



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년09월27일

(11) 등록번호 10-2448342

(24) 등록일자 2022년09월23일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 31/506* (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)  
*A61K 9/00* (2006.01) *A61P 25/24* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*A61K 31/506* (2013.01)  
*A61K 45/06* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7026455
- (22) 출원일자(국제) 2017년03월09일  
 심사청구일자 2020년02월26일
- (85) 번역문제출일자 2018년09월12일
- (65) 공개번호 10-2018-0116316
- (43) 공개일자 2018년10월24일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/021565
- (87) 국제공개번호 WO 2017/156266  
 국제공개일자 2017년09월14일
- (30) 우선권주장  
 62/306,487 2016년03월10일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌  
 US20140171430 A1\*  
 \*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자  
 얀센 파마슈티카 엔.브이.  
 벨기에왕국 베-2340-비어세 투른호우트세베크 30
- (72) 발명자  
 켄트 저스틴 엠.  
 미국 08560 뉴저지주 타이터스빌 트렌턴-하버턴 로드 1125  
 드레베츠 웨인 씨.  
 미국 08560 뉴저지주 타이터스빌 트렌턴-하버턴 로드 1125  
 데 보르 페터  
 벨기에 베-2340 비어세 투른호우트세베크 30
- (74) 대리인  
 특허법인한성

전체 청구항 수 : 총 37 항

심사관 : 나영국

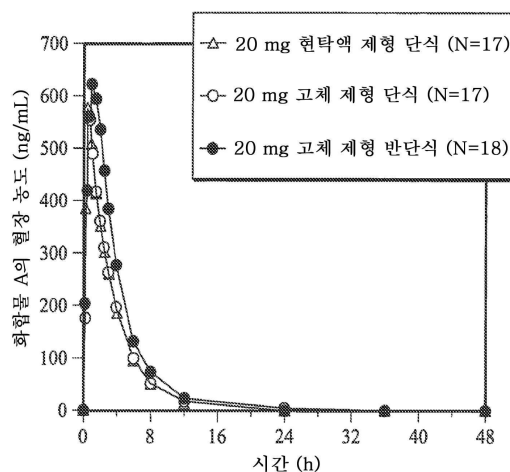
(54) 발명의 명칭 **오렉신-2 수용체 길항제를 사용한 우울증의 치료 방법**

### (57) 요약

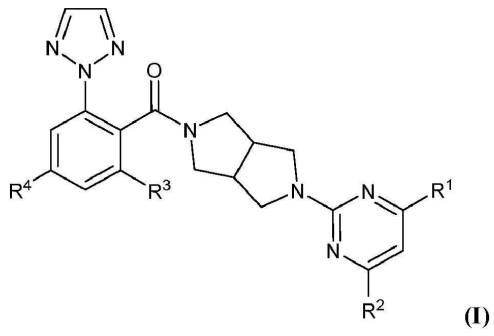
본 발명은 특히, 우울증의 치료를 필요로 하는 대상에게 화학식 (I) (여기서,  $R^1$  내지  $R^4$ 는 본 명세서 및 청구범위에 기재된 바와 같음)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 이 때 상기 화합물을 수면 전에 투여하는, 우울증을 앓고 있거나 이로 진단받은 대상의 치료 방법에 관한

(뒷면에 계속)

### 대표도 - 도1



것이다:



(52) CPC특허분류

*A61K 9/0053* (2013.01)

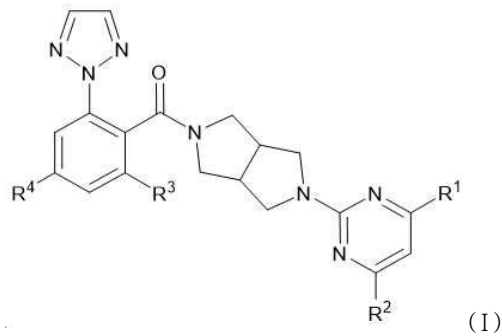
*A61P 25/24* (2018.01)

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 수화물의 유효량을 포함하는, 대상의 우울증 치료용 약제로서, 수면 전에 투여되는 약제:



상기 식에서,

$R^1$ 은  $C_{1-4}$ 알킬이고;

$R^2$ 은  $C_{1-4}$ 알킬이며;

$R^3$ 은 H 또는 할로젠이고;

$R^4$ 은 H 또는  $C_{1-4}$ 알콕시이다.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 불면증 장애를 앓고 있지 않은 대상의 우울증 치료용이거나, 또는 불면증 장애로 진단되지 않은 대상의 우울증 치료용인, 약제.

#### 청구항 3

제1항에 있어서,  $R^3$ 은 할로젠인 약제.

#### 청구항 4

제1항에 있어서,  $R^3$ 은 불소인 약제.

#### 청구항 5

제1항에 있어서,  $R^4$ 은 H인 약제.

#### 청구항 6

제1항에 있어서,  $R^4$ 은  $C_{1-4}$ 알콕시인 약제.

#### 청구항 7

제1항에 있어서,  $R^4$ 은 메톡시인 약제.

**청구항 8**

제1항에 있어서,  $R^3$ 은 H인 약제.

**청구항 9**

제1항에 있어서,  $R^1$ 은  $CH_3$ 인 약제.

**청구항 10**

제1항에 있어서,  $R^2$ 은  $CH_3$ 인 약제.

**청구항 11**

제1항에 있어서, 화합물은 5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(2-플루오로-6-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-메탄온 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염인 약제.

**청구항 12**

제1항에 있어서, 화합물은 5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(2-플루오로-6-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-메탄온인 약제.

**청구항 13**

제1항에 있어서, 화합물은 5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(2-플루오로-6-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-메탄온 하이드로클로라이드인 약제.

**청구항 14**

제1항에 있어서, 화합물은 (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염인 약제.

**청구항 15**

제1항에 있어서, 화합물은 (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온인 약제.

**청구항 16**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 밤에 투여되는 약제.

**청구항 17**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 1일 1회 투여되는 약제.

**청구항 18**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 경구 투여되는 약제.

**청구항 19**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물의 유효량은 10 내지 40 mg인 약제.

**청구항 20**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물의 유효량은 20 mg인 약제.

**청구항 21**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 우울증은 주요 우울장애, 양극성 질환과 관련된 우울증 또는 치료

저항성 우울증을 포함하는 약제.

#### 청구항 22

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 우울증은 주요 우울장애인 약제.

#### 청구항 23

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 우울증은 치료 저항성 우울증인 약제.

#### 청구항 24

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 돌록세틴, 시탈로프람, 파록세틴 또는 설트랄린으로부터 선택되는 제2 항우울제와 조합하여 투여되는 약제.

#### 청구항 25

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 우울증의 정신적 증상을 치료하기 위한 것인 약제.

#### 청구항 26

제16항에 있어서, 대상이 다음날 깨어 있을 때 항우울 효능이 유지되는 약제.

#### 청구항 27

제11항에 있어서, 우울증은 주요 우울장애인 약제.

#### 청구항 28

제27항에 있어서, 화합물의 유효량은 10 내지 40 mg인 약제.

#### 청구항 29

제28항에 있어서, 1일 1회 투여되는 약제.

#### 청구항 30

제29항에 있어서, 밤에 투여되는 약제.

#### 청구항 31

제30항에 있어서, 우울증의 정신적 증상을 치료하기 위한 것인 약제.

#### 청구항 32

제30항 또는 제31항에 있어서, 돌록세틴, 시탈로프람, 파록세틴 또는 설트랄린으로부터 선택되는 제2 항우울제와 조합하여 투여되는 약제.

#### 청구항 33

제27항에 있어서, 화합물의 유효량은 20 mg인 약제.

#### 청구항 34

제33항에 있어서, 1일 1회 투여되는 약제.

#### 청구항 35

제34항에 있어서, 밤에 투여되는 약제.

#### 청구항 36

제35항에 있어서, 우울증의 정신적 증상을 치료하기 위한 것인 약제.

## 청구항 37

제35항 또는 제36항에 있어서, 돌록세틴, 시탈로프람, 파록세틴 또는 설프랄린으로부터 선택되는 제2 항우울제와 조합하여 투여되는 약제.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 출원은 본 명세서에 참고로 포함되는, 2016년 3월 10일자로 출원된 미국 가특허 출원 제62/306,487호에 대한 우선권을 주장한다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 특히, 우울증의 치료 방법에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0005] 오렉신(하이포크레틴으로도 알려짐)은 뇌궁 주위 영역, 배내측 시상하부(dorsomedial hypothalamus) 및 외측 시상하부(lateral hypothalamus)의 뉴런에 의해 발현되는 신경펩티드이다(문헌[de Lecea et al., 1998]; 문헌[Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 95, 322-327]; 문헌[Sakurai et al, 1998, Cell 92,

[0006] 573-585]). 오렉신성 뉴런(orexinergic neuron)은 다른 시상하부핵, 정중선 시상 싹방핵, 뇌간핵, 복측 피개 영역 및 측좌핵 외피를 포함하여 다수의 뇌 부위로 투사된다 (문헌[Peyron et al., 1998, J. Neurosci. 18, 9996-10016]). 오렉신-A 또는 오렉신-B로 분류되는 오렉신 신경펩티드는 7회 막관통형 G 단백질 결합 수용체 오렉신-1(OX1R) 및 오렉신-2(OX2R)에 결합한다 (문헌[de Lecea et al., 1998]; 문헌[Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 95, 322-327]; 문헌[Sakurai et al, 1998, Cell 92, 573-585]). 오렉신-A는 OX1R과 OX2R에 대하여 비선택적이지만, 오렉신-B는 OX2R에 대하여 고도의 친화성을 나타낸다 (문헌[Sakurai et al, 1998, Cell 92, 573-585]). 오렉신 수용체 길항제는 단일 오렉신 수용체 길항제(SORA) 또는 이중 오렉신 수용체 길항제(DORA)로 분류된다.

[0007] 활동적인 각성 시에 방전을 나타내는 시상하부 오렉신성 뉴런은 비렘 수면(non-rapid eye movement sleep) 시에 사실상 정지하고, 렘 수면(rapid eye movement sleep) 시에 과도 방전을 나타낸다 (문헌[Lee, 2005, J. Neuroscience 25(8): 6716-6720; Takahashi, 2008, Neuroscience, 153: 860-870]). 이러한 활동 패턴은 오렉신이 내인성 펩티드, 강력한 펩티드, 각성(wakefulness) 촉진 펩티드이라는 개념을 뒷받침한다. 단일 단위 기록을 사용한 연구도 OX 함유 뉴런이 보수 욕구 행동 시에 우선적으로 활성화된다는 것을 보여준다 (문헌[Hassani et al., 2016, J Neuroscience 36(5): 1747-1757]). 그러나, 오렉신은 또한 기분 장애 환자의 서브세트에서 발생하는 과도한 각성(예를 들어, 과다 경계(hypervigilance), 불안, 신체 긴장, 흥분 및/또는 과도한 반추(excessive rumination))에 관여하는 것으로 가정한다. 지금까지, 선택적 OX2 길항제의 내재적 항우울 작용은 임상적으로 연구되지 않은 것으로 여겨진다.

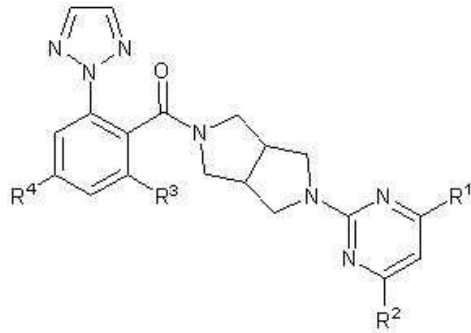
[0008] 당업계에서 공지된 바와 같이, 주요 우울장애(MDD)로 진단받은 대상에서의 우울증 증상의 임상적으로 유의한 개선은 현재 입수가 가능한 항우울제를 사용한 치료 개시 후 4 내지 6주가 걸릴 수 있다. 따라서, MDD 대상은 보다 짧은 항우울제 치료 기간, 특히 2주 이하로 되는 혜택을 받을 것으로 예상되지 않는다. 우울증에 효과적인 치료법을 제공하는데 있어서, 충족되지 않은 의학적 필요성이 여전히 높다.

### 발명의 내용

[0009] 본 발명의 개요 및 하기 상세한 설명은 단지 예시적이고 설명적인 것이며, 첨부된 청구범위에서 정의된 바와 같이 본 발명을 한정하는 것은 아니다. 본 발명의 다른 측면은 본 명세서에 제공된 본 발명의 상세한 설명의 견지에서 당업자에게 명백할 것이다.

[0010] 한 측면에서, 우울증을 앓고 있거나 이로 진단받은 대상의 치료 방법이 제공된다. 이러한 방법은 화학식 (I) (여기서,  $R^1$  내지  $R^4$ 는 본 명세서에 정의된 바와 같음)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량을 이러한 치료를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하며, 화학식 (I)의 화합물이 수면 전에 투여된

다:



(I).

다른 측면에서, 본 명세서에 기재된 방법에 따라 치료되는 대상은 불면증 장애를 앓고 있거나 이로 진단받은 적이 없다.

추가적 측면에서, 화학식 (I)의 화합물은 본 명세서에 기재된 방법에 따라 밤에 투여된다.

### 도면의 간단한 설명

본 발명은 본 발명의 일부를 형성하는 첨부도면 및 실시예와 관련하여 취해진 하기 상세한 설명을 참조하여 더욱 용이하게 이해될 수 있다. 본 발명은 본 명세서에 기술되고/되거나 도시되는 구체적인 장치, 방법, 응용, 조건 또는 파라미터로 한정되지 않으며, 본 명세서에 사용된 용어는 단지 예로서 특정 실시 형태를 설명하기 위한 것으로 청구된 발명을 한정하고자 하는 것은 아님을 이해하여야 한다. 또한, 첨부된 청구범위를 비롯한 명세서에 사용되는 바와 같이, 단수형(부정 관사("a", "an") 및 정관사("the"))은 복수형을 포함하며, 특정 수치 값에 대한 언급은 문맥이 명확히 달리 지시하지 않는 한 적어도 그 특정 값을 포함한다. 값의 범위가 표시되는 경우, 다른 실시 형태는 하나의 특정 값으로부터 그리고/또는 다른 하나의 특정 값까지를 포함한다. 유사하게, 값이 선행사 "약"의 사용에 의해 근사치로서 표시되는 경우, 그 특정 값은 다른 실시 형태를 이룬다는 것이 이해될 것이다. 모든 범위는 포괄적이며 조합가능하다.

발명의 내용뿐만 아니라, 이에 뒤따르는 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용은 첨부도면과 함께 표시되는 경우에 더욱 잘 이해된다.

도 1 내지 도 2는 [5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(2-플루오로-2-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-메탄온 (화합물 A) 제제에 대한 평균 혈장 농도-시간 프로파일이다.

도 3 내지 도 8은 화합물 A 제제에 대한 복합 혈장 농도-시간 프로파일이다.

도 9 내지 도 11은 화합물 A 제제에 대한 개별 및 평균 혈장 약물 동태 파라미터 대 치료 플롯이다.

도 12는 소등 시각에서 10분간의 수면까지의 시간(min) 대 10/11일째의 베이스라인(baseline)으로부터의 변화에 대한 선 그래프이다.

도 13은 총 수면 시간(min) 대 10/11일째의 베이스라인으로부터의 변화에 대한 선 그래프이다.

도 14는 10/11일째의 베이스라인으로부터의 해밀턴 우울증 평가 척도(Hamilton Depression Rating Scale; HAM-D<sub>6</sub>) 스코어에 있어서의 지속 수면잠복기(latency to persistent sleep; LPS) 변화 대 11일째의 베이스라인으로부터의 HAM-D<sub>6</sub> 변화에 대한 선 그래프이다.

도 15는 10/11일째의 베이스라인으로부터의 HAM-D<sub>6</sub> 스코어에 있어서의 총 수면 시간(TST) 변화 대 11일째의 베이스라인으로부터의 HAM-D<sub>6</sub> 스코어 변화에 대한 선 그래프이다.

