

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7633169号
(P7633169)

(45)発行日 令和7年2月19日(2025.2.19)

(24)登録日 令和7年2月10日(2025.2.10)

(51)国際特許分類	F I	
A 6 1 K 31/439 (2006.01)	A 6 1 K 31/439	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
請求項の数 7 (全90頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2021-545384(P2021-545384)	(73)特許権者	500034653 ジェンザイム・コーポレーション アメリカ合衆国02141マサチューセ ッツ州ケンブリッジ・ウォーター・スト リート450
(86)(22)出願日	令和2年2月4日(2020.2.4)	(74)代理人	100127926 弁理士 結田 純次
(65)公表番号	特表2022-519131(P2022-519131 A)	(74)代理人	100216105 弁理士 守安 智
(43)公表日	令和4年3月18日(2022.3.18)	(72)発明者	オクサナ・イブラギモフ・ベスクロフナ ヤ アメリカ合衆国ニュージャージー州08 807・ブリッジウォーター・コーボレ ートドライブ55・サノフィ
(86)国際出願番号	PCT/US2020/016588	(72)発明者	ニコライ・オー・ブカノフ
(87)国際公開番号	WO2020/163337		
(87)国際公開日	令和2年8月13日(2020.8.13)		
審査請求日	令和5年2月2日(2023.2.2)		
(31)優先権主張番号	62/800,993		
(32)優先日	平成31年2月4日(2019.2.4)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(31)優先権主張番号	62/851,430		
(32)優先日	令和1年5月22日(2019.5.22)		
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 グルコシルセラミドシンターゼ(GCS)阻害剤を使用した織毛病の処置

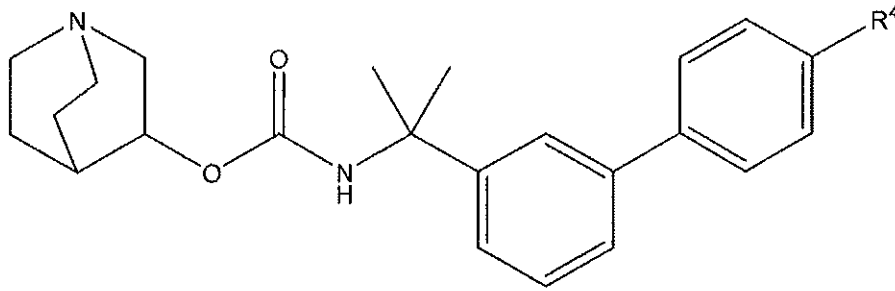
(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

(a) それを必要とする対象における、ジュベール症候群、メッケルグルーバー症候群、シニアローケン症候群、口顔面指症候群I型、レーバー先天性黒内障、バルデービードル症候群(BBS)、アムストレーム症候群、ジューン窒息性胸部ジストロフィー、エリスファンクレフェルト症候群、センセンブレナー症候群および原発性織毛ジスキネジアから選択される、織毛病を処置するための；または

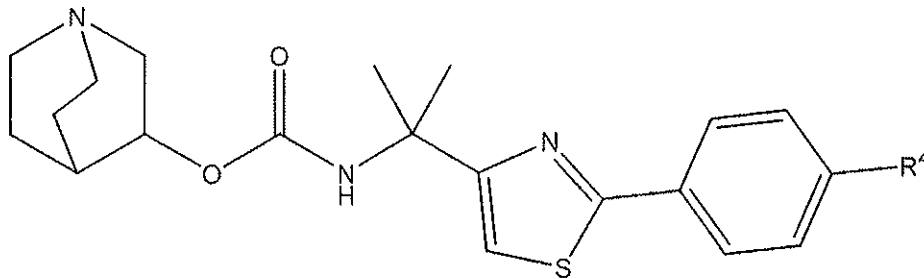
(b) ジュベール症候群、メッケルグルーバー症候群、シニアローケン症候群、口顔面指症候群I型、レーバー先天性黒内障、バルデービードル症候群(BBS)、アムストレーム症候群、ジューン窒息性胸部ジストロフィー、エリスファンクレフェルト症候群、センセンブレナー症候群および原発性織毛ジスキネジアから選択される、織毛病に罹患している対象における、肥満、肝臓疾患、網膜変性症、嗅覚機能障害、高脂血症、2型糖尿病、および代謝症候群から選択される疾患または障害を処置するための；
方法で使用するための医薬組成物であって、前記医薬組成物は、有効量の式(IX)または(XI)

【化 1】



(IX)

10



(XI)

20

(式中：R⁴は、水素、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、チオ、アミノ、C₁~6-アルキル、およびC₁~6-アルキルオキシから選択され、ここで、前記アルキルまたはアルキルオキシは、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、およびC₁~6-アルキルオキシから選択される1つまたはそれ以上(例えば1、2または3つ)の基によって場合により置換されている)

の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、
前記医薬組成物。

30

【請求項 2】

R⁴はフッ素である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記化合物は、キヌクリジン - 3 - イル (2 - (4 ' - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン - 2 - イル) カルバメート ; (S) - キヌクリジン - 3 - イル (2 - (2 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) カルバメート ; (S) - キヌクリジン - 3 - イル (2 - (4 ' - (2 - メトキシエトキシ) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) カルバメート ; および、これらの薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記化合物は、リンゴ酸塩の形態の (S) - キヌクリジン - 3 - イル (2 - (2 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) カルバメートである、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

40

【請求項 5】

織毛病は BBS である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記対象は、哺乳動物、例えばヒトである、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記医薬組成物は、全身投与によって、例えば、非経口ではない経路 (non-parenteral

50

route) を介して投与される、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2019年2月4日に出願された米国特許仮出願第62/800,993号、および2019年5月22日に出願された米国特許仮出願第62/851,430号の優先権および利点を主張する国際出願であり、これらの内容はそれぞれ、その全体が参照によって本明細書によって組み入れられるものとする。

【0002】

本発明は、式(I)のキヌクリジン化合物を使用した、織毛病、例えば、バルデービードル症候群(BBS)およびジュベール症候群を処置するための方法に関する。

【背景技術】

【0003】

織毛病は、欠陥タンパク質をコードする遺伝的突然変異と関連する疾患/障害のグループであり、織毛の異常な形成および機能をもたらす。織毛は、身体内の細胞の大部分の種類の構成要素である。したがって、織毛の形成および機能における異常は、これらに限定されないが、網膜変性症、腎臓疾患および脳の異常を含む特徴の集合をもたらす場合がある。疾患/障害のうちのいくつかは、ジュベール症候群、メッケルグルーバー症候群、シニアローケン症候群、口顔面指症候群I型、レーバー先天性黒内障、バルデービードル症候群(BBS)、アムストレーム症候群、ジューン窒息性胸部ジストロフィー、エリスファンクレフェルト症候群、センセンブレナー症候群、原発性織毛ジスキネジア(カルタゲナー症候群としても知られる)およびさまざまな他の疾患および障害を含むこれらの織毛病に起因する。

【0004】

例えば、織毛病の中でもBBSは臨床的な要求を全く満たされておらず、BBS患者のための承認された治療の選択肢は現在のところ存在しない。BBSは、稀な常染色体劣性多系統性遺伝的疾患であり、米国および北ヨーロッパにおける有病率は1:160,000である。BBSは、少なくとも21個の異なる遺伝子における突然変異に起因する場合があるが、BBS1、BBS2、およびBBS10における突然変異がおよそ50%の症例を占めている。BBSにおいて影響を受けた遺伝子は、BBSomeのアセンブリに必須であり、このBBSomeのアセンブリは基底小体の構成要素であり、一次織毛の形成、維持、および機能に関与している。同時に一次織毛およびその固定構造、基底小体は、多くの鍵となる生物学的シグナル伝達経路の適切な機能に必須である。適切に形成されたBBSomeが損失されると、織毛が広範囲に損失され、それが複数の臨床的特徴として現れる。8つのBBSタンパク質(BBS1、BBS2、BBS4、BBS5、BBS7、BBS8、BBS9、およびBBS18)が集合してBBSome複合体を形成している。これらのBBSタンパク質の機能は、部分的に重複しており、これは個別のBBS遺伝子における突然変異で観察される表現型の類似性と一致する。研究によって、個別のBBSタンパク質機能が損失すると同じ表現型の欠乏が生じる場合があり、同時に1つを超えるBBS遺伝子またはタンパク質を標的として同じ治療効果を達成できることが示されている。例えば、分化中の前脂肪細胞におけるBBS4、BBS10およびBBS12が*in vitro*で抑制されると、脂肪生成および脂肪蓄積が促進される(非特許文献1; 非特許文献2)。BBS1およびBBS4が失われると、特定のタンパク質の局在に欠陥が生じ、嗅覚上皮が織毛を完全に発達させることができなくなる(非特許文献3)。更に、BBS8が失われると、嗅覚知覚ニューロンにおいて織毛が損失し、織毛関連タンパク質の誤局在化が生じると同時に、嗅覚刺激の応答に低下が生じる(非特許文献4)。最後に、BBS2が欠失すると、主な嗅覚上皮においてアデニル酸シクラーゼIII活性が低下し、同じことがBBS1、BBS4およびBBS8 *null* マウスにおいて観察されるということが認められている。この効果はグルコシルセラミドシクターゼ(GCS)阻

10

20

30

40

50

害剤での処置によって改善される。

【 0 0 0 5 】

BBSの主な特徴は、夜盲症より始まり小児期発症の失明を伴う錐体桿体ジストロフィー、軸後多指症、乳児期の間に確立され成人期にわたって維持される体幹肥満、腎臓異常および学習困難、ならびに無嗅覚症および肝障害 (hepatic involvement) を含む多くの二次的特徴である。繊毛の機能障害は、適切な細胞機能に必須の重要なシグナル伝達経路の損失につながり、この患者集団における視覚の損失、脂肪生成の増加、および過食症と直接関連していることが示されている。現在にいたるまで、明らかな遺伝子型 - 表現型の相関関係は同定されていない (非特許文献5を参照のこと)。BBSに関する現在の標準治療は、臨床症状の管理および患者と介護者の両方のためのサポートケアである。

10

【 0 0 0 6 】

遺伝子療法およびオリゴヌクレオチド療法のような治療モダリティを通してBBSを標的とすることは、BBSにおいて多くの異なる遺伝子が突然変異している場合があるという事実のため困難であった。BBSの嗅覚および網膜の欠陥を標的とする遺伝子療法の取り組みは、ささやかな成功を収めてきたにすぎない。ORPKマウスモデルにおいて、IFT88のアデノウィルス介在性発現は、嗅覚上皮における繊毛を回復させ、嗅覚応答を改善する (非特許文献6)。BBS1突然変異体マウスにおける同様の研究によって、野生型BBS1のAAV-介在性送達を行うと、嗅覚知覚ニューロンにおける繊毛が回復し、嗅覚応答が回復したことが示された。しかし、これらの知覚ニューロンの60から90日のターンオーバーにより、AAV遺伝子療法ベクターの複数の投与を行うことはできないことと相まって、このアプローチの適用は制限されている。更に、そのような鼻腔内送達は、細胞嗅覚上皮の先端面に露出している細胞のみに到達し、より深い未成熟ニューロンには到達しない (非特許文献7)。

20

【 0 0 0 7 】

BBSの遺伝的不均質性は各個々の遺伝的欠陥を修正することを必要とし、その結果、投薬量および毒性を各個々の遺伝子特異的治療薬に関して確立させなくてはならないことになる。逆に、遺伝的病変部に関係なくBBSの根底にある繊毛欠陥を標的とすることは、BBSの複数の所見を改善することができる処置モダリティを表す。

【 0 0 0 8 】

スフィンゴ脂質およびスフィンゴ糖脂質は、分化、増殖、老化、および細胞間相互作用を含む重要な細胞プロセスの調節に不可欠な鍵となる生体反応性分子である。それらは、繊毛構造の中心的な構成要素でもあり、繊毛のシグナル伝達に寄与する。ガングリオシドGM1およびGM3は、上皮細胞の頂端膜内の異なる脂質マイクロドメインを特徴付け、セラミドは中心体/中心体周囲 (pericentriolar) 細胞コンパートメントにおいて豊富であることが既知である。セラミドは一次繊毛の形成も制御し、近年の研究では、繊毛の長さは、繊毛基部のサイズまたはセラミド含有量、および繊毛へのその脂質流動によって制御される場合があることが示唆されている (非特許文献8)。

30

【 0 0 0 9 】

本明細書において記載するキヌクリジン化合物は、酵素グルコシルセラミドシンターゼ (GCS) 阻害剤としての活性を有する。そのような化合物は、リソソーム蓄積性疾患、例えば、ゴーシェ病 (例えば特許文献1)、タンパク質症、例えば、アルツハイマー病 (例えば特許文献2)、および嚢胞性疾患、例えば多発性嚢胞腎疾患 (例えば特許文献3) を含む状態の処置において有用性を有する。キヌクリジン化合物は、例えば、ゴーシェ病の場合は糖脂質レベルを低下させることによって、または例えば、アルツハイマー病の場合はタンパク質凝集を減少させることによって、または例えば、多発性嚢胞腎疾患の場合はアポトーシスによってこれらの処置において作用できることが示唆されている。繊毛に対する、例えば、繊毛病と関連する異常繊毛に対するこれらのキヌクリジン化合物の効果はこれまでのところ報告されていない。

40

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

50

【0010】

【文献】WO2012/129084

【文献】WO2016/145046

【文献】WO2014/152215

【非特許文献】

【0011】

【文献】Marion, V et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 106(6):1820-26(2009)

【文献】Aksanov, et al., Cell Mol. Life Sci., 71(17):3381-92(2014)

【文献】Kulaga HM, et al., Nature Genetics, 36(9):944-48(2004)

【文献】Tadenev AL et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 108(25):10320-25(2011)

【文献】Haws R. et al, New Horizons in Translational Medicine, 2015, 2:102-109

【文献】McIntyre et al., Nature Med., 18(9):1423-28(2012)

【文献】Williams CL et al., Molecular Therapy, 25(4):904-916(2017)

【文献】Janich P. et al., FEBS Letters, 581(-):1783-1787(2007)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

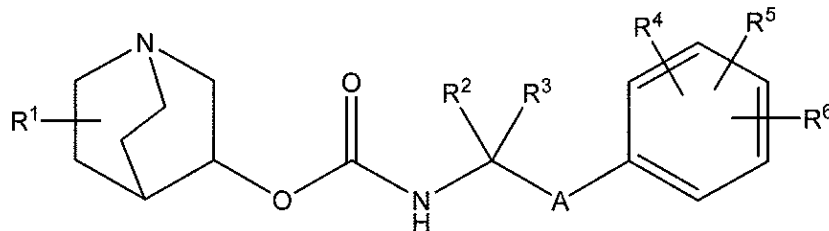
織毛病、特にBBSおよびジュベール症候群などの織毛病と関連する症状の軽減または管理において有効な治療法を開発することが当技術分野において真に必要とされている。織毛病の基本的な病態生理の処置において有効な治療法を開発することも特に必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0013】

本発明は、式(I)によるキヌクリジン化合物(化合物1)またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグに関する

【化1】



(I)

(式中：

R¹は、水素、ハロゲン(例えば、フッ素)、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、チオ、アミノ、C₁~6-アルキル(例えば、メチルまたはエチル)、C₂~6-アルケニル、C₂~6-アルキニル、C₁~6-アルキルオキシ、C₂~6-アルケニルオキシ、およびC₂~6-アルキニルオキシから選択され、ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、またはアルキニルオキシは、ハロゲン、シアノ、ニト

口、ヒドロキシ、チオまたはアミノから選択される1つまたはそれ以上（例えば、1、2または3つ）の基で場合により置換されており；

R^2 および R^3 は、1つもしくはそれ以上（例えば1、2もしくは3つ）のハロゲンによって場合により置換された C_{1-3} -アルキルから独立して選択されるか、または R^2 および R^3 は、1つもしくはそれ以上（例えば1もしくは2つの）のハロゲンによって場合により置換されたシクロプロピルもしくはシクロブチル基を一緒に形成しており；

R^4 、 R^5 および R^6 は、水素、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、チオ、アミノ、 C_{1-6} -アルキル、および C_{1-6} -アルキルオキシからそれぞれ独立して選択され、ここで、前記アルキルまたはアルキルオキシは、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、および C_{1-6} -アルキルオキシから選択される1つまたはそれ以上（例えば1、2または3つ）の基によって場合により置換されており；

Aは、ハロゲン、ヒドロキシ、チオ、アミノ、ニトロ、 C_{1-6} アルコキシまたは C_{1-6} アルキルから独立して選択される1、2または3つの基で場合により置換された5または6員アリールまたはヘテロアリール基である）。

【0014】

第1の態様において、本出願は、それを必要とする対象において繊毛病を処置するための方法であって、有効量の本明細書において記載するキヌクリジン化合物、例えば、式Iによる化合物を対象に投与することを含む方法を提供する。第2の態様において、本出願は、繊毛病に罹患している対象における、肥満、肝臓疾患、網膜変性症、嗅覚機能障害、高脂血症、2型糖尿病、および代謝症候群から選択される疾患または障害を処置するための方法であって、有効量の本明細書において記載するキヌクリジン化合物、例えば、式Iによる化合物を対象に投与することを含む方法を提供する。第3の態様において、本出願は、それを必要とする対象、場合により繊毛病を有する対象において繊毛機能を保存または改善するための方法であって、有効量の本明細書において記載するキヌクリジン化合物、例えば、式Iによる化合物を対象に投与することを含む方法を提供する。

【0015】

本明細書において開示する化合物、組成物および方法の追加の特徴および利点は、以下の詳細な説明から明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1A】WtおよびBbs2^{-/-}-不死化腎臓上皮細胞における繊毛の長さの定量化を示す図である。

【図1B】WtおよびBbs2^{-/-}-不死化腎臓上皮細胞におけるGSL局在化の免疫蛍光法分析を示す図である。

【図1C】WtおよびBbs2^{-/-}-不死化腎臓上皮細胞における繊毛の長さおよびGM3繊毛のレベルに対する化合物1を用いた処置の効果を示す図である。

【図2】Wt、および化合物1を用いて処置された場合のBbs2^{-/-}-マウスモデルにおける複数の異なる組織におけるグルコシルセラミド（GlcCerまたはGL1）レベルに対する効果を示す図である。

【図3A】1カ月から6カ月の月齢のWtマウス、Bbs2^{-/-}-マウス、および化合物1を用いて処置されたBbs2^{-/-}-マウスにおいて測定された、餌消費量、体重、体脂肪百分率および血清レプチンを含む代謝パラメータにおける変化を示す図である。

【図3B】1カ月から6カ月の月齢のWtマウス、Bbs2^{-/-}-マウス、および化合物1を用いて処置されたBbs2^{-/-}-マウスからの代表的なH&E染色された白色脂肪組織（上）および脂肪細胞体積の定量化（下）を示す図である。

【図3C】1カ月から6カ月の月齢のWtマウス、Bbs2^{-/-}-マウス、および化合物1を用いて処置されたBbs2^{-/-}-マウスからの白色脂肪組織における脂質生成促進（pro-adipogenic）遺伝子のmRNA分析を示す図である。

【図4A】確立された代謝疾患を呈するBbs2^{-/-}-マウス（4カ月から6カ月の月齢のマウス）において測定された体重、体脂肪百分率および血清レプチンを含む代謝パラメー

10

20

30

40

50

タに対する化合物 1 を用いた短期間処置の効果を示す図である。

【図 4 B】W t マウス、確立された代謝疾患を呈する B b s 2 - / - マウス (4 カ月から 6 カ月の月齢のマウス)、および化合物 1 を用いて短期間処置で処置された確立された代謝疾患を呈する B b s 2 - / - マウス (4 カ月から 6 カ月) からの代表的な H & E 染色された白色脂肪組織および脂肪細胞体積の定量化を示す図である。

【図 5】W t マウス、B b s 2 - / - マウス、および食餌中の化合物 1 で処置された B b s 2 - / - マウスの視床下部における繊毛の分析を示す図である。

【図 6】1 カ月から 6 カ月の月齢の W t マウス、B b s 2 - / - マウス、および化合物 1 を用いて処置された B b s 2 - / - マウスにおいて測定された肝臓重量、血清 A L T および血清トリグリセリドを含む肝臓パラメータにおける変化を示す図である。

10

【図 7 A】W t マウスおよび B b s 2 - / - マウスにおける光干渉断層法による外顆粒層 (O N L) の厚さの分析を示す図である。

【図 7 B】1 カ月から 6 カ月の月齢の W t マウス、B b s 2 - / - マウス、および化合物 1 を用いて処置された B b s 2 - / - マウスの外顆粒層 (O N L) / 内顆粒層 (I N L) の比率に対する分析を示す図である。

【図 7 C】1 カ月から 6 カ月の月齢の W t マウス、B b s 2 - / - マウス、および化合物 1 を用いて処置された B b s 2 - / - マウスの眼切片におけるロドプシン (上) およびコーンアレスチン (cone arrestin) (下) - 杆体および錐体にそれぞれ特異的である - の発現の分析を示す図である。

【図 8 A】1 カ月から 6 カ月の月齢の W t マウス、B b s 2 - / - マウス、および化合物 1 を用いて処置された B b s 2 - / - マウスにおける隠された報酬 (treat) の蓋を外すまでの待ち時間を測定するために利用される *i n v i v o* 埋込報酬試験 (buried treat test) の結果を示す図である。

20

【図 8 B】1 カ月から 6 カ月の月齢の W t マウス、B b s 2 - / - マウス、および化合物 1 を用いて処置された B b s 2 - / - マウスの鼻腔切片における繊毛のマーカーであるアセチル化チューブリンの分析を示す図である。

【図 8 C】1 カ月から 6 カ月の月齢の W t マウス、B b s 2 - / - マウス、および化合物 1 を用いて処置された B b s 2 - / - マウスの鼻腔切片における臭気物質シグナル伝達のマーカーであるアデニル酸シクラーゼ I I I の分析を示す図である。

【図 9】1 カ月から 6 カ月の月齢の W t マウス、B b s 2 - / - マウスおよび化合物 1 を用いて処置された B b s 2 - / - マウスの鼻腔切片における主な嗅覚上皮 (M O E) の細胞層のマーカー - すなわち、水平基底細胞 (C K 1 4、サイトケラチン 1 4)、球状基底細胞および支持細胞 (S o x 2、S R Y - B o x 2)、未成熟ニューロン (D c x、ダブルコルチン) および成熟ニューロン (O M P、嗅覚のマーカータンパク質) - の分析を示す図である。

30

【図 1 0 A】*s i R N A* を用いて B B S 1、B B S 2、および B B S 1 0 遺伝子をノックダウンした場合の成熟脂肪細胞における脂質 (球状) の蓄積を示すヒト脂肪細胞分化の *i n v i t r o* でアッセイを示す図である。

【図 1 0 B】脂肪細胞馴化培地におけるレプチン濃度は、B B S 遺伝子のノックダウンした後よりも高いことを示すヒト脂肪細胞分化の *i n v i t r o* アッセイを示す図である。

40

【図 1 0 C】化合物 1 (1 . 2 5 ~ 1 0 μ M) を用いた処置によって脂質 (球状) の蓄積に対する用量依存的な効果を示すヒト脂肪細胞分化の *i n v i t r o* でアッセイを示す図である。

【図 1 0 D】化合物 1 (1 . 2 5 ~ 1 0 μ M) を用いた処置によってレプチン分泌に対する用量依存的効果を示すヒト脂肪細胞分化の *i n v i t r o* アッセイを示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0017】

ここで本開示の具体的な実施形態を調製物およびスキームを参照しながら記載することになるが、そのような実施形態はほんの一例であり、例示の本開示の原理の適用を表すことができる多くの可能な具体的な実施形態のうちの少数にすぎないことを理解するべきで

50

ある。さまざまな変更および修正が本開示の利点を考慮すると当業者であれば自明であり、添付の特許請求の範囲において更に定義される本開示の趣旨および範囲の範囲内であるとみなされる。

【0018】

定義

別段の定義がない限り、本明細書において使用される全ての技術および科学用語は、本開示が属する技術の当業者によって通常理解されるものと同じ意味を有する。本明細書において記載するものと同様のまたは同等の任意の方法および材料を本発明の実施または試験に使用してもよいが、例示的な方法、デバイス、および材料をここで記載する。本明細書において引用する全ての技術および特許刊行物は、その全体を参照によって本明細書に組み入れるものとする。本明細書におけるいかなるものも、本発明が先行する発明を理由にそのような開示に先行する権利はないことを認めるものと解釈するべきではない。

10

【0019】

本開示の実施は、別段指示がない限り、組織培養、免疫学、分子生物学、微生物学、細胞生物学および組換えDNAの従来技術を用いることになり、これらは当技術分野の範囲内である。

【0020】

範囲を含む全ての数値表示、例えば、pH、温度、時間、濃度、分子量は、必要に応じて0.1または1.0の増分で(+)または(-)に変化する近似値である。必ずしも明確に規定されているとは限らないが、全ての数値表示には「約」という用語が先行することを理解されたい。必ずしも明確に規定されているとは限らないが、本明細書において記載する試薬は例示にすぎず、そのような等価物は当技術分野において既知であることも理解されたい。

20

【0021】

本明細書において使用する場合、「場合により置換された」という用語は、「置換されていないかまたは~によって置換された」という句と同等であることを意味する。

【0022】

本明細書において使用する場合、「処置または阻止する方法において」という句(例えば、「疼痛を処置または阻止する方法において」という句)は、「~の処置または阻止において」という句(例えば、「疼痛の処置または阻止において」という句)と同等であることを意味する。

30

【0023】

明細書および特許請求の範囲において使用する場合、単数形の「a」、「an」および「the」は、文脈上明らかに別段の指示がない限り、複数形の言及を含む。例えば、「細胞(acell)」という用語は、これらの混合物を含む複数の細胞(cells)を含む。特に述べられるかまたは文脈から自明ではない限り、本明細書において使用する場合、「または」という用語は包含的であると理解される。「~としては、~がある(including)」という用語は、「~としては、これらに限定されないが、~がある」という句を意味するために本明細書において使用され、区別せずに使用される。

【0024】

本明細書において使用する場合、「含むこと(comprising)」または「含む(は、を含む)」という用語は、組成物および方法が列挙された要素を含むが、他を除外するものではないことを意味することを意図する。「から実質的になる」は、組成物および方法を定義する場合、記載した目的のために組合せにとって任意の本質的に重要な他の要素を除外することを意味するものとする。したがって、本明細書において定義される要素から実質的になる組成物は、単離および精製方法からの微量混入物質、ならびに薬学的に許容される担体、例えばリン酸緩衝生理食塩水、防腐剤などは除外しないことになる。「からなる」は、他の成分の微量元素だけではなく、本発明の組成物を投与するための実質的な方法工程または組成物を生成するかもしくは意図する結果を達成するための方法工程を除外することを意味するものとする。これらの各転換用語によって定義される実施形

40

50

態は本発明の範囲内である。本明細書において「含むこと (comprising)」という用語の使用は、「から実質的になる」および「からなる」を包含することを意図する。

【0025】

「織毛病」という用語は、織毛機能障害によって特徴付けられる疾患を指す。「織毛機能障害」は、織毛位置の異常を含む織毛の異常な形成および/または機能を意味する。織毛機能障害は織毛の細胞外および/または細胞内部分に影響を与える場合があり、それは構造的および/または機能的な不規則性によって特徴付けてもよい。

【0026】

「対象」、「個体」または「患者」は本明細書において区別せずに使用され、脊椎動物、例えば哺乳動物を指す。哺乳動物としては、これらに限定されるものではないが、ネズミ、ラット、ウサギ、サル、ウシ、ヒツジ、ブタ、イヌ、ネコ、家畜、スポーツ動物、ペット、ウマ、霊長類、およびヒトがある。1つの実施形態において、哺乳動物としては、馬、犬、および猫がある。1つの実施形態において、哺乳動物はヒトである。

10

【0027】

「投与すること」は、薬剤が対象の身体内部に存在することをもたらす様式で、薬剤または薬剤を含む組成物を対象に提供する手段として本明細書において定義する。そのような投与は、限定するものではないが、経口、経皮（例えば膺、直腸、経口粘膜）を含む任意の経路によるもの、注射（例えば皮下、静脈内、非経口、腹腔内、CNS内）によるもの、または吸入（例えば、経口または経鼻）によるものであってもよい。医薬調製物は無論、各投与経路に最適な形態によって与えられる。

20

【0028】

疾患を「処置すること」またはその「処置」は、(1) 疾患を阻害すること、すなわち、疾患またはその臨床症状の発症を停止または減少させること；および/または(2) 疾患を軽減すること、すなわち、疾患またはその臨床症状の退行をもたらすことを含む。

【0029】

疾患を「阻止すること」またはその「阻止」は、疾患に罹りやすい場合があるが、疾患の症状をまだ経験していないかまたは示していない患者において疾患の臨床症状を発症させないことを含む。

【0030】

「罹患している」という用語は、「処置」という用語に関連する場合、疾患と診断された患者または個体を指す。「罹患している」という用語は、「阻止」という用語に関連する場合、疾患に罹りやすい患者または個体を指す。患者は、その家系における病歴のためまたは疾患と関連する遺伝的突然変異の存在のため疾患に「罹患するリスクがある」ものを指す場合もある。疾患のリスクがある患者は、疾患の特徴的な病状のうちの一部をまだ発症していない。

30

【0031】

「有効量」または「治療有効量」は、有益なまたは所望の結果をもたらすのに十分な量である。有効量は、1回またはそれ以上の回数の投与、適用または投薬で投与してもよい。そのような送達は、個々の投薬単位を使用する期間、治療剤のバイオアベイラビリティ、および投与経路を含む多くの変数に依存する。しかし、任意の特定の対象のための本発明の治療剤のその特定の用量レベルは、例えば、用いられる特定の化合物の活性、対象の年齢、体重、全般的な健康、性別、および食事、投与時期、排泄速度、薬物の組合せ、ならびに処置される特定の障害の重症度ならびに投与形態を含むさまざまな因子に依存することが理解される。処置投薬量は、一般的には、安全性および有効性を最適化するために漸増させてもよい。典型的には、*in vitro* および/または *in vivo* 試験からの投薬量 - 効果の関係は、患者に投与するための適切な用量に関する有用なガイダンスを最初に提供することができる。一般的に、*in vitro* で効果的であることが認められた濃度に見合った血清レベルに達成するために効果的な量の化合物を投与することが望まれることになる。これらのパラメータの判定は当技術分野の十分な範囲内である。これらの考察、ならびに効果的な製剤および投与手順は当技術分野において周知であり、標準

40

50

的な教科書に記載されている。この定義を維持しながら、本明細書において使用する場合、「治療有効量」という用語は、*ex vivo*、*in vitro*または*in vivo*で、織毛病と関連する1つまたはそれ以上の症状を処置する（例えば改善する）のに十分な量である。

【0032】

本明細書において使用する場合、「薬学的に許容される賦形剤」という用語は、担体、例えば、リン酸緩衝生理食塩水溶液、水、およびエマルジョン、例えば油/水または水/油エマルジョン、ならびにさまざまな種類の湿潤剤を含む標準的な医薬賦形剤のいずれかを包含する。医薬組成物はまた、安定化剤および防腐剤を含む。例えば、担体、安定化剤およびアジュバントの例は、Remington's Pharmaceutical Sciences (20th ed., Mack Publishing Co. 2000)を参照されたい。

10

【0033】

本明細書において使用する場合、「プロドラッグ」という用語は、生物内で自発的にまたは酵素的に生体内変換されて活性薬物を放出することを必要とする、親薬物分子の薬理学的誘導体を意味する。例えば、プロドラッグは、ある特定の代謝条件下で切断可能な基を有する、本明細書において記載するキヌクリジン化合物の変形形態または誘導体であり、これは開裂した場合、本明細書において記載するキヌクリジン化合物、例えば式Iの化合物になる。次いで、そのようなプロドラッグは、これらが生理学的条件下で加溶媒分解を受けたかまたは酵素分解を受けた場合、*in vivo*で薬学的に活性である。本明細書においてプロドラッグ化合物は、シングル、ダブル、トリプルなどと呼ばれる場合があり、生物内で活性薬物を放出するために必要な生体内変換工程の数、および前駆体型形態に存在する官能基の数に依存する。プロドラッグ形態は、哺乳動物生物において溶解性、組織適合性、または遅延放出の利点を提供することが多い。

20

【0034】

通常当技術分野において既知のプロドラッグとしては、例えば、酸化合物と好適なアルコールとの反応によって調製されたエステル、酸化合物と、アシル化塩基誘導体を形成するために反応させる塩基性基であるアミンとの反応によって調製されたアミドのような周知の酸誘導体がある。他のプロドラッグ誘導体は、バイオアベイラビリティを強化するために、本明細書において開示する他の特徴と組み合わせてもよい。したがって、当業者であれば、例えば、遊離アミノまたはヒドロキシ基を有するここで開示される化合物のうちのいくつかはプロドラッグに変換することができることを理解するであろう。プロドラッグとしては、アミノ酸残基、または2つ以上（例えば2つ、3つまたは4つ）のアミノ酸残基のポリペプチド鎖を有する化合物があり、これらの残基は、ここで開示される化合物の遊離アミノ、ヒドロキシまたはカルボン酸基にペプチド結合を介して共有結合している。アミノ酸残基としては、20個の天然に存在するアミノ酸があり、3文字の記号によって通常示され、4-ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリシン、デスモシン、イソデスモシン、3-メチルヒスチジン、ノルバリン、ベータ-アラニン、ガンマ-アミノ酪酸、シトルリン、ホモシステイン、ホモセリン、オルニチンおよびメチオニンスルホンも含む。プロドラッグとしてはまた、本明細書において開示する上記の置換基のいずれかに共有結合した、カルボネート、カルバメート、アミドまたはアルキルエステル部分を有する化合物がある。

30

40

【0035】

本明細書において使用する場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、それが含まれていてもよい医薬組成物のその他の構成成分との結果として生じる任意の実質的に不所望の生物学的効果または結果として生じる任意の有害な相互作用なしで投与してもよい現在開示されている化合物の薬学的に許容される酸付加物塩または薬学的に許容される塩基付加塩を意味する。

【0036】

本明細書において使用する場合、「C₁₋₆-アルキル」という用語は、1から6個の炭

50

素原子および対応する数の水素原子から実質的になる飽和直鎖状または分岐状フリーラジカルを意味する。例示的なC₁₋₆-アルキル基としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、およびイソブチルがある。他のC₁₋₆-アルキル基は、本開示の利点を考慮すれば当業者であれば容易に明らかであろう。「C₁₋₃-アルキル」、「C₁₋₄-アルキル」という用語などは、同等の意味を有し、すなわち、1から3個（または4個）の炭素原子および対応する数の水素原子から実質的になる飽和直鎖状または分岐状フリーラジカルの意味を有する。

【0037】

本明細書において使用する場合、「C₂₋₆-アルケニル」という用語は、2から6個の炭素原子および対応する数の水素原子から実質的になる不飽和直鎖状または分岐状のフリーラジカルであって、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含むフリーラジカルを意味する。例示的なC₂₋₆-アルケニル基としては、エテニル、プロパ-1-エニル、プロパ-2-エニル、イソプロベニル、ブタ-1-エニル、2-メチル-プロパ-1-エニル、および2-メチル-プロパ-2-エニルがある。他のC₂₋₆-アルケニル基は、本開示の利点を考慮すれば当業者であれば容易に明らかであろう。

10

【0038】

本明細書において使用する場合、「C₂₋₆-アルキニル」という用語は、2から6個の炭素原子および対応する数の水素原子から実質的になる不飽和直鎖状または分岐状のフリーラジカルであって、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含むフリーラジカルを意味する。例示的なC₂₋₆-アルキニル基としては、エチニル、プロパ-1-イニル、プロパ-2-イニル、ブタ-1-イニル、および3-メチル-ブタ-1-イニルがある。他のC₂₋₆-アルキニル基は、本開示の利点を考慮すれば当業者であれば容易に明らかであろう。

20

【0039】

本明細書において使用する場合、「C₁₋₆-アルキルオキシ」という用語は、1から6個の炭素原子（および対応する数の水素原子）および酸素原子から実質的になる飽和直鎖状または分岐状フリーラジカルを意味する。C₁₋₆-アルキルオキシ基は、酸素原子を介して結合している。例示的なC₁₋₆-アルキルオキシ基としては、メチルオキシ、エチルオキシ、n-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、n-ブチルオキシ、およびイソブチルオキシがある。他のC₁₋₆-アルキルオキシ基は、本開示の利点を考慮すれば当業者であれば容易に明らかであろう。「C₁₋₃-アルキルオキシ」、「C₁₋₄-アルキルオキシ」という用語などは、同等の意味を有し、すなわち、1から3個（または4個）の炭素原子（および対応する数の水素原子）および酸素原子から実質的になり、基が、酸素原子を介して結合している飽和直鎖状または分岐状フリーラジカルの意味を有する。

30

【0040】

本明細書において使用する場合、「C₂₋₆-アルケニルオキシ」という用語は、2から6個の炭素原子（および対応する数の水素原子）および酸素原子から実質的になる不飽和直鎖状または分岐状のフリーラジカルであって、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含むフリーラジカルを意味する。C₂₋₆-アルケニルオキシ基は、酸素原子を介して結合している。例示的なC₂₋₆-アルケニルオキシ基はエテニルオキシであり；他のものは、本開示の利点を考慮すれば当業者であれば容易に明らかであろう。

40

【0041】

本明細書において使用する場合、「C₂₋₆-アルキニルオキシ」という用語は、2から6個の炭素原子（および対応する数の水素原子）および酸素原子から実質的になる不飽和直鎖状または分岐状のフリーラジカルであって、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含むフリーラジカルを意味する。C₂₋₆-アルケニルオキシ基は、酸素原子を介して結合している。例示的なC₂₋₆-アルケニルオキシ基はエチニルオキシであり；他のものは、本開示の利点を考慮すれば当業者であれば容易に明らかであろう。

