



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년02월01일

(11) 등록번호 10-2210209

(24) 등록일자 2021년01월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/498 (2006.01) A61P 25/20 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/498 (2013.01)

A61P 25/20 (2018.01)

(21) 출원번호 10-2019-7004527

(22) 출원일자(국제) 2017년07월25일

심사청구일자 2019년02월15일

(85) 번역문제출일자 2019년02월15일

(65) 공개번호 10-2019-0029682

(43) 공개일자 2019년03월20일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2017/054506

(87) 국제공개번호 WO 2018/020418

국제공개일자 2018년02월01일

(30) 우선권주장

62/366,960 2016년07월26일 미국(US)

62/536,097 2017년07월24일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

W02010010458 A1*

Peptides 21, 907-917, (2000)*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

퍼듀 퍼머 엘피

미합중국 코넥티컷 06901-3431 스탬포드 트레써
블러바드 201 원 스탬포드 포럼

(72) 발명자

해리스, 스티븐 씨.

미국 06883 코네티컷주 웨스턴 베른하드 드라이브
28

카필, 램 피.

미국 08550 뉴저지주 프린스턴 정션 히코리 코트
5

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 15 항

심사관 : 홍성제

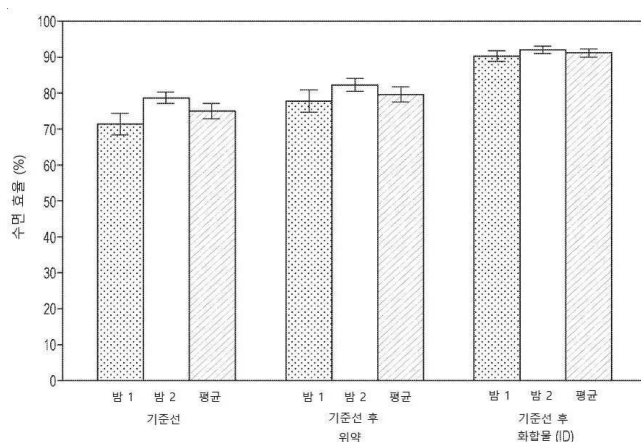
(54) 발명의 명칭 수면 장애의 치료 및 예방

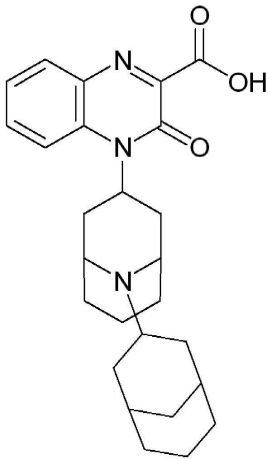
(57) 요약

본개시물은 식 (1)의 화합물

(뒷면에 계속)

대표도





(1),

또는 식 (1A), (1B), (1C), (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물을 그러한 치료를 필요로 하는 동물에게 투여하는 것에 의해 수면 장애를 치료 또는 예방하기 위한 방법에 관한 것이다. 특정의 구체예에서, 그러한 화합물은, 이전에 이용가능한 화합물과 비교하여 감소된 부작용을 나타내면서 동물에서 수면 장애를 효과적으로 치료 또는 예방한다.

(72) 발명자

카일, 도날드 제이.

미국 19067 펜실베이니아주 야들리 노스 메인 스트리트 172

화이트사이드, 가스

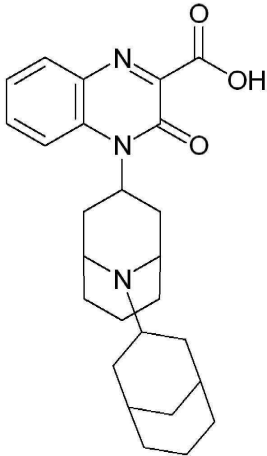
미국 08540 뉴저지주 프린스턴 #9 델라미어 드라이브 109

명세서

청구범위

청구항 1

식 (1)의 화합물



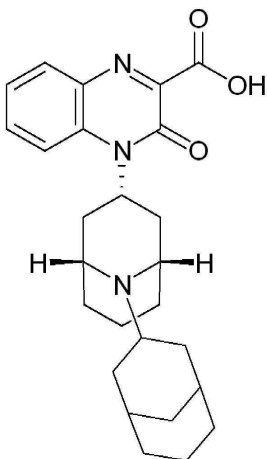
(1)

또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 수면 장애를 치료 또는 예방하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물이

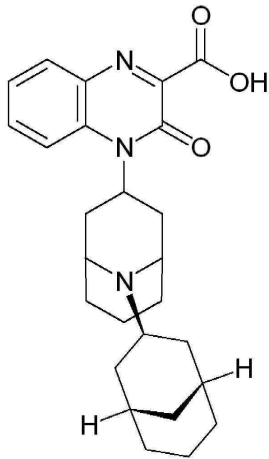
식 (1A)의 화합물



(1A)

또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는

식 (1B)의 화합물

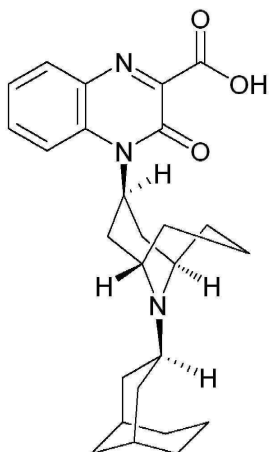


(1B)

또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염
인 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 화합물이 식 (1C)의 화합물

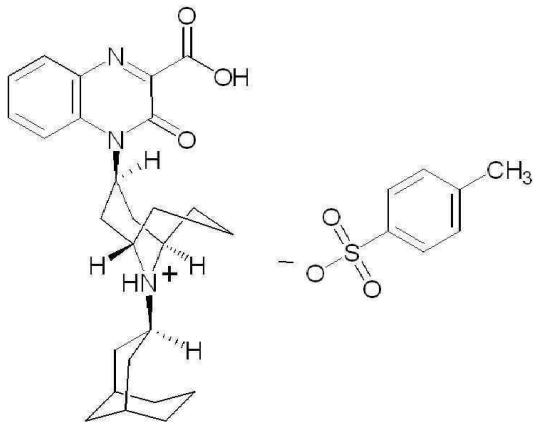


(1C)

또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염인 약제학적 조성물.

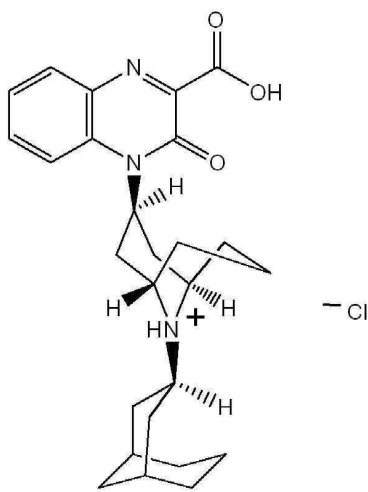
청구항 4

제3항에 있어서, 상기 화합물이
식 (1D)의 화합물



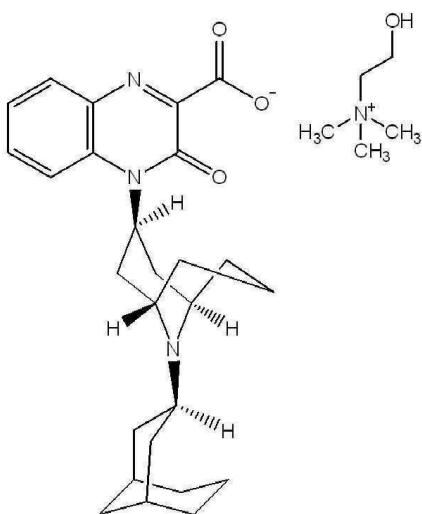
(1D),

식 (1E)의 화합물



(1E), 또는

식 (1F)의 화합물



인 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 수면 장애가 불면증 병태, 과다수면증 병태, 24시간 주기 리듬 수면

-각성 장애, 알콜-유도성 수면 장애, 또는 그의 임의의 조합인 약제학적 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 알콜-유도성 수면 장애가 불면증-타입 알콜-유도성 수면 장애, 주간 수면 타입 알콜-유도성 수면 장애, 반응소실증 타입 알콜-유도성 수면 장애, 혼합 타입 알콜-유도성 수면 장애, 알콜 사용 장애에서의 불면증, 알콜 중단과 관련된 수면 장애, 알콜 중단과 관련된 불면증, 또는 그의 임의의 조합인 약제학적 조성물.

청구항 7

제5항에 있어서,

(a) 불면증 병태가 불면증, 소아 불면증, 야밤 불면증, 단기 수면자 장애, 또는 그의 임의의 조합이고;

(b) 과다수면증 병태가 불충분한 수면 증후군이며;

(c) 24시간 주기 리듬 수면-각성 장애가 지연된 수면-각성 상, 진행성 수면-각성 상, 불규칙 수면-각성 리듬, 비-24-시간 수면-각성 리듬, 교대 근무 증후군, 시차증, 또는 그의 임의의 조합인

약제학적 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 2 연속 일에서 상기 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 단일 일일 투여량이 투여된 동물의 수면 효율이 위약 투여된 동물의 수면 효율의 적어도 1.10 배인 약제학적 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 2 연속 일에서 상기 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 단일 일일 투여량이 투여된 동물의 지속 수면까지의 잠복기가 위약 투여된 동물의 지속 수면까지의 잠복기의 최대 0.65 배인 약제학적 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 2 연속 일에서 상기 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 단일 일일 투여량이 투여된 동물의 수면 온셋 후 각성 (WASO)이 위약 투여된 동물의 WASO의 최대 0.50 배인 약제학적 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 투여가 경구, 비경구, 정맥내, 근육내, 구강, 잇몸, 설하, 안내, 경피 및 경점막로부터 선택된 적어도 하나의 경로에 의한 것인 약제학적 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 투여량이, 상기 투여량이 투여된 동물의 체중에 기초하여 0.003 mg/kg/일 내지 100 mg/kg/일인 약제학적 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 단일 일일 인간 투여량이 0.05 mg 내지 100 mg 또는 0.05 mg 내지 50 mg인 약제학적 조성물.

청구항 14

제3항에 있어서, 식 (1C)의 화합물의 자유 염기 또는 식 (1C)의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되고, 여기서 상기 약제학적으로 허용가능한 염은 염산 염, p-톨루엔설폰산 염, 설페이트 염 또는 인산 염인 약제학적 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 약제학적으로 허용가능한 염이 모노-토실레이트 염인 약제학적 조성물.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

1. 분야

[0002]

본 개시물은 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물을 그러한 치료를 필요로 하는 동물, 예를 들어, 인간에게 투여하는 것에 의해 수면 장애를 치료 또는 예방하기 위한 방법에 관한 것이다. 특정의 구체예에서, 그러한 화합물은, 이전에 이용가능한 화합물과 비교하여 더 적은 또는 감소된 부작용을 나타내면서 동물에서 수면 장애를 효과적으로 치료 또는 예방한다.

배경 기술

[0003]

2. 배경

[0004]

수면 장애는 전세계 및 미국에서 널리 광범위하게 퍼져 있다. 하나의 분류 계획 하에서, 수면 장애의 여섯 개의 광범위한 카테고리가 확인되었다: (i) 불면증, (ii) 과다수면증, (iii) 반응소실증, (iv) 24시간 주기 리듬 수면-각성 장애, (v) 수면-관련 호흡 장애, 및 (vi) 수면 운동 장애. 또다른 분류 계획 하에서, 수면 장애의 열 가지 광범위한 주요 카테고리가 확인되었다: (1) 불면증 장애, (2) 과잉수면 장애, (3) 기면증, (4) 호흡-관련 수면 장애, (5) 24시간 주기 리듬 수면-각성 장애, (6) 비-급속 안구 운동 ("NREM") 수면 각성 장애, (7) 악몽 장애, (8) 급속 안구 운동 수면 행동 장애, (9) 하지불안 증후군, 및 (10) 물질/약제-유도성 수면 장애. 어느 계획 하에서도, 다중 하위카테고리는 광범위한 카테고리의 각각 이내로 인식된다.

[0005]

불면증은 뚜렷한 원인 없이, 잠들기 및/또는 잠 유지에 어려움을 겪는 병태로서 정의되었다. 불면증은 주요 또는 동시이환 병태로서 수백만명의 사람에게 영향을 미치는 가장 흔한 수면 장애이다. 불면증은 장애 (참조, 예를 들어, Espie, "Insomnia: Conceptual Issues in the Development, Persistence and Treatment of Sleep Disorder in Adults," *Ann. Reviews Psychology* 53:215-243 (2002)) 및 증상 (참조, 예를 들어, *Essentials of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, Yudofsky et al., eds., 4th Ed., American Psychiatric Publishing, Arlington, VA (2004)에서 Hirshkowitz, "Neuropsychiatric Aspects of Sleep and Sleep Disorders," Chapter 10 (pp. 315-340)) 모두로서 정의되었고, 및 이 차이는 연구 및 임상적 관점 모두로부터 그 개념에 영향을 미칠 수 있다. 장애 또는 증상으로 판단되는지와 무관하게, 불면증은 개인 및 사회에 큰 영향을 미친다. 불면증 장애는 그 병태를 겪는 사람에게 상당한 고통 및/또는 기능적 손상을 유발하고, 적절한 치료의 필요성을 강조한다.

[0006]

불면증 유병률의 예상치는 그의 정의에서 사용된 기준 및, 더욱 중요하게는, 연구된 집단에 의존한다. 상이한 국가로부터 유도한 많은 집단-기초 연구로부터 생성한 일반적 의견 일치는 대략 30%의 성인이 다음 불면증 증상 중 하나 이상을 보고한다는 것이다: 수면 개시의 어려움, 수면 유지 어려움, 너무 일찍 각성 및, 어떤 경우, 비회복적 또는 불량한 수면 품질. 진단 기준이 불면증의 결과로서의 지각된 일시간 손상 또는 고통을 포함한다면, 2005년 NIH는 미국에서 불면증 유병률이 대략 10%라고 결정하였다. 불면증이 적어도 1 개월 지속되고 또다른 수면 장애, 심적 장애, 물질 사용 장애, 또는 의학적 병태로 인한 것이 아니라면, 유병률은 대략 6%이다.

[0007]

알콜 의존증은 세계적으로 매우 흔한 물질 사용 장애이다. 모든 경중도 분류를 포함하는, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders criteria (DSM-5, 5th Ed., Amer. Psychiatric Publishing, Arlington, VA (2013))에 따라서 정의된 알콜 사용 장애는, 미국에서 약 29%의 일생 발생률을 가진다 (Grant et al., "Epidemiology of DSM-5 Alcohol Use Disorder," *JAMA Psychiatry* 72(8):757-766 (2015)). 부가적으로, DSM 4th Edition (DSM-IV, 4th Ed., Amer. Psychiatric Publishing, Arlington, VA (1994)) 하에서 별도의

병태로서 분류된 알콜 의존증은 미국에서 약 12.5%의 일생 발생률을 가진다 (Hasin *et al.*, "Prevalence, correlates, Disability, and comorbidity of DSM-IV alcohol abuse and dependence in the United States," *Arch. Gen. Psychiatry* 64:830-842 (2007)).

[0008] 수면 장애는 비-알콜중독자 사이보다는 알콜중독자에서 더욱 흔하다고 공지되어 있다 (Brower, "Alcohol's Effects on Sleep in Alcoholics," *Alcohol Res. Health* 25(2):110-125 (2001)). 예를 들어, Brower는, 이전 6 개월 일반적 집단에서, 불면증은 18%의 알콜중독자에 영향을 미치지만 단지 10%의 비-알콜중독자에 영향을 미치고 불면증 비율은 샘플 특징, 수면-측정 장비 타입, 마지막 음주 후 경과한 시간의 양, 및 다른 장애의 존재에 따라서 36% 내지 72% 범위로 알콜중독 치료를 받는 환자에서 더욱 높다고 개시한다. 또다른 문헌은 91%의 알콜중독 수면 연구 참가자가 널리 인정되는 Pittsburgh Sleep Quality Index ("PSQI")에 의해 측정된 수면 방해를 겪었다고 개시한다 (Conroy *et al.*, "Perception of Sleep in Recovering Alcohol Dependent Patients with Insomnia: Relationship to Future Drinking," *Alcohol Clin. Exp. Res.* 30(12):1992-1999 (2006)).

[0009] 수면다원검사 ("PSG")은 수면 연구 및 진단 수면 장애를 위해 사용되는 다중 파라미터 시험이다. 수면다원검사 평가는 수면 동안 발생하는 생리학적 변화의 포괄적 측정 및 기록을 수반한다. 이는 대표적으로, 취침 시간 동안, 뇌 파 (뇌전도 또는 EEG), 심박수 및 리듬 (심전도 또는 "ECG"), 안구 운동 (안전도 또는 "EOG"), 근육 활성 및 사지 운동 (근전도 또는 "EMG"), 혈액 산소 수준, 호흡 패턴 및 공기 흐름, 신체 위치, 및 코고는 소리 및 수면 동안 생기는 다른 소음의 연속적 기록 (수면다원기록 형태)를 수반한다. 눈을 제외하고, EMG는 턱 근육 톤, 다리 운동, 흉벽 운동, 및 상복부벽 운동을 대표적으로 평가한다.

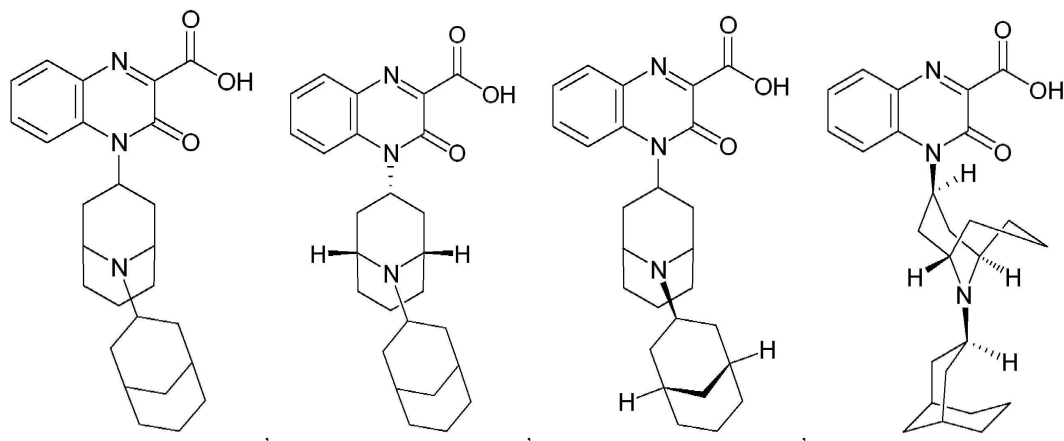
[0010] 다양한 매카니즘을 통해 수면을 조정하는 기존 약물이 공지되어 있다. 예를 들어, 벤조디아제핀 (예를 들어, 로라제팜, 테마제팜, 트리아졸람), 바비투레이트 (예를 들어, 페노바비탈, 펜토바비탈, 세코바비탈), 및 소위 "z-약물" (예를 들어, 잘레플론, 졸피뎀, 조피클론)는 모두 GABA_A 수용체에 대한 작용을 통해 GABA 작용을 강화시킴에 의해 수면을 증가시킨다. 벤조디아제핀은 클로라이드 채널 개방의 빈도를 증가시킴에 의해 GABA를 강화시킨다. 바비투레이트는 클로라이드 채널 개방의 지속시간을 증가시킴에 의해 GABA를 강화시킨다. z-약물은 GABA_A $\gamma 1$ 하위단위에서의 작용제이다. 다른 기존 약물은 상이한 매카니즘에 의해 수면을 증가시키는데, 예를 들어, 라멜테온 (ROZEREM)은 시교차상 핵 ("SCN") 내 MT₁ 및 MT₂로 명명된 두 개의 고-친화성 G 단백질-커플링된 수용체에 대한 작용제이고, 다른 약물 (예를 들어, 수보렉산트)은 오텍신 수용체 길항제이다. 많은 이들 기존 약물은 Controlled Substances Act 하에서 규제 물질로 분류되고 따라서 남용 및 중독 위험이 있다. 예를 들어, 로라제팜, 테마제팜, 트리아졸람, 페노바비탈, 잘레플론, 졸피뎀, 조피클론, 및 수보렉산트는 모두 21 CFR § 1308.14에 따라서 스케줄 IV 규제 물질로 분류되고 반면 펜토바비탈 및 세코바비탈은 스케줄 II 규제 물질, 즉, 심한 심리적 또는 물리적 의존증을 유도할 수 있는 남용 위험이 높은 물질로 각각 분류된다. 특정의 이들 기존 약물에 대해 주의 경고가 또한 있다. 예를 들어, 졸피뎀 타르트레이트 (AMBIEN)에 대한 정도를 규정한 March 2017 에는, 알콜 중독 또는 남용 이력이 있는 사람은 졸피뎀에 대해 오용, 남용 및 중독의 위험이 증가되고; 심한 간 손상을 갖는 환자에서 AMBIEN 사용을 회피하고; 불면증을 경험한 사람은 알콜 남용 또는 중독의 이력이 있거나 및/또는 간 또는 신장 질환이 있다면 의사에게 알리도록 권고한다고 언급되어 있다. 여전히 다른 기존 약물 또는 약물-형 물질, 예를 들어, 모다피닐, 삼환계 항우울제 (예를 들어, 데시프라민, 프로트립틸린, 트리미프라민), 선택적 세로토닌 재섭취 억제제 (예를 들어, 시탈로프람, 플루옥세틴, 파르옥세틴), 노르에피네프린 재섭취 억제제 (예를 들어, 아토크세틴, 마프로틸린, 레브옥세틴), 및 자극제 (예를 들어, 암페타민, 카페인)는 수면을 감소시킨다고 공지되어 있다.

[0011] 중추신경계에서의 오피오이드 수용체의 세 개의 오텍 동안-공지된 주요 분류 - μ , 카파, 및 델타 -와 상이한 ORL-1 수용체의 확인은 이들 오피오이드 수용체 분류에 대한 실험으로부터 비롯되었다. ORL-1 수용체는 단지 아미노 산 순서 유사성에 기초하여 오피오이드 수용체로서 확인 및 분류되었는데, ORL-1 수용체가 종래 μ 오피오이드 수용체와 중복적인 약물학을 나타내지 않았기 때문이다. μ , 카파, 및 델타 수용체에 대해 높은 친화성을 갖는 비-선택적 리간드는 ORL-1 수용체에 대해 낮은 친화성을 가진다고 초기에 입증되었다. 이 특징은 내인성 리간드가 발견되지 않았다는 사실과 함께, 용어 "고아(orphan) 수용체"를 유도하였다. 참조, 예를 들어, Henderson *et al.*, "The orphan opioid receptor and its endogenous ligand - nociceptin/orphanin FQ," *Trends Pharmacol. Sci.* 18(8):293-300 (1997). 뒤이은 연구로 오피오이드 펩티드 패밀리의 구성원과 구조적으로 유사한 17 아미노 산 펩티드인 ORL-1 수용체의 내인성 리간드 (즉, 노시셉틴; 또한 오르파닌 FQ 또는 OFQ로 공지된)의 분리 및 구조를 유도하였다. ORL-1 수용체의 일반적 논의에 대해, Calo' *et al.*, "Pharmacology of nociceptin and its receptor: a novel therapeutic target," *Br. J. Pharmacol.* 129:1261-1283 (2000) 참조.

- [0012] 미국 특허 번호 제 8,476,271 및 9,145,408 호는 ORL-1 수용체에 대해 친화성을 갖는 화합물을 개시한다.
- [0013] 미국 특허 번호 제 7,566,728 및 8,003,669 호는 24시간 주기 리듬 수면 장애를 치료하기 위해 유용한 ORL-1 수용체 작용제 화합물을 개시하는 것을 주장한다.
- [0014] Teshima *et al.* ("Nonphotic entrainment of the circadian body temperature rhythm by the selective ORL1 receptor agonist W-212393 in rats," *Brit. J. Pharmacol.* **146**:33-40 (2005))는 ORL-1 수용체 작용제 W-212393가 래트에서 24시간 주기 유인에 영향을 미칠 수 있다고 기술한다.
- [0015] Zaveri ("Nociceptin Opioid Receptor (NOP) as a Therapeutic Target: Progress in Translation from Preclinical Research to Clinical Utility," *J. Med. Chem.* **59**(15):7011-7028 (2016))는 치료적 표적으로서의 NOP 시스템을 확인하기 위한 최근 경과를 검토한다.
- [0016] 본개시물은 수면 장애를 치료 또는 예방하기 위해 유용한 특성의 ORL-1 수용체 조절자를 제공한다.
- [0017] 본출원의 섹션 2에서의 어떠한 문헌에 대한 언급은 그러한 문헌이 본출원 이전이라고 인정하는 것으로 간주되어서는 안된다.

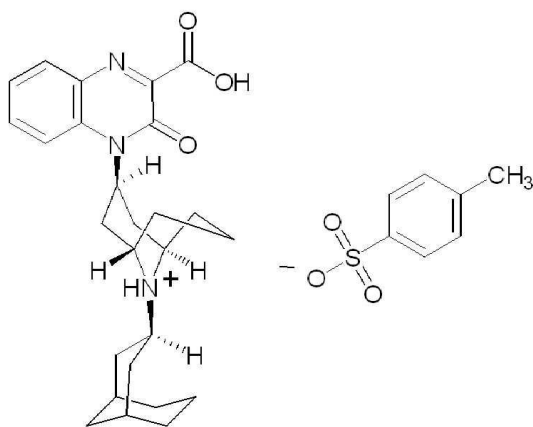
발명의 내용

- [0018] 3. 요약
- [0019] 하나의 양상에서, 본개시물은 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 하나 이상의 화합물:

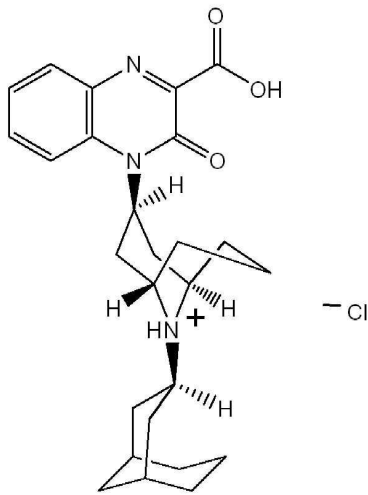


- [0020] (1), (1A), (1B), (1C)

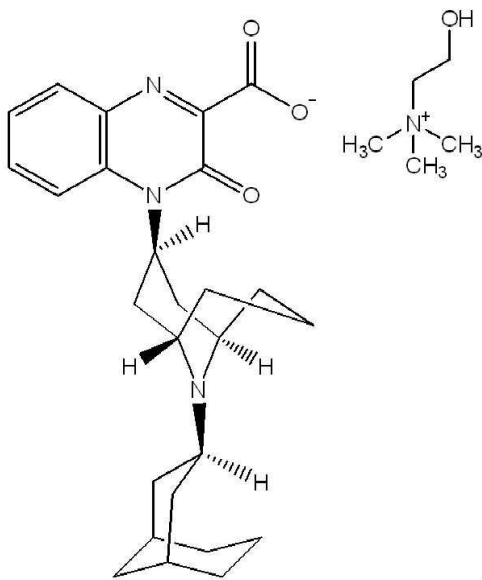
- [0022] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물:



- [0023] (1D)



(1E)



(1F)

즉, 화합물 (1D), 화합물 (1E), 및 화합물 (1F), 각각, 또는 그의 용매화물의 치료적으로 효과적인 양을, 그러한 치료를 필요로 하는 동물에게 투여하는 것을 포함하는 동물에서의 수면 장애를 치료하기 위한 방법을 제공한다. 특정의 구체예에서, 그러한 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물은, 이전에 이용가능한 화합물과 비교하여 동물에서 더 적은 또는 감소된 부작용을 나타내면서 효과적으로 수면 장애를 치료한다. 특정의 구체예에서, 그러한 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물은 ORL-1 수용체에 대해 친화성을 나타낸다.

본개시물의 또다른 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물의 효과적인 양, 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 조성물이 개시된다. 본 조성물은 동물에서의 수면 장애를 치료 또는 예방하기 위해 유용하다.

본개시물의 또다른 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물, 또는 이를 포함하는 조성물의 효과적인 양은, 비제한적으로 불면증 (예를 들어, "성인" 불면증, 소아 불면증, 야밤 불면증, 및 단기 수면장애); 과다수면증 (가령 불충분한 수면 증후군); 24시간 주기 리듬 수면-각성 장애 (예를 들어, 지연된 수면-각성 상, 진행성 수면-각성 상, 불규칙 수면-각성 리듬, 비-24-시간 수면-각성 리듬, 교대 근무 증후군, 및 시차증); 알콜-유도성 수면 장애 (예를 들어, 불면증-타입 알콜-유도성 수면 장애, 주간 수면 타입 알콜-유도성

수면 장애, 반응소실증 타입 알콜-유도성 수면 장애, 및 혼합 타입 알콜-유도성 수면 장애); 알콜 사용 장애에서의 불면증; 알콜 중단과 관련된 수면 방해 (예를 들어, 알콜 중단과 관련된 불면증); 또는 그의 임의의 조합을 포함하는 수면 장애를 치료 또는 예방하기 위해 사용될 수 있다.

[0032] 본개시물의 또다른 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물, 또는 이를 포함하는 조성물의 효과적인 양은, 비제한적으로 불면증 (예를 들어, "성인" 불면증, 소아 불면증, 야밤 불면증, 및 단기 수면장애); 과다수면증 (가령 불충분한 수면 증후군); 24시간 주기 리듬 수면-각성 장애 (예를 들어, 지연된 수면-각성 상, 진행성 수면-각성 상, 불규칙 수면-각성 리듬, 비-24-시간 수면-각성 리듬, 교대 근무 증후군, 및 시차증); 또는 그의 임의의 조합을 포함하는 수면 장애를 치료 또는 예방하기 위해 사용될 수 있다.

[0033] 본개시물의 또다른 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물, 또는 이를 포함하는 조성물의 효과적인 양은, 비제한적으로, 알콜-유도성 수면 장애 (예를 들어, 불면증-타입 알콜-유도성 수면 장애, 주간 수면 타입 알콜-유도성 수면 장애, 반응소실증 타입 알콜-유도성 수면 장애, 및 혼합 타입 알콜-유도성 수면 장애); 알콜 사용 장애에서의 불면증; 알콜 중단과 관련된 수면 방해 (예를 들어, 알콜 중단과 관련된 불면증); 또는 그의 임의의 조합을 포함하는 수면 장애를 치료 또는 예방하기 위해 사용될 수 있다.

[0034] 본개시물은 다음 상세한 설명 및 예시적 실시예를 참조하여 더욱 자세히 이해될 수 있고, 이들 실시예는 본개시물의 비-제한적 구체예를 예시하는 의도이다.

도면의 간단한 설명

[0035] 4. 도면의 간단한 설명

도 1는 표시된 바와 같은 표준 오차 막대를 갖는 완전 분석 집단에 대해 실시예 3에서의 인간 수면 효율 ("SE") 결과를 요약하는 막대 차트를 나타낸다.

도 2는 표시된 바와 같은 표준 오차 막대를 갖는 완전 분석 집단에 대해 실시예 4에서의 지속 수면까지의 인간 잠복기 ("LPS") 결과를 요약하는 막대 차트를 나타낸다.

도 3는 표시된 바와 같은 표준 오차 막대를 갖는 완전 분석 집단에 대해 실시예 5에서의 인간 수면 온셋 후 각성 ("WASO") 결과를 요약하는 막대 차트를 나타낸다.

도 4는 표시된 바와 같은 표준 오차 막대를 갖는 완전 분석 집단에 대해 실시예 6에서의 인간 총 수면 시간 ("TST") 결과를 요약하는 막대 차트를 나타낸다.

도 5A는 데이 1 투여 후 24 시간 기간 동안 래트 각성에 대한 화합물 (1D)의 30 mg/kg/일의 효과의 그래프를 나타낸다.

도 5B는 데이 1 투여 후 24 시간 기간 동안 래트 급속 안구 운동 ("REM") 수면에 대한 화합물 (1D)의 30 mg/kg/일의 효과의 그래프를 나타낸다.

도 5C는 데이 1 투여 후 24 시간 기간 동안 래트 비-급속 안구 운동 ("NREM") 수면에 대한 화합물 (1D)의 30 mg/kg/일의 효과의 그래프를 나타낸다.

도 6A는 데이 1 투여 후 24 시간 기간 동안 3 시간마다의 래트 각성에 대한 화합물 (1D)의 30 mg/kg/일의 효과를 요약하는 막대 차트를 나타낸다.