도 16은 본 명세서에 사용되는 정제의 제법에 관한 프로세스 플로차트이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

예시적인 실시 형태의 상세한 설명

I. 정의

- [0017] 용어 "우울증"은 주요 우울장애, 지속성 우울장애, 양극성 장애와 관련된 우울증(양극성 우울증으로도 알려짐), 계절성 정동 장애, 정신병적 우울증, 산후 우울증, 월경전 불쾌기분장애, 상황적 우울증, 무쾌감증, 멜랑콜리(melancholy), 중년기 우울증, 노년기 우울증, 특정할 수 있는 스트레스 요인으로 인한 우울증(depression due to identifiable stressors), 치료 저항성 우울증 또는 이들의 조합을 포함한다. 특정한 실시 형태에서, 우울증은 주요 우울장애이다. 다른 실시 형태에서, 주요 우울장애는 멜랑콜리 특성 또는 불안 고통을 지닌다.
- [0018] 본 명세서에 기재된 방법은 우울증의 핵심 (또는 정신적) 증상의 치료에 유용하다. 이러한 증상은 거의 모든 활동에서의 우울한 기분과 흥미 또는 쾌락의 상실을 포함한다.
- [0019] 용어 "수면 개시"는 각성 상태에서 비렘(NREM) 수면으로의 전이를 말하며; "수면"은 일반적으로 비렘(NREM) 또는 렘(REM) 수면을 말한다.
- [0020] 용어 "깨어 있는"은 뇌파도, 수의 급속 안구 운동 및/또는 눈깜박임에 의해 감지되는 알파 파 및 베타 파를 특징으로 하는 상당히 정신이 초롱초롱한 의식 상태를 나타낸다. 다른 실시 형태에서, 깨어 있는 상태는 NREM 또는 REM 수면이 없는 것으로 특징지어질 수 있다.
- [0021] 용어 "밤"은 일몰에서 일출까지의 시간을 말하며, 24시간마다 한번 생긴다. 일부 실시 형태에서, 밤은 대상이 수면하기 전의 하루 24시간의 시간 프레임을 말한다.
- [0022] "불면증 장애"는 미국 정신 의학회의 "정신 질환 진단 및 통계 편람 제5판(American Psychiatric Association's fifth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V)) 및 세계 보건 기구의 국제 수면 장애 분류 제3판((ICSD-3)에서 발견된 기준을 이용한 진단을 말한다. 일부 실시 형태에서, "불면증 장애"는 수면을 개시하거나 유지하는데 곤란을 겪고, 너무 일찍 깨어나고/나거나, 체력 회복이 보이지 않는 수면을 취하는 것을 포함하며, 수면 곤란으로 인해 어떤 형태의 주간 기능 장애가 발생한다.
- [0023] 본 명세서에 주어진 정량적 표현들 중 일부는 용어 "약"으로 한정되지 않는다. 용어 "약"이 명시적으로 사용되든 아니든, 본 명세서에서 주어진 모든 양은 실제 주어진 값을 지칭하고자 하는 것이며, 또한 그러한 주어진 값에 대한 실험 및/또는 측정 조건으로 인한 근사치를 포함하는, 본 기술 분야의 통상의 기술에 기반하여 합리적으로 추정될 그러한 주어진 값에 대한 근사치를 지칭하고자 하는 것이 이해된다.
- [0024] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않으면, 용어 "치료하는", "치료" 등은 질환, 병태, 또는 장애에 대항하기 위한 대상 또는 환자 (바람직하게는 포유류, 더 바람직하게는 인간)의 관리 및 케어를 포함할 것이며, 당해 증상 또는 합병증의 발병을 예방하거나, 당해 증상 또는 합병증을 완화시키거나, 당해 질환, 병태 또는 장애를 없애기 위하여 본 명세서에 기재된 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 유사하게, "치료"는 (a) 하나 이상의 증상의 빈도의 감소; (b) 하나 이상의 증상의 중증도의 감소; (c) 추가의 증상의 발병의 지연 또는 회피; 및/또는 (d) 장애 또는 질환의 발병의 지연 또는 회피 또는 이들의 조합을 포괄하는 데 사용된다.
- [0025] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 나타내지 않으면, 용어 "대상" 및 "환자"는 상호교환적으로 사용될 수 있으며, 치료, 관찰, 또는 실험의 대상이 되어 왔던 동물, 바람직하게는 포유류, 가장 바람직하게는 인간을 지칭한다. 일부 실시 형태에서, 대상 또는 환자는 치료 및/또는 예방하려는 질환 또는 장애의 적어도 하나의 증상을 경험하고/하거나 나타내었다. 당업자는 치료 방법이 이러한 치료, 예방 또는 투여 계획을 필요로 하는 대상 또는 환자, 보다 구체적으로는 유형 또는 근본 원인에 관계없이 적어도 하나의 우울증의 증상으로 진단받거나 이를 나타내는(바람직하게는, 주요 우울장애 또는 에피소드에 대한 기준을 충족시키는) 대상 또는 환자에 관한 것임을 추가로 인식할 것이다. 추가의 실시 형태에서, 대상은 불면증 장애를 앓고 있거나 이로 진단받은 적이 없다.
- [0026] 당업자는, 예방 방법이 설명되는 경우, 이를 필요로 하는 대상 (즉, 예방을 필요로 하는 대상)은 예방될 장애, 질환 또는 병태의 적어도 하나의 증상을 경험하거나 나타낸 적이 있는 임의의 대상을 포함할 것임을 인식할 것이다. 또한, 이를 필요로 하는 대상은 추가적으로, 예방하고자 하는 장애, 질환 또는 병태의 어떤 증상도 나타낸 적이 없지만, 의사, 임상 의 또는 기타 의료 전문가에 의해 상기 장애, 질환 또는 병태가 발생할 위험이 있는 것으로 간주되는 대상 (바람직하게는 포유동물, 더 바람직하게는 인간)일 수 있다. 예를 들어, 대상은 가족력, 소인, 공존 (동반이환) 장애 또는 질환, 유전자 검사 등을 포함하지만 이로 한정되지 않는 대상의 병력의 결과로서, 우울증의 새로운 에피소드를 가질 위험이 있다고 (그리고, 그에 따라 이차적 예방 또는 예방적 치료를 필요로 한다고) 간주될 수 있다.
- [0027] 또한, 본 명세서에서의 정량적 표현들 중 일부는 약 X값 내지 약 Y값의 범위로서 언급된다. 범위가 언급되는



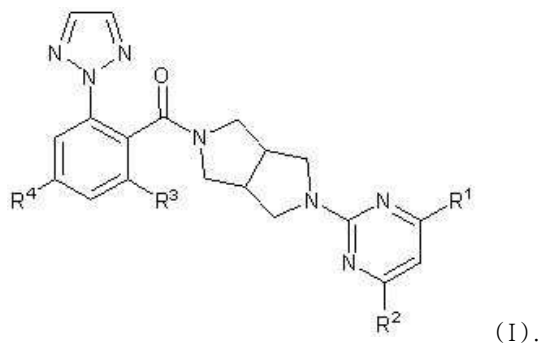
경우, 그 범위는 언급된 상한치 및 하한치에 제한되지 않으며, 오히려 약 X값 내지 약 Y값의 전체 범위, 또는 그 안의 임의의 값 또는 값의 범위를 포함하는 것으로 이해된다.

[0028] 본 명세서에 사용되는 용어 "을 포함하여", "함유하는" 및 "포함하는"은 이들의 개방적이고, 비제한적인 의미로 본 명세서에서 사용된다.

[0029] II. 화합물

[0030] 상기에 논의된 바와 같이, 본 명세서에 기재된 화합물은 오렉신-2 길항제이며, 우울증의 치료에 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은 최대 혈장 농도 도달 시간이 약 3시간 미만, 약 2시간 미만, 바람직하게는 약 1시간 미만, 즉, 특히 약 45분 미만, 약 30분 미만, 약 15분 미만이 되도록 투여된다. 다른 실시 형태에서, 화합물은 배출 반감기(elimination half-life)가 약 4시간, 전형적으로 약 4시간 미만이다. 예를 들어, 본 발명의 특정 화합물은 반감기가 약 2 내지 약 3시간, 예를 들어, 약 2시간, 약 2.1시간, 약 2.2시간, 약 2.3시간, 약 2.4시간, 약 2.5시간, 약 2.6시간, 약 2.7시간, 약 2.8시간 또는 약 2.9시간 내지 약 3시간이다. 짧은 반감기를 고려하면, 잠에서 깨어날 때 대상에게 남아있는 화합물의 양은 통상적으로 약역학적 효과에 필요한 역치 미만이다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 전형적으로 약 5 mg보다 큰 용량 레벨에서 약역학적 효과가 있다.

[0031] 특정한 실시 형태에서, 화합물은 화학식 (I)의 구조를 갖는다:



[0032]  $R^1$ 은  $C_{1-4}$  알킬이다. 일부 실시 형태에서,  $R^1$ 은  $CH_3$ 이다.

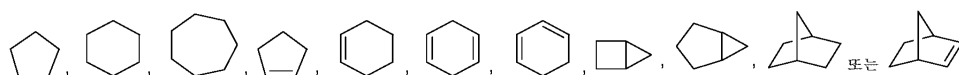
[0033]  $R^2$ 은  $C_{1-4}$  알킬이다. 일부 실시 형태에서,  $R^2$ 은  $CH_3$ 이다.

[0034]  $R^3$ 은 H 또는 할로젠이다. 일부 실시 형태에서,  $R^3$ 은 할로젠이다. 다른 실시 형태에서,  $R^3$ 은 불소이다. 추가의 실시 형태에서,  $R^3$ 은 H이다.

[0035]  $R^4$ 은 H 또는  $C_{1-4}$  알콕시이다. 일부 실시 형태에서,  $R^4$ 은 H이다. 추가의 실시 형태에서,  $R^4$ 은  $C_{1-4}$ 알콕시이다. 다른 실시 형태에서,  $R^4$ 은 메톡시이다.

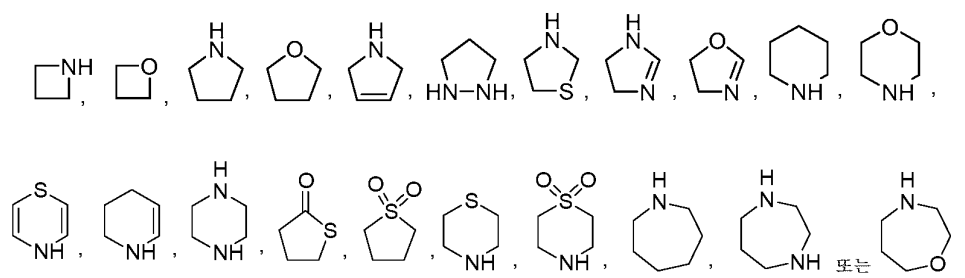
[0036] "알킬"은쇄의 탄소 원자수가 1 내지 12인 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 지칭한다. 알킬기의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, 부틸, 아이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 및 당해 기술분야에 있어서의 통상의 기술 및 본 명세서에 주어진 교시내용을 고려하여, 상술한 예 중 어느 하나와 동등한 것으로 간주되는 기를 들 수 있다.

[0037] 용어 "사이클로알킬"은 탄소 고리당 5 내지 7개의 고리 원자를 가진 포화 또는 부분 포화된, 모노사이클릭, 융합 폴리사이클릭 또는 스피로 폴리사이클릭 탄소 고리를 말한다. 사이클로알킬기의 예시적인 예는 적절히 결합된 부분 형태의 하기 실체(entity)를 포함한다:

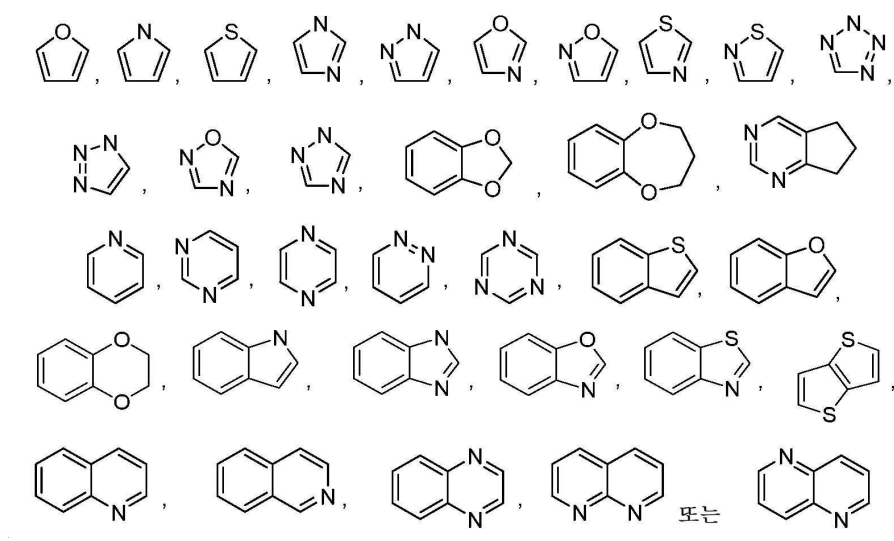


[0038] "헤테로사이클로알킬"은 포화 또는 부분 포화되고, 고리 구조당, 탄소 원자, 및 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 2개 이하의 헤테로원자로부터 선택되는 4 내지 7개의 고리 원자를 가진 모노사이클릭 고리 구조를 말한다.

이러한 고리 구조는 황 고리 구성원 상에 2개 이하의 옥소기를 임의로 포함할 수 있다. 적절히 결합된 부분 형태의 예시적인 실체에는 하기가 포함된다:



용어 "헤테로아틸"은 헤테로사이클 당 3 내지 12개의 고리 원자를 가진, 모노사이클릭, 융합 바이사이클릭, 또는 융합 폴리사이클릭 방향족 헤테로사이클 (탄소 원자, 및 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 4개 이하의 헤테로원자로부터 선택되는 고리 원자를 갖는 고리 구조)을 말한다. 헤테로아틸기의 예시적인 예는 적절히 결합된 부분 형태의 하기 실체를 포함한다:



당업자는 상기에 열거되거나 예시된 헥테로아릴, 사이클로알킬 및 헥테로사이클로알킬기의 화학종이 완전히 망라되지 않으며, 이들 정의된 용어의 범위내의 추가의 화학종이 또한 선택될 수 있음을 인식할 것이다.

"알콕시"는 알킬기를 분자의 나머지 부분에 연결하는 말단 산소를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 포함한다. 알콕시는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 아이소프로폭시, 부톡시, t-부톡시 등을 포함한다.

"할로젠"은 염소, 불소, 브롬 또는 요오드를 나타낸다.

본 명세서에 주어진 임의의 화학식을 언급할 때, 명시된 변수에 대하여 가능한 화학종의 목록으로부터 특정 부분을 선택하는 것은 어떤 다른 곳에서 나타나는 변수에 대하여 동일한 화학종의 선택을 한정하는 것으로 의도되지 않는다. 바꿔 말하면, 변수가 한 번보다 많이 나타나는 경우, 명시된 목록으로부터의 화학종의 선택은 달리 언급되지 않는 한, 그 화학식의 어떤 다른 곳의 동일한 변수에 대한 화학종의 선택과 무관하다.

$j > i$ 인 " $C_{i-j}$ " 명칭은 본 명세서에서 치환기의 부류에 적용되는 경우,  $i$  및  $j$ 를 포함하여  $i$  내지  $j$ 의 탄소 구성원의 수의 모든 하나하나가 독립적으로 실현되는 실시 형태를 나타내고자 한다. 예로서, 용어 " $C_{1-3}$ "는 독립적으로, 1개의 탄소 구성원( $C_1$ )을 갖는 실시형태, 2개의 탄소 구성원( $C_2$ )을 갖는 실시형태 및 3개의 탄소 구성원( $C_3$ )을 갖는 실시형태를 나타낸다.

용어 " $C_{n-m}$ 알킬"은 직쇄이든 분지쇄이든 관계없이, 지방족쇄를 지칭하며,  $m > n$ 인  $n \leq N \leq m$ 을 충족시키는 쇠의 탄소 구성위의 총 수는  $N$ 이다.

본 명세서에 주어진 임의의 화학식은 구조식뿐만 아니라, 특정 변형체 또는 형태로 나타낸 구조를 갖는 화합물을 나타내는 것으로 의도된다. 특히, 본 명세서에 주어진 임의의 화학식의 화합물은 비대칭 중심을 가질 수 있

으므로, 다양한 거울상 이성질체로 존재할 수 있다. 일반식의 화합물의 모든 광학 이성질체 및 입체 이성질체와, 이들의 혼합물이 그 식의 범주 내에 있는 것으로 여겨진다. 따라서, 본 명세서에 주어진 임의의 화학식은 라세미체, 하나 이상의 거울상 이성질체, 하나 이상의 부분입체 이성질체, 하나 이상의 회전장애 이성질체 및 이들의 혼합물을 나타내는 것으로 의도된다. 또한, 특정 구조는 기하 이성질체(즉, 시스 및 트랜스 이성질체), 호변 이성질체 또는 회전장애 이성질체로서 존재할 수 있다.

