화암모늄 1수화물; 옥틸 데실 디메틸 염화암모늄; 옥틸 도데실 디메틸 염화암모늄; 옥틸페녹시에톡시에틸 디메틸 벤질 염화암모늄; 옥시디에틸렌비스(알킬 디메틸 염화암모늄); 4차 암모늄 화합물, 디코코 알킬디메틸, 클로라이드; 트리메톡시실릴 프로필 디메틸 옥타데실 염화암모늄; 트리메톡시실릴 쿼트, 트리메틸 도데실벤질 염화암모늄; n-도데실 디메틸 에틸벤질 염화암모늄; n-헥사데실 디메틸 벤질 염화암모늄; n-테트라데실 디메틸 벤질 염화암모늄; n-테트라데실 디메틸 에틸벤질 염화암모늄; 및 n-옥타데실 디메틸 벤질 염화암모늄을 포함한다.

[0304] 나노에멀전 제형 및 이의 제조 방법은 당업자에게 널리 공지되어 있고, 예를 들어 미국 특허 No. 7,476,393, 7,468,402, 7,314,624, 6,998,426, 6,902,737, 6,689,371, 6,541,018, 6,464,990, 6,461,625, 6,419,946, 6,413,527, 6,375,960, 6,335,022, 6,274,150, 6,120,778, 6,039,936, 5,925,341, 5,753,241, 5,698,219, 및 5,152,923, 및 [Fanun *et al.* (2009) Microemulsions: Properties and Applications (Surfactant Science), CRC Press, Boca Ratan FL] 에 기재되어 있다.

[0305] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 하나 이상의 활성 물질은, 예를 들어 회석에 준비된 저장 용기 (예를 들어, 미리 측정된 용적의) 중에 또는 일정 용적의 물, 알코올, 과산화수소 또는 다른 회석제에 대한 첨가에 준비된 가용성 캡슐 중에 "농축물" 로서 제공될 수 있다.

[0306] 연장 방출형 (서방형) 제형.

[0307] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 활성 물질(들) (예를 들어, 본원에 기재된 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들), 또는 이의 호변이성질체(들) 또는 입체이성질체(들), 또는 상기 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들), 상기 입체이성질체(들) 또는 상기 호변이성질체(들)의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 이의 유사체, 유도체 또는 프로드러그) 의 "연장 방출형" 제형이 고려된다. 다양한 구현예에서, 상기 연장 방출형 제형은 정맥내 및 종래의 즉각 방출형 경구 투약 형태의 높은 피크 혈장 수준을 피하도록 고안된다.

[0308] 예시적인 서방형 제형은 예를 들어 치료제를 함유하는 고체 중합체의 반투과성 매트릭스를 포함한다. 서방형 물질의 다양한 사용이 확립되었고, 당업자에 의해 널리 공지되어 있다. 서방형 캡슐은 이의 화학 성질에 따라 몇 주 내지 최대 100 일 동안 화합물을 방출할 수 있다. 치료학적 시약의 화학 성질 및 생물학적 안정성에 따라, 안정화에 대한 추가의 전략이 이용될 수 있다.

- [0309] 특정 구현예에서, 이러한 "연장 방출형" 제형은 점막을 이용하고, 시간에 따른 타블렛 붕괴 (또는 침식) 및/또는 약물 분해 및 타블렛으로부터의 방출을 독립적으로 제어하여 더 안전한 전달 프로파일을 제공할 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 활성 물질(들) (예를 들어, 본원에 기재된 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들), 또는 이의 호변이성질체(들) 또는 입체이성질체(들), 또는 상기 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들), 상기 입체이성질체(들) 또는 상기 호변이성질체(들)의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 이의 유사체, 유도체 또는 프로드러그)의 경구 제형은 규정된 시간에 걸쳐 전달되는 규정된 양의 활성 물질을 포함하는 개별적인 각각의 용량을 제공한다.
- [0310] 하나의 예시적인 서방형 제형은 약 0.01% 내지 약 99% w/w, 또는 약 0.1% 내지 약 95%, 또는 약 0.1%, 또는 약 1%, 또는 약 2%, 또는 약 5%, 또는 약 10%, 또는 약 15%, 또는 약 20% 내지 약 80%, 또는 약 90%, 또는 약 95%, 또는 약 97%, 또는 약 98%, 또는 약 99%의 활성 성분(들) (예를 들어, 본원에 기재된 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들), 또는 이의 호변이성질체(들) 또는 입체이성질체(들), 또는 상기 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들), 상기 입체이성질체(들) 또는 상기 호변이성질체(들)의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 이의 유사체, 유도체 또는 프로드러그), 및 대상체 (환자)의 표적화 점막에 대한 점막을 제공하는 하나 이상의 점막점착제 (본원에서 또한 "생물점착제"로 지칭됨)을 포함하고, 단일 타블렛에서 부형제의 결합을 제공하는 하나 이상의 결합제; 하나 이상의 히드로겔 형성 부형제; 하나 이상의 벌크화제; 하나 이상의 활택제; 하나 이상의 유동화제; 하나 이상의 가용화제; 하나 이상의 계면활성제; 하나 이상의 향료; 하나 이상의 봉해제; 하나 이상의 완충 부형제; 하나 이상의 코팅; 하나 이상의 제어 방출 변형제; 및 약물의 분해 또는 붕괴 시간 및 동역학을 변형시키고 조절하거나, 분해로부터 활성 약물을 보호하는 하나 이상의 다른 부형제 및 인자 중 하나 이상을 추가로 포함할 수 있는, 실질적으로 균일한 조성물이다.
- [0311] 다양한 구현예에서, 경구 경점막 전달을 위한 서방형 약제학적 투약 형태는 고체 또는 비고체일 수 있다. 예시적인 일 구현예에서, 투약 형태는 타액과의 접촉 후 히드로겔로 변하는 고체이다.
- [0312] 적합한 부형제는 비제한적으로 상업용 제품을 제조하는데 필요한 제형에 첨가된 물질을 포함하고, 벌크화제, 결합제, 계면활성제, 생물점착제, 활택제, 봉해제, 안정화제, 가용화제, 유동화제, 및 분해 또는 붕괴 시간에 영향을 미치는 첨가제 또는 인자를 포함한다. 적합한 부형제는 상기의 것으로 제한되지 않고, 경구 제형에서 사용하기 위한 다른 적합한 비독성의 약학적으로 허용가능한 담체는 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition, 1985]에서 확인될 수 있다.
- [0313] 특정 구현예에서, 경구 경점막 약물 전달을 위한 본원에 기재된 활성 물질(들)의 연장 방출형 제형은 적어도 하나의 생물점착제 (점막점착제) 또는 약물 전달 동안 경구 점막에 대한 점막을 증대시키는 몇몇 생물점착제의 혼합물을 포함한다. 또한, 생물점착제는 또한 투약 형태가 습윤될 때 시간에 따른 투약 형태 침식 시간 및/또는 약물 분해 동역학을 제어하는데 있어서 효과적일 수 있다. 상기 점막점착제 약물 전달 시스템은 흡수 부위에서의 약물의 체류 시간을 연장하고 약물 생체이용률을 증가시킬 수 있으므로 매우 유리하다. 점막점착제 중합체 형성 히드로겔은 통상적으로 친수성이고 팽윤성이며, 점막을 선호하는 히드록실, 카르복실 또는 아민과 같은 다양한 수소 결합 형성 기를 함유한다. 건조 형태로 사용될 때, 이것은 점막 표면으로부터 물을 끌어당기고 팽윤하여, 수소 결합을 통한 중합체/점액 상호작용, 정전, 소수성 또는 반데르발스 상호작용을 발생시킨다.
- [0314] 예시적인 적합한 점막점착제 또는 생물점착제 재료는 천연, 합성 또는 생물학적 중합체, 지질, 인지질 등을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 천연 및/또는 합성 중합체의 예는 셀룰로오스 유도체 (예컨대, 메틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스, 히드록시에틸 셀룰로오스, 히드록시에틸메틸 셀룰로오스 등), 천연 검 (예컨대, 구아 검, 잔탄 검, 로커스트 빈 검, 카라야 검, 비감(veegum) 등), 폴리아크릴레이트 (예컨대, CARBOPOL®, 폴리카르보필 등), 알기네이트, 티올 함유 중합체, POLYOX® 에틸렌, 모든 분자량의 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) (바람직하게는 선형 또는 분지형의 임의의 화합물의 1000 내지 40,000 Da), 모든 분자량의 텍스트란 (바람직하게는 임의의 공급원의 1000 내지 40,000 Da), 블록 공중합체, 예컨대 락트산 및 글리콜산의 조합에 의해 제조된 것 (다양한 점도, 분자량 및 락트산-대-글리콜산 비의 PLA, PGA, PLGA), 반복 단위의 임의의 수 및 조합의 폴리에틸렌 글리콜-폴리프로필렌 글리콜 블록 공중합체 (예컨대, PLURONICS®, TEKTRONIX® 또는 GENAPOL® 블록 공중합체), 물리적 또는 화학적 연결 단위의 상기 공중합체의 조합 (예를 들어, PEG-PLA 또는 PEG-PLGA 공중합체) 혼합물을 포함한다. 바람직하게는, 생물점착제 부형제는 폴리에틸렌 글리콜, POLYOX® 에틸렌, 폴리아크릴산 중합체, 예컨대 CARBOPOL® (예컨대, CARBOPOL® 71G, 934P, 971P, 974P 등) 및 폴리카르보필 (예컨대, NOVEON® AA-1, NOVEON® CA-1, NOVEON® CA-2 등), 셀룰로오스 및 이의 유도체의 군으로부터 선택되고, 가장 바람직하게는, 이것은 폴리에틸렌 글리콜, 카르보폴 및/또는 셀룰로오스 유도체 또는 이의 조합

이다.

- [0315] 특정 구현예에서, 점막점착제/생물점착제 부형제는 통상적으로 1-50% w/w, 바람직하게는 1-40% w/w 또는 가장 바람직하게는 5-30% w/w 로 존재한다. 특정한 제형은 임의의 조합의 하나 이상의 상이한 생물점착제를 함유할 수 있다.
- [0316] 특정 구현예에서, 경구 경점막 약물 전달을 위한 제형은 또한, 단일 투약 형태로의 부형제의 결합을 촉진하는, 결합제 또는 둘 이상의 결합제의 혼합물을 포함한다. 예시적인 결합제는 셀룰로오스 유도체 (예컨대, 메틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스, 히드록시에틸 셀룰로오스, 히드록시에틸메틸 셀룰로오스 등), 폴리아크릴레이트 (예컨대, CARBOPOL®, 폴리카르보필 등), POVIDONE® (모든 등급), 임의의 분자량 또는 등급의, 조사되거나 조사되지 않은 POLYOX®, 전분, 폴리비닐피롤리돈(PVP), AVICEL® 등으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 결합제를 포함한다. 특정 구현예에서, 결합제는 통상적으로 0.5-60% w/w, 바람직하게는 1-30% w/w, 가장 바람직하게는 1.5-15% w/w 로 존재한다.
- [0317] 특정 구현예에서, 제형은 또한 적어도 하나의 히드로겔 형성 부형제를 포함한다. 예시적인 히드로겔 형성 부형제는 비제한적으로 폴리에틸렌 글리콜, 및 동중중합체 또는 가교결합 헤테로중합체 여부와 관계없이, 에틸렌 글리콜 골격을 갖는 다른 중합체, 에틸렌 글리콜 단위를 이용한 블록 공중합체, 예컨대 POLYOX® 에틸렌 호모중합체 (예컨대, POLYOX® N10/MW=100,000 POLYOX®-80/MW=200,000; POLYOX® 1105/MW=900,000; POLYOX®-301/MW=4,000,000; POLYOX®-303/MW=7,000,000, POLYOX® WSR-N-60K (이들 모두 Union Carbide 의 상표명임)), 모든 분자량 및 등급의 히드록시프로필메틸셀룰로오스 (HPMC) (예컨대, METOLOSE® 90SH50000, METOLOSE® 90SH30000 (이들 모두 Shin-Etsu Chemical 사의 상표명임)), 폴록사머 (예컨대, LUTROL® F-68, LUTROL® F-127, F-105 등 (모두 BASF Chemicals 의 상표명)), GENAPOL®, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG, 예컨대 PEG-1500, PEG-3500, PEG-4000, PEG-6000, PEG-8000, PEG-12000, PEG-20,000 등), 천연 검 (잔탄 검, 로커스트 빈 검 등) 및 셀룰로오스 유도체 (HC, HMC, HMPC, HPC, CP, CMC), 유리 또는 가교결합된 폴리아크릴산 기반 중합체 및 이의 조합, 생분해성 중합체, 예컨대 폴리 락트산, 폴리글리콜산 및 임의의 이의 조합 (물리적 블렌드 또는 가교결합 여부와 관계없이) 으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, 히드로겔 성분은 가교결합될 수 있다. 히드로겔 형성 부형제(들)은 통상적으로 0.1-70% w/w, 바람직하게는 1-50% w/w 또는 가장 바람직하게는 1-30% w/w 로 존재한다.
- [0318] 특정 구현예에서, 제형은 투약 형태의 수화시 약물 분자에 우선적으로 부착하고 이에 따라 경구 투약 형태로부터 이의 확산율을 감소시키는 물질인 하나 이상의 제어 방출 변형제를 또한 포함할 수 있다. 상기 부형제는 또한 제형에 의한 물 흡수율을 감소시키고 이에 따라 타블렛으로부터 더 연장된 약물 분해 및 방출을 허용할 수 있다. 일반적으로, 선택된 부형제(들)은 친유성이고, 소수성 또는 친유성 약물에 자연적으로 복합체화할 수 있다. 제형에서의 변형제-대-약물 비율을 변경함으로써 방출 변형제 및 약물의 결합의 정도가 변할 수 있다. 또한, 상기 상호작용은 제조 방법에서의 방출 변형제와 활성 약물의 적절한 조합에 의해 적절히 증대될 수 있다. 대안적으로, 제어 방출 변형제는 양 또는 음의 순전하를 보유하고, 정전 상호작용을 통해 활성 물질에 결합하여, 타블렛을 통한 이의 확산 및/또는 점막 표면을 통한 이의 침투의 동역학 둘 다를 변형시킬 수 있는, 합성 또는 생물중합체의 하전 중합체일 수 있다. 상기 언급된 다른 화합물과 유사하게, 이러한 상호작용은 가역적이고 활성 물질과의 영구적 화학 결합을 포함하지 않는다. 특정 구현예에서, 제어 방출 변형제는 통상적으로 0-80% w/w, 바람직하게는 1-20% w/w, 가장 바람직하게는 1-10% w/w 로 존재할 수 있다.
- [0319] 다양한 구현예에서, 연장 방출형 제형은 또한 당업자에게 공지된 경구 투약 형태의 개발에 필요한 다른 종래의 성분을 포함할 수 있다. 이러한 성분은 하나 이상의 벌크화제 (예컨대, 락토오스 USP, Starch 1500, 만니톨, 소르비톨, 말리톨 또는 다른 비환원 당); 미결정질 셀룰로오스 (예를 들어, AVICEL®), 이염기성 인산 칼슘 탈수물, 수크로오스 및 이의 혼합물, 적어도 하나의 가용화제(들) (예컨대, 시클로텍스트린, pH 조정제, 염 및 완충제, 계면활성제, 지방산, 인지질, 지방산의 금속 등), 금속염 및 완충제 유기물 (예컨대, 아세테이트, 시트레이트, 타르테이트 등) 또는 무기물 (포스페이트, 카르보네이트, 바이카르보네이트, 보레이트, 술페이트, 술파이트, 바이술파이트, 메타바이술파이트, 클로라이드 등), 금속, 예컨대 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘의 염 등, 적어도 하나의 활택제 (예컨대, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘 등, 탈크, 글리세롤 모노스테아레이트 등과 같은 스테아르산 및 이의 2가 양이온), 하나 이상의 유동화제 (예컨대, 콜로이드성 이산화규소, 침강 이산화규소, 폼드 실리카 (CAB-O-SIL® M-5P, Cabot Corporation 의 상표명), 스테아로웨트 (stearowet) 및 스테로텍스, 실리카 (예컨대, SILOID® 및 SILOX® 실리카 - Grace Davison Products 의 상표명, Aerosil - Degussa Pharma 의 상표명), 고차 지방산, 이의 금속염, 수소첨가 식물성 오일 등), 향료 또는 감미료 및 착색제 (예컨대, 아스파탐, 만니톨, 락토오스, 수크로오스, 다른 인공 감미료; 산화철 및 FD&C 레이

크), 물리적 분해의 화합물질로부터 약물 물질을 안정화시키는 것을 돕는 첨가제 (예컨대, 항산화제, 항가수분해제, 응집 차단제 등) 을 포함할 수 있다. 항산화제는 BHT, BHA, 비타민, 시트르산, EDTA, 황산수소나트륨, 메타황산수소나트륨, 티오우레아, 메티오닌, 계면활성제, 아미노산, 예컨대 아르기닌, 글리신, 히스티딘, 메티오닌 염, pH 조정제, 킬레이트화제 및 완충제 (건조 또는 용액 형태), 타블렛 붕괴 동역학 및 타블렛으로부터의 약물 방출 및 이에 따라 약동학에 영향을 미칠 수 있는 하나 이상의 부형제 (당업자에게 공지되어 있고, 전분, 카르복시 메틸 셀룰로오스 유형 또는 가교결합된 폴리비닐 피롤리돈 (예컨대, 크로스-포비돈, PVP-XL), 알기네이트, 셀룰로오스계 붕해제 (예컨대, 정제된 셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 가교결합된 나트륨 카르복시 메틸셀룰로오스(Ac-Di-Sol) 및 카르복시 메틸 셀룰로오스), 셀룰로오스의 저치환된 히드록시프로필 에테르, 미결정질 셀룰로오스 (예컨대, AVICEL®), 이온 교환 수지 (예컨대, AMBRELITE® IPR 88), 검 (예컨대, 한천, 로커스트 빈, 카라야, 펙틴 및 트라가칸스), 구아 검, 카라야 검, 키틴 및 키토산, 스택타, 젤란 검, 차전자피 (ispaghula husk), 폴라크릴린 (polacrillin) 칼륨 (Tulsion³³⁹), 가스 전개 붕해제 (예컨대, 시트르산 및 타르타르산과 함께 중탄산나트륨, 탄산나트륨, 중탄산칼륨 또는 탄산칼슘), 나트륨 전분 글리콜레이트 (예컨대, EXPLOTAB® 및 PRIMOGEL®), 전분 DC 등으로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있는 것과 같은 붕해제), 연장된 약물 방출에 유용한 임의의 유형의 적어도 하나의 생분해성 중합체를 포함할 수 있다. 예시적인 중합체 조성물은 비제한적으로 락트산 및 글리콜산의 폴리무수물 및 공중합체, 폴리(dl-락티드-코-글리콜리드)(PLGA), 폴리(락트산)(PLA), 폴리(글리콜산)(PGA), 폴리오르토에스테르, 단백질 및 다당류를 포함한다.

