



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0136887
(43) 공개일자 2022년10월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/439 (2006.01) A61B 5/055 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/439 (2013.01)
A61B 5/055 (2022.01)
(21) 출원번호 10-2021-7038776
(22) 출원일자(국제) 2021년02월03일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년11월26일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2021/050879
(87) 국제공개번호 WO 2021/156769
국제공개일자 2021년08월12일
(30) 우선권주장
62/969,568 2020년02월03일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
젠자임 코퍼레이션
미국 메사추세츠주 02141 캄브리지 워터 스트리트
450
(72) 발명자
크로우포드, 나이젤 패트릭 소머빌
미국 08807 뉴저지주 브릿지워터 코포레이트 드라
이브 55 사노피 내
피셔, 타나 자렘바
미국 08807 뉴저지주 브릿지워터 코포레이트 드라
이브 55 사노피 내
(74) 대리인
양영준, 임근실

전체 청구항 수 : 총 53 항

(54) 발명의 명칭 리소좀 축적 질환과 연관된 신경계 증상을 치료하기 위한 방법

(57) 요약

예를 들어, 리소좀 축적 질환과 연관된 신경계 증상 및 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다. 방법은 대상체에서 대상체의 뇌 내의 신경 연결성을 향상시키거나, 뇌 조직 부피를 증가시키거나, 또는 뇌 조직 부피의 손실을 예방 또는 지연시키는 것을 포함한다. 또한, 대상체의 뇌 조직 부피를 측정하는, 리소좀 축적 질환과 연관된 신경계 장애의 진행 또는 퇴행을 모니터링하거나, 또는 신경계 장애의 발병을 평가하는 방법이 제공된다.

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 25/00 (2018.01)

A61P 3/00 (2018.01)

A61P 43/00 (2018.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(30) 우선권주장

63/029,154 2020년05월22일 미국(US)

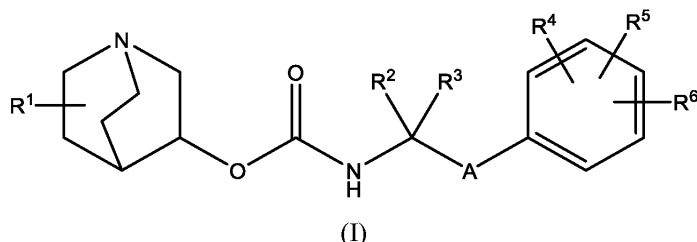
63/072,714 2020년08월31일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

대상체, 예컨대 뇌 내의 신경 연결성의 향상을 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체의 뇌 내의 신경 연결성을 향상시키는 방법:



여기서:

R¹은 수소, 할로젠 (예를 들어, 플루오린), 시아노, 니트로, 히드록시, 티오, 아미노, C₁₋₆-알킬 (예를 들어, 메틸 또는 에틸), C₂₋₆-알케닐, C₂₋₆-알키닐, C₁₋₆-알킬옥시, C₂₋₆-알케닐옥시, 및 C₂₋₆-알키닐옥시로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬옥시, 알케닐옥시, 또는 알키닐옥시는 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, 티오, 및 아미노로부터 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 또는 3개)의 기로 임의로 치환되고;

R² 및 R³은 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 또는 3개)의 할로젠에 의해 임의로 치환된 C₁₋₃-알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R² 및 R³은 1개 이상 (예를 들어, 1 또는 2개)의 할로젠에 의해 임의로 치환된, 시클로프로필 또는 시클로부틸 기를 함께 형성하고;

R⁴, R⁵, 및 R⁶은 각각 수소, 할로젠, 니트로, 히드록시, 티오, 아미노, C₁₋₆-알킬, 및 C₁₋₆-알킬옥시로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 알킬옥시는 할로젠, 히드록시, 시아노, 및 C₁₋₆-알킬옥시로부터 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 또는 3개)의 기에 의해 임의로 치환되고;

A는 할로젠, 히드록시, 티오, 아미노, 니트로, C₁₋₆-알콕시 또는 C₁₋₆-알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환된, 5- 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴 기 (예를 들어, 페닐 또는 티아졸릴)이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물이 퀴누클리딘-3-일 (2-(4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-일)프로판-2-일)카르바메이트; (S)-퀴누클리딘-3-일 (2-(2-(4-플루오로페닐)티아졸-4-일)프로판-2-일)카르바메이트; 및 (S)-퀴누클리딘-3-일 (2-(4'-(2-메톡시에톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)프로판-2-일)카르바메이트; 및 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 화합물이 퀴누클리딘-3-일 (2-(4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-일)프로판-2-일)카르바메이트인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 화합물이 (S)-퀴누클리딘-3-일 (2-(2-(4-플루오로페닐)티아졸-4-일)프로판-2-일)카르바메이트인 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 화합물이 말레이트 염 형태의 (S)-퀴누클리딘-3-일 (2-(2-(4-플루오로페닐)티아졸-4-일)프로판-2-일)카르바메이트인 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 3형 고셔병을 갖는 것인 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을, 전신 투여에 의해, 예를 들어 비-비경구 경로를 통해 투여하는 것인 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 경구 투여하는 것인 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가, 예를 들어, 글루코세레브로시다제 (예를 들어, 이미글루세라제, 벨라글루세라제, 또는 탈리글루세라제)를 사용하는, 효소 대체 요법 (ERT)으로 공동 치료를 받는 것인 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 화합물의 약 1 mg 내지 약 50 mg, 예를 들어, 5 내지 50 mg, 또는 10 내지 40 mg, 또는 10 내지 30 mg, 또는 10 내지 20 mg, 또는 20 내지 30 mg, 또는 30 내지 40 mg, 또는 40 내지 50 mg, 또는 5 내지 25 mg, 또는 20 내지 50 mg, 또는 5 내지 15 mg, 또는 15 내지 30 mg, 또는 약 15 mg의 1일 용량을 투여받는 것인 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 말레이트 염 형태의 (S)-퀴누클리딘-3-일 (2-(2-(4-플루오로페닐)티아졸-4-일)프로판-2-일)카르바메이트의 15 mg (유리 염기의 양으로서 측정됨)의 단일 1일 용량을 투여받는 것인 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 CYP3A의 강한 또는 중간 정도의 유도제, 예를 들어, 리팜핀, 페노바르비탈, 또는 에파비렌즈와 공동으로 투여되지 않는 것인 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 전신 병태에 대해 이미글루세라제를 사용하는 효소 대체 요법 (ERT)으로 안정화되는 3형 고셔병을 가진 ≥ 12 세의 성인 또는 소아 환자이고, 여기서 대상체가 말레이트 염 형태의 (S)-퀴누클리딘-3-일 (2-(2-(4-플루오로페닐)티아졸-4-일)프로판-2-일)카르바메이트의 15 mg (유리 염기의 양으로서 측정됨)의 단일 1일 용량을 투여받는 것인 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 방법이, 예를 들어, 트레일-메이킹 검사 (TMT), TMT-A 및/또는 TMT-B를 완료하는데 걸리는 시간의 감소, TMT-A 시간과 TMT-B 시간의 차이 (TMT-A - TMT-B)의 감소, 예를 들어, 적어도 10%, 또는 적어도 20%, 또는 적어도 30%, 또는 적어도 40%, 또는 적어도 50%의 감소 (예를 들어, 여기서 TMT-A는 5-20% 감소하고/거나, TMT-B는 25-30% 감소하고/거나, [TMT-A - TMT-B]는 25-30% 감소함)에 의해 측정된 바와 같이, 인지 능력을 개선하거나 또는 인지 결손을 감소시키는데 효과적인 것인 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 방법이, 예를 들어, fMRI 영상화에 의해 제시된 바와 같이, 뇌에서 (예를 들어, 전두엽, 후두엽, 두정엽, 또는 측두엽 중 하나 이상에서) 증가된 혈류를 초래하는 것인 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 방법이 뇌에서 증가된 결절 연결성 (예를 들어, fMRI 영상화에 의해 제시된 바와 같이, 예를 들어, 뇌의 후방 및 전방 측면 사이, 및/또는 후두-두정 구조와 전두, 측두 및/또는 변연 구조 사이)을 초래하는 것인 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 방법이 실행 기능과 연관된 뇌 영역에서 향상된 연결성을 초래하는 것인 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 방법이 디폴트 모드와 내측 및 전두 네트워크 간의 개선된 연결성을 가진 휴식-상태 기능 네트워크를 초래하는 것인 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 방법이 RSN 1, 2 및 3 (지각-시각, 인지-언어-철자법, 인지 공간) 과 RSN 6, 7 및 8 (감각운동, 청각 및 실행 제어) 간의 연결성의 향상을 초래하는 것인 방법.

청구항 20

대상체의 뇌 내의 신경 연결성을 향상시키는 방법, 예를 들어 제6항 내지 제19항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 방법에서 사용하기 위한 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물.

청구항 21

예를 들어 제6항 내지 제19항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은, 대상체의 뇌 내의 신경 연결성을 향상하기 위한 의약의 제조에 있어서 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물의 용도.

청구항 22

대상체, 예컨대 뇌 조직 부피의 증가, 또는 뇌 조직 부피의 손실의 예방 또는 지연을 필요로 하는 대상체에게 유효량의 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 뇌 조직 부피를 증가시키거나, 또는 뇌 조직 부피의 손실을 예방 또는 지연시키는 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 방법이 우측 측중격, 좌측 피각, 좌측 내후각 피질, 우측 피각, 우측 중심후엽, 좌측 조거주위, 우측 편도체, 좌측 설상부 및 좌측 설측으로부터 선택된 하나 이상의 뇌 영역에서, 뇌 조직 부피의 증가, 또는 뇌 조직 부피의 손실의 예방 또는 지연을 초래하는 것인 방법.

청구항 24

제22항 또는 제23항에 있어서, 방법이 실행 기능과 연관된 하나 이상의 뇌 영역에서 증가된 뇌 조직 부피를 초래하는 것인 방법.

청구항 25

제22항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 뇌 영역에서 뇌 조직 부피의 증가가, 기능적 자기 공명 영상화 (fMRI)를 사용하여 제시된 바와 같이, 하나 이상의 뇌 영역 내에서 신경 연결성의 향상을 동반하는 것인 방법.

청구항 26

제22항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 방법이 전체 뇌 조직 부피의 증가를 초래하는 것인 방법.

청구항 27

제22항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물의 대상체 및/또는 투여가 제6항 내지 제13항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 것인 방법.

청구항 28

제22항 내지 제27항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 방법에서 사용하기 위한 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물.

청구항 29

제22항 내지 제27항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 방법에서 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물의 용도.

청구항 30

대상체에서 리소좀 축적 질환과 연관된 신경계 장애의 진행 또는 퇴행을 모니터링하는 방법이며, 여기서 대상체는 대상체에게 유효량의 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화합물을 투여하는 것을 포함하는 치료를 받고 있으며; 상기 방법은, 예를 들어, 부피 자기 공명 영상화 (vMRI)를 사용하여, 치료 과정 동안 일정 기간에 걸쳐 대상체의 뇌 조직 부피를 측정하는 것, 및 상기 기간에 걸쳐 뇌 조직 부피의 임의의 변화 정도를 평가하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 기간이 3개월 내지 24개월, 예를 들어 3개월 내지 12개월, 3개월 내지 6개월, 6개월 내지 24개월, 6개월 내지 18개월, 6개월 내지 12개월, 12개월 내지 24개월, 또는 12 내지 18개월인 방법.

청구항 32

제30항 또는 제31항에 있어서, 상기 기간에 걸쳐 관찰된 전체 뇌 부피의 증가의 감소 또는 부재가 있는 경우, 방법이 대상체에게 투여된 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물의 투여량을 증가시켜 치료를 변형시키는 것 및 증가된 투여량으로 변형된 치료 과정에 걸쳐 추가 기간 후 뇌 조직 부피의 임의의 변화 정도를 재평가하는 것을 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 33

제30항 또는 제31항에 있어서, 상기 기간에 걸쳐 관찰된, 하기 뇌 영역: 우측 측중격 영역, 좌측 피각, 좌측 내후각 피질, 우측 피각, 우측 중심후엽, 좌측 조거주위, 우측 편도체, 좌측 설상부, 및 좌측 설측 중 3개 이상에서 부피 증가의 감소 또는 부재가 있는 경우, 방법이 대상체에게 투여된 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물의 투여량을 증가시켜 치료를 변형시키는 것 및 증가된 투여량으로 변형된 치료 과정에 걸쳐 추가 기간 후 뇌 조직 부피의 임의의 변화 정도를 재평가하는 것을 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 34

제30항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물의 대상체 및/또는 투여가 제6항 내지 제13항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 것인 방법.

청구항 35

제30항 내지 제34항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 방법에서 사용하기 위한 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화합물.

청구항 36

제30항 내지 제34항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 방법에 따른 치료를 위한 의약의 제조에 있어서 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화합물의 용도.

청구항 37

리소좀 축적 질환과 연관된 신경계 장애가 발생할 위험이 있는 대상체에서 상기 신경계 장애의 발병을 평가하는 방법이며, 하기 단계를 포함하며:

a) 대상체의 뇌 조직 부피를 측정하고 (예를 들어, vMRI를 사용함) 참조 표준에 대해 비교하여 뇌 조직 부피가 참조 표준보다 더 낮은지 여부를 평가하는 단계;

b) 단계 (a)에서 확인된 뇌 조직 부피가 참조 표준보다 더 낮은 경우, 상기 신경계 장애의 발병을 확인하는 단계;

임의로 c) 대상체에게 유효량의 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 투여함으로써 대상체의 치료를 시작하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 대상체에게 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 39

제37항 또는 제38항에 있어서, 대상체가 이미글루세라제로 공동 치료를 받는 것인 방법.

청구항 40

제37항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화합물로의 임의적 임의적 치료 개시 전에 효소 대체 요법 (예를 들어, 이미글루세라제, 벨라글루세라제, 및/또는 탈리글루세라제)을 투여받은 것인 방법.

청구항 41

제37항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화합물로의 임의적 요법을 시작하기 전에 (임의로 안정적인 용량으로) 적어도 6개월 동안 이미글루세라제 요법을 투여받은 것인 방법.

청구항 42

제37항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체를 ERT 요법 (예를 들어, 이미글루세라제, 벨라글루세라제, 또는 탈리글루세라제)으로부터 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화합물로의 임의적 치료로 전환하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 43

제37항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 여성의 경우 적어도 11 g/dL 및 남성의 경우 적어도 12 g/dL의 헤모글로빈 수준; 적어도 100,000/입방 밀리미터의 혈소판 수; 정상 (MN)의 10배 미만의 비장 부피; 및/또는 1.5 MN 미만의 간 부피를 갖는 것인 방법.

청구항 44

제37항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체의 뇌 조직 부피를 측정하는 것이 뇌 양전자 방출 단층촬영 (PET) 또는 부피 자기 공명 영상화 (vMRI)에 의한 것인 방법.

청구항 45

제37항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 참조 표준보다 더 낮은 뇌 조직 부피를 갖는 것으로 밝혀진 것인 방법;

청구항 46

제37항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 참조 표준에 대한 비교가 대상체가 우측 측중격, 좌측 피각, 좌측 내후각 피질, 우측 피각, 우측 중심후엽, 좌측 조거주위, 우측 편도체, 좌측 설상부, 및 좌측 설측으로부터 선택된 하나 이상의 뇌 영역에서 더 낮은 뇌 조직 부피를 가짐을 나타내는 것인 방법.

청구항 47

제37항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 참조 표준에 대한 비교가 대상체가 실행 기능과 연관된 하나 이상의 뇌 영역에서 더 낮은 뇌 조직 부피를 가짐을 나타내는 것인 방법.

청구항 48

제37항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 참조 표준에 대한 비교가 대상체가, 예를 들어, 기능적 자기 공명 영상화 (fMRI)를 사용하여 제시된 바와 같이, 신경 연결성의 손실이 존재하는 것으로 평가되는 하나 이상의 뇌 영역에서 더 낮은 뇌 조직 부피를 가짐을 나타내는 것인 방법.

청구항 49

제37항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 참조 표준에 대한 비교가 대상체가 더 낮은 전체 뇌 조직 부피를 가짐을 나타내는 것인 방법.

청구항 50

제37항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체의 뇌 조직 부피가, 뇌 조직 부피의 변화를 평가하기 위해 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화합물로의 처리가 시작된 후, 간헐적으로 또는 정기적으로, 예를 들어, 매주, 매월, 2, 3, 4, 6, 9, 12개월마다 등으로 복수회 측정되는 것인 방법.

청구항 51

제37항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물의 대상체 및/또는 임의적 투여가 제6항 내지 제13항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 것인 방법.

청구항 52

제37항 내지 제51항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 방법에서 사용하기 위한 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화합물.

청구항 53

제37항 내지 제52항 중 어느 한 항의 방법에 따른 치료를 위한 의약의 제조에 있어서 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화합물의 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은, 임의로 효소 대체 요법과 조합하여, 화학식 (I)의 퀴누클리딘 화합물을 사용하여, 예를 들어, 리소좀 축적 질환과 연관된 특정한 증상 및 장애를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 대상체에서 대상체의 뇌 내의 신경 연결성을 향상시키거나, 뇌 조직 부피를 증가시키거나, 또는 뇌 조직 부피의 손실을 예방 또는 지연시킨다. 본 발명은 또한 대상체의 뇌 조직 부피를 측정하는, 리소좀 축적 질환과 연관된, 신경계 장애의 진행 또는 퇴행을 모니터링하거나, 또는 신경계 장애의 발병을 평가하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

리소좀 축적 질환

[0003]

리소좀 축적 질환 (LSD)은 리소좀 기능의 결함에 의해 야기되는 약 50종의 희귀 유전 대사 질환의 군이다. 일반적으로, LSD를 가진 환자는 기질 대사를 담당하는 효소의 결핍 또는 결함으로 인해, 또는 적절한 효소 기능에 필요한 효소 활성화제의 결핍으로 인해 리소좀에 유해한 수준의 기질 (즉, 저장된 물질)을 축적한다. 대부분의 LSD는, 대개 지질 또는 당단백질의 대사에 관여하는 효소에 대한 단일 효소 결함 또는 결핍에 의해 야기된다. 보다 통상의 LSD의 일부는 고셔병, 파브리병 및 니만-픽병 (C형)을 포함한다. 고셔병, 파브리병 및 니만-픽병은 스펙고지질증의 예이다. 이들 질환 각각은 기저의 유전적 결함에 의해 직접적으로 또는 간접적으로 야기되는 여러 가지 증상과 연관이 있다. 결과적으로, 각각의 질환과 연관된 증상 또는 장애가 상이한 치료 방법으로 효과적으로 치료될 수 있는지 예측하는 것이 종종 어렵다. 몇몇 LSD에서 통상 나타나는 증상은 단속성 안구 운

동의 변화, 인지 기능장애, 및 보행 장애, 예컨대 운동실조를 포함한다. 이들 증상은 고셔병 (예를 들어, 3형)과 니만-픽병 (C형)에서 특히 통상적이다.

[0004] 고셔병 (GD)은 희귀, 상염색체 열성 리소좀 축적 질환이다. GD 환자는 베타-글루코세레브로시다제로도 공지된 글루코실세라미다제 (GC)를 코딩하는 *GBA1* 유전자에 돌연변이를 갖는다. 이 효소는 글루코실세라미드 (GLC; 글루코세레브로시다제로도 공지됨)를 글루코스글루코스와 세라미드로 분해하는 것과 같이 글리코스핑고리피드를 그의 구성요소로 분해하는 것을 담당한다. 단핵구 및 대식세포는 GLC를 함유한 리소좀의 특히 높은 함량을 가지며, GD 환자에서 이들 세포는 확대되어 독성 농도의 GLC를 축적한다. 이들 소위 "고셔 세포"는 골, 골수, 비장, 간, 폐 및 뇌를 포함한, 몇몇 기관에 축적된다. 전신적으로, 이는 비장종대, 간비대, 빈혈, 혈소판감소증, 백혈구감소증, 골감소증, 골괴사증, 및 기타 병리학적 이상을 초래한다.

[0005] 고셔병에는 발병 연령, 중증도, 및 신경학적 징후의 존재가 상이한 세 가지 하위유형이 있다. 비-뉴런병증성 GD인 1형 고셔병 (GD-1)은 진단 시 중위 연령이 28세이고, 기대 수명이 약간 감소하는 가장 통상의 형태이다. GD-1에서, GC 효소는 일부 기능을 유지하며, 어떤 신경학적 병발도 없다. 2형 GD (GD-2)는 급성 뉴런병증성 GD이며, 영아기 동안 진단되고, 중증 신경학적 병발, 및 대개 생후 첫 2년 이내에 사망한다. 2형 환자의 GC 효소는 GD-1과 비교하여 기능이 더 심하게 손상된다. 3형 GD (GD-3)는 만성 뉴런병증성 GD이며, 소아기 동안 진단되고, 점차적으로 신경학적 병발이 악화되고, 기대 수명은 대개 30세 이하이다. GD-3의 증상은 비장 및 간 이상, 피로, 출혈, 발작 및 핵상 주시 마비를 포함한다. GD-3 환자의 신경학적 징후는 질환의 경과에 따라 점차적으로 발전한다. 더 쇠약해지는 양상 중 하나는, 단속성 안구 운동을 제어하는 신경 경로의 결함인 주시 마비이다. 상기 질환의 초기 단계 동안, 수평 단속운동의 둔화가 존재한다. 상기 질환은 다양한 정도의 수직 단속성 마비와 함께 완전한 수평 단속성 마비로 진행된다. VOR은 GD-3 환자에서 또한 손상될 수 있다. 상기 질환의 이들 양상은 GD-3 환자의 삶의 질에 심대한 영향을 미치며 교육 및 고용 전망을 저해할 수 있다.

[0006] 기존의 GD-1 및 GD-3 치료제는 이미글루세라제, 벨라글루세라제, 또는 탈리글루세라제를 사용하는 재조합 효소 대체 요법 (ERT), 및 미글루스타트 또는 엘리글루스타트를 사용하는 기질 감소 요법 (SRT)에 제한되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Lunawati L. Bennett & Chris Fellner, *Pharmacotherapy of Gaucher Disease: Current and Future Options*, P&T 43(5): 274-280, 309 (2018)]을 참조한다. 선두적인 치료 요법인 이미글루세라제는 중국 햄스터 난소 세포에서 제조되고 1-2주마다 느린 정맥 주사 (전경적으로 1-2시간에 걸쳐)에 의해 투여되는 인간 GC의 재조합 버전이다. 이는 미국에서 1998 이래로 이용가능하다. 벨라글루세라제는 또 다른 재조합 인간 GC 유사체이며, 이는 섬유육종 세포주에서 제조되었으며, 2010년에 FDA 승인을 받았다. 탈리글루세라제는 유사하게, 유전자 변형 당근 식물 뿌리 세포를 사용하여 제조되었으며, 2012 이래로 승인되었다. 이들 치료법은 모두 병원이나 기타 의료 환경에서 IV 투여를 필요로 하며 재조합 효소는 혈액-뇌 장벽을 가로지르지 않고, 따라서, GD의 신경학적 증상을 치료할 수 없다. 따라서, 이들 ERT 요법이 GD-1 환자를 치료하는데 효과적인 것으로 입증되어 있지만, GD-3 환자에서는 이들은 상기 질환의 비-신경학적 증상을 치료하는데에만 효과적이다.

[0007] 기질-감소 요법은 GD를 치료하는 대안적 접근법이다. 이 요법의 목표는 GLC 합성을 담당하는 효소를 억제하여 GLC의 축적을 감소시키는 것이다. UDP-글루코스 세라미드 신타제로도 공지된 글루코실세라미드 신타제 (GCS)는, 세라미드의 초기 글리코실화 단계를 촉매하여 글루코실세라미드를 형성하는 효소이다.

[0008] GCS 억제제는 당지질 축적 질환 및 고셔병을 포함한 리소좀 축적 질환을 포함한 여러 가지의 질환의 치료를 위해 제안되었다. 예를 들어, WO 2005/068426 (악텔리온 판. 리미티드(Actelion Pharm. Ltd.))을 참조한다. 미글루스타트 (자베스카(Zavesca))는 이미노글루코스 GCS 억제제이다. 이는 N-알킬화 이미노당이며 효소의 활성 부위에 결합하는 GCS의 가역적 경쟁 억제제로서 작용한다. 이는 GD, GD-2 및 GD-3의 뉴런병증성 형태를 치료하기 위해 개발되었지만, FDA는 이를 경증 내지 중증도의 GD-1을 가진 환자의 치료에만 승인하였으며, 2차 요법으로서만 승인하였다 (환자는 ERT 치료를 받을 수 없어야 함). 미글루스타트는 혈액-뇌장벽을 가로지르지만, 임상 시험에서 GD-3의 신경학적 징후를 치료하는데 효과가 없는 것으로 밝혀졌다. 엘리글루스타트는 또한 GCS 억제제이며, 이는 세라미드의 유사체이다. 이는 GD-1 환자의 전신 증상 치료에 대해서만 FDA 승인을 받았다.

[0009] C형 니만-픽병 (NPC)은 또한 리소좀 축적 질환이다. 비록 그의 원인은 고셔병과 상당히 상이하며, 일부 면에서는, 최종 결과는 유사하다. NPC는 *NPC1* 또는 *NPC2* 유전자의 돌연변이에 의해 야기된다. NPC1은 리소좀 후 막 적지로 콜레스테롤의 세포내 트래픽킹을 매개하는 막 단백질이다. 구체적으로, NPC1은 NPC2와 협력하여 엔도솜/리소좀 구획으로부터 콜레스테롤의 배출을 촉진한다. 후기 엔도솜/리소좀의 내강의 저밀도 지단백질로부터 방출된 에스테르화되지 않은 콜레스테롤은 NPC2에 의해 NPC1의 콜레스테롤-결합 포켓으로 전달된다. NPC 환자의 대략 95%는 *NPC1*에 돌연변이를 가지며, 한편 나머지 대부분은 *NPC2*에 돌연변이를 가진다. 이러한 방해된 콜레

스테롤 트래픽킹의 효과 중 하나는 간, 비장 및 뇌 세포에 콜레스테롤과 글리코스핑고리피드 (GLC 포함)의 축적이다. GD3와 같은 NPC의 특징 중 하나는 수평 및 수직 단속성 마비를 포함한 핵상 주시 마비의 점진적인 발달이다.

[0010] 단속성 주시 마비와 통상적으로 연관된 질환 및 장애의 또 다른 군은 GM2-강글리오시드증 (예컨대 테이 삭스병, 샌드호프병 및 AB 변이형 GM2 강글리오시드증)을 포함한다.

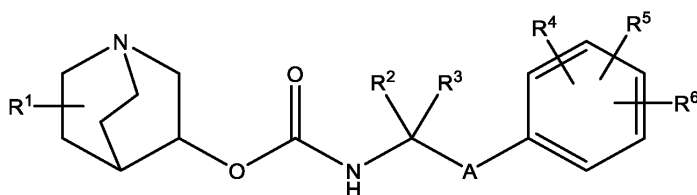
[0011] GM2 강글리오시드증은, 고셔병과 유사하게, 글리코스핑고리피드 대사의 유전적 결함에 의해 특징지어지는 리소좀 축적 질환이다. GM2 강글리오시드증은 GM2를 GM3으로 분해하는 것을 담당하는, 효소 헥소사미니다제 A 및/또는 그의 보조-인자 GM2 활성화제 단백질의 결함에 의해 특징지어진다. GM2 및 GM3은 글루코실세라미드가 세라미드로 분해되는 동일한 대사 경로의 일부인 관련 강글리오시드이다. 이와 같이, GM3은 세라미드의 글루코실세라미드로의 전환 (GLC에 의해)으로 시작하여, 이어서 갈락토실-글루코실세라미드로의 전환, 이어서 GM3 (N-아세틸- α -뉴라미딜-갈락토실-글루코실세라미드)으로의 전환, 이어서 GM2 (N-아세틸-갈락토실 N-아세틸- α -뉴라미딜-갈락토실-글루코실세라미드)로의 전환의 단계적 과정에 의해 제조된다. 따라서 GM2 강글리오시드증의 특징인 GM2의 병리학적 축적은 글루코실세라미드의 초기 합성 단계를 억제하는 GCS 억제제에 의해 개선될 수 있다.

[0012] 본원에 기재된 퀴누클리딘 화합물은 효소 글루코실세라미드 신타제 (GCS)의 억제제로서 활성을 갖는다. 이들 화합물은 일반적으로 리소좀 축적 질환 예컨대 파브리병, 고셔병 및 니만-픽병의 치료에 유용한 것으로 개시되어 있다. 예를 들어, WO 2012/129084 및 U.S. 2016/0361301을 참조한다.

[0013] 3형 고셔병과 연관된 신경계 증상을 완화 또는 관리하는데 효과적인 치료제를 개발하는 것이 관련 기술분야에 실질적으로 필요하다.

발명의 내용

[0014] 본 발명은 화학식 (I)에 따른 퀴누클리딘 화합물 (화합물 1), 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물에 관한 것이다.



(I)

[0015]

[0016] 여기서:

[0017] R¹은 수소, 할로젠 (예를 들어, 플루오린), 시아노, 니트로, 히드록시, 티오, 아미노, C₁₋₆-알킬 (예를 들어, 메틸 또는 에틸), C₂₋₆-알케닐, C₂₋₆-알키닐, C₁₋₆-알킬옥시, C₂₋₆-알케닐옥시, 및 C₂₋₆-알키닐옥시로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬옥시, 알케닐옥시, 또는 알키닐옥시는 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, 티오, 및 아미노로부터 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 또는 3개)의 기로 임의로 치환되고;

[0018] R² 및 R³은 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 또는 3개)의 할로젠에 의해 임의로 치환된 C₁₋₃-알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R² 및 R³은 1개 이상 (예를 들어, 1 또는 2개)의 할로젠에 의해 임의로 치환된, 시클로프로필 또는 시클로부틸 기를 함께 형성하고;

[0019] R⁴, R⁵, 및 R⁶은 각각 수소, 할로젠, 니트로, 히드록시, 티오, 아미노, C₁₋₆-알킬, 및 C₁₋₆-알킬옥시로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 알킬옥시는 할로젠, 히드록시, 시아노, 및 C₁₋₆-알킬옥시로부터 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 또는 3개)의 기에 의해 임의로 치환되고;

[0020] A는 할로젠, 히드록시, 티오, 아미노, 니트로, C₁₋₆-알콕시 또는 C₁₋₆-알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환된, 5- 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴 기이다.

- [0021] 제1 측면에서, 본 출원은 대상체, 예컨대 리소좀 축적 질환과 연관된, 운동실조를 포함한, 인지 기능장애 및/또는 보행 이상의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 퀴누클리딘 화합물, 예를 들어 화학식 (I)에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 리소좀 축적 질환과 연관된, 운동실조를 포함한 인지 기능장애 및/또는 보행 이상의 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 다른 측면에서, 본 출원은 리소좀 축적 질환과 연관된, 운동실조를 포함한, 인지 기능장애 및/또는 보행 이상의 치료 또는 예방을 위한, 및/또는 리소좀 축적 질환과 연관된, 운동실조를 포함한, 인지 기능장애 및/또는 보행 이상의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조를 위한, 본원에 기재된 퀴누클리딘 화합물의 용도를 추가로 제공한다.
- [0022] 제2 측면에서, 본 출원은 대상체, 예컨대 뇌 내의 신경 연결성의 향상을 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 퀴누클리딘 화합물, 예를 들어 화학식 (I)에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체의 뇌 내의 신경 연결성을 향상시키는 방법을 제공한다. 다른 측면에서, 본 출원은 대상체의 뇌 내의 신경 연결성을 향상시키기 위한, 및/또는 대상체의 뇌 내의 신경 연결성을 향상시키기 위한 의약의 제조를 위한, 본원에 기재된 바와 같은 퀴누클리딘 화합물의 용도를 추가로 제공한다.
- [0023] 제3 측면에서, 본 출원은 대상체, 예컨대 뇌 조직 부피의 증가, 또는 뇌 조직 부피의 손실의 예방 또는 지연을 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 퀴누클리딘 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 뇌 조직 부피를 증가시키거나, 또는 뇌 조직 부피의 손실을 예방 또는 지연시키는 방법을 제공한다. 다른 측면에서, 본 출원은 뇌 조직 부피의 증가, 또는 뇌 조직 부피의 손실의 예방 또는 지연을 필요로 하는 대상체에서, 뇌 조직 부피를 증가시키거나, 또는 뇌 조직 부피의 손실을 예방 또는 지연시키는데 사용하기 위한, 및/또는 본원에 기재된 퀴누클리딘 화합물 및/또는 뇌 조직 부피의 증가, 또는 뇌 조직 부피의 손실의 예방 또는 지연을 필요로 하는 대상체에서, 뇌 조직 부피를 증가시키거나, 또는 뇌 조직 부피의 손실을 예방 또는 지연시키기 위한 의약의 제조를 위한 본원에 기재된 퀴누클리딘 화합물을 추가로 제공한다.
- [0024] 제4 측면에서, 본 출원은 대상체에서 리소좀 축적 질환과 연관된 신경계 장애의 진행 또는 퇴행을 모니터링하는 방법이며, 여기서 대상체는 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 퀴누클리딘 화합물, 예를 들어, 화합물 (I)의 화합물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 치료를 받고 있으며; 상기 방법은 예를 들어, 부피 자기 공명 영상화 (vMRI)를 사용하여, 치료 과정 동안 일정 기간에 걸쳐 대상체의 뇌 조직 부피를 측정하는 것, 및 상기 기간에 걸쳐 뇌 조직 부피의 임의의 변화 정도를 평가하는 것을 포함하는 것인 방법을 제공한다.
- [0025] 제5 측면에서, 본 출원은 리소좀 축적 질환과 연관된 신경계 장애가 발생할 위험이 있는 대상체에서 상기 신경계 장애의 발병을 평가하는 방법이며, 상기 방법은 a) 대상체의 뇌 조직 부피를 측정하고 (예를 들어, vMRI를 사용함) 참조 표준에 대해 비교하여 뇌 조직 부피가 참조 표준보다 더 낮은지 여부를 평가하는 단계; 및 b) 단계 (a)에서 확인된 뇌 조직 부피가 참조 표준보다 더 낮은 경우, 상기 신경계 장애의 발병을 확인하는 단계를 포함하며; 방법은 임의로 c) 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 퀴누클리딘 화합물, 예를 들어, 화합물 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 투여함으로써 대상체의 치료를 시작하는 단계를 추가로 포함하는 것인 방법을 제공한다.
- [0026] 본원에 개시된 화합물, 조성물 및 방법의 추가 특색 및 이점은 하기 상세한 설명으로부터 명백할 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0027] 본 개시내용의 구체적 실시양태가 이제 제법 및 반응식을 참조하여 기재될 것이긴 하지만, 이러한 실시양태는 단지 예시에 불과하고 본 개시내용의 원리의 적용을 나타낼 수 있는 소수의 많은 가능한 구체적 실시양태에 불과하다는 것을 이해하여야 한다. 다양한 변화 및 수정은 본 개시내용의 이점을 고려해 볼 때 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이고 첨부된 청구범위에 추가로 정의된 바와 같이 본 개시내용의 사상 및 범위 내에 있는 것으로 간주된다.
- [0028] 정의
- [0029] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 개시내용이 속하는 관련 기술분야의 통상의 지식을 가진 자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것들과 유사하거나 등가인 임의의 방법 및 물질이 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있긴 하지만, 예시적인 방법, 장치, 및 물질이 이제 기재된다. 본원에 인용된 모든 기술 및 특허 간행물은 그 전문이 참조로 본원에 포함된다. 본원의 어떠한 내용도 본 발명이 선행 발명으로 인해 이러한 개시내용보다 선행할 자격이 없음을 인정하는 것으로

해석되어서는 안된다.

- [0030] 본 개시내용의 실시는 달리 지시되지 않는 한, 관련 기술분야의 기술 내에 있는, 조직 배양, 면역학, 분자 생물학, 미생물학, 세포 생물학, 및 재조합 DNA의 통상적인 기술을 사용할 것이다.
- [0031] 범위를 포함한, 모든 숫자 지정, 예를 들어, pH, 온도, 시간, 농도, 분자량은 적절한 경우 0.1 또는 1.0의 증분으로 변경되는 (+) 또는 (-) 근사치이다. 항상 명시적으로 언급된 것은 아니긴 하지만, 모든 숫자 지정은 용어 "약" 앞에 온다는 것을 이해하여야 한다. 또한, 항상 명시적으로 언급된 것은 아니긴 하지만, 본원에 기재된 시약은 단지 예시적이며 이와 등가물이라는 것이 관련 기술분야에 공지되어 있음을 이해하여야 한다.
- [0032] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "임의로 치환된"은 어구 "비치환되거나 또는 예 의해 치환된"과 동등한 의미이다.
- [0033] 본원에 사용된 바와 같이, "치료 또는 예방 방법에서" (예를 들어, 어구 "통증을 치료 또는 예방하는 방법에서"에서)는 어구 "의 치료 또는 예방에서" (예컨대 어구 "통증의 치료 또는 예방에서"에서)와 등등한 의미이다.
- [0034] 명세서 및 청구범위에 사용된 바와 같이, 단수 형태는 문맥이 달리 명시하지 않는 한 복수 지시대상을 포함한다. 예를 들어, 용어 "세포"는 그의 혼합물을 포함한, 복수개의 세포를 포함한다. 구체적으로 언급되거나 문맥상 명백하지 않는 한, 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "또는"은 포괄적인 것으로 이해된다. 용어 "포함한"은 본원에 어구 "포함하나 이에 제한되지 않는"을 의미하고, 이와 상호교환적으로 사용된다.
- [0035] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "포함하는" 또는 "포함하다"는 조성물 및 방법이 인용된 요소를 포함하나, 다른 것을 배제하지 않는 것을 의미하도록 의도된다. 조성물 및 방법을 정의하는데 사용되는 경우 "로 본질적으로 이루어진"은 명시된 목적을 위한 조합에 대해 임의의 본질적으로 중요한 다른 요소를 배제하는 것을 의미한다. 따라서, 본원에 정의된 바와 같은 요소로 본질적으로 이루어진 조성물은 단리 및 정제 방법으로부터 미량 오염물 및 제약상 허용되는 담체, 예컨대 인산염 완충 식염수, 보존제 등을 배제하지 않을 것이다. "로 이루어진"은 다른 성분의 미량 원소 초과를 배제하고 본 발명의 조성물을 투여하기 위한 실질적인 방법 단계 또는 조성물을 생성하거나 의도된 결과를 달성하기 위한 공정 단계를 의미할 것이다. 이들 전환 용어 각각에 의해 정의된 실시양태는 본 발명의 범위 내에 있다. 본원에 용어 "포함하는"의 용도는 "로 본질적으로 이루어진" 및 "로 이루어진"을 포괄하도록 의도된다.
- [0036] "대상체", "개체", 또는 "환자"는 본원에 상호교환적으로 사용되며, 척추동물, 예컨대 포유동물을 지칭한다. 포유동물은 무린, 래트, 토끼, 유인원, 소, 양, 돼지, 개, 고양이, 농장 동물, 스포츠 동물, 애완동물, 말, 영장류, 및 인간을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 한 실시양태에서, 포유동물은 말, 개, 및 고양이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 포유동물은 인간, 예를 들어, 특정한 질환 또는 장애, 예컨대 고셔병 (예를 들어, GD-3) 또는 C형 니만-픽병을 앓고 있는 인간이다.
- [0037] "투여하는"은 작용제가 대상체의 신체 내부에 있게 하는 방식으로 작용제 또는 상기 작용제를 함유하는 조성물을 대상체에게 제공하는 수단으로서 본원에 정의된다. 이러한 투여는 경구, 경피에 의해 (예를 들어, 질, 직장, 구강 점막), 주사 (예를 들어, 피하, 정맥내, 비경구, 복강내, CNS 내로), 또는 흡입에 의해 (예를 들어, 경구 또는 비강)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 임의의 경로에 의할 수 있다. 제약 제제는 물론 각각의 투여 경로에 적합한 형태로 제공된다.
- [0038] 질환을 "치료하는" 또는 질환의 "치료"는 일반적으로, (1) 질환을 억제하는 것, 즉, 질환 또는 그의 임상 증상의 진행을 억제하거나 감소시키는 것; 및/또는 (2) 질환을 경감시키는 것, 즉, 질환 또는 그의 임상 증상의 퇴행을 야기하는 것을 포함한다.
- [0039] 본원에 사용된 바와 같이, "치료하는" 및 "치료"는 또한 인지 기능장애 및/또는 보행 이상의 역전 또는 이러한 증상의 안정화를 지칭한다. 이는 본원에 기재된 질환 및 장애가 진행성 장애이기 때문이고-치료의 부재 하에, 환자의 상태는 계속 악화될 것이다. 예를 들어, 질환의 과정에서 초기에, 환자는 경증 인지 기능장애 및/또는 보행 이상을 앓고 있을 수 있으나, 질환이 진행됨에 따라, 환자는 보다 중증 증상을 발생할 수 있다. 따라서 치료는 이러한 점진적인 악화의 둔화 (예를 들어, 안정화), 뿐만 아니라 이러한 점진적인 악화의 역전 (예를 들어 개선)을 둘 다 포함한다.
- [0040] 질환을 "예방하는" 또는 질환의 "예방"은 일반적으로 질환에 걸리기 쉬울 수 있으나 아직 질환의 증상을 경험하거나 나타내지 않는 환자에서 질환의 임상 증상이 발생하지 않도록 하는 것을 포함한다.
- [0041] 본원에 사용된 바와 같이, "예방하는" 또는 "예방"은 또한 본원에 기재된 질환 또는 장애를 갖는 것으로 의심되

거나 진단된 환자에서 인지 기능장애 및/또는 보행 이상의 발생의 예방을 포함한다. 본원에 기재된 질환 및 장애는 진행성 장애이기 때문에, 상이한 징후 및 증상은 질환이 진행됨에 따라 점진적으로 나타날 수 있다. 따라서, 예를 들어, 인지 기능장애 및/또는 보행 이상이 발생하기 시작하기 전에 환자는 GD-3 또는 NPC로 진단될 수 있다. 이러한 환자에서, 본원에 기재된 치료 방법은 인지 기능장애 및/또는 보행 이상이 발생하는 것을 예방하는데 효과적일 수 있다.

[0042] 용어 "마비"는 "불수"와 동의어이며 하나 이상의 골격근의 운동 기능의 임의의 상실 정도를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "마비"는 따라서 완전 마비, 즉 완전 불수, 뿐만 아니라 부분 마비를 둘 다 포함한다. 완전한 마비는 근육 또는 근육의 군, 예를 들어 외안근이 수축 능력을 상실하였음을 의미한다. 이와 같이, 영향을 받은 눈 또는 눈들이 움직일 수 없을 수 있다. 부분 마비는 움직임의 억제, 움직임의 둔화, 또는 움직임의 다른 결함으로서 나타날 수 있다. 이들은 운동 범위의 상실을 포함할 수 있다. 단속운동에 적용되는 바와 같이, 이는 단속운동 개시의 억제 (예를 들어, 자극에 대한 반응), 단속운동의 빈도의 변화, 단속운동의 최고 속도, 단속운동의 진폭 변화, 단속운동 사이의 잠복기의 변화, 및/또는 시선을 유지하거나 시선을 이동하는 능력의 상실을 포함할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 일부 실시양태에서, 마비는 안근마비 및 눈근육마비를 포함한다. 이와 같이, 상기 용어는 외안근의 약화 및 불수를 둘 다 포함한다. 외안근은 눈의 상직근, 하직근, 내직근, 외측직근, 하사근 및 상사근 중 어느 하나 이상을 포함한다. 약화 및/또는 불수는 수평 운동, 수직 운동 또는 회전 운동 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0043] 용어 "치료"와 관련하여 용어 "앓고 있는"은 질환으로 진단받은 환자 또는 개체를 지칭한다. 용어 "예방"과 관련하여 용어 "앓고 있는"은 질환에 걸리기 쉬운 환자 또는 개체를 지칭한다. 환자는 또한 그의 가족 혈통의 질환 이력 때문에 또는 질환과 연관된 유전적 돌연변이의 존재 때문에 질환을 "앓을 위험이 있는" 것으로 지칭될 수 있다. 질환의 위험이 있는 환자는 질환의 특징적인 병리의 전부 또는 일부가 아직 발생하기 않았다.

[0044] 뇌 조직 부피를 증가시키는 방법과 관련하여 용어 "증가시키는"는 적어도 하나, 바람직하게는 복수개의, 개별 뇌 조직 영역의 부피를 증가시키는 것을 의미하며 전형적으로 전체 뇌 조직 부피 (즉, 대상체의 뇌 조직의 총 부피)의 증가를 동반한다.

[0045] "유효량" 또는 "치료 유효량"은 유익하거나 원하는 결과를 달성하기에 충분한 양이다. 유효량은 하나 이상의 투여, 적용 또는 투여량으로 투여될 수 있다. 이러한 전달은 개별 투여 단위가 사용되는 기간, 치료제의 생체이용률, 및 투여 경로를 포함한 다수의 변수에 따라 달라진다. 그러나, 임의의 특정한 대상체에 대한 본 발명의 치료제의 구체적 용량 수준은, 예를 들어, 사용된 구체적 화합물의 활성, 대상체의 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 및 식이, 투여 시간, 배설 속도, 약물 조합, 및 치료되는 특정한 장애의 중증도 및 투여 형태를 포함한 다수의 요인에 의존하는 것이 이해된다. 치료 투여량은 일반적으로 안전성 및 효능을 최적화하기 위해 적정할 수 있다. 전형적으로, 시험관내 및/또는 생체내 시험으로부터의 투여량-효과 관계는 초기에 환자 투여를 위한 적절한 용량에 대한 유용한 지침을 제공할 수 있다. 일반적으로, 시험관내에서 효과적인 것으로 밝혀진 농도에 상응하는 혈청 수준을 달성하는데 효과적인 양의 화합물을 투여하기를 원할 것이다. 이들 파라미터의 결정은 관련 기술분야의 기술 내에 충분히 있다. 이들 고려사항, 뿐만 아니라 효과적인 제제 및 투여 절차도 관련 기술분야에 널리 공지되어 있으며 표준 교과서에 기재되어 있다. 이 정의와 일치하여, 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료 유효량"은 생체외, 시험관내, 또는 생체내에서, 본원에 (예를 들어, 하기 방법 1 중 어느 하나에) 기재된 질환 또는 장애와 연관된 하나 이상의 증상을 치료하기 (예를 들어, 개선하기)에 충분한 양이다.

[0046] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "제약상 허용되는 부형제"는 담체 예컨대 인산염 완충 식염수 용액, 물, 및 에멀전 오일/물 또는 물/오일 에멀전, 및 다양한 유형의 습윤제를 포함한, 표준 제약 부형제 중 어느 하나를 포괄한다. 제약 조성물은 또한 안정제 및 보존제를 포함할 수 있다. 담체, 안정제, 및 아주반트의 예에 대해서는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences (20th ed., Mack Publishing Co. 2000)]을 참조한다.

[0047] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "전구약물"은 활성 약물을 방출하기 위해 유기체 내에서, 자발적 또는 효소적 생체변환을 필요로 하는 모 약물 분자의 약리학적 유도체를 의미한다. 예를 들어, 전구약물은 특정 대사 조건 하에 절단가능한 기를 갖는 본원에 기재된 퀴누클리딘 화합물의 변이체 또는 유도체이며, 이는 절단될 때 본원에 기재된 퀴누클리딘 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물이 된다. 이어서 이러한 전구약물은 생리학적 조건 하에 가용분해를 겪거나 효소적 분해를 겪을 때 생체내에서 제약상 활성이다. 본원에서 전구약물 화합물은 유기체 내에서 활성 약물을 방출하는데 필요한 생체변환 단계의 수, 및 전구체-유형 형태에 존재하는 관능기의 수에 따라 단일, 이중, 삼중 등으로 칭해질 수 있다. 전구약물 형태는 종종 포유동물 유기체에서 용해도, 조직 적합성, 또는 지연 방출의 이점을 제공한다.

