(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0145397
(43) 공개일자 2023년10월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4985 (2006.01) *A61K 38/27* (2019.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/4985 (2013.01)
A61K 38/27 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7030735
(22) 출원일자(국제) 2022년02월11일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년09월08일
(86) 국제출원번호 PCT/NZ2022/050017
(87) 국제공개번호 WO 2022/173315
국제공개일자 2022년08월18일
(30) 우선권주장
63/148,962 2021년02월12일 미국(US)

(71) 출원인
뉴렌 파마슈티컬즈 리미티드
뉴질랜드, 1010, 오클랜드 콰이 스트리트 188, 에이치에스비씨 타워, 레벨 15, 오피시즈 오브 론디즈 조던
(72) 발명자
글래스 로렌스 어윈
미국, 메릴랜드 21530, 플린트스톤, 쿤츠 로드 엔이 25005
코그램 파트리시아
영국, 옥스포드 오엑스4 4제이비, 코트랜드 로드 70
(74) 대리인
허용록

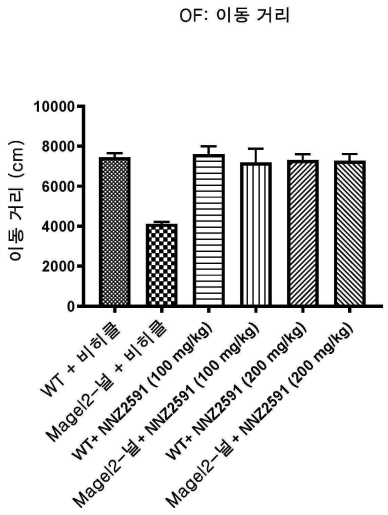
전체 청구항 수 : 총 34 항

(54) 발명의 명칭 **프라더-윌리 증후군의 치료**

(57) 요 약

본 개시내용은 일반적으로 치료학적 유효량의 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 입체이성질체 또는 전구약물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 프라더-윌리 증후군 (prader-willi syndrome; PWS)을 치료하는 방법 및 용도, 또는 본원에 기술된 약제의 제조에 사용하기 위한 용도에 관한 것이다.

대 표 도 - 도2



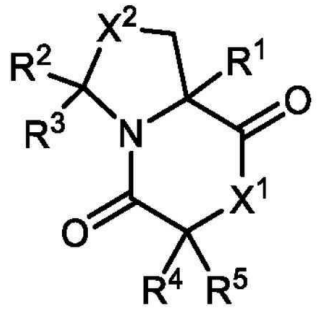
(52) CPC특허분류
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 43/00 (2018.01)
C07D 487/04 (2022.08)
A61K 2300/00 (2023.05)

명 세 서

청구범위

청구항 1

치료학적 유효량의 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 입체이성질체 또는 전구약물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 프라더-윌리 증후군(prader-willi syndrome)을 치료하는 방법:



화학식 I;

상기 식에서,

X^1은 NR', O 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

X^2는 CH_2, NR', O 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R^1, R^2, R^3, R^4 및 R^5는 수소, 할로겐, -OR', -SR', -NR'R', $-NO_2$, -CN, -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)NR'R', -C(NR')NR'R', 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 3-10-원 카르보사이클, 및 3-10-원 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고,

여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 3-10-원 카르보사이클 및 3-10-원 헤테로사이클은 비치환되거나, 또는 할로겐, -OR', -SR', -NR'R', $-NO_2$, -CN, -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)NR'R', -C(NR')NR'R', 알킬, 헤테로알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

여기서 각각의 R'은 수소, 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 3-10-원 카르보사이클 및 3-10-원 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

또는 R^4 및 R^5는 함께 취해질 때, $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$이고, 여기서 n은 0 내지 6의 정수이고;

또는 R^2 및 R^3는 함께 취해질 때, $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$이고, 여기서 n은 0 내지 6의 정수이고;

단, R^1이 CH_3이고, R^2가 수소이고, R^3이 수소이고, R^4가 수소인 경우, R^5는 벤질이 아니고; R^1이 수소인 경우, R^2 및 R^3 중 적어도 하나는 수소가 아님.

청구항 2

제1항에 있어서, R^1은 수소, $-CH_3$ 및 $-CH_2CHCH_2$로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R^2는 수소 및 $-CH_3$로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 수소 및 $-CH_3$로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, X^1은 NH인, 방법.

청구항 6

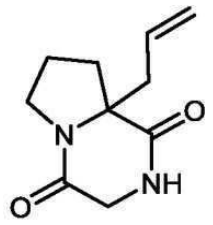
제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, X^2는 CH_2 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 및 R^5는 각각 수소이거나, 또는 함께 취해질 때 $-CH_2-(CH_2)_3-CH_2-$ 및 $-CH_2-(CH_2)_2-CH_2-$로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물은 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법:



화학식 II

,



화학식 III

, 및

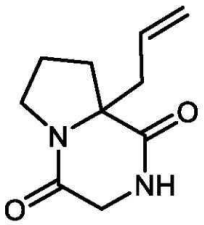


화학식 IV

.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 II인, 방법:



화학식 II

.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료는 프라더-윌리 증후군의 하나 이상의 증상의 가능성 또는 중증도를 예방하거나 감소시키는 것을 포함하는, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프라더-윌리 증후군은 유전자 검사, 혈청 내 IGF-1, 총 IGF-1, 프리 IGF-1, (IGFBP에) 결합된 IGF-1, 뇌척수액 (CSF) 내 IGF-1, 총 IGF-1, 프리 IGF-1, 혈청 내 IGFBP, 혈청 내 IGFBP-1, -2, -3, -4, -5, -6, CSF 내 IGFBP, CSF 내 IGFBP-1, -2, -3, -4, -5, -6, 혈당, 혈중 지질 (HDL, LDL, VLDL, 트리글리세라이드), 인슐린 저항성에 대한 항상성 모델 평가 (HOMA-IR), 체지방 지수 (BMI) 및 체지방 평가 (BFA)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 임상 테스트를 사용하여 평가되는, 방법.

청구항 12

제10항 또는 제11항에 있어서, 상기 증상의 중증도는 임상 시험을 위한 과식증 설문지 (HQ-CT), 중증도의 전반적인 임상적 인상 (CGI-S), 전반적인 임상적 인상 변화 (CGI-I), 간병인의 전반적인 인상 변화 (CaGI-I), 비정상적인 행동 체크리스트 (ABC) 및 ABC 하위척도, 사회적 반응 척도, 반복 행동 척도 - 개정판 (RBS-R), PWS 불안 및 고통 설문지 (PADQ), 장내 미생물 조성 (16S 또는 기타 시퀀싱 방법), 어린이의 예일-브라운 강박 척도 (CY-BOCS) 및 몬테피오레 아인슈타인 경직 척도-개정판-PWS (MERS-R-PWS)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 임상 테스트를 사용하여 평가되는, 방법.

청구항 13

제10항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프라더-윌리 증후군과 관련된 증상 또는 소견은 조기 성장 부전, 과도한 식욕 (과식증), 비만, 제2형 당뇨병, 상승된 혈중 인슐린, 대사 증후군, 다발성 내분비 이상, 근육긴장저하, 성선기능저하증, 수면 장애, 수면 무호흡증, 언어 장애, 통증 감수성 감소, 뼈 건강 불량, 사시, 탈색소, 위장관 운동 감소, 척추 측만증, 부신 기능 부전, 발작, 갑상선 기능 저하증, 저혈당증, 저성선자극성 성선기능저하증(hypogonadotropic hypogonadism), 뚜렷한 안면 특징, 경도 내지 중등도의 지적 및 학습 장애, 인지 장애, 신경 행동 장애, 지적 장애, 인지 경직, 고조된 불안, 심한 성질 폭발, 강박 행동, 자해 행동, 정신 질환, 자폐증 증상 및 성장 호르몬 결핍증 (GHD)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물은 치료제와 조합되어 투여되는, 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 치료제는 재조합 인간 성장 호르몬 (rhGH), 인간 성장 호르몬, 재조합 인간 IGF-1 (rhIGF-1), IGF-1, IGF-2, 임의의 IGF 결합 단백질 (IGFBP), IGFBP-3, 인슐린, 임의의 스타틴, 임의의 식욕억제제, 형질전환 성장 인자-β1, 액티빈, 신경 성장 인자, 성장 호르몬 결합 단백질, 염기성 섬유아세포 성장 인자, 산성 섬유아세포 성장 인자, hst/Kfgk 유전자 산물, FGF-3, FGF-4, FGF-6, 각질형성세포 성장 인자, 안드로겐-유도 성장 인자, int-2, 섬유아세포 성장 인자, 상동 인자-1 (FHF-1), FHF-2, FHF-3, FHF-4, 각질형성세포 성장 인자 2, 신경아교 활성 인자, FGF-10, FGF-16, 섬모 신경영양 인자, 뇌 유래 신경 성장 인자, 뉴로트로핀 3, 뉴로트로핀 4, 뼈 형성 단백질 2 (BMP-2), 신경아교세포주 유래 신경영양 인자, 활동-의존성 신경영양 인자, 사이토카인 백혈병 억제 인자, 온코스타틴 M, 인터루킨, a-인터페론, β-인터페론, ɣ-인터페론, 컨센서스 인터페론, TNF-a, 클로메티아졸; 키누렌산, 세맥스, 타크로리무스, L-트레오-1-페닐-2-데카노일아미노3, 3-모폴리노-1-프로판올, 아드레노코르티코트로핀-(4-9) 유사체 (ORG 2766), 디졸시핀 [MK-801], 셀레길린, NPS1506, GV1505260, MK-801, GV150526, 2,3-디하이드록시-6-니트로-7-설파모일벤조(f)퀴녹살린 (NBQX), LY303070, LY300164 및 항-MAdCAM-1 항체 MECA-367로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 치료제는 재조합 인간 성장 호르몬 (rhGH)인, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 경구 투여되는, 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물은 약 0.001 mg/kg 내지 약 600 mg/kg의 투여량으로 투여되는, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 포유동물인, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 인간인, 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물은 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물의 형태로 투여되는, 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 약제학적으로 허용되는 부형제는 바인더, 담체, 첨가제, 보조제, 마이크로에멀젼, 비정밀 에멀젼 및 액정으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 23

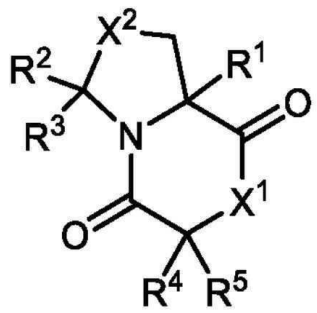
제21항 또는 제22항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 경구 용액으로서, 경구 현탁액으로서, 또는 경구 용액 또는 경구 현탁액을 제조하기 위한 분말로서 제형화되는, 방법.

청구항 24

제21항 또는 제22항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 정제 또는 캡슐로서 제형화되는, 방법.

청구항 25

프라더-윌리 증후군의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서의 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 입체이성질체 또는 전구약물의 용도:



화학식 I;

상기 식에서,

X^1은 NR', O 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

X^2는 CH_2, NR', O 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R^1, R^2, R^3, R^4 및 R^5는 수소, 할로겐, -OR', -SR', -NR'R', $-NO_2$, -CN, -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)NR'R', -C(NR')NR'R', 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 3-10-원 카르보사이클 및 3-10-원 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고,

여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 3-10-원 카르보사이클 및 3-10-원 헤테로사이클은 비치환되거나, 또는 할로겐, -OR', -SR', -NR'R', $-NO_2$, -CN, -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)NR'R', -C(NR')NR'R', 알킬, 헤테로알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

여기서 각각의 R'은 수소, 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 3-10-원 카르보사이클 및 3-10-원 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

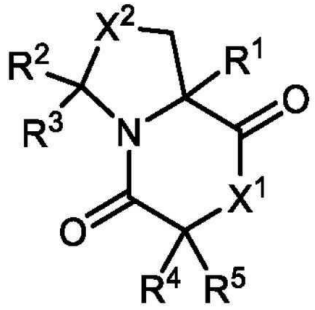
또는 R^4 및 R^5는 함께 취해질 때, $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$이고, 여기서 n은 0 내지 6의 정수이고;

또는 R^2 및 R^3은 함께 취해질 때, $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$이고, 여기서 n은 0 내지 6의 정수이고;

단, R^1이 CH_3이고, R^2가 수소이고, R^3이 수소이고, R^4가 수소인 경우, R^5는 벤질이 아니고; R^1이 수소인 경우, R^2 및 R^3 중 적어도 하나는 수소가 아님.

청구항 26

프라더-윌리 증후군 치료에 사용하기 위한 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 입체이성질체 또는 전구약물:



화학식 I;

상기 식에서,

X^1은 NR', O 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

X^2는 CH_2, NR', O 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R^1, R^2, R^3, R^4 및 R^5는 수소, 할로겐, -OR', -SR', -NR'R', $-NO_2$, -CN, -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)NR'R', -C(NR')NR'R', 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 3-10-원 카르보사이클 및 3-10-원 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고,

여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 3-10-원 카르보사이클 및 3-10-원 헤테로사이클은 비치환되거나, 또는 할로겐, -OR', -SR', -NR'R', $-NO_2$, -CN, -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)NR'R', -C(NR')NR'R', 알킬, 헤테로알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

여기서 각각의 R'은 수소, 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 3-10-원 카르보사이클 및 3-10-원 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

또는 R^4 및 R^5는 함께 취해질 때, $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$이고, 여기서 n은 0 내지 6의 정수이고;

또는 R^2 및 R^3은 함께 취해질 때, $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$이고, 여기서 n은 0 내지 6의 정수이고;

단, R^1이 CH_3이고, R^2가 수소이고, R^3이 수소이고, R^4가 수소인 경우, R^5는 벤질이 아니고; R^1이 수소인 경우, R^2 및 R^3 중 적어도 하나는 수소가 아님.

청구항 27

본원에 기술된 바와 같은 프라더-윌리 증후군을 갖는 대상체를 치료하기 위한 화학식 I, II, III 또는 I 중 임의의 것의 화합물의 용도.

청구항 28

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 인간인, 방법.

청구항 29

제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 인간인, 용도.

청구항 30

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 cG-2-AllylP (화학식 II), 또는 사이클릭 사이클로펜틸-G-2-MeP (화학식 III), 또는 사이클릭 사이클로헥실-G-2-MeP (화학식 IV)인, 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 화합물은 수용액에서 제형화되는, 방법.

청구항 32

제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 cG-2-AllylP (화학식 II), 또는 사이클릭 사이클로펜틸-G-2-MeP (화학식 III), 또는 사이클릭 사이클로헥실-G-2-MeP (화학식 IV)인, 용도.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 화합물은 수용액에서 제형화되는, 용도.

청구항 34

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물의 용량은 체중 kg 당 약 0.01 mg (mg/kg) 내지 약 1000 mg/kg, 대안적으로 약 0.1 mg/kg 내지 약 500 mg/kg, 또는 약 0.1 mg/kg 내지 약 200 mg/kg, 또는 각각 약 0.01, 또는 0.1, 또는 1, 또는 10, 또는 20, 또는 50, 또는 75, 또는 100, 또는 500, 또는 1000, 또는 5000 mg/kg인, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 개시내용은 일반적으로 프라더-윌리 증후군(prader-willi syndrome)의 약제학적 치료 분야에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 개시내용은 프라더-윌리 증후군의 치료에서 비사이클릭 화합물의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 프라더-윌리 증후군 (PWS)은 15번 염색체의 부계 사본에 있는 15q11-q13 영역의 기능 상실로 인해 발생하는 희귀한 유전 질환이다. 사례의 대략 70%는 15번 염색체의 부계 사본 세그먼트의 결실로 인해 발생하고, 대략 25%는 15번 염색체의 모계 사본의 복제 (단친 이염색체성 (uniparental disomy, UPD))로 인해 발생한다. PWS는 1:10,000에서 1:30,000 사이의 추정 출생 발생률과 미국에서 약 10,000 내지 20,000명의 살아있는 개체의 추정 유병률을 갖는다. PWS는 남성과 여성 모두에게 영향을 미치며, 모든 민족 또는 인종 배경의 개체에게 영향을 미칠 수 있다 (Bohonowych 등 2019).

[0003] PWS는 조기 성장 부전에 이어 과도한 식욕 (과식증)이 발생하는 것을 특징으로 하며, 이는 종종 비만, 제2형 당뇨병 및 대사 증후군을 초래한다. 추가적인 특징에는 다발성 내분비 이상, 근육긴장저하, 성선기능저하증, 수면 장애, 도전적인 신경행동 표현형, 자해 행동, 경도 내지 중등도의 지적 및 학습 장애 및 뚜렷한 안면 특징이 포함된다 (Bohonowych 등 2019).

발명의 내용

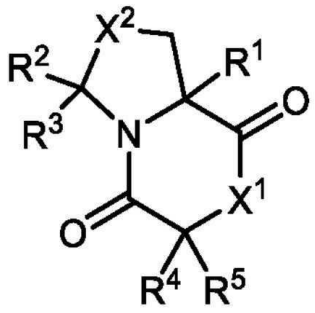
해결하려는 과제

[0004] 프라더-윌리 증후군에 대한 현재 치료법은 제한적이다. 인간 성장 호르몬은 근긴장도를 개선하고 체지방을 감소시킬 수 있다. 테스토스테론은 남성을 치료하는 데 사용되며, 에스트로겐 및 프로게스테론은 여성을 치료하는 데 사용되어 골다공증의 위험을 감소시킬 수 있다. 수면 무호흡증 및 기타 수면 문제는 행동 이슈를 개선하기 위해 치료될 수 있다. 행동 치료는 행동 문제를 통제하는 데 도움이 될 수 있다. 일부 약제가 제공될 수 있다. 물리 치료, 언어 치료, 발달 치료는 사회적 및 대인 관계 기술을 개선하는 데 도움이 될 수 있다. 현재 PWS에 대한 치료는 제한적이며, 현재까지 성장 호르몬 치료로 내분비 이상을 치료하는 데에 중점을 두고 있다 (Bohonowych 등 2019).

[0005] 따라서, 프라더-윌리 증후군 및/또는 프라더-윌리 증후군과 관련된 증상의 치료를 위한 대안적이고 효과적인 요법에 대한 필요성이 남아 있다.

[0006] 본 개시내용의 주제는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 입체이성질체 또는 전구약물이 프라더-윌리 증후군 및/또는 프라더-윌리 증후군과 관련된 증상을 치료할 수 있다는 놀라운 발견에 부분적으로 근거를 두고 있다.

[0007] 따라서, 제1 측면에서, 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 입체이성질체 또는 전구약물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 프라더-윌리 증후군을 치료하는 방법이 제공된다:

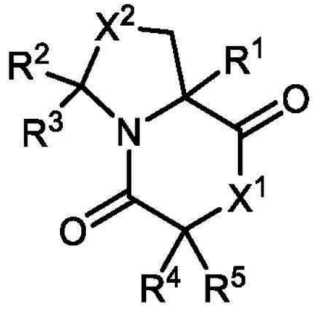


화학식 I;

[0008]

[0009] 상기 식에서, X^1은 NR', O 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; X^2는 CH_2, NR', O 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R^1, R^2, R^3, R^4 및 R^5는 수소, 할로겐, -OR', -SR', -NR'R', $-NO_2$, -CN, -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)NR'R', -C(NR')NR'R', 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 3-10-원 카르보사이클 및 3-10-원 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 3-10-원 카르보사이클 및 3-10-원 헤테로사이클은 비치환되거나, 또는 할로겐, -OR', -SR', -NR'R', $-NO_2$, -CN, -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)NR'R', -C(NR')NR'R', 알킬, 헤테로알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고; 여기서 각각의 R'은 수소, 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 3-10-원 카르보사이클 및 3-10-원 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 또는 R^4 및 R^5는 함께 취해질 때, $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$이고, 여기서 n은 0 내지 6의 정수이고; 또는 R^2 및 R^3은 함께 취해질 때, $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$이고, 여기서 n은 0 내지 6의 정수이고; 단, R^1이 CH_3이고, R^2가 수소이고, R^3이 수소이고, R^4가 수소인 경우, R^5는 벤질이 아니고; R^1이 수소인 경우, R^2 및 R^3 중 적어도 하나는 수소가 아니다.

[0010] 또 다른 측면에서, 프라더-윌리 증후군의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 입체이성질체 또는 전구약물의 용도가 제공된다:

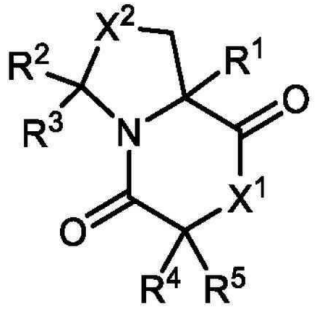


화학식 I;

[0011]

[0012] 상기 식에서, X^1은 NR', O 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; X^2는 CH_2, NR', O 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R^1, R^2, R^3, R^4 및 R^5는 수소, 할로겐, -OR', -SR', -NR'R', $-NO_2$, -CN, -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)NR'R', -C(NR')NR'R', 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 3-10-원 카르보사이클 및 3-10-원 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 3-10-원 카르보사이클 및 3-10-원 헤테로사이클은 비치환되거나, 또는 할로겐, -OR', -SR', -NR'R', $-NO_2$, -CN, -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)NR'R', -C(NR')NR'R', 알킬, 헤테로알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고; 여기서 각각의 R'은 수소, 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 3-10-원 카르보사이클 및 3-10-원 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 또는 R^4 및 R^5는 함께 취해질 때, $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$이고, 여기서 n은 0 내지 6의 정수이고; 또는 R^2 및 R^3은 함께 취해질 때, $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$이고, 여기서 n은 0 내지 6의 정수이고; 단, R^1이 CH_3이고, R^2가 수소이고, R^3이 수소이고, R^4가 수소인 경우, R^5는 벤질이 아니고; R^1이 수소인 경우, R^2 및 R^3 중 적어도 하나는 수소가 아니다.

[0013] 추가 측면에서, 프라더-윌리 증후군 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 입체이성질체 또는 전구약물이 제공된다:



화학식 I;

[0014]

[0015] 상기 식에서, X^1은 NR', O 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; X^2는 CH_2, NR', O 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R^1, R^2, R^3, R^4 및 R^5는 수소, 할로겐, -OR', -SR', -NR'R', $-NO_2$, -CN, -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)NR'R', -C(NR')NR'R', 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 3-10-원 카르보사이클 및 3-10-원 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 3-10-원 카르보사이클 및 3-10-원 헤테로사이클은 비치환되거나, 또는 할로겐, -OR', -SR', -NR'R', $-NO_2$, -CN, -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)NR'R', -C(NR')NR'R', 알킬, 헤테로알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고; 여기서 각각의 R'은 수소, 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 3-10-원 카르보사이클 및 3-10-원 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 또는 R^4 및 R^5는 함께 취

해질 때, $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$이고, 여기서 n은 0 내지 6의 정수이고; 또는 R^2 및 R^3은 함께 취해질 때, $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$이고, 여기서 n은 0 내지 6의 정수이고; 단, R^1이 CH_3이고, R^2가 수소이고, R^3이 수소이고, R^4가 수소인 경우, R^5는 벤질이 아니고; R^1이 수소인 경우, R^2 및 R^3 중 적어도 하나는 수소가 아니다.

[0016] 화합물, 약제학적 조성물, 방법 또는 용도의 다른 측면, 실시양태 및 실시예가 본원에 추가로 기술되어 있음을 이해할 것이다.

과제의 해결 수단

[0017] **일반 정의**

[0018] 달리 구체적으로 정의되지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 당해 기술분야 (예를 들어, 화학, 생화학, 의약 화학, 미생물학 등)의 통상의 기술자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는 것으로 간주되어야 한다.

[0019] 본원에서 사용되는 용어 "및/또는", 예를 들어, "X 및/또는 Y"는 "X 및 Y" 또는 "X 또는 Y"를 의미하는 것으로 이해되어야 하며, 두 의미 모두 또는 두 의미 중 하나에 대한 명시적 지원을 제공하는 것으로 간주되어야 하고, 예를 들어 A 및/또는 B는 옵션 i) A, ii) B, 또는 iii) A 및 B를 포함한다.

[0020] 본원에서 사용되는 용어 "약"은, 달리 명시되지 않는 한, 지정된 값의 +/- 20%, 전형적으로 +/- 10%, 전형적으로 +/- 5%를 지칭한다.

[0021] 본원에서 사용되는 용어 "a", "an" 및 "the"는 문맥상 달리 명시되지 않는 한 단수 및 복수 측면 모두를 포함한다.

[0022] 명확성을 위해 별도의 실시양태의 맥락에서 본원에 기술된 소정의 특징이 단일 실시양태와 함께 제공될 수도 있음을 인식해야 한다. 역으로, 간결함을 위해 단일 실시양태의 맥락에서 기술된 다양한 특징들이 개별적으로 또는 임의의 하위 조합으로 제공될 수도 있다.

[0023] 본 명세서 전반에 걸쳐, 본 발명의 다양한 측면 및 구성요소는 범위 형식으로 제시될 수 있다. 범위 형식은 편의를 위해 포함되며, 본 발명의 범위에 대한 완고한 제한으로 해석되어서는 안 된다. 따라서, 범위의 설명은 구체적으로 나타내지 않는 한 모든 가능한 하위 범위 및 해당 범위 내의 개별 수치를 구체적으로 개시한 것으로 간주되어야 한다. 예를 들어, 1 내지 5와 같은 범위의 설명은, 정수가 필요하거나 문맥에서 암시하지 않는 한, 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 2 내지 4, 2 내지 5, 3 내지 5 등과 같이 구체적으로 개시된 하위 범위뿐만 아니라 인용된 범위 내의 개별 및 부분 숫자, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 5.5 및 6을 갖는 것으로 간주되어야 한다. 이는 개시된 범위의 폭과 관계없이 적용된다. 특정 값이 필요한 경우 명세서에 표시될 것이다.