[0320] 특정 구현예에서, 활성 물질(들)은 혈장 중의 약동학을 상당히 변형시키도록 화학적으로 변형될 수 있다. 이는 예를 들어 부위 특이적 PEG 화를 포함하여 폴리(에틸렌 글리콜)(PEG) 과의 접합에 의해 달성될 수 있다.

PEG 화는 약동학의 최적화, 면역원성의 감소 및 투약 빈도에 의해 약물 수행성을 개선할 수 있다.

[0321] GI 또는 경구 경점막 전달을 위해 본원에 기재된 활성 물질(들) (예를 들어, 본원에 기재된 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들), 또는 이의 호변이성질체(들) 또는 입체이성질체(들), 또는 상기 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들), 상기 입체이성질체(들) 또는 상기 호변이성질체(들)의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 이의 유사체, 유도체 또는 프로드러그) 의 제형을 제조하는 방법이 또한 제공된다. 한 방법은 분말 분쇄, 건조 분말 혼합 및 직접 압축을 통한 타블렛화 단계를 포함한다. 대안적으로, 습식 과립화 방법을 이용할 수 있다. 이와 같은 방법 (예컨대, 고전단 과립화 방법) 은 혼합기 내에서 활성 성분 및 가능하게는 몇몇 부형제를 혼합하는 것을 포함한다. 결합제는 건조 믹스 상태로 첨가되거나 과립화에 사용되는 유체 중에 용해된 부형제 중 하나일 수 있다. 과립화 용액 또는 현탁액은 혼합기 내의 건조 분말에 첨가되고 원하는 특징이 달성될 때까지 혼합된다. 이는 보통 적절한 분해 시간, 내용물 균일성 및 다른 물리적 특징을 갖는 투약 형태를 제조하기에 적합한 특징을 가질 수 있는 과립을 생성한다. 습식 과립화 단계 후에, 생성물은 대부분 흔히 건조되고/되거나, 이후 원하는 크기 범위 내의 상당한 백분율의 생성물을 얻도록 건조 후에 밀링된다. 때때로, 생성물은 진동 과립장치 또는 밀과 같은 장치를 사용하여 습식 사이징(wet sized) 후 건조된다. 이후, 건식 과립화는 체질 장치로의 제 1 스크리닝, 이후 매우 큰 입자의 밀링에 의해 허용가능한 크기 범위를 갖도록 처리될 수 있다.

[0322] 부가적으로, 제형은 스프레이 유동층 과립화, 압출 및 회전타원체 형성(spheronization) 또는 유동층 로터 과립화와 같은 대안적인 과립화 방법 (모두 당업자에게 공지됨) 에 의해 제조될 수 있다.

[0323] 부가적으로, 본원에 기재된 활성 물질(들)의 타블렛 투약 형태는 당업계에 공지된 적합한 코팅에 의해 상기 기재된 바와 같이 제조된 1차 타블렛을 코팅함으로써 제조될 수 있다. 상기 코팅은 수송 및 저장 동안 활성 코어가 노출되는 영향 (대기 습도, 온도 변화) 에 대한 손상 (마모, 분해, 먼지 형성) 에 대해 코어를 보호하도록 의도되고, 자연히 이러한 필름 코팅은 또한 착색될 수 있다. 수증기에 대한 필름 코트의 실링(sealing) 효과는 수증기 투과성으로 표시된다. 윌스터(Wurster) 코팅, 건식 코팅, 필름 코팅, 유동층 코팅, 팬 코팅 등과 같은 이용가능한 방법 중 하나에 의해 코팅을 수행할 수 있다. 통상적인 코팅 물질은 폴리비닐 피롤리돈 (PVP), 폴리비닐 피롤리돈 비닐 아세테이트 공중합체 (PVPVA), 폴리비닐 알코올 (PVA), 폴리비닐 알코올/폴리에틸렌 글리콜 공중합체 (PVA/PEG), 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 에틸 셀룰로오스, 젤란 검, 말토덱스트린, 메타크릴레이트, 메틸 셀룰로오스, 히드록실 프로필 메틸 셀룰로오스 (모든 등급 및 분자량의 HPMC), 카라기난, 셀락 등을 포함한다.

[0324] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 활성 물질(들)을 포함하는 타블렛 코어는 상기 정의된 것과 같은 물질이 설하 공동에서 타블렛의 생물점착을 개선하도록 하는 생물점착제 및/또는 pH 내성 물질로 코팅될 수 있다.

[0325] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 활성 물질(들) (예를 들어, 본원에 기재된 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트

리아졸로피리딘(들), 또는 이의 호변이성질체(들) 또는 입체이성질체(들), 또는 상기 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들), 상기 입체이성질체(들) 또는 상기 호변이성질체(들)의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 이의 유사체, 유도체 또는 프로드러그)은 봉입 복합체로서 제형화된다. 시클로텍스트린 봉입 복합체로 제한되지는 않지만, 시클로텍스트린이 약제학적 봉입 복합체를 형성하기 위해 가장 흔히 사용되는 물질이라는 것에 유의한다. 시클로텍스트린(CD)은 α -1,4 연결에 의해 연결된 6, 7 또는 8 개의 글루코오스 단량체를 통상적으로 함유하는 글루코오스의 시클릭 올리고머이다. 이러한 올리고머는 흔히 각각 α -CD, β -CD 및 γ -CD 라 불린다. 12 개 이하의 글루코오스 단량체를 함유하는 고차의 올리고머가 공지되어 있고, 본원에 기재된 제형에서 고려된다. 관능화 시클로텍스트린 봉입 복합체가 또한 고려된다. 예시적이지만 비제한적인 관능화 시클로텍스트린은 히드록시부테닐 시클로텍스트린의 술포네이트, 술포네이트 및 술피네이트 또는 디술포네이트; 시클로텍스트린의 혼합 에테르의 술포네이트, 술포네이트 및 술피네이트 또는 디술포네이트(여기서, 적어도 1 개의 에테르 치환기는 히드록시부테닐 시클로텍스트린임)를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 예시적인 시클로텍스트린은 적어도 1 개의 2-히드록시부테닐 치환기(여기서, 적어도 1 개의 히드록시부테닐 치환기는 술포화 및 술피화 또는 디술포화됨)를 포함하는 다당류 에테르, 및 적어도 1 개의 2-히드록시부테닐 치환기(여기서, 적어도 1 개의 히드록시부테닐 치환기는 술포화 및 술피화 또는 디술포화됨)를 포함하는 알킬폴리글리코사이드 에테르를 포함한다. 다양한 구현예에서, 술포화 히드록시부테닐 시클로텍스트린과 본원에 기재된 하나 이상의 활성 물질(들) 사이에 형성된 봉입 복합체가 고려된다. 시클로텍스트린 및 시클로텍스트린 봉입 복합체를 제조하는 방법은 예를 들어 미국 특허 공보 2004/0054164 및 상기 공보에 인용된 참조문헌, 및 미국 특허 공보 2011/0218173 및 상기 공보에 인용된 참조문헌에서 확인된다.

[0326] **약동학 (PK) 및 제형 속성**

[0327] 본원에 기재된 연장 방출형(제어) 방출 경구(GI 또는 경점막) 제형의 하나의 이점은, 이것이 고체 투약 형태 또는 액체 기반 투약 형태에 관계없이 즉각 방출형 제형보다 더 긴 기간 동안 표적화된 치료학적 창 내에 혈장 약물 농도를 유지할 수 있다는 점이다. 상기 종래의 즉각 방출형 제형에 대해 통상적으로 관찰된 높은 피크 혈장 수준은 1 내지 12 시간 이상에 걸쳐 약물의 연장된 방출에 의해 약화될 것이다. 또한, 약물이 타블렛의 분해 시간 동안 구강으로부터 혈류로 계속해서 횡단하여, 더 안정한 안정기를 갖는 혈장 약동학을 제공하므로, 혈장 수준의 신속한 감소가 회피될 것이다. 또한, 본원에 기재된 투약 형태는 치료 안정성을 손상시키는 혈장 약물 약동학에서의 피크 및 트로프의 감소로 인한 잠재적으로 해로운 부작용을 최소화함으로써 치료 안정성을 개선할 수 있다.

[0328] 다양한 구현예에서, 본원에 기재된 활성 물질(들)의 경구 경점막 제형은 점막을 이용함으로써 및 더 안전한 전달 프로파일을 제공하기 위한 시간에 따른 타블렛 붕괴(또는 침식) 및 약물 분해 및 타블렛으로부터의 방출 모두를 독립적으로 제어함으로써 정맥내 및 종래의 즉각 방출형 경구 투약 형태의 높은 피크 혈장 수준을 회피하도록 고안된다. 본원에 기재된 경구 제형은 활성 물질의 규정된 양을 포함하는 개별적인 각각의 용량을 제공한다.

[0329] 본원에 기재된 생물점착제 경구 경점막 제형의 이점은, 이것이 매우 일관성 있는 생체이용률을 나타내고, 고체 투약 형태 또는 IV 투약 형태에 관계없이, 현재 이용가능한 투약 형태보다 더 긴 기간 동안 상당히 더 낮은 가변성으로 표적화된 치료학적 창 내에 혈장 약물 농도를 유지시킬 수 있다는 점이다. 또한, 약물이 타블렛의 분해 시간 이상 동안 구강 또는 GI 관으로부터 혈류로 계속해서 횡단하여 때문에, 종래의 즉각 방출형 경구 투약 형태와 비교하여 연장된 안정기 상태를 갖는 혈장 약동학을 제공하므로 혈장 수준의 급격한 감소가 회피된다. 추가로, 본원에 기재된 투약 형태는 치료 안정성을 손상시키는 혈장 약물 약동학에서의 피크 및 트로프의 상대적 감소로 인해 잠재적으로 해로운 부작용을 최소화함으로써 치료 안정성을 개선할 수 있고, 이는 현재 이용가능한 투약 형태에 통상적이다.

[0330] 다양한 구현예에서, 본원에 기재된 생물점착제 제형은 본원에 기재된 활성 물질(들)의 약동학적 프로파일을 조 작하고 제어하도록 고안될 수 있다. 이와 같이, 제형은 '느린' 붕괴 시간(및 침식 동역학 프로파일) 및 느린 약물 방출을 달성하고, 이에 따라 지속적인 약물 작용을 제공하는 매우 연장된 약동학적 프로파일이 가능하도록 조정될 수 있다. 상기 제형은 여전히 빠른 개시를 제공하도록 고안될 수 있지만, 대부분 타블렛의 기타 수행성 속성, 예컨대 생물점착, 작용의 재현성, 약화된 C_{max} 등을 유지하면서 지속적인 약물 PK 및 효과가 가능하도록 의도된다.

[0331] 본 발명의 생물점착제 경점막 제형의 수행성 및 속성은 제조 방법과 무관하다. 투약 형태 물리화학적 특성 또는 인 *비보* 수행성에 영향을 미치지 않으면서, 본 발명의 제형을 제조하기 위해 다수의 종래의 널리 확립되고

당업계에 공지된 방법 (예컨대, 습식 및 건식 과립화, 직접 압축 등) 을 사용할 수 있다.

[0332] 본 발명의 투약 형태의 투여 후 본원에 기재된 활성 물질(들)의 측정된 혈액 혈장 수준의 연장된 안정기 상태를 나타내는 예시적인 산술적 비는, 용어 "최적 치료학적 표적 비" 또는 "OTTR" 이고, 이는 약물의 제거 반감기에 의해 정규화된, 치료학적 수준에서 약물이 존재하는 평균 시간 (이는 약물 혈장 농도가 C_{max} 의 50% 초과로 유지되는 시간으로 정의됨) 을 동등한 용량의 IV 투여 후의 정규화된 C_{max} 에 대한 논의되는 투약 형태로 수득된 C_{max} 의 비로 곱한 것을 나타낸다. 특정 구현예에서, 하기 화학식에 의해 OTTR 을 산출할 수 있다:

[0333]
$$OTTR = (C_{max}^{IV}/C_{max}) \times (\text{용량}/\text{용량}^{IV})(C_{max} \text{ 의 } 50\% \text{ 초과 시간}) / (\text{약물의 최종}^{IV} \text{ 제거 반감기}).$$

[0334] 특정 구현예에서, OTTR 은 약 15 초과, 또는 약 20 초과, 또는 약 25 초과, 또는 약 30 초과, 또는 약 40 초과, 또는 약 50 초과이다.

[0335] **투여**

[0336] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 하나 이상의 활성 물질 (예를 들어, 본원에 기재된 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들), 또는 이의 호변이성질체(들) 또는 입체이성질체(들), 또는 상기 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들), 상기 입체이성질체(들) 또는 상기 호변이성질체(들)의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 이의 유사체, 유도체 또는 프로드러그) 은 이를 필요로 하는 포유류, 예를 들어 아밀로이드 전구체 단백질의 비정상 가공을 특징으로 하는 병리의 위험에 있거나 이를 앓고 있는 포유류, MCI 의 알츠하이머 병으로의 진행에 대한 위험에 있는 포유류 등에 투여된다. 특정 구현예에서, 활성 물질(들) 은 전알츠하이머 인지기능 장애의 발병을 예방하거나 지연시키고/시키거나, 전알츠하이머 인지기능 장애의 하나 이상의 증상을 경감시키고/시키거나, 전알츠하이머 병태 또는 인지기능 장애의 알츠하이머 병으로의 진행을 예방하거나 지연시키고/시키거나, 비아밀로이드형성 경로에 의한 아밀로이드 전구체 단백질 (APP) 의 가공을 촉진하기 위해 투여된다. 특정 구현예에서, 하나 이상의 활성 물질(들)은 예를 들어 질병의 극심도를 감소시키고/시키거나, 질환의 하나 이상의 증상을 경감시키고/시키거나, 질환의 진행을 느리게 하도록 초기, 중기 또는 후기 병기 알츠하이머 병의 치료에 투여된다.

[0337] 다양한 구현예에서, 본원에 기재된 활성 물질(들) (예를 들어, 본원에 기재된 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들), 또는 이의 호변이성질체(들) 또는 입체이성질체(들), 또는 상기 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들), 상기 입체이성질체(들) 또는 상기 호변이성질체(들)의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 이의 유사체, 유도체 또는 프로드러그) 은 임의의 다수의 경로에 의해 투여될 수 있다.

따라서, 예를 들어 이들은 경구로, 비경구로, (정맥내로 (IV), 근육내로 (IM), 데포-IM, 피하로 (SQ) 및 데포-SQ), 설하로, 비강내로 (흡입), 척추강내로, 경피로 (예를 들어, 경피 패치를 통해), 국소로, 이온이동으로 또는 직장투여로 투여될 수 있다. 통상적으로, 투약 형태는 뇌로의 전달 (예를 들어, 혈액 뇌 장벽을 통한 통과) 을 촉진하도록 선택된다. 이러한 상황에서, 본원에 기재된 화합물이 뇌로 용이하게 전달된다는 것에 유의한다. 당업자에게 공지된 투약 형태는 화합물의 전달에 적합하다.

[0338] 다양한 구현예에서, 활성 물질(들)은 치료된 대상체에 대한 바람직하지 않은 부작용의 부재 하 (또는 부작용의 허용되는 수준 및/또는 유형의 존재로) 예방학적으로 및/또는 치료학적으로 유용한 효과를 발휘하기에 충분한 양/투약 섭생으로 투여된다. 특정 양/투약 섭생은 개체의 체중, 성별, 연령 및 건강; 특정한 화합물의 제형, 생화학 성질, 바이오활성, 생체이용률 및 부작용에 따라 달라질 것이다.

[0339] 특정 구현예에서, 치료학적 또는 예방학적 유효량은 치료된 장애에 대해 공지된 *인 비트로* 및 *인 비보* 모델 시스템에서 물질(들)을 시험함으로써 경험적으로 결정될 수 있다. 처음에 낮은 용량을 투여한 다음, 최소 또는 바람직하지 않은 부작용으로 원하는 효과를 달성하는 용량이 도달될 때까지 증분으로 증가시킴으로써 치료학적 또는 예방학적 유효 용량을 결정할 수 있다.

[0340] 특정 구현예에서, 경구로 투여되는 경우, 전알츠하이머 인지기능 장애의 발병을 예방하거나 지연시키고/시키거나, 전알츠하이머 인지기능 장애의 하나 이상의 증상을 경감시키고/시키거나, 전알츠하이머 병태 또는 인지기능 장애의 알츠하이머 병으로의 진행을 예방하거나 지연시키고/시키거나, 비아밀로이드형성 경로에 의한 아밀로이드 전구체 단백질 (APP) 의 가공을 촉진하고/하거나, AD 를 치료하거나 예방하기 위해 본원에 기재된 물질(들) 의 투여된 양은 약 0.1mg/일 내지 약 500mg/일 또는 약 1,000mg/일, 또는 약 0.1mg/일 내지 약 200mg/일, 예를 들어 약 1mg/일 내지 약 100mg/일, 예를 들어 약 5mg/일 내지 약 50mg/일의 범위이다. 몇몇 구현예에서, 대상체는 약 0.05 내지 약 0.50mg/kg, 예를 들어 약 0.05mg/kg, 0.10mg/kg, 0.20mg/kg, 0.33mg/kg, 0.50mg/kg 의

용량의 화합물이 투여된다. 환자는 일 용량에서 시작할 수 있지만, 환자의 컨디션이 변함에 따라, 용량은 시간에 따라 변할 수 있는 것 (적절한 경우, 증가 또는 감소) 으로 이해된다. 결과 평가에 따라, 더 높은 용량을 사용할 수 있다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 1000mg/일 이하만큼, 예를 들어 5mg/일, 10mg/일, 25mg/일, 50mg/일, 100mg/일, 200mg/일, 300mg/일, 400mg/일, 500mg/일, 600mg/일, 700mg/일, 800mg/일, 900mg/일 또는 1000mg/일이 투여될 수 있다.

[0341] 다양한 구현예에서, 본원에 기재된 활성 물질(들)은 비경구로, 예를 들어 IV, IM, 데포-IM, SC 또는 데포-SC 로 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 비경구로 투여되는 경우, 매일 약 0.5 내지 약 100mg/일, 바람직하게는 약 5 내지 약 50mg 의 치료학적 유효량이 전달될 수 있다. 데포 제형이 1 개월마다 1 회 또는 2 주마다 1 회의 주사에 사용될 때, 특정 구현예에서 용량은 약 0.5mg/일 내지 약 50mg/일, 또는 약 15mg 내지 약 1,500mg 의 1 개월 용량일 수 있다. 부분적으로, 알츠하이머 병을 갖는 환자의 건강증으로 인해, 비경구 투약 형태가 데포 제형인 것이 바람직하다.