[0051] 화합물은 본 명세서에 참고로 포함되는 미국 특허 제8,653,263호 및 미국 특허 출원 공개 제2014/0171430호에 기재된 것들을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은 5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(2-플루오로-6-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-메탄온 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이다. 다른 실시 형태에서, 화합물은 5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(2-플루오로-6-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-메탄온이다. 추가의 실시 형태에서, 화합물은 5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(2-플루오로-6-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-메탄온 하이드로클로라이드이다. 또 다른 실시 형태에서, 화합물은 (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이다. 또 다른 실시 형태에서, 화합물은 (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온이다. 특정한 실시 형태에서, 화합물은 (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온 수화물이다. 다른 실시 형태에서, 화합물은 (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온 하이드로클로라이드 수화물이다. 추가의 실시 형태에서, 화합물은 (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온 하이드로브로마이드 수화물이다.

[0052] 게다가, 본 명세서에 주어진 임의의 화학식은 또한, 그러한 화합물의 수화물, 용매화물 및 다형체, 및 이들의 혼합물(이러한 형태가 명확히 열거되지 않더라도)을 나타내도록 의도된다. 화학식 (I)의 화합물 또는 화학식 (I)의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염은 용매화물로서 수득될 수 있다. 용매화물은 본 발명의 화합물과 하나 이상의 용매와의, 용액에서의 또는 고체 또는 결정질 형태로서의 상호작용 또는 착화로부터 형성된 것을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 용매는 물이고, 그렇다면 용매화물은 수화물이다. 또한, 화학식 (I)의 화합물 또는 화학식 (I)의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염의 결정질 형태는 공결정으로서 얻어질 수 있다. 특정 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 결정질 형태로서 얻어진다. 다른 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물의 결정질 형태는 사실상 입방체이다. 다른 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염은 결정질 형태로서 얻어진다. 또 다른 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 결정질 형태의 혼합물로서, 다형체로서, 또는 비결정질 형태로서 다수의 다형체 중 하나로 얻어진다. 다른 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 용액 중에서 하나 이상의 결정질 형태 및/또는 다형체로 전환된다.

[0053] 본 명세서에 주어진 임의의 화학식은 화합물의 동위원소 표지 형태뿐만 아니라 비표지 형태를 나타내기 위한 것이다. 동위원소로 표지된 화합물은 하나 이상의 원자가 선택된 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 치환되는 것을 제외하고는, 본 명세서에 주어진 화학식에 의해 나타난 구조를 갖는다. 본 명세서에 기재된 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예로는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소의 동위원소, 예컨대 각각,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{125}\text{I}$ 를 들 수 있다. 그러한 동위원소로 표지된 화합물은 대사 연구 (바람직하게는  $^{14}\text{C}$ 를 사용함), 반응 속도론 연구 (예를 들어,  $^2\text{H}$  또는  $^3\text{H}$ 를 사용함), 약물 또는 기질의 조직 분포 분석을 비롯한 검출 또는 이미징 기술 [예를 들어, 양전자 방출 단층촬영(PET) 또는 단광자 방출 컴퓨터 단층촬영(SPECT)]이나, 또는 환자의 방사성 치료에 유용하다. 특히,  $^{18}\text{F}$  또는  $^{11}\text{C}$  표지된 화합물은 PET 연구에, 또는  $^{123}\text{I}$  표지된 화합물은 SPECT 연구에 특히 바람직할 수 있다. 또한, 중수소(즉,  $^2\text{H}$ )와 같은 더 무거운 동위원소로의 치환은 예를 들어, 생체내 반감기 증가 또는 필요 용량 감소와 같은, 보다 큰 대사 안정성으로 인한 특정 치료상 이점을 제공할 수 있다. 본 명세서에 기재된 동위원소로 표지된 화합물 및 이의 프로드러는 일반적으로 동위원소로 표지되지 않은 시약을 용이하게 입수할 수 있는 동위원소로 표지된 시약으로 대체하여 후술하는 반응 도식 또는 실시예 및 제법에 개시된 절차를 수행함으로써 제조될 수 있다.

[0054] 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 및 본 명세서에 예시되는 특정 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 그러한 염을 이용한 치료 방법을 또한 포함한다.

[0055] "약제학적으로 허용가능한 염"은 비독성이거나, 생물학적으로 용인되거나, 그 밖에 대상에게 투여하기에 생물학

적으로 적합한 화학식 (I)으로 나타내는 화합물의 유리 산 또는 염기의 염을 의미하는 것으로 의도된다. 통상 문헌[G.S. Paulekuhn, "Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database", J. Med. Chem., 2007, 50:6665-72, S.M. Berge, "Pharmaceutical Salts", J Pharm Sci., 1977, 66:1-19] 및 문헌[Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002]을 참조한다. 약제학적으로 허용가능한 염의 예로는 약리학적으로 효과적이며 과다한 독성, 자극, 또는 알러지 반응없이 환자의 조직과 접촉하기에 적합한 것들이다.

[0056] 약제학적으로 허용가능한 염의 예에는 황산염, 파이로황산염, 중황산염, 아황산염, 중아황산염, 인산염, 일수소 인산염, 이수소 인산염, 메타인산염, 파이로인산염, 염화물, 브롬화물, 요오드화물, 아세트산염, 프로피온산염, 데칸산염, 카프릴산염, 아크릴산염, 포름산염, 아이소부티르산염, 카프로산염, 헵탄산염, 프로피올산염, 옥살산염, 말론산염, 석신산염, 수베르산염, 세바스산염, 푸마르산염, 말레산염, 부틴-1,4-다이오에이트, 헥신-1,6-다이오에이트, 벤조산염, 클로로벤조산염, 메틸벤조산염, 다이니트로벤조산염, 하이드록시벤조산염, 메톡시벤조산염, 프탈산염, 설펜산염, 자일렌설펜산염, 페닐아세트산염, 페닐프로피온산염, 페닐부티르산염, 시트르산염, 락트산염,  $\gamma$ -하이드록시부티르산염, 글리콜산염, 타르타르산염, 메탄-설펜산염, 프로판설펜산염, 나프탈렌-1-설펜산염, 나프탈렌-2-설펜산염 및 만델산염이 포함된다.

[0057] 원하는 약제학적으로 허용가능한 염은 당해 기술분야에서 이용가능한 임의의 적절한 방법, 예를 들어, 유리 염기를 무기 산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 설펜산, 질산, 붕산, 인산 등으로 처리하거나, 유기 산, 예컨대 아세트산, 페닐아세트산, 프로피온산, 스테아르산, 락트산, 아스코르브산, 말레산, 하이드록시말레산, 이세티온산, 석신산, 발레르산, 푸마르산, 말론산, 피루브산, 옥살산, 글리콜산, 살리실산, 올레산, 팔미트산, 라우르산, 피라노시딜산(pyranosidyl acid), 예컨대 글루쿠론산 또는 갈락투론산, 알파-하이드록시산, 예컨대 만델산, 시트르산, 또는 타르타르산, 아미노산, 예컨대 아스파르트산, 글루타르산 또는 글루탐산, 방향족산, 예컨대 벤조산, 2-아세톡시벤조산, 나프토산, 또는 신남산, 설펜산, 예컨대 라우릴설펜산, p-톨루엔설펜산, 메탄설펜산, 에탄설펜산, 산의 상용성 혼합물, 예컨대 본 명세서에 예로서 주어진 것, 및 당해 기술분야의 통상의 기술 수준을 고려하여, 등가물 또는 허용가능한 대체물로서 간주되는 다른 산 및 이들의 혼합물과 처리함으로써 제조될 수 있다.

[0058] 화학식 (I)의 화합물이 카르복실산 또는 설펜산과 같은 산인 경우에, 원하는 약제학적으로 허용가능한 염은 임의의 적절한 방법, 예를 들어 유리 산을 무기 또는 유기 염기, 예컨대 아민(일차, 이차 또는 삼차), 알칼리 금속 수산화물, 알칼리 토금속 수산화물, 본 명세서에 예로서 주어진 것들과 같은 염기의 임의의 상용성 혼합물, 및 당해 기술분야의 통상의 기술 수준을 고려하여, 등가물 또는 허용가능한 대체물로서 간주되는 임의의 다른 염기 및 이의 혼합물로 처리함으로써 제조될 수 있다. 적절한 염의 예시적인 예로는 아미노산, 예컨대 N-메틸-D-글루카민, 라이신, 콜린, 글리신 및 아르기닌, 암모니아, 탄산염, 중탄산염, 일차, 이차, 및 삼차 아민, 및 환상 아민, 예컨대 트로메타민, 벤질아민, 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린, 및 피페라진으로부터 유도되는 유기 염, 및 나트륨, 칼슘, 칼륨, 마그네슘, 망간, 철, 구리, 아연, 알루미늄, 및 리튬으로부터 유도되는 무기 염을 들 수 있다.

[0059] 화학식 (I)의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 프로드럭 및 이러한 약제학적으로 허용가능한 프로드럭을 사용한 치료 방법도 고려된다. 용어 "프로드럭"은 지정된 화합물의 전구체를 의미하며, 이는 대상에게 투여된 후에 가용매 분해 또는 효소적 절단과 같은 화학적 또는 생리적 과정을 통해, 또는 생리적 조건하에(예를 들어, 생리적 pH에 도달하면 프럭드럭이 화학식 (I)의 화합물로 전환됨), 생체내에서 그 화합물을 생성한다. "약제학적으로 허용가능한 프로드럭"은 비독성이며, 생물학적으로 용인되며, 그 밖에 대상에게 투여하기에 생물학적으로 적합한 프로드럭이다. 적합한 전구약 유도체의 선택과 제조를 위한 예시적인 절차는 예를 들어, 문헌["Design of Prodrugs", ed. H.Bundgaard, Elsevier, 1985]에 개시된다.

[0060] 예시적인 프로드럭에는 아마이드 또는 에스테르 결합을 통하여 화학식 (I)의 화합물의 유리 아미노기, 하이드록시기, 또는 카르복실산기에 공유 결합되는, 아미노산 잔기, 또는 2개 이상(예를 들어, 2개, 3개 또는 4개)의 아미노산 잔기의 폴리펩티드쇄를 가진 화합물이 포함된다. 아미노산 잔기의 예에는 통상 3 문자 기호(three letter symbol)로 표기되는 20개의 자연 발생 아미노산뿐만 아니라, 4-하이드록시프롤린, 하이드록시라이신, 데모신, 아이소데모신, 3-메틸히스티딘, 노르발린, 베타-알라닌, 감마-아미노부티르산, 시트룰린, 호모시스테인, 호모세린, 오르니틴 및 메티오닌 설펜도 포함된다.

[0061] 추가의 프로드럭 유형이 예를 들어, 화학식 (I)의 구조의 유리 카르복실기를 아마이드 또는 알킬 에스테르로서 유



도체화함으로써 생성될 수 있다. 아미드의 예에는 암모니아, 일차  $C_{1-6}$ 알킬 아민 및 이차 다이( $C_{1-6}$ 알킬) 아민으로부터 유도된 것들이 포함된다. 이차 아민에는 5원 또는 6원 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴 고리 부분이 포함된다. 아미드의 예에는 암모니아,  $C_{1-3}$ 알킬 일차 아민 및 다이( $C_{1-2}$ 알킬)아민으로부터 유도된 것들이 포함된다. 에스테르의 예에는  $C_{1-7}$ 알킬,  $C_{5-7}$ 사이클로알킬, 페닐 및 페닐( $C_{1-6}$ 알킬) 에스테르가 포함된다. 바람직한 에스테르에는 메틸 에스테르가 포함된다. 프로드럭은 또한 문헌[Fleisher, Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 115-130]에 개요된 것들과 같은 절차에 따라, 헤미석시네이트, 포스페이트 에스테르, 다이메틸아미노아세테이트, 및 포스포릴옥시메틸옥시카르보닐을 비롯한 기들을 사용하여 유리 하이드록시기를 유도체화함으로써 제조될 수 있다. 하이드록시기 및 아미노기의 카르바메이트 유도체도 프로드럭을 생성할 수 있다. 하이드록시기의 카르보네이트 유도체, 설포네이트 에스테르, 및 설페이트 에스테르도 프로드럭을 제공할 수 있다. 아실기가 하나 이상의 에테르, 아민, 또는 카르복실산 작용기로 임의로 치환된 알킬 에스테르일 수 있거나, 아실기가 상술한 아미노산 에스테르인 경우에는, (아실옥시)메틸 및 (아실옥시)에틸 에테르로서의 하이드록시기의 유도체화도 프로드럭을 생성하기에 유용하다. 이러한 유형의 프로드럭은 문헌[Robinson, J. Med. Chem. 1996, 39(1), 10-18]에 기술된 바와 같이 제조될 수 있다. 유리 아민은 또한 아미드, 설포아미드 또는 포스포아미드로서 유도체화될 수 있다. 모든 이들 프로드럭의 부분은 에테르(-O-), 아민(-N-) 및 카르복실산( $COO^-$ ) 작용기를 비롯한 기들을 포함할 수 있다.

[0062] III. 조성물

[0063] 화학식 (I)의 화합물을 비롯한 본 명세서에 기재된 화합물은 대상에게 투여하기 위한 약제학적 조성물로 제제화될 수 있다. 따라서, 약제학적 조성물은 (a) 본 명세서에 기재된 적어도 하나의 화합물의 유효량 및 (b) 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함할 수 있다. "약제학적으로 허용가능한 부형제"는 비독성이고, 생물학적으로 용인되며, 그 밖에 대상에게 투여하기에 생물학적으로 적합한 물질, 예컨대 약리학적으로 적합한 조성물에 첨가되거나, 아니면 약제의 투여를 촉진시키도록 비히클, 담체, 또는 희석제로서 사용되고 이것과 상용성을 갖는 불활성 물질을 지칭한다. 부형제의 예로는 탄산칼슘, 인산칼슘, 각종 당 및 전분 종류, 셀룰로스 유도체, 젤라틴, 식물유 및 폴리에틸렌 글리콜을 들 수 있다.

[0064] 본 명세서에 기재된 화합물의 하나 이상의 용량 단위를 포함하는 약제학적 조성물의 전달 형태는 당해 기술분야의 숙련자에게 공지되거나 이용할 수 있게 된 적절한 약제학적 부형제 및 배합 기술을 이용하여 제조될 수 있다. 조성물은 적절한 전달 경로, 예를 들어 경구, 비경구, 직장, 국소, 안구 경로, 또는 흡입에 의해 본 발명의 방법에서 투여될 수 있다.

[0065] 제제는 정제, 캡슐, 사체(sachet), 당의정, 분제, 과립, 로젠지(lozenge), 재구성용 분제, 또는 액체 제제의 형태일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 정맥내 주입, 국소 투여 또는 경구 투여용으로 제형화된다. 특정한 실시 형태에서, 조성물은 속방형(immediate release)용으로 제형화된다.

[0066] 경구 투여의 경우, 화합물은 정제 또는 캡슐의 형태로, 또는 용액, 에멀전, 또는 현탁액으로서 제공될 수 있다. 특정한 실시 형태에서, 화합물은 식품과 함께 섭취될 수 있다.

[0067] 경구 정제는 약제학적으로 허용가능한 부형제, 예를 들어 불활성 충전제, 희석제, 붕해제, 결합제, 윤활제, 감미제, 향미제, 착색제, 유동촉진제 및 방부제와 혼합된 화합물을 포함할 수 있다. 적절한 불활성 충전제로는 탄산나트륨 및 탄산칼슘, 인산나트륨 및 인산칼슘, 락토스, 락토스 일수화물, 전분, 당, 글루코스, 메틸 셀룰로스, 스테아르산마그네슘, 만니톨, 소르비톨, 하이프로멜로스 등을 들 수 있다. 예시적인 액체 경구 부형제로는 에탄올, 글리세롤, 물 등을 들 수 있다. 전분, 폴리비닐-피롤리돈, 전분 글리콜산나트륨, 미결정성 셀룰로스, 크로스포비돈(가교된 폴리비닐 N-피롤리돈 또는 PVP) 및 알긴산이 적합한 붕해제이다. 결합제는 하이프로멜로스(하이드록시프로필 메틸셀룰로스 또는 HPMC), 전분 및 젤라틴을 포함할 수 있다. 윤활제는 존재하는 경우, 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 탭크릴 수 있다. 유동촉진제는 존재하는 경우, 실리카( $SiO_2$ ), 예컨대 콜로이드상 실리카일 수 있다. 필요에 따라, 정제는 위장관에서의 흡수를 지연시키도록 모노스테아르산글리세릴 또는 다이스테아르산글리세릴과 같은 물질로 코팅되거나, 장용 코팅으로 코팅될 수 있다.

[0068] 경구 투여용 캡슐은 경질 및 연질 젤라틴 캡슐을 포함한다. 경질 젤라틴 캡슐을 제조하기 위해, 화합물은 고체, 반고체, 또는 액체 희석제와 혼합될 수 있다. 연질 젤라틴 캡슐은 화합물을 물, 오일, 예를 들어 땅콩유 또는 올리브유, 액체 파라핀, 단쇄 지방산의 모노- 및 다이글리세라이드의 혼합물, 폴리에틸렌 글리콜 400, 또는 프로필렌 글리콜과 혼합함으로써 제조될 수 있다.

