



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년11월11일
(11) 등록번호 10-2043309
(24) 등록일자 2019년11월05일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/44 (2006.01) A61K 31/4748 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/44 (2013.01)
A61K 31/4748 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7015933
- (22) 출원일자(국제) 2013년12월09일
심사청구일자 2015년06월16일
- (85) 번역문제출일자 2015년06월16일
- (65) 공개번호 10-2015-0084065
- (43) 공개일자 2015년07월21일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2013/060744
- (87) 국제공개번호 WO 2014/091388
국제공개일자 2014년06월19일
- (30) 우선권주장
61/735,720 2012년12월11일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
W02004022556 A1*
W02010085724 A1
W02010056622 A1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
노파르티스 아게
스위스 4002 바젤
- (72) 발명자
포이어바흐, 도미닉
스위스 씨에이치-4002 바젤 포스트파치 노파르티스 파르마 아게
고메즈-만실라, 발타자르
스위스 씨에이치-4002 바젤 포스트파치 노파르티스 파르마 아게
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인 무한

전체 청구항 수 : 총 4 항

심사관 : 광희찬

(54) 발명의 명칭 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화제 치료에 대한 반응성의 예측 바이오마커

(57) 요약

본 발명은, 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화제 치료에 대한 인지 장애 또는 기능장애, 정신병성 및/또는 신경퇴행성 질환으로부터 고통받는 대상의 치료학적 반응성을 예측하기 위한 방법을 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

(72) 발명자

혜, 윤성

미국 매사추세츠 02139 캠브리지 시드니 스트리트
45 노파르티스 인스티튜츠 포 바이오메디컬 리서치
인코포레이티드

존스, 도널드

미국 매사추세츠 02139 캠브리지 매사추세츠 애비
뉴 220 노파르티스 인스티튜츠 포 바이오메디컬 리
서치 인코포레이티드

로페즈-로페즈, 크리스티나

스위스 씨에이치-4002 바젤 포스트파치 노파르티스
파르마 아게

맥앨리스터, 케빈 홀

스위스 씨에이치-4002 바젤 포스트파치 노파르티스
파르마 아게

페조우스, 니콜

스위스 씨에이치-4002 바젤 포스트파치 노파르티스
파르마 아게

샌드포드, 리사

스위스 씨에이치-4002 바젤 포스트파치 노파르티스
파르마 아게

와이스, 마르쿠스

스위스 씨에이치-4002 바젤 포스트파치 노파르티스
파르마 아게

명세서

청구범위

청구항 1

개인에서 인지 장애, 정신병성 질환 또는 신경퇴행성 질환의 치료에 사용하기 위한, 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체(α7 nAChR) 작용물질을 포함하는 조성물로서,

상기 α7 nAChR 작용물질은 (R)-3-(6-p-톨릴-피리딘-3-일옥시)-1-아자-비시클로[2.2.2]옥탄이고,

상기 개인은,

지표 *CYP1A2* 단일 뉴클레오티드 다형태(single nucleotide polymorphism; SNP) rs2069514-A/A(SEQ ID NO. 1) 또는 해당 지표 *CYP1A2* SNP 단상형에 대한 동형접합성 및

지표 *CYP1A2* SNP rs2069514-A/G 또는 해당 지표 *CYP1A2* SNP 단상형에 대한 이형접합성

으로 이루어진 군으로부터 선택된 인간 시토크롬 P450 1A2(*CYP1A2*) 유전형을 갖는, 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

약제학적 담체 또는 희석제와 공동으로, α7 nAChR 작용물질의 유리 염기 또는 산 부가 염(free base or acid additional salt alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor agonist)을 포함하는 것인, 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

제2 화합물을 더 포함하고,

상기 제2 화합물은, 통상적인 항정신병성 약물(conventional antipsychotic) 및 비전형적 항정신병성 약물(atypical antipsychotic)로 이루어진 군으로부터 선택된 치료학적 화합물 또는 인지 증진제이고, 인지 장애, 정신병성 질환 및 신경퇴행성 질환 중 하나 이상의 치료에 유용한 것인, 조성물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서,

치료될 상기 인지 장애, 정신병성 질환 또는 신경퇴행성 질환은, 경도 인지 장애, 알츠하이머 병, 파킨슨 병 치매, 루이바디(Lewy Bodies)를 가지는 치매, 혈관성 치매, AIDS-치매, 노인성 치매, 나이와 관련된 경도 인지 장애(MCI), 나이 연관된 기억 장애, 자폐증, 전두엽 퇴화에서의 치매(dementias in frontal lobe degenerations), 뇌졸중, 기저핵 퇴행성 질환, 다발성 경화증, 외상, 뇌 종양, 뇌 감염, 뇌수종, 우울증, 독성 또는 대사성 질환, 약물 유도 치매, 및 정신분열증으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인, 조성물.

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

발명의 설명

기술 분야

배경 기술

[0001] **본 발명의 배경**

[0002] 인지 결함(Cognitive deficits)은, 기능적인 재활(functional rehabilitation) 및 사회적 재통합을 결정하는 중요한 요소 및 정신분열증의 임상적으로 중요한 측면으로서 인식되고 있다(Green, 1996; Green, 2007). 정신분열증 또는 그 밖의 정신 질병에서의 인지 장애는, 또한 다른 기능을 포함하지만, 특히 언어적 기억, 집행 기능, 주의집중 및 각성, 언어의 유창성 및 운동 속도에서의 확인된, 독립적으로 기능하기 위한 개인의 능력에 영향을 주는 하나 또는 그 이상의 기억 기능, 문제 해결, 방향 및/또는 추상화(abstraction)에서의 획득된 결함이 다. 인지 장애는, 동기 부여의 결핍에 의해 설명되거나 또는 상기 질환의 양성 또는 음성 증상의 결과가 아니다(Harvey et al, 2004). 대부분의 경우에, 인지 장애는 질병 경과를 개선 또는 나쁘게 하지 않는다(Harvey et al, 2004; Hoff et al, 1999). 정신분열증에서 인지 결함에 대해 허용된 치료는 없다. 현재 이용가능한 항정신병성 치료는 실행 효과(practice effect)를 넘어 인지(cognition)를 개선하지 않는다(Goldberg et al, 2007; Keefe et al, 2007).

[0003] 상기 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체($\alpha 7$ -nAChR)가 정신분열증에서 인지 기능장애에 포함될 수 있음을 몇몇 라인의 증거(Several lines of evidence)가 제시한다. 상기 $\alpha 7$ -nAChR 유전자의 부위, 염색체 15q14에서의 결함 및 정신분열증에 의해 나타낸 P50 감각 게이팅 결함(P50 sensory gating deficits) 사이의 연결(Chini et al., 1994)은, Freedman et al., 1997에 의해 확립되었다. 전사를 감소시키는 상기 $\alpha 7$ -nAChR 프로모터 영역에서의 다형성은, 상기 통제된 대상에서보다 정신분열증 환자에서 보다 일반적이었다(Leonard et al., 2002). 사후 연구는, $\alpha 7$ -nAChR 레벨이 정신분열증 환자의 뇌에서 감소됨을 입증하였다(Freedman et al., 1995). $\alpha 7$ -

nAChRs는 학습 및 기억에 중요한 뇌 영역[해마, 전액골 피질(prefrontal cortex) 및 편도체]에서 발현된다. 상기 α7-nAChR의 활성화는, 글루타민성(glutamatergic), GABAergic 및 콜린성 신경전달물질 방출을 조절하고, 여러 가지의 상이한 예비-임상의 동물 모델에서 인지를 개선함을 나타내고 있다.

[0004] 신규한 α7-nAChR 활성화제는, 니코틴성 아세틸콜린 수용체가 제대로 작동하지 않거나 또는 결합과 연관된 질병 증상의 치료에 대해 개발되고 있다. α7-nAChR 활성화제 치료가 인지 결함 논란이 많은 데이터(cognitive deficits controversial data)를 개선할 수도 있음을 추정될지라도, α7-nAChR 활성화제 치료에 대한 개별적인 인지 반응의 변화가 인지 장애의 α7-nAChR 활성화제 기초된 치료의 개발을 어느 정도까지 방해하고, 예를 들어, 몇몇의 환자들이 이러한 약물에 대해 반응하지 않는 이유를 알지 못하였다. 그 결과, 인지 장애 또는 기능장애로 고통받는 환자가 α7-nAChR 활성화제로 치료에 대한 반응할 것 같은지 아닌지를 치료에 앞서 예측하는 것을 필요로 한다. 이에 따라서, 인지 장애 또는 기능장애를 가지는 환자에서 α7-nAChR 활성화제에 대한 반응성을 예측하기 위한 방식은, 본 분야에서 긴급하게 필요로 하고 있다.

발명의 내용

[0005] **본 발명의 요약**

[0006] 환자가 α7-nAChR 활성화제로 치료하는 것에 대한 반응성이 있는지를 예측하는 것을 필요로 한다. 이러한 목적은, 이러한 내용 내에 제공된 방법 및 조성물에 의해 달성된다. 본 발명에서, 상기 염색체성 유전자 위치(chromosomal locus) 15q24의 유전적 변형체(genetic variants)는, α7-nAChR 활성화제 치료에 대한 인지 장애 또는 기능장애로 고통받는 환자의 반응성에 대한 예측 마커(predictive markers)일 수도 있음을 놀랍게 나타내고 있다.

[0007] 따라서, 밝혀진 사실의 첫 번째 주제는, 선택된 환자 집단에서 인지 장애, 정신병성 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료를 위한 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화제를 포함하는 조성물에 관한 것이고, 상기 환자 집단은, 상기 인간 시토크롬 P450, 패밀리 1(family 1), 서브패밀리 A(subfamily A), 폴리펩티드 2(CYP1A2) 유전자(SEQ ID NO. 3; 염색체 15 NC_000015.9, 세포 유전학의 위치(cytogenetic location): 15q24.1; 게놈 좌표(genomic coordinates)(GeneLoc): 75,041,184 - 75,048,941), Entrez Gene ID: 1544의 적어도 하나의 지표 SNP를 가지는 것을 기초로 선택된 것이다.

[0008] 본원에 나타난 바와 같은, rs2069514-A(SEQ ID NO. 1)와 같은 지표 SNP는 인간 개인에게 상이하게 존재하고, 환자의 반응성의 가능성은, 상기 환자의 게놈에서 상기 SNP rs2069514-A 변이체의 존재의 기초로 예측될 수 있다. 이런 이유로, 본 출원의 문맥에서 "지표 SNP(indicative SNP)"는, 인지 장애, 정신병성 및/또는 신경퇴행성 질환으로 고통받는 환자가 α7-nAChR 활성화제로 치료에 대해 반응할 것 같은지를 치료에 앞서 예측하는 것을 가능하게 하는 특정한 SNP를 나타낸다. 이러한 밝혀진 사실의 문맥에서 지표 SNP는, CYP1A2 유전자 및 단상형을 형성하는 이러한 것들 또는 상기 SNPs와 동일한 연관 비평형에 존재하는 SNP를 나타낸다.

[0009] 다른 실시형태에서, 상기 내용은 하기의 단계를 포함하는 CYP1A2 유전자의 지표 SNPs의 확인을 위한 방법에 관한 것이다 :

- [0010] a) 통계학상으로 중요한 결과를 수득하도록 충분한 정신분열증 환자의 그룹을 선택하는 단계; 및
- [0011] b) 상기 CYP1A2의 상기 유전자 위치(genetic locus)에서 상기 환자의 유전자형을 수득하는 단계; 및
- [0012] c) 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화제의 치료학적 유효량을 상기 환자에게 투여하는 단계; 및
- [0013] d) 정신분열증 인지 테스트 배터리(예를 들어, CogState™ 정신분열증 배터리)를 사용함으로써 단계 c)의 환자에게 인지 평가를 실행하는 단계; 및
- [0014] e) 통계학상으로 관련있는 개선된 시각적 학습, 기억 능력, 개선된 인지 작용, 개선된 추론, 문제 해결 능력 또는 주의 집중 및 불면증["반응자(responders)"]을 나타내는 이러한 환자를 식별함으로써 반응자 및 비-반응자 소집단에서 단계 d)의 환자를 세분화하는 단계로서, 하기의 실시예 부분에 기재된 바와 같은 효과 크기(effect size)로서 측정된, 개선은, 적어도 약 0.1, 또는 약 0.2, 또는 약 0.3, 또는 약 0.4 또는 약 0.5 이상인 것인, 단계; 및
- [0015] f) 단계 e)에서 확인된 상기 반응자 및 비-반응자 부분 모집단의 상기 유전자 위치의 상기 DNA 서열을 분석하고, 상기 반응자의 상기 CYP1A2 유전자의 상기 유전자 위치에만 존재하는 이러한 SNPs를 선택하는 단계;
- [0016] g) 단계 d)의 인지 테스트의 결과로 단계 f)에서 선택된 상기 SNPs의 존재를 연관성을 밝힘으로써 이형접합성

또는 동형접합성 지표 SNP 변이체를 확인하는 단계.

[0017] 정의된 위치 또는 유전자에서의 환자의 유전자형을 획득하고 분석하기 위한 방법 뿐만 아니라 상기 인지 평가 테스트는 본 분야에서 널리 알려져 있고, 본원에 상세하게 기재되어 있다.

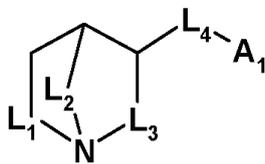
[0018] 바람직하게, 상기 언급된 조성물은, 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화가 역할을 하거나 연관되어 있음을 나타내는 인지 장애, 정신병성 및/또는 신경퇴행성 질환을 치료하기 위해 사용되었다. 하나의 실시형태에서, 상기 인지 장애, 정신병성 및/또는 신경퇴행성 질환은, 경도 인지 장애, 알츠하이머 병, 파킨슨 병 치매, 루이바디(Lewy Bodies)를 가지는 치매, 정신분열증, 혈관성 치매, AIDS-치매, 노인성 치매, 나이와 관련된 경도 인지 장애(MCI), 나이 연관된 기억 장애, 자폐증, 전두엽 약화에서 치매, 뇌졸중, 기저핵 퇴행성 질환, 다발성 경화증, 외상, 뇌 종양, 뇌 감염, 뇌수종, 우울증, 독성 또는 대사성 질환 및 약물 유도 치매로 이루어진 군으로부터 선택된 것이다.

[0019] 다른 실시형태에서, 상기 조성물은, 상기 인간 *CYP1A2* SNP rs2069514-A (SEQ ID No. 1) 또는 SNP rs2069514-G (SEQ ID NO. 2) 또는 상기 SNPs로 단상형을 형성하는 SNP 또는 상기 SNPs와 동일한 연관불균형인 SNP를 보유하는 것을 기초로 선택된 환자 집단에 사용된다(the composition is used in patient population selected on the basis of carrying the human *CYP1A2* SNP rs2069514-A (SEQ ID No. 1) or the SNP rs2069514-G (SEQ ID NO. 2) or a SNP forming a haplotype together with said SNPs or a SNP in the same linkage disequilibrium with said SNPs.)

[0020] 다른 실시형태에서, 인지 장애, 정신병성 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료를 위한 조성물은, 상기에 언급된 지표 *CYP1A2* SNP rs2069514-A/A (SEQ ID NO. 1) 또는 해당 지표 *CYP1A2* SNP 단상형에 대한 동형접합성, 또는 상기 지표 *CYP1A2* SNP rs2069514-A/G 또는 해당 지표 *CYP1A2* SNP 단상형에 대한 이형접합성인 것을 기초로 선택된 환자에 사용된다.

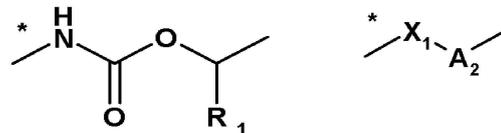
[0021] 게다가, 상기 내용은, 본원에 기재되고 창의적인 방법에 대해 사용된 바와 같은, 유리 염기 형태(free base form) 또는 산 부가 염 형태(acid addition salt form)로 화학식 (I)의 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화제를 포함하는, 조성물에 관한 것이다 :

[0022] [화학식 (I)]



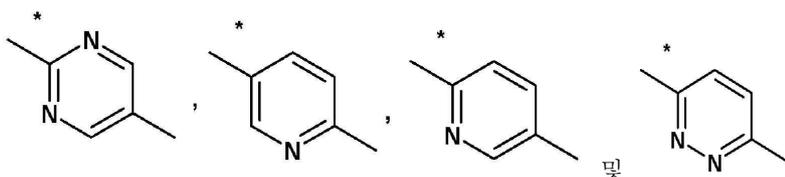
[0023]

[0024] 이 식에서, L₁은 -CH₂-이고; L₂는 -CH₂- 또는 -CH₂-CH₂-이고; 및 L₃은 -CH₂- 또는 -CH(CH₃)-이거나; 또는 L₁은



-CH₂-CH₂-이고; L₂는 -CH₂-이고; 및 L₃은 -CH₂-CH₂-이고; L₄ 는 **L4a** 또는 **L4b** 로부터 선택된 군이고;

[0025] 이 식에서, 상기 별표로 표시된 결합은 아자비시클로알킬 모이어티(azabicycloalkyl moiety)에 부착된 것이고; R₁ 은 수소 또는 C₁₋₄알킬이고; X₁ 은 -O- 또는 -NH-이고; A₂ 는



로부터 선택된 것이고, 상기 별표로 표시된 결합은 X₁에 부착되고; A₁은, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 4 개의 헤테로원자를 포함할 수도

있는 5- 내지 10-원의 모노시클릭 또는 융합된 폴리시클릭 방향족 고리 시스템이고, 상기 고리 시스템은 많아야 2 개의 산소 원자 및 많아야 2 개의 황 원자를 포함할 수도 있고, 상기 고리 시스템은 R₂에 의해 한 번 또는 몇 번 치환될 수도 있고, 헤테로시클릭 고리 시스템에서 질소에서의 치환기는 할로겐이 아닐 수도 있고; 각각의 R₂는 독립적으로, 방향족, 포화된 또는 부분적으로 포화될 수도 있고, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 4 개의 헤테로 원자를 포함할 수도 있는, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로젠알킬, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆할로젠알콕시, 할로겐, 시아노 또는 3 내지 6 원 모노시클릭 고리 시스템이고, 각각의 고리 시스템은, 많아야 2 개의 산소 원자 및 많아야 2 개의 황 원자를 포함할 수도 있고, 각각의 고리 시스템은, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로젠알킬, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알로젠알콕시, 할로겐 또는 시아노에 의해 차례로 한 번 또는 몇 번 치환될 수도 있고(each ring system may in turn be substituted once or more than once by C₁₋₆alkyl, C₁₋₆halogenalkyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆halogenalkoxy, halogen or cyano), 헤테로시클릭 고리 시스템에서 질소에서의 치환기는 할로겐이 아닐 수도 있거나; 또는 인접한 고리 원자에서 두 개의 R₂는 C₃₋₄알킬렌 기를 형성하고, 1 내지 2 개의 탄소 원자는 X₂에 의해 대체될 수도 있고, 상기 C₃₋₄알킬렌 기는 R₃에 의해 한 번 또는 몇 번 치환될 수도 있고; 각각의 X₂는 독립적으로 -O- 또는 -N(R₁)-이고; 각각의 R₁는 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆알킬이고; 각각의 R₃는 독립적으로 할로겐 또는 C₁₋₆알킬이다.

- [0026] 상기 내용의 추가적인 주제는 본원에 기재되고 상기 창의적인 방법에 대해 사용된 조성물에 관한 것이고, 상기 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화제는 유리 염기 또는 약제학적으로 허용가능한 산 부가 염 형태로서 사용되었다. 다른 실시형태에서, 상기 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화제는, 약제학적 담체 또는 희석제와 공동으로, 이의 유기 염기 또는 약제학적으로 허용가능한 산 부가 염 형태로 있다.
- [0027] 상기 내용의 다른 실시형태에서, 본원에 기재되고 상기 창의적인 방법에 사용된 바와 같은 상기 조성물은, 인지 장애, 정신병성 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료에 유용한 제2 인지 증진제(second cognition enhancer) 또는 치료학적 화합물을 더 포함한다. 상기 제2 인지 증진제 또는 치료학적 화합물은, 예를 들어, 통상적인 항정신병성 약물 또는 비전형적인 항정신병성 약물일 수도 있다.
- [0028] 다른 실시형태에서, 상기 내용은, I) *CYP1A2* 유전자의 유전자 위치(genetic locus)에서 개인의 유전자형을 획득하는 단계; 및 II) *CYP1A2* SNP rs2069514-A(SEQ ID NO. 1) 또는 SNP rs2069514-G(SEQ ID NO. 2) 또는 상기 SNPs로 단상형을 형성하는 SNP를 보유하는 단계 I의 이러한 개인을 확인하는 단계(identifying those individuals of step I) carrying the *CYP1A2* SNP rs2069514-A (SEQ ID NO. 1) or the SNP rs2069514--G (SEQ ID NO. 2) or a SNP forming a haplotype with said SNPs);를 포함하는, 인지 장애, 정신병성 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료 및/또는 인지 기능을 증가시키기 위한 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화제 치료에 대해 개인 또는 개인들의 집단의 치료 반응성을 예측하기 위한 방법에 관한 것이고, 상기 *CYP1A2* SNP rs2069514-A/A 또는 SNP 단상형의 동형접합성 존재, 또는 상기 *CYP1A2* SNP rs2069514-A/G 또는 해당 SNP 단상형의 이형접합성 존재는, 상기 개인이 상기 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화제 치료에 반응할 것 같음을 지표(표시)하는 것이다(wherein homozygous presence of the *CYP1A2* SNP rs2069514-A/A or SNP haplotype, or heterozygous presence of the *CYP1A2* SNP rs2069514-A/G or SNP haplotype, is an indication that the individual will likely respond to the alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor activator treatment).
- [0029] 게다가, 상기 내용은, 하기의 단계를 포함하는, 인지 장애, 정신병성 및/또는 신경퇴행성 질환으로 고통받는 개인의 치료 및/또는 개인의 인지 기능을 증가시키는 치료학적 방법에 관한 것이다 :
- [0030] III) *CYP1A2* 유전자의 유전자 위치에서 개인의 유전자형을 획득하는 단계;
- [0031] IV) 단계 III) *CYP1A2* SNP rs2069514-A(SEQ ID NO. 1) 또는 SNP rs2069514-G(SEQ ID NO. 2) 또는 상기 SNPs로 단상형을 형성하는 SNP 또는 상기 SNPs와 동일한 연관 비평형에서의 SNP의 이러한 개인들을 확인하는 단계로서,
- [0032] 상기 *CYP1A2* SNP rs2069514-A/A 또는 해당 SNP 단상형의 동형접합성 존재, 또는 상기 *CYP1A2* SNP rs2069514-A/G 또는 해당 SNP 단상형의 이형접합성 존재는, 상기 개인이 상기 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화제 치료에 반응할 것 같음을 지표하는 것인, 단계; 및
- [0033] V) 단계 IV에서 확인된 이러한 대상에게 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화제의 치료학적 유효량을 투여하는 단계.
- [0034] 추가적인 실시형태에서, 상기에 기재된 단계 I) 및 III)는, VI) 상기 개인의 생물학적 샘플을 획득하는 단계로

서, 상기 샘플은, 혈액, 혈액-유도된 생산물(비피 코트, 혈청, 혈장과 같은), 림프, 소변, 눈물, 침, 뇌척수액, 구강의 면봉(buccal swabs), 객담(sputum), 모근, 백혈구 샘플 또는 조직 샘플 또는 이의 어떠한 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인, 단계; 및 VII) 단계 IV의 상기 생물학적 샘플을, (i) *CYP1A2* SNP rs2069514-A(SEQ ID NO. 1), 또는 (ii) *CYP1A2* SNP rs2069514-G(SEQ ID NO. 2), 또는 (iii) 상기 SNPs로 단상형을 형성하는 SNP 또는 상기 SNPs와 동일한 연관 비평형에서의 SNP를 검출할 수 있는 지시약과 접촉하는 단계;를 추가적으로 포함한다.

[0035] 바람직하게, 상기 언급된 방법은, 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화가 역할을 하거나 연관된, 인지 장애, 정신병성 및/또는 신경퇴행성 질환을 치료하는데 사용된다. 이런 이유로, 하나의 실시형태에서, 상기 언급된 방법은 개인에서 인지 장애, 정신병성 및/또는 신경퇴행성 질환 또는 증상의 치료 또는 인지 기능의 증가의 필요성을 진단하는 제1 단계로서 더 포함하고, 상기 인지 장애, 정신병성 및/또는 신경퇴행성 질환은, 경도 인지 장애, 알츠하이머 병, 파킨슨 병 치매, 루이바디를 가지는 치매, 정신분열증, 혈관성 치매, AIDS-치매, 노인성 치매, 나이와 관련된 경도 인지 장애(MCI), 나이 연관된 기억 장애, 자폐증, 전두엽 약화에서 치매, 뇌졸중, 기저핵 퇴행성 질환, 다발성 경화증, 외상, 뇌 종양, 뇌 간염, 뇌수종, 우울증, 독성 또는 대사성 질환 및 약물 유도 치매로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0036] 상기 언급된 방법 상기 내용의 다른 실시형태에서, (i) *CYP1A2* SNP rs2069514-A(SEQ ID NO. 1), 또는 (ii) *CYP1A2* SNP rs2069514-G(SEQ ID NO. 2), 또는 (iii) 상기 SNPs로 단상형을 형성하는 SNP 또는 상기 SNPs와 동일한 연관 비평형에서의 SNP의 존재는, 상기 SNP 또는 SNPs를 보유하는 상기 핵산 분자에서 특정한 영역과 특이적으로 혼성화되는 적어도 하나의 올리고뉴클레오티드를 사용함으로써 결정된다. 특히, 상기 *CYP1A2* SNPs의 존재는, 서열-특이적 프라이머(SSP) 타이핑, 서열-특이적 올리고뉴클레오티드(SSO) 타이핑, 서열 기초된 타이핑(SBT), 중합효소 연쇄 반응(PCR)과 같은 DNA 증폭, 마이크로어레이 분석, 노던 블롯 분석, 또는 역 전사 PCR에 의해 검출될 수 있다.

[0037] 상기 내용의 다른 측면에서, 인지 장애, 정신병성 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료 및/또는 인지 기능을 증가를 위한 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화제 치료에 대한 반응자로서 상기 기재된 방법에 따라 선택된 상기 개인은, 화학식 (I)의 화합물로 치료된다.

[0038] 다른 실시형태에서, 통상적인 항정신병성 약물 또는 비전형적인 항정신병성 약물과 같은, 인지 장애, 정신병성 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료에 유용한 제2 인지 증진제 또는 치료학적 화합물은, 공동-투여될 수 있다.

[0039] 상기 나타난 방법의 다른 실시형태에서, 투여되기 위한 상기 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화제 투여량은 하루에 약 2 mg 내지 약 100 mg이다.

[0040] 상기 내용의 또 다른 실시형태는, 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화가 역할을 하거나 연관된, 인지 장애, 정신병성 및/또는 신경퇴행성 질환 또는 증상을 가지는 환자의 치료를 위한 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화제의 용도에 관한 것이고, 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화제로 치료에 대한 반응성이 있는 상기 환자는 상기에 기재된 방법에 따라 선택된 것이다.

[0041] 게다가, 본 내용은, 개인이, 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화제에 의해 (a) 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화제가 역할을 하거나 연관된 인지 장애, 정신병성 및/또는 신경퇴행성 질환 또는 증상의 치료 또는 (b) 인지 기능의 증가에 반응하는지를 결정하기 위한, (i) SNP rs2069514-A(SEQ ID NO. 1), 또는 (ii) SNP rs2069514-G(SEQ ID NO. 2), 또는 (iii) 상기 SNPs로 단상형을 형성하는 SNP 또는 상기 SNPs와 동일한 연관 비평형에서의 SNP를 검출하기 위한 적어도 하나의 프로브의 용도에 관한 것이다.

[0042] 다른 측면에서, 상기 내용은, (i) SNP rs2069514-A(SEQ ID NO. 1), 또는 (ii) SNP rs2069514-G(SEQ ID NO. 2), 또는 (iii) 상기 SNPs로 단상형을 형성하는 SNP 또는 상기 SNPs와 동일한 연관 비평형에서의 SNP를 검출하기 위한 적어도 하나의 프로브를 포함하는 키트에 관한 것이다. 바람직하게 상기 키트는, VIII) (i) SNP rs2069514-A(SEQ ID NO. 1), 또는 (ii) SNP rs2069514-G(SEQ ID NO. 2), 또는 (iii) 상기 SNPs로 단상형을 형성하는 SNP 또는 상기 SNPs와 동일한 연관 비평형에서의 SNP를 검출하기 위한 수단, 및 IX) 상기 키트를 어떻게 사용하는지에 대한 설명서를 포함한다.