【0042】

本明細書において使用する場合、「ヘテロアリール」という用語は、環を形成する5ま

50

たは6個の原子(すなわち、環原子)を有し、1から5個の環原子は炭素であり、残りの1から5個の環原子(すなわち、ヘテロ環原子)は、窒素、硫黄、および酸素からなる群から独立して選択される芳香族フリーラジカルを意味する。例示的な5員ヘテロアリアル基としては、フリル、チエニル、チアゾリル(例えば、チアゾール-2-イル)、ピラゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピロリル、トリアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリルおよびチアジアゾリルがある。例示的な6員ヘテロアリアル基としては、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、1,2,4-トリアジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、およびベンゾイミダゾリルがある。他のヘテロアリアル基は、本開示の利点を考慮すれば当業者であれば容易に明らかであろう。一般的に、ヘテロアリアル基は、炭素原子を介して主構造に典型的には結合している。しかし、当業者であれば、ある特定の他の原子、例えばヘテロ環原子を主構造に結合させることができることを理解するであろう。

10

【0043】

本明細書において使用する場合、「アリアル」という用語は、環を形成する5または6個の原子(すなわち、環原子)を有し、環原子の全ては炭素である芳香族フリーラジカルを意味する。例示的なアリアル基はフェニル基である。

【0044】

本明細書において使用する場合、「脂肪族」という用語は、炭素および水素原子を含む、例えば1から9個の炭素原子を含む非芳香族化合物を意味する。脂肪族化合物は、直鎖状であっても分岐状であってもよく、1つまたはそれ以上の環構造を含んでいてもよく、1つまたはそれ以上の炭素-炭素二重結合を含んでいてもよい(ただし、化合物は、芳香族特性を有する不飽和環構造を含んでいない)。脂肪族化合物の例としては、エタン、プロピレン、シクロブタン、およびシクロヘキサジエンがある。

20

【0045】

本明細書において使用する場合、「ハロ」および「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を意味する。これらの用語は区別せずに使用され、ハロゲンフリーラジカル基またはハロゲン原子自体を指していてもよい。当業者であれば、本開示においてこの用語が使用される文脈を考慮して同定を容易に確認することができるであろう。

【0046】

本明細書において使用する場合、「シアノ」という用語は、三重結合を介して窒素原子に連結している炭素原子を有するフリーラジカルを意味する。シアノラジカルは、その炭素原子を介して結合している。

30

【0047】

本明細書において使用する場合、「ニトロ」という用語は、その窒素原子を介して結合している-NO₂ラジカルを意味する。

【0048】

本明細書において使用する場合、「ヒドロキシ」および「ヒドロキシル」という用語は、その酸素原子を介して結合している-OHラジカルを意味する。「チオ」という用語は、その硫黄原子を介して結合している-SHラジカルを意味する。

40

【0049】

本明細書において使用する場合、「アミノ」という用語は、窒素原子および1または2つの水素原子を有するフリーラジカルを意味する。したがって、「アミノ」という用語は、第一級および第二級アミンを一般的に指す。その点で、本明細書において使用する場合、第三級アミンは、一般式RR'N-によって表される(式中、RおよびR'は同一であっても同一でなくてもよい炭素ラジカルである)。それにもかかわらず、「アミノ」という用語は、第一級、第二級、または第三級アミンを記載するために本明細書において全般的に使用する場合があり、当業者であれば、本開示においてこの用語が使用される文脈を考慮して同定を容易に確認することができるであろう。

【0050】

50

本明細書において使用する場合、「オキシ」という用語は、二重結合を介して連結している酸素ラジカルを意味する。この酸素に結合している原子が炭素原子である場合、結合は、炭素 - 酸素二重結合であり、これは - (C = O) - と表記してもよく、ケトンと称してもよい。

【 0 0 5 1 】

本明細書における可変基の任意の定義における化学基のリストの記載は、任意の単一の基としてのまたは挙げられた基の組合せとしての可変基の定義を含む。本明細書における可変基または態様に関する実施形態の記載は、その実施形態を、任意の単一の実施形態としてまたはその他の実施形態もしくはその一部と組み合わせて含む。

【 0 0 5 2 】

本明細書において提供する任意の組成物または方法は、本明細書において提供する他の組成物および方法のいずれか 1 つまたはそれ以上と組み合わせてもよい。

【 0 0 5 3 】

以下の略語を本明細書において使用する：

b r ブロードなシグナル

C D I カルボニルジイミダゾール

C N S 中枢神経系

d ダブレット

D A P I 4 ' , 6 - ジアミジノ - 2 - フェニルインドール

d d ダブレットのダブレット

D M E ジメトキシエタン

D M E M ダルベッコ改変イーグル培地

D M S O - d 6 ジメチルスルホキシド - d 6

D M F ジメチルホルムアミド

D N A デオキシリボ核酸

D T B Z 炭素 - 1 1 ジヒドロテトラベナジン

E D T A エチレンジアミン四酢酸

E L I S A 酸素結合免疫吸着アッセイ

E t ₂ O ジエチルエーテル

E t M g B r 臭化エチルマグネシウム

E t O A c 酢酸エチル

G L 1 グルコシルセラミド (G l c C e r)

G M 1 モノシアロテトラヘキソシルガングリオシド

G M 3 モノシアロジヘキソシルガングリオシド

G S L スフィンゴ糖脂質

H & E ヘマトキシリンおよびエオシン染色

H P L C 高圧 / 性能液体クロマトグラフィー

H A S ヒト血清アルブミン

I P A イソプロピルアルコール

J カップリング定数

L C M S 液体クロマトグラフィー質量分析

m マルチプレット

p p m 1 0 0 万分の 1

r H A 組換えヒトアルブミン

s シングレット

T B M E T e r t - ブチルメチルエーテル

T H F テトラヒドロフラン

T r i s トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン

T W E E N 2 0 ポリソルベート 2 0

T W E E N 8 0 ポリソルベート 8 0

10

20

30

40

50

W t 野生型

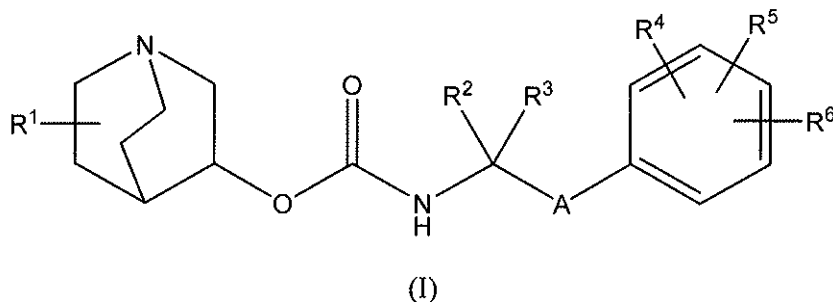
U P L C M S 超高性能液体クロマトグラフィー質量分析

【 0 0 5 4 】

化合物

本発明は、織毛病と関連する治療法において使用するためのキヌクリジン化合物に関する。そのさまざまな態様の全てにおいて、本発明は、式 (I) によるキヌクリジン化合物 (化合物 1) またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグに関する

【 化 2 】



10

(式中 :

R¹ は、水素、ハロゲン (例えば、フッ素)、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、チオ、アミノ、C₁~6-アルキル (例えば、メチルまたはエチル)、C₂~6-アルケニル、C₂~6-アルキニル、C₁~6-アルキルオキシ、C₂~6-アルケニルオキシ、および C₂~6-アルキニルオキシから選択され、ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、またはアルキニルオキシは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、チオまたはアミノから選択される 1 つまたはそれ以上 (例えば、1、2 または 3 つ) の基で場合により置換されており ;

20

R² および R³ は、1 つもしくはそれ以上 (例えば 1、2 もしくは 3 つ) のハロゲンによって場合により置換された C₁~3-アルキルから独立して選択されるか、または R² および R³ は、1 つもしくはそれ以上 (例えば 1 もしくは 2 つの) のハロゲンによって場合により置換されたシクロプロピルもしくはシクロブチル基を一緒に形成し ;

30

R⁴、R⁵ および R⁶ は、水素、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、チオ、アミノ、C₁~6-アルキル、および C₁~6-アルキルオキシからそれぞれ独立して選択され、ここで、前記アルキルまたはアルキルオキシは、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、および C₁~6-アルキルオキシから選択される 1 つまたはそれ以上 (例えば 1、2 または 3 つ) の基によって場合により置換されており ;

A は、ハロゲン、ヒドロキシ、チオ、アミノ、ニトロ、C₁~6アルコキシおよび C₁~6アルキルから独立して選択される 1、2 または 3 つの基で場合により置換された 5 または 6 員アリールまたはヘテロアリール基 (例えば、フェニルまたはチアゾリル) である) 。

【 0 0 5 5 】

本発明の任意の態様の更なる実施形態において、本開示は更に、以下のような化合物に関する :

40

1 . 1 化合物 1 (式中、R¹ は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、チオ、アミノ、C₁~6-アルキル、C₁~6-アルキルオキシから選択され、ここで、前記アルキルまたはアルキルオキシは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、チオまたはアミノから選択される 1 つまたはそれ以上 (例えば、1、2 または 3 つ) の基で場合により置換されている) ;

1 . 2 化合物 1 (式中、R¹ は、水素、ハロゲン、C₁~6-アルキル、C₁~6-アルキルオキシから選択され、ここで、前記アルキルまたはアルキルオキシは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、チオまたはアミノから選択される 1 つまたはそれ以上 (例えば、1、2 または 3 つ) の基で場合により置換されている) ;

50

- 1.3 化合物1 (式中、 R^1 は、水素、ハロゲン、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルキルオキシから選択され、ここで、前記アルキルまたはアルキルオキシは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、チオまたはアミノから選択される1つまたはそれ以上(例えば、1、2または3つ)の基で場合により置換されている) ;
- 1.4 化合物1 (式中、 R^1 は、水素、ハロゲン、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルキルオキシから選択され、ここで、前記アルキルまたはアルキルオキシは、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、チオまたはアミノから選択される1つまたはそれ以上(例えば、1、2もしくは3つ、または1もしくは2つ)の基で場合により置換されている) ;
- 1.5 化合物1 (式中、 R^1 は、水素、ハロゲン、および C_{1-4} -アルキルから選択され、ここで、前記アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシ、チオまたはアミノから選択される1つまたはそれ以上(例えば、1または2つ)の基で場合により置換されている) ; 10
- 1.6 化合物1 (式中、 R^1 は、水素、フッ素、メチルおよびエチルから選択され、ここで、前記メチルまたはエチルは、ハロゲン、ヒドロキシ、チオまたはアミノから選択される1または2つの基で場合により置換されている) ;
- 1.7 化合物1 (式中、 R^1 は、水素およびメチルから選択され、ここで、前記メチルは、1または2つのハロゲンで場合により置換されている) ;
- 1.8 化合物1 (式中、 R^1 は水素である) ;
- 1.9 化合物1、または1.1~1.8のいずれか (式中、 R^1 は、キヌクリジン部分の窒素原子に結合していない) ;
- 1.10 化合物1、または1.1~1.9のいずれか (式中、 R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、1つまたはそれ以上(例えば1、2または3つ)のハロゲンによって場合により置換された C_{1-3} -アルキルである) ; 20
- 1.11 化合物1.11 (式中、 R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、1または2つのハロゲンによって場合により置換されたメチルまたはエチルである) ;
- 1.12 化合物1.11 (式中、 R^2 および R^3 は、1つまたはそれ以上のフッ素、例えば、1、2または4つのフッ素によって場合により置換されたメチルおよびエチルからそれぞれ独立して選択される) ;
- 1.13 化合物1.11 (式中、 R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、0、1、2または3つのフッ素で置換されたメチルである) ;
- 1.14 化合物1.11 (式中、 R^2 および R^3 はそれぞれ、メチルまたはトリフルオロメチルである) ; 30
- 1.15 化合物1.11 (R^2 および R^3 はそれぞれメチルである) ;
- 1.16 化合物1、または1.1~1.9のいずれか (式中、 R^2 および R^3 は、1つまたはそれ以上(例えば1または2つ)のハロゲンによって場合により置換されたシクロプロピルまたはシクロプロピル基を一緒に形成している) ;
- 1.17 化合物1.16 (式中、 R^2 および R^3 は、シクロプロピル基を一緒に形成している) ;
- 1.18 化合物1または1.1~1.9のいずれか (式中、 R^2 および R^3 はそれぞれメチルであるか、または R^2 および R^3 は、シクロプロピル基を一緒に形成している) ;
- 1.19 化合物1、または1.1~1.9のいずれか (式中、 R^4 、 R^5 および R^6 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} -アルキル、および C_{1-6} -アルキルオキシからそれぞれ独立して選択され、ここで、前記アルキルまたはアルキルオキシは、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、および C_{1-6} -アルキルオキシから選択される1つまたはそれ以上(例えば1、2または3つ)の基によって場合により置換されている) ; 40
- 1.20 化合物1、または1.1~1.9のいずれか (式中、 R^4 、 R^5 および R^6 は、水素、ハロゲン、 C_{1-3} -アルキル、および C_{1-3} -アルキルオキシからそれぞれ独立して選択され、ここで、前記アルキルまたはアルキルオキシは、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、および C_{1-3} -アルキルオキシから選択される1つまたはそれ以上(例えば1、2または3つ)の基によって場合により置換されている) ;
- 1.21 化合物1.19 (式中、 R^4 、 R^5 および R^6 は、水素、ハロゲン、 C_{1-3} - 50

アルキル、および C_{1-3} -アルキルオキシからそれぞれ独立して選択され、ここで、前記アルキルまたはアルキルオキシは、ハロゲン、シアノ、および C_{1-3} -アルキルオキシから選択される1つまたはそれ以上（例えば1、2または3つ）の基によって場合により置換されている）；

1.22 化合物 1.19（式中、 R^4 、 R^5 および R^6 は、水素、ハロゲン、 C_{1-3} -アルキル、および C_{1-3} -アルキルオキシからそれぞれ独立して選択され、ここで、前記アルキルまたはアルキルオキシは、ハロゲンおよび C_{1-3} -アルキルオキシから選択される1つまたはそれ以上（例えば1、2または3つ）の基によって場合により置換されている）；

1.23 化合物 1.19（式中、 R^4 、 R^5 および R^6 は、ハロゲン、 C_{1-3} -アルキル、および C_{1-3} -アルキルオキシからそれぞれ独立して選択され、ここで、前記アルキルまたはアルキルオキシは、ハロゲンおよび C_{1-3} -アルキルオキシから選択される1つまたはそれ以上（例えば1、2または3つ）の基によって場合により置換されている）

10

1.24 化合物 1、または 1.19 ~ 1.23 のいずれか（ R^4 は、水素、ハロゲン、 C_{1-3} -アルキル、および C_{1-3} -アルキルオキシから選択され、ここで、前記アルキルまたはアルキルオキシは、ハロゲンおよび C_{1-3} -アルキルオキシから選択される1つまたはそれ以上（例えば1、2または3つ）の基によって場合により置換されている）；

1.25 化合物 1.24（ R^4 は、ハロゲン（例えば、フッ素）、 C_{1-3} -アルキル（例えば、メチル）、および C_{1-3} -アルキルオキシ（例えば、メトキシまたはエトキシ）から選択され、ここで、前記アルキルまたはアルキルオキシは、ハロゲンおよび C_{1-3} -アルキルオキシ（例えば、メトキシまたはエトキシ）から選択される1つまたはそれ以上（例えば1、2または3つ）の基によって場合により置換されている）；

20

1.26 化合物 1.26（ R^4 は、ハロゲン（例えば、フッ素）および C_{1-3} -アルキルオキシ（例えば、メトキシまたはエトキシ）から選択され、ここで、前記アルキルオキシは、ハロゲンおよび C_{1-3} -アルキルオキシ（例えば、メトキシまたはエトキシ）から選択される1つまたはそれ以上（例えば1、2または3つ）の基によって場合により置換されている）；

1.27 化合物 1.26（ R^4 は、フッ素、またはハロゲンおよび C_{1-3} -アルキルオキシ（例えば、メトキシ）から選択される1つもしくはそれ以上（例えば1、2もしくは3つ）の基によって場合により置換された C_{1-3} -アルキルオキシ（例えば、エトキシ）である）；

30

1.28 化合物 1.26（式中、 R^4 は、フッ素、または1つもしくはそれ以上（例えば1、2もしくは3つ）の C_{1-3} -アルキルオキシ（例えば、メトキシ）によって場合により置換されたエトキシである）；

1.29 化合物 1、または 1.19 ~ 1.28 のいずれか（式中、 R^6 は水素である）；

1.30 化合物 1、または 1.19 ~ 1.28 のいずれか（式中、 R^5 および R^6 はそれぞれ水素である）；

1.31 化合物 1、または 1.19 ~ 1.28 のいずれか（ R^5 および R^6 はそれぞれ、水素であり、 R^4 は、フッ素、またはハロゲンおよび C_{1-3} -アルキルオキシ（例えば、メトキシ）から選択される1つもしくはそれ以上（例えば1、2もしくは3つ）の基によって場合により置換された C_{1-3} -アルキルオキシ（例えば、エトキシ）である）；

40

1.32 化合物 1.31（式中、 R^5 および R^6 はそれぞれ水素であり、 R^4 は、フッ素、または1つもしくはそれ以上（例えば1、2もしくは3つ）の C_{1-3} -アルキルオキシ（例えば、メトキシ）によって場合により置換されたエトキシである）；

1.33 化合物 1.32（式中、 R^5 および R^6 はそれぞれ水素であり、 R^4 は、フッ素、またはメトキシ（例えば、2-メトキシエトキシ）で置換されたエトキシである）；

1.34 化合物 1.32（式中、 R^4 は、フッ素または2-メトキシエトキシである）；

1.35 化合物 1、または 1.1 から 1.34 のいずれか（式中、 R^4 、 R^5 および R^6 のうち少なくとも1つは水素ではない）；

1.36 化合物 1、または 1.1 ~ 1.35 のいずれか（式中、 R^6 は水素であり、 R^4

50

および R⁵ は、それらが結合しているフェニル環の 2、4 または 6 位に（すなわち、A 置換基に対してオルトまたはパラで）位置する）；

1.37 化合物 1、または 1.1 ~ 1.35 のいずれか（式中、R⁶ は水素であり、R⁴ および R⁵ は、それらが結合しているフェニル環の、2 および 3 位に（すなわち、隣接するオルトおよびメタで）、3 および 4 位に（すなわち、隣接するメタおよびパラで）、または 3 および 5 位に（すなわち、メタで）独立して位置する（A 置換基に対して））；

1.38 化合物 1、または 1.1 ~ 1.35 のいずれか（式中、R⁶ は水素であり、R⁴ および R⁵ は、それらが結合しているフェニル環の 3 および 5 位に（すなわち、メタで）位置する（A 置換基に対して））；

1.39 化合物 1、または 1.1 ~ 1.35 のいずれか（式中、R⁵ および R⁶ は水素であり、R⁴ は、それが結合しているフェニル環の 2、3 または 4 位に（例えば、A 置換基に対してオルト、メタまたはパラで）位置する）；

1.40 化合物 1、または 1.1 ~ 1.35 のいずれか（式中、R⁵ および R⁶ は水素であり、R⁴ は、それが結合しているフェニル環の 2 または 4 位に（例えば、A 置換基に対してオルトまたはパラで）位置する）；

1.41 化合物 1、または 1.1 ~ 1.35 のいずれか（式中、R⁵ および R⁶ は水素であり、R⁴ は、それが結合しているフェニル環の 4 位に（例えば、A 置換基に対してパラで）位置する）；

1.42 化合物 1、または 1.1 ~ 1.35 のいずれか（式中、R⁴、R⁵ および R⁶ はいずれも水素ではなく、各 R⁴、R⁵ および R⁶ は、それらが結合しているフェニル環の 2、4 または 6 位に（すなわち、A 置換基に対してオルトまたはパラで）独立して位置する）；

1.43 化合物 1、または 1.1 ~ 1.42 のいずれか（式中、R⁴ は、それが結合しているフェニル環の 4 位に（すなわち、A 置換基に対してパラで）位置する）；

1.44 化合物 1、または 1.1 ~ 1.43 のいずれか（式中、A は、6 員アリアル基、5 員ヘテロアリアル基（例えば、N、O および S から選択されるヘテロアリアル環に 1、2 または 3 つのヘテロ原子を含む）、または 6 員ヘテロアリアル基（例えば、ヘテロアリアル環に 1、2 または 3 つの窒素原子を含む）である）；

1.45 化合物 1.44（式中、A は、6 員アリアル基または 5 員ヘテロアリアル基（例えば、N、O および S から選択されるヘテロアリアル環に 1、2 または 3 つのヘテロ原子を含む）であり、場合により、5 員ヘテロアリアル基は、N および S から選択される 1 または 2 つのヘテロ原子（例えば、1 つの N および / または 1 つの S）を含む）；

1.46 化合物 1.44 または 1.45（式中、A は、フェニル、フリル、チエニル、チアゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピロリル、トリアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリルおよびチアジアゾリルからなる群から選択される）；

1.47 化合物 1.46（式中、A は、フェニル、チエニル、チアゾリル、ピロリル、およびイミダゾリルからなる群から選択される）；

1.48 化合物 1.46（式中、A は、フェニルおよびチアゾリル、例えば、2 - チアゾール - 4 - イルまたは 4 - チアゾール - 2 - イルからなる群から選択される）；

1.49 化合物 1、または 1.1 ~ 1.48 のいずれか（式中、A は置換されていない）

1.50 化合物 1、または 1.1 ~ 1.48 のいずれか（式中、A は、ハロゲン、ヒドロキシ、チオ、アミノ、ニトロ、C₁ ~ 6 アルコキシおよび C₁ ~ 6 アルキル（例えば、メチル）から独立して選択される 1 つまたはそれ以上（例えば、1、2 または 3 つ）の基で置換されている）；

1.51 化合物 1.50（式中、A は、1 つのハロゲン（例えば、フッ素）、または C₁ ~ 6 アルキル（例えば、メチル）で置換されたチアゾリルである）；

1.52 化合物 1.50（式中、A は、ハロゲン（例えば、フッ素）および C₁ ~ 6 アルキル（例えば、メチル）から独立して選択される 1、2 または 3 つの基で置換されたフェニルである）；

10

20

30

40

50

1.53 化合物 1.52 (式中、A は、1 または 2 つのフッ素またはメチル基で置換されたフェニルである) ;

1.54 化合物 1、または 1.1 ~ 1.53 のいずれか (式中、A 置換基に結合している 2 つの基 (すなわち、フェニル環 (- (C₆H₂R⁴R⁵R⁶)) および - C (R²R³) - 基) は、互いに 1, 2、1, 3 または 1, 4 の関係で (すなわち、オルト、メタ、またはパラで) 位置する) ;

1.55 化合物 1.54 (式中、A 置換基に結合している 2 つの基は、互いに 1, 3 の関係で (すなわち、メタで) 位置する) ;

1.56 化合物 1.54 (式中、A 置換基に結合している 2 つの基は、互いに 1, 4 の関係で (すなわち、パラで) 位置する) ;

1.57 化合物 1.54 から 1.56 のいずれか (式中、A 置換基は、5 員ヘテロアリアル基であり、A 置換基に結合している 2 つの基 (すなわち、フェニル環 (- (C₆H₂R⁴R⁵R⁶)) または t h e - C (R²R³) - 基) のうちの少なくとも 1 つは、ヘテロアリアル環の炭素原子に結合しており、場合によりそのような基の両方は、ヘテロアリアル環の炭素原子に結合している) ;

【 0 0 5 6 】

1.58 化合物 1、または 1.1 ~ 1.57 のいずれか (式中、式 I の化合物は、以下の構造のうちのいずれかまたはそれ以上によって表してもよい) :

10

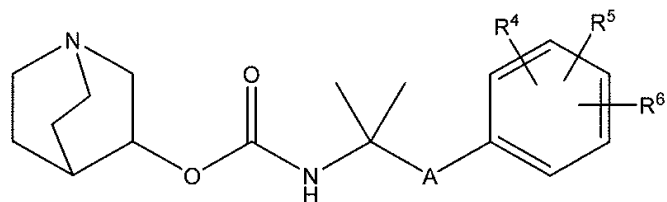
20

30

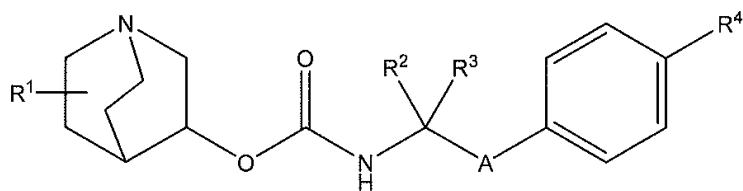
40

50

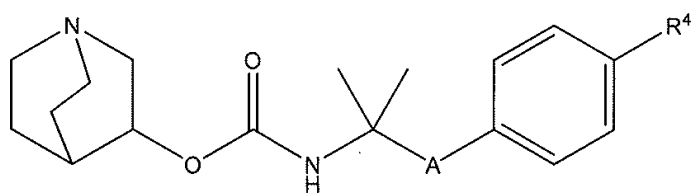
【化 3】



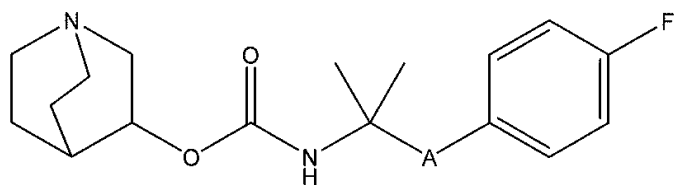
(II);



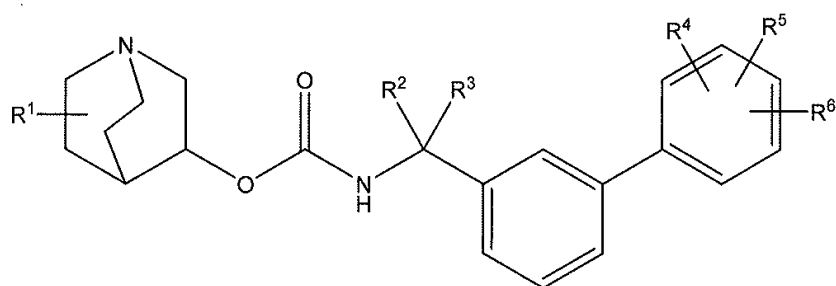
(III);



(IV);



(V);



(VI);

10

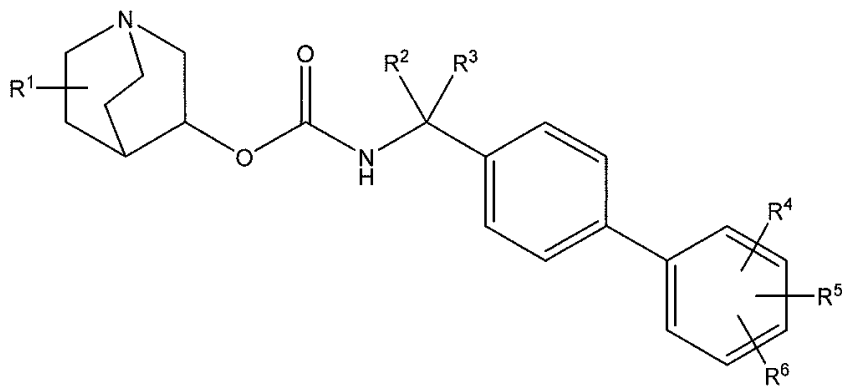
20

30

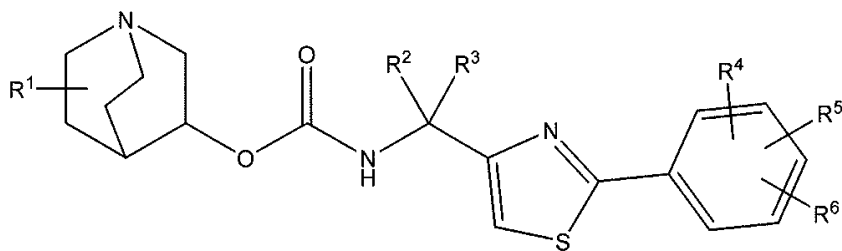
40

50

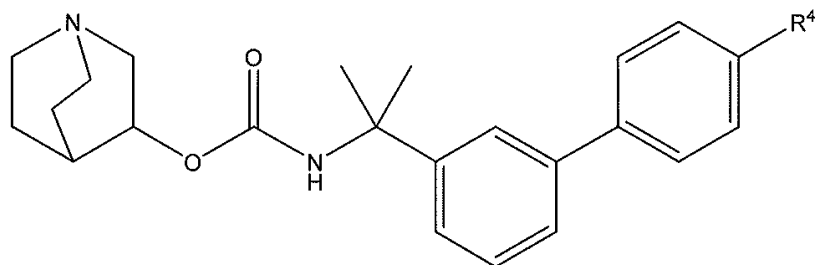
【化 4】



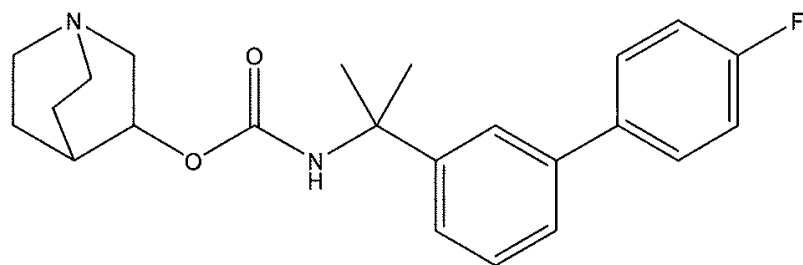
(VII);



(VIII);



(IX);



(X);

10

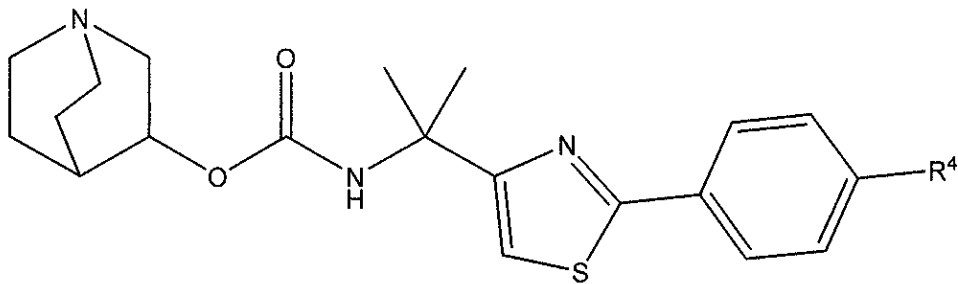
20

30

40

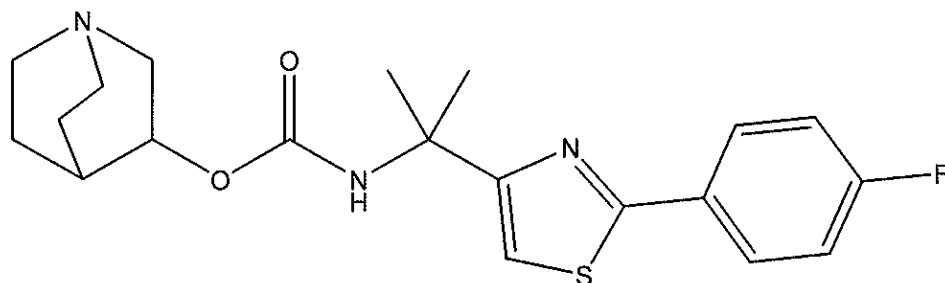
50

【化5】



(XI);

10



(XII);

20

【0057】

1.59 化合物1、または1.1~1.58のいずれか(式中、式Iの化合物、または式IIからXIIのいずれかは、(S)立体配置を有する)；

1.60 化合物1、または1.1~1.58のいずれか(式中、式Iの化合物、または式IIからXIIのいずれかは、(R)立体配置を有する)；

1.61 化合物1、または1.1~1.60のいずれか(式中、式Iの化合物、または式IIからXIIのいずれかは、少なくとも90%、例えば、少なくとも92%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%または99.9%のエナンチオマー過剰(例えば、(S)立体配置の)を有する)；

30

1.62 化合物1、または1.1~1.58のいずれか(式中、式Iの化合物、または式IIからXIIのいずれかは、ラセミ体(すなわち、およそ50:50比率のエナンチオマー)であるか、またはいくつかの他の比率(例えば、50:50未満または50:50超)のエナンチオマー混合物である)；

【0058】

1.63 化合物1、または1.1~1.62のいずれか(式中、式Iの化合物は、以下の表からなる群から選択される)；

40

50

【表 1 - 1】

化合物 番号	化合物
1	キヌクリジン-3-イル(2-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン-2-イル)カルバメート
2	(S)-キヌクリジン-3-イル(2-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート
3	(S)-キヌクリジン-3-イル(2-(4'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート
4	1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル[2-(ビフェニル-3-イル)プロパン-2-イル]カルバメート
5	(S)-キヌクリジン-3-イル2-(ビフェニル-4-イル)プロパン-2-イルカルバメート
6	キヌクリジン-3-イル1-(ビフェニル-4-イル)シクロプロピルカルバメート
7	(S)-キヌクリジン-3-イル1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)シクロプロピルカルバメート
8	(S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル[1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)シクロプロピル]カルバメート
9	1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル[1-(4'-メトキシビフェニル-4-イル)シクロプロピル]カルバメート
10	キヌクリジン-3-イル2-(5-(4-フルオロフェニル)チオフェン-3-イル)プロパン-2-イルカルバメート
11	(S)-キヌクリジン-3-イル2-(3-(4-フルオロフェニル)イソチアゾール-5-イル)プロパン-2-イルカルバメート
12	(S)-キヌクリジン-3-イル2-(4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)プロパン-2-イルカルバメート
13	キヌクリジン-3-イル(2-(4'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート
14	(S)-キヌクリジン-3-イル(2-(3'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート
15	キヌクリジン-3-イル(2-(4'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン-2-イル)カルバメート
16	キヌクリジン-3-イル(2-(4'-(3-メトキシプロポキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

化合物 番号	化合物
17	キヌクリジン-3-イル(2-(4'-(ヒドロキシメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート
18	キヌクリジン-3-イル(2-(4'-(2-ヒドロキシエチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート
19	キヌクリジン-3-イル(2-(2-(4-(3-メトキシプロポキシ)フェニル)チアゾール-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート
20	キヌクリジン-3-イル(2-(2-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)チアゾール-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート
21	キヌクリジン-3-イル(2-(5-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ピリジン-2-イル)プロパン-2-イル)カルバメート
22	キヌクリジン-3-イル(2-(4'-(3-シアノプロポキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート
23	キヌクリジン-3-イル(2-(4'-(シアノメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート

10

20

【 0 0 5 9 】

1.64 化合物 1、または 1.1 ~ 1.63 のいずれか（式中、化合物は、キヌクリジン-3-イル(2-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン-2-イル)カルバメート、(S)-キヌクリジン-3-イル(2-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート、および(S)-キヌクリジン-3-イル(2-(4'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメートから選択される)；

30

1.65 化合物 1、または 1.1 ~ 1.63 のいずれか（式中、化合物はキヌクリジン-3-イル(2-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン-2-イル)カルバメートである)；

1.66 化合物 1 または 1.1 ~ 1.63 のいずれか（式中、化合物は、キヌクリジン-3-イル(2-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメートである)；

1.67 化合物 1、または 1.1 ~ 1.66 のいずれか（式中、式 I の化合物、または II から XII のいずれかは、遊離塩基の形態である)；

1.68 化合物 1、または 1.1 ~ 1.66 のいずれか（式中、式 I の化合物、または II から XII のいずれかは、薬学的に許容される塩の形態である)；

40

1.69 化合物 1.68（式中、前記塩の形態は酸付加塩の形態である)；

1.70 化合物 1.69（式中、前記酸付加塩の形態は、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、重酒石酸塩、コハク酸、ヒドロキシコハク酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、サッカリン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、およびパモ酸塩から選択される塩である)；

1.71 化合物 1.70（式中、酸付加塩の形態は、塩酸塩、ヒドロキシコハク酸塩（例えば、2-ヒドロキシコハク酸塩）、およびリンゴ酸塩から選択される)；

1.72 化合物 1.68（式中、前記塩の形態は、塩基付加塩の形態である)；

50

1.73 化合物1、または1.1~1.72のいずれか(式中、化合物は、リンゴ酸塩の形態の(S)-キヌクリジン-3-イル(2-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメートである)；

1.74 化合物1、または1.1~1.73のいずれか(式中、式Iの化合物、またはIIからXIIのいずれかは、本明細書において記載するプロドラッグの形態である)；

1.75 化合物1、または1.1~1.74のいずれか(式中、式Iの化合物、またはIIからXIIのいずれかは、水和物、溶媒和物および/または多形の形態である)。

【0060】

塩

ここで開示される化合物、例えば、化合物1または1.1から1.75のいずれかは本質的に塩基性であり、さまざまな無機および/または有機酸とさまざまな異なる塩を一般的に形成することができる。そのような塩は、動物およびヒトに投与するために一般的に薬学的に許容されるが、薬学的に許容されない塩として化合物を反応混合物から最初に単離し、次いで、アルカリ試薬で処置することによって後者を遊離塩基化合物に変換して単に戻し、その後、遊離塩基を薬学的に許容される酸付加物塩に変換することが実際に望ましいことが多い。塩基化合物の酸付加塩は、従来技術を使用して、例えば、塩基化合物と実質的に等量の選択された無機または有機酸とを、水性溶媒媒体中で、または例えば、メタノールもしくはエタノールのような好適な有機溶媒中で処置することによって容易に調製してもよい。溶媒を注意深く蒸発させた場合、所望の固体塩が得られる。ここで開示される化合物は正電荷であり、例えば第四級アンモニウムを含み、さまざまな無機および/または有機酸の陰イオン性構成成分とも塩を形成することができる。

