



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0092015
 (43) 공개일자 2016년08월03일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>C07D 403/14</i> (2006.01) <i>A61K 31/4192</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류 <i>C07D 403/14</i> (2013.01) <i>A61K 31/4192</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2016-7017644</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2014년12월02일 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2015년06월30일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/IB2014/066508</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2015/083070 국제공개일자 2015년06월11일</p> <p>(30) 우선권주장 PCT/IB2013/060596 2013년12월03일 국제사무국(IB)(IB)</p> | <p>(71) 출원인 액테리온 파마슈티칼 리미티드 스위스 올슈빌 4123, 게버베스트라세 16</p> <p>(72) 발명자 보쓰 크리스토프 스위스 체하-4123 알슈빌 게베르베슈트라세 16 액 테리온 파마슈티칼 리미티드 씨/오</p> <p>브로치 크리스티네 스위스 체하-4123 알슈빌 게베르베슈트라세 16 액 테리온 파마슈티칼 리미티드 씨/오 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인 특허법인코리아나</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 (S)-(2-(6-클로로-7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸피롤리딘-1-일)(5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메타논의 결정형 및 오렉신 수용체 길항제로서의 그 용도

(57) 요약

본 발명은 (S)-(2-(6-클로로-7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸피롤리딘-1-일)(5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메타논의 결정형, 그 제조 방법, 상기 결정형을 포함하는 약학 조성물, 상기 결정형으로부터 제조한 약학 조성물, 및 약제로서, 특히 오렉신 수용체 길항제로서의 그 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

C07B 2200/13 (2013.01)

(72) 발명자

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

폰 라우머 마르쿠스

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

하기를 특징으로 하는, 화합물 (S)-(2-(6-클로로-7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸피롤리딘-1-일)(5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메타논의 결정형:

- 하기 반사각 2θ : 8.6° , 15.2° , 및 21.3° 에서 X-선 분말 회절 다이어그램의 피크의 존재; 또는
- 하기 반사각 2θ : 13.4° , 18.3° , 및 24.0° 에서 X-선 분말 회절 다이어그램의 피크의 존재.

청구항 2

제 1 항에 있어서, X-선 분말 회절 다이어그램이 $K\alpha_2$ 스트리핑 없이 조합된 Cu $K\alpha_1$ 및 $K\alpha_2$ 방사선을 사용함으로써 취득되고; 2θ 값의 정확도가 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 범위인, 하기 반사각 2θ : 8.6° , 15.2° , 및 21.3° 에서 X-선 분말 회절 다이어그램의 피크의 존재를 특징으로 하는 화합물 (S)-(2-(6-클로로-7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸피롤리딘-1-일)(5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메타논의 결정형.

청구항 3

제 1 항에 있어서, X-선 분말 회절 다이어그램이 $K\alpha_2$ 스트리핑 없이 조합된 Cu $K\alpha_1$ 및 $K\alpha_2$ 방사선을 사용함으로써 취득되고; 2θ 값의 정확도가 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 범위인, 하기 반사각 2θ : 8.6° , 11.5° , 13.4° , 14.6° , 15.2° , 15.5° , 19.3° , 21.3° , 22.4° , 및 26.4° 에서 X-선 분말 회절 다이어그램의 피크의 존재를 특징으로 하는 화합물 (S)-(2-(6-클로로-7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸피롤리딘-1-일)(5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메타논의 결정형.

청구항 4

제 2 항 또는 제 3 항에 있어서, 도 2 에 나타낸 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 본질적으로 나타내는, 화합물 (S)-(2-(6-클로로-7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸피롤리딘-1-일)(5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메타논의 결정형.

청구항 5

제 2 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 결정형이 반수화물인 화합물 (S)-(2-(6-클로로-7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸피롤리딘-1-일)(5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메타논의 결정형.

청구항 6

제 2 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, 하기에 의해 취득가능한 화합물 (S)-(2-(6-클로로-7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸피롤리딘-1-일)(5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메타논의 결정형:

- a) 무정형 물질로서 2 g 의 화합물을 부피/부피비가 1/4 인 8 mL 의 에탄올/물 혼합물과 혼합하고;
- b) 약 0.05 g 결정형 1 의 화합물의 시드 결정을 첨가하고;
- c) 실온에서 약 16 시간 동안 300 rpm 에서 웨이킹하고;
- d) 2 mL 에탄올/물 1/4 (v/v) 로 케이크를 여과 및 세정하고, 실온 및 약 10 mbar 의 감압에서 4 시간 동안 생성물을 건조시키고;
- e) 실온 및 약 60% 상대 습도에서 2 시간 동안 오픈으로 평형화시킴.

청구항 7

제 1 항에 있어서, X-선 분말 회절 다이어그램이 $K\alpha_2$ 스트리핑 없이 조합된 Cu $K\alpha_1$ 및 $K\alpha_2$ 방사선을 사용함으로써 취득되고; 2θ 값의 정확도가 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 범위인, 하기 반사각 2θ : 13.4° , 18.3° , 및 24.0° 에서 X-선 분말 회절 다이어그램의 피크의 존재를 특징으로 하는 화합물 (S)-(2-(6-클로로-7-메틸-1H-벤조[d]이미다

졸-2-일)-2-메틸피롤리딘-1-일)(5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메타논의 결정형.

청구항 8

제 1 항에 있어서, X-선 분말 회절 다이어그램이 $K\alpha_2$ 스트리핑 없이 조합된 $Cu\ K\alpha_1$ 및 $K\alpha_2$ 방사선을 사용함으로써 취득되고; 2θ 값의 정확도가 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 범위인, 하기 반사각 $2\theta: 10.9^\circ, 13.4^\circ, 14.3^\circ, 14.9^\circ, 18.3^\circ, 20.9^\circ, 21.1^\circ, 21.8^\circ, 24.0^\circ$, 및 30.1° 에서 X-선 분말 회절 다이어그램의 피크의 존재를 특징으로 하는 화합물 (S)-(2-(6-클로로-7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸피롤리딘-1-일)(5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메타논의 결정형.

청구항 9

제 7 항 또는 제 8 항에 있어서, 도 3 에 나타낸 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 본질적으로 나타내는, 화합물 (S)-(2-(6-클로로-7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸피롤리딘-1-일)(5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메타논의 결정형.

청구항 10

제 7 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, 결정형이 무수화물 (anhydrate) 인 화합물 (S)-(2-(6-클로로-7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸피롤리딘-1-일)(5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메타논의 결정형.

청구항 11

제 7 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, 하기에 의해 취득가능한 화합물 (S)-(2-(6-클로로-7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸피롤리딘-1-일)(5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메타논의 결정형:

- a) 0.05 mL 아세트니트릴 중에서 10 mg 의 결정형 1 의 화합물을 혼합하고;
- b) 밀폐된 4 mL 바이알에서 3 일 이하 동안 교반하고;
- c) 단리시키고; 감압 (2 mbar) 및 실온에서 2 시간 동안 건조시킴.

청구항 12

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서, 약제로서 사용되는 화합물 (S)-(2-(6-클로로-7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸피롤리딘-1-일)(5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메타논의 결정형.

청구항 13

활성 성분으로서 제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 (S)-(2-(6-클로로-7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸피롤리딘-1-일)(5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메타논의 결정형 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 14

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서, 약학 조성물의 제조에 사용되는 화합물 (S)-(2-(6-클로로-7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸피롤리딘-1-일)(5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메타논의 결정형으로서, 상기 약학 조성물이 활성 성분으로서 화합물 (S)-(2-(6-클로로-7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸피롤리딘-1-일)(5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메타논, 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 물질을 포함하는, 화합물 (S)-(2-(6-클로로-7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸피롤리딘-1-일)(5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메타논의 결정형.

청구항 15

수면이상, 사건수면, 일반 의학적 상태와 관련된 수면 장애 및 물질-유도된 수면 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는 수면 장애; 불안 장애; 및 중독 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에 사용되는, 제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 (S)-(2-(6-클로로-7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸피롤리딘-1-일)(5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메타논의 결정형 또는 제 13 항에

따른 약학 조성물.

청구항 16

수면 장애, 불안 장애, 중독 장애, 인지 기능장애, 기분 장애, 및 식욕 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방용 약제의 제조를 위한, 제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 (S)-(2-(6-클로로-7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸피롤리딘-1-일)(5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메타논의 결정형의 용도.

청구항 17

활성량의 제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 (S)-(2-(6-클로로-7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸피롤리딘-1-일)(5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메타논의 결정형, 또는 제 13 항에 따른 약학 조성물을 환자에 투여하는 것을 포함하는; 수면 장애, 불안 장애, 중독 장애, 인지 기능장애, 기분 장애, 또는 식욕 장애의 치료 또는 예방 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 (S)-(2-(6-클로로-7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸피롤리딘-1-일)(5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메타논 (이하에서, "화합물" 로도 칭함) 의 신규의 결정형, 그 제조 방법, 상기 결정형을 포함하는 약학 조성물, 상기 결정형으로부터 제조한 약학 조성물, 및 수면 장애, 불안 장애, 중독 장애, 인지 기능장애, 기분 장애, 또는 식욕 장애의 치료 또는 예방에 있어서 오렉신 수용체 길항제로서의 그 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 오렉신 (오렉신 A 또는 OX-A 및 오렉신 B 또는 OX-B) 은 두 연구 그룹에 의해 1998 년에 발견된 신경펩타이드로, 오렉신 A 는 33 개의 아미노산 펩타이드이고, 오렉신 B 는 28 개의 아미노산 펩타이드이다 (Sakurai T. *et al.*, Cell, 1998, 92, 573-585). 오렉신은 외측 시상하부의 개별 뉴런에서 생성되고, G-단백질-커플링된 수용체 (OX₁ 및 OX₂ 수용체) 에 결합한다. 오렉신-1 수용체 (OX₁) 는 OX-A 에 선택적이고, 오렉신-2 수용체 (OX₂) 는 OX-A 및 OX-B 에 결합 가능하다. 오렉신 수용체 길항제는 신규한 유형의 신경계 또는 항정신성 약물이다. 동물 및 인간에서 이의 작용 방식은 뇌에서의 오렉신-1 및 오렉신-2 수용체 모두의 차단 (이중 길항제) 또는 오렉신-1 또는 오렉신-2 수용체의 개별적 및 선택적 차단 (선택적 길항제) 을 포함한다. 처음에 오렉신은 섭식 행동을 조절하는 중앙 피드백 메카니즘에서 매개체로서 이러한 펩타이드에 관한 생리학적 역할을 제안하는, 래트에서 식품 소비를 자극하는 것으로 밝혀졌다 (Sakurai T. *et al.*, Cell, 1998, 92, 573-585).

[0003] 한편, 오렉신 신경펩타이드 및 오렉신 수용체는 일주기 각성 상태 (circadian vigilance state) 의 조절에 있어서 필수적이고 중심적인 역할을 수행한다. 뇌에서, 오렉신 뉴런은 내적 및 외적 상태에 대한 감각적 입력을 수집해, 짧은 내부 시상하부 축삭돌기 투영 (intrahypothalamic axonal projection) 및 긴 투영을 많은 다른 뇌 영역으로 보낸다. 기저 전뇌, 대뇌변연계 구조 및 뇌간 영역 - 각성, 수면 및 감정 반응의 조절과 관련된 영역 - 에서의 오렉신 섬유 및 수용체의 특정 분포는, 오렉신이 행동 각성의 조절체로서의 필수적 기능을 행사하고; 각성-촉진 세포 발화를 활성화시킴으로써, 오렉신이 일주기 활성, 에너지 균형 및 감정 반응도를 조절하는 모든 뇌의 각성 시스템을 조직하는데 기여한다는 것을 시사한다. 이러한 역할은 하기 섹션에서 기재하는 오렉신 기능장애와 관련될 수 있는 수많은 정신 건강 장애를 의학적으로 다루는 것에 관한 큰 치료적 기회를 열었다 [예를 들어 하기 참조: Tsujino N 및 Sakurai T, "Orexin/hypocretin: a neuropeptide at the interface of sleep, energy homeostasis, and reward systems.", Pharmacol Rev. 2009, 61:162-176; 및 Carter ME et al., "The brain hypocretins and their receptors: mediators of allostatic arousal.", Curr Op Pharmacol. 2009, 9: 39-45]. 오렉신은 불면증 및 기타 수면 장애에 대한 잠재적으로 신규한 치료적 접근을 여는 수면 및 각성 상태를 조절한다는 것이 또한 증명되었다 (Chemelli R.M. *et al.*, Cell, 1999, 98, 437-451).

[0004] 인간의 기억은 상이한 작동 원리 및 상이한 기저 뉴런 기질을 갖는 다중 시스템으로 이루어져 있다.