[0043] 상기 내용의 추가적인 주제는, 상기 기재된 방법 또는 용도 중 어떠한 것에 적합한, 키트, 바람직하게 상기에 기재된 키트의 용도에 관한 것이고, 상기 키트는, (i) SNP rs2069514-A(SEQ ID NO. 1), 또는 (ii) *CYP1A2* SNP rs2069514-G(SEQ ID NO. 2), 또는 (iii) 상기 SNPs로 단상형을 형성하는 SNP 또는 상기 SNPs와 동일한 연관 비평형에서의 SNP를 검출하기 위한 적어도 하나의 프로브를 포함한다. 관련된 실시형태에서, 상기에 기재된 키트

는 올리고뉴클레오티드 프로브를 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0044] **일반적인 정의**
- [0045] 본 발명이 보다 쉽게 이해될 수도 있도록, 특정한 용어는 첫 번째로 정의되어 있다. 추가적인 정의는 상기 상세한 설명을 통해 발표된다.
- [0046] 상기 용어 "포함하는"은, 예를 들어, X를 포함하는 조성물은, 독점적으로 X로 구성될 수도 있거나, 때때로 추가적인 예를 들어, X+Y를 포함할 수도 있음을 "함유하는(including)" 의미이다.
- [0047] 절대값 x에 관하여 용어 "약"은 예를 들어, $x \pm 10\%$ 를 의미한다.
- [0048] 이러한 내용의 문맥에서 상기 용어 "인지 증진제"는, 인지, 기억, 지능, 동기부여, 주의 집중, 및 집중과 같은 정신 기능을 향상하기 위한 것이라고 하는 어떠한 약물, 보충물, 기능 식품, 또는 기능적인 식품을 나타낸다.
- [0049] 본원에 사용된 바와 같은, 인지 증진제는, 아세틸콜린 에스테라제 저해제 및/또는 부틀릴에스테라제 저해제 (butyryl esterase inhibitors)[리바스티그민, 도네제필(donezepil), 갈란타민, 후퍼진]와 같은 콜린성 화합물, 암파킨(예를 들어, CX614, CX516), 무스카린 조절제(예를 들어, 무스카린성 수용체 작용물질), 상기 NMDA-수용체의 조절제[예를 들어, 양성 조절제, 길항물질(antagonists), 메만틴], 포스포디에스테라아제 저해제(예를 들어, PDE4 저해제), 하이데긴(hydergine)과 같은 누트로픽 화합물(nootropic compounds), 옥시라세탐, 애니라세탐(aniracetam), 아세틸-엘-카르니틴, 긴코-유도된 화합물(ginkgo-derived compounds), p-아미노노벤조산 및 디틸아미노에탄올(dithylaminoethanol) 및 이의 유도체와 같은 게로비탈(gerovitals)에 포함된 화합물 및 메틸페니케이트(methylphenicate), 토모세틴(tomoxetine) 및 모다피닐과 같은 주의집중-조절 화합물(attention-modulating compounds)을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.
- [0050] 상기 용어 "통상적인 항정신병성 약물"은, 주로 도파민 수용체 D2 길항작용을 통해 정신병을 치료하는데 유용한 화합물은 나타낸다. 본원에 사용된 바와 같은 "통상적인 항정신병성 약물"은, 할로페리돌, 드로페리돌, 몰리돈, 플루페나진, 티오티센(thiotixene), 플루펜티솔(flupentixol), 프로마진, 피모지데(pimozide), 클로르프로마진(chlorpromazine), 메토트리메프라진(methotrimeprazine), 피포티아진 트리플루페라진(trifluoperazine), 티오리다진(thioridazine), 아세토페나진(acetophenazine), 클로로프로티센(chlorprothixene) 및 메소리다진(mesoridazine)을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.
- [0051] 용어 "비전형적인 항정신병성 약물(atypical antipsychotics)"은, 도파민 수용체 2 길항작용보다 다른 및/또는 추가적인 매커니즘을 통해 정신병을 치료하는데 유용한 화합물을 나타낸다. 본원에 사용된 바와 같은, "비전형적인 항정신병성 약물"은, 클로자릴(clozaril), 리스페리돈(risperidone), 올라자핀(olanzapine), 쿠에타핀(quetiapine), 지라프라시돈(ziprasidone), 아리피프라졸(aripiprazol), 세르틴돌(sertindole), 페르페나진(perphenazine), 메소리다진(mesoridazine), 프로클로로페라진(prochlorperazine), 나프록센(naproxene) 및 록사핀(loxapine)을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.
- [0052] 본원에 사용된 바와 같이, 상기 용어 알파 7 니코틴 아세틸콜린 수용체 활성화제($\alpha 7$ -nAChR 활성화제)는, $\alpha 7$ -nAChR 작용물질 및 $\alpha 7$ -nAChR 양성 알로스테린 조절인자(positive allosteric modulators), 특히 본원에 나타낸 바와 같이 저분자량(LMW)를 나타낸다.
- [0053] 이러한 내용의 문맥에서 상기 용어 "SNP"는 "단일 염기 다형성"을 나타낸다. "SNP"는, 개인 사이의 유전적 변이(genetic variation), 예를 들어, 가변적인 유기체의 DNA에서 단일 염기 위치이다. SNP는 주어진 유전자의 특정한 대립유전자를 정의한다. 본원에 사용된 바와 같이, "SNPs"는 복수의 SNP이다. SNP는, 대립유전자 서열 사이의 변이체의 부위인 단일 뉴클레오티드에 의해 점유된 다형성 부위(polymorphic site)에서 발생한다. 상기 부위는 일반적으로 대립유전자의 고도 보존된 서열의 앞 및 그 다음이다[예를 들어, 상기 집단의 1/100 또는 1/1000 멤버(members) 미만으로 변화하는 서열]. SNPs는 대부분 빈번하게 이대립유전자(diallelic)이다. 상기 단일 뉴클레오티드 다형성은 일반적으로, 상기 다형성 부위에서 또 하나에 대한 하나의 뉴클레오티드의 치환(substitution)으로 인하여 발생한다. 이행(transition)은, 다른 푸린에 의한 하나의 푸린 또는 다른 피리미딘에 의한 하나의 피리미딘의 교체이다. 변위(transversion)는 피리미딘에 의한 푸린의 교체 또는 그 반대이다. 단일 뉴클레오티드 다형성은, 또한 기준에 관하여 뉴클레오티드의 삽입 또는 뉴클레오티드의 결실로부터 발생할 수 있다. SNP는 또한 단일 염색체에서의 또는 단일 염색체의 영역 내의 다형성 부위를 나타낼 수도 있고, 상기 SNP는 몇몇의 염기 쌍의 삽입 또는 결실을 나타낼 수도 있다. 이런 이유로, 상기 용어 "SNP"는 또한, 집단에서

상이한 개인에서의 유전자의 그러한 영역에서 발견된 몇몇의 뉴클레오티드 서열 중의 하나를 가지는 유전자의 영역을 나타낸다. 대부분의 SNPs가 희귀할지라도, 인간들 사이의 상기 DNA 서열 차이의 대부분을 설명하는, 10 내지 50 %의 빈도를 가지는 각각, 530만 공통의 SNPs가 있는 것으로 추정되고 있다(Although most SNPs are rare, it has been estimated that there are 5.3 million common SNPs, each with a frequency of 10-50%, that account for the bulk of the DNA sequence difference between humans). 이러한 SNPs는 600 염기 쌍마다 한번 인간 게놈에 존재한다(Kruglyak and Nickerson, Nature Genet. 27:235 (2001)). 가까운 물리적인 근접성에서 이러한 SNPs의 블록을 형성하는 대립유전자(변이체)는, 감소된 유전적인 가변성을 결과적으로 나타내고, "SNP 단상형"의 제한된 수를 정의하는 것으로, 주로 연관성이 있다(Fullerton, et al., Am. J. Hum. Genet. 67:881 (2000)).

[0054] 상기 용어 "유전자"는, 몇몇의 방식에서 상기 폴리펩티드의 발현을 조절할 수 있는 적절한 조절성 서열에 작동 가능하게 연결된 코딩 영역을 나타낸다. 유전자는, 상기 코딩 영역(오픈 리딩 프레임, ORF) 전(업스트림) 및 후(다운스트림) DNA(예를 들어, 프로모터, 인핸서, 리프레서 등)의 번역되지 않는 조절성 영역 뿐만 아니라, 적용가능한, 개별적인 코딩 영역(즉, 엑손) 사이의 매개 서열(즉, 인트론)을 포함한다[A gene includes untranslated regulatory regions of DNA (e.g., promoters, enhancers, repressors, etc.) preceding (upstream) and following (downstream) the coding region (open reading frame, ORF) as well as, where applicable, intervening sequences (i.e., introns) between individual coding regions (i.e., exons)]. 유전자는 상기 RNA 전사물(RNA transcript)에 존재하는 상기 서열의 5'- 및 3'-말단 둘 다에 위치하는 서열을 또한 포함할 수도 있다. 이러한 서열은, "측면(flanking)" 서열 또는 영역으로서 나타낸다(이러한 측면 서열은 상기 mRNA 전사물에 존재하는 상기 비-번역된 서열에 대해 5' 또는 3'에 위치한다). 상기 5'-측면 영역은, 상기 유전자의 전사를 조절하거나 영향을 주는, 프로모터 및 인핸서와 같은 조절성 서열을 함유할 수도 있다. 상기 3'-측면 영역은, 전사, 전사후 분열(posttranscriptional cleavage) 및 폴리아데닐레이션(polyadenylation)의 말단을 향하는 서열을 포함할 수도 있다.

[0055] 이러한 내용의 문맥에서 상기 용어 "경도 인지 장애"(MCI)는, 특정한 나이 및 교육의 개인에 대해 예상된 정도를 넘지만, 이러한 개인의 일상 활동을 현저하게 간섭하지 않는, 인지 장애를 나타낸다(Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E (1999). "Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome". Arch. Neurol. 56 (3): 303-8).

[0056] 이러한 내용의 문맥에서 상기 용어 "단상형"은, 독립적으로 재조합되는 것처럼 보이지 않지만, SNPs의 블록(blocks)에서 함께 모여질 수 있는 SNPs의 그룹을 나타낸다. 이런 이유로, 단상형을 구성하는 SNPs는 연관 비평형(linkage disequilibrium)에 있고, 따라서, 함께 유전되는 경향이 있다. "단상형"은 또한 단일 염색체에서 다형성 부위에서의 집단 또는 단일 염색체의 영역 내에 관찰된 다형성 변이체(SNPs 및/또는 대립유전자)의 특정한 조합을 나타낸다. 본원에 기재된 바와 같은, "단상형"은, SNPs 또는 다형성 부위의 어떠한 조합을 나타낸다. 단상형은 둘 또는 그 이상의 SNPs/대립유전자를 포함할 수 있고, 단상형을 포함하는 게놈 영역의 길이는 수 백 베이스 내지 길로 베이스의 수백으로 다양할 수도 있다(the length of a genome region comprising a haplotype may vary from few hundred bases up to hundreds of kilo bases). 상기 동일한 단상형은, 상이한 핵산 가닥으로부터 대립유전자를 정의하는 상기 단상형을 결정함으로써 상이하게 기재되어 있음을, 본 분야의 통상의 기술자에 의해 인식된다. 본원에 기재된 SNPs는 인간 개인에 상이하게 존재하고, 이들의 특정한 서열은 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화제 치료에 대한 반응성에 대한 지표(indicative)이다. 따라서, 이러한 SNPs 및 상기 SNPs를 포함하는 상기 단상형은, 개인에게 위험 평가 및 치료 효율에 대한 진단 수치(diagnostic value)를 가진다. SNPs 또는 단상형을 형성하는 다형성 영역의 발견은, 다형성 부위에서 뉴클레오티드를 검출하기 위해 사용된 본 분야에서 알려진 방법에 의해 달성될 수 있다(하기의 연관 비평형의 정의를 또한 참고하라).

[0057] "연관 비평형(Linkage disequilibrium)" 또는 "LD"는, 둘 또는 그 이상의 대립형질이 연관된 상황을 나타내고, 즉, 집단에서 개인에서 둘 또는 그 이상의 다형성 부위에서의 대립형질 변이체 사이의 비-임의적인 연관(non-random correlation)이 있다. LD는 원래의 D(capital D)에 의해 공통으로 나타낸다. 상기 관찰된 대립 유전자 빈도에 대해 이를 상기 이론적인 최대값으로 나눔으로써 D를 표준화하는 것은 D'를 결과적으로 야기한다(Normalizing D by dividing it by the theoretical maximum for the observed allele frequencies results in D'). D'에 대한 0의 수치는 상기 조사된 유전자 위치가 사실 서로와 관계없음을 나타내는 반면에, 1의 수치는 완전한 종속(dependency)을 나타낸다. 연관된 둘 또는 그 이상의 대립형질 변이체/SNPs는 연관 비평형에 있는 것이라고 한다. 일반적으로, 단상형 또는 단상형 블록(haplotype block)의 일부인 대립형질 변이체는 연

관 비평형에 있는 것이다. 다양한 방법/미터법(methods/metrics)은, 어떠한 두 개의 다형성 변이체(대립 유전자) 또는 SNPs는 LD에 있는 것에 대한 정도를 평가하기 위해 본 분야에서 알려져 있다. 적절한 미터법은, D' , r^2 , 및 다른 것들을 포함한다(예를 들어, Hedrick, P. W., Genetics, 117(2):331-41, 1987를 참고하라). 본원에 사용된 바와 같은, 다형성 변이체 또는 SNPs는 "강한 LD"에 있고, 만약 $D' > 0.8$ 이라면, 단상형을 형성한다 (polymorphic variants or SNPs are in "strong LD", and forming a haplotype if $D' > 0.8$).

[0058] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "대상(subject)"은, 바람직하게 인간, 특히, 독립적으로 기능하기 위한 개인의 능력에 지장을 주는, 기억 기능, 문제 해결, 방향(orientation) 및/또는 추상적 개념(abstraction)의 하나 또는 그 이상에서 획득된 결함인 인지 장애, 정신분열증 또는 다른 정신 질환으로 진단된 환자를 나타낸다. 대상, 환자 또는 개인은 교환하여 사용된다.

[0059] 상기 용어 "인지 질환/장애" 및 "정신병성 및/또는 신경퇴행성 질환"은, 독립적으로 기능하기 위한 개인의 능력에 지장을 주는, 기억 기능, 문제 해결, 방향(orientation) 및/또는 추상적 개념(abstraction)의 하나 또는 그 이상에서 획득된 결함인 정신 질환을 나타낸다. 상기 질환의 예는, 알츠하이머 병, 루이소체 치매, 루게릭병, 기억 장애, 기억 손실, 인지 결함, 주의력 결함, 과잉행동 장애, 정신분열증, 파킨슨병, 치매 및 혈관성 치매이다.

[0060] **본 발명의 상세한 설명**

[0061] 인간 시토크롬 P450, 패밀리 1, 서브패밀리 A, 폴리펩티드 2(CYP1A2) 유전자(SEQ ID NO. 3)에 존재하는 유전적 변이체가, 인지 장애 또는 기능장애, 정신병성 및/또는 신경퇴행성 질환으로부터 고통받는 대상에게 α 7-nAChR 활성화제 치료에 대한 치료학적 반응성을 예측하기 위한 마커임이 밝혀졌다. CYP1A2는 카페인 대사물질에 포함된 주요한 효소이지만, 이의 발현은, 흡연을 포함하는, 수많은 환경적인 인자에 의해 영향을 받는다. 니코틴성 아세틸콜린 수용체(nAChRs)는 시냅스(synapses)에서 빠른 신호 전달을 조정하는 리간드-개폐형 이온 채널(ligand-gated ion channels)의 슈퍼패밀리의 멤버이다. 본원에 기재된 기재는, 상기 인간 CYP1A2 유전자에서 특정한 지표 SNPs의 존재를 기초로, α 7-nAChR 활성화제와 인지 장애 또는 기능장애, 정신병성 및/또는 신경퇴행성 질환을 치료하기 위한 방법을 제공한다.

[0062] 따라서, 본 발명의 상기 방법, 조성물 및 키트는, α 7-nAChR 활성화제 치료에 보다 반응할 가능성이 있고, 이렇게 함으로써 이러한 치료의 치료 효능을 증진시키는, 인지 장애 또는 기능장애, 정신병성 및/또는 신경퇴행성 질환으로부터 고통받는 환자를 선택하기 위한 수단을 제공한다.

[0063] 따라서, 하나의 측면에서, 본 발명은, 선택된 환자 집단에서 인지장애, 정신병성 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료를 위한 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화제를 포함하는 조성물을 제공하고, 상기 환자의 집단은, 인간 시토크롬 P450, 패밀리 1, 서브패밀리 A, 폴리펩티드 2 (CYP1A2) 유전자에서의 상기 환자의 유전자형을 기초로 선택된 것이고, 상기 유전자형은, 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화제 치료의 효능의 지표이다. α 7-nAChR 활성화제 치료에 대한 치료 반응성을 예측하기 위한 특정한 마커는, SNP 및/또는 다형성 영역일 수 있다. 상기 통상의 기술자는 상기 핵산 서열 및 상기 CYP1A2 유전자의 위치(인간 염색체에 위치됨: 15 NC_000015.9 (75,041,184...75,048,941)를 인지한다.

[0064] 본 발명을 보다 쉽게 이해할 수도 있게 하기 위해, 본원에 기재된 상기 SNPs는 하기에 정의된 것이다:

SNP 명칭 및 SEQ ID	서열
rs2069514 (SEQ ID NO. 1 or 2) rs2069514-A (SEQ ID NO. 1) rs2069514-G (SEQ ID NO. 2)	CGAATTGTAACAAATATATTACCCACTGCAAGATGTTAATAATAGGGGAA ACTGCAGAGTGGGGGTGGTAAATGGCCACTTTTACCTCCCTCATCATACT TTCCACTCAATTTTTCTGTGAACCAAAGACTGCTCTAAAAAATCTATTAGC TTTTTAAAATTCCTTGGCTCCCCTCCAAAAAGGTACATATGACATGATCT CATTTATGTAAAATACAACAAGCAAAACAAATCCATGCAATAGATGTTGGG GTCATGGGTACCCCTTGAGAAAGGAACACAACGGGACTTCTTGGATGCTTA TGATGTCTCTTGATTAGAGCTGGTTATATGTGTGTTTGAAGTTTGCAA AATTCATCAAGCTACACATGATCGAGCTATACATGACATATGCACTTTTCC ATTTATTTATTTATTTTGGAGACAGAATCTTGCTCTGTCAACCCAGGCTGGA GTGCAGTGGTGCGATCTTGGCTCACCGCAACCTCCGCCTCTC [A/G] GATTCAAGCAATTGTCATGCCCCAGCTTCCCAGTAGCTGGAATTACAGG TGTGCACCATCACGCCAGCTAATTTTTTTTTGATTTTTAGTAGAGATGA GGTTTCACTATGTTGGCCAGGCTGGTCTTGAACCTCTGGCCTCACTCAAG TGATCCTCCACCTCGGCCTCCAAAGTGCTAGAATTACAGGTGTGAGTC ACCGGTCCCAGCTGACATATGCACTTTTCTATATTGTATCCTGTAATTTAA TTTTTTAAGTTTTAAGAAAACATAAAAATAAAAAGATAAATAGTCTGTCAT ACAGGAGAATTTCAATAGTTTATGGAGATAATCCCCCTCAAGGAGAAG GAGCGTAATCCCCACTCCTTCGGTGTGGCTGTGCATAGTACTTCTT CCAAAAGGTACAGTATGAAAGGTGGAAAGGAGTAACCTTTACAGTGAAG AGACCTGACACGCACTACCTTAGCCAGGTGATCAAGGTCAACATC

[0065]

[0066]

바람직하게, 상기에 언급된 조성물은, 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화가 역할을 하거나 개인의 인지 기능을 증가시킴으로써 인지 장애, 정신병성 및/또는 신경퇴행성 질환을 치료하기 위해 본원에 기재된 바와 같이 사용된다. 하나의 실시형태에서, 상기 인지 장애, 정신병성 및/또는 신경퇴행성 질환은, 경도 인지 장애, 알츠하이머 병, 파킨슨 병 치매, 루이바디를 가지는 치매, 혈관성 치매, AIDS-치매, 노인성 치매, 나이와 관련된 경도 인지 장애(MCI), 나이 연관된 기억 장애, 자폐증, 전두엽 약화에서 치매, 뇌졸중, 기저핵 퇴행성 질환, 다발성 경화증, 외상, 뇌 종양, 뇌 간염, 뇌수종, 우울증, 독성 또는 대사성 질환 및 약물 유도 치매로 이루어진 군으로부터 선택된 것이다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 상기 언급된 조성물은, 정신분열증으로 고통받는 환자를 치료하기 위해 본원에 기재된 바와 같이 사용된다.

[0067]

α7-nAChR 활성화제와 상기 인간 *CYP1A2* 유전자에서 특정한 지표 SNPs의 존재를 기초로 선택된 환자 집단의 치료는, 상기 지표 SNPs를 가지지 않는 개인과 비교된 통계학적으로 관련된 개선된 시각적인 학습 및 기억 능력, 개선된 인지 기능, 개선된 추론 및 문제 해결 능력 및 주의 집중 및 경계에서의 개선을 유도하고, 본 실시예 부분에서 기재된 바와 같은 효과 크기(effect size)로서 측정된, 개선은, 적어도 0.1, 또는 0.2, 또는 0.3, 또는 0.4 또는 0.5 이상이다. 상기 효과 크기 수치는 상기 적용된 테스트 및 치료 조건에 따라 달라질 것이다.

[0068]

상기 구절 "개인의 상기 인지 기능의 증가(increasing the cognitive skills of an individual)"는, (i) 개인의 상기 인지 기능 또는 능력, 생리학적 조건 및/또는 정신적인 조건이, 건강한 개인의 정상 범위 외에 있는 것으로 통상의 기술자에 의해 고려되고, 및 (ii) 상기 창의적인 방법에 따라 또는 본 발명의 조성물과 함께 치료가, 대조군의 개인(예를 들어, 지표 마커 SNP를 가지지 않는 개인) 또는 플라세보 그룹과 비교된 현저한 개선을 유도하는 상황을 나타낸다. 상기 개선은, 상기 대상에서 상기 언급된 조건의 특징이, 본 발명에 따른 조성물 또는 치료를 받지 않는 대상이 가지는 것보다 현저하게 더 적게 나타내도록, 완전한(예를 들어, 상기 통상의 기술자는 상기 정상 범위 내에 있는 환자로 간주될 것이다) 또는 부분적일 수 있다. 부분적인 치료 결과는, 상기 언급된 조건 또는 질병 증후군의 심각성의 감소, 질병 증후군-프리 기간(disease symptom-free periods)의 빈도 또는 지속기간에서의 증가, 또는 상기 질병 고통으로 인한 장애 또는 무능(disability)의 예방을 유도할 수도 있다. 이러한 문맥에서, 상기 용어 "현저하게 더 적게 나타냄(significantly less pronounced)"은, 관련된 파라미터의 측정을 기초로, 상기 창의적인 방법에 따라 또는 본 발명의 조성물과 치료한 후에, 완전하게 건강한 것과 같은 통상의 기술자에 의해 간주되지 않지만(파라미터는 정상 범위 외에 여전히 있을 수도 있음), 관련된 파라미터의 현저한 개선(특정한 파라미터의 증가 또는 감소일 수도 있음)이 관찰되는 사람의 상태 또는 조건을 나타낸다. 현저한 개선 또는 감소는, 예를 들면 대조군(예를 들어, 지표 마커 SNP를 가지지 않는 개인) 또는 플라세보 그룹의 개인과 비교된 개인 환자의 치료 결과의 비교에 의해 확인될 수 있다. 상기 통상의 기술

자는, 개인의 인지 기능 또는 능력, 생리학적 조건 및/또는 정신적인 조건에 대한 관련된 파라미터 및 이들을 어떻게 측정할지를 잘 인지한다. 상기 파라미터는, 상기 조사된 나이-관련된 조건을 기초로, 통상의 기술자(예를 들어, 의사)에 의해 선택될 수도 있다. 상기 구절 "개인의 인지 기능을 증가시키는 것(increasing the cognitive skills of an individual)"은 또한, 건강한 개인의 상기 정상 범위 내로서 통상의 기술자에 의해 고려되는(인지 기술 또는 능력에 관하여) 개인이 이의 인지 기능 또는 능력을 증가시키기 위한 것으로 원하는 상황을 또한 나타낸다.

[0069] 하나의 실시형태에서, 상기 조성물은, SEQ ID NO. 1에 기재된 바와 같이, 상기 인간 *YPIA2* SNP rs2069514-A를 가지는 것을 기초로 선택된 환자 집단에 사용된다. 상기 SNP rs2069514는, 상기 *CYP1A2* 유전자의 상기 프로모터에서, 상기 인간 염색체 15의 위치 75,038,220에 위치한 염기쌍 길이를 가지는 A/G 대립 유전자(SEQ IDs NO. 1 and 2)이다.

[0070] 본 통상의 기술자는, 몇몇의 SNPs 또는 다형성 영역이 SNP rs2069514-A(SEQ ID NO.1) 또는 SNP rs2069514-G(SEQ ID NO. 2)을 가지는 단상형을 형성하는 상기 인간 염색체 15의 게놈 영역에 또는 상기 인간 *CYP1A2* 유전자에 존재하는 사실을 인식한다. 상기 SNPs 또는 다형성 영역은, 상기 SNP rs2069514-A (SEQ ID NO.1) 또는 상기 SNP rs2069514-G (SEQ ID NO. 2)의 위치의 약 100000, 또는 약 50000, 또는 약 30000, 또는 약 20000, 또는 약 10000 염기쌍 업스트림(upstream) 및 다운스트림(downstream)의 영역에 위치될 수도 있다. 상기 SNP rs2069514-A (SEQ ID NO.1) 또는 상기 SNP rs2069514-G (SEQ ID NO. 2)으로 단상형을 형성하는 다형성 영역 또는 SNPs는, α 7-nAChR 활성화제에 대한 치료학적 반응성을 예측하기 위한 마커로서 사용되도록 동일하게 적합할 것이다. 본 통상의 기술자는, 상기 SNP rs2069514-A (SEQ ID NO.1) 또는 상기 SNP rs2069514-G (SEQ ID NO. 2)으로 단상형을 형성하는 다른 다형성 영역 또는 다른 SNPs를 확인하기 위한 방법을 인지하였다(예를 들어, Hedrick, P. W., Genetics, 117(2):331-41, 1987 and definition section above를 참고하라). 따라서, 다른 측면에서, 본 발명은, 지원 환자의 인지 기능을 증가시키기 위한 것을 목표로, 인지 장애, 정신병성 및/또는 신경퇴행성 질환으로 고통받는 환자의 치료를 위해 알파 7 니코틴 아세틸콜린 수용체 활성화제를 포함하는 조성물을 제공하고, 상기 환자 집단은, 상기 SNP rs2069514-A (SEQ ID NO.1) 또는 상기 SNP rs2069514-G (SEQ ID NO. 2)으로 단상형을 형성하는 다형성 영역 또는 SNP의 존재(the presence of a SNP or polymorphic region forming a haplotype with the SNP rs2069514-A (SEQ ID NO.1) or the SNP rs2069514-G (SEQ ID NO. 2))를 기초로 선택된 것이다.

[0071] 본 발명의 다른 실시형태에서, 인지 장애, 정신병성 및/또는 신경퇴행성 질환으로 고통받는 환자의 치료를 위한 조성물은, 상기 언급된 지표 *CYP1A2* SNPs 또는 상기 지표 *CYP1A2* SNP 단상형에 대해 동형접합성/이형접합성인 것을 기초로 선택된 환자에서 사용되고, 특히 상기 선택된 환자는, 상기 지표 *CYP1A2* SNP rs2069514-A/A(SEQ ID NO. 1) 또는 해당 지표 *CYP1A2* *CYP1A2* SNP 단상형에 대한 동형접합성, 및/또는 상기 지표 *CYP1A2* SNP rs2069514-A/G 또는 해당 지표 *CYP1A2* SNP 단상형에 대한 이형접합성이다.

[0072] LMW α 7-nAChR 활성화제:

[0073] LMW α 7-nAChR 작용물질(agonists):

[0074] 하나의 실시형태에서, 사용된 상기 α 7-nAChR 활성화제는 작용물질이다.