[0024] 본 명세서 전반에 걸쳐, 단어 "포함하다 (comprise)" 또는 "포함하다 (comprises)" 또는 "포함하는 (comprising)"과 같은 변형은 언급된 요소, 정수 또는 단계, 또는 요소, 정수 또는 단계의 그룹을 포함하지만 다른 요소, 정수 또는 단계, 또는 요소, 정수 또는 단계의 그룹을 배제하지 않는 것을 의미하는 것으로 이해될 것이다.

[0025] 문구 "~로 이루어진"은 열거된 요소를 의미하며, 다른 요소는 포함하지 않는다.

[0026] 문구 "본질적으로 ~로 이루어진"은 열거된 요소 및 그 등가물을 의미한다.

[0027] 다수의 선행 기술 간행물이 본 명세서에서 언급되지만, 이 참조는 이러한 문서가 미국, 호주 또는 기타 국가에서 당해 기술 분야의 공통적인 일반 지식의 일부를 형성한다는 것을 인정하는 것으로 구성되지 않음을 분명히 이해할 것이다.

[0028] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 기술자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기술된 것과 유사하거나 등가인 방법 및 물질이 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 물질이 하기에 기술된다. 상충하는 경우 정의를 포함하여 본 명세서가 우선한다. 또한, 물질, 방법 및 실시예는 예시일 뿐이며 제한하려는 의도가 아니다.

[0029] 본원에서 사용되는 용어 "대상체"는 질환 또는 병태에 걸리기 쉬운 임의의 유기체를 지칭한다. 예를 들어, 대상체는 포유동물, 영장류, 가축 (예를 들어, 양, 소, 말, 돼지), 반려 동물 (예를 들어, 개, 고양이), 또는 실험

실 동물 (예를 들어, 마우스, 토끼, 래트, 기니피그, 햄스터)일 수 있다. 일 실시양태에서, 대상체는 포유동물이다. 일 예에서, 대상체는 인간이다. 일 실시양태에서, 질환 또는 병태는 프라더-윌리 증후군이다.

[0030] 본원에서 사용되는 용어 "치료하는"은 특정 장애 또는 병태와 관련된 하나 이상의 증상을 개선, 경감, 감소 또는 제거하는 것을 포함한다. 일 실시양태에서, 장애 또는 병태는 프라더-윌리 증후군이다. 예를 들어, 본원에서 사용되는 문구 "프라더-윌리 증후군을 치료하는"은 프라더-윌리 증후군과 관련된 하나 이상의 증상을 개선, 완화, 감소 또는 제거하는 것을 포함한다.

[0031] 본원에서 사용되는 용어 "예방"은 특정 장애 또는 병태, 또는 특정 장애 또는 병태와 관련된 하나 이상의 증상의 예방을 포함한다. 일 실시양태에서, 하나 이상의 증상은 프라더-윌리 증후군과 관련된 하나 이상의 증상이다. 예를 들어, 본원에서 사용되는 문구 "프라더-윌리 증후군을 예방하는"은 프라더-윌리 증후군과 관련된 하나 이상의 증상이 발생 또는 지속되는 것을 방지하는 것을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 문구 "프라더-윌리 증후군을 예방하는"은 프라더-윌리 증후군의 하나 이상의 증상의 진행을 늦추거나 멈추게 하는 것을 지칭한다. 예방은 절대적일 수 있으며 (특정 증상이 나타나지 않도록) 일부 개체에게만, 어느 정도 또는 제한된 시간 동안만 효과적일 수 있다.

[0032] 본 개시내용은 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 입체이성질체 및 전구약물에 관한 것이다.

[0033] 적합한 산성 또는 염기성 그룹을 함유하는 화학식 I의 화합물의 실시양태의 경우에 염이 형성될 수 있다. 화학식 I의 화합물의 적합한 염은 유기 또는 무기 산 또는 염기로 형성된 것을 포함한다.

[0034] 본원에서 사용되는 문구 "약제학적으로 허용되는 염" 또는 이와 유사한 용어는 약제학적으로 허용되는 유기 또는 무기 염을 지칭한다. 본원에서 "염"에 대한 임의의 언급은 "약제학적으로 허용되는 염"을 포함할 수 있음을 인식할 것이다. 예시적인 산 부가 염에는 설페이트, 시트레이트, 아세테이트, 옥살레이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 니트레이트, 비설페이트, 포스페이트, 산성 포스페이트, 이소니코티네이트, 락테이트, 살리실레이트, 산성 시트레이트, 타르트레이트, 올레에이트, 탄네이트, 판토테네이트, 비타르트레이트, 아스코르베이트, 숙시네이트, 말레에이트, 젠티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트 및 파모에이트 (즉, 1,1′-메틸렌-비스-(2-하이드록시-3-나프토에이트)) 염이 포함되지만, 이에 제한되지 않는다. 예시적인 염기 부가 염에는 암모늄 염, 알칼리 금속 염, 예를 들어 칼슘 및 나트륨의 것, 알칼리 토금속, 예를 들어 칼슘 및 마그네슘의 것 및 유기 염기와의 염, 예를 들어 디사이클로헥실아민, N-메틸-D-글루코민, 모르폴린, 티오모르폴린, 피페리딘, 피롤리딘, 모노-, 디- 또는 트리-저급 알킬아민, 예를 들어 에틸-, tert-부틸-, 디에틸-, 디이소프로필-, 트리에틸-, 트리부틸- 또는 디메틸 -프로필아민, 또는 모노-, 디- 또는 트리하이드록시 저급 알킬아민, 예를 들어 모노-, 디- 또는 트리에탄올아민이 포함되지만, 이에 제한되지 않는다. 약제학적으로 허용되는 염은 아세테이트 이온, 숙시네이트 이온 또는 다른 반대 이온과 같은 또 다른 분자의 포함을 수반할 수 있다. 반대 이온은 모 화합물의 전하를 안정화시키는 유기 또는 무기 모이어티일 수 있다. 또한, 약제학적으로 허용되는 염은 그 구조에 하나 이상의 하전 원자를 가질 수 있다. 다중 하전 원자가 약제학적으로 허용되는 염의 일부인 경우에는 다중 반대 이온을 가질 수 있다. 따라서, 약제학적으로 허용되는 염은 하나 이상의 하전된 원자 및/또는 하나 이상의 반대 이온을 가질 수 있다. 비-약제학적으로 허용되는 염은 또한 약제학적으로 허용되는 염의 제조에서 중간체로서 유용할 수 있거나 저장 또는 수송 중에 유용할 수 있기 때문에 본 개시내용의 범위 내에 속한다는 것이 인식될 것이다.

[0035] 유기 및/또는 의약 화학 분야의 통상의 기술자는 많은 유기 화합물이 이들이 반응하거나, 또는 이들이 침전 또는 결정화되는 용매와 복합체를 형성할 수 있음을 인식할 것이다. 이러한 복합체는 "용매화물"로 알려져 있다. 예를 들어, 물과의 복합체는 "수화물"로 알려져 있다. 본원에서 사용되는 문구 "약제학적으로 허용되는 용매화물" 또는 "용매화물"은 본 개시내용의 화합물 및 하나 이상의 용매 분자의 결합을 지칭한다. 약제학적으로 허용되는 용매화물을 형성하는 용매의 예에는 물, 이소프로판올, 에탄올, 메탄올, DMSO, 에틸 아세테이트, 아세트산 및 에탄올아민이 포함되지만, 이에 제한되지 않는다. 본 개시내용은 화학식 I의 화합물 및 이의 염의 수화물을 포함하는 용매화된 형태를 포괄하는 것으로 이해될 것이다.

[0036] 본 개시내용의 화합물은 키랄 (비대칭) 중심을 함유할 수 있거나 분자 전체가 키랄일 수 있다. 개별 입체이성질체 (거울상이성질체 및 부분입체 이성질체) 및 이들의 혼합물은 본 개시내용의 범위 내에 있다.

[0037] 본원에서 사용되는 용어 "입체이성질체"는 공간에서 원자의 3차원 방향이 다르지만 동일한 분자식 및 결합된 원

자의 순서 (즉, 원자 연결성)를 갖는 화합물을 지칭한다. 본원에서 사용되는 용어 "거울상이성질체"는 서로 중첩되지 않는 거울상이라는 점에서 입체이성질체인 2개의 화합물을 지칭한다. 관련 입체중심은 (R)- 또는 (S)-구성으로 표시될 수 있다.

[0038] 유기 및/또는 의약 화학 분야의 통상의 기술자는 화학식 I의 화합물 및 이의 염이 비정질 형태 또는 결정 형태로 존재할 수 있음을 인식할 것이다. 본 개시내용은 화학식 I의 화합물 및 이의 염의 모든 형태 및 다형체를 포괄하는 것으로 이해될 것이다.

[0039] 본원에서 사용되는 용어 "보호 그룹"은 유기 합성/의약 화학, 즉 보호되지 않은 또 다른 반응 부위에서 화학 반응이 선택적으로 수행될 수 있고 선택적 반응이 완료된 후 상기 그룹이 쉽게 제거될 수 있도록 다기능 화합물에서 하나 이상의 반응성 부위를 선택적으로 차단하는 화학 그룹과 통상적으로 관련된 의미를 갖는다.

[0040] 당해 기술분야의 통,상의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이, 화학식 I의 화합물 또는 이의 임의의 염 용매화물 또는 입체이성질체는 치료학적 유효량으로 투여될 것이다. 본원에서 사용되는 용어 "치료학적 유효량"은 치료되는 장애 또는 병태의 증상 중 하나 이상을 어느 정도 경감시키거나 예방하기에 충분한 양으로 투여되는 화합물을 지칭한다. 결과는 질환이나 병태의 징후, 증상 또는 원인의 감소 및/또는 완화, 또는 생물학적 시스템의 원하는 임의의 다른 변경일 수 있다. 일 실시양태에서, 용어 "치료학적 유효량"은 치료 결과를 제공하기 위해 프라더-윌리 증후군과 관련된 하나 이상의 증상을 치료 및/또는 예방하기에 충분한 양으로 투여되는 화학식 I의 화합물 또는 이의 임의의 염을 지칭한다.

[0041] 묵시적 수소 원자 (예컨대 피롤 고리에 존재하는 수소 원자 등)는 명확성을 위해 화학식에서 생략되었지만, 통상의 기술자는 존재하는 것으로 이해할 것이다.

[0042] 본원에서 사용되는 용어 "할로겐"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다.

[0043] 본원에서 사용되는 용어 "알킬"은 직쇄 (즉, 선형) 및 분지쇄 탄화수소 그룹을 모두 포함한다. 알킬 그룹의 예에는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, t-부틸, i-부틸, sec-부틸, 펜틸 및 헥실 그룹이 포함되지만, 이에 제한되지 않는다. 일 예에서, 알킬 그룹은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 (즉, C_{1-6}알킬).

[0044] 본원에서 사용되는 용어 "할로알킬"은 상기 또는 본원에 별도로 기술된 바와 같이 그의 임의의 예에 따른 하나 이상의 "할로겐" 그룹으로 치환된 "알킬" 그룹을 지칭한다.

[0045] 본원에서 사용되는 용어 "알케닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 직쇄 및 분지쇄 불포화 탄화수소 그룹 모두를 지칭한다. 알케닐 그룹의 예에는 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐 및 헥세닐 그룹이 포함되지만, 이에 제한되지 않는다. 일 예에서, 알케닐 그룹은 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 (즉, C_{2-6}알케닐).

[0046] 본원에서 사용되는 용어 "할로알케닐"은 상기 또는 본원에 별도로 기술된 바와 같이 이의 임의의 예에 따른 하나 이상의 "할로겐" 그룹으로 치환된 "알케닐" 그룹을 지칭한다.

[0047] 본원에서 사용되는 용어 "알키닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 직쇄 및 분지쇄 불포화 탄화수소 그룹 모두를 지칭한다. 알키닐 그룹의 예에는 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐 및 헥시닐 그룹이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 일 예에서, 알키닐 그룹은 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 (즉, C_{2-6}알키닐).

[0048] 본원에서 사용되는 용어 "카르보사이클릴", "카르보사이클", "카르보사이클릭", 또는 등의 용어는 탄소 원자의 방향족 또는 비방향족 사이클릭 그룹을 지칭한다. 카르보사이클릴 그룹은 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 (즉, 비사이클릭, 트리사이클릭)일 수 있다. 폴리사이클릭 카르보사이클릴 그룹은 융합된 고리를 함유할 수 있다. 일 예에서, 카르보사이클릴 그룹은 3 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다 (즉, C_{3-10}카르보사이클릴). 일 예에서, 카르보사이클릴 그룹은 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다 (즉, C_{3-7}카르보사이클릴). 모노사이클릭 비방향족 카르보사이클릴 그룹의 예에는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로펜테닐, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸 그룹이 포함된다. 모노사이클릭 포화 카르보사이클릴 그룹의 예에는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로옥틸 그룹이 포함된다. 방향족 카르보사이클릴 그룹은 페닐 및 나프탈레닐이 포함된다.

[0049] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로사이클릴"은 카르보사이클릭 그룹과 유사한 방향족 또는 비방향족 사이클릭 그룹을 지칭하지만, 여기서 탄소 원자 중 1 내지 3개는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자로 대체된다. 헤테로사이클릴 그룹은 예를 들어, 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 (예를 들어, 비

사이클릭)일 수 있다. 폴리사이클릭 헤테로사이클릴은 예를 들어 융합된 고리를 함유할 수 있다. 비사이클릭 헤테로사이클릴 그룹에는 각 고리에 하나 이상의 헤테로원자가 있거나, 고리 중 하나에만 헤테로원자가 있을 수 있다. 헤테로원자는 N, O, 또는 S일 수 있다. 적합한 질소 원자를 함유하는 헤테로사이클릴 그룹은 상응하는 N-옥사이드를 포함한다. 일 예에서, 헤테로사이클릴 그룹은 3 내지 10개의 원자 (즉, 3-10-원 헤테로사이클릴)이다. 일 예에서, 헤테로사이클릴 그룹은 3 내비 7개의 원자 (즉, 3-7-원 헤테로사이클릴)이다. 모노사이클릭 비방향족 헤테로사이클릴 그룹의 예에는 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐 및 아제파닐이 포함된다. 고리 중 하나가 비방향족인 비사이클릭 헤테로사이클릴 그룹의 예에는 디하이드로벤조푸라닐, 인다닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀릴 및 벤조아제파닐이 포함된다. 모노사이클릭 방향족 헤테로사이클릴 그룹 (모노사이클릭 헤테로아릴 그룹으로도 지칭됨)의 예에는 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피리딜, 트리아졸릴, 트리아지닐, 피리다질, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 피라지닐, 피라졸릴 및 피리미디닐이 포함된다. 비사이클릭 방향족 헤테로사이클릴 그룹 (비사이클릭 헤테로아릴 그룹으로도 지칭됨)의 예에는 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 피리도피라지닐, 벤족사졸릴, 벤조티오페닐, 벤즈이미다졸릴, 나프티리디닐, 퀴놀리닐, 벤조푸라닐, 인돌릴, 벤조티아졸릴, 옥사졸릴[4,5-b]피리딜, 피리도피리미디닐, 이소퀴놀리닐 및 벤조하이드록사졸이 포함된다.

[0050] 본원에서 사용되는 용어 "포화된"은 백본 원자의 모든 이용가능한 원자가 결합이 다른 원자에 부착된 그룹을 지칭한다. 포화된 그룹의 대표적인 예에는 부틸, 사이클로헥실, 피페리딘 등이 포함되지만, 이에 제한되지 않는다.

[0051] 본원에서 사용되는 용어 "치환된"은 탄소 또는 적합한 헤테로원자로부터 제거되고 추가 그룹 (즉, 치환기)로 대체된 하나 이상의 수소 또는 다른 원자를 갖는 그룹을 지칭한다.

[0052] 본원에서 사용되는 용어 "비치환된"은 그에 부착되거나 그에 따라 치환되는 임의의 추가 그룹이 없는 그룹을 지칭한다.

[0053] 본원에 인용되거나 참조된 모든 문서 및 본원에 인용된 문서에 인용되거나 참조된 모든 문서는 제조업자의 지침, 설명, 제품 사양 및 본원에 언급된 임의의 제품에 대한 제품 시트 또는 본원에 참조로 포함된 모든 문서와 함께 그 전체내용이 본원에 참조로 포함된다.

[0054] **프라더-윌리 증후군**

[0055] 가장 흔한 내분비병증은 성장 호르몬 결핍증 (GHD)으로, 환자의 40 내지 100%에서 발생하는 것으로 보고되고 있다. GH-IGF-1 축의 조절 장애는 PWS에서 보편적인 것으로 간주되며 (Heksch 등 2017), 본질적으로 PWS의 100%는 정상 이하의 혈청 IGF-1 수준을 갖는다. GHD의 정확한 원인과 GH-IGF-1 축의 교란(perturbation)은 아직 완전히 이해되지 않았다. GH-IGF-1 조절 장애의 정도는 근본적인 유전적 원인에 따라 어느 정도 변하지만 그룹 내에서 유의한 변동성을 보인다. 재조합 인간 성장 호르몬 (rhGH)은 GHD를 치료하도록 승인되었으며 종종 GH 수준이 비정상인지 여부에 관계없이 진단 직후 처방된다. rhGH로 치료받은 PWS 환자 중에서, 말초 순환계의 IGF-1 수준은 전형적으로 PWS가 1차 GHD로 치료되지 않은 어린이보다 훨씬 더 높다. Bakker 등 (2015)은 혈청 IGF 결합 단백질-3 (IGFBP3) 및 산성 불안정성 서브유닛 (ALS) 또한 상승되어 유의한 양의 IGF-1이 IGF-1/ALS/IGFBP3 복합체에 격리되어 있음을 시사하는 것을 발견하였다. PWS가 내인성 IGF-1 발현 및/또는 뇌의 생체이용률에 영향을 미치는 정도는 불확실하다. 만성 신경염증은 PWS에서도 보고되었다 (Krefft 등 2020). 인터루킨 (IL)-1β 및 IL-13의 유의하게 상승된 수준 및 IL-1β 수준과 정신병리학적 행동의 표준화된 측정 사이에 유의한 양의 상관관계 또한 발견되었다. 사후 조직의 전사체 분석에서, 염증과 관련된 미세아교세포 유전자는 상향 조절된 반면, 시냅스 가소성과 신경발생과 관련된 유전자는 하향 조절되었다 (Bochukova 등 2018).

[0056] PWS는 영향을 받는 개인과 그 가족의 삶의 질에 유의하게 부정적인 영향을 미치는 일련의 증상과 관련이 있다. PWS의 초기 임상 과정은 움직임 감소, 무기력, 수유 곤란 및 성장 실패와 함께 영아의 근육긴장저하를 특징으로 한다. PWS의 특징은 시간이 지남에 따른 식욕의 변화이며, 아동기 이후 어느 시점에 과식증 (무자비하고 병리학적으로 과도한 식욕)이 시작된다. PWS가 있는 영아는 배고픔의 정상적인 징후를 나타내지 않고 종종 비위관이나 기타 보조 수단을 통한 급식을 필요로 하는 반면, 어린 아동에서는 급식이 개선되고 이후 아동기에서 과식증으로 진행된다. 음식 섭취를 제한하는 엄격한 환경 통제가 이루어지지 않으면 PWS가 있는 청소년 및 성인은 병적으로 비만이 될 것이다. PWS와 관련된 추가 기형에는 성장 호르몬 결핍증, 저성선자극성 성선기능저하증 (hypogonadotropic hypogonadism), 수면 장애, 통증 감수성 감소, 뼈 건강 불량, 위장관 운동 감소 및 척추 측만증이 포함된다. 중추성 부신 기능 부전증, 발작, 갑상선 기능 저하증 및 저혈당증과 같은 측면은 영향을 받지

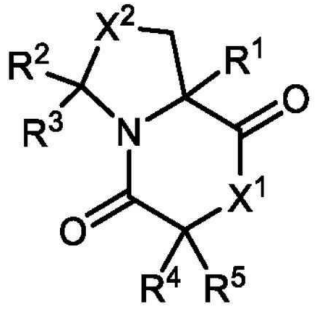
않은 집단보다 높은 빈도로 발생하지만, 모든 개체에게 나타나지 않는다 (Bohonowych 등 2019).

[0057] 신체적 증상 외에도, 지적 장애 (ID) 및 신경정신과적 이슈가 PWS가 있는 모든 개체에게 어느 정도 존재한다. PWS가 있는 개체는 전형적으로 인지 경직, 고조된 불안, 심한 성질 폭발, 강박 행동 및 자해 행동을 포함하는 특징적인 행동 표현형을 나타낸다. 청소년 및 성인은 정신 질환의 위험이 있으며, 자폐증 증상은 특히 UPD에 의한 PWS가 있는 사람들에게 흔하다. 과식증에 의한 행동에는 음식을 찾는 것, 음식을 비축하거나 찾아다니는 것, 부적절한 음식을 먹는 것, 음식 또는 음식을 사기 위해 돈을 훔치는 것, 심한 스트레스 및 음식 거부와 관련된 행동 장애가 포함된다. 행동 이슈 및 음식 섭취를 통제할 수 없는 것은 PWS가 있는 개체의 독립 생활에 주요 장애물을 나타내며, 이러한 이슈로 인해 지역 사회 참여, 고용, 독립 생활 및 사회 활동 기회가 크게 제한된다 (Bohonowych 등 2019).

[0058] **치료 방법**

[0059] 본 개시내용은 프라더-윌리 증후군의 치료에 유용한 화합물을 제공하는 것에 관한 것이다.

[0060] 일 측면에서, 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 전구약물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 프라더-윌리 증후군을 치료하는 방법이 제공된다:



화학식 I;

[0061]

[0062] 상기 식에서:

[0063] X^1은 NR', O 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0064] X^2는 CH_2, NR', O 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0065] R^1, R^2, R^3, R^4 및 R^5는 -H, 할로겐, -OR', -SR', -NR'R', $-NO_2$, -CN, -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)NR'R', -C(NR')NR'R', -알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 3-10-원 카르보사이클 및 3-10-원 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고,

[0066] 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 3-10-원 카르보사이클 및 3-10-원 헤테로사이클은 비치환되거나, 또는 할로겐, -OR', -SR', -NR'R', $-NO_2$, -CN, -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)NR'R', -C(NR')NR'R', 알킬, 헤테로알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

[0067] 여기서 각각의 R'은 수소, 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 3-10-원 카르보사이클 및 3-10-원 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

[0068] 또는 R^4 및 R^5는 함께 취해질 때, $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$이고, 여기서 n은 0 내지 6의 정수이고;

[0069] 또는 R^2 및 R^3은 함께 취해질 때, $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$이고, 여기서 n은 0 내지 6의 정수이다.

[0070] 상기 측면의 일부 실시양태에서, 단, R^1이 CH_3이고, R^2가 수소이고, R^3이 수소이고, R^4가 수소인 경우, R^5는 벤질이 아니고; R^1이 수소인 경우, R^2 및 R^3 중 적어도 하나는 수소가 아니다.

[0071] 일 실시양태에서, 치료 방법은 15번 염색체 이상과 관련된 하나 이상의 증상의 치료를 제공한다. 일 예에서, 치

료 방법은 프라더-윌리 증후군과 관련된 하나 이상의 증상의 치료를 제공한다.

[0072] 수많은 증상들은 프라더-윌리 증후군과 관련이 있다. 신체 증상의 예에는 조기 성장 부전, 과도한 식욕(과식증), 비만, 제2형 당뇨병, 대사 증후군, 다발성 내분비 이상, 근육긴장저하, 성선기능저하증, 수면 장애, 수면 무호흡증, 언어 장애, 통증 감수성 감소, 뼈 건강 불량, 사시, 탈색소, 위장관 운동 감소, 척추 측만증, 부신 기능 부전, 발작, 갑상선 기능 저하증, 저혈당증, 저성선자극성 성선기능저하증 및 뚜렷한 안면 특징이 포함되지만, 이에 제한되지 않는다.

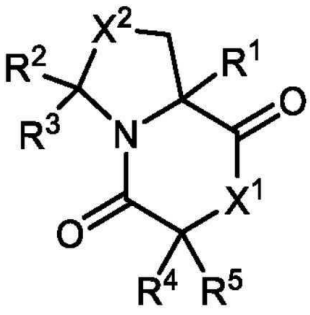
[0073] 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 바와 같이, 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 전구약물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 프라더-윌리 증후군과 관련된 증상 또는 소견을 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 증상은 조기 성장 부전, 과도한 식욕 (과식증), 비만, 제2형 당뇨병, 대사 증후군, 다발성 내분비 이상, 근육긴장저하, 성선기능저하증, 수면 장애, 수면 무호흡증, 언어 장애, 통증 감수성 감소, 뼈 건강 불량, 사시, 탈색소, 위장관 운동 감소, 척추 측만증, 부신 기능 부전, 발작, 갑상선 기능 저하증, 저혈당증, 저성선자극성 성선기능저하증 및 뚜렷한 안면 특징으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 일 예에서, 프라더-윌리 증후군과 관련된 증상은 과식증이다. 일 예에서, 프라더-윌리 증후군과 관련된 증상은 비만이다. 일 예에서, 프라더-윌리 증후군과 관련된 소견은 상승된 혈중 인슐린이다. 일 예에서, 프라더-윌리 증후군과 관련된 증상은 과식증이다.

[0074] 신체 증상 외에도, 지적 장애 및 신경정신과적 이슈가 프라더-윌리 증후군의 증상으로서 나타날 수 있다. 일부 실시양태에서, 지적 장애 및/또는 신경정신과적 증상은 경도 내지 중등도의 지적 및 학습 장애, 인지 장애, 신경 행동 장애, 지적 장애, 인지 경직, 고조된 불안, 심한 성질 폭발, 강박 행동 및 자해 행동으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 청소년 및 성인은 정신 질환 및 자폐증 증상의 위험이 있다.

