



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년12월03일

(11) 등록번호 10-2051485

(24) 등록일자 2019년11월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 233/88 (2006.01) A61K 31/4166 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01) A61K 31/46 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01) C07D 233/70 (2006.01)

C07D 233/76 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 233/88 (2013.01)

A61K 31/4166 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-7021979

(22) 출원일자(국제) 2014년02월12일

심사청구일자 2019년01월25일

(85) 번역문제출일자 2015년08월13일

(65) 공개번호 10-2015-0115808

(43) 공개일자 2015년10월14일

(86) 국제출원번호 PCT/US2014/016100

(87) 국제공개번호 WO 2014/127042

국제공개일자 2014년08월21일

(30) 우선권주장

61/763,830 2013년02월12일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020100015376 A*

WO2007058601 A1*

*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 19 항

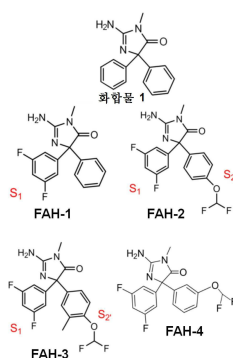
심사관 : 고일영

(54) 발명의 명칭 BACE 매개 APP 처리과정을 조절하는 히단토인

(57) 요약

소정의 실시형태에서, APP에 대한 BACE 활성을 저해하기에 효과적인 히단토인 화합물이 본 명세서에 제공된다. 특정한 이론에 구속됨이 없이, 본 명세서에서 확인된 히단토인의 활성이 특히 이 모이어티가 BACE/APP 복합체를 형성할 때 BACE 및/또는 APP에 대한 결합과 연관된 것으로 보인다고 생각된다. 따라서, 본 명세서에 기재된 화합물이 APP 결합-BACE 저해제(ABBI)로서 본 명세서에서 지칭된 새로운 종류의 화합물을 나타내고 APP 처리과정을 조절하는 새로운 기전을 제공하는 것으로 생각된다. 본 명세서에 기재된 히단토인은 개선된 뇌 투과성 및 작용성 BACE 저해를 나타내는 것으로 보인다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

A61K 31/4439 (2013.01)

A61K 31/46 (2013.01)

A61K 31/506 (2013.01)

C07D 233/70 (2013.01)

C07D 233/76 (2013.01)

C07D 401/10 (2013.01)

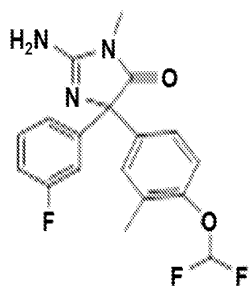
C07D 403/10 (2013.01)

명세서

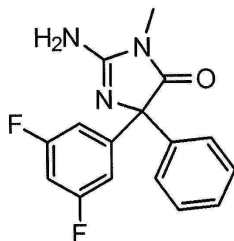
청구범위

청구항 1

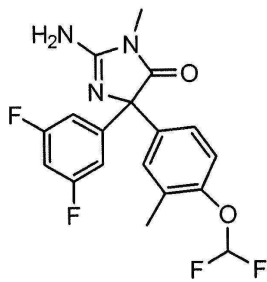
하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 이의 호변이성질체, 이의 호변이성질체의 약학적으로 허용되는 염, 이의 거울상이성질체 또는 이의 거울상이성질체의 약학적으로 허용되는 염:



(FAH-17),



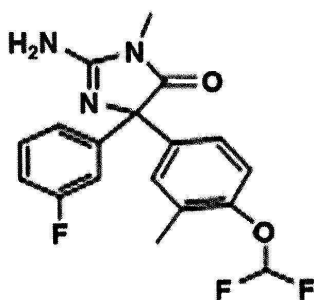
(FAH-1), 및



(FAH-3).

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식에 따른 화합물인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 이의 호변이성질체, 이의 호변이성질체의 약학적으로 허용되는 염, 이의 거울상이성질체 또는 이의 거울상이성질체의 약학적으로 허용되는 염:



청구항 3

제 1 항에 있어서, 상기 화합물은 R 거울상이성질체인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 이의 호변이성질체, 이의 호변이성질체의 약학적으로 허용되는 염, 이의 거울상이성질체 또는 이의 거울상이성질체의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 상기 화합물은 S 거울상이성질체인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 이의 호변이성질체, 이의 호변이성질체의 약학적으로 허용되는 염, 이의 거울상이성질체 또는 이의 거울상이성질체의 약학적으로 허용되는 염.

적으로 허용되는 염.

청구항 5

제 1 항에 있어서, 상기 화합물은 APP, 효소 BACE 및 APP 와 BACE 의 복합체로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상에 결합하거나,

상기 화합물은 APP에 결합하고 효소 BACE를 저해하는

화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 이의 호변이성질체, 이의 호변이성질체의 약학적으로 허용되는 염, 이의 거울상이성질체 또는 이의 거울상이성질체의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 6

(1) 전알츠하이머 병증, 인지 장애, 또는 양자 모두의 발병을 예방하거나 또는 지연시키거나, (2) 전알츠하이머 병증, 인지 장애, 또는 양자 모두 중 하나 이상의 증상을 경감시키거나, (3) 전알츠하이머 병증, 인지 장애, 또는 양자 모두의 발병을 예방하거나 또는 지연시키고, 전알츠하이머 병증, 인지 장애, 또는 양자 모두 중 하나 이상의 증상을 경감시키거나, (4) 전알츠하이머 병증 또는 인지 장애의 알츠하이머병으로의 진행을 예방하거나 또는 지연시키는 것에서의 치료학적 사용, 또는 (5) 알츠하이머병을 치료하는 방법에서의 사용, 또는 (6) BACE 활성화와 관련된 질환 또는 장애를 치료하는 방법에서의 사용, 또는 (7) 포유동물에서 연령 관련 황반변성(AMD)에서 진행을 느리게 하거나 이를 정지시키거나 역전시키는 것에서의 사용을 위한, 약학적으로 허용되는 담체 및 제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는 약제학적 조성물로서,

상기 사용은 유효량의 상기 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 7

제 6 항에 있어서, 상기 조성물은 경구 전달, 이소포레틱 전달(isophoretic delivery), 경피 전달, 비경구 전달, 에어로졸 투여, 흡입을 통한 투여, 정맥내 투여 및 직장 투여로 이루어진 군으로부터 선택되는 경로를 통한 투여를 위해 배합되는 약제학적 조성물.

청구항 8

제 6 항에 있어서, 상기 조성물은 경구 투여를 위해 배합되는 약제학적 조성물.

청구항 9

제 6 항에 있어서, 상기 조성물은 무균인 약제학적 조성물.

청구항 10

제 6 항에 있어서, 상기 조성물은 단위 투약 조성물인 약제학적 조성물.

청구항 11

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, 약제로서 사용하기 위한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 이의 호변이성질체, 이의 호변이성질체의 약학적으로 허용되는 염, 이의 거울상이성질체 또는 이의 거울상이성질체의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 12

제 6 항에 있어서, 약제로서 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 13

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, (1) 전알츠하이머 병증, 인지 장애, 또는 양자 모두의 발병을 예방하거나 또는 지연시키거나, (2) 전알츠하이머 병증, 인지 장애, 또는 양자 모두 중 하나 이상의 증상을 경감시키거나, (3) 전알츠하이머 병증, 인지 장애, 또는 양자 모두의 발병을 예방하거나 또는 지연시키고, 전알츠하이머 병증, 인지 장애, 또는 양자 모두 중 하나 이상의 증상을 경감시키거나, (4) 전알츠하이머 병증 또는 인지 장애의 알츠하이머병으로의 진행을 예방하거나 또는 지연시키는 것에서의 치료학적 사용, 또는 (5) 알츠하이

머병을 치료하는 방법에서의 사용, 또는 (6) BACE 활성과 관련된 질환 또는 장애를 치료하는 방법에서의 사용, 또는 (7) 포유동물에서 연령 관련 황반변성(age-related macular degeneration: AMD)에서 진행을 느리게 하거나 이를 정지시키거나 역전시키는 것에서의 사용을 위한, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 이의 호변이성질체, 이의 호변이성질체의 약학적으로 허용되는 염, 이의 거울상이성질체 또는 이의 거울상이성질체의 약학적으로 허용되는 염으로서,

상기 사용은 유효량의 상기 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 이의 호변이성질체, 이의 호변이성질체의 약학적으로 허용되는 염, 이의 거울상이성질체 또는 이의 거울상이성질체의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 14

삭제

청구항 15

제 13 항에 있어서, 상기 화합물은 (1) 전알츠하이머 병증, 인지 장애, 또는 양자 모두의 발병을 예방하거나 또는 지연시키거나, (2) 전알츠하이머 병증, 인지 장애, 또는 양자 모두 중 하나 이상의 증상을 경감시키거나, (3) 전알츠하이머 병증, 인지 장애, 또는 양자 모두의 발병을 예방하거나 또는 지연시키고, 전알츠하이머 병증, 인지 장애, 또는 양자 모두 중 하나 이상의 증상을 경감시키거나, (4) 전알츠하이머 병증 또는 인지 장애의 알츠하이머병으로의 진행을 예방하거나 또는 지연시키는 것에서의 치료학적 사용을 위한 것이거나;

상기 대상체는 하기 (a) 내지 (c) 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 대상체:

(a) 상기 대상체는 50세 이상의 임상적으로 정상인 인간 대상체의 A β 의 바이오마커 양성반응을 나타냄;

(b) 상기 대상체는 임의로 후속하는 신경퇴행, 감지하기 힘든 인지력 쇠퇴, 및 행동 쇠퇴 중 하나 이상과 함께 무증상 뇌 아밀로이드증을 나타냄; 및

(c) 상기 대상체는 임의로 0 초과 및 1.5 미만의 임상 치매 순위(clinical dementia rating)의 정도 인지 장애로 진단된 대상체이거나

상기 대상체는 알츠하이머병을 전개시킬 위험에 있거나, 상기 대상체는 알츠하이머병을 가질 가족성 위험을 갖거나, 상기 대상체는 가족성 알츠하이머병(familial Alzheimer's disease: FAD) 돌연변이를 갖거나, 상기 대상체는 APOE ϵ 4 대립유전자를 가짐; 또는

상기 투여는 하기 (d) 내지 (i) 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 투여:

(d) 상기 투여는: (i) A β 42, sAPP β , 전체-Tau(total-Tau: tTau), 포스포-Tau(phospho-Tau: pTau), APP네오, 가용성 A β 40, pTau/A β 42 비(ratio) 및 tTau/A β 42 비로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 요소의 CSF 내 수준의 감소; (ii) 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 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 요소의 CSF 내 수준의 증가, 또는 (i) 및 (ii) 모두를 발생시킴;

(e) 상기 투여는 대상체의 뇌에서 플라크 로드(plaque load)를 감소시킴;

(f) 상기 투여는 대상체의 뇌에서 플라크 형성의 속도를 감소시킴;

(g) 상기 투여는 대상체의 인지 능력을 개선함;

(h) 상기 투여는 대상체의 임상 치매 순위(CDR)의 감소율의 감소, 또는 안정, 이의 개선을 발생시킴; 및

(i) 상기 투여는 인간에 의해 감지되는 삶의 질을 개선함; 또는

상기 대상체는 상기 (a) 내지 (c) 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 대상체이고, 상기 투여는 상기 (d) 내지 (i) 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 투여인

화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 이의 호변이성질체, 이의 호변이성질체의 약학적으로 허용되는 염, 이의 거울상이성질체 또는 이의 거울상이성질체의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 16

제 13 항에 있어서, 상기 화합물은 알츠하이머병의 하나 이상의 증상을 경감시키는 것, 알츠하이머병을 역전시키는 것, 및 알츠하이머병의 진행 속도를 감소시키는 것으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상을 위한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 이의 호변이성질체, 이의 호변이성질체의 약학적으로 허용되는 염, 이의 거울상이성질체 또는 이의 거울상이성질체의 약학적으로 허용되는 염으로서,

상기 대상체는 하기 (a) 내지 (d) 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 대상체:

(a) 상기 대상체는 50세 이상의 인간임;

(b) 상기 대상체는 초기 알츠하이머병, 중기 알츠하이머병, 또는 후기 알츠하이머병으로 진단됨;

(c) 상기 대상체는 알츠하이머병을 나타내는 임상 치매 순위를 나타냄; 및

(d) 상기 대상체는 알츠하이머병을 가질 가족성 위험을 갖거나, 상기 대상체는 가족성 알츠하이머병(FAD) 돌연변이를 갖거나, 상기 대상체는 APOE ε4 대립유전자를 가짐; 또는

상기 투여는 하기 (e) 내지 (l) 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 투여:

(e) 상기 투여는 알츠하이머병의 중증도를 감소시키거나

상기 투여는 알츠하이머병의 하나 이상의 증상을 경감시키거나

상기 투여는 알츠하이머병의 진행 속도를 감소시킴;

(f) 상기 투여는: (i) Aβ42, sAPPβ, 전체-Tau(total-Tau: tTau), 포스포-Tau(phospho-Tau: pTau), APP네오, 가용성 Aβ40, pTau/Aβ42 비(ratio) 및 tTau/Aβ42 비로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 요소의 CSF 내 수준의 감소; (ii) Aβ42/Aβ40 비, Aβ42/Aβ38 비, sAPPα, sAPPα/sAPPβ 비, sAPPα/Aβ40 비 및 sAPPα/Aβ42 비로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 요소의 CSF 내 수준의 증가, 또는 (i) 및 (ii) 모두를 발생시킴;

(g) 상기 투여는 대상체의 뇌에서 플라크 로드(plaque load) 를 감소시킴;

(h) 상기 투여는 대상체의 뇌에서 플라크 형성의 속도를 감소시킴;

(i) 상기 투여는 대상체의 인지 능력을 개선함;

(j) 상기 투여는 대상체의 임상 치매 순위(CDR) 의 감소율의 감소, 또는 안정, 이의 개선을 발생시킴;

(k) 상기 투여는 대상체에 의해 감지되는 삶의 질을 개선함; 및

(l) 상기 투여는 뇌 아밀로이드증, 후속하는 신경퇴행, 또는 양자 모두를 감소시킴; 또는

상기 대상체는 상기 (a) 내지 (d) 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 대상체이고, 상기 투여는 상기 (e) 내지 (l) 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 투여인

화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 이의 호변이성질체, 이의 호변이성질체의 약학적으로 허용되는 염, 이의 거울상이성질체 또는 이의 거울상이성질체의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 17

제 13 항에 있어서, 상기 화합물은 BACE 활성과 관련된 질환 또는 장애를 이를 필요로 하는 대상체에서 치료하기 위한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 이의 호변이성질체, 이의 호변이성질체의 약학적으로 허용되는 염, 이의 거울상이성질체 또는 이의 거울상이성질체의 약학적으로 허용되는 염으로서, 상기 질환 또는 장애는 알츠하이머병, 인지 장애, 다운 증후군, HCHWA-D, 인지력 감소, 노인성 치매, 뇌 아밀로이드 맥관병증 및 신경퇴행성 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 이의 호변이성질체, 이의 호변이성질체의 약학적으로 허용되는 염, 이의 거울상이성질체 또는 이의 거울상이성질체의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 18

제 6 항에 있어서, 상기 조성물은 (1) 전알츠하이머 병증, 인지 장애, 또는 양자 모두의 발병을 예방하거나 또는 지연시키거나, (2) 전알츠하이머 병증, 인지 장애, 또는 양자 모두 중 하나 이상의 증상을 경감시키거나, (3) 전알츠하이머 병증, 인지 장애, 또는 양자 모두의 발병을 예방하거나 또는 지연시키고, 전알츠하이머 병증,

인지 장애, 또는 양자 모두 중 하나 이상의 증상을 경감시키거나, (4) 전알츠하이머 병증 또는 인지 장애의 알츠하이머병으로의 진행을 예방하거나 또는 지연시키는 것에서의 치료학적 사용을 위한 것이거나;

상기 대상체는 하기 (a) 내지 (c) 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 대상체:

(a) 상기 대상체는 50세 이상의 임상적으로 정상인 인간 대상체의 A β 의 바이오마커 양성반응을 나타냄;

(b) 상기 대상체는 임의로 후속하는 신경퇴행, 감지하기 힘든 인지력 쇠퇴, 및 행동 쇠퇴 중 하나 이상과 함께 무증상 뇌 아밀로이드증을 나타냄; 및

(c) 상기 대상체는 임의로 0 초과 및 1.5 미만의 임상 치매 순위(clinical dementia rating)의 정도 인지 장애로 진단된 대상체이거나

상기 대상체는 알츠하이머병을 전개시킬 위험에 있거나, 상기 대상체는 알츠하이머병을 가질 가족성 위험을 갖거나, 상기 대상체는 가족성 알츠하이머병(familial Alzheimer's disease: FAD) 돌연변이를 갖거나, 상기 대상체는 APOE ϵ 4 대립유전자를 가짐; 또는

상기 투여는 하기 (d) 내지 (i) 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 투여:

(d) 상기 투여는: (i) A β 42, sAPP β , 전체-Tau(total-Tau: tTau), 포스포-Tau(phospho-Tau: pTau), APP네오, 가용성 A β 40, pTau/A β 42 비(ratio) 및 tTau/A β 42 비로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 요소의 CSF 내 수준의 감소; (ii) 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 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 요소의 CSF 내 수준의 증가, 또는 (i) 및 (ii) 모두를 발생시킴;

(e) 상기 투여는 대상체의 뇌에서 플라크 로드(plaque load)를 감소시킴;

(f) 상기 투여는 대상체의 뇌에서 플라크 형성의 속도를 감소시킴;

(g) 상기 투여는 대상체의 인지 능력을 개선함;

(h) 상기 투여는 대상체의 임상 치매 순위(CDR)의 감소율의 감소, 또는 안정, 이의 개선을 발생시킴; 및

(i) 상기 투여는 인간에 의해 감지되는 삶의 질을 개선함; 또는

상기 대상체는 상기 (a) 내지 (c) 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 대상체이고, 상기 투여는 상기 (d) 내지 (i) 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 투여인

약제학적 조성물.

청구항 19

제 6 항에 있어서, 상기 조성물은 알츠하이머병의 하나 이상의 증상을 경감시키는 것, 알츠하이머병을 역전시키는 것, 및 알츠하이머병의 진행 속도를 감소시키는 것으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상을 위한 것이거나;

상기 대상체는 하기 (a) 내지 (d) 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 대상체:

(a) 상기 대상체는 50세 이상의 인간임;

(b) 상기 대상체는 초기 알츠하이머병, 중기 알츠하이머병, 또는 후기 알츠하이머병으로 진단됨;

(c) 상기 대상체는 알츠하이머병을 나타내는 임상 치매 순위를 나타냄; 및

(d) 상기 대상체는 알츠하이머병을 가질 가족성 위험을 갖거나, 상기 대상체는 가족성 알츠하이머병(FAD) 돌연변이를 갖거나, 상기 대상체는 APOE ϵ 4 대립유전자를 가짐; 또는

상기 투여는 하기 (e) 내지 (f) 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 투여:

(e) 상기 투여는 알츠하이머병의 중증도를 감소시키거나

상기 투여는 알츠하이머병의 하나 이상의 증상을 경감시키거나

상기 투여는 알츠하이머병의 진행 속도를 감소시킴;

(f) 상기 투여는: (i) A β 42, sAPP β , 전체-Tau(total-Tau: tTau), 포스포-Tau(phospho-Tau: pTau), APP네오,

가용성 A β 40, pTau/A β 42 비(ratio) 및 tTau/A β 42 비로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 요소의 CSF 내 수준의 감소; (ii) 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 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 요소의 CSF 내 수준의 증가, 또는 (i) 및 (ii) 모두를 발생시킴;

(g) 상기 투여는 대상체의 뇌에서 플라크 로드(plaque load)를 감소시킴;

(h) 상기 투여는 대상체의 뇌에서 플라크 형성의 속도를 감소시킴;

(i) 상기 투여는 대상체의 인지 능력을 개선함;

(j) 상기 투여는 대상체의 임상 치매 순위(CDR)의 감소율의 감소, 또는 안정, 이의 개선을 발생시킴;

(k) 상기 투여는 대상체에 의해 감지되는 삶의 질을 개선함; 및

(l) 상기 투여는 뇌 아밀로이드증, 후속하는 신경퇴행, 또는 양자 모두를 감소시킴; 또는

상기 대상체는 상기 (a) 내지 (d)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 대상체이고, 상기 투여는 상기 (e) 내지 (l)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 투여인

약제학적 조성물.

청구항 20

제 6 항에 있어서, 상기 조성물은 BACE 활성과 관련된 질환 또는 장애를 이를 필요로 하는 대상체에서 치료하기 위한 약제학적 조성물로서, 상기 질환 또는 장애는 알츠하이머병, 인지 장애, 다운 증후군, HCHWA-D, 인지력 감소, 노인성 치매, 뇌 아밀로이드 맥관병증 및 신경퇴행성 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는 약제학적 조성물.

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

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

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

청구항 123

삭제

청구항 124

삭제

청구항 125

삭제

청구항 126

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본원은 2013년 2월 12일자에 출원된 USSN 제61/763,830호(본 명세서에서 모든 목적을 위해 참조문헌으로 포함됨)의 이익 및 이에 대한 우선권을 주장한다.

[0003] 정부 지원의 성명

[0004] [입수 가능하지 않음]

배경 기술

[0005] 아밀로이드 베타 펩타이드($A\beta$)는 증가하는 수의 병리에 역할을 갖는 것으로 생각되는 베타 아밀로이드 원섬유(fibril) 및 플라크(plaque)의 주요 성분이다. 이러한 병리의 예는 알츠하이머병, 다운 증후군, 파킨슨병, 기억 상실(알츠하이머병 및 파킨슨병과 연관된 기억 상실을 포함), 주의력 결핍 증상(알츠하이머병, 파킨슨병 및 다운 증후군과 연관된 주의력 결핍 증상을 포함), 치매(전노인성 치매, 노인성 치매, 알츠하이머병, 파킨슨병 및 다운 증후군과 연관된 치매를 포함), 진행성 핵상 마비, 피질 기저 핵변성(cortical basal degeneration), 신경 퇴행, 후각 손상(알츠하이머병, 파킨슨병 및 다운 증후군과 연관된 후각 손상을 포함), β -아밀로이드 맥관병증(뇌 아밀로이드 맥관병증을 포함), 유전성 대뇌 출혈, 경도 인지 장애("mild cognitive impairment: MCI"), 녹내장, 아밀로이드증, 2형 당뇨병, 혈액투석(β_2 마이크로글로불린 및 이로부터 생긴 합병증), 신경퇴행성 질환, 예컨대 스크래피, 우 해면상 뇌증, 크루이츠펠트 야콥 질환, 외상성 뇌 손상 등을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0006] $A\beta$ 펩타이드는 아밀로이드 전구체 단백질("amyloid precursor protein: APP")이라 불리는 막관통 단백질의 단백질분해에 의해 생성된 짧은 펩타이드이다. $A\beta$ 펩타이드는 $A\beta$ 의 N 말단 근처의 위치에서의 β -분비효소 활성화 및 $A\beta$ 의 C 말단 근처의 위치에서의 감마 분비효소 활성화에 의해 APP의 개열로부터 제조된다. (APP는 또한 α -분비효소 활성화에 의해 개열되어, 가용성 APP α 로 공지된, 분비된 비아밀로이드생성 단편을 생성시킨다). 베타 부위 APP 개열 효소("Beta site APP Cleaving Enzyme: BACE-1")는 β -분비효소 활성화에 의한 $A\beta$ 의 생성을 담당하는 주요 아스파틸 프로테아제로서 생각된다. BACE-1의 저해는 $A\beta$ 의 생성을 저해하는 것으로 나타났다.

[0007] 알츠하이머병(Alzheimer's disease: AD)은 세계적으로 2000만 명이 넘는 사람에게 영향을 미치는 것으로 예상되고, 가장 흔한 치매 원인으로 생각된다. 세계의 집단이 나이가 들면서, 알츠하이머병을 앓는 사람의 수(AD, 현재 미국에서 대략 540만 명)는 계속해서 상승할 것이다. 알츠하이머는 진행성 치매 및 기억 상실과 연관된 신경퇴행성 질환이다. AD의 2개의 중요한 특징은 AD에서 특정한 뇌 구역에서의 뉴런 시냅스 손실 및 응집된 $A\beta$ 펩타이드를 함유하는 세포외 침착물의 축적이다. AD 발병과정이 복잡하지만, 설득력 있는 유전자 및 생물화학 증거는, AD 이환된 뇌 조직의 특징인, 신경원섬유 엉킴 형성, 뉴런 기능이상 및 미세아교세포 활성화에서 연관된 것으로 여겨지는, 주로 아밀로이드 침착을 통해 AD를 발생시키는, 아밀로이드 캐스케이드에서의 $A\beta$ 의 과생성 또는 이 펩타이드의 제거 실패가 가장 초기의 사건이라는 것을 제시한다.

[0008] 설득력 있는 유전자 및 생물화학 증거로부터 알게 되는 것처럼, $A\beta$ 의 축적은 신경퇴행을 발생시키는 복잡한 캐스케이드에서 가장 초기의 사건인 것으로 생각된다. 아밀로이드 캐스케이드 가설(Hardy and Allsop (1991) *Trends Pharmacol. Sci.*, 12: 383-388; Selkoe (1996) *J. Biol. Chem.*, 271: 18295-18298; Hardy (1997) *Trends Neurosci.*, 20: 154-159; Hardy and Selkoe (2002) *Science*, 297: 353-356)은, AD 이환된 뇌 조직의 특징인, 신경원섬유 엉킴 형성, 뉴런 기능이상 및 미세아교세포 활성화에서 연관된 것으로 여겨지는, 주로 아밀로이드 침착을 통해, $A\beta$ 의 과생성 또는 이 펩타이드의 제거 실패가 AD를 발생시킨다고 기술한다(Busciglio et al.(1995) *Neuron*, 14: 879-888; Gotz et al. (1995) *EMBO J.*, 14: 1304-1313; Lewis et al.(2001) *Science*, 293: 1487-1491; Hardy et al. (1985) *Nat Neurosci.*, 1: 355-358).

[0009] AD 병인에서의 $A\beta$ 의 원인이 되는 역할을 고려하여, $A\beta$ 수치를 낮추거나 신경독성 $A\beta$ 종의 형성을 방지하는 신규한 치료학적 전략이 질환의 진행을 예방하거나 느리게 하는 방법으로서 제시된다. 실제로, 최근 10년 넘게

주요 초점은 뇌 A β 생성 및 응집을 저해하여, 실질 A β 제거를 증가시키고 A β 유발 세포사를 방해하는 것이다.

[0010] 막 결합 프로테아제 β -분비효소 및 γ -분비효소에 의한 APP의 순차적인 개열은 A β 를 형성시킨다. α -분비효소 경로인, β -분비효소 경로와 경쟁하는 단백질분해 경로는 A β 도메인 내의 APP를 개열시켜, A β 가 생성되지 않게 한다(Selkoe (2001) *Physiol. Rev.*, 81: 741-766; Hussain *et al.* (1999) *Mol. Cell. Neurosci.*, 14: 419-427; Sinha *et al.* (1999) *Nature*, 402: 537-540; Vassar *et al.* (1999) *Science*, 286: 735-741). β -부위 APP 개열 효소-1(BACE1)은 β -아밀로이드생성 경로에서 APP의 제1 개열을 매개하는 주요한 β -분비효소 활성으로 확인되었다(*Id.*).

[0011] BACE1은 특히 펩신 패밀리로부터의 진핵생물 아스파르트산 프로테아제에 상동성을 보유하는 501개의 아미노산 단백질이다(Yan *et al.* (1999) *Nature*, 402: 533-537). 다른 아스파르트산 프로테아제와 유사하게, BACE1은 성숙 단백질을 방출시키도록 퓨린에 의해 개열된 프로도메인을 갖는 지모겐으로서 합성된다. BACE1은 세포외 공간으로 엑토도메인(sAPP β)을 방출시키도록 APP를 개열시키는 내강 활성 부위를 갖는 I형 막관통 단백질이다. 남은 C 말단 단편(C-terminal fragment: CTF)은 γ -분비효소에 의해 추가의 개열을 겪어서, A β 및 APP 세포내 C 말단 도메인(APP intracellular C-terminal domain: AICD)을 방출시킨다.

[0012] 프레세닐린은 γ -분비효소의 주요 효소 성분인 것으로 제안되어 있고, 이것의 APP의 부정확한 개열은 C 말단에서 몇몇 아미노산만큼의 다양한 길이의 A β 펩타이드의 스펙트럼을 생성시킨다. 대부분의 A β 는 보통 40번 아미노산에서 끝나지만(A β 40), 42-아미노산 변이체(A β 42)는 더욱 응집하는 것으로 보이고, 노인성 플라크 형성을 핵 발생시키는 것으로 가정된다. γ -분비효소의 조절은 38-아미노산 변이체(A β 38)를 또한 증가시킬 수 있다. 경쟁하는 α -분비효소 경로는 α -분비효소 및 γ -분비효소에 의한 순차적인 개열의 결과이다. 디스인테그린 및 메탈로프로테아제 패밀리의 3개의 메탈로프로테아제(ADAM 9, 10 및 17)는 A β 서열 내의 16번 위치에서 APP를 개열시키는 α -분비효소 활성에 대한 후보로서 제안되었다. 과발현 실험을 이용하여, ADAM-10은 APP의 개열에 대해 마찬가지로 α -분비효소인 것으로 나타났다(Vassar (2002) *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 54: 1589-1602; Buxbaum *et al.* (1998) *J. Biol. Chem.*, 273: 27765-27767; Koike *et al.* (1999) *Biochem. J.*, 343(Pt 2): 371-375). 이 개열은 신경보호 기능을 나타내는 엑토도메인(sAPP α)을 또한 방출시킨다(Lammich *et al.* (1999) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96: 3922-3927). 83-아미노산 CTF(C83)의 후속적인 개열은 비아밀로이드생성인 p3 및 AICD를 방출시킨다(Furukawa *et al.* (1996) *J. Neurochem.*, 67: 1882-1896). 이 단편의 기능은 완전히 설명되지 않지만, AICD는 세포내 신호전달을 매개하는 것으로 가설된다.

[0013] 아밀로이드 전구체 단백질(APP)로부터 A β 의 생성을 조절하는 대사 경로를 밝히는 조사는, β -분비효소 또는 γ -분비효소의 저해가 A β 생성을 제한하므로, A β 를 생성시키는 분비효소가 우수한 치료학적 표적이라는 것을 나타낸다. β -분비효소가 APP 처리과정을 개시하고 따라서 A β 의 생성에서 속도 제한 단계로서 작용한다는 사실에 의해, 이의 저해는 많은 조사 그룹에 의해 효과를 불러 일으킨다. 특허 문헌으로부터의 예는 증가하고, 예를 들어 W02006009653, W02007005404, W02007005366, W02007038271, W02007016012, US2005/0282826, US2007072925, W02007149033, W02007145568, W02007145569, W02007145570, W02007145571, W02007114771, US20070299087, W02005/016876, W02005/014540, W02005/058311, W02006/065277, W02006/014762, W02006/014944, W02006/138195, W02006/138264, W02006/138192, W02006/138217, W02007/050721, W02007/053506, W02007/146225, W02006/138230, W02006/138265, W02006/138266, W02007/053506, W02007/146225, W02008/073365, W02008/073370, W02008/103351, US2009/041201, US2009/041202 및 W02010/047372를 포함한다.

[0014] 프로테아제 저해 전략의 한가지 제한은 BACE 또는 γ -분비효소 복합체와 같은 소정의 표적화된 프로테아제의 모든 기질의 개열의 저해이다. γ -분비효소의 경우에, 노치(Notch)와 같은 APP 이외의 기질은 γ -분비효소 저해의 가능한 부작용 및 γ -분비효소 저해제의 최근의 실패에 대한 우려를 증가시킨다. 세마가세스타트의 사용과 관련된 문제는 이 우려를 강화하도록 작용한다.

[0015] BACE는 A β 42의 생성 및 알츠하이머병(AD) 병리를 발생시키는 APP의 처리과정에 관련된 중요한 효소이다. BACE-1(또한 BACE라 불림)은 이의 발견 이후로 대중적인 조사 분야가 되고 있고, 약제학적 조사에 대한 가장 유망한 표적으로서 γ -분비효소를 아마도 능가한다. 표적으로서의 γ -분비효소에 관한 문제는 뉴런 발생에서 중요한 기능을 하는 노치의 이의 공지된 개열이다. 프레세닐린 넉아웃 마우스는 비정상 몸마디 생성(somitogenesis) 및 짧아진 몸 길이를 수반한 축성 골격 발생, 및 대뇌 출혈을 나타냈다(Shen *et al.* (1997) *Cell*, 89: 629-639; Wong *et al.* (1997) *Nature*, 387: 288-292). 반대로, 몇몇 그룹은 BACE1 넉아웃 마우스가 건강하고 부작용의 징후를 나타내지 않는다고 보고하였지만(Luo *et al.* (2001) *Nat. Neurosci.*, 4: 231-232; Roberds *et al.*

(2001) *Hum. Mol. Genet.*, 10: 1317-1324), 일 그룹은 그 외 생존 가능하고 수태 가능한 마우스에서 감지하기 힘든 신경화학 결핍 및 행동 변화를 알아냈다(Harrison *et al.* (2003) *Mol. Cell Neurosci.*, 24: 646-655). 최근의 연구가 BACE1 녹아웃 마우스가 말초 신경의 저수초형성을 나타낸다고 밝혀냈지만(Willem *et al.* (2006) *Science*, 314: 664-666), 성인 동물(여기서, 수초형성은 이미 일어남)에서의 BACE1 저해의 결과는 불명확하다. 최근에 BACE1은 ST6Gal I, PSGL-1, 전압 게이팅된 나트륨 채널의 서브유닛, APP 유사 단백질(APP-like protein: APLP), LDL 수용체 연관 단백질(LDL receptor related protein: LRP)을 포함하는 다중 기질, 및 가장 최근에는 III형 뉴레굴린 1(neuregulin 1: NRG1)을 개열시키는 것으로 보고되었다(Willem *et al.* (2006) *Science*, 314: 664-666; Hu *et al.* (2006) *Nat. Neurosci.*, 9: 1520-1525). 직접적으로 BACE1을 저해하는 것의 결과는 따라서 아직 완전히 이해되지 않고 있다.

[0016] 전이 상태 저해제와 복합체 형성된 BACE-1 활성 부위의 분자 모델링(Sauder *et al.* (2000) *J. Mol. Biol.*, 300: 241-248) 및 후속적인 X선 결정학(Hong *et al.* (2000) *Science*, 290: 150-153; Maillard *et al.* (2007) *J. Med. Chem.*, 50: 776-781)은 BACE-1-기질 상호작용에 대한 중요한 정보를 제공한다. 구조적으로, BACE-1 활성 부위는 다른 아스파틸 프로테아제보다 더 개방되고 덜 소수성이어서, 효과적인 생체내 BACE 저해제 후보의 개발이 어렵게 한다. 직접적인 BACE 저해제의 개발에 초점을 둔 많은 약물 개발 노력이 존재하지만, 임상 실험에서 아직까지 상당히 진전되지 않았다.

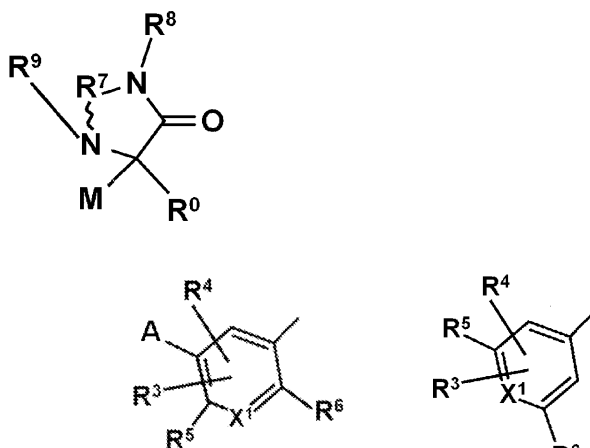
[0017] LY2811376 및 CTS21166과 같은 아주 적은 BACE 저해제가 임상 실험에 들어갔지만, 안정성 이유로 1상을 넘어 진전되지 않고 있다. BACE의 다른 생리학적인 기질의 발견은 BACE 저해제 또는 BACE 조절제의 임상 개발에서 중요한 우려를 키우고, 질환에 대한 치료로서 이 저해제의 진전에서 상당한 장애물이다.

발명의 내용

[0018] 소정의 실시형태에서, APP에 대한 BACE 활성을 저해하기에 효과적인 히단토인 화합물이 본 명세서에 제공된다. 특정한 이론에 구속됨이 없이, 본 명세서에서 확인된 히단토인의 활성은 특히 이 모이어티가 BACE/APP 복합체를 형성할 때 BACE 및/또는 APP에 대한 결합과 연관된 것으로 보인다고 생각된다. 따라서, 본 명세서에 기재된 화합물이 본 명세서에서 APP 결합-BACE 저해제(ABBI)라 지칭하는 새로운 종류의 화합물을 나타내고 APP 처리과정을 조절하는 새로운 기전을 제공하는 것으로 생각된다. 본 명세서에 기재된 히단토인은 개선된 뇌 투과성 및 작용성 BACE 저해를 나타내는 것으로 보인다.

[0019] 다양한 양상에서, 본 명세서에서 고려되는 본 발명(들)은 임의의 하나 이상의 하기 실시형태를 포함할 수 있지만, 이들로 제한될 필요는 없다:

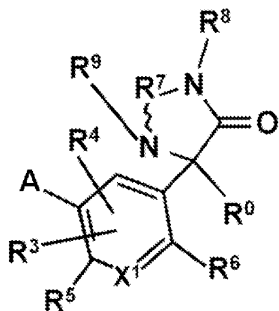
[0020] 실시형태 1: 하기 화학식에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 이의 호변이성질체, 이의 호변이성질체의 약학적으로 허용되는 염, 이의 거울상이성질체 또는 이의 거울상이성질체의 약학적으로 허용되는 염:



[0022] 식 중, M은 또는 이고; R⁷은 C=O, C=S, C-NH₂ 및 C=NH로 이루어진 군으로부터 선택되며, 물결선으로 표시된 결합은 R⁷이 C=O, C=S 또는 C=NH일 때 단일 결합이고 R⁷이 C-NH₂일 때 이중 결합이며; R⁸ 및 R⁹는 H, 알킬, 사이클로알킬 및 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 단 물결선으로 표시된 결합이 이중 결합일 때, R⁰가 부재하고; R⁰은 아릴, 치환된 아릴, 2치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 2치환된 헤테로아릴, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 알케닐 및 알킬닐로 이루어진 군으로부터 선

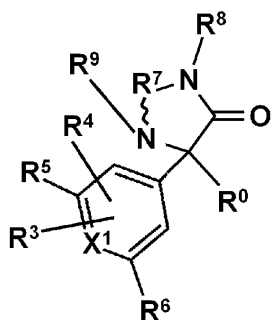
택되며; X^1 은 C-할로겐(예를 들어, Cl 또는 F), CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; A는 메틸 또는 H이며; R^5 및 R^6 은 할로겐, H, 알킬, 아릴, 트라이클로로메틸 및 트라이플루오로메틸로부터 독립적으로 선택되고; R^3 및 R^4 는 독립적으로 부재하거나, 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 티오알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며; X^1 이 C일 때, R^0 은 파라 위치에서 $-OCHF_2$ 로 1치환된 페닐이 아니다.

[0023] 실시형태 2: 실시형태 1에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식에 따른 화합물인 화합물:



[0024]

[0025] 실시형태 3: 실시형태 1에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식에 따른 화합물인 화합물:



[0026]

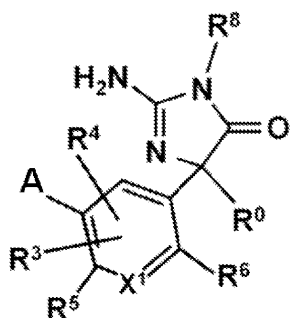
[0027] 실시형태 4: 실시형태 1-3 중 어느 하나에 있어서, R^5 및 R^6 은 할로겐, H, 알킬, 트라이클로로메틸 및 트라이플루오로메틸로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

[0028] 실시형태 5: 실시형태 1-4 중 어느 하나에 있어서, X^1 은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^5 및 R^6 은 독립적으로 선택되는 할로겐인 화합물.

[0029] 실시형태 6: 실시형태 1-5 중 어느 하나에 있어서, R^7 은 C=NH인 화합물.

[0030] 실시형태 7: 실시형태 1-5 중 어느 하나에 있어서, R^7 은 C=O인 화합물.

[0031] 실시형태 8: 실시형태 6에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물인 화합물:



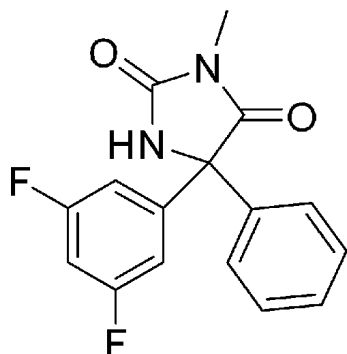
[0032]

[0033] 실시형태 9: 실시형태 8에 있어서, R^5 및 R^6 은 독립적으로 선택되는 할로겐인 화합물.

[0034] 실시형태 10: 실시형태 9에 있어서, R^5 및 R^6 은 동일한 할로겐인 화합물.

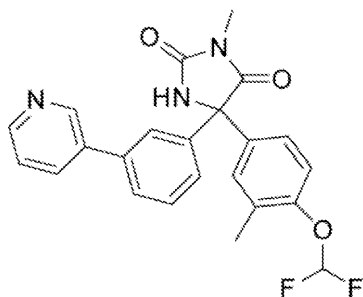
[0035] 실시형태 11: 실시형태 9에 있어서, R^5 및 R^6 은 둘 다 F인 화합물.

[0036] 실시형태 12: 실시형태 7에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물인 화합물:



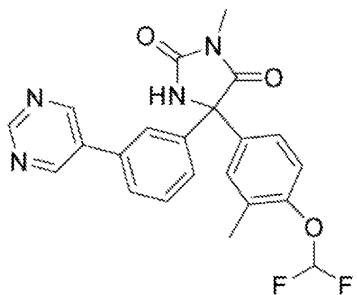
[0037]

[0038] 실시형태 13: 실시형태 7에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식의 화합물인 화합물:



[0039]

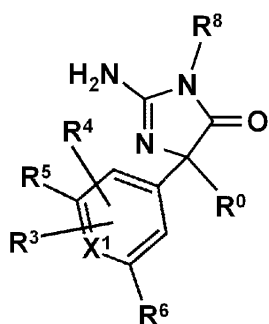
[0040] 실시형태 14: 실시형태 7에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식의 화합물인 화합물:



[0041]

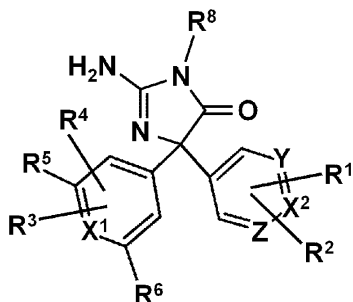
[0042] 실시형태 15: 실시형태 3에 있어서, R^7 은 C=S인 화합물.

[0043] 실시형태 16: 실시형태 1-5 중 어느 하나에 있어서, R^7 은 C-NH₂이고, 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물인 화합물:



[0044]

[0045] 실시형태 17: 실시형태 16에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식의 화합물인 화합물:



[0046]

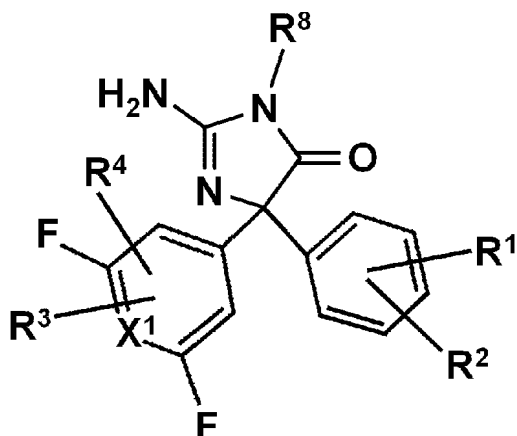
[0047] 식 중, R^1 및 R^2 는 독립적으로 부재하거나, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 티오알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^2 , Y 및 Z는 독립적으로 CH 또는 N이다.

[0048] 실시형태 18: 실시형태 1-17 중 어느 하나에 있어서, R^5 및 R^6 은 상이한 할로젠인 화합물.

[0049] 실시형태 19: 실시형태 1-17 중 어느 하나에 있어서, R^5 및 R^6 은 동일한 할로젠인 화합물.

[0050] 실시형태 20: 실시형태 1-19 중 어느 하나에 있어서, R^5 및 R^6 은 독립적으로 Cl 또는 F인 화합물.

[0051] 실시형태 21: 실시형태 17에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물인 화합물:

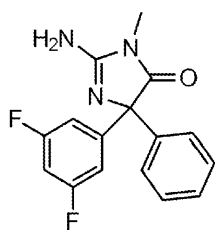


[0052]

[0053] 실시형태 22: 실시형태 1-7 및 15-21 중 어느 하나에 있어서, X^1 은 CH인 화합물.

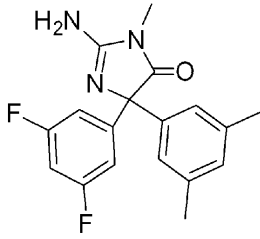
[0054] 실시형태 23: 실시형태 1-7 및 15-22 중 어느 하나에 있어서, R^8 은 H 또는 CH_3 인 화합물.

[0055] 실시형태 24: 실시형태 3에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물인 화합물:



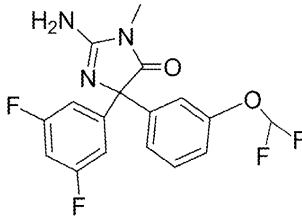
[0056]

[0057] 실시형태 25: 실시형태 3에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물인 화합물:



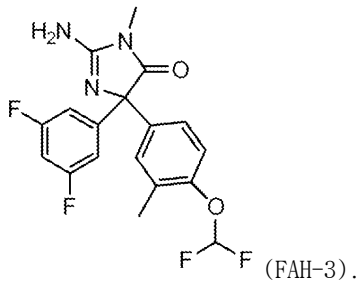
[0058]

[0059] 실시형태 26: 실시형태 3에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물인 화합물:



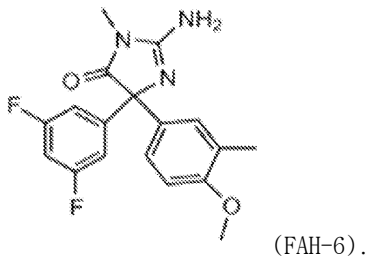
[0060]

[0061] 실시형태 27: 실시형태 3에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물인 화합물:



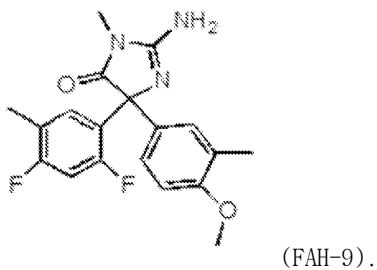
[0062]

[0063] 실시형태 28: 실시형태 3에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물인 화합물:



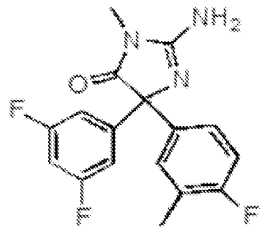
[0064]

[0065] 실시형태 29: 실시형태 3에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물인 화합물:



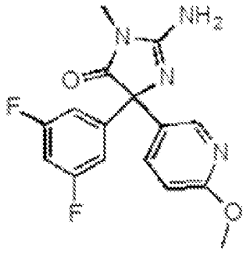
[0066]

[0067] 실시형태 30: 실시형태 3에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물인 화합물:



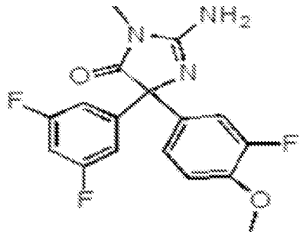
(FAH-10).

실시형태 31: 실시형태 3에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물인 화합물:



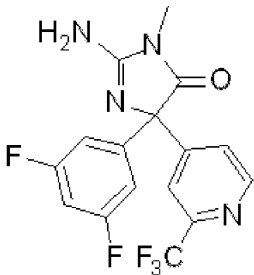
(FAH-11).

실시형태 32: 실시형태 3에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물인 화합물:



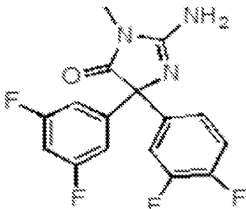
(FAH-12).

실시형태 33: 실시형태 3에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물인 화합물:



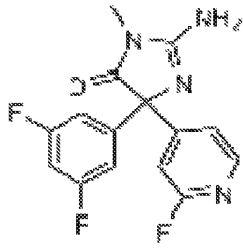
(FAH-13).

실시형태 34: 실시형태 3에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물인 화합물:



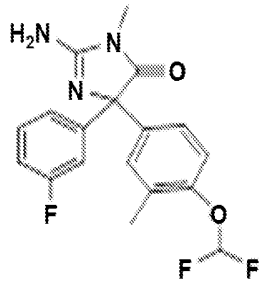
(FAH-14).

실시형태 35: 실시형태 3에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물인 화합물:



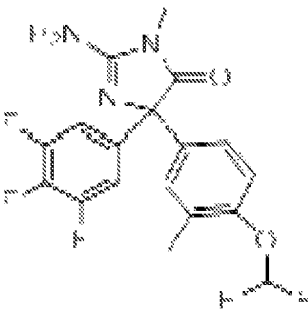
[0078] (FAH-15).

[0079] 실시형태 36: 실시형태 3에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물인 화합물:



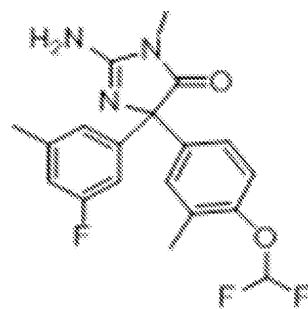
[0080] (FAH-17).

[0081] 실시형태 37: 실시형태 3에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물인 화합물:



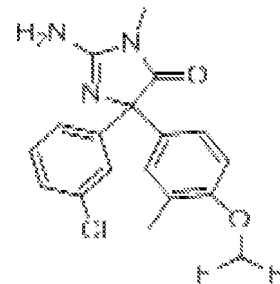
[0082] (FAH-19).

[0083] 실시형태 38: 실시형태 3에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물인 화합물:



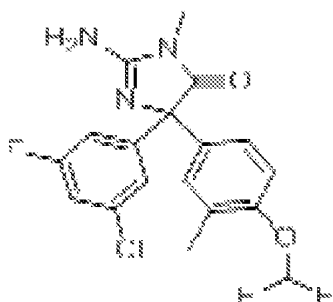
[0084] (FAH-22).

[0085] 실시형태 39: 실시형태 3에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물인 화합물:



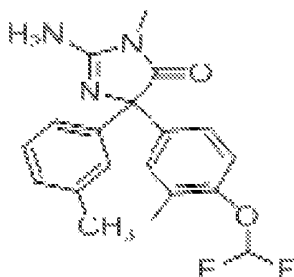
[0086] (FAH-23).

[0087] 실시형태 40: 실시형태 3에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물인 화합물:



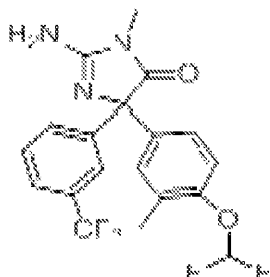
[0088] (FAH-25).

[0089] 실시형태 41: 실시형태 3에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물인 화합물:



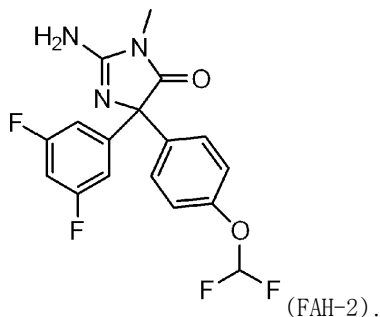
[0090] (FAH-27).

[0091] 실시형태 42: 실시형태 3에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물인 화합물:



[0092] (FAH-28).

[0093] 실시형태 43: 하기 화학식의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 이의 호변이성질체, 이의 호변이성질체의 약학적으로 허용되는 염, 이의 거울상이성질체 또는 이의 거울상이성질체의 약학적으로 허용되는 염:



[0094] (FAH-2).

[0095] 실시형태 44: 실시형태 1-43 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 실질적으로 순수한 S 거울상이성질체인 화합물.

[0096] 실시형태 45: 실시형태 1-43 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 실질적으로 순수한 R 거울상이성질체인 화합물.

[0097] 실시형태 46: 실시형태 1-45 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 APP 및/또는 효소 BACE 및/또는 APP/BACE

복합체에 결합하는 화합물.

- [0098] 실시형태 47: 실시형태 1-45 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 APP에 결합하고 효소 BACE를 저해하는 화합물.
- [0099] 실시형태 48: 약학적으로 허용되는 담체 및 실시형태 1-47 중 어느 하나에 따른 화합물을 포함하는 약제학적 제형.
- [0100] 실시형태 49: 실시형태 48에 있어서, 상기 제형은 경구 전달, 이소포레틱 전달(isophoretic delivery), 경피 전달, 비경구 전달, 에어로졸 투여, 흡입을 통한 투여, 정맥내 투여 및 직장 투여로 이루어진 군으로부터 선택되는 경로를 통한 투여를 위해 배합되는 약제학적 제형.
- [0101] 실시형태 50: 실시형태 48에 있어서, 상기 제형은 경구 투여를 위해 배합되는 약제학적 제형.
- [0102] 실시형태 51: 실시형태 48에 있어서, 상기 제형은 무균인 약제학적 제형.
- [0103] 실시형태 52: 실시형태 48-51 중 어느 하나에 있어서, 상기 제형은 단위 투약 제형인 약제학적 제형.
- [0104] 실시형태 53: 전알츠하이머 병증 및/또는 인지 장애의 발병을 예방하거나 지연시키고/시키거나, 전알츠하이머 병증 및/또는 인지 장애의 하나 이상의 증상을 경감시키고/시키거나, 전알츠하이머 병증 또는 인지 장애의 알츠하이머병으로의 진행을 예방하거나 지연시키는 방법으로서, 상기 방법은 전알츠하이머 인지 장애의 발병을 예방하거나 지연시키고/시키거나, 전알츠하이머 인지 장애의 하나 이상의 증상을 경감시키고/시키거나, 전알츠하이머 인지 장애의 알츠하이머병으로의 진행을 예방하거나 지연시키기에 충분한 양의 실시형태 1-47 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 실시형태 48-52 중 어느 하나에 따른 제형을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0105] 실시형태 54: 실시형태 53에 있어서, 상기 방법은 인지 무증상 전알츠하이머 병증으로부터 전알츠하이머 인지 장애로의 이행을 예방하거나 지연시키는 방법인 방법.
- [0106] 실시형태 55: 실시형태 53에 있어서, 상기 방법은 전알츠하이머 인지 장애의 발병을 예방하거나 지연시키는 방법인 방법.
- [0107] 실시형태 56: 실시형태 53에 있어서, 상기 방법은 전알츠하이머 인지 장애의 하나 이상의 증상을 경감시키는 단계를 포함하는 방법.
- [0108] 실시형태 57: 실시형태 53에 있어서, 상기 방법은 전알츠하이머 인지 장애의 알츠하이머병으로의 진행을 예방하거나 지연시키는 단계를 포함하는 방법.
- [0109] 실시형태 58: 실시형태 53-57 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 인간인 방법.
- [0110] 실시형태 59: 실시형태 53-58 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 50세 이상의 임상적으로 정상인 인간 대상체의 A β 의 바이오마커 양성반응을 나타내는 방법.
- [0111] 실시형태 60: 실시형태 53-58 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 무증상 뇌 아밀로이드증을 나타내는 방법.
- [0112] 실시형태 61: 실시형태 53-58 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 후속하는 신경퇴행과 함께 뇌 아밀로이드증을 나타내는 방법.
- [0113] 실시형태 62: 실시형태 53-58 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 후속하는 신경퇴행 및 감지하기 힘든 인지력/행동 쇠퇴와 함께 뇌 아밀로이드증을 나타내는 방법.
- [0114] 실시형태 63: 실시형태 61 또는 62에 있어서, 상기 후속하는 신경퇴행은 tau 및 FDG 흡수로 이루어진 군으로부터 선택되는 뉴런 손상의 1개 이상의 마커 상승에 의해 결정되는 방법.
- [0115] 실시형태 64: 실시형태 60-63 중 어느 하나에 있어서, 상기 뇌 아밀로이드증은 PET 또는 CSF 분석, 및 구조적 MRI(structural MRI: sMRI)에 의해 결정되는 방법.
- [0116] 실시형태 65: 실시형태 53-64 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 경도 인지 장애로 진단된 대상체인 방법.
- [0117] 실시형태 66: 실시형태 53-65 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 0 초과 및 약 1.5 미만의 임상 치매 순위를 나타내는 방법.
- [0118] 실시형태 67: 실시형태 53-66 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 인간인 방법.