의식적, 서술적 기억력 및 일련의 무의식적, 비서술적 기억력 사이에는 주요한 차이가 있다. 서술적 기억은 의미성 (semantic) 및 일화성 (episodic) 기억으로 추가로 세분된다. 비서술적 기억은 프라이밍 (priming) 및 지각적 학습, 기술 및 습관에 대한 절차적 기억, 연합 및 비연합성 학습 및 일부 기타의 것들로 추가로 세분된다. 의미성 기억은 세상에 대한 일반적인 지식을 의미하는 반면, 일화성 기억은 사건의 자전적 기억이다. 절차적 기억은 기술을 기반으로 하는 작업 수행 능력, 예컨대 운동 기술을 의미한다. 장기 기억은 학습 또는 기억 습득 또는 형성에서 시작하여, 다양한 뇌 구조와 관련된 점진적인 변화를 통해 다단계 중에 형성된다. 이어서, 학습되었던 것의 강화는 기억을 안정화시킬 수 있다. 장기 기억이 검색되는 경우, 이는 원래의 내용이 갱신, 조절 또는 분열될 수 있는 불안정한 상태로 되돌아갈 수 있다. 이어서, 재강화는 기억을 다시 안정화시킬 수 있다. 후기 단계에서, 장기 기억은 분열에 대한 저항성을 가질 수 있다. 장기 기억은 개념적으로 및 해부학적으로 작업 기억과 상이하며, 작업 기억은 제한된 양의 정보를 일시적으로 기억할 수 있는 능력이다. 행동 연구는 인간의 뇌가 특정한 핵심 시간 간격에서 장기 기억을 강화함을 제안하였다. 기억 강화의 초기 단계는 새로운 생각 또는 학습 경험에 노출된 후, 처음 몇 분 내에 일어날 수 있다. 그 다음, 및 아마도 가장 중요한 단계는, 장기간에 걸쳐, 예컨대 수면 중에 일어날 수 있으며; 사실상, 특정한 강화 과정은 수면-의존적인 것으로 제안되었다 [R. Stickgold et al., Sleep-dependent memory consolidation; Nature 2005, 437, 1272-1278]. 학습 및 기억 과정은 각종 신경학적 및 정신적 장애, 예컨대 정신 지체, 알츠하이머병 또는 우울증에 근본적으로 영향을 줄 수 있는 것으로 여겨진다. 사실, 기억 손실 또는 기억 습득의 장애는 상기와 같은 질환의 중요한 특징이고, 이러한 유해한 과정을 방지하기 위한 효과적인 치료법은 아직 개발되지 않았다.

[0005] 또한, 시험관 내 및 생체 내 연구로부터의 해부학적 및 기능적 증거는 둘 모두 내인성 오렉신 시스템과 뇌의 보상 경로의 중요한 긍정적인 상호작용을 제시한다 [Aston-Jones G et al., Brain Res 2010, 1314, 74-90; Sharf R et al., Brain Res 2010, 1314, 130-138]. 선택적 약리학적 OXR-1 차단은 코카인 추구의 단서- 및 스트레스-유도성 복위 (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 contextdriven cocaine-seeking." Neuropharmacology 2010, 58(1), 179-184], 알코올 추구의 단서-유도성 복위 [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. 오렉신-1 수용체 길항작용은 또한 암페타민- 및 코카인-유도성 CPP 의 발현을 약화시키고 [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 (locomotor) 민감화의 발현 또는 진전을 감소시켰다 [Borgland SL et al., 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].

[0006] 중독을 약화시키는 약물의 효과는 동물 모델로서 사용된 정상적인 또는 특별히 민감한 포유동물에서 모델링될 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].

[0007] 몇몇의 일련의 증거를 수렴하여 추가로 급성 스트레스 반응의 조절자로서 오렉신 시스템의 직접적인 역할을 입증하였다. 예를 들어, 스트레스 (즉, 심리적 스트레스 또는 육체적 스트레스) 는 각성 및 경계 증가를 수반하는데, 이것은 결과적으로 오렉신에 의해 조절되는 것이다 [Sutcliffe, JG et al., Nat Rev Neurosci 2002, 3(5), 339-349]. 오렉신 뉴런은 스트레스가 많은 환경에서의 행동적 및 생리학적 반응의 통합된 조절과 관련이 있을 수 있다 [Y. Kayaba et al., Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2003, 285:R581-593]. 히포크레아틴/오렉신은 스트레스 및 각성의 전부가 아닌 일부 형태의 발현에 기여한다 [Furlong T M et al., Eur J Neurosci 2009, 30(8), 1603-1614]. 스트레스 반응은 식욕, 대사작용 및 섭식 행동에 영향을 줄 수 있는, 극적인, 통상적으로 시간-제한적인 생리학적, 심리적 및 행동적 변화를 야기할 수 있다 [Chrousos, GP et al., JAMA 1992, 267(9), 1244-1252]. 급성 스트레스 반응은 행동적 및 자율적 및 내분비학적 변화, 예컨대 고조된 경계, 감소된 성욕, 증가된 심박동수 및 혈압, 또는 근육, 심장 및 뇌에 연료를 공급하는 혈류의 방향전환의 촉진을 포함할 수 있다 [Majzoub, JA et al., European Journal of Endocrinology

2006, 155 (suppl_1) S71-S76].

- [0008] 상기 개략된 바와 같이, 오렉신 시스템은 항상성 기능, 예컨대 수면-각성 사이클, 에너지 균형, 감정 및 보상을 조절한다. 오렉신은 또한 스트레스에 대한 급성 행동적 및 자율 신경계 반응 조절과 관련이 있다 [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 유형의 우울증 및 양극성 장애를 포함하는 기분 장애는 교란된 "기분 (mood)" 및 느낌, 뿐 아니라 수면 문제 (불면증 뿐 아니라 과면증), 식욕 또는 체중의 변화 및 감소된 즐거움 및 일상적인 또는 한번 즐겼던 활동에 대한 흥미의 상실을 특징으로 한다 [Liu X et al., *Sleep* **2007**, 30(1): 83-90]. 따라서, 오렉신 시스템의 교란이 기분 장애 증상의 원인이 될 수 있다는 것은 매우 합리적이다. 예를 들어, 우울증 환자가 CSF 오렉신 수준에 있어서 둔화된 일일 변화를 나타낸다는 인간에서의 증거가 존재한다 [Salomon RM et al., *Biol Psychiatry* **2003**, 54(2), 96-104]. 우울증의 설치류 모델에서, 또한 오렉신이 관련이 있는 것으로 나타났다. 래트에서의 우울한 행동 상태의 약리학적 유도는, 예를 들어 증가된 시상하부 오렉신 수준과 관련이 있는 것으로 밝혀졌다 [Feng P et al., *J Psychopharmacol* **2008**, 22(7): 784-791]. 마우스에서의 우울증의 만성 스트레스 모델은 또한 분자적 오렉신 시스템 교란과 우울한 행동 상태와의 연관성 및 항우울 치료에 의한 이러한 분자적 변화의 전환을 입증하였다 [Nollet et al., *NeuroPharm* **2011**, 61(1-2):336-46].
- [0009] 오렉신 시스템은 또한 스트레스-관련 식욕/보상 추구 행동과 관련이 있다 (Berridge CW et al., *Brain Res* **2009**, 1314, 91-102). 특정 예에서, 스트레스에 대한 조절 효과는 상기와 같은 식욕/보상 추구 행동에 대한 효과와 상호보완적일 수 있다. 예를 들어, OX₁ 선택적 오렉신 수용체 길항제는 사지충격 스트레스 유도된 코카인 추구 행동의 복위를 방지할 수 있다 [Boutrel, B et al., *Proc Natl Acad Sci* **2005**, 102(52), 19168-19173]. 또한, 스트레스는 또한 약물 복용의 중단 중에 일어나는 금단의 필수적인 부분으로서 역할을 하는 것으로 공지되어 있다 (Koob, GF et al., *Curr Opin Investig Drugs* **2010**, 11(1), 63-71).
- [0010] 오렉신은 식품 섭취 및 식욕을 증가시키는 것으로 확인되었다 [Tsjino, N, Sakurai, T, *Pharmacol Rev* **2009**, 61(2) 162-176]. 추가적인 환경적 요소로서, 스트레스는 폭식 행동의 원인이 되어, 비만을 야기할 수 있다 [Adam, TC et al. *Physiol Behav* **2007**, 91(4) 449-458]. 인간에서의 폭식 모델과 임상적으로 관련된 동물 모델은, 예를 들어 [W. Foulds Mathes et al.; *Appetite* **2009**, 52, 545-553] 에 기재되어 있다.
- [0011] 특히 유기체가 환경에서 예상하지 못한 스트레스 요인 및 도전에 반응해야 하는 경우, 오렉신이 각성과 관련된 몇몇의 기타 중요한 기능에 대한 역할을 수행할 수 있다는 최근 연구가 다수 보고되어 있다 [Tsjino N and Sakurai T. *Pharmacol Rev.* **2009**, 61:162-176; Carter ME, Borg JS and deLecea L., *Curr Op Pharmacol.* **2009**, 9: 39-45; C Boss, C Brisbare-Roch, F Jenck, *Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, 52: 891-903]. 오렉신 시스템은 적절한 경계 상태를 유지하기 위하여, 감정, 보상 및 에너지 항상성을 조절하는 신경망과 상호작용한다. 따라서, 이의 기능에 있어서의 기능장애는, 경계, 각성, 기상 (wakefulness) 또는 주의가 교란된 다수의 정신 건강 장애와 관련이 있을 수 있다.
- [0012] 이중 오렉신 수용체 길항제인, 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) 는, 1 차 불면증의 지표를 위해 시험된 경우, 인간에서 임상적 효능을 나타내었다. 래트에서, 상기 화합물은 활발한 각성 및 운동성 둘 모두를 감소시키는 것을 특징으로 하는 기민성을 감소시키고; REM 및 NREM 수면 둘 모두에서의 시간 소비를 용량-의존적으로 증가시키는 것으로 나타났다 [Brisbare et al., *Nature Medicine* **2007**, 13, 150-155]. 상기 화합물은 추가로 래트에서 조건화된 공포 및 색다른 노출에 대한 심혈관계 반응을 약화시켰다 [Furlong T M et al., *Eur J Neurosci* **2009**, 30(8), 1603-1614]. 이는 또한 조건화된 공포의 동물 모델: 공포증 및 외상 후 스트레스 장애 (PTSD) 를 포함하는 불안과 같은 공포 및 불안 질환의 감정적 공포 상태와 관련된 래트의 공포-강화된 놀람 패러다임 (W02009/047723) 에서 활성이 있다. 또한, 손상되지 않은 서술적 및 비서술적 학습 및 기억은 이러한 화합물로 치료된 래트에서 입증되었다 [W02007/105177, H Dietrich, F Jenck, *Psychopharmacology* **2010**, 212, 145-154]. 상기 화합물은 나아가 아밀로이드 전구체 단백질 형질변환 마우스에서 급성 수면 제한 후, 아밀로이드-베타 (A β) 의 뇌 수준 뿐 아니라 A β 플라크 증착을 감소시켰다 [JE Kang et al., "Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle.", *Science* **2009**, 326(5955): 1005-1007]. 뇌 세포의 공간에서의 A β 의 축적은 알츠하이머병의 발병에 있어서 결정적인 사건으로 가정된다. 소위 및 일반적으로 공지된 "아밀로이드 캐스케이드 가설" 은 A β 를 알츠하이머병과 관련시켜, 학습 및 기억의 손상으로서 표현되는 인지 기능장애와 연결시킨다. 상기 화합물은 또한 만성적으로

투여되는 경우, 우울증의 마우스 모델에서, 항우울제-유사 활성을 유도하는 것으로 나타났다 [Nollet et al., NeuroPharm **2011**, 61(1-2):336-46]. 나아가, 상기 화합물은 음식 냄새에 노출된 굶주린 래트에서 오렉신 A 에 의해 유도된 자연적인 활성화를 약화시키는 것으로 나타났다 [MJ Prudhomme et al., Neuroscience **2009**, 162(4), 1287-1298]. 화합물은 또한 니코틴 자체-투여의 래트 모델에서 약물학적 활성을 나타냈다 [LeSage MG et al., Psychopharmacology **2010**, 209(2), 203-212]. 또다른 이중 오렉신 수용체 길항제인, N-바이페닐-2-일-1-((1-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-일)술폰닐)아세트)-L-프롤린아미드는, 조건화된 강화인자에 관한 니코틴-복원을 저해하고 설치류에서 암페타민 반복 투여에 의해 유도되는 거동적 (운동성 민감화) 및 분자 (전사적 응답) 변화를 감소시켰다 [Winrow et al., Neuropharmacology **2009**, 58(1),185-94].