- [0048] 관련 기술분야에 통상적으로 공지된 전구약물은 널리 공지된 산 유도체, 예컨대, 예를 들어, 산 화합물과 적합한 알콜의 반응에 의해 제조된 에스테르, 산 화합물과 아민의 반응에 의해 제조된 아마이드, 및 반응하여 아실화 염기 유도체를 형성하는 염기성 기를 포함한다. 다른 전구약물 유도체는 생체이용률을 향상시키기 위해 본원에 개시된 다른 특색과 조합될 수 있다. 이와 같이, 관련 기술분야의 통상의 기술자는, 예를 들어, 유리 아미노 또는 히드록시 기를 갖는 특정의 현재 개시된 화합물이 전구약물로 전환될 수 있음을 인식할 것이다. 전구약물은 아미노산 잔기, 또는 펩티드 결합을 통해 현재 개시된 화합물의 유리 아미노, 히드록시 또는 카르복실산 기에 공유적으로 연결된 2개 이상 (예를 들어, 2, 3 또는 4개)의 아미노산 잔기의 폴리펩티드 쇄를 갖는 화합물을 포함한다. 아미노산 잔기는 통상적으로 3 문자 기호에 의해 지정되는 20개의 자연 발생 아미노산을 포함하며, 4-히드록시프로린, 히드록실리신, 데모신, 이소데모신, 3-메틸히스티딘, 노르발린, 베타-알라닌, 감마-아미노부티르산, 시트룰린, 호모시스테인, 호모세린, 오르니틴 및 메티오닌 술폰을 또한 포함한다. 전구약물은 또한 본원에 개시된 상기 치환기 중 어느 하나에 공유 결합된 카르보네이트, 카르바메이트, 아마이드 또는 알킬 에스테르 모이어티를 갖는 화합물을 포함한다.
- [0049] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "제약상 허용되는 염"은 함유될 수 있는 제약 조성물의 임의의 다른 성분과 함께 임의의 결과적인 실질적인 바람직하지 않은 생물학적 효과(들) 또는 임의의 결과적인 유해한 상호작용(들) 없이 투여될 수 있는 현재 개시된 화합물의 제약상 허용되는 산 부가 염 또는 제약상 허용되는 염기 부가 염을 의미한다.
- [0050] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 " C_{1-6} -알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자 및 상응하는 수의 수소 원자로 본질적으로 이루어진 포화 선형 또는 분지형 자유 라디칼을 의미한다. 예시적인 C_{1-6} -알킬 기는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸 및 이소부틸을 포함한다. 다른 C_{1-6} -알킬 기는 본 개시내용의 이점을 고려해 볼 때 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 용이하게 명백할 것이다. 용어 " C_{1-3} -알킬", " C_{1-4} -알킬" 등은, 동등한 의미, 즉, 1 내지 3 (또는 4)개의 탄소 원자 및 상응하는 수의 수소 원자로 본질적으로 이루어진 포화 선형 또는 분지형 자유 라디칼을 갖는다.
- [0051] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 " C_{2-6} -알케닐"은 2 내지 6개의 탄소 원자 및 상응하는 수의 수소 원자로 본질적으로 이루어진 불포화 선형 또는 분지형 자유 라디칼을 의미하며, 이 자유 라디칼은 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 포함한다. 예시적인 C_{2-6} -알케닐 기는 에테닐, 프로프-1-에닐, 프로프-2-에닐, 이소프로페닐, 부트-1-에닐, 2-메틸-프로프-1-에닐, 및 2-메틸-프로프-2-에닐을 포함한다. 다른 C_{2-6} -알케닐 기는 본 개시내용의 이점을 고려해 볼 때 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 용이하게 명백할 것이다.
- [0052] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 " C_{2-6} -알키닐"은 2 내지 6개의 탄소 원자 및 상응하는 수의 수소 원자로 본질적으로 이루어진 불포화 선형 또는 분지형 자유 라디칼을 의미하며, 이 자유 라디칼은 적어도 1개의 탄소-탄소 삼중 결합을 포함한다. 예시적인 C_{2-6} -알키닐 기는 에티닐, 프로프-1-이닐, 프로프-2-이닐, 부트-1-이닐, 및 3-메틸-부트-1-이닐을 포함한다. 다른 C_{2-6} -알키닐 기는 본 개시내용의 이점을 고려해 볼 때 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 용이하게 명백할 것이다.
- [0053] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 " C_{1-6} -알킬옥시"는 1 내지 6개의 탄소 원자 (및 상응하는 수의 수소 원자) 및 산소 원자로 본질적으로 이루어진 포화 선형 또는 분지형 자유 라디칼을 의미한다. C_{1-6} -알킬옥시 기는 산소 원자를 통해 부착된다. 예시적인 C_{1-6} -알킬옥시 기는 메틸옥시, 에틸옥시, n-프로필옥시, 이소프로필옥시, n-부틸옥시, 및 이소부틸옥시를 포함한다. 다른 C_{1-6} -알킬옥시 기는 본 개시내용의 이점을 고려해 볼 때 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 용이하게 명백할 것이다. 용어 " C_{1-3} -알킬옥시", " C_{1-4} -알킬옥시" 등은 동등한 의미, 즉 1 내지 3 (또는 4)개의 탄소 원자 (및 상응하는 수의 수소 원자) 및 산소 원자로 본질적으로 이루어진 포화 선형 또는 분지형 자유 라디칼을 가지며, 여기서 상기 기는 산소 원자를 통해 부착된다.
- [0054] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 " C_{2-6} -알케닐옥시"는 2 내지 6개의 탄소 원자 (및 상응하는 수의 수소 원자) 및 산소 원자로 본질적으로 이루어진 불포화 선형 또는 분지형 자유 라디칼을 의미하며, 이 자유 라디칼은 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 포함한다. C_{2-6} -알케닐옥시 기는 산소 원자를 통해 부착된다. 예시적인 C_{2-6} -알케닐옥시 기는 에테닐옥시이고; 그 밖의 것들은 본 개시내용의 이점을 고려해 볼 때 관련 기술분야의 통상의 기술

자에게 용이하게 명백할 것이다.

- [0055] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 " C_{2-6} -알킬닐옥시"는 2 내지 6개의 탄소 원자 (및 상응하는 수의 수소 원자) 및 산소 원자로 본질적으로 이루어진 불포화 선형 또는 분지형 자유 라디칼을 의미하며, 이 자유 라디칼은 적어도 1개의 탄소-탄소 삼중 결합을 포함한다. C_{2-6} -알케닐옥시 기는 산소 원자를 통해 부착된다. 예시적인 C_{2-6} -알케닐옥시 기는 에틸닐옥시이고; 그 밖의 것들은 본 개시내용의 이점을 고려해 볼 때 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 용이하게 명백할 것이다.
- [0056] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로아릴"은 고리를 형성하는 5 또는 6개의 원자 (즉, 고리 원자)를 갖는 방향족 자유 라디칼을 의미하며, 여기서 고리 원자 중 1 내지 5개가 탄소이고 나머지 1 내지 5개의 고리 원자(들) (즉, 헤테로 고리 원자(들))는 질소, 황, 및 산소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 예시적인 5-원 헤테로아릴 기는 푸릴, 티에닐, 티아졸릴 (예를 들어, 티아졸-2-일), 피라졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피롤릴, 트리아졸릴, 이미다졸릴, 옥사디아졸릴 및 티아디아졸릴을 포함한다. 예시적인 6-원 헤테로아릴 기는 피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 피리다지닐, 1,2,4-트리아지닐, 벤조사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 및 벤즈이미다졸릴을 포함한다. 다른 헤테로아릴 기는 본 개시내용의 이점을 고려해 볼 때 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 용이하게 명백할 것이다. 일반적으로, 헤테로아릴 기는 전형적으로 탄소 원자를 통해 주 구조에 부착된다. 그러나, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 특정 다른 원자, 예를 들어, 헤테로 고리 원자가 주 구조에 부착될 수 있다는 것을 인식할 것이다.
- [0057] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "아릴"은 고리를 형성하는 5 또는 6개의 원자 (즉, 고리 원자)를 갖는 방향족 자유 라디칼을 의미하며, 여기서 모든 고리 원자는 탄소이다. 예시적인 아릴 기는 페닐 기이다.
- [0058] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "지방족"은 탄소 및 수소 원자를 함유하는, 물, 예를 들어, 1 내지 9개의 탄소 원자를 함유하는 비-방향족 화합물을 의미한다. 지방족 화합물은 직쇄 또는 분지형일 수 있고, 1개 이상의 고리 구조를 함유할 수 있으며, 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유할 수 있다 (단, 화합물은 방향족 특성을 갖는 불포화 고리 구조를 함유하지 않음). 지방족 화합물의 예는 에탄, 프로필렌, 시클로부탄, 및 시클로헥사디엔을 포함한다.
- [0059] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "할로" 및 "할로겐"은 플루오린, 염소, 브로민, 또는 아이오딘을 의미한다. 이들 용어는 상호교환적으로 사용되며 할로겐 자유 라디칼 기 또는 할로겐 원자 그 자체를 지칭할 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 이 용어가 본 개시내용에서 사용되는 맥락을 고려하여 그의 식별을 용이하게 확인할 수 있을 것이다.
- [0060] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "시아노"는 삼중 결합을 통해 질소 원자에 연결된 탄소 원자를 갖는 자유 라디칼을 의미한다. 시아노 라디칼은 그의 탄소 원자를 통해 부착된다.
- [0061] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "니트로"는 그의 질소 원자를 통해 부착된 $-NO_2$ 라디칼을 의미한다.
- [0062] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "히드록시" 및 "히드록실"은 그의 산소 원자를 통해 부착된 $-OH$ 라디칼을 의미한다. 용어 "티오"는 그의 황 원자를 통해 부착된 $-SH$ 라디칼을 의미한다.
- [0063] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "아미노"는 질소 원자 및 1 또는 2개의 수소 원자를 갖는 자유 라디칼을 의미한다. 이와 같이, 용어 "아미노"는 일반적으로 1급 및 2급 아민을 지칭한다. 이와 관련하여, 본원에 사용된 바와 같이, 3급 아민은 화학식 RR'_3N -으로 표시되며, 여기서 R 및 R'는 동일하거나 동일하지 않을 수 있는 탄소 라디칼이다. 그럼에도 불구하고, 용어 "아미노"는 일반적으로 1급, 2급, 또는 3급 아민을 기재하기 위해 본원에서 사용될 수 있으며, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 이 용어가 본 개시내용에서 사용되는 맥락을 고려하여 그의 식별을 용이하게 확인할 수 있을 것이다.
- [0064] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "옥소"는 이중 결합을 통해 부착된 산소 라디칼을 의미한다. 이 산소에 결합된 원자가 탄소 원자인 경우, 결합은 $-(C=O)-$ 로서 표시될 수 있고 케톤으로서 지칭될 수 있는 탄소-산소 이중 결합이다.
- [0065] 본원에서 변수의 임의의 정의에 있는 화학 기 목록의 언급은 그 변수를 임의의 단일 기 또는 열거된 기의 조합으로서의 정의를 포함한다. 본원의 변수 또는 측면에 대한 실시양태의 언급은 임의의 단일 실시양태로서 또는 임의의 다른 실시양태 또는 그의 부분과 조합하여 그 실시양태를 포함한다.
- [0066] 본원에 제공된 임의의 조성물 또는 방법은 본원에 제공된 다른 조성물 및 방법 중 어느 하나의 하나 이상과 조

합될 수 있다.

[0067] 하기 약어가 본원에 사용된다:

[0068] br 넓은 신호

[0069] CDI 카르보닐디이미다졸

[0070] CNS 중추신경계

[0071] CSF 뇌척수액

[0072] d 이중선

[0073] dd 이중선의 이중선

[0074] DME 디메톡시에탄

[0075] DMSO-d₆ 디메틸 술폭시드-d₆

[0076] DMF 디메틸포름아미드

[0077] DNA 데옥시리보핵산

[0078] EDTA 에틸렌디아민테트라아세트산

[0079] EtMgBr 에틸마그네슘 브로마이드

[0080] EtOAc 에틸 아세테이트

[0081] GL1 글루코실세라미드 (GlcCer)

[0082] GM3 모노시알로디핵소실강글리오시드

[0083] HPLC 고압/성능 액체 크로마토그래피

[0084] HSA 인간 혈청 알부민

[0085] IPA 이소프로필 알콜

[0086] J 커플링 상수

[0087] LCMS 액체 크로마토그래피 질량 분석법

[0088] m 다중선

[0089] ppm 백만분율

[0090] rHA 재조합 인간 알부민

[0091] s 단일선

[0092] TBME Tert-부틸 메틸 에테르

[0093] THF 테트라히드로푸란

[0094] Tris 트리스(히드록시메틸)아미노메탄

[0095] TWEEN20 폴리소르베이트 20

[0096] TWEEN80 폴리소르베이트 80

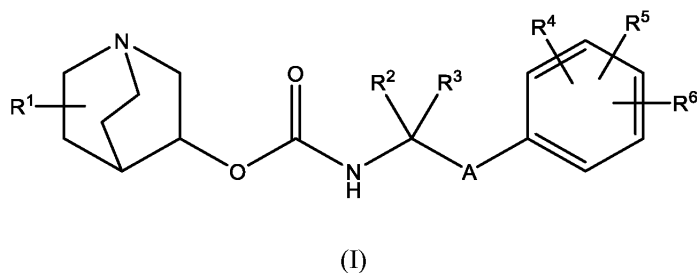
[0097] VOR 전정-안구 반사

[0098] UPLCMS 초고성능 액체 크로마토그래피 질량 분석법

[0099] 화합물

[0100] 본 개시내용은 본원에 논의된 질환 및 장애의 치료 또는 예방과 관련된 치료 방법에서 사용하기 위한 퀴누클리딘 화합물에 관한 것이다. 모든 다양한 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 (I)에 따른 퀴누클리딘 화합물 (화합

물 1), 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물에 관한 것이다.



[0101]

[0102]

여기서:

[0103]

R^1 은 수소, 할로젠 (예를 들어, 플루오린), 시아노, 니트로, 히드록시, 티오, 아미노, C_{1-6} -알킬 (예를 들어, 메틸 또는 에틸), C_{2-6} -알케닐, C_{2-6} -알키닐, C_{1-6} -알킬옥시, C_{2-6} -알케닐옥시, 및 C_{2-6} -알키닐옥시로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬옥시, 알케닐옥시, 또는 알키닐옥시는 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, 티오, 및 아미노로부터 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 또는 3개)의 기로 임의로 치환되고;

[0104]

R^2 및 R^3 은 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 또는 3개)의 할로젠에 의해 임의로 치환된 C_{1-3} -알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^2 및 R^3 은 1개 이상 (예를 들어, 1 또는 2개)의 할로젠에 의해 임의로 치환된, 시클로프로필 또는 시클로부틸 기를 함께 형성하고;

[0105]

R^4 , R^5 및 R^6 은 각각 수소, 할로젠, 니트로, 히드록시, 티오, 아미노, C_{1-6} -알킬, 및 C_{1-6} -알킬옥시로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 알킬옥시는 할로젠, 히드록시, 시아노, 및 C_{1-6} -알킬옥시로부터 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 기에 의해 임의로 치환되고;

[0106]

A는 할로젠, 히드록시, 티오, 아미노, 니트로, C_{1-6} -알콕시 또는 C_{1-6} -알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환된, 5- 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴 기 (예를 들어, 페닐 또는 티아졸릴)이다.

[0107]

본 개시내용의 임의의 측면의 추가 실시양태에서, 본 개시내용은 추가로 다음과 같은 화합물에 관한 것이다:

[0108]

1.1 R^1 이 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, 티오, 아미노, C_{1-6} -알킬, 및 C_{1-6} -알킬옥시로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 알킬옥시는 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, 티오, 및 아미노로부터 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 또는 3개)의 기로 임의로 치환되는 것인 화합물 1;

[0109]

1.2 R^1 이 수소, 할로젠, C_{1-6} -알킬, 및 C_{1-6} -알킬옥시로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 알킬옥시는 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, 티오, 및 아미노로부터 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 기로 임의로 치환되는 것인 화합물 1;

[0110]

1.3 R^1 이 수소, 할로젠, C_{1-4} -알킬, 및 C_{1-4} -알킬옥시로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 알킬옥시는 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, 티오, 및 아미노로부터 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 또는 3개)의 기로 임의로 치환되는 것인 화합물 1;

[0111]

1.4 R^1 이 수소, 할로젠, C_{1-4} -알킬, 및 C_{1-4} -알킬옥시로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 알킬옥시는 시아노, 니트로, 히드록시, 티오, 및 아미노로부터 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 또는 3개, 또는 1 또는 2개)의 기로 임의로 치환되는 것인 화합물 1;

[0112]

1.5 R^1 이 수소, 할로젠, 및 C_{1-4} -알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬은 할로젠, 히드록시, 티오, 및 아미노로부터 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1 또는 2개의) 기로 임의로 치환되는 것인 화합물 1;

[0113]

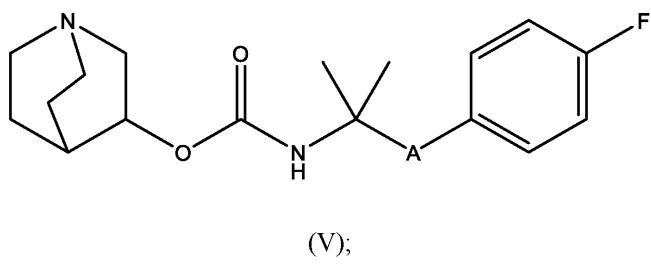
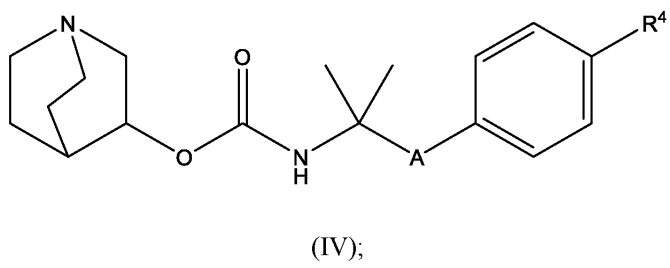
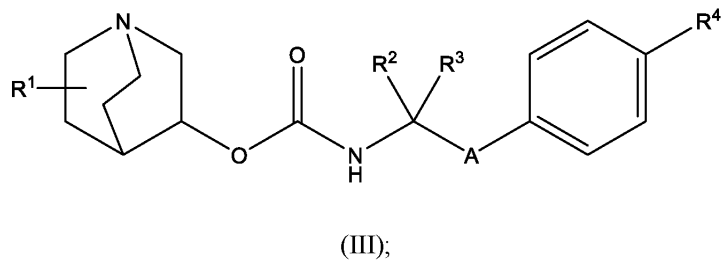
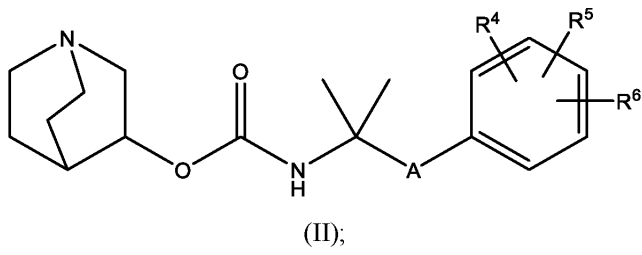
1.6 R^1 이 수소, 플루오린, 메틸, 및 에틸로부터 선택되고, 여기서 상기 메틸 또는 에틸은 할로젠, 히드록시,

티오, 및 아미노로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환되는 것인 화합물 1;

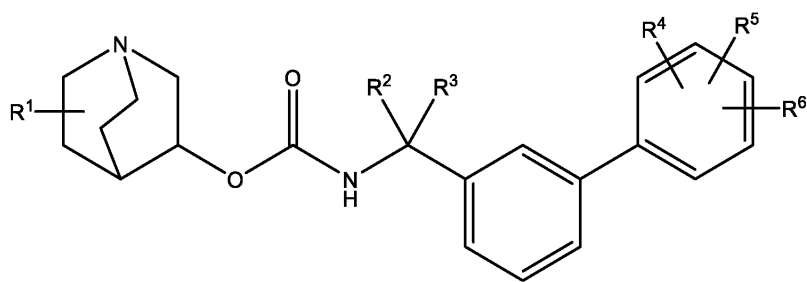
- [0114] 1.7 R^1 이 수소 및 메틸로부터 선택되고, 여기서 상기 메틸은 1 또는 2개의 할로젠으로 임의로 치환되는 것인 화합물 1;
- [0115] 1.8 R^1 이 수소인 화합물 1;
- [0116] 1.9 R^1 퀴누클리딘 모이어티의 질소 원자에 부착되지 않는 것인 화합물 1 또는, 1.1-1.8 중 어느 하나;
- [0117] 1.10 R^2 및 R^3 이 각각 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 또는 3개)의 할로젠에 의해 임의로 치환된 C_{1-3} -알킬로부터 독립적으로 선택되는 것인 화합물 1, 또는 1.1-1.9 중 어느 하나;
- [0118] 1.11 R^2 및 R^3 이 각각 독립적으로, 1 또는 2개의 할로젠에 의해 임의로 치환된 메틸 또는 에틸인 화합물 1.10;
- [0119] 1.12 R^2 및 R^3 이 각각 1개 이상의 플루오린, 예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의 플루오린에 의해 임의로 치환된, 메틸 및 에틸로부터 독립적으로 선택되는 것인 화합물 1.10;
- [0120] 1.13 R^2 및 R^3 이 각각 독립적으로, 0, 1, 2, 또는 3개의 플루오린으로 치환된 메틸인 화합물 1.10;
- [0121] 1.14 R^2 및 R^3 이 각각 메틸 또는 트리플루오로메틸인 화합물 1.10;
- [0122] 1.15 R^2 및 R^3 이 각각 메틸인 화합물 1.10;
- [0123] 1.16 R^2 및 R^3 이 함께, 1개 이상 (예를 들어, 1 또는 2개)의 할로젠에 의해 임의로 치환된, 시클로프로필 또는 시클로부틸 기를 형성하는 것인 화합물 1, 또는 1.1-1.9 중 어느 하나;
- [0124] 1.17 R^2 및 R^3 이 함께 시클로프로필 기를 형성하는 것인 화합물 1.16;
- [0125] 1.18 R^2 및 R^3 이 각각 메틸이거나 또는 R^2 및 R^3 이 함께 시클로프로필 기를 형성하는 것인 화합물 1 또는 1.1-1.9 중 어느 하나;
- [0126] 1.19 R^4 , R^5 , 및 R^6 이 각각 수소, 할로젠, C_{1-6} -알킬, 및 C_{1-6} -알킬옥시로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 알킬옥시는 할로젠, 히드록시, 시아노, 및 C_{1-6} -알킬옥시로부터 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 또는 3개)의 기에 의해 임의로 치환되는 것인 화합물 1, 또는 1.1-1.9 중 어느 하나;
- [0127] 1.20 R^4 , R^5 , 및 R^6 이 각각 수소, 할로젠, C_{1-3} -알킬, 및 C_{1-3} -알킬옥시로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 알킬옥시는 할로젠, 히드록시, 시아노, 및 C_{1-3} -알킬옥시로부터 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 또는 3개)의 기에 의해 임의로 치환되는 것인 화합물 1, 또는 1.1-1.9 중 어느 하나;
- [0128] 1.21 R^4 , R^5 , 및 R^6 이 각각 수소, 할로젠, C_{1-3} -알킬, 및 C_{1-3} -알킬옥시로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 알킬옥시는 할로젠, 시아노, 및 C_{1-3} -알킬옥시로부터 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 기에 의해 임의로 치환되는 것인 화합물 1.19;
- [0129] 1.22 R^4 , R^5 , 및 R^6 이 각각 수소, 할로젠, C_{1-3} -알킬, 및 C_{1-3} -알킬옥시로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 알킬옥시는 할로젠, 및 C_{1-3} -알킬옥시로부터 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 또는 3개)의 기에 의해 임의로 치환되는 것인 화합물 1.19;
- [0130] 1.23 R^4 , R^5 , 및 R^6 이 각각 할로젠, C_{1-3} -알킬, 및 C_{1-3} -알킬옥시로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 알킬옥시는 할로젠 및 C_{1-3} -알킬옥시로부터 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 또는 3개)의 기에 의해 임의로 치환되는 것인 화합물 1.19;

- [0131] 1.24 R^4 가 수소, 할로젠, C_{1-3} -알킬, 및 C_{1-3} -알킬옥시로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 알킬옥시는 할로젠 및 C_{1-3} -알킬옥시로부터 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 또는 3개)의 기에 의해 임의로 치환되는 것인 화합물 1, 또는 1.19-1.23 중 어느 하나;
- [0132] 1.25 R^4 가 할로젠 (예를 들어, 플루오린), C_{1-3} -알킬 (예를 들어, 메틸), 및 C_{1-3} -알킬옥시 (예를 들어, 메톡시 또는 에톡시)로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 알킬옥시는 할로젠 및 C_{1-3} -알킬옥시 (예를 들어, 메톡시 또는 에톡시)로부터 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 또는 3개)의 기에 의해 임의로 치환되는 것인 화합물 1.24;
- [0133] 1.26 R^4 가 할로젠 (예를 들어, 플루오린) 및 C_{1-3} -알킬옥시 (예를 들어, 메톡시 또는 에톡시)로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬옥시는 할로젠 및 C_{1-3} -알킬옥시 (예를 들어, 메톡시 또는 에톡시)로부터 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 또는 3개)의 기에 의해 임의로 치환되는 것인 화합물 1.25;
- [0134] 1.27 R^4 가 할로젠 및 C_{1-3} -알킬옥시 (예를 들어, 메톡시)로부터 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 또는 3개)의 기에 의해 임의로 치환된, 플루오린 또는 C_{1-3} -알킬옥시 (예를 들어, 에톡시)인 화합물 1.26;
- [0135] 1.28 R^4 가 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 또는 3개)의 C_{1-3} -알킬옥시 (예를 들어, 메톡시)에 의해 임의로 치환된 플루오린 또는 에톡시인 화합물 1.26;
- [0136] 1.29 R^6 이 수소인 화합물 1, 또는 1.19-1.28 중 어느 하나;
- [0137] 1.30 R^5 및 R^6 이 각각 수소인 화합물 1, 또는 1.19-1.28 중 어느 하나;
- [0138] 1.31 R^5 및 R^6 이 각각 수소이고, R^4 가 할로젠 및 C_{1-3} -알킬옥시 (예를 들어, 메톡시)로부터 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 기에 의해 임의로 치환된, 플루오린 또는 C_{1-3} -알킬옥시 (예를 들어, 에톡시)인 화합물 1, 또는 1.19-1.28 중 어느 하나;
- [0139] 1.32 R^5 및 R^6 이 각각 수소이고, R^4 가 1개 이상 (예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 C_{1-3} -알킬옥시 (예를 들어, 메톡시) 화합물에 의해 임의로 치환된 플루오린 또는 에톡시인 1.31;
- [0140] 1.33 R^5 및 R^6 이 각각 수소이고, R^4 가 플루오린이거나 메톡시로 치환된 에톡시 (예를 들어, 2-메톡시에톡시)인 화합물 1.32;
- [0141] 1.34 R^4 가 플루오린 또는 2-메톡시에톡시인 화합물 1.32;
- [0142] 1.35 R^4 , R^5 및 R^6 중 적어도 하나가 수소가 아닌 것인 화합물 1, 또는 1.1-1.34 중 어느 하나,
- [0143] 1.36 R^6 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 이들이 부착된 페닐 고리의 2, 4, 또는 6 위치 (즉, A 치환기에 대해 오르토 또는 파라)에 위치하는 것인 화합물 1, 또는 1.1-1.35 중 어느 하나;
- [0144] 1.37 R^6 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 (A 치환체에 대하여) 이들이 부착된 페닐 고리의 2 및 3 위치 (즉, 인접 오르토 및 메타), 3 및 4 위치 (즉, 인접 메타 및 파라), 또는 3 및 5 위치 (즉, 메타)에 독립적으로 위치하는 것인 화합물 1, 또는 1.1-1.35 중 어느 하나;
- [0145] 1.38 R^6 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 (A 치환체에 대하여) 이들이 부착된 페닐 고리의 3 및 5 위치 (즉, 메타)에 위치하는 것인 화합물 1, 또는 1.1-1.35 중 어느 하나;
- [0146] 1.39 R^5 및 R^6 이 수소이고, R^4 가 이들이 부착된 페닐 고리의 2, 3, 또는 4 위치 (예를 들어, A 치환기에 대해 오르토, 메타 또는 파라)에 위치하는 것인 화합물 1, 또는 1.1-1.35 중 어느 하나;

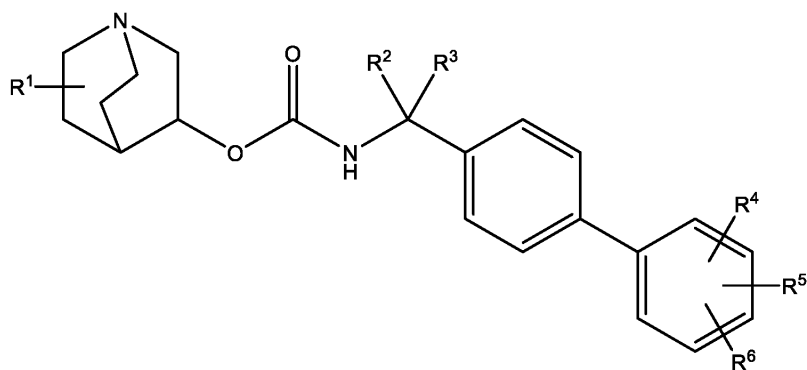
- [0147] 1.40 R^5 및 R^6 이 수소이고, R^4 가 이들이 부착된 페닐 고리의 2 또는 4 위치 (예를 들어, A 치환기에 대해 오르토 또는 파라)에 위치하는 것인 화합물 1, 또는 1.1-1.35 중 어느 하나;
- [0148] 1.41 R^5 및 R^6 이 수소이고, R^4 가 이들이 부착된 페닐 고리의 4 위치 (예를 들어, A 치환기에 대해 파라)에 위치하는 것인 화합물 1, 또는 1.1-1.35 중 어느 하나;
- [0149] 1.42 R^4 , R^5 및 R^6 중 아무것도 수소가 아니고, R^4 , R^5 , 및 R^6 각각이 이들이 부착된 페닐 고리의 2, 4, 또는 6 위치 (즉, A 치환기에 대해 오르토 또는 파라)에 위치하는 것인 화합물 1, 또는 1.1-1.35 중 어느 하나;
- [0150] 1.43 R^4 가 이들이 부착된 페닐 고리의 4-위치 (즉, A 치환기에 대해 파라)에 위치하는 것인 화합물 1, 또는 1.1-1.42 중 어느 하나;
- [0151] 1.44 A가 6-원 아릴 기, 5-원 헤테로아릴 기 (예를 들어, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 헤테로아릴 고리에 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유), 또는 6-원 헤테로아릴 기 (예를 들어, 헤테로아릴 고리에 1, 2 또는 3개의 질소 원자를 함유)인 화합물 1, 또는 1.1-1.43 중 어느 하나;
- [0152] 1.45 A가 6-원 아릴 기 또는 5-원 헤테로아릴 기 (예를 들어, N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 헤테로아릴 고리에 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유)이고, 임의로 여기서 5-원 헤테로아릴 기가 N 및 S로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자 (예를 들어, 1개의 N 및/또는 1개의 S)를 함유하는 것인 화합물 1.44;
- [0153] 1.46 A가 페닐, 푸릴, 티에닐, 티아졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피롤릴, 트리아졸릴, 이미다졸릴, 옥사디아졸릴, 및 티아디아졸릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물 1.44 또는 1.45;
- [0154] 1.47 A가 페닐, 티에닐, 티아졸릴, 피롤릴, 및 이미다졸릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물 1.46;
- [0155] 1.48 A가 페닐 및 티아졸릴, 예를 들어, 2-티아졸-4-일 또는 4-티아졸-2-일로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물 1.46;
- [0156] 1.49 A가 비치환되는 것인 화합물 1, 또는 1.1-1.48 중 어느 하나;
- [0157] 1.50 A가 할로젠, 히드록시, 티오, 아미노, 니트로, C_{1-6} -알콕시 및 C_{1-6} -알킬 (예를 들어, 메틸)로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 또는 3개)의 기로 치환되는 것인 화합물 1, 또는 1.1-1.48 중 어느 하나;
- [0158] 1.51 A가 1개의 할로젠 (예를 들어, 플루오린), 또는 C_{1-6} -알킬 (예를 들어, 메틸)로 치환된 티아졸릴인 화합물 1.50;
- [0159] 1.52 A가 할로젠 (예를 들어, 플루오린) 및 C_{1-6} -알킬 (예를 들어, 메틸)로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 치환된 페닐인 화합물 1.50;
- [0160] 1.53 A가 1 또는 2개의 플루오린 또는 메틸 기로 치환된 페닐인 화합물 1.52;
- [0161] 1.54 A 치환기에 부착된 2개의 기 (즉, 페닐 고리 ($-(C_6H_2R^4R^5R^6)-$) 및 $-C(R^2R^3)-$ 기)가 서로에 대해 1,2-, 1,3-, 또는 1,4- 관계 (즉, 오르토, 메타, 또는 파라)에 위치하는 것인 화합물 1, 또는 1.1-1.53 중 어느 하나;
- [0162] 1.55 A 치환기에 부착된 2개의 기가 서로에 대해 1,3-관계 (즉, 메타)에 위치하는 것인 화합물 1.54;
- [0163] 1.56 A 치환기에 부착된 2개의 기가 서로에 대해 1,4-관계 (즉, 파라)에 위치하는 것인 화합물 1.54;
- [0164] 1.57 A 치환기가 5-원 헤테로아릴 기이고 A 치환기에 부착된 2개의 기 (즉, 페닐 고리 ($-(C_6H_2R^4R^5R^6)-$) 또는 $-C(R^2R^3)-$ 기) 중 적어도 하나가 헤테로아릴 고리의 탄소 원자에 부착되고, 임의로 여기서 이러한 기 둘 다가 헤테로아릴 고리의 탄소 원자에 부착되는 것인 화합물 1.54 내지 1.56 중 어느 하나;
- [0165] 1.58 화학식 (I)의 화합물이 하기 하위 구조식 중 어느 하나 이상으로 표시될 수 있는 것인 화합물 1, 또는 1.1-1.57 중 어느 하나;



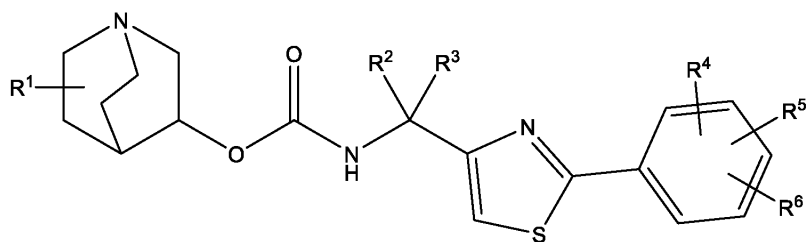
[0166]



(VI);

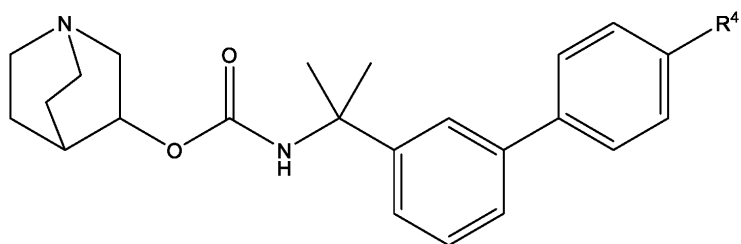


(VII);

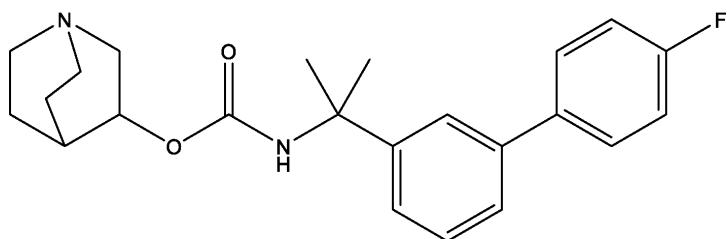


(VIII);

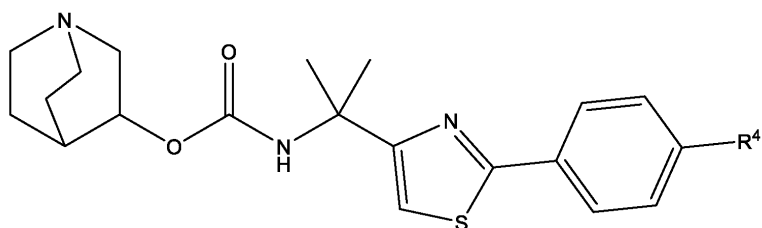
[0167]



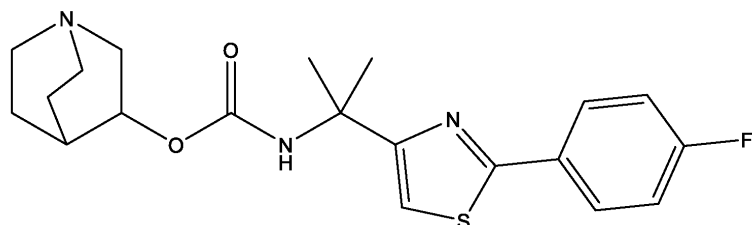
(IX);



(X);



(XI);



(XII);

[0168]

[0169]

1.59 화학식 (I), 또는 화학식 (II) 내지 (XII) 중 어느 하나의 화합물이 (S) 배위를 갖는 것인 화합물 1, 또는 1.1-1.58 중 어느 하나;

[0170]

1.60 화학식 (I), 또는 화학식 (II) 내지 (XII) 중 어느 하나의 화합물이 (R) 배위를 갖는 것인 화합물 1, 또는 1.1-1.58 중 어느 하나;

[0171]

1.61 화학식 (I), 또는 화학식 (II) 내지 (XII) 중 어느 하나의 화합물이, 적어도 90%, 예를 들어, 적어도 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 또는 99.9%의 (예를 들어, (S) 배위의) 거울상이성질체 과잉을 갖는 것인 화합물 1, 또는 1.1-1.60 중 어느 하나;

[0172]

1.62 화학식 (I), 또는 화학식 (II) 내지 (XII) 중 어느 하나의 화합물이 라세미체 (즉, 거울상이성질체의 대략 50:50 비)이거나, 일부 다른 비 (예를 들어, 50:50 미만 또는 50:50 초과)의 거울상이성질체의 혼합물인 화합물 1 또는 1.1-1.58 중 어느 하나;

[0173]

1.63 화학식 (I)의 화합물이 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물 1, 또는 1.1-1.62 중 어느

하나:

화합물 번호	화합물
1	퀴누클리딘-3-일 (2-(4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-일)프로판-2-일)카르바메이트
2	(S)-퀴누클리딘-3-일 (2-(2-(4-플루오로페닐)티아졸-4-일)프로판-2-일)카르바메이트
3	(S)-퀴누클리딘-3-일 (2-(4'-(2-메톡시에톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)프로판-2-일)카르바메이트
4	1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일 [2-(비페닐-3-일)프로판-2-일]카르바메이트
5	(S)-퀴누클리딘-3-일 2-(비페닐-4-일)프로판-2-일카르바메이트
6	퀴누클리딘-3-일 1-(비페닐-4-일)시클로프로필카르바메이트
7	(S)-퀴누클리딘-3-일 1-(4'-플루오로비페닐-4-일)시클로프로필카르바메이트
8	(S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일 [1-(2',4'-디플루오로비페닐-4-일)시클로프로필]카르바메이트
9	1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일 [1-(4'-메톡시비페닐-4-일)시클로프로필]카르바메이트
10	퀴누클리딘-3-일 2-(5-(4-플루오로페닐)티오펜-3-일)프로판-2-일카르바메이트
11	(S)-퀴누클리딘-3-일 2-(3-(4-플루오로페닐)이소티아졸-5-일)프로판-2-일카르바메이트
12	(S)-퀴누클리딘-3-일 2-(4-(4-플루오로페닐)티아졸-2-일)프로판-2-일카르바메이트
13	퀴누클리딘-3-일 (2-(4'-(2-메톡시에톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)프로판-2-일)카르바메이트

[0174]

화합물 번호	화합물
14	(S)-퀴누클리딘-3-일 (2-(3'-(2-메톡시에톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)프로판-2-일)카르바메이트
15	퀴누클리딘-3-일 (2-(4'-(2-메톡시에톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)프로판-2-일)카르바메이트
16	퀴누클리딘-3-일 (2-(4'-(3-메톡시프로폭시)-[1,1'-비페닐]-4-일)프로판-2-일)카르바메이트
17	퀴누클리딘-3-일 (2-(4'-(히드록시메틸)-[1,1'-비페닐]-4-일)프로판-2-일)카르바메이트
18	퀴누클리딘-3-일 (2-(4'-(2-히드록시에틸)-[1,1'-비페닐]-4-일)프로판-2-일)카르바메이트
19	퀴누클리딘-3-일 (2-(2-(4-(3-메톡시프로폭시)페닐)티아졸-4-일)프로판-2-일)카르바메이트
20	퀴누클리딘-3-일 (2-(2-(4-(2-메톡시에톡시)페닐)티아졸-4-일)프로판-2-일)카르바메이트
21	퀴누클리딘-3-일 2-(5-(4-(2-메톡시에톡시)페닐)피리딘-2-일)프로판-2-일)카르바메이트
22	퀴누클리딘-3-일 (2-(4'-(3-시아노프로폭시)-[1,1'-비페닐]-4-일)프로판-2-일)카르바메이트
23	퀴누클리딘-3-일 (2-(4'-(시아노메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)프로판-2-일)카르바메이트

[0175]

[0176]

1.64 퀴누클리딘-3-일 (2-(4'-(플루오로-[1,1'-비페닐]-3-일)프로판-2-일)카르바메이트, (S)-퀴누클리딘-3-일 (2-(2-(4-(플루오로페닐)티아졸-4-일)프로판-2-일)카르바메이트, 및 (S)-퀴누클리딘-3-일 (2-(4'-(2-메톡시에톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)프로판-2-일)카르바메이트로부터 선택된 화합물 1, 또는 1.1-1.63 중 어느 하나;

[0177]

1.65 퀴누클리딘-3-일 (2-(4'-(플루오로-[1,1'-비페닐]-3-일)프로판-2-일)카르바메이트인 화합물 1, 또는 1.1-1.63 중 어느 하나;

[0178]

1.66 퀴누클리딘-3-일 (2-(2-(4-(플루오로페닐)티아졸-4-일)프로판-2-일)카르바메이트, 예를 들어, (S)-퀴누클리딘-3-일 (2-(2-(4-(플루오로페닐)티아졸-4-일)프로판-2-일)카르바메이트인 화합물 1, 또는 1.1-1.63 중 어느 하나;

[0179]

1.67 화학식 (I), 또는 (II) 내지 (XII) 중 어느 하나의 화합물이 유리 염기 형태인 화합물 1, 또는 1.1-1.66 중 어느 하나;

[0180]

1.68 화학식 (I), 또는 (II) 내지 (XII) 중 어느 하나의 화합물이 제약상 허용되는 염 형태인 화합물 1, 또는 1.1-1.66 중 어느 하나;

[0181]

1.69 상기 염 형태가 산 부가 염 형태인 화합물 1.68;

[0182]

1.70 상기 산 부가 염 형태가 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로아이오다이드, 니트레이트, 술페이트, 비술페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 아세테이트, 락테이트, 시트레이트, 산 시트레이트, 타르트레이트, 비타르트레이트, 숙시네이트, 히드록시숙시네이트, 말레이트, 말레에이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 사카레이트, 벤조에이트, 메탄술포네이트, 및 파모에이트로부터 선택된 염인 화합물 1.69;

[0183]

1.71 산 부가 염 형태가 히드로클로라이드, 히드록시숙시네이트 (예를 들어, 2-히드록시숙시네이트), 및 말레이트로부터 선택되는 것인 화합물 1.70;

- [0184] 1.72 상기 염 형태가 염기 부가 염 형태인 화합물 1.68;
- [0185] 1.73 말레이트 염 형태의 (S)-퀴누클리딘-3-일 (2-(2-(4-플루오로페닐)티아졸-4-일)프로판-2-일)카르바메이트 인 화합물 1, 또는 1.1-1.72 중 어느 하나;
- [0186] 1.74 화학식 (I), 또는 (II) 내지 (XII) 중 어느 하나의 화합물이 본원에 기재된 바와 같은, 전구약물의 형태 인 화합물 1, 또는 1.1-1.73 중 어느 하나;
- [0187] 1.75 화학식 (I), 또는 (II) 내지 (XII) 중 어느 하나의 화합물이 수화물, 용매화물 및/또는 다형체의 형태인 화합물 1, 또는 1.1-1.74 중 어느 하나.
- [0188] 요
- [0189] 현재 개시된 화합물, 예를 들어, 본질적으로 염기성인 화합물 1 또는 1.1-1.75 중 어느 하나는 일반적으로 다양한 무기 및/또는 유기 산과 매우 다양한 상이한 염을 형성할 수 있다. 이러한 염은 일반적으로 동물 및 인간에게 투여하기 위해 제약상 허용되긴 하지만, 제약상 허용되지 않는 염으로서 반응 혼합물로부터 화합물을 초기에 단리한 다음에, 알칼리성 시약으로 처리하여 후자를 단순히 유리 염기 화합물로 다시 전환시킨 후 유리 염기를 제약상 허용되는 산 부가 염으로 전환시키는 것이 실제로 종종 바람직하다. 염기 화합물의 산 부가 염은 통상적인 기술을 사용하여, 예를 들어, 염기 화합물을 수성 용매 매질 중에서 또는 예를 들어 메탄올 또는 에탄올과 같은 적합한 유기 용매 중에서 실질적으로 등가량의 선택된 무기 산 또는 유기 산으로 처리함으로써 용이하게 제조될 수 있다. 용매를 조심스럽게 증발시키면, 원하는 고체 염이 수득된다. 예를 들어, 4급 암모늄을 함유하는, 양전하를 띠는 현재 개시된 화합물은, 또한 다양한 무기 및/또는 유기 산의 음이온성 성분과 염을 형성할 수 있다.
- [0190] 퀴누클리딘 화합물의 제약상 허용되는 염을 제조하는데 사용할 수 있는 산은 비-독성 산 부가 염, 예를 들어, 약리학상 허용되는 음이온을 함유하는 염, 예컨대 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 니트레이트, 술페이트 또는 비술페이트, 포스페이트 또는 산 포스페이트, 아세테이트, 락테이트, 시트레이트 또는 산 시트레이트, 타르트레이트 또는 비타르트레이트, 숙시네이트, 말레이트, 말레에이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 사카레이트, 벤조에이트, 메탄술포네이트, 및 파모에이트 [즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-히드록시-3-나프토에이트)] 염을 형성할 수 있는 산이다.
- [0191] 본질적으로 산성인 현재 개시된 화합물, 예를 들어, 티올 모이어티를 함유하는 화합물은, 일반적으로 다양한 무기 및/또는 유기 염기와 매우 다양한 상이한 염을 형성할 수 있다. 이러한 염은 일반적으로 동물 및 인간에게 투여하기 위해 제약상 허용되긴 하지만, 제약상 허용되지 않는 염으로서 반응 혼합물로부터 화합물을 초기에 단리한 다음에, 산성 시약으로 처리하여 후자를 단순히 유리 산 화합물로 다시 전환시킨 후 유리 산을 제약상 허용되는 염기 부가 염으로 전환시키는 것이 실제로 종종 바람직하다. 이들 염기 부가 염은 통상적인 기술을 사용하여, 예를 들어, 상응하는 산성 화합물을 원하는 약리학상 허용되는 양이온을 함유하는 수용액으로 처리한 다음에, 생성된 용액을, 예를 들어, 감압 하에 증발 건조시킴으로써 용이하게 제조될 수 있다. 대안적으로, 이들은 또한 산성 화합물의 저급 알칸올 용액과 원하는 알칼리 금속 알콕시드를 함께 혼합한 다음에, 생성된 용액을 이전과 동일한 방식으로 증발 건조시킴으로써 제조할 수 있다. 어느 경우든, 반응의 완전성과 원하는 고체 염의 최대 생성물 수율을 보장하기 위해 화학양론적 양의 시약을 사용할 수 있다.
- [0192] 퀴누클리딘 화합물의 제약상 허용되는 염기 부가 염을 제조하는데 사용할 수 있는 염기는 비-독성 염기 부가 염, 예를 들어, 약리학상 허용되는 양이온, 예컨대, 알칼리 금속 양이온 (예를 들어, 칼륨 및 나트륨), 알칼리 토금속 양이온 (예를 들어, 칼슘 및 마그네슘)을 함유하는 염, 암모늄 또는 다른 수용성 아민 부가 염 예컨대 N-메틸글루카민 (메글루민), 저급 알칸올암모늄, 및 무기 염기의 다른 이러한 염기를 형성할 수 있는 염이다.
- [0193] 한 실시양태에서, 제약상 허용되는 염은 숙시네이트 염이다. 또 다른 실시양태에서, 제약상 허용되는 염은 2-히드록시숙시네이트 염, 예를 들어, (S)-2-히드록시숙시네이트 염이다. 또 다른 실시양태에서, 제약상 허용되는 염은 히드로클로라이드 염 (즉, HCl과의 염)이다. 또 다른 실시양태에서, 제약상 허용되는 염은 말레이트 염이다.
- [0194] 전구약물
- [0195] 본 개시내용은 화합물 1 및 1.1-1.75의 전구약물을 추가로 포함한다. 본원에 개시된 제약상 허용되는 전구약물은 생체내에서 본원에 기재된 퀴누클리딘 화합물로 전환될 수 있는 퀴누클리딘 화합물의 유도체이다. 자체가

일부 활성을 가질 수 있는 전구약물은, 이들이 예를 들어, 생리학적 조건 하에 가용매분해 또는 효소 분해를 겪을 때 생체내에서 제약상 활성이 된다. 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 전구약물을 제조하는 방법은 본 개시내용에 기초하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다.