- [0069] 경구 투여용 액체는 현탁액, 용액, 에멀전 또는 시럽의 형태일 수 있거나, 사용 전에 물이나 다른 적절한 비히클과의 재구성을 위한 건조 제품으로서 제공되거나 동결 건조될 수 있다. 이러한 액체 조성물은 약제학적으로 허용가능한 부형제, 예컨대 현탁화제 (예를 들어, 소르비톨, 메틸 셀룰로스, 알긴산나트륨, 젤라틴, 하이드록시 에틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스, 스테아르산알루미늄 겔 등); 비수성 비히클, 예를 들어, 오일 (예를 들어, 아몬드 오일 또는 분별된 코코넛 오일), 프로필렌 글리콜, 에틸 알코올, 또는 물; 방부제 (예를 들어, 메틸 또는 프로필 p-하이드록시벤조에이트 또는 소르브산); 습윤제, 예를 들어 레시틴; 및, 필요에 따라, 향미제 또는 착색제를 임의로 함유할 수 있다.
- [0070] 본 명세서에 기재된 화합물은 또한 비경구 경로로 투여될 수 있다. 예를 들어, 화합물은 직장 투여용으로 제형화될 수 있다. 정맥내, 근육내, 또는 복강내 경로를 비롯한 비경구적 사용의 경우, 화합물은 적절한 pH 및 등장성이 되도록 완충된, 멸균 수용액 또는 현탁액이나, 비경구용으로 허용가능한 오일로 제공될 수 있다. 적절한 수성 비히클은 링거액 및 등장 식염수를 포함한다. 그러한 형태는 앰플 또는 일회용 주사 기구와 같은 단위용량 형태, 적절한 용량을 꺼낼 수 있는 바이알과 같은 다회 용량 형태, 또는 주사 제제를 제조하는데 사용될 수 있는 고체 형태나 예비 농축물(pre-concentrate)로 제공될 것이다. 예시적인 주입 용량은 수 분 내지 수 일 범위의 기간에 걸쳐 약제학적 담체와 혼합되는 화합물이 약 1 내지 1000  $\mu\text{g/kg/min}$ 인 범위일 수 있다.
- [0071] 국소 투여의 경우, 화합물은 비히클에 대하여 약 0.1% 내지 약 10%의 약물의 농도로 약제학적 담체와 혼합될 수 있다. 화합물을 투여하는 다른 방식은 경피 전달에 영향을 주기 위해 패치 제형을 이용할 수 있다.
- [0072] 대안적으로, 화합물은 예를 들어, 적절한 담체를 또한 포함하는 분무 제형으로 비강 또는 경구 경로를 통하여 흡입에 의해 투여될 수 있다.
- [0073] VI. 우울증의 치료 방법
- [0074] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 본 발명자들은 우울증으로 진단받은 대상에게 기재된 화합물을 사용하는 경우 놀라운 강력한 항우울 효과를 발견하였다. 이론에 제한되는 것은 아니지만, 수면 중에 (전형적으로 밤에) 오렉신 함유 뉴런의 활성이 무시할 수 있기 때문에, 본 명세서에 논의된 화합물의 항우울 효능은 놀랍다. 본 명세서에 개시된 바와 같이, 본 발명의 화합물의 수면 전 (전형적으로 밤에)의 투여는 수면 항목에 미치는 영향과 관계가 없는 통계적으로 유의한 항우울 효능과 관련된다.
- [0075] 따라서, 우울증을 앓고 있거나 이로 진단받은 대상의 치료 방법이 제공된다. 이러한 방법은 이러한 치료를 필요로 하는 대상에게 본 명세서에 기재된 화합물의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 특정한 실시 형태에서, 화합물은 화학식 (I)을 갖는다.
- [0076] 화합물은 바람직하게는 1일 1회 투여되고, 수면 전에 대상에게 투여된다. 예를 들어, 화합물은 수면 전에 약 2 시간 이내에, 약 1시간 이내에, 또는 약 30분 이내에 투여된다. 다른 실시 형태에서, 화합물은 대상이 잠에서 깨거나 깨어나려고 하기 전에 약 5시간, 약 5.5시간, 약 6시간, 약 6.5시간, 약 7시간, 약 7.5시간, 약 8시간, 약 8.5시간, 약 9시간, 약 9.5시간, 약 10시간, 약 10.5시간, 약 11시간, 약 11.5시간 또는 약 12시간을 비롯하여, 대상이 잠에서 깨거나 깨어나려고 하기 전에 적어도 약 4시간 전에 투여된다. 특정한 실시 형태에서, 화합물은 대상이 잠에서 깨거나 깨어나려고 하기 전에 적어도 6시간 내지 약 12시간 전에 투여된다. 바람직한 실시 형태에서, 화합물은 밤에 투여된다.
- [0077] 화합물의 투여 후에, 화합물은 대상이 잠에서 깨어나기 전에 적어도 1회의 반감기를 거친다. 다른 실시 형태에서, 화합물은 대상이 잠에서 깨어나기 전에 적어도 2회의 반감기, 바람직하게는 3회의 반감기를 거친다.
- [0078] 바람직하게는, 화합물은 화합물 투여 후 약 6 내지 약 8시간 후에 약역학적 효과에 필요한 역치 미만이 된다. 이것은 환자에서 항우울제의 정상 상태 농도를 달성하도록 디자인된 당업계의 항우울제와는 상이하다. 본 명세서에 기재된 방법은 약물 투여 1 내지 8시간 후에 약물 농도가 약역학적 레벨 미만으로 떨어지게 되어, 다음 약물 투여량이 투여될 때까지 24시간 치료 기간의 나머지 기간 동안 그 레벨로 유지될 것이다.
- [0079] 본 명세서에 기재된 화합물의 치료적 유효량은 치료 중인 질환 또는 장애의 증상 완화를 포함하는, 연구자, 수의사, 의사 또는 기타 임상의로에 의해 추구되는 조직계, 동물 또는 인간에서의 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하는 화합물의 양을 포함한다. 투여될 최적 투여량은 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있으며, 투여 방식, 제제의 역가 및 병태의 진전에 따라 달라질 수 있다. 이러한 요인은 특히, 환자의 성별, 연령, 체중, 식이 요법, 투여 시간 및 합병증을 포함하는 치료 중인 특정 환자를 포함한다. 특정한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물의 각 투여량의 유효량은 단회 또는 분할 투여량 단위(이러한 투여량 단위의 예는 2.5 mg, 5 mg, 10

mg 및 20 mg 정제를 포함함)로, 1일당 대상의 체중 kg 당 약 0.001 내지 약 200 mg, 약 0.05 내지 100 mg/kg/일, 또는 약 1 내지 35 mg/kg/일이다. 70 kg의 인간인 경우, 적절한 투여량에 대한 예시적인 범위는 약 0.05 내지 약 7 g/일 또는 약 0.2 내지 약 2.5 g/일이다.

- [0080] 본 명세서에 기재된 화합물의 유효량은 또한 대상의 체중에 관계없이 나타낼 수 있다. 따라서, 화합물의 유효량은 약 10 내지 약 60 mg이다. 일부 실시 형태에서, 화합물의 유효량은 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg 또는 약 40 mg, 또는 이들 값 중 임의의 2개로 정의된 범위 내이다.
- [0081] 화합물의 유효량은 1일 1회 투여량으로 투여될 수 있다. 추가의 실시 형태에서, 화합물은 매일 투여되고, 하나 이상의 우울증 증상은 약 11일간의 첫 번째 투여 이내에, 즉, 1일째 이내에 감소되거나 개선된다.
- [0082] 빈도 조정은 빈도의 1회 전환으로 달성될 수 있거나, 2회 이상의 투여에 걸쳐 결정될 수 있다. 이렇게 함으로써, 주치의 등은 최적 투여 빈도를 결정할 수 있으며, 이에 따라 투여를 환자에 맞게 조정할 수 있다.
- [0083] 또한, 이러한 방법에 의해 본 명세서에 기재된 화합물의 구조적 용량(rescue dose)을 투여하는 것이 고려된다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "구조적 용량"은 정기적인 처방 용량에 더하여, 본 명세서에 기재된 화합물의 1회 이상의 추가 용량을 지칭한다. 구조적 용량에서 본 명세서에 기재된 화합물의 양은 처방 의사 또는 임상 의에 의해 결정될 수 있으며, 본 명세서에서 논의된 임의의 인자에 따라 다를 것이다. 특정한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물의 구조적 용량은 통상의 투여 스케줄 시에 사용되는 유효 용량과 동일하다. 다른 실시 형태에서, 구조적 용량은 통상의 투여 스케줄 시에 사용되는 유효 용량과 상이하다.
- [0084] 당업자는 본 명세서에 기재된 방법에서, 환자에서의 반응의 유지가 예를 들어, 임상 의, 의사, 정신과 의사, 심리학자 또는 다른 적합한 의료 전문가에 의해 결정될 수 있음을 인식할 것이다. 게다가, 항우울 반응의 유지는 예를 들어, 우울증 (또는 하나 이상의 우울증 증상) 재발의 부재, 우울증에 대한 추가 또는 대체 치료(들)의 필요성의 부재, 또는 우울증 악화의 부재에 의해 확립될 수 있다. 의사 또는 주치의는 일반적 환자 평가, 진단 설문지, 및 전반적 임상적 인상 - 중증도 (Clinical Global Impression - Severity (CGI-S)) 척도, EuroQol; 5 디멘전 (dimension); 5 레벨 (EQ-5D-5L), 환자 건강 설문지 - 9 항목 (PHQ-9), 쉬한 장애 척도 (Sheehan Disability Scale (SDS)), 총체적 우울증 증상 목록-임상의 평가, 30 항목 척도 (Inventory of Depressive Symptomatology-Clinician rated, 30-item scale (IDS-C<sub>30</sub>)), 몽고메리-아스버그 우울증 평가 척도 (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)) 설문지, 우울증에 대한 해밀턴 우울증 평가 척도 (HAM-D 또는 HDRS), 우울증에 대한 벡 척도 (Beck Scale for Depression), 또는 간이 우울증 증상 평가 목록 (Quick Inventory of Depressive Symptomology (QIDS))와 같은 평가를 포함하나 이에 한정되지 않는 당업계에 공지된 임의의 기술을 이용할 수 있다. 빈도는 상술한 하나 이상의 척도 또는 설문지의 스코어가 변경되는 경우, 평가 및/또는 변경될 수 있다.
- [0085] 게다가, 화합물은 상기 상태들의 치료에서 추가의 활성 성분들과 조합하여 사용될 수 있다. 추가의 활성 성분은 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 추가의 활성 성분은 오렉신 활성에 의해 매개되는 상태, 장애 또는 질환의 치료에 효과적인 것으로, 예를 들어, 다른 오렉신 조절제, 또는 특정 상태, 장애 또는 질환과 관련된 다른 표적에 대해 활성인 화합물이다. 병용은 효능을 증가시키거나 (예를 들어, 본 명세서에 기재된 화합물의 효능 또는 유효성을 증강시키는 화합물을 배합물에 포함시킴으로써), 하나 이상의 부작용을 감소시키거나, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 추가의 활성제의 필요 용량을 감소시키도록 작용할 수 있다. 특정한 실시 형태에서, 추가의 활성 성분은 항우울제이다. 다른 실시 형태에서, 추가의 활성 성분은 모노아민 작용성(monoaminergic) 항우울제이다.
- [0086] 따라서, 화학식 (I)의 화합물은 제2 항우울제와 조합하여 사용될 수 있다. 제2 항우울제는 우울증을 치료하는데 사용되는 기존 약물, 예컨대 N-메틸-D-아스파르테이트 수용체 길항제, 노르에피네프린 재흡수 억제제, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI), 모노아민 산화효소 억제제 (MAOI), 가역적 모노아민 산화효소 억제제 (RIMA), 세로토닌-노르아드레날린 재흡수 억제제 (SNRI), 노르아드레날린 작용성·특이적 세로토닌 작용성 항우울제 (NaSSA), 부신 피질 자극 호르몬 방출 인자 (CRF) 길항제, 알파-아드레날린 수용체 길항제 및 비정형 항우울제일 수 있다. 일부 실시 형태에서, N-메틸-D-아스파르테이트 (NMDA) 수용체 길항제는 라세미체, 즉, 에스케타민, 아르케타민 또는 이들의 조합을 포함한 케타민이다. 추가의 실시 형태에서, 노르에피네프린 재흡수 억제제는 아미트립틸린, 클로미프라민, 독세핀, 이미프라민, 트리미프라민, 아목사핀, 데시프라민, 마프로틸린, 노르트리프틸린, 프로트리프틸린, 레복세틴 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 다른 실시 형태에서, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제는 플루옥세틴, 플루복사민, 파록세틴, 설트랄린, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 추가의 실시 형태에서, 모노아민 산화효소 억제제는 이소카르복사지드, 페넬진, 트

라닐시프로민, 셀레길린 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 또 다른 실시 형태에서, 가역적 모노아민 산화효소 억제제는 모클로베마이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 또 다른 실시 형태에서, 세로토닌-노르아드레날린 재흡수 억제제는 벤라팍신 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 다른 실시 형태에서, 비정형 항우울제는 부프로피온, 리튬, 네파조돈, 트라조돈, 빌록사진, 시부트라민 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 또 다른 실시 형태에서, 제2 항우울제는 아디나졸람, 알라 프로클레이트, 아미네프틴, 아미트립틸린/클로르다리아제폭사이드 복합제, 아티파메졸, 아자미안세린, 바지나프 린, 베푸랄린, 비페멜란, 비노달린, 비페나몰, 브로파로민, 부프로피온, 카복사존, 세리클라민, 시아노프라민, 시목사톤, 시탈로프람, 클레메프롤, 클로복사민, 다제피닐, 데아놀, 데멕시프틸린, 디벤제핀, 도티에핀, 드록시 도파, 에네펙신, 에스타졸람, 에토펜리돈, 페목세틴, 펜가빈, 페졸라민, 플루오트라센, 이다죽산, 인달핀, 인텔 옥사진, 이프린돌, 레보프로틸린, 리토세틴, 로페프라민, 메디폭사민, 메타프라민, 메트라린돌, 미안세린, 밀나 시프란, 미나프린, 미르타자핀, 몬티렐린, 네브라세탐, 네포팜, 니알라미드, 노미펜신, 노르플루옥세틴,오로티 렐린, 옥사플로잔, 피나제팜, 피를린돈, 피조틸린, 리탄세린, 롤리프람, 세르클로레민, 세티틸린, 시부트라민, 설부티아민, 설피리드, 테닐록사진, 토잘리논, 티몰리베린, 티아넵틴, 티플루카르빈, 토페나신, 토피소팜, 톨록 사톤, 토목세틴, 베랄리프리드, 비쿠알린, 지멜리딘, 조메타핀 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염; 또는 세인트 존스 워트 허브(St. John's wort herb), 하이페리쿰 퍼포라툼(Hypericum perforatum) 또는 이의 추출 물을 포함한다.