- [0119] 실시형태 68: 실시형태 53-67 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 알츠하이머병을 전개시킬 위험에 있는 방법.
- [0120] 실시형태 69: 실시형태 53-68 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 알츠하이머병을 가질 가족성 위험을 갖는 방법.
- [0121] 실시형태 70: 실시형태 53-68 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 가족성 알츠하이머병(familial Alzheimer's disease: FAD) 돌연변이를 갖는 방법.
- [0122] 실시형태 71: 실시형태 53-68 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 APOE ϵ 4 대립유전자를 갖는 방법.
- [0123] 실시형태 72: 실시형태 53-71 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물의 투여는 MCI의 알츠하이머병으로의 진행을 지연시키거나 예방하는 방법.
- [0124] 실시형태 73: 실시형태 53-72 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 파킨슨병 또는 정신분열증의 유전적 위험 인자가 없고 이를 갖지 않는 방법.
- [0125] 실시형태 74: 실시형태 53-72 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 파킨슨병 또는 정신분열증을 갖거나 이의 위험에 있는 것으로 진단되지 않는 방법.
- [0126] 실시형태 75: 실시형태 53-72 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 알츠하이머병 이외의 신경학적 질환 또는 장애의 위험에 있는 것으로 진단되지 않는 방법.
- [0127] 실시형태 76: 실시형태 53-75 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여는 $A\beta$ 42, sAPP β , 전체-Tau(total-Tau: tTau), 포스포-Tau(phospho-Tau: pTau), APP네오, 가용성 $A\beta$ 40, pTau/ $A\beta$ 42 비(ratio) 및 tTau/ $A\beta$ 42 비로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 요소의 CSF 내 수준의 감소 및/또는 $A\beta$ 42/ $A\beta$ 40 비, $A\beta$ 42/ $A\beta$ 38 비, sAPP α , sAPP α /sAPP β 비, sAPP α / $A\beta$ 40 비 및 sAPP α / $A\beta$ 42 비로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 요소의 CSF 내 수준의 증가를 발생시키는 방법.
- [0128] 실시형태 77: 실시형태 53-76 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여는 상기 대상체의 뇌에서 플라크 로드(plaque load)를 감소시키는 방법.
- [0129] 실시형태 78: 실시형태 53-76 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여는 상기 대상체의 뇌에서 플라크 형성의 속도를 감소시키는 방법.
- [0130] 실시형태 79: 실시형태 53-76 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여는 상기 대상체의 인지 능력을 개선하는 방법.
- [0131] 실시형태 80: 실시형태 53-76 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여는 상기 대상체의 상기 임상 치매 순위(clinical dementia rating: CDR)의 개선, 안정 또는 이의 감소율의 감소를 발생시키는 방법.
- [0132] 실시형태 81: 실시형태 53-76 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 인간이고, 상기 투여는 상기 인간에 의해 감지되는 삶의 질을 개선하는 방법.
- [0133] 실시형태 82: 실시형태 53-81 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물 또는 제형은 경구 전달, 이소포레틱 전달, 경피 전달, 비경구 전달, 에어로졸 투여, 흡입을 통한 투여, 정맥내 투여 및 직장 투여로 이루어진 군으로부터 선택되는 경로를 통해 투여되는 방법.
- [0134] 실시형태 83: 실시형태 53-81 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물 또는 제형은 경구로 투여되는 방법.
- [0135] 실시형태 84: 실시형태 53-83 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여는 적어도 3주의 기간에 걸친 방법.
- [0136] 실시형태 85: 실시형태 53-83 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여는 적어도 6개월의 기간에 걸친 방법.
- [0137] 실시형태 86: 알츠하이머병의 하나 이상의 증상을 경감시키고/시키거나, 알츠하이머병을 역전시키고/시키거나, 알츠하이머병의 진행 속도를 감소시키는 방법으로서, 상기 방법은 알츠하이머병의 하나 이상의 증상을 경감시키고/시키거나, 알츠하이머병을 역전시키고/시키거나, 알츠하이머병의 진행 속도를 감소시키기에 충분한 양의 실시형태 1-47 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 실시형태 48-52 중 어느 하나에 제형을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0138] 실시형태 87: 실시형태 86에 있어서, 상기 대상체는 인간인 방법.
- [0139] 실시형태 88: 실시형태 87에 있어서, 상기 대상체는 적어도 50세의 인간인 방법.

- [0140] 실시형태 89: 실시형태 86-88 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 초기 알츠하이머병으로 진단된 방법.
- [0141] 실시형태 90: 실시형태 86-88 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 중기 알츠하이머병으로 진단된 방법.
- [0142] 실시형태 91: 실시형태 86-88 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 후기 알츠하이머병으로 진단된 방법.
- [0143] 실시형태 92: 실시형태 86-91 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여는 알츠하이머병의 중증도를 감소시키는 방법.
- [0144] 실시형태 93: 실시형태 86-91 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여는 알츠하이머병의 하나 이상의 증상을 경감시키는 방법.
- [0145] 실시형태 94: 실시형태 86-91 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여는 알츠하이머병의 진행 속도를 감소시키는 방법.
- [0146] 실시형태 95: 실시형태 86-94 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여는 $A\beta 42$, sAPP β , 전체-Tau(tTau), 포스포-Tau(pTau), APP네오, 가용성 $A\beta 40$, pTau/ $A\beta 42$ 비 및 tTau/ $A\beta 42$ 비로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 요소의 CSF 내 수준의 감소 및/또는 $A\beta 42/A\beta 40$ 비, $A\beta 42/A\beta 38$ 비, sAPP α , sAPP α /sAPP β 비, sAPP α / $A\beta 40$ 비 및 sAPP α / $A\beta 42$ 비로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 요소의 CSF 내 수준의 증가를 발생시키고, 인지 무증상 전알츠하이머 병증으로부터 전알츠하이머 인지 장애로의 이행을 예방하거나 지연시키는 방법인 방법.
- [0147] 실시형태 96: 실시형태 86-95 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여는 상기 대상체의 뇌에서 플라크 로드를 감소시키는 방법.
- [0148] 실시형태 97: 실시형태 86-95 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여는 상기 대상체의 뇌에서 플라크 형성의 속도를 감소시키는 방법.
- [0149] 실시형태 98: 실시형태 86-95 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여는 상기 대상체의 인지 능력을 개선하는 방법.
- [0150] 실시형태 99: 실시형태 86-95 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여는 상기 대상체의 상기 임상 치매 순위(CDR)의 개선, 안정 또는 이의 감소율의 감소를 발생시키는 방법.
- [0151] 실시형태 100: 실시형태 86-95 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 인간이고, 상기 투여는 상기 인간에 의해 감지되는 삶의 질을 개선하는 방법.
- [0152] 실시형태 101: 실시형태 86-95 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여는 뇌 아밀로이드증 및/또는 후속하는 신경퇴행을 감소시키는 방법.
- [0153] 실시형태 102: 실시형태 101에 있어서, 상기 후속하는 신경퇴행은 tau, FDG 흡수, sAPP알파의 감소, sAPP베타의 증가 및 Abeta로 이루어진 군으로부터 선택되는 뉴런 손상의 1개 이상의 마커에 의해 결정되는 방법.
- [0154] 실시형태 103: 실시형태 101 또는 102에 있어서, 상기 뇌 아밀로이드증은 아밀로이드/tau 결합체를 사용한 PET, CSF 분석 및 구조적 MRI(sMRI)에 의해 결정되는 방법.
- [0155] 실시형태 104: 실시형태 86-103 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 알츠하이머병을 나타내는 임상 치매 순위를 나타내는 방법.
- [0156] 실시형태 105: 실시형태 86-104 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 알츠하이머병을 가질 가족성 위험을 갖는 방법.
- [0157] 실시형태 106: 실시형태 86-105 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 가족성 알츠하이머병(FAD) 돌연변이를 갖는 방법.
- [0158] 실시형태 107: 실시형태 86-105 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 APOE $\epsilon 4$ 대립유전자를 갖는 방법.
- [0159] 실시형태 108: 실시형태 86-107 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 파킨슨병 또는 정신분열증의 유전적 위험 인자가 없고 이를 갖지 않는 방법.
- [0160] 실시형태 109: 실시형태 86-107 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 파킨슨병 또는 정신분열증을 갖거나 이의 위험에 있는 것으로 진단되지 않는 방법.
- [0161] 실시형태 110: 실시형태 86-109 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 알츠하이머병 이외의 신경학적 질환 또는 장애를 갖지 않는 방법.

- [0162] 실시형태 111: 실시형태 86-110 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 알츠하이머병 이외의 신경학적 질환 또는 장애를 갖거나 이의 위험에 있는 것으로 진단되지 않는 방법.
- [0163] 실시형태 112: 실시형태 86-111 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 경구 전달, 이소포레틱 전달, 경피 전달, 비경구 전달, 에어로졸 투여, 흡입을 통한 투여, 정맥내 투여 및 직장 투여로 이루어진 군으로부터 선택되는 경로를 통해 투여되는 방법.
- [0164] 실시형태 113: 실시형태 86-112 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 경구 전달, 이소포레틱 전달, 경피 전달, 비경구 전달, 에어로졸 투여, 흡입을 통한 투여, 정맥내 투여 및 직장 투여로 이루어진 군으로부터 선택되는 경로를 통한 투여를 위해 제형화된 방법.
- [0165] 실시형태 114: 실시형태 86-113 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 경구로 투여되는 방법.
- [0166] 실시형태 115: 실시형태 86-114 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여는 적어도 3주의 기간에 걸친 방법.
- [0167] 실시형태 116: 실시형태 86-114 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여는 적어도 6개월의 기간에 걸친 방법.
- [0168] 실시형태 117: 실시형태 53-116 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 디설피람 및/또는 이의 유사체, 호노키올 및/또는 이의 유사체, 트로피세트론 및/또는 이의 유사체, 니메타제팜 및/또는 이의 유사체, 트로피놀-에스터 및/또는 관련 에스터 및/또는 이의 유사체, TrkA 키나제 저해제(예를 들어 ADDN-1351) 및/또는 이의 유사체, D2 수용체 효현제, 알파1-아드레날린성 수용체 길항제, 및, 갈랑긴, 갈랑긴 프로드럭, 루틴, 루틴 프로드럭, 및 다른 플라보노이드 및 플라보노이드 프로드럭을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는, APP 특이적 BACE 저해제로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 물질과 병용되어 투여되는 방법.
- [0169] 실시형태 118: 실시형태 117에 있어서, 상기 화합물은 트로피세트론과 병용되어 투여되는 방법.
- [0170] 실시형태 119: 포유동물에서 연령 관련 황반변성(age-related macular degeneration: AMD)에서 진행을 느리게 하거나 이를 정지시키거나 역전시키는 방법으로서, 상기 포유동물에서 연령 관련 황반변성에서 진행을 느리게 하거나 이를 정지시키거나 역전시키기에 충분한 양의 실시형태 1-47 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 실시형태 48-52 중 어느 하나에 따른 제형을 상기 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0171] 실시형태 120: BACE 활성과 관련된 질환 또는 장애를 이를 필요로 하는 대상체에서 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 치료학적 유효량의 실시형태 1-47 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 실시형태 48-52 중 어느 하나에 따른 제형을 상기 대상체에게 제공하는 단계를 포함하는 방법.
- [0172] 실시형태 121: 실시형태 120에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 알츠하이머병; 인지 장애, 다운 증후군, HCHWA-D, 인지력 감소, 노인성 치매, 뇌 아밀로이드 맥관병증 및 신경퇴행성 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.
- [0173] 실시형태 122: 실시형태 121에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 아밀로이드 침착물의 생성 및/또는 신경원섬유 엉킴을 특징으로 하는 방법.
- [0174] 실시형태 123: 실시형태 1-47 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 실시형태 48-52 중 어느 하나에 따른 제형을 포함하는 하나 이상의 용기를 포함하는 키트.
- [0175] 실시형태 124: 실시형태 123에 있어서, 상기 키트는 디설피람 및/또는 이의 유사체, 호노키올 및/또는 이의 유사체, 트로피세트론 및/또는 이의 유사체, 니메타제팜 및/또는 이의 유사체, 트로피놀-에스터 및/또는 관련 에스터 및/또는 이의 유사체, TrkA 키나제 저해제(예를 들어 ADDN-1351) 및/또는 이의 유사체, D2 수용체 효현제, 알파1-아드레날린성 수용체 길항제, 및, 갈랑긴, 갈랑긴 프로드럭, 루틴, 루틴 프로드럭, 및 다른 플라보노이드 및 플라보노이드 프로드럭을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는, APP 특이적 BACE 저해제로 이루어진 군으로부터 선택되는 제2 물질을 추가로 포함하는 키트.
- [0176] 실시형태 125: 실시형태 124에 있어서, 상기 제2 물질은 트로피세트론인 키트.
- [0177] 실시형태 126: 실시형태 123-125 중 어느 하나에 있어서, 상기 키트에 함유된 활성 물질에 대한 투약량 및 치료 섭생을 교시하는 복약 자료를 추가로 포함하는 키트.
- [0178] 실시형태 127: 실시형태 1-126 중 어느 하나에 있어서, 상기 실시형태는 FAH-2를 명확히 배제하는 화합물, 방법 또는 키트.

- [0179] 실시형태 128: 실시형태 1-127 중 어느 하나에 있어서, 상기 실시형태는 FAH-3을 명확히 배제하는 화합물, 방법 또는 키트.
- [0180] 실시형태 129: 실시형태 1-128 중 어느 하나에 있어서, 상기 실시형태는 FAH-1을 명확히 배제하는 화합물, 방법 또는 키트.
- [0181] 실시형태 130: 실시형태 1-129 중 어느 하나에 있어서, 상기 실시형태는 FAH-4를 명확히 배제하는 화합물, 방법 또는 키트.
- [0182] 실시형태 131: 실시형태 1-130 중 어느 하나에 있어서, 상기 실시형태는 FAH-5를 명확히 배제하는 화합물, 방법 또는 키트.
- [0183] 실시형태 132: 실시형태 1-131 중 어느 하나에 있어서, 상기 실시형태는 FAH-6을 명확히 배제하는 화합물, 방법 또는 키트.
- [0184] 실시형태 133: 실시형태 1-132 중 어느 하나에 있어서, 상기 실시형태는 FAH-7을 명확히 배제하는 화합물, 방법 또는 키트.
- [0185] 실시형태 134: 실시형태 1-133 중 어느 하나에 있어서, 상기 실시형태는 FAH-8을 명확히 배제하는 화합물, 방법 또는 키트.
- [0186] 실시형태 135: 실시형태 1-134 중 어느 하나에 있어서, 상기 실시형태는 FAH-10을 명확히 배제하는 화합물, 방법 또는 키트.
- [0187] 실시형태 136: 실시형태 1-135 중 어느 하나에 있어서, 상기 실시형태는 FAH-11을 명확히 배제하는 화합물, 방법 또는 키트.
- [0188] 실시형태 137: 실시형태 1-136 중 어느 하나에 있어서, 상기 실시형태는 FAH-12를 명확히 배제하는 화합물, 방법 또는 키트.
- [0189] 실시형태 138: 실시형태 1-137 중 어느 하나에 있어서, 상기 실시형태는 FAH-13을 명확히 배제하는 화합물, 방법 또는 키트.
- [0190] 실시형태 139: 실시형태 1-138 중 어느 하나에 있어서, 상기 실시형태는 FAH-14를 명확히 배제하는 화합물, 방법 또는 키트.
- [0191] 실시형태 140: 실시형태 1-139 중 어느 하나에 있어서, 상기 실시형태는 FAH-15를 명확히 배제하는 화합물, 방법 또는 키트.
- [0192] 실시형태 141: 실시형태 1-140 중 어느 하나에 있어서, 상기 실시형태는 FAH-17을 명확히 배제하는 화합물, 방법 또는 키트.
- [0193] 실시형태 142: 실시형태 1-141 중 어느 하나에 있어서, 상기 실시형태는 FAH-19를 명확히 배제하는 화합물, 방법 또는 키트.
- [0194] 실시형태 143: 실시형태 1-142 중 어느 하나에 있어서, 상기 실시형태는 FAH-22를 명확히 배제하는 화합물, 방법 또는 키트.
- [0195] 실시형태 144: 실시형태 1-143 중 어느 하나에 있어서, 상기 실시형태는 FAH-23을 명확히 배제하는 화합물, 방법 또는 키트.
- [0196] 실시형태 145: 실시형태 1-144 중 어느 하나에 있어서, 상기 실시형태는 FAH-25를 명확히 배제하는 화합물, 방법 또는 키트.
- [0197] 실시형태 146: 실시형태 1-145 중 어느 하나에 있어서, 상기 실시형태는 FAH-27을 명확히 배제하는 화합물, 방법 또는 키트.
- [0198] 실시형태 147: 실시형태 1-146 중 어느 하나에 있어서, 상기 실시형태는 FAH-28을 명확히 배제하는 화합물, 방법 또는 키트.
- [0199] 실시형태 148: 실시형태 1-147 중 어느 하나에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물(들)(또는 이의 호변이성질체 또는 입체이성질체; 또는 상기 화합물, 상기 입체이성질체 또는 상기 호변이성질체의 약학적으로 허용되는 염

또는 용매화물)은 경련 및/또는 간질로 진단되지 않거나 이들에 대한 치료 중에 있는 대상체에게 투여되는 화합물, 방법 또는 키트.

[0200] 실시형태 149: 실시형태 1-148 중 어느 하나에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물(들)(또는 이의 호변이성질체 또는 입체이성질체; 또는 상기 화합물, 상기 입체이성질체 또는 상기 호변이성질체의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물)은 부정맥, 간질, 신경외과 수술, 말초 신경병증, 류마티스성 관절염, 발작 예방, 발작, 간질 중첩증(status epilepticus) 및/또는 삼차 신경통 중 하나 이상에 놓이지 않고/않거나, 이들로 진단되지 않고/않거나, 이들에 대한 치료 중에 있는 대상체에게 투여되는 화합물, 방법 또는 키트.

[0201] **정의**

[0202] 달리 기재되지 않은 한, 화합물(예를 들어, 본 명세서에 기재된 히단토인)에 대한 언급은, 도시된 구조 또는 화학 명칭의 화학 집합체의, 약학적으로 허용되는 염, 프로드럭, 호변이성질체, 교대하는 고체 형태, 비공유 복합체 및 이들의 조합을 포함하도록 광범위하게 해석되어야 한다.

[0203] 일반적으로, 소정의 원소, 예컨대 수소 또는 H에 대한 언급은 그 원소의 모든 동위원소를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, R 기가 수소 또는 H를 포함하는 것으로 정의된 경우, 이것은 중수소 및 삼중수소를 또한 포함한다. 따라서, 동위원소로 표시된 화합물은 본 발명의 범위 내에 있다.

[0204] 약학적으로 허용되는 염은 동물 또는 인간에 대한 투여에 적합한 모 화합물의 임의의 염이다. 약학적으로 허용되는 염은 산의 투여의 결과로서 생체내 형성될 수 있는 임의의 염, 또 다른 염, 또는 산 또는 염으로 전환된 프로드럭을 또한 의미한다. 염은 화합물의 1종 이상의 이온 형태, 예컨대 1종 이상의 상응하는 반대이온과 회합된 짝산 또는 짝염기를 포함한다. 염은 1종 이상의 탈양성자와 산 기(예를 들어, 카복실산), 1종 이상의 양성자와 염기 기(예를 들어, 아민) 또는 둘 다(예를 들어, 양쪽성이온)를 형성하거나 도입할 수 있다.

[0205] 프로드럭은 투여 후 치료학적 활성 화합물로 전환되는 화합물이다. 예를 들어, 전환은 에스터기, 예컨대 모 화합물의 카복실산기의 C₁-C₆ 알킬 에스터, 또는 일부 다른 생물학적으로 불안정 기(labile group)의 가수분해에 의해 발생할 수 있다. 프로드럭 제법은 당해 분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌[Richard B. Silverman, *Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, 2d Ed., Elsevier Academic Press: Amsterdam, 2004, pp. 496-557]의 일 챕터인 "프로드럭 및 약물 전달 시스템(Prodrugs and Drug Delivery Systems)"은 본 대상에 대한 추가의 상세내용을 제공한다.

[0206] 호변이성질체는 서로 평형인 이성질체이다. 예를 들어, 호변이성질체는 양성자, 수소 원자 또는 하이드라이드 이온의 전달이 관련될 수 있다.

[0207] 입체화학이 명확히 설명되지 않은 한, 구조는 순수한 또는 임의의 가능한 혼합물 둘 다의 모든 가능한 입체이성질체를 포함하도록 의도된다.

[0208] 교대하는 고체 형태는 본 명세서에 기재된 절차의 실행으로부터 생길 수 있는 것과 다른 고체 형태이다. 예를 들어, 교대하는 고체 형태는 다형, 상이한 유형의 비결정질 고체 다형, 유리 등일 수 있다. 다양한 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 임의의 화합물의 교대하는 고체 형태가 고려된다.

[0209] 일반적으로, "치환된"은 내부에 함유된 수소 원자에 대한 1개 이상의 결합이 비수소 또는 비탄소 원자에 대한 결합에 의해 대체된 하기 정의된 유기 기(예를 들어, 알킬기)를 의미한다. 치환된 기는 탄소(들) 또는 수소(들) 원자에 대한 1개 이상의 결합이, 이종원자에 대한 이중 또는 삼중 결합을 포함하는, 1개 이상의 결합에 의해 대체된 기를 또한 포함한다. 따라서, 치환된 기는, 달리 기재되지 않은 한, 1개 이상의 치환기로 치환될 것이다. 몇몇 실시형태에서, 치환된 기는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 치환기에 의해 치환된다. 치환기 기의 예는 할로젠(즉, F, Cl, Br 및 I); 하이드록실; 알콕시, 알켄옥시, 알킨옥시, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 헤테로사이클릴옥시 및 헤테로사이클릴알콕시 기; 카보닐(옥소); 카복실; 에스터; 유레탄; 옥심; 하이드록실아민; 알콕시아민; 아르알콕시아민; 티올; 설퍼아이드; 설퍼사이드; 설펜; 설펜; 설펜아마이드; 아민; N-옥사이드; 하이드라진; 하이드라자이드; 하이드라존; 아자이드; 아마이드; 유레아; 아미딘; 구아니딘; 엔아민; 이미드; 아이소시아네이트; 아이소티오시아네이트; 사이아네이트; 티오시아네이트; 이민; 나이트로 기; 나이트릴(즉, CN) 등을 포함한다.

[0210] 용어 "알킬"은 노말 알킬, 분지쇄 알킬, 사이클로알킬 및 또한 사이클로알킬-알킬로 공지된 임의의 및 모든 기를 의미하고 포괄한다. 예시적인 알킬기는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, n-뷰틸, 아이소뷰틸, sec-뷰틸, t-뷰틸, 옥틸 및 데실을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 용어 "사이클로알킬"은 다환식, 포

화 하이드로카빌 기를 포함하는 고리식을 의미한다. 예는 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 다이사이클로펜틸, 노르보닐, 옥타하이드로나프틸 및 스피로[3.4]옥틸을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 소정의 실시형태에서, 알킬기는 1-12개의 탄소 원자(C₁₋₁₂ 알킬) 또는 1-9개의 탄소 원자(C₁₋₉ 알킬) 또는 1-6개의 탄소 원자(C₁₋₆ 알킬) 또는 1-5개의 탄소 원자(C₁₋₅ 알킬) 또는 탄소 원자(C₁₋₄ 알킬) 또는 1-3개의 탄소 원자(C₁₋₃ 알킬) 또는 1-2개의 탄소 원자(C₁₋₂ 알킬)를 함유한다.

[0211] 예의 방식으로, 용어 "C₁₋₆ 알킬기"는 1개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 의미하고, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 아이소프로필기, n-뷰틸기, 아이소뷰틸기, tert-뷰틸기, sec-뷰틸기, n-펜틸기, tert-아밀기, 3-메틸뷰틸기, 네오펜틸기 및 n-헥실기로 예시될 수 있다.

[0212] 용어 "알콕시"는, 본 명세서에 사용된 바대로, 단일 말단 산소 원자를 통해 연결된 알킬기를 의미한다. "알콕시"기는 -O-알킬(여기서, 알킬은 상기 정의된 바와 같음)로 표시될 수 있다. 용어 "아릴콕시"는 유사한 방식으로 사용되고, -O-아릴(아릴은 하기 정의됨)로 표시될 수 있다. 용어 "하이드록시"는 -OH를 의미한다.

[0213] 유사하게, 용어 "알킬티오"는, 본 명세서에 사용된 바대로, 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 정의됨)로 표시될 수 있다. 용어 "머캅토"는 -SH를 의미한다.

[0214] 아릴기는 이중원자를 함유하지 않는 고리식 방향족 탄화수소이다. 아릴기는 단환식, 이환식 및 다환식 고리계를 포함한다. 따라서, 아릴기는 페닐, 아줄레닐, 헵타레닐, 바이페닐레닐, 인다세닐, 플루오레닐, 페난트레닐, 트라이페닐레닐, 피레닐, 나프타세닐, 크리세닐(chrysenyl), 바이페닐, 안트라세닐, 인데닐, 인다닐, 펜타레닐 및 나프틸기를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 몇몇 실시형태에서, 아릴기는 거의 고리 부분에서 6-14개의 탄소 및 다른 곳에서 6개 내지 12개 또는 심지어 6-10개의 탄소 원자를 함유한다. "아릴기"의 구조는 융합 고리를 함유하는 기, 예컨대 융합 방향족-지방족 고리계(예를 들어, 인다닐, 테트라하이드로나프틸 등)를 포함하지만, 이것은 고리 구성원 중 하나에 연결된 알킬 또는 할로 기와 같은 다른 기를 갖는 아릴기를 포함하지 않는다. 오히려, 톨릴과 같은 기는 치환된 아릴기로 칭해진다. 대표적인 치환된 아릴기는 1치환 또는 1회 초과 치환될 수 있다. 예를 들어, 1치환된 아릴기는 상기 기재된 것과 같은 치환기로 치환될 수 있는 2치환, 3치환, 4치환, 5치환 또는 6치환된 페닐 또는 나프틸기를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0215] 용어 "헤테로아릴기"는 O, S 및 N으로부터 선택되는 하나 이상의 이중원자를 함유하는 단환식 또는 축합 고리 방향족 헤테로사이클릭 기를 의미한다. 방향족 헤테로사이클릭 기가 축합 고리를 갖는 경우, 이것은 부분 수소화 단환식 기를 포함할 수 있다. 이러한 헤테로아릴기의 예는 피라졸릴기, 티아졸릴기, 아이소티아졸릴기, 티아다리아졸릴기, 이미다졸릴기, 퓨릴기, 티에닐기, 옥사졸릴기, 이속사졸릴기, 피롤릴기, 이미다졸릴기, (1,2,3)- 및 (1,2,4)-트리아졸릴기, 테트라졸릴기, 피라닐기, 피리딜기, 피리미디닐기, 피라지닐기, 피리다지닐기, 퀴놀릴기, 아이소퀴놀릴기, 벤조퓨라닐기, 아이소벤조퓨라닐기, 인돌릴기, 아이소인돌릴기, 인다졸릴기, 벤조이미다졸릴기, 벤조트리아졸릴기, 벤조사졸릴기, 벤조티아졸릴기, 벤조[b]티오펜닐기, 티에노[2,3-b]티오펜닐기, (1,2)- 및 (1,3)-벤조사티올기, 크로메닐기, 2-옥소크로메닐기, 벤조티아다리아졸릴기, 퀴놀리지닐기, 프탈라지닐기, 나프티리디닐기, 퀴녹살리닐기, 퀴나졸리닐기, 신놀리닐기 및 카바졸릴기를 포함한다.

[0216] 화합물의 "유도체"는 화학적으로 변형된 화합물을 의미하고, 화학 변형은 화합물의 1개 이상의 작용기에서 발생한다. 그러나, 유도체는 이것이 유도된 화합물의 약물학적 활성을 보유하거나 증대시키는 것으로 예상된다.

[0217] 본 명세서에 사용된 바대로, "투여하는"은 예를 들어 장관, 비경구, 폐 및 국소/경피 투여를 포함하는 국소 및 전신 투여를 의미한다. 본 명세서에 기재된 방법에서 용도 발견된 물질(예를 들어, 본 명세서에 기재된 히단토인, 또는 이의 호변이성질체(들) 또는 입체이성질체(들), 또는 상기 히단토인(들), 상기 입체이성질체(들) 또는 상기 호변이성질체(들)의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이들의 유사체, 유도체 또는 프로드럭)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 리포솜 제형, 정맥내 점적주사, 경피 패치 등의 사용을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

- [0218] 용어 "전신 투여" 및 "전신으로 투여된다"는 본 명세서에 기재된 물질(들) 또는 조성물이 순환계를 통해 약제학적 작용의 표적 부위를 포함하는 신체의 부위로 전달되도록 상기 물질(들) 또는 조성물을 포유동물에게 투여하는 방법을 의미한다. 전신 투여는 경구, 비강내, 직장 및 비경구 투여(예를 들어, 소화관을 통하지 않은 투여, 예컨대 근육내, 정맥내, 동맥내, 경피 및 피하)를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0219] 용어 "동시 투여하는" 또는 "동시 투여" 또는 "함께 투여하는"은, 예를 들어 본 명세서에 기재된 활성 물질(들), 예를 들어 본 명세서에 기재된 히단토인, 또는 이의 호변이성질체(들) 또는 입체이성질체(들), 또는 상기 히단토인(들), 상기 입체이성질체(들) 또는 상기 호변이성질체(들)의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이들의 유사체, 유도체 또는 프로드럭, 및 제2 활성 물질(예를 들어, 인지 인핸서(cognition enhancer))와 관련하여 사용될 때, 상기 물질(들) 및/또는 제2 활성 물질 둘 다가 생리학적 효과를 동시에 성취할 수 있게 하는 이들의 투여를 의미한다. 그러나, 2종의 물질은 함께 투여될 필요는 없다. 소정의 실시형태에서, 1종의 물질의 투여는 다른 것의 투여에 선행할 수 있다. 동시의 생리학적 효과가 순환 시 동시에 물질 둘 다의 존재를 반드시 필요로 하는 것은 아니다. 그러나, 소정의 실시형태에서, 동시 투여는 통상적으로 상기 물질 둘 다의 임의의 소정의 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.
- [0220] 용어 "유효량" 또는 "약학적 유효량"은 포유동물에서 경도 인지 장애(MCI)와 연관된 하나 이상의 증상을 완화하기에 충분한 양, 또는 포유동물에서 뇌에서의 아밀로이드 침착을 특징으로 하는 질환의 중증도를 낮추거나 이의 진행을 지연시키기에 충분한 양(예를 들어, 치료학적 유효량), 포유동물에서 뇌에서의 아밀로이드 침착을 특징으로 하는 질환의 위험을 감소시키거나 이의 발병을 지연시키고/시키거나, 이의 최종 중증도를 감소시키기에 충분한 양(예를 들어, 예방학적 유효량)과 같은 원하는 결과를 발생시키는 데 필요한 1종 이상의 물질(들)의 양 및/또는 투약량 및/또는 투약 섭생을 의미한다.
- [0221] "투여되도록 한다"의 구절은, 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 한다는 대상체에 대한 적절한 치료학적 또는 예방학적 섭생, 및/또는 처방되는 특정한 물질(들)의 진단 및/또는 결정을 수반할 수 있다. 이러한 처방은 예를 들어 처방전의 작성, 의학 기록의 작성 등을 포함할 수 있다.
- [0222] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은, 용어 "치료하는" 및 "치료"는 이 용어가 적용되는 질환 또는 병증, 또는 이러한 질환 또는 병증의 하나 이상의 증상의 발병을 지연시키거나, 이의 진행을 지체시키거나 역전시키거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이를 경감시키거나 예방하는 것을 의미한다.
- [0223] 용어 "완화하는"은 이 병리 또는 질환의 하나 이상의 증상의 감소 또는 제거, 및/또는 이 병리 또는 질환의 하나 이상의 증상의 속도의 감소 또는 이의 발병 또는 중증도의 지연, 및/또는 이 병리 또는 질환의 예방을 의미한다. 소정의 실시형태에서, 병리 또는 질환의 하나 이상의 증상의 감소 또는 제거는 병리 또는 질환에 특징적인 1개 이상의 마커의 감소 또는 제거(예를 들어, 전체-Tau(tTau), 포스포-Tau(pTau), APP네오, 가용성 A β 40, pTau/A β 42 비 및 tTau/A β 42 비의 감소 또는 제거, 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 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 요소의 CSF 내 수준의 증가), 및/또는 하나 이상의 진단 기준(예를 들어, 임상 치매 순위(CDR))의 감소, 안정 또는 역전을 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0224] 본 명세서에 사용된 바대로, "실질적으로 이루어진"의 구절은 방법 또는 조성물에서 언급된 활성 약제학적 물질의 속 또는 중을 의미하고, 언급된 적응증 또는 목적을 위해 실질적인 활성을 단독으로 갖지 않는 다른 물질을 추가로 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, "실질적으로 이루어진"의 구절은 언급된 물질(들)(예를 들어, ASBI, 예컨대 갈랑긴, 루틴 및 이들의 유사체, 유도체 또는 프로드럭) 이외의 신경약물학적 활성을 갖는 1종 이상의 추가의 물질의 포함을 명확히 배제한다. 몇몇 실시형태에서, "실질적으로 이루어진"의 구절은 본 명세서에 기재된 활성 물질(들)(예를 들어, ASBI, 예컨대 갈랑긴, 루틴 및 이들의 유사체, 유도체 또는 프로드럭) 이외의 종1 이상의 추가의 활성 물질의 포함을 명확히 배제한다. 몇몇 실시형태에서, "실질적으로 이루어진"의 구절은 1종 이상의 아세틸콜린에스테라제 저해제의 포함을 명확히 배제한다.
- [0225] 용어 "대상체", "개체" 및 "환자"는 상호 교환되어 포유동물, 바람직하게는 인간 또는 비인간 영장류, 그러나 또한 가축 포유동물(예를 들어, 개과 또는 고양이과), 실험실 포유동물(예를 들어, 마우스, 랫트, 래빗, 햄스터, 기니 피그) 및 농업용 포유동물(예를 들어, 말과, 소과, 돼지과, 양과)을 의미한다. 다양한 실시형태에서, 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. 소정의 실시형태에서, 대상체는 주치의 또는 다른 건강 종사자의 관리 또는 처방 하에 있지 않을 수 있다.

[0226] 용어 "제형" 또는 "약물 제형" 또는 "투약 형태" 또는 "약제학적 제형"은 본 명세서에 사용된 바대로 대상체에 대한 전달을 위해 적어도 1종의 치료제 또는 약제를 함유하는 조성물을 의미한다. 소정의 실시형태에서, 투약 형태는 소정의 "제형" 또는 "약물 제형"을 포함하고, 로젠지, 환제, 정제, 캡슐, 좌제, 막, 스트립(strip), 액체, 패치, 필름, 겔, 스프레이의 형태로 또는 다른 형태로 환자에게 투여될 수 있다.

[0227] 용어 "점막"은 일반적으로 신체의 임의의 점액 코팅된 생물막을 의미한다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 활성 물질(들)은 본 명세서에서 협측, 혀 밑(perlingual), 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 통합 흡수가 중요하다. 따라서, 경구, 협측, 설하, 잇몸 및 구개 흡수가 본 명세서에서 고려된다.

[0228] 용어 약물 등의 "경점막" 전달은 점막을 통한 또는 이에 걸친 전달의 모든 형태를 포괄하도록 의도된다.

[0229] 용어 "생물점착"은 본 명세서에 사용된 바대로 점막과 같은 생물 표면에 대한 투약 형태(들)의 점착의 과정을 의미한다.

[0230] "제어된 약물 전달"은 생체내 원하는 약동학적 프로파일을 성취하기 위해 제어된 방식의 소정의 투약 형태로부터의 약물의 방출 또는 투여를 의미한다. "제어된" 약물 전달의 양상은 약물 방출의 원하는 동역학을 확립하기 위해 제형 및/또는 투약 형태를 조작하는 능력이다.

[0231] "지속적인 약물 전달"은 몇 분 내지 수 시간, 일, 주 또는 개월 연장될 수 있는, 오래 걸리지만 특정한 시간 기간에 걸친 지속적인 방식의 소스(예를 들어, 약물 제형)로부터의 약물의 방출 또는 투여를 의미한다. 다양한 실시형태에서, 용어 "지속적인"은 수 분 내지 일의 범위의 시간 기간에 걸친 지속적인 및/또는 실질적으로 일정한 수준의 약물의 전달을 의미하도록 사용될 것이고, 프로파일은 IV 투여로부터 얻은 것과 같은 즉시 방출 단계(phase)의 부재를 특징으로 한다.

[0232] 용어 " T_{max} "는, 본 명세서에 사용된 바대로, 관찰된 최대 혈장 농도의 시점을 의미한다.

[0233] 용어 " C_{max} "는, 본 명세서에 사용된 바대로, 관찰된 최대 혈장 농도를 의미한다.

[0234] 용어 "혈장 $t_{1/2}$ "는, 본 명세서에 사용된 바대로, 관찰된 "혈장 반감기"를 의미하고, 약물 혈장 농도가 이의 최대 값(C_{max})의 50%에 도달하는 데 필요한 시간을 나타낸다. 이는 약물학적 효과의 평균 기간의 결정을 수월하게 한다. 또한, 이는 동일한 또는 상이한 경로를 통한 전달 후 상이한 시험 물품의 기간의 직접적이고 의미 있는 비교를 수월하게 한다.

[0235] 용어 "최적 치료학적 표적 비(Optimal Therapeutic Targeting Ratio)" 또는 "OTTR"은, 약물 혈장 농도가 동등 용량의 IV 투여 후 C_{max} 에 대해 관심 있는 투약 형태에서 얻어진 C_{max} 의 비율을 곱한 약물의 제거 반감기에 의해 정규화된 C_{max} 의 50% 초과로 유지되는 시간으로서 정의되는, 약물이 치료학적 수치로 존재하는 평균 시간을 나타내고, 이것은 하기 식으로 계산된다:

[0236]
$$OTTR = (C_{max}^{IV}/C_{max}) \times (\text{용량}/\text{용량}^{IV})(C_{max} \text{의 } 50\% \text{ 초과} \text{의 시간}) / (\text{약물의 최종}^{IV} \text{ 제거 반감기}).$$

[0237] 용어 "실질적인 순수한"은 당해 분야의 당업자가 이러한 순도를 평가하기 위해 이용하는 박층 크로마토그래피(TLC), 겔 전기영동 및 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)와 같은 표준 분석 방법에 의해 결정되는 용이하게 검출 가능한 불순물이 없어 보이도록 충분히 균질함, 또는 추가의 정제가 화합물의 물리 특성 또는 화학 특성을 검출 가능하게 변경시키지 않도록 충분히 순수함을 의미한다. 실질적으로 화학적으로 순수한 화합물을 제조하기 위한 화합물의 정제 방법은 당해 분야의 당업자에게 공지되어 있다. 그러나, 실질적으로 화학적으로 순수한 화합물은 입체이성질체 또는 이성질체의 혼합물일 수 있다. 이런 경우에, 추가의 정제는 화합물의 비활성(specific activity)을 증가시킬 것이다.

[0238] 용어 "실질적으로 순수한"은, 거울상이성질체와 관련하여 사용될 때, 1개의 특정한 거울상이성질체(예를 들어, S 거울상이성질체 또는 R 거울상이성질체)가 이의 입체이성질체가 실질적으로 없다는 것을 나타낸다. 다양한 실시형태에서, 실질적으로 순수한 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 당해 분야의 당업자에게 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 입체이성질체가 실질적으로 없는 거울상이성질체와 같은 단일 입체이성질체는 광학적 활성 분할 물질을 사용한 부분입체이성질체의 형성과 같은 방법을 이용하여 라세미 혼합물의 분할에 의해 얻어질 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 (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 분리(이들로 제한되지는 않음)를 포함하는 임의의 적합한 방법에 의해 분리되고 단리될 수 있다. 거울상이성질체의 분리에 대한 또 다른 접근법은 예컨대 무료 서비스 기반의 키랄 기술(Chiral Technologies)(www.chiralttech.com)에 의해 수행되는 유기 이동상을 이용한 용리 및 디아셀(Diacel) 키랄 칼럼을 사용하는 것이다.

도면의 간단한 설명

도 1은 다양한 히단토인을 예시한다.

도 2는 다양한 히단토인을 예시한다.

도 3 BACE1의 FLAP 구역과 히단토인의 제안된 상호작용의 모델. 하부 패널은 B-고리 3,4-치환기와 FLAP의 상호작용을 예시하고, Trp76은 Trp-76 → Tyr-71 H-결합을 파괴하여 Tyr-71이 왼쪽으로 젖혀지고 다이플루오로 함유 A 고리와 상호작용하게 한다.

도 4는 표면 플라스몬 공명(surface plasmon resonance: SPR) 스크리닝에 의해 측정된 바대로 eAPP₅₇₅₋₆₂₄에 대한 APP 결합 BACE 저해제(ABBI) FAH-3 결합을 예시한다. SPR을 이용하여 APP의 엑토도메인에 대한 화합물의 결합 친화도를 결정하였다. 본 발명자들은 APP의 엑토도메인의 단편에 대한 화합물의 친화도를 측정하기 위한 기법을 개발하였다. 화합물 3 결합 실험에 대해, TRX-eAPP575-624 기질을 사용하였다. eAPP를 CM5 비아코어(Biacore) 칩(지이 헬스케어(GE Healthcare))에 가교결합으로 연결시켰다. 칩에 걸친 흐름 통과에서 다양한 농도의 화합물 3을 사용하고, 비아코어 T100을 사용하여 플라스몬 공명 신호를 결정하였다.

도 5는 FAH-3에 의한 Aβ 생성의 저해를 예시한다.

도 6a는 도 6b에 도시된 PSGL-BACE 개열과 비교된 APP-BACE 개열의 저해에 대한 ABBI의 선택도를 예시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

다양한 실시형태에서, 신규한 기전에 의해 β-분비효소 매개 APP 처리과정을 저해하는 것으로 보이는 히단토인이 확인되었다. 특히, 특정한 이론에 구속됨이 없이, 이 분자가 BACE 및/또는 APP 및/또는 BACE/APP 복합체와 상호작용하고 이에 의해 MBP-C125 APP 기질의 BACE 개열을 저해하여, C99 및 β-부위 펩타이드 기질(P5-P5')의 생성을 저해하는 것으로 생각된다. 또한, 본 명세서에서 확인된 다양한 히단토인은 신경아세포종 SHSY5Y 세포에서 Aβ42를 저해한다. 추가로, 본 발명자들은 특히 이 모이어티가 BACE/APP 복합체를 형성할 때 본 명세서에서 확인된 히단토인의 활성이 BACE 및/또는 APP에 대한 결합과 연관된 것으로 보인다는 것을 입증하였다. 따라서, 본 명세서에 기재된 화합물이 본 명세서에서 APP 결합-BACE 저해제(ABBI)라 칭하는 새로운 종류의 화합물을 나타내고, APP 처리과정을 조절하는 새로운 기전을 제공한다고 생각된다. 본 명세서에 기재된 히단토인은 개선된 뇌 투과성 및 작용성 BACE 저해를 나타내는 것으로 보인다.

ABBI는 APP 및/또는 BACE 및/또는 APP/BACE 복합체에 특이적이고, ABBI가 효소 또는 다른 효소 복합체에 대해 다른 기질 상에 통상적으로 활성이 아니므로, 훨씬 더 적은 원치 않는 부작용을 나타내는 것으로 생각된다. γ-분비효소의 저해제와 관련하여, 노치와 같은 APP 이외의 기질이 γ-분비효소 저해의 가능한 부작용에 대한 우려를 키우고, 세마가세스타트인 γ-분비효소 저해제의 최근의 실패는 이러한 우려를 강화하도록 작용한다. 유사하게 BACE의 경우에서, 예를 들어 PSGL1 또는 LRP와 같은 비-APP 기질의 저해는 불리한 부작용을 발생시킬 수 있다. 따라서, 바람직한 BACE 저해제는 BACE가 아니라 오히려 APP, 또는 APP/BACE 복합체(APP 특이적 BACE 복합체 저해(ABBI)를 발생시킴)에 결합하고/상호작용하는 것일 것이다.

이러한 ABBI는 예를 들어 막에서 APP-BACE 복합체와 가능하게 상호작용하고, pH < 5에서 BACE가 완전 활성인 초기 엔도솜에서 "활성" 복합체로의 이의 이행을 방지한다. 일부 β-부위 결합 항체가 BACE에 의한 APP의 개열을

차단하고 또한 AD의 동물 모델에서 작업하는 것으로 나타났지만, 효과적인 약제학적 개발의 경우 작은 유기 분자는 항체와 같은 비교적 큰 바이오펙타에 통상적으로 바람직하다.

[0243] 본 발명자들이 제1 ABBI의 확인에서 본 명세서에 보고한 데이터는 이러한 접근법이 실행 가능하다는 것을 나타낸다. 특정한 이론에 구속됨이 없이, ABBI는 APP와 상호작용하여, 특히 APP/BACE 복합체에서 이로써 다른 기질의 단백질분해 개입이 아니라 아밀로이드 전구체 단백질(APP)의 BACE 개입을 저해함으로써 BACE 활성을 저해하는 것으로 보인다. 이러한 치료는 새로운 유형의 알츠하이머병(또는 다른 아밀로이드생성 질환) 치료를 대표하는 것으로 생각된다.

[0244] BACE1의 활성 부위는 플랩(flap)에 의해 덮인다. 길이 14개의 잔기의 단일 플랩은 활성 부위를 하우징하는 클레프(cleft)에 수직이고 그 활성 부위의 중앙 부분을 덮는 α-헤어핀 구조를 형성한다. 촉매 주기 동안, 플랩은 개방되어 촉매 클레프로의 기질(APP)의 진입을 허용하고 또한 가수분해 생성물을 방출한다. 초기에, 화합물 1(또한 도 1에 도시됨)을 생성하기 위해 화합물 0(또 1에 도시됨)의 아미노 히단토인으로 다이할로(예를 들어, 다이플루오로) 고리를 도입함으로써 본 명세서에 기재된 히단토인이 생성된다. 특정한 이론에 구속됨이 없이, 다이할로 고리가 FLAP 상호작용(예를 들어, FLAP와의 상호작용은 (pi-스택 형성을 통해) Tyr-71 및 (OCF2와의 상호작용을 통해) Trp-76을 남김)을 도입하고 FLAP 이동을 제한하여 활성 부위의 APP 진입 및/또는 분해 생성물의 배출을 제한한다고 생각된다(예를 들어, 도 3 참조). 이는 새로운 패밀리의 작은(MW < 400) 뇌 침투물질 BACE 저해제(ABCI)를 제공한다.

[0245] 화합물 2 및 다른 히단토인이 생성된다(예를 들어, 화합물 1-5 참조). NTg 마우스를 사용하여 뇌 흡수 검정에서 이 히단토인의 약동학적 평가를 결정하였다(예를 들어, 표 1 참조). 화합물 1이 5mpk에서 동일한 동물에서 Aβ42를 낮추는 반면, 화합물 3이 1mpk에서 Aβ를 낮추는 것으로 또한 결정되었다.

표 1

BACE IV(칼바이오펙타제의 β-분비효소 저해제 IV(카탈로그 565788 호))와 비교된 예시적인 히단토인의 생물학적 특성.

화합물	BACE IC ₅₀ (μM)	APP 결합 Kd (μM)	C _{max} 에서의 뇌/혈장 비	MW
FAH-1	3	5 (보통의 결합)	약 3:1	301.3
FAH-2	2	8 (보통의 결합)	약 1:1	367.3
FAH-3	0.52	0.3 (강한 결합)	약 1:2	381.3
FAH-4	2.1		약 3:1	367.3
FAH-5	5.0			329.3
FAH-17	0.15	<1μM (강한 결합)	0.5:1	363.3
*BACE 저해제 IV	0.05	>50 (실질적으로 결합 없음)	<0.1:1	578

* 칼바이오펙타제의 β-분비효소 저해제 IV(카탈로그 565788 호)

[0246]

[0247] 비아코어 검정을 이용하여 화합물이 eAPP(예를 들어, 도 4 참조)와 상호작용한다는 것이 또한 입증되었다. 본 명세서에서 고려되는 히단토인은 따라서 바람직한 약동학적 프로파일을 나타내고, APP 및/또는 BACE/APP 복합체와의 상호작용 및 Aβ42의 저해에 의해 입증된 바대로 원하는 활성을 갖는다.

[0248] 막 결합 프로테아제 β-분비효소 및 γ-분비효소에 의한 APP의 순차적인 분해는 Aβ를 형성시킨다. β-부위 APP 개입 효소-1(BACE1)는 β-아밀로이드생성 경로에서 APP의 제1 개입을 매개하는 주요한 β-분비효소 활성으로 확인되었다. APP에서 BACE1 활성을 특이적으로 차단하는 본 명세서에 기재된 ABBI 화합물의 능력의 검토에서, 이

ABBI 화합물이 A β 수치를 낮추거나 신경독성 A β 종의 형성을 방지할 수 있다고 생각된다(그리고, 본 명세서에서 제시된 데이터는 이를 나타낸다). 따라서, 이 화합물이 질환을 예방하거나 이의 진행을 느리게 하고/하거나, 아밀로이드생성 질환 경로의 전임상 징후를 방지하거나 이의 진행을 느리게 한다고 생각된다.

[0249] 따라서, 이 물질(예를 들어, 본 명세서에 기재된 히단토인, 또는 이의 호변이성질체(들) 또는 입체이성질체(들), 또는 상기 히단토인(들), 상기 입체이성질체(들) 또는 상기 호변이성질체(들)의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이들의 유사체, 유도체 또는 프로드럭)이 전알츠하이머 인지 장애의 발병을 예방하거나 지연시키고/시키거나, 전알츠하이머 인지 장애의 하나 이상의 증상을 경감시키고/시키거나, 전알츠하이머 병증 또는 인지 장애의 알츠하이머병으로의 진행을 예방하거나 지연시키고/시키거나, 비아밀로이드생성 경로에 의한 아밀로이드 전구체 단백질(APP)의 처리과정을 촉진하도록 사용될 수 있는 것으로 생각된다. 소정의 실시형태에서, 이 물질은 (예를 들어, 질환의 중증도를 감소시키고/시키거나, 질환의 하나 이상의 증상을 경감시키고/시키거나, 질환의 진행을 느리게 하기 위해) 알츠하이머병의 치료에 사용될 수 있다.

[0250] **치료학적 및 예방학적 방법.**

[0251] 다양한 실시형태에서, 활성 물질(들)(예를 들어, 본 명세서에 기재된 히단토인, 또는 이의 호변이성질체(들) 또는 입체이성질체(들), 또는 상기 히단토인(들), 상기 입체이성질체(들) 또는 상기 호변이성질체(들)의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이들의 유사체, 유도체 또는 프로드럭)을 사용하는 치료학적 및/또는 예방학적 방법이 제공된다. 통상적으로, 상기 방법은 원하는 치료학적 또는 예방학적 결과를 실현하기에 충분한 양으로 1종 이상의 활성 물질(들)을 대상체(예를 들어, 이를 필요로 하는 인간)에 투여하는 단계를 포함한다.

[0252] **예방**

[0253] 소정의 실시형태에서, 다양한 예방학적 상황에서 활성 물질(들)(예를 들어, 본 명세서에 기재된 히단토인, 또는 이의 호변이성질체(들) 또는 입체이성질체(들), 또는 상기 히단토인(들), 상기 입체이성질체(들) 또는 상기 호변이성질체(들)의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이들의 유사체, 유도체 또는 프로드럭)을 사용한다. 따라서, 예를 들어, 소정의 실시형태에서, 전알츠하이머 인지 장애의 발병을 예방하거나 지연시키고/시키거나, 전알츠하이머 병증 및/또는 인지 장애의 하나 이상의 증상을 경감시키고/시키거나, 전알츠하이머 병증 및/또는 인지 장애의 알츠하이머병으로의 진행을 예방하거나 지연시키기 위해 활성 물질(들)을 사용할 수 있다.

[0254] 따라서, 소정의 실시형태에서, 초기 알츠하이머병(AD) 병리학적 변화의 "위험이" 있는 것 및/또는 이의 증상을 갖는 것으로 확인되지만, MCI 또는 치매에 대한 임상 기준을 만족시키지 않는 대상체에 대해 본 명세서에 기재된 예방학적 방법이 고려된다. 특정한 이론에 구속됨이 없이, 심지어 질환의 이 "전임상" 상태는 매우 감지하기 힘든 감소를 이미 나타내지만 MCI에 대한 표준화 기준(예를 들어, 문헌[Albert *et al.* (2011) *Alzheimer's and Dementia*, 1-10 (doi:10.1016/j.jalz.2011.03.008)] 참조)을 아직은 만족시키는 않는 바이오마커-양성반응 개체에 대한 AD 치매로의 진행에 대한 위험에 있는 AD-병리생리학적 과정(들)(AD-P로 축약, 예를 들어 문헌[Sperling *et al.* (2011) *Alzheimer's & Dementia*, 1-13] 참조)을 제시하는 바이오마커 증거를 갖는 완전히 무증상인 개체로부터 연속체(continuum)를 나타낸다고 생각된다.

