



등록특허 10-2571296



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년08월28일
(11) 등록번호 10-2571296
(24) 등록일자 2023년08월23일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 239/34 (2006.01) *A61K 31/505* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) *A61P 25/18* (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) *C07D 239/47* (2006.01)
C07D 239/52 (2006.01) *C07D 403/12* (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 239/34 (2013.01)
A61K 31/505 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7009639
- (22) 출원일자(국제) 2017년09월06일
심사청구일자 2020년08월26일
- (85) 번역문제출일자 2019년04월03일
- (65) 공개번호 10-2019-0057316
- (43) 공개일자 2019년05월28일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/050347
- (87) 국제공개번호 WO 2018/048953
국제공개일자 2018년03월15일
- (30) 우선권주장
62/384,656 2016년09월07일 미국(US)

(56) 선행기술조사문현

KR1020140138774 A*

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 24 항

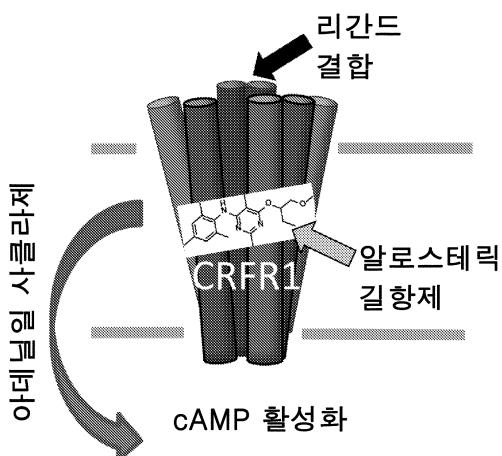
심사관 : 홍승우

(54) 발명의 명칭 P-TAU를 감소시키고 인지를 개선하는 알로스테릭 코르티코트로핀-방출 인자 수용체 1 (CRFR1) 길항제

(57) 요약

다양한 구현예에서 CRFR1 수용체의 신규한 알로스테릭 길항제가 제공된다. 알로스테릭 CRFR1 수용체 길항제는 알츠하이머병 (AD) 모델에서 p-Tau 수준을 조절하는데 효과적인 것으로 밝혀졌다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/506 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 25/00 (2018.01)
A61P 25/18 (2018.01)
A61P 25/28 (2018.01)
C07D 239/47 (2013.01)
C07D 239/52 (2013.01)
C07D 403/12 (2013.01)
C07D 405/12 (2013.01)

(56) 선행기술조사문헌

US06956047 B1*
WO1995033750 A1*
WO2013123426 A1*
US20050032846 A1*

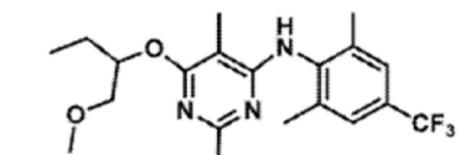
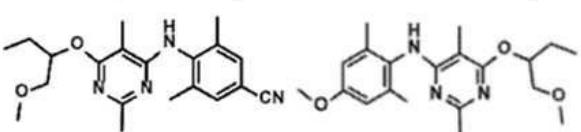
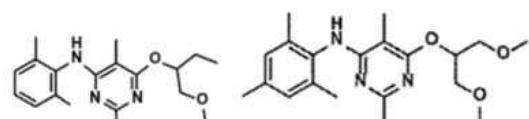
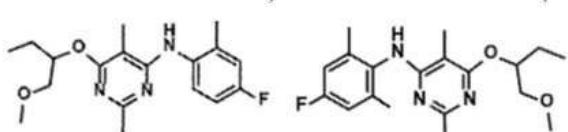
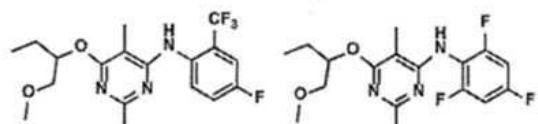
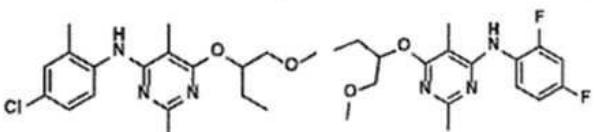
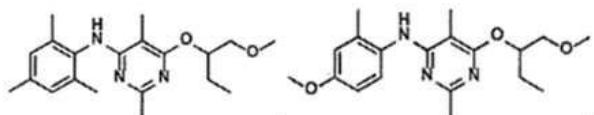
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명세서

청구범위

청구항 1

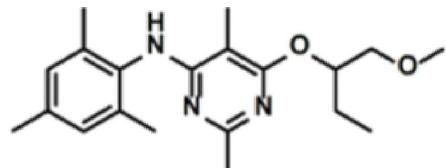
알로스테릭 CRFR1 수용체 길항제인 화합물로서, 상기 화합물은



및 , 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 겨울상이성질체, 또는 용매화물로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식으로 표시되는 T41:



T41

, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 겨울상이성질체, 또는 용매화물을 포함하는 것인 화합물.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 화합물은 순수한 "R" 거울상이성질체인 화합물.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 상기 화합물은 순수한 "S" 거울상이성질체인 화합물.

청구항 5

청구항 1 내지 4 중의 어느 한 항에 따른 화합물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 제형으로서, 포유동물에서 알츠하이머병, 뇌혈관성 치매, 파킨슨병, 헌팅턴병, 뇌 아밀로이드 혈관병증, 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 외상성 뇌 손상 (TBI), 및 뇌졸중으로 구성된 군으로부터 선택된 질환의 1개 이상의 증상의 치료를 위한 것인 약제학적 제형.

청구항 6

청구항 5에 있어서, 상기 제형은 경구 투여, 비강 투여, 흡입을 통한 투여, 직장 투여, 복강내 주사, 혈관내 주사, 피하 주사, 경피 투여, 및 근육내 주사로 구성된 군으로부터 선택된 경로를 통해 투여하도록 제형화된 것인 제형.

청구항 7

청구항 5에 있어서, 상기 제형은 단위 투약 제형인 제형.

청구항 8

청구항 5에 있어서, 상기 제형은 멀균된 것인 제형.

청구항 9

청구항 7에 있어서, 상기 제형은 멀균된 것인 제형.

청구항 10

청구항 1 내지 4 중의 어느 한 항에 따른 화합물 또는

청구항 1 내지 4 중의 어느 한 항에 따른 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 제형

을 포함하는 약제학적 조성물로서,

포유동물에서 알츠하이머병, 뇌혈관성 치매, 파킨슨병, 헌팅턴병, 뇌 아밀로이드 혈관병증, 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 외상성 뇌 손상 (TBI), 및 뇌졸중으로 구성된 군으로부터 선택된 질환의 1개 이상의 증상의 치료를 위한 것인 약제학적 조성물.

청구항 11

청구항 1 내지 4 중의 어느 한 항에 따른 화합물 또는

청구항 1 내지 4 중의 어느 한 항에 따른 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 제형

을 포함하는 약제학적 조성물로서,

포유동물에서 질환의 위험을 감소시키거나, 그 심각성을 약화시키거나 또는 그의 진행 또는 발병을 지연시키는 치료를 위한 것이고, 상기 질환이 알츠하이머병, 뇌혈관성 치매, 파킨슨병, 헌팅턴병, 뇌 아밀로이드 혈관병증, 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 외상성 뇌 손상 (TBI), 및 뇌졸중으로 구성된 군으로부터 선택되는 질환인 약제학적 조성물.

청구항 12

청구항 1 내지 4 중의 어느 한 항에 따른 화합물 또는

청구항 1 내지 4 중의 어느 한 항에 따른 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 제형

을 포함하는 약제학적 조성물로서,

포유동물에서 알츠하이머 전 상태 및/또는 인지 기능이상의 발병을 예방 또는 자연시키거나, 및/또는 알츠하이머 전 상태 및/또는 인지 기능이상의 1개 이상의 증상을 완화시키거나, 또는 알츠하이머 전 상태 또는 알츠하이머병에 대한 인지 기능이상의 진행을 예방 또는 자연시키는 치료를 위한 것인 약제학적 조성물.

청구항 13

청구항 10에 있어서, 포유동물은 인간인 약제학적 조성물.

청구항 14

청구항 10에 있어서, 포유동물은 경도 인지 손상 (MCI)을 갖는 것으로서 진단되고/되거나, 상기 화합물의 투여는 알츠하이머병에 대한 MCI의 진행을 자연 또는 예방하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 15

청구항 10에 있어서, 질환은 알츠하이머병이고/이거나, 포유동물은 알츠하이머병을 앓는 것으로 진단된 것인 약제학적 조성물.

청구항 16

청구항 10에 있어서, 포유동물은 알츠하이머병을 발현할 위험에 처하거나, 또는 포유동물은 알츠하이머병을 앓을 가족성 위험이 있거나, 또는 포유동물이 가족성 알츠하이머병 (FAD) 돌연변이를 가지거나, 또는 포유동물이 APOE ε 4 대립유전자를 가진 것인 약제학적 조성물.

청구항 17

청구항 10에 있어서, 포유동물은 베타-아밀로이드 플라크의 형성과 관련되지 않거나 또는 그를 특징으로 하지 않는 신경적 장애에 대한 유전적 위험 인자가 없고 그 인자를 갖지 않거나; 또는 포유동물은 정신분열증 또는 다른 신경정신 장애를 앓거나 또는 그 위험이 있는 것으로 진단되지 않거나; 또는 포유동물은 알츠하이머병 이외의 다른 신경 질환 또는 장애를 갖지 않거나; 또는 포유동물은 알츠하이머병 이외의 다른 신경 질환 또는 장애를 갖는 것으로 진단되지 않거나 또는 그럴 위험이 있는 것으로 진단되지 않는 것인 약제학적 조성물.

청구항 18

청구항 10에 있어서, 상기 1개 이상의 증상의 치료는 Tau, 포스포-Tau (pTau), APPneo, 가용성 Aβ40 및 가용성 Aβ42로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 성분의 CSF 수준의 감소를 포함하거나; 또는 상기 1개 이상의 증상의 치료는 포유동물의 뇌에서 플라크 부하의 감소를 포함하거나; 또는 상기 1개 이상의 증상의 치료는 포유동물의 뇌에서 플라크 형성 속도의 감소를 포함하거나; 또는 상기 1개 이상의 증상의 치료는 포유동물의 인지 능력의 개선을 포함하거나; 또는 포유동물은 인간이고 상기 1개 이상의 증상의 치료는 인간에 의한 삶의 질의 감지된 개선을 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 19

청구항 10에 있어서, 화합물은 경피 전달, 에어로졸 투여, 흡입을 통한 투여, 경구 투여, 정맥내 투여, 및 직장 투여로 구성된 군으로부터 선택된 경로를 통한 투여를 위해 제형화되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 20

청구항 10에 있어서, 상기 화합물은 트로피세트론, 트로피세트론 유사체, 디설피람, 디설피람 유사체, 호노키올, 호노키올 유사체, 니메타제팜, 니메타제팜 유사체, 도네페질, 리바스티그민, 갈란타민, 타크린, 메만틴, 솔라네주맙, 바피뉴주맙, 알제메드, 플루리잔, ELND005, 발프로에이트, 세마가세스타트, 로시글리타존, 웬세린, 크레네주맙, 디메본, egcg, 감마가드, PBT2, PF04360365, NIC5-15, 브리오스타틴-1, AL-108, 니코틴아미

드, EHT-0202, BMS708163, NP12, 리튬, ACC001, AN1792, ABT089, NGF, CAD106, AZD3480, SB742457, AD02, 후페리진-A, EVP6124, PRX03140, PUFA, HF02, MEM3454, TTP448, PF-04447943, GSK933776, MABT5102A, 탈사클리딘, UB311, 베가세스타트, R1450, PF3084014, V950, E2609, MK0752, CTS21166, AZD-3839, LY2886721, CHF5074, 소염제, 다프손, 항-TNF 항체, 스타틴, 및 BACE 억제제로 구성된 군으로부터 선택된 제제와 함께 투여되도록 제형화되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 21

키트로서:

청구항 1 내지 4 중의 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 청구항 1 내지 4 중의 어느 한 항에 따른 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 제형을 함유하는 컨테이너; 및

경도 인지 손상 (MCI), 알츠하이머병, 뇌혈관성 치매, 파킨슨병, 혼팅턴병, 뇌 아밀로이드 혈관병증, 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 외상성 뇌 손상 (TBI), 및 뇌졸중으로 구성된 군으로부터 선택된 질환과 관련된 1개 이상의 증상을 완화시키기 위한 조성물의 용도를 교시하는 지침용 자료를 포함하는 키트.

청구항 22

청구항 1 내지 4 중의 어느 한 항에 따른 화합물 또는

청구항 1 내지 4 중의 어느 한 항에 따른 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 제형

을 포함하는 약제학적 조성물로서,

포유동물에서 연령 관련 황반 변성 (AMD)을 치료 또는 예방하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 23

청구항 22에 있어서, 포유동물은 인간, 또는 AMD를 갖거나 또는 그럴 위험이 있는 것으로 진단된 인간인 약제학적 조성물.

청구항 24

청구항 1 내지 4 중의 어느 한 항에 따른 화합물 또는

청구항 1 내지 4 중의 어느 한 항에 따른 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 제형

을 포함하는 약제학적 조성물로서,

포유동물에서 병리학을 치료 또는 예방하기 위한 것이고, 상기 병리학은 우울증, 불안, 파킨슨병, 혼팅턴병, 진행성 핵상 마비 및 근위축 측삭 경화증, 쿠싱 질환, 고혈압, 뇌졸중, 과민성 장 증후군, 스트레스-유도된 위궤양화, 월경전 증후군, 성적 기능이상, 조기 분만, 염증성 장애, 알러지, 다발성 경화증, 내장 통증, 수면 장애, 뇌하수체 종양 또는 이소성 뇌하수체-유래된 종양, 만성 피로 증후군, 및 섬유근육통으로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 약제학적 조성물.

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

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 교차 참조

[0002] 본원은 2016년 9월 7일자로 출원된 USSN 62/384,656호의 이점 및 그에 대한 우선권을 주장하며, 이는 참고로 모든 목적을 위해 그의 전문으로 본 명세서에 인용된다.

[0003] 정부 지원의 진술

[0004] [적용되지 않음]

배경 기술

[0005] 코르티코트로핀 방출 인자 (CRF)는 뇌하수체전엽으로부터 프로오피오멜라노코르틴 (POMC) 유래된 웨타이드 분비의 일차 생리적 조절인자인 41 아미노산 웨타이드이다 (예를 들어, Rivier 등 (1983) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 80(15): 4851-4855; Vale 등 (1981) Science, 213(4514): 1394-1397, 참조). CRF는 뇌하수체에서 그의 내분비 역할 외에도 CNS에서 광범위한 추가적인 시상하부(extrahypothalamic) 분포를 하고 있어서, 뇌에서 신경전달물질 또는 신경 조절제 역할과 일치하는 광범위한 스펙트럼의 자율신경 행동 및 생리적 효과에 기여하는 것으로 알려져 있다 (예를 들어, Vale 등 (1983) Rec. Prog. Horm. Res. 39: 245-270; Koob (1985) Persp. Behav. Med. 2: 39; De Souza 등, (1985) J. Neurosci. 5(12): 3189-3203 참조). CRF는 생리적, 심리적, 및 면역학적 스트레스 요인에 대한 면역계에서의 반응을, 우울증, 불안-관련된 장애 및 섭식 장애를 포함하는 정신과 장애 및 신경 질환에, 및 알츠하이머병, 파킨슨병, 혼霆턴병, 진행성 핵상 마비 및 근위축 축삭 경화증의 병인 및 병리생리학에 통합시키는데 중요한 역할을 한다는 증거가 있으며, 특히 이는 중추신경계에서 CRF 뉴런의 기능 이상과 관련이 있기 때문이다 (예를 들어, Blalock (1989) Physiol. Rev., 69: 1-32; Morley (1987) Life Sci. 41(5): 527-544; De Souza (1988) Hosp. Practice, 23: 59-71 참조).

[0006] CRFR1 활성은 또한 쿠싱 질환, 고혈압, 뇌졸중, 과민성 장 증후군, 스트레스-유도된 위궤양화, 월경전 증후군, 성적 기능이상, 조기 분만, 염증성 장애, 알러지, 다발성 경화증, 내장 통증, 수면 장애, 뇌하수체 종양 또는 이소성 뇌하수체-유래된 종양, 만성 피로 증후군 및 센유근육통의 병인에 연루되어 왔다.

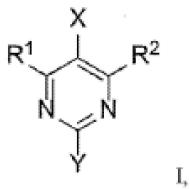
발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 다양한 구현예에서 CRFR1 수용체의 신규한 알로스테릭 길항제가 제공된다. 알로스테릭 CRFR1 수용체 길항제가 알츠하이머병 (AD) 모델에서 p-Tau 수준을 조절하는데 효과적이라는 것은 놀라운 발견이었다. 특정 이론에 구속되지 않으면서, 알로스테릭 CRFR1 길항제인 본원에 기재된 화합물은 CRFR1 수용체에 대해 더 큰 선택성을 갖고 그에 따라 직접적인 CRFR1 수용체 길항제에 비교하여 더 큰 안전성 프로파일을 갖는 것으로 믿어진다.

[0008] 본원에서 고려된 다양한 구현예는 다음 중 1개 이상을 포함할 수 있지만, 이것으로만 제한되지 않는다:

[0009] 구현예 1: CRFR1 수용체 길항제인 화합물로서, 상기 화합물을 하기 식에 따른 화합물



[0010]

[0011] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 아미드, 용매화물, 또는 전구약물이고, 식 중:

[0012]

X 및 Y는 Me, H, CF₃, 중수소화된 메틸, 및 할로겐으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0013]

R¹은, 또는 선형 또는 치환된 아미노알킬, 치환된 펜옥사이드, 비치환된 펜옥사이드, 치환된 알콕시드, 비치환된 알콕시드, 치환된 아미노아릴, 비치환된 아미노아릴, 치환된 아미노헵테로아릴, 및 비치환된 아미노헵테로아릴로 구성된 군으로부터 선택된 모이어티이거나 또는 이를 포함하고; 그리고

[0014]

R²는 선형 또는 치환된 알콕시드, 펜옥사이드, 치환된 아미노알킬, 비치환된 아미노알킬, 및 피란으로 구성된 군으로부터 선택된 모이어티이거나 또는 이를 포함한다.

[0015]

구현예 2: 구현예 1의 화합물로서, 상기 화합물은 알로스테릭 CRFR1 수용체 길항제이다.

[0016]

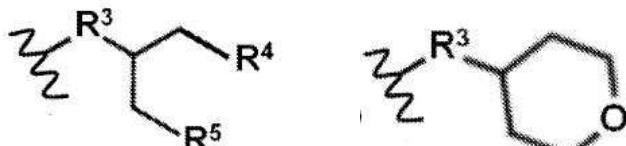
구현예 3: 구현예 1 내지 2 중의 어느 하나에 따른 화합물로서, 식 중 X는 CH₃이다.

[0017]

구현예 4: 구현예 1 내지 3 중의 어느 하나에 따른 화합물로서, 식 중 Y는 CH₃이다.

[0018]

구현예 5: 구현예 1 내지 4 중의 어느 하나에 따른 화합물로서, 식 중 R²는



[0019]

, 또는 .

이고, 식 중:

[0020]

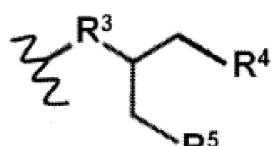
R³은 O, NH, 및 NCH₃으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0021]

R⁴는 OCH₃, CH₃, CH₂OH로 구성된 군으로부터 선택되고; 그리고 R⁵는 CH₃, 및 OCH₃으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0022]

구현예 6: 구현예 1 내지 5 중의 어느 하나에 따른 화합물로서, 식 중 R²는 하기 식이다



[0023]

구현예 7: 구현예 6의 화합물로서, 식 중 R⁴는 OCH₃이다.

[0025]

구현예 8: 구현예 6의 화합물로서, 식 중 R⁴는 CH₃이다.

[0026]

구현예 9: 구현예 6의 화합물로서, 식 중 R⁴는 CH₂OH이다.

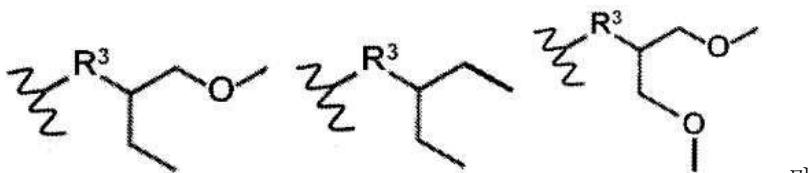
[0027]

구현예 10: 구현예 6 내지 9 중의 어느 하나에 따른 화합물로서, 식 중 R⁵는 CH₃이다.

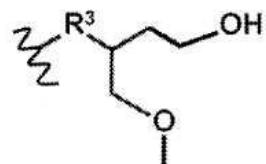
[0028]

구현예 11: 구현예 6 내지 9 중의 어느 하나에 따른 화합물로서, 식 중 R⁵는 OCH₃이다.

[0029] 구현예 12: 구현예 6의 화합물로서, 식 중 R^2 는 하기 식들로 구성된 군으로부터 선택된다

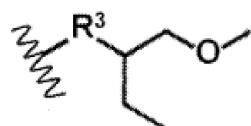


[0030], 및



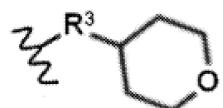
[0031]

구현예 13: 구현예 6의 화합물로서, 식 중 R^2 는 하기 식이다



[0033]

구현예 14: 구현예 5의 화합물로서, 식 중 R^2 는 하기 식이다



[0035]

구현예 15: 구현예 5 내지 14 중의 어느 하나에 따른 화합물로서, 식 중 R^3 은 0이다.

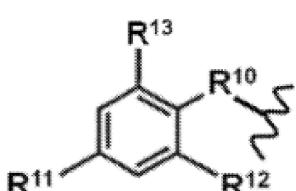
구현예 16: 구현예 5 내지 14 중의 어느 하나에 따른 화합물로서, 식 중 R^3 은 NH이다.

구현예 17: 구현예 5 내지 14 중의 어느 하나에 따른 화합물로서, 식 중 R^3 은 NCH₃이다.

구현예 18: 구현예 1 내지 17 중의 어느 하나에 따른 화합물로서, 식 중 R^1 은 치환된 또는 비치환된 페닐을 포함한다.

구현예 19: 구현예 18의 화합물로서 식 중 R^1 은 치환된 페닐을 포함한다.

구현예 20: 구현예 19의 화합물로서 식 중 R^1 은 하기 식이고



[0042]

, 식 중:

[0044] R^{10} 은 NH 또는 0이고; R^{11} 은 H, CH₃, OCH₃, 할로겐, CH₂NH₂, CN, 및 CR⁸

[0045] ₃으로 구성된 군으로부터 선택되고, 식 중 R^8 은 할로겐이며;

[0046] R^{12} 는 H, CH₃, 또는 할로겐으로 구성된 군으로부터 선택되고; 그리고

[0047] R^{13} 은 CH_3 , 할로겐, 및 CR_3^9 으로 구성된 군으로부터 선택되고, 식 중 R^9 은 할로겐이다.

[0048] 구현예 21: 구현예 20의 화합물로서, 식 중 R^{11} 은 H이다.

[0049] 구현예 22: 구현예 20의 화합물로서, 식 중 R^{11} 은 CH_3 이다.

[0050] 구현예 23: 구현예 20의 화합물로서, 식 중 R^{11} 은 OCH_3 이다.

[0051] 구현예 24: 구현예 20의 화합물로서, 식 중 R^{11} 은 할로겐이다.

[0052] 구현예 25: 구현예 24의 화합물로서, 식 중 R^{11} 은 Cl이다.

[0053] 구현예 26: 구현예 24의 화합물로서, 식 중 R^{11} 은 F이다.

[0054] 구현예 27: 구현예 24의 화합물로서, 식 중 R^{11} 은 CH_2NH_2 이다.

[0055] 구현예 28: 구현예 24의 화합물로서, 식 중 R^{11} 은 CN이다.

[0056] 구현예 29: 구현예 24의 화합물로서, 식 중 R^{11} 은 CF_3 이다.

[0057] 구현예 30: 구현예 20 내지 29 중의 어느 하나에 따른 화합물로서, 식 중 R^{12} 은 H이다.

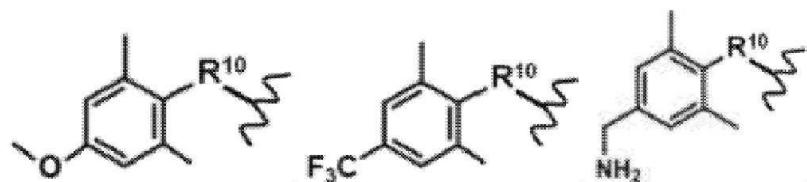
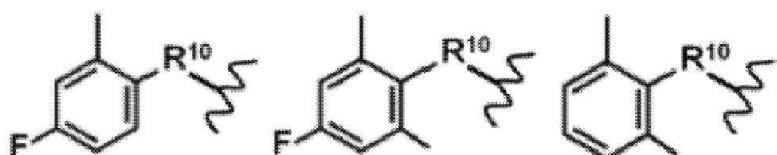
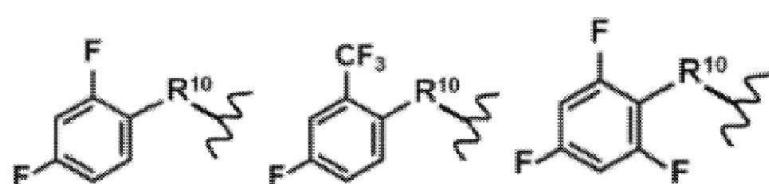
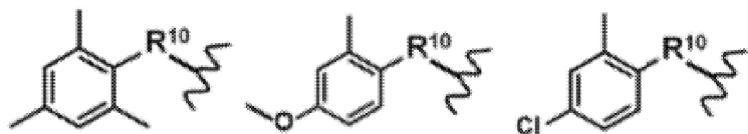
[0058] 구현예 31: 구현예 20 내지 29 중의 어느 하나에 따른 화합물로서, 식 중 R^{12} 은 할로겐이다.

[0059] 구현예 32: 구현예 31의 화합물로서, 식 중 R^{12} 은 F이다.

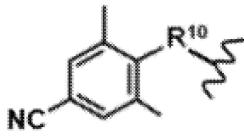
[0060] 구현예 33: 구현예 31의 화합물로서, 식 중 R^{12} 은 Cl이다.

[0061] 구현예 34: 구현예 20 내지 29 중의 어느 하나에 따른 화합물로서, 식 중 R^{12} 은 CH_3 이다.

[0062] 구현예 35: 구현예 20의 화합물로서, 식 중 R^1 은 하기 식들로 구성된 군으로부터 선택된다

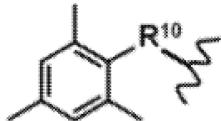


및



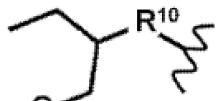
[0065]

[0066] 구현예 36: 구현예 20의 화합물로서, 식 중 R<sup>1</sup>은 하기 식이다



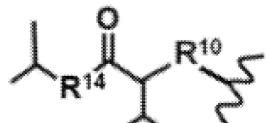
[0067]

[0068] 구현예 37: 구현예 1 내지 17 중의 어느 하나에 따른 화합물로서, 식 중 R<sup>1</sup>은 하기 식이고



[0069]

[0070] 구현예 38: 구현예 1 내지 17 중의 어느 하나에 따른 화합물로서, 식 중 R<sup>1</sup>은 하기 식이고



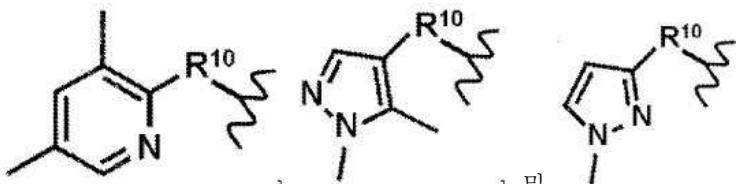
[0071]

식 중: R<sup>10</sup>은 NH 또는 0이고; 그리고 R<sup>14</sup>는 NH 또는 0이다.

[0072] 구현예 39: 구현예 38의 화합물로서, 식 중 R<sup>14</sup>는 NH이다.

[0073] 구현예 40: 구현예 38의 화합물로서, 식 중 R<sup>14</sup>는 0이다.

[0074] 구현예 41: 구현예 1 내지 17 중의 어느 하나에 따른 화합물로서, 식 중 R<sup>1</sup>은 하기 식들로 구성된 군으로부터 선택되고



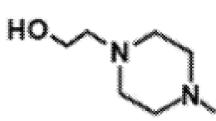
[0075]

[0076] 식 중 R<sup>10</sup>은 NH 또는 0이다.

[0077] 구현예 42: 구현예 20 내지 41 중의 어느 하나에 따른 화합물로서, 식 중 R<sup>10</sup>은 NH이다.

[0078] 구현예 43: 구현예 20 내지 41 중의 어느 하나에 따른 화합물로서, 식 중 R<sup>10</sup>은 0이다.

[0079] 구현예 44: 구현예 1 내지 17 중의 어느 하나에 따른 화합물로서, 식 중 R<sup>1</sup>은 하기 식이다



[0080]

[0081] 구현예 45: 구현예 1, 5, 6, 12, 및 20 중의 어느 하나에 따른 화합물로서, 상기 화합물은 T41, T33, T34, T35, T36, T37, T38, T39, T42, T43, T44, T45, T46, T47, T48, T49, T50, T51, T52, T55, T56, 및 T57, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 아미드, 용매화물, 또는 전구약물로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0082]

구현예 46: 구현예 45의 화합물로서, 상기 화합물은 T41, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르,

아미드, 용매화물, 또는 전구약물을 포함한다.

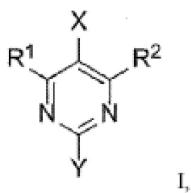
[0083] 구현예 47: 구현예 1, 5, 6, 12, 13, 및 41 중의 어느 하나에 따른 화합물로서, 상기 화합물은 T53, 및 T54 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 아미드, 용매화물, 또는 전구약물로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0084] 구현예 48: 구현예 1, 5, 6, 12, 13, 및 38 중의 어느 하나에 따른 화합물로서, 상기 화합물은 T58, 및 T59 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 아미드, 용매화물, 또는 전구약물로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0085] 구현예 49: 구현예 1, 5, 6, 12, 13, 및 44 중의 어느 하나에 따른 화합물로서, 상기 화합물은 T60 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 아미드, 용매화물, 또는 전구약물이다.

[0086] 구현예 50: 구현예 1, 5, 14, 35, 및 36 중의 어느 하나에 따른 화합물로서, 상기 화합물은 T61 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 아미드, 용매화물, 또는 전구약물이다.

[0087] 구현예 51: CRFR1 수용체 길항제인 화합물로서, 상기 화합물은 하기 식에 따른 화합물



[0088]

또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 아미드, 또는 전구약물이고, 식 중:

[0089] X 및 Y는 Me, H, CF₃, 중수소화된 메틸, 및 할로겐으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0090] R¹은 선형 또는 치환된 아미노알킬, 치환된 또는 비치환된, 아미노아릴, 아미노헵테로아릴, 치환된 아미노헵테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고; 그리고

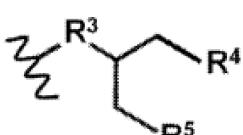
[0091] R²는 선형 또는 치환된 알콕시드 또는 펜옥사이드로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0092] 구현예 52: 구현예 51의 화합물로서, 상기 화합물은 알로스테릭 CRFR1 수용체 길항제이다.

[0093] 구현예 53: 구현예 51 내지 52 중의 어느 하나에 따른 화합물로서, 식 중 X는 CH₃이다.

[0094] 구현예 54: 구현예 51 내지 53 중의 어느 하나에 따른 화합물로서, 식 중 Y는 CH₃이다.

[0095] 구현예 55: 구현예 51 내지 54 중의 어느 하나에 따른 화합물로서, 식 중 R²는 하기 식이고



[0096]

, 식 중:

[0097] R³은 O, NH, 및 NCH₃으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0098] R⁴는 OCH₃, CH₃, CH₂OH로 구성된 군으로부터 선택되며; 및

[0099] R⁵는 CH₃, 및 OCH₃으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0100] 구현예 56: 구현예 55의 화합물로서, 식 중 R⁴는 OCH₃이다.

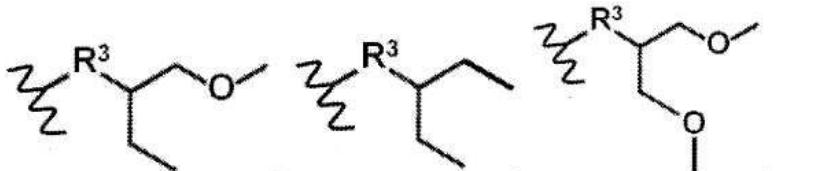
[0101] 구현예 57: 구현예 55의 화합물로서, 식 중 R⁴는 CH₃이다.

[0103] 구현예 58: 구현예 55의 화합물로서, 식 중 R^4 는 CH_2OH 이다.

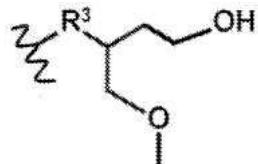
[0104] 구현예 59: 구현예 55 내지 58 중의 어느 하나에 따른 화합물로서, 식 중 R^5 는 CH_3 이다.

[0105] 구현예 60: 구현예 55 내지 58 중의 어느 하나에 따른 화합물로서, 식 중 R^5 는 OCH_3 이다.

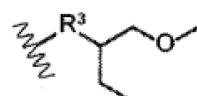
[0106] 구현예 61: 구현예 55의 화합물로서, 식 중 R^2 는 하기 식들로 구성된 군으로부터 선택된다



[0107] , 및

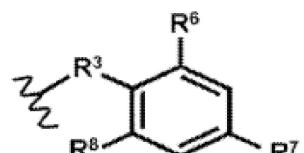


[0108] 구현예 62: 구현예 55의 화합물로서, 식 중 R^2 는 하기 식이다



[0110]

[0111] 구현예 63: 구현예 51 내지 54 중의 어느 하나에 따른 화합물로서, 식 중 R^2 는 하기 식이고



[0112] , 식 중:

[0113] R^6 은 CH_3 , 할로겐, 및 CR_3^9 로 구성된 군으로부터 선택되고, 식 중 R^9 는 할로겐이며;

[0114] R^7 은 할로겐이고; 그리고

[0115] R^8 은 H, 및 할로겐으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0116] 구현예 64: 구현예 63의 화합물로서, 식 중 R^6 은 CH_3 이다

[0117] 구현예 65: 구현예 63의 화합물로서, 식 중 R^6 은 할로겐이다.

[0118] 구현예 66: 구현예 65의 화합물로서, 식 중 R^6 은 Cl 또는 F이다.

[0119] 구현예 67: 구현예 65의 화합물로서, 식 중 R^6 은 F이다.

[0120] 구현예 68: 구현예 63의 화합물로서, 식 중 R^6 은 CR_3^9 이다.

[0121] 구현예 69: 구현예 68의 화합물로서, 식 중 R^6 은 Cl 또는 F이다.

[0122] 구현예 70: 구현예 68의 화합물로서, 식 중 R^9 은 F이다.

[0123] 구현예 71: 구현예 63 내지 70 중의 어느 하나에 따른 화합물로서, 식 중 R^7 은 Cl 또는 F이다.

[0124] 구현예 72: 구현예 63 내지 70 중의 어느 하나에 따른 화합물로서, 식 중 R^7 은 F이다.

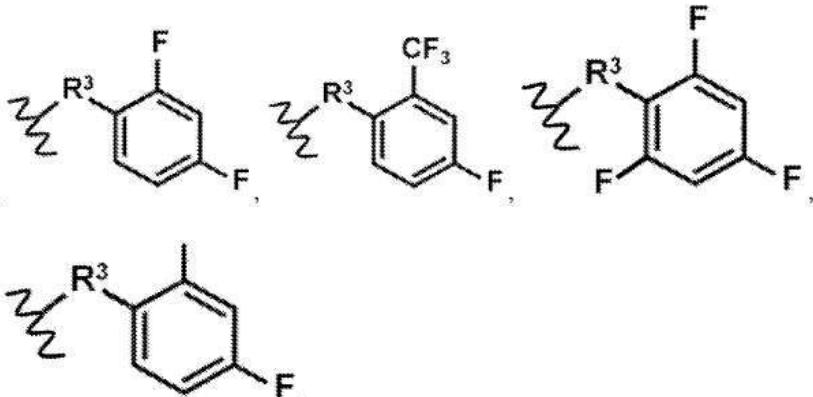
[0125] 구현예 73: 구현예 63 내지 72 중의 어느 하나에 따른 화합물로서, 식 중 R^8 은 H이다.

[0126] 구현예 74: 구현예 63 내지 72 중의 어느 하나에 따른 화합물로서, 식 중 R^8 은 할로겐이다.

[0127] 구현예 75: 구현예 74의 화합물로서, 식 중 R^8 은 Cl 또는 F이다.

[0128] 구현예 76: 구현예 74의 화합물로서, 식 중 R^8 은 F이다.

[0129] 구현예 77: 구현예 63의 화합물로서, 식 중 R^2 는 하기 식들로 구성된 군으로부터 선택된다



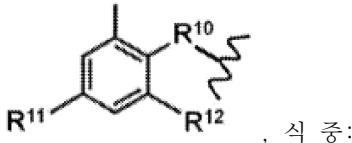
[0131]

[0132] 구현예 78: 구현예 55 내지 77 중의 어느 하나에 따른 화합물로서, 식 중 R^3 은 O이다.