[0013]

2-치환 포화 시클릭 아미드 유도체를 포함하는 오렉신 수용체 길항제 (예컨대, 2-치환-피롤리딘-1-카르복사미드) 는 예를 들어 WO2008/020405, WO2008/038251, WO2008/081399, WO2008/087611, WO2008/117241, WO2008/139416, WO2009/004584, WO2009/016560, WO2009/016564, WO2009/040730, WO2009/104155, WO2010/004507, WO2010/038200, WO2001/096302, WO2002/044172, WO2002/089800, WO2002/090355, WO2003/002559, WO2003/032991, WO2003/041711, WO2003/051368, WO2003/051873, WO2004/026866, WO2004/041791, WO2004/041807, WO2004/041816, WO2009/003993, WO2009/003997, WO2009/124956, WO2010/060470, WO2010/060471, WO2010/060472, WO2010/063662, WO2010/063663, WO2010/072722, WO2010/122151, 및 WO2008/150364 에 공지되어 있다. 특정한 피롤리딘 유래 화합물이 Langmead et. al, Brit. J. Pharmacol. **2004**, 141, 340-346 에 매우 오렉신-1 선택적인 것으로서 개시되어 있다. WO2003/002561 은 오렉신 수용체 길항제로서 벤즈이미다졸-2-일-메틸 치환된 피롤리딘 유도체를 포함하는, 특정한 N-아로일 시클릭 아민 유도체를 개시한다. 다수의 종래 기술의 화합물 및 이의 높은 구조적 변동성에도 불구하고, 모든 화합물은 공통적인 구조적 특징을 공유하는데, 즉 포화 시클릭 아미드의 2 위치에서 링커기, 예컨대 적어도 메틸렌기 (또는 그보다 길이가 긴 기, 예컨대 -CH₂-NH-CO-, -CH₂-NH-, -CH₂-O-, -CH₂-S- 등) 는 시클릭 아미드를 각각의 방향족 고리계 치환기에 연결한다. 2 개의 견고한 구조 성분 간의 링커를 제거함으로써 기대될 수 있는 실질적 구조 변화에도 불구하고, 피롤리딘 아미드에 위치 2 에서 직접 부착된 벤즈이미다졸 고리를 갖는, 본 결정형의 화합물은 오렉신 1 수용체 및 오렉신 2 수용체의 이중 안타고니스트이고, 따라서 특히 수면 장애, 불안 장애, 중독 장애, 인지 기능장애, 기분 장애, 또는 식욕 장애를 포함하는 오렉신 기능장애에 관한 장애의 치료; 특히 수면 장애, 불안 장애, 및 중독 장애의 치료에서 잠재적으로 사용된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0014]

화합물의 특정한 결정형이 특정한 조건 하에 발견될 수 있음을 이제서야 밝혀냈다. 상기 화합물의 결정형은 신규성이 있고, 활성 약학 성분으로서의 화합물의 잠재적 사용의 관점에서 유리한 특성을 가질 수 있다. 상기 이점은 보다 나은 유동 특성; 보다 낮은 흡습성; 보다 나은 제조 재현성 (예를 들어, 보다 나은 여과 파라미터, 보다 나은 형성 재현성 및/또는 보다 나은 침강성); 및/또는 한정된 모폴로지(morphology) 를 포함할 수 있다. 상기 화합물의 결정형은 특정한 약학 조성물, 특히 액체-기체 약학 조성물의 제조 방법에서 특히 적합할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0015]

도 1 은 참조예 1 로부터 수득한 바와 같은 무정형의 화합물의 X-선 분말 회절 다이어그램을 나타낸다. 도 2 는 실시예 1 로부터 수득한 바와 같은 결정형 1 의 화합물의 X-선 분말 회절 다이어그램을 나타낸다. X-선 회절 다이어그램은 지시된 반사각 2세타에서 (범위 3-40° 2세타로부터 선택되는 피크 (상대 강도 10% 초과) 가 보고됨) 하기 백분율 (괄호에 제시된 상대 피크 강도) 로 다이어그램에서 가장 강렬한 피크와 비교했을 때 상대 강도를 갖는 피크를 나타낸다: 8.6° (84%), 11.5° (45%), 13.4° (44%), 14.6° (43%), 15.2° (100%), 15.5° (72%), 17.1° (36%), 18.4° (22%), 19.3° (42%), 19.8° (27%), 21.3° (62%), 21.9° (14%), 22.4° (36%), 23.1° (13%), 23.5° (25%), 25.7° (27%), 26.4° (36%), 26.8° (22%), 27.9° (22%), 및 29.7° (17%). 도 3 은 실시예 2 로부터 수득한 바와 같은 결정형 2 의 화합물의 X-선 분말 회절 다이어그램을 나타낸다. 방법 2 로 측정된 X-선 회절 다이어그램은 지시된 반사각 2세타에서 (범위 3-40° 2세타로부터 선택되는 피크 (상대 강도 10% 초과) 가 보고됨) 하기 백분율 (괄호에 제시된 상대 피크 강도) 로 다이어그램에서 가장 강렬한 피크와 비교했을 때 상대 강도를 갖는 피크를 나타낸다: 7.2° (38%), 10.9° (69%), 13.4° (83%), 14.3° (70%),

14.5° (70%), 14.9° (71%), 16.1° (14%), 17.2° (47%), 18.3° (82%), 19.8° (14%), 20.0° (11%), 20.6° (15%), 20.9° (85%), 21.1° (100%), 21.8° (44%), 22.3° (14%), 22.9° (27%), 24.0° (71%), 27.7° (13%), 25.0° (17%), 25.2° (30%), 27.0° (16%), 27.3° (32%), 28.9° (13%), 30.1° (45%), 30.4° (13%), 32.7° (11%), 및 36.0° (16%).

어떠한 의심의 여지도 피하기 위해, 상기 나열된 피크는 각각 도 2, 도 3 에 나타난 X-선 분말 회절의 실험 결과를 기재한다. 상기 피크 리스트와 달리, 단지 특징적 피크의 선택이 각각의 본 발명의 결정형의 화합물의 완전하고 분명한 특성화를 위해 요구되는 것으로 여겨진다.

도 1 내지 도 3 의 X-선 회절 다이어그램에서, 반사각 2세타 (2θ) 는 수평축에서 플롯팅되고, 카운트는 수직축에서 플롯팅된다.

도 4 는 참조예 1 로부터 수득한 바와 같은 무정형 유리 염기 형태의 화합물의 중량측정 증기 수축 다이어그램을 나타낸다.

도 5 는 실시예 1 로부터 수득한 바와 같은 결정형 1 의 화합물의 중량측정 증기 수축 다이어그램을 나타낸다.

도 6 은 실시예 2 로부터 수득한 바와 같은 결정형 2 의 화합물의 중량측정 증기 수축 다이어그램을 나타낸다.

도 4 내지 도 6 의 중량측정 증기 수축 다이어그램에서, 상대 습도 (% RH) 는 수평축에서 플롯팅되고, 질량 변화 (% dm) 는 수직축에서 플롯팅된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0016] 1) 본 발명의 제 1 구현예는 하기를 특징으로 하는; 화합물 (S)-(2-(6-클로로-7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸피롤리딘-1-일)(5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄논의 결정형에 관한 것이다:
- [0017] a. 하기 반사각 2θ: 8.6° , 15.2° , 및 21.3° 에서 X-선 분말 회절 다이어그램의 피크의 존재; 또는
- [0018] b. 하기 반사각 2θ: 13.4° , 18.3° , 및 24.0° 에서 X-선 분말 회절 다이어그램의 피크의 존재.
- [0019] 구현예 1) 에 따른 결정형이 유리 염기 (즉, 염 형태가 아님) 의 결정형의 화합물을 포함하는 것으로 여겨진다. 나아가, 상기 결정형은 비배위 및/또는 배위 용매를 포함할 수 있다. 배위 용매는 여기서 결정형 용매화에 관한 용어로서 사용된다. 마찬가지로, 비배위 용매는 여기서 물리적부착 또는 물리적으로 갇힌 용매에 관한 용어로서 사용된다 (Polymorphism in the Pharmaceutical Industry (Ed. R. Hilfiker, VCH, 2006), Chapter 8: U.J. Griesser: The Importance of Solvates 에 따른 정의). 결정형 1 은 특히 반수화물이며, 즉 이는 약 0.5 당량의 배위수를 포함하고, 추가의 비배위 용매, 예컨대 이소프로판올, 에탄올 및/또는 물, 특히 물을 포함할 수 있다. 결정형 2 는 특히 배위수를 포함하지 않지만, 비배위 용매, 예컨대 이소프로판올, 에탄올 및/또는 물을 포함할 수 있다.
- [0020] 2) 또다른 구현예는 하기 반사각 2θ: 8.6° , 15.2° , 및 21.3° 에서 X-선 분말 회절 다이어그램의 피크의 존재를 특징으로 하는, 구현예 1) 에 따른 화합물의 결정형에 관한 것이다.
- [0021] 3) 또다른 구현예는 구현예 1) 에 따라 하기 반사각 2θ: 8.6° , 15.2° , 및 21.3° 에서 X-선 분말 회절 다이어그램의 피크의 존재를 특징으로 하는 화합물의 결정형; 또는 하기 반사각 2θ: 8.6° , 11.5° , 13.4° , 14.6° , 15.2° , 15.5° , 19.3° , 21.3° , 22.4° , 및 26.4° 에서 X-선 분말 회절 다이어그램의 피크의 존재를 특징으로 하는 구현예 2) 에 따른 상기 결정형에 관한 것이다.
- [0022] 4) 또다른 구현예는 구현예 1) 에 따라 하기 반사각 2θ: 8.6° , 15.2° , 및 21.3° 에서 X-선 분말 회절 다이어그램의 피크의 존재를 특징으로 하는 화합물의 결정형; 또는 도 2 에 나타난 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 본질적으로 나타내는 구현예 2) 또는 3) 에 따른 상기 결정형에 관한 것이다.
- [0023] 5) 또다른 구현예는 구현예 1) 에 따라 하기 반사각 2θ: 8.6° , 15.2° , 및 21.3° 에서 X-선 분말 회절 다이어그램의 피크의 존재를 특징으로 하는 화합물의 결정형; 또는 본원에 기재된 바와 같은 방법을 사용한 시차 주사 열량측정으로 측정된 바와 같이 약 50 내지 160°C 범위의 넓은 흡열 현상을 갖는 구현예 2) 내지 4) 중 어느 하나에 따른 상기 결정형에 관한 것이다.
- [0024] 6) 또다른 구현예에서, 본 발명은 구현예 1) 에 따라 하기 반사각 2θ: 8.6° , 15.2° , 및 21.3° 에서 X-선 분말 회절 다이어그램의 피크의 존재를 특징으로 하는 화합물의 결정형; 또는 구현예 2) 내지 5) 중 어느 하나에

따른 상기 결정형으로서, 상기 형태가 하기에 의해 수득가능한 것에 관한 것이다:

- [0025] a) 무정형 물질로서 2 g 의 화합물을 부피/부피비가 1/4 인 8 mL 의 에탄올/물 혼합물과 혼합하고;
- [0026] b) 약 0.05 g 결정형 1 의 화합물의 시드 결정 (예를 들어, 하기 실시예 1 의 절차를 사용해 수득가능함) 을 첨가하고;
- [0027] c) 실온에서 약 16 시간 동안 300 rpm 에서 웨이킹하고;
- [0028] d) 2 mL 에탄올/물 1/4 (v/v) 로 케이크를 여과 및 세정하고, 실온 및 약 10 mbar 의 감압에서 4 시간 동안 생성물을 건조시키고;
- [0029] e) 실온 및 약 60% 상대 습도에서 2 시간 동안 오픈으로 평형화시킴.
- [0030] 7) 또다른 구현에는 구현예 1) 에 따라 하기 반사각 2θ : 8.6° , 15.2° , 및 21.3° 에서 X-선 분말 회절 다이어그램의 피크의 존재를 특징으로 하는 화합물의 결정형; 또는 구현예 2) 내지 6) 중 어느 하나에 따른 상기 결정형으로서, 상기 결정형이 반수화물 (즉, 화합물의 당량 당 약 0.5 당량의 배위수를 함유하며; 이때 상기 약 0.5 당량의 배위수는 약 1.96% 의 물 함량을 갖는 결정형에 상응하는 것으로 여겨짐) 인 것에 관한 것이다.
- [0031] 8) 또다른 구현에는 하기 반사각 2θ : 13.4° , 18.3° , 및 24.0° 에서 X-선 분말 회절 다이어그램의 피크의 존재를 특징으로 하는, 구현예 1 에 따른 화합물의 결정형에 관한 것이다.
- [0032] 9) 또다른 구현에는 구현예 1) 에 따라 하기 반사각 2θ : 13.4° , 18.3° , 및 24.0° 에서 X-선 분말 회절 다이어그램의 피크의 존재를 특징으로 하는 화합물의 결정형; 또는 하기 반사각 2θ : 10.9° , 13.4° , 14.3° , 14.9° , 18.3° , 20.9° , 21.1° , 21.8° , 24.0° , 및 30.1° 에서 X-선 분말 회절 다이어그램의 피크의 존재를 특징으로 하는 구현예 8) 에 따른 상기 결정형에 관한 것이다.
- [0033] 10) 또다른 구현에는 구현예 1) 에 따라 하기 반사각 2θ : 13.4° , 18.3° , 및 24.0° 에서 X-선 분말 회절 다이어그램의 피크의 존재를 특징으로 하는 화합물의 결정형; 또는 도 3 에 나타낸 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 본질적으로 나타내는 구현예 8) 또는 9) 에 따른 상기 결정형에 관한 것이다.
- [0034] 11) 또다른 구현에는 구현예 1) 에 따라 하기 반사각 2θ : 13.4° , 18.3° , 및 24.0° 에서 X-선 분말 회절 다이어그램의 피크의 존재를 특징으로 하는 화합물의 결정형; 또는 본원에 기재된 바와 같은 방법을 사용한 시차 주사 열량측정으로 측정된 바와 같이 약 152°C 의 용융점을 갖는 구현예 8) 내지 10) 중 어느 하나에 따른 상기 결정형에 관한 것이다.
- [0035] 12) 또다른 구현예에서, 본 발명은 구현예 1) 에 따라 하기 반사각 2θ : 13.4° , 18.3° , 및 24.0° 에서 X-선 분말 회절 다이어그램의 피크의 존재를 특징으로 하는 화합물의 결정형; 또는 구현예 8) 내지 11) 중 어느 하나에 따른 상기 결정형으로서, 상기 형태가 하기에 의해 수득가능한 것에 관한 것이다:
- [0036] a) 0.05 mL 아세트니트릴 중에서 10 mg 의 결정형 1 의 화합물을 혼합하고;
- [0037] b) 밀폐된 4 mL 바이알에서 3 일 이하 동안 교반하고;
- [0038] c) 단리시키고; 감압 (2 mbar) 및 실온에서 2 시간 동안 건조시킴.
- [0039] 13) 또다른 구현에는 구현예 1) 에 따라 하기 반사각 2θ : 13.4° , 18.3° , 및 24.0° 에서 X-선 분말 회절 다이어그램의 피크의 존재를 특징으로 하는 화합물의 결정형; 또는 구현예 8) 내지 12) 중 어느 하나에 따른 상기 결정형으로서, 상기 결정형이 무수화물 (anhydrate) (즉, 배위수를 함유하지 않음) 인 것에 관한 것이다.
- [0040] 어떠한 의심의 여지도 피하기 위해, 상기 구현예 중 하나가 "하기 반사각 2θ 에서 X-선 분말 회절 다이어그램의 피크" 로 칭할때마다, 상기 X-선 분말 회절 다이어그램은 $\text{K}\alpha_2$ 스트리핑 없이 조합된 $\text{Cu K}\alpha_1$ 및 $\text{K}\alpha_2$ 방사선을 사용함으로써 수득되고; 본원에 제시된 바와 같이 2θ 값의 정확도가 $\pm 0.1\text{-}0.2^\circ$ 범위인 것으로 여겨져야 한다. 특히, 본 발명의 구현예 및 청구범위에서 피크에 대한 반사각 2세타 (2θ) 를 명시하는 경우, 제시된 2θ 값은 상기 값 $- 0.2^\circ$ 내지 상기 값 $+ 0.2^\circ$ ($2\theta \pm 0.2^\circ$); 바람직하게는 상기 값 $- 0.1^\circ$ 내지 상기 값 $+ 0.1^\circ$ ($2\theta \pm 0.1^\circ$) 의 간격으로 여겨져야 한다.
- [0041] 복수형이 화합물, 고체, 약학 조성물, 질환 등에 사용되는 경우, 이는 단일 화합물, 고체 등을 의미하는 것으로 의도된다.
- [0042] 용어 "거울상이성질체적으로 풍부한" 은 본 발명의 맥락상 특히 화합물의 90 중량% 이상, 바람직하게는 95 중량

% 이상, 가장 바람직하게는 99 중량% 이상이 하나의 화합물의 거울상이성질체 형태로 존재하는 것을 의미하는 것으로 여겨진다. 화합물이 거울상이성질체적으로 풍부한 절대 (S)-배치로 존재하는 것으로 여겨진다.

- [0043] 용어 "본질적으로 순수한" 은 본 발명의 맥락상 특히 화합물의 결정의 90 중량% 이상, 바람직하게는 95 중량% 이상, 가장 바람직하게는 99 중량% 이상이 본 발명에 따른 결정형, 특히 본 발명의 단일 결정형으로 존재하는 것을 의미하는 것으로 여겨진다.
- [0044] 예를 들어, X-선 분말 회절 다이어그램의 피크의 존재를 정의할때, 통상적 접근법은 S/N 비 (S = 신호, N = 노이즈) 의 관점에서 상기를 수행하는 것이다. 상기 정의에 따라, 피크가 X-선 분말 회절 다이어그램에서 존재해야 하는 것을 언급할때, X-선 분말 회절 다이어그램의 피크가 x (x 는 1 초과와 수치임) 초과, 통상적으로 2 초과, 특히 3 초과와 S/N 비 (S = 신호, N = 노이즈) 를 가짐으로써 정의되는 것으로 여겨진다.
- [0045] 결정형이 본질적으로 각각 도 2 또는 도 3 에 나타낸 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 것을 언급하는 맥락에서, 용어 "본질적으로" 는 상기 도에 나타낸 다이어그램의 적어도 주 피크, 즉 다이어그램에서의 가장 강렬한 피크와 비교시 10% 초과, 특히 20% 초과와 상대 강도를 갖는 것들이 존재해야 하는 것을 의미한다. 하지만, X-선 분말 회절의 당업자는 X-선 분말 회절 다이어그램의 상대 강도가 바람직한 배향 효과로 인해 강한 강도 가변성에 적용될 수 있는 것을 인지할 것이다.
- [0046] 온도에 관하여 사용되지 않는한, 수치 "X" 앞에 위치한 용어 "약" 은 본 출원에서 X 의 X - 10% 내지 X 의 X + 10% 로 연장되는 간격, 바람직하게는 X 의 X - 5% 내지 X 의 X + 5% 로 연장되는 간격으로 칭한다. 온도의 특정한 경우, 온도 "Y" 앞에 위치한 용어 "약" 은 본 출원에서 온도 Y - 10°C 내지 Y + 10°C 로 연장되는 간격, 바람직하게는 Y - 5°C 내지 Y + 5°C 로 연장되는 간격, 특히 Y - 3°C 내지 Y + 3°C 로 연장되는 간격으로 칭한다. 실온은 약 25°C 의 온도를 의미한다. 본 출원에서 용어 n 당량(들) 이 사용되는 경우 (n 은 수임), 본 출원의 범위 내에서 n 이 약 수 n 으로 칭하고, 바람직하게는 n 이 정확히 수 n 을 칭하는 것을 의미한다.
- [0047] 단어 "사이" 또는 "내지" 가 수 범위를 기재하는데 사용될때마다, 지시된 범위의 종료점이 명백히 범위 내에 포함되는 것으로 여겨져야 한다. 예를 들어, 온도 범위가 40°C 와 80°C 사이 (또는, 40°C 내지 80°C) 인 것으로 기재되는 경우, 이는 종료점 40°C 및 80°C 가 그 범위에 포함되는 것을 의미하거나; 또는 변수가 1 과 4 사이 (또는 1 내지 4) 의 정수인 것으로 정의되는 경우, 이는 변수가 정수 1, 2, 3, 또는 4 인 것을 의미한다.
- [0048] 표현 % w/w 는 간주되는 조성물의 전체 중량과 비교시의 중량백분율로 칭한다. 마찬가지로, 표현 v/v 는 간주되는 2 개의 성분의 부피비로 칭한다. 표현 "vol" 은 중량 (예를 들어, 반응물의 kg) 당 부피 (예를 들어, 용매의 L) 를 의미한다. 예를 들어, 7 vol 은 kg (반응물) 당 7 리터 (용매) 를 의미한다.
- [0049] 구현예 1) 내지 13) 중 어느 하나에 따른 화합물의 결정형, 특히 본질적으로 순수한 결정형은 약제로서, 예를 들어 장관내 또는 장관외 투여를 위한 약학 조성물 형태로 사용될 수 있다.
- [0050] 12) 따라서, 또다른 구현예는 약제로서 사용되는, 구현예 1) 내지 13) 중 어느 하나에 따른 화합물 (S)-(2-(6-클로로-7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸피롤리딘-1-일)(5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄논의 결정형에 관한 것이다.
- [0051] 구현예 1) 내지 13) 중 어느 하나에 따른 화합물의 결정형 고체, 특히 본질적으로 순수한 결정형 고체는 단일 성분으로서 또는 화합물의 기타 결정형 또는 무정형과의 혼합물로서 사용될 수 있다.
- [0052] 약학 조성물의 제조는 본 발명의 결정형을, 임의로 다른 치료적으로 유용한 물질과의 조합으로, 적합하고, 비독성이고, 불활성이며, 치료적으로 허용가능한 고체 또는 액체 담체 물질 및, 요구되는 경우 통상의 약학적 보조제와 함께 생약 투여 형태로 제공하는, 임의의 당업자에게 친숙할 수 있는 방식으로 수행될 수 있다 (예를 들어, Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition (2005), Part 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [published by Lippincott Williams & Wilkins] 참조).
- [0053] 14) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 1) 내지 13) 중 어느 하나에 따른 화합물 (S)-(2-(6-클로로-7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸피롤리딘-1-일)(5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄논의 결정형을 활성 성분으로서 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 물질을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0054] 구현예 14) 에 따른 상기 약학 조성물은 오렉신 시스템 관련 질환 또는 장애, 예컨대 특히 수면 장애, 불안 장애, 중독 장애, 인지 기능장애, 기분 장애, 또는 식욕 장애의 예방 또는 치료에 특히 유용하다.
- [0055] 15) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 14) 에 따른 약학 조성물로서, 상기 약학 조성물이 정제 형태인 것에 관한

것이다.