[0075] 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 바와 같은 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 입체이성질체 또는 전구약물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 프라더-윌리 증후군과 관련된 증상을 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 증상은 경도 내지 중등도의 지적 및 학습 장애, 인지 장애, 신경 행동 장애, 지적 장애, 인지 경직, 고조된 불안, 심한 성질 폭발, 강박 행동, 자해 행동, 정신 질환 및 자폐증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0076] 가장 흔한 내분비병증은 성장 호르몬 결핍증 (GHD)으로, IGF-1 결핍을 초래한다. 일 예에서, 프라더-윌리 증후군과 관련된 증상은 IGF-1 결핍이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 바와 같은 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 전구약물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 프라더-윌리 증후군과 관련된 증상을 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 증상은 IGF-1 결핍이다.

[0077] 추가 측면에서, 프라더-윌리 증후군의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 입체이성질체 또는 전구약물의 용도가 제공된다:



화학식 I;

[0078]

[0079] 상기 식에서,

[0080] X^1은 NR', O 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0081] X^2는 CH_2, NR', O 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0082] R^1, R^2, R^3, R^4 및 R^5는 -H, 할로겐, -OR', -SR', -NR'R', $-NO_2$, -CN, -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)NR'R', -C(NR')NR'R', 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 3-10-원 카르보사이클 및 3-10-원 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고,

[0083] 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 3-10-원 카르보사이클 및 3-10-원 헤테로사이클은 비치환되거나, 또는 할로겐, -OR', -SR', -NR'R', $-NO_2$, -CN, -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)NR'R', -C(NR')NR'R', 알킬, 헤테로알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

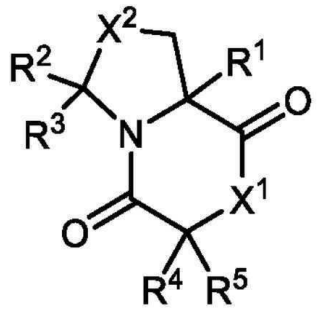
[0084] 여기서 각각의 R'은 수소, 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 3-10-원 카르보사이클 및 3-10-원 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

[0085] 또는 R^4 및 R^5는 함께 취해질 때, $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$이고, 여기서 n은 0 내지 6의 정수이고;

[0086] 또는 R^2 및 R^3은 함께 취해질 때, $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$이고, 여기서 n은 0 내지 6의 정수이다.

[0087] 상기 측면의 일부 실시양태에서, 단, R^1이 CH_3이고, R^2가 수소이고, R^3이 수소이고, R^4가 수소인 경우, R^5는 벤질이 아니고; R^1이 수소인 경우, R^2 및 R^3 중 적어도 하나는 수소가 아니다.

[0088] 추가 측면에서, 프라더-윌리 증후군 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 입체이성질체 또는 전구약물이 제공된다:



화학식 I;

[0089]

[0090] 상기 식에서,

[0091] X^1은 NR', O 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0092] X^2는 CH_2, NR', O 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0093] R^1, R^2, R^3, R^4 및 R^5는 -H, 할로겐, -OR', -SR', -NR'R', $-NO_2$, -CN, -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)NR'R', -C(NR')NR'R', 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 3-10-원 카르보사이클 및 3-10-원 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고,

[0094] 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 3-10-원 카르보사이클 및 3-10-원 헤테로사이클은 비치환되거나, 또는 할로겐, -OR', -SR', -NR'R', $-NO_2$, -CN, -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)NR'R', -C(NR')NR'R', 알킬, 헤테로알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

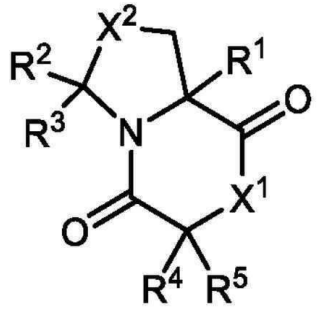
[0095] 여기서 각각의 R'은 수소, 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 3-10-원 카르보사이클 및 3-10-원 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

[0096] 또는 R^4 및 R^5는 함께 취해질 때, $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$이고, 여기서 n은 0 내지 6의 정수이고;

[0097] 또는 R^2 및 R^3은 함께 취해질 때, $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$이고, 여기서 n은 0 내지 6의 정수이다.

[0098] 상기 측면의 일부 실시양태에서, 단, R^1이 CH_3이고, R^2가 수소이고, R^3이 수소이고, R^4가 수소인 경우, R^5는 벤질이 아니고; R^1이 수소인 경우, R^2 및 R^3 중 적어도 하나는 수소가 아니다.

[0099] 일 측면은 치료학적 유효량의 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 입체이성질체 또는 전구약물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 프라더-윌리 증후군을 치료하기 위한 임의의 선행 또는 후속 측면의 방법 또는 용도이다:



화학식 I;

[0100]

[0101] 상기 식에서,

[0102] X^1은 NR', O 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0103] X^2는 CH_2, NR', O 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0104] R^1, R^2, R^3, R^4 및 R^5는 수소, 할로겐, -OR', -SR', -NR'R', $-NO_2$, -CN, -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)NR'R', -C(NR')NR'R', 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 3-10-원 카르보사이클 및 3-10-원 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고,

[0105] 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 3-10-원 카르보사이클 및 3-10-원 헤테로사이클은 비치환되거나, 또는 할로겐, -OR', -SR', -NR'R', $-NO_2$, -CN, -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)NR'R', -C(NR')NR'R', 알킬, 헤테로알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

[0106] 여기서 각각의 R'은 수소, 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 3-10-원 카르보사이클 및 3-10-원 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

[0107] 또는 R^4 및 R^5는 함께 취해질 때, $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$이고, 여기서 n은 0 내지 6의 정수이고;

[0108] 또는 R^2 및 R^3은 함께 취해질 때, $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$이고, 여기서 n은 0 내지 6의 정수이다.

[0109] 상기 측면의 일부 실시양태에서, 단, R^1이 CH_3이고, R^2가 수소이고, R^3이 수소이고, R^4가 수소인 경우, R^5는 벤질이 아니고; R^1이 수소인 경우, R^2 및 R^3 중 적어도 하나는 수소가 아니다.

[0110] 일 측면은 임의의 선행 또는 후속 측면의 방법 또는 용도이며, 여기서 R^1은 수소, $-CH_3$ 및 $-CH_2CHCH_2$로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0111] 일 측면은 임의의 선행 또는 후속 측면의 방법 또는 용도이며, 여기서 R^2는 수소 및 $-CH_3$로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0112] 일 측면은 임의의 선행 또는 후속 측면의 방법 또는 용도이며, 여기서 R^3은 수소 및 $-CH_3$로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0113] 일 측면은 임의의 선행 또는 후속 측면의 방법 또는 용도이며, 여기서 X^1은 NH이다.

[0114] 일 측면은 임의의 선행 또는 후속 측면의 방법 또는 용도이며, 여기서 X^2는 CH_2 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0115] 일 측면은 임의의 선행 또는 후속 측면의 방법 또는 용도이며, 여기서 R^4 및 R^5는 각각 수소이거나, 또는 함께 취해질 때 $-CH_2-(CH_2)_3-CH_2-$ 및 $-CH_2-(CH_2)_2-CH_2-$로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

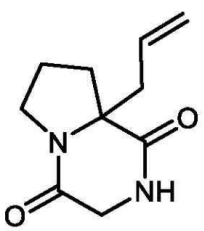
[0116] 임의의 하나 이상의 상기 측면, 실시양태 및/또는 실시예가 서로 조합되어 임의의 하나 이상의 추가 측면, 실시양태 및/또는 실시예를 제공할 수 있음을 인식할 것이다. 예를 들어, 상기 화학식 I에서: R^1은 알킬 또는 알케닐이고; R^2는 수소이고; R^3은 수소이고; R^4 및 R^5는 각각 수소이거나, 또는 함께 취해질 때 C_{3-10}카르보사이클이고; X^1은 NH이고; X^2는 CH_2이고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐 및 C_{3-10}카르보사이클은 비치환되거나, 또는 할로겐, -OR', -SR', -NR'R', $-NO_2$, -CN, -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)NR'R', -C(NR')NR'R', 알킬, 할로알킬, 알케닐 및 할로알케닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고; 여기서 각각의 R'은 수소, 알킬 및 알케닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다. 추가 예에서, R^1은 C_{1-6}알킬 (예를 들어, $-CH_3$) 또는 C_{2-6}알케닐 (예를 들어, $-CH_2-CH=CH_2$)이다. 추가 예에서, R^4 및 R^5는 함께 취해질 때 모노사이클릭 포화 C_{3-10}카르보사이클이며, 이는 상기 또는 본원에 정의된 바와 같이 치환되거나 또는 비치환될 수 있다. 비치환되거나 또는 치환된 모노사이클릭 포화 C_{3-10}카르보사이클은 비치환되거나 또는 치환된 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실 그룹일 수 있다. 또 다른 예에서, C_{3-10}카르보사이클은 할로겐, OH, $-NO_2$, $-NH_2$, -CN, -C(O)H, -C(O)OH, $-C(O)NH_2$, 알킬, 할로알킬, 알케닐 및 할로알케닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다.

[0117] 일 측면은 임의의 선행 또는 후속 측면의 방법 또는 용도이며, 여기서 화학식 I의 화합물은 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다:



[0118] , , 및 .

[0119] 일 측면은 임의의 선행 또는 후속 실시양태의 방법 또는 용도이며, 여기서 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 II이다.



화학식 II

[0120] .

[0121] 일 측면은 임의의 선행 또는 후속 측면의 방법 또는 용도이며, 여기서 치료는 프라더-윌리 증후군의 하나 이상의 증상의 가능성 또는 중증도를 예방하거나 감소시키는 것을 포함한다.

[0122] 일 측면은 임의의 선행 또는 후속 측면의 방법 또는 용도이며, 여기서 프라더-윌리 증후군은 유전자 검사, 혈청 내 IGF-1, 총 IGF-1, 프리 IGF-1, (IGFBP에) 결합된 IGF-1, 뇌척수액 (CSF) 내 IGF-1, 총 IGF-1, 프리 IGF-1, 혈청 내 IGFBP, 혈청 내 IGFBP-1, -2, -3, -4, -5, -6, CSF 내 IGFBP, CSF 내 IGFBP-1, -2, -3, -4, -5, -6, 혈당, 혈중 지질 (HDL, LDL, VLDL, 트리글리세라이드), 인슐린 저항성에 대한 항상성 모델 평가 (HOMA-IR), 체지방 지수 (BMI) 및 체지방 평가 (BFA)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 임상 테스트를 사용하여 평가된다.

[0123] 일 측면은 임의의 선행 또는 후속 측면의 방법 또는 용도이며, 여기서 증상의 중증도는 임상 시험을 위한 과식증 설문지 (HQ-CT), 중증도의 전반적인 임상적 인상 (CGI-S), 전반적인 임상적 인상 변화 (CGI-I), 간병인의 전반적인 인상 변화 (CaGI-I), 비정상적인 행동 체크리스트 (ABC) 및 ABC 하위척도, 사회적 반응 척도, 반복 행동 척도 - 개정판 (RBS-R), PWS 불안 및 고통 설문지 (PADQ), 장내 미성물 조성 (16S 또는 기타 시퀀싱 방법), 어린이의 예일-브라운 강박 척도 (CY-BOCS) 및 몬테피오레 아인슈타인 경직 척도-개정판-PWS (MERS-R-PWS)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 임상 테스트를 사용하여 평가된다.

[0124] 일 측면은 임의의 선행 또는 후속 측면의 방법 또는 용도이며, 여기서 프라더-윌리 증후군과 관련된 증상은 조기 성장 부전, 과도한 식욕 (과식증), 비만, 제2형 당뇨병, 대사 증후군, 다발성 내분비 이상, 근육긴장저하, 성선기능저하증, 수면 장애, 수면 무호흡증, 언어 장애, 통증 감수성 감소, 뼈 건강 불량, 사시, 탈색소, 위장관 운동 감소, 척추 측만증, 부신 기능 부전, 발작, 갑상선 기능 저하증, 저혈당증, 저성선자극성 성선기능저하증, 뚜렷한 안면 특징, 경도 내지 중등도의 지적 및 학습 장애, 인지 장애, 신경 행동 장애, 지적 장애, 인지 경직, 고조된 불안, 심한 성질 폭발, 강박 행동, 자해 행동, 정신 질환, 자폐증 증상 및 성장 호르몬 결핍증 (GHD)으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0125] 일 측면은 임의의 선행 또는 후속 측면의 방법 또는 용도이며, 여기서 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물은 치료제와 조합되어 투여된다.

[0126] 일 측면은 임의의 선행 또는 후속 측면의 방법 또는 용도이며, 여기서 치료제는 재조합 인간 성장 호르몬 (rhGH), 인간 성장 호르몬, 재조합 인간 IGF-1 (rhIGF-1), IGF-1, IGF-2, 임의의 IGF 결합 단백질 (IGFBP), IGFBP-3, 인슐린, 임의의 스타틴, 임의의 식욕억제제, 형질전환 성장 인자-β1, 액티빈, 신경 성장 인자, 성장 호르몬 결합 단백질, 염기성 섬유아세포 성장 인자, 산성 섬유아세포 성장 인자, hst/Kfgk 유전자 산물, FGF-3, FGF-4, FGF-6, 각질형성세포 성장 인자, 안드로겐-유도 성장 인자, int-2, 섬유아세포 성장 인자, 상동 인자-1 (FHF-1), FHF-2, FHF-3, FHF-4, 각질형성세포 성장 인자 2, 신경아교 활성 인자, FGF-10, FGF-16, 섬모 신경영양 인자, 뇌 유래 신경 성장 인자, 뉴로트로핀 3, 뉴로트로핀 4, 뼈 형성 단백질 2 (BMP-2), 신경아교세포주 유래 신경영양 인자, 활동-의존성 신경영양 인자, 사이토카인 백혈병 억제 인자, 온코스타틴 M, 인터루킨, a-인터페론, β-인터페론, ɣ-인터페론, 컨센서스 인터페론, TNF-a, 클로메티아졸; 키누렌산, 세맥스, 타크로리무스, L-트레오-1-페닐-2-데카노일아미노3, 3-모폴리노-1-프로판올, 아드레노코르티코트로핀-(4-9) 유사체 (ORG 2766), 디졸시핀 [MK-801], 셀레길린, NPS1506, GV1505260, MK-801, GV150526, 2,3-디하이드록시-6-니트로-7-설파모일벤조(f)퀴녹살린 (NBQX), LY303070, LY300164 및 항-MAdCAM-1 항체 MECA-367로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0127] 일 측면은 임의의 선행 또는 후속 측면의 방법 또는 용도이며, 여기서 치료제는 재조합 인간 성장 호르몬 (rhGH)이다.

[0128] 일 측면은 임의의 선행 또는 후속 측면의 방법 또는 용도이며, 여기서 약제학적 조성물은 경구 투여된다.

[0129] 일 측면은 임의의 선행 또는 후속 측면의 방법 또는 용도이며, 여기서 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물은 약 0.001 mg/kg 내지 약 600 mg/kg의 투여량으로 투여된다.

[0130] 일 측면은 임의의 선행 또는 후속 측면의 방법 또는 용도이며, 여기서 대상체는 포유동물이다.

[0131] 일 측면은 임의의 선행 또는 후속 측면의 방법 또는 용도이며, 여기서 대상체는 인간이다.

[0132] 일 측면은 임의의 선행 또는 후속 측면의 방법 또는 용도이며, 여기서 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물은 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물의 형태로 투여된다.

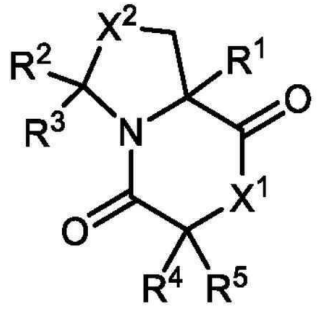
[0133] 일 측면은 임의의 선행 또는 후속 측면의 방법 또는 용도이며, 여기서 약제학적으로 허용되는 부형제는 바인더,

담체, 첨가제, 보조제, 마이크로에멀젼, 비정밀 에멀젼 (coarse emulsion) 및 액정(liquid crystal)으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0134] 일 측면은 임의의 선행 또는 후속 측면의 방법 또는 용도이며, 여기서 약제학적 조성물은 경구 용액으로서, 경구 현탁액으로서, 또는 경구 용액 또는 경구 현탁액을 제조하기 위한 분말로서 제형화된다.

[0135] 일 측면은 임의의 선행 또는 후속 측면의 방법 또는 용도이며, 여기서 약제학적 조성물은 정제 또는 캡슐로서 제형화된다.

[0136] 일 측면은 프라더-윌리 증후군의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서의 화학식 I, II, III 또는 IV 중 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 입체이성질체 또는 전구약물이다:



화학식 I;

[0137]

[0138] 상기 식에서,

[0139] X^1은 NR', O 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0140] X^2는 CH_2, NR', O 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0141] R^1, R^2, R^3, R^4 및 R^5는 수소, 할로겐, -OR', -SR', -NR'R', $-NO_2$, -CN, -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)NR'R', -C(NR')NR'R', 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 3-10-원 카르보사이클 및 3-10-원 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고,

[0142] 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 3-10-원 카르보사이클 및 3-10-원 헤테로사이클은 비치환되거나, 또는 할로겐, -OR', -SR', -NR'R', $-NO_2$, -CN, -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)NR'R', -C(NR')NR'R', 알킬, 헤테로알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

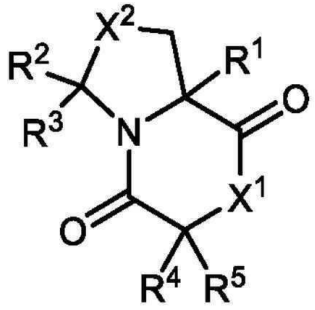
[0143] 여기서 각각의 R'은 수소, 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 3-10-원 카르보사이클 및 3-10-원 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

[0144] 또는 R^4 및 R^5는 함께 취해질 때, $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$이고, 여기서 n은 0 내지 6의 정수이고;

[0145] 또는 R^2 및 R^3는 함께 취해질 때, $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$이고, 여기서 n은 0 내지 6의 정수이고;

[0146] 단, R^1이 CH_3이고, R^2가 수소이고, R^3이 수소이고, R^4가 수소인 경우, R^5는 벤질이 아니고; R^1이 수소인 경우, R^2 및 R^3 중 적어도 하나는 수소가 아니다.

[0147] 일 측면은 프라더-윌리 증후군 치료에 사용하기 위한 화학식 I, II, III 또는 IV 중 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 입체이성질체 또는 전구약물이다:



화학식 I;

[0148]

[0149] 상기 식에서,

[0150] X^1은 NR', O 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0151] X^2는 CH_2, NR', O 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0152] R^1, R^2, R^3, R^4 및 R^5는 수소, 할로겐, -OR', -SR', -NR'R', $-NO_2$, -CN, -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)NR'R', -C(NR')NR'R', 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 3-10-원 카르보사이클 및 3-10-원 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고,

[0153] 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 3-10-원 카르보사이클 및 3-10-원 헤테로사이클은 비치환되거나, 또는 할로겐, -OR', -SR', -NR'R', $-NO_2$, -CN, -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)NR'R', -C(NR')NR'R', 알킬, 헤테로알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

[0154] 여기서 각각의 R'은 수소, 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 3-10-원 카르보사이클 및 3-10-원 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

[0155] 또는 R^4 및 R^5는 함께 취해질 때, $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$이고, 여기서 n은 0 내지 6의 정수이고;

[0156] 또는 R^2 및 R^3은 함께 취해질 때, $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$이고, 여기서 n은 0 내지 6의 정수이고;

[0157] 단, R^1이 CH_3이고, R^2가 수소이고, R^3이 수소이고, R^4가 수소인 경우, R^5는 벤질이 아니고; R^1이 수소인 경우, R^2 및 R^3 중 적어도 하나는 수소가 아니다.

[0158] 일 측면은 본원에 기술된 바와 같은 프라더-윌리 증후군을 갖는 대상체를 치료하기 위한 화학식 I, II, III 또는 IV 중 임의의 것의 화합물의 용도이다.

[0159] 일 측면은 임의의 선행 또는 후속 측면의 방법이며, 여기서 상기 대상체는 인간이다.

[0160] 일 측면은 임의의 선행 측면의 용도이며, 여기서 상기 대상체는 인간이다.

[0161] 일 측면은 임의의 선행 또는 후속 측면의 방법 또는 용도이며, 여기서 상기 화합물은 cG-2-AllylP, 또는 사이클릭 사이클로펜틸-G-2-MeP, 또는 사이클릭 사이클로헥실-G-2-MeP이다.

[0162] 일 측면은 임의의 선행 또는 후속 측면의 방법 또는 용도이며, 여기서 상기 화합물은 수용액에서 제형화된다.

[0163] 일 측면은 임의의 선행 또는 후속 측면의 방법 또는 용도이며, 여기서 상기 화합물은 cG-2-AllylP, 또는 사이클릭 사이클로펜틸-G-2-MeP, 또는 사이클릭 사이클로헥실-G-2-MeP이다.

[0164] 일 측면은 임의의 선행 측면의 방법 또는 용도이며, 여기서 상기 화합물은 수용액에서 제형화된다.

[0165] 다른 측면은 임의의 선행 또는 후속 측면의 방법을 포함하며, 여기서 상기 화합물의 용량은 체중 kg 당 약 0.01 mg (mg/kg) 내지 약 1000 mg/kg, 대안적으로 약 0.1 mg/kg 내지 약 500 mg/kg, 또는 약 0.1 mg/kg 내지 약 200 mg/kg, 또는 각각 약 0.01, 또는 0.1, 또는 1, 또는 10, 또는 20, 또는 50, 또는 75, 또는 100, 또는 500, 또

는 1000, 또는 5000 mg/kg이다.

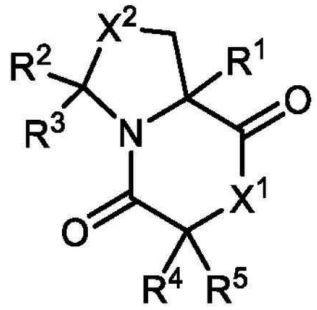
[0166] *임상 평가*

[0167] 프라더-윌리 증후군은, 예를 들어, 유전자 검사, 혈청 내 IGF-1, 총 IGF-1, 프리 IGF-1, (IGFBP에) 결합된 IGF-1, 뇌척수액 (CSF) 내 IGF-1, 총 IGF-1, 프리 IGF-1, 혈청 내 IGFBP, 혈청 내 IGFBP-1, -2, -3, -4, -5, -6, CSF 내 IGFBP, CSF 내 IGFBP-1, -2, -3, -4, -5, -6, 혈당, 혈중 지질 (HDL, LDL, VLDL, 트리글리세라이드), 인슐린 저항성에 대한 항상성 모델 평가 (HOMA-IR), 체지방 지수 (BMI) 및 체지방 평가 (BFA)를 포함한 임상 테스트를 사용하여 평가될 수 있다.

[0168] 프라더-윌리 증후군과 관련된 증상의 중증도는 또한, 예를 들어, 임상 시험을 위한 과식증 설문지 (HQ-CT), 중증도의 전반적인 임상적 인상 (CGI-S), 전반적인 임상적 인상 변화 (CGI-I), 간병인의 전반적인 인상 변화 (CaGI-I), 비정상적인 행동 체크리스트 (ABC) 및 ABC 하위척도, 사회적 반응 척도, 반복 행동 척도 - 개정판 (RBS-R), PWS 불안 및 고통 설문지 (PADQ), 장내 미소생물상 조성 (16S 또는 기타 시퀀싱 방법), 어린이의 예일-브라운 강박 척도 (CY-BOCS) 및 몬테피오레 아인슈타인 경직 척도-개정판-PWS (MERS-R-PWS)를 포함한 하나 이상의 임상 테스트를 사용하여 평가될 수 있다.

[0169] **화학식 I의 화합물**

[0170] 본원에 기술된 바와 같이, 프라더-윌리 증후군을 치료하는 용도 또는 방법은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 입체이성질체 또는 전구약물을 포함한다:



화학식 I.

[0171]

[0172] 상기 화학식 I에서, X^1은 NR', O 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 일 실시양태에서, X^1은 NR'이다. 일 예에서, X^1은 NH이다. 일 예에서, X^1은 O이다. 일 예에서, X^1은 S이다.

[0173] 상기 화학식 I에서, X^2는 CH_2, NR', O 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 일 예에서, X^2는 CH_2이다. 일 실시양태에서, X^2는 NR'이다. 일 예에서, X^2는 NH이다. 일 예에서, X^2는 O이다. 일 예에서, X^2는 S이다.

[0174] 상기 화학식 I에서, R^1, R^2, R^3, R^4 및 R^5는 수소, 할로겐, -OR', -SR', -NR'R', $-NO_2$, -CN, -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)NR'R', -C(NR')NR'R', 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 3-10-원 카르보사이클 및 3-10-원 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

[0175] 즉, 상기 화학식 I에서, R^1은 수소, 할로겐, -OR', -SR', -NR'R', $-NO_2$, -CN, -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)NR'R', -C(NR')NR'R', 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 3-10-원 카르보사이클, 3-10-원 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 일 실시양태에서, R^1은 알킬이다. 일 실시양태에서, R^1은 C_{1-6}알킬이다. 일 예에서, R^1은 CH_3이다. 일 실시양태에서, R^1은 알케닐이다. 일 실시양태에서, R^1은 C_{2-6}알케닐이다. 일 예에서, R^1은 $-CH_2CHCH_2$이다.

[0176] 상기 화학식 I에서, R^2는 수소, 할로겐, -OR', -SR', -NR'R', $-NO_2$, -CN, -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)NR'R', -C(NR')NR'R', 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 3-10-원 카르보사이클 및 3-10-원 헤테로사이클로 이루어진

그룹으로부터 선택된다. 일 예에서, R^2는 수소이다. 일 실시양태에서, R^2는 알킬이다. 일 실시양태에서, R^2는 C_{1-6}-알킬이다. 일 예에서, R^2는 CH_3이다.

