



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년11월29일
(11) 등록번호 10-1802726
(24) 등록일자 2017년11월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/401 (2006.01) A61K 31/4025 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7007125
(22) 출원일자(국제) 2013년08월23일
심사청구일자 2016년08월23일
(85) 번역문제출일자 2013년03월21일
(65) 공개번호 10-2013-0110160
(43) 공개일자 2013년10월08일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2011/053693
(87) 국제공개번호 WO 2012/025877
국제공개일자 2012년03월01일
(30) 우선권주장
PCT/IB2010/053799 2010년08월24일 세계지적재
산권기구(WIPO)(WO)
(56) 선행기술조사문헌
US20100029736 A1
US6291453 B1
Expert Opinion on Therapeutic Patents, 2006,
16(5), 631-646

(73) 특허권자
액테리온 파마슈티칼 리미티드
스위스 올슈월 4123, 게버베스트라세 16
(72) 발명자
보쓰 크리스토프
스위스 체하-4123 알슈빌 게베르베슈트라세 16 액
테리온 파마슈티칼 리미티드 씨/오
브로치 크리스티네
스위스 체하-4123 알슈빌 게베르베슈트라세 16 액
테리온 파마슈티칼 리미티드 씨/오
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인코리아나

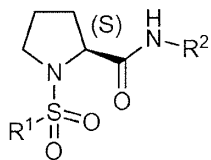
전체 청구항 수 : 총 12 항

심사관 : 민경난

(54) 발명의 명칭 **오렉신 수용체 안타고니스트로서의 프롤린 술폰아미드 유도체**

(57) 요약

본 발명은 오렉신 시스템과 관련된 질병 또는 장애의 예방 또는 치료에 사용되기 위한 하기 화학식 (I) 의 (S)-프롤린 술폰아미드 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:



화학식 (I)

[식 중, R¹ 및 R² 은 본 기술에 기재되어 있음].

본 발명은 또한 약제로서 화학식 (II) 의 (S)-프롤린 술폰아미드 화합물의 용도, 화학식 (II) 의 화합물을 함유하는 약학적 조성물 및 특히 오렉신 시스템과 관련된 질병 또는 장애의 예방 또는 치료에서의 이의 용도에 관한 것이다.

(72) 발명자

가트필트 욘

스위스 체하-4123 알슈빌 게베르베슈트라쎄 16 액
테리온 파마슈티칼 리미티드 씨/오

구데 마르쿠스

스위스 체하-4123 알슈빌 그라벤링 9

아이드망 비비아

스위스 체하-4123 알슈빌 게베르베슈트라쎄 16 액
테리온 파마슈티칼 리미티드 씨/오

시페르랑 티에리

스위스 체하-4123 알슈빌 게베르베슈트라쎄 16 액
테리온 파마슈티칼 리미티드 씨/오

윌리엄스 조디 티

스위스 체하-4123 알슈빌 게베르베슈트라쎄 16 액
테리온 파마슈티칼 리미티드 씨/오

명세서

청구범위

청구항 1

활성 성분으로서 화합물 (S)-1-(4-메톡시-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3,5-디메틸-페닐)-아미드 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물로서;

상기 약학적 조성물은 오텍신 수용체에 의한 길항화 (antagonize) 에 의해 치료가능한 질환 또는 장애의 예방 또는 치료에서 사용하기 위한 것이며, 이때 상기 질환 또는 장애는 수면 장애, 불안 장애, 코카인, 아편, 알코올, 니코틴, 또는 암페타민 중독으로부터 선택되는 중독 장애, 인지 기능장애, 기분 장애, 또는 식욕 장애에서 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 2

활성 성분으로서 화합물 (S)-1-(4-메톡시-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3,5-디메틸-페닐)-아미드 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제로서;

상기 약제는 오텍신 수용체에 의한 길항화에 의해 치료가능한 질환 또는 장애의 예방 또는 치료를 위한 것이며, 이때 상기 질환 또는 장애는 수면 장애, 불안 장애, 코카인, 아편, 알코올, 니코틴, 또는 암페타민 중독으로부터 선택되는 중독 장애, 인지 기능장애, 기분 장애, 또는 식욕 장애에서 선택되는, 약제.

청구항 3

제 2 항에 있어서, 상기 약제가 수면 장애의 예방 및 치료를 위한 것인 약제.

청구항 4

제 3 항에 있어서, 상기 수면 장애가 일차성 불면증인 약제.

청구항 5

제 2 항에 있어서, 상기 약제가 불안 장애의 예방 또는 치료를 위한 것인 약제.

청구항 6

제 5 항에 있어서, 상기 불안 장애가 공포 불안 또는 외상후 스트레스 장애에서 선택되는 약제.

청구항 7

제 5 항에 있어서, 상기 불안 장애가 제한된 위협 유도 불안 장애인 약제.

청구항 8

제 2 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 (S)-1-(4-메톡시-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3,5-디메틸-페닐)-아미드가 유리 형태 (free form) 인 약제.

청구항 9

제 5 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 불안 장애가 대상체에서의 스트레스 반응을 약화시키는 것에 의해 예방되거나 치료되는 약제.

청구항 10

제 9 항에 있어서, 상기 불안 장애가 스트레스 유도 불안 장애인 약제.

청구항 11

제 10 항에 있어서, 상기 불안 장애가 급성 스트레스 장애, 외상후 스트레스 장애 (PTSD), 공포 불안 (PHOB), 특정 공포증, 사회적 불안 장애 및 분리 불안 장애로 이루어지는 군에서 선택되는 약제.

청구항 12

제 10 항에 있어서, 상기 불안 장애가 급성 스트레스 장애 또는 분리 불안 장애에서 선택되는 정의된 트라우마 사건과 연관된 불안 장애인 약제.

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 오렉신 시스템과 관련된 질병 또는 장애의 예방 또는 치료를 위한 화학식 (I) 의 (S)-프롤린 술폰아미드 화합물, 또는 그 약학적으로 허용되는 염 및 이 화합물을 함유하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 특히 약제로서의 화학식 (II) 의 (S)-프롤린 술폰아미드 화합물의 용도, 화학식 (II) 의 하나 이상의 화합물을 함유하는 약학적 조성물 및 이 화합물 또는 약학적 조성물의 오렉신 시스템과 관련된 질병 또는 장애, 특히 수면 장애, 불안 장애, 중독 장애, 인지 기능장애, 기분 장애, 또는 식욕 장애의 예방 또는 치료를 위한 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 화합물의 제조 방법을 포함하는 관련 양태들에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 오렉신 (오렉신 A 또는 OX-A 및 오렉신 B 또는 OX-B) 은 두 연구 그룹에 의해 1998 년에 밝혀진 신규 뉴로펩티드로서, 오렉신 A 는 33 개의 아미노산 펩티드이고, 오렉신 B 는 28 개의 아미노산 펩티드이다 (Sakurai T. *et al.*, Cell, 1998, 92, 573-585). 오렉신은 외측 시상하부의 개별 뉴론에서 생성되어, G-단백질-커플링된 수용체 (OX₁ 및 OX₂ 수용체) 에 결합한다. 오렉신-1 수용체 (OX₁) 는 OX-A 에 대해 선택적이고, 오렉신-2 수용체 (OX₂) 는 OX-A 뿐만 아니라 OX-B 에 결합할 수 있다. 오렉신은 처음에 래트에서의 음식 소비를 자극하는 것으로 밝혀진 바 있는데, 이는 섭식 행동을 조절하는 중앙 피드백 메커니즘의 매개체로서의 이들 펩티드에 대한 생리학적 역할을 시사한다 (Sakurai T. *et al.*, Cell, 1998, 92, 573-585).

[0003] 한편, 오렉신 뉴로펩티드 및 오렉신 수용체는 하루 주기의 (circadian) 각성 상태에 있어서 필수적이고 중심적인 역할을 수행한다. 뇌에서, 오렉신 뉴런은 내적 및 외적 상태에 대한 감각적 입력을 수집해, 짧은 내부시상하부 축색 프로젝션 뿐 아니라 긴 프로젝션을 다수의 다른 뇌 영역에 보낸다. 기저 전뇌, 대뇌 변연계 구조물 및 뇌간 영역 (깨어 있음, 수면 및 감정 반응 조절과 관련된 영역) 내 오렉신 섬유 및 수용체의 특징한 분포로 볼 때, 오렉신이 거동 각성의 조절자로서 필수적인 기능을 발휘한다는 점; 각성-촉진 세포 발화를 활성화 시킴으로써, 오렉신이 하루 주기의 활성화, 에너지 평형 및 감정적 반응을 조절하는 모든 뇌의 각성 시스템들을 조정하는데 기여한다는 점이 시사된다. 이러한 역할로, 의학적으로 제기되고 있는 수많은 정신 건강 장애, 가능하게는 하기 섹션에 기재되는 오렉신 기능이상과 관련된 장애에 대해 커다란 치료적 기회가 열려졌다. [예:

Tsujino N and Sakurai T, "Orexin/hypocretin: a neuropeptide at the interface of sleep, energy homeostasis, and reward systems.", *Pharmacol Rev.* **2009**, 61:162-176; and Carter ME et al., "The brain hypocretins and their receptors: mediators of allostatic arousal.", *Curr Op Pharmacol.* **2009**, 9: 39-45 참고].

[0004] 오렉신이 수면 및 각성 상태를 조절하는 것으로 관찰되었다 (Chemelli R.M. *et al.*, *Cell* **1999**, 98, 437-451). 래트에 오렉신을 뇌내 주입하는 것은 증강된 거동 활성화, 각성, REM 의 지연적 개시, 및 피질 활성화 유지를 도모한다 [Kiwaki K et al., *Am J Physiol Endocrinol Metab* **2004**, 286(4), E551-559; Piper DC et al., *Eur J Neurosci* **2000**, 12(2), 726-730; Samson WK et al., *Acta Physiol (Oxf)* **2010**, 198(3), 313-324]. 오렉신-생성 뉴런은 깨어있는 동안 활성화되며, 수면 동안 평정해진다. [예를 들어, Lee MG et al., *J Neurosci* **2005**, 25(28), 6716-6720; Mileykovskiy BY et al., *Neuron* **2005**, 46(5), 787-798 참조]. 여러 종들의 뇌척수액 내 오렉신 A-수준은 하루 주기의 리듬에 따라 변동을 거듭한다; 이는 활성화 각성 기간 동안 최고이다 [Desarnaud F et al., *Sleep* **2004**, 27(5), 851-856; Kiyashchenko LI et al., *J Neurosci* **2002**, 22(13), 5282-5286; Salomon RM et al., *Biol Psychiatry* **2003**, 54(2), 96-104; Zeitzer JM et al., *J Neurosci* **2003**, 23(8), 3555-3560].

[0005] 화합물 (2R)-2-((1S)-6,7-디메톡시-1-[2-(4-트리플루오로메틸-페닐)-에틸]-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-N-메틸-2-페닐-아세트아미드 (W02005/118548) 인 이중 (dual) 오렉신 수용체 안타고니스트는, 일차성 불면증 조짐에 대해 시험시 인간에게서 임상적 효능을 보였다. 래트에서, 상기 화합물은 활성화의 각성 및 운동성 (locomotion) 양자 모두의 감소가 특징인 민첩도 (alertness) 를 감소시키는 것, 또한 REM 및 NREM 수면 양자 모두에서 소요된 시간을 투여량 의존적으로 증가시키는 것으로 밝혀졌다 [Brisbare et al., *Nature Medicine* **2007**, 13, 150-155].

[0006] 게다가, 시험관 내 및 생체 내 연구로부터의 해부학적 및 기능적 증거 모두는, 뇌의 보상 통로와 내인성 오렉신 시스템의 중요한 긍정적 상호작용을 제시한다 [Aston-Jones G et al., "Stress, eating and the reward system." *Brain Res* **2010**, 1314, 74-90; Sharf R et al., "Role of Orexin/hypocretin in dependence and addiction." *Brain Res* **2010**, 1314, 130-138]. 오렉신 뉴런은 보상-관련 문맥상 신호에 노출 시 활성화되고 [Harris GC et al., "A role for lateral hypothalamic orexin neurons in reward seeking." *Nature* **2005**, 437(7058), 556-559], 약물의 만성적인 투여인 약물 남용은 오렉신 및/또는 OXR 발현에 있어서 장기적 변화를 야기한다 [Kane JK et al., "Nicotine up-regulates expression of orexin 및 its receptors in rat brain." *Endocrinology* **2000**, 141(10), 3623-3629; Zhang GC, et al., "Long-lasting up-regulation of orexin receptor type 2 protein levels in the rat nucleus accumbens after chronic cocaine administration." *J Neurochem* **2007**, 103(1), 400-407]. 더욱이, 오렉신 결핍 마우스는 모르핀 조건부적 장소 선호도의 감소를 보였고, 덜 심각한 모르핀 금단 징후를 보였다 [Georgescu D et al., *J Neurosci* **2003**, 23(8), 3106-3111; Narita M et al., *J Neurosci* **2006**, 26(2): 398-405]. 선택적인 약학의 OXR-1 봉쇄는 코카인 추구의 단서-및 스트레스-유도 수복 (reinstatement) [Boutrel B, et al., "Role for hypocretin in mediating stress-induced reinstatement of cocaine-seeking behavior." *Proc Natl Acad Sci* **2005**, 102(52), 19168-19173; Smith RJ et al., "Orexin/hypocretin signaling at the orexin 1 receptor regulates cue-elicited cocaine-seeking." *Eur J Neurosci* 2009, 30(3), 493-503; Smith RJ et al., "Orexin/hypocretin is necessary for context-driven cocaine-seeking." *Neuropharmacology* 2010, 58(1), 179-184], 알코올 추구의 단서-유도 수복 [Lawrence AJ et al., *Br J Pharmacol* **2006**, 148(6), 752-759] 및 니코틴 자가-투여 [Hollander JA et al., *Proc Natl Acad Sci* **2008**, 105(49), 19480-19485; LeSage MG et al., *Psychopharmacology* **2010**, 209(2), 203-212] 를 감소시켰다. OXR-1 길항은 또한 암페타민- 및 코카인-유도 CPP 의 발현을 감소시키고 [Gozzi A et al., *PLoS One* **2011**, 6(1), e16406; Hutcheson DM et al., *Behav Pharmacol* **2011**, 22(2), 173-181], 암페타민 및 코카인에 대한 운동성 민감화의 발현 또는 발달을 감소시킨다 [Borgland SL et al., "Orexin A in the VTA is critical for the induction of synaptic plasticity and behavioral sensitization to cocaine." *Neuron* **2006**, 49(4), 589-601; Quarta D et al., "The orexin-1 receptor antagonist SB-334867 reduces amphetamine-evoked dopamine outflow in the shell of the nucleus accumbens and decreases the expression of amphetamine sensitization." *Neurochem Int* **2010**, 56(1), 11-15].

[0007] 동물 모델로서 사용된 정상 또는 특정 민감성 포유동물에서 약물의 중독을 감소시키는 효과를 모델링할 수 있다 [예를 들어, Spealman et al, *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1999**, 64, 327-336; 또는 T.S. Shippenberg, G.F. Koob, "Recent advances in animal models of drug addiction" in *Neuropsychopharmacology: The fifth*

generation of progress; K.L.Davis, D. Charney, J.T.Doyle, C. Nemeroff (eds.) **2002**; chapter 97, pages 1381-1397 참조]. 화합물 (2R)-2-((1S)-6,7-디메톡시-1-[2-(4-트리플루오로메틸-페닐)-에틸]-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-N-메틸-2-페닐-아세트아미드 (W02005/118548) 인, 이중 오렉신 수용체 안타고니스트는 니코틴 자가-투여의 래트 모델에서 약물학적 활성을 보인다 [LeSage MG et al., "Nicotine self-administration in the rat: effects of hypocretin antagonists and changes in hypocretin mRNA." *Psychopharmacology* **2010**, 209(2), 203-212]. 또다른 이중의 오렉신 수용체 안타고니스트인 N-바이페닐-2-일-1-((1-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-일)술폰)아세트아미드-L-프롤린아미드는, 조건 강화제에 대한 니코틴-수복을 저해시켰고, 설치류에서의 암페타민 투여 반복에 의해 유도되어진 거동성 (운동성 민감화) 및 분자 (전사 반응) 변화를 감소시켰다 [Winrow et al., *Neuropharmacology* **2009**, 58(1),185-94].

[0008] 몇 가지 수렴 라인의 증거들은 오렉신 시스템의 급성 스트레스 응답성 조절자로서의 직접적인 역할을 증명한다. 예를 들어, 스트레스 (즉, 심리적 스트레스 또는 신체적 스트레스) 는 흥분 및 각성 증가와 관련 있고, 이는 차례로 오렉신에 의해 조절된다 [Sutcliffe, JG et al., "The hypocretins: setting the arousal threshold." *Nat Rev Neurosci* **2002**, 3(5), 339-349]. 오렉신 뉴런은 스트레스가 많은 환경 하에서 거동적 및 생리적 응답성의 조직화된 조절에 개입될 가능성이 있다 [Y. Kayaba et al., *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **2003**, 285:R581-593]. 히포크레틴/오렉신은 모든 형태는 아닌 일부 형태의 스트레스 및 각성의 발현에 기여한다 [Furlong T M et al., "Hypocretin/orexin contributes to the expression of some but not all forms of stress and arousal." *Eur J Neurosci* **2009**, 30(8), 1603-1614]. 스트레스 반응은 식욕, 대사 및 섭식 행동에 영향을 미칠 수 있는 극적인, 통상 시간-제한된 생리학적, 심리적 및 행동 변화를 도모할 수 있다 [Chrousos, GP et al., *JAMA* **1992**, 267(9), 1244-1252]. 급성 스트레스 반응은 거동적, 자율적 및 내분비학적 변화, 예컨대 고조된 각성 촉진, 성욕 저하, 심박동수 및 혈압 증가 또는 근육, 심장 및 뇌에 연료 공급을 위한 혈류의 전향을 포함할 수 있다 [Majzoub, JA et al., *European Journal of Endocrinology* **2006**, 155 (suppl_1) S71-S76].