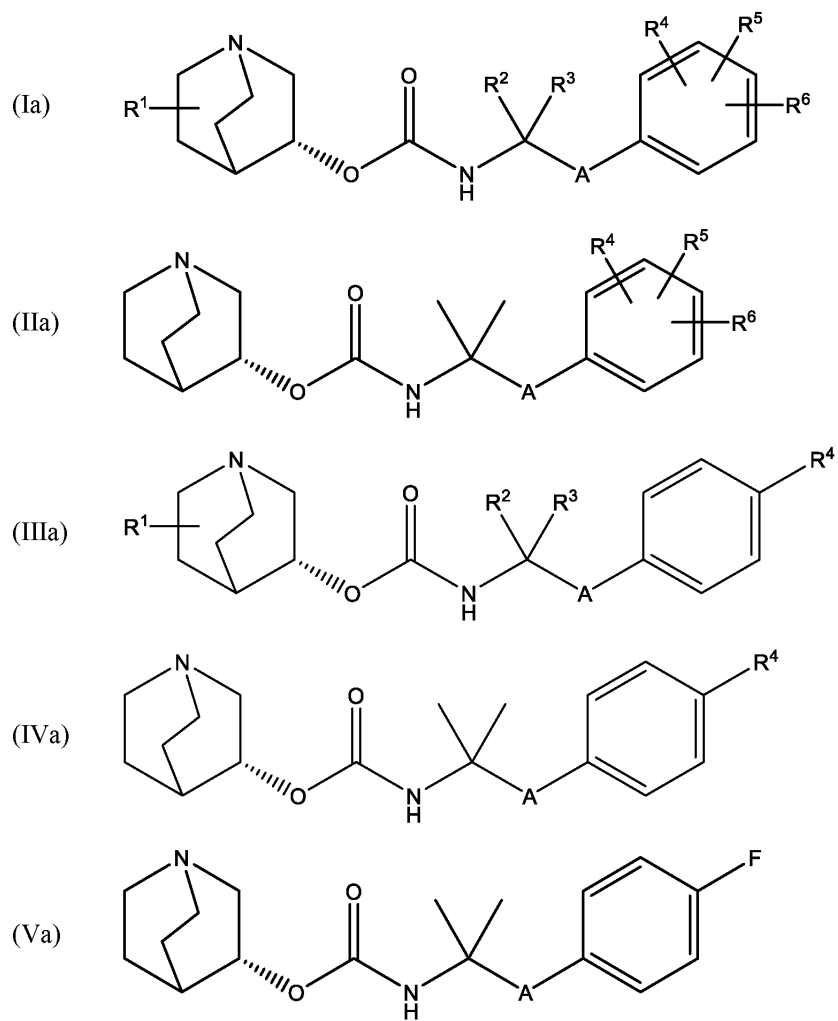
[0196] 한 실시양태에서, 퀴누클리딘 화합물의 카르바메이트 모이어티가 변형된다. 예를 들어, 퀴누클리딘 화합물의 카르바메이트 모이어티는 물 및/또는 1개 또는 2개의 지방족 알콜의 첨가에 의해 변형될 수 있다. 이 경우에, 카르바메이트 모이어티의 탄소-산소 이중 결합은 헤미아세탈 또는 아세탈 관능기로 간주될 수 있는 것을 채택한다. 한 실시양태에서, 퀴누클리딘 화합물의 카르바메이트 모이어티는 1,2-에탄디올과 같은 지방족 디올의 첨가에 의해 변형될 수 있다.

[0197] 한 실시양태에서, 퀴누클리딘 화합물 상의 히드록시, 티오, 또는 아미노 기 중 하나 이상이 변형된다. 예를 들어, 퀴누클리딘 화합물 상의 히드록시, 티오, 및/또는 아미노 기 중 하나 이상은 변형되어 산 유도체, 예를 들어, 에스테르, 티오에스테르 (또는 티올에스테르), 및/또는 아마이드를 형성할 수 있다. 산 유도체는, 예를 들어, 하나 이상의 히드록시, 티오, 또는 아미노 기를 포함하는 퀴누클리딘 화합물을 아세틸화제와 반응시킴으로써 형성될 수 있다. 아세틸화제의 예는 무수물 예컨대 아세트산 무수물, 산 클로라이드 예컨대 벤질 클로라이드, 및 디카르보네이트 예컨대 디-*tert*-부틸 디카르보네이트를 포함한다.

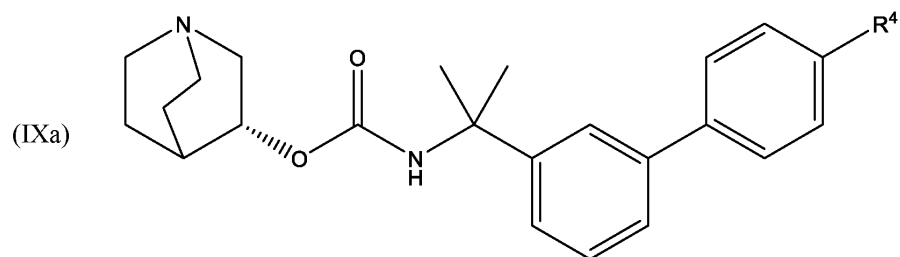
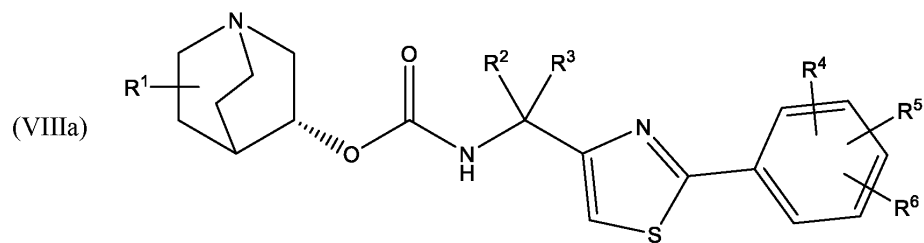
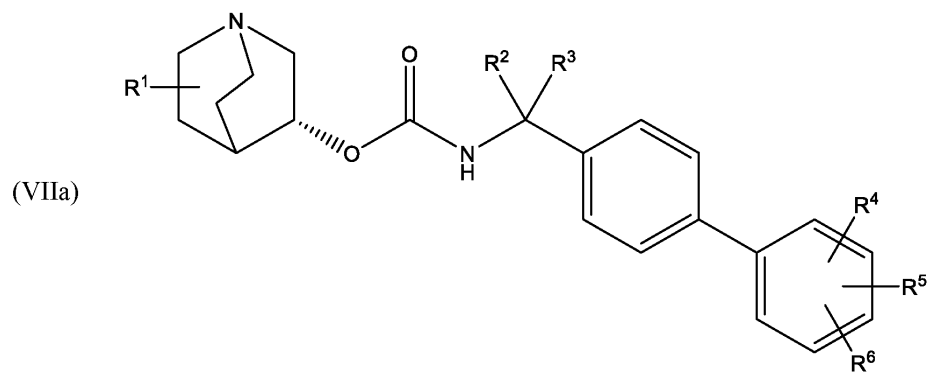
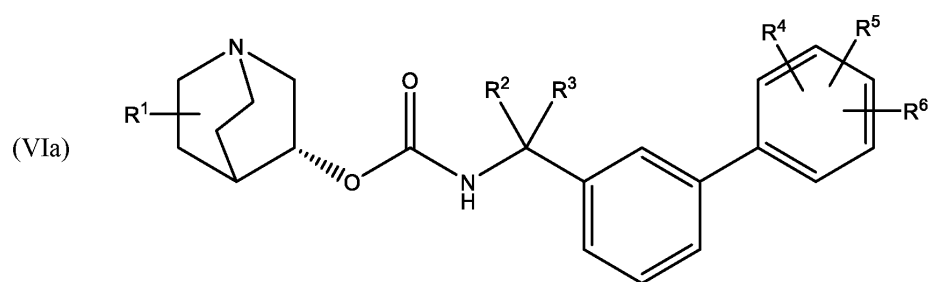
[0198] 입체화학

[0199] 본 개시내용은 화합물 1 및 1.1-1.75의 입체이성질체 및 입체이성질체의 혼합물을 추가로 포함한다. 입체이성질체 (예를 들어, 시스 및 트랜스 이성질체) 및 현재 개시된 화합물의 모든 광학 이성질체 (예를 들어, *R*- 및 *S*- 거울상이성질체), 뿐만 아니라 이러한 이성질체의 라세미, 부분입체이성질체, 및 기타 혼합물도 본 개시내용의 범위 내에 있다.

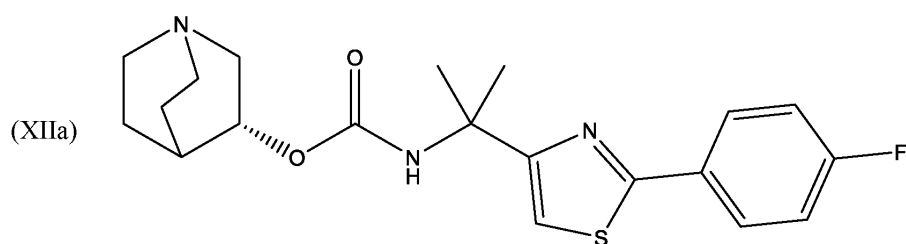
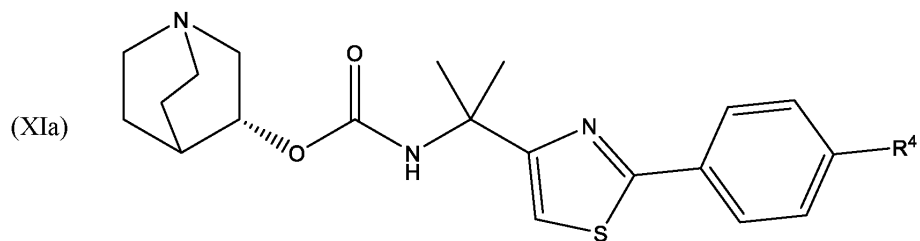
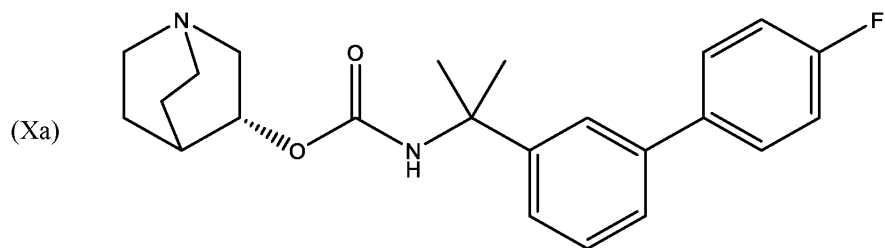
[0200] 한 실시양태에서, 본원에 정의된 바와 같은 퀴누클리딘 화합물의 퀴누클리딘-3-일 기는 *R*- 배위를 갖는다. 따라서, 퀴누클리딘 화합물은 하기 화학식 (Ia) 내지 (XIa)의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및 전구약물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다:



[0201]



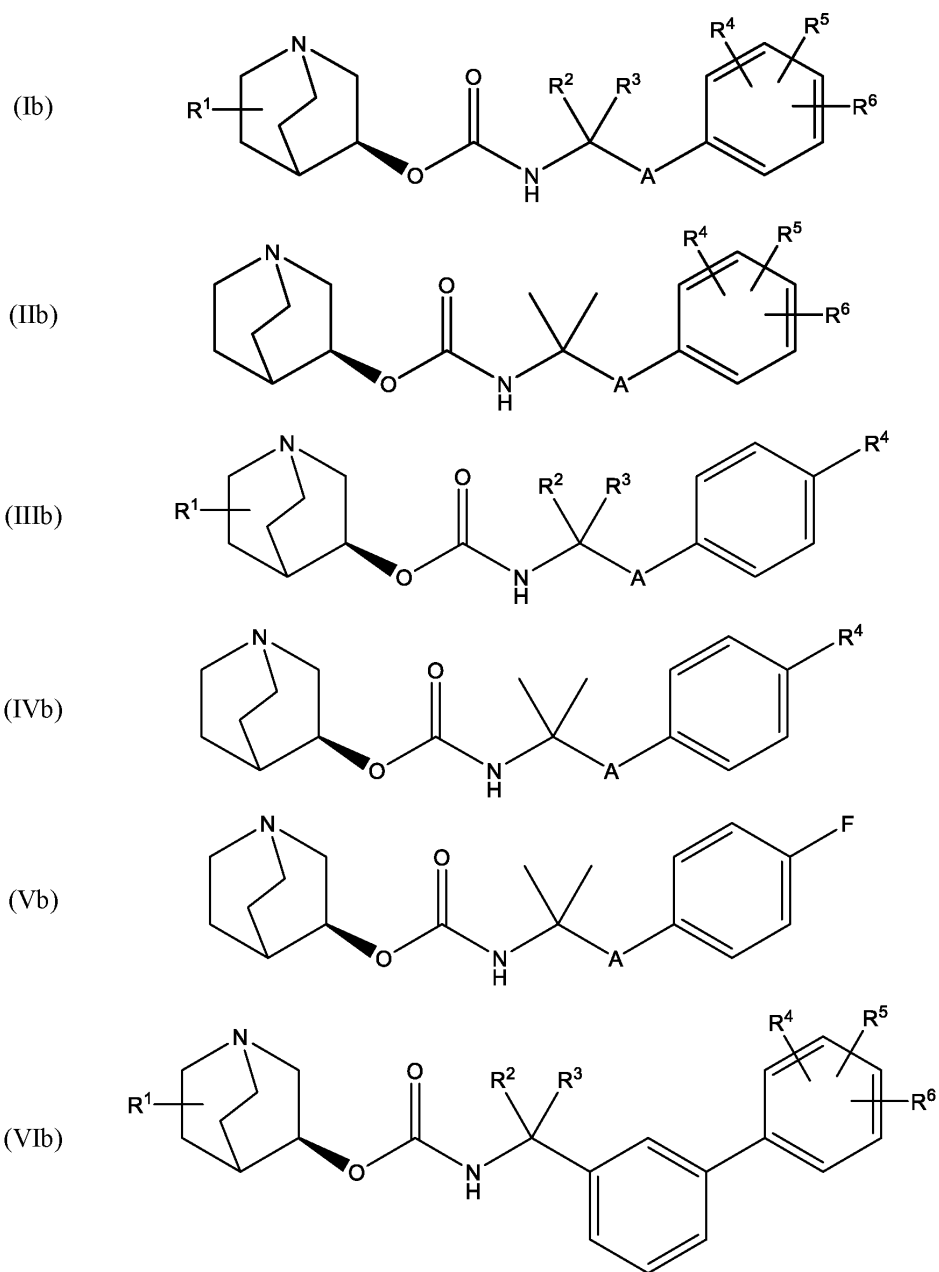
[0202]



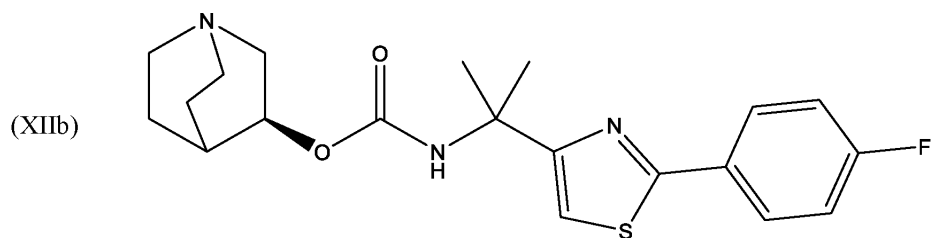
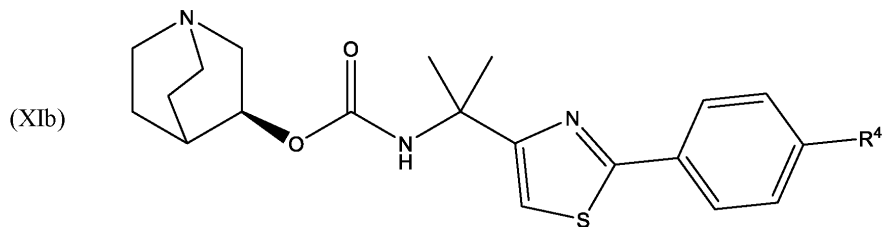
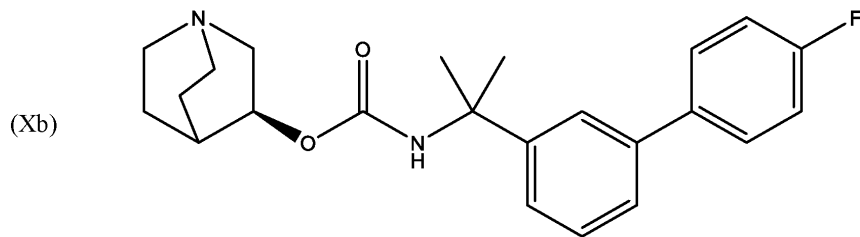
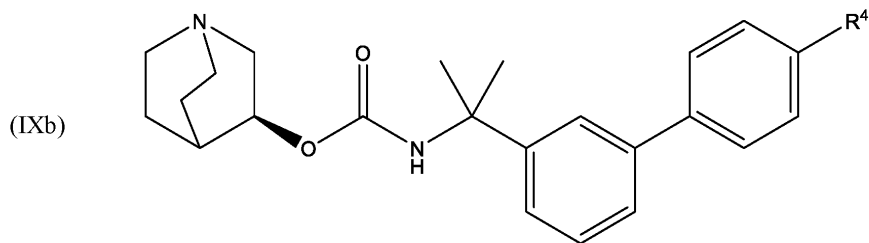
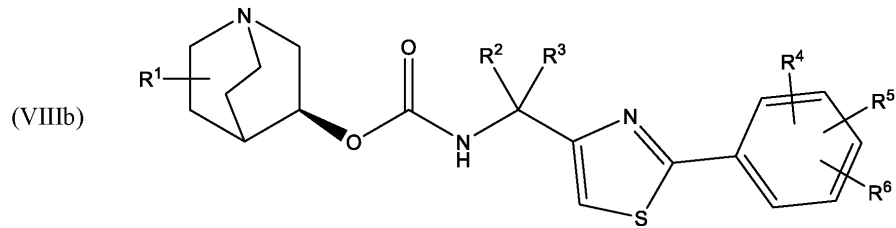
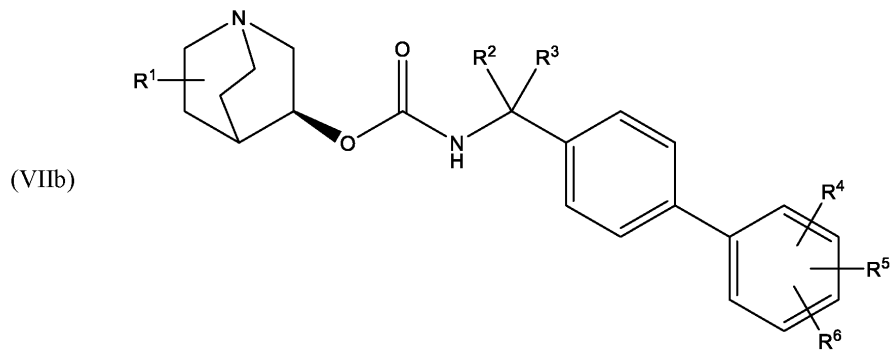
[0203]

[0204]

또 다른 실시양태에서, 본원에 정의된 바와 같은 퀴누클리딘 화합물의 퀴누클리딘-3-일 기는 S- 배위를 갖는다. 따라서, 퀴누클리딘 화합물은 하기 화학식 (Ib) 내지 (XIIb)의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및 전구약물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다:



[0205]



[0206]

[0207]

[0208]

한 실시양태에서, 퀴누클리딘 화합물은 화학식 (Xb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물이다. 또 다른 실시양태에서, 퀴누클리딘 화합물은 화학식 (XIIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물이다.

[0209]

한 실시양태에서, 본원에 정의된 바와 같은 퀴누클리딘 화합물의 퀴누클리딘-3-일 기는 *R*- 및 *S*- 배위를 갖는 이성질체의 혼합물로 존재한다. 예를 들어, 퀴누클리딘 화합물은 화학식 (Ia) 및 (Ib), (IIa) 및 (IIb), (IIIa) 및 (IIIb), (IVa) 및 (IVb), (Va) 및 (Vb), (VIa) 및 (VIb), (VIIa) 및 (VIIb), (VIIIa) 및 (VIIIb),

(IXa) 및 (IXb), (Xa) 및 (Xb), (XIa) 및 (XIb), 및 (XIIa) 및 (XIIb)의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및 전구약물로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물의 혼합물일 수 있다. 한 실시양태에서, 퀴누클리딘 화합물은 라세미 혼합물로서 존재하며, 예를 들어, 퀴누클리딘-3-일 기의 *R*- 및 *S*- 이성질체는 거의 동일한 양으로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 퀴누클리딘 화합물은 *R*- 및 *S*- 배위를 갖는 이성질체의 혼합물로서 존재하고, 여기서 *R*- 및 *S*- 이성질체는 상이한 양으로 존재한다. 한 실시양태에서, *S*- 이성질체는 적어도 약 5%, 10%, 25%, 40%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99%, 예를 들어 약 100%의 거울상이성질체 과잉물로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, *R*- 이성질체는 적어도 약 5%, 10%, 25%, 40%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99%, 예를 들어 약 100%의 거울상이성질체 과잉물로 존재한다.

[0210] 거울상이성질체 풍부화 및/또는 거울상이성질체 순수 퀴누클리딘 화합물의 제조 방법은 본 개시내용에 기초하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다.

[0211] 현재 개시된 화합물은 에놀 및 이민 형태, 케토 및 엔아민 형태 및 기타 이성질체 및 그의 혼합물을 포함한, 및 몇 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다. 호변이성질체는 용액에서 호변이성질체 세트의 혼합물로서 존재한다. 고체 형태에서는, 대개 하나의 호변이성질체가 우세하다. 하나의 호변이성질체가 기재될 수 있긴 하지만, 모든 호변이성질체가 본 개시내용의 범위 내에 있다.

[0212] 회전장애이성질체는 또한 본 개시내용의 범위 내에 있다. 회전장애이성질체는 회전이 제한된 이성질체로 분리될 수 있는 화합물을 지칭한다.

[0213] 다른 형태

[0214] 본 개시내용은 화합물 1 및 1.1-1.75의 수화물, 용매화물, 및 다형체를 추가로 포함한다. 본원에 기재된 퀴누클리딘 화합물의 제약상 허용되는 수화물, 용매화물, 및 다형체는 본 개시내용의 범위 내에 있다. 본원에 기재된 바와 같은 퀴누클리딘 화합물은 무정형 형태 및/또는 하나 이상의 결정질 형태일 수 있다.

[0215] 동위원소-표지된 화합물도 본 개시내용의 범위 내에 있다. 본원에 사용된 바와 같이, "동위원소-표지된 화합물"은, 1개 이상의 원자가 대개 자연에서 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된 본원에 각각 기재된 바와 같은, 제약 염 및 그의 전구약물을 포함한 현재 개시된 화합물을 지칭한다. 현재 개시된 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 플루오린 및 염소의 동위원소, 예컨대 ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, 및 ³⁶Cl 각각을 포함한다.

[0216] 의학적 적응증

[0217] 본원에 기재된 퀴누클리딘 화합물, 및 이를 함유하는 제약 조성물은 질환 예컨대 고서병을 갖는 환자에서, 요법, 특히 치매 및 보행 장애를 포함한 신경계 장애의 치료적 치료에 유용하다. 본원에 기재된 방법에 따라 치료될 대상체는 척추동물, 예컨대 포유동물을 포함한다. 특정한 실시양태에서 포유동물은 인간 환자이다.

[0218] 상기에서 논의한 바와 같이, 글리코겐 축적 질환의 특징 중 하나는 신체의 세포에 다양한 당지질 또는 글리코스핑고리피드의 비정상적 축적이다. 이러한 축적은 질환의 관찰가능한 증상 및 징후의 원인 둘 다일 뿐만 아니라, 질환의 존재 및/또는 진행을 입증하는 진단 마커이다. 본원에 사용된 바와 같이 혈장, 피부, 또는 기타 연조직에서 GL-3, GL-1, 및 기타 바이오마커의 측정과 관련하여 어구 "표시된 축적"은 상기 화합물의 최대 정상 농도보다 25% 초과 축적을 의미한다. 일부 실시양태에서, "표시된 축적"은 상기 화합물의 최대 정상 농도보다 50% 초과를 의미한다.

[0219] 제1 측면에서, 본 발명은 대상체, 예컨대 리소좀 축적 질환과 연관된, 운동실조를 포함한, 인지 기능장애 및/또는 보행 이상의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 퀴누클리딘 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)에 따른 화합물 또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIIa), 또는 (Ib)-(XIIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나를 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 리소좀 축적 질환과 연관된, 운동실조를 포함한, 인지 기능장애 및/또는 보행 이상을 치료 또는 예방하는 방법 (방법 1)을 제공한다. 또한, 리소좀 축적 질환과 연관된, 운동실조를 포함한, 인지 기능장애 및/또는 보행 이상의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 리소좀 축적 질환과 연관된, 운동실조를 포함한, 인지 기능장애 및/또는 보행 이상을 치료 또는 예방하는 방법에서 사용하기 위한, 예를 들어, 방법 1 또는 1.1-1.64 중 어느 하나에서 사용하기 위한, 본원에 기재된 바와 같은 퀴누클리딘 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)에 따른 화합물 또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIIa), 또는 (Ib)-(XIIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나를 제공한다. 추가로, 리소좀 축적 질환과 연관된, 운동실조를 포함한, 인지 기능장애 및/또는 보행 이상의 치료 또는

예방을 필요로 하는 대상체에서 리소좀 축적 질환과 연관된, 운동실조를 포함한, 인지 기능장애 및/또는 보행 이상을 치료 또는 예방하는 방법에서 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서, 예를 들어, 방법 1 또는 1.1-1.64 중 어느 하나에서 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서, 본원에 기재된 바와 같은 퀴누클리딘 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)에 따른 화합물 또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIIa), 또는 (Ib)-(XIIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나의 용도를 제공한다.

- [0220] 방법 1의 특정한 추가 실시양태에서, 본 개시내용은 다음을 제공한다:
- [0221] 1.1. 대상체에게 유효량의 화학식 (I)에 따른 화합물 또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIIa), 또는 (Ib)-(XIIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 중 어느 하나 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나를 투여하는 것을 포함하는 방법 1;
- [0222] 1.2. 대상체에게 유효량의 화합물 1 또는 화합물 1.1 내지 1.75 중 어느 하나 이상을 투여하는 것을 포함하는 방법 1;
- [0223] 1.3. 대상체에게 유효량의 화학식 (I)에 따른 화합물 또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIIa), 또는 (Ib)-(XIIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 중 어느 하나 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법 1 또는 1.1-1.2 중 어느 하나;
- [0224] 1.4. 대상체에게 유효량의 화합물 1 또는 화합물 1.1 내지 1.75 중 어느 하나 이상을 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법 1 또는 1.1-1.2 중 어느 하나;
- [0225] 1.5. 제약 조성물이 본원에 기재된 바와 같은 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 추가로 포함하는 것인 방법 1.3 또는 1.4;
- [0226] 1.6. 유효량의 화합물 또는 유효량의 제약 조성물을 포함하는 제약 투여 형태를 투여하는 것을 포함하는, 방법 1 또는 1.1-1.5 중 어느 하나;
- [0227] 1.7. 투여 형태가 경구 투여 형태 (예를 들어, 환제, 캡슐, 캐플릿, 정제, 당의정, 분말, 과립, 필름, 로젠지, 또는 액체)인 방법 1.6;
- [0228] 1.8. 투여 형태가 주입형 정제인 방법 1.7;
- [0229] 1.9. 투여 형태가 비경구 투여 형태인 (예를 들어, 제약 조성물이 주사용으로 제제화된 것인) 방법 1.6;
- [0230] 1.10. 주사가 정맥내, 근육내, 척수강내, 또는 피하 주사, 임의로 멸균 주사인 방법 1.9;
- [0231] 1.11. 투여 형태가 국소 또는 직장 투여 형태인 방법 1.6;
- [0232] 1.12. 투여 형태가 비강내 투여 형태 (예를 들어, 에어로졸)인 방법 1.6;
- [0233] 1.13. 제2 활성제, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은, 인지 기능장애 및/또는 보행 이상의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에서의 인지 기능장애 및/또는 보행 이상을 치료 또는 예방할 수 있는 제2 화합물을 공동으로 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법 1 또는 1.1 내지 1.12 중 어느 하나;
- [0234] 1.14. 제2 활성제가 퀴누클리딘 화합물과 동일한 제약 조성물 또는 투여 형태로 투여되는 것인 방법 1.13;
- [0235] 1.15. 제2 활성제가 GCS 억제제 (예를 들어, 미글루스타트 또는 엘리글루스타트)인 방법 1.13 또는 1.14;
- [0236] 1.16. 대상체가 포유류 동물인 방법 1, 또는 1.1-1.15 중 어느 하나;
- [0237] 1.17. 대상체가 영장류 동물인 방법 1.16;
- [0238] 1.18. 대상체가 인간인 방법 1.17;
- [0239] 1.19. 운동실조가 소뇌성 운동실조인 방법 1 또는 1.1-1.18 중 어느 하나;
- [0240] 1.20. 운동실조가, 예를 들어, 보행 불안정, 무력증, 협동운동불능, 지연된 반응 시간, 시각측정이상, 구음장애, 연하곤란, 근육긴장저하, 운동측정장애, 측정과소증, 측정과대증, 상반운동장애, 불분명하게 말하기, 목소리 떨림, 실조성 호흡, 자세 불안정, 및 그의 조합으로부터 선택된 증상을 나타내며, 여기서 주요 실조성 결론은 보행 불안정인 방법 1.19;
- [0241] 1.21. 대상체가 방법에 따른 요법의 개시 시에 운동실조 평가 및 등급화 척도 (SARA) 척도에서 적어도 0.5의 기준선 운동실조, 예를 들어, 적어도 1, 또는 적어도 2, 또는 적어도 3, 또는 적어도 4, 또는 적어도 5, 또는 적

- [0261] 1.41. 대상체가 적어도 100,000/입방 밀리미터의 혈소판 수를 갖는 것인 방법 1, 또는 1.1-1.40 중 어느 하나;
- [0262] 1.42. 대상체가 정상 (MN)의 10배 미만의 비장 부피 및/또는 1.5 MN 미만의 간 부피를 갖는 것인 방법 1, 또는 1.1-1.41 중 어느 하나;
- [0263] 1.43. 대상체가 병발성 치매, 예를 들어, 알츠하이머병 또는 파킨슨병으로 진단된 것인 방법 1, 또는 1.1-1.42 중 어느 하나;
- [0264] 1.44. 대상체가 화학식 (I)에 따른 화합물 (또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIIa), 또는 (Ib)-(XIIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나)로 치료를 시작할 때 적어도 18세 (예를 들어, 18-30세)인 것인 방법 1, 또는 1.1-1.43 중 어느 하나;
- [0265] 1.45. 대상체가 뇌척수액 (CSF) 중 4.4-11.1 ng/mL 및 혈장 중 4.9-8.3 μ g/mL의 글루코실세라미드 (GL1) 농도를 갖는 것인 방법 1 또는 1.1-1.44 중 어느 하나;
- [0266] 1.46. 대상체가 CSF 중 20.1-67.6 pg/mL 및 혈장 중 8.8-159.0 ng/mL의 글루코실스핑고신 (lyso-GL1) 농도를 갖는 것인 방법 또는 1.1-1.45 중 어느 하나;
- [0267] 1.47. 대상체가 화학식 (I)에 따른 화합물 (또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIIa), 또는 (Ib)-(XIIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나)의 약 1 mg 내지 약 150 mg, 예를 들어, 5 내지 50 mg, 또는 10 내지 40 mg, 또는 10 내지 30 mg, 또는 10 내지 20 mg, 또는 20 내지 30 mg, 또는 30 내지 40 mg, 또는 40 내지 50 mg, 또는 5 내지 25 mg, 또는 20 내지 50 mg, 또는 5 내지 15 mg, 또는 15 내지 30 mg, 또는 약 15 mg의, 또는 2, 5, 15, 25, 50, 100, 또는 150 mg으로부터 선택된 1일 용량을 투여받는 것인 방법 1, 또는 1.1-1.46 중 어느 하나;
- [0268] 1.48. 대상체가 예를 들어, 18 내지 80세, 예를 들어, 18 내지 60세, 또는 18 내지 40세, 또는 18세 내지 30세, 또는 18세 내지 25세의 인간 성인 환자인 방법 1, 또는 1.1-1.47 중 어느 하나;
- [0269] 1.49. 대상체가 예를 들어 0 내지 18세, 예를 들어, 1 내지 15세, 또는 1 내지 5세, 또는 5세 내지 10세, 또는 10세 내지 15세, 또는 10세 내지 18세의 인간 소아 환자인 방법 1, 또는 1.1-1.47 중 어느 하나;
- [0270] 1.50. 적어도 0.5의 SARA 운동실조 척도, 예를 들어, 적어도 1, 또는 적어도 2, 또는 적어도 3, 또는 적어도 5, 또는 적어도 10의 SARA 점수 감소를 제공하는데 효과적이거나; 또는 SARA 점수를 0.00 내지 3.00, 또는 0.00 내지 2.00, 또는 0.00 내지 1.50, 또는 0.00 내지 1.00, 또는 0.00 내지 0.50으로 감소시키는데 효과적인 방법 1, 또는 1.1-1.49 중 어느 하나.
- [0271] 1.51. 방법이, 예를 들어, 트레일-메이킹 검사 (TMT), TMT-A 및/또는 TMT-B를 완료하는데 걸리는 시간의 감소, TMT-A 시간과 TMT-B 시간의 차이 (TMT-A - TMT-B)의 감소, 예를 들어, 적어도 10%, 또는 적어도 20%, 또는 적어도 30%, 또는 적어도 40%, 또는 적어도 50%의 감소 (예를 들어, 여기서 TMT-A는 5-20% 감소하고/거나, TMT-B는 25-30% 감소하고/거나, [TMT-A - TMT-B]는 25-30% 감소함)에 의해 측정된 바와 같이, 인지 능력을 개선하거나 또는 인지 결손을 감소시키는데 효과적인 것인 방법 1, 또는 1.1-1.50 중 어느 하나;
- [0272] 1.52. 방법이 6개월 치료 후에 적어도 30%, 예를 들어, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 또는 적어도 70%의 CSF 중 및/또는 혈장 중 글루코실세라미드 농도의 감소를 초래하는 것인 방법 1, 또는 1.1-1.51 중 어느 하나;
- [0273] 1.53. 방법이 6개월 치료 후에 적어도 30%, 예를 들어, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 또는 적어도 70%의 CSF 중 및/또는 혈장 중 글루코실스핑고신 농도의 감소를 초래하는 것인 방법 1, 또는 1.1-1.52 중 어느 하나;
- [0274] 1.54. 방법이 6개월의 치료 후 신경 질환에 대한 통계적으로 또는 임상적으로 변화되지 않은 변형된 중증도 점수 도구 (Modified Severity Scoring Tool) (mSST) 값을 초래하는 것인 방법 1, 또는 1.1-1.53 중 어느 하나;
- [0275] 1.55. 방법이, 예를 들어, fMRI 영상화에 의해 제시된 바와 같이, 뇌에서 (예를 들어, 전두엽, 후두엽, 두정엽, 또는 측두엽 중 하나 이상에서) 증가된 혈류를 초래하는 것인 방법 1, 또는 1.1-1.54 중 어느 하나;
- [0276] 1.56. 방법이, 예를 들어, fMRI 영상화에 의해 제시된 바와 같이, 뇌에서 증가된 결절 연결성을 초래하는 것 (예를 들어, 뇌의 후방 및 전방 측면 사이, 및/또는 후두-두정 구조와 전두, 측두 및/또는 변연 구조 사이)인 방법 1, 또는 1.1-1.54 중 어느 하나;

- [0277] 1.57. 화학식 (I)에 따른 화합물 (또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIIa), 또는 (Ib)-(XIIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나), 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을, 예를 들어, 비경구 경로 또는 비-비경구 경로를 통해 전신 투여에 의해 투여하는 것인 방법 1, 또는 1.1-1.56 중 어느 하나;
- [0278] 1.58. 투여 경로가 경구 (경장)인 방법 1.57;
- [0279] 1.59. 투여 경로가 비경구, 예를 들어, 주사에 의해, 예컨대 정맥내 주사에 의한 것인 방법 1.57;
- [0280] 1.60. 화학식 (I)에 따른 화합물 (또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIIa), 또는 (Ib)-(XIIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나), 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 국소적 투여에 의해, 예를 들어, 국소 투여에 의해 투여하는 것인 방법 1, 또는 1.1-1.59 중 어느 하나;
- [0281] 1.61. 화합물이 (S)-퀴누클리딘-3-일 (2-(2-(4-플루오로페닐)티아졸-4-일)프로판-2-일)카르바메이트 또는 퀴누클리딘-3-일 (2-(4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-일)프로판-2-일)카르바메이트인 방법 1, 또는 1.1-1.60 중 어느 하나;
- [0282] 1.62. 화합물의 투여량이 경구 투여된 15 mg/일인 방법 1.61;
- [0283] 1.63. 화합물의 투여량이 단일 경구 용량으로 15 mg/일인 방법 1.62;
- [0284] 1.64. 대상체가, 예를 들어, 임의로 말레이트 염 산 부가 염 형태로 (S)-퀴누클리딘-3-일 (2-(2-(4-플루오로페닐)티아졸-4-일)프로판-2-일)카르바메이트의 화합물의 5 mg, 10 mg, 15 mg 또는 20 mg의 단일 1일 용량을 투여 받는 것인 방법 1, 또는 1.1-1.63 중 어느 하나.
- [0285] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 특정 대상체 또는 대상체는 특정한 질환 또는 장애를 갖는 것으로 진단되고 또한 특정한 유전적 돌연변이, 예를 들어 해당 질환 또는 장애의 원인으로 공지된 것을 갖는 것으로 진단되긴 하지만, 특정한 환자의 질환 또는 장애가 사람이 가지고 있는 것으로 진단된 특정한 돌연변이에 의해 야기된다는 것을 종종 입증할 수는 없다. 이러한 방식으로 사용된 바와 같이, 용어 "특정한 유전적 돌연변이를 갖는 것으로 진단된"은 대상체 또는 환자가, 예를 들어, DNA 또는 RNA 시퀀싱, 단백질 프로파일링, 또는 기타 적합한 수단에 의해 검사되었고, 해당 돌연변이를 갖는 것으로 밝혀짐을 의미한다. 그러나, 하기에 추가로 논의되는 바와 같이, 많은 유전적 질환 및 장애는 다중 유전적 원인 (예를 들어, 돌연변이)을 가질 수 있으며, 환자는 다중 돌연변이를 가질 수 있으며, 상기 돌연변이가 각각은, 특정한 돌연변이가 특정한 환자에서 특정한 질환 또는 장애를 야기한다는 증거를 전제로 하지 않으면서, 일부 상황 하에, 질환 또는 장애를 야기하기에 충분할 수 있다.
- [0286] 방법 1 이하에 따른 방법은 리소좀 축적 질환, 예컨대 3형 고셔병 또는 C형 니만-픽병으로 진단받았으나, 아직 질환 상태와 연관된 인지 및/또는 운동실조 증상을 경험하지 않은 대상체에게 유익할 수 있다. 방법 1 이하에 따른 방법은 또한, 예를 들어, 이러한 질환을 야기하는 것으로 공지된 대상체 또는 대상체의 가계 혈통의 돌연변이로 인해, 리소좀 축적 질환, 예컨대 3형 고셔병 또는 C형 니만-픽병이 발생할 위험이 있는 대상체에게 유익할 수 있다. 따라서, 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 대상체는 상기 질환 또는 장애의 발생 위험이 있는 것으로 진단되었고, 방법은 질환 또는 장애의 인지 및/또는 운동실조 증상의 발병 및/또는 발생을 예방 또는 지연시킨다. 일부 실시양태에서, 대상체는 본원에 기재된 바와 같은 유전자에 돌연변이를 가짐으로써 상기 질환 또는 장애가 발생할 위험이 있는 것으로 진단되었다.
- [0287] 제2 측면에서, 본 발명은 대상체, 예컨대 뇌 내의 신경 연결성의 향상을 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 퀴누클리딘 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)에 따른 화합물 또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIIa), 또는 (Ib)-(XIIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나를 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체의 뇌 내의 신경 연결성을 향상시키는 방법 (방법 2)을 제공한다. 또한, 대상체의 뇌 내의 신경 연결성을 향상시키기 위한, 예를 들어, 방법 2 또는 2.1-2.67 중 어느 하나에서 사용하기 위한, 본원에 기재된 바와 같은 퀴누클리딘 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)에 따른 화합물 또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIIa), 또는 (Ib)-(XIIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나가 제공된다. 추가로, 대상체의 뇌 내의 신경 연결성을 향상시키기 위한 의약의 제조에 있어서, 예를 들어, 방법 2 또는 2.1-2.67 중 어느 하나에서 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서, 본원에 기재된 바와 같은 퀴누클리딘 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)에 따른 화합물 또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIIa), 또는 (Ib)-(XIIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나의 용도가 제공된다.
- [0288] 방법 2의 특정한 추가 실시양태에서, 본 개시내용은 다음을 제공한다:

- [0289] 2.1. 대상체에게 유효량의 화학식 (I)에 따른 화합물 또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIIa), 또는 (Ib)-(XIIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 중 어느 하나 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나를 투여하는 것을 포함하는 방법 2;
- [0290] 2.2. 대상체에게 유효량의 화합물 1 또는 화합물 1.1 내지 1.75 중 어느 하나 이상을 투여하는 것을 포함하는 방법 2;
- [0291] 2.3. 대상체에게 유효량의 화학식 (I)에 따른 화합물 또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIIa), 또는 (Ib)-(XIIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 중 어느 하나 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법 2 또는 2.1-2.2 중 어느 하나;
- [0292] 2.4. 대상체에게 유효량의 화합물 1 또는 화합물 1.1 내지 1.75 중 어느 하나 이상을 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법 2 또는 2.1-2.2 중 어느 하나;
- [0293] 2.5. 제약 조성물이 본원에 기재된 바와 같은 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 추가로 포함하는 것인 방법 2.3 또는 2.4;
- [0294] 2.6. 유효량의 화합물 또는 유효량의 제약 조성물을 포함하는 제약 투여 형태를 투여하는 것을 포함하는, 방법 2 또는 2.1-2.5 중 어느 하나;
- [0295] 2.7. 투여 형태가 경구 투여 형태 (예를 들어, 환제, 캡슐, 캐플릿, 정제, 당의정, 분말, 과립, 필름, 로젠지, 또는 액제)인 방법 2.6;
- [0296] 2.8. 투여 형태가 주사용 정제인 방법 2.7;
- [0297] 2.9. 투여 형태가 비경구 투여 형태인 (예를 들어, 제약 조성물이 주사용으로 제제화된 것인) 방법 2.6;
- [0298] 2.10. 주사가 정맥내, 근육내, 척수강내, 또는 피하 주사, 임의로 멸균 주사인 방법 2.9;
- [0299] 2.11. 투여 형태가 국소 또는 직장 투여 형태인 방법 2.6;
- [0300] 2.12. 투여 형태가 비강내 투여 형태 (예를 들어, 에어로졸)인 방법 2.6;
- [0301] 2.13. 제2 활성제, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은, 글루코실세라미드의 수준의 감소를 필요로 하는 환자에서 글루코실세라미드의 수준을 감소시킬 수 있는 제2 화합물을 공동으로 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법 2 또는 2.1 내지 2.12 중 어느 하나;
- [0302] 2.14. 제2 활성제가 퀴누클리딘 화합물과 동일한 제약 조성물 또는 투여 형태로 투여되는 것인 방법 2.13;
- [0303] 2.15. 제2 활성제가 GCS 억제제 (예를 들어, 미글루스타트 또는 엘리글루스타트)인 방법 2.13 또는 2.14;
- [0304] 2.16. 대상체가 포유류 동물인 방법 2, 또는 2.1-2.15 중 어느 하나;
- [0305] 2.17. 대상체가 영장류 동물인 방법 2.16;
- [0306] 2.18. 대상체가 인간인 방법 2.17;
- [0307] 2.19. 대상체가, 예를 들어, 운동실조, 예를 들어, 보행 불안정, 무력증, 협동운동불능, 지연된 반응 시간, 시각측정이상, 구음장애, 연하곤란, 근육긴장지하, 운동측정장애, 측정과소증, 측정과대증, 상반운동장애, 불분명하게 말하기, 목소리 떨림, 실조성 호흡, 자세 불안정, 및 그의 조합으로부터 선택된 증상을 가지며, 여기서 주요 실조성 결손이 보행 불안정인 방법 2 또는 2.1-2.18 중 어느 하나;
- [0308] 2.20. 대상체가 방법에 따른 요법의 개시 시에 운동실조 평가 및 등급화 척도 (SARA) 척도에서 적어도 0.5의 기준선 운동실조, 예를 들어, 적어도 1, 또는 적어도 2, 또는 적어도 3, 또는 적어도 4, 또는 적어도 5, 또는 적어도 10, 또는 적어도 20의 기준선 SARA 점수를 갖는 것인 방법 2.19;
- [0309] 2.21. 대상체가 인지 기능장애 (예를 들어, 치매)를 갖는 것인 방법 2 또는 2.1-2.20 중 어느 하나;
- [0310] 2.22. 인지 기능장애가 치매인 방법 2.21;
- [0311] 2.23. 치매가, 예를 들어, 30초 초과, 또는 45초 초과, 또는 60초 초과인 TMT-A, 및/또는 70초 초과, 또는 90초 초과, 또는 120초 초과, 또는 150초 초과, 또는 180초 초과인 TMT-B에 의한 증거로서 시각적 탐색 속도, 처리 스캔 속도, 정신적 유연성, 및/또는 실행 기능성의 결함 징후를 나타내고/거나, 여기서 TMT-B 마이너스 TMT-A는 40초 초과, 또는 60초 초과, 또는 90초 초과, 또는 120초 초과인 방법 2.22;