[0177] 상기 화학식 I에서, R^3은 수소, 할로겐, -OR', -SR', -NR'R', $-NO_2$, -CN, -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)NR'R', -C(NR')NR'R', 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 3-10-원 카르보사이클 및 3-10-원 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 일 예에서, R^3은 수소이다. 일 실시양태에서, R^3은 알킬이다. 일 실시양태에서, R^3은 C_{1-6}-알킬이다. 일 예에서, R^3은 CH_3이다.

[0178] 상기 화학식 I에서, R^4는 수소, 할로겐, -OR', -SR', -NR'R', $-NO_2$, -CN, -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)NR'R', -C(NR')NR'R', 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 3-10-원 카르보사이클 및 3-10-원 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 일 예에서, R^4는 수소이다.

[0179] 상기 화학식 I에서, R^5는 수소, 할로겐, -OR', -SR', -NR'R', $-NO_2$, -CN, -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)NR'R', -C(NR')NR'R', 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 3-10-원 카르보사이클 및 3-10-원 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 일 예에서, R^5는 수소이다.

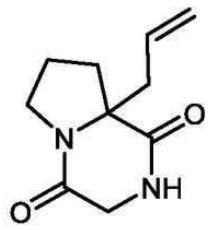
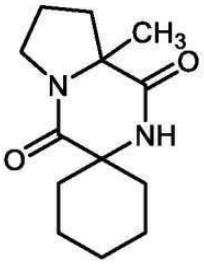
[0180] 상기 화학식 I에서, 일 실시양태에서, R^4 및 R^5는 함께 취해질 때, $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$이고, 여기서 n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다. 일 예에서, R^4 및 R^5는 함께 취해질 때, $-CH_2-(CH_2)_2-CH_2-$이다. 즉, 일 예에서, n은 2이다. 일 예에서, R^4 및 R^5는 함께 취해질 때, $-CH_2-(CH_2)_3-CH_2-$이다. 즉, 일 예에서, n은 3이다. 일 예에서, R^4 및 R^5는 모두 수소이다.

[0181] 상기 화학식 I에서, 각각의 R'은 수소, 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 3-10-원 카르보사이클 및 3-10-원 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다. 일 예에서, R'은 수소, 알킬, 또는 알케닐이다. 일 예에서, R'은 수소이다.

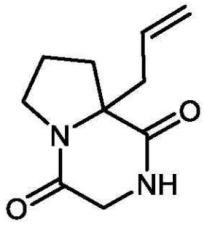
[0182] 상기 화학식 I에서, R^1이 CH_3이고, R^2가 수소이고, R^3이 수소이고, R^4가 수소인 경우, R^5는 벤질이 아니다. 상기 화학식 I에서, R^1이 수소인 경우, R^2 및 R^3 중 적어도 하나는 수소가 아니다.

[0183] 임의의 하나 이상의 상기 측면, 실시양태 및 실시예가 서로 조합되어 임의의 하나 이상의 추가적인 특정 실시양태 및 실시예를 제공할 수 있음을 인식할 것이다. 예를 들어, 상기 화학식 I에서: R^1은 알킬 또는 알케닐이고; R^2는 수소이고; R^3은 수소이고; R^4 및 R^5는 각각 수소이거나, 또는 함께 취해질 때 C_{3-10}카르보사이클이고; X^1은 NH이고; X^2는 CH_2이고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐 및 C_{3-10}카르보사이클은 비치환되거나, 또는 할로겐, -OR', -SR', -NR'R', $-NO_2$, -CN, -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)NR'R', -C(NR')NR'R', 알킬, 할로알킬, 알케닐 및 할로알케닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고; 여기서 각각의 R'은 수소, 알킬 및 알케닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다. 추가 예에서, R^1은 C_{1-6}알킬 (예를 들어, $-CH_3$) 또는 C_{2-6}알케닐 (예를 들어, $-CH_2-CH=CH_2$)이다. 추가 예에서, R^4 및 R^5는 함께 취해질 때 모노사이클릭 포화 C_{3-10}카르보사이클이며, 이는 상기 또는 본원에 정의된 바와 같이 치환되거나 또는 비치환될 수 있다. 비치환되거나 또는 치환된 모노사이클릭 포화 C_{3-10}카르보사이클은 비치환되거나 또는 치환된 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실 그룹일 수 있다. 또 다른 예에서, C_{3-10}카르보사이클은 할로겐, OH, $-NO_2$, $-NH_2$, -CN, -C(O)H, -C(O)OH, $-C(O)NH_2$, 알킬, 할로알킬, 알케닐 및 할로알케닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다.

[0184] 일 예에서, 화학식 I의 화합물은 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다:

[0185]  ,  , 및  .

[0186] 일 예에서, 화학식 I의 화합물은

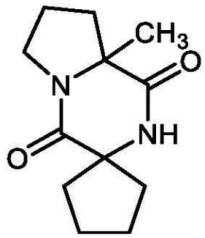


[0187]

[0188] "사이클릭 글리실-2-알릴 프롤린" 또는 "사이클릭 G-2-AllylP" 또는 "NNZ2591" 화학식 II이다.

[0189] 즉, 일 예에서, 화학식 I의 화합물에서, X^1은 NH이고; X^2는 CH_2이고; R^1은 $-CH_2CHCH_2$이고; R^2, R^3, R^4 및 R^5는 각각 수소이다.

[0190] 일 예에서, 화학식 I의 화합물은



[0191]

[0192] "사이클릭 사이클로펜틸-G-2-MeP" 화학식 III이다.

[0193] 즉, 일 예에서, 화학식 I의 화합물에서, X^1은 NH이고; X^2는 CH_2이고; R^1은 CH_3이고; R^2 및 R^3은 각각 수소이고; R^4 및 R^5는 함께 취해질 때, $-CH_2-(CH_2)_2-CH_2-$이다.

[0194] 일 예에서, 화학식 I의 화합물은



[0195]

[0196] "사이클릭 사이클로헥실-G-2-MeP" 화학식 IV이다.

[0197] 즉, 일 예에서, 화학식 I의 화합물에서, X^1은 NH이고; X^2는 CH_2이고; R^1은 CH_3이고; R^2 및 R^3은 각각 수소이고; R^4

및 R^5는 함께 취해질 때, $-CH_2-(CH_2)_3-CH_2-$이다.

[0198] **약제학적 조성물**

[0199] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 바와 같은 용도 또는 방법이 제공되며, 여기서 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 입체이성질체 또는 전구약물은 약제학적 조성물의 형태로 투여된다.

[0200] 적합하게, 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 및/또는 부형제는 희석제, 용매, pH 버퍼, 바인더, 담체, 첨가제, 보조제, 마이크로에멀젼, 비정밀 에멀젼, 액정, 충전제, 유화제, 붕해제, 중합체, 윤활제, 오일, 지방, 왁스, 코팅제, 점도 조절제, 활택제 등일 수 있거나 이들 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 바와 같은 방법이 제공되며, 여기서 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 전구약물은 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물의 형태로 투여된다.

[0201] 희석제는 미정질 셀룰로오스, 락토오스, 만니톨, 칼슘 포스페이트, 칼슘 설페이트, 카올린, 건조 전분, 설탕 가루 등을 포함할 수 있다. 바인더는 포비돈, 전분, 스테아르산, 검, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스 등 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 붕해제는 전분, 크로스카르멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 나트륨 전분 글리콜레이트 등 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 용매는 에탄올, 메탄올, 이소프로판올, 클로로포름, 아세톤, 메틸에틸 케톤, 메틸렌 클로라이드, 물 등 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 윤활제는 마그네슘 스테아레이트, 아연 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 스테아르산, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 수소화 식물성 오일, 글리세릴 베헤네이트 등 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 활택제는 콜로이드성 실리콘 디옥사이드, 탈크 또는 옥수수 전분 등 중 하나 이상일 수 있다. 버퍼는 포스페이트 버퍼, 보레이트 버퍼 및 카르보네이트 버퍼를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 충전제는 젤라틴, 전분 및 합성 중합체 겔을 포함하는 하나 이상의 겔을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 코팅제는 필름 형성제, 용매, 가소제 등 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 적합한 필름 형성제는 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 메틸 하이드록시에틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 포비돈, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜, 아크릴레이트 등 중 하나 이상일 수 있다. 적합한 용매는 물, 에탄올, 메탄올, 이소프로판올, 클로로포름, 아세톤, 메틸에틸 케톤, 메틸렌 클로라이드 등 중 하나 이상일 수 있다. 가소제는 프로필렌글리콜, 피마자유, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리소르베이트 등 중 하나 이상일 수 있다.

[0202] Pharmaceutical Excipients 9th Edition, Eds. Sheskey, Hancock, Moss & Goldfarb (2020)의 핸드북을 참조하며, 이는 본 개시내용에 따라 유용할 수 있는 부형제의 비제한적 예를 제공한다. 본 개시내용에 따른 조성물에 사용하기에 적합한 다른 약제학적 부형제 및/또는 첨가제는 "Remington: The Science & Practice of Pharmacy", 23rd Edition, Ed. Adejare (2020) 및 "Prescribers' Digital Reference", at www._pdr._net (2021 및 "Handbook of Pharmaceutical Excipients", Third Ed., Ed. A. H. Kibbe, Pharmaceutical Press, 2000에 나열되어 있다.

[0203] 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 및/또는 부형제의 선택은 적어도 부분적으로 제형의 투여 방식에 따라 좌우될 것임을 이해할 것이다. 단지 예로서, 조성물은 정제, 캡슐, 당의정, 분말, 경구 용액 또는 현탁액, 경구 용액 또는 현탁액을 제조하기 위한 분말, 주사액, 좌제, 지효성 제형, 삼투압 펌프 제형, 또는 투여하기에 효과적이고 안전한 임의의 다른 형태일 수 있다.

[0204] 약제학적 제형의 예에는 경구, 비경구 (피하, 피내, 근육내, 정맥내 및 관절내 포함), 흡입 (다양한 유형의 정량 가압 에어로졸에 의해 생성될 수 있는 미립자 분진 또는 미스트 포함), 분무기 또는 취입기, 직장, 복강내 및 국소 (피부, 협측, 설하 및 안구 포함) 투여에 적합한 것이 포함되지만, 가장 적합한 경로는 예를 들어 수용자의 병태 및 장애에 따라 달라질 수 있다. 일 예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 전구약물은 경구 투여된다.

[0205] 약제학적 제형은 편리하게 단위 투여 형태로 제공될 수 있고, 약학 분야에 널리 알려진 방법 중 임의의 것에 의해 제조될 수 있다. 모든 방법은 화학식 I의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 전구약물을 하나 이상의 필수 성분을 구성하는 부형제와 결합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 활성 성분을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 둘 모두와 균일하고 친밀하게 결합시킨 다음, 필요한 경우 생성물을 원하는 제형으로 성형함으로써 제조된다.

[0206] 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 경구 전달을 위해 제형화된다. 예를 들어, 경구 투여에 적합한 본 개시내용

의 약제학적 제형은 미리 결정된 활성 성분의 양을 각각 함유하는 캡슐, 카세, 알약 또는 정제와 같은 별개의 유닛으로서; 분말 또는 과립으로서, 용액으로서 또는 수성 액체 또는 비수성 액체 중의 용액 또는 현탁액으로서, 예를 들어 엘렉시르, 팅크제, 현탁액 또는 시럽으로서; 또는 수중유 액체 에멀젼 또는 유중수 액체 에멀젼으로서 제공될 수 있다. 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 전구약물은 볼루스, 지제 또는 페이스트로서 제공될 수 있다. 일 예에서, 화학식 I의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 전구약물은 경구 정제로서 투여된다. 일 예에서, 화학식 I의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 전구약물은 경구 캡슐로서 투여된다. 일 예에서, 화학식 I의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 전구약물은 경구 용액으로서 투여된다. 일 예에서, 화학식 I의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 전구약물은 경구 현탁액으로서 투여된다.

[0207] 정제는 예를 들어, 선택적으로 하나 이상의 보조 성분과 함께 압축 또는 몰딩하여 제조될 수 있다. 압축된 정제는 선택적으로 바인더, 윤활제, 불활성 희석제, 윤활유, 표면 활성제 또는 분산제와 혼합된 분말 또는 과립과 같은 자유-유동성 형태의 활성 성분을 적합한 기계에서 압축하여 제조될 수 있다. 몰딩된 정제는 불활성 액체 희석제로 적신 분말 화합물의 혼합물을 적합한 기계에서 몰딩하여 제조될 수 있다. 정제는 선택적으로 코팅되거나 스코어링될 수 있고, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 전구약물의 지효성 또는 제어 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다. 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 전구약물은 예를 들어 속방형 방출 또는 서방형 방출에 적합한 형태로 투여될 수 있다. 속방형 방출 또는 서방형 방출은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 전구약물을 포함하는 적합한 약제학적 조성물의 사용에 의해, 또는 특히 서방형 방출의 경우 피하 임플란트 또는 삼투압 펌프와 같은 장치의 사용에 의해 달성될 수 있다. 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 전구약물은 리포솜으로 투여될 수 있다.

[0208] 특히 상기 언급된 성분 이외에, 제형은 해당 제형의 유형을 고려하여 당해 기술분야에서 통상적인 다른 작용제를 포함할 수 있으며, 예를 들어 경구 투여에 적합한 작용제는 향미제를 포함할 수 있음을 이해해야 한다. 일 예에서, 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 전구약물은 경구 용액으로서 제형화된다. 일 예에서, 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 전구약물은 경구 현탁액으로서 제형화된다. 일 예에서, 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 전구약물은 경구 용액 또는 경구 현탁액을 제조하기 위한 분말로서 제형화된다.

[0209] *용매화물 및 수화물*

[0210] 화합물의 상응하는 용매화물을 제조, 정제 및/또는 취급하는 것이 편리하거나 바람직할 수 있다. 유기 화학 및/또는 의약 화학 분야의 통상의 기술자는 많은 유기 화합물이 반응하거나 침전 또는 결정화되는 용매와 복합체를 형성할 수 있음을 인식할 것이다. 이러한 복합체는 "용매화물"로 지칭되며, 본원에서 사용되는 용어 "용매화물"은 용질 (예를 들어, 화합물, 화합물의 염) 및 용매의 이러한 복합체를 지칭한다. 약제학적으로 허용되는 용매화물을 형성할 수 있는 용매의 예에는 이소프로판올, 에탄올, 메탄올, DMSO, 에틸아세테이트, 아세트산 및 에탄올아민이 포함되지만, 이에 제한되지 않는다. 용매화물이 물인 경우, 용매화물은 통상적으로 "수화물"로 지칭될 수 있다. 일부 실시양태에서, 약제학적으로 허용되는 용매화물은 약제학적으로 허용되는 수화물이다. 수화물은 예를 들어, 일수화물, 이수화물, 삼수화물 등일 수 있다. 본원에서 달리 명시하지 않는 한, 특정 화합물에 대한 참조는 또한 이의 용매화물을 포함한다.

[0211] *전구약물*

[0212] 전구약물의 형태로 화합물을 제조, 정제 및/또는 취급하는 것이 편리하거나 바람직할 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "전구약물"은 대사될 때 (예를 들어, 생체내) 원하는 활성 화합물을 생산하는 화합물에 관한 것이다. 전형적으로, 전구약물은 불활성이거나 원하는 활성 화합물보다 덜 활성이지만, 유리한 취급, 투여 또는 대사 특성을 제공할 수 있다.

[0213] 또한, 유기 화학 및/또는 의약 화학 분야의 통상의 기술자가 이해하는 바와 같이, 일부 전구약물은 효소적으로 활성화되어, 활성 화합물 또는 추가 화학 반응 시 활성 화합물을 생산하는 화합물을 생산한다. 예를 들어, 전구약물은 당 유도체 또는 다른 글리코시드 접합체일 수 있거나, 또는 아미노산 에스테르 유도체일 수 있다.

[0214] *투여량*

[0215] 치료 효과를 달성하기 위해 필요한 활성 성분의 양은 물론 특정 화합물, 투여 경로, 유형, 종, 연령, 체중, 성

별 및 치료되는 대상체의 의학적 병태를 포함한 치료 중인 대상체 및 대상체의 신장 및 간 기능 및 치료되는 특정 병태, 장애 또는 질환뿐만 아니라 그의 중증도에 따라 달라질 것이다. 숙련된 의사 또는 임상의는 병태, 장애 또는 질환을 예방하거나 치료하는 데 필요한 약물의 유효량을 쉽게 결정하고 처방할 수 있다.

[0216] 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 입체이성질체 또는 전구약물의 투여량은 표시되는 효과를 위해 사용되는 경우, 예를 들어, 체중 kg 당 약 0.01 mg (mg/kg) 내지 약 1000 mg/kg의 범위일 수 있다. 일 예에서, 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 입체이성질체 또는 전구약물의 투여량은 약 0.01 내지 1000, 0.1 내지 500, 0.1 내지 200, 1 내지 200 mg/kg이다. 일 예에서, 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 입체이성질체 또는 전구약물의 투여량은 약 0.01 내지 1000 mg/kg이다. 일 예에서, 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 입체이성질체 또는 전구약물의 투여량은 약 0.1 내지 200 mg/kg이다. 일 예에서, 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 전구약물의 투여량은 약 1 내지 200 mg/kg이다. 일 예에서, 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 전구약물의 투여량은 약 0.01, 0.1, 1, 10, 20, 50, 75, 100, 500, 1000 mg/kg 초과이다. 일 예에서, 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 입체이성질체 또는 전구약물의 투여량은 약 5000, 1000, 75, 50, 20, 10, 1, 0.1 mg/kg 미만이다.

[0217] 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 입체이성질체 또는 전구약물은 예를 들어 단일 1일 용량으로 투여될 수 있거나, 그렇지 않으면 총 1일 투여량은 하루에 2회, 3회 또는 4회의 분할 용량으로 투여될 수 있다. 일 예에서, 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 입체이성질체는 1일 1회 미만, 예를 들어 2일, 3일, 4일, 5일, 6일에 1회 또는 1주에 1회 투여될 수 있다.

[0218] 따라서, 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 입체이성질체 또는 전구약물의 투여량은 표시되는 효과를 위해 사용되는 경우, 예를 들어, 1일 체중 kg 당 약 0.01 mg (mg/kg/일) 내지 약 1000 mg/kg/일의 범위일 수 있다. 일 예에서, 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 입체이성질체 또는 전구약물의 투여량은 약 0.01 내지 1000, 또는 0.1 내지 500, 또는 0.1 내지 200, 또는 1 내지 200 mg/kg/일이다. 일 예에서, 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 입체이성질체 또는 전구약물의 투여량은 약 0.01 내지 1000 mg/kg/일이다. 일 예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 전구약물의 투여량은 약 0.1 내지 200 mg/kg/일, 또는 약 0.001 mg/kg 내지 약 600 mg/kg이다. 일 예에서, 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 입체이성질체 또는 전구약물의 투여량은 약 1 내지 200 mg/kg/일이다. 일 예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 입체이성질체 또는 전구약물의 투여량은 약 0.01, 0.1, 1, 10, 20, 50, 75, 100, 500, 1000 mg/kg/일 초과이다. 일 예에서, 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 입체이성질체 또는 전구약물의 투여량은 각각 약 5000, 1000, 75, 50, 20, 10, 1, 0.1 또는 mg/kg/일 미만이다.

[0219] 상기 용량은 화학식 I, II, III 및 IV의 화합물에 적합하다는 것을 이해해야 한다.

[0220] *조합 요법*

[0221] 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 전구약물이 약제에서 단독 활성제로서 사용될 수 있지만, 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 전구약물이 하나 이상의 치료제와 함께 사용되는 것 또한 가능하다. 따라서, 일 예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 입체이성질체 또는 전구약물은 하나 이상의 치료제와 함께 사용된다. 따라서 본 개시내용은 또한 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 전구약물과 추가 치료제의 조합을 제공한다. 본 개시내용은 또한 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 전구약물, 추가 치료제 및 약제학적으로 허용되는 부형제의 조합을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 이러한 하나 이상의 추가 치료제는 예를 들어 재조합 인간 성장 호르몬 (rhGH), 인간 성장 호르몬, 재조합 인간 IGF-1 (rhIGF-1), IGF-1, IGF-2, 임의의 IGF 결합 단백질 (IGFBP), IGFBP-3, 인슐린, 임의의 스타틴, 임의의 식욕억제제, 형질전환 성장 인자-β1, 액티빈, 신경 성장 인자, 성장 호르몬 결합 단백질, 염기성 섬유아세포 성장 인자, 산성 섬유아세포 성장 인자, hst/Kfgk 유전자 산물, FGF-3, FGF-4, FGF-6, 각질형성세포 성장 인자, 안드로겐-유도 성장 인자, int-2, 섬유아세포 성장 인자, 상동 인자-1 (FHF-1), FHF-2, FHF-3, FHF-4, 각질형성세포 성장 인자 2, 신경아교 활성 인자, FGF-

10, FGF-16, 섬모 신경영양 인자, 뇌 유래 신경 성장 인자, 뉴로트로핀 3, 뉴로트로핀 4, 뼈 형성 단백질 2 (BMP-2), 신경아교세포주 유래 신경영양 인자, 활동-의존성 신경영양 인자, 사이토카인 백혈병 억제 인자, 온코스타틴 M, 인터루킨, a-인터페론, β-인터페론, ɣ-인터페론, 컨센서스 인터페론, TNF-a, 클로메티아졸; 키누렌산, 세맥스, 타크로리무스, L-트레오-1-페닐-2-데카노일아미노3, 3-모폴리노-1-프로판올, 아드레노코르티코트로핀-(4-9) 유사체 (ORG 2766), 디졸시핀 [MK-801], 셀레길린, NPS1506, GV1505260, MK-801, GV150526, 2,3-디하이드록시-6-니트로-7-설파모일벤조(f)퀴녹살린 (NBQX), LY303070, LY300164 및 항-MAdCAM-1 항체 MECA-367일 수 있다.

[0222] 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 입체이성질체 또는 전구약물 및 하나 이상의 추가 약제학적 활성제는 동시에, 후속적으로 또는 개별적으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 이들은 동일한 조성물의 일부로서, 또는 별도의 조성물의 투여에 의해 투여될 수 있다. 일 예에서, 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 입체이성질체 또는 전구약물은 재조합 인간 성장 호르몬과 함께 투여된다.

[0223] 추가 치료제는, 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 입체이성질체 또는 전구약물과 조합하여 이용되는 경우, 처방자의 디지털 참조 (Prescribers' Digital Reference)에 표시된 양으로, 또는 그렇지 않으면 당해 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정된 양으로 사용될 수 있다.

[0224] **화학식 I의 화합물의 합성**

[0225] 화학식 I, II, III 및 IV의 화합물에 대한 수많은 합성 경로는 통상의 기술자에 의해 고안될 수 있으며, 하기 기술된 가능한 합성 경로는 제한하려는 의도가 아니다. 적절한 경우, 초기에 생성된 임의의 화학식 I의 화합물은 공지된 방법에 의해 또 다른 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다.

[0226] 화학식 I의 화합물을 제조하는 데 사용되는 출발 물질 및 시약은 Aldrich Chemical Company (Milwaukee, Wis.), Bachem (Torrance, Calif.), Sigma (St.Louis, Mo.)와 같은 상업적 공급자로부터 입수 가능하거나, 또는 문헌 [Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, vols 1-17, John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1991; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, vols. 1-5 and supplements, Elsevier Science Publishers, 1989; Organic Reactions, vols. 1-40, John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1991; March J; Advanced Organic Chemistry, 4th ed. John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1992; 및 Larock: Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, 1989]와 같은 이러한 참조문헌에 기술된 절차에 따라 당해 기술분야의 통상의 기술자에게 잘 알려진 방법에 의해 제조된다. 대부분의 경우, 아미노산 및 이들의 에스테르 또는 아미드, 및 보호된 아미노산은 널리 상업적으로 입수가능하고; 변형된 아미노산 및 이들의 아미드 또는 에스테르의 제조는 화학 및 생화학 문헌에 광범위하게 기술되어 있어 당해 기술분야의 통상의 기술자에게 잘 알려져 있다.

[0227] 본 개시내용의 출발 물질, 중간체 및 최종 생성물은 여과, 증류, 결정화, 크로마토그래피 등을 포함하는 통상적인 기술을 사용하여 단리 및 정제될 수 있다. 이들은 물리적 상수 및 스펙트럼 데이터를 포함한 기존의 방법을 사용하여 특징화될 수 있다.

[0228] 사이클릭 G-2-AllylP는 사이클릭 디펩타이드 (비사이클릭 2,5-디케토피페라진)이며, 사이클릭 GP ("cGP")로 알려진 화합물 부류의 구성원이다. 일반적으로, cGP 및 사이클릭 G-2-AllylP는 펩타이드 및 변형된 펩타이드 합성 분야의 통상의 기술자에게 이미 잘 알려진 것과 같은 방법에 의해, 본원에 제시된 반응식에 따라, 또는 펩타이드 및 유사체의 합성 분야의 통상의 기술자에게 잘 알려진 다른 방법에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Bodanzsky: Principles of Peptide Synthesis, Berlin, New York: Springer-Verlag 1993]을 참조한다.

[0229] 본 개시내용의 디케토피페라진 화합물의 합성은 용액상 합성에 의하거나 문헌 [Merrifield 등 1963 J. Amer. Chem. Soc.: 85, 2149-2156]에 예시된 고체상 합성 방법을 통해 이루어질 수 있다. 기구용으로 확립된 프로토콜을 사용하여 Applied Biosystems Model 430A와 같은 상업용 펩타이드 합성기를 사용하여 고체상 합성을 수행할 수 있다.

[0230] 디케토피페라진 합성의 특정 예는 문헌 [Fischer, 2003, J. Peptide Science: 9: 9-35] 및 그 참조문헌에서 찾을 수 있다. 당해 기술분야의 통상의 기술자는 이용가능한 기술 및 지식을 고려하여 본 발명의 화합물에 대한 하나 이상의 적합한 합성 방법을 개발하는 데 어려움이 없을 것이다.