[0009] 화합물 (2R)-2-((1S)-6,7-디메톡시-1-[2-(4-트리플루오로메틸-페닐)-에틸]-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-N-메틸-2-페닐-아세트아미드 (W02005/118548) 인 이중 오렉신 수용체 안타고니스트는, 래트에서 조건화된 공포 및 새 환경으로의 노출에 있어서 심혈관 반응을 감소시킨다 [Furlong T M et al., *Eur J Neurosci* **2009**, 30(8), 1603-1614]. 또한, 상기는 공포증 및 외상후 스트레스 장애 (PTSD) 를 비롯한 불안증과 같은 불안 질환 및 두려움의 감정적인 상태와 관련 있는, 조건화된 공포의 동물 모델: 래트 두려움-상승 경악 파라다임 (W02009/0047723) 에서 활성적이다.

[0010] 오렉신 시스템은 또한 스트레스-관련 식욕/보상 추구 행동에 관여한다 (Berridge CW et al., "Hypocretin/orexin in arousal and stress." *Brain Res* **2009**, 1314, 91-102). 특정 예에서, 스트레스에 대한 조절 효과는 이와 같은 식욕/보상 추구 행동에 대한 작용에 보완적일 수 있다. 예를 들어, OX₁ 선택적 오렉신 수용체 안타고니스트는 코카인 추구 거동의 사지충격 스트레스-유도 수복을 방지할 수 있었다 [Boutrel, B et al., "Role for hypocretin in mediating stress-induced reinstatement of cocaine-seeking behavior." *Proc Natl Acad Sci* **2005**, 102(52), 19168-19173]. 게다가, 스트레스는 또한 약물 섭취 중단 동안 발생하는 금단현상에 있어서 중요한 역할을 하는 것으로 공지되어 있다 (Koob, GF et al., *Curr Opin Investig Drugs* **2010**, 11(1), 63-71).

[0011] 인간 메모리는 상이한 작동 원리 및 상이한 기저 뉴런 기질들을 갖는 다중 시스템을 포함한다. 주요 차이는 의식적 서술 기억 능력과 무의식적 비(非)서술기억 능력 세트간에 있다. 서술 기억은 의미기억과 에피소드 기억으로 추가 세분된다. 비서술 기억은 프라임 (priming) 및 지각 학습, 기술 및 습관에 대한 절차 기억, 연상 및 비연상 학습 및 기타로 추가 세분된다. 의미 기억은 세상에 대한 일반적인 지식을 지칭하고, 에피소드 기억은 사건들의 자서적 기억이다. 절차 기억은 기술-기재 작동, 예컨대 운동 기능 수행 능력을 지칭한다. 장기 기억은 학습 또는 기억 습득 또는 형성으로 시작해 다양한 뇌 구조가 관련된 점차적인 변화를 통해 다수 단계 프로세스 동안 확립된다. 후속해서, 학습된 것의 통합이 기억들을 안정화시킬 수 있다. 장기 기억이 회수되는 경우, 이들은 불안정한 상태로 되돌아 올 수 있는데, 이때 원래의 내용이 업데이트되거나, 조정 또는 파괴될 수 있다. 후속해서, 재통합이 다시 기억을 안정화할 수 있다. 후기 단계에서, 장기 기억은 혼란에 대해 저항적일 수 있다. 장기 기억은 작업 기억과 개념적으로 및 해부학적으로 상이한데, 즉 후자는 임시적으로 제한된 양의 정보를 기억에서 유지하는 능력이다. 행동 연구에 따르면, 인간 뇌는 특정한 주요 시간 간격으로 장기 기억을 통합한다는 점을 제시할바 있다. 기억 통합의 초기 단계는 우리가 새로운 이념 또는 학습 경험에 노출된 후 첫 몇 분 안에 발생할 수 있다. 그 다음이자 가능하게는 가장

중요한 단계가 더 오랜 기간 동안에 걸쳐, 예를 들어 수면 동안 발생할 수 있다; 사실, 특정 통합 프로세스들은 수면-의존적인 것으로 시사된 바 있다 [R. Stickgold et al., Sleep-dependent memory consolidation; Nature **2005**, 437, 1272-1278]. 학습 및 기억 프로세스는 기본적으로 각종 신경학적 및 정신적 장애, 예컨대 정신 지체, 알츠하이머병 또는 우울증에 영향을 미치는 것으로 여겨진다. 실제로, 기억 상실 또는 기억 습득 손상이 상기 질병들의 중요한 특징이고, 이러한 유해한 프로세스를 방지하는 유효한 치료법은 아직까지 없었다.

[0012] 온전한 서술 및 비서술 학습 및 기억이 화합물 (2R)-2-((1S)-6,7-디메톡시-1-[2-(4-트리플루오로메틸-페닐)-에틸]-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-N-메틸-2-페닐-아세트아미드 (W02005/118548, W02007/ 105177), 이중 오렉신 수용체 안타고니스트로 처리한 래트에서 증명된 바 있다. [H Dietrich, F Jenck, Psychopharmacology **2010**, 212, 145-154]. 더욱이 상기 화합물은 아밀로이드-전구체 단백질 트랜스제닉 마우스에서 급성 수면 제한 후 아밀로이드-베타 (A β) 의 뇌 수준 뿐 아니라 A β 플라크 침전을 감소시켰다 [JE Kang et al., "Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin 및 the sleep-wake cycle.", Science **2009**, 326(5955): 1005-1007]. A β 의 뇌 세포의 공간에서의 축적은 알츠하이머병의 발병기전의 중요한 사건으로 가정된다. 소위 일반적으로 공지된 "아밀로이드 캐스케이드 가설" 은 A β 를 알츠하이머병과 관련시켜, 이에 따라 학습 및 기억 손상으로서 표현되는 인지 기능장애와 연결시킨다.

[0013] 상기 개괄한 바와 같이, 오렉신 시스템은 항상성 기능, 예컨대 수면-각성 사이클, 에너지 균형, 감정 및 보상을 조절한다 [Tsuji no N, Sakurai T "Orexin/Hypocretin: a neuropeptide at the interface of sleep, energy homeostasis, and reward system." Pharmacol Rev **2009**, 61(2) 162-176]. 오렉신은 또한 스트레스에 대한 급성 거동적 및 자율적 신경계 반응을 증대하는 데 관여한다 [Zhang Wet al., "Multiple components of the defense response depend on orexin: evidence from orexin knockout mice and orexin neuron-ablated mice." Auton Neurosci **2006**, 126-127, 139-145]. 모든 종류의 우울증 및 양극성 장애를 비롯한 기분 장애는, 혼란스러운 "기분" 및 감정뿐 아니라 수면 문제 (불면증 및 과다수면), 식욕 또는 체중 변화, 및 일상 또는 한때 좋아했던 행위에서의 관심 상실 및 즐거움 저하를 특징으로 한다 [Liu X et al., "Insomnia and hypersomnia associated with depressive phenomenology and comorbidity in childhood depression." Sleep **2007**, 30(1): 83-90]. 따라서, 오렉신 시스템 장애가 기분 장애 증상에 기여할 수 있다는 강한 근거가 존재한다. 예를 들어, 우울증 환자가 CSF 오렉신 수준에서 둔화된 일일 변동을 보인다는 인간에게서의 증거가 있다 [Salomon RM et al., Biol Psychiatry **2003**, 54(2), 96-104]. 우울증의 설치류 모델에서, 오렉신이 또한 관련된다는 점이 밝혀졌다. 예를 들어 래트에서 우울한 행동 상태의 약물학적 유도가 시상하부 오렉신의 증가된 수준과의 연관성이 드러났다 [Feng P et al., "Changes in brain orexin levels in a rat model of depression induced by neonatal administration of clomipramine." J Psychopharmacol **2008**, 22(7): 784-791]. 만성 우울증 스트레스 마우스 모델도 또한 분자 오렉신 시스템 장애의 우울한 행동 상태 및 항우울제 치료에 의한 상기 분자 변화의 반전과의 연계를 증명하였다 [Nollet et al., "Activation of orexin neurons in dorsomedial/perifornical hypothalamus and antidepressant reversal in a rodent model of 우울증." NeuroPharm **2011**, 61(1-2):336-46].

[0014] 화합물 (2R)-2-((1S)-6,7-디메톡시-1-[2-(4-트리플루오로메틸-페닐)-에틸]-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-N-메틸-2-페닐-아세트아미드 (W02005/118548) 인 이중 오렉신 수용체 안타고니스트는 만성적으로 투여시 마우스 우울증 모델에서 항우울제-유사 활성을 유도하는 것으로 밝혀졌다 [Nollet et al., NeuroPharm **2011**, 61(1-2):336-46]. 오렉신은 음식 섭취 및 식욕을 증가시키는 것으로 발견된 바 있다 [Tsuji no, N, Sakurai, T, "Orexin/hypocretin: a neuropeptide at the interface of sleep, energy homeostasis, and reward system." Pharmacol Rev **2009**, 61(2) 162-176]. 추가의 환경적 요소로서, 스트레스는 대식 거동을 기인할 수 있어 비만을 야기할 수 있다 [Adam, TC et al. "Stress, eating and the reward system." Physiol Behav **2007**, 91(4) 449-458]. 인간에서 대식의 임상적 관련 모델인 동물 모델은 예를 들어 [W. Foulds Mathes et al., "The biology of binge eating"; Appetite **2009**, 52, 545-553] 에 기재되어 있다.

[0015] 화합물 (2R)-2-((1S)-6,7-디메톡시-1-[2-(4-트리플루오로메틸-페닐)-에틸]-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-N-메틸-2-페닐-아세트아미드 (W02005/118548) 인 이중의 오렉신 수용체 안타고니스트는, 음식 냄새에 노출되어 있는 단식으로 배고픈 래트에서 오렉신 A 에 의해 유도되는 자연적 활성화를 감소시키는 것으로 밝혀졌다 [MJ Prud'homme et al., "Nutritional status modulates behavioural and olfactory bulb Fos responses to isoamyl acetate or food odour in rats: roles of orexins and leptin." Neuroscience **2009**, 162(4), 1287-1298].

[0016] 최근 다수의 연구들은 유기체가 특히 환경 하에 뜻밖의 스트레스 인자 및 도전에 반응해야할 때 각성과 연관된

수 가지 기타 중요한 기능 역할을 수행할 수 있다는 점을 보고한다 [Tsujino N and Sakurai T. Pharmacol Rev. **2009**, 61:162-176; Carter ME, Borg JS and deLecea L. The brain hypocretins and their receptors: mediators of allostatic arousal, Curr Op Pharmacol. **2009**, 9: 39-45; C Boss, C Brisbare-Roch, F Jenck, Biomedical Applications of Orexin/Hypocretin Receptor Ligands in Neuroscience, Journal of Medicinal Chemistry **2009**, 52: 891-903]. 오렉신 시스템은 적절한 각성 상태를 유지하도록 감정, 보상 및 에너지 항상성을 조절하는 신경 네트워크와 상호작용한다. 그리하여, 이의 기능면에서 기능 이상은 경각, 각성, 깨어 있음 또는 주의력이 방해받는 다수의 정신 건강 장애와 관련 있을 수 있다.

[0017] 특정 피롤리딘 술폰아미드 오렉신 수용체 안타고니스트가 W02004/041807 에 공지되어 있으나, 이들 화합물은 본 프롤린 술폰아미드 유도체의 아미드 부분을 보유하지 않는다. 특정 프롤린 술폰아미드 유도체는 라세미 형태 또는 특정 (S)-배치 (configuration) 로 화학적 요약 데이터베이스에 공지되어 있다. 그러나, 이들 화합물의 용도는 선행 기술에 개시되어 있지 않다. 게다가, W02006/022442 는 (R)-배치 화합물 (R)-1-(4-클로로벤젠술폰닐)-피롤리딘-2-카르복실산-(4-클로로-페닐)-아미드를 포함하는 디히도오로테이트 데히드로게나아제 (DHODH) 저해제인 화합물을 개시한다. 나아가, 특정 화합물: (S)-1-(4-메틸벤젠 술폰닐)-피롤리딘-2-카르복실산-(3,4-디클로로-페닐)-아미드 (CAS Registry 77007-21-7); (S)-1-(4-메틸벤젠-술폰닐)-피롤리딘-2-카르복실산 페닐-아미드 (CAS Registry 73096-29-4); 및 (S)-1-(4-메틸벤젠술폰닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (4-메틸-페닐)-아미드 (CAS Registry 73096-28-3) 는 감귤류에 대한 품질 개선제로서 공지되어 있다 ["Plant regulating compositions for modifying the acid content of citrus fruits."; Tsuruta, Terayuki et.al., US 4,217,130; "Pyrrolidine derivatives"; JP 55081857 (1980); (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd., Japan)].

[0018] 본 발명은 특정 (S)-배치시 놀랍게도 잠재적인 인간 오렉신 수용체의 비(非)펩티드 안타고니스트로서 작용하여 특히 수면 장애, 불안 장애, 중독 장애, 인지 기능장애, 기분 장애, 또는 식욕 장애를 포함한 오렉신 시스템과 관련된 질병 또는 장애의 치료에서 잠재적으로 유용한 것으로 밝혀진 프롤린 술폰아미드 화합물을 제공한다.

[0019] 비교를 위해, 화합물 (R)-1-(4-메톡시-벤젠술폰닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3,5-디메틸-페닐)-아미드를 이의 약물학적 활성에 대해 시험한 바 있고, 본 발명의 (S)-배치된 화합물 보다 덜 유의하게 인간 오렉신 수용체를 저해한다는 점을 발견했다.

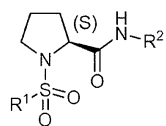
[0020] **도면의 간단한 설명:**

[0021] 도 1 은 예 26 의 화합물의 모르핀-유도 운동성 민감화에 대한 효과를 나타낸다. 도 2 는 예 26 의 화합물의 사회적 스트레스-유도 고열 및 빈맥에 대한 효과를 나타낸다. 도 3 은 예 26 의 화합물의 두려움-상승 경악 (fear-potentiated startle) 및 악력 (grip strength) 에 대한 효과를 나타낸다.

발명의 내용

[0022] **본 발명의 상세한 설명:**

[0023] 1) 본 발명의 제 1 측면은 오렉신 시스템과 관련된 질병 또는 장애의 예방 또는 치료를 위한, 프롤린 술폰아미드 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것으로서, 이때 상기 화합물은 하기 화학식 (I) 의 화합물이다:



화학식 (I)

[0024]

[0025] [식 중,

[0026] · 키랄 중심에서 절대 배치는 (S) 이고;

[0027] · R¹ 은 아릴 또는 티에닐을 나타내고; 이때 상기 아릴 또는 티에닐은 독립적으로 모노-, 디-, 또는 트리-치환되고; 이때 치환기는 독립적으로 (C₁₋₄)알킬, (C₁₋₄)알콕시, 시아노, 할로젠, (C₁₋₃)플루오로알킬, (C₁₋₃)플루오로알콕시, 메탄술폰닐, 및 비닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

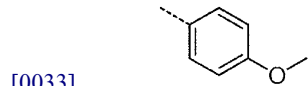
[0028] 이때, R¹ 이 나프틸기를 나타내는 경우, 상기 나프틸기는 추가적으로 비치환될 수 있거나;

[0029] 또는 R^1 은 4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]옥사지닐기를 나타내고; 및

[0030] R^2 는 아릴을 나타내고, 이때 상기 아릴은 비치환되거나, 또는 모노-, 디-, 또는 트리-치환되고, 이때 치환기는 독립적으로 (C_{1-4}) 알킬, (C_{1-4}) 알콕시, 시아노, 할로젠, (C_{1-3}) 플루오로알킬, (C_{1-3}) 플루오로알콕시, 디메틸아미노, 시아노, 및 (C_{1-3}) 알킬-티오- 로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^2 은 인다닐기를 나타냄].

[0031] 의심의 여지를 없애기 위해, 화합물이 특정 질병 또는 장애의 예방 또는 치료에 관해 기재되어 있는 경우, 이러한 화합물은 마찬가지로 상기 질병 또는 장애의 예방 또는 치료용 약제의 제조에도 사용하기 적합하다.

[0032] 본 특허 출원에서, 점선으로 표시된 결합은 도시된 라디칼의 부착 지점을 나타낸다. 예를 들어, 하기에 도시된 라디칼:



[0033] 은 4-메톡시-페닐기이다.