도 6B는 데이 1 투여 후 24 시간 기간 동안 3 시간마다의 래트 REM 수면에 대한 화합물 (1D)의 30 mg/kg/일의 효과를 요약하는 막대 차트를 나타낸다.

도 6C는 데이 1 투여 후 24 시간 기간 동안 3 시간마다의 래트 NREM 수면에 대한 화합물 (1D)의 30 mg/kg/일의 효과를 요약하는 막대 차트를 나타낸다.

도 7A는 데이 4 투여 후 24 시간 기간 동안 래트 각성에 대한 화합물 (1D)의 30 mg/kg/일의 효과의 그래프를 나타낸다.

도 7B는 데이 4 투여 후 24 시간 기간 동안 래트 REM 수면에 대한 화합물 (1D)의 30 mg/kg/일의 효과의 그래프를 나타낸다.

도 7C는 데이 4 투여 후 24 시간 기간 동안 래트 NREM 수면에 대한 화합물 (1D)의 30 mg/kg/일의 효과의 그래프를 나타낸다.

도 8A는 데이 4 투여 후 24 시간 기간 동안 3 시간마다의 래트 각성에 대한 화합물 (1D)의 30 mg/kg/일의 효과를 요약하는 막대 차트를 나타낸다.

도 8B는 데이 4 투여 후 24 시간 기간 동안 3 시간마다의 래트 REM 수면에 대한 화합물 (1D)의 30 mg/kg/일의 효과를 요약하는 막대 차트를 나타낸다.

도 8C는 데이 4 투여 후 24 시간 기간 동안 3 시간마다의 래트 NREM 수면에 대한 화합물 (1D)의 30 mg/kg/일의 효과를 요약하는 막대 차트를 나타낸다.

도 9A는 데이 7 투여 후 24 시간 기간 동안 래트 각성에 대한 화합물 (1D)의 30 mg/kg/일의 효과의 그래프를 나타낸다.

도 9B는 데이 7 투여 후 24 시간 기간 동안 래트 REM 수면에 대한 화합물 (1D)의 30 mg/kg/일의 효과의 그래프를 나타낸다.

도 9C는 데이 7 투여 후 24 시간 기간 동안 래트 NREM 수면에 대한 화합물 (1D)의 30 mg/kg/일의 효과의 그래프를 나타낸다.

도 10A는 데이 7 투여 후 24 시간 기간 동안 3 시간마다의 래트 각성에 대한 화합물 (1D)의 30 mg/kg/일의 효과를 요약하는 막대 차트를 나타낸다.

도 10B는 데이 7 투여 후 24 시간 기간 동안 3 시간마다의 래트 REM 수면에 대한 화합물 (1D)의 30 mg/kg/일의 효과를 요약하는 막대 차트를 나타낸다.

도 10C는 데이 7 투여 후 24 시간 기간 동안 3 시간마다의 래트 NREM 수면에 대한 화합물 (1D)의 30 mg/kg/일의 효과를 요약하는 막대 차트를 나타낸다.

도 11A는 데이 8에 24 시간 기간 동안 래트 각성에 대한 화합물 (1D)의 30 mg/kg/일의 효과의 그래프를 나타낸다.

도 11B는 데이 8에 24 시간 기간 동안 래트 REM 수면에 대한 화합물 (1D)의 30 mg/kg/일의 효과의 그래프를 나타낸다.

도 11C는 데이 8에 24 시간 기간 동안 래트 NREM 수면에 대한 화합물 (1D)의 30 mg/kg/일의 효과의 그래프를 나타낸다.

도 12A는 데이 8에 24 시간 기간 동안 3 시간마다의 래트 각성에 대한 화합물 (1D)의 30 mg/kg/일의 효과를 요약하는 막대 차트를 나타낸다.

도 12B는 데이 8에 24 시간 기간 동안 3 시간마다의 래트 REM 수면에 대한 화합물 (1D)의 30 mg/kg/일의 효과를 요약하는 막대 차트를 나타낸다.

도 12C는 데이 8에 24 시간 기간 동안 3 시간마다의 래트 NREM 수면에 대한 화합물 (1D)의 30 mg/kg/일의 효과를 요약하는 막대 차트를 나타낸다.

도 13A는 투여 후 24 시간 기간 동안 래트 각성에 대한 화합물 (1D)의 10 mg/kg의 효과의 그래프를 나타낸다.

도 13B는 투여 후 24 시간 기간 동안 래트 REM 수면에 대한 화합물 (1D)의 10 mg/kg의 효과의 그래프를 나타낸다.

도 13C는 투여 후 24 시간 기간 동안 래트 NREM 수면에 대한 화합물 (1D)의 10 mg/kg의 효과의 그래프를 나타낸다.

도 14A는 투여 후 24 시간 기간 동안 3 시간마다의 래트 각성에 대한 화합물 (1D)의 10 mg/kg의 효과를 요약하는 막대 차트를 나타낸다.

도 14B는 투여 후 24 시간 기간 동안 3 시간마다의 래트 REM 수면에 대한 화합물 (1D)의 10 mg/kg의 효과를 요약하는 막대 차트를 나타낸다.

도 14C는 투여 후 24 시간 기간 동안 3 시간마다의 래트 NREM 수면에 대한 화합물 (1D)의 10 mg/kg의 효과를 요약하는 막대 차트를 나타낸다.

약하는 막대 차트를 나타낸다.

도 15A는 투여 후 24 시간 기간 동안 래트 각성에 대한 화합물 (1D)의 100 mg/kg의 효과의 그래프를 나타낸다.

도 15B는 투여 후 24 시간 기간 동안 래트 REM 수면에 대한 화합물 (1D)의 100 mg/kg의 효과의 그래프를 나타낸다.

도 15C는 투여 후 24 시간 기간 동안 래트 NREM 수면에 대한 화합물 (1D)의 100 mg/kg의 효과의 그래프를 나타낸다.

도 16A는 투여 후 24 시간 기간 동안 3 시간마다의 래트 각성에 대한 화합물 (1D)의 100 mg/kg의 효과를 요약하는 막대 차트를 나타낸다.

도 16B는 투여 후 24 시간 기간 동안 3 시간마다의 래트 REM 수면에 대한 화합물 (1D)의 100 mg/kg의 효과를 요약하는 막대 차트를 나타낸다.

도 16C는 투여 후 24 시간 기간 동안 3 시간마다의 래트 NREM 수면에 대한 화합물 (1D)의 100 mg/kg의 효과를 요약하는 막대 차트를 나타낸다.

도 17A는 투여 후 24 시간 기간 동안 래트 각성에 대한 10 mg/kg 졸피렘의 효과의 그래프를 나타낸다.

도 17B는 투여 후 24 시간 기간 동안 래트 REM 수면에 대한 10 mg/kg 졸피렘의 효과의 그래프를 나타낸다.

도 17C는 투여 후 24 시간 기간 동안 래트 NREM 수면에 대한 10 mg/kg 졸피렘의 효과의 그래프를 나타낸다.

도 18A는 투여 후 24 시간 기간 동안 3 시간마다의 래트 각성에 대한 10 mg/kg 졸피렘의 효과를 요약하는 막대 차트를 나타낸다.

도 18B는 투여 후 24 시간 기간 동안 3 시간마다의 래트 REM 수면에 대한 10 mg/kg 졸피렘의 효과를 요약하는 막대 차트를 나타낸다.

도 18C는 투여 후 24 시간 기간 동안 3 시간마다의 래트 NREM 수면에 대한 10 mg/kg 졸피렘의 효과를 요약하는 막대 차트를 나타낸다.

도 19A는 세 개의 상이한 단일 투여량에서의 투여 후 선형 시간에 대한 선형 스케일에 대한 화합물 (1D)의 인간 혈장 농도의 그래프를 나타낸다.

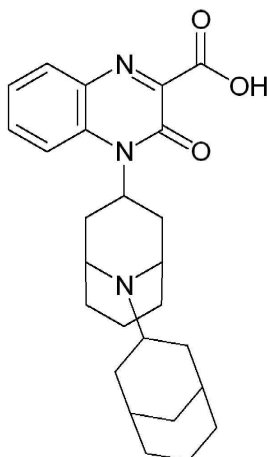
도 19B는 세 개의 상이한 단일 투여량에서의 투여 후 선형 시간에 대한 로그 스케일에 대한 화합물 (1D)의 인간 혈장 농도의 그래프를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

5. 구체적인 내용

본발명은 다음을 포함한다:

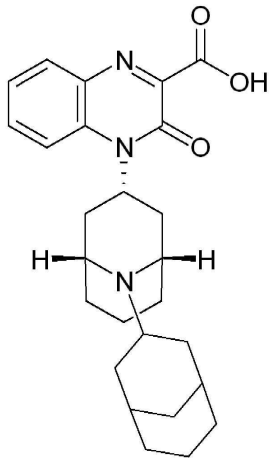
(1) 식 (1)의 화합물



[0040] (1)

[0041] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적으로 효과적인 양을 이를 필요로 하는 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 수면 장애를 치료 또는 예방하기 위한 방법.

[0042] (2) 상기 (1)에 있어서, 상기 화합물은 식 (1A)의 화합물

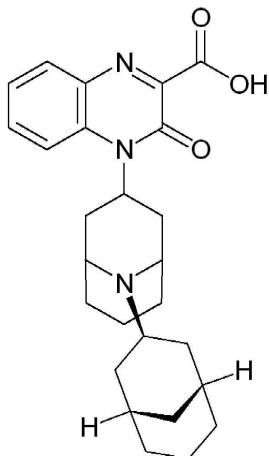


[0043]

[0044] (1A)

[0045] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염인 방법.

[0046] (3) 상기 (1)에 있어서, 상기 화합물은 식 (1B)의 화합물

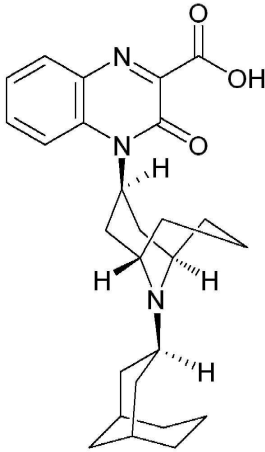


[0047]

[0048] (1B)

[0049] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염인 방법.

[0050] (4) 상기 (1)-(3) 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 식 (1C)의 화합물

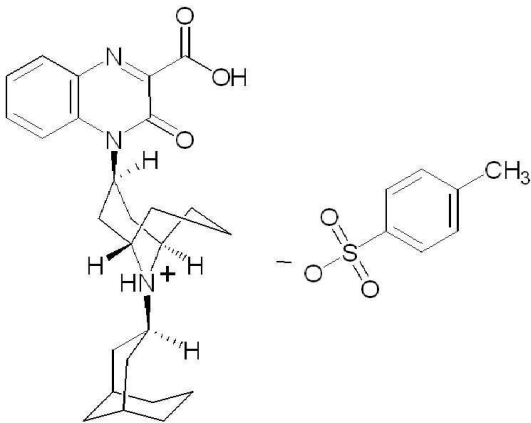


[0051]

[0052] (1C)

[0053] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염인 방법.

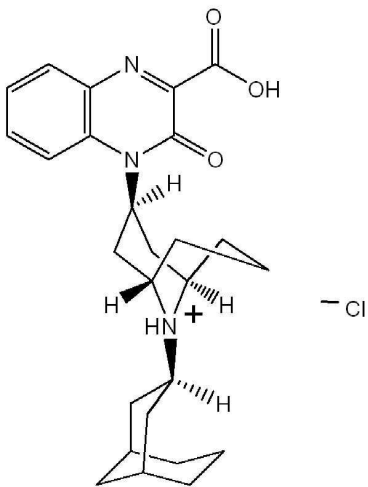
[0054] (5) 상기 (1)-(4) 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 식 (1D)의 화합물인 방법



[0055]

[0056] (1D)

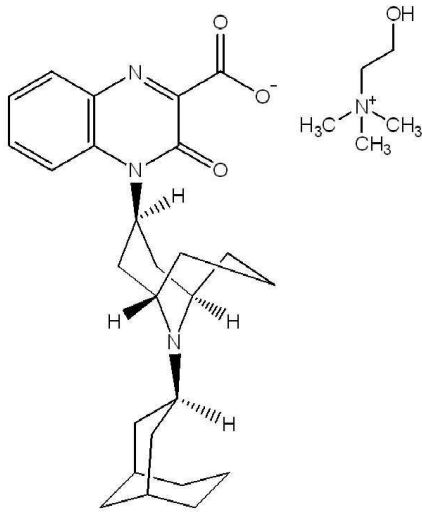
[0057] (6) 상기 (1)-(4) 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 식 (1E)의 화합물인 방법



[0058]

[0059] (1E)

[0060] (7) 상기 (1)-(4) 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 식 (1F)의 화합물인 방법



[0061]

[0062]

(1F)

[0063]

(8) 상기 (1)-(7) 중 어느 하나에 있어서, 수면 장애는 불면증 병태, 과다수면증 병태, 24시간 주기 리듬 수면-각성 장애, 알콜-유도성 수면 장애, 또는 그의 임의의 조합인 방법.

[0064]

(9) 상기 (8)에 있어서, 알콜-유도성 수면 장애는 불면증-타입 알콜-유도성 수면 장애, 주간 수면 타입 알콜-유도성 수면 장애, 반응소실증 타입 알콜-유도성 수면 장애, 혼합 타입 알콜-유도성 수면 장애, 알콜 사용 장애에서의 불면증, 알콜 중단과 관련된 수면 장애, 알콜 중단과 관련된 불면증, 또는 그의 임의의 조합인 방법.

[0065]

(10) 상기 (9)에 있어서, 알콜-유도성 수면 장애가 치료되는 방법.

[0066]

(11) 상기 (9)에 있어서, 알콜-유도성 수면 장애가 예방되는 방법.

[0067]

(12) 상기 (1)-(8) 중 어느 하나에 있어서, 수면 장애는 불면증 병태, 과다수면증 병태, 24시간 주기 리듬 수면-각성 장애, 또는 그의 임의의 조합인 방법.

[0068]

(13) 상기 (12)에 있어서, 불면증 병태는 불면증, 소아 불면증, 야밤 불면증, 단기 수면자 장애, 또는 그의 임의의 조합인 방법.

[0069]

(14) 상기 (13)에 있어서, 불면증 병태가 치료되는 방법.

[0070]

(15) 상기 (13)에 있어서, 불면증 병태가 예방되는 방법.

[0071]

(16) 상기 (8) 또는 (12)에 있어서, 과다수면증 병태는 불충분한 수면 증후군인 방법.

[0072]

(17) 상기 (16)에 있어서, 과다수면증 병태가 치료되는 방법.

[0073]

(18) 상기 (16)에 있어서, 과다수면증 병태가 예방되는 방법.

[0074]

(19) 상기 (8) 또는 (12)에 있어서, 24시간 주기 리듬 수면-각성 장애는 지연된 수면-각성 상, 진행성 수면-각성 상, 불규칙 수면-각성 리듬, 비-24-시간 수면-각성 리듬, 교대 근무 증후군, 시차증, 또는 그의 임의의 조합인 방법.

[0075]

(20) 상기 (19)에 있어서, 24시간 주기 리듬 수면-각성 장애가 치료되는 방법.

[0076]

(21) 상기 (19)에 있어서, 24시간 주기 리듬 수면-각성 장애가 예방되는 방법.

[0077]

(22) 상기 (1)-(21) 중 어느 하나에 있어서, 여기서 2 연속 일에서 상기 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 단일 일일 투여량이 투여된 동물의 수면 효율은 위약 투여된 동물의 수면 효율보다 적어도 약 1.10 배인 방법.

[0078]

(23) 상기 (1)-(22) 중 어느 하나에 있어서, 2 연속 일에서 상기 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 단일 일일 투여량이 투여된 동물의 지속 수면까지의 잠복기는 위약 투여된 동물의 지속 수면까지의 잠복기의 최대 약 0.65 배인 방법.

[0079]

(24) 상기 (1)-(23) 중 어느 하나에 있어서, 2 연속 일에서 상기 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염

의 단일 일일 투여량이 투여된 동물의 수면 온셋 후 각성 (WASO)은 위약 투여된 동물의 WASO의 최대 약 0.50 배인 방법.

- [0080] (25) 상기 (1)-(24) 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 투여는 경구, 비경구, 정맥내, 근육내, 구강, 잇몸, 설하, 안내, 경피, 및 경점막로부터 선택된 적어도 하나의 경로에 의한 방법.
- [0081] (26) 상기 (25)에 있어서, 상기 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 투여는 경구, 설하, 잇몸, 또는 구강 투여에 의한 방법.
- [0082] (27) 상기 (25)에 있어서, 상기 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 투여는 경구 또는 설하 투여에 의한 방법.
- [0083] (28) 상기 (1)-(27) 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 투여량은 상기 투여량이 투여된 동물의 체중에 기초하여 약 0.003 mg/kg/일 내지 약 100 mg/kg/일인 방법.
- [0084] (29) 상기 (25)-(28) 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 투여량은 상기 투여량이 투여된 동물의 체중에 기초하여 약 0.003 mg/kg/일 내지 약 10 mg/kg/일인 방법.
- [0085] (30) 상기 (25)-(29) 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 투여량은 상기 투여량이 투여된 동물의 체중에 기초하여 약 0.003 mg/kg/일 내지 약 5 mg/kg/일인 방법.
- [0086] (31) 상기 (25)-(30) 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 투여량은 상기 투여량이 투여된 동물의 체중에 기초하여 약 0.003 mg/kg/일 내지 약 1.0 mg/kg/일인 방법.
- [0087] (32) 상기 (25)-(31) 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 투여량은 약 0.003 mg/kg/일 내지 약 0.15 mg/kg/일인 방법.
- [0088] (33) 상기 (25)-(32) 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 투여량은 약 0.010 mg/kg/일 내지 약 1.0 mg/kg/일인 방법.
- [0089] (34) 상기 (25)-(33) 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 투여량은 약 0.010 mg/kg/일 내지 약 0.10 mg/kg/일인 방법.
- [0090] (35) 상기 (1)-(27) 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 단일 일일 인간 투여량은 약 0.05 mg 내지 약 50 mg인 방법.
- [0091] (36) 상기 (35)에 있어서, 상기 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 단일 일일 인간 투여량은 약 0.10 mg 내지 약 15 mg인 방법.
- [0092] (37) 상기 (35) 또는 (36)에 있어서, 상기 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 단일 일일 인간 투여량은 약 0.2 mg 내지 약 6.0 mg인 방법.
- [0093] (38) 상기 (1)-(4) 및 (8)-(37) 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물의 자유 염기가 투여되는 방법.
- [0094] (39) 상기 (1)-(37)중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되는 방법.
- [0095] (40) 상기 (1)-(6), (8)-(37), 및 (39) 중 어느 하나에 있어서, 약제학적으로 허용가능한 염은 염산 염, p-톨루엔설폰산 염, 설페이트 염, 또는 인산 염인 방법.
- [0096] (41) 상기 (1)-(5), (8)-(37), (39), 및 (40) 중 어느 하나에 있어서, 약제학적으로 허용가능한 염은 p-톨루엔설폰산 염인 방법.
- [0097] (42) 상기 (41)에 있어서, 약제학적으로 허용가능한 염은 모노-토실레이트 염인 방법.
- [0098] (43) 수면 장애의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에 있어서, 상기 (1)-(4), (6), (7), 및 (38)-(42)에서 정의된 바와 같은 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 중 어느 하나 또는 상기 (5)에서 정의된 바와 같은 화합물의 용도.
- [0099] (44) 상기 (43)에 있어서, 수면 장애가 치료되는 용도.
- [0100] (45) 상기 (43)에 있어서, 수면 장애가 예방되는 용도.
- [0101] (46) 상기 (43)-(45) 중 어느 하나에 있어서, 수면 장애는 불면증 병태, 과다수면증 병태, 24시간 주기 리듬 수

면-각성 장애, 알콜-유도성 수면 장애, 또는 그의 임의의 조합인 용도.

- [0102] (47) 상기 (46)에 있어서, 수면 장애는 불면증-타입 알콜-유도성 수면 장애, 주간 수면 타입 알콜-유도성 수면 장애, 반응소실증 타입 알콜-유도성 수면 장애, 혼합 타입 알콜-유도성 수면 장애, 알콜 사용 장애에서의 불면증, 알콜 중단과 관련된 수면 장애, 알콜 중단과 관련된 불면증, 또는 그의 임의의 조합인 알콜-유도성 수면 장애인 용도.
- [0103] (48) 상기 (46) 또는 (47)에 있어서, 알콜-유도성 수면 장애는 불면증-타입 알콜-유도성 수면 장애인 용도.
- [0104] (49) 상기 (46) 또는 (47)에 있어서, 알콜-유도성 수면 장애는 주간 수면 타입 알콜-유도성 수면 장애인 용도.
- [0105] (50) 상기 (46) 또는 (47)에 있어서, 알콜-유도성 수면 장애는 반응소실증 타입 알콜-유도성 수면 장애인 용도.
- [0106] (51) 상기 (46) 또는 (47)에 있어서, 알콜-유도성 수면 장애는 혼합 타입 알콜-유도성 수면 장애인 용도.
- [0107] (52) 상기 (46) 또는 (47)에 있어서, 알콜-유도성 수면 장애는 알콜 사용 장애에서의 불면증인 용도.
- [0108] (53) 상기 (46) 또는 (47)에 있어서, 알콜-유도성 수면 장애는 알콜 중단과 관련된 수면 장애인 용도.
- [0109] (54) 상기 (46) 또는 (47)에 있어서, 알콜-유도성 수면 장애는 알콜 중단과 관련된 불면증인 용도.
- [0110] (55) 상기 (43)-(45)중 어느 하나에 있어서, 수면 장애는 불면증 병태, 과다수면증 병태, 24시간 주기 리듬 수면-각성 장애, 또는 그의 임의의 조합인 용도.
- [0111] (56) 상기 (55)에 있어서, 수면 장애는 불면증, 소아 불면증, 야밤 불면증, 단기 수면자 장애, 또는 그의 임의의 조합인 불면증 병태인 용도.
- [0112] (57) 상기 (55) 또는 (56)에 있어서, 불면증 병태는 불면증인 용도.
- [0113] (58) 상기 (55) 또는 (56)에 있어서, 불면증 병태는 소아 불면증인 용도.
- [0114] (59) 상기 (55) 또는 (56)에 있어서, 불면증 병태는 야밤 불면증인 용도.
- [0115] (60) 상기 (55) 또는 (56)에 있어서, 불면증 병태는 단기 수면자 장애인 용도.
- [0116] (61) 상기 (55)에 있어서, 수면 장애는 불충분한 수면 증후군인 과다수면증 병태인 용도.
- [0117] (62) 상기 (55)에 있어서, 수면 장애는 지연된 수면-각성 상, 진행성 수면-각성 상, 불규칙 수면-각성 리듬, 비-24-시간 수면-각성 리듬, 교대 근무 증후군, 시차증, 또는 그의 임의의 조합인 24시간 주기 리듬 수면-각성 장애인 용도.
- [0118] (63) 상기 (55) 또는 (62)에 있어서, 24시간 주기 리듬 수면-각성 장애는 지연된 수면-각성 상인 용도.
- [0119] (64) 상기 (55) 또는 (62)에 있어서, 24시간 주기 리듬 수면-각성 장애는 진행성 수면-각성 상인 용도.
- [0120] (65) 상기 (55) 또는 (62)에 있어서, 24시간 주기 리듬 수면-각성 장애는 불규칙 수면-각성 리듬인 용도.
- [0121] (66) 상기 (55) 또는 (62)에 있어서, 24시간 주기 리듬 수면-각성 장애는 비-24-시간 수면-각성 리듬인 용도.
- [0122] (67) 상기 (55) 또는 (62)에 있어서, 24시간 주기 리듬 수면-각성 장애는 교대 근무 증후군인 용도.
- [0123] (68) 상기 (55) 또는 (62)에 있어서, 24시간 주기 리듬 수면-각성 장애는 시차증인 용도.
- [0124] (69) 상기 (1)-(4), (6), (7), 및 (38)-(42) 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 상기 (5)에서 정의된 바와 같은 화합물을 포함하는, 수면 장애를 치료 또는 예방하기 위한 약제학적 조성물.
- [0125] (70) 상기 (69)에 있어서, 수면 장애는 불면증 병태, 과다수면증 병태, 24시간 주기 리듬 수면-각성 장애, 알콜-유도성 수면 장애, 또는 그의 임의의 조합인 약제학적 조성물.
- [0126] (71) 상기 (70)에 있어서, 알콜-유도성 수면 장애는 불면증-타입 알콜-유도성 수면 장애, 주간 수면 타입 알콜-유도성 수면 장애, 반응소실증 타입 알콜-유도성 수면 장애, 혼합 타입 알콜-유도성 수면 장애, 알콜 사용 장애에서의 불면증, 알콜 중단과 관련된 수면 장애, 알콜 중단과 관련된 불면증, 또는 그의 임의의 조합인 약제학적 조성물.
- [0127] (72) 상기 (71)에 있어서, 알콜-유도성 수면 장애가 치료되는 약제학적 조성물.

- [0128] (73) 상기 (71)에 있어서, 알콜-유도성 수면 장애가 예방되는 약제학적 조성물.
- [0129] (74) 상기 (69) 또는 (70)에 있어서, 수면 장애는 불면증 병태, 과다수면증 병태, 24시간 주기 리듬 수면-각성 장애, 또는 그의 임의의 조합인 약제학적 조성물.
- [0130] (75) 상기 (69) 또는 (74)에 있어서, 불면증 병태는 불면증, 소아 불면증, 야밤 불면증, 단기 수면자 장애, 또는 그의 임의의 조합인 약제학적 조성물.
- [0131] (76) 상기 (75)에 있어서, 불면증 병태가 치료되는 약제학적 조성물.
- [0132] (77) 상기 (75)에 있어서, 불면증 병태가 예방되는 약제학적 조성물.
- [0133] (78) 상기 (69) 또는 (74)에 있어서, 과다수면증 병태는 불충분한 수면 증후군인 약제학적 조성물.
- [0134] (79) 상기 (78)에 있어서, 과다수면증 병태가 치료되는 약제학적 조성물.
- [0135] (80) 상기 (78)에 있어서, 과다수면증 병태가 예방되는 약제학적 조성물.
- [0136] (81) 상기 (69) 또는 (74)에 있어서, 24시간 주기 리듬 수면-각성 장애는 지연된 수면-각성 상, 진행성 수면-각성 상, 불규칙 수면-각성 리듬, 비-24-시간 수면-각성 리듬, 교대 근무 증후군, 시차증, 또는 그의 임의의 조합인 약제학적 조성물.
- [0137] (82) 상기 (81)에 있어서, 24시간 주기 리듬 수면-각성 장애가 치료되는 약제학적 조성물.
- [0138] (83) 상기 (81)에 있어서, 24시간 주기 리듬 수면-각성 장애가 예방되는 약제학적 조성물.
- [0139] (84) 상기 (69)-(83) 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 추가로 포함하는 약제학적 조성물.
- [0140] 하나의 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매 화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물은 약 6.8의 pH에서 적절한 수성 용해도를 나타낸다. 다른 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물의 약 6.8의 pH에서의 수성 용해도는 적어도 약 20 μ M, 적어도 약 25 μ M, 적어도 약 30 μ M, 적어도 약 32 μ M, 적어도 약 33 μ M, 적어도 약 34 μ M, 적어도 약 35 μ M, 적어도 약 36 μ M, 적어도 약 37 μ M, 적어도 약 40 μ M, 적어도 약 45 μ M, 적어도 약 50 μ M, 적어도 약 55 μ M, 적어도 약 60 μ M, 적어도 약 70 μ M, 또는 약 50 μ M 초과이다. 다른 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물의 약 6.8의 pH에서의 수성 용해도는 약 20 μ M 내지 약 50 μ M 초과, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M 초과, 약 30 μ M 내지 약 50 μ M 초과, 약 32 μ M 내지 약 50 μ M 초과, 약 33 μ M 내지 약 50 μ M 초과, 약 34 μ M 내지 약 50 μ M 초과, 약 35 μ M 내지 약 50 μ M 초과, 약 36 μ M 내지 약 50 μ M 초과, 약 37 μ M 내지 약 50 μ M 초과, 약 40 μ M 내지 약 50 μ M 초과, 약 20 μ M 내지 약 70 μ M, 약 25 μ M 내지 약 70 μ M, 약 30 μ M 내지 약 70 μ M, 약 32 μ M 내지 약 70 μ M, 약 33 μ M 내지 약 70 μ M, 약 34 μ M 내지 약 70 μ M, 약 35 μ M 내지 약 70 μ M, 약 36 μ M 내지 약 70 μ M, 약 37 μ M 내지 약 70 μ M, 또는 약 40 μ M 내지 약 70 μ M이다. 수성 용액 내 불용성인 화합물은 수성 용해도 < 0.1 μ M를 가짐에 주목해야 한다. 이 문단에서 약 6.8의 pH에서의 수성 용해도 값은 여기서 실시예 7에서 제공된 절차에 의해 결정될 수 있다.
- [0141] 하나의 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매 화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물은 적절한 래트 대사적 안정성을 나타낸다. 다른 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매 화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물의 래트 대사적 안정성은 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 또는 적어도 약 95%이다. 이 문단에서 래트 대사적 안정성 값은 여기서 실시예 8에서 제공된 시험관 내 절차에 의해 결정될 수 있다.
- [0142] 하나의 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매 화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물은 적절한 인간 대사적 안정성을 나타낸다. 다른 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매 화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물의 인간 대사적 안정성은 적어도 약 35%, 적어

도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 또는 적어도 약 95%이다. 이 문단에서 인간 대사적 안정성 값은 여기서 실시예 8에서 제공된 시험관 내 절차에 의해 결정될 수 있다.

[0143] 하나의 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매 화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물은 동물에서의 적절한 생물학적이용율을 나타낸다. 다른 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물의 평균 생물학적이용율은 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 또는 적어도 약 60%이다. 다른 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물의 평균 생물학적이용율은 약 20% 내지 약 60%, 약 25% 내지 약 60%, 약 30% 내지 약 55%, 약 35% 내지 약 50%, 약 35% 내지 약 50%, 약 40% 내지 약 50%, 또는 약 40% 내지 약 45%이다. 이 문단에서 평균 생물학적이용율 값은 여기서 실시예 9에서 제공된 절차에 의해 결정될 수 있다.

[0144] 하나의 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매 화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물은 비결합된 적절한 분획을 나타낸다. 다른 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물의 비결합된 분획은 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 62%, 적어도 약 63%, 적어도 약 64%, 적어도 약 65%, 적어도 약 66%, 적어도 약 67%, 적어도 약 68%, 적어도 약 69%, 또는 적어도 약 70%이다. 다른 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물의 비결합된 분획은 약 25% 내지 약 90%, 약 25% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 80%, 약 35% 내지 약 80%, 약 40% 내지 약 80%, 약 45% 내지 약 80%, 약 50% 내지 약 80%, 약 55% 내지 약 80%, 약 60% 내지 약 80%, 약 60% 내지 약 75%, 약 62% 내지 약 75%, 약 62% 내지 약 73%, 약 63% 내지 약 72%, 또는 약 64% 내지 약 72%이다. 이 문단에서 비결합된 분획 값은 여기서 실시예 10에서 제공된 시험관 내 절차에 의해 결정될 수 있다.

[0145] 하나의 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매 화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물은 동물에서의 중추신경계 ("CNS") 혈액-뇌 장벽을 통한 최소 투과를 나타낸다. 그러한 최소-투과 화합물은 "말초적으로 한정된"으로 지칭된다. 이 조직 선택성과 관련하여, CNS 내로 동물 혈액-뇌 장벽을 통해 투과하는 화합물의 양 (예를 들어, 전체 뇌 균질물 내 상기 화합물의 양으로부터 결정) 대 동물 혈장 내에서 순환하는 상기 화합물의 양의 비로서 K_p 로서 정의하는 것이 유용하다.

[0146] 다른 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 말초적으로 한정된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물의 CNS:혈장 비 (또는 K_p)는 약 1:3, 약 1:4, 약 1:5, 약 1:10, 약 1:15, 약 1:17, 약 1:20, 약 1:23, 약 1:24, 약 1:25, 약 1:26, 약 1:27, 약 1:30, 약 1:35, 약 1:37, 약 1:38, 약 1:40, 약 1:42, 약 1:45, 약 1:50, 약 1:60, 약 1:100, 약 1:250, 약 1:500, 약 1:1,000, 약 1:5,000, 또는 약 1:10,000이다. 다른 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 말초적으로 한정된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물의 CNS:혈장 비는 약 1:3 내지 약 1:250, 약 1:4 내지 약 1:250, 약 1:5 내지 약 1:100, 약 1:10 내지 약 1:50, 약 1:15 내지 약 1:60, 약 1:20 내지 약 1:50, 약 1:23 내지 약 1:45, 또는 약 1:25 내지 약 1:40이다. 이 문단에서의 CNS:혈장 비 값은 여기서 실시예 11에서 제공된 생체 내 절차에 의해 결정될 수 있다.