- [0312] 2.24. 대상체가 3형 고셔병을 갖는 것인 방법 2, 또는 2.1-2.23 중 어느 하나;
- [0313] 2.25. 대상체가 C형 니만-픽병인 방법 2, 또는 2.1-2.24 중 어느 하나;
- [0314] 2.26. 대상체가 GM2-강글리오시드증 (예를 들어, 테이-삭스병, 샌드호프병, 또는 GM2 강글리오시드증 AB 변이형)을 갖는 것인 방법 2, 또는 2.1-2.24 중 어느 하나;
- [0315] 2.27. 대상체가 유전자 *GBA1*에서 돌연변이로 진단된 것인 방법 2, 또는 2.1-2.24 중 어느 하나;
- [0316] 2.28. 대상체가 유전자 *NPC1* 및/또는 *NPC2*에서 돌연변이로 진단된 것인 방법 2, 또는 2.1-2.24 중 어느 하나;
- [0317] 2.29. 대상체가 유전자 *HEXA* (헥소사미니다제 A를 코딩)에서 돌연변이 및/또는 유전자 *HEXB* (헥소사미니다제 B를 코딩)에서 돌연변이 및/또는 유전자 *GM2A* (GM2 강글리오시드 활성화제 단백질질을 코딩)에서 돌연변이로 진단된 것인 방법 2, 또는 2.1-2.24 중 어느 하나;
- [0318] 2.30. 대상체가 파킨슨병으로 진단된 것인 방법 2, 또는 2.1-2.29 중 어느 하나;
- [0319] 2.31. 대상체가, 예를 들어, 글루코세레브로시다제 (예를 들어, 이미글루세라제, 벨라글루세라제, 또는 탈리글루세라제)를 사용하는 효소 대체 요법 (ERT)으로 공동 치료를 받으며, 임의로 여기서 이러한 효소 각각이 재조합 효소인 방법 2, 또는 2.1-2.30 중 어느 하나;
- [0320] 2.32. 대상체가 이미글루세라제, 벨라글루세라제 (예를 들어, 벨라글루세라제 알파), 및 탈리글루세라제 (예를 들어, 탈리글루세라제 알파) 중 하나 이상으로 공동 치료를 받는 것인 방법 2.31;
- [0321] 2.33. 대상체가 이미글루세라제로 공동 치료를 받는 것인 방법 2.32;
- [0322] 2.34. 대상체가 1 내지 3주마다 2.5 유닛/kg 체중 내지 80 유닛/kg 체중, 예를 들어, 2주마다 40 내지 60 단위/kg 체중의 투여량으로 이미글루세라제로 공동 치료를 받는 것 (1 유닛의 이미글루세라아제는 37°C에서 분당 1 마이크로몰의 합성 기질 p-니트로페닐-β-D-글루코피라노시드의 가수분해를 촉매하는 효소의 양임)인 방법 2.33;
- [0323] 2.35. 각각의 투여 (예를 들어, 1 내지 3주마다, 예를 들어, 2주마다)에서 대상체의 이미글루세라제의 투여량이 1-3시간 (예를 들어, 1-2시간)의 기간에 걸쳐 정맥내 (IV) 주입으로서 투여되는 것인 방법 2.34;
- [0324] 2.36. 대상체가 화학식 (I)에 따른 화합물 (또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIIa), 또는 (Ib)-(XIIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나)로의 치료 개시 전에 효소 대체 요법 (예를 들어, 이미글루세라제, 벨라글루세라제, 및/또는 탈리글루세라제)을 투여받은 것인 방법 2 또는 2.1-2.35 중 어느 하나;
- [0325] 2.37. 대상체가 화학식 (I)에 따른 화합물 (또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIIa), 또는 (Ib)-(XIIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나)로의 요법을 시작하기 전에 적어도 6개월, 예를 들어, 적어도 12개월 (1년), 또는 적어도 18개월, 또는 적어도 2년, 또는 적어도 3년 동안 이미글루세라제를 투여받은 것인 방법 2.36.
- [0326] 2.38. 대상체가 화학식 (I)에 따른 화합물 (또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIIa), 또는 (Ib)-(XIIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나)로의 요법을 시작하기 전에 안정적인 용량으로 적어도 6개월 동안 이미글루세라제 요법을 투여받은 것인 방법 2.36 또는 2.37;
- [0327] 2.39. 대상체를 ERT 요법 (예를 들어, 이미글루세라제, 벨라글루세라제, 또는 탈리글루세라제)으로부터 화학식 (I)에 따른 화합물 (또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIIa), 또는 (Ib)-(XIIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나)로의 치료로 전환하는 단계를 추가로 포함하는 방법 2 또는 2.1-2.38 중 어느 하나;
- [0328] 2.40. 대상체가 여성의 경우 적어도 11 g/dL 및 남성의 경우 적어도 12 g/dL의 헤모글로빈 수준을 갖는 것인 방법 2 또는 2.1-2.39 중 어느 하나;
- [0329] 2.41. 대상체가 적어도 100,000/입방 밀리미터의 혈소판 수를 갖는 것인 방법 2, 또는 2.1-2.40 중 어느 하나;
- [0330] 2.42. 대상체가 정상 (MN)의 10배 미만의 비장 부피 및/또는 1.5 MN 미만의 간 부피를 갖는 것인 방법 2, 또는 2.1-2.41 중 어느 하나;
- [0331] 2.43. 대상체가 병발성 치매, 예를 들어, 알츠하이머병 또는 파킨슨병으로 진단된 것인 방법 2, 또는 2.1-2.42 중 어느 하나;

- [0332] 2.44. 대상체가 화학식 (I)에 따른 화합물 (또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIIa), 또는 (Ib)-(XIIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나)로 치료를 시작할 때 적어도 18세 (예를 들어, 18-30세)인 것인 방법 2, 또는 2.1-2.43 중 어느 하나;
- [0333] 2.45. 대상체가 뇌척수액 (CSF) 중 4.4-11.1 ng/mL 및 혈장 중 4.9-8.3 μ g/mL의 글루코실세라미드 (GL1) 농도를 갖는 것인 방법 2 또는 2.1-2.44 중 어느 하나;
- [0334] 2.46. 대상체가 CSF 중 20.1-67.6 pg/mL 및 혈장 중 8.8-159.0 ng/mL의 글루코실스핑고신 (lyso-GL1) 농도를 갖는 것인 방법 2, 또는 2.1-2.45 중 어느 하나;
- [0335] 2.47. 대상체가 화학식 (I)에 따른 화합물 (또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIIa), 또는 (Ib)-(XIIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나)의 약 1 mg 내지 약 150 mg, 예를 들어, 5 내지 50 mg, 또는 10 내지 40 mg, 또는 10 내지 30 mg, 또는 10 내지 20 mg, 또는 20 내지 30 mg, 또는 30 내지 40 mg, 또는 40 내지 50 mg, 또는 5 내지 25 mg, 또는 20 내지 50 mg, 또는 5 내지 15 mg, 또는 15 내지 30 mg, 또는 약 15 mg 의, 또는 2, 5, 15, 25, 50, 100, 또는 150 mg으로부터 선택된 1일 용량을 투여받는 것인 방법 2, 또는 2.1-2.46 중 어느 하나;
- [0336] 2.48. 대상체가, 예를 들어, 18 내지 80세, 예를 들어, 18 내지 60세, 또는 18 내지 40세, 또는 18세 내지 30세, 또는 18세 내지 25세의 인간 성인 환자인 방법 2, 또는 2.1-2.47 중 어느 하나;
- [0337] 2.49. 대상체가, 예를 들어, 0 내지 18세, 예를 들어, 1 내지 15세, 또는 1 내지 5세, 또는 5세 내지 10세, 또는 10세 내지 15세, 또는 10세 내지 18세의 인간 소아 환자인 방법 2, 또는 2.1-2.47 중 어느 하나;
- [0338] 2.50. 적어도 0.5의 SARA 운동실조 척도, 예를 들어, 적어도 1, 또는 적어도 2, 또는 적어도 3, 또는 적어도 5, 또는 적어도 10의 SARA 점수 감소를 제공하는데 효과적이거나; 또는 SARA 점수를 0.00 내지 3.00, 또는 0.00 내지 2.00, 또는 0.00 내지 1.50, 또는 0.00 내지 1.00, 또는 0.00 내지 0.50으로 감소시키는데 효과적인 방법 2, 또는 2.1-2.49 중 어느 하나.
- [0339] 2.51. 방법이, 예를 들어, 트레일-메이킹 검사 (TMT), TMT-A 및/또는 TMT-B를 완료하는데 걸리는 시간의 감소, TMT-A 시간과 TMT-B 시간의 차이 (TMT-A - TMT-B)의 감소, 예를 들어, 적어도 10%, 또는 적어도 20%, 또는 적어도 30%, 또는 적어도 40%, 또는 적어도 50%의 감소 (예를 들어, 여기서 TMT-A는 5-20% 감소하고/거나, TMT-B는 25-30% 감소하고/거나, [TMT-A - TMT-B]는 25-30% 감소함)에 의해 측정된 바와 같이, 인지 능력을 개선하거나 또는 인지 결손을 감소시키는데 효과적인 것인 방법 2, 또는 2.1-2.50 중 어느 하나;
- [0340] 2.52. 방법이 6개월 치료 후에 적어도 30%, 예를 들어, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 또는 적어도 70%의 CSF 중 및/또는 혈장 중 글루코실세라미드 농도의 감소를 초래하는 것인 방법 2, 또는 2.1-2.51 중 어느 하나;
- [0341] 2.53. 방법이 6개월 치료 후에 적어도 30%, 예를 들어, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 또는 적어도 70%의 CSF 중 및/또는 혈장 중 글루코실스핑고신 농도의 감소를 초래하는 것인 방법 2, 또는 2.1-2.52 중 어느 하나;
- [0342] 2.54. 6개월의 치료 후 신경 질환에 대한 통계적으로 또는 임상적으로 변화되지 않은 변형된 중증도 점수 도구 (mSST) 값을 초래하는 것인 방법 2, 또는 2.1-2.53 중 어느 하나;
- [0343] 2.55. 방법이, 예를 들어, fMRI 영상화에 의해 제시된 바와 같이, 뇌에서 (예를 들어, 전두엽, 후두엽, 두정엽, 또는 측두엽 중 하나 이상에서) 증가된 혈류를 초래하는 것인 방법 2, 또는 2.1-2.54 중 어느 하나;
- [0344] 2.56. 방법이 뇌에서 증가된 결절 연결성 (예를 들어, fMRI 영상화에 의해 제시된 바와 같이, 예를 들어, 뇌의 후방 및 전방 측면 사이, 및/또는 후두-두정 구조와 전두, 측두 및/또는 변연 구조 사이)을 초래하는 것인 방법 2, 또는 2.1-2.54 중 어느 하나;
- [0345] 2.57. 방법이 실행 기능과 연관된 뇌 영역에서 향상된 연결성을 초래하는 것인 방법 2, 또는 2.1-2.56 중 어느 하나;
- [0346] 2.58. 방법이 디폴트 모드와 내측 및 전두 네트워크 간의 개선된 연결성을 가진 휴식-상태 기능 네트워크를 초래하는 것인 방법 2, 또는 2.1-2.57 중 어느 하나;
- [0347] 2.59. 방법이 RSN 1, 2 및 3 (지각-시각, 인지-언어-철자법, 인지 공간)과 RSN 6, 7 및 8 (감각운동, 청각,

및 실행 제어) 간의 연결성의 향상을 초래하는 것인 방법 2, 또는 2.1-2.58 중 어느 하나;

- [0348] 2.60. 화학식 (I)에 따른 화합물 (또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIIa), 또는 (Ib)-(XIIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나), 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을, 예를 들어, 비경구 경로 또는 비-비경구 경로를 통해 전신 투여에 의해 투여하는 것인 방법 2, 또는 2.1-2.59 중 어느 하나;
- [0349] 2.61. 투여 경로가 경구 (경장)인 방법 2.60;
- [0350] 2.62. 투여 경로가 비경구, 예를 들어, 주사에 의해, 예컨대 정맥내 주사에 의한 것인 방법 2.60;
- [0351] 2.63. 화학식 (I)에 따른 화합물 (또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIIa), 또는 (Ib)-(XIIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나), 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 국소적 투여에 의해, 예를 들어, 국소 투여에 의해 투여하는 것인 방법 2, 또는 2.1-2.62 중 어느 하나;
- [0352] 2.64. 화합물이 (S)-퀴누클리딘-3-일 (2-(2-(4-플루오로페닐)티아졸-4-일)프로판-2-일)카르바메이트 또는 퀴누클리딘-3-일 (2-(4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-일)프로판-2-일)카르바메이트인 방법 2, 또는 2.1-2.63 중 어느 하나;
- [0353] 2.65. 화합물의 투여량이 경구 투여된 15 mg/일인 방법 2.64;
- [0354] 2.66. 화합물의 투여량이 단일 경구 용량으로 15 mg/일인 방법 2.65;
- [0355] 2.67. 대상체가, 예를 들어, 임의로 말레이트 염 산 부가 염 형태로 (S)-퀴누클리딘-3-일 (2-(2-(4-플루오로페닐)티아졸-4-일)프로판-2-일)카르바메이트의 화합물의 5 mg, 10 mg, 15 mg 또는 20 mg의 단일 1일 용량을 투여 받는 것인 방법 2, 또는 2.1-2.66 중 어느 하나.
- [0356] 방법 2 이하에 따른 방법은 리소좀 축적 질환, 예컨대 3형 고셔병 또는 C형 니만-픽병으로 진단받았으나, 아직 질환 상태와 연관된 인지 및/또는 운동실조 증상을 경험하지 않은 대상체에게 유익할 수 있다. 방법 2 이하에 따른 방법은 또한, 예를 들어, 이러한 질환을 야기하는 것으로 공지된 대상체 또는 대상체의 가계 혈통의 돌연변이로 인해, 리소좀 축적 질환, 예컨대 3형 고셔병 또는 C형 니만-픽병이 발생할 위험이 있는 대상체에게 유익할 수 있다. 따라서, 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 대상체는 상기 질환 또는 장애의 발생 위험이 있는 것으로 진단되었고, 방법은 질환 또는 장애의 인지 및/또는 운동실조 증상의 발병 및/또는 발생을 예방 또는 지연시킨다. 일부 실시양태에서, 대상체는 본원에 기재된 바와 같은 유전자에 돌연변이를 가짐으로써 상기 질환 또는 장애가 발생할 위험이 있는 것으로 진단되었다.
- [0357] 제3 측면에서, 본 발명은 대상체, 예컨대 뇌 조직 부피의 증가, 또는 뇌 조직 부피의 손실의 예방 또는 지연을 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 퀴누클리딘 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)에 따른 화합물 또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIIa), 또는 (Ib)-(XIIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나를 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 뇌 조직 부피를 증가시키거나, 또는 뇌 조직 부피의 손실을 예방 또는 지연시키는 방법 (방법 3)을 제공한다. 또한, 뇌 조직 부피의 증가, 또는 뇌 조직 부피의 손실의 예방 또는 지연을 필요로 하는 대상체에서, 뇌 조직 부피를 증가시키거나, 또는 뇌 조직 부피의 손실을 예방 또는 지연시키는데 사용하기 위한, 예를 들어, 방법 3 또는 3.1-3.65 중 어느 하나에서 사용하기 위한, 본원에 기재된 바와 같은 퀴누클리딘 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)에 따른 화합물 또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIIa), 또는 (Ib)-(XIIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나가 제공된다. 추가로, 뇌 조직 부피의 증가, 또는 뇌 조직 부피의 손실의 예방 또는 지연을 필요로 하는 대상체에서, 뇌 조직 부피를 증가시키거나, 또는 뇌 조직 부피의 손실을 예방 또는 지연시키기 위한 의약의 제조에 있어서, 예를 들어, 방법 3 또는 3.1-3.65 중 어느 하나에서 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서, 본원에 기재된 바와 같은 퀴누클리딘 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)에 따른 화합물 또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIIa), 또는 (Ib)-(XIIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나의 용도가 제공된다.
- [0358] 방법 3의 특정한 추가 실시양태에서, 본 개시내용은 다음을 제공한다:
- [0359] 3.1. 대상체에게 유효량의 화학식 (I)에 따른 화합물 또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIIa), 또는 (Ib)-(XIIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 중 어느 하나 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나를 투여하는 것을 포함하는 방법 3;
- [0360] 3.2. 대상체에게 유효량의 화합물 1 또는 화합물 1.1 내지 1.75 중 어느 하나 이상을 투여하는 것을 포함하는 방법 3;
- [0361] 3.3. 대상체에게 유효량의 화학식 (I)에 따른 화합물 또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIIa), 또는 (Ib)-(XIIb) 중 어

는 하나, 또는 화합물 1 중 어느 하나 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법 3 또는 3.1-3.2 중 어느 하나;

- [0362] 3.4. 대상체에게 유효량의 화합물 1 또는 화합물 1.1 내지 1.75 중 어느 하나 이상을 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법 3 또는 3.1-3.3 중 어느 하나;
- [0363] 3.5. 제약 조성물이 본원에 기재된 바와 같은 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 추가로 포함하는 것인 방법 3.3 또는 3.4;
- [0364] 3.6. 유효량의 화합물 또는 유효량의 제약 조성물을 포함하는 제약 투여 형태를 투여하는 것을 포함하는 방법 3 또는 3.1-3.5 중 어느 하나;
- [0365] 3.7. 투여 형태가 경구 투여 형태 (예를 들어, 환제, 캡슐, 캐플릿, 정제, 당의정, 분말, 과립, 필름, 로젠지, 또는 액체)인 방법 3.6;
- [0366] 3.8. 투여 형태가 주입용 정제인 방법 3.7;
- [0367] 3.9. 투여 형태가 비경구 투여 형태인 (예를 들어, 제약 조성물이 주사용으로 제제화된 것인) 방법 3.6;
- [0368] 3.10. 주사가 정맥내, 근육내, 척수강내, 또는 피하 주사, 임의로 멸균 주사인 방법 3.9;
- [0369] 3.11. 투여 형태가 국소 또는 직장 투여 형태인 방법 3.6;
- [0370] 3.12. 투여 형태가 비강내 투여 형태 (예를 들어, 에어로졸)인 방법 3.6;
- [0371] 3.13. 제2 활성제, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은, 글루코실세라미드의 수준의 감소를 필요로 하는 환자에서 글루코실세라미드의 수준을 감소시킬 수 있는 제2 화합물을 공동으로 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법 3 또는 3.1 내지 3.12 중 어느 하나;
- [0372] 3.14. 제2 활성제가 퀴누클리딘 화합물과 동일한 제약 조성물 또는 투여 형태로 투여되는 것인 방법 3.13;
- [0373] 3.15. 제2 활성제가 GCS 억제제 (예를 들어, 미글루스타트 또는 엘리글루스타트)인 방법 3.13 또는 3.14;
- [0374] 3.16. 대상체가 포유류 동물인 방법 3, 또는 3.1-3.15 중 어느 하나;
- [0375] 3.17. 대상체가 영장류 동물인 방법 3.16;
- [0376] 3.18. 대상체가 인간인 방법 3.17;
- [0377] 3.19. 대상체가, 예를 들어, 운동실조, 예를 들어, 보행 불안정, 무력증, 협동운동불능, 지연된 반응 시간, 시각측정이상, 구음장애, 연하곤란, 근육긴장저하, 운동측정장애, 측정과소증, 측정과대증, 상반운동장애, 불분명하게 말하기, 목소리 떨림, 실조성 호흡, 자세 불안정, 및 그의 조합으로부터 선택된 증상을 가지며, 여기서 주요 실조성 결손이 보행 불안정인 방법 3 또는 3.1-3.18 중 어느 하나;
- [0378] 3.20. 대상체가 방법에 따른 요법의 개시 시에 운동실조 평가 및 등급화 척도 (SARA) 척도에서 적어도 0.5의 기준선 운동실조, 예를 들어, 적어도 1, 또는 적어도 2, 또는 적어도 3, 또는 적어도 4, 또는 적어도 5, 또는 적어도 10, 또는 적어도 20의 기준선 SARA 점수를 갖는 것인 방법 3.19;
- [0379] 3.21. 대상체가 인지 기능장애 (예를 들어, 치매)를 갖는 것인 방법 3 또는 3.1-3.20 중 어느 하나;
- [0380] 3.22. 인지 기능장애가 치매인 방법 3.21;
- [0381] 3.23. 치매가, 예를 들어, 30초 초과, 또는 45초 초과, 또는 60초 초과인 TMT-A, 및/또는 70초 초과, 또는 90초 초과, 또는 120초 초과, 또는 150초 초과, 또는 180초 초과인 TMT-B에 의한 증거로서 시각적 탐색 속도, 처리 스캔 속도, 정신적 유연성, 및/또는 실행 기능성의 결함 징후를 나타내고/거나, 여기서 TMT-B 마이너스 TMT-A는 40초 초과, 또는 60초 초과, 또는 90초 초과, 또는 120초 초과인 방법 3.22;
- [0382] 3.24. 대상체가 3형 고셔병을 갖는 것인 방법 3, 또는 3.1-3.23 중 어느 하나;
- [0383] 3.25. 대상체가 C형 니만-픽병인 방법 3, 또는 3.1-3.24 중 어느 하나;
- [0384] 3.26. 대상체가 GM2-강글리오시드증 (예를 들어, 테이-삭스병, 샌드호프병, 또는 GM2 강글리오시드증 AB 변이형)을 갖는 것인 방법 3, 또는 3.1-3.24 중 어느 하나;

- [0385] 3.27. 대상체가 유전자 *GBA1*에서 돌연변이로 진단된 것인 방법 3, 또는 3.1-3.24 중 어느 하나;
- [0386] 3.28. 대상체가 유전자 *NPC1* 및/또는 *NPC2*에서 돌연변이로 진단된 것인 방법 3, 또는 3.1-3.24 중 어느 하나;
- [0387] 3.29. 대상체가 유전자 *HEXA* (헥소사미니다제 A를 코딩)에서 돌연변이 및/또는 유전자 *HEXB* (헥소사미니다제 B를 코딩)에서 돌연변이 및/또는 유전자 *GM2A* (GM2 강글리오시드 활성화제 단백질질을 코딩)에서 돌연변이로 진단된 것인 방법 3, 또는 3.1-3.24 중 어느 하나;
- [0388] 3.30. 대상체가 알츠하이머병 또는 파킨슨병으로 진단된 것인 방법 3, 또는 3.1-3.29 중 어느 하나;
- [0389] 3.31. 대상체가, 예를 들어, 글루코세레브로시다제 (예를 들어, 이미글루세라제, 벨라글루세라제, 또는 탈리글루세라제)를 사용하는 효소 대체 요법 (ERT)으로 공동 치료를 받으며, 임의로 여기서 이러한 효소 각각이 재조합 효소인 방법 3, 또는 3.1-3.30 중 어느 하나;
- [0390] 3.32. 대상체가 이미글루세라제, 벨라글루세라제 (예를 들어, 벨라글루세라제 알파), 및 탈리글루세라제 (예를 들어, 탈리글루세라제 알파) 중 하나 이상으로 공동 치료를 받는 것인 방법 3.31;
- [0391] 3.33. 대상체가 이미글루세라제로 공동 치료를 받는 것인 방법 3.32;
- [0392] 3.34. 대상체가 1 내지 3주마다 2.5 유닛/kg 체중 내지 80 유닛/kg 체중, 예를 들어, 2주마다 40 내지 60 단위/kg 체중의 투여량으로 이미글루세라제로 공동 치료를 받는 것 (1 유닛의 이미글루세라아제는 37°C에서 분당 1 마이크로몰의 합성 기질 p-니트로페닐-β-D-글루코피라노시드의 가수분해를 촉매하는 효소의 양임)인 방법 3.33;
- [0393] 3.35. 각각의 투여 (예를 들어, 1 내지 3주마다, 예를 들어, 2주마다)에서 대상체의 이미글루세라제의 투여량이 1-3시간 (예를 들어, 1-2시간)의 기간에 걸쳐 정맥내 (IV) 주입으로서 투여되는 것인 방법 3.34;
- [0394] 3.36. 대상체가 화학식 (I)에 따른 화합물 (또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIa), 또는 (Ib)-(XIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나)로의 치료 개시 전에 효소 대체 요법 (예를 들어, 이미글루세라제, 벨라글루세라제, 및/또는 탈리글루세라제)을 투여받은 것인 방법 3 또는 3.1-3.35 중 어느 하나;
- [0395] 3.37. 대상체가 화학식 (I)에 따른 화합물 (또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIa), 또는 (Ib)-(XIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나)로의 요법을 시작하기 전에 적어도 6개월, 예를 들어, 적어도 12개월 (1년), 또는 적어도 18개월, 또는 적어도 2년, 또는 적어도 3년 동안 이미글루세라제를 투여받은 것인 방법 3.36.
- [0396] 3.38. 대상체가 화학식 (I)에 따른 화합물 (또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIa), 또는 (Ib)-(XIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나)로의 요법을 시작하기 전에 안정적인 용량으로 적어도 6개월 동안 이미글루세라제 요법을 투여받은 것인 방법 3.36 또는 3.37;
- [0397] 3.39. 대상체를 ERT 요법 (예를 들어, 이미글루세라제, 벨라글루세라제, 또는 탈리글루세라제)으로부터 화학식 (I)에 따른 화합물 (또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIa), 또는 (Ib)-(XIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나)로의 치료로 전환하는 단계를 추가로 포함하는 방법 3 또는 3.1-3.38 중 어느 하나;
- [0398] 3.40. 대상체가 여성의 경우 적어도 11 g/dL 및 남성의 경우 적어도 12 g/dL의 헤모글로빈 수준을 갖는 것인 방법 3 또는 3.1-3.39 중 어느 하나;
- [0399] 3.41. 대상체가 적어도 100,000/입방 밀리미터의 혈소판 수를 갖는 것인 방법 3, 또는 3.1-3.40 중 어느 하나;
- [0400] 3.42. 대상체가 정상 (MN)의 10배 미만의 비장 부피 및/또는 1.5 MN 미만의 간 부피를 갖는 것인 방법 3, 또는 3.1-3.41 중 어느 하나;
- [0401] 3.43. 대상체가 병발성 치매, 예를 들어, 알츠하이머병 또는 파킨슨병으로 진단된 것인 방법 3, 또는 3.1-3.42 중 어느 하나;
- [0402] 3.44. 대상체가 화학식 (I)에 따른 화합물 (또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIa), 또는 (Ib)-(XIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나)로 치료를 시작할 때 적어도 18세 (예를 들어, 18-30세)인 것인 방법 3, 또는 3.1-3.43 중 어느 하나;
- [0403] 3.45. 대상체가 뇌척수액 (CSF) 중 4.4-11.1 ng/mL 및 혈장 중 4.9-8.3 μg/mL의 글루코실세라미드 (GL1) 농도를 갖는 것인 방법 3, 또는 3.1-3.44 중 어느 하나;

- [0404] 3.46. 대상체가 CSF 중 20.1-67.6 pg/mL 및 혈장 중 8.8-159.0 ng/mL의 글루코실스핑고신 (lyso-GL1) 농도를 갖는 것인 방법 3, 또는 3.1-3.45 중 어느 하나;
- [0405] 3.47. 대상체가 화학식 (I)에 따른 화합물 (또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIIa), 또는 (Ib)-(XIIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나)의 약 1 mg 내지 약 150 mg, 예를 들어, 5 내지 50 mg, 또는 10 내지 40 mg, 또는 10 내지 30 mg, 또는 10 내지 20 mg, 또는 20 내지 30 mg, 또는 30 내지 40 mg, 또는 40 내지 50 mg, 또는 5 내지 25 mg, 또는 20 내지 50 mg, 또는 5 내지 15 mg, 또는 15 내지 30 mg, 또는 약 15 mg 의, 또는 2, 5, 15, 25, 50, 100, 또는 150 mg으로부터 선택된 1일 용량을 투여받는 것인 방법 3, 또는 3.1-3.46 중 어느 하나;
- [0406] 3.48. 대상체가, 예를 들어, 18 내지 80세, 예를 들어, 18 내지 60세, 또는 18 내지 40세, 또는 18세 내지 30 세, 또는 18세 내지 25세의 인간 성인 환자인 방법 3, 또는 3.1-3.47 중 어느 하나;
- [0407] 3.49. 대상체가, 예를 들어, 0 내지 18세, 예를 들어, 1 내지 15세, 또는 1 내지 5세, 또는 5세 내지 10세, 또는 10세 내지 15세, 또는 10세 내지 18세의 인간 소아 환자인 방법 3, 또는 3.1-3.47 중 어느 하나;
- [0408] 3.50. 방법이, 예를 들어, 부피 자기 공명 영상화 (vMRI)를 사용하여 측정된 바와 같이, 우측 측두각, 좌측 피각, 좌측 내후각 피질, 우측 피각, 우측 중심후엽, 좌측 조거주위, 우측 편도체, 좌측 설상부, 및 좌측 설측으로부터 선택된 하나 이상의 뇌 영역에서 뇌 조직 부피의 증가, 또는 뇌 조직 부피의 손실의 예방 또는 지연을 초래하는 것인 방법 3, 또는 3.1-3.49 중 어느 하나.
- [0409] 3.51. 방법이 실행 기능과 연관된 하나 이상의 뇌 영역에서 증가된 뇌 조직 부피를 초래하는 것인 방법 3, 또는 3.1-3.50 중 어느 하나.
- [0410] 3.52. 하나 이상의 뇌 영역에서 뇌 조직 부피의 증가가, 기능적 자기 공명 영상화 (fMRI)를 사용하여 제시된 바와 같이, 하나 이상의 뇌 영역 내에서 신경 연결성의 향상을 동반하는 것인 방법 3.50 또는 3.51.
- [0411] 3.53. 방법이 전체 뇌 조직 부피의 증가를 초래하는 것인 방법 3, 또는 3.1-3.52 중 어느 하나.
- [0412] 3.54. 뇌 조직 부피의 증가가, 임의의 하나 이상의 뇌 영역에서, 적어도 5 mm^3 , 예를 들어, 임의의 하나 이상의 뇌 영역에서, 적어도 10 mm^3 , 적어도 15 mm^3 , 적어도 20 mm^3 , 적어도 30 mm^3 , 적어도 50 mm^3 , 적어도 70 mm^3 , 또는 적어도 90 mm^3 , 및/또는, 임의의 하나 이상의 뇌 영역에서, 최대 100 mm^3 , 또는 최대 150 mm^3 인 방법 3, 또는 3.1-3.53 중 어느 하나.
- [0413] 3.55. 전체 뇌 조직 부피의 증가가, 적어도 5 mm^3 , 예를 들어, 적어도 30 mm^3 , 적어도 60 mm^3 , 적어도 90 mm^3 , 적어도 120 mm^3 , 적어도 150 mm^3 , 적어도 200 mm^3 , 또는 적어도 250 mm^3 , 및/또는 최대 400 mm^3 , 또는 최대 500 mm^3 의 전체 뇌 부피인 방법 3, 또는 3.1-3.54 중 어느 하나.
- [0414] 3.56. 뇌 조직 부피의 증가가, 임의의 하나 이상의 뇌 영역에서, 초기 뇌 조직 부피와 비교하여, 적어도 0.1%, 예를 들어 0.1% 내지 10.0%, 예를 들어, 임의의 하나 이상의 뇌 영역에서, 적어도 0.50%, 0.75%, 1.0%, 2.0% 또는 5.0%인 방법 3, 또는 3.1-3.55 중 어느 하나.
- [0415] 3.57. 전체 뇌 조직 부피의 증가가, 초기 전체 뇌 조직 부피와 비교하여, 적어도 0.05%, 예를 들어 0.05% 내지 0.30%, 예를 들어, 적어도 0.10%, 0.15%, 0.20% 또는 0.25%인 방법 3, 또는 3.1-3.56 중 어느 하나.
- [0416] 3.58. 화학식 (I)에 따른 화합물 (또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIIa), 또는 (Ib)-(XIIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나), 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을, 예를 들어, 비경구 경로 또는 비-비경구 경로를 통해 전신 투여에 의해 투여하는 것인 방법 3, 또는 3.1-3.57 중 어느 하나;
- [0417] 3.59. 투여 경로가 경구 (경장)인 방법 3.58;
- [0418] 3.60. 투여 경로가 비경구, 예를 들어, 주사에 의해, 예컨대 정맥내 주사에 의한 것인 방법 3.58;
- [0419] 3.61. 화학식 (I)에 따른 화합물 (또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIIa), 또는 (Ib)-(XIIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나), 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 국소적 투여에 의해, 예를 들어, 국소 투여에 의해 투여하는 것인 방법 3, 또는 3.1-3.57 중 어느 하나;
- [0420] 3.62. 화합물이 (S)-퀴누클리딘-3-일 (2-(2-(4-플루오로페닐)티아졸-4-일)프로판-2-일)카르바메이트 또는 퀴누

클리딘-3-일 (2-(4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-일)프로판-2-일)카르바메이트인 방법 3, 또는 3.1-3.61 중 어느 하나;

[0421] 3.63. 화합물의 투여량이 경구 투여된 15 mg/일인 방법 3.62;

[0422] 3.64. 화합물의 투여량이 단일 경구 용량으로 15 mg/일인 방법 3.63;

[0423] 3.65. 대상체가, 예를 들어, 임의로 말레이트 염 산 부가 염 형태로 (S)-퀴누클리딘-3-일 (2-(2-(4-플루오로페닐)티아졸-4-일)프로판-2-일)카르바메이트의 화합물의 5 mg, 10 mg, 15 mg 또는 20 mg의 단일 1일 용량을 투여 받는 것인 방법 3, 또는 3.1-3.61 중 어느 하나.

[0424] 방법 3 이하에 따른 방법은 리소좀 축적 질환, 예컨대 3형 고셔병 또는 C형 니만-픽병으로 진단받았으나, 아직 질환 상태와 연관된 인지 및/또는 운동실조 증상을 경험하지 않은 대상체에게 유익할 수 있다. 방법 3 이하에 따른 방법은 또한, 예를 들어, 이러한 질환을 야기하는 것으로 공지된 대상체 또는 대상체의 가계 혈통의 돌연변이로 인해, 리소좀 축적 질환, 예컨대 3형 고셔병 또는 C형 니만-픽병이 발생할 위험이 있는 대상체에게 유익할 수 있다. 따라서, 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 대상체는 상기 질환 또는 장애의 발생 위험이 있는 것으로 진단되었고, 방법은 질환 또는 장애의 인지 및/또는 운동실조 증상의 발병 및/또는 발생을 예방 또는 지연시킨다. 일부 실시양태에서, 대상체는 본원에 기재된 바와 같은 유전자에 돌연변이를 가짐으로써 상기 질환 또는 장애가 발생할 위험이 있는 것으로 진단되었다.

[0425] 방법 3 이하에 따른 방법은 뇌 조직 부피 증가에 관한 것이며, 조직 부피의 면에서 유익하게 증가될 수 있는 뇌의 가능한 영역에 대한 어떤 특별한 제한도 없다. 예를 들어, 뇌의 관련 영역은, 우측 피각, 우측 중심후엽, 우측 편도체, 우측 설측, 좌측 설상부, 좌측 설측, 우측 상측두엽, 우측 측면 안와전두엽측면 안와전두엽, 좌측 조거주위엽, 좌측 횡측두엽, 우측 측두극, 우측 측중격, 좌측 피각, 좌측 내후각 피질, 우측 창백핵, 좌측 측중격, 좌측 측두극, 우측 내후각 피질, 좌측 미상핵, 우측 전두극, 우측 관개부엽, 우측 횡측두엽, 우측 해마, 좌측 부중심소엽, 좌측 상두정엽, 좌측 방추엽, 좌측 banksSTS, 우측 부중심소엽, 우측 내측두엽, 좌측 꼬리쪽 중간 전두엽, 우측 문측 전측 대상엽, 좌측 삼각부엽, 좌측 중심전엽, 우측 안와부엽, 좌측 중간 측두엽, 좌측 지협 대상엽, 우측 꼬리쪽 중간 전두엽, 우측 전체 측두엽, 좌측 하측두엽, 우측 측면 두정엽, 우측 측면 후두엽 후두엽, 좌측 모서리위엽, 좌측 전체 측두엽, 우측 문측 중간 전두엽, 좌측 문측 중간 전두엽, 좌측 내측두엽, 및 좌측 상 전두엽, 또는 그의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 방법 3 이하에 따른 방법의 결과로서 적어도 일부 실시양태에서 가장 큰 상대 부피 증가를 나타낼 수 있는 뇌의 특정한 영역은 우측 측중격, 좌측 피각, 좌측 내후각 피질, 우측 피각, 우측 중심후엽중심후엽, 좌측 조거주위, 우측 편도체, 좌측 설상부, 및 좌측 설측을 포함한다.

[0426] 모니터링 및 평가 방법

[0427] 제4 측면에서, 본 발명은 대상체에서 리소좀 축적 질환과 연관된 신경계 장애의 진행 또는 퇴행을 모니터링하는 방법 (방법 4)이며, 여기서 대상체는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 퀴누클리딘 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)에 따른 화합물 또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIIa), 또는 (Ib)-(XIIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나를 투여하는 것을 포함하는 치료를 받고 있으며; 상기 방법은, 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 퀴누클리딘 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)에 따른 화합물 또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIIa), 또는 (Ib)-(XIIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나를 투여함으로써, 예를 들어, 부피 자기 공명 영상화 (vMRI)를 사용하여, 치료 과정 동안 일정 기간에 걸쳐 대상체의 뇌 조직 부피를 측정하는 것, 및 상기 기간에 걸쳐 뇌 조직 부피의 임의의 변화 정도를 평가하는 것을 포함하며, 임의로 대상체의 치료를 시작하거나 조정하는 것을 추가로 포함하는, 대상체에서 리소좀 축적 질환과 연관된 신경계 장애의 진행 또는 퇴행을 모니터링하는 방법을 제공한다. 인식되는 바와 같이, 치료의 결과로서 뇌 조직 부피의 임의의 변화의 정도를 평가하기 위해, 뇌 조직 부피의 측정은, 예를 들어, 상기 치료의 시작 시, 또는 치료 시작 직후 (예를 들어 1 내지 14일), 그리고 지정된 치료 기간의 종료 시 또는 진행 중인 치료 과정에 걸쳐 간헐적으로/정기적으로 (예를 들어, 매주, 매월, 2, 3, 4, 6, 9, 12개월마다 등) 수행하여, 치료 과정에 걸쳐 뇌 부피의 임의의 변화 정도를 평가하고 재평가할 수 있다. 대상체가 치료를 받은 기간에 걸쳐 대상체의 병태와 관련된 비교 결과를 누적하면 대상체의 병태 및 질환 증상의 진행/퇴행을 결정하는데 정확도가 증가하는 것을 가능하게 한다.

[0428] 방법 4의 특정한 추가 실시양태에서, 본 개시내용은 다음을 제공한다:

[0429] 4.1. 치료가 대상체에게 유효량의 화학식 (I)에 따른 화합물 또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIIa), 또는 (Ib)-

- [0452] 4.24. 대상체가 3형 고셔병을 갖는 것인 방법 4, 또는 4.1-4.23 중 어느 하나;
- [0453] 4.25. 대상체가 C형 니만-픽병인 방법 4, 또는 4.1-4.24 중 어느 하나;
- [0454] 4.26. 대상체가 GM2-강글리오시드증 (예를 들어, 테이-삭스병, 샌드호프병, 또는 GM2 강글리오시드증 AB 변이형)을 갖는 것인 방법 4, 또는 4.1-4.24 중 어느 하나;
- [0455] 4.27. 대상체가 유전자 *GBA1*에서 돌연변이로 진단된 것인 방법 5, 또는 4.1-4.24 중 어느 하나;
- [0456] 4.28. 대상체가 유전자 *NPC1* 및/또는 *NPC2*에서 돌연변이로 진단된 것인 방법 5, 또는 4.1-4.24 중 어느 하나;
- [0457] 4.29. 대상체가 유전자 *HEXA* (헥소사미니다제 A를 코딩)에서 돌연변이 및/또는 유전자 *HEXB* (헥소사미니다제 B를 코딩)에서 돌연변이 및/또는 유전자 *GM2A* (GM2 강글리오시드 활성화제 단백질질을 코딩)에서 돌연변이로 진단된 것인 방법 5, 또는 4.1-4.24 중 어느 하나;
- [0458] 4.30. 대상체가 알츠하이머병 또는 파킨슨병으로 진단된 것인 방법 4, 또는 4.1-4.29 중 어느 하나;
- [0459] 4.31. 대상체가, 예를 들어, 글루코세레브로시다제 (예를 들어, 이미글루세라제, 벨라글루세라제, 또는 탈리글루세라제)를 사용하는 효소 대체 요법 (ERT)으로 공동 치료를 받으며, 임의로 여기서 이러한 효소 각각이 재조합 효소인 방법 4, 또는 4.1-4.30 중 어느 하나 ;
- [0460] 4.32. 대상체가 이미글루세라제, 벨라글루세라제 (예를 들어, 벨라글루세라제 알파), 및 탈리글루세라제 (예를 들어, 탈리글루세라제 알파) 중 하나 이상으로 공동 치료를 받는 것인 방법 4.31;
- [0461] 4.33. 대상체가 이미글루세라제로 공동 치료를 받는 것인 방법 4.32;
- [0462] 4.34. 대상체가 1 내지 3주마다 2.5 유닛/kg 체중 내지 80 유닛/kg 체중, 예를 들어, 2주마다 40 내지 60 단위/kg 체중의 투여량으로 이미글루세라제로 공동 치료를 받는 것 (1 유닛의 이미글루세라아제는 37°C에서 분당 1 마이크로몰의 합성 기질 p-니트로페닐-β-D-글루코피라노시드의 가수분해를 촉매하는 효소의 양임)인 방법 4.33;
- [0463] 4.35. 각각의 투여 (예를 들어, 1 내지 3주마다, 예를 들어, 2주마다)에서 대상체의 이미글루세라제의 투여량이 1-3시간 (예를 들어, 1-2시간)의 기간에 걸쳐 정맥내 (IV) 주입으로서 투여되는 것인 방법 4.34;
- [0464] 4.36. 대상체가 화학식 (I)에 따른 화합물 (또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIIa), 또는 (Ib)-(XIIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나)로의 치료 개시 전에 효소 대체 요법 (예를 들어, 이미글루세라제, 벨라글루세라제, 및/또는 탈리글루세라제)을 투여받은 것인 방법 4 또는 4.1-4.35 중 어느 하나;
- [0465] 4.37. 대상체가 화학식 (I)에 따른 화합물 (또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIIa), 또는 (Ib)-(XIIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나)로 요법을 시작하기 전 적어도 6개월, 예를 들어, 적어도 12개월 (1년), 또는 적어도 18개월, 또는 적어도 2년, 또는 적어도 3년 동안 이미글루세라제 요법을 투여받은 것인 방법 4.36;
- [0466] 4.38. 대상체가 화학식 (I)에 따른 화합물 (또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIIa), 또는 (Ib)-(XIIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나)로의 요법을 시작하기 전에 안정적인 용량으로 적어도 6개월 동안 이미글루세라제 요법을 투여받은 것인 방법 4.36 또는 4.37;
- [0467] 4.39. 대상체를 ERT 요법 (예를 들어, 이미글루세라제, 벨라글루세라제, 또는 탈리글루세라제)으로부터 화학식 (I)에 따른 화합물 (또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIIa), 또는 (Ib)-(XIIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나)로의 치료로 전환하는 단계를 추가로 포함하는 방법 4 또는 4.1-4.38 중 어느 하나;
- [0468] 4.40. 대상체가 여성의 경우 적어도 11 g/dL 및 남성의 경우 적어도 12 g/dL의 헤모글로빈 수준을 갖는 것인 방법 4 또는 4.1-4.39 중 어느 하나;
- [0469] 4.41. 대상체가 적어도 100,000/입방 밀리미터의 혈소판 수를 갖는 것인 방법 4, 또는 4.1-4.40 중 어느 하나;
- [0470] 4.42. 대상체가 정상 (MN)의 10배 미만의 비장 부피 및/또는 1.5 MN 미만의 간 부피를 갖는 것인 방법 4, 또는 4.1-4.41 중 어느 하나;
- [0471] 4.43. 대상체가 병발성 치매, 예를 들어, 알츠하이머병 또는 파킨슨병으로 진단된 것인 방법 4, 또는 4.1-4.42 중 어느 하나;

- [0472] 4.44. 대상체가 화학식 (I)에 따른 화합물 (또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIIa), 또는 (Ib)-(XIIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나)로 치료를 시작할 때 적어도 18세 (예를 들어, 18-30세)인 것인 방법 4, 또는 4.1-4.43 중 어느 하나;
- [0473] 4.45. 대상체가 뇌척수액 (CSF) 중 4.4-11.1 ng/mL 및 혈장 중 4.9-8.3 μ g/mL의 글루코실세라미드 (GL1) 농도를 갖는 것인 방법 4, 또는 4.1-4.44 중 어느 하나;
- [0474] 4.46. 대상체가 CSF 중 20.1-67.6 pg/mL 및 혈장 중 8.8-159.0 ng/mL의 글루코실스핑고신 (lyso-GL1) 농도를 갖는 것인 방법 4, 또는 4.1-4.45 중 어느 하나;
- [0475] 4.47. 대상체가 화학식 (I)에 따른 화합물 (또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIIa), 또는 (Ib)-(XIIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나)의 약 1 mg 내지 약 150 mg, 예를 들어, 5 내지 50 mg, 또는 10 내지 40 mg, 또는 10 내지 30 mg, 또는 10 내지 20 mg, 또는 20 내지 30 mg, 또는 30 내지 40 mg, 또는 40 내지 50 mg, 또는 5 내지 25 mg, 또는 20 내지 50 mg, 또는 5 내지 15 mg, 또는 15 내지 30 mg, 또는 약 15 mg의, 또는 2, 5, 15, 25, 50, 100, 또는 150 mg으로부터 선택된 1일 용량을 투여받는 것인 방법 4, 또는 4.1-4.46 중 어느 하나;
- [0476] 4.48. 대상체가, 예를 들어, 18 내지 80세, 예를 들어, 18 내지 60세, 또는 18 내지 40세, 또는 18세 내지 30세, 또는 18세 내지 25세의 인간 성인 환자인 방법 4, 또는 4.1-4.47 중 어느 하나;
- [0477] 4.49. 대상체가, 예를 들어, 0 내지 18세, 예를 들어, 1 내지 15세, 또는 1 내지 5세, 또는 5세 내지 10세, 또는 10세 내지 15세, 또는 10세 내지 18세의 인간 소아 환자인 방법 4, 또는 4.1-4.47 중 어느 하나;
- [0478] 4.50. 대상체가 치료 과정을 겪고 뇌 부피가 모니터링되는 상기 기간이 3개월 내지 24개월, 예를 들어, 3개월 내지 12개월, 3개월 내지 6개월, 6개월 내지 24개월, 6개월 내지 18개월, 6개월 내지 12개월, 12개월 내지 24개월, 또는 12 내지 18개월인 방법 4, 또는 4.1-4.49 중 어느 하나;
- [0479] 4.51. 상기 기간에 걸쳐 대상체의 뇌 조직 부피를 측정하는 것이 뇌 양전자 방출 단층촬영 (PET) 또는 부피 자기 공명 영상화 (vMRI)에 의한 것인 방법 4, 또는 4.1-4.50 중 어느 하나;
- [0480] 4.52. 대상체의 뇌 조직 부피가, 치료 과정에 걸쳐, 간헐적으로 또는 정기적으로, 예를 들어, 매주, 매월, 2, 3, 4, 6, 9, 12개월마다 등으로 복수회 측정되는 것인 방법 4.51;
- [0481] 4.53. 상기 기간에 걸쳐 관찰된 전체 뇌 부피의 증가의 감소 또는 부재가 있는 경우, 방법이 치료 동안 대상체에게 투여된 화학식 (I)의 화합물 (또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIIa), 또는 (Ib)-(XIIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나)의 투여량을 증가시켜 치료를 변형시키는 것 및 증가된 투여량으로 변형된 치료 과정에 걸쳐 추가 기간 후 뇌 조직 부피의 임의의 변화 정도를 재평가하는 것을 추가로 포함하는 것인 방법 4, 또는 4.1-4.52 중 어느 하나;
- [0482] 4.54. 상기 기간에 걸쳐 관찰된, 하기 뇌 영역: 우측 측중격 영역, 좌측 피각, 좌측 내후각 피질, 우측 피각, 우측 중심후엽, 좌측 조거주위, 우측 편도체, 좌측 설상부, 및 좌측 설측 중 3개 이상에서 부피 증가의 감소 또는 부재가 있는 경우, 방법이 치료 동안 대상체에게 투여된 화학식 (I)의 화합물 (또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIIa), 또는 (Ib)-(XIIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나)의 투여량을 증가시켜 치료를 변형시키는 것 및 증가된 투여량으로 변형된 치료 과정에 걸쳐 추가 기간 후 뇌 조직 부피의 임의의 변화 정도를 재평가하는 것을 추가로 포함하는 것인 방법 4, 또는 4.1-4.53 중 어느 하나;
- [0483] 4.55. 치료가 우측 측중격, 좌측 피각, 좌측 내후각 피질, 우측 피각, 우측 중심후엽, 좌측 조거주위, 우측 편도체, 좌측 설상부, 및 좌측 설측으로부터 선택된 하나 이상의 뇌 영역에서 기간에 걸쳐, 뇌 조직 부피의 증가, 또는 뇌 조직 부피의 손실의 예방 또는 지연을 초래하는 것인 방법 4, 또는 4.1-4.54 중 어느 하나.
- [0484] 4.56. 치료가 실행 기능과 연관된 하나 이상의 뇌 영역에서 증가된 뇌 조직 부피를 초래하는 것인 방법 4, 또는 4.1-4.55 중 어느 하나.
- [0485] 4.57. 하나 이상의 뇌 영역에서 뇌 조직 부피의 증가가, 기능적 자기 공명 영상화 (fMRI)를 사용하여 제시된 바와 같이, 하나 이상의 뇌 영역 내에서 신경 연결성의 향상을 동반하는 것인 방법 4.55 또는 4.56;
- [0486] 4.58. 치료가 전체 뇌 조직 부피의 증가를 초래하는 것인 방법 4, 또는 4.1-4.57 중 어느 하나;
- [0487] 4.59. 뇌 조직 부피의 증가가, 임의의 하나 이상의 뇌 영역에서, 적어도 5 mm³, 예를 들어, 임의의 하나 이상

의 뇌 영역에서, 적어도 10 mm^3 , 적어도 15 mm^3 , 적어도 20 mm^3 , 적어도 30 mm^3 , 적어도 50 mm^3 , 적어도 70 mm^3 , 또는 적어도 90 mm^3 , 및/또는, 임의의 하나 이상의 뇌 영역에서, 최대 100 mm^3 , 또는 최대 150 mm^3 인 방법 4, 또는 4.55-4.58 중 어느 하나.