[0342] 다양한 구현예에서, 본원에 기재된 활성 물질(들)은 설하로 투여될 수 있다. 몇몇 구현예에서, 설하로 제공되는 경우, 화합물 및/또는 이의 유사체는 IM 투여에 대해 상기 기재된 양으로 매일 1 회 내지 4 회 제공될 수 있다.

[0343] 다양한 구현예에서, 본원에 기재된 활성 물질(들)은 비강내로 투여될 수 있다. 이러한 경로로 제공되는 경우, 적절한 투약 형태는 당업자에게 공지된 바대로 비강 스프레이 또는 건조 분말이다. 특정 구현예에서, 비강내 투여 동안 화합물 및/또는 이의 유사체의 투약량은 IM 투여에 대해 상기 기재된 양이다.

[0344] 다양한 구현예에서, 본원에 기재된 활성 물질(들)은 척추강내로 투여될 수 있다. 이러한 경로로 제공되는 경우, 적절한 투약 형태는 당업자에게 공지된 바대로 비경구 투약 형태일 수 있다. 특정 구현예에서, 척추강내 투여에 대한 화합물 및/또는 이의 유사체의 투약량은 IM 투여에 대해 상기 기재된 양이다.

[0345] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 활성 물질(들)은 국소로 투여될 수 있다. 이러한 경로로 제공되는 경우, 적절한 투약 형태는 크림, 연고 또는 패치이다. 국소로 투여되는 경우, 투약량은 약 1.0mg/일 내지 약 200mg/일이다. 패치에 의해 전달될 수 있는 양이 제한되어 있기 때문에, 둘 이상의 패치를 사용할 수 있다. 치료학적 유효량의 화합물이 당업자에게 공지된 바대로 전달되는 한, 패치의 수 및 크기는 중요하지 않다. 화합물을 당업자에게 공지된 바대로 좌제에 의해 직장으로 투여할 수 있다. 특정 구현예에서, 좌제에 의해 투여되는 경우, 치료학적 유효량은 약 1.0mg 내지 약 500mg 이다.

[0346] 다양한 구현예에서, 본원에 기재된 활성 물질(들)은 당업자에게 공지된 바대로 임플란트에 의해 투여될 수 있다. 임플란트에 의해 화합물을 투여하는 경우, 치료학적 유효량은 데포 투여에 대해 상기 기재된 양이다.

[0347] 다양한 구현예에서, 본원에 기재된 이의 활성 물질(들)은 다중 또는 단일 용량 용기에 밀봉될 수 있다. 밀봉된 활성 물질(들)은 예를 들어 사용을 위해 조립될 수 있는 성분 일부를 포함하는 키트에 제공될 수 있다. 예를 들어, 동결건조된 형태의 활성 물질 및 적합한 희석제는 사용 전의 조합을 위해 분리 성분으로 제공될 수 있다. 키트는 동시투여를 위해 활성 물질 및 제 2 치료제를 포함할 수 있다. 활성 물질 및 제 2 치료제는 별개의 성분 일부로서 제공될 수 있다. 키트는 복수의 용기를 포함할 수 있고, 각각의 용기는 화합물의 하나 이상의 단위 용량을 보유한다. 용기는 바람직하게는 예를 들어 본원에 기재된 바대로 경구 투여를 위한 타블렛, 겔 캡슐, 서방형 캡슐 등; 비경구 투여를 위한 데포 생성물, 프리필드 주사기, 앰플, 바이알 등; 및 국소 투여를 위한 패치, 의학 패드, 크림 등 (이들로 제한되지는 않음) 을 포함하는 원하는 투여 방식으로 조정된다.

[0348] 다양한 구현예에서, 투약 형태는 매일 1, 2, 3 또는 4 회 대상체에게 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물이 매일 3 회 이하, 더 바람직하게는 1 회 또는 2 회 투여되는 것이 바람직하다. 특정 구현예에서, 물질(들)이 경구 투약 형태로 투여되는 것이 바람직하다.

[0349] 정확한 투약량 및 투여 빈도가, 치료하고자 하는 특정한 병태, 치료하고자 하는 병태의 극심도, 특정한 환자의 연령, 체중, 일반적인 신체 상태, 및 당업계의 주치의에게 잘 알려진 바와 같은 개체가 복용하고 있을 수 있는 기타 약제에 따라 달라진다는 것이 당업자에게 명백해야 한다.

[0350] 조성물 및 방법은 인간에서의 사용에 관련하여 본원에 기재되어 있지만, 이들은 또한 동물, 예를 들어 수의학용으로 적합하다. 따라서, 본원에서 고려되는 특정한 유기체 (대상체) 는 비제한적으로 인간, 비인간 영장류, 개과, 말과, 고양이과, 돼지과, 유제류, 토끼과 등을 포함한다.

[0351] 상기 제형 및 투여 방법은 예시적이고 비제한적인 것으로 의도된다. 본원에 제공된 교시를 사용하여, 기타 적합한 제형 및 투여 방식이 용이하게 고안될 수 있는 것으로 이해될 것이다.

[0352] **병용 치료**

[0353] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 활성 물질(들) (예를 들어, 본원에 기재된 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들), 또는 이의 호변이성질체(들) 또는 입체이성질체(들), 또는 상기 화합물, 상기 입체이성질체(들) 또는 상기 호변이성질체(들)의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 클라트레이트 화합물 또는 이의 유사체, 유도체 또는 프로드러그) 은 MCI 및/또는 AD 를 포함하는 뇌에서의 아밀로이드 침착을 특징으로 하는 질병을 치료하거나 예방하기 위해 사용되는 다른 치료제 또는 접근법과 조합되어 사용될 수 있다. 따라서, 특정 구현예에서, 하나 이상의 본원에 기재된 활성 물질 (예를 들어, 본원에 기재된 트리아졸로피리미딘 및/또는 트리아졸로피리딘 또는 이의 호변이성질체 또는 입체이성질체 또는 상기 트리아졸로피리미딘 및/또는 트리아졸로피리딘, 상기 입체이성질체 또는 상기 호변이성질체의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 클라트레이트 화합물, 또는 이의 유사체, 유도체 또는 프로드러그) 을, 하나 이상의 추가 치료제, 및 임의로 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 포함하는 약제학적 조성물이 고려된다. 특정 구현예에서, 적어도 본원에 기재된 활성 물질을 적어도 하나의 추가의 치료제와 함께 투여하는 단계를 포함하는 치료학적 또는 예방학적 방법이 고려된다.

[0354] 특정 구현예에서, 추가의 치료제의 비제한적인 예는, 비제한적으로 디술피람 및/또는 이의 유사체, 호노키올 및/또는 이의 유사체, 트로피세트론 및/또는 이의 유사체, 니메타제팜 및/또는 이의 유사체 (예를 들어, USSN 13/213,960 (미국 특허 공보 US-2012-0071468-A1) 및 PCT/US2011/048472 (PCT 공보 WO 2012/024616) (상기 문헌에 기재된 화합물에 대해 본원에서 참조문헌으로 포함됨) 참조), 트로피놀-에스테르 및/또는 관련 에스테르 및/또는 이의 유사체 (예를 들어, USSN 61/514,381 (상기 문헌에 기재된 화합물에 대해 본원에서 참조문헌으로 포함됨) 참조), TrkA 키나아제 저해제 (예를 들어, ADDN-1351) 및/또는 이의 유사체 (예를 들어, USSN 61/525,076 (상기 문헌에 기재된 화합물에 대해 본원에서 참조문헌으로 포함됨) 참조), 히단토인 및/또는 이의 유사체 (예를 들어, PCT/US2014/016100 (WO 2014/127042 A1) (상기 문헌에 기재된 화합물에 대해 본원에서 참조문헌으로 포함됨) 참조), D2 수용체 아고니스트 및 알파1-아드레날린성 수용체 길항제, 및 USSN 14/384,641 및 PCT/US2013/032481 (WO 2013/142370 A1) (상기 문헌에 기재되거나 청구된 갈랑긴, 갈랑긴 프로드러그, 루틴, 루틴 프로드러그, 및 다른 플라보노이드 및 플라보노이드 프로드러그 (이들로 제한되지는 않음) 을 포함하는, 상기 문헌에 기재된 활성 물질에 대해 본원에서 참조문헌으로 포함됨) 에 기재되거나 청구된 바와 같은 APP 특이적 BACE 저해제 (ASBI) 를 포함한다.

[0355] 추가의 치료제의 비제한적인 예는 (a) 알츠하이머 병의 치료에 유용한 약물 및/또는 알츠하이머 병의 하나 이상의 증상을 치료하는데 유용한 약물, (b) 합성 A β 를 저해하는데 유용한 약물 및 (c) 신경퇴행성 질환을 치료하는데 유용한 약물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 약물을 포함한다. 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, 트리아졸로피리미딘 및/또는 트리아졸로피리딘) 과 함께 사용하기 위한 추가의 치료제의 추가의 비제한적인 예는, A β 와 연관된 임의의 병리 및/또는 이의 증상의 치료, 예방, 발병 지연, 경감에 유용한 약물을 포함한다.

A β 와 연관된 병리의 비제한적인 예는, 상기 병리 또는 병리들을 저해하기에 효과적인 양의, 본원에 기재된 적어도 하나의 트리아졸로피리미딘 및/또는 트리아졸로피리딘 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 이성질체; 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성질체의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 상기 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 알츠하이머 병, 다운 증후군, 파킨슨병, 기억 상실, 알츠하이머 병과 연관된 기억 상실, 파킨슨병과 연관된 기억 상실, 주의력 결핍 증상, 알츠하이머 병, 파킨슨병 및/또는 다운 증후군과 연관된 주의력 결핍 증상, 치매, 뇌졸중, 미세아교세포증(microgliosis) 및 뇌 염증, 전노인성 치매, 노인성 치매, 알츠하이머 병, 파킨슨병 및/또는 다운 증후군과 연관된 치매, 진행성 핵상 마비, 피질 기저 핵변성, 신경퇴행, 후각 손상, 알츠하이머 병, 파킨슨병 및/또는 다운 증후군과 연관된 후각 손상, β -아밀로이드 맥관병증, 뇌 아밀로이드 맥관병증, 유전성 대뇌 출혈, 경도 인지기능 장애 ("MCI"), 녹내장, 아밀로이드증, 2형 당뇨병, 혈액투석 합병증 (혈액투석 환자에서의 β_2 마이크로글로불린 및 이로부터 생긴 합병증), 스크래피, 광우병, 외상성 뇌 손상 ("TBI") 및 크루이츠펠트 야콥 질환을 포함한다.

[0356] 특정 구현예에서, 상기 추가의 치료제는 비제한적으로 아세틸콜린에스테라아제 저해제 (제한 없이, 예를 들어, (-)-펜세린 거울상이성질체, 타크린, 이피다크린, 갈란타민, 도네페질, 이코페질, 자나페질, 리바스티그민, 후퍼진 A, 펜세린, 피소스티그민, 네오스티그민, 피리도스티그민, 암베노늄, 데마르카륨, 에드로포늄, 라도스티길 및 운게레민을 포함); NMDA 수용체 길항제 (제한 없이, 예를 들어 메만틴을 포함); 무스카린 수용체 아고니스트

(제한 없이, 예를 들어 탈사클리딘, AF-102B, AF-267B (NGX-267) 를 포함); 니코틴성 수용체 아고니스트 (제한 없이, 예를 들어 이스포니크린 (AZD-3480) 을 포함); 베타-분비효소 저해제 (제한 없이, 로시글리타존 및 피오글리타존을 포함하여 예를 들어 티아졸리딘디온을 포함); 감마-분비효소 저해제 (제한 없이, 예를 들어 세마가세스타트 (LY-450139), MK-0752, E-2012, BMS-708163, PF-3084014, 베가세스타트 (GSI-953) 및 NIC5-15 를 포함); A β 응집의 저해제 (제한 없이, 예를 들어 클리오퀴놀 (PBT1), PBT2, 트라미프로세이트 (호모타우린), 실로(Scyllo)-이노시톨 (실로-시클로헥산헥솔, AZD-103 및 ELND-005 로도 공지됨) 을 포함), A β 단편에 의한 수동 면역치료제 (제한 없이, 예를 들어 바피뉴제맙을 포함) 및 에피갈로카테킨-3-갈레이트 (EGCg) 를 포함); 소염제, 예컨대 시클로옥시게나제 II 저해제; 항산화제, 예컨대 비타민 E 및 긴코라이드; 면역학적 접근법, 예를 들어 A β 펩티드에 의한 면역화 또는 항-A β 펩티드 항체의 투여; 스타틴; 및 직접 또는 간접적인 신경영양 물질, 예컨대 Cerebrolysin™, AIT-082 (Emilieu, 2000, *Arch. Neurol.* 57:454), 네트린 (Luorenco (2009) *Cell Death Differ.*, 16: 655-663), 네트린 모방체, NGF, NGF 모방체, BDNF 및 줄기 세포 치료와 같은 신경발생을 촉진하는 미래의, 다른 신경영양 물질을 포함한다. MCI 및/또는 AD 를 포함하는 뇌에서의 아밀로이드 침착을 특징으로 하는 질환의 치료 또는 예방에 유용한 추가의 약리학적 물질은, 예를 들어 [Mangialasche, *et al.* (2010) *Lancet Neurol.*, 9:702-716] 에 기재되어 있다.

[0357] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물과 병용하여 사용하기 위한 추가의 치료제의 추가의 비제한적인 예는 무스카린 길항제 (예를 들어, m₁ 아고니스트 (예컨대, 아세틸콜린, 옥스트레모린, 카르바콜 또는 McNA343) 또는 m₂ 길항제 콜린에스테라아제 저해제 (예를 들어, 아세틸- 및/또는 부티릴콜린에스테라아제 저해제, 예컨대 도네페질 (Aricept®), 갈란타민 (RAZADYNE®) 및 리바스티기민 (EXELON®); N-메틸-D-아스파르테이트 수용체 길항제 (예를 들어, NAMENDA® (메만틴 HCl)); 콜린에스테라아제 저해제와 N-메틸-D-아스파르테이트 수용체 길항제의 조합; 감마 분비효소 조절제; 감마 분비효소 저해제; 비스테로이드성 소염제; 신경염증을 감소시킬 수 있는 소염제; 항아밀로이드 항체 (예컨대, 바피뉴제맙, Wyeth/Elan); 비타민 E; 니코틴성 아세틸콜린 수용체 아고니스트; CB1 수용체 인버스 아고니스트 또는 CB1 수용체 길항제; 항생제; 성장 호르몬 분비촉진제(secretagogue); 히스타민 H3 길항제; AMPA 아고니스트; PDE4 저해제; GABA_A 인버스 아고니스트; 아밀로이드 응집의 저해제; 글리코겐 신타아제 키나아제 베타 저해제; 알파 분비효소 활성의 프로모터; PDE-10 저해제; Tau 키나아제 저해제 (예를 들어, GSK3 베타 저해제, cdk5 저해제 또는 ERK 저해제); Tau 응집 저해제 (예를 들어, REMBER®); RAGE 저해제 (예를 들어, TTP 488 (PF-4494700)); 항-A β 백신; APP 리간드; 인슐린을 상향조절하는 물질, 콜레스테롤 저해제, 예컨대 HMG-CoA 환원효소 저해제 (예를 들어, 스타틴, 예컨대 아토르바스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 메바스타틴, 피타바스타틴, 프라바스타틴, 로수바스타틴, 심바스타틴) 및/또는 콜레스테롤 흡수 저해제 (예를 들어, 에제티미브) 또는 HMG-CoA 환원효소 저해제와 콜레스테롤 흡수 저해제의 조합 (예를 들어, VYTORIN®); 피브레이트 (예를 들어, 클로피브레이트, 클로피브라이드, 에포피브레이트 및 알루미늄 클로피브레이트); 피브레이트와 콜레스테롤 저해제 및/또는 콜레스테롤 흡수 저해제의 조합; 니코틴성 수용체 아고니스트; 니아신; 니아신과 콜레스테롤 흡수 저해제 및/또는 콜레스테롤 저해제의 조합 (예를 들어, SIMCOR® (Abbott Laboratories, Inc.로부터 구입가능한 니아신/심바스타틴)); LXR 아고니스트; LRP 모방체; H3 수용체 길항제; 히스톤 디아세틸라아제 저해제; hsp90 저해제; 5-HT4 아고니스트 (예를 들어, PRX-03140 (Epix Pharmaceuticals)); 5-HT6 수용체 길항제; mGluR1 수용체 조절제 또는 길항제; mGluR5 수용체 조절제 또는 길항제; mGluR2/3 길항제; 프로스타글란딘 EP2 수용체 길항제; PAI-1 저해제; Abeta 유출을 유도할 수 있는 물질, 예컨대 겔솔린; 금속-단백질 약화 화합물 (예를 들어, PBT2); 및 GPR3 조절제; 및 항히스타민제, 예컨대 디메볼린 (예를 들어, DIMEBON®, Pfizer) 을 포함한다.

[0358] 따라서, 특정 구현예는 유효량의 본원에 기재된 하나 이상의 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들) 및 추가의 치료제를 포함하는 약제학적 조성물, 및/또는 본원에 기재된 하나 이상의 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들)과 추가의 치료제와의 투여를 포함하는 치료 또는 예방 방법을 제공하고, 제형 및/또는 방법의 치료제는 디술피람 및/또는 이의 유사체 (예를 들어, USSN 13/213,960 (미국 특허 공보 US-2012-0071468-A1), 및 PCT/US2011/048472 (PCT 공보 WO 2012/024616) (상기 문헌에 기재된 화합물에 대한 참조로 본원에 포함됨) 참조) 이다.

[0359] 특정 구현예는 유효량의 본원에 기재된 하나 이상의 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들) 및 추가의 치료제를 포함하는 약제학적 조성물, 및/또는 본원에 기재된 하나 이상의 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들)과 추가의 치료제와의 투여를 포함하는 치료 또는 예방 방법을 제공하고, 제형 및/또는 방법의 치료제는 호노키올 및/또는 이의 유사체 (예를 들어, USSN 13/213,960 (미국 특허 공보 US-2012-0071468-A1) 및 PCT/US2011/048472 (PCT 공보 WO 2012/024616) (상기 문헌에 기재된 화합물에 대한 참조로 본

원에 포함됨) 참조) 이다.