【0061】

キヌクリジン化合物の薬学的に許容される塩を調製するために使用してもよい酸は、非毒性酸付加塩、例えば薬理学的に許容されるアニオンを含む塩、例えば、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、硫酸塩または重硫酸塩、リン酸塩または酸性リン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩または酸性クエン酸塩、酒石酸塩または重酒石酸塩、コハク酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、サッカリン酸塩、安息香酸塩、メタンシルホン酸塩およびパモ酸塩[すなわち、1,1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエート)]塩を形成することができるものである。

【0062】

本質的に酸性であるここで開示する化合物、例えば、チオール部分を含む化合物は、さまざまな無機および/または有機塩基とさまざまな異なる塩を一般的に形成することができる。そのような塩は、動物およびヒトに投与するために一般的に薬学的に許容されるが、化合物を反応混合物から薬学的に許容されない塩として最初に単離し、次いで酸性試薬で処置することによって後者を遊離酸化合物に変換して単に戻し、その後遊離酸を薬学的に許容される塩基付加塩に変換することが実際に望ましいことが多い。これらの塩基付加塩は、従来技術を使用して、例えば、対応する酸性化合物を、所望の薬理学的に許容されるカチオンを含む水溶液で処置し、次いで、得られた溶液を、例えば減圧下で乾燥するまで蒸発させることによって容易に調製してもよい。あるいは、これらは、酸性化合物の低級アルカノール溶液と、所望のアルカリ金属アルコキシドとを一緒に混合し、次いで前述と同じ様式で得られた溶液を蒸発乾固させることによって調製してもよい。いずれの場合も、化学量論の量の試薬を、反応を完全に行い、所望の固体塩の生成物の収率を最大にすることを確実にするために用いてもよい。

【0063】

キヌクリジン化合物の薬学的に許容される塩基付加塩を調製するために使用してもよい塩基は、非毒性塩基付加塩、例えば、薬理学的に許容されるカチオン、例えば、アルカリ金属カチオン(例えばカリウムおよびナトリウム)、アルカリ土類金属カチオン(例えばカルシウムおよびマグネシウム)を含む塩、アンモニウムまたは他の水溶性アミン、例えば、N-メチルグルカミン(メグルミン)、低級アルカノールアンモニウム、および他の有機アミン塩基の付加塩を形成することができるものである。

【 0 0 6 4 】

1つの実施形態において、薬学的に許容される塩はコハク酸塩である。別の実施形態において、薬学的に許容される塩は2 - ヒドロキシコハク酸塩、例えば (S) - 2 - ヒドロキシコハク酸塩である。別の実施形態において、薬学的に許容される塩は塩酸塩 (すなわち、 H C l との塩) である。別の実施形態において、薬学的に許容される塩はリンゴ酸塩である。

【 0 0 6 5 】

プロドラッグ

本開示は、化合物 1 および 1 . 1 から 1 . 7 5 のプロドラッグを更に包含する。本明細書において開示する薬学的に許容されるプロドラッグは、本明細書において記載するキヌクリジン化合物に *i n v i v o* で変換することができる、キヌクリジン化合物の誘導体である。プロドラッグは、それ自体がいくつかの活性を有する場合があり、例えば、生理学的条件下で加溶媒分解をまたは酵素分解を受けた場合に、*i n v i v o* で薬学的に活性になる。本明細書において記載する化合物のプロドラッグを調製するための方法は、本開示に基づいて当業者であれば明らかであろう。

10

【 0 0 6 6 】

1つの実施形態において、キヌクリジン化合物のカルバメート部分は改変されている。例えば、キヌクリジン化合物のカルバメート部分は、水および/または1つまたは2つの脂肪族アルコールを添加することによって改変してもよい。この場合、カルバメート部分の炭素 - 酸素二重結合は、ヘミアセタールまたはアセタール官能性と考えられ得るものを採用する。1つの実施形態において、キヌクリジン化合物のカルバメート部分は、脂肪族ジオール、例えば 1 , 2 - エタンジオールを添加することによって改変してもよい。

20

【 0 0 6 7 】

1つの実施形態において、キヌクリジン化合物におけるヒドロキシ、チオまたはアミノ基のうちの1つまたはそれ以上は改変されている。例えば、キヌクリジン化合物におけるヒドロキシ、チオおよび/またはアミノ基のうちの1つまたはそれ以上は、酸誘導体、例えばエステル、チオエステル (またはチオールエステル) および/またはアミドを形成するために改変してもよい。酸誘導体は、例えば、1つまたはそれ以上のヒドロキシ、チオまたはアミノ基を含むキヌクリジン化合物とセチル化剤とを反応させることによって形成してもよい。アセチル化剤の例としては、無水物、例えば無水酢酸、酸塩化物、例えば塩化ベンジル、およびピカルボネート、例えばジ - *t e r t* - ブチルジカルボネートがある。

30

【 0 0 6 8 】

立体化学

本開示は、化合物 1 および 1 . 1 から 1 . 7 5 の立体異性体および立体異性体の混合物を更に包含する。立体異性体 (例えば、シスおよびトランス異性体) およびここで開示する化合物の全ての光学異性体 (例えば、R - および S - エナンチオマー)、ならびにそのような異性体のラセミ、ジアステレオマーおよび他の混合物は本開示の範囲内である。

【 0 0 6 9 】

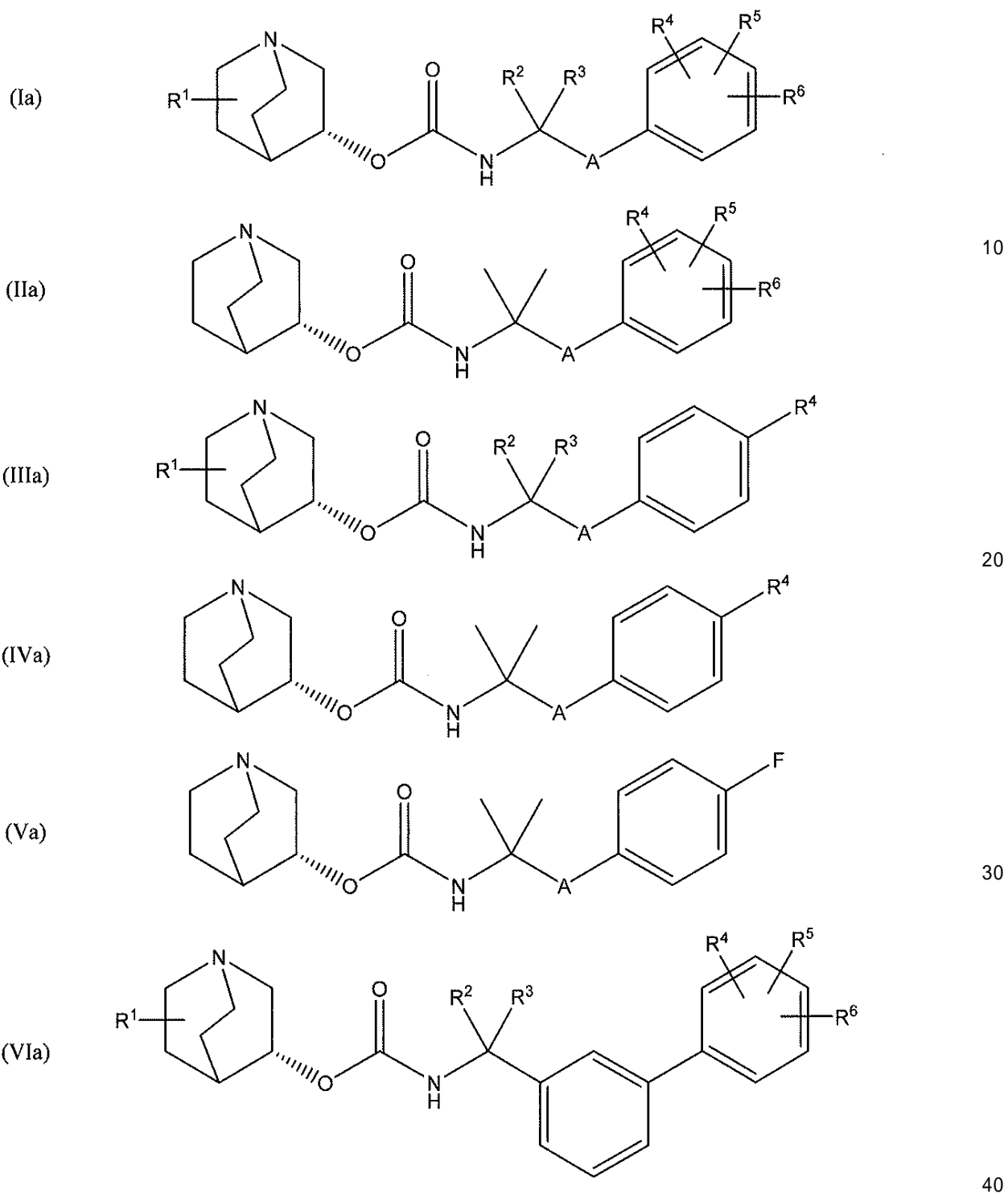
1つの実施形態において、本明細書において定義するキヌクリジン化合物のキヌクリジン - 3 - イル基は R - 立体配置を有する。したがって、キヌクリジン化合物は、式 (I a) から (X I I a) の化合物、ならびにこれらの薬学的に許容される塩およびプロドラッグからなる群から選択してもよい：

40

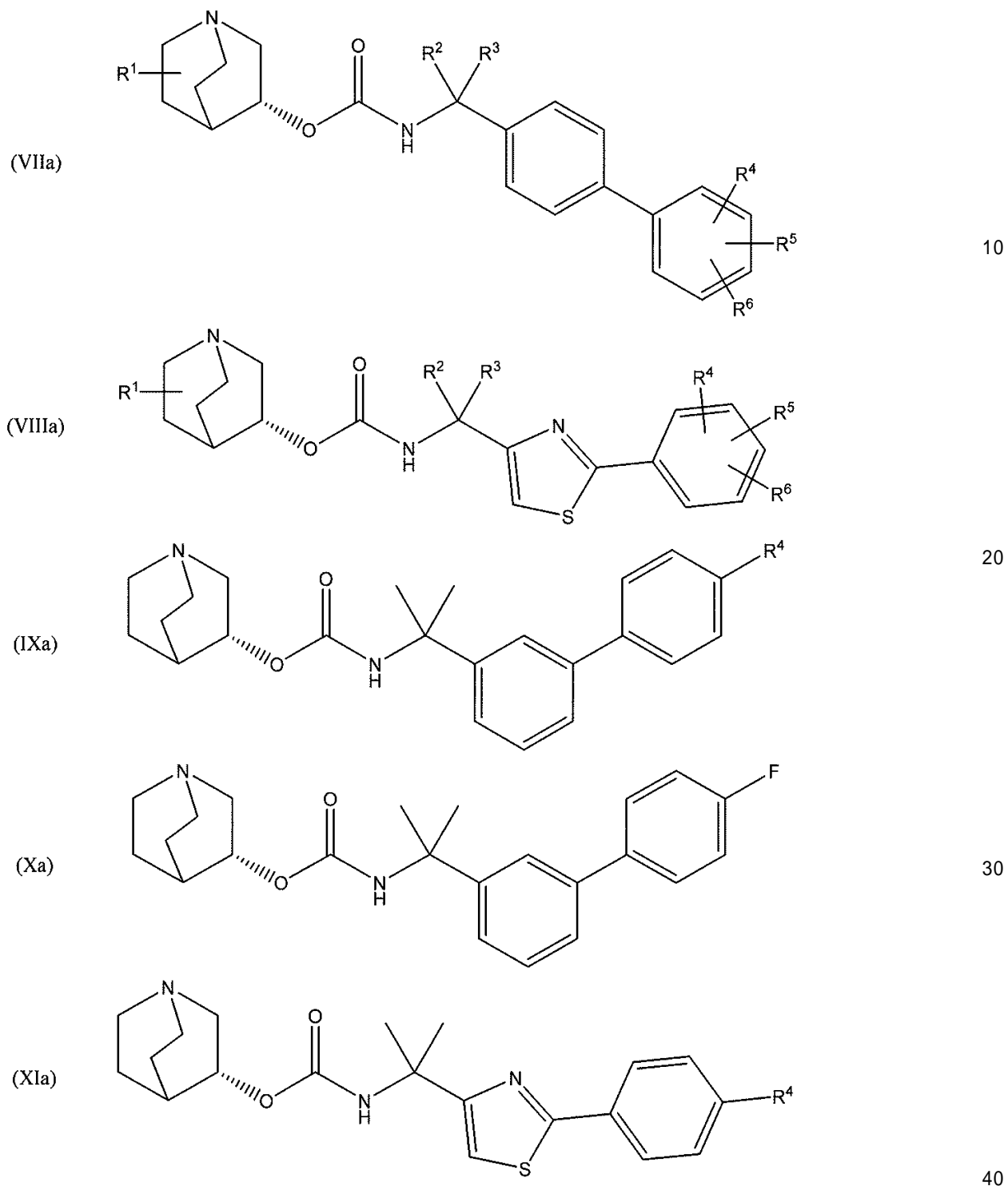
【 0 0 7 0 】

50

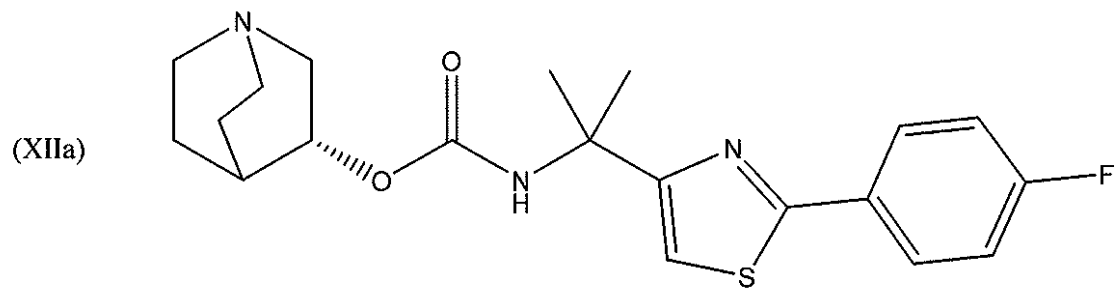
【化 6】



【化 7】



【化 8】



10

【 0 0 7 1 】

別の実施形態において、本明細書において定義するキヌクリジン化合物のキヌクリジン-3-イル基はS-立体配置を有する。したがって、キヌクリジン化合物は、式(I b)から(X I I b)の化合物、ならびにこれらの薬学的に許容される塩およびプロドラッグからなる群から選択してもよい：

【 0 0 7 2 】

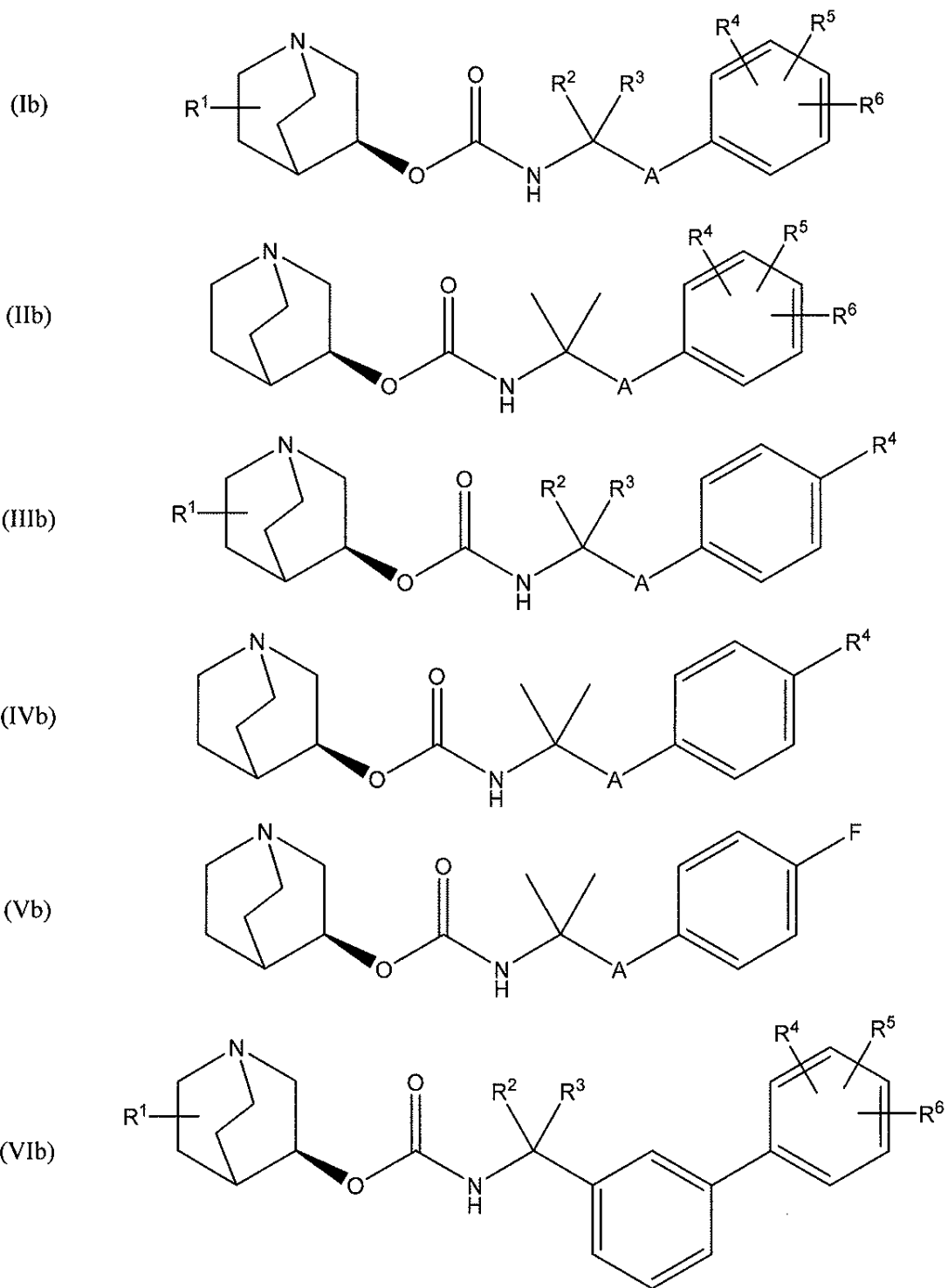
20

30

40

50

【化 9】



10

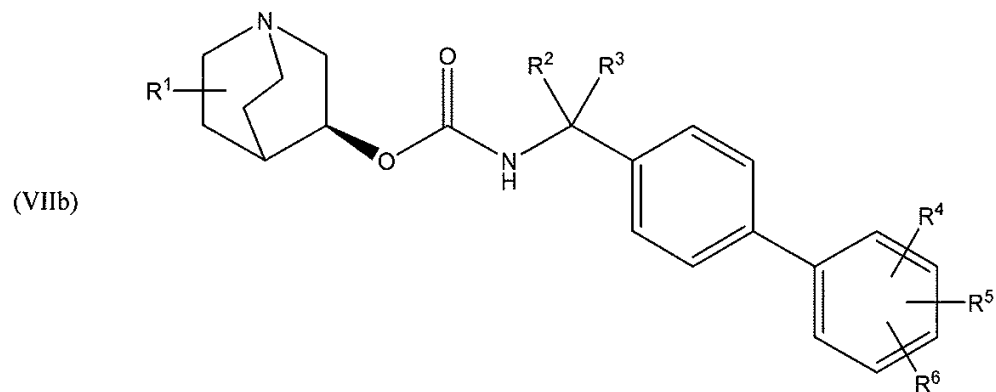
20

30

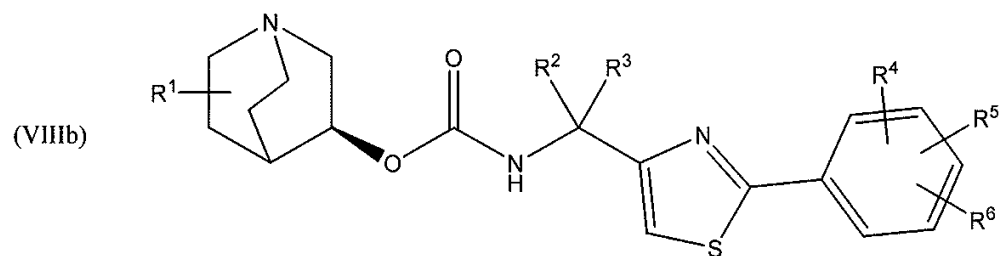
40

50

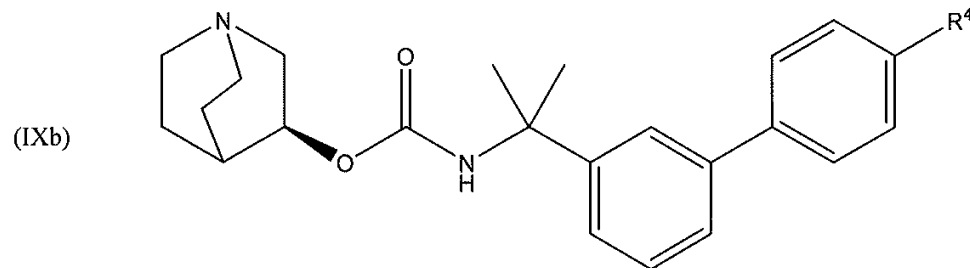
【化 1 0】



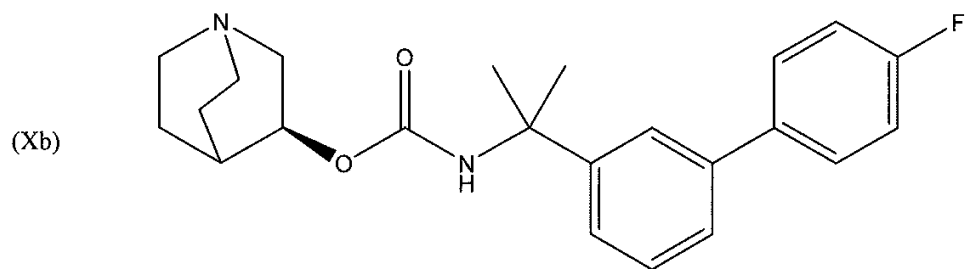
10



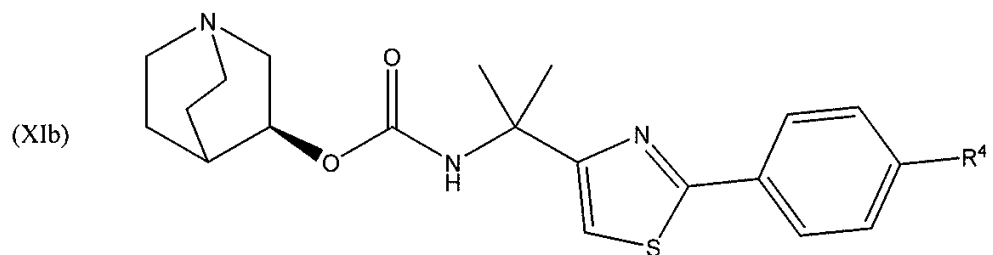
20



30

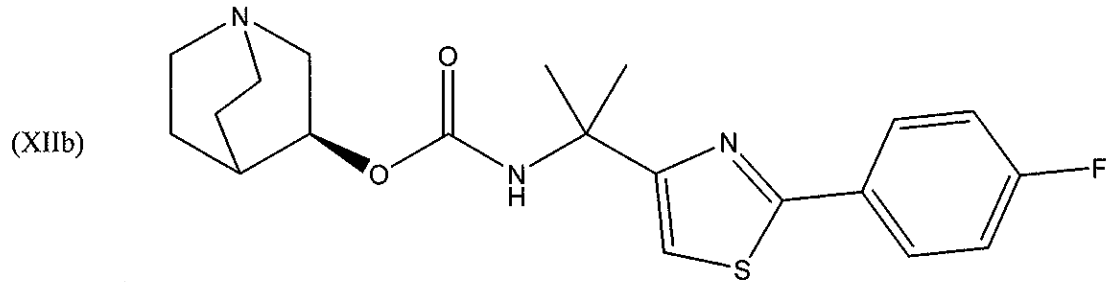


40



50

【化 1 1】



10

【0073】

1つの実施形態において、キヌクリジン化合物は、式(Xb)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグである。別の実施形態において、キヌクリジン化合物は、式(XIIb)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグである。

【0074】

1つの実施形態において、本明細書において定義するキヌクリジン化合物のキヌクリジン-3-イル基は、R-およびS-立体配置を有する異性体の混合物で存在する。例えば、キヌクリジン化合物は、式(Ia)および(Ib)、(IIa)および(IIb)、(IIIa)および(IIIb)、(IVa)および(IVb)、(Va)および(Vb)、(VIa)および(VIb)、(VIIa)および(VIIb)、(VIIIa)および(VIIIb)、(IXa)および(IXb)、(Xa)および(Xb)、(XIa)および(XIb)、ならびに(XIIa)および(XIIb)の化合物、ならびにこれらの薬学的に許容される塩およびプロドラッグからなる群から選択される化合物の混合物であってもよい。1つの実施形態において、キヌクリジン化合物はラセミ混合物として存在し、例えば、キヌクリジン-3-イル基のR-およびS-異性体はほぼ等量で存在する。別の実施形態において、キヌクリジン化合物は、R-およびS-立体配置を有する異性体の混合物として存在し、R-およびS-異性体は異なる量で存在する。1つの実施形態において、S-異性体は、少なくとも約5%、10%、25%、40%、70%、80%、90%、95%、97%、98%または99%、例えば、約100%のエナンチオマー過剰で存在する。別の実施形態において、R-異性体は、少なくとも約5%、10%、25%、40%、70%、80%、90%、95%、97%、98%または99%、例えば、約100%のエナンチオマー過剰で存在する。

20

30

【0075】

エナンチオ富化および/またはエナンチオ純粋キヌクリジン化合物を調製するための方法は、本開示に基づいて当業者であれば明らかであろう。

【0076】

ここで開示する化合物は、エノールおよびイミン形態ならびにケトおよびエナミン形態を含むいくつかの互変異性体、ならびに幾何異性体、ならびにこれらの混合物で存在してもよい。互変異性体は、溶液中で互変異性体のセットの混合物として存在する。固体形態では、通常1つの互変異性体が優勢である。1つの互変異性体を記載する場合があるにしても、全ての互変異性体が本開示の範囲内である。

40

【0077】

アトロプ異性体も本開示の範囲内である。アトロプ異性体は、回転が制限された異性体に分解することができる化合物を指す。

【0078】

他の形態

本開示は、化合物1および1.1から1.75の水和物、溶媒和物および多形を更に包含する。本明細書において記載するキヌクリジン化合物の薬学的に許容される水和物、溶

50

媒和物、および多形は本開示の範囲内である。本明細書において記載するキヌクリジン化合物は、非結晶質形態および/または1つもしくはそれ以上の結晶形態であってもよい。

【0079】

同位体標識化合物も本開示の範囲内である。本明細書において使用する場合、「同位体標識化合物」は、本明細書においてそれぞれ記載する医薬塩およびそのプロドラッグを含むここで開示する化合物であって、1つまたはそれ以上の原子は、自然界で認められる原子質量または質量数と通常異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられている化合物を指す。ここで開示する化合物に組み込んでよい同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体、例えばそれぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、および ^{36}Cl がある。

【0080】

医学的適応

本明細書において記載するキヌクリジン化合物、およびそれを含む医薬組成物は、治療法、特に、対象における繊毛病の治療的処置において有用である。本明細書において記載する方法に従って処置することになる対象としては、脊椎動物、例えば哺乳動物がある。特定の実施形態において、哺乳動物はヒト患者である。

【0081】

第1の態様において、本発明は、それを必要とする対象において繊毛病を処置するための方法(方法1)であって、本明細書において記載する有効量のキヌクリジン化合物、例えば、式Iによる化合物またはII~XII、Ia~XIIaもしくはIb~XIIbのいずれか、または化合物1もしくは1.1から1.75のいずれかを対象に投与することを含む方法を提供する。対象において繊毛病を処置する方法において使用するための、例えば、方法1または1.1~1.62において使用するための、本明細書において記載するキヌクリジン化合物、例えば、式IまたはII~XIIIIa~XIIIIaもしくはIb~XIIIIbのいずれか、または化合物1もしくは1.1から1.75のいずれかによる化合物も提供する。対象において繊毛病を処置する方法において使用するための医薬の製造における、例えば、方法1または1.1~1.62のいずれかにおいて使用するための医薬の製造における、本明細書において記載するキヌクリジン化合物、例えば、式IまたはII~XII、Ia~XIIaもしくはIb~XIIbのいずれか、または化合物1または1.1から1.75のいずれかによる化合物の使用を更に提供する。

【0082】

方法1の特定の更なる実施形態において、本開示は以下を提供する：

1.1 有効量の式IまたはII~XII、Ia~XIIaもしくはIb~XIIbのいずれか、または化合物1のいずれかまたは1.1から1.75のいずれかによる化合物を対象に投与することを含む方法1；

1.2 有効量の化合物1または化合物1.1から1.75のうちのいずれか1つもしくはそれ以上を対象に投与することを含む、方法1；

1.3 式IまたはII~XII、Ia~XIIaもしくはIb~XIIbのいずれか、または化合物1のいずれかまたは1.1から1.75のいずれかによる化合物を含む有効量の医薬組成物を対象に投与することを含む、方法1または1.1~1.2のいずれか；

1.4 化合物1または化合物1.1から1.75のうちのいずれか1つもしくはそれ以上を含む有効量の医薬組成物を対象に投与することを含む、方法1または1.1~1.2のいずれか；

1.5 医薬組成物は、本明細書において記載する少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を更に含む、方法1.3または1.4；

1.6 方法は、有効量の化合物または有効量の医薬組成物を含む医薬投薬形態を投与することを含む、方法1または1.1~1.5のいずれか；

1.7 投薬形態は、経口投薬形態(例えば、丸剤、カプセル剤、カプレット剤、錠剤、糖衣錠剤、散剤、顆粒剤、フィルム剤、トローチ剤、または液剤)である、方法1.6；

10

20

30

40

50

- 1.8 投薬形態はチュアブル錠剤である、方法1.7；
- 1.9 投薬形態は非経口投薬（例えば、医薬組成物が注射用に製剤化された）形態である、方法1.6；
- 1.10 注射は、静脈内、筋肉内、髄腔内または皮下注射であり、場合により無菌注射である、方法1.9；
- 1.11 投薬形態は、局所または直腸投薬形態である、方法1.6；
- 1.12 投薬形態は、鼻腔内投薬形態（例えば、エアロゾル）である、方法1.6；
- 1.13 それを必要とする患者において、本明細書において記載する第2の活性薬剤、例えば、繊維病を処置または阻止することができる第2の化合物を同時に投与することを更に含む、方法1または1.1から1.12のいずれか； 10
- 1.14 第2の活性薬剤は、キヌクリジン化合物と同じ医薬組成物または投薬形態で投与される、方法1.13；
- 1.15 対象は哺乳動物である、方法1、または1.1～1.14のいずれか；
- 1.16 対象は霊長類動物である、方法1.15；
- 1.17 対象はヒトである、方法1.16；
- 1.18 繊維病は、ジュベール症候群、メッケルグルーバー症候群、シニアローケン症候群、口顔面指症候群I型、レーバー先天性黒内障、バルデービードル症候群（BBS）、アムストレーム症候群、ジューン窒息性胸部ジストロフィー、エリスファンクレフェルト症候群、センセンブレナー症候群、および原発性繊維毛ジスキネジア、またはこれらの組合せからなる群から選択される疾患である、方法1または1.1～1.17のいずれか； 20
- 1.19 繊維病はBBSである、方法1または1.1～1.18のいずれか；
- 1.20 繊維病はメッケルグルーバー症候群である、方法1.18または1.19；
- 1.21 繊維病はシニアローケン症候群である、方法1.18～1.20のいずれか；
- 1.22 繊維病はジュベール症候群である、方法1.18～1.21のいずれか；
- 1.23 繊維病はレーバー先天性黒内障である、方法1.18～1.22のいずれか；
- 1.24 繊維病は口顔面指症候群I型である、方法1.18～1.23のいずれか；
- 1.25 繊維病はアムストレーム症候群である、方法1.18～1.24のいずれか；
- 1.26 繊維病はエリスファンクレフェルト症候群である、方法1.18～1.25のいずれか；
- 1.27 繊維病はセンセンブレナー症候群である、方法1.18～1.26のいずれか； 30
- 1.28 繊維病は原発性繊維毛ジスキネジアである、方法1.18～1.27のいずれか；
- 1.29 対象は、遺伝子BBS1（ARL）、BBS2、BBS3、BBS4、BBS5、BBS6（MKKS）、BBS7、BBS8（TTC8）、BBS9（B1）、BBS10、BBS11（TRIM32）、BBS12、BBS13（MKS1）、BBS14（CEP290）、BBS15（C2ORF86 / FRITZ）、BBS16（SDCCAG8）、BBS17、BBS18、BBS19、BBS20、およびBBS21のうちの1つまたはそれ以上における突然変異と診断されている、方法1または1.1～1.28のいずれか；
- 1.30 対象は、遺伝子BBS1、BBS2、BBS4、BBS5、BBS7、BBS8、BBS9、BBS10、およびBBS18のうちの1つまたはそれ以上における突然変異と診断されている、方法1.29； 40
- 1.31 対象は、遺伝子BBS1、BBS2、およびBBS10のうちの1つまたはそれ以上における突然変異と診断されている、方法1.30；
- 1.32 対象は、少なくとも遺伝子BBS2における突然変異と診断されている、方法1.31；
- 1.33 対象は、遺伝子MKS1、MKS3、CEP290、RPGRIPL、CC2D2AおよびTMMEM216のうちの1つまたはそれ以上における突然変異と診断されている、方法1または1.1～1.32のいずれか；
- 1.34 対象は、少なくとも遺伝子MKS1における突然変異と診断されている、方法1または1.1～1.32のいずれか； 50

1.35 対象は、遺伝子TMEM216、AHI1、NPHP1、CEP290、TMEM67、RPGRIP1L、ARL13B、CC2D2A、OFD1、TTC21B、KIF7、TCTN1、TMEM237、CEP41、TMEM138、C5ORF42、TCTN3、ZNF423、TMEM231、CSPP1、ARMC9、INPP5E、CXORF5、INVS、NPHP3、NPHP4、NPHP5(IQCB1)、およびSDCCAG8、のうちの1つまたはそれ以上における突然変異と診断されている、方法1または1.1~1.34のいずれか；

1.36 対象は、遺伝子TMEM216、AHI1、NPHP1、CEP290、TMEM67、RPGRIP1L、ARL13B、CC2D2A、OFD1、TTC21B、KIF7、TCTN1、TMEM237、CEP41、TMEM138、C5ORF42、TCTN3、ZNF423、TMEM231、CSPP1、ARMC9、INPP5EおよびCXORF5のうちの1つまたはそれ以上における突然変異と診断されている、方法1または1.1~1.34のいずれか；

10

1.37 対象は、遺伝子TMEM216、AHI1、NPHP1、CEP290、TMEM67、RPGRIP1L、ARL13B、CC2D2A、INPP5EおよびCXORF5のうちの1つまたはそれ以上における突然変異と診断されている、方法1または1.1~1.34のいずれか；

1.38 対象は、遺伝子AHI1、ARL13B、INPP5EおよびOFD1のうちの1つまたはそれ以上における突然変異と診断されている、方法1または1.1~1.37のいずれか

20

1.39 対象は、遺伝子CEP290、NPHP1、INVS、NPHP3、NPHP4およびNPHP5のうちの1つまたはそれ以上における突然変異と診断されている、方法1または1.1~1.38のいずれか。

1.40 対象は、遺伝子OFD1における突然変異と診断されている、方法1または1.1~1.39のいずれか、；

1.41 対象は、遺伝子GUCY2D、RPE65、SPATA7、AIPL1、LCA5、RPGRIP1L、CRX、CRB1、IMPD1、RD3、CEP290、NPHP5およびRDH12のうちの1つまたはそれ以上における突然変異と診断されている、方法1または1.1~1.40のいずれか；

1.42 対象は、遺伝子GUCY2D、RPE65、SPATA7、AIPL1、LCA5、CRX、CRB1、IMPD1、RD3、およびRDH12のうちの1つまたはそれ以上における突然変異と診断されている、方法1または1.1~1.40のいずれか；

30

1.43 対象は、遺伝子ALMS1における突然変異と診断されている、方法1または1.1~1.42のいずれか；

1.44 対象は、遺伝子IFT80における突然変異と診断されている、方法1または1.1~1.43のいずれか；

1.45 対象は、遺伝子EVC1、EVC2、IFT122、IFT43およびWDR35のうちの1つまたはそれ以上における突然変異と診断されている、方法1または1.1~1.44のいずれか；

1.46 対象は、遺伝子IFT122、IFT43およびWDR35のうちの1つまたはそれ以上における突然変異と診断されている、方法1.45；

40

1.47 対象は、遺伝子EVC1およびEVC2のうちの1つまたはそれ以上における突然変異と診断されている、方法1.33；

1.48 対象は、遺伝子DNAI1、DNAH5、TXNDC3、DNAH11、DNAI2、KTU、RSPH4A、RSPH9およびLRRC50のうちの1つまたはそれ以上における突然変異と診断されている、方法1または1.1~1.47のいずれか；

1.49 対象は、肥満、肝臓疾患、網膜変性症、嗅覚欠陥、高脂血症、2型糖尿病、および代謝症候群から選択される共存症を患っている、方法1、または1.1~1.48のいずれか；

1.50 対象はまた、糖脂質貯蔵または蓄積の疾患または障害を患っている、方法1、

50

または 1.1 ~ 1.49 のいずれか；

1.51 糖脂質貯蔵または蓄積の疾患または障害は、多発性嚢胞腎疾患（PKD）（例えば、常染色体優性PKD [ADPKD]）、ガングリオシドーシス（例えば、GM1 ガングリオシドーシスまたはGM2 ガングリオシドーシスまたはGM3 ガングリオシドーシス）、ゴーシェ病（例えば、1型ゴーシェ、2型ゴーシェ、または3型ゴーシェ）、ファブリー病、およびパーキンソン病（例えば、デュシェンヌ型パーキンソン病）から選択される、方法 1.50；