[0488] 4.60. 전체 뇌 조직 부피의 증가가, 적어도 5 mm^3 , 예를 들어, 적어도 30 mm^3 , 적어도 60 mm^3 , 적어도 90 mm^3 , 적어도 120 mm^3 , 적어도 150 mm^3 , 적어도 200 mm^3 , 또는 적어도 250 mm^3 , 및/또는 최대 400 mm^3 , 또는 최대 500 mm^3 의 전체 뇌 부피인 방법 4, 또는 4.55-4.59 중 어느 하나.

[0489] 4.61. 뇌 조직 부피의 증가가, 임의의 하나 이상의 뇌 영역에서, 초기 뇌 조직 부피와 비교하여, 적어도 0.1%, 예를 들어 0.1% 내지 10.0%, 예를 들어, 임의의 하나 이상의 뇌 영역에서, 적어도 0.50%, 0.75%, 1.0%, 2.0% 또는 5.0%인 방법 4, 또는 4.55-4.60 중 어느 하나.

[0490] 4.62. 전체 뇌 조직 부피의 증가가, 초기 전체 뇌 조직 부피와 비교하여, 적어도 0.05%, 예를 들어 0.05% 내지 0.30%, 예를 들어, 적어도 0.10%, 0.15%, 0.20% 또는 0.25%인 방법 4, 또는 4.55-4.61 중 어느 하나.

[0491] 4.63. 화학식 (I)에 따른 화합물 (또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIIa), 또는 (Ib)-(XIIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나), 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을, 예를 들어, 비경구 경로 또는 비-비경구 경로를 통해 전신 투여에 의해 투여하는 것인 방법 4, 또는 4.1-4.62 중 어느 하나;

[0492] 4.64. 투여 경로가 경구 (경장)인 방법 4.63;

[0493] 4.65. 투여경로가 비경구, 예를 들어, 주사에 의해, 예컨대 정맥내 주사에 의한 것인 방법 4.63;

[0494] 4.66. 화학식 (I)에 따른 화합물 (또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIIa), 또는 (Ib)-(XIIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나), 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 국소적 투여에 의해, 예를 들어, 국소 투여에 의해 투여하는 것인 방법 4, 또는 4.1-4.63 중 어느 하나;

[0495] 4.67. 화합물이 (S)-퀴누클리딘-3-일 (2-(2-(4-플루오로페닐)티아졸-4-일)프로판-2-일)카르바메이트 또는 퀴누클리딘-3-일 (2-(4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-일)프로판-2-일)카르바메이트인 방법 4, 또는 4.1-4.67 중 어느 하나;

[0496] 4.68. 화합물의 투여량이 경구 투여된 15 mg/일 인 방법 4.63;

[0497] 4.69. 화합물의 투여량이 단일 경구 용량으로 15 mg/일 인 방법 4.63;

[0498] 4.70. 대상체가, 예를 들어, 임의로 말레이트 염 산 부가 염 형태로 (S)-퀴누클리딘-3-일 (2-(2-(4-플루오로페닐)티아졸-4-일)프로판-2-일)카르바메이트의 화합물의 5 mg , 10 mg , 15 mg 또는 20 mg 의 단일 1일 용량을 투여 받는 것인 방법 4, 또는 4.1-4.67 중 어느 하나.

[0499] 방법 4 이하에 따른 방법은 특정한 실시예에서 본원에 기재된 바와 같은 부피 자기 공명 영상화 (vMRI)를 사용하여 수행될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같이, 예를 들어, 텐서-기반 형태측정 (Tensor-Based Morphometry) (TBM)을 포함하는 vMRI 데이터의 평가를 지원하기 위해 분석 도구가 또한 사용될 수 있다.

[0500] 일부 실시양태에서, 방법 4 이하는 대안적으로 대상체 (예를 들어, 환자)에서 리소좀 축적 질환과 연관된 신경계 장애의 진행 또는 퇴행을 모니터링하는 방법이며, 여기서 대상체는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 퀴누클리딘 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)에 따른 화합물 또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIIa), 또는 (Ib)-(XIIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나를 투여하는 것을 포함하는 치료를 받고 있으며; 여기서 상기 방법은, 예를 들어 vMRI를 사용하여, 치료 과정 동안 일정 기간에 걸쳐 대상체의 뇌 조직 부피를 측정하는 단계, 상기 기간에 걸쳐 뇌 조직 부피의 임의의 변화 정도를 평가하는 단계, 및 이에 따라 치료 방법의 파라미터를 조정하는 단계를 포함하는 것인 방법으로서 검토될 수 있는 것으로 인식될 것이다.

[0501] 제5 측면에서, 본 발명은 리소좀 축적 질환과 연관된 신경계 장애가 발생할 위험이 있는 대상체에서 상기 신경계 장애의 발병을 평가하는 방법 (방법 5)이며, 상기 방법은 a) 대상체의 뇌 조직 부피를 측정하고 (예를 들어, vMRI를 사용함) 참조 표준에 대해 비교하여 뇌 조직 부피가 참조 표준보다 더 낮은지 여부를 평가하는 단계; 및 b) 단계 (a)에서 확인된 뇌 조직 부피가 참조 표준보다 더 낮은 경우, 상기 신경계 장애의 발병을 확인하는 단계를 포함하며; 방법은 임의로 c) 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 퀴누클리딘 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)에 따른 화합물 또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIIa), 또는 (Ib)-(XIIb) 중 어느 하나, 또는 화합물

1 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나를 투여함으로써 대상체의 치료를 시작하는 단계를 추가로 포함하는, 리소좀 축적 질환과 연관된 신경계 장애가 발생할 위험이 있는 대상체에서 상기 신경계 장애의 발병을 평가하는 방법을 제공한다. 인식되는 바와 같이, 대상체의 뇌 조직 부피를 측정하고 참조 표준에 대해 비교함으로써, 리소좀 축적 질환을 갖고 이와 연관된 신경계 장애가 발생할 위험이 있는 대상체가 예를 들어 화학식 (I)의 화합물을 사용한 치료가 특히 유익할 수 있는 질환 진행의 단계에 도달했는지 여부를 결정할 수 있다.

- [0502] 참조 표준 뇌 조직 부피 (전체 뇌 조직 부피 및/또는 개별 뇌 조직 영역 부피)는 건강한 (치매가 없는) 인구 데이터 (공개된 출처로부터 획득 또는 이용가능)를 기반으로 결정될 수 있으므로 대상체의 연령 및 성별을 기준으로 한 참조 표준으로서 사용되는 연령- 및 성별-특이적 규범적 부피 데이터를 가능하게 한다. 이는 대상체의 뇌 조직 부피가 뇌 조직 영역에서 참조 표준보다 더 낮은 정도를 기반으로 하여 및/또는 대상체의 리소좀 축적 질환과 연관된 신경계 장애의 발병이 결정될 수 있는 전체 뇌 조직 부피를 기반으로 하여 대상체의 질환 진행을 평가하는 의미 있는 비교를 가능하게 한다.
- [0503] 방법 5의 특정한 추가 실시양태에서, 본 개시내용은 다음을 제공한다:
- [0504] 5.1. 대상체가 3형 고셔병을 갖는 것인 방법 5;
- [0505] 5.2. 대상체가 C형 니만-픽병인 방법 5;
- [0506] 5.3. 대상체가 GM2-강글리오시드증 (예를 들어, 테이-삭스병, 샌드호프병, 또는 GM2 강글리오시드증 AB 변이형)을 갖는 것인 방법 5;
- [0507] 5.4. 대상체가 유전자 *GBA1*에서 돌연변이로 진단된 것인 방법 5, 또는 5.1-5.3 중 어느 하나;
- [0508] 5.5. 대상체가 유전자 *NPC1* 및/또는 *NPC2*에서 돌연변이로 진단된 것인 방법 5, 또는 5.1-5.3 중 어느 하나;
- [0509] 5.6. 대상체가 유전자 *HEXA* (헥소사미니다제 A를 코딩)에서 돌연변이 및/또는 유전자 *HEXB* (헥소사미니다제 B를 코딩)에서 돌연변이 및/또는 유전자 *GM2A* (GM2 강글리오시드 활성화제 단백질질을 코딩)에서 돌연변이로 진단된 것인 방법 5, 또는 5.1-5.3 중 어느 하나;
- [0510] 5.7. 대상체가 알츠하이머병 또는 파킨슨병으로 진단된 것인 방법 5, 또는 5.1-5.6 중 어느 하나;
- [0511] 5.8. 대상체가, 예를 들어, 글루코세레브로시다제 (예를 들어, 이미글루세라제, 벨라글루세라제, 또는 탈리글루세라제)를 사용하는 효소 대체 요법 (ERT)으로 공동 치료를 받으며, 임의로 여기서 이러한 효소 각각이 재조합 효소인 방법 5, 또는 5.1-5.7 중 어느 하나;
- [0512] 5.9. 대상체가 이미글루세라제, 벨라글루세라제 (예를 들어, 벨라글루세라제 알파), 및 탈리글루세라제 (예를 들어, 탈리글루세라제 알파) 중 하나 이상으로 공동 치료를 받는 것인 방법 5.8;
- [0513] 5.10. 대상체가 이미글루세라제로 공동 치료를 받는 것인 방법 5.9;
- [0514] 5.11. 대상체가 1 내지 3주마다 2.5 유닛/kg 체중 내지 80 유닛/kg 체중, 예를 들어, 2주마다 40 내지 60 단위/kg 체중의 투여량으로 이미글루세라제로 공동 치료를 받는 것 (1 유닛의 이미글루세라아제는 37°C에서 분당 1 마이크로몰의 합성 기질 p-니트로페닐-β-D-글루코피라노시드의 가수분해를 촉매하는 효소의 양임)인 방법 5.10;
- [0515] 5.12. 각각의 투여 (예를 들어, 1 내지 3주마다, 예를 들어, 2주마다)에서 대상체의 이미글루세라제의 투여량이 1-3시간 (예를 들어, 1-2시간)의 기간에 걸쳐 정맥내 (IV) 주입으로서 투여되는 것인 방법 5.11;
- [0516] 5.13. 대상체가 화학식 (I)에 따른 화합물 (또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIIa), 또는 (Ib)-(XIIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나)로의 임의적 치료 개시 전에 효소 대체 요법 (예를 들어, 이미글루세라제, 벨라글루세라제, 및/또는 탈리글루세라제)을 투여받은 것인 방법 5 또는 5.1-5.12 중 어느 하나;
- [0517] 5.14. 대상체가 화학식 (I)에 따른 화합물 (또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIIa), 또는 (Ib)-(XIIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나)로의 임의적 요법을 시작하기 전에 적어도 6개월, 예를 들어, 적어도 12개월 (1년), 또는 적어도 18개월, 또는 적어도 2년, 또는 적어도 3년 동안 이미글루세라제를 투여받은 것인 방법 5.13.
- [0518] 5.15. 대상체가 화학식 (I)에 따른 화합물 (또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIIa), 또는 (Ib)-(XIIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나)로의 임의적 요법을 시작하기 전에 안정적인 용량으로 적어도

6개월 동안 이미글루세라제 요법을 투여받은 것인 방법 5.13 또는 5.14;

- [0519] 5.16. 대상체를 ERT 요법 (예를 들어, 이미글루세라제, 벨라글루세라제, 또는 탈리글루세라제)으로부터 화학식 (I)에 따른 화합물 (또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIIa), 또는 (Ib)-(XIIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나)로의 임의적 치료로 전환하는 단계를 추가로 포함하는 방법 5 또는 5.1-5.15 중 어느 하나;
- [0520] 5.17. 대상체가 여성의 경우 적어도 11 g/dL 및 남성의 경우 적어도 12 g/dL의 헤모글로빈 수준을 갖는 것인 방법 5 또는 5.1-5.16 중 어느 하나;
- [0521] 5.18. 대상체가 적어도 100,000/입방 밀리미터의 혈소판 수를 갖는 것인 방법 5 또는 5.1-5.17 중 어느 하나;
- [0522] 5.19. 대상체가 정상 (MN)의 10배 미만의 비장 부피 및/또는 1.5 MN 미만의 간 부피를 갖는 것인 방법 5 또는 5.1-5.18 중 어느 하나;
- [0523] 5.20. 대상체가 병발성 치매, 예를 들어, 알츠하이머병 또는 파킨슨병으로 진단된 것인 방법 5, 또는 5.1-5.19 중 어느 하나;
- [0524] 5.21. 대상체가 화학식 (I)에 따른 화합물 (또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIIa), 또는 (Ib)-(XIIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나)로 치료를 시작할 때 적어도 18세 (예를 들어, 18-30세)인 것인 방법 5, 또는 5.1-5.20 중 어느 하나;
- [0525] 5.22. 대상체가 뇌척수액 (CSF) 중 4.4-11.1 ng/mL 및 혈장 중 4.9-8.3 μ g/mL의 글루코실세라미드 (GL1) 농도를 갖는 것인 방법 5, 또는 5.1-5.21 중 어느 하나;
- [0526] 5.23. 대상체가 CSF 중 20.1-67.6 pg/mL 및 혈장 중 8.8-159.0 ng/mL의 글루코실스핑고신 (lyso-GL1) 농도를 갖는 것인 방법 5, 또는 5.1-5.22 중 어느 하나;
- [0527] 5.24. 대상체가, 예를 들어, 18 내지 80세, 예를 들어, 18 내지 60세, 또는 18 내지 40세, 또는 18세 내지 30세, 또는 18세 내지 25세의 인간 성인 환자인 방법 5, 또는 5.1-5.23 중 어느 하나;
- [0528] 5.25. 대상체가, 예를 들어, 0 내지 18세, 예를 들어, 1 내지 15세, 또는 1 내지 5세, 또는 5세 내지 10세, 또는 10세 내지 15세, 또는 10세 내지 18세의 인간 소아 환자인 방법 5, 또는 5.1-5.23 중 어느 하나;
- [0529] 5.26. 대상체의 뇌 조직 부피를 측정하는 것이 뇌 양전자 방출 단층촬영 (PET) 또는 부피 자기 공명 영상화 (vMRI)에 의한 것인 방법 5, 또는 5.1-5.25 중 어느 하나;
- [0530] 5.27. 대상체가 참조 표준보다 더 낮은 뇌 조직 부피를 갖는 것으로 밝혀진 것인 방법 5, 또는 5.1-5.26 중 어느 하나;
- [0531] 5.28. 참조 표준에 대한 비교가 대상체가 우측 측두각, 좌측 피각, 좌측 내후각 피질, 우측 피각, 우측 중심후엽, 좌측 조거주위, 우측 편도체, 좌측 설상부, 및 좌측 설측으로부터 선택된 하나 이상의 뇌 영역에서 더 낮은 뇌 조직 부피를 가짐을 나타내는 것인 방법 5.28;
- [0532] 5.29. 참조 표준에 대한 비교가 대상체가 실행 기능과 연관된 하나 이상의 뇌 영역에서 더 낮은 뇌 조직 부피를 가짐을 나타내는 것인 방법 5.27 또는 5.28;
- [0533] 5.30. 참조 표준에 대한 비교가 대상체가, 예를 들어, 기능적 자기 공명 영상화 (fMRI)를 사용하여 제시된 바와 같이, 신경 연결성의 손실이 존재하는 것으로 평가되는 하나 이상의 뇌 영역에서 더 낮은 뇌 조직 부피를 가짐을 나타내는 것인 방법 5.27 내지 5.29 중 어느 하나;
- [0534] 5.31. 참조 표준에 대한 비교가 대상체가 더 낮은 전체 뇌 조직 부피를 가짐을 나타내는 것인 방법 5.27 내지 5.30 중 어느 하나;
- [0535] 5.32. 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 퀴누클리딘 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)에 따른 화합물 또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIIa), 또는 (Ib)-(XIIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나를 투여함으로써 대상체의 치료를 시작하는 것을 추가로 포함하는 방법 5.27 내지 5.31 중 어느 하나;
- [0536] 5.33. 대상체에게 유효량의 화학식 (I)에 따른 화합물 또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIIa), 또는 (Ib)-(XIIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나를 투여함으로써 대상체의 치료를 시작하는 것을 추가로 포함하는 방법 5.32;

- [0537] 5.34. 대상체에게 유효량의 화합물 1 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나 이상을 투여함으로써 대상체의 치료를 시작하는 것을 추가로 포함하는 방법 5.32 또는 5.33;
- [0538] 5.35. 치료가 대상체에게 유효량의 화학식 (I)에 따른 화합물 또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIIa), 또는 (Ib)-(XIIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 중 어느 하나 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는 것인 방법 5.32-5.34;
- [0539] 5.36. 치료가 대상체에게 유효량의 화합물 1 또는 화합물 1.1 내지 1.75 중 어느 하나 이상을 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는 것인 방법 5.32-5.35;
- [0540] 5.37. 제약 조성물이 본원에 기재된 바와 같은 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 추가로 포함하는 것인 방법 5.35 또는 5.36;
- [0541] 5.38. 유효량의 화합물 또는 유효량의 제약 조성물을 포함하는 제약 투여 형태를 투여함으로써 대상체의 치료를 시작하는 것을 추가로 포함하는 방법 5.32-5.37;
- [0542] 5.39. 투여 형태가 경구 투여 형태 (예를 들어, 환제, 캡슐, 캐플릿, 정제, 당의정, 분말, 과립, 필름, 로젠지, 또는 액제)인 방법 5.38;
- [0543] 5.40. 투여 형태가 주어블 정제인 방법 5.39;
- [0544] 5.41. 투여 형태가 비경구 투여 형태인 (예를 들어, 제약 조성물이 주사용으로 제제화된 것인) 방법 5.38;
- [0545] 5.42. 주사가 정맥내, 근육내, 척수강내, 또는 피하 주사, 임의로 멸균 주사인 방법 5.41;
- [0546] 5.43. 투여 형태가 국소 또는 직장 투여 형태인 방법 5.38;
- [0547] 5.44. 투여 형태가 비강내 투여 형태 (예를 들어, 에어로졸)인 방법 5.38;
- [0548] 5.45. 치료가 제2 활성제, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은, 글루코실세라미드의 수준의 감소를 필요로 하는 환자에서 글루코실세라미드의 수준을 감소시킬 수 있는 제2 화합물을 공동으로 투여하는 것을 추가로 포함하는 것인 방법 5.32-5.44;
- [0549] 5.46. 제2 활성제가 퀴누클리딘 화합물과 동일한 제약 조성물 또는 투여 형태로 투여되는 것인 방법 5.45;
- [0550] 5.47. 제2 활성제가 GCS 억제제 (예를 들어, 미글루스타트 또는 엘리글루스타트)인 방법 5.45 또는 5.46;
- [0551] 5.48. 화합물이 (S)-퀴누클리딘-3-일 (2-(2-(4-플루오로페닐)티아졸-4-일)프로판-2-일)카르바메이트 또는 퀴누클리딘-3-일 (2-(4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-일)프로판-2-일)카르바메이트인 5.32-5.47 중 어느 하나의 방법;
- [0552] 5.49. 화합물의 투여량이 경구 투여된 15 mg/일인 방법 5.48;
- [0553] 5.50. 화합물의 투여량이 단일 경구 용량으로 15 mg/일인 방법 5.49;
- [0554] 5.51. 대상체가, 예를 들어, 임의로 말레이트 염 산 부가 염 형태로 (S)-퀴누클리딘-3-일 (2-(2-(4-플루오로페닐)티아졸-4-일)프로판-2-일)카르바메이트의 화합물의 5 mg, 10 mg, 15 mg 또는 20 mg의 단일 1일 용량을 투여 받는 것인 5.32-5.48 중 어느 하나의 방법;
- [0555] 5.52. 대상체의 뇌 조직 부피가, 뇌 조직 부피의 변화를 평가하기 위해 화학식 (I)에 따른 화합물로의 처리가 시작된 후, 간헐적으로 또는 정기적으로, 예를 들어, 매주, 매월, 2, 3, 4, 6, 9, 12개월마다 등으로 복수회 측정되는 것인 5.32-5.51 중 어느 하나의 방법;
- [0556] 5.53. 대상체가 포유류 동물인 방법 5, 또는 5.1-5.52 중 어느 하나;
- [0557] 5.54. 대상체가 영장류 동물인 방법 5.53;
- [0558] 5.55. 대상체가 인간인 방법 5.54.
- [0559] 일부 실시양태에서, 방법 5 이하는 대안적으로 리소좀 축적 질환과 연관된 신경계 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하고 상기 신경계 장애가 발생할 위험이 있는 대상체 (예를 들어, 환자)에서 상기 신경계 장애를 치료 또는 예방하는 방법이며, 방법은 리소좀 축적 질환과 연관된 신경계 장애의 발병을 평가하는 것을 포함하며, 여기서 상기 방법은 a) 대상체의 뇌 조직 부피를 측정하고 (예를 들어, vMRI를 사용함) 참조 표준에 대해 비교하여 뇌 조직 부피가 참조 표준보다 더 낮은지 여부를 평가하는 단계; 및 b) 단계 (a)에서 확인된 뇌 조직 부피가 참

조 표준보다 더 낮은 경우, 상기 신경계 장애의 발병을 확인하는 단계; 및 c) 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 퀴누클리딘 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)에 따른 화합물 또는 (II)-(XII), (Ia)-(XIIa), 또는 (Ib)-(XIIb) 중 어느 하나, 또는 화합물 1 또는 1.1 내지 1.75 중 어느 하나를 투여함으로써 대상체의 치료를 시작하는 단계를 추가로 포함하는 것인 방법으로서 검토될 수 있는 것으로 인식될 것이다. 실시양태에서, c)의 치료는 본원에 기재된 방법 1, 방법 2, 및 방법 3 중 어느 하나로 수행될 수 있다.

[0560] 본원에 기재된 모든 방법 (예를 들어, 방법 1, 방법 2, 방법 3, 방법 4, 방법 5, 뿐만 아니라 상기에 기재된 그러한 방법들의 실시양태 중 어느 하나)은 다음 기준 중 하나 이상 또는 모두를 충족하는 대상체에서 유용할 수 있다:

[0561] a) 18세 이상;

[0562] b) 고셔병의 임상 진단을 받음, 예를 들어 고셔병 (예를 들어, 3형 고셔병)으로 진단되거나 발생할 위험이 있는 것으로 결정됨. 진단은 본원에 기재된 임의의 평가에 의해, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같이 유전자에 돌연변이를 가짐으로써 이루어질 수 있다;

[0563] c) 산 베타-글루코시다아제 활성의 결핍이 문서화됨;

[0564] d) 치료 시작 전에, 적어도 3년 동안 ERT로, 예컨대 적어도 6개월 동안 안정적인 월간 용량으로 이미글루세라제 (세레자임(Cerezyme))으로 치료를 받음;

[0565] e) 여성의 경우 ≥ 11.0 g/dL 및 남성의 경우 ≥ 12.0 g/dL의 헤모글로빈 수준을 가짐;

[0566] f) 혈소판 수 $\geq 100,000/\text{mm}^3$ 를 가짐;

[0567] g) 비장 부피 <정상 (MN)의 10배를 갖거나, 전체 비장절제술을 받음 (단, 비장절제술이 무작위화 전에 >3년에 발생);

[0568] h) 간 부피 <1.5 MN을 가짐;

[0569] i) 치료 시작 전 3개월 또는 1년 이내에 골 위기가 전혀 없고 증상이 있는 골 질환 (예컨대 골괴사증 및/또는 병적 골절에 기인하는 골통)이 없음;

[0570] j) 간대성경련발작을 제외한 발작의 병력을 가짐;

[0571] k) 수평 단속운동 이상을 특징으로 하는 안구운동 실행증 (핵상 주시 마비)을 특징으로 하는 3형 고셔병을 가짐; 그리고

[0572] l) 치료의 시작 시에, 변형된 중증도 채점 도구(Modified Severity Scoring Tool) (mSST; Davies, et al., 2011)를 사용하여 측정된 바와 같이, 경증의 신경학적 병발 또는 중증도의 신경학적 병발을 가짐.

[0573] 본원에 기재된 방법 1의 실시양태에서, 또는 본원에 기재된 방법 1의 구체적 하위 실시양태에서, 대상체는 기준 (a) 내지 (1) 모두를 충족한다. 본원에 기재된 방법 2의 실시양태에서, 또는 본원에 기재된 방법 2의 구체적 하위 실시양태에서, 대상체는 기준 (a) 내지 (1) 모두를 충족한다. 본원에 기재된 방법 3의 실시양태에서, 또는 본원에 기재된 방법 3의 구체적 하위 실시양태에서, 대상체는 기준 (a) 내지 (1) 모두를 충족한다. 본원에 기재된 방법 4의 실시양태에서, 또는 본원에 기재된 방법 4의 구체적 하위 실시양태에서, 대상체는 기준 (a) 내지 (1) 모두를 충족한다. 본원에 기재된 방법 5의 실시양태에서, 또는 본원에 기재된 방법 5의 구체적 하위 실시양태에서, 대상체는 기준 (a) 내지 (1) 모두를 충족한다.

[0574] 추가 실시양태에서, 대상체는 ≥ 12 세의 성인 또는 소아 환자이다. 실시양태에서, 대상체는 3형 고셔병을 가지며 (예를 들어, 상기 기준 b) 및/또는 k)를 충족함으로써 확인된 바와 같음) 전신 병태의 경우 ERT, 예를 들어 이미글루세라제 (세레자임)로 안정화된 ≥ 12 세의 성인 또는 소아 환자이다. 전신 병태는, 예를 들어, i) 비장 및 간 부피 (예를 들어, 자기 공명 영상화 (MRI)에 의해 측정된 바와 같음); ii) 혈소판 수; 및 iii) 헤모글로빈 수준과 연관된 것들과 같은 전신 질환에 대한 마커의 존재를 특징으로 할 수 있다. 일부 실시양태에서, 3형 고셔병을 가진 대상체는 적어도 3년 동안 ERT (예를 들어, 이미글루세라제(세레자임) 사용)로 치료를 받고 있고/거나 하기 GD 치료 목표에 도달하였다: 상기 기준 e) 내지 i) 중 하나 이상, 또는 모두를 충족한다.

[0575] 구체적 실시양태에서, 본 발명은 3형 고셔병을 가지며 (예를 들어, 상기 기준 b) 및/또는 k)를 충족함으로써 확인된 바와 같음) 전신 병태 (상기에 정의된 바와 같음)의 경우 ERT, 예를 들어 이미글루세라제 (세레자임)로 안정화되는 대상체이며, 여기서 ≥ 12 세의 성인 또는 소아 환자인 대상체에서, 본원에 정의된 방법 (예를 들어, 방

법 1, 방법 2, 방법 3, 방법 4, 방법 5, 뿐만 아니라 상기에 기재된 상기 방법들의 실시양태 중 어느 하나)에서 사용하기 위한, 임의로 말레이트 염 산 부가 염 형태로, 15 mg/일의 단일 경구 용량으로 (S)-퀴누클리딘-3-일 (2-(2-(4-플루오로페닐)티아졸-4-일)프로판-2-일)카르바메이트를 제공한다.

[0576] 방법 1, 방법 2, 방법 3, 및 방법 4에 각각 기재된 인지 기능장애 및/또는 신경 연결성 및/또는 뇌 조직 부피 및/또는 신경계 장애의 퇴행에 대한 긍정적인 효과는 CNS 징후의 치료로서 이해될 수 있다. 따라서, 구체적인 실시양태에서, 본 발명은 3형 고셔병을 가지며 (예를 들어, 상기 기준 b) 및/또는 k)를 충족함으로써 확인된 바와 같음) 전신 병태 (상기에 정의된 바와 같음)의 경우 ERT, 예를 들어 이미글루세라제 (세레자임)로 안정화되는 대상체이며, 여기서 ≥ 12 세의 성인 또는 소아 환자인 대상체에서, CNS 징후의 치료에서 사용하기 위한, 임의로 말레이트 염 산 부가 염 형태로, 15 mg/일의 단일 경구 용량으로 (S)-퀴누클리딘-3-일 (2-(2-(4-플루오로페닐)티아졸-4-일)프로판-2-일)카르바메이트를 제공한다.

[0577] 본원에 기재된 방법 각각의 실시양태 (예를 들어, 방법 1, 방법 2, 방법 3, 방법 4, 방법 5, 뿐만 아니라 상기에 기재된 상기 방법들의 실시양태 중 어느 하나)에서, 치료될 대상체는 CYP3A 유도제, 예를 들어, 강한 CYP3A 유도제 예컨대 리팜핀, 또는 중간 정도의 CYP3A 유도제 예컨대 페노바르비탈 또는 에파비렌즈와의 공동 치료를 받지 않는다. 실시양태에서, 대상체는 CYP3A의 강한 또는 중간 정도의 유도제로 확인된 식이 보충제를 복용하고 있지 않다.

[0578] 한 실시양태에서, 본 발명은 3형 고셔병을 가지며 (예를 들어, 상기 기준 b) 및/또는 k)를 충족함으로써 확인된 바와 같음) 전신 병태 (상기에 정의된 바와 같음)의 경우 ERT, 예를 들어 이미글루세라제 (세레자임)로 안정화되는 대상체에서, CNS 징후의 치료에서 사용하기 위한, 임의로 말레이트 염 산 부가 염 형태로, 15 mg/일의 단일 경구 용량으로 (S)-퀴누클리딘-3-일 (2-(2-(4-플루오로페닐)티아졸-4-일)프로판-2-일)카르바메이트를 제공하며, 여기서 대상체는 ≥ 12 세의 성인 또는 소아 환자이며, 여기서 치료될 대상체는 CYP3A 유도제, 예를 들어, 강한 CYP3A 유도제 예컨대 리팜핀, 또는 중간 정도의 CYP3A 유도제 예컨대 페노바르비탈 또는 에파비렌즈와의 공동 치료를 받지 않는다. 실시양태에서, 대상체는 CYP3A의 강한 또는 중간 정도의 유도제로 확인된 식이 보충제를 복용하고 있지 않다.

[0579] 본원에 기재된 모든 방법 (예를 들어, 방법 1, 방법 2, 방법 3, 방법 4, 방법 5, 뿐만 아니라 상기에 기재된 그러한 방법들의 실시양태 중 어느 하나)은 특정 환자 군, 예를 들어, 본원에 평가되고 기재된 바와 같이, 본원에 평가되고 기재된 바와 같이, 이전부터 존재하던 특정 병태를 갖는 환자 군, 일부 의약으로 현재 또는 과거 치료를 받은 환자 군 및 치료 이력, 예컨대 외과적 치료를 가진 환자 군에 적합하지 않은 것으로 간주될 수 있다. 처방 의사는 대상체의 특정한 병태(들), 및/또는 현재 또는 과거 의약(들)이 본원에 개시된 방법에 따른 치료 방법을 받는데 그의 적합성에 영향을 미치는지 여부를 결정할 자격이 있을 것이다.

[0580] 실시양태에서, 본원에 기재된 방법 (예를 들어, 방법 1, 방법 2, 방법 3, 방법 4, 방법 5, 뿐만 아니라 상기에 기재된 그러한 방법들의 실시양태 중 어느 하나)에 의해 치료될 대상체는 하기 기준 중 하나 이상, 또는 모두를 충족하는 대상체를 포함하지 않는다:

- [0581] 1) 치료 시작 전 6개월 이내에 고셔병에 대한 기질 감소 요법 또는 샤프롱 요법을 받은 적이 있음;
- [0582] 2) 치료 시작 전 3년 이내에 부분적 또는 전체적 비장절제술을 받은 적이 있음;
- [0583] 3) 수혈 의존성;
- [0584] 4) 이전에 식도 정맥류 또는 간 경색 또는 현재 간 효소를 가짐 (알라닌 아미노트랜스퍼라제 [ALT] / 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 [AST]) 또는 총 빌리루빈이 정상 상한치의 >2 배인 경우 (환자가 길버트 증후군 진단을 받지 않는 한);
- [0585] 5) 고셔병 이외의, 심혈관 (선천성 심장 결함, 관상 동맥 질환, 판막 질환 또는 좌측 심부전; 임상적으로 유의한 부정맥 또는 전도 결함), 간, 위장, 폐, 신경계, 내분비, 대사 (예를 들어, 저칼륨혈증, 저마그네슘혈증) 또는 정신 질환, 기타 의학적 병태, 또는 참여를 방해할 수 있는 심각한 병발 질병을 포함한, 임상적으로 유의한 질환을 가짐;
- [0586] 6) 추정된 사구체 여과율 <30 mL/min/1.73m²에 의해 정의되는 바와 같은, 신부전증;
- [0587] 7) 기저 세포 암종을 제외하고, 암의 병력을 가짐;
- [0588] 8) 간대성경련발작을 가짐;

- [0589] 9) 임신 중이거나 수유 중임;
- [0590] 10) 세계 보건 기구 (WHO) 등급에 따라, 수정체 둘레의 1/4보다 큰 피질 백내장 (등급 피질 백내장-2) 또는 2 mm보다 큰 후방 피막하 백내장 (등급 후방 피막하 백내장-2)을 가짐.
- [0591] 11) 침습적 인공호흡기의 사용을 필요로 함;
- [0592] 12) 매일 12시간 초과 깨어 있는 동안 비침습적 인공호흡기의 사용을 필요로 함.
- [0593] 13) 현재 잠재적으로 백내장 유발 약물 (코르티코스테로이드, 피부과에서 자외선 요법으로 사용되는 소랄렌 [PUVA], 전형적인 항정신병 약물, 및 녹내장 의약) 또는 백내장 환자의 시력을 악화시킬 수 있는 임의의 의약 (예를 들어, 알파-아드레날린성 녹내장 의약)을 받고 있는 경우;
- [0594] 14) 치료 시작 전, 또는 치료 시작 후 72시간 이내 자몽, 자몽 주스, 또는 자몽 함유 제품의 섭취 전, 15일 이내 또는 스크리닝 후 5 반감기 중 더 긴 기간 이내에 CYP3A의 강한 또는 중간 정도의 유도제 또는 억제제를 투여함;
- [0595] 15) 치료 중 선택적 수술을 포함한 입원 환자 입원이 예정된 경우; 및
- [0596] 16) 주요 장기 이식 (예를 들어, 골수 또는 간)을 받음.
- [0597] 제약 조성물
- [0598] 본 개시내용은 또한, 예를 들어 본원에 개시된 방법에 따라 사용하기 위한, 본원에 기재된 바와 같은 적어도 1종의 퀴누클리딘 화합물 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제, 예를 들어, 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 제약상 허용되는 부형제는 예를 들어 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985)]에 기재된 것들을 포함하여 관련 기술분야에 공지된 임의의 이러한 부형제일 수 있다. 현재 개시된 화합물의 제약 조성물은, 예를 들어, 적어도 1종의 현재 개시된 화합물을 제약상 허용되는 부형제와 혼합하는 것을 포함하는, 관련 기술분야에 공지된 통상적인 수단에 의해 제조될 수 있다.
- [0599] 따라서, 한 측면에서 본 개시내용은 본원에 기재된 바와 같은 퀴누클리딘 화합물 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 투여 형태를 제공하며, 여기서 투여 형태는 투여되는 경우 (예를 들어, 경구 투여되는 경우), 본원에 기재된 방법 (예를 들어, 방법 1 이하, 방법 2 이하, 방법 3 이하, 방법 4 이하, 또는 방법 5 이하) 중 어느 하나에 제공된 바와 같은 질환 또는 장애를 치료하기에 충분한 상기 화합물의 양을 제공하도록 제제화된다.
- [0600] 본 발명의 제약 조성물 또는 투여 형태는 작용제 및 또 다른 담체, 예를 들어, 화합물 또는 조성물, 불활성 또는 활성, 예컨대 검출가능한 작용제, 표지, 아주반트, 희석제, 결합제, 안정화제, 완충제, 염, 친유성 용매, 보존제, 아주반트 등을 포함할 수 있다. 담체는 또한 제약 부형제 및 첨가제, 예를 들어, 단백질, 펩티드, 아미노산, 지질, 및 탄수화물 (예를 들어, 모노사카라이드, 디-, 트리-, 테트라-, 및 올리고사카라이드를 포함한 당류; 유도체화 당류 예컨대 알디톨, 알도산, 에스테르화 당류 등; 및 폴리사카라이드 또는 당 중합체)을 포함하며, 이는 단독으로 또는 조합하여 존재할 수 있으며, 단독으로 또는 조합하여 1 내지 99.99 중량% 또는 부피%를 포함한다. 예시적인 단백질 부형제는 혈청 알부민, 예컨대 인간 혈청 알부민 (HSA), 재조합 인간 알부민 (rHA), 젤라틴, 카제인 등을 포함한다. 완충 능력으로도 기능할 수 있는 대표적인 아미노산/항체 성분은 알라닌, 글리신, 아르기닌, 베타인, 히스티딘, 글루탐산, 아스파르트산, 시스테인, 리신, 류신, 이소류신, 발린, 메티오닌, 페닐알라닌, 아스파르트산 등을 포함한다. 탄수화물 부형제 또한 본 발명의 범위 내에서 의도되며, 그의 예는 모노사카라이드 예컨대 프럭토스, 말토스, 갈락토스, 글루코스, D-만노스, 소르보스 등; 디사카라이드, 예컨대 락토스, 수크로스, 트레할로스, 셀로비오스 등; 폴리사카라이드, 예컨대 라피노스, 멜레지토스, 말토덱스트린, 텍스트란, 전분 등; 및 알디톨, 예컨대 만니톨, 크실리톨, 말티톨, 락티톨, 크실리톨 소르비톨 (글루시톨), 및 미오이노시톨을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0601] 사용될 수 있는 담체는 완충제 또는 pH 조정제를 포함하며; 전형적으로, 완충제는 유기 산 또는 염기로부터 제조된 염이다. 대표적인 완충제는 유기 산 염 예컨대 시트르산, 아스코르브산, 글루콘산, 탄산, 타르타르산, 숙신산, 아세트산 또는 프탈산의 염; 트리스, 트로메타민 히드록로라이드 또는 인산염 완충제를 포함한다. 추가 담체는 중합체성 부형제/첨가제 예컨대 폴리비닐피롤리돈, 피콜 (중합체성 당), 텍스트레이트 (예를 들어, 시클로텍스트린, 예를 들어 2-히드록시프로필-β-시클로텍스트린), 폴리에틸렌 글리콜, 향미제, 향균제, 감미제, 향산화제, 대전방지제, 계면활성제 (예를 들어, 폴리소르베이트 예컨대 "TWEEN 20" 및 "TWEEN 80"), 지질 (예를 들어, 인지질, 지방산), 스테로이드 (예를 들어, 콜레스테롤) 및 킬레이트제 (예를 들어, EDTA)를 포

함한다.

- [0602] 본 개시내용은 또한 본원에 기재된 바와 같은 적어도 1종의 퀴누클리딘 화합물 및 적어도 1종의 추가의 제약 활성제를 함유하는, 제약 조성물, 및 상기 조성물을 포함하는 키트를 제공한다. 이들 제약 조성물 및 키트는 퀴누클리딘 화합물 및 추가 활성제의 동시, 후속 및/또는 별도의 투여를 허용하도록 조정될 수 있다. 예를 들어, 퀴누클리딘 화합물 및 추가 활성제는 별도의 투여 형태로, 예를 들어 별도의 정제, 캡슐, 동결건조물 또는 액체로 제제화될 수 있거나, 이들은 동일한 투여 형태로, 예를 들어 동일한 정제, 캡슐, 동결건조물 또는 액체로 제제화될 수 있다. 퀴누클리딘 화합물 및 추가 활성제가 동일한 투여 형태로 제제화되는 경우, 퀴누클리딘 화합물 및 추가 활성제는, 예를 들어, 정제의 코어 내에서 실질적으로 혼합되어 제공될 수 있거나, 이들은 실질적으로 투여 형태의 별개의 영역, 예를 들어, 동일 정제의 별도의 층에 제공될 수 있다. 한 실시양태에서, 제약 투여 형태는, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 리소좀 축적 질환, 예컨대 3형 고셔병 또는 C형 니만-픽을 갖거나, 진단받거나 걸리기 쉬운 환자에서, 인지 기능장애 및/또는 보행 이상을 치료 또는 예방할 수 있는 추가 작용제를 포함한다.
- [0603] 추가 측면에서, 본 개시내용은 (i) 본원에 기재된 바와 같은 퀴누클리딘 화합물; (ii) 추가 활성제; 및 (iii) 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 추가 활성제는, 예를 들어, 대상체에게 경구 투여하는 경우, 본원에 기재된 바와 같은 리소좀 축적 질환, 예컨대 3형 고셔병 또는 C형 니만-픽병을 갖거나, 진단받거나 걸리기 쉬운 환자에서, 인지 기능장애 및/또는 보행 이상을 치료 또는 예방할 수 있는 작용제이다. 한 실시양태에서, 추가 활성제는, 예를 들어, 대상체에게 경구 투여하는 경우, 본원에 기재된 바와 같은 리소좀 축적 질환, 예컨대 3형 고셔병 또는 C형 니만-픽병을 갖거나, 진단받거나 걸리기 쉬운 환자에서, 보행 이상 (예를 들어, 운동실조) 또는 치매를 치료 또는 예방할 수 있는 작용제이다.
- [0604] 현재 개시된 퀴누클리딘 화합물 및 제약 조성물은 동물 또는 인간에서 사용될 수 있다. 따라서, 현재 개시된 화합물은 경구, 협측, 비경구 (예를 들어, 정맥내, 근육내 또는 피하), 국소, 직장, 또는 비강내 투여를 위한 제약 조성물로서 또는 흡입 또는 취입에 의한 투여에 적합한 형태로 제제화될 수 있다. 특정한 실시양태에서, 퀴누클리딘 화합물 또는 제약 조성물은 비-비경구 경로를 통해 전신 투여용으로 제제화된다. 한 실시양태에서, 퀴누클리딘 화합물 또는 제약 조성물은 예를 들어, 고체 형태로, 경구 투여용으로 제제화된다. 이러한 투여 방식 및 적절한 제약 조성물을 제조하는 방법은, 예를 들어, 문헌 [Gibaldi's Drug Delivery Systems in Pharmaceutical Care (1st ed., American Society of Health-System Pharmacists 2007)]에 기재되어 있다.
- [0605] 제약 조성물은, 예를 들어, 원하는 방출 프로파일, 다른 중합체 매트릭스, 리포솜, 및/또는 미소구체를 제공하기 위해 다양한 비율로 히드록시프로필 메틸 셀룰로스를 사용하여 거기서 활성 성분의 느린, 연장, 또는 제어 방출을 제공하도록 제제화될 수 있다. 제약 조성물은 또한 임의로 불투명화제를 함유할 수 있고, 예를 들어, 장용 코팅을 이용함으로써, 임의로, 지연된 방식으로, 위장관의 특정 부분에서, 활성 성분(들)만을, 또는 우선적으로 방출하는 조성물일 수 있다. 포매 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다. 활성 성분은 또한, 적절한 경우, 관련 기술분야에 널리 공지된 1종 이상의 제약상 허용되는 담체, 부형제, 또는 희석제와 함께 마이크로캡슐화된 형태일 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Remington's] 참조). 현재 개시된 화합물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 방법에 따라 지속 전달을 위해 제제화될 수 있다. 이러한 제제의 예는 미국 특허 3,119,742; 3,492,397; 3,538,214; 4,060,598; 및 4,173,626에서 찾을 수 있다.
- [0606] 경구 투여를 위한 고체 투여 형태 (예를 들어, 캡슐, 정제, 환제, 당의정, 분말, 과립 등)에서, 활성 성분은 1종 이상의 제약상 허용되는 담체, 부형제, 또는 희석제, 예컨대 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘, 및/또는 하기 중 어느 하나와 혼합된다: (1) 충전제 또는 증량제, 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스, 인산칼슘, 및/또는 규산; (2) 결합제, 예컨대, 예를 들어, 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 전호화 옥수수 전분, 폴리비닐 피롤리돈, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 수크로스, 및/또는 아카시아; (3) 보습제, 예컨대 글리세롤; (4) 붕해제, 예컨대 아가-아가, 탄산칼슘, 소듐 스타치 글리콜레이트, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 규산염, 및 탄산나트륨; (5) 용액 지연제, 예컨대 파라핀; (6) 흡수 촉진제, 예컨대 4급 암모늄 화합물; (7) 습윤제, 예컨대, 예를 들어, 소듐 라우릴 술페이트, 아세틸 알콜, 및 글리세롤 모노스테아레이트; (8) 흡수제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토; (9) 윤활제, 예컨대 활석, 실리카, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 술페이트, 및 그의 혼합물; 및 (10) 착색제. 캡슐, 정제, 및 환제의 경우에, 제약 조성물은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 연질 및 경질-충전 젤라틴 캡슐 중의 충전제, 및 부형제 예컨대 락토스 또는 유당, 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등도 사용하여 제조할 수 있다.