- [0056] 16) 본 발명의 추가 구현에는 구현예 14) 에 따른 약학 조성물로서, 상기 약학 조성물이 캡슐 형태인 것에 관한 것이다.
- [0057] 17) 본 발명의 추가 구현에는 약학 조성물의 제조에 사용되는, 구현예 1) 내지 13) 중 어느 하나에 따른 화합물 (S)-(2-(6-클로로-7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸피롤리딘-1-일)(5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메타논의 결정형 [특히, 구현예 2) 내지 7) 중 어느 하나에 따른 결정형] 으로서, 상기 약학 조성물이 활성 성분으로서 화합물 (S)-(2-(6-클로로-7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸피롤리딘-1-일)(5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메타논, 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 물질을 포함하는 것에 관한 것이다.
- [0058] 어떠한 의심의 여지도 피하기 위해, 구현예 17) 은 (약학제 제조의 순도 요건의 부합을 위해) 화합물의 최종 단 리 단계로서 사용되고/적합한 구현예 1) 내지 13) 중 어느 하나에 따른 결정형 [특히, 구현예 2) 내지 7) 중 어느 하나에 따른 결정형] 으로 칭하지만, 구현예 17) 에 따른 최종 약학 조성물은 상기 결정형을 함유할 수 있거나, 또는 함유하지 않을 수 있다 (예를 들어, 화합물의 원래의 결정형은 제조 과정 동안 추가로 변형되고/되거나 약학적으로 허용가능한 담체 물질(들) 중에 용해되기 때문에; 따라서 최종 약학 조성물에서 화합물은 비결정형, 또다른 결정형, 또는 용해형 등으로 존재할 수 있음).
- [0059] 18) 따라서, 본 발명의 추가 구현에는 활성 성분으로서 화합물 (S)-(2-(6-클로로-7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸피롤리딘-1-일)(5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메타논을 포함하는 약학 조성물로서, 상기 약학 조성물이 구현예 1) 내지 13) 중 어느 하나에 따른 화합물 (S)-(2-(6-클로로-7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸피롤리딘-1-일)(5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메타논의 결정형 [특히, 구현예 2) 내지 7) 중 어느 하나에 따른 결정형] 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 물질을 사용해 제조되는 것에 관한 것이다.
- [0060] 19) 본 발명의 추가 구현에는 구현예 18) 에 따른 약학 조성물로서, 상기 약학 조성물이 캡슐 형태인 것에 관한 것이다.
- [0061] 20) 본 발명의 추가 구현에는 구현예 18) 또는 19) 에 따른 약학 조성물로서, 상기 약학 조성물이 액체-기체 제형인 것에 관한 것이다 (참조를 위해, 예를 들어 C.W. Pouton, C.J.H. Porter, Advanced Drug Delivery Reviews 60 (2008) 625-637 (상기 개시물이 완전히 포함됨) 참조).
- [0062] 21) 본 발명의 추가 구현에는 구현예 18) 에 따른 약학 조성물로서, 상기 약학 조성물이 고체 무정형 분산물인 것에 관한 것이다.
- [0063] 22) 본 발명의 추가 구현에는 구현예 21) 에 따른 약학 조성물로서, 상기 약학 조성물이 정제 형태 또는 캡슐 형태인 것에 관한 것이다.
- [0064] 구현예 18) 내지 22) 에 따른 상기 약학 조성물은 오렉신 시스템 관련 질환 또는 장애, 예컨대 수면 장애, 불안 장애, 중독 장애, 인지 기능장애, 기분 장애, 또는 식욕 장애의 예방 또는 치료; 특히 (특히, 수면 장애 또는 불안 장애로서) 단기간 작용 개시가 요구되는 상기 질환 또는 장애의 예방 또는 치료에 특히 유용하다.
- [0065] 23) 본 발명의 추가 구현에는 오렉신 시스템 관련 질환 또는 장애, 특히 정신 건강 질환 또는 오렉신 기능장애 관련 장애의 예방 또는 치료에 사용되는, 구현예 1) 내지 13) 중 어느 하나에 따른 화합물 (S)-(2-(6-클로로-7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸피롤리딘-1-일)(5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메타논의 결정형에 관한 것이다.
- [0066] 24) 본 발명의 추가 구현에는 오렉신 시스템 관련 질환 또는 장애, 특히 정신 건강 질환 또는 오렉신 기능장애 관련 장애의 예방 또는 치료용 약제의 제조에 사용되는, 구현예 1) 내지 13) 중 어느 하나에 따른 화합물 (S)-(2-(6-클로로-7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸피롤리딘-1-일)(5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메타논의 결정형에 관한 것이다.
- [0067] 25) 본 발명의 추가 구현에는 오렉신 시스템 관련 질환 또는 장애, 특히 정신 건강 질환 또는 오렉신 기능장애 관련 장애의 예방 또는 치료를 위한, 구현예 14) 내지 16), 또는 18) 내지 22) 중 어느 하나에 따른 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0068] 26) 본 발명의 추가 구현에는 상기 오렉신 시스템 관련 질환 또는 장애가 수면 장애, 불안 장애, 중독 장애, 인

지 기능장애, 기분 장애, 및 식욕 장애 (특히, 수면 장애, 불안 장애, 및 중독 장애) 로 이루어진 군으로부터 선택되는 오렉신 기능장애 관련 장애 또는 정신 건강 질환인 구현예 23) 내지 25) 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0069] 25) 본 발명의 추가 구현예는 상기 오렉신 시스템 관련 질환 또는 장애가 수면이상, 사건수면, 일반 의학적 상태와 관련된 수면 장애 및 물질-유도된 수면 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는 수면 장애; 불안 장애; 및 중독 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는 오렉신 기능장애 관련 장애 또는 정신 건강 질환인 구현예 22) 내지 25) 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0070] 상기 오렉신의 기능장애와 관련된 장애는 인간 오렉신 수용체의 길항제가 요구되는 질환 또는 장애, 특히 오렉신의 기능장애와 관련된 정신 건강 장애이다. 상기 언급한 장애는 특히 수면 장애, 불안 장애, 중독 장애, 인지 기능장애, 기분 장애, 및 식욕 장애를 포함하는 것으로 정의될 수 있다. 하나의 하위구현예에서, 상기 언급한 장애는 특히 불안 장애, 중독 장애 및 기분 장애, 특히 불안 장애 및 중독 장애를 포함한다. 또다른 하위구현예에서, 상기 언급한 장애는 특히 수면 장애를 포함한다.

[0071] 또한, 오렉신의 기능장애와 관련된 추가적인 장애는, 단독으로 또는 또다른 의학적 상태와 동시-발병으로, 간질의 치료, 조절, 개선 또는 위험성 감소, 그리고 간질이 없는 것; 신경병증성 통증을 비롯한 통증의 치료 또는 조절; 파킨슨병의 치료 또는 조절; 급성 조증 및 양극성 장애를 포함하는 정신병의 치료 또는 조절; 뇌졸중, 특히 허혈성 또는 출혈성 뇌졸중의 치료 또는 조절; 구토제 반응, 즉 구역 및 구토의 차단; 및 불안의 치료 또는 조절로부터 선택된다.

[0072] 불안 장애는 범불안 장애에서와 같이 다소 확산성인 것에서부터, 공포 불안 (PHOB) 또는 외상후 스트레스 장애 (PTSD) 에서 직면하게 되는 바와 같이 국한성인 것에 이르기까지, 위협의 주요 대상 또는 특이성에 의해 구별될 수 있다. 불안 장애는 따라서 범불안 장애 (GAD), 강박 장애 (OCD), 급성 스트레스 장애, 외상후 스트레스 장애 (PTSD), 공황 발작을 포함하는 공포 불안 장애 (PAD), 공포 불안 (PHOB), 특정 공포증, 사회 공포증 (사회 불안 장애), 회피, 건강염려증을 포함한 신체형 장애, 분리 불안 장애, 일반적 의학적 병태로 인한 불안 장애, 및 물질 유도성 불안 장애를 포함하는 것으로 정의될 수 있다. 하위구현예에서, 국한성 위협 유도성 불안 장애의 특정 예는 공포 불안 또는 외상후 스트레스 장애이다. 불안 장애는 특히 외상후 스트레스 장애, 강박 장애, 공황 발작, 공포 불안 및 회피를 포함한다.

[0073] 중독 장애는 하나 이상의 보상 자극, 특히 하나의 보상 자극에 대한 중독으로서 정의될 수 있다. 상기와 같은 보상 자극은 자연적 또는 합성적 기원의 것일 수 있다. 상기와 같은 보상 자극의 예는 단독으로 또는 조합으로 소비될 수 있는, 물질/약물 {자연적 또는 합성적 기원; 예컨대 코카인, 암페타민, 아편제 [자연적 또는 (반-)합성적 기원, 예컨대 모르핀 또는 헤로인], 대마초, 에탄올, 메스칼린, 니코틴 등}; 또는 다른 보상 자극 {자연적 기원 (예컨대, 식품, 단것, 지방 또는 섹스 등), 또는 합성적 기원 [예컨대 도박, 또는 인터넷/IT (예컨대, 과도한 게임 또는 온라인 소셜 네트워크 사이트 또는 블로그에의 부적절한 참여) 등]} 일 수 있다. 하위구현예에서, 향정신성 물질 사용, 남용, 추구 및 복위와 관련된 중독 장애는 모든 유형의 심리적 또는 육체적 중독 및 이와 관련된 내성 및 의존성 요소로서 정의된다. 물질-관련 중독 장애에는 특히 물질 사용 장애, 예컨대 물질 의존, 물질 갈망 및 물질 남용; 물질-유도성 장애, 예컨대 물질 중독, 물질 금단, 및 물질-유도성 섬망 (delirium) 이 포함된다. 표현 "중독의 예방 또는 치료" (즉, 중독을 가진 것으로 진단되었거나, 또는 중독이 발전될 위험이 있는 환자의 예방적 또는 치료적 치료) 는 중독을 감소시키는 것, 특히 중독의 발병을 저감시키는 것, 이의 유지를 약화시키는 것, 금단을 용이하게 하는 것, 자제 (abstinence) 를 용이하게 하는 것 또는 중독의 복위의 발생을 약화, 감소 또는 예방하는 것 (특히, 중독의 발병을 저감시키는 것, 금단을 용이하게 하는 것, 또는 중독의 복위의 발생을 약화, 감소 또는 예방하는 것) 을 의미한다.

[0074] 기분 장애에는 주요 우울 삽화 (episode), 조증 삽화, 혼합된 삽화 및 경조증 삽화; 주요 우울 장애, 기분부전 장애를 포함하는 우울 장애; 양극성 I 장애, 양극성 II 장애 (경조증 삽화를 갖는 재발성 주요 우울 삽화) 를 포함하는 양극성 장애, 순환성 장애; 일반 의학적 상태에 의한 기분 장애 (우울증 특징, 주요 우울-유사 삽화, 조증 특징 및 혼합된 특징을 갖는 아형 포함), 물질-유도성 기분 장애 (우울증 특징, 조증 특징 및 혼합된 특징을 갖는 아형 포함) 를 포함하는 기분 장애가 포함된다. 상기와 같은 기분 장애는 특히 주요 우울 삽화, 주요 우울 장애, 일반 의학적 상태에 의한 기분 장애; 및 물질-유도성 기분 장애이다.

[0075] 식욕 장애는 식이 장애 및 드링크 (drinking) 장애를 포함한다. 식이 장애는 과도한 식품 섭취와 관련된 식이 장애 및 이와 관련된 합병증; 거식증; 강박성 식이 장애; 비만 (유전적 또는 환경적인 임의의 원인에 의한); 제 2 형 (인슐린 비의존성) 당뇨병 환자에서 관찰된 과식 및 비만을 포함하는 비만-관련 장애; 신경성 과식증을 포함하는 과식증; 약액질; 및 폭식 장애를 포함하는 것으로 정의될 수 있다. 특정한 식이 장애는 대사성 기

능장애; 통제되지 않는 식욕 조절; 강박성 비만; 과식증 또는 신경성 거식증을 포함한다. 하위구현예에서, 식이 장애는 특히 신경성 거식증, 과식증, 악액질, 폭식 장애 또는 강박성 비만을 포함하는 것으로 정의될 수 있다. 드링킹 장애에는 정신 장애에서의 다갈증 및 모든 기타 유형의 과도한 유체 섭취가 포함된다. 병리학적으로 변형된 식품 섭취는 교란된 식욕 (식품에 대한 선호 또는 혐오); 변화된 에너지 균형 (섭취 대 배출); 식품 품질에 대한 교란된 인식 (고지방 또는 고탄수화물, 높은 기호성 (palatability)); 교란된 식품 이용성 (비제한적인 식이 또는 결핍) 또는 교란된 수분 균형을 야기할 수 있다.

[0076] 인지 기능장애에는 정신의학적, 신경학적, 신경퇴행성, 심혈관계 및 면역 장애에서 일시적으로 또는 만성적으로 일어나는, 및 또한 정상적인, 건강한, 젊은 성인 또는 특히 노령화 집단에서, 일시적으로 또는 만성적으로 발생하는 주의, 학습 및 특히 기억 기능에 있어서의 결손이 포함된다. 인지 기능장애는 특히 감소된 기억 (특히, 서술적 또는 절차적) 을 증상으로 하는 질환 또는 장애 [특히 치매, 예컨대 전측두엽 치매, 또는 루이소체 (Lewy body) 치매, 또는 (특히) 알츠하이머병] 를 갖거나 또는 이를 발전시킬 위험이 있는 것으로 진단된 환자에서의 기억의 개선 또는 유지에 관한 것이다. 특히, 용어 "인지 기능장애의 예방 또는 치료" 는 특히 치매, 예컨대 전측두엽 치매 또는 루이소체 치매 또는 (특히) 알츠하이머병과 연관된 서술적 기억의 결손으로서 표현되는, 인지 기능장애의 임상적 징후를 갖는 환자에서의 기억의 개선 또는 유지에 관한 것이다. 나아가, 용어 "인지 기능장애의 예방 또는 치료" 는 또한 임의의 상기 언급된 환자 집단에서, 기억 강화를 개선하는 것에 관한 것이다.