[0075] α 7-nAChR 작용물질은, 생체내 및 생체외에서 α 7-nAChR 서브유닛을 포함하는 수용체에 결합하고, 상기 수용체를 활성화시키는 화합물이다. 활성화는 W02001/85727에 나타난 방법에 의해 측정될 수 있고, 즉, 안정되게 상기 α 7-nAChR을 발현하는 랫 뇌하수체 세포주를 기능적인 친화성 검정은 동가동의 α 7-nAChR(homomeric α 7-nAChR)에서 실행된다. 관독으로서, 상기 에피바티딘(epibatidine)과 비교된 상기 수용체의 자극에서 상기 칼슘 유입(calcium influx)이 사용된다. 본 발명에 따른 " α 7-nAChR 작용물질"은 일반적으로, 적어도 1 μ M의 EC₅₀ 수치를 가지는 에피바티딘에 의해 일어난 적어도 50 %의 최대 유입의 칼슘 유입을 일반적으로 유도하고; 바람직한 작용물질은, 적어도 400 nM의 EC₅₀ 수치로 에피바티딘에 의해 일어난 적어도 75 %의 최대 유입의 칼슘 유입을 유도하고; 보다 바람직한 작용물질은, 적어도 50 nM의 EC₅₀ 수치로 에피바티딘에 의해 일어난 적어도 85 %의 최대 유입의 칼슘 유입을 유도한다.

[0076] 바람직한 α 7-nAChR 작용물질은 위장 경로로부터 잘 흡수되어야 하고, 충분히 대사 작용으로 안정하여야 하고, 호의적인 약물동력학적 특성을 가져야 한다. 추가적으로 바람직한 α 7-nAChR 작용물질은, 다른 수용체, 특히 다른 nAChRs, 예를 들어 α 4 β 2 nAChR에 대한 낮은 친화성을 나타내면서, 무스카린성 아세틸콜린 수용체, 예

를 들어, M1 및/또는 5-HT₃ 수용체를 위한, α7-nAChRs에 대해 생체 내에서 강력하게 결합한다. 추가적으로 바람직한 α7-nAChR 작용물질은 상기 뇌 혈관 장벽을 효율적으로 가로지른다. 바람직한 α7-nAChR 작용물질은 비-독성이어야하고, 몇몇의 부작용을 나타낸다. 게다가, 바람직한 α7-nAChR 작용물질은, 안정적이고, 비-흡습성 및 쉽게 제형화되는 물리적인 형태로 존재할 수 있을 것이다.

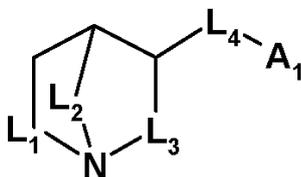
[0077] 하나의 실시형태에서, 상기 α7-nAChR 작용물질은 선택적인 α7-nAChR 작용물질이고, 즉, 작용물질은, 처리된 대상에 대한 비-선택적 작용물질보다 더 적은 부작용을 일으키는 것으로 예상될 것이기 때문에, α7-nAChR 서브유닛을 포함하는 수용체에 대해 선택적이다. α7-nAChR 서브유닛을 포함하는 수용체에 대해 선택적인 작용물질은, 어떠한 다른 니코틴성 아세틸콜린 수용체와 비교된, 보다 높은 정도로 예를 들어, EC₅₀ 수치에서 적어도 10-배 친화성 차이, 바람직하게 적어도 20-배, 보다 바람직하게 적어도 50-배로 이러한 수용체에 대한 기능적인 친화력을 가진다. 다른 니코틴성 아세틸콜린 수용체에서 본 발명의 상기 α7-nAChR 작용물질의 친화성을 측정하기 위해, WO2001/85727에 나타낸 방법은, 즉 인간 α4β2 nAChR에서 친화력을 평가하기 위해 사용될 수 있고, 유사한 기능적인 검정이 상기 인간 α4β2 서브타입(subtype)을 발현하는 인간 배아의 신장 세포주를 사용하여 실행되고, 니코틴 수용체의 상기 "신경절의 서브타입" 및 상기 "근육 타입"에서 본 발명의 화합물의 활성도를 측정하기 위해 사용될 수 있고, 유사한 기능적인 검정은, 니코틴 수용체의 상기 인간 "근육 타입"을 내생적으로 발현하는 세포주 또는 상기 인간 "신경절의 서브타입"을 안정하게 발현하는 인간 배아 세포주로 실행되고 있다.

[0078] 지난 15 년 동안, 상기 선택적 활성도를 나타낸 많은 상이한 화학형의 발견을 유도하는 선택성 α7 nAChR 길항 물질을 개발하는데 많은 노력이 집중되고 있다. 이러한 노력은, 선택적 작용물질이 발견되는 대부분에서, α7 nAChR 작용물질의 9 개 정도의 상이한 패밀리가 기재된, Horenstein et al (Mol Pharmacol, 2008, 74, 1496-1511로부터의 검토를 요약한 것이다. 사실은, 작용의 α7 nAChR 작용물질 방식을 가지는 몇몇의 약물 후보물질은, 예비-입상 또는 입상 실험에 들어갔다(for review: Broad et al, Drugs of the Future, 2007, 32(2), 161-170; Romanelli et al, Expert Opin Ther Patents, 2007, 17(11), 1365-1377). 이러한 화합물의 예-화학형의 다양성에 또 다시 속하는-는 MEM3454, MEM63908, SSR180711, GTS21, EVP6124, ABT107, ABT126, TC-5619, AZD-6319 및 SAR-130479이다. 추가적인, α7 nAChR 작용물질 및 이들의 약제학적 용도는, 예를 들어, WO2001/85727, WO2004/022556, WO2005/123732, WO2006/005608, WO2007/045478, WO2007/068476 및 WO2007/068475로부터 널리 알려져 있다.

[0079] 하나의 실시형태에서, 상기 α7-nAChR 작용물질은 1500 달톤의 최대 분자량을 가진다. 하나의 실시형태에서, 상기 α7-nAChR 작용물질은 1000 달톤의 최대 분자량을 가진다. 하나의 실시형태에서, 상기 α7-nAChR 작용물질은 800 달톤의 최대 분자량을 가진다. 하나의 실시형태에서, 상기 α7-nAChR 작용물질은 500 달톤의 최대 분자량을 가진다.

[0080] 하나의 실시형태에서, 상기 α7-nAChR 작용물질은 유리 염기 형태(free base form) 또는 산 부가 염 형태(acid addition salt form)로 하기의 화학식 (I)의 화합물이다:

[0081] [화학식 (I)]

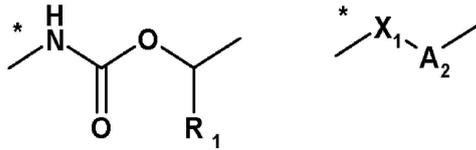


[0082]

[0083] 이 식에서,

[0084] L₁은 -CH₂-이고; L₂는 -CH₂- 또는 -CH₂-CH₂-이고; 및 L₃은 -CH₂- 또는 -CH(CH₃)-이거나; 또는

[0085] L₁은 -CH₂-CH₂-이고; L₂는 -CH₂-이고; 및 L₃은 -CH₂-CH₂-이고;

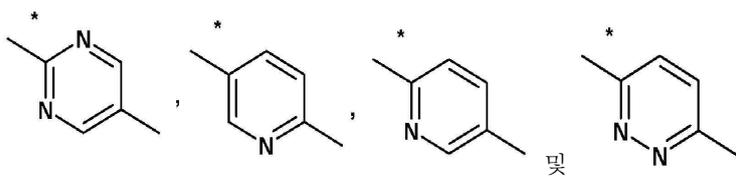


[0086] L₄ 는 **L4a** 또는 **L4b** 로부터 선택된 군이고,

[0087] 이 식에서, 상기 별표로 표시된 결합은 아자비시클로알킬 모이어티(azabicycloalkyl moiety)에 부착된 것이고;

[0088] R₁ 은 수소 또는 C₁₋₄알킬이고;

[0089] X₁ 은 -O- 또는 -NH-이고;



[0090] A₂ 는 로부터 선택된 것이고,

[0091] 상기 별표로 표시된 결합은 X₁에 부착되고;

[0092] A₁은, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 4 개의 헤테로원자를 포함할 수도 있는 5- 내지 10-원의 모노시클릭 또는 융합된 폴리시클릭 방향족 고리 시스템이고, 상기 고리 시스템은 많아야 2 개의 산소 원자 및 많아야 2 개의 황 원자를 포함할 수도 있고, 상기 고리 시스템은 R₂ 에 의해 한 번 또는 몇 번 치환될 수도 있고, 헤테로시클릭 고리 시스템에서 질소에서의 치환기는 할로젠이 아닐 수도 있고;

[0093] 각각의 R₂는 독립적으로, 방향족, 포화된 또는 부분적으로 포화될 수도 있고, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 4 개의 헤테로 원자를 포함할 수도 있는, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로젠알킬, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆할로젠알콕시, 할로젠, 시아노 또는 3- 내지 6- 원 모노시클릭 고리 시스템이고, 각각의 고리 시스템은, 많아야 2 개의 산소 원자 및 많아야 2 개의 황 원자를 포함할 수도 있고, 각각의 고리 시스템은, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로젠알킬, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알로젠알콕시, 할로젠 또는 시아노에 의해 차례로 한 번 또는 몇 번 치환될 수도 있고, 헤테로시클릭 고리 시스템에서 질소에서의 치환기는 할로젠이 아닐 수도 있거나;

[0094] 또는 인접한 고리 원자에서 두 개의 R₂는 C₃₋₄알킬렌 기를 형성하고, 1 내지 2 개의 탄소 원자는 X₂에 의해 대체될 수도 있고, 상기 C₃₋₄알킬렌 기는 R₃ 에 의해 한 번 또는 몇 번 치환될 수도 있고;

[0095] 각각의 X₂ 는 독립적으로 -O- 또는 -N(R₄)-이고;

[0096] 각각의 R₄ 는 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆알킬이고; 및

[0097] 각각의 R₃ 는 독립적으로 할로젠 또는 C₁₋₆알킬이다.

[0098] 다른 방식으로 나타내지 않는다면, 본 발명에 사용된 상기 표현은 하기의 의미를 가진다:

[0099] "알킬"은, 선형-사슬 또는 가지형-사슬 알킬기, 예를 들어, 메틸, 에틸, n- 또는 이소-프로필, n-, iso-, sec- 또는 tert-부틸, n-펜틸, n-헥실를 나타내고; C₁₋₆알킬은 바람직하게, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필 및 tert-부틸에 대해 제공된 특정한 선호도(preference)를 가지는 선형-사슬 또는 가지형-사슬 C₁₋₄알킬을 나타낸다.

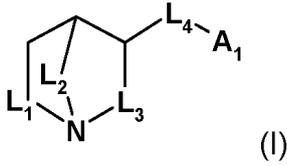
[0100] "알콕시", "할로젠알킬" 등의 각각의 알킬 부분은, 특히 선형성(linearity) 및 선택적인 크기(preferential size)에 대해, "알킬"의 상기에 언급된 정의에 기재된 바와 같은 동일한 의미를 가질 것이다.

[0101] 예를 들어 A1에 대해 정의된 바와 같은, "한 번 또는 몇 번(once or more than once)" 치환되는 치환기는, 바람

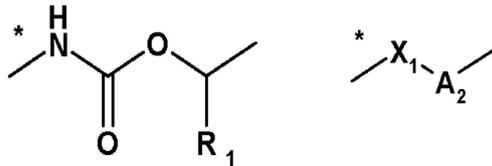
직하게 하나 또는 세 개의 치환기에 의해 치환된 것이다.

- [0102] 할로겐은 일반적으로 플루오르, 염소, 브롬 또는 요오드; 바람직하게 플루오르, 염소 또는 브롬이다. 할로젠알킬기는 바람직하게 1 내지 4 개의 탄소 원자의 사슬 길이를 가지고, 예를 들어, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로메틸, 디클로로메틸, 트리클로로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 2-플루오로에틸, 2-클로로에틸, 펜타플루오로-에틸, 1,1-디플루오로-2,2,2-트리클로로에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 1,1,2,2-테트라플루오로에틸, 2,2,3,3-테트라플루오로프로필, 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필 또는 2,2,3,4,4,4-헥사플루오로부틸; 바람직하게 -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CHF-CH₃, -CF₂CH₃, 또는 -CH₂CF₃이다.
- [0103] 본 발명의 내용에서, "인접한 고리 원자에서 두 개의 R₂는 C₃₋₄알킬렌 기를 형성하고, 1 내지 2 개의 탄소 원자는 X₂에 의해 대체될 수도 있고" 또는 "인접한 고리 원자에서 두 개의 R₅는 C₃₋₄알킬렌 기를 형성하고, 1 내지 2 개의 탄소 원자는 X₃에 의해 대체될 수도 있고"의 정의는, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-O- 및 -CH₂-CH₂-NH-를 포함한다. 치환된 기의 예는 -CH₂-CH₂-N(CH₃)-이다.
- [0104] 본 발명의 내용에서, "5 내지 10-원 모노시클릭 또는 융합된 폴리시클릭 방향족 고리 시스템"으로서 A₁ 또는 A₃의 정의는, C₆- 또는 C₁₀-방향족 탄화수소기 또는 5- 내지 10-원 헤테로시클릭 방향족 고리 시스템을 포함한다. "폴리시클릭"은 바람직하게 비시클릭을 의미한다.
- [0105] 본 발명의 내용에서, "3 내지 6-원 모노시클릭 고리 시스템"으로서 R₂의 정의는, C₆-방향족 탄화수소기, 5- 내지 6-원 헤테로시클릭 방향족 고리 시스템 및 3- 내지 6-원 모노시클릭 지방족 또는 헤테로시클릭 고리 시스템을 포함한다.
- [0106] C₆- 또는 C₁₀-방향족 탄화수소기는 일반적으로 페닐 또는 나프틸, 특히 페닐이다.
- [0107] 바람직하게, 그러나 또한 치환기 정의에 따라, "5- 내지 10-원 헤테로시클릭 방향족 고리 시스템"은, 1 내지 3 고리 원자가 헤테로 원자인 5 내지 10 개의 고리 원자로 이루어져 있다. 이러한 헤테로시클릭 방향족 고리 시스템은, 단일 고리 시스템 또는 비시클릭 또는 트리시클릭 고리 시스템; 바람직하게 단일 고리 시스템 또는 벤즈-고리의 고리 시스템(benz-annelated ring systems)으로서 존재할 수도 있다. 비시클릭 또는 트리시클릭 고리 시스템은, 두 또는 그 이상의 고리의 고리의 형성(annelation), 또는 가교원자(bridging atom), 예를 들어, 산소, 황, 질소에 의해 형성될 수도 있다. 헤테로시클릭 고리 시스템의 예는, 이미다조[2,1-b]티아졸, 피롤, 피롤린, 피롤리딘, 피라졸, 피라졸린, 피라졸리딘, 이미다졸, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 트리아졸, 트리아졸리딘, 테트라졸, 푸란, 디히드로푸란, 테트라히드로푸란, 푸라잔(옥사디아졸), 디옥솔란, 티오펜, 디히드로티오펜, 테트라히드로티오펜, 옥사졸, 옥사졸린, 옥사졸리딘, 이소옥사졸(isoxazole), 이속사졸린, 이속사졸리딘, 티아졸, 티아졸린, 티아졸리딘, 이소티아졸, 이소티아졸린, 이소티아졸리딘, 티아디아졸, 티아디아졸린, 티아디아졸리딘, 피리딘, 피페리딘, 피리다진, 피라진, 피페라진, 트리아진, 피란, 테트라히드로피란, 티오피란, 테트라히드로티오피란, 옥사진, 티아진, 다이옥신(dioxine), 모르폴린, 퓨린, 및 이에 대응하는 벤즈-고리의 헤테로시클릭(the corresponding benz-annelated heterocycles), 예를 들어, 인돌, 이소인돌, 쿠마린(coumarin), 이소퀴놀린, 퀴놀린 등이다. 바람직하게, 헤테로시클릭은, 이미다조[2,1-b]티아졸, 옥사졸, 이소옥사졸, 티아졸, 이소티아졸, 트리아졸, 피롤, 푸란, 테트라히드로푸란, 피리딘, 피리미딘, 이미다졸 또는 피라졸이다.
- [0108] 본 발명의 내용에서, 3- 내지 6-원 모노시클릭 지방족 고리 시스템은 일반적으로, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실이다.
- [0109] 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (II)의 화합물에 존재할 수도 있는 비대칭 탄소 원자(들) 때문에, 상기 화합물은, 광학적으로 활성 형태 또는 광학 이성질체의 혼합물의 형태로, 예를 들어, 라세미 혼합물(racemic mixtures) 또는 부분입체 이성질체의 혼합물(diastereomeric mixtures)의 형태로 존재할 수도 있다. 라세미 혼합물을 포함하는 모든 광학 이성질체 및 이들의 혼합물은 본 발명의 일부이다.
- [0110] 하나의 실시형태에서, 상기 α7-nAChR 작용물질은 화학식 (I)의 화합물이다:

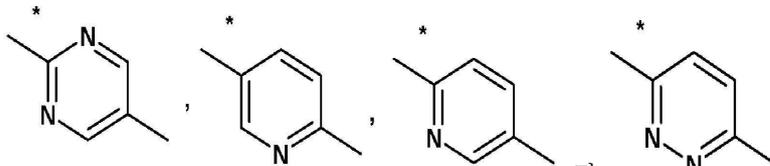
[0111] [화학식 (I)]



[0112] 이 식에서,
 [0113] 이 식에서,
 [0114] L₁은 -CH₂-이고; L₂는 -CH₂-CH₂-이고; 및 L₃은 -CH₂- 또는 -CH(CH₃)-이고;



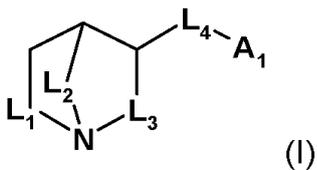
[0115] L₄ 는 **L4a** 또는 **L4b** 로부터 선택된 군이고,
 [0116] 이 식에서, 상기 별표로 표시된 결합은 아자비시클로알킬 모이어티에 부착된 것이고;
 [0117] R₁ 은 수소 또는 C₁₋₄알킬이고;
 [0118] X₁ 은 -O- 또는 -NH-이고;



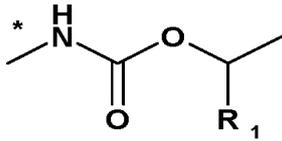
[0119] A₂ 는 로부터 선택된 것이고,
 [0120] 상기 별표로 표시된 결합은 X₁에 부착되고;
 [0121] A₁은, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 4 개의 헤테로원자를 포함할 수도 있는 5- 내지 10-원의 모노시클릭 또는 융합된 폴리시클릭 방향족 고리 시스템이고, 상기 고리 시스템은 많아야 2 개의 산소 원자 및 많아야 2 개의 황 원자를 포함할 수도 있고, 상기 고리 시스템은 R₂ 에 의해 한 번 또는 몇 번 치환될 수도 있고, 헤테로시클릭 고리 시스템에서 질소에서의 치환기는 할로젠이 아닐 수도 있고;
 [0122] 각각의 R₂는 독립적으로, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로젠알킬, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆할로젠알콕시 또는 할로젠이다.

[0123] 하나의 실시형태에서, 상기 α7-nAChR 작용물질은 화학식 (I)의 화합물이다:

[0124] [화학식 (I)]



[0125] 이 식에서,
 [0126] 이 식에서,
 [0127] L₁은 -CH₂-이고; L₂는 -CH₂-CH₂-이고; 및 L₃은 -CH₂-이고;



[0128] L₄ 는 **L4a** 이고,

[0129] 이 식에서, 상기 별표로 표시된 결합은 아자비시클로알킬 모이어티에 부착된 것이고;

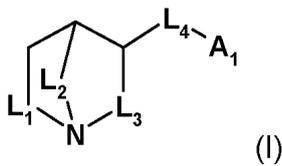
[0130] R₁ 은 수소 또는 C₁₋₄알킬이고;

[0131] A₁은, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 4 개의 헤테로원자를 포함할 수도 있는 5- 내지 10-원의 모노시클릭 또는 융합된 폴리시클릭 방향족 고리 시스템이고, 상기 고리 시스템은 많아야 2 개의 산소 원자 및 많아야 2 개의 황 원자를 포함할 수도 있고, 상기 고리 시스템은 R₂ 에 의해 한 번 또는 몇 번 치환될 수도 있고, 헤테로시클릭 고리 시스템에서 질소에서의 치환기는 할로젠이 아닐 수도 있고;

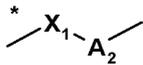
[0132] 각각의 R₂는 독립적으로, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로젠알킬, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆할로젠알콕시, 할로젠이다.

[0133] 하나의 실시형태에서, 상기 α7-nAChR 작용물질은 화학식 (I)의 화합물이다:

[0134] [화학식 (I)]



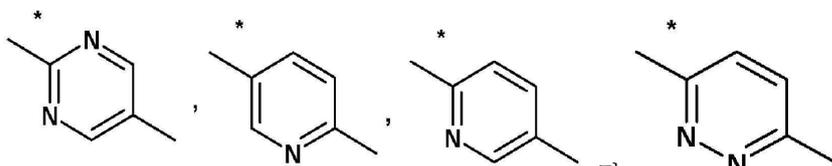
[0135] 이 식에서,
 [0136] L₁은 -CH₂-이고; L₂는 -CH₂-CH₂-이고; 및 L₃은 -CH₂- 또는 -CH(CH₃)-이고;



[0138] L₄ 는 **L4b** 이고,

[0139] 이 식에서, 상기 별표로 표시된 결합은 아자비시클로알킬 모이어티에 부착된 것이고;

[0140] X₁ 은 -O- 또는 -NH-이고;



[0141] A₂ 는 [상기 구조들] 로부터 선택된 것이고,

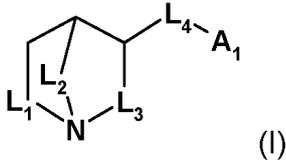
[0142] 상기 별표로 표시된 결합은 X₁에 부착되고;

[0143] A₁은, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 4 개의 헤테로원자를 포함할 수도 있는 5- 내지 10-원의 모노시클릭 또는 융합된 폴리시클릭 방향족 고리 시스템이고, 상기 고리 시스템은 많아야 2 개의 산소 원자 및 많아야 2 개의 황 원자를 포함할 수도 있고, 상기 고리 시스템은 R₂ 에 의해 한 번 또는 몇 번 치환될 수도 있고, 헤테로시클릭 고리 시스템에서 질소에서의 치환기는 할로젠이 아닐 수도 있고;

[0144] 각각의 R₂는 독립적으로, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로젠알킬, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆할로젠알콕시 또는 할로젠이다.

[0145] 하나의 실시형태에서, 상기 작용물질은 화학식 (I)의 화합물이다:

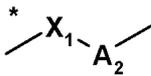
[0146] [화학식 (I)]



[0147]

[0148] 이 식에서,

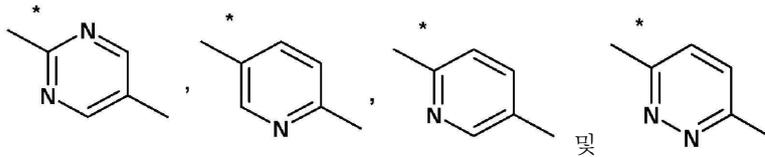
[0149] L₁은 -CH₂-CH₂-이고; L₂는 -CH₂-이고; 및 L₃은 -CH₂-CH₂-이고;



[0150] L₄는 **L4b** 이고,

[0151] 이 식에서, 상기 별표로 표시된 결합은 아자비시클로알킬 모이어티에 부착된 것이고;

[0152] X₁은 -O- 또는 -NH-이고;



[0153] A₂는 로부터 선택된 것이고,

[0154] 상기 별표로 표시된 결합은 X₁에 부착되고;

[0155] A₁은, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 4 개의 헤테로원자를 포함할 수도 있는 5- 내지 10-원의 모노시클릭 또는 융합된 폴리시클릭 방향족 고리 시스템이고, 상기 고리 시스템은 많아야 2 개의 산소 원자 및 많아야 2 개의 황 원자를 포함할 수도 있고, 상기 고리 시스템은 R₂에 의해 한 번 또는 몇 번 치환될 수도 있고, 헤테로시클릭 고리 시스템에서 질소에서의 치환기는 할로겐이 아닐 수도 있고; 및

[0156] 각각의 R₂는 독립적으로, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로젠알킬, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆할로젠알콕시 또는 할로겐이다.

[0157] 하나의 실시형태에서, 상기 작용물질은, 그룹 P1으로부터 선택된 화합물이고, 그룹 P1은 하기로 이루어진 군이다:

[0158] A-1: (S)-(1-아자-비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-카르복산 (S)-1-(2-플루오로-페닐)-에틸 에스테르;

[0159] A-2: (R)-(1-아자-비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-카르복산 (R)-1-(2-클로로-페닐)-에틸 에스테르;

[0160] A-3: (S)-(1-아자-비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-카르복산 (S)-1-페닐-에틸 에스테르;

[0161] B-1: (R)-3-(5-페닐-피리미딘-2-일옥시)-1-아자-비시클로[2.2.2]옥탄;

[0162] B-2: (R)-3-(5-p-톨릴-피리미딘-2-일옥시)-1-아자-비시클로[2.2.2]옥탄;

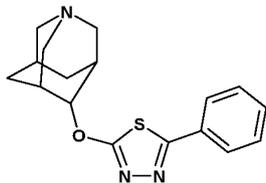
[0163] B-3: (R)-3-(5-(2-플루오로-4-메틸-페닐)-피리미딘-2-일옥시)-1-아자-비시클로[2.2.2]옥탄;

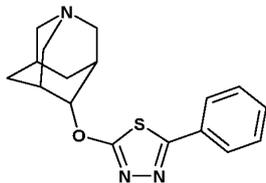
[0164] B-4: (R)-3-(5-(3,4-디메틸-페닐)-피리미딘-2-일옥시)-1-아자-비시클로[2.2.2]옥탄;

[0165] B-5: (R)-3-(6-p-톨릴-피리미딘-3-일옥시)-1-아자-비시클로[2.2.2]옥탄;

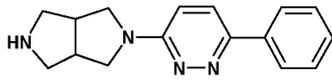
[0166] B-6: (R)-3-(6-페닐-피리미딘-3-일옥시)-1-아자-비시클로[2.2.2]옥탄;

- [0167] B-7: (R)-3-(6-(3,4-디메틸-페닐)-피리딘-3-일옥시)-1-아자-비시클로[2.2.2]옥탄;
- [0168] B-8: (R)-3-[6-(2-플루오로-4-메틸-페닐)-피리다진-3-일옥시]-1-아자-비시클로[2.2.2]옥탄;
- [0169] B-9: (R)-3-[6-(4,5-디메틸-2-플루오로-페닐)-피리다진-3-일옥시]-1-아자-비시클로[2.2.2]옥탄;
- [0170] B-10: (R)-3-[6-(3,4-디메틸-페닐)-피리다진-3-일옥시]-1-아자-비시클로[2.2.2]옥탄;
- [0171] B-11: (R)-3-[6-(4-메틸-페닐)-피리다진-3-일옥시]-1-아자-비시클로[2.2.2]옥탄;
- [0172] B-12: (R)-3-[6-(2,5-디플루오로-4-메틸-페닐)-피리다진-3-일옥시]-1-아자-비시클로[2.2.2]옥탄;
- [0173] B-13: (2S,3R)-3-[6-(1H-인돌-5-일)-피리다진-3-일옥시]-2-메틸-1-아자-비시클로[2.2.2]옥탄;
- [0174] B-14: (2R,3S)-3-[6-(1H-인돌-5-일)-피리다진-3-일옥시]-2-메틸-1-아자-비시클로[2.2.2]옥탄;
- [0175] B-15: (2S,3R)-3-[5-(1H-인돌-5-일)-피리미딘-2-일옥시]-2-메틸-1-아자-비시클로[2.2.2]옥탄;
- [0176] B-16: (2R,3S)-3-[5-(1H-인돌-5-일)-피리미딘-2-일옥시]-2-메틸-1-아자-비시클로[2.2.2]옥탄;
- [0177] B-17: 3-[6-(1H-인돌-5-일)-피리딘-3-일옥시]-2-메틸-1-아자-비시클로[2.2.2]옥탄;
- [0178] B-18: (2S,3R)-2-메틸-3-[6-(5-메틸-티오펜-2-일)-피리다진-3-일옥시]-1-아자-비시클로[2.2.2]옥탄;
- [0179] B-19: 3-[6-(2,3-디메틸-1H-인돌-5-일)-피리다진-3-일옥시]-2-메틸-1-아자-비시클로[2.2.2]옥탄;
- [0180] B-20: 트랜스-2-메틸-1-아자-비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-(6-페닐-피리딘-3-일)-아민;
- [0181] B-21: 트랜스-[6-(1H-인돌-5-일)-피리딘-3-일)-(2-메틸-1-아자-비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-아민;
- [0182] C-1: (4S,5R)-4-[5-(1H-인돌-5-일)-피리미딘-2-일옥시]-1-아자-비시클로[3.3.1]노난;
- [0183] C-2: 5-{2-[(4S,5R)-(1-아자-비시클로[3.3.1]논-4-일)옥시]-피리미딘-5-일}-1,3-디히드로-인돌-2-온;
- [0184] C-3: (4S,5R)-4-[6-(1H-인돌-5-일)-피리딘-3-일옥시]-1-아자-비시클로[3.3.1]노난;
- [0185] C-4: (4S,5R)-4-[5-(1H-인돌-5-일)-피리딘-2-일옥시]-1-아자-비시클로[3.3.1]노난;
- [0186] C-5: (4S,5R)-4-[6-(1H-인돌-5-일)-피리다진-3-일옥시]-1-아자-비시클로[3.3.1]노난;
- [0187] C-6: 5-{6-[(4S,5R)-(1-아자-비시클로[3.3.1]논-4-일)옥시]-피리다진-3-일}-1,3-디히드로-인돌-2-온;
- [0188] C-7: (1-아자-비시클로[3.3.1]논-4-일)-[5-(1H-인돌-5-일)-피리딘-2-일]-아민;
- [0189] C-8: (1-아자-비시클로[3.3.1]논-4-일)-[5-(1H-인돌-5-일)-피리미딘-2-일]-아민;
- [0190] C-9: (1-아자-비시클로[3.3.1]논-4-일)-[6-(1H-인돌-5-일)-피리딘-3-일]-아민;
- [0191] C-10: (1-아자-비시클로[3.3.1]논-4-일)-[6-(1H-인돌-5-일)-피리딘-3-일]-아민;
- [0192] C-11: (1-아자-비시클로[3.3.1]논-4-일)-[5-(1H-인돌-4-일)-피리미딘-2-일]-아민;
- [0193] C-12: (1-아자-비시클로[3.3.1]논-4-일)-[6-(1H-인돌-5-일)-피리다진-3-일]-아민;