[0133] 구현예 79: 구현예 55 내지 77 중의 어느 하나에 따른 화합물로서, 식 중 R^3 은 NH이다.

[0134] 구현예 80: 구현예 55 내지 77 중의 어느 하나에 따른 화합물로서, 식 중 R^3 은 NCH_3 이다.

[0135] 구현예 81: 구현예 51 내지 80 중의 어느 하나에 따른 화합물로서, 식 중 R^1 은 하기 식이고



[0137] R^{10} 은 NH 또는 O이며;

[0138] R^{11} 은 CH_3 , OCH_3 , 할로겐, CH_2NH_2 로 구성된 군으로부터 선택되고, 그리고

[0139] R^{12} 는 H 또는 CH_3 이다.

[0140] 구현예 82: 구현예 81의 화합물로서, 식 중 R^{11} 은 CH_3 이다.

[0141] 구현예 83: 구현예 81의 화합물로서, 식 중 R^{11} 은 OCH_3 이다.

[0142] 구현예 84: 구현예 81의 화합물로서, 식 중 R^{11} 은 할로겐이다.

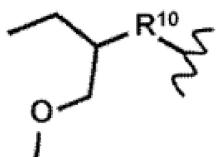
[0143] 구현예 85: 구현예 84의 화합물로서, 식 중 R^{11} 은 Cl 또는 F이다.

[0144] 구현예 86: 구현예 84의 화합물로서, 식 중 R^{11} 은 F이다.

[0145] 구현예 87: 구현예 81 내지 86 중의 어느 하나에 따른 화합물로서, 식 중 R^{12} 는 H이다.

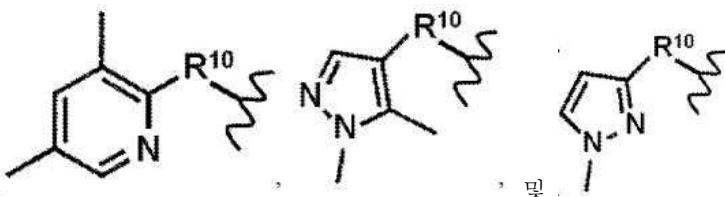
[0146] 구현예 88: 구현예 81 내지 86 중의 어느 하나에 따른 화합물로서, 식 중 R^{12} 는 CH_3OH 이다.

[0147] 구현예 89: 구현예 51 내지 80 중의 어느 하나에 따른 화합물로서, 식 중 R^1 은 하기 식이고



[0148] *, 식 중 R^{10} 은 NH 또는 O이다.

[0149] 구현예 90: 구현예 51 내지 80 중의 어느 하나에 따른 화합물로서, 식 중 R^1 은 하기 식들로 구성된 군으로부터 선택되고



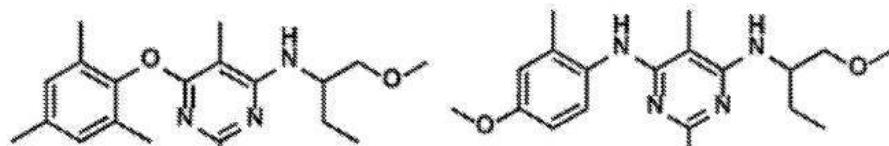
[0150] , 및 .

[0151] 식 중 R^{10} 은 NH 또는 O이다.

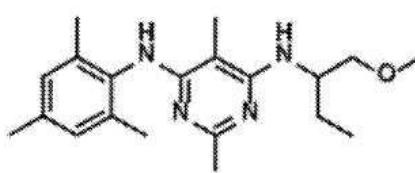
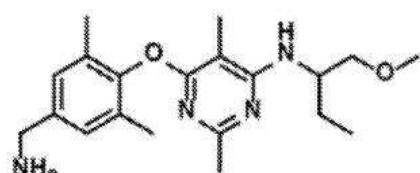
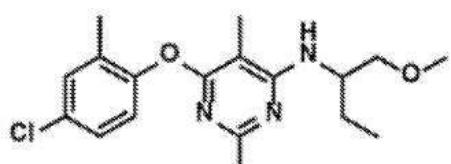
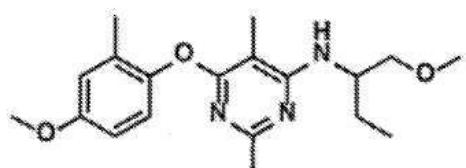
[0152] 구현예 91: 구현예 33 내지 43 중의 어느 하나에 따른 화합물로서, 식 중 R^{10} 은 NH이다.

[0153] 구현예 92: 구현예 33 내지 43 중의 어느 하나에 따른 화합물로서, 식 중 R^{10} 은 O이다.

[0154] 구현예 93: 구현예 51, 55, 61, 62, 및 81 중의 어느 하나에 따른 화합물로서, 상기 화합물은 하기 식들로 구성된 군으로부터 선택된다



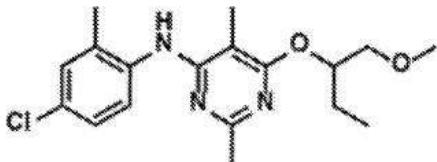
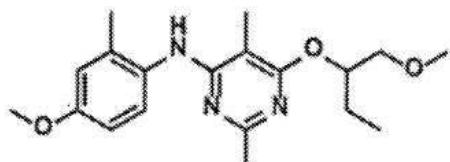
T35



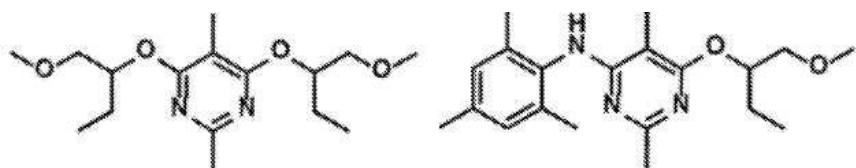
[0155]

[0156]

구현예 94: 구현예 51, 55, 61, 및 62 중의 어느 하나에 따른 화합물로서, 상기 화합물은 하기 식들

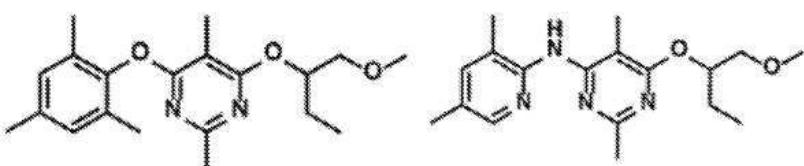


[0158]



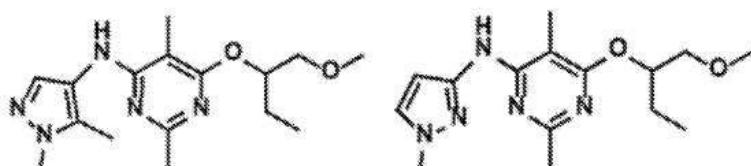
T40

T41



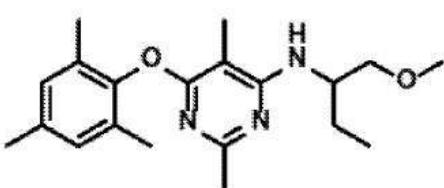
T50

T51

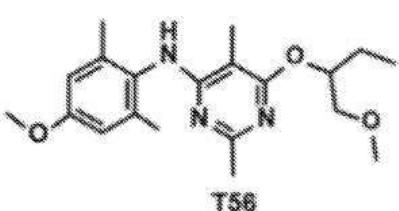


T53

T54



T33



T56

[0160]

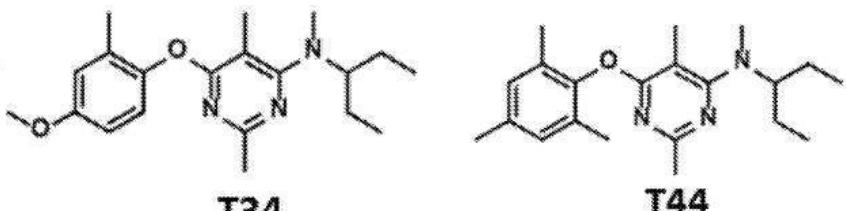
[0161]

[0162]

및/또는 T55로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0163]

구현예 95: 구현예 51, 55, 61, 및 81 중의 어느 하나에 따른 화합물로서, 상기 화합물은 하기 식들로 구성된 군으로부터 선택된다



T34

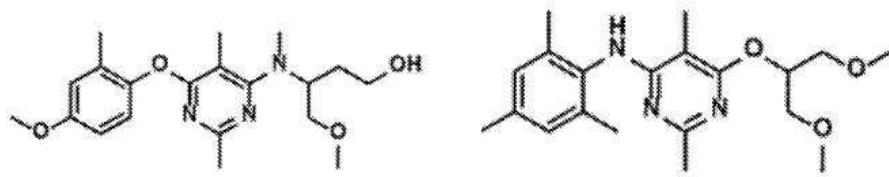
T44

[0165]

및

[0166]

구현예 96: 구현예 51, 55, 61, 및 81 중의 어느 하나에 따른 화합물로서, 상기 화합물은 하기 식들로 구성된 군으로부터 선택된다



[0167]

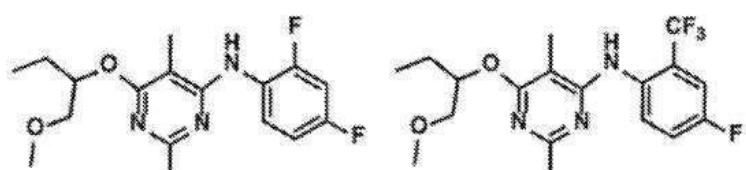
T42

T52

, 및 .

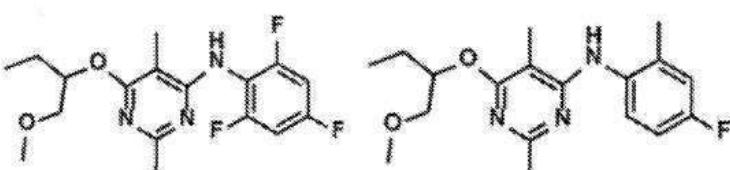
[0168]

구현예 97: 구현예 51, 63, 및 89 중의 어느 하나에 따른 화합물로서, 상기 화합물은 하기 식들로 구성된 군으로부터 선택된다



T45

T46

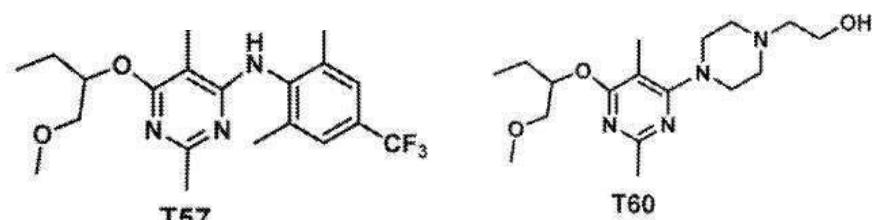


T47

T48

, 및 .

[0169]



T57

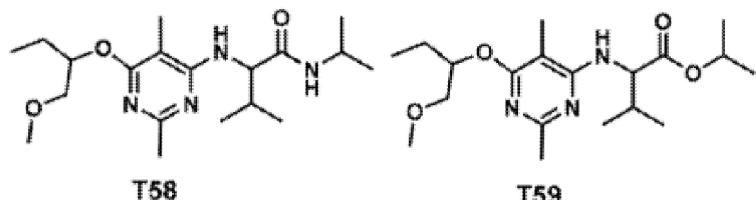
T60

[0170]

, 및 .

[0171]

구현예 98: 구현예 1의 화합물로서, 상기 화합물은 하기 식들로 구성된 군으로부터 선택된 화합물을 포함한다



T58

T59

[0172]

[0173]

구현예 99: 구현예 1 또는 51의 화합물로서, 상기 화합물은 도 2에 나타낸 식에 따른 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 아미드, 용매화물, 또는 전구약물을 포함한다.

[0174]

구현예 100: 구현예 1 내지 99 중의 어느 하나에 따른 화합물에 있어서, 상기 화합물은 실질적으로 순수한 "R" 거울상이성질체이다.

[0175]

구현예 101: 구현예 1 내지 99 중의 어느 하나에 따른 화합물에 있어서, 상기 화합물은 실질적으로 순수한 "S" 거울상이성질체이다.

[0176]

구현예 102: 구현예 1 내지 101 중의 어느 하나에 따른 화합물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 제형.

[0177]

구현예 103: 구현예 102의 제형으로서, 상기 제형은 경구 투여, 비강 투여, 흡입을 통한 투여, 경구 투여, 직

장 투여, 복강내 주사, 혈관내 주사, 피하 주사, 경피 투여, 및 근육내 주사로 구성된 군으로부터 선택된 경로를 통해 투여되도록 제형화된다.

[0178] 구현예 104: 구현예 102 내지 103 중의 어느 하나에 따른 제형으로서, 상기 제형은 단위 투약 제형이다.

[0179] 구현예 105: 구현예 102 내지 104 중의 어느 하나에 따른 제형으로서, 상기 제형은 멀균되어 있다.

[0180] 구현예 106: 포유동물에서 뇌에서의 아밀로이드 침착을 특징으로 하는 질환과 관련된 1개 이상의 증상을 경감시키거나, 또는 상기 증상의 발병을 지연 또는 예방하는 방법으로서, 상기 방법은:

[0181] 상기 포유동물에게 구현예 1 내지 101 중의 어느 하나에 따른 화합물, 또는 구현예 102 내지 105 중의 어느 하나에 따른 약제학적 제형을 투여하는 단계 또는 투여되기를 유발하는 단계를 포함하고, 상기 투여는 상기 1개 이상의 증상을 완화시키기에 충분한 양이다.

[0182] 구현예 107: 포유동물의 뇌에서 베타-아밀로이드 침착을 특징으로 하는 질환의 위험을 감소시키거나, 그 심각성을 약화시키거나 또는 그의 진행 또는 발병을 지연시키는 방법으로서, 상기 방법은:

[0183] 상기 포유동물에게 구현예 1 내지 101 중의 어느 하나에 따른 화합물, 또는 구현예 102 내지 105 중의 어느 하나에 따른 약제학적 제형을 투여하는 단계 또는 투여되기를 유발하는 단계를 포함하고, 상기 투여는 상기 질환의 위험을 감소시키거나, 그 심각성을 약화시키거나 또는 그의 진행 또는 발병을 지연시키기에 충분한 양이다.

[0184] 구현예 108: 구현예 106 내지 107 중의 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 질환은 알츠하이머병, 뇌혈관성 치매, 파킨슨병, 헌팅턴병, 뇌 아밀로이드 혈관병증, 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 외상성 뇌 손상 (TBI), 및 뇌졸중으로 구성된 군으로부터 선택된 질환이다.

[0185] 구현예 109: 알츠하이머 전 상태 및/또는 인지 기능이상의 발병을 예방 또는 지연시키거나, 및/또는 알츠하이머 전 상태 및/또는 인지 기능이상 중의 1개 이상의 증상을 완화시키거나, 또는 포유동물에서 알츠하이머 전 상태 또는 알츠하이머병에 대한 인지 기능이상의 진행을 예방 또는 지연시키는 방법으로서, 상기 방법은:

[0186] 상기 포유동물에게 구현예 1 내지 101 중의 어느 하나에 따른 화합물, 또는 구현예 102 내지 105 중의 어느 하나에 따른 약제학적 제형을 투여하는 단계 또는 투여되기를 유발하는 단계를 포함하고, 상기 투여는 비-아밀로이드형성 경로에 의해 아밀로이드 전구단백질 (APP)의 처리를 촉진하기에 충분한 양이다.

[0187] 구현예 110: 포유동물에서 sAPP α 및/또는 sAPP $\alpha/A\beta42$ 비율이 증가하는 것을 특징으로 하는 비-아밀로이드형 성 경로에 의해 아밀로이드 전구단백질 (APP)의 처리를 촉진시키는 방법으로서, 상기 방법은: 상기 포유동물에게 구현예 1 내지 101 중의 어느 하나에 따른 화합물, 또는 구현예 102 내지 105 중의 어느 하나에 따른 약제학적 제형을 투여하는 단계 또는 투여되기를 유발하는 단계를 포함하고, 상기 투여는 비-아밀로이드형성 경로에 의해 아밀로이드 전구단백질 (APP)의 처리를 촉진하기에 충분한 양이다.

[0188] 구현예 111: 구현예 106 내지 110 중의 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 포유동물은 인간이다.

[0189] 구현예 112: 구현예 106 내지 111 중의 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 포유동물은 경도 인지 손상 (MCI)을 갖는 것으로서 진단된다.

[0190] 구현예 113: 구현예 106 내지 112 중의 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 화합물의 투여는 알츠하이머병에 대한 MCI의 진행을 지연 또는 예방한다.

[0191] 구현예 114: 구현예 106 내지 108, 및 110 내지 111 중의 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 질환은 알츠하이머병이다.

[0192] 구현예 115: 구현예 114의 방법에 있어서, 상기 포유동물은 알츠하이머병을 앓는 것으로서 진단된다.

[0193] 구현예 116: 구현예 106 내지 114 중의 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 포유동물은 알츠하이머병을 발현할 위험이 있다.

[0194] 구현예 117: 구현예 116의 방법에 있어서, 상기 포유동물 알츠하이머병을 앓을 가족성 위험을 갖는다.

[0195] 구현예 118: 구현예 116의 방법에 있어서, 상기 포유동물은 가족성 알츠하이머병 (FAD) 돌연변이를 갖는다.

[0196] 구현예 119: 구현예 116의 방법에 있어서, 상기 포유동물은 APOE $\varepsilon 4$ 대립유전자를 갖는다.

[0197] 구현예 120: 구현예 106 내지 119 중의 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 포유동물은 베타-아밀로이드 플

라크의 형성과 관련되지 않거나 또는 그를 특징으로 하지 않는 신경적 장애에 대한 유전적 위험 인자가 없고 그 인자를 갖지 않는다.

[0198] 구현예 121: 구현예 106 내지 119 중의 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 포유동물은 정신분열증 또는 다른 신경정신 장애를 앓거나 또는 그 위험이 있는 것으로 진단되지 않는다.

[0199] 구현예 122: 구현예 106 내지 121 중의 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 포유동물은 알츠하이머병 이외의 다른 신경 질환 또는 장애를 앓지 않는다.

[0200] 구현예 123: 구현예 106 내지 121 중의 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 포유동물은 알츠하이머병 이외의 다른 신경 질환 또는 장애를 앓는 것으로 진단되지 않거나 또는 그럴 위험이 있는 것으로 진단되지 않는다.

[0201] 구현예 124: 구현예 106 내지 123 중의 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 완화는 Tau, 포스포-Tau (pTau), APPneo, 가용성 A β 40 및 가용성 A β 42로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 성분의 CSF 수준의 감소를 포함한다.

[0202] 구현예 125: 구현예 106 내지 123 중의 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 완화는 포유동물의 뇌에서 플라크 부하의 감소를 포함한다.

[0203] 구현예 126: 구현예 106 내지 123 중의 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 완화는 포유동물의 뇌에서 플라크 형성 속도의 감소를 포함한다.

[0204] 구현예 127: 구현예 106 내지 123 중의 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 완화는 포유동물의 인지 능력의 개선을 포함한다.

[0205] 구현예 128: 구현예 106 내지 123 중의 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 포유동물은 인간이고 상기 완화는 인간에 의한 삶의 질의 감지된 개선을 포함한다.

[0206] 구현예 129: 구현예 106 내지 128 중의 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 본 화합물은 경구로 투여된다.

[0207] 구현예 130: 구현예 106 내지 128 중의 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 투여는 적어도 3주의 기간에 걸쳐 이루어진다.

[0208] 구현예 131: 구현예 106 내지 128 중의 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 투여는 적어도 6 개월의 기간에 걸쳐 이루어진다.

[0209] 구현예 132: 구현예 106 내지 131 중의 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 화합물은 이소포레틱 전달, 경피 전달, 에어로졸 투여, 흡입을 통한 투여, 경구 투여, 정맥내 투여, 및 직장 투여로 구성된 군으로부터 선택된 경로를 통해 투여되도록 제형화된다.

[0210] 구현예 133: 구현예 106 내지 132 중의 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 화합물은 이소포레틱 전달, 경피 전달, 에어로졸 투여, 흡입을 통한 투여, 경구 투여, 정맥내 투여, 및 직장 투여로 구성된 군으로부터 선택된 경로를 통해 투여된다.

[0211] 구현예 134: 구현예 106 내지 133 중의 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 화합물은 트로피세트론, 트로피세트론 유사체, 디설피람, 디설피람 유사체, 호노키올, 호노키올 유사체, 니메타제팜, 니메타제팜 유사체, 도네페질, 리바스티그민, 갈란타민, 타크린, 메만틴, 솔라네주맙, 바피뉴즈마브, 알제메드, 플루리잔, ELND005, 발프로에이트, 세마가세스타트, 로시글리타존, 펜세린, 세메주마브, 디메본, egcrg, 감마가드, PBT2, PF04360365, NIC5-15, 브리오스타틴-1, AL-108, 니코틴아미드, EHT-0202, BMS708163, NP12, 리튬, ACC001, AN1792, ABT089, NGF, CAD106, AZD3480, SB742457, AD02, 후페리진-A, EVP6124, PRX03140, PUFA, HF02, MEM3454, TTP448, PF-04447943, GSK933776, MABT5102A, 탈사클리딘, UB311, 베가세스타트, R1450, PF3084014, V950, E2609, MK0752, CTS21166, AZD-3839, LY2886721, CHF5074, 소염제, 다프손, 항-TNF 항체, 스타틴, 및 BACE 억제제로 구성된 군으로부터 선택된 제제와 함께 투여된다.

[0212] 구현예 135: 키트로서:

[0213] 구현예 1 내지 101 중의 어느 하나에 따른 화합물, 또는 구현예 102 내지 105 중의 어느 하나에 따른 약제학적 제형을 함유하는 컨테이너; 및

[0214] 뇌에서의 아밀로이드 침착을 특징으로 하는 질환과 관련된 1개 이상의 증상을 완화시키기 위한 상기 조성물의 용도 및/또는 1개 이상의 상기 증상의 발병을 지연 또는 예방하는 상기 조성물의 용도를 교시하는 지침용 자료

를 포함하는 키트.

- [0215] 구현예 136: 구현예 135의 키트에 있어서, 상기 질환은 MCI, 알츠하이머병, 뇌혈관성 치매, 파킨슨병, 헌팅턴 병, 뇌 아밀로이드 혈관병증, 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 외상성 뇌 손상 (TBI) 및 뇌졸중으로 구성된 군으로부터 선택된 질환이다.
- [0216] 구현예 137: 구현예 135의 키트에 있어서, 상기 질환은 알츠하이머병이다.
- [0217] 구현예 138: 구현예 135의 키트에 있어서, 상기 질환은 MCI이다.
- [0218] 구현예 139: 포유동물에서 연령 관련 황반 변성 (AMD)을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 상기 방법은:
- [0219] 그의 치료 또는 예방을 요하는 포유동물에게 구현예 1 내지 101 중의 어느 하나에 따른 화합물, 또는 구현예 102 내지 105 중의 어느 하나에 따른 약제학적 제형을, AMD의 1개 이상의 증상을 완화시키거나 및/또는 AMD의 진행을 서행시키거나, 및/또는 AMD의 효과를 역전시키기에 충분한 양으로 투여하는 단계 또는 투여되기를 유발하는 단계를 포함한다.
- [0220] 구현예 140: 구현예 139의 방법에 있어서, 상기 포유동물은 인간이다.
- [0221] 구현예 141: 구현예 139의 방법에 있어서, 상기 포유동물은 AMD를 갖거나 또는 그럴 위험이 있는 것으로 진단된 인간이다.
- [0222] 구현예 142: 포유동물에서 병리학을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 상기 병리학은 정신과 장애 (우울증, 불안-관련된 장애 및 섭식 장애를 포함함), 파킨슨병, 헌팅턴병, 진행성 핵상 마비 및 근위축 측삭 경화증, 쿠싱 질환, 고혈압, 뇌졸중, 과민성 장 증후군, 스트레스-유도된 위궤양화, 월경전 증후군, 성적 기능이상, 조기 분만, 염증성 장애, 알러지, 다발성 경화증, 내장 통증, 수면 장애, 뇌하수체 종양 또는 이소성 뇌하수체-유래된 종양, 만성 피로 증후군, 및 섬유근육통으로 구성된 군으로부터 선택되는 것이고, 상기 방법은:
- [0223] 그의 예방 또는 치료를 요하는 포유동물에게 유효량의 구현예 1 내지 101 중의 어느 하나에 따른 화합물, 또는 구현예 102 내지 105 중의 어느 하나에 따른 약제학적 제형을 투여하는 단계 또는 투여되기를 유발하는 단계를 포함한다.
- [0224] 정의
- [0225] 수용체 길항제는 수용체에 결합할 때 생물학적 반응 자체를 자극하기보다는 효능제-매개된 반응을 차단 또는 약화시키는 수용체 리간드 또는 약물의 유형이다. 이들은 때때로 차단제라 지칭된다; 그 예는 알파 차단제, 베타 차단제, 및 칼슘 채널 차단제를 포함한다. 다양한 구현예에서 수용체 길항제는 직접적인 수용체 길항제, 또는 알로스테릭 수용체 길항제를 포함할 수 있다. 전형적으로, 직접적인 길항제는 친화성을 가지지만 그것의 동족 수용체에 대한 효능은 거의 없거나 또는 전혀 없고, 결합은 전형적으로 그것의 동족 수용체에서 상호작용을 파괴하고 효능제 또는 역효능제의 기능을 억제할 것이다. 직접적인 길항제는 수용체의 활성 오쏘스테릭 (즉, 적절한 위치) 부위 (예를 들어, 그 수용체에 대한 동족 리간드의 결합 부위)에 결합시킴으로써 그것의 효과를 중재한다.
- [0226] "알로스테릭 길항제"는 전형적으로 수용체 상의 다른 부위 (천연 리간드 이외의 (예를 들어, 효능제) 부위)에 결합하거나 또는 이들은 수용체의 활성의 생물학적 조절에 정상적으로 관여되지 않는 고유의 결합 부위에서 상호 작용할 수 있다.
- [0227] 용어들 "알로스테릭 CRFR1 길항제" 또는 "알로스테릭 CRFR1 수용체 길항제" 또는 "알로스테릭 CRFR1R 길항제"는 상호교환적으로 사용되고 CRFR1 수용체에서 알로스테릭 길항제 활성인 화합물을 지칭한다.
- [0228] 용어들 "대상체", "개체", 및 "환자"는 상호 교환 가능하게 사용될 수 있고, 전형적으로 포유동물, 특정 구현예에서 인간 또는 비-인간 영장류이다. 상기 조성을 및 방법은 인간에서 용도와 관련하여 본원에 기재되어 있지만, 이들은 또한 동물 용도, 예를 들어, 수의적 용도에 적합하다. 따라서 특정 예시적 유기체는 인간, 비-인간 영장류, 개과, 말, 고양이, 돼지, 유제류, 토끼목, 등을 포함하지만 이들로만 한정되지 않는다. 따라서, 특정 구현예는 사육된 포유동물 (예를 들어, 개과, 고양이, 말), 실험실 포유동물 (예를 들어, 마우스, 랫트, 토끼, 햄스터, 기니아 피그), 및 농업 포유동물 (예를 들어, 말, 소과, 돼지, 양), 등과 사용하기 위해 본원에 기재된 조성을 및 방법을 고려한다. 용어 "대상"은 병원, 클리닉, 또는 연구 시설과 관련하여 임의의 특정 상태를 가질 것을 요구하지 않는다 (예를 들어, 입원 환자, 연구 참가자, 등).

- [0229] 따라서, 다양한 구현예에서, 상기 대상체는 외래환자로서 또는 다른 임상적 맥락에서 병원, 정신과 치료 시설에서 의사 또는 다른 보건 종사자의 보살핌 하에 있는 인간 (예를 들어, 성인 남성, 성인 여성, 청소년 남성, 청소년 여성, 남자 아동, 여자 아동)일 수 있다. 특정 구현예에서, 상기 대상체는 의사 또는 다른 보건 종사자의 보살핌이나 또는 처방하에 있지 않을 수 있다. 특정 구현예에서 상기 대상체는 의사 또는 보건 종사자의 보살핌 하에 있지 않을 수 있고, 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물을 자기-처방 및/또는 자기-투여할 수 있다.
- [0230] 본 명세서에서 사용된 바의 어구 "그것을 필요로 하는 대상체"는 본원에 열거된 질병 또는 상태로 고통받거나 또는 고통받을 위험에 처한 인프라(infra)로서 기재된 (예를 들어, 취약한 예컨대 유전자적으로 취약한) 환자를 지칭한다.
- [0231] "예방적 유효량"은 원하는 예방적 결과를 달성하기 위해 필요한 투약량으로 필요한 기간 동안 효과적인 양을 지칭한다.
- [0232] 전형적으로, 반드시 그렇지는 않지만, 예방적 용량은 질환에 앞서 또는 초기 단계에서 대상체에게 사용되기 때문에, 예방적 유효량은 치료적 유효량 미만이다.
- [0233] 본원에 사용된 바의 용어들 "치료", "치료하는", 또는 "치료하다"는 질환 또는 상태의 증상 또는 병리학에 대해 바람직한 효과를 생성하는 작용, 특히 본원에 기재된 다중-성분 제형(들)을 이용하여 수행될 수 있는 것들을 지칭하고, 그리고 심지어 치료받고 있는 질환 또는 상태의 1개 이상의 측정가능한 마커에서의 최소 변화 또는 개선을 포함할 수 있지만, 이것으로만 한정되지 않는다. 치료는 또한 그 용어가 적용되는 질환 또는 상태, 또는 그러한 질환 또는 상태의 1개 이상의 증상의 발병을 지연시키거나, 그의 진행을 늦추거나 또는 역전시키거나, 그의 심각성을 감소시키거나 또는 그 질환 또는 상태를 완화시키거나 또는 예방하는 것을 지칭한다. "치료", "치료하는" 또는 "치료하다"는 반드시 해당 질환 또는 상태, 또는 그의 관련된 증상의 완전한 근절 또는 치료를 나타내지는 않는다. 일 구현예에서, 치료는 치료받는 질환의 적어도 하나의 증상의 개선을 포함한다. 개선은 부분적이거나 또는 완전할 수 있다. 이러한 치료를 받는 상기 대상체는 그것을 필요로 하는 임의의 대상체이다. 임상 개선의 예시적인 마커는 당해 분야의 숙련가에게 명백할 것이다.
- [0234] "유효량"은 원하는 치료적 또는 예방적 결과를 달성하기 위해 필요한 투약량으로 필요한 기간 동안 효과적인 양을 지칭한다. 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, CRFR1 길항제) 또는 그의 제형의 "치료적 유효량"은 질환 상태, 개체의 연령, 성별, 및 체중과 같은 인자, 및 개체에서 원하는 반응을 유도하는 치료 능력에 따라 다양할 수 있다. 치료적 유효량은 또한 치료의 임의의 독성 또는 해로운 효과가 실질적으로 부재이거나 치료적으로 유익한 효과에 의해 더 커지는 것이다. 용어 "치료적 유효량"은 본원에 기재된 1개 이상의 활성제 (예를 들어, CRFR1 수용체 길항제) 또는 포유동물 (예를 들어, 환자)에서 질환 또는 장애를 "치료"하는데 효과적인 동일물을 포함하는 조성물의 양을 지칭한다. 일 구현예에서, 치료적 유효량은 신경적 장애와 관련된 적어도 하나의 증상을 개선하거나, 신경 기능을 개선하거나, 신경 질환의 인지, 또는 1개 이상의 마커를 개선하거나, 또는 신경퇴행성 병리학의 치료 또는 예방을 위해 투여된 1개 이상의 의약품의 효능을 증진시키기에 충분한 양이다. 특정 구현예에서, 유효량은 진전 또는 질환을 예방하거나, 진행을 지연시키거나, 또는 질환의 퇴행을 유발하기 위해 단독 또는 약제학적 제제와 조합하기에 충분한 양이거나, 또는 상기 질환에 의해 야기된 증상을 감소시킬 수 있다.
- [0235] 용어 "완화시키는"은 그러한 병리학 또는 질환의 1개 이상의 증상의 감소 또는 제거, 및/또는 그러한 병리학 또는 질환의 1개 이상의 증상의 발병 속도 또는 지연 또는 심각도의 감소, 및/또는 그러한 병리학 또는 질환의 예방을 지칭한다.
- [0236] 본원에 사용된 바의, 어구 "적어도 하나의 증상을 개선하다" 또는 "1개 이상의 증상을 개선하다" 또는 그의 등 가물은 병리학 또는 질환의 1개 이상의 증상의 감소, 제거, 또는 예방을 지칭한다. 본원에 기재된 조성물 (활성제) (예를 들어, 알로스테릭 CRFR1 수용체 길항제, 또는 그의 거울상이성질체, 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 2개 이상의 그의 부분입체이성질체들의 혼합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 아미드, 용매화물, 수화물, 또는 전구약물, 또는 그의 유도체)에 의해 치료받거나, 완화시키거나 또는 예방된 병리학의 예시적 증상은 병리학 또는 질환의 특징인 1개 이상의 마커 (예를 들어, 총-Tau (tTau), 포스포-Tau (pTau), APPneo, 가용성 A β 40, pTau/Ap42 비 및 tTau/Ap42 비, 및/또는 A β 42/A β 40 비, A β 42/A β 38 비, sAPP α , β A P P α / β AP P β 비, β AP P α /A β 40 비, β AP P α /A β 42 비, 등으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 성분의 CSF 수준의 증가)의 감소, 제거, 또는 예방 및/또는 1개 이상의 진단 기준 (예를 들어, 임상 치매 등급 (CDR))의 감소, 안정화 또는 역전을 포함하지만, 이것으로만 한정되지 않는다. 개선된 신경 기능을 위한 예시적 조치는 미니-정신 상태 시험 (MMSE) 또는 폴슈타인 검사 (인지 손상을 선별하기 위해 사용된 설문지 검사), 인

지에 대한 일반 의사의 평가 (GPCOG), Brodaty 등 ((2002) Geriatrics Society 50(3): 530-534)에 의해 기재된 인지 손상에 대한 간단한 선별 검사의 사용을 포함하지만, 이것으로만 한정되지 않는다.

[0237] 본원에 사용된 바의 "투여하다" 또는 "투여하는"은 예컨대 대상체에게 화합물 또는 조성물을 도입하는 것을 의미한다. 이 용어는 임의의 특이적 전달 방식으로 한정되지 않고, 예를 들어, 피하 전달, 정맥내 전달, 근육내 전달, 낭내 전달, 주입 기술에 의한 전달, 경피 전달, 경구 전달, 비강 전달, 및 직장 전달을 포함할 수 있다. 게다가, 상기 전달 방식에 따라, 투여는 예를 들어 보건 전문가 (예를 들어, 의사, 간호사, 등), 약사, 또는 상기 대상체 (즉, 자기-투여)를 포함하는 다양한 개체에 의해 수행될 수 있다.

[0238] 어구 "투여되기를 유발한다"는 의료 전문가 (예를 들어, 의사), 또는 대상체의 의료적 처치를 처방 및/또는 통제하는 사람에 의해 상기 대상체에게 문제의 제제(들)/화합물(들)의 투여를 조절 및/또는 결정하고 및/또는 그의 투여를 허용하도록 취해지는 행동을 지칭한다. 투여되기를 유발하는 것은 적절한 치료 또는 예방 요법의 진단 및/또는 결정, 및/또는 대상체에 대한 특정 제제(들)/화합물의 처방을 포함할 수 있다. 이러한 처방은 예를 들어, 처방전 양식을 작성하고, 의료 기록에 주석을 다는 행위 등을 포함할 수 있다.

[0239] 화합물의 "유도체"는 화학적 변형이 화합물의 1개 이상의 작용기에서 발생하는 화학적으로 변형된 화합물을 의미한다. 그러나 그 유도체는 그것이 유래되는 화합물의 약리적 활성을 유지하거나 또는 증진시키고 및/또는 포유동물에게 투여될 때 상기 화합물의 원하지 않는 부작용을 감소시킬 것으로 기대된다.

[0240] 일반적으로, 수소 또는 H와 특정 원소에 대한 언급은 그 원소의 모든 동위 원소를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, R기가 수소 또는 H를 포함하는 것으로 정의된 경우, 이는 또한 중수소 및 삼중수소를 포함한다. 따라서, 동위원소로 표기된 화합물은 본 발명의 범위 내에 있다.

[0241] 본원에 사용된 바의 용어 "치환된"은 지정된 모이어티의 1개 이상의 수소를 명명된 치환체 또는 치환체들로 치환하는 것을 지칭하고, 다중 치환도는 달리 언급되지 않는 한 허용되며, 단, 치환은 안정한 또는 화학적으로 실행 가능한 화합물을 초래한다. 안정한 화합물 또는 화학적으로 실행 가능한 화합물은 수분 또는 다른 화학적으로 반응 조건의 부재 하에, 적어도 1 주 동안 약 -80°C 내지 약 +40°C의 온도에서 유지될 때 화학 구조가 실질적으로 변경되지 않는 것 또는 환자에게 치료적 또는 예방적 투여에 유용하도록 충분히 오래 그의 완전성을 유지하는 화합물이다. 본원에 사용된 바의 어구 "1개 이상의 ...으로 치환된" 또는 "1회 이상 치환된..."은 1 내지 이 용 가능한 결합 부위의 수를 기반으로 가능한 치환체의 최대 수와 동일한 수많은 치환체를 지칭하고, 단, 안정성 및 화학적 실행성의 상기 조건이 부합된다.