- [0087] 일부 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 에스케타민과 동시 투여된다. 추가의 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 에스케타민과 별도로, 예를 들어 순차적으로 투여된다. 화학식 (I)의 화합물은 에스케타민 투여 전이나 투여 후에 투여될 수 있다.
- [0088] V. 키트
- [0089] 또한, 우울증의 치료를 위해 환자에게 본 명세서에 기재된 하나 이상의 화합물을 투여하기 위한 키트가 본 명세서에 기재되어 있다. 대표적인 키트는 주어진 빈도로 환자에게 투여하기 위해 본 명세서에 기재된 하나 이상의 화합물의 유효량을 포함하는 하나 이상의 투여량 단위를 포함한다.
- [0090] 투여량 단위는 임의의 수단에 의한 전달을 위해 제형화될 수 있다. 특정한 실시 형태에서, 투여량 단위는 경구, 정맥내, 비강내, 근육내, 설하, 경피, 귀 또는 직장 전달을 위해 제형화된다. 특정한 실시 형태에서, 투여량 단위는 경구 전달을 위해 제형화된다.
- [0091] 투여량 단위는 투여 경로에 따라, 본 명세서에 기재된 임의의 양의 화합물을 함유하도록 제형화될 수 있다. 따라서, 각각의 투여량 단위는 환자에게 필요한 투여량을 포함할 수 있거나, 단위 투여량에 필요한 본 명세서에 기재된 화합물의 일부를 포함할 수 있다.
- [0092] 또한, 선택적으로, 우울증 증상 평가 척도 설문지 키트 내에 포함된다. 설문지는 환자 단독으로 또는 의사의 동반 하에 사용하기 위한 것일 수 있다. 설문지는 화합물 투여의 어떤 단계에서도 환자의 우울증 레벨을 결정하는데 유용할 수 있다. 일 실시 형태에서, 설문지는 본 명세서에 언급된 하나 이상의 설문지이다.
- [0093] 요구된 방법을 행하여, 화합물을 투여하기 위한 설명서가 또한 본 명세서에 기재된 키트에 포함될 수 있다.
- [0094] 키트는 본 명세서에 기재된 화합물을 함유하는 단일 제제, 또는 각각 본 명세서에 기재된 화합물을 함유하는 복합 제제를 나타내도록 구조화될 수 있다. 조성물은 본 명세서에 기재된 적당량의 화합물을 함유하도록 세분될 수 있다. 단위 투여량은 패킷형 분말, 바이알, 앰플, 미리 충전된 주사기, 정제, 캡슐, 캡슐 또는 액체를 함유하는 사체와 같은 패키징된 조성물일 수 있다.
- [0095] 본 명세서에 기재된 화합물은 단위 용량이거나, 연속 또는 주기적 비연속 투여를 위한 것일 수 있다. 연속 투여의 경우, 키트는 각각의 투여량 단위에 본 명세서에 기재된 화합물을 포함할 수 있다. 시간에 따라 본 명세서에 기재된 화합물의 농도, 본 명세서에 기재된 화합물을 함유하는 조성물의 성분, 또는 본 명세서에 기재된 화합물 또는 조성물 내의 다른 약제의 상대 비율을 변동시키는 것이 요구되는 경우, 키트는 일련의 투여량 단위들을 함유할 수 있다.
- [0096] 키트는 원하는 전달 경로를 위해 제형화된 본 명세서에 기재된 화합물을 갖는 패키징 또는 용기를 포함할 수 있다. 키트는 또한 투약 설명서, 본 명세서에 기재된 화합물에 관한 삽입물(insert), 본 명세서에 기재된 화합물의 혈중 농도를 모니터링하기 위한 설명서 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 화합물을 사용하기 위한 재료가 추가로 포함될 수 있으며, 시약, 웰 플레이트, 용기, 마커 또는 라벨 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다.



이러한 키트는 원하는 증상의 치료에 적합한 방식으로 패키징될 수 있다.

[0097] 이러한 키트에 포함시킬 다른 적절한 성분은 원하는 증상 및 전달 경로를 고려하여, 당업자에게 용이하게 명백할 것이다. 키트는 또한, 환자에 대한 화합물의 주입/투여를 보조하기 위한 기기를 포함하거나, 이와 함께 패키징될 수 있다. 이러한 기기에는 흡입기, 주사기, 피펫, 겸자, 계량 스푼, 점안기 또는 임의의 이러한 의학적 으로 승인된 전달 수단이 포함되나 이에 한정되지 않는다. 다른 기기류는 시험관내에서 반응을 판독하거나 모니터링할 수 있도록 하는 장치를 포함할 수 있다.

[0098] 화합물은 건조 형태, 동결 건조 형태 또는 액체 형태로 제공될 수 있다. 시약 또는 성분들이 건조 형태로 제공되는 경우, 대체적으로, 용매의 첨가에 의해 재구성이 이루어진다. 용매는 다른 패키징 수단 내에 제공될 수 있으며, 당업자에 의해 선택될 수 있다.

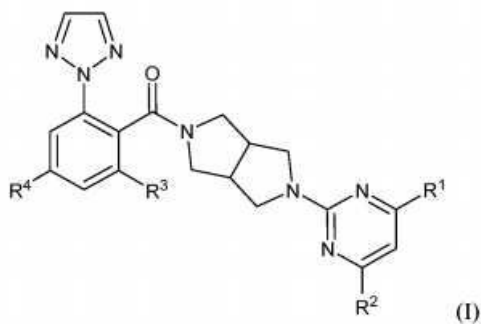
[0099] 약제를 분주하기 위한 다수의 패키지 또는 키트가 당업자에 공지되어 있다. 특정한 실시 형태에서, 패키지는 라벨링된 블리스터 패키지 (blister package), 다이얼 분주기 패키지 (dial dispenser package) 또는 병이다.

[0100] 우울증을 앓고 있거나, 그러한 소인이 있는 환자에 대해 화합물의 투여량을 최적화하기 위한 방법이 또한 제공된다. 이러한 방법은 (a) 화합물의 유효량을 환자에게 투여하는 단계, (b) 화합물의 효과를 분석하는 단계; 및 (c) 규정된 기간보다 낮은 빈도로 화합물의 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[0101] VI. 측면

[0102] 본 발명은 적어도 하기 측면을 포함한다.

[0103] 측면 1. 우울증의 치료를 필요로 하는 대상에게 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 수화물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 이 때 상기 화합물을 수면 전에 투여하는, 우울증을 앓고 있거나 이로 진단받은 대상의 치료 방법:



[0104]

[0105] 상기 식에서, R<sup>1</sup>은 C<sub>1-4</sub> 알킬이고; R<sup>2</sup>는 C<sub>1-4</sub> 알킬이며; R<sup>3</sup>는 H 또는 할로젠이고; R<sup>4</sup>는 H 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시이다.

[0106] 측면 2. 상기 대상이 불면증 장애를 앓고 있거나 이로 진단받지 않은, 측면 1의 방법.

[0107] 측면 3. R<sup>3</sup>가 할로젠인, 상술한 측면 중 어느 하나의 방법.

[0108] 측면 4. R<sup>3</sup>가 불소인, 상술한 측면 중 어느 하나의 방법.

[0109] 측면 5. R<sup>4</sup>가 H인, 상술한 측면 중 어느 하나의 방법.

[0110] 측면 6. R<sup>4</sup>가 C<sub>1-4</sub>알콕시인, 측면 1 또는 2의 방법.

[0111] 측면 7. R<sup>4</sup>가 메톡시인, 측면 1, 2 또는 6 중 어느 하나의 방법.

[0112] 측면 8. R<sup>3</sup>가 H인, 측면 1, 2, 6 또는 7 중 어느 하나의 방법.

[0113] 측면 9. R<sup>1</sup>이 CH<sub>3</sub>인, 상술한 측면 중 어느 하나의 방법.

[0114] 측면 10. R<sup>2</sup>가 CH<sub>3</sub>인, 상술한 측면 중 어느 하나의 방법.

- [0115] 측면 11. 상기 화합물이 5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-(2-플루오로-6-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-메탄온 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염인, 측면 1 또는 2의 방법.
- [0116] 측면 12. 상기 화합물이 5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-(2-플루오로-6-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-메탄온인, 측면 1, 2 또는 11의 방법.
- [0117] 측면 13. 상기 화합물이 5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-(2-플루오로-6-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-메탄온 하이드로클로라이드인, 측면 1, 2 또는 11의 방법.
- [0118] 측면 14. 상기 화합물이 5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(4-메톡시-2-(2H-1, 2,3-트리아졸-2-일)페닐) 메탄온 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염인, 측면 1 또는 2의 방법.
- [0119] 측면 15. 상기 화합물이 (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(4-메톡시-2-(2H-1, 2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온인, 측면 1, 2 또는 12의 방법.
- [0120] 측면 16. 상기 화합물이 5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(4-메톡시-2-(2H-1, 2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온 수화물인, 측면 1 내지 3 중 어느 하나의 방법.
- [0121] 측면 17. 상기 화합물이 5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(4-메톡시-2-(2H-1, 2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온 하이드로클로라이드 수화물인, 측면 1 내지 3 중 어느 하나의 방법.
- [0122] 측면 18. 상기 화합물이 5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(4-메톡시-2-(2H-1, 2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온 하이드로브로마이드 수화물인, 측면 1 내지 3 중 어느 하나의 방법.
- [0123] 측면 19. 상기 화합물을 밤에 투여하는, 상술한 측면 중 어느 하나의 방법.
- [0124] 측면 20. 상기 화합물을 최대 혈장 농도 도달 시간이 약 1시간 미만이 되도록 투여하는, 상술한 측면 중 어느 하나의 방법.
- [0125] 측면 21. 상기 화합물의 배출 반감기가 약 2 내지 약 3시간인, 상술한 측면 중 어느 하나의 방법.
- [0126] 측면 22. 상기 화합물을 대상이 잠에서 깨어나고자 하기 적어도 약 4시간 전에 대상에게 투여하는, 상술한 측면 중 어느 하나의 방법.
- [0127] 측면 23. 상기 화합물이 상기 화합물 투여 후 약 6 내지 약 8시간 후에 약역학적 효과에 필요한 역치 미만이 되는, 상술한 측면 중 어느 하나의 방법.
- [0128] 측면 24. 상기 화합물이, 대상이 잠에서 깨어나기 전에 적어도 2회의 반감기를 거치는, 상술한 측면 중 어느 하나의 방법.
- [0129] 측면 25. 상기 화합물의 정상 상태가 달성되지 않는, 상술한 측면 중 어느 하나의 방법.
- [0130] 측면 26. 상기 화합물을 매일 투여하는, 상술한 측면 중 어느 하나의 방법.
- [0131] 측면 27. 상기 화합물을 경구 투여하는, 상술한 측면 중 어느 하나의 방법.
- [0132] 측면 28. 유효량이 약 0.05 내지 약 100 mg/kg/일인, 상술한 측면 중 어느 하나의 방법.
- [0133] 측면 29. 유효량이 약 10 내지 약 40 mg인, 상술한 측면 중 어느 하나의 방법.
- [0134] 측면 30. 상기 화합물을 매일 투여하고, 하나 이상의 우울증 증상이 약 11일간의 첫 번째 투여 이내에 감소되거나 개선되는, 상술한 측면 중 어느 하나의 방법.
- [0135] 측면 31. 우울증이 주요 우울장애, 지속성 우울장애, 양극성 질환과 관련된 우울증, 계절성 정동 장애, 정신병적 우울증, 산후 우울증, 월경전 불쾌기분장애, 상황적 우울증, 무쾌감증, 멜랑콜리, 중년기 우울증, 노년기 우울증, 특정할 수 있는 스트레스 요인으로 인한 우울증, 치료 저항성 우울증 또는 이들의 조합을 포함하는, 상술한 측면 중 어느 하나의 방법.
- [0136] 측면 32. 우울증이 주요 우울장애인, 측면 31의 방법.
- [0137] 측면 33. 주요 우울장애가 멜랑콜리 특성 또는 불안 고통을 지니는, 측면 32의 방법.
- [0138] 측면 34. 제2 항우울제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 상술한 측면 중 어느 하나의 방법.
- [0139] 측면 35. 상기 제2 항우울제가 노르에피네프린 재흡수 억제제, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제, 모노아민 산화

효소 억제제, 가역적 모노아민 산화효소 억제제, 세로토닌-노르아드레날린 재흡수 억제제, 노르아드레날린 작동성·특이적 세로토닌 작동성 항우울제, 부신 피질 자극 호르몬 방출 인자 길항제, 알파-아드레날린 수용체 길항제, 비정형 항우울제, NMDA 길항제 또는 이들의 조합인, 측면 34의 방법.

[0140] 측면 36. 상기 NMDA 길항제가 에스케타민인, 측면 35의 방법.

[0141] 하기 실시예는 본 발명의 이해를 돕기 위해 제시된 것으로, 후술하는 청구범위에 기재된 본 발명을 어떤 식으로든 제한하고자 하는 것은 아니며, 이들로 제한되지 않는다.

## [0142] 실시예

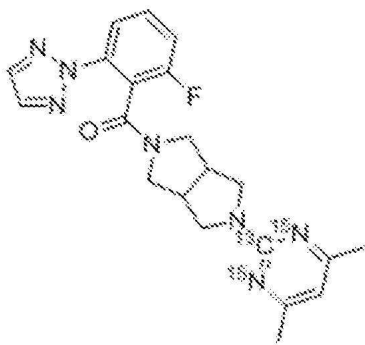
### [0143] 실시예 1

[0144] 본 실시예를 현탁액 제형과 비교하여, 단회 용량 정제 투여 후의 [5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(2-플루오로-2-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-메탄온 (화합물 A)의 고체 투여 제형의 혈장 약물 동태(PK) 및 생체이용성을 측정하기 위해 행하였다. 또한 고체 투여 제형의 생체이용성의 속도 및 범위와, 고체 및 경구 현탁액 제형의 내성에 대한 반단식(semi-fasted) 조건의 영향을 다룬다.

[0145] (i) 시약 및 검사 파라미터

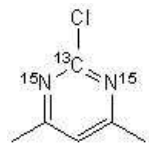
[0146] 에탄올/2-프로판올 혼합물 대신에 에탄올을 사용하여 재결정을 행한 것을 제외하고는, 미국 특허 제8,653,263호의 실시예 107의 방법 B에 기재된 바와 같이, [5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(2-플루오로-2-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-메탄온 (화합물 A)을 제조하였다.

[0147] 내부 표준물질은 하기 구조를 갖는 동위원소 표지된 [5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(2-플루오로-2-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-메탄온이었다:



[0148]

[0149] 단계 b를 하기 구조의 동위원소 표지된 2-클로로-4,6-다이메틸 피리미딘을 사용하여 제조한 동위원소 표지된 중간체 92, 즉, 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤, 비스-HCl 염을 사용하여 행하는 것을 제외하고는, 미국 특허 제8,653,263호의 실시예 107의 방법 B에 기재된 바와 같이, 내부 표준물질을 제조하였다:



[0150]

[0151] 각 치료 기간 동안, PK 측정을 위해 혈액 샘플을 채취하였다. 구체적으로, 화합물 혈장 농도를 측정하기 위해 각각 3 mL의 정맥혈 샘플을 채취하였다. 하기 혈장 화합물 A의 PK 파라미터를 혈액 샘플링의 실시간을 이용하여 추정하였다:

[0152] •  $C_{max}$ : 피크 혈장 농도.

[0153] •  $t_{max}$ : 피크 혈장 농도 도달 시간.

[0154] •  $AUC_{last}$ : 사다리꼴합 공식(trapezoidal summation)에 의해 계산된 시험약 투여 후 0시간에서 t시간까지의 혈

장 농도-시간 곡선하 면적(시간 t는 최종 정량화 가능 농도 C<sub>last</sub>의 시간임).

AUC<sub>∞</sub>: AUC<sub>last</sub> + C<sub>last</sub>/λ<sub>z</sub>로 계산되는, 무한대로 외삽된 AUC<sub>last</sub>.

λ<sub>z</sub>: 로드 선형(ln-linear) 혈장 농도-시간 곡선의 종말점의 선형 회귀에 의해 결정되는 소실 속도 상수.

t<sub>½</sub>: 0.693/λ<sub>z</sub>로 정의되는 종말상 반감기(terminal half-life).

CL/F: 투여량/AUC<sub>∞</sub>로 계산되는, 절대 생체이용률에 대해 보장되지 않은, 혈관 외 투여 후의 약물의 총 클리어런스.

Vd/F: 절대 생체이용률에 대해 보장되지 않은, 혈관 외 투여 후의 겉보기 분포 용적.

화합물 A의 혈장 농도를 표 1 내지 표 4에 기재된 기기 및 파라미터를 사용하여 LC-MS/MS를 사용하여 측정하였다.