- [0194] D-1: 화학식  을 가지는 4-(5-페닐-1,3,4-티아디아졸-2-일옥시)-1아자트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸;
- [0195] D-1a: (4S)-4-(5-페닐-1,3,4-티아디아졸-2-일옥시)-1아자트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸;
- [0196] D-1b: 4-(6-(1H-인돌-5-일)-피리다진-3-일옥시)-1아자트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸;
- [0197] D-1c: 4-(6-(1H-인돌-5-일)-피리딘-3-일옥시)-1아자트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸;

[0198] D-1d: 4-(5-(1H-인돌-5-일)-피리미딘-2-일옥시)-1아자트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸;



[0199] D-2: 화학식 을 가지는 2-(6-페닐피리다진-3-일)옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤;

[0200] D-3: 화학식 을 가지는 5-[6-(5-메틸-헥사히드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일-피리다진-3-일)1H-인돌];

[0201] D-3a: 5-[6-(시스-5-메틸-헥사히드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일-피리다진-3-일)1H-인돌];

[0202] D-4: 화학식 을 가지는 5-[5-(6-메틸-3,6-디아자-비시클로[3.2.0]hept-3-일)-피리딘-2-일]-1H-인돌;

[0203] D-4a: 5-[5-((1R,5R)-6-메틸-3,6-디아자-비시클로[3.2.0]hept-3-일)-피리딘-2-일]-1H-인돌

[0204] D-5: 화학식 를 가지는 2-메틸-5-(6-페닐-피리다진-3-일)-옥타히드로-피롤로 [3,4-c]피롤;

[0205] D-6: 5-{6-[1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일옥시]피리다진-3-일}-1H-인돌;

[0206] D-6a: 5-{6-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일옥시]피리다진-3-일}-1H-인돌;

[0207] D-7: 5-{6-[1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일옥시]피리다진-3-일}-1,3-디히드로-인돌-2-온;

[0208] D-7a: 5-{6-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일옥시]피리다진-3-일}-1,3-디히드로-인돌-2-온;

[0209] D-8: N-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-1H-인다졸-3-카르복사미드;

[0210] D-8a: N-((3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-1H-인다졸-3-카르복사미드

[0211] D-8b: N-((3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-1H-인다졸-3-카르복사미드

[0212] D-9: N-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-5-(트리플루오로메톡시)-1H-인다졸-3-카르복사미드;

[0213] D-9a: N-((3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-5-(트리플루오로메톡시)-1H-인다졸-3-카르복사미드;

[0214] D-9b: N-((3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-5-(트리플루오로메톡시)-1H-인다졸-3-카르복사미드;

[0215] D-10: N-(2-((3-피리디닐)메틸)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)벤조푸란-2-카르복사미드;

[0216] D-10a: (2S,3R)-N-(2-((3-피리디닐)메틸)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)벤조푸란-2-카르복사미드;

[0217] D-11: N-(2-((3-피리디닐)메틸)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3,5-디플루오로벤즈아미드;

[0218] D-11a: (2S,3R)-N-(2-((3-피리디닐)메틸)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3,5-디플루오로벤즈아미드;

[0219] D-11b: N-(2-((3-피리디닐)메틸)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-5-메틸티오펜-2-카르복사미드;

[0220] D-11c: (2S,3R)-N-(2-((3-피리디닐)메틸)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-5-메틸티오펜-2-카르복사미드;

[0221] D-11d: N-(2-((3-피리디닐)메틸)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-5-(2-피리디닐)티오펜-2-카르복사미드;

[0222] D-11e: (2S,3R)-N-(2-((3-피리디닐)메틸)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-5-(2-피리디닐)티오펜-2-카르복사미드;

[0223] D-12: 4-(5-메틸옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)-1,4-디아자비시클로[3.2.2]노난;

- [0224] D-13: [N-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일]-4-클로로벤즈아미드;
- [0225] D-14: 푸로(furo)[2,3-c]피리딘-5-카르복실산 (1-아자-비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-아미드;
- [0226] D-15: 2,3-디히드로-벤조[1,4]다이옥신-6-카르복실산 (1-아자-비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-아미드;
- [0227] D-16: 5-모르폴린-4-일-펜탄산(pentanoic acid) (4-피리딘-3-일-페닐)-아미드;
- [0228] D-17: N-{4-[4-(2,4-디메톡시-페닐)-피페라진-1-일]-부틸}-4-피리딘-2-일-벤즈아미드;
- [0229] D-18: 1-[6-(4-플루오로페닐)피리딘-3-일]-3-(4-피페리딘-1-일부틸)-우레아(urea);
- [0230] D-19: 7,8,9,10-테트라히드로-6,10-메타노(methano)-6H-피라지노(pyrazino)-(2,3-h)(3)-벤즈아제핀(benzazepine);
- [0231] D-20: (2'R)-스피로-[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,2'(3'H)-푸로(furo)[2,3-b]피리딘];
- [0232] D-21: 1,4-디아자(Diaza)-비시클로[3.2.2]노난-4-카르복실산 4-브로모-페닐 에스테르;
- [0233] D-22: 3-[1-(2,4-디메톡시-페닐)-메트(meth)-(E)-일리덴(ylidene)]-3,4,5,6-테트라히드로-[2,3']비피리디닐;
- [0234] D-23: 7-(2-메톡시-페닐)-벤조푸란-2-카르복실산 (1-아자-비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-아미드;
-
- [0235] D-24: 화학식 을 가지는 N-메틸-1-{5-[3'H-스피로[4-아자비시클로[2.2.2]옥탄-2,2'-푸로[2,3-b]피리딘]-5'-일]-2-티에닐}메탄아민;
- [0236] D-24a: N-메틸-1-{5-[(2R)-3'H-스피로[4-아자비시클로[2.2.2]옥탄-2,2'-푸로[2,3-b]피리딘]-5'-일]-2-티에닐}메탄아민;
- [0237] D-24b: N-메틸-1-{5-[(2S)-3'H-스피로[4-아자비시클로[2.2.2]옥탄-2,2'-푸로[2,3-b]피리딘]-5'-일]-2-티에닐}메탄아민;
- [0238] D-25a: 6-[(아닐리노카르보닐)아미노]-N-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-벤조티오펜-2-카르복사미드;
- [0239] D-25b: N-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-({[(4-클로로페닐)아미노]카르보닐}아미노)-1-벤조티오펜-2-카르복사미드;
- [0240] D-25c: N-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-({[(2-메톡시페닐)아미노]카르보닐}아미노)-1-벤조티오펜-2-카르복사미드;
- [0241] D-25d: N-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-({[(4-메톡시페닐)아미노]카르보닐}아미노)-1-벤조티오펜-2-카르복사미드;
- [0242] D-25e: N-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-({[(2-페닐에틸)아미노]카르보닐}아미노)-1-벤조티오펜-2-카르복사미드;
- [0243] D-25f: N-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-({[(3-시아노페닐)아미노]카르보닐}아미노)-1-벤지오펜(benziophene)-2-카르복사미드;
- [0244] D-25g: N-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-({[(3-브로모페닐)아미노]카르보닐}아미노)-1-벤조티오펜-2-카르복사미드;
- [0245] D-25h: N-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-({[(2-엘록시페닐(ethoxyphenyl))아미노]카르보닐}아미노)-1-벤조티오펜-2-카르복사미드;
- [0246] D-25i: N-[(3R)-1-아자비시클로(Azbiocyclo)[2.2.2]옥트-3-일]-6-({[(4-(디메틸아미노)페닐)아미노]카르보닐}아미노)-1-벤조티오펜-2-카르복사미드;
- [0247] D-25j: N-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-({[(2-니트로페닐)아미노]카르보닐}아미노)-1-벤조티오펜-2-카르복사미드;

- [0248] D-25k: N-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-({[(2,6-디플루오로페닐)아미노]카르보닐}-아미노)-1-벤조티오펜-2-카르복사미드;
- [0249] D-25l: N-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-({[(2,4-디클로로페닐)아미노]카르보닐}-아미노)-1-벤조티오펜-2-카르복사미드;
- [0250] D-25m: N-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-카르보닐)아미노]-1-벤조티오펜-2-카르복사미드;
- [0251] D-25n: N-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-({[(3,4,5-트리메톡시페닐)아미노]-카르보닐)아미노)-1-벤조티오펜-2-카르복사미드;
- [0252] D-25o: N-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-({[4-메톡시-3-(트리플루오로메틸)페닐]-아미노}카르보닐)아미노)-1-벤조티오펜-2-카르복사미드;
- [0253] D-25p: N-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-({[3-메톡시페닐]아미노}카르보닐)-아미노)-1-벤조티오펜-2-카르복사미드;
- [0254] D-25q: N-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-({[3-트리플루오로메톡시페닐]아미노}-카르보닐)-아미노)-1-벤조티오펜-2-카르복사미드;
- [0255] D-25r: N-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-({[tert-부틸아미노]카르보닐)아미노)-1-벤조티오펜-2-카르복사미드;
- [0256] D-25s: N-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-({[시클로헥실아미노]카르보닐)아미노)-1-벤조티오펜-2-카르복사미드;
- [0257] D-25t: N-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-({[(1S)-1-페닐에틸]아미노}카르보닐)-아미노)-1-벤조티오펜-2-카르복사미드;
- [0258] D-25u: 7-(아닐리노카르보닐)아미노)-N-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-벤조티오펜-2-카르복사미드;
- [0259] D-25v: N-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-({[(4-메톡시페닐)아미노]카르보닐)-아미노)-1-벤조푸란-2-카르복사미드;
- [0260] D-26a: N-[4-(2-티에닐)페닐]-1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-카르복사미드;
- [0261] D-26b: N-[4'-(히드록시메틸)-1,1'-비페닐-4-일]-1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-카르복사미드;
- [0262] D-26c: N-(4'-플루오로-1,1'-비페닐-4-일)-1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-카르복사미드;
- [0263] D-26d: N-(4'-메틸술폰과닐(methylsulfonyl)-1,1'-비페닐-4-일)-1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-카르복사미드;
- [0264] D-26e: 2-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-N-(4'-플루오로-1,1'-비페닐-4-yl)아세트아미드;
- [0265] D-26f: 2-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-N-(4'-메톡시-1,1'-비페닐-4-일)아세트아미드;
- [0266] D-26g: 2-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-N-(4'-플루오로-1,1'-비페닐-3-일)아세트아미드;
- [0267] D-26h: 2-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-N-(3'-니트로-1,1'-비페닐-4-일)아세트아미드;
- [0268] D-26i: 2-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-N-[4'-(히드록시메틸)-1,1'-비페닐-3-일]아세트아미드;
- [0269] D-26j: 2-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-N-[4'-(브로모메틸)-1,1'-비페닐-4-일]아세트아미드;
- [0270] D-26k: 2-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-N-[2'-(히드록시메틸)-1,1'-비페닐-3-일]아세트아미드;
- [0271] D-26l: N-[3'-(아세틸아미노)-1,1'-비페닐-4-일]-2-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)아세트아미드;
- [0272] D-26m: (3R)-N-[2'-(히드록시메틸)-1,1'-비페닐-4-일]-1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-카르복사미드;
- [0273] D-26n: (3R)-N-[4'-(히드록시메틸)-1,1'-비페닐-4-일]-1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-카르복사미드;
- [0274] D-26o: (3S)-N-[4'-(히드록시메틸)-1,1'-비페닐-4-일]-1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-카르복사미드;

- [0275] D-26p: (3R)-N-[4'-(4-모르폴리닐)-1,1'-비페닐-4-일]-1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-카르복사미드;
- [0276] D-26q: (3R)-N-[4'-(히드록시메틸)-3'-(메톡시)-1,1'-비페닐-4-일]-1-아자비시클로[2.2.2]-옥탄-3-카르복사미드;
- [0277] D-26r: 메틸 4'-{[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일카르보닐]아미노}-1,1'-비페닐-4-카르복실레이트;
- [0278] D-26s: 4'-{[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일카르보닐]아미노}-1,1'-비페닐-4-카르복실산;
- [0279] D-26t: (3R)-N-[4'-(히드록시-1-메틸에틸)-1,1'-비페닐-4-일]-1-아자비시클로[2.2.2]-옥탄-3-카르복사미드;
- [0280] D-26u: (3R)-N-[4'-(아미노카르보닐)-1,1'-비페닐-4-일]-1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-카르복사미드;
- [0281] D-26v: (3R)-N-[4'-(히드록시메틸)-3-플루오로-1,1'-비페닐-4-일]-1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-카르복사미드;
- [0282] D-26w: (4'-{[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일카르보닐]아미노}-1,1'-비페닐-4-일)메틸 메틸카르바메이트;
- [0283] D-26x: (4'-{[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일카르보닐]아미노}-1,1'-비페닐-4-일)메틸 이소프로필카르바메이트;
- [0284] D-26y: (4'-{[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일카르보닐]아미노}-1,1'-비페닐-4-일)메틸 에틸카르바메이트;
- [0285] D-26z: W02003/078431의 실시예 No 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 및 35로부터 선택된 화합물의 유리 염기 형태;
- [0286] D-27a: 2-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-N-(7-브로모-1-벤조티엔(benzothien)-2-일)아세트아미드;
- [0287] D-27b: 2-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-N-(6-브로모-1-벤조티엔-2-일)아세트아미드;
- [0288] D-27c: 2-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-N-(7-퀴놀리닐)아세트아미드;
- [0289] D-27d: 2-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-N-(2-나프틸)아세트아미드;
- [0290] D-27e: 2-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-N-(8-니트로-2-나프틸)아세트아미드;
- [0291] D-28a: N-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-6-퀴놀린카르복사미드;
- [0292] D-28b: N-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-2-페나진카르복사미드;
- [0293] D-28c: N-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-7-퀴놀린카르복사미드;
- [0294] D-28d: N-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-퀴놀린카르복사미드;
- [0295] D-28e: N-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-2-에틸-7-퀴놀린카르복사미드;
- [0296] D-28f: N-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-2-에틸-6-퀴놀린카르복사미드;
- [0297] D-28g: N-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-2-메틸-7-퀴놀린카르복사미드;
- [0298] D-28h: N-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-2-메틸-6-퀴놀레(quinolie)카르복사미드;
- [0299] D-28i: N-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-4-메틸-6-퀴놀린카르복사미드;
- [0300] D-28j: N-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-2-프로필-6-퀴놀린카르복사미드;
- [0301] D-28k: N-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-2-에틸-4-메틸-6-퀴놀린카르복사미드;
- [0302] D-28l: N-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-2-프로필-7-퀴놀린카르복사미드;
- [0303] D-28m: N-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-2-에틸-4-메틸-7-퀴놀린카르복사미드;
- [0304] D-28n: N-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-4-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-6-퀴놀린-카르복사미드;
- [0305] D-28o: N-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-4-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-7-퀴놀린-카르복사미드;
- [0306] D-28p: N-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-2-페닐-6-퀴놀린카르복사미드;
- [0307] D-28q: N-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-2-페닐-7-퀴놀린카르복사미드;

- [0308] D-29: (R)-7-클로로-N-(퀴누클리딘-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복사미드;
- [0309] D-30a: 5-{5-[(엔도)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일옥시]피리딘-2-일}-1H-인돌;
- [0310] D-30b: 5-{5-[(엑소)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일옥시]피리딘-2-일}-1H-인돌;
- [0311] D-30c: 5-{5-[(엔도)-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일옥시]피리딘-2-일}-1H-인돌;
- [0312] D-30d: 5-{5-[(엑소)-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일옥시]피리딘-2-일}-1H-인돌; D-30e: 4-{5-[(엑소)-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일옥시]피리딘-2-일}-1H-인돌; 및
- [0313] D-30f: 5-{6-[(엑소)-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일옥시]피리딘-3-일}-1H-인돌;
- [0314] 상기 화합물의 각각은 유리 염기 형태 또는 산 부가 염 형태로 있다.
- [0315] 하나의 실시형태에서, 상기 α 7-nAChR 작용물질은 화합물 A-1, A-2 및 A-3으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물이고; 상기 각각의 화합물은 유리 염기 형태 또는 산 부가 염의 형태로 있다.
- [0316] 하나의 실시형태에서, 상기 α 7-nAChR 작용물질은 화합물 B-1, B-2, B-3, B-4, B-5, B-6, B-7, B-8, B-9, B-10, B-11, B-12, B-13, B-14, B-15, B-16, B-17, B-18, B-19, B-20 및 B-21로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물이고; 상기 각각의 화합물은 유리 염기 형태 또는 산 부가 염의 형태로 있다.
- [0317] 하나의 실시형태에서, 상기 α 7-nAChR 작용물질은 유리 염기 형태 또는 산 부가 염의 형태로 있는 화합물 B-5이다. 다른 실시형태에서, 상기 α 7-nAChR 작용물질은 푸마레이트 염 형태(fumarate salt form)로 있는 화합물 B-5이다. 다른 실시형태에서, 상기 α 7-nAChR 작용물질은 화합물 B-5의 상기 모노-푸마레이트 염이다.
- [0318] 하나의 실시형태에서, 상기 α 7-nAChR 작용물질은 화합물 C-1, C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, C-9, C-10, C-11 및 C-12로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물이고; 상기 각각의 화합물은 유리 염기 형태 또는 산 부가 염의 형태로 있다.
- [0319] 하나의 실시형태에서, 상기 α 7-nAChR 작용물질은 그룹 P2로부터 선택된 화합물이고; 그룹 P2는, 화합물 A-1, A-2, A-3, B-1, B-2, B-3, B-4, B-5, B-6, B-7, B-8, B-9, B-10, B-11, B-12, B-13, B-14, B-15, B-16, B-17, B-18, B-19, B-20, B-21, C-1, C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, C-9, C-10, C-11, C-12, D-1, D-1a, D-1b, D-1c, D-1d, D-2, D-3, D-3a, D-4, D-4a, D-8, D-8a, D-8b, D-9, D-9a, D-9b, D-10, D-10a, D-11, D-11a, D-11b, D-11c, D-11d, D-11e, D-12, D-19, D-22, D-24, D-24a, D-24b, D-25a, D-25b, D-25c, D-25d, D-25e, D-25f, D-25g, D-25h, D-25i, D-25j, D-25k, D-25l, D-25m, D-25n, D-25o, D-25p, D-25q, D-25r, D-25s, D-25t, D-25u, D-25v, D-28a, D-28b, D-28c, D-28d, D-28e, D-28f, D-28g, D-28h, D-28i, D-28j, D-28k, D-28l, D-28m, D-28n, D-28o, D-28p, D-28q, D-29, D-30a, D-30b, D-30c, D-30d, D-30e 및 D-30f로 이루어진 군이고; 상기 각각의 화합물은 유리 염기 형태 또는 산 부가 염의 형태로 있다.
- [0320] 하나의 실시형태에서, 상기 α 7-nAChR 작용물질은 그룹 P3으로부터 선택된 화합물이고; 그룹 P3은, 화합물 A-1, A-2, A-3, B-1, B-2, B-3, B-4, B-5, B-6, B-7, B-8, B-9, B-10, B-11, B-12, B-13, B-14, B-15, B-16, B-17, B-18, B-19, B-20, B-21, C-1, C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, C-9, C-10, C-11, C-12, D-1, D-1a, D-1b, D-1c, D-1d, D-2, D-3, D-3a, D-4, D-4a, D-8, D-8a, D-8b, D-9, D-9a, D-9b, D-10, D-10a, D-11, D-11a, D-12, D-19, D-22, D-24, D-24a, D-24b, D-29, D-30a, D-30b, D-30c, D-30d, D-30e 및 D-30f로 이루어진 군이고; 상기 각각의 화합물은 유리 염기 형태 또는 산 부가 염의 형태로 있다.
- [0321] 하나의 실시형태에서, 상기 α 7-nAChR 작용물질은 그룹 P4로부터 선택된 화합물이고; 그룹 P4는, 화합물 A-1, B-5, B-8, B-12, B-13, C-5, C-6 및 C-8로 이루어진 군이고; 상기 각각의 화합물은 유리 염기 형태 또는 산 부가 염의 형태로 있다.
- [0322] 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, 화합물 A-1 내지 A-3, B-1 내지 B-21 및 C-1 내지 C-12) 및 이들의 제조는 WO2001/85727, WO2004/022556, WO2005/123732, WO2006/005608, WO2007/045478, WO2007/068476 및 WO2007/068475로부터 알려져 있거나, 상기 참고문헌과 유사하게 제조될 수 있다.
- [0323] 화합물 D-1 및 D-1a는 WO2008/058096에 따라 제조될 수 있다.
- [0324] 화합물 D-2, D-3, D-3a, D-4, D-4a 및 D-5 (A-582941)는 WO2005/028477에 따라 제조될 수 있다. 화합물 D-6, D-6a, D-7 및 E7a는 WO2006/065233 및/또는 WO2007/018738에 따라 제조될 수 있다. 화합물 D-8, D-8a, D-8b, D-9, D-9a and D-9b는 WO2004/029050 및/또는 WO2010/043515에 따라 제조될 수 있다.

- [0325] 화합물 D-10 및 D-10a는 W02004/076449 및/또는 W02009/018505에 따라 제조될 수 있다. 화합물 D-11, D-11a 내지 D-11e는 W02004/076449 및/또는 W02010/085724 및/또는 W02010/056622에 따라 제조될 수 있다. 화합물 D-12 (CP-810123) 및 화합물 D-19 [바레니클린(varenicline)]은 O'Donnell et al, J Med Chem, 2010, 53, 1222-1237에 기재되어 있다. 화합물 D-13 (PNU-282987), D-14 (PHA543613), D-21 (SSR-180771) 및 D-23 (ABBF)은, Horenstein et al, Mol Pharmacol, 2008, 74, 1496-1511에 기재되어 있다. 화합물 D-15 (PHA568487), D-16 (WAY-317538), D-17 (WAY-264620), D-20 (AZD-0328) 및 D-22 (GTS-21)는 Haydar et al, Current Topics in Medicinal Chemistry, 2010, 10, 144-152에 기재되어 있다. 화합물 D-18 (WYE-103914)는 Ghiron et al, J Med Chem, 2010, 53, 4379-4389에 기재되어 있다. 화합물 D-24, D-24a 및 D-24b는 W02007/133155 및/또는 W02009/066107에 기재되어 있다. 화합물 D-25a 내지 D-25v는 W02004/013136에 기재되어 있다. 화합물 D-26a 내지 D-26z는 W02003/078431에 기재되어 있다. 화합물 D-26a 내지 D-26z는 W02003/078431에 기재되어 있다. 화합물 D-27a 내지 D-27e는 W02003/078430에 기재되어 있다. 화합물 D-28a 내지 D-28q는 W02003/043991에 기재되어 있다. 화합물 D-29는 W02003/055878에 기재된 것이다. 화합물 D-30a 내지 D-30f는 W02007/137030에 기재된 것이다.
- [0326] LMW α 7-nAChR 양성 알로스테릭 조절인자(positive allosteric modulators):
- [0327] 하나의 실시형태에서, 사용된 상기 α 7-nAChR 활성화제는 α 7-nAChR 양성 알로스테릭 조절인자이다.
- [0328] 본원에 사용된 바와 같은, " α 7-nAChR 양성 알로스테릭 조절인자"는, 생체 내 및 생체 외에서 α 7-nAChR 서브유닛을 포함하는 수용체에 결합하는 화합물이고, 이의 생리학적 리간드(physiological ligand)(예를 들어, 아세틸콜린)가 결합한 경우에, 상기 수용체의 활성화를 강력하게 한다. 강화작용(Potentiation)은 W02001/85727에 기재된 방법에 의해 측정될 수 있고, 즉, 동가동의 α 7-nAChR에서 기능적인 친화력 검정은 상기 α 7-nAChR를 안정하게 발현하는 랫 뇌하수체 세포주로 실행되었다. 관독된 바와 같이, 오직 아세틸콜린-결합과 비교된 상기 수용체의 자극에서 상기 칼슘 유입이 사용되고 있다. 본 발명에 따른 " α 7-nAChR 양성 알로스테릭 조절인자"는 일반적으로, 적어도 5000nM의 EC₅₀ 수치로 아세틸콜린에 의해 환기된 적어도 200 %의 상기 최대 유입의 칼슘 유입을 유도하고(" α 7-nAChR positive allosteric modulators" according to the invention typically induce calcium influx of at least 200% of the maximal influx evoked by acetylcholine with an EC₅₀ value of at least 5000nM); 바람직하게 α 7-nAChR 양성 조절인자는, 적어도 1000 nM의 EC₅₀ 수치로 아세틸콜린에 의해 환기된 적어도 300 %의 최대 유입의 칼슘 유입을 유도하고; 보다 바람직하게 작용물질은, 적어도 500 nM의 EC₅₀ 수치로 에피바티딘에 의해 환기된 적어도 400 %의 최대 유입의 칼슘 유입을 유도한다.
- [0329] 특히, 바람직한 α 7-nAChR 양성 알로스테릭 조절인자는 위장 경로로부터 잘 흡수되어야 하고, 충분히 대사 작용으로 안정하여야 하고, 유리한 약동학적 특성이 보유하여야 한다.
- [0330] 추가적으로 바람직한 α 7-nAChR 양성 알로스테릭 조절인자는 α 7-nAChRs에 대해 생체 내에 강력하게 결합하면서, 무스카린성 아세틸콜린 수용체, 예를 들어, M1, 및/또는 상기 5-HT₃ 수용체에 대해, 그 밖의 수용체, 특히 다른 nAChRs, 예를 들어, a4b2 nAChR에 대해 낮은 친화력을 나타낸다.
- [0331] 추가적으로 바람직한 α 7-nAChR 양성 알로스테릭 조절인자는, 뇌혈관 장벽을 효율적으로 가로지른다.
- [0332] 바람직한 α 7-nAChR 양성 알로스테릭 조절인자는 비-독성이어야 하고, 몇몇의 부작용(few side-effects)을 나타낸다.
- [0333] 게다가, 바람직한 α 7-nAChR 양성 알로스테릭 조절인자는, 안정한, 비-흡습성(non-hygroscopic)이고, 쉽게 제형화되는 물리적인 형태로 존재할 수 있을 것이다.
- [0334] 하나의 실시형태에서, 상기 α 7-nAChR 양성 알로스테릭 조절인자는 선택적 α 7-nAChR 양성 알로스테릭 조절인자이고, 이러한 양성 알로스테릭 조절인자가, 처리된 대상에게 비-선택적 양성 알로스테릭 조절인보다 더 적은 부작용을 일으키도록 예상될 것이기 때문에, 즉, α 7-nAChR 서브유닛을 포함하는 수용체에 대해 선택적이다. α 7-nAChR 서브유닛을 포함하는 수용체에 대해 선택적인 양성 알로스테릭 조절인자는, 어떠한 다른 니코틴성 아세틸콜린 수용체와 비교된, 보다 높은 정도, 예를 들어, EC₅₀ 수치에서 적어도 10-배 친화력 차이, 바람직하게 적어도 20-배, 보다 바람직하게 적어도 50-배로 이러한 수용체에 대한 기능적인 친화력을 가진다. 다른 니코틴성 아세틸콜린 수용체의 상기 α 7-nAChR 양성 알로스테릭 조절인자의 친화력을 평가하기 위해, W02001/85727에 기재된 상기 방법은, 즉, 인간 뉴런의 a4b2 nAChR에서의 친화력을 평가하기 위해 사용될 수 있고, 유사한 기능적

인 검정은, 인간 a4b2 서브타입을 안정적으로 발현하는 인간 배아 신장 세포주를 사용하여 실행되었고, 니코틴의 수용체의 상기 "신경절의 서브타입" 및 상기 "근육 타입"에서 본 발명의 화합물의 활성성을 평가하기 위해 사용될 수 있고, 유사한 기능적인 검정은, 니코틴의 수용체의 상기 인간 "근육 타입"을 내생적으로 발현하는 세포주 또는 상기 인간 "신경절 서브타입"을 안정적으로 발현하는 인간 배아 신장 세포주로 실행되었다.