[0231] 선택된 방법 (고체상 또는 용액상)에 대한 적절한 보호 그룹의 선택 및 고체상 합성이 사용되는 경우 적절한 기질의 선택은 당해 기술분야의 통상의 기술자의 기술 내에 있을 것이다. 펩타이드 합성을 위한 적절한 보호 그룹

은 t-부틸옥시카르보닐 (Boc), 플루오레닐메틸옥시카르보닐 (Fmoc), 벤질 (Bzl), t-아밀옥시카르보닐 (Aoc), 토실 (Tos), 벤질옥시카르보닐 (Z 또는 Cbz), o-브로모벤질옥시카르보닐 (BrZ) 등을 포함한다. 추가적인 보호 그룹은 문헌 [Goodman M. (ed.), "Synthesis of Peptides and Peptidomimetics" in Methods of organic chemistry (Houben-Weyl) (Workbench Edition, E22a,b,c,d,e; 2004; Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York)]에서 확인된다.

[0232] 선택된 방법을 위한 커플링제의 선택은 또한 당해 기술분야의 통상의 기술자의 기술 내에 있을 것이다. 적합한 커플링제는 DCC (N, N'-디사이클로헥실카르보디이미드), Bop (벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스-(디메틸아미노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트), PyBop (벤조트리아졸-1-일옥시트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트), BopCl (비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스피닉 클로라이드), 2-클로로-1,3-디메틸이미다졸리디늄 헥사플루오로포스페이트 (CIP) 등을 포함한다. 예를 들어, HOBt (N-하이드록시벤조트리아졸) 및 HOAt (1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸)와 같은 라세미화를 방지하기 위해 다른 화합물이 합성에 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0233] 본 개시내용의 다양한 실시양태가 이용될 수 있음이 이해될 것이지만, 하기에서, 다음 도면들을 참조하여 본 개시내용의 다수의 예가 기술된다:

도 1은 cG-2-AllylP ("NNZ2591"이라고도 함)의 화학적 구조를 도시한다.

도 2는 야생형 마우스와 비교하여 저활동성 (이동 거리)에 대한 *Magel2*-널(null) 마우스에서 cG-2-AllylP 또는 비히클의 효과의 오픈 필드 연구 결과의 그래프를 도시한다.

도 3은 야생형 마우스와 비교하여 저활성 (활성화 시간)에 대한 *Magel2*-널 마우스에서 cG-2-AllylP 또는 비히클의 효과의 오픈 필드 연구 결과의 그래프를 도시한다.

도 4는 야생형 마우스와 비교하여 일상 생활 (네스팅)에 대한 *Magel2*-널 마우스에서 cG-2-AllylP 또는 비히클의 효과의 연구 결과의 그래프를 도시한다.

도 5는 야생형 마우스와 비교하여 사회적 선호도에 대한 *Magel2*-널 마우스에서 cG-2-AllylP 또는 비히클의 효과의 연구 결과의 그래프를 도시한다.

도 6은 야생형 마우스와 비교하여 사회적 상호작용에 대한 *Magel2*-널 마우스에서 cG-2-AllylP 또는 비히클의 효과의 연구 결과의 그래프를 도시한다.

도 7은 야생형 마우스와 비교하여 인지 (신규한 물체 인식)에 대한 *Magel2*-널 마우스에서 cG-2-AllylP 또는 비히클의 효과의 연구 결과의 그래프를 도시한다.

도 8은 야생형 마우스와 비교하여 불안 (고가 플러스 미로(elevated plus maze): 오픈 아암에 있는 시간)에 대한 *Magel2*-널 마우스에서 cG-2-AllylP 또는 비히클의 효과의 연구 결과의 그래프를 도시한다.

도 9는 야생형 마우스와 비교하여 체지방에 대한 *Magel2*-널 마우스에서 cG-2-AllylP 또는 비히클의 효과의 연구 결과의 그래프를 도시한다.

도 10은 야생형 마우스과 비교하여 순환하는 IGF-1 수준에 대한 *Magel2*-널 마우스에서 cG-2-AllylP 또는 비히클의 효과의 연구 결과의 그래프를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0234] **실시예**

[0235] 본 개시내용은 하기 실시예에 의해 추가로 예시된다. 이들 실시예는 예시로서만 제공되며, 본 발명의 범위를 제한하려는 의도가 아니다.

[0236] **일반적인: 물질 및 방법**

[0237] 플래시 크로마토그래피는 Scharlau 60 (40-60 μm 메쉬) 실리카겔을 사용하여 수행하였다. 분석 박층 크로마토그래피는 0.20 mm 사전-코팅된 실리카겔 플레이트 (ALUGRAM® SIL G/UV254) 및 UV 형광 또는 알칼리 용액의 과망간산칼륨에 담근 플레이트 가열을 사용하여 시각화된 화합물에서 수행하였다.

[0238] 섭씨 온도 (℃)의 융점은 Electrothermal(R) 융점 장치에서 결정하였으며 보정되지 않았다.

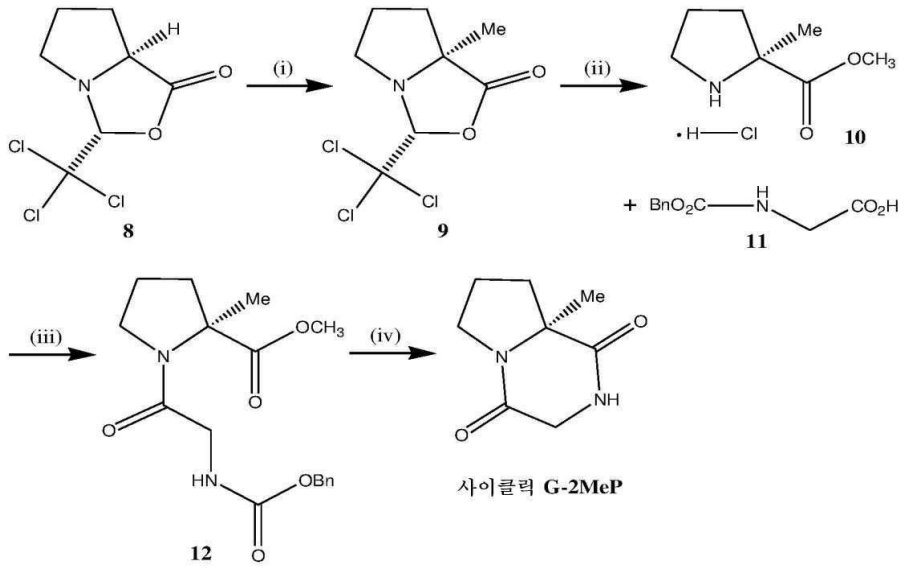
[0239] 광학 회전은 10 cm 경로 길이 셀을 사용하여 Perkin Elmer 341 편광계에서 20℃에서 측정되었으며 10^{-1}degcm^{2}g^{-1}의 단위로 주어진다. 샘플은 지정된 농도(g/100 cm^3 단위로 측정)로 표시된 용매에서 제조되었다. IR 스펙트럼은 Perkin Elmer Spectrum One FT-IR 분광계에서 기록되었다. 샘플은 염화나트륨 디스크의 박막 또는 칼륨 브로마이드 디스크의 고체로 제조되었다. 넓은 신호는 br로 표시되었다. 최대 흡수치로서의 주파수 (u)는 파수 (cm^{-1})로 주어진다.

[0240] NMR 스펙트럼은 주변 온도에서 Bruker AVANCE DRX400 (^{1}H, 400 MHz; ^{13}C, 100 MHz) 또는 Bruker AVANCE 300 (^{1}H, 300 MHz; ^{13}C, 75 MHz) 분광계에서 기록되었다. ^{1}H NMR 데이터의 경우, 화학적 이동은 $SiMe_4$에서 백만분율(parts per million)로 설명되며, 위치 (δH), 상대 적분, 다중도 (s = 단일선, d = 이중선, t = 삼중선, dd = 이중선의 이중선, m = 다중선, br = 넓음), 결합 상수 (J/Hz) 및 할당으로 연속적으로 보고된다. ^{13}C NMR 데이터의 경우, 화학적 이동은 $CDCl_3$에 대한 백만분율로 설명되며 위치 (δC), DEPT 실험에 의해 결정된 혼성화 정도 및 할당으로 연속적으로 보고된다. ^{1}H NMR 스펙트럼은 $SiMe_4$ (δ 0.00) 또는 $CDCl_3$ (δ 7.26)를 사용하여 내부적으로 참조되었다. ^{13}C NMR 스펙트럼은 $CDCl_3$ (δ 77.0)를 사용하여 내부적으로 참조되었다. 글리신-프롤린 아미드 결합 주위의 다른 형태로 인해 NMR 스펙트럼에서 두 세트의 피크가 발생하면, 마이너 시스 이성질체(minor cis conformer)에 대한 화학적 이동이 별표 (*)로 표시된다.

[0241] 정확한 질량 측정은 VG-70SE 질량 분석기에서 기록되었다.

[0242] 헥산 및 디클로로메탄은 사용 전에 증류되었다. 메탄올은 마그네슘 터닝 및 요오드를 사용하여 건조되었고 질소 하에 증류되었다. 트리에틸아민은 수소화칼슘 상에서 건조되고 질소 하에 증류되었다.

[0243] **실시예 1: *(8aS)-메틸-헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-1,-디온* (사이클릭 G-2-MeP)의 합성**



[0244]

[0245] **반응식 1**: 시약, 조건 및 수율: (i) LDA, THF, -78℃, 요오드메탄, -78 -> 20-50℃, 2시간 (63%); (ii) $SOCl_2$, CH_3OH, 환류, N_2, 2.5시간 (98%); (iii) Et_3N, BoPCl, CH_2Cl_2, 실온, N_2, 20.5시간 (78%); (iv) 10% Pd/C, CH_3OH, 실온, 15시간 (98%).

[0246] *(2R,5S)-4-메틸-2-트리클로로메틸-1-아자-3-옥사비사이클로[3.3.0]옥탄-4-온* (9)

[0247] n-BuLi (1.31 M, 4.68 cm^3, 6.14 mmol)를 질소 분위기 하에 -78℃에서 무수 테트라하이드로퓨란 (10 cm^3) 중 디

이소프로필아민 (0.86 cm^3, 6.14 mmol)의 교반된 용액에 적가하였다. 용액을 5분 동안 교반하고, 0℃까지 가온하고, 15분 동안 교반하였다. 그런 다음, 용액을 -78℃에서 20분에 걸쳐 무수 테트라하이드로퓨란 (20 cm^3) 중 옥사졸리디논 **8** (1.00 g, 4.09 mmol)의 용액에 적가하고 (암갈색으로 변함), 추가 30분 동안 교반한 다음, 요오드메탄 (0.76 cm^3, 12.3 mmol)을 5분에 걸쳐 적가하였다. 용액을 2시간에 걸쳐 -50℃까지 가온하였다. 물 (15 cm^3)을 첨가하고 용액을 실온까지 가온하고 클로로포름 (3 x 40 cm^3)으로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과시키고, *진공에서* 증발 건조시켜 암갈색 반고체를 수득하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (15% 에틸 아세테이트-헥산)로 정제하여 옥사졸리디논 **9** (0.67 g, 63%)를 담황색 고체로서 수득하였다: mp 55-57℃ (lit., 57-60℃); δH (300 MHz, $CDCl_3$) 1.53 (3H, s, CH_3), 1.72-2.02 (3H, m, Proβ-H 및 Proɣ-H_2), 2.18-2.26 (1H, m, Proβ-H), 3.15-3.22 (1H, m, Proδ-H), 3.35-3.44 (1H, m, Proδ-H) 및 4.99 (1H, s, NCH).

[0248] *메틸 L-2-메틸피롤리네이트 하이드로클로라이드* (10)

[0249] *a) 아세틸 클로라이드 사용*

[0250] 옥사졸리디논 **9** (0.60 g, 2.33 mmol)를 질소 분위기 하에서 무수 메탄올 (15 cm^3)에 용해시키고, 아세틸 클로라이드 (0.33 cm^3, 4.66 mmol)를 빙냉된 용액에 적가하였다. 용액을 환류 하에 4.5시간 동안 가열한 다음, 용매를 감압 하에 제거하여 갈색 오일을 수득하고 이를 플래시 컬럼 크로마토그래피 (10% CH_3OH-CH_2Cl_2)로 정제하여 하이드로클로라이드 **10** (0.2 g, 48%)을 플레이크성(flaky) 백색 고체로서 수득하였다: mp 107-109℃ (lit., 106-108℃); δH (300 MHz, $CDCl_3$) 1.81 (3H, s, CH_3), 1.93-2.14 (3H, m, Proβ-H_AH_B 및 Proɣ-H_2), 2.33-2.39 (1H, m, Proβ-H_AH_B), 3.52-3.56 (2H, m, Proδ-H_2) 및 3.82 (3H, s, CO_2CH_3).

[0251] *b) 티오닐 클로라이드 사용*

[0252] 무수 메탄올 (1 cm^3) 중 옥사졸리디논 **9** (53 mg, 0.21 mmol)의 빙냉된 용액을 티오닐 클로라이드 (0.045 cm^3, 0.62 mmol)로 적가 처리하였다. 용액을 환류 하에 2.5시간 동안 가열하고, 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하여 갈색 오일을 수득하였다. 오일을 톨루엔 (5 cm3)에 용해시키고, 농축 건조시켜 잔류 티오닐 클로라이드 및 메탄올을 제거한 다음 플래시 컬럼 크로마토그래피 (10% CH_3OH-CH_2Cl_2)로 정제하여 하이드로클로라이드 **10** (16 mg, 43%)를 플레이크성 백체 고체로서 수득하였다. ^1H NMR 할당은 상기 보고된 것과 일치하였다.

[0253] *메틸-N-벤질옥시카르보닐-글리실-L-2-메틸피롤리네이트* (12)

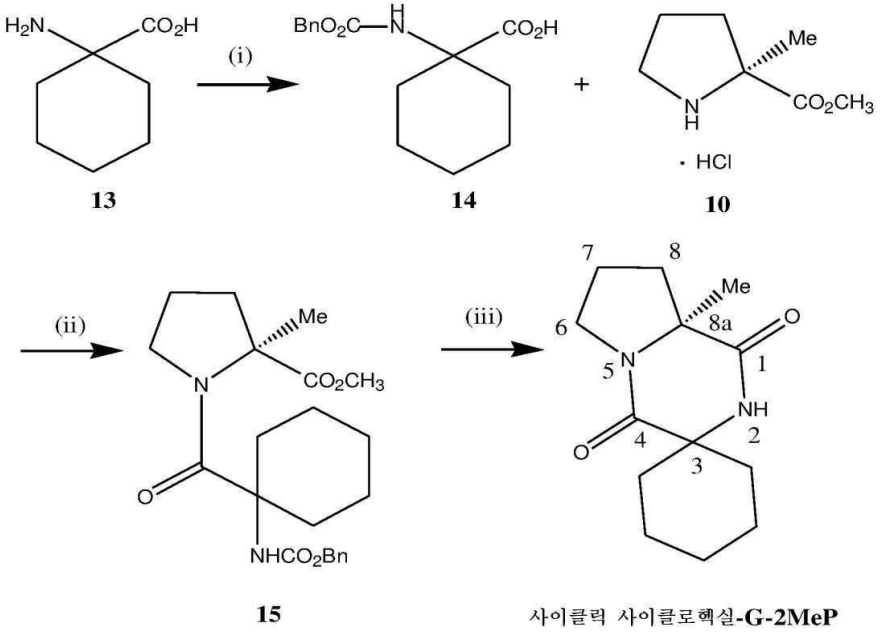
[0254] 무수 트리에틸아민 (0.27 cm^3, 1.96 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 무수 디클로로메탄 (35 cm^3) 중 *N*-벤질옥시카르보닐-글리신 **11** (98.5%) (0.17 g, 0.79 mmol) 및 하이드로클로라이드 **10** (0.11 g, 0.61 mmol)의 용액에 적가하고, 반응 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스피닉 클로라이드 (BoPCl, 97%) (0.196 g, 0.77 mmol)을 첨가하고 생성된 무색 용액을 20.5시간 동안 교반하였다. 용액을 10% 수성 염산 (30 cm^3) 및 포화 수성 나트륨 수소 카르보네이트 (30 cm^3)로 연속적으로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과시키고, *진공에서* 증발 건조시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (50-80% 에틸 아세테이트-헥산; 구배 용리)로 정제하여 디펩타이드 **12** (0.18 g, 92%)를 무색 오일로서 수득하였다. 아미드 **12**는 ^{13}C NMR 분석에 의해 98:2 트랜스:시스 이성질체 혼합물로서 존재하는 것으로 나타났다 (비율은 각각 마이너 또는 메이저 이성질체의 Proɣ-C 원자에 할당된 δ 20.8 및 23.5의 공명의 상대적 강도로부터 추정됨): $[\alpha]_D$ - 33.0 (MeOH에서 *c* 1.0); nmax (필름)/cm^{-1} 3406, 2952, 1732, 1651, 1521, 1434, 1373, 1329, 1310, 1284, 1257, 1220, 1195, 1172, 1135, 1107, 1082, 1052, 1029, 986, 965, 907, 876, 829, 775, 738 및 699; δH (300 MHz, $CDCl_3$) 1.49 (3H, s, CH_3), 1.77-2.11 (4H, m, Proβ-H_2 및 Proɣ-H_2), 3.43-3.48 (2H, m, Proδ-H_2), 3.61 (3H, s, OCH_3), 3.85-3.89 (2H, m, Glyα-H_2), 5.04 (2H, s, $PhCH_2$), 5.76 (1H, br s, N-H) 및 7.21-7.28 (5H, s, ArH); δC (75 MHz, $CDCl_3$) 13.8* (CH_3, Proα-CH_3), 21.1 (CH_3, Proα-CH_3), 20.8* (CH_2, Proɣ-C), 23.5 (CH_2,

Pro γ-C), 38.0 (CH_2, Pro β-C), 40.8* (CH_2, Pro β-C), 43.3 (CH_2, Gly α-C), 45.5* (CH_2, Gly α-C), 46.6 (CH_2, Pro δ-C), 48.7* (CH_2, Pro δ-C), 51.9* (CH_3, OCH_3), 52.1 (CH_3, OCH_3), 60.0* (quat., Pro α-C), 66.0 (quat., Pro α-C), 66.3 (CH_2, $PhCH_2$), 68.6* (CH_2, $PhCH_2$), 127.5 (CH, Ph), 127.6 (CH, Ph), 127.9* (CH, Ph), 128.1 (CH, Ph), 128.3* (CH, Ph), 136.2 (quat., Ph), 155.9 (quat., NCO_2), 166.0 (quat., Gly-CON), 169.4* (quat., Gly-CON) 및 173.6 (quat., CO_2CH_3); m/z (EI+) 334.1535 (M+. $C_{17}H_{22}N_2O_5$는 334.1529를 필요로 함).

[0255] *(8aS)-메틸-헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-1,4-디온* ***(사이클릭 G-2MeP)***

[0256] 메탄올 (8.0 cm^3) 중 디펩타이드 **12** (0.167 g, 0.51 mmol)의 용액에 활성탄 (8.1 mg, 0.076 mmol) 상의 10% Pd를 첨가하고, 용기를 수소 가스로 플러싱하였다. 생성된 현탁액을 수소 분위기 하에 15시간 동안 격렬하게 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 Celite 패드를 통해 여과시킨 다음 메탄올이 있는 실리카겔의 짧은 플러그를 통해 여과시키고, 용매를 감압 하에 제거하여 ***사이클릭 G-2MeP*** (83 mg, 98%)를 황색 고체로서 생성하였다: mp 133-135℃; $[\alpha]_D$ -128.1 (MeOH 중 *c* 0.52); δH (300 MHz, $CDCl_3$) 1.36 (3H, s, CH_3), 1.87-2.01 (3H, m, Pro β-H_AH_B 및 Pro γ-H_2), 2.07-2.21 (1H, m, Pro β-H_AH_B), 3.45-3.64 (2H, m, Pro δ-H_2), 3.82 (1H, dd, *J* 17.1 및 4.1, CH_AH_BNH), 3.99 (1H, d, *J* 17.1, CH_AH_BNH) 및 7.66 (1H, br s, N-H); δC (75 MHz, $CDCl_3$) 20.2 (CH_2, Pro γ-C), 23.2 (CH_3, Pro α-CH_3), 35.0 (CH_2, Pro β-C), 44.7 (CH_2, Pro δ-C), 45.9 (CH_2, CH_2NH), 63.8 (quat., Pro α-C), 163.3 (quat., NCO) 및 173.3 (quat., CONH); *m/z* (EI+) 168.08986 (M+. $C_8H_{12}N_2O_2$는 168.08988을 필요로 함).

[0257] **실시예 2: *(8aS)-메틸-스피로[사이클로헥산-1,3(4H)-테트라하이드로피롤로[1,2-a]피라진]-1,4(2H)-디온* (사이클릭 사이클로헥실-G-2-MeP) 화학식 IV의 합성**



15 사이클릭 사이클로헥실-**G-2MeP**

[0258]

[0259] **반응식 2**: 시약, 조건 및 수율: (i) BnO_2CCl, Na_2CO_3, H_2O-디옥산 (3:1), 19시간, 96%; (ii) Et_3N, HOAt, CIP, 1,2-디클로로에탄, 환류, N_2, 19시간 (23%); (iii) 10% Pd/C, CH_3OH, 실온, 17시간 (65%).

[0260] *N-벤질옥시카르보닐-1-아미노사이클로헥산-1-카르복실산* **(14)**

[0261] 물-디옥산 (21 cm^3, 3:1)에 용해된 1-아미노사이클로헥산카르복실산 **13** (0.72 g, 5.02 mmol) 및 나트륨 카르보네이트 (1.6 g, 15.1 mmol)의 현탁액에 벤질 클로로포르메이트 (0.79 cm^3, 5.52 mmol)를 적가 첨가하고, 용액을

실온에서 19.5시간 동안 교반하였다. 수성 층을 디에틸 에테르 (60 cm^3)로 세척하고, 2 M HCl로 산성화하고 에틸 아세테이트 (2 x 60 cm^3)로 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과시키고, 감압 하에 증발시켜 무색 오일을 생성하였고, 이는 방치 시 고체화되어 미정제 *카바베이트* **14** (1.23 g, 88%)를 백색 고체로서 수득하였다: mp 152-154℃ (lit., 148-150℃); δH (400 MHz, $CDCl_3$) 1.27-1.56 (3H, m, 3 x 사이클로헥실-H), 1.59-1.73 (3H, m, 3 x 사이클로헥실-H), 1.85-1.91 (2H, m, 2 x 사이클로펜틸-H), 2.05-2.09 (2H, m, 2 x 사이클로펜틸-H), 5.02 (1H, br s, N-H), 5.12 (2H, s, OC*H*$_2$Ph) 및 7.27-7.36 (5H, s, Ph); δC (100 MHz, $CDCl_3$) 21.1 (CH_2, 2 x 사이클로헥실-C), 25.1 (CH2, 2 x 사이클로헥실-C), 32.3 (CH_2, 사이클로헥실-C), 59.0 (quat.,1-C), 67.1 (CH_2, O*C*H$_2$Ph), 128.1 (CH, Ph), 128.2 (CH, Ph), 128.5 (CH, Ph), 136.1 (quat., Ph), 155.7 (quat., NCO2) 및 178.7 (quat., CO_2H).

[0262] *메틸-N-벤질옥시카르보닐-사이클로헥실-글리실-L-2-메틸피롤리네이트* **(15)**

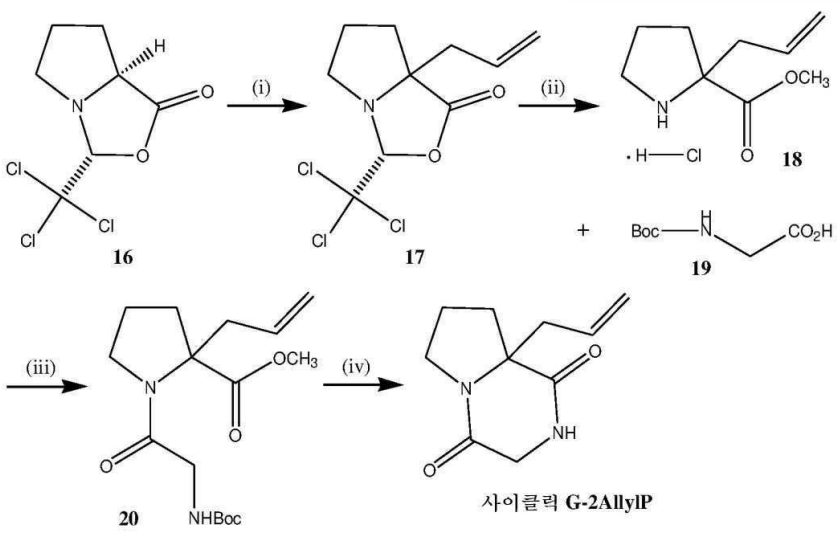
[0263] 무수 트리에틸아민 (0.21 cm^3, 1.5 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 무수 1,2-디클로로에탄 (26 cm^3) 중 하이드로클로라이드 **10** (84.0 mg, 0.47 mmol), 카르복실산 **14** (0.17 g, 0.61 mmol) 및 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸 (16 mg, 0.12 mmol)의 용액에 적가하고, 반응 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 2-클로로-1,3-디메틸이미다졸리디늄 헥사플루오로포스페이트 (0.13 g, 0.47 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 환류 하에 21시간 동안 가열한 다음 10% 수성 염산 (30 cm^3) 및 포화 수성 나트륨 수소 카르보네이트 (30 cm^3)로 연속적으로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과시키고 *진공에서* 증발 건조시켰다. 플래시 컬럼 크로마토그래피 (40-50% 에틸 아세테이트-헥산; 구배 용리)로 생성된 잔류물을 정제하여 *아미드* **15** (16 mg, 9%)를 백색 고체로서 수득하였다. 아미드 **15** 는 ^{13}C NMR 분석에 의해 11:1 *트랜스:시스* 이성질체 혼합물로 존재하는 것으로 나타났다 (비율은 각각 마이너 및 메이저 이성질체의 Proδ-C 원자에 할당된 δ 41.3 및 48.2에서 공명의 상대적 강도로 추정됨): mp 219-222℃; [α]$_D$ -44.9 (CH_2Cl_2에서 *c* 1.31); nmax (필름)/cm^{-1} 3239, 2927, 1736, 1707, 1617, 1530, 1450, 1403, 1371, 1281, 1241, 1208, 1194, 1165, 1150, 1132, 1089, 1071, 1028, 984, 912, 25 796, 749, 739 및 699; δH (400 MHz, $CDCl_3$) 1.24-2.10 (17H, m, Proα-CH_3, Proβ-H_2, Proɣ-H_2 및 5 x 사이클로헥실-H_2), 3.25-3.48 (1H, br m, Prod-H_AH_B), 3.61-3.87 (4H, br m, OCH_3 및 Proδ-H_AH_B), 4.92-5.19 (3H, m, N-H 및 OC*H*$_2$Ph) 및 7.35-7.37 (5H, s, Ph); δC (100 MHz, $CDCl_3$) 21.26 (CH_2, 사이클로헥실-C), 21.33 (CH_2, 사이클로헥실-C), 21.7 (CH_3, Proα-CH_3), 24.8 (CH_2, 사이클로헥실-C), 25.0 (CH_2, Proɣ-C), 29.4* (CH_2, 사이클로헥실-C), 29.7* (CH_2, 사이클로헥실-C), 31.1 (CH_2, 사이클로헥실-C), 31.6 (CH_2, 사이클로헥실-C), 31.9* (CH_2, 사이클로헥실-C), 32.2* (CH_2, 사이클로헥실-C), 32.8* (CH_2, 사이클로헥실-C), 37.3 (CH_2, Proβ-C), 41.4* (CH_2, Proδ-C), 48.2 (CH_2, Proδ-C), 52.1 (CH_3, OCH_3), 59.1 (quat., Glyα-C), 66.7 (CH_2, O*C*H$_2$Ph), 67.3* (CH_2, O*C*H$_2$Ph), 67.4 (quat., Proα-C), 128.0* (CH, Ph), 128.1* (CH, Ph), 128.3 (CH, Ph), 128.5 (CH, Ph), 128.7 (CH, Ph), 136.6 (quat., Ph), 153.7 (quat., NCO_2), 171.0 (quat., Gly-CO) 및 174.8 (quat., *C*O$_2$CH$_3$); *m/z* (EI+) 402.2151 (M^+ $C_{22}H_{30}N_2O_5$는 402.2155를 필요로 함).