[0147] 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물은, 본업계에서 공지된 시험관 내 및 생체 내 방법 가령, 예를 들어, 여기서 실시예 11에서 개시된 생체 내 법을방법을 사용하여 CNS 내로 투과하는 능력에 대해 시험될 수 있다. 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 특정의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물은, 예를 들어, Wang *et al.* ("Evaluation of the MDR-MDCK cell line as a permeability screen for the blood-brain barrier," *Int. J. Pharm.* 288(2):349-

359 (2005))에 개시된 Madin Darby 개 신장 ("MDCK") 세포-주 수송 어세이에 의해 측정된 바와 같은 혈액-뇌 장벽 투과에 대한 감소된 성향을 나타낸다.

[0148] 하나의 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매 화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물은 적절한 래트 단백질 결합을 나타낸다. 다른 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물의 래트 단백질 결합은 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 42%, 적어도 약 44%, 적어도 약 46%, 적어도 약 47%, 적어도 약 48%, 적어도 약 49%, 적어도 약 50%, 적어도 약 51%, 적어도 약 52%, 또는 적어도 약 55%이다. 다른 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물의 래트 단백질 결합은 약 15% 내지 약 75%, 약 20% 내지 약 75%, 약 30% 내지 약 75%, 약 35% 내지 약 70%, 약 35% 내지 약 65%, 약 35% 내지 약 60%, 약 40% 내지 약 60%, 약 42% 내지 약 59%, 약 44% 내지 약 57%, 약 46% 내지 약 55%, 약 48% 내지 약 53%, 또는 약 49% 내지 약 52%이다. 이 문단에서의 래트 단백질 결합 값은 여기서 실시예 12에서 제공된 시험관 내 절차에 의해 결정될 수 있다.

[0149] 5.1 수면 단계

[0150] 포유동물 수면은 두 개의 별개의 타입으로 나눌 수 있다: 비-급속 안구 운동 ("NREM") 수면 및 급속 안구 운동 ("REM") 수면. NREM 수면은 추가로 일반적으로 단계 N1 내지 N3로 지칭된 일련의 별개의 단계로 나뉜다. 단계 N1 또는 가벼운 수면은 각성 및 수면 사이의 전이로서 일반적으로 판단된다. 단계 N1은 각성으로부터 수면으로의 전이 동안 호흡 및 심박수의 지연을 특징으로 한다. 단계 N2 또는 진성 수면은 대표적으로 단계 N1를 뒤따르고, 기준 수면으로서 고려되고, 수면 시간의 대략 절반을 차지한다. 단계 N2는 근육 이완, 감소된 또는 제한된 안구 운동, 및 감소된 또는 제한된 신체 운동을 특징으로 한다. 단계 N3은 "델타" 또는 "서파" 수면으로 지칭되고 수면의 가장 깊고 가장 회복적 단계로 일반적으로 인식된다. 단계 N3은 호흡 및 심박수의 부가적 지연을 특징으로 한다. 단계 N3으로부터의 각성은 어려울 수 있다. 도 5C-18C의 목적을 위해, 특정의 도면에 포함된 24 시간 기간 동안 NREM 수면의 퍼센트는 $100 \times (\text{그 24 시간 기간 내 NREM 수면 시간 수}) / 24$ 로 계산된다.

[0151] REM 수면은, 어떤 경우 꿈 수면으로 지칭되고, 수면자가 생생한 꿈을 꿈에 따라 특징적 급속 안구 운동을 갖는 수면의 활성 단계로 구성된다. REM 수면은 그의 더욱 별개의 근육 톤 감소 및 신체 운동 없음으로 인해 별도의 수면 타입으로서 인식되지만; 그러나, 호흡 및 심박수는 REM 수면 동안 증가하고 불규칙하게 될 수 있다. 도 5B-18B의 목적을 위해, 특정의 도면에 포함된 24 시간 기간 동안 REM 수면의 퍼센트는 $100 \times (\text{그 24 시간 기간 내 REM 수면 시간 수}) / 24$ 로 계산된다.

[0152] 이들 수면 타입 및 단계의 각각은 탐지 EEG 패턴을 가지고, 수면의 단일 밤에 걸쳐서 수면자는 일반적으로 이들 타입 및 단계 주기를 여러 번 겪는다. 수면 경과에 걸쳐 시간의 각각 30 초 단위는 "기간(epoch)"으로 지칭될 수 있고, 수면 동안 얻어진 EEG 패턴에 기초하여, 수면 기술자는 각각의 그러한 기간에 대해 수면 타입 및/또는 단계 (또는 각성 명명)를 할당할 수 있다.

[0153] 5.2 수면 장애

[0154] 상기한 바와 같이, 하나의 분류 계획 하에서 여섯 개의 광범위한 카테고리의 수면 장애가 확인되었다: (i) 불면증, (ii) 과다수면증, (iii) 반응소실증, (iv) 24시간 주기 리듬 수면-각성 장애, (v) 수면-관련 호흡 장애, 및 (vi) 수면 운동 장애. 이들 광범위한 카테고리의 각각 내에 다중 하위카테고리가 인식된다. 각각 카테고리 및 하위카테고리는 "병태"로서 정의된다. 예를 들어, 병태 불면증은 수면에 들거나 또는 수면을 유지하는 것과 관련된 무능력을 수반한다. 병태 불면증은 다음을 포함한다; 병태 불면증, 즉, 원하는 수면 시간에 수면에 드는 것과 관련된 성인의 무능력과 구별하기 위해 어떤 경우 수면-온셋 불면증, 불면증 장애, 또는 "주요 불면증"으로서 또한 공지된 불면증 ("성인" 불면증); 소아 불면증, 즉, 예를 들어, 취침 거부 또는 부모가 침대를 떠나는 것을 허용하기는 주저하는 이유로, 수면을 유지 또는 수면에 드는 것과 관련된 소아의 무능력; 또한 수면 유지 불면증, 중간 불면증, 야밤 각성 (또는 "MOTN 각성"), 및/또는 야행성 각성로서 공지된 야밤 불면증 (또는 "MOTN 불면증"), 즉, 밤 중간에 깨서 이후 수면 재개의 어려움; 및 단기 수면자 장애 즉, 밤마다 6 시간 미만 수면 후 회복되고 기민함을 느끼는 성인. 성인 불면증은 또한 초기 불면증으로서 공지되고 LPS 지속을 통해 평가될 수 있다. 성인 불면증/초기 불면증/불면증 장애/주요 불면증은 질환 또는 물질 사용/남용으로 발생하지 않는다. MOTN 불면증은 WASO 지속 및/또는 각성 수 증가 ("NAW")를 통해 평가될 수 있다.

- [0155] 또한 상기한 바와 같이, 또다른 분류 계획 하에서 열 가지 광범위한 주요 카테고리의 수면 장애가 확인되었다: (1) 불면증 장애, (2) 과잉수면 장애, (3) 기면증, (4) 호흡-관련 수면 장애, (5) 24시간 주기 리듬 수면-각성 장애, (6) 비-REM 수면 각성 장애, (7) 악몽 장애, (8) REM 수면 행동 장애, (9) 하지불안 증후군, 및 (10) 물질/약제-유도성 수면 장애. 다중 하위카테고리는 이들 광범위한 카테고리의 각각 내로 인식된다. 각각 카테고리 및 하위카테고리는 또한 "병태"로서 정의된다. 예를 들어, 병태 물질/약제-유도성 수면 장애는 독립적 임상적 관심이 필요하기에 충분한 정도로 심하고 물질, 예를 들어, 알콜 (즉, 에틸 알콜)의 약물학적 효과와 주로 관련 된다고 판단되는 현저한 수면 방해로 수반한다. 병태 물질/약제-유도성 수면 장애는 불면증-타입 물질/약제-유도성 수면 장애, 주간 수면 타입 물질/약제-유도성 수면 장애, 반응소실증 타입 물질/약제-유도성 수면 장애, 및 혼합 타입 물질/약제-유도성 수면 장애를 포함한다. 혼합 타입은 하나 이상의 타입의 이들 수면 방해-관련 증상이 존재하지만 어느 하나도 지배적이지 않은 것에 관한 것이다. 따라서, 치료 및/또는 예방될 수 있는 병태는 알콜-유도성 수면 장애 및 어느/모든 그의 하위카테고리: 불면증-타입 알콜-유도성 수면 장애, 주간 수면 타입 알콜-유도성 수면 장애, 반응소실증 타입 알콜-유도성 수면 장애, 및 혼합 타입 알콜-유도성 수면 장애를 포함한다. 알콜-유도성 수면 장애에서, 알코올 중독 또는 중지의 증거가 있고, 수면 장애는 알코올의 중독, 중단 또는 중지와 관련된다. 치료 및/또는 예방될 수 있는 다른 병태는 알콜 사용 장애에서의 불면증, 알콜 중단과 관련된 수면 방해, 및/또는 알콜 중단과 관련된 불면증을 포함한다.
- [0156] 어떤 경우 과잉수면 장애로서 또한 공지된 병태 과다수면증은 과도한 수면을 유발한다. 과다수면증에 걸린 사람은 에너지가 부족하고 사고를 명확히 하기 어렵고 및/또는 불편하거나 심지어 위험한 때, 가령 근무 또는 운전 중에 수면에 들 수 있다. 병태 과다수면증은 다음을 포함한다: 기면증, 즉, 어떤 계획 하에서 주요 병태로서 분류된, 갑자기 조절불가한 수면 공격의 가능성이 있는 과도한 피로의 느낌; 특발성 과다수면증, 즉, 일생 동안 24 시간 기간 중 예를 들어, 12 내지 14 시간 동안 수면에 대한 저항불가한 욕구의 매일의 기간; Kleine-Levin 증후군, 즉, 과도 수면을 수반하는 재발성(일년에 1회 초과) 2일 내지 5주 기간; 불충분한 수면 증후군, 즉, 밤에 충분한 수면을 취하는 것에 규칙적으로 실패하여 수면 부족 유도; 및 긴 수면자 장애 즉, 정상적이고 좋은 품질의 규칙적 수면이지만, 유사한 상황(예를 들어, 유사한 나이)의 다른 사람보다 길이가 훨씬 김.
- [0157] 병태 반응소실증은 수면 동안 또는 수면에 들거나 또는 각성 동안 발생하는 원하지 않는 경험 또는 사건을 수반한다. 행동은 복잡하고 다른사람에게는 고의라고 보일 수 있지만 수면자는 사건 동안 수면 상태이고 종종 그것이 발생한 기억이 없다. 병태 반응소실증은 다음을 포함한다: 혼동 각성, 즉, 각성시 또는 직후 이상한 혼동스러운 방식으로 행동; 어떤 경우 비-REM 수면 각성 장애로서 또한 공지된 수면걷기, 즉, 여전히 수면 중 깨어서 걷기 및, 각성시, 각성 위치에 어떻게 도착했는지 모름, 어떤 계획 하에서 주요 병태로서 분류됨; 어떤 경우 비-REM 수면 각성 장애로서 또한 공지된 수면 테러, 즉, 강한 공포를 가지고 각성하지만 악몽의 기억이 거의 없거나 없음, 어떤 계획 하에서 주요 병태로서 분류됨; 수면 섭식 장애, 즉, 폭식의 기억이 거의 없거나 없으면서 단지 부분적으로 각성된 채 폭식 섭식; REM 수면 행동 장애, 즉, 예를 들어, 수면 중 편칭 또는 도리끼질함에 의한 생생한 꿈 표현, 어떤 계획 하에서 주요 병태로서 분류됨; 수면 마비, 즉, 수면 또는 각성시 신체를 움직일 수 없음; 어떤 경우로서 악몽 장애 또한 공지된 악몽, 즉, 수면하는 두려움 또는 다시 수면으로 돌아가는 어려움을 유발할 수 있는 두려움, 공포 및/또는 고통의 강렬한 느낌을 일으키는 꿈, 어떤 계획 하에서 주요 병태로서 분류됨; 야뇨증, 즉, 방광이 찼을 때 제거하기 위해 깨는 것에 실패; 수면 환각, 즉, 매우 생생하게 보이고, 종종 시각적, 그러나, 다른 감각을 수반할 수 있는 상상의 사건; 폭발하는 머리 증후군, 즉, 수면 또는 각성에 들기 직전에 큰 상상의 소음을 들음; 및 수면 토크, 즉, 종종 크게, 어떤 경우 수면 중 비지각적 말하기.
- [0158] 병태 24시간 주기 리듬 수면-각성 장애는 정상 일/밤 주기 및/또는 24 시간 시간의 정렬을 벗어나는 수면 시간을 수반한다. 병태 24시간 주기 리듬 수면-각성 장애는 다음을 포함한다: 지연된 수면-각성 상, 즉, 수면 패턴이 2 이상의 시간만큼 지연되어 밤 늦게 수면에 들고 아침에 늦게 각성하는 것; 진행성 수면-각성 상, 즉, 정상 취침시간의 몇 시간 이전에 수면에 들고, 따라서, 더 일찍 각성; 불규칙 수면-각성 리듬, 즉, 뚜렷한 수면-각성 스케줄이 없이 무너진 수면 패턴; 비-24-시간 수면-각성 리듬, 즉, 수면자의 수면 시간이 매일 뒤로 이동하여 시간 경과에 따라, 바람직한 수면 패턴을 벗어나는 것; 교대 근무 증후군, 즉, 주기적으로 가변적인 시작 및 마감 시간을 갖는 업무 스케줄을 가져서 수면 질이 나쁘고 지속적인 피로 또는 소모의 느낌이 생김; 및 시차증, 즉, 다중 시간 존을 통해 이동 후 수면 스케줄 조절이 어려움.
- [0159] 어떤 경우 호흡-관련 수면 장애로서 또한 공지된 병태 수면-관련 호흡 장애는 수면 동안 호흡어려움을 수반한다. 병태 수면-관련 호흡 장애는 다음을 포함한다: 폐쇄성수면 무호흡, 즉, 기도 폐쇄로 인한 수면 동안의 호흡 중지; 코고는 소리, 즉, 목 뒤쪽 조직 진동에 의해 유발된 수면 동안의 큰 소음발생; 중추 수면 무호흡, 즉, 기도 폐쇄가 아닌 뇌 또는 심장 문제에 의해 유발된 수면 동안 호흡 감소 또는 중지; 소아 수면 무

호흡, 즉, 목과 비교하여 큰 편도 및 선양으로 인한 소아에서의 수면 동안의 호흡 중지; 유아 수면 무호흡, 즉, 미성숙 뇌간 또는 다른 의학적 병태로 인한 심적 문제로 인한 유아에서의 수면 동안의 호흡 중지; 및 수면-관련 신음, 즉, 수면 동안 내림에 의해 유발된 신음과 비슷한 소음을 지속적으로 냄.

[0160] 병태 수면 운동 장애는 수면 동안 또는 수면 이전 운동을 수반한다. 이들 장애는 수면을 유지, 및/또는 휴식적 수면을 얻는데 어려움을 유발할 수 있다. 병태 수면 운동 장애는 하지불안 증후군, 즉, 편안하게 만들면서 수면에 드는 것을 어렵게 하는, 누웠을 때 다리 안쪽의 작열 또는 가려움, 어떤 계획 하에서 주요 병태로서 분류됨; 주기적 사지 운동 증후군, 즉, 수면을 방해하는, 대표적으로 하지의 비제어적, 반복적 근육 운동의 연속; 수면 다리 쥐, 즉, 수면 동안 근육 수축 및 조이기에 의해 유발된 발 또는 다리의 갑작스럽고 강한 통증의 느낌; 및 수면 리듬 운동 증후군, 즉, 반복적 신체 운동 가령 수면 또는 수면에 드는 동안 라킹, 헤드 벙잉 또는 헤드 롤링을 포함한다.

[0161] 5.3 ORL-1 발현

[0162] ORL-1 수용체를 발현할 수 있는 세포를 포함하는 조직의 예시는 비제한적으로 뇌, 척수, 수정관, 및 위장관 조직을 포함한다. ORL-1 수용체를 발현하는 세포를 분석하는 방법은 본업계에서 공지되어 있다; 예를 들어, Shimohigashi *et al.*, "Sensitivity of Opioid Receptor-like Receptor ORL1 for Chemical Modification on Nociceptin, a Naturally Occurring Nociceptive Peptide," *J. Biol. Chem.* 271(39):23642-23645 (1996); Narita *et al.*, "Identification of the G-protein Coupled ORL1 Receptor in the Mouse Spinal Cord by [³⁵S]-GTPγS Binding and Immunohistochemistry," *Brit. J. Pharmacol.* 128:1300-1306 (1999); Milligan, "Principles: Extending the Utility of [³⁵S]GTPγS Binding Assays," *TIPS* 24(2):87-90 (2003); 및 Lazareno, "Measurement of Agonist-stimulated [³⁵S]GTPγS Binding to Cell Membranes," *Methods in Molecular Biology* 106:231-245 (1999) 참조.

[0163] 포유동물 종은 ORL-1 수용체 발현에서 차이를 나타낸다고 공지되어 있다. 예를 들어, 중격핵 및 꼬리 경막에서, 설치류는 상대적으로 낮은 수준의 ORL-1 수용체 발현을 갖는다 (Florin *et al.*, "Autoradiographic localization of [³H]nociceptin binding sites in the rat brain," *Brain Res.* 880:11-16 (2000); Neal *et al.*, "Opioid receptor-like (ORL1) receptor distribution in the rat central nervous system: Comparison of ORL1 receptor mRNA expression with [¹²⁵I]-[14Tyr]-orphanin FQ binding," *J. Compar. Neurol.* 412(4):563-605 (1999)). 반면, 원숭이 및 인간은 이들 영역에서 중간 내지 높은 수준의 발현을 갖는다 (Bridge *et al.*, "Autoradiographic localization of [¹²⁵I]-[¹⁴Tyr] nociceptin/orphanin FQ binding sites in Macaque primate CNS," *Neurosci.* 118:513-523 (2003); Berthele *et al.*, "[³H]-Nociceptin ligand-binding and nociception opioid receptor mRNA expression in the human brain," *Neurosci.* 121:629-640 (2003)). 또다른 예시에서, 설치류는 소뇌 피질에서 상대적으로 낮은 수준의 ORL-1 수용체 발현을 갖는 반면, 원숭이 및 인간은 이들 영역에서 중간 내지 높은 수준의 발현을 갖는다. 또한, 설치류는 전액골 피질 ("PFC")의 라미나 I 및 II에서 상대적으로 낮은 수준의 ORL-1 발현을 갖는 반면, 인간은 이들 영역에서 중간 내지 높은 수준의 PFC의 라미나 I 및 II 발현을 갖는다. 따라서, 가령 상기한 것과 같은 문헌은 생리학적 결과일 수 있는 ORL-1 발현 및 단백질 국소화 상 현저한 극상 종 차이를 개시한다.

[0164] 뇌 시상하부의 핵 중 하나인, SCN는, 인간에서의 수면 주기의 주요조절자라고 널리 공지되어 있다 (Richardson, "The Human Circadian System in Normal and Disordered Sleep," *J. Clin. Psychiatry* 66(Suppl. 9):3-9 (2005)). SCN은 24시간 주기 리듬과 함께 발화하는 신경 세포의 네트워크로 이루어진다. 시리아햄스터의 SCN 내로 일방적으로 주입된 때, 노시셉틴, ORL-1 수용체의 내인성 리간드는 SCN 뉴런의 활성 및 빛에 대한 24시간 주기 시계의 반응을 조절하였다(Allen *et al.*, *J. Neurosci.* 19(6):2152-2160 (1999)). ORL-1 작용제 (W-212393)는 유도성 SCN 뉴런의 주기적 발화를 억제함에 의해 래트의 24시간 주기 신체 온도 리듬의 상 진행을 유도하였다 (Teshima *et al.*, *Br. J. Pharmacol.* 146(1):33-40 (2005)). 이들 문헌은 뇌 내 ORL-1 수용체의 조절이 24시간 주기-관련 과정 가령, 예를 들어, 수면에 영향을 미칠 수 있음을 입증한다.

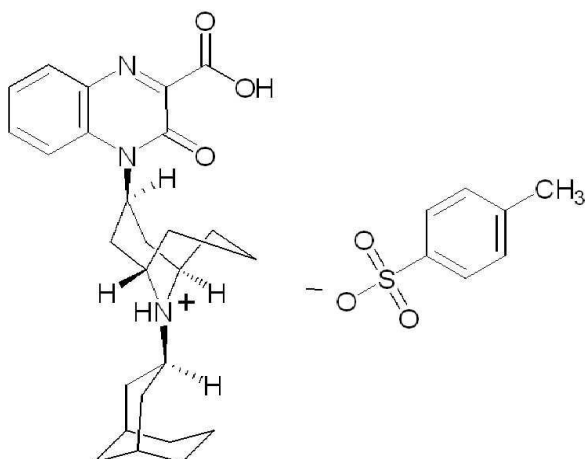
[0165] 시상하부 부분은 혈액-뇌-장벽에 의해 단지 부분적으로 보호된다고 또한 인식되어 있다 (De la Torre, *J. Neurol. Sci.* 12(1):77-93 (1971)). 이론에 구속되기를 원하지 않으면서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물은 인간에서의 SCN 또는 다른 관련 핵내 접근하여, 그 안의 ORL-1 수용체를 자극하고 SCN 뉴런 또는

다른 관련 핵의 리듬 발화 패턴의 조절을 통해 피로 및/또는 졸림을 생성할 수 있다는 것이 가능하다.

- [0166] 본개시물에 따라서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 일부 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 또는 그의 용매화물은 인간 ORL-1 수용체에서 부분 작용제이다. 또 다른 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물은 인간 ORL-1 수용체에서 부분 작용제이고 인간 μ , 카파, 및/또는 델타 오피오이드 수용체에서 길항제이다. 또 다른 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물은 인간 ORL-1 수용체에서 부분 작용제이고 인간 μ 오피오이드 수용체에서 길항제이다.
- [0167] 5.4 정의
- [0168] 식 (1), (1A), (1B), (1C)의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및/또는 용매화물, 및 식 (1D), (1E), (1F)의 화합물 및 그의 용매화물, 및 그의 사용 방법과 관련하여 사용된, 여기서 사용된 용어는 다음의 의미를 가진다.
- [0169] 용어 "취침 시간" ("TIB")은 그의 시작부터 그의 끝까지의 전체 의도 수면 에피소드의 시간, 예를 들어, 분 (minute)인 지속기간을 지칭한다. TIB는 종종 고정된 지속기간, 예를 들어, 480 분이다.
- [0170] 용어 "총 수면 시간" ("TST")은 예를 들어, NREM (단계 N1 내지 N3 모두를 포함하는) 또는 REM 수면에서 소비된 분인 모든 시간 기간의 합계를 지칭한다.
- [0171] 용어 "수면 효율" ("SE")은 불면증 개체에서의 수면다원검사에 의해 측정되고 REM 및 NREM 수면에서의 수면에 소비된 TIB의 분율을 지칭하고 다음 비로 계산된다: TST/TIB. 택일적으로, SE는 이 비에 100을 곱하여 퍼센트로서 표현될 수 있다. SE는 밤 전체를 통한 수면 유지의 측정치이고, 따라서, SE 평가는 또한, 특히, 연장된 LPS의 평가 및/또는 연장된 WASO의 평가를 포함한다.
- [0172] 용어 "지속 수면까지의 잠복기" ("LPS")는, 예를 들어, TIB의 시작부터 수면 기간의 적어도 10 분의 중단없는 기간의 시작까지의 분인 시간을 지칭한다 - 어느 수면 단계에서. LPS는 수면에 드는 "스피드"의 측정이다.
- [0173] 용어 "총 각성 시간" ("TWT")은, TIB에 대해, 각성, 즉, 수면 단계가 아닌 소비된 기간의, 예를 들어, 분인 총 시간을 지칭한다.
- [0174] 용어 "수면 동안의 각성" ("WDS")은 지속 수면 온셋 후(어느 수면 단계의 수면 기간의 적어도 10 연속적 분으로서 정의된) 및 TIB 동안 수면 (어느 수면 단계의)의 최종 기간의 온셋 이전 발생하는 각성에 소비된 기간의, 예를 들어, 분인 총 시간을 지칭한다.
- [0175] 용어 "각성 후 수면" ("WAS")은 TIB 끝까지 최종 수면 기간 (어느 수면 단계의)의 종결 후 각성에 소비된 시간의, 예를 들어, 분인 지속기간을 지칭한다.
- [0176] 용어 "수면 온셋 후 각성" ("WASO")은 WDS 및 WAS의 합계를 지칭한다. WASO는 밤 전체를 통해 유지된 수면의 또 다른 측정이다.
- [0177] 용어 "각성 수" ("NAW")는 30 초 초과와 기간 동안의, 지속 수면 온셋 후 각성이 발생하는 횟수의 수를 지칭한다.
- [0178] 용어 "REM 잠복기"는 TIB의 시작부터 REM 수면의 제 1 기간의 시작까지의, 예를 들어, 분인 시간을 지칭한다.
- [0179] 도 5A-18A의 목적을 위해, 특정의 도면에 포함된 24 시간 기간 동안 "각성"의 퍼센트는 $100 \times (\text{그 24 시간 기간 내 각성에 소비된 시간 수 (즉, REM 수면이 아닌 또는 NREM 수면인)})/24$ 로 계산된다.
- [0180] 용어 "동물"은, 비제한적으로, 인간 또는 비-인간 포유동물, 가령 반려 동물 또는 가축, 예를 들어, 소, 원숭이, 비비, 침팬지, 말, 양, 돼지, 닭, 칠면조, 메추라기, 고양이, 개, 마우스, 래트, 도끼 또는 햄스터를 포함한다. 하나의 구체예에서, 동물은 인간이다.
- [0181] 여기서 사용된 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물로부터 제조될 수 있는 약제학적으로 허용가능한 염 또는 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물의 산 및 염기성 기능적 그룹, 가령 질소 그룹으로부터 형성된 염을 포함하는, 식 (1D), (1E), 또는 (1F)로서 여기서 나타난 약제학적으로 허용가능한 염이다. 예시적 염은, 비제한적으로, 설페이트, 시트레이트, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 옥살레이트, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 니트레이트, 비설페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 이

소니코티네이트, 락테이트, 살리실레이트, 산 시트레이트, 타르트레이트, 올레에이트, 탄네이트, 판토테네이트, 비타르트레이트, 아스코르베이트, 숙시네이트, 말레에이트, 젠티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루코로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄설폰네이트, 에탄설폰네이트, 벤젠설폰네이트, *p*-톨루엔설폰네이트, 및 파모에이트 (즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-히드록시-3-나프토에이트)) 염을 포함한다. 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 산성 기능적 그룹, 가령 카복시산 기능적 그룹 및 약제학적으로 허용가능한 무기 또는 유기 염기를 갖는 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물로부터 제조된 염을 또한 포함한다. 적절한 염기는, 비제한적으로, 알칼리 금속 가령 소듐, 포타슘, 세슘, 및 리튬의 히드록사이드; 알칼리토 금속 가령 칼슘 및 마그네슘의 히드록사이드; 다른 금속, 가령 알루미늄 및 아연의 히드록사이드; 암모니아 및 유기 아민, 가령 비치환된 또는 히드록시-치환된 모노-, 디-, 또는 트리알킬아민, 가령 *N*-메틸-*N*-에틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리부틸 아민, (*tert*-부틸아미노)메탄올, 및 트리스-(히드록시메틸)아민; 디시클로헥실아민; 피리딘; 피콜린; 모노-, 비스-, 또는 트리스-(2-히드록시-(C₁-C₃)알킬 아민), 가령 모노-, 비스-, 또는 트리스-(2-히드록시에틸)아민, 및 *N,N*-디[(C₁-C₃)알킬]-*N*-(히드록시-(C₁-C₃)알킬)-아민, 가령 *N,N*-디메틸-*N*-(2-히드록시에틸)아민; *N*-메틸-*D*-글루카민; 아미노 산, 가령 아르기닌 및 리신; 아미노 산 유도체, 가령 콜린 (즉, 2-히드록시-*N,N,N*-트리메틸에탄-1-아미늄), 아미노 산 세린의 유도체; 등을 포함한다. 하나의 구체예에서, 약제학적으로 허용가능한 염은 하이드로클로라이드 염, 설페이트 염, 소듐 염, 포타슘 염, 벤젠 설폰산 염, *para*-톨루엔설폰산 염, 또는 푸마르산 염이다. 또다른 구체예에서, 약제학적으로 허용가능한 염은 하이드로클로라이드 염 또는 설페이트 염이다. 또다른 구체예에서, 약제학적으로 허용가능한 염은 하이드로클로라이드 염이다. 또다른 구체예에서, 약제학적으로 허용가능한 염은 설페이트 염이다. 또다른 구체예에서, 약제학적으로 허용가능한 염은 소듐 염이다. 또다른 구체예에서, 약제학적으로 허용가능한 염은 포타슘 염이다. 또다른 구체예에서, 약제학적으로 허용가능한 염은 푸마르산 염이다. 또다른 구체예에서, 약제학적으로 허용가능한 염은 *para*-톨루엔설폰산 염이다. 또다른 구체예에서, 약제학적으로 허용가능한 염은 콜린 염이다.

[0182] 또다른 구체예에서, 약제학적으로 허용가능한 *para*-톨루엔설폰산 염은 1 당량의 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 및 하나의 구체예에서 약 1.0 당량의 *para*-톨루엔설폰산, 예를 들어, 약 0.8 내지 약 1.2 당량의 *para*-톨루엔설폰산, 또다른 구체예에서 약 0.9 내지 약 1.1 당량의 *para*-톨루엔설폰산, 또다른 구체예에서 약 0.93 내지 약 1.07 당량의 *para*-톨루엔설폰산, 또다른 구체예에서 약 0.95 내지 약 1.05 당량의 *para*-톨루엔설폰산, 또다른 구체예에서 약 0.98 내지 약 1.02 당량의 *para*-톨루엔설폰산, 또는 또다른 구체예에서 약 0.99 내지 약 1.01 당량의 *para*-톨루엔설폰산을 함유한다. 또다른 구체예에서, 약제학적으로 허용가능한 *para*-톨루엔설폰산 염은 약 1 당량의 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 및 약 1 당량의 *para*-톨루엔설폰산, 즉은 모노-토실레이트 염을 함유한다. 또다른 구체예에서, 약제학적으로 허용가능한 *para*-톨루엔설폰산 염은 1 당량의 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 및 약 1 당량의 *para*-톨루엔설폰산을 함유한다. 또다른 구체예에서, 약제학적으로 허용가능한 *para*-톨루엔설폰산 염은 1 당량의 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 및 1 당량의 *para*-톨루엔설폰산을 함유한다. 식 (1C)의 화합물의 모노-토실레이트 염, 즉, 식 (1D)의 화합물은, 다음과 같다:



[0183]

[0184] (1D).

[0185] 또다른 구체예에서, 약제학적으로 허용가능한 하이드로클로라이드 염은 1 당량의 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 및 하나의 구체예에서 약 1.0 당량의 염산, 예를 들어, 또다른 구체예에서 약 0.8 내지 약 1.2

당량의 염산, 약 0.9 내지 약 1.1 당량의 염산, 또다른 구체예에서 약 0.93 내지 약 1.07 당량의 염산, 또다른 구체예에서 약 0.95 내지 약 1.05 당량의 염산, 또다른 구체예에서 약 0.98 내지 약 1.02 당량의 염산, 또는 또다른 구체예에서 약 0.99 내지 약 1.01 당량의 염산을 함유한다. 또다른 구체예에서, 약제학적으로 허용가능한 하이드로클로라이드 염은 약 1 당량의 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 및 약 1 당량의 염산, 즉 모노-하이드로클로라이드 염을 함유한다. 또다른 구체예에서, 약제학적으로 허용가능한 하이드로클로라이드 염은 1 당량의 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 및 약 1 당량의 염산을 함유한다. 또다른 구체예에서, 약제학적으로 허용가능한 하이드로클로라이드 염은 1 당량의 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 및 1 당량의 염산을 함유한다. 식 (1C)의 화합물의 모노-하이드로클로라이드 염은 식 (1E)의 화합물이다. 본업계에서 숙련가는 본개시물의 방법에서의 사용을 위한 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물의 산 부가 염은 다양한 공지된 방법에 의해 적절한 산과 각각의 화합물의 반응에 의해 제조될 수 있음을 이해한다.