[0035] 화합물, 염, 약학적 조성물, 질병 등에 대해서 복수형이 사용되는 경우, 이는 또한 단수형의 화합물, 염, 질병 등을 의미하는 것으로 의도된다.

[0036] "내지" 라는 단어가 수 범위를 지칭하는데 사용되는 경우, 지시된 범위의 양끝점은 분명히 그 범위 내에 포함되는 것이 자명하다. 예를 들어, 온도 범위가 40 °C 내지 80 °C 으로 기재되어 있는 경우, 이는 양 끝점인 40 °C 및 80 °C 가 상기 범위 내에 포함되는 것을 의미하고; 또는 변수가 1 내지 4 의 정수인 것으로 정의된 경우, 이는 변수가 정수 1, 2, 3, 또는 4 인 것을 의미한다.

[0037] 용어 "할로젠" 은 불소, 염소 또는 브롬을 의미한다. 아릴 또는 티에닐기를 나타내는 기 R^1 의 치환기에 있어서, 상기 용어는 특히 염소 또는 브롬을 지칭한다.

[0038] 용어 "알킬" 은 단독으로 또는 조합하여 사용되고, 탄소수 1 내지 4 의 포화 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 지칭한다. 용어 " (C_{x-y}) 알킬" (x 및 y 는 각각 정수임) 은 상기 정의된 바와 같은 탄소수 x 내지 y 의 알킬기를 지칭한다. 예를 들면, (C_{1-4}) 알킬기는 1 내지 4 개의 탄소 원자를 포함한다. (C_{1-4}) 알킬기의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec.-부틸이 있다. 메틸 및 에틸이 바람직하다. 가장 바람직하게는 메틸이다. 아릴기를 나타내는 기 R^1 의 치환기의 경우, 상기 용어는 특히 (C_{1-3}) 알킬, 특히 메틸을 지칭한다. 아릴기를 나타내는 기 R^2 의 치환기의 경우, 상기 용어는 (C_{1-3}) 알킬, 특히 메틸 또는 에틸을 나타낸다.

[0039] 용어 "알콕시"는 단독으로 또는 조합되어 사용되고, 알킬기가 상기 정의된 바와 같은 알킬-O-기를 지칭한다. 용어 " (C_{x-y}) 알콕시" (x 및 y 는 각각 정수임) 는 상기 정의된 바와 같은 탄소수 x 내지 y 의 알콕시기를 지칭한다. 예를 들면, (C_{1-4}) 알콕시기는 식 (C_{1-4}) 알킬-O- (이때, 용어 " (C_{1-4}) 알킬" 은 앞서 주어진 의미임) 의 기를 의미한다. (C_{1-4}) 알콕시기의 예로는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, sec.-부톡시 및 tert.-부톡시가 있다. 에톡시 및 특히 메톡시가 바람직하다.

[0040] 용어 "플루오로알킬" 은 하나 이상의 (또한 가능하게는 모든) 수소 원자가 불소로 대체되어 있는 상기 정의된 바와 같은 탄소수 1 내지 3 의 알킬기를 지칭한다. 용어 " (C_{x-y}) 플루오로알킬" (x 및 y 는 각각 정수임) 은 상기 정의된 바와 같은 탄소수 x 내지 y 의 플루오로알킬기를 지칭한다. 예를 들어, (C_{1-3}) 플루오로알킬기는 1 내지 7 개의 수소 원자가 불소로 대체되어 있는 1 내지 3 개의 탄소 원자를 포함한다. 플루오로알킬기의 대표적인 예로는 트리플루오로메틸 및 2,2,2-트리플루오로에틸이 있다. 바람직한 것은 (C_1) 플루오로알킬기, 예컨대 트리플루오로메틸이다.

[0041] 용어 "플루오로알콕시"는 하나 이상의 (또한 가능하게는 모든) 수소 원자가 불소로 대체되어 있는 상기 정의된 바와 같은 탄소수 1 내지 3 의 알콕시기를 지칭한다. 용어 " (C_{x-y}) 플루오로알콕시" (x 및 y 는 각각 정수임)

는 상기 정의된 바와 같은 탄소수 x 내지 y 의 플루오로알콕시기를 지칭한다. 예를 들면, (C_{1-3}) 플루오로알콕시기는 1 내지 7 개의 수소 원자가 불소로 대체되어 있는 1 내지 3 개의 탄소 원자를 포함한다. 플루오로알콕시기의 대표예로는 트리플루오로메톡시, 디플루오로메톡시 및 2,2,2-트리플루오로에톡시가 있다. 바람직한 것은 (C_1) 플루오로알콕시기, 예컨대 트리플루오로메톡시 및 디플루오로메톡시가 있다.

[0042] 용어 "아릴"은 단독으로 또는 조합하여 페닐 또는 나프틸기를 의미한다. 바람직한 것은 페닐이다. 아릴기는 비치환될 수 있거나, 또는 분명히 정의된 바와 같이 치환될 수 있다.

[0043] 치환기 R^1 에 있어서, 이 용어는 분명히 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 페닐을 특히 의미한다. 치환기 R^1 에 대해 사용된 아릴기의 특정 예는 5-브로모-티오펜-2-일, 4-클로로-페닐, 3-클로로-페닐, 4-브로모-페닐, 3-브로모-페닐, 3-클로로-4-메틸-페닐, 2-브로모-4-메틸-페닐, 4-브로모-2-메틸-페닐, 4-비닐-페닐, 2,4-디메틸페닐, 3,4-디클로로-페닐, 4-브로모-2-클로로-페닐, 3-메톡시-페닐, 4-메톡시-페닐, 4-클로로-2,5-디메틸-페닐, 4-n-프로필-페닐, 2-메톡시-4-메틸-페닐, 2-메톡시-5-메틸-페닐, 4-트리플루오로메틸-페닐, 4-메탄술폰닐-페닐, 2,5-디메톡시-페닐, 3,4-디메톡시-페닐, 나프탈렌-1-일, 나프탈렌-2-일, 2-클로로-5-트리플루오로메틸-페닐, 2-클로로-4-트리플루오로메틸-페닐, 및 4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐이다.

[0044] 치환기 R^2 에 대해서, 이 용어는 분명히 정의된 바와 같이 비치환 또는 치환될 수 있는 페닐을 특히 의미한다. 치환기 R^2 에 있어서 사용된 아릴기의 특정 예는 페닐, 3-클로로-페닐, 3-브로모-페닐, 3-메틸-페닐, 3-메틸티오-페닐, 2-클로로-5-메틸-페닐, 4-클로로-3-메틸-페닐, 2-플루오로-5-메틸-페닐, 4-플루오로-3-메틸-페닐, 3-에틸-페닐, 3,5-디메틸-페닐, 3,4-디메틸-페닐, 3,4-디클로로-페닐, 3,5-디클로로-페닐, 3-클로로-4-플루오로-페닐, 3,4-디플루오로-페닐, 3-메톡시-페닐, 3-시아노-페닐, 5-클로로-2-메톡시-페닐, 2-클로로-5-메톡시-페닐, 3-에톡시-페닐, 3-디메틸아미노-페닐, 3-트리플루오로메틸-페닐, 3,5-디메톡시-페닐, 1-나프틸, 3-트리플루오로메톡시-페닐, 및 3,5-비스트리플루오로메틸-페닐이다.

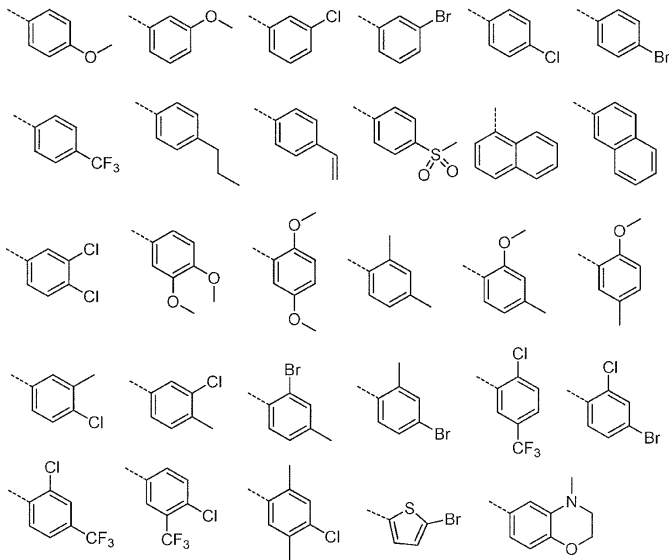
[0045] 치환기 R^1 에 사용된 바와 같은 티에닐 (또는 티오페닐)기는 특히 2-티에닐 (티오펜-2-일)기이다. 티에닐이 모노-, 디-, 또는 트리-치환되고, 이때 치환기는 독립적으로 (C_{1-4}) 알킬, (C_{1-4}) 알콕시, 할로젠, (C_{1-3}) 플루오로알킬, (C_{1-3}) 플루오로알콕시, 메탄술폰닐, 및 비닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 티에닐기를 나타내는 R^1 의 바람직한 예는 티에닐이 모노- 또는 디-치환된 (특히 모노-치환된) 상기 기; 및 치환기가 독립적으로 (C_{1-4}) 알킬, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 특히 치환기가 할로젠, 특히 브로모인 상기 기이다. 특정예는 5-브로모-티오펜-2-일이다.

[0046] 용어 " (C_{x-y}) 알킬-티오"는 상기 정의된 바와 같은 탄소수 x 내지 y 의 알킬기로, 상기 기는 황 원자를 통해 나머지 분자에 부착된다. 예를 들어, (C_{1-3}) 알킬-티오기는 탄소수가 1 내지 3 이다. (C_{1-3}) 알킬-티오기의 대표예는 메틸-술폰닐 (메틸티오, H_3C-S-) 이다.

[0047] 인다닐기에 대한 예는 인단-5-일이다. 4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]옥사지닐기의 예는 4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]옥사진-7-일이다.

[0048] 본 발명의 추가 구현예를 하기에 제시한다:

[0049] 2) 본 발명의 추가 구현예는, 오렉신 시스템과 관련된 질병 또는 장애의 예방 또는 치료를 위한 구현예 1) 에 따른 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것으로서 이때 R^1 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 기를 나타낸다:



[0050]

[0051]

3) 본 발명의 추가 구현에는 오렉신 시스템과 관련된 질병 또는 장애의 예방 또는 치료를 위한 구현예 1)에 따른 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것으로서, 이때 R^1 은 모노-, 디- 또는 트리-치환된 아릴을 나타내며, 이때 치환기는 독립적으로 (C_{1-4})알킬, (C_{1-4})알콕시, 할로젠, (C_{1-3})플루오로알킬, 및 (C_{1-3})플루오로알콕시 (특히, (C_{1-4})알킬, (C_{1-4})알콕시, 할로젠, 및 (C_{1-3})플루오로알킬)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0052]

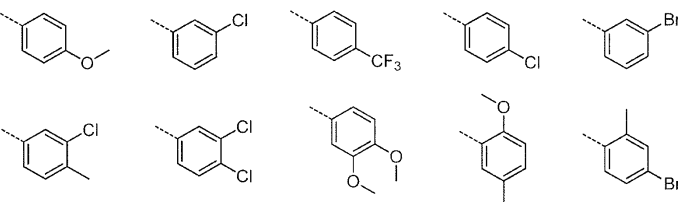
4) 본 발명의 추가 구현에는 오렉신 시스템에 관련된 질병 또는 장애의 예방 또는 치료를 위한 구현예 1)에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것으로서, 이때 R^1 은 모노-, 또는 디-치환된 아릴을 나타내며, 이때 치환기는 독립적으로 (C_{1-4})알킬, (C_{1-4})알콕시, 할로젠, 및 (C_{1-3})플루오로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0053]

5) 본 발명의 추가 구현에는 오렉신 시스템과 관련된 질병 또는 장애의 예방 또는 치료를 위한 구현예 1)에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것으로서, 이때 R^1 은 5-브로모-티오펜-2-일, 4-클로로-페닐, 3-클로로-페닐, 4-브로모-페닐, 3-브로모-페닐, 3-클로로-4-메틸-페닐, 2-브로모-4-메틸-페닐, 4-브로모-2-메틸-페닐, 4-비닐-페닐, 2,4-디메틸페닐, 3,4-디클로로-페닐, 4-브로모-2-클로로-페닐, 3-메톡시-페닐, 4-메톡시-페닐, 4-클로로-2,5-디메틸-페닐, 4-n-프로필-페닐, 2-메톡시-4-메틸-페닐, 2-메톡시-5-메틸-페닐, 4-트리플루오로메틸-페닐, 4-메탄술폰닐-페닐, 2,5-디메톡시-페닐, 3,4-디메톡시-페닐, 나프탈렌-1-일, 나프탈렌-2-일, 4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]옥사진-7-일, 2-클로로-5-트리플루오로메틸-페닐, 2-클로로-4-트리플루오로메틸-페닐, 및 4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 기를 나타낸다.

[0054]

6) 본 발명의 추가 구현에는 오렉신 시스템과 관련된 질병 또는 장애의 예방 또는 치료를 위한 구현예 1)에 따른 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염으로서, 이때 R^1 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 기를 나타낸다:



[0055]

[0056]

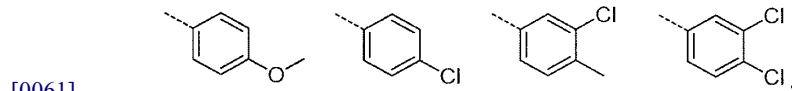
7) 본 발명의 추가 구현에는 오렉신 시스템과 관련된 질병 또는 장애의 예방 또는 치료를 위한 구현예 1)에 따른 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염으로서, 이때 R^1 은 4-클로로-페닐, 3-클로로-페닐, 4-브로모-페닐, 3-브로모-페닐, 3-클로로-4-메틸-페닐, 3,4-디클로로-페닐, 3-메톡시-페닐, 4-메톡시-페닐, 2-메톡시-5-메틸-페닐, 4-트리플루오로메틸-페닐, 3,4-디메톡시-페닐, 2-클로로-4-트리플루오로메틸-페닐, 및 4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 기를 나타낸다.

[0057] 8) 본 발명의 추가 구현에는 오렉신 시스템과 관련된 질병 또는 장애의 예방 또는 치료를 위한 구현예 1)에 따른 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염으로서, 이때 R^1 은 4-클로로-페닐, 3-클로로-페닐, 4-브로모-페닐, 3-브로모-페닐, 3-클로로-4-메틸-페닐, 3,4-디클로로-페닐, 3-메톡시-페닐, 4-메톡시-페닐, 및 3,4-디메톡시-페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 기를 나타낸다.

[0058] 9) 본 발명의 추가 구현에는 오렉신 시스템과 관련된 질병 또는 장애의 예방 또는 치료를 위한 구현예 1)에 따른 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염으로서, 이때 R^1 은 4-클로로-페닐, 3-클로로-페닐, 4-브로모-페닐, 3-브로모-페닐, 3-클로로-4-메틸-페닐, 및 3,4-디클로로-페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 기를 나타낸다.

[0059] 10) 본 발명의 추가 구현에는 오렉신 시스템과 관련된 질병 또는 장애의 예방 또는 치료를 위한 구현예 1)에 따른 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염으로서, 이때 R^1 은 3-메톡시-페닐, 4-메톡시-페닐, 및 3,4-디메톡시-페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 기를 나타낸다.

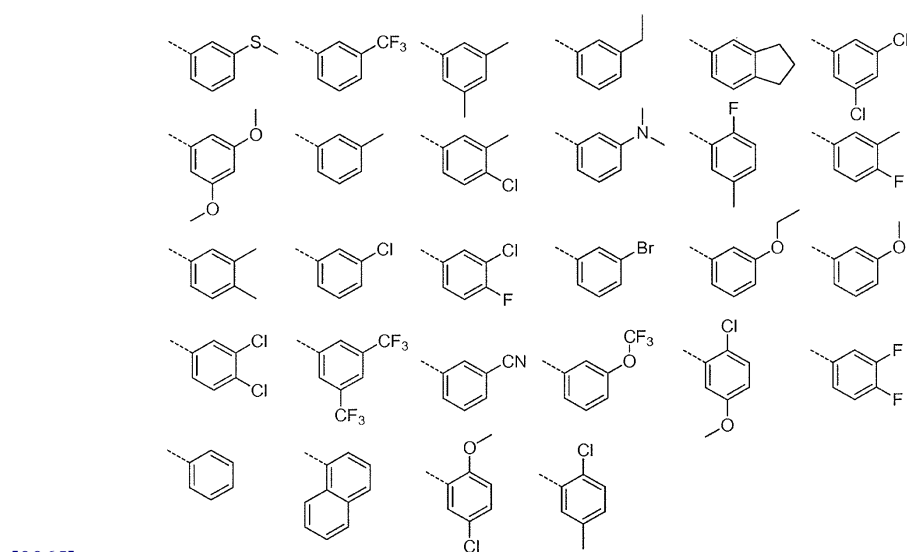
[0060] 11) 본 발명의 추가 구현에는 오렉신 시스템과 관련된 질병 또는 장애의 예방 또는 치료를 위한 구현예 1)에 따른 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염으로서, 이때 R^1 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 기를 나타낸다:



[0062] 12) 본 발명의 추가 구현에는 오렉신 시스템과 관련된 질병 또는 장애의 예방 또는 치료를 위한 구현예 1) 내지 11) 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염으로서, 이때 R^1 이 페닐을 나타내는 경우, 상기 페닐은 분명히 정의된 바와 같이 치환되고, 이때 하나 이상의 치환기는 페닐 고리의 위치 4에 부착된다 (위치 4는 상기 페닐 고리에 대한 나머지 분자의 부착 지점에 대해 파라-위치를 지칭하는 것으로 이해됨).