[0077] 수면 장애는 수면이상, 사건수면, 일반 의학적 상태와 관련된 수면 장애 및 물질-유도성 수면 장애를 포함한다. 특히, 수면이상에는 내인성 수면 장애 (특히, 불면증, 호흡-관련 수면 장애, 주기성 사지 운동 장애 및 하지 불안 증후군), 외인성 수면 장애 및 주기-리듬 수면 장애가 포함된다. 수면이상에는 특히 불면증, 1차 불면증, 특발성 불면증, 우울증, 감정/기분 장애, 노화, 알츠하이머병 또는 인지 기능장애와 관련된 불면증; REM 수면 방해; 호흡-관련 수면 장애; 수면 무호흡; 주기성 사지 운동 장애 (야행성 간대성근경련 (nocturnal myoclonus)), 하지 불안 증후군, 주기 리듬 수면 장애; 교대 근무 수면 장애; 및 비행시차 증후군 (jet-lag syndrome) 이 포함된다. 사건수면에는 각성 장애 및 수면-기상 전이 장애가 포함되고; 특히 사건수면에는 악몽 장애, 야경증 (sleep terror) 장애 및 몽유병 장애가 포함된다. 일반 의학적 상태와 관련된 수면 장애는 특히 질환, 예컨대 정신 장애, 신경학적 장애, 신경병증성 통증, 및 심장 및 폐 질환과 관련된 수면 장애이다. 물질-유도성 수면 장애에는 특히 불면증 유형, 사건수면 유형 및 혼합된 유형의 아형이 포함되고, 특히 부작용으로서 REM 수면의 감소를 야기하는 약물에 의한 증상이 포함된다. 수면 장애에는 특히 모든 유형의 불면증, 수면-관련 근육긴장이상; 하지 불안 증후군; 수면 무호흡; 비행시차 증후군; 교대 근무 수면 장애, 지연성 또는 전진성 수면 주기 증후군, 또는 정신의학적 장애와 관련된 불면증이 포함된다. 또한, 수면 장애에는 추가로 노화와 관련된 수면 장애; 만성 불면증의 간헐적 치료; 상황적 일시적 불면증 (새로운 환경, 소음) 또는 스트레스로 인한 단기 불면증; 비탄; 통증 또는 아픔이 포함된다.

[0078] 본 발명의 맥락에서, 특정한 환경적 조건, 예컨대 스트레스 또는 공포 (여기서, 스트레스는 공포에 의해 야기된 스트레스를 포함하는, 사회적 기원 (예컨대, 사회적 스트레스) 또는 육체적 기원 (예컨대, 육체적 스트레스) 의 것일 수 있음) 가 상기 정의된 바와 같은 임의의 장애 또는 질환을 촉진하게 하거나 촉발시키는 경우, 본 화합물이 상기와 같이 환경적으로 조건화된 장애 또는 질환의 치료에 특히 유용할 수 있는 것으로 이해된다.

[0079] 본 발명은 또한 약학적 활성량의 구현예 1) 내지 13) 중 어느 하나에 따른 화합물 (S)-(2-(6-클로로-7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸피롤리딘-1-일)(5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메타논의 결정형, 또는 구현예 14) 내지 16, 또는 18) 내지 20) 중 어느 하나에 따른 약학 조성물을 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 본원에 언급된 질환 또는 장애의 예방 또는 치료 방법에 관한 것이다.

[0080] 본 발명은 또한 거울상이성질체적으로 풍부한 형태의 화합물의 제조 방법, 및 구현예 1) 내지 13) 중 어느 하나에 따른 화합물 (S)-(2-(6-클로로-7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸피롤리딘-1-일)(5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메타논의 결정형의 제조 및 특성화 방법에 관한 것이다. 상기 방법이 구현예 6) 및 12), 뿐만 아니라 하기 실험부의 절차에 기재되어 있다.

[0081] 실험 절차:

[0082] 축약어 (상기 또는 하기에서 사용되는 바와 같음):

[0083] Ac 아세틸 (예컨대, OAc = 아세테이트, AcOH = 아세트산)

[0084] AcOH 아세트산

- [0085] anh. 무수
- [0086] aq. 수성
- [0087] atm 분위기
- [0088] tBME tert-부틸메틸에테르
- [0089] Boc tert-부톡시카르보닐
- [0090] Boc₂O 디-tert-부틸 디카르보네이트
- [0091] BSA 소 혈청 알부민
- [0092] Bu 부틸, 예컨대 tBu = tert-부틸 = 3 차 부틸
- [0093] CC 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피
- [0094] CHO 중국 햄스터 난소
- [0095] conc. 진한
- [0096] DCE 1,2-디클로로에탄
- [0097] DCM 디클로로메탄
- [0098] DEA 디에틸아민
- [0099] DIPEA 디이소프로필에틸아민
- [0100] DMF N,N-디메틸포름아미드
- [0101] DMSO 디메틸 술폭시드
- [0102] EDC
- [0103] ELSD 증발성 광-산란 검출
- [0104] eq 당량(들)
- [0105] ES 전자 분무
- [0106] Et 에틸
- [0107] Et₂O 디에틸 에테르
- [0108] EtOAc 에틸 아세테이트
- [0109] EtOH 에탄올
- [0110] Ex. 실시예
- [0111] FC 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피
- [0112] FCS 소 태아 혈청
- [0113] Fig 도
- [0114] FLIPR 형광 영상판 판독기
- [0115] h 시간(들)
- [0116] HATU 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트
- [0117] HBSS Hank 평형 염류액
- [0118] HBTU N,N,N',N'-테트라메틸-0-(1H-벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트
- [0119] HEPES 4-(2-히드록시에틸)-피페라진-1-에탄술폰산

- [0120] $^1\text{H-NMR}$ 양성자의 핵 자기 공명
- [0121] HPLC 고성능 액체 크로마토그래피
- [0122] LC-MS 액체 크로마토그래피 - 질량 분광법
- [0123] Lit. 문헌
- [0124] M 정확한 질량 (LC-MS 에서 사용되는 바와 같음)
- [0125] Me 메틸
- [0126] MeCN 아세토니트릴
- [0127] MeOH 메탄올
- [0128] MeI 메틸 요오다이드
- [0129] MHz 메가헤르츠
- [0130] μl 마이크로리터
- [0131] min 분(들)
- [0132] MS 질량 분광법
- [0133] N 노르말농도
- [0134] $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 팔라듐 디아세테이트
- [0135] $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)
- [0136] PL-HCO₃ 폴리머 지지된 수소 카르보네이트
- [0137] Ph 페닐
- [0138] PPh_3 트리페닐포스핀
- [0139] prep. 분취
- [0140] RH 상대 습도
- [0141] RT 실온
- [0142] sat. 포화
- [0143] TBTU O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트
- [0144] TEA 트리에틸아민
- [0145] TFA 트리플루오로아세트산
- [0146] Tf 트리플루오로메탄술포닐
- [0147] THF 테트라히드로푸란
- [0148] t_R 체류 시간
- [0149] UV 자외선
- [0150] **I-화학**

[0151] 모든 온도는 $^{\circ}\text{C}$ 로 언급된다. 시판용 출발 물질을 추가 정제 없이 입수한 것으로 사용하였다. 화합물을 실리카 겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피 (FC) 또는 분취 HPLC 로 정제한다. 본 발명에 기재된 화합물을 LC-MS (체류 시간 t_R 은 분으로 제시되고; 질량 스펙트럼으로부터 수득한 분자 중량은 하기 나열된 조건을 사용해 g/mol 로 제시됨) 로 특성화한다. 질량이 검출가능하지 않은 경우, 화합물을 또한 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz:

Bruker; 화학 이동은 사용되는 용매에 대해 ppm 으로 제시됨; 다중도: s = 단일선, d = 이중선, t = 삼중선; p = 오중선, hex = 육중선, hept = 칠중선, m = 다중선, br = 브로드, 커플링 상수는 Hz 로 제시됨) 로 특성화한다.

[0152] 화합물의 정제를 위한 분취 HPLC (조건 C)

[0153] 컬럼: Waters XBridge (10 μm, 75 x 30 mm). 조건: MeCN [용리액 A]; 물 + 0.5% NH₄OH (25% aq.) [용리액 B]; 구배: 6.5 min 에 걸쳐 90% B → 5% B. (유속: 75 ml/min.). 검출: UV + ELS.

[0154] 화합물의 정제를 위한 분취 HPLC (조건 D)

[0155] 컬럼: Waters Atlantis T3 OBD (10 μm, 75 x 30 mm). 조건: MeCN [용리액 A]; 물 + 0.5% HCOOH [용리액 B]; 구배: 6.4 min 에 걸쳐 90% B → 5% B. (유속: 75 ml/min.). 검출: UV + ELS.

[0156] 산성 조건 하의 LC-MS

[0157] 기기: Agilent 1100 시리즈 (질량 분광 검출 포함) (MS : Finnigan single quadrupole). 컬럼: Agilent Zorbax SB-Aq, (3.5 μm, 4.6 x 50mm). 조건: MeCN [용리액 A]; 물 + 0.04% TFA [용리액 B]. 구배: 1.5 min 에 걸쳐 95% B → 5% B. (유속: 4.5 ml/min.). 검출: UV + MS.

[0158] X-선 분말 회절 분석 (XRPD)

[0159] X-선 분말 회절 패턴을 반사 모드 (결합된 2 세타/세타) 에서 CuK_α-방사선으로 작업되는 Lynxeye 검출기가 구비된 Bruker D8 Advance X-선 회절계에서 수행하였다. 전형적으로, X-선 튜브를 40 kV/40 mA 에서 시행하였다. 0.02° (2θ) 의 단계 크기 및 2θ 에서 3 - 50° 의 주사 범위에 대하여 76.8 sec 의 단계 시간을 적용하였다. 발산 슬릿을 고정된 0.3 에서 시작하였다. 분말을 0.5 mm 의 깊이를 갖는 구소 단일 결정 샘플 홀더 내에서 약간 압착하고, 샘플을 측정 동안 그 자체의 평면으로 회전시켰다. K_{α2} 스트리핑 없이 조합된 Cu K_{α1} 및 K_{α2} 방사선을 사용함으로 회절 데이터가 보고된다. 본원에 제시된 바와 같이 2θ 값의 정확도는 일반적으로 종래적으로 기록되는 X-선 분말 회절 패턴에 관한 경우와 같이 +/- 0.1-0.2° 범위이다.

[0160] 중량측정 증기 수착 (GVS) 분석

[0161] 25°C 에서 단계화 모드로 작업되는 다샘플 기기 SPS-100n (Projekt Messtechnik, Ulm, Germany) 에서 화합물 결정형 1 및 결정형 2, 및 화합물 무정형 유리 염기에 대해 동시에 측정을 수행하였다. 샘플을 미리 정해진 습도 프로그램 (40-0-95-0-95-40% RH, 단계 5% ΔRH, 및 최대 평형 시간 단계 당 24 시간) 의 개시를 적용하기 전에 40% RH 로 평형되도록 하였다. 각 샘플 약 20 내지 30 mg 을 사용하였다. 흡습성 분류를 European Pharmacopeia Technical Guide (1999, page 86) 에 따라 수행한다 (예를 들어, 약간 흡습성: 질량의 증가가 2% 미만에서 0.2% 질량/질량 이상임; 흡습성: 질량의 증가가 15% 미만에서 2% 질량/질량 이상임). 제 1 흡착 스캔에서 40% 상대 습도와 80% 상대 습도 간의 질량 변화가 간주된다.

[0162] 시차 주사 열량측정 (DSC)

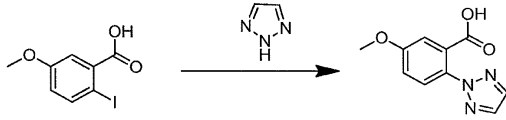
[0163] DSC 데이터를 34 포지션 오토-샘플러가 구비된 Mettler Toledo STAR System (DSC822e 모듈, 세라믹 센서로 측정, 및 STAR 소프트웨어 버전 9.20) 에서 수행하였다. 보증된 인듐을 사용해 에너지 및 온도에 대해서 기기를 칼리브레이션하였다. 전형적으로, 자동 피어싱된 알루미늄 팬에서 각 샘플 1-5 mg 을 달리 언급되지 않는한 10°C min⁻¹ 로 -20°C 에서 280°C 로 가열하였다. 20 ml min⁻¹ 로의 질소 퍼지를 샘플에 대하여 유지하였다. 피크 온도가 용융점에 대해서 기록된다.

[0164] 열중량측정 분석 (TGA)

[0165] TGA 데이터를 34 포지션 오토-샘플러가 구비된 Mettler Toledo STAR System (TGA851e 모듈 및 STAR 소프트웨어 버전 9.20) 에서 수행하였다. 전형적으로, 자동 피어싱된 알루미늄 팬에서 샘플 약 5 mg 을 달리 언급되지 않는한 10°C min⁻¹ 로 30°C 에서 250°C 로 가열하였다. 10 ml min⁻¹ 로의 질소 퍼지를 샘플에 대하여 유지하였다.