- [0607] 정제는, 임의로 1종 이상의 보조 성분을 이용하여, 압축 또는 성형함으로써 제조할 수 있다. 압축 정제는 결합제 (예를 들어, 젤라틴 또는 히드록시프로필 메틸 셀룰로스), 윤활제, 불활성 희석제, 보존제, 봉해제 (예를 들어, 소듐 스타치 글리콜레이트 또는 가교 소듐 카르복시메틸 셀룰로스), 계면활성제, 및/또는 분산제를 사용하여 제조할 수 있다. 성형 정제는 불활성 액체 희석제로 적신 분말화 활성 성분의 혼합물을 적합한 기계에서 성형함으로써 제조될 수 있다. 정제 및 기타 고체 투여 형태, 예컨대 당의정, 캡슐, 환제, 및 과립은, 임의로 코팅 및 셀, 예컨대 장용 코팅 및 관련 기술분야에 널리 공지된 기타 코팅으로 스코어링되거나 제조될 수 있다.
- [0608] 실시양태에서, 제약 조성물은 액체 형태로 경구 투여된다. 활성 성분의 경구 투여를 위한 액체 투여 형태는 제약상 허용되는 에멀전, 마이크로에멀전, 용액, 현탁액, 시럽, 및 엘릭시르를 포함한다. 경구 투여를 위한 액체 제제는 사용 전에 물 또는 기타 적합한 비히클과 구성을 위한 건조 제품으로서 제공될 수 있다. 활성 성분 이외에, 액체 투여 형태는 관련 기술분야에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예컨대, 예를 들어, 물 또는 기타 용매, 가용화제 및 유화제, 예컨대 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일 (예를 들어, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참깨유), 글리세롤, 테트라히드로푸릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜, 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 그의 혼합물을 함유할 수 있다. 불활성 희석제 이외에, 액체 제약 조성물은 아주반트 예컨대 습윤제, 유화제 및 현탁제, 감미제, 향미제, 착색제, 방향제 및 보존제 등을 포함할 수 있다. 현탁액은, 활성 성분 (들) 이외에, 현탁제, 예컨대, 그러나 이에 제한되지는 않는 에톡실화 이소스테아릴 알콜, 폴리옥시 에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미세결정질 셀룰로스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 아가-아가, 및 트라카간트, 및 그의 혼합물을 함유할 수 있다. 적합한 액체 제제는 제약상 허용되는 첨가제(들), 예컨대 현탁제 (예를 들어, 소르비톨 시럽, 메틸 셀룰로스, 또는 수소화된 식용 지방); 유화제 (예를 들어, 레시틴 또는 아카시아); 비-수성 비히클 (예를 들어, 아몬드유, 유성 에스테르 또는 에틸 알콜); 및/또는 보존제 (예를 들어, 메틸 또는 프로필 p-히드록시벤조에이트 또는 소르브산)를 이용하여 통상적인 수단에 의해 제조될 수 있다. 활성 성분(들)은 또한 볼루스, 연질약, 또는 페이스트로서 투여될 수 있다.
- [0609] 협측 투여를 위해, 조성물은 통상적인 방식으로 제제화된 정제 또는 로젠지의 형태를 취할 수 있다.
- [0610] 실시양태에서, 제약 조성물은 비-경구 수단 예컨대 국소 적용, 경피 적용, 주사 등에 의해 투여된다. 관련 실시양태에서, 제약 조성물은 주사, 주입, 또는 이식 (예를 들어, 정맥내, 근육내, 동맥내, 피하 등)에 의해 비경구적으로 투여된다.
- [0611] 현재 개시된 화합물은 통상적인 카테터화 기술 또는 주입을 사용하는 것을 포함한, 주사에 의한 비경구 투여용으로 제제화될 수 있다. 주사용 제제는 단위 투여 형태로, 예를 들어, 보존제가 첨가된 앰플 또는 다중-용량 용기로 제공될 수 있다. 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 현탁액, 용액 또는 에멀전과 같은 형태를 취할 수 있고, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 인식되는 제제화제 예컨대 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제를 함유할 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 사용 전에, 적합한 비히클, 예를 들어, 멸균 발열원-미함유 물을 사용한 재구성을 위한 분말 형태일 수 있다.
- [0612] 제약 조성물은 중추신경계에 직접 투여될 수 있다. 따라서, 특정 실시양태에서 조성물은 혈액 뇌 장벽을 피하기 위해 중추신경계에 직접 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 직접적인 척수 주사를 통해 투여될 수 있다. 실시양태에서, 조성물은 척수강내 주사에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 뇌실내 주사를 통해 투여된다. 실시양태에서, 조성물은 대뇌 측뇌실로 투여된다. 실시양태에서, 조성물은 대뇌 측뇌실 둘 다에 투여된다. 추가 실시양태에서, 조성물은 해마내 주사를 통해 투여된다. 조성물은 1회 주사 또는 다중 주사로 투여될 수 있다. 다른 실시양태에서, 조성물은 1개 초과 위치 (예를 들어, 중추신경계의 2개 부위에)에 투여된다.
- [0613] 제약 조성물은 멸균 주사의 형태일 수 있다. 제약 조성물은, 예를 들어, 박테리아-보유 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용 직전에 멸균수 또는 일부 다른 멸균 주사가 가능한 매질에 용해될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태로 멸균제를 혼입함으로써 멸균될 수 있다. 이러한 조성물을 제조하기 위해, 활성 성분은 비경구적으로 허용되는 액체 비히클에 용해되거나 현탁된다. 예시적인 비히클 및 용매는 물, 적절한 양의 염산, 수산화나트륨 또는 적합한 완충제의 첨가에 의해 적합한 pH로 조정된 물, 1,3-부탄디올, 링거 용액 및 등장성 염화나트륨 용액을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 제약 조성물은 또한 1종 이상의 보존제, 예를 들어, 메틸, 에틸, 또는 n-프로필 p-히드록시벤조에이트를 함유할 수 있다. 용해도를 개선하기 위해, 용해 증진제 또는 가용화제가 첨가될 수 있거나 용매는 10-60% w/w의 프로필렌 글리콜 등을 함유할 수 있다.
- [0614] 제약 조성물은 1종 이상의 제약상 허용되는 멸균 등장성 수용액 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는

에멀전, 또는 멸균 분말을 함유할 수 있으며, 이는 사용 직전에 멸균 주사용 용액 또는 분산액으로 재구성될 수 있다. 이러한 제약 조성물은 항산화제; 완충제; 정균제; 제제를 의도된 수용자의 혈액과 등장성으로 만드는 용질; 현탁제; 증점제; 보존제 등을 함유할 수 있다.

[0615] 본 발명의 제약 조성물에 사용될 수 있는 적합한 수성 및 비수성 담체의 예는 물, 에탄올, 폴리올 (예컨대 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 그의 적합한 혼합물, 식물성유, 예컨대 올리브유, 및 주사가 가능한 유기 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트를 포함한다. 적절한 유동성은, 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅 물질의 사용, 분산액의 경우에 필요한 입자 크기의 유지, 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 일부 실시양태에서, 활성 성분의 효과를 연장하기 위해, 피하 또는 근육내 주사로부터 화합물의 흡수를 둔화시키는 것이 바람직하다. 이는 불량한 수 용해도를 갖는 결정질 또는 무정형 물질의 액체 현탁액을 사용하여 완수될 수 있다. 활성 성분의 흡수 속도는 그의 용해 속도에 따라 달라지며, 이는 차례로 결정 크기 및 결정질 형태에 따라 달라질 수 있다. 대안적으로, 비경구 투여된 활성 성분의 지연된 흡수는 화합물을 오일 비히클에 용해 또는 현탁시킴으로써 완수된다. 게다가, 주사가 가능한 제약 형태의 장기간 흡수는 흡수를 지연시키는 작용제 예컨대 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 포함시킴에 의해 야기될 수 있다.

[0616] 제어 방출 비경구 조성물은 수성 현탁액, 미세구, 마이크로캡슐, 자기 미세구, 오일 용액, 오일 현탁액, 에멀전의 형태일 수 있거나, 활성 성분은 생체적합성 담체(들), 리포솜, 나노입자, 임플란트, 또는 주입 장치에 혼입될 수 있다. 미세구 및/또는 마이크로캡슐의 제조에 사용하기 위한 물질은 생물분해성/생물부식성 중합체 예컨대 폴리글락틴, 폴리-(이소부틸 시아노아크릴레이트), 폴리(2-히드록시에틸-L-글루타민), 및 폴리(락트산)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 제어 방출 비경구 제제를 제제화할 때 사용할 수 있는 생체적합성 담체는 탄수화물 예컨대 덱스트란, 단백질 예컨대 알부민, 지단백질 또는 항체를 포함한다. 임플란트에서 사용하기 위한 물질은 비-생물분해성 물질, 예를 들어 폴리디메틸실록산, 또는 생물분해성 예컨대, 예를 들어, 폴리(카프로락톤), 폴리(락트산), 폴리(글리콜산), 또는 폴리(오르토 에스테르)일 수 있다.

[0617] 국소 투여를 위해, 현재 개시된 화합물은 연고 또는 크림으로서 제제화될 수 있다. 현재 개시된 화합물은, 예를 들어, 통상적인 좌약 기제 예컨대 코코아 버터 또는 기타 글리세리드를 함유하는 직장 조성물 예컨대 좌약 또는 정제 관장제로 제제화될 수 있다.

[0618] 비강내 투여 또는 흡입에 의한 투여를 위해, 현재 개시된 화합물은 환자에 의해 압착되거나 펌핑되는 펌프 스프레이 용기로부터 용액 또는 현탁액의 형태로, 또는 적합한 분사제, 예를 들어, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소, 또는 기타 적합한 가스의 사용에 의한, 가압된 용기 또는 분무기로부터의 에어로졸 스프레이 제시로서 편리하게 전달될 수 있다. 가압 에어로졸의 경우에, 투여 단위는 계량된 양을 전달하기 위한 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 가압 용기 또는 분무기는 현재 개시된 화합물의 용액 또는 현탁액을 함유할 수 있다. 흡입기 또는 취입기에 사용하기 위한 캡슐 및 카트리지 (예를 들어, 젤라틴으로 제조됨)는 현재 개시된 화합물 및 적합한 분말 베이스 예컨대 락토스 또는 전분의 분말 혼합물을 함유하여 제제화될 수 있다.

[0619] 일반적으로, 본원에 기재된 작용제 및 조성물은 이를 필요로 하는 대상체에서 인지 기능장애 및/또는 보행 이상을 치료 또는 예방하기에 충분한 유효량 또는 양으로 투여된다. 전형적으로, 용량은, 예를 들어, 연령, 신체 조건, 체중, 성별, 식이, 투여 시간, 및 기타 임상 인자에 기초하여 이 범위 내에서 조정될 수 있다. 유효량의 결정은 관련 기술분야의 통상의 기술자의 능력 내에 충분히 있다.

[0620] 본원에 일반적으로 기재되었지만, 본 발명을 추가로 설명하기 위해 하기 비제한적인 실시예 및 첨부된 도면이 제공되며, 여기서

[0621] **도 1**은 본원에 실시예 5에 따른 vMRI 측정 및 TBM 분석으로부터 결정된, 군 A 환자에 대한 화학식 (I)의 화합물로의 52주 치료 후 평균 전체 뇌 부피 (WBV)의 변화 및 환자 5에 대한 WBV의 변화를 제시하는 그래프이다.

[0622] **실시예**

[0623] 화학 합성을 위한 일반 절차

[0624] 일반 절차 A: 트리포스겐을 사용한 카르바메이트 형성

[0625] 실온에서 THF (농도 ~ 0.2 M) 중 아민 하이드로클로라이드 (1 당량) 및 트리에틸아민 (3-4 당량)의 현탁액에, 트리포스겐 (0.35 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반하고 소량의 에테르 (1-2 mL)를 첨가하였다. 트리에틸암모늄 염을 여과해 내어 THF/에테르 중 이소시아네이트의 투명한 용액을 수득하였다.

- [0626] 실온에서 THF (농도 ~ 0.2 M) 중 알콜 (1.5 당량)의 용액에 NaH [60%, 오일] (1.5 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 교반하고 상기 용액 (THF/에테르 중 이소시아네이트)을 첨가하였다. 표준 후처리에서, 반응물을 염수로 토크하였다. 용액을 EtOAc로 추출하고, 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 콤비플래시 (SiO₂ 카트리지, CHCl₃ 및 MeOH 중 2N NH₃) 상에서 정제하여 상응하는 카르바메이트를 수득하였다.
- [0627] *일반 절차 B: 유기세륨을 사용한 알킬화*
- [0628] THF (농도 ~ 0.2 M) 중 CeCl₃ (4 당량)의 현탁액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 현탁액을 -78℃로 냉각시키고 MeLi/에테르 [1.6 M] (4 당량)를 첨가하였다. 유기세륨 착물이 1시간의 기간 동안 형성되도록 하고 THF (농도 2.0 M) 중 니트릴 (1 당량)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 18시간 동안 교반하였다. 용액을 0℃로 냉각시키고 물 (~ 1 mL)로 토크한 후에, 침전물이 형성되고 플라스크 바닥에 가라앉을 때까지 수산화암모늄의 50% 수용액 (~3 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 농축시켰다. 조 물질을 HCl/디옥산 [4.0 M]의 용액으로 처리하였다. 중간체 아릴프로판-2-아민 히드로클로라이드를 에테르에서 연화처리하고 다음 단계를 위해 그대로 사용하였다. 대안적으로, 조 유리 염기 아민을 콤비플래시 (SiO₂ 카트리지, CHCl₃ 및 MeOH 중 2N NH₃) 상에서 정제하여 상응하는 아릴프로필아민을 수득하였다.
- [0629] *일반 절차 C: 스즈키 커플링*
- [0630] DME/물 [4:1] (농도 ~ 0.2 M)의 혼합물 중 아릴 할라이드 (1 당량)의 용액에 보론산 (2 당량), 팔라듐 촉매 (0.1-0.25 당량), 및 탄산나트륨 (2 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 150℃에서 25분 마이크로파처리하였다. 셀라이트 플러그를 통해 여과하고 농축시킨 후, 조 생성물을 콤비플래시 (SiO₂ 카트리지, CHCl₃ 및 MeOH 중 2N NH₃) 상에서 정제하여 상응하는 커플링 부가물을 수득하였다.
- [0631] 대안적으로: 톨루엔/물 [20:1] (농도 ~ 0.2 M)의 혼합물 중 아릴 할라이드 (1 당량)의 용액에 보론산 (1.3-2.5 당량), 팔라듐 촉매 (0.05-0.15 당량), 트리시클로헥실포스핀 (0.15-0.45 당량), 및 인산칼륨 (5 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 150℃에서 25분 마이크로파처리하였다. 셀라이트 플러그를 통해 여과하고 농축시킨 후, 조 생성물을 콤비플래시 (SiO₂ 카트리지, CHCl₃ 및 MeOH 중 2N NH₃) 상에서 정제하여 상응하는 커플링 부가물을 수득하였다.
- [0632] *일반 절차 D: 시클로프로판화*
- [0633] -70℃에서 교반하면서 아릴 니트릴 (1 당량) 및 Ti(Oi-Pr)₄ (1.7 당량)의 혼합물에 EtMgBr [에테르 중 3.0 M] (1.1 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃로 가온하고 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 BF₃·Et₂O (3 당량)를 25℃에서 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 또 다른 2시간 동안 교반한 다음에, 수성 HCl [2 M]로 토크하였다. 이어서, 생성된 용액을 수성 NaOH [2 M]를 첨가함으로써 염기성화하였다. 유기 물질을 에틸 에테르로 추출하였다. 유기 층을 합하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/EtOAc: 10/1 내지 1/1로 용리)에 의해 정제하여 상응하는 1-아릴-시클로프로판아민을 수득하였다.
- [0634] *일반 절차 E: 스즈키 조건을 사용한 비아릴 커플링*
- [0635] 5:1 (v/v) 디옥산/물 (~0.15 M) 또는 5:1 (v/v) N,N-디메틸포름아미드 (~0.15 M) 중 아릴 할라이드 성분 (1 당량)의 교반된 용액에, 아릴보로네이트 또는 아릴보론산 성분 (1-1.5 당량), 탄산나트륨 (2-3 당량), 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (0.05 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 가열 (90℃)한 다음에 셀라이트 플러그를 통해 여과하였다. 셀라이트를 에틸 아세테이트로 세정하고 합한 여액을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다.
- [0636] *일반 절차 F: 혼합된 무수물/쿠르티우스 재배열 경로를 통해 생성된 이소시아네이트를 사용한 카르바메이트 형성*
- [0637] 테트라히드로푸란 (~0.1 M) 중 카르복실산 성분 (1 당량)의 교반된 용액에 트리에틸아민 (2 당량)을 첨가하였다. 반응물을 냉각시키고 (0℃), 이소부틸 클로로포름에이트 (1.5 당량)로 처리하였다. 0℃에서 1시간 후, 물 (~1 M) 중 소듐 아지드 (2 당량)의 용액을 첨가하고 반응물을 실온으로 가온되도록 하였다. 밤새 교

반한 후, 반응물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 추출물을 중탄산나트륨 수용액 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축시켰다. 조 아실 아지드를 톨루엔과의 공증발을 통해 추가로 건조시킨 다음에, 톨루엔 (~0.1 M)에 녹였다. 교반된 용액을 2-2.5시간 동안 환류시키고, 냉각시키고 알콜 성분 (1.25-2 당량)으로 처리하였다. 반응물을 밤새 환류 하에 가열한 다음에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 또는 클로로포름에 녹이고 수성 탄산나트륨 (Na_2SO_4)으로 세척하고, 농축시켰다. 조 생성물을 클로로포름/메탄올 (덜 극성인 카르바메이트) 또는 클로로포름/메탄올/암모니아 (더 극성인 카르바메이트) 용매 구배를 사용하여 실리카 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0638] 실시예 1: 퀴누클리딘 화합물의 합성

[0639] 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일 [2-(4'-플루오로바이페닐-3-일)프로판-2-일]카르바메이트 (화합물 1)

[0640] 일반 절차 C, 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일 [2-(3-브로모페닐)프로판-2-일]카르바메이트 (600 mg, 1.63 mmol), 4-플루오로페닐 보론산 (457 mg, 3.27 mmol), 및 팔라듐 (II) 아세테이트를 사용하여 표제 화합물을 백색 고체 (373 mg; 60%)로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 5.4, 8.4 Hz, 2H), 7.42-7.38 (m, 3H), 7.12 (m, 2H), 5.18 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 2.66 (m, 6H), 1.72 (s, 6H), 2.01-0.83 (m, 5H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 125.0, 124.0, 123.8, 116.0, 116.0, 71.3, 55.9, 55.5, 47.6, 46.7, 29.6, 25.6, 24.8, 19.8 ppm. 순도: 98.0% UPLCMS (210 nm); 체류 시간 0.95 min; (M+1) 382.9. $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_2 \cdot 0.37(\text{CHCl}_3)$ 에 대한 분석 계산치: C, 65.86; H, 6.47; N, 6.57. 실측치: C, 65.85; H, 6.69; N, 6.49.

[0641] (S)-퀴누클리딘-3-일 2-(2-(4-플루오로페닐)티아졸-4-일)프로판-2-일카르바메이트 (화합물 2)

[0642] 에탄올 (70 mL) 중 4-플루오로티오벤즈아미드 (8.94 g, 57.6 mmol)의 교반된 용액에 에틸 4-클로로아세토아세테이트 (7.8 mL, 58 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 4시간 동안 환류 하에 가열하고, 추가 분취액의 에틸 4-클로로아세토아세테이트 (1.0 mL, 7.4 mmol)로 처리하고, 추가 3.5시간 동안 환류시켰다. 이어서 반응물을 농축시키고 잔류물을 에틸 아세테이트 (200 mL)와 수성 NaHCO_3 (200 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 수성 층 (에틸 아세테이트, 1 x 75 mL)의 역추출물과 합하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축시켰다. 생성된 호박색 오일을 헥산/에틸 아세테이트 구배를 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 에틸 2-(2-(4-플루오로페닐)티아졸-4-일)아세테이트를 저용점, 거의 무색 고체 (13.58 g, 89%)로서 수득하였다.

[0643] DMF (50 mL) 중 에틸 2-(2-(4-플루오로페닐)티아졸-4-일)아세테이트 (6.28 g, 23.7 mmol)의 교반된 용액에 수산화나트륨 [광유 중 60% 분산액] (2.84 g, 71.0 mmol)을 첨가하였다. 포말성 혼합물을 15분 동안 교반한 후, 빙조에서 냉각시키고 아이오도메탄 (4.4 mL, 71 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반하여, 냉각조가 실온으로 서서히 가온되도록 하였다. 이어서, 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (80 mL)와 물 (200 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 물의 제2 분량 (1 x 200 mL)으로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축시켰다. 생성된 호박색 오일을 헥산/에틸 아세테이트 구배를 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 에틸 2-(2-(4-플루오로페닐)티아졸-4-일)-2-메틸프로파노에이트를 무색 오일 (4.57 g, 66%)로서 수득하였다.

[0644] 1:1:1 THF/에탄올/물 (45 mL) 중 에틸 2-(2-(4-플루오로페닐)티아졸-4-일)-2-메틸프로파노에이트 (4.56 g, 15.5 mmol)의 교반된 용액에 수산화리튬 1수화물 (2.93 g, 69.8 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반하고, 농축시키고 물 (175 mL)에 재용해시켰다. 용액을 에테르 (1 x 100 mL)로 세척하고, 1.0 N HCl (80 mL)을 첨가하여 산성화하고, 에틸 아세테이트 (2 x 70 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축시켜 2-(2-(4-플루오로페닐)티아졸-4-일)-2-메틸프로판산을 백색 고체 (4.04 g, 98%)로서 수득하였다. 이 물질은 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0645] THF (100 mL) 중 2-(2-(4-플루오로페닐)티아졸-4-일)-2-메틸프로판산 (4.02 g, 15.2 mmol)의 교반 및 냉각된 (0°C) 용액에 트리메틸아민 (4.2 mL, 30 mmol)에 이어서 이소부틸 클로로포르메이트 (3.0 mL, 23 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 또 다른 1시간 동안 차갑게 교반한 후 물 (20 mL) 중 소듐 아지드 (1.98 g, 30.5 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반하여, 냉각조가 실온으로 서서히 가온되도록 하였다. 이어서, 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트 (2 x 60 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 수성 NaHCO_3 (1 x 150 mL) 및 염수 (1 x 100 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축시켰다. 톨루엔 (2 x 50 mL)과 공증발시킨 후,

생성된 백색 고체를 톨루엔 (100 mL)에 녹이고 4시간 동안 환류시켰다. 이어서, (S)-3-퀴누클리딘올 (3.87 g, 30.4 mmol)을 첨가하고 환류를 밤새 계속하였다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL)와 수성 NaHCO₃ (150 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 물 (1 x 150 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켰다. 생성된 회백색 고체를 클로로포름/메탄올/암모니아 구배를 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (4.34 g, 73%)로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96-7.88 (m, 2H), 7.16-7.04 (m, 3H), 5.55 (br s, 1H), 4.69-4.62 (m, 1H), 3.24-3.11 (m, 1H), 3.00-2.50 (m, 5H), 2.01-1.26 (m, 11H) ppm. ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 166.4, 165.1, 163.8 (d, J=250.3 Hz), 162.9, 155.0, 130.1 (d, J=3.3 Hz), 128.4 (d, J= 8.5 Hz), 115.9 (d, J= 22.3 Hz), 112.5, 71.2, 55.7, 54.2, 47.5, 46.5, 28.0, 25.5, 24.7, 19.6 ppm. 순도: 100 % UPLCMS (210 nm & 254 nm); 체류 시간 0.83 min; (M+1) 390.

[0646] (S)-퀴누클리딘-3-일 2-(4'-(2-메톡시에톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)프로판-2-일)카르바메이트 (화합물 3)

[0647] 일반 절차 E 및 반응 투입물 에틸 2-(4-브로모페닐)-2-메틸프로파노에이트 및 4-(2-메톡시에톡시)페닐보론산을 사용하여, 에틸 2-(4'-(2-메톡시에톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-메틸프로파노에이트를 회백색 고체로서 제조하였다. 1:1:1 (v/v/v) 테트라히드로푸란/에탄올/물 (45 mL) 중 이 화합물 (3.01 g, 8.78 mmol)의 교반된 용액에 수산화리튬 1수화물 (1.47 g, 61.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류 하에 가열한 다음에 농축시켰다. 잔류물을 물에 용해시키고, 1N 염산 (65 mL)으로 처리하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켜 2-(4'-(2-메톡시에톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-2- 메틸프로판산을 백색 고체 (2.75 g, 100%)로서 수득하였다. 이 중간체 및 (S)-퀴누클리딘-3-올을 일반 절차 F에 따라 반응시켜 표제 화합물을 무색, 유리질 고체로서 생성하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.62-7.29 (m, 7H), 7.01 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.47-4.37 (m, 1H), 4.17-4.08 (m, 2H), 3.72-3.62 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.09-2.25 (m, 6H), 2.05-1.18 (m, 11H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 157.9, 154.5, 146.7, 137.4, 132.5, 127.5, 125.7, 125.2, 114.8, 70.4, 70.0, 66.9, 58.2, 55.4, 54.2, 46.9, 45.9, 29.4, 25.3, 24.2, 19.2 ppm. 순도: 100%, 100% (210 & 254 nm) UPLCMS; 체류 시간: 0.87 min; (M+H⁺) 439.5.

[0648] 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일 [2-(비페닐-3-일)프로판-2-일]카르바메이트 (화합물 4)

[0649] 일반 절차 C, 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일 [2-(3-브로모페닐)프로판-2-일]카르바메이트 (600 mg, 1.63 mmol), 페닐보론산 (398 mg, 3.27 mmol), 및 팔라듐 (II) 아세테이트를 사용하여 표제 화합물을 백색 고체 (379 mg, 64%)로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (s, 1H), 7.56 (d, J= 7.4 Hz, 2H), 7.50-7.38 (m, 4H), 7.34 (m, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.39-2.09 (m, 6H), 1.72 (s, 6H), 2.02-0.73 (m, 5H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 154.8, 147.8, 141.6, 129.0, 129.0, 128.6, 127.5, 125.8, 125.0, 124.0, 71.6, 71.3, 55.9, 55.5, 47.6, 46.8, 31.5, 30.2, 30.0, 29.5, 25.6, 24.8, 19.8 ppm. 순도: 99% UPLCMS (210 nm); 체류 시간 0.84 min; (M+1) 365.0. C₂₃H₂₈N₂O₂ · 0.29(CHCl₃)에 대한 분석 계산치: C, 70.02; H, 7.14; N, 7.01. 실측치: C, 70.02; H, 7.37; N, 6.84.

[0650] (S)-퀴누클리딘-3-일 2-(비페닐-4-일)프로판-2-일)카르바메이트 (화합물 5)

[0651] 일반 절차 B를 사용하여, 브로모벤조니트릴 (2.00 g, 11.0 mmol)을 갈색 오일로서 상응하는 2-(4-브로모페닐)프로판-2-아민 (1.20 g, 51%)으로 전환시켰다.

[0652] 일반 절차 A, 2-(4-브로모페닐)프로판-2-아민 (1.0 g, 4.7 mmol) 및 (S)-퀴누클리딘-3-올을 사용하여, (S)-퀴누클리딘-3-일 2-(4-브로모페닐)프로판-2-일)카르바메이트 (1.0 g, 58%)를 갈색 오일로서 수득하였다.

[0653] 일반 절차 C, 상기 브로마이드 (200 mg, 0.540 mmol), 페닐보론산 (133 mg, 1.10 mmol), 및 [PdCl₂(pddf)]CH₂Cl₂를 사용하여 표제 화합물을 백색 고체 (70 mg, 35%)로서 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.60-7.53 (m, 4H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.26 (br s, 1H), 4.64 (m, 1H), 3.33-3.15 (m, 1H), 3.10-2.45 (m, 5H), 2.40-1.80 (m, 2H), 1.78-1.58 (m, 7H), 1.55-1.33 (m, 2H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 154.5, 146.1, 140.8, 139.5, 128.7, 127.2,

127.1, 127.1, 125.2, 70.9, 55.5, 55.1, 47.4, 46.4, 31.1, 29.5, 25.3, 24.5, 19.5 ppm. 순도: 100 % LCMS (214 nm & 254 nm); 체류 시간 1.56 min; (M+1) 365.

[0654] 퀴누클리딘-3-일 1-(4-비페닐-4-일)시클로프로필카르바메이트 (화합물 6)

[0655] 일반 절차 D를 사용하여, 브로모벤조니트릴 (3.00 g, 16.5 mmol)을 황색 고체로서 상응하는 1-(4-브로모페닐)시클로프로판아민 (1.80 g, 51%)으로 전환시켰다.

[0656] 일반 절차 A를 사용하여 1-(4-브로모페닐)시클로프로판아민 (1.0 g, 4.7 mmol) 및 퀴누클리딘-3-올을 사용하여 퀴누클리딘-3-일 1-(4-브로모페닐)시클로프로필-카르바메이트 (1.3 g, 75%)를 백색 반고체로서 수득하였다.

[0657] 일반 절차 C, 상기 카르바메이트 (400 mg, 1.12 mmol), 페닐보론산 (267 mg, 2.22 mmol), 및 $[PdCl_2(pddf)]CH_2Cl_2$ 를 사용하여, 표제 화합물을 점성 오일 (100 mg, 25%)로서 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.26-7.15 (m, 3H), 5.93 (br s, 0.6H), 5.89 (br s, 0.4H), 4.67 (m, 1H), 3.20-3.06 (m, 1H), 2.88-2.42 (m, 5H), 1.98-1.08 (m, 9H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 155.0, 141.0, 139.7, 138.2, 127.7, 126.1, 126.0, 124.8, 124.1, 70.0, 54.5, 46.3, 45.4, 34.1, 24.3, 23.2, 18.3, 17.0 ppm. 순도: 100 % LCMS (214 nm & 254 nm); 체류 시간 1.52 min; (M+1) 363.

[0658] (S)-퀴누클리딘-3-일 1-(4'-플루오로비페닐-4-일)시클로프로필카르바메이트 (화합물 7)

[0659] 일반 절차 C, (S)-퀴누클리딘-3-일 1-(4-브로모페닐)시클로프로필 카르바메이트, 4-F-페닐보론산, 및 $[PdCl_2(pddf)]CH_2Cl_2$ 를 사용하여 표제 화합물을 백색 고체 (45%)로서 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.06-7.83 (d, 1H), 7.69-7.66 (m, 2H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.29-7.22 (m, 4H), 4.56-4.54 (m, 1H), 3.13-2.32 (m, 6H), 1.91-1.19 (m, 9H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $DMSO-d_6$) δ 163.2, 161.2, 156.4, 143.7, 136.9, 128.9, 128.8, 126.8, 125.6, 116.2, 116.0, 70.7, 55.8, 47.4, 46.4, 34.8, 25.7, 24.6, 19.6, 18.7, 18.6 ppm. 순도: > 97 % LCMS (214 nm & 254 nm); 체류 시간 1.96 min; (M+1) 381.2.

[0660] (S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일 [1-(2',4'-디플루오로비페닐-4-일)시클로프로필]카르바메이트 (화합물 8)

[0661] 일반 절차 C, (S)-퀴누클리딘-3-일 1-(4-브로모페닐)시클로프로필카르바메이트 (0.446 g, 1.22 mmol), 2,4-디플루오로페닐 보론산 (0.386 g, 2.44 mmol) 및 $Pd(OAc)_2$ (0.015 g, 0.067 mmol)를 사용하여, 표제 화합물을 황 갈색 고체 (0.111 g, 23%)로서 수득하였다. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.43 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 2H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.99-6.81 (m, 2H), 5.54 (d, J = 48.0 Hz, 1H), 4.82-4.65 (m, 1H), 3.30-3.07 (m, 1H), 2.98-2.44 (m, 5H), 1.97 (d, J = 32.7 Hz, 1H), 1.83 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 1.64 (s, 1H), 1.52 (s, 1H), 1.39 (s, 1H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 4H) ppm. ^{13}C NMR 주 회전 이성질체 ($CDCl_3$) δ 162.2 (dd, J = 12.8, 249.1 Hz), 159.8 (dd, J = 11.8, 251.0 Hz), 156.9, 156.0, 142.6, 133.1, 131.3 (m), 128.9, 125.6, 124.9, 111.5 (dd, J = 3.9, 21.2 Hz) 104.4 (dd, J = 25.2, 29.4 Hz), 72.1, 71.6, 55.7, 47.4, 46.5, 35.7, 35.3, 25.5, 24.6, 24.4, 19.5, 18.1 ppm. 순도: LCMS > 99.3 % (214 nm & 254 nm); 체류 시간 0.90 min; (M+1) 399.0.

[0662] 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일 [1-(4'-메톡시비페닐-4-일)시클로프로필]카르바메이트 (화합물 9)

[0663] 일반 절차 C, 퀴누클리딘-3-일 1-(4-브로모페닐)시클로프로필카르바메이트 (0.485 g, 1.33 mmol), 4-메톡시페닐 보론산 (0.404 g, 2.66 mmol), 및 $Pd(OAc)_2$ (0.016 g, 0.071 mmol)를 사용하여, 표제 화합물을 회색 고체 (0.337 mg, 65%)로서 수득하였다. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.48 (dd, J = 8.6, 5.5 Hz, 4H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.58 (d, J = 48.7 Hz, 1H), 4.83-4.63 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.20 (dd, J = 24.0, 15.5 Hz, 1H), 2.97-2.42 (m, 5H), 1.97 (d, J = 30.9 Hz, 1H), 1.81 (s, 1H), 1.75-1.33 (m, 3H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 4H) ppm. ^{13}C NMR 주 회전 이성질체 ($CDCl_3$) δ 159.1, 156.0, 141.4, 139.0, 133.4, 128.0, 126.7, 125.9, 114.2, 71.5, 55.7, 55.3, 47.4, 46.5, 35.3, 25.5, 24.6, 19.6, 17.8 ppm. 순도:

LCMS >97.1 % (214 nm & 254 nm); 체류 시간 0.88 min; (M+1) 393.4.

[0664] 퀴누클리딘-3-일 2-(5-(4-플루오로페닐)티오펜-3-일)프로판-2-일카르바메이트 (화합물 10)

[0665] THF (100 mL) 중 에틸 5-브로모티오펜-3-카르복실레이트 (13.30 g, 56.57 mmol)의 교반 및 냉각된 (0°C) 용액에 디에틸 에테르 중 메틸마그네슘 브로마이드의 용액 [3.0 M] (55.0 mL, 165 mmol) 을, 20분에 걸쳐 적가하였다. 2시간 후, 반응 용액을 농축시켰다. 잔류물을 수성 NH₄Cl (200 mL)에 녹이고 에틸 아세테이트 (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켰다. 생성된 호박색 오일을 헥산/에틸 아세테이트 구배를 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-(5-브로모티오펜-3-일)프로판-2-올을 옅은 호박색 오일 (8.05 g, 64%)로서 수득하였다.

[0666] 메틸렌 클로라이드 (80 mL) 중 2-(5-브로모티오펜-3-일)프로판-2-올 (8.03 g, 36.3 mmol)의 교반된 용액에 소듐 아지드 (7.08 g, 109 mmol)에 이어서 트리플루오로아세트산 (8.0 mL; 5-6분에 걸쳐 적가)을 첨가하였다. 농후 현탁액을 1.5시간 동안 교반한 후 물 (350 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트 (1 x 200 mL)로 추출하였다. 유기 층을 수성 NaHCO₃ (1 x 250 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켜 조 아지드 생성물을 수득하였다. THF (160 mL) 중 이 물질의 교반된 용액에 물 (11 mL)에 이어서 트리페닐포스핀 (23.8 g, 90.7 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 2일 동안 교반한 후 농축시켰다. 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 (250 mL)에 용해시키고 1 N 수성 HCl (4 x 75 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 농 NH₄OH로 염기성화하고 에틸 아세테이트 (2 x 100 mL)로 추출하였다. 이들 추출물을, 차례로, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켰다. 생성된 호박색 오일을 메틸렌 클로라이드/메탄올/암모니아 구배를 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-(5-브로모티오펜-3-일)프로판-2-아민과 트리페닐포스핀 옥시드 (~70/30 비)의 혼합물을 점성 호박색 오일 (1.32 g, 17%)로서 수득하였다.

[0667] THF (100 mL) 중 3-퀴누클리딘올 (3.00 g, 23.6 mmol)의 교반된 용액에 4-니트로페닐 클로로포르메이트 (5.94 g, 29.5)를 첨가하였다. 4시간 동안 교반한 후, 침전물을 여과해 내고, THF로 세정하고, 하우스 진공 하에 프리트 상에서 공기 건조시켰다. 필터 케이크를 에틸 아세테이트 (150 mL)에 용해시키고 수성 NaHCO₃ (1 x 150 mL) 및 물 (2 x 150 mL)로 세척하였다. 유기 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켜 조 4-니트로페닐 퀴누클리딘-3-일 카르보네이트 생성물을 수득하고, 이를 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0668] THF (10 mL) 중 2-(5-브로모티오펜-3-일)프로판-2-아민 (0.366 g, 1.66 mmol)의 교반된 용액에 4-니트로페닐 퀴누클리딘-3-일 카르보네이트 (0.571 g, 1.95 mmol) 및 몇 개의 과량의 4-(디메틸아미노)피리딘을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류시키고, 농축시키고, 에틸 아세테이트 (50 mL)와 수성 NaHCO₃ (50 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 수성 NaHCO₃ (1 x 50 mL)로 다시 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켰다. 생성된 더러운 황색 검을 클로로포름/메탄올/암모니아 구배를 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 퀴누클리딘-3-일 (1-(5-브로모티오펜-3-일)시클로프로필)카르바메이트를 회백색 고체 (0.305 g, 49%)로서 수득하였다.

[0669] 일반 절차 C, 퀴누클리딘-3-일 (1-(5-브로모티오펜-3-일)시클로프로필)카르바메이트 (0.227 g, 0.742 mmol), 4-플루오로페닐 보론산 (0.208 g, 1.49 mmol), 트리시클로헥실포스핀 (0.021 g, 0.075 mmol), 인산칼륨 (0.866, 4.08 mmol), 및 아세트산팔라듐 (8.0 mg, 36 μmol)을 사용하여, 표제 화합물을 회색 고체 (0.142 g, 49%)로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60-7.45 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.10-6.97 (m, 3H), 5.23 (br s, 1H), 4.72-4.61 (m, 1H), 3.30-3.04 (m, 1H), 3.03-2.25 (m, 5H), 2.09-1.02 (m, 11H) ppm. ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 162.3 (d, J = 247.1 Hz), 154.5, 149.8, 143.6, 130.7, 127.4 (d, J = 8.1 Hz), 121.8, 118.9, 115.8 (d, J = 21.6 Hz), 70.8, 55.5, 53.4, 47.3, 46.4, 29.0, 25.4, 24.4, 19.4 ppm. 순도: 95.8 % UPLCMS (210 nm & 254 nm); 체류 시간 0.90 min; (M+1) 389.

[0670] (S)-퀴누클리딘-3-일 2-(3-(4-플루오로페닐)이소티아졸-5-일)프로판-2-일카르바메이트 (화합물 11)

[0671] 톨루엔 중 2-(3-(4-플루오로페닐)이소티아졸-5-일)프로판-2-아민 (1.21 g, 5.12 mmol)의 교반된 용액에 톨루엔 중 포스겐의 용액 [~1.9 M] (10.8 mL, 20.5 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 환류 하에 가열한 다음에 농축시켰다. 잔류물을 톨루엔 (2 x 15 mL)과 함께 공중발시켜 조 이소시아네이트 중간체를 황금색 오일로서 수득하였다. 이 물질을 톨루엔 (10 mL)에 녹이고 (S)-3-퀴누클리딘올 (0.749 g, 5.89 mmol)로 처리하였다. 반응물을 밤새 환류 하에 가열하고 농축시켰다. 잔류물을 클로로포름/메탄올/암모니아 구배를 사용하는 플래시

크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (0.971 g, 49%)로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.09-8.00 (m, 2H), 7.87 (br s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 4.54-4.45 (m, 1H), 3.14-2.92 (m, 1H), 2.87-2.17 (m, 5H), 1.98-0.98 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 180.1, 165.6, 162.6 (d, $J = 246.4$ Hz), 154.7, 131.2 (d, $J = 3.0$ Hz), 128.7 (d, $J = 8.4$ Hz), 118.2, 115.7 (d, $J = 21.8$ Hz), 70.6, 55.3, 52.8, 46.9, 45.9, 29.9, 25.2, 24.2, 19.2 ppm. 순도: 100 % UPLCMS (210 nm & 254 nm); 체류 시간 0.82 min; (M+1) 390.

[0672] (S)-퀴누클리딘-3-일 2-(4-(4-플루오로페닐)티아졸-2-일)프로판-2-일카르바메이트 (화합물 12)

[0673] 에탄올 (120 mL) 중 에틸 3-아미노-3-티옥소프로파노에이트 (20.00 g, 135.9 mmol)의 교반된 용액에 2-브로모-4'-플루오로아세트페논 (29.49 g, 135.9 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 환류하고, 농축시키고 에틸 아세테이트 (300 mL)와 수성 NaHCO_3 (400 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 수성 층 (에틸 아세테이트, 1 x 100 mL)의 역추출물과 합하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축시켰다. 생성된 연한 갈색 고체를 헥산/에틸 아세테이트 구배를 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 에틸 2-(4-(4-플루오로페닐)티아졸-2-일)아세테이트를 회백색 고체 (29.92 g, 83%)로서 수득하였다.

[0674] THF (250 mL) 중 에틸 2-(4-(4-플루오로페닐)티아졸-2-일)아세테이트 (10.00 g, 37.69 mmol)의 교반 및 냉각된 (-78°C) 용액에 THF 중 포타슘 *t*-부톡시드의 용액 [1.0 M] (136 mL, 136 mmol)을, 15분에 걸쳐서 적가에 이어서, 18-크라운-6 (1.6 mL, 7.5 mmol)을 적가하였다. -78°C 에서 추가 30분 후에, 아이오도메탄 (8.5 mL)을 5분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 또 다른 2시간 동안 차갑게 교반한 후 물 (450 mL)에 붓고 에틸 아세테이트 (2 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수 (1 x 200 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축시켰다. 생성된 갈색 오일을 헥산/에틸 아세테이트 구배를 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 에틸 2-(4-(4-플루오로페닐)티아졸-2-일)-2-메틸프로파노에이트를 옅은 호박색 오일 (8.64 g, 78%)로서 수득하였다.

[0675] 1:1:1 THF/에탄올/물 (15 mL) 중 에틸 2-(4-(4-플루오로페닐)티아졸-2-일)-2-메틸프로파노에이트 (0.900 g, 3.07 mmol)의 교반된 용액에 수산화리튬 1수화물 (0.451 g, 10.7 mmol)을 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 반응물을 농축시키고 물 (80 mL)에 재용해시켰다. 용액을 에테르 (1 x 50 mL)로 세척하고, 1N HCl (15 mL)을 첨가하여 산성화하고, 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축시켜 2-(4-(4-플루오로페닐)티아졸-2-일)-2-메틸프로판산을 얻은 황금색 고체 (0.808 g, 99%)로서 수득하였다.

[0676] THF (25 mL) 중 2-(4-(4-플루오로페닐)티아졸-2-일)-2-메틸프로판산 (0.784 g, 2.96 mmol)의 교반 및 냉각된 (0°C) 용액에 트리에틸아민 (0.82 mL, 5.9 mmol)에 이어서 이소부틸 클로로포르메이트 (0.58 mL, 4.4 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 또 다른 1시간 동안 차갑게 교반한 후 물 (7 mL) 중 소듐 아지드 (0.385 g, 5.92 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반하여, 냉각조가 실온으로 서서히 가온되도록 하였다. 이어서, 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트 (2 x 60 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 수성 NaHCO_3 (1 x 150 mL) 및 염수 (1 x 100 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축시켰다. 톨루엔 (2 x 30 mL)과 공증발시킨 후, 생성된 회백색 고체를 톨루엔 (25 mL)에 녹이고 4시간 동안 환류시켰다. 이어서, (S)-3-퀴누클리딘올 (0.753 g, 5.92 mmol)을 첨가하고 환류를 3시간 동안 계속하였다. 반응물을 농축시키고 잔류물을 클로로포름/메탄올/암모니아 구배를 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (0.793 g, 69%)로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90-7.81 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.14-7.05 (m, 2H), 5.76 (br s, 1H), 4.72-4.65 (m, 1H), 3.26-3.10 (m, 1H), 3.03-2.37 (m, 5H), 2.05-1.23 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 177.6, 162.6 (d, $J = 248.4$ Hz), 154.8, 153.6, 130.8 (d, $J = 3.2$ Hz), 128.1 (d, $J = 8.1$ Hz), 115.9 (d, $J = 21.7$ Hz), 112.2, 71.6, 55.7, 47.4, 46.5, 29.1, 25.4, 24.7, 19.6 ppm. 순도: 100 % UPLCMS (210 nm & 254 nm); 체류 시간 0.82 min; (M+1) 390.

[0677] 퀴누클리딘-3-일 2-(4'-(2-메톡시에톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)프로판-2-일카르바메이트 (화합물 13)

[0678] 일반 절차 F 및 반응 투입물 2-(4'-(2-메톡시에톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-메틸프로판산 (실시예 3에 기재된 바와 같이 제조됨) 및 퀴누클리딘-3-올을 사용하여, 표제 화합물을 무색, 유리질 고체로서 생성하였다 (23%). NMR 데이터는 실시예 3의 데이터와 일치하였다. 순도: 100%, 99.1% (210 & 254 nm) UPLCMS; 체류 시간: 0.87

min; (M+H⁺) 439.0.

[0679] (S)-퀴누클리딘-3-일 (2-(3'-(2-메톡시에톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)프로판-2-일)카르바메이트 (화합물 14)

[0680] 4-(2-메톡시에톡시)페닐보론산을 3-(2-메톡시에톡시)페닐보론산으로 교환하여, 실시예 3에 요약된 반응 순서를 사용하여 2-(3'-(2-메톡시에톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-메틸프로판산을 제조하였다. 이 중간체와 퀴누클리딘-3-올을 일반 절차 F에 따라 반응시켜 표제 화합물을 유리질, 무색 고체로서 생성하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.63-7.31 (m, 6H), 7.24-7.10 (m, 2H), 6.92 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 4.51-4.34 (m, 1H), 4.21-4.08 (m, 2H), 3.72-3.64 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.09-2.26 (m, 5H), 2.04-1.22 (m, 9H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 158.9, 154.6, 147.6, 141.5, 137.6, 129.9, 126.3, 125.2, 118.9, 113.2, 112.5, 70.4, 70.0, 66.9, 58.2, 55.4, 54.2, 46.9, 45.9, 29.4, 25.3, 24.2, 19.2 ppm. 순도: 100%, 100% (210 & 254 nm) UPLCMS; 체류 시간: 0.91 min; 15 (M+H⁺) 439.4.

[0681] 퀴누클리딘-3-일 (2-(4'-(2-메톡시에톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)프로판-2-일)카르바메이트 (화합물 15)

[0682] 에틸 2-(4-브로모페닐)-2-메틸프로파노에이트를 에틸 2-(3-브로모페닐)-2-메틸프로파노에이트로 교환하고, 실시예 3에 요약된 반응 순서를 사용하여 2-(4'-(2-메톡시에톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)-2-메틸프로판산을 제조하였다. 이 중간체 및 퀴누클리딘-3-올을 일반 절차 F에 따라 반응시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.62-7.20 (m, 7H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.48-4.35 (m, 2H), 4.18-4.08 (m, 2H), 3.72-3.62 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.10-2.19 (m, 6H), 2.10-1.10 (m, 11H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 158.0, 154.6, 148.8, 139.5, 133.1, 128.5, 127.7, 123.8, 123.2, 122.7, 114.8, 70.4, 69.9, 67.0, 58.2, 55.3, 54.5, 47.0, 45.9, 29.4, 25.3, 24.2, 19.2 ppm. 순도: 97.4%, 94.6% (210 & 254 nm) UPLCMS; 체류 시간: 0.88 min; (M+H⁺) 439.3.

[0683] 퀴누클리딘-3-일 (2-(4'-(3-메톡시프로폭시)-[1,1'-비페닐]-4-일)프로판-2-일)카르바메이트 (화합물 16)

[0684] 아세트니트릴 (100 mL) 중 4-아이오도페놀 (10.05 g, 45.68 mmol)의 교반된 용액에 탄산칼륨 (6.95 g, 50.2 mmol) 및 1-클로로-3-메톡시프로판 (6.4 mL, 57.1 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류 하에 가열한 다음에 농축시켰다. 잔류물을 물에 녹이고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 추출물을 중탄산나트륨 수용액으로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켰다. 조 물질을 헥산/에틸 아세테이트 용리액을 사용하여 실리카 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-아이오도-4-(3-메톡시프로폭시)벤젠을 무색 오일 (4.39 g, 33%)로서 수득하였다. 이 중간체 및 에틸 2-메틸-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)프로파노에이트를 일반 절차 E에 따라 반응시켜 에틸 2-(4'-(3-메톡시프로폭시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-메틸프로파노에이트를 생성하였다. 1:1:1 (v/v/v) 테트라히드로푸란/에탄올/물 (10 mL) 중 이 화합물 (0.693 g, 1.94 mmol)의 교반된 용액에 수산화리튬 1수화물 (0.326 g, 7.77 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류 하에 가열한 다음에 농축시켰다. 잔류물을 물에 용해시키고, 1N 염산 (10 mL)으로 처리하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켜 2-(4'-(3-메톡시프로폭시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-메틸프로판산을 왁스상, 회백색 고체 (0.630 g, 99%)로서 수득하였다. 이 중간체와 퀴누클리딘-3-올을 일반 절차 F에 따라 반응시켜 표제 화합물을 유리질, 무색 고체 (62%)로서 생성하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.61-7.29 (m, 7H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.47-4.36 (m, 1H), 4.05 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.48 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.10-2.25 (m, 6H), 2.04-1.74 (m, 4H), 1.65-1.23 (m, 9H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 158.0, 154.5, 146.7, 137.4, 132.4, 127.5, 125.7, 125.2, 114.8, 69.9, 68.5, 64.6, 57.9, 55.4, 54.2, 46.9, 46.0, 29.4, 29.0, 25.2, 24.1, 19.2 ppm. 순도: 97.7%, 98.2% (210 & 254 nm) UPLCMS; 체류 시간: 0.96 min; (M+H⁺) 453.5.