[0063] 13) 본 발명의 추가 구현에는 오렉신 시스템과 관련된 질병 또는 장애의 예방 또는 치료를 위한 구현예 1)에 따른 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염으로서, 이때 R^1 은 4-메톡시-페닐을 나타낸다.

[0064] 14) 본 발명의 추가 구현에는 오렉신 시스템과 관련된 질병 또는 장애의 예방 또는 치료를 위한 구현예 1) 내지 13) 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염으로서, 이때 R^2 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 기를 나타낸다:



[0066] 15) 본 발명의 추가 구현에는 오렉신 시스템과 관련된 질병 또는 장애의 예방 또는 치료를 위한 구현예 1) 내지 13) 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염으로서, 이때 R^2 는 비치환되거나, 또는 모노-, 디-, 또는 트리-치환된 (특히, 비치환되거나 또는 모노-, 또는 디-치환된) 아릴을 나타내고, 이때 치환기

는 독립적으로 (C₁₋₄)알킬, (C₁₋₄)알콕시, 할로젠, (C₁₋₃)플루오로알킬, (C₁₋₃)플루오로알콕시, 디메틸아미노, 시아노, 및 (C₁₋₃)알킬-티오- 로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R² 는 인다닐기를 나타낸다.

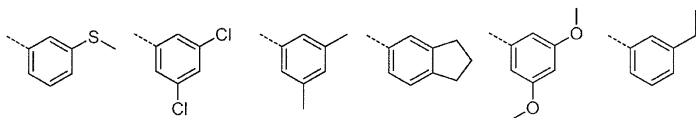
[0067] 16) 본 발명의 추가 구현에는 오렉신 시스템과 관련된 질병 또는 장애의 예방 또는 치료를 위한 구현예 1) 내지 13) 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염으로서, 이때 R² 는 모노- 또는 디-치환된 아틸을 나타내고, 이때 치환기는 독립적으로 (C₁₋₄)알킬, (C₁₋₄)알콕시, 할로젠, (C₁₋₃)플루오로알킬, (C₁₋₃)플루오로알콕시, 및 (C₁₋₃)알킬-티오- 로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R² 은 인다닐기를 나타낸다.

[0068] 17) 본 발명의 추가 구현에는 오렉신 시스템과 관련된 질병 또는 장애의 예방 또는 치료를 위한 구현예 1) 내지 16) 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염으로서, 이때 R² 이 페닐을 나타내는 경우, 상기 페닐은 명확히 정의된 바와 같이 치환되고, 이때 하나 이상의 치환기가 페닐 고리의 위치 3 또는 위치 5에 부착된다 (위치 3 및 위치 5란, 상기 페닐 고리로의 나머지 분자의 부착점에 대해 모두 메타-위치를 지칭하는 것으로 익히 이해됨).

[0069] 18) 본 발명의 추가 구현에는 오렉신 시스템과 관련된 질병 또는 장애의 예방 또는 치료를 위한 구현예 1) 내지 13) 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염으로서, 이때 R² 는 페닐, 3-클로로-페닐, 3-브로모-페닐, 3-메틸-페닐, 3-메틸티오-페닐, 2-클로로-5-메틸-페닐, 4-클로로-3-메틸-페닐, 2-플루오로-5-메틸-페닐, 4-플루오로-3-메틸-페닐, 3-에틸-페닐, 3,5-디메틸-페닐, 3,4-디메틸-페닐, 3,4-디클로로-페닐, 3,5-디클로로-페닐, 3-클로로-4-플루오로-페닐, 3,4-디플루오로-페닐, 3-메톡시-페닐, 3-시아노-페닐, 5-클로로-2-메톡시-페닐, 2-클로로-5-메톡시-페닐, 3-에톡시-페닐, 3-디메틸아미노-페닐, 3-트리플루오로메틸-페닐, 3,5-디메톡시-페닐, 1-나프틸, 3-트리플루오로메톡시-페닐, 3,5-비스트리플루오로메틸-페닐, 및 인단-5-일로 이루어진 군으로부터 선택된 기를 나타낸다.

[0070] 19) 본 발명의 추가 구현에는 오렉신 시스템과 관련된 질병 또는 장애의 예방 또는 치료를 위한 구현예 1) 내지 13) 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염으로서, 이때 R² 는 3-클로로-페닐, 3-브로모-페닐, 3-메틸-페닐, 3-메틸티오-페닐, 3-에틸-페닐, 3,5-디메틸-페닐, 3,5-디클로로-페닐, 3-메톡시-페닐, 3-메톡시-페닐, 3-에톡시-페닐, 3-메톡시-페닐, 3-트리플루오로메틸-페닐, 3,5-디메톡시-페닐, 및 인단-5-일 (특히, 3-클로로-페닐, 3-브로모-페닐, 3-메틸-페닐, 3-메틸티오-페닐, 3-에틸-페닐, 3,5-디메틸-페닐, 3,5-디클로로-페닐, 3,5-디메톡시-페닐, 및 인단-5-일) 로 이루어진 군으로부터 선택된 기를 나타낸다.

[0071] 20) 본 발명의 추가 구현에는 오렉신 시스템과 관련된 질병 또는 장애의 예방 또는 치료를 위한 구현예 1) 내지 13) 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염으로서, 이때 R² 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 기를 나타낸다:



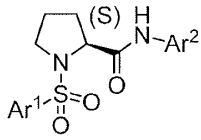
[0072] 21) 본 발명의 추가 구현에는 오렉신 시스템과 관련된 질병 또는 장애의 예방 또는 치료를 위한 구현예 1) 내지 13) 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염으로서, 이때 R² 는 3-클로로-페닐, 3-브로모-페닐, 3-메틸-페닐, 3-메틸티오-페닐, 3-에틸-페닐, 3,5-디메틸-페닐, 3,5-디클로로-페닐, 및 3,5-디메톡시-페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 기를 나타낸다.

[0074] 22) 본 발명의 추가 구현에는 오렉신 시스템과 관련된 질병 또는 장애의 예방 또는 치료를 위한 구현예 1) 내지 13) 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염으로서, 이때 R² 는 3-클로로-페닐, 3-브로모-페닐, 3-메틸-페닐, 3-메틸티오-페닐, 및 3-에틸-페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 기를 나타낸다.

[0075] 23) 본 발명의 추가 구현에는 오렉신 시스템과 관련된 질병 또는 장애의 예방 또는 치료를 위한 구현예 1) 내지 13) 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염으로서, 이때 R² 는 3,5-디메틸-페닐, 3,5-디클로로-페닐, 및 3,5-디메톡시-페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 기를 나타낸다.

- [0076] 24) 본 발명의 추가 구현에는 오렉신 시스템과 관련된 질병 또는 장애의 예방 또는 치료를 위한 구현에 1) 내지 13) 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염으로서, 이때 R² 는 3,5-디메틸-페닐을 나타낸다.
- [0077] 25) 본 발명의 추가 구현에는 오렉신 시스템과 관련된 질병 또는 장애의 예방 또는 치료를 위한 구현에 1) 에 따른 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염으로서, 이때
- [0078] R¹ 은 4-클로로-페닐, 3-클로로-페닐, 4-브로모-페닐, 3-브로모-페닐, 3-클로로-4-메틸-페닐, 3,4-디클로로-페닐, 3-메톡시-페닐, 4-메톡시-페닐, 2-메톡시-5-메틸-페닐, 4-트리플루오로메틸-페닐, 3,4-디메톡시-페닐, 2-클로로-4-트리플루오로메틸-페닐, 및 4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 기를 나타내고; 및
- [0079] R² 은 3-클로로-페닐, 3-브로모-페닐, 3-메틸-페닐, 3-메틸티오-페닐, 3-에틸-페닐, 3,5-디메틸-페닐, 3,5-디클로로-페닐, 인단-5-일, 및 3,5-디메톡시-페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 기를 나타낸다.
- [0080] 26) 본 발명의 추가 구현에는 오렉신 시스템과 관련된 질병 또는 장애의 예방 또는 치료를 위한 구현에 1) 에 따른 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염으로서, 이때 상기 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:
- [0081] (S)-1-(5-브로모-티오펜-2-술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-메틸술폰과닐-페닐)-아미드;
- [0082] (S)-1-(3-메톡시-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-메틸술폰과닐-페닐)-아미드;
- [0083] (S)-1-(4-프로필-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-메틸술폰과닐-페닐)-아미드;
- [0084] (S)-1-(4-메톡시-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-메틸술폰과닐-페닐)-아미드;
- [0085] (S)-1-(3-클로로-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-메틸술폰과닐-페닐)-아미드;
- [0086] (S)-1-(4-트리플루오로메틸-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-메틸술폰과닐-페닐)-아미드;
- [0087] (S)-1-(4-클로로-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-메틸술폰과닐-페닐)-아미드;
- [0088] (S)-1-(3,4-디메톡시-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-메틸술폰과닐-페닐)-아미드;
- [0089] (S)-1-(3-브로모-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-메틸술폰과닐-페닐)-아미드;
- [0090] (S)-1-(3-클로로-4-메틸-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-메틸술폰과닐-페닐)-아미드;
- [0091] (S)-1-(4-브로모-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-메틸술폰과닐-페닐)-아미드;
- [0092] (S)-1-(3,4-디클로로-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-메틸술폰과닐-페닐)-아미드;
- [0093] (S)-1-(4-메톡시-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3,5-디클로로-페닐)-아미드;
- [0094] (S)-1-(4-메톡시-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-트리플루오로메틸-페닐)-아미드;
- [0095] (S)-1-(4-메톡시-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-클로로-페닐)-아미드;
- [0096] (S)-1-(4-메톡시-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-브로모-페닐)-아미드;
- [0097] (S)-1-(4-메톡시-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 m-톨릴아미드;
- [0098] (S)-1-(4-메톡시-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-메톡시-페닐)-아미드;
- [0099] (S)-1-(4-메톡시-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-디메틸아미노-페닐)-아미드;
- [0100] (S)-1-(4-메톡시-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3,4-디메틸-페닐)-아미드;
- [0101] (S)-1-(4-메톡시-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3,5-디메틸-페닐)-아미드;
- [0102] (S)-1-(4-메톡시-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3,5-디메톡시-페닐)-아미드;
- [0103] (S)-1-(4-메톡시-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-클로로-4-플루오로-페닐)-아미드;

- [0104] (S)-1-(4-메톡시-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-에톡시-페닐)-아미드;
- [0105] (S)-1-(4-메톡시-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 인단-5-일아미드;
- [0106] (S)-1-(4-메톡시-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-에틸-페닐)-아미드;
- [0107] (S)-1-(4-메톡시-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (4-플루오로-3-메틸-페닐)-아미드;
- [0108] (S)-1-(4-메톡시-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (2-플루오로-5-메틸-페닐)-아미드;
- [0109] (S)-1-(4-메톡시-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (4-클로로-3-메틸-페닐)-아미드;
- [0110] (S)-1-(4-브로모-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3,5-디메틸-페닐)-아미드;
- [0111] (S)-1-(나프탈렌-1-술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3,5-디메틸-페닐)-아미드;
- [0112] (S)-1-(나프탈렌-2-술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3,5-디메틸-페닐)-아미드;
- [0113] (S)-1-(3,4-디메톡시-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3,5-디메틸-페닐)-아미드;
- [0114] (S)-1-(4-클로로-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3,5-디메틸-페닐)-아미드;
- [0115] (S)-1-(2-메톡시-5-메틸-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3,5-디메틸-페닐)-아미드;
- [0116] (S)-1-(4-메탄술포닐-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3,5-디메틸-페닐)-아미드;
- [0117] (S)-1-(2-클로로-4-트리플루오로메틸-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3,5-디메틸-페닐)-아미드;
- [0118] (S)-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3,5-디메틸-페닐)-아미드;
- [0119] (S)-1-(3,4-디클로로-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3,5-디메틸-페닐)-아미드; 및
- [0120] (S)-1-(4-브로모-2-메틸-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3,5-디메틸-페닐)-아미드.
- [0121] 27) 본 발명의 추가 구현에는 오렉신 시스템과 관련된 질병 또는 장애의 예방 또는 치료를 위한 하기를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다:
 - [0122] · 구현예 1) 내지 26) 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 화학식 (I) 의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 및
 - [0123] · 약학적으로 허용되는 담체 물질.
- [0124] 28) 본 발명의 추가 구현에는 구현예 1) 내지 27) 중 어느 하나에 관한 것으로서, 이때 상기 오렉신 시스템과 관련된 질병 또는 장애는 수면 장애, 불안 장애, 중독 장애, 인지 기능장애, 기분 장애, 또는 식욕 장애 (특히, 수면 장애, 불안 장애, 및 중독 장애) 로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0125] 하기 구현예에서, 예를 들어 특히 수면 장애, 불안 장애, 중독 장애, 인지 기능장애, 기분 장애, 또는 식욕 장애와 같은 특히 오렉신 시스템과 관련된 질병 또는 장애의 예방 또는 치료에 있어서 신규 약제로서 특히 유용할 수 있는 본 발명의 화합물이 기재된다.
- [0126] 하기 정의된 바와 같은 화학식 (II) 의 일부 화합물은 화학적 요약 데이터베이스에 공지되어 있다 [예, (S)-1-(4-클로로벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산-(3-메틸-페닐)-아미드 (CAS Registry: 1212485-82-9); (S)-1-(4-클로로벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산-(3,5-디클로로-페닐)-아미드 (CAS Registry: 1212428-50-6); 및 (S)-1-(4-클로로벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산-(인단-5-일)-아미드 (CAS Registry: 1004949-76-1)]. 추가 화합물은 라세미체 형태로 CAS 등록되어 있다. 그러나, 화학식 (II) 의 상기 화합물의 약학적 용도, 특히 오렉신 수용체 안타고니스트와 같은 이의 용도는 공지되어 있지 않다.
- [0127] 29) 따라서, 본 발명은 추가로 약제로서 사용하기 위한, 구현예 1) 에 정의된 바와 같은 화학식 (I) 의 프롤린 술포아미드 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것으로서, 이때 상기 화학식 (I) 의 화합물은 하기 화학식 (II) 의 화합물이기도 하다:



화학식 (II)

- [0128] 화학식 (II)
- [0129] [식 중,
- [0130] 키랄 중심에서 절대 배치는 (S) 이고;
- [0131] Ar¹ 은 위치 3 또는 위치 4 에서 클로로, 브로모, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 모노-치환된 페닐을 나타내거나; 또는 위치 3 및 4 에서 디-치환된 페닐로, 이때 치환기는 독립적으로 클로로, 메틸, 메톡시, 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0132] Ar² 은 위치 3 에서 클로로, 브로모, 메틸, 에틸, 또는 메틸티오로 모노-치환된 페닐을 나타내거나; 또는 위치 3 및 5 에서 디-치환된 페닐을 나타내고, 이때 치환기는 독립적으로 클로로, 메틸, 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 Ar² 은 인단-5-일을 나타낸다.
- [0133] 30) 본 발명의 추가 구현예는 약제로서 사용하기 위한 구현예 29) 에 따른 화학식 (II) 의 화합물에 관한 것으로, 이때
- [0134] Ar¹ 은 4-클로로-페닐, 3-클로로-페닐, 4-브로모-페닐, 3-브로모-페닐, 3-클로로-4-메틸-페닐, 3,4-디클로로-페닐, 3-메톡시-페닐, 4-메톡시-페닐, 4-트리플루오로메틸-페닐, 3,4-디메톡시-페닐, 및 4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 기를 나타내고; 및
- [0135] Ar² 은 3-클로로-페닐, 3-브로모-페닐, 3-메틸-페닐, 3-메틸티오-페닐, 3-에틸-페닐, 3,5-디메틸-페닐, 3,5-디클로로-페닐, 인단-5-일, 및 3,5-디메톡시-페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 기를 나타낸다.
- [0136] 31) 본 발명의 추가 구현예는 약제로서 사용되기 위한 구현예 29) 에 따른 화학식 (II) 의 화합물에 관한 것으로; 이때
- [0137] Ar¹ 은 위치 3 또는 4 에서 클로로, 브로모, 또는 메톡시로 모노-치환된 페닐; 또는 위치 3 및 4 에서 디치환된 페닐로, 이때 치환기는 독립적으로 클로로, 메틸, 메톡시, 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고; 및
- [0138] Ar² 은 위치 3 에서 클로로, 브로모, 메틸, 에틸, 또는 메틸티오-로 모노-치환된 페닐; 또는 위치 3 및 5 에서 디-치환된 페닐을 나타내고, 이때 치환기는 독립적으로 클로로, 메틸, 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0139] 32) 본 발명의 추가 구현예는 약제로서 사용되기 위한 구현예 29) 에 따른 화학식 (II) 의 화합물에 관한 것으로서; 이때
- [0140] Ar¹ 은 4-클로로-페닐, 3-클로로-페닐, 4-브로모-페닐, 3-브로모-페닐, 3-클로로-4-메틸-페닐, 3,4-디클로로-페닐, 3-메톡시-페닐, 4-메톡시-페닐, 3,4-디메톡시-페닐, 및 4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 기를 나타내고; 및
- [0141] Ar² 은 3-클로로-페닐, 3-브로모-페닐, 3-메틸-페닐, 3-메틸티오-페닐, 3-에틸-페닐, 3,5-디메틸-페닐, 3,5-디클로로-페닐, 및 3,5-디메톡시-페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 기를 나타낸다.
- [0142] 33) 본 발명의 추가 구현예는 약제로서 사용되기 위한 구현예 29) 내지 32) 중 어느 하나에 따른 화학식 (II) 의 화합물에 관한 것으로서, 이때 Ar¹ 은 3-클로로-페닐, 4-브로모-페닐, 3-브로모-페닐, 3-클로로-4-메틸-페닐, 3,4-디클로로-페닐, 3-메톡시-페닐, 4-메톡시-페닐, 3,4-디메톡시-페닐, 및 4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 기를 나타낸다.
- [0143] 34) 본 발명의 추가 구현예는 약제로서 사용되기 위한 구현예 29) 내지 32) 중 어느 하나에 따른 화학식 (II)

의 화합물에 관한 것으로서, Ar¹ 은 4-메톡시-페닐을 나타낸다.