[0166] 참조예 1

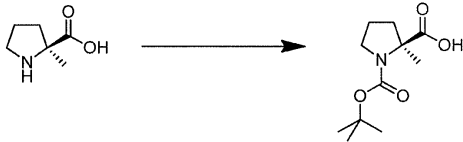
[0167] 1) 5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산의 합성



[0168]

[0169] 2-요오도-5-메톡시 벤조산 (15.0 g; 53.9 mmol) 을 무수 DMF (45 ml) 중에 용해시킨 후, 1H-1,2,3-트리아졸 (7.452 g; 108 mmol) 및 탄산세슘 (35.155 g; 108 mmol) 을 첨가한다. 탄산세슘을 첨가함으로써, 반응 혼합물의 온도를 40°C 로 증가시키고, 반응 혼합물로부터 가스가 발생한다. 구리(I)요오다이드 (514 mg; 2.7 mmol) 를 첨가한다. 상기는 강한 발열 반응을 촉발시키고, 반응 혼합물의 온도는 수 초 내에 70°C 에 도달한다. 교반을 30 분 동안 지속한다. 이후, DMF 를 감압 하에 증발시킨 후, 물 (170 ml) 및 EtOAc (90 ml) 를 첨가한다. 혼합물을 격렬히 교반하고, 시트르산 1 수화물을 첨가함으로써 pH 를 3-4 로 조정한다. 침전물을 여과해내고, 물 및 EtOAc 로 세정하고, 제거한다. 여과물을 분리 깔때기에 붓고, 상을 분리시킨다. 수상을 EtOAc 로 다시 추출한다. 수합한 유기층을 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 용매를 증발시켜 7.1 g 의 5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산을 94% 순도의 백색 분말로서 수득한다 (6% 불순물은 구조이성질체적으로 N1-연결된 트리아졸로-유도체임); t_R [min] = 0.60; [M+H]⁺ = 220.21

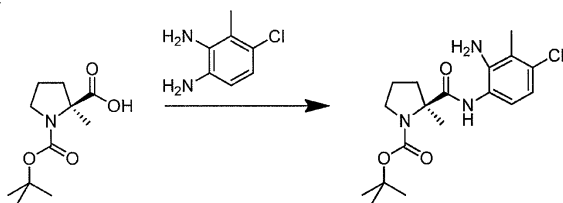
[0170] 2) (S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-2-메틸피롤리딘-2-카르복실산의 합성



[0171]

[0172] 2-메틸-L-프롤린 히드로클로라이드 (99.7 g; 602 mmol) 를 MeCN 및 물의 1/1-혼합물 (800 ml) 중에 용해시키고, 트리에틸아민 (254 ml; 1810 mmol) 을 첨가한다. 반응 혼합물의 온도가 약간 상승한다. 반응 혼합물을 10°C 내지 15°C 로 냉각한 후, MeCN (200 ml) 중의 Boc₂O (145 g; 662 mmol) 의 용액을 10 분에 걸쳐 조심히 첨가한다. 실온에서의 교반을 2 시간 동안 지속한다. MeCN 을 감압 하에 증발시키고, NaOH 수용액 (2 M; 250 ml) 을 반응 혼합물의 잔류 수성 부분에 첨가한다. 수층을 Et₂O (2 x 300 ml) 로 세정한 후, 0°C 로 냉각한 다음, 수성 HCl (25%) 을 서서히 및 조심히 첨가하여 pH 를 2 로 조정한다. 상기 절차 동안, 현탁물이 형성된다. 침전물을 여과해내고, HV 로 건조시켜 110.9 g 의 표제 화합물을 베이지색 분말로서 수득한다; t_R [min] = 0.68; [M+H]⁺ = 230.14

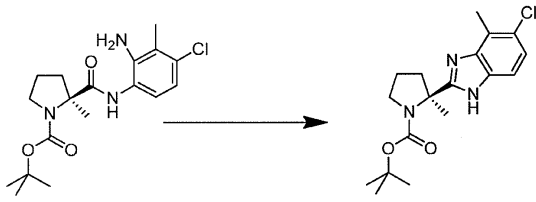
[0173] 3) (S)-tert-부틸 2-((2-아미노-4-클로로-3-메틸페닐)카르바모일)-2-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트의 합성



[0174]

[0175] (S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-2-메틸피롤리딘-2-카르복실산 (60 g; 262 mmol) 및 HATU (100 g; 264 mmol) 를 DCM (600 ml) 중에 현탁시킨 후, DIPEA (84.6 g; 654 mmol) 및 6-클로로-2,3-디아미노톨루엔 (41 g; 262 mmol) 을 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 14 시간 동안 교반한 후, 감압 하에 농축시키고, 잔류물에 물을 첨가한 후, 생성물을 EtOAc (3x) 로 추출한다. 수합한 유기층을 염수로 세정하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 증발시켜 185 g 의 표제 화합물을 다크 브라운시 오일로서 수득하는데, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용한다; t_R [min] = 0.89; [M+H]⁺ = 368.01

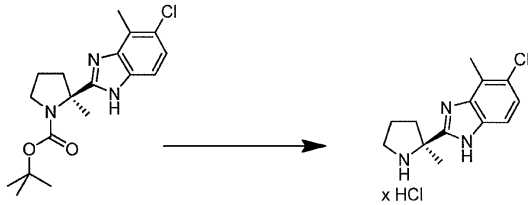
[0176] 4) (S)-tert-부틸 2-(5-클로로-4-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트의 합성



[0177]

[0178] (S)-tert-부틸 2-((2-아미노-4-클로로-3-메틸페닐)카르바모일)-2-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트 (185 g; 427 mmol) 를 AcOH (100%; 611 ml) 중에 용해시키고, 100°C 로 가열하고, 교반을 90 분 동안 지속하였다. AcOH 를 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 DCM 중에 용해시킨 후, 중탄산나트륨 포화 용액을 조심히 첨가한다. 상 을 분리시키고, 수성상을 DCM 으로 한번 더 추출하고, 수합한 수성상을 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 증발시켜 142.92 g 의 표제 화합물을 다크 브라운 오일로서 수득하는데, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용한다; t_R [min] = 0.69; [M+H]⁺ = 350.04

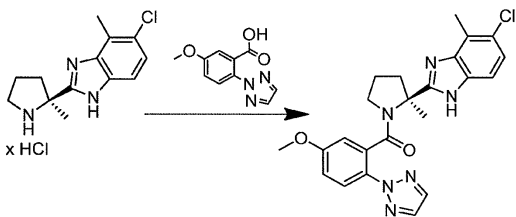
[0179] 5) (S)-5-클로로-4-메틸-2-(2-메틸피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸 히드로클로라이드의 합성



[0180]

[0181] (S)-tert-부틸 2-(5-클로로-4-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트 (355.53 g; 1.02 mol) 를 디옥산 (750 ml) 중에 용해시킨 후, 디옥산 중의 HCl 용액 (4 M; 750 ml; 3.05 mol) 을 조심히 첨가한다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 교반한 후, Et₂O (800 ml) 를 첨가하는데, 이는 생성물의 침전을 촉 발시킨다. 고체를 여과해내고, 고진공에서 건조시켜 298.84 g 의 표제 화합물을 레디시 분말로서 수득한다; t_R [min] = 0.59; [M+H]⁺ = 250.23

[0182] 6) [(S)-2-(5-클로로-4-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-메틸-피롤리딘-1-일]-(5-메톡시-2-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-메탄의 합성



[0183]

[0184] (S)-5-클로로-4-메틸-2-(2-메틸피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸 히드로클로라이드 (62.8 g; 121 mmol) 를 DCM (750 ml) 중에 용해시킨 후, 5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 (62.8 g; 121 mmol) 및 DIPEA (103 ml; 603 mmol) 를 첨가한다. 교반을 10 분 동안 지속한 후, HATU (47 g; 124 mmol) 를 첨가한다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 실온에서 교반한다. 용매를 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 EtOAc (1000 ml) 중에 용해시키고, 물 (3 x 750 ml) 로 세정한다. 유기상을 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 증발시킨다. 잔류물을 EtOAc/헥산 = 2/1 을 사용하는 CC 로 정제하여 36.68 g 의 표제 화합물을 무정형 백색 분말로서 수득한다. t_R [min] = 0.73; [M+H]⁺ = 450.96

[0185] 표 1: 무정형의, 유리 염기로서 화합물에 대한 특성화 데이터

| 기법 | 데이터 요약 | 리마크 |
|-------|--|--------|
| XRPD | 무정형 | 도 1 참조 |
| 원소 분석 | 일치. | |
| 흡습성 | 약간 흡습성 (질량 변화 약 0.7%), 히스테리시스 및 수축성 2.7% 이하 수분 질량/질량. 수축 거동 제 1 과 제 2 사이클의 변동성 | 도 4 참조 |

[0186]

[0187] **II. 화합물의 결정형의 제조**

[0188] **실시예 1: 결정형 1 의 화합물의 제조 및 특성화**

[0189] **a) 결정형 1 의 화합물의 시딩 물질의 제조**

[0190] 무정형 물질로서 0.2 g 의 화합물을 7 mL 바이알에서 2 mL 의 MeOH 중에 용해시켰다. 샘플을 주위에서 개방시켜 두었고, 주말에 걸쳐 증발시켰다. 일부 몇몇의 결정을 갖는 무정형 덩어리를 교차극 하에서 관찰되는 바와 같이 수득하였다. 0.05 mL MeOH 를 첨가하고, 바이알을 밀봉하고, 샘플을 1 시간 동안 초음파처리하고, 40°C 로 가열한다. 상기 절차를 3 내지 4 회 반복하는 것은 추가의 결정화를 유도하고, 약 15 분 후에 샘플을 25°C 에서 1 시간 동안 추가 셰이킹하였다. 그 후에, 고체를 단리하고, 감압에서 (2 mbar, 실온) 4 시간 동안 건조시키고, 실온 및 58% 상대 습도에서 2 시간 동안 오픈으로 평형화시켰다. 결정형 1 의 화합물인 황백색 분말을 수득하였다. 시딩에 사용하기에 충분한 물질의 수득을 위해 상기 절차를 수 회 반복할 필요가 있다.

[0191] 대안적으로, 부피/부피비 1/4 인 0.4 mL 의 에탄올/물 혼합물을 무정형 물질로서 0.1 g 의 화합물에 첨가할 수 있다. 상기 혼합물을 3 일 이하 동안 밀폐하여 정치시킨다. 상기 기재된 바와 같은 단리, 건조 및 평형은 결정형 1 의 화합물을 유도한다.

[0192] **b) 결정형 1 의 화합물의 제조**

[0193] 2 g 의 화합물을 부피/부피비 1/4 인 8 mL 의 에탄올/물 혼합물 및 상기 기재된 바와 같은 절차로 수득한 약 0.05 g 의 시드와 혼합한다. 샘플을 밤새 실온에서 셰이킹하고, 고체를 단리하고, 감압에서 (2 mbar, 실온) 4 시간 동안 건조시키고, 실온 및 58% 상대 습도에서 2 시간 동안 오픈으로 평형시켰다. 결정형 1 의 화합물인 황백색 분말을 수득하였다.

[0194] 표 2: 결정형 1 의 화합물에 대한 특성화 데이터

| 기법 | 데이터 요약 | 리마크 |
|--------------------|-----------------------------|--------|
| XRPD | 결정형 | 도 2 참조 |
| ¹ H-NMR | 일치 | |
| DSC | 약 50 내지 160°C 범위에서 넓은 흡열 현상 | |
| TGA | 30 내지 170°C 범위에서 2.0% 질량 손실 | |
| 흡습성 | 비흡습성 (질량 변화 0.1% 미만) | 도 5 참조 |

[0195]

[0196] **실시예 2: 결정형 2 의 화합물의 제조 및 특성화**

[0197] 0.05 mL 의 아세토니트릴 및 0.01 g 의 결정형 1 의 화합물을 4 mL 유리에서 자석 교반기로 실온에서 3 일 이하 동안 혼합한다. 고체를 단리시키고, 감압 하에 건조시키는데 (2 mbar 에서 30 분), 고체는 결정형 2 의 화합물이다.

[0198] 대안적으로, 0.1 mL 의 메틸-이소부틸케톤 및 0.015 g 의 결정형 1 의 화합물을 4 mL 유리에서 자석 교반기로 실온에서 3 일 이하 동안 혼합한다. 고체를 단리시키고, 감압 하에 건조시키는데 (2 mbar 에서 2 시간), 고체는 결정형 2 의 화합물이다.

[0199] 표 3: 결정형 2 의 화합물에 대한 특성화 데이터

| 기법 | 데이터 요약 | 리마크 |
|--------------------|---|--------|
| XRPD | 결정형 | 도 3 참조 |
| ¹ H-NMR | 일치 | |
| DSC | 약 152°C 에서 용융점을 갖는 용융 흡열 | |
| 흡습성 | 약간 흡습성 (질량 변화 약 0.7%) 히스테리시스 및 수축성 1.1% 이하 수분 질량/질량. | 도 6 참조 |

[0200]

[0201] **III. 생물학적 검정**

[0202] 화합물의 생물학적 활성의 추가 특성을 위해 오렉신 수용체 둘 모두에 대한 길항 작용을 하기 절차를 이용하여 측정하였다:

[0203] 시험관 내 검정: 세포내 칼슘 측정:

[0204] 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% 열적 불활성화 소 태아 혈청 (FCS) 을 함유한 배양 배지 (*L*-글루타민을 포함하는 Ham F-12) 에서 성장시킨다. 상기 세포를 384-웰 검정색 투명 바닥 멸균 플레이트 (Greiner) 내에 20'000 세포/웰로 시딩한다. 상기 시딩된 플레이트를 5% CO₂ 에서, 37°C 에서 밤새 인큐베이션한다.