[0255] 개체의 이 후자의 그룹은 "정상이 아니고, MCI가 아닌 것"으로서 분류될 것이고, "증상전" 또는 "전임상 또는 "무증상" 또는 "표출전"으로 지정될 수 있다. 다양한 실시형태에서, 증상전 AD의 이 연속체는 (1) AD-P 바이오마커-양성반응인 시점에서 AD 치매를 전개시킬 위험이 증가한 것으로 공지되거나 생각되는 하나 이상의 아포리포단백질 E(APOE) ϵ 4 대립유전자를 보유한 개체 및 (2) 질병의 증상전 바이오마커-양성반응 단계에 있고, 거의 확실히 임상 증상을 표출하고, 치매로 진행되는 상염색체 우성 돌연변이의 보균자를 또한 포함할 수 있지만, 반드시 이들로 제한되지는 않는다.

[0256] AD-P의 가장 널리 검증된 바이오마커가 비정상적이 되고 마찬가지로 순차 방식으로 최대 한계에 도달하는 바이오마커 모델이 제안되어 있다(예를 들어, 문헌[Jack *et al.* (2010) *Lancet Neurol.*, 9: 119-128.] 참조). 이 바이오마커 모델은 (전-AD/AD)의 제안된 병리생리학적 순서에 필적하고, AD의 전임상(무증상) 단계를 추적하는 것과 관련된다(예를 들어, 문헌[Sperling *et al.* (2011) *Alzheimer's & Dementia*, 1-13]에서 도 3을 참조). 뇌 아밀로이드종의 바이오마커는 양전자 방출 단층촬영(positron emission tomography: PET) 영상화에서 아밀로이드 트레이서 보유의 증가 및 CSF A β ₄₂의 감소를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. CSF tau의 증가는 AD에 특이적이지 않고, 뉴런 손상의 바이오마커인 것으로 생각된다. 대사저하증의 측두정엽(temporoparietal) 패턴을 갖는 PET에서의 플루오로데옥시글루코스 18F(FDG) 흡수의 감소는 AD 연관 시냅스 기능이상의 바이오마커이다. 내측두엽, 부변연계 및 측두정엽 피질을 포함하는 특징적인 패턴에서 구조적 자기 공명 영상화(magnetic

resonance imaging: MRI)에서의 뇌 위축증은 AD 연관 신경퇴행의 바이오마커이다. 다른 마커는 용적측정 MRI, FDG-PET 또는 혈장 바이오마커를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다(예를 들어, 문헌[Vemuri *et al.* (2009) *Neurology*, 73: 294-301; Yaffe *et al.* (2011) *JAMA* 305: 261-266] 참조).

[0257] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에서 고려되는 예방학적 방법에 적합한 대상체는 무증상 뇌 아밀로이드증을 갖는 것을 특징으로 하는 대상체를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 다양한 실시형태에서, 이 개체는 PET 아밀로이드 영상화에서 상승한 트레이서 보유와 함께 A β 축적 및/또는 CSF 검정에서의 낮은 A β 42의 바이오마커 증거, 그러나 신경퇴행 또는 감지하기 힘든 인지 및/또는 행동 징후를 제시하는, 추가의 뇌 변경의 통상적으로 검출 불가능한 증거를 갖는다.

[0258] A β 의 현재 이용 가능한 CSF 및 PET 영상화 바이오마커가 아밀로이드 축적 및 아밀로이드의 미소섬유 형태의 침착의 증거를 주로 제공하는 것에 유의한다. 테이터는 A β 의 가용성 또는 올리고머 형태가 마찬가지로 리저버(reservoir)로서 작용할 수 있는 플라크와 평형을 이룬다는 것을 제시한다. 소정의 실시형태에서, A β 의 가용성 형태만이 존재하는 확인 가능한 프리플라크 단계가 있다고 고려된다. 소정의 실시형태에서, 아밀로이드의 올리고머 형태가 병리학적 캐스케이드에서 중요하고 유용한 마커를 제공할 수 있는 것으로 고려된다. 또한, 아밀로이드 축적의 증거 전에 초기 시냅스 변화가 존재할 수 있다.

[0259] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에서 고려되는 예방학적 방법에 적합한 대상체는 시냅스 기능이상 및/또는 초기 신경퇴행의 증거에 의해 양성반응인 아밀로이드를 특징으로 하는 대상체를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 다양한 실시형태에서, 이 대상체는 아밀로이드 양성반응 및 "후속하는" AD 연관 뉴런 손상의 1개 이상의 마커의 존재의 증거를 갖는다. 뉴런 손상의 예시적이지만 비제한적인 마커는 (1) 상승한 CSF tau 또는 포스포-tau, (2) FDG-PET에서의 AD 유사 패턴(즉, 후대상회, 췌기앞소엽 및/또는 측두정엽 피질)의 대사저하증 및 (3) 용적측정 MRI에서 특정한 해부학적 분포(즉, 측두정 및 내두정, 후대상회 및 외측두엽 피질)에서의 피질 비후화/회백질 손실 및/또는 해마 위축증을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 다른 마커는 디플트 네트워크 연결성의 fMRI 측정을 포함하지만, 이것으로 제한되지는 않는다. 소정의 실시형태에서, FDG-PET 및 fMRI와 같은 기능적 영상화 기법에 의해 평가된 초기 시냅스 기능이상은 용적측정 손실 전에 검출될 수 있다. 특정한 이론에 구속됨이 없이, 초기 신경퇴행의 증거를 갖는 아밀로이드 양성반응 개체가 더 멀리 궤적 아래에 있을 수 있다고(즉, 전임상(무증상) AD의 후기 단계에서) 생각된다.

[0260] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에서 고려되는 예방학적 방법에 적합한 대상체는 신경퇴행 및 감지하기 힘든 인지력 감소의 증거에 의해 양성반응인 아밀로이드로서 규명된 대상체를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 특정한 이론에 구속됨이 없이, 아밀로이드 축적의 바이오마커 증거, 초기 신경퇴행 및 감지하기 힘든 인지력 감소의 증거를 갖는 개체가 전임상(무증상) AD의 마지막 단계에 있고, 경도 인지 장애(MCI)에 대한 임상 기준에 의해 경계 구역에 접근하고 있다고 생각된다. 이 개체는 표준 인지 측정에서 "정상" 범위 내에 여전히 행동하더라도, (특히, 인지 보유의 대리권이 고려되는 경우) 이들 자체의 기준치로부터 감소의 증거를 나타낼 수 있다. 특정한 이론에 구속됨이 없이, 특히 삽화성 기억 측정의 공격에 의한, 더 민감한 인지 측정이 아밀로이드 양성반응 개체에서 매우 감지하기 힘든 인지 장애를 검출할 수 있다고 생각된다. 소정의 실시형태에서, 기준은 기억 감소의 자기 불평 또는 다른 감지하기 힘든 신경행동 변화를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0261] 상기 기재된 바대로, 본 명세서에 기재된 예방학적 방법에 수정 가능한 대상체/환자는 질환(예를 들어, MCI와 같은 아밀로이드 플라크 형성을 특징으로 하는 병리)의 위험에 있지만 증상을 나타내지 않는 개체, 및 소정의 증상 또는 마커를 현재 나타내는 대상체를 포함한다. MCI 및 후기 알츠하이머병의 위험은 일반적으로 나이에 따라 증가하는 것으로 공지되어 있다. 따라서, 다른 공지된 위험 인자를 갖는 않는 무증상 대상체에서, 소정의 실시형태에서, 특히 경도 인지 장애(MCI)의 발병 또는 최종 중증도를 예방하거나 느리게 하고/하거나, MCI로부터 초기 병기 알츠하이머병(AD)으로의 진행을 느리게 하거나 예방하기 위해, 50세 초과 대상체 또는 55세 초과 대상체 또는 60세 초과 대상체 또는 65세 초과 대상체 또는 70 초과 대상체 또는 75세 초과 대상체 또는 80세 초과 대상체에 대해 예방학적 적용이 고려된다.

[0262] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은, 무증상이든 또는 질환의 증상을 나타내든, 알츠하이머병(또는 다른 아밀로이드생성 병리)의 공지된 유전적 위험을 갖는 개체에 특히 유용하다. 이러한 개체는 MCI 또는 AD를 경험한 친척(예를 들어, 부모, 조부모, 형제자매)을 갖는 개체, 및 유전자 또는 생물학적 마커의 분석에 의해 위험이 결정된 개체를 포함한다. 알츠하이머병에 대한 위험의 유전자 마커는 예를 들어 APP 유전자에서의 돌연변이, 특히 각각 하디(Hardy) 돌연변이 및 스웨덴(Swedish) 돌연변이라 칭해지는 717번 위치 및 670번 및 671번 위치에서의 돌연변이를 포함한다(문헌[Hardy (1997) *Trends. Neurosci.*, 20: 154-159] 참조). 다른 위험 마

커는 프레세닐린 유전자에서의 돌연변이(PS1 및 PS2), 가족성 알츠하이머병(FAD) 돌연변이를 갖는 AD의 가족 병력, APOE ε4 대립유전자, 고콜레스테롤혈증 또는 죽상동맥경화증을 포함한다. 알츠하이머병의 전개에 대한 추가의 감수성 유전자는 예를 들어 문헌[Slegers, *et al.* (2010) *Trends Genet.* 26(2): 84-93]에 검토되어 있다.

[0263] 몇몇 실시형태에서, 대상체는 무증상이지만 MCI 또는 알츠하이머병을 전개시킬 가족성 및/또는 유전적 위험 인자를 갖는다. 무증상 환자에서, 치료는 임의의 연령에서(예를 들어, 약 20세, 약 30세, 약 40세, 약 50세에) 시작할 수 있다. 보통, 그러나, 환자가 적어도 약 40세 또는 적어도 약 50세 또는 적어도 약 55세 또는 적어도 약 60세 또는 적어도 약 65세 또는 적어도 약 70세에 도달할 때까지 치료를 시작할 필요는 없다.

[0264] 몇몇 실시형태에서, 대상체는 예를 들어 경도 인지 장애(MCI) 또는 알츠하이머병(AD)의 증상을 나타낸다. 현재 알츠하이머병을 앓고 있는 개체는 특징적인 치매, 및 상기 기재된 위험 인자의 존재로부터 인지될 수 있다. 또한, AD를 갖는 개체를 확인하기 위한 다수의 진단학적 시험이 이용 가능하다. 이것은 CSF Tau, 포스포-tau(pTau), Aβ42 수치 및 C 말단에서 개열된 APP 단편(APP네오)의 측정을 포함한다. 증가한 전체-Tau(tTau), 포스포-Tau(pTau), APP네오, 가용성 Aβ40, pTau/Aβ42 비 및 tTau/Aβ42 비, 및 감소한 Aβ42 수치, Aβ42/Aβ40 비, Aβ42/Aβ38 비, sAPPα 수치, sAPPα/sAPPβ 비, sAPPα/Aβ40 비 및 sAPPα/Aβ42 비는 AD의 존재를 의미한다. 몇몇 실시형태에서, 대상체 또는 환자는 MCI를 갖는 것으로 진단된다. 뇌에서의 신경사 단백질(neural thread protein: NTP)의 수준의 증가 및/또는 혈장에서의 α2-마크로글로불린(α2M) 및/또는 보체 인자 H(complement factor H: CFH)의 수준의 증가는 또한 MCI 및/또는 AD의 바이오마커이다(예를 들어, 문헌[Anoop *et al.* (2010) *Int. J. Alzheimer's Dis.* 2010:606802]을 참조한다).

[0265] 소정의 실시형태에서, 치료에 수정 가능한 대상체는 나이 연관 기억 손상(AAMI) 또는 경도 인지 장애(MCI)를 가질 수 있다. 본 명세서에 기재된 방법은 MCI의 예방 및/또는 치료에 특히 매우 적합하다. 이런 경우에, 상기 방법은 MCI의 발병을 지연시키거나 예방하고/하거나, MCI에 특징적인 하나 이상의 증상을 감소시키고/시키거나, MCI로부터 초기, 중기 또는 말기 알츠하이머병으로의 진행을 지연시키거나 예방하거나, 질환의 최종 중증도를 감소시킬 수 있다.

[0266] 경도 인지 장애(MCI)

[0267] 경도 인지 장애(MCI, 초기 치매 또는 분리 기억 손상으로도 알려짐)은 개체의 연령 및 교육에 대해 예상된 것을 넘는 인지 장애를 갖지만, 통상적으로 이들의 일상의 활동을 상당히 방해하지 않는 개체에 주어진 진단이다(예를 들어, 문헌[Petersen *et al.* (1999) *Arch. Neurol.* 56(3): 303-308]을 참조한다). 이것은 많은 경우에 정상 노화와 치매 사이의 경계성 또는 이행성 단계인 것으로 생각된다. MCI가 다양한 증상으로 제시될 수 있지만, 기억 상실이 주요 증상일 때, 이것은 "기억상실성 MCI"이라 칭해지고, 알츠하이머병에 대한 위험 인자로서 흔히 나타난다(예를 들어, 문헌[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 가질 때, 이것은 대개 비기억상실성 단일 도메인 또는 다중 도메인 MCI로 분류되고, 이 개체는 좀더 다른 치매(예를 들어, 루이소체를 갖는 치매)로 전환될 것이라고 생각된다. 기억상실성 MCI 환자가 알츠하이머병에 대한 신경병리학적 기준을 만족시키지 않을 수 있지만, 환자가 알츠하이머병을 전개시키는 이행성 단계에 있을 수 있다는 것을 제시하는 증거가 있고; 이 가설된 이행성 단계에서의 환자는 신피질에서 미만성 아밀로이드를 나타내고 내측두엽에서 빈번한 신경원섬유 엉킴을 나타냈다(예를 들어, 문헌[Petersen *et al.* (2006) *Arch. Neurol.* 63(5): 665-72] 참조).

[0268] MCI의 진단은 통상적으로 임상 관찰, 신경영상화, 혈액 시험 및 신경정신적인 시험을 포함하는 포괄적인 임상 평가를 포함한다. 소정의 실시형태에서, MCI에 대한 진단학적 기준은 문헌[Albert *et al.* (2011) *Alzheimer's & Dementia*. 1-10]에 기재된 것들을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 상기 문헌에 기재된 바대로, 진단학적 기준은 (1) 첨단 영상화 기법 또는 뇌척수액 분석에 대한 접근 없이 건강관리 제공자가 사용할 수 있는 핵심 임상 기준 및 (2) 임상 조사 설정에서 사용될 수 있는, 임상 실험을 포함하는, 조사 기준을 포함한다. 제2 세트의 기준은 영상화 및 뇌척수액 측정에 기초하여 바이오마커의 이용을 도입한다. AD로 인한 경도 인지 장애에 대한 최종 세트의 기준은, 바이오마커 발견의 존재 및 성질에 따라, 확실성의 4개의 수준을 갖는다.

[0269] 소정의 실시형태에서, MCI의 임상 평가/진단은 (1) 환자 또는 정보원 또는 임상가가 보고한 인지의 변화를 반영하는 고려사항(즉, 시간에 따른 감소의 조직학적 또는 관찰된 증거); (2) 통상적으로 기억을 포함하는 하나 이상의 인지 도메인에서의 장애의 객관적 증거(즉, 다중 도메인에서의 인지 기능의 수준을 확립하기 위한 공식 또는 침상 시험); (3) 기능적 활동능력에서의 독립성의 보전; (4) 정신이상성이 아님; 및 소정의 실시형태에서, (5)

AD 병리생리학적 과정과 일치하는 MCI의 병인을 포함한다. 통상적으로, 인지력 감소의 혈관성, 외상성 및 의학 적 원인은 가능한 한 배제된다. 소정의 실시형태에서, 실행 가능할 때, 인지의 종적 감소의 증가가 확인된다. 진단은 관련될 때 AD 유전자 인자와 일치하는 병력에 의해 강화된다.

- [0270] 인지 도메인(들)에서의 장애와 관련하여, 사람의 이전의 수준과 비교하여 인지 변화에 대한 우려의 증가가 있어야 한다. 환자의 연령 및 교육적 배경에 대해 예상된 것보다 큰, 하나 이상의 인지 도메인에서의 더 낮은 수행 능력의 증거가 있어야 한다. 반복 평가가 이용 가능한 경우, 수행능력의 감소는 시간이 지남에 따라 명확해야 한다. 기억, 집행 기능, 주의력, 언어 및 공간지각 기술을 포함하는 다양한 인지 도메인에서 이 변화가 발생할 수 있다. 삽화성 기억(즉, 새로운 정보를 배우고 보유하는 능력)의 손상은 MCI 환자(후에 AD 치매의 진단으로 진행함)에서 가장 흔히 보인다.
- [0271] 기능적 활동능력의 보전과 관련하여, MCI를 갖는 사람이 쇼핑을 하는 데 이용하는 복잡한 기능적 업무를 수행하는 경증의 문제를 흔히 갖는다는 것에 유의한다. 이들은 과거보다 이러한 활동을 수행하는 데 있어서 더 시간이 걸리고, 덜 효과적이고, 더 많은 오류를 만들 수 있다. 그럼에도 불구하고, 이들은 일반적으로, 최소 도움 또는 보조로, 일상 생활에서의 이들의 기능의 독립성을 유지한다.
- [0272] 치매와 관련하여, 인지 변화는 사회적 또는 직업적 기능에서의 상당한 장애의 증거가 없도록 충분히 경증이어야 한다. 개체가 일단 오직 평가되면, 인지 수행능력이 그 개체에 대해 예상된 것을 넘어 손상된다는 증거 및/또는 병력으로부터 변화가 추론될 것이다.
- [0273] 인지 시험은 개체에 대한 인지 장애의 정도를 객관적으로 평가하기에 최적이다. MCI를 갖는 개체에 대한 인지 시험에서의 점수는 통상적으로, 이들의 연령 및 교육이 맞는 동배에 대해, 문화적으로 적절한 규범적인 데이터에 대해(즉, 이용 가능할 때 손상된 도메인(들)에 대해) 평균보다 1 내지 1.5 낮은 표준 편차이다.
- [0274] 삽화성 기억(즉, 새로운 정보를 배우고 보유하는 능력)은 MCI 환자(후에 AD 치매의 진단으로 진행함)에서 가장 흔히 보인다. 몇 년 내에 AD 치매로 진행할 높은 가능성을 갖는 MCI 환자를 확인하는 데 유용한 다양한 삽화성 기억 시험이 존재한다. 이 시험은 통상적으로 즉시 회상 및 지연 회상 둘 다를 평가하여서, 지연에 대해 보유를 결정할 수 있다. 이와 관련하여 유용한 것으로 입증된, 모두는 아니지만 많은 시험은 다중 실험에 의한 어휘 목록 학습 시험이다. 이 시험은 시간에 따른 학습 속도, 및 학습 실험의 과정에서 획득한 최대 양을 나타낸다. 이것은 개체가 사실 즉시 회상(이후 지연 회상에서 보유된 자료의 상대 양을 평가하기 위한 기준으로 사용될 수 있음)에 대한 업무에 집중한다는 것을 나타내는 데 또한 유용하다. 이 시험의 예는 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 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 다른 삽화성 기억 측정은 문단의 즉시 회상 및 지연 회상, 예컨대 개정 웨슬러 기억 척도(Wechsler Memory Scale Revised)(또는 다른 버전)의 논리 기억 I 및 II(Logical Memory I and II), 및 비언어 자료의 즉시 회상 및 지연 회상, 예컨대 웨슬러 기억 척도-개정 I 및 II의 시각 재생 하위시험(Visual Reproduction subtest)을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0275] 다른 인지 도메인이 MCI를 갖는 개체 중에서 손상될 수 있으므로, 기억 이외에 도메인을 조사하는 것이 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 인지 도메인을 평가하는 데 이용 가능하다.
- [0276] 상기 기재된 바대로, 유전자 인자는 MCI의 진단으로 도입될 수 있다. AD의 상염색체 우성 형태가 존재하는 것으로 알려진 경우(즉, APP, PS1, PS2에서의 돌연변이), MCI의 전개는 AD 치매에 전구체일 공산이 가장 크다. 이들 중 매우 많은 원인은 초기 AD를 발생시킨다(즉, 65세 미만의 발병).
- [0277] 또한, 후기 AD 치매의 전개에 대한 유전자 영향이 존재한다. 예를 들어, 아포리포단백질 E(APOE) 유전자에서의 1개 또는 2개의 $\epsilon 4$ 대립유전자의 존재는 후기 AD 치매에 대한 위험 증가로서 광범위하게 인정된 유전자 변이체이다. 증거는 MCI에 대한 임상적, 인지적 및 병인학적 기준을 만족시키고 또한 APOE $\epsilon 4$ 양성반응인 개체가 이 유전자 특징이 없는 개체보다 수년 내에 AD 치매로 진행할 공산이 더 크다는 것을 제시한다. 추가의 유전자가 중요하지만 APOE보다 적은 역할을 하고 또한 AD 치매로의 진행에 대한 위험의 변화를 부여하는 것으로 생각된다

(예를 들어, 문헌[Bertram *et al.* (2010) *Neuron*, 21: 270-281] 참조).

- [0278] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 예방학적 방법에 적합한 대상체는 상기 기재된 하나 이상의 핵심 임상 기준을 갖는 확인된 대상체 및/또는 예를 들어 하기 기재된 바대로 MCI에 대한 하나 이상의 "조사 기준"으로 확인된 대상체를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0279] MCI의 확인/예측에 대한 "조사 기준"은 MCI 증후군이 AD의 병리생리학적 과정에 기인하는 가능성을 증가시키는 바이오마커를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 특정한 이론에 구속됨이 없이, 임상 기준 및 바이오마커의 공동 적용이 MCI 증후군이 AD 병리생리학적 과정에 기인한다는 확실성의 다양한 수준을 발생시킬 수 있다고 생각된다. 소정의 실시형태에서, 바이오마커의 2개의 카테고리는 고려되는 임상 결과에 가장 연구되고 적용되는 것이다. 이것은 "A β "(CSF A β_{42} 및/또는 PET 아밀로이드 영상화를 포함) 및 "뉴런 손상의 바이오마커"(MRI에서의 CSF tau/p-tau, 해마 또는 내측두엽 위축증, 및 PET 또는 SPECT에서의 측두정엽/ 췌기앞소엽 대사저하증 또는 관류저하(이들로 제한되지는 않음)를 포함)를 포함한다.
- [0280] 특정한 이론에 구속됨이 없이, A β 및 뉴런 손상 둘 다(AD에 특징적인 지형학적 패턴에서의 바이오마커 영상화 또는 tau/p-tau의 증가)의 증거는 함께 AD 병리생리학적 과정이 존재하는 가장 높은 가능성을 부여하는 것으로 생각된다. 반대로, 이 바이오마커가 음성인 경우, 이것은 교대하는 진단의 가능성에 대한 정보를 제공할 수 있다. 바이오마커 발견이 모순될 수 있고, 따라서 임의의 바이오마커 조합이 감별 진단의 상황에서 사용되는 표시(표시자)이고, 그 자체가 결정적이 아닌 것으로 인식된다. 다양한 증증도의 비정상인, 광범위한 적용에 대해 정확히 정량화하기 어려운, 상이한 가능성 또는 예측을 부여할 수 있는 것으로 인식된다.
- [0281] 임상적 및 인지적 MCI 증후군이 병인으로서 AD와 일치하는 이 가능한 MCI 대상체의 경우, 바이오마커 분석의 추가는 진단에서의 확실성의 수준을 가져온다. 삽화성 기억 장애 및 추정되는 퇴행성 병인의 증거를 포함하는, MCI의 임상적 및 인지적 증후군이 확립된 대부분의 통상적인 예에서, 가장 가능한 원인은 AD의 신경퇴행성 과정이다. 그러나, 최종적인 결과는 여전히 다양한 확실성의 정도를 갖는다. AD 치매로의 진행의 가능성은 인지력 감소의 증증도 및 증거의 성질에 따라 변할 것이고, 이것은 AD 병리생리학이 기초 원인이라는 것을 제시한다. 특정한 이론에 구속됨이 없이, 뉴런 손상을 반영하는 양성반응 바이오마커가 수년 내에 치매로의 진행이 일어날 것이라는 가능성을 증가시키고, A β 축적 및 뉴런 손상 둘 다를 반영하는 양성반응 발견이 함께 진단이 AD로 인한 MCI라는 가장 높은 가능성을 부여하는 것으로 생각된다.
- [0282] 양성반응 A β 바이오마커 및 뉴런 손상의 양성반응 바이오마커는 MCI 증후군이 AD 과정에 기인한다는 표시를 제공하고, 대상체는 본 명세서에 기재된 방법에 매우 적합하다.
- [0283] 뉴런 손상 바이오마커가 시험되지 않고 시험될 수 없는 상황에서의 양성반응 A β 바이오마커, 또는 A β 바이오마커가 시험되지 않고 시험될 수 없는 상황에서의 뉴런 손상의 양성반응 바이오마커는 MCI 증후군이 AD에 기인한다는 중간 가능성을 나타낸다. 이 대상체는 본 명세서에 기재된 방법에 매우 적합한 것으로 생각된다.
- [0284] A β 및 뉴런 손상 둘 다에 대한 음성반응 바이오마커는 MCI 증후군이 AD에 기인하지 않는다는 것을 제시한다. 이런 경우에, 대상체는 본 명세서에 기재된 방법에 매우 적합하지 않을 수 있다.
- [0285] 자기 공명 영상화가 경도 인지 장애로부터 완전 발달 알츠하이머병으로의, 뇌에서의 진행성 회백질 손실을 포함하는 손상을 관찰할 수 있는 증거가 있다(예를 들어, 문헌[Whitwell *et al.* (2008) *Neurology* 70(7): 512-520] 참조). PiB PET 영상화로 공지된 기법을 이용하여, 이 베타 아밀로이드 침착물에 선택적으로 결합하는 C11 트래이서를 사용하여 살아 있는 대상체에서의 베타 아밀로이드 침착물의 부위 및 형상을 명확히 나타낸다(예를 들어, 문헌[Jack *et al.* (2008) *Brain* 131(Pt 3): 665-680] 참조).
- [0286] 소정의 실시형태에서, 1) 기억 손상의 증거; 2) 일반적인 인지적 및 기능적 활동능력의 보전; 및 3) 진단된 치매의 부재가 있을 때, MCI가 통상적으로 진단된다.
- [0287] 소정의 실시형태에서, 부분적으로 임상 치매 순위(CDR) 점수에 의해 MCI 및 알츠하이머병의 병기를 확인/분류할 수 있다. CDR은 알츠하이머병 및 연관 치매에 적용 가능한 인지적 및 기능성 활동능력의 6개의 도메인: 기억, 지남력(Orientation), 판단과 문제 해결, 공동체 문제, 집과 취미, 및 개인 관리를 규명하기 위해 이용되는 5점 척도이다. 환자 및 신뢰성 있는 정보원 또는 방계 소스(예를 들어, 가족 구성원)의 반체제적 인터뷰를 통해 각각의 순위를 만드는 정보를 얻을 수 있다.
- [0288] CDR 표는 인터뷰 데이터 및 임상 판단에 기초하여 적절한 순위를 만드는 데 있어서 임상의를 지도하기 위한 설명적 지주를 제공한다. 각각의 도메인에 대해 순위를 매기는 것 이외에, 알고리즘의 이용을 통해 전체 CDR 점수

를 계산할 수 있다. 이 점수는 장애/치매의 환자의 수준을 규명하고 추적하는 데 유용한다: 0 = 정상; 0.5 = 매우 경증의 치매; 1 = 경증의 치매; 2 = 중등도의 치매; 및 3 = 중증의 치매. 예시적인 CDR 표가 표 2에 기재되어 있다.

표 2

예시적인 임상 치매 순위(CDR) 표.

장애: CDR:	무 0	의심스러운 0.5	경증 1	중등도 2	중증 3
기억	기억 상실 없음 또는 약간의 일관성 없는 까먹음	일관성 있는 약간의 까먹음; 사건의 “유순한” 까먹음 의 부분 기억	중증도의 기억 상실: 최근 사건에 대해 더 현저함; 결함은 매일의 활동을 방해함	중증의 기억 상실: 매우 학습된 자료만을 보유함; 새로운 자료를 빨리 잊어버림	중증의 기억 상실: 단편만이 남음
지남력	완전한 지남력	시간 관계에 의한 약간의 어려움을 제외하고 완전한 지남력	시간 관계에 따라 중증도의 어려움; 검사 장소에 지남력 있음: 어느 장소에서든 지형 혼란을 가질 수 있음	시간 관계에 따라 중증의 어려움; 보통 시간, 대개는 장소에 혼란스러움.	오직 사람에 지남력 있음
판단 및 문제 해결	매일의 문제를 해결하고, 업무 및 재정 일을 잘 취급; 과거의 수행 능력과 관련하여 판단 우수	문제, 유사성 및 차이를 해결하는 데 약간의 장애	문제, 유사성 및 차이의 취급의 중증도의 어려움; 사회적 판단이 보통 유지됨	문제, 유사성 및 차이의 취급의 중증의 장애; 사회적 판단이 보통 손상	판단을 하거나 문제를 해결할 수 없음
공동체 업무	업무, 쇼핑, 상비군 및 사회 그룹에서 일반 수준의 독립적인 기능	이 활동에서 약간의 장애	일부에서는 여전히 기능할 수 있지만 이 활동에서 독립적으로 기능할 수 없음; 가벼운 관찰에 의해 정상으로 보임	집 밖에서 독립적인 기능의 행위가 없음 집 밖에서 기능을 하는 것으로 충분히 잘 보임	집 밖에서 기능을 하기에는 너무 아프게 보임
집 및 취미	집에서의 생활, 취미 및 지적 관심이 잘 유지됨	집에서의 생활, 취미 및 지적 관심의 약간의 장애	집에서의 기능의 경증의 약간 한정된 장애; 더 어려운 작업이 포기됨; 더 복잡한 취미 및 관심이 포기됨	단순한 작업만이 보존됨; 매우 제한된 관심이 불량하게 유지됨	집에서 상당히 기능하지 못함
개인 관리	완전한 자기 관리가 가능		즉각적인 필요	옷 입기, 위생, 개인 업무 유지에서 도움을 요함	훨씬 많이 개인 관리의 도움을 요함; 빈번한 실금

[0289]

[0290]

약 0.5 또는 약 0.5 내지 1.0의 CDR의 순위는 대개 임상적으로 연관된 MCI로 생각된다. 더 높은 CDR 순위는 알츠하이머병으로의 진행을 나타낼 수 있다.

[0291]

소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 1종 이상의 물질(예를 들어, 본 명세서에 기재된 히단토인, 또는 이의 호변이성질체(들) 또는 입체이성질체(들), 또는 상기 히단토인(들), 상기 입체이성질체(들) 또는 상기 호변이성질체(들)의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이들의 유사체, 유도체 또는 프로드럭)의 투여는, Tau, 포스포-Tau(pTau), APP네오, 가용성 Aβ40, 가용성 Aβ42 및/또는 Aβ42/Aβ40 비로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 요소의 CSF 내 수준이 감소할 때 및/또는 대상체의 뇌에서 플라크 로드 감소할 때 및/또는 대상체의 뇌에서 플라크 형성의 속도가 감소할 때 및/또는 대상체의 인지 능력이 개선될 때 및/또는 대상체에 의해 삶의 질의 감지되도록 개선될 때 및/또는 임상 치매 순위(CDR)가 상당히 감소할 때 및/또는 임상 치매 순위의 증가 속도가 느려지거나 중지될 때 및/또는 MCI로부터 초기 병기 AD로의 진행이 느려지거나 중지될 때, 효과적으로 생각된다.

[0292]

몇몇 실시형태에서, 몇몇 임상 시험의 결과를 고려하여 MCI의 진단을 결정할 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Grundman, et al. (2004) Arch Neurol 61: 59-66]은, 객관적 기억 결핍을 확립하기 위한 단순한 기억 시험(단락 회상), 기억을 넘는 더 광범위한 인지력 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 정신이상이가 아닌 것을 보장하기 위한 환자 및 간병인과의 체계적 임상 인터뷰(CDR)를 이용하여 임상 효율에 의해 MCI의 진단을 확립할 수 있다고 보고하였다. MCI를 갖는 환자는 평균적으로 배터리에 포함된 비기억인지

측정에서 정상보다 낮은 1 미만의 표준 편차(SD)를 실행한다. 학습, 주의력, 지각 속도, 분류 능변 및 집행 기능의 시험은 MCI를 갖는 환자에서 손상될 수 있지만, 이것은 기억 결핍보다 훨씬 덜 현저하다.

[0293] **알츠하이머병(AD).**

[0294] 소정의 실시형태에서, 활성 물질(들)(예를 들어, 본 명세서에 기재된 히단토인, 또는 이의 호변이성질체(들) 또는 입체이성질체(들), 또는 상기 히단토인(들), 상기 입체이성질체(들) 또는 상기 호변이성질체(들)의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이들의 유사체, 유도체 또는 프로드럭)는 알츠하이머병의 치료에 고려된다. 이런 경우에 본 명세서에 기재된 방법은 알츠하이머병(AD)의 발병을 예방하거나 느리게 하고, 피험체가 임상적 AD 진단으로 이행될 때 AD의 중증도를 감소시키고/시키거나, 알츠하이머병의 하나 이상의 증상을 완화하는 데 유용하다.

[0295] 특히, 알츠하이머병이 초기일 때, 상기 방법은 AD에 특징적인 하나 이상의 증상을 감소시키거나 제거하고/하거나, MCI로부터 초기 또는 후기 알츠하이머병으로의 진행을 연기하거나 예방할 수 있다.

[0296] 현재 알츠하이머병을 앓고 있는 개체는 특징적인 치매, 및 상기 기재된 위험 인자의 존재로부터 인식될 수 있다. 또한, AD를 갖는 개체를 확인하기 위한 다수의 진단학적 시험이 이용 가능하다. 현재 알츠하이머병을 앓고 있는 개체는 특징적인 치매, 및 상기 기재된 위험 인자의 존재로부터 인식될 수 있다. 또한, AD를 갖는 개체를 확인하기 위한 다수의 진단학적 시험이 이용 가능하다. 이것은 CSF Tau, 포스포-tau(pTau), sAPP α , sAPP β , A β 40, A β 42 수치 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 수치는 AD의 존재를 의미할 수 있다.

[0297] 소정의 실시형태에서, 치료에 수정 가능한 대상체는 알츠하이머병을 가질 수 있다. 알츠하이머병을 앓고 있는 개체는 또한 알츠하이머병 및 관련 장애 협회(Alzheimer's disease and Related Disorders Association: ADRDA) 기준에 의해 진단될 수 있다. NINCDS-ADRDA 알츠하이머 기준은 1984년에 국립 신경 및 소통 장애 및 뇌졸중 및 알츠하이머병 협회 및 관련 장애 협회(National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association)(현재 알츠하이머 협회(Alzheimer's Association)로 공지됨)에 의해 제안되었고, 알츠하이머병(AD)의 진단에서 가장 사용되는 것 중에 있다. McKhann, *et al.* (1984) *Neurology* 34(7): 939-44. 이 기준에 따르면, 인지 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)은 결정적 진단에 일반적으로 사용된다. NINCDS-ADRDA 알츠하이머 기준은 AD에서 손상될 수 있는 8개의 인지 도메인을 규정한다: 기억, 언어, 지각 기술, 주의력, 구성 능력, 지남력, 문제 해결 및 기능적 활동능력). 이 기준은 우수한 신뢰도 및 타당성을 나타냈다.

[0298] 전통적인 심리측정 측정, 예컨대 미니-정신 상태 검사(MMSE)(Folstein *et al.* (1975) *J. Psychiatric Research* 12 (3): 189-198), 및 알츠하이머병 상태 및 기능을 갖는 환자를 평가하기 위한 포괄적인 척도인 알츠하이머병 평가 척도(Alzheimer's Disease Assessment Scale: ADAS)(예를 들어, 문헌[Rosen, *et al.* (1984) *Am. J. Psychiatr.*, 141: 1356-1364] 참조)을 이용하여 환자 기능의 기준 평가를 할 수 있다. 이 심리측정 척도는 알츠하이머 병증의 진행의 측정을 제공한다. 치료를 모니터링하기 위해 적합한 정량적 값 척도를 또한 사용할 수 있다. 미니-정신 상태 검사(MMSE)(예를 들어, 상기 폴스테인(Folstein) 문헌 참조)를 이용하여 질환 진행의 정도를 결정할 수 있다. (30점 중에서) 25점 이상의 임의의 점수는 효과적으로 정상이다(온전하다). 이 미만에서, 점수는 중증(9점 이하), 중등도(10점 내지 20점) 또는 경증(21점 내지 24점)의 알츠하이머병을 나타낼 수 있다.

[0299] 알츠하이머병은 표 3에 기재된 바대로 1) 중등도의 인지력 감소(경증 또는 초기 알츠하이머병), 2) 중등도 중증의 인지력 감소(중등도 또는 중기 알츠하이머병), 3) 중증의 인지력 감소(중등도 중증 또는 중기 알츠하이머병) 및 4) 매우 중증의 인지력 감소(중증 또는 후기 알츠하이머병)를 포함하는 다양한 병기로 나누어질 수 있다.

표 3

알츠하이머병의 예시적인 병기.

중등도의 인지 감소(경증 또는 초기 AD)	
	이 단계에서, 조심스런 의학 인터뷰는 하기 분야에서 명백한 결점을 검출한다: - 최근 사건의 지식의 감소. - 도전적인 정신적 계산을 수행하는 능력의 손상. 예를 들어, 7초마다 100으로부터 뒤로 세기. - 복잡한 업무, 예컨대 마케팅, 손님에 대한 식사 계획, 또는 계산 및 금융 관리를 수행하는 능력 감소. - 개인 병력의 기억의 감소. - 이환 개체가 특히 사회적으로 또는 정신적으로 도전 상황에서 안정되고 기권된 것으로 보일 수 있다.
중등도 중증의 인지 감소(중등도 또는 중기 알츠하이머병)	
	기억의 큰 공백 및 인지 기능의 결핍이 나타난다. 매일의 활동에 대한 일부 보조가 필수적이 된다. 이 단계에서, 개체는 하기와 같을 수 있다: - 의학 인터뷰 동안 그들의 현재 주소, 그들의 전화번호 또는 동료의 이름 또는 그들이 졸업한 고등학교와 같은 중요한 세부사항을 회상하지 못함. - 자신이 어디에 있는지 또는 날짜, 일주 중 일 또는 계절에 대해 혼란스러워 함. - 덜 도전적인 정신적 계산의 어려움; 예를 들어, 4초마다 40으로부터 또는 2초마다 20으로부터 뒤로 세기. - 계절 또는 경우에 대해 적절한 옷을 선택하는 것을 도울 필요가 있음. - 보통 자신에 대한 실질적인 정보를 보유하고, 자신의 이름 및 그들의 배우자 또는 아이의 이름을 알고 있음. - 보통 식사 또는 화장실 사용에 도움을 필요로 하지 않음.
중증의 인지 감소(중등도 중증 또는 중기 알츠하이머병)	
	기억 어려움이 계속해서 악화하고, 상당한 성격 변화가 나타날 수 있고, 이환 개체는 매일의 활동에 광범위한 도움을 요한다. 이 단계에서, 개체는 하기와 같을 수 있다: - 최근의 경험 및 사건, 및 그들의 주변을 대부분 알지 못함. - 이들이 일반적으로 이들의 이름을 회상하더라도, 이들의 성격 내력을 부정확하게 기억함. - 때때로 그들의 배우자 또는 주요 간병인의 이름을 까먹지만, 일반적으로 친숙하지 않은 사람에서 친숙한 사람을 구별할 수 있음. - 적절히 옷을 입는 것에 도움을 요함; 감독 없이는, 낮 시간에 과자마를 입는 것 또는 다른 다리에 신발 신는 것과 같은 오류를 할 수 있음. - 그들의 정상 수면/기상 주기의 파괴를 경험함. - 화장실의 상세일(화장실 불 내리기, 닦기 및 적절한 휴지 폐기)의 취급에 도움을 요함. - 요실금 또는 대실금의 삽화가 증가함. - 의심 및 망상(예를 들어, 그들의 간병인이 사기꾼이라고 믿는 것); 환각(실제로 있지 않은 것을 보고 듣는 것); 또는 손 떨기 또는 조직 찢어짐과 같은 강박적인 반복 행동을 포함하는 상당한 성격 변화 및 거동 증상을 경험함. - 서성거리고 길을 잃는 경향.
매우 중증의 인지 감소(중증 또는 후기 알츠하이머병)	
	이것은 개체가 그들의 환경에 반응하는 능력, 말하기 능력 및 최종적으로 이동 조절 능력을 잃을 때의 질환의 최종 병기이다. - 빈번하게 개체는 단어 또는 구절이 때때로 표명될 수 있더라도 인식 가능한 언어의 능력을 잃음. - 개체는 식사 및 화장실에 도움을 요하고, 일반적인 실금이 있음. - 개체는 보조 없이 걷는 능력, 이후 보조 없이 앉는 능력, 옷을 능력, 및 그들의 머리를 지탱하는 능력을 잃음. - 반사작용은 비정상이 되고 근육은 경직되게 성장한다. 연하작용이 손상됨.

[0300]

[0301]

다양한 실시형태에서, 알츠하이머병으로 진단된 대상체에 대한 본 명세서에 기재된 1종 이상의 물질의 투여는, Tau, 포스포-Tau(pTau), APP네오, 가용성 Aβ40, 가용성 Aβ42 및/또는 Aβ42/Aβ40 비로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 요소의 CSF 내 수준이 감소할 때 및/또는 대상체의 뇌에서 플라크 로드 감소할 때 및/또는 대상체의 뇌에서 플라크 형성 속도가 감소할 때 및/또는 대상체의 인지 능력이 개선될 때 및/또는 대상체에 의해 삶의 질의 감지되도록 개선될 때 및/또는 대상체의 임상 치매 순위(CDR)가 상당히 감소할 때 및/또는 임상 치매 순위의 증가 속도가 느려지거나 중지될 때 및/또는 AD의 진행이 느려지거나 중지될 때(예를 들어, 표 3에 기재된 바대로 1 병기로부터 다른 병기로의 이행이 느려지거나 중지될 때), 효과적으로 생각된다.

[0302]

소정의 실시형태에서, 본 방법에 수정 가능한 대상체는 일반적으로 알츠하이머병 이외의 신경학적 질환 또는 장애가 없다. 예를 들어, 소정의 실시형태에서, 대상체는 신경학적 질환 또는 장애, 예컨대 파킨슨병 및/또는 정신분열증 및/또는 정신병을 갖지 않고, 이를 전개시킬 위험에 있지 않다.

[0303]

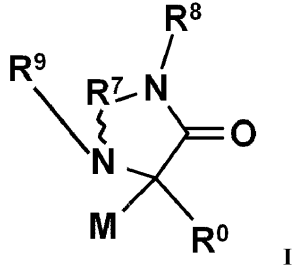
활성 물질(들).

[0304]

본 명세서에 기재된 방법은 1종 이상의 활성 물질(예를 들어, 본 명세서에 기재된 히단토인, 또는 이의 호변이

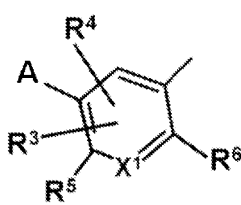
성질체(들) 또는 입체이성질체(들), 또는 상기 히단토인(들), 상기 입체이성질체(들) 또는 상기 호변이성질체(들)의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이들의 유사체, 유도체 또는 프로드럭)의 투여가 뇌에서의 아밀로이드 침착을 특징을 하는 질환, 예를 들어 경도 인지 장애, 알츠하이머병, 황반변성 등의 치료 및/또는 예방에서 용도 확인된다는 발견에 부분적으로 기초한다.

[0305] 소정의 실시형태에서, 활성 물질은 하기 화학식 I에 따른 화합물(예를 들어, 히단토인)이다:

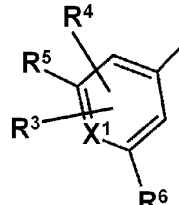


[0306]

[0307] 식 중,



II 또는



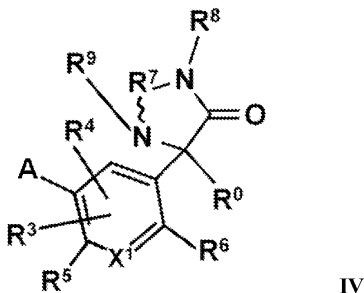
III 이고,

[0308]

M은

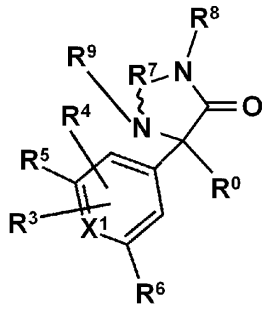
[0309] R7은 C=O, C=S, C-NH2 및 C=NH로 이루어진 군으로부터 선택되며, 물결선으로 표시된 결합은 R⁷이 C=O, C=S 또는 C=NH일 때 단일 결합이고, R⁷이 C-NH₂일 때 이중 결합이며; R⁸ 및 R⁹는 H, 알킬, 사이클로알킬 및 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 물결선으로 표시된 결합이 이중 결합일 때, R⁹는 부재하고; R⁰은 아릴, 치환된 아릴, 2치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 2치환된 헤테로아릴, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되며; X¹은 C-할로젠, CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; A는 메틸 또는 H이며; R⁵ 및 R⁶은 할로젠, H, 알킬, 트라이클로로메틸 및 트라이플루오로메틸로부터 독립적으로 선택되고; R³ 및 R⁴는 독립적으로 부재하거나, 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 티오알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며; X¹이 C일 때, R⁰은 파라 위치에서 -OCHF₂로 1치환된 페닐이 아니다. 이의 약학적으로 허용되는 염, 이의 호변이성질체, 이의 호변이성질체의 약학적으로 허용되는 염, 이의 거울상이성질체, 이의 거울상이성질체의 약학적으로 허용되는 염 등이 또한 고려된다.

[0310] 소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 IV에 따른 화합물:



[0311]

[0312] 또는 하기 화학식 V에 따른 화합물이다:

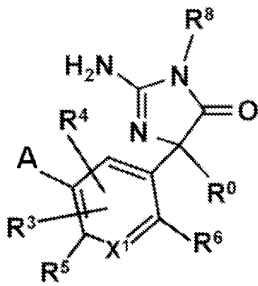


V

[0313]

[0314] 임의의 상기 화합물의 소정의 실시형태에서, X^1 은 C-할로젠, CH 및 N으로 이루어진 군 또는 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^5 및 R^6 은 독립적으로 선택되는 할로젠이다. 임의의 상기 화합물의 소정의 실시형태에서, R^7 은 C=NH이거나, R^7 은 C=O이다.

[0315] 소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 VI에 따른 화합물이다:

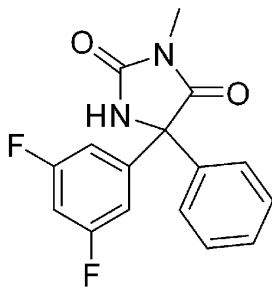


VI

[0316]

[0317] 화학식 VI의 화합물의 소정의 실시형태에서, R^5 및 R^6 은 독립적으로 선택되는 할로젠이다. 화학식 VI의 화합물의 소정의 실시형태에서, R^5 및 R^6 은 동일한 할로젠(예를 들어, F 둘 다, Cl 둘 다 등)이다.

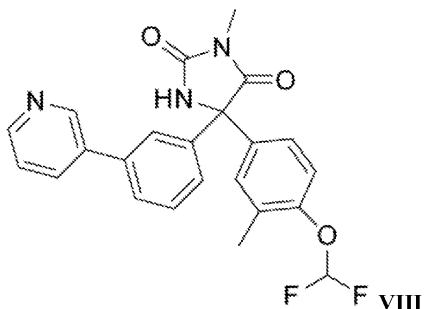
[0318] 소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 화학식 V에 따른 화합물이고, 여기서 상기 화합물은 하기 화학식 VII의 화합물이다:



VII

[0319]

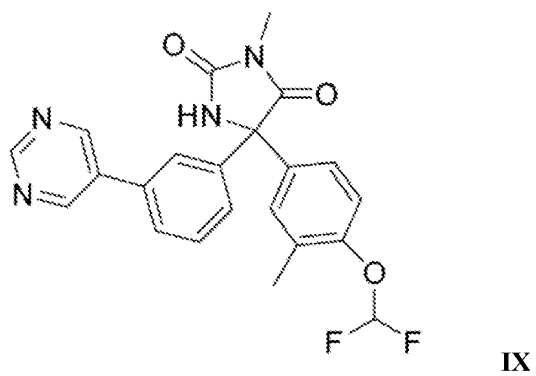
[0320] 소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 VIII에 따른 화합물이다:



VIII

[0321]

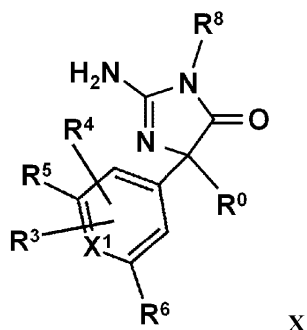
[0322] 소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 화학식 IX에 따른 화합물이다:



[0323]

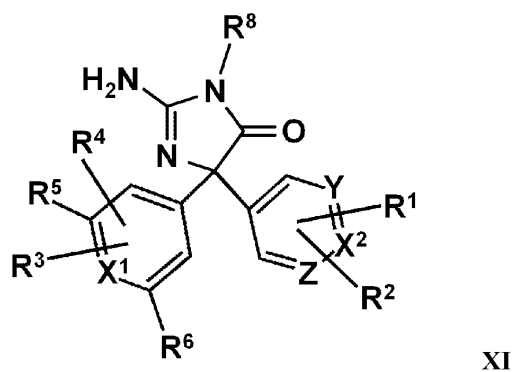
[0324] 소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 화학식 V(여기서, R^7 은 C=S임)의 화합물이다.

[0325] 소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 R^7 이 C-NH₂인 화합물이고, 상기 화합물은 하기 화학식 X의 화합물:



[0326]

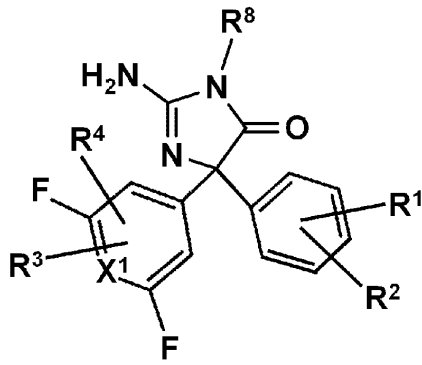
[0327] 이며, 화학식 VIII의 소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 XI에 따른 화합물이다:



[0328]

[0329] 식 중, R^1 및 R^2 는 독립적으로 부재하거나, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 티오알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^2 , Y 및 Z는 독립적으로 CH 또는 N이다. 임의의 상기 화학식의 소정의 실시형태에서, R^5 및 R^6 은 상이한 할로겐(예를 들어, R^5 =Cl 및 R^6 =F, R^5 =F 및 R^6 =Cl 등)이다. 임의의 상기 화학식의 소정의 실시형태에서, R^5 및 R^6 은 동일한 할로겐(예를 들어, 둘 다 Cl, 둘 다 F 등)이다.

[0330] 소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 XII의 화합물이다:

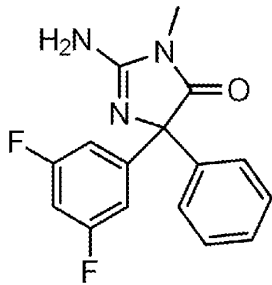


XII

[0331]

[0332] 임의의 상기 화합물의 소정의 실시형태에서, X^1 은 CH이다. 임의의 상기 화합물의 소정의 실시형태에서, R^8 은 H 또는 CH_3 이다.