- [0335] 지난 12년 간에, 많은 노력이, 상기 선택적 활성도를 나타내는 많은 상이한 화학형의 발견을 유도하는 선택적 a7 nAChR 양성 알로스테릭 조절인자를 개발하는데 집중되고 있다. 이러한 노력은, 7 가지의 상이한 화학적 패밀리에 속하는 a7 nAChR 양성 알로스테릭 조절인자로서 작용하는 11가지의 화합물; 즉 XY-4083; PNU-120596, PHA-758454 및 NS-1738; PHA-709829; SB-206553; LY-2087101, LY-1078733 및 LY-2087133; 화합물 26; 및 A-867744 (Haydar et al로부터 취해진 화합물 지명)를 기재하는, Haydar et al (Current Topics in Medicinal Chemistry, 2010, 10, 144-152)로부터의 보고를 요약하고 있다. Haydar et al에 기재된 모든 상기 11 가지의 화합물은 참고문헌에 의해 본원에 포함된다. 사실은, 작용의 a7 nAChR 양성 알로스테릭 조절인자 방식을 가지는 적어도 하나의 약물 후보물질은, 임상 실험을 실행하기 위해 미국 식품의약국으로부터 허가를 받았다(즉, XY-4083).
- [0336] 하나의 실시형태에서, 상기 a7-nAChR 양성 알로스테릭 조절인자는 1500 달톤의 최대 분자량을 가진다. 하나의 실시형태에서, 상기 a7-nAChR 양성 알로스테릭 조절인자는 100 달톤의 최대 분자량을 가진다. 하나의 실시형태에서, 상기 a7-nAChR 양성 알로스테릭 조절인자는 800 달톤의 최대 분자량을 가진다.
- [0337] 하나의 실시형태에서, 상기 a7-nAChR 양성 알로스테릭 조절인자는 500 달톤의 최대 분자량을 가진다.
- [0338] 하나의 실시형태에서, 상기 a7-nAChR 양성 알로스테릭 조절인자는 그룹 P5로부터 선택된 화합물이고; 그룹 P5는,
- [0339] E-1:(Z)-N-(4-클로로-페닐)-3-(4-클로로-페닐아미노)-2-(3-메틸-이소옥사졸-5-일)-아크릴아미드 (XY-4083);
- [0340] E-2: 1-(5-클로로-2,4-디메톡시-페닐)-3-(5-메틸-이소옥사졸-3-일)-우레아 (PNU-120596);
- [0341] E-3:1-(5-플로오로-2,4-디메톡시-페닐)-3-(5-트리플루오로메틸-이소옥사졸-3-일)-우레아 (PHA-758454);
- [0342] E-4:1-(5-클로로-2-히드록시-페닐)-3-(2-클로로-5-트리플루오로메틸-페닐)-우레아 (NS-1738);
- [0343] E-5:4-(4-클로로-페닐)-2-(4-메톡시-페닐)-5-메틸-2H-피라졸-3-일아민 (PHA-709829);
- [0344] E-6: 5-메틸-3,5-디히드로-2H-피롤로[2,3-f]인돌-1-카르복실산 피리딘-3-일아미드 (SB-206553);
- [0345] E-7: [2-(4-플루오로-페닐아미노)-4-메틸-티아졸-5-일]-티오펜-3-일-메탄올(methanone)(LY-2087101);
- [0346] E-8: [2-(4-플루오로-페닐아미노)-4-메틸-티아졸-5-일]-p-톨릴-메탄올(LY-1078733);
- [0347] E-9: 벤조[1,3]디옥솔-5-일-[2-(4-플루오로-페닐아미노)-4-메틸-메탄올(LY-2087133)];
- [0348] E-10: 4-나프탈렌-1-일-3a,4,5,9b-테트라히드로-3H-시클로펜타[c]퀴놀린-8-황산 아미드; 및
- [0349] E-11:4-[5-(4-클로로-페닐)-2-메틸-3-프로피오닐-피롤-1-일]-벤젠술폰아미드(A-867744)
- [0350] 로 이루어진 군이고; 상기 화합물은 유리 염기 형태 또는 산 부가 염 형태로 있다.
- [0351] 다른 실시형태에서, 본원에 나타낸 방법에 따라 선택된 환자의 그룹에서 인지 장애, 정신병성 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료를 위한 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화제를 포함하는 상기에 나타낸 화합물은, 통상적인 항정신병성 약물 또는 비전형적인 항정신병성 약물과 같은, 제2 인지 증진제 또는 치료학적 화합물을 포함한다.
- [0352] 하나의 실시형태에서, 상기 발명은, 치료될 대상에게 특정한 유전적 마커의 존재 또는 부재를 기초로, 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화제 치료에 대한 대상, 예를 들어 인간 대상의 치료학적 반응성을 예측하기 위한 방법을 제공한다. 본원에 사용된 바와 같은, 상기 용어 "알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화제 치료에 대한 치료학적 반응성을 예측하는 것"은, 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화제로 상기 대상의 치료가 상기 대상에서(예를 들어, 상기 대상에 측정가능한 이익을 제공하는데) 임상적으로 효과적이거나 효과적이지 않을 가능성을 측정하기 위한 능력을 나타내기 위한 의도이다. 특히, 치료가 임상적으로 유효할지 아닐지에 대한 가능성을 측정하기 위한 이러한 능력은, 상기 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화제로 상기 대상에서 치료하기 전에, 일반적으로 실행된다. 그러나, 또한 치료가 임상적으로 유효할 것인지 유효하지 않을 것인지

지의 가능성을 측정하기 위한 이러한 능력은, 임상적인 유효성의 지표(indicator)(예를 들어, 측정가능한 이의의 지표)가 상기 대상에서 관찰되기 전이지만, 치료 시작 후에 실행될 수 있을 가능성이 있다.

- [0353] 상기 방법은, 하기의 단계를 포함한다 : I) 상기 *CYP1A2* 유전자의 유전자 위치에서 개인의 유전자형을 획득하는 단계; II) 상기 *CYP1A2* SNP rs2069514-A (SEQ ID NO. 1) 또는 상기 SNP rs2069514-G (SEQ ID NO. 2) 또는 상기 SNPs로 단상형을 형성하는 SNP를 보유하는 단계 I의 이러한 개인을 확인하는 단계;
- [0354] 상기 *CYP1A2* SNP rs2069514-A/A 또는 SNP 단상형에 대한 동형접합성 존재, 또는 상기 *CYP1A2* SNP rs2069514-A/G 또는 SNP 단상형에 대한 이형접합성 존재는, 상기 개인이 상기 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화제 치료에 반응할 것같음을 지표하는 것이다.
- [0355] 상기 위치에서 개인의 유전자형 형성을 획득하거나 상기 *CYP1A2* 및/SNPs의 특징은, 본 분야에서 널리 알려진 기술의 어떠한 것을 사용함으로써 실행될 수도 있다. 예를 들어, 상기 유전자의 영역의 어떠한 것은 배열될 수도 있다(For example, any of the regions of the genes may be sequenced). 상기 *CYP1A2* 유전자의 하나 또는 둘다의 가닥을 배열하기 위한 널리-알려진 방법의 어떠한 것은, 예를 들어, U.S. Patent No. 5,075,216, Engelke *et al.* (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 85, 544-548 and Wong *et al.* (1987) *Nature* 330, 384-386; Maxim and Gilbert (1977) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 74:560; or Sanger (1977)*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 74:5463에 기재된 방법과 같은, 본 발명의 방법에 사용될 수도 있다. 게다가, 다양한 자동화된 배열화 절차의 어떠한 것이, 질량 분석법에 의한 배열화를 포함하는, 예를 들어, Naeve, C.W *et al.* (1995) *Biotechniques* 19:448를 참고하여 이용될 수 있다(예를 들어, PCT International Publication No. WO 94/16101; Cohen *et al.* (1996) *Adv. Chromatogr.* 36:127-162; and Griffin *et al.* (1993) *Appl. Biochem. Biotechnol.* 38:147-159를 참고하라.
- [0356] 생물학적 샘플에서 *CYP1A2* SNPs의 존재 또는 부재를 결정하는 것은, 중합효소 연쇄 반응 (PCR) 증폭 반응, 역-전사효소 PCR 분석, 단일-가닥 형태 다형성 분석(SSCP), 미스매치 분열 검출(mismatch cleavage detection), 이형이중가닥 분석(heteroduplex analysis), 서던 블롯 분석(Southern blot analysis), 웨스턴 블롯 분석, 테옥시리보핵산 배열화, 제한효소 단편 길이 다형성 분석, 단상형 분석, 혈청형 분석, 및 이들의 컴비네이션 또는 서브-컴비네이션과 같은 어떠한 널리 알려진 기술을 사용하여 실행될 수도 있다.
- [0357] 예를 들어, mRNA 샘플은 상기 대상으로부터 획득될 수도 있고, 상기 mRNA 샘플에서 상기 *CYP1A2* 대립유전자에 의해 코드화되는 mRNA(s)의 발현은, PCR 분석과 같은, 표준 분자 생물 기술을 사용하여 검출될 수도 있다. PCR 분석의 바람직한 방법은, 역 전사효소-중합효소 연쇄 반응(RT-PCR)이다. mRNA 샘플 분석을 위한 다른 적절한 시스템은, 마이크로어레이 분석(microarray analysis)(예를 들어, Affymetrix's 마이크로어레이 시스템 또는 Illumina's BeadArray 기술을 사용함)을 포함한다.
- [0358] 특정한 상황에서, 상기 바이오마커의 상기 mRNA에 의해 코드화되는 상기 단백질 생산물을 검출하는 검출 지시약 (detection reagent)을 사용하여, 상기 단백질 레벨에서 상기 *CYP1A2* 유전자의 지표 마커 대립유전자의 발현을 위한 검정을 가능하게 할 수도 있다. 예를 들어, 만약 항체 시약이, 다른 단백질에 대해서는 특이적으로 결합하지 않고, 상기 *CYP1A2* 마커 단백질에 대해 특이적으로 결합하는데 이용가능하다면, 이러한 항체는 FACS 분석, ELISA 등과 같은 본 분야에서 알려진 표준 항체-기초 기술을 사용하여, 상기 세포의 샘플로부터 유도된 제조 (preparation), 또는 상기 대상으로부터 세포의 샘플에서 상기 *CYP1A2* 마커 단백질의 발현을 검출하기 위해 사용될 수 있다.
- [0359] 상기에 나타난 바와 같이, 상기 *CYP1A2* 유전자의 지표 마커 대립유전자의 존재 또는 부재를 검출하는 것은, 예를 들어, 제한효소 단편 길이 다형성 분석을 포함할 수도 있다. 제한효소 단편 길이 다형성 분석(RFLPS)은 제한효소 부위에서의 변화를 기초로 한다. 게다가, 서열 특이적 리보자임(sequence specific ribozymes)의 용도 (예를 들어, U.S. Patent No. 5,498,531를 참고하라)는 특정한 리보자임 분열 부위(ribozyme cleavage site)의 존재에 대해 점수화하기 위해 사용될 수도 있다.
- [0360] 상기 *CYP1A2* 유전자의 지표 마커 대립유전자 또는 이러한 지표 대립유전자로 단상형을 형성하는 SNP의 존재 또는 부재를 결정하기 위한 또 다른 기술은, 예를 들어, Wallace *et al.* (1981) *Nucl. Acids Res.* 9, 879-894로 기재된 바와 같은, 상보적인, 표지된 올리고뉴클레오티드 프로브로 분석되는 DNA 부분(DNA segments)(타겟 DNA)을 혼성화하는 것을 포함한다. 심지어 단일 염기 쌍 미스매치를 포함하는 DNA 듀플렉스가 높은 열적 불안정성을 나타내기 때문에, 상기 차별적인 용융 온도는 단일 뉴클레오티드에 의해 상이한 타겟 DNAs로부터 상기 프로브(probe)에 대해 완전하게 상보적인(complimentary) 타겟 DNAs를 구별하기 위해 사용될 수도 있다. 이러한

방법은, 예를 들어, U.S 특허 No. 4,683,194에 기재된 바와 같이, 특정한 제한 부위의 존재 또는 부재를 검출하기 위해 조정될 수 있다. 상기 방법은, 타겟 DNA에 대해 잡종화되는 제한부위를 포괄하는 말단-표지된 올리고뉴클레오티드 프로브(end-labeled oligonucleotide probe)를 사용하는 것을 포함한다. DNA의 상기 잡종화된 듀플렉스(hybridized duplex)는, 그러한 부위에 적절한 상기 제한 효소로 배양된다. 재형성된 제한 부위는, 제한 엔도뉴클레아제(restriction endonuclease)를 사용함으로써 타겟 및 상기 프로브 사이의 듀플렉스의 쌍에서 분해(digestion)에 의해 분해될 것이다. 상기 특정한 제한 부위는 짧아진 프로브 분자가 검출된 경우에, 상기 타겟 DNA에 존재한다.

[0361] 상기 *CYP1A2* 유전자의 지표 마커 대립유전자 또는 이러한 지표 대립유전자로 단상형을 형성하는 SNP의 존재 또는 부재를 측정하기 위한 다른 방법은, 분열 제제(cleavage agents)로부터의 보호가 RNA/RNA 또는 RNA/DNA 헤테로듀플렉스(heteroduplexes)에서 미스매치된 염기를 검출하기 위해 사용되는 방법을 포함한다(예를 들어, Myers *et al.* (1985) *Science* 230:1242에 기재되어 있음). 일반적으로, "미스매치 분열"의 분야 기술은, 샘플로부터 수득된 가능성이 있는 다형성 RNA 또는 DNA로 상기 다형성 서열을 함유하는 [표지된(labeled)] RNA 또는 DNA를 혼성화함으로써 형성된 헤테로듀플렉스를 제공함으로써 시작한다. 상기 이중-가닥 듀플렉스는, 상기 대조 및 샘플 가닥 사이의 상기 염기-쌍 미스매치로 인하여 존재할 것인 것과 같은 상기 듀플렉스의 단일-가닥 영역을 분열하는 제제로 처리된다. 예를 들어, RNA/DNA 듀플렉스는, 상기 미스매치된 영역을 효소적으로 소화시키기 위해 S1 뉴클레아제로 처리된 RNase 및 DNA/DNA 잡종(hybrids)으로 처리될 수 있다. 다른 실시형태에서, DNA/DNA 또는 RNA/DNA 듀플렉스는 미스매치된 영역을 소화시키기 위해 피페리딘으로 및 히드록실아미 또는 사산화 오스뮴(osmium tetroxide)으로 처리될 수 있다. 상기 미스매치된 영역의 소화 후에, 상기 결과적으로 생성된 물질은 그리고 난 다음에, 폴리아크릴아미드 겔을 변성하는 크기에 의해 분리된다. 예를 들어, Cotton *et al.* (1988) *Proc. Natl Acad Sci USA* 85:4397; Saleeba *et al.* (1992) *Methods Enzymol.* 217:286-295를 참고하라. 바람직한 실시형태에서, 상기 조절 DNA 또는 RNA 는 검출을 위해 표지될 수 있다.

[0362] 다른 실시형태에서, 전기영동 이동도에서의 변화는, 상기 *CYP1A2* 유전자의 지표 마커 대립유전자 또는 이러한 지표 대립유전자로 단상형을 형성하는 SNP의 존재 또는 부재를 결정하기 위해 사용될 수도 있다. 예를 들어, 단일-가닥 형태 다형성(SSCP)은, 상기 *CYP1A2* 유전자의 다양한 지표 마커 대립유전자 또는 이러한 지표 대립유전자로 단상형을 형성하는 SNP 사이의 전기영동 이동성에서의 차이를 검출하기 위해 사용될 수도 있다(예를 들어, Orita *et al.* (1989) *Proc Natl. Acad. Sci. USA*: 86:276; Cotton (1993) *Mutat Res* 285:125-144; and Hayashi (1992) *Genet Anal Tech Appl* 9:73-79에 기재된 바와 같음). 샘플 및 대조 핵산의 단일-가닥 DNA 단편은 변성될 수 있고, 재생을 가능하게 한다. 단일-가닥 핵산의 2차 구조는 서열에 따라 다양하고, 전기영동 이동도에서 상기 결과적으로 생성된 변화는 단일 염기 변화의 검출을 가능하게 한다. 상기 DNA 단편은 표지된 프로브로 표지되거나 검출될 수도 있다. 상기 검정의 감도(sensitivity)는 상기 2차 구조가 서열에서 변화에 대해 (DNA 보다는) 보다 민감한 RNA를 사용함으로써 증진될 수도 있다. 바람직한 실시형태에서, 상기 대상 방법은, 전기영동 이동성에서 변화의 기초로 이중 가닥 헤테로듀플렉스 분자를 분리하기 위해, 헤테로듀플렉스 분석을 이용한다(Keen *et al.* (1991) *Trends Genet.* 7:5).

[0363] 다른 실시형태에서, 변성제의 변화도(gradient)를 포함하는 폴리아크릴아미드 겔에서 핵산 분자의 이동성은, 변성 변화도 겔 전기영동(DGGE)을 사용하여 검정되었다(예를 들어, Myers *et al.* (1985) *Nature* 313:495에 기재된 바와 같음). DGGE가 분석의 방법으로서 사용된 경우에, DNA는, PCR에 의해 높은-용융 GC-풍부한 DNA(high-melting GC-rich DNA)의, 대략 40 bp의 GC 클램프를 첨가함으로써, 완전하게 변성되지 않는 것을 보장하기 위해 변형될 수 있다. 추가적인 실시형태에서, 온도 변화도는, 대조 및 샘플 DNA의 이동성에서 차이점을 확인하기 위해, 변성 변화도(denaturing gradient)를 대신해서 사용된다(Rosenbaum and Reissner (1987) *Biophys Chem* 265:12753).

[0364] 상기 *CYP1A2* 유전자의 지표 마커 대립유전자 또는 이러한 지표 대립유전자로 단상형을 형성하는 SNP의 존재 또는 부재를 결정하기 위한 다른 기술의 예는, 선택적 올리고뉴클레오티드 혼성화, 선택적 증폭, 또는 선택적 프라미어 연장(selective primer extension)을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 예를 들어, 올리고뉴클레오티드 프라이머는 상기 다형성 영역이 중심적으로 위치하고, 만약 완전한 매치가 발견된다면, 혼성화만을 허용하는 조건 하에서 타겟 DNA에 대해 혼성화되는데 제조될 수도 있다(Saiki *et al.* (1986) *Nature* 324:163; Saiki *et al.* (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86:6230). 이러한 대립유전자 특정한 올리고뉴클레오티드는, 상기 올리고뉴클레오티드가 상기 혼성화하는 멤브레인(hybridizing membrane)에 부착되고, 표지된 타겟 DNA와 혼성화된 경우에, PCR 증폭된 타겟 DNA 또는 수많은 상이한 다형성에 대해 혼성화된다.

[0365] 상기 *CYP1A2* 유전자의 지표 마커 대립유전자 또는 이러한 지표 대립유전자로 단상형을 형성하는 SNP의 존재 또

는 부재를 측정하기 위한 또 다른 공정은, 상기 템플레이트의 5' 말단에 대한 상기 프라이머의 확장을 위해, 템플레이트(template) RNA 또는 DNA에 대한 표지된 올리고뉴클레오티드 프라이머를 혼성화한 다음에, DNA 중합효소 및 데옥시뉴클레오시드 트리포스페이트(deoxynucleoside triphosphates)를 사용하는 것으로 이루어진 상기 프라이머 확장 공정이다. 상기 표지된 프라이머 확장 생산물의 분석(Resolution)은 그리고 난 다음에, 예를 들어, 변성화 폴리아크릴아미드 겔을 통해 전기영동에 의해, 크기를 기초로 분별함으로써 실행된다. 이러한 공정은 자주, 상동의 DNA 세그먼트(segment)를 비교하고, 뉴클레오티드 삽입 또는 결실로 인하여 차이점을 검출하기 위해 사용된다. 상기 뉴클레오티드 치환으로 인한 차이점은, 크기가 상기 프라이머 연장 생산물을 특정화하기 위해 사용된 유일한 기준(sole criterion)이기 때문에 검출되지 않는다. SNP 유전형질 분석(SNP genotyping)을 위해 추가적으로 널리 알려진 방법은 하기이다:

- [0366] 동적 대립유전자-특이적인 혼성화(DASH) 유전형질 분석(Howell W., Jobs M., Gyllensten U., Brookes A. (1999) Dynamic allele-specific hybridization. A new method for scoring single nucleotide polymorphisms. *Nat Biotechnol.* 17(1):87-8).
- [0367] 분자 비콘스(molecular beacons)를 통한 SNP 검출(Abravaya K., Huff J., Marshall R., Merchant B., Mullen C., Schneider G., and Robinson J. (2003) Molecular beacons as diagnostic tools: technology and applications. *Clin Chem Lab Med.* 41:468-474).
- [0368] 높은-밀도 올리고뉴클레오티드 SNP 마이크로어레이(Rapley R., Harbron S. (Eds.) (2004) *Molecular Analysis and Genome Discovery*. Chichester. John Wiley & Sons Ltd.).
- [0369] 플랩 엔도뉴클레아제(Flap endonucleases)(The Invader assay for SNP genotyping. *Mutat Res.* 573(1-2):103-10).
- [0370] SNP가 상기 프로모터 영역, 또는 상기 SNP를 보유하는 유전자의 발현 속도에서 영향을 가지는 또 다른 비-코드 영역(non-coding region)에 위치하는 경우에, 상기 mRNA 또는 단백질 레벨은 영향을 받을 수도 있다. 이러한 상황에서, SNP의 존재는, 상기 각각의 유전자의 상기 mRNA 또는 단백질 서열을 기초로 결정되지 않을 수 있다. 그러나, 이러한 지표 SNP의 존재는 mRNA 또는 단백질 레벨 측정에 의해 간접적으로 결정될 수 있다. 이런 이유로, 본 발명의 다른 실시형태에서, 상기 본원에 나타난 방법은, 상기 *CYP1A2* 유전자에서 지표 SNP의 존재에 대한 직접적인 검출 방법으로서 특정한 유전자 또는 유전자 생산물의 상기 mRNA 또는 단백질 레벨을 측정하는 추가적인 또는 대체적인 단계(alternative step)를 포함할 수 있다.
- [0371] 지표 마커 대립유전자 또는 상기 *CYP1A2* 유전자의 SNP 주위의 하나 또는 그 이상의 다형성 부위의 단상형 분석은 또한 추가적인 지표 SNPs의 존재 또는 부재를 측정하기 위해 사용될 수도 있고, 예를 들어, 패밀리 내력(family pedigrees), 분자 기술 및/또는 통계적 추측의 사용을 포함할 수도 있다.
- [0372] 게다가, SNPs (예를 들어, DNA 배열화(sequencing), 혼성화 기술, PCR 기초된 검정, 형광염료 및 퀀칭 제제-기초 PCR 검정(quenching agent-based PCR assay)(Taqman PCR detection system), RFLP-기초 기술, 단일 가닥 형태 다형성(SSCP), 변형 변화도 젤 전기영동(DGGE), 온도 변화도 젤 전기영동(TGGE), 화학적 미스매치 분열(CMC), 헤테로듀플렉스 분석 기초된 시스템, 질량 분석에 기초 기술, 침습성 분열 검정(invasive cleavage assay), 다형성 비율 배열화(polymorphism ratio sequencing, PRS), 마이크로어레이, 롤링 원형 확장 검정(rolling circle extension assay), HPLC-기초 기술, DHPLC-기초 기술, 올리고뉴클레오티드 확장 검정(OLA), 확장 기초 검정(Amplification Refractory Mutation System, ARMS), ALEX (Amplification Refractory Mutation Linear Extension), SBCE (Single base chain extension), 분자 비콘스 검정, 인베이더(invader)(Third wave technologies), 리가아제 사슬 반응 검정(ligase chain reaction assay), 5'-뉴클레아제 검정-기초 기술, 혼성 모세혈관 배열 전기영동(hybridization capillary array electrophoresis, CAE), 피로시퀀싱(pyrosequencing), 단백질 절단 검정(protein truncation assay, PTT), 면역분석법, 단상형 분석(haplotype analysis), 및 고체상 혼성화(점블렛(dot blot), 역상 점블렛(reverse dot blot), 칩)과 같은 유전형질 분석을 위한 널리-알려진 방법의 어떠한 것은, 본 분야에서 매우 널리 알려져 있고, 예를 들어, Siitari, *Nucleic acid diagnostics market, Technology Review* 125/2002, ISDN 1239-758; Caplin (1999) *Biochemica* 1:5-8; Neville, (2002) *BioTechniques* 32:34-43; Underhill (197) *Genome Res* 7:996-1005; Oefner (2000) *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 739:345-55, 및 특허 공개 No. U.S. 20010049586에 기재되어 있고, 본 발명의 방법에 사용될 수도 있다.
- [0373] 인지 장애, 정신병성 및/또는 신경퇴행성 질환으로 고통받는 상기 대상으로부터 생체검사 또는 그외의 방법으로

획득된 어떠한 적합한 조직 샘플은, 상기 *CYP1A2* 유전자의 지표 마커 대립유전자 또는 이러한 지표 대립유전자로 단상형을 형성하는 SNP의 존재 또는 부재를 결정하기 위해 사용될 수도 있다. 대상으로부터 생검을 획득하기 위한 기술 또는 방법은, 본 분야에서 널리 알려져 있다. 조직 샘플(예를 들어, 세포 또는 RNA 또는 DNA)의 서브-구성요소(sub-components)를 분리하는 것은 본 분야에서 널리 알려진 기술 및 하기의 실시예에 기재된 것들을 사용하여 수행될 수도 있다.

[0374] 존재, 특히 상기 이형접합성 *CYP1A2* SNP rs2069514-A/G 또는 상기 SNPs로 단상형을 형성하는 SNP와 결합하여, 상기 *CYP1A2* SNP rs2069514-A/A (SEQ ID NO. 1)의 동형접합성 존재는, 상기 개인이 본원에 기재된 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화제 치료에 대해 반응할 가능성이 있을 것 같음을 지표한다. 상기 SNP rs2069514-G/G (SEQ ID NO. 2)의 동형접합성 존재는, 상기 개인이 상기 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화제 치료에 대해 반응할 가능성이 없을 것 같음을 지표한다.

[0375] 이런 이유로, 상기 내용은 또한, 하기의 단계를 포함하는 인지 장애, 정신병성 및/또는 신경퇴행성 질환으로 고통받는 개인의 치료 및/또는 개인의 인지 기능을 증가시키는 치료학적 방법에 관한 것이다: III) 상기 *CYP1A2* 유전자의 유전자 위치에서 개인의 유전자형을 획득하는 단계; IV) *CYP1A2* SNP rs2069514-A(SEQ ID NO. 1) 또는 SNP rs2069514-G(SEQ ID NO. 2), 또는 상기 SNPs로 단상형을 형성하는 SNP 또는 상기 SNPs와 동일한 연관 비평형에 있는 SNP를 보유하는, 단계 III의 이러한 개인을 확인하는 단계; 상기 *CYP1A2* SNP rs2069514-A/A 또는 해당 SNP 단상형의 동형접합성 존재, 또는 상기 *CYP1A2* SNP rs2069514-A/G 또는 해당 SNP 단상형의 이형접합성 존재는, 상기 개인이, 단계 IV)에서 확인된 이러한 대상에 대해 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화제의 치료학적 유효량을 투여하여, 상기 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화제 치료 V)에 반응할 것 같음을 지표한다.

[0376] 추가적인 실시형태에서, 상기 기재된 단계 I) 및 III)는, VI) 상기 개인의 생물학적 샘플을 획득하는 단계로서, 상기 샘플은, 혈액, 혈액-유도된 생산물(버피 코트, 혈청, 혈장과 같은), 림프, 소변, 눈물, 침, 뇌척수액, 구강의 면봉(buccal swabs), 객담, 모근, 백혈구 샘플 또는 조직 샘플 또는 이의 어떠한 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인, 단계; 및 VII) 단계 IV)의 상기 생물학적 샘플을, (i) *CYP1A2* SNP rs2069514-A(SEQ ID NO. 1), 또는 (ii) *CYP1A2* SNP rs2069514-G(SEQ ID NO. 2), 또는 (iii) 상기 SNPs로 단상형을 형성하는 SNP 또는 상기 SNPs와 동일한 연관 비평형에서의 SNP를 검출할 수 있는(상기에 상세히 기재된 바와 같은) 지시약 또는 제제와 접촉하는 단계;를 추가적으로 포함한다.