[0264] *(8aS)-메틸-스피로[사이클로헥산-1,3(4H)-테트라하이드로피롤로[1,2-a]피라진]-1,4(2H)-디온* ***(사이클릭 사이클로헥실-G-2MeP)***

[0265] 메탄올 (3.3 cm^3) 중 아미드 **15** (40 mg, 0.01 mmol)의 용액에 활성탄 (1.6 mg, 0.015 mmol) 상의 10% Pd를 첨가하고, 용기를 수소 가스로 플러싱하였다. 생성된 현탁액을 수소 대기 하에 61.5시간 동안 격렬하게 교반한 다음, 메탄올 (15 cm^3)이 있는 Celite™ 패드를 통해 여과시켰다. 여과물을 감압 하에 농축 건조시켜 황색 반고체를 생성하고, 이를 역상 C18 플래시 컬럼 크로마토그래피 (0-10% CH_3CN/H_2O; 구배 용리)로 정제하여 ***사이클릭 사이클로헥실-G-2MeP*** (19 mg, 81%)를 백색 고체로서 생성하였다: mp 174-177℃; [α]$_D$ -63.8 (CH_2Cl_2에서 *c*

1.13); nmax (필름)/cm^{-1} 3215, 2925, 2854, 1667, 1646, 1463, 1427, 1276, 1232, 1171, 1085, 1014, 900, 868, 818, 783, 726 및 715; δH (400 MHz, $CDCl_3$) 1.31-1.89 (12H, m, 9 x 사이클로헥실-H 및 8a-CH_3), 1.94-2.15 (4H, m, 7-H2 및 8-H_2), 2.26 (1H, td, *J* 13.7 및 4.5, 1 x 사이클로헥실-H), 3.44-3.51 (1H, m, 6-H_AH_B), 3.79-3.86 (1H, m, 6-H_AH_B) 및 6.40 (1H, br s, N-H); δC (100 MHz, $CDCl_3$) 19.5 (CH_2, 7-C), 20.6 (CH_2, 사이클로헥실-C), 20.8 (CH_2, 사이클로헥실-C), 24.5 (CH_2, 사이클로헥실-C), 25.0 (CH_3, 8a-CH_3), 33.7 (CH_2, 사이클로헥실-C), 36.3 (CH_2, 8-C), 36.5 (CH_2, 사이클로헥실-C), 44.7 (CH_2, 6-C), 59.5 (quat., 8a-C), 64.0 (quat., 3-C), 168.1 (quat., 4-C) 및 171.6 (quat., 1-C); *m/z* (EI^+) 236.15246 (M^+ $C_{13}H_{20}N_2O_2$는 236.15248을 필요로 함).

[0266] **실시예 3:** ***(8aS)-알릴-헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-1,4-디온 (사이클릭 G-2-AllylP)*****의 합성**



[0267]

[0268] **반응식 3:** 시약, 조건 및 수율: (i) LDA, THF, -78℃, 알릴 브로마이드, -78->-30℃, N_2, 4시간 (60%); (ii) 아세틸 클로라이드, CH_3OH, 환류, N_2, 24시간 (63%); (iii) Et_3N, BoPCl, CH_2Cl_2, 실온, N_2, 19.5시간 (45%); (iv) TFA, CH_2Cl_2, 1시간, 그 다음 Et_3N, CH_2Cl_2, 23시간 (37%).

[0269] *(2R,5S)-4-알릴-2-트리클로로메틸-1-아자-3-옥사비사이클로[3.3.0]옥탄-4-온* **(17)**

[0270] n-BuLi (1.31 M, 9.93 cm^3, 13.0 mmol)를 질소 분위기 하에 -78℃에서 무수 테트라하이드로퓨란 (20 cm^3) 중 디이소프로필아민 (1.82 cm^3, 13.0 mmol)의 교반된 용액에 적가하였다. 용액을 5분 동안 교반하고, 0℃까지 가온하고, 15분 동안 교반한 다음, -78℃에서 20분에 걸쳐 무수 테트라하이드로퓨란 (40 cm^3) 중 프로-옥사졸리디논 16 (2.12 g, 8.68 mmol)의 용액에 적가하고, 반응 혼합물을 추가로 30분 동안 교반한 다음, 알릴 브로마이드 (2.25 cm^3, 26.0 mmol)를 5분에 걸쳐 적가하였다. 용액을 4시간에 걸쳐 -30℃까지 천천히 가온하고, H_2O (30 cm^3)로 켄칭하고, 혼합물을 실온까지 가온하고, 클로로포름 (3 x 80 cm^3)으로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과시키고, *진공에서* 증발 건조시켜 암갈색 반고체를 생성하였고, 이를 플래시 컬럼 크로마토그래피 (10-20% 에틸 아세테이트-헥산; 구배 용리)로 정제하여 *옥사졸리디논* **17** (1.48 g, 60%)을 nmr 데이터가 문헌에 보고된 것과 일치하는 0℃에서 고체화된 오렌지색 오일로서 생성하였다: δH (400 MHz, $CDCl_3$) 1.58-1.92 (2H, m, Pro γ-H_2), 1.96-2.14 (2H, m, Pro β-H_2), 2.50-2.63 (2H, m, Pro δ-H_2), 3.12-3.23 (2H, m, CH_2-CH=CH_2), 4.97 (1H, s, NCH), 5.13-5.18 (2H, m, CH=CH_2) 및 5.82-5.92 (1H, m, CH=CH_2); δC (100 MHz, $CDCl_3$) 25.1 (CH_2, Pro γ-C), 35.1 (CH_2, Pro β-C), 41.5 (CH_2, Pro δ-C), 58.3 (CH_2, CH_2CH=CH_2), 71.2 (quat., Pro α-C), 100.4 (quat., CCl_3), 102.3 (CH, NCH), 119.8 (CH_2, CH_2CH=CH_2), 131.9 (CH, CH_2CH=CH_2) 및 176.1

(quat., C=O); *m/z* (CI+) 284.0009 [$(M+H)^+$. $C_{10}H_{13}Cl_3NO_2$는 284.0012를 필요로 함], 285.9980 [$(M+H)^+$. $C_{10}H_{13}{}^{35}Cl^{37}Cl_3NO_2$는 285.9982를 필요로 함], 287.9951 [$(M+H)^+$. $C_{10}H_{13}{}^{35}Cl^{37}Cl_2NO_2$는 287.9953을 필요로 함] 및 289.9932 [$(M+H)^+$. $C_{10}H_{13}{}^{37}Cl_3NO_2$는 289.9923을 필요로 함].

[0271] *메틸 L-2-알릴피롤리네이트 하이드로클로라이드* (18)

[0272] 무수 메탄올 (15 cm^3) 중 옥사졸리디논 **17** (0.64 g, 2.24 mmol)의 빙냉된 용액을 메탄올 (5 cm^3) 중 아세틸 클로라이드 (0.36 cm^3, 5.0 mmol)의 용액으로 적가 처리하였다. 용액을 환류 하에 24시간 동안 가열한 다음, 냉각시키고 용매를 감압 하에 제거하였다. 생성된 갈색 오일을 톨루엔 (40 cm^3)에 용해시키고 농축 건조시켜 잔류 티오닐 클로라이드 및 메탄올을 제거한 다음 플래시 컬럼 크로마토그래피 (5-10% CH_3OH-CH_2Cl_2; 구배 용리)로 정제하여 *하이드로클로라이드* **18** (0.29 g, 63%)을 NMR 데이터가 문헌에 보고된 것과 일치하는 녹색 고체로서 수득하였다: δH (300 MHz, $CDCl_3$) 1.72-2.25 (3H, m, Proβ-H_AH_B 및 Proɣ-H_2), 2.32-2.52 (1H, m, Proβ-H_AH_B), 2.72-3.10 (2H, m, Proδ-H_2), 3.31-3.78 (2H, m, $CH_2CH=CH_2$), 3.84 (3H, s, CO_2CH_3), 5.20-5.33 (2H, m, $CH=CH_2$), 5.75-5.98 (1H, m, $CH=CH_2$) 및 8.06 (1H, br s, N-H); *m/z* (CI+) 170.1183 [$(M+H)^+$. $C_9H_{16}NO_2$는 170.1181을 필요로 함].

[0273] *메틸-N-tert-부틸옥시카르보닐-글리실-L-2-알릴피롤리네이트* (20)

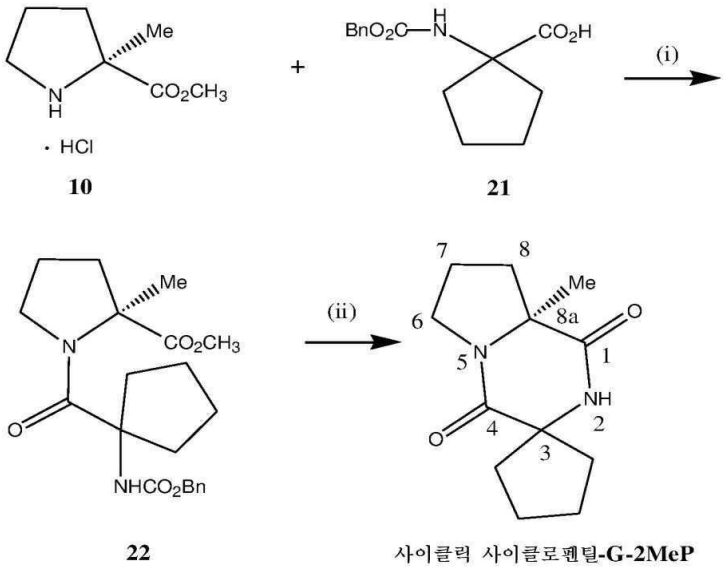
[0274] 무수 트리에틸아민 (0.28 cm^3, 2.02 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 무수 디클로로메탄 (35 cm^3) 중 하이드로클로라이드 **18** (0.13 g, 0.63 mmol) 및 *N-tert*-부틸옥시카르보닐-글리신 **19** (0.14 g, 0.82 mmol)의 용액에 적가하고, 반응 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스피닉 클로라이드 (BoPCl, 97%) (0.20 g, 0.80 mmol)를 첨가하고 용액을 19.5시간 동안 교반한 다음 10% 수성 염산 (35 cm^3) 및 포화 수성 나트륨 수소 카르보네이트 (35 cm^3)로 연속적으로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과시키고 *진공에서* 증발 건조시켰다. 플래시 컬럼 크로마토그래피 (40% 에틸 아세테이트-헥산)로 생성된 잔류물을 정제하여 *디펩타이드* **20** (0.09 g, 45%)을 담황색 오일로서 수득하였다: [α]$_D$ +33.8 (CH_2Cl_2에서 *c* 0.83); nmax (필름)/cm^{-1} 3419, 5 3075, 2977, 2930, 2874, 1739, 1715, 1656, 1499, 1434, 1392, 1366, 1332, 1268, 1248, 1212, 1168, 1122, 1051, 1026, 1003, 943, 919, 867, 830, 779, 739, 699 및 679; δH (300 MHz, $CDCl_3$) 1.42 [9H, s, $C(CH_3)_3$], 1.93-2.08 (4H, m, Proβ-H_2 및 Proɣ-H_2), 2.59-2.67 (1H, m, $CH_AH_BCH=CH_2$), 3.09-3.16 (1H, m, $CH_AH_BCH=CH_2$), 3.35-3.44 (1H, m, Proδ-H_AH_B), 3.56-3.62 (1H, m, Proδ-H_AH_B), 3.70 (3H, s, OCH_3), 3.89 (2H, d, *J* 4.2, Glyα-H_2), 5.06-5.11 (2H, m, $CH=CH_2$), 5.42 (1H, br s, Gly-NH) 및 5.58-5.72 (1H, m, $CH=CH_2$); δC (75 MHz, $CDCl_3$) 23.7 (CH_2, Proɣ-C), 28.3 [CH_3, $C(CH_3)_3$], 35.0 (CH_2, Proβ-C), 37.6 (CH_2, $CH_2CH=CH_2$), 43.3 (CH_2, Glyα-C), 47.5 (CH_2, Proδ-C), 52.5 (CH_3, OCH_3), 68.8 (quat., Proα-C), 79.5 [quat., $C(CH_3)_3$], 119.4 (CH_2, $CH=CH_2$), 132.9 (CH, $CH=CH_2$), 155.7 (quat., NCO_2), 166.9 (quat., Gly-CON) 및 173.8 (quat., CO_2CH_3); *m/z* (EI^+) 326.1845 (M^+. $C_{16}H_{26}N_2O_5$는 326.1842를 필요로 함).

[0275] *(8aS)-알릴-헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-1,4-디온* ***(사이클릭 G-2Allyl P)*** **화학식 II**

[0276] 실온에서 디클로로메탄 (9 cm^3) 중 디펩타이드 20 (0.09 g, 0.28 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (1 cm^3, 0.013 mmol)을 적가하고, 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 1시간 동안 교반하였다. 용액을 감압 하에 증발시켜 무색 오일을 수득하였고, 이를 디클로로메탄 (10 cm^3)에 용해시키고, 무수 트리에틸아민 (0.096 cm^3, 0.69 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 4.5시간 동안 교반한 후, 추가 트리에틸아민 (0.096 cm^3, 0.69 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하고, 농축 건조시켜 녹색 오일을 수득하였고, 이를 플래시 컬럼 크로마토그래피 (10% CH_3OH-CH_2Cl_2)로 정제하여 *사이클릭 G-2Allyl P* (20 mg, 37%)을 회백색 고체로서 생성하였다: mp 106-109℃; [α]$_D$ -102.7 (CH_2Cl_2에서 *c* 0.95); nmax (CH_2Cl_2)/cm-1 3456, 3226, 2920, 1666, 1454, 1325, 1306,

1299, 1210, 1133, 1109, 1028, 1010, 949, 928, 882, 793, 761 및 733; δH (400 MHz, $CDCl_3$) 1.92-2.01 (2H, m, Proγ-H_2), 2.09-2.16 (2H, m, Proβ-H_2), 2.39-2.56 (2H, m, CH_2CH_2=CH_2), 3.46-3.53 (1H, m, Proδ-H_AH_B), 3.78-3.87 (2H, m, Proδ-H_AH_B 및 Glyα-H_AH_B), 4.09 (1H, d, *J* 17.2, Glya-HA*HB*), 5.16-5.20 (2H, m, CH=C*H2*), 5.73-5.84 (1H, m, C*H*=CH2) 및 7.17 (1H, br s, N-H); δC (100 MHz, $CDCl_3$) 20.1 (CH_2, Proγ-C), 34.1 (CH_2, Proβ-C), 41.7 (CH_2, CH_2CH_2=CH_2), 44.9 (CH_2, Proδ-C), 46.4 (CH_2, Glyα-C), 67.2 (quat., Proα-C), 120.9 (CH_2, CH=CH_2), 131.0 (CH, CH=CH_2), 163.4 (quat., NCO) 및 171.7 (quat., CONH); *m/z* (EI+) 195.1132 (M^+. $C_{10}H_{15}N_2O_2$는 5 195.1134를 필요로 함).

[0277] **실시예 *4: (8aS)-메틸-스피로[사이클로펜탄-1,3(4H)-테트라하이드로피롤로[1,2-a]피라진]-1,4(2H)-디온 (사이클릭 사이클로펜틸-G-2-MeP)* 화학식 III의 합성**



[0278]

[0279] **반응식 4:** 시약, 조건 및 수율: (i) Et_3N, HOAt, CIP, 1,2-디클로로에탄, 83℃, N_2, 19시간 (23%); (ii) 10% Pd/C, CH_3OH, 실온, 17시간 (65%).

[0280] *N-벤질옥시카르보닐-1-아미노사이클로펜탄-1-카르복실산* **(21)**

[0281] 디옥산 5 (2.5 cm^3) 중 벤질 클로로포르메이트 (0.29 g, 1.1 mmol)의 용액을 0℃에서 물 (5 cm^3) 중 1-아미노사이클로펜탄카르복실산 (Fluka) (0.20 g, 1.54 mmol) 및 나트륨 카르보네이트 (0.49 g, 4.64 mmol)의 용액에 적가하였다. 밤새 실온에서 교반을 계속하고, 반응 혼합물을 에테르로 세척하였다. 수성 층을 2M 염산으로 산성화하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과시키고, 용매를 제거하여 *카바메이트* **21** (0.253 g, 62%)을 방치 시 고형화되는 오일로서 수득하였다. 카바메이트 **21**은 ^1H NMR 분석에 의해 70:30 이성질체의 혼합물인 것으로 나타났다 (비율은 각각 메이저 및 마이너 이성질체의 N-H 양성자에 할당된 5.31 및 7.29-7.40에서의 공명의 통합에서 추정됨): mp 70-80℃ (lit.1 82-86℃, 에틸 아세테이트, 석유에테르); δH (400 MHz; $CDCl_3$; Me_4Si) 1.83 (4H, br s, 2 x 사이클로펜틸-H_2), 2.04 (2H, br s, 사이클로펜틸-H_2), 2.20-2.40 (2H, m, 사이클로펜틸-H_2), 5.13 (2H, br s, OCH_2Ph), 5.31 (0.7H, br s, N-H) 및 7.29-7.40 (5.3H, m, Ph 및 N-H*); δC (100 MHz; $CDCl_3$) 24.6 (CH_2, 사이클로펜틸-C), 37.5 (CH_2, 사이클로펜틸-C), 66.0 (quat., 사이클로펜틸-C), 66.8 (CH_2, OCH_2Ph), 128.0 (CH, Ph), 128.1 (CH, Ph), 128.4 (CH, Ph), 136.1 (quat, Ph), 155.8 (quat., NCO_2) 및 179.5 (quat., CO_2H).

[0282] *메틸 N-벤질옥시카르보닐 사이클로펜틸-글리실-L-2-메틸피롤리네이트* **(22)**

[0283] 무수 트리에틸아민 (0.19 cm^3, 1.4 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 무수 1,2-디클로로에탄 (24 cm^3) 중 하이드로클로라이드 **10** (78 mg, 0.43 mmol), 카르복실산 **21** (0.15 g, 0.56 mmol) 및 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸 (Acros) (15 mg, 0.11 mmol)의 용액에 적가하고, 반응 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 2-클로로-1,3-디메틸이미다졸리디늄 헥사플루오로포스페이트 (CIP) (Aldrich) (0.12 g, 0.43 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 환류 하에 19시간 동안 가열한 다음 10% 수성 염산 (30 cm^3) 및 포화 수성 나트륨 수소 카르보네이트 (30 cm^3)로 연속적으로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과시키고 *진공에서* 증발 건조시켰다. 플래시 컬럼 크로마토그래피 (60% 에틸 아세테이트-헥산)로 생성된 잔류물을 정제하여 *아미드* **22** (39 mg, 23%)를 백색 고체로서 수득하였다. 아미드 **22**는 ^{13}C NMR 분석에 의해 3:1 *트랜스:시스* 카바메이트 이성질체의 혼합물로 존재하는 것으로 나타났다 (비율은 각각 메이저 및 마이너 이성질체의 카바메이트 카르보닐-C 원자에 할당된 δ 154.1 및 155.7에서 공명의 상대적 강도로부터 추정됨): mp 200-203℃; $[\alpha]_D$ -54.5 (CH_2Cl_2에서 *c* 1.52); nmax (필름)/cm^{-1} 3432, 3239, 5 3042, 2953, 1736, 1712, 1627, 1540, 1455, 1417, 1439, 1374, 1282, 1256, 1216, 1194, 1171, 1156, 1136, 1100, 1081, 1042, 1020, 107, 953, 917, 876, 756 및 701; δH (400 MHz, $CDCl_3$) 1.33-1.53 (3H, br m, Proα-CH_3), 1.62-2.20 (11H, m, Proβ-H_2, Proɣ-H_2 및 7 x 사이클로펜틸-H), 2.59-2.71 (1H, br m, 1 x 사이클로펜틸-H), 3.31-3.42 (1H, br m, Prod-H_AH_B), 3.58-3.79 (4H, br m, OCH_3 및 Proδ-H_AH_B), 4.92-5.17 (3H, m, N-H 및 OCH_2Ph) 및 7.27-7.42 (5H, s, Ph); δC (100 MHz, $CDCl_3$) 21.7 (CH_3, Proα-CH_3), 24.1* (CH_2, 사이클로펜틸-C), 24.2 (CH_2, 사이클로펜틸-C), 24.4 (CH_2, Proɣ-C), 24.5 (CH_2, 사이클로펜틸-C), 36.4 (CH_2, 사이클로펜틸-C), 37.1 (CH_2, 사이클로펜틸-C), 37.2* (CH_2, 사이클로펜틸-C), 37.7 (CH_2, Proβ-C), 38.2* (CH_2, 사이클로펜틸-C), 48.5 (CH_2, Proδ-C), 52.1 (CH_3, OCH_3), 66.6 (CH_2, OCH_2Ph), 66.9 (quat., Proα-C), 67.2 (quat., Glyα-C), 127.8 (CH, Ph), 128.2 (CH, Ph), 128.4 (CH, Ph), 136.6 (quat., Ph), 154.1 (quat., NCO_2), 155.7* (quat., NCO_2), 170.5 (quat., Gly-CO) 및 174.7 (quat., CO_2CH_3); *m/z* (EI+) 388.1991 (M^+. $C_{21}H_{28}N_2O_5$는 388.1998을 필요로 함).

[0284] *(8aS)-메틸-스피로[사이클로펜탄-1,3(4H)-테트라하이드로피롤로[1,2-a]피라진]-1,4(2H)-디온* ***(사이클릭 사이클로펜틸-G-2MeP)*** **화학식 III**

[0285] 메탄올 (4.6 cm^3) 중 아미드 **22** (54 mg, 0.14 mmol)의 용액에 활성탄 (2.2 mg, 0.021 mmol) 상의 10% Pd를 첨가하고, 용기를 수소 가스로 플러싱하였다. 생성된 현탁액을 수소 분위기 하에 17시간 동안 격렬하게 교반한 다음, 메탄올 (15 cm^3)이 있는 Celite™ 패드를 통해 여과시켰다. 여과물을 감압 하에 농축 건조시켜 황색 반고체를 수득하였고, 이를 역상 C18 플래시 컬럼 크로마토그래피 (0-10% CH_3CN/H_2O; 구배 용리)로 정제하여 ***사이클릭 사이클로펜틸-G-2MeP*** (20 mg, 65%)를 황색 고체로서 수득하였다: mp 160-163℃; $[\alpha]_D$ -97.9 (CH_2Cl_2에서 *c* 1.61); nmax (필름)/cm^{-1} 3429, 2956, 2928, 2856, 1667, 1643, 1463, 1432, 1373, 1339, 1254, 1224, 1175, 1086, 1048, 976, 835, 774 및 730; δH (300 MHz, $CDCl_3$) 1.47 (3H, br s, 8a-CH_3), 1.56-2.19 (11H, m, 8-H_2, 7-H_2 및 7 x 사이클로펜틸), 2.58-2.67 (1H, br m, 1 x 사이클로펜틸), 3.48-3.56 (1H, m, 6-*HA*HB), 3.72-3.82 (1H, m, 6-H_AH_B) 및 6.56 (1H, br s, N-H); δC (75 MHz, $CDCl_3$) 19.9 (CH_2, 7-C), 24.6 (CH_2, 사이클로펜틸), 24.92 (CH_3, 8a-CH_3), 24.93 (CH_2, 사이클로펜틸), 36.0 (CH_2, 8-C), 38.7 (CH_2, 사이클로펜틸), 41.9 (CH_2, 사이클로펜틸), 44.8 (CH_2, 6-C), 64.3 (quat., 8a-C), 66.8 (quat., 3-C), 168.3 (quat., 4-C) 및 172.2 (quat., 1-C); *m/z* (EI+) 222.1369 (M^+. $C_{12}H_{18}N_2O_2$는 222.1368을 필요로 함).