- [0360] 특정 구현예는 유효량의 본원에 기재된 하나 이상의 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들) 및 추가의 치료제를 포함하는 약제학적 조성물, 및/또는 본원에 기재된 하나 이상의 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들)과 추가의 치료제와의 투여를 포함하는 치료 또는 예방 방법을 제공하고, 제형 및/또는 방법의 치료제는 트로피세트론 및/또는 이의 유사체 (예를 들어, USSN 13/213,960 (미국 특허 공보 US-2012-0071468-A1) 및 PCT/US2011/048472 (PCT 공보 WO 2012/024616) (상기 문헌에 기재된 화합물에 대한 참조로 본원에 포함됨) 참조) 이다.
- [0361] 특정 구현예는 유효량의 본원에 기재된 하나 이상의 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들) 및 추가의 치료제를 포함하는 약제학적 조성물, 및/또는 본원에 기재된 하나 이상의 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들)과 추가의 치료제와의 투여를 포함하는 치료 또는 예방 방법을 제공하고, 제형 및/또는 방법의 치료제는 트로피세트론이다.
- [0362] 특정 구현예는 유효량의 본원에 기재된 하나 이상의 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들) 및 추가의 치료제를 포함하는 약제학적 조성물, 및/또는 본원에 기재된 하나 이상의 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들)과 추가의 치료제와의 투여를 포함하는 치료 또는 예방 방법을 제공하고, 제형 및/또는 방법의 치료제는 니메타제팜 및/또는 이의 유사체 (예를 들어, USSN 13/213,960 (미국 특허 공보 US-2012-0071468-A1) 및 PCT/US2011/048472 (PCT 공보 WO 2012/024616) (상기 문헌에 기재된 화합물에 대한 참조로 본원에 포함됨) 참조) 이다.
- [0363] 특정 구현예는 유효량의 본원에 기재된 하나 이상의 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들) 및 추가의 치료제를 포함하는 약제학적 조성물, 및/또는 본원에 기재된 하나 이상의 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들)과 추가의 치료제와의 투여를 포함하는 치료 또는 예방 방법을 제공하고, 제형 및/또는 방법의 치료제는 트로피놀 에스테르 또는 관련 에스테르 (예를 들어, PCT/US2012/049223 (WO 2013/019901 A2), 및 USSN 14/235,405 (상기 문헌에 기재된 트로피놀 에스테르 및 관련 화합물에 대한 참조로 본원에 포함됨) 참조) 이다.
- [0364] 특정 구현예는 유효량의 본원에 기재된 하나 이상의 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들) 및 추가의 치료제를 포함하는 약제학적 조성물, 및/또는 본원에 기재된 하나 이상의 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들)과 추가의 치료제와의 투여를 포함하는 치료 또는 예방 방법을 제공하고, 제형 및/또는 방법의 치료제는 TrkA 키나아제 저해제 (예를 들어, ADDN-1351) 및/또는 이의 유사체 (예를 들어, PCT/US2012/051426 (WO 2013/026021 A2) (상기 문헌에 기재된 TrkA 키나아제 저해제 및 이의 유사체에 대한 참조로 본원에 포함됨) 참조) 이다.
- [0365] 특정 구현예는 유효량의 본원에 기재된 하나 이상의 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들) 및 추가의 치료제를 포함하는 약제학적 조성물, 및/또는 본원에 기재된 하나 이상의 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들)과 추가의 치료제와의 투여를 포함하는 치료 또는 예방 방법을 제공하고, 제형 및/또는 방법의 치료제는 D2 수용체 아고니스트 및/또는 알파1-아드레날린성 수용체 길항제이다.
- [0366] 특정 구현예는 유효량의 본원에 기재된 하나 이상의 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들) 및 추가의 치료제를 포함하는 약제학적 조성물, 및/또는 본원에 기재된 하나 이상의 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들)과 추가의 치료제와의 투여를 포함하는 치료 또는 예방 방법을 제공하고, 제형 및/또는 방법의 치료제는 PCT/US2013/032481 (WO 2013/142370 A1) 및 USSN 14/384,641 (상기 문헌에 기재되거나 청구된 갈랑긴, 갈랑긴 프로드러그, 루틴, 및 다른 플라보노이드 (이들로 제한되지는 않음) 를 포함하는, 상기 문헌에 기재된 활성 물질에 대해 본원에서 참조로 포함됨) 에 기재되고/되거나 청구된 ASBI 이다.
- [0367] 특정 구현예는 유효량의 본원에 기재된 하나 이상의 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들) 및 추가의 치료제를 포함하는 약제학적 조성물, 및/또는 본원에 기재된 하나 이상의 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들)과 추가의 치료제와의 투여를 포함하는 치료 또는 예방 방법을 제공하고, 제형 및/또는 방법의 치료제는 하나 이상의 콜린에스테라아제 저해제 (예를 들어, 아세틸- 및/또는 부티릴콜린에스테라아제 저해제) 이다.
- [0368] 특정 구현예는 유효량의 본원에 기재된 하나 이상의 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들) 및 추가의 치료제를 포함하는 약제학적 조성물, 및/또는 본원에 기재된 하나 이상의 트리아졸로피리미딘(들) 및/또

는 트리아졸로피리딘(들)과 추가의 치료제와의 투여를 포함하는 치료 또는 예방 방법을 제공하고, 제형 및/또는 방법의 치료제는 하나 이상의 무스카린 길항제 (예를 들어, m_1 아고니스트 또는 m_2 길항제) 이다.

[0369] 특정 구현에는 유효량의 본원에 기재된 하나 이상의 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들) 및 추가의 치료제를 포함하는 약제학적 조성물, 및/또는 본원에 기재된 하나 이상의 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들)과 추가의 치료제와의 투여를 포함하는 치료 또는 예방 방법을 제공하고, 제형 및/또는 방법의 치료제는 콜린에스테라아제 저해제 (예를 들어 (·+·)-2,3-디히드로-5,6-디메톡시-2-[[1-(페닐메틸)-4-피페리디닐]메틸]-1H-인덴-1-온 히드로클로라이드, 즉 도네페질 히드로클로라이드의 ARICEPT® 브랜드에서 구입가능한 도네페질 히드로클로라이드), N-메틸-D-아스파르테이트 수용체 저해제 (예를 들어 Namenda® (메만틴 HCl)); 항아밀로이드 항체 (예컨대, 바피뉴제맙, Wyeth/Elan), 감마 분비효소 저해제, 감마 분비효소 조절제, 및 본원에 기재된 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들) 이외의 베타 분비효소 저해제로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 화합물이다.

[0370] 임상 효능을 모니터링하는 방법

[0371] 다양한 구현예에서, 물질(들) (예를 들어, 본원에 기재된 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘 또는 이의 호변이성질체(들) 또는 입체이성질체(들), 또는 상기 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들), 상기 입체이성질체(들) 또는 상기 호변이성질체(들)의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 이들의 유사체, 유도체 또는 프로드러그) 또는 유사체가 투여된 후, 하나 이상의 시점에서 물질(들)의 투여가 동일한 매개변수로 개시되기 전에, 질환의 매개변수의 기본 측정치를 비교함으로써 치료의 유효성이 측정될 수 있다. 측정될 수 있는 예시적인 일 매개변수는 APP 가공 또는 연관 및 관계된 경로의 바이오마커 (예를 들어, 펩티드 올리고머) 이다. 상기 바이오마커는 혈액, 혈장, 혈청, 뇨, 점액 또는 뇌척수액 (CSF) 에서의 sAPP α , p3 (A β 17-42 또는 A β 17-40), sAPP β , 가용성 A β 40 및/또는 가용성 A β 42 를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0372] 중요한 척도는 p-tau 및 tau 이다. p-tau 및/또는 tau 의 감소는 목적하는 효능의 척도이다. 부가적으로, p-tau, 예를 들어 스트레스-유도 (코르티졸-유도) p-tau 의 증가의 저해도 또한 효능의 척도이다.

[0373] 부가적으로, sAPP α 및/또는 p3 의 증가 수준 및 sAPP β 및/또는 APP네오의 감소 수준의 검출은 치료가 효과적이라는 것의 지표이다. 반대로, sAPP α 및/또는 p3 의 감소 수준 및/또는 sAPP β , APP네오, Tau 또는 포스포-Tau (pTau) 의 증가 수준의 검출은 치료가 효과적이지 않다는 지표일 수 있다.

[0374] 치료의 유효성을 측정하기 위한 또 다른 매개변수는 뇌에서의 아밀로이드 플라크 침착물의 수준이다. 아밀로이드 플라크는 예를 들어 CT, PET, PIB-PET 및/또는 MRI 에 의해 측정되는 바대로 당업계에 공지된 임의의 방법을 이용하여 측정될 수 있다. 본원에 기재된 하나 이상의 물질(들) (예를 들어, 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들), 또는 이의 호변이성질체(들) 또는 입체이성질체(들), 또는 상기 화합물(들), 상기 입체이성질체(들) 또는 상기 호변이성질체(들)의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 클라트레이트 화합물 또는 이의 유사체, 유도체 또는 프로드러그) 의 투여는, 뇌에서의 플라크 형성의 속도의 감소, 및 심지어 플라크 침착물의 퇴축 또는 감소를 유도할 수 있다. 대상체의 인지 능력의 안정화 및/또는 개선을 관찰함으로써 치료의 유효성을 또한 측정할 수 있다. 인지 능력은, 예를 들어 임상 치매 순위 (CDR), 미니-정신 상태 검사 (MMSE) 또는 폴스테인 시험, DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), 제 4 판) 또는 DSM-V 에 열거된 평가 기준을 포함하는 임의의 업계 수용된 방법을 사용하여 평가될 수 있다.

[0375] 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 임상 효능을 모니터링할 수 있다. 효능을 모니터링하기 위한 측정 가능한 바이오마커는, 비제한적으로 sAPP α , sAPP β , A β 42, A β 40, APP네오 및 p3 (예를 들어, A β 17-42 또는 A β 17-40) 의 혈액, 혈장, 혈청, 뇨, 점액 또는 뇌척수액 (CSF) 수준의 모니터링을 포함한다. sAPP α 및/또는 p3 의 증가 수준 및 sAPP β 및/또는 APP네오의 감소 수준의 검출은 치료 또는 예방 섭생이 효과적이라는 것의 지표이다. 반대로, sAPP α 및/또는 p3 의 감소 수준 및 sAPP β 및/또는 APP네오의 증가 수준의 검출은 치료 또는 예방 섭생이 효과적이지 아니라는 것의 지표이다. 다른 바이오마커는 Tau 및 포스포-Tau (pTau) 를 포함한다. Tau 및 pTau 의 감소 수준의 검출은 치료 또는 예방 섭생이 효과적이라는 것의 지표이다.

[0376] 뇌에서의 아밀로이드 플라크 로드를 측정함으로써 효능을 또한 측정할 수 있다. 뇌에서의 아밀로이드 플라크 로드가 증가하거나 감소하지 않는 경우, 치료 또는 예방 섭생은 효과적으로 간주된다. 반대로, 뇌에서의 아밀로이드 플라크 로드가 증가하는 경우, 치료 또는 예방 섭생이 비효과적인 것으로 간주된다. 아밀로이드 플라크 로드는, 예를 들어 CT, PET, PIB-PET 및/또는 MRI 를 포함하는 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여

측정될 수 있다.

- [0377] 대상체의 인지 능력을 측정함으로써 효능을 또한 측정할 수 있다. 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 인지 능력을 측정할 수 있다. 예시적인 시험은 임상 치매 순위 (CDR) 점수를 배정하는 것 또는 미니 정신 상태 검사 (MMSE) 를 적용하는 것을 포함한다 (Folstein, *et al.*, (1975) *J. Psychiatric Res.* 12 (3): 189-198). 예를 들어, CDR 또는 MMSE 를 적용하는 경우, 동일한 점수를 유지하거나 개선된 점수를 달성한 대상체는 치료 또는 예방 섭생이 효과적이라는 것을 나타낸다. 반대로, 예를 들어 CDR 또는 MMSE 를 적용하는 경우, 인지 능력 감소를 나타내는 점수를 받은 대상체는 치료 또는 예방 섭생이 효과적이지 아니라는 것을 나타낸다.
- [0378] 특정 구현예에서, 모니터링 방법은 물질(들)의 투약량을 투여하기 전에 대상체에서의 측정가능한 바이오마커 또는 매개변수 (예를 들어, 아밀로이드 플라크 로드 또는 인지 능력) 의 기준 값을 측정하는 것 및 치료 후 이것을 동일한 측정가능한 바이오마커 또는 매개변수에 대한 값과 비교하는 것을 수반할 수 있다.
- [0379] 다른 방법에서, 측정가능한 바이오마커 또는 매개변수의 대조 값 (예를 들어, 평균 및 표준 편차) 은 대조 집단에 대해 측정된다. 특정 구현예에서, 대조 집단에서의 개체는 이전의 치료를 받지 않고 AD 또는 MCI 를 갖지 않고, AD 또는 MCI 를 전개시킬 위험에 있지 않다. 상기 경우에, 측정가능한 바이오마커 또는 임상 매개변수의 값이 대조 값에 접근하는 경우, 치료는 효과적으로 간주된다. 다른 구현예에서, 대조 집단에서의 개체는 이전의 치료를 받지 않고 AD 또는 MCI 로 진단된다. 상기 경우에, 측정가능한 바이오마커 또는 임상 매개변수의 값이 대조 값에 접근하는 경우, 치료는 비효과적으로 간주된다.
- [0380] 다른 방법에서, 현재 치료를 받지 않지만 이전의 치료 과정을 겪은 대상체는 치료의 재개가 필요한지를 결정하기 위해 하나 이상의 바이오마커 또는 임상 매개변수에 대해 모니터링된다. 대상체에서의 하나 이상의 바이오마커 또는 임상 매개변수의 측정된 값은 이전의 치료 과정 후 대상체에서 이전에 달성된 값과 비교될 수 있다. 대안적으로, 대상체에서의 측정된 값은 치료 과정을 겪은 후 대상체의 집단에서 측정된 대조 값 (평균 + 표준 편차/ANOVA) 과 비교될 수 있다. 대안적으로, 대상체에서 측정된 값은 질병의 증상이 없는 예방학적으로 치료된 대상체의 집단, 또는 질병 특징의 경감을 나타내는 치료학적으로 치료된 대상체의 집단에서의 대조 값과 비교될 수 있다. 상기 경우에, 측정가능한 바이오마커 또는 임상 매개변수의 값이 대조 값에 접근하는 경우, 치료는 효과적으로 간주되고 재개될 필요가 없다. 이러한 경우 모두에서, (예를 들어, 표준 편차를 초과하는) 대조 수치에 대한 상당한 차이는 치료가 대상체에서 재개되어야 한다는 지표이다.
- [0381] 특정 구현예에서, 분석을 위한 조직 샘플은 통상적으로 대상체로부터의 혈액, 혈장, 혈청, 뇨, 점액 또는 뇌척수액이다.
- [0382] **키트.**
- [0383] 다양한 구현예에서, 본원에 기재된 이의 활성 물질(들) (예를 들어, 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들)) 은 다중 또는 단일 용량 용기에서 밀봉될 수 있다. 예를 들어, 사용에 조립될 수 있는 성분 부분을 포함하여 밀폐된 물질(들)은 키트에 제공될 수 있다. 예를 들어, 동결건조 형태의 활성 물질 및 적합한 희석제는 사용 전에 조합을 위해 분리 성분으로서 제공될 수 있다. 키트는 병용투여를 위해 활성 물질 및 제 2 치료제를 포함할 수 있다. 활성 물질 및 제 2 치료제는 별개의 성분 부분으로서 제공될 수 있다. 키트는 복수의 용기를 포함할 수 있고, 각각의 용기는 화합물의 하나 이상의 단위 용량을 보유한다. 용기는 바람직하게는 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 경구 투여를 위한 타블렛, 겔 캡슐, 서방형 캡슐 등; 비경구 투여를 위한 데포 생성물, 프리필드 주사기, 앰플, 바이알 등; 및 국소 투여를 위한 패치, 의학 패드, 크림 등 (이들로 제한되지는 않음) 을 포함하는 원하는 투여 방식에 대해 적합하다.
- [0384] 특정 구현예에서, 바람직하게는 약제학적 조성물로서 및 적합한 용기 또는 용기들 중에 및/또는 적합한 패키징과 함께 제공된, 본원에 기재된 하나 이상의 트리아졸로피리미딘 및/또는 트리아졸로피리딘 화합물, 또는 이의 호변이성질체 또는 입체이성질체, 또는 상기 화합물, 상기 입체이성질체 또는 상기 호변이성질체의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 클레이트이트 화합물; 존재하는 경우, 바람직하게는 약제학적 조성물로서 및 적합한 용기 또는 용기들 중에 및/또는 적합한 패키징과 함께 제공된, 임의로 하나 이상의 추가의 활성 물질; 및 임의로 사용 설명서, 예를 들어 화합물 또는 조성물의 투여 방식에 대한 서면 설명서를 포함하는 키트가 제공된다.
- [0385] 또 다른 구현예에서, 단일 용기 또는 다중 용기에서 (a) 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 (예를 들어, 도 2 에 나타난 화합물, 또는 표 5 에 예시 또는 기재된 화합물), 또는 이의 호변이성질체 또는 입체이성질체, 또는

상기 화합물, 상기 입체이성질체 또는 상기 호변이성질체의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 클라트레이트 화합물을 포함하는 약학적으로 허용가능한 조성물, 임의로 하나 이상의 추가의 치료제를 포함하는 약학적으로 허용가능한 조성물; 및 임의로 이의 사용 설명서를 포함하는 키트가 제공된다. 키트는 의도되는 사용 또는 사용들에 적절한 라벨링 (예를 들어, 복약 자료) 을 임의로 포함할 수 있다.

[0386] 임의의 약제학적 생성물에서와 같이, 패키징 물질(들) 및/또는 용기(들)은 저장 및 수송 중 생성물의 안정성을 보호하도록 고안된다. 또한, 키트는 논의되는 질병의 예방학적, 치료학적 또는 경감적 치료로서 조성물(들)을 어떻게 적절히 투여할지에 대해 예를 들어 주치의, 테크니션 또는 환자와 같은 사용자에게 충고할 수 있는 사용 설명서 또는 다른 정보 자료를 포함할 수 있다. 몇몇 구현예에서, 설명서는 실제 용량 및 모니터링 절차 (이들로 제한되지는 않음) 를 포함하는 투약 섭생을 나타내거나 제안할 수 있다.

[0387] 몇몇 구현예에서, 설명서는 조성물의 투여가 예를 들어 과민증과 같은 알레르기 반응 (이들로 제한되지는 않음) 을 포함하는 부작용을 발생시킬 수 있다는 것을 나타내는 정보 자료를 포함할 수 있다. 정보 자료는 알레르기 반응이 오직 가벼운의 소양증 발진으로 나타날 수 있거나, 극심할 수 있고, 홍피증, 혈관염, 과민증, Steven-Johnson 증후군 등을 포함할 수 있다는 것을 나타낼 수 있다. 특정 구현예에서, 정보 자료(들)은 과민증이 치명적일 수 있고 임의의 외래 단백질이 체내로 도입될 때 발생할 수 있다는 것을 나타낼 수 있다. 특정 구현예에서, 정보 자료는 이러한 알레르기 반응이 두드러기 또는 발진으로서 그 자체가 표출될 수 있고, 치명적인 전신 반응으로 전개되고, 예를 들어 10 분 이내와 같이 노출 후 곧 발생할 수 있다는 것을 나타낼 수 있다. 정보 자료는, 알레르기 반응이 대상체가 지각이상, 저혈압, 후두 부종, 정신 상태 변화, 얼굴 또는 인두 혈관부종, 기도 폐쇄, 기관지경련, 두드러기 및 소양증, 혈청병, 관절염, 알레르기성 신염, 사구체신염, 측두 관절염, 호산구 증가증 또는 이의 조합을 경험하는 것을 야기할 수 있다는 것을 추가로 나타낼 수 있다.