[0377] 상기 생물학적 샘플이 접촉된 시약, 제제 또는 디바이스는, 예를 들어, 상기 *CYP1A2* SNP rs2069514-A (SEQ ID NO.1)를 증폭하고/하거나 배열화하고/하거나 표지하기 위해 적합한 PCR/배열화 프라이머(들), 뉴클레오티드 및 효소일 수도 있고, 또는 (ii) 샘플에 존재하는 상기 *CYP1A2* SNP rs2069514-G (SEQ ID NO. 2) 또는 상기 SNPs로 단상형을 형성하는 SNP 또는 상기 SNPs와 동일한 연관 비평형에서의 SNP, 샘플에서 상기에 언급된 SNPs 또는 상기 SNPs로 단상형을 형성하는 SNP 또는 상기 SNPs와 동일한 연관 비평형에서의 SNP 중의 하나를 검출할 수 있는 항체, 제한효소, 및/또는 마이크로어레이일 수도 있다.

[0378] 본원에 일반적으로 사용된 바와 같은, 치료학적 유효량을 투여하는 문맥에서 용어 "치료학적 유효량 (therapeutically effective amount)"은, 대상에게 투여한 경우에, 예를 들어, 인지 장애 또는 기능장애, 정신병성 및/또는 신경퇴행성 질환을 치료, 특히 개인의 상기 인지 기능을 증가시키기 위해 충분한 치료학적 효과를 제공하기 위해 충분한, 활성 성분(예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화제 및/또는 제2 인자 증진제)의 양을 나타낸다. 본 발명의 다른 측면에서, 상기 인지 장애 또는 기능장애, 정신병성 및/또는 신경퇴행성 질환은, 특히 언어적 기억, 집행 기능, 주의집중 및 각성, 언어의 유창성 및 운동 속도에서의 확인된, 기억 기능, 문제 해결, 방향 및/또는 추상화의 하나 또는 그 이상에서의 획득된 결함 또는 정신 질환이다. 추가적인 실시형태에서, 상기 인지 장애, 정신병성 및/또는 신경퇴행성 질환은, 경도 인지 장애, 알츠하이머 병, 파킨슨 병 치매, 루이바디를 가지는 치매, 정신분열증, 혈관성 치매, AIDS-치매, 노인성 치매, 나이와 관련된 경도 인지 장애(MCI), 나이 연관된 기억 장애, 자폐증, 전두엽 악화에서 치매, 뇌졸중, 기저핵 퇴행성 질환, 다발성 경화증, 외상, 뇌 종양, 뇌 간염, 뇌수종, 우울증, 독성 또는 대사성 질환 및 약물 유도 치매이다.

[0379] 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화제의 투여는, 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체-작용물질 또는 -양성 알로스테릭 조절인자, 특히, 그룹 P1으로부터 선택된 저 분자량 화합물의 투여를 나타낸다. 대체적으로 (Alternatively), 인지 장애, 정신병성 및/또는 신경퇴행성 질환으로부터 고통받는 개인의 치료 및/또는 개인의 인지 기능을 증가시키는 치료학적 방법은, 화학식 (I)에 나타낸 상기 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 작용

물질, 또는 상기 그룹 P1으로부터 선택된 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

- [0380] "약학적으로 허용가능한 염"은 본 분야에서 널리 알려져 있다(예를 들어, S.M. Berge, et al, "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19; and "Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use", Stahl, RH., Wermuth, C.G., Eds.; Wiley-VCH and VHCA: Zurich, 2002). 약학적으로 허용가능한 염은, 독성, 생물학적으로 견딜 수 없는, 또는 그렇지 않으면 생물학적으로 바람직하지 않은 것이 아닌, 유리 형태의 염을 의미하는 것을 의도한다. 바람직한 약제학적으로 허용가능한 염은, 과도한 독성, 염증(irritation), 또는 알레르기 반응 없이 환자의 조직과 접촉하기 위해 적합하고, 약물학적으로 유효한 것인 것들이다.
- [0381] 다른 실시형태에서, 치료의 상기 나타난 방법에서, 이러한 통상적인 항정신병성 약물 또는 비전형적인 항정신병성 약물과 같은, 인지 장애, 정신병성 및/또는 신경퇴행성 장애의 치료를 위해 유용한 치료학적 화합물 또는 제 2 인지 증진제는, 투여될 수 있다. 바람직하게, 약학적 조성물 또는 조합된 약학적 조제물(combined pharmaceutical preparation)의 조합(combination)이 사용된다. 이러한 약학적 조성물은 함께, 하나 다음에 다른 것을 투여하거나 또는 하나의 조합된 단위 투여량(one combined unit dosage)으로 별개로 투여될 수 있다.
- [0382] 상기 나타난 방법의 다른 측면에서, 투여될 상기 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화제 투여량은, 하루 당 약 1 mg 내지 약 100 mg이다. 대체적으로, 투여될 상기 투여량은, 하루 당 약 2 mg 내지 약 100 mg, 또는 약 3 mg 내지 약 90 mg, 또는 약 4 mg 내지 약 80 mg, 또는 약 5 mg 내지 약 70 mg, 또는 약 6 mg 내지 약 60 mg, 또는 약 7 mg 내지 약 50 mg, 또는 약 8 mg 내지 약 40 mg, 또는 약 9 mg 내지 약 35 mg, 또는 약 10 mg 내지 약 30 mg per day, 또는 약 5 mg 내지 약 10 mg, 또는 약 10 mg 내지 약 15mg, 또는 약 15 mg 내지 약 20 mg, 또는 약 20 mg 내지 약 25 mg이다. 상기 측면의 하나의 실시형태에서, 상기 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화제는 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 작용물질이다.
- [0383] 상기 본원의 다른 실시형태는, 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화가 역할을 하거나 연관되었음을 나타내는, 인지 장애, 정신병성 및/또는 신경퇴행성 질환 또는 증상의 치료를 위해 상기에 기재된 바와 같은 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화제의 용도에 관한 것이고, 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화제로 치료에 대해 민감한 환자가 상기 기재된 방법에 따라 선택된다.
- [0384] 게다가, 상기 내용은, 개인이, 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화제에 의해 (a) 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화가 역할을 하거나 연관된 인지 장애, 정신병성 및/또는 신경퇴행성 질환 또는 증상의 치료 또는 (b) 인지 기능의 증가에 반응하는지를 결정하기 위한, (i) 상기 SNP rs2069514-A(SEQ ID NO. 1), 또는 (ii) SNP rs2069514-G(SEQ ID NO. 2), 또는 (iii) 상기 SNPs로 단상형을 형성하는 SNP 또는 상기 SNPs와 동일한 연관 비평형에서의 SNP를 검출하기 위한 적어도 하나의 프로브의 용도에 관한 것이다. 본 분야의 통상의 기술자는 사용가능한 프로브를 어떻게 설계하는지에 대한 기술 및 방법을 인식한다.
- [0385] 다른 측면에서, 상기 내용은, (i) 상기 SNP rs2069514-A(SEQ ID NO. 1), 또는 (ii) 상기 SNP rs2069514-G(SEQ ID NO. 2), 또는 (iii) 상기 SNPs로 단상형을 형성하는 SNP 또는 상기 SNPs와 동일한 연관 비평형에서의 SNP를 검출하기 위한 적어도 하나의 프로브를 포함하는 키트에 관한 것이다. 바람직하게, 상기 키트는, VIII) (i) 상기 SNP rs2069514-A(SEQ ID NO. 1), 또는 (ii) 상기 SNP rs2069514-G(SEQ ID NO. 2), 또는 (iii) 상기 SNPs로 단상형을 형성하는 SNP 또는 상기 SNPs와 동일한 연관 비평형에서의 SNP를 검출하기 위한 수단, 및 IX) 상기 키트를 어떻게 사용하는지에 대한 설명서(instructions how to use said kit)를 포함하는, 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화제에 의해, 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화가 역할을 하거나 연관된, 인지 장애, 정신병성 및/또는 신경퇴행성 질환 또는 증상의 치료에 대한 개인의 반응성을 진단하기 위한 키트이다.
- [0386] 본원의 추가적인 주제는, 상기 기재된 방법 또는 용도 중 어떠한 것에 적합한, 키트, 바람직하게 상기에 나타난 키트에 관한 것이고, 상기 키트는 (i) 상기 SNP rs2069514-A(SEQ ID NO. 1), 또는 (ii) 상기 SNP rs2069514-G(SEQ ID NO. 2), 또는 (iii) 상기 SNPs로 단상형을 형성하는 SNP 또는 상기 SNPs와 동일한 연관 비평형에서의 SNP를 검출하기 위한 적어도 하나의 프로브를 포함한다. 관련된 실시형태에서, 상기에 기재된 바와 같은 상기 키트는 올리고뉴클레오타이드 프로브를 포함한다.
- [0387] 본 발명의 상기 약제학적 조성물에서 상기 활성제의 실질적인 투여량 레벨은, 상기 환자에 대한 독성이 없는, 특정한 환자, 조성물, 및 투여의 방식에 대한 원하는 치료학적 반응을 달성하기 위해 유효한 상기 활성제의 양을 수득하기 위해 다양할 수도 있다. 상기 선택된 투여량 레벨은, 사용된 본 발명의 상기 특정한 조성물의 활성도, 이의 에스테르, 염 또는 아미드, 투여의 경로, 투여의 시간, 사용된 상기 특정한 화합물의 배출 속도, 치료의 지속기간, 사용된 특정한 조성물과 조합하여 사용된 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 치료될 환자의

나이, 성별, 몸무게, 조건, 일반 건강 및 이전의 병력, 및 의학 분야에서 널리 알려진 유사한 인자를 포함하는 다양한 약동학적 인자에 따라 달라질 것이다.

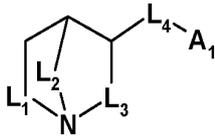
- [0388] 본 발명의 조성물에 포함된 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화제의 "치료학적 유효량"의 투여는, 질병 증상의 심각성에서의 감소, 빈도 및 질병 증상-프리 기간의 지속기간(disease symptom-free periods)에서의 증가, 또는 상기 질병 고통으로 인한 장애 또는 무능의 예방, 즉 인지 기능의 개선을 결과적으로 나타낼 수 있다.
- [0389] 본 발명의 조성물은, 본 분야에서 알려진 다양한 방법의 하나 또는 그 이상을 사용한 투여의 하나 또는 그 이상의 경로에 의해 투여될 수 있다. 본 분야의 통상의 기술자에 의해 예측될 것인 바와 같이, 상기 투여의 경로 및/또는 방식은 원하는 결과에 따라 다양할 것이다. 투여의 경로는, 정맥 내, 근육 내, 피 내(intradermal), 복강 내, 피하, 척추 또는 투여의 그 밖의 비경구 경로, 예를 들어 주사 또는 주입을 포함할 수도 있다. 본원에 사용된 바와 같은, 상기 구절 "비경구 투여"는, 주사에 의해 일반적으로, 장관(enteral) 및 국소 투여 외의 투여의 방식을 의미하고, 이는 정맥 내, 근육 내, 동맥 내, 척추 강 내(intrathecal), 관절 내(intracapsular), 안 내(intraorbital), 심장 내, 피 내(intradermal), 복강 내(intraperitoneal), 기관지경(transtracheal), 피하, 표피 내(subcuticular), 관절 내(intraarticular), 피막하(subcapsular), 지주막(barachnoid), 척추 속(intraspinal), 경막외(epidural) 및 인트라스테말(intrastemal) 주사 및 주입을 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 대체적으로, 조성물은, 국소와 같은, 비-경구 경로, 투여의 상피 또는 점막 경로, 예를 들어, 비강 내로, 경구로, 질 내로, 혀 밑으로 또는 국소적으로 투여될 수 있다.
- [0390] 상기 활성 화합물은, 임플란트, 경피 패치, 및 마이크로캡슐화된 전달 시스템을 포함하는, 조절된 방출 제형과 같은, 빠른 방출에 대항하여 상기 화합물을 보호할 것인 담체와 제조될 수 있다. 생분해성, 생체적합성 중합체는, 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리안하이드라이드(polyanhydrides), 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르(polyorthoester), 및 폴리아세트산과 같이 사용될 수 있다. 이러한 제형의 제조를 위한 많은 방법은, 본 분야의 통상의 기술자에게 일반적으로 널리 알려져 있거나 특허되어 있다. 예를 들어, Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J.R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978를 참고하라.
- [0391] 바람직한 치료학적 조성물은 경구 또는 경피(transdermal) 투여를 위한 조성물이다.
- [0392] 장관 또는 비경구 투여를 위한 조성물은, 예를 들어, 당-코팅된 정제, 정제, 캡슐, 좌약(suppository) 또는 앰플과 같은, 단위 투여 형태이다.
- [0393] 이 자체로 필요로 하지 않는 개인에서 활성 성분의 단위 함량은, 이러한 양이 다수의 투여 단위의 투여(administration)에 의해 도달할 수 있기 때문에, 치료학적 유효량을 구성한다. 본 발명에 따른 조성물은, 상기 활성 성분의, 예를 들어, 약 10 % 내지 약 100 %, 바람직하게 약 20 % 내지 약 60 %을 함유할 수도 있다.
- [0394] 다른 방식으로 나타내지 않는다면, 본 발명의 약제학적 조성물은, 그 자체로 알려진 방식으로 예를 들어, 통상적인 혼합, 과립화(granulating), 당-코팅, 용해 또는 동결건조 과정에 의해 예비-조제된다. 경구 투여 형태를 위한 조성물을 제조하는데 있어서, 상기 보통의 약학적인 매질(pharmaceutical media)의 어떠한 것은, 예를 들어 물, 글리콜, 오일, 알코올, 녹말, 당과 같은 캐리어, 또는 미정질 셀룰로오스, 희석제, 과립화제(granulating agents), 윤활제, 결합제, 붕해제 등이 사용될 수도 있다. 투여의 이들의 용이성 때문에, 정제 및 캡슐은, 고체의 약학적인 담체가 확실히 사용된 경우에, 대부분의 유리한 경구 투여량 단위 형태를 나타낸다.
- [0395] 본 발명의 추가적인 실시형태:
- [0396] 실시형태 1: 선택된 환자 집단에서 인지 장애, 정신병성 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료에 사용하기 위한 알파 7 니코틴 아세틸콜린 수용체 활성화제를 포함하는 조성물로서, 상기 환자 집단은, 인간 시토크롬 P450 1A2 (CYP1A2)의 적어도 하나의 지표 SNP를 가지는 것을 기초로 선택된 것이다.
- [0397] 실시형태 2: 실시형태 1에 따른 조성물로서, 상기 인지 장애, 정신병성 및/또는 신경퇴행성 질환은, 알파 7 니코틴 아세틸콜린 수용체 활성화가 역할을 하거나 연관되는 조건이다.
- [0398] 실시형태 3: 실시형태 1 및 2에 따른 조성물로서, 상기 인지 장애, 정신병성 및/또는 신경퇴행성 질환은 경도 인지 장애, 알츠하이머 병, 파킨슨 병 치매, 루이바디를 가지는 치매, 정신분열증, 혈관성 치매, AIDS-치매, 노인성 치매, 나이와 관련된 경도 인지 장애(MCI), 나이 연관된 기억 장애, 자폐증, 전두엽 악화에서 치매, 뇌졸중, 기억력 퇴행성 질환, 다발성 경화증, 외상, 뇌 종양, 뇌 간염, 뇌수종, 우울증, 독성 또는 대사성 질환 및 약물 유도 치매로 이루어진 군으로부터 선택된 것이다.
- [0399] 실시형태 4: 실시형태 1 내지 3에 따른 조성물로서, 상기 지표 인간 CYP1A2 SNP는 상기 CYP1A2 SNP rs2069514-

A (SEQ ID NO. 1) 또는 *CYP1A2* SNP rs2069514-G (SEQ ID NO. 2) 또는 상기 SNPs로 단상형을 형성하는 SNP 또는 상기 SNPs와 동일한 연관 비평형에서의 SNP이다.

[0400] 실시형태 5: 실시형태 1 내지 4 중 어떠한 것에 따른 조성물로서, 상기 선택된 환자는 상기 지표 *CYP1A2* SNP rs2069514-A/A(SEQ ID NO. 1) 또는 해당 지표 *CYP1A2* SNP 단상형에 대한 동형접합성, 또는 상기 지표 *CYP1A2* SNP rs2069514-A/G 또는 해당 지표 *CYP1A2* SNP 단상형에 대한 이형접합성이다.

[0401] 실시형태 6: 실시형태 1 내지 5 에 따른 조성물로서, 상기 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화제는 유리 염기 형태 또는 산 부가 염 형태로 화학식 (I)의 화합물이다:

[0402] [화학식 (I)]

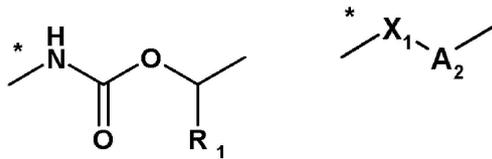


[0403]

[0404] 이 식에서,

[0405] L₁은 -CH₂-이고; L₂는 -CH₂- 또는 -CH₂-CH₂-이고; 및 L₃은 -CH₂- 또는 -CH(CH₃)-이거나; 또는

[0406] L₁은 -CH₂-CH₂-이고; L₂는 -CH₂-이고; 및 L₃은 -CH₂-CH₂-이고;



[0407] L₄ 는 **L4a** 또는 **L4b** 로부터 선택된 군이고,

[0408] 이 식에서, 상기 별표로 표시된 결합은 아자비시클로알킬 모이어티에 부착된 것이고;

[0409] R₁ 은 수소 또는 C₁₋₄알킬이고;

[0410] X₁ 은 -O- 또는 -NH-이고;

[0411] A₂ 는 로부터 선택된 것이고,

The diagram shows four pyridine ring structures with an asterisk (*) at different positions: 2-position, 3-position, 4-position, and 6-position.

[0412] 상기 별표로 표시된 결합은 X₁에 부착되고;

[0413] A₁은, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 4 개의 헤테로원자를 포함할 수도 있는 5- 내지 10-원의 모노시클릭 또는 융합된 폴리시클릭 방향족 고리 시스템이고, 상기 고리 시스템은 많아야 2 개의 산소 원자 및 많아야 2 개의 황 원자를 포함할 수도 있고, 상기 고리 시스템은 R₂ 에 의해 한 번 또는 몇 번 치환될 수도 있고, 헤테로시클릭 고리 시스템에서 질소에서의 치환기는 할로젠이 아닐 수도 있고;

[0414] 각각의 R₂는 독립적으로, 방향족, 포화된 또는 부분적으로 포화될 수도 있고, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 4 개의 헤테로 원자를 포함할 수도 있는, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로젠알킬, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆할로젠알콕시, 할로젠, 시아노 또는 3 내지 6 원 모노시클릭 고리 시스템이고, 각각의 고리 시스템은, 많아야 2 개의 산소 원자 및 많아야 2 개의 황 원자를 포함할 수도 있고, 각각의 고리 시스템은, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로젠알킬, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알로젠알콕시, 할로젠 또는 시아노에 의해 차례로 한 번 또는 몇 번 치환될 수도 있고, 헤테로시클릭 고리

시스템에서 질소에서의 치환기는 할로젠이 아닐 수도 있거나;

- [0415] 또는 인접한 고리 원자에서 두 개의 R₂는 C₃₋₄알킬렌 기를 형성하고, 1 내지 2 개의 탄소 원자는 X₂에 의해 대체될 수도 있고, 상기 C₃₋₄알킬렌 기는 R₃에 의해 한 번 또는 몇 번 치환될 수도 있고;
- [0416] 각각의 X₂는 독립적으로 -O- 또는 -N(R₄)-이고;
- [0417] 각각의 R₄는 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆알킬이고; 및
- [0418] 각각의 R₃는 독립적으로 할로젠 또는 C₁₋₆알킬이다.
- [0419] 실시형태 7 : 실시형태 6에 따른 조성물로서, 상기 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화제는 프리 염기 또는 약제학적으로 허용가능한 산 부가 염 형태로서 사용된다.
- [0420] 실시형태 8 : 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화제를 이의 유리 염기 또는 약제학적으로 허용가능한 산 부가 염 형태로, 약제학적 담체 또는 희석제와 공동으로, 포함하는 것인, 실시형태 7에 따른 조성물.
- [0421] 실시형태 9 : 인지 장애, 정신병성 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료를 위해 유용한 제2 인지 증진제 또는 치료학적 화합물을 더 포함하는, 실시형태 1 내지 8에 따른 조성물.
- [0422] 실시형태 10 : 실시형태 9의 조성물로서, 인지 장애, 정신병성 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료에 유용한 상기 제2 인지 증진제 또는 치료학적 화합물은 통상적인 항정신병성 약물 또는 비전형적인 항정신병성 약물이다.
- [0423] 실시형태 11 : I. *CYP1A2* 유전자의 유전자 위치에서 개인의 유전자형을 획득하는 단계; 및
- [0424] II. 상기 *CYP1A2* SNP rs2069514-A(SEQ ID NO. 1) 또는 SNP rs2069514-G(SEQ ID NO. 2) 또는 상기 SNPs로 단상형을 형성하는 SNP를 보유하는, 단계 I의 이러한 개인을 확인하는 단계;
- [0425] 를 포함하는, 인지 장애, 정신병성 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료 및/또는 인지 기능을 증가시키기 위한 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화제 치료에 대한 개인 또는 개인들의 집단의 치료 반응성을 예측하기 위한 방법으로서,
- [0426] 상기 *CYP1A2* SNP rs2069514-A/A 또는 해당 SNP 단상형의 동형접합성 존재, 또는 상기 *CYP1A2* SNP rs2069514-A/G 또는 해당 SNP 단상형의 이형접합성 존재는, 상기 개인이 상기 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화제 치료에 반응할 것 같음을 나타내는 것이다.
- [0427] 실시형태 12: III. *CYP1A2* 유전자의 유전자 위치에서 개인의 유전자형을 획득하는 단계; 및
- [0428] IV. 상기 *CYP1A2* SNP rs2069514-A(SEQ ID NO. 1) 또는 *CYP1A2* SNP rs2069514-G(SEQ ID NO. 2) 또는 상기 SNPs로 단상형을 형성하는 SNP 또는 상기 SNPs와 동일한 연관 비평형에서의 SNP를 보유하는, 단계 III의 이러한 개인들을 확인하는 단계로서, 상기 *CYP1A2* SNP rs2069514-A/A 또는 해당 SNP 단상형의 동형접합성 존재, 또는 상기 *CYP1A2* SNP rs2069514-A/G 또는 해당 SNP 단상형의 이형접합성 존재는, 상기 개인이 상기 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화제 치료에 반응할 것 같음을 나타내는 것인, 단계; 및
- [0429] V. 단계 IV에서 확인된 이러한 대상에게 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화제의 치료학적 유효량을 투여하는 단계;
- [0430] 를 포함하는, 인지 장애, 정신병성 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료 및/또는 개인의 인지 기능을 증가시키는 치료학적 방법.
- [0431] 실시형태 13: 실시형태 11 내지 12에 따른 방법으로서,
- [0432] 단계 I 또는 III은,
- [0433] VI. 상기 개인의 생물학적 샘플을 획득하는 단계로서, 상기 샘플은, 혈액, 혈액-유도된 생산물(비피 코트, 혈청, 혈장과 같은), 림프, 소변, 눈물, 침, 뇌척수액, 구강의 면봉(buccal swabs), 객담, 모근, 백혈구 샘플 또는 조직 샘플 또는 이의 어떠한 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인, 단계;
- [0434] VII. 단계 IV의 상기 생물학적 샘플을, (i) *CYP1A2* SNP rs2069514-A(SEQ ID NO. 1), 또는 (ii) *CYP1A2* SNP rs2069514-G(SEQ ID NO. 2), 또는 (iii) 상기 SNPs로 단상형을 형성하는 SNP 또는 상기 SNPs와 동일한 연관 비평형에서의 SNP를 검출할 수 있는 시약 또는 제제와 접촉하는 단계;

- [0435] 를 추가적으로 포함한다.
- [0436] 실시형태 14 : 인지 장애, 정신병성 및/또는 신경퇴행성 질환으로부터 고통받는 환자의 선택을 첫 번째 단계로서 더 포함하는 실시형태 11 내지 13에 따른 방법.
- [0437] 실시형태 15: 실시형태 14에 따른 방법으로서, 상기 인지 장애, 정신병성 및/또는 신경퇴행성 질환은, 경도 인지 장애, 알츠하이머 병, 파킨슨 병 치매, 루이바디를 가지는 치매, 정신분열증, 혈관성 치매, AIDS-치매, 노인성 치매, 나이와 관련된 경도 인지 장애(MCI), 나이 연관된 기억 장애, 자폐증, 전두엽 악화에서 치매, 뇌졸중, 기저핵 퇴행성 질환, 다발성 경화증, 외상, 뇌 종양, 뇌 간염, 뇌수종, 우울증, 독성 또는 대사성 질환 및 약물 유도 치매로 이루어진 군으로부터 선택된 것이다.
- [0438] 실시형태 16: 실시형태 11 내지 15에 따른 방법으로서, (i) 상기 *CYP1A2* SNP rs2069514-A(SEQ ID NO. 1), 또는 (ii) 상기 *CYP1A2* SNP rs2069514-G(SEQ ID NO. 2), 또는 (iii) 상기 SNPs로 단상형을 형성하는 SNP 또는 상기 SNPs와 동일한 연관 비평형에서의 SNP의 존재는, 상기 SNP 또는 SNPs를 보유하는 상기 핵산 분자에서 특정한 영역과 특이적으로 혼성화되는 적어도 하나의 올리고뉴클레오티드를 사용함으로써 결정된다.
- [0439] 실시형태 17: 실시형태 16에 따른 방법으로서, 상기 SNPs의 존재는, 서열-특이적 프라이머(SSP) 타이핑, 서열-특이적 올리고뉴클레오티드(SSO) 타이핑, 서열 기초된 타이핑(SBT), 중합효소 연쇄 반응(PCR)과 같은 DNA 증폭, 마이크로어레이 분석, 노던 블롯 분석, 또는 역 전사 PCR 에 의해 검출될 수 있다.
- [0440] 실시형태 18: 실시형태 12 내지 17의 방법으로서, 상기 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화제는 실시형태 6의 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화제이다.
- [0441] 실시형태 19 : 실시형태 12 내지 18 중 어느 하나의 방법으로서, 인지 장애, 정신병성 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료에 유용한 제2 인지 증진제 또는 치료학적 화합물이 투여되었다.
- [0442] 실시형태 20 : 실시형태 19의 방법으로서, 인지 장애, 정신병성 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료에 유용한 제2 인지 증진제 또는 치료학적 화합물은 실시형태 10에 기재된 화합물의 그룹으로부터 선택된 것이다.
- [0443] 실시형태 21: 실시형태 12 내지 18 중 어느 하나에 따른 방법으로서, 투여될 상기 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화제 투여량(dose)은 하루 당 약 2 mg 내지 약 100 mg이다.
- [0444] 실시형태 22 : 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화가 역할을 하거나 연관된 인지 장애, 정신병성 및/또는 신경퇴행성 질환 또는 증상을 가지는 환자의 치료를 위한 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화제의 용도로서, 상기 환자는 이러한 활성화제로 상기 치료에 대한 반응성으로서 실시형태 11 내지 17의 방법에 따라 선택된 것이다.
- [0445] 실시형태 23: 개인이, 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화제에 의해 (a) 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화가 역할을 하거나 연관된 인지 장애, 정신병성 및/또는 신경퇴행성 질환 또는 증상의 치료, 또는 (b) 인지 기능의 증가에 반응하는지를 결정하기 위한, (i) *CYP1A2* SNP rs2069514-A(SEQ ID NO. 1), 또는 (ii) *CYP1A2* SNP rs2069514-G(SEQ ID NO. 2), 또는 (iii) 상기 SNPs로 단상형을 형성하는 SNP 또는 상기 SNPs와 동일한 연관 비평형에서의 SNP를 검출하기 위한 적어도 하나의 프로브의 용도.
- [0446] 실시형태 24: 하기를 포함하는, 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화가 역할을 하거나 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화제에 의해 연관된, 인지 장애, 정신병성 및/또는 신경퇴행성 질환 또는 증상의 치료에 대한 개인의 반응성을 진단하기 위한 키트:
- [0447] VIII. (i) *CYP1A2* SNP rs2069514-A(SEQ ID NO. 1), 또는 (ii) *CYP1A2* SNP rs2069514-G(SEQ ID NO. 2), 또는 (iii) 상기 SNPs로 단상형을 형성하는 SNP 또는 상기 SNPs와 동일한 연관 비평형에서의 SNP를 검출하기 위한 수단, 및
- [0448] IX. 상기 키트를 어떻게 사용하는지에 대한 설명서.
- [0449] 실시형태 25 : 실시형태 11 내지 23의 용도 또는 방법 중 어떠한 것에 대해 적합한 키트의 용도로서, 상기 키트는, (i) *CYP1A2* SNP rs2069514-A(SEQ ID NO. 1), 또는 (ii) *CYP1A2* SNP rs2069514-G(SEQ ID NO. 2), 또는 (iii) 상기 SNPs로 단상형을 형성하는 SNP 또는 상기 SNPs와 동일한 연관 비평형에서의 SNP를 검출하기 위한 적어도 하나의 프로브를 포함한다.
- [0450] 실시형태 26 : 실시형태 22, 23 및 25의 어떠한 하나에 따른 용도 또는 실시형태 24에 따른 키트로서, 각각의

프로브는 올리고뉴클레오티드이다.