[0186] 또다른 구체예에서, 약제학적으로 허용가능한 콜린 염은 1 당량의 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 및 하나의 구체예에서 약 1.0 당량의 콜린, 예를 들어, 약 0.8 내지 약 1.2 당량의 콜린, 또다른 구체예에서 약 0.9 내지 약 1.1 당량의 콜린, 또다른 구체예에서 약 0.93 내지 약 1.07 당량의 콜린, 또다른 구체예에서 약 0.95 내지 약 1.05 당량의 콜린, 또다른 구체예에서 약 0.98 내지 약 1.02 당량의 콜린, 또는 또다른 구체예에서 약 0.99 내지 약 1.01 당량의 콜린을 함유한다. 또다른 구체예에서, 약제학적으로 허용가능한 콜린 염은 약 1 당량의 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 및 약 1 당량의 콜린을 함유한다, 즉 모노-콜린 염이다. 또다른 구체예에서, 약제학적으로 허용가능한 콜린 염은 1 당량의 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 및 약 1 당량의 콜린을 함유한다. 식 (1C)의 화합물의 모노-콜린 염은 식 (1F)의 화합물이다. 본업계에서 숙련가는 본개시물의 방법에서의 사용을 위한 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물의 염기 부가 염은 다양한 공지된 방법에 의해 적절한 염기와 각각의 화합물의 반응에 의해 제조될 수 있음을 이해한다.

[0187] 여기서 제공된 본개시물의 방법은 식 (1), (1A), (1B), (1C), (1D), (1E), 및 (1F)의 화합물의 어느 용매화물의 사용을 또한 포함한다. "용매화물"은 일반적으로 본업계에서 공지되어 있고, 용매 분자와 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물의 조합, 물리적 결합 및/또는 용매화라고 여기서 고려된다. 이 물리적 결합은 수소 결합을 포함하는, 다양한 정도 이온성 및 공유 결합을 수반할 수 있다. 용매화물이 화학양론적 타입일 때, 용매 분자 대 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물의 고정된 비가 있고, 예를 들어, [용매 분자]:[식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 분자] 몰 비가 2:1, 1:1 또는 1:2, 각각일 때 디-용매화물, 모노-용매화물 또는 반-용매화물이다. 다른 구체예에서, 용매화물은 비-화학양론적 타입이다. 예를 들어, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 결정은 결정 격자의 구조적 공극, 예를 들어, 채널 내에 용매 분자를 함유할 수 있다. 특정의 경우, 예를 들어, 하나 이상의 용매 분자가 결정성 고체의 결정 격자 내로 포함될 때 용매화물이 분리될 수 있다. 따라서, 여기서 사용된 "용매화물"은, 용액-상 및 분리가능 용매화물 둘 음을 포함한다.

[0188] 본개시물의 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물은 약제학적으로 허용가능한 용매, 가령 물, 메탄올, 에탄올, 등과의 용매화된 형태로 존재할 수 있고, 본개시물은 식 (1), (1A), (1B), 및 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 식 (1D), (1E), 및 (1F)의 화합물의 용매화된 및 비용매화된 형태 둘 음을 포함한다고 의도된다. "수화물"은 용매 분자가 물인 용매화물의 특징의 하위그룹에 관한 것이기 때문에, 수화물은 본개시물의 용매화물 내에 포함된다. 하나의 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물은 모노수화물, 예를 들어, 물:[식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물] 몰 비가 약 1:1, 예를 들어, 하나의 구체예에서 0.91:1 내지 1.09:1, 또다른 구체예에서 0.94:1 내지 1.06:1, 또다른 구체예에서 0.97:1 내지 1.03:1, 및 또다른 구체예에서 0.985:1 내지 1.015:1인 자유 염기로서 존재하고, 각각의 상기 구체예는 존재한다면, 존재할 수도 있는 표면 물을 고려하지 않는다.

[0189] 용매화물은 본개시물의 면에서 공지된 기술에 따라서 제조될 수 있다. 예를 들어, Caira *et al.*, "Preparation and Crystal Characterization of a Polymorph, a Monohydrate, and an Ethyl Acetate Solvate of the Antifungal Fluconazole," *J. Pharmaceut. Sci.*, **93**(3):601-611 (2004)는 에틸 아세테이트와 및 물과의 플루코나졸의 용매화물의 제조를 기술한다. 용매화물, 반-용매화물, 수화물, 등의 유사한 제조가 Van Tonder *et al.*,

"Preparation and Physicochemical Characterization of 5 Niclosamide Solvates and 1 Hemisolvate," *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, **5**(1):Article 12 (2004), and Bingham *et al.*, " Over one hundred solvates of sulfathiazole," *Chem. Comm.*, pp. 603-604 (2001)에 의해 기술된다. 하나의 구체예에서, 비-제한적, 공정은 상기 약 20° C 내지 약 25° C 초과 온도에서 소정의 양의 용매 (유기, 물 또는 그의 혼합물) 내에 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물을 용해시키고, 결정을 형성하기에 충분한 속도에서 상기 용액을 냉각시키고, 공지된 방법, 예를 들어, 여과에 의해 결정을 분리하는 것을 수반한다. 분석기술, 예를 들어, 적외선 분광법은 용매화물 결정 내 용매의 존재를 보여주기 위해 사용될 수 있다.

[0190] 여기서 제공된 본개시물의 방법은 하나 이상의 수소, 탄소 또는 다른 원자가 수소, 탄소 또는 다른 원자의 방사활성 동위원소에 의해 대체된 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물의 사용을 또한 포함한다. 그러한 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 "방사표지" 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물은, 각각이 본개시물에 포함되고, 대사 약물동력학 연구에서 및 결합 어세이에서 연구 및/또는 진단 툴로서 유용하다. 여기서 사용된 "방사활성"은 그의 특정 방사능이 방사능 배경 수준을 초과하도록 적어도 하나의 방사활성 원자를 포함하는 화합물을 의미한다. 본개시물의 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물 내로 포함될 수 있는 방사활성 동위원소의 예시는 수소, 탄소, 질소, 및 산소의 동위원소, 가령, 예를 들어, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , 및 ^{18}O 를 포함한다. 하나의 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 방사표지 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 방사표지 화합물 또는 그의 용매화물은 1, 2, 3, 4, 또는 그 이상의 방사활성 동위원소를 함유하고, 이들 각각은 수소, 탄소, 질소, 및 산소로부터 독립적으로 선택된다. 또다른 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 방사표지 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 방사표지 화합물 또는 그의 용매화물은 1 또는 2 방사활성 동위원소를 함유하고, 이들 각각은 ^3H , ^{14}C , 및 ^{15}N 로부터 독립적으로 선택된다. 또다른 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 방사표지 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 방사표지 화합물 또는 그의 용매화물은 ^3H 인 하나의 방사활성 동위원소를 함유한다. 또다른 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 방사표지 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 방사표지 화합물 또는 그의 용매화물은 ^{14}C 인 하나의 방사활성 동위원소를 함유한다. 또다른 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 방사표지 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 방사표지 화합물 또는 그의 용매화물은 ^{15}N 인 하나의 방사활성 동위원소를 함유한다.

[0191] 본개시물의 방법에서의 사용을 위한 방사표지 화합물은 본업계에서 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 분쇄된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 분쇄된 화합물 또는 그의 용매화물은 예를 들어, 3중수소를 사용한 촉매적 탈할로젠화에 의해 특정의 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물 내로 3중수소를 도입함에 의해 제조될 수 있다. 이 방법은 염기의 존재 또는 부존재 하에서, 적절한 촉매, 예를 들어, Pd/C의 존재 하에서 3중수소 가스를, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물의 적절하게 할로젠-치환된 전구체와 반응시키는 것을 포함할 수 있다. 분쇄된 화합물을 제조하기 위한 다른 적절한 방법은 Filer, " The Preparation and Characterization of Tritiated Neurochemicals," *Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Part A)*, Buncl *et al.*, eds., Chapter 6, pp. 155-192 (1987)에서 발견될 수 있다. ^{14}C -표지 화합물은 ^{14}C 탄소를 갖는 시작 물질을 사용함에 의해 제조될 수 있다. 화합물을 함유하는, 예를 들어, ^{13}C 및/또는 ^{15}N 로 동위원소적으로 풍부한 피페라진은 예를 들어, 미국 특허 제 7,355,045 B2 호의 도 5A 및 다른 기술에서 기술된 바와 같이 제조될 수 있다.

- [0192] 식 (1), (1A), 또는 (1B)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있고 따라서 거울상 이성질체, 부분입체이성질체, 및 다른 입체이성질체 형태를 생성할 수 있다. 특히 다르게 표시되지 않는다면, 본개시물은 모든 그러한 가능한 형태, 더불어 그의 라세미 및 분해 형태를 갖는 화합물, 및 모든 그의 혼합물을 포함한다. 특히 다르게 표시되지 않는다면, 모든 "토토머", 예를 들어, 락탐-락탐, 우레아-이소우레아, 케톤-에놀, 아미드-이미드산, 에나민-이민, 아민-이민, 및 에나민-에니민 토토머는, 또한 본개시물에 포함된다고 의도된다.
- [0193] 여기서 사용된 용어 "입체이성질체", "입체이성질체 형태", 및 여기서 사용된 관련 용어는 공간상 그의 원자의 배향에서만 단지 다른 개별 분자의 모든 이성질체에 대한 일반적 용어이다. 이는 서로 거울상이 아닌 하나 초과 의 카이랄 중심을 갖는 화합물의 거울상 이성질체 및 이성질체를 포함한다 ("부분입체이성질체").
- [0194] 용어 "카이랄 중심"은 네 개의 상이한 그룹이 부착된 탄소 원자를 지칭한다.
- [0195] 용어 "거울상 이성질체" 또는 "거울상 이성질체의"는 그의 거울 상에서 겹칠 수 없고 따라서 광학적으로 활성인 분자를 지칭하고 여기서 거울상 이성질체는 하나의 방향에서 편광 평면을 회전시키고 그의 거울 상은 반대 방향에서 편광 평면을 회전시킨다.
- [0196] 용어 "라세미"는 불활성인 거울상 이성질체의 동등 부분의 혼합물을 지칭한다.
- [0197] 용어 "분해"는 분자의 두 개의 거울상 이성질체 형태 중 하나의 분리 또는 농도 또는 고갈을 지칭한다. of 식 (1)의 화합물, (1A), 또는 (1B)의 광학적 이성질체는 공지된 기술 가령 카이랄 크로마토그래피 또는 광학적으로 활성 산 또는 염기로부터 부분입체이성질체적 염의 형성에 의해 얻어질 수 있다.
- [0198] 광학적 순도는 거울상 이성질체 과량 ("% ee") 및/또는 부분입체이성질체적 과량 (% de)의 면에서 언급될 수 있고, 각각은 아래 적절한 식에 의해 결정된다:
- $$\% ee = \left[\frac{\text{주요 거울상 이성질체 (mol)} - \text{부수적 거울상 이성질체 (mol)}}{\text{주요 거울상 이성질체 (mol)} + \text{부수적 거울상 이성질체 (mol)}} \right] \times 100\%$$
- $$\% de = \left[\frac{\text{주요 부분입체이성질체 (mol)} - \text{부수적 부분입체이성질체 (mol)}}{\text{주요 부분입체이성질체 (mol)} + \text{부수적 부분입체이성질체 (mol)}} \right] \times 100\%$$
- [0199]
- [0200] 용어 "효과적인 양"은, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물을 투여하는 것에 의해 수면 장애를 치료 또는 예방하기 위한 방법과 관련하여 사용된 때, 치료적 효과를 제공하는, 동물에게 투여된 상기 화합물의 양을 지칭한다.
- [0201] 용어 "효과적인 양"은, 제 2 치료제와 관련하여 사용된 때, 제 2 치료제의 치료적 효과를 제공하기 위한 양을 의미한다.
- [0202] ORL-1 수용체에 대한 용어 "조절", "조절", 및 여기서 사용된 관련 용어는 동물에서의 (i) 수용체 억제 또는 활성화, 또는 (ii) 수용체 활성의 정상 조절에 직접 또는 간접적으로 영향을 미침으로부터 약물동력학 반응 (예를 들어, 불면증)의 중재를 의미한다. 수용체 활성을 조절하는 화합물은 작용제, 부분 작용제, 길항제, 혼합 작용제/길항제, 혼합 부분 작용제/길항제 및 수용체 활성 조절에 직접 또는 간접적으로 영향을 미치는 화합물을 포함한다.
- [0203] 수용체에 결합하고 내인성 리간드의 조절 효과를 모방하는 여기서 사용된 화합물은 "작용제"로서 정의된다. 수용체에 결합하고 작용제로서 단지 부분적으로 효과적인 여기서 사용된 화합물은 "부분 작용제"로서 정의된다. 수용체에 결합하지만 조절 효과가 없고, 오히려 또다른 약물의 수용체 결합을 차단하는 여기서 사용된 화합물은 "길항제"로서 정의된다. (Ross *et al.*, "Pharmacodynamics: Mechanisms of Drug Action and the Relationship Between Drug Concentration and Effect," in Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics* pp. 31-43 (Goodman *et al.*, eds., 10th Ed., McGraw-Hill, New York 2001) 참조).
- [0204] 용어 "의 치료", "치료하는", 및 여기서 사용된 관련 용어는 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물의

효과적인 양의 투여에 의해 그의 병태 또는 증상의 완화, 감소, 지연, 또는 중단을 포함한다. 일부 구체예에서, 치료는 억제, 예를 들어, 그의 병태 또는 증상의 에피소드 전체 빈도 감소 또는 the 그의 병태 또는 증상의 경중도 감소를 포함한다.

[0205] 용어 "의 예방", "예방하는", 및 여기서 사용된 관련 용어는 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물의 효과적인 양의 투여에 의해 그의 병태 또는 증상의 온셋 회피를 포함한다.

[0206] "장애"는, 비제한적으로, 여기서 정의된 병태를 포함한다. 하나의 구체예에서, 장애는 불충분한 수면의, 또는 불충분한 수면으로 유발된 병태 또는 증상, 또는 수면에 들기 또는 수면 유지의 어려움에 관한 것이다.

[0207] 투여된 "투여량(dose)", "투여량(dosage)", 및 여기서 사용된 관련 용어의 중량 기준 양은 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물의 자유 산 및 자유 염기 형태, 즉, 염이 없는 형태를 지칭한다. 예를 들어, 식 (1)의 화합물의 염이 없는 형태의 10.0 mg의 투여량은 10.0 mg 이 실제로 투여됨을 의미한다. 그러나, 예시로서, 10.0 mg의 투여량, 예를 들어, 식 (1)의 화합물 (즉, 식 (1E)의 화합물)의 모노하이드로클로라이드 또는 1:1 몰 기준 염산 염은 10.84 mg의 상기 화합물이 실제로 투여됨을 의미하고, 이 10.84 mg은 10.00 mg의 식 (1)의 화합물의 염이 없는 형태 (0.0229 mmoles) 및 0.84 mg의 염산 (0.0229 mmoles)을 제공한다. 또한 예시로서, 예를 들어, 식 (1)의 화합물의 모노소듐 염의 10.0 mg의 투여량은 10.57 mg의 상기 화합물이 실제로 투여됨을 의미하고, 이 10.57 mg은 10.00 mg의 식 (1)의 화합물의 염이 없는 형태 (0.0229 mmoles) 및 0.57 mg의 소듐 (0.0229 mmoles)을 제공한다. 유사하게, 예를 들어, 식 (1C)의 화합물, 즉, 식 (1D)의 화합물의 모노-토실레이트 염 (1:1 몰 기준 *para*-톨루엔설폰산 염)의 10.00 mg의 투여량은 13.93 mg의 상기 화합물이 실제로 투여됨을 의미하고, 이 13.93 mg은 10.00 mg의 식 (1C)의 화합물의 염이 없는 형태 (0.0229 mmoles) 및 3.93 mg의 *para*-톨루엔설폰산 (0.0229 mmoles)을 제공한다.

[0208] 용어 "UI"은 요실금을 의미한다. 용어 "IBD"은 염증성-장 질환을 의미한다. 용어 "IBS"은 과민성-대장 증후군을 의미한다. 용어 "ALS"은 근위축 측색 경화증을 의미한다.

[0209] 여기서 사용된 용어 "N/A"은 적용불가를 의미한다.

[0210] 여기서 사용된 용어 "SD"은 표준 편차를 의미한다.

[0211] 여기서 사용된 용어 "LSM"은 최소-제곱 평균을 의미한다.

[0212] 여기서 사용된 용어 "STDE"은 표준 오차를 의미한다.

[0213] 도시된 화학적 구조와 화학적 명칭의 일치에 대해 의심이 있는 경우, 도시된 화학적 구조가 우선한다.

[0214] 설명을 위해 별도의 구체예의 문맥에서 기술된 본개시물의 다양한 특징은, 특히 여기서 다르게 제외되지 않는다면 단일 구체예에서 조합으로 또한 제공될 수 있다고 이해된다. 반대로, 간결함을 위해, 단일 구체예의 문맥에서 기술된 본개시물의 다양한 특징은, 특히 여기서 다르게 제외되지 않는다면 별도로 및/또는 적절한 하위조합으로 제공될 수 있다.

[0215] 5.5 식 (1), (1A), (1B), (1C), (1D), (1E), 및 (1F)의 화합물의 치료적 사용

[0216] 본개시물에 따라서, 식 (1), (1A), (1B), 및 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 및 식 (1D), (1E), 및 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물은 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 동물에게 투여된다.

[0217] 하나의 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물의 효과적인 양은 ORL-1 수용체의 활성 조절에 의해 치료 또는 예방가능한 수면 장애를 치료 또는 예방하기 위해 사용될 수 있다.

[0218] 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물의 효과적인 양은 비제한적으로 불면증, 가령 "성인" 불면증, 소아 불면증, 야밤 불면증, 및 단기 수면자 장애; 과다수면증, 가령 불충분한 수면 증후군; 24시간 주기 리듬 수면-각성 장애, 가령 지연된 수면-각성 상, 진행성 수면-각성 상, 불규칙 수면-각성 리듬, 비-24-시간 수면-각성 리듬, 교대 근무 증후군, 및 시차증; 또는 그의 임의의 조합을 포함하는 수면 장애를 치료 또는 예방하기 위해 사용될 수 있다. 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물에 의해 치료 또는 예방될 수 있는 다른 수면

장애는 이 문단에서 언급되지 않은 수면이상 타입, 음식 알레르기 불면증, 알콜-의존성 수면 장애, 및/또는 알콜-유도성 수면 장애를 포함한다.

[0219] 알콜-관련 수면 장애와 관련하여, DSM-5는 주요 진단으로서의 알콜-유도성 수면 장애를 또한 규정하고 수면 장애를 네 개의 타입으로 하위분류한다: 불면증, 주간 수면, 반응소실증, 및 혼합 타입. 이는 알콜-유도성 수면 장애가 대표적으로 "불면증 타입", 즉, "수면에 들기 또는 수면 유지어려움, 빈번한 야행성 각성, 또는 비회복 수면"을 특징으로 하는 수면 장애가 발생함을 개시한다. 특히, Conroy는 알콜 소비는 밤 이내 수면에 대해 "2상" 효과를 가짐을 개시한다. 즉, 밤의 초기 부분에서는 알콜 투여는 더 짧은 LPS 및 단계 N3 수면의 증가된 지속기간으로 즉시 진정 효과를 제공할 수 있다. 그러나, 밤의 후반 부분에서는 수면 품질이 악화하고 NAW가 커진다. 역시 또다른 알콜-의존성 환자에서 수면 문제의 실제적으로 모든 타입, 대표적으로, 긴 LPS, 낮은 SE, 짧은 TST, 단계 N3 수면의 감소된 지속기간, 단편화 수면 패턴, 및 심하게 방해된 수면 구성이 발생한다고 결론내린다 (Landolt *et al.*, "Sleep Abnormalities During Abstinence in Alcohol-Dependent Patients: Aetiology and Management," *CNS Drugs* 15(5):413-425 (2001)).

[0220] 짧은 기간 (몇 주) 또는 긴 기간 (몇 년) 동안 금주한 알콜중독자라도, 지속 수면 비정상 가령 증가된 LPS, 빈번한 MOTN 각성, 및 불량한 수면 품질을 경험할 수 있다. 다수 연구의 결과를 요약하여, Brower는, 2-8 주 동안 금주한 알콜중독자는 비-알콜중독자보다 더 나쁜 수면, 즉, TST, SE, 및 단계 N3 수면에서 소비된 시간 양은 일반적으로 상당히 감소하고 반면 단계 N1 수면 시간은 통상 증가되고 LPS는 상당히 증가되었음을 나타낸다고 결론내린다. 또한, 수면 비정상은 알콜 소비가 끝난 후 1-3 년 동안 지속할 수 있다. 예를 들어, Brower는 수면-단계 변화 증가, 짧은 각성, 및 REM 수면 중단으로서 나타나는 수면 단편화는 금주 완성 후 1-3 년 동안 지속할 수 있다고 결론내린다. 감소된 REM 수면 시간은 부정적 인지 결과, 예를 들어, 불량한 절차 학습과 관련된다 고 이해된다.

[0221] 또한, 알콜 소비는 신체가 필요로 하는 다양한 물질, 가령 호르몬, 단백질, 및 효소를 제조하는 필수 장기인 간 간을 손상시킬 수 있다고 인식된다. 알콜-관련 간 질환 ("ALD")은 과도한 알콜 소비로 유발된다. 그의 가장 약한 형태인, 지방증 또는 지방 간은, 간의 작동을 더욱 어렵게 만드는 간 세포 내 과량 지방 축적을 특징으로 한다. 지방증으로부터 발병할 수 있는 ALD의 더욱 심한 형태는 만성 또는 급성 알콜중독 간염이다. 이는 간 세포 파괴를 동반한 간의 염증 또는 부종으로서 발현하고 간의 작동을 더욱 어렵게 만든다. 과량 알콜 소비로부터 발병할 수 있는 ALD의 가장 심한 형태는 알콜중독 간경변이다. 이는 정상 간 조직이 비생존 상처 조직으로 대체됨을 특징으로 한다. 알콜중독 간경변은 관련된 심한 간 기능손상으로 인해 생명을 위협하는 질환일 수 있다.

[0222] 따라서, 수면 장애 또는 방해, 예를 들어, 알콜 사용 장애, 알콜 의존증, 알콜-유도성 수면 장애, 및/또는 알콜 중단과 관련된 불면증을 치료하는 안전하고 효율적인 약제에 대한 충족되지 않은 필요가 있다. 하나의 바람직한 구체예에서, 그러한 약제는 지방증, 알콜중독 간염, 및/또는 알콜중독 간경변 형태인 알콜-유도성 손상에 걸린 때에도 여전히 효과적으로 기능한다.

[0223] 본개시물은 또한 ORL-1 수용체를 발현할 수 있는 세포를 세포 내 ORL-1 수용체 기능을 활성화에 효과적인 양의 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물과 접촉시키는 것을 포함하는, 세포 내 ORL-1 수용체 기능을 활성화하기 위한 방법에 관한 것이다. 이 방법은 어세이의 일부분으로서 수면 장애를 치료 또는 예방하기 위해 유용한 화합물을 선택하기 위해 시험관 내 사용을 위해 적응될 수 있다. 택일적으로, 이 방법은 동물 내 세포를 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물의 효과적인 양과 접촉시키는 것에 의해 생체 내 사용 (즉, 동물 가령 인간에서의)을 위해 적응될 수 있다. 하나의 구체예에서, 이 방법은 그러한 치료 또는 예방을 필요로 하는 동물에서의 수면 장애를 치료 또는 예방하기 위해 유용하다.

[0224] 5.6 본개시물의 치료적/예방적 투여 및 조성물

[0225] 그의 활성으로 인해, 식 (1), (1A), (1B), 및 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 및 식 (1D), (1E), 및 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물은 유리하게는 인간 및 수의학 약제에서 유용하다. 상기 기술된 바와 같이, 식 (1), (1A), (1B), 및 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 및 식 (1D), (1E), 및 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물은 이를 필요로 하는 동물에서의 병태를 치료 또는 예방하기 위해 유용하다. 또다른 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 및 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 및 식 (1D), (1E), 및 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물은 이를 필요로 하는 동물에서의 병태를 치료하기 위해 유용하다. 또다른 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 및 (1C)의 화합

물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 및 식 (1D), (1E), 및 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물은 이를 필요로 하는 동물에서의 병태를 예방하기 위해 유용하다. 또다른 구체예에서, 본개시물의 식 (1), (1A), (1B), 및 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 및 식 (1D), (1E), 및 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물은 오피오이드 및/또는 ORL-1 수용체의 조절을 필요로 하는 어떠한 동물에도 투여될 수 있다.

[0226] 동물에게 투여된 때, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물은 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 조성물의 성분으로서 투여될 수 있다.

[0227] 투여 방법은, 비제한적으로, 피부내, 근육내, 복강내, 비경구, 정맥내, 피하, 비강내, 경막외, 경구, 경점막, 구강, 잇몸, 설하, 안내, 너내, 질내, 경피 (예를 들어, 패치를 통해), 직장, 흡입에 의해, 또는 외용, 특히 귀, 코, 안구, 또는 피부를 포함한다. 또다른 구체예에서, 투여 방법은, 비제한적으로, 정맥내, 경구, 또는 흡입에 의해서 포함한다. 또다른 구체예에서, 투여 방법은 경구이다. 또다른 구체예에서, 투여 방법은 정맥내이다. 또다른 구체예에서, 투여 방법은 흡입에 의한 것이다. 투여 방법은 기술자의 판단에 맡긴다. 어떤 경우, 투여는 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물의 혈류로의 방출을 유발한다. 다른 경우, 투여는 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물의 단지 국소 방출만을 유발한다.

[0228] 특정의 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물을, 정맥내, 척추강내 또는 경막외 주사, 또는 관장을 포함하는 적절한 경로에 의해 중추신경계 또는 위장관 내로 도입하는 것이 바람직할 수 있다. 심실내 주사는, 예를 들어, 저장소, 가령 Ommaya 저장소에 부착된 심실내 카테터에 의해 촉진될 수 있다.

[0229] 예를 들어, 흡입기 또는 분무기 사용, 및 에어로졸화제를 갖는 제제, 또는 플루오로탄소 또는 합성 폐내 계면활성제 내 관주를 통해 폐내 투여가 또한 사용될 수 있다. 특정의 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물은 전통적 결합제 및 부형제 가령 트리글리세리드와 함께 좌제로서 제제화될 수 있다.

[0230] 본개시물의 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물이 주사 (예를 들어, 연속적 주입 또는 볼루스 주사)에 의한 비경구 투여용으로 포함될 때, 비경구 투여용 제제는 현탁액, 용액, 유성 또는 수성 비히클 내 에멀전의 형태일 수 있다. 그러한 제제는 약제학적으로 필요한 첨가제 가령 하나 이상의 안정화제, 현탁화제, 분산제, 버퍼, 등을 추가로 포함할 수 있다. 본개시물의 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물은 또한 주사가능 제제로서의 재구성용 분말 형태일 수 있다.

[0231] 또다른 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물은 소포, 특히 리포솜 내에서 송달될 수 있다 (Langer, "New Methods of Drug Delivery," *Science* 249:1527-1533 (1990); and Treat *et al.*, "Liposome Encapsulated Doxorubicin Preliminary Results of Phase I and Phase II Trials," pp. 317-327 and 353-365 in *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer* (1989) 참조).

[0232] 역시 또다른 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물은 제어-방출 시스템 또는 지연-방출 시스템 내에서 송달될 수 있다. 제어- 또는 지연-방출 약제학적 조성물은 그의 비-제어 또는 비-지연-방출 대응물에 의해 달성되는 것보다 약물 요법을 향상시키는 공통 목표를 가질 수 있다. 하나의 구체예에서, 제어- 또는 지연-방출 조성물은 연장된 시간 양에서 그의 병태 또는 증상을 치료 또는 예방하기 위해 최소 양의 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물을 포함한다. 제어- 또는 지연-방출 조성물의 장점은 약물의 연장된 활성, 감소된 투여량 빈도, 및 증가된 순응도를 포함한다. 또한, 제어- 또는 지연-방출 조성물은 상기 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물의 작용 온셋 시간 또는 다른 특징, 가령 혈액 수준에 유리하게 영향을 미칠 수 있고, 따라서 부작용 발생을 감소시킬 수 있다.

- [0233] 제어- 또는 지연-방출 조성물은 소정의 치료적 또는 예방적 효과를 신속히 생성하는 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물의 양을 초기에 방출하고, 연장된 기간에 걸쳐 치료적 또는 예방적 효과의 이 수준을 유지하도록 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물의 다른 양을 서서히 및 계속적으로 방출할 수 있다. 신체 내에서 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물의 일정한 수준을 유지하기 위해, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물은 신체로부터 대사되고 배설되는 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물의 양을 대체하는 속도로 투여 형태로 방출될 수 있다. 활성 성분의 제어- 또는 지연-방출은, 비제한적으로, pH변화, 온도변화, 효소의 농도 또는 이용가능성, 물의 농도 또는 이용가능성, 또는 다른 생리학적 조건 또는 화합물을 포함하는 다양한 조건에 의해 자극될 수 있다. 역시 또다른 구체예에서, 제어- 또는 지연-방출 시스템은 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물의 표적, 예를 들어, 척추 또는 뇌 인근에 배치될 수 있고, 따라서 전신 투여량의 단지 분획을 필요로 한다.
- [0234] 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물의 투여는 본업계에서 종사자에게 공지된 제어-방출 또는 지연-방출 수단 또는 송달 장치에 의할 수 있다. 예시는, 비제한적으로, 미국 특허 번호 제 3,845,770, 3,916,899, 3,536,809, 3,598,123, 4,008,719, 5,674,533, 5,059,595, 5,591,767, 5,120,548, 5,073,543, 5,639,476, 5,354,556, 및 5,733,566호에서 기술된 것들을 포함하고, 이들 각각은 참고로서 여기에 포함된다. 본업계에서 종사자에게 공지된 많은 다른 제어-방출 또는 지연-방출 송달 장치 (참조, 예를 들어, "Dental Applications," in *Medical Applications of Controlled Release, Vol. 2, Applications and Evaluation*, Langer and Wise, eds., CRC Press, Chapter 6, pp. 115-138 (1984), 이하 "Goodson"). Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990)에 의한 리뷰에서 논의된 다른 제어- 또는 지연-방출 시스템이 사용될 수 있다. 하나의 구체예에서, 펌프가 사용될 수 있다 (Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990); Sefton, "Implantable Pumps," in *CRC Crit. Rev. Biomed. Eng.* 14(3):201-240 (1987); Buchwald *et al.*, "Long-term, Continuous Intravenous Heparin Administration by an Implantable Infusion Pump in Ambulatory Patients with Recurrent Venous Thrombosis," *Surgery* 88:507-516 (1980); 및 Saudek *et al.*, "A Preliminary Trial of the Programmable Implantable Medication System for Insulin Delivery," *New Engl. J. Med.* 321:574-579 (1989)). 또다른 구체예에서, 중합 재료가 사용될 수 있다 (Goodson; Smolen *et al.*, "Drug Product Design and Performance," *Controlled Drug Bioavailability Vol. 1*, John Wiley and Sons, New York (1984); Langer *et al.*, "Chemical and Physical Structure of Polymers as Carriers for Controlled Release of Bioactive Agents: A Review," *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* C23(1):61-126 (1983); Levy *et al.*, "Inhibition of Calcification of Bioprosthetic Heart Valves by Local Controlled-Release Diphosphonate," *Science* 228:190-192 (1985); During *et al.*, "Controlled Release of Dopamine from a Polymeric Brain Implant: *In Vivo* Characterization," *Ann. Neurol.* 25:351-356 (1989); 및 Howard *et al.*, "Intracerebral drug delivery in rats with lesion-induced memory deficits," *J. Neurosurg.* 71:105-112 (1989) 참조).
- [0235] 그러한 투여 형태는 다양한 비율로 소정의 방출 프로필을 제공하기 위해 예를 들어, 하이드로프로필메틸 셀룰로스, 에틸셀룰로스, 다른 중합체 매트릭스, 겔, 투과가능 막, 삼투압 시스템, 다층 코팅, 마이크로입자, 다중입자, 리포솜, 마이크로스피어, 또는 그의 조합을 사용하여 하나 이상의 활성 성분의 제어- 또는 지연-방출을 제공하기 위해 사용될 수 있다. 여기서 기술된 것들을 포함하는 본업계에서 종사자에게 공지된 적절한 제어- 또는 지연-방출 제제는 본개시물의 활성 성분과의 사용에 대해 쉽게 선택될 수 있다. 본개시물은 따라서 경구 투여가령, 비제한적으로, 정제, 캡슐, 젤캡, 및 제어- 또는 지연-방출용으로 적응된 당의정에 대해 적절한 단일 단위 투여 형태를 포함한다.
- [0236] 본 조성물은 임의로, 바람직하게는, 동물에 적절한 투여를 위한 형태를 제공하도록 적절한 양의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 추가로 포함할 수 있다. 그러한 약제학적 부형제는 희석제, 현탁제, 가용화제, 결합제, 분해제, 보존제, 착색제, 윤활제 등일 수 있다. 약제학적 부형제는 가령 땅콩 오일, 콩 오일, 미네랄 오일, 참기름, 등을 포함하는 액체, 가령 물 또는 석유, 동물, 식물, 또는 합성 기원의 오일일 수 있다. 약제학적 부형제

는 소금, 아카시아검, 젤라틴, 전분 페이스트, 탈크, 케라틴, 콜로이드 실리카, 우레아, 등일 수 있다. 또한, 보조제, 안정화제, 점증제, 윤활제 및 착색제가 사용될 수 있다. 하나의 구체예에서, 약제학적으로 허용가능한 부형제는 동물에게 투여된 때 살균된다. 물은 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물이 정맥내 투여되는 때 특히 유용한 부형제이다. 소금 용액 및 수성 텍스트로스와 및 글리세롤 용액은 또한, 특히 주사가 가능 용액용 액체 부형제로서 사용될 수 있다. 적절한 약제학적 부형제는 전분, 글루코스, 락토스, 수크로스, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 백악, 실리카겔, 소듐 스테아레이트, 글리세롤 모노스테아레이트, 탈크, 소듐 클로라이드, 건조 스킵 밀크, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 물, 에탄올, 등을 또한 포함한다. 필요시 본 조성물은, 또한 소량의 습윤화제 또는 유화제 또는 pH 버퍼제를 포함할 수 있다. 경구 투여 형태를 제제화하기 위해 사용될 수 있는 약제학적으로 허용가능한 담체 및 부형제의 특징의 예시는 여기에 참고로서 포함된 *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, (Amer. Pharmaceutical Ass'n, Washington, DC, 1986)에서 기술된다. 적절한 약제학적 부형제의 다른 예시는 여기에 참고로서 포함된 Radebough *et al.*, "Preformulation," pp. 1447-1676 in *Remington's Pharmaceutical Sciences Vol. 2* (Gennaro, ed., 19th Ed., Mack Publishing, Easton, PA, 1995)에 기술된다.