- [0144] 35) 본 발명의 추가 구현에는 약제로서 사용되기 위한 구현예 29) 내지 34) 중 어느 하나에 따른 화학식 (II) 의 화합물에 관한 것으로서, 이때 Ar² 는 3-클로로-페닐, 3-브로모-페닐, 3-메틸티오-페닐, 3-에틸-페닐, 3,5-디메틸-페닐, 및 3,5-디메톡시-페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 기를 나타낸다.
- [0145] 36) 본 발명의 추가 구현에는 약제로서 사용되기 위한 구현예 29) 내지 34) 중 어느 하나에 따른 화학식 (II) 의 화합물에 관한 것으로서, 이때 Ar² 은 3-클로로-페닐, 3-브로모-페닐, 3-에틸-페닐, 3,5-디메틸-페닐, 및 3,5-디메톡시-페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 기를 나타낸다.
- [0146] 37) 본 발명의 추가 구현에는 약제로서 사용되기 위한 구현예 29) 내지 34) 중 어느 하나에 따른 화학식 (II) 의 화합물에 관한 것으로서, 이때 Ar² 은 3-메틸티오-페닐을 나타낸다.
- [0147] 38) 본 발명의 추가 구현에는 약제로서 사용되기 위한 구현예 29) 내지 34) 중 어느 하나에 따른 화학식 (II) 의 화합물에 관한 것으로서, 이때 Ar² 은 3,5-디메틸-페닐을 나타낸다.
- [0148] 39) 또 다른 구현에는 약제로서 사용되기 위한 구현예 29) 에 따른 화학식 (II) 의 화합물에 관한 것으로서, 이 때 상기 화학식 (II) 의 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:
- [0149] (S)-1-(3-메톡시-벤젠술폰닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-메틸술폰과닐-페닐)-아미드;
- [0150] (S)-1-(4-메톡시-벤젠술폰닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-메틸술폰과닐-페닐)-아미드;
- [0151] (S)-1-(3-클로로-벤젠술폰닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-메틸술폰과닐-페닐)-아미드;
- [0152] (S)-1-(4-트리플루오로메틸-벤젠술폰닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-메틸술폰과닐-페닐)-아미드;
- [0153] (S)-1-(4-클로로-벤젠술폰닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-메틸술폰과닐-페닐)-아미드;
- [0154] (S)-1-(3,4-디메톡시-벤젠술폰닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-메틸술폰과닐-페닐)-아미드;
- [0155] (S)-1-(3-브로모-벤젠술폰닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-메틸술폰과닐-페닐)-아미드;
- [0156] (S)-1-(3-클로로-4-메틸-벤젠술폰닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-메틸술폰과닐-페닐)-아미드;
- [0157] (S)-1-(4-브로모-벤젠술폰닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-메틸술폰과닐-페닐)-아미드;
- [0158] (S)-1-(3,4-디클로로-벤젠술폰닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-메틸술폰과닐-페닐)-아미드;
- [0159] (S)-1-(4-메톡시-벤젠술폰닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3,5-디클로로-페닐)-아미드;
- [0160] (S)-1-(4-메톡시-벤젠술폰닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-클로로-페닐)-아미드;
- [0161] (S)-1-(4-메톡시-벤젠술폰닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-브로모-페닐)-아미드;
- [0162] (S)-1-(4-메톡시-벤젠술폰닐)-피롤리딘-2-카르복실산 m-톨릴아미드;
- [0163] (S)-1-(4-메톡시-벤젠술폰닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3,5-디메틸-페닐)-아미드;
- [0164] (S)-1-(4-메톡시-벤젠술폰닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3,5-디메톡시-페닐)-아미드;
- [0165] (S)-1-(4-메톡시-벤젠술폰닐)-피롤리딘-2-카르복실산 인단-5-일아미드;
- [0166] (S)-1-(4-메톡시-벤젠술폰닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-에틸-페닐)-아미드;
- [0167] (S)-1-(4-브로모-벤젠술폰닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3,5-디메틸-페닐)-아미드;
- [0168] (S)-1-(3,4-디메톡시-벤젠술폰닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3,5-디메틸-페닐)-아미드;
- [0169] (S)-1-(4-클로로-벤젠술폰닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3,5-디메틸-페닐)-아미드;
- [0170] (S)-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-벤젠술폰닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3,5-디메틸-페닐)-아미드; 및
- [0171] (S)-1-(3,4-디클로로-벤젠술폰닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3,5-디메틸-페닐)-아미드.
- [0172] 40) 또 다른 구현에는 약제로서 사용되기 위한 구현예 29) 에 따른 화학식 (II) 의 화합물에 관한 것으로서, 이

때 상기 화학식 (II) 의 화합물은 (S)-1-(4-메톡시-벤젠설포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3,5-디메틸-페닐)-아미드이다.

- [0173] 41) 본 발명의 추가 구현에는 구현예 29) 내지 40) 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 화학식 (II) 의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 담체 물질을 함유하는 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0174] 구현예 41) 에 따른 상기 약학적 조성물은 특히 수면 장애, 불안 장애, 중독 장애, 인지 기능장애, 기분 장애, 또는 식욕 장애와 같은 오렉신 시스템과 관련된 질병 또는 장애의 예방 또는 치료에 특히 유용하다.
- [0175] 42) 본 발명의 추가 구현에는 구현예 41) 에 따른 약학적 조성물에 관한 것으로, 상기 약학적 조성물은 정제 형태이다.
- [0176] 43) 본 발명의 추가 구현에는 구현예 41) 에 따른 약학적 조성물에 관한 것으로서, 상기 약학적 조성물은 캡슐 형태이다.
- [0177] 44) 본 발명의 추가 구현에는 구현예 41) 내지 43) 중 어느 하나에 따른 약학적 조성물에 관한 것으로서, 이때 상기 약학적 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체를 포함하고, 이때 상기 약학적으로 허용되는 담체는 희석제, 예컨대 칼슘 수소 포스페이트 디히드레이트, 부분 전산화 옥수수 전분, 미경질 셀룰로오스, 만니톨, 락토오스 모노히드레이트 또는 탈크; 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트; 붕해제, 예컨대 크로스카르멜로스 나트륨; 활택제, 예컨대 이산화규소; 결합제, 예컨대 포비돈 또는 하이프로멜로오스; 캡슐 물질, 예컨대 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 (히프로멜로오스, HPMC); 및/또는 계면활성제, 예컨대 나트륨 라우릴 술페이트, gelucire® 유형의 계면활성제, 예컨대 gelucire®44/14, labrafil® 유형의 계면활성제 또는 labrasol® 유형의 계면활성제를 포함한다.
- [0178] 45) 본 발명의 추가 구현에는 오렉신 시스템에 관련된 질병 또는 장애의 예방 또는 치료에 사용되기 위한 구현예 29) 내지 40) 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 화학식 (II) 의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0179] 46) 본 발명의 추가 구현에는 오렉신 시스템에 관련된 질병 또는 장애의 예방 또는 치료용 약제 제조에서 사용되기 위한 구현예 29) 내지 40) 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 화학식 (II) 의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0180] 47) 본 발명의 추가 구현에는 오렉신 시스템과 관련된 질병 또는 장애의 예방 또는 치료를 위한 구현예 41) 내지 44) 중 어느 하나에 따른 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0181] 48) 본 발명의 추가 구현에는 구현예 45) 내지 47) 중 어느 하나에 관한 것으로, 이때 오렉신 시스템과 관련된 상기 질병 또는 장애는 수면 장애, 불안 장애, 중독 장애, 인지 기능장애, 기분 장애, 또는 식욕 장애 (특히, 수면 장애, 불안 장애, 및 중독 장애) 로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0182] 49) 본 발명의 추가 구현에는 구현예 45) 내지 47) 중 어느 하나에 관한 것으로, 이때 상기 오렉신 시스템과 관련된 질병 또는 장애는 수면이상, 사건수면, 일반 의학적 상태와 관련된 수면 장애 및 물질-유도 수면 장애로 이루어진 군으로부터 선택된 수면 장애; 불안 장애; 및 중독 장애로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0183] 50) 본 발명의 추가 구현에는 오렉신 시스템과 관련된 질병 또는 장애, 예컨대 특히 수면 장애, 불안 장애, 중독 장애, 인지 기능장애, 기분 장애, 또는 식욕 장애의 예방 또는 치료를 위한 구현예 29) 내지 40) 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 화학식 (II) 의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 또 다른 약학적 활성 성분과 조합하여 포함하는 부품의 키트 또는 제품에 관한 것이다.
- [0184] 51) 본 발명의 추가 구현에는 오렉신 시스템과 관련된 질병 또는 장애, 예컨대 특히 수면 장애, 불안 장애, 중독 장애, 인지 기능장애, 기분 장애, 또는 식욕 장애의 예방 또는 치료를 위한 구현예 29) 내지 40) 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 화학식 (II) 의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 또 다른 약학적 활성 성분과 조합하여 포함하는 구현예 41) 내지 44) 중 어느 하나에 따른 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0185] 본 발명은 또한 구현예 1) 내지 40) 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 화학식 (I) 또는 (II) 의 동위원소 라벨링된, 특히 ²H (중수소) 라벨링된 화합물을 포함하는데, 상기 화합물은 화학식 (I) 의 화합물과, 하나 이상의 원자가 각각 원자 번호는 동일하나 자연에서 통상 발견되는 원자 질량이 상이한 원자로 대체되어 있다는 점을 제외하고는 동일하다. 동위원소 라벨링된, 특히 ²H (중수소) 라벨링된 화학식 (I) 또는 (II) 의 화합물 및

이의 염은 본 발명의 영역 내에 존재한다. 중질 동위원소 ^2H (중수소) 로의 수소의 치환은 더 큰 대사 안정성을 도모해, 예를 들어 생체 내 반감기를 증가시킬 수 있거나, 또는 투약 요건을 감소시킬 수 있거나, 또는 사이토크롬 P450 효소 억제 감소를 도모할 수 있어, 예를 들어 안전성 프로파일을 개선할 수 있다. 본 발명의 한 구현예에서, 화학식 (I) 또는 (II) 의 화합물은 동위원소 라벨링되지 않거나, 또는 이들은 하나 이상의 중수소 원자로만 라벨링된다. 하부-구현예에서, 화학식 (I) 또는 (II) 의 화합물은 전혀 동위원소 라벨링되지 않는다. 동위원소 라벨링된 화학식 (I) 또는 (II) 의 화합물은 이하 기술되는 방법과 유사하게 제조될 수 있으나, 적절한 시약 또는 출발 물질의 적절한 동위원소 변형을 이용하여 제조될 수 있다.

- [0186] 화학식 (I) 의 화합물은 하나 이상의 입체 (stereogenic) 또는 비대칭 중심, 예컨대 하나 이상의 비대칭 치환된 탄소 원자를 포함할 수 있다. 따라서, 화학식 (I) 의 화합물은 입체이성질체의 혼합물로서 또는 바람직하게는 순수 입체이성질체로서 존재할 수 있다. 입체이성질체의 혼합물은 당업자에게 공지된 방식으로 분리될 수 있다. 화학식 (I) 또는 (II) 의 화합물은 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{R}^2$ 가 부착된 피롤리딘 고리의 키랄 탄소 원자에서 절대 배치 (S) 를 갖는 것으로 익히 이해된다.
- [0187] 화학식 (I) 또는 (II) 의 화합물의 임의 지칭은 적절하고 편리한 경우 상기 화합물의 약학적으로 허용되는 염도 지칭하는 것으로 이해된다.
- [0188] 용어 "약학적으로 허용되는 염"은, 무독성, 무기 또는 유기산 및/또는 염기 부가염을 지칭한다. "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), 33, 201-217 을 참고할 수 있다.
- [0189] 화학식 (I) 또는 (II) 의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염은 약제로서, 예를 들어 장관 (특히 경구) 또는 비경구 투여 (국소 적용 또는 흡입 포함) 를 위한 약학적 조성물의 형태로 사용될 수 있다.
- [0190] 본 발명의 추가 측면은 화학식 (I) 또는 (II) 의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 부형제/담체 물질을 함유하는 약학적 조성물이다. 상기 조성물은 오렉신 시스템과 관련된 질병 또는 장애의 예방 또는 치료에 특히 유용하다.
- [0191] 약학적 조성물은 당업자에게 친숙한 방식 (예를 들어, Mark Gibson, Editor, *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, IHS Health Group, Englewood, CO, USA, 2001; Remington, *The Science 및 Practice of Pharmacy*, 20th Edition, Philadelphia College of Pharmacy and Science) 으로, 상기 기술된 화학식 (I) 의 화합물 및 이들의 약학적으로 허용되는 염을, 임의로는 기타 치료적으로 유의한 물질과의 조합으로, 적합한, 비독성, 불활성, 치료적으로 상용가능한 고체 또는 액체 담체 물질 및, 요구되는 경우, 통상의 약학적 보조제와 함께 생약 투여 형태로 제조함으로써 수행될 수 있다.
- [0192] 본 발명은 또한 약학적으로 활성인 양의 화학식 (I) 또는 (II) 의 화합물을 대상체에 투여하는 것을 포함하는 본원에서 언급된 질병 또는 장애의 예방 또는 치료 방법에 관한 것이다.
- [0193] 본 발명의 바람직한 구현예에서, 투여량은 1 일 1 mg 내지 1000 mg, 특히 1 일 5 mg 내지 500 mg, 더 특히 1 일 25 mg 내지 400 mg, 특히 1 일 50 mg 내지 200 mg 이다.
- [0194] 의심의 여지를 없애기 위해, 특정 질병 또는 장애의 예방 또는 치료에 유용한 것으로서 화합물이 기재되는 경우, 이 화합물은 마찬가지로 상기 질병 또는 장애의 예방 또는 치료용 약제 제조에서 사용하기 적절하다.
- [0195] 화학식 (I) 및 (II) 에 따른 화합물은 특히 오렉신 시스템과 관련된 질병 또는 장애의 예방 또는 치료에 대해 약제로서 유용하다.
- [0196] 상기 오렉신 시스템과 관련된 질병 또는 장애는 인간 오렉신 수용체의 안타고니스트가 요구되는 질병 또는 장애, 특히 오렉신 기능이상과 관련된 정신 건강 질병 또는 장애이다. 상술된 질병 또는 장애는 특히 수면 장애, 불안 장애, 중독 장애, 인지 기능장애, 기분 장애, 또는 식욕 장애를 포함한 것으로 정의될 수 있다. 특히, 상술된 질병 또는 장애는 수면 장애, 불안 장애, 및 중독 장애를 포함한다.
- [0197] 수면 장애는 수면이상, 사건수면, 일반 의학적 상태와 관련된 수면 장애 및 물질-유도 수면 장애를 포함한다. 특히, 수면이상은 내재적 수면 장애 (특히, 불면증, 호흡-관련 수면 장애, 주기성 사지 운동장애, 및 하지 불편 증후군), 외재적 수면 장애, 및 하루주기-리듬 수면 장애를 포함한다. 수면이상은 특히 불면증, 일차성 불면증, 특별 불면증, 우울증, 감정/기분 장애, 노화, 알츠하이머병 또는 인지 손상과 연관된 불면증; REM 수면 방해; 호흡-관련 수면 장애; 수면 무호흡; 주기성 사지 운동장애 (야간성 근경련), 하지 불편 증후군, 하루주기 리듬 수면 장애; 교대 근무 수면 장애; 및 시차 증후군을 포함한다. 사건수면은 흥분 장애 및 수면

각성 이행 장애를 포함하고; 특히 사건수면은 악몽 장애, 야경증, 및 몽유병 장애를 포함한다. 일반 의학적 상태와 관련된 수면 장애는 특히 정신 장애, 신경계 장애, 신경병변성 동통, 및 심장 및 폐 질병 등의 질병과 연관된 수면 장애이다. 물질-유도 수면 장애는 특히 아형 불면증 형, 사건수면 형 및 혼합형을 포함하고, 특히 부작용으로서 REM 수면 감소를 야기하는 약물로 인한 병태를 포함한다. 수면 장애는 특히 모든 유형의 불면증, 수면-관련 근육긴장이상; 하지 불편 증후군; 수면 무호흡; 시차 증후군; 교대 근무 수면 장애, 지연 또는 전진 수면 위상 증후군, 또는 정신과 장애 연관 불면증을 포함한다. 추가로, 수면 장애는 추가로 노화와 연관된 수면 장애, 만성 불면증의 간헐적 치료와 연관된 수면 장애; 상황에 따른 일과성 불면증 (새로운 환경, 소음) 또는 스트레스로 인한 단기 불면증; 비통; 통증 또는 질병을 포함한다.