[0451] 실시형태 27 : 실시형태 22, 23 및 25에 따른 용도로서, 실시형태 24에 따른 키트가 사용되었다.

[0452] 실시형태 28: (i) *CYP1A2* SNP rs2069514-A(SEQ ID NO. 1), 또는 (ii) *CYP1A2* SNP rs2069514-G(SEQ ID NO. 2), 또는 (iii) 상기 SNPs로 단상형을 형성하는 SNP 또는 상기 SNPs와 동일한 연관 비평형에서의 SNP를 검출하기 위한 수단을 포함하는, 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화가 역할을 하거나 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화제에 의해 연관된, 인지 장애, 정신병성 및/또는 신경퇴행성 질환 또는 증상의 치료에 대한 개인의 반응성을 진단하기 위한 키트.

[0453] 실시형태 29 : 실시형태 11 내지 23의 용도 또는 방법 중 어떠한 것에 적합한 키트의 용도로서, 상기 키트는, (i) *CYP1A2* SNP rs2069514-A(SEQ ID NO. 1), 또는 (ii) *CYP1A2* SNP rs2069514-G(SEQ ID NO. 2), 또는 (iii) 상기 SNPs로 단상형을 형성하는 SNP 또는 상기 SNPs와 동일한 연관 비평형에서의 SNP를 검출하기 위한 적어도 하나의 프로브를 포함한다.

[0454] 실시형태 30 : 실시형태 22, 23 및 25 중 어떠한 것에 따른 용도 또는 실시형태 28에 따른 키트로서, 각각의 프로브는 올리고뉴클레오티드이다.

[0455] 실시형태 31 : 실시형태 22, 23 및 25에 따른 용도로서, 실시형태 28에 따른 키트가 사용되었다.

[0456] 서열

SEQ ID NO.	SNP 명칭	서열
1	<i>CYP1A2</i> SNP rs2069514-A	CGAATTGTAACAAATATATTACACCACTGCAAGATGTTAATAATAGGGGAACTGCAGAGTGGGGGTGGTAAATGGCCACTTTTACCTCCCTCATCATACTTTCCACTCAATTTTCTGTGAACCAAAGACTGCTCTAAAAAATCTATTAGCTTTTTAAAATTCCTGGCTCCCTCCAAAAAGTGACATATGACATGATCTCATTTATGTAAAATACAACAAGCAAACAAATCCATGCAATAGATGTTGGGGTCATGGGTACCCTTGAGAAAGGAACACAACGGGACTTCTTGGATGCTTATGATGTCTCTTGATTAGAGCTGGTTATATGTGTGTTGTTAAGTTGCAAAAATTCATCAAGCTACACATGATCGAGCTATACATGACATATGCACTTTTCCATTTATTTATTTTGTAGACAGAATCTTGCTCTGTCACCCAGGCTGGAGTGCAGTGGTGCATCTTGCTCACCGCAACCTCCGCCTCTCAGATTCAAGCAATTGTCATGCCCCAGCTTCCCGAGTAGCTGGAATTACAGGTGTGCACCATCACGCCAGCTAATTTTTTTTGTATTTTATGAGAGATGAGGTTTCACTATGTTGGCCAGGCTGGTCTTGAACCTCCTGGCCTCACTCAAGTATCCTCCACCTCGGCCTCCCAAAGTGCTAGAATTACAGGTGTGAGTCCCGGTCCCAGCTGACATATGCACTTTTCTATATTGTATCCTGTAATTTAATTTTTTAAGTTTAAAGAAAACATTAATAAAGATAAATAGTCTGTACATACAGGAGAAATTCAAATAGTTTATGGAGATAATCCCCCTCAAGGAGAAGGAGCGTAATCCCCACTCCTT

[0457]

		CGGTGTGGGCTGTGCATAGTGACTTCCTTCCAAAAGGTACAGTATGGAAAGGTGGGA AAGGAGTAACCTTTACAGTGAAGAGACCTGACACGCACTACCTTAGCCAGGTGATCAA GGTCAACATC
2	CYP1A2 SNP rs2069514-G	CGAATTGTAACAAATATATTACACCACTGCAAGATGTTAATAATAGGGAAACTGCAGA GTGGGGGTGGTAAATGGCCACTTTTACCTCCCTCATCACTTCCCACTCAATTTTTCT GTGAACCAAGACTGCTCTAAAAAATCTATTAGCTTTTTAAATTCCTTGGCTCCCT CCAAAAAGTGTACATATGACATGATCTCATTATGTAATAACAACAAGCAAAACAAAT CCATGCAATAGATGTTGGGTGATGGGTACCTTGAGAAAGGAACAACGGGACTT CTTGGATGCTTATGATGCTCTTGATTAGAGCTGGTTATATGTGTGTTTAAAGTTTG CAAAAATTCATCAAGCTACACATGATCGAGCTATACATGACATATGCATTTTTCCATTT ATTTATTTTTTTTGAGACAGAATCTTGCTCTGCACCCAGGCTGGAGTGCAGTGGTG CGATCTTGGCTCACCGCAACCTCCGCTCTCGGATTCAAGCAATTGTCATGCCCCAG CTTCCCGAGTAGCTGGAAATTACAGGTGTCACCATCACGCCAGCTAATTTTTTTTG TATTTTTAGTAGAGATGAGGTTTCACTATGTTGGCCAGGCTGGTCTTGAACCTCTGGC CTCACTCAAGTGATCCTCCCACCTCGGCCTCCAAAGTGCTAGAATTACAGGTGGA GTCACCGGTCCACAGCTGACATATGCACTTTTCTATATGTATCCTGTAATTTAATTTTT TAAGTTTTAAGAAAACATTAAAAATAAAAGATAAATAGTCTGCATACAGGAGAATTC AAATAGTTTATGGAGATAATCCCCCTCAAGGAGAAGGAGCGTAATCCCCACTCCTT CGGTGTGGGCTGTGCATAGTGACTTCCTTCCAAAAGGTACAGTATGGAAAGGTGGGA AAGGAGTAACCTTTACAGTGAAGAGACCTGACACGCACTACCTTAGCCAGGTGATCAA GGTCAACATC
3	CYP1A2 gene	GAAGCTCCACACCAGCCATTACAACCTGCCAATCTCAAGCACCTGCCTCTACAGGTA CCTTTCTGGGACCAATTTACAATCTCTGGGATCCCCAATAGAACCTGGAAGCTA GTGGGGACAGAAAGACGGGGAGCCTGGGCTAGGTGTAGGGGCTCCTGAGTCCGGG CTTTGCTACCCAGCTCTTGACTTCTGTTTCCCGATTTTAAATGAGCAGTTTGACTAAG CCATTTTTAAGGAGAGCGATGGGGAGGGCTTCCCCCTAGCACAAAGGCAGCCCTG GCCCTGGCTGAAGCCCAACCCCAACCTCCAAGACTGTGAGAGGATGGGACTCATC CCTGGAGGAGGTGCCCTCCTGATTGATAAAGAATGCCCTGGGGAGGGGGCATC ACAGGCTATTTGAACCCAGCCCTGGGACCTTGCCACCTCAGTGTCACTGGTAGGGG GAACCTCCTGGTCCCTGGGTATATGGAAGGTATCAGCAGAAAGCCAGCACTGGCAGG GACTCTTTGGTACAATACCAGCATGATGCTGTGCCAGGGCTGACAAGGGTGTG TCCTTGGCTTCCCATTGAGAGTGGTCACTTGCCCTACTCCAGCCCCAGAAAGTGA AACTGAGATGATGTGGAGGAGAGCCAGCGTTTATGTTGGGAATCTTGGGCTC TTTTCCAGCTCTCAGATTCTGTGATGCTCAAAGGGTGAAGCTCTGTTGGGCCAGGACG CATGGTAGATGGAGCTTAGTCTTTCTGGTATCCAGCTGGGAGCCAAAGCACAGAACAC GCATCAGTGTATCAAATGACTGAGGAAATGAATGAATGAATGCTCCATCTCAACC CTCAGCCTGGTCCCTCCTTTTTCCCTGCAGTTGGTACAGATGGCATTGTCCAGTCT GTTCCCTCTCGGCCACAGAGCTTCTCCTGGCCTCTGCCATCTTCTGCTGGTATTCT GGGTGCTCAAGGTTTGAGGCCTCGGGTCCCCAAAGGCCTGAAAAGTCCACCAGAG CCATGGGGCTGGCCCTTGTCTGGGCATGTGCTGACCCCTGGGGAAGAACCAGCCT GGCACTGTCAAGGATGAGCCAGCGCTACGGGGAGCTCCTGCAGATCCGATTGGCT CCACGCCCTGTGCTGGTGTGAGCCGCTGGACACCATCCGGCAGGCCCTGGTGGG GCAGGGCGAGGATTTCAAGGGCCGGCCTGACCTTACACCTCCACCTCATCACTGA TGCCAGAGCTTACCTTACAGCACAGACTCTGGACCGGTGTGGGCTGCCCGCCGGC GCCTGGCCAGAATGCCCTCAACACCTTCTCCATCGCCTCTGACCCAGCTTCTCAT CCTCCTGCTACTGGAGGAGCATGTGAGCAAGGAGGCTAAGGCCCTGATCAGCAGG TTGCAGGAGCTGATGGCAGGGCCTGGGCCTTCCAGCCTTACAATCAGGTGGTGGT GTCAGTGGCCAACGTCATTGGTCCATGTGCTTCGGACAGCACTTCCCTGAGAGTAG CGATGAGATGCTCAGCCTCGTGAAGAACAATCATGAGTTCGTTGGAGACTGCCTCCTC CGGGAACCCCTGGACTTCTCCCATCCTTCGCTACCTGCCTAACCTCGCCTGCA

[0458]

	<p>GAGGTTCAAGGCCCTCAACCAGAGGTTCTGTGGTTCTGCAGAAAACAGTCCAGGA GCACTATCAGGACTTTGACAAGGTGAGCCCGGGTGCAGGTGGCAAGGGCACCTT GCAGGGCCTGGGTGACGCCCTCCCTCCAGCTCCAGCATGCCACACAGCTGCTG TGTGCCAAGGCC TAGGAAGGCTCTGGACACC CAGACCAGCTGTGTACCTGGAGC CGACTTTCCTTCTCTGGGCTCAGTTTCTCATCCTGAAGCCCCCTTCTCAGGG CTCTCAAAGCCCCAAGAAAAAGCCCTGGAATGGGGCCCTAGCAGAGTCCCTGCA ATGTGGGGGGCCTATGAGTGAGAAAGCTTTCATTCTGCAGAAACCTAAACCCCAACA GAGGCTAATCCCCAGCTCTGGTGCACGTTGCTTCCCTGTTCACACTAACCTTTTC CTTCTTGAAATTGGACCCCTGGTGTATTGGGAGGAAGGTCAATGGGGCATAAAAT GACACTTAAAGCCATACCAGGGCTGCTACCAGCTCCTGCTGCAAGCTGCAACCCCC TGCCTAGAGACCAAGTTGGGAGGATAGGGGGTACCCAGCCACCAGGTACAGGCCA GGGGAGTGGAGCAACGTTACGCTTTGACCTTGAAGTGCAGAGGTGCCCTAAG CTTGTGCCCTCAGAACAGTGTCCGGGACATCACGGGTGCCCTGTTCAAGCACAGC AAGAAGGGGCTAGAGCCAGCGCAACCTCATCCACAGGAGAAGATTGTCAACCTT GTCAATGACATCTTGGAGCAGGTAGGAACAGAACCTTGCCTCCATCCAACAATG CCTGCTGTTACCCACAGCCTTCCCAGCCCTCAGTCCATGAAATAACCCACCAAC CCTACACCAGTGGTACAACATACTGAGATCTGGCTTGGGATCAGGGTTTGACCTG GGCTATGCCACCAATCCCAGTGGAGAAACAGCAAAGTCTTCTCCTCCCTAGGCTT CAGTTTCCCATCTGAACAATAAGGTGTTCTCTGGCCTGTAAGTCTAGGCCCTATAA TTCCAGCAGCTAATCTGAAACCTGTATCTCAAGTTTATGTTGAGAGACCCAGCCTCT GTCTCAGGAAACTCACAGGCTAGGGCCAGAGAAAGCTAATGCTGGATACATACATA GCAGATACTGGGAAATGATGTTTCTGTTCTGTCTTCTTCTTCTCACCTTAC ACTACACGGTTCAGGATTTGACACAGTACCACAGCCATCTCCTGGAGCCTCATGTAC CTTGTGACCAAGCCTGAGATACAGAGGAAGATCCAGAAGGAGCTGGGTACATGGGG GCCCCCAACCTATAGCCAGGAGAAGCCTTGAGACCCAGGTTGTTTGTTCAGTCTAC AAACACCTGTTATGTGCTGCTGTGTGCAAGCCCTGGGCACACAGTAGTGCCTGCCC TTGCCTAGAAGATGTGGGAGGTTAGTGGGTGCGCAGACTTGTGAATAGACAGTCTTA CATAAGAGTGACATGGGGTATAAGAGGGGATAATTCATGGGGCAGTTAGGGCAGCCC CTGAGCTGCTGTTCTCTGTGTTCTACAGACACTGTGATTGGCAGGAGCGGGCGG CCCCAGCTCTCTGACAGACCCAGCTGCCCTACTTGGAGGCCTTATCCTGGAGACC TTCCGACACTCCTCCTTCTTGCCTTACCATCCCCACAGGTGAGGCCTGCCGGTT CTGCCCTCCACCTCTAAAGTGCTTGCCATGTTTTCTTCTTCTGCTTCTCAGCCCTG GCCCTGGCTCAGCATCTCCTTCCGACCTCGTCCCCACAGATCCCGGCTCAGTCT GCCCCATCCAGTCCAAACATAATCTAACCCCAAGCTCTCAGGAGAAAGTTCCACTTG TGATCTCAGCGCTATTCCCTCTGTTTCATATTCCCTCCCTCCAGTGCCTCTGTGC CAGTCAAGTTCGGCTCACCCCTACAAGCATGACCCTATTGGCTCCAATCTTGCTAAC GCTGAACTTCTGCCTGGAATACCTTCTAGCCTTCTCTGACCACCAGAATCTTACC CTTGCTCAAAGTCAATGCCGACACGAGCTTCTCTCCCAAGGCTTTTACTCATC CAGCTGGCACAGCTTATTCTGATGTCTTATAGGACTTACAGCCATCAGCCCTGAT CATGCCCTGGAATTTAACAATGTAAGAGAGTTAGTGAGCATTTACTTCTACCCAAAC GTTGTCTAGTTATTCTGCAAGAGGCTGAAATCCCAAGCCAGGCTAGAAATTC CCGGGCTGCCCAAGGCTGCTGCTGCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTCATAGAAA ATAGAAAAACATTTATCTGAAATTGCCTGCTTCTTGGCTCCAGAGAACAGCCAAGTGC GCAGCCAGGCGCAAAGAGAAGTTTAGTAATACTTGTGAAGTTAAAGAACAGGACG CAAGGAAGAGGGAGGATGTTTCTACCTTCTCCCTGTTCTCCCTCCCTCCCTCCAGTGT AGGGATGGAGATGGCGTGGGAGGCTGTCTGGATGGGGTGGAGGTAGGAGCAAC ACATGCCCCAGCTTCCAGCCCTGAGCCTCACAGTGCCTTCTCCCTCCTCAGCACA ACAAGGGACACAACGCTGAATGGCTTCTACATCCCCAAGAAATGCTGTCTTCTGTA ACCAGTGGCAGGTCAACCATGACCCGTGAGTACATACCCCTCACGAAAAATGTGTG CAGGTTACAGCAGTCAAGGAGGCTGTTTGTCCCTGCTAGGAACTGTTTATATAATGAAA</p>
--	---

[0459]

	<p>GGAGGGGACCTCAATTGCTATAGTCTGCTCTAAGTGACGATATTTACAAAAGTTTCAC AAACTTTAGTGCACAGGAATCAACTAGGATGGCCAGGCGCAGTGGCTCAAGCCTATA ATCCAGCAGTTTGGGAGGCCGAGGCAGGCAGATCACTTGAGGTCAGGAGTTTGAG ACCAGCCTGGGCAACATGGTAAAACCTATCTCTACTAAAAATACAAAACAAAATTA GCCGGACATGTTGGTGCCTATAATCCAGCTACTCCAGAGGCTGAGGCAGGAGA ATTGCTGAACTCTGGAGGTAGAGGCTGCAGTGAGCCGAGATCGCTCCACTGCACTC CAGCCTGGGTGACGGAGTGAGACTCTGCCTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAATCAACCAAG ACGTTTGTACAGGTGATGGTTCCCCAGGATTCTACTGTGGTATCTAAGGTGGGGTA CCTCAGGCGATTCTGATGTGAATGGCTCAGAGACCTCTCTTTGAAAGCCCCACTTTA GTGTATAGGTAGGGGACCATATATAATTTACCATCCACACTGGGACATTTGAGTG TGAAAAATGCTATCAATGTTTATGCTAGTCATCTACTCCAAAACAATAACATAAGCC AGGACATACTGTTGAGGCCCTTAGGAGGCATATTTGAGTAGGATGAAGAAACGTAT GTCTTTCTTTCTTCTTCACTTTAATTTTAAATAGAGACAAGGTCTTCTATGTGGTC CAGGCTGGTTTTGAACTCCTGGGTTCAAGGATCTTCTGCCTCAGCCTCCCAAAGT GCTAGGGTTACGGGTGAAGCCACCAAAACCAGCCTGTTTTCTTCTTTAATTTCTTT TAGATAAAGCATTATTTAAAGTAAATTAATATTTAAAGGCACTATCTTTAAGGCTGGTCA TTTTAGAGAGAGCTTTGTAAGAATAAGCATCAGGCCAGGTGTGGTACTCATGCC TGTAACCCAGCAGCACTTTGGGAGTCCGAGGAAGGTGGATCGCTTGAGCTCATGAGTCT GAGACCAGTGAACCCCGTCTCTGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAATAACAAAATTAG CCGGATATGGTGCCTGTAGTCCAGCTACACGGGAGGCTCAGGTGGGTGGTTGGCT TGAGCTGGGGAGGCAGAGAGAGTGACGTGAGTGCAGATCGCACCACTGTAAGTCCAG CCTGGGTGATAGGAGCCGGAGGGTCTCAAAAAAAAAAAGAAAGAAAGAAAAA GAAATAAGCATCAAAGTTGAGTTGGTTCCTTCCACCTACCTTCATTGCTTTCAAAG TGCCCTCACACTGTGTTCTCAACAGAAGTCTCCCTCCCCAGGCACCTCCTCCCAG GGCCTCTCCAGCCCTGAGGTCCCATCTCCTCTGTTCTCTTGACAGAGAGCTGTGGGA GGACCCCTCTGAGTTCGGCCTGAGCGGTTCTCACCCGATGGCACTGCCATTAA CAAGCCCTGAGTGAGAAGATGATGCTGTTTGGCATGGGCAAGCGCCGGTGTATCGG GGAAGTCTGGCCAAGTGGGAGATCTTCTTCTTCTGGCCATCCTGCTACAGCAACT GGAGTTCAGCTGCCCGGGCGTGAAGTCGACCTGACCCCATCTACGGGCTGA CCATGAAGCACGCCCGCTGTGAACATGTCCAGGCGGGCTGCGCTTCTCCATCAACT GAAGAAGACACCACCTCTGAGGCCAGGGAGCGAGTGGGGGCCAGCCACGGGGGA CTCAGCCCTGTTTCTCTTCTTTTAAAAAATAGCAGCTTTAGCCAAGTGA GGGCTGTAATCCAGCATTAGGAGGCCAAGGTTGGAGGATCATTTGAGCCAGG AATTGGAAAGCAGCCTGGCCAACATAGTGGGACCTGTCTTACAAAAAAAAAATTTG CCAAGAGCCTGAGTGACAGAGCAAGACCCCATCTCAAAAAAAAAAACAACAACAAA AAAAAACCATATATACATATATATATAGCAGCTTTATGGAGATATAATTCTTATGCC ATATAATTCACCTCTTTTTTTTTTTGCTGAGACAGAATCTCAGTCTGTCAACCCAGG TTGGAGTGAGTGGCGTATCTCAGCTCACTGCAACCTCCACCTCGCAGGTTCAAGC AATCCTCCCACTTCAAGCCTCCCAAGCACCTGGGATTACAAGCATGAGTCACTACGCT GGCTGATTTTTGTAGTTTTAGTGGAGATGGGGTTTACCATGTTGGCCAGGCTTGTCT CGAACTCCTGACCCCAAGTTATCCACCTGCCTTGGCTTCCCAAAGTCTGGGATTACA GGTGTGAGCCACCACATCCAGCCTAATTAATTTAAGTGTGAATGACTTCTAG TGTAGAATTGTGCAACCATCACCAGAATTAATTTATTATTCTTATTTTTGAGACAG AGTCTTACTCTGTTGCCAGGCTGGAGTGACGTGGCGGATCTCAGCTCACTACAACC TCCGCTCCCATGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCGAGTAGCTGGGACTA TAGGCATGCGCCACCATGGCCAGCTAATTTTTGATTTTTAGTAGAGACGAGTTTCA CTGTGTTGGCCAGGATGGTCTCCATCTTTGACCTCGTATCCACCCGCTCAGCCT CCCAAAGTGTGGGATTAACAGGTATGAACCACCGCGCCAGCCTTTTTGTTTTTTTT TTTTTTGAGACAGAGTCTTCTCTGCTCCTAAGCTGGAGTGACGTGGCATCATCTCA GCTCACTGCAACCTCTGCCTCCAGGTTCAAGTCTTCTCAGCCTCAGCCTCCCAA</p>
--	--

[0460]

	<p>GTAGCTGAGACTACAGGCACACACCACCGCCTGGCTAATTTTTGTATTTTAGTAG AGACGGGTTTACCATGTTGGTAGACTAGTCTCAAACCTCCTGACCTCAAGTGATCTG CCCGCCTCGACCTCTCTCAAAGTGCTGGCATTACAGGTGTGAGCCACGGTGCCTGG CCCACAATTAATTTTGAACATTTTCATCACCCCTAAAAGAAACCTGCACCCATTAGC AGTCCCTCCACATTTCCCTAGCCTGCCTCCCTGCCTCACCAGCCCTGGCAACTG CTAATCTACTTTCTGTCTATGGATTTGCCTTCTCTAAACATTTTCATATAAATGGAATT ACACAATG</p>
--	---

[0461]

[0462] 실시예

[0463] 일반적인 방법론

[0464] 정신 분열병 환자의 인지 기능에서의 알파 7 니코틴 아세틸콜린 수용체 활성화제의 효과를 측정하기 위해, 짧은 지속시간으로 충분한 인지 테스트 배터리(cognitive test battery)(CogState™)(하기에 상세하기 기재된 바와 같음)는, 치료 기간 동안에 다수의 시점 측정을 가능하게 적용되었다(Pietrzak, et al 2009; Maruff, et al

2009).

[0465] 지속적인 대연합학습(CPAL) 테스트(Continuous Paired Associates Learning test)

[0466] 상기 CPAL 과제는, 시각적인 단편적인 기억(학습과 관련된)을 측정하는 유효 테스트이다. 이러한 테스트는 정신분열증에서 이전에 사용되고 있다. 이러한 과제를 시작하기 전에, 상기 테스트 관리자는 상기 테스트 관리자 스크립트로부터 상기 환자에 대한 완전한 지시서를 판독한다. 상기 CPAL 테스트에서, 참가자는, 패턴 및 위치를 말로 표현하기에 어려운 세트 사이의 일련의 연관성(associations)을 배워야한다. 상기 과제의 평가 단계에서, 상기 패턴은 위치를 나타내고, 상기 대상은 이들이 이를 나타내는 위치를 접촉함으로써 패턴을 나타내고 있음을 인정하기 위해 필요로 한다. 과제의 이러한 단계에서, 상기 환자는, 어떠한 타겟이 나타나지 않는[정신을 산만하게 하는 것의 위치(distractor locations)] 두 개의 위치에 있는 것을 나타낼 것이다. 패턴은 임의적인 순서로 나타낸다. 그러나, 한 번 나타낸 것은, 상기 패턴은 상기 과제를 통해 상기 동일한 위치에 남아있다. 상기 과제의 학습 기간에서, 환자는 이들의 정확한 위치에서 8 개의 패턴의 각각에 위치하여야 한다. 이들은 6 번의 라운드로 이를 실행하여야 한다. 첫 번째 라운드에 대해, 상기 패턴의 하나는 중심 위치에 나타내고, 상기 대상은 이를 나타내는 위치를 기억하는 것을 필요로 한다. 이들은 이를 접촉함으로써 위치를 나타낸다. 만약 이들은 부정확한 위치를 접촉한다면, 시각적 및 잘 들리는 신호가 발생한다[레드 크로스(red cross)는 상기 위치 상에 나타내고, 버저 소리가 나타낸다]. 상기 환자는 그리고 난 다음에 두 번째 라운드를 선택하는 것을 필요로 한다. 이러한 과정은, 상기 환자가 이들의 정확한 위치에 4 가지의 모든 타겟을 정확하게 배치할 때까지 계속한다. 모든 8 개의 패턴은 정확하게 배치된 경우에, 상기 두 번째 라운드가 시작된다. 두 번째 라운드에서, 상기 패턴은 동일한 위치에 남아있지만, 상기 스크린의 중심에서 표시의 이들의 순서는, 상기 첫 번째 라운드(임의적임)의 순서와 상이하다. 상기 정확한 위치에서 각각의 타겟을 배치하는 과정은 상기 첫 번째 라운드에서 이들 실행함으로써 진행된다. 상기 두 번째 라운드가 완료된 때에, 상기 동일한 과정은 라운드가 진행됨으로써 반복되고, 이들의 정확한 위치에서 상기 패턴을 배치하는데에서 만들어진 오류의 수가 감소한다. 투여 시간은 건강한 자원봉사자에서 대략 5 분이다. 정신분열증을 가지는 환자는 약 12 분 내에 상기 과제를 완료하기 위해 예측될 것이다.

[0467] 약력학적 분석에 대한 통계적 방법

[0468] 활동성(activity)의 측정은, 하기와 같이 상기 효과 곡선(AUEC) 4-10 하의 후 투여 영역(post dose Area)의 통계학적 분석으로부터 획득되었다: 변수는, 임의적인 효과로서 환자에 대해, 및 치료 그룹, 기간 및 고정된 효과로서의 배열(sequence), 범위에 대한 기간-특정한 베이스라인 수치에 대해 조정된 선형 혼합된 효과 모델의 수단에 의해 별도로 분석되었다. 상기 규모(scale)에 대한 상기 기간-특이적인 베이스라인 수치는, 상기 기간-특정한 Day-1 수치의 평균 및 상기 예비-투여량 수치로부터 획득되었다. 각각의 B-5 투여 그룹 및 플라세보 사이의 상기 평균 치료 차이점(및 이의 95% CI)은, 상기 모델로부터 획득되었다. 상기 효과 크기는 상기 설명되지 않는 오차(residual error)의 두 번의 추정된 변화량의 제곱근으로 상기 평균 치료 차이점을 나눔으로써 획득되었다. 상기 단락에서 정의된 바와 같은, 활동성은, CPAL의 상기 유효 크기로부터 평가되었다.

[0469] 실시예 1 : B-5 치료에 반응하는 환자의 부분집합(subset)이 존재함을 확인하기 위해 설정된 연구

[0470] B-5 치료에 대해 반응하는 환자의 부분집합을 확인하기 위하여, 상기 CPAL 평가를 사용하여 29 명의 개인의 집단에서 연구가 실행되었다. 상기 목적은, 이러한 연구에서 B-5 효율 및 상기 CYP1A2 유전자에서 유전적 변이체 rs2069514 (SEQ IDs NO. 1 및 2) 사이의 관계를 조사하기 위한 것이다. 연구에서, B-5 모노-푸마레이트는 실시예 E에 기재된 바와 같이 경질 젤라틴 캡슐의 형태로 사용되었다.

[0471] 임상적인 샘플: 29 명의 개인으로부터의 게놈의 DNA는, *Gentra Systems, Inc.* (Minneapolis, MN)의 설명서에 따라 전체 혈액으로부터 추출되었다.