[0242] 용어 "알킬"은 분지형 및 직쇄 알킬기 모두를 포함한다. 전형적인 알킬기는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필 (iPr), n-부틸, sec-부틸, 이소부틸, tert-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, n-헥실, n-헵틸, 이소옥틸, 노닐, 데실, 운데실, 도데실, 테트라데실, 헥사데실, 옥타데실, 에이코실 등등이다.

[0243] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 예를 들어, " C_{0-6} 알킬"은 0-6개의 탄소--즉 직쇄 또는 분지쇄 배치 형태로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소를 갖는 알킬을 의미하도록 사용된다. 어떠한 탄소도 갖지 않는 알킬은 상기 알킬이 말단기일 때 수소이다. 어떠한 탄소도 갖지 않는 알킬은 상기 알킬이 브릿징 (연결) 기일 때 직접적인 결합이다. 알킬기의 비-제한적인 예는 0-1개의 탄소, 0-2개의 탄소, 0-3개의 탄소, 0-4개의 탄소, 0-5개의 탄소, 0-6개의 탄소, 1-2개의 탄소, 1-3개의 탄소, 1-4개의 탄소, 1-5 탄소, 1-6개의 탄소, 2-3개의 탄소, 2-4 개의 탄소, 2-5개의 탄소, 2-6개의 탄소, 3-4개의 탄소, 3-5개의 탄소, 3-6개의 탄소, 4-5개의 탄소, 4-6개의 탄소, 5-6개의 탄소, 5개의 탄소 또는 6개의 탄소를 갖는 것들을 포함한다. 이들 예는 각각 C_{0-1} 알킬, C_{0-2} 알킬, C_{0-3} 알킬, 각각 등으로서 지칭될 수 있다.

[0244] 용어 "알콕시"는 브릿징 산소 원자에 부착된 분지형 및 직쇄 말단 알킬기 모두를 포함한다. 전형적인 알콕시기는 메톡시, 에톡시, n-프로포록시, 이소프로포록시, tert-부톡시 등등을 포함한다.

[0245] 용어 "아미노알킬"은 알킬 라디칼의 아미노 유도체를 지칭한다.

[0246] 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 아이오도를 지칭한다.

[0247] 용어 "아릴"은 선택적으로 치환될 수 있는 폐닐 또는 나프틸을 지칭한다. 전형적인 아릴기는 비제한적으로, 폐닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-브로모페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로페닐, 3-니트로페닐, 3-(트리플루오로메틸)페닐, 2-메톡시페닐, 2-메틸페닐, 3-메틸페닐, 4-메틸페닐, 4-에틸페닐, 2-메틸-3-메톡시페닐, 2,4-디브로모페닐, 3,5-디플루오로페닐, 3,5-디메틸페닐, 2,4,6-트리클로로페닐, 4-메톡시페닐, 나프틸, 2-클로로나프

틸, 2,4-디메톡시페닐, 4-(트리플루오로메틸)페닐, 2-아이오도-4-메틸페닐, 등등을 포함한다.

[0248] 용어들 "헵테로아릴" 또는 "헵트아릴"은 산소, 질소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헵테로원자, 바람직하게는 1 또는 2개의 헵테로원자를 함유하는 치환된 또는 비치환된 3-10 원 불포화된 고리 또는 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 적어도 하나의 헵테로원자를 포함하는 최대 10개의 원자를 함유하는 이환형 불포화된 고리계를 지칭한다. 헵테로아릴의 예는 2-페리디닐 (동의어: 2-페리딜), 3-페리디닐 (동의어: 3-페리딜) 또는 4-페리디닐 (동의어: 4-페리딜), 페라지닐, 2-, 4-, 또는 5-페리미디닐, 페리다지닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 이미다졸릴, 2- 또는 3-티에닐 (동의어: 티오페닐), 2- 또는 3-퓨릴 (동의어: 푸라닐), 페롤릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조푸라닐, 및 벤조티에닐을 포함하지만, 이들로만 한정되지 않는다. 특정 구현예에서 복소환형 고리는 2개 이하의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0249] 용어 아미노아릴"은 아미노 치환된 헵테로아릴을 지칭한다.

[0250] 용어 "펜옥사이드"는 폐놀의 짹염기일 수 있고, 폐놀을 염기(예를 들어 수소화나트륨, 수산화나트륨 등)와 혼합함으로써 합성될 수 있다.

[0251] 거울상이성질체와 관련하여 사용될 때 용어 "실질적으로 순수하다"는 하나의 특정 거울상이성질체 (예를 들어 S 거울상이성질체 또는 R 거울상이성질체)가 그것의 입체이성질체가 실질적으로 없음을 나타낸다. 다양한 구현 예에서 실질적으로 순수하다는 특정 거울상이성질체가 정제된 화합물의 적어도 70%, 또는 적어도 80%, 또는 적어도 90%, 또는 적어도 95%, 또는 적어도 98%, 또는 적어도 99%임을 나타낸다. 실질적으로 순수한 거울상이성질체를 생성하는 방법은 당해 분야의 숙련가에게 잘 알려져 있다. 예를 들어, 단일 입체이성질체, 예를 들어, 그것의 입체이성질체가 실질적으로 없는 거울상이성질체는 광학 활성 분해제를 사용하는 부분입체이성질체의 형성과 같은 방법을 사용하여 라세미 혼합물의 분할에 의해 수득될 수 있다 (예를 들어, Stereochemistry of Carbon Compounds, (1962) E. L. Eliel에 의해, McGraw Hill; Lochmuller (1975) J. Chromatogr., 113(3): 283-302 참조). 키랄 화합물의 라세미 혼합물은: (1) 키랄 화합물에 의한 이온성, 부분입체이성질체 염의 형성 및 분별 결정 또는 다른 방법에 의한 분리, (2) 키랄 유도체화 시약에 의한 부분입체이성질체 화합물의 형성, 부분입체이성질체의 분리, 및 순수한 입체이성질체로의 전환, 및 (3) 직접적으로 키랄 조건하에 실질적으로 순수한 또는 강화된 입체이성질체의 분리를 포함하지만, 이들로만 제한되지 않는 임의의 적합한 방법에 의해 분리 및 단리될 수 있다. 거울상이성질체의 분리에 대한 또 다른 접근법은 서비스 기준 요금으로 Chiral Technologies (www.chiraltech.com)에 의해 행해진 것과 같이 유기 이동상을 사용하는 Diacel 키랄 칼럼 및 용출을 사용하는 것이다.

도면의 간단한 설명

[0252] 도 1은 CRF1 수용체 (CRFR1) 상의 알로스테릭 부위와 상호작용하는 코르티코트로핀-방출 인자 1 (CRF1) 길항제의 작용을 개략적으로 예시한다.

도 2는 CRFR1 수용체 길항제를 예시한다.

도 3은 T36 및 T37에 대한 합성 반응식을 예시한다.

도 4는 미세유체 반응기 셋업에 대한 도식을 예시한다.

도 5는 T38의 합성을 위한 반응식을 예시한다.

도 6a 및 6b는 T39, T41, 및 T45 (도 6a), 및 T46, T47, 및 T48 (도 6b)의 합성을 위한 반응식을 예시한다.

도 7a는 tau 및 ptau 수준을 도시하고, 그리고 도 7b는 SH-SY5Y 세포 내의 ptau/tau 농도를 도시한다.

도 8a는 tau 및 ptau 수준을 도시하고, 그리고 도 8b는 CRF 도전에 의한 SH-SY5Y 세포 내의 ptau/tau 농도를 도시한다.

도 9는 1 μ M 화합물 및 100 nM CRF가 모두 24시간 동안 SH-SY5Y 세포 내에 존재할 때 SH-SY5Y 세포 내의 ptau 수준 (상단부) 및 ptau/tau 비 (바닥)를 도시한다.

도 10은 (상단부) 존재 하 또는 (바닥) T41 부재 하에 3일 후 생체 내 약동학을 도시한다.

도 11은 전-연구 (상단부) 및 후-연구 (바닥) 및 치료에 반응하여 변별도 (신규성 선호)를 도시한다.

도 12는 생체 내 ptau (상단부), 총 tau (중간) 및 ptau/총 tau 비 (바닥)를 도시한다.

도 13은 T41로 치료한 후 sAPP α 후-연구를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0253]

다양한 구현예에서 CRFR1 수용체의 신규한 알로스테릭 길항제가 제공된다. 알로스테릭 CRFR1 수용체 길항제가 알츠하이머병 (AD) 모델에서 p-Tau 수준을 조절하는데 효과적이라는 놀라운 발견이 있었다. 특정 이론에 구속되지 않으면서, 알로스테릭 CRFR1 길항제인, 본원에 기재된 화합물은 CRFR1 수용체에 대한 더 큰 선택성을 갖고 따라서 직접적인 CRFR1 수용체 길항제에 비교하여 더 큰 안전성 프로파일을 갖는 것으로 믿어진다.

[0254]

AD 동물 모델에서 p-tau 수준을 조절하기 위한 그것의 능력으로 증거된 바와 같이, 본원에 기재된 화합물은 특히, 아밀로이드 형성 과정을 특징으로 하는 병리학의 예방 및/또는 치료에서 그 유용성을 찾을 수 있는 것으로 믿어진다.

[0255]

본원에 기재된 화합물의 T 시리즈 (예를 들어, T33, T34, T35, T36, T37, T38, T39, T40, T41, T42, T43, T44, T45, T46, T47, T48, T49, T50, T51, T52, T53, T54, T55, T56, T57, T58, T59, T60, T61)는 CRF1 수용체 (CRFR1) 상의 알로스테릭 부위와 상호작용하는 코르티코트로핀-방출 인자 1 (CRF1) 길항제이다 (예를 들어, 도 1 참조). 만성 스트레스는 미세소관-안정화 단백질 타우의 증가된 인산화를 초래할 수 있고, tau (ptau)의 이러한 하이퍼인산화는 알츠하이머병 (AD)의 특징인 신경 섬유 엉킴의 형성과 관련된다. 많은 연구는 AD에서 인지력 감퇴와 함께 아밀로이드 플라크 부하보다 신경 섬유 엉킴 부하와 더 밀접한 연관이 있음을 나타낸다. AD 외에, p타우의 증가 및 엉킴 형성은 AD와 구별되는 타우병증, 신경퇴행성 질환에서 발생한다.

[0256]

코르티코트로핀-방출 호르몬 또는 인자 (CRH, CRF)는 스트레스에 반응하여 방출되고 CRFR1 수용체에 결합하고, 궁극적으로 타우의 증가된 인산화를 촉발한다. 직접적인 리간드-부위 길항제가 존재하고 이는 ptau를 낮추는 것으로 밝혀졌다. 알로스테릭 길항제는 리간드 결합 부위에서 결합하지 않지만, 오히려 그로부터 원격 부위에 결합하고; 그것은 형태적 변화를 유도하거나 또는 신호전달을 방해함으로써 효과적인 리간드 결합을 예방하거나 또는 감소시킬 수 있다. 이러한 유형의 길항작용은 수용체 유형 및/또는 리간드에 대해 더욱 특이적일 수 있으며, 이러한 특이성/선택성은 길항제의 오프-타겟 효과를 감소시킬 수 있다.

[0257]

다른 CRFR1 수용체 길항제와 마찬가지로, 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, "T 시리즈" 화합물)은 또한 우울증, 불안-관련된 장애 및 섭식 장애를 포함하는 다양한 정신과 장애 및 신경 질환의 치료에서, 및 파킨슨병, 헌팅턴병, 진행성 핵상 마비 및 근위축 축삭 경화증의 병인 및 병리생리학 그의 유용성을 찾는 것으로 믿어진다. 추가로, 본원에 기재된 화합물은 쿠싱 질환, 고혈압, 뇌졸중, 과민성 장 증후군, 스트레스-유도된 위궤양화, 월경전 증후군, 성적 기능이상, 조기 분만, 염증성 장애, 알러지, 다발성 경화증, 내장 통증, 수면 장애, 뇌하수체 종양 또는 이소성 뇌하수체-유래된 종양, 만성 피로 증후군 및 섬유근육통 등의 상태의 예방 및 치료에 사용될 수 있는 것으로 믿어진다.

[0258]

알츠하이머병 (및 아밀로이드형성 MCI)과 같은 아밀로이드형성 병리학과 관련하여, 알츠하이머병 (AD)의 우세한 견해는 아밀로이드-베타 웨타이드가 금속 결합, ROS 생산, 및 막 손상과 같은 화학적 및 물리적 기전을 통해 독성을 유발한다는 것이 주목된다. 우리의 데이터는 APP에 의해 매개된 생리적 신호전달에서 불균형으로서 AD의 대안적인 견해를 시사한다. 이 모델에서, A β 는 항-트로핀으로서 생리적으로 기능하고, APP에 대한 A β 결합은 신경돌기 수축 및 세포사를 매개하는 웨타이드의 형성을 유도한다 (예를 들어, Lu 등, (2000) Nat. Med., 6: 397-404 참조). 생리적 신호전달에서 이러한 불균형은 아밀로이드형성 경로에 의한 APP의 증가된 처리 및 비-아밀로이드형성 경로에 의한 APP의 감소된 처리를 초래할 수 있다.

[0259]

아밀로이드형성 경로에서 β -세크레타제가 A β 의 아미노 말단에서 APP를 절단할 때 발병되고, 그것에 의해 APPs β 외부도메인 ("sAPP β ")을 방출한다. 그에 반해서, 비-아밀로이드형성 경로에서, APP는 A β 서열 내의 α -세크레타제에 의해 최초로 절단되고, APPs α 외부도메인 ("sAPP α ")을 방출한다. 비아밀로이드형성 및 아밀로이드형성 경로에 의한 APP 처리는 당업계에 공지되어 있고 예를 들어, Xu (2009) J Alzheimer's Dis. 16(2):211-224 and De Strooper 등 (2010) Nat. Rev. Neurol. 6(2) 99-107에 의해 검토된다.

[0260]

특정 이론에 구속되지 않으면서, 본원에 기재된 화합물은 특히, 비-아밀로이드형성 경로에 의한 APP의 처리를 촉진하고 및/또는 아밀로이드형성 경로에 의한 APP의 처리를 감소 또는 억제하기 위해 사용될 수 있는 것으로 믿어진다.

[0261]

따라서, 다양한 구현예에서 포유동물에서 뇌에서 아밀로이드 침착을 특징으로 하는 질환 (예를 들어, 알츠하이

머병, 뇌혈관성 치매, 파킨슨병, 헌팅턴병, 뇌 아밀로이드 혈관병증, 등)과 관련된 1개 이상의 증상을 경감시키거나, 또는 증상의 발병을 지연 또는 예방하는 조성물 및 방법이 제공된다. 포유동물의 뇌에서 베타-아밀로이드 침착을 특징으로 하는 질환 (예를 들어, 알츠하이머병, 뇌혈관성 치매, 파킨슨병, 헌팅턴병, 뇌 아밀로이드 혈관병증, 등)의 위험을 감소시키거나, 그 심각도를 약화시키거나, 또는 그 질환의 진행 또는 발병을 지연시키는 조성물 및 방법이 또한 제공된다. 특정 구현예에서 알츠하이머 전 상태 및/또는 인지 기능이상의 발병을 예방 또는 지연시키거나, 및/또는 알츠하이머 전 상태 및/또는 인지 기능이상 중의 1개 이상의 증상을 완화시키거나, 또는 포유동물에서 알츠하이머 전 상태 또는 알츠하이머병에 대한 인지 기능이상의 진행을 예방 또는 지연시키는 조성물 및 방법이 제공된다. 특정 구현예에서 포유동물에서 sAPP α 및/또는 sAPP α/Aβ 42 비율이 증가하는 것을 특징으로 하는 비-아밀로이드형성 경로에 의해 아밀로이드 전구단백질 (APP)의 처리를 촉진시키는 조성물 및 방법이 제공된다.

[0262] 따라서, 다양한 구현예에서, 조절을 위해서 및 특히 아밀로이드형성 병리학 (예를 들어, MCI, 알츠하이머병, 연령 관련 황반 변성 (AMD), 뇌혈관성 치매, 파킨슨병, 등)의 감소에 있어서 본원에 기재된 1개 이상의 CRFR1 수용체 길항제 (예를 들어, 식 I, 도 2, 표 5, 등 참조) 또는 그의 제형 및/또는 그의 거울상이성질체, 및/또는 거울상이성질체의 혼합물, 및/또는 그의 2 이상의 부분입체이성질체의 혼합물, 및/또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 에스테르, 아미드, 용매화물, 수화물, 또는 전구약물, 및/또는 그의 유도체의 용도가 제공된다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물 및/또는 제형은 알츠하이머 전 상태 및/또는 인지 기능이상의 발병을 예방 또는 지연시키거나, 및/또는 알츠하이머 전 상태 및/또는 인지 기능이상의 1개 이상의 증상을 완화시키거나, 및/또는 알츠하이머 전 상태의 진행 또는 알츠하이머병에 대한 인지 기능이상을 예방 또는 지연시키기 위해 사용된다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물 및 제형은 포유동물에서 뇌에서 아밀로이드 침착을 특징으로 하는 질환과 관련된 1개 이상의 증상을 경감시키거나, 또는 상기 증상의 발병을 지연 또는 예방하는 방법에 사용된다. 특정 구현예에서, 포유동물의 뇌에서 베타-아밀로이드 침착을 특징으로 하는 질환의 위험을 감소시키거나, 그 심각성을 약화시키거나 또는 그의 진행 또는 발병을 지연시키는 방법이 또한 제공된다. 또한, 포유동물에서 비-아밀로이드형성 경로에 의해 아밀로이드 전구단백질 (APP)의 처리를 촉진하는 방법이 제공된다.

[0263] 전형적으로 이들 방법 각각은 본원에 기재된 1개 이상의 CRFR1 수용체 길항제(들) 화합물 또는 그의 제형 및/또는 그의 거울상이성질체, 및/또는 그의 거울상이성질체의 혼합물, 및/또는 그의 2개 이상의 부분입체이성질체의 혼합물, 및/또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 아미드, 용매화물, 수화물, 또는 전구약물, 및/또는 그의 유도체를 원하는 활성 (예를 들어, 뇌에서 아밀로이드 침착을 특징으로 하는 질환과 관련된 1개 이상의 증상을 완화시키거나, 또는 상기 증상의 발병을 지연 또는 예방하거나, 및/또는 포유동물의 뇌에서 베타-아밀로이드 침착을 특징으로 하는 질환의 위험을 감소시키거나, 그 심각도를 약화시키거나 또는 그 질환의 진행 또는 발병을 지연시키거나, 및/또는 비-아밀로이드형성 경로에 의해 아밀로이드 전구단백질 (APP)의 처리를 촉진시키는 활성)을 생성하기에 충분한 양으로 투여하는 단계를 포함한다.

[0264] 본원에 기재된 방법은 주로 경도 인지 손상 (MCI) 및 알츠하이머병 (AD)의 맥락에서 상세히 설명되지만, 이들은 아밀로이드증을 특징으로 하는 다른 병리학에 동등하게 적용될 수 있다고 믿어진다. 아밀로이드 플라크 형성을 특징으로 하는 상태의 예시적이지만 비제한적인 목록이 표 1에 도시되어 있다.

표 1. 아밀로이드 형성/침착을 특징으로 하는 예시적이지만, 비제한적인 병리학

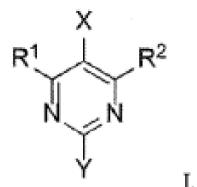
질병	특징적 단백질	약어
알츠하이머병	베타 아밀로이드	A β
제2형 당뇨병	IAPP(아밀란)	AIAPP
파킨슨병	알파-시누클레인	
전염성 해면상 뇌병증, 예, 소 해면상 뇌병증	프리온	APrP
현팅턴병	현팅턴	
갑상선의 수질 암종	칼시토닌	ACal
심장 부정맥, 고립된 심방	심방 나트륨이뇨 인자	AANF
아밀로이드증		
죽상 동맥 경화증	아포리포프로테인 AI	AApoAI
류머티스 관절염	혈청 아밀로이드 A	AA
대동맥 내막 아밀로이드	메딘	AMed
프롤락시종	프로락틴	APro
가족성 아밀로이드 다발신경병증	트랜스티레틴	ATTR
유전성 비신경병성 전신성 아밀로이드증	리소자임	ALys
투석 관련 아밀로이드증	베타 2 마이크로글로불린	A β 2M
필란드식 아밀로이드증	겔졸린	AGel
격자 각막 이영양증	케라토에피텔린	AKer
대뇌 아밀로이드 혈관병증	베타 아밀로이드	A β
대뇌 아밀로이드 혈관병증(아이슬란드 타입)	시스타틴	ACys
전신성 AL 아밀로이드증	면역글로부린 경쇄 AL	AL
산발성 봉입체 근염	S--IBM	없음
연령 관련 황반 맴성 (AMD)		
뇌혈관성 치매		

[0265]

알로스테릭 CRFR1 수용체 길항제.

[0267]

상기에 설명한 바와 같이, 본원에 기재된 CRFR1 수용체 길항제, 특히 본원에 기재된 알로스테릭 CRFR1 수용체 길항제가 알츠하이머병 (AD) 모델에서 p-Tau 수준을 조절하는데 효과적이라는 것은 놀라운 발견이다. 특정 구현 예에서 상기 CRFR1 수용체 길항제는 하기 식 I에 따른 화합물:

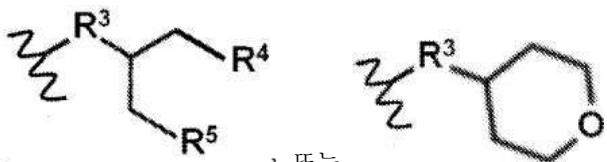


[0268]

또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 아미드, 또는 전구약물이고, 식 중 X 및 Y는 Me (CH_3), H, CF_3 , 중수소화된 메틸, 및 할로겐으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; R^1 은 선형 또는 치환된 아미노알킬, 치환된 펜옥사이드, 비치환된 펜옥사이드, 치환된 알콕시드, 비치환된 알콕시드, 치환된 아미노아릴, 비치환된 아미노아릴, 비치환된 아미노헤테로아릴, 및 치환된 아미노헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택된 모이어티이거나 또는 이를 포함하며; 및 R^2 는 선형 또는 치환된 알콕시드, 펜옥사이드, 치환된 아미노알킬, 비치환된 아미노알킬, 및 피란 (예를 들어, 테트라하이드로-2H-피란-4-옥사이드)로 구성된 군으로부터 선택된 모이어티이거나 또는 이를 포함한다. 특정 구현 예에서 R^1 은 선형 또는 치환된 아미노알킬, 치환된 또는 비치환된, 아미노아릴, 아미노헤테로아릴, 치환된 아미노헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고, R^2 는 선형 또는 치환된 알콕시드 또는 펜옥사이드로 구성된 군으로부터 선택된다. 특정 구현 예에서, X는 CH_3 이거나, 또는 Y는 CH_3 이거나 또는

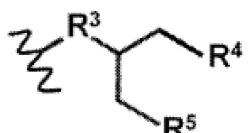
X 및 Y 둘 모두는 CH_3 이다. 다양한 구현예에서 본 화합물은 알로스테릭 CRFR1 수용체 길항제이다.

[0270] 특정 구현예에서 X는 CH_3 이고, 그리고/또는 Y는 CH_3 이다. 특정 구현예에서 R^2 는 하기 식이고



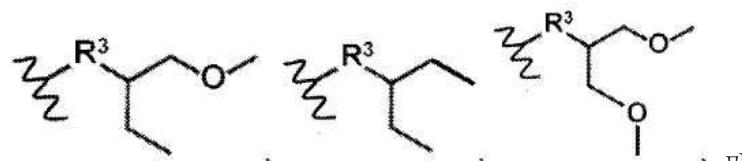
[0271]

[0272] 식 중, R^3 은 O, NH, 및 NCH_3 으로 구성된 군으로부터 선택되고; R^4 는 OCH_3 , CH_3 , CH_2OH 로 구성된 군으로부터 선택되며; 및 R^5 는 CH_3 , 및 OCH_3 로 구성된 군으로부터 선택된다. 특정 구현예에서 R^2 는 하기 식과 같다

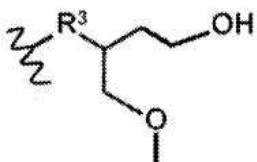


[0273]

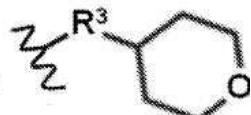
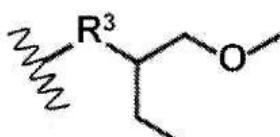
[0274] 특정 구현예에서 R^4 는 OCH_3 이고, 특정 구현예에서 R^4 는 CH_3 이며, 특정 구현예에서, R^4 는 CH_2OH 이다. 특정 구현예에서 R^5 는 CH_3 이고, 특정 구현예에서, 및 특정 구현예에서, R^5 는 OCH_3 이다. 특정 구현예에서 R^2 는 하기 식으로 구성된 군으로부터 선택된다



[0275]



[0276]



[0277]

특정 구현예에서 R^2 는 식
이다

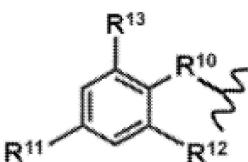
인 한편, 다른 구현예에서, R^2 는 식

[0278]

전술한 구현예들 중의 특정 구현예에서, R^3 은 O인 한편, 다른 구현예에서, R^3 은 NH이고, 다른 구현예에서, R^3 은 NCH_3 이다.

[0279]

특정 구현예에서 R^1 은 하기 식이고

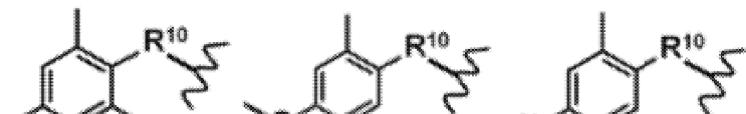


[0280]

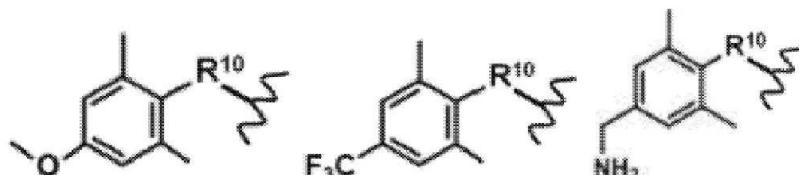
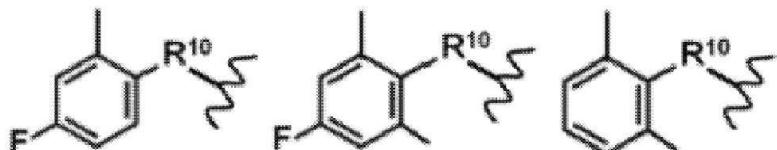
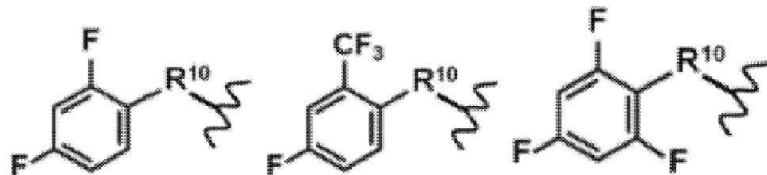
[0281] 식 중 R^{10} 은 NH 또는 O이고; R^{11} 은 H, CH_3 , OCH_3 , 할로젠, CH_2NH_2 , CN, 및 CR^8_3 으로 구성된 군으로부터 선택되며,

식 중, R^8 은 할로겐 (예를 들어, Cl 또는 F)이고; R^{12} 는 H, CH_3 , 또는 할로겐으로 구성된 군으로부터 선택되며; 및 R^{13} 은 CH_3 , 할로겐, 및 CR_3^9 으로 구성된 군으로부터 선택되고, 식 중, R^9 은 할로겐 (예를 들어, Cl 또는 F)이다. 특정 구현예에서, R^{11} 은 H이거나, 또는 특정 구현예에서, R^{11} 은 CH_3 이거나, 또는 특정 구현예에서, R^{11} 은 OCH_3 이거나, 또는 특정 구현예에서 R^{11} 은 할로겐 (예를 들어, Cl 또는 F)이거나, 또는 특정 구현예에서, R^{11} 은 CH_2NH_2 이거나 또는 특정 구현예에서, R^{11} 은 CN이거나, 또는 특정 구현예에서, R^{11} 은 CF_3 이다.

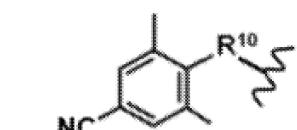
[0282] 특정 구현예에서 R^{12} 는 H이거나, 또는 특정 구현예에서 R^{12} 는 할로겐이거나, 또는 특정 구현예에서 R^{12} 는 CH_3 이다. 특정 구현예에서 R^1 은 하기 식들로 구성된 군으로부터 선택되고



[0283]

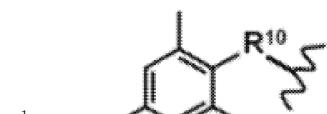
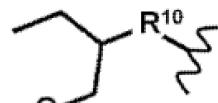
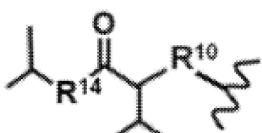


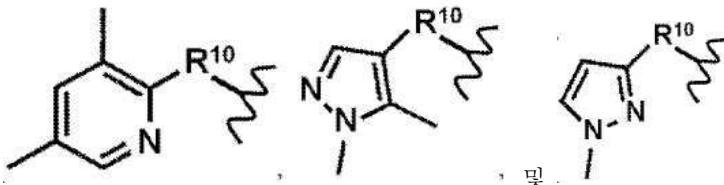
[0284]



[0285]

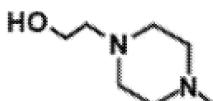
특정 구현예에서,

 R^1 은 식이고, 식 중 R^{10} 은이고, 식 중 R^{10} 은 NH 또는 O이고; 그NH 또는 O이고, 특정한 다른 구현예에서, R^1 은 식리고 R^{14} 는 NH 또는 O이다. 특정 구현예에서, R^1 은 하기 식들로 구성된 군으로부터 선택되고



[0288] 식 중 R^{10} 은 NH 또는 O이다. 특정 구현예에서 R^{10} 은 NH이다. 특정 구현예에서 R^{10} 은 O이다. 특정 구현예에서,

[0289] R^1 은 하기 식과 같다



[0291] 특정 구현예에서 본 화합물은 T41, T33, T34, T35, T36, T37, T38, T39, T42, T43, T44, T45, T46, T47, T48, T49, T50, T51, T52, T55, T56, 및 T57, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 아미드, 용매화물, 또는 전구약물로 구성된 군으로부터 선택된다. 특정 구현예에서 상기 화합물은 T41, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 아미드, 용매화물, 또는 전구약물을 포함한다. 특정 구현예에서 본 화합물은 T53, 및 T54 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 아미드, 용매화물, 또는 전구약물로 구성된 군으로부터 선택된다. 특정 구현예에서 본 화합물은 T58, 및 T59 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 아미드, 용매화물, 또는 전구약물을 구성된 군으로부터 선택된다. 특정 구현예에서 본 화합물은 T60 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 아미드, 용매화물, 또는 전구약물이다. 특정 구현예에서 본 화합물은 T61 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 아미드, 용매화물, 또는 전구약물이다. 특정 구현예에서 화합물은 도 2에 나타낸 식에 따른 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 아미드, 용매화물, 또는 전구약물을 포함한다. 특정 구현예에서 본 화합물은 실질적으로 순수한 "R" 거울상이성질체이다. 특정 구현예에서 본 화합물은 실질적으로 순수한 "S" 거울상이성질체이다.

[0292] 본원에 기재된 화합물의 제조 방법은 본원에 제공된 실시예들에 예시되어 있다. 본원에 제공된 교시를 사용하여, 본원에 기재된 화합물의 수많은 변이체 및/또는 유도체는 당해 분야의 숙련가에 의해 용이하게 합성될 것이다.

[0293] 또한 본원에 제공된 조성물 및 방법의 범위 내에 포함된 것은 본원에 도시된 식 (예를 들어, 식 (I))로 표시되는 화합물의 개별적인 거울상이성질체 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 그뿐만 아니라 이들의 임의의 전체적 또는 부분적 라세미 혼합물이다. 상기 조성물 및 방법은 또한 본원에 기재된 식으로 표시되는 화합물의 개별 거울상이성질체 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염뿐만 아니라 1개 이상의 입체중심이 역전된 그의 부분 입체이성질체를 갖는 혼합물을 커버한다. 달리 언급되지 않는 한, 본원에 묘사된 구조물은 또한 1개 이상의 동 위원소 풍부한 원자의 존재 하에서만 상이한 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 중수소 또는 삼중수소에 의한 수소 원자의 치환, 또는 ^{13}C - 또는 ^{14}C -강화된 탄소에 의한 탄소 원자의 치환을 제외하고는 본 발명의 구조를 갖는 화합물은 본 발명의 범위 내에 있다. 비록 그들 형태는 화학식으로 명시적으로 묘사될 수 없더라도, 식(I)은 또한 포함된 화합물의 임의의 호변이성질체 형태를 암시적으로 포함한다.

본 방법으로 이득을 볼 수 있는 대상체

[0295] 본원에 기재된 방법을 사용하는 치료를 잘 받아들일 수 있는 대상체/환자는 질환 (예를 들어, 아밀로이드 플라크 형성을 특징으로 하는 병리학)의 위험이 있지만 증상을 나타내지 않는 개체뿐만 아니라 현재 증상을 나타내는 대상체를 포함한다. 따라서, 특정 대상체는 알츠하이머 전 상태 및/또는 인지 기능이상 (예를 들어, MCI)의 발병에 대한 증가된 위험이 있는 대상체, 및/또는 알츠하이머 전 상태 및/또는 인지 기능이상 (예를 들어, MC I)을 갖는 것으로서 진단된 대상체를 포함한다.

[0296] 따라서, 다양한 구현예에서, CRFR1 수용체 길항제 (또는 그의 제형 및/또는 그의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 또는 그의 2개 이상의 부분입체이성질체의 혼합물; 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 아미드, 용매화물, 수화물, 또는 그의 전구약물, 또는 그의 유도체)를 이용하는 치료적 및/또는 예방적 방법이 제공된다. 전형적으로 그 방법들은 본원에 기재된 1개 이상의 CRFR1 수용체 길항제 및/또는 그의 제형을 대상체에게 (예를 들어, 그를 필요로 하는 인간에게) 원하는 치료적 또는 예방적 결과를 실현하기에 충분한/효

과적인 양으로 투여하는 단계를 포함한다.

[0297] 예방

[0298] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 CRFR1 수용체 길항제 (또는 그의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 또는 그의 2개 이상의 부분입체이성질체의 혼합물; 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 아미드, 용매화물, 수화물, 또는 전구약물 또는 이의 유도체, 및/또는 이들 중의 임의의 것을 포함하는 제형)는 다양한 예방적 맥락에서 이용된다. 따라서, 예를 들어, 특정 구현예들에서, CRFR1 수용체 길항제(들)은 알츠하이머 전의 인지 기능이상의 발병을 예방 또는 지연시키기 위해서, 및/또는 알츠하이머 전 상태의 증상 및/또는 인지 기능이상을 완화시키기 위해서, 및/또는 알츠하이머 전 상태 및/또는 알츠하이머병에 대한 인지 기능이상의 진행을 예방 또는 지연시키기 위해 사용될 수 있다.

[0299] 따라서 특정 구현예에서, 본원에 기재된 예방적 방법은 초기 MCI 및/또는 초기 알츠하이머병 (AD) 병리적 변화의 "위험이 있거나" 및/또는 그러한 증거가 있는 것으로 확인되었지만, MCI 또는 치매에 대한 임상 기준을 충족시키지 못한 대상체에 대해 고려된다. 특정 이론에 구속되지 않으면서, 심지어 질환의 이러한 "전임상" 단계는 AD 치매로 진행될 위험에 처한 AD-병리생리적 과정(들) (AD-P로 약칭됨, 예를 들어, Sperling 등, (2011) Alzheimer's & Dementia, 1-13 참조)을 시사하는 바이오마커 증거를 갖는 완전히 무증상인 개체로부터 이미 MCI(예를 들어, Albert 등, (2011) Alzheimer's and Dementia, 1-10 (doi:10.1016/j.jalz.2011.03.008) 참조)에 대한 매우 미묘한 감소를 보이지만 그에 대한 표준화된 기준을 충족시키지 않는 바이오마커-양성 개체에 이르기까지 연속성을 나타내는 것으로 믿어진다.

[0300] 이 후자 그룹의 개체들은 "MCI가 아니라 정상적이지 않음"으로 분류될 수도 있지만, "전-증상" 또는 "전-임상" 또는 "무증상" 또는 "프리매니페스트"로 지정될 수 있다). 다양한 구현예에서, 전-증상 AD의 이러한 연속성은 또한 (1) 이들이 AD-P 바이오마커-양성인 지점에서 AD 치매를 발현할 위험이 증가된 것으로 알려지거나 또는 그렇게 믿어지는 1개 이상의 아포지질단백질 E (APOE) ε 4 대립유전자를 보유하고 있는 개체, 및 (2) 상염색체 우성 돌연변이의 운반자로서, 그 병의 전 증상 바이오마커-양성 단계에 있고, 거의 틀림없이 임상 증상을 나타내고 치매로 진행할 것인 개체를 포함할 수 있다.