1.52 対象はまた、酵素補充療法薬（ERT）を用いて、例えば、グルコセレブロシダーゼ（例えば、アルグルセラゼ、イミグルセラゼ、ペラグルセラゼ、またはタリグルセラゼ）、アルファ - ガラクトシダーゼ（例えば、アガルシダーゼアルファまたはアガルシダーゼベータ）、またはベータ - ガラクトシダーゼを使用して処置されており、場合によりそのような酵素はそれぞれ組換え酵素である、方法 1、または 1.1 ~ 1.50 のいずれか；

1.53 対象に、約 1 mg から約 150 mg の、例えば、5 から 50 mg、もしくは 10 から 40 mg、もしくは 10 から 30 mg、もしくは 10 から 20 mg、もしくは 20 から 30 mg、もしくは 30 から 40 mg、もしくは 40 から 50 mg、もしくは 5 から 25 mg、もしくは 20 から 50 mg、もしくは 5 から 15 mg、もしくは 15 から 30 mg、もしくは約 15 mg の、または 2、5、15、25、50、100、もしくは 150 mg から選択される、1日用量の化合物を投与する、方法 1、または 1.1 ~ 1.52 のいずれか；

1.54 対象は、例えば、0 から 18 歳、例えば、1 から 15 歳、または 1 から 5 歳、または 5 から 10 歳、または 10 から 15 歳の年齢のヒト小児患者である、方法 1、または 1.1 ~ 1.53 のいずれか；

1.55 方法は、肥満、肝臓疾患（例えば、血清肝臓酵素、例えば、ALT、AST、アルカリホスファターゼ、ガンマグルタミルトランスアミナーゼの上昇）、網膜変性症、高脂血症（例えば、血清合計コレステロール、LDL、VLDL、またはトリグリセリドの上昇）、2型糖尿病（例えば、血清グルコースの上昇）、および嗅覚機能障害から選択される 1 つまたはそれ以上の症状または兆候を処置するか、減少させるか、または回復させるのに効果的である、方法 1、または 1.1 ~ 1.54 のいずれか；

1.56 方法は、視床下部、網膜および/または嗅覚上皮における繊毛機能を保つかまたは改善させるのに、例えば、繊毛の機能（例えば運動性）を保つかもしくは改善させるのに、および/または機能している繊毛の量もしくは密度を保つかもしくは改善させるのに効果的である、方法 1、または 1.1 ~ 1.55 のいずれか；

1.57 化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグは、全身投与によって、例えば、非経口経路または非経口ではない経路を介して投与される、方法 1、または 1.1 ~ 1.56 のいずれか；

1.58 投与経路は経口（経腸）である、方法 1.57；

1.59 投与経路は、例えば注射による、例えば静脈内注射による非経口である、方法 1.57；

1.60 化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグは、局在投与によって、例えば、局所投与によって投与される、方法 1、または 1.1 ~ 1.56 のいずれか；

1.61 化合物は、(S) - キヌクリジン - 3 - イル (2 - (2 - (4 - フルオロフェニル)チアゾール - 4 - イル)プロパン - 2 - イル)カルバメートである、方法 1、または 1.1 ~ 1.60 のいずれか；

1.62 対象に、化合物、例えば、(S) - キヌクリジン - 3 - イル (2 - (2 - (4 - フルオロフェニル)チアゾール - 4 - イル)プロパン - 2 - イル)カルバメートの 5 mg、10 mg、15 mg、または 20 mg の単回 1 日用量を、場合によりリンゴ酸塩の酸付加塩の形態で投与する、方法 1、または 1.1 ~ 1.61 のいずれか。

【0083】

10

20

30

40

50

疾患および障害、例えば、繊毛病は、1つまたはそれ以上の遺伝的突然変異と関連することが多い。本開示のいくつかの実施形態において、対象、すなわち患者は、特定の疾患または障害を有すると診断されており、特定の遺伝的突然変異、例えば、問題の疾患または障害をもたらすことが既知であるものを有するとともに診断されているが、特定の患者の疾患または障害は、その人が有すると診断された特定の突然変異によって引き起こされることを立証することはできないことが多い。このように使用する場合、「特定の遺伝的突然変異を有することが診断された」という用語は、対象、すなわち患者は、例えば、DNAまたはRNAシーケンシング、タンパク質プロファイリング、または他の好適な手段によって試験されており、問題の突然変異を有することが認められていることを意味する。しかし、以下で更に説明するように、多くの遺伝的疾患および障害は、複数の遺伝的原因（例えば、突然変異）を有することがあり、患者は、いくつかの環境下で疾患または障害をそれぞれもたらすのに十分であり得る複数の突然変異を有する場合があります、特定の突然変異が特定の患者において特定の疾患または障害をもたらすことを裏付けるための対象とはならない。

10

【0084】

バルデービードル症候群およびメッケルグルーバー症候群

バルデービードル症候群(BBS)は稀な常染色体劣性多系統性遺伝的疾患である(Waters et al., *Pediatr. Nephrol.*, 2011, 26:1039-1056を参照のこと)。米国および北ヨーロッパにおけるBBSの有病率は1:160,000である。BBSの主な特徴としては、杆体-錐体ジストロフィー、多指症、肥満、学習能力障害、性腺機能低下症および腎臓異常がある。BBSは、少なくとも21個の異なる遺伝子における突然変異に起因する場合がありますが、BBS1、BBS2、およびBBS10における突然変異がおよそ50%の症例を占める。BBSにおいて影響を受けた遺伝子は、高分子複合体であるBBSomeアセンブリに必須であり、このBBSomeのアセンブリは基底小体の構成要素であり、一次繊毛の形成、維持、および機能に参与している。

20

【0085】

メッケルグルーバー症候群は、他の繊毛病と表現型的にオーバーラップする常染色体劣性致死性奇形である(Waters et al., 同上)。臨床的特徴としては、後頭脳ヘルニアおよび他の後側蓋窩欠陥、嚢胞性異形成腎臓、肝胆管増殖および多指症がある。メッケルグルーバー症候群は、MKS1、MKS3、CEP290、RPGRIP1L、CC2D2AおよびTMEM216を含むいくつかの遺伝子における突然変異によって引き起こされる。MKS1における突然変異もBBSに参与している。

30

【0086】

したがって、実施形態において、繊毛病は、BBSおよびメッケルグルーバー症候群から選択される。1つの実施形態において、繊毛病はBBSである。別の実施形態において、繊毛病はメッケルグルーバー症候群である。

【0087】

ジュベール症候群およびシニアローケン症候群

ジュベール症候群は、小脳に影響を与える稀な常染色体劣性遺伝的障害である。筋緊張低下、運動失調、心理運動遅延、不規則な呼吸パターンおよび動眼失行によって特徴付けられる。ジュベール症候群は、腎癆および進行性の眼疾患によって特徴付けられる稀な常染色体劣性障害であるシニアローケン症候群と表現型および遺伝子型のオーバーラップを共有している(Waters et al., 同上)。

40

【0088】

したがって、実施形態において、繊毛病は、ジュベール症候群およびシニアローケン症候群から選択される。1つの実施形態において、繊毛病はジュベール症候群である。別の実施形態において、繊毛病はシニアローケン症候群である。

【0089】

口顔面指症候群I型

50

口顔面指症候群 1 型はパピヨンリーグおよびブソーム症候群とも称され、稀な X 連鎖性先天性障害である。OFD1 遺伝子における突然変異は、口顔面指症候群 1 型患者において記載している。OFD1 は、一次繊毛の起点における基底小体に局在する中心体タンパク質をコードし、OFD1 は、ヒト遺伝細胞構造内の中心体と基底小体の両方に局在する。毛様体形成の低下は、疾患関連突然変異とともに観察されている (Waters et al.、同上)。

【0090】

レーバー先天性黒内障

レーバー先天性黒内障は、重度の網膜ジストロフィーであり、生後 1 年以内に生じる。多くの場合、視覚の機能は不良であり、眼振、瞳孔応答の低下または消失寸前の (near-absent) 瞳孔応答、羞明、遠視および円錐角膜を伴うことが多い (Waters et al.、同上)。

10

【0091】

アムストレーム症候群

アムストレーム症候群は、錐体桿体ジストロフィー、肥満、進行性の音感難聴および拡張型心筋症を含む多臓器機能障害によって特徴付けられる稀な常染色体劣性疾患である。アムストレーム症候群は、中心小体および基底小体の近位末端に特に局在しているタンパク質をコードする遺伝子 ALMS1 における突然変異によって引き起こされる (Waters et al.、同上)。ALMS1 タンパク質は、繊毛機能、細胞周期制御および細胞内輸送に参与している。

20

【0092】

ジューン窒息性胸部ジストロフィー

ジューン窒息性胸部ジストロフィー (ジューン症候群) は、稀な常染色体劣性軟骨異形成症であり、子供の軟骨および骨の発達過程に影響を与える。ジューン症候群は、IFT80 における突然変異によって引き起こされる場合があり、IFT80 はネズミ軟骨細胞株における繊毛の基底小体に局在することが示されている (Waters et al.、同上)。

【0093】

エリスファンクレフェルト症候群およびセンセンブレナー症候群

エリスファンクレフェルト症候群は、軸後多指症、短い肋骨、口蓋裂、および手根骨の奇形を含む骨格異常によって特徴付けられる稀な軟骨外胚葉異形成症である。EVC1 または EVC2 における突然変異によって引き起こされる場合がある。EVC タンパク質は、軟骨細胞の一次繊毛の基部に局在することが示されている (Waters et al.、同上)。センセンブレナー症候群 (頭蓋外胚葉異形成症としても知られる) は、エリスファンクレフェルト症候群と類似している常染色体劣性障害である。それは、IFT122、IFT43 または WDR35 における突然変異によって引き起こされる場合があり、これら全ては繊毛タンパク質をコードしている (Waters et al.、同上)。

30

【0094】

原発性繊毛ジスキネジア

原発性繊毛ジスキネジア (カルタゲナー症候群としても知られる) は、気道 (下部および上部、副鼻腔、エウスタキ管、中耳)、卵管、および精子細胞の鞭毛の内壁を覆う繊毛の作用において欠陥をもたらす稀な常染色体劣性障害である。

40

【0095】

本発明の方法は、繊毛病と診断されているが、病態と関連する典型的な症状をまだ経験していない対象にとって有益な場合がある。本発明の方法は、例えば、繊毛病をもたらすことが既知の対象または対象の家系における突然変異のために繊毛病を発症するリスクがある対象にとっても有益な場合がある。本明細書において記載する方法の 1 つの実施形態において、対象は、前記繊毛病を発症するリスクがあると診断されており、方法は、対象における繊毛病の発病および / または発症を阻止するかまたは遅延させる。実施形態において、対象は、本明細書において記載する遺伝子における突然変異を有するという理由で

50

、前記繊維毛病を発症するリスクがあると診断されている。

【0096】

第2の態様において、本発明は、繊維毛病に罹患している対象における、肥満、肝臓疾患、網膜変性症、嗅覚機能障害、高脂血症、2型糖尿病、および代謝症候群から選択される疾患または障害を処置するための方法（方法2）であって、有効量の本明細書において記載するキヌクリジン化合物、例えば、式IまたはII~XII、Ia~XIIaもしくはIb~XIIbのいずれか、または化合物1または1.1から1.75のいずれかによる化合物を対象に投与することを含む方法を提供する。繊維毛病に罹患している対象における肥満、肝臓疾患、網膜変性症、嗅覚機能障害、高脂血症、2型糖尿病、およびメタボリック症候群から選択される疾患または障害を処置するための方法において使用するための、例えば、方法2または2.1~2.61のいずれかにおいて使用するための、本明細書において記載するキヌクリジン化合物、例えば、式Iによる化合物またはII~XII、Ia~XIIaもしくはIb~XIIbのいずれか、または化合物1または1.1から1.75のいずれかも提供する。繊維毛病に罹患している対象における肥満、肝臓疾患、網膜変性症、嗅覚機能障害、高脂血症、2型糖尿病、およびメタボリック症候群から選択される疾患または障害を処置するための方法において使用するための医薬の製造における、例えば、方法2または2.1~2.61のいずれかにおいて使用するための医薬の製造における、本明細書において記載するキヌクリジン化合物、例えば、式Iによる化合物またはII~XII、Ia~XIIaもしくはIb~XIIbのいずれか、または化合物1または1.1から1.75のいずれかの使用を更に提供する。

10

20

【0097】

方法2の特定の更なる実施形態において、本開示は以下を提供する：

- 2.1 有効量の式IまたはII~XII、Ia~XIIaもしくはIb~XIIbのいずれか、または化合物1のいずれかまたは1.1から1.75のいずれかによる化合物を対象に投与することを含む、方法2；
- 2.2 有効量の化合物1または化合物1.1から1.75のうちのいずれか1つもしくはそれ以上を対象に投与することを含む、方法2、；
- 2.3 式IまたはII~XII、Ia~XIIaもしくはIb~XIIbのいずれか、または化合物1のいずれかまたは1.1から1.75のいずれかによる化合物を含む有効量の医薬組成物を対象に投与することを含む、方法2または2.1~2.2のいずれか；
- 2.4 化合物1または化合物1.1から1.75のうちのいずれか1つもしくはそれ以上を含む有効量の医薬組成物を対象に投与することを含む、方法2または2.1~2.2のいずれか；
- 2.5 医薬組成物は、本明細書において記載する少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を更に含む、方法2.3または2.4；
- 2.6 方法は、有効量の化合物または有効量の医薬組成物を含む医薬投薬形態を投与することを含む、方法2または2.1~2.5のいずれか；
- 2.7 投薬形態は、経口投薬形態（例えば、丸剤、カプセル剤、カプレット剤、錠剤、糖衣錠剤、散剤、顆粒剤、フィルム剤、トローチ剤、または液剤）である、方法2.6；
- 2.8 投薬形態はチュアブル錠剤である、方法2.7；
- 2.9 投薬形態は非経口投薬（例えば、医薬組成物が注射用に製剤化された）形態である、方法2.6；
- 2.10 注射は、静脈内、筋肉内、髄腔内または皮下注射であり、場合により無菌注射である、方法2.9；
- 2.11 投薬形態は、局所または直腸投薬形態である、方法2.6；
- 2.12 投薬形態は、鼻腔内投薬形態（例えば、エアロゾル）である、方法2.6；
- 2.13 それを必要とする患者において、本明細書において記載する第2の活性薬剤、例えば、繊維毛病を処置または阻止することができる第2の化合物を同時に投与することを更に含む、方法2または2.1から2.12のいずれか；
- 2.14 第2の活性薬剤は、キヌクリジン化合物と同じ医薬組成物または投薬形態で投

30

40

50

与される、方法 2 . 1 3 ;

2 . 1 5 対象は哺乳動物である、方法 2、または 2 . 1 ~ 2 . 1 4 のいずれか ;

2 . 1 6 対象は霊長類動物である、方法 2 . 1 5 ;

2 . 1 7 対象はヒトである、方法 2 . 1 6 ;

2 . 1 8 織毛病は、ジュベール症候群、メッケルグルーバー症候群、シニアローケン症候群、口顔面指症候群 I 型、レーバー先天性黒内障、バルデービートル症候群 (B B S)、アムストレーム症候群、ジューン窒息性胸部ジストロフィー、エリスファンクレフェルト症候群、センセンブレナー症候群、および原発性織毛ジスキネジア、またはこれらの組合せからなる群から選択される疾患である、方法 2 または 2 . 1 ~ 2 . 1 7 のいずれか ;

2 . 1 9 織毛病は B B S である、方法 2 または 2 . 1 ~ 2 . 1 8 のいずれか ;

10

2 . 2 0 織毛病はメッケルグルーバー症候群である、方法 2 . 1 8 または 2 . 1 9 ;

2 . 2 1 織毛病はシニアローケン症候群である、方法 2 . 1 8 ~ 2 . 2 0 のいずれか ;

2 . 2 2 織毛病はジュベール症候群である、方法 2 . 1 8 ~ 2 . 2 1 のいずれか ;

2 . 2 3 織毛病はレーバー先天性黒内障である、方法 2 . 1 8 ~ 2 . 2 2 のいずれか ;

2 . 2 4 織毛病は口顔面指症候群 I 型である、方法 2 . 1 8 ~ 2 . 2 3 のいずれか ;

2 . 2 5 織毛病はアムストレーム症候群である、方法 2 . 1 8 ~ 2 . 2 4 のいずれか ;

2 . 2 6 織毛病はエリスファンクレフェルト症候群である、方法 2 . 1 8 ~ 2 . 2 5 のいずれか ;

2 . 2 7 織毛病はセンセンブレナー症候群である、方法 2 . 1 8 ~ 2 . 2 6 のいずれか ;

2 . 2 8 織毛病は原発性織毛ジスキネジアである、方法 2 . 1 8 ~ 2 . 2 7 のいずれか ;

20

2 . 2 9 対象は、遺伝子 B B S 1 (A R L)、B B S 2、B B S 3、B B S 4、B B S 5、B B S 6 (M K K S)、B B S 7、B B S 8 (T T C 8)、B B S 9 (B 1)、B B S 1 0、B B S 1 1 (T R I M 3 2)、B B S 1 2、B B S 1 3 (M K S 1)、B B S 1 4 (C E P 2 9 0)、B B S 1 5 (C 2 O R F 8 6 / F R I T Z)、B B S 1 6 (S D C C A G 8)、B B S 1 7、B B S 1 8、B B S 1 9、B B S 2 0、および B B S 2 1 のうちの 1 つまたはそれ以上における突然変異と診断されている、方法 2 または 2 . 1 ~ 2 . 2 8 のいずれか ;

2 . 3 0 対象は、遺伝子 B B S 1、B B S 2、B B S 4、B B S 5、B B S 7、B B S 8、B B S 9、B B S 1 0、および B B S 1 8 のうちの 1 つまたはそれ以上における突然変異と診断されている、方法 2 . 2 9 ;

30

2 . 3 1 対象は、遺伝子 B B S 1、B B S 2、および B B S 1 0 のうちの 1 つまたはそれ以上における突然変異と診断されている、方法 2 . 3 0 ;

2 . 3 2 対象は、少なくとも遺伝子 B B S 2 における突然変異と診断されている、方法 2 . 3 1 ;

2 . 3 3 対象は、遺伝子 M K S 1、M K S 3、C E P 2 9 0、R P G R I P 1 L、C C 2 D 2 A および T M E M 2 1 6 のうちの 1 つまたはそれ以上における突然変異と診断されている、方法 2 または 2 . 1 ~ 2 . 3 2 のいずれか ;

2 . 3 4 対象は、少なくとも遺伝子 M K S 1 における突然変異と診断されている、方法 2 または 2 . 1 ~ 2 . 3 2 のいずれか ;

2 . 3 5 対象は、遺伝子 T M E M 2 1 6、A H I 1、N P H P 1、C E P 2 9 0、T M E M 6 7、R P G R I P 1 L、A R L 1 3 B、C C 2 D 2 A、O F D 1、T T C 2 1 B、K I F 7、T C T N 1、T M E M 2 3 7、C E P 4 1、T M E M 1 3 8、C 5 O R F 4 2、T C T N 3、Z N F 4 2 3、T M E M 2 3 1、C S P P 1、A R M C 9、I N P P 5 E、C X O R F 5、I N V S、N P H P 3、N P H P 4、N P H P 5 (I Q C B 1)、および S D C C A G 8、のうちの 1 つまたはそれ以上における突然変異と診断されている、方法 2 または 2 . 1 ~ 2 . 3 4 のいずれか ;

40

2 . 3 6 対象は、遺伝子 T M E M 2 1 6、A H I 1、N P H P 1、C E P 2 9 0、T M E M 6 7、R P G R I P 1 L、A R L 1 3 B、C C 2 D 2 A、O F D 1、T T C 2 1 B、K I F 7、T C T N 1、T M E M 2 3 7、C E P 4 1、T M E M 1 3 8、C 5 O R F 4 2、T C T N 3、Z N F 4 2 3、T M E M 2 3 1、C S P P 1、A R M C 9、I N P P 5 E

50

およびC X O R F 5のうちの一つまたはそれ以上における突然変異と診断されている、方法2または2.1~2.34のいずれか；

2.37 対象は、遺伝子T M E M 2 1 6、A H I 1、N P H P 1、C E P 2 9 0、T M E M 6 7、R P G R I P 1 L、A R L 1 3 B、C C 2 D 2 A、I N P P 5 EおよびC X O R F 5のうちの一つまたはそれ以上における突然変異と診断されている、方法2または2.1~2.34のいずれか；

2.38 対象は、遺伝子A H I 1、A R L 1 3 B、I N P P 5 EおよびO F D 1のうちの一つまたはそれ以上における突然変異と診断されている、方法2または2.1~2.37のいずれか

2.39 対象は、遺伝子C E P 2 9 0、N P H P 1、I N V S、N P H P 3、N P H P 4およびN P H P 5のうちの一つまたはそれ以上における突然変異と診断されている、方法2または2.1~2.38のいずれか。 10

2.40 対象は、遺伝子O F D 1における突然変異と診断されている、方法2または2.1~2.39のいずれか；

2.41 対象は、遺伝子G U C Y 2 D、R P E 6 5、S P A T A 7、A I P L 1、L C A 5、R P G R I P L 1、C R X、C R B 1、I M P D 1、R D 3、C E P 2 9 0、N P H P 5およびR D H 1 2のうちの一つまたはそれ以上における突然変異と診断されている、方法2または2.1~2.40のいずれか；

2.42 対象は、遺伝子G U C Y 2 D、R P E 6 5、S P A T A 7、A I P L 1、L C A 5、C R X、C R B 1、I M P D 1、R D 3、およびR D H 1 2のうちの一つまたはそれ以上における突然変異と診断されている、方法2または2.1~2.40のいずれか； 20

2.43 対象は、遺伝子A L M S 1における突然変異と診断されている、方法2または2.1~2.42のいずれか；

2.44 対象は、遺伝子I F T 8 0における突然変異と診断されている、方法2または2.1~2.43のいずれか；

2.45 対象は、遺伝子E V C 1、E V C 2、I F T 1 2 2、I F T 4 3およびW D R 3 5のうちの一つまたはそれ以上における突然変異と診断されている、方法2または2.1~2.44のいずれか；

2.46 対象は、遺伝子I F T 1 2 2、I F T 4 3およびW D R 3 5のうちの一つまたはそれ以上における突然変異と診断されている、方法2.45； 30

2.47 対象は、遺伝子E V C 1およびE V C 2のうちの一つまたはそれ以上における突然変異と診断されている、方法2.33；

2.48 対象は、遺伝子D N A I 1、D N A H 5、T X N D C 3、D N A H 1 1、D N A I 2、K T U、R S P H 4 A、R S P H 9およびL R R C 5 0のうちの一つまたはそれ以上における突然変異と診断されている、方法2または2.1~2.47のいずれか；

2.49 対象はまた、糖脂質貯蔵または蓄積の疾患または障害を患っている、方法2、または2.1~2.48のいずれか；

2.50 糖脂質貯蔵または蓄積の疾患または障害は、多発性嚢胞腎疾患（P K D）（例えば、常染色体優性P K D [A D P K D]）、ガングリオシドーシス（例えば、G M 1ガングリオシドーシスまたはG M 2ガングリオシドーシスまたはG M 3ガングリオシドーシス）、ゴーシェ病（例えば、1型ゴーシェ、2型ゴーシェ、または3型ゴーシェ）、ファブリー病、およびパーキンソン病（例えば、デュシェンヌ型パーキンソン病）から選択される、方法2.49； 40

2.51 対象はまた、酵素補充療法薬（E R T）を用いて、例えば、グルコセレブロシダーゼ（例えば、アルグルセラゼ、イミグルセラゼ、ベラグルセラゼ、またはタリグルセラゼ）、アルファ-ガラクトシダーゼ（例えば、アガルシダーゼアルファまたはアガルシダーゼベータ）、またはベータ-ガラクトシダーゼを使用して処置されており、場合によりそのような酵素はそれぞれ組換え酵素である、方法2、または2.1~2.49のいずれか；

2.52 対象に、約1mgから約150mgの、例えば、5から50mg、もしくは1 50

0 から 40 mg、もしくは 10 から 30 mg、もしくは 10 から 20 mg、もしくは 20 から 30 mg、もしくは 30 から 40 mg、もしくは 40 から 50 mg、もしくは 5 から 25 mg、もしくは 20 から 50 mg、もしくは 5 から 15 mg、もしくは 15 から 30 mg、もしくは約 15 mg の、または 2、5、15、25、50、100、もしくは 150 mg から選択される、1 日用量の化合物を投与する、方法 2、または 2.1 ~ 2.51 のいずれか；

2.53 対象は、例えば、0 から 18 歳、例えば、1 から 15 歳、または 1 から 5 歳、または 5 から 10 歳、または 10 から 15 歳の年齢のヒト小児患者である、方法 2、または 2.1 ~ 2.52 のいずれか；

2.54 方法は、肥満、肝臓疾患（例えば、血清肝臓酵素、例えば、ALT、AST、アルカリホスファターゼ、ガンマグルトミルトランスペプチダーゼの上昇）、網膜変性症、高脂血症（例えば、血清合計コレステロール、LDL、VLDL、またはトリグリセリドの上昇）、2 型糖尿病（例えば、血清グルコースの上昇）、および嗅覚機能障害から選択される 1 つまたはそれ以上の症状または兆候を処置するか、減少させるか、または回復させるのに効果的である、方法 2、または 2.1 ~ 2.53 のいずれか；

2.55 方法は、視床下部、網膜および/または嗅覚上皮における繊毛機能を保つかまたは改善させるのに、例えば、繊毛の機能（例えば運動性）を保つかもしくは改善させるのに、および/または機能している繊毛の量もしくは密度を保つかもしくは改善させるのに効果的である、方法 2、または 2.1 ~ 2.54 のいずれか；

2.56 化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグは、全身投与によって、例えば、非経口経路または非経口ではない経路を介して投与される、方法 2、または 2.1 ~ 2.55 のいずれか；

2.57 投与経路は経口（経腸）である、方法 2.56；

2.58 投与経路は、例えば注射による、例えば静脈内注射による非経口である、方法 2.56；

2.59 化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグは、局在投与によって、例えば、局所投与によって投与される、方法 2、または 2.1 ~ 2.55 のいずれか；

2.60 化合物は、(S)-キヌクリジン-3-イル(2-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメートである、方法 2、または 2.1 ~ 2.59 のいずれか；

2.61 対象に、化合物、例えば、(S)-キヌクリジン-3-イル(2-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメートの 5 mg、10 mg、15 mg、または 20 mg の単回 1 日用量を、場合によりリンゴ酸塩の酸付加塩の形態で投与する、方法 2、または 2.1 ~ 2.60 のいずれか。

【0098】

第 3 の態様において、本発明は、それを必要とする対象、場合により繊毛病を有する対象において繊毛機能を保存または改善するための方法（方法 3）であって、有効量の本明細書において記載するキヌクリジン化合物、例えば、式 I または II ~ XII、Ia ~ XIIa もしくは Ib ~ XIIb のいずれか、または化合物 1 または 1.1 から 1.75 のいずれかによる化合物を対象に投与することを含む方法を提供する。それを必要とする対象において繊毛機能を保存または改善するための方法において使用するための、例えば、方法 3 または 3.1 ~ 3.62 のいずれかにおいて使用するための、本明細書において記載するキヌクリジン化合物、例えば、式 I による化合物または II ~ XII、Ia ~ XIIa もしくは Ib ~ XIIb のいずれか、または化合物 1 または 1.1 から 1.75 のいずれかも提供する。それを必要とする対象において繊毛機能を保存することまたは改善するための方法において使用するための医薬の製造における、例えば、方法 3 または 3.1 ~ 3.62 のいずれかにおいて使用するための医薬の製造における、本明細書において記載するキヌクリジン化合物、例えば、式 I による化合物または II ~ XII、Ia ~ XIIa もしくは Ib ~ XIIb のいずれか、または化合物 1 または 1.1 から 1.75 のい

10

20

30

40

50

ずれかの使用を更に提供する。

【 0 0 9 9 】

方法 3 の特定の更なる実施形態において、本開示は以下を提供する：

3 . 1 有効量の式 I または I I ~ X I I 、 I a ~ X I I a もしくは I b ~ X I I b のいずれか、または化合物 1 のいずれかまたは 1 . 1 から 1 . 7 5 のいずれかによる化合物を対象に投与することを含む、方法 3 ；

3 . 2 有効量の化合物 1 または化合物 1 . 1 から 1 . 7 5 のうちのいずれか 1 つもしくはそれ以上を対象に投与することを含む、方法 3 ；

3 . 3 式 I または I I ~ X I I 、 I a ~ X I I a もしくは I b ~ X I I b のいずれか、または化合物 1 のいずれかまたは 1 . 1 から 1 . 7 5 のいずれかによる化合物を含む有効量の医薬組成物を対象に投与することを含む、方法 3 または 3 . 1 ~ 3 . 2 のいずれか；

3 . 4 化合物 1 または化合物 1 . 1 から 1 . 7 5 のうちのいずれか 1 つもしくはそれ以上を含む有効量の医薬組成物を対象に投与することを含む、方法 3 または 3 . 1 ~ 3 . 2 のいずれか；

3 . 5 医薬組成物は、本明細書において記載する少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤を更に含む、方法 3 . 3 または 3 . 4 ；

3 . 6 有効量の化合物または有効量の医薬組成物を含む医薬投薬形態を投与することを含む、方法 3 または 3 . 1 ~ 3 . 5 のいずれか；

3 . 7 投薬形態は、経口投薬形態（例えば、丸剤、カプセル剤、カプレット剤、錠剤、糖衣錠剤、散剤、顆粒剤、フィルム剤、トローチ剤、または液剤）である、方法 3 . 6 ；

3 . 8 投薬形態はチュアブル錠剤である、方法 3 . 7 ；

3 . 9 投薬形態は非経口投薬（例えば、医薬組成物が注射用に製剤化された）形態である、方法 3 . 6 ；

3 . 1 0 注射は、静脈内、筋肉内、髄腔内または皮下注射であり、場合により無菌注射である、方法 3 . 9 ；

3 . 1 1 投薬形態は局所または直腸投薬形態である、方法 3 . 6 ；

3 . 1 2 投薬形態は鼻腔内投薬形態（例えば、エアロゾル）である、方法 3 . 6 ；

3 . 1 3 それを必要とする患者において、本明細書において記載する第 2 の活性薬剤、例えば、繊毛病を処置または阻止することができる第 2 の化合物を同時に投与することを更に含む、方法 3 または 3 . 1 から 3 . 1 2 のいずれか；

3 . 1 4 第 2 の活性薬剤は、キヌクリジン化合物と同じ医薬組成物または投薬形態で投与される、方法 3 . 1 3 ；

3 . 1 5 対象は哺乳動物である、方法 3 、または 3 . 1 ~ 3 . 1 4 のいずれか；

3 . 1 6 対象は霊長類動物である、方法 3 . 1 5 ；

3 . 1 7 対象はヒトである、方法 3 . 1 6 ；

3 . 1 8 対象は、繊毛病、例えば、ジュベール症候群、メッケルグルーバー症候群、シニアローケン症候群、口顔面指症候群 I 型、レーバー先天性黒内障、バルデービードル症候群（ B B S ）、アムストレーム症候群、ジューン窒息性胸部ジストロフィー、エリスファンクレフェルト症候群、センセンブレナー症候群、および原発性繊毛ジスキネジア、またはこれらの組合せからなる群から選択される疾患を患っている、方法 3 または 3 . 1 ~ 3 . 1 7 のいずれか；

3 . 1 9 繊毛病は B B S である、方法 3 . 1 8 ；

3 . 2 0 繊毛病はメッケルグルーバー症候群である、方法 3 . 1 8 または 3 . 1 9 ；

3 . 2 1 繊毛病はシニアローケン症候群である、方法 3 . 1 8 ~ 3 . 2 0 のいずれか；

3 . 2 2 繊毛病はジュベール症候群である、方法 3 . 1 8 ~ 3 . 2 1 のいずれか；

3 . 2 3 繊毛病はレーバー先天性黒内障である、方法 3 . 1 8 ~ 3 . 2 2 のいずれか；

3 . 2 4 繊毛病は口顔面指症候群 I 型である、方法 3 . 1 8 ~ 3 . 2 3 のいずれか；

3 . 2 5 繊毛病はアムストレーム症候群である、方法 3 . 1 8 ~ 3 . 2 4 のいずれか；

3 . 2 6 繊毛病はエリスファンクレフェルト症候群である、方法 3 . 1 8 ~ 3 . 2 5 のいずれか；

10

20

30

40

50

- 3.27 織毛病はセンセンブレナー症候群である、方法3.18～3.26のいずれか；
- 3.28 織毛病は原発性織毛ジスキネジアである、方法3.18～3.27のいずれか；
- 3.29 対象は、遺伝子BBS1 (ARL)、BBS2、BBS3、BBS4、BBS5、BBS6 (MKKS)、BBS7、BBS8 (TTC8)、BBS9 (B1)、BBS10、BBS11 (TRIM32)、BBS12、BBS13 (MKS1)、BBS14 (CEP290)、BBS15 (C2ORF86 / FRITZ)、BBS16 (SDCCAG8)、BBS17、BBS18、BBS19、BBS20、およびBBS21のうちの1つまたはそれ以上における突然変異と診断されている、方法3または3.1～3.28のいずれか；
- 3.30 対象は、遺伝子BBS1、BBS2、BBS4、BBS5、BBS7、BBS8、BBS9、BBS10、およびBBS18のうちの1つまたはそれ以上における突然変異と診断されている、方法3.29； 10
- 3.31 対象は、遺伝子BBS1、BBS2、およびBBS10のうちの1つまたはそれ以上における突然変異と診断されている、方法3.30；
- 3.32 対象は、少なくとも遺伝子BBS2における突然変異と診断されている、方法3.31；
- 3.33 対象は、遺伝子MKS1、MKS3、CEP290、RPGRIP1L、CC2D2AおよびTMEM216のうちの1つまたはそれ以上における突然変異と診断されている、方法3または3.1～3.32のいずれか；
- 3.34 対象は、少なくとも遺伝子MKS1における突然変異と診断されている、方法3または3.1～3.32のいずれか； 20
- 3.35 対象は、遺伝子TMEM216、AHI1、NPHP1、CEP290、TMEM67、RPGRIP1L、ARL13B、CC2D2A、OFD1、TTC21B、KIF7、TCTN1、TMEM237、CEP41、TMEM138、C5ORF42、TCTN3、ZNF423、TMEM231、CSPP1、ARMC9、INPP5E、CXORF5、INVS、NPHP3、NPHP4、NPHP5 (IQCB1)、およびSDCCAG8のうちの1つまたはそれ以上における突然変異と診断されている、方法3または3.1～3.34のいずれか；
- 3.36 対象は、遺伝子TMEM216、AHI1、NPHP1、CEP290、TMEM67、RPGRIP1L、ARL13B、CC2D2A、OFD1、TTC21B、KIF7、TCTN1、TMEM237、CEP41、TMEM138、C5ORF42、TCTN3、ZNF423、TMEM231、CSPP1、ARMC9、INPP5EおよびCXORF5のうちの1つまたはそれ以上における突然変異と診断されている、方法3または3.1～3.34のいずれか； 30
- 3.37 対象は、遺伝子TMEM216、AHI1、NPHP1、CEP290、TMEM67、RPGRIP1L、ARL13B、CC2D2A、INPP5EおよびCXORF5のうちの1つまたはそれ以上における突然変異と診断されている、方法3または3.1～3.34のいずれか；
- 3.38 対象は、遺伝子AHI1、ARL13B、INPP5EおよびOFD1のうちの1つまたはそれ以上における突然変異と診断されている、方法3または3.1～3.37のいずれか； 40
- 3.39 対象は、遺伝子CEP290、NPHP1、INVS、NPHP3、NPHP4およびNPHP5のうちの1つまたはそれ以上における突然変異と診断されている、方法3または3.1～3.38のいずれか。
- 3.40 対象は、遺伝子OFD1における突然変異と診断されている、方法3または3.1～3.39のいずれか；
- 3.41 対象は、遺伝子GUCY2D、RPE65、SPATA7、AIPL1、LCA5、RPGRIP1L、CRX、CRB1、IMPD1、RD3、CEP290、NPHP5およびRDH12のうちの1つまたはそれ以上における突然変異と診断されている、方法3または3.1～3.40のいずれか； 50