[표 1]

HPLC 시스템			
펌프	SCL-10 Avp 시스템 컨트롤러 및 DGI-14A 온라인 탈기 장치가 장착된 LC-10 Advp (시마즈(Shimadzu))		
압력 한계값 (psi)	0-3500		
펌핑 모드	바이너리(binary)		
총 유량 (mL/min)	0.350		
초기 펌프 B 농도 (%)	20.0		
컬럼 히터	시마즈 CTO10ACvp		
오븐 온도 (°C)	30.0		
오토샘플러	SIL HTc (시마즈)		
주입량 (μL)	2.00		
쿨러 온도 (°C)	4		
시마즈 SIL-HTc 특성			
린스 용적 (μL)	500		
니들 스트로크 (mm)	47		
린스 속도 (μL/s)	35		
샘플링 속도 (μL/s)	5.0		
퍼지 시간 (min)	1.0		
린스 딥 시간(rinse dip time) (sec)	5		
린스 모드	흡인 전후		
그래디언트			
시간 (min)	모듈	이벤트	파라미터
1.50	펌프	펌프 B 농도	50
1.51	펌프	펌프 B 농도	90
2.50	펌프	펌프 B 농도	90
2.51	펌프	펌프 B 농도	20
3.00	컨트롤러	정지	

[표 2]

검출기	
검출기	질량 분석계 API 4000 (AB Sciex)
이온원	터보 이온 스프레이
지속 시간 (min)	4.00
극성	포지티브 MRM
분해능 Q1	단위
분해능 Q3	단위
강도 한계값 (cps)	0.00
CUR	30.0
CAD	5.00
가스 1 (psi)	40.0
가스 2 (psi)	50.0
IS (V)	5000
온도(°C)	600
Ihe	온(on)

[0165] [표 3]

질량 의존성 파라미터						
화합물	Q1 질량	Q3 질량	DP (V)	CE (V)	CXP (V)	시간 (ms)
화합물 A	408.2	190.0	80	39	13	300
내부 표준물질 화합물 B	411.2	190.0	80	39	13	300

[0166]

[0167] [표 4]

블랭크 매트릭스(blank matrix)		
매트릭스	종류	항응고제
혈장	인간	EDTA
분석 컬럼	엑스브리지(XBridge) BEH C18 컬럼	
치수 (mm)	50 x 2.1	
입자 크기 (μm)	3.5	
통상적인 배압	1500	
프리컬럼 (pre-column)/필터	프릿 필터	
HPLC 시약		
이동상 A	수중의 0.1% 포름산 포름산 (2.00 mL)을 물 (2000 mL)과 혼합함	
이동상 B	아세트니트릴	
린스 용매	2-프로판올 : 아세트니트릴 : 물 : 포름산 (40:40:20:0.1 v/v/v/v) 프로판올 (400 mL)을 아세트니트릴 (400 mL), 물 (200 mL) 및 포름산 (1 mL)과 혼합함	
희석 용매	수중의 0.1% 포름산 포름산 (1.00 mL)을 물 (1000 mL)과 혼합함	
스톡 희석 용매	다이메틸설폭사이드 : 아세트니트릴 (50:50, v/v) 다이메틸설폭사이드 (50.0 mL)를 아세트니트릴 (50.0 mL)과 혼합함	
시스템 검사 희석 용매	수중의 0.1% 포름산 : 아세트니트릴 (80:20, v/v) 수중의 0.1% 포름산 (80.0 mL)을 아세트니트릴 (20.0 mL)과 혼합함	

[0168]

[0169] 화합물 A에 대한 2종의 스톡 용액과, 내부 표준물질 화합물 B에 대한 1종의 스톡 용액을 하기에 따라 제조하였다.

[0170] • 화합물 A의 스톡 용액: 본 용액을 화합물 A (1.00 mg)를 스톡 희석 용매 (10.0 mL)에 용해시켜 제조하였다.

[0171] • 화합물 A의 오버커브(overcurve) 스톡 용액: 본 용액을 화합물 A (2.00 mg)를 2.00 mL의 스톡 희석 용매 (2.00 mL)에 용해시켜 제조하였다.

[0172] • 화합물 B의 스톡 용액: 본 용액을 화합물 B (1.00 mg)를 10.0 mL의 스톡 희석 용매 (2.00 mL)에 용해시켜 제조하였다.

[0173] 화합물 A 및 내부 표준물질에 대한 표준 스톡 용액을 하기에 따라 제조하였다.

[0174] • 화합물 A의 표준 용액 1 (10.0 μg/mL): 화합물 A의 스톡 용액 (1000 μL)을 스톡 희석 용매 (10.0 mL)와 배합하였다.

[0175] • 화합물 A의 표준 용액 2 (1.00 μg/mL): 화합물 A의 스톡 용액 (100 μL)을 스톡 희석 용매 (10.0 mL)와 배합하였다.

[0176] • 화합물 A의 표준 용액 3 (0.100 μg/mL): 화합물 A의 스톡 용액 (10.0 μL)을 스톡 희석 용매 (10.0 mL)와 배합하였다.

[0177] • 화합물 B의 워킹(working) 용액 (200 mg/mL): 화합물 B의 스톡 용액 (200 μL)을 스톡 희석 용매 (100 mL)와 배합하였다.

[0178] 샘플을 하기 프로토콜을 사용하여 시험하기 위해 준비하였다:

[0179] (i) 실온에서의 혈장 샘플을 균질화하였다.

[0180] (ii) 샘플을 약 2500 × g으로 20℃에서 5분간 원심분리하였다.

- [0181] (iii) 혈장 샘플 (50.0  $\mu$ L)을 1.2 mL 둥근 웰 수집 플레이트에 피펫팅하였다.
- [0182] (iv) 스톱 회석 용매 (50.0  $\mu$ L)를 블랭크에 첨가하고, 내부 표준물질 워킹 용액을 다른 모든 튜브에 첨가하였다. 그 후에 튜브를 10초간 볼텍스하였다.
- [0183] (v) 아세토니트릴 (100  $\mu$ L)을 각 튜브에 첨가하여, 튜브를 다시 10초간 볼텍스 혼합하였다.
- [0184] (vi) 추가로 아세토니트릴 (250  $\mu$ L)을 각 튜브에 첨가하여, 튜브를 다시 60초간 볼텍스 혼합하였다.
- [0185] (vii) 샘플을 약  $2500 \times g$ 으로 20℃에서 5분간 원심분리하였다.
- [0186] (viii) 상청액 (50.0  $\mu$ L)을 리퀴데이터(liquidator)를 사용하여 1.2 mL 둥근 웰 수집 플레이트에 옮겼다.
- [0187] (ix) 수중의 포름산 (0.1%; 400  $\mu$ L)을 각 튜브에 첨가하여, 튜브를 10초간 볼텍스 혼합하였다.
- [0188] 크로마토그램 및 피크 면적 적분의 플롯을 애널리스트(Analyst)(버전 1.6.2, MDS Sciex, Concord, Canada)로 행하였다. 왓슨(Watson) 7.3 바이오어널리티컬(bioanalytical) LIMS (Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 계산을 행하였다.
- [0189] (ii) 약제 조성물
- [0190] 분말 (100 mg 화합물 A)을 하이프로멜로스 (5 mg/mL) 용액으로 재구성하여 화합물 A의 경구용 5 mg/mL 경구 현탁액을 제공함으로써, 화합물 A를 함유하는 현탁액을 제조하였다. 재구성에 사용되는 하이프로멜로스는 주사용 멸균수 중의 0.5% 하이프로멜로스 용액이다.
- [0191] 현탁액을 제조하기 위한 구체적인 절차는 다음과 같다:
- [0192] (i) 화합물 A를 함유하는 분말을 바이알에 첨가하였다.
- [0193] (ii) 원하는 농도의 현탁액을 얻기 위해, 적당량의 0.5% HPMC 용액을 바이알에 첨가하였다.
- [0194] (iii) 깨끗한 교반 바를 바이알에 첨가하였다.
- [0195] (iv) 약물 성분을 현탁시킬 필요가 있기 때문에, 스핀 바가 담긴 바이알을 자기 교반 플레이트 상에 놓고, 속도를 조절하여 액체에 볼텍스를 완만하게 일으켰다. 완만한 볼텍스가 이루어지면, 급속한 볼텍스를 위해 교반 바의 속도를 2500 RPM (약 2400 내지 약 2600)으로 증가시켰다.
- [0196] (v) 조성물을 최소한 약 24 시간 내지 약 36시간 동안 혼합하였다.
- [0197] (vi) 혼합 후, 현탁액을 사용할 준비가 되었으며, 필요한 양을 투여를 위해 회수하였다.
- [0198] 화합물 A를 함유하는 정제는 표 5에 기재된 성분을 함유하였다.
- [0199] [표 5]

성분	양/단위 용량	
	(mg/정제)	(% w/w)
화합물 A	20	13.3
락토스 일수화물	80	53.3
미결정성 셀룰로스	40.5	27
크로스포비돈	7.5	5
콜로이드상 실리카	1	0.7
스테아르산마그네슘	1	0.7
총량	150	100

- [0200]
- [0201] 정제를 도 16에 기재된 바와 같이, 다음과 같은 직접 압축 프로세스에 따라 제조하였다:

- [0202] A. 스크리닝 및 블렌딩
- [0203] 1. 스테아르산마그네슘을 제외하고는, 모든 물질을 1000 rpm으로 07L039R03125 스크린을 사용하여 쿼드로 코밀 (Quadro Comil)을 통과시켰다. 물질을 스크린에 첨가하는 다음과 같은 순서가 뒤따랐다:
- [0204] (i) 약 ½의 락토스 일수화물
- [0205] (ii) 화합물 A
- [0206] (iii) 콜로이드상 이산화규소
- [0207] (iv) 크로스포비돈
- [0208] (v) 미결정성 셀룰로스
- [0209] (vi) 약 ½의 락토스 일수화물
- [0210] 2. 혼합물을 20 rpm으로 20분간 블렌딩하였다.
- [0211] 3. 스테아르산마그네슘을 #40 체(sieve)로 체질하였다.
- [0212] 4. 단계 3의 혼합물을 20 rpm으로 5분간 블렌딩하였다.
- [0213] B. 압축
- [0214] 정제를 "D"형 7.0 mm 둥근 얇은 오목형 펀치 및 적절한 다이가 장착된 로터리 프레스(rotary press)를 사용하여 압축시켰다. 제조 과정(in-process)의 파라미터는 표 6에 기재되어 있다.
- [0215] [표 6]

정제 파라미터	한계값
설명	백색 내지 황백색의 양면이 불록한 원형 정제, 양면에 표시가 없음
마손도(friability)	1.0% NMT(not more than; 이하)
경도	5.0-13.0 kp (타겟 8.0 kp)
붕해 시간	15 분 NMT
개별 정제 중량 편차	150 mg ± 7.5% (139.0-161.0 mg)
10 개의 정제의 그룹 중량	1.5 g ± 5% (1.425 g – 1.575 g)
두께	3.35 mm – 3.75 mm (타겟 3.50 mm)

- [0216]
- [0217] (iii) PK 파라미터의 측정
- [0218] 18명의 18세 내지 55세의 남성 대상을 검사하였다. 대상에게 기간 1의 1일째에 시험약 투여 전 14일 이내에 또는 약물 반감기의 5배 미만의 기간 내에 (어느 쪽이든 더 긴 쪽) 강력한 사이토크롬 P450(CYP)3A 및 CYP2C19P 억제제를 투여하지 않거나, 30일 이내에 강력한 CYP3A 또는 CYP2C19 유도제를 제외시켰다.
- [0219] 대상에게 3회의 각 치료 기간의 1일째에 20 mg 화합물 A (현탁액 또는 고체 투여 제형으로)의 단회 경구 투여량을 투여하였다. 각 대상의 총 연구 기간 (스크리닝 및 추적 검사 내원 포함)은 약 7 내지 8주 소요되었다.
- [0220] 본 연구는 3 단계로 구성되었다: 적격성 스크리닝 검사 (제1 투여량 투여 전 21일에서 2일 사이), 투여 간에 적어도 6일간의 워시아웃(washout) 기간으로 분리된 3회의 치료 기간으로 구성된 3-웨이 크로스오버(3-way crossover) 단회 투여 비맹검 치료 단계, 및 추적 검사 내원 (최종 투여량 투여 후 7 내지 14일 이내).
- [0221] 등록된 모든 대상을 세 가지 치료군 중 하나에 무작위로 할당하였다:
- [0222] • 치료군 A: 화합물 A의 20 mg 경구 현탁액 제형 (단식 상태)
- [0223] • 치료군 B: 화합물 A의 20 mg 고체 제형 (단식 상태)
- [0224] • 치료군 C: 화합물 A의 20 mg 고체 제형 (반단식 상태).
- [0225] (iii) 결과



- [0226] 혼합 효과 모델을 자연 로그로 변환된  $C_{max}$  및 AUC에 적용하였다. 모델에는 고정 효과로서의 순서, 기간, 치료, 랜덤 효과로서의 대상이 포함되었다. 각 파라미터에 대하여 비교가 포함되었다:
- [0227] ● 고체 투여 제형 (단식) 대 경구 현탁액 제형 (단식)
- [0228] ● 고체 투여 제형 (단식) 대 고체 투여 제형 (반단식).
- [0229] 경구 투여 후, 화합물 A는 신속하게 흡수되어,  $t_{max}$  중앙값이 0.5 내지 1.0시간 범위인  $C_{max}$ 에 도달하였다.  $C_{max}$  후에, 화합물 A의 농도가 단일 지수 함수적으로 급속히 감소하였다 (투여 후 12시간까지). 현탁액 (단식)과 정제 (반단식)의 평균  $t_{1/2}$  값은 유사하였다 (약 2시간). 그러나, 단식 조건 하에서의 정제에 대한 평균  $t_{1/2}$  값은 예상보다 길었다 (약 5시간). 일부 대상에서 종말기 동안 광범위한 낮은 레벨의 혈장 농도가 발견되었으며,  $t_{1/2}$  값이 1.9 내지 17.3 시간에 이르렀다. 도 1 내지 도 11을 참조한다.
- [0230] **실시예 2**
- [0231] 본 실시예를 멀티센터, 이중 맹검, 다이펜하이드라민 및 플라세보 대조 시험으로 행하였다. 18세 내지 64세의 MDD 진단을 받은 남성과 여성을 등록시켰다. 스크리닝 시에, 대상은 IDS-C<sub>30</sub>에서의 총 스코어가 30 이상이었는 데, 중등도에서 중증의 우울증에 해당한다.
- [0232] 특히, 바이오마커 평가를 위해 혈액과 타액을 채취하였다. [5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(2-플루오로-2-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-메탄온의 혈장 농도를 측정하기 위해, 오전 8시에서 10시 사이에 공복 상태에서 정맥혈 샘플 (각 3 mL)을 채취하여, 면역계 활동과 관련된 바이오마커, 시상하부-뇌하수체-부신(HPA) 축 활성화, 항신경성 인자 및 대사 인자를 측정하였다. 약물 동태(PK) 혈액 샘플도 채취하였다. LC-MS/MS를 사용하여 화합물 A의 농도를 측정하기 위해, 혈장 샘플을 분석하였다. 코티솔 농도 측정을 위해, 타액을 채취하였다. 타액의 코티솔 농도를 바이오마커로서 첨가하였다.
- [0233] 48명의 대상을 가임기 여성(WOCBP)의 경우 10일간에 걸쳐서, 또는 남성 및 가임기가 아닌 여성(WONCBP)의 경우 4주간에 걸쳐서 밤에 q.d.(1일 1회) 20 mg의 화합물 A, 25 mg의 다이펜하이드라민 또는 플라세보에 (2:1:1 비율로) 무작위로 할당하였다. 대상에게 20 mg 화합물 A 1정, 25 mg 다이펜하이드라민 1정 또는 플라세보를 함유하는 캡슐로서 약물을 투여하였다. 남성과 WONCBP는 1일째부터 28일째까지 취침 직전에 밤마다 1 캡슐씩 복용하였다. WOCBP는 1일째부터 10일째까지 취침 직전에 밤마다 1 캡슐씩 복용하였다. 3일째와 14일째에 2번의 추적 검사 내원이 있었다.
- [0234] 우울증 증상을 평가하기 위해, 스크리닝 및 연구 중에 평가를 행하였다. 구체적으로는, 우울증 증상을 MINI(Mini International Neuropsychiatric Interview) 6.0 인터뷰 또는 해밀턴 우울증 평가 척도-17(HDRS17)을 사용하여 나타내었다. 또한, 지속 수면잠복기(LSP) 및 총 수면 시간(TST)을 포함한 수면 단계를 정량화하기 위해, 수면다원검사(polysomnography; PSG)를 행하였다. 그 후에, 우울증 증상을 치료 중에 11일째와 29일째, 치료 후에 3일째와 14일째에 측정하였다. PSG를 시험약의 첫 번째 및 10번째 용량 투여 후에 밤새 기록하였다.
- [0235] (i) 약량학(posology)
- [0236] 화합물 A가 오렉신-2 수용체의 경구로 유효한 선택적 길항제인 것으로 밝혀졌다. 20 mg의 경구 투여 후에, 화합물 A는 최대 혈장 농도 도달 시간이 짧으며( $T_{max} < 1$ 시간), 짧은 반감기(2 내지 3시간)를 특징으로 하였다. 화합물 A의 주간 투여가 건강한 대상에서 졸음을 유도한 반면에, 야간 투여가 불면증 장애(ID)를 가진 대상에서 지속 수면잠복기(LPS)를 줄이고, 총 수면 시간(TST)을 연장시켰다. LPS 및 TST에 대한 화합물 A의 효과 크기는 베이스라인에서 불면증의 레벨과 직접적으로 관련되어 있다. 도 12 내지 도 15를 참조한다.
- [0237] 야간 투여 (취침 전 30분 이내)로, 화합물 A가 혈장에 간헐적으로 노출되었다. 따라서, 반복(10일간) 1일 용량 투여가 축적을 일으키지 않는 것으로 입증되었다.
- [0238] (ii) HDRS<sub>17</sub> / HAM-D<sub>6</sub>
- [0239] 연구 중에 취한 17가지 항목 스코어를 합산하여, HDRS<sub>17</sub> 총 스코어를 계산하였다. HDRS<sub>17</sub> 총 스코어는 범위가 0 내지 52이고, 스코어가 높을수록 우울증의 중증도가 높아짐을 나타낸다. 시험약의 수면에 대하여 추정되는 효



과를 보정하기 위해, 수면 관련 항목을 HDRS<sub>17</sub>에서 삭제하여 (수면 항목) 조정된 HDRS를 계산하였다. 따라서, 3가지 불면증 질문(4-불면증 초기, 5-불면증 중기 및 6-불면증 말기)을 제외한 항목 스코어를 합산하여, 조정된 HDRS<sub>17</sub> 총 스코어를 계산하였다. HDRS<sub>17</sub> 조정된 총 스코어는 범위가 0 내지 46이다. HDRS<sub>17</sub>의 6가지 항목 하위 척도(HAM-D<sub>6</sub>)를 분석하여, 핵심 우울증 증상에 대한 정보를 제공하였으며, 치료 반응에 민감하다. 6가지 항목에는 우울한 기분, 죄책감, 일과 관심사, 정신운동지연, 정신적 불안 및 일반적인 신체 증상(피로 및 통증)이 포함되었다.