[0301] AD-P의 가장 널리 검증된 바이오마커가 비정상으로 되고 마찬가지로 정렬된 방식으로 천장에 도달하는 바이오마커 모델이 제안되었다 (예를 들어, Jack 등, (2010) Lancet Neurol., 9: 119-128. 참조). 이 바이오마커 모델은 (전-AD/AD)의 제안된 병리생리적 서열과 유사하며, AD의 전임상 (무증상) 단계를 추적하는 것과 관련된다 (예를 들어, Sperling 등, (2011) Alzheimer's & Dementia, 1-13에서 도 3 참조). 뇌 아밀로이드증의 바이오마커는 CSF Aβ₄₂의 감소 및 양전자 방출 단층촬영 (PET) 촬영 영상 상의 증가된 아밀로이드 추적자 체류를 포함하지만, 이로만 한정되지 않는다. 상승된 CSF tau는 AD에 특이적이지 않고 뉴런 손상의 바이오마커인 것으로 생각된다. 대사저하증의 측두 두정 패턴에 의한 PET 상의 감소된 플루오로데옥시글루코스 18F (FDG) 흡수는 AD-관련된 시냅스 기능이상의 바이오마커이다. 내측 측두엽, 주위 변연계 및 측두 두정 피질을 포함하는 특징적인 패턴의 구조적 자기 공명 영상 (MRI)에 대한 뇌 위축증은 AD-관련된 신경퇴행의 바이오마커이다. 다른 마커는 용적 측정 MRI, FDG-PET, 또는 혈장 바이오마커를 포함하지만, 이들로만 한정되지 않는다 (예를 들어, Vemuri 등, (2009) 신경학, 73: 294-301; Yaffe 등, (2011) JAMA 305: 261-266 참조).

[0302] 특정 구현예에서, 본원에 고려된 예방적 방법에 적합한 대상체는 무증상 뇌 아밀로이드증을 특징으로 하는 대상체를 포함하지만, 이로 한정되지 않는다. 다양한 구현예에서, 이들 개체는 PET 아밀로이드 촬영 영상 상의 상승된 추적자 체류를 갖는 Aβ 축적 및/또는 CSF 검정에서 낮은 Aβ₄₂의 바이오마커 증거를 갖지만, 전형적으로 신경퇴행 또는 미묘한 인지 및/또는 행동 징후를 시사하는 추가의 뇌 변경의 어떠한 검출가능한 증거도 없다.

[0303] Aβ의 현재 이용가능한 CSF 및 PET 촬영 영상 바이오마커는 주로 아밀로이드의 원섬유성 형태의 아밀로이드 축적 및 침착의 증거를 제공하는 것이 주목된다. 데이터는 Aβ의 가용성 또는 올리고머 형태가 저장소로서 작용하는 플라크와 평형 상태에 있을 수 있음을 시사한다. 특정 구현예에서, Aβ의 가용성 형태만이 존재하는 확인 가능한 예비 플라크 단계가 있다는 것이 고려된다. 특정 구현예에서, 아밀로이드의 올리고머 형태는 병리적 캐스케이드에서 중요할 수 있고, 유용한 마커를 제공할 수 있음이 고려된다. 또한, 초기 시냅스 변화는 아밀로이드 축적의 증거 전에 나타날 수 있다.

[0304] 특정 구현예에서, 본원에 고려된 예방적 방법에 적합한 대상체는 시냅스 기능이상 및/또는 초기 신경퇴행의 증거가 있는 아밀로이드 양성을 특징으로 하는 대상체를 포함하지만, 이로 한정되지 않는다. 다양한 구현예에서, 이들 대상체는 아밀로이드 양성의 증거 및 "다운스트림" AD-P-관련된 뉴런 손상의 1개 이상의 마커의 증거를 갖

는다. 뉴런 손상의 예시적이지만 비제한적인 마커는 (1) 상승된 CSF tau 또는 포스포-Tau, (2) FDG-PET 상에서 AD-유사 패턴의 대사저하증 (예를 들어, 후대상, 설전부, 및/또는 측두 두정 피질), 및 (3) 특이적 해부 분포 (예를 들어, 측면 및 내측 두정, 후대상, 및 측면 일시적 피질)에서 피질 회색/회백질 손실 및/또는 용적측정 MRI 상의 해마 위축증을 포함하지만, 이들로만 한정되지 않는다. 다른 마커는 디플트 네트워크 연결성의 fMRI 척도를 포함하지만, 이로만 한정되지 않는다. 특정 구현예에서, FDG-PET 및 fMRI와 같은 기능적 촬영 영상 기술에 의해 평가된 바의 초기 시냅스 기능이상은 용적측정 손실 전에 검출 가능할 수 있다. 특정 이론에 구속되지 않으면서, 초기 신경퇴행의 증거가 있는 아밀로이드-양성 개체는 궤도(예를 들어, 전임상 (무증상) AD의 후기 단계에서)를 더 멀리 벗어날 수 있는 것으로 믿어진다.

[0305] 특정 구현예에서, 본원에서 고려된 예방적 방법에 적합한 대상체는 신경퇴행 및 미묘한 인지력 감퇴의 증거가 있는 아밀로이드 양성을 특징으로 하는 대상체를 포함하지만, 이로만 한정되지 않는다. 특정 이론에 구속되지 않으면서, 아밀로이드 축적의 바이오마커 증거, 초기 신경퇴행, 및 미묘한 인지력 감퇴의 증거가 있는 개체들은 전임상 (무증상) AD의 마지막 단계에 있고, 경도 인지 손상 (MCI)에 대한 임상 기준으로 경계 구역에 접근하고 있는 것으로 믿어진다. 이들 개체는 그들이 표준 인지 척도에서 "정상" 범위 내에서 여전히 수행되더라도 그들 자신의 기준선으로부터 (특히 인지적 예비의 프록시가 고려된 경우) 감소의 증거를 보여줄 수 있다. 특정 이론에 구속되지 않으면서, 더 민감한 인지 척도는, 특히 도전적 간헐적 메모리 척도에 의해, 아밀로이드-양성 개체에서 매우 미묘한 인지 손상을 검출할 수 있는 것으로 믿어진다. 특정 구현예에서, 기준은 메모리 감소 또는 다른 미묘한 신경 행동 변화의 자기-불평을 포함하지만, 이것으로 한정되지 않는다.

[0306] 상기에서 나타낸 바와 같이, 본원에 기재된 예방적 방법을 잘 받아들이는 대상체/환자는 질환 (예를 들어, MCI 와 같이 아밀로이드 플라크 형성을 특징으로 하는 병리학)의 위험에 처해 있지만 그 증상을 보이지 않는 개체, 그뿐만 아니라 현재 특정 증상 또는 마커를 보이는 대상체를 포함한다. MCI 및 후기 알츠하이머병의 위험은 일반적으로 나이가 들어감에 따라 증가하는 것으로 알려져 있다. 따라서, 어떠한 다른 공지된 위험 인자도 없는 무증상 대상체에서, 특정 구현예에서, 예방적 적용은 50세 이상의 대상체, 또는 55세 이상의 대상체, 또는 60세 이상의 대상체, 또는 65세 이상의 대상체, 또는 70세 이상의 대상체, 또는 75세 이상의 대상체, 또는 80세 이상의 대상체에 대해, 특히 경도 인지 손상 (MCI)의 발병 또는 궁극적인 중증도를 예방 또는 서행시키기 위해서, 및/또는 MCI로부터 초기 단계의 알츠하이머병 (AD)에 이르기까지 진행을 서행 또는 예방하기 위해 고려된다.

[0307] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 방법은 이들이 무증상이거나 또는 질환의 증상을 보이는지 여부와 무관하게 알츠하이머병 (또는 다른 아밀로이드형성 병리학)의 공지된 유전적 위험이 있는 개체에 대해 특히 유용한 방법들을 제공한다. 그러한 개체들은 MCI 또는 AD를 경험한 친척 (예를 들어, 부모, 조부모, 형제자매)을 갖는 자들, 및 그 위험이 유전적 또는 생화학적 마커의 분석에 의해 결정되는 자들을 포함한다. 알츠하이머병에 대한 위험의 유전자 마커는 예를 들어, APP 유전자의 돌연변이, 특히 각각 Hardy 및 스웨덴 돌연변이로서 칭해지는 위치 717 및 위치 670 및 671에서의 돌연변이를 포함한다 (예를 들어, Hardy (1997) Trends. Neurosci., 20: 154-159 참조). 위험의 다른 마커는 프레세닐린 유전자 (PS1 및 PS2)에서 돌연변이, 가족성 알츠하이머병 (FAD) 돌연변이를 갖는 AD의 가족력, APOE ε 4 대립유전자, 고콜레스테롤혈증 또는 죽상 동맥 경화증을 포함한다. 알츠하이머병의 발현을 위한 추가의 감수성 유전자는 예를 들어, Sleegers, 등, (2010) Trends Genet. 26(2): 84-93에서 검토된다.

[0308] 일부 구현예에서, 상기 대상체는 무증상이지만 MCI 또는 알츠하이머병에 대한 가족성 및/또는 유전적 위험 인자를 갖는다. 무증상 환자에서, 치료는 임의의 연령 (예를 들어, 20, 30, 40, 50세)에서 시작할 수 있다. 그러나 일반적으로 환자가 적어도 약 40, 50, 60, 70 또는 80세에 도달할 때까지 치료를 시작할 필요가 없다.

[0309] 일부 구현예에서, 상기 대상체는 예를 들어 경도 인지 손상 (MCI) 또는 알츠하이머병 (AD)의 증상을 나타내는 자이다. 현재 알츠하이머병으로 고통받고 있는 개체는 특징적인 치매, 그뿐만 아니라 상기 기재된 위험 인자의 존재로부터 인식될 수 있다. 또한, 수많은 진단 시험은 AD를 갖는 개체를 식별하기 위해 이용 가능하다. 이들은 CSF Tau, 포스포-tau (pTau), Aβ42 수준 및 C-말단 절단된 APP 단편 (APPneo)의 측정을 포함하지만, 이들로만 한정되지 않는다. 상승된 총-Tau (tTau), 포스포-Tau (pTau), APPneo, 가용성 Aβ40, pTau/Aβ42 비 및 tTau/Aβ42 비, 및 감소된 Aβ42 수준, Aβ42/Aβ40 비, Aβ42/Aβ38 비, sAPP α 수준, sAPP α/sAPP β 비, sAPP α/Aβ40 비, 및 sAPP α/Aβ42 비는 AD의 존재를 의미한다. 일부 구현예에서, 상기 대상체 또는 환자는 MCI를 갖는 것으로서 임상적으로 진단된다. 소변 중의 신경 쓰래드 단백질 (NTP)의 증가된 수준 및/또는 혈장 중의 α2-매크로글로불린 (α2M) 및/또는 보체 인자 H (CFH)의 증가된 수준은 또한 MCI 및/또는 AD의 바이오마커이다 (예를 들어, Anoop 등, (2010) Int. J. Alzheimer's Dis. 2010:606802 참조).

[0310] 특정 구현예에서, 치료를 잘 받아들이는 대상체는 연령-관련된 메모리 손상 (AAMI), 또는 경도 인지 손상 (MCI)을 가질 수 있다. 본원에 기재된 방법은 특히 MCI의 예방 및/또는 치료, 특히 아밀로이드형성 과정을 특징으로 하는 MCI에 매우 적합하다. 그와 같은 사례에서, 그 방법은 MCI의 발병을 지연 또는 예방하거나, 및 또는 MCI의 특징인 1개 이상의 증상을 감소시키거나 및/또는 MCI로부터 초기-, 중간- 또는 후기- 단계 알츠하이머병에 이르는 진행을 지연 또는 예방하거나, 및/또는 질환의 궁극적인 중증도를 감소시킬 수 있다.

경도 인지 손상 (MCI)

[0312] 다양한 구현예에서, 본원에 기재된 CRFR1 수용체 길항제(들) (예를 들어, 또는 그의 제형, 및/또는 거울상이성 질체, 거울상이성질체의 혼합물, 또는 그의 2개 이상의 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 아미드, 용매화물, 수화물, 또는 전구약물 또는 이의 유도체)는 연령 관련 인지력 감퇴의 치료 및/또는 예방을 위해서 및/또는 경도 인지 손상 (MCI)의 치료 및/또는 예방을 위해 사용될 수 있다. 경도 인지 손상 (초기 치매, 또는 단리된 메모리 손상으로도 공지됨)은 그의 연령 및 교육에 대해 기대되는 것 이상으로 인지 손상되었지만, 전형적으로 그들의 일상 생활을 크게 방해하지 않는 개체에게 주어지는 진단이다 (예를 들어, Petersen 등, (1999) Arch. Neurol. 56(3): 303-308 참조). 많은 경우에 정상적 노화와 치매 사이의 경계 또는 과도기적 단계가 있는 것으로 간주된다. MCI는 다양한 증상으로 나타날 수 있지만, 기억 상실이 우세한 증상인 경우 이는 "건망성 MCI"로 지칭되고 알츠하이머병에 대한 위험 인자일 수 있다 (예를 들어, Grundman 등, (2004) Arch. Neurol. 61(1): 59-66; 및 인터넷 상에서 en.wikipedia.org/wiki/Mild_cognitive_impairment - cite_note-Grundman-1에서 참조). 개체가 메모리 이외의 도메인에서 손상이 있는 경우에 이는 종종 비-건망성 단일- 또는 다중-도메인 MCI로서 분류되고 이를 개체는 다른 치매 (예를 들어 루이스체를 갖는 치매)로 전환될 가능성이 더 큰 것으로 믿어진다. 건망성 MCI 환자가 알츠하이머병에 대한 신경 병리적 기준을 충족시킬 수 없는 반면에, 환자는 진화하는 알츠하이머병의 과도기적 단계에 있을 수 있고; 이러한 가정된 과도기적 단계의 환자는 신경질에서 확산 아밀로이드 및 내측 측두엽에서 빈번한 신경섬유 엉킴을 보였음을 시사하는 증거가 있다 (예를 들어, Petersen 등, (2006) Arch. Neurol., 63(5): 665-72 참조).

[0313] MCI의 진단은 전형적으로 임상 관찰, 신경촬영 영상, 혈액 검사 및 심경심리적 검사를 포함하는 포괄적인 임상 평가를 포함한다. 특정 구현예에서, MCI에 대한 진단 기준은 Albert 등, (2011) Alzheimer's & Dementia. 1-10에 의해 기재된 것들을 포함하지만, 이것으로만 한정되지 않는다. 본원에 기재된 바의 진단 기준은 (1) 진전된 촬영 영상 기술 또는 뇌척수액 분석에 대한 접근 없이 건강관리 제공자에 의해 사용될 수 있는 코어 임상 기준, 및 (2) 임상시험을 포함하여 임상 연구 설정에 사용될 수 있는 연구 기준을 포함한다. 제2 세트의 기준은 촬영 영상 및 뇌척수액 측정에 기반한 바이오마커의 사용을 통합한다. AD로 인한 경도 인지 손상에 대한 최종 세트의 기준은 바이오마커 발견의 존재 및 특성에 따라 4단계의 확실성을 갖는다.

[0314] 특정 구현예에서, MCI의 임상 평가/진단은: (1) 환자 또는 정보 제공자 또는 임상의에 의해 보고된 인지의 변화를 반영하는 우려 (예를 들어, 역사적 또는 시간 경과에 따른 관측된 증거); (2) 전형적으로 메모리를 포함하는 1개 이상의 인지 영역에서 손상의 객관적 증거 (예를 들어, 다중 도메인에서 인지 기능의 수준을 설정하기 위한 형식적 또는 병상 검사); (3) 기능적 능력에서 독립성의 보존; (4) 치매 없음; 및 특정 구현예에서, (5) AD 병리생리적 과정과 일치하는 MCI의 병인을 포함한다. 전형적으로 인지력 감퇴의 혈관, 외상성, 의료 원인은 가능하다면 배제된다. 특정 구현예에서, 인지의 종방향 감소의 증거는 실행가능할 때 확인된다. 진단은 관련된 경우 AD 유전적 인자와 일치하는 병력에 의해 보강된다.

[0315] 인지 영역(들)에서 손상과 관련하여, 사람의 이전 수준과 비교하여 인지의 변화에 관한 우려의 증거가 있어야 한다. 환자의 연령 및 교육 배경에 대해 기대되던 것보다 더 큰 1개 이상의 인지 영역에서 더 낮은 성능의 증거가 있어야 한다. 반복된 평가가 이용가능한 경우, 성능의 감소는 시간이 경과함에 따라 분명해야 한다. 이러한 변화는 메모리, 집행 기능, 주목, 언어, 및 시각 공간적 기술을 포함하여 다양한 인지 영역에서 발생할 수 있다. 간헐적 메모리 (예를 들어, 신규한 정보를 학습하고 유지하는 능력)의 손상은 AD 치매의 진단으로 후속하여 진행되는 MCI 환자에서 가장 통상적으로 나타난다.

[0316] 기능적 능력에서 독립성의 보존과 관련하여, MCI를 갖는 사람들은 통상적으로 그들이 쇼핑을 수행하기 위해 행하던 복잡한 기능적 과업을 수행하는 경도 문제를 갖는 것이 주목된다. 이들은 과거보다 그러한 활성을 수행하는데 더 많은 시간을 취할 수 있고, 덜 효율적일 수 있으며, 더 많은 오류를 만들 수 있다. 그럼에도 불구하고, 그들은 일반적으로 최소 도움 또는 지원 하에 일상 생활에서 그의 기능 독립을 유지한다.

[0317] 치매에 관하여, 인지 변화는 사회적 또는 직업적 기능에서 상당한 손상의 어떠한 증거도 없도록 충분히 경미해

야 한다. 개체가 일단 한 번 평가된 경우, 변화는 인지 성능이 개체에 대해 기대했던 것 이상으로 손상되었다는 병력 및/또는 증거로부터 추론될 것이다.

[0318] 인지 검사는 개체의 인지 손상의 정도를 객관적으로 평가하는데 최적이다. MCI를 갖는 개체에 대한 인지 검사에 대한 점수는 전형적으로 문화적으로 적절한 규범적 데이터에 대해 (예를 들어, 이용가능한 경우 손상된 도메인(들)에 대해) 연령 및 교육 동등한 동료들에 대한 평균보다 1 내지 1.5 표준 편차 낮다.

[0319] 간헐적 메모리 (즉, 신규한 정보를 학습하고 유지하는 능력)은 AD 치매의 진단으로 순차로 진행되는 MCI 환자에서 가장 통상적으로 나타난다. 수년 내에 AD 치매로 진행될 가능성이 높은 MCI 환자를 확인하는데 유용한 다양한 간헐적 메모리 검사가 있다. 이들 검사는 전형적으로 즉각적인 및 지연된 리콜 모두를 평가하므로, 지연에 대한 보존을 결정하는 것이 가능하다. 이와 관련하여 유용하다고 입증된, 모두는 아니지만 많은 검사는 다중 시도되는 단어 목록 학습 검사이다. 그러한 검사는 시간 경과에 따른 학습 속도뿐만 아니라 학습 시도 과정에 걸쳐 획득된 최대 값을 드러낸다. 그들은 또한 개체가 사실상 즉각적인 리콜에 대한 과제에 주목하고, 이어서 지연된 리콜에 대해 유지되는 물질의 상대적인 양을 평가하기 위한 기준선으로서 사용될 수 있다는 것을 나타내는데 유용하다. 그러한 검사의 예는 무료 및 단서가 주어진 선택적 기억력 검사(the Free and Cued Selective Reminding Test), 레이 청각 언어 학습 검사(the Rey Auditory Verbal Learning Test) 및 캘리포니아 언어 학습 검사(the California Verbal Learning Test)를 포함하지만, 이들로만 제한되지 않는다. 다른 간헐적 메모리 척도는: 단락의 즉각적 및 지연된 리콜, 예전대 개정된 Wechsler 메모리 척도 (또는 다른 버전)의 논리적 메모리 I 및 II 및 비언어성 물질의 즉각적 및 지연된 리콜, 예전대 Wechsler 메모리 척도-개정된 I 및 II의 시각적 생식 하위시험을 포함하지만, 이들로만 제한되지 않는다.

[0320] 다른 인지 영역은 MCI를 가진 개체들 사이에서 손상될 수 있기 때문에, 메모리 이외의 영역을 조사하는 것이 바람직하다. 이들은 집행 기능 (예를 들어, 세트-이동, 추리, 문제-해결, 계획), 언어 (예를 들어, 작명, 유창성, 표현적 음성, 및 이해력), 시각 공간적 기술, 및 주의한 조절 (예를 들어, 간단하고 분리된 주의)을 포함하지만, 이들로만 한정되지 않는다. 많은 임상 심경심리적 척도는 트레일 메이킹(Trail Making) 검사(집행 기능), 보스턴 작명 검사, 문자 및 카테고리 유창성 (언어), 그림 복사 (공간적 기술), 및 숫자 스캔 포워드 (주목)를 포함하지만 이들로만 제한되지 않는 이들 인지 영역을 평가하기 위해 이용 가능하다.

[0321] 상기에서 나타낸 바와 같이, 유전적 인자는 MCI의 진단에 통합될 수 있다. 상염색체 우성 형태의 AD가 존재하는 것으로 알려진 경우 (예를 들어, APP, PS1, PS2에서 돌연변이), MCI의 발현은 AD 치매의 전조가 될 가능성이 크다. 이들 사례의 대다수는 초기 발병 AD (예를 들어, 65 세 이하 발병)를 발현한다.

[0322] 또한, 후기 발병 AD 치매의 발현에 대한 유전적 영향이 있다. 예를 들어, 아포지질단백질 E (APOE) 유전자에서 1 또는 2개의 ε4 대립유전자의 존재는 후발성 AD 치매에 대한 증가하는 위험으로서 광범위하게 허용된 유전적 변이체이다. 증거는 MCI에 대한 임상, 인지, 및 병인적 기준을 충족시키는 개체가 또한 APOE ε4 양성이고 이러한 유전적 특징이 없는 개체보다 수년 내에 AD 치매로 진행할 가능성이 높음을 시사한다. 추가의 유전자는 APOE 보다 중요하지만 더 작은 역할을 하고 또한 AD 치매로의 진행에 대한 위험에 있어서 변화를 의미하는 것으로 믿어진다(예를 들어, Bertram 등, (2010) 뉴런, 21: 270-281 참조).

[0323] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 예방적 방법 (예를 들어, 본원에 기재된 CRFR1 수용체 길항제(들), 및/또는 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 또는 그의 2개 이상의 부분입체이성질체의 혼합물; 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 아미드, 용매화물, 수화물, 또는 전구약물 또는 이의 유도체, 및/또는 이들 중의 임의의 것을 포함하는 제형의 투여)에 적합한 대상체는 1개 이상의 상기 코어 임상 기준을 갖는 것으로 확인된 대상체 및/또는 예를 들어, 아래에 기재된 바와 같이 MCI에 대한 1개 이상의 "연구 기준"을 갖는 것으로 확인된 대상체를 포함하지만, 이들로만 한정될 필요는 없다.

[0324] MCI의 확인/예후를 위한 "연구 기준"은 MCI 증후군이 AD의 병리생리적 과정에 기인할 가능성을 증진시키는 바이오마커를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 특정 이론에 구속되지 않으면서, 임상 기준 및 바이오마커의 공동 적용은 MCI 증후군이 AD 병리생리적 과정에 기인하는 다양한 수준의 확실성을 초래할 수 있다고 믿어진다. 특정 구현예에서, 가장 많이 연구되어 임상 결과에 적용된 2 카테고리의 바이오마커가 고려된다. 이들은 "Aβ" (CSF Aβ₄₂ 및/또는 PET 아밀로이드 촬영 영상을 포함함) 및 "뉴런 손상의 바이오마커" (MRI 상의 CSF tau/p-tau, 해마, 또는 내측 측두엽 위축증, 및 PET 또는 SPECT 상의 측두 두정/ 설전부 대사저하증 또는 저관류를 포함하지만, 이드로만 한정되지 않음)을 포함한다.

[0325] 특정 이론에 구속되지 않으면서, Aβ, 및 뉴런 손상 (AD의 특징적인 지형학 패턴에서 tau/p-tau 또는 촬영 영

상 바이오마커의 증가) 모두의 증거는 AD 병리생리적 과정이 존재한다는 최고의 확률을 부여한다고 믿어진다. 반대로, 이들 바이오마커가 음성인 경우, 이는 대체 진단의 가능성에 관한 정보를 제공할 수 있다. 바이오마커 발견은 모순될 수 있고 따라서 임의의 바이오마커 조합은 감별 진단의 맥락에서 사용되는 지시어 (지표)이고 그 자체는 의사 결정적이지 않은 것으로 인식된다. 다양한 심각도의 비정상은 다른 가능성이나 또는 예후를 부여할 수 있으며 광범위한 적용을 위해 정확하게 정량화하기 어려운 것으로 인식된다.

[0326] 그의 임상 및 인지 MCI 증후군이 병인으로서 AD와 일치하는 잠재적인 MCI 대상체들에 대해, 바이오마커 분석의 첨가는 진단에서 확실성의 수준에 영향을 미친다. 간헐적 메모리 장애 및 추정된 퇴행성 병인의 증거를 포함하여 MCI의 임상 및 인지 증후군이 확립된 가장 전형적인 예에서, 가장 가능성 있는 원인은 AD의 신경퇴행성 과정이다. 그러나, 최종적인 결과는 여전히 다양한 정도의 확실성을 갖는다. AD 치매로의 진행의 가능성은 인지력 감퇴의 심각도 및 AD 병리생리학이 근본적인 원인임을 시사하는 증거의 특성에 따라 달라질 것이다. 특정 이론에 구속되지 않으면서 뉴런 손상을 반영하는 양성 바이오마커는 치매로의 진행이 수년 내에 발생할 것이라는 가능성을 증가시키고 및 Ab 축적 및 뉴런 손상 모두를 반영하는 긍정적인 발견은 함께 진단이 AD로 인해 MCI라는 최고 가능성을 부여하는 것으로 믿어진다.

[0327] 양성 A β 바이오마커 및 뉴런 손상의 양성 바이오마커는 MCI 증후군이 AD 과정으로 인한 것이며 상기 대상체는 본원에 기재된 방법 (예를 들어, 본원에 기재된 CRFR1 수용체 길항제에 의한 치료)에 매우 적합하다는 지시를 제공한다.

[0328] 뉴런 손상 바이오마커가 시험되지 않았거나 또는 시험될 수 없는 상황에서 양성 A β 바이오마커 또는 A β 바이오마커가 시험되지 않았거나 또는 시험될 수 없는 상황에서 뉴런 손상의 양성 바이오마커는 MCI 증후군이 AD로 인한 것이라는 중간 가능성을 나타낸다. 그러한 대상체는 본원에 기재된 방법에 매우 적합한 것으로 믿어진다.

[0329] A β 및 뉴런 손상 모두에 대한 음성 바이오마커는 MCI 증후군이 AD에 기인한 것이 아님을 시사한다. 그러한 사례에서 대상체는 본원에 기재된 방법에 매우 적합하지 않을 수 있다.

[0330] 자기 공명 영상은 경도 인지 손상으로부터 전체-취입된 알츠하이머 질환에 이르기까지 뇌에서 회백질의 진행성 손실을 포함하는 악화를 관찰할 수 있다는 증거가 있다 (예를 들어, Whitwell 등, (2008) 신경학 70(7): 512-520 참조). PiB PET 촬영 영상으로서 공지된 기술은 그러한 침착물에 선택적으로 결합하는 C11 추적자를 사용하여 살아있는 대상체에서 베타 아밀로이드 침착 부위 및 그 형상을 분명하게 보여주기 위해 사용된다 (예를 들어, Jack 등, (2008) 뇌 131(Pt 3): 665-680 참조).

[0331] 특정 구현예에서, MCI는 전형적으로 1) 메모리 손상의 증거; 2) 일반적인 인지 및 기능적 능력의 보존; 및 3) 부재 of 진단된 치매의 부재인 경우에 진단된다.

[0332] 특정 구현예에서, MCI 및 알츠하이머병의 단계는 임상 치매 등급 (CDR) 점수에 의해 부분적으로 식별/분류될 수 있다. CDR은 알츠하이머 질환 및 관련된 치매에 적용할 수 있는 인지 및 기능적 성능의 6가지 영역: 즉, 메모리, 배향, 판단 및 문제 해결, 공동체 문제, 가정 및 취미, 및 개인 의료를 특성화하도록 사용된 5점 척도이다. 각각의 등급을 매기는 정보는 환자의 반-구조화된 인터뷰 및 신뢰할 수 있는 정보 제공자 또는 부차적인 공급원 (예를 들어, 가족 구성원)을 통해 수득된다.

[0333] CDR 표는 인터뷰 데이터 및 임상 판단을 기반으로 적절한 등급을 정하도록 임상의를 안내하는 설명적 앵커를 제공한다. 각각의 도메인에 대한 등급 외에도, 전체적인 CDR 점수는 알고리즘의 사용을 통해 계산될 수 있다. 이러한 점수는 환자의 손상/치매 수준을 특성화하고 추적하는데 유용하다: 0 = 정상; 0.5 = 매우 경도 치매; 1 = 경도 치매; 2 = 중간 정도 치매; 및 3 = 중증 치매. 예시적인 CDR 표는 표 2에 도시되어 있다.

표 2. 예시적 임상 치매 등급 (CDR) 표

손상: CDR:	없음 0	수상함 0.5	경미함 1	중간 2	중중 3
메모리	어떠한 기억 상실이나 약간의 일관성 없는 건망증도 없음	일관된 경미한 건망증, 사건의 "좋은" 건망증에 대한 부분적인 기억	중등도의 기억 상실, 최근 사건으로 인해 더 많은 표시, 일상생활에 방해되는 결합	심한 기억 상실, 고도로 학습된 자료만 보유됨, 새로운 자료는 빠르게 사라짐	심한 기억 상실, 단편만 남음
배향	완전히 배향됨	시간 관계와의 약간의 어려움을 제외하고 완전히 배향됨	시간 관계와의 보통의 어려움, 시험 장소에 대해 배향됨, 다른 곳에서 지리적인 혼란을 겪을 수 있음	시간 관계와의 심각한 어려움, 대개 시간에 따라 종종 배향됨	단지 사람에 따라 배향됨
판단 및 문제 해결	일상적인 문제를 해결하고 비즈니스 및 재무 업무를 잘 처리함, 과거 실적과 관련하여 우수한 판단력	문제, 유사점 및 차이를 해결하는 데 있어서 약간의 손상	문제, 유사점 및 차이점을 다루는 데 있어서 보통의 어려움, 일반적으로 유지되는 사회적 판단	문제, 유사점 및 차이점을 다루는 데 있어서 심각하게 손상됨, 일반적으로 손상되는 사회적 판단	판단을 내릴 수 없거나 문제를 해결할 수 없음
공동체 문제	일, 쇼핑, 자원봉사 및 사회단체에서 평소 수준의 독립적 기능	이들 활동에서 약간의 손상	일부에 여전히 종사하고 있을지도 이들 활동에서 독립적으로 기능할 수 없음, 개주얼 검사에서 정상적으로 나타남	집 밖에서의 독립적 기능의 가식 없음, 가정집 밖의 기능을 수행하기에 충분함	집 밖에서의 독립적 기능의 가식 없음, 가족 집 밖의 기능을 수행하기에는 너무 아픔
가정 및 취미	가정에서의 삶, 취미 및 지적인 관심사가 잘 유지되고 있음	가정에서의 삶, 취미 및 지적인 관심사가 약간 손상됨	가정에서의 기능의 가벼운 확실한 손상, 더 힘든 집안일이 벼려짐, 더 복잡한 취미와 관심이 벼려짐	단지 간단한 집안일들이 보존, 매우 제한된 관심사, 불량하게 유지됨	가정에서 어떠한 중요한 기능도 없음
개인 의료	완벽한 자가-관리 가능	프롬프팅이 필요함	드레싱, 위생, 개인 효과 유지에 도움이 필요함	개인 의료, 빈번한 요실금에 많은 도움이 필요함	

[0334]

[0335]

~0.5 또는 ~0.5 내지 1.0의 CDR 등급은 종종 임상적으로 관련된 MCI로 간주된다. 더 높은 CDR 등급은 알츠하이머병으로의 진행을 나타낼 수 있다.

[0336]

특정 구현예에서, 1개 이상의 본원에 기재된 제제 (예를 들어, 본원에 기재된 CRFR1 수용체 길항제, 및/또는 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 또는 그의 2개 이상의 부분입체이성질체의 혼합물; 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 에스테르, 아미드, 용매화물, 수화물, 또는 전구약물 또는 이의 유도체, 또는 이들 중의 임의의 것을 포함하는 제형)의 투여는 Tau, 포스포-Tau (pTau), APPneo, 가용성 A β 40, 가용성 A β 42, 및/또는 A β 42/A β 40 비로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 성분에서 CSF 수준의 감소가 있을 때, 및/또는 대상체의 뇌에서 플라크 부하의 감소가 있을 때, 및/또는 대상체의 뇌에서 플라크 형성 속도의 감소가 있을 때, 및/또는 대상체의 인지 능력의 개선이 있을 때, 및/또는 대상체에 의한 삶의 질에서 감지된 개선이 있을 때, 및/또는 임상 치매 등급 (CDR)에서 상당한 감소가 있을 때, 및/또는 임상 치매 등급에서 증가 속도가 느려지거나 또는 중단될 때 및/또는 MCI로부터 초기 단계 AD에 이르기까지 진행이 느려지거나 또는 중단될 때 효과적인 것으로 간주된다.

[0337]

일부 구현예에서, MCI의 진단은 여러 임상 검사의 결과를 고려함으로써 결정될 수 있다. 예를 들어, Grundman, 등, (2004) Arch Neurol 61: 59-66은 MCI의 진단이 객관적 메모리 결손을 확립하기 위한 간단한 메모리 검사(단락 리콜), 메모리를 넘어 더 넓은 인지력 감퇴를 배제하기 위한 일반적인 인지(아래 더 상세히 논의되는 미니-정신 상태 검사(MMSE))의 척도, 및 환자의 메모리 불만 및 기억 상실을 검증하고 상기 환자가 치매에 걸리지 않았음을 확인하기 위해 환자 및 간병인과의 구조화된 임상 인터뷰(CDR)를 사용하여 임상 효율에 의해 확립될 수 있음을 보고한다. MCI인 환자는 배터리에 포함된 비메모리 인지 척도 상에서 정상 이하의 1 표준 편차(SD) 미만을 평균적으로 수행한다. 학습, 주의력, 지각 속도, 카테고리 유창성, 및 실행 기능에 대한 검사는 MCI 환자에서 손상될 수 있지만, 이들은 메모리 결손보다 훨씬 덜 두드러진다.

[0338]

알츠하이머병(AD).

[0339]

특정 구현예에서, 본원에 기재된 CRFR1 수용체 길항제(및/또는 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 또는 그의 2개 이상의 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 아미드, 용매화물, 수화물, 또는 전구약물 또는 이의 유도체) 및/또는 그의 제형은 알츠하이머병의 예방 또는 치료적 처치를 위해 고려된다. 그러한 사례에서 본원에 기재된 방법들은 알츠하이머병(AD)의 발병을 예방 또는 지연시키고, 상기 대상체가 임상 AD 진단으로 전이된 때 AD의 중증도를 감소시키고, 그리고/또는 알츠하이머병의 1개 이상의 증상을 완화시키는데 유용하다.

[0340]

특히, 알츠하이머병이 초기 단계일 때, 그 방법은 AD의 특징인 1개 이상의 증상을 감소 또는 제거하거나 및/또는 MCI로부터 초기 또는 후기 알츠하이머병에 이르는 진행을 지연 또는 예방하거나, 및/또는 알츠하이머병의 초기 단계로부터 알츠하이머병의 후기에 이르는 진행을 예방 또는 지연시킬 수 있다.

[0341]

현재 알츠하이머병으로 고통받고 있는 개체는 특정적인 치매뿐만 아니라 상기 위험 인자의 존재로부터 인식될 수 있다. 또한, 수많은 진단 시험은 AD를 가진 개체를 확인하기 위해 이용될 수 있다. 알츠하이머병으로 고통받고 있는 개체는 특정적인 치매뿐만 아니라 상기 위험 인자의 존재로부터 인식될 수 있다. 또한, 수많은 진단 시험은 AD를 가진 개체를 확인하기 위해 이용될 수 있다. 이들은 CSF Tau, 포스포-tau(pTau), sAPP α , sAPP β , A β 40, A β 42 수준 및/또는 C 말단 절단된 APP 단편(APPneo)의 측정을 포함한다. 상승된 Tau, pTau, sAPP β 및/또는 APPneo, 및/또는 감소된 sAPP α , 가용성 A β 40 및/또는 가용성 A β 42 수준은 특히 차별적인 진단의 맥락에서 AD의 존재를 나타낼 수 있다.

[0342]

특정 구현예에서, 치료를 잘 받아들이는 대상체는 알츠하이머병을 가질 수 있다. 알츠하이머병으로 고통받고 있는 개체는 또한 알츠하이머병 및 관련된 장애 회합(ADRDA) 기준에 의해 진단될 수 있다. NINCDS-ADRDA 알츠하이머의 기준은 1984에 the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association(현재 알츠하이머 협회로서 공지됨)에 의해 제안되었고, 알츠하이머병(AD)의 진단에 가장 많이 사용된 것이다. McKhann, 등, (1984) 신경학 34(7): 939-944. 이들 기준에 따라, 인지 손상 및 의심되는 치매 증후군의 존재는 가능한 또는 정황적 AD의 임상 진단을 위해 심경심리적 검사에 의해 확인되어야 한다. 그러나, 조직병리적 확인(뇌 조직의 현미경적 시험)은 일반적으로 처분 진단을 위해 사용된다. NINCDS-ADRDA 알츠하이머의 기준은 AD에서 손상될 수 있는 8개의 인지 영역: 메모리, 언어, 지각 능력, 주의력, 구성 능력, 배향, 문제 해결 및 기능적 능력을 명시한다. 이들 기준은 양호한 신뢰성 및 유효성을 보여주었다.