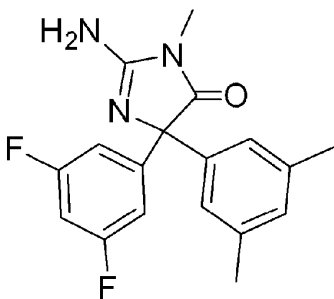
[0333] 소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 XIII에 따른 화합물이다:



XIII (FAH-1)

[0334]

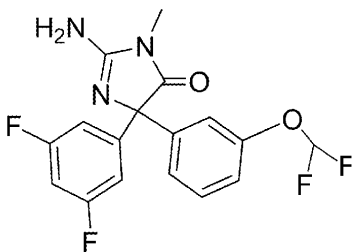
[0335] 소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 XIV에 따른 화합물이다:



XIV (FAH-5)

[0336]

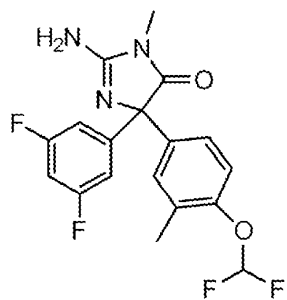
[0337] 소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 XV에 따른 화합물이다:



XV (FAH-4)

[0338]

[0339] 소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 XVI에 따른 화합물이다:

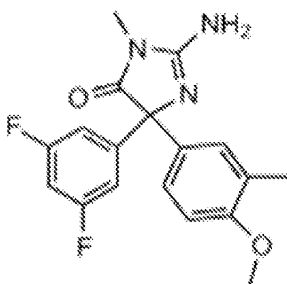


XVI (FAH-3)

[0340]

[0341]

소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 XVII에 따른 화합물이다:

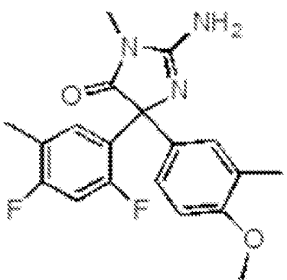


XVII (FAH-6)

[0342]

[0343]

소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 XVIII에 따른 화합물이다:

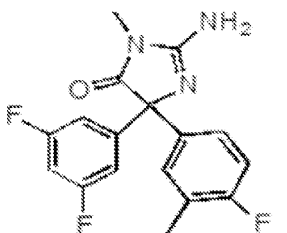


XVIII (FAH-9)

[0344]

[0345]

소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 XIX에 따른 화합물이다:

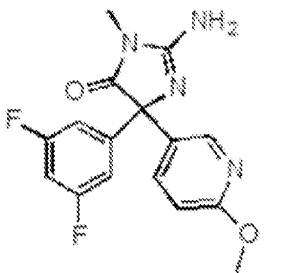


XIX (FAH-10)

[0346]

[0347]

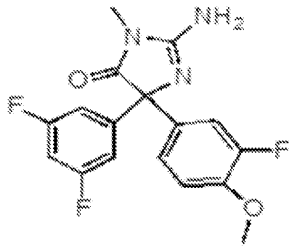
소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 XX에 따른 화합물이다:



XX (FAH-11)

[0348]

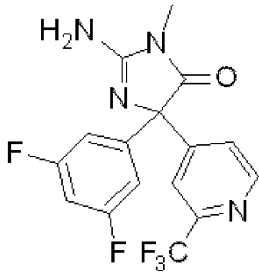
[0349] 소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 XXI에 따른 화합물이다:



XXI (FAH-12)

[0350]

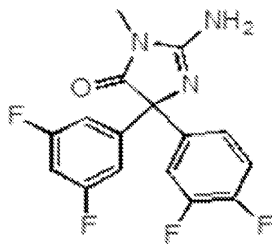
[0351] 소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 XXII에 따른 화합물이다:



XXII (FAH-13)

[0352]

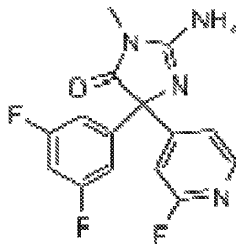
[0353] 소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 XXIII에 따른 화합물이다:



XXIII (FAH-14)

[0354]

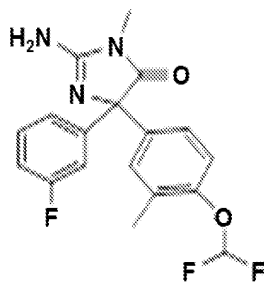
[0355] 소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 XXIV에 따른 화합물이다:



XXIV (FAH-15)

[0356]

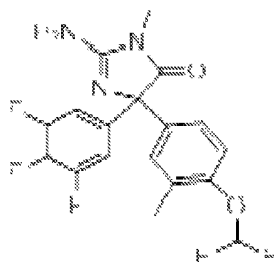
[0357] 소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 XXV에 따른 화합물이다:



XXV (FAH-17)

[0358]

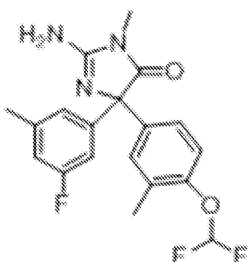
[0359] 소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 XXVI에 따른 화합물이다:



XXVI (FAH-19)

[0360]

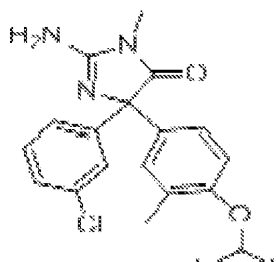
소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 XXVII에 따른 화합물이다:



XXVII (FAH-22)

[0362]

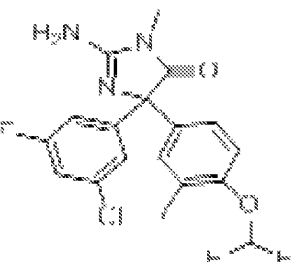
소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 XXVIII에 따른 화합물이다:



XXVIII (FAH-23)

[0364]

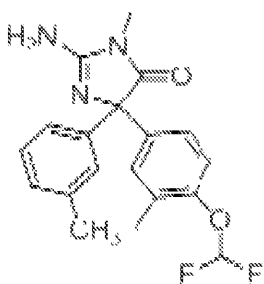
소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 XXIX에 따른 화합물이다:



XXIX (FAH-25)

[0366]

소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 XXX에 따른 화합물이다:

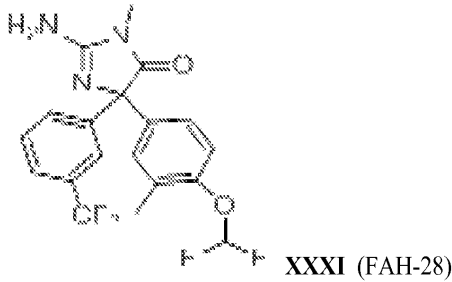


XXX (FAH-27)

[0368]

소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 XXXI에 따른 화합물이다:

[0369]



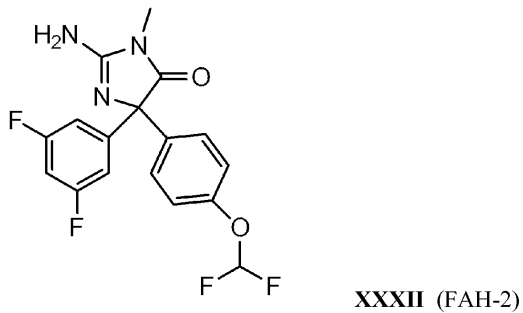
[0370]

[0371]

소정의 실시형태에서, 임의의 상기 화학식은 FAH-2를 명확히 배제한다. 소정의 실시형태에서, 임의의 상기 화학식은 FAH-3을 명확히 배제한다. 소정의 실시형태에서, 임의의 상기 화학식은 FAH-2 및 FAH-3을 명확히 배제한다.

[0372]

소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 XXXII에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 이의 호변이성질체, 이의 호변이성질체의 약학적으로 허용되는 염, 이의 거울상이성질체 또는 이의 거울상이성질체의 약학적으로 허용되는 염이다:



[0373]

[0374]

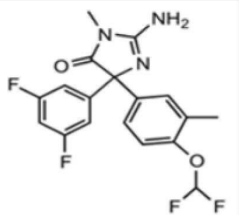
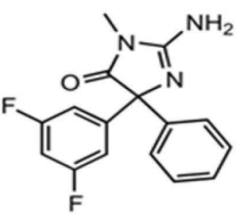
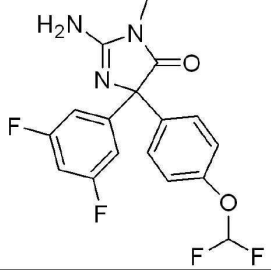
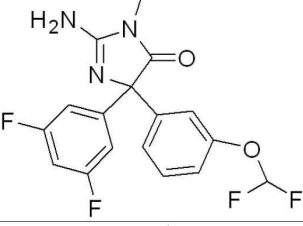
소정의 실시형태에서, 임의의 상기 화합물은 실질적으로 순수한 S 거울상이성질체이다. 소정의 실시형태에서, 임의의 상기 화합물은 실질적으로 순수한 R 거울상이성질체이다.

[0375]

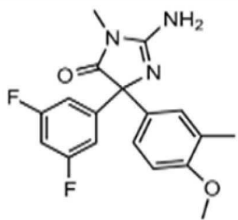
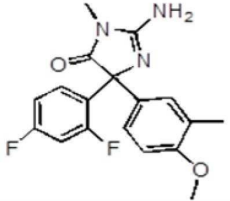
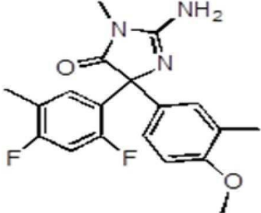
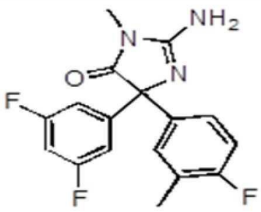
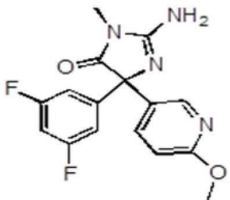
본 명세서에서 고려되는 다양한 화합물은 표 4에 기재된 화합물을 포함한다.

표 4

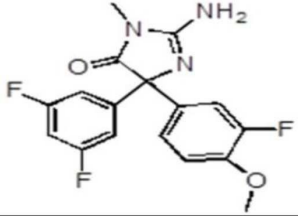
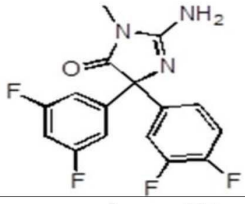
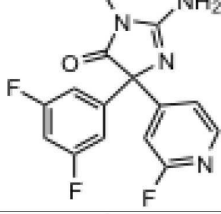
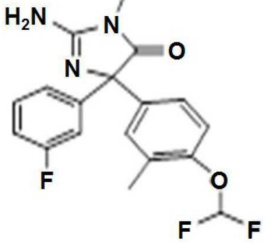
본 명세서에서 고려되는 화합물의 예시적이지만 비제한적인 예.

FAH 번호	구조	MW
FAH-3		381.3
FAH-1		301.3
FAH-2		367.3
FAH-4		367.3
FAH-5		329.3

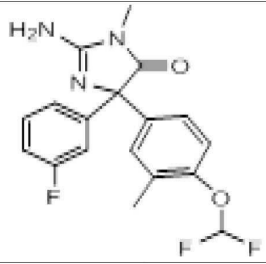
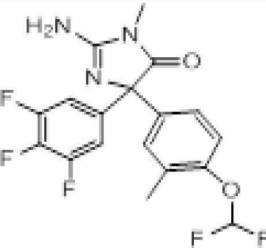
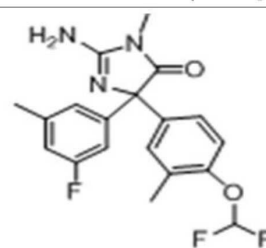
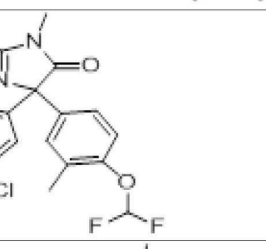
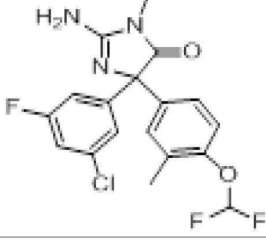
[0376]

FAH-6		345.3
FAH-8		345.3
FAH-9		359.3
FAH-10		333.3
FAH-11		332.31

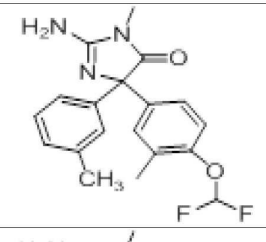
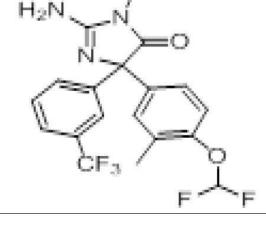
[0377]

FAH-12		349.3
FAH-13		371.3
FAH-14		337.3
FAH-15		320.27
FAH-17		363.33

[0378]

FAH-17 HCl		399.8
FAH-19		399.32
FAH-22		377.36
FAH-23		379.79
FAH-25		397.78

[0379]

FAH-27		359.37
FAH-28		413.34

[0380]

[0381]

이 화합물과 관련하여, 약학적으로 허용되는 염, 호변이성질체, 호변이성질체의 약학적으로 허용되는 염, 이의 거울상이성질체 및 이의 거울상이성질체의 약학적으로 허용되는 염이 또한 고려된다. 게다가, 이 화합물의 실질적으로 순수한 S 거울상이성질체 또는 실질적으로 순수한 R 거울상이성질체가 고려된다.

- [0382] 다양한 예시적이지만 비제한적인 히단토인은 또한 도 1 및 도 2에 도시되어 있다. 소정의 실시형태에서, 약학적으로 허용되는 염, 호변이성질체, 호변이성질체의 약학적으로 허용되는 염, 이의 거울상이성질체 및 거울상이성질체의 약학적으로 허용되는 염이 고려된다.
- [0383] 도 1에서의 소정의 분자와 관련하여, 특정한 이론에 구속됨이 없이, 메틸 및 OCHF₂를 갖는 B 고리가 3,4 치환에 의해 효력 증가를 나타낸다고 생각된다. 이 유형의 치환 패턴이 BACE 플랩의 Trp-76과 상호작용하여, Trp-76과의 플랩의 Tyr-71의 상호작용을 파괴하고, Tyr-71이 왼쪽으로 젖혀져서, 이것이 A 고리의 다이플루오로 기와의 상호작용을 허용하는 것으로 생각된다(또한 도 3 참조).
- [0384] 소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 실질적으로 순수한 "S" 거울상이성질체이다. 소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 실질적으로 순수한 "R" 거울상이성질체이다. 소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 APP 및/또는 효소 BACE 및/또는 APP/BACE 복합체에 결합한다.
- [0385] 본 명세서에 기재된 바와 같은 히단토인을 제조하는 방법은 당해 분야의 당업자에게 공지되어 있다. 일반적으로, 일 접근법에서, 관련 히단토인(예를 들어, 다이플루오로 히단토인)은 3,4 다이플루오로 벤즈알데하이드로부터 제조되는데, 이것은 다이온으로 변환되고 유레아와 축합되어 실시예 1에 기재된 바와 같은 히단토인을 생성시킬 것이다.
- [0386] FAH-1, FAH-2, FAH-3, FAH-4, FAH-5, FAH-17, FAH-17 HCl 염, FAH-22, FAH-23, FAH-27 및 FAH-28(표 4 참조)의 합성을 위한 예시적인 프로토콜은 실시예 1-11에 제공되어 있다. 본 명세서에 기재된 추가의 화합물의 합성은 본 명세서에 제공된 합성 계획의 간단한 변형이다.
- [0387] 다양한 활성 물질 및 합성 계획은 예시적이지만 비제한적인 것으로 의도된다. 본 명세서에 제공된 교시내용을 이용하여, 다양한 다른 활성 물질(예를 들어, 히단토인, 또는 이의 호변이성질체(들) 또는 입체이성질체(들), 또는 상기 히단토인(들), 상기 입체이성질체(들) 또는 상기 호변이성질체(들)의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이들의 유사체, 유도체 또는 프로드럭)은 당해 분야의 당업자에 의해 합성되고 확인될 수 있다.
- [0388] 상기 기재된 소정의 APP 선택적 BACE 저해제의 예시적인 활성이 표 5에 기재되어 있다.

표 5

본 명세서에 기재된 소정의 APP 선택적 BACE 저해제의 예시적인 활성.

화합물	cLogP	1 차 스크린	2 차 스크린					
		BACE1 IC50 (μM)	sAPP 알파	sAPP 베타	sAPP(α/β)	Aβ1-42	NRG1-BACD1 IC50	APP Kd
FAH-3	3.34	0.53	↑>10%	↓<20%	↑≈10%	>1μM	NA	≈0.3 μM
FAH-17	3.2	0.15	↑>20%	↓<50%	↑>100%	>1μM	>1μM	<1μM
FAH-22		0.71	↑>10%	↓<20%	↑≈50%	해당 없음	해당 없음	
FAH-23		0.32	↑>20%	↓<20%	↑>50%	해당 없음	해당 없음	
FAH-27		0.13	↑>30%	↓<30%	↑>100%	해당 없음	해당 없음	
FAH-28		0.38	↑>20%	↓<20%	↑>50%	해당 없음	해당 없음	

[0389]

[0390] 약제학적 제형.

- [0391] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 1종 이상의 활성 물질(예를 들어, 본 명세서에 기재된 히단토인, 또는 이의 호변이성질체(들) 또는 입체이성질체(들), 또는 상기 히단토인(들), 상기 입체이성질체(들) 또는 상기 호변이성질체(들)의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이들의 유사체, 유도체 또는 프로드럭)은 이를 필요로 하는 포유동물, 예를 들어 아밀로이드 전구체 단백질의 비정상 처리과정을 특징으로 하는 병리의 위험에 있거나 이를 앓고 있는 포유동물, MCI의 알츠하이머병으로의 진행에 대한 위험에 있는 포유동물 등에 투여된다. 소정의 실시형태에서, 활성 물질(들)은 전알츠하이머 병증 및/또는 인지 장애의 발병을 예방하거나 지연시키고/시키거나, 전알츠하이머 인지 장애의 하나 이상의 증상을 경감시키고/시키거나, 전알츠하이머 병증 또는 인지 장애의 알츠하이머병으로의 진행을 예방하거나 지연시키고/시키거나, 비아밀로이드생성 경로에 의한 아밀로이드 전구체 단백질(APP)의 처리과정을 촉진하기 위해 투여된다.

- [0392] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 1종 이상의 활성 물질(예를 들어, 본 명세서에 기재된 히단토인, 또는 이의 호변이성질체(들) 또는 입체이성질체(들), 또는 상기 히단토인(들), 상기 입체이성질체(들) 또는 상기 호변이성질체(들)의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이들의 유사체, 유도체 또는 프로드럭)은 이를 필요로 하는 포유동물, 예를 들어 MCI의 알츠하이머병 이외의 병증에서 아밀로이드 전구체 단백질의 비정상 처리과정을 특징으로 하는 병리의 위험에 있거나 이를 앓고 있는 포유동물에 투여된다. 예시적인 병증은 다운 증후군, 녹내장, 황반변성(예를 들어, 연령 관련 황반변성(AMD)), 아밀로이드생성증과 관련된 당뇨병을 포함하는 2형 당뇨병의 치료에서의 후각 손상, 신경퇴행성 질환, 예컨대 스크래피, 소 해면상 뇌증(예를 들어, BSE), 외상성 뇌 손상("TBI"), 크루이츠펔트 야콥 질환 등, 2형 당뇨병을 갖는 환자의 AD형 증상을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 아밀로이드 형성/침착을 특징으로 하는 다른 병증이 고려된다. 이러한 병증은 헌팅틴병, 갑상선의 수질 암종, 심장 부정맥, 고립성 심방 아밀로이드증, 죽상동맥경화증, 류마티스성 관절염, 대동맥 내측 아밀로이드(aortic medial amyloid), 프로락틴샘종, 가족성 아밀로이드 다발성신경병증, 유전성 비신경병증성 전신 아밀로이드증, 투석 관련 아밀로이드증, 피니시 아밀로이드증(Finnish amyloidosis), 격자 각막 이상증(Lattice corneal dystrophy), 뇌 아밀로이드 맥관병증(예를 들어, 아이슬란드형), 전신 AL 아밀로이드증, 산발성 봉입체 근염, 뇌혈관 치매 등을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0393] 활성 물질(들)(예를 들어, 본 명세서에 기재된 히단토인)은 "네이티브" 형태로 또는, 원하는 경우, 염, 에스터, 아마이드, 프로드럭, 유도체 등의 형태로 투여될 수 있고, 단 염, 에스터, 아마이드, 프로드럭 또는 유도체는 약물학적으로 적합하여야, 즉 본 방법(들)에서 효과적이어야 한다. 활성 물질의 염, 에스터, 아마이드, 프로드럭 및 다른 유도체는 합성 유기 화학의 분야의 당업자에게 공지된 표준 절차를 이용하여 제조될 수 있고, 예를 들어 문헌[March (1992) *Advanced Organic Chemistry; Reactions, Mechanisms and Structure*, 4th Ed. N.Y. Wiley-Interscience]에 기재되어 있고 상기 기재되어 있다.
- [0394] 예를 들어, 약학적으로 허용되는 염은 염을 형성할 수 있는 작용을 갖는 본 명세서에 기재된 임의의 물질(들)에 대해 제조될 수 있다. 약학적으로 허용되는 염은 모 화합물의 활성을 보유하고, 이것이 투여되는 대상체 및 이것이 투여되는 상황에서 임의의 해롭거나 원치않는 효과를 부여하지 않는 임의의 염이다.
- [0395] 다양한 실시형태에서, 약학적으로 허용되는 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 모노알킬, 다이알킬 및 트라이알킬 아민 또는 에탄올 아민에 의해 제조될 수 있다. 염은 카페인, 트로메타민 및 유사한 분자에 의해 또한 형성될 수 있다.
- [0396] 염, 에스터, 아마이드, 프로드럭 등으로서 약학적 활성 물질을 제형화하는 방법은 당해 분야의 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 아세트산, 프로피온산, 글라이콜산, 피루브산, 옥살산, 말산, 말론산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산 등과 같은 유기산 및 염산, 브롬산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기산 둘 다를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 산 부가염은 적합한 염기에 의한 처리에 의해 유리 염기로 재전환될 수 있다. 본 명세서에서의 활성 물질의 소정의 특히 바람직한 산 부가염은 할라이드 염을 포함하고, 예컨대 염산 또는 브롬산을 사용하여 제조될 수 있다. 반대로, 본 발명의 활성 물질의 염기성 염의 제제는 약학적으로 허용되는 염기, 예컨대 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화암모늄, 수산화칼슘, 트라이메틸아민 등을 사용하여 유사한 방식으로 제조된다. 특히 바람직한 염기성 염은 알칼리 금속염, 예를 들어 나트륨염 및 구리염을 포함한다.
- [0397] 염기성 약물의 염 형태의 제제의 경우, 반대이온의 pKa는 바람직하게는 약물의 pKa보다 적어도 약 2 pH 단위가 낮다. 유사하게, 산성 약물의 염 형태의 제제의 경우, 반대이온의 pKa는 바람직하게는 약물의 pKa보다 적어도 약 2 pH 단위가 높다. 염의 용해도가 유리 산 또는 염기의 용해도보다 높게 있는 염 고원(plateau)에 도달하도록, 이것은 반대이온이 용액의 pH가 pH_{max} 보다 낮은 수치가 되게 허용한다. 활성 약제학적 성분(API) 및 산 또는 염기에서의 이온 가능한 기의 pKa 단위의 차이의 일반화 규칙은 양성자 이동이 에너지적으로 선호되게 만든다는 것을 의미한다. API 및 반대이온의 pKa가 상당히 다르지 않은 경우, 고체 복합체가 형성될 수 있지만, 수성 환경에서 신속히 불균등이 될 수 있다(즉, 약물 및 반대이온의 각각의 집합체로 분해될 수 있다).
- [0398] 바람직하게는, 반대이온은 약학적으로 허용되는 반대이온이다. 적합한 음이온성 염 형태는 아세테이트, 벤조에이트, 벤질레이트, 바이타르트레이트, 브로마이드, 카보네이트, 클로라이드, 시트레이트, 에테데이트, 에디실레

이트, 에스톨레이트, 푸마레이트, 글루세이트, 글루코네이트, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 요오다이드, 락테이트, 락토비오네이트, 말레이트, 말레레이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸 브로마이드, 메틸 셀레이트, 무케이트, 나프실레이트, 니트레이트, 파모에이트(엠보네이트), 포스페이트 및 다이포스페이트, 살리실레이트 및 다이살리실레이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 셀레이트, 타르트레이트, 토실레이트, 트라이에티오다이드, 발러레이트 등을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않고, 적합한 양이온성 염 형태는 알루미늄, 벤자틴, 칼슘, 에틸렌 다이아민, 라이신, 마그네슘, 메글루민, 칼륨, 프로카인, 나트륨, 트로메타민, 아연 등을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0399] 에스터의 제법은 통상적으로 활성 물질의 분자 구조 내에 존재하는 하이드록실 및/또는 카복실기의 작용기화를 수반한다. 소정의 실시형태에서, 에스터는 통상적으로 유리 알코올 기의 아실 치환된 유도체, 즉 화학식 $RCOOH$ (여기서, R은 알킬이고, 바람직하게는 저급 알킬임)의 카복실산으로부터 유도된 모이어티이다. 에스터는, 원하는 경우, 종래의 수소화분해 또는 가수분해 절차에 의해 유리 산으로 재전환될 수 있다.

[0400] 아마이드는 또한 당해 분야의 당업자에게 공지된 기법을 이용하여 또는 적절한 문헌에 기재된 바대로 제조될 수 있다. 예를 들어, 아마이드는 적합한 아민 반응물을 사용하여 에스터로부터 제조될 수 있거나, 암모니아 또는 저급 알킬 아민과의 반응에 의해 무수물 또는 산 클로라이드로부터 제조될 수 있다.

[0401] 다양한 실시형태에서, 본 명세서에서 확인된 활성 물질(예를 들어, 본 명세서에 기재된 히단토인, 또는 이의 호변이성질체(들) 또는 입체이성질체(들), 또는 상기 히단토인(들), 상기 입체이성질체(들) 또는 상기 호변이성질체(들)의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이들의 유사체, 유도체 또는 프로드럭)은 본 명세서에 기재된 하나 이상의 병리/적응증(예를 들어, 과도한 아밀로이드 플라크 형성 및/또는 침착, 또는 원치않는 아밀로이드 또는 프리아밀로이드 처리과정을 특징으로 하는 병리)의 예방학적 및/또는 치료학적 치료를 위해 비경구 투여, 국소 투여, 경구 투여, 비강 투여(또는 달리 흡입), 직장 투여 또는 예컨대 에어로졸 또는 경피에 의한 국소 투여에 유용하다.

[0402] 다양한 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 활성 물질은 또한 약학적으로 허용되는 담체(부형제)와 조합되어 약물학적 조성물을 형성할 수 있다. 약학적으로 허용되는 담체는 예를 들어 조성물을 안정화시키거나 활성 물질(들)의 흡수를 증가시키거나 감소시키도록 작용하는 1종 이상의 생리학적으로 허용되는 화합물(들)을 함유할 수 있다. 생리학적으로 허용되는 화합물은 예를 들어 탄수화물, 예컨대 글루코스, 수크로스 또는 텍스트란, 향산화제, 예컨대 소르브산 또는 글루타티온, 킬레이트화제, 저분자량 단백질, 보호 및 흡수 인핸서, 예컨대 지질, 활성 물질의 청소 또는 가수분해를 감소시키는 조성물, 또는 부형제 또는 다른 안정화제 및/또는 완충제를 함유할 수 있다.

[0403] 정제, 캡슐, 젤 캡 등의 제제에서 특히 사용하기 위한 다른 생리학적으로 허용되는 화합물은 결합제, 희석제/충진제, 붕해제, 활택제, 현탁제 등을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0404] 경구 투약 형태(예를 들어, 정제)를 만들기 위한 소정의 실시형태에서, 부형제(예를 들어, 락토스, 수크로스, 전분, 만니톨 등), 임의의 붕해제(예를 들어, 탄산칼슘, 카복시메틸셀룰로스 칼슘, 나트륨 전분 글라이콜레이트, 크로스보미돈 등), 결합제(예를 들어, 알파-전분, 아라비아 검, 미결정질 셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 하이드록시프로필셀룰로스, 사이클로덱스트린 등) 및 임의의 활택제(예를 들어, 탈크, 스테아르산마그네슘, 폴리에틸렌 글라이콜 6000 등)가 예를 들어 활성 성분 또는 성분들(예를 들어, 본 명세서에 기재된 히단토인, 또는 이의 호변이성질체(들) 또는 입체이성질체(들), 또는 상기 히단토인(들), 상기 입체이성질체(들) 또는 상기 호변이성질체(들)의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이들의 유사체, 유도체 또는 프로드럭)에 첨가되고, 생성된 조성물은 압축된다. 필요한 경우, 예를 들어 맛을 차폐하기 위해 또는 장내 분해 또는 지속 방출을 위해 공지된 방법을 이용하여 압축된 생성물이 코팅된다. 적합한 코팅 물질은 에틸-셀룰로스, 하이드록시메틸셀룰로스, 폴리옥스(POLYOX)(등록상표) 에틸렌 글라이콜, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트 및 유드라짓(Eudragit)(롬 앤 하스(Rohm & Haas)(독일); 메타크릴산-아크릴산 공중합체)을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0405] 다른 생리학적으로 허용되는 화합물은 습윤제, 유화제, 분산제 또는 미생물의 성장 또는 작용을 방지하기에 특히 유용한 보존제를 포함한다. 다양한 보존제는 널리 공지되어 있고, 예를 들어 페놀 및 소르브산을 포함한다. 당해 분야의 당업자는 생리학적으로 허용되는 화합물을 포함하는 약학적으로 허용되는 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.

- [0406] 소정의 실시형태에서, 부형제는 무균이고, 일반적으로 바람직하지 않은 물질을 포함하지 않는다. 이 조성물은 종래의 널리 공지된 무균 기법에 의해 무균이 될 수 있다. 다양한 경구 투약 형태를 위해, 부형제, 예컨대 정제 및 캡슐 무균성이 필요하지 않다. USP/NF 규격이 보통 충분하다.
- [0407] 약제학적 조성물은 투여 방법에 따라 다양한 단위 투약 형태로 투여될 수 있다. 적합한 단위 투약 형태는 산제, 정제, 환제, 캡슐, 로젠지, 좌제, 패치, 비강 스프레이, 주사, 이식형 서방형 제형, 점막점착제 필름, 국소 바니시, 지질 복합체 등을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0408] 본 명세서에 기재된 활성 물질(예를 들어, 본 명세서에 기재된 히단토인, 또는 이의 호변이성질체(들) 또는 입체이성질체(들), 또는 상기 히단토인(들), 상기 입체이성질체(들) 또는 상기 호변이성질체(들)의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이들의 유사체, 유도체 또는 프로드럭)을 포함하는 약제학적 조성물은 종래의 혼합, 분산, 과립화, 드라제 제조, 가루화, 유화, 캡슐화, 포획 또는 동결건조 공정에 의해 제조될 수 있다. 약제학적 조성물은 1종 이상의 생리학적으로 허용되는 담체, 희석제, 부형제 또는 약학적으로 사용될 수 있는 제제로의 활성 물질(들)의 처리과정을 촉진하는 보조제를 사용하여 종래의 방식으로 제형화될 수 있다. 적절한 제형은 선택되는 투여 경로에 따라 달라진다.
- [0409] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 활성 물질은 경구 투여를 위해 제형화된다. 경구 투여를 위해, 활성 물질(들)을 당해 분야에 널리 공지된 경구 전달에 적합한 약학적으로 허용되는 담체와 배합함으로써 적합한 제형이 용이하게 제형화될 수 있다. 이러한 담체는 본 명세서에 기재된 활성 물질(들)이, 치료하고자 하는 환자가 경구 섭취하기 위한, 정제, 환제, 드라제, 캡슐, 로젠지, 젤캡, 캡슐, 액체, 젤, 시럽, 슬러리, 현탁액 등으로서 제형화되게 한다. 예를 들어, 산제, 캡슐 및 정제와 같은 경구 고체 제형을 위해, 적합한 부형제는 충전제, 예컨대 당(예를 들어, 락토스, 수크로스, 만니톨 및 소르비톨), 셀룰로스 제제(예를 들어, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸스 검, 메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸-셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스), 합성 중합체(예를 들어, 폴리비닐피롤리돈(PVP)), 과립화제; 및 결합제를 포함할 수 있다. 원하는 경우, 가교결합 폴리비닐피롤리돈, 한천 또는 알긴산 또는 이들의 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 제4,786,505호 및 제4,853,230호에 개시되어 있다.
- [0410] 흡입에 의한 투여를 위해, 활성 물질(들)은 적합한 추진물질, 예를 들어 다이클로로다이플루오로메탄, 트라이클로로플루오로메탄, 다이클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적합한 가스를 사용하여 가압 팩 또는 분무기로부터의 에어로졸 스프레이의 형태로 편리하게 전달된다. 가압 에어로졸의 경우에, 계측량을 전달하는 밸브를 제공함으로써 투약 단위를 결정할 수 있다. 화합물과 적합한 분말 기제, 예컨대 락토스 또는 전분의 분말을 함유하는, 흡입기 또는 취입기에서 사용하기 위한, 예를 들어 젤라틴의 카트리지 및 캡슐이 제형화될 수 있다.
- [0411] 다양한 실시형태에서, 활성 물질(들)은 예를 들어 종래의 좌제 기제, 예컨대 코코아 버터 또는 다른 글라이세라이드를 함유하는 직장 또는 질 조성물, 예컨대 좌제 또는 정제 관장에서 제형화될 수 있다. 직장 또는 질 전달에 대한 활성 물질을 제형화하는 방법은 당해 분야의 당업자에게 널리 공지되어 있고(예를 들어, 문헌[Allen (2007) *Suppositories*, Pharmaceutical Press] 참조), 통상적으로 활성 물질을 적합한 기제(예를 들어, 친수성(PEG), 친유성 물질, 예컨대 코코아 버터 또는 위텝솔(Witepsol) W45, 양친매성 물질, 예컨대 슈포시레(Supporicire) AP 및 폴리글라이콜화 글라이세라이드 등)와 배합하는 것을 수반한다. 기제가 원하는 용해/전달 프로파일을 위해 선택되고 배합된다.
- [0412] 국소 투여를 위해, 본 명세서에 기재된 활성 물질(들)(예를 들어, 본 명세서에 기재된 히단토인, 또는 이의 호변이성질체(들) 또는 입체이성질체(들), 또는 상기 히단토인(들), 상기 입체이성질체(들) 또는 상기 호변이성질체(들)의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이들의 유사체, 유도체 또는 프로드럭)은 당해 분야에 널리 공지된 바대로 용액, 젤, 연고, 크림, 현탁액 등으로서 제형화될 수 있다.
- [0413] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 활성 물질은 당해 분야의 당업자에게 널리 공지된 표준 방법에 따라 전신 투여를 위해(예를 들어, 주사로서) 제형화된다. 전신 제형은 피하, 정맥내, 근육내, 척추강내 또는 복강내 주사와 같은 주사에 의한 투여에 대해 설계된 것, 및 경피, 경점막 경구 또는 폐 투여에 설계된 것을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 주사를 위해, 본 명세서에 기재된 활성 물질은 수용액 중에, 바람직하게는 생리학적으로 상용성 완충제, 예컨대 헵톡스, 링거액 또는 생리학적 식염수 완충제에서 및/또는 소정의 에멀션 제형 중에 제형화될 수 있다. 용액(들)은 제형화제, 예컨대 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제를 함유할 수 있다. 소정

의 실시형태에서, 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 제형에서 사용할 수 있다. 이러한 침투제는 일반적으로 당해 분야에 공지되어 있다. 주사형 제형 및 흡입형 제형은 일반적으로 무균 또는 실질적인 무균인 제형으로 제공된다.

[0414] 상기 기재된 제형 이외에, 활성 물질(들)은 또한 데포 제제로서 제형화될 수 있다. 이러한 지속성 제형을 주입으로(예를 들어, 피하로 또는 근육내로) 또는 근육내 주사로 투여할 수 있다. 따라서, 예를 들어 활성 물질(들)은 적합한 중합체 또는 소수성 물질(예를 들어, 허용되는 오일 중의 에멀션으로서) 또는 이온 교환 수지에 의해, 또는 난용성 유도체로서, 예를 들어 난용성 염으로서 제형화될 수 있다.

[0415] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 활성 물질(들)은 또한 종래의 경피 약물 전달 시스템, 즉 경피 "패치"를 사용하여 피부를 통해 전달될 수 있고, 활성 물질(들)은 통상적으로 피부에 고정되기 위한 약물 전달 장치로서 작용하는 적층 구조 내에 함유된다. 이러한 구조에서, 약물 조성물은 통상적으로 상부 지지체 층 아래의 층 또는 "리저버"에 함유된다. 이 문맥에서 용어 "리저버"는 피부의 표면에 대한 전달에 궁극적으로 이용 가능한 "활성 성분(들)"의 분량을 의미하는 것으로 이해될 것이다. 따라서, 예를 들어 "리저버"는 패치의 지지체 층 상의 접촉제에서 또는 당해 분야의 당업자에게 공지된 임의의 다양한 상이한 매트릭스 제형에서 활성 성분(들)을 포함할 수 있다. 패치는 단일 리저버를 함유하거나 다중 리저버를 함유할 수 있다.

[0416] 예시적인 일 실시형태에서, 리저버는 약물 전달 동안 시스템을 피부에 고정하도록 작용하는 약학적으로 허용되는 접촉 점착 재료의 중합체 매트릭스를 포함한다. 적합한 피부 접촉 점착 재료의 예는 폴리에틸렌, 폴리실록산, 폴리아이소부틸렌, 폴리아크릴레이트, 폴리우레탄 등을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 대안적으로, 약물 함유 리저버 및 피부 접촉 점착제는 별개의 구별되는 층으로 존재하고, 점착제는 리저버 밑에 있으며, 이런 경우 이것은 상기 기재된 바와 같은 중합체 매트릭스일 수 있거나, 액체 또는 하이드로겔 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 층에 선택되는 재료는 바람직하게는 실질적으로 활성 물질(들) 및 존재하는 임의의 다른 재료에 불투과성이다.

[0417] 대안적으로, 다른 약제학적 전달 시스템이 이용될 수 있다. 예를 들어, 리포솜, 에멀션 및 마이크로에멀션/나노에멀션이 약학적으로 활성인 화합물을 보호하고 전달하도록 사용될 수 있는 전달 비히클의 널리 공지된 예이다. 보통 더 높은 독성의 대가를 치르지만, 소정의 유기 용매, 예컨대 다이메틸설폭사이드를 또한 사용할 수 있다.

[0418] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 활성 물질(들)(예를 들어, 본 명세서에 기재된 히단토인, 또는 이의 호변이성질체(들) 또는 입체이성질체(들), 또는 상기 히단토인(들), 상기 입체이성질체(들) 또는 상기 호변이성질체(들)의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이들의 유사체, 유도체 또는 프로드럭)은 나노에멀션 중에 제형화된다. 나노에멀션은 수중유(oil in water: O/W) 나노에멀션 및 유중수(water in oil: W/O) 나노에멀션을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 나노에멀션은 평균 액적 직경이 약 20 내지 약 1000nm 범위인 에멀션으로 정의될 수 있다. 보통, 평균 액적 크기는 약 20nm 또는 50nm 및 약 500nm이다. 용어 마이크론 이하 에멀션(sub-micron emulsion: SME) 및 미니-에멀션은 동의어로 사용된다.

[0419] 예시적인 수중유(O/W) 나노에멀션은 계면활성 물질 미셀 - 소분자 계면활성 물질 또는 세제로 이루어진 미셀(예를 들어, SDS/PBS/2-프로판올); 중합체 미셀 - 중합체, 공중합체 또는 블록 공중합체 계면활성 물질로 이루어진 미셀(예를 들어, 플루로닉(Pluronic) L64/PBS/2-프로판올); 블렌딩된 미셀 - 1종 초과 계면활성 물질 성분이 있거나, 액상(일반적으로 알코올 또는 지방산 화합물) 중 하나가 미셀의 형성에 참가하는 미셀(예를 들어, 옥탄산/PBS/EtOH); 통합 미셀 - 활성 물질(들)이 보조 계면활성 물질로서 작용하여, 미셀의 통합 부분을 형성하는 블렌딩된 미셀; 및 피커링(pickering)(고상) 에멀션 - 활성 물질(들)이 고체 나노입자의 외부와 결합된 에멀션(예를 들어, 폴리스타이렌 나노입자/PBS/유상 없음)을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0420] 예시적인 유중수(W/O) 나노에멀션은 계면활성 물질 미셀 - 소분자 계면활성 물질 또는 세제로 이루어진 미셀(예를 들어, 다이옥틸 설푸숙시네이트/PBS/2-프로판올, 아이소프로필미리스테이트/PBS/2-프로판올 등); 중합체 미셀 - 중합체, 공중합체 또는 블록 공중합체 계면활성 물질로 이루어진 미셀(예를 들어, 플루로닉(등록상표) L121/PBS/2-프로판올); 블렌딩된 미셀 - 1종 초과 계면활성 물질 성분이 있거나, 액상(일반적으로 알코올 또는 지방산 화합물) 중 하나가 미셀의 형성에 참가하는 미셀(예를 들어, 카프르산/카프릴산 다이글라이세라이드/PBS/EtOH); 통합 미셀 - 활성 물질(들)이 보조 계면활성 물질로서 작용하여, 미셀의 통합 부분을 형성하는 블렌딩된 미셀(예를 들어, 활성 물질/PBS/폴리프로필렌 글라이콜); 및 피커링(고상) 에멀션 - 활성 물질(들)이 고체 나노입자의 외부와 결합된 에멀션(예를 들어, 키토산 나노입자/수상 없음/광유)을 포함하지만, 이들로 제한

되지는 않는다.

- [0421] 상기 기재된 바대로, 소정의 실시형태에서, 나노에멀션은 1종 이상의 계면활성 물질 또는 세제를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 계면활성 물질은 비음이온성 세제(예를 들어, 폴리소르베이트 계면활성 물질, 폴리옥시에틸렌 에터 등)이다. 본 발명에서 용도 발견된 계면활성 물질은 화합물의 트윈(TWEEN)(등록상표), 트리톤(TRITON)(등록상표) 및 틸록사폴(TYLOXAPOL)(등록상표) 패밀리와 같은 계면활성 물질을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0422] 소정의 실시형태에서, 에멀션은 세틸피리디늄 클로라이드(이들로 제한되지는 않음)를 포함하는 1종 이상의 양이온성 할로겐 함유 화합물을 추가로 포함한다. 훨씬 추가의 실시형태에서, 상기 조성물은 이 조성물과 미생물과의 상호작용을 증가시키는 1종 이상의 화합물("상호작용 인핸서")(예를 들어, 완충제 중의 에틸렌다이아민테트라아세트산 또는 에틸렌비스(옥시에틸렌나이트릴로)테트라아세트산과 같은 킬레이트화제)을 추가로 포함한다.
- [0423] 몇몇 실시형태에서, 나노에멀션은 에멀션의 형성을 돕는 유화제를 추가로 포함한다. 유화제는 2개의 인접한 액적 사이의 직접적인 접촉을 막는 일종의 연속 막을 형성하도록 오일/물 계면에서 응집하는 화합물을 포함한다. 본 발명의 소정의 실시형태는 이들의 항병원성 특성을 손상시키지 않으면서 원하는 농도로 물에 의해 용이하게 희석될 수 있는 수중유 에멀션 조성물을 특징으로 한다.
- [0424] 수상 중에 분산된 별개의 오일 액적 이외에, 소정의 수중유 에멀션은 또한 다른 지질 구조, 예컨대 작은 지질 소포(예를 들어, 수상의 층에 의해 서로 분리된 몇몇 실질적으로 동심인 지질 이중층으로 대개 이루어진 지질 구), 미셀(예를 들어, 극성 헤드 기가 수상을 향해 밖으로 향하고 비극성 꼬리가 수상으로부터 멀리 안으로 봉쇄되도록 50 내지 200개의 분자의 작은 클러스터의 양친매성 분자) 또는 라멜라 상(각각의 입자가 물의 박막에 의해 분리된 평행하는 양친매성 이중층으로 이루어진 지질 분산액)을 포함할 수 있다.
- [0425] 이 지질 구조는 물로부터 비극성 잔기(예를 들어, 긴 탄화수소 사슬)가 멀어지게 하는 소수성 힘의 결과로서 생긴다. 상기 지질 제제는 일반적으로 계면활성 물질 지질 제제(surfactant lipid preparation: SLP)로 기재될 수 있다. SLP는 점막에 최소로 독성이고, 소장에서 대사되는 것으로 생각된다(예를 들어, 문헌[Hamouda *et al.*, (1998) *J. Infect. Disease* 180: 1939] 참조).
- [0426] 소정의 실시형태에서, 에멀션은 수상 중에 분포된 불연속 유상, 알코올 및/또는 글라이세롤을 포함하는 제1 성분, 및 계면활성 물질 또는 할로겐 함유 화합물을 포함하는 제2 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 수성을 포함할 수 있다. 유상은 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. 소정의 실시형태에서, 유상은 30-90용적%, 더 바람직하게는 50-80%의 수중유 에멀션(예를 들어, 최종 에멀션의 전체 용적의 30-90%를 구성)을 포함한다. 제형은 특정한 계면활성 물질로 제한될 필요가 없지만, 소정의 실시형태에서, 계면활성 물질은 폴리소르베이트 계면활성 물질(예를 들어, 트윈 20(등록상표), 트윈 40(등록상표), 트윈 60(등록상표) 및 트윈 80(등록상표)), 페녹시폴리에톡시 에탄올(예를 들어, 트리톤(등록상표) X-100, X-301, X-165, X-102 및 X-200, 및 틸록사폴(등록상표)) 또는 황산 도데실 나트륨 등이다.
- [0427] 소정의 실시형태에서, 할로겐 함유 성분이 존재한다. 할로겐 함유 화합물의 성질, 몇몇 실시형태에서, 할로겐 함유 화합물은 클로라이드 염(예를 들어, NaCl, KCl 등), 세틸피리디늄 할라이드, 세틸트라이메틸암모늄 할라이드, 세틸다이메틸에틸암모늄 할라이드, 세틸다이메틸벤질암모늄 할라이드, 세틸트라이뷰틸포스포늄 할라이드, 도데실트라이메틸암모늄 할라이드, 테트라데실트라이메틸암모늄 할라이드, 세틸피리디늄 클로라이드, 세틸트라이메틸염화암모늄, 세틸벤질다이메틸염화암모늄, 세틸피리디늄 브로마이드, 세틸트라이메틸암모늄 브로마이드, 세틸다이메틸에틸암모늄 브로마이드, 세틸트라이뷰틸포스포늄 브로마이드, 도데실트라이메틸암모늄 브로마이드, 테트라데실트라이메틸암모늄 브로마이드 등을 포함한다.
- [0428] 소정의 실시형태에서, 에멀션은 4차 암모늄 화합물을 포함한다. 4차 암모늄 화합물은 N-알킬다이메틸 벤질 암모늄 사카리네이트, 1,3,5-트라이아진-1,3,5(2H,4H,6H)-트라이에탄올; 1-데카나미늄, N-데실-N,N-다이메틸-, 클로라이드 (또는) 다이데실 다이메틸 염화암모늄; 2-(2-(p-(다이아이소뷰틸)크레속시)에톡시)에틸 다이메틸 벤질 염화암모늄; 2-(2-(p-(다이아이소뷰틸)페녹시)에톡시)에틸 다이메틸 벤질 염화암모늄; 알킬 1 또는 3 벤질-1-(2-하이드록시에틸)-2-이미다졸리늄 클로라이드; 알킬 비스(2-하이드록시에틸)벤질 염화암모늄; 알킬 다이메틸

벤질 염화암모늄; 알킬 다이메틸 3,4-다이클로로벤질 염화암모늄(100% C12); 알킬 다이메틸 3,4-다이클로로벤질 염화암모늄(50% C14, 40% C12, 10% C16); 알킬 다이메틸 3,4-다이클로로벤질 염화암모늄(55% C14, 23% C12, 20% C16); 알킬 다이메틸 벤질 염화암모늄; 알킬 다이메틸 벤질 염화암모늄(100% C14); 알킬 다이메틸 벤질 염화암모늄(100% C16); 알킬 다이메틸 벤질 염화암모늄(41% C14, 28% C12); 알킬 다이메틸 벤질 염화암모늄(47% C12, 18% C14); 알킬 다이메틸 벤질 염화암모늄(55% C16, 20% C14); 알킬 다이메틸 벤질 염화암모늄(58% C14, 28% C16); 알킬 다이메틸 벤질 염화암모늄(60% C14, 25% C12); 알킬 다이메틸 벤질 염화암모늄(61% C11, 23% C14); 알킬 다이메틸 벤질 염화암모늄(61% C12, 23% C14); 알킬 다이메틸 벤질 염화암모늄(65% C12, 25% C14); 알킬 다이메틸 벤질 염화암모늄(67% C12, 24% C14); 알킬 다이메틸 벤질 염화암모늄(67% C12, 25% C14); 알킬 다이메틸 벤질 염화암모늄(90% C14, 5% C12); 알킬 다이메틸 벤질 염화암모늄(93% C14, 4% C12); 알킬 다이메틸 벤질 염화암모늄(95% C16, 5% C18); 알킬 다이메틸 벤질 염화암모늄(및) 다이테실 다이메틸 염화암모늄; 알킬 다이메틸 벤질 염화암모늄(지방산에서처럼); 알킬 다이메틸 벤질 염화암모늄(C12-C16); 알킬 다이메틸 벤질 염화암모늄(C12-C18); 알킬 다이메틸 벤질 및 다이알킬 다이메틸 염화암모늄; 알킬 다이메틸 다이메틸벤질 염화암모늄; 알킬 다이메틸 에틸 암모늄 브로마이드(90% C14, 5% C16, 5% C12); 알킬 다이메틸 에틸 암모늄 브로마이드(대두유의 지방산에서처럼 혼합 알킬 및 알케닐기); 알킬 다이메틸 에틸벤질 염화암모늄; 알킬 다이메틸 에틸 벤질 염화암모늄(60% C14); 알킬 다이메틸 아이소프로필벤질 염화암모늄(50% C12, 30% C14, 17% C16, 3% C18); 알킬 트라이메틸 염화암모늄(58% C18, 40% C16, 1% C14, 1% C12); 알킬 트라이메틸 염화암모늄(90% C18, 10% C16); 알킬다이메틸(에틸벤질) 염화암모늄(C12-18); 다이-(C8-10)-알킬 다이메틸 염화암모늄; 다이알킬 다이메틸 염화암모늄; 다이알킬 다이메틸 염화암모늄; 다이알킬 메틸 벤질 염화암모늄; 다이테실 다이메틸 염화암모늄; 다이아이소테실 다이메틸 염화암모늄; 다이옥틸 다이메틸 염화암모늄; 도데실 비스(2-하이드록시에틸) 옥틸 수소 염화암모늄; 도데실 다이메틸 벤질 염화암모늄; 도데실카바모일 메틸 다이메틸 벤질 염화암모늄; 헵타데실 하이드록시에틸이미다졸리늄 클로라이드; 헥사하이드로-1,3,5-트리스(2-하이드록시에틸)-s-트라이아진; 미리스탈코늄 클로라이드 (및) 쿼트(Quat) RNIUM 14; N,N-다이메틸-2-하이드록시프로필염화암모늄 중합체; n-알킬 다이메틸 벤질 염화암모늄; n-알킬 다이메틸 에틸벤질 염화암모늄; n-테트라데실 다이메틸 벤질 염화암모늄 1수화물; 옥틸 테실 다이메틸 염화암모늄; 옥틸 도데실 다이메틸 염화암모늄; 옥틸페녹시에톡시에틸 다이메틸 벤질 염화암모늄; 옥시다이메틸렌비스(알킬 다이메틸 염화암모늄); 4차 암모늄 화합물, 다이코코 알킬다이메틸, 클로라이드; 트라이메톡시실릴 프로필 다이메틸 옥타데실 염화암모늄; 트라이메톡시실릴 쿼트, 트라이메틸 도데실벤질 염화암모늄; n-도데실 다이메틸 에틸벤질 염화암모늄; n-헥사데실 다이메틸 벤질 염화암모늄; n-테트라데실 다이메틸 벤질 염화암모늄; n-테트라데실 다이메틸 에틸벤질 염화암모늄; 및 n-옥타데실 다이메틸 벤질 염화암모늄을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0429] 나노에멀션 제형 및 이의 제조 방법은 당해 분야의 당업자에게 널리 공지되어 있고, 예를 들어 미국 특허 제 7,476,393호, 제7,468,402호, 제7,314,624호, 제6,998,426호, 제6,902,737호, 제6,689,371호, 제6,541,018호, 제6,464,990호, 제6,461,625호, 제6,419,946호, 제6,413,527호, 제6,375,960호, 제6,335,022호, 제6,274,150호, 제6,120,778호, 제6,039,936호, 제5,925,341호, 제5,753,241호, 제5,698,219호, 제5,152,923호, 및 문헌[Fanun *et al.* (2009) Microemulsions: Properties and Applications (Surfactant Science), CRC Press, Boca Ratan FL]에 기재되어 있다.

[0430] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 1종 이상의 활성 물질은 (예를 들어, 미리 측정된 용적으로) 예를 들어 희석에 준비된 저장 용기 중에 또는 일정 용적의 물, 알코올, 과산화수소 또는 다른 희석제에 대한 첨가에 준비된 가용성 캡슐 중에 "농축물"로서 제공될 수 있다.

[0431] 서방형(지효성) 제형.

[0432] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 활성 물질(들)(예를 들어, 본 명세서에 기재된 히단토인, 또는 이의 호변이성질체(들) 또는 입체이성질체(들), 또는 상기 히단토인(들), 상기 입체이성질체(들) 또는 상기 호변이성질체(들)의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이들의 유사체, 유도체 또는 프로드럭)의 "서방형" 제형이 고려된다. 다양한 실시형태에서, 이러한 서방형 제형은 정맥내 및 종래의 속효성 경구 투약 형태의 높은 피크 혈장 수치를 피하도록 설계된다.

[0433] 예시적인 서방형 제형은 예를 들어 치료제를 함유하는 고체 중합체의 반투과성 매트릭스를 포함한다. 서방형 물질의 다양한 사용이 확립되었고, 당해 분야의 당업자에 의해 널리 공지되어 있다. 서방형 캡슐은 이의 화학 성질에 따라 몇 주 내지 100일 이상 동안 화합물을 방출할 수 있다. 치료학적 시약의 화학 성질 및 생물학적 안정성에 따라, 안정화에 대한 추가의 전략이 이용될 수 있다.

- [0434] 소정의 실시형태에서, 이러한 "서방형" 제형은 점막을 이용하고, 시간에 따른 정제 붕괴(또는 침식) 및/또는 약물 분해 및 정제로부터의 방출을 독립적으로 조절하여 더 안전한 전달 프로파일을 제공할 수 있다. 소정의 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 활성 물질(들)(예를 들어, 본 명세서에 기재된 히단토인, 또는 이의 호변이성질체(들) 또는 입체이성질체(들), 또는 상기 히단토인(들), 상기 입체이성질체(들) 또는 상기 호변이성질체(들)의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이들의 유사체, 유도체 또는 프로드럭)의 경구 제형은 규정된 시간에 걸쳐 전달되는 규정된 양의 활성 물질을 포함하는 개별적인 각각의 용량을 제공한다.
- [0435] 하나의 예시적인 지효성 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, 본 명세서에 기재된 히단토인, 또는 이의 호변이성질체(들) 또는 입체이성질체(들), 또는 상기 히단토인(들), 상기 입체이성질체(들) 또는 상기 호변이성질체(들)의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이들의 유사체, 유도체 또는 프로드럭), 및 대상체(환자)의 표적화 점막에 대한 점착을 제공하는 1종 이상의 점막점착제(본 명세서에서 또한 "생물점착제"라 칭함)을 포함하고, 단일 정제에서 부형제의 결합을 제공하는 1종 이상의 결합제; 1종 이상의 하이드로겔 형성 부형제; 1종 이상의 벌크화제; 1종 이상의 활택제; 1종 이상의 유동화제; 1종 이상의 가용화제; 1종 이상의 계면활성 물질; 1종 이상의 향료; 1종 이상의 봉해제; 1종 이상의 완충 부형제; 1종 이상의 코팅; 1종 이상의 제어 방출 변형제; 및 약물의 분해 또는 붕괴 시간 및 동역학을 변형시키고 조절하거나, 분해로부터 활성 약물을 보호하는 1종 이상의 다른 부형제 및 인자 중 1종 이상을 추가로 포함할 수 있는, 실질적으로 균일한 조성물이다.
- [0436] 다양한 실시형태에서, 경구 경점막 전달을 위한 지효성 약제학적 투약 형태는 고체 또는 비고체일 수 있다. 예시적인 일 실시형태에서, 투약 형태는 타액과의 접촉 후 하이드로겔로 변하는 고체이다.
- [0437] 적합한 부형제는 상업용 제품을 제조하는 데 필요한 제형에 첨가된 물질을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않고, 벌크화제, 결합제, 계면활성 물질, 생물점착제, 활택제, 봉해제, 안정화제, 가용화제, 유동화제, 및 분해 또는 붕괴 시간에 영향을 미치는 첨가제 또는 인자를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 적합한 부형제는 상기의 것으로 제한되지 않고, 경구 제형에서 사용하기 위한 다른 적합한 비독성의 약학적으로 허용되는 담체는 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition, 1985]에서 확인될 수 있다.
- [0438] 소정의 실시형태에서, 경구 경점막 약물 전달을 위한 본 명세서에 기재된 활성 물질(들)의 서방형 제형은 적어도 1종의 생물점착제(점막점착제) 또는 약물 전달 동안 경구 점막에 대한 점착을 증대시키는 몇몇 생물점착제의 혼합물을 포함한다. 또한, 생물점착제는 또한 투약 형태가 습윤될 때 시간에 따른 투약 형태 침식 시간 및/또는 약물 분해 동역학을 조절하는 데 있어서 효과적일 수 있다. 이러한 점막점착제 약물 전달 시스템은 흡수 부위에서의 약물의 체류 시간을 연장하고 약물 생체이용률을 증가시킬 수 있으므로 매우 유리하다. 점막점착제 중합체 형성 하이드로겔은 통상적으로 친수성이고 평윤성이며, 점착을 선호하는 하이드록실, 카복실 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.
- [0439] 예시적인 적합한 점막점착제 또는 생물점착제 재료는 천연, 합성 또는 생물학적 중합체, 지질, 인지질 등을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 천연 및/또는 합성 중합체의 예는 셀룰로스 유도체(예컨대, 메틸셀룰로스, 카복시메틸 셀룰로스, 하이드록시메틸 셀룰로스, 하이드록시메틸메틸 셀룰로스 등), 천연 검(예컨대, 구아 검, 크산탄 검, 로커스트 빈 검, 카라야 검, 비감(veegum) 등), 폴리아크릴레이트(예컨대, 카보폴(등록상표), 폴리카보필 등), 알기네이트, 티올 함유 중합체, 폴리옥스(등록상표) 에틸렌, 모든 분자량의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG)(바람직하게는 선형 또는 분지형의 임의의 화합물의 1000 내지 40,000Da), 모든 분자량의 텍스트란(바람직하게는 임의의 소스의 1000 내지 40,000Da), 블록 공중합체, 예컨대 락트산 및 글라이콜산의 조합에 의해 제조된 것(다양한 점도, 분자량 및 락트산-대-글라이콜산 비율의 PLA, PGA, PLGA), 반복 단위의 임의의 수 및 조합의 폴리에틸렌 글라이콜-폴리프로필렌 글라이콜 블록 공중합체(예컨대, 플루로닉스(등록상표), 테크트로닉스(TEKTRONIX)(등록상표) 또는 게나폴(GENAPOL)(등록상표) 블록 공중합체), 물리적 또는 화학적 연결 단위의 상기 공중합체의 조합(예를 들어, PEG-PLA 또는 PEG-PLGA 공중합체) 혼합물을 포함한다. 바람직하게는, 생물점착제 부형제는 폴리에틸렌 글라이콜, 폴리옥스(등록상표) 에틸렌, 폴리아크릴산 중합체, 예컨대 카보폴(등록상표)(예컨대, 카보폴(등록상표) 71G, 934P, 971P, 974P 등) 및 폴리카보필(예컨대, 노베온(NOVEON)(등록상표) AA-1, 노베온(등록상표) CA-1, 노베온(등록상표) CA-2 등), 셀룰로스 및 이의 유도체의 그룹으로부터 선택되고, 가장 바람직하게는, 이것은 폴리에틸렌 글라이콜, 카보폴 및/또는 셀룰로스 유도체 또는 이들의 조합이

다.