[0388] 복약 자료가 통상적으로 서면 또는 인쇄 자료를 포함하지만, 이것은 상기로 제한되지 않는다. 상기 설명서를 저장하고 이들을 최종 사용자에게 소통시킬 수 있는 임의의 매체가 본원에서 고려된다. 상기 매체는 비제한적으로 전자 저장 매체 (예를 들어, 자기 디스크, 테이프, 카트리지, 칩), 광학 매체 (예를 들어, CD ROM) 등을 포함한다. 상기 매체는 상기 복약 자료를 제공하는 인터넷 사이트 주소를 포함할 수 있다.

[0389] 몇몇 구현예에서, 키트는 하나 이상의 패키징 물질, 예를 들어 박스, 병, 튜브, 바이알, 용기, 분무기, 취입기, 정맥내 (I.V.) 백, 엔벨로프 등; 및 본원에 기재된 활성 물질(들)을 포함하는 물질의 적어도 하나의 단위 투약 형태 및 패키징 물질을 포함할 수 있다. 몇몇 구현예에서, 키트는 또한 논의되는 질환에 대한 예방학적, 치료학적 또는 경감적 치료로서 조성물을 사용하기 위한 설명서를 포함한다.

[0390] 몇몇 구현예에서, 제조 물품은 하나 이상의 패키징 물질, 예를 들어 박스, 병, 관, 바이알, 용기, 분무기, 취입기, 정맥내 (I.V.) 백, 엔벨로프 등; 및 패키징 물질 내의 본원에 기재된 하나 이상의 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘 또는 이의 호변이성질체(들) 또는 입체이성질체(들), 또는 상기 트리아졸로피리미딘(들) 및/또는 트리아졸로피리딘(들), 상기 입체이성질체(들) 또는 상기 호변이성질체(들)의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 클라트레이트 화합물, 또는 이의 유사체, 유도체 또는 프로드러그를 포함하는 물질의 적어도 하나의 단위 투약 형태를 포함하는 제 1 조성물과 함께, (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은) 예를 들어 알츠하이머 병의 치료 및/또는 예방에 사용되는 물질과 같은 제 2 물질, 또는 임의의 프로드러그, 병용 약물, 대사물질, 유사체, 동족체, 착향료, 유도체, 염 및 이의 조합을 포함하는 제 2 조성물을 포함할 수 있다. 몇몇 구현예에서, 제조 물품은 또한 논의되는 질환을 위한 예방학적, 치료학적 또는 경감적 치료로서 조성물을 사용하기 위한 설명서를 포함할 수 있다.

[0391] 실시예

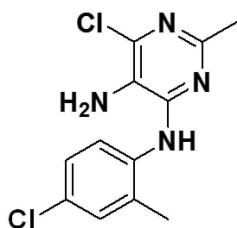
[0392] 하기 실시예는 청구된 발명을 비제한적으로 예시하기 위해 제공된다.

[0393] 실시예 1

[0394] J19 의 합성

[0395] J19 의 예시적, 비제한적 합성 반응식이 도 3 에 나타나 있다. 합성 반응식 1 에 대한 시약 및 조건은 하기와 같았다: (a) 2-메톡시에탄올, 125℃; (b) NaNO₂, DCM, 아세트산, r.t.; (c) THF, 100℃, 밀봉 튜브.

[0396] 6-클로로-N4-(4-클로로-2-메틸페닐)-2-메틸피리미딘-4,5-디아민 (3)



[0397]

[0398] 환류 응축기가 장착된 250 mL 둥근 바닥 플라스크를 4,6-디클로로-2-메틸피리미딘-5-아민 (2.170 g, 12.2 mmol, 1.0 equiv.), 4-클로로-2-메틸아닐린 (1.726 g, 12.2 mmol, 1.0 equiv.) 및 2-메톡시에탄올 (100 mL) 의 혼합물로 채우고, 혼합물을 질소 하 교반하면서 125℃ 의 오일 배쓰 온도로 가열하였다. 48 시간 후, TLC (1:1 에틸 아세테이트:헥산) 가 반응의 완결을 나타냈다. 혼합물을 감압 하 농축시켜 점성 오일을 남겼다. 이를 에틸 아세테이트 (대략 30 mL) 에 용해시키고, 목적하는 생성물을 교반하면서 헥산 (대략 100 mL) 첨가시 침전시켰다. 혼합물을 4℃ 에서 밤새 정치되도록 하고, 고체를 여과에 의해 수집하고, 헥산으로 세정하고, 진공 하 건조시켜 황갈색 고체 (2.4 g, 69%) 로서 생성물을 수득하였다.

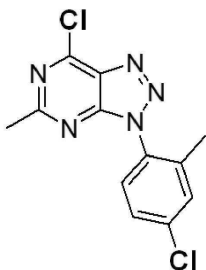
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.81

(d, J=9.3 Hz, 1H), 7.21-7.19 (m, 2H), 6.79 (bs, 1H), 3.29 (bs, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.29(s, 3H).

LC/MS: 283.3 (M+1).

[0399]

[0400] 7-클로로-3-(4-클로로-2-메틸페닐)-5-메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘 (4)



[0401]

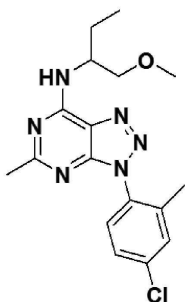
[0402] 아질산나트륨 (0.289 g, 4.2 mmol, 1.1 equiv.) 를, 실온에서 디클로로메탄 (15 mL) 및 아세트산 (15mL) 중 6-클로로-N4-(4-클로로-2-메틸페닐)-2-메틸피리미딘-4,5-디아민 (1.060 g, 3.7 mmol, 1.0 equiv.) 의 격렬한 교반 혼합물에 첨가하였다. 45 분 후, TLC 가 개시 물질 (1:3 에틸 아세테이트:헥산) 의 완전한 소멸을 나타냈다. 혼합물을 분별 깔때기로 이동시키고, 50 mL 의 물을 첨가하였다. 디클로로메탄 층을 제거하고, 물, 염수로 세정하고, 황산 마그네슘을 통해 건조시켰다. 이후, 유기 층을 건조될 때까지 농축시켜 추가 정제없이 바로 사용된 황갈색 고체 (1.10g, 100%) 를 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.46-7.35 (m, 3H), 2.85 (s, 3H),

2.19 (s, 3H). LC/MS: 294.2 (M)⁺

[0403]

[0404] 3-(4-클로로-2-메틸페닐)-N-(1-메톡시부탄-2-일)-5-메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민 (6)



[0405]

[0406] THF (15mL) 중 7-클로로-3-(4-클로로-2-메틸페닐)-5-메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘 (1.0 g, 3.4 mmol, 1.0 equiv.) 및 1-메톡시부탄-2-아민 (0.89 g, 8.9 mmol, 2.5 equiv.) 의 혼합물을 밀봉 반응 용기에서

교반하면서 100℃ 의 오일 배쓰 온도로 가열하였다. 3 시간 후, TLC (헥산 중 20% 에틸 아세테이트) 가 개시 물질의 완전한 소멸 및 단일 생성물의 형성을 나타냈다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 혼합물을 건조될 때까지 농축시키고, 실리카 겔을 통해 속성 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (0 내지 100% 에틸 아세테이트/헥산 구배), 건조 후 백색 고체로서 표제 생성물 (0.47 g, 60.8%) 을 수득하였다.

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 7.54-7.53(m, 1H), 7.46-7.38 (m, 2H), 4.69-4.59 (m, 1H), 3.63- 3.50 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.90-1.62(m, 2H), 1.02(t, 7.5 Hz, 3H). ¹³C-NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 9.89, 16.87, 24.45, 24.99, 25.09, 51.60, 55.06, 58.17, 74.04, 74.53, 126.96, 128.98, 131.00, 132.83, 135.97, 137.80, 150.12, 155.01, 168.03. LC-MS (m/z): 360 [M]⁺, 362 [M+ 2]⁺

실시예 2

J03 및 유사체 평가

하기 기재된 바와 같이, SHSY-5Y 세포를 사용하여 인 비트로 연구를 수행하였다. 이러한 세포는 tau 의 성숙한 이소형태를 포함하는 성숙한 뉴런의 형태학적 및 생화학적 특징을 갖는 세포로 분화하는 유용한 신경학적 모델이다.

J20 마우스를 사용하여 동물 실험을 수행하였다. J20 마우스는 알츠하이머 병 모델이다. 이러한 모델은 가족성 알츠하이머 병에 연관된 두 돌연변이 (APP KM670/671NL (Swedish) 및 5APP V717F (Indiana) 돌연변이) 를 갖는 인간 APP 를 과발현한다.

초기 J03 연구.

도 4, 패널 A-C 에 나타난 바와 같이, J03 은 CRF 에 의해 유도된 tau 및 포스포-tau (p-tau) 증가를 감소시킨다. 초기 연구에서, SHSY-5Y 세포는 혈청 없이 배양되어 분화를 유도하고, tau 발현을 증가시킨다. 도 4, 패널 B 및 C 에 나타난 바와 같이, 증가하는 농도로 CRF 를 배양물에 첨가하였고, tau (패널 B) 및 포스포-tau (패널 C) 모두는 투여-의존 방식으로 CRF 에 따라 증가하였다. 증가는 비례했고, 둘은 모두 약 50% 였다. J03 (도 4A) 은 CRF-유도 tau 증가를 p-tau 증가보다 감소시켰다. CRF 에 의한 p-tau 의 증가가 예측되었지만, CRF 가 뉴런 분화를 감소시킴에 따라 tau 의 증가는 덜 예측가능하였고 (Chen *et al.* (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 101(44): 15782-15787 참조), 그러나 tau 축적을 증가시킬 수 있었다.

J03 (5 mg/ml DMSO 스톱 중 전달된 10 mk, 50 ml) 이 피하 주입 (SQ) 된 J20 마우스에서 J03 의 표준 약동학 연구를 수행하였다. 도 5 에 나타난 바와 같이, J03 뇌 수준은 낮았고, 뇌/혈장 비는 1:2 였지만, 수준은 몇 시간 동안 지속되어 단일 주입에서도 뇌 조직의 양호한 노출을 유도하였다. 또한, 10 mg/kg 로의 피딩 (feeding) (위관영양이 아님) 에 의한 경구 전달 후, 뇌 수준은 피크에서 약간 더 높았고 (회색의 뿔려있는 박스형), 뇌:혈장 비는 1:1 에 근접했다.

파일럿 연구 #1 에서, 단독 하우징된 J20 마우스에, 12 일 동안 10 mkd 에서의 PEG/b-MCD 중 J02 를 SQ 주입 처리하였다. 대상체 (N = 5/그룹) 기억력의 NOR 분석을 수행하였다. 결과가 도 6, 패널 A-F 에 예시되어 있다. 이에 나타난 바와 같이, 단독 하우징된 J03-처리 J20 마우스의 거동이 약간 향상하였다 (패널 A). Aβ 1-40 에서는 차이가 없었지만 (패널 B), Aβ 1-42 에서는 감소하였다 (패널 C). Aβ 1-40/1-42 비는 유의하게 증가하였다 (패널 D). SAPP 는 매우 약간 증가하였고 (패널 E), sAPP/Aβ 1-42 비도 마찬가지로 (패널 F).

전체 tau 는 J03 에 의해 감소하였는데, 이는 주로 1 마리의 마우스로 인한 것이었다 (도 7, 위의 왼쪽 패널). P-tau 는 유의하게 보다 낮았고 (도 7, 위의 오른쪽 패널), 비는 약간 더 높았지만, 개별차가 매우 컸다 (도 7, 아래의 패널).

이러한 유망한 결과를 기반으로, 경구 전달 및 보다 긴 지속기간으로 연구를 반복하였다 (파일럿 연구 #2).

도 8 에 예시된 바와 같이, J03 처리 마우스는 신규 위치 (왼쪽) 및 신규 대상 (오른쪽) 검정 모두에서 잘 수행하였다.

도 9 에서 나타난 바와 같이, sAPP_α 는 약간 증가하였고 (위의 왼쪽), sAPP_β 는 변하지 않았고 (위의 오른쪽), sAPP_α/sAPP_β 비 (아래의 패널) 는 약간 증가하였다. Aβ 1-40 (도 10, 위의 왼쪽) 및 Aβ 1-42 (도 10, 위의 오른쪽) 모두는 변하지 않았고, 증가에 대한 유의한 경향을 보이지 않았다. Aβ 1-40/Aβ 1-42 비

(도 10, 아래) 는 변하지 않았다.

[0420] 도 11 은 파일럿 연구 #1 및 #2 에서의 A β 1-42 에 대한 J03 의 효과를 예시한다. 파일럿 연구 #2 의 모든 마우스들은 J03 파일럿 연구 #1 에서 사용된 마우스보다 연령이 높았다. 이는, 첫 번째 연구에서 A β 1-42 의 가장 큰 차이가 가장 연령이 높은 J03-처리 마우스에서였던 것과 같이 (첫 번째 연구에서 보다 연령이 낮은 마우스를 선택했던 것과 같이) 의도적이었다. 결과가 그래프로 나타나는 경우 (검정에서의 회색 배수에 대한 조정과 함께), J03 파일럿 연구 #1 의 가장 연령이 높은 비히클-처리 마우스는 약간 높은 아웃라이너(outliner) 인 것으로 나타난다. 그럼에도 불구하고, 여기에서 곡선은, 보다 연령이 낮은 마우스에서 처리가 시작되는 경우, 일부 A β -감소 효과가 존재하지만, J03 파일럿 연구 #2 의 가장 연령이 높은 마우스에서와 같이, A β 증폭이 진행된 후 처리가 시작되는 경우, 이것이 손실된다는 것을 제안한다.

[0421] 도 12 는 파일럿 연구 #2 에서의 p-tau 에 대한 J03 의 효과를 나타낸다. 여기에서, 파일럿 연구 #1 에서와 같이 p-tau 는 다시 감소했을 뿐 아니라, 감소는 통계적으로 유의했다.

[0422] 도 13, 패널 A-F 는, p-tau 및 기억에 대한 J03 의 효과를 나타낸다. 심지어 비히클-처리 J20 마우스도, 수정된 프로토콜에서 신규 대상 선호도를 약간 보였고, 에러 바는 8 까지 연장된다 (패널 A). p-tau 수준에 대해 양호한 상관관계가 존재하였다 (패널 B). 8 초과를 기록한 마우스는 유의하게 보다 낮은 p-tau 수준을 가졌다 (패널 C). 신규 위치 선호도는 J03-처리 J20 마우스에서 보다 명백하였고 (패널 D), 또한 p-tau 수준에 대해 양호한 상관관계를 보였고 (패널 E), 0 초과를 기록한 마우스는 신규 위치 선호도를 약간 나타내고, 유의하게 보다 낮은 p-tau 를 가졌다 (패널 F).

[0423] 제형에서 경구 투여 후, 혈장 및 뇌 J03 수준의 초기 관찰을 얻기 위해, 연구 첫 날 2 마리의 추가 마우스에 투여하고, 2 시간 후 안락사시켰다. 이러한 마우스에서, 뇌 수준은 170 ng/g 으로, 예측보다 높았지만 (도 9, 왼쪽 패널) 두 마우스 간에는 큰 차이가 있다. 연구 후반에서, 뇌 수준은 약 35 ng/g 의 예측된 범위에 존재하고 (도 9, 오른쪽 패널), 큰 차이가 존재한다.

[0424] J04 연구.

[0425] J04 (도 2 참조) 는 트리아졸로피리딘의 트리아졸로피리미딘 고리로의 대체에 의한 유사체로 고안되었다.

[0426] SH-Sy5Y 세포의 초기 스크린에서, J04 는 초기 스크린에서 tau 를 낮추지 않았지만, 유의하지는 않지만 p-tau 를 낮추었다 (도 15 참조). 그러나, J04 는 J03 과 동일한 수준으로 p-tau 를 낮추었고, 낮은 N# 으로 인해 유의함은 없을 수 있었다.

[0427] 주입 후 클리어런스(clearance) 는 보다 느렸지만, SQ 주입 또는 경구 전달 후 뇌 수준은 ~55 ng/g 으로 유사하였다 (도 16, 왼쪽). 경구 전달 후 클리어런스는 도 16 의, 오른쪽에 나타난다.

[0428] J17 연구.

[0429] 화합물 J17 (도 2 참조) 에서, 두 치환기 (도 17 의 원으로 표시된 치환기 참조) 를 역전시켰다.

[0430] J17 은 SH-Sy5Y 세포의 tau (도 18, 왼쪽), 및 p-tau (도 18, 오른쪽) 를 유의하게 보다 낮추는 것으로 관찰되었고, 효과는 J03 에서 측정된 것보다 컸다.

[0431] 도 19 에 나타난 바와 같이, CRF 에 대한 노출 후, sAPP α (위의 왼쪽) 는 J17 의 경우 대조와 동일했지만, 이러한 실험에서 J03 에서는 보다 낮았다. Tau 는 J03 및 J17 둘 모두에서 감소하였다 (위의 오른쪽). J17 감소는 J03 과 동일해 보이지만, J17 값은 유의성을 상실하였다. P-tau 는 J03 및 J17 둘 모두에서 감소하였다 (아래의 왼쪽). N 개수 3 은 통계적 유의성에 도달하는 능력을 제한한다.

[0432] 도 20 은 CRF 농도의 증가에 따라 sAPP α , tau, 및 p-tau 에 대한 J03 및 J17 의 효과를 예시한다. J17 에 의한 sAPP α 의 감소, 또는 오히려 증가의 감소가 CRF 미포함 및 50 nM 에서 나타났지만 (위의 왼쪽), 다른 농도에서는 그렇지 않았다. tau 의 감소는 CRF 미포함 및 50 및 100 nM 에서 나타났다 (위의 중간). p-tau 의 감소는 시험된 CRF 의 모든 농도 (0 제외) 에서 나타났다 (아래의 왼쪽).

[0433] 도 21 은 J17 의 인 비보 약동학을 예시한다. 10 mg/kg 의 피하 투여 (SQ Inj) 후, 뇌 수준 (~400 ng/g) 은 혈장 수준 (~4000 ng/ml) 에 비해 낮았다(왼쪽). 동일한 용량의 경구 전달 후, 뇌 수준은 단지 ~50 ng/g 였고, 혈장 수준은 다시 한 번 거의 10-배 더 높았다.