[0343]

환자 기능의 기준선 평가는 고전적 정신 측정 방안, 예컨대 미니-정신 상태 검사(MMSE)(Folstein 등, (1975) J. 정신과 연구 12 (3): 189-198), 및 알츠하이머병인 환자의 상태 및 기능을 평가하기 위한 포괄적인 척도인 알츠하이머병 평가 척도(ADAS)(예를 들어, Rosen, 등, (1984) Am. J. Psychiatr., 141: 1356-1364 참조)를 사용하여 이루어질 수 있다. 이들 사이코메트릭 척도는 알츠하이머 상태의 진행의 측정을 제공한다. 적합한 정성적 수명 척도는 또한 모니터 치료에 사용될 수 있다. 질환 진행 정도는 미니-정신 상태 검사(MMSE)(예를 들어, Folstein, 등(상동) 참조)를 사용하여 결정될 수 있다. 25점(30점 만점) 이상인 임의의 점수는 효과적으로 정상(온전한)이다. 이 수치 이하의 점수는 중증(≤ 9 점), 중간 정도(10-20 점) 또는 경도(21-24 점) 알츠하이머병을 나타낼 수 있다.

[0344]

알츠하이머병은 표 3에 나타낸 바와 같이 다양한 단계: 1) 중간 정도 인지력 감퇴(경도 또는 초기 단계 알츠하이머병), 2) 중간 정도의 중증 인지력 감퇴(중간 정도 또는 중간-단계 알츠하이머병), 3) 중증 인지력 감퇴(중간 정도의 중증 또는 중간-단계 알츠하이머병), 및 4) 매우 중증 인지력 감퇴(중증 또는 말기 단계 알츠하이머병)로 나눌 수 있다.

표 3. 알츠하이머병의 예시적 단계

중간 정도 인지력 감퇴 (경미한 또는 초기 단계 AD)	
이 단계에서, 면밀한 의학적 인터뷰는 다음 영역에서 명확한 결함을 검출할 수 있다: 최근 사건에 대한 지식이 감소되었다. 어려운 정신적 산술을 수행하는 능력이 손상되었다. 예를 들어, 100에서 7씩 역으로 계산한다. 마케팅, 손님을 위한 저녁 식사 계획 또는 청구서 지불 및 재정 관리와 같은 복잡한 작업을 수행할 수 있는 용량이 감소되었다. 개인 역사의 기억이 줄어들었다. 영향을 받은 개인은 특히 사회적 또는 정신적으로 어려운 상황에서 글복하고 철회된 것으로 보일 수 있다.	
중간 정도의 중증 인지력 감퇴 (중간 정도 또는 중간-단계 알츠하이머병)	
인지 기능의 기억 상실과 결손의 주요 틈새가 드러난다. 일상적인 활동에 대한 일부 지원이 필요하다. 이 단계에서, 개체는 다음을 수행할 수 있다: 의학적 인터뷰에서 현재 주소, 전화 번호 또는 출입한 대학 또는 고등학교 이름과 같은 중요한 세부 사항을 회상할 수 없다. 그들이 어디에 있는지 또는 날짜, 요일 또는 계절에 대해 혼동스러워 한다. 덜 도전적인 산술에서도 문제를 겪는다. 예를 들어 40에서 4씩, 20에서 2씩 역으로 계산한다. 계절이나 행사에 적합한 옷을 선택하는 데 도움이 필요하다. 대개 자신에 대한 실질적인 지식을 보유하고 자신의 이름과 배우자 또는 자녀의 이름을 알고 있다. 보통 먹거나 화장실 사용에 도움이 필요하지 않다.	
중증 인지력 감퇴 (중간 정도의 중증 또는 중간-단계 알츠하이머병)	
기억의 어려움은 계속 악화되고, 중요한 성격의 변화가 나타날 수 있으며, 영향을 받는 개체는 일상적인 활동에 대한 광범위한 도움이 필요하다. 이 단계에서, 개체는 다음을 수행할 수 있다: 최근의 경험과 사건은 물론 주변 환경에 대한 인식을 대부분 잊어버린다. 일반적으로 자신의 이름을 기억하지만 개인 역사를 불완전하게 회상해낸다. 때때로 배우자나 또는 주요 보호자의 이름을 잊어버리지만 일반적으로 익숙하지 않은 얼굴과 익숙한 얼굴을 구분할 수 있다. 제대로 옷을 입는 데 도움이 필요하다; 감독 없이, 낮잠을 자는 동안 잠옷을 입거나 신발을 다른 발에 신는 것과 같은 실수를 범할 수 있다. 정상적인 수면/깨어나기 주기의 혼란을 경험한다. 화장실의 세세한 부분을 다루는 데 도움이 필요하다 (화장실 물을 내리고, 티슈로 닦고 적절히 폐기한다). 비뇨기 또는 대변 실금에 대한 증가하는 에피소드가 있다. 의심스러운 것과 망상을 포함한 심각한 성격 변화와 행동 증상을 경험한다 (예를 들어, 간병인이 사기꾼이라고 믿음); 환각 (실제로 존재하지 않는 것을 보거나 들음); 또는 손으로 짜내거나 티슈를 파쇄하는 것과 같은 강박적이고 반복적 인 행동. 방황하고 길을 잃어버리게 된다.	
매우 중증 인지력 감퇴 (중증 또는 말기 단계 알츠하이머병)	
이것은 개체가 자신의 환경, 말하기 능력, 및 궁극적으로 운동 통제 능력에 반응하는 능력을 잃을 때 질병의 마지막 단계이다. 단어나 어구가 종종 발언될 수는 있지만, 개체는 인식 가능한 언어에 대한 능력을 잃는 경우가 종종 있다. 개체는 식사와 화장실에 도움이 필요하며 일반적인 요실금이 있다. 개체는 도움없이 걸을 수 있는 능력을 잃고 지원 없이 앉아 있을 수 있는 능력, 미소 짓는 능력, 및 머리를 죽이는 능력을 잊어버린다. 반사가 비정상적으로 되고 근육이 단단해진다. 삼키는 것이 손상된다.	

[0345]

다양한 구현예에서, 알츠하이머병으로 진단된 대상체에게 1개 이상의 본원에 기재된 제제를 투여하는 것은 Tau, 포스포-Tau (pTau), APPneo, 가용성 A β 40, 가용성 A β 42, 및/또는 및 A β 42/A β 40 비로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 성분의 CSF 수준의 감소가 있을 때, 및/또는 대상체의 뇌에서 플라크 부하의 감소가 있을 때, 및/또는 대상체의 뇌에서 플라크 형성 속도의 감소가 있을 때, 및/또는 대상체의 인지 능력에서 개선이 있을 때, 및/또는 대상체에 의한 삶의 질에서 감지된 개선이 있을 때, 및/또는 대상체의 임상 치매 등급 (CDR)에서 상당한 감소가 있을 때, 및/또는 임상 치매 등급에서 증가 속도가 느려지거나 또는 중단될 때 및/또는 AD의 진행이 느려지거나 또는 중단될 때 (예를 들어, 표 3에 열거된 바와 같이 1 단계로부터 또 다른 단계에 이르는 전이가 느려지거나 또는 중단될 때) 효과적인 것으로 간주된다.

[0347]

특정 구현예에서, 본 발명의 방법을 잘 받아들이는 대상체는 일반적으로 알츠하이머병 이외의 신경 질환 또는 장애가 없다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 상기 대상체는 신경 질환 또는 장애, 예컨대 헌팅턴병, 및/또는 파킨슨병, 및/또는 정신분열증, 및/또는 정신병을 발현하지 않고 그러한 위험이 없다.

[0348]

다양한 구현예에서, 치료 유효성은 CRFR1 수용체 길항제 및/또는 그의 제형(들)의 투여가 시작되기 전의 질환의 파라미터의 기준선 측정치를 화합물/제형이 투여된 후 1개 이상의 시점에 동일한 파라미터에 비교함으로써 결정될 수 있다. 측정될 수 있는 하나의 예시적이지만 비제한적인 파라미터는 APP 처리의 바이오마커 (예를 들어, 웹타이드 올리고머)이다. 그러한 바이오마커는 혈액, 혈장, 혈청, 소변, 점액 또는 뇌척수액 (CSF)에서 증

가된 수준 of sAPP α , p3 (A β 17-42 또는 A β 17-40), β APP β , 가용성 A β 40, 및/또는 가용성 A β 42를 포함하지만, 이들로만 제한되지 않는다. 증가된 수준의 sAPP α 및/또는 p3, 및 감소된 수준의 β APP β 및/또는 APPneo의 검출은 치료가 효과적이라는 지표이다. 반대로, 감소된 수준의 sAPP α 및/또는 p3, 및/또는 증가된 수준의 β APP β , APPneo, Tau 또는 포스포-Tau (pTau)의 검출은 치료가 효과적이지 못하다는 지표이다.

[0349] 치료 유효성을 결정하는 또 다른 파라미터는 뇌에서 아밀로이드 플라크 축적 수준이다. 아밀로이드 플라크는 CT, PET, PIB-PET 및/또는 MRI에 의해 결정되는 바와 같이 당해 분야에 공지된 임의의 방법을 사용하여 결정될 수 있다.

[0350] 다양한 구현예에서, 본원에 기재된 CRFR1 수용체 길항제(들)의 투여는 뇌에서 플라크 형성 속도의 감소, 및 심지어 플라크 축적의 수축 또는 감소를 초래할 수 있다. 치료의 유효성은 또한 대상체의 인지 능력의 안정화 및/또는 개선을 관찰함으로써 결정될 수 있다. 인지 능력은 예를 들어, DSM-IV (정신적 장애의 진단 및 통계적 지침서, 제4판) 또는 DSM-V 등에 열거된 임상 치매 등급 (CDR), 미니-정신 상태 시험 (MMSE) 또는 폴슈타인 검사, 평가 기준을 포함하는 임의의 예술-허용된 방법을 사용하여 평가될 수 있다.

[0351] 특정 구현예에서, 모니터링 방법은 다중-성분 제형 및 선택적으로 1개 이상의 의약품의 투약량을 투여하기 전에 대상체에서 측정가능한 바이오마커 또는 파라미터 (예를 들어, 아밀로이드 플라크 부하 또는 인지 능력)의 기준치를 결정하고, 이러한 바이오마커 또는 파라미터를 치료 후 동일한 측정가능한 바이오마커에 대한 값 또는 파라미터를 비교하는 것을 수반할 수 있다.

[0352] 다른 방법에서, 측정가능한 바이오마커 또는 파라미터의 대조군 값 (예를 들어, 평균 및 표준 편차)은 대조군 모집단에 대해 결정된다. 특정 구현예에서, 대조군 모집단에서 개체는 사전 치료를 받지 않았고 AD, MCI를 갖지 않으며, AD 또는 MCI의 발현 위험이 없다. 그러한 경우에, 측정가능한 바이오마커의 값 또는 임상 파라미터가 대조군 값에 접근하는 경우, 치료는 유효한 것으로 간주된다. 다른 구현예에서, 대조군 모집단에서 개체는 사전 치료를 받지 않았고 AD 또는 MCI로 진단받았다. 그러한 경우에, 측정가능한 바이오마커 값 또는 임상 파라미터가 대조군 값에 접근하는 경우, 치료는 유효하지 않은 것으로 간주된다.

[0353] 다른 방법에서, 현재 치료를 받고 있지 않지만 이전의 치료 과정을 거친 대상체는 바이오마커 또는 임상 파라미터 중의 1개 이상에 대해 모니터링되어 치료의 재개가 요구되는지 여부를 결정한다. 상기 대상체에서 바이오마커 또는 임상 매개 변수 중의 1개 이상의 측정된 값은 이전의 치료 과정 후에 상기 대상체에서 이전에 달성된 값과 비교될 수 있다. 대안적으로, 상기 대상체에서 측정된 값은 치료 과정을 거친 후 대상체의 모집단에서 결정된 대조군 값 (평균 풀러스 표준 편차/ANOVA)과 비교될 수 있다. 대안적으로, 상기 대상체에서 측정된 값은 질환의 증상이 없는 대상체를 예방적으로 치료한 모집단, 또는 질환 특성의 완화를 나타내는 대상체를 치료적으로 치료한 모집단에서 대조군 값과 비교될 수 있다. 그러한 경우에, 측정가능한 바이오마커 또는 임상 파라미터의 값이 대조군 값에 근접하는 경우, 치료는 유효하고 재개될 필요가 없는 것으로 간주된다. 모든 이를 사례에서, 대조군 수준 (예를 들어, 표준 편차 이상)과 상대적인 유의한 차이는 치료가 대상체에서 재개되어야 한다는 지표이다.

[0354] 다양한 구현예에서, 분석을 위한 조직 샘플은 전형적으로 대상체로부터 혈액, 혈장, 혈청, 소변, 점액 또는 뇌척수액이다.

약제학적 제형.

[0355] 특정 구현예에서, 1개 이상의 본원에 기재된 알로스테릭 CRFR1 수용체 길항제 또는 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 또는 그의 2개 이상의 부분입체이성질체의 혼합물, 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 아미드, 용매화물, 수화물, 그의 전구약물 또는 이의 유도체)는 그의 치료를 요하는 포유동물에게, 예를 들어, 아밀로이드 전구단백질 (예를 들어, 아밀로이드형성 MCI, 알츠하이머병, 등)의 비정상적 처리를 특징으로 하는 신경퇴행성 병리학의 위험이 있거나 또는 그로 고통받고 있는 포유동물에게, 전-증상 상태에서 증상 상태 (예를 들어, 무증상 상태에서 MCI로, 무증상 상태에서 AD로, MCI에서 AD로 등)로 진행할 위험이 있는 포유 동물에게 투여된다,

[0357] 본원에 기재된 CRFR1R 길항제는 "천연" 형태로 또는, 필요에 따라, 염, 에스테르, 아미드, 전구약물, 유도체, 등의 형태로 투여될 수 있고, 단, 염, 에스테르, 아미드, 전구약물 또는 유도체는 약리적으로 적합하고, 예를 들어, 본 발명의 방법(들)에 효과적이다. CRFR1R 길항제의 염, 에스테르, 아미드, 전구약물 및 다른 유도체는 합성 유기 화학 분야의 숙련가에게 공지된 표준 절차를 사용하여 제조될 수 있고, 예를 들어, March (1992)에 의해 Advanced Organic Chemistry; Reactions, Mechanisms and Structure, 4th Ed. N.Y. Wiley-

Interscience에 기재되어 있다.

- [0358] 그러한 유도체를 제형하는 방법은 당해 분야의 숙련가에게 공지되어 있다. 예를 들어, 약제학적으로 허용가능한 염은 염을 형성할 수 있는 작용기 (예를 들어, 예컨대 본원에 기재된 화합물의 카복실 산 작용기)를 갖는 본원에 기재된 임의의 화합물을 위해 제조될 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 염은 모 화합물의 활성을 보유하고 그것이 투여되는 대상체 및 그것이 투여되는 맥락에서 임의의 유해한 또는 유해한 효과를 부여하지 않는 임의의 염이다.
- [0359] 염, 에스테르, 아미드, 전구약물, 등으로서 본원에 기재된 화합물을 약제학적으로 제형하는 방법은 당해 분야의 숙련가에게 잘 알려져 있다. 예를 들어, 염은 전형적으로 적합한 산과의 반응을 포함하는 종래의 방법을 사용하여 유리 염기로부터 제조될 수 있다. 일반적으로, 약물의 염기성 형태는 메탄올 또는 에탄올과 같은 극성 유기 용매에 용해되고 산이 그에 첨가된다. 수득한 염은 극성이 적은 용매의 첨가에 의해 침전되거나 또는 용액으로부터 제거될 수 있다. 산부가 염을 제조하기에 적합한 산은 유기산, 예를 들어, 아세트산, 프로피온산, 글라이콜산, 피루브산, 옥살산, 말산, 말론산, 석신산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산, 등등, 그뿐만 아니라 무기산, 예를 들어, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 등등 모두를 포함하지만, 이들로만 한정되지 않는다. 산부가 염은 적합한 염기에 의한 처리에 의해 유리 염기로 전환될 수 있다. 본원에 기재된 화합물의 특정한 특히 바람직한 산부가 염은 할라이드 염을 포함할 수 있고, 예컨대 염산 또는 브롬화수소산을 사용하여 제조될 수 있다. 반대로, 본원에 기재된 CRFR1 수용체 길항제 (예를 들어, 도 4 참조)의 염기성 염의 제조는 유사한 방식으로 약제학적으로 허용가능한 염기, 예컨대 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화암모늄, 수산화칼슘, 트리메틸아민, 등을 사용하여 제조될 수 있다. 특정 구현예에서 염기성 염은 알칼리 금속 염, 예를 들어, 나트륨 염, 및 구리 염을 포함한다.
- [0360] 염기 약물의 염 형태의 제조를 위해, 반대이온의 pK_a 는 바람직하게는 약물의 pK_a 보다 적어도 약 2 pH 유닛만큼 낮다. 유사하게, 산성 약물의 염 형태의 제조를 위해, 반대이온의 pK_a 는 바람직하게는 약물의 pK_a 보다 적어도 약 2 pH 유닛만큼 더 높다. 이는 반대이온이 용액의 pH를 pH_{max} 보다 더 낮은 수준이 되게 하여 염 안정기에 도달하게 하고, 그 지점에서 염의 용해도가 유리산 또는 염기의 용해도에 비해 만연하도록 허용한다. 활성 약제학적 성분 (API)에서 및 산 또는 염기에서 이온화가능 그룹의 pK_a 단위 차이의 일반화된 규칙은 양성자 전달을 에너지적으로 유리하게 만드는 것을 의미한다. API 및 반대이온의 pK_a 가 현저하게 상이하지 않을 때, 고체 복합체가 형성될 수 있지만, 수성 환경에서 급속히 불균등화 (예를 들어, 약물 및 반대이온의 개별 개체로 분해됨) 될 수 있다.
- [0361] 다양한 구현예에서, 상기 반대이온 약제학적으로 허용가능한 반대이온이다. 적합한 음이온성 염 형태는 아세테이트, 벤조에이트, 벤질레이트, 바이타르트레이트, 브로마이드, 카보네이트, 염화물, 시트레이트, 에테레이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 아이오다이드, 락테이트, 락토바이오네이트, 말레이트, 말레이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸 브로마이드, 메틸 설페이트, 뮤케이트, 나프실레이트, 니트레이트, 파모에이트 (엠보네이트), 포스페이트 및 디포스페이트, 살리실레이트 및 디살리실레이트, 스테아레이트, 석시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 토실레이트, 트리에티오파이드, 발레레이트, 등을 포함하지만, 이들로만 한정되지 않는 한편, 적합한 양이온성 염 형태는 알루미늄, 벤자린, 칼슘, 에틸렌 디아민, 라이신, 마그네슘, 메글루민, 칼륨, 프로카인, 나트륨, 트로메타민, 아연 등을 포함하지만, 이들로만 한정되지 않는다.
- [0362] 에스테르의 제조는 전형적으로 활성제 (예를 들어, CRFR1 수용체 길항제)의 분자 구조 내에 존재하는 하이드록실 및/또는 카복실기의 작용화를 포함한다. 특정 구현예에서, 에스테르는 전형적으로 유리 알코올 기의 아실-치환된 유도체이고, 예를 들어, 식 RCOOH (식 중 R은 알킬이고, 바람직하게는 저급 알킬임)의 카복실산으로부터 유래된 모이어티이다. 에스테르는 필요에 따라, 종래의 수소화분해 또는 가수분해 절차를 사용함으로써 유리 산으로 재전환될 수 있다.
- [0363] 아미드는 또한 당해 분야의 숙련가에게 공지되어 있거나 또는 적절한 문헌에 기재된 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 아미드는 적합한 아민 반응물을 사용하여 에스테르로부터 제조될 수 있거나, 또는 이들은 암모니아 또는 저급 알킬 아민과의 반응에 의해 무수물 또는 산 염화물로부터 제조될 수 있다.
- [0364] 다양한 구현예에서, 본원에서 확인된 화합물은 비경구, 국소, 경구, 비강 (또는 달리 흡입된), 직장, 또는 국소 투여를 위해, 예컨대 에어로졸 또는 경피로, 본원에 기재된 병리학/징후 (예를 들어, 아밀로이드형성

병리학) 중 1개 이상의 예방적 및/또는 치료적 처치를 위해 유용하다.

[0365] 본원에 기재된 활성제(들) (예를 들어, CRFR1 수용체 길항제, 및/또는 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 또는 그의 2개 이상의 부분입체이성질체의 혼합물; 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 아미드, 용매화물, 수화물, 또는 전구약물 또는 이의 유도체)은 또한 약제학적으로 허용가능한 담체 (부형제)와 조합되어 약리적 조성물을 형성할 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 캐리어는 예를 들어, 조성물을 안정화시키거나 또는 CRFR1 수용체 길항제(들)의 흡수를 증가 또는 감소시키도록 작용하는 1개 이상의 생리적으로 허용가능한 화합물(들)을 함유할 수 있다. 생리적으로 허용가능한 화합물은 예를 들어, 탄수화물, 예컨대 글루코스, 수크로스, 또는 텍스트란, 산화방지제, 예컨대 아스코르브산 또는 글루타티온, 킬레이트제, 저분자량 단백질, 보호 및 흡수 향상제, 예컨대 지질, CRFR1 수용체 길항제의 청소율 또는 가수분해를 감소시키는 조성물, 또는 부형제 또는 다른 안정화제 및/또는 완충액을 포함할 수 있다.

[0366] 특히 정제, 캡슐, 겔 캡, 등의 제조에 사용되는 다른 생리적으로 허용가능한 화합물은 결합제, 희석제/충전제, 붕해제, 윤활제, 혼탁화제, 등을 포함하지만, 이들로만 제한되지 않는다.

[0367] 특정 구현예에서, 경구 투약 형태 (예를 들어, 정제)를 제조하기 위해, 부형제 (예를 들어, 락토스, 수크로스, 전분, 만니톨, 등), 선택적인 붕해제 (예를 들어, 탈산칼슘, 카복시메틸셀룰로스 칼슘, 나트륨 전분 글라이콜레이트, 크로스포비돈 등), 결합제 (예를 들어, 알파-전분, 아라비아검, 미세결정성 셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스, 폴리비닐파리돈, 하이드록시프로필셀룰로스, 사이클로덱스트린, 등), 및 선택적인 윤활제 (예를 들어, 탈크, 스테아르산마그네슘, 폴리에틸렌 글리콜 6000, 등)가 예를 들어, 본원에 기재된 활성 성분 또는 성분 (예를 들어, 화합물(들) 또는 그의 제형, 및/또는 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 또는 그의 2개 이상의 부분입체이성질체의 혼합물, 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 아미드, 용매화물, 수화물, 그의 전구약물 또는 이의 유도체)에 첨가되고, 수득한 조성물은 압축된다. 필요할 경우, 압축된 생성물은 예를 들어, 맛을 마스킹하기 위해서 또는 장용성 용해 또는 지속 방출을 위한 공지된 방법으로 코팅된다. 적합한 코팅 물질은 에틸-셀룰로스, 하이드록시메틸셀룰로스, 폴리옥시에틸렌 글리콜, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 및 유드라짓 (Rohm & Haas, Germany; 메타크릴산-아크릴 공중합체)을 포함하지만, 이들로만 제한되지 않는다.

[0368] 다른 생리적으로 허용가능한 화합물은 미생물의 성장 또는 작용을 예방하는데 특히 유용한 습윤제, 유화제, 분산제 또는 보존제를 포함한다. 다양한 보존제는 잘 알려져 있고, 예를 들어, 페놀 및 아스코르브산을 포함한다. 당해 분야의 숙련가는 생리적으로 허용가능한 화합물을 포함하는 약제학적으로 허용가능한 담체(들)의 선택이 예를 들어 본원에 기재된 CRFR1 길항제(들)의 투여 경로 및 CRFR1 수용체 길항제(들)의 특정한 물리-화학적 특성에 의존함을 인정한다.

[0369] 특정 구현예에서, 부형제는 멸균되고 일반적으로 바람직하지 않은 물질이 없다. 이들 조성물은 멸균된 종래의, 공지된 멸균 기술에 의해 멸균될 수 있다. 정제 및 캡슐과 같은 다양한 경구 투약 형태 부형제에 대해, 멸균이 요구되지 않는다. The USP/NF 표준이 일반적으로 충분하다.

[0370] 약제학적 조성물은 투여 방법에 의존하는 다양한 단위 투약 형태로 투여될 수 있다. 적합한 단위 투약 형태는 분말, 정제, 알약, 캡슐, 로젠지, 좌약, 패치, 비강 스프레이, 주사가능, 이식가능 서방형 제형, 점액부착 필름, 국소 니스, 지질 복합체, 등을 포함하지만, 이들로만 한정되지 않는다.

[0371] 본원에 기재된 CRFR1 수용체 길항제 (예를 들어, CRFR1 수용체 길항제 화합물 또는 그의 제형, 및/또는 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 또는 그의 2개 이상의 부분입체이성질체의 혼합물, 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 아미드, 용매화물, 수화물, 그의 전구약물 또는 이의 유도체)를 포함하는 약제학적 조성물은 종래의 혼합, 용해, 과립화, 당의정-제조, 분말화, 에멀션화, 캡슐화, 인트래핑 또는 동결 건조 과정에 의해 제조될 수 있다. 약제학적 조성물은 CRFR1 수용체 길항제(들)의 약제학적으로 사용될 수 있는 제제로의 처리를 촉진하는 1개 이상의 생리적으로 허용가능한 캐리어, 희석제, 부형제 또는 보조물을 사용하여 종래의 방식으로 제형화될 수 있다. 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 의존된다.

[0372] 국소 투여를 위해 본원에 기재된 CRFR1 수용체 길항제(들)은 당업계에 공지된 바와 같이 용액, 겔, 연고, 크림, 혼탁액, 등으로서 제형화될 수 있다. 전신 제형은 주사, 예를 들어, 피하, 정맥내, 근육내, 척추강내 또는 복강내 주사에 의한 투여를 위해 설계된 것들뿐만 아니라 경피, 경점막 경구 또는 폐 투여를 위해 설계된 것들을 포함하지만, 이들로만 한정되지 않는다. 주사를 위해, 본원에 기재된 CRFR1 수용체 길항제(들)은 수용액 중에서, 바람직하게는 생리적으로 양립가능한 완충액, 예컨대 한스 용액, 링거액, 또는 생리적 염수 완충액 중

에서 및/또는 특정 에멀션 제형 중에서 제형화될 수 있다. 이 용액은 제형제 예컨대 혼탁제, 안정화 및/또는 분산제를 함유할 수 있다. 특정 구현예에서, CRFR1 수용체 길항제(들)은 사용 전에 적합한 비히클, 예를 들어, 멜균 무발열원 물과 구성하기 위한 분말 형태로 제공될 수 있다. 경점막 투여를 위해, 장벽에 침투되기에 적절한 침투제는 제형 중에 사용될 수 있다. 그와 같은 침투제는 당업계에 일반적으로 공지되어 있다.

[0373] 경구 투여를 위해, 화합물은 CRFR1 수용체 길항제(들)을 당해 분야에서 잘 알려진 약제학적으로 허용가능한 캐리어와 조합함으로써 쉽게 제형화될 수 있다. 그와 같은 캐리어는 본원에 기재된 화합물이 치료받아야 할 환자에 의한 경구 섭취를 위해 정제, 알약, 당의정, 캡슐, 액체, 젤, 시럽, 슬러리, 혼탁액 등으로서 제형화될 수 있게 한다. 예를 들어, 분말, 캡슐 및 정제와 같은 경구 고형 제형을 위해, 적합한 부형제는 충전제, 예컨대 당, 예컨대 락토스, 수크로스, 만니톨 및 소르비톨; 셀룰로스 제제, 예컨대 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸쓰검, 메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸-셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 및/또는 폴리비닐피롤리돈 (PVP); 과립화제; 및 결합제를 포함한다. 필요에 따라, 봉해제, 예컨대 가교결합된 폴리비닐피롤리돈, 한천, 또는 알긴산 또는 이의 염 예컨대 나트륨 알기네이트가 첨가될 수 있다. 필요에 따라, 고형 투약 형태는 표준 기술을 사용하여 당-코팅 또는 장용 코팅될 수 있다.

[0374] 예를 들어, 혼탁액, 엘릭시르 및 용액과 같은 경구 액상 제제를 위해, 적합한 캐리어, 부형제 또는 희석제는 물, 글리콜, 오일, 알코올, 등을 포함한다. 추가로, 풍미제, 보존제, 착색제 등이 첨가될 수 있다. 볼 투여를 위해, 조성물은 종래의 방식으로 제형화된 정제, 로젠지, 등의 형태를 위할 수 있다.

[0375] 흡입에 의한 투여를 위해, 본원에 기재된 화합물(들)은 적합한 추진제, 예를 들어, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적합한 가스의 사용에 의해 가압된 팩 또는 분무기로부터 에어로졸 분무 형태로 편리하게 전달된다. 가압된 에어로졸의 경우에 투약량 단위는 계량된 양을 전달하는 벨브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 예를 들어, 흡입기 또는 취입기에 사용하기 위한 젤라틴의 캡슐 및 카트리지는 화합물과 적합한 분말 염기 예컨대 락토스 또는 전분의 분말 믹스를 함유하도록 제형화될 수 있다.

[0376] 다양한 구현예에서, 본원에 기재된 화합물(들)은 예를 들어, 종래의 좌약 염기 예컨대 코코아 버터 또는 다른 글리세라이드를 함유하는 직장 또는 질 조성물, 예컨대 좌약 또는 체류 관장제 중에서 제형화될 수 있다.

[0377] 이전에 기재된 제형 외에, 화합물은 또한, 데포 제제로서 제형화될 수 있다. 그러한 오래 작용하는 제형은 이식에 의해 (예를 들어 피하로 또는 근육내로) 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 화합물은 적합한 중합체 또는 소수성 물질과 함께 (예를 들어 허용가능한 오일 중의 에멀션으로서) 또는 이온 교환 수지, 또는 난용성 유도체로서, 예를 들어, 난용성 염으로서 제형화될 수 있다.

[0378] 대안적으로, 다른 약제학적 전달 시스템이 이용될 수 있다. 리포좀 및 에멀션은 활성 화합물을 약제학적으로 보호 및 전달하기 위해 사용될 수 있는 전달 비히클의 잘 알려진 예이다. 특정 유기 용매 예컨대 디메틸실록사이드는 또한 보편적으로 더 큰 독성의 비용을 지불하더라도 이용될 수 있다. 추가로, 화합물은 치료제를 함유하는 고형 고분자의 반투과성 매트릭스와 같은 서방형 시스템을 사용하여 전달될 수 있다. 서방형 물질의 다양한 용도는 당해 분야의 숙련가에 의해 확립되어 있고 잘 알려져 있다. 서방형 캡슐은 그것의 화학적 특성에 따라, 100일 정도까지 주주 동안 화합물을 방출할 수 있다. 치료적 시약의 화학적 특성 및 생물학적 안정성에 따라, 단백질 안정화를 위한 추가의 전략이 이용될 수 있다.

[0379] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물(들) 및/또는 제형은 경구로 투여된다. 이것은 정제, 타원형 당의정, 로젠지, 액체, 등의 사용에 의해 쉽게 달성된다.

[0380] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물(들) 및/또는 제형은 당해 분야의 숙련가에게 잘 알려진 표준 방법에 따라 전신으로 (예를 들어, 경구로, 또는 주사가능한 것으로서) 투여된다. 다른 구현예에서, 제제는 또한 종래의 경피 약물 전달 시스템, 예를 들어, 경피 "폐치"를 사용하여 피부를 통해 전달될 수 있고, 본원에 기재된 화합물(들) 및/또는 제형은 전형적으로 피부에 부착될 약물 전달 장치로서 작용하는 적층된 구조 내에 함유되어 있다. 그와 같은 구조에서, 약물 조성물은 전형적으로 상부 백킹층 밑에 놓인 층, 또는 "저장소" 내에 함유된다. 이러한 맥락에서 용어 "저장소"는 피부의 표면으로 전달하기 위해 궁극적으로 이용가능한 "활성 성분(들)"의 양을 지칭한다는 것이 인식될 것이다. 따라서, 예를 들어, "저장소"는 폐치의 백킹층 상의 접착제 내에 또는 당해 분야의 숙련가에게 공지된 임의의 다양한 상이한 매트릭스 제형 내에 활성 성분(들)을 포함할 수 있다. 폐치는 단일 저장소를 함유할 수 있거나, 또는 다중 저장소를 함유할 수 있다.

[0381] 하나의 예시적 구현예에서, 저장소는 약물 전달 중에 시스템을 피부에 부착시키도록 작용하는 약제학적으로 허

용 가능한 접촉성 접착 물질의 중합체 매트릭스를 포함한다. 적합한 피부 접촉성 접착 물질의 예는 폴리에틸렌, 폴리실록산, 폴리이소부틸렌, 폴리아크릴레이트, 폴리우레탄, 등을 포함하지만, 이들로만 한정되지 않는다. 대안적으로, 약물-함유 저장소 및 피부 접촉성 접착제는 저장소 밑에 놓인 접착제와 별개의 구별되는 층으로서 존재하고, 이 경우에, 이 저장소는 상기 기재된 바의 중합체 매트릭스이거나, 또는 액체 또는 하이드로겔 저장소일 수 있거나, 또는 일부 다른 형태를 취할 수 있다. 디바이스의 상부면으로서 작용하는 이들 라미네이트 내의 백킹층은 바람직하게는 "패치"의 일차 구조 요소로서 기능하고 디바이스에 많은 그의 가요성을 제공한다. 백킹층을 위해 선택된 물질은 바람직하게는 CRFR1 수용체 길항제(들) 및 존재하는 임의의 다른 물질에 대해 실질적으로 불투과성이다.

[0382] 특정 구현예에서, 1개 이상의 본원에 기재된 화합물(들)은 희석을 위해 준비된 저장 컨테이너 (예를 들어, 사전 측정된 용적으로)에서 또는 다량의 물, 알코올, 과산화수소, 또는 다른 희석제에 첨가하기 위해 준비된 가용성 캡슐 내에서 "농축물"로서 제공될 수 있다.

[0383] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물(들)은 바람직하게는 경구 투여에 적합하다. 다양한 구현예에서, 경구 조성물 내의 화합물(들)은 코팅되거나 또는 코팅되지 않을 수 있다. 장용 코팅된 입자의 제조는 예를 들어 U.S. 특허 번호 4,786,505 및 4,853,230에 기재되어 있다.

[0384] 다양한 구현예에서, 본원에서 고려되는 조성물은 전형적으로 본원에 기재된 1개 이상의 다양한 CRFR1 수용체 길항제 또는 그의 제형, 및/또는 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 또는 그의 2개 이상의 부분입체이성질체의 혼합물, 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 아미드, 용매화물, 수화물, 그의 전구약물 또는 이의 유도체를 과도한 유해한 부작용 없이 약리적 효과 또는 치료적 개선을 달성하기 위한 유효량으로 포함한다. 치료로 간주되는 다양한 효과가 상기 기재되어 있다. 예시적 약리적 효과 또는 치료적 개선은 Tau, 포스포-Tau (pTau), APPneo, 가용성 A β 40 및 가용성 A β 42로 구성된 균으로부터 선택된 1개 이상의 성분의 CSF 수준의 감소, 및/또는 대상체의 뇌에서 플라크 부하의 감소, 및/또는 대상체의 뇌에서 플라크 형성 속도의 감소, 및/또는 대상체의 인지 능력에서 개선, 및/또는 대상체에 의한 삶의 질에서 감지된 개선, 및/또는 대상체의 임상 치매 등급 (CDR)에서 상당한 감소, 및/또는 임상 치매 등급에 증가 속도의 서행, 및/또는 AD의 진행에서 느려짐 또는 정지 (예를 들어, 표 3에 열거된 바와 같이 1단계에서 또 다른 단계로의 전이가 느려지거나 또는 중단될 때)를 포함한다.

[0385] 다양한 구현예에서, 화합물(들)의 전형적인 1일 용량은 다양하고, 환자의 개별 요구 사항 및 치료될 질환과 같은 다양한 인자에 의존할 것이다. 일반적으로, 화합물의 1일 용량은 1-1,000 mg 또는 1-800 mg, 또는 1-600 mg, 또는 1-500 mg, 또는 1-400 mg의 범위 내일 수 있다. 하나의 예시적 구현예에서, 본 조성물에 존재하는 상기 CRFR1 수용체 길항제(들)의 표준 근사치 양은 전형적으로 1일 1회 투여되고, 특정 구현예들에서, 1일 2회 투여되고, 특정 구현예에서, 1일 3회 투여되고, 그리고 특정 구현예에서, 1일 4, 또는 6, 또는 6 또는 7, 또는 8회 투여된 약 1 내지 1,000 mg, 더 바람직하게는 약 5 내지 500mg, 및 가장 바람직하게는 약 10 내지 100 mg일 수 있다.

[0386] 본원의 활성 성분은 바람직하게는 모든 활성 성분을 함유하는 단일 경구 투약 형태로 제형화된다. 그와 같은 경구 제형은 고체 및 액체 형태를 포함한다. 고형 제형은 전형적으로 액체 제형에 비교하여 개선된 안정성을 제공하고 더 나은 환자 순응을 제공할 수 있음이 주목된다.