- 3.42 対象は、遺伝子GUCY2D、RPE65、SPATA7、AIPL1、LCA5、CRX、CRB1、IMPD1、RD3、およびRDH12のうちの1つまたはそれ以上における突然変異と診断されている、方法3または3.1~3.40のいずれか；
- 3.43 対象は、遺伝子ALMS1における突然変異と診断されている、方法3または3.1~3.42のいずれか；
- 3.44 対象は、遺伝子IFT80における突然変異と診断されている、方法3または3.1~3.43のいずれか；
- 3.45 対象は、遺伝子EVC1、EVC2、IFT122、IFT43およびWDR35のうちの1つまたはそれ以上における突然変異と診断されている、方法3または3.1~3.44のいずれか；
- 3.46 対象は、遺伝子IFT122、IFT43およびWDR35のうちの1つまたはそれ以上における突然変異と診断されている、方法3.45；
- 3.47 対象は、遺伝子EVC1およびEVC2のうちの1つまたはそれ以上における突然変異と診断されている、方法3.33；
- 3.48 対象は、遺伝子DNAI1、DNAH5、TXNDC3、DNAH11、DNAI2、KTU、RSPH4A、RSPH9およびLRRC50のうちの1つまたはそれ以上における突然変異と診断されている、方法3または3.1~3.47のいずれか；
- 3.49 対象はまた、糖脂質貯蔵または蓄積の疾患または障害を患っている、方法3、または3.1~3.48のいずれか；
- 3.50 糖脂質貯蔵または蓄積の疾患または障害は、多発性嚢胞腎疾患（PKD）（例えば、常染色体優性PKD [ADPKD]）、ガングリオシドーシス（例えば、GM1ガングリオシドーシスまたはGM2ガングリオシドーシスまたはGM3ガングリオシドーシス）、ゴーシェ病（例えば、1型ゴーシェ、2型ゴーシェ、または3型ゴーシェ）、ファブリー病、およびパーキンソン病（例えば、デュシェンヌ型パーキンソン病）から選択される、方法3.49；
- 3.51 対象はまた、酵素補充療法薬（ERT）を用いて、例えば、グルコセレブロシダーゼ（例えば、アルグルセラゼ、イミグルセラゼ、ベラグルセラゼ、またはタリグルセラゼ）、アルファ-ガラクトシダーゼ（例えば、アガルシダーゼアルファまたはアガルシダーゼベータ）、またはベータ-ガラクトシダーゼを使用して処置されており、場合によりそのような酵素はそれぞれ組換え酵素である、方法3、または3.1~3.49のいずれか；
- 3.52 対象に、約1mgから約150mgの、例えば、5から50mg、もしくは10から40mg、もしくは10から30mg、もしくは10から20mg、もしくは20から30mg、もしくは30から40mg、もしくは40から50mg、もしくは5から25mg、もしくは20から50mg、もしくは5から15mg、もしくは15から30mg、もしくは約15mgの、または2、5、15、25、50、100、もしくは150mgから選択される、1日用量の化合物を投与する、方法3、または3.1~3.51のいずれか；
- 3.53 対象は、例えば、0から18歳、例えば、1から15歳、または1から5歳、または5から10歳、または10から15歳の年齢のヒト小児患者である、方法3、または3.1~3.52のいずれか；
- 3.54 対象は、肥満、肝臓疾患、網膜変性症、嗅覚の欠陥、高脂血症、2型糖尿病、および代謝症候群から選択される共存症を患っている、方法3、または3.1~3.53のいずれか；
- 3.55 方法は、肥満、肝臓疾患（例えば、血清肝臓酵素、例えば、ALT、AST、アルカリホスファターゼ、ガンマグルタミルトランスペプチダーゼの上昇）、網膜変性症、高脂血症（例えば、血清合計コレステロール、LDL、VLDL、またはトリグリセリドの上昇）、2型糖尿病（例えば、血清グルコースの上昇）、および嗅覚機能障害から選択される1つまたはそれ以上の症状または兆候を処置するか、減少させるか、または回復させるのに効果的である、方法3、または3.1~3.54のいずれか；

10

20

30

40

50

3.56 方法は、視床下部、網膜および/または嗅覚上皮における繊毛機能を保つかまたは改善させるのに、例えば、繊毛の機能（例えば運動性）を保つかもしくは改善させるのに、および/または機能している繊毛の量もしくは密度を保つかもしくは改善させるのに効果的である、方法3、または3.1~3.55のいずれか；

3.57 化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグは、全身投与によって、例えば、非経口経路または非経口ではない経路を介して投与される、方法3、または3.1~3.56のいずれか；

3.58 投与経路は経口（経腸）である、方法3.57；

3.59 投与経路は、例えば注射による、例えば静脈内注射による非経口である、方法3.57；

3.60 化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグは、局在投与によって、例えば、局所投与によって投与される、方法3、または3.1~3.56のいずれか；

3.61 化合物は、(S)-キヌクリジン-3-イル(2-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメートである、方法3、または3.1~3.60のいずれか；

3.62 対象に、化合物、例えば、(S)-キヌクリジン-3-イル(2-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメートの5mg、10mg、15mg、または20mgの単回1日用量を、場合によりリンゴ酸塩の酸付加塩の形態で投与する、方法3、または3.1~3.61のいずれか。

【0100】

医薬組成物

本開示はまた、例えば、本明細書において開示する方法による使用のための、本明細書において記載する少なくとも1つのキヌクリジン化合物および少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を提供する。薬学的に許容される賦形剤は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A.R. Gennaro edit. 1985)に記載されているものを含む当技術分野において既知の任意の賦形剤であってもよい。ここで開示する化合物の医薬組成物は、当技術分野において既知の従来の手段、例えば、少なくとも1つのここで開示する化合物と薬学的に許容される賦形剤とを混合することによって調製してもよい。

【0101】

したがって、1つの態様において、本発明は、本明細書において記載するキヌクリジン化合物および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬投薬形態であって、投薬形態は、投与する場合に（例えば、経口投与する場合に）、繊毛病を処置するのに十分な量の前記化合物を提供するように製剤化されている医薬投薬形態を提供する。

【0102】

本発明の医薬組成物または投薬形態は、薬剤および別の担体、例えば、不活性なまたは活性を有する化合物または組成物、例えば、検出可能な薬剤、標識、アジュバント、希釈剤、結合剤、安定化剤、緩衝液、塩、親油性溶媒、保存剤、アジュバントなどを含んでもよい。担体としては、医薬賦形剤および添加剤、例えば、タンパク質、ペプチド、アミノ酸、脂質、および炭水化物（例えば、単糖、二糖、三糖、四糖、およびオリゴ糖を含む糖；誘導體化糖、例えばアルジトール、アルドン酸、エステル化糖など；および多糖または糖ポリマー）もあり、これらは、単独または1から99.99重量または体積%の組合せを含む、単独または組合せで存在していてもよい。例示的なタンパク質賦形剤としては、血清アルブミン、例えば、ヒト血清アルブミン(HSA)、組換えヒトアルブミン(rHA)、ゼラチン、カゼインなどがある。緩衝能力においても機能することができる代表的なアミノ酸/抗体構成成分としては、アラニン、グリシン、アルギニン、ペタイン、ヒスチジン、グルタミン酸、アスパラギン酸、システイン、リシン、ロイシン、イソロイシン、バリン、メチオニン、フェニルアラニン、アスパルテームなどがある。炭水化物

10

20

30

40

50

賦形剤も本発明の範囲内で対象とし、その例としては、これらに限定されるものではないが、単糖類、例えば、フルクトース、マルトース、ガラクトース、グルコース、D - マンノース、ソルボースなど；二糖類、例えば、ラクトース、スクロース、トレハロース、セロビオースなど；多糖、例えば、ラフィノース、メレジトース、マルトデキストリン、デキストラン、デンプンなど；およびアルジトール、例えば、マンニトール、キシリトール、マルチトール、ラクチトール、キシリトール、ソルビトール（グルシトール）およびミオイノシトールがある。

【0103】

使用してもよい担体としては、緩衝液またはpH調整剤があり；典型的には、緩衝液は有機酸または塩基から調製された塩である。代表的な緩衝液としては、有機酸塩、例えば、クエン酸、アスコルビン酸、グルコン酸、炭酸、酒石酸、コハク酸、酢酸、またはフタル酸の塩；トリス、塩酸トロメタミン、またはリン酸緩衝液がある。追加の担体としては、ポリマー賦形剤/添加剤、例えば、ポリビニルピロリドン、フィコール（ポリマー糖）、デキストレート（例えば、シクロデキストリン、例えば2 - ヒドロキシプロピル - シクロデキストリン）、ポリエチレングリコール、香味剤、抗菌剤、甘味料、抗酸化剤、帯電防止剤、界面活性剤（例えば、ポリソルベート、例えば、「TWEEN 20」および「TWEEN 80」）、脂質（例えば、リン脂質、脂肪酸）、ステロイド（例えばコレステロール）、およびキレート化剤（例えばEDTA）がある。

10

【0104】

本開示はまた、本明細書において記載する少なくとも1つのキヌクリジン化合物および少なくとも1つの更なる薬学的活性薬剤を含む、医薬組成物および前記組成物を含むキットを提供する。これらの医薬組成物およびキットは、キヌクリジン化合物および更なる活性薬剤を、同時に、続けておよび/または個別に投与することを可能にするように適合させてもよい。例えば、キヌクリジン化合物および更なる活性薬剤は、個別の剤型に、例えば、個別の錠剤、カプセル剤、凍結乾燥剤または液剤に製剤化しても、同じ投薬形態に、例えば、同じ錠剤、カプセル剤、凍結乾燥剤または液剤に製剤化してもよい。キヌクリジン化合物および更なる活性薬剤が同じ投薬形態に製剤化された場合、キヌクリジン化合物および更なる活性薬剤は、添加混合物中に、例えば、錠剤のコア内に実質的に存在していても、投薬形態の個別の領域中に、例えば、同じ錠剤の個別の層中に実質的に存在していてもよい。1つの実施形態において、医薬投薬形態は、織毛病、例えば、本明細書において記載する織毛病を処置または阻止することができる更なる薬剤を含む。

20

30

【0105】

更なる態様において、本発明は、(i)本明細書において記載するキヌクリジン化合物；(ii)更なる活性薬剤；および(iii)薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を提供する。1つの実施形態において、更なる活性薬剤は、織毛病、例えば、本明細書において記載する織毛病を処置または阻止することができる薬剤である。1つの実施形態において、更なる活性薬剤は、対象に経口投与する場合に織毛病を処置または阻止することができる。

【0106】

タンパク質症、例えばパーキンソン病を処置することができる更なる薬剤の例としては、例えば、ドーパミン前駆体（例えばL - ドパ）、ドーパミンアゴニスト（例えば、プロモクリプチン、カベルゴリン、ペルゴリド、プラミペキソールおよびアポモルヒネ）、MAO - B阻害剤（例えばラサギリンおよびセレギリン）、抗コリン薬（例えばオルフェナドリン、プロシクリジン、およびトリヘキシフェニジル）、 α - グルコセレブロシダーゼ活性賦活薬（例えばアンプロキソールおよびアフェゴスタット）およびアマンタジンがある。アルツハイマーを処置することができる薬剤の例としては、例えば、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、例えばタクリン、リバスチグミン、ガランタミン、ドネペジル、およびメマンチンがある。

40

【0107】

本明細書において記載する方法と組み合わせてもよいタンパク質症のための更なる治療

50

法としては、心理社会的介入、行動的介入、レミニセンス療法、バリデーショ療法、支持的療法、感覚統合、認知再訓練、リハビリテーション、言語療法などがある。他の介入としては、外科手術、リハビリテーション、および食事管理がある。

【0108】

ここで開示されるキヌクリジン化合物および医薬組成物は、動物またはヒトにおいて使用してもよい。したがって、ここで開示する化合物は、経口、頬側、非経口（例えば、静脈内、筋肉内または皮下）、局所、直腸もしくは鼻腔内投与用の医薬組成物として、または吸入もしくは吹入による投与に好適な形態で製剤化してもよい。特定の実施形態において、キヌクリジン化合物または医薬組成物は、例えば、非経口ではない経路を介して全身投与用に製剤化される。1つの実施形態において、キヌクリジン化合物または医薬組成物は、例えば、固形態で経口投与用に製剤化される。適切な医薬組成物を調製するためのそのような投与様式および方法は、例えば、Gibaldi's Drug Delivery Systems in Pharmaceutical Care (1st ed., American Society of Health-System Pharmacists 2007)に記載されている。

10

【0109】

医薬組成物は、例えば、所望の放出プロファイルを提供するためのさまざまな比率のヒドロキシプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、リポソームおよび/またはマイクロスフェアを使用して、その中の活性成分の放出を遅延させるか、延長させるか、または制御するように製剤化してもよい。医薬組成物は、乳白剤も場合により含んでもよく、場合により、例えば、腸溶性コーティングを使用することによって遅延様式で胃腸管のある特定の部分において活性成分のみを放出するかまたは優先的に放出する組成物であってもよい。埋込組成物の例としては、ポリマー物質およびワックスがある。活性成分はまた、適切な場合、当技術分野において周知の1つまたはそれ以上の薬学的に許容される担体、賦形剤、または希釈剤（例えば、Remington'sを参照のこと）とともにマイクロカプセル化された形態であってもよい。ここで開示する化合物は、当業者に周知の方法に従って持続送達用に製剤化してもよい。そのような製剤の例は、米国特許第3,119,742号；同第3,492,397号；同第3,538,214；4,060,598号；および同第4,173,626号で見出すことができる。

20

【0110】

経口投与用の固体投薬形態（例えば、カプセル剤、錠剤、丸剤、糖衣錠剤、散剤、顆粒剤など）では、活性成分は、1つまたはそれ以上の薬学的に許容される担体、賦形剤、または希釈剤、例えば、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウム、および/または以下のいずれか：（1）フィラーまたは増量剤、例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、微結晶性セルロース、リン酸カルシウムおよび/またはケイ酸；（2）結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、アルファ化トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、スクロースおよび/またはアカシア；（3）保湿剤、例えばグリセロール；（4）崩壊剤、例えば、アガー-アガー、炭酸カルシウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のシリケート、および炭酸ナトリウム；（5）溶解遅延剤、例えばパラフィン；（6）吸収促進剤、例えば第四級アンモニウム化合物；（7）湿潤剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、アセチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロール；（8）吸収剤、例えば、カオリンおよびベントナイト粘土；（9）滑沢剤、例えば、タルク、シリカ、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびこれらの混合物；ならびに（10）着色剤と混合されている。カプセル剤、錠剤、および丸剤の場合、医薬組成物は緩衝剤も含んでもよい。類似のタイプの固体組成物はまた、軟質および硬質充填ゼラチンカプセル中にフィラー、ならびに賦形剤、例えば、ラクトースまたは乳糖、ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどを使用して調製してもよい。

30

40

50

【 0 1 1 1 】

錠剤は、場合により1つまたはそれ以上の補助成分とともに、圧縮または成形することによって作製してもよい。圧縮錠剤は、結合剤（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、滑沢剤、不活性希釈剤、防腐剤、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウムまたは架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、表面活性剤、および/または分散剤を使用して調製してもよい。成形錠剤は、不活性な液体希釈剤で湿らせた粉末化活性成分の混合物を好適な機械で成形することによって作製してもよい。錠剤および他の固体投薬形態、例えば、糖衣錠剤、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤は、場合により、刻み目を入れてもよいし、またはコーティングおよびシェル、例えば、当技術分野において周知の腸溶性コーティングおよび他のコーティングを用いて調製してもよい。

10

【 0 1 1 2 】

実施形態において、医薬組成物は、液体形態で経口投与される。活性成分の経口投与用の液体投薬形態としては、薬学的に許容されるエマルジョン剤、マイクロエマルジョン剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤およびエリキシル剤がある。経口投与用の液体調製物は、使用前に水または他の好適なビヒクルを用いて構成するための乾燥製品として存在してもよい。活性成分に加えて、液体投薬形態は、当技術分野において通常使用される不活性希釈剤、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油（例えば綿実油、落花生油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにこれらの混合物を含んでもよい。不活性希釈剤に加えて、液体医薬組成物は、アジュバント、例えば湿潤剤、乳化および懸濁化剤、甘味料、香味料、着色剤、香料および保存剤などを含んでもよい。活性成分に加えて、懸濁剤は、懸濁化剤、例えば、これらに限定されないが、エトキシル化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド（aluminum metahydroxide）、ベントナイト、アガー-アガーならびにトラガカント、ならびにこれらの混合物を含んでもよい。好適な液体調製物は、薬学的に許容される添加物、例えば、懸濁化剤（例えば、ソルビトールシロップ、メチルセルロースまたは水素化食用脂肪）；乳化剤（例えば、レシチンまたはアカシア）；非水性ビヒクル（例えば、アーモンド油、油性エステルまたはエチルアルコール）；および/または保存剤（例えばメチルまたはプロピル p - ヒドロキシ安息香酸またはソルビン酸）を用いて従来の手段によって調製してもよい。活性成分はまた、ポーラス剤、舐剤、またはペースト剤として投与してもよい。

20

30

【 0 1 1 3 】

頬側投与に関しては、組成物は、従来の様式で製剤化された錠剤またはトローチ剤の形態をとっていてもよい。

【 0 1 1 4 】

実施形態において、医薬組成物は、非経口手段によって、例えば、局所適用、経皮適用、注射などによって投与される。関連する実施形態において、医薬組成物は、注射、注入、または埋込（例えば、静脈内、筋肉内、動脈内、皮下など）によって非経口で投与される。

40

【 0 1 1 5 】

ここで開示する化合物は、従来のカテーテル技術または注入を使用することを含む注射によって非経口投与用に製剤化してもよい。注射用製剤は、保存剤が添加された単位投薬形態で、例えば、アンプルでまたは複数回用量容器で存在してもよい。組成物は、油性または水性ビヒクル中の懸濁剤、溶液剤またはエマルジョン剤のような形態をとっていてもよく、当業者によって認識されている製剤化剤、例えば、懸濁化剤、安定化剤および/または分散剤を含んでもよい。あるいは、活性成分は、使用前に好適なビヒクル、

50

例えば無菌発熱因子不含水を用いて復元するための粉末形態であってもよい。

【0116】

医薬組成物は、中枢神経系に直接投与してもよい。したがって、ある特定の実施形態において、組成物は中枢神経系に直接投与され、その結果、血液脳関門を回避する。いくつかの実施形態において、組成物は、直接脊髄注射を介して投与してもよい。実施形態において、組成物は髄腔内注射によって投与される。いくつかの実施形態において、組成物は、脳室内注射を介して投与される。実施形態において、組成物は、側脳室に投与される。実施形態において、組成物は、両方の側脳室に投与される。追加の実施形態において、組成物は、海馬内注射を介して投与される。組成物は、1回の注射または複数回の注射で投与してもよい。他の実施形態において、組成物は、1か所を超える位置に（例えば、中枢神経系において2か所の位置に）投与される。

10

【0117】

医薬組成物は、無菌注射の形態であってもよい。医薬組成物は、例えば、細菌保持フィルターに通してろ過することによって、または使用直前に水、もしくはいくつかの他の無菌注射可能媒体中に溶解することができる無菌固体組成物の形態の無菌化剤を組み込むことによって無菌としてもよい。そのような組成物を調製するために、活性成分は、非経口で許容される液体ビヒクル中に溶解または懸濁される。例示的なビヒクルおよび溶媒としては、これらに限定されるものではないが、水、適切な量の塩酸、水酸化ナトリウムまたは好適な緩衝液を添加することによって好適なpHに調整される水、1, 3-ブタンジオール、リンゲル溶液および等張塩化ナトリウム溶液がある。医薬組成物は、1つまたはそれ以上の防腐剤、例えば、メチル、エチルまたはn-プロピルp-ヒドロキシベンゾエートも含んでいてもよい。溶解性を改善させるために、溶解促進剤または可溶化剤を添加してもよく、または溶媒は10~60%w/wのプロピレングリコールまたは類似のものを含んでいてもよい。

20

【0118】

医薬組成物は、1つまたはそれ以上の薬学的に許容される無菌等張水性または非水溶液剤、分散剤、懸濁剤もしくはエマルジョン剤、または使用直前に無菌注射用溶液または分散体に復元することができる無菌粉末剤を含んでいてもよい。そのような医薬組成物は、抗酸化剤；緩衝液；静菌剤；製剤を対象とされるレシipientの血液と等張にする溶質；懸濁化剤；増粘剤；防腐剤；などを含んでいてもよい。

30

【0119】

本発明の医薬組成物において用いてもよい好適な水性および非水性担体の例としては、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、およびこれらの好適な混合物、植物油、例えばオリーブ油、ならびに注射可能な有機エステル、例えばオレイン酸エチルがある。適切な流動性は、例えば、コーティング材料、例えばレシチンを使用することによって、分散体の場合は必要な粒子サイズを維持することによって、かつ界面活性剤を使用することによって維持してもよい。いくつかの実施形態において、活性成分の効果を延長するために、皮下または筋肉内注射からの化合物の吸収を遅延させることが望ましい。これは、難水溶性の結晶質または非結晶質材料の液体懸濁液を使用することによって達成してもよい。そして、活性成分の吸収速度はその溶解速度に依存し、溶解速度は、結晶サイズおよび結晶形態に依存する場合がある。あるいは、非経口投与される活性成分の遅延性の吸収は、油ビヒクル中に化合物を溶解または懸濁することによって達成される。更に、注射可能な医薬形態の持続吸収は、吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンを含むことによって行ってもよい。

40

【0120】

制御放出非経口組成物は、水性懸濁剤、マイクロスフェア剤、マイクロカプセル剤、磁性マイクロスフェア剤、油溶液剤、油性懸濁剤、エマルジョン剤の形態であってもよく、または活性成分は、生体適合性担体、リポソーム、ナノ粒子、埋め込み体または注入デバイス中に組み込んでもよい。マイクロスフェアおよび/またはマイクロカプセルの調製に

50

において使用するための材料としては、これらに限定されるものではないが、生分解性/生体内分解性ポリマー、例えばポリグルクチン、ポリ-(イソブチルシアノアクリレート)、ポリ(2-ヒドロキシエチル-L-グルタミン)およびポリ(乳酸)がある。制御放出非経口製剤を製剤化する場合に使用してもよい生体適合性担体としては、炭水化物、例えば、デキストラン、タンパク質、例えば、アルブミン、リポタンパク質または抗体がある。埋め込み体において使用するための材料は、非生分解性、例えば、ポリジメチルシロキサン、または生分解性、例えば、ポリ(カプロラクトン)、ポリ(乳酸)、ポリ(グリコール酸)またはポリ(オルトエステル)であってもよい。

【0121】

局所投与に関しては、ここで開示する化合物は、軟膏剤またはクリーム剤として製剤化してもよい。ここで開示する化合物はまた、直腸組成物、例えば、従来坐剤製剤、例えばココアバターまたは他のグリセリドを含む坐剤または停留浣腸に製剤化してもよい。

10

【0122】

鼻腔内投与または吸入による投与に関しては、ここで開示する化合物は、患者によって押されるかまたはポンプで送られるポンプ噴霧剤容器からの溶液もしくは懸濁液の形態で、または好適な噴射剤、例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、もしくは他の好適なガスを使用した加圧型容器またはネブライザーから提示されるエアロゾル噴霧剤として都合よく送達してもよい。加圧型エアロゾルの場合、投薬単位は、定量を送達するためのバルブを提供することによって判定してもよい。加圧型容器またはネブライザーは、ここで開示する化合物の溶液または懸濁液を含んでいてもよい。カプセルおよびカートリッジ(例えば、ゼラチンから作製される)において使用するための吸入器または吹送器は、ここで開示する化合物および好適な粉末ベース、例えばラクトースまたはデンプンの粉末ミックスを含むように製剤化してもよい。

20

【0123】

一般的に、本明細書において記載する試薬および組成物は、対象において織毛病を処置または阻止するのに十分な有効量または量で投与される。典型的には、用量は、例えば、年齢、身体状態、体重、性別、食事、投与時間、および他の臨床的因子に基づいてこの範囲内で調整してもよい。有効量の判定は、当業者の能力の十分範囲内である。

30

【0124】

織毛病を処置するために平均的な成人へ経口、非経口または頬側投与するための本明細書において記載するキヌクリジン化合物の提案する用量は約0.1mgから約2000mgである。ある特定の実施形態において、提案する用量は、1単位用量あたり活性成分約0.2mgから約1000mgである。提案された用量の量に関係なく、化合物の投与は、例えば、1日1から4回で起こる場合がある。1つの実施形態において、経口投与のための用量は、約0.5から約2000mg、例えば、約1から約750mgである。1つの実施形態において、中枢神経系に直接投与するための用量は約1μgから約1mg、例えば、約5μgから約0.5mg、または約10μgから約0.1mgである。平均的な成人における上記の状態を処置または阻止するためのエアロゾル製剤は、エアロゾルの各定量用量または「パフ」が約1mgから約10g、例えば約2mgから約1gのここで開示する化合物を含むことができるように準備してもよい。投与は、1日数回、例えば、2、3、4または8回であってもよく、例えば、毎回1、2または3回の用量を与える。いくつかの実施形態において、投与は、5mg、10mg、15mgまたは20mgの単回1日用量によるものであってもよい。いくつかの実施形態において、投与は、2、5、15、25、50、100、または150mgの単回1日用量によるものであってもよい。

40

【0125】

他の態様では、本発明は、治療法において使用するための、例えば、本明細書において定義する方法において使用するための本明細書において記載する投薬形態または医薬組成物を提供する。

50

【0126】

本明細書において全般的に記載してきたが、本発明を更に例示するために、以下の非限定的な例を提供する。

【実施例】

【0127】

化学的合成のための一般手順

一般手順A：トリホスゲンを用いたカルバメート形成

室温のTHF（濃度約0.2M）中のアミン塩酸塩（1当量）およびトリエチルアミン（3～4当量）の懸濁液に、トリホスゲン（0.35当量）を添加した。反応混合物を10分間攪拌し、少量のエーテル（1～2mL）を添加した。トリエチルアンモニウム塩をろ過除去して、THF/エーテル中のイソシアネートの透明溶液を得た。

10

【0128】

室温のTHF（濃度約0.2M）中のアルコール（1.5当量）の溶液へ、NaH[60%、油]（1.5当量）を添加した。反応混合物を15分間攪拌し、上記溶液（THF/エーテル中のイソシアネート）を滴加した。標準的な後処理では、反応物を食塩水でクエンチした。溶液をEtOAcで抽出し、有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮した。粗製材料をコンビフラッシュ（SiO₂カートリッジ、MeOH中のCHCl₃および2N NH₃）で精製して、対応するカルバメートを得た。

【0129】

一般手順B：有機セリウムを用いたアルキル化

THF（濃度約0.2M）中のCeCl₃（4当量）の懸濁液を、室温で1時間攪拌した。懸濁液を-78℃に冷却し、MeLi/エーテル[1.6M]（4当量）を滴加した。有機セリウム錯体を1時間形成させ、THF（濃度2.0M）中のニトリル（1当量）の溶液を滴加した。反応混合物を室温に加温し、18時間攪拌した。溶液を0℃に冷却し、水（約1mL）でクエンチし、続いて、水酸化アンモニウム50%水溶液（約3mL）を、沈殿が形成され、フラスコの底に沈むまで添加した。混合物を、セライトパッドに通してろ過し、濃縮した。粗製材料をHCl/ジオキサン[4.0M]溶液で処置した。中間体アリアルプロパン-2-アミン塩酸塩をエーテル中で破碎し、次の工程にそのまま使用した。あるいは、粗製遊離塩基アミンをコンビフラッシュ（SiO₂カートリッジ、MeOH中のCHCl₃および2N NH₃）で精製して、対応するアリアルプロピルアミンを得た。

20

30

【0130】

一般手順C：鈴木カップリング

DME/水[4:1]の混合物（濃度約0.2M）中のアリアルハロゲン化物（1当量）の溶液へ、ボロン酸（2当量）、パラジウム触媒（0.1～0.25当量）および炭酸ナトリウム（2当量）を添加した。反応混合物を、150℃で25分マイクロ波処理した。セライトプラグに通してろ過し、濃縮した後、粗製製品をコンビフラッシュ（SiO₂カートリッジ、MeOH中のCHCl₃および2N NH₃）で精製して、対応するカップリング付加物を得た。

【0131】

代替法：トルエン/水[20:1]の混合物（濃度約0.2M）中の、アリアルハロゲン化物（1当量）の溶液へ、ボロン酸（1.3～2.5当量）、パラジウム触媒（0.05～0.15当量）、トリシクロヘキシルホスフィン（0.15～0.45当量）およびリン酸カリウム（5当量）を添加した。反応混合物を、150℃で25分マイクロ波処理した。セライトプラグに通してろ過し、濃縮した後、粗製製品をコンビフラッシュ（SiO₂カートリッジ、MeOH中のCHCl₃および2N NH₃）で精製して、対応するカップリング付加物を得た。

40

【0132】

一般手順D：シクロプロパン化

-70℃で攪拌したアリアルニトリル（1当量）およびTi(Oi-Pr)₄（1.7

50

当量)の混合物に、EtMgBr [3 . 0 M、エーテル中] (1 . 1 当量) を滴加した。反応混合物を 25 に加温し、1時間攪拌した。上記混合物にBF₃・Et₂O (3 当量) を 25 で滴加した。添加後、混合物を更に2時間攪拌し、次いで水性HCl [2 M] でクエンチした。次いで得られた溶液を、NaOH水溶液 [2 M] を添加することによって塩基性化した。有機材料をエチルエーテルで抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮した。粗製材料をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc : 10 / 1 から 1 / 1 で溶出) によって精製して、対応する 1 - アリール - シクロプロパンアミンを得た。

【 0 1 3 3 】

一般手順 E : 鈴木条件を使用したピアリールカップリング

10

5 : 1 (v / v) のジオキサン / 水 (約 0 . 1 5 M) または 5 : 1 (v / v) の N , N - ジメチルホルムアミド (約 0 . 1 5 M) 中のアリールハロゲン化物構成成分 (1 当量) の攪拌溶液に、アリールボロネートまたはアリールボロン酸構成成分 (1 ~ 1 . 5 当量) 、炭酸ナトリウム (2 ~ 3 当量) および [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (0 . 0 5 当量) を添加した。混合物を一晩加熱し (90) 、次いでセライトプラグに通してろ過した。セライトを酢酸エチルですすぎ、合わせたろ液を食塩水で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄) 、濃縮した。残渣をシリカフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

【 0 1 3 4 】

一般手順 F : 混合無水物 / クルチウス転位経路を介して生成されたイソシアネートを使用したカルバメート形成

20

テトラヒドロフラン (約 0 . 1 M) 中のカルボン酸構成成分 (1 当量) の攪拌溶液に、トリエチルアミン (2 当量) を添加した。反応物を冷却し (0) 、クロロギ酸イソブチル (1 . 5 当量) で処置した。0 で1時間後、水 (約 1 M) 中のアジ化ナトリウム (2 当量) の溶液を添加し、反応物を室温に加温した。一晩攪拌後、反応物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物を、重炭酸ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄) 、濃縮した。粗製アシルアジドを、トルエンとの共蒸発を介して更に乾燥し、次いでトルエン (約 0 . 1 M) に入れた。攪拌溶液を 2 ~ 2 . 5 時間還流し、冷却し、アルコール構成成分 (1 . 2 5 ~ 2 当量) で処置した。反応物を一晩加熱還流し、次いで濃縮した。残渣を酢酸エチルまたはクロロホルムのいずれかに入れ、炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、 (Na₂SO₄) 、濃縮した。粗製製品を、クロロホルム / メタノール (極性の低いカルバメート) またはクロロホルム / メタノール / アンモニア (極性の高いカルバメート) 溶媒勾配を使用した、シリカフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

30

【 実施例 1 】

【 0 1 3 5 】

キヌクリジン化合物の合成

1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 3 - イル [2 - (4 ' - フルオロビフェニル - 3 - イル) プロパン - 2 - イル] カルバメート (化合物 1)

一般手順 C を使用して、1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 3 - イル [2 - (3 - プロモフェニル) プロパン - 2 - イル] カルバメート (600 mg、1.63 mmol) 、4 - フルオロフェニルボロン酸 (457 mg、3.27 mmol) および酢酸パラジウム (II) により、表題化合物を白色固形物 (373 mg ; 60%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 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. Purity: 98.0% UPLCMS (210 nm); retention time 0.95 min; (M+1) 382.9. Anal. Calcd. for C₂₃H₂₇FN₂O₂ · 0.37 (CHCl₃): C, 65.86; H, 6.47; N, 6.57. Found: C, 65.85; H, 6.69; N, 6.49.

40

50

【0136】

(S)-キヌクリジン-3-イル2-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)プロパン-2-イルカルバメート(化合物2)

エタノール(70 mL)中の4-フルオロチオベンズアミド(8.94 g、57.6 mmol)の攪拌溶液に、エチル4-クロロアセテート(7.8 mL、58 mmol)を添加した。反応物を4時間加熱還流し、エチル4-クロロアセトアセテートのアリコート(1.0 mL、7.4 mmol)を添加して処置し、更に3.5時間還流した。次いで、反応物を濃縮し、残渣を、酢酸エチル(200 mL)と水性NaHCO₃(200 mL)との間で分割した。有機層を、水性層(酢酸エチル、1×75 mL)の逆抽出物と合わせ、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮した。得られた琥珀色油状物を、ヘキサン/酢酸エチル勾配を使用したフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、エチル2-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)アセテートを、低融点のほぼ無色の固形物(13.58 g、89%)として得た。

10

【0137】

DMF(50 mL)中のエチル2-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)アセテート(6.28 g、23.7 mmol)の攪拌溶液に、水素化ナトリウム[鉱油中の60%分散体](2.84 g、71.0 mmol)を添加した。泡状混合物を15分間攪拌してから、氷浴中で冷却し、ヨードメタン(4.4 mL、71 mmol)を添加した。反応物を一晩攪拌し、冷却浴槽を室温にゆっくりと加温した。次いで、混合物を濃縮し、残渣を、酢酸エチル(80 mL)と水(200 mL)との間で分割した。有機層を第2の一部の水(1×200 mL)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮した。得られた琥珀色油状物を、ヘキサン/酢酸エチル勾配を使用したフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、エチル2-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-2-メチルプロパノエートを無色油状物(4.57 g、66%)として得た。

20

【0138】

1:1:1のTHF/エタノール/水(45 mL)中のエチル2-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-2-メチルプロパノエート(4.56 g、15.5 mmol)の攪拌溶液に、水酸化リチウム-水和物(2.93 g、69.8 mmol)を添加した。反応物を一晩攪拌し、濃縮し、水(175 mL)中に再溶解した。溶液をエーテル(1×100 mL)で洗浄し、1.0N HCl(80 mL)を添加することによって酸性化し、酢酸エチル(2×70 mL)で抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮して、2-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-2-メチルプロパン酸を白色固形物(4.04 g、98%)として得た。この材料を精製せずに次の工程で使用した。

30

【0139】

THF(100 mL)中の2-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-2-メチルプロパン酸(4.02 g、15.2 mmol)の攪拌し、冷却した(0)溶液に、トリメチルアミン(4.2 mL、30 mmol)、続いてクロロギ酸イソブチル(3.0 mL、23 mmol)を添加した。反応物を更に1時間冷却攪拌してから、水(20 mL)中のアジ化ナトリウム(1.98 g、30.5 mmol)の溶液を添加した。反応物を一晩攪拌し、冷却浴槽を室温にゆっくりと加温した。次いで、混合物を水で希釈し(100 mL)、酢酸エチル(2×60 mL)で抽出した。合わせた抽出物を水性NaHCO₃(1×150 mL)および食塩水(1×100 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮した。トルエン(2×50 mL)と共蒸発させた後、得られた白色固形物をトルエン(100 mL)に入れ、4時間還流した。次いで、(S)-3-キヌクリジノール(3.87 g、30.4 mmol)を添加し、還流を一晩継続した。反応物を濃縮し、残渣を酢酸エチル(100 mL)と水性NaHCO₃(150 mL)との間で分割した。有機層を水(1×150 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮した。得られたオフホワイト色固形物を、クロロホルム/メタノール/アンモニア勾配を使用したフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を白色固形物(4.34

40

50

g、73%)として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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) 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. Purity: 100 % UPLCMS (210 nm & 254 nm); retention time 0.83 min; (M+1) 390.

【0140】

(S)-キヌクリジン-3-イル(2-(4'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート(化合物3)

一般手順Eを使用し、反応にエチル2-(4-プロモフェニル)-2-メチルプロパノエートおよび4-(2-メトキシエトキシ)フェニルボロン酸を用い(input)、エチル2-(4'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-メチルプロパノエートを、オフホワイト色固形物として調製した。1:1:1(v/v/v)のテトラヒドロフラン/エタノール/水(45 mL)中のこの化合物(3.01 g、8.78 mmol)の攪拌溶液に、水酸化リチウム-水和物(1.47 g、61.4 mmol)を添加した。混合物を一晩加熱還流し、次いで濃縮した。残渣を水中に溶解し、1N塩酸(65 mL)で処置し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮して、2-(4'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-メチルプロパン酸を白色固形物(2.75 g、100%)として得た。この中間体および(S)-キヌクリジン-3-オールを一般手順Fに従って反応させて、表題化合物を無色のガラス状固形物として生成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 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) 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. Purity: 100%, 100% (210 & 254 nm) UPLCMS; retention time: 0.87 min; (M+H⁺) 439.5.

【0141】

1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル[2-(ビフェニル-3-イル)プロパン-2-イル]カルバメート(化合物4)

一般手順Cを使用して、1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル[2-(3-プロモフェニル)プロパン-2-イル]カルバメート(600 mg、1.63 mmol)、フェニルボロン酸(398 mg、3.27 mmol)および酢酸パラジウム(II)により、表題化合物を白色固形物(379 mg、64%)として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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) 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. Purity: 99% UPLCMS (210 nm); retention time 0.84 min; (M+1) 365.0. Anal. Calcd. for C₂₃H₂₈N₂O₂ · 0.29(CHCl₃): C, 70.02; H, 7.14; N, 7.01. Found: C, 70.02; H, 7.37; N, 6.84.

【0142】

(S)-キヌクリジン-3-イル2-(ビフェニル-4-イル)プロパン-2-イルカルバメート(化合物5)

一般手順Bを使用して、プロモベンゾニトリル(2.00 g、11.0 mmol)を、対応する2-(4-プロモフェニル)プロパン-2-アミン(1.20 g、51%)へ茶色油状物として変換した。

【0143】

一般手順Aを使用して、2-(4-プロモフェニル)プロパン-2-アミン(1.0 g

、 4.7 mmol) および (S) - キヌクリジン - 3 - オールにより、(S) - キヌクリジン - 3 - イル 2 - (4 - プロモフェニル) プロパン - 2 - イルカルバメート (1.0 g、58%) を茶色油状物として得た。

【0144】

一般手順 C を使用して、上記臭化物 (200 mg、0.540 mmol)、フェニルボロン酸 (133 mg、1.10 mmol) および [PdCl₂(pddf)]CH₂Cl₂ により、表題化合物を白色固形物 (70 mg、35%) として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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) 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. Purity: 100% LCMS (214 nm & 254 nm); retention time 1.56 min; (M+1) 365.