[0472] 유전형질 분석 : 29 개의 DNA 샘플의 전체는, 상기 CYP1A2 유전자에서 rs2069514 (SEQ IDs NO. 1 및 2)에 대한 유전자형이었다. 유전형질은, ABI 7900 sequencer에서 TaqMan Assays-by-Design and Assays-on-Demand (Applied Biosystems, Foster City, CA)를 사용하여 실행되었다. 유전형질은 제조자의 지시서에 따라 1 ng의 게놈의 DNA가 사용되었다.

[0473] 통계학적 분석 : 임의적인 효과로서 대상 및 공변인(covariate)으로서 베이스라인 수치, 고정된 효과로서 서열, 기간 및 치료를 포함하는 혼합된 효과 모델이 사용되었다(A mixed effect model including sequence, period and treatment as fixed effects, baseline value as covariate and subject as random effect was used). 상기 효과 크기는, 잔여 오류의 두 번의 추정된 분산의 제곱근으로 나눈 추정된 평균 B-5-플라세보 처리에서의

차이점으로 결정되었다(The effect size was determined by the difference in estimated means B-5-Placebo Treatment divided by the square root of twice the estimated variance of the residual error). 베이스라인 질병 심각성은 나이, 성별, 교육 기간, 및 흡연 경력에 대해 조절된 ANCOVA(공분산의 분석)에 의해 분석되었다.

[0474] **결과** : 상기 *CYP1A2* SNP rs2069514-(A/A or A/G)의 상기 "A" 변이체(SEQ ID NO. 1)에 대한 동형접합성 또는 이형접합성이 있는 환자는, 표 1에 나타낼 수 있는 바와 같이, 플라세보(2 mg: $p=0.018$, 15 mg: $p=0.0023$, 및 100 mg: $p=0.0043$)와 비교된, "시각 학습 및 기억(visual learning and memory)"(CPAL)에서 B-5에 대한 현저한 반응성을 나타내었다. 상기 세 가지의 치료 무기(three treatment arms)에서의 유효 크기는 각각 0.68, 0.91 및 0.83이다. 이에 반하여, 상기 *CYP1A2* SNP rs2069514-G/G의 상기 "G" 변이체(SEQ ID NO: 2)에 대한 동형접합성인 환자는, 표 2에 나타낸 바와 같이, 인지 기능에서 어떠한 현저한 개선을 나타내지 않았다. 상기 결과는, 상기 *CYP1A2* SNP rs2069514의 "AA" 및 "AG" 유전자형이 정신분열증을 가지는 환자에서 B-5에 대한 임상적인 반응의 예측가능한 마커임을 나타내었다. 다른 방식으로 나타내면, 상기 *CYP1A2* SNP rs2069514-G(SEQ ID NO. 2)의 상기 "GG" 유전자형이, 정신분열증을 가지는 환자에게 B-5에 대한 임상적인 반응의 음성적인 예측가능한 마커임을 나타낸다.

[0475] [표 1]

CYP1A2 유전자형 AA+AG (n=14)에 의한 CogState™ 테스트 배터리의 1차 임상적 중점 CPAL 평가

CogState 도메인	치료 (treatment)	추정된 평균 AUC 4-10	플라세보 - B-5		
			유효 크기	(95% CI)	P-수치*
	전체				0.0089
CPAL - AUC4-10 (Total # errors x Hours)	플라세보	523.03			
	B-5 2mg	411.15	0.68	(0.124, 1.226)	0.018
	B-5 15mg	372.82	0.91	(0.352, 1.462)	0.0023
	B-5 100mg	384.9	0.83	(0.283, 1.385)	0.0043

[0476]

[0477] [표 2]

CYP1A2 유전자형 GG (n=15)에 의한 CogState™ 테스트 배터리의 1차 임상적 중점 CPAL 평가

CogState 도메인	치료	추정된 평균 AUC 4-10	플라세보-B-5		
			유효 크기	(95% CI)	P-수치*
	전체				0.8048
CPAL - AUC4-10 (Total # errors x Hours)	플라세보	451.79			
	B-5 2mg	414.75	0.15	(-0.407, 0.708)	0.59
	B-5 15mg	481.4	-0.12	(-0.685, 0.445)	0.6706
	B-5 100mg	457.45	-0.02	(-0.582, 0.536)	0.9344

[0478]

- [0479] 하기의 부분은 이러한 기술과 관련하여 추가적인 측면을 나타낸 것이다:
- [0480] 실시예 A : 5-클로로-2-(4-메틸페닐)피리딘의 제조:
- [0481] 질소 2,5-디클로로-피리딘(40g, 270 mmol) 하에, 4-메틸페닐붕산(4-methylphenylboronic acid)(39 g, 289 mmol) 및 비스트리페닐포스핀-팔라듐(II) 디클로라이드(1.14 g; 1.6 mmol)는, 35 내지 55 °C에서 대략 30 min 동안 물(258 g)/THF(117g)에서 현탁되었다. 물(143 g)에서 제삼인산칼륨(tripotassium phosphate)(143.4 g, 676 mmol)의 용액은, 대략 60 내지 120 min 동안 35 내지 55 °C에 첨가되었고, 55 °C는 또 다른 대략 30 내지 45 min 동안 유지되었다. 물(22.9 g)에서 더 많은 제삼인산칼륨(22.9 g, 108 mmol)은 대략 30 min의 기간 동안 첨가되었고, 상기 온도는 또 다른 대략 2 h 내에 상기 반응을 완료하기 위해 55 내지 60 °C로 상승되었다.
- [0482] 추출하는 팔라듐 제거를 위해, 물(115 g)에서 시스템의 용액(ca.16 g)은 60 내지 55 °C에서 상기 반응 혼합물에 첨가되었다. 55 °C에서 대략 1 h 후에, 상기 이상의 반응 혼합물(biphasic reaction mixture)은 셀프릭 여과 보조제(celflock filter aid)(2 내지 5 g)의 패드 상에 여과에 의해 명확해졌고, THF/물 혼합물(110 g/75 g)은 행구기 위해 사용되었다. 상기 조합된 여과액(combined filtrates)의 층은 25 °C에서 분리되었고, 물 층을 포함하는 상기 염은 THF (1 x 57 g)으로 추출되었다. 상기 조합된 THF 층은 에탄올 94 %(195 g)으로 희석되었고, THF(175 내지 250 g)의 벌크를 제거하기 위해, 45 °C의 커버 온도(jacket temperature)에서 환산 압력(300 - 200 mbar) 하에 증류를 의해 농축되었다. 잔여하는 생산물 용액에, 추가적인 에탄올(97 g)이 첨가되었고, 45 내지 55 °C에서 물(565 g)은 결정화를 유도하고 유지하기 위해 대략 60 min의 기간 동안에 서서히 첨가되었다. 5-클로로-2-(4-메틸페닐)피리딘(52.5 g; 이론의 95 %; 순도 > 95 %; Pd < 25ppm)을 수득하기 위해, 30 min 후에, 상기 온도는 대략 90 -120 min에서 대략 20 °C로 낮아졌고, 추가적인 시간 후에, 그러한 온도에서 상기 고형물은 여과에 의해 수집되었고, 에탄올/물 1:2로 세척되었고, 환산 압력 하에서 건조되었다.
- [0483] 실시예 B : 유리 형태(free form) 및 푸마레이트 염 형태로 (R)-3-(6-(4-메틸페닐)-피리딘-3-일옥시)-1-아자-비시클로[2.2.2]옥탄의 제조
- [0484] 실시예 B1 : 유리 형태의 형성:
- [0485] 질소 하에, DMSO(792 g)에서 3R-퀴누클리디놀(3R-quinuclidinol)(43.8 g, 0.34 mol)에 칼륨 tert-부톡사이드(butoxide)(210 g, 0.375 mol)의 대략 20 % THF 용액이 첨가되었고, 환산 압력 하에서 대략 40 내지 45 °C에서, 상기 THF 용매는 증류되어 제거되었다. 상기 반응 혼합물의 온도는 90 °C로 상승되었고, 상기 고체 5-클로로-2-(4-메틸페닐)피리딘(61.2 g, 0.30 mol)은 적어도 4 부분(portions)으로 서서히 첨가되었다. 상기 온도는 대략 100 내지 105 °C에서 추가적으로 증가되었고, 이러한 온도에서 적어도 또 다른 3 시간 후에, (R)-3-(6-(4-메틸페닐)-피리딘-3-일옥시)-1-아자-비시클로[2.2.2]옥탄에 대한 반응이 완료되었다.
- [0486] 물(150 g)은 60-25 °C 에서 상기 반응 혼합물에 첨가되었고, 상기 온도는 대략 60 min에서 대략 20 °C로 서서히 낮아지고, 추가적인 물(210 g)이 첨가되었다. (R)-3-(6-(4-메틸페닐)-피리딘-3-일옥시)-1-아자-비시클로[2.2.2]옥탄(56.3 g, 이론의 63 %)을 수득하기 위해, 이러한 온도에서 적어도 또 다른 추가적인 2 시간 후에, 상기 섬세한 고형물(fine solids)은 여과에 의해 수집되었고, DMSO/물(대략 322 g; 2:1 혼합물), 물(500 g) 및 물/에탄올(대략 500g; 9:1 혼합물)으로 연속적으로 세척되었고, 환산 압력 하에서 60 °C에서 건조되었다.
- [0487] 실시예 B2 : 푸마레이트 염 형태의 형성:
- [0488] 65 °C에서 에탄올(330g)/물(21g)에서 (R)-3-(6-(4-메틸페닐)-피리딘-3-일옥시)-1-아자-비시클로 [2.2.2] 옥탄(39.6 g; 0.135 mol) 및 푸마르산(16.4g, 0.141 mol)의 분명한 용액(clear solution)에 tert.-부틸메틸에테르(142.5 g)가 첨가되었고, 상기 반응 혼합물은 대략 60 min에서 23 °C로 냉각되었다. 추가적으로 tert.-부틸메틸에테르(170.6 g)가 첨가되었다. (R)-3-(6-(4-메틸페닐)-피리딘-3-일옥시)-1-아자-비시클로[2.2.2]옥탄 하이드로젠푸마레이트(hydrogenfumarate)(43.8 g, 이론의 79 %)를 수득하기 위해, 적어도 또 다른 2 시간 후에, 상기 고형물은 여과에 의해 수집되었고, 에탄올/tert.부틸메틸에테르(153 g; 1.1 혼합물)로 세척되었고, 환산 압력 하에서 55 내지 60 °C로 건조되었다.
- [0489] 실시예 C : 유리 형태 및 푸마레이트 염 형태로 (R)-3-(6-(4-메틸페닐)-피리딘-3-일옥시)-1-아자-비시클로 [2.2.2]옥탄의 제조 실시예 C1 : 프리 형태의 형성:
- [0490] 질소 하에서, DMSO (320g)에서 3R-퀴누클리디놀(41.4 g, 0.325 mol)에 톨루엔(201 g)에서 5-클로로-2-(4-메틸페닐)피리딘(51 g, 0.250 mol)의 용액이 첨가되었다. 상기 온도는 대략 100 내지 105 °C로 서서히 증가되었고, 잔여 물은, 만약 있다면, ca. 45 min 동안 물 트랩(water trap)에서 환산 압력 하에서 환류시킴으로써 제거되었

다. 대략 90 min의 기간 동안에, 대략 20 % THF 용액의 칼륨 tert-부톡사이드(158.8 g, 0.283 mol)는 지속적으로 첨가되면서, 상기 THF 용매를 서서히 증류하여 제거하였다(the THF solvent distills off). 대략 100 내지 105 °C에서 다른 2 내지 5 시간 후에, (R)-3-(6-(4-메틸페닐)-피리딘-3-일옥시)-1-아자-비시클로[2.2.2]옥탄에 대한 반응은 완료되었다.

[0491] 물(293 g)은 60-25 °C에서 반응 혼합물에 첨가되었다. 상기 층은 분리되었고, 상기 톨루엔 층은 물(2 x 42 g)로 세척되었다. 상기 톨루엔 용액은 ca. 45-60 min 동안 물 트랩(water trap)에서 환산 압력 하에서 환류시킴으로써 ca. 60 °C에서 건조되었다.

[0492] 실시예 C2 : 푸마레이트 염 형태의 형성:

[0493] 실시예 C1의 상기 톨루엔 용액에, ca. 50-55 °C에서, 톨루엔(97 g) 및 EtOH 94 %(22 g)에서 푸마르산(26.1 g, 0.9 eq)의 슬러리가 서서히 첨가되었다. (R)-3-(6-(4-메틸페닐)-피리딘-3-일옥시)-1-아자-비시클로[2.2.2]옥탄 히드록젠푸마레이트(84.8g; 이론의 82 %, 실시예 C1에 사용된 5-클로로-2-(4-메틸페닐)피리딘의 양을 기초로 함)를 수득하기 위해, 추가적인 톨루엔(97 g)은 행굼(rinsing)을 위해 첨가되었고, 대략 120-180 min에서 대략 20 °C로 서서히 낮아졌다. 적어도 또 다른 1 시간 후에, 상기 고형물은 여과에 의해 수집되었고, 물 포화된 톨루엔(2 x 104 g)으로 세척되었고, 환산 압력 하에 60 °C에서 건조되었다.

[0494] 실시예 D : 결정질 형태(crystalline form)에서 (R)-3-(6-(4-메틸페닐)-피리딘-3-일옥시)-1-아자-비시클로[2.2.2]옥탄의 모노-푸마레이트 염의 제조

[0495] 유리 염기 형태로 500 mg의 (R)-3-(6-(4-메틸페닐)-피리딘-3-일옥시)-1-아자-비시클로[2.2.2]옥탄은 20 ml 이소프로필 알코올에 현탁되었다. 푸마르산의 화학양론 양(stoichiometric amount)이 첨가되었다. 상기 결과적으로 생성된 용액은 14 시간 동안 주위 온도에서 교반되었다. 상기 침전물(precipitate)은 여과에 의해 수집되었다.

[0496] 실시예 D1 : 접종된 결정화(seeded crystallization)에 의한 결정질 형태에서 (R)-3-(6-(4-메틸페닐)-피리딘-3-일옥시)-1-아자-비시클로[2.2.2]옥탄의 모노-푸마레이트 염의 제조

[0497] (R)-3-(6-(4-메틸페닐)-피리딘-3-일옥시)-1-아자-비시클로 [2.2.2]옥탄의 7.3 g 모노-푸마레이트(순도 > 98 %; 예를 들어, 실시예 C2에 기재된 바와 같이 제조됨)는 약 50 °C에서 에탄올(42.9 g)/이소프로판올(8.5 g)/물(7.2 g)에 용해되었고, 여과에 의해 명확해졌고, 약 50 °C의 온도에서 여과된 삼차-부틸메틸에테르(tertiary-butylmethylether)(118.4g)에 약 8 시간의 기간 동안 이러한 온도에서 서서히 첨가되었다. 약 25 %의 상기 여과물이 첨가된 후에, 이소프로판올(0.1 ml)에서 (R)-3-(6-(4-methylphenyl)-pyridin-3-yloxy)-1-azabicyclo[2.2.2]octane의 상기 모노-푸마레이트(6mg, prepared e.g. as described in Example C2)의 종자 결정(seed crystals)의 울트라소니피케이티드 현탁액(ultrasonificated suspension)은 결정화를 유도하기 위해 첨가되었다. 상기 생산물 현탁액은 50 °C에서 또 다른 1 시간 동안 유지되었고, 8 시간 동안 0 °C로 냉각되었다. (R)-3-(6-(4-메틸페닐)-피리딘-3-일옥시)-1-아자-비시클로[2.2.2]옥탄의 상기 모노-푸마레이트(5.85 g; 이론의 81 %; 순도 > 99.5 %)를 수득하기 위해, 이러한 온도에서 또 다른 1 시간 후에, 상기 고형물은 여과에 의해 분리되었고, 이소프로판올/삼차-부틸메틸에테르(40 ml, 1:1 혼합물)로 세척되었고, 환산 압력 하에서 약 50 °C로 건조되었다.

[0498] 실시예 E: 경질 캡슐

[0499] (R)-3-(6-(4-메틸페닐)-피리딘-3-일옥시)-1-아자-비시클로[2.2.2]옥탄의 상기 모노-푸마레이트의 유효 성분 0.5, 5 또는 25 mg으로서 각각을 포함하는 경질 젤라틴 캡슐을 하기와 같이 제조할 수 있다:

캡슐 충전(capsule fill)을 위한 성분	0.5 mg 캡슐에 대한 % (w/w)	5 mg 캡슐에 대한 % (w/w)	25 mg 캡슐에 대한 % (w/w)
(R)-3-(6-(4-메틸페닐)-피리딘-3-일옥시)-1-아자-비시클로[2.2.2]옥탄의 모노-푸마레이트	0.46	4.65	23.23
락토오스 모노하이드레이트 (Lactose monohydrate)	65.24	61.05	42.47
미정질 셀룰로오스	25.00	25.00	25.00
하이프로멜로스 (Hypromellose)	2.50	2.50	2.50
소듐 크로스카르멜로스 (Sodium croscarmellose)	6.00	6.00	6.00
콜로이드성 이산화규소 (Colloidal silicon dioxide)	0.30	0.30	0.30
스테아르산 마그네슘	0.50	0.50	0.50
정제된 물*	q.s.	q.s.	q.s.

* 공정 동안에 제거됨

[0500]

[0501]

제조 공정 : (R)-3-(6-(4-메틸페닐)-피리딘-3-일옥시)-1-아자-비시클로[2.2.2]옥탄의 상기 모노-푸마레이트, 락토오스 모노하이드레이트, 미정질 셀룰루오스, 소듐 크로스카르멜로스의 일부 및 하이프로멜로스는 고전단 혼합기 보울(high shear mixer bowl)에서 건조 혼합되었고, 과립화하는 유체(granulating fluid)(정제된 물)이 첨가되었다. 상기 과립화가 완료된 후에, 상기 습윤 과립은 유체 베드 건조기(fluid bed drier)에서 건조되었고, 상기 건조 과립은 분쇄되었다. 상기 잔여하는 소듐 크로스카르멜로스 및 콜로이드성 이산화규소는 적합한 체를 통과하고, 상기 건조된 입자상 물질에 첨가되었고, 적합한 블렌딩 셸(blending shell)에서 혼합되었다. 이러한 것은, 상기 블렌딩 셸 내로 적합한 체를 통해 상기 분쇄된 과립의 일부와 상기 소듐 크로스카르멜로스 및 상기 콜로이드성 이산화규소를 공동-체를 거름으로써 성취되었다. 유사하게, 체로 걸러진 스테아르산 마그네슘의 상기 필요로 하는 양은 상기 벌크 과립(bulk granule)에 첨가되었고, 상기 동일한 블렌딩 셸에서 혼합되었다. 이러한 최종 혼합물(blend)은 자동화된 장치를 사용하여 캡슐 내로 캡슐화되었다. 캡슐 충전물 대 비어있는 캡슐 껍질의 중량 비율은 2 : 1 이었다.

[0502]

실시예 F : 정제

[0503]

실시예 F1 : 필름-코팅된 정제

[0504]

예를 들어, 0.5 mg의 (R)-3-(6-(4-메틸페닐)-피리딘-3-일옥시)-1-아자-비시클로[2.2.2]옥탄의 상기 모노-푸마레이트를 포함하는 필름-코팅된 정제는, 하기와 같이 제조될 수도 있다:

[0505]

예비-혼합(pre-mix)의 제조:

[0506]

(R)-3-(6-(4-메틸페닐)-피리딘-3-일옥시)-1-아자-비시클로[2.2.2]옥탄(예를 들어, 대략 0.7 %)의 모노-푸마레이트 및 옥수수 녹말(예를 들어, 대략 13 %)에서 체중측정, 툴블 블렌더(tumble blender)(대략 100-300 회전)에서 혼합하고, 대략 0.25 내지 1.0 mm 메쉬-크기의 체를 통과한다(Weigh-in mono-fumarate of (R)-3-(6-(4-methylphenyl)-pyridin-3-yloxy)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane and maize starch, mix in a tumble blender, pass through a sieve of approx. 0.25-1.0 mm mesh-size). 툴블 블렌더에서의 혼합한다(대략 100-300 회전).

[0507]

최종 블렌드의 제조:

[0508]

상기 예비-혼합물에, 미정질 셀룰로오스(예를 들어, 대략 25 %), 분무된 락토오스(예를 들어, 대략 68 %), 소듐-카복시메틸셀룰로오스 XL(예를 들어, 대략 2 %) 및 에어로실(Aerosil)(예를 들어, 대략 0.5 %)을 첨가하고, 툴블 블렌더에서 혼합한다(대략 100-300 회전). 이러한 혼합물을 대략 0.5-1.0 mm 메쉬-크기의 체를 통해 통과하고 또 다시 혼합한다(대략 100-300 회전).

[0509]

대략 0.5 내지 1.0 mm 메쉬-크기에서 핸드 체(hand sieve)를 통해 상기 소듐-스테아릴-푸마레이트(예를 들어, 대

략 1.5 %)를 첨가하였고, 톱블 블렌더에서 혼합한다(대략 30-150 회전).

[0510] 압축 :

[0511] 윤전기(rotary press)에서, 투여량 특정한 압형(dosage specific tooling)(예를 들어, 대략 6 mm, 둥근, 곡선)을 사용하여 대략 100 mg의 코어(core)로 상기 최종 블렌드를 압축한다.

[0512] 코팅:

[0513] 기본적인 코팅을 가지는 물에서 현탁액을 제조하고, 검은색, 붉은 색, 노란 색 및/또는 흰색을 사용 전에 혼합한다. 천공된 코팅 팬(perforated coating pan)에서 상기 수득된 코어를 코팅하고, 건조한다.

[0514] 실시예 F2 : 이중층 필름-코팅된 정제

[0515] 예를 들어, 2.5 mg의 (R)-3-(6-(4-메틸페닐)-피리딘-3-일옥시)-1-아자-비시클로[2.2.2]옥탄의 모노-푸마레이트를 포함하는 이중층 필름-코팅된 정제가 하기와 같이 제조될 수도 있다:

[0516] 최종 활성 블렌드:

[0517] (R)-3-(6-(4-메틸페닐)-피리딘-3-일옥시)-1-아자-비시클로[2.2.2]옥탄 굵은(coarse)(예를 들어, 대략 15.5 %)의 모노-푸마레이트, 미정질 셀룰로오스(예를 들어, 대략 25 %), 분무된 락토오스(예를 들어, 대략 53 %), 소듐-카르복시메틸셀룰로오스 XL(예를 들어, 대략 3 %) 및 에어로질(예를 들어, 대략 0.5 %)에서 체중측정, 톱블 블렌더(대략 100-300 회전)에서 혼합한다. 대략 0.5 내지 1.0 mm 메쉬-크기의 체를 통과하고 또 다시 혼합한다(대략 100-300 회전).

[0518] 대략 0.5 내지 10 mm에서 손 체를 통해 상기 Na-스테아릴-푸마레이트(예를 들어, 대략 3 %)를 첨가하고, 톱블 블렌더에서 혼합한다(대략 30 내지 150 회전).

[0519] 최종 플라세보 블렌드:

[0520] 미정질 셀룰로오스(예를 들어, 대략 26 %), 분무된 락토오스(예를 들어, 대략 69 %), 소듐-카르복시메틸셀룰로오스 XL(예를 들어, 대략 1.9 %) 및 에어로질(예를 들어, 대략 0.5 %)에서 체중측정, 톱블 블렌더(대략 100-300 회전)에서 혼합한다. 대략 0.5 내지 1.0 mm 메쉬-크기의 체를 통해 이러한 혼합물을 통과하고 또 다시 혼합한다(대략 100-300 회전).

[0521] 대략 0.5 내지 10 mm에서 손 체를 통해 상기 소듐-스테아릴-푸마레이트(예를 들어, 대략 3 %)를 첨가하고, 톱블 블렌더에서 혼합한다(대략 30 내지 150 회전).

[0522] 압축:

[0523] 윤전기에서, 투여량 특정한 압형(dosage specific tooling)(예를 들어, 대략 6 mm, 둥근, 곡선)을 사용하여, 하나의 활성 층(대략 22.5 mg) 및 하나의 플라세보 층(대략 77.5 mg)을 가지는 대략 100 mg의 이중층 정제 코어로 상기 최종 블렌드를 압축한다.

[0524] 코팅:

[0525] 기본적인 코팅을 가지는 물에서 현탁액을 제조하고, 검은색, 붉은 색, 노란 색 및/또는 흰색을 사용 전에 혼합한다. 천공된 코팅 팬에서 상기 수득된 코어를 코팅하고, 건조한다.

[0526] 실시예 F3: 필름-코팅 정제

[0527] 예를 들어, 50 mg의 (R)-3-(6-(4-메틸페닐)-피리딘-3-일옥시)-1-아자-비시클로[2.2.2]옥탄의 상기 모노-푸마레이트를 포함하는 필름-코팅된 정제는, 하기와 같이 제조될 수도 있다:

[0528] 최종 블렌드:

[0529] (R)-3-(6-(4-메틸페닐)-피리딘-3-일옥시)-1-아자-비시클로[2.2.2]옥탄 굵은(coarse)(예를 들어, 대략 15.5 %)의 모노-푸마레이트, 미정질 셀룰로오스(예를 들어, 대략 25 %), 분무된 락토오스(예를 들어, 대략 53 %), 소듐-카르복시메틸셀룰로오스 XL(예를 들어, 대략 3 %) 및 에어로질(예를 들어, 대략 0.5 %)에서 체중측정, 톱블 블렌더(대략 100-300 회전)에서 혼합한다. 대략 0.5 내지 1.0 mm 메쉬-크기의 체를 통해 이러한 혼합물을 통과하고 또 다시 혼합한다(대략 100-300 회전).

[0530] 대략 0.5 내지 10 mm에서 손 체를 통해 상기 소듐-스테아릴-푸마레이트(예를 들어, 대략 3 %)를 첨가하고, 톱블

블렌더에서 혼합한다(대략 30 내지 150 회전).

[0531]

압축:

[0532]

윤전기에서, 투여량 특정한 압형(예를 들어, 대략 15 * 5.9 mm, 둥근, 곡선)을 사용하여 코어로 상기 최종 블렌드를 압축한다.

[0533]

코팅:

[0534]

기본적인 코팅을 가지는 물에서 현탁액을 제조하고, 검은색, 붉은 색, 노란 색 및/또는 흰색을 사용 전에 혼합한다. 친공된 코팅 팬에서 상기 수득된 코어를 코팅하고, 건조한다.

[0535]

참고문헌

1. Chini B, Raimond E, Elgoyhen AB, Moralli D, Balzaretto M, Heinemann S (1994). - Molecular cloning and chromosomal localization of the human alpha 7-nicotinic receptor subunit gene (CHRNA7). *Genomics* 19: 379-381.
2. Freedman R, Hall M, Adler LE, Leonard S (1995). - Evidence in postmortem brain tissue for decreased numbers of hippocampal nicotinic receptors in schizophrenia. *Biological.Psychiatry* 38: 22-33.
3. Freedman R, Coon H, Myles-Worsley M, Orr-Urtreger A, Olincy A, Davis A, Polymeropoulos M, Holik J, Hopkins J, Hoff M, Rosenthal J, Waldo MC, Reimherr F, Wender P, Yaw J, Young DA, Breese CR, Adams C, Patterson D, Adler LE, Kruglyak L, Leonard S, Byerley W (1997). - Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. - *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 94: 587-592.
4. Goldberg TE, Goldman RS, Burdick KE, Malhotra AK, Lencz T, Patel RC, Woerner MG, Schooler NR, Kane JM, Robinson DG (2007). - Cognitive improvement after treatment with second-generation antipsychotic medications in first-episode schizophrenia: is it a practice effect? - *Archives of General Psychiatry* 64: 1115-1122.
5. Green MF (1996). - What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia?. *American Journal of Psychiatry* 153: 321-330.
6. Green MF (2007). - Cognition, drug treatment, and functional outcome in schizophrenia: a tale of two transitions. *American Journal of Psychiatry* 164: 992-994.
7. Harvey PD, Green MF, Keefe RS, Velligan DI (2004). - Cognitive functioning in schizophrenia: a consensus statement on its role in the definition and evaluation of effective treatments for the illness. *Journal of Clinical Psychiatry* 65: 361-372.
8. Keefe RS, Bilder RM, Davis SM, Harvey PD, Palmer BW, Gold JM, Meltzer HY, Green MF, Capuano G, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Davis CE, Hsiao JK, Lieberman JA, CATIE I, - Neurocognitive Working Group (2007). - Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. - *Archives of General Psychiatry* 64: 633-647.
9. Leonard S, Gault J, Hopkins J, Logel J, Vianzon R, Short M, Drebing C, Berger R, Venn D, Sirota P, Zerbe G, Olincy A, Ross RG, Adler LE, Freedman R (2002). - Association of promoter variants in the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor subunit gene with an inhibitory deficit found in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 59: 1085-1096.

[0536]

[0537]