[0387] 하나의 예시적 구현예에서, 1개 이상의 본원에 기재된 다양한 화합물(들)은 단일 고형 투약 형태, 예컨대 단일 - 또는 다중-층상 정제, 혼탁액 정제, 밤포정, 분말, 펠릿, 과립 또는 다중 비드를 포함하는 캡슐뿐만 아니라 캡슐 또는 이중 캡버 캡슐 내의 캡슐로 제형화된다. 또 다른 구현예에서, 본원에 기재된 화합물(들)은 사용하기 전에 모든 활성 성분 또는 건성 혼탁액을 함유하는 혼탁액과 같은 단일 액체 투여 형태로 제형화될 수 있다.

[0388] 특정 구현예에서, 화합물(들)은 위액과의 접촉을 피하기 위해 장용성 코팅된 지연-방출 과립 또는 비장용성 시간-의존적 방출성 중합체로 코팅된 과립으로서 제형화된다. 적합한 pH-의존적 장용 코팅된 폴리머의 비-제한적인 예는 다음과 같다: 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 메타크릴산 공중합체, 셀락, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 석시네이트, 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트, 및 전술한 것 중 임의의 것들의 혼합물. 적합한 상업적으로 입수가능한 장용성 물질은, 예를 들어, 상표명 EUDRAGIT L 100-55®로 시판되고 있다. 이러한 코팅제는 기관 상으로 분무 코팅될 수 있다.

[0389] 예시적 비-장용 코팅된 시간-의존적 방출 중합체는 위액으로부터 물의 흡수를 통해 위장에서 팽윤되고, 그에 의해 입자의 크기를 증가시켜 두꺼운 코팅층을 생성시키는 1개 이상의 중합체를 포함한다. 시간-의존성 방출 코

팅은 일반적으로 외부 수성 매질의 pH와 독립적인 침식 및/또는 화산 특성을 갖는다. 따라서, 활성 성분은 화산에 의해 또는 위에 있는 입자의 느린 침식 후에 입자로부터 천천히 방출된다.

[0390] 예시적 비-장용성 시간-의존적 방출 코팅은 예를 들어 다음과 같다: EUDRAGIT® 브랜드 중합체의 비-장용성 형태를 포함하여 막-형성 화합물 예컨대 세룰로스 유도체, 예컨대 메틸세룰로스, 하이드록시프로필 메틸세룰로스 (HPMC), 하이드록시에틸세룰로스, 및/또는 아크릴 중합체. 다른 막-형성 물질은 단독으로 또는 상기 열거된 것들과 서로 조합하여 사용될 수 있다. 이들 다른 필름 형성 물질 일반적으로 예를 들어, 폴리(비닐피롤리돈), 제인, 폴리(에틸렌 글리콜), 폴리(에틸렌 옥사이드), 폴리(비닐 알코올), 폴리(비닐 아세테이트), 및 에틸 세룰로스, 뿐만 아니라 다른 약제학적으로 허용가능한 친수성 및 소수성 막-형성 물질을 포함한다. 이들 막-형성 물질은 비히클 또는 대안적으로는 용매 시스템으로서 물을 사용하여 기판 코어에 도포될 수 있다. 하이드로-알콜성 시스템은 또한 막 형성을 위한 비히클로서 작용하기도록 사용될 수 있다.

[0391] 본원에 기재된 화합물의 시간-의존적 방출 코팅을 제조하기에 적절한 다른 물질은 수용성 다당류 겸 예컨대 카라기난, 푸코이단, 가티 겸, 트라가칸쓰, 아라비노갈اكت탄, 펙틴, 및 크산탄; 다당류 겸의 수용성 염, 예컨대 나트륨 알기네이트, 나트륨 트라가칸틴, 및 나트륨 겸 가타테(ghattate); 수용성 하이드록시알킬세룰로스(알킬 구성원은 1 내지 7개 탄소의 직쇄 또는 분지쇄임), 예컨대 하이드록시메틸세룰로스, 하이드록시에틸세룰로스, 및 하이드록시프로필세룰로스; 합성 수용성 세룰로스-계 라미나 형성제, 예컨대 메틸 세룰로스 및 그것의 하이드록시알킬 메틸세룰로스 세룰로스 유도체, 예컨대 하이드록시에틸 메틸세룰로스, 하이드록시프로필 메틸세룰로스, 및 하이드록시부틸 메틸세룰로스로 구성된 군으로부터 선택된 구성원; 다른 세룰로스 폴리머 예컨대 나트륨 카복시메틸세룰로스; 및 당해 분야의 숙련가에게 공지된 다른 물질을 포함하지만, 이들로만 한정되지는 않는다. 이러한 목적을 위해 사용될 수 있는 다른 라미나 형성 물질은 폴리(비닐피롤리돈), 폴리비닐알코올, 폴리에틸렌 옥사이드, 젤라틴 및 폴리비닐-피롤리돈의 블렌드, 젤라틴, 글루코스, 당류, 포비돈, 코포비돈, 폴리(비닐피롤리돈)-폴리(비닐 아세테이트) 공중합체를 포함하지만, 이들로만 한정되지 않는다.

[0392] 상기 조성물 및 방법은 인간에서의 사용과 관련하여 본원에 기재되어 있지만, 또한 동물, 예를 들면, 수의학 용도에 적합하다. 따라서, 특정 예시적 유기체는 인간, 비인간 영장류, 개과 동물, 말, 고양이, 돼지, 유제류, 라고모르프(largomorphs) 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0393] 전술한 제형 및 투여 방법은 예시적인 것으로 의도되고 한정되지 않는다. 본원에 제공된 교시를 사용하여, 다른 적합한 제형 및 투여 방식이 쉽게 고안될 수 있음이 인식될 것이다.

병용 치료 방법 및 조합된 제형

[0395] 특정 사례에서, 1개 이상의 본원에 기재된 CRFR1 수용체 길항제(들) (또는 제형, 및/또는 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 또는 그의 2개 이상의 부분입체이성질체의 혼합물, 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 아미드, 용매화물, 수화물, 그의 전구약물 또는 이의 유도체)은 알츠하이머병, 연령 관련 인지 손상, MCI, 등을 포함하지만, 이들로만 한정되지 않는 신경퇴행성 질환의 치료에 유용한 것으로 공지되거나 또는 믿어지는 1개 이상의 추가의 활성제(들)과 함께 투여된다. 2종의 제제 (예를 들어, 본원에 기재된 CRFR1 수용체 길항제 및 추가 제제)는 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 순차적으로 투여될 때 2종의 제제는 전형적으로 모두 유사한 기간 (예를 들어, 두 제제가 일부 공통 시간에 활성임)에 걸쳐 생리적으로 관련된 농도 및/또는 효과를 달성하도록 투여된다.

[0396] 특정 사례에서, 1개 이상의 본원에 기재된 CRFR1 수용체 길항제(들) (또는 제형, 및/또는 그의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 또는 그의 2개 이상의 부분입체이성질체의 혼합물, 및/또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 아미드, 용매화물, 수화물, 또는 전구약물 또는 이의 유도체)는 1개 이상의 추가의 활성제(들) 전에 투여되거나 또는 이들은 1개 이상의 추가의 활성제(들) 후에 투여된다. 특정 구현예에서 1개 이상의 본원에 기재된 CRFR1 수용체 길항제(들) (또는 제형, 및/또는 그의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 또는 그의 2개 이상의 부분입체이성질체의 혼합물, 및/또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 아미드, 용매화물, 수화물, 또는 전구약물 또는 이의 유도체)은 1개 이상의 추가의 활성제(들)과 동시에 투여되고 그와 같은 사례에서 화합물 제형로서 제형화된다.

[0397] 적합한 추가의 활성제(들)은 도네페질 (예를 들어, Aricept), 리바스티그민 (예를 들어, EXELON®), 갈란타민 (예를 들어, RAZADINE®), 타크린 (예를 들어, COGNEX®), 메만틴 (예를 들어, NAMENDA®), 솔라네주맙, 바파뉴즈마브, 알제메드, 플루리잔, ELND005, 발프로에이트, 세마가세스타트, 로시글리타존, 펜세린, 세메주마브, 디메본, EGCG, 감마가드, PBT2, PF04360365, NIC5-15, 브리오스타틴-1, AL-108, 니코틴아미드, EHT-0202,

BMS708163, NP12, 리튬, ACC001, AN1792, ABT089, NGF, CAD106, AZD3480, SB742457, AD02, 후페리진-A, EVP6124, PRX03140, PUFA, HF02, MEM3454, TTP448, PF-04447943, Ent., GSK933776, MABT5102A, 탈사클리딘, UB311, 베가세스타트, R1450, PF3084014, V950, E2609, MK0752, CTS21166, AZD-3839, LY2886721, CHF5074, 항-염증제 (예를 들어, 플루리잔 (무수한 유전적), 다프손, 항-TNF 항체 (예를 들어, 에타네르셉트 (Amgen/Pfizer)), 등등), 스타틴 (예를 들어, 아토바스타틴 (리피토®), 심바스타틴 (ZOCOR®, 등), BACE 억제제 등을 포함하지만, 이들로만 한정되지 않는다. 특정 구현예에서, 전술한 추가 활성제(들) 중 임의의 하나와 함께 본원에 기재된 1개 이상의 본원에 기재된 CRFR1 수용체 길항제(들)의 투여를 포함하는 치료 방법이 고려된다.

[0398] 특정 구현예에서, 1개 이상의 본원에 기재된 CRFR1 수용체 길항제(들) (또는 제형, 및/또는 그의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 또는 그의 2개 이상의 부분임체이성질체의 혼합물, 및/또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 아미드, 용매화물, 수화물, 또는 전구약물 또는 이의 유도체)을 추가의 치료제. 예컨대 디설파람 및/또는 그의 유사체, 호노키올 및/또는 그의 유사체, 트로피세트론 및/또는 그의 유사체, 니메타제팜 및/또는 그의 유사체 (예를 들어, USSN 13/213,960에 기재된 바와 같이 (본원에 기재된 화합물을 위해 본 명세서에 참고로 인용된 미국 특허 공보 No: US-2012-0071468-A1), 및 PCT/US2011/048472 (PCT 공개 No: WO 2012/024616))와 함께 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법이 고려된다. 특정 구현예에서 치료 방법은 트로피세트론을 1개 이상의 본원에 기재된 CRFR1 수용체 길항제(들)과 함께 투여하는 단계를 포함한다.

[0399] 특정 구현예에서, 1개 이상의 본원에 기재된 CRFR1 수용체 길항제(들) 등을 추가의 치료제 예컨대 디설파람 및/또는 그의 유사체, 호노키올 및/또는 그의 유사체, 트로피세트론 및/또는 그의 유사체, 니메타제팜 및/또는 그의 유사체 (예를 들어, USSN 13/213,960에 기재된 바와 같이 (본원에 기재된 화합물을 위해 본 명세서에 참고로 인용된 미국 특허 공보 No: US-2012-0071468-A1), 및 PCT/US2011/048472 (PCT 공개 No: WO 2012/024616))와 함께 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법이 고려된다. 특정 구현예에서 그 조합 제형은 CRFR1 수용체 길항제를 트로피세트론 및/또는 1개 이상의 트로피놀 에스테르, 관련된 에스테르, 그의 유도체, 그의 유사체, 그의 다형체 (예를 들어 PCT/US2012/049223에 기재된 바와 같음), 등과 조합하여 포함하는 것이 고려된다.

APP 처리를 평가하기 위한 검정 시스템

[0400] 특정 이론에 구속되지 않으면서, 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물 및 제형은 비-아밀로이드형성 경로에 의한 APP의 처리를 촉진하고 및/또는 아밀로이드형성 경로에 의한 APP의 처리를 감소 또는 억제하는 것으로 믿어진다. 비아밀로이드성 경로에서, APP는 A β 서열 내의 α -세크레타제에 의해 최초로 절단되고, sAPP α 외부도메인 ("sAPP α ")을 방출한다. 그에 반해서, 상기 아밀로이드형성 경로는 β -세크레타제가 A β 의 아미노 말단에서 APP를 절단할 때 개시되고, 그것에 의해 APPs β 외부도메인 ("sAPP β ")을 방출한다. 비-아밀로이드형성 및 아밀로이드형성 경로에 의한 APP 처리는 당업계에 공지되어 있고, 예를 들어, Xu (2009) J. Alzheimer's Dis., 16(2):211-224 및 De Strooper 등, (2010) Nat Rev Neurosci., 6(2): 99-107에 의해 검토된다.

[0401] 본원에 기재된 화합물의 효능을 평가하는 하나의 방법은 문제의 화합물(들)이 아밀로이드형성 경로에 의한 APP 처리의 수준에서 감소 또는 제거, 예를 들어, β -세크레타제 절단에 의한 APP의 수준에서 제거 또는 제거를 생성하는지 여부를 결정하는 것이다. β -세크레타제 절단 부위에서 APP 절단의 정도를 결정하기 위한 검정은 당해 기술에 공지되어 있다. 예시적 검정은 예를 들어, U.S. 특허 번호 5,744,346 및 5,942,400. 예를 들어, PerkinElmer로부터 상업적으로 입수가능한 sAPP α 및 sAPP β , 뿐만 아니라 APPneo 및 A β 의 생물학적 샘플에서의 존재 및 수준을 검출하기 위한 키트에 기재되어 있다.

무세포 검정

[0402] 본원에 기재된 화합물의 생물학적 활성을 평가하기 위해 사용될 수 있는 예시적 검정은 예를 들어, PCT 공개 Nos: WO 2000/017369, 및 WO 2000/003819, 및 U.S. 특허 Nos: 5,942,400 및 5,744,346에서 찾을 수 있다. 특정 구현예에서, 그러한 분석은 알파-세크레타제 및/또는 베타-세크레타제를 발현하는 세포 및 알파-세크레타제 및 베타-세크레타제 절단 부위를 갖는 APP 기질을 사용하는 무세포 인큐베이션 또는 세포 인큐베이션에서 수행될 수 있다.

[0403] 하나의 예시적 분석은 APP의 알파-세크레타제 및 베타-세크레타제 절단 부위를 함유하는 APP 기질, 예를 들어, 완전한 APP 또는 변이체, APP 단편, 또는 아미노산 서열: KM-DA 또는 NL-DA를 함유하는 재조합 또는 합성 APP 기질을 이용하는 관심의 화합물(들)을 시험하고, 이는 알파-세크레타제 또는 베타-세크레타제 활성을 갖는 α -세크레타제 및/또는 β -세크레타제 효소, 이의 단편, 또는 합성 또는 재조합 폴리펩타이드 변이체의 존재 하에

인큐베이션되고, 효소의 절단 활성에 적합한 인큐베이션 조건 하에 APP의 알파-세크레타제 또는 베타-세크레타제 절단 부위를 절단하는데 효과적이다. 적합한 기질들은 선택적으로 웹타이드 또는 그것의 α -세크레타제 및/또는 β -세크레타제 절단 생성물의 정제 또는 검출을 촉진하는데 유용한 기질 웹타이드 및 변형을 함유하는 융합 단백질 또는 웹타이드일 수 있는 유도체를 포함한다. 유용한 변형은 항체 결합을 위한 공지된 항원성 애피토프의 삽입; 표지 또는 검출 가능한 부분의 연결, 결합 기질의 연결 등을 포함한다.

[0406] 무세포 시험관내 검정을 위해 적합한 인큐베이션 조건은 예를 들어, 수용액 중의 대략 200 나노몰 내지 10 마이크로몰 기질, 대략 10 내지 200 피코몰 효소, 및 대략 0.1 나노몰 내지 10 마이크로몰의 관심있는 화합물(CRFR1 길항제), 4-7의 근사치 pH에서, 대략 37°C에서, 대략 10분 내지 3시간의 기간 동안을 포함한다. 이들 인큐베이션 조건은 단지 예시적인 것이며, 특정한 검정 성분 및/또는 원하는 측정 시스템에 대해 요구되는 바와 같이 다양할 수 있다. 특정한 검정 성분에 대한 인큐베이션 조건의 최적화는 사용된 특이적 알파-세크레타제 및/또는 베타-세크레타제 효소 및 그것의 최적의 pH, 검정에 사용될 수 있는 임의의 추가의 효소 및/또는 마커, 등에 대해 설명할 수 있다. 그와 같은 최적화는 일상적이며 및 과도한 실험과정을 요구하지 않는다.

[0407] 하나의 유용한 검정은 APP-SW의 C-말단 125 아미노산에 융합된 말토스 결합 단백질(MBP)을 갖는 융합 웹타이드를 이용한다. MBP 부분은 항-MBP 포획 항체에 의해 검정 기질 상에서 포획된다. 알파-세크레타제 및/또는 베타-세크레타제의 존재 하에 포획된 융합 단백질의 인큐베이션은 알파-세크레타제 및/또는 베타-세크레타제 절단 부위 각각에서 기질의 절단을 초래한다. 절단 활성의 분석은 예를 들어, 절단 생성물의 면역검정에 의해 이루어질 수 있다. 하나의 그러한 면역검정은 예를 들어, 항체 SW192를 사용하여 절단된 융합 단백질의 카복시 말단에 노출된 고유의 애피토프를 검출한다. 이러한 검정은 예를 들어, U.S. 특허 No: 5,942,400에 기재되어 있다.

세포 검정

[0409] 수많은 세포 기반 검정은 베타-세크레타제 활성에 대한 상대적인 알파-세크레타제 활성의 비율에 대해서 및/또는 아밀로이드형성 대 비-아밀로이드형성 A β 올리고머를 방출하기 위한 APP의 처리에 대해서 본원에 기재된 화합물의 효과를 평가하기 위해 사용될 수 있다. 문제의 화합물(들)의 존재 또는 부재 하에 APP 기질의 세포 내의 알파-세크레타제 및/또는 베타-세크레타제 효소와의 접촉은 화합물(들)의 α -세크레타제 및/또는 β -세크레타제 억제 활성을 나타내기 위해 사용될 수 있다. 바람직하게는, 화합물(들)의 존재 하에서 검정은 비-억제된 대조군과 비교하여 효소적 활성의 적어도 약 30%, 가장 바람직하게는 적어도 약 50% 억제율을 제공한다.

[0410] 하나의 예시적 구현예에서, 알파-세크레타제 및/또는 베타-세크레타제를 자연스럽게 발현하는 세포가 사용된다. 대안적으로, 상기에 논의된 바와 같이 세포는 재조합 α -세크레타제 및/또는 β -세크레타제 또는 합성 변이체 효소를 발현하도록 변형될 수 있다. 특정 구현예에서, APP 기질은 배양 배지에 첨가될 수 있고, 특정 구현예에서, 상기 기질은 바람직하게는 상기 세포들 내에서 발현된다. APP, 변이체 또는 APP의 돌연변이체 형태를 자연스럽게 발현하는 세포, 또는 APP의 동형체, 돌연변이체 또는 변이체 APP, 재조합 또는 합성 APP, APP 단편, 또는 α -세크레타제 및/또는 β -세크레타제 APP 절단 부위를 함유하는 합성 APP 웹타이드 또는 융합 단백질을 발현하도록 전환된 세포가 사용될 수 있고, 단, 표현된 APP는 효소와 접촉하도록 허용되고 효소적 절단 활성이 분석될 수 있다.

[0411] APP로부터 A β 를 정상적으로 처리하는 인간 본원에 기재된 화합물(들)의 억제 활성 평가하기 위한 유용한 수단을 제공한다. A β 및/또는 다른 절단 생성물의 배양 배지 내로의 생산 및 방출은 예를 들어 면역검정, 예컨대 웨스턴 블랏 또는 효소-결합 면역검정(EIA) 예컨대 ELISA에 의해 측정될 수 있다.

[0412] 특정 구현예에서, APP 기질 및 활성 α -세크레타제 및/또는 β -세크레타제를 발현하는 세포는 대조군과 비교한 바 α -세크레타제 및/또는 β -세크레타제의 상대적 효소적 활성에 대한 상기 화합물(들)의 효과를 나타내기 위해 시험되고 있는 화합물(들)의 존재 하에 인큐베이션될 수 있다. 베타-세크레타제에 대한 알파-세크레타제의 상대 활성은 APP 기질의 1개 이상의 절단 생성물의 분석에 의해 측정될 수 있다. 예를 들어, 기질 APP에 대한 β -세크레타제 활성의 억제는 특이적 β -세크레타제 유도된 APP 절단 생성물, 예컨대 A β , sAPP β 및 APPneo의 방출을 감소시킬 것으로 기대된다. 기질 APP에 대한 α -세크레타제 활성의 촉진 또는 향상은 특이적 α -세크레타제 유도된 APP 절단 생성물 예컨대 sAPP α 및 p3 웹타이드의 방출을 증가시킬 것으로 기대된다.

[0413] 신경 및 비-신경 세포 모두가 A β 를 처리하고 방출하더라도, 내인성 베타-세크레타제 활성의 수준은 낮고, 종종 EIA에 의해 검출되기 어렵다. 따라서 향상된 베타-세크레타제 활성, APP의 A β 로의 향상된 처리, 및/또는 A β 의 향상된 생산성을 갖는 것으로 공지된 세포 유형의 사용이 바람직하다. 예를 들어, APP의 스웨덴식 돌연변이체 형태(APP-SW); APP-KK (APP의 C 말단에 부가된 ER 체류 신호 (-KKQN-, (서열번호:1))를 함유하는 APP),

또는 APP-SW-KK에 의한 세포의 형질감염은 향상된 베타-세크레타제 활성을 갖는 세포를 제공하고 쉽게 측정될 수 있는 양의 A β 를 생성한다.

[0414] 그러한 검정에서, 예를 들어, APP, 알파-세크레타제 및/또는 베타-세크레타제를 발현하는 세포는 APP 기질 상의 그의 절단 부위에서 α -세크레타제 및/또는 β -세크레타제 효소적 활성에 적합한 조건 하에 배양 배지 내에서 인큐베이션된다. 상기 세포가 관심있는 화합물 (예를 들어, CRFR1 수용체 길항제)에 노출됨에 따라, 대조군과 비교한 바, 배지로 방출된 A β 의 양 및/또는 세포 용해물 중의 APP의 CTF99 단편의 양은 감소된다. 상기에 논의된 바와 같이, APP의 절단 생성물을 예를 들어, 특이적 항체에 의한 면역 반응에 의해 분석될 수 있다.

[0415] 특정 구현예에서, α -세크레타제 및/또는 β -세크레타제 활성의 분석을 위한 바람직한 세포는 원발성 인간 신경 세포, 이식유전자가 APP인 일차 형질전환 동물 신경 세포, 및 다른 세포, 예컨대 APP를 발현하는 안정한 293 세포주의 그것들, 예를 들어, APP-SW를 포함한다.

생체내 검정: 동물 모델

[0416] 다양한 동물 모델이 상대적 알파-세크레타제 및/또는 베타-세크레타제 활성 및/또는 A β 를 방출하는 APP의 처리에 대한 본원에 기재된 화합물의 효과를 분석하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, APP 기질, 알파-세크레타제 및/또는 베타-세크레타제 효소를 발현하는 형질전환 동물은 화합물의 활성을 나타내기 위해 사용될 수 있다. 특정 형질전환 동물 모델은 예를 들어, U.S. 특허 번호 5,877,399; 5,612,486; 5,387,742; 5,720,936; 5,850,003; 5,877,015, 및 5,811,633, 및 Games 등, (1995) Nature 373: 523-527에 기재되어 있다. 바람직한 것은 AD의 병리생리학과 관련된 특성을 나타내는 동물이다. 상기 화합물의 본원에 기재된 형질전환 마우스로의 투여는 문제의 화합물(들)의 억제 활성을 나타내기 위한 대안적인 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 약제학적으로 효과적인 담체 중에서 및 상기 표적 조직에 도달하는 투여 경로를 통해 적절한 치료량으로 상기 화합물을 투여하는 것이 바람직하다.

[0417] 베타-세크레타제 절단 부위에서 APP의 베타-세크레타제 매개된 절단 및 A β 방출의 억제는 동물의 체액, 예컨대 뇌 유체 또는 조직 내의 절단 단편의 측정에 의해 이들 동물에서 분석될 수 있다. 마찬가지로, 알파-세크레타제 절단 부위에서 APP의 알파-세크레타제 매개된 절단 및 sAPP α 방출의 촉진 또는 향상은 동물의 체액, 예컨대 뇌 유체 또는 조직 내의 절단 단편의 측정에 의해 이들 동물에서 분석될 수 있다. 특정 구현예에서, A β 침착물 또는 플라크에 대한 뇌 조직의 분석이 바람직하다.

[0418] 특정 예시적 검정에서, APP 기질은 APP의 효소적 매개된 절단 및/또는 기질로부터 A β 의 방출을 허용하기에 충분한 조건 하에 관심있는 화합물의 존재 하에 알파-세크레타제 및/또는 베타-세크레타제 효소와 접촉한다. 본 화합물은 그것이 β -세크레타제 절단 부위에서 APP의 베타-세크레타제-매개된 절단을 감소시키고 및/또는 A β 의 방출된 양을 감소시킬 때 효과적인 것으로 간주된다. 특정 구현예에서 관련된 화합물들은 또한 이들이 α -세크레타제 절단 부위에서 APP의 α -세크레타제-매개된 절단을 향상시키고 및 sAPP α 의 방출된 양을 증가시키고 및/또는 동물의 뇌 조직에서 A β 침착을 감소시키고, 그리고 베타 아밀로이드 플라크의 수 및/또는 크기를 감소시키기 위한 경우에 효과적인 것으로 간주된다.

임상 효능을 모니터링하는 방법

[0419] 특정 구현예에서, 임상 효능은 당해 분야에 공지된 임의의 방법을 사용하여 모니터링될 수 있다. 효능을 모니터링하기 위한 측정가능한 바이오마커는 sAPP α , sAPP β , A β 42, A β 40, APPneo 및 p3의 혈액, 혈장, 혈청, 점액 또는 뇌척수액 (CSF) 수준 (예를 들어, A β 17-42 또는 A β 17-40)을 모니터링하는 것을 포함하지만, 이것으로만 한정되지 않는다. 증가된 수준의 sAPP α 및/또는 p3 및 감소된 수준의 sAPP β 및 APPneo의 검출은 치료 또는 예방 체제가 유효하다는 지표이다. 반대로, 감소된 수준의 sAPP α 및/또는 p3, A β 42 및 증가된 수준의 sAPP β 및 APPneo의 검출은 치료 또는 예방 체제가 유효하지 않다는 지표이다. 다른 바이오마커는 Tau 및 포스포-Tau (pTau)를 포함한다. 감소된 수준의 Tau 및 pTau의 검출은 그 치료 또는 예방 체제가 유효하다는 지표이다.

[0420] 효능은 또한 뇌에서 아밀로이드 플라크 부하를 측정함으로써 결정될 수 있다. 그 치료 또는 예방 체제는 뇌에서 아밀로이드 플라크 부하가 증가하지 않거나 또는 감소될 때 유효한 것으로 간주된다. 반대로, 그 치료 또는 예방 체제는 뇌에서 아밀로이드 플라크 부하가 증가할 때 유효한 것으로 간주된다. 아밀로이드 플라크 부하는 예를 들어, 자기 공명 영상 (MRI)을 포함하여 당해 분야에 공지된 임의의 방법을 사용하여 결정될 수 있다.

[0421] 효능은 또한 대상체의 인지 능력을 측정함으로써 결정될 수 있다. 인지 능력은 당해 분야에 공지된 임의의 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 하나의 검사는 상기 기재된 임상 치매 등급 (CDR)인 한편, 또 다른 하나는 미니 정신 상태 시험 (MMSE) (Folstein, 등, J. 정신과 Res. 12 (3): 189-198)이다. 특정 구현예에서, CDR에 대해서

및/또는 MMSE에 대해서 동일한 스코어를 유지하거나 또는 더 높은 스코어를 달성하는 대상체는 그 치료 또는 예방 체제가 유효함을 나타낸다. 반대로, CDR에 대해서 및/또는 MMSE에 대해서 점수가 더 낮은 대상체는 그 치료 또는 예방 체제가 유효하지 않음을 나타낸다.

[0424] 특정 구현예에서, 모니터링 방법은 투약량의 관심있는 화합물 (예를 들어, 본원에 기재된 CRFR1 수용체 길항제)을 투여하기 전에 대상체에서 측정가능한 바이오마커 또는 파라메터 (예를 들어, 아밀로이드 플라크 부하 또는 인지 능력)의 기준치를 결정하고, 이를 치료 후 동일한 측정가능한 바이오마커 또는 파라미터의 값과 비교하는 것을 수반할 수 있다.

[0425] 다른 방법에서, 측정가능한 바이오마커 또는 파라미터의 대조군 값 (예를 들어, 평균 및 표준 편차)은 대조군 모집단에 대해 결정된다. 특정 구현예에서, 대조군 모집단에서 개체들은 사전 치료를 받지 않았고, AD, MCI가 없을 뿐만 아니라, AD 또는 MCI를 발병할 위험도 없다. 그와 같은 경우에, 측정가능한 바이오마커 또는 임상 파라미터 값이 대조군 값에 근접한 경우, 치료는 유효한 것으로 간주된다. 다른 구현예에서, 대조군 모집단에서 개체들은 사전 치료를 받지 않았고 AD 또는 MCI로 진단받았다. 그와 같은 경우에, 측정가능한 바이오마커 또는 임상 파라미터 값이 대조군 값에 근접한 경우, 치료는 비유효한 것으로 간주된다.

[0426] 다른 방법에서, 현재 치료를 받고 있지 않지만, 이전의 치료 과정을 거친 대상체는 바이오마커 또는 임상 파라미터 중 1개 이상에 대해 모니터링되어 치료 재개가 요구되는지 여부를 결정한다. 상기 대상체에서 바이오마커 또는 임상 파라미터 중의 1개 이상의 측정된 값은 이전의 치료 과정 후 상기 대상체에서 이전에 달성된 값과 비교될 수 있다. 대안적으로, 상기 대상체에서 측정된 값은 치료 과정을 거친 후 대상체의 모집단에서 결정된 대조군 값 (평균 플러스 표준 편차)과 비교될 수 있다. 대안적으로, 상기 대상체에서 측정된 값은 질환의 증상이 없는 예방적으로 치료된 대상체의 모집단 또는 질환 특성의 완화를 보이는 치료적으로 치료된 대상체의 모집단에서 대조군 값과 비교될 수 있다. 그와 같은 경우에, 측정가능한 바이오마커 또는 임상 파라미터의 값이 대조군 값에 근접한 경우, 치료는 유효한 것으로 간주되고, 치료를 재개하지 않기로 한 결정이 고려/평가될 수 있다. 이러한 모든 경우에, 대조군 수준 (예를 들어, 표준 편차 이상)에 상대적인 유의한 차이는 대상체의 재개가 고려되어야 한다는 지표이다.

[0427] 특정 구현예에서, 분석을 위한 조직 샘플은 전형적으로 대상체로부터 혈액, 혈장, 혈청, 점액 또는 뇌척수액이다.

[0428] 키트.

[0429] 다양한 구현예에서 본원에 기재된 활성제 (예를 들어, 알로스테릭 CRFR1 수용체 길항제 또는 그의 유사체 및/또는 유도체, 또는 호변이성질체(들), 또는 그의 입체이성질체(들), 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 상기 길항제의 포접화합물(clathrates) 또는 그의 전구약물)는 키트에 제공될 수 있다. 특정 구현예에서, 그 키트는 다중 또는 단일 용량 컨테이너에 봉입된 본원에 기재된 활성제(들)을 포함한다. 특정 구현예에서, 그 키트는 사용을 위해 조립될 수 있는 성분 부분을 포함할 수 있다. 예를 들어, 동결 건조된 형태의 활성제 및 적합한 희석제는 사용 전에 조합을 위한 분리된 성분으로서 제공될 수 있다. 키트는 공동 투여를 위한 활성제 및 제2 치료제를 포함할 수 있다. 활성제 및 제2 치료제는 별개의 성분 부분으로서 제공될 수 있다. 키트는 복수 개의 용기를 포함할 수 있으며, 각각의 용기는 화합물의 1개 이상의 단위 용량을 보유한다. 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같이, 용기는 바람직하게는 경구 투여를 위한 정제, 젤 캡슐, 서방형 캡슐; 비경구 투여를 위한 데포 생성물, 미리 충전된 주사기, 앰풀, 바이알, 등; 및 국소 투여를 위한 패치, 메디패드, 크림 등을 포함하지만 이들로만 한정되지 않는 바람직한 투여 방식에 적합하다.

[0430] 특정 구현예에서, 키트는 교육적/정보 자료를 추가로 포함할 수 있다. 특정 구현예에서 정보 자료(들)은 조성물의 투여가 알러지성 반응 예컨대, 예를 들어, 아나필락시스와 같은 알레르기 반응을 포함하지만 이것으로만 한정되지 않는 이상 반응을 초래할 수 있음을 나타낸다. 정보 자료는 알러지성 반응이 경도 소양성 발진으로만 나타날 수 있거나 또는 중증일 수 있고, 흉터증, 혈관염, 아나필락시스, 스티븐-존슨(Steven-Johnson) 증후군, 등을 포함한다는 것을 나타낼 수 있다. 특정 구현예에서 정보 자료(들)은 아나필락시스가 치명적일 수 있고 임의의 이물질이 체내로 도입될 때 발생할 수 있음을 나타낼 수 있다. 특정 구현예에서, 정보 자료는 이들 알러지성 반응이 두드러기 또는 발진으로서 자체로 나타날 수 있고 치명적인 전신 반응으로 진행될 수 있으며, 예를 들어 10분 이내에 노출 직후에 발생할 수 있음을 나타낼 수 있다. 정보 자료는 알러지성 반응으로 인해 대상체가 지각이상증, 저혈압, 후두 부종, 정신 상태 변화, 안면 또는 인두 맥관부종, 기도 방해, 기관지경련, 두드러기 및 가려움증, 혈청병, 관절염, 알러지성 신염, 사구체신염, 일시적 관절염, 호산구증가증, 또는 이들의 조합을 경험할 수 있음을 추가로 나타낼 수 있다.

[0431] 교육 자료는 전형적으로 서면 자료 또는 인쇄 자료를 포함하지만 이들로만 한정되지 않는다. 그러한 지침을 저장하고 이들을 최종 사용자에게 전달할 수 있는 임의의 매체가 본원에서 고려된다. 그와 같은 매체는 전자 저장 매체 (예를 들어, 자기 디스크, 테이프, 카트리지, 칩), 광학 매체 (예를 들어, CD ROM), 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 그와 같은 매체는 그러한 교육 자료를 제공하는 인터넷 사이트의 주소를 포함할 수 있다.

[0432] 일부 구현예에서, 키트는 1개 이상의 포장재 예컨대, 예를 들어, 박스, 병, 튜브, 바이알, 컨테이너, 분무기, 취입기, 정맥내 (I.V.) 백, 외피, 등, 및 본원에 기재된 활성제(들)을 포함하는 제제의 적어도 하나의 단위 투약 형태 및 포장재를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 키트는 또한 관심있는 질환에 대한 예방적, 치료제, 또는 완화 치료제로서 조성물에 대한 지침을 포함한다.

[0433] 일부 구현예에서, 제조 물품은 1개 이상의 포장재 예컨대, 예를 들어, 박스, 병, 튜브, 바이알, 컨테이너, 분무기, 취입기, 정맥내 (I.V.) 백, 외피, 등등; 및 포장재 내에 1개 이상의 본원에 기재된 CRFR1 수용체 길항제를 포함하는 제제의 적어도 하나의 단위 투약 형태를 포함하는 제1 조성물을 포함할 수 있다.

[0434] 실시예

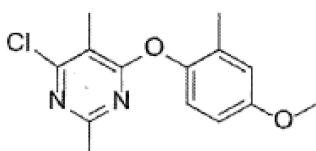
[0435] 하기 실시예들은 청구된 발명을 설명하기 위해 제공되지만, 이로만 제한되지 않는다.

[0436] 실시예 1

[0437] 6-(4-메톡시-2-메틸페녹시)-N-(1-메톡시부탄-2-일)-2,5-디메틸페리미딘-4-아민(T36) 및 6-(4-클로로-2-메틸페녹시)-N-(1-메톡시부탄-2-일)-2,5-디메틸페리미딘-4-아민 (T37)의 제조

[0438] T36 및 T37에 대한 합성 반응식은 도 3에 도시되어 있다.

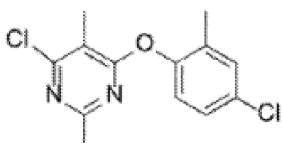
[0439] 4-클로로-6-(4-메톡시-2-메틸페녹시)-2,5-디메틸페리미딘 (1).



[0440]

[0441] 하나는 THF-H₂O (2.5 mL, 3:2 v/v) 중의 아릴 할라이드 (0.56 mmol, 1.0 당량)이고 하나는 THF-H₂O (2.5 mL, 3:2 v/v) 중의 페놀 (0.84 mmol, 1.5 당량) 및 NaOH (0.84 mmol, 1.5 당량)인 2가지 용액을 제조하고, 그 다음으로 펌프 A & B에 의해 아시아 미세유체 반응기 내로 도입하였다 (예를 들어, 도 4 참조). 혼합물을 소정의 유속으로 예열된 1 mL 유리 미세 유체 반응기를 통해 펌핑하여 원하는 체류 시간을 달성하였다. 조 생성물을 플라스크에서 수집하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 합하고, MgSO₄로 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 단리된 조 생성물을 Teledyne CombiFlash R_f 200 기기 상에 미리 충전된 실리카 카트리지를 사용하여 정제하였다. 생성물 피크에 상응하는 분획들을 합하고 회전증발기를 사용하여 농축시켜 백색 고체로서 1을 수득하였다 (135 mg, 87%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.08 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.72–6.79 (m, 2H) 및 6.94 (d, J= 8.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 11.6, 16.7, 25.5, 55.6, 111.9, 113.0, 116.2, 122.6, 131.3, 144.9, 157.1, 160.1, 165.2 및 168.1; 질량 스펙트럼 (APCI), m/z 에 대한 계산치 C₁₄H₁₆C1N₂O₂ (M+H)⁺ 279.0895, 실측치 279.0888.