[표 7]

평균 스코어 ± 표준 편차				
연구	시간	화합물		
		플라세보 (N=12)	화합물 A 20 mg (N=22)	다이펜하이드라민 25 mg (N=13)
총 HDRS <sub>17</sub>	베이스라인	18.7 (5.71)	18.7 (4.65)	20.0 (5.12)
	11 일째의 베이스라인으로부터의 변화	-3.6 (4.03)	-5.5 (3.86)	-4.1 (3.66)
평균 조정된 HDRS <sub>17</sub>	베이스라인	13.7 (4.98)	14.4 (3.36)	15.1 (4.41)
	11 일째의 베이스라인으로부터의 변화	-2.3 (3.03)	-4.5 (2.76)*	-2.3 (2.81)

표 7의 결과는 20 mg의 화합물 A 투여 후에 관찰된 총 HDRS<sub>17</sub>의 개선이 수면 변화와 거의 관련이 없지만(-5.5 대 -4.5 포인트), 수면 관련 변화가 다이펜하이드라민에 있어서 더 중요하게 나타난다는(-4.1 대 -2.3) 것을 예시한다.

6가지의 항목 스코어를 합산하여, HAM-D<sub>6</sub> 스코어를 계산하였으며, 0 내지 22의 범위이다. 스코어가 높을수록 핵심 증상의 중증도가 높음을 나타낸다.

[표 8]

평균 스코어 ± 표준 편차				
스코어	시간	화합물		
		플라세보 (N=12)	화합물 A 20 mg (N=22)	다이펜하이드라민 25 mg (N=13)
평균 HDRS <sub>17</sub> 불안 / 신체화 인자 스코어	베이스라인	4.3 (1.56)	4.8 (1.56)	5.1 (1.80)
	11 일째의 베이스라인으로부터의 변화	-0.8 (1.40)	-1.6 (1.50)	-0.9 (1.12)
평균 HAM-D <sub>6</sub>	베이스라인	9.0 (3.57)	10.4 (2.09)	10.6 (3.31)
	11 일째의 베이스라인으로부터의 변화	-1.5 (2.15)	-3.8 (2.22)**	-1.8 (2.01)

표 8의 결과는 HDRS 불안 / 신체화 인자의 베이스라인으로부터의 변화가 화합물 A 그룹에서의 우울증 평가의 관찰된 개선을 설명하지 못했음을 예시한다. 그러나, 우울증의 핵심 증상(HAM-D<sub>6</sub>으로)은 화합물 A 그룹에서의 우울증 평가의 관찰된 개선을 설명하였다.

(iii) 수면다원검사

수면다원검사(PSG) 유도된 파라미터에 대한 시험약의 효과를 1/2일째 및 10/11일째에 밤새 평가하였다. 또한, PSG를 5/6일째에 밤새 강제적으로 깨우기까지 및 그 후에 기록하였다. 두 가지 스크리닝 PSG 기록이 이루어졌으며, 베이스라인 값을 스크리닝 1과 2에서 기록된 평균값으로 계산하였다.

(a) 총 수면 시간(TST)

TST는 급속 안구 운동(REM) 및 비REM 수면에 소요된 총 시간(분)으로 정의된다. 플라세보와 비교하여, 화합물 A 및 다이펜하이드라민은 모두 1/2 일째에 밤사이에 TST를 증가시켰다. 10/11일째에 플라세보 치료 대상에서의 TST 증가 때문에, 화합물 A 및 다이펜하이드라민의 상대적 효과가 덜 두드러졌다. 표 9를 참조한다. 전체 조

사 대상모집단은 불면증 장애 기준을 충족시키지 못했지만(TST < 360분), 개별 대상은 263분으로 낮은 베이스라인 TST 값을 나타내었다. 따라서, 모집단을 불면증 장애의 존재와 관련하여 혼합하였다.

[표 9]

시간 (min)	화합물		
	플라세보 (N=12)	화합물 A 20 mg (N=22)	다이펜하이드라민 25 mg (N=13)
베이스라인	376 (56.2)	380 (50.1)	382 (47.2)
1/2 일째의 베이스라인으로부터의 변화	7.4 (52.07)	30.9 (54.06)	28.3 (33.92)
10/11 일째의 베이스라인으로부터의 변화	20.7 (64.44)	26.56 (56.11)	33.92 (46.01)

TST에 대한 화합물 A의 효과는 베이스라인에서의 TST 지속 시간에 비례한다(도 13). 그러나, LPS 변화의 크기와 핵심 우울증 증상의 개선 사이에는 관계가 없는 것으로 관찰되었으며(도 15), 불면증에 대한 효과와는 관계가 없는 항우울 효과를 뒷받침한다.

(b) 지속 수면잠복기

LPS는 소등에서 10분간의 지속 수면까지의 경과 시간(분 단위)으로 정의된다. 플라세보와 비교하여, 화합물 A 및 다이펜하이드라민은 모두 1/2일째에 밤사이에 LPS를 약간 감소시켰다. 10/11일째에 밤사이에 플라세보 치료 대상에서의 LPS 감소 때문에, 화합물 A 및 다이펜하이드라민의 상대적 효과가 덜 두드러졌다. 표 10을 참조한다. 전반적으로, 조사 대상모집단은 장시간(> 20분)의 LPS를 특징으로 하였다. TST와 유사하게, 모집단을 LPS 값이 4.5분으로 낮은 베이스라인에서 불면증 장애의 존재와 관련하여 혼합하였다.

[표 10]

시간 (min)	화합물		
	플라세보 (N=12)	화합물 A 20 mg (N=22)	다이펜하이드라민 25 mg (N=13)
베이스라인	53.8 (40.12)	40.9 (22.62)	36.0 (19.20)
1/2 일째의 베이스라인으로부터 의 변화	3.4 (46.39)	8.7 (36.04)	6.7 (26.40)
10/11 일째의 베이스라인으로부터 의 변화	17.5 (51.40)	9.2 (30.41)	0.3 (30.57)

LPS에 대한 화합물 A의 효과는 베이스라인에서의 LPS 지속 시간에 비례한다(도 12). 그러나, LPS 변화의 크기와 핵심 우울증 증상의 개선 사이에는 관계가 없는 것으로 관찰되었으며(도 14), 불면증에 대한 효과와는 관계가 없는 항우울 효과를 뒷받침한다.

(iv) 개요

이러한 결과는 플라세보 및 다이펜하이드라민과 비교하여, 화합물 A의 항우울 효과가 더 크고 임상적으로 관련이 있었음을 보여준다. 놀랍게도, 화합물 A의 효과는 주로 우울증의 핵심 증상에 대한 효과와 관련되어 있으며, 수면 관련 항목에 대한 효과와는 전반적으로 관련이 없었다. 항우울 효과는 치료 중지 후 적어도 14일간 지속되었다. 중요한 것은, 이미 11일째(첫 번째 평가)에 개선이 관찰되었으며, 치료 중지 시에도 지속되었다.

### 실시예 3

본 실시예를 화합물 A가 보조 요법에서 사용될 수 있음을 설명하기 위해 행하였다. 구체적으로, 화합물 A를 (i) 단독 요법으로, 그리고 (ii) 기지의 항우울제와 병용하여, MDD로 진단받은 대상에게 투여하여, 대상의 우울증 증상을 HDRS<sub>17</sub> 및 HAM-D<sub>6</sub> 척도를 사용하여 평가하였다.

그룹 1에서, 37명의 대상을 10일간에 걸쳐서 밤에 1일 1회 20 mg의 화합물 A, 25 mg의 다이펜하이드라민 또는 플라세보에 (2:1:1 비율로) 무작위로 할당하였다. 그룹 2에서, 10명의 대상을 10일간에 걸쳐서 밤에 1일 1회

20 mg의 화합물 A, 25 mg의 다이펜하이드라민 또는 플라세보에 (2:1:1 비율로) 무작위로 할당하였다. 그룹 2의 각 대상은 이의 주치의의 처방대로, 둘록세틴, 시탈로프람, 파록세틴 또는 설트랄린으로부터 선택되는 소정량의 항우울제를 복용하였다. 양 그룹에 대한 우울증 증상의 평가를 위해, 실시예 2에 기재된 HDRS<sub>17</sub> 및 HAM-D<sub>6</sub>를 사용하여, 스크리닝 시 및 11일째, 즉, 연구 후 1일째에 독립적으로 평가를 행하였다. 평가 결과가 표 11 및 표 12에 요약되어 있다. 표 11 내지 표 12에서, #는 코헨 이펙트 사이즈(Cohen effect size)를 나타내고, \*는  $P < 0.05$  (통계적으로 유의함)를 나타내며, \*\*는  $P < 0.01$ 를 나타낸다.

[표 11]

평균 스코어 ± SD				
그룹 I				
척도	시간	플라세보 (N=8)	화합물 A 20 mg (N=18)	다이펜하이드라민 25 mg (N=11)
HDRS <sub>17</sub>	베이스라인	19.5 (5.40)	19.4 (4.80)	21.5 (3.78)
	11 일째의 베이스라인으로부터 터의 변화	-2.5 (4.14)	-5.1 (3.97)	-4.2 (4.00)
	이펙트 사이즈 화합물 A 대 플라세보#		-0.64	
조정된 HDRS	베이스라인	14.4 (4.50)	14.9 (3.37)	16.4 (3.35)
	11 일째의 베이스라인으로부터 터의 변화	-1.4 (3.29)	-4.3 (2.97)*	-2.1 (3.02)
	이펙트 사이즈 화합물 A 대 플라세보#		-0.93	
불안-신체화 인자	베이스라인	4.4 (1.41)	5.1 (1.53)	5.5 (1.51)
	11 일째의 베이스라인으로부터 터의 변화	-0.8 (1.49)	-1.6 (1.65)	-0.8 (1.17)
	이펙트 사이즈 화합물 A 대 플라세보#		-0.51	
HAM-D <sub>6</sub>	베이스라인	9.6 (3.70)	10.8 (2.07)	11.7 (2.05)
	11 일째의 베이스라인으로부터 터의 변화	-0.8 (2.25)	-3.6 (2.33)**	-1.7 (2.15)
	이펙트 사이즈 화합물 A 대 플라세보#		-1.22	

[0266] [표 12]

그룹 2				
		플라세보 (N=4)	화합물 A 20 mg (N=4)	다이펜하이드라민 25 mg (N=2)
HDRS <sub>17</sub>	베이스라인	17.0 (6.78)	15.5 (2.08)	11.5 (0.71)
	11 일째의 베이스라인으로부터 터의 변화	-5.8 (3.20)	-7.0 (3.37)	-3.5 (0.71)
	이펙트 사이즈 화합물 A 대 플라세보 <sup>#</sup>		-0.37	
조정된 HDRS	베이스라인	12.3 (6.29)	11.8 (1.89)	8.0 (1.41)
	11 일째의 베이스라인으로부터 터의 변화	-4.3 (0.96)	-5.5 (1.29)	-3.5 (0.71)
	이펙트 사이즈 화합물 A 대 플라세보 <sup>#</sup>		-1.06	
불안-신체화 인자	베이스라인	4.3 (2.06)	3.5 (1.00)	2.5 (0.71)
	11 일째의 베이스라인으로부터 터의 변화	-1.0 (1.41)	-1.8 (0.50)	-1.5 (0.71)
	이펙트 사이즈 화합물 A 대 플라세보 <sup>#</sup>		-0.76	
HAM-D <sub>6</sub>	베이스라인	7.8 (3.40)	8.8 (1.26)	4.5 (0.71)
	11 일째의 베이스라인으로부터 터의 변화	-3.0 (0.82)	-4.8 (1.50)	-2.0 (1.41)
	이펙트 사이즈 화합물 A 대 플라세보 <sup>#</sup>		-1.49	

[0267]

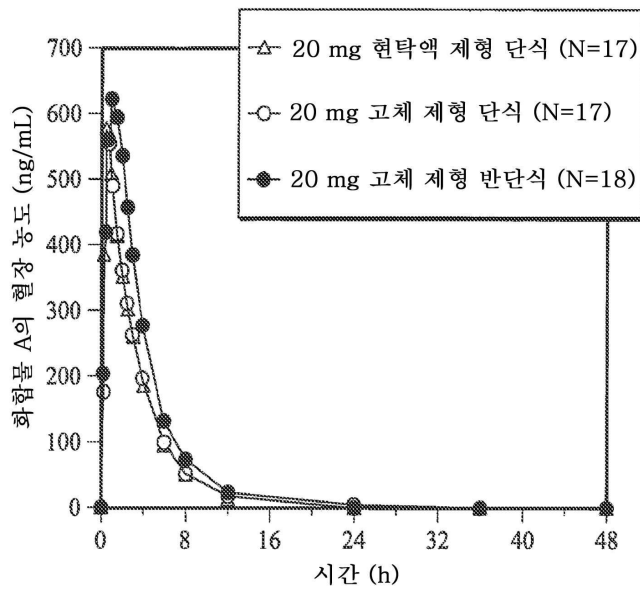
[0268] 이러한 결과는 화합물 A가 MDD를 앓고 있는 미치로 및 항우울제 치료 대상에서 항우울 효과를 나타냄으로써, 단독 요법 및 보조 요법으로서의 그 효능을 뒷받침하는 것을 예증한다.

[0269] 본 문서에 인용되거나 기재된 각각의 특허, 특허 출원, 및 간행물의 개시내용은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

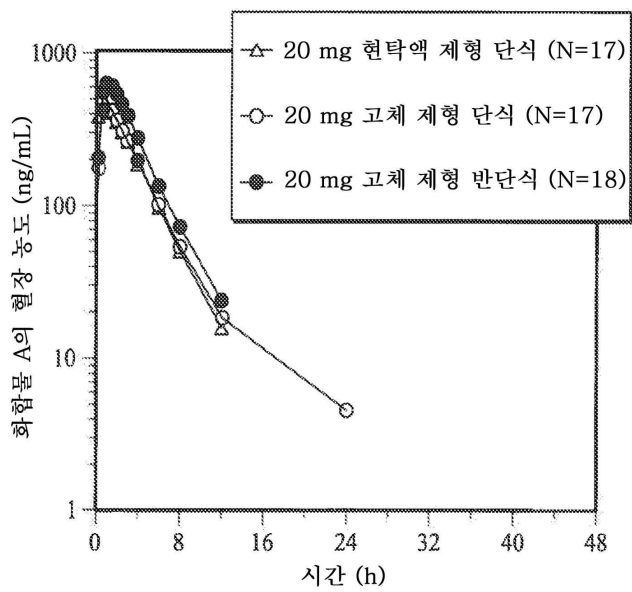
[0270] 당업자는 다수의 변화 및 변형이 본 발명의 바람직한 실시 형태에 대해 이루어질 수 있으며, 그러한 변화 및 변형은 본 발명의 사상을 벗어나지 않고서 이루어질 수 있음을 인식할 것이다. 따라서, 첨부된 청구범위는 본 발명의 진정한 사상 및 범위 내에 속하는 모든 이러한 동등한 변형을 포함하는 것으로 의도된다.