- [0440] 소정의 실시형태에서, 점막점착제/생물점착제 부형제는 통상적으로 1-50% w/w, 바람직하게는 1-40% w/w 또는 가장 바람직하게는 5-30% w/w로 존재한다. 특정한 제형은 임의의 조합의 1종 이상의 상이한 생물점착제를 포함할 수 있다.
- [0441] 소정의 실시형태에서, 경구 경점막 약물 전달을 위한 제형은 또한, 단일 투약 형태로의 부형제의 결합을 촉진하는, 결합제 또는 2개 이상 결합제의 혼합물을 포함한다. 예시적인 결합제는 셀룰로스 유도체(예컨대, 메틸셀룰로스, 카복시메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시에틸메틸 셀룰로스 등), 폴리아크릴레이트(예컨대, 카보폴(등록상표), 폴리카보필 등), 포비돈(등록상표)(모든 등급), 임의의 분자량 또는 등급의, 조사되거나 조사되지 않은 폴리옥스(등록상표)(등록상표), 전분, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 아비셀(등록상표) 등으로 이루어진 군으로부터 선택되는 결합제를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 결합제는 통상적으로 0.5-60% w/w, 바람직하게는 1-30% w/w 및 가장 바람직하게는 1.5-15% w/w로 존재한다.
- [0442] 소정의 실시형태에서, 상기 제형은 또한 적어도 1종의 하이드로겔 형성 부형제를 포함한다. 예시적인 하이드로겔 형성 부형제는 폴리에틸렌 글라이콜 및, 동중중합체 또는 가교결합 이중중합체이든, 에틸렌 글라이콜 골격을 갖는 다른 중합체, 에틸렌 글라이콜 단위를 이용한 블록 공중합체, 예컨대 폴리옥스(등록상표) 에틸렌 호모중합체(예컨대, 폴리옥스(등록상표)(등록상표) N10/MW=100,000 폴리옥스(등록상표)-80/MW=200,000; 폴리옥스(등록상표) 1105/MW=900,000; 폴리옥스(등록상표)-301/MW=4,000,000; 폴리옥스(등록상표)-303/MW=7,000,000, 폴리옥스(등록상표) WSR-N-60K(이들 모두 유니온 카바이드(Union Carbide)의 상표명임)), 모든 분자량 및 등급의 하이드록시프로필메틸셀룰로스(HPMC)(예컨대, 메톨로스(METOLLOSE)(등록상표) 90SH50000, 메톨로스(등록상표) 90SH30000(이들 모두 신에츠 케미컬 컴퍼니(Shin-Etsu Chemical company)의 상표명임)), 폴록사머(예컨대, 루트롤(LUTROL)(등록상표) F-68, 루트롤(등록상표) F-127, F-105 등(모두 바스프 케미칼즈(BASF Chemicals)의 상표명)), 게나폴(등록상표), 폴리에틸렌 글라이콜(PEG, 예컨대 PEG-1500, PEG-3500, PEG-4000, PEG-6000, PEG-8000, PEG-12000, PEG-20,000 등), 천연 검(크산탄 검, 로커스트 빈 검 등) 및 셀룰로스 유도체(HC, HMC, HMPC, HPC, CP, CMC), 유리의 또는 가교결합된 폴리아크릴산 기반 중합체 및 이들의 조합, 생체분해성 중합체, 예컨대 폴리 락트산, 폴리글라이콜산 및 임의의 이의 조합(물리적 블렌드이든 또는 가교결합되든)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 소정의 실시형태에서, 하이드로겔 성분은 가교결합될 수 있다. 하이드로겔 형성 부형제(들)는 통상적으로 0.1-70% w/w, 바람직하게는 1-50% w/w 또는 가장 바람직하게는 1-30% w/w로 존재한다.
- [0443] 소정의 실시형태에서, 상기 제형은 투약 형태의 수화 시 약물 분자에 우선적으로 부착하고 따라서 경구 투약 형태로부터 이의 확산을 감소시키는 물질인 적어도 1종의 제어 방출 변형제를 또한 포함할 수 있다. 이러한 부형제는 또한 제형에 의한 물 흡수율을 감소시키고 따라서 정제로부터 더 연장된 약물 분해 및 방출을 허용할 수 있다. 일반적으로, 선택되는 부형제(들)는 친유성이고 소수성 또는 친유성 약물에 자연적으로 복합체화할 수 있다. 상기 제형에서의 변형제-대-약물 비율을 변경함으로써 방출 변형제 및 약물의 결합의 정도가 변할 수 있다. 또한, 이러한 상호작용은 제조 과정에서의 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, 정제를 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. 소정의 실시형태에서, 제어 방출 변형제는 통상적으로 0-80% w/w, 바람직하게는 1-20% w/w, 가장 바람직하게는 1-10% w/w로 존재할 수 있다.
- [0444] 다양한 실시형태에서, 서방형 제형은 또한 당해 분야의 당업자에게 공지된 경구 투약 형태의 개발에 필요한 다른 종래의 성분을 포함할 수 있다. 이 성분은 1종 이상의 벌크화제(예컨대, 락토스 USP, 전분 1500, 만니톨, 소르비톨, 말리톨 또는 다른 비환원 당); 미결정질 셀룰로스(예를 들어, 아비셀(AVICEL)(등록상표)), 이염기성 인산칼슘 탈수물, 수크로스 및 이들의 혼합물, 적어도 1종의 가용화제(들)(예컨대, 사이클로덱스트린, pH 조정제, 염 및 완충제, 계면활성 물질, 지방산, 인지질, 지방산의 금속 등), 금속염 및 완충제 유기(예컨대, 아세테이트, 시트레이트, 타르트레이트 등) 또는 무기물(포스페이트, 카보네이트, 바이카보네이트, 붕산염, 설페이트, 설파이트, 바이설파이트, 메타바이설파이트, 클로라이드 등), 금속, 예컨대 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘의 염 등, 적어도 1종의 활택제(예컨대, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘 등, 탈크, 글라이세롤 모노스테아레이트 등과 같은 스테아르산 및 이가 양이온), 1종 이상의 유동화제(예컨대, 콜로이드성 이산화규소, 침강 이산화규소, 폼드 실리카(CAB-O-SIL(등록상표) M-5P, 카봇 코포레이션(Cabot Corporation)의 상표명), 스테아로웨트(stearowet) 및 스테로텍스, 실리카(예컨대, 솔로이드(SILOID)(등록상표) 및 실록스(SILOX)(등록상표) 실

리카 - 그레이스 다비슨 프로덕츠(Grace Davison Products)의 상표명, 에어로질(Aerosil) - 데구사 파마(Degussa Pharma)의 상표명), 고차의 지방산, 이의 금속염, 수소화 식물성 오일 등), 향미료 또는 감미료 및 착색제(예컨대, 아스파탐, 만니톨, 락토스, 수크로스, 다른 인공 감미료; 산화철 및 FD&C 레이크(lake)), 물리적 분해의 화학물질로부터 약물 물질을 안정화시키는 것을 돕는 첨가제(예컨대, 항산화제, 항가수분해제, 응집 차단제 등)을 포함할 수 있다. 항산화제는 BHT, BHA, 비타민, 시트르산, EDTA, 황산수소나트륨, 메타황산수소나트륨, 티오유레아, 메티오닌, 계면활성 물질, 아미노산, 예컨대 아르기닌, 글라이신, 히스티딘, 메티오닌 염, pH 조정제, 킬레이트화제 및 완충제(건조 또는 용액 형태의), 정제 붕괴 동역학 및 정제로부터의 약물 방출 및 따라서 약동학에 영향을 미칠 수 있는 1종 이상의 부형제(당해 분야의 당업자에게 공지되어 있고 전분, 카복시 메틸 셀룰로스 유형 또는 가교결합된 폴리비닐 피롤리돈(예컨대, 크로스-포비돈, PVP-XL), 알기네이트, 셀룰로스 게 불해제(예컨대, 정제된 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 가교결합된 나트륨 카복시 메틸셀룰로스(Ac-Di-Sol) 및 카복시 메틸 셀룰로스), 셀룰로스의 저치환된 하이드록시프로필 에터, 미결정질 셀룰로스(예컨대, 아비셀(등록상표)), 이온 교환 수지(예컨대, AMBRELITE(등록상표) 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 불해제(예컨대, 시트르산 및 타르타르산과 함께 중탄산나트륨, 탄산나트륨, 중탄산칼륨 또는 탄산칼슘), 나트륨 전분 글라이콜레이트(예컨대, 엑스플로탭(EXPLOTAB)(등록상표) 및 프리모겔(PRIMOGEL)(등록상표)), 전분 DC 등으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것과 같은 불해제), 연장된 약물 방출에 유용한 임의의 유형의 적어도 1종의 생체분해성 중합체를 포함할 수 있다. 예시적인 중합체 조성물은 락트산 및 글라이콜산의 폴리엔하이드라이드 및 공중합체, 폴리(dL-락타이드-코-글라이콜라이드)(PLGA), 폴리(락트산)(PLA), 폴리(글라이콜산)(PGA), 폴리오르조에스터, 단백질 및 폴리사카라이드를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0445] 소정의 실시형태에서, 활성 물질(들)은 혈장 중의 약동학을 상당히 변형시키도록 화학적으로 변형될 수 있다. 이것은 예를 들어 부위 특이적 PEG화를 포함하는 폴리(에틸렌 글라이콜)(PEG)과의 접합에 의해 성취될 수 있다. PEG화는 약동학의 최적화, 면역원성의 감소 및 투약 빈도에 의해 약물 성능을 개선할 수 있다.

[0446] GI 또는 경구 경점막 전달을 위해 본 명세서에 기재된 활성 물질(들)(예를 들어, 본 명세서에 기재된 히단토인, 또는 이의 호변이성질체(들) 또는 입체이성질체(들), 또는 상기 히단토인(들), 상기 입체이성질체(들) 또는 상기 호변이성질체(들)의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이들의 유사체, 유도체 또는 프로드럭)의 제형을 제조하는 방법이 또한 제공된다. 일 방법은 분말 분쇄, 건조 분말 혼합 및 직접 압축을 통한 정제의 단계를 포함한다. 대안적으로, 습식 과립화 과정을 이용할 수 있다. 이러한 방법(예컨대, 고전단 과립화 공정)은 혼합기 내에서 활성 성분 및 가능하게는 몇몇 부형제를 혼합하는 것을 포함한다. 결합제는 건조 혼합물 상태로 첨가되거나 과립화에 사용되는 유체 중에 용해된 부형제 중 하나일 수 있다. 과립화 용액 또는 현탁액은 혼합기 내의 건조 분말에 첨가되고 원하는 특징이 성취될 때까지 혼합된다. 이것은 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 대개는 건조되고/되거나, 이후 원하는 크기 범위 내의 상당한 백분율의 생성물을 얻도록 건조 후에 밀링된다. 때때로, 생성물은 진동 과립장치 또는 밀(mill)과 같은 장치를 사용하여 습식 체질 후 건조된다. 이후, 건식 과립화는 체질 장치에 의한 제1 스크리닝 및 이후의 크기 초과 입자의 밀링에 의해 허용되는 크기 범위를 얻도록 가공처리된다.

[0447] 게다가, 상기 제형은 스프레이 유동층 과립화, 압출 및 회전타원체 형성(spheronization) 또는 유동층 로터 과립화와 같은 대안적인 과립화 공정(모두 당해 분야의 당업자에게 공지됨)에 의해 제조될 수 있다.

[0448] 게다가, 본 명세서에 기재된 활성 물질(들)의 정제 투약 형태는 당해 분야에 공지된 적합한 코팅에 의해 상기 기재된 바대로 제조된 1차 정제를 코팅함으로써 제조될 수 있다. 이러한 코팅은 수송 및 저장 동안 활성 코어가 노출되는 영향(대기 습도, 온도 변화)에 대해 손상(마모, 분해, 먼지 형성)에 대해 이 코어를 보호하도록 의도되고, 자연히 이 필름 코팅이 또한 착색될 수 있다. 수증기에 대한 필름 코트의 실링 효과는 수증기 투과성으로 표시된다. 윌스터(Wurster) 코팅, 건식 코팅, 필름 코팅, 유동층 코팅, 팬 코팅 등과 같은 이용 가능한 공정 중 하나에 의해 코팅을 수행할 수 있다. 통상적인 코팅 재료는 폴리비닐 피롤리돈(PVP), 폴리비닐 피롤리돈 비닐 아세테이트 공중합체(PVPVA), 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리비닐 알코올/폴리에틸렌 글라이콜 공중합체(PVA/PEG), 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 에틸 셀룰로스, 젤란 검, 말토덱스트린, 메타크릴레이트, 메틸 셀룰로스, 하이드록실 프로필 메틸 셀룰로스(모든 등급 및 분자량의 HPMC), 카라기난, 셀락 등을 포함한다.

[0449] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 활성 물질(들)을 포함하는 정제 코어는 상기 정의된 것과 같은 물질

이 설하 공동에서 정제의 생물점착을 개선하도록 하는 생물점착제 및/또는 pH 내성 물질로 코팅될 수 있다.

[0450] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 활성 물질(들)(예를 들어, 본 명세서에 기재된 히단토인, 또는 이의 호변이성질체(들) 또는 입체이성질체(들), 또는 상기 히단토인(들), 상기 입체이성질체(들) 또는 상기 호변이성질체(들)의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이들의 유사체, 유도체 또는 프로드럭)은 봉입 복합체로서 제형화된다. 사이클로덱스트린 봉입 복합체로 제한되지는 않지만, 사이클로덱스트린이 약제학적 봉입 복합체를 형성하기 위해 가장 흔히 사용되는 물질이라는 것에 유의한다. 사이클로덱스트린(CD)은 α -1,4 연결에 의해 연결된 6, 7 또는 8 글루코스 단량체를 통상적으로 함유하는 글루코스의 환식 올리고머이다. 이 올리고머는 흔히 각각 α -CD, β -CD 및 γ -CD라 불린다. 12개 이하의 글루코스 단량체를 함유하는 고차의 올리고머가 공지되어 있고, 본 명세서에 기재된 제형에서 고려된다. 작용화 사이클로덱스트린 봉입 복합체가 또한 고려된다. 예시적이지만 비제한적인 작용화 사이클로덱스트린은 하이드록시뷰테닐 사이클로덱스트린의 설포네이트, 설포네이트 및 설피네이트 또는 다이설포네이트; 사이클로덱스트린의 혼합 에터의 설포네이트, 설포네이트 및 설피네이트 또는 다이설포네이트(여기서, 적어도 1개의 에터 치환기는 하이드록시뷰테닐 사이클로덱스트린임)를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 예시적인 사이클로덱스트린은 적어도 1개의 2-하이드록시뷰테닐 치환기(여기서, 적어도 1개의 하이드록시뷰테닐 치환기는 설포화 및 설피화 또는 다이설포화됨)를 포함하는 폴리사카라이드 에터, 및 적어도 1개의 2-하이드록시뷰테닐 치환기(여기서, 적어도 1개의 하이드록시뷰테닐 치환기는 설포화 및 설피화 또는 다이설포화됨)를 포함하는 알킬폴리글라이코사이드 에터를 포함한다. 다양한 실시형태에서, 설포화 하이드록시뷰테닐 사이클로덱스트린과 본 명세서에 기재된 1종 이상의 활성 물질(들) 사이에 형성된 봉입 복합체가 고려된다. 사이클로덱스트린 및 사이클로덱스트린 봉입 복합체를 제조하는 방법은 예를 들어 미국 특허 공보 제2004/0054164호 및 상기 공보에 인용된 참조문헌, 및 미국 특허 공보 제2011/0218173호 및 상기 공보에 인용된 참조문헌에서 확인된다.

[0451] 약동학(PK) 및 제형 속성

[0452] 본 명세서에 기재된 서방형(제어) 방출 경구(GI 또는 경점막) 제형의 하나의 이점은 이것이 고체 투약 형태 또는 액체 기반 투약 형태이든 속방성 제형보다 더 긴 기간 동안 표적화된 치료학적 창 내에 혈장 약물 농도를 유지할 수 있다는 것이다. 이러한 종래의 속효성 제형에 대해 통상적으로 관찰된 높은 피크 혈장 수치는 1시간 내지 12시간 이상에 걸쳐 약물의 연장된 방출에 의해 약화될 수 있다. 또한, 약물이 정제의 분해 시간 동안 구강으로부터 혈류로 계속해서 횡단하여, 더 안정한 고원을 갖는 혈장 약동학을 제공하므로, 혈장 수치의 신속한 감소가 회피된다. 또한, 본 명세서에 기재된 투약 형태는 치료 안정성을 손상시키는 혈장 약물 약동학에서의 피크 및 트로프의 감소로 인해 잠재적으로 해로운 부작용을 최소화함으로써 치료 안정성을 개선할 수 있다.

[0453] 다양한 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 활성 물질(들)의 경구 경점막 제형은 점막을 이용함으로써 및 더 완전한 전달 프로파일을 제공하기 위해 시간에 따른 정제 붕괴(또는 침식) 및 약물 분해 및 정제로부터의 방출 둘 다를 독립적으로 조절함으로써 정맥내 및 종래의 속효성 경구 투약 형태의 높은 피크 혈장 수치를 회피하도록 설계된다. 본 명세서에 기재된 경구 제형은 활성 물질의 규정된 양을 포함하는 개별적인 각각의 용량을 제공한다.

[0454] 본 명세서에 기재된 생물점착제 경구 경점막 제형의 이점은 이것이 매우 일관성있는 생체이용률을 나타내고, 고체 투약 형태 또는 IV 투약 형태이든, 현재 이용 가능한 투약 형태보다 더 긴 기간 동안 상당히 더 낮은 가변성으로 표적화된 치료학적 창 내에 혈장 약물 농도를 유지시킬 수 있다는 것이다. 또한, 약물이 정제의 분해 시간 동안 구강 또는 GI 관으로부터 혈류로 계속해서 횡단하여, 종래의 속효성 경구 투약 형태와 비교하여 연장 고원 상태를 갖는 혈장 약동학을 제공하므로, 혈장 수치의 신속한 감소가 회피된다. 추가로, 본 명세서에 기재된 투약 형태는 치료 안정성을 손상시키는 혈장 약물 약동학에서의 피크 및 트로프의 상대 감소로 인해 잠재적으로 해로운 부작용을 최소화함으로써 치료 안정성을 개선할 수 있고, 현재 이용 가능한 투약 형태에 통상적이다.

[0455] 다양한 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 생물점착제 제형은 본 명세서에 기재된 활성 물질(들)의 약동학적 프로파일을 조작하고 조절하도록 설계될 수 있다. 그러므로, 상기 제형은 '느린' 붕괴 시간(및 침식 동역학 프로파일) 및 느린 약물 방출을 성취하고, 따라서 지속적인 약물 작용을 제공하는 매우 연장된 약동학적 프로파일이 가능하도록 조정될 수 있다. 이러한 제형이 빠른 개시를 여전히 제공하도록 설계될 수 있지만, 이것은 정제의 다른 성능 속성, 예컨대 생물점착, 작용의 재현성, 약화된 C_{max} 등을 유지시키면서 지속적인 약물 PK 및 효과가 가능하도록 대부분 의도된다.

[0456] 본 발명의 생물점착제 경점막 제형의 성능 및 속성은 제조 공정과 독립적이다. 투약 형태 물리화학적 특성 또는 생체내 성능에 영향을 미치지 않으면서 본 발명의 제형을 제조하기 위해 다수의 종래의 널리 확립되고 당해 분

야에 공지된 공정(예컨대, 습식 및 건식 과립화, 직접 압축 등)을 이용할 수 있다.

[0457] 본 발명의 투약 형태의 투여 후 본 명세서에 기재된 활성 물질(들)의 측정된 혈액 혈장 수치의 연장 고원 상태를 나타내는 예시적인 산술적 비는 용어 "최적 치료학적 표적 비" 또는 "OTTR"이고, 이는 약물 혈장 농도가 동등 용량의 IV 투여 후 정규화 C_{max} 에 대해 관심 있는 투약 형태에서 얻은 C_{max} 의 비율을 곱한 약물의 제거 반감기에 의해 정규화된 C_{max} 의 50% 초과로 유지되는 시간으로 정의되는, 약물이 치료학적 수치로 존재하는 평균 시간을 나타낸다. 소정의 실시형태에서, 하기 화학식에 의해 OTTR을 계산할 수 있다:

[0458]
$$OTTR = (C_{max}^{IV}/C_{max}) \times (\text{용량}/\text{용량}^{IV})(C_{max} \text{의 } 50\% \text{ 초과} \text{의 시간}) / (\text{약물의 최종}^{IV} \text{ 제거 반감기}).$$

[0459] 소정의 실시형태에서, OTTR은 약 15 초과, 또는 약 20 초과, 또는 약 25 초과, 또는 약 30 초과, 또는 약 40 초과, 또는 약 50 초과이다.

[0460] 투여

[0461] 소정의 실시형태에서 본 명세서에 기재된 1종 이상의 활성 물질(예를 들어, 본 명세서에 기재된 히단토인, 또는 이의 호변이성질체(들) 또는 입체이성질체(들), 또는 상기 히단토인(들), 상기 입체이성질체(들) 또는 상기 호변이성질체(들)의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이들의 유사체, 유도체 또는 프로드럭)은 이를 필요로 하는 포유동물, 예를 들어 아밀로이드 전구체 단백질의 비정상 처리과정을 특징으로 하는 병리의 위험에 있거나 이를 앓고 있는 포유동물, MCI의 알츠하이머병으로의 진행에 대한 위험에 있는 포유동물 등에 투여된다. 소정의 실시형태에서, 활성 물질(들)은 전알츠하이머 인지 장애의 발병을 예방하거나 지연시키고/시키거나, 전알츠하이머 인지 장애의 하나 이상의 증상을 경감시키고/시키거나, 전알츠하이머 병증 또는 인지 장애의 알츠하이머병으로의 진행을 예방하거나 지연시키고/시키거나, 비아밀로이드생성 경로에 의한 아밀로이드 전구체 단백질(APP)의 처리과정을 촉진하기 위해 투여된다. 소정의 실시형태에서, 1종 이상의 활성 물질(들)은 예를 들어 질환의 중증도를 감소시키고/시키거나, 질환의 하나 이상의 증상을 경감시키고/시키거나, 질환의 진행을 느리게 하도록 초기 병기, 중기 또는 후기 병기 알츠하이머병의 치료에 투여된다.

[0462] 다양한 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 활성 물질(들)(예를 들어, 본 명세서에 기재된 히단토인, 또는 이의 호변이성질체(들) 또는 입체이성질체(들), 또는 상기 히단토인(들), 상기 입체이성질체(들) 또는 상기 호변이성질체(들)의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이들의 유사체, 유도체 또는 프로드럭)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 직장으로 투여될 수 있다. 통상적으로, 투약 형태는 뇌로의 전달(예를 들어, 혈액 뇌 장벽을 통한 통과)을 촉진하도록 선택된다. 이 상황에서, 본 명세서에 기재된 화합물이 뇌로 용이하게 전달된다는 것에 유의한다. 당해 분야의 당업자에게 공지된 투약 형태는 이 화합물의 전달에 적합하다.

[0463] 다양한 실시형태에서, 활성 물질(들)은 치료된 대상체에 대한 바람직하지 않은 부작용의 부재 하에(또는 부작용의 허용되는 수치 및/또는 유형의 존재에 의해) 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, 생물학적 성질, 바이오활성, 생체이용률 및 부작용에 따라 달라질 것이다.

[0464] 소정의 실시형태에서, 치료학적 또는 예방학적 유효량은 치료된 장애에 대해 공지된 실험실내 및 생체내 모델 시스템에서 물질(들)을 시험함으로써 경험적으로 결정될 수 있다. 처음에 낮은 용량을 투여하고 이후 최소 또는 허용되는 부작용으로 원하는 효과를 성취하는 용량이 도달될 때까지 증분으로 증가시킴으로써 치료학적 또는 예방학적 유효 용량을 결정할 수 있다.

[0465] 소정의 실시형태에서, 경구로 투여될 때, 전알츠하이머 인지 장애의 발병을 예방하거나 지연시키고/시키거나, 전알츠하이머 인지 장애의 하나 이상의 증상을 경감시키고/시키거나, 전알츠하이머 병증 또는 인지 장애의 알츠하이머병으로의 진행을 예방하거나 지연시키고/시키거나, 비아밀로이드생성 경로에 의한 아밀로이드 전구체 단백질(APP)의 처리과정을 촉진하고/하거나, AD를 치료하거나 예방하기 위한 본 명세서에 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 실시형태에서, 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/kg의 용량의 화합물이 투여된다. 환자가 일 용량에서 시작할 수 있지만, 환자의 컨디션이 변하면서 그 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, 소정의 실시형태에서, 1000mg/일 이하, 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.

[0466] 다양한 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 활성 물질(들)은 비경구로, 예를 들어 IV, IM, 데포-IM, SC 또는 데포-SC로 투여될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 비경구로 투여될 때, 매일 약 0.5 내지 약 100mg/일, 바람직하게는 약 5 내지 약 50mg의 치료학적 유효량이 전달될 수 있다. 데포 제형을 1개월마다 1회 또는 2주마다 1회 주사에 사용될 때, 소정의 실시형태에서 용량은 약 0.5mg/일 내지 약 50mg/일, 또는 약 15mg 내지 약 1,500mg의 1개월 용량일 수 있다. 부분적으로, 알츠하이머병을 갖는 환자의 까먹음 때문에, 비경구 투약 형태가 데포 제형인 것이 바람직하다.

[0467] 다양한 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 활성 물질(들)은 설하로 투여될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 설하로 제공될 때, 상기 화합물 및/또는 이의 유사체는 IM 투여에 대해 상기 기재된 양으로 매일 1회 내지 4회 제공될 수 있다.

[0468] 다양한 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 활성 물질(들)은 비강내로 투여될 수 있다. 이 경로로 제공될 때, 적절한 투약 형태는 당해 분야의 당업자에게 공지된 바대로 비강 스프레이 또는 건조 분말이다. 소정의 실시형태에서, 비강내 투여 동안 상기 화합물 및/또는 이의 유사체의 투약량은 IM 투여에 대해 상기 기재된 양이다.

[0469] 다양한 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 활성 물질(들)은 척추강내로 투여될 수 있다. 이 경로로 제공될 때, 적절한 투약 형태는 당해 분야의 당업자에게 공지된 바대로 비경구 투약 형태일 수 있다. 소정의 실시형태에서, 척추강내 투여에 대한 상기 화합물 및/또는 이의 유사체의 투약량은 IM 투여에 대해 상기 기재된 양이다.

[0470] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 활성 물질(들)은 국소로 투여될 수 있다. 이 경로로 제공될 때, 적절한 투약 형태는 크림, 연고 또는 패치이다. 국소로 투여될 때, 투약량은 약 1.0mg/일 내지 약 200mg/일이다. 패치에 의해 전달될 수 있는 양이 제한되므로, 2개 이상의 패치를 사용할 수 있다. 치료학적 유효량의 화합물이 당해 분야의 당업자에게 공지된 바대로 전달되는 한, 패치의 수 및 크기는 중요하지 않다. 상기 화합물을 당해 분야의 당업자에게 공지된 바대로 좌제에 의해 직장으로 투여할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 좌제에 의해 투여될 때, 치료학적 유효량은 약 1.0mg 내지 약 500mg이다.

[0471] 다양한 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 활성 물질(들)은 당해 분야의 당업자에게 공지된 바대로 임플란트로서 투여될 수 있다. 임플란트에 의해 화합물을 투여할 때, 치료학적 유효량은 데포 투여에 대해 상기 기재된 양이다.

[0472] 다양한 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 이의 활성 물질(들)은 다중 또는 단일 용량 용기에 밀봉된다. 밀봉된 활성 물질(들)은 예를 들어 사용을 위해 조립될 수 있는 성분 부분을 포함하는 키트에 제공될 수 있다. 예를 들어, 동결건조된 형태의 활성 물질 및 적합한 희석제는 사용 전의 조합을 위해 분리 성분으로 제공될 수 있다. 키트는 병용투여를 위해 활성 물질 및 제2 치료제를 포함할 수 있다. 활성 물질 및 제2 치료제는 별개의 성분 부분으로 제공될 수 있다. 키트는 복수의 용기를 포함할 수 있고, 각각의 용기는 상기 화합물의 하나 이상의 단위 용량을 보유한다. 용기는 바람직하게는 예를 들어 본 명세서에 기재된 바대로 경구 투여를 위한 정제, 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 적합하다.

[0473] 다양한 실시형태에서, 투약 형태는 매일 1회, 2회, 3회 또는 4회 대상체에게 투여될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 상기 화합물이 매일 3회 이하, 더 바람직하게는 1회 또는 2회 투여되는 것이 바람직하다. 소정의 실시형태에서, 상기 물질(들)이 경구 투약 형태로 투여되는 것이 바람직하다.

[0474] 정확한 투약량 및 투여 빈도가 치료하고자 하는 특정한 병증, 치료하고자 하는 병증의 중증도, 특정한 환자의 연령, 체중 일반적인 신체 상태, 및 당해 분야에서 숙련된 주치의가 투여하는 것에 널리 알려진 개체가 섭취할 수 있는 다른 약제에 따라 달라진다는 것이 당해 분야의 당업자에게 명확해야 한다.

[0475] 인간에서 사용하는 것과 관련하여 본 명세서에 조성물 및 방법이 기재되어 있지만, 이들은 또한 동물, 예를 들어 수의 목적에 적합하다. 따라서, 본 명세서에서 고려되는 소정의 유기체(대상체)는 인간, 비인간 영장류, 개, 고양이, 말, 돼지, 닭, 토끼, 유제류, 토끼, 등을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0476] 상기 제형 및 투여 방법은 예시적이고 비제한인 것으로 의도된다. 본 명세서에 제공된 교시내용을 이용하여, 다른 적합한 제형 및 투여 방식이 용이하게 고안될 수 있는 것으로 이해될 것이다.

[0477] **병용 치료**

[0478] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 활성 물질(들)(예를 들어, 본 명세서에 기재된 히단토인, 또는 이의 호변이성질체(들) 또는 입체이성질체(들), 또는 상기 히단토인(들), 상기 입체이성질체(들) 또는 상기 호변이성질체(들)의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이들의 유사체, 유도체 또는 프로드럭)은 MCI 및/또는 AD를 포함하는 뇌에서의 아밀로이드 침착을 특징으로 하는 질환을 치료하거나 예방하기 위해 이용되는 다른 치료제 또는 접근법과 조합되어 사용될 수 있다. 따라서, 소정의 실시형태에서, 적어도 본 명세서에 기재된 활성 물질(예를 들어, 본 명세서에 기재된 히단토인 또는 이의 호변이성질체 또는 입체이성질체 또는 상기 히단토인의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 상기 입체이성질체 또는 상기 호변이성질체 또는 이들의 유사체, 유도체 또는 프로드럭)을 적어도 1종의 추가의 치료제, 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 포함하는 약제학적 조성물이 고려된다. 소정의 실시형태에서, 적어도 본 명세서에 기재된 활성 물질을 적어도 1종의 추가의 치료제와 함께 투여하는 단계를 포함하는 치료학적 또는 예방학적 방법이 고려된다.

[0479] 소정의 실시형태에서, 추가의 치료제의 비제한적인 예는 디설피람 및/또는 이의 유사체, 호노키올 및/또는 이의 유사체, 트로피세론 및/또는 이의 유사체, 니메타제팜 및/또는 이의 유사체(예를 들어, USSN 제13/213,960호(미국 특허 공보 제US-2012-0071468-A1호) 및 PCT/US2011/048472(PCT 공보 제WO 2012/024616호)(상기 문헌에 기재된 화합물에 대해 본 명세서에서 참조문헌으로 포함됨) 참조), 트로피놀-에스터 및/또는 관련 에스터 및/또는 이의 유사체(예를 들어, USSN 제61/514,381호(본 명세서에 기재된 화합물에 대해 본 명세서에서 참조문헌으로 포함됨) 참조), TrkA 키나제 저해제(예를 들어, ADDN-1351) 및/또는 이의 유사체(예를 들어, USSN 제61/525,076호(상기 문헌에 기재된 화합물에 대해 본 명세서에서 참조문헌으로 포함됨) 참조), D2 수용체 효현제 및 알파1-아드레날린성 수용체 길항제, 및 상기 문헌에 기재되거나 청구된 갈랑긴, 갈랑긴 프로드럭, 루틴, 루틴 프로드럭, 및 다른 플라보노이드 및 플라보노이드 프로드럭(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는 USSN 제61/728,688호(2012년 11월 20일 출원)(본 명세서에 기재된 활성 물질에 대해 본 명세서에서 참조문헌으로 포함됨)에 기재되고/되거나 청구된 APP 특이적 BACE 저해제(ASBI)를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0480] 추가의 치료제의 비제한적인 예는 (a) 알츠하이머병의 치료에 유용한 약물 및/또는 알츠하이머병의 하나 이상의 증상을 치료하는 데 유용한 약물, (b) 합성 Aβ를 저해하는 데 유용한 약물 및 (c) 신경퇴행성 질환을 치료하는 데 유용한 약물로 이루어진 군으로부터 선택되는 약물을 포함한다. 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 히단토인)과 함께 사용하기 위한 추가의 치료제의 추가의 비제한적인 예는 Aβ와 연관된 임의의 병리 및/또는 이의 증상의 치료, 예방, 발병 지연, 경감에 유용한 약물을 포함한다. Aβ와 연관된 병리학의 비제한적인 예는, 상기 병리 또는 병리들을 저해하기에 효과적인 양으로 본 명세서에 기재된 적어도 1종의 히단토인 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 이성질체; 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성질체의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 상기 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 알츠하이머병, 다운 증후군, 파킨슨병, 기억 상실, 알츠하이머병과 연관된 기억 상실, 파킨슨병과 연관된 기억 상실, 주의력 결핍 증상, 알츠하이머병, 파킨슨병 및/또는 다운 증후군과 연관된 주의력 결핍 증상, 치매, 뇌졸중, 미세아교세포증(microgliosis) 및 뇌 염증, 전노인성 치매, 노인성 치매, 알츠하이머병, 파킨슨병 및/또는 다운 증후군과 연관된 치매, 진행성 핵상 마비, 피질 기저 핵변성, 신경퇴행, 후각 손상, 알츠하이머병, 파킨슨병 및/또는 다운 증후군과 연관된 후각 손상, β-아밀로이드 맥관병증, 뇌 아밀로이드 맥관병증, 유전성 대뇌 출혈, 경도 인지 장애("MCI"), 녹내장, 아밀로이드증, 2형 당뇨병, 혈액투석 합병증(혈액투석 환자에서의 β₂ 마이크로글로불린 및 이로부터 생긴 합병증), 스크래피, 우 해면상 뇌증, 외상성 뇌 손상("TBI") 및 크루이츠펠트 야콥 질환을 포함한다.

[0481] 소정의 실시형태에서, 이러한 추가의 치료제는 아세틸콜린에스터라제 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 효현제(제한 없이, 예를 들어 탈사클리딘, AF-102B, AF-267B(NGX-267)를 포함); 니코틴성 수용체 효현제(제한 없이, 예를 들어 이스프로니크린(AZD-3480)을 포함); 베타-분비효소 저해제(제한 없이, 예를 들어 티아졸리딘다이온, 예컨대 로시글리타존 및 피오글리타존을 포함); 감마-분비효소 저해제(제한 없이, 예를 들어 세마가세스타트(LY-450139), MK-0752, E-2012, BMS-708163, PF-3084014, 베가세스타트(GSI-953) 및 NIC5-15를 포함); Aβ 응집의 저해제(제한 없이, 예를 들어 클리오퀴놀(PBT1), PBT2, 트라미프로세이트(호모타우린), 실로(Scyllo)-이노시톨(실로-사이클로헥산핵술, AZD-103 및 ELND-005로도 공지됨)을 포함), Aβ 단편에 의한 수동 면역치료제(제한 없이, 예를 들어 바피뉴제팜을 포함) 및 에피갈로카테킨-3-갈레이트(EGCg)를 포함); 소염제, 예컨대 사이클로옥시게나제 II 저해제; 항산화제, 예컨대 비타민 E 및 긴코라이드; 면역학적 접근법, 예를 들어 Aβ 펩타이드에 의한 면역화

또는 항-A β 펩타이드 항체의 투여 등; 스타틴; 및 직접적인 또는 간접적인 신경영양 물질, 예컨대 세레브롤리신(Cerebrolysin)(상표명), 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 물질의 다른 신경영양 물질을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. MCI 및/또는 AD를 포함하는 뇌에서의 아밀로이드 침착을 특징으로 하는 치료 또는 예방 질환에서 유용한 추가의 약리학적 물질은 예를 들어 문헌[Mangialasche, *et al.* (2010) *Lancet Neurol.*, 9:702-716]에 기재되어 있다.

[0482] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물과 병용하여 사용하기 위한 추가의 치료제의 추가의 비제한적인 예는 무스카린 길항제(예를 들어, m₁ 효현제(예컨대, 아세틸콜린, 옥소트레모린, 카르바콜 또는 McNa343) 또는 m₂ 길항제 콜린에스터라제 저해제(예를 들어, 아세틸- 및/또는 뷰티릴콜린에스터라제 저해제, 예컨대 도네페질(아리셉트(Aricept)(등록상표)), 갈라타민(라자딘(Razadyne)(등록상표)) 및 리바스타기민(엑셀론(Exelon)(등록상표))); N-메틸-D-아스파르테이트 수용체 길항제(예를 들어, 나멘다(NAMENDA)(등록상표)(메만틴 HCl)); 콜린에스터라제 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, 와이어스(Wyeth)/엘란(Elan)); 비타민 E; 니코틴성 아세틸콜린 수용체 효현제; CB1 수용체 인버스 효현제 또는 CB1 수용체 길항제; 항생제; 성장 호르몬 분비촉진제(secretagogue); 히스타민 H3 길항제; AMPA 효현제; PDE4 저해제; GABA_A 인버스 효현제; 아밀로이드 응집의 저해제; 글라이코겐 신타제 키나제 베타 저해제; 알파 분비효소 활성의 프로모터; PDE-10 저해제; Tau 키나제 저해제(예를 들어, GSK3베타 저해제, cdk5 저해제 또는 ERK 저해제); Tau 응집 저해제(예를 들어, 렘버(REMBER)(등록상표)); 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, 비토린(VYTORIN)(등록상표) 등); 피브레이트(예를 들어, 클로피브레이트, 클로피브라이드, 에포피브레이트 및 알루미늄 클로피브레이트 등); 피브레이트와 콜레스테롤 저해제 및/또는 콜레스테롤 흡수 저해제의 조합; 니코틴성 수용체 효현제; 니아신; 니아신과 콜레스테롤 흡수 저해제 및/또는 콜레스테롤 저해제의 조합(예를 들어, 심코(SIMCOR)(등록상표)(에보트 레보라토리즈, 인크.(Abbott Laboratories, Inc.))로부터 구입 가능한 니아신/심바스타틴); LXR 효현제; LRP 모방체; H3 수용체 길항제; 히스톤 데아세틸라제 저해제; hsp90 저해제; 5-HT4 효현제(예를 들어, PRX-03140(에픽스 파마슈티컬즈(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 겔술린; 금속-단백질 약화 화합물(예를 들어, PBT2); 및 GPR3 조절제; 및 항히스타민제, 예컨대 디메볼린(예를 들어, 디메본(DIMEBON)(등록상표), 화이자(Pfizer))을 포함한다.

[0483] 따라서, 소정의 실시형태는 유효량의 본 명세서에 기재된 1종 이상의 히단토인 및 추가의 치료제를 포함하는 약제학적 조성물, 및/또는 본 명세서에 기재된 1종 이상의 히단토인과 추가의 치료제와의 투여를 포함하는 치료 또는 예방의 방법을 제공하고, 상기 제형 및/또는 방법에서의 치료제는 디설피람 및/또는 이의 유사체(예를 들어, USSN 제13/213,960호(미국 특허 공보 제US-2012-0071468-A1호) 및 제PCT/US2011/048472호(PCT 공보 제WO 2012/024616호) 참조)이다.

[0484] 소정의 실시형태는 유효량의 본 명세서에 기재된 1종 이상의 히단토인 및 추가의 치료제를 포함하는 약제학적 조성물, 및/또는 본 명세서에 기재된 1종 이상의 히단토인과 추가의 치료제와의 투여를 포함하는 치료 또는 예방의 방법을 제공하고, 상기 제형 및/또는 방법에서의 치료제는 호노키올 및/또는 이의 유사체(예를 들어, USSN 제13/213,960호(미국 특허 공보 제US-2012-0071468-A1호) 및 제PCT/US2011/048472호(PCT 공보 제WO 2012/024616호) 참조)이다.

[0485] 소정의 실시형태는 유효량의 본 명세서에 기재된 1종 이상의 히단토인 및 추가의 치료제를 포함하는 약제학적 조성물, 및/또는 본 명세서에 기재된 1종 이상의 히단토인과 추가의 치료제와의 투여를 포함하는 치료 또는 예방의 방법을 제공하고, 상기 제형 및/또는 방법에서의 치료제는 트로피세트론 및/또는 이의 유사체(예를 들어, USSN 제13/213,960호(미국 특허 공보 제US-2012-0071468-A1호) 및 제PCT/US2011/048472호(PCT 공보 제WO 2012/024616호) 참조)이다.

[0486] 소정의 실시형태는 유효량의 본 명세서에 기재된 1종 이상의 히단토인 및 추가의 치료제를 포함하는 약제학적 조성물, 및/또는 본 명세서에 기재된 1종 이상의 히단토인과 추가의 치료제와의 투여를 포함하는 치료 또는 예

방의 방법을 제공하고, 상기 제형 및/또는 방법에서의 치료제는 트로피세론이다.

[0487] 소정의 실시형태는 유효량의 본 명세서에 기재된 1종 이상의 히단토인 및 추가의 치료제를 포함하는 약제학적 조성물, 및/또는 본 명세서에 기재된 1종 이상의 히단토인과 추가의 치료제와의 투여를 포함하는 치료 또는 예방의 방법을 제공하고, 상기 제형 및/또는 방법에서의 치료제는 니메타제팜 및/또는 이의 유사체(예를 들어, USSN 제13/213,960호(미국 특허 공보 제US-2012-0071468-A1호) 및 제PCT/US2011/048472호(PCT 공보 제WO 2012/024616호) 참조)이다.

[0488] 소정의 실시형태는 유효량의 본 명세서에 기재된 1종 이상의 히단토인 및 추가의 치료제를 포함하는 약제학적 조성물, 및/또는 본 명세서에 기재된 1종 이상의 히단토인과 추가의 치료제와의 투여를 포함하는 치료 또는 예방의 방법을 제공하고, 상기 제형 및/또는 방법에서의 치료제는 트로피놀 에스터 또는 관련 에스터이다(예를 들어, USSN 제61/514,381호 참조).

[0489] 소정의 실시형태는 유효량의 본 명세서에 기재된 1종 이상의 히단토인 및 추가의 치료제를 포함하는 약제학적 조성물, 및/또는 본 명세서에 기재된 1종 이상의 히단토인과 추가의 치료제와의 투여를 포함하는 치료 또는 예방의 방법을 제공하고, 상기 제형 및/또는 방법에서의 치료제는 TrkA 키나제 저해제(예를 들어, ADDN-1351) 및/또는 이의 유사체(예를 들어, USSN 제61/525,076호 참조)이다.

[0490] 소정의 실시형태는 유효량의 본 명세서에 기재된 1종 이상의 히단토인 및 추가의 치료제를 포함하는 약제학적 조성물, 및/또는 본 명세서에 기재된 1종 이상의 히단토인과 추가의 치료제와의 투여를 포함하는 치료 또는 예방의 방법을 제공하고, 상기 제형 및/또는 방법에서의 치료제는 D2 수용체 효현제 및/또는 알파1-아드레날린성 수용체 길항제이다.

[0491] 소정의 실시형태는 유효량의 본 명세서에 기재된 1종 이상의 히단토인 및 추가의 치료제를 포함하는 약제학적 조성물, 및/또는 본 명세서에 기재된 1종 이상의 히단토인과 추가의 치료제와의 투여를 포함하는 치료 또는 예방의 방법을 제공하고, 상기 제형 및/또는 방법에서의 치료제는 상기 문헌에 기재되거나 청구된 갈랑긴, 갈랑긴 프로드럭, 루틴, 및 다른 플라보노이드(이들로 제한되지는 않음)를 포함하는, USSN 제61/728,688호(2012년 11월 20일 출원)(본 명세서에 기재된 활성 물질에 대해 본 명세서에서 참조문헌으로 포함됨)에 기재되고/되거나 청구된 ASBI이다.

[0492] 소정의 실시형태는 유효량의 본 명세서에 기재된 1종 이상의 히단토인 및 추가의 치료제를 포함하는 약제학적 조성물, 및/또는 본 명세서에 기재된 1종 이상의 히단토인과 추가의 치료제와의 투여를 포함하는 치료 또는 예방의 방법을 제공하고, 상기 제형 및/또는 방법에서의 치료제는 하나 이상의 콜린에스터라제 저해제(예를 들어, 아세틸- 및/또는 뷰티릴콜린에스터라제 저해제)이다.

[0493] 소정의 실시형태는 유효량의 본 명세서에 기재된 1종 이상의 히단토인 및 추가의 치료제를 포함하는 약제학적 조성물, 및/또는 본 명세서에 기재된 1종 이상의 히단토인과 추가의 치료제와의 투여를 포함하는 치료 또는 예방의 방법을 제공하고, 상기 제형 및/또는 방법에서의 치료제는 1종 이상의 무스카린 길항제(예를 들어, m₁ 효현제 또는 m₂ 길항제)이다.

[0494] 소정의 실시형태는 유효량의 본 명세서에 기재된 1종 이상의 히단토인 및 추가의 치료제를 포함하는 약제학적 조성물, 및/또는 본 명세서에 기재된 1종 이상의 히단토인과 추가의 치료제와의 투여를 포함하는 치료 또는 예방의 방법을 제공하고, 상기 제형 및/또는 방법에서의 치료제는 콜린에스터라제 저해제(예를 들어, (+, -)-2,3-다이하이드로-5,6-다이에톡시-2-[[1-(페닐메틸)-4-피페리디닐]메틸]-1H-인덴-1-온 하이드로클로라이드, 즉 도네페질 하이드로클로라이드의 아리셉트(등록상표) 브랜드로 구입 가능한 도네페질 하이드로클로라이드 등), N-메틸-D-아스파르테이트 수용체 저해제(예를 들어 나멘다(등록상표)(메만틴 HCl) 등); 항아밀로이드 항체(예컨대, 바피뉴제팜, 와이어스/엘란), 감마 분비효소 저해제, 감마 분비효소 조절제, 및 본 명세서에 기재된 히단토인 이외의 베타 분비효소 저해제로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 화합물이다.

[0495] 추가적 적응증.

[0496] 연령 관련 황반변성 및 녹내장에서의 히단토인의 사용.

[0497] 다양한 실시형태에서, APP 결합-BACE 저해제(ABBI)의 사용, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 다양한 히단토인의 사용이 전알츠하이머 병증 및/또는 인지 장애의 발병을 예방하거나 지연시키고/시키거나, 전알츠하이머 병증 및/또는 인지 장애의 하나 이상의 증상을 경감시키거나, 전알츠하이머 병증 또는 인지 장애의 알츠하이머병으로의 진행을 예방하거나 지연시키기 위해 및/또는 알츠하이머병의 치료를 위해 고려되지만, ABBI의 다른 사용이 또한

고려된다. 특히, 소정의 실시형태에서, ABBI의 사용이 연령 관련 황반변성 및/또는 녹내장의 치료 및/또는 예방에 고려된다.

[0498] 특정한 이론에 구속됨이 없이, 단백질의 비정상 세포외 침착이 연령 관련 황반변성(AMD) 발병 및 진행(이는 또한 알츠하이머병 및 죽상동맥경화증에서의 경우임)에 기여할 수 있는 것으로 생각된다. 병증 둘 다에서, 단백질 침착물은 apoE, 보체 및 A β 펩타이드와 같은 많은 공유된 구성성분을 함유한다. 예를 들어, 인간 AMD에서, A β 펩타이드 침착물은 드루젠(drusen)과 연관되고, 여기서 이것은 축적되고 활성화 보체 성분과 동시국재화된다(Anderson *et al.* (2004) *Exp. Eye. Res.*, 78:243-256; Dentchev *et al.* (2003) *Mol. Vis.*, 9: 184-190; Johnson *et al.* (2002) *Proc Natl Acad Sci USA* 99: 11830-11835.). 문헌[Luibl *et al.* (2006) *J. Clin. Invest.*, 116: 378-385]은 A β 의 올리고머 형태를 특이적으로 인식하는 항체를 사용하여 드루젠에서의 잠재적으로 독성인 아밀로이드 올리고머의 존재, 준-RPE 기준 침착물, 및 인간 공여자 눈의 RPE를 나타냈다. 이 A β 올리고머는 드루젠이 없는 대조군 연령 일치된 공여자 눈에서 검출되지 않았다. 문헌[Isas *et al.* (2010) *Invest. Ophthalmol Vis. Sci.*, 51: 1304-1310]은 또한 드루젠에서 가용성 및 성숙 A β 미소섬유를 검출하였다. 총체적으로, 이 발견은 AMD의 발병에서 A β 를 시사한다. 또한, AMD의 쥐와 모델에서 준-RPE 기준 침착물 및 신생혈관 병변에서 A β 펩타이드가 검출되었다(Ding *et al.* (2008) *Vision Res.*, 48: 339-345; Malek *et al.* (2005) *Proc Natl Acad Sci USA*, 102: 11900-11905). 이 모델에서, 나이 든 인간 APOE4-표적화 대체 마우스(APOE4 마우스)로서 고지방, 콜레스테롤 농후(high-fat, cholesterol-enriched: HFC) 식이를 공급받은 마우스(APOE4-HFC 마우스)는 건조 및 습윤 AMD 둘 다에서 관찰된 형태학적 특징을 나타낸다. 이 특징은 두꺼운 미만성 준-RPE 침착물, 지질 및 단백질 함유 국소(focal) 드루젠 유사 침착물, 브루크 막(Bruch's membrane)의 비후화, 광수용체 퇴행의 부위와 반대인 RPE 위축증의 고르지 못한 구역, 및 CNV를 포함한다(Malek *et al.* (2005) *Proc Natl Acad Sci USA*, 102: 11900-11905). AMD의 APOE4-HFC 마우스 모델에서, A β 축적이 RPE/맥락막의 수준에서 손상을 야기하는 것으로 생각되고, 항-A β 40 특이적 항체의 전신 투여가 이 모델에서 나타난 시각 기능의 감소를 부분적으로 약화시킬 수 있는 것으로 이전에 나타난 것으로 생각된다(Ding *et al.* (2008) *Vision Res.*, 48: 339-345). A β 40 및 A β 42 둘 다를 동시에 표적화하는 항-A β 면역치료가 APOE4-HFC 마우스에서 조직병리학적 변화를 차단하고 시각 기능을 완전히 보호하는 것으로 또한 입증되었다(Ding *et al.* (2011) *Proc. Nat'l. Acad. Sci. U.S.A.*, 108(28): E279-E287).

[0499] 특정한 이론에 구속되고자 함이 없이, 눈에서의 A β 에 대한 APP 처리과정이 망막 및 망막 색소 상피(RPE) 세포층에서 BACE 및 γ -분비효소의 활성화에 의해 발생하고, sAPPa 및 A β 가 유리액으로 분비되는 생각된다(예를 들어, 문헌[Prakasam *et al.* (2008) *J. Alzh. Dis.*, 20: 1243-1253] 참조). A β 는 이것이 용이하게 측정되는 수성 휴머로 추가로 수송된다.

[0500] 이 발견의 관점에서, ABBI, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 히단토인이 연령 관련 황반변성(AMD) 및/또는 녹내장의 치료 또는 예방에서 용도 발견될 수 있는 것으로 생각된다. 따라서, ABBI가 AMD(및/또는 녹내장)의 출현을 느리게 하거나 예방하고/하거나, AMD의 하나 이상의 증상을 감소시키고/시키거나, 질환의 진행을 느리게 하거나 정지시키거나 역전시키기 위해 대상체에게 투여될 수 있는 것으로 생각된다. 다양한 실시형태에서, 하나 이상의 ABBI(예를 들어, 임의의 1종 이상의 본 명세서에 기재된 활성 물질(들))가 이 목적을 위해 대상체(예를 들어 인간, 비인간 포유동물)에게 투여된다. 상기 기재된 바대로, 다양한 실시형태에서, ABBI는 경구 전달, 아이소포레틱 전달, 경피 전달, 비경구 전달, 에어로졸 투여, 흡입을 통한 투여, 정맥내 투여 및 직장 투여로 이루어진 군으로부터 선택된 경로를 통해 투여된다.

[0501] 소정의 실시형태에서, 투여는 눈에 직접적이다. 따라서, 예를 들어 소정의 실시형태에서, 물질(들)은 완와내 주사 등을 통해 점안액의 형태로 눈에 투여될 수 있다.