[0237] 본 조성물은 용액, 현탁액, 에멀전, 정제 가령 경구로 봉쇄하는 정제 (ODT) 또는 설하 정제, 환제, 펠렛, 캡슐, 액체를 함유하는 캡슐, 분말, 지연-방출 제제, 좌제, 에멀전, 에어로졸, 분무제, 현탁액, 마이크로입자, 다중입자, 경구 또는 점막 투여용 신속 용해 필름 또는 다른 형태, 또는 사용에 적절한 다른 형태의 형태를 가질 수 있다. 하나의 구체예에서, 본 조성물은 ODT의 형태이다 (참조, 예를 들어, 미국 특허 번호 제 7,749,533 및 9,241,910호). 또다른 구체예에서, 본 조성물은 설하 정제의 형태이다 (참조, 예를 들어, 미국 특허 번호 제 6,572,891 및 9,308,175호). 또다른 구체예에서, 본 조성물은 캡슐의 형태이다 (참조, 예를 들어, 미국 특허 제 5,698,155호). 또다른 구체예에서, 본 조성물은 구강 투여에 적절한 형태, 예를 들어, 종래의 방법으로 제제화된 정제, 로젠지, 젤, 패치, 또는 필름이다 (참조, 예를 들어, Pather *et al.*, "Current status and the future of buccal drug delivery systems," *Expert Opin. Drug Deliv.* 5(5):531-542 (2008)). 또다른 구체예에서, 본 조성물은 잇몸 투여에 적절한 형태, 예를 들어, Padula *et al.*, "In Vitro Evaluation of Mucoadhesive Films for Gingival Administration of Lidocaine," *AAPS PharmSciTech* 14(4):1279-1283 (2013)에 개시된 바와 같은, 폴리비닐 알콜, 키토산, 폴리카보필, 히드록시프로필셀룰로오스, 또는 Eudragit S-100를 포함하는 중합체 필름이다. 또다른 구체예에서, 본 조성물은 안내 투여에 적절한 형태이다.

[0238] 하나의 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물은 인간에 대한 경구 투여용으로 적응된 조성물로서 일상적 절차에 따라서 제제화된다. 경구로 송달되는 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물은 예를 들어 정제, 캡슐, 젤캡, 당의정, 로젠지, 수성 또는 유성 용액, 현탁액, 과립, 마이크로입자, 다중입자, 분말, 에멀전, 시럽, 또는 엘릭서의 형태일 수 있다. 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물이 경구 정제 내로 포함된 때, 그러한 정제는 압축, 정제 분쇄, 장용-코팅, 슈가-코팅, 필름-코팅, 다중 압축 또는 다층일 수 있다. 고체 경구 투여 형태를 제조하기 위한 기술 및 조성물은 *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (Lieberman *et al.*, eds., 2nd Ed., Marcel Dekker, Inc., 1989 and 1990)에서 기술된다. 정제 (압축 및 성형), 캡슐 (경질 및 연질 젤라틴) 및 환제를 제조하기 위한 기술 및 조성물은 또한 King, "Tablets, Capsules, and Pills," pp. 1553-1593 in *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Osol, ed., 16th Ed., Mack Publishing, Easton, PA, 1980)에 기술된다.

[0239] 액체 경구 투여 형태는 임의로 하나 이상의 적절한 용매, 보존제, 유화제, 현탁제, 희석제, 감미제, 착색제, 풍미제, 등을 함유하는 수성 및 비수성 용액, 에멀전, 현탁액, 및 용액 및/또는 비-발포성 과립으로부터 재구성된 현탁액을 포함한다. 액체 경구 투여 형태를 제조하기 위한 기술 및 조성물은 *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems* (Lieberman *et al.*, eds., 2nd Ed., Marcel Dekker, Inc., 1996 and 1998)에서 기술된다.

[0240] 경구로 투여된 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물은 약제학적으로 맛있는 제제를 제공하기 위해 하나 이상의 물질, 예를 들어, 감미제 가령 프럭토스, 아스파탐 또는 사카린; 풍미제 가령 페퍼민트, 동록유, 또는 체리유; 착색제; 및 보존제를 함유할 수 있다. 또한, 정제 또는 환제 형태에서, 본 조성물은 위장관에서의 봉쇄와 흡수를 지연시키고 이에 의해 연장된 기간에 걸쳐 지연 작용을 제공하기 위해 코팅될 수 있다. 삼투압적

으로 활성인 구동 화합물을 둘러싸는 선택적 투과가능 막은 또한 경구로 투여된 조성물에 대해 적절하다. 이들 후자인 플랫폼에서, 캡슐을 둘러싸는 환경으로부터의 유체는 구동 화합물에 의해 흡수되고, 이는 팽창하여 천공을 통해 그 물질 또는 물질 조성물을 대체한다. 이들 송달 플랫폼은 즉시 방출 제제의 빠른 프로필과 반대로 본질적으로 영차 송달 프로필을 제공할 수 있다. 시간-지연 물질 가령 글리세롤 모노스테아레이트 또는 글리세롤 스테아레이트이 또한 사용될 수 있다. 경구 조성물은 표준 부형제 가령 만니톨, 락토스, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 사카린, 셀룰로스, 및 마그네슘 카보네이트를 포함할 수 있다. 하나의 구체예에서, 부형제는 약제학적 구배이다.

[0241] 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물이 비경구로 주입되는 때, 이는 예를 들어, 등장성 살균 용액의 형태일 수 있다. 택일적으로, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물이 흡입되는 때, 이는 건조 에어로졸로 제제화될 수 있거나 또는 수성 또는 부분 수성 용액으로 제제화될 수 있다.

[0242] 또다른 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물은 정맥내 투여용으로 제제화될 수 있다. 특정의 구체예에서, 정맥내 투여용 조성물은 살균 등장성 수성 버퍼를 포함한다. 필요시, 본 조성물은 가용화제를 또한 포함할 수 있다. 정맥내 투여용 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물은 주사 부위의 통증을 감소시키기 위해 국소 마취제 가령 벤조카인 또는 프틸로카인을 임의로 포함할 수 있다. 일반적으로, 상기 성분은 예를 들어, 용봉한 용기 가령 앰플 또는 활성제 양을 표시하는 사세트 내 건조 동결 분말 또는 물 없는 농축물로서, 별도로 또는 단위 투여 형태 내 함께 혼합되어 공급된다. 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물이 주입에 의해 투여되는 경우, 이는, 예를 들어, 살균 약제학적 구배 물 또는 소금물을 함유하는 주입 병으로 분배될 수 있다. 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물이 주사에 의해 투여되는 경우 주사용 살균수 또는 소금물의 앰플이 제공되어 투여 전에 성분이 혼합될 수 있다.

[0243] 병태의 치료 또는 예방에 효과적인 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물의 양은 표준 임상 기술에 의해 결정될 수 있다. 또한, 시험관 내 및/또는 생체 내 어세이는 최적 투여량 범위를 확인하는 것을 돕도록 임의로 사용될 수 있다. 사용될 정확한 투여량은 또한 예를 들어, 투여 경로 및 병태의 경증도에 따르고, 시술자 및/또는 각각 동물의 환경에 따라서 결정될 수 있다. 그의 다른 예시에서, 변형은 특히, 치료되는 동물의 체중 및 물리적 상태 (예를 들어, 간 및 신장 기능), 치료되는 장애, 증상 경증도, 투여량 간격 빈도, 유해한 부작용의 존재, 및 사용될 특정의 화합물에 따라서 반드시 발생한다.

[0244] 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물의 적절한 효과적인 투여량은 하나의 구체예에서 일일 동물의 신체 중량의 약 0.0002 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 또다른 구체예에서 약 0.00025 mg/kg/일 내지 약 20 mg/kg/일, 또다른 구체예에서 약 15 mg/kg/일 내지 약 600 mg/kg/일, 또다른 구체예에서 약 20 mg/kg/일 내지 약 600 mg/kg/일, 또다른 구체예에서 약 25 mg/kg/일 내지 약 600 mg/kg/일, 및 또다른 구체예에서 약 30 mg/kg/일 내지 약 600 mg/kg/일이다. 또다른 구체예에서, 효과적인 투여량은 약 10.0 mg/kg/일 이하이다. 특정의 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물의 적절한 효과적인 투여량은 약 0.0002 mg/kg/일 내지 약 10 mg/kg/일, 약 0.001 mg/kg/일 내지 약 10 mg/kg/일, 약 0.002 mg/kg/일 내지 약 10 mg/kg/일, 약 0.003 mg/kg/일 내지 약 10 mg/kg/일, 약 0.0005 mg/kg/일 내지 약 5.0 mg/kg/일, 약 0.001 mg/kg/일 내지 약 2.5 mg/kg/일, 약 0.002 mg/kg/일 내지 약 2.0 mg/kg/일, 또는 약 0.002 mg/kg/일 내지 약 1.0 mg/kg/일이다. 또다른 구체예에서, 효과적인 투여량은 약 1.0 mg/kg/일 이하이다. 특히 다른 구체예, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물의 적절한 효과적인 투여량은 약 0.001 mg/kg/일 내지 약 1.0 mg/kg/일, 약 0.002 mg/kg/일 내지 약 0.8 mg/kg/일, 약 0.0025 mg/kg/일 내지 약 0.5 mg/kg/일, 약 0.003 mg/kg/일 내지 약 0.15 mg/kg/일, 약 0.006 mg/kg/일 내지 약 0.12 mg/kg/일, 또는 약 0.010 mg/kg/일 내지 약 0.10 mg/kg/일이다. 이들 투여량에 대해, 용어 "일"은 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용

매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물의 투여의 시간에서 시작하여 24 시간 주기를 의미한다고 이해된다. 예를 들어, 통상 하룻밤 수면 주기에 대해, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물이 9:30 PM에 투여된다면, 이후 그 "일"은 다음 달력 일에 9:29 PM에 끝난다. 또다른 예시에서, 교대근무자 수면 주기에 대해, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물이 8:15 AM에 투여된다면, 이후 그 "일"은 다음 달력 일에 8:14 AM에 끝난다.

[0245] 단일 투여량으로서 투여된 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물의 적절한 효과적인 투여량은 약 0.06 mg 내지 약 600 mg, 약 0.05 mg 내지 약 50 mg, 약 0.12 mg 내지 약 600 mg, 약 0.10 mg 내지 약 30 mg, 약 0.10 mg 내지 약 20 mg, 약 0.10 mg 내지 약 15 mg, 약 0.10 mg 내지 약 10 mg, 약 0.10 mg 내지 약 8 mg, 약 0.10 mg 내지 약 7 mg, 약 0.15 mg 내지 약 30 mg, 약 0.15 mg 내지 약 20 mg, 약 0.15 mg 내지 약 15 mg, 약 0.15 mg 내지 약 10 mg, 약 0.15 mg 내지 약 8 mg, 약 0.15 mg 내지 약 7 mg, 약 0.18 mg 내지 약 9 mg, 약 0.18 mg 내지 약 6 mg, 약 0.18 mg 내지 약 4.0 mg, 약 0.2 mg 내지 약 30 mg, 약 0.2 mg 내지 약 20 mg, 약 0.2 mg 내지 약 15 mg, 약 0.2 mg 내지 약 10 mg, 약 0.2 mg 내지 약 8 mg, 약 0.2 mg 내지 약 7 mg, 약 0.2 mg 내지 약 6.0 mg, 약 0.2 mg 내지 약 4.0 mg, 약 0.2 mg 내지 약 3.0 mg, 약 0.2 mg 내지 약 2.0 mg, 약 0.2 mg 내지 약 1.0 mg, 약 0.5 mg 내지 약 6.0 mg, 약 0.5 mg 내지 약 4.0 mg, 약 0.5 mg 내지 약 3.0 mg, 약 0.5 mg 내지 약 2.0 mg, 약 0.5 mg 내지 약 1.0 mg, 약 0.6 mg 내지 약 6.0 mg, 또는 약 0.6 mg 내지 약 4.0 mg, 특정의 구체예에서, 약 0.05 mg, 약 0.06 mg, 약 0.07 mg, 약 0.08 mg, 약 0.09 mg, 약 0.100 mg, 약 0.120 mg, 약 0.125 mg, 약 0.150 mg, 약 0.175 mg, 약 0.200 mg, 약 0.225 mg, 약 0.250 mg, 약 0.275 mg, 약 0.30 mg, 약 0.35 mg, 약 0.40 mg, 약 0.45 mg, 약 0.50 mg, 약 0.55 mg, 약 0.60 mg, 약 0.65 mg, 약 0.70 mg, 약 0.75 mg, 약 0.80 mg, 약 0.85 mg, 약 0.90 mg, 약 0.95 mg, 약 1.00 mg, 약 1.25 mg, 약 1.50 mg, 약 1.75 mg, 약 2.00 mg, 약 2.25 mg, 약 2.50 mg, 약 2.75 mg, 약 3.00 mg, 약 3.25 mg, 약 3.50 mg, 약 3.75 mg, 약 4.0 mg, 약 4.5 mg, 약 5.0 mg, 약 5.5 mg, 약 6.0 mg, 약 6.5 mg, 약 7.0 mg, 약 7.5 mg, 약 8.0 mg, 약 9.0 mg, 약 10 mg, 약 12 mg, 약 12.5 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 40 mg, 약 50 mg, 약 70 mg, 약 100 mg, 약 120 mg, 약 150 mg, 약 175 mg, 또는 약 200 mg이다. 본업계에서 종사자에게 공지된 바와 같이, 인간 동물에 대해, 단일 일일 투여량 (mg으로)은 인간 동물의 업계-인식된 평균 체중인 60 kg으로 mg 투여량을 나눔에 의해 mg/kg/일 투여량으로 전환될 수 있다. 예를 들어, 1.25 mg의 단일 일일 인간 투여량은 약 0.021 mg/kg/일의 투여량으로 그렇게-전환된다.

[0246] 여기서 기술된 효과적인 투여량은 투여된 총량을 지칭한다; 즉, 하나 초과와 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 하나 초과와 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물이 투여되면, 효과적인 투여량은 투여된 총량에 상응한다.

[0247] 투여는 단일 투여량 또는 나뉜 투여량일 수 있다. 하나의 구체예에서, 효과적인 투여량 또는 투여 양은 필요시(*pro re nata* (필요시)) 가령, 예를 들어, 수면이 쉽게 달성될 수 없는 경우, 또는 한밤중 각성 이후 쉽게 다시 수면에 드는데 실패시에만 투여된다. 또다른 구체예에서, 효과적인 투여량 또는 투여 양은, 예를 들어, 병태가 약해질 때까지 수면 준비시 약 매 24 시간 투여된다. 또다른 구체예에서, 단일 효과적인 투여량 또는 투여 양은 병태를 약화시키기 위해 수면 준비시 투여된다. 또다른 구체예에서, 단일 효과적인 투여량 또는 투여 양은 2 연속일에서 병태를 약화시키기 위해 수면 준비시 투여된다. 또다른 구체예에서, 단일 효과적인 투여량 또는 투여 양은 3 연속일에서 병태를 약화시키기 위해 수면 준비시 투여된다. 또다른 구체예에서, 단일 효과적인 투여량 또는 투여 양은 4 연속일에서 병태를 약화시키기 위해 수면 준비시 투여된다. 또다른 구체예에서, 단일 효과적인 투여량 또는 투여 양은 5 연속일에서 병태를 약화시키기 위해 수면 준비시 투여된다. 또다른 구체예에서, 단일 효과적인 투여량 또는 투여 양은 6 연속일에서 병태를 약화시키기 위해 수면 준비시 투여된다. 또다른 구체예에서, 단일 효과적인 투여량 또는 투여 양은 7 연속일에서 병태를 약화시키기 위해 수면 준비시 투여된다. 또다른 구체예에서, 단일 효과적인 투여량 또는 투여 양은 8 연속일에서 병태를 약화시키기 위해 수면 준비시 투여된다. 또다른 구체예에서, 단일 효과적인 투여량 또는 투여 양은 9 연속일에서 병태를 약화시키기 위해 수면 준비시 투여된다. 또다른 구체예에서, 단일 효과적인 투여량 또는 투여 양은 10 연속일에서 병태를 약화시키기 위해 수면 준비시 투여된다. 또다른 구체예에서, 단일 효과적인 투여량 또는 투여 양은 12까지의 연속일에서 병태를 약화시키기 위해 수면 준비시 투여된다. 또다른 구체예에서, 단일 효과적인 투여량 또는 투여 양은 12 연속일에서 병태를 약화시키기 위해 수면 준비시 투여된다. 또다른 구체예에서, 단일 효과적인 투여량 또는 투여 양은 14까지의 연속일에서 병태를 약화시키기 위해 수면 준비시 투여된다. 또다른 구체예

에서, 단일 효과적인 투여량 또는 투여 양은 14 연속일에서 병태를 악화시키기 위해 수면 준비시 투여된다. 또 다른 구체예에서, 단일 효과적인 투여량 또는 투여 양은 21까지의 연속일에서 병태를 악화시키기 위해 수면 준비시 투여된다. 또다른 구체예에서, 단일 효과적인 투여량 또는 투여 양은 21 연속일에서 병태를 악화시키기 위해 수면 준비시 투여된다. 또다른 구체예에서, 단일 효과적인 투여량 또는 투여 양은 28까지의 연속일에서 병태를 악화시키기 위해 수면 준비시 투여된다. 또다른 구체예에서, 단일 효과적인 투여량 또는 투여 양은 28 연속일에서 병태를 악화시키기 위해 수면 준비시 투여된다. 또다른 구체예에서, 단일 효과적인 투여량 또는 투여 양은 적어도 28 연속일에서 병태를 악화시키기 위해 수면 준비시 투여된다.

[0248] 하나의 구체예에서, 효과적인 투여량 또는 투여 양은 동물의 중앙값 습관적 취침시간 약 60 분 이전에 투여된다. 또다른 구체예에서, 효과적인 투여량 또는 투여 양은 동물의 중앙값 습관적 취침시간 약 45 분 이전에 투여된다. 또다른 구체예에서, 효과적인 투여량 또는 투여 양은 동물의 중앙값 습관적 취침시간 약 30 분 이전에 투여된다. 또다른 구체예에서, 효과적인 투여량 또는 투여 양은 동물의 중앙값 습관적 취침시간 약 20 분 이전에 투여된다. 또다른 구체예에서, 효과적인 투여량 또는 투여 양은 동물의 중앙값 습관적 취침시간 약 20 분 이하 이전에 투여된다. 또다른 구체예에서, 효과적인 투여량 또는 투여 양은 동물의 중앙값 습관적 취침시간 약 15 분 이전에 투여된다. 또다른 구체예에서, 효과적인 투여량 또는 투여 양은 동물의 중앙값 습관적 취침시간 약 15 분 이하 이전에 투여된다. 또다른 구체예에서, 효과적인 투여량 또는 투여 양은 동물의 중앙값 습관적 취침시간 약 10 분 이전에 투여된다. 또다른 구체예에서, 효과적인 투여량 또는 투여 양은 동물의 중앙값 습관적 취침시간 약 10 분 이하 이전에 투여된다. 또다른 구체예에서, 효과적인 투여량 또는 투여 양은 동물의 중앙값 습관적 취침시간 약 5 분 이전에 투여된다. 또다른 구체예에서, 효과적인 투여량 또는 투여 양은 동물의 중앙값 습관적 취침시간 약 5 분 이하 이전에 투여된다. 또다른 구체예에서, 효과적인 투여량 또는 투여 양은 동물의 중앙값 습관적 취침시간 약 2 분 이전에 투여된다. 또다른 구체예에서, 효과적인 투여량 또는 투여 양은 동물의 중앙값 습관적 취침시간 약 2 분 이하 이전에 투여된다. 또다른 구체예에서, 효과적인 투여량 또는 투여 양은 동물의 중앙값 습관적 취침시간 약 1 분 이전에 투여된다.

[0249] 하나의 구체예에서, 본개시물에 따르는 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물을 포함하는 조성물은 약제로서 사용된다. 또다른 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물을 포함하는 조성물이 개시되고 이는 상기 조성물을 함유하는 약제를 제조하기 위해 사용될 수 있다.

[0250] 또다른 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물을 포함하는 조성물은 수면 장애의 치료 또는 예방에서의 약제로서 유용하다. 또다른 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물을 포함하는 조성물은 수면 장애가 불면증 병태, 과다수면증 병태, 24시간 주기 리듬 수면-각성 장애, 알콜-유도성 수면 장애, 또는 그의 임의의 조합인 수면 장애의 치료 또는 예방에서의 약제로서 유용하다.

[0251] 또다른 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물을 포함하는 조성물은 수면 장애의 치료에서의 약제로서 유용하다. 또다른 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물을 포함하는 조성물은 수면 장애가 불면증 병태, 과다수면증 병태, 24시간 주기 리듬 수면-각성 장애, 알콜-유도성 수면 장애, 또는 그의 임의의 조합인 수면 장애의 치료에서의 약제로서 유용하다.

[0252] 또다른 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물을 포함하는 조성물은 수면 장애의 예방에서의 약제로서 유용하다. 또다른 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물을 포함하는 조성물은 수면 장애가 불면증 병태, 과다수면증 병태, 24시간 주기 리듬 수면-각성 장애, 알콜-유도성 수면 장애, 또는 그의 임의의 조합인 수면 장애의 예방에서의 약제로서 유용하다.

[0253] 또다른 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물을 포함하는 조성물은 불면증 병태의 치료 또는 예방에서의 약제로서 유용하다. 또다른 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의

약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물을 포함하는 조성물은 불면증 병태의 치료에서의 약제로서 유용하다. 또다른 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물을 포함하는 조성물은 불면증 병태의 예방에서의 약제로서 유용하다.

[0254] 또다른 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물을 포함하는 조성물은 알콜-유도성 수면 장애의 치료 또는 예방에서의 약제로서 유용하다. 또다른 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물을 포함하는 조성물은 알콜-유도성 수면 장애의 치료에서의 약제로서 유용하다. 또다른 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물을 포함하는 조성물은 알콜-유도성 수면 장애의 예방에서의 약제로서 유용하다.

[0255] 이들 용도 중 어느 것에 대해, 본 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물을 포함하는 조성물은, 약제 내에 제 2 치료제를 추가로 포함할 수 있다.

[0256] 이를 필요로 하는 동물에서의 병태를 치료 또는 예방하기 위한 방법은 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물 (즉, 제 1 치료제)이 투여된 동물에게 제 2 치료제를 공-투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 하나의 구체예에서, 제 2 치료제는 효과적인 양으로 투여된다.

[0257] 제 2 치료제의 효과적인 양은 약물에 따라서 업계에서의 숙련자에게 공지되어 있다. 그러나, 본개시물의 면에서 제 2 치료제의 최적 효과적인-양 범위를 결정하는 것은 충분히 업계에서의 숙련자의 이해 범위 이내이다. 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물 및 조합되는 제 2 치료제는 동일 병태를 치료하기 위해 부가적으로 또는 상승적으로 작용할 수 있고, 또는 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물이 병태를 치료 또는 예방하고 제 2 치료제가 이 병태와 동일 또는 상이할 수 있는 또다른 장애를 치료 또는 예방하도록 서로 독립적으로 작용할 수 있다. 본개시물의 하나의 구체예에서, 제 2 치료제가 병태 (예를 들어, 수면 장애) 치료를 위해 동물에게 공-투여된 경우, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물 의최소 효과적인 양은 제 2 치료제가 투여되지 않은 경우의 그의 최소 효과적인 양보다 작을 수 있다. 이 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물 및 제 2 치료제는 병태를 치료 또는 예방하기 위해 상승적으로 작용할 수 있다.

[0258] 하나의 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물은 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물의 효과적인 양 및 제 2 치료제의 효과적인 양을 포함하는 단일 조성물로서 제 2 치료제와 함께 투여된다. 택일적으로, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물의 효과적인 양을 포함하는 조성물 및 제 2 치료제의 효과적인 양을 포함하는 제 2조성물이 동시에 투여된다. 또다른 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물의 효과적인 양이 제 2 치료제의 효과적인 양의 투여 이전 또는 이후에 투여된다. 이 구체예에서, 병태를 치료 또는 예방하기 위해 제 2 치료제가 그의 치료적 효과 발휘하는 동안 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물이 투여되거나, 또는 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물이 그의 치료적 효과를 발휘하는 동안 제 2 치료제가 투여된다.

[0259] 제 2 치료제는, 비제한적으로, 오피오이드 작용제, 비-오피오이드 진통제, 비-스테로이드성 항-염증제, 항편두통제, 제 2 진정 또는 최면제, Cox-II 억제제, 5-리폭시게나제 억제제, 항-구토제, β -아드레날린성 블로커, 항

전간제, 항우울제, Ca^{2+} -채널 블로커, 항-암제, UI을 치료 또는 예방하기 위한 약물, 불안을 치료 또는 예방하기 위한 약물, 기억 장애를 치료 또는 예방하기 위한 약물, 비만을 치료 또는 예방하기 위한 약물, 변비를 치료 또는 예방하기 위한 약물, 기침을 치료 또는 예방하기 위한 약물, 설사를 치료 또는 예방하기 위한 약물, 고혈압을 치료 또는 예방하기 위한 약물, 간질을 치료 또는 예방하기 위한 약물, 거식증/악액질을 치료 또는 예방하기 위한 약물, 약물 남용을 치료 또는 예방하기 위한 약물, 궤양을 치료 또는 예방하기 위한 약물, IBD을 치료 또는 예방하기 위한 약물, IBS을 치료 또는 예방하기 위한 약물, 중독 장애를 치료 또는 예방하기 위한 약물, 파킨슨병 및 파킨슨증을 치료 또는 예방하기 위한 약물, 뇌졸중을 치료 또는 예방하기 위한 약물, 발작을 치료 또는 예방하기 위한 약물, 소양증 병태를 치료 또는 예방하기 위한 약물, 정신병을 치료 또는 예방하기 위한 약물, 헌팅턴 무도병을 치료 또는 예방하기 위한 약물, ALS을 치료 또는 예방하기 위한 약물, 인지 장애를 치료 또는 예방하기 위한 약물, 편두통을 치료 또는 예방하기 위한 약물, 구토를 억제하기 위한 약물, 운동장애를 치료 또는 예방하기 위한 약물, 우울증을 치료 또는 예방하기 위한 약물, 또는 그의 임의의 혼합물일 수 있다.

[0260] 유용한 오피오이드 작용제의 예시는, 비제한적으로, 알펜타닐, 알틸프로딘, 알파프로딘, 아닐레리딘, 벤질모르핀, 베지트라미드, 부프레노르핀, 부토르판올, 클로니타젠, 코데인, 데소모르핀, 텍스트로모라미드, 데조신, 디암프로미드, 디아모르폰, 디하이드로코데인, 디하이드로모르핀, 디메녹사돌, 디메렙타놀, 디메틸티암부텐, 디옥사페틸 부티레이트, 디피파논, 엡타조신, 에토헬타진, 에틸메틸티암부텐, 에틸모르핀, 에토나테젠, 펜타닐, 헤로인, 하이드로코돈, 하이드로모르폰, 히드록시페티딘, 이소메타돈, 케토베미돈, 레보파놀, 레보페나실모르판, 로페타닐, 메페리딘, 탭타지놀, 메타조신, 메타돈, 메토폰, 모르핀, 미로핀, 날부핀, 나르세인, 니코모르핀, 노르레보파놀, 노르메타돈, 날로핀, 노르모르핀, 노르피파논, 오피움, 옥시코돈, 옥시모르폰, 파파베레툼, 펜타조신, 페나독손, 페노모르판, 페나조신, 페노페리딘, 피미노딘, 피리트라미드, 프로합타진, 프로메돌, 프로페리딘, 프로피람, 프로폭시펜, 수페타닐, 티리딘, 트라마돌, 약제학적으로 허용가능한 염 또는 그의 용매화물, 또는 그의 임의의 혼합물을 포함한다.

[0261] 특정의 구체예에서, 오피오이드 작용제는 코데인, 하이드로모르폰, 하이드로코돈, 옥시코돈, 디하이드로코데인, 디하이드로모르핀, 모르핀, 트라마돌, 옥시모르폰, 약제학적으로 허용가능한 염 또는 그의 용매화물, 또는 그의 임의의 혼합물이다.

[0262] 유용한 비-오피오이드 진통제의 예시는, 비제한적으로, 비-스테로이드성 항-염증제, 가령 아스피린, 이부프로펜, 디클로페낙, 나프록센, 베녹사프로펜, 플루비프로펜, 페노프로펜, 플루부펜, 케토프로펜, 인도프로펜, 피로프로펜, 카프로펜, 옥사프로진, 프라모프로펜, 무로프로펜, 트리옥사프로펜, 수프로펜, 아미노프로펜, 티아프로펜 산, 플루프로펜, 부클로식산, 인도페타신, 숀린다, 톨메틴, 조메피락, 티오피낙, 지도메타신, 아세메타신, 펜티아작, 클리다낙, 옥시피낙, 메페남산, 메클로페남산, 플루페남산, 니플루민산, 톨페남산, 디플루리살, 플루페니살, 피록시카, 수독시카, 이속시카, 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 그의 임의의 혼합물을 포함한다. 다른 적절한 비-오피오이드 진통제는 해열성, 비스테로이드성 항-염증성 약물의 다음, 비-제한적인, 진통제 화학적 분류를 포함한다; 아스피린, 소듐 살리실레이트, 콜린 마그네슘 트리살리실레이트, 살살레이트, 디플루리살, 살리실살리실산, 설파살라진 및 올살라진을 포함하는 살리실산 유도체; 아세트아미노펜 및 펜아세틴을 포함하는 파라-아미노페놀 유도체; 인도메타산, 숀린다, 및 에토돌락을 포함하는 인돌 및 인텐 아세트산; 톨메틴, 디클로페낙, 및 케톨락을 포함하는 헤테로아릴 아세트 산; 메페남산 및 메클로페남산을 포함하는 안트라닐산 (페나메이트); 옥시카(피록시카, 테녹시카), 및 피라졸리딘디온 (페닐부티존, 옥시펜타르타존)를 포함하는 에놀 산; 나부메톤을 포함하는 알카논; 그의 약제학적으로 허용가능한 염; 또는 그의 임의의 혼합물. NSAID의 더욱 상세한 기술에 대해서는 Insel, "Analgesic-Antipyretic and Anti-inflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout," pp. 617-657 in *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (Goodman et al., eds., 9th Ed., McGraw-Hill, New York 1996), 및 Hanson, "Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs," pp. 1196-1221 in *Remington: The Science and Practice of Pharmacy Vol. II* (Gennaro, ed., 19th Ed., Mack Publishing, Easton, PA, 1995) 참조, 이는 전체가 여기에 참고로서 포함된다.