## 도면

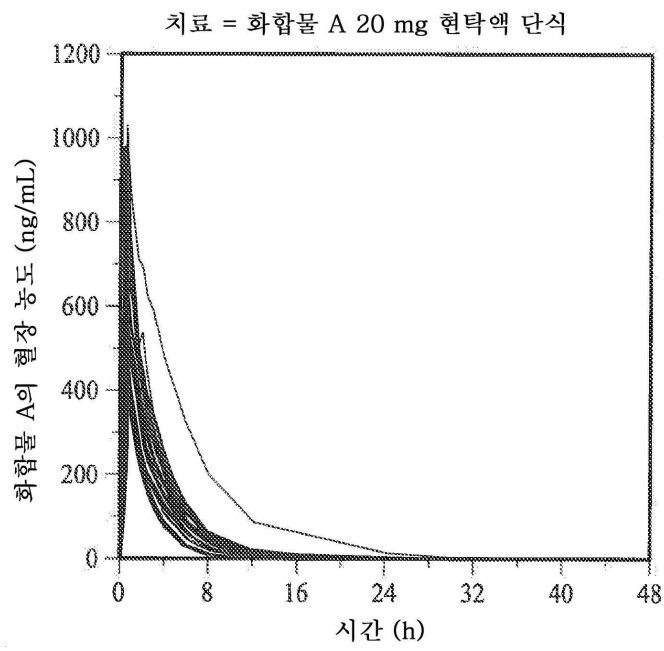
### 도면1



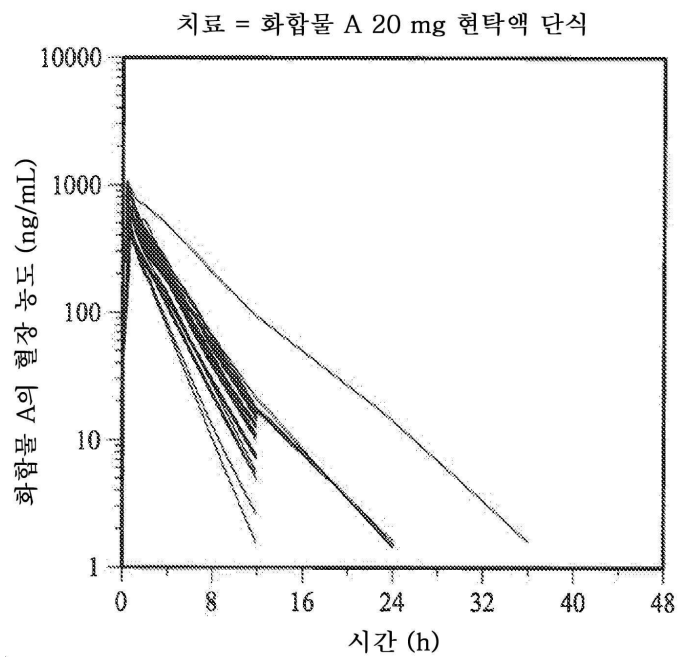
### 도면2



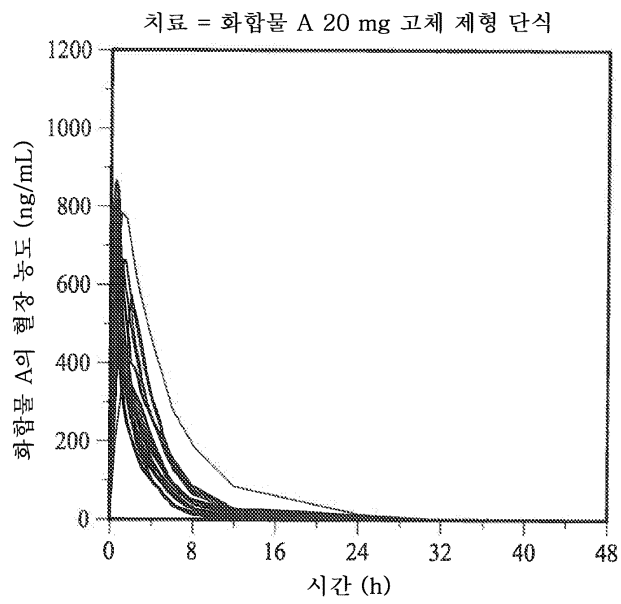
도면3



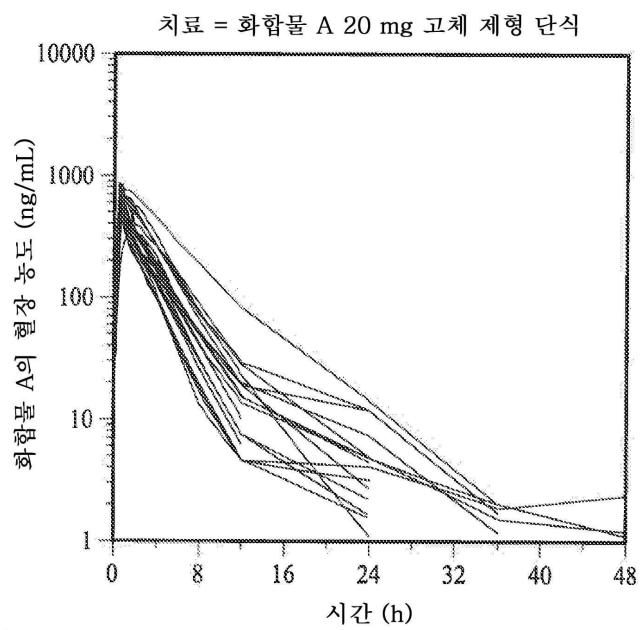
도면4



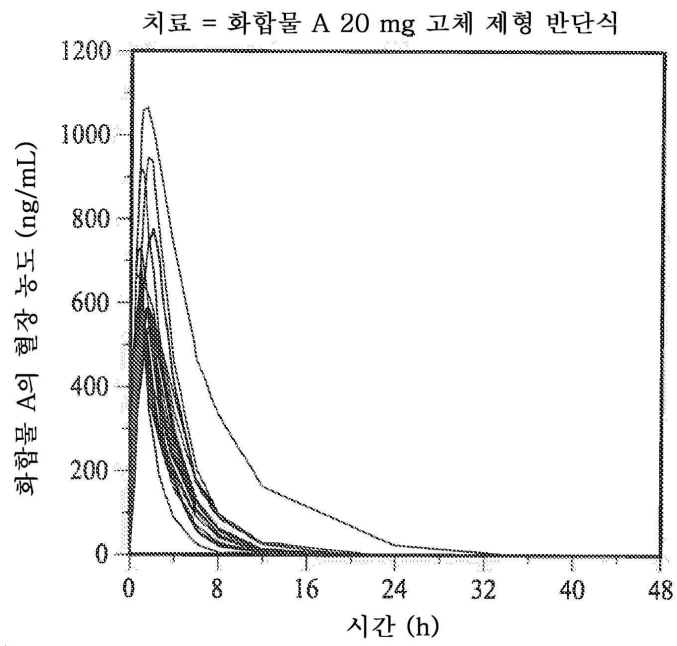
도면5



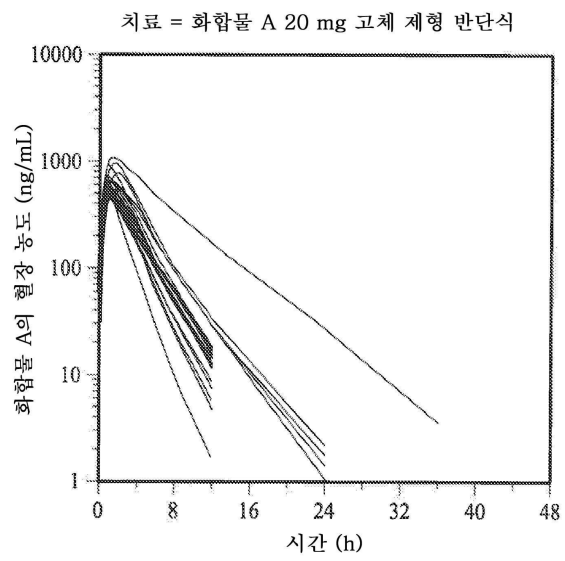
도면6



도면7

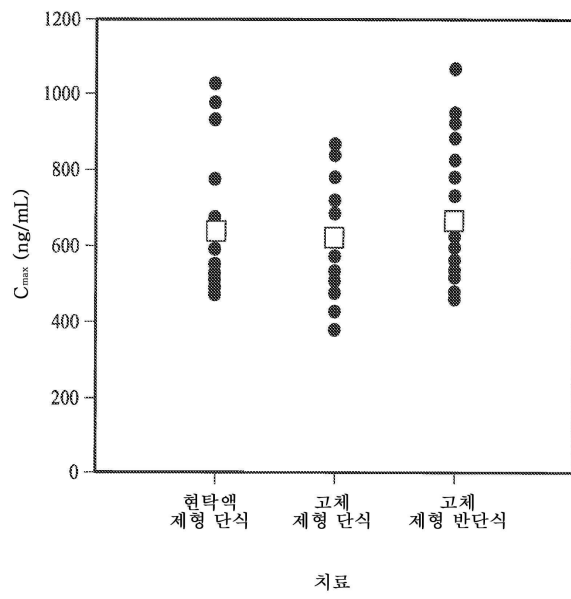


도면8

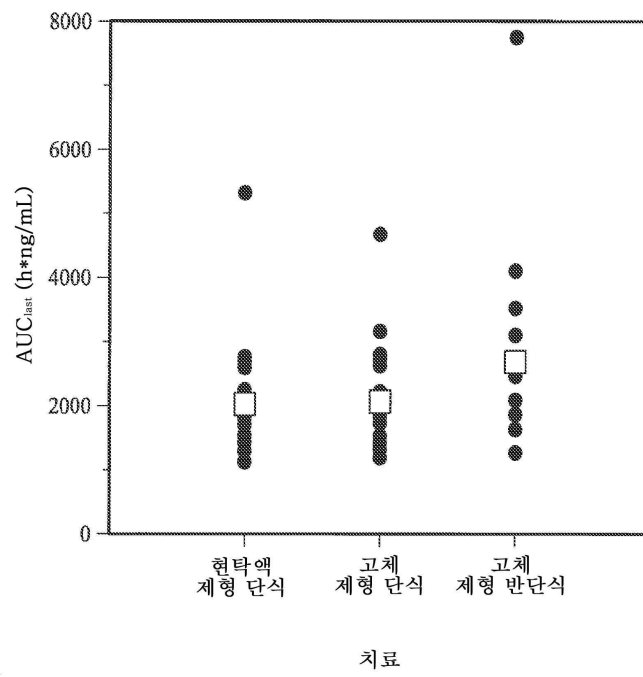




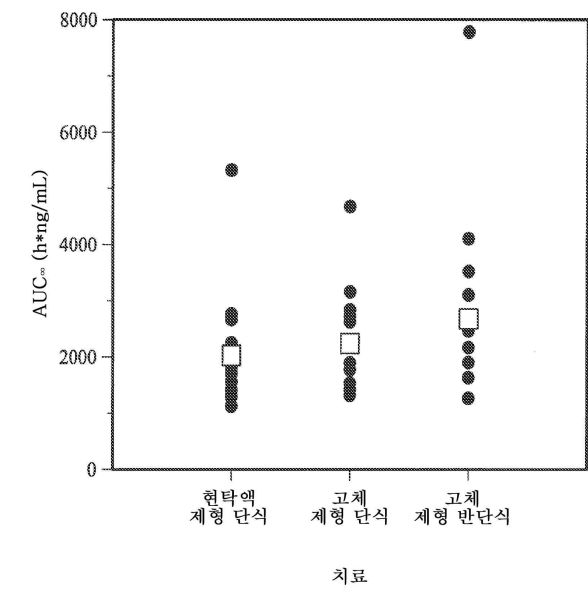
도면9



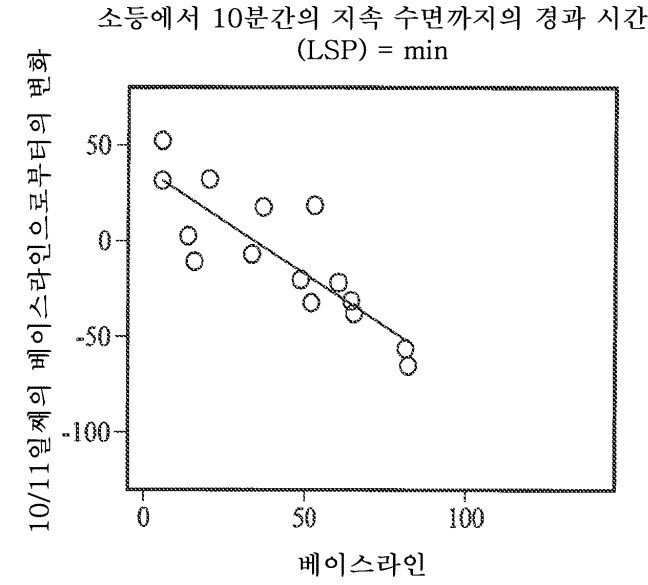
도면10



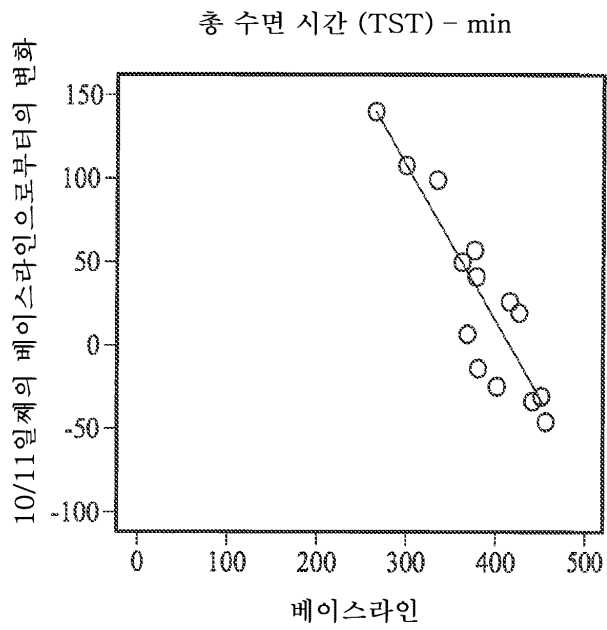
도면11



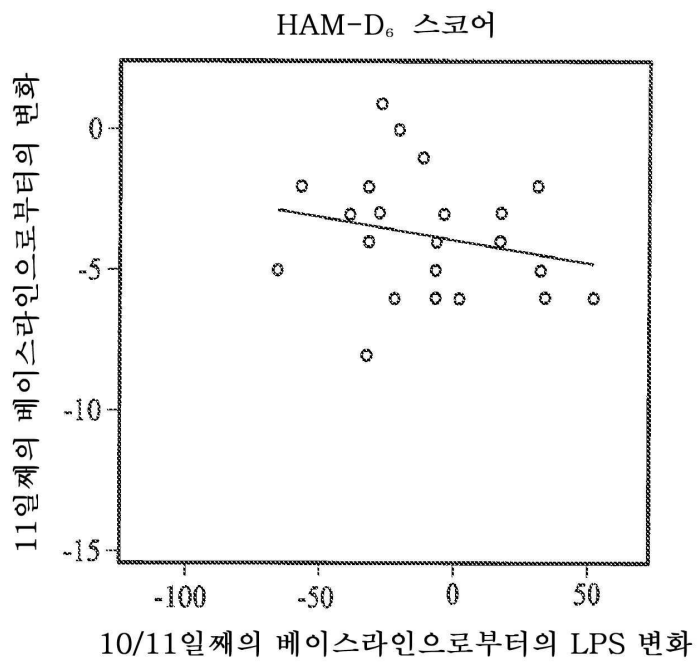
도면12



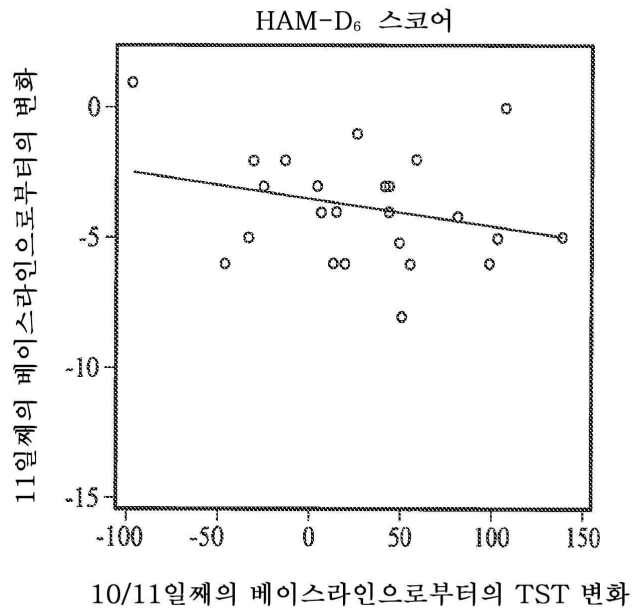
도면13



도면14



도면15



도면16