[0685] 퀴누클리딘-3-일 (2-(4'-(히드록시메틸)-[1,1'-비페닐]-4-일)프로판-2-일)카르바메이트 (화합물 17)

[0686] 일반 절차 E 및 반응 투입물 에틸 2-(4-브로모페닐)-2-메틸프로파노에이트 및 4-포르밀페닐보론산을 사용하여, 에틸 2-(4'-포르밀-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-메틸프로파노에이트를 옅은 호박색 고체로서 제조하였다. 이 중간체 및 퀴누클리딘-3-올을 일반 절차 F에 따라 반응시켜 퀴누클리딘-3-일 (2-(4'-포르밀-[1,1'-비페닐]-4-일)프로

관-2-일)카르바메이트를 기포상, 황색 고체로서 생성하였다. 2:1 (v/v) 테트라히드로푸란/에탄올 (15 mL) 중 이 물질 (0.755 g, 1.92 mmol)의 교반된 용액에 수소화붕소나트륨 (0.073 g, 1.93 mmol)을 첨가하였다. 45분 후, 반응물을 물로 희석하고 클로로포름으로 추출하였다. 합한 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 실리카 상에 농축시켰다. 클로로포름/메탄올/암모니아 용리액을 사용하여 실리카 상에서 플래시 크로마토그래피하여 표제 화합물을 백색 고체로서 제공하였다 (0.323 g, 43%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.66-7.29 (m, 9H), 5.18 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.46-4.37 (m, 1H), 3.11-2.19 (m, 6H), 2.11-1.10 (m, 11H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 154.7, 147.3, 141.5, 138.4, 137.7, 127.0, 126.2, 126.1, 125.3, 70.0, 62.6, 55.4, 54.2, 46.9, 45.9, 29.4, 25.3, 24.2, 19.2 ppm. 순도: 97.5%, 99.1 % (210 & 254 nm) UPLCMS; 체류 시간: 0.73 min; (M+H)⁺ 395.

[0687] 퀴누클리딘-3-일 (2-(4'-(2-히드록시에틸)-[1,1'-비페닐]-4-일)프로판-2-일)카르바메이트 (화합물 18)

[0688] 일반 절차 E 및 반응 투입물 1-(2-(벤질옥시)에틸)-4-브로모벤젠 및 에틸 2-메틸-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)프로파노에이트를 사용하여, 에틸 2-(4'-(2-(벤질옥시)에틸)-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-메틸프로파노에이트를 무색 검으로서 제조하였다. 1:1:1 (v/v/v) 테트라히드로푸란/에탄올/물 (18 mL) 중 이 화합물 (1.34 g, 3.33 mmol)의 교반된 용액에 수산화리튬 1수화물 (0.698 g, 16.6 mmol)을 첨가하였다. 밤새 환류 하에 가열한 후, 반응물을 농축시키고 물과 디에틸 에테르 사이에 분배하였다. 생성된 에멀전을 0.2 N 수산화나트륨 수용액 (5 x 50 mL)으로 반복하여 추출하였다. 수성 층의 투명한 부분은 매번 제거하였다. 이어서 합해진 수성 층을 1.0 N 염산 (80 mL)으로 처리하고 생성된 백색 고체의 현탁액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합해진 유기 층을 건조시키고, (Na₂SO₄) 농축시켜 2-(4'-(2-(벤질옥시)에틸)-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-메틸프로판산을 백색 고체 (1.20 g, 96%)로서 수득하였다. 이 화합물 및 퀴누클리딘-3-올 을 일반 절차 F에 따라 반응시켜 퀴누클리딘-3-일 (2-(4'-(2-(벤질옥시)에틸)-[1,1'-비페닐]-4-일)프로판-2-일)카르바메이트를 생성하였다. 메탄올 중 이 물질 (0.435 g, 0.806 mmol)의 교반된 용액에 1.0 N 염산(1 mL) 및 10% 탄소상 팔라듐 (50% 물; 0.087g)을 첨가하였다. 혼합물을 진공과 질소 퍼지 사이에서 수회 순환시켜, 마지막 배기 후에 수소를 다시 채웠다. 1.25시간 후, 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고 농축하였다. 잔류물을 탄산나트륨 수용액에 녹이고 4:1 (v/v) 클로로포름/이소프로판올로 추출하였다. 합한 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 실리카 상에 농축시켰다. 클로로포름/메탄올/암모니아 구배를 사용하여 실리카 상에서 플래시 크로마토그래피하여 정제된 표제 화합물을 무색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.85-7.63 (m, 1H), 7.63-7.19 (m, 8H), 4.78-4.62 (m, 2H), 3.71-2.78 (m, 8H), 2.76 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.26-1.96 (m, 2H), 1.96-1.40 (m, 9H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 153.8, 146.8, 138.7, 137.9, 137.6, 129.4, 126.3, 126.1, 125.3, 66.2, 62.1, 54.4, 52.8, 45.4, 44.5, 38.6, 29.5, 29.2, 24.0, 19.9, 16.6 ppm. 순도: 100%, 100% (210 & 254 nm) UPLCMS; 체류 시간: 0.75 min; (M+H)⁺ 409.

[0689] 퀴누클리딘-3-일 (2-(2-(4-(3-메톡시프로폭시)페닐)티아졸-4-일)프로판-2-일)카르바메이트 (화합물 19)

[0690] 에탄올 (75 mL) 중 4-메톡시티오벤즈아미드 (9.99 g, 59.7 mmol)의 교반된 현탁액에 에틸 4-클로로아세토아세테이트 (8.1 mL, 60 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 환류 하에 가열한 후, 냉각시키고 추가의 에틸 4-클로로아세토아세테이트 (0.81 mL, 6.0 mmol)를 첨가하고, 환류로 복귀시켰다. 4시간 더 가열한 후, 반응물을 농축시키고 에틸 아세테이트와 수성 중탄산나트륨 용액 사이에 분배하였다. 유기 층을 추가의 에틸 아세테이트 추출물과 합하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켰다. 조 생성물을 헥산/에틸 아세테이트 구배를 사용하여 실리카 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 에틸 2-(2-(4-메톡시페닐)티아졸-4-일)아세테이트를 옅은 호박색 오일 (14.51 g, 87%)로서 수득하였다. *N,N*-디메틸포름아미드 (125 mL) 중 이 화합물 (14.48 g, 52.2 mmol)의 교반된 용액에, 수소화나트륨 (광유 중 60% 분산액; 6.27 g, 157 mmol)을, 15분에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 생성된 적색 현탁액을 냉각시키고 (0°C) 10분에 걸쳐 아이오도메탄 (9.80 mL, 157 mmol)으로 적가 처리하였다. 냉각 조를 제거하고 반응물을 4시간 동안 교반한 후 농축시키고 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 물로 2회 더 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켰다. 잔류물을 헥산/에틸 아세테이트 구배를 사용하여 실리카 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 에틸 2-(2-(4-메톡시페닐)티아졸-4-일)-2-메틸프로파노에이트를 옅은 호박색 오일 (14.12 g, 89%)로서 수득하였다. 메틸렌 클로라이드 (250 mL) 중 이 중간체 (14.12 g, 46.24 mmol)의 교반된 용액에 삼브로민화붕소 (11.0 mL, 116 mmol)를, 5분에 걸쳐

적가하였다. 밤새 교반한 후, 반응물을 메탄올 (~20 mL)을 서서히 첨가하여 켄칭한 다음에 농축시켰다. 잔류물을 메탄올 (250 mL) 및 농 황산 (7.0 mL)에 녹였다. 교반된 용액을 2시간 동안 환류 하에 가열하고, 농축시키고, 에틸 아세테이트와 중탄산나트륨 수용액 사이에 분배하였다. 유기 층을 수성 층의 제2 에틸 아세테이트 추출물과 합하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켜 메틸 2-(2-(4-히드록시페닐)티아졸-4-일)-2-메틸프로파노에이트를 백색 고체 (12.56 g, 98%)로서 수득하였다. 아세톤 (30 mL) 중 1-브로모-3-메톡시프로판 (1.66 g, 10.8 mmol)의 교반된 용액에 페놀 중간체 (2.00 g, 7.21 mmol) 및 탄산칼륨 (1.25 g, 9.04 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에 밤새 가열하고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 헥산/에틸 아세테이트 구배를 사용하여 실리카 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 2-(2-(4-(3-메톡시프로폭시)페닐)티아졸-4-일)-2-메틸프로파노에이트를 희미한 호박색 겔 (2.47 g, 98%)으로서 수득하였다. 1:1:1 (v/v/v) 테트라히드로푸란/에탄올/물 (45 mL) 중 이 화합물 (2.45 g, 7.01 mmol)의 교반된 용액에 수산화리튬 1수화물 (1.47 g, 35.0 mmol)을 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 반응물을 농축시키고 물과 디에틸 에테르 사이에 분배하였다. 수성 층을 1.0 N 염산 (40 mL)으로 처리하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켜 2-(2-(4-(3-메톡시프로폭시)페닐)티아졸-4-일)-2-메틸프로판산을 백색 고체 (2.19 g, 40 93%)로서 수득하였다. 이 화합물 및 퀴누클리딘-3-올을 일반 절차 F에 따라 반응시켜 표제 화합물을 연질의, 희미한 호박색 고체로서 생성하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.82 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.36 (br s, 1H), 7.24 (br s, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.49-4.41 (m, 1H), 4.07 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.48 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.09-2.26 (m, 6H), 2.02-1.91 (m, 2H), 1.91-1.03 (m, 11H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165.8, 162.4, 160.0, 154.6, 127.5, 126.1, 114.9, 112.1, 70.1, 68.4, 64.8, 57.9, 55.4, 53.5, 46.9, 45.9, 28.9, 28.3, 25.2, 24.2, 19.2 ppm. 순도: 100%, 100% (210 & 254 nm) UPLCMS; 체류 시간: 0.87 min; (M+H)⁺ 460.

[0691] 퀴누클리딘-3-일 2-(2-(4-(2-메톡시에톡시)페닐)티아졸-4-일)프로판-2-일)카르바메이트 (화합물 20)

[0692] 아세톤 중 2-브로모에틸 메틸 에테르 (1.88 g, 13.5 mmol)의 교반된 용액에 메틸 2-(2-(4-히드록시페닐)티아졸-4-일)-2-메틸프로파노에이트 (실시에 19에 기재된 바와 같이 제조됨, 2.00 g, 7.21 mmol) 및 탄산칼륨 (1.56 g, 11.3 mmol)을 첨가하였다. 밤새 환류 하에 가열한 후, 혼합물을 추가의 2-브로모 에틸 메틸 에테르 (1.88 g, 13.5 mmol) 및 탄산칼륨 (1.56 g, 11.3 mmol)으로 처리하였다. 반응물을 두 번째 밤 동안 환류 하에 가열하고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 헥산/에틸 아세테이트 구배를 사용하여 실리카 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 2-(2-(4-(2-메톡시에톡시)페닐)티아졸-4-일)-2-메틸프로파노에이트를 백색 고체 (2.71 g, 90%)로서 수득하였다. 1:1:1 (v/v/v) 테트라히드로푸란/에탄올/물 (50 mL) 중 이 화합물 (2.71 g, 8.08 mmol)의 교반된 용액에 수산화리튬 1수화물 (1.70 g, 40.5 mmol)을 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 반응물을 농축시키고 물과 디에틸 에테르 사이에 분배하였다. 수성 층을 1.0 N 염산 (41 mL)으로 처리하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켜 2-(2-(4-(2-메톡시에톡시)페닐)티아졸-4-일)-2-메틸프로판산을 백색 고체 (2.57 g, 99%)로서 수득하였다. 이 화합물과 퀴누클리딘-3-올을 일반 절차 F에 따라 반응시켜 표제 화합물을 옅은 호박색 고체로서 생성하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.36 (br s, 1H), 7.24 (br s, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.49-4.41 (m, 1H), 4.19-4.12 (m, 2H), 3.71-3.65 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.11-2.87 (m, 1H), 2.86-2.19 (m, 5H), 1.92-1.16 (m, 11H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165.7, 162.9, 159.9, 154.6, 127.5, 126.2, 114.9, 112.2, 70.3, 70.1, 67.1, 58.2, 55.4, 53.5, 46.9, 45.9, 28.3, 25.2, 24.3, 19.2 ppm. 순도: 100%, 100% (210 & 254 nm) UPLCMS; 체류 시간: 0.85 min; (M+H)⁺ 446.

[0693] 퀴누클리딘-3-일 2-(5-(4-(2-메톡시에톡시)페닐)피리딘-2-일)프로판-2-일)카르바메이트 (화합물 21)

[0694] 일반 절차 E 및 반응 투입물 5-브로모피콜리노니트릴 및 2-(4-(2-메톡시에톡시)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란을 사용하여, 5-(4-(2-메톡시에톡시)페닐)피콜리노니트릴을 제조하였다. 삼염화세륨 (8.05 g, 21.6 mmol)을 플라스크에 로딩하고 진공 하에 3시간 동안 가열 (170°C)함으로써 건조시켰다. 고체를 테트라히드로푸란 (20 mL)에 녹이고 30분 동안 격렬하게 교반하였다. 현탁액을 -78°C로 냉각시키고, 디에틸 에테르 중 메틸리튬의 3.0 M 용액 (7.2 mL, 21.6 mmol)으로 적가 처리하였다. 첨가 후, 반응물을 -78°C에서 1시간 동안 교반한 후 테트라히드로푸란 (20 mL) 중 상기 아릴 보레이트 (1.83 g, 7.20 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼

합물을 -78℃에서 2시간 동안 유지한 다음에, 실온으로 가온되도록 하였다. 이 때, 반응물을 수산화암모늄 수용액 (10 mL)을 첨가하여 켄칭하고 셀라이트 플러그를 통해 여과하였다. 여액을 에틸 아세테이트로 추출하고 합한 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 용리액을 사용하여 실리카 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-(5-(4-(2-메톡시페닐)페닐)-2-일)프로판-2-아민을 황색 고체 (0.800 g, 39%)로서 수득하였다. 물 (10 mL) 및 농 염산 (0.44 mL) 중 이 중간체 (0.500 g, 1.75 mmol)의 교반된 현탁액에 톨루엔 (10 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 냉각시키고 (0℃), 동시에 1시간에 걸쳐 톨루엔 (10 mL) 중 트리포스겐 (0.776 g, 2.62 mmol)의 용액 및 물 (20 mL) 중 중탄산나트륨 (2.2 g, 26 mmol)의 용액으로 처리하였다. 첨가 후, 반응물을 추가 30분 동안 교반한 후 상부 톨루엔 층을 제거하고 건조시켰다 (Na₂SO₄). 동시에, 테트라히드로푸란 (10 mL) 중 퀴누클리딘-3-올 (0.445 g, 3.64 mmol)의 교반된 용액을 수소화나트륨 (광유 중 60% 분산액; 0.154 g, 3.85 mmol)으로 처리하였다. 이 혼합물을 5분 동안 교반한 다음에, 톨루엔 중 조 이소시아네이트의 용액에 첨가하였다. 반응물을 10분 동안 교반하고, 염수 (5 mL)를 첨가하여 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켰다. 잔류물을 역상 실리카 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 연한 황색 고체 (0.100 g, 13%)로서 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.70-8.70 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.83-7.81 (m, 1H), 7.49-7.47 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.45-7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03-7.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.63 (br s, 1H), 4.68-4.66 (m, 1H), 4.16 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.77 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.19-2.70 (m, 6H), 2.15-1.89 (m, 2H), 1.76 (s, 6H), 1.73-1.36 (m, 3H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 162.7, 158.9, 154.9, 145.9, 134.8, 134.3, 130.1, 128.1, 119.2, 115.2, 71.0, 70.8, 67.4, 59.2, 55.9, 55.7, 47.4, 46.5, 46.4, 27.9, 25.4, 24.6, 19.5 ppm. 순도: >99% (214 & 254 nm) LCMS; 체류 시간: 1.32 min; (M+H)⁺ 440.2.

[0695] 퀴누클리딘-3-일 (2-(4'-(3-시아노프로폭시)-[1,1'-비페닐]-4-일)프로판-2-일)카르바메이트 (화합물 22)

[0696] 아세트니트릴 (150 mL) 중 4-브로모페놀 (17.1 g, 98.8 mmol)의 교반된 용액에 1-브로모부틸니트릴 (12.3 mL, 124 mmol) 및 탄산칼륨 (15.0 g, 109 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류 하에 가열하고, 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 물에 녹이고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄) 농축시키고 조 물질을 헥산/에틸 아세테이트 용리액을 사용하는 실리카 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-(4-브로모페녹시)부탄니트릴을 백색 고체 (20.8 g, 88%)로서 수득하였다. *N,N*-디메틸포름아미드 (100 mL) 중 이 생성물의 교반된 용액에, 비스(피나콜라토)디보론 (4.60 g, 18.1 mmol), 아세트산칼륨 (7.41 g, 75.5 mmol), 및 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]-디클로로팔라듐(II)과 디클로로메탄 착물 (0.616 g, 1.04 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류 하에 가열한 다음에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 녹이고 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시키고 조 생성물을 헥산/에틸 아세테이트 용리액을 사용하는 실리카 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)부탄니트릴을 백색 고체 (3.43 g, 79%)로서 수득하였다. 이 생성물 및 퀴누클리딘-3-일 (2-(4-브로모페닐)프로판-2-일)카르바메이트 (일반 절차 F를 사용하여 퀴누클리딘-3-올과 2-(4-브로모페닐)프로판-2-아민을 반응시킴으로써 제조됨)를 일반 절차 E에 따라 반응시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 생성하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.67-7.26 (m, 7H), 7.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.50-4.33 (m, 1H), 4.08 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.14-2.18 (m, 8H), 2.04 (quin, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.94-1.70 (m, 11H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 157.7, 154.5, 146.8, 137.4, 132.7, 127.6, 125.7, 125.2, 120.2, 114.9, 70.0, 65.8, 55.4, 54.2, 46.9, 45.9, 29.4, 25.3, 24.7, 24.2, 19.2, 13.4 ppm. 순도: 100%, 98.9% (210 & 254 nm) UPLCMS; 체류 시간: 0.88 min; (M+H)⁺ 448.6.

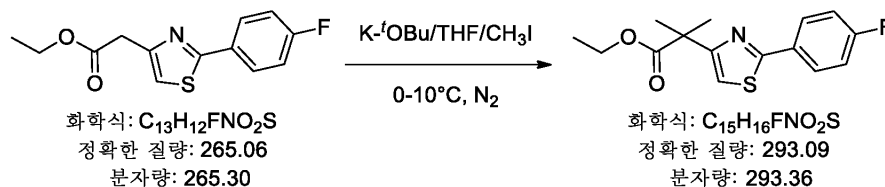
[0697] 퀴누클리딘-3-일 (2-(4'-(시아노메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)프로판-2-일)카르바메이트 (화합물 23)

[0698] 일반 절차 E 및 반응 투입물 퀴누클리딘-3-일 (2-(4-브로모페닐)프로판-2-일)카르바메이트 (일반 절차 F에 따라 퀴누클리딘-3-올과 2-(4-브로모페닐)프로판-2-아민을 반응시켜 제조됨) 및 4-(시아노메톡시)페닐보론산을 사용하여, 표제 화합물을 옅은 호박색 고체로서 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.60-7.31 (m, 5H), 7.15 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.53-4.30 (m, 1H), 3.18-2.19 (m, 6H),

2.05-1.18 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 155.8, 154.6, 147.2, 137.2, 134.4, 127.8, 126.0, 125.3, 116.7, 115.3, 70.0, 55.4, 54.2, 53.5, 46.9, 45.9, 29.4, 25.2, 24.2, 19.2 ppm. 순도: 100%, 100% (210 & 254 nm) UPLCMS; 체류 시간: 0.85 min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 420.3.

[0699] 실시예 2: (S)-퀴누클리딘-3-일 (2-(2-(4-플루오로페닐)티아졸-4-일)프로판-2-일)카르바메이트 유리 염기의 제조

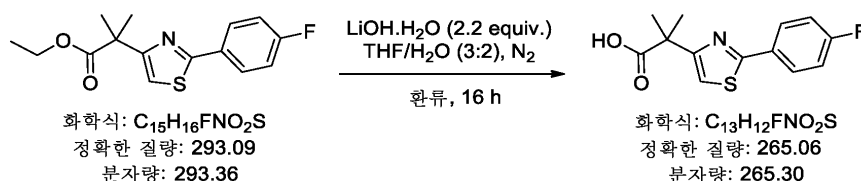
[0700] 단계 1: 메틸 아이오다이드를 사용한 디메틸화



[0701]

[0702] 3N 환저 (RB) 플라스크에 온도계, 첨가 깔때기, 및 질소 주입구를 장착하였다. 플라스크를 질소로 플러싱하고 포타슘 tert-부톡시드 (MW 112.21, 75.4 mmol, 8.46 g, 4.0 당량, 백색 분말)를 칭량하고 분말 깔때기를 통해 플라스크에 첨가한 후 THF (60 mL)를 첨가하였다. 대부분의 포타슘 tert-부톡시드가 용해되어 탁한 용액을 수득하였다. 이 혼합물을 빙수조에서 0-2°C (내부 온도)로 냉각시켰다. 별도의 플라스크에서, 출발 에스테르 (MW 265.3, 18.85 mmol, 5.0 g, 1.0 당량)를 THF (세정제로서 18 mL + 2 mL)에 용해시키고 첨가 깔때기로 옮겼다. 이 용액을, 첨가하는 동안 내부 온도를 5°C 미만으로 유지하면서, 25-30분의 기간에 걸쳐 냉각된 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 다시 0-2°C로 냉각시켰다. 별도의 플라스크에서, THF (6 mL) 중 메틸 아이오다이드 (MW 141.94, 47.13 mmol, 6.7 g, 2.5 당량)의 용액을 제조하고 첨가 깔때기로 옮겼다. 이어서 메틸 아이오다이드 용액을 함유하는 플라스크를 THF (1.5 mL)로 세정한 다음에, 이를 THF 중 메틸 아이오다이드의 투명한 무색 용액을 이미 함유하고 있는 첨가 깔때기로 옮겼다. 이 용액을, 첨가하는 동안 내부 온도를 항상 10°C 미만으로 유지하면서, 30-40분의 기간에 걸쳐 암갈색 반응 혼합물에 조심스럽게 적가하였다. 첨가가 완료된 후, 약간 탁한 혼합물을 추가 1시간 동안 교반하였고 이 동안 내부 온도가 0-5°C로 강하하였다. 0-5°C에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 5-7분의 기간에 걸쳐 5.0 M 수성 HCl (8 mL)을 서서히 적가하여 켄칭하였다. 이 첨가 동안 내부 온도를 20°C 미만으로 유지하였다. 첨가 후, 물 (14 mL)을 첨가하고 혼합물을 2-3분 동안 교반하였다. 교반을 중단하고 2개의 층이 분리되도록 하였다. 이어서, 2개의 층을 250 mL 1N RB 플라스크로 옮기고 THF를 진공 중에 최대한 증발시켜 THF/생성물 및 물의 2상 층을 수득하였다. 2개의 층이 분리되도록 하였다. 단계 1 생성물의 THF 용액을 다음 반응에서 사용하였다.

[0703] 단계 2: LiOH 1수화물을 사용한 에틸 에스테르의 가수분해



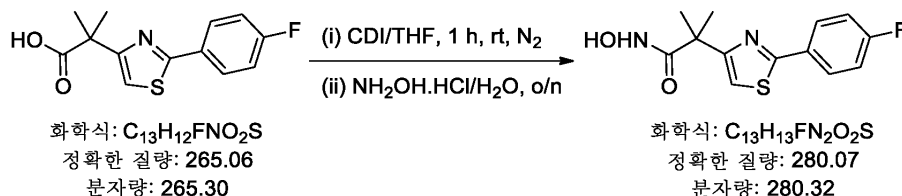
[0704]

[0705] THF 중 조 에스테르를 반응 플라스크에 첨가하였다. 별도로, LiOH.H₂O (MW 41.96, 75.0 mmol, 3.15 그램, 2.2 당량)를 교반 막대가 첨가된 100 mL 비이커에서 칭량하였다. 물 (40 mL)을 첨가하고 모든 고체가 용해될 때까지 혼합물을 교반하여 투명한 무색 용액을 수득하였다. 이어서, 이 수용액을 테트라히드로푸란 (THF) 중 에스테르 용액을 함유하는 250 mL RB 플라스크에 첨가하였다. 콘덴서를 플라스크의 목 부분에 부착하고 질소 주입구를 콘덴서 상부에 부착하였다. 혼합물을 16시간 동안 환류 하에 가열하였다. 16시간 후, 가열을 중단하고 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. THF를 진공 중에 증발시켜 갈색 용액을 수득하였다. 갈색 수용액의 분취액을 에틸 에스테르의 완전한 가수분해에 대해 HPLC 및 LC/MS에 의해 분석하였다. 물 (15 mL)을 첨가하고 이 염기성 수용액을 TBME (2 x 40 mL)로 추출하여 t-부틸 에스테르를 제거하였다. 수성 염기성 층을 빙수조에서 0-10°C로 냉각시키고, 교반하면서 농 HCl을 pH ~ 1까지 적가하여 산성화하였다. 산성 수용액 중 이 검상 고체에 TBME (60 mL)를 첨가하고 혼합물을 진탕시킨 다음에 격렬하게 교반하여 모든 산을 TBME 층에 용해시켰다. 2개의 층

을 분별 깔때기로 옮기고 TBME 층을 분리하였다. 담황색 산성 수용액을 TBME (40 mL)로 재추출하고 TBME 층을 분리하고 이전 TBME 층과 합하였다. 수성 산성 층을 폐기하였다. 합한 TBME 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에 증발시켜 TBME를 제거하여, 고 진공 하에 더러운 황색 색상의 고체로 고화된 오렌지색/암황색 오일로서 조산을 수득하였다. 조산을 칭량하고 이를 헵탄/TBME (3:1, 5 mL/g의 조) 중에서 가열함으로써 결정화하여 산을 황색 고체로서 수득하였다.

[0706]

단계 3: NH₂OH.HCl을 사용한 히드록삼산의 형성



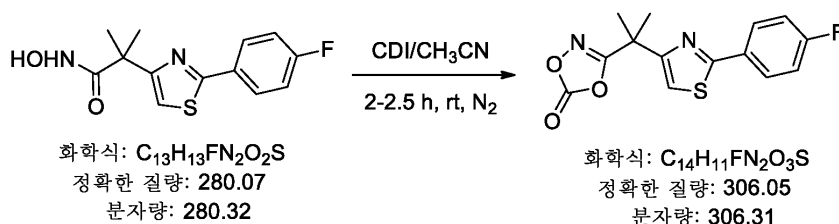
[0707]

[0708]

카르복실산 (MW 265.3, 18.85 mmol, 5.0 g, 1.0 당량)을 칭량하고 질소 하에 25 mL 1N RB 플라스크로 옮겼다. THF (5.0 mL)를 첨가하고 산은 쉽게 용해되어 투명한 암황색 내지 갈색 용액을 수득하였다. 용액을 빙조에서 0-2°C (조 온도)로 냉각시키고 N, N'-카르보닐디이미다졸 (CDI; MW 162.15, 20.74 mmol, 3.36 g, 1.1 당량)을 10-15분의 기간에 걸쳐 적은 분량으로 서서히 첨가하였다. 빙조를 제거하고 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 1시간 동안 교반한 후, 용액을 다시 빙수조에서 0-2°C (조 온도)로 냉각시켰다. 히드록실아민 히드로클로라이드 (NH₂OH.HCl; MW 69.49, 37.7 mmol, 2.62 g, 2.0 당량)를 이 첨가가 발열성이므로 3-5분의 기간에 걸쳐 고체로서 적은 분량으로 서서히 첨가하였다. 첨가가 완료된 후, 물 (1.0 mL)을 불균질 혼합물에 2분의 기간에 걸쳐 적가하고 반응 혼합물을 0-10°C에서 빙수조에서 5분 동안 교반하였다. 냉각조를 제거하고 반응 혼합물을 질소 하에 실온에서 밤새 20-22시간 동안 교반하였다. 모든 NH₂OH.HCl이 용해됨에 따라 용액이 투명해졌다. 20-22시간 후, 반응 혼합물의 분취액을 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC)에 의해 분석하였다. 이어서, THF를 진공 중에 증발시키고 잔류물을 디클로로메탄 (120 mL) 및 물 (60 mL)에 녹였다. 혼합물을 분별 깔때기로 옮기고 여기에서 이를 진탕시키고 2개의 층이 분리되도록 하였다. 수 층을 폐기하고 디클로로메탄 층을 1N 히드로클로라이드 (HCl; 60 mL)로 세척하였다. 산 층을 폐기하였다. 디클로로메탄 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공 중에 증발시켜 조 히드록삼산을 담황색 고체로서 수득하고 이를 고진공 하에 밤새 건조시켰다.

[0709]

단계 3 계속: 히드록삼산의 시클릭 중간체로의 전환 (단리되지 않음)



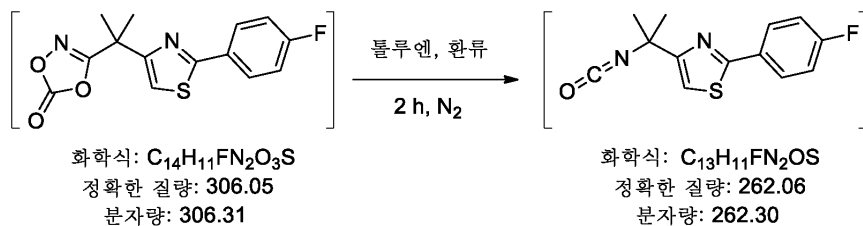
[0710]

[0711]

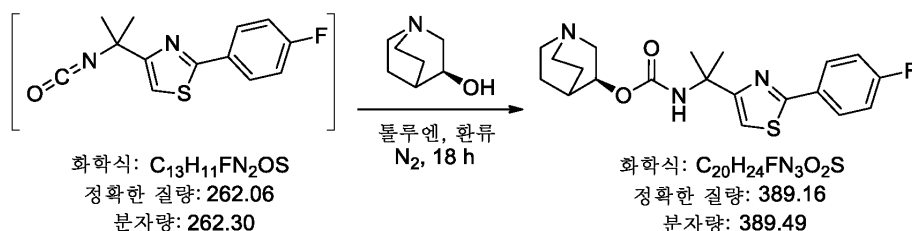
조 히드록삼산 (MW 280.32, 5.1 g)을 질소 주입구를 가진 250 mL 1N RB 플라스크로 옮겼다. 교반 막대를 첨가한 후 아세트니트릴 (50 mL)을 첨가하였다. 고체는 아세트니트릴에 불용성이었다. 황색 불균질 혼합물을 질소 하에 2-3분 동안 교반하고 CDI (MW 162.15, 20.74 mmol, 3.36 g, 1.1 당량)를 실온에서 단일 분량으로 첨가하였다. 어떤 발열도 관찰되지 않았다. 고체가 즉시 용해되었고 투명한 황색 용액을 실온에서 2-2.5시간 동안 교반하였다. 2-2.5시간 후, 분취액을 HPLC 및 LC/MS에 의해 분석하였으며 이는 히드록삼산의 원하는 시클릭 중간체로의 전환을 나타냈다.

[0712]

이어서 아세트니트릴을 진공 중에 증발시켜 조 시클릭 중간체를 적색을 띤 농후한 오일로서 수득하였다. 오일을 톨루엔 (60 mL)에 녹이고 적색을 띤 혼합물을 2시간 동안 환류 하에 가열하고 이 동안, 시클릭 중간체는 CO₂를 방출하고 이소시아네이트로 재배열하였다 (하기 참조).



단계 3 계속: 이소시아네이트의 유리 염기로의 전환



반응 혼합물을 50-60℃로 냉각시키고 (S)-(+)-퀴누클리딘올 (MW 127.18, 28.28 mmol, 3.6 g, 1.5 당량)을 단일 분량으로 고체로서 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 18시간 동안 환류 하에 재가열하였다. 18시간 후, 분취액을 HPLC 및 LC/MS에 의해 분석하고 이는 이소시아네이트의 원하는 생성물로의 완전한 전환을 나타냈다. 반응 혼합물을 분별 깔때기로 옮기고 톨루엔 (25 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 물 (2 x 40 mL)로 세척하고 수층을 분리하였다. 합한 수층을 톨루엔 (30 mL)으로 재추출하고 수층을 폐기하였다. 합한 톨루엔 층을 1N HCl (2 x 60 mL)로 추출하고 톨루엔 층 (O-아실 불순물 함유)을 폐기하였다. 합한 HCl 층을 교반 막대가 장착된 500 mL 삼각 플라스크로 옮겼다. 이 교반하는 투명한 황색/적색을 띤 오렌지색 용액은 50% w/w 수성 NaOH를 적가하여 pH 10-12로 염기성화하였다. 원하는 유리 염기는 교반 막대를 포획할 수 있는 더러운 황색 검상 고체로서 용액으로부터 침전되었다. 이 혼합물에 이소프로필 아세테이트 (100 mL)를 첨가하고, 검상 고체가 이소프로필 아세테이트에 들어갈 때 혼합물을 5분 동안 격렬하게 교반하였다. 교반을 중단하고 2개의 층이 분리되도록 하였다. 황색 이소프로필 아세테이트 층을 분리하고 염기성 수성 층을 이소프로필 아세테이트 (30 mL)로 재추출하였다. 염기성 수성 층을 폐기하고 합한 이소프로필 아세테이트 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 미리 칭량된 RB 플라스크로 내로 여과하고, 용매를 진공 중에 증발시켜 조 유리 염기를 베이지색 내지 황갈색 고체로 수득하고 이를 고진공 하에 밤새 건조시켰다.

단계 3 계속: 조 유리 염기의 재결정화

베이지색 내지 황갈색 색상의 조 유리 염기를 칭량하고 헵탄/이소프로필 아세테이트 (3:1, 9.0 mL의 용매/조 유리 염기의 g)로부터 재결정화하였다. 적절한 양의 헵탄/이소프로필 아세테이트를 교반 막대와 함께 조 유리 염기에 첨가하고 혼합물을 10분 동안 환류 하에 가열하였다 (유리 염기는 초기에 부분적으로 가용성이었으나 환류 하에 가열하면 용해되어 투명한 적색을 띤 오렌지색 용액을 수득하였음). 열원을 제거하고 백색 침전물이 형성될 때 혼합물을 교반하면서 실온으로 냉각되도록 하였다. 실온에서 3-4시간 동안 교반한 후, 침전물을 부호너 깔때기를 사용하여 호스 진공 하에 여과해 내고, 헵탄 (20 mL)으로 세척하고, 부호너 깔때기 상에 호스 진공 하에 밤새 건조시켰다. 침전물을 결정화 접시로 옮기고 진공 오븐에서 55℃에서 밤새 건조시켰다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 - 7.83 (m, 2H), 7.20 - 6.99 (m, 3H), 5.53 (s, 1H), 4.73 - 4.55 (m, 1H), 3.18 (dd, J = 14.5, 8.4 Hz, 1H), 3.05 - 2.19 (m, 5H), 2.0 - 1.76 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 166.38, 165.02, 162.54, 162.8-155.0 (d, C-F), 130.06, 128.43, 128.34, 116.01, 115.79, 112.46, 71.18, 55.70, 54.13, 47.42, 46.52, 27.94, 25.41, 24.67, 19.58 ppm.

실시예 3: (S)-퀴누클리딘-3-일 (2-(2-(4-플루오로페닐)티아졸-4-일)프로판-2-일)카르바메이트 염의 결정질 형태의 제조

(S)-퀴누클리딘-3-일 (2-(2-(4-플루오로페닐)티아졸-4-일)프로판-2-일)카르바메이트의 결정질 염은 실시예 23에 기재된 바와 같이 제조된 유리 염기로부터 형성될 수 있다.

- [0721] 예를 들어, (S)-퀴누클리딘-3-일 (2-(2-(4-플루오로페닐)티아졸-4-일)프로판-2-일)카르바메이트 (약 50 mmol)의 유리 염기를 실온에서 IPA (140 ml)에 용해시키고 여과한다. 여액을 오버헤드 교반기와 질소 유입/배출구가 장착된 1 L RB 플라스크에 첨가한다. L-말산 (약 50 mmol)을 실온에서 IPA (100 + 30 ml)에 용해시키고 여과한다. 여액을 상기 1 리터 플라스크에 첨가한다. 생성된 용액을 4 내지 24시간 동안 질소 하에 실온에서 (시딩이 있거나 없이) 교반한다. 이 기간 동안, 결정이 형성된다. 생성물을 여과에 의해 수집하고 소량의 IPA (30 ml)로 세척한다. 결정질 고체를 55°C에서 진공 오븐에서 72시간 동안 건조시켜 원하는 말레이트 염을 수득한다.
- [0722] 다른 염, 예를 들어, 숙신산 또는 HCl과의 산 부가 염의 결정 형태는 유사한 방식으로 제조될 수 있다.
- [0723] 실시예 4: 시험관내 GCS 억제 (화합물 2 및 유사체)
- [0724] 글루코실세라미드 신타제 활성의 억제는 하나 이상의 검정으로 측정할 수 있다. 제1 검정은 HPLC에 의해 세라미드의 글루코실세라미드로의 전환을 직접 측정하는 마이크로솜 검정이다. 마이크로솜은 마이크로솜 검정에서 글루코실세라미드 신타제 활성의 공급원이다. 제2 검정은 항체 매개 면역형광에 의해 하류 지질 GM3의 세포 표면 발현을 모니터링하는 세포 기반, 표현형 검정이다. 구체적인 프로토콜은 하기에 제공된다.
- [0725] 글루코실세라미드 신타제 활성 마이크로솜 검정:
- [0726] 글루코실세라미드 신타제 활성의 공급원으로서 마이크로솜을 사용하는 효소 검정. 형광 세라미드 기질은 알부민과의 복합체로서 막-결합 효소에 전달된다. 반응 후, 세라미드와 글루코실세라미드를 분리하고 형광 검출을 사용한 역상 HPLC에 의해 정량한다. 효소 활성은 형광 표지된 기질과 마이크로솜을 글루코실세라미드 신타제의 공급원으로서 사용하여 평가된다. C₆-NBD-세라미드를 하기에 기재된 절차에 따라 분리된 마이크로솜으로 전달하기 위해 알부민과 복합체화한다. 스톱 용액 중 C₆-NBD-세라미드의 최종 농도는 0.5 mM이며, BSA의 최종 농도는 0.5 mM이다. 기질 및 생성물 (글루코실세라미드)의 분리 및 정량은 형광 검출을 사용한 역상 HPLC에 의해 달성된다.
- [0727] A375 인간 흑색종 세포로부터 마이크로솜의 제조:
- [0728] 마이크로솜은 A375 인간 흑색종 세포로부터 분리된다. 트립신 처리에 의해 8백만 내지 천만 개의 세포를 수확하고 빙냉 PBS로 세척한다. 세포를 프로테아제 억제제를 함유하는 빙-냉 용해 완충제에 재현탁시킨다. 세포 용해물을 프로브 초음파 파쇄기를 사용하여 얼음 위에서 초음파처리한다. 초음파처리 후, 세포 용해물은 4°C에서 10분 동안 10,000 g에서 원심분리에 의해 파편으로부터 분리된다. 상청액을 제거하고 4°C에서 1시간 동안 100,000 g으로 추가 원심분리에 의해 침소한다. 이어서 펠릿을 용해 완충제에 재현탁하고, 분주하고, 사용 전에 -80°C에서 보관한다.
- [0729] 글루코실세라미드 신타제 검정
- [0730] 글루코실세라미드 신타제 억제를 결정하기 위해, 그의 K_m의 2x로 기질 (형광 세라미드 및 UDP-글루코스, 각각 3 μM 및 4 μM) 및 마이크로솜 (1:50 희석)을 1:1로 혼합하고 플레이트 진탕기 상에서 암실에서 1시간 동안 실온에서 인큐베이션한다. 반응은 50% 수성 이소프로판올 중 150 μL의 100 μM C₈-세라미드를 첨가함으로써 중단하고; 10 μL의 최종 혼합물을 HPLC (형광 검출기 포함)에서 분석한다. 이동상은 0.5 mL/min의 유량으로 81% 메탄올/19% 물에 첨가된 1% 포름산이다. 형광은 λ_{ex} = 470 nm 및 λ_{em} = 530 nm로 검출된다. 이들 조건 하에, NBD-C₆-GluCer는 약 1.7분의 체류 시간을 가졌으며 NBD-C₆-Cer는 약 2.1분 후에 컬럼으로부터 용리된다. 피크들 다는 서로 및 기준선으로부터 분리되고 HPLC 소프트웨어에 의해 자동으로 통합되었다. 기질의 생성물로의 퍼센트 전환은 억제제 시험을 위한 판독값으로서 사용된다.
- [0731] GM3 형광-연결 면역흡착 검정 (FLISA):
- [0732] 이는 시험 화합물로 처리한 후 B16 마우스 흑색종 또는 C32 인간 흑색종 세포에서 GM3 발현을 측정하는 표현형 검정이다. 세포 표면 GM3 발현은 항체 매개 형광에 의해 결정된다.
- [0733] 화합물을 배지에 희석하고 DMSO 중 384 웰 플레이트에 플레이팅한다. B16 및 C32 세포는 웰당 각각 20,000개 세포/ml 및 62,500개 세포/ml의 밀도에서 검정된다. 각각의 적정 곡선은 각각의 시험 시행에서 이중으로 검정되는 10개 포인트를 함유한다. 플레이트를 37°C, 5% CO₂에서 48시간 동안 인큐베이션한 다음에, TBS로 1회 세척한다. 항-GM3 항체를 각각의 웰에 첨가한 다음에 플레이트를 실온에서 추가로 1시간 동안 인큐베이션한다.

후속적으로 플레이트를 2회 세척하고 표지된 2차 항체와 함께 추가로 1시간 동안 인큐베이션한다. 최종 인큐베이션 후, 플레이트를 2회 세척하고 $\lambda_{ex} = 640/20 \text{ nm}$ 및 $\lambda_{em} = 657 \text{ nm}$ 에서의 형광을 형광 판독기에서 검출한다.

[0734] **검정 결과**

[0735] 이들 검정에서 특정 예시된 화합물의 개별 검정 결과는 하기 표에 제시되어 있다. 마이크로솜 검정의 결과는 "GCS IC₅₀"으로서 표시되며, 이는 글루코실세라미드 신타제 활성을 50% 억제하는 화합물의 농도를 나타낸다. 세포-기반 검정의 결과는 B16 검정 및 C32 검정 각각에 대해 "GM3 B16 IC₅₀" 또는 "GM3 C32 IC₅₀"으로서 표시된다. 이들 값은 세포 표면에서 GM3 발현을 50% 억제하는 화합물의 농도를 나타낸다.

화합물 번호	GCS IC ₅₀ (mM)	GM3 B16 IC ₅₀ (mM)	GM3 C32 IC ₅₀ (mM)
1	0.0019	0.0156	0.0021
2	0.0601	0.1068	0.0096
3	0.00414	0.0437	0.00131
4	0.0015	0.0116	0.0008
5	0.0012	0.0193	0.0003
6	0.0028	0.0181	0.0006
7	0.0014	0.0081	0.0004
8	0.0010	0.0075	0.0004
9	0.0014	0.0168	0.0004
10	0.0064	0.0213	0.0022
11	0.0149	0.0819	0.0018
12	0.0203	0.0878	0.0037
13	0.0035	0.0386	0.0007
14	0.0104	0.1096	0.0053
15	0.0267	0.0295	0.0049
16	0.0024	0.0666	0.0016
17	0.4544	0.8786	0.0216
18	0.1480	0.6555	0.0223
19	0.1701	0.1972	0.0426
20	0.3601	0.1065	0.0198
21	0.0506	0.2658	0.0111
22	0.0096	0.0865	0.0032
23	0.0026	0.0477	0.0008

[0736]

[0737] 이들 비교 결과는 본 개시내용에 따른 화합물이 GCS의 억제제로서 필적할 만한 시험관내 활성을 가지며, 그 결과 유사한 생체내 이점을 입증할 것으로 예상된다는 것을 입증한다.

[0738] **실시예 5: GD-3 환자에서 화합물 2의 임상 연구**

[0739] 이미글루세라제로 안정화된 3형 고셔병을 가진 성인 환자에서 이미글루세라제와 조합된 **화합물 2**의 안전성, 내약성, 약물동태학, 약력학, 및 탐색적 효능에 대한 156주, 다중-파트, 개방-표지, 다국적 연구를 시작하였다 (LEAP 또는 LEAP2IT 시험으로 칭해짐). **화합물 2**는 단일 1일 용량으로 15 mg/일 (유리 염기의 양으로서 측정됨)의 용량으로 말레이트 염 형태 (L-말산)로 경구 투여된다. 평가항목 평가는 안전성, CSF 바이오마커, 약물동태학/약력학, 전신 질환, 및 신경영상화 및 신경학적 기능 (CNS/신경학적 징후)과 관련이 있다.

[0740] 등록 전 적어도 3년 동안 ERT 및 적어도 6개월 동안 안정적인 월간 용량으로 이미글루세라제 (세레자임 (Cerezyme))으로 치료를 받은 GD3의 임상 진단을 받고 산성 베타-글루코시다제 활성 결핍이 문서화된 18세 이상의 환자가 연구에 포함되었다. 환자는 하기 GD 치료 목표에 도달하여야 한다: 여성의 경우 ≥ 11.0 g/dL 및 남성의 경우 ≥ 12.0 g/dL의 헤모글로빈 수준; 혈소판 수 $\geq 100,000/\text{mm}^3$; 비장 부피 <정상 (MN)의 10배, 또는 전체 비장절제술 (단, 비장절제술이 무작위화 전에 >3년에 발생); 간 부피 <1.5 MN; 및 지난 1년 이내에 골괴사증 및/또는 병적 골절로 인한 골 통증과 같은 증상이 있는 골 질환이 없고 골 위기가 전혀 없음. 환자는 수평 단속 운동 이상을 특징으로 하는 안구운동 실행증 (핵상 주시 마비)을 특징으로 하는 GD3을 가져야 한다.

[0741] (A) 52주 중간 분석 ($N = 6$)

[0742] 중간 분석은 6명의 환자가 (1) 각각의 환자의 확립된 요법 하에 이미글루세라제 (사노피 젠자임 (Sanofi Genzyme))으로부터의 세레자임), 및 (2) 단일 용량으로 15 mg/일의 경구 투여된 **화합물 2**로 52주의 공동 치료를 완료한 경우 수행하였다. 연구 동안 환자는 안전성 및 내약성, CSF 및 혈장 바이오마커 (글루코실세라미드, GL-1; 글루코실스핑고신, lyso-GL1), 약물동태학, 전신 질환 마커 (자기 공명 영상화 (MRI)에 의해 측정된 비장 및 간 부피, 혈소판 수, 헤모글로빈 수준), 간질성 폐 질환의 징후 (고해상도 폐 컴퓨터 단층촬영(CT)), 및 수평 단속성 안구 운동에 대해 평가되었다. 게다가, 탐색적 바이오마커는 GD3 환자의 CSF에서 정량화되었다: 세라미드 (GL-1의 전구체), 키토트리오시다제 (CHIT0), GM3, 및 GPNMB. 운동실조의 증상은 SARA 척도를 사용하여 측정하고, 신경학적 증상은 트레일 메이킹 검사를 사용하여 측정하고, 기능적 MRI를 사용하여 뇌의 신경 연결성을 평가하였다.

[0743] 기준선에서, 5명의 환자는 변형된 중증도 채점 도구 (mSST; 예를 들어, 문헌 [Davies, et al., J Inherit Metab Dis. (2011) 34(5), pp 1053-1059] 참조)를 사용하여 측정된 바와 같이, 경증의 신경학적 병발을 가졌고 1명은 중증도의 신경학적 병발을 가졌다.