[0263] 유용한 제 2 진정제 또는 최면제의 예시는, 비제한적으로, 로라제팜, 테마제팜, 및 트리아졸람을 포함하는 벤조디아제핀; 페노바비탈, 펜토바비탈, 및 세코바비탈을 포함하는 바비투레이트; 잘레플론, 졸피뎀, 및 조피클론; 라멜테온; 수보렉산트를 포함하는 소위 "z-약물"; 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 그의 임의의 혼합물을 포함한다.

[0264] 유용한 Cox-II 억제제 및 5-리폭시게나제 억제제, 더불어 그의 조합의 예시는, 미국 특허 제 6,136,839 호에서

기술되고, 이는 여기에 참고로서 그 전체가 포함된다. 유용한 Cox-II 억제제의 예시는, 비제한적으로, 셀레콕시브, DUP-697, 플로술리드, 멜록시캄, 6-MNA, L-745337, 로페콕시브, 나부메톤, 니메술리드, NS-398, SC-5766, T-614, L-768277, GR-253035, JTE-522, RS-57067-000, SC-58125, SC-078, PD-138387, NS-398, 플로술리드, D-1367, SC-5766, PD-164387, 에토리콕시브, 발데콕시브, 파레콕시브, 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 그의 임의의 혼합물을 포함한다.

[0265] 유용한 항편두통제의 예시는, 비제한적으로, 알피로프리드, 브로모크립틴, 디히드로에르고타민, 돌라세트론, 에르고코르닌, 에르고코르니닌, 에르고크립틴, 에르고노빈, 에르고트, 에르고타민, 플루메드록손 아세테이트, 포나진, 케탄세린, 리수리드, 로메리진, 메틸오르고노빈, 미티서리드, 메토프롤롤, 나라트립탄, 옥세토론, 피조틸린, 프로프라놀롤, 리스페리돈, 리자트립탄, 수마트립탄, 티몰롤, 트라조돈, 졸미트립탄, 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 그의 임의의 혼합물을 포함한다.

[0266] 유용한 항전간제의 예시는, 비제한적으로, 아세틸페네투리드, 알부토인, 알록시돈, 아미고글루테티미드, 4-아미노-3-히드록시부티르산, 아트롤락타미드, 베클라미드, 부라메이트, 칼슘 브로마이드, 카바마제핀, 신로미드, 클로메티아졸, 클로나제팜, 데시메미드, 디에타디온, 디메타디온, 독세니트로인, 에테로바브, 에타디온, 에토숙시미드, 에토토인, 펠바메이트, 플루오세손, 가바펜틴, 5-히드록시트립토판, 라모트리진, 마그네슘 브로마이드, 마그네슘 설페이트, 메페니토인, 메포바비탈, 메타비탈, 메테토인, 메쓰숙시미드, 5-메틸-5-(3-펜아트릴)-히단토인, 3-메틸-5-페닐히단토인, 나르코바비탈, 니메타제팜, 니트라제팜, 옥사카바마제핀, 파라메타디온, 펜아세미드, 페네타비탈, 페네투리드, 페노바비탈, 펜숙시미드, 페닐메틸바비투르산, 페니토인, 페테닐레이트 소듐, 포타슘 브로마이드, 프레가발린, 프리미돈, 프로가비드, 소듐 브로마이드, 솔라눔, 스트론튬 브로마이드, 수클로페니드, 술티아메, 테트란토인, 티아가빈, 토피라메이트, 트리메타디온, 발프로산, 발프로미드, 비가바트린, 조니사미드, 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 그의 임의의 혼합물을 포함한다.

[0267] 유용한 Ca^{2+} -채널 블로커의 예시는, 비제한적으로, 베프리딜, 클레티아젠펜, 펜딜린, 갈로파밀, 미베프라딜, 프레닐 아민, 세모티아딜, 테로딜린, 베라파밀, 암로디핀, 아라니디핀, 바르니디핀, 베니디핀, 실니디핀, 에포니디핀, 엘고디핀, 펠로디핀, 이스라디핀, 라시디핀, 레르카니디핀, 마니디핀, 니카르디핀, 니페디핀, 닐바디핀, 니모디핀, 니솔디핀, 니트렌디핀, 신나리진, 플루나리진, 리도플라진, 로메리진, 벤시클란, 에타페논, 판토판론, 페르헥실린, 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 그의 임의의 혼합물을 포함한다.

[0268] UI을 치료 또는 예방하기 위한 유용한 치료제의 예시는, 비제한적으로, 프로판텔린, 이미프라민, 히오시아민, 옥시부티닌, 디시클로민, 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 그의 임의의 혼합물을 포함한다.

[0269] 불안을 치료 또는 예방하기 위한 유용한 치료제의 예시는, 비제한적으로, 벤조디아제핀, 가령 알프라졸람, 브로티졸람, 클로르디아제폭시드, 크로바잠, 클로나제팜, 클로라제페이트, 데목세팜, 디아제팜, 에스타졸람, 플루마제닐, 플루라제팜, 할라제팜, 로라제팜, 미다졸람, 니트라제팜, 노르다제팜, 옥사제팜, 프라제팜, 쿠아제팜, 테마제팜, 및 트리아졸람; 비-벤조디아제핀 약물, 가령 부스피론, 제피론, 입사피론, 티오스피론, 졸피콘, 졸피렘, 및 잘레플론; 진정제, 가령 바비투에이트, 예를 들어, 아모바비탈, 아프로바비탈, 부타바비탈, 부탈비탈, 메포바비탈, 메토헥시탈, 펜토바비탈, 페노바비탈, 세코바비탈, 및 티오펜탈; 프로판디올 카바메이트, 가령 메프로바메이트 및 티바메이트; 그의 약제학적으로 허용가능한 염; 또는 그의 임의의 혼합물을 포함한다.

[0270] 설사를 치료 또는 예방하기 위한 유용한 치료제의 예시는, 비제한적으로, 디페녹실레이트, 로페라미드, 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 그의 임의의 혼합물을 포함한다.

[0271] 간질을 치료 또는 예방하기 위한 유용한 치료제의 예시는, 비제한적으로, 카바마제핀, 에토숙시미드, 가바펜틴, 라모트리진, 페노바비탈, 페니토인, 프리미돈, 발프로산, 트리메타디온, 벤조디아제핀, γ 비닐 GABA, 아세타졸아미드, 펠바네이트, 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 그의 임의의 혼합물을 포함한다.

[0272] 약물 남용을 치료 또는 예방하기 위한 유용한 치료제의 예시는, 비제한적으로, 메타돈, 데시프라민, 아만타딘, 플루옥세틴, 부프레노르핀, 오피에이트작용제, 3-페녹시피리딘, 레보메타딜 아세테이트 하이드로클로라이드, 세로토닌 길항제, 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 그의 임의의 혼합물을 포함한다.

[0273] 비-스테로이드성 항-염증제, 5-리폭시게나제 억제제, 항-구토제, β -아드레날린성 블로커, 항우울제, 및 항-암제의 예시는 본업계에서 공지되어 있고 본업계에서의 숙련가에 의해 선택될 수 있다. 기억 장애, 비만, 변비, 기침, 고혈압, 거식증/약액질, 췌양, IBD, IBS, 중독 장애, 파킨슨병 및 파킨슨증, 뇌졸중, 발작, 소양증 병태, 정신병, 헌팅턴 무도병, ALS, 인지 장애, 편두통, 운동장애, 우울증을 치료 또는 예방, 및/또는 구토을 치료, 예방 또는 억제하기 위한 유용한 치료제의 예시는 본업계에서 공지된 것을 포함하고 본업계에서의 숙련가에 의

해 선택될 수 있다.

[0274] 본개시물의 조성물은 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물을, 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와 혼합하는 것을 포함하는 방법에 의해 제조된다. 혼합은 화합물 (또는 유도체) 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제의 혼합에 대해 공지된 방법을 사용하여 달성될 수 있다. 하나의 구체예에서, 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물은 효과적인 양으로 본 조성물 내에 존재한다.

[0275] 5.7 키트

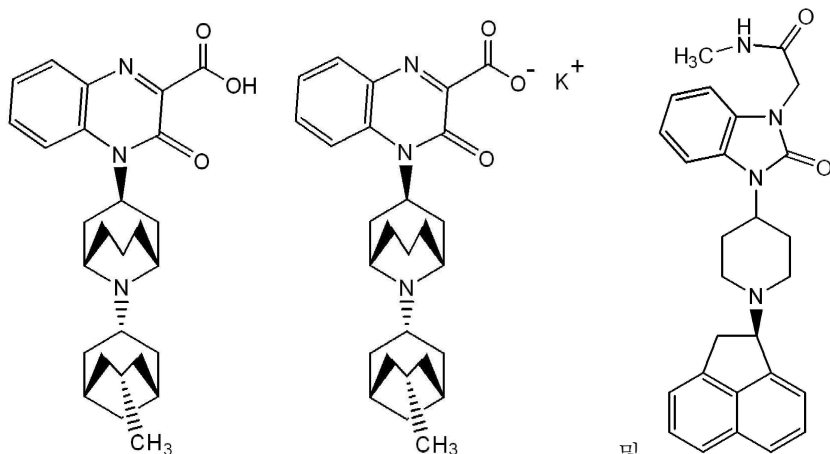
[0276] 본개시물은 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물의 취급 및 동물에게의 투여를 단순화할 수 있는 키트를 추가로 제공한다.

[0277] 본개시물의 전형적 키트는 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물의 단위 투여 형태를 포함한다. 하나의 구체예에서, 단위 투여 형태는 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물의 효과적인 양 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 함유하는, 살균될 수 있는 제 1 용기를 포함한다. 키트는 병태를 치료 또는 예방하기 위해 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물의 사용을 지시하는 라벨 또는 인쇄된 설명서를 추가로 포함할 수 있다. 키트는 제 2 치료제의 단위 투여 형태, 예를 들어, 제 2 치료제의 효과적인 양 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 함유하는 제 2 용기를 추가로 포함할 수 있다. 또다른 구체예에서, 키트는 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물의 효과적인 양, 제 2 치료제의 효과적인 양 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 함유하는 용기를 포함한다. 제 2 치료제의 예시는, 비제한적으로, 위에서 나열된 것을 포함한다.

[0278] 본개시물의 키트는 단위 투여 형태를 투여하기 위해 유용한 장치를 추가로 포함할 수 있다. 그러한 장치의 예시
는, 비제한적으로, 시린지, 드립백, 패치, 흡입기, 및 관장 백을 포함한다.

[0279] 5.8 다른 화합물

[0280] 여기서 언급된 다른 화합물은 다음을 포함한다:



[0281]

[0282]	405	405K	W-212393
--------	-----	------	----------

[0283] 화합물 405의 합성 (실시에 9, 칼럼 103-108) 및 특정의 관련 특성 (실시에 18, 칼럼 116-117)은, 특히, 미국 특허 제 8,476,271 호에 개시되고, 이는 여기에 참고로서 그 전체가 포함된다. 화합물 405K는 화합물 405의 모노-포타슘 염이고; 이는 본업계에서 종사자에게 공지된 방법에 의해 제조된다. 화합물 W-212393의 합성 (실시에 18, 칼럼 20) 및 특정의 특성 (실함에 1-3 및 5, 칼럼 22-22)은 특히, 미국 특허 제 7,566,728 호에 개시되고, 이는 여기에 참고로서 그 전체가 포함된다. 본출원 예시 전체를 통해, 화합물 W-212393의 자유 염기, 즉, 비-염

형태가 사용되었다.

- [0284] 다음 예시는 본발명의 이해를 돕기 위해 기재되고 여기서 기술된 및 청구된 본발명을 특히 제한한다고 간주되어서는 안된다. 현재 공지된 또는 이후 개발되는 모든 동등물의 치환을 포함하는, 본업계에서의 숙련가의 범위 이내인 본발명의 그러한 변형, 및 제제변화 또는 실험 설계에서의 변화는, 여기에 포함된 본발명의 범위 내라고 고려되어야 한다.
- [0285] 6. 실시예
- [0286] 아래 특정의 실시예는 식 (1), (1A), (1B), 또는 (1C)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 식 (1D), (1E), 또는 (1F)의 화합물 또는 그의 용매화물을 그러한 치료를 필요로 하는 동물에게 투여하는 것에 의해 수면 장애를 치료 또는 예방하기 위한 방법에 관한 것이다.
- [0287] 6.1 실시예 1: 인간 시험 프로토콜
- [0288] 불면증 장애를 갖는 개체에서 수면 효율 ("SE"), 지속 수면까지의 잠복기 ("LPS"), 수면 온셋 후 각성 ("WASO"), 및 총 수면 시간 ("TST")에 대한 화합물 (1D)의 효과를 평가하는 상 1, 무작위화, 이중맹검, 단일-센터, 교차, 입원 및 외래 환자 연구가 수행되었다. 약 24 완료자 (즉, 투여 기간 1 및 2를 둘 다 마친 개체)를 달성하기 위해 연구를 약 40 개체까지 무작위화했다. 개체는 불면증 장애(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, American Psychiatric Association Publishing, Arlington, VA (2013) ("DSM-5"))에 의해 정의된 바와 같은)를 갖는, 경계 포함 18 내지 60세 남성 및 여성을 포함하였고 이들은 이외에는 상당한 의학적 또는 정신의학 이력이 없었다.
- [0289] 이 연구는 두 개의 별도의 투여 기간 (투여 기간 1 및 2)의 각각에서 경구로 투여된 화합물 (1D) 또는 위약의 2 연속적 투여 밤을 사용하였고 두 개의 별도의 투여 기간은 10-일-길이 치료 기간 동안 대략 5일 떨어졌다. 화합물 (1D)을 0.5% w/w 메틸셀룰로스 (METHOCEL A4C Premium, Dow Chemical Co., Midland, MI)를 포함하는 수성 현탁액 내에서 경구로 투여하였다. 10 mg 투여량은 화합물 (1D)의 현탁액의 투여 바이알로부터 투여, 이 투여 후 바이알의 4회 이상의 살균-물 관주 행균 (행균 당 20 mL) 및 총 240 mL까지의 충분한 물의 투여에 의해 달성하고, 각각의 개체는 그의 중앙값 습관적 취침시간 30 분 이전에 투여하였다. 상기 화합물 (1D) 수성 현탁액에 일치하는 위약을 동일한 방법으로 경구로 투여하였다. 위약은 또한 0.5% w/w 메틸셀룰로스 (METHOCEL A4C Premium)를 포함하는 옥수수 전분의 수성 현탁액 (UNI-PURE FL, Ingredion Germany GmbH, Hamburg, Germany)으로 구성되었다.
- [0290] 연구는 세 개의 기간으로 구성되었다: (1) 무작위화 이전 (28 일까지의), (2) 치료 (10 일), 및 (3) 팔로우-업.
- [0291] (1) 무작위화 이전 기간 프로토콜은 스크리닝 방문, 성공적 개체에 대해서는, 이후 기준 방문으로 구성되었고, 각각은 다음과 같이 더욱 상세히 기술된다.
- [0292] 스크리닝 방문 (데이 -28 내지 -8) 동안, 생명 징후, 의학적, 수면 및 정신의학 이력, 실험실 시험 결과, 임신 시험 결과, 약물 스크린 결과, Colombia-자살 경중도 등급 스케일 ("C-SSRS") 평가, 및 ECG가 얻어졌다. 저해된 약제 세척이 필요하면, 이 세척을 스크리닝 동안 완료하였다. 스크리닝 방문을 성공적으로 완료한 개체는 수면-습관 다이어리를 받았고 이는 기준 방문 이전 최소 7 연속일 동안 완료하여 중앙값 습관적 취침시간이 평가될 수 있었다.
- [0293] 기준 방문 (데이 -7 내지 -5) 동안, 개체는 데이 -7의 오후 또는 저녁에 진료소에 도착하였다. 그 시간에, 개체는 2 연속적 밤의 체류를 시작하였고 이 동안 각각의 개체는 적격 기준을 평가하고 수면 무호흡 또는 각성을 동반한 주기적 사지 운동을 갖는 개체를 골라내기 위해 제 1 밤 (밤 1)에 8 시간에 대해 연속적 PSG 기록을 받았다. 성공적인 개체는 제 2 밤 (밤 2)에 다시 8 시간의 연속적 PSG 기록을 받았고, 이는 기준 기간의 밤 1 및 2에 얻어진 데이터 평균에 기초하여 개체가 수면-적격 기준을 충족시키는 지를 결정한다. 기준 방문 동안, 개체는 또한 이 연구에서 사용된 정신력 시험 (예를 들어, 디지털 심볼 대체 시험 ("DSST"), 정신운동 감시 작업 ("PVT"), 및 Karolinka 수면 스케일 ("KSS"))을 수행하고 기분 상태-표준 ("POMS-표준")의 프로필 및 수면 후 설문지를 익혔다. 수면의 품질 및 양의 개체의 인지를 평가하기 위해, 수면 후 설문지는 질문 가령 "침대에 들고 불을 끌 후 잠에 들기까지 몇분이 걸렸습니까?", "밤 동안 몇번 깨어났습니까?", 및 "1 내지 10의 스케일로, 1은 나쁨, 10은 탁월함일 때, 지난 밤 수면의 품질은 몇 등급입니까?"를 물었다. 기준 방문 후 모든 적격 기준을 충족한 개체는 치료 기간 (투여 기간 1 및 2)으로 들어가기 위해 대략 7일 후에 다시 왔다.
- [0294] 사용된 PSG 기록 절차의 요약은 다음과 같다. 수면 스코어링에 대한 AASM Manual에 따라서, A1-A2 라벨을 M1-M2

로 변화시키는 것을 제외하고, 국제 10-20 시스템 (참조, 예를 들어, Jasper, "The ten-twenty electrode system of the international federation," *Electroencephalography Clin. Neurophys.* 10:371- 375 (1958))에 따라서 EEG 전극에 대한 표준 배치를 유도하였다 (Berry *et al.*, "The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications," 버전 2.0.3, American Academy of Sleep Medicine, Darien, IL, (2014)). 이 시스템은 랜드마크 핵부확상 포인트에 대해 측정된 관계로 전극이 배치되는 것을 요한다. EOG, 이하 EMG 전극, 전방 경골 EMG 전극, 및 공기흐름 센서에 대한 표준 배치는 수면 스코어링에 대한 AASM Manual과 일치한다.

[0295] EEG 기록에 대해 사용된 전극은 EEG 기록에서의 사용을 위해 의도된 표준 금- 또는 은-컵 전극이다. 이들 전극은 직경 대략 4 내지 10 mm.이고 적절한 커넥터를 갖는 가는 철사에 연결되었다. EOG 및 EMG 기록에 대해 사용된 전극은 전극이 적절한 커넥터를 갖는 가는 철사에 연결되는 것을 가능하게 하는 스냅-온 커넥터를 갖는 대략 12 mm. 직경의 자가-부착 전극이었다. ECG 기록에 대해 사용된 전극은 전극이 적절한 커넥터를 갖는 가는 철사에 연결되는 것을 가능하게 하는 스냅-온 커넥터를 갖는 대략 12 mm. 직경의 자가-부착 전극이었다 (예를 들어, 3M RED DOT 전극 또는 MEDITRACE 전극).

[0296] 전극과의 접촉 포인트에서의 두피 및 피부 표면을, 면봉을 사용하여 제조자 권고에 따라서 두피 및 피부 표면들 다 상에 약한 마모성 세정제를 도포함에 의해 전극 배치 이전에 철저히 세정하였다. 이소프로필 알콜을 사용하여 마모된 표면을 닦았다. 소량의 전도성 EEG 페이스트를 이후 두피 또는 피부 표면 및 컵 전극에 도포하였다. 얼굴 또는 신체 털이 소정의 부위에 존재할 때, 필요한 전극 배치로부터 소소한 편차가 가능하면 전극을 인접 영역으로 이동시키거나, 아니면, 얼굴 또는 신체 털을 제거하였다.

[0297] 모든 EEG, EOG, 이하 EMG, 사지 EMG, 및 ECG 전극의 전기적 임피던스는 5 kOhms 미만이었고; 상업적으로-이용가능한 임피던스 미터를 사용하여 기록 시작 이전에 전기적 임피던스를 확인하였다. "불-끄기" 45 분 이전에 수행된 각각의 PSG 기록 이전에 디지털 PSG 시스템을 검정하였다. 검정은 공지된 전압의 내부적으로 생성된 입력 신호의 사용을 수반하였고, 이는 벤치마크로서 작용하고 이에 대해 생리학적 데이터가 측정 및 정량되었다. 디지털 PSG 검정 세팅은 다음과 같았다:

채널	낮은 주파수 필터 (Hz)	높은 주파수 필터 (Hz)
EOG	0.3	35
EMG	10	70 내지 120
EEG	0.3	35
ECG	0.3	70
공기흐름	0.1	15

[0298]

[0299] EEG 신호 획득은 고-주파수 필터 세팅의 대략 3배인 최소 샘플링 속도에서 발생하였다. 특히, 특정된 고-주파수 필터 세팅을 사용하여 수집한 EEGs에 대한 최소 샘플링 속도는 초당 적어도 100 샘플, 또는 100 Hz였다. 256 Hz 초과 샘플링 속도는 사용되지 않았다. 모든 PSG 데이터에 대한 최소 저장 속도는 200 Hz였다.

[0300] 생물학적 검정 또는 "생검정"은 개체가 침대에서 누워서 조용히 깨어나고 특정 작용 또는 운동을 특정된 순서로 수행하여 PSG 신호 품질이 평가될 수 있는 절차이다. 생검정은 불-끄기 15 분 이전에 수행되었다. 그러나, 생검정 절차 완료 직후, 개체는 각성하고 불-끄기 이전 "안정"을 위해 적절한 시간을 주기 위해 앉아 있도록 지시받았다. 개체는 머리 또는 신체 운동이 생검정 신호를 흐리게 하는 인공을 유발하지 않도록 생검정 절차가 수행되는 동안 불필요하게 머리카락이나 몸을 움직이지 않도록 지시받았다. 다음 스케줄에 따라서 PSG 밤에 생검정 절차를 수행하였다:

개체에 대한 지시	생검정 지속기간	밤
" 눈을 감고 휴식하라 "	30 sec.의 인공-없는 추적	모두
" 눈을 뜨고 휴식하라 "	30 sec.의 인공-없는 추적	모두
"눈을 뜨라," "눈을 감아라"	1 min. (30 sec. 각각)	모두
"눈을 뜨라"	5 sec.	모두
"위를 보라," "아래를 보라"	30 sec. 기간 동안 몇 번	모두
"눈을 뜨라"	5 sec.	모두
"왼쪽으로 둘러보라," "오른쪽으로 둘러보라"	30 sec. 기간 동안 몇 번	모두
"이를 악물어라," "혀를 드러내라," "턱을 드러내라"	5 내지 10 sec.	모두
"입으로 숨을 들이마시고 내쉬라"	15 sec.	스크리닝 밤
"코로 숨을 들이마시고 내쉬라"	15 sec.	스크리닝 밤
"숨을 참아라"	5 sec.	스크리닝 밤
"왼쪽 발가락/다리를 구부려라"	5 내지 10 sec.	스크리닝 밤
"오른쪽 발가락/다리를 구부려라"	5 내지 10 sec.	스크리닝 밤

[0301]

[0302]

특정 순서로 나타낸 기록의 18 채널의 PSG "스크리닝 몽타주"를 밤 1에 대해 사용하였다. 특정 순서로 나타낸 기록의 12 채널의 "치료 몽타주"를 밤 2 및 치료 밤에 대해 사용하였다. 다음 전국 유도 또는 위치를 스크리닝 몽타주로부터 제거하여 치료 몽타주를 생성하였다: 왼쪽 전방 경골, 오른쪽 전방 경골, 비강/경구 공기흐름 (서미스터), 비강 공기흐름 (비강 압력 변환기), 호흡 인덕턴스 체적 변동 기록계, 및 호흡 인덕턴스 체적 변동 기록계.

[0303]

(2) 10-일 치료 기간은 대략 5 일 떨어진 두 개의 투여 기간 (투여 기간 1 및 2)을 포함하였다. 연속적 적격이 확인되면, 개체를 데이 1에 체크-인에 의해 치료에 대해 무작위화하였다. 투여 기간 1 (데이 1 내지 3) 및 투여 기간 2 (데이 8 내지 10)의 각각은 두 개의 연속적 밤의 체류로 구성되었고, 그 동안 개체는 그 투여 기간의 저녁 모두에 동일 연구 약물 (화합물 (1D) 또는 위약)을 투여받았다. 연구 약물을, 연구 무작위화 스케줄에 따라서 각각의 투여 기간에 각각 개체의 중앙값 습관적 취침시간 30 분 이전에 (수면 다이어리로부터 결정된 가장 가까운 1/4 시간) 투여하였다. 각각의 연구 기간 내 연구에서의 모든 개체에 대해, 현미경을 사용한 소변분석을 제 1 투여량 후 수행하고 제 2의 투여량 연구 약물을 투여하기 이전에 결과를 평가하였다. C-SSRS을 데이 1 및 8에 체크-인 후 데이 3 및 10에 방출 이전에 또한 투여하였다.

[0304]

연구 약물로 저녁-시간 투여 이후, 개체는 8 시간의 연속적 PSG 기록을 받았다. 다음 날 잔류 효과를 DSST, KSS, POMS-표준, 및 PVT에 의해 평가하고, 이들 모두를, "불켜기" 대략 30 분 후 시작하여 특정된 순서로 수집하였다. 모든 시험 (불켜자마자 투여된 POMS-표준 제외)을 진료소에서, 불켜기 30 분 후 시작하여, 그 후 불-끄기 후 대략 16 시간 동안 90 분마다 투여하고, 이후 PSG 기록을하였다. 각각의 개체는 또한 그의 수면의 품질 및 양에 대해 주관적 인상이 평가될 수 있도록 불켜기 직후 수면 설문지를 완료하였다. 각각의 투여 기간에서 제 2 밤 투여 이전, 개체를 잔류 수면에 대해 평가하였다. 연속 진정을 나타낸 개체에 대해, 제 2 밤 투여를 보류하였다. 개체는 잔류 증상이 최소화될 때까지 진료소에 남았다.

[0305]

투여 기간 1 (데이 3)로부터의 방출 이전에, 개체는 수집된 현미경, 화학 및 혈액학으로 소변분석을 했다.

[0306]

24-시간 소변 수집을 각각의 투여 기간에서 제 1 투여량 직후 개시하였다. 약물 및, 가능하게는, 그의 대사물의 농도를 결정하기 위해 각각의 기간에서 제 2 투여량 후 혈액을 수집하였다.

[0307]

(3) 팔로우-업 기간 (데이 16 내지 19)은 이전 방문 이후의 부작용 및 병용 약제/요법의 사용을 모니터하기 위해 연구 약물의 마지막 투여 7 내지 10 일 후에 완료된 전화 통화를 포함하였다.

[0308]

6.2 실시예 2: 통계적 방법

- [0309] 일반적으로, 카테고리 변수를 개체의 수 ("n") 및 퍼센트에 의해 요약하였다. 연속적 변수를 비-누락 관찰의 수 ("n"), 평균, 표준 편차 ("SD"), 평균의 표준 오차, 중앙값, 및 최소 및 최대 값에 의해 요약하였다.
- [0310] 완전-분석 집단 ("FAP")은 무작위화되고 연구 약물의 하나의 투여량을 투여받은 개체의 그룹이다. 연구 약물에 의 노출은 각각의 치료 그룹에 대해 제시되었다. 효능에 대한 분석 집단은 FAP였다.
- [0311] 효능 종결점 - 1차 효능 변수는 PSG에 의해 측정된 SE에 대한 화합물 (1D)의 효과였다. 요약 및 분석의 목적으로, PSG로부터 얻어진 평균 SE를 치료 당 개체마다 사용하였다. 이는 치료 기간 또는 기준 당 데이 1 및 2에 대해 SE 평균을 취함에 의해 유도되었다. 각각 치료 기간 내 두 개의 PSG 밤을 비교 이전 평균을 내었다. 이들 날 중 단지 하나로부터의 데이터만 이용가능한 경우, 그 이용가능한 데이터를 그 기간에 대한 측정치로서 취했다. SE의 기준, 기준 후, 및 기준의 변화를 기술적 통계를 사용함에 의해 치료 그룹에 의해 요약하였다. 위약 대 화합물 (1D)을 비교하는 통계적 분석을 혼합 모델 접근법을 사용함에 의해 수행하였고, 이 혼합 모델 접근법은 기간, 순서, 및 고정된 효과로서의 치료, 랜덤 효과로서의 순서 내 개체, 및 공변량으로서의 SE 기준 측정을 포함하였다. 0.05의 2-측 유의성 수준을 비교를 위해 사용하였다.
- [0312] 개체는 8 시간의 PSG 기록을 받았고, PSGs를 수집하고 중심 리더에 의해 스코어링하였다. 30-초 기간에 기초하는 AASM 표준 기준에 따라서 수면 단계를 스코어링하였다. LPS, REM 잠복기, NAW, TST, WASO, 및 N1, N2, N3, 및 REM의 단계의 총 분을 포함하는 수면다원검사 파라미터를 두 치료 기간 (화합물 (1D) 대 위약) 사이에서 비교하였다. 수면 후 설문지에 의해 측정된 수면 품질 및 수면 깊이를 또한 두 치료 기간 (화합물 (1D) 대 위약) 사이에서 비교하였다.
- [0313] WASO의 기준, 기준 후, 및 기준으로부터 변화를 기술적 통계를 사용함에 의해 치료 그룹에 의해 요약하였다. 기간, 순서, 및 고정된 효과로서의 치료, 랜덤 효과로서의 순서 내 개체, 및 공변량으로서의 WASO 기준 측정을 포함하는 혼합 모델 접근법을 사용함에 의해 분석을 수행하였다.
- [0314] 다른 2차 변수 (LPS; TST; N1, N2, N3, 및 REM의 단계의 총 분; REM 잠복기; PSG에 의해 측정된 NAW; 및 수면 후 설문지에 의해 측정된 수면 품질 및 수면 깊이)을 WASO 파라미터에 대해 위에서 설명한 바와 같이 요약하고 분석하였다. DSST, KSS, POMS-표준, 및 PVT에 의해 측정된 다음 날 잔류 효과 파라미터를 기술적 통계를 사용하여 요약하였다.
- [0315] 누락 데이터 취급 - 기준으로부터 변화의 분석을 위해, 기준을 스케줄된 데이 -6 또는 그 이전에 평가된 투여전 평가로서 일반적으로 정의하였다. 이 값이 이용불가능하면, 투여 이전 마지막 비-누락 값을 사용하였다. 아니면, 누락 관찰을 랜덤으로 누락으로 처리하고, 데이터 귀속을 수행하지 않았다.
- [0316] 샘플 크기 결정 - 샘플 크기 추정을 뒷받침하는 이론을 Scharf *et al.*에 의해 발표된 PSG 연구의 결과로부터 도출하였다 ("A multicenter, placebo-controlled study evaluating zolpidem in the treatment of chronic insomnia," *J. Clin. Psychiatry* 55(5):192-199 (1994)). 만성 불면증자에서 PSG에 의해 측정된 10 mg 졸피뎀 그룹의 낮은 투여량에 대한 평균 퍼센트 SE는 위약 그룹에 대한 것보다 대표적으로 7% 높아서, 25에서 40 분로의 증가를 나타내었다. 또한, Roth *et al.* ("A 2-night, 3-period, crossover study of ramelteon's efficacy and safety in older adults with chronic insomnia," *Curr. Med. Res. Opin.* 23(5):1005-1014 (2007))의 문헌에서, 활성 및 위약 사이의 차이의 SD는 대략 9였다. SE에 대한 ORL-1 활성 투여량에 대한 미리-존재하는 정보의 부재 하에서, 이 연구에서 10의 SD는 분산의 보존적 추정치로서 사용되었다.
- [0317] 안전성 - 개체 부작용 ("AEs")을 *Medical Dictionary for Regulatory Activities* ("MedDRA", 버전 16.1)를 사용하여 바람직한 용어 및 관련 시스템 기관 분류 ("SOC")로 카테고리화하였다. 치료-응급 AEs ("TEAEs")는 연구 약물의 제 1 투여 후 시작 또는 경중도가 증가하는 AEs로서 정의된다. 연구 약물의 제 1 투여 후 발생하는 AEs는 TEAE로 고려되었고 투여된 가장 최근의 치료에 할당하였다. 치료-응급 AEs를, 안전성 집단에 대한 SOC 내에 내포된 MedDRA 바람직한 용어에 의해 각각의 치료 그룹에 대한 AEs의 발생 정도를 나타냄에 의해 요약하였다.
- [0318] 6.3 실시예 3: 수면 효율 결과
- [0319] 상기 실시예 1 및 2에서 기술된 기간 각각에 대해 얻어진 완전 SE 데이터 세트가 아래 표 1에서 이중선 위에 제공되고; 스크리닝 및 치료를 위한 모음 및 분석이 표 1에서 이중선 아래에 보인다.