[0286] **동물 모델 및 임상 연구**

[0287] 하기에 설명된 다음 약리학적 연구는 프라더-윌리 증후군 (PWS)의 증상을 약화시키는 사이클릭 G-2-AllylP의 효능을 입증한다. 이들은 제한하려는 것이 아니며, 본 발명의 다른 조성물 및 방법은 과도한 실험 없이 개발될 수 있다. 이러한 모든 조성물 및 방법은 본 개시내용의 일부로 간주된다. 다음의 모든 실험은 칠레 대학 동물 윤리

위원회 (Chile Animal Ethics Committee) 또는 유사한 규제 기관에서 승인한 지침에 따라 개발된 프로토콜을 사용하여 수행되었다.

[0288] **실시예 5: 경구 투여 후 cG2-AllylP의 뇌로의 전달**

[0289] 생체내 연구에서, 수컷 Sprague Dawley 래트 (14주령)는 cG-2-AllylP의 단일 용량 100 mg/kg 또는 200 mg/kg을 경구 섭식으로 투여받았다. 뇌척수액 (CSF) 및 전혈을 투여 후 1.5 및 4시간에 수집하고 뇌 조직을 투여 후 4시간에 수집하여 cG-2-AllylP 노출을 평가하였다. **표 1**은 투약 1.5시간 후 혈액, CSF 및 뇌척수액 및 혈액 내 cG-2-AllylP를 나타낸다.

표 1

[0290]

야생형 래트의 CSF, 혈액 및 뇌에서 cG-2-AllylP의 농도			
	평균 테스트 항목 노출		
용량	100 mg/kg	200 mg/kg	200:100 mg/kg
투여 후 1.5시간			
CSF	40.4 μg/ml	82.2 μg/ml	2.03:1
혈액	58.5 μg/ml	116.0 μg/ml	1.98:1
투여 후 4시간			
CSF	11.0 μg/ml	24.7 μg/ml	2.25:1
혈액	15.6 μg/ml	34.2 μg/ml	2.19:1
뇌	22.6 μg/ml	37.0 μg/ml	1.63:1
CSF = 뇌척수액.			

[0291] 단일 경구 투여 후 1.5시간에 혈액 및 CSF, 및 4시간에 혈액, CSF 및 뇌에서의 cG-2-AllylP의 농도는 대략 비례적으로 증가하였다. 투여 4시간 후, 혈액 및 뇌 조직에서의 cG-2-AllylP 농도는 거의 동일하였다.

[0292] **실시예 6: 프라더-윌리 증후군의 마우스 모델에서 cG-2-AllylP의 효과**

[0293] **A. 마우스 모델 C57BL/6-Mage12tm1Stw/J Jackson의 자재 번호: 009062**

[0294] 마우스 유전자좌 7qB4/B5 (인간의 염색체 위치 15q11-q13에서 프라더-윌리 영역과의 합성)는 부계 발현 각인 유전자 *Mage12*, Ndn, Mkrn3 및 Peg12의 클러스터를 포괄한다. 모계 각인이 *Mage12* 대립유전자를 침묵시키기 때문에, 부계에서 물려받은 *Mage12* 대립유전자만 발현된다. 계통을 유지하기 위해 이형접합 암컷을 야생형 수컷 (또는 C57BL/6J 근친교배 수컷)과 교배시켰고; 그 결과로 생성된 자손은 비정상적인 표현형을 가지지 않을 것이다. "*Mage12*-널" 자손 (모계 및 부계 *Mage12* 대립유전자 둘 다 기능하지 않음)을 얻기 위해, 야생형 암컷을 이형접합 수컷과 교배시켜; 각인/침묵 야생형 대립유전자의 모계 전달과 *Mage12*-lacZ (널) 대립유전자의 부계 전달을 허용한다. *Mage12*-널 마우스는 일주기 리듬 및 신진대사, 총 활동, 음식 소비, 이유 전 체중, 남녀 모두의 번식력을 방해할뿐만 아니라 이유 후 비만 증가와 행동 변화를 일으켰다. 이 C57BL/6J 유전적 배경에서 *Mage12*-널 마우스는 프라더-윌리 증후군을 재현한다. Mage12-널 동물의 유전적 돌연변이가 인간의 돌연변이와 동일하기 때문에, Mage12-널 마우스의 연구는 인간에 대한 화합물의 효과를 합리적으로 예측할 수 있다.

[0295] **B. 실험 설계**

[0296] *생체내* 실험은 C57BL/6-Mage12tm1Stw/J (*Mage12*-널) 마우스에서 P60세 및 가벼운 단계 동안 야생형 한배새끼에서 수행되었다 (*Mage12*에 대해 야생형인 한배새끼를 대조군으로 사용함). 처리군 당 10마리의 마우스를 연구 1 및 2에 사용하고 군 당 6마리의 마우스를 연구 3에 사용하였다. 연구 1에서: 행동 검정에 대해 C57BL/6-Mage12tm1Stw/J (*Mage12*-널) 마우스를 평가하였다. 연구 2는 *Mage12*-널 마우스에서 비만 및 인슐린 수준을 치료하는 cG-2-AllylP의 효능을 테스트하였다. 연구 3은 *Mage12*-널 마우스에서 IGF-1 수준을 테스트하였다. 인간은 동일한 유전적 기형을 가지고 있기 때문에, *Mage12*-널 마우스의 연구는 프라더-윌리 증후군이 있는 인간에서 화학식 I, II, III 및 IV의 화합물의 효과를 합리적으로 예측한다.

[0297] 실험은 1986년 영국 동물 (과학적 절차)법의 요구사항에 따라 수행되었다.

[0298] 마우스를 플라스틱 케이지 (35 × 30 × 12 cm)에 각각 5마리씩 수용하고, 테스트를 시작하기 전에 적어도 일주일 동안 동물 시설에 길들였다. 실내 온도 (21℃ ± 2℃), 상대 습도 (55% ± 5%), 12시간 명암 주기 (오전 7시 내지 오후 7시 점등) 및 환기 (시간 당 16회)를 자동으로 제어하였다. 동물들은 상업용 식품 펠렛과 물에 자유롭게 접근할 수 있었다.

[0299] 테스트는 생체 주기의 가벼운 단계에서 수행되었으며, 가장 스트레스가 많은 테스트를 마지막으로 수행하는 원칙에 따라 테스트 순서가 결정되었다. 검정은 *Magel2*-널 마우스의 원래 행동 특징을 재현하고 확장하도록 설계되었다. *Magel2*-널 및 야생형 대조군 마우스는 시험 전 6주 동안 매일 1회 투여받았고, cG-2-AllylP (NNZ2591)의 투여 후 30분 동안 테스트되었다. 연구 그룹 및 치료 매트릭스는 하기 **표 2**에 설명되어 있다.

표 2

[0300]

치료 매트릭스			
그룹 번호	처리군	투여 경로	N
1	WT + 비히클	섭식	10
2	*Magel2*-널 + 비히클	섭식	10
3	WT + NNZ2591 (100 mg/kg)	섭식	10
4	*Magel2*-널 + NNZ2591 (100 mg/kg)	섭식	10
5	WT + NNZ2591 (200 mg/kg)	섭식	10
6	*Magel2*-널 + NNZ2591 (200 mg/kg)	섭식	10
WT = 야생형 한배새끼 대조군.			

[0301] TransnetXY 자동 유전자형분석 (www.transnetyx.com/). TRANSNETYX, INC., 8110 Cordova Rd. Suite 119, Cordova, TN 38016, USA를 유전자형분석에 사용하였다.

[0302] 모든 실험은 유전자형 및 약물 치료에 대해 알지 못하는 실험자들로 진행되었다. 별도의 조사자가 투약 용액을 제조 및 코딩하고, 마우스를 연구 실험군에 할당하고, 동물에게 투약하고 행동 데이터를 수집하였다.

[0303] **실시예 6a: 오픈 필드 과소 활동**

[0304] cG-2-AllylP가 PWS의 과소 활동을 치료하는 데 효과적인지를 평가하기 위해 오픈 필드 연구를 수행하였다. *Magel2*-널 마우스는 WT 한배새끼보다 오픈필드에서 덜 활동적이며, 이는 운동 능력 감소를 반영한다.

[0305] 이동 거리 및 활동에 소요된 시간을 측정한 실험 결과는 각각 **도 2** 및 **도 3**에 도시되어 있다.

[0306] 상대적 이동 거리 또는 활동에 소요된 시간은 세로 축에 표시되고 각 실험군의 평균은 가로 축에 표시된다. 비히클 단독 (왼쪽 컬럼)으로 처리된 야생형 (WT) 마우스는 100% 이동하거나 100% 활성을 갖는 것으로 간주되었다. 비히클 단독으로 처리된 *Magel2*-널 마우스 (두 번째 왼쪽 컬럼)는 이동 거리 및 활성에 소요된 시간이 유의하게 더 낮음을 보였다. 100 mg/kg 또는 200 mg/kg의 cG-2-AllylP로 처리된 모든 그룹은 비히클로 처리된 WT 그룹과 구별할 수 없었으며, 이는 100 mg/kg 또는 200 mg/kg이 *Magel2*-널 마우스에서 경도 내지 중등도의 과소 활동을 정상화시켰고 WT 마우스에는 영향을 미치지 않았음을 나타낸다.

[0307] **오픈 필드 (과소 활동) - 이동 거리**

[0308] ANOVA = 분산 분석; ns = 유의하지 않음; WT = 야생형 한배새끼 대조군;

[0309] **** = p<0.0001

ANOVA 요약

F	123.3
P 값	<0.0001
P 값 요약	****
평균 간의 유의한 차이 (P<0.05)?	예
R 제곱	0.9195

Sidak의 다중 비교 시험	요약	P 값
WT + 비히클 vs. *Mage12*-널 + 비히클	****	<0.0001
WT + 비히클 vs. WT + NNZ2591 (100 mg/kg)	ns	0.9788
WT + 비히클 vs. WT + NNZ2591 (200 mg/kg)	ns	0.9809
Mage12-널 + 비히클 vs. *Mage12*-널 + NNZ2591 (100 mg/kg)	****	<0.0001
Mage12-널 + 비히클 vs. *Mage12*-널 + NNZ2591 (200 mg/kg)	****	<0.0001
WT + NNZ2591 (100 mg/kg) vs. *Mage12*-널 + NNZ2591 (200 mg/kg)	ns	0.3635
WT + NNZ2591 (100 mg/kg) vs. *Mage12*-널 + NNZ2591 (100 mg/kg)	ns	0.1314
WT + NNZ2591 (200mg/kg) vs. *Mage12*-널 + NNZ2591 (200 mg/kg)	ns	>0.9999

[0310]

[0311] **오픈 필드 (과소 활동) - 운동성**

ANOVA 요약

F	116.3
P 값	<0.0001
P 값 요약	****
평균 간의 유의한 차이 (P<0.05)?	예
R 제곱	0.9150

Sidak의 다중 비교 시험	요약	P 값
WT + 비히클 vs. WT + *Mage12*-널 + 비히클	****	<0.0001
WT + 비히클 vs. WT + NNZ2591 (100 mg/kg)	ns	0.8254
WT + 비히클 vs. WT + NNZ2591 (200 mg/kg)	ns	0.5929
Mage12-널 + 비히클 vs. WT + NNZ2591 (100 mg/kg)	****	<0.0001
Mage12-널 + 비히클 vs. *Mage12*-널 + NNZ2591 (200 mg/kg)	****	<0.0001
Mage12-널 + NNZ2591 (100 mg/kg) vs. *Mage12*-널 + NNZ2591 (200 mg/kg)	ns	0.9993
WT + NNZ2591 (100 mg/kg) vs. *Mage12*-널 + NNZ2591 (100 mg/kg)	ns	0.1754
WT + NNZ2591 (200 mg/kg) vs. *Mage12*-널 + NNZ2591 (200 mg/kg)	ns	0.1095

[0312]

[0313] **실시예 6b: 네스트 구축**

[0314] 작은 설치류의 경우, 네스트는 번식과 주거지뿐만 아니라 열 보존에도 중요하다. 네스트 구축은 마우스가 그들의 자손을 기르기 위해 필요한 활동으로 사회적 적응 및 일상생활 활동의 지표가 된다. 전형적으로, 네스트 생성 실패와 같은 네스팅 행동의 변화는 건강 또는 복지의 변화를 나타낸다. 네스팅 행동은 병리학적 질환 상태의 기본이 되는 많은 유전적 돌연변이에 민감하다.

[0315] 네스팅 행동은 *Mage12*-널 마우스에서 손상된다. 따라서, cG-2-AllylP가 네스트 구축 품질을 회복시킬 수 있는지를 결정하기 위해, 일련의 연구가 수행되었다. 결과는 **도 4**에 도시되어 있다. 세로 축은 등급 1-5의 네스트 구축 품질을 나타내고, 가로 축은 각 실험군의 평균을 나타낸다.

[0316] 비히클로 처리된 야생형 마우스는 약 5의 네스트 구축 품질을 나타내었다 (왼쪽 컬럼). 대조적으로, 비히클만으로 처리된 *Mage12*-널 마우스 (왼쪽에서 두 번째 컬럼)는 대체로 낮은 품질의 네스트를 구축하였다. 100 mg/kg 및 200 mg/kg 모두에서 cG-2-AllylP로 처리된 모든 그룹은 WT 그룹과 구별할 수 없었으며, 이는 둘 중 하나의 용량이 *Mage12*-널 마우스에서 비정상적인 네스트 구축을 정상화시켰고, WT 마우스에는 영향을 미치지 않았음을 나타낸다.

[0317] **네스팅**

[0318] ANOVA = 분산 분석; ns = 유의하지 않음; WT = 야생형 한배새끼 대조군;

[0319] **** = p<0.00001.

ANOVA 요약

F	124.3
P 값	<0.0001
P 값 요약	****
평균 간의 유의한 차이 (P<0.05)?	예
R 제곱	0.9201

Sidak의 다중 비교 시험	요약	P 값
WT + 비히클 vs. *Mage12*-널 + 비히클	****	<0.0001
WT + 비히클 vs. WT + NNZ2591 (100 mg/kg)	ns	0.9993
WT + 비히클 vs. WT + NNZ2591 (200 mg/kg)	ns	0.9993
Mage12-널 + 비히클 vs. *Mage12*-널 + NNZ 2591 (100 mg/kg)	****	<0.0001
Mage12-널 + 비히클 vs. *Mage12*-널 + NNZ 2591 (200 mg/kg)	****	<0.0001
Mage12-널 + NNZ2591 (100 mg/kg) vs. *Mage12*-널 + NNZ2591 (200 mg/kg)	ns	0.9993
WT + NNZ2591 (100 mg/kg) vs. *Mage12*-널 + NNZ 2591 (100 mg/kg)	ns	>0.9999
WT + NNZ2591 (200 mg/kg) vs. *Mage12*-널 + NNZ2591 (200 mg/kg)	ns	0.9993

[0320]

[0321] **실시예 6c: 사회적 선호도 및 상호작용**

[0322] 프라더-윌리 증후군이 있는 사람은 프라더-윌리 증후군이 없는 사람에 비해 사회적 행동에 결함이 있다. *Mage12*-널 마우스의 사회적 행동 결함을 평가하기 위해 두 가지 테스트가 수행되었다.

[0323] 사회적 선호도의 분할 테스트는 친숙한 마우스와 비교하여 물체에 대한 선호도를 측정한다. 테스트 결과는 **도 5**에 도시되어 있다. 비히클 단독으로 처리된 *Mage12*-널 마우스 (두 번째 왼쪽 컬럼)는 비히클 단독으로 처리된 야생형 (WT) 마우스 (왼쪽 컬럼)보다 친숙한 마우스에 비해 물체에 대한 선호도를 유의하게 더 오래 나타내었다. 100 mg/kg 또는 200 mg/kg의 cG-2-AllylP로 처리된 모든 그룹은 비히클로 처리된 WT 그룹과 구별할 수 없었으며, 이는 100 mg/kg 또는 200 mg/kg이 *Mage12*-널 마우스의 사회적 행동 결함을 정상화시켰고, WT 마우스에는 영향을 미치지 않았음을 나타낸다.

[0324] **사회적 선호도**

[0325] ANOVA = 분산 분석; ns = 유의하지 않음; WT = 야생형 한배새끼 대조군;

[0326] **** = p<0.0001

ANOVA 요약

F	44.93
P 값	<0.0001
P 값 요약	****
평균 간의 유의한 차이 (P<0.05)?	예
R 제곱	0.8062

Sidak의 다중 비교 시험	요약	P 값
WT + 비히클 vs. *Mage12*-널 + 비히클	****	<0.0001
WT + 비히클 vs. WT + NNZ2591 (100 mg/kg)	ns	>0.9999
WT + 비히클 vs. WT + NNZ2591 (200mg/kg)	ns	>0.9999
Mage12-널 + 비히클 vs. *Mage12*-널 + NNZ2591 (100 mg/kg)	****	<0.0001
Mage12-널 + 비히클 vs. *Mage12*-널 + NNZ2591 (200 mg/kg)	****	<0.0001
WT + NNZ2591 (100 mg/kg) vs. *Mage12*-널 + NNZ2591 (200 mg/kg)	ns	>0.9999
Mage12-널 + NNZ2591 (100 mg/kg) vs. *Mage12*-널 + NNZ2591 (200 mg/kg)	*	0.0380
WT + NNZ2591 (100 mg/kg) vs. *Mage12*-널 + NNZ2591 (100 mg/kg)	ns	0.0975
WT + NNZ2591 (200 mg/kg) vs. *Mage12*-널 + NNZ2591 (200 mg/kg)	ns	>0.9999

[0327]

[0328] 사회적 상호작용의 스니핑 테스트는 스니핑 이벤트의 수를 측정한다. 테스트 결과는 **도 6**에 도시되어 있다. 비히클 단독으로 처리된 *Mage12*-널 마우스 (두 번째 왼쪽 컬럼)는 비히클 단독으로 처리된 야생형 (WT) 마우스 (왼쪽 컬럼)보다 유의하게 적은 스니핑 이벤트를 나타내었다. 100 mg/kg 또는 200 mg/kg의 cG-2-AllylP로 처리된 모든 그룹은 비히클로 처리된 WT 그룹과 구별할 수 없었으며, 이는 100 mg/kg 또는 200 mg/kg이 *Mage12*-널 마우스의 사회적 행동 결함을 정상화시켰고, WT 마우스에는 영향을 미치지 않았음을 나타낸다.

[0329] **사회적 상호작용**

[0330] ANOVA = 분산 분석; ns = 유의하지 않음; WT = 야생형 한배새끼 대조군;

[0331] **** = p<0.0001

ANOVA 요약

F	43.86
P 값	<0.0001
P 값 요약	****
평균 간의 유의한 차이 (P<0.05)?	예
R 제곱	0.8024

Sidak의 다중 비교 시험	요약	P 값
WT + 비히클 vs. *Mage12*-널 + 비히클	****	<0.0001
WT +비히클 v. WT + NNZ2591 (100 mg/kg)	ns	>0.9999
WT + 비히클 vs. WT + NNZ2591 (200 mg/kg)	ns	>0.9999
Mage12-널 + 비히클 vs. *Mage12*-널 + NNZ2591 (100 mg/kg)	****	<0.0001
Mage12-널 + 비히클 vs. *Mage12*-널 + NNZ2591 (200 mg/kg)	****	<0.0001
Mage12-널 + NNZ2591 (100 mg/kg) vs. *Mage12*-널 + NNZ2591 (200 mg/kg)	ns	0.0665
WT + NNZ2591 (100 mg/kg) vs. *Mage12*-널 + NNZ2591 (100 mg/kg)	ns	0.0749
WT + NNZ2591 (200 mg/kg) vs. *Mage12*-널 + NNZ2591 (200 mg/kg)	ns	>0.9999

[0332]

[0333] **실시예 6d: 신규한 물체 인식 (NOR)**

[0334] NOR 테스트는 마우스가 친숙한 물체보다 신규한 물체를 탐색하는 데 더 많은 시간을 소비하는 경향을 기반으로 인지를 평가하는 데 사용된다. *Mage12*-널 마우스는 알려진 물체와 신규한 물체 사이의 식별이 부족함을 나타낸다. NOR 테스트 결과는 **도 7**에 도시되어 있다. 비히클 단독으로 처리된 *Mage12*-널 마우스 (두 번째 왼쪽 컬럼)는 비히클 단독으로 처리된 야생형 (WT) 마우스 (왼쪽 컬럼)보다 신규한 물체와 함께 보낸 시간이 유의하게 더 짧았다. 100 mg/kg 또는 200 mg/kg의 cG-2-AllylP로 처리된 모든 그룹은 비히클로 처리된 WT 그룹과 구별할 수 없었으며, 이는 100 mg/kg 또는 200 mg/kg이 *Mage12*-널 마우스의 이러한 인지 결함을 정상화시켰고, WT 마우스에는 영향을 미치지 않았음을 나타낸다.

[0335] **신규한 물체 인식**

[0336] ANOVA = 분산 분석; ns = 유의하지 않음; WT = 야생형 한배새끼 대조군;

[0337] **** = p<0.0001

ANOVA 요약

F	12.63
P 값	<0.0001
P 값 요약	****
평균 간의 유의한 차이 (P<0.05)?	예
R 제곱	0.5391

Sidak의 다중 비교 시험	요약 P 값	
WT + 비히클 vs. *Mage12*-널 + 비히클	****	<0.0001
WT + 비히클 vs. WT + NNZ2591 (100 mg/kg)	ns	0.9152
WT + 비히클 vs. WT + NNZ2591 (200 mg/kg)	ns	0.6436
Mage12-널 + 비히클 vs. *Mage12*-널 + NNZ2591 (100 mg/kg)	***	0.0003
Mage12-널 + 비히클 vs. *Mage12*-널 + NNZ2591 (200 mg/kg)	****	<0.0001
Mage12-널 + NNZ2591 (100 mg/kg) vs. *Mage12*-널 + NNZ2591 (200 mg/kg)	ns	0.4749
WT + NNZ2591 (100 mg/kg) vs. *Mage12*-널 + NNZ2591 (100 mg/kg)	ns	0.4749
WT + NNZ2591 (200 mg/kg) vs. *Mage12*-널 + NNZ2591 (200 mg/kg)	ns	0.9998

[0338]

[0339] **실시예 6e: 고가 플러스 미로**

[0340] 고가 플러스 미로 테스트는 불안 관련 행동을 평가하는 데 사용된다. 정상적인 마우스는 오픈 아암보다 클로즈 아암에 있는 것을 선호한다. 각 그룹에 대해 오픈 아암에 있는 시간은 **도 8**에 도시되어 있다. 비히클 단독으로 처리된 *Mage12*-널 마우스 (두 번째 왼쪽 컬럼, **도 8**)는 비히클 단독으로 처리된 야생형 (WT) 마우스 (왼쪽 컬럼)보다 오픈 아암에서 유의하게 더 많은 시간을 보냈음을 나타낸다. 100 mg/kg 또는 200 mg/kg의 cG-2-AllylP로 처리된 모든 그룹은 비히클로 처리된 WT 그룹과 구별할 수 없었으며, 이는 100 mg/kg 또는 200 mg/kg이 *Mage12*-널 마우스에서 이러한 결함을 정상화시켰고 WT 마우스에는 영향을 미치지 않았음을 나타낸다.

[0341] **고가 플러스 미로 (오픈 아암에 있는 시간)**

[0342] ANOVA = 분산 분석; ns = 유의하지 않음; WT = 야생형 한배새끼 대조군;

[0343] **** = p<0.0001

ANOVA 요약

F	106.5
P 값	<0.0001
P 값 요약	****
평균 간의 유의한 차이 (P<0.05)?	예
R 제곱	0.908

Sidak의 다중 비교 시험	요약	P 값
WT + 비히클 vs. *Magel2*-널 + 비히클	****	<0.0001
WT + 비히클 vs WT + NNZ2591 (100 mg/kg)	ns	>0.9999
WT + 비히클 vs. WT + NNZ2591 (200 mg/kg)	ns	0.9997
Magel2-널 + 비히클 vs. *Magel2*-널 + NNZ2591 (100 mg/kg)	****	<0.0001
Magel2-널 + 비히클 vs. *Magel2*-널 + NNZ2591 (200 mg/kg)	****	<0.0001
WT + NNZ2591 (100 mg/kg) vs. *Magel2*-널 + NNZ2591 (100 mg/kg)	ns	0.0875
WT + NNZ2591 (200 mg/kg) vs. *Magel2*-널 + NNZ2591 (200 mg/kg)	ns	0.9991

[0344]

[0345] **실시예 6f: *Magel2*-널 마우스에서 비만 및 호르몬 이상 치료에 있어서 cG-2-AllylP의 효능**

[0346] 프라더-윌리 증후군은 인간의 대사 및 호르몬 이상과 관련이 있다. *Magel2*-**널** 마우스는 프라더-윌리 증후군이 있는 인간의 대사 및 호르몬 측면 중 일부를 재현한다. cG-2-AllylP가 대사 및 호르몬 측면에서 정상화 효과를 가질 수 있는 지를 결정하기 위해 실험을 수행하였다.

[0347] 수컷 *Magel2*-널 마우스는 이들의 한배새끼 야생형 대조군과 비교하여 6 내지 18주령까지 유사한 체중 증가 곡선을 나타내는 반면, 암컷 *Magel2*-널 마우스에서는 시간이 지남에 따라 유의한 체중 증가가 관찰되었다. 암컷 *Magel2*-널 마우스는 이들의 한배새끼 야생형 대조군에 비해 체중이 유의하게 증가했기 때문에 암컷 *Magel2*-널 마우스를 이 연구에 사용하였다.