[0434] J17 파일럿 연구 (#1 파일럿 연구) 에서, 수컷 및 암컷 J20 마우스를 단독 하우징하고, J17 로 28 일 동안 경구

전달에 의해 10 mkd 로 처리하였다. 수컷 및 암컷 J20 마우스를 단독 하우징하고, J17 로 28 일 동안 경구 전달에 의해 10 mkd 로 처리하였다.

[0435] 수컷 및 암컷에 대한 결과는 몇몇 차이를 나타냈고, 도 22 에 함께 및 개별 제시되어 있다. 이에 나타난 바, J03 및 J17 둘 모두는 활성을 낮추었지만, 개별차로 인해 유의하지는 않았다 (위의 패널). 대체로, J03 은 신규 대상 선호도를 17 에 비해 증가시켰지만, 차이가 적음에 따라 J17 에 의한 증가만이 유의하였다 (아래의 왼쪽). 수컷 (그룹 당 n=6) 은 전체 마우스와 유사한 패턴을 보였고, J03 및 J17 간의 기억의 개선은 다소 유사하다 (아래의 중간 패널). NOP 의 가장 큰 증가는 J03 에 의한 암컷에서였고 (아래의 오른쪽 패널), 이는 단 1 마리의 암컷이었다 (또한 NTg 그룹에도 단지 한 마리의 암컷이 있었음). J03 및 J17 그룹에는 단지 2 마리의 암컷이 있었다.

[0436] 도 23 은 sAPP α , sAPP β , 및 비 sAPP α /sAPP β 에 대한 J03 및 J17 의 효과 를 보여준다. sAPP α 결과는 두 성별 모두에 대해 유사하였고, J03 에 의해 증가하지만 J17 에 의해서는 증가하지 않았다 (위의 패널). sAPP β 결과도 또한 유사하였다. J17 에 의해서만 감소가 존재하였다 (하나의 높은 아웃라이너가 데이터로부터 제거됨) (중간 패널). 수컷에서의 비는 J03 에 의해서 단지 약간 증가하고, J17 에 의해서 보다 크게 증가하였지만, 2 마리의 암컷은 통계적 유의성 없이 보다 더욱 증가한 비를 보였다 (아래의 패널).

[0437] 전체 마우스로부터의 데이터가 제시되는 경우 (도 24, 위의 패널), A β 1-42 에서는 유의한 차이점이 없지만, 한 형제 쌍으로부터 낮은 아웃라이너 (10-배 더 낮은) 가 제거된 경우, 수컷 마우스에서 A β 1-42 의 유의한 감소가 존재한다 (도 24, 아래의 패널). 낮은 아웃라이너를 제거하더라도, A β 1-40/A β 1-42 비에서 유의한 차이는 없었다 (도 25).

[0438] 도 26 A 1-42. 전체 마우스로부터의 데이터가 제시되는 경우 (위), A β 1-42 에서 유의한 차이가 없지만 (도 26, 위), 한 형제 쌍으로부터 낮은 아웃라이너 (10-배 더 낮은) 가 제거된 경우, 수컷 마우스에서 A β 1-42 의 유의한 감소가 존재하였다 (도 26, 아래).

[0439] Tau (도 27, 위의 패널) 는 수컷에서 증가하였지만, 이러한 시리즈의 화합물에 대한 중요한 관독치인, p-tau 는 수컷 마우스에서 약간 더 낮았고 (도 27, 중간 패널) 및 p-tau/tau 비 (도 27, 아래의 패널) 는 훨씬 더 낮았고, J17-처리 수컷에 대해서는 유의성을 상실하였다.

[0440] J19 연구.

[0441] J19 (도 2 참조) 는 J17 과 유사한 J03 의 유사체이고, 본원에 기재된 트리아졸로피리미딘 시리즈의 일부이다.

[0442] 도 28, 패널 A-D 는 CRF-유도 tau 및 p-tau 변경에 대한 J03 및 J19 의 효과를 예시한다. J03 은 CRF 의 부재 및 100 nM CRF 존재 하 모두에서 tau 를 유의하게 감소시켰다 (패널 A). J19 는 또한 tau 를 감소시키는 경향을 나타냈다. J03 및 J19 모두는 CRF 의 존재 및 부재 하에서 p-tau 를 유의하게 감소시켰다 (패널 B). p-tau/tau 비는 50 및 100 nM CRF 모두에서 J03 및 J19 에 의해 매우 유의하게 감소하였고, CRF 의 부재 하에서 감소하였다 (패널 C). J03 및 J19 에 의해 sAPP α 가 더 높아지는 경향이 있었고, J03 의 경우 100 nM CRF 에서 유의성에 도달하였다 (패널 D).

[0443] J19 는 tau 를 감소시켰고, J03 및 J19 는 모두 p-tau 를 감소시켰다 (도 29, 왼쪽 패널). 따라서, p-tau/tau 비는 J19 에서 변화가 없는 것으로 나타난다 (도 29, 오른쪽 패널). 이는 tau 감소로 인한 것이고, 효과의 결핍으로 인한 것은 아니다.

[0444] 도 30 은 J19 의 인 비/보 약동학을 예시한다. 10mkd 에서의 J19 의 SQ 주입 후, 뇌 수준은 주입 4 시간 후의 피크에서 ~190ng/g 였다. 수준은 8 시간까지 비교적 높게 유지되었다 (왼쪽 패널). 경구 전달에 의해 (오른쪽 패널), 수준은 보다 더 낮았지만, 1 내지 6 시간에서 다시 검출가능한 상태였다.

[0445]

참조문헌

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

Bredesen, 2009

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

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

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

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

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

Holtzman *et al.*, 2011 Hsia AY, Masliah E, McConlogue L, Yu G-Q, Tatsuno G, Hu K, Kholodenko D, Malenka RC, Nicoll RA, Mucke L. Plaque-independent disruption of neural circuits in Alzheimer's disease mouse models. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999 March Vol. 96, pp. 3228-3233

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

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

[0446]

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

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

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

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

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

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

Mucke L, Masliah E, Yu G-Q, Mallory M, Rockenstein EM, Tatsuno G, Hu K, Kholodenko D, Johnson-Wood K, McConlogue L. High-Level Neuronal Expression of A₁₋₄₂ in Wild-Type Human Amyloid Protein Precursor Transgenic Mice: Synaptotoxicity without Plaque Formation *J. Neurosci*. June 1, 2000, 20(11):4050-4058

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

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

Rissman RA, Staup MA, Lee AR, Justice NJ, Rice KC, Vale W, Sawchenko PE. Corticotropin-releasing factor receptor-dependent effects of repeated stress on tau

[0447]

phosphorylation, solubility, and aggregation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2012 Apr 17;109(16):6277-6282.

Sherrin T, Blank T, Saravana R, Rayner M, Spiess J, Todorovic C. Region specific gene expression profile in mouse brain after chronic corticotropin releasing factor receptor 1 activation: the novel role for diazepam binding inhibitor in contextual fear conditioning. *Neuroscience* 2009 Aug 4 162:

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

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

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

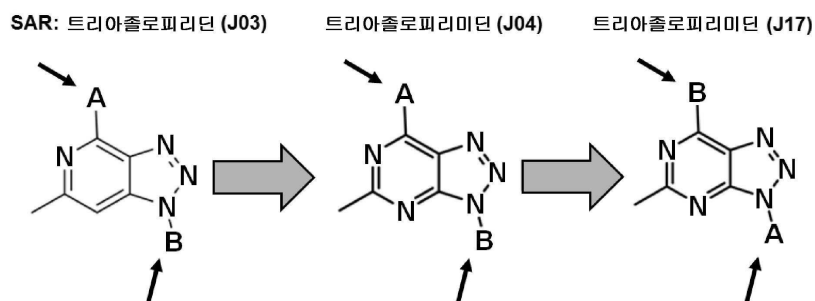
[0448]

[0449]

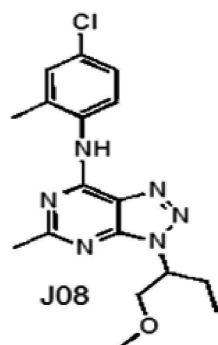
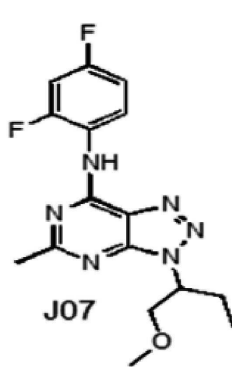
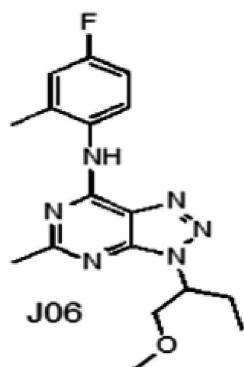
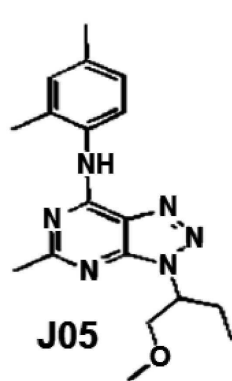
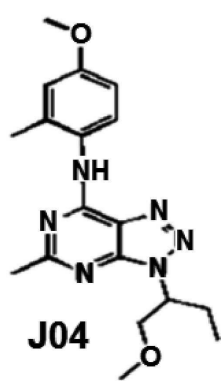
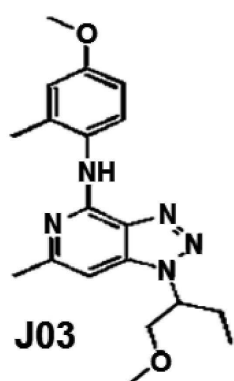
본 명세서에 기재된 실시예 및 구현예는 예시적인 목적을 위한 것이고, 이의 견지에서 다양한 변형 또는 변경이 당업자에게 제안될 것이고, 본원 및 청구범위의 정신 및 이해범위 내에 포함되어야 하는 것으로 이해된다. 본 명세서에 인용된 모든 공보, 특허 및 특허 출원은 모든 목적을 위해 그 전문이 참조문헌으로 본 명세서에 포함된다.