표 1

표 1: 밤마다 투여 후 8 시간 동안 수면 효율 ("SE")의 요약
(전체 분석 집단)

	위약 (N=21)	화합물 (1D) (N=19)	전체 (N=22)
스크리닝 기간 (기준) 밤 1			
n			22
평균 (SD)			71.67 (13.899)
중앙값			77.60
최소, 최대			32.5, 87.7
스크리닝 기간 (기준) 밤 2			
n			22
평균 (SD)			78.84 (7.316)
중앙값			79.12
최소, 최대			63.0, 90.2
치료 기간 1 밤 1			
n	11	11	22
평균 (SD)	80.12 (10.828)	88.33 (6.777)	84.23 (9.786)
중앙값	81.25	87.40	86.30
최소, 최대	60.2, 92.2	74.7, 97.7	60.2, 97.7
치료 기간 1 밤 2			
n	10	11	21
평균 (SD)	84.45 (7.020)	91.63 (4.078)	88.21 (6.633)
중앙값	86.41	92.29	91.25
최소, 최대	70.2, 93.4	80.7, 95.6	70.2, 95.6
치료 기간 2 밤 1			
n	10	8	18
평균 (SD)	75.58 (14.615)	93.56 (2.488)	83.57 (14.147)
중앙값	77.08	94.38	88.37
최소, 최대	39.7, 90.0	88.3, 95.5	39.7, 95.5
치료 기간 2 밤 2			
n	10	8	18
평균 (SD)	80.73	93.23	86.28

[0320]

	(5.727)	(1.790)	(7.716)
중앙값	81.25	93.80	87.24
최소, 최대	67.1, 88.9	90.8, 95.7	87.1, 95.7
스크리닝 기간 평균 (기준)			
n			22
평균 (SD)			75.258 (8.5767)
중앙값			76.745
최소, 최대			47.76, 87.24
치료 기간 평균			
n	21	19	22
평균 (SD)	79.751 (9.5037)	91.419 (3.8701)	85.294 (9.3835)
LSM (STDE)	79.74 (1.492)	91.53 (1.588)	N/A
중앙값	83.178	92.396	86.432
최소, 최대	53.39, 91.72	81.72, 96.67	53.39, 96.67
기준으로부터 변화			
n	21	19	22
평균 (SD)	4.488 (9.0922)	15.986 (7.9225)	9.950 (10.2554)
LSM (STDE)	4.40 (1.492)	16.18 (1.588)	N/A
중앙값	5.469	15.365	9.427
최소, 최대	-11.46, 26.93	2.60, 41.25	-11.46, 41.25
통계적 시험			
약물 효과 차이 (LSM (STDE))		11.79 (2.180)	
95% 신뢰 간격		(7.17, 16.41)	
P-값		0.0000581	

아래 표 2는 SE 결정의 결과를 요약한다; 도 1에서의 막대 차트는 SE의 그래픽 표현을 제공하고 여기서 "평균" 막대는 각각의 연구 기간의 밤 1 및 밤 2에서 평가 평균을 나타낸다.

표 2

표 2: SE 결정의 결과

수면 효율 (SE, %)	위약 (N=21)	화합물 (1D) (N=19)
평균 기준 (SD)	75.3 (8.8)	75.4 (8.7)
치료 기간 평균 (SD)	79.8 (9.5)	91.4 (3.9)
LSM 기준으로부터 변화 (STDE)	4.4 (1.5)	16.2 (1.6)
LSM 효과 차이 (STDE)	--	11.8 (2.2)
P-값	--	< 0.001

도 1 및 표 2 내 데이터로부터 명백한 바와 같이, 수면 효율, 1차 효능 변수는, 치료 그룹에서 상당히 증가되어 11.8 분의 LSM 증가 효과를 나타낸다.

6.4 실시예 4: 지속 수면까지의 잠복기 결과

상기 실시예 1 및 2에서 기술된 기간 각각에 대해 얻어진 완전 LPS 데이터 세트가 아래 표 3에서 이중선 위에 제공되고; 스크리닝 및 치료를 위한 모음 및 분석이 표 3에서 이중선 아래에 보인다.

표 3

표 3: 분으로 매일밤 지속 수면까지의 잠복기 ("LPS")의 요약
(전체 분석 집단)

	위약 (N=21)	화합물 (1D) (N=19)	전체 (N=22)
스크리닝 기간 (기준) 밤 1			
n			22
평균 (SD)			52.43 (42.691)
중앙값			41.00
최소, 최대			15.0, 218.5
스크리닝 기간 (기준) 밤 2			
n			22
평균 (SD)			49.18 (32.649)
중앙값			38.75
최소, 최대			18.0, 142.5
치료 기간 1 밤 1			
n	11	11	22
평균 (SD)	36.00 (31.470)	25.68 (15.691)	30.84 (24.834)
중앙값	26.50	24.50	25.00
최소, 최대	8.0, 113.0	6.0, 58.0	6.0, 113.0
치료 기간 1 밤 2			
n	10	11	21
평균 (SD)	23.75 (15.203)	20.73 (29.755)	22.17 (23.433)
중앙값	18.50	15.00	15.00
최소, 최대	0.0, 47.0	0.0, 105.0	0.0, 105.0
치료 기간 2 밤 1			
n	10	8	18
평균 (SD)	44.95 (37.753)	12.75 (14.425)	30.64 (33.336)
중앙값	28.00	9.00	16.75
최소, 최대	11.0, 119.5	0.0, 46.0	0.0, 119.5
치료 기간 2 밤 2			
n	10	8	18
평균 (SD)	38.50	12.50	26.94

[0327]

	(23.287)	(9.350)	(22.357)
중앙값	33.00	11.50	20.00
최소, 최대	5.5, 70.0	0.5, 29.5	0.5, 70.0
스크리닝 기간 평균 (기준)			
n			22
평균 (SD)			50.807 (27.4393)
중앙값			41.875
최소, 최대			20.75, 125.25
치료 기간 평균			
n	21	19	22
평균 (SD)	35.488 (22.6018)	18.750 (15.6310)	27.538 (21.4775)
LSM (STDE)	35.58 (4.305)	18.14 (4.579)	N/A
중앙값	28.500	15.000	21.125
최소, 최대	8.25, 78.25	2.00, 70.25	2.00, 78.25
기준으로부터 변화			
n	21	19	22
평균 (SD)	-16.610 (34.7399)	-29.918 (23.3435)	-22.931 (30.2606)
LSM (STDE)	-14.89 (4.306)	-32.33 (4.580)	N/A
중앙값	-17.500	-27.250	-23.025
최소, 최대	-102.75, 49.25	-87.75, 8.75	-102.75, 49.25
통계적 시험			
약물 효과 차이 (LSM (STDE))		-17.44 (6.292)	
95% 신뢰 간격		(-30.77, -4.10)	
P-값		0.0136	

[0328]

[0329]

아래 표 4는 LPS 결정의 결과를 요약한다; 도 2에서의 막대 차트는 LPS의 그래프적 표현을 제공하고 여기서 "평균" 막대는 각각의 연구 기간의 밤 1 및 밤 2에서 평가 평균을 나타낸다.

표 4

[0330]

표 4: LPS 결정의 결과

지속 수면까지의 잠복기 (LPS, min.)	위약 (N=21)	화합물 (1D) (N=19)
평균 기준 (SD)	52.1 (27.4)	48.7 (23.0)
치료 기간 평균 (SD)	35.5 (22.6)	18.8 (15.6))
LSM 기준으로부터 변화 (STDE)	-14.9 (4.3)	-32.3 (4.6)
LSM 효과 차이 (STDE)	--	-17.4 (6.3)
P-값	--	0.0136

[0331]

도 2 및 표 4 내 데이터로부터 명백한 바와 같이, 지속 수면까지의 잠복기, 2차 효능 변수는, 치료 그룹에서 상당히 감소되어 17.4 분의 LSM 감소 효과를 나타낸다.

[0332]

6.5 실시예 5: 수면 온셋 후 각성 결과

[0333]

상기 실시예 1 및 2에서 기술된 기간 각각에 대해 얻어진 완전 WASO 데이터 세트가 아래 표 5에서 이중선 위에

제공되고; 스크리닝 및 치료를 위한 모음 및 분석이 표 5에서 이중선 아래에 보인다.

표 5

표 5: 분으로 매일밤 수면 온셋 후 각성 ("WASO")의 요약
(전체 분석 집단)

	위약 (N=21)	화합물 (1D) (N=19)	전체 (N=22)
스크리닝 기간 (기준) 밤 1			
n			22
평균 (SD)			91.59 (65.222)
중앙값			67.25
최소, 최대			28.5, 306.0
스크리닝 기간 (기준) 밤 2			
n			22
평균 (SD)			59.50 (32.539)
중앙값			52.00
최소, 최대			19.0, 161.0
치료 기간 1 밤 1			
n	11	11	22
평균 (SD)	59.27 (27.021)	35.95 (29.815)	47.61 (30.222)
중앙값	59.00	29.50	41.50
최소, 최대	18.0, 104.5	7.5, 111.5	7.5, 111.5
치료 기간 1 밤 2			
n	10	11	21
평균 (SD)	55.75 (28.412)	25.68 (12.515)	40.00 (26.045)
중앙값	50.75	25.50	30.00
최소, 최대	23.5, 106.5	4.0, 52.0	4.0, 106.5
치료 기간 2 밤 1			
n	10	8	18
평균 (SD)	79.70 (58.140)	15.63 (4.299)	51.22 (53.577)
중앙값	55.75	15.75	31.00
최소, 최대	30.0, 206.5	9.5, 22.5	9.5, 206.5
치료 기간 2 밤 2			
n	10	8	18
평균 (SD)	58.20	23.44	42.75

[0334]

	(39.398)	(8.946)	(34.215)
중앙값	48.25	22.75	29.75
최소, 최대	16.0, 140.5	12.5, 38.5	12.5, 140.5
스크리닝 기간 평균 (기준)			
n			22
평균 (SD)			75.545 (44.3455)
중앙값			67.750
최소, 최대			26.75, 233.50
치료 기간 평균			
n	21	19	22
평균 (SD)	63.262 (36.0320)	26.066 (16.2181)	45.594 (33.7796)
LSM (STDE)	53.74 (5.633)	25.28 (5.990)	N/A
중앙값	56.750	22.250	32.000
최소, 최대	22.75, 173.50	11.00, 51.75	11.00, 173.50
기준으로부터 변화			
n	21	19	22
평균 (SD)	-10.898 (36.4550)	-50.545 (42.1544)	-29.730 (43.6316)
LSM (STDE)	-11.58 (5.633)	-50.04 (5.990)	N/A
중앙값	-14.000	-47.250	-24.375
최소, 최대	-89.50, 54.50	-185.50, 29.50	-185.50, 54.50
통계적 시험			
약물 효과 차이 (LSM (STDE))		-38.46 (8.222)	
95% 신뢰 간격		(-55.89, -21.03)	
P-값		0.0003	

[0335]

[0336]

아래 표 6는 WASO 결정의 결과를 요약한다; 도 3에서의 막대 차트는 WASO의 그래픽 표현을 제공하고 여기서 "평균" 막대는 각각의 연구 기간의 밤 1 및 밤 2에서 평가 평균을 나타낸다.

표 6

[0337]

표 6: WASO 결정의 결과

수면 온셋 후 각성 (WASO, min.)	위약 (N=21)	화합물 (1D) (N=19)
평균 기준 (SD)	74.2 (44.9)	76.6. (43.2)
치료 기간 평균 (SD)	63.3 (36.0)	26.1 (16.2)
LSM 기준으로부터 변화 (STDE)	-11.6 (5.6)	-50.0 (6.0)
LSM 효과 차이 (STDE)	--	-38.5 (8.2)
P-값	--	0.0003

[0338]

도 3 및 표 6 내 데이터로부터 명백한 바와 같이, 수면 온셋 후 각성, 2차 효능 변수는 치료 그룹에서 상당히 감소되어 38.5 분의 LSM 감소 효과를 나타낸다.

[0339]

6.6 실시예 6: 총 수면 시간 결과

[0340]

상기 실시예 1 및 2에서 기술된 기간 각각에 대해 얻어진 완전 TST 데이터 세트가 아래 표 7에서 이중선 위에 제공되고; 스크리닝 및 치료를 위한 모음 및 분석이 표 7에서 이중선 아래에 보인다.

표 7

표 7: 분으로 매일밤 총 수면 시간 ("TST")의 요약
(전체 분석 집단)

	위약 (N=21)	화합물 (ID) (N=19)	전체 (N=22)
스크리닝 기간 (기준) 밤 1			
n			22
평균 (SD)			344.02 (66.717)
중앙값			372.50
최소, 최대			156.0, 421.0
스크리닝 기간 (기준) 밤 2			
n			22
평균 (SD)			378.45 (35.119)
중앙값			379.75
최소, 최대			302.5, 433.0
치료 기간 1 밤 1			
n	11	11	22
평균 (SD)	369.73 (90.385)	424.00 (32.530)	396.86 (71.872)
중앙값	390.00	419.50	414.25
최소, 최대	128.0, 442.5	358.5, 469.0	128.0, 469.00
치료 기간 1 밤 2			
n	10	11	21
평균 (SD)	405.35 (33.696)	439.82 (19.572)	423.40 (31.838)
중앙값	414.75	443.00	438.00
최소, 최대	337.0, 448.5	387.5, 459.0	337.0, 459.0
치료 기간 2 밤 1			
n	10	8	18
평균 (SD)	362.80 (70.150)	416.88 (101.558)	386.83 (87.274)
중앙값	370.00	453.00	418.75
최소, 최대	190.5, 432.0	166.0, 458.5	166.0, 458.5
치료 기간 2 밤 2			
n	10	8	18

[0341]

평균 (SD)	387.50 (27.488)	447.50 (8.594)	414.17 (37.035)
중앙값	390.00	450.25	418.75
최소, 최대	322.0, 426.5	436.0, 459.5	322.0, 459.5
스크리닝 기간 평균 (기준)			
n			22
평균 (SD)			361.239 (41.1681)
중앙값			368.375
최소, 최대			229.25, 418.75
치료 기간 평균			
n	21	19	22
평균 (SD)	375.036 (69.6000)	432.026 (35.1088)	402.106 (62.3202)
LSM (STDE)	375.40 (12.094)	431.09 (12.869)	N/A
중앙값	399.250	443.500	414.125
최소, 최대	128.00, 440.25	309.00, 464.00	128.00, 464.00
기준으로부터 변화			
n	21	19	22
평균 (SD)	13.776 (66.2278)	69.955 (49.2950)	40.461 (64.6379)
LSM (STDE)	13.75 (12.095)	69.44 (12.870)	N/A
중앙값	26.250	73.750	44.125
최소, 최대	-216.00, 129.25	-59.80, 198.00	-216.00, 198.00
통계적 시험			
약물 효과 차이 (LSM (STDE))		56.69 (17.665)	
95% 신뢰 간격		(18.04, 93.34)	
P-값		0.0066	

[0342]

[0343]

아래 표 8는 TST 결정의 결과를 요약한다; 도 4에서의 막대 차트는 TST의 그래프적 표현을 제공하고 여기서 "평균" 막대는 각각의 연구 기간의 밤 1 및 밤 2에서 평가 평균을 나타낸다.

표 8

[0344]

표 8: TST 결정의 결과

총 수면 시간 (TST, min.)	위약 (N=21)	화합물 (1D) (N=19)
평균 기준 (SD)	361.3 (42.2)	362.1 (41.7)
치료 기간 평균 (SD)	375.0 (69.6)	432.0 (35.1)
LSM 기준으로부터 변화 (STDE)	13.8 (12.1)	69.4 (12.9)
LSM 효과 차이 (STDE)	--	56.7 (17.7)
P-값	--	0.0066

[0345]

도 4 및 표 8 내 데이터로부터 명백한 바와 같이, 총 수면 시간, 2차 효능 변수는 치료 그룹에서 상당히 증가되어 거의 한 시간: 56.7 분의 TST 증가 효과를 나타낸다.

[0346] 6.7 실시예 7: 화합물 (1F), 405K, 및 W-212393의 용해도의 시험관 내 어세이

[0347] 화합물의 수성 용해도는 종종 바람직한 특징이다. 예를 들어, 화합물의 수성 용해도는 화합물이 동물에게 투여될 수 있는 다양한 투여 형태로 더욱 쉽게 제제화되는 것을 허용한다. 화합물이 혈액 내에서 완전 가용성이 아닐 때, 화합물은 혈액으로부터 침전할 수 있고, 이 약물에 대한 동물의 노출은 따라서 투여된 투여량에 상응하지 않는다. 수성 용해도는 화합물이 동물혈액에서 침전하지 않을 가능성을 증가시키고, 화합물의 표적 부위에서 노출을 예측하는 능력을 증가시킨다.

[0348] 용해도가 결정되는 제 1 절차는 다음과 같다. 화합물을 디메틸 설펡사이드 내에 용해시켜 DMSO 스톡 용액 내 10 mM 시험 화합물을 제공하였다. 96-웰 v-바닥 플레이트 (0.5 mL/웰)의 미니어처 자기 교반기를 함유하는 32 웰의 각각에 약 6.8의 pH를 갖는 400 μ L의 Japanese Pharmacopoeia Disintegration 시험 용액 2번 ("JP2")을 부가하였다. 4 μ L의 시험 화합물 스톡 용액을 각각의 웰에 부가하고, 플레이트 교반기 상에 배치된 플레이트, 및 상기 용액을 약 25° C의 온도에서 약 16 시간 동안 혼합하도록 두었다. 모든 웰로부터의 용액을 이후 교반기가 없는 새로운 플레이트의 상응하는 웰로 옮겼다. 새로운 플레이트를 1,200 상대 원심분리력에서 약 25° C의 온도에서 10 분 동안 원심분리하였다.

[0349] 샘플 플레이트를 다음과 같이 제조하였다. 각각의 새로운 플레이트 웰로부터의 화합물/JP2 상청액의 50 μ L 부분을 알은-96-웰, v-바닥 LC-MS 샘플 플레이트의 상응하는 웰로 옮겼다. 각각의 새로운 플레이트 웰로부터의 화합물/JP2 상청액의 또다른 150 μ L 부분을 폴리카보네이트 필터 플레이트 (Millipore MSSLBPC10)의 상응하는 웰로 옮기고, Millipore 진공 매니폴드를 사용하여 여과하고, 여액을 알은-웰 리시버 플레이트 내에서 수집하였다. 각각의 리시버 플레이트 웰로부터의 50 μ L의 여액을 LC-MS 샘플 플레이트의 상응하는 웰로 옮겼다. 각각의 샘플 플레이트 웰에 50 μ L의 HPLC 구배 메탄올을 부가하고, 상기 용액을 혼합하고, 웰을 격벽으로 밀봉하였다.

[0350] LC-MS 기준 플레이트를 500 μ L의 메탄올로 이후 500 μ L의 물로 순차적으로 희석된 DMSO 내 10 mM 각각의 화합물의 1 μ L의 용액을 함유하는 다중 웰로 또한 제조하였다.

[0351] 각각의 샘플 플레이트 웰로부터의 10 μ L의 화합물 용액을 uv-검출기를 갖는 LC-MS 장치 내로 주입하고 282 nm (30 nm 폭), 244 nm (20 nm 폭), 및 223 nm (6 nm 폭)에서의 피크의 피크 면적을 얻었다. 그 시험 화합물에 대한 5 μ L의 기준 표준을 또한 주입하고 동일 피크 면적을 얻었다. 올바른 피크가 분석된 것을 보장하기 위해 장치의 MS 부분을 사용하였다. 다중 샘플 및 기준 결정에 대해, 평균 화합물의 용액 농도를 각각의 피크 파장에 대해 계산하고 이후 수집된 최종 용해도 결과를 제공하기 위해 모든 파장에서의 결과를 평균을 내었다.

[0352] 각각의 화합물의 용해도를 결정하는 두 번째 절차는 pH 6.8의 50 mM 포스페이트 버퍼가 JP2를 대체하는 것을 제외하고 상기 기술된 바와 같고, 원심분리를 생략하고, 교반 완료 후, 각각 웰의 전체 내용물을 여과하고 이후 메탄올 부피로 두 번 희석하였다. 상기 기술된 세 개의 피크에서 uv 검출로 HPLC에 의해 분석하였다. 결정된 피크 면적으로부터, 평균 화합물의 용액 농도를 각각 피크 파장에 대해 계산하고 모든 파장에서의 결과를 평균을 내었다. 10 μ M 시험 화합물 기준 표준을 3중으로 만들고 각각 파장에 대해 결정된 면적을 평균을 내었다. 시험 화합물 용해도를 다음과 같이 계산하였다:

$$\text{용해도}(\mu\text{M}) = 2 \times (\text{시험 화합물의 평균 면적}) \times \frac{10 \mu\text{M}}{\text{표준의 평균 면적}} \quad (\text{Eq. 1})$$

[0353] * .

[0354] 아래 표 9는 화합물 (1F), 화합물 405K, 및 화합물 W-212393의 자유 염기에 대한 용해도 결정의 결과를 요약한다. 각각 상기-기술된 방법의 각각에 의한, 두 개의 별도의 결정으로부터의 결과가 화합물 (1F) 및 405K에 대해 제시된다.

표 9

[0355] 표 9: 용해도 결정의 결과

	화합물 (1F)	화합물 405K	화합물 W-212393
pH 6.8에서의 용해도 (μ M)	> 50, 35	8, 5	42

- [0356] 화합물 (1F)은 수성 용액 내 매우 가용성이었다. 예를 들어, 약 6.8의 pH에서 화합물 (1F)는 적어도 35 μ M의 수성 용해도를 가졌다. 반면, 화합물 405K는 약 6.8의 pH에서, 평균 약 6.5 μ M의 상대적으로 낮은 수성 용해도를 가졌다. 이 pH에서 그의 수성 용해도는, 최대, 화합물 (1F)의 용해도의 약 0.19였다 [$6.5/35 = 0.19$, $6.5/50 = 0.13$].
- [0357] 6.8 실시예 8: 화합물 (1F), 405K, 및 W-212393의 대사적 안정성의 시험관 내 어세이
- [0358] 화합물 (1F), 405K, 및 W-212393의 비교 시험관 내 대사적 안정성을 예를 들어, 미국 특허 제 9,290,488 호의 실시예 14에 개시된 절차에 따라서 인간 간 마이크로솜 또는 래트 간 마이크로솜에 노출에 의해 결정하고, 이는 여기에 참고로서 그 전체가 포함된다. Crj:CD 래트 또는 인간으로부터의 간 마이크로솜을 2 μ M의 각각의 시험 화합물과 함께 배양하고; 그 후, 상청액을 존재하는 시험 화합물의 농도에 대해 HPLC-MS에 의해 분석하였다.
- [0359] 인간 간 마이크로솜, 통합, 20 mg/mL,을 XenoTech LLC (Lexena, KS, cat# H0610)로부터 얻었다. 래트 간 마이크로솜을 8-주령 Crj:CD (SD) 수컷 래트로부터 얻었다. 택일적으로 및 필요시, 래트 간 마이크로솜은, 예를 들어, XenoTech (Sprague-Dawley 래트 간 마이크로솜, 통합, 20 mg/mL, cat# R1000)로부터 상업적으로 얻어질 수 있다. β -NADPH (β -니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오타이드 2'-포스페이트 감소된 테트라소듐 염 수화물)을 Oriental Yeast Co., Ltd. (Tokyo, Japan)로부터 얻었다.
- [0360] 2 μ M의 초기 농도에서 존재하는 각각의 시험 화합물을 0.5 mg/mL의 50 mM 트리스-HCl 버퍼 (7.4 pH), 150 mM KCl, 10 mM MgCl₂, 및 1 mM β -NADPH 내 현탁액 내 인간 마이크로솜 또는 래트 마이크로솜의 존재 하에서 37° C에서 배양하였다. 마이크로솜 제제 중 하나에 시험 화합물의 100-배 농축 용액의 부가에 의해 배양을 개시하였다. 37° C에서 0 분 또는 30 분 배양 후 아세토니트릴/메탄올 1/1의 혼합물 의 2-배 부피의 부가에 의해 배양을 종결시켰다. 그 후, 마이크로솜 제제로부터의 단백질 및 다른 거대분자를 원심분리에 의해 제거하였다. 모든 배양을 이중으로 수행하였다.
- [0361] 평균 시험 화합물 농도를 HPLC-MS 장치를 사용하여 0 분 또는 30 분 배양 후 결정하였다. HPLC 시스템은 인라인 디게서, 온도 규제 오토-샘플러, 및 칼럼 오븐을 구비한 Waters 2795 분리 모듈 (Waters Corp., Milford, MA)으로 구성되었다. 분석 칼럼은 Waters ATLANTIS C18 3.5 μ m, 2.1 mm x 20 mm 칼럼이었다. 질량 분석기는 양성 이온화 모드로 작동하고 스테인레스 스틸 분무 모세관을 사용하는 전기분무 이온화 소스를 구비한 Waters ZQ, 단일 4극자 질량 분광계이었다.
- [0362] 각각의 배양 후 얻어진 상청액의 5 μ L 부피를 약 25° C의 온도에서 유지되고 용매 구배를 사용하여 용리된 상기-기술된 역-상 칼럼 내로 주입하였다 (용매 A는 0.1% 수성 포름산, 용매 B는 아세토니트릴). HPLC 용리 조건은 다음과 같았다: 5%의 용매 B (나머지는 용매 A); 이후 0.1 분 내 90%의 용매 B로 선형 구배; 이후 2.9 분 동안 90%의 용매 B; 이후 0.1 분 내 5%의 용매 B로 구배. 칼럼을 이후 다음 주사 이전에 1.5 분 동안 5%/95%의 용매 B/용매 A로 평형화시켰다. 흐름 속도를 0.4 mL/min에서 일정하게 유지시켰다. MS을 선택된 이온 기록 모드에서 작동시켰다. 모세관 에너지 및 원뿔 에너지는 각각 1.5-2.5 kV 및 20-40 V였다.
- [0363] 인간 간 마이크로솜 또는 래트 간 마이크로솜의 존재 하에서 30 분 배양 후 남은 시험 화합물의 퍼센트를 0 분 및 30 분 배양 후 평균 시험 화합물 농도의 결정으로부터 계산하였다.
- [0364] 아래 표 10는 화합물 (1F), 405K, 및 W-212393에 대한 대사적 안정성 결정의 결과를 요약한다.

표 10

[0365] 표 10: 대사적 안정성 결정의 결과

	화합물 (1F)	화합물 405K	화합물 W-212393
인간 대사적 안정성 (%)	98.7	95.1	27.3
래트 대사적 안정성 (%)	95.3	96.9	58.4

- [0366] 표 10에서의 결과로부터 주목될 수 있는 바와 같이, 간 마이크로솜 소스 중 하나에의 노출에 의한 화합물 W-212393의 대사적 안정성은 상당히 100% 아래였다 (즉, 비대사된 화합물에 대한 값). 예를 들어, 인간 간 마이크로솜에의 노출에 의한 화합물 W-212393의 대사적 안정성, 즉, 배양 0 분 후 존재하는 초기 양에 상대적인 배양 30 분 후 남아 있는 상기 화합물의 양 (초기 양의 퍼센트로서 표현)은 단지 27.3%였다. 반면, 인간 간 마이크로

좁은 노출에 의한 화합물 (1F)의 대사적 안정성은 훨씬 더 큰, 98.7%, 또는 약 3.6 배 더 컸다 (98.7%/27.3%). 또다른 예시에서, 래트 간 마이크로솜에의 노출에 의한 화합물 W-212393의 대사적 안정성은 단지 58.4%였다. 반면, 래트 간 마이크로솜에의 노출에 의한 화합물 (1F)의 대사적 안정성은 95.3%, 약 1.6 배 더 컸다 (95.3%/58.4%). 이들 시험관 내 결과에 기초하여, 화합물 (1F)는 생체 내 간에 의한 대사 저항에 효과적이고, 따라서, 더욱 이용가능하고, 화합물 W-212393보다 ORL-1 수용체 조절에서 더욱 효과적이라고 생각된다.

[0367] 6.9 실시예 9: 화합물 (1C)/(1E), 405K, 및 W-212393의 생물학적이용율의 생체 내 어세이

[0368] Charles River Laboratories Japan, Inc.로부터 얻은 수컷 Sprague-Dawley [Cr1:키티(SD)] 래트를 각각의 결정에서 사용하였다. 래트는 시험 화합물 투여 일에 8 주령이었다. 이소플루란 마취 하에서, 래트를 시험 화합물 투여 적어도 3일 이전 경정맥 내로 캐놀라 튜브를 삽입하는 수술을 시켰다. 래트를 혈액 샘플링 장치의 상태 및 수술 후 그의 신체 중량 변화에 기초하여 추가 연구에 대해 선택하였다.

[0369] 메틸셀룰로스 수성 용액 내 시험된 각각의 화합물을 2 래트에 경구로 1회 투여하였다. 모든 투여에 대해 사용된 메틸셀룰로스는 메틸셀룰로스 400 cP (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Japan)였다. 경구 투여용 각각 제제를 만들기 위해, 적절한 양의 시험 화합물을 마노 절구 내로 칭량하고 0.5 w/v% 메틸셀룰로스 수성 용액 비히클로 현탁하여 시험을 거치는 0.2 mg/mL 농도 상기 화합물의 현탁액을 제공하였다.

[0370] 래트를 비-절식 상태에서 비-마취 하에서 1 mg/kg에서 경구로 투여하였다. 혈액 (0.2 mL/샘플)을 투여 후 다양한 시점 (0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 및 24 시간)에서 항응고제 (0.89 M EDTA-2K 플러스 20% 헤파린)를 함유하는 1 mL 시린지를 사용하여 경정맥 캐놀라를 통해 수집하였다. 대체 유체 - 0.2 mL의 소금 용액 -을 경정맥 캐놀라를 통해 각각의 샘플링 후 투여하였다. 얻어진 혈액 샘플을 3,500 rpm에서 10 분 동안 약 4° C의 온도에서 원심분리하여 혈장을 얻었다. 그 후, 각각의 혈장 샘플을 튜브로 옮기고 이후의 워크업 및 분석을 위해 동결기 내에 저장하였다.

[0371] 혈장 샘플의 단백질을 침전 이후 얻어진 상청액을 탠덤 질량 분광계 검출을 갖는 액체 크로마토그래피 ("LC-MS-MS")에 의해 분석하여 각각의 시점에서의 시험 화합물 농도를 결정하였다. 따라서 분석된 샘플을 내부 표준 없이 제조하였다. 따라서, 이 분석 방법은 동일 조건 하에서 피분석물의 다양한 공지 양이 첨가된 블랭크 (즉, 비투여된) 혈장의 분석으로부터 작성된 검정 곡선을 사용하였다. 이 정보로부터, 약물동력학 파라미터, 특히 생물학적이용율을 비-콤팩트먼트 모델에 기초하여 WINNONLIN 소프트웨어 (Certara, L.P., Princeton, NJ)를 사용하여 계산하였다.

[0372] 화합물 (1)과 관련하여, 다중 결정을 이 실시예에서 수행하였다 - 일부는 자유 염기 화합물 (1C)로, 및 일부는 모노-하이드로클로라이드 염 화합물 (1E)로. 이를 나타내기 위해, 명명 화합물 (1C)/(1E)이 사용된다. 아래 표 11는 화합물 (1C)/(1E), 405K, 및 W-212393에 대한 생물학적이용율 결정의 결과를 요약한다. 다중 결정으로부터의 평균 생물학적이용율은 표 11에서 제공된다. 평균 이후 괄호 내 수는 평균이 얻어진 결정의 수를 나타낸다. 화합물 (1C)/(1E)에 대해, 평균이 얻어진 생물학적이용율 결정 결과는 저점 25.7% 내지 고점 58.5% 범위였다.