[0348] **A. *Magel2*-널 마우스의 체지방에 대한 cG-2-AllylP의 효과**

[0349] 도 9에 도시된 바와 같이, 각 실험군의 평균 체지방을 측정하였다. 비히클 단독으로 처리된 *Magel2*-널 마우스 (두 번째 왼쪽 컬럼)는 비히클 단독으로 처리된 WT 마우스 (왼쪽 컬럼)보다 유의하게 높은 체지방을 나타내었다. cG-2-AllylP (200 mg/kg)로 처리된 *Magel2*-널 마우스는 WT 그룹과 구별할 수 없었으며, 이는 이 용량이 *Magel2*-널 마우스에서 체지방을 정상화했음을 나타낸다. cG-2-AllylP로 처리된 WT 마우스에는 효과가 없었다.

[0350] **체지방에 미치는 영향**

[0351] ANOVA = 분산 분석; ns = 유의하지 않음; WT = 야생형 한배새끼 대조군;

[0352] **** = p<0.0001

ANOVA 요약

F	13.49
P 값	<0.0001
P 값 요약	****
평균 간의 유의한 차이 (P<0.05)?	예
R 제곱	0.6921

Sidak의 다중 비교 시험	요약	P 값
WT + 비히클 vs. *Mage12*-널 + 비히클	****	<0.0001
WT + 비히클 vs. WT + NNZ2591 (100 mg/kg)	ns	>0.9999
WT + 비히클 vs. WT + NNZ2591 (200 mg/kg)	ns	>0.9999
Mage12-널 + 비히클 vs. *Mage12*-널 + NNZ2591 (100 mg/kg)	ns	0.5655
Mage12-널 + 비히클 vs. *Mage12*-널 + NNZ2591 (200 mg/kg)	****	<0.0001
Mage12-널 + NNZ2591 (100 mg/kg) vs. *Mage12*-널 + NNZ2591 (200 mg/kg)	**	0.0044
WT + NNZ2591 (100 mg/kg) vs. *Mage12*-널 + NNZ2591 (100 mg/kg)	**	0.0019
WT + NNZ2591 (200 mg/kg) vs. *Mage12*-널 + NNZ2591 (200 mg/kg)	ns	>0.9999

[0353]

[0354] **B. *Mage12*-널 마우스에서 인슐린 수준에 대한 cG-2-AllylP의 효과**

[0355] 인슐린은 각 그룹에 대해 측정되었다. 결과는 하기 **표 3**에 도시되어 있다. 비히클 단독으로 처리된 *Mage12*-널 마우스는 비히클 단독으로 처리된 WT 마우스보다 유의하게 더 높은 인슐린 수준을 나타냈다. cG-2-AllylP (200 mg/kg)로 처리된 *Mage12*-널 마우스는 WT 그룹과 구별될 수 있고, 이는 이 용량이 *Mage12*-널 마우스에서 인슐린 수준을 정상화시켰음을 나타낸다. cG-2-AllylP로 처리된 WT 마우스에는 효과가 없었다.

표 3

[0356]

측정	WT (평균 ± SEM)	*Mage12*-널 (평균 ± SEM)	WT + NNZ2591 100 mg/kg (평균 ± SEM)	*Mage12*-널 + NNZ2591 100 mg/kg (평균 ± SEM)	WT + NNZ2591 200 mg/kg (평균 ± SEM)	*Mage12*-널 + NNZ2591 200 mg/kg (평균 ± SEM)
인슐린 (pM)	110	173 (p<0.005)	112	143 (p<0.005)	115	119 (ns)

[0357] ns = 유의하지 않음; WT = 야생형 한배새끼 대조군.

[0358] **실시예 6g: *Mage12*-널 마우스에서 IGF-1 수준**

[0359] 프라더-윌리 증후군은 인간의 IGF-1 수준 변화와 관련될 수 있다. 순환하는 IGF-1의 수준은 **도 10**에 도시된 바와 같이 각 그룹에서 측정되었다 비히클 단독으로 처리된 *Mage12*-널 마우스 (두 번째 왼쪽 컬럼)는 비히클 단독으로 처리된 WT 마우스 (왼쪽 컬럼)보다 순환하는 IGF-1이 유의하게 더 낮았다. cG-2-AllylP (200 mg/kg)로 처리된 *Mage12*-널 마우스는 WT 그룹과 구별될 수 없었으며, 이는 이 용량이 *Mage12*-널 마우스에서 순환하는 IGF-1 수준을 정상화했음을 나타낸다. cG-2-AllylP로 처리된 WT 마우스에는 효과가 없었다.

[0360] **IGF-1 수준**

[0361] ANOVA = 분산 분석; ns = 유의하지 않음; WT = 야생형 한배새끼 대조군;

[0362] **** = p<0.0001

ANOVA 요약

F	66.7
P 값	0.0001
P 값 요약	****
평균 간의 유의한 차이 (P<0.05)?	예
R 제곱	0.9175

Sidak의 다중 비교 시험	요약	P 값
WT + 비히클 vs. *Mage12*-널 + 비히클	****	<0.0001
WT + 비히클 vs. WT + NNZ2591 (100 mg/kg)	ns	0.5987
WT + 비히클 vs. WT + NNZ2591 (200 mg/kg)	ns	0.8436
WT + NNZ2591 (100 mg/kg) vs. *Mage12*-널 + NNZ2591 (100 mg/kg)	**	0.0042
WT + NNZ2591 (200 mg/kg) vs. *Mage12*-널 + NNZ2591 (200 mg/kg)	ns	0.4665
Mage12-널 + 비히클 vs. *Mage12*-널 + NNZ2591 (100 mg/kg)	****	<0.0001

[0363]

[0364] **실시예 7: 프라더-윌리 증후군이 있는 인간에서 사이클로-L-글리실-L-2-알릴프롤린의 효과**

[0365] **방법**

[0366] 제안된 연구를 위해 프라더-윌리 증후군을 가진 30명의 대상체를 모집하였다. 대상체는 4세에서 20세 사이의 여성 및 남성이다 (평균 = 12.1 SD = 4.4). 모든 대상체는 15번 염색체의 부계 사본에 있는 15q11-q13 영역의 기능 상실을 확인받았으며, 또한 행동 및 신체 증상의 평가를 기반으로 한 프라더-윌리 증후군의 진단 기준도를 충족한다. 대부분의 대상체 (72%)는 스크리닝 시 rhGH로 치료를 받고 있다. 병용 약제가 연구 전 적어도 6주 동안 안정적이어야 한다는 것을 대상체에게 지시한다.

[0367] 이 연구는, 위약에 1:1:1로 무작위 배정된 대상체에게 6 mg/kg 또는 12 mg/kg의 사이클로-L-글리실-L-2-알릴프롤린을 84일 동안 1일 2회 구강 액체로서 투여하는, 무작위 이중 맹검 위약 대조 병렬 연구이다.

[0368] 대상체는 다음의 기구를 사용하여 기준선에서 테스트된다: 임상 시험을 위한 과식증 설문지 (HQ-CT), 중증도의 전반적인 임상적 인상 (CGI-S), 간병인의 전반적인 인상 변화 (CaGI-I), 비정상적인 행동 체크리스트 (ABC) 및 ABC 하위척도, 사회적 반응 척도, 반복 행동 척도 - 개정판 (RBS-R), PWS 불안 및 고통 설문지 (PADQ) 및 어린이의 예일-브라운 강박 척도 (CY-BOCS). 또한, 기준선에서 다음의 측정이 이루어진다: 체지방 평가 (BFA), 공복 혈당, 혈중 지질 (HDL, LDL, VLDL, 트리글리세라이드), 혈청 IGF-1 (총 IGF-1 결합 단백질-3 [IGFBP-3]에 결합됨), 공복 인슐린 및 인슐린 저항성에 대한 항상성 모델 평가 (HOMA-IR).

[0369] 사이클로-L-글리실-L-2-알릴프롤린을 사용한 치료 효과는 각각의 척도에 대한 기준선 점수로부터의 변화에 대한

반복 측정 공분산 분석 (ANCOVA)과 전반적인 임상적 인상 변화 (CGI-I)를 수행하여 분석된다. 부작용에 대한 간병인 보고서, 표준 실험실 테스트 및 심전도 (ECG) 패널을 사용하여 안정성을 평가한다.

[0370] **지표 결과**

[0371] 위약과 어느 한 용량 사이에 치료 관련 부작용의 발생률에는 차이가 없을 것이며, 실험실 테스트 또는 ECG 측정에서 치료 관련 이상 패턴이 없을 것이다. 모든 부작용은 기간이 짧고 경미한 정도이다. 심각한 부작용은 보고되지 않았다. 모든 대상체는 연구를 완료하였다.

[0372] 효능 분석 결과는 다음과 같다:

[0373] - CGI-I로 측정한 개선에 대한 활성약과 위약 사이의 용량-의존적, 통계적으로 유의미한 차이.

[0374] - 프라더-윌리 고통 설문지 (Prader-Willi Distress Questionnaire, PADQ)에 대한 활성약과 위약 사이의 기준선으로부터의 변화의 용량-의존적, 통계적으로 유의미한 차이.

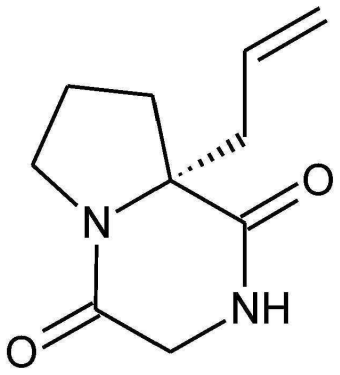
[0375] - 활성약과 위약 사이의 CY-BOCS에 대한 기준선으로부터의 변화의 통계적으로 유의미한 차이.

[0376] - 프리 IGF-1에 대한 활성약과 위약 사이의 기준선으로부터의 변화의 용량-의존적, 통계적으로 유의미한 차이.

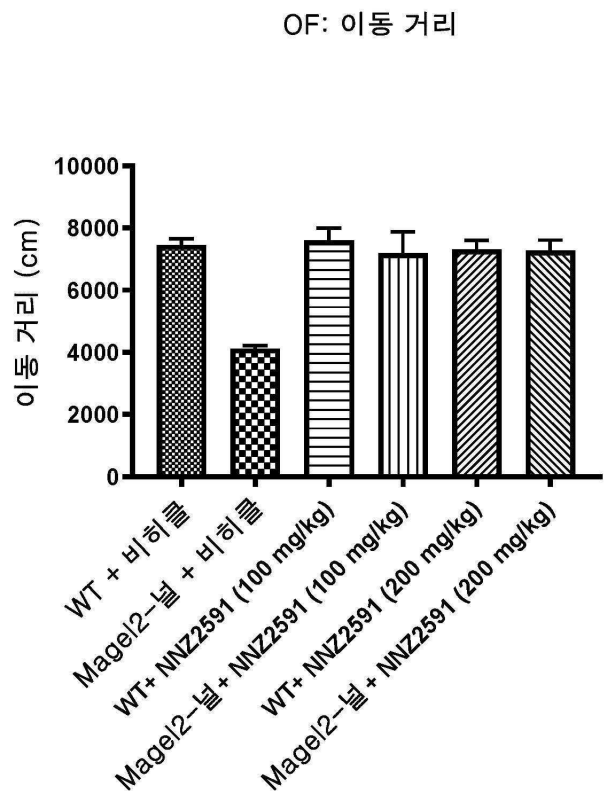
[0377] - 활성약과 위약 사이의 공복 혈당 및 BFV의 감소 추세.

도면

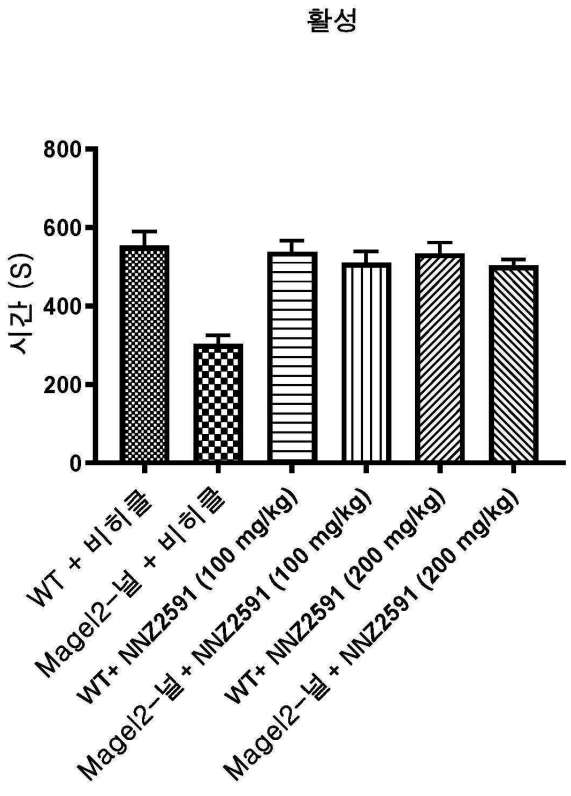
도면1



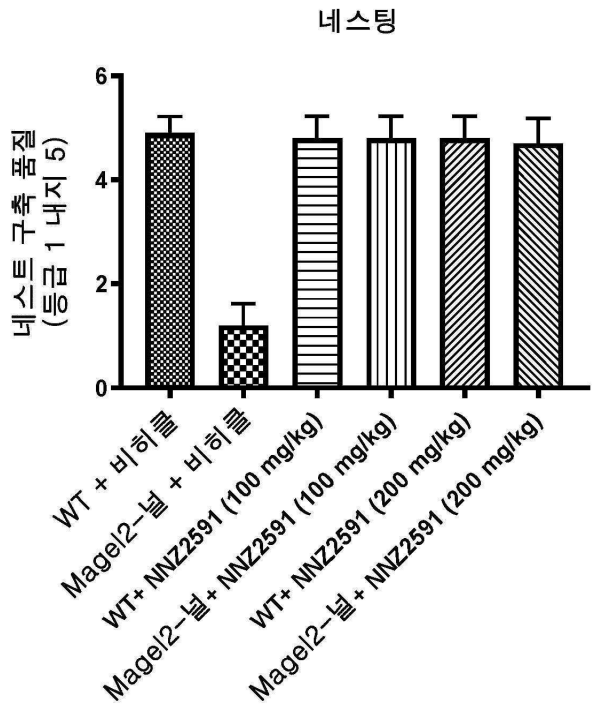
도면2


OF: 이동 거리
이동 거리 (cm)
10000
8000
6000
4000
2000
0
WT + 비히클
Magel2-널 + 비히클
WT+ NNZ2591 (100 mg/kg)
Magel2-널 + NNZ2591 (100 mg/kg)
WT+ NNZ2591 (200 mg/kg)
Magel2-널 + NNZ2591 (200 mg/kg)

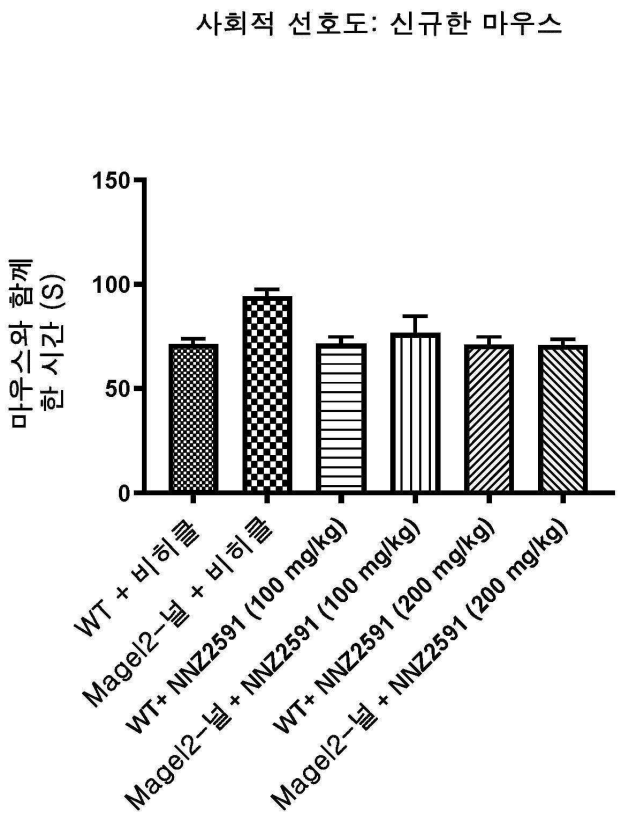
도면3


활성
시간 (S)
800
600
400
200
0
WT + 비히클
Magel2-널 + 비히클
WT+ NNZ2591 (100 mg/kg)
Magel2-널 + NNZ2591 (100 mg/kg)
WT+ NNZ2591 (200 mg/kg)
Magel2-널 + NNZ2591 (200 mg/kg)

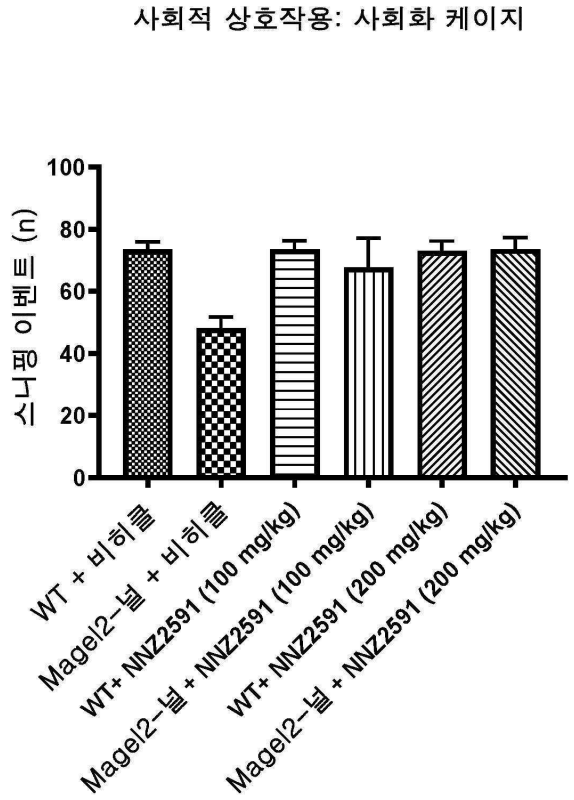
도면4


네스팅
네스트 구축 품질
(등급 1 내지 5)
6
4
2
0
WT + 비히클
Magel2-널 + 비히클
WT+ NNZ2591 (100 mg/kg)
Magel2-널+ NNZ2591 (100 mg/kg)
WT+ NNZ2591 (200 mg/kg)
Magel2-널+ NNZ2591 (200 mg/kg)

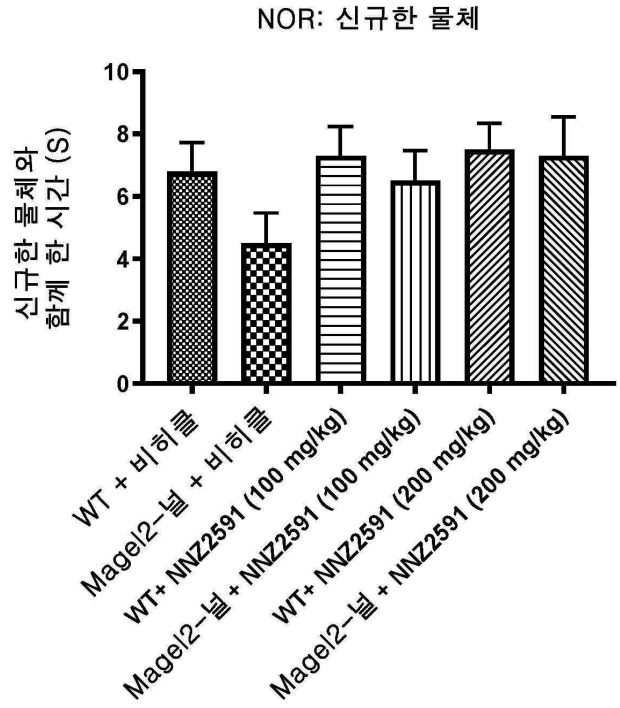
도면5


사회적 선호도: 신규한 마우스
마우스와 함께
한 시간 (S)
150
100
50
0
WT + 비히클
Magel2-널 + 비히클
WT+ NNZ2591 (100 mg/kg)
Magel2-널 + NNZ2591 (100 mg/kg)
WT+ NNZ2591 (200 mg/kg)
Magel2-널 + NNZ2591 (200 mg/kg)

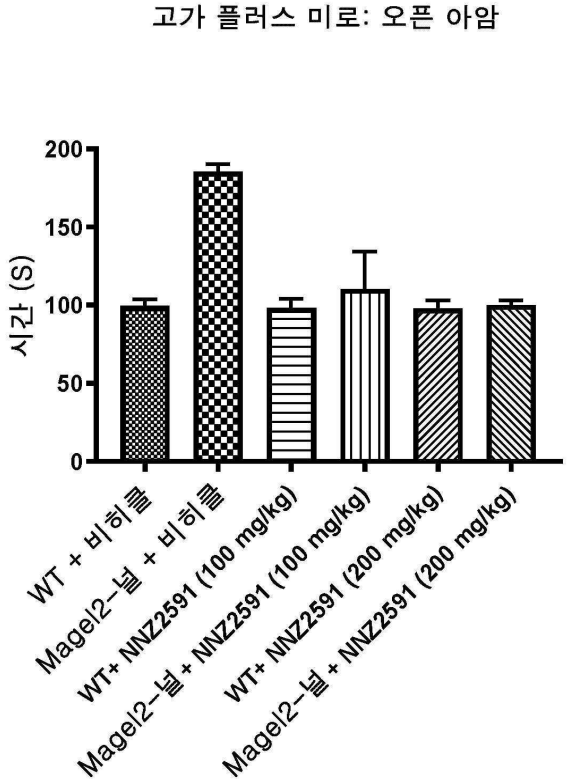
도면6


사회적 상호작용: 사회화 케이지
스니핑 이벤트 (n)
100
80
60
40
20
0
WT + 비히클
Magel2-널 + 비히클
WT+ NNZ2591 (100 mg/kg)
Magel2-널 + NNZ2591 (100 mg/kg)
WT+ NNZ2591 (200 mg/kg)
Magel2-널 + NNZ2591 (200 mg/kg)

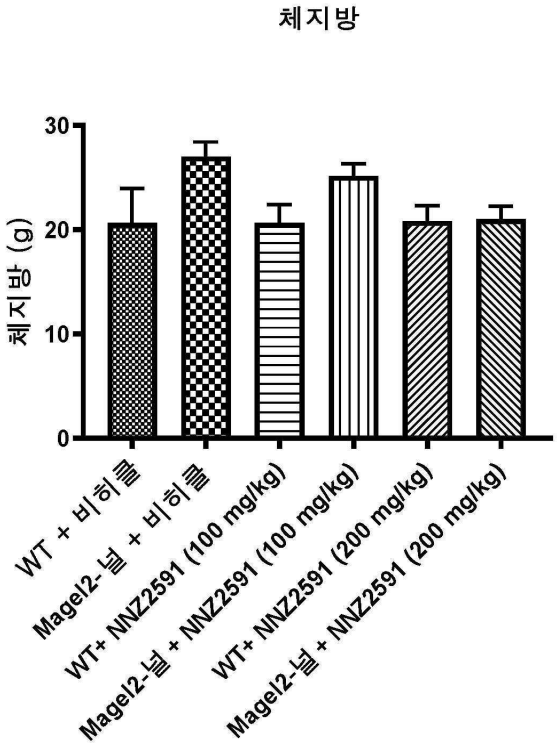
도면7


NOR: 신규한 물체
신규한 물체와 함께 한 시간 (S)
10
8
6
4
2
0
WT + 비히클
Magel2-널 + 비히클
WT+ NNZ2591 (100 mg/kg)
Magel2-널 + NNZ2591 (100 mg/kg)
WT+ NNZ2591 (200 mg/kg)
Magel2-널 + NNZ2591 (200 mg/kg)

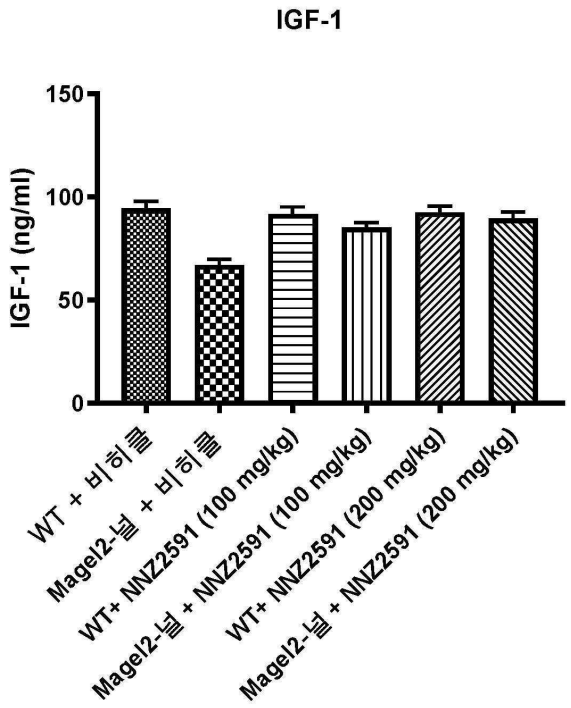
도면8


고가 플러스 미로: 오픈 아암
시간 (S)
200
150
100
50
0
WT + 비히클
Magel2-널 + 비히클
WT+ NNZ2591 (100 mg/kg)
Magel2-널 + NNZ2591 (100 mg/kg)
WT+ NNZ2591 (200 mg/kg)
Magel2-널 + NNZ2591 (200 mg/kg)

도면9


체지방
체지방 (g)
30
20
10
0
WT + 비히클
Magel2- 널 + 비히클
WT+ NNZ2591 (100 mg/kg)
Magel2-널 + NNZ2591 (100 mg/kg)
WT+ NNZ2591 (200 mg/kg)
Magel2-널 + NNZ2591 (200 mg/kg)

도면10


IGF-1
IGF-1 (ng/ml)
150
100
50
0
WT + 비히클
Magel2-널 + 비히클
WT+ NNZ2591 (100 mg/kg)
Magel2-널 + NNZ2591 (100 mg/kg)
WT+ NNZ2591 (200 mg/kg)
Magel2-널 + NNZ2591 (200 mg/kg)