10

【0145】

キヌクリジン - 3 - イル 1 - (ピフェニル - 4 - イル) シクロプロピルカルバメート (化合物 6)

一般手順 D を使用して、プロモベンゾニトリル (3.00 g、16.5 mmol) を、対応する 1 - (4 - プロモフェニル) シクロプロパンアミン (1.80 g、51%) へ黄色固形物として変換した。

【0146】

一般手順 A を使用して、1 - (4 - プロモフェニル) シクロプロパンアミン (1.0 g、4.7 mmol) およびキヌクリジン - 3 - オールにより、キヌクリジン - 3 - イル 1 - (4 - プロモフェニル) シクロプロピル - カルバメート (1.3 g、75%) を白色半固形物として得た。

20

【0147】

一般手順 C を使用して、上記カルバメート (400 mg、1.12 mmol)、フェニルボロン酸 (267 mg、2.22 mmol) および [PdCl₂(pddf)]CH₂Cl₂ により、表題化合物を粘性油状物として得た (100 mg、25%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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. Purity: 100% LCMC (214 nm & 254 nm); retention time 1.52 min; (M+1) 363.

30

【0148】

(S) - キヌクリジン - 3 - イル 1 - (4' - フルオロピフェニル - 4 - イル) シクロプロピルカルバメート (化合物 7)

一般手順 C を使用して、(S) - キヌクリジン - 3 - イル 1 - (4 - プロモフェニル) シクロプロピルカルバメート、4 - F - フェニルボロン酸および [PdCl₂(pddf)]CH₂Cl₂ により、表題化合物を白色固形物 (45%) として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 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. ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) 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. Purity: 97% LCMS (214 nm & 254 nm); retention time 1.96 min; (M+1) 381.2.

40

【0149】

(S) - 1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタ - 3 - イル [1 - (2', 4' - ジフルオロピフェニル - 4 - イル) シクロプロピル] カルバメート (化合物 8)

一般手順 C を使用して、(S) - キヌクリジン - 3 - イル 1 - (4 - プロモフェニル)

50

シクロプロピルカルバメート (0.446 g、1.22 mmol)、2,4-ジフルオロフェニルボロン酸 (0.386 g、2.44 mmol) および Pd(OAc)₂ (0.015 g、0.067 mmol) により、表題化合物を黄褐色固形物 (0.111 g、23%) として得た。¹H NMR (CDCl₃) 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. ¹³C NMR major rotamer (CDCl₃) 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. Purity: LCMS 99.3% (214 nm & 254 nm); retention time 0.90 min; (M+1) 399.0.

【0150】

1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル[1-(4'-メトキシビフェニル-4-イル)シクロプロピル]カルバメート (化合物9)

一般手順Cを使用して、キヌクリジン-3-イル1-(4-プロモフェニル)シクロプロピルカルバメート (0.485 g、1.33 mmol)、4-メトキシフェニルボロン酸 (0.404 g、2.66 mmol) および Pd(OAc)₂ (0.016 g、0.071 mmol) により、表題化合物を灰色固形物 (0.337 mg、65%) として得た。¹H NMR (CDCl₃) 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. ¹³C NMR major rotamer (CDCl₃) 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. Purity: LCMS 97.1% (214 nm & 254 nm); retention time 0.88 min; (M+1) 393.4.

【0151】

キヌクリジン-3-イル2-(5-(4-フルオロフェニル)チオフェン-3-イル)プロパン-2-イルカルバメート (化合物10)

THF (100 mL) 中のエチル5-プロモチオフェン-3-カルボキシレート (13.30 g、56.57 mmol) の攪拌し、冷却した (0) 溶液に、ジエチルエーテル [3.0 M] (55.0 mL、165 mmol) 中の臭化メチルマグネシウムの溶液を20分にわたって滴加した。2時間後、反応溶液を濃縮した。残渣を水性NH₄Cl (200 mL) に入れ、酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。得られた琥珀色油状物を、ヘキサン/酢酸エチル勾配を使用したフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、2-(5-プロモチオフェン-3-イル)プロパン-2-オールを淡琥珀色油状物 (8.05 g、64%) として得た。

【0152】

塩化メチレン (80 mL) 中の2-(5-プロモチオフェン-3-イル)プロパン-2-オール (8.03 g、36.3 mmol) の攪拌溶液に、アジ化ナトリウム (7.08 g、109 mmol)、続いてトリフルオロ酢酸 (8.0 mL; 5~6分にわたって滴下する) を添加した。増粘懸濁液を1.5時間攪拌してから、水 (350 mL) で希釈し、酢酸エチル (1 × 200 mL) で抽出した。有機層を水性NaHCO₃ (1 × 250 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、粗製アジド生成物を得た。THF (160 mL) 中のこの材料の攪拌溶液に、水 (11 mL)、続いてトリフェニルホスフィン (23.8 g、90.7 mmol) を添加した。反応物を2日間攪拌してから濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル (250 mL) 中に溶解し、1N HCl 水溶液 (4 × 75 mL) で抽出した。合わせた抽出物を濃NH₄OH で塩基性化し、酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。これらの抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。得られた

10

20

30

40

50

琥珀色油状物を、塩化メチレン/メタノール/アンモニア勾配を使用したフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、2-(5-プロモチオフェン-3-イル)プロパン-2-アミンおよびトリフェニルホスフィン酸化物(約70/30比率)の混合物を粘性琥珀色油状物(1.32g、17%)として得た。

【0153】

THF(100mL)中の3-キヌクリジノール(3.00g、23.6mmol)の攪拌溶液に、4-ニトロフェニルクロロホルメート(5.94g、29.5)を添加した。4時間攪拌した後、沈殿物をろ過除去し、THFですすぎ、ハウス真空下フリット上で風乾した。ろ過物を酢酸エチル(150mL)中に溶解し、NaHCO₃水溶液(1×150mL)、水(2×150mL)で洗浄した。有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮して、粗製4-ニトロフェニルキヌクリジン-3-イルカルボネート生成物を得、これを精製せずに次の工程で使用した。

10

【0154】

THF(10mL)中の2-(5-プロモチオフェン-3-イル)プロパン-2-アミン(0.366g、1.66mmol)の攪拌溶液に、4-ニトロフェニルキヌクリジン-3-イルカルボネート(0.571g、1.95mmol)および少量の顆粒の4-(ジメチルアミノ)ピリジンを添加した。混合物を一晩還流し、濃縮し、酢酸エチル(50mL)とNaHCO₃水溶液(50mL)との間で分割した。有機層をNaHCO₃水溶液(1×50mL)で再び洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮した。得られたくすんだ黄色ゴム状物を、クロロホルム/メタノール/アンモニア勾配を使用したフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、キヌクリジン-3-イル(1-(5-プロモチオフェン-3-イル)シクロプロピル)カルバメートをオフホワイト色固形物(0.305g、49%)として得た。

20

【0155】

一般手順Cを使用して、キヌクリジン-3-イル(1-(5-プロモチオフェン-3-イル)シクロプロピル)カルバメート(0.227g、0.742mmol)、4-フルオロフェニルボロン酸(0.208g、1.49mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(0.021g、0.075mmol)、リン酸カリウム(0.866、4.08mmol)および酢酸パラジウム(8.0mg、36μmol)により、表題化合物を灰色固形物(0.142g、49%)として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 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) 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. Purity: 95.8% UPLCMS(210 nm & 254 nm); retention time 0.90 min; (M+1) 389.

30

【0156】

(S)-キヌクリジン-3-イル2-(3-(4-フルオロフェニル)イソチアゾール-5-イル)プロパン-2-イルカルバメート(化合物11)

トルエン中の2-(3-(4-フルオロフェニル)イソチアゾール-5-イル)プロパン-2-アミン(1.21g、5.12mmol)の攪拌溶液に、トルエン[約1.9M](10.8mL、20.5mmol)中のホスゲン溶液を添加した。反応物を2時間加熱還流し、次いで濃縮した。残渣をトルエン(2×15mL)と共蒸発させて、粗製イソシアネート中間体を金色油状物として得た。この材料をトルエン(10mL)に入れ、(S)-3-キヌクリジノール(0.749g、5.89mmol)で処置した。反応物を一晩加熱還流し、濃縮した。残渣を、クロロホルム/メタノール/アンモニア勾配を使用したフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を白色固形物(0.971g、49%)として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 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. ¹³C NMR(400 MHz, DM

40

50

SO-d₆) 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. Purity: 100 % UPLCMS (210 nm & 254 nm); retention time 0.82 min; (M+1) 390.

【0157】

(S) - キヌクリジン - 3 - イル 2 - (4 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール - 2 - イル) プロパン - 2 - イルカルバメート (化合物 1 2)

エタノール (1 2 0 m L) 中のエチル 3 - アミノ - 3 - チオキソプロパノエート (2 0 . 0 0 g 、 1 3 5 . 9 m m o l) の攪拌溶液に、2 - ブロモ - 4 ' - フルオロアセトフェノン (2 9 . 4 9 g 、 1 3 5 . 9 m m o l) を添加した。混合物を 1 時間還流し、濃縮し、酢酸エチル (3 0 0 m L) と Na H C O ₃ 水溶液 (4 0 0 m L) との間で分割した。有機層を水性層 (酢酸エチル、1 × 1 0 0 m L) の逆抽出物と合わせ、乾燥させ (Na ₂ S O ₄) 、濃縮した。得られた薄茶色固形物を、ヘキサン / 酢酸エチル勾配を使用したフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、エチル 2 - (4 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール - 2 - イル) アセテートをオフホワイト色固形物 (2 9 . 9 2 g 、 8 3 %) として得た。

10

【0158】

T H F (2 5 0 m L) 中のエチル 2 - (4 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール - 2 - イル) アセテート (1 0 . 0 0 g 、 3 7 . 6 9 m m o l) の攪拌し、冷却した (- 7 8 ° C) 溶液を、T H F [1 . 0 M] (1 3 6 m L 、 1 3 6 m m o l) 中のカリウム t - ブトキシドの溶液、続いて 1 8 - クラウン - 6 (1 . 6 m L 、 7 . 5 m m o l) に 1 5 分 にわたって滴加した。 - 7 8 ° C で更に 3 0 分後、ヨードメタン (8 . 5 m L) を 5 分 にわたって滴加した。反応物を更に 2 時間冷却攪拌してから、水 (4 5 0 m L) に注ぎ入れ、酢酸エチル (2 × 1 5 0 m L) で抽出した。合わせた抽出物を食塩水で洗浄し (1 × 2 0 0 m L) 、乾燥させ (Na ₂ S O ₄) 、濃縮した。得られた茶色油状物を、ヘキサン / 酢酸エチル勾配を使用したフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、エチル 2 - (4 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール - 2 - イル) - 2 - メチルプロパノエートを淡琥珀色油状物 (8 . 6 4 g 、 7 8 %) として得た。

20

【0159】

1 : 1 : 1 の T H F / エタノール / 水 (1 5 m L) 中のエチル 2 - (4 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール - 2 - イル) - 2 - メチルプロパノエート (0 . 9 0 0 g 、 3 . 0 7 m m o l) の攪拌溶液に、水酸化リチウム一水和物 (0 . 4 5 1 g 、 1 0 . 7 m m o l) を添加した。一晩攪拌後、反応物を濃縮し、水 (8 0 m L) 中に再溶解した。溶液をエーテル (1 × 5 0 m L) で洗浄し、1 N H C l (1 5 m L) を添加して酸性化し、酢酸エチル (2 × 5 0 m L) で抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ (Na ₂ S O ₄) 、濃縮して、2 - (4 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン酸を淡金色固形物 (0 . 8 0 8 g 、 9 9 %) として得た。

30

【0160】

T H F (2 5 m L) 中の 2 - (4 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン酸 (0 . 7 8 4 g 、 2 . 9 6 m m o l) の攪拌し、冷却した (0 ° C) 溶液に、トリエチルアミン (0 . 8 2 m L 、 5 . 9 m m o l) 、続いてクロロギ酸イソブチル (0 . 5 8 m L 、 4 . 4 m m o l) を添加した。反応物を更に 1 時間冷却攪拌してから、水 (7 m L) 中のアジ化ナトリウム (0 . 3 8 5 g 、 5 . 9 2 m m o l) の溶液を添加した。反応物を一晩攪拌し、冷却浴槽を室温にゆっくりと加温した。次いで、混合物を水で希釈し (1 0 0 m L) 、酢酸エチル (2 × 6 0 m L) で抽出した。合わせた抽出物を Na H C O ₃ 水溶液 (1 × 1 5 0 m L) および食塩水 (1 × 1 0 0 m L) で洗浄し、乾燥させ (Na ₂ S O ₄) 、濃縮した。トルエン (2 × 3 0 m L) と共蒸発させた後、得られたオフホワイト色固形物をトルエン (2 5 m L) に入れ、4 時間還流した。次いで、(S) - 3 - キヌクリジノール (0 . 7 5 3 g 、 5 . 9 2 m m o l) を添加し、還流を 3 時間継続した。反応物を濃縮し、残渣を、クロロホルム / メタノール / アンモニア勾配を使

40

50

用したフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を白色固形物 (0.793 g、69%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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. ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) 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. Purity: 100% UPLCMS (210 nm & 254 nm); retention time 0.82 min; (M+1) 390.

【0161】

キヌクリジン - 3 - イル (2 - (4' - (2 - メトキシエトキシ) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) カルバメート (化合物 13) 10

一般手順 F を使用し、反応に 2 - (4' - (2 - メトキシエトキシ) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 2 - メチルプロパン酸 (実施例 3 に記載するとおりに調製した) およびキヌクリジン - 3 - オールを用い、表題化合物を無色ガラス状固形物 (23%) として生成した。NMR データは、例 3 のものと一致した。純度: 100%、99.1% (210 および 254 nm) UPLCMS; 保持時間: 0.87 分; (M+H⁺) 439.0.

【0162】

(S) - キヌクリジン - 3 - イル (2 - (3' - (2 - メトキシエトキシ) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) カルバメート (化合物 14) 20

4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニルボロン酸を 3 - (2 - メトキシエトキシ) フェニルボロン酸に交換し、例 3 で概説する反応順序を使用して、2 - (3' - (2 - メトキシエトキシ) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 2 - メチルプロパン酸を調製した。この中間体およびキヌクリジン - 3 - オールを一般手順 F に従って反応させて、表題化合物をガラス状無色固形物として生成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 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) 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. Purity: 100%, 100% (210 & 254 nm) UPLCMS; retention time: 0.91 min; 15 (M+H⁺) 439.4. 30

【0163】

キヌクリジン - 3 - イル (2 - (4' - (2 - メトキシエトキシ) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン - 2 - イル) カルバメート (化合物 15)

エチル 2 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - メチルプロパノエートをエチル 2 - (3 - ブロモフェニル) - 2 - メチルプロパノエートに交換し、例 3 で概説する反応順序を使用して、2 - (4' - (2 - メトキシエトキシ) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 2 - メチルプロパン酸を調製した。この中間体およびキヌクリジン - 3 - オールを一般手順 F に従って反応させて、表題化合物を黄色固形物として生成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 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) 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. Purity: 97.4%, 94.6% (210 & 254 nm) UPLCMS; retention time: 0.88 min; (M+H⁺) 439.3. 40

【0164】

キヌクリジン - 3 - イル (2 - (4' - (3 - メトキシプロポキシ) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) カルバメート (化合物 16)

アセトニトリル (100 mL) 中の 4 - ヨードフェノール (10.05 g、45.68 mmol) の攪拌溶液に、炭酸カリウム (6.95 g、50.2 mmol) および 1 - ク 50

ロ口 - 3 - メトキシプロパン (6.4 mL、57.1 mmol) を添加した。混合物を一晩加熱還流し、次いで濃縮した。残渣を水に入れ、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物を重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。粗製材料を、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用したシリカフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、1 - ヨード - 4 - (3 - メトキシプロポキシ) ベンゼンを無色油状物として (4.39 g、33%) 得た。この中間体およびエチル 2 - メチル - 2 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) プロパノエートを一般手順 E に従って反応させて、エチル 2 - (4' - (3 - メトキシプロポキシ) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 2 - メチルプロパノエートを生成した。1 : 1 : 1 (v/v/v) のテトラヒドロフラン/エタノール/水 (10 mL) 中のこの化合物 (0.693 g、1.94 mmol) の攪拌溶液に、水酸化リチウム水和物 (0.326 g、7.77 mmol) を添加した。混合物を一晩加熱還流し、次いで濃縮した。残渣を水中に溶解し、1 N 塩酸 (10 mL) で処置し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、2 - (4' - (3 - メトキシプロポキシ) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 2 - メチルプロパン酸をワックス状オフホワイト色固形物 (0.630 g、99%) として得た。この中間体およびキヌクリジン - 3 - オールを一般手順 F に従って反応させて、表題化合物をガラス状無色固形物 (62%) として生成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 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) 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. Purity: 97.7%, 98.2% (210 & 254 nm) UPLC MS; retention time: 0.96 min; (M+H⁺) 453.5.

【0165】

キヌクリジン - 3 - イル (2 - (4' - (ヒドロキシメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) カルバメート (化合物 17)

一般手順 E を使用し、反応にエチル 2 - (4 - プロモフェニル) - 2 - メチルプロパノエートおよび 4 - ホルミルフェニルボロン酸を用い、エチル 2 - (4' - ホルミル - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 2 - メチルプロパノエートを淡琥珀色固形物として調製した。この中間体およびキヌクリジン - 3 - オールを一般手順 F に従って反応させて、キヌクリジン - 3 - イル (2 - (4' - ホルミル - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) カルバメートを泡沫状黄色固形物として生成した。2 : 1 (v/v) のテトラヒドロフラン/エタノール (15 mL) 中のこの材料 (0.755 g、1.92 mmol) の攪拌溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.073 g、1.93 mmol) を添加した。45 分後、反応物を水で希釈し、クロロホルムで抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、シリカ上で濃縮した。クロロホルム/メタノール/アンモニア溶出液を使用したシリカフラッシュクロマトグラフィーによって、表題化合物を白色固形物 (0.323 g、43%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 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-d₆) 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. Purity: 97.5%, 99.1% (210 & 254 nm) UPLCMS; retention time: 0.73 min; (M+H⁺) 395.

【0166】

キヌクリジン - 3 - イル (2 - (4' - (2 - ヒドロキシエチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) カルバメート (化合物 18)

一般手順 E を使用し、反応に 1 - (2 - (ベンジルオキシ) エチル) - 4 - プロモベンゼンおよびエチル 2 - メチル - 2 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) プロパノエートを用い、エチル 2 - (4' - (

2 - (ベンジルオキシ)エチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 2 - メチルプロパノエートを無色ゴム状物として調製した。1 : 1 : 1 (v/v/v) のテトラヒドロフラン/エタノール/水 (18 mL) 中のこの化合物 (1.34 g、3.33 mmol) の攪拌溶液に、水酸化リチウム-水和物 (0.698 g、16.6 mmol) を添加した。一晩加熱還流後、反応物を濃縮し、水とジエチルエーテルとの間で分割した。得られたエマルジョンを 0.2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (5 × 50 mL) で繰り返し抽出した。水性層の透明部分を毎回除去した。次いで、合わせた水性層を 1.0 N 塩酸 (80 mL) で処置し、得られた白色固形物の懸濁液を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、2 - (4' - (2 - (ベンジルオキシ)エチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 2 - メチルプロパン酸を白色固形物 (1.20 g、9.6%) として得た。この化合物およびキヌクリジン - 3 - オールを一般手順 F に従って反応させて、キヌクリジン - 3 - イル (2 - (4' - (2 - ベンジルオキシエチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) カルバメートを生成した。メタノール中のこの材料 (0.435 g、0.806 mmol) の攪拌溶液に、1.0 N 塩酸 (1 mL) および 10% 炭素上パラジウム (50% 水; 0.087 g) を添加した。混合物を真空と窒素パージとの間で数回循環させ、最後に排気した後に水素を再充填した。1.25 時間後、反応物をセライトろ過し、濃縮した。残渣を炭酸ナトリウム水溶液に入れ、4 : 1 (v/v) のクロロホルム/イソプロパノールで抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、シリカ上で濃縮した。クロロホルム/メタノール/アンモニア勾配を使用したシリカフラッシュクロマトグラフィーによって、精製した表題化合物を無色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 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-d₆) 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. Purity: 100%, 100% (210 & 254 nm) UPLCMS; retention time: 0.75 min; (M+H⁺) 409.

【0167】

キヌクリジン - 3 - イル (2 - (2 - (4 - (3 - メトキシプロポキシ) フェニル) チアゾール - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) カルバメート (化合物 19)

エタノール (75 mL) 中の 4 - メトキシチオベンズアミド (9.99 g、59.7 mmol) の攪拌懸濁液に、4 - クロロアセト酢酸エチル (8.1 mL、60 mmol) を添加した。混合物を 4 時間加熱還流してから、冷却し、追加のエチル 4 - クロロアセト酢酸エチル (0.81 mL、6.0 mmol) を追加し、還流に戻した。更に 4 時間加熱した後、反応物を濃縮し、酢酸エチルと重炭酸ナトリウム水溶液との間で分割した。有機層を追加の酢酸エチル抽出物と合わせ、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。粗製生成物を、ヘキサン/酢酸エチル勾配を使用したシリカフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、エチル 2 - (2 - (4 - メトキシフェニル) チアゾール - 4 - イル) アセテートを淡琥珀色油状物 (14.51 g、87%) として得た。N, N - ジメチルホルムアミド (125 mL) 中のこの化合物 (14.48 g、52.2 mmol) の攪拌溶液に、水素化ナトリウム (鉱油中の 60% 分散体; 6.27 g、157 mmol) を 15 分にわたって少しずつ添加した。得られた赤色懸濁液を冷却し (0 °C)、ヨードメタン (9.80 mL、157 mmol) を 10 分にわたって滴下処置した。冷却浴槽を除去し、反応物を 4 時間攪拌してから濃縮し、残渣を酢酸エチルと水との間で分割した。有機層を水で更に 2 回洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣をヘキサン/酢酸エチル勾配を使用したシリカフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、エチル 2 - (2 - (4 - メトキシフェニル) チアゾール - 4 - イル) - 2 - メチルプロパノエートを淡琥珀色油状物 (14.12 g、89%) として得た。塩化メチレン (250 mL) 中のこの中間体 (14.12 g、46.24 mmol) の攪拌溶液に、三臭化ホウ素 (11.0 mL、116 mmol) を 5 分にわたって滴加した。一晩攪拌後、反応物を、メタノール (約 20 mL) をゆっくり添加することによりクエンチし、次いで濃縮した。残渣を、メタノール

10

20

30

40

50

(250 mL) および濃硫酸(7.0 mL)に入れた。攪拌溶液を2時間加熱還流し、濃縮し、酢酸エチルと重炭酸ナトリウム水溶液との間で分割した。有機層を水性層の第2の酢酸エチル抽出物と合わせ、乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮して、メチル2-(2-(4-ヒドロキシフェニル)チアゾール-4-イル)-2-メチルプロパノエートを白色固形物(12.56 g、98%)として得た。アセトン(30 mL)中の1-プロモ-3-メトキシプロパン(1.66 g、10.8 mmol)の攪拌溶液に、フェノール中間体(2.00 g、7.21 mmol)および炭酸カリウム(1.25 g、9.04 mmol)を添加した。混合物を一晩加熱還流し、ろ過し、濃縮した。残渣を、ヘキサン/酢酸エチル勾配を使用したシリカフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、メチル2-(2-(4-(3-メトキシプロポキシ)フェニル)チアゾール-4-イル)-2-メチルプロパノエートをかすかに琥珀色のゴム状物(2.47 g、98%)として得た。1:1:1(v/v/v)のテトラヒドロフラン/エタノール/水(45 mL)中のこの化合物(2.45 g、7.01 mmol)の攪拌溶液に、水酸化リチウム一水和物(1.47 g、35.0 mmol)を添加した。一晩攪拌後、反応物を濃縮し、水とジエチルエーテルとの間で分割した。水性層を1.0 N塩酸(40 mL)で処置し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮して、2-(2-(4-(3-メトキシプロポキシ)フェニル)チアゾール-4-イル)-2-メチルプロパン酸を白色固形物(2.19 g、40.93%)として得た。この化合物およびキヌクリジン-3-オールを一般手順Fに従って反応させて、表題化合物を軟らかくかすかに琥珀色の固形物として生成した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 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. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) 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. Purity: 100%, 100% (210 & 254 nm) UPLCMS; retention time: 0.87 min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 460.

10

20

【0168】

キヌクリジン-3-イル(2-(2-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)チアゾール-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート(化合物20)

アセトン中の2-プロモエチルメチルエーテル(1.88 g、13.5 mmol)の攪拌溶液に、メチル2-(2-(4-ヒドロキシフェニル)チアゾール-4-イル)-2-メチルプロパノエート(実施例19に記載するとおりに調製した、2.00 g、7.21 mmol)および炭酸カリウム(1.56 g、11.3 mmol)を添加した。一晩加熱還流後、混合物を、追加の2-プロモエチルメチルエーテル(1.88 g、13.5 mmol)および炭酸カリウム(1.56 g、11.3 mmol)で処置した。反応物を2晩加熱還流し、ろ過し、濃縮した。残渣を、ヘキサン/酢酸エチル勾配を使用したシリカフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、メチル2-(2-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)チアゾール-4-イル)-2-メチルプロパノエートを白色固形物(2.71 g、90%)として得た。1:1:1(v/v/v)のテトラヒドロフラン/エタノール/水(50 mL)中のこの化合物(2.71 g、8.08 mmol)の攪拌溶液に、水酸化リチウム一水和物(1.70 g、40.5 mmol)を添加した。一晩攪拌後、反応物を濃縮し、水とジエチルエーテルとの間で分割した。水性層を1.0 N塩酸(41 mL)で処置し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮して、2-(2-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)チアゾール-4-イル)-2-メチルプロパン酸を白色固形物(2.57 g、99%)として得た。この化合物およびキヌクリジン-3-オールを一般手順Fに従って反応させて、表題化合物を淡琥珀色固形物として生成した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 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. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6)

30

40

50

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. Purity: 100%, 100% (210 & 254 nm) UPLCMS; retention time: 0.85 min; (M+H⁺) 446.

【0169】

キヌクリジン - 3 - イル 2 - (5 - (4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - イルカルバメート (化合物 2 1)

一般手順 E を使用し、反応に 5 - プロモピコリノニトリルおよび 2 - (4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロランを用い、5 - (4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル) ピコリノニトリルを調製した。三塩化セリウム (8 . 0 5 g 、 2 1 . 6 m m o l) をフラスコに入れ、真空下で 3 時間加熱することによって (1 7 0) 乾燥させた。固形物をテトラヒドロフラン (2 0 m L) に入れ、3 0 分間激しく攪拌した。懸濁液を - 7 8 に冷却し、ジエチルエーテル (7 . 2 m L 、 2 1 . 6 m m o l) 中のメチルリチウムの 3 . 0 M 溶液で滴下処置した。添加後、反応物を - 7 8 で 1 時間攪拌してから、テトラヒドロフラン (2 0 m L) 中の上記アリールボレート (1 . 8 3 g 、 7 . 2 0 m m o l) 溶液を添加した。混合物を - 7 8

で 2 時間維持し、次いで室温に加温した。この時点で、反応物を、水酸化アンモニウム水溶液 (1 0 m L) を添加することによってクエンチし、セライトプラグに通してろ過した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、合わせた抽出物を食塩水で洗浄し、乾燥させ (N a ₂ S O ₄) 、濃縮した。残渣を、酢酸エチル溶出液を使用したシリカフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、2 - (5 - (4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - アミンを黄色固形物 (0 . 8 0 0 g 、 3 9 %) として得た。水 (1 0 m L) および濃塩酸 (0 . 4 4 m L) 中のこの中間体 (0 . 5 0 0 g 、 1 . 7 5 m m o l) の攪拌懸濁液に、トルエン (1 0 m L) を添加した。混合物を冷却し (0) 、同時にトルエン (1 0 m L) 中のトリホスゲン (0 . 7 7 6 g 、 2 . 6 2 m m o l) および水 (2 0 m L) 中の重炭酸ナトリウム (2 . 2 g 、 2 6 m m o l) の溶液で 1 時間にわたって処置した。添加後、反応物を更に 3 0 分間攪拌してから、上部のトルエン層を除去し、乾燥させた (N a ₂ S O ₄) 。同時に、テトラヒドロフラン (1 0 m L) 中のキヌクリジン - 3 - オール (0 . 4 4 5 g 、 3 . 6 4 m m o l) の攪拌溶液を、水素化ナトリウム (鉱油中の 6 0 % 分散体 ; 0 . 1 5 4 g 、 3 . 8 5 m m o l) で処置した。この混合物を 5 分間攪拌し、次いでトルエン中の粗製イソシアネート溶液に添加した。反応物を 1 0 分間攪拌し、食塩水 (5 m L) を添加してクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ (N a ₂ S O ₄) 、濃縮した。残渣を逆相シリカフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を淡黄色固形物 (0 . 1 0 0 g 、 1 3 %) として得た。

¹H NMR (5 0 0 M H z , C D C l ₃) 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 (b r 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 (1 2 5 M H z , C D C l ₃) 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. Purity: 99% (2 1 4 & 2 5 4 n m) L C M S ; r e t e n t i o n t i m e : 1 . 3 2 m i n ; (M + H ⁺) 4 4 0 . 2 .

【0170】

キヌクリジン - 3 - イル (2 - (4 ' - (3 - シアノプロポキシ) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) カルバメート (化合物 2 2)

アセトニトリル (1 5 0 m L) 中の 4 - プロモフェノール (1 7 . 1 g 、 9 8 . 8 m m o l) の攪拌溶液に、1 - プロモブチルニトリル (1 2 . 3 m L 、 1 2 4 m m o l) および炭酸カリウム (1 5 . 0 g 、 1 0 9 m m o l) を添加した。混合物を一晩加熱還流し、冷却し、濃縮した。残渣を水に入れ、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ (N a ₂ S O ₄) 、濃縮し、粗製材料を、ヘキサノール / 酢酸エチル溶出液を使用したシリカフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、4 - (4 - プロモフェノキシ) ブタン

ニトリルを白色固形物 (20.8 g、88%) として得た。N, N - ジメチルホルムアミド (100 mL) 中のこの生成物の攪拌溶液に、ビス (ピナコラト) ジボロン (4.60 g、18.1 mmol)、酢酸カリウム (7.41 g、75.5 mmol) および [1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] - ジクロロパラジウム (II) とジクロロメタンとの錯体 (0.616 g、1.04 mmol) を添加した。混合物を一晩加熱還流し、次いで濃縮した。残渣を酢酸エチルに入れ、水および食塩水で洗浄した。有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮し、粗製生成物を、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用したシリカフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、4 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェノキシ) ブタンニトリルを白色固形物 (3.43 g、79%) として得た。この生成物およびキヌクリジン - 3 - イル (2 - (4 - ブロモフェニル) プロパン - 2 - イル) カルバメート (一般手順 F を使用してキヌクリジン - 3 - オールおよび 2 - (4 - ブロモフェニル) プロパン - 2 - アミンを反応させることによって調製した) を一般手順 E に従って反応させて、表題化合物を白色固形物として生成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 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-d₆) 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. Purity: 100%, 98.9% (210 & 254 nm) UPLCMS; retention time: 0.88 min; (M+H⁺) 448.6.

10

20

【0171】

キヌクリジン - 3 - イル (2 - (4' - (シアノメトキシ) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) カルバメート (化合物 23)

一般手順 E を使用し、反応にキヌクリジン - 3 - イル (2 - (4 - ブロモフェニル) プロパン - 2 - イル) カルバメート (一般手順 F を使用してキヌクリジン - 3 - オールおよび 2 - (4 - ブロモフェニル) プロパン - 2 - アミンを反応させることによって調製した) および 4 - (シアノメトキシ) フェニルボロン酸を用い、表題化合物を淡琥珀色固形物として調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 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. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) 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. Purity: 100%, 100% (210 & 254 nm) UPLCMS; retention time: 0.85 min; (M+H⁺) 420.3.

30

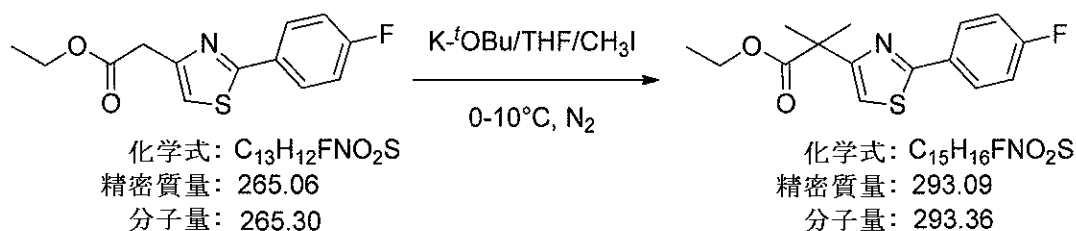
【実施例 2】

【0172】

(S) - キヌクリジン - 3 - イル (2 - (2 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) カルバメート遊離塩基の調製

工程 1: ヨウ化メチルを用いたジメチル化

【化 1 2】



40

3 N R B フラスコは、サーモメーター、添加漏斗および窒素入口を備えていた。フラスコに窒素を流し、カリウム tert - ブトキシド (MW 112.21、75.4 mmol、8.46 g、4.0 当量、白色粉末) を秤量し、粉末漏斗を介してフラスコに添加し

50

、続いてTHF(60 mL)を添加した。大部分のカリウムtert-ブトキッドが溶解すると、濁った溶液が得られた。この混合物を氷水浴槽中で0~2 (内部温度)に冷却した。別のフラスコ中で、出発エステル(MW 265.3、18.85 mmol、5.0 g、1.0当量)をTHF(18 mL + すすぎとして2 mL)中に溶解し、添加漏斗に移した。この溶液を冷却した混合物に25~30分にわたって滴加し、添加中は内部温度を5 未満に維持した。反応混合物を冷却し、0~2 に戻した。別のフラスコ中に、THF(6 mL)中のヨウ化メチル(MW 141.94、47.13 mmol、6.7 g、2.5当量)の溶液を調製し、添加漏斗に移した。次いで、ヨウ化メチル溶液を含むフラスコをTHF(1.5 mL)ですすぎ、次いで、THF中のヨウ化メチルの透明無色溶液をすでに含む添加漏斗に移した。この溶液を暗褐色の反応混合物に30~40分にわたって慎重に滴加し、添加中は常に内部温度を10 未満に維持した。添加が完了した後、わずかに濁った混合物を更に1時間攪拌し、その間に内部温度は0~5 に低下した。0~5 で1時間攪拌後、反応混合物を、5.0 M HCl水溶液(8 mL)をゆっくりと滴加しながら5~7分にわたってクエンチした。この添加の間、内部温度を20 未満に維持した。添加後、水(14 mL)を添加し、混合物を2~3分間攪拌した。攪拌を停止し、2つの層を分離した。次いで、2つの層を250 mLの1 N RBフラスコに移し、THFを可能な限り真空中で蒸発させて、THF/生成物および水の二相性層を得た。2つの層を分離した。工程1の生成物のTHF溶液を次の反応において使用した。

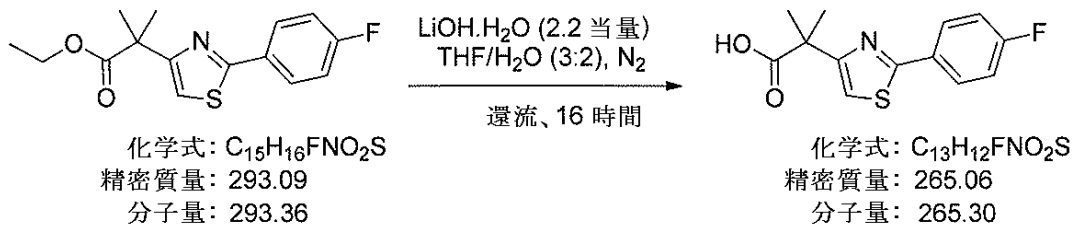
10

【0173】

工程2: LiOH-水和物を用いたエチルエステルの加水分解

20

【化13】



THF中の粗製エステルを反応フラスコに添加した。個別に、LiOH·H₂O(MW 41.96、75.0 mmol、3.15グラム、2.2当量)を、攪拌子が添加された100 mLのビーカー中に秤量した。水(40 mL)を添加し、混合物を、全ての固形物が溶解するまで攪拌して、透明無色溶液を得た。次いで、この水溶液を、テトラヒドロフラン(THF)中のエステル溶液を含む250 mLのRBフラスコに添加した。コンデンサーをフラスコの首に取り付け、窒素入口をコンデンサーの上部に取り付けた。混合物を16時間加熱還流した。16時間後、加熱を中止し、混合物を室温に冷却した。THFを真空中で蒸発させて、茶色溶液を得た。茶色水溶液のアリコートでHPLCおよびLC/MSによって分析して、エチルエステルの加水分解を完了させた。水(15 mL)を添加し、この水性塩基性溶液をTBME(2×40 mL)で抽出して、t-ブチルエステルを除去した。水性塩基性層を、氷水浴槽中で0~10 に冷却し、濃HClを滴加し、攪拌しながら酸性化してpHを約1とした。水性酸性溶液中のこの粘着性の固形物にTBME(60 mL)を添加し、混合物を振とうし、次いで激しく攪拌して、全ての酸をTBME層に溶解させた。2つの層を分液漏斗に移し、TBME層を分離した。淡黄色水性酸性溶液をTBME(40 mL)で再抽出し、TBME層を分離し、前述のTBME層と合わせた。水性酸性層を廃棄した。合わせたTBME層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、真空中で蒸発させて、TBMEを除去し、粗製酸をオレンジ/暗黄色油状物として得、これを高真空下で固形化して、くすんだ黄色固形物とした。粗製酸を秤量し、ヘプタン/TBME(3:1、5 mL/g粗製物)中でそれを加熱することによって結晶化して、酸を黄色固形物として得た。