[0502] 통상적으로, ABBI는 AMD 또는 녹내장의 치료 및/또는 예방을 위한 유효량으로 투여되고, 유효량은 투여의 양상에 의해 변할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 유효량은 포유동물에서 연령 관련 황반변성(AMD)과 연관된 하나 이상의 증상을 완화하기에 충분한 양이다. 소정의 실시형태에서, 유효량은 유리액 및/또는 안방수(aqueous humor)에서의 A β 의 감소, 및/또는 망막 및/또는 RPE 세포층에서의 아밀로이드 침착을 특징으로 하는 AMD 질환(또는 녹내장)의 위험을 감소시키거나 이의 발병을 지연시키고/시키거나, 이의 최종 중증도를 감소시키기에 충분한 일정한 양이다.

[0503] **APP 처리과정을 평가하기 위한 검정 시스템**

[0504] 특정한 이론에 구속됨이 없이, 본 명세서에 기재된 활성 물질(들)(예를 들어, ABBI, 예컨대 본 명세서에 기재된 히단토인)은 비아밀로이드생성 경로에 의해 APP의 처리과정을 촉진하고/하거나, 아밀로이드생성 경로에 의해

APP의 처리과정을 감소시키거나 저해하는 것으로 생각된다. 비아밀로이드생성 경로에서, APP는 A β 서열 내의 α -분비효소에 의해 처음에 개열되어, APPs α 엑토도메인("sAPP α ")을 방출한다. 반대로, β -분비효소가 A β 의 아미노 말단에서 APP를 개열시킬 때 아밀로이드생성 경로가 개시되어, APPs β 엑토도메인("sAPP β ")을 방출한다. 비아밀로이드생성 경로 및 아밀로이드생성 경로에 의한 APP 처리과정은 당해 분야에 공지되어 있고, 예를 들어 문헌[Xu (2009) *J Alzheimers Dis.*, 16(2): 211-224, and De Strooper, *et al.* (2010) *Nat Rev Neurol* 6(2): 99-107]에 검토되어 있다.

[0505] 활성 물질(들)의 효능을 평가하는 일 방법은 아밀로이드생성 경로에 의한 APP 처리과정의 수준의 감소 또는 제거, 예를 들어 관심 있는 물질(들)의 투여에 대한 반응에서 β -분비효소 개열에 의한 APP 처리과정의 수준의 감소 또는 제거를 결정하는 것이다. β -분비효소 개열 부위에서의 APP 개열의 정도를 결정하는 검정은 당해 분야에 널리 공지되어 있다. 예시적인 검정은 예를 들어 미국 특허 제5,744,346호 및 제5,942,400호에 기재되어 있다. 생물학적 샘플에서의 sAPP α 및 sAPP β , 및 예를 들어 퍼킨엘머(PerkinElmer)로부터 상업적으로 구입 가능한, APP네오 및 A β 의 존재 및 수준을 결정하기 위한 키트.

[0506] **ABBI 검정.**

[0507] 본 명세서에 기재된 임의의 화합물의 APP 결합 BACE 저해제(ABBI) 활성은 예를 들어 본 명세서에 기재된 검정을 이용하여 용이하게 검증될 수 있다. 기본적으로, 소정의 실시형태에서, MBP-C125 APP 기질의 BACE 개열을 저해하고(이에 의해 C99 및 β -부위 펩타이드 기질(P5-P5')의 생성을 저해시킴), 또한 예를 들어 표면 플라즈몬 공명(SPR) 분석에 의해 측정되는 바대로 APP와 상호작용하는 ABBI 화합물을 확인하기 위해 한 쌍의 검정을 이용한다.

[0508] 예시적인 일 실시형태에서, MBP-C125 APP695wt 융합 단백질은 기질 중 하나로서 사용될 수 있고, 제2 기질은 상업적으로 구입 가능한 P5-P5' 형광 기질일 수 있다. 각각의 이 기질은 예를 들어 96웰 플레이트 포맷에서 재조합 BACE(R&D 카탈로그 931-AS-050호)와 항온처리된다. MBP-C125 기질의 경우, BACE 개열로부터의 C-99 생성물은 판독치로서 알파리사(alphaLisa) 검정을 이용하여 측정될 수 있다. P5-P5' 기질의 경우, BACE 개열 시 형광의 손실은 판독치로서 사용될 수 있다. SPR 검정을 위해, 재조합으로 생성된 APP의 엑토도메인(eAPP)의 단편에 대한 히단토인의 결합 분석(Libeu *et al.* (2012) *PLoS ONE* 7(6): e40027)이 수행될 것이다. ABBI는 형광 기질 및/또는 MBP-C125의 BACE 개열을 저지하고, 또한 APP₂₃₀₋₆₂₄ 단편과 같은 APP의 엑토도메인에 결합할 것이다.

[0509] **다른 무세포 검정**

[0510] 활성 물질(들)의 저해 활성을 나타내도록 이용될 수 있는 예시적인 검정은 예를 들어 WO 2000/017369, WO 2000/0003819 및 미국 특허 제5,942,400호 및 제5,744,346호에 기재되어 있다. 이러한 검정은 알파-분비효소 및/또는 베타-분비효소를 발현하는 세포, 및 알파-분비효소 및 베타-분비효소 개열 부위를 갖는 APP 기질을 사용하여 무세포 항온처리 또는 세포 항온처리에서 수행될 수 있다.

[0511] 예시적인 일 실시형태에서, 관심 있는 물질(들)은 완전한 APP 또는 변이체, APP 단편, 또는 아미노산 서열을 함유하는 재조합 또는 합성 APP 기질과 같은 APP의 알파-분비효소 및 베타-분비효소 개열 부위를 함유하는 APP 기질과 접촉된다: KM-DA 또는 NL-DA(APP-SW)는 알파-분비효소 및/또는 베타-분비효소 효소, 이의 단편, 또는 알파-분비효소 또는 베타-분비효소 활성을 갖고, 효소의 개열 활성에 적합한 항온처리 조건 하에 APP의 알파-분비효소 또는 베타-분비효소 개열 부위를 개열시키기에 효과적인 합성 또는 재조합 폴리펩타이드 변이체의 존재 하에 항온처리된다. 원하는 활성을 갖는 물질(들)은 APP 기질의 개열을 감소시키거나 방지한다. 적합한 기질은 기질 펩타이드, 및 펩타이드 또는 이의 알파-분비효소 및/또는 베타-분비효소 개열 생성물의 정제 또는 검출을 촉진하기에 유용한 변형을 함유하는, 융합 단백질 또는 펩타이드일 수 있는, 유도체를 임의로 포함한다. 유용한 변형은 항체 결합을 위한 공지된 항원 에피토프의 삽입; 라벨 또는 검출 가능한 모이어티의 연결, 결합 기질의 연결 등을 포함한다.

[0512] 무세포 실험실내 검정을 위한 적합한 항온처리 조건은 예를 들어 대략 10분 내지 3시간의 기간 동안 대략 37°C에서 4-7의 근사 pH에서 수용액 중의 대략 200 나노몰 내지 10 마이크로몰의 기질, 대략 10 내지 200 피코몰의 효소 및 대략 0.1 나노몰 내지 10 마이크로몰의 물질(들)을 포함한다. 이 항온처리 조건은 오직 예시적이고, 특정한 검정 성분 및/또는 원하는 측정 시스템에 필요한 바대로 변할 수 있다. 특정한 검정 성분을 위한 항온처리 조건의 최적화는 사용된 특이적 알파-분비효소 및/또는 베타-분비효소 효소 및 이의 pH 최적, 임의의 추가의 효소 및/또는 검정에 이용될 수 있는 마커 등을 설명해야 한다. 이러한 최적화는 일상적이고, 부당한 실험을 요하지 않을 것이다.

- [0513] 또 다른 예시적인 검정은 APP-SW의 C 말단 125 아미노산에 융합된 말토스 결합 단백질(maltose binding protein: MBP)을 갖는 융합 펩타이드를 이용한다. MBP 부분은 항-MBP 포획 항체에 의해 검정 기질에서 포획된다. 알파-분비효소 및/또는 베타-분비효소의 존재 하의 포획된 융합 단백질의 항온처리는 각각 알파-분비효소 및/또는 베타-분비효소 개열 부위에서 기질을 개열시킨다. 이 시스템은 관심 있는 물질(들)의 저해 활성을 스크리닝하도록 이용될 수 있다. 개열 활성의 분석은 예를 들어 개열 생성물의 면역검정에 의할 수 있다. 이러한 일 면역검정은 예를 들어 항체 SW192를 사용하여 개열된 융합 단백질의 카복시 말단에서 노출된 독특한 에피토프를 검출한다. 이 검정은 예를 들어 미국 특허 제5,942,400호에 기재되어 있다.
- [0514] **세포 검정**
- [0515] 베타-분비효소 활성화에 대한 상대 알파-분비효소 활성화에 대한 관심 있는 물질(들)의 활성, 및/또는 비아밀로이드 생성에 대한 아밀로이드생성 A β 올리고머를 방출시키기 위한 APP의 처리과정을 평가하기 위해 다양한 세포 기반 검정을 이용할 수 있다. 물질(들)의 알파-분비효소 촉진 및/또는 베타-분비효소 저해 활성을 입증하도록 세포 내의 및 물질(들)의 존재 또는 부재 하의 APP 기질과 알파-분비효소 및/또는 베타-분비효소 효소의 접촉이 이용될 수 있다. 바람직하게는, 물질(들)의 존재 하의 검정은 비저해 대조군과 비교하여 효소 활성의 적어도 약 30%, 가장 바람직하게는 적어도 약 50%의 저해를 제공한다.
- [0516] 일 실시형태에서, 알파-분비효소 및/또는 베타-분비효소를 천연으로 발현하는 세포를 사용한다. 대안적으로, 세포는 상기 기재된 바와 바대로 재조합 알파-분비효소 및/또는 베타-분비효소 또는 합성 변이체 효소를 발현하도록 변형된다. APP 기질은 배양 배지에 첨가될 수 있고, 바람직하게는 세포에서 발현된다. APP, APP의 변이체 또는 돌연변이체 형태를 천연으로 발현하는 세포, 또는 APP의 아이소폼, 돌연변이체 또는 변이체 APP, 재조합 또는 합성 APP, APP 단편, 또는 알파-분비효소 및/또는 베타-분비효소 APP 개열 부위를 함유하는 합성 APP 펩타이드 또는 융합 단백질을 발현하도록 형질전환된 세포를 사용할 수 있고, 단 발현된 APP는 효소와 접촉하도록 허용되고 효소 개열 활성이 분석될 수 있어야 한다.
- [0517] APP로부터 A β 를 정상적으로 처리하는 인간 세포주는 물질(들)의 저해 활성을 검정하기 위한 유용한 수단을 제공한다. A β 및/또는 다른 개열 생성물의 생성 및 배양 배지로의 방출은 예를 들어 면역검정, 예컨대 웨스턴 블롯(Western blot) 또는 효소 결합 면역검정(enzyme-linked immunoassay: EIA), 예컨대 ELISA에 의해 측정될 수 있다.
- [0518] 대조군과 비교하여 알파-분비효소 및/또는 베타-분비효소의 상대 효소 활성을 입증하기 위해 APP 기질 및 활성 알파-분비효소 및/또는 베타-분비효소를 발현하는 세포는 상기 물질의 존재 하에 항온처리될 수 있다. 베타-분비효소에 대한 알파-분비효소의 상대 활성은 APP 기질의 1종 이상의 개열 생성물의 분석에 의해 측정될 수 있다. 예를 들어, 기질 APP에 대한 베타-분비효소 활성의 저해가 특이적 베타-분비효소 유도된 APP 개열 생성물, 예컨대 A β (예를 들어, A β 40 또는 A β 42), sAPP β 및 APP네오의 방출을 감소시키는 것으로 예상될 것이다. 기질 APP에 대한 알파-분비효소 활성의 촉진 또는 증대는 특이적 알파-분비효소 유도된 APP 개열 생성물, 예컨대 sAPP α 및 p3 펩타이드의 방출을 증가시키는 것으로 예상될 것이다.
- [0519] 뉴런 세포 및 비뉴런 세포 둘 다가 A β 를 처리하고 방출하지만, 내인성 베타-분비효소 활성의 수치는 낮고 대개는 EIA에 의해 검출되기 어렵다. 베타-분비효소 활성이 증대되고/되거나, A β 에 대한 APP의 처리과정이 증대되고/되거나, A β 의 생성이 증대된 것으로 공지된 세포 유형의 사용이 따라서 바람직하다. 예를 들어, APP의 스웨덴 돌연변이체(Swedish Mutant form of APP: APP-SW); 인도 돌연변이체 형태(Indiana Mutant form of APP: APP-IN); 또는 APP-SW-IN에 의한 세포의 형질감염은 베타-분비효소 활성이 증대되고 용이하게 측정될 수 있는 A β 의 양을 생성하는 세포를 제공한다.
- [0520] 이러한 검정에서, 예를 들어 APP, 알파-분비효소 및/또는 베타-분비효소를 발현하는 세포는 APP 기질에서 이의 개열 부위에서 알파-분비효소 및/또는 베타-분비효소 효소 활성화에 적합한 조건 하에 배양 배지 중에 항온처리된다. 물질(들)에 대한 세포의 노출 시, 배지로 방출된 A β 의 양 및/또는 세포 용해물 중의 APP의 CTF99 단편의 양은 대조군과 비교하여 감소한다. APP의 개열 생성물은 상기 기재된 바대로 예를 들어 특이적 항체와의 면역반응에 의해 분석될 수 있다.
- [0521] 소정의 실시형태에서, 알파-분비효소 및/또는 베타-분비효소 활성의 분석에 바람직한 세포는 1차 인간 뉴런 세포, 1차 형질전환 동물 뉴런 세포(여기서, 전이유전자가 APP임) 및 다른 세포, 예컨대 APP를 발현하는 안정한 293 세포주의 것, 예를 들어 APP-SW를 포함한다.
- [0522] **생체내 검정: 동물 모델**

- [0523] 상대 알파-분비효소 및/또는 베타-분비효소 활성 및/또는 A β 를 방출시키는 APP의 처리과정에 대한 관심 있는 물질(들)의 활성을 분석하기 위해 다양한 동물 모델을 이용할 수 있다. 예를 들어, 물질(들)의 저해 활성을 입증하기 위해 APP 기질, 알파-분비효소 및/또는 베타-분비효소 효소를 발현하는 형질전환 동물을 이용할 수 있다. 소정의 형질전환 동물 모델이 예를 들어 미국 특허 제5,877,399호; 제5,612,486호; 제5,387,742호; 제5,720,936호; 제5,850,003호; 제5,877,015호 및 제5,811,633호 및 문헌[Ganes *et al.* (1995) *Nature* 373: 523]에 기재되어 있다. AD의 병리생리학과 연관된 특징을 나타내는 동물이 바람직하다. 본 명세서에 기재된 형질전환 마우스에 대한 물질(들)의 투여는 물질(들)의 저해 활성을 입증하기 위한 대안적인 방법을 제공한다. 표적 조직에 도달하는 투여 가능한 경로를 통한 적절한 치료학적 양의 약학적으로 효과적인 담체 중의 물질(들)의 투여가 또한 바람직하다.
- [0524] A β 방출 및 베타-분비효소 개열 부위에서의 APP의 베타-분비효소 매개 분해의 저해는 동물의 체액, 예컨대 대뇌 유체 또는 조직에서 분해 단편의 측정에 의해 이 동물에서 분석될 수 있다. 마찬가지로, sAPP α 의 방출 및 알파-분비효소 개열 부위에서의 APP의 알파-분비효소 매개 분해의 촉진 또는 증대는 동물의 체액, 예컨대 대뇌 유체 또는 조직에서 분해 단편의 측정에 의해 이 동물에서 분석될 수 있다. 소정의 실시형태에서, A β 침착물 또는 플라크에 대한 뇌 조직의 분석이 바람직하다.
- [0525] APP의 기질로부터의 A β 의 방출 및/또는 효소 매개 개열을 촉진하기에 충분한 조건 하의 물질(들)의 존재 하의 APP 기질과 알파-분비효소 및/또는 베타-분비효소 효소의 접촉 시, 바람직한 물질(들)은 방출된 A β 의 양을 감소시키기에 효과적이고/이거나, 베타-분비효소 개열 부위에서의 APP의 베타-분비효소 매개 개열을 감소시키기에 효과적이다. 물질(들)은 또한 바람직하게는 방출된 sAPP α 의 양을 증가시키고 알파-분비효소 개열 부위에서의 APP의 알파-분비효소 매개 개열을 증대시키기에 효과적이다. 이러한 접촉이 예를 들어 상기 기재된 바대로 동물 모델에 대한 물질(들)의 투여인 경우, 상기 물질(들)은 베타 아밀로이드 플라크의 수 및/또는 크기를 감소시키고 동물의 뇌 조직에서의 A β 침착을 감소시키기에 효과적이다. 이러한 투여가 인간 대상체에 대한 경우, 상기 물질(들)은 증대된 A β 의 양을 특징으로 하는 질환의 진행을 예방하거나 느리게 하고/하거나, 질환의 위험이 있는 환자에서 AD의 진행을 느리게 하고/하거나, 이 환자에서 AD의 발병 또는 전개를 예방하는 데 효과적이다.
- [0526] **임상 효능을 모니터링하는 방법**
- [0527] 다양한 실시형태에서, 물질(들)(예를 들어, 본 명세서에 기재된 히단토인 또는 이의 호변이성질체(들) 또는 입체이성질체(들), 또는 상기 히단토인(들), 상기 입체이성질체(들) 또는 상기 호변이성질체(들)의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이들의 유사체, 유도체 또는 프로드럭) 또는 유사체가 투여된 후 하나 이상의 시점에서 상기 물질(들)의 투여가 동일한 매개변수로 개시되기 전에 질환의 매개변수의 기본 측정치를 비교함으로써 치료의 유효성이 결정될 수 있다. 측정될 수 있는 예시적인 일 매개변수는 APP 처리과정의 바이오마커(예를 들어, 랩타이드 올리고머)이다. 이러한 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 42의 수준의 증가를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. sAPP α 및/또는 p3의 수치의 증가 및 sAPP β 및/또는 APP네오의 수준의 감소의 검출은 치료가 효과적이라는 것의 표시자이다. 반대로, sAPP α 및/또는 p3의 수준의 감소 및/또는 sAPP β , APP네오, Tau 또는 포스포-Tau(pTau)의 수준의 증가의 검출은 치료가 효과적이지 않다는 표시자이다.
- [0528] 치료의 유효성을 결정하기 위한 또 다른 매개변수는 뇌에서의 아밀로이드 플라크 침착물의 수준이다. 아밀로이드 플라크는 예를 들어 CT, PET, PIB-PET 및/또는 MRI에 의해 결정되는 바대로 당해 분야에 공지된 임의의 방법을 이용하여 결정될 수 있다. 물질(들)(예를 들어, 본 명세서에 기재된 히단토인, 또는 이의 호변이성질체(들) 또는 입체이성질체(들), 또는 상기 히단토인(들), 상기 입체이성질체(들) 또는 상기 호변이성질체(들)의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이들의 유사체, 유도체 또는 프로드럭)의 투여는 뇌에서의 플라크 형성의 속도의 감소, 및 심지어 플라크 침착물의 퇴축 또는 감소를 발생시킬 수 있다. 대상체의 인지 능력의 안정화 및/또는 개선을 관찰함으로써 치료의 유효성이 또한 결정될 수 있다. 예를 들어, 임상 치매 점수(CDR), 미니-정신 상태 검사(MMSE) 또는 폴스테인 시험, DSM-IV(정신 장애의 진단학적 및 통계학적 매뉴얼(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), 제4 판)에 기재된 평가 기준 또는 DSM-V 등을 포함하는 임의의 분야 인정 방법을 이용하여 인지 능력은 평가될 수 있다.
- [0529] 당해 분야에 공지된 임의의 방법을 이용하여 임상 효능은 모니터링될 수 있다. 효능을 모니터링하기 위한 측정 가능한 바이오마커는 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 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. sAPP α 및/또는 p3의 수치의 증가 및 sAPP β 및/또는 APP네오의 수준의 감소의 검출은 치료 또는 예방 섭생이 효과

적이라는 것의 표시자이다. 반대로, sAPP α 및/또는 p3의 수준의 감소 및 sAPP β 및/또는 APP네오의 수준의 증가의 검출은 치료 또는 예방 섭생이 효과적이지 아니라는 것의 표시자이다. 다른 바이오마커는 Tau 및 포스포-Tau(pTau)를 포함한다. Tau 및 pTau의 수준의 감소의 검출은 치료 또는 예방 섭생이 효과적이라는 것의 표시자이다.

[0530] 뇌에서의 아밀로이드 플라크 로드를 측정함으로써 효능이 또한 결정될 수 있다. 뇌에서의 아밀로이드 플라크 로드가 증가하거나 감소하지 않을 때 치료 또는 예방 섭생은 효과적으로 생각된다. 반대로, 뇌에서의 아밀로이드 플라크 로드가 증가할 때 치료 또는 예방 섭생이 비효과적인 것으로 생각된다. 예를 들어, CT, PET, PIB-PET 및/또는 MRI를 포함하는 당해 분야에 공지된 임의의 방법을 이용하여 아밀로이드 플라크 로드가 결정될 수 있다.

[0531] 대상체의 인지 능력을 측정함으로써 효능이 또한 결정될 수 있다. 당해 분야에 공지된 임의의 방법을 이용하여 인지 능력이 측정될 수 있다. 예시적인 시험은 임상 치매 점수(CDR) 점수를 배정하는 것 또는 미니 정신 상태 검사(MMSE)를 적용하는 것을 포함한다(Folstein, *et al.*, *Journal of Psychiatric Research* 12 (3): 189-98). 예를 들어, CDR 또는 MMSE를 적용할 때 동일한 점수를 유지하거나 개선된 점수를 성취한 대상체는 치료 또는 예방 섭생이 효과적이라는 것을 나타낸다. 반대로, 예를 들어 CDR 또는 MMSE를 적용할 때 인지 능력 감소를 나타내는 점수를 받은 대상체는 치료 또는 예방 섭생이 효과적이지 아니라는 것을 나타낸다.

[0532] 소정의 실시형태에서, 모니터링 방법은 물질(들)의 투약량을 투여하기 전에 대상체에서의 측정 가능한 바이오마커 또는 매개변수(예를 들어, 아밀로이드 플라크 로드 또는 인지 능력)의 기준 값을 측정하는 것 및 치료 후 이것을 동일한 측정 가능한 바이오마커 또는 매개변수에 대한 값과 비교하는 것을 수반할 수 있다.

[0533] 다른 방법에서, 측정 가능한 바이오마커 또는 매개변수의 대조군 값(예를 들어, 평균 및 표준 편차)은 대조군 집단에 대해 결정된다. 소정의 실시형태에서, 대조군 집단에서의 개체는 이전의 치료를 받지 않고 AD 또는 MCI를 갖지 않고, AD 또는 MCI를 전개시킬 위험에 있지 않다. 이러한 경우에, 측정 가능한 바이오마커 또는 임상 매개변수의 값이 대조군 값에 접근하는 경우, 치료는 효과적으로 생각된다. 다른 실시형태에서, 대조군 집단에서의 개체는 이전의 치료를 받지 않고 AD 또는 MCI로 진단된다. 이러한 경우에, 측정 가능한 바이오마커 또는 임상 매개변수의 값이 대조군 값에 접근하는 경우, 치료는 비효과적으로 생각된다.

[0534] 다른 방법에서, 현재 치료를 받지 않지만 이전의 치료 과정을 겪은 대상체는 치료의 재개가 필요한지를 결정하기 위해 1종 이상의 바이오마커 또는 임상 매개변수에 대해 모니터링된다. 대상체에서의 1종 이상의 바이오마커 또는 임상 매개변수의 측정된 값은 이전의 치료 과정 후 대상체에서 이전에 성취된 값과 비교될 수 있다. 대안적으로, 대상체에서의 측정된 값은 치료 과정을 겪은 후 대상체의 집단에서 결정된 대조군 값(평균 + 표준 편차/ANOVA)과 비교될 수 있다. 대안적으로, 대상체에서 측정된 값은 질환의 증상이 없는 예방학적으로 치료된 대상체의 집단, 또는 질환 특징의 경감을 나타내는 치료학적으로 치료된 대상체의 집단에서의 대조군 값과 비교될 수 있다. 이러한 경우에, 측정 가능한 바이오마커 또는 임상 매개변수의 값이 대조군 값에 접근하는 경우, 치료는 효과적으로 생각되고 재개될 필요가 없다. 이들 경우 모두에서, (예를 들어, 표준 편차를 초과하는) 대조군 수치에 대한 상당한 차이는 치료가 대상체에서 재개되어야 한다는 표시자이다.

[0535] 소정의 실시형태에서, 분석을 위한 조직 샘플은 통상적으로 대상체로부터의 혈액, 혈장, 혈청, 뇨, 점액 또는 뇌척수액이다.

[0536] **키트.**

[0537] 다양한 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 이의 활성 물질(들)(예를 들어, 히단토인)은 다중 또는 단일 용량 용기에서 밀폐될 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 제2 치료제를 포함할 수 있다. 활성 물질 및 제2 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 본 명세서에 기재된 바와 같은 경구 투여를 위한 정제, 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.

[0538] 소정의 실시형태에서, 바람직하게는 약제학적 조성물로서 및 적합한 용기 또는 용기들 중에 및/또는 적합한 패키징과 함께 제공된, 본 명세서에 기재된 1종 이상의 히단토인 화합물, 또는 이의 호변이성질체 또는 입체이성질체, 또는 상기 화합물, 상기 입체이성질체 또는 상기 호변이성질체의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물;

존재하는 경우, 바람직하게는 약제학적 조성물로서 및 적합한 용기 또는 용기들 중에 및/또는 적합한 패키징과 함께 제공된, 임의로 1종 이상의 추가의 활성 물질; 및 임의로 사용 설명서, 예를 들어 화합물 또는 조성물의 투여 방식에 대한 서면 설명서를 포함하는 키트가 제공된다.

[0539] 또 다른 실시형태에서, 단일 용기 또는 다중 용기에서 (a) 제1항의 1종 이상의 화합물 및/또는 도 1 및 도 2에 도시된 임의의 화합물 1-10, 또는 이의 호변이성질체 또는 입체이성질체, 또는 상기 화합물, 상기 입체이성질체 또는 상기 호변이성질체의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 약학적으로 허용되는 조성물, 임의로 1종 이상의 추가의 치료제를 포함하는 약학적으로 허용되는 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.

[0540] 임의의 약제학적 생성물에서처럼, 패키징 물질(들) 및/또는 용기(들)는 저장 및 선적 동안 생성물의 안정성을 보호하도록 설계된다. 또한, 키트는 관심 있는 질환의 예방학적, 치료학적 또는 경감적 치료로서 조성물(들)을 적절히 투여할지에 대해 예를 들어 주치의, 테크니션 또는 환자와 같은 사용자에게 충고할 수 있는 사용 설명서 또는 다른 정보 자료를 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 설명서는 실제 용량 및 모니터링 절차(이들로 제한되지는 않음)를 포함하는 투약 섭생을 표시하거나 제시할 수 있다.

[0541] 몇몇 실시형태에서, 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 경증의 소양증 발진으로서 나타날 수 있거나, 중증이고 홍피증, 혈관염, 과민증, 스티븐-존슨(Steven-Johnson) 증후군 등을 포함할 수 있다는 것을 나타낼 수 있다. 소정의 실시형태에서, 정보 자료(들)는 과민증이 치명적일 수 있고 임의의 외래 단백질이 체내로 도입될 때 일어날 수 있다는 것을 나타낼 수 있다. 소정의 실시형태에서, 정보 자료는 이 알레르기 반응이 두드러기 또는 발진으로서 그 자체가 표출될 수 있고, 치명적인 전신 반응으로 전개되고, 예를 들어 10분 내와 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(temporal arthritis), 호산구 증가증 또는 이의 조합을 경험하도록 할 수 있다는 것을 추가로 나타낼 수 있다.

[0542] 복약 자료가 통상적으로 서면 또는 인쇄 자료를 포함하지만, 이것은 상기로 제한되지 않는다. 이러한 설명서를 저장하고 이들을 최종 사용자에게 소통시킬 수 있는 임의의 매체가 본 명세서에서 고려된다. 이러한 매체는 전자 저장 매체(예를 들어, 자기 디스크, 테이프, 카트리지, 칩), 광학 매체(예를 들어, CD ROM) 등을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 이러한 매체는 이러한 복약 자료를 제공하는 인터넷 사이트의 주소를 포함할 수 있다.

[0543] 몇몇 실시형태에서, 키트는 하나 이상의 패키징 물질, 예를 들어 박스, 병, 튜브, 바이알, 용기, 분무기, 취입기, 정맥내(I.V.) 백, 엔벨로프 등; 및 본 명세서에 기재된 활성 물질(들)을 포함하는 물질의 적어도 하나의 단위 투약 형태 및 패키징 물질을 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 키트는 또한 관심 있는 질환에 대한 예방학적, 치료학적 또는 경감적 치료로서 조성물을 사용 설명서를 포함한다.

[0544] 몇몇 실시형태에서, 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 본 명세서에 기재된 1종 이상의 히단토인 또는 이의 호변이성질체(들) 또는 입체이성질체(들), 또는 상기 히단토인(들), 상기 입체이성질체(들) 또는 상기 호변이성질체(들)의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이들의 유사체, 유도체 또는 프로드럭을 포함하는 물질의 적어도 하나의 단위 투약 형태를 포함하는 제1 조성물과 함께, (예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은) 예를 들어 알츠하이머병의 치료 및/또는 예방에서 사용되는 물질과 같은 제2 물질, 또는 임의의 프로드럭, 병용 약물, 대사물질, 유사체, 동족체, 착향료, 유도체, 염 및 이들의 조합을 포함하는 제2 조성물을 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 제조 물품은 또한 관심 있는 질환을 위한 예방학적, 치료학적 또는 경감적 치료로서 조성물을 사용 설명서를 포함할 수 있다.

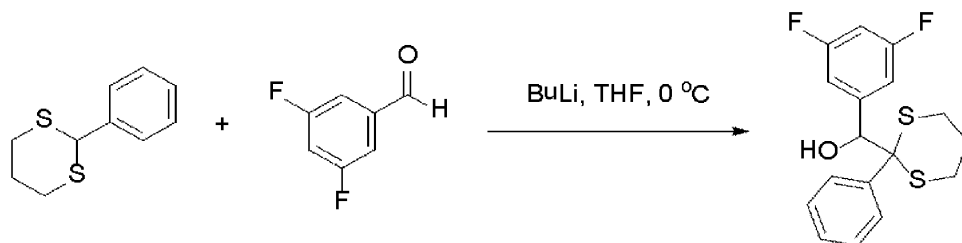
[0545] **실시예**

[0546] 하기 실시예는 청구된 발명을 제한하기 위한 것이 아니라 예시하기 위해 제공된다.

[0547] **실시예 1**

[0548] **화합물 1 5-(3,5-다이플루오로페닐)-5-페닐이미다졸리딘-2,4-다이온(히단토인-1)의 합성**

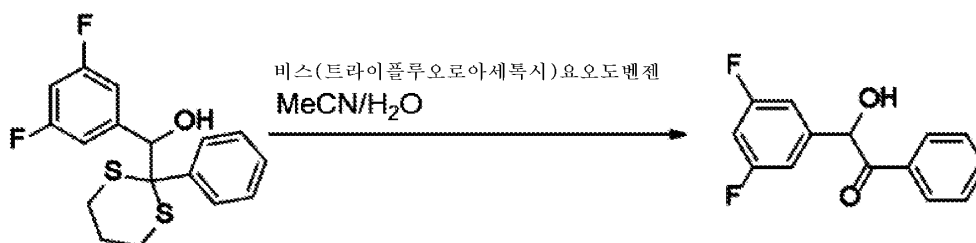
[0549] 단계 1: (3,5-다이플루오로페닐)(2-페닐-1,3-다이티안-2-일)메탄올의 합성



[0550]

[0551] 2-페닐-1,3-다이티안(1.791g, 9.12mmol)을 20mℓ의 건조 THF 중에 용해시키고 0℃로 냉각시켰다. BuLi(6.84mℓ, 10.94mmol)를 질소 하에 적하하고 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. THF(10mℓ) 중의 3,5-다이플루오로벤즈알데하이드(1.00mℓ, 9.12mmol)의 용액을 첨가하고 혼합물을 30분 동안 교반하고, 이후 1시간에 걸쳐 주변 온도로 가온시키고 포화 염화암모늄 용액으로 급냉시켰다. 유기상을 염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하여 점증된 황색의 오일로서 미정제 (3,5-다이플루오로페닐)(2-페닐-1,3-다이티안-2-일)메탄올(3.15g, 9.31mmol, 104% 수율)을 얻었다. 잔류물을 다음 단계로 옮겼다.

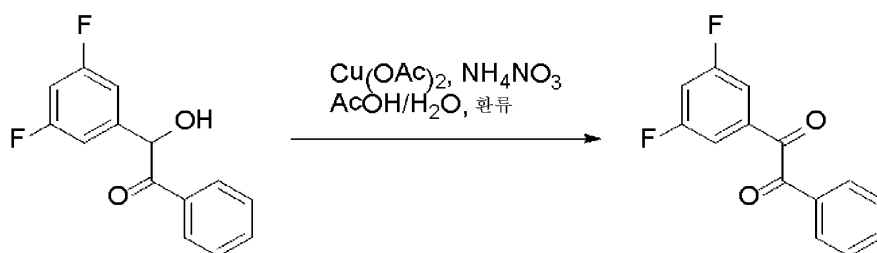
[0552] 단계 2: 2-(3,5-다이플루오로페닐)-2-하이드록시-1-페닐에탄올의 합성



[0553]

[0554] (3,5-다이플루오로페닐)(2-페닐-1,3-다이티안-2-일)메탄올(3.15g, 9.31mmol)을 15mℓ의 아세트나이트릴 및 2.5mℓ의 물 중에 용해시켰다. 10mℓ의 아세트나이트릴 중의 비스(트라이플루오로아세톡시)요오도벤젠(5.00g, 11.63mmol)을 주변 온도에서 격렬히 교반된 용액에 천천히 첨가하였다. 30분 후, TLC(25% EtOAc/헥산) 분석은 완전한 반응을 나타냈다. EtOAc(150mℓ)를 첨가하고 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액(50mℓ) 및 염수(50mℓ)로 세정하였다. 유기 분획을 건조시키고 용매를 진공 하에 제거하였다. 미정제 생성물을 섬광 칼럼 크로마토그래피(12.5% EtOAc/헥산)로 정제하여 얻은 황색의 고체로서 2-(3,5-다이플루오로페닐)-2-하이드록시-1-페닐에탄올(1.10g, 4.43mmol, 48%)을 얻었다. 양성자 NMR은 제안된 구조와 일치하였다.

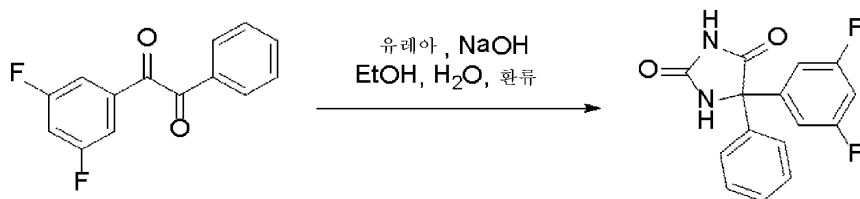
[0555] 단계 3: 1-(3,5-다이플루오로페닐)-2-페닐에탄-1,2-다이온의 합성



[0556]

[0557] 2-(3,5-다이플루오로페닐)-2-하이드록시-1-페닐에탄올(1.10g, 4.43mmol)을 다이아세톡시구리 수화물(44mg, 0.22mmol) 및 질산암모늄(0.30g, 3.75mmol)과 함께 80% 아세트산 중에 용해시켰다. 혼합물을 2.5시간 동안 환류시키고 이후 냉각시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50mℓ)에 붓고 염수(2×25mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 위로 건조시키고, 여과시키고 증발시켰다. 미정제 물질을 칼럼 크로마토그래피(5% EtOAc/헥산)로 정제하여 밝은 황색의 고체로서 1-(3,5-다이플루오로페닐)-2-페닐에탄-1,2-다이온(1.10g, 4.43mmol, 정량적)을 얻었다. 양성자 NMR은 제안된 구조와 일치하였다.

[0558] 단계 4: 5-(3,5-다이플루오로페닐)-5-페닐이미다졸리딘-2,4-다이온의 합성



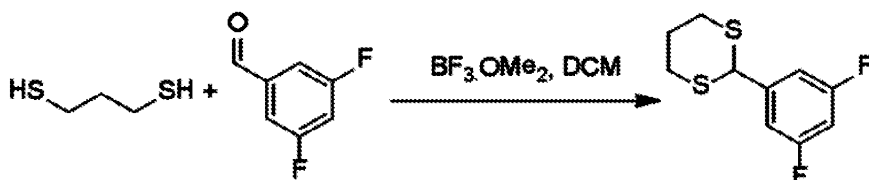
[0559]

[0560] 에탄올(20ml) 및 물(5ml) 중의 1-(3,5-다이플루오로페닐)-2-페닐에탄-1,2-다이온(0.99g, 4.02mmol), 우레아(0.435g, 7.24mmol)의 용액에 고체 NaOH(0.29g, 7.24mmol)를 첨가하였다. TLC(50% EtOAc/헥산) 분석이 완전한 반응을 나타낼 때까지, 반응 혼합물을 환류시켰다. 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고 2M HCl로 pH 5로 조심스럽게 산성화시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하고 물(50ml) 및 염수(50ml)로 세척하였다. 유기 추출물을 황산나트륨 위로 건조시키고, 여과시키고 증발시켜 잔류물을 얻고, 이것을 아세톤 및 헥산 혼합물로 미분쇄하여 NMR 분광학으로 판단할 때 물로 매우 수화된 고체로서 5-(3,5-다이플루오로페닐)-5-페닐이미다졸리딘-2,4-다이온(0.220g)을 얻었다. 진공 하에 밤새 가열(120℃) 후 고체는 백색의 분말로서 원하는 생성물(0.20g, 0.69mmol, 17%)을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ ppm 11.31 (brs, 1H), 9.44 (s, 1H), 7.37 (m, 6H), 7.10 (d, J = 6.77 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, d₆-DMSO) δ ppm 173.89, 163.52, 163.39, 161.06, 160.93, 155.78, 143.79, 143.70, 143.61, 139.16, 128.82, 128.44, 126.26, 110.12, 110.04, 109.93, 109.85, 104.11, 103.86, 103.60, 69.43 (주의: C-F 커플링은 2중항 및 3중항 신호를 생성시키는 몇몇 경우에 관찰되었다; LC (220nm): R_t = 4.09분, LC 순도: 95.8%, m/z (M-1): 300.3.

[0561] 실시예 2

[0562] FAH-2: 2-아미노-4-(4-(다이플루오로메톡시)페닐)-4-(3,5-다이플루오로페닐)-1-메틸-1H-이미다졸-5(4H)-온의 합성

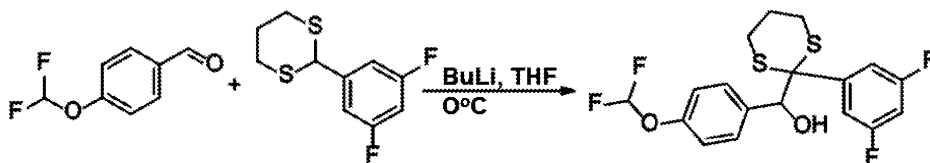
[0563] 단계 1: 2-(3,5-다이플루오로페닐)-1,3-다이티안의 합성



[0564]

[0565] BF₃·OME₂(0.70ml, 7.62mmol)를 0℃에서 DCM(50ml) 중의 1,3-프로판다이티올(0.90ml, 8.94mmol) 및 3,5-다이플루오로벤즈알데하이드(1.00ml, 8.94mmol)의 용액에 적하하였다. 반응물을 주변 온도에서 1시간 동안 교반하고, 여기서 TLC(5% EtOAc/헥산)는 완전한 반응을 나타냈다. 이후, 반응 혼합물을 DCM(50ml)으로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과시키고(그리고 셀라이트 패드를 추가의 DCM(3×20ml)으로 세척하였다), 여과액을 염수(50ml), 포화 NaHCO₃(3×50ml), 10% KOH 용액(50ml), 물(50ml) 및 염수(50ml)로 세척하고 마지막으로 황산나트륨 위로 건조시켰다. 유기 추출물을 여과시키고 증발시켜 백색의 결정질 침상으로서 2-(3,5-다이플루오로페닐)-1,3-다이티안(2.14g, 9.21mmol, 103%)을 얻었다. 양성자 NMR은 제안된 구조와 일치하였다.

[0566] 단계 2: (4-(다이플루오로메톡시)페닐)(2-(3,5-다이플루오로페닐)-1,3-다이티안-2-일)메탄올의 합성

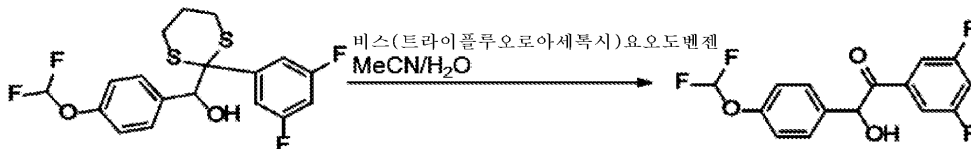


[0567]

[0568] 2-(3,5-다이플루오로페닐)-1,3-다이티안(2.14g, 9.21mmol)을 20ml의 건조 THF 중에 용해시키고 0℃로 냉각시켰다. BuLi(8.50ml, 10.20mmol)를 질소 하에 적하하고 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. THF(10ml)

중의 4-(다이플루오로메톡시)벤즈알데하이드(1.30ml, 9.33mmol)의 용액을 첨가하고 혼합물을 10분 동안 교반하고, 이후 10분에 걸쳐 주변 온도로 가온시키고 포화 염화암모늄 용액으로 급냉시켰다. 유기상을 염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하여 잔류물을 얻고, 이것을 섬광 칼럼 크로마토그래피(10% EtOAc/헥산)로 정제하여 점증된 황색의 오일로서 4-(다이플루오로메톡시)페닐)(2-(3,5-다이플루오로페닐)-1,3-다이티안-2-일)메탄올(1.90g, 4.70mmol, 51%)을 얻었다. 양성자 NMR은 제안된 구조와 일치하였다.

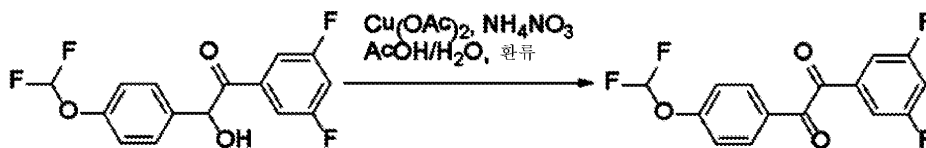
[0569] 단계 3: 2-(4-(다이플루오로메톡시)페닐)-1-(3,5-다이플루오로페닐)-2-하이드록시에탄올의 합성



[0570]

[0571] 4-(다이플루오로메톡시)페닐)(2-(3,5-다이플루오로페닐)-1,3-다이티안-2-일)메탄올(1.90g, 4.70mmol)을 15ml의 아세트나이트릴 및 2.5ml의 물 중에 용해시켰다. 10ml의 아세트나이트릴 중의 비스(트라이플루오로아세톡시)요오도벤젠(2.53g, 5.87mmol)을 주변 온도에서 격렬히 교반된 용액에 천천히 첨가하였다. 30분 후, TLC(25% EtOAc/헥산) 분석은 완전한 반응을 나타냈다. EtOAc(150ml)를 첨가하고 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액(50ml) 및 염수(50ml)로 세정하였다. 유기 분획을 건조시키고 용매를 진공 하에 제거하였다. 미정제 생성물을 섬광 칼럼 크로마토그래피(12.5% EtOAc/헥산)로 정제하여 얻은 황색의 고체로서 2-(4-(다이플루오로메톡시)페닐)-1-(3,5-다이플루오로페닐)-2-하이드록시에탄올(0.460g, 1.46mmol, 31%)을 얻었다. 양성자 NMR은 제안된 구조와 일치하였다.

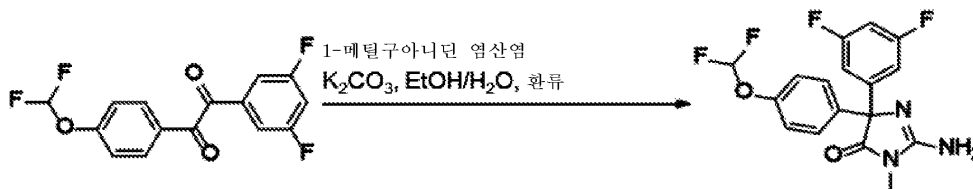
[0572] 단계 4: 1-(4-(다이플루오로메톡시)페닐)-2-(3,5-다이플루오로페닐)에탄-1,2-다이온의 합성



[0573]

[0574] 2-(4-(다이플루오로메톡시)페닐)-1-(3,5-다이플루오로페닐)-2-하이드록시에탄올(0.46g, 1.46mmol)을 다이아세톡시구리 수화물(26mg, 0.13mmol) 및 질산암모늄(0.18g, 2.25mmol)과 함께 80% 아세트산 중에 용해시켰다. 혼합물을 90분 동안 환류시키고 이후 냉각시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50ml)에 붓고 염수(2×25ml)로 세척하고, 황산나트륨 위로 건조시키고, 여과시키고 증발시켰다. 미정제 물질을 실리카 겔 플러그를 통해 통과시키고, 증발시키고 톨루엔(3×20ml)과 공비시켜 과량의 아세트산을 제거하여 밝은 황색의 고체로서 미정제 1-(4-(다이플루오로메톡시)페닐)-2-(3,5-다이플루오로페닐)에탄-1,2-다이온(0.456g, 1.46mmol, 100%)을 얻었다. 미정제 고체를 다음 단계로 옮겼다.

[0575] 단계 5: 2-아미노-4-(4-(다이플루오로메톡시)페닐)-4-(3,5-다이플루오로페닐)-1-메틸-1H-이미다졸-5(4H)-온의 합성



[0576]

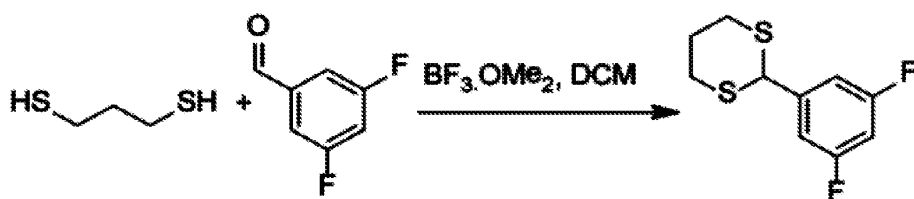
[0577] 에탄올(20ml) 및 물(5ml) 중의 1-(4-(다이플루오로메톡시)페닐)-2-(3,5-다이플루오로페닐)에탄-1,2-다이온(0.456g, 1.46mmol)을 1-메틸구아니딘 염산염(0.16g, 1.46mmol) 및 탄산칼륨(0.61g, 4.38mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 환류시키고 이후 주변 온도로 냉각시켰다. 휘발물을 진공 하에 제거하고 잔류물을 물 중에 채우고 클로로폼(50ml)으로 추출하였다. 유기 분획을 황산나트륨으로 건조시키고 용매를 진공 하에 제거하였다. 미정제 물질을 칼럼 크로마토그래피(EtOAc)로 정제하여 유리로서 2-아미노-4-(4-(다이플루오로메톡시)페닐)-4-(3,5-다이플루오로페닐)-1-메틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(0.172g, 0.47mmol)을 얻고, 이것은 NMR 분석에 의해 판단할 때 에틸 아세테이트로 매우 오염되었다. 유리를 건조 에탄올(3ml) 중에 채우고 헥산(1ml)으로 레이어링하여

혼탁한 용액을 얻었다. 용액을 회전 증발시켜 오일을 제공하고, 이것은 정치 시 고화되었다. 이것을 밤새 건조시키고 얻어진 중량은 0.150g이었다. 고체는 NMR 분석에 의해 판단될 때 에탄올 및 헥산 용매 잔류물을 함유하였다. 따라서, 고체를 아이소-프로판올로 재용해시키고, 회전 증발시키고 고진공 하에 90℃에서 밤새 건조시켜 미백색의 고체로서 2-아미노-4-(4-(다이플루오로메톡시)페닐)-4-(3,5-다이플루오로페닐)-1-메틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(0.130g, 0.35mmol, 24%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.47 (d, J = 8.79 Hz, 2H), 7.10-7.00 (m, 4H), 6.70 (tt, J = 8.73, 2.32 Hz, 1H), 6.53 (t, $J_{\text{H-F}}$ = 73.76 Hz, 1H), 5.45 (brs, 1H), 3.11 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 178.619, 164.122, 163.996, 161.650, 161.524, 155.704, 150.742, 150.714, 150.687, 145.164, 145.081, 144.991, 137.735, 128.390, 119.444, 118.328, 115.743, 113.158, 110.329, 110.255, 110.138, 110.065, 103.421, 103.169, 102.917, 77.203, 25.966 (주의: C-F 커플링은 2중항 및 3중항 신호를 생성시키는 몇몇 경우에 관찰되었다); LC (260nm): R_t = 3.899분, LC 순도: 96.3%, m/z (M-1): 366.

[0578] **실시예 3**

[0579] **FAH-3: 2-아미노-4-(4-(다이플루오로메톡시)페닐)-4-(3,5-다이플루오로페닐)-1-메틸-1H-이미다졸-5(4H)-온의 합성**

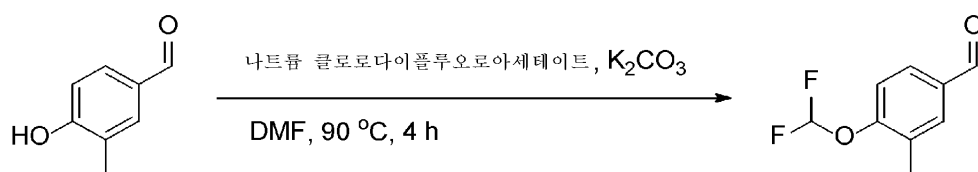
[0580] **단계 1: 2-(3,5-다이플루오로페닐)-1,3-다이티안의 합성**



[0581]

[0582] $\text{BF}_3 \cdot \text{OME}_2$ (1.40ml, 15.25mmol)를 0℃에서 DCM(50ml) 중의 1,3-프로판다이티올(1.81ml, 17.87mmol) 및 3,5-다이플루오로벤즈알데하이드(2.00ml, 17.87mmol)의 용액에 적하하였다. 반응물을 주변 온도에서 1시간 동안 교반하고, 이때 TLC(5% EtOAc/헥산)는 완전한 반응을 나타냈다. 이후, 반응 혼합물을 추가의 DCM(50ml)으로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과시키고 셀라이트 패드를 추가의 DCM(3×20ml)으로 세척하였다. 여과액을 포화 NaHCO_3 (3×50ml), 10% KOH 용액(2×50ml), 물(2×50ml) 및 염수(50ml)로 세척하고 마지막으로 황산나트륨 위로 건조시켰다. 유기 추출물을 여과시키고 증발시켜 백색의 고체로서 2-(3,5-다이플루오로페닐)-1,3-다이티안(4.12g, 17.73mmol, 99%)을 얻었다. 양성자 NMR은 제안된 구조와 일치하였다.

[0583] **단계 2: 4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸벤즈알데하이드의 합성**



[0584]

[0585] **시도 1:**

[0586] DMF(8ml) 및 물(2ml)의 혼합물 중의 나트륨 클로로다이플루오로아세테이트(3.23g, 21.15mmol) 및 4-하이드록시-3-메틸벤즈알데하이드(1.44g, 10.58mmol), 탄산칼륨(2.19g, 15.87mmol)의 용액을 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축 HCl(1.5ml), 이어서 물(2.1ml)로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 물(20ml)로 희석시키고 에틸 아세테이트(3×25ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 10%(m/v) 수성 LiCl 용액(3×25ml)으로 세척하고, 황산나트륨 위로 건조시키고, 여과시키고 증발시켜 잔류물을 얻고, 이것을 섬광 크로마토그래피(15% EtOAc/헥산)하여 갈색의 오일로서 4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸벤즈알데하이드(0.244g, 1.31mmol, 12%)를 얻고, 갈색의 고체로서 4-하이드록시-3-메틸벤즈알데하이드(1.164g, 8.55mmol, 81%)를 회수하였다.

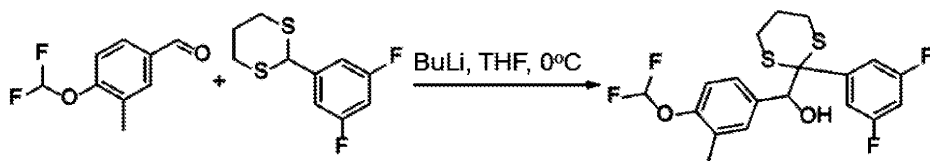
[0587] 물의 부재를 제외하고 실험을 다시 반복하였다. 간단히 말하면, 실험은 하기 제공되어 있다:

[0588] 시도 2:

[0589] DMF(15ml) 중의 나트륨 클로로다이플루오로아세테이트(2.60g, 17.04mmol) 및 4-하이드록시-3-메틸벤즈알데하이드(1.16g, 8.52mmol)의 용액을 3시간에 걸쳐 95℃에서 탄산칼륨(1.77g, 12.78mmol)을 함유하는 DMF(15ml)의 용액에 첨가하였다. 반응이 추가의 15분 동안 시효되게 하고, 이후 냉각시켰다. 반응 혼합물을 물(50ml)로 희석시키고 에틸 아세테이트(3×50ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 10%(m/v) 수성 LiCl 용액(3×25ml)으로 세척하고, 황산 나트륨 위로 건조시키고, 여과시키고 증발시켜 잔류물을 얻고, 이것을 섬광 크로마토그래피(15% EtOAc/헥산)하여 황색의 오일로서 4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸벤즈알데하이드(021GLM-053_1(2), 1.00g, 5.37mmol, 63%)를 얻었다. 이 오일을 이전의 실험의 것과 합하고 10% EtOAc/헥산으로 용리하는 파스퇴르(Pasteur) 피펫 칼럼을 통과시켜 오일을 얻고, 이것을 정치하여 고화시켰다(1.315g, 7.06mmol, 2 반응에 걸쳐 67%). 양성자 NMR은 제안된 구조와 일치하였다.

[0590] 마지막으로, 시도 2에서의 조건을 이용하는 실험을 반복하여, 추가의 1.4g의 원하는 생성물을 단리하였다.