[0198] 불안 장애는 범불안 장애와 같이 다소 널리 퍼져 있는 것부터 공포 불안 (PHOB) 또는 외상후 스트레스 장애 (PTSD) 에서와 같이 대면했을 때 국한된 범위의 위협의 특이성 또는 주 객체에 의해 구별될 수 있다. 그리하여, 불안 장애는 범불안 장애 (GAD), 강박 장애 (OCD), 급성 스트레스 장애, 외상후 스트레스 장애 (PTSD), 공포 불안 (PHOB), 특정 공포증, 사회 공포증 (사회적 불안 장애), 공황 발작 포함 공황 불안 장애 (PAD), 회피, 건강염려증 포함 신체형 장애, 분리 불안 장애, 일반 의학적 상태에 기인한 불안 장애 및 물질 유도 불안 장애를 포함하는 것으로서 정의될 수 있다. 하위-구현예에서, 제한된 위협 유도 불안 장애의 특정 예는 공포 불안 또는 외상후 스트레스 장애이다. 불안 장애는 특히 범불안 장애, 외상후 스트레스 장애, 강박 장애, 공황 발작, 공포 불안 및 회피를 포함한다.

[0199] 중독 장애는 하나 이상의 보상 자극, 특히 하나의 보상 자극에 대한 중독으로서 정의될 수 있다. 이러한 보상 자극은 천연 또는 합성 기원일 수 있다. 상기 보상 자극의 예는 물질/약물 {천연 또는 합성 기원의 것, 예컨대 코카인, 암페타민, 아편 [천연 또는 (반-)합성 기원, 예컨대 모르핀 또는 헤로인], 대마초, 에탄올, 메스칼린, 니코틴, 등} 으로, 상기 물질/약물은 단독으로 또는 조합되어 소비될 수 있거나; 또는 기타 보상 자극 {천연 기원 (예컨대, 음식, 단 것, 지방 또는 설탕 등) 또는 합성 기원 [예컨대, 도박 또는 인터넷/IT (예컨대 과도한 게임, 또는 온라인 소셜 네트워크 사이트 또는 블로그에서의 부적절한 참여) 등]} 이다. 하위 구현예에서, 정신활성 물질 사용, 남용 추구 및 수복과 관련된 중독 장애는 모든 유형의 심리적 또는 신체적 중독 및 이와 관련된 내성 및 의존 성분으로 정의된다. 물질-관련 중독 장애는 특히 물질 이용 장애, 예컨대 물질 의존, 물질 욕구 및 물질 남용; 물질 유도 장애, 예컨대 물질 도취, 물질 금단 및 물질-유도 섭망을 포함한다. 표현 "중독의 예방 또는 치료" (즉, 중독 진단을 받거나, 또는 중독이 발달될 위험이 있는 환자의 예방 또는 치유 치료) 는 중독을 줄이는 것, 특히 중독 발병을 줄이는 것, 이의 유지를 약화시키는 것, 금단을 촉진시키는 것, 자제 촉진, 또는 중독 수복의 발생을 약화, 감소 또는 방지 (특히 중독 발병 감소, 금단 촉진 또는 중독 복위 발생의 약화, 감소 또는 방지) 를 지칭한다.

[0200] 식욕 장애는 섭식 장애 및 음용 장애를 포함한다. 섭식 장애는 과다 음식 섭취와 관련된 섭식 장애 및 이와 연관된 합병증; 식욕 부진, 강박 섭식 장애; 비만 (유전적 또는 환경적이든 간에 임의의 요인에 의한 것); 과다 섭식 및 유형 2 (비인슐린 의존) 당뇨병 환자에게서 관찰되는 비만을 포함하는 비만-관련 장애; 신경성 대식증 포함 대식증; 카캐시아 및 폭식 섭식 장애를 포함한다. 특정 섭식 장애는 대사 기능이상; 불규칙 식욕 제어; 강박 비만; 대식증 또는 신경성 식욕 부진을 포함한다. 하위-구현예에서, 섭식 장애는 신경성 식욕 부진, 대식증, 카캐시아, 폭식 섭식 장애 또는 강박 비만을 특히 포함하는 것으로서 정의될 수 있다. 음용 장애는 정신과 장애 내 다음다갈증 및 모든 기타 유형의 과다 음료 섭취를 포함한다. 병적 개질 음식 섭취는 식욕 방해 (음식에 대한 탐닉 또는 혐오; 변형된 에너지 균형 (섭취 대 소비); 음식 품질의 교란된 인지 (고 지방 또는 탄수화물, 고 감칠맛); 저해된 음식 이용능 (제한되지 않은 식이 또는 박탈) 또는 저해된 물 균형에서 야기될 수 있다.

[0201] 인지 기능장애는 정상, 건강한, 젊은 성인 또는 특히 노인층에 있어서 일시적으로 또는 만성적으로 발생하기도 하고 정신의학, 신경학적, 신경퇴행적, 심혈관 및 면역 장애에서 일시적으로 또는 만성적으로 발생하는 주의력, 학습 및 특히 기억 기능에서의 결핍을 포함한다. 인지 기능장애는 기억 (특히 서술적 또는 절차적) 감소가 증상인 질병 또는 장애 [특히, 치매, 예컨대 전두측두엽 치매 또는 루이소체 치매 또는 (특히) 알츠하이머병] 를 진단받았거나 또는 발달할 위험이 있는 환자에 있어서 기억의 강화 또는 유지와 특히 관련된다. 특히 용어 "인지 기능장애의 예방 또는 치료"란 전두측두엽치매, 또는 루이소체 치매, 또는 (특히) 알츠하이머병과 같은 치매와 연관된 서술 기억의 결핍으로서 특히 표현되는 인지 기능장애의 임상적 징후를 가진 환자에게서 기억의 강화 또는 유지와 관련된다. 더욱이, 용어 "인지 기능장애의 예방 또는 치료"는 또한 상기 언급된 임의의 환자 집단에서 기억 통합 개선과 연관된다.

[0202] 기분 장애는 주요 우울병 에피소드, 혼합 에피소드 및 경조증 에피소드; 주요 우울 장애, 기분 저하 장애 포함

우울 장애; 양극성 I 장애, 양극성 II 장애 (경조증 에피소드를 갖는 재발 주요 우울병 에피소드), 순환성 장애를 포함하는 양극성 장애; 일반적 의학적 상태로 인한 기분 장애 (우울 특징을 갖는 아형, 주요 우울증 유사 에피소드를 갖는 아형, 조증 특징을 갖는 아형 및 혼합 특징을 갖는 아형), 물질-유도 기분 장애 (우울 특징을 갖는 아형, 조증 특징을 갖는 아형 및 혼합 특징을 갖는 아형 포함) 를 포함하는 기분 장애를 포함한다. 상기 기분 장애는 특히 주요우울병 에피소드, 주요 우울 장애, 일반적 의학 상태로 인한 기분 장애; 및 물질-유도 기분 장애이다.

[0203] 게다가, 오렉신 시스템과 관련된 추가의 질병은 결신 발작 포함 간질 위험을 치료, 제어, 개선 또는 감소하는 것; 신경병변성 동통 포함 동통 치료 또는 제어하는 것; 파킨슨병 치료 또는 제어; 급성 조증 및 양극성 장애 포함 정신병 치료 또는 제어; 뇌졸중, 특히 허혈성 또는 출혈성 뇌졸중의 치료 또는 제어; 구토제 반응, 즉 메스꺼움 및 구토 차단; 또 다른 의학 상태와의 단리 또는 동반시 초조 치료 또는 제어로부터 선택된다.

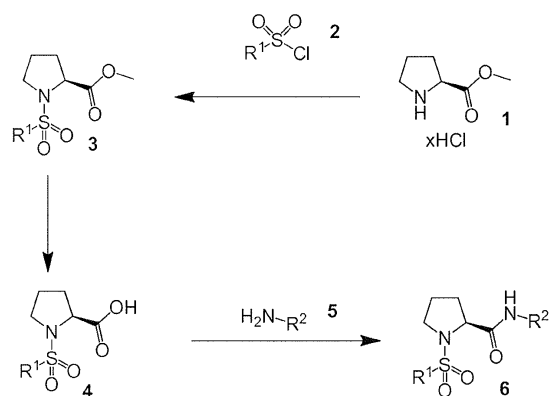
[0204] 본 발명의 문맥에서, 특정 환경적 상태, 예컨대 스트레스 또는 두려움 (스트레스는 사회적 기원의 것 (예, 사회적 스트레스) 일 수 있거나, 또는 물리적 기원의 것 (물리적 스트레스) 일 수 있으며, 두려움에 의해 야기된 스트레스가 포함됨) 이 상기 정의된 바와 같은 임의의 장애 또는 질병을 촉진 또는 촉발시키는 경우, 본 화합물이 상기 환경적 자극 장애 또는 질병의 치료에 특히 유용할 수 있다는 것이 자명하다.

[0205] 추가 구현예에서, 오렉신 시스템과 관련된 질병 또는 장애는 모든 유형의 불면증, 수면-관련 근육긴장이상, 하지 불편 증후군, 수면 무호흡, 시차 증후군, 교대 근무 증후군, 지연 또는 전진 수면 위상 증후군 또는 정신과 장애 관련 불면증 (특히, 노화와 연관된 수면 장애; 만성 불면증의 간헐적 치료; 상황적 일과성 불면증 (새로운 환경, 소음) 또는 스트레스로 인한 단기간 불면증; 침울; 동통 또는 질병; 특히 일차성 불면증을 포함하는 모든 유형의 불면증) 를 포함하는 수면 장애; 외상후 스트레스 장애를 포함하는 스트레스-관련 증후군 및 기타 유형 및 아형의 불안 장애, 예컨대 범불안증, 강박 장애, 공황 발작 및 모든 유형의 공포 불안 및 회피; 대사 기능 이상을 포함하는 섭식 장애; 불규칙 식욕 제어; 강박 비만; 대식증 또는 신경성 식욕 부진; 모든 유형의 심리적 또는 신체적 중독 및 이들과 관련된 내성 및 의존 성분을 포함하는 모든 유형의 중독 (특히 정신작용 물질 이용, 남용, 추구 및 수복); 및 정상적인, 건강한, 젊은 성인 또는 노인 집단에서 일시적으로 또는 만성적으로 발생하고 또한 정신과적, 신경학적, 심혈고나성 및 면역성 장애에서 일시적으로 또는 만성적으로 발생하는 모든 유형의 주의, 학습 및 기억 기능을 포함하는 인지 기능 장애로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0206] 게다가, 화학식 (I) 의 화합물에 대한 본 발명에서 기술된 임의의 특징은 (화합물 그 자체, 그 염, 그 화합물 또는 염을 함유하는 조성물, 그 화합물 또는 염의 용도, 등) 화학식 (II) 의 화합물에 준용된다.

[0207] **화학식 (I) 또는 (II) 의 화합물의 제조:**

[0208] 본 발명의 추가 목적은 화학식 (I) 의 화합물의 제조 방법이다. 본 발명의 화학식 (I) 에 따른 화합물은 R¹ 및 R² 이 화학식 (I) 에서 정의한 바와 같은 하기 반응식에서 개괄된 일반 반응식에 따라 제조된다. 화학식 (II) 의 화합물은 유사하게 수득될 수 있다. 수득된 화합물은 또한 그 자체 공지된 방식으로 약학적으로 허용되는 염으로 전환될 수 있다. 화학식 (I) 또는 화학식 (II) 의 프롤린 술폰아미드 유도체의 제조에 사용된 출발 물질은 아릴 술폰닐 클로라이드 및 아닐린이고; 이들 양자는 당업계에서 익히 공지되어 있으며 통상적으로 시판 중이다.

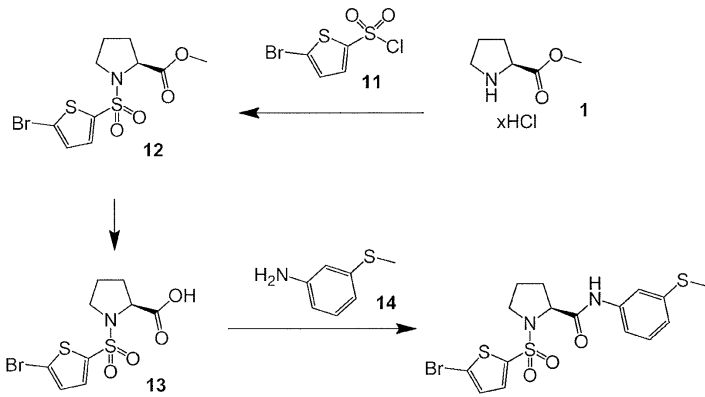


[0209]

[0210] 반응식 1: 화학식 (I) 의 화합물의 제조법, 방법 A

- [0230] HBSS 헝크 염평형 용액 (Hank's balanced salt solution)
- [0231] HEPES 4-(2-히드록시에틸)-피페라진-1-에탄술포산
- [0232] HPLC 고성능 액체 크로마토그래피 (high performance liquid chromatography)
- [0233] LC 액체 크로마토그래피 (liquid chromatography)
- [0234] M 몰농도 [mol L^{-1}]
- [0235] MeCN 아세토니트릴
- [0236] MeOH 메탄올
- [0237] MS 질량 크로마토그래피 (mass spectroscopy)
- [0238] N 노르말농도 (normality)
- [0239] NEt₃ 트리에틸아민
- [0240] rt 실온
- [0241] sat. 포화
- [0242] TFA 트리플루오로아세트산
- [0243] THF 테트라히드로푸란
- [0244] UV 자외선
- [0245] **I-화학**
- [0246] 하기의 실시예는 본 발명의 생물학적 활성 화합물의 제조법을 예시하나, 이의 범주는 전혀 제한하지 않는다.
- [0247] 모든 온도는 °C 로 나타낸다.
- [0248] 중간체는 하기를 특징으로 한다:
- [0249] LC-MS: DAD 및 MS 검출기가 장착된 Agilent 1100 시리즈 (MS: Finnigan 단일 사중극자); 컬럼 (4.6x50 mm, 5 μm): Zorbax SB-AQ, Zorbax Extend C18 또는 Waters XBridge C18; 조건 (달리 언급되지 않는 한 산성 구배 사용):
- [0250] 산성: 용리액 A: MeCN, 용리액 B: 수중 TFA (0.4 mL/L), 5% 내지 95% MeCN, 유속 4.5 mL/min; t_R 은 분으로 제공됨.
- [0251] 화합물을 실리카 겔 상 컬럼 크로마토그래피 (CC) 에 의해 또는 MeCN/물 구배 및 암모니아 첨가물을 이용하는 RP-C₁₈ 계 컬럼을 사용하는 제조용 HPLC 에 의해 정제한다.
- [0252] 최종 화합물은 하기를 특징으로 한다:
- [0253] 조건 및 기기:
- [0254] LC-MS-조건: 분석적. 펌프: Waters Acquity Binary, Solvent Manager, MS: Waters SQ 검출기, DAD: Acquity UPLC PDA 검출기, ELSD: Acquity UPLC ELSD. 컬럼: Acquity UPLC BEH C18 1.7 mm 2.1x50 mm (Waters), 50°C 에서 Acquity UPLC Column Manager 에서 온도조절됨. 용리액: A1: H₂O + 0.05% FA; B1: AcCN + 0.05% FA; A2: H₂O + 0.05% TFA; B2: AcCN + 0.05% TFA. 방법: 구배: 2% B 98% B, 1.5 min 간. 유속: 1.2 mL/min. 검출: UV 214nm 및 ELSD, 및 MS, t_R 은 분으로 제공함.
- [0255] A. **화학식 (I) 의 화합물의 제조를 위한 일반 방법:**

[0256] A.1. 방법 A



[0257]

[0258] 단계 1:

[0259]

시판 중인 L-프롤린-메틸에스테르 히드록로라이드 (3.0 g; 18.1 mmol) (1) 를, DCM (50 ml) 중에 실온에서 용해하고, DIPEA (7.03 g; 54.3 mmol) 를 10 분에 걸쳐 서서히 첨가한 후 시판 중인 5-브로모-티오펜-2-술포닐 클로라이드 (4.7 g; 18.1 mmol) 를 조심스레 첨가한다. 반응 혼합물을 12 시간 동안 실온에서 교반한 후 NH₄Cl 포화 수용액 (100 ml) 를 첨가한 다음 DCM (3x 50 ml) 으로 생성물을 추출한다. 조합된 유기층을 MgSO₄ 로 건조하고, 여과한 다음 감압 하에서 농축하여 6.35 g (98.9 %) 의 12 를 획득하고, 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용했다. LC-MS: t_R = 0.97 min; [M+H]⁺ = 354.19.