도면

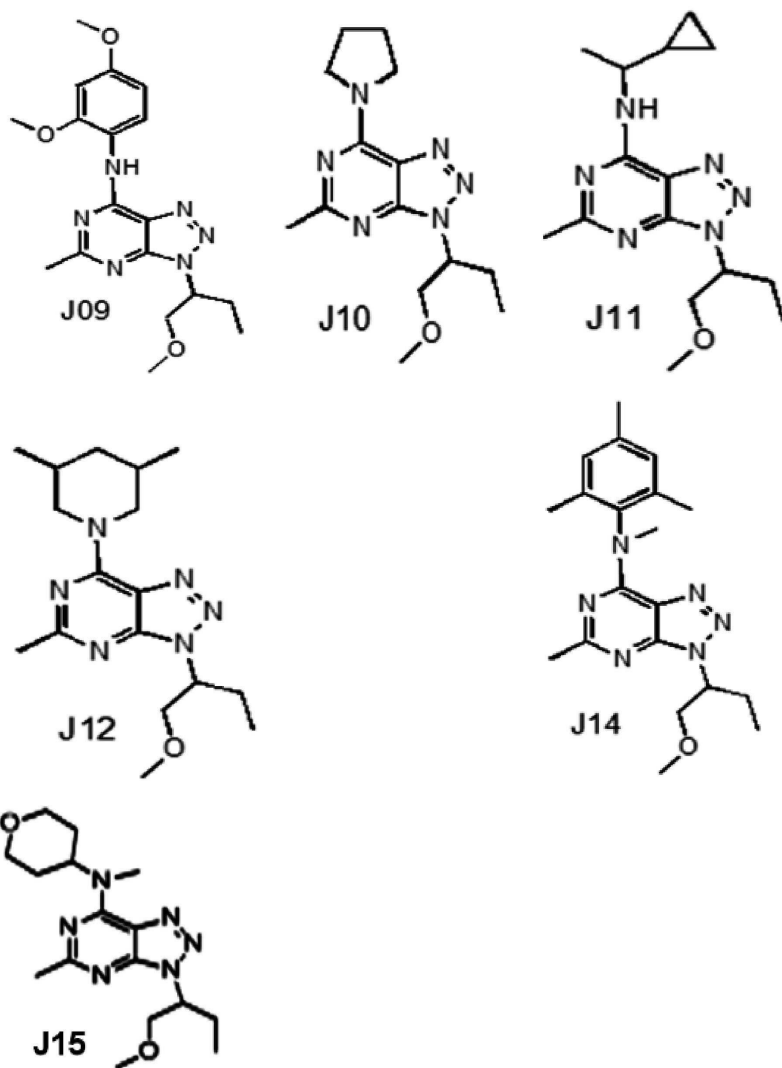
도면1



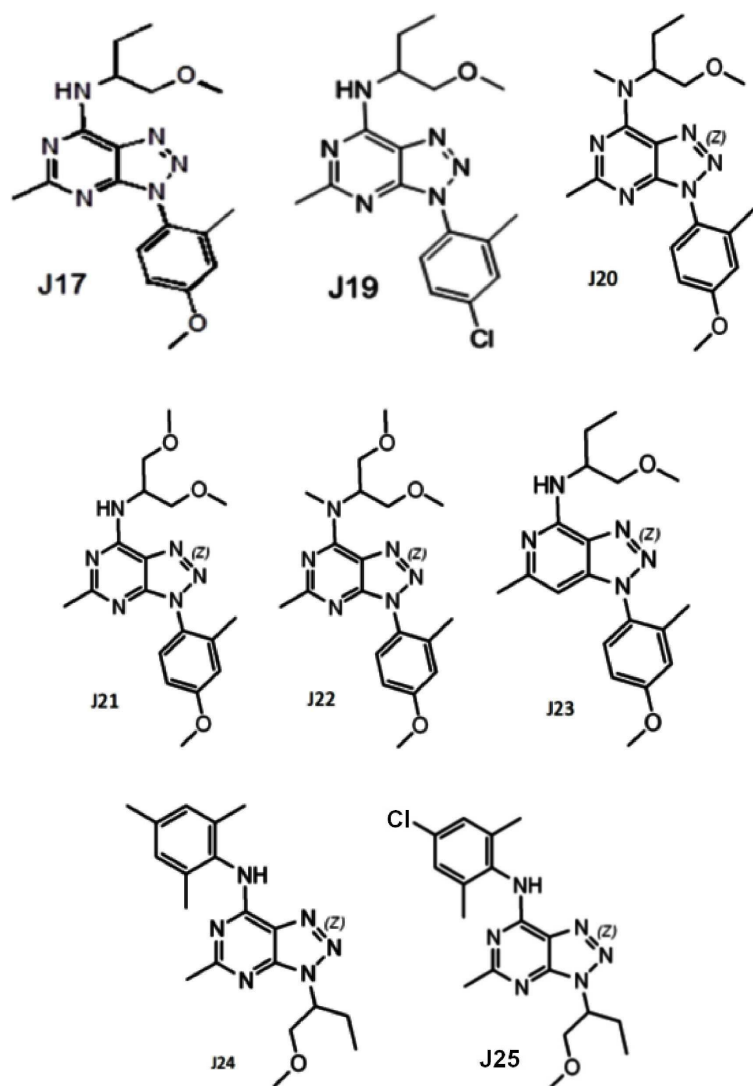
도면2



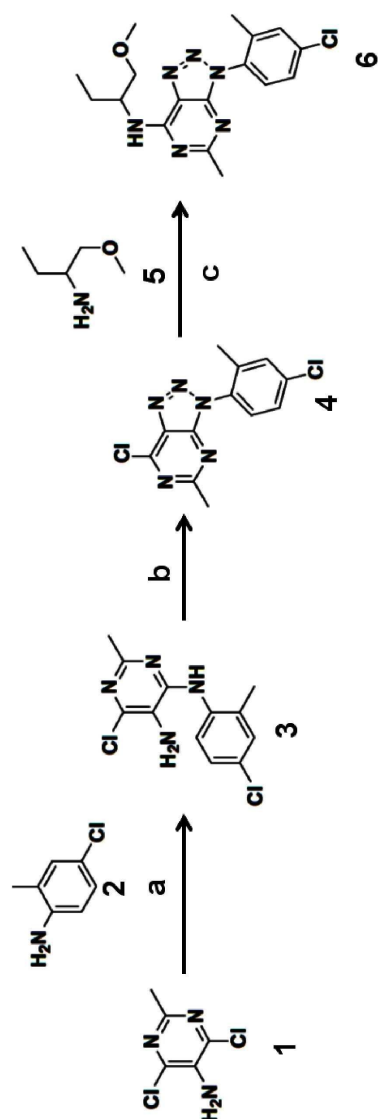
도면2a



도면2b

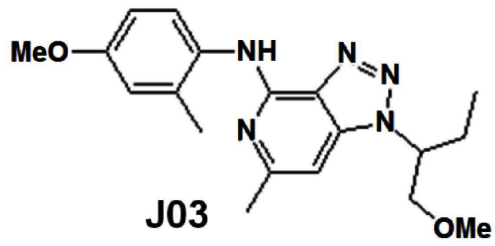


도면3

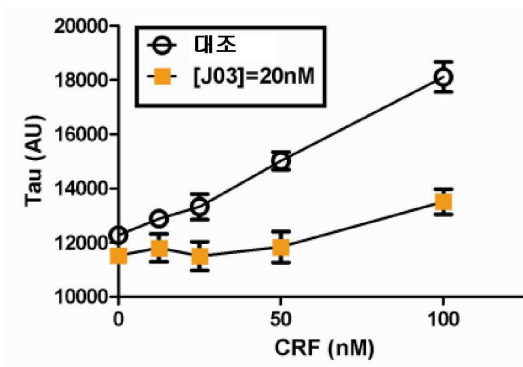


도면4

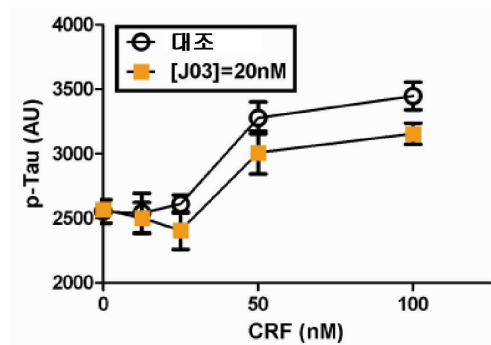
A



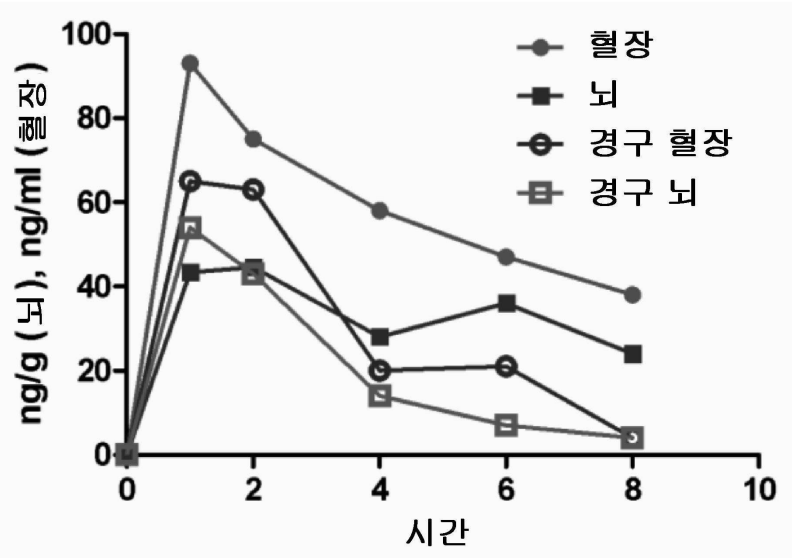
B



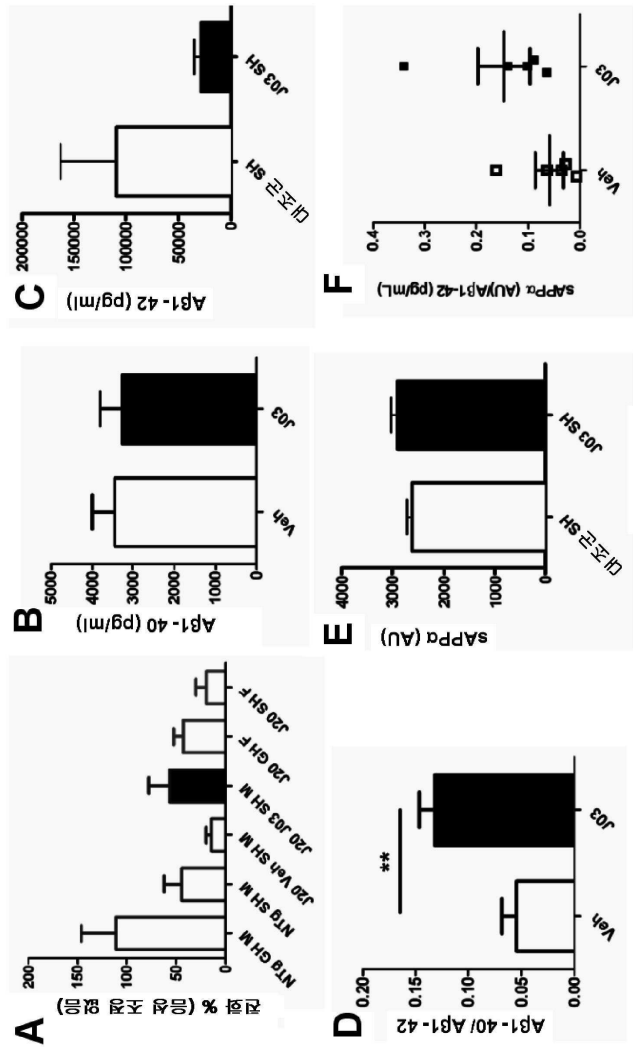
C



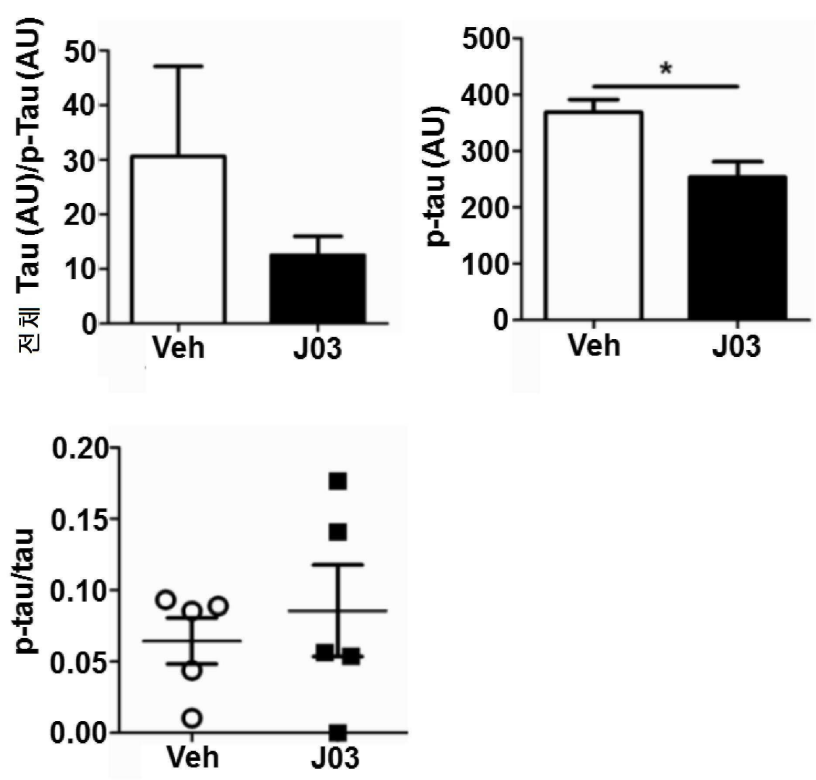
도면5



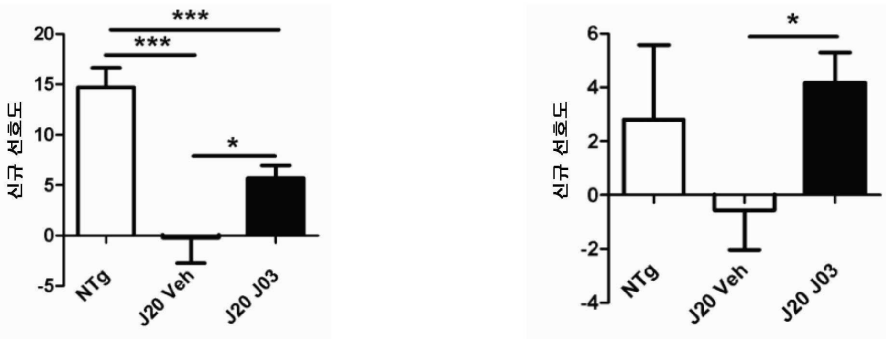
도면6



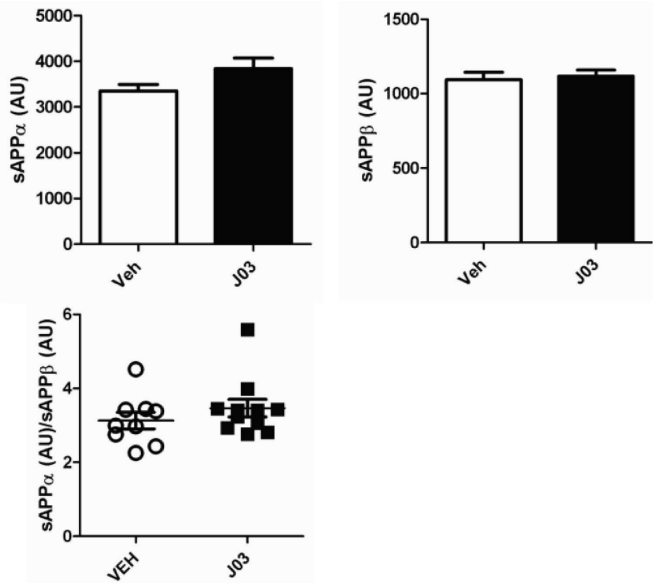
도면7



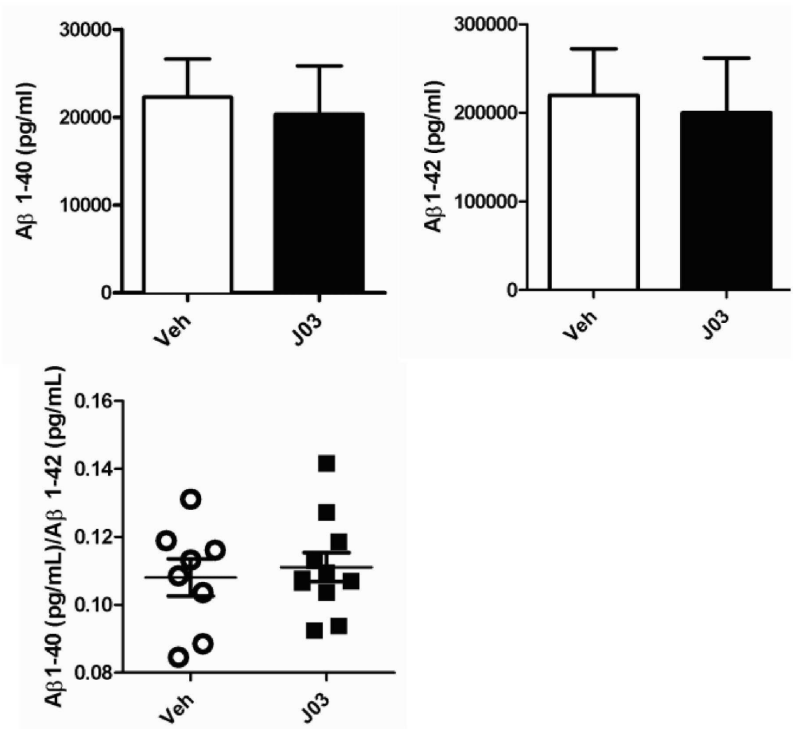
도면8



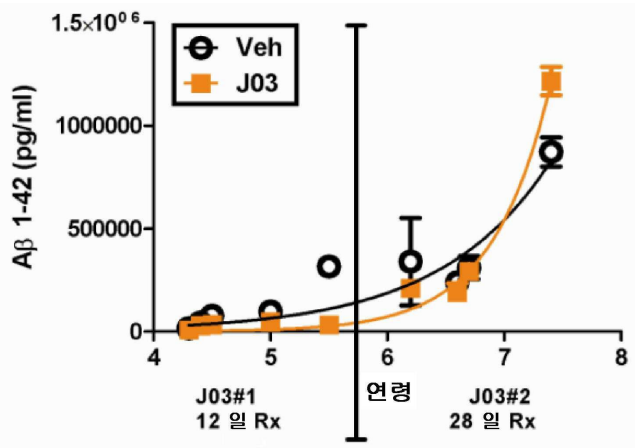
도면9



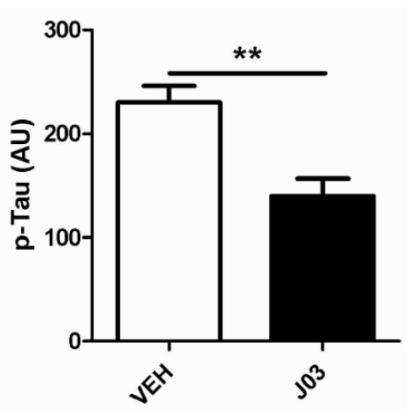
도면10



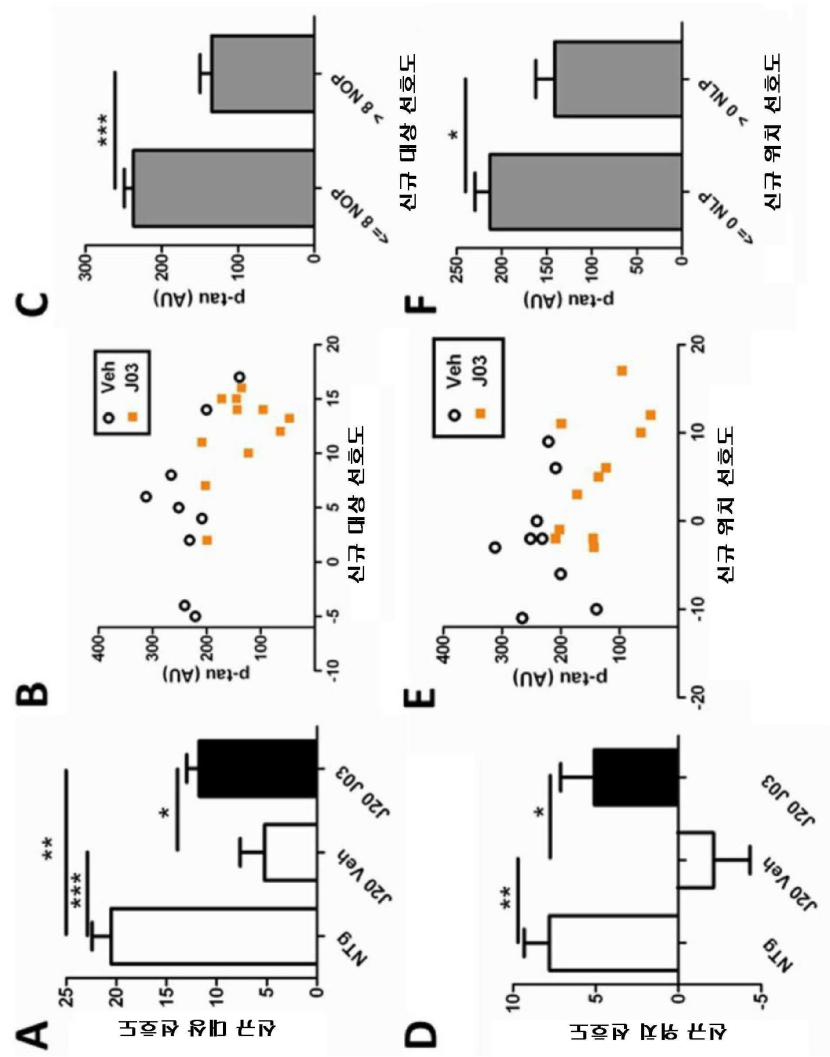
도면11



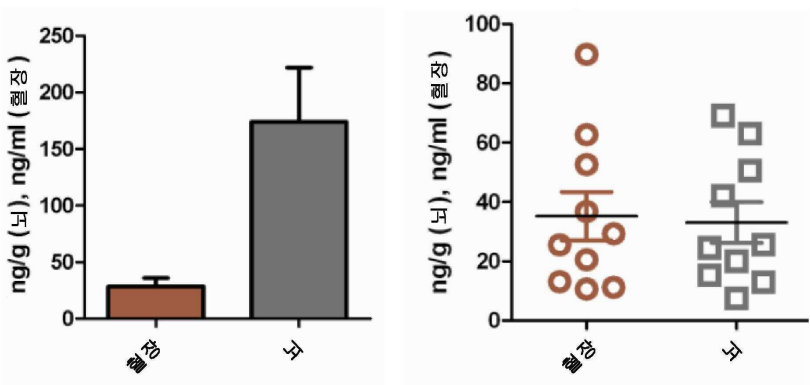
도면12



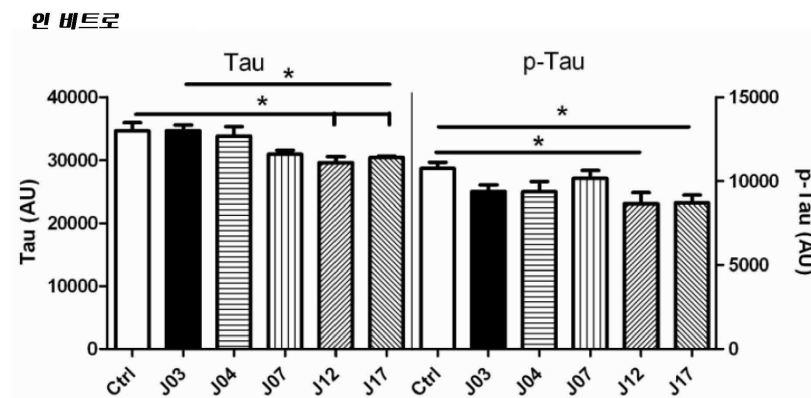