[0442] 4-클로로-6-(4-클로로-2-메틸페녹시)-2,5-디메틸페리미딘 (2).



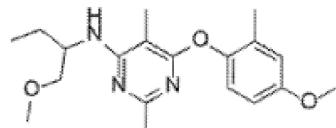
[0443]

[0444] 하나는 THF-H₂O (2.5 mL, 3:2 v/v) 중의 아릴 할라이드 (0.56 mmol, 1.0 당량)이고 하나는 THF-H₂O (2.5 mL, 3:2 v/v) 중의 페놀 (0.84 mmol, 1.5 당량) 및 NaOH (0.84 mmol, 1.5 당량)인 2가지 용액을 제조하고, 그 다음으로 펌프 A & B에 의해 아시아 미세유체 반응기 내로 도입하였다 (예를 들어, 도 4 참조). 혼합물을 소정의 유

속으로 예열된 1 mL 유리 미세 유체 반응기를 통해 펌핑하여 원하는 체류 시간을 달성하였다. 조 생성물을 플라스크에서 수집하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 합하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 단리된 조 생성물을 Teledyne CombiFlash R_f 200 기기 상에 미리 충전된 실리카 카트리지를 사용하여 정제하였다. 생성물 피크에 상응하는 분획들을 합하고 회전증발기를 사용하여 농축시켜 백색 분말로서 2를 수득하였다 (131 mg, 83%). 1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.09 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 6.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H) 및 7.15–7.23 (m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 11.6, 16.4, 25.4, 113.2, 123.4, 127.0, 130.8, 131.1, 132.3, 149.9, 160.5, 165.3 및 167.5; 질량 스펙트럼 (APCI), m/z 에 대한 계산치 $C_{13}H_{13}Cl_2N_2O$ ($M+H$)⁺ 283.0399, 실측치 283.0396.

[0445]

6-(4-메톡시)-2-메틸페녹시)-N-(1-메톡시부탄-2-일)-2,5-디메틸피리미딘-4-아민 (T36)



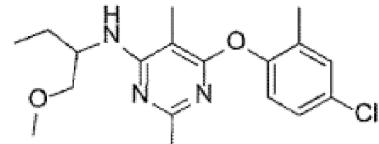
[0446]

[0447]

50 mL 등근바닥 플라스크에 질소 하에서 건조 DMF 중의 1, CuI, Me_4 -페난트롤린, Cs_2CO_3 , 및 4-메톡시-2-메틸아닐린을 충전하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 16시간 동안 교반하고 그 다음으로 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 짧은 실리카 플러그를 통해 여과하고 EtOAC로 세정하였다. 얻어진 조 생성물을 $NaHCO_3$ 로 세정하고 EtOAC (2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 건조시키고 ($MgSO_4$), 이어서 30분에 걸쳐 헥산-EtOAC 단계 구배 (95:5→80:20)를 사용하여 CombiFlash R_f 200 상에서 실리카겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하였다. 생성물 피크에 상응하는 분획을 합하고 회전증발기를 사용하여 농축시켰다.

[0448]

6-(4-클로로-2-메틸페녹시)-N-(1-메톡시부탄-2-일)-2,5-디메틸피리미딘-4-아민 (T37)



[0449]

[0450]

50 mL 등근바닥 플라스크에 질소 하에서 건조 DMF 중의 2, Cu', Me_4 -페난트롤린, Cs_2CO_3 , 및 4-메톡시-2-메틸아닐린을 충전하였다. 반응 혼합물을 50에서 16시간 동안 교반하고 그 다음으로 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 짧은 실리카 플러그를 통해 여과하고 EtOAC로 세정하였다. 얻어진 조 생성물을 $NaHCO_3$ 로 세정하고 EtOAC (2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 건조시키고 ($MgSO_4$), 이어서 30분에 걸쳐 헥산-EtOAC 단계 구배 (95:5→80:20)를 사용하여 CombiFlash R_f 200 상에서 실리카겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하였다. 생성물 피크에 상응하는 분획을 합하고 회전증발기를 사용하여 농축시켰다.

[0451]

실시예 2

[0452]

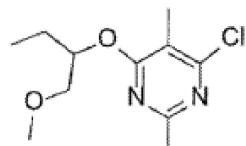
N-(4-메톡시-2-메틸페닐)-641-메톡시부탄-2-일)옥시)-2,5-디메틸피리미딘-4-아민 (T38)의 제조.

[0453]

T38에 대한 합성 반응식은 도 5에 도시된다.

[0454]

4-클로로-6-((1-메톡시부탄-2-일)옥시)-2,5-디메틸피리미딘 (3).



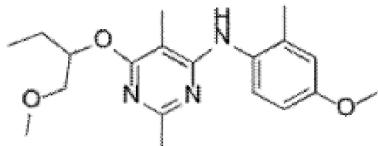
[0455]

[0456]

건조된 플라스크에 500mg의 2,4-디클로로-3,5-디메틸피리미딘, NaH를 첨가하고 건조 THF에 혼탁시켰다. 1-메톡시-2-부탄올을 혼합물에 적가하고, 혼합물을 환류하에 6시간 동안 교반하도록 남겨졌다. 얻어진 조 생성물을

NaHCO_3 로 세정하고 EtOAC ($2 \times 10 \text{ mL}$)로 추출하였다. 합한 유기상을 건조시키고 (MgSO_4), 이어서 30분에 걸쳐 헥산-EtOAC 단계 구배 ($100:0 \rightarrow 90:10$)를 사용하여 CombiFlash R_f 200 상에서 실리카겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하였다. 생성물 피크에 상응하는 분획을 합하고 회전증발기를 사용하여 농축시켰다.

[0457] N-(4-메톡시-2-메틸페닐)-6-((1-메톡시부탄-2-일)옥시)-2,5-디메틸피리미딘-4-아민 (T38).



[0458]

[0459] 60 mL 둥근바닥 플라스크에 질소 하에서 건조 DMF 중의 2, CuI Me₄-페난트롤린, Cs_2CO_3 , 및 4-메톡시-2-메틸아닐린을 충전하였다. 반응 혼합물을 50°C 에서 16시간 동안 교반하고 그 다음으로 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 짧은 실리카 플러그를 통해 여과하고 EtOAC로 세정하였다. 얻어진 조 생성물을 NaHCO_3 로 세정하고 EtOAC ($2 \times 10 \text{ mL}$)로 추출하였다. 합한 유기상을 건조시키고 (MgSO_4), 이어서 30분에 걸쳐 헥산-EtOAC 단계 구배 ($95:5 \rightarrow 80:20$)를 사용하여 CombiFlash R_f 200 상에서 실리카겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하였다. 생성물 피크에 상응하는 분획을 합하고 회전증발기를 사용하여 농축시켰다.

실시예 3

[0461] 화합물 T39, T41, T45, T46, T47, 및 T48의 제조.

[0462] T39, T41, T45, T46, T47, 및 T48의 제조를 위한 반응식은 도 6에 도시된다.

일반적인 절차:

[0464] 15 mL 유리 압력관에 3, Cs_2CO_3 , 크산트포스(xantphos), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 및 상응하는 아민을 질소 하에서 크릴렌에 충전하였다. 반응 혼합물을 140°C 에서 48시간 동안 교반하고 그 다음으로 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 짧은 실리카 플러그를 통해 여과하고 EtOAC로 세정하였다. 얻어진 조 생성물을 NaHCO_3 로 세정하고 EtOAC ($2 \times 10 \text{ mL}$)로 추출하였다. 합한 유기상을 건조시키고 (MgSO_4), 이어서 30분에 걸쳐 헥산-EtOAC 단계 구배 ($95:5 \rightarrow 80:20$)를 사용하여 CombiFlash R_f 200 상에서 실리카겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하였다. 생성물 피크에 상응하는 분획을 합하고 회전증발기를 사용하여 농축시켜 원하는 화합물을 수득하였다.

방사성리간드-수용체 결합 검정 (효능제 방사성리간드).

[0466] tCRFR1 또는 hCRFR1을 발현하는 영구적으로 형질감염된 HEK293 세포로부터 막의 단리 및 Scatchard 분석은 50 pM Tyr-사우바진 (NEN)을 방사성리간드로서 사용하는 것을 제외하고는 (3)에 기재된 바와 같이 50-100 ng 단백질을 사용하여 수행하였다. [¹²⁵I]Tyr-사우바진은 CRF-R1 및 CRF-R2 모두에 대한 그의 동등한 높은 친화도 때문에 방사성리간드로서 선택하였다. 비특이적 결합은 항상 1 μM 비표지된 리간드의 존재 하에 잔존 [¹²⁵I]Tyr-사우바진 결합으로 정의되었다. 해리 상수, K_D 는 리간드 프로그램에 의해 계산되었다 (Munson 등 (1980) Anal. Biochem. 107: 220).

[0467] 클로닝된 수용체의 방사성리간드 수용체 결합 검정 (길항제 효과).

[0468] COS-M6 세포는 10-20 ng의 플라스미드 DNA로 형질감염시키고 2일 후에 세포를 HDB로 세정하고, 21°C 에서 15분 동안 HDB에서 0.5 mM EDTA로 배양하여 분리시켰다. 세포를 HDB로 2회 세정하고 5% 수크로스에서 균질화하였다. 균질물을 $600 \times g$ 으로 5분 동안 원심분리하고, 그 후 상청액을 $40,000 \times g$ 으로 20분 동안 원심분리하였다. 수득한 막 균질물, P2를 10% 수크로스 중의 1-4 mg/ml로 재현탁시키고 결합 검정에 사용하였다 (Perrin 등 (1986) Endocrinology, 118: 11715). 해리 상수는 ALLFIT 프로그램 (DeLean 등 (1978) Am. J. Physiol. 235: E97)을 사용하여 상대적 역가로부터 계산하고 표준으로서 래트/인간 CRF (r/hCRF)를 이용하여 경쟁적 변위 검정으로부터 결정하였다.

수용체 결합, 억제, 및 평행한 인공 막 투과도 검정 (PAMPA).

[0470] Agilent 1260 무한대 고-성능 액체 크로마토그래피 시스템을 분석에 사용하였다. 사용된 분석적 칼럼은 Regis

Technologies (Morton Grove, IL)로부터 구입한 IAM.PC.DD.2 칼럼 (4.6 mm i.d. x 10 cm 길이, 입자 크기 10 μm , 기공 크기 300Å)이었다. 이동상은 아세토니트릴과 물의 혼합물이었다 (35:65 v/v). 이동상의 유속은 25°C에서 1.0 mL/분으로 유지하였고, 자외선 흡수 파장은 254 nm로 설정하였다. 분석은 화합물의 2 mM 저장 용액의 5 μL 주입을 사용하여 수행하였다. 우리 손에 있는 PAMPA 검정에서 k_{IAM} 값 > 1인 화합물은 양호한 뇌 투과성을 나타낸다.

[0471]

수용체 결합 연구의 초기 결과를 표 4에 나타냈다. 다양한 시험된 화합물의 구조를 표 5에 나타냈다.

표 4. 일차 수용체 결합 선별 및 PAMPA에서 평가된 예시적 화합물

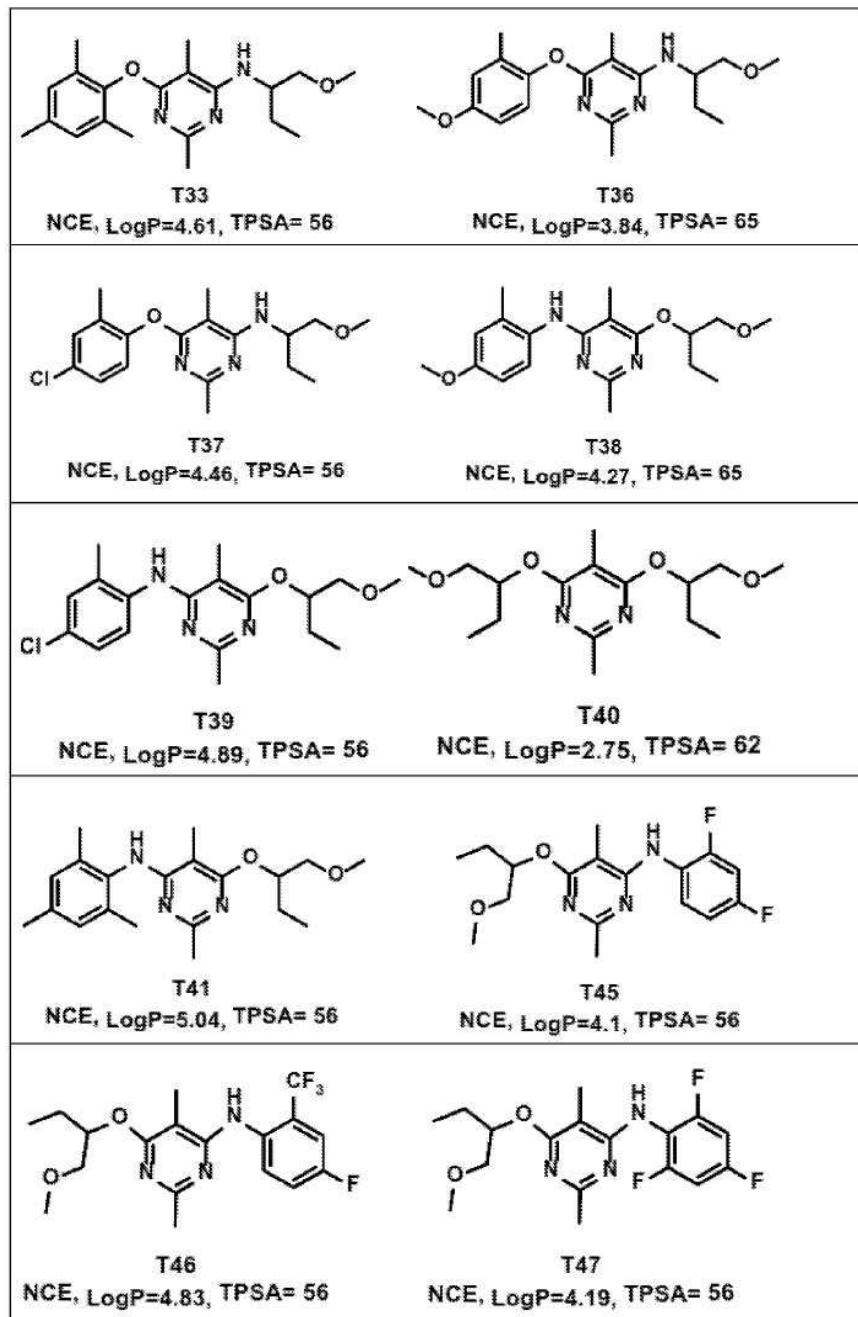
화합물	MW (Da)	CRF1(길항제 방사성리간트)	EC ₅₀ (CRF1 길항제 효과)	cLogP	PAMPA K_{IAM}	p-tau (대조군%)
T33	343.47	~30	>2 μM	4.61	6.34	없음
T36	345.44	>100		3.84	2.31	없음
T37	349.86	>100		4.46	5.79	
T38	345.44	~30	>2 μM	4.27	2.02	
T39	349.86	75	>10 μM	4.89	6.19	
T40	312.41	>100		2.75	4.68	
T41	343.47	15	400 nM	5.04	4.01	
T45	337.37	>100		4.10	3.32	
T46	387.38	>100		4.83	2.90	
T47	355.36	>>100		4.19	2.00	
T48	333.41	100		4.38	3.27	
T49	347.43	40		4.76		
T50	329.44	100		4.64		
T51	330.43	1000		3.77		
T53	319.41	사멸		2.44		
T54	305.38	사멸		2.41		
J03	355.43	7	1000 nM	4.10	1.03	30
J32	368.49	50	400 nM			30

[0472]

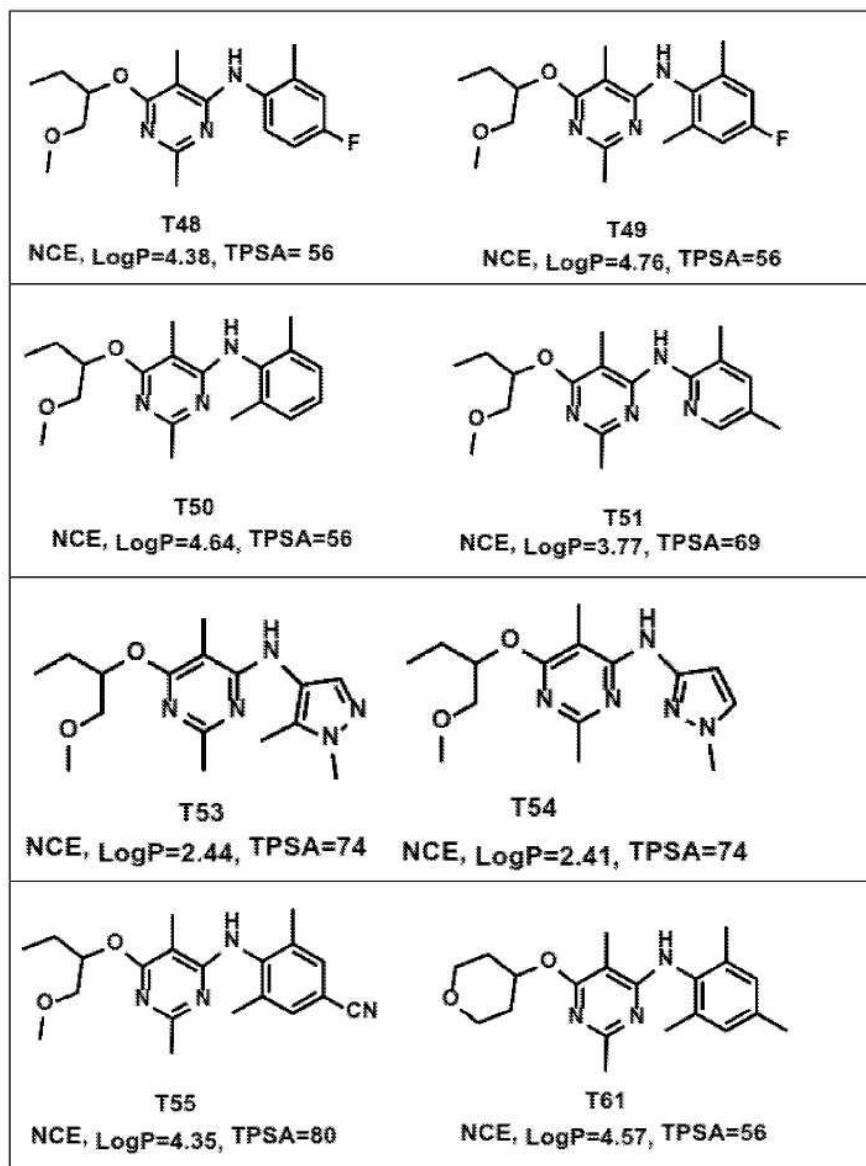
시험된 화합물 중, T41은 $K_d \sim 15 \text{ nM}$ (CEREP에서 수행됨)으로 최상의 CRFR1 결합을 갖는다 (상기 표 4 참조). T41은 CRF 결합 시에 1 μM 에서 400 nM의 K_i 에 의해 CRFR1 CAMP 신호전달 ("CRF1 길항제 효과")의 70% 억제율을 제공하였다. T41은 또한 그것의 잠재적인 뇌 침투제 (혈액-뇌 장벽, BBB를 가로지름)에 대해 평행한 인공 막 투과도 검정 (PAMPA)에서 시험되었고, 이 화합물은 ~4의 상대적으로 양호한 K_W 를 제공하였다.

[0474]

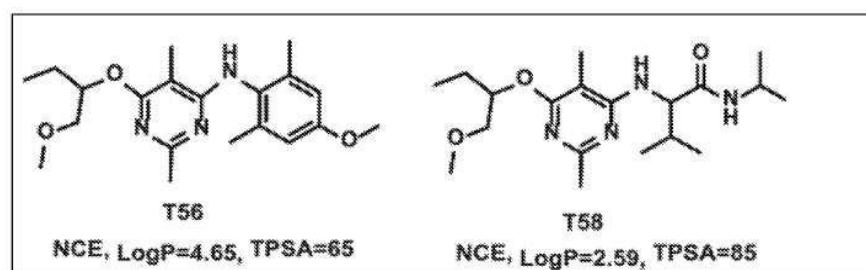
표 5. 수용체 결합 연구에서 시험된 화합물



[0475]



[0476]



[0477]

화합물 치료 후 p-Tau & Tau 효과

[0479]

도 7a는 tau 및 p-tau 수준을 도시하고, 그리고 도 7b는 SH-SY5Y 세포에서 p-tau/tau 농도를 나타낸다. 인간 신경교세포종 SH-SY5Y 세포를 24시간 동안 1 μ M 화합물로 처리하고, 그 다음 tau 및 ptau 수준을 AlphaLISA를 사용하여 세포 용해물로부터 결정하였다 (도 7a). J32, T33, 및 T39 뿐만 아니라 T41은 약간 감소된 총 tau (막대 그래프의 좌측) 및 p-tau (막대 그래프의 우측)를 약간 감소시켰다. 도 7b에 나타낸 바와 같이, 리간드-부위 억제제 J03 및 J32, T39, T41 (원형)에 의해서 감소된 만큼 상당하지 않더라도, p-tau/tau 비를 상당히 감소시켰다. 공지된 CRF1 길항제인 안탈라민(Ant)을 대조군으로서 사용했다.

[0480]

CRF 시도 검정

[0481]

SH-SY5Y 세포는 50nM에서 관심있는 화합물을 함유하는 96 웰 플레이트로 50,000 세포/웰로 플레이팅하였다. 다

음 날, 세포를 100nM CRF로 3일 동안 처리하였다. 다음으로, 세포를 Halt 칵테일 억제제로 보충된 RIPA 완충액으로 용해시키고, 3회 냉동/해동시켰다. 세포 용해물을 AlphaLISA tau 키트 AL271C를 사용하여 분석하였고 ptau 검출을 위해 우리는 두 항체: 항-Tau 포스포 pSer202+Thr205 ("AT8") 및 항-Tau 포스포 Ser404 ("404")를 비교하고 있다.

[0482] 도 8a는 tau 및 p-tau 수준을 도시하고, 도 8b는 CRF 시도에 의해 SH-SY5Y 세포에서 p-tau/tau 농도를 나타낸다. 도 8a에 나타낸 바와 같이, 1 μ M 화합물 및 100 nM CRF 모두가 SH-SY5Y 세포에 24시간 동안 존재할 때, T41은 tau를 낮추지 않지만 p-tau를 높은 유의성으로 낮추고, 이는 p-tau/tau 비의 현저한 저하를 유도한다 (도 8b).

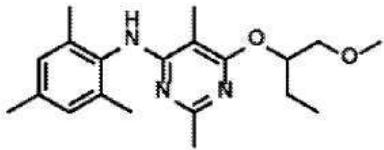
[0483] 도 9는 CRF1을 갖거나 갖지 않는 3일 후의 p-tau/tau를 나타낸다. T41은 치료 3일 후에 1 μ M 화합물 및 (존재하는 경우) 100 nM CRF의 부재 (상부) 또는 존재 (하부) 하의 ptau/tau 비를 낮춘다. 유의성은 낮은 N#으로 인해 CRF 없이는 보이지 않았지만, CRF에 의해서는 상당히 높았다.

[0484] 도 10은 설명한다 T41에 대한 생체내 약동학을 예시한다. 최상부 패널에서 나타낸 바와 같이, 10 또는 30 mg/kg의 성체 마우스의 경구 또는 피하 (SQ) 투약 후, 및 1, 2, 4, 및 8시간에 혈장 및 뇌를 수집한 경우, 뇌/혈장 비는 30 mg/kg 경구 투약에 대해 ~3:2이었고 30 mg/kg SQ 주사에 대해 ~2:1이었다. 하부 패널은 뇌 수준이 예상대로 10 mg/kg보다 30mg/kg에서 더 높았고 경구 전달보다 SQ 주사에 의해 더 높았음을 보여준다. 30 mg/kg에서 경구 투약 후, 뇌 수준은 328 ng/g에서 1시간에 최고조에 달했다.

[0485] 실시예 4

T41의 행동 및 생화학적 효과

[0487] 본 연구의 목적은 "Goldstein" (GS) prnp-huAPPwt-YFP 마우스 모델에서 T41의 행동 및 생화학적 효과 (아래 및 도 2에 도시됨) 및 ptau에서 코르티코스테론 (CTS)-유도된 증가를 예방하는 그의 능력을 결정하는 것이다. 코르티코스테론은 CRF를 증가시키는 것으로 공지되어 있고, 이는 만성 CTS 주사에 의해 ptau에서 수용체 및 유발제 증가를 결합해야 한다. 생화학은 조합된 내후각 피질 및 해마로부터 총 Tau, pTau, 및 sAPPa를 포함했다. sAPP β , β CTF, 및 A β 1-4 및 -42의 수준은 이 모델에서 검출하기에는 너무 낮다고 믿어진다.



[0488]

[0489]

프로토콜 및 실험적 파라미터는 표 6에 나타낸다.

표 6. 실험적 파라미터

T41의 용량: 30 mkd
경로: CTS를 주사하기 1시간 전에 경구 전달.
저장액/비히클 농도: 25 mg/ml, 물속에 50% 수크로스 중의 10% 2-하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린에서 1:1. 비히클은 T41을 함유하지 않는다:
기간: 21일
용적: 25g 마우스에 대해 30 μL (30g 마우스에 대해 36 μL, 등)
할당량: 7일 동안 1회 분의 매일 할당량을 미리 제조하고 4°C에서 저장하였다.
체중: 체중은 투약 전에 매일 측량하였다.
투약/시간: 오전에 하루에 한 번
CTS의 용량: 30 mkd
경로: T41의 경구 전달 1시간 후에 피하 주사.
저장액/비히클 농도: 4 mg/ml, 2-하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린 (0.1 μL 경제수 중의 10%).
비히클 대조군은 [1:1, 2-하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린 (0.1 μL 경제수 중의 10%)]이다.
기간: 21일
용적: 25g 마우스에 대해 187.5 μL. 무거운 마우스들에 대해 더 늘어남.
할당량: 7일 동안 1회 분의 매일 할당량을 미리 제조하고 4°C에서 저장하였다.
체중: 체중은 투약 전에 매일 측량하였다.
투약/시간: T41 투약 1시간 후에, 오전에 하루에 한 번
검사: 역수 시작 1주일 전 및 연구가 끝나기 1일 전에 신규 물체 인식(Noble object recognition (NOR)) 및 개방 필드 검사
마우스들: NTg veh/veh(8), NTg veh/CTS(8), GS veh/veh(9), GS veh/ CTS(10), 및 GS T41/ CTS(10).
마취: 케타민/크실라진, 마지막 날에 T41 또는 최초 비히클 주사 후 2시간. CTS 또는 제2 비히클은 마지막 날에 주사되지 않음.
관류: 5 ml/분으로 염수 관류.
조직 수집: T41 수준에 대해 혈장 및 뇌, 생화학을 위해 우측 두뇌로부터 조합된 해마(Hip) 및 내후각 피질(ECX).
분석: 총 tau, ptau 및 그 비율; sAPPa, SirT1, 및 측정가능한 경우, Aβ1-40 및/또는 42.

[0490]

도 11에 나타낸 바와 같이 전-(상단) 또는 후-(하단) 연구에 대한 명확한 신규성 선호도가 없으므로, 검사 패러다임에서 변형이 필요함을 시사한다. 그러나, T41-CTS 마우스 후-연구에서 일부 증가된 신규성 선호를 향한 유망한 경향이 있다. 전-연구 NTg Veh/Veh, 및 NTg Veh/CTS 마우스 모두는 치료받지 않았으며 동일한 그룹을 간주되는 것에 주목해야 한다. 유사하게, 모든 GS 마우스는 그룹 전-연구이다.

[0492]

NTg Veh, GS Veh, GS CTS, 및 GS T41-CTS 마우스에 대한 값들 모두가 NTg Veh 마우스에 대한 것들보다 약간 더 높더라도, 그룹 간 ptau에는 유의한 차이가 없었다 (도 12, 상단). 또한 그룹 간 총 tau에서 어떠한 유의한 차이도 없고 (도 12, 중간) 및 많은 개별 변형이 있었지만, GS T41- CTS 마우스는 전반적으로 가장 높은 값을 보였다. ptau/tau 비는 각각의 개별 마우스에 대해 계산되었으며, 그룹 간에 어떠한 유의한 차이도 없었지만, CTS 단독으로 그 비율을 증가시키고, T41 사전 치료가 그 증가를 방지하는 경향이 있었다 (도 12, 하단). 그 비율의 T-41-유도된 감소는 CTS 단독 그룹 및 N 수의 큰 변화로 인해 통계적으로 유의성에 도달하지 않았다.

[0493]

sAPPa를 검출하는 데 사용된 분석법은 인간 sAPPa를 인식하고, 그에 따라 신호는 NTg 마우스에서 검출되지 않을 것으로 예상된다. GS Veh와 GS CTS 마우스 사이에는 차이가 거의 없거나 또는 어떠한 차이도 없었다 (도 13). 통계적으로 유의하지 않은 T41-처리된 마우스에서 sAPPa의 증가 경향이 있었다. sAPPa의 증가는 인지의 향상과 상관된다.

[0494]

요약 및 결론.

[0495]

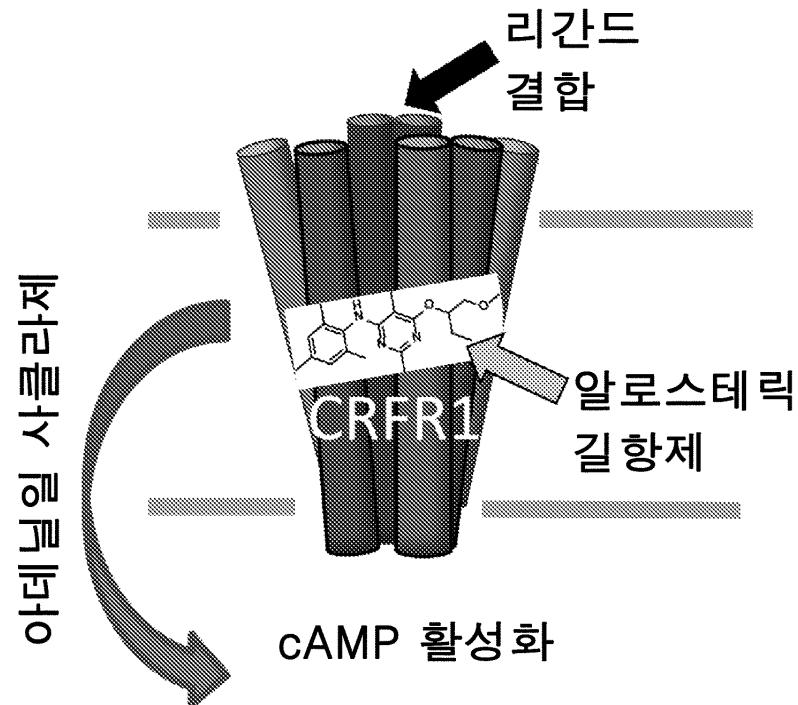
CTS 주사는 ptau/tau 비를 증가시킬 것으로 예상되었고, T41 사전 치료는 이러한 증가를 예방할 것으로 예측되었다. 두 가지 모두에 대한 경향은 유망한 것이었고, 아마도 CTS의 BID 주사 또는 더 높은 용량은 CTS 효과를 향상시키고 T41에 의한 이러한 효과의 임의의 완화를 더욱 쉽게 볼 수 있게 허용한다. 행동 검사 패러다임은 NTg 마우스에서 대조 신규성 선호를 이끌어 내기 위해 약간의 조정을 필요로 하지만 (또한 GS 비히클 마우스는 신규성 선호를 나타낼 것으로 예측됨), GS T41-CTS 마우스는 연구의 말기에 약간의 신규성 선호를 보일 유망한 경향이 있었다. 거의 모든 운동 및 탐구 활성 척도 후-연구의 감소는 치료 및 취급이 스트레스를 받았음을 시사하고, 연구 목적이 스트레스 경로 촉발 화학 물질 (CTS)의 효과와 T41에 의한 이러한 효과의 완화를 확인하는 것이므로 이러한 스트레스는 줄어야 한다. 더 많은 스트레스는 개인의 가변성을 더한다.

[0496]

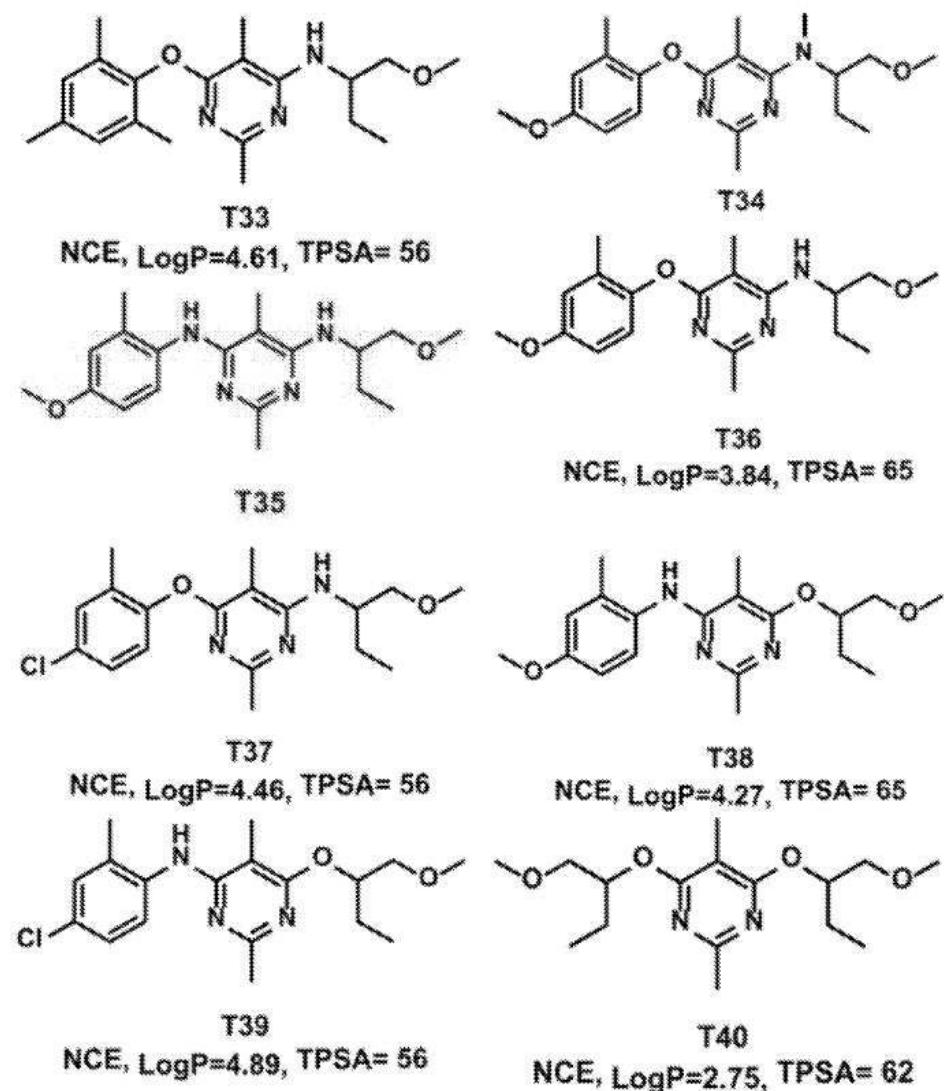
본원에 기재된 실시예 및 구현예는 단지 설명을 위한 것이고, 그에 비추어 다양한 변형 또는 변화는 당해 분야의 숙련가에게 제안될 것이며 본원의 사상 및 영역 및 첨부된 청구항들의 범위 내에 포함되어야 한다는 것이 이해된다. 본원에 인용된 모든 공보, 특허, 및 특허 출원은 모든 목적을 위해 그들의 전문으로 참고로 여기에 인용된다.