[0744] **화합물 2**의 혈장 및 CSF 농도의 분석은 **화합물 2**가 모든 환자에서 혈액-뇌 장벽을 효과적으로 가로지르는 것으로 나타낸다. 그러나, 환자 5는 26주차에 혈장 및 CSF에서 **화합물 2**의 약 50% 더 낮은 농도를 갖고, 52주차에 검출할 수 없는 농도를 갖는 것으로 밝혀졌다. 이는 순응도 또는 투여 오류로 인한 것으로 여겨지며, 따라서 환자 5의 26주차 및 52주차 데이터를 포함하지 않고 분석을 반복한다. 데이터는 4주차에 또는 그 이전에 혈장 및 CSF에서 **화합물 2**의 정상 상태 농도에 도달한다는 결론을 뒷받침한다:

혈장 중 화합물 2	1일차 (N=6)
AUC ₀₋₂₄ , ng·h/mL (평균 $\pm$ SD)	729 $\pm$ 205
C _{max} , ng/mL (평균 $\pm$ SD)	49.1 $\pm$ 17.3
t _{max} , h (중앙값)	2.00

[0745]

혈장 중 화합물 2	1일차 (N=6)	4주차 (N=6)	26주차 (N=6)	52주차 (N=6)
투여 후 2-4 시간의 농도, ng/mL (평균 ± SD)	39.7 ± 12.6	92.3 ± 36.4	102.0 ± 49.5	69.8 ± 58.3
환자 5 제외			112	84
CSF 중 화합물 2	1일차 (N=6)	4주차 (N=6)	26주차 (N=6)	52주차 (N=6)
투여 후 2-4 시간의 농도, ng/mL (평균 ± SD)	< LLOQ	4.56 ± 1.20	5.26 ± 2.49	4.43 ± 3.23
환자 5 제외			6.13	5.32

[0746]

[0747]

52주차에, 데이터는 GD-3에 대한 혈장 및 CSF 바이오마커에서 지속적으로 유의한 개선을 추가로 나타낸다. 6명의 모든 GD3 환자에 대해, 혈장 및 CSF GL-1 및 lyso-GL-1 농도는 다음과 같았다:

	Lyso-GL-1		GL-1	
	기준선	52-주	기준선	52-주
혈장	29.3 ng/mL (6.3-159.0)	15.2 ng/mL (2.5-46.8)	6.21 µg/mL (4.2-8.3)	1.59 µg/mL (0.9-2.7)
CSF	34.0 pg/mL (20.1-67.6)	17.3 pg/mL (5.8-37.4)	6.36 ng/mL (4.4-11.1)	2.48 ng/mL (1.0-6.1)

[0748]

[0749]

따라서, 기준선과 비교하여 52주차에서, 혈장 및 CSF 농도는 다음과 같이 변화되었다.

	Lyso-GL-1 (% 변화)	GL-1 (% 변화)
혈장 농도	-56.7%	-71.6%
CSF 농도	-55.9%	-55.4%

[0750]

[0751]

게다가, 탐색적 바이오마커를 GD3 환자의 CSF에서 정량화하였다: 세라미드 (GL-1의 전구체), 키토트리오시다제 (CHIT0; GD 환자에서 상승되는 것으로 공지된 효소), GM3 (GD 환자에서 상승되는 것으로 공지된 글리코스핑고지질 마커), 및 GPNMB (당단백질 비전이성 흑색종 단백질 B, 보고된 바에 따르면 신경병증성 GD3의 바이오마커). 52주 치료 후, 세라미드, CHIT0, 또는 GPNMB의 CSF 농도에서 어떤 유의한 변화도 관찰되지 않았다. 6명의 환자

중 4명은 기준선에서 CSF 중 GM3의 측정가능한 농도를 가졌고, 이들 환자 각각은 4주, 26주 및 52주차에서 CSF 중 검출할 수 없는 GM3을 갖는 것으로 밝혀졌다.

[0752] 게다가, 52주차에, 6명의 환자 중 5명이 운동실조의 개선을 나타냈다. 기준선 및 연구 전반에 걸쳐 운동실조의 정도는 0-40의 척도에서 소뇌 운동실조의 8가지 별개의 속성을 평가하는, 운동실조 평가 및 등급화를 위한 척도 (SARA; Schmitz-Huebsch et al. [2006])에 의해 평가되었다. 8가지 속성은 보행, 자세, 앉기, 언어 장애, 손가락 추적, 코-손가락 검사, 빠른 대체 손 움직임, 및 발뒤꿈치-정강이 슬라이드이다. 6명의 환자 모두에 대한 SARA 운동실조 채점 결과는 하기 차트에 제시하였다:

SARA 누적 점수	스크리닝 시	26주차	52주차
환자 1	3.0	1.0	0.0
환자 2	3.0	2.0	1.5
환자 3	3.5	0.0	0.0
환자 4	3.0	5.0	4.5
환자 5	0.5	0.0	0.0
환자 6	4.0	2.0	3.0
평균 점수	2.83	1.67	2.00
환자 4를 제외한 평균 점수	2.80	1.00	0.90

[0753]

[0754] 표에 나타낸 바와 같이, 6명의 환자 중 5명은 기준선에서 경미하게 운동실조였으며, 평균 누적 SARA 점수는 2.8 (SD = 1.2)이었다. 기준선에서 가장 통상의 결손은 보행 장애였다. 이 환자의 낮은 수준의 **화합물 2** 노출로 인해 환자 5 및 상기 환자의 실질적으로 정상적인 기준선 운동실조 점수 (단지 0.5)를 제외하면, 환자 5명 중 4명이 52주차에 운동실조의 개선을 나타냈다 (평균 개선 = -0.9; SD = 3.2). 환자 4는 운동실조 채점에서의 증가를 나타냈으며, 여기서 기준선에서의 점수가 3이고 52주차에 7.5이었다. 이러한 명백한 악화는 거의 전적으로 '자세' 채점 파라미터의 변화에 의해 구동되었으며 (기준선 및 26주차에의 자세 점수 = 1; 52주차에서의 점수 = 5) 검사 당시 환자가 좌측 무릎 통증을 호소했다는 점에 유의하여야 한다. 게다가, 대상체는 검사 전에 그의 좌측 엄지 발가락을 다쳤으며; 이 부상은 검사 후 11일 후에 해결된 것으로 간주되었다. 환자 4의 이들 이상치 효과를 제외하고, 화합물 2를 사용한 치료는 26주차까지 평균 SARA 점수를 유의하게 감소시켰고, 이는 52주차까지 추가로 약간 개선되었다.

[0755] 트레일 메이킹 검사 (TMT)는 환자의 인지 기능을 평가하는데 사용되었다. TMT는 가장 널리 사용되는 신경심리 검사 중 하나이며 대부분의 시험 배터리에 포함된다. TMT는 일반 지능 및 인지 기능장애를 평가하기 위한 진단 도구이다 (Tombaugh et al. [2004]; Cavaco et al. [2013])). TMT의 파트 A (TMT-A)에서, 대상체는 오름차순으로 숫자 클러스터를 연결하도록 요청받는다 (트레일 A). 이 작업은 시각적 검색과 일반적인 시각 및 운동 처리 속도의 조합이다. 파트 B (TMT-B)는 숫자와 문자가 교대로 나타나는 시퀀스를 제공한다 (트레일-B). 대상체는 두 범주를 오름차순으로 연결할 때 두 범주 사이를 능동적으로 전환해야 하나, 교대로 연결하여야 한다. 따라서, 대상체는 기호를 연결하는 동안 범주 간에 능동적으로 전환해야 하므로 이 작업은 실행 기능 구성요소를 포함하는 것으로 간주된다 (MacPherson et al. [2017]).

[0756] TMT-A는 주로 지각 및 정신운동 속도를 평가한다. TMT-B는 보다 구체적으로 정신적 유연성과 이동 능력을 평가한다. TMT-B 마이너스 TMT-A 점수는 TMT-A의 그래프모터 및 시각적 스캐닝 구성요소에 기인하는 분산을 제거하는데 사용된다. 이러한 도출된 점수는 TMT-B의 고유한 작업 요구사항을 반영한다.

[0757] 지역 사회에 거주하는 18-89세 (n=911) 개체의 TMT-A 및 TMT-B에 대한 규범 데이터 연구에서, 18-24세 군

(n=155)의 평균 (SD) 값은 TMT-A의 경우 22.9초 (6.9)였으며 TMT-B의 경우 49초 (12.7)였다 (Tombaugh et al. [2004]). 대조적으로, 연구에서 환자가 트레일 A 및 트레일 B를 완료하는데 걸린 평균 시간은 각각 67.8초 (SD = 60.3초) 및 193.8초 (SD = 197.0초)였다. 기준선에서, 트레일 B 마이너스 트레일 A를 완료하는데 걸리는 시간의 평균 차이는 126.0초 (SD = 142.9초)였다. 이는 이 연구의 GD-3 환자가 기준선에서 어느 정도의 인지 기능장애를 입증하였다는 것을 나타낸다.

[0758] 52주차에, 트레일 A를 완료하는데 걸린 평균 시간은 56.5초 (SD = 55.2초)이고 트레일 B는 122.7초 (SD = 91.8초)였다. 6명의 환자 중 4명은 트레일 A를 완료하는데 걸리는 시간의 감소를 나타냈으며 6명 중 6명은 트레일 B를 완료하는데 걸리는 시간의 감소를 나타냈다. 이 환자의 낮은 수준의 **화합물 2** 노출로 인해 환자 5를 제외하고, 5명의 환자 중 4명은 TMT-A 감소를 나타내고 5명의 환자 중 5명이 TMT-B 감소를 나타냈다.

[0759] 52주차에, 6명의 환자 중 5명이 (TMT-B - TMT-A) 시간의 감소를 나타냈다. 개별 결과는 하기 표에 나타났다.

TMT-A (s) - TMT-B (s)	스크리닝 시	26주차	52주차	기준선부터 52주차까지의 변화 (%)
환자 1	13	21	16	+ 23%
환자 2	71	37	57	- 20%
환자 3	72	56	20	- 72%
환자 4	116	(데이터 없음)	66	- 43%
환자 5	74	60	72	- 3%
환자 6	410	440	166	- 60%
평균	126 (n=6)	123 (n=5)	66 (n=6)	- 29%

[0760]

[0761] 52주차에, 트레일 B 마이너스 트레일 A를 완료하는데 걸린 시간의 평균 차이는 66.2초 (SD = 54.3)였다. 환자 5를 제외하고, 5명의 환자 중 4명은 52주차에 트레일 B 마이너스 트레일 A에서의 개선을 나타냈으며, 여기서 평균 개선은 -71.4초 (-31.6%) (SD 99.3초 (37.6%))였다.

[0762] 기능적 자기 공명 영상화 (fMRI)를 사용하여 신경학적 기능을 추가로 평가하였다. 환자 2는 52주차 세션에서 어떤 fMRI 데이터도 수집되지 않았기 때문에 제외시켰다. 휴식-상태 fMRI 스크리닝 세션을 기준선 스크리닝, 26주차, 및 52주차 방문에서 수행하였다. 4명의 대상체 (환자 1, 3, 4, 및 5)로부터의 연결성 추정치를 "순응" 군으로서 2-레벨 분석에 진입시켰다. 환자 5는 상기에 기재한 바와 같이, 연구 의약에 대한 비-순응 가능성으로 인해 격리되었다. 분석은 다른 곳에 기재된 바와 같이 수행하였다 (Smith et al. [2009]).

[0763] 순응 대상체는 비-순응 대상체보다 더 광범위하게 분포된 일련의 뇌 영역 사이의 향상된 연결성을 입증하며, 가장 두드러진 양상으로서 후방 및 전방 측면 사이의 강도가 증가하는 것으로 밝혀졌다. 해부학적 수준에서, 순응 대상체는 후두-두정 구조와 전두, 측두, 및 변연 표적 사이의 연결이 광범위하고 강력하게 강화됨을 입증한다. 환자 5의 연결성 변화는 공간적으로 근위 구조 내에서 더 완만하고 제한적이었다. 기능 수준에서, 디폴트 모드와 내측 전두 네트워크 간의 향상된 연결성은 환자 5를 제외한 모든 대상체에서 볼 수 있다. 이는 이들 이질적인 네트워크 내의 신호가 보다 일관성 있게 되어, 뇌 활동이 인지 예비 (후방)와 고차 실행 기능 (전방) 간에 보다 효율적으로 전달될 수 있음을 시사한다. 휴식 상태 네트워크 (RSN) 2 및 3 ("인지 언어 철자법" 및 "인지-공간")과 RSN 8 및 9 (실행 및 좌측 전두두정)의 일관된 상호 매핑이 또한 분명하다. 연결성 변경의 공간적 분포는 환자 5에게 훨씬 더 초점을 맞추며, 주로 내측-전두엽 및 전두두정 네트워크 간의 중첩을 반영한다. 두 관점 모두 치료 프로토콜을 완전히 준수한 환자들이 뇌의 후방 및 전방 측면 사이에 더 큰 일관성을 발전시켜, 전체 뇌가 효율적인 정보 전달이 다루기 쉽게 됨을 시사한다. 명백한 경우, 환자 5에 대한 변경된 연결성

은 더 좁은 전방 뇌 영역 세트 내에 나타나며 치료 이점에 대한 덜 전체적인 증거를 나타낸다.

[0764]

결과는 하기 표에 요약되어 있다. 뇌의 상이한 해부학적 영역 사이의 연결성에 대한 공간 분석을 수행하여 회귀된 화소별 평균 강도에 대한 상관 계수를 정의한다. 결과는 디폴트 모드 (휴식) 네트워크와 실행 기능 네트워크 간의 연결성이 환자 1, 3, 4, 및 6에서 증가하였으나, 환자 5에서는 감소하였음을 나타낸다.

	환자 1	환자 3	환자 4	환자 5	환자 6
상관 계수의 변화	+0.20	+0.20	+0.20	-0.13	+0.70

[0765]

(B) 52주 중간 분석 (N = 11)

[0766]

11명의 환자가 52주 이정표에 도달하였을 때 추가 중간 분석을 수행하였다. 이 분석의 결과는 이전 중간 분석에서 이루어진 관찰을 확인해 준다.

[0767]

두 번째 중간 분석에서 11명의 환자는 7명의 남성과 4명의 여성을 포함하였다. 8명의 환자는 베타-갈락토시다제 유전자의 p.Leu483Pro (L444P로도 공지됨) 돌연변이에 대해 동형접합성이었고, 2명은 p.Phe523Ile/p.Leu483Pro 변이체에 대해 화합물 이형접합성이었고, 1명은 p.Asp448His/p.Arg502Cys 변이체에 대해 화합물 이형접합성이었다. 11명의 환자 중 9명은 기준선에서 경미하게 운동실조를 보였고 대부분 보행 장애를 가졌다. 2명은 운동실조가 아니거나 매우 경미하게 운동실조인 것으로 간주되었다. 11명의 환자 모두가 연구를 계속하고 있다. 주요 유해 사례는 전혀 보고되지 않았으며, 가장 빈번한 사례는 경미한 두통 및 요통이었고, 이들은 CSF 샘플링을 위한 요추 천자 개입과 관련이 있을 가능성이 있는 것으로 결정되었다.

[0768]

화합물 2의 혈장 및 CSF 농도의 분석은 상기에 기재된 바와 같이 측정하였다. 이전에 관찰된 바와 같이, 1명의 환자 (환자 5)는 **화합물 2**의 매우 낮은 혈장 및 CSF 수준을 나타내는 이상치이다. 데이터는 4주차에 또는 그 이전에 혈장 및 CSF에서 **화합물 2**의 정상 상태 농도에 도달한다는 결론을 뒷받침한다:

[0769]

혈장 중 화합물 2	1일차 (N=11)
AUC ₀₋₂₄ , ng·h/mL (평균 ± SD)	851 ± 282
C _{max} , ng/mL (평균 ± SD)	58.1 ± 26.4
t _{max} , h (중앙값)	2.00

[0770]

[0771] 하기 차트에서, 환자 5는 평균 (N=10) 값으로부터 제외된다.

혈장 중 화합물 2	4주차 (N=10)	26주차 (N=10)	52주차 (N=10)
투여 후 2-4 시간의 농도, ng/mL (평균 ± SD)	116 ± 48.1	120 ± 40.1	114 ± 65.8
단지 환자 5, ng/mL	102	53.3	< LLOQ
CSF 중 화합물	4주차 (N=10)	26주차 (N=8)	52주차 (N=10)
투여 후 2-4 시간의 농도, ng/mL (평균 ± SD)	6.63 ± 2.42	6.77 ± 1.96	6.14 ± 3.44
단지 환자 5, ng/mL	3.05	1.77	< LLOQ

[0772]

[0773] 1명의 환자 (환자 1)는 또한 52주 측정에서 시작되어 화합물의 혈장 및 CSF 농도에서 유의한 강하를 경험하였으며, 이는 연구의 39주차에서 51주차까지 CYP3A4 유도제 리팜피신과의 공동-치료의 결과일 가능성이 있는 것으로 추적되었다. **화합물 2**는 CYP3A 기질로 의심되기 때문에, CYP3A 유도제와 공동 투여하면 감소된 전신 노출을 초래할 것으로 예상된다.

[0774] 52주차에, 데이터는 환자 5를 제외하고, GD-3에 대한 혈장 및 CSF 바이오마커에서 지속적으로 유의한 개선을 추가로 나타낸다. **화합물 2** 노출의 초기 증거는 CSF 및 혈장에서 lyso-GL1 및 GL1의 감소와 상관관계가 있었다. 후속적으로, **화합물 2** 노출의 감소된 수준은 CSF 및 혈장 둘 다에서 lyso-GL1 및 GL1 둘 다의 증가와 상응하였다. 52주차에, 환자 5에 대한 CSF lyso-GL1 농도는 정량화 상한선을 초과 (ULOQ; >100 pg/mL)하였으며, 따라서 CSF lyso-GL1에 대한 바이오마커 결과는 정확한 ULOQ 값을 사용하여 귀속시켰다. 따라서, 환자 5에서, CSF lyso-GL1 및 GL1은 기준선과 비교하여 52주차에, 각각 약 313% 및 37% 증가하는 것으로 밝혀졌으며, 혈장 lyso-GL1 및 GL1의 수준은 기준선과 비교하여 52주차에, 각각 약 43% 및 14% 증가하였다. 다른 연구 대상체에 대한 평균 결과는 다음과 같았다 (N=10; 환자 5 제외):

	Lyso-GL-1		GL-1	
	기준선	52-주	기준선	52-주
혈장	27.6 ng/mL (5.7-79.8)	13.6 ng/mL (2.5-46.8)	5.66 µg/mL (4.2-7.9)	1.28 µg/mL (0.7-2.7)
CSF	45.0 pg/mL (19.8-100)	14.5 pg/mL (2.5-37.4)	7.11 ng/mL (4.3-14.3)	1.38 ng/mL (1.0-3.7)

[0775]

[0776] 따라서, 기준선과 비교하여 52주차에, 혈장 및 CSF 농도가 다음과 같이 변화되었다 (N=10; 환자 5 제외):

	Lyso-GL-1 (% 변화)	GL-1 (% 변화)
CSF 농도	-68% ± 17.2%	-79% ± 12.1%
혈장 농도	-53% ± 13.5%	-77% ± 11.7%

[0777]

[0778] 5명의 새로운 환자에 대한 SARA 운동실조 채점 결과를 하기 차트에 제시하였다:

SARA 누적 점수	스크리닝 시	26주차	52주차
환자 7	5.5	7.5	5.0
환자 8	2.0	0.5	0
환자 9	0.0	0.0	0.0
환자 10	2.0	2.0	1.0
환자 11	3.0	3.0	2.0

[0779]

[0780] 표에 나타난 바와 같이, 기준선에서 운동실조를 앓고 있지 않은 환자 9를 제외하면, 4명의 환자 중 4명이 52주차에 운동실조의 개선을 나타냈다. 환자 7은 운동실조 채점에서의 일시적인 증가를 나타냈고, 이는 52주에 의해 해결되었다.

[0781] 운동실조의 개선을 추가로 입증하기 위해, 2명의 환자가 스크리닝 시 그리고 26주차 및 52주차 시점에 직선을 따라 걸으려고 시도하는 비디오를 녹화하였다. 비디오 증거의 비교는 기준선과 비교하여, 두 환자 모두가 지지를 위해 가까운 벽에 더 적은 터치와 더 적은 사이드스텝으로, 더 안정적이고 더 잘 조정되고 더 빠른 보행을 나타냄을 입증한다.

[0782] 새로운 환자의 TMT 타이밍은 하기 차트에 나타났다.

TMT-A (s) - TMT-B (s)	스크리닝 시	26주차	52주차	기준선부터 52주차까지의 변화 (%)
환자 7	86	83	110	+ 28%
환자 8	100	54	59	- 41%
환자 9	59	45	75	+ 27%
환자 10	73	33	6	- 92%
환자 11	18	48	32	+78%

[0783]

[0784] 52주차에, 새로운 환자 중 3명은 임상적 중요성이 불확실한 (TMT-B - TMT-A) 시간이 약간 증가하였으며, 한편 새로운 환자 중 2명은 (TMT-B - TMT-A) 시간의 감소를 나타냈고, 1명의 환자는 매우 큰 감소 (92% 강하)를 나타냈다.

[0785] 상기에 기재된 바와 같이, 기능적 자기 공명 영상화 (fMRI)를 사용하여 새로운 환자에서 신경학적 기능을 추가로 평가하였다. fMRI 결과는 충분한 **화합물 2** 노출을 가진 환자가 뇌의 후방 및 전방 측면 사이에 더 큰 일관성을 발전시켜, 전체 뇌가 효율적인 정보 전달이 다루기 쉽게 됨을 계속 나타낸다. 명백한 경우, 불충분한 **화합물 2** 노출을 가진 1명의 환자 (환자 5)에 대한 변경된 연결성은 더 좁은 전방 뇌 영역 세트 내에 나타나며, 치료 이점에 대한 덜 전체적인 증거를 나타낸다. 이 향상된 연결성은 실행 기능과 연관된 영역에서 볼 수 있다. 휴식-상태 기능적 MRI는 디폴트 모드와 내측 전두 네트워크 간의 향상된 연결성을 입증하며, 이는 이들 이질적인 네트워크 내의 신호전달이 보다 일관성 있게 되어, 뇌 활동이 인지 예비 (후방)와 고차 실행 기능 (전방) 간에 보다 효율적으로 전달될 수 있음을 시사한다.

[0786] 특히, 결과는 RSN 1, 2 및 3 (지각-시각, 인지-언어-철자법, 및 인지 공간)과 RSN 6, 7 및 8 (감각운동, 청각, 및 실행 제어) 간의 연결성의 향상을 초래한다. 해부학적 수준에서, 후두-두정 구조와 전두, 측두, 및 변연 표적 사이의 연결이 광범위하고 강력하게 강화됨을 입증한다. 이 데이터는 고서병에서 붕괴된 것으로 생각되는 감각, 운동, 및 소뇌 네트워크 내에서 가장 두드러진 기능적 연결성의 증가를 시사한다.

[0787] 결과는 기준선과 52주 사이의 상관관계 계수 변화에 대한 RSN 3 및 6 (RSN 4 및 8은 포함되지 않음)에 대한 모든 환자에 대해 하기 표에 요약되어 있다 (상기에서 언급한 바와 같이, 환자 2는 데이터 부족으로 인해 제외됨).

	환자 1	환자 3	환자 4	환자 5	환자 6
상관 계수의 변화	0.359	0.383	0.201	-0.173	0.779
	환자 7	환자 8	환자 9	환자 10	환자 11
상관 계수의 변화	-0.013	-0.058	-0.302	0.105	0.035

[0788]

[0789] 52주차에 GSF의 GL-1 농도와 비교한 SARA 및 TMT 결과의 통계적 분석은 양호한 치료 상관관계를 제공하는 것으로 밝혀졌다. 낮은 점수가 치료적 개선을 나타내는 SARA 결과의 경우, 11명의 환자 중 8명이 CSF GL-1 (ng/mL) 감소와 SARA 점수 (-5 내지 5) 사이에 양의 상관관계를 나타낸다. TMT의 경우, 또한 더 짧은 (트레일 B 마이너스 트레일 A) 시간이 치료적 개선을 나타내는 경우에, 환자 11명 중 6명은 CSF GL-1 (ng/mL) 감소와 TMT 시간 (초) 사이에 양의 상관관계를 나타낸다.

[0790] (C) 추가적 52주 중간 분석 (N = 9)

[0791] 부피 자기 공명 영상화 (vMRI)를 사용하여 신경학적 기능을 추가로 평가하였다. vMRI 데이터는 기준선에서 그리고 8명의 환자 ("군 A") 및 추가의 격리된 환자 (환자 5)에 대한 치료 요법의 52주 후에 스크리닝 세션에서 수집하였다. 군 A는 환자 5와 분석가능한 vMRI 데이터가 부족한 다른 2명의 환자를 제외하면, 상기에 기재된 11명의 환자에 상응한다. 환자 5는 **화합물 2**의 혈장 및 CSF 농도가 52주 후 LLOQ보다 더 낮기 때문에 격리되었으며, 이는 치료 요법을 준수하지 못하였음을 시사한다.

[0792] vMRI 데이터를 획득한 후 프리서퍼(FreeSurfer) 해부학적 분할(parcelation) 및 텐서-기반 형태측정 (TBM) 분석 주기를 사용하여 분석하였다. 프리서퍼는 전산 신경영상 연구소(the Laboratory for Computational Neuroimaging)에 의해 개발된 구조적 및 기능적 신경영상 데이터의 분석 및 시각화를 위한 오픈소스 소프트웨어 패키지이다. TBM 분석 (야코비안 통합(Jacobian Integration)으로도 공지됨)은 변환의 가역성을 보장하기 위해 강력한 상호-상관 행렬을 사용하는 비선형 대칭 로그-데몬(log-demons) 변형 기술 (대칭 프로세스)을 사용하여, 한 쌍의 MR 스캔 (기준선 및 후속 조치) 간에 대칭 변형가능한 등록 기술을 적용한 결과 변형 필드 내에서 포획된 부피 변화를 추정하는 것으로 이루어진다. 이어서, 변형 필드는 국소적 부피 변화의 척도인 그의 야코비안 행렬의 행렬식을 계산하여 분석된다. 관심 영역에 대한 행렬식의 통합은 시간에 따른 이 뇌 영역의 부피 변화율의 추정치를 제공한다.

[0793] 전체 파이프라인은 기준선 (BL)과 후속 조치 (FU) 이미지를 입력물로서 취하며 하기 단계로 이루어진다:

[0794] 1. 전처리 및 재포맷

- [0795] 2. 프리서퍼를 사용한 기준선 (BL) 및 후속 조치 (FU)의 분할
- [0796] 3. 중간 공간에 대한 FU 및 BL의 다중 해상도 고정 및 아핀 등록;
- [0797] 4. FU와 BL 사이의 대칭 변형가능한 비선형 등록;
- [0798] 5. 야코비안 이미지 계산
- [0799] 6. 복셀별 부피 변화 계산;
- [0800] 7. 영역별 부피 변화 통합; 및
- [0801] 8. 연구에 대해 특정된 관심 영역에 대한 변화에 대한 출력물.
- [0802] 따라서 TBM은 이미지를 공통 해부학적 템플릿에 정렬하는 비선형 변형 필드의 구배로부터 지역적 구조적 차이를 식별하는 이미지 분석 기술이다. TBM은 뇌 vMRI 데이터를 분석하기 위한 널리 공지된 도구이며 이러한 맥락에서 기술의 적용에 대한 추가 논의는, 예를 들어, 문헌 [John Ashburner and Karl J Friston., Human Brain Function, *Second edition*,. Academic Press 2004, Section 1, Chapter 6.3, pages 8 to 13, ISBN: 9780080472959]; [Moo K Chung., Computational Neuroanatomy, World Scientific 2012, Chapter 3, Pages 49 to 68, ISBN: 9789814472814. doi.org/10.1142/8036]; 및 [Thomson *et al.*, Ann N Y Acad Sci. 2007 February; 1097: 183-214. doi:10.1196/annals.1379.017]에서 제공된다.
- [0803] vMRI 데이터는 전체 뇌 조직에 대해 수집되었으며 분석은 뇌 조직의 개별 영역에서 부피 변화를 정량화할 수 있었다. 군 A에 대한 결과는 상기에 요약된 치료 요법의 52주 후에, 뇌 조직 부피가 뇌의 수많은 개별 영역에서 증가되어, 전체 뇌 부피의 증가를 일으킨다는 것을 나타낸다. 증가된 부피를 가진 뇌 영역은 또한 위에서 논의된 fMRI에 의해 결정된 바와 같이, 증가된 신경 연결성을 나타내는 그러한 영역과 중첩되는 것으로 밝혀졌다. 환자 5에 대한 결과는 반대로 뇌 위축의 증거와 전체 뇌 부피 감소의 증거를 나타낸다.
- [0804] 치료 52주 후, 군 A는 적어도 하기 뇌 영역: 우측 측중격 영역, 좌측 피각, 좌측 내후각 피질, 우측 피각, 우측 중심후엽, 좌측 조거주위엽, 우측 편도체, 좌측 설상부, 및 좌측 설측에서 증가된 평균 부피, 뿐만 아니라 증가된 평균 전체 뇌 부피를 나타냈다. 이들 결과는 하기 표에 나타났다.

뇌 영역	군 A 기준선부터 52주차까지의 평균 부피 변화 (mm ³)	군 A 표준 편차	환자 5 기준선부터 52주차까지의 부피 변화 (mm ³)
우측 측중격 영역	+12.86	9.65	-52.1
좌측 피각	+94.70	78.68	-51.7
좌측 내후각 피질	+34.53	32.08	+41.4
우측 피각	+97.84	100.78	-63.1
우측 중심후엽	+91.66	99.96	-63.4
좌측 조거주위엽	+18.46	22.00	-29.2
우측 편도체	+60.78	74.88	-63.4
좌측 설상부	+37.16	46.19	-23.9
좌측 설측	+50.08	70.99	-60.0

[0805]

[0806]

또한, 군 A에서 치료 요법은 전체 뇌 조직 부피의 전반적인 증가를 야기하였으며, 한편 환자 5는 반대로 도 1로부터 알 수 있는 바와 같이, 전체 뇌 부피의 감소를 경험한 것으로 밝혀졌다. 성공적으로 치료 요법을 받지 못한 환자 5는 전체 뇌 부피의 상대적으로 심각한 감소 뿐만 아니라, 상기 기재된 개별 뇌 영역의 대부분에서도 부피 감소를 나타냈다. 이들 결과는 치료 요법이 군 A의 뇌 조직 부피를 증가시켰을 뿐만 아니라, 환자 5에서 나타난 바와 같이, GD3 질환 진행의 결과로서 군 A의 뇌 조직 부피의 잠재적 손실을 예방 및/또는 지연시켰음을 나타낸다.

[0807]

실시예 6: 건강한 인간 지원자에서 **화합물 2**의 약물동태학

[0808]

식품의 존재 및 부재 하에 건강한 인간 지원자에서 **화합물 2**의 약물동태학, 약력학, 안전성 및 내약성을 평가하기 위해 2개의 1상 임상 연구를 수행하였다. **화합물 2**는 벤글루스타트로도 공지되어 있다.

[0809]

연구 1

[0810]

연구 1은 건강한 성인 남성 지원자를 대상으로 한 2-파트 단일-센터 시험이었다. 파트 1은 안전성, 내약성, 및 PK에 대한 **화합물 2**의 이중-맹검, 무작위화, 위약-대조 순차적 상승 단일-용량 연구였다. 파트 2는 고지방 식사가 있거나 없는 PK에 대한 **화합물 2**의 개방-표지, 단일-코호트, 무작위화, 2-시퀀스, 2-기간, 2-처리 교차 연구였다.

[0811]

연구의 파트 1은 55명의 건강한 남성을 등록하고 무작위화하였다 (위약, n=14; 2-, 5-, 15, 25-, 50, 및 100-mg 용량, 각각 n=6; 150-mg 용량, n=5). 8명의 건강한 남성이 파트 2에 참여하였다.

[0812]

파트 1에서, 대상체는 적어도 10-시간 공복 투여 후 첫날 아침에 2, 5, 15, 25, 50, 100, 또는 150 mg의 **화합물 2** (L-말산 염 형태 즉 L-말산 염 형태로 표현됨) 또는 매칭 위약을 받도록 무작위화되었다. 파트 2에서, 대상체는 공복 중에 (적어도 투여 전 10시간 및 투여 후 4시간) 또는 표준화된 고지방 아침식사 (~815 kcal) 후

30분 5 mg **화합물 2**의 단일 경구 용량을 받도록 무작위화되었다. 7일의 워시아웃 기간 후, 참가자들은 다른 조건으로 교차되었다.

[0813] 연구 1, 파트 1에서, 연구 약물 투여 시점 (0시간) 및 투여 후 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 48, 72, 및 96시간에 **화합물 2**의 혈장 농도를 위해 혈액을 샘플링하였다. 연구 약물 투여 2시간 전부터 시작하여 48시간 후까지 화합물 2 농도의 분석을 위해 소변 샘플을 수집하였다.

[0814] 연구 1, 파트 2에서, **화합물 2**가 투여 후 0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 및 48시간에 있는 경우 혈장 농도에 대해 혈액을 샘플링하였다.

[0815] 파트 1로부터, **화합물 2**의 2 내지 150 mg 용량의 단일 경구 투여 후, 최대 혈장 농도 (C_{max})가 28.9시간의 기하 평균 $t_{1/2}$ 과 함께, 기하급수적으로 감소하기 시작하기 전에 3-5.5시간의 중앙값 시간에 발생하는 것으로 밝혀졌다. 노출은 용량 범위 전체에 걸쳐 거의 용량-비례적으로 증가하였다: 75배 용량 증가는 기하 평균 C_{max} , AUC_{last} , 및 AUC_{inf} 값에서 각각 97.3배, 89.2배, 및 85.9배 증가를 초래하였다. PK 결과는 하기 표에 나타냈다 (AUC = 시간 농도 곡선 아래 면적, 마지막 측정가능한 농도까지 또는 무한대로 외삽됨; $t_{1/2}$ = 최종 반감기, CL/F = 혈장으로부터의 길보기 총 청소율, CV = 변동 계수; SD = 표준 편차; t_{max} = C_{max} 까지의 시간; V_{ss}/F = 정상 상태에서의 길보기 분포 부피):

파라미터	2 mg (N=6)	5 mg (N=6)	15 mg (N=6)	25 mg (N=6)	50 mg (N=6)	100 mg (N=6)	150 mg (N=5)
C_{max}, ng/mL							
평균 (SD)	5.7 (1.2)	14.7 (1.61)	53.0 (16.7)	84.4 (31.8)	181 (56)	374 (38)	529 (109)
기하 평균 (CV)	5.6 (21.4)	14.6 (10.9)	50.7 (31.5)	79.9 (37.7)	173 (31)	372 (10.3)	520 (21)
t_{max} , 중앙값 h (범위)	3.50 (3.00- 8.00)	5.50 (4.00- 8.00)	3.50 (2.00- 5.00)	5.00 (4.00- 8.00)	4.00 (3.00- 6.00)	3.00 (2.00- 4.00)	4.00 (1.00- 8.00)
AUC_{last}, ng•h/mL							
평균 (SD)	214 (52)	560 (71)	1,830 (520)	3,380 (1100)	6,310 (1880)	13,000 (2330)	18,600 (5480)
기하 평균 (CV)	209 (24.3)	556 (12.7)	1,760 (29)	3,240 (33)	6,070 (30)	12,800 (18)	18,000 (30)
AUC_{inf}, ng•h/mL							
평균 (SD)	243 (61)	652 (122)	2,070 (600)	3,810 (1,080)	7,130 (2,320)	14,400 (3,010)	20,600 (6,640)
기하 평균 (CV)	237 (25)	643 (19)	1,990 (29)	3,690 (28)	6,800 (33)	14,100 (21)	19,900 (32)
$t_{1/2}$, h							
평균 (SD)	29.2 (43)	33.3 (8.1)	29.7 (7.1)	30.2 (5.5)	28.9 (5.3)	27.8 (3.6)	26.9 (5.7)

[0816]

기하 평균 (CV)	28.9 (14.8)	32.5 (24.4)	29.0 (24.0)	29.8 (18.1)	28.5 (18.4)	27.6 (12.8)	26.4 (21.3)
CL/F, L/h							
평균 (SD)	6.43 (1.41)	5.86 (1.01)	5.85 (1.89)	5.18 (1.31)	5.75 (2.01)	5.38 (1.25)	5.80 (1.55)
기하 평균 (CV)	6.3 (22.0)	5.8 (17.3)	5.6 (32.2)	5.0 (25.3)	5.5 (34.9)	5.3 (23.4)	5.6 (26.7)
V_{ss}/F, L							
평균 (SD)	275 (54)	274 (30)	245 (81)	240 (78)	239 (62)	213 (22)	228 (50)
기하 평균 (CV)	270 (20)	273 (11)	233 (33)	228 (33)	232 (26)	212 (10)	223 (22)

[0817]

[0818]

파트 2로부터, 고지방식과 함께 5 mg 용량의 투여가 공복 상태와 비교하여 **화합물 2** 노출에 어떤 영향도 미치지 않는 것으로 밝혀졌다. 중앙값 t_{max} 는 섭식 또는 공복 여부에 관계 없이 6.00시간이었다. 섭식/공복 기하 평균 비는 C_{max} 및 AUC_{last} 에 대해 각각 0.92 및 0.91이었다. 대상체-내 가변성 (즉, 섭식 대 공복)은 전체 대상체 가변성의 절반 미만을 설명하였다.

[0819]

연구 2

[0820]

연구 2는 건강한 성인 남성 및 여성 지원자에서 **화합물 2**의 안전성, 내약성, PK, 및 약력학의 단일-센터, 이중-맹검, 무작위화, 위약-대조, 순차적 상승 반복-용량 연구였다.

[0821]

상기 연구는 36명의 건강한 성인 (남성 19명, 여성 17명)을 등록하고 무작위화하였다 (군에 대해 각각 $n=9$). 대상체는 적어도 10시간 공복 후 14일 동안 5, 10, 또는 20 mg의 **화합물 2** (L-말산 염 형태의 5-mg 캡슐로서 제공됨) 또는 위약의 1일 1회 용량을 받도록 무작위화되었다.

[0822]

다음과 같이 **화합물 2**의 혈장 농도에 대해 혈액을 샘플링하였다: 1일차 투여 후 0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 및 16시간에; 2-5일, 8일, 11일, 및 13일차, 0시에; 14일차, 투여 후 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 및 12시간에; 15-17일차에, 14일차 투여 후 각각 24, 48, 및 72시간에. **화합물 2** 농도의 분석을 위해 소변 샘플을 1일차 (투여 후 0시간)에 그리고 14일차에 투여 후 0-24시간 동안 지속적으로 수집하였다. 약력학적 평가 항목 (혈장 GL-1, GL-3, 및 GM3 농도)은 1-5, 8, 11, 13, 및 14일차에 투여 후 0시간에; 15일차에, 14일차 투여 후 24시간에 평가하였다.

[0823]

14일 동안 5, 10, 또는 20 mg의 **화합물 2**를 1일 1회 받은 대상체에서, 혈장 C_{max} 는 1일 및 14일차에 투여 후 2-5 시간의 중앙값 시간에 발생하는 것으로 밝혀졌다. $C_{최저점}$ 값은 5일차 후 안정기에 도달하였다. **화합물 2** 노출은 5-20 mg의 용량 범위에 걸쳐 거의 용량-비례적으로 증가하였다: 이러한 4배 용량 증가는 14일차에 기하 평균 C_{max} 및 AUC_{0-24} 값에서 각각 3.76배 및 3.69배 증가를 초래하였다. 연구 2의 PK 결과는 하기 표에 요약되어 있다:

1일차			
파라미터	5 mg (N=9)	10 mg (N=9)	20 mg (N=9)
C_{max} , ng/mL			
평균 (SD)	18.5 (3.2)	38.5 (7.4)	68.0 (15.7)
기하 평균 (CV)	18.2 (17.3)	37.8 (19.3)	66.5 (23.1)
t_{max} , 중앙값 h (범위)	5.00 (2.00-8.17)	3.00 (2.00-5.00)	3.07 (2.00-6.00)
AUC_{0-24} , ng•h/mL			
평균 (SD)	296 (54)	635 (132)	1,100 (211)
기하 평균 (CV)	292 (18)	623 (21)	1,080 (19)
14일차			
C_{max} , ng/mL			
평균 (SD)	37.0 (6.4)	89.7 (29.1)	142 (40)
기하 평균 (CV)	36.5 (17.2)	86.0 (32.5)	137 (28.3)
t_{max} , 중앙값 h (범위)	3.00 (2.00-6.00)	2.00 (2.00-6.00)	3.00 (2.00-8.00)
AUC_{0-24} , ng•h/mL			
평균 (SD)	642 (121)	1,550 (464)	2,420 (705)
기하 평균 (CV)	632 (19)	1,490 (30)	2,340 (29)
$C_{최저점}$, ng/mL			
평균 (SD)	19.4 (4.0)	49.9 (19.3)	73.3 (24.4)
기하 평균 (CV)	19.0 (20.5)	47.5 (38.7)	69.9 (33.2)
$t_{1/2}$, h			
평균 (SD)	29.3 (4.6)	31.3 (3.3)	35.0 (6.3)
기하 평균 (CV)	29.0 (15.8)	31.2 (10.5)	34.5 (18.0)
CL_{ss}/F , L/h			
평균 (SD)	5.98 (1.17)	5.13 (1.25)	6.58 (1.70)

기하 평균 (CV)	5.9 (19.5)	5.0 (24.4)	6.4 (25.8)
$CL_{R(0-24)}$, L/h			
평균 (SD)	1.55 (0.68)	1.49 (0.41)	2.07 (0.58)
기하 평균 (CV)	NA ^a (44.0)	1.4 (27.7)	2.0 (28.0)

화합물 2를 1일 1회 14회 투여한 후, 그의 24시간 동안 변하지 않은 요 배설 분율 (평균 fe_{0-24})은 어떤 명백한 용량-관련 없이 26.3% 내지 33.1%의 범위였다. 평균 $CL_{R(0-24)}$ 은 1.49 L/h 내지 2.07 L/h의 범위였으며, 관찰된 혈장 CL/F 보다 대략 3.18-3.86배 낮았다.

위약 수용자에서 혈장 GL-1, GL-3, 및 GM3은 전체적으로 기준선과 유사하게 유지되었으며, 한편 혈장 GL-1 및 GM3 수준은 하기 표에 나타난 바와 같이, 3개의 **화합물 2** 용량 군에 걸쳐 기준선으로부터 시간- 및 용량-의존적으로 감소하였다 (반복된 상승 용량 연구에서 15일차에 글루코실세라미드 (GL-1), 글로보트리아오실세라미드 (GL-3), 및 GM3 강글리오시드 (GM3)에 대한 치료 비의 포인트 추정치):

파라미터	비교	추정치	90% 신뢰 구간
GL-1	5 mg vs 위약	0.39	0.29-0.50
	10 mg vs 위약	0.32	0.25-0.42
	20 mg vs 위약	0.23	0.17-0.30
GL-3	5 mg vs 위약	0.61	0.47-0.79
	10 mg vs 위약	0.69	0.53-0.89
	20 mg vs 위약	0.67	0.51-0.89
GM3	5 mg vs 위약	0.56	0.45-0.70
	10 mg vs 위약	0.49	0.39-0.60
	20 mg vs 위약	0.40	0.32-0.50

[0828]

[0829]

GL-1에 대한 최대 지속 효과는 5- 및 10-mg 군에서는 11일차에, 그리고 20-mg 군에서는 8일차에 발생하였다. 15일차에 기준선으로부터 평균 계산된 GL-1 감소는 각각의 5-, 10-, 및 20-mg 군에서 41.9%, 69.6%, 및 74.6%였다. GL-1 값은 5-, 10- 및 20-mg 군에서 각각 1명의 5-mg **화합물 2** 수용자에서의 기준선 및 3, 5 및 9명의 대상체에서의 15일차에서 하한 정량화 (LLOQ) 미만이었다.

[0830]

최대 지속 GM3 감소는 13일차부터 시작하여 모든 **화합물 2** 용량 군에 걸쳐 발생하였다. 평균 15일차 혈장 GM3 수준은 5-, 10-, 및 20-mg 용량 군 각각에 대해 기준선의 42.7%, 49.4% 및 57.8%였다. GM3은 10- 및 20-mg 용량 군 각각에서 1명 및 2명의 대상체에서 15일차에서 LLOQ 미만이었다.

[0831]

혈장 GL-3이 또한 모든 **화합물 2** 용량 군에서 시간이 지남에 따라 감소하였으나, LLOQ에 비해 가변적이고 낮은 기준선 GL-3 값은 평균 계산된 GL-3 감소를 제한하였다. 위약, 5-, 10- 및 20-mg 용량 군에서, GL-3 값은 기준선에서 1, 3, 1, 및 6명의 대상체 각각에서, 그리고 15일차에서 4, 9, 7, 및 9명의 대상체 각각에서 LLOQ 미만이었다.

[0832]

5, 10 및 20 mg 용량 군 (각각 19.0, 47.5, 및 69.9 ng/mL)에서 **화합물 2** C_{최저점}에 기인한 기준선으로부터 평균 추정 혈장 GL-1 감소 (90% CI)는 각각 67.0% (54.4-79.7%), 74.4% (63.7-85.2%), 및 76.3% (64.8-87.8%)이었다,

[0833]

결론

[0834]

이들 연구에서, 건강한 대상체 (C_{max} 및 AUC)에서 **화합물 2** 노출은 2-150 mg 범위의 단일 용량으로서 또는 5-20 mg 범위의 반복적인 1일 1회 용량으로서 14일 동안 투여했을 때 거의 용량 비례적이었다. 공복과 비교하여, 고지방 식사는 단일 5-mg 용량을 받은 대상체에서 노출에 어떤 영향도 미치지 않았다. 5-20 mg을 1일 1회 반복 투여하면, 5일 이내에 정상 상태에 도달하였으며; 연령도 성별도 축적에 영향을 미치지 않았다. 약력학적으로, **화합물 2**의 반복된 1일 1회 용량은 시간- 및 용량-의존적 방식으로 GL-1 및 GM3의 혈장 농도를 감소시켰으며, 이는 GL-3의 기준선 수준이 약력학적 바이오마커로서 유용하기에는 너무 낮음에도 불구하고 **화합물 2**-매개 GCS 억제와 일치하였다. 용량-의존적 GL-1 감소는 **화합물 2**의 의도된 작용 메커니즘: GCS에 의한 세라미드로부터의 GL-1 형성 억제를 확증하였다.

[0835]

모든 연구에서, 안전성 프로파일은 심각한 유해 사례 [SAE]를 포함한, 연구 의약의 마지막 투여 후 10일 동안 내내 치료-유발 유해 사례 (TEAE), ECG 모니터링, 실험실 값, 및 신체 검사를 모니터링함으로써 평가하였다.

[0836]

상기 연구 중 어느 것에서도 어떤 연구 중단을 야기하는 사망, SAE, 중증 TEAE, 또는 TEAE도 없었다.

[0837]

상기 연구 중 어느 것에서도 어떤 임상적으로 관련된 혈액학적 또는 생화학적 이상이 보고되지 않았다. 활력 징후는 상기 연구 중 어느 것에서도 기준선으로부터 어떤 관련된 변화도 나타내지 않았다. ECG 파라미터는 단일 상승 용량 및 식품 효과 연구에서 어떤 관련 변화도 나타내지 않았으며; 다중 상승 용량 연구에서 어떤 ECG 파라미터도 임의의 용량에서 **화합물 2**의 수용자에서 평균 기준선 대 위약으로부터 통계적으로 유의하게 변경되지 않았다. 본 발명이 상기 실시양태와 관련하여 기재되었지만, 전술한 기재 및 실시에는 본 발명의 범위를 설명하고자 하는 것이며 제한하고자 하는 것이 아님을 이해하여야 한다. 본 발명의 범위 내의 다른 측면, 이점 및 수정은 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다.

- [0838] 게다가, 본 발명의 특색 또는 측면이 마쿠시 군의 관점에서 기재되는 경우, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명이 마쿠시 군의 임의의 개별 구성원 또는 구성원의 하위군의 면에서도 기재된다는 것을 인식할 것이다.
- [0839] 본원에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허, 및 기타 참고문헌은 각각이 개별적으로 참조로 포함된 것과 동일한 정도로 그 전문이 참조로 명시적으로 포함된다. 충돌하는 경우에, 정의를 포함한 본 명세서가 우선한다.

도면

도면1