도면13



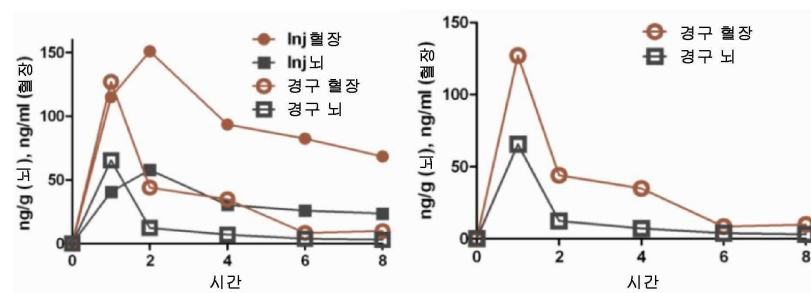
도면14



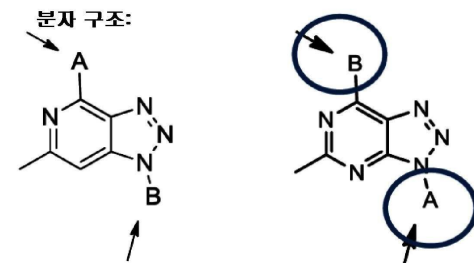
도면15



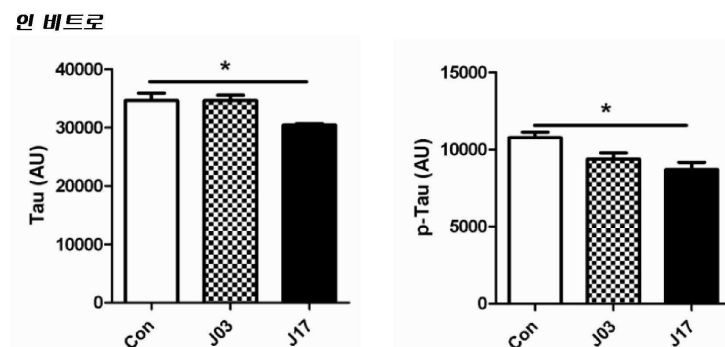
도면16



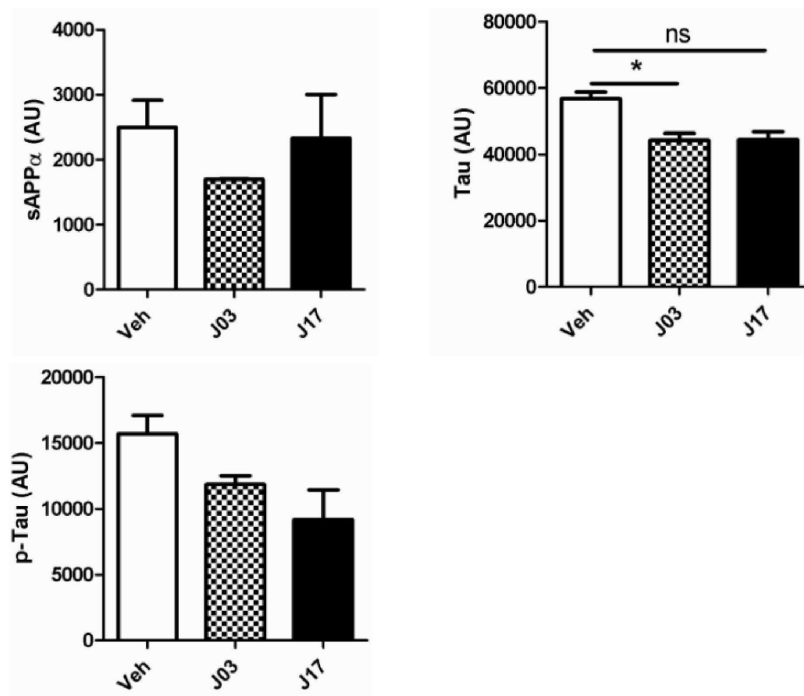
도면17



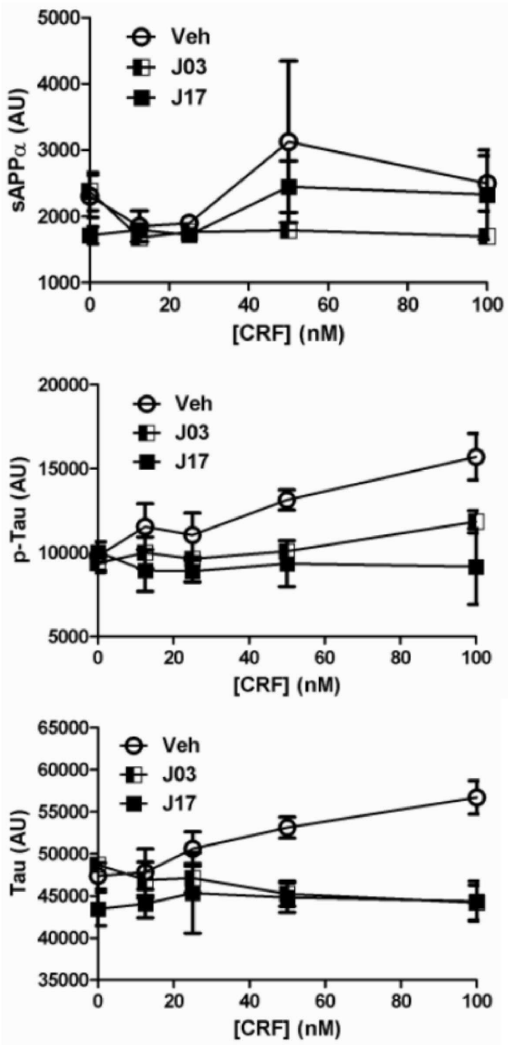
도면18



도면19

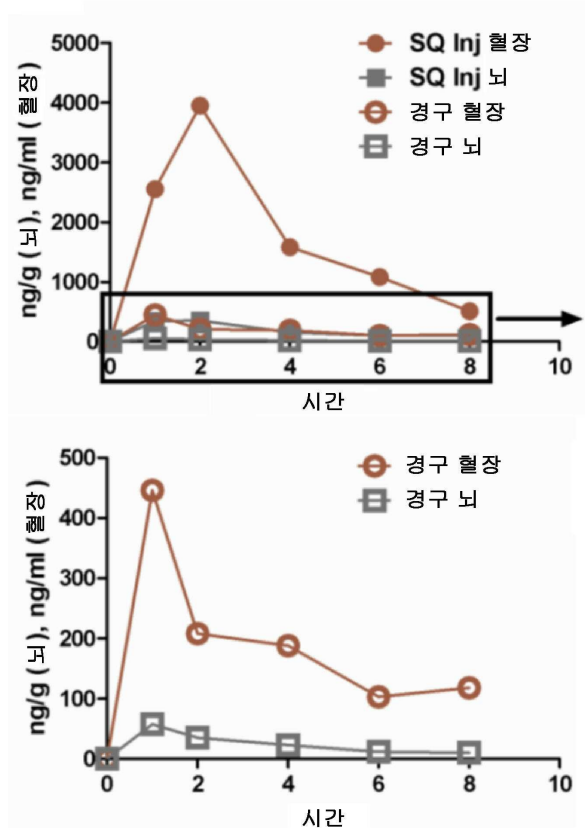


도면20

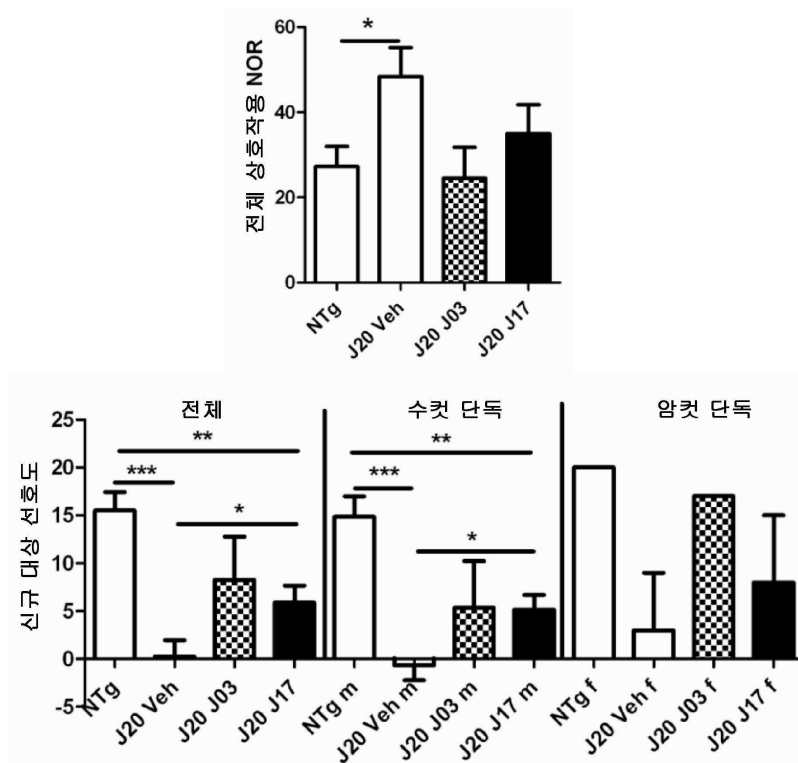


도면21

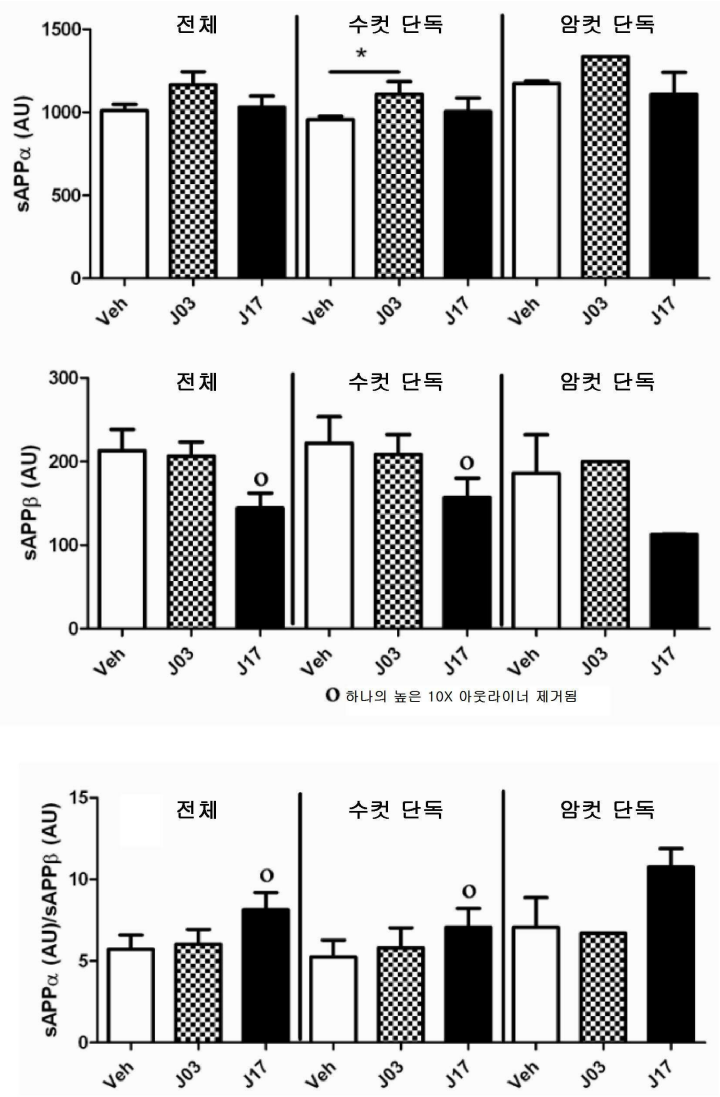
인 비노 약동학



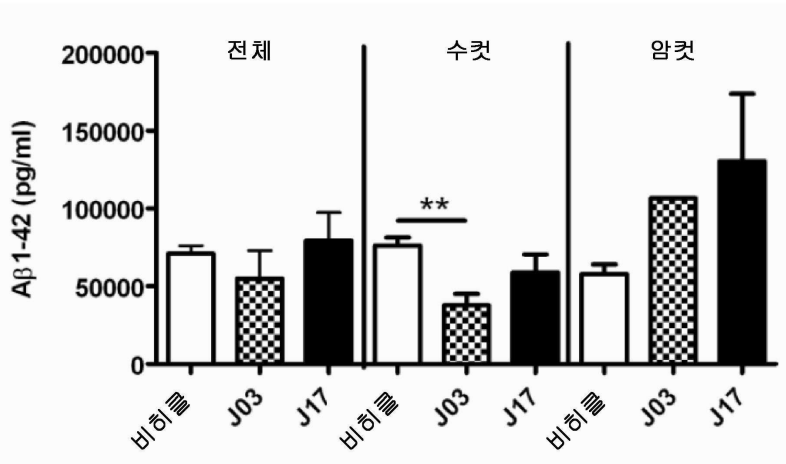
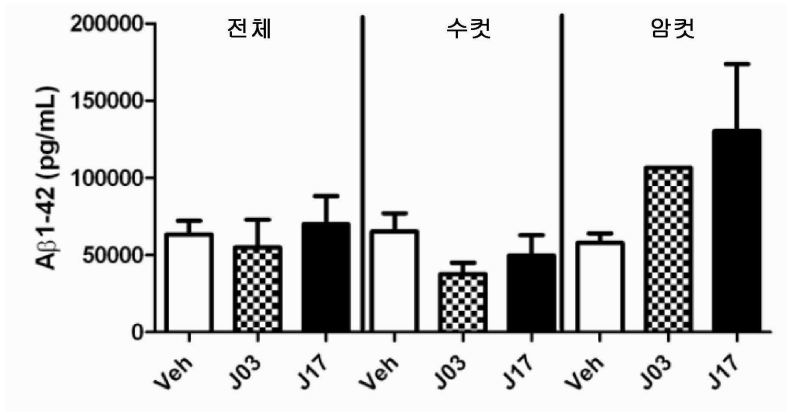
도면22



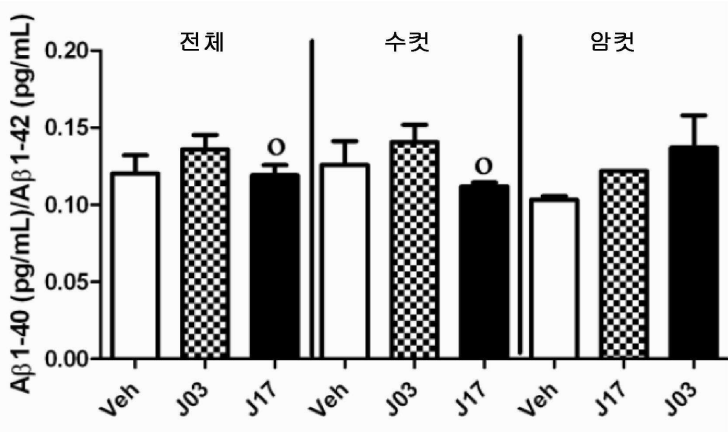
도면23



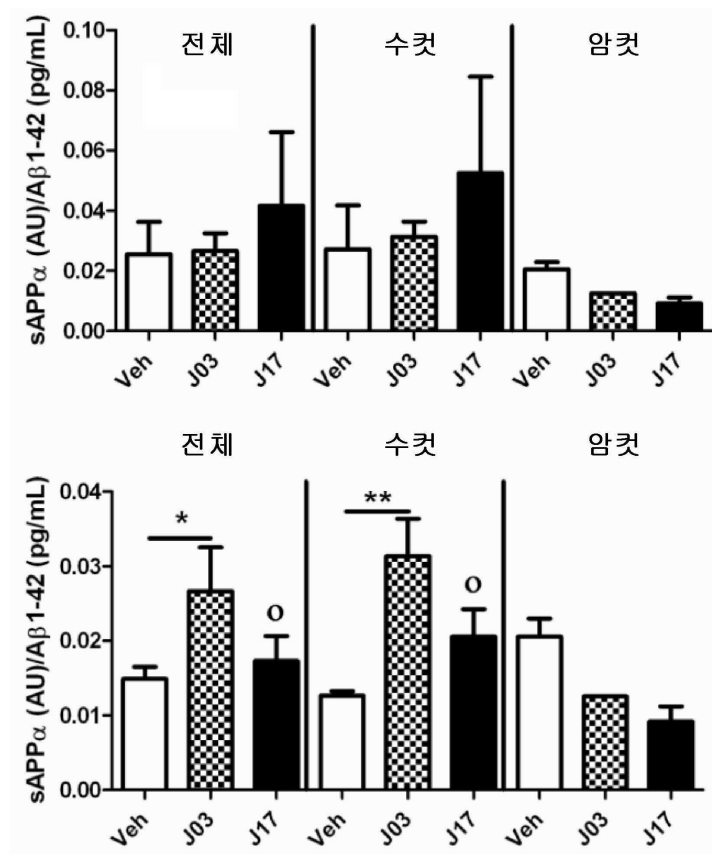
도면24



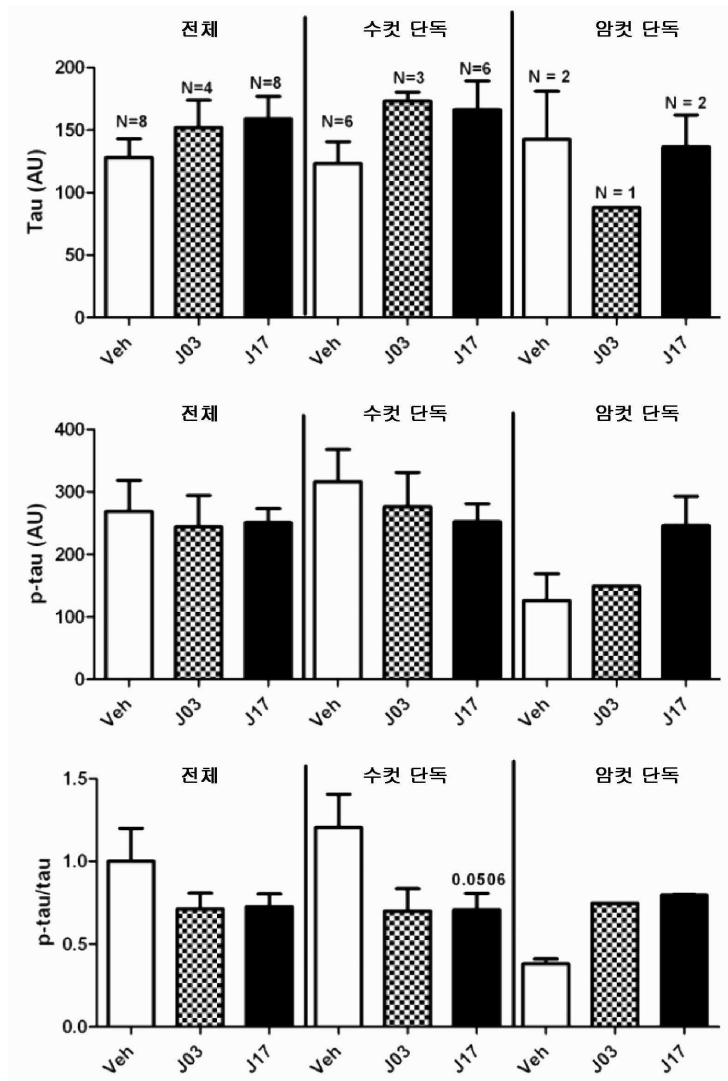
도면25



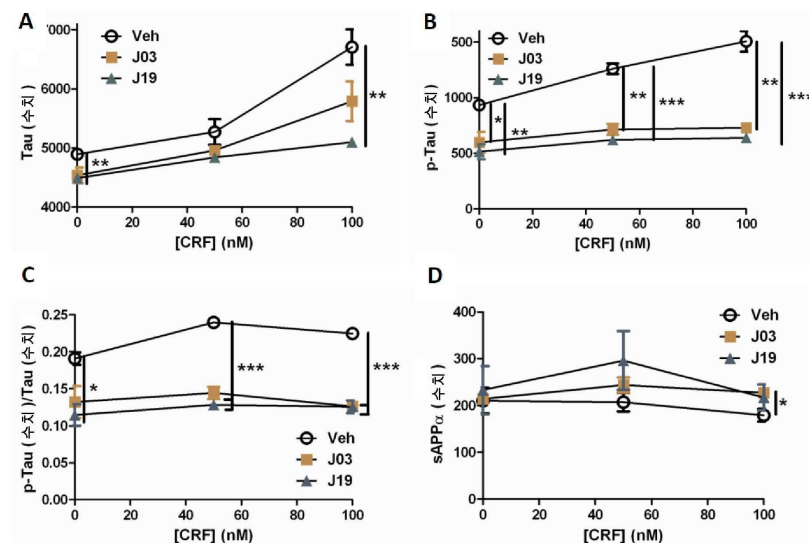
도면26



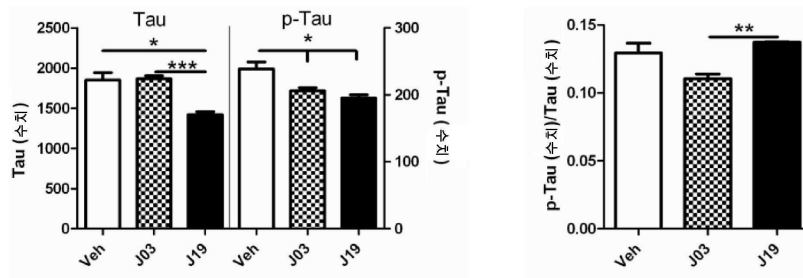
도면27



도면28



도면29



도면30

인 비보 약동학