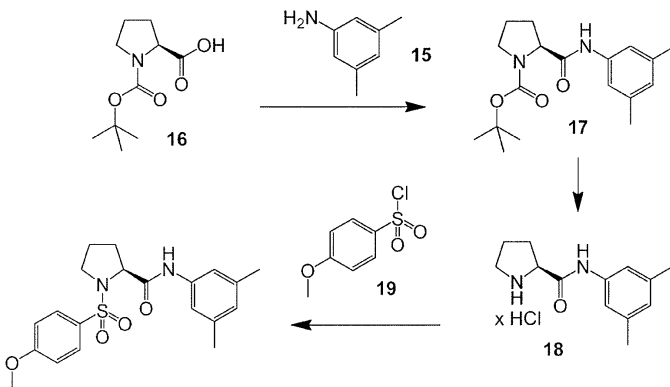
[0260]

단계 2: 화합물 12 (6.35 g; 17.93 mmol) 을 MeOH (40 ml) 및 THF (43 ml) 중에 용해한 후, 1M NaOH 수용액 (37 ml; 37 mmol) 을 첨가한다. 반응 혼합물을 12 시간 동안 실온에서 교반한다. 유기 용매를 감압하에서 제거한다. 잔류 수성 층을 2M 수성 HCl 을 첨가해 pH 1 내지 2 로 산성화시킨다. 생성물을 DCM (3x 50 ml) 으로 추출한다. 조합된 유기층을 MgSO₄ 상 건조, 여과하고, 용매를 감압하에서 제거해 5.67 g (93 %) 의 화합물 13 을 백색 고체로서 획득했다. LC-MS: t_R = 0.86 min; [M+H]⁺ = 340.08.

[0261]

단계 3: 카르복실산 13 (0.672 g; 1.95 mmol) 및 시판 중인 3-메틸티오아닐린 (14, 0.25 g; 1.8 mmol) 을 건조 피리딘 (15 ml) 중에 용해하고, 0°C 로 냉각한 후, POCl₃ (0.303 g; 1.98 mmol) 을 첨가한다. 냉각 조를 제거하고, 실온에서의 교반을 12 시간 동안 계속 한다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축한다. 잔류물을 EtOAc (50 ml) 중에 용해하고, 염수 (3 x 50 ml) 로 세정한다. 유기층을 MgSO₄ 상 건조, 여과하고 용매를 감압하에서 제거한다. 미정제 생성물을 CC (헵탄/ETOAc = 7 / 3) 로 정제해 0.683 g (82.4%) 의 (S)-1-(5-브로모-티오펜-2-술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-메틸술포닐-페닐)-아미드 (예 1) 를 획득한다. LC-MS: t_R = 1.06 min; [M+H]⁺ = 462.6.

[0262] A.2. 방법 B



[0263]

[0264]

단계 1: 시판 중인 Boc-L-프롤린 (16, 2.3 g; 10.7 mmol) 을 DCM (20 ml) 중에 용해하고, 0°C 로 냉각 후 NEt₃

(1.12 g; 11.22 mmol) 및 에틸 클로로포르미에이트 (1.22g; 11.22 mmol) 및 마지막으로 시판 중인 3,5-디메틸아닐린 (15) (1.36 g; 11.22 mmol) 을 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 60 분 동안 교반한다. 염수 (50 ml) 를 첨가하고, 유기층을 분리한다. 수성 층을 DCM (2x 30 ml) 으로 추출한다. 조합된 유기층을 MgSO₄ 상 건조, 여과하고, 용매를 감압 하에서 제거해 4.07 g 의 미정제 (S)-tert-부틸 2-((3,5-디메틸페닐)카르바모일)피롤리딘-1-카르복실레이트 (17) 를 수득하고, 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용했다. LC-MS: t_R = 0.81 min; [M+H]⁺ = 319.11.

[0265] 단계 2: 미정제 (S)-tert-부틸 2-((3,5-디메틸페닐)카르바모일)피롤리딘-1-카르복실레이트 (17, 4.07 g; 10.7 mmol) 를 디옥산 (15 ml) 중에 용해한 후, 디옥산 (60 ml) 중 4M HCl 을 첨가한다. 실온에서 교반을 30 분 동안 계속한다. 용매를 감압하에서 증발시킨다. 잔류물을 에테르 중에 녹여 백색 침전물을 형성시키고, 이를 여과 제거해 에테르로 세정하고 고 진공 하에서 건조시켜 3.299 g (정량적 수율) 의 (S)-N-(3,5-디메틸페닐)피롤리딘-2-카르복사미드 히드로클로라이드 (18) 를 백색 고체로서 수득한다. LC-MS: t_R = 0.51 min; [M+H]⁺ = 219.07.

[0266] 단계 3: (S)-N-(3,5-디메틸페닐)피롤리딘-2-카르복사미드 히드로클로라이드 (18, 3.299 g; 10.7 mmol) 를 실온에서 MeCN (40 ml) 중에 용해하고, DIPEA (4.4 g; 34 mmol) 를 10 분에 걸쳐 서서히 첨가한 후, 시판 중인 4-메톡시벤젠술포닐 클로라이드 (19, 2.8 g; 13.6 mmol) 를 조심스레 첨가한다. 반응 혼합물을 12 시간 동안 실온에서 교반한 다음 염수 (50 ml) 을 첨가하고, 생성물을 DCM (3x 35 ml) 으로 추출한다. 조합된 유기층을 MgSO₄ 상 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜 3.95 g (95%) 의 (S)-N-(3,5-디메틸페닐)-1-((4-메톡시페닐)술포닐)-피롤리딘-2-카르복사미드 (예 26) 를 무정형 고체로서 수득한다. LC-MS: t_R = 0.83 min; [M+H]⁺ = 389.3.

[0267] **B. 실시예:**

[0268] 하기 표 1 에 열거된 예시 화합물을 적절한 시판 중인 아민 및 술포닐 클로라이드 유도체를 출발 재료로서 이용하여 상기 방법 A 또는 B 에 따라 제조하였다.

[0269] 화합물을 추가 특성화하기 위해, 오렉신 수용체 양자 모두에서의 안타고니스트 활성을 하기 절차를 이용해 각 예시 화합물에 대해 측정된 바 있다:

[0270] **시험관 내 검정: 세포내 칼슘 측정:**

[0271] 인간 오렉신-1 수용체 및 인간 오렉신-2 수용체를 각각 발현하는 중국 햄스터 난소 (CHO) 세포를, 300 µg/ml G418, 100 U/ml 페니실린, 100 µg/ml 스트렙토마이신 및 10 % 열 불활성화 소태아 혈청 (FCS) 을 함유하는 배양 배지 (L-글루타민이 있는 Ham F-12) 에서 성장시킨다. 세포를 20,000 세포/웰로 384-웰 흑색 투명 바닥 멸균 플레이트 (Greiner) 에 파종한다. 파종한 플레이트를 5% CO₂ 에서 37 °C 에서 밤새 인큐베이션한다.

[0272] 아고니스트인 인간 오렉신-A 를 MeOH:물 (1:1) 중의 1 mM 스톡 용액 (stock solution) 으로서 제조하여, 최종 농도 3 nM 로 검정에서 사용하기 위해 0.1 % 소 혈청 알부민 (BSA), NaHCO₃: 0.375g/l 및 20 mM HEPES 를 함유하는 HBSS 에 희석한다.

[0273] 안타고니스트는 DMSO 중의 10 mM 스톡 용액으로서 제조한 후, DMSO 를 이용하여 384-웰 플레이트에서 희석한 다음, 상기 희석액을 0.1 % 소 혈청 알부민 (BSA), NaHCO₃: 0.375g/l 및 20 mM HEPES 를 함유하는 HBSS 로 옮긴다. 검정 당일, 50 µl 의 염색 완충액 (1% FCS, 20 mM HEPES, NaHCO₃: 0.375g/l, 5 mM 프로베네시드 (Sigma) 및 3 µM 의 형광 칼슘 지시약 fluo-4 AM (DMSO 중의 1 mM 스톡 용액, 10% 플루로닉 함유) 을 함유하는 HBSS) 을 각각의 웰에 첨가한다. 상기 384-웰 세포-플레이트를 5% CO₂ 중에서 37 °C 에서 50 분 동안 인큐베이션한 후, 측정하기 전에 30 분 동안 실온에서 평형화한다.

[0274] 형광 영상 플레이트 판독기 (FLIPR Tetra, Molecular Devices) 내에서, 안타고니스트를 10 µl/웰의 체적으로 플레이트에 첨가하고, 10 분 동안 또는 (명확히 지시된 경우) 120 분 동안 인큐베이션하고, 최종적으로 10 µl/웰의 아고니스트를 첨가한다. 형광을 각 웰에 대해 1 초 간격으로 측정하고, 각 형광 피크의 높이를 안타고

니스트 대신 비히클을 갖는 3nM 오렉신-A 에 의해 유도된 형광 피크의 높이와 비교한다. IC₅₀ 값 (아고니스 트 응답의 50% 를 저해하는데 요구되는 화합물의 농도) 을 측정하여 플레이트 상에 존재하는 기준 화합물의 수 득된 IC₅₀ 값을 이용하여 표준화할 수 있다. 최적의 조건을 피펫팅 (pipetting) 속도 및 세포 스플리팅 (splitting) 법을 조절하여 달성하였다. 산출한 IC₅₀ 값은 매일의 세포 검정 수행에 따라 변동할 수 있다.

이러한 종류의 변동은 당업자에게 공지되어 있다.

[0275]

표 1: 예시 화합물 및 특성화

예시 번호	화학 명칭	LC-MS	IC ₅₀ Ox	IC ₅₀ Ox
		t _R (분); [M+ H] ⁺	1 [nM]	2 [nM]
1	(S)-1-(5-브로모-티오펜-2-술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-메틸술폰파닐-페닐)-아미드	0.86; 461.1	20 *2	10 *2
2	(S)-1-(5-브로모-티오펜-2-술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-트리플루오로메톡시-페닐)-아미드	0.92; 499.1	149	104
3	(S)-1-(3-메톡시-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-메틸술폰파닐-페닐)-아미드	0.81; 407.2	28	8
4	(S)-1-(4-프로필-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-메틸술폰파닐-페닐)-아미드	0.92; 419.3	91	47
5	(S)-1-(4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]옥사진-7-술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-메틸술폰파닐-페닐)-아미드	0.83; 447.6	128	27
6	(S)-1-(4-메톡시-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-메틸술폰파닐-페닐)-아미드	0.80; 407.3	21 *3	3 *3
7	(S)-1-(3-클로로-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-메틸술폰파닐-페닐)-아미드	0.85; 411.2	8	2
8	(S)-1-(4-트리플루오로메틸-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-메틸술폰파닐-페닐)-아미드	0.88; 445.2	63	17
9	(S)-1-(4-클로로-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-메틸술폰파닐-페닐)-아미드	0.85; 411.2	15	9
10	(S)-1-(3,4-디메톡시-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-메틸술폰파닐-페닐)-아미드	0.77; 437.3	57	3

[0276]

11	(S)-1-(3-브로모-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-메틸술포닐-페닐)-아미드	0.86; 455.1	7	2
12	(S)-1-(3-클로로-4-메틸-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-메틸술포닐-페닐)-아미드	0.89; 425.2	5 *2	3 *2
13	(S)-1-(4-브로모-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-메틸술포닐-페닐)-아미드	0.86; 455.2	22	10
14	(S)-1-(3,4-디클로로-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-메틸술포닐-페닐)-아미드	0.90; 445.2	7 *2	2 *2
15	(S)-1-(5-브로모-티오펜-2-술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 페닐아미드	0.81; 415.1	333	164
16	(S)-1-(4-메톡시-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3,5-디클로로-페닐)-아미드	0.90; 429.2	64 *2	20 *2
17	(S)-1-(4-메톡시-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-트리플루오로메틸-페닐)-아미드	0.84; 429.2	55 *2	9 *2
18	(S)-1-(4-메톡시-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-클로로-페닐)-아미드	0.82; 395.2	83	31
19	(S)-1-(4-메톡시-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-브로모-페닐)-아미드	0.83; 439.1	79	37
20	(S)-1-(4-메톡시-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 m-톨릴아미드	0.78; 375.3	214	17
21	(S)-1-(4-메톡시-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-메톡시-페닐)-아미드	0.74; 391.3	182	47
22	(S)-1-(4-메톡시-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-디메틸아미노-페닐)-아미드	0.66; 404.3	234	19

[0277]

23	(S)-1-(4-메톡시-벤젠술폰닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3,4-디메틸-페닐)-아미드	0.82; 389.3	174	29
24	(S)-1-(4-메톡시-벤젠술폰닐)-피롤리딘-2-카르복실산 나프탈렌-1-일아미드	0.80; 411.3	269	171
25	(S)-1-(4-메톡시-벤젠술폰닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-시아노-페닐)-아미드	0.73; 386.2	994	98
26	(S)-1-(4-메톡시-벤젠술폰닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3,5-디메틸-페닐)-아미드	0.83; 389.3	30 *2	5 *2
27	(S)-1-(4-메톡시-벤젠술폰닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3,5-디메톡시-페닐)-아미드	0.76; 421.3	121	16
28	(S)-1-(4-메톡시-벤젠술폰닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (2-클로로-5-메틸-페닐)-아미드	0.86; 409.2	305	224
29	(S)-1-(4-메톡시-벤젠술폰닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (2-클로로-5-메톡시-페닐)-아미드	0.83; 425.2	625	128
30	(S)-1-(4-메톡시-벤젠술폰닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-아미드	0.93; 497.2	86	68
31	(S)-1-(4-메톡시-벤젠술폰닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-클로로-4-플루오로-페닐)-아미드	0.82; 413.2	74	34
32	(S)-1-(4-메톡시-벤젠술폰닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-에톡시-페닐)-아미드	0.79; 405.3	134	38
33	(S)-1-(4-메톡시-벤젠술폰닐)-피롤리딘-2-카르복실산 인단-5-일아미드	0.84; 401.3	129 *2	12 *2
34	(S)-1-(4-메톡시-벤젠술폰닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3-에틸-페닐)-아미드	0.83; 389.3	54 *2	8 *2

[0278]

35	(S)-1-(4-메톡시-벤젠술폰닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (5-클로로-2-메톡시-페닐)-아미드	0.86; 425.2	714	209
36	(S)-1-(4-메톡시-벤젠술폰닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3,4-디플루오로-페닐)-아미드	0.79; 397.2	569	136
37	(S)-1-(4-메톡시-벤젠술폰닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (4-플루오로-3-메틸-페닐)-아미드	0.80; 393.3	70	28
38	(S)-1-(4-메톡시-벤젠술폰닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (2-플루오로-5-메틸-페닐)-아미드	0.81; 393.2	304	26
39	(S)-1-(4-메톡시-벤젠술폰닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (4-클로로-3-메틸-페닐)-아미드	0.85; 409.2	235	18
40	(S)-1-(4-메톡시-벤젠술폰닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3,4-디클로로-페닐)-아미드	0.88; 429.2	130	58
41	(S)-1-(4-브로모-벤젠술폰닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3,5-디메틸-페닐)-아미드	0.89; 437.1	79 *2 #	49 *2 #
42	(S)-1-(나프탈렌-1-술폰닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3,5-디메틸-페닐)-아미드	0.90; 409.3	216 #	26 #
43	(S)-1-(나프탈렌-2-술폰닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3,5-디메틸-페닐)-아미드	0.90; 409.3	73 #	25 #
44	(S)-1-(3,4-디메톡시-벤젠술폰닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3,5-디메틸-페닐)-아미드	0.80; 419.3	109 #	101 #

[0279]

45	(S)-1-(2-메톡시-4-메틸-벤젠술포닐)- 피롤리딘-2-카르복실산 (3,5-디메틸- 페닐)-아미드	0.86; 403.3	166 #	168 #
46	(S)-1-(4-클로로-벤젠술포닐)-피롤리딘- 2-카르복실산 (3,5-디메틸-페닐)-아미드	0.88; 393.2	35 *2 #	32 *2 #
47	(S)-1-(4-비닐-벤젠술포닐)-피롤리딘-2- 카르복실산 (3,5-디메틸-페닐)-아미드	0.88; 385.3	189 *5 #	92 *5 #
48	(S)-1-(2-메톡시-5-메틸-벤젠술포닐)- 피롤리딘-2-카르복실산 (3,5-디메틸- 페닐)-아미드	0.86; 403.3	43 *2 #	4 *2 #
49	(S)-1-(4-메탄술포닐-벤젠술포닐)- 피롤리딘-2-카르복실산 (3,5-디메틸- 페닐)-아미드	0.75; 437.2	16 *2 #	197 *2 #
50	(S)-1-(2-클로로-5-트리플루오로메틸- 벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3,5- 디메틸-페닐)-아미드	0.92; 461.2	1578 *2 #	36 *2 #
51	(S)-1-(2-클로로-4-트리플루오로메틸- 벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3,5- 디메틸-페닐)-아미드	0.93; 461.2	80 #	14 #
52	(S)-1-(2-브로모-4-메틸-벤젠술포닐)- 피롤리딘-2-카르복실산 (3,5-디메틸- 페닐)-아미드	0.90; 451.2	89 *2 #	82 *2 #
53	(S)-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸- 벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산 (3,5- 디메틸-페닐)-아미드	0.95; 461.2	48 *2 #	19 *2 #
54	(S)-1-(3,4-디클로로-벤젠술포닐)- 피롤리딘-2-카르복실산 (3,5-디메틸- 페닐)-아미드	0.94; 427.2	218 #	158 #

[0280]

55	(S)-1-(4-클로로-2,5-디메틸-벤젠술포닐)- 피롤리딘-2-카르복실산 (3,5-디메틸- 페닐)-아미드	0.96; 421.3	234 *2 #	171 *2 #
56	(S)-1-(2,4-디메틸-벤젠술포닐)-피롤리딘- 2-카르복실산 (3,5-디메틸-페닐)-아미드	0.89; 387.3	211 #	108 #
57	(S)-1-(4-브로모-2-메틸-벤젠술포닐)- 피롤리딘-2-카르복실산 (3,5-디메틸- 페닐)-아미드	0.93; 451.2	62 #	22 #
58	(S)-1-(4-브로모-2-클로로-벤젠술포닐)- 피롤리딘-2-카르복실산 (3,5-디메틸- 페닐)-아미드	0.93; 471.2	179 *2 #	106 *2 #
참조예	(R)-1-(4-메톡시-벤젠술포닐)-피롤리딘- 2-카르복실산 (3,5-디메틸-페닐)-아미드 (상응하는 D-프롤린 출발 물질로부터 유사하게 제조함)	0.84; 388.9	6215#	6044#

*2: n=2 값의 기하 평균; *3: n=3 값의 기하 평균; *5 n=5 값의 기하 평균

120 분의 화합물 인큐베이션 시간을 이용해 측정된 IC₅₀ 값

[0281]

[0282]

II. 생물학적 검정

[0283]

1) 진정 효과: Wistar 래트에서 생체 내 전파 원격 계측 (radiotelemetry) 에 의해 기록된 민첩도 (alertness) 의 EEG, EMG 및 거동 지표

[0284]

뇌파검사 (EEG) 및 근전도 검사 (EMG) 신호를, 두 쌍의 감별 리드 (lead) 를 갖는 TL11M2-F20-EET 미니어처 전 파원격측정장치 이식편 (Data Science Int.) 을 이용해 원격계측으로 측정했다.