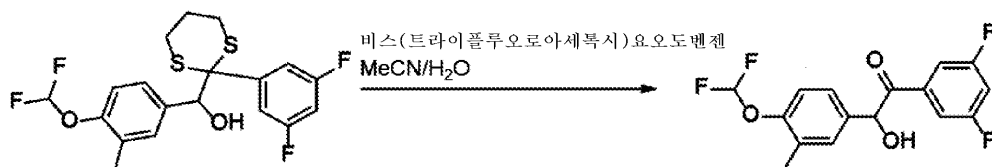
[0591] 단계 3: (4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)(2-(3,5-다이플루오로페닐)-1,3-다이티안-2-일)메탄올의 합성



[0592]

[0593] 2-(3,5-다이플루오로페닐)-1,3-다이티안(3.12g, 13.43mmol)을 30ml의 건조 THF 중에 용해시키고 -10℃로 냉각시켰다. BuLi(1.6M, 12.0ml, 19.20mmol)를 질소 하에 적하하고 혼합물을 -10℃에서 15분 동안 교반하여 붉은 적색의 용액을 얻었다. THF(10ml) 중의 4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸벤즈알데하이드(2.50g, 13.43mmol)의 용액을 적하하고 혼합물을 15분 동안 교반하고, 이후 10분에 걸쳐 주변 온도로 가온시키고 포화 염화암모늄 용액으로 급냉시켰다. 유기상을 염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 제거하고 잔류물을 섬광 크로마토그래피(10%EtOAc/헥산)하여 점증된 오일로서 (4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)(2-(3,5-다이플루오로페닐)-1,3-다이티안-2-일)메탄올(3.07g, 7.22mmol, 55%)을 얻고, 이것을 정치하여 고화시켰다. NMR은 제안된 구조와 일치하였다.

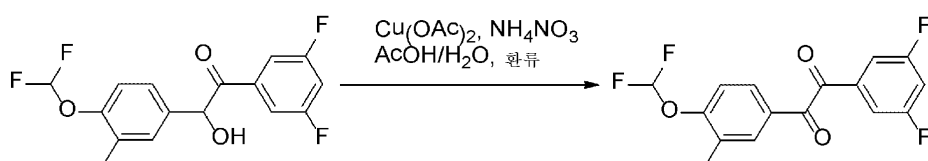
[0594] 단계 4: 2-(4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)-1-(3,5-다이플루오로페닐)-2-하이드록시에탄온의 합성



[0595]

[0596] (4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)(2-(3,5-다이플루오로페닐)-1,3-다이티안-2-일)메탄올(3.07g, 7.34mmol)을 아세트나이트릴(15ml) 및 물(2.5ml) 중에 용해시켰다. 아세트나이트릴(10ml) 중의 비스(트라이플루오로아세톡시)요오도벤젠(3.94g, 9.17mmol)을 주변 온도에서 격렬히 교반된 용액에 천천히 첨가하였다. 20분 후, TLC(20% EtOAc/헥산) 분석은 완전한 반응을 나타냈다. EtOAc(150ml)를 첨가하고 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액(50ml) 및 염수(50ml)로 세정하였다. 유기 분획을 건조시키고 용매를 진공 하에 제거하였다. 미정제 생성물을 섬광 칼럼 크로마토그래피(10% EtOAc/헥산)로 2회 정제하여 얻은 황색의 오일로서 2-(4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)-1-(3,5-다이플루오로페닐)-2-하이드록시에탄온(0.853g, 2.60mmol, 35%)을 얻었다. 양성자 NMR은 제안된 구조와 일치하였다.

[0597] 단계 5: 1-(4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)-2-(3,5-다이플루오로페닐)에탄-1,2-다이온의 합성

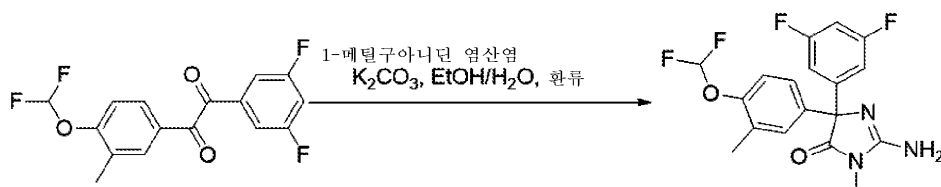


[0598]

[0599] 2-(4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)-1-(3,5-다이플루오로페닐)-2-하이드록시에탄온(0.853g, 2.60mmol)을 다

이아세톡시구리 수화물(52mg, 0.26mmol) 및 질산암모늄(0.156g, 1.95mmol)과 함께 80% 아세트산 중에 용해시켰다. 혼합물을 90분 동안 환류시키고 이후 냉각시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50ml)에 붓고 염수(2×25ml)로 세척하고, 황산나트륨 위로 건조시키고, 여과시키고 증발시켰다. 잔류물을 톨루엔과 공비시켜 아세트산을 제거하고 잔류물(0.737g, 2.26mmol, 87%)을 다음 단계로 직접 사용하였다.

[0600] 단계 6: 2-아미노-4-(4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)-4-(3,5-다이플루오로페닐)-1-메틸-1H-이미다졸-5(4H)-온의 합성

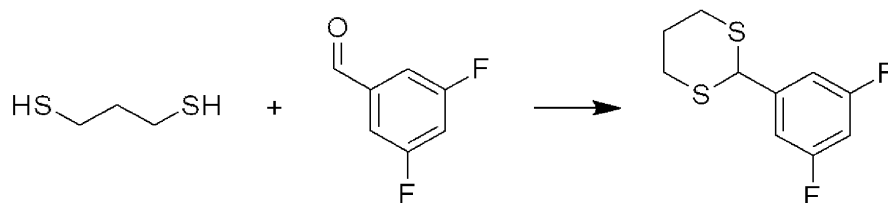


에탄올(15ml) 및 다이옥산(15ml) 중의 1-(4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)-2-(3,5-다이플루오로페닐)에탄-1,2-다이온(737mg, 2.26mmol)의 혼합물을 1-메틸구아니딘 염산염(990mg, 9.04mmol)에 첨가하고 주변 온도에서 15분 동안 교반하였다. 물(5ml) 중의 탄산나트륨(958mg, 9.04mmol)을 첨가하고 혼합물을 85℃에서 오일 욕에 침지하고 3시간 동안 교반하였다. TLC(EtOAc)는 완전한 반응을 나타냈다. 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각시키고 농축시켰다. 섬광 크로마토그래피(EtOAc)로 정제하여 황색의 고체로서 2-아미노-4-(4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)-4-(3,5-다이플루오로페닐)-1-메틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(0.52g, 1.36mmol, 60%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.34–7.24 (m, 2H), 7.08–6.97 (m, 3H), 6.74–6.66 (m, 1H), 6.47 (t, $J_{\text{H-F}} = 74.03$ Hz, 1H), 5.45 (brs, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); LC (260nm): $R_t = 3.919$ 분, LC 순도: 96.1%, m/z (M+1): 382, LC (220nm): $R_t = 3.922$ 분, LC 순도: 96.8%.

[0603] 실시예 4

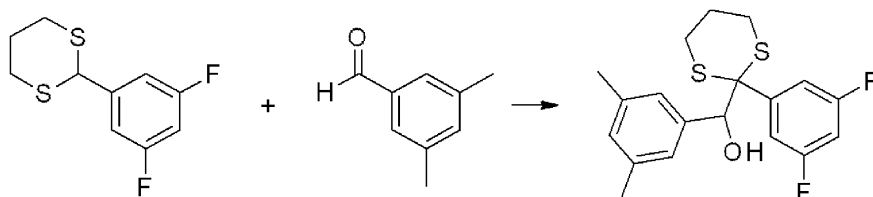
FAH-5: 2-아미노-4-(3,5-다이플루오로페닐)-4-(3,5-다이메틸페닐)-1-메틸-1H-이미다졸-5(4H)-온의 합성

2-(3,5-다이플루오로페닐)-1,3-다이티안의 합성



$\text{BF}_3 \cdot \text{OME}_2$ (2.50ml, 27.5mmol)를 0℃에서 DCM(75ml) 중의 1,3-프로판다이티올(3.70ml, 36.6mmol) 및 3,5-다이플루오로벤즈알데하이드(4.10ml, 36.6mmol)의 용액에 적하하였다. 반응물을 주변 온도에서 1시간 동안 교반하고, 이때 TLC(5% EtOAc/헥산)는 완전한 반응을 나타냈다. 이후, 반응 혼합물을 추가의 DCM(50ml)으로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과시키고 셀라이트 패드를 추가의 DCM(3×50ml)으로 세척하였다. 여과액을 포화 NaHCO_3 (3×100ml), 10% KOH 용액(2×100ml), 물(100ml) 및 염수(100ml)로 세척하고 마지막으로 황산나트륨 위로 건조시켰다. 유기 추출물을 실리카의 패드를 통해 여과시키고 실리카 패드를 10% 에틸 아세테이트/헥산 혼합물(3×20ml)로 세척하였다. 유기 추출물을 증발시켜 결정질 백색 고체로서 2-(3,5-다이플루오로페닐)-1,3-다이티안(8.44g, 36.3mmol, 99%)을 얻었다. NMR은 제안된 구조와 일치하였다.

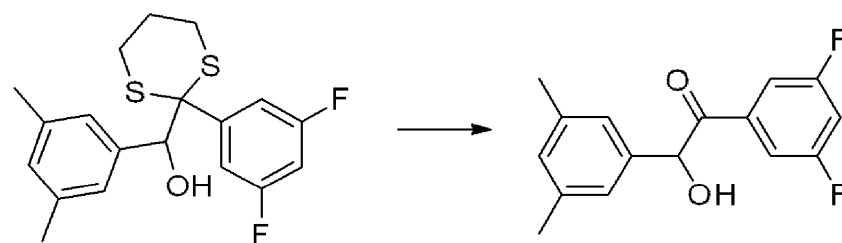
[0608] (2-(3,5-다이플루오로페닐)-1,3-다이티안-2-일)(3,5-다이메틸페닐)메탄올의 합성



[0609]

[0610] 2-(3,5-다이플루오로페닐)-1,3-다이티안(8.00g, 34.4mmol)을 100ml의 건조 THF 중에 용해시키고 -10℃로 냉각시켰다. BuLi(1.6M, 34ml, 54.4mmol)를 질소 하에 적하하고 혼합물을 -10℃에서 15분 동안 교반하여 갈색의 용액을 제공하였다. THF(10ml) 중의 3,5-다이메틸벤즈알데하이드(4.84g, 36.1mmol)의 용액을 적하하고 반응 혼합물을 15분 동안 교반하고, 이후 30분에 걸쳐 주변 온도로 가온시키고 포화 염화암모늄 용액으로 급냉시켰다. 유기상을 염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 제거하고 잔류물을 섬광 크로마토그래피(10%EtOAc/헥산)로 정제하여 점증된 오일로서 (2-(3,5-다이플루오로페닐)-1,3-다이티안-2-일)(3,5-다이메틸페닐)메탄올(6.60g, 18.01mmol, 52%)을 얻고, 이것을 정지하여 고화시켰다. NMR은 제안된 구조와 일치하였다.

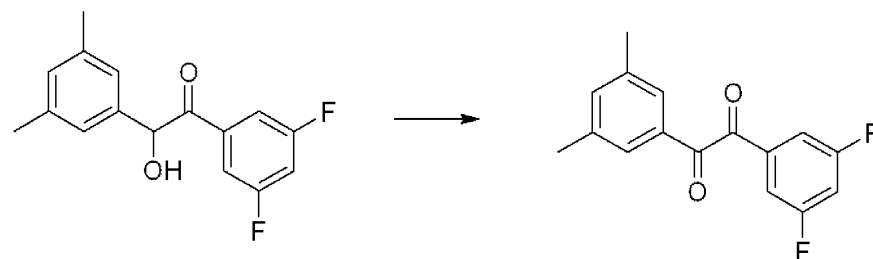
[0611] 1-(3,5-다이플루오로페닐)-2-(3,5-다이메틸페닐)-2-하이드록시에탄온의 합성



[0612]

[0613] (2-(3,5-다이플루오로페닐)-1,3-다이티안-2-일)(3,5-다이메틸페닐)메탄올(6.60g, 18.01mmol)을 아세트나이트릴(75ml) 및 물(15ml)의 용액 중에 용해시켰다. 비스(트라이플루오로아세톡시)요오도벤젠(9.68g, 22.51mmol)을 주변 온도에서 격렬히 교반된 용액에 몇 부분으로 첨가하였다. 60분 후, TLC(20% EtOAc/헥산) 분석은 완전한 반응을 나타내는 것으로 보였다. 에틸 아세테이트(150ml)를 첨가하고 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액(2 x 50ml) 및 염수(50ml)로 세정하였다. 유기 분획을 황산나트륨 위로 건조시키고, 여과시키고 증발시켰다. 잔류물을 섬광 칼럼 크로마토그래피(10% EtOAc/헥산)로 2회 정제하여 출발 물질(약 10%)로 오염된 옅은 황색의 고체로서 1-(3,5-다이플루오로페닐)-2-(3,5-다이메틸페닐)-2-하이드록시에탄온(2.10g, 7.60mmol, 42%, NMR로 약 90% 순도)을 얻었다; R_f (10% EtOAc/헥산): 0.20은 출발 물질 및 생성물 둘 다에 동일하였다. 그러나, NMR은 주요 성분인 생성물의 제안된 구조와 일치하였다.

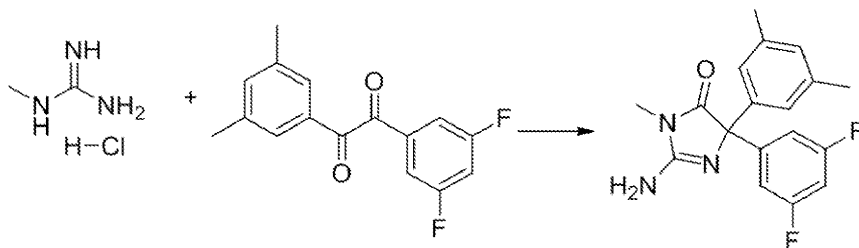
[0614] 1-(3,5-다이플루오로페닐)-2-(3,5-다이메틸페닐)에탄-1,2-다이온의 합성



[0615]

[0616] 1-(3,5-다이플루오로페닐)-2-(3,5-다이메틸페닐)-2-하이드록시에탄온(2.10g, 7.60mmol)을 다이아세톡시구리 수화물(0.15g, 0.76mmol) 및 질산암모늄(0.46g, 5.70mmol)과 함께 80% 아세트산(10ml) 중에 용해시켰다. 혼합물을 90분 동안 환류시키고 이후 냉각시켰다. 녹색 색상의 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50ml)에 붓고 염수(2x25ml)로 세척하고, 황산나트륨 위로 건조시키고, 여과시키고 증발시켰다. 잔류물을 섬광 크로마토그래피(20% EtOAc/헥산)로 처리하여 황색의 고체로서 1-(3,5-다이플루오로페닐)-2-(3,5-다이메틸페닐)에탄-1,2-다이온(1.13g, 4.12mmol, 54%)을 얻었다. NMR은 제안된 구조와 일치하였다.

[0617] 2-아미노-4-(3,5-다이플루오로페닐)-4-(3,5-다이메틸페닐)-1-메틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(FAH5)의 합성



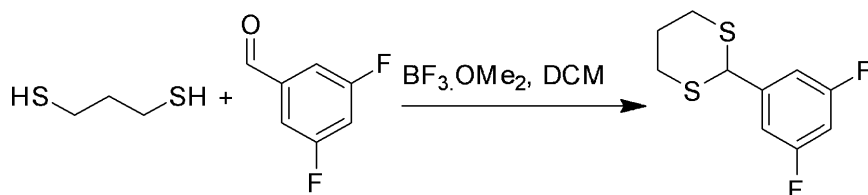
[0618]

[0619] 에탄올(15ml) 및 다이옥산(15ml) 중의 1-(3,5-다이플루오로페닐)-2-(3,5-다이메틸페닐)에탄-1,2-다이온(500mg, 1.82mmol)의 혼합물을 1-메틸구아니딘 염산염(799mg, 7.29mmol)에 첨가하고 주변 온도에서 15분 동안 교반하였다. 물(5ml) 중의 탄산나트륨(773mg, 7.29mmol)을 첨가하고 혼합물을 85℃에서 오일 욕에 침지시키고 4시간 동안 교반하였다. TLC(EtOAc)는 완전한 반응을 나타냈다. 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각시키고 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(EtOAc, 50% EtOAc/헥산) 및 마지막으로 PTLC(클로로폼)로 2회 정제하여 고진공 하에 60℃에서 36시간 동안 건조시킨 후 백색의 고체로서 2-아미노-4-(3,5-다이플루오로페닐)-4-(3,5-다이메틸페닐)-1-메틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(0.20g, 0.61mmol, 33%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.07 (d, J = 6.83 Hz, 2H), 7.02 (brs, 2H), 6.91 (brs, 1H), 6.69 (t, J = 8.48 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.27 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 164.1, 163.9, 161.6, 161.5, 155.3, 145.4, 140.4, 138.2, 129.7, 124.5, 110.5, 110.4, 110.3, 110.2, 103.0, 77.2, 25.9, 21.41 (주의: 불소 원자의 존재로 인해, 잘 분리되지 않은 3중항 및 2중항을 생성시키는 $J_{\text{C-F}}^2 - J_{\text{C-F}}^4$ 커플링이 확인되었다); LC (230nm) R_f (분) = 3.97, LC 순도 = 95.29%; m/z: 관측치 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 330.1$, 예측치 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 330.1(\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_3\text{O})$.

[0620] 실시예 5

[0621] FAH-4(ITH002329)의 합성

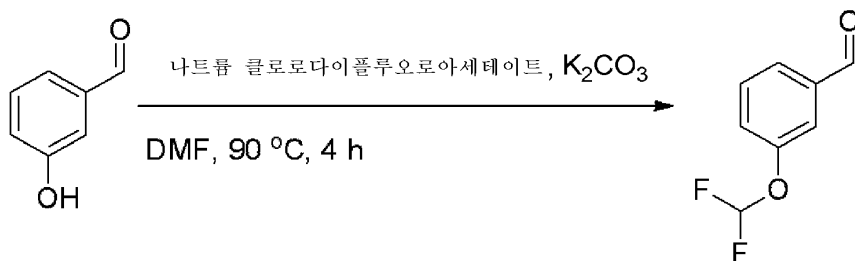
[0622] 2-(3,5-다이플루오로페닐)-1,3-다이티안의 합성



[0623]

[0624] $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.40ml, 15.25mmol)를 0℃에서 DCM(50ml) 중의 1,3-프로판다이티올(1.81ml, 17.87mmol) 및 3,5-다이플루오로벤즈알데하이드(2.00ml, 17.87mmol)의 용액에 적하하였다. 반응물을 주변 온도에서 1시간 동안 교반하고, 이때 TLC(5% EtOAc/헥산)는 완전한 반응을 나타냈다. 이후, 반응 혼합물을 추가의 DCM(50ml)으로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과시키고 셀라이트 패드를 추가의 DCM(3×20ml)으로 세척하였다. 여과액을 포화 NaHCO_3 (3×50ml), 10% KOH 용액(2×50ml), 물(2×50ml) 및 염수(50ml)로 세척하고 마지막으로 황산나트륨 위로 건조시켰다. 유기 추출물을 여과시키고 증발시켜 백색의 고체로서 2-(3,5-다이플루오로페닐)-1,3-다이티안(4.12g, 17.73mmol, 99%)을 얻었다.

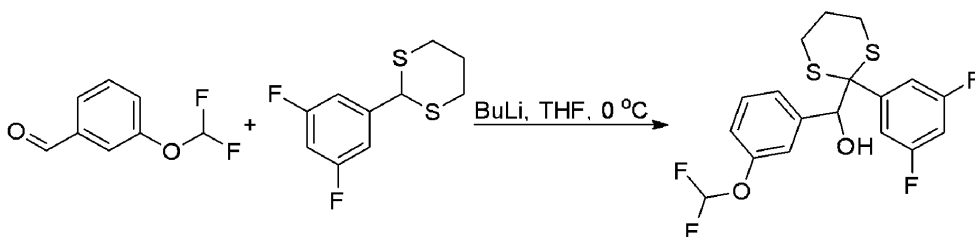
[0625] 3-(다이플루오로메톡시)벤즈알데하이드의 합성



[0626]

[0627] DMF(75ml) 중의 나트륨 클로로다이플루오로아세테이트(12.48g, 82mmol) 및 3-하이드록시벤즈알데하이드(5.00g, 40.9mmol)의 용액을 3시간에 걸쳐 95℃에서 탄산칼륨(8.49g, 61.4mmol)을 함유하는 DMF(25ml)의 용액에 첨가하였다. 반응이 추가의 2시간 동안 시효되게 하고, 이후 냉각시켰다. 반응 혼합물을 물(100ml)로 희석시키고 에틸 아세테이트(4×50ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 10%(m/v) 수성 LiCl 용액(3×25ml)으로 세척하고, 황산나트륨 위로 건조시키고, 여과시키고 증발시켜 잔류물을 얻고, 이것을 섬광 크로마토그래피(15% EtOAc/헥산)하여 황색 오일로서 3-(다이플루오로메톡시)벤즈알데하이드(2.50g, 14.52mmol, 36%)를 얻었다. NMR은 제안된 구조와 일치하였다.

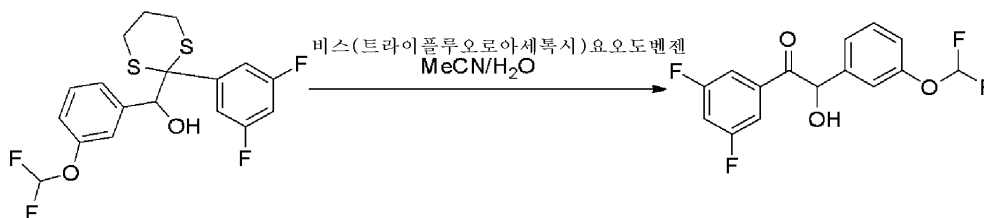
[0628] (3-(다이플루오로메톡시)페닐)(2-(3,5-다이플루오로페닐)-1,3-다이티안-2-일)메탄올의 합성



[0629]

[0630] 2-(3,5-다이플루오로페닐)-1,3-다이티안(3.37g, 14.52mmol)을 30ml의 건조 THF 중에 용해시키고 -10℃로 냉각시켰다. BuLi(1.6M, 12.0ml, 19.20mmol)를 질소 하에 적하하고 혼합물을 -10℃에서 15분 동안 교반하여 붉은 적색의 용액을 얻었다. THF(10ml) 중의 3-(다이플루오로메톡시)벤즈알데하이드(2.50g, 14.52mmol)의 용액을 적하하고 혼합물을 15분 동안 교반하고, 이후 10분에 걸쳐 주변 온도로 가온시키고 포화 염화암모늄 용액으로 급냉시켰다. 유기상을 염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 제거하고 잔류물을 섬광 크로마토그래피(10%EtOAc/헥산)하여 점증된 오일로서 (3-(다이플루오로메톡시)페닐)(2-(3,5-다이플루오로페닐)-1,3-다이티안-2-일)메탄올(3.33g, 8.23mmol, 57%)을 얻고, 이것을 정치하여 고화시켰다. NMR은 제안된 구조와 일치하였다.

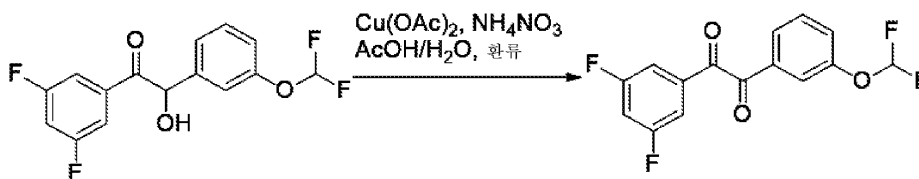
[0631] 2-(3-(다이플루오로메톡시)페닐)-1-(3,5-다이플루오로페닐)-2-하이드록시에탄온의 합성



[0632]

[0633] (3-(다이플루오로메톡시)페닐)(2-(3,5-다이플루오로페닐)-1,3-다이티안-2-일)메탄올(3.33g, 8.23mmol)을 15ml의 아세트나이트릴 및 2.5ml의 물 중에 용해시켰다. 10ml의 아세트나이트릴 중의 비스(트라이플루오로아세톡시)요오도벤젠(4.43g, 10.29mmol)을 주변 온도에서 격렬히 교반된 용액에 천천히 첨가하였다. 30분 후, TLC(20% EtOAc/헥산) 분석은 완전한 반응을 나타냈다. EtOAc(150ml)를 첨가하고 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액(50ml) 및 염수(50ml)로 세정하였다. 유기 분획을 건조시키고 용매를 진공 하에 제거하였다. 미정제 생성물을 섬광 칼럼 크로마토그래피(10% EtOAc/헥산)로 2회 정제하여 옅은 황색의 오일로서 2-(3-(다이플루오로메톡시)페닐)-1-(3,5-다이플루오로페닐)-2-하이드록시에탄온(1.01g, 3.21mmol, 39%)을 얻었다. NMR은 제안된 구조와 일치하였다.

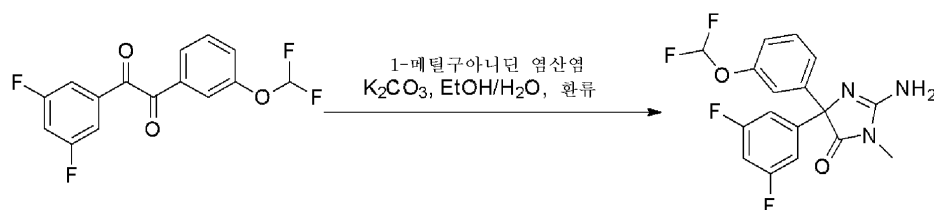
[0634] 1-(3-(다이플루오로메톡시)페닐)-2-(3,5-다이플루오로페닐)에탄-1,2-다이온의 합성



[0635]

[0636] 2-(3-(다이플루오로메톡시)페닐)-1-(3,5-다이플루오로페닐)-2-하이드록시에탄온(1.00g, 3.18mmol)을 다이아세톡시구리 수화물(0.13g, 0.64mmol) 및 질산암모늄(0.19g, 2.39mmol)과 함께 80% 아세트산(10ml) 중에 용해시켰다. 혼합물을 90분 동안 환류시키고 이후 냉각시켰다. 구리 색상의 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50ml)에 붓고 염수(2×25ml)로 세척하고, 황산나트륨 위로 건조시키고, 여과시키고 증발시켰다. 잔류물을 섬광 크로마토그래피(20% EtOAc/헥산)로 처리하여 황색의 오일로서 1-(3-(다이플루오로메톡시)페닐)-2-(3,5-다이플루오로페닐)에탄-1,2-다이온(0.46g, 1.48mmol, 47%)을 얻었다. 칼럼의 추가의 용리에 의해 오일로서 출발 물질(0.40g, 1.27mmol, 40% 회수)을 얻었다. 원하는 생성물을 수취한 대로 사용하였다.

[0637] 2-아미노-4-(3-(다이플루오로메톡시)페닐)-4-(3,5-다이플루오로페닐)-1-메틸-1H-이미다졸-5(4H)-온의 합성



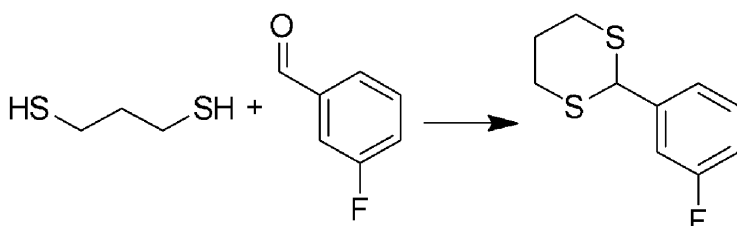
[0638]

[0639] 에탄올(15ml) 및 다이옥산(15ml) 중의 1-(3-(다이플루오로메톡시)페닐)-2-(3,5-다이플루오로페닐)에탄-1,2-다이온(463mg, 1.48mmol)의 혼합물을 1-메틸구아니딘 염산염(650mg, 5.93mmol) 중에 첨가하고 주변 온도에서 15분 동안 교반하였다. 물(5ml) 중의 탄산나트륨(629mg, 5.93mmol)을 첨가하고 혼합물을 85℃에서 오일 욕에 침지시키고 3시간 동안 교반하였다. TLC(EtOAc)는 완전한 반응을 나타냈다. 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각시키고 농축시켰다. 잔류물을 PTLC(EtOAc)로 2회 정제하여 고진공 하에 60℃에서 48시간 동안 건조시킨 후 황색의 고체로서 2-아미노-4-(3-(다이플루오로메톡시)페닐)-4-(3,5-다이플루오로페닐)-1-메틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(0.22g, 0.60mmol, 40%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.38-7.29 (m, 2H), 7.24 (광대역 m, 1H), 7.10-7.00 (m, 3H), 6.71 (m, 1H), 6.49 (t, J_{H-F} = 74.03 Hz, 1H), 5.61 (brs, 2H), 3.10 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 178.30, 164.13, 164.00, 161.66, 161.53, 156.03, 151.27, 151.24, 151.21, 145.00, 144.92, 144.83, 142.88, 129.90, 123.81, 118.73, 118.42, 118.17, 115.84, 113.25, 110.30, 110.22, 110.11, 110.03, 103.47, 103.22, 102.97, 74.92, 25.95 (불소 원자의 존재로 인해, 3중항 및 2중항을 생성시키는 J_{C-F}² - J_{C-F}⁴ 커플링이 확인되었다); LC (220nm): R_t = 3.85분, LC 순도: 95.6%, m/z [M]⁺ = 367.9,

[0640] 실시예 6

[0641] FAH-17: 2-아미노-4-(4-(다이플루오로메톡시)페닐)-4-(3-플루오로페닐)-1-메틸-1H-이미다졸-5(4H)-온

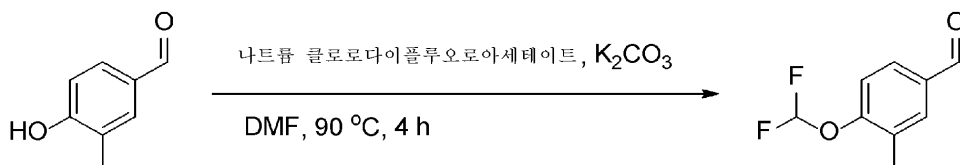
[0642] 단계 1: 2-(4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)-1,3-다이티안의 합성



[0643]

[0644] $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (4.30ml, 34.8mmol)를 0℃에서 DCM(201ml) 중의 1,3-프로판다이티올(4.07ml, 40.3mmol) 및 3-플루오로벤즈알데하이드(5.00g, 40.3mmol)의 용액에 적하하였다. 반응물을 주변 온도에서 1시간 동안 교반하고, 이때 TLC(5% EtOAc/헥산)는 완전한 반응을 나타냈다. 이후, 반응 혼합물을 DCM(50ml)으로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과시키고(그리고, 셀라이트 패드를 추가의 DCM(3×50ml)으로 세척하였다), 여과액을 염수(100ml), 포화 NaHCO_3 (3×100ml), 10% KOH 용액(100ml), 물(100ml) 및 염수(100ml)로 세척하고 마지막으로 황산나트륨 위로 건조시켰다. 유기 추출물을 여과시키고 증발시켰다. 생성물을 5% 에틸 아세테이트:헥산을 사용하여 정제하여 약간 투명한 오일로서 2-(3-플루오로페닐)-1,3-다이티안(8.71g, 39.0mmol, 97%)을 얻었다. 오일을 다음 단계에 직접 사용하였다. NMR은 제안된 구조와 일치하였다.

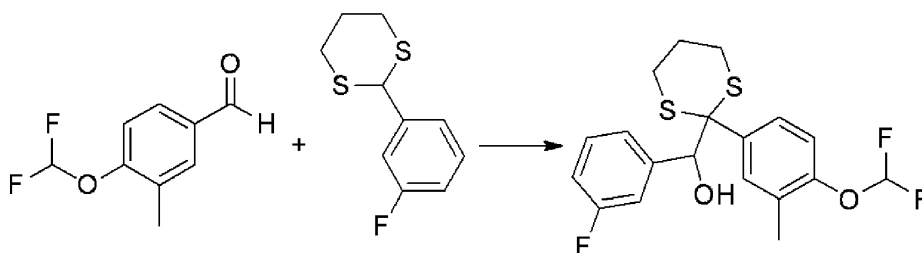
[0645] **단계 2: 4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸벤즈알데하이드의 합성**



[0646] DMF(15ml) 중의 나트륨 클로로다이플루오로아세테이트(2.60g, 17.04mmol) 및 4-하이드록시-3-메틸벤즈알데하이드(1.16g, 8.52mmol)의 용액을 3시간에 걸쳐 95℃에서 탄산칼륨(1.77g, 12.78mmol)을 함유하는 DMF(15ml)의 용액에 첨가하였다. 반응이 추가의 15분 동안 시효되게 하고, 이후 냉각시켰다. 반응 혼합물을 물(50ml)로 희석시키고 에틸 아세테이트(3×50ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 10%(m/v) 수성 LiCl 용액(3×25ml)으로 세척하고, 황산 나트륨 위로 건조시키고, 여과시키고 증발시켜 잔류물을 얻고, 이것을 섬광 크로마토그래피(15% EtOAc/헥산)하여 황색의 오일로서 4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸벤즈알데하이드(021GLM-053_1(2), 1.00g, 5.37mmol, 63%)를 얻었다. 이 오일을 이전의 실험의 것과 합하고 10% EtOAc/헥산으로 용리하는 파스퇴르 피펫 칼럼을 통과시켜 오일을 얻고, 이것을 정제하여 고화시켰다(1.315g, 7.06mmol, 2 반응에 걸쳐 67%). 양성자 NMR은 제안된 구조와 일치하였다.

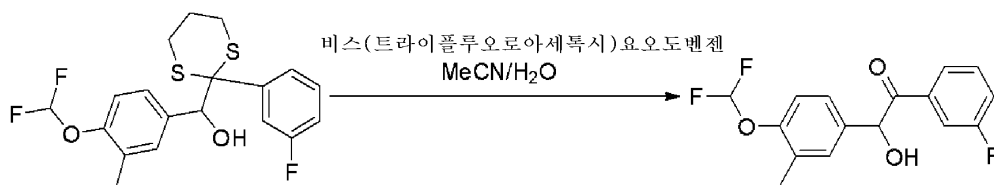
[0648] 마지막으로, 시도 2에서의 조건을 이용하는 실험을 반복하여, 추가의 1.4g의 원하는 생성물을 분리하였다.

[0649] **단계 3: (2-(4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)-1,3-다이티안-2-일)(3-플루오로페닐)메탄올의 합성**



[0650] 2-(3-플루오로페닐)-1,3-다이티안(4.00g, 18.66mmol)을 건조 THF(93.5ml) 중에 용해시키고 -10℃로 냉각시켰다. $n\text{BuLi}$ (1.6M, 14.00ml, 22.40mmol)를 질소 하에 적하하고 혼합물을 -10℃에서 30분 동안 교반하여 어두운 적색의 용액을 얻었다. THF(93.5ml) 중의 4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸벤즈알데하이드(3.47g, 18.66mmol)의 용액을 -10℃에서 혼합물에 적하하고 15분 동안 교반하고, 이후 1시간에 걸쳐 주변 온도로 가온시키고 포화 염화암모늄 용액(7.5ml)으로 급냉시킨 후, EtOAc(50ml)로 희석시켰다. 유기상을 물(2×20ml), 염수(1×20ml)로 세척하고 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 농축 후, 미정제 생성물을 섬광 칼럼 크로마토그래피(15% EtOAc/헥산)로 정제하여 오일로서 (4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)(2-(3-플루오로페닐)-1,3-다이티안-2-일)메탄올(6.00g, 14.96mmol, 80%)을 얻었다.

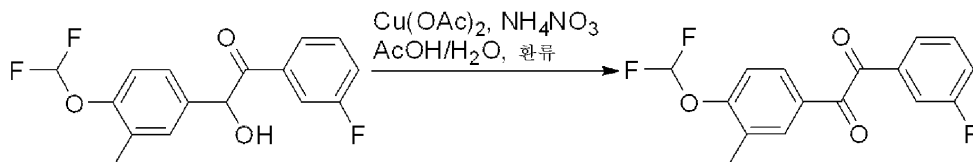
[0652] **단계 4: 2-(4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)-1-(3-플루오로페닐)-2-하이드록시에탄온의 합성**



[0653]

[0654] (4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)(2-(3-다이플루오로페닐)-1,3-다이티안-2-일)메탄올(3.07g, 7.34mmol)을 아세트나이트릴(15ml) 및 물(2.5ml) 중에 용해시켰다. 아세트나이트릴(10ml) 중의 비스(트라이플루오로아세트)요오도벤젠(3.94g, 9.17mmol)을 주변 온도에서 격렬히 교반된 용액에 천천히 첨가하였다. 20분 후, TLC(20% EtOAc/헥산) 분석은 완전한 반응을 나타냈다. EtOAc(150ml)를 첨가하고 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액(50ml) 및 염수(50ml)로 세정하였다. 유기 분획을 건조시키고 용매를 진공 하에 제거하였다. 미정제 생성물을 섬광 칼럼 크로마토그래피(10% EtOAc/헥산)로 2회 정제하여 얻은 황색의 오일로서 2-(4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)-1-(3-플루오로페닐)-2-하이드록시에탄온(0.853g, 2.60mmol, 35%)을 얻었다. 양성자 NMR은 제안된 구조와 일치하였다.

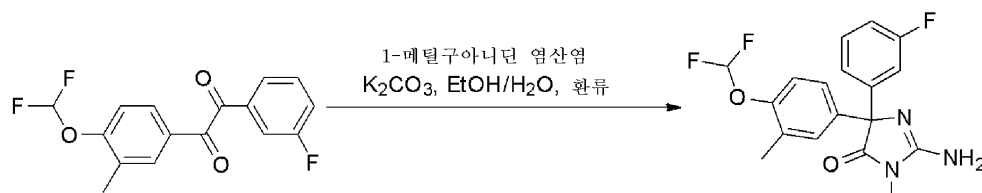
[0655] **단계 5: 1-(4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)-2-(3-플루오로페닐)에탄-1,2-다이온의 합성**



[0656]

[0657] 1-(2,4-다이플루오로페닐)-2-(4-메톡시-3-플루오로페닐)에탄-1,2-다이온을 1-(4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)-2-(3-플루오로페닐)-2-하이드록시에탄온(0.500g, 1.612mmol)을 사용하여 대표적인 절차에 따라 합성하고 황색의 고체로서 1-(4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)-2-(3-플루오로페닐)에탄-1,2-다이온(0.3881g, 78%)을 얻었다. NMR은 제안된 구조와 일치하였다.

[0658] **단계 6: 2-아미노-4-(4-(다이플루오로메톡시)페닐)-4-(3-플루오로페닐)-1-메틸-1H-이미다졸-5(4H)-온의 합성**



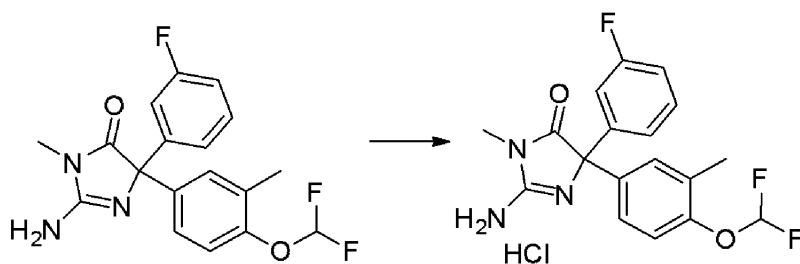
[0659]

[0660] 물(4.6ml) 중의 탄산칼륨(0.516g, 4.87mmol)을 1-(4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)-2-(3-플루오로페닐)에탄-1,2-다이온(0.375g, 1.217mmol), 1-메틸구아니딘 염산염(0.533g, 4.87mmol), 다이옥산(19ml) 및 에틸 알코올(25ml)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 4시간 동안 교반하였다. 휘발물을 진공 하에 제거하고 잔류물을 클로로폼(100ml) 중에 채우고 물(2×25ml)로 세척하였다. 유기 추출물을 MgSO₄ 위로 건조시켰다. 증발시키고 섬광 크로마토그래피(60% EtOAc/헥산 내지 100% EtOAc)로 정제한 후, CHCl₃/헥산으로부터 재결정화하여 미백색의 고체로서 2-아미노-4-(4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)-4-(3-플루오로페닐)-1-메틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(216mg, 47%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 - 7.13 (m, 5H), 6.96 (m, 2H), 6.46 (t, J = 74.1 Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 178.87, 163.90, 161.46, 155.70, 149.21, 143.36, 138.01, 130.04, 130.02 - 129.79 (m), 125.73, 122.70 (d, J = 2.9 Hz), 118.75, 116.17, 114.45 (dd, J = 38.7, 22.0 Hz), 113.60, 75.07, 25.87, 16.35. (주의: 불소 원자의 존재로 인해, 잘 분리되지 않은 3중항 및 2중항을 생성시키는 J_{C-F}² - J_{C-F}⁴ 커플링이 확인되었다); LC (260nm) R_t(분) =

3.923, LC 순도 = 96%; m/z: 관측치 $[M+H]^+ = 364.2$, 예측치 $[M+H]^+ = 364.3(C_{17}H_{14}F_3N_3O)$.

[0661] 실시예 7

[0662] (FAH-17 HCl 염)

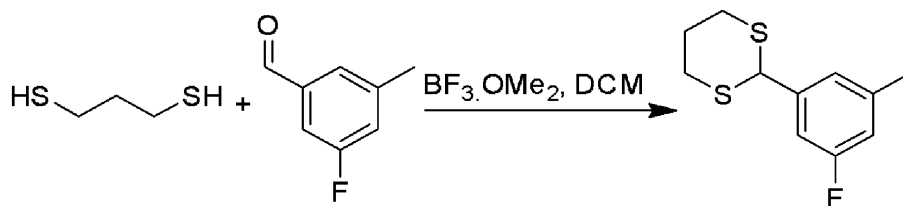


2-아미노-4-(4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)-4-(3-플루오로페닐)-1-메틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(0.50g, 1.38mmol)을 무수 DCM(66ml) 중에 용해시킨 후 HCl(다이에틸 에터 중의 1M, 2.2ml)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고 용매를 진공 하에 증발시켜 백색의 고체로서 2-아미노-4-(4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)-4-(3-플루오로페닐)-1-메틸-1H-이미다졸-5(4H)-온 하이드로클로라이드(0.50g, 1.20mmol, 87%)를 생성시켰다. 1H NMR (d_6 -DMSO): 11.78 (brs, 1H), 9.73 (brs, 1H), 7.53-7.06 (m, 8H), 3.19 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); ^{13}C NMR (d_6 -DMSO): 176.62, 176.99, 172.57, 163.63, 161.20, 157.95, 150.07, 150.04, 140.36, 140.30, 134.40, 129.86, 126.60, 123.70, 119.52, 119.00, 116.96, 116.47, 116.26, 114.64, 114.41, 70.30, 27.43, 16.40 (주의: 불소 원자의 존재로 인해, 잘 분리되지 않은 3중항 및 2중항을 생성시키는 $J_{C-F}^2 - J_{C-F}^4$ 커플링이 확인되었다); LC (220nm): $R_t = 3.84$ 분, 순도 96.5%; MS: $C_{18}H_{16}F_3N_3O_2$ 의 경우 예측치 $[M+H]^+ = 364.3$ 관측치 364.1

[0665] 실시예 8

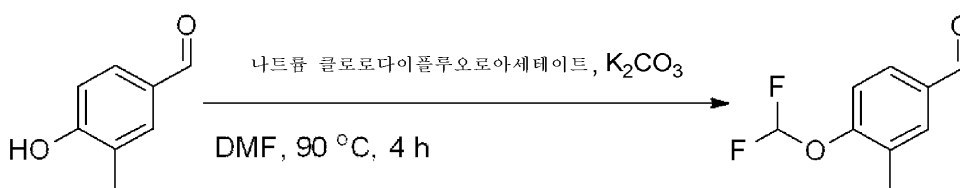
[0666] FAH-22의 합성

[0667] 2-(3-플루오로-5-메틸페닐)-1,3-다이티안의 합성



$BF_3 \cdot OEt_2$ (2.61ml, 21.16mmol)를 0℃에서 DCM(122ml) 중의 1,3-프로판다이티올(2.48ml, 24.47mmol) 및 3-플루오로-5-메틸벤즈알데하이드(3.38g, 24.47mmol)의 용액에 적하하였다. 반응물을 주변 온도에서 1시간 동안 교반하고, 이때 TLC(5% EtOAc/헥산)는 완전한 반응을 나타냈다. 이후, 반응 혼합물을 DCM(100ml)으로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과시키고(그리고, 셀라이트 패드를 추가의 DCM(3×100ml)으로 세척하였다), 여과액을 염수(100ml), 포화 $NaHCO_3$ (3×100ml), 10% KOH 용액(100ml), 물(100ml) 및 염수(100ml)로 세척하고 마지막으로 황산나트륨으로 건조시켰다. 유기 추출물을 여과시키고 증발시켜 밝은 분홍색의 고체로서 2-(3-플루오로-5-메틸페닐)-1,3-다이티안(4.69g, 77%)을 얻었다. 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. NMR은 제안된 구조와 일치하였다.

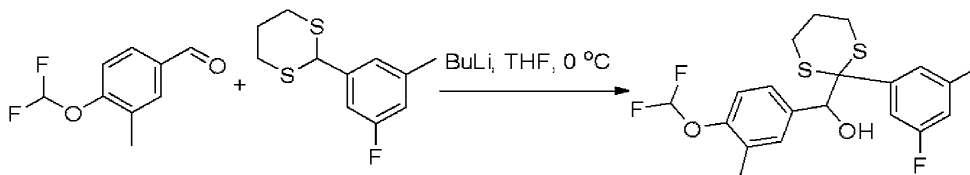
[0670] 4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸벤즈알데하이드의 합성



[0671]

[0672] DMF(15ml) 중의 나트륨 클로로다이플루오로아세테이트(2.60g, 17.04mmol) 및 4-하이드록시-3-메틸벤즈알데하이드(1.16g, 8.52mmol)의 용액을 3시간에 걸쳐 95℃에서 탄산칼륨(1.77g, 12.78mmol)을 함유하는 DMF(15ml)의 용액에 첨가하였다. 반응물이 추가의 15분 동안 시효되게 하고 이후 냉각시켰다. 반응 혼합물을 물(50ml)로 희석시키고 에틸 아세테이트(3×50ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 10%(m/v) 수성 LiCl 용액(3×25ml)으로 세척하고, 황산 나트륨 위로 건조시키고, 여과시키고 증발시켜 잔류물을 얻고, 이를 섬광 크로마토그래피(15% EtOAc/헥산)하여 황색 오일로서 4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸벤즈알데하이드(021GLM-053_1(2), 1.00g, 5.37mmol, 63%)를 얻었다. 이 오일을 이전의 실험의 것과 합하고 10% EtOAc/헥산으로 용리하는 파스퇴르 피펫 칼럼을 통과시켜 오일을 제공하고, 이것을 정지하여 고화시켰다(1.315g, 7.06mmol, 2 반응에 걸쳐 67%). 양성자 NMR은 제안된 구조와 일치하였다. 1.4g의 원하는 생성물을 단리시켰다.

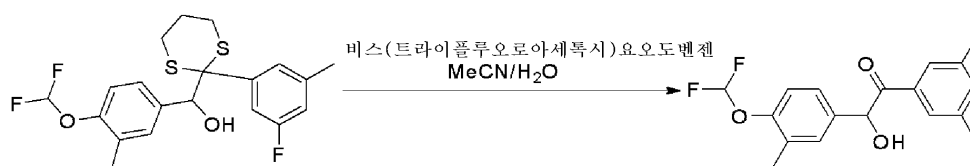
[0673] (4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)(2-(3-플루오로-5-메틸페닐)-1,3-다이티안-2-일)메탄올의 합성



[0674]

[0675] (4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)(2-(3-플루오로-5-메틸페닐)-1,3-다이티안-2-일)메탄올을 2-(3-플루오로-5-메틸페닐)-1,3-다이티안(0.932g, 4.08mmol) 및 4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸벤즈알데하이드(0.760g, 4.08mmol)를 사용하는 대표적인 절차에 따라 제조하고, 이것은 황색 오일로서 (4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)(2-(3-플루오로-5-메틸페닐)-1,3-다이티안-2-일)메탄올(0.413g, 24%)을 제공하였다. NMR은 제안된 구조와 일치하였다.

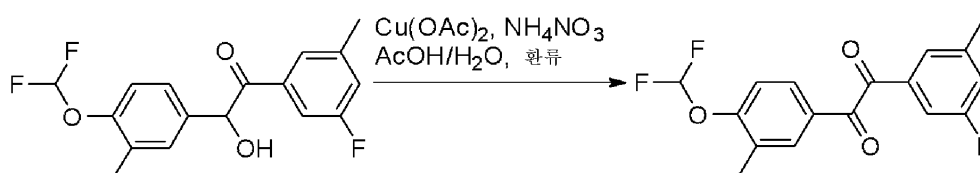
[0676] 2-(4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)-1-(3-플루오로-5-메틸페닐)-2-하이드록시에탄올의 합성



[0677]

[0678] 2-(4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)-1-(3-플루오로-5-메틸페닐)-2-하이드록시에탄올을 (4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)(2-(3-플루오로-5-메틸페닐)-1,3-다이티안-2-일)메탄올(0.400g, 0.965mmol)을 사용하는 대표적인 절차에 따라 합성하고 황색의 고체로서 2-(4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)-1-(3-플루오로-5-메틸페닐)-2-하이드록시에탄올(162mg, 47%)을 얻었다. NMR은 제안된 구조와 일치하였다. 주의: (4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)(2-(3-플루오로-5-메틸페닐)-1,3-다이티안-2-일)메탄올(104mg, 22%)을 또한 회수하였다.

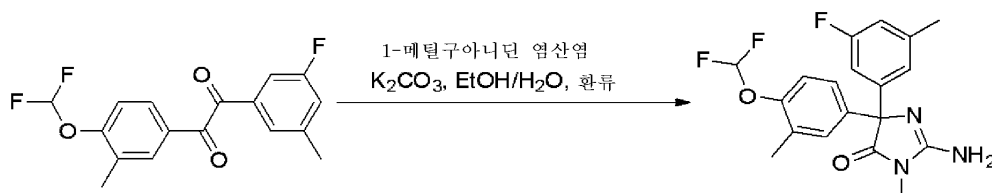
[0679] 1-(4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)-2-(3-플루오로-5-메틸페닐)에탄-1,2-다이온의 합성



[0680]

[0681] 1-(4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)-2-(3-플루오로-5-메틸페닐)에탄-1,2-다이온 2-(4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)-1-(3-플루오로-5-메틸페닐)-2-하이드록시에탄온(0.150g, 0.463mmol)을 사용하는 대표적인 절차에 따라 합성하고 황색의 고체로서 1-(4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)-2-(3-플루오로-5-메틸페닐)에탄-1,2-다이온(0.1134g, 74%)을 얻었다. NMR은 제안된 구조와 일치하였다.

[0682] **2-아미노-4-(4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)-4-(3-플루오로-5-메틸페닐)-1-메틸-1H-이미다졸-5(4H)-온의 합성**



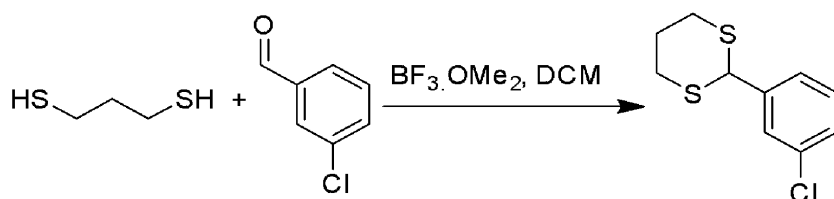
[0683]

[0684] 물(2.3ml) 중의 탄산칼륨(0.149g, 1.407mmol)을 1-(4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)-2-(3-플루오로-5-메틸페닐)에탄-1,2-다이온 1-(4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)-2-(3-플루오로-5-메틸페닐)에탄-1,2-다이온(0.1134g, 0.352mmol), 1-메틸구아니딘 염산염(0.154g, 1.407mmol), 다이옥산(5.46ml) 및 에틸 알코올(7.10ml)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 휘발물을 진공 하에 제거하고 잔류물을 클로로폼(50ml) 중에 채우고 물(2×15ml)로 세척하였다. 유기 추출물을 MgSO₄ 위로 건조시켰다. 섬광 크로마토그래피(에틸 아세테이트 중의 1% 메탄올)로 5회 증발시키고 정제하여 미백색의 고체로서 2-아미노-4-(4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)-4-(3-플루오로-5-메틸페닐)-1-메틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(85mg, 75%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.77 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 74.1 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 178.52, 163.88, 161.44, 155.75, 149.22 (t, J = 2.5 Hz), 141.88 (dd, J = 288.6, 7.8 Hz), 138.02, 130.05 (d, J = 9.4 Hz), 125.75, 123.30 (d, J = 2.5 Hz), 118.75 (d, J = 7.5 Hz), 116.21, 115.32 (d, J = 21.0 Hz), 113.63, 111.33 (d, J = 23.3 Hz), 74.72, 25.83, 21.46 (d, J = 1.8 Hz), 16.33. (주의: 불소 원자의 존재로 인해, 잘 분리되지 않은 3중항 및 2중항을 생성시키는 J²_{C-F} - J⁴_{C-F} 커플링이 확인되었다); LC (220nm) R_t(분) = 4.007, LC 순도 = 98%; m/z: 관측치 [M+H]⁺ = 378.2, 예측치 [M+H]⁺ = 378.4(C₁₉H₁₈F₃N₃O₂).