[0205] 작용제로서의 인간 오렉신-A 를 3 nM 의 최종 농도로 검정에서 사용하기 위하여, 0.1% 소 혈청 알부민 (BSA), NaHCO₃: 0.375g/L 및 20 mM HEPES 를 함유한 HBSS 중에 희석시킨, MeOH:물 (1:1) 중의 1 mM 스톡 용액으로서 제조한다.

[0206] 길항제를 DMSO 중의 10 mM 스톡 용액으로서 제조한 후, DMSO 를 사용하여 384-웰 플레이트 내에서 희석하고, 이어서 상기 희석액을 0.1% 소 혈청 알부민 (BSA), NaHCO₃: 0.375 g/L 및 20 mM HEPES 를 함유한 HBSS 로 옮긴다.

검정 당일, 50 µL 의 염색 완충액 (1% FCS, 20 mM HEPES, NaHCO₃: 0.375 g/L, 5 mM 프로베네시드 (Sigma) 및 3 µM 의 형광 칼슘 표시제 fluo-4 AM (10% 플루로닉 (pluronic) 을 함유한, DMSO 중의 1 mM 스톡 용액) 을 함유한 HBSS) 을 각각의 웰에 첨가한다. 상기 384-웰 세포 플레이트를 5% CO₂ 에서, 37°C 에서 50 분 동안 인큐베이션하고, 이어서 측정 전에 실온에서 30 분 동안 평형화시킨다.

[0207] 형광 영상판 판독기 (FLIPR Tetra, Molecular Devices) 내에서, 길항제를 플레이트에 10 µL/웰의 부피로 첨가하고, 120 분 동안 인큐베이션하고, 최종적으로 10 µL/웰의 작용제를 첨가한다. 각각의 웰에 대하여 1 초 간격으로 형광을 측정하고, 각각의 형광 피크의 높이를 길항제 대신 비히클을 갖는 대략 IC₇₀ (예를 들어, 5 nM) 의 오렉신-A 에 의해 유도된 형광 피크의 높이와 비교한다. IC₅₀ 값 (작용 반응의 50% 를 억제하는데 요구되는 화합물의 농도) 을 측정하고, 이를 플레이트 상 (on-plate) 의 참조 화합물의 수득된 IC₅₀ 값을 사용하여 정규화할 수 있다. 피펫팅 (pipetting) 속도 및 세포 분열 체계를 조절하여 최적화된 조건을 얻었다. 상기 계산된 IC₅₀ 값은 일일 세포 검정 성능에 따라 변동될 수 있다. 이러한 유형의 변동은 당업자에게 공지되어 있다. 수 개의 측정으로부터의 평균 IC₅₀ 값은 평균 값으로 제시된다.

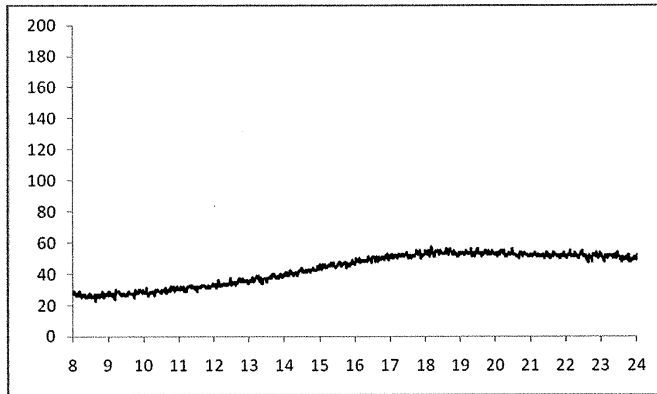
[0208] 화합물은 오렉신-1 수용체에서 IC₅₀ 값 2 nM 로 측정되었다.

[0209] 화합물은 오렉신-2 수용체에서 IC₅₀ 값 3 nM 로 측정되었다.

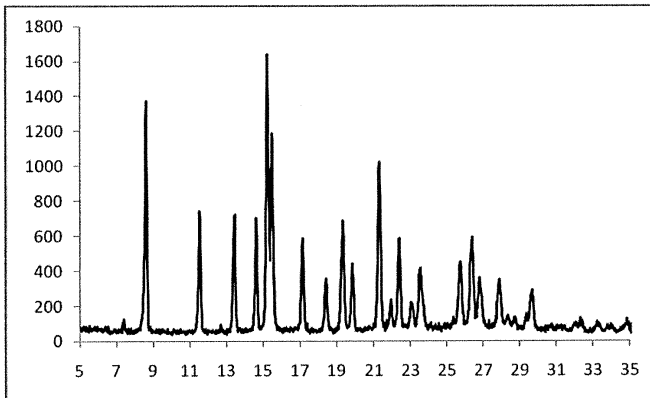
- [0210] 경구 투여 후의 뇌 및 전신 농도의 측정:
- [0211] 뇌 침투의 평가를 위해, 화합물의 농도를 수컷 위스타 래트에 경구 투여시킨후 (예, 100 mg/kg) 혈장 ([P]), 및 뇌 ([B]) (3 시간 샘플링 (또는 상이한 시점에서)) 에서 측정한다. 화합물을, 예를 들어 100% PEG 400 으로 제형화시킨다. 샘플을 동일한 동물에서 동일한 시점에서 (+/- 5 min) 수합한다. 혈액을 대정맥 절면으로부터 항응고제로서 EDTA 를 사용해 컨테이너 내에서 샘플링하고 원심분리하여 혈장을 수득한다. 뇌를 10 mL NaCl 0.9% 의 심장 관류 후에 샘플링하고 1 부피의 냉 포스페이트 완충액 (pH 7.4) 내에서 균질화한다. 모든 샘플을 MeOH 로 추출하고, LC-MS/MS 로 분석한다. 농도를 칼리브레이션 커브의 도움으로 측정한다.
- [0212] 화합물에 관해 수득한 결과:
- [0213] (경구 투여 (100 mg/kg) 후 3 시간, n = 3): [P] = 1280 ng/ml; [B] = 1808 ng/g.
- [0214] 진정제 효과: 위스타 래트의 생체내 전과원격측정으로 기록된 각성도의 EEG, EMG 및 거동 지수.
- [0215] 전자뇌파검사 (EEG) 및 근전도검사 (EMG) 신호를 두 차동쌍의 리드(lead) 를 갖는 TL11M2-F20-EET 소형 전과원격측정 임플란트 (Data Science Int.) 를 사용해 원격측정으로 측정하였다.
- [0216] 수술 이식을 경부 근육의 한쪽 측면에 삽입되는 한 쌍의 EMG 리드 및 하나의 차동쌍의 EEG 전극의 두개골 배치를 위해 Ketamin/Xylazin 으로 일반 마취 하에 수행하였다. 수술 후에, 래트를 체온조절 챔버에서 회복시키고, 2 일 동안 1 일 2 회 피하로 부프레노르핀으로 진통 치료를 받게 하였다. 이후, 이들을 개별적으로 사육하고, 최소 2 주 동안 회복시켰다. 이후에, 지속적인 EEG/EMG 기록을 개시하기 전에 적응하도록 (집우리에 있던) 래트를 환기되는 소리-약화 박스에 12 시간 명/12 시간 암 사이클로 두었다. 상기 연구에 사용할 원격측정 기법은 그 친숙한 집우리 환경에 놓인 래트의 정확하고 무스트레스의 생체신호의 획득을 가능하게 한다 (이때, 어떠한 기록 리드도 그 움직임에 제한하지 않음). 분석된 변수는 각성 및 수면, 집우리에서의 자발적 활성 및 체온의 4 개의 상이한 단계를 포함하였다. 수면 및 각성 단계를 10 초의 인접 기간에 전기 생체신호를 직접 프로세싱하는 설치류 스코어링 소프트웨어 (Somnologica Science) 를 사용해 평가하였다. 스코어링은 EEG 에서는 주파수 추정 및 EMG 에서는 진폭 차이 및 보행 활성을 기준으로 한다. 이들 측정치를 사용해, 소프트웨어는 각 기간 내의 모든 성분이 활성 각성 (AW), 조용한 각성 (QW), 비-REM-수면 (NREM) 또는 REM-수면 (REM) 을 최적으로 나타내는 확률을 측정한다. AW, QW, NREM- 및 REM-수면으로 보낸 총 시간의 백분율을 12 시간 명 또는 암 기간 당 산출하였다. 제 1 의 상당한 NREM- 및 REM-수면 에피소드의 개시 잠복기 및 이들 에피소드의 빈도 및 기간을 또한 산출하였다. AW, QW, NREM- 및 REM-수면, 집우리 활성, 및 체온을 적어도 하나의 전체 생물학적 주기 사이클 (12 시간 암, 12 시간 명) 에 대한 기저로 측정한 후, 시험 화합물을 투여하였다. 기저 측정이 동물이 안정하다는 것을 나타내는 경우, 시험 화합물 또는 비히클을 기저 12 시간 명 기간의 종료시에, 오렉신 및 래트의 활성의 야간 상승 직전에 경구 섭식으로 저녁에 제공하였다. 이어서, 모든 변수를 오렉신 수용체 길항제의 투여 후 12 시간 동안 기록하였다.
- [0217] 화합물을 상기 검정으로 시험하였다 (경구 투여량: 30 mg/kg po; 6 시간에 걸쳐 분석되는 효과): 결과는 하기임: 비히클 대조군과 비교시; 활성 각성에 대해서는 -24%, 집우리 활성에 대해서는 -31%, NREM 수면에 대해서는 +27%, REM 수면에 대해서는 +53%.

도면

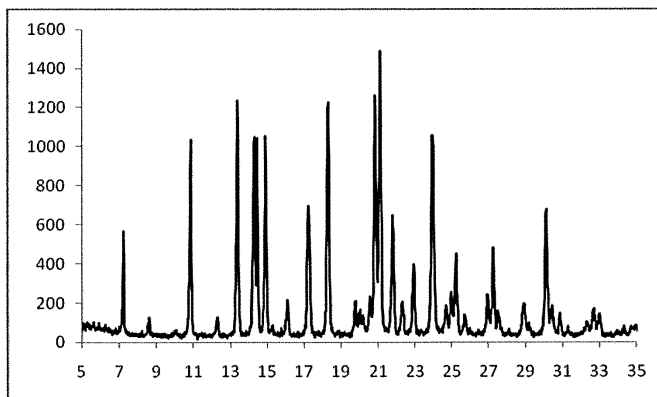
도면1



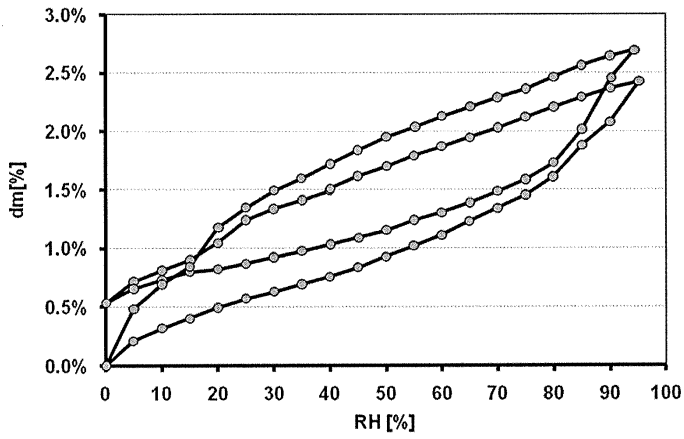
도면2



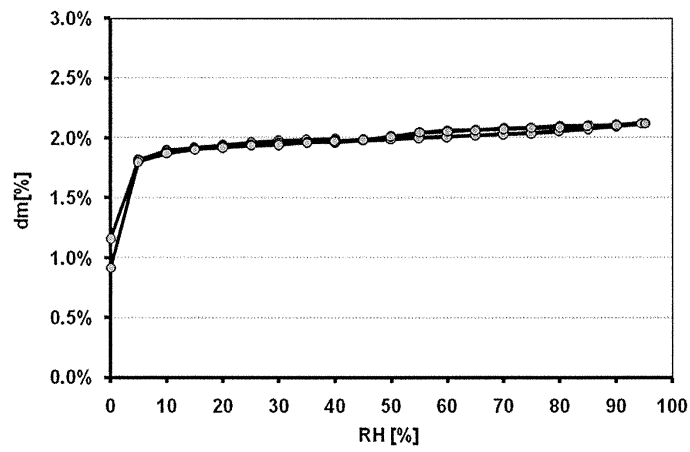
도면3



도면4



도면5



도면6