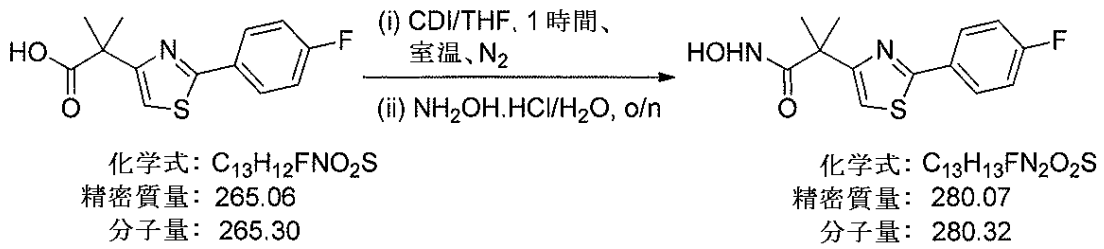
30

40

【0174】

50

工程 3 : $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ を用いたヒドロキサム酸の形成
【化 1 4】



10

カルボン酸 (MW 265.3、18.85 mmol、5.0 g、1.0 当量) を秤量し、25 mL の 1 N RB フラスコに窒素下で移した。THF (5.0 mL) を添加すると酸は容易に溶解して、透明暗黄色から茶色の溶液を得た。溶液を、氷浴槽中で 0 ~ 2 (浴槽温度) に冷却し、N、N'-カルボニルジイミダゾール (CDI; MW 162.15、20.74 mmol、3.36 g、1.1 当量) を、10 ~ 15 分にわたって少量ずつゆっくりと添加した。氷浴槽を除去し、溶液を室温で 1 時間攪拌した。1 時間攪拌した後、溶液を氷水浴槽中で 0 ~ 2 (浴槽温度) に再び冷却した。ヒドロキシルアミン塩酸塩 ($\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$; MW 69.49、37.7 mmol、2.62 g、2.0 当量) を、この添加が発熱性であったため、少量ずつ 3 ~ 5 分にわたって固形物のままゆっくりと添加した。添加が完了した後、水 (1.0 mL) を不均質な混合物へ 2 分にわたって滴加し、反応混合物を氷水浴槽中、0 ~ 10 で 5 分間攪拌した。冷却浴槽を除去し、反応混合物を窒素下、室温で一晩 20 ~ 22 時間攪拌した。全ての $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ が溶解するにつれて、溶液は透明になった。20 ~ 22 時間後、反応混合物のアリコートを、高圧液体クロマトグラフィー (HPLC) によって分析した。次いで、THF を真空中で蒸発させ、残渣をジクロロメタン (120 mL) および水 (60 mL) に入れた。混合物を分液漏斗に移し、それを振とうし、2 つの層に分離させた。水層を廃棄し、ジクロロメタン層を 1 N 塩酸塩 (HCl ; 60 mL) で洗浄した。酸層を廃棄した。ジクロロメタン層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、溶媒を真空中で蒸発させて、粗製ヒドロキサム酸を淡黄色固形物として得、それを高真空下で一晩乾燥させた。

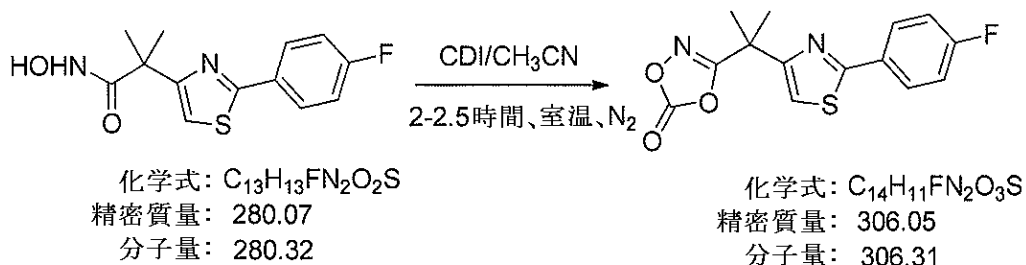
20

30

【0175】

工程 3 の続き : ヒドロキサム酸の環式中間体への変換 (単離なし)

【化 1 5】



40

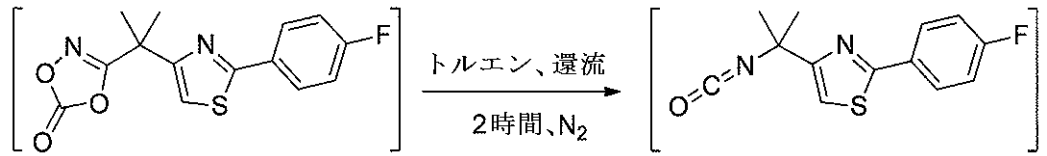
粗製ヒドロキサム酸 (MW 280.32、5.1 g) を、窒素入口を備えた 250 mL の 1 N RB フラスコに移した。攪拌子を添加し、続いてアセトニトリル (50 mL) を添加した。固形物はアセトニトリル中で不溶性であった。黄色の不均質な混合物を、窒素下で 2 ~ 3 分間攪拌し、CDI (MW 162.15、20.74 mmol、3.36 g、1.1 当量) を、室温で一度に添加した。発熱は観察されなかった。固形物をただちに溶解し、透明黄色溶液を室温で 2 ~ 2.5 時間攪拌した。2 ~ 2.5 時間後、アリコートを HPLC および LC/MS によって分析し、それによってヒドロキサム酸の所望の環式中間体への変換が示された。

50

【0176】

次いで、アセトニトリルを真空中で蒸発させて、粗製環式中間体を赤みがかった濃厚な油状物として得た。油状物をトルエン（60 mL）に入れ、赤みがかった混合物を2時間加熱還流すると、その間に環式中間体がCO₂を放出し、イソシアネートに転位した（以下を参照のこと）。

【化16】



化学式: C₁₄H₁₁FN₂O₃S
 精密質量: 306.05
 分子量: 306.31

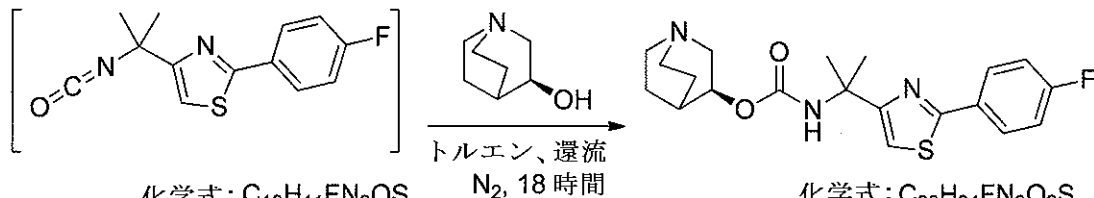
化学式: C₁₃H₁₁FN₂OS
 精密質量: 262.06
 分子量: 262.30

10

【0177】

工程3の続き：イソシアネートの遊離塩基への変換

【化17】



化学式: C₁₃H₁₁FN₂OS
 精密質量: 262.06
 分子量: 262.30

化学式: C₂₀H₂₄FN₃O₂S
 精密質量: 389.16
 分子量: 389.49

20

反応混合物を50～60°Cに冷却し、(S)-(+)-キヌクリジノール（MW 127.18、28.28 mmol、3.6 g、1.5当量）を、混合物へ固形物のまま一度に添加した。混合物を18時間再び加熱還流した。18時間後、アリコートを用いてHPLCおよびLC/MSによって分析し、それによって、イソシアネートの所望の生成物への変換が完了したことが示された。反応混合物を分液漏斗に移し、トルエン（25 mL）を添加した。混合物を水（2×40 mL）で洗浄し、水層を分離した。合わせた水層をトルエン（30 mL）で再抽出し、水層を廃棄した。合わせたトルエン層を1 N HCl（2×60 mL）で抽出し、トルエン層（O-アシル不純物を含む）を廃棄した。合わせたHCl層を、攪拌子を備えた500 mLの三角フラスコに移した。この攪拌されている透明な黄色/赤みがかったオレンジ色溶液を、50% w/w NaOH水溶液を滴加することによってpH 10～12に塩基性化した。所望の遊離塩基が、くすんだ黄色粘着性固形物として溶液から析出し、これは攪拌子で捕捉することができた。この混合物に酢酸イソプロピル（100 mL）を添加し、粘着性固形物が酢酸イソプロピルに移行した場合、混合物を5分間激しく攪拌した。攪拌を停止し、2つの層を分離した。黄色の酢酸イソプロピル層を分離し、塩基性水性層を酢酸イソプロピル（30 mL）で再抽出した。塩基性水性層を廃棄し、合わせた酢酸イソプロピル層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、あらかじめ秤量されたRBフラスコ中に入らしめ、溶媒を真空中で蒸発させて、粗製遊離塩基をベージュ色から黄褐色固形物として得、それを高真空下で一晩乾燥させた。

【0178】

工程3の続き：粗製遊離塩基の再結晶

ベージュ色から黄褐色の粗製遊離塩基を秤量し、ヘプタン/酢酸イソプロピル（3：1

30

40

50

、溶媒 9.0 mL / 粗製遊離塩基 1 g) から再結晶化した。適切な量のヘプタン / 酢酸イソプロピルを、粗製遊離塩基および攪拌子へ添加し、混合物を 10 分間加熱還流した (遊離塩基は最初に部分的に溶解したが、加熱還流した場合、溶解し、透明な赤みがあったオレンジ色溶液が得られた)。白色沈殿物が形成された場合、熱源を除去し、混合物を攪拌しながら室温に冷却した。室温で 3 ~ 4 時間攪拌した後、沈殿物を、真空ホースでプフナー漏斗を使用してろ過除去し、ヘプタン (20 mL) で洗浄し、プフナー漏斗上、真空ホースで一晩乾燥させた。沈殿物を結晶皿に移し、真空オープン中、55 °C で一晩乾燥させた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 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.

10

【実施例 3】

【0179】

(S) - キヌクリジン - 3 - イル (2 - (2 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) カルバメート塩の結晶形態の調製

(S) - キヌクリジン - 3 - イル (2 - (2 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) カルバメートの結晶質の塩は、実施例 23 に記載するのとおり調製した遊離塩基から形成してもよい。

【0180】

20

例えば、(S) - キヌクリジン - 3 - イル (2 - (2 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) カルバメートの遊離塩基 (約 50 mmol) を、IPA (140 mL) 中に室温で溶解し、ろ過する。ろ液を、オーバーヘッド攪拌機および窒素入口 / 出口を備えた 1 L の r. b. フラスコに添加する。L - リンゴ酸 (約 50 mmol) を IPA (100 + 30 mL) 中に室温で溶解し、ろ過する。ろ液を、上記 1 リットルのフラスコに添加する。得られた溶液を、窒素下、室温で 4 から 24 時間攪拌する (播種の有無にかかわらず)。この時間内に結晶が形成される。生成物をろ過収集し、少量の IPA (30 mL) で洗浄する。結晶質の固形物を真空オープン中、55 °C で 72 時間乾燥させて、所望のリンゴ酸塩を得る。

【0181】

30

他の塩の結晶形態、例えばコハク酸または HCl との酸付加塩は、同様の様式で調製してもよい。

【実施例 4】

【0182】

繊毛構造およびシグナル伝達に対する化合物 1 の効果
マウスモデル

ABbs2^{-/-} マウスモデルは、Nishimura DY et al. (Proc Natl Acad Sci, 101: 16588 - 16593 (2004)) によって記載されており、Bbs2 のエクソン 5 ~ 14 がネオマイシンカセットで置き換えられている。マウスを 129 / SvJ バックグラウンドに戻し交配した。処置した Bbs2^{-/-} マウスには、1 カ月から 6 カ月の月齢まで食餌に組み込まれた 0.033 % w/w の化合物 1 を自由に与えた。Bbs2^{-/-} および Wt 対照動物には、通常の 5053 固形飼料 (Lab Diet) を与えた。代謝疾患を確立するために、Bbs2^{-/-} マウスを 4 カ月の月齢まで未処置のままにし、次いで 5 および 6 カ月目は食事に組み込まれた化合物 1 を用いて処置した。

40

【0183】

細胞培養および一次繊毛染色

野生型および Bbs2^{-/-} 腎臓上皮細胞株を確立し、すでに記載されているように維持した (Natoli T et al., Nat Med, 16: 788 - 792 (2010)); および Humes HD et al., Am J Kidney Dis, 39:

50

1078-1087(2002)を参照のこと)。細胞を、1%ペニシリン/ストレプトマイシン、10%FBSを含むDMEM中、コラーゲンIで被覆されたガラススライド上で培養した。化合物の繊毛および脂質局在化に対する効果を判定するために、細胞を血清不含培地中で24時間培養し、続いて化合物1を6~24時間添加した。次いで、細胞を4%パラホルムアルデヒドで固定し、続いて、抗GM3(Creative Biolabs)、抗セラミド(Sigma Aldrich)、抗GM1(Invitrogen)、および抗アセチル化チューブリン(Cell Signaling)抗体を用いて免疫蛍光法を行った。繊毛の長さを、Metamorphソフトウェアを使用して定量化した。

【0184】

考察および結果

本明細書において記載するキヌクリジン化合物の繊毛構造およびシグナル伝達に対する作用の機序を調べるために、WtおよびBbs2^{-/-}マウスからの不死化腎臓上皮細胞を使用した。最初に、突然変異の繊毛の長さに対する効果を分析し、Bbs2^{-/-}細胞はWT細胞と比較して繊毛が短いことが認められた(図1A)。次に、WtおよびBbs2^{-/-}細胞におけるスフィンゴ糖脂質(GSL)、GM3、GM1、およびセラミドの特定のレベルを調べた。免疫蛍光分析によって、GM3およびセラミドは一次繊毛に局在していたことが示された(図1B)。GM3は、Wtと比較してBbs2^{-/-}細胞の一次繊毛において豊富であった。Wtマウスと比較して、細胞質Bbs2^{-/-}細胞におけるセラミドレベルの上昇も認められた。GM1は繊毛に局在していなかったが、細胞内のビヒクルコンパートメントに局在していた(図1B)。

【0185】

最後に、WtおよびBbs2^{-/-}細胞におけるGSL分布に対する化合物1を用いた処置の効果を研究した。この化合物1を用いた処置はGM3の分布に最も大きな効果を与えた。処置によって繊毛が伸長し、GM3局在化が、WT細胞において観察されたものと同様まで回復する(図1C)。まとめると、このデータは、Bbs2^{-/-}細胞は、野生型細胞と比較してGSLが誤って局在している短い繊毛によって特徴付けられ、キヌクリジン化合物、例えば化合物1で処置すると、繊毛の長さおよびGM3局在化が野生型細胞において観察されたものと同様まで回復する場合があることを実証した。

【実施例5】

【0186】

化合物1の前臨床in vivo有効性研究

GL1レベルの評価

GL1分析

グリコシルセラミドの定量分析を液体クロマトグラフィーおよびタンデムマススペクトロメトリ(LC/MS/MS)によって行った。簡潔には、組織100mgを水1ml中でMini Beadbeater(BioSpec Products, Inc., Bartlesville, OK)を用いてホモジネートした。ホモジネート10μlを、両方とも5mM酢酸アンモニウムを含む、90%の96:2:1:1のアセトニトリル/メタノール/酢酸/水(v/v/v/v)(移動相A)および10%の98:1:1のメタノール/酢酸/水(v/v/v)(移動相B)1mlで抽出した。試料をVX-2500チューブポルテックス(VWR International, LLC, MA)に5分間乗せ、次いで、8,400rpmで4分間遠心分離した(Beckman Coulter, Inc., IN)。得られた上澄みをHPLCバイアルに移して分析を行った。グリコシルセラミドを、AB Sciex API 5000トリプル四重極質量分析計(Applied Biosystems, Foster City, CA)に接続したAcquity UPLC(Waters Corp., Milford, MA)を使用して収集した。グルコシルセラミド(GL1)およびガラクトシルセラミドを2.1mm×150mm Waters Atlantis HILICシリカカラムを使用した順相LCによって分離した。GL1標準(グルコセレブロシド、ゴーシェ脾臓; Matreya, LLC

10

20

30

40

50

、 Pleasant Gap、PA) を使用して定量を行った。

【0187】

考察および結果

前臨床 *in vivo* 有効性研究を、BBS の Bbs2^{-/-} マウスモデルにおいて化合物1を用いて行った。BBS の Bbs2^{-/-} マウスモデルは、肥満、網膜変性症、神経学のおよび骨格異常、肝臓所見、および無嗅覚症を含むヒトBBSの主要な臨床的特徴を再現している。BBSの処置における本明細書において記載するキヌクリジン化合物の治療的利点を判定するために、Bbs2^{-/-} マウスを、1から6カ月の月齢まで食餌中の0.033% w/wの化合物1で処置した。この処置によって、脳、腎臓、肝臓および血清におけるGL1のレベルが減少し、標的への十分な関与が示唆された(図2) (*p < 0.05)。

10

【実施例6】

【0188】

代謝パラメータに対する化合物1の効果

身体組成

身体組成を、EchoMRI(商標)を使用して分析した。脂肪量および除脂肪量の測定値を記録し、体脂肪パーセントを計算した。身体組成を以下の式を使用して計算した：脂肪量 / (脂肪量 + 除脂肪量)。

【0189】

食餌消費量

食餌の重量をフードホッパーおよび床敷から記録した。1日あたりの動物1匹あたりの平均餌消費量を以下の式を使用して評価した：[(期間開始時の餌の重量 - (期間終了時のホッパー中の餌の重量 - 期間終了時の床敷中の餌の重量)] / #ケージ中の動物 / #観察日数。

20

【0190】

血清レプチン

剖検中に血液を収集し、室温で15分間インキュベートして、血餅を形成させた。血餅を遠心分離によって15,000rpmで5分間除去して、血清を収集した。レプチンELISAキット(R&D Systems)を使用して、製造業者の取扱説明書に従ってレプチン濃度を測定した。

30

【0191】

リアルタイム定量的PCR

合計RNAを、月齢6カ月のマウスから切断し、ホモジネートした脂肪組織から、Trizolおよびクロロホルム抽出、続いてRNAeasy Mini Kit精製(Qiagen)を使用して単離し、NanoDrop 2300システムを使用して定量化し、High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit(Applied Biosystems)を使用して逆転写した。FasおよびSrebf1のプライマーはApplied Biosystemsから購入した。定量的PCRを、製造業者の取扱説明書に従ってTaqman Universal Master Mix(Thermo Fisher)を使用して、Applied Biosystems RT-PCR機器で各サンプルに関して2回繰り返して行った。mRNAの相対量を、比較CT法を使用して判定して定量化し、GAPDH mRNAレベルに対して正規化した。

40

【0192】

細胞体積の計算

自動デジタル画像分析を、Visiopharm Image Analysisソフトウェア(DK-2970 Hoersholm、デンマーク、バージョン6.9.1)を使用して、脂肪組織全体で行った。2つの特注アプリケーションを作製し、各デジタル画像に関して連続して実行した。最初のアプリケーションによって、閾値分類を使用して脂肪組織を検出し、領域を関心領域(ROI)として輪郭を描いた。第2のアプリケーショ

50

ンによって、閾値を使用してROI内の組織を3つのカテゴリー：細胞質（細胞質膜）、脂肪（脂肪細胞）、および他の（望ましくないアーチファクト、大きな血管、他の組織）に分類した。後処理工程には、脂肪を細胞質で囲み、適切な脂肪細胞を選択して、形成因子が0.5未満の任意の脂肪を除去することによって計数することが含まれていた。

【0193】

免疫蛍光法

WtおよびBbs2^{-/-}マウスからの脳組織のパラフィン包埋試料を切り取り、4マイクロメートルの切片を圧力鍋中、抗原回復溶液（DAKO）中で煮沸して、抗原マスクを解除した。切片を、3%BSAを用いて1時間ブロックし、続いてアデニル酸シクラーゼIII（Santa Cruz Biotechnology）に対する一次抗体とともにインキュベートして、3%BSAで4晩希釈した。Alexa Fluor 488二次抗体（Invitrogen）を1:1000の希釈で使用した。画像は、Leica Application Suite Advance Fluorescenceソフトウェア（Leica Microsystems）を使用した40倍および60倍の対物レンズを取り付けたLeica DM5500B顕微鏡で得た。

10

【0194】

考察および結果

本明細書において記載するキヌクリジン化合物のBbs2^{-/-}マウスにおける代謝パラメータに対する効果を評価した。BBS患者における代謝異常は、病的状態の主な原因のうちの1つであり、疾患の多くの二次的特徴の一因となることが既知である。この例は、化合物1を用いた処置によって、食餌消費量、体重、および体脂肪において有意な減少が生じたことを示す（図3A）（*p<0.05）。

20

【0195】

脂肪組織によって抽出されたホルモンである血清レプチンは、野生型動物と比較してBbs2^{-/-}マウスにおいて上昇する。化合物1を用いて処置した場合、血清レプチンは野生型レベルに減少する（図3A）。

【0196】

BBSにおける肥満は、2つの構成要素である、末梢構成要素およびCNS関連構成要素と関連することが示唆されている（Marion V. et al., Cell Metab., 16:363-377 (2012)を参照のこと）。BBS関連肥満における末梢系構成要素の役割を分析するために、Bbs2^{-/-}マウスにおける脂肪生成に対する処置の効果を調べた。Bbs2^{-/-}マウスからの白色脂肪組織を分析すると、脂肪細胞サイズにおいて、野生型対照と比較して有意な増加を伴う脂肪細胞の不均質な母集団が得られた。化合物1を用いて処置することによって、脂肪細胞サイズは減少した（図3B）（*p<0.05）。Bbs2^{-/-}マウスにおける脂肪細胞サイズの増加は、脂質生成促進の遺伝子Srebf1の発現の増加と相関しており、これは処置した場合にWt対照において観察されたレベルにまで訂正される（図3C）（*p<0.05）。

30

【0197】

本明細書において記載するキヌクリジン化合物を用いた処置が、確立された疾患を呈する動物における代謝パラメータに対して効果があるかどうかを判定するために、Bbs2^{-/-}マウスを、4カ月の月齢から開始し2カ月間0.033%w/wの化合物1を含む食餌で処置した。図4Aで示すように、この処置によって、1カ月処置した後、未処置対照動物と比較して体重、体脂肪および血清レプチンは減少した。2カ月処置した後の最終時点における脂肪組織の分析でも、脂肪細胞サイズの減少が得られた（図4B）（*p<0.05）。これらのデータは、処置は、確立された疾患を呈する、例えば、肥満患者の患者集団における効果を有し得ることを示唆する。

40

【0198】

肥満のCNS構成要素は、視床下部における繊毛の損失と関連しており、レプチンシグナル伝達における減少および食餌消費量の増加をもたらすことが示唆されている（Guo, et al., PLOS., DOI:10.1371 (2016)を参照のこと）。こ

50

の点を考慮して、視床下部における繊毛も分析した。野生型と比較してBbs2^{-/-}マウスにおける繊毛の損失が認められた。この発見は、このマウスモデルにおいて観察された食餌消費量の増加と一致した(上記を参照のこと)。更に、化合物1を用いて処置すると、Bbs2^{-/-}マウスにおいて視床下部の繊毛を保つことが認められた(図5)。総合すると、これらのデータは、処置は、BBSと関連する肥満の末梢構成要素とCNS構成要素の両方に対する効果を有し得ることを示唆する。

【実施例7】

【0199】

Bbs2^{-/-}マウス脂肪組織における遺伝子発現に対する化合物1の効果
RNA抽出、次世代シーケンシングライブラリーの構築およびデータ分析

10

全てのRNAを、TRIzol (Thermo Fisher Scientific) およびクロロホルム抽出を使用して、以前に6カ月の月齢の4匹の、Wt (Wt # 1~4)、Bbs2^{-/-} (Bbs # 1~4)、または1から6カ月の月齢まで食餌中の0.033% w/w 化合物1 (Bbs + Cmpd 1 # 1~4) で処置したBbs2^{-/-} から切断し、急速冷凍した脂肪組織から単離した。RNA試料をRNAeasyMini Kit (Qiagen) で更に精製して、ゲノムDNAを除去した。RNAの濃度および純度をNanoDrop 8000 顕微分光光度計 (Thermo Fisher Scientific) を用いて評価した。次いで、4200 TapeStation System (Agilent Technologies) を用いてRNA完全性を評価した。

【0200】

20

シーケンシングライブラリーを、製造業者の推奨事項 (Illumina) に従って、TruSeq Stranded mRNA Library Prep Kitを使用して生成した。シーケンシングを、Illumina NextSeq 500プラットフォーム (2x75bpのペアエンドリード) でHigh Output NextSeq 500/550 v2.5キットを使用して行った。

【0201】

データ分析を、Array Studio V10.1 (Omicsoft Corporation, Qiagen company) を用いて行い、Genome Reference Consortium Mouse Build 38にマッピングした。ヒートマップは、ソフトウェア開発者 (Omicsoft) に従って、正規化されたLog2発現値の中央値に対してCenter Scale正規化アルゴリズムを使用して生成する。

30

【0202】

考察および結果

肥満は、BBSのような繊毛病の主要な臨床的特徴である (Beales, P., Curr. Opin. Genet. Dev., 15:315-323 (2005))。化合物1の脂肪生成に対する役割をより理解するために、RNAシーケンシング分析を、Wt、Bbs2^{-/-} および化合物1を用いて処置したBbs2^{-/-} マウスからの脂肪組織に対して行った。Wt、Bbs2^{-/-} およびBbs2^{-/-} + 化合物1の群からの脂肪組織において差次的に発現したmRNAのヒートマップ分析によって、脂肪生成経路における81個の差次的に発現した遺伝子が示された。

40

【0203】

同様の分析を、スフィンゴ糖脂質経路に関与する遺伝子、ならびに本明細書において毛様体形成とも称される一次繊毛の形成およびホメオスタシスに関与する遺伝子に関して行った。ヒートマップによって、スフィンゴ糖脂質および繊毛の経路におけるそれぞれ33個および52個の差次的に発現した遺伝子が示された。

【0204】

これらのデータによって、化合物1を用いて処置すると、脂肪生成、毛様体形成に関与する無調節経路における遺伝子およびBBSと関連する脂肪組織において無調節であるスフィンゴ脂質のホメオスタシスに関与する遺伝子の発現が正常化されることを示唆する。

50

【実施例 8】

【0205】

肝臓異常に対する GCS 阻害の効果

ALT およびトリグリセリドレベルの測定

トリグリセリドおよび ALT レベルを、Vet ACETM アナライザー (Alfa Wasserman, West Coldwell, NJ) を使用して測定した。

【0206】

考察および結果

Bbs2^{-/-} マウスにおける肝臓異常に対する化合物 1 を用いた処置の効果も調査した。BBS 患者は、肥満と強く関連する肝臓表現型を発症することが示されている (Day et al., Clin. Genet., 89:507-509 (2015)) を参照のこと)。これらの患者と同様、Bbs2^{-/-} マウスは、肝臓重量、血清 ALT およびトリグリセリドにおける上昇を含むいくつかの肝臓異常を有することが特徴付けられ、これらは化合物 1 を用いて処置した場合に正常化された (図 6)。これらのデータは、本明細書において記載するキヌクリジン化合物を用いた処置の効果は、肥満と関連する肝臓表現型も改善させ得ることを示唆する。

10

【実施例 9】

【0207】

網膜変性症に対する化合物 1 の効果

網膜変性症

Bioptigen Envisu R2200 機器を使用した非侵襲的メーキング技術である光干渉断層法 (OCT) を使用して、2 ミクロンの解像度を有する網膜の断面画像を生成して、網膜細胞層の厚さを *in vivo* で測定した。

20

【0208】

免疫蛍光法

Wt および Bbs2^{-/-} マウスからの眼のパラフィン包埋試料を調製し、上記のように分析した。使用した一次抗体はロドプシン (Thermo Scientific) およびコーンアレスチン (EMD Millipore) であった。

【0209】

考察および結果

BBS のいくつかのマウスモデルは、生後間もなく失明につながる進行性の網膜変性症を示している (Tobin JL et al., Pediatr. Nephrol., 7:926-936 (2007)) および Nishimura DY et al., 同上を参照のこと)。Nishimura によって記載された Bbs2^{-/-} マウスモデルも、外顆粒層 (ONL) の大きな変性、杆体および錐体の数における減少、および網膜におけるアポトーシスレベルの増加によって特徴付けられることが認められた。これらの変化は進行性であることが認められ、Bbs2^{-/-} 動物の初期段階において観察された (図 7A)。月齢 1 カ月から 5 カ月の間化合物 1 を用いて処置することによって、ONL の厚さがおよそ 2 倍増加した (図 7B) (* p < 0.05)。杆体 - 錐体特異的染色の部分的な回復 / 保存によって明白である網膜の細胞構造の改善 (図 7C) も化合物 1 を用いた処置で観察された。

30

40

【実施例 10】

【0210】

化合物 1 の主な嗅覚上皮 (MOE) に対する効果

嗅覚

動物嗅覚を、Yang M. et al. (Curr Protoc Neurosci, DOI: 10.1002/0471142301.ns0824s48 (2009)) に採用されたプロトコルを使用して試験した。試験前、動物を 3 日間馴化させ、次いで、Alpha Dri 床敷ケージ内で 18 時間絶食させた。報酬 (Bioserv Supreme Mini-Treats、チョコレートフレーバー) を、3 cm の深さの

50

床敷を備えた清潔なケージ内に1cmの深さで埋めた。動物をケージに入れ、報酬を発見し、食べ始めたときの時間を記録した。対象が10分経過しても埋められた餌を発見できなかった場合、試験を中止し、待ち時間スコアを10分として記録した。

【0211】

免疫蛍光法

WtおよびBbs2^{-/-}マウスからの鼻腔のパラフィン包埋試料を調製し、上記のように分析した。使用した一次抗体は、アセチル化チューブリン (Cell Signaling Technology)、サイトケラチン14 (Protein Tech)、SR Y-Box 2 (Cell Signaling Technology)、ダブルコルチン (Cell Signaling Technology)、および嗅覚マーカータンパク質 (Wako) であった。

10

【0212】

考察および結果

本明細書において記載するキヌクリジン化合物を用いた処置は、主な嗅覚上皮 (MOE) において繊毛を保ったことが認められた。嗅覚における改善を、埋められた報酬を発見するまでの時間の判定に基づいた嗅覚機能試験を用いて *in vivo* で評価した。Bbs2^{-/-}マウスは、Wt動物と比較して嗅覚欠陥を有し、それは化合物1を用いた処置によって回復した (図8A) ($*p < 0.05$)。

【0213】

組織学的検査および免疫蛍光法分析の場合、Wt対照と比較してBbs2^{-/-}マウスのMOEにおける繊毛の特異的染色 (ac Tubulin) の有意な減少が観察された (図8B)。Bbs2^{-/-}マウスにおいて認められた呼吸器官上皮において明らかな異常はなかった (データは示していない)。

20

【0214】

化合物1を用いて処置することによって、MOEにおける繊毛の保存/回復と関連する嗅覚が改善した (図8B)。 *in vivo* データと一致して、Bbs2^{-/-}マウスのMOEは、臭気物質シグナル伝達カスケードを開始する酵素であるアデニル酸シクラーゼII (ACII) の量の減少によって特徴付けられた。処置によって、ACIIが増加し、臭気物質シグナル伝達カスケードが活性化されたことが示唆された (図8C)。これらの同じ方針に沿った更なる調査も、MOEにおける細胞分化に対する本明細書において記載するキヌクリジン化合物を用いた処置の効果を提供した。主な嗅覚上皮は、4つの異なる細胞層: 基底細胞 (幹細胞)、支持細胞、未成熟ニューロン、および成熟ニューロンから構成される多細胞層であり、これらは幹細胞の成熟ニューロンへの分化を介して再生することができる (McIntyre *et al.*, *Nat Med*, 18:1423-1428 (2012))。この分化プロセスは、未成熟ニューロンの蓄積および成熟ニューロンの減少によって実証されるようにBbs2^{-/-}マウスにおいて損なわれている。化合物1を用いた処置によって、野生型動物のものと類似するようにこの表現型が修正された (図9)。これらのデータによって、本明細書において記載するキヌクリジン化合物の作用の機序は分化の調節を介するものであることが示唆された。

30

【0215】

上記例で示された結果によって、本明細書において記載するキヌクリジン化合物の繊毛病への *in vivo* での効果を提供し、本明細書において記載するキヌクリジン化合物を投与して繊毛病処置する治療的潜在力を実証することに成功した。

40

【実施例11】

【0216】

化合物1の脂肪細胞分化に対する効果

*In vitro*での脂肪細胞分化アッセイ

化合物1の他の突然変異への効果を検討するために、ヒト前脂肪細胞における *in vitro* 分化アッセイを開発した。BBS遺伝子BBS1、BBS2、またはBBS10を、siRNAを使用して細胞においてノックダウンした。このために、ヒト前脂肪細胞

50

SQ細胞(Lonza)をPGM-2前脂肪細胞成長培地-2BulletKit、(Lonza)に30,000細胞/cm²密度でプレートし、37℃で一晩成長させた。翌日、細胞に、Lipofectamine 2000(Invitrogen)の存在下、OptiMem(Invitrogen)中でBBS1、BBS2またはBBS10特異的siRNAをトランスフェクトし、1.25、1.5、5.0および10μMの濃度の化合物1を含んでいるかまたは含んでいないRDM-2媒体(Lonza)中で10日間分化させた(化合物1の原液は100%エタノール中で調製し、RDM-2培地で希釈して最終濃度にしてから細胞に添加した)。非特異的siRNAの混合物(スクランブルしたもの)を陰性対照として使用した。培地を採取して、脂肪細胞分化の0、5、7および10日目にQuantikine ELISAキット(R&D Systems, Inc.)を用いてレプチン分析を行った。顕微鏡写真(LASv4.2、Leicaを備えたAxiovert 25、Zeiss)を使用して、細胞における脂質液胞のサイズおよび量によって明白である脂質蓄積を定量化した。

10

【0217】

考察および結果

本明細書において記載するキヌクリジン化合物の脂肪細胞分化に対する効果を、脂質蓄積およびレプチン分泌によって測定したとおりに評価した。BBS遺伝子ノックダウンの脂肪細胞分化に対する影響は、細胞における脂質蓄積の増加(図10A)およびレプチンの培地への分泌の増加(図10B)によって明白である。脂肪生成は、化合物1を用いた処置によって抑制され、脂質蓄積(図10C)およびレプチン分泌(図10D)の減少を

20

【実施例12】

【0218】

In-vitroでのGCS阻害(化合物1および類似体)

グルコシルセラミドシンターゼ活性の阻害は、1つまたはそれ以上のアッセイを用いて測定してもよい。第1のアッセイは、マイクロソームアッセイであり、これは、HPLCによってセラミドからグルコシルセラミドへの変換を直接測定する。マイクロソームは、マイクロソームアッセイにおけるグルコシルセラミドシンターゼ活性の原料である。第2のアッセイは細胞ベースの表現型アッセイであり、これは抗体介在性免疫蛍光法によって下流の脂質GM3の細胞表面発現をモニターする。特定のプロトコールを以下に提供する。

30

【0219】

グルコシルセラミドシンターゼ活性のマイクロソームアッセイ:

グルコシルセラミドシンターゼ活性の原料としてマイクロソームを使用した酵素アッセイ。蛍光セラミド基質は、アルブミンとの複合体として膜結合酵素に送達される。反応後、セラミドおよびグルコシルセラミドは、蛍光検出を備えた逆相HPLCによって分離し、定量化される。酵素活性は、蛍光標識された基質とグルコシルセラミドシンターゼの原料としてのマイクロソームとを使用して評価する。C₆-NBD-セラミドは、アルブミンと複合体を形成して、以下に記載する手順に従って単離したマイクロソームに送達される。原液中のC₆-NBD-セラミドの最終濃度は0.5mMであり;BSAの最終濃度は0.5mMである。基質および生成物(グルコシルセラミド)の分離および定量は、蛍光検出を備えた逆相HPLCによって達成される。

40

【0220】

A375ヒト黒色腫細胞からのマイクロソームの調製;

マイクロソームをA375ヒト黒色腫細胞から単離する。800から1000万個の細胞をトリプシン処理によって採取し、氷冷PBSで洗浄する。細胞を、プロテアーゼ阻害剤を含む氷冷溶解緩衝液中に再懸濁する。細胞溶解物を、プローブソニケーターを使用して氷上で超音波処理する。超音波処理後、細胞溶解物を、遠心分離によって10,000g、4℃で10分間破片から分離する。上澄みを除去し、追加の遠心分離によって100,000g、4℃で1時間清浄化する。次いで、ペレットを溶解緩衝液中に再懸濁し、分割し、-80℃で貯蔵してから使用する。

50

【0221】

グルコシルセラミドシンターゼアッセイ

グルコシルセラミドシンターゼ阻害を判定するために、その K_m の 2 倍の基質（蛍光セラミドおよび UDP - グルコース、それぞれ 3μ および 4μ ）とマイクロソーム（1 : 50 希釈）とを 1 : 1 で合わせ、暗室中、プレートシェーカーで、室温で 1 時間インキュベートする。反応を、50 % イソプロパノール水溶液中の 100μ C₈-セラミド 150μ L を添加することによって停止させ；最終ミックス 10μ L を HPLC（蛍光検出器を備えた）で分析する。移動相は、1 % ギ酸を 81 % メタノール / 19 % 水に添加したものであり、流速は $0.5 \text{ mL} / \text{分}$ である。蛍光は、 $e_x = 470 \text{ nm}$ および $e_m = 530 \text{ nm}$ で検出する。これらの条件下、NBD - C₆ - GluCer の保持時間は約 1.7 分であり、NBD - C₆ - Cer は、約 2.1 分後にカラムから溶出する。両方のピークが、互いにかつベースラインから分離し、HPLC ソフトウェアによって自動的に積分された。基質から生成物への変換率を阻害剤試験に関する読み取り値として使用する。

10

【0222】

GM3 蛍光性連結免疫吸着アッセイ (FLISA) :

これは、被検化合物で処置した後の B16 マウス黒色腫または C32 ヒト黒色腫細胞における GM3 発現を測定する表現型アッセイである。細胞表面の GM3 発現は、抗体が介在する蛍光によって判定される。