[0285]

감별 한 쌍의 EEG 전극을 두개골에 설치하고, 한 쌍의 EMG 리드를 양 측면의 목 근육에 삽입하도록, Ketamin/Xylazin 으로 통상적인 마취 하에 이식 수술을 수행했다. 수술 후, 래트를 온도조절 챔버 내에서 회복시키고, 2 일 동안 하루에 2 회 부프레노르핀을 피하 투여해 진통 치료하였다. 이어서, 래트들을 각각 거처에 수용해 최소 2 주 동안 회복되게 두었다. 이후, 연속의 EEG/EMG 기록을 개시하기 전에, (홈 케이지 내에 있는) 래트를 순응시키기 위해 12 h 명/12 h 암 주기로 통풍되는 감음 (sound-attenuating) 박스에 두었다. 이 연구에서 사용한 원격계측 테크닉은, 기록 리드로 인해 래트의 움직임에 제한이 가해지지 않으면서, 친숙한 홈 케이지의 환경 내에 놓인 래트에게서 생체 신호를 정확하고 스트레스-없이 습득 가능하게 한다. 분석된 변수에는 4 가지 상이한 단계의 각성 및 수면, 홈 케이지 내 자발적 활동 및 체온이 포함된다. 수면 및 각성 단계는, 10 초 인접 에폭 (epoch) 으로 직접적으로 전기적 생체 신호를 프로세싱하는 설치류 점수화 소프트웨어 (Somnologica Science) 를 이용해 평가했다. 점수화는, EMG 에 대한 진동수 판단 및 EMG 에 대한 진폭 판별 및 운동 활성 (locomotor activity) 을 기초로 한다. 이들 측정치를 이용하여, 상기 소프트웨어는 각 에폭 내 모든 성분들이 활성 각성 (active waking; AW), 정적 각성 (quiet waking; QW), 비(非)REM 수면 (NREM) 또는 REM-수면 (REM) 을 가장 잘 나타내는 확률을 밝힌다. AW, QW, NREM-수면 및 REM-수면에서 총 소요 시간의 백분율을 12 h 명 또는 암 기간 당 산출했다. 제 1 의 유의한 NREM-수면 에피소드 및 REM-수면 에피소드의 잠재기 내지 개시 및 이들 에피소드들의 빈도 및 기간을 또한 산출했다. AW, QW, NREM-수면 및 REM-수면, 홈케이지 활성 및 체온을, 테스트 화합물을 투여하기 이전에, 하나 이상의 전체 하루주기 사이클 (12 h-밤, 12 h-낮) 동안 기준선에서 측정했다. 기준선 측정치가 동물들이 안정한 것으로 지시하는 경우, 테스트 화합물 또는 비히클을 기준선 12-h 낮 기간의 말미에, 래트에서의 오렉신 및 활동의 야간 상승 바로 직전 때에, 경구 영양 (gavage) 으로 저녁에 제공하였다. 모든 변수들을 후속해서 오렉신 수용체 안타고니스트 투여 후 12 시간 동안 기록했다.

[0286]

예 26 의 화합물을 본 검정에서 테스트 하였다 (경구 투여량: 100 mg/kg po; 6 시간에 걸쳐 효과 분석): 비히클 대조군과 비교시 결과는: 활성 각성에 대해서는 -26%, 홈 케이지 활성에 대해서는 -51%, NREM 수면에 대해서는 +28%, REM 수면에 대해서는 +69% 이다.

[0287] **2) 모르핀-유도된 운동성 민감화에 대한 효과**

[0288] **원리:** 설치류를 비롯한 각종 온갖 종들에 정신자극제 또는 아편제를 반복 투여해, 민감화로 공지된 "역내성 (reverse tolerance)" 의 발달을 야기한다. 용어 민감화란, 반응 (여기에서는 운동성) 을 촉진하는 자극제의 반복 (약물 투여) 후, 상술된 반응의 증가를 지칭한다. 상기 약물의 운동성 자극 작용에 대한 증가된 감도 (거동 민감화) 는 정신자극제 또는 아편제를 남용하는 인간에게서 발생하는 정신병리학, 신경 독성, 중독 및 갈망과 관련된 것으로 여겨진다 [Vanderschuren LJMJ et al., in Self DW, Staley JK (eds.) "Behavioral Neuroscience of Drug Addiction", Current Topics in Behavioral Neurosciences 3 (2009), 179-195].

[0289] 남용 약물의 운동성 작용에 대한 민감화는 이들 제제의 보상 효과에 대한 민감화를 반영하는 것으로 여겨진다. 예를 들어, 기존의 약물 경험으로 인해, 동물은 그 약물을 나중에 자가-투여할 확률이 증가되는 것으로 보고된 바 있다. 따라서, 모르핀의 보상 작용에 대한 민감화가 래트에서 발생할 정도는 인간에게서 약물 갈망의 정도 및 강박적인 약물-추구 행동의 수복을 반영할 수 있다고 가설된다. 상기 모델에서 유효한 화합물은 약물 갈망 (즉, 약물 "욕구") 을 약화시키므로 약물-추구 거동의 뒤늦은 재발에 대한 가능성을 감소시킴으로써, 상기 약물 물질 중독 (여기에서는: 아편제 중독) 의 치료시에 유익한 효과를 가져올 것이다.

[0290] **방법:** 16 마리의 수컷 Sprague Dawley 래트에 모르핀 (10 mg/kg i.p.) 을 주사하고, 그 후 즉시 45 분 동안 오픈 필드 무대에 놓았다. 움직인 총 거리 (cm) 를 비디오 트래킹을 통해 기록했다. 탄탄한 운동성 민감화가 전개될 때까지 상기 절차를 4 회 반복했다. 5 번째의 모르핀 주사 2 시간 전에, 예 26 의 화합물을 100 mg/kg 의 용량으로 경구 투여했다. 마지막으로, 1 일 후, 래트에 사전 처치 없이 6 번째의 모르핀을 다시 주사했다.

[0291] 모르핀을 주사한 래트에게서 현저한 운동성 민감화가 보였다 [즉, 제 3 및 제 4 모르핀 주사 후 이동한 총 거리 (막대 그래프 3 및 4) 는 제 1 주사 (막대 그래프 1) 후보다 훨씬 더 컸다]. 예 26 의 화합물로의 사전 처치는, 5 번째의 모르핀 주사 (막대 그래프 5) 에 대해 반응된 운동성 민감화를 완전하게 무효화시켰다. 상기 효과는 1 일 후에 제공된 6 번째 모르핀 주사 (막대 그래프 6) 가 4 번째 주사시 발견된 수준으로 운동성 민감화를 회복시키기 때문에 잠재적으로 천연 발생하는 시간-의존적인 민감화 감소에 의한 것이 아니다.

[0292] **3) 사회적 스트레스-유도 고열 및 빈맥에 대한 효과**

[0293] **원리:** 포유 동물에 생리학적 및 심리적 스트레스 모두가 노출되면 체온 및 심장 박동수가 상승되는데, 이를 스트레스-유도 고열 (SIH) 및 스트레스-유도 빈맥 (SIT) 으로 지칭한다. 두 반응은 스트레스에 의한 자율 신경계의 활성화에 의한 것으로, SIH/SIT 모형은 우수한 동물 대 인간 번역 특성 (translational property) 을 지닌다. 설치류에서의 SIH 모델에 과도한 약물학적 테스트를 수행한 바, 각종 임상적으로 유효한 항불안 약물 작용에 감응하는 것으로 밝혀졌다 [Vinkers CH et al., European J Pharmacol. 2008, 585, 407-425].

[0294] SIH/SIT 반응은 설치류에서와 매우 동일하게 인간에게서도 관찰될 수 있으므로, 우수한 동물 대 인간 번역 가능성을 제공한다. 상이한 종류의 스트레스에 의해 SIH/SIT 반응을 발생시킬 수 있지만, 현 연구에서는 래트의 스트레스 요인으로서 사회적 상호작용을 이용해, 감정적 스트레스에 반응하여 증가된 자율 신경계와 연관 있는 인간의 정신과 장애 치료용인 테스트 화합물의 특정 잠재력을 제시할 수 있다.

[0295] **방법:** 12 마리의 수컷 Wistar 래트에, 외부 수신기를 통해 체온 (섭씨 온도) [도 2 A] 및 심장 박동수 (분당 박동수) [도 2 B] 를 동시에 기록하는 송신기를 복강내 이식했다. 1 시간 지속되는 사회적 상호작용 스트레스에 노출시키기 2 시간 전에, 래트를 예 26 의 화합물 100 mg/kg 로 경구적으로 처치했다. 막대 그래프 1 및 2 는 스트레스 노출 부재시 비히클 (1) 또는 약물 (2) 치료 후; 막대 그래프 3 및 4 는 스트레스 노출 시 비히클 (3) 또는 약물 (4) 치료 후에, 체온 [도 2 A] 과 심장 박동수 [도 2 B] 각각에 대한 효과를 나타낸다.

[0296] 예 26 의 화합물은 치료 후 2 시간 동안 기준선 체온 및 심장 박동수에 영향을 미치지 않으면서 사회적 스트레스-유도된 고열 및 빈맥을 유의하게 약화시켰다 (도 2: 사회적 스트레스-유도 고열 및 빈맥에 대한 예 26 의 화합물의 효과).

[0297] **4) 두려움-상승 경악에 대한 예 26 의 화합물의 효과**

[0298] **원리:** 두려움-상승 경악 (FPS) 모형은 조건화된 공포 모델이다 [Fendt M et al., Neuroscience Biobehav Rev. 1999, 23, 743-760]. 처음에는 중립적인 머지 않은 조건적 자극 (CS; 예, 빛) 을 무조건적 혐오 자극 (US; 예, 사지 충격) 과 연관시키는 훈련을 래트에 시킬 수 있다. CS 의 부재 (no-CS) 대 CS 의 존재 하에서, 매우 짧은 (ms) 큰 소리 (noise burst) 에 대한 경악 반사 반응에 대해 훈련시킨 후 테스트하는 경우, 래트는 현

재 충격의 예측 변수로서 역할하는 CS 의 존재 동안 더 큰 경악 진폭을 일반적으로 보였다. 유사한 훈련 절차를 인간에게 수행할 수 있고, 충격을 예측하는 CS 의 존재 하에서 FPS 반응을 또한 유발시킬 수 있다.

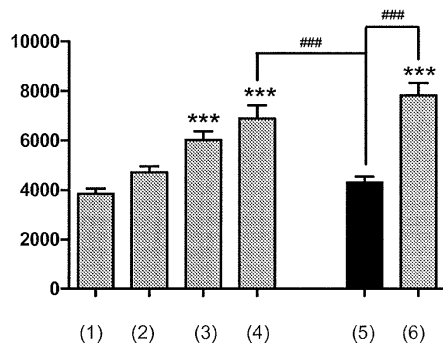
[0299] FPS 를 포함한 조건화된 공포 모델은 특히 특정 위협에 대한 반응을 모방한다. 따라서, FPS 모형에서 드러난 바와 같이 화합물의 잠재적인 항불안 효과는, 외상후 스트레스 장애 등과 같이 정의된 트라우마와 연관된 공포증 또는 불안 장애에 대해서 특히 유익한 것으로 드러날 수 있다. 화합물의 근이완 효과 결여는, no-CS 조건 하에서 경악 반응의 감소가 손상된 근육 긴장도에 의한 것이 아님을 시사한다. 오히려, 충격-맥락의 두려움이 감소되었거나 또는 약간의 혐오 경악을 유도하는 소음 펄스 그 자체의 두려움이 감소된 결과로서 화합물이 상기 경악 반응을 감소시킬 수 있다.

[0300] **방법:** 수컷의 F344 래트를 이틀 연속 훈련시켜 (조건화 단계) 빛-자극과 사지 충격을 연계시켰다. 익일, 무작위로 명 (CS) 또는 암 (no-CS) 조건 하에서 경악-유도 소음 자극에 대한 반응에 대해 래트를 테스트했다. 상기 테스트 2 시간 전에, 래트를 예 26 의 화합물의 1 회 투여 (0, 30, 100, 300 mg/kg p.o.) 로 처치했다. 테스트 당일 동안 명 (CS) [도 3 A] 및 암 조건 (no-CS) [도 3 B] 하에서 평균 경악 반응을 측정해 전기 신호 (mV) 로서 기록했다. 경악 테스트 후, 추가적인 앞발 악력 (forepaw grip strength) (g) 테스트 [도 3 C] 를 래트에 하여 화합물 (0, 30, 100, 300 mg/kg p.o. 투여) 의 잠재적인 근육이완 효과에 대해 통제했다.

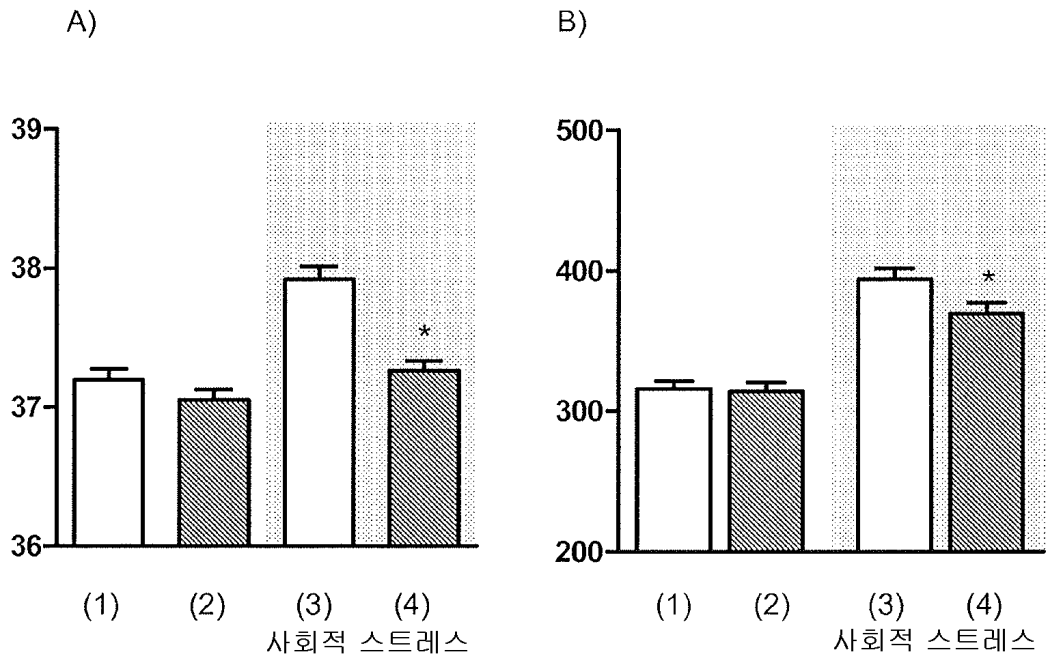
[0301] 100 및 300 mg/kg 투여량에서 예 26 의 화합물은 CS 및 no-CS 조건 하에서 악력에 영향을 미치지 않으면서 두려움-상승 경악 반응을 유의하게 감소시켰다 (도 3: 두려움-상승 경악 및 악력에 대한 예 26 의 화합물의 효과).

도면

도면1



도면2



도면3