[0685] **실시예 9**

[0686] **FAH-23: 2-아미노-4-(4-(다이플루오로메톡시)페닐)-4-(3-클로로페닐)-1-메틸-1H-이미다졸-5(4H)-온의 합성**

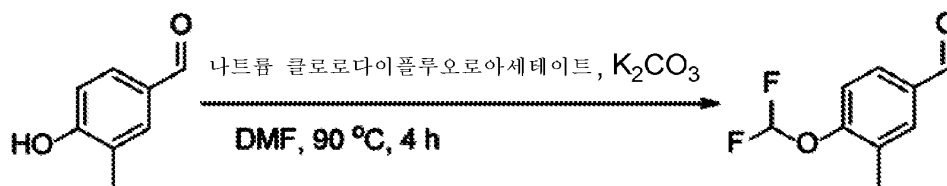
[0687] **단계 1: 2-(3-클로로페닐)-1,3-다이티안의 합성**



[0688]

[0689] BF₃·OEt₂(2.28ml, 18.46mmol)를 0℃에서 DCM(107ml) 중의 1,3-프로판다이티올(2.16ml, 21.34mmol) 및 3-클로로벤즈알데하이드(3.00g, 21.34mmol)의 용액에 적하하였다. 반응물을 주변 온도에서 1시간 동안 교반하고, 이때 TLC(5% EtOAc/헥산)는 완전한 반응을 나타냈다. 이후, 반응 혼합물을 DCM(50ml)으로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과시키고(그리고, 셀라이트 패드를 추가의 DCM(3×10ml)으로 세척하였다), 여과액을 염수(100ml), 포화 NaHCO₃(3×100ml), 10% KOH 용액(100ml), 물(100ml) 및 염수(100ml)로 세척하고 마지막으로 황산나트륨 위로 건조시켰다. 유기 추출물을 여과시키고 증발시켜 무색의 고체로서 2-(3-클로로페닐)-1,3-다이티안(4.62g, 92%)을 얻었다. 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

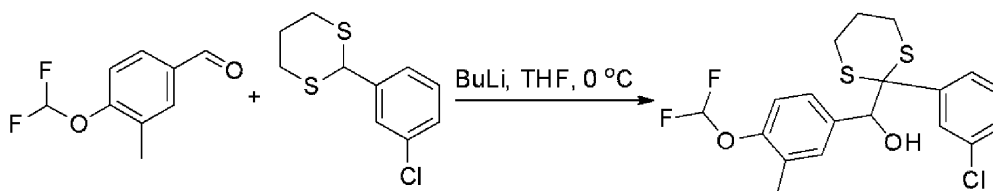
[0690] 단계 2: 4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸벤즈알데하이드의 합성



[0691]

[0692] DMF(15ml) 중의 나트륨 클로로다이플루오로아세테이트(2.60g, 17.04mmol) 및 4-하이드록시-3-메틸벤즈알데하이드(1.16g, 8.52mmol)의 용액을 95℃에서 탄산칼륨(1.77g, 12.78mmol)을 함유하는 DMF(15ml)의 용액에 3시간에 걸쳐 첨가하였다. 반응물을 추가의 15분 동안 시효되게 하고, 이후 냉각시켰다. 반응 혼합물을 물(50ml)로 희석시키고 에틸 아세테이트(3×50ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 10%(m/v) 수성 LiCl 용액(3×25ml)으로 세척하고, 황산나트륨 위로 건조시키고, 여과시키고 증발시켜 잔류물을 얻고, 이것을 섬광 크로마토그래피(15% EtOAc/헥산)하여 황색 오일로서 4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸벤즈알데하이드(021GLM-053_1(2), 1.00g, 5.37mmol, 63%)를 얻었다. 이 오일을 이전의 실험의 것과 합하고 10% EtOAc/헥산으로 용리하는 파스트리 피펫 칼럼을 통과시켜 오일을 제공하고, 이것을 정치하여 고화시켰다(1.315g, 7.06mmol, 2 반응에 걸쳐 67%). 양성자 NMR은 제안된 구조와 일치하였다. 1.4g의 원하는 생성물을 단리시켰다.

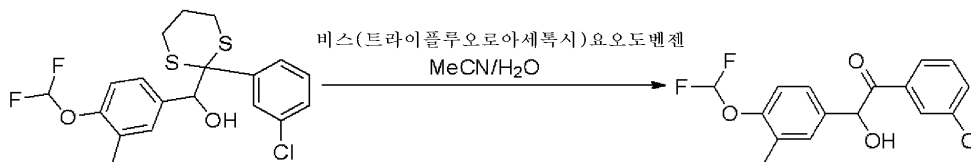
[0693] 단계 3: (4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)(2-(3-클로로페닐)-1,3-다이티안-2-일)메탄올의 합성



[0694]

[0695] 2-(3-클로로페닐)-1,3-다이티안(0.92g, 3.98mmol)을 건조 THF(20ml) 중에 용해시키고 -29℃로 냉각시켰다. nBuLi(1.6M, 2.99ml, 4.78mmol)를 질소 하에 적하하고 혼합물을 -29℃에서 30분 동안 교반하여 어두운 적색의 용액을 얻었다. THF(19.8ml) 중의 4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸벤즈알데하이드(0.74g, 3.98mmol)의 용액을 적하하고 -29℃에서 혼합물을 15분 동안 교반하고, 이후 1시간 동안 주변 온도로 가온시키고 포화 염화암모늄 용액(7.5ml)으로 급냉시킨 후 EtOAc(50ml)로 희석시켰다. 유기상을 물(2×20ml), 염수(1×20ml)로 세척하고 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 농축 후, 미정제 생성물을 섬광 칼럼 크로마토그래피(15% EtOAc/헥산)로 정제하여 오일로서 (2-(3-클로로페닐)-1,3-다이티안-2-일)(4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)메탄올(0.81g, 1.94mmol, 49%)을 얻었다. NMR은 제안된 구조와 일치하였다.

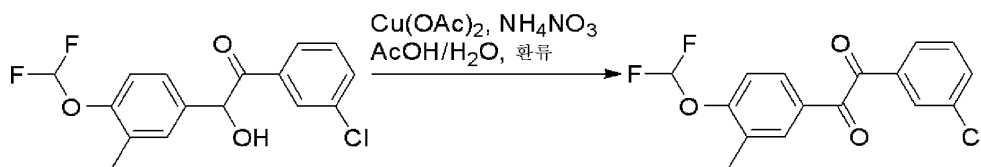
[0696] 단계 4: 2-(4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)-1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에탄온의 합성



[0697]

[0698] (4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)(2-(3-클로로페닐)-1,3-다이티안-2-일)메탄올(3.07g, 7.34mmol)을 아세트나이트릴(15ml) 및 물(2.5ml) 중에 용해시켰다. 아세트나이트릴(10ml) 중의 비스(트라이플루오로아세톡시)요오도벤젠(3.94g, 9.17mmol)을 주변 온도에서 격렬히 교반된 용액에 천천히 첨가하였다. 20분 후, TLC(20% EtOAc/헥산) 분석은 완전한 반응을 나타냈다. EtOAc(150ml)를 첨가하고 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액(50ml) 및 염수(50ml)로 세정하였다. 유기 분획을 건조시키고 용매를 진공 하에 제거하였다. 미정제 생성물을 섬광 칼럼 크로마토그래피(10% EtOAc/헥산)로 2회 정제하여 얻은 황색의 오일로서 2-(4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)-1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에탄온(0.803g, 2.4mmol, 32%)을 얻었다. 양성자 NMR은 제안된 구조와 일치하였다.

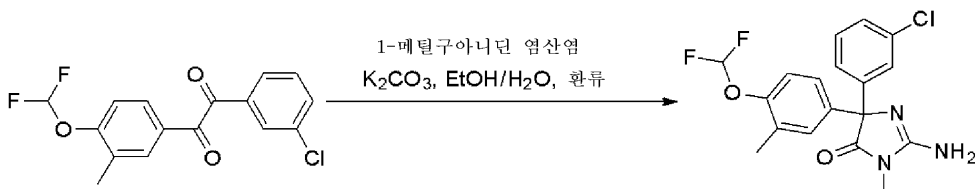
[0699] 단계 5: 1-(4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)-2-(3-클로로페닐)에탄-1,2-다이온의 합성



[0700]

[0701] (2-(3-클로로페닐)-1,3-다이티안-2-일)(4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)메탄올(0.80g, 1.92mmol)을 질소 분위기 하에 다이클로로메탄(24.29ml) 및 tert-부탄올(5.14ml, 53.7mmol) 중에 용해시켰다. 데스-마틴 페리오디난(2.04g, 4.80mmol)을 첨가하고 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 나트륨 티오설파이트(5ml, 1M)를 첨가하고 층을 분리시켰다. 유기상을 탄산수소나트륨으로 세척하고 용매를 증발시켰다. 25% 에틸 아세테이트 헥산 중의 제조용 플레이트에서 정제하여 황색의 고체로서 1-(3-클로로페닐)-2-(4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)에탄-1,2-다이온(0.41g, 1.27mmol, 66%)을 얻고, 이것을 다음 단계에 바로 사용하였다.

[0702] 단계 6: 2-아미노-4-(4-(다이플루오로메톡시)페닐)-4-(3-클로로페닐)-1-메틸-1H-이미다졸-5(4H)-온의 합성



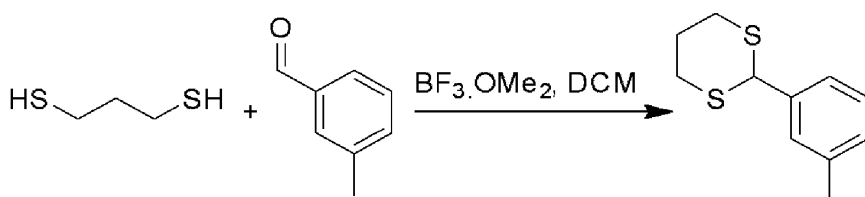
[0703]

[0704] 물(7.85ml) 중의 탄산칼륨(0.522g, 4.93mmol)을 1-(3-클로로페닐)-2-(4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)에탄-1,2-다이온(0.40g, 1.23mmol), 1-메틸구아니딘 염산염(0.54g, 4.93mmol), 다이옥산(19.13ml) 및 에틸 알코올(24.87ml)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 휘발물을 진공 하에 제거하고 잔류물을 클로로폼(50ml) 중에 채우고 물(2×15ml)로 세척하였다. 유기 추출물을 MgSO₄ 위로 건조시켰다. 증발시키고 PTLC(EtOAc 중의 1% MeOH)에서 3회 정제하고 칼럼 크로마토그래피(50 내지 90% 에틸 아세테이트: 헥산)하여 미백색의 고체로서 2-아미노-4-(3-클로로페닐)-4-(4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)-1-메틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(0.20g, 0.52mmol, 43%)을 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃): 7.48 (s, 1H), 7.30-7.20 (m, 5H), 7.0 (s, 1H), 6.48 (t, 1H, J = 74.1 Hz), 4.50 (brs, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃): 178.45, 155.74, 149.25, 143.22, 137.90, 134.32, 130.05, 127.12, 125.74, 125.36, 118.78, 116.17, 113.60 74.73, 25.89, 16.35 (주의: 불소 원자의 존재로 인해, 잘 분리되지 않은 3중항 및 2중항을 생성시키는 J_{C-F}² - J_{C-F}⁴ 커플링이 확인되었다); LC (220nm): R_t = 3.95분, 순도 96.6%; MS: C₁₈H₁₆ClF₂N₃O₂의 경우, 예측치 [M+H]⁺ = 380.8 관측치 380.1

[0705] 실시예 10

[0706] 화합물 FAH-27: 2-아미노-4-(4-(다이플루오로메톡시)페닐)-4-(3-메틸페닐)-1-메틸-1H-이미다졸-5(4H)-온의 합성

[0707] 단계 1: 2-(3-메틸페닐)-1,3-다이티안의 합성

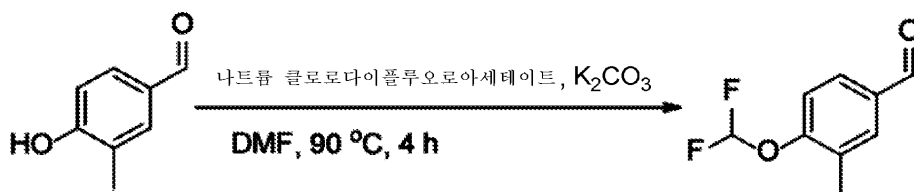


[0708]

[0709] BF₃·OEt₂(2.67ml, 21.60mmol)를 0℃에서 DCM(125ml) 중의 1,3-프로판다이티올(2.53ml, 24.97mmol) 및 3-메틸벤즈알데하이드(3.00g, 24.97mmol)의 용액에 적하하였다. 반응물을 주변 온도에서 1시간 동안 교반하고, 이때 TLC(5%

EtOAc/헥산)는 완전한 반응을 나타냈다. 이후, 반응 혼합물을 DCM(50ml)으로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과시키고(그리고, 셀라이트 패드를 추가의 DCM(3×10ml)으로 세척하였다), 여과액을 염수(100ml), 포화 NaHCO₃(3×100ml), 10% KOH 용액(100ml), 물(100ml) 및 염수(100ml)로 세척하고 마지막으로 황산나트륨 위로 건조시켰다. 유기 추출물을 여과시키고 증발시켜 맑은 갈색의 고체로서 2-(m-톨릴)-1,3-다이티안(4.66g, 85%)을 얻었다. 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. 양성자 NMR은 제안된 구조와 일치하였다.

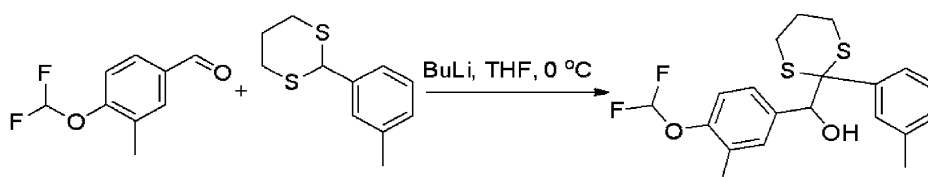
[0710] **단계 2: 4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸벤즈알데하이드의 합성**



[0711]

[0712] DMF(15ml) 중의 나트륨 클로로다이플루오로아세테이트(2.60g, 17.04mmol) 및 4-하이드록시-3-메틸벤즈알데하이드(1.16g, 8.52mmol)의 용액을 95℃에서 탄산칼륨(1.77g, 12.78mmol)을 함유하는 DMF(15ml)의 용액에 3시간 동안 첨가하였다. 반응물을 추가의 15분 동안 시효되게 하고, 이후 냉각시켰다. 반응 혼합물을 물(50ml)로 희석시키고 에틸 아세테이트(3×50ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 10%(m/v) 수성 LiCl 용액(3×25ml)으로 세척하고, 황산나트륨 위로 건조시키고, 여과시키고 증발시켜 잔류물을 얻고, 이것을 섬광 크로마토그래피(15% EtOAc/헥산)하여 황색의 오일로서 4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸벤즈알데하이드(021GLM-053_1(2), 1.00g, 5.37mmol, 63%)를 얻었다. 이 오일을 이전의 실험의 것과 합하고 10% EtOAc/헥산으로 용리하는 파스퇴르 피펫 칼럼을 통과시켜 오일을 제공하고, 이것을 정치하여 고화시켰다(1.315g, 7.06mmol, 2 반응에 걸쳐 67%). 양성자 NMR은 제안된 구조와 일치하였다. 1.4g의 원하는 생성물을 분리시켰다.

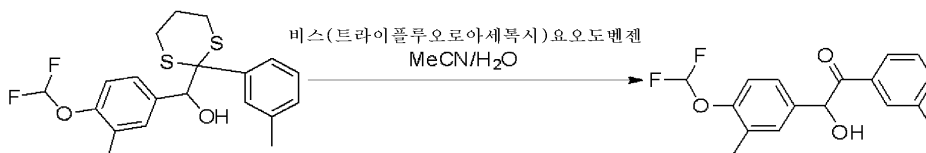
[0713] **단계 3: (4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)(2-(3-메틸페닐)-1,3-다이티안-2-일)메탄올의 합성**



[0714]

[0715] 2-(m-톨릴)-1,3-다이티안(2.00g, 9.51mmol)을 건조 THF(47.5ml) 중에 용해시키고 -29℃로 냉각시켰다. nBuLi(1.6M, 7.13ml, 11.41mmol)를 질소 하에 적하하고 혼합물을 -10℃에서 30분 동안 교반하여 어두운 적색의 용액을 얻었다. THF(47.5ml) 중의 4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸벤즈알데하이드(1.77g, 9.51mmol)의 용액을 적하하고 -29℃에서 혼합물을 15분 동안 교반하고, 이후 1시간 동안 주변 온도로 가온시키고 포화 염화암모늄 용액(7.5ml)으로 급냉시킨 후, EtOAc(50ml)로 희석시켰다. 유기상을 물(2×20ml), 염수(1×20ml)로 세척하고 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과시키고 농축시킨 후, 미정제 생성물을 섬광 칼럼 크로마토그래피(15% EtOAc/헥산)로 정제하여 오일로서 (4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)(2-(m-톨릴)-1,3-다이티안-2-일)메탄올(2.73g, 6.88mmol, 72%)을 얻었다. NMR은 제안된 구조와 일치하였다.

[0716] **단계 4: 2-(4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)-1-(3-메틸페닐)-2-하이드록시에탄올의 합성**

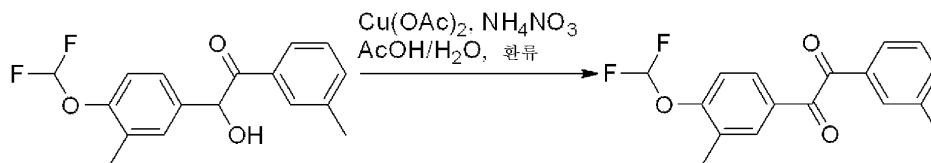


[0717]

[0718] (4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)(2-(m-톨릴)-1,3-다이티안-2-일)메탄올(2.70g, 6.81mmol)을 질소 분위기 하에 다이클로로메탄(86ml) 및 tert-뷰탄올(18.28ml, 191mmol) 중에 용해시켰다. 데스-마틴 페리오디난(7.22g, 17.02mmol)을 첨가하고 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 나트륨 티오설파이트(5ml, 1M)를 첨가하고 층을 분리시켰다. 유기상을 탄산수소나트륨으로 세척하고 용매를 증발시켰다. 5% 에틸 아세테이트/헥산 중에 칼럼 크로마토그래피에서 정제하여 황색의 고체로서 1-(4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)-2-(m-톨릴)에탄-1,2-다이올

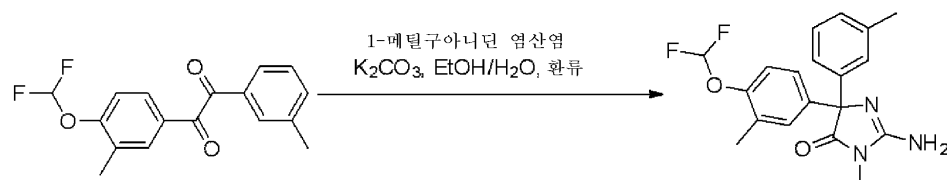
(1.44g, 4.75mmol, 70%)을 얻었다.

[0719] 단계 5: 1-(4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)-2-(3-메틸페닐)에탄-1,2-다이온의 합성



(4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)(2-(m-톨릴)-1,3-다이티안-2-일)메탄올(2.70g, 6.81mmol)을 질소 분위기 하에 다이클로로메탄(86ml) 및 tert-뷰탄올(18.28ml, 191mmol) 중에 용해시켰다. 데스-마틴 페리옥시디난(7.22g, 17.02mmol)을 첨가하고 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 나트륨 티오설파이트(5ml, 1M)를 첨가하고 층을 분리시켰다. 유기상을 탄산수소나트륨으로 세척하고 용매를 증발시켰다. 5% 에틸 아세테이트/헥산 중에서 칼럼 크로마토그래피에서 정제하여 황색의 고체로서 1-(4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)-2-(m-톨릴)에탄-1,2-다이온(1.44g, 4.75mmol, 70%)을 얻고, 다음 단계에 바로 사용하였다.

[0722] 단계 6: 2-아미노-4-(4-(다이플루오로메톡시)페닐)-4-(3-메틸페닐)-1-메틸-1H-이미다졸-5(4H)-온의 합성

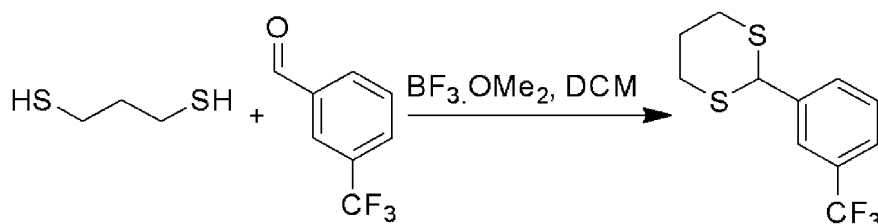


물(27.23ml) 중의 탄산칼륨(1.81g, 17.09mmol)을 1-(4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)-2-(m-톨릴)에탄-1,2-다이온(1.30g, 4.27mmol), 1-메틸구아니딘 염산염(1.87g, 17.09mmol), 다이옥산(66.3ml) 및 에틸 알코올(86ml)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 휘발물을 진공 하에 제거하고 잔류물을 클로로폼(50ml) 중에 채우고 물(2×15ml)로 세척하였다. 유기 추출물을 MgSO₄ 위로 건조시켰다. 증발시키고 PTLC(EtOAc 중의 1% MeOH)로 3회 정제하고 1회 칼럼 크로마토그래피(50 내지 90% 에틸 아세테이트:헥산)하여 미백색의 고체로서 2-아미노-4-(4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)-1-메틸-4-(m-톨릴)-1H-이미다졸-5(4H)-온(0.39g, 1.07mmol, 25%)을 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃): 7.34 (s, 1H), 7.24-7.10 (m, 5H), 6.95 (d, 1H, J = 8 Hz), 6.47 (t, 1H, J = 74.1 Hz), 6.05 (brs, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃): 178.55, 155.97, 149.14, 149.12, 149.09, 141.16, 138.14, 130.20, 128.35, 127.56, 125.94, 124.16, 118.83, 118.61, 116.25, 113.67, 74.74, 25.70, 21.52, 16.32 (주의: 불소 원자의 존재로 인해, 잘 분리되지 않은 3중항 및 2중항을 생성시키는 J_{C-F}² - J_{C-F}⁴ 커플링이 확인되었다); LC (220nm): R_t = 3.85분, 순도 97.3%; MS: C₁₉H₁₉F₂N₃O₂의 경우, 예측치 [M+H]⁺ = 360.4, 관측치 360.2

[0725] 실시예 11

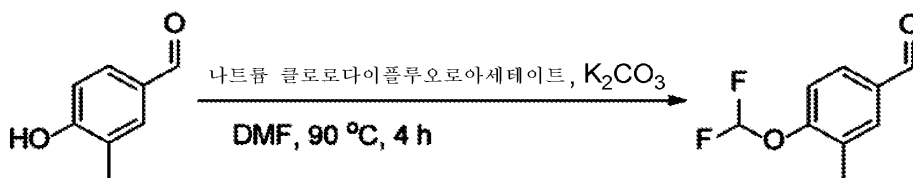
[0726] FAH-28: 2-아미노-4-(4-(다이플루오로메톡시)페닐)-4-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-1-메틸-1H-이미다졸-5(4H)-온의 합성

[0727] 단계 1: 2-(3-트라이플루오로메틸)페닐)-1,3-다이티안의 합성



[0729] $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.84ml, 14.90mmol)를 0℃에서 DCM(86ml) 중의 1,3-프로판다이티올(1.74ml, 17.23mmol) 및 3-(트라이플루오로메틸)벤조알데하이드(3.00g, 17.23mmol)의 용액에 적하하였다. 반응물을 주변 온도에서 1시간 동안 교반하고, 이때 TLC(5% EtOAc/헥산)은 완전한 반응을 나타냈다. 이후, 반응 혼합물을 DCM(50ml)으로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과시키고(그리고, 셀라이트 패드를 추가의 DCM(3×10ml)으로 세척하였다), 여과액을 염수(100ml), 포화 NaHCO_3 (3×100ml), 10% KOH 용액(100ml), 물(100ml) 및 염수(100ml)로 세척하고 마지막으로 황산나트륨 위로 건조시켰다. 유기 추출물을 여과시키고 증발시켜 무색의 고체로서 2-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-1,3-다이티안(4.62g, 17.30mmol, 100%)을 얻었다. 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

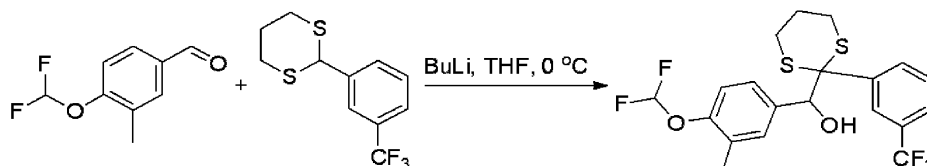
[0730] **단계 2: 4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸벤조알데하이드의 합성**



[0731]

[0732] DMF(15ml) 중의 나트륨 클로로다이플루오로아세테이트(2.60g, 17.04mmol) 및 4-하이드록시-3-메틸벤조알데하이드(1.16g, 8.52mmol)의 용액을 3시간 동안 95℃에서 탄산칼륨(1.77g, 12.78mmol)을 함유하는 DMF(15ml)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 추가의 15분 동안 시효되게 하고, 이후 냉각시켰다. 반응 혼합물을 물(50ml)로 희석시키고 에틸 아세테이트(3×50ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 10%(m/v) 수성 LiCl 용액(3×25ml)으로 세척하고, 황산나트륨 위로 건조시키고, 여과시키고 증발시켜 잔류물을 얻고, 이것을 섬광 크로마토그래피(15% EtOAc/헥산)하여 황색의 오일로서 4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸벤조알데하이드(0.21GLM-053_1(2), 1.00g, 5.37mmol, 63%)를 얻었다. 이 오일을 이전의 실험의 것과 합하고 10% EtOAc/헥산으로 용리하는 파스퇴르 피펫 칼럼을 통과시켜 오일을 제공하고, 이것을 정지하여 고화시켰다(1.315g, 7.06mmol, 2 반응에 걸쳐 67%). 양성자 NMR은 제안된 구조와 일치하였다. 1.4g의 원하는 생성물을 단리시켰다.

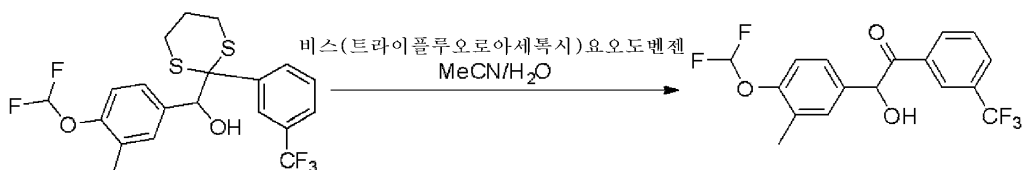
[0733] **단계 3: (4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)(2-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-1,3-다이티안-2-일)메탄올의 합성**



[0734]

[0735] 2-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-1,3-다이티안(2.00g, 7.57mmol)(021STM-080)을 건조 THF(38ml) 중에 용해시키고 -29℃로 냉각시켰다. nBuLi(1.6M, 5.67ml, 9.08mmol)를 질소 하에 적하하고 혼합물을 -29℃에서 30분 동안 교반하여 어두운 적색의 용액을 얻었다. THF(38ml) 중의 4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸벤조알데하이드(1.41g, 7.57mmol)의 용액을 적하하고 -29℃에서 혼합물을 15분 동안 교반하고, 이후 1시간 동안 주변 온도로 가온시키고 포화 염화암모늄 용액(7.5ml)으로 급냉시킨 후, EtOAc(50ml)로 희석시켰다. 유기상을 물(2×20ml), 염수(1×20ml)로 세척하고 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과시키고 농축시킨 후, 미정제 생성물을 섬광 칼럼 크로마토그래피(5 내지 15% EtOAc/헥산)로 정제하여 금색의 오일로서 (4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)(2-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-1,3-다이티안-2-일)메탄올(2.29g, 4.55mmol, 60%)을 얻었다.

[0736] **단계 4: 2-(4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)-1-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-2-하이드록시메탄올의 합성**

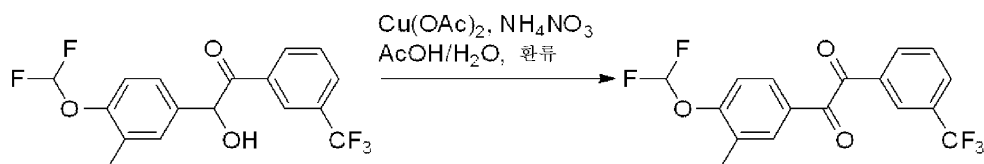


[0737]

[0738] (4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)(2-(3-트라이플루오로메틸페닐)-1,3-다이티안-2-일)메탄올(3.07g,

7.34mmol)을 아세트나이트릴(15ml) 및 물(2.5ml) 중에 용해시켰다. 아세트나이트릴(10ml) 중의 비스(트라이플루오로아세톡시)요오도벤젠(3.94g, 9.17mmol)을 주변 온도에서 격렬히 교반된 용액에 천천히 첨가하였다. 20분 후, TLC(20% EtOAc/헥산) 분석은 완전한 반응을 나타냈다. EtOAc(150ml)를 첨가하고 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액(50ml) 및 염수(50ml)로 세정하였다. 유기 분획을 건조시키고 용매를 진공 하에 제거하였다. 미정제 생성물을 섬광 칼럼 크로마토그래피(10% EtOAc/헥산)로 2회 정제하여 얻은 황색의 오일로서 2-(4-(다이플루오로메톡시)-3-트라이플루오로메틸페닐)-1-(3-메틸페닐)-2-하이드록시에탄온(0.803g, 2.4mmol, 32%)을 얻었다. 양성자 NMR은 제안된 구조와 일치하였다.

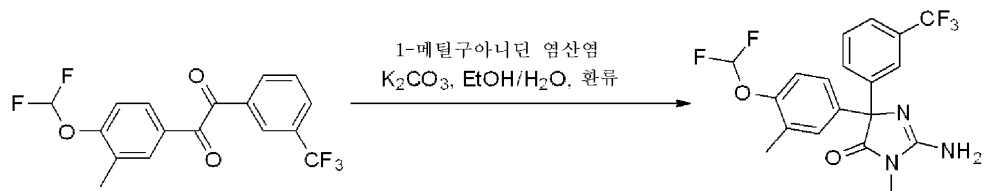
[0739] **단계 5: 1-(4-(다이플루오로메톡시)-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-2-(3-트라이플루오로메틸)페닐)에탄-1,2-다이온의 합성**



[0740]

[0741] (4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)(2-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-1,3-다이티안-2-일)메탄올(2.20g, 4.88mmol)을 질소 분위기 하에 다이클로로메탄(61.8ml) 및 tert-뷰탄올(13.08ml, 137mmol) 중에 용해시켰다. 테스-마틴 페리오디난(5.18g, 12.21mmol)을 첨가하고 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 나트륨 티오설페이트(5ml, 1M)를 첨가하고 층을 분리시켰다. 유기상을 탄산수소나트륨으로 세척하고 용매를 증발시켰다. 5% 에틸 아세테이트/헥산 중에서 칼럼 크로마토그래피에서 정제하여 황색의 고체로서 1-(4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)-2-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)에탄-1,2-다이온(1.20g, 3.35mmol, 69%)을 얻고, 이것을 다음 단계에 바로 사용하였다.

[0742] **단계 6: 2-아미노-4-(4-(다이플루오로메톡시)페닐)-4-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-1-메틸-1H-이미다졸-5(4H)-온의 합성**



[0743]

[0744] 물(20.46ml) 중의 탄산칼륨(1.36g, 12.84mmol)을 1-(4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐)-2-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)에탄-1,2-다이온(1.15g, 3.21mmol), 1-메틸구아니딘 염산염(1.41g, 12.84mmol), 다이옥산(49.8ml) 및 에틸 알코올(64.8ml)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 85°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 휘발물을 진공 하에 제거하고 잔류물을 클로로폼(50ml) 중에 채우고 물(2×15ml)로 세척하였다. 유기 추출물을 MgSO₄ 위로 건조시켰다. 증발시키고 PTLC(EtOAc 중의 1% MeOH)로 3회 정제하고 1회 칼럼 크로마토그래피(50 내지 90% 에틸 아세테이트: 헥산)하여 미백색의 고체로서 2-아미노-4-(3,5-다이플루오로페닐)-4-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-메틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(0.18g, 0.44mmol, 14%)을 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃): 7.80 (s, 1H), 7.70 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.55 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.0 (d, 1H, J = 8 Hz), 6.48 (t, 1H, J = 74.1 Hz), 5.64 (brs, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃): 178.78, 156.18, 156.09, 156.07, 149.23, 142.39, 138.11, 130.71, 130.13, 128.99, 125.72, 122.72, 118.73, 116.15, 113.57, 75.05, 25.84, 16.33 (주의: 불소 원자의 존재로 인해, 잘 분리되지 않은 3중항 및 2중항을 생성시키는 J_{C-F}² - J_{C-F}⁴ 커플링이 확인되었다); LC (220nm): R_t = 4.04분, 순도 96.6%; MS: C₁₉H₁₆F₅N₃O₂의 경우, 예측치 [M+H]⁺ = 414.3, 관측치 414.1.

[0745] **실시예 12**

[0746] **SPR 분석**

[0747] 카복시메틸화-텍스트란(CM-5) 칩의 모든 2개의 유세포 FC1 및 FC2의 표면을 비아코어 T-100(지이 헬스케어)를 사용하여 1분 동안 30 μ l/분의 유속을 이용하여 평형으로 50mM NaOH, 1mM HCl, 0.05% H₃PO₄ 및 20mM 인산나트륨(pH 7.4), 125mM 염화나트륨으로 순차적으로 세척하였다. 융합 단백질을 FC2에 20mM 인산염, 125mM 염화나트륨(pH 7.4)을 사용하여 아민 커플링을 통해 부동화시켰다. 이 융합 단백질 TRX-eAPP₅₇₅₋₆₂₄는 APP 엑토도메인(20kDa)의 575-624번 잔기 및 티오레독신(TRX)의 융합을 함유하였다. 리베우(Libeu) 등의 문헌(JAD 2011)에 기재된 바대로 융합 단백질을 제조하였다. 단백질을 20mM 인산염(pH 6.5), 125mM 염화나트륨 중에 2mg/ml로 농축시키고 이후 20mM 아세트산나트륨(pH 5.0) 중에 1ml당 50 μ g의 농도로 용해시켰다. FC1은 완충제 단독에 의한 모의(mock) 부동화 이후 기준 세포로서 작용하였다. 모든 세포의 경우, 유속은 1분당 10 μ l이었다. 칩을 1M 에탄올아민(pH 8.5)으로 차단시켰다. DMSO 중의 변하는 농도의 저해제를 50 μ M로 흐르게 함으로써 TRX-eAPP₅₇₅₋₆₂₄에 대한 BACE 저해제 결합에 대해 최종 RU 값을 결정하였다. 화합물을 1% DMSO, 20mM 인산나트륨(pH 7.4), 125mM 염화나트륨, 0.05% 트윈(Tween) 중의 50 μ M으로 DMSO 중의 10mM 용액으로부터 희석시키고, 이후 10 단계에 대해 1.5 만큼 연속 희석시켰다. 60초의 결합 단계 및 240초의 분해 단계에 의해 각각의 희석에 대해 결합 트레이스를 기록하였다. 20 μ l/분의 일정한 유속으로 20℃에서 각각의 주기를 수행하였다. 단백질로부터의 화합물의 완전한 분해를 촉진하기 위해 세포에 걸친 1분당 60 μ l에서의 완충제 흐름의 추가의 240초를 재생 단계로서 가하였다. 비아코어 T100 평가 소프트웨어를 사용하여 기준 및 완충제 신호의 공제로 센소그램(sensogram)을 얻었다. 결합 곡선을 프리즘(PRISM)(그래프패드 인크)으로 모델링하였다.

[0748] **실시예 13**

[0749] **SH-SY5Y 세포에서의 측정 A β 42에 대한 실험 방법**

[0750] **실험실내 Abeta 시험 검정:**

[0751] SH-SY5Y 신경아세포종 세포를 96웰 플레이트 내에서 24시간 동안 50,000개 세포/웰로 시딩하였다. 이후, 이 배지를 원하는 농도의 히단토인 화합물(실시예 3의 경우)이 보충된 새로운 배지로 바꿨다. 24시간 후, 20 μ l의 배지를 1 μ M의 EDTA와 함께 2 μ l의 완전한 프로테아제 저해제에 첨가하고, 하기 ELISA 검정을 이용한 분석까지 4℃에서 유지시켰다.

[0752] **ELISA 검정:**

[0753] 인비트로젠(Invitrogen)사제의 ELISA 키트를 또한 사용하여 중복으로 A β 1-42(KHB3544)를 정량화하였다. A β 1-42 울트라센시티브(ultrasensitive) ELISA의 경우, 샘플을 1:2(50 μ l의 CSF와 50 μ l의 키트 제공된 표준 희석제 완충제) 희석시켰다. 제조업자의 지시에 따라 검정을 수행하였다. 간단히 말하면, Hu A β 의 아미노 말단에 특이적인 단일클론 포획 항체로 예비 코팅된 플레이트에 표준품 및 샘플을 첨가하였다. 샘플을 A β 종의 카복시 말단에 특이적인 래빗 검출 항체(Ab)(온화한 진동으로 4° (A β 1-42)에서 실온에서 밤새 3시간 동안 평가됨)와 동시항온처리하였다. 세척 후, 서양고추냉이 과산화효소 표지된 항래빗 2차 Ab를 사용하여 결합된 래빗 Ab를 검출하였다. 다시 세척한 후, 기질 용액을 첨가함으로써 결합 HRP-항래빗 Ab를 비색법으로(스펙트라마क्स(Spectramax) 190, 모레콜라 디바이시스(Molecular Devices)) 검출하였다. 1mM 4-(2-아미노에틸) 벤젠설포닐 플루오라이드 하이드로클로라이드(AEBSF) 프로테아제 저해제(101500, 칼바이오켄)를 표준품 및 샘플에 첨가하였다.

[0754] **실시예 14**

[0755] **뇌 흡수 시험(PK)**

[0756] 일반적으로, 히단토인의 CNS 노출을 하기한 바대로 수행하였다.: 연구는 10mg/kg에서의 분자의 피하(sc) 투여 후 히단토인에 의한 처치 후 해파린화 혈장 및 뇌의 수집으로 이루어진다. (ianalytical.net의 인터넷의) 통합 분석 솔루션(Integrated Analytical Solutions)에서 수행되는 정량적 LC/MS/MS 방법론에 의해 화합물의 혈장 및 뇌 수치를 결정하였다. 혈장 샘플을 내부 표준품을 함유하는 아세트나이트릴:메탄올(1:1) 각테일에 의해 침전시켰다. 뇌 샘플을 에틸아세테이트 중에 직접 균질화하거나, 액체-액체 방법을 이용하여 5M 구아니딘 균질물로부터 추출하였다. 생성된 상청액을 진조 증발시키고 LC/MS/MS 분석으로 처리하였다. 각각의 화합물에 대해, 분석에 3마리의 마우스를 사용하였다. 이후, 뇌-대-혈장 비 및 뇌 수치를 계산하였다.

[0757] **실시예 15**

[0758] ABBI의 선택도: PSGL1-BACE 또는 NRG1-BACE 개월에 대한 APP-BACE의 저해

[0759] P5-P5' 점정:

[0760] APP-BACE1 IC50을 결정하기 위해, 시그마(Sigma) BACE1 기질(7-메톡시쿠마린-4-아세틸-[Asn670, Lue671]-아밀로이드 b/A4 전구체 단백질 770 단편 667-676-(2,4 다이나이트로페닐) Lys-Arg-Arg 아마이드 트라이플루오로아세테이트 염)을 사용하고, 제조업자 프로토콜을 따랐다. 간단히 말하면, BACE1의 0.01단위를 실온에서 BACE 저해제와 1시간 동안 항온처리하고, 이후 기질을 각각의 웰에 첨가하고, 즉시 2시간 동안 30분마다 형광을 판독하였다. [BACE 저해제]=0 μ M에서의 형광에 의해 특이적 [BACE 저해제]에서의 형광을 나누어 활성을 결정하고, 활성(%)을 로그 [BACE 저해제]에 대해 작도하여 그래프패드 프리즘 5를 사용하여 APP-BACE1을 결정하였다(도 6a).

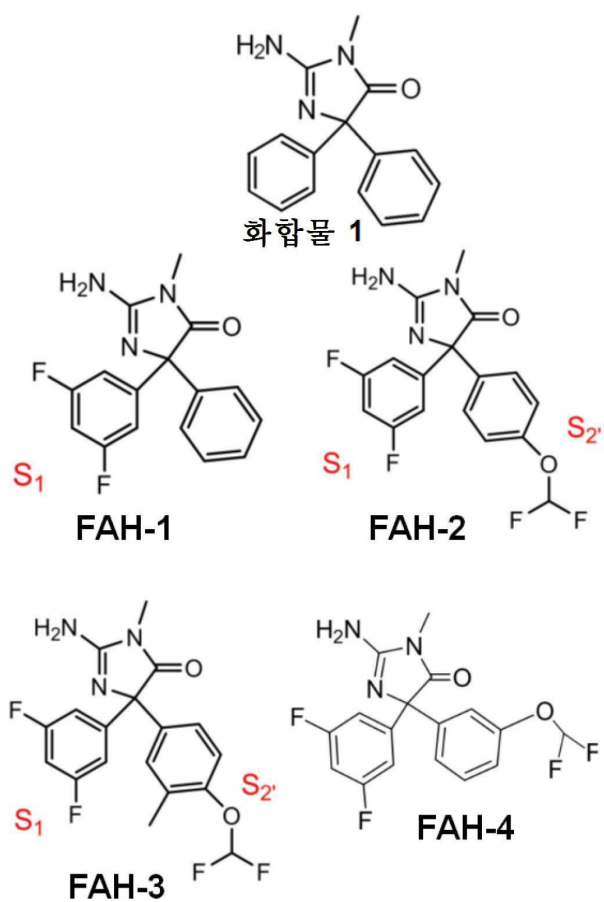
[0761] PSGL1 및 NRG1 점정:

[0762] 간단히 말하면, PSGL1-BACE1 IC50 IC50을 결정하기 위해, HEK 293 세포를 24웰 플레이트에서 평판 배양하고, 리포펙타민 2000을 사용하여 PSGL1/lacZ 또는 NRG1/lacZ 작제물에 의해 일시적으로 동시형질감염시키고; 제조업자 프로토콜을 따랐다. DNA-지질 복합체를 세포에 첨가한 2시간 후, BACE 저해제를 각각의 웰에 첨가하고, 이후 세포를 37°C 및 5% CO₂에서 밤새 항온처리하였다. 배양된 배지를 수집하여 NRG1 또는 PSGL1을 결정하고, 세포를 용해시켜 lacZ 수치를 측정하였다. 배양된 배지에서 시그마 SEAP 키트 표준 프로토콜을 수행하여 PSGL1 또는 NRG1의 수치를 검출하였다. 프로메가(Promega) 키트 설명서를 따라 lacZ 농도를 결정하였다. [BACE 저해제]에 대한 PSGL1/lacZ의 비율을 작도하여 그래프패드 프리즘 5를 사용하여 각각의 기질에서 BACE1-IC50을 결정하였다(도 6b). ABBI FAH17은 PSGL1에 비해 APP에 대해 200배 초과 선택도를 나타냈다. 유사한 시험은 FAH17이 NRG1에 비해 APP에 대해 10배 초과 선택적이라는 것을 나타냈다.

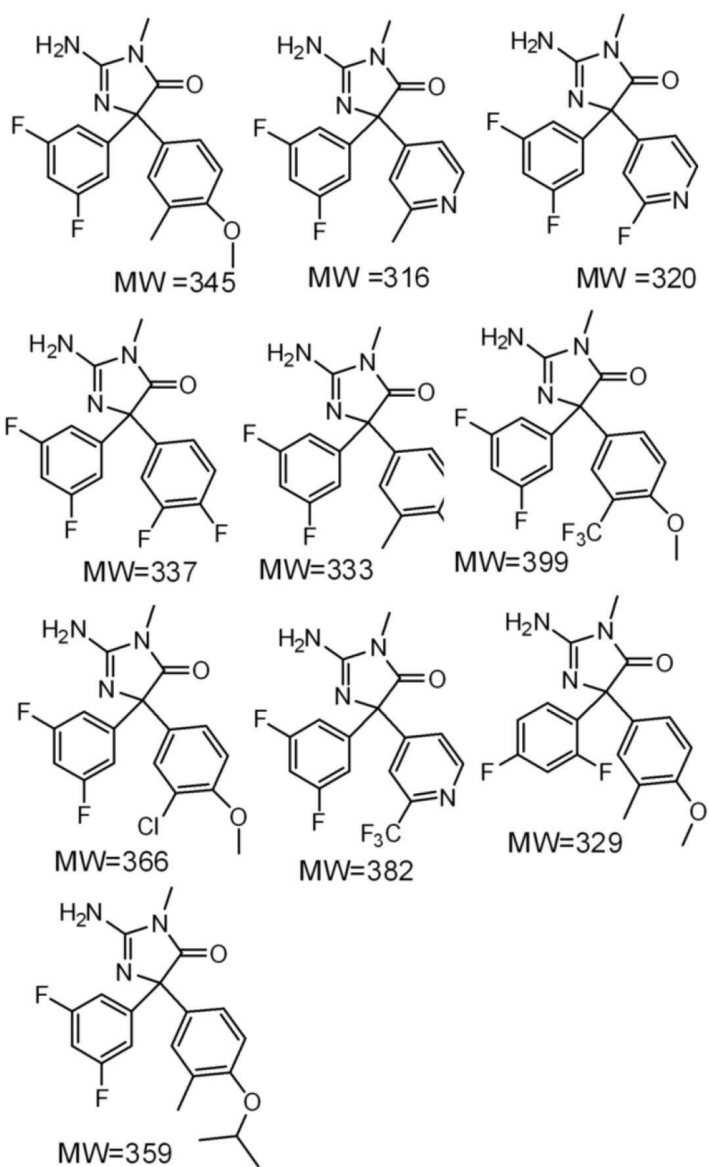
[0763] 본 명세서에 기재된 실시예 및 실시형태는 예시적인 목적을 위한 것이고, 이의 견지에서 다양한 변형 또는 변경이 당해 분야의 당업자에게 제안될 것이고, 본원 및 청구범위의 정신 및 이해범위 내에 포함되어야 하는 것으로 이해된다. 본 명세서에 인용된 모든 공보, 특허 및 특허 출원은 모든 목적을 위해 그 전문이 참조문헌으로 본 명세서에 포함된다.

도면

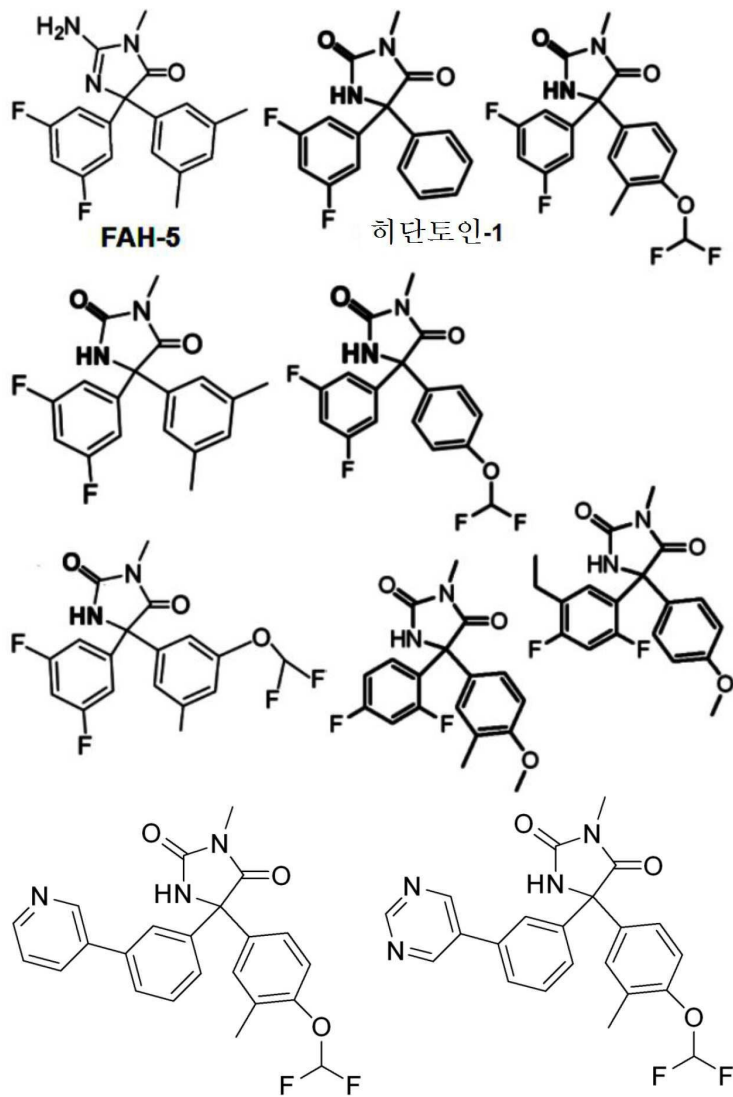
도면1a



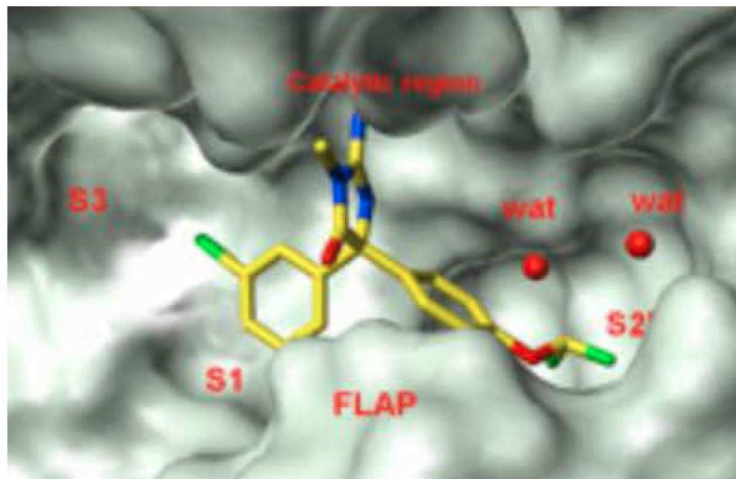
도면1b



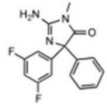
도면2



도면3

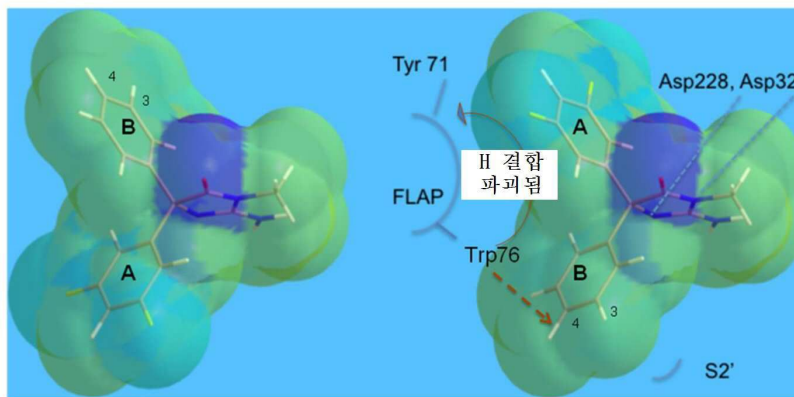
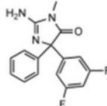


화합물 1A

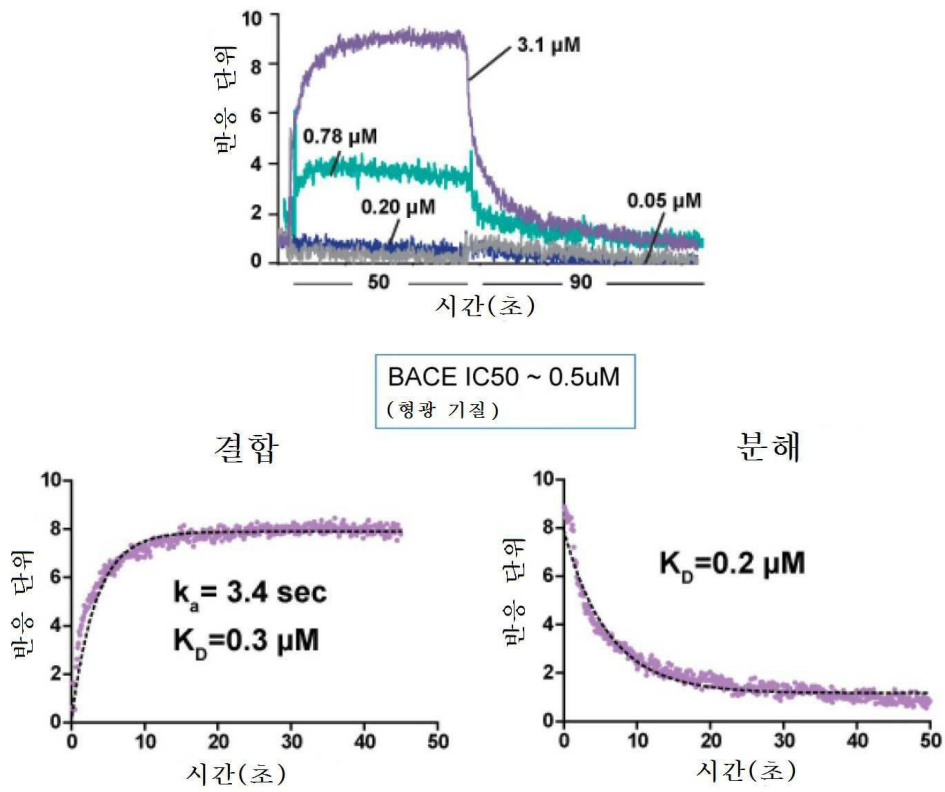


화합물 1
이성질체의 모델

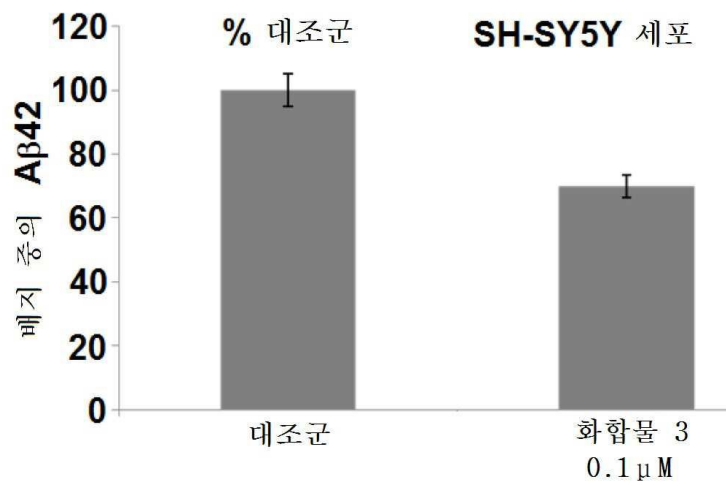
화합물 1B



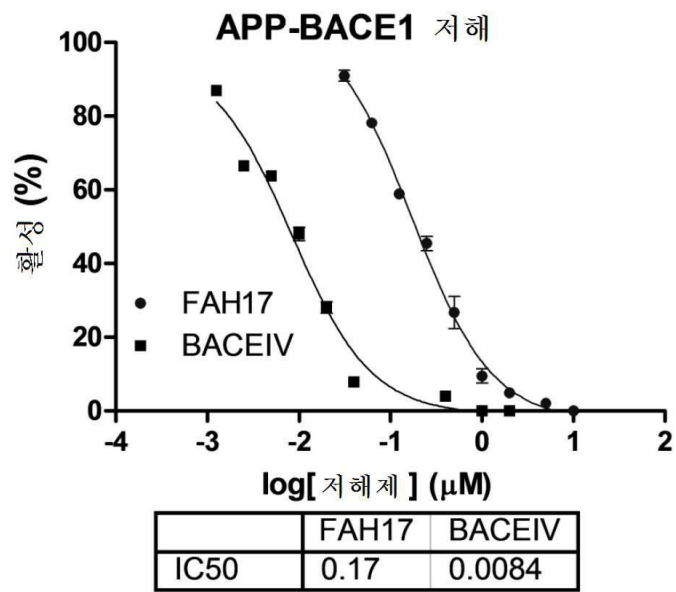
도면4



도면5



도면6a



도면6b