【0223】

化合物を媒体で希釈し、384 ウェルプレートの DMSO 中にプレーティングする。B16 および C32 細胞をそれぞれ、1 ウェルあたり $20,000$ 細胞 / mL および $62,500$ 細胞 / mL の密度でアッセイする。各滴定曲線は 10 点を含み、これらは各試験ランにおいて 2 回繰り返してアッセイされている。プレートを、5 % CO₂、37 °C で 48 時間インキュベートし、次いで TBS で 1 回洗浄する。抗 GM3 抗体を各ウェルに添加し、次いで、プレートを室温で更に 1 時間インキュベートする。その後、プレートを 2 回洗浄し、標識された二次抗体とともに更に 1 時間インキュベートする。最後のインキュベート後、プレートを 2 回洗浄し、 $e_x = 4640 / 20 \text{ nm}$ および $e_m = 657 \text{ nm}$ における蛍光を、蛍光リーダーで検出する。

20

【0224】

アッセイ結果

これらのアッセイにおけるある特定の例示された化合物の個々のアッセイ結果を以下の表に示す。マイクロソームアッセイの結果を「GCS IC₅₀」として示し、これは、グルコシルセラミドシンターゼ活性の 50 % 阻害をもたらす化合物の濃度を表す。細胞ベースアッセイの結果はそれぞれ、B16 アッセイおよび C32 アッセイに関して「GM3 B16 IC₅₀」または「GM3 C32 IC₅₀」として示す。これらの値は、細胞表面において GM3 発現の 50 % 阻害をもたらす化合物の濃度を表す。

30

【0225】

40

50

【表 2】

化合物 番号	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

10

20

30

【0226】

これらの比較結果は、本開示による化合物がGCS阻害剤と同等の*in-vitro*活性を有することを実証し、結果的に同様の*in-vivo*利点を実証することが予想される。

【実施例13】

40

【0227】

健常ヒトボランティアにおける化合物2の薬物動態

2パート第1相臨床研究を行って、食事の存在下および非存在下での健常ヒトボランティアにおける化合物2の薬物動態、薬力学、安全性および耐容性を評価した。化合物2はベングルスタットとしても知られる。

【0228】

研究1

研究1は、健常成人男性ボランティアにおける2パート単一施設トライアルであった。パート1は、安全性、耐容性、およびPKに関する化合物2の二重盲検無作為化プラセボ対照漸増単回用量研究であった。パート2は、高脂肪食を伴うPKおよび伴わないPKに

50

関する化合物 2 の非盲検単一コホート無作為化 2 順序 2 期 2 処置クロスオーバー研究であった。

【 0 2 2 9 】

研究のパート 1 では、55 名の健常男性（プラセボ、 $n = 14$ ；2、5、15、25、50、および 100 mg 用量、各 $n = 6$ ；150 mg 用量、 $n = 5$ ）が登録され、無作為化された。8 名の健常男性がパート 2 に参加した。

【 0 2 3 0 】

パート 1 において、対象は、少なくとも 10 時間の絶食後の初日の朝に、2、5、15、25、50、100、または 150 mg の化合物 2（L-リンゴ酸塩の形態）または匹敵するプラセボが与えられるように無作為化された。パート 2 において、対象は、5 mg の単回経口用量の化合物 2 が、空腹時（投与してから少なくとも 10 時間前および 4 時間後）にまたは規格化された高脂肪朝食（約 815 kcal）から 30 分後に同時に与えられるように無作為化された。7 日間のウォッシュアウト期間後、参加者は他の条件にクロスオーバーされた。

10

【 0 2 3 1 】

研究 1、パート 1 において、血液を、被験薬投与時（0 時間）および投薬から 0.5、1、2、3、4、5、6、8、10、12、16、24、48、72、および 96 時間後における化合物 2 の血漿濃度のためにサンプリングした。尿試料を収集して、被験薬物を投与する 2 時間前から始まり 48 時間後までの化合物 2 の濃度を分析した。

【 0 2 3 2 】

研究 1、パート 2 において、血液を、投薬から 0、0.5、1、2、3、4、5、6、8、10、12、16、24、および 48 時間後における化合物 2 の血漿濃度のためにサンプリングした。

20

【 0 2 3 3 】

パート 1 から、化合物 2 の 2 から 150 mg の用量の単回経口投薬後、最大血漿濃度（ C_{max} ）は、血漿濃度が指数関数的に低下し始める前の 3 ~ 5.5 時間の時間の中央値において発生し、幾何平均 $t_{1/2}$ は 28.9 時間であることが認められた。曝露は、用量範囲全体にわたってほぼ用量比例的に増加し：75 倍の用量増加によって、幾何平均 C_{max} 、 AUC_{last} 、および AUC_{inf} 値においてそれぞれ 97.3、89.2、および 85.9 倍増加した。PK の結果を以下の表に示す（ AUC = 測定可能な濃度が持続するかまたは無限大に外挿された時間濃度曲線下面積； $t_{1/2}$ = 終末半減期； CL/F = 血漿からの見かけの総クリアランス； CV = 変動係数； SD = 標準偏差； $t_{max} = C_{max}$ までの時間； V_{ss}/F = 定常状態における見かけの分布体積）：

30

【 0 2 3 4 】

40

50

【表 3】

パラメータ	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							
平均(SD)	5.7 (1.2)	14.7 (1.61)	53.0 (16.7)	84.4 (31.8)	181 (56)	374 (38)	529 (109)
幾何平均 (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} 、時間の 中央値(範囲)	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・時間/mL							
平均(SD)	214 (52)	560 (71)	1,830 (520)	3,380 (1100)	6,310 (1880)	13,000 (2330)	18,600 (5480)
幾何平均 (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・時間/mL							
平均(SD)	243 (61)	652 (122)	2,070 (600)	3,810 (1,080)	7,130 (2,320)	14,400 (3,010)	20,600 (6,640)
幾何平均 (CV)	237 (25)	643 (19)	1,990 (29)	3,690 (28)	6,800 (33)	14,100 (21)	19,900 (32)
t_{1/2}, 時間							
平均(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)
幾何平均 (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/時間							
平均(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)
幾何平均 (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							
平均(SD)	275 (54)	274 (30)	245 (81)	240 (78)	239 (62)	213 (22)	228 (50)
幾何平均 (CV)	270 (20)	273 (11)	233 (33)	228 (33)	232 (26)	212 (10)	223 (22)

【0235】

パート2から、高脂肪食とともに5mgの用量を投与すると、絶食条件と比較して化合物2への曝露に対する影響はないことが認められた。中央値t_{max}は、摂食したか空腹かどうかにかかわらず6.00時間であった。摂食/絶食の幾何平均比はC_{max}およびAUC_{last}に関してそれぞれ0.92および0.91であった。対象内変動(すなわち、摂食対絶食)は、対象変動全体の半分未満を占めていた。

【0236】

研究2

研究2は、健常成人男性および女性ボランティアにおける化合物2の安全性、耐容性、

10

20

30

40

50

PK、および薬力学の単一施設二重盲検無作為化プラセボ対照漸増反復用量研究であった。

【0237】

研究では、36名の健常成人（19名男性および17名女性）（n = 9各群）が登録され、無作為化された。対象は、少なくとも10時間の絶食後、1日1回投薬する化合物2を5、10、または20mg（L-リンゴ酸塩の5-mgカプセル剤の形態として提供された）でまたはプラセボで14日間与えられるように無作為化された。

【0238】

血液を、以下のとおり化合物2の血漿濃度のためにサンプリングした：1日目、投薬から0、0.5、1、2、3、4、5、6、8、10、12、および16時間後；2～5、8、11、および13日目、0時間目；14日目、投薬から0.5、1、2、3、4、5、6、8、10、12時間後；15～17日目、14日目の投薬からそれぞれ24、48、および72時間目。尿試料を収集して、化合物2の濃度を、1日目（投薬から0時間後）および14日目に連続的に投薬から0～24時間後に分析した。薬学的エンドポイント（血漿GL-1、GL-3、およびGM3濃度）を、1～5、8、11、13、および14日目の投薬から0時間後；および15日目の14日目の投薬から24時間後に評価した。

10

【0239】

5、10、または20mgの化合物2を1日1回14日間受けた対象において、血漿C_{max}は、1日目および14日目の投薬から2～5時間後の時間の中央値において発生したことが認められた。C_{trough}値は、5日後にプラトーに達した。化合物2の曝露は、5～20mgの用量範囲にわたってほぼ用量比例的に増加し：この4倍の用量増加によって、14日目に幾何平均C_{max}およびAUC₀₋₂₄値においてそれぞれ3.76および3.69倍の増加が生じた。研究2からのPKの結果を以下の表に要約する：

20

【0240】

30

40

50

【表 4】

1 日			
パラメータ	5 mg (N=9)	10 mg (N=9)	20 mg (N=9)
C_{max} , ng/mL			
平均(SD)	18.5 (3.2)	38.5 (7.4)	68.0 (15.7)
幾何平均(CV)	18.2 (17.3)	37.8 (19.3)	66.5 (23.1)
t_{max} 、時間の中央値 (範囲)	5.00 (2.00-8.17)	3.00 (2.00-5.00)	3.07 (2.00-6.00)
AUC_{0-24} , ng・時間/mL			
平均(SD)	296 (54)	635 (132)	1,100 (211)
幾何平均(CV)	292 (18)	623 (21)	1,080 (19)
14 日			
C_{max} , ng/mL			
平均(SD)	37.0 (6.4)	89.7 (29.1)	142 (40)
幾何平均(CV)	36.5 (17.2)	86.0 (32.5)	137 (28.3)
t_{max} 、時間の中央値 (範囲)	3.00 (2.00-6.00)	2.00 (2.00-6.00)	3.00 (2.00-8.00)
AUC_{0-24} , ng・時間/mL			
平均(SD)	642 (121)	1,550 (464)	2,420 (705)
幾何平均(CV)	632 (19)	1,490 (30)	2,340 (29)
C_{trough} , ng/mL			
平均(SD)	19.4 (4.0)	49.9 (19.3)	73.3 (24.4)
幾何平均(CV)	19.0 (20.5)	47.5 (38.7)	69.9 (33.2)
$t_{1/2}$ 、時間			
平均(SD)	29.3 (4.6)	31.3 (3.3)	35.0 (6.3)
幾何平均(CV)	29.0 (15.8)	31.2 (10.5)	34.5 (18.0)
CL_{ss}/F 、L/時間			
平均(SD)	5.98 (1.17)	5.13 (1.25)	6.58 (1.70)
幾何平均(CV)	5.9 (19.5)	5.0 (24.4)	6.4 (25.8)
$CL_{R(0-24)}$ 、L/時間			
平均(SD)	1.55 (0.68)	1.49 (0.41)	2.07 (0.58)
幾何平均(CV)	NA ^a (44.0)	1.4 (27.7)	2.0 (28.0)

【0241】

化合物 2 を 1 日 1 回投薬してから 14 日後、その 24 時間未変化体尿中排泄割合（平均 f_{e0-24} ）は、26.3% から 33.1% の間の範囲であり、明らかな用量関連性は一切なかった。平均 $CL_{R(0-24)}$ は、1.49 L / 時間から 2.07 L / 時間の間の範囲であり、観察された血漿 CL / F よりもおよそ 3.18 ~ 3.86 倍低かった。

【0242】

プラセボレシピエントにおける血漿 $GL-1$ 、 $GL-3$ 、および $GM3$ は、ベースライン全体にわたって依然として同様のままであり、一方、3つの化合物 2 の用量群全体では、血漿 $GL-1$ および $GM3$ レベルは、以下の表で示すようにベースラインから時間および用量依存的に減少した（反復漸増用量研究の 15 日目においてグルコシルセラミド（ $GL-1$ ）、グロボトリアオシルセラミド（ $GL-3$ ）、および $GM3$ ガングリオシド（ G

M 3) に関する処置比率の点推定) :

【 0 2 4 3 】

【 表 5 】

パラメータ	比較	推定	90%信頼区間
GL-1	5mg 対プラセボ	0.39	0.29-0.50
	10mg 対プラセボ	0.32	0.25-0.42
	20mg 対プラセボ	0.23	0.17-0.30
GL-3	5mg 対プラセボ	0.61	0.47-0.79
	10mg 対プラセボ	0.69	0.53-0.89
	20mg 対プラセボ	0.67	0.51-0.89
GM3	5mg 対プラセボ	0.56	0.45-0.70
	10mg 対プラセボ	0.49	0.39-0.60
	20mg 対プラセボ	0.40	0.32-0.50

10

20

【 0 2 4 4 】

GL - 1 に関する最大持続効果は、5 および 10 mg の群において 11 日目に、20 mg の群において 8 日目までに発生した。15 日目におけるベースラインからの GL - 1 減少の平均計算値は、5、10 および 20 mg の群においてそれぞれ 41.9%、69.6%、および 74.6% であった。GL - 1 値は、1 名の 5 mg の化合物 2 レシピエントにおいてベースラインで、3 名、5 名、および 9 名の対象においてそれぞれ 5、10、および 20 mg の群において 15 日目に下限値定量化 (L L O Q) を下回っていた。

【 0 2 4 5 】

最大の持続的な GM 3 の減少は、化合物 2 の全ての用量群にわたって発生し、13 日目から始まった。15 日目の平均血漿 GM 3 レベルは、5、10、および 20 mg の用量群に関してそれぞれベースラインの 42.7%、49.4%、および 57.8% であった。GM 3 は、1 名および 2 名の対象においてそれぞれ 10 および 20 mg の用量群で 15 日目に L L O Q を下回った。

30

【 0 2 4 6 】

血漿 GL - 3 も化合物 2 の全ての用量群において経時的に減少したが、L L O Q と比較してベースライン GL - 3 値は変動し、低く、計算された GL - 3 の減少平均値は制限された。プラセボ、5、10、および 20 mg の用量群において、GL - 3 値は、ベースラインにおいてそれぞれ 1 名、3 名、1 名、および 6 名の対象が、15 日目においてそれぞれ 4 名、9 名、7 名、および 9 名の対象が L L O Q を下回った。

【 0 2 4 7 】

5、10、および 20 mg の用量群における化合物 2 の C t r o u g h に起因するベースラインからの平均推定血漿 GL - 1 の減少 (それぞれ 19.0、47.5、および 69.9 ng / mL) (9 0 % C I) は、それぞれ 67.0% (54.4 ~ 79.7%)、74.4% (63.7 ~ 85.2%)、および 76.3% (64.8 ~ 87.8%) であった。

40

【 0 2 4 8 】

結論

これらの研究において、健常対象における化合物 2 への曝露 (C m a x および A U C) は、単回用量として 2 ~ 150 mg の範囲でまたは 1 日 1 回反復用量として 5 ~ 20 mg の範囲で 14 日間投与した場合、ほぼ用量に比例していた。空腹時と比較して、高脂肪食は、単回 5 mg の用量を受けた対象における曝露に対する影響は有さなかった。5 ~ 20 m

50

g の 1 日 1 回の反復用量では、定常状態は、5 日以内に達し；年齢も性別も蓄積に影響を与えなかった。薬力学的に、1 日 1 回の反復用量の化合物 2 は、GL - 1 および GM 3 の血漿濃度が時間および用量依存的様式で減少し、化合物 2 介在性 GCS 阻害と一致したが、GL - 3 のベースラインレベルはあまりにも低すぎて薬力学的バイオマーカーとしては有用ではなかった。用量依存的な GL - 1 の減少は、化合物 2 の作用の意図する機序：GCS によるセラミドからの GL - 1 形成の阻害を裏付けた。

【0249】

全ての研究において、重篤な有害事象 [SAE])、ECG モニタリング、臨床検査値、および身体検査を含む安全性プロファイルを、研究医薬の最後の投薬後 10 日にわたって処置創発有害事象 (TEAE) モニタリングによって評価した。いずれの研究においても、死亡、SAE、重度の TEAE、または研究中断につながる TEAE はなかった。

10

【0250】

臨床的に適切な血液または生化学的異常はいずれの研究においても報告されなかった。バイタルサインは、いずれの研究においてもベースラインからの関連する変化を示さなかった。ECG パラメータは、漸増単回用量および食品の影響の研究において関連する変化を示さず；複数の漸増用量研究では、ECG パラメータは、いずれの用量においても化合物 2 のレシピエントにおいて平均ベースライン対プラセボから統計的に有意に変化しなかった。

【0251】

本発明は上記実施形態と併記してきたが、前述の説明および例は例示を意図し、発明の範囲を限定するものではないことは理解されるべきである。発明の範囲内の他の態様、利点および変更は、本発明が関連する当業者であれば明らかであろう。

20

【0252】

更に、本発明の特徴または態様がマルクeshグループによって記載する場合、当業者であれば、本発明がマルクeshグループの任意の個々のメンバーまたはメンバーのサブグループに関しても記載していることを認識するであろう。

【0253】

本明細書において記載する全ての刊行物、特許出願、特許、および他の参考文献は、それぞれが参照によって個々に組み入れたのと同程度にその全体が参照によって明示的に組み入れるものとする。矛盾がある場合、定義を含む本明細書が優先されることになる。

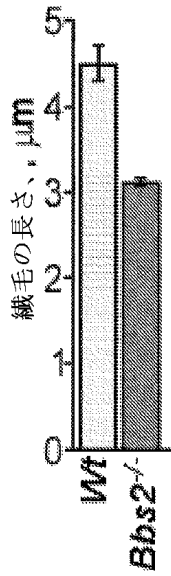
30

40

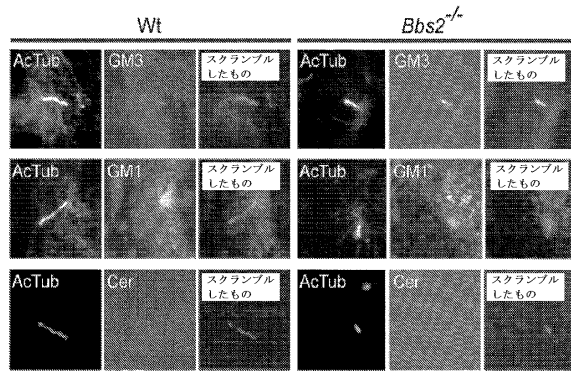
50

【図面】

【図 1 A】



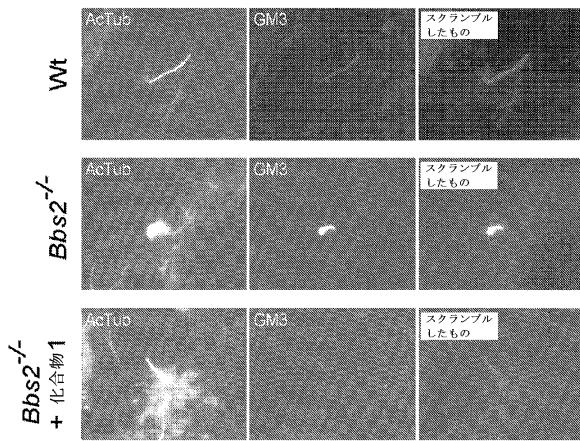
【図 1 B】



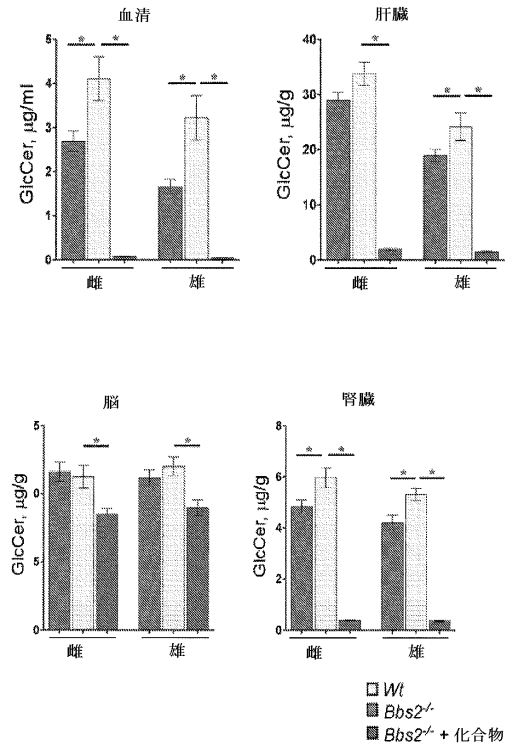
10

20

【図 1 C】



【図 2】

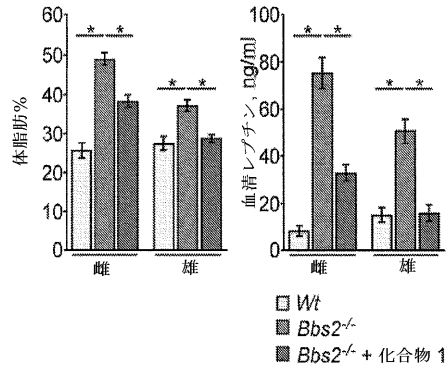


30

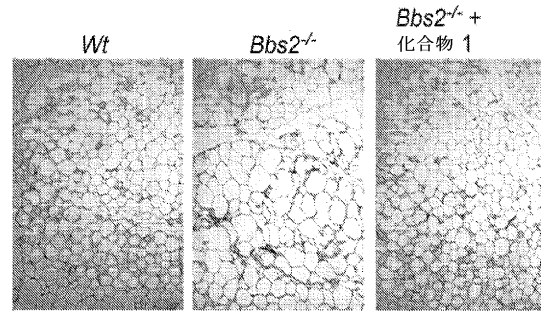
40

50

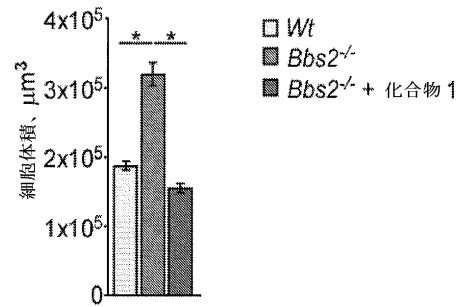
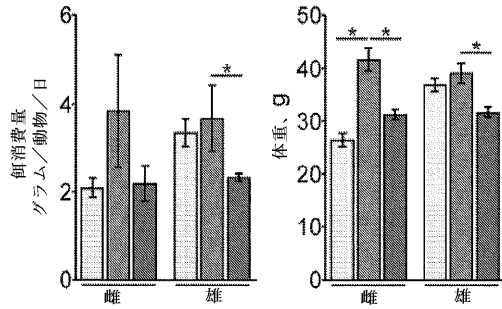
【図 3 A】



【図 3 B】

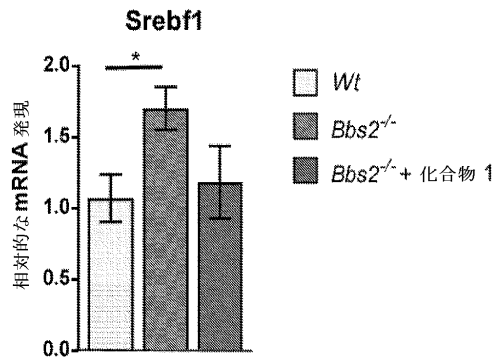


10

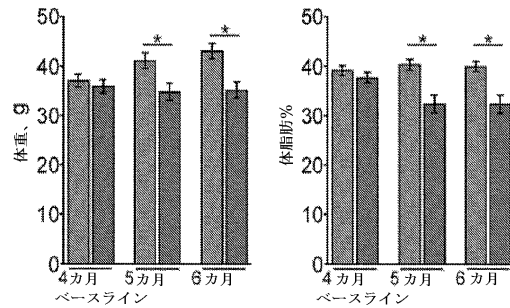


20

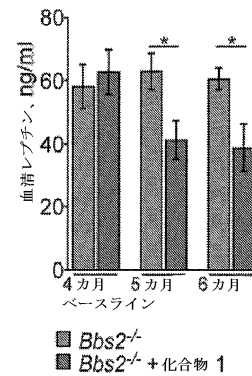
【図 3 C】



【図 4 A】



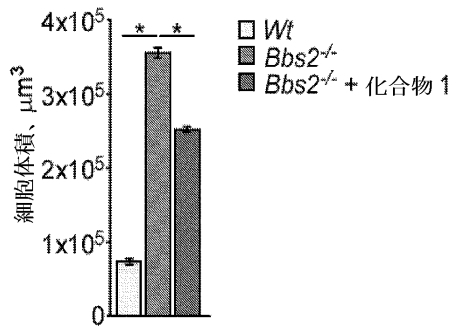
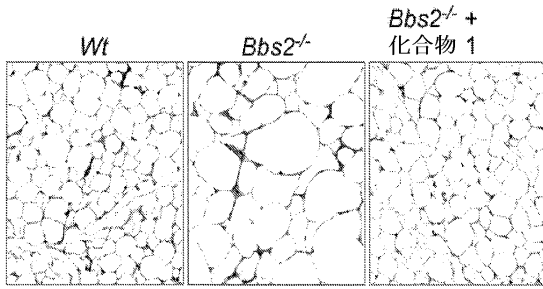
30



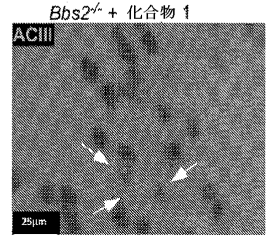
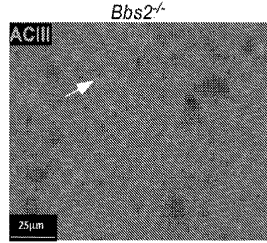
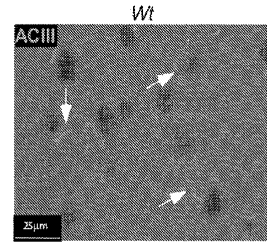
40

50

【 図 4 B 】



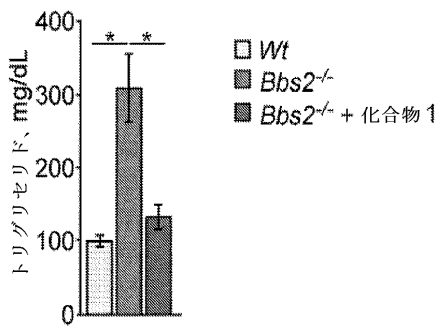
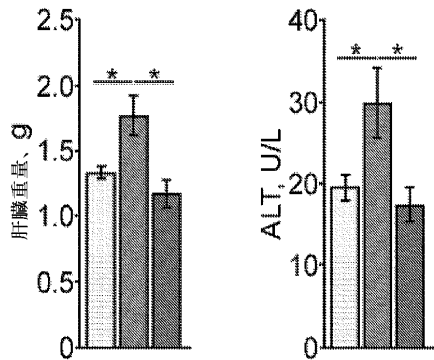
【 図 5 】



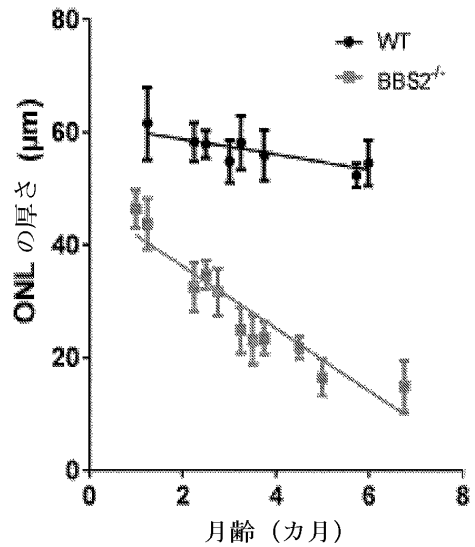
10

20

【 図 6 】



【 図 7 A 】

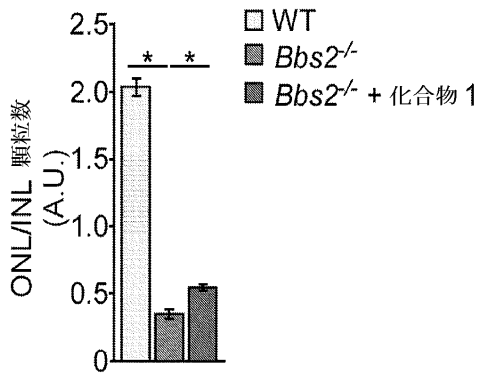


30

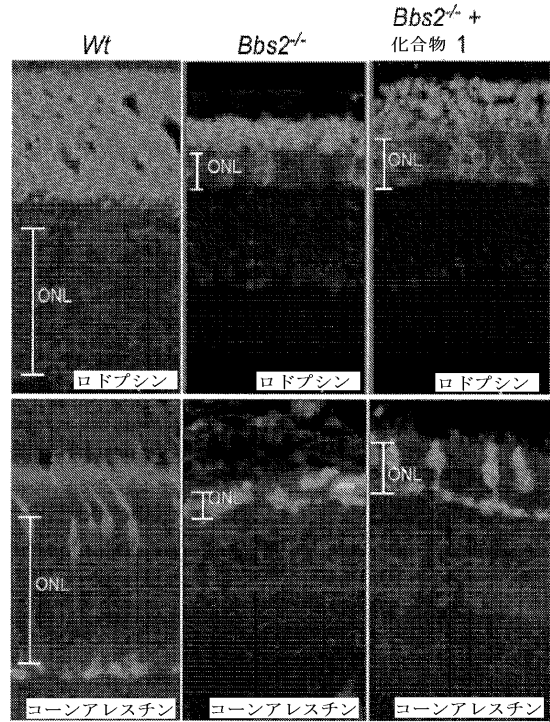
40

50

【図 7 B】



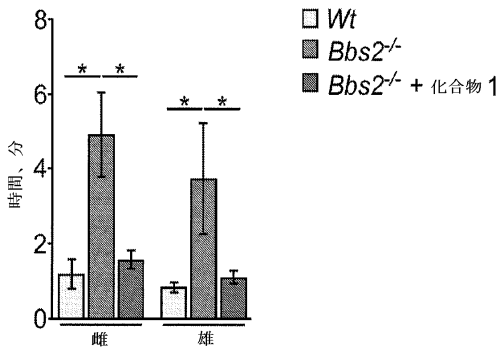
【図 7 C】



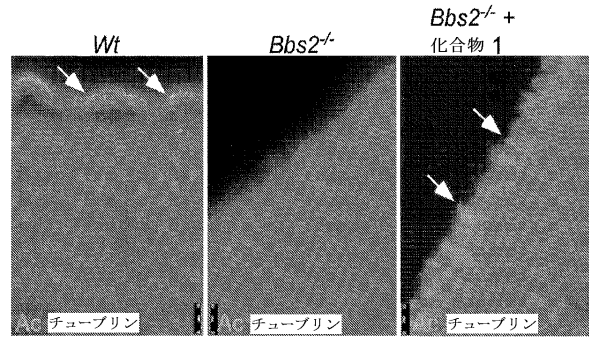
10

20

【図 8 A】



【図 8 B】

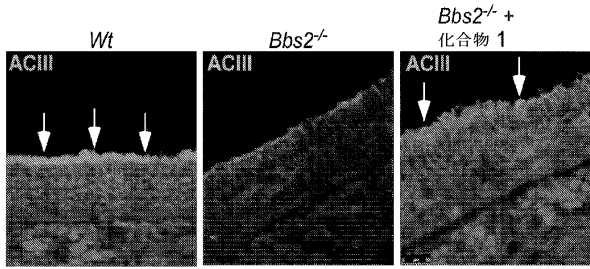


30

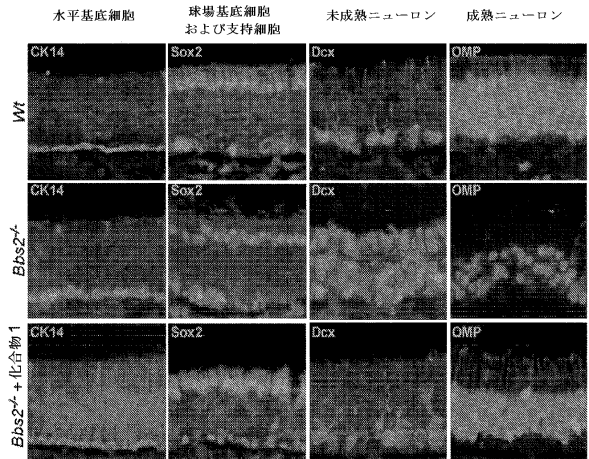
40

50

【 図 8 C 】

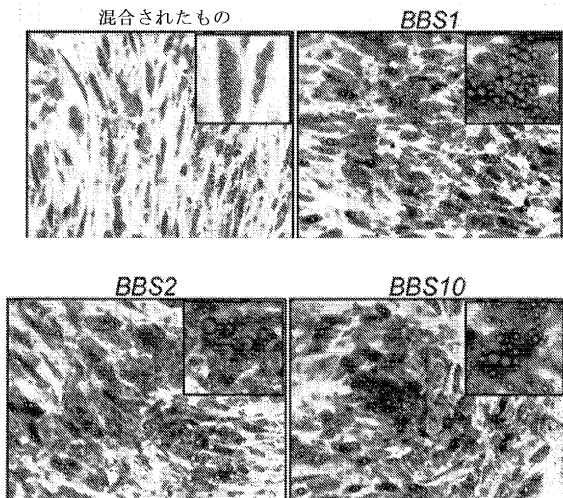


【 図 9 】

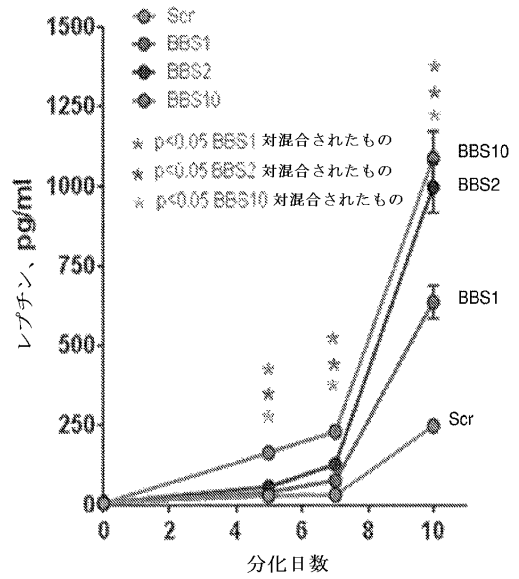


10

【 図 10 A 】



【 図 10 B 】



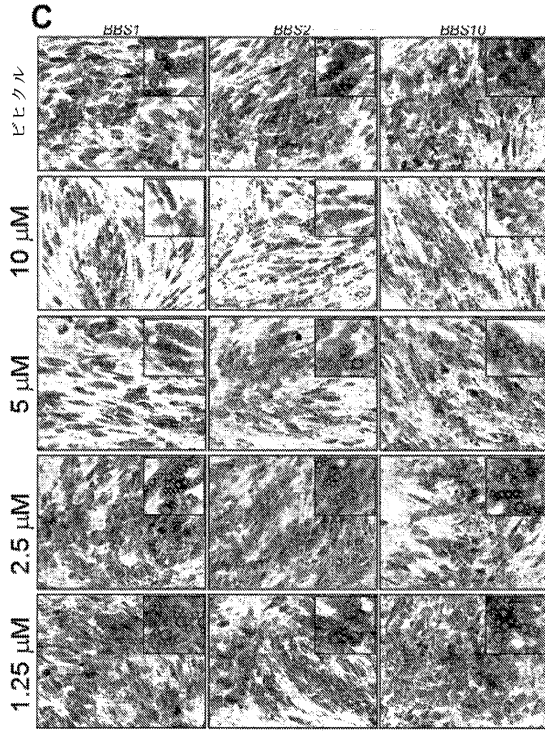
20

30

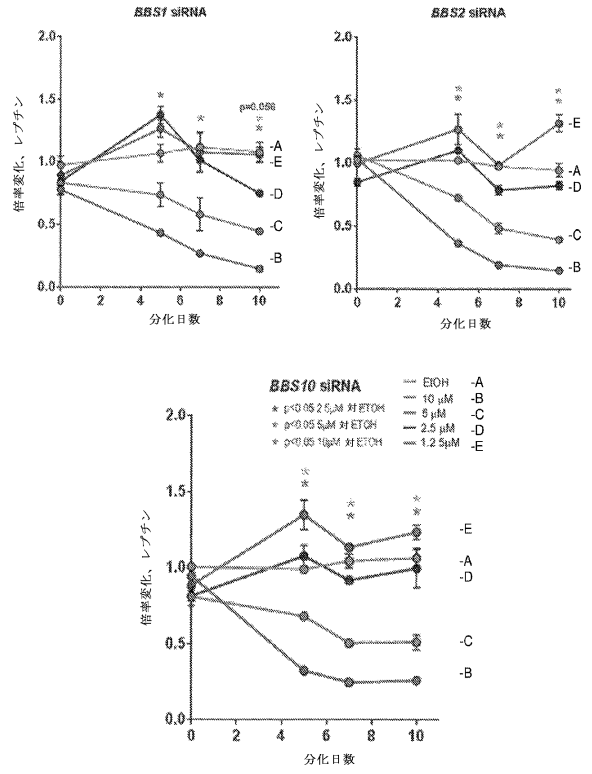
40

50

【 10 C】



【 10 D】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P	3/04 (2006.01)	F I	A 6 1 P	3/04
A 6 1 P	3/06 (2006.01)		A 6 1 P	3/06
A 6 1 P	3/10 (2006.01)		A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	1/16 (2006.01)		A 6 1 P	1/16
C 0 7 D	453/02 (2006.01)		C 0 7 D	453/02

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

前置審査

アメリカ合衆国ニュージャージー州0 8 8 0 7 .ブリッジウォーター .コーポレートドライブ5 5
.サノフィ

(72)発明者

エルヴェ・ユソン

アメリカ合衆国ニュージャージー州0 8 8 0 7 .ブリッジウォーター .コーポレートドライブ5 5
.サノフィ

(72)発明者

サラ・イー・モレノ

アメリカ合衆国ニュージャージー州0 8 8 0 7 .ブリッジウォーター .コーポレートドライブ5 5
.サノフィ

審査官 榎本 佳予子

(56)参考文献

特表2 0 1 5 - 5 2 7 4 0 6 (J P , A)

Guanghu Wang et al , Regulation of primary cilia formation by ceramide , Journal of Lipid
Research , 2009年 , Volume 50 , 2103-2110

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 3 / 4 4

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T
N)