도면

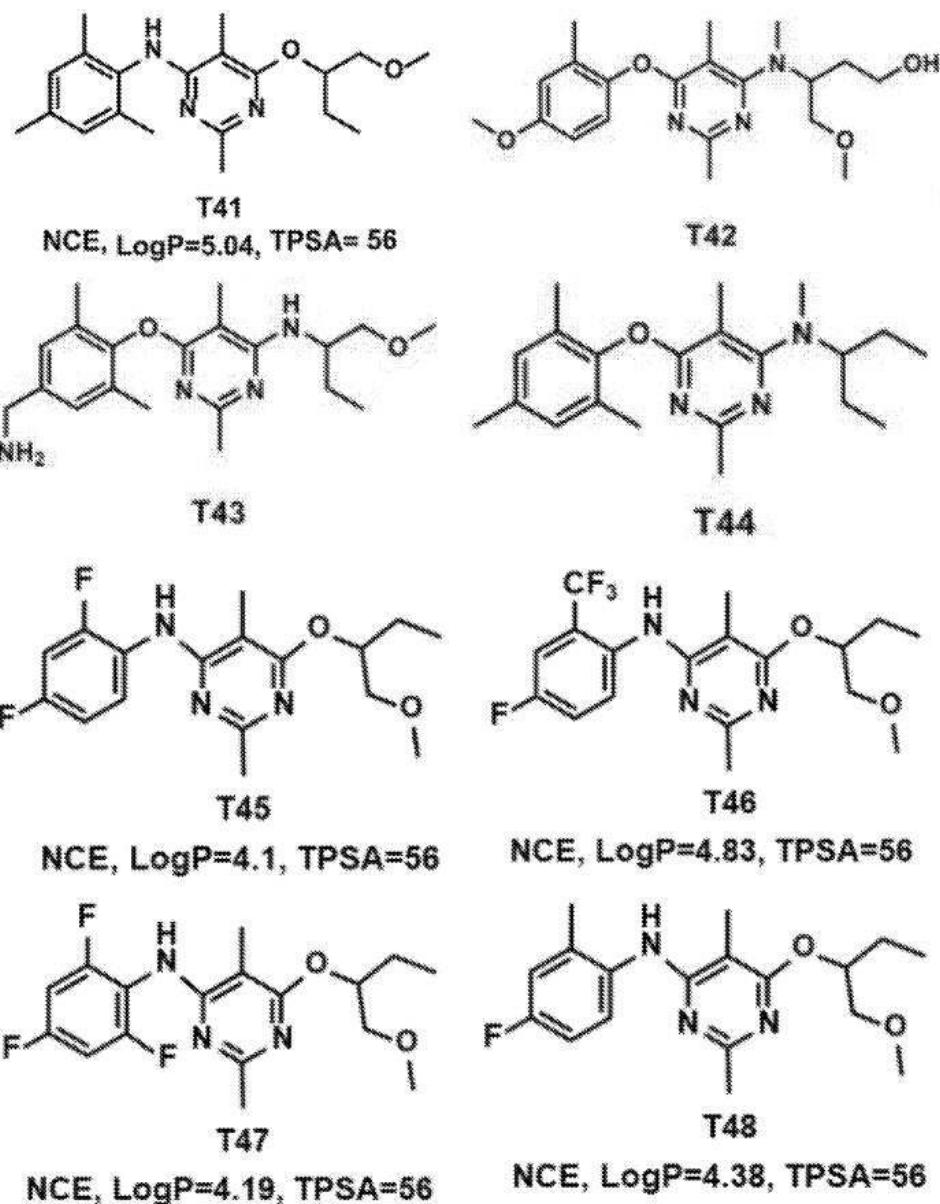
도면1



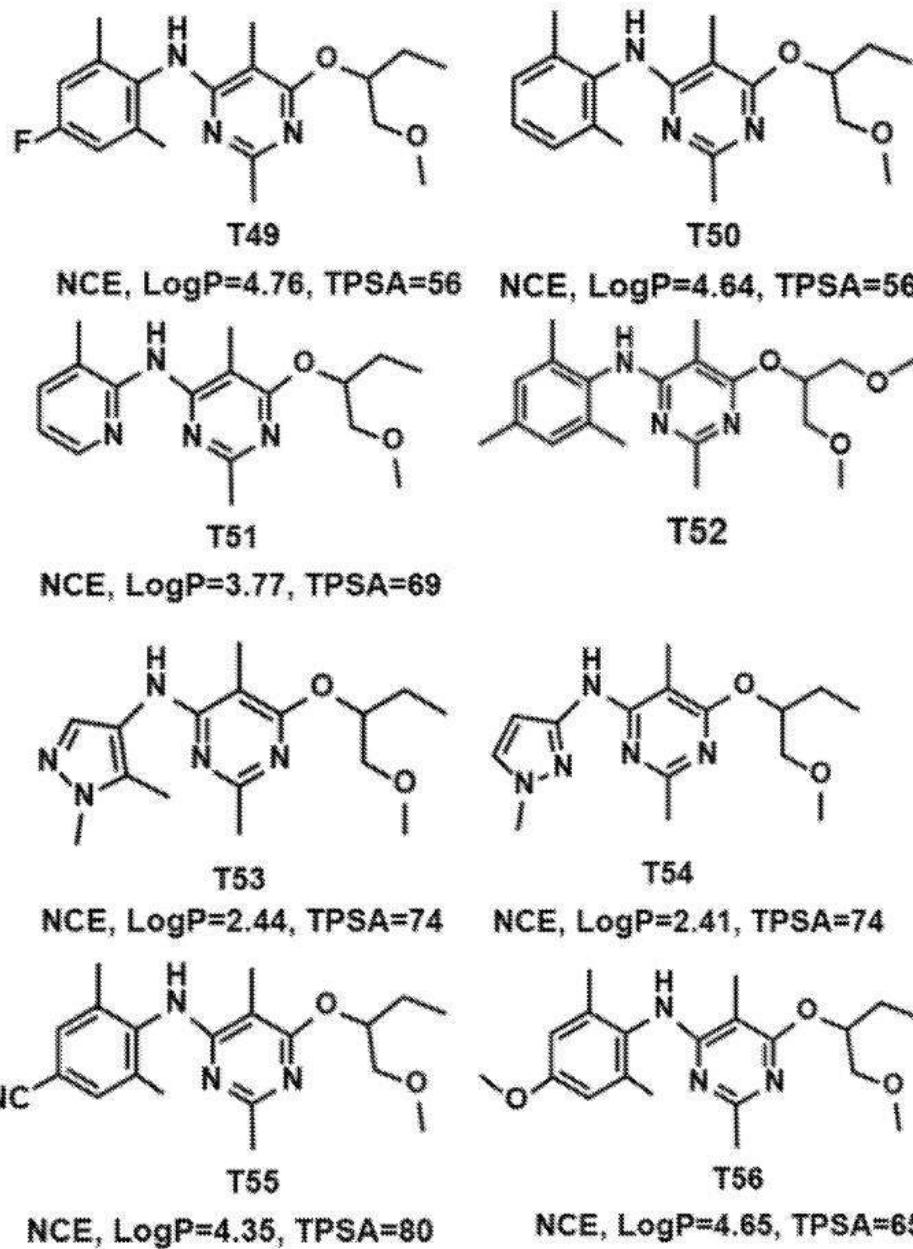
도면2a



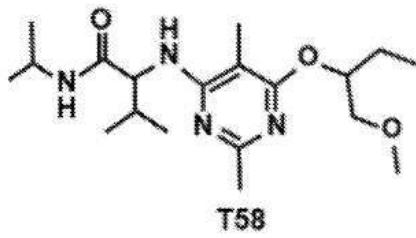
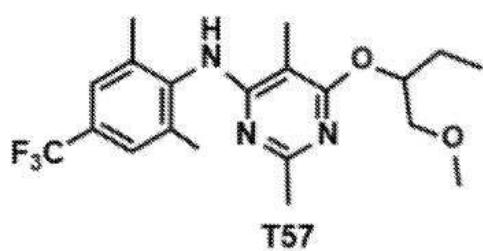
도면2b



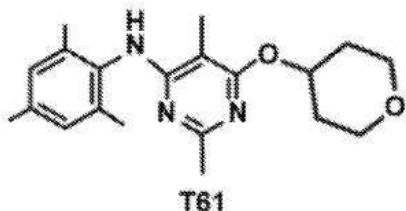
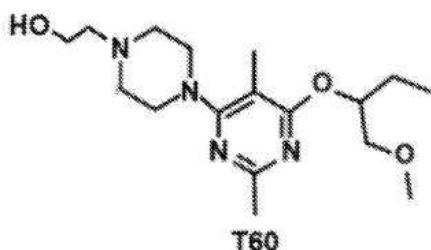
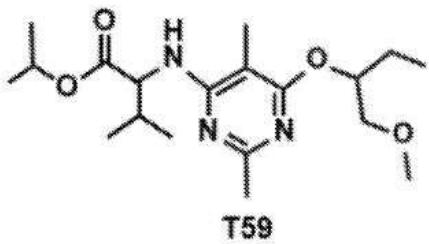
도면2c



도면2d

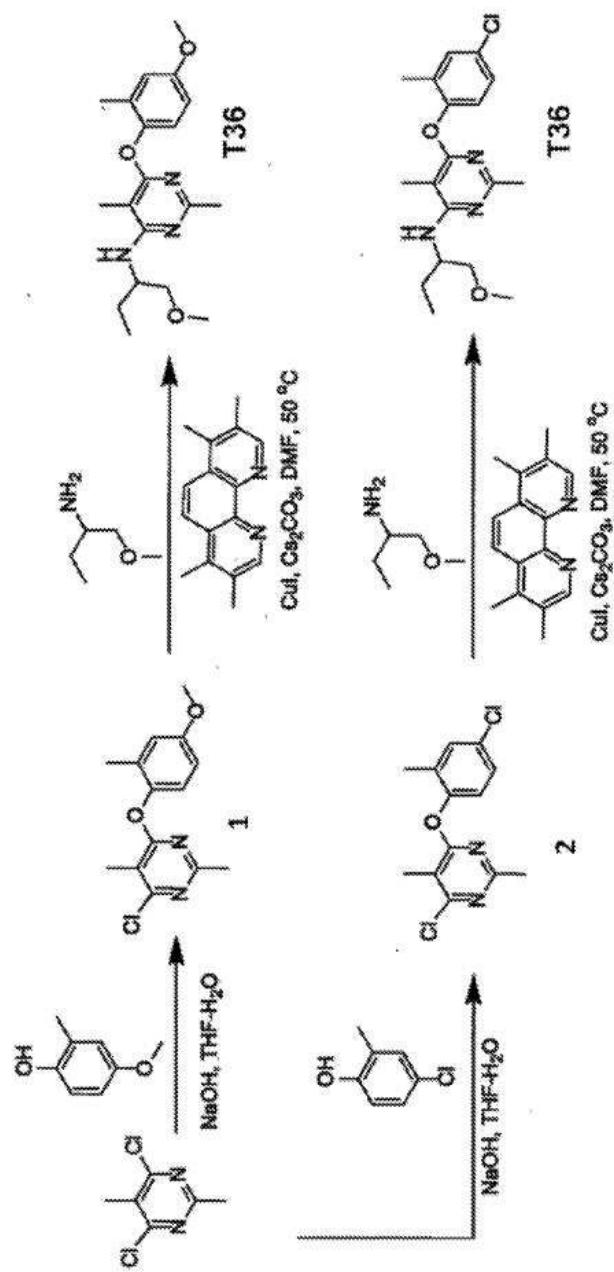


NCE, LogP=2.59, TPSA=85

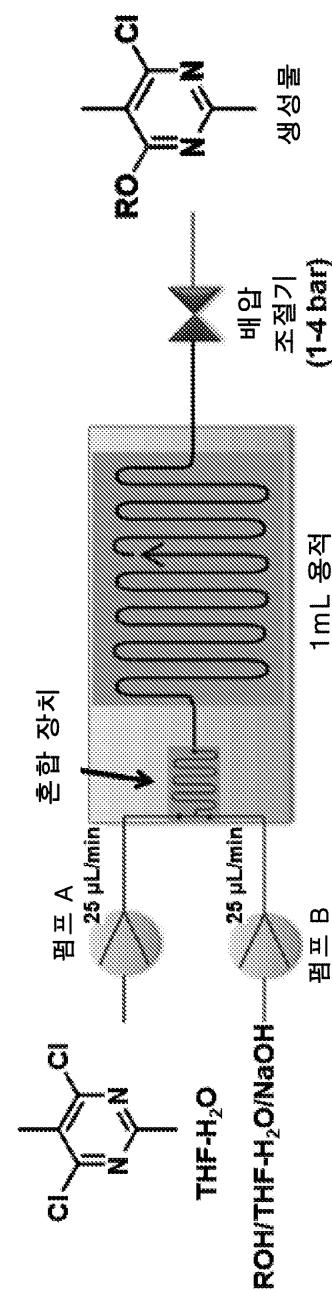


NCE, LogP=4.57, TPSA=56

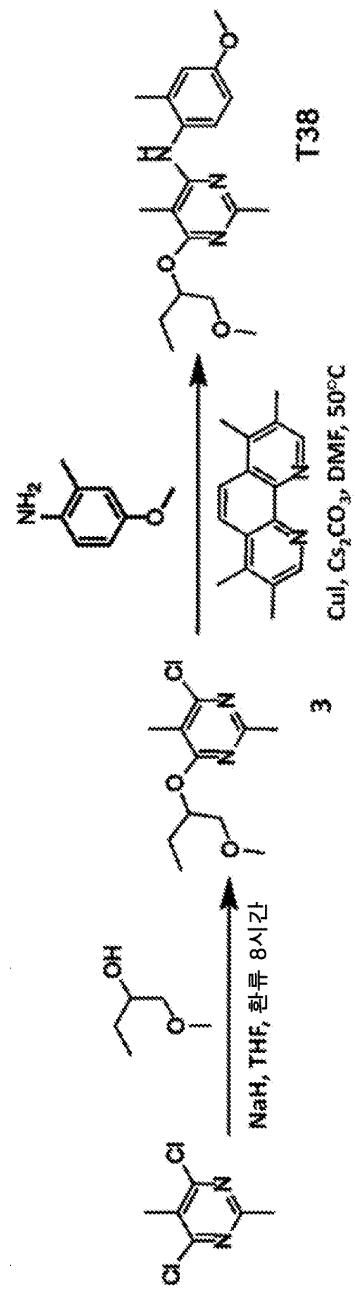
도면3



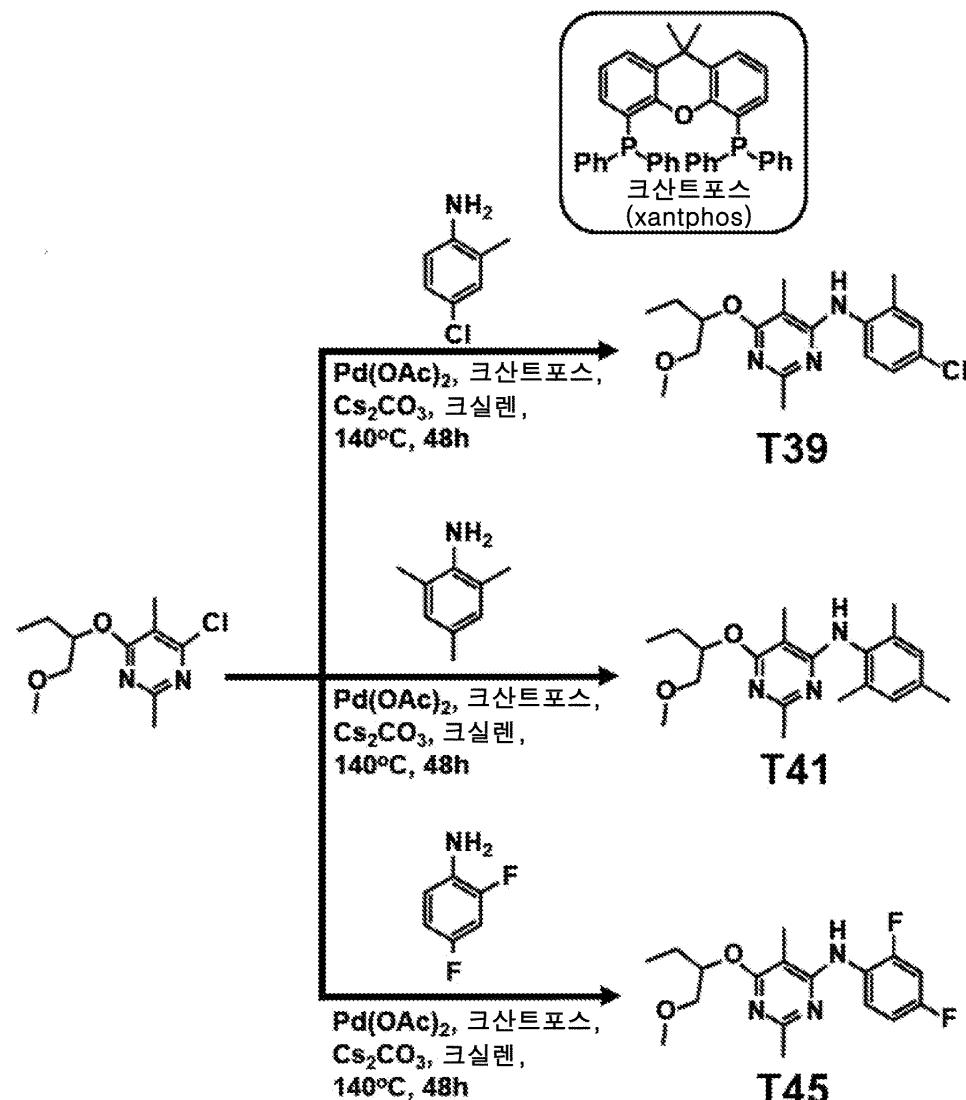
도면4



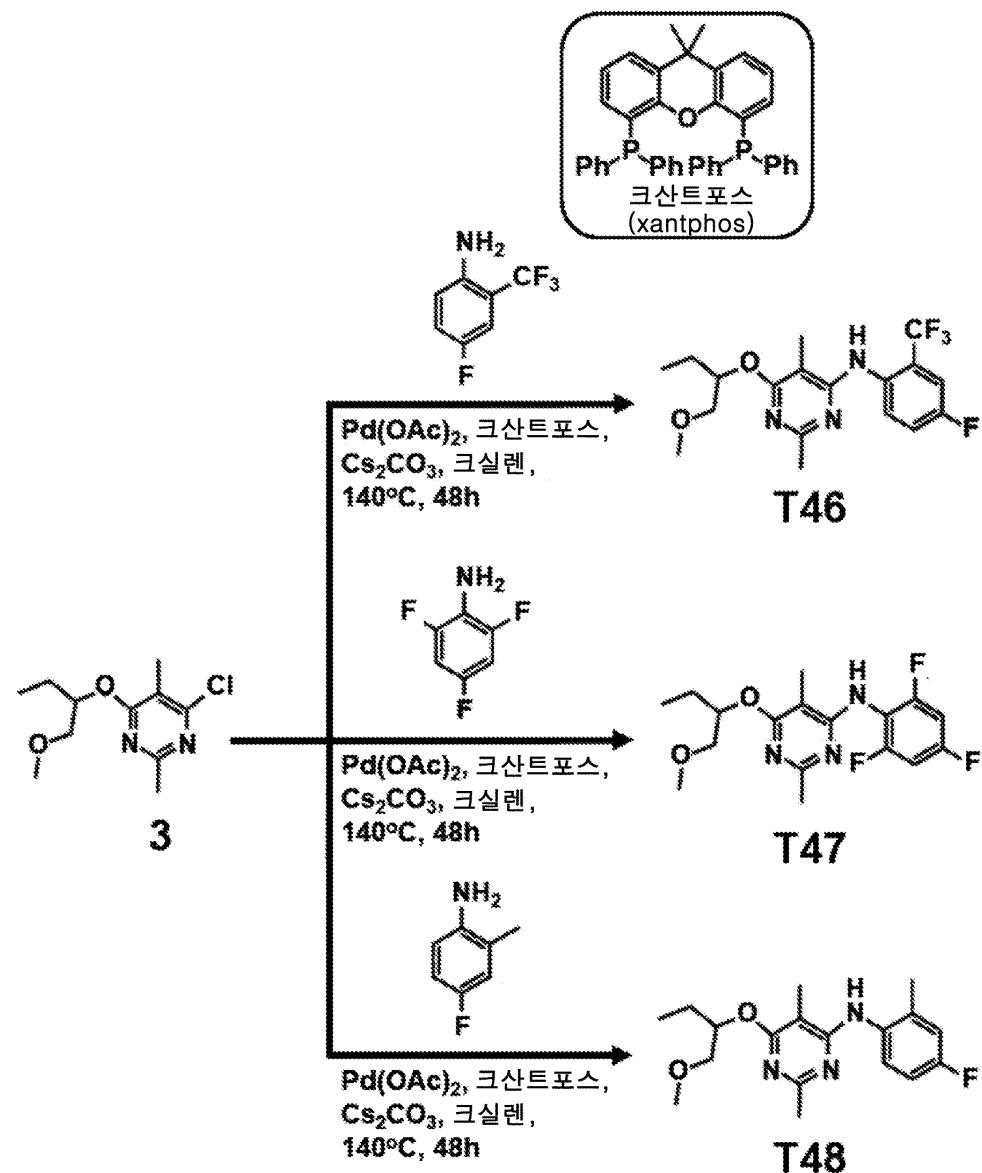
도면5



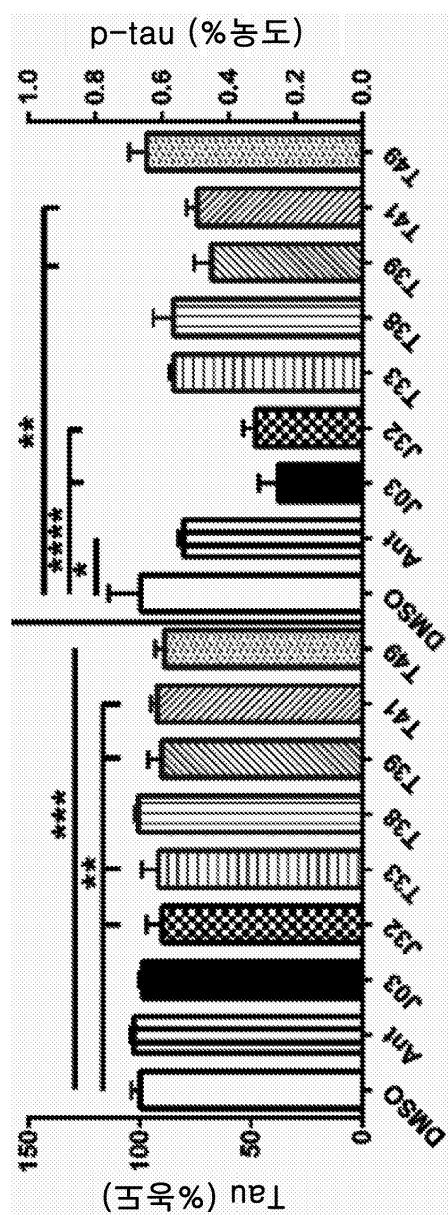
도면6a



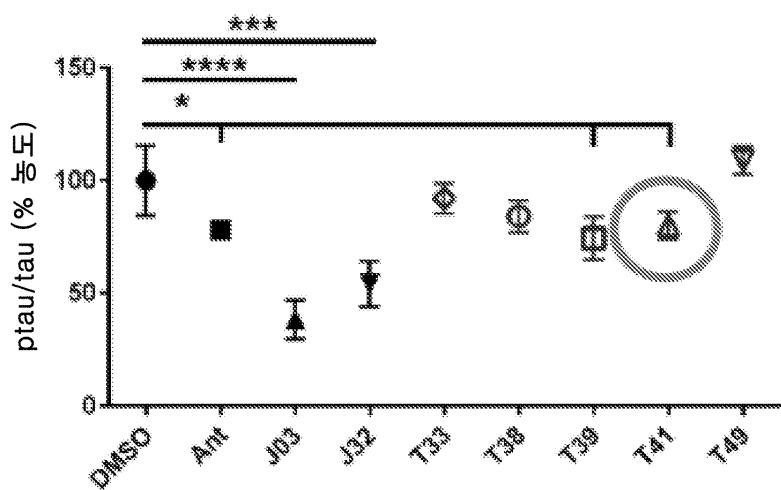
도면6b



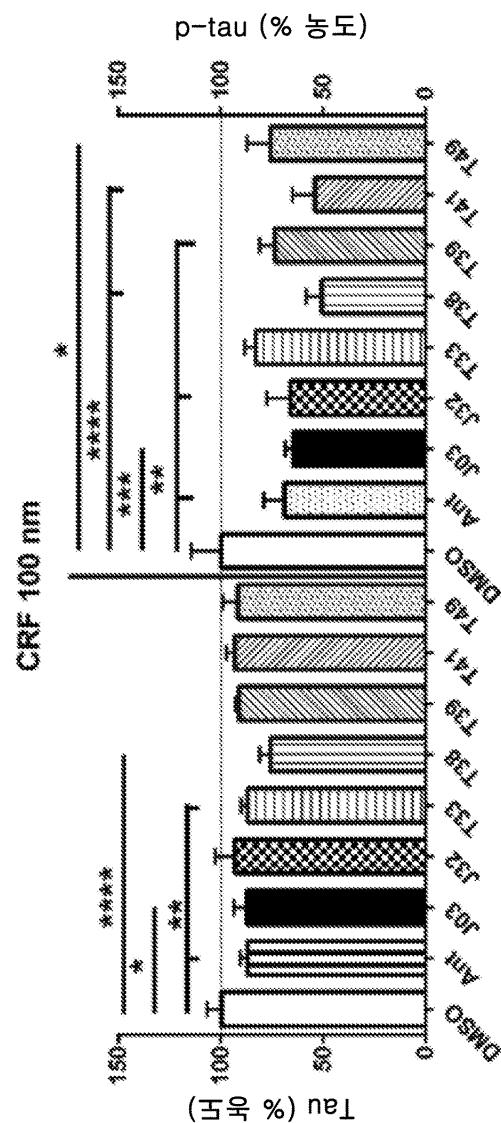
도면7a



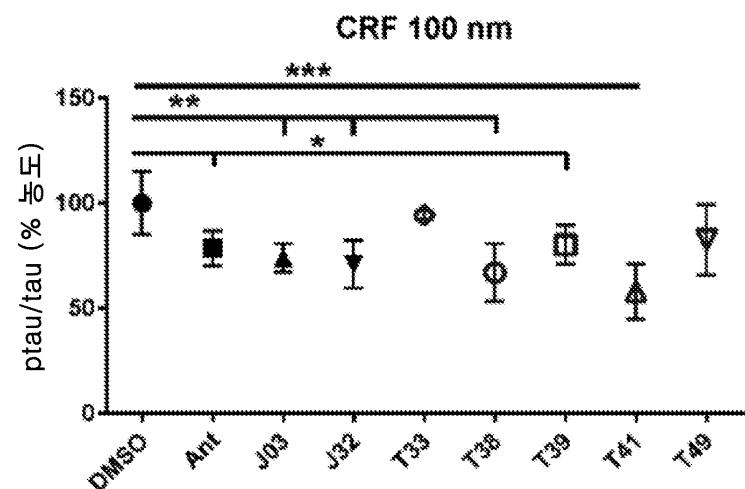
도면7b



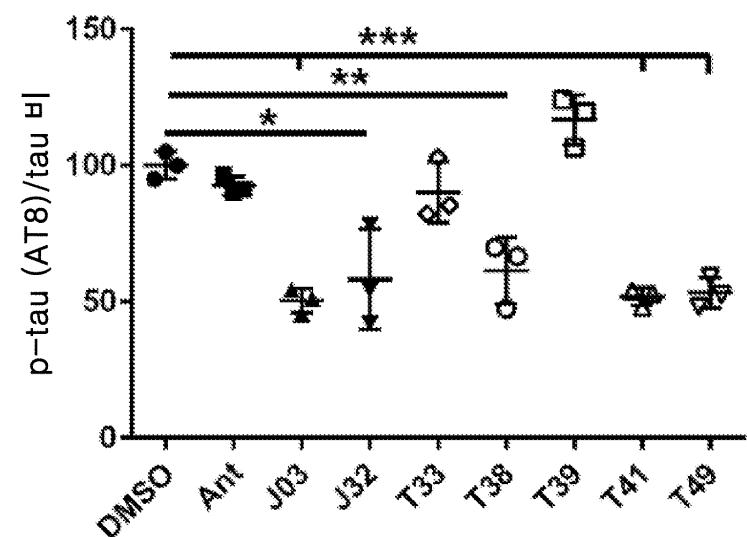
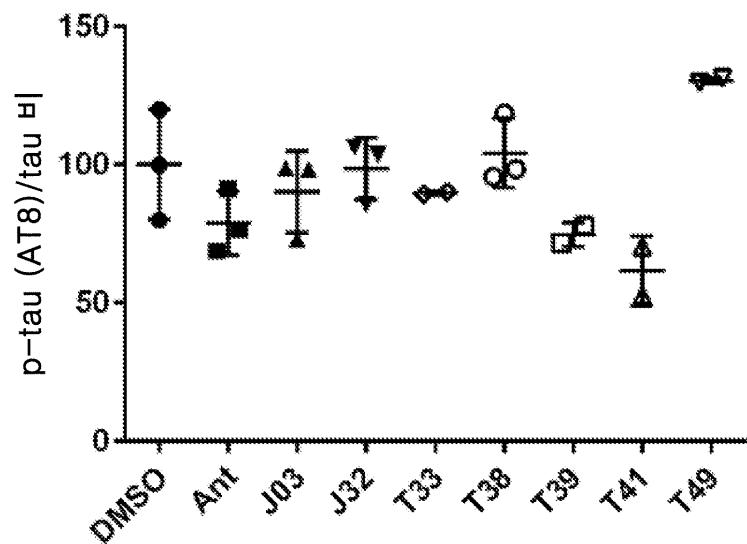
도면8a



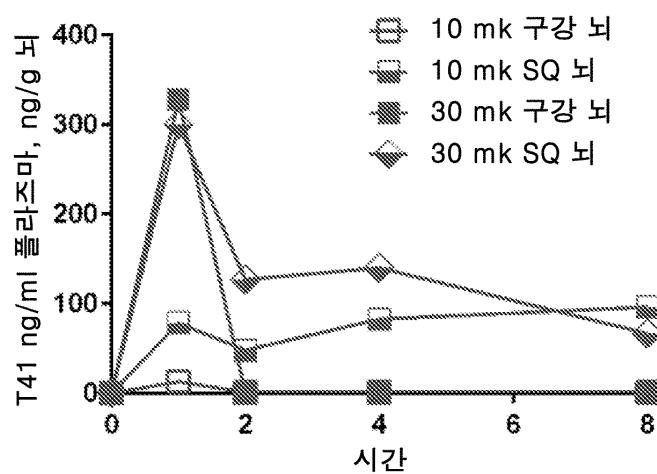
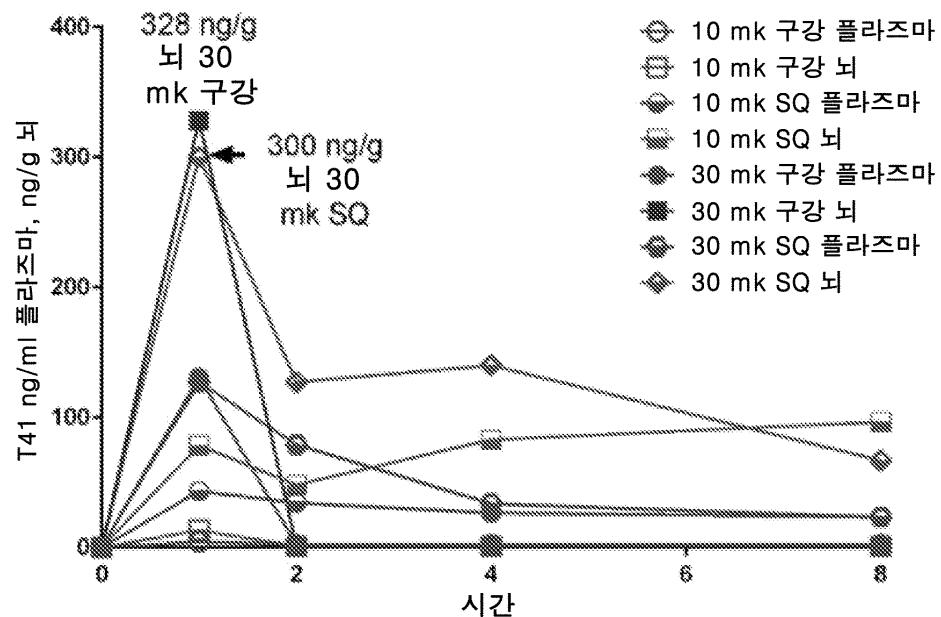
도면8b



도면9

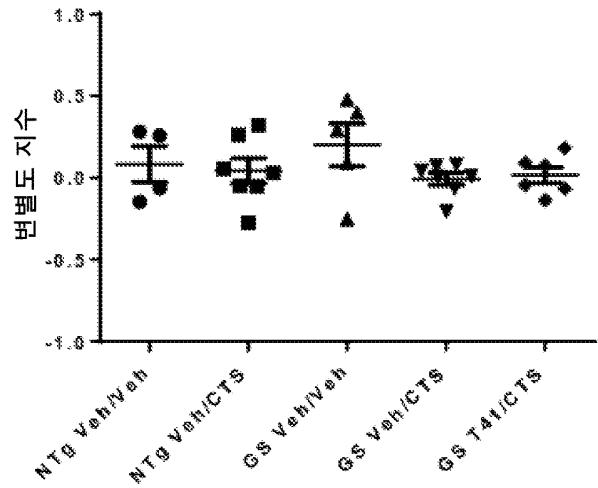


도면10

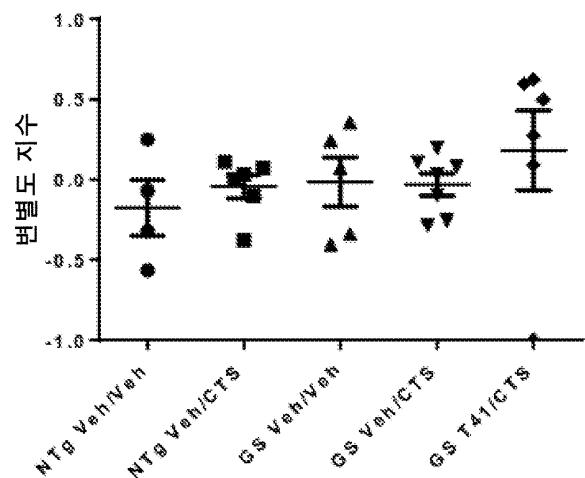


도면11

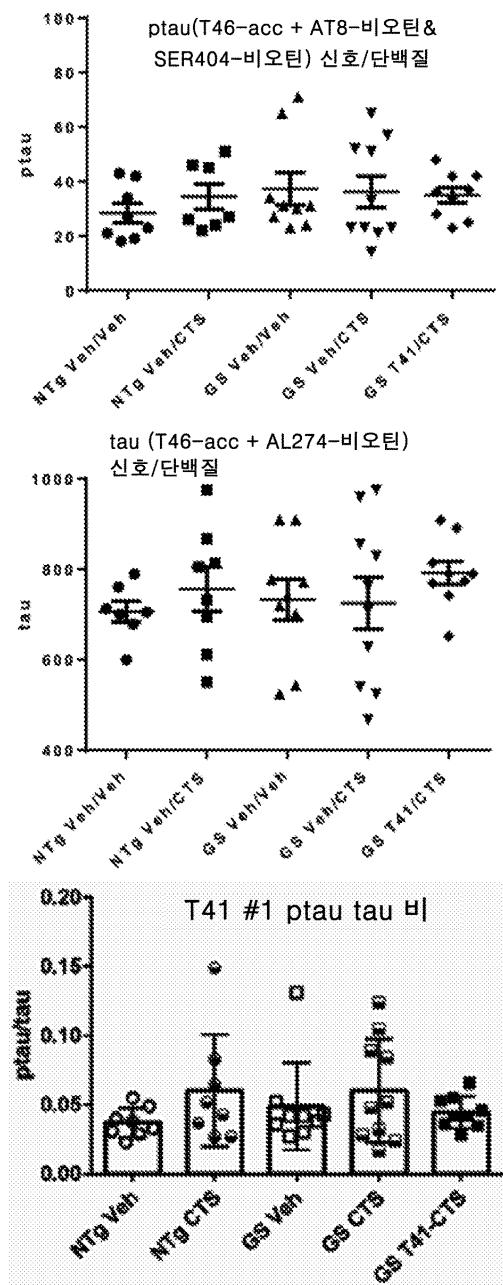
사전 변별도 지수 (전체)



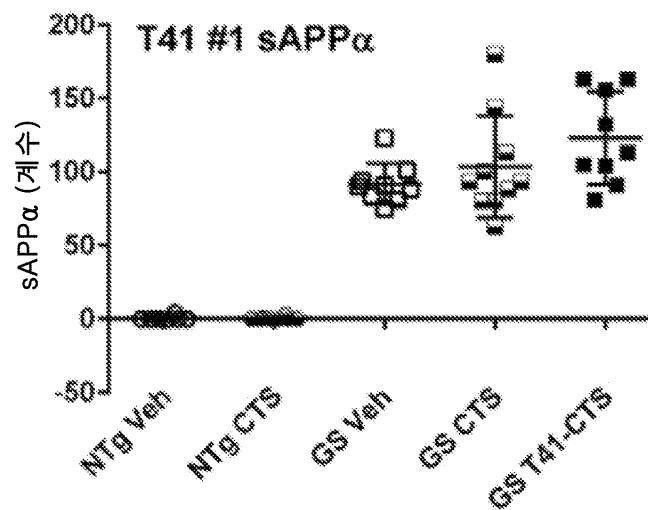
사전 변별도 지수 (전체)



도면12



도면13



【심사관 직권보정사항】

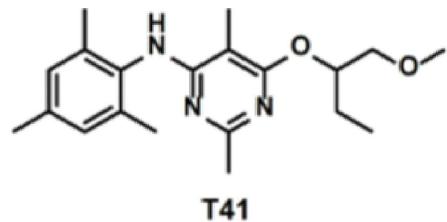
【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 2

【변경전】

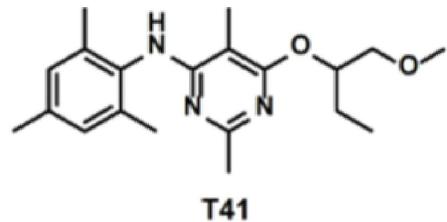
청구항 1에 있어서, 상기 화합물은 T41:



, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 또는 용매화물을 포함하는 것인 화합물.

【변경후】

청구항 1에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식으로 표시되는 T41:



, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 또는 용매화물을 포함하는 것인 화합물.