표 11

[0373] 표 11: 생물학적이용율 결정의 결과

	화합물 (1C)/(1E)	화합물 405K	화합물 W-212393
평균 생물학적이용율 (%)	41.4 (14)	63.7 (2)	2.1 (2)

[0374] 표 11에서의 결과로부터 주목될 수 있는 바와 같이, 평균 생물학적이용율은 화합물 (1C)/(1E)에 상대적으로 화합물 W-212393에 대해 명백히 더 낮았다. 특히, 화합물 (1C)/(1E)의 생물학적이용율은, 평균, 41.4%였다. 반면, 화합물 W-212393의 평균 생물학적이용율은 2.1% 였다. 따라서, 특히, 수용체 조절에 대해 생물학적이용가능한 화합물 (1C)/(1E)의 양은 적어도 약 20 배 더 컸다 ($41.4\%/2.1\% = 19.7$). 모든 14 실험으로부터 결정된 화합물 (1C)/(1E)에 대한 최저 생물학적이용율 값에 대해서조차도, 25.7%였고, 생물학적이용가능한 화합물 (1C)/(1E)의 양은 화합물 W-212393에 대해 여전히 적어도 약 12 배 더 컸다 ($25.7\%/2.1\% = 12.2$).

[0375] 6.10 실시예 10: 자유 비결합된 화합물 (1F) 및 W-212393의 시험관 내 어세이

[0376] 래트 혈청에 대한 화합물 (1F) 또는 W-212393의 시험관 내 결합의 정도를, 예를 들어, 여기에 참고로서 그 전체가 포함된 미국 특허 제 9,290,488 호의 실시예 15에서 개시된 절차에 따라서 수용체 활성을 조절하기 위한 자

유 비결합된 화합물의 이용가능성 평가로서 결정하였다. 투석 세포의 하나의 체임버 내에서 시험 화합물을 함유하는 래트로부터의 혈청을 다른 체임버 내 포스페이트 완충된 소금물 ("PBS")로 투석하고; 그 후, 각각 체임버로부터의 상청액을 존재하는 시험 화합물 농도에 대해 분석하였다.

[0377] 0.5 mg/kg 의 각각의 시험 화합물을 1/1 *N,N*-디메틸아세트아미드/1,2-프로판 디올 내에서 가용화시켰다. 대조 래트 혈청을 래트 (Cr1:키트 (SD), 수컷, 급식) 경정맥 내 캐놀라 삽입을 통해 취한 전체 혈액의 응고 및 원심 분리 (4° C에서 10 min. 동안 3000 rpm) 후 상청액 생성물로서 얻었다. 50 μ L의 각각의 시험 화합물 용액을 1.2 mL의 대조 래트 혈청에 부가하였다. 혈청 샘플 내 각각의 시험 화합물의 최종 농도를 적절한 부피의 PBS 부가에 의해 2 μ g/mL로 조정하였다. 평형 투석에 적절한 세포를 결정에 사용하였다. SPECTRA/POR 투석 막 (12,000-14,000 Da의 분자량 한계, Spectrum Laboratories, Inc., Rancho Dominguez, CA)는 투석 세포를 두 개의 체임버 내로 분리하였다. 시험 화합물을 함유하는 500 μ L 분취량의 혈청 샘플을 투석 세포의 하나의 체임버 (혈청 체임버)에 적용하였다. 500 μ L 분취량 PBS를 투석 세포의 다른 체임버 (PBS 체임버)에 적용하였다. 투석 연구를 각각의 시험 화합물에 대해 이중으로 수행하였다.

[0378] 37° C에서 24 시간 평형 투석 후, 투석 세포의 혈청 체임버로부터 30 μ L의 액체를 수집하고 여기에 270 μ L의 신선한 PBS (이 조합을 샘플 "A"로 명명)을 부가하였다. 이후, 투석 세포의 PBS 체임버로부터 270 μ L의 액체를 수집하고 여기에 30 μ L의 대조 래트 혈청 (즉, 시험 화합물에 노출된 적 없는 래트 혈청, 이 조합을 샘플 "B"로 명명)을 부가하였다. 5-10 배 부피의 메탄올을 샘플 A 및 B의 각각에 부가하였다. 그 후, 각각을 메탄올과 강하게 혼합하고 이후 원심분리하였다 (4° C에서 10 min. 동안 3000 rpm). 각각 상청액을 LC-MS-MS에 의해 분석하였다.

[0379] 각각의 시험 화합물에 대해, 샘플 A 및 B의 각각 내에 존재하는 시험 화합물의 평균 양을 LC-MS-MS 분석에 의해 얻어진 피크 면적으로부터 결정하였다. 그 후, 자유 비결합된 시험 화합물의 퍼센트를 샘플 B로부터 결정된 시험 화합물 양의 비를 샘플 A 및 샘플 B로부터 결정된 시험 화합물 양의 합계로 나누어 계산하였다.

[0380] 아래 표 12는 화합물 (1F) 및 W-212393에 대해 결정된 자유 비결합된 화합물 분획의 결과를 요약하고 여기서 "비결합된 분획 (%)"은 혈장 단백질에 결합되지 않은 자유 화합물의 퍼센트이다. 다중 결정으로부터의 결과가 화합물 (1F)에 대해 제공된다.

표 12

[0381] 표 12: 자유 비결합된 화합물 분획 결정의 결과

	화합물 (1F)	화합물 W-212393
비결합된 분획 (%)	65-70	< 0.1

[0382] 표 12에서 결과로부터 주목될 수 있는 바와 같이, 자유 비결합된 화합물 분획은 화합물 (1F)에 상대적으로 화합물 W-212393에 대해 명백히 더 낮았다. 특히, 화합물 (1F)의 자유 비결합된 화합물 분획은, 평균, 67.5%였다. 반면, 화합물 W-212393의 자유 비결합된 화합물 분획은 0.1% 미만이었다. 따라서, 특히, 수용체 조절에 대해 이용가능한 화합물 (1F)의 양은, 화합물 W-212393에 대해 평균 적어도 약 675 배 초과였다 (67.5%/0.1%).

[0383] 6.11 실시예 11: 화합물 (1C), 405K, 및 W-212393의 뇌 투과의 생체 내 어세이

[0384] 래트 뇌 균질물 및 래트 혈장 사이의 화합물 (1C), 405K, 또는 W-212393의 생체 내 분포를 결정하였다. 이 방법에서, 혈장 및 뇌 균질물의 혼합물은 매트릭스를 포함하였고, 이를 LC-MS-MS에 의해 분석하였다.

[0385] 0.5 mg/kg의 각각의 시험 화합물을 1/1 *N,N*-디메틸아세트아미드/1,2-프로판 디올 내에 가용화시켜 블렌드를 제공하였다. 블렌드를 마취된 래트 (Cr1, 키트(SD), 수컷, 급식)에 정맥내 한번 투여하였다. 투여 후 30 분에서, 전체 혈액을 각각 마취된 래트의 복부대동맥으로부터 취하고 뇌를 신속히 제거하였다.

[0386] 물 부가 (중량 기준 3-배) 후, 뇌를 POLYTRON 균질화기 (Kinematica, Inc., Bohemia, NY)를 사용하여 25% (w/w) 균질물로서 제조하였다. 측정에 대한 매트릭스의 효과를 최소화하기 위해, 뇌 균질물 샘플에 아래 원심분리 조건을 사용하여 얻어진 동등 부피의 대조 (즉, 비투여된) 래트 혈장을 이후 부가하였다.

[0387] 투여된-래트 혈장 샘플을 전체 혈액의 원심분리 (10 min. 동안 4° C에서 3,500 rpm)에 의해 수집하였다. 다시 측정에 대한 매트릭스의 효과를 최소화하기 위해, 혈장 샘플에, 원래대로의 대조 (즉, 비투여된) 래트로부터의 뇌 추출물로 상기 기술된 바와 같이 제조된, 동등 부피의 대조 뇌 균질물을 부가하였다.

[0388] 5-10 배 부피의 메탄올을 뇌 균질물 샘플 및 상기 제조된 혈장 샘플에 추가하였다. 강한 혼합 후 원심분리에 의해 각각으로부터 얻은 상청액을 LC-MS-MS에 의해 분석하였다. 각각 뇌 균질물 샘플 및 혈장 샘플 내 시험 화합물의 피크 면적을 측정하였다. 각각의 화합물 시험에 대해, 뇌 균질물 샘플 및 혈장 샘플의 각각 내에 존재하는 화합물의 평균 양을 LC-MS-MS 분석에 의해 얻어진 피크 면적으로부터 결정하였다. 그 후, K_p 값을 다음과 같이 뇌 균질물 샘플의 평균 피크 면적 ($MPA_{\text{뇌}}$) 및 혈장 샘플의 평균 피크 면적 ($MPA_{\text{혈장}}$)으로부터 계산하였다:

$$K_p = \frac{4 \times MPA_{\text{뇌}}}{MPA_{\text{혈장}}} \quad (\text{Eq. 2})$$

[0389]

[0390] 아래 표 13은 화합물 (1C), 405K, 및 W-212393에 대한 뇌 투과 결정의 결과를 요약한다. 결정의 두 개의 별도의 그룹으로부터의 결과가 화합물 (1C)에 대해 제공된다.

표 13

[0391] 표 13: 뇌 투과 결정의 결과

	화합물 (1C)	화합물 405K	화합물 W-212393
$K_p \pm$	0.025, 0.040	0.00	0.5

[0392] 표 13에서의 결과로부터 주목될 수 있는 바와 같이, 화합물 W-212393의 뇌 투과는 화합물 (1C)에 상대적으로 명백히 더 높았다. 특히, 화합물 W-212393의 뇌 투과는 0.5이었다. 반면, 화합물 (1C)의 뇌 투과는, 평균, 0.033이었다. 따라서, 화합물 W-212393의 뇌 투과의 양은 화합물 (1C) 뇌 투과보다 적어도 약 15 배 더 컸다 ($0.5/0.033 = 15.2$). 심지어 화합물 (1C)에 대해 결정된 최대 뇌 투과 값, 0.040에서도, 화합물 W-212393의 뇌 투과의 양은 화합물 (1C)의 뇌 투과보다 적어도 약 13 배 더 컸다 ($0.5/0.040 = 12.5$).

[0393] 6.12 실시예 12: 화합물 (1F), 405K, 및 W-212393의 단백질 결합의 시험관 내 어세이

[0394] 래트 혈장에 대한 화합물 (1F), 405K, 또는 W-212393의 시험관 내 결합 정도를 각각의 화합물, 즉, 수용체 활성 조절에 대해 비이용가능한 화합물의 단백질 결합의 평가로서 결정하였다. 투석 세포의 하나의 체임버 내 시험 화합물을 함유하는 래트로부터의 혈장을 다른 체임버 내 PBS로 투석하고; 그 후, 각각 체임버로부터의 상청액을, 존재하는 시험 화합물 농도에 대해 분석하였다.

[0395] 평형 투석에 적절한 세포를 결정에서 사용하였다. 실시예 10에서 기술된 투석 막 (12,000-14,000 Da 분자량 한계)은 두 개의 체임버 내로 투석 세포를 분리하였다. 이 막을 투석 세포 내 배치 이전 정제수 및 PBS에 담갔다.

[0396] 각각의 시험 화합물의 4 μL 의 iv 제제를 실시예 10에서 기술된 절차에 의해 헤파린 및 EDTA를 함유하는 시린지를 사용하여 얻어진 996 μL 의 래트 혈장에 추가하여, 2 $\mu\text{g/mL}$ 의 시험 화합물 농도를 갖는 혈장 샘플을 제공하였다. 450 μL 의 혈장 샘플을 투석 세포의 하나의 체임버 (혈장 체임버)에 적용하였다. 450 μL 분취량의 PBS를 투석 세포의 다른 체임버 (PBS 체임버)에 적용하였다. 각각의 시험 화합물에 대해 이중으로 투석 연구를 수행하였다.

[0397] $\ddot{U}$ 37° C에서 24 시간 평형 투석 후, 투석 세포의 혈장 체임버로부터의 30 μL 의 액체를 수집하고 여기에 270 μL 의 신선한 PBS (이 조합을 샘플 "1"로 명명)을 추가하였다. 이후, 투석 세포의 PBS 체임버로부터의 270 μL 의 액체를 수집하고 여기에 30 μL 의 대조 래트 혈장 (즉, 시험 화합물에 노출된 적 없는 래트 혈장, 이 조합을 샘플 "2"로 명명)을 추가하였다. 그 후, 각각의 샘플을 잘 혼합하고 다음 분석 단계까지 동결기 내에 저장하였다.

[0398] 동결기 내에서 단백질 침전 후, 따라서 얻어진 각각의 상청액을 비결합된 시험 화합물에 대해 LC-MS-MS에 의해 분석하였다. 각각의 시험 화합물에 대해, 샘플 1 및 2의 각각 내에 존재하는 시험 화합물의 평균 양을 LC-MS-MS 분석에 의해 얻어진 피크 면적으로부터 결정하였다. 그 후, 래트 단백질-결합 ("RPB") 시험 화합물의 퍼센트를 다음과 같이 계산하였다:

$$RPB = \left[1 - \frac{(10/9) \times \frac{\text{면적}_{\text{샘플 2}}}{10 \times \text{면적}_{\text{샘플 1}}}}{1} \right] \times 100 \quad (\text{Eq. 3})$$

아래 표 14는 화합물 (1F), 405K, 및 W-212393에 대한 래트 단백질 결합 결정의 결과를 요약한다. 다중 결정으로부터의 결과가 화합물 (1F)에 대해 제공된다.

표 14

표 14: 단백질 결합 결정의 결과

	화합물 (1F)	화합물 405K	화합물 W-212393
래트 단백질 결합 (%)	50.9, 53.0	85.7	N/A

표 14에서의 결과로부터 주목될 수 있는 바와 같이, 래트 단백질 결합 화합물의 양은 화합물 405 K에 상대적으로 화합물 (1F)에 대해 더 낮았다. 특히, 화합물 (1F)의 결합 화합물 분획은 평균, 52%였다. 반면, 화합물 405K의 결합 화합물 분획은 약 86% 였다. 화합물 W-212393은 혈장 내 부적합하다고 입증되었다; 결정 과정 동안 분해되기 때문에, 출발 분자 구조의 존재는 상청액 내에서 결정될 수 없었다.

6.13 실시예 13: 화합물 (1D), 405, 및 W-212393의 생체 내 기능적 관찰 배터리

0.5 w/v% 메틸셀룰로스 수성 용액 내 화합물 (1D)을 기능적 관찰 배터리 ("FOB")를 사용함에 의해 CNS에 대한 효과를 평가하기 위해 0 (비히클 대조), 60, 300, 및 600 mg/kg의 투여량 수준에서6 래트/그룹에 경구로 한번 투여하였다. FOB을 투여 전 및 투여 후24 시간까지 수행하였다. 대조 동물 (6 래트)은 0.5 w/v% 메틸셀룰로스 수성 용액 비히클 (이하 "0.5% MC")을 유사한 방법으로 투여받았다. 사용된 모든 투여에 대해 메틸셀룰로스는 메틸셀룰로스 400 cP (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Japan) 였다. 비히클 내 시험 물질의 농도 및 균질성의 분석 및 평가를 본업계에서 종사자에게 공지된 방법에 의해 수행하였다. 측정된 시험 물질 농도는 1.0% 또는 2.0%의 상대 표준 편차로 명목 농도의 100.7-102.0%였다.

수령 후 4 주령 수컷 Cr1:키프(SD) 래트를 Charles River Laboratories Japan, Inc로부터 얻었다. 래트를 2 주 기간 - 수령시부터 투여1 일 이전까지, 동안 22.1-23.6° C의 온도에서 12-시간 명-암 주기에 순응시켰다. 래트를 가두면서 식수를 자유롭게 제공하였다. 동물을 투여 이전을 제외하고 음식 자유 접근을 허락하고, 투여시 이전 저녁으로부터 적어도 16 시간 동안 절식시켰다. 투여 일에, 음식을 투여8 시간 후 제공하였다.

순응 기간 동안 물리적 상태 또는 신체 중량에서 비정상상을 나타내지 않은 래트의 신체 온도를 30-60 분 간격에서 두 번 측정하였다. 178-220 g 중량이고 37° C 및 39° C 사이의 개별 평균 신체 온도 범위를 가지고 두 개의 값 사이에 더 적은 편차를 갖는 6주령 래트를 연구에 대해 우선적으로 선택하였다. 선택된 래트를 신체 온도에 기초하여 계층화 무작위화 절차를 사용하여6 그룹으로 무작위로 배분하였다.

투여 일 (투여 이전에) 그의 신체 중량에 기초하여 계산된 각각의 래트에 대한 투여 부피로 단일 투여를 행하였다. 투여 제제를 교반기로 철저히 교반하면서 적절한 크기의 살균, 일회용 폴리프로필렌 시린지 내로 넣고 이후 위장 삽관 튜브를 사용하여 경구 위관 영양법을 통해 래트에게 투여하였다. 래트 관찰을 복수의 다음 시점에서 3 관찰자에 의해 수행하고, 이들은 모두 투여 동안 동물 방의 외부에 있었다: 투여 전 및 투여 후 0.5 (임의로), 1, 2, 4, 6 (임의로), 8 (임의로), 및 24 (임의로) 시간에서. 관찰자 1은 호흡 케이지 및 휴대용 관찰 및 신체 온도 측정을 기록하였다. 관찰자 2는 오픈-필드 관찰을 기록하였다. 관찰자 3은 감각 운동적 반사신경에 대한 관찰을 기록하였다. 표 15은 관찰자가 주목한 특정 관찰 파라미터를 제공한다.

표 15

표 15: 특정 관찰 파라미터

호흡 케이지 관찰	자세/위치, 발성, 털세움, 떨림, 경련, 호흡, 대변 및 소변
휴대용 관찰	케이지로부터의 취급 및 제거 용이성, 신체 온도 (직장), 근육 연축, 근육 톤, 피부, 동공 크기, 눈물, 안구돌출 및 침흘림
오픈 필드 관찰	상동운동, 비정상 행동, 이행 활성화, 눈꺼풀 감기 및 키트

감각 운동적 반사신경 관찰	강경증, 주먹결절형성, 동공 반사신경, 눈꺼풀 반사신경, 콧바퀴 반사신경, 시각 배치 반응, 청각 반응, 통증 반응, 외바퀴 손수레, 땀띠기, 공중 복원 반사신경, 뒷다리 착지 발-벌리기 및 앞다리 악력
----------------	---

[0409] 평균 그룹 값 및 SD를 수치 데이터 (신체 온도, 동공 크기, 뒷다리 착지 발-벌리기)에 대해 계산하고 데이터를 Bartlett의 시험 (5% 수준의 유의성)를 사용하여 분산의 동질성에 대해 분석하였다. 그룹 사이에서 분산이 동질할 때, 대조 및 시험 물질 그룹 사이에서 Dunnett의 시험을 수행하였다. Bartlett의 시험에 기초하여 분산이 이질적일 때, Dunnett 타입의 평균 순위 시험을 수행하였다. 대조 그룹으로부터의 차이는 양측 5% 수준의 유의성에서 평가하고 $p < 0.05$ 또는 $p < 0.01$ 로서 제시되었다. 투여 전 값으로부터의 차이는 스케줄된 시점에서 신체 온도 및 동공 크기에 대해 계산하고 평균 값 및 SD로서 제시되었다. 이들 값에 대해 통계적 분석은 수행되지 않았다.

[0410] 대조 및 화합물 (1D) 치료 그룹 사이에서 신체 온도, 동공 크기, 뒷다리 착지 발-벌리기, 또는 앞다리 악력에서 통계적으로 상당한 차이가 없었다. 투여 후 4 또는 8 시간에서 300 및 600 mg/kg 그룹 각각에서 1 래트에서 감소된 이행 활성이 관찰되었다; 그러나, 이들 시점에서의 이 발견은 치료-관련되지 않는다고 고려되었는데 투여 후 4 및 8 시간 사이의 1 또는 2 대조 래트에서도 이것이 또한 관찰되었기 때문이다. 요약하면, 화합물 (1D)로 600 mg/kg까지의 경구 투여 후 어느 시점에서도 흠 케이지, 휴대용, 오픈 필드, 또는 감각 운동적 반사신경 관찰 항목에서 화합물 (1D) 치료-관련 변화가 없었다.

[0411] 결론적으로, 화합물 (1D)은 600 mg/kg까지에서 래트의 일반적 물리적 상태 또는 행동에 효과가 없었기 때문에, 이 연구에서 그의 무-관찰된-부작용-수준 ("NOAEL")은 600 mg/kg였다.

[0412] 관찰자는 상기 기술된 절차에 따라서 화합물 405의 투여에 의해 아래 표 16에서 부작용을 기록하였다.

표 16

[0413] 표 16: 화합물 405의 투여에 의해 관찰된 부작용

시험 물질	투여량 (mg/kg)	파라미터 관찰	투여 후 시간 (시간)					
			1	2	4	6	8	24
비히클	0	행동	N	N	N	N	N	N
화합물 405	10	증가된 터치 반응	6 중 1	N	N	N	N	N
	30	점핑	N	N	N	6 중 1	N	N
		물기 행동	N	N	N	6 중 3	N	N
	100	물기 행동	N	N	N	6 중 1	6 중 1	N
	300	점핑	N	N	N	6 중 1	6 중 2	N
		물기 행동	N	N	N	6 중 2	6 중 1	N

[0414] N = 정상 또는 비정상 없음이 관찰됨

[0415] 수치 값 = 관찰된 래트 총 수 당 각각의 파라미터를 갖는 래트의 수

[0416] 10 mg/kg에서, 투여된 6 래트 중 단지 1에서 증가된 터치 반응이 관찰되었다. 또한, 이는 약하고 일시적 효과였기 때문에 이는 아마도 단지 부수적 생리학적 유의성의 것이었다. 그러나, 더 높은 투여량에서 더욱 심한 FOB 파라미터 비정상성이 명백했다: 30, 100, 및 300 mg/kg에서 물기 행동 및 30 및 300 mg/kg에서 점핑. 이들 관찰된 FOB 비정상성의 면에서, 화합물 405에 대한 NOAEL은 이 연구에서 10 mg/kg이었다고 결론을 내린다.

[0417] 관찰자는 또한 상기 기술된 절차에 따라서 화합물 W-212393의 투여에 의해 아래 표 17에서 부작용을 기록하였다.

표 17

[0418] 표 17: 화합물 W-212393의 투여에 의해 관찰된 부작용

시험 물질	투여량 (mg/kg)	파라미터 관찰	투여 후 시간 (시간)				
			0.5	1	2	4	6
비히클	0	행동	N	N	N	N	N
화합물 W-212393	1	행동	N	N	N	N	N

3	활동저하	N	6 중 6	N	N	N
	접평	N	6 중 3	6 중 2	N	N
	물기 행동	N	6 중 1	N	N	N
300	접평	6 중 2	N	N	N	N
	물기 행동	6 중 3	N	N	N	N
	복부 위치 / 측와 위치	6 중 6	6 중 6	6 중 6	6 중 6	6 중 6
	호흡 불규칙성	6 중 6	6 중 6	6 중 6	6 중 6	6 중 6
	감소된 근육 톤	6 중 6	6 중 6	6 중 6	6 중 6	6 중 6
	청각 반사신경 / 복원 반사신경의 소실	6 중 6	6 중 6	6 중 6	6 중 6	6 중 6
	폴린 또는 연장 반사신경의 소실	6 중 6	6 중 6	6 중 6	6 중 6	6 중 6
	통증 반응의 소실	6 중 6	6 중 6	6 중 6	6 중 6	6 중 6

[0419] N = 정상 또는 비정상 없음이 관찰됨

[0420] 수치 값 = 관찰된 래트 총 수 당 각각의 파라미터를 갖는 래트의 수

[0421] 화합물 W-212393의 300 mg/kg의 투여량에서, 심한 FOB 파라미터 비정상성이 모든 래트에 대해 관찰되었다. 따라서, 상당히 더 낮은 투여량 (1 및 3 mg/kg)에서 부가적 평가가 수행되었다. 3 mg/kg 투여량에서 관찰된 FOB 비정상와 달리, 화합물 W-212393의 1 mg/kg의 투여량은 일반적 행동 또는 뇌행동 기능에 효과가 없었다. 화합물 W-212393에 대한 NOAEL은 이 연구에서 1 mg/kg였다고 결론을 내린다.

[0422] 6.14 실시예 14: 화합물 (1D)의 생체 내 반복 투여

[0423] 각성감소, NREM 수면증가

[0424] 0.5 w/v% 메틸셀룰로스 수성 용액 내 화합물 (1D)을 7 일 동안 30 mg/kg의 투여량 수준에서 래트에게 경구로 일일 한번 투여하고 이후 8일째에 투여를 중단하고 뇌 파 (EEG를 통해) 및 사지 운동 (EMG를 통해)에 대한 그의 효과를 평가하였다. 대조 동물은 유사한 방법으로 0.5% MC를 투여받았다. 사용된 메틸셀룰로스 및 투여된 상기 화합물의 (1D) 용액의 농도 및 균질성의 분석 및 평가는 실시예 13에서 기술된 바와 같았다.

[0425] 수령 후 6 주령 수컷 Cr1:키프(SD) 래트를, Charles River Laboratories Japan, Inc로부터 얻었다. 22-24° C의 온도에서, 래트를 적어도 5 일 동안 6 AM 내지 6 PM에 광을 주면서 12-시간 명-암 주기에 순응시켰다. 식수 및 음식을 자유롭게 제공하였다. 의식있는, 자유롭게 움직이는 설치류로부터의 EEG 및 EMG 데이터를 기록하기 위해 설계된 원격측정 발진기 (TL10M3-F50-EEE, Data Sciences International, Inc., Shanghai)를 사용하였다. 이소플루란 마취된 래트에서, 원격측정 발진기를 복강 내로 이식하고 리드선을 피하 터널을 통해 뒷목을 통해 외부 화시켰다. 래트를 입체정위 프레임 상에 배치하고 뇌 환추를 따라서 EEG 전극을 이식시켰다. EEG 전극을 두정엽 경막 (후방: 1.8 mm, 측방: ±3.5 mm, 정수리점 [정수리 및 전두엽 뼈를 연결하는 시상 및 관상 봉합이 함께 있는 두개골의 점 또는 영역]으로부터) 및 후두 피질 (후방: 5.2 mm, 측방: ±2.0 mm, 정수리점으로부터) 상에 배치하였다. EMG 기록용 두 개의 스테인레스 스틸 와이어를 래트의 뒷목 근육 내로 이식하였다. 각각의 EEG 전극 및 스테인레스 스틸 와이어를 원격측정 발진기의 리드선에 땀납하고, 원격측정 발진기는 신속 자가-경화 아크릴 산 수지 (ADFA, Shofu, Inc., Kyoto, Japan)로 두개골에 고정되었다. 수술 후, 각각의 래트는 그의 꼬리 상에 표시된 일련 번호에 의해 고유하게 식별되었다. 각각의 감염을 예방하고 통증을 완화시키기 위해 항생제 (0.1 mL 마이실린 줄/래트 [Meiji Seika Pharma Co., Ltd., Tokyo]) 및 진통제 (0.05 mL 부프레노르핀 하이드로클로라이드/kg [0.2 mg lepetan/mL, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Rockville, MD])을 수술 일부터 시작하여 4 일 동안 래트 근육내로 투여하였다. 회복 기간 (수술 후 적어도 5 일) 동안, 래트를 제 1 투여 일까지 그의 기록 케이지 내에서 상기 기술된 바와 같이 다시 순응시켰다.

[0426] 투여 기간의 제 1 일을 데이 1로 명명하고 투여는 매일 데이 2-7에 계속되었다. 래트는 데이 1에 8-10 주령이었다. 연속적 EEG 및 EMG 기록 (DATAQUEST A.R.T. 기록 소프트웨어 [Data Sciences International Inc., Tokyo]를 사용하여)을 기간의 데이 1, 4, 및 7에 투여 1 시간 이전에 시작하고 데이 1 및 4에 투여 후 적어도 24 시간 동안 및 데이 7에 투여 후 적어도 48 시간 동안 계속하였다. EEG/EMG 기록에 대한 샘플링 주파수는 500 Hz이었다. 비허를 치료된 래트와 비교하여 EEG/EMG 분석에 의해 수면-각성 주기에 대한 화합물 (1D)의 효과를 평가하기 위해 표 18에서 나타난 교차 실험 투여 디자인을 사용하였다.

표 18

표 18: 교차 실험 투여 디자인

기간	시험 물질	투여량 (mg/kg/일)	그룹 명명 / 래트 수
14.1	비히클	0	그룹 A / 4
	화합물 (1D)	30	그룹 B / 3
14.2	화합물 (1D)	30	그룹 A / 4
	비히클	0	그룹 B / 3

[0428] 실시예 13에서 기술된 바와 같이, 시험 물질 투여는 투여 일에 그의 정확한 체중에 기초하여 투여 이전에 계산된 각각의 명목 200 g 래트에 대한 투여 부피로 경구 위관 영양법을 통하였다. 투여는 5:30 PM 및 5:50 PM 사이에 발생했다. 투여가 사용되지 않은 7 일 세척 기간이 14.1 및 14.2 사이의 기간에 사용되었다.

[0429] 이 연구의 목적을 위해, 수집된 EEG/EMG 데이터는 20 초 길이 기간으로 구조화되었다. 각각의 기간을 분석 소프트웨어 (수면SIGN, Kissei Comtec Co., Ltd., Nagano, Japan)에서 각성, REM 수면, 또는 NREM 수면으로서 스코어링하였다. 모든 기간에 대한 데이터를 자동화된 스코어링이 올바른지의 확인으로서 수동으로 검사하였다. 각각의 수면 단계에서 소비된 시간의 퍼센트를 분석 소프트웨어에 의해 매 1 시간 및 매 3 시간 "시간 블록"에 대해 계산하였다. 이 연구의 목적을 위해, 어느 시간 블록에 대해 NREM 수면에서 소비된 시간의 퍼센트 및 REM 수면에서 소비된 시간의 퍼센트의 합계는 수면에 소비된 시간의 퍼센트, 즉, 수면-각성 주기의 수면 부분으로 인한 것이고, 각성에서 소비된 시간의 퍼센트는 수면에 소비되지 않은 시간의 퍼센트, 즉, 수면-각성 주기의 각성 부분으로 인한 것이고, 및 NREM 수면, REM 수면, 및 각성에서 소비된 시간의 퍼센트의 합계는 100%와 같았다. 기간 분석에 영향을 미칠 수 있는 연구 동안의 사망 또는 소음에 노출된 래트로부터의 결과는 제외하였다. 얻어진 결과는 평균 값 $\pm$ STDE로서 표현되었다. 통계적 분석은 이표본 학생의 t-시험을 사용하여 SAS 분석 소프트웨어 (Release 9.4, SAS Institute Japan, Ltd., Tokyo)에 의해 수행되었다. 시험으로부터 얻은 결과는 도 5-12에 나타낸다. 도 5-12에서, 특정의 데이터 포인트 또는 막대에 인접한 기호 +는를 나타낸다, 그 데이터 포인트 또는 막대에 대해, $p < 0.05$ 으로 이표본 학생 t-시험에 의해 비히클과는 상당한 차이가 있다. 또한 이들 도면에서, 특정의 데이터 포인트 또는 막대에 인접한 기호 *는, 그 데이터 포인트 또는 막대에 대해, $p < 0.01$ 으로 이표본 학생 t-시험에 의해 비히클과는 상당한 차이가 있음을 나타낸다.

[0430] 데이 1 에, 도 5A는, 1 시간 "시간 블록" 내로 수집된 각성에서 소비된 시간의 퍼센트를 나타내고, 비히클 그룹과 비교하여 투여 후 약 13 시간 ("소등 기간", 즉, 화합물 (1D)의 투여 후 약 0.5 시간 내지 약 13 시간) 동안 많은 시점에서 감소 경향을 나타냈고 투여 후 4 시간에서 상당히 감소되었다. 특히, 4 시간에서 각성의 양 - 약 52% -는 비히클 그룹에 대한 약 81% 과 비교할 때 상당히 감소되었다. 동시에, 도 5C은 바람직한 NREM 수면에서 소비된 시간의 퍼센트는 비히클 그룹과 비교하여 소등 기간 동안 많은 시점에서 증가된 경향을 나타내고 투여 후 4 및 5 시간에서 상당히 증가되었음을 나타낸다. 특히, 4 및 5 시간에서 NREM 수면의 양 - 약 41% 및 54%, 각각 -은 각각의 비히클 그룹과 비교하여 (약 17% 및 31%, 각각) 상당히 증가되었다. 도 5B는 덜 바람직한 REM 수면에서 소비된 시간의 퍼센트가 종종 감소되었고 투여 후 7 시간에서, 즉, 비히클에 대해 약 7.3%와 비교하여 화합물 (1D)의 30 mg/kg에 대해 약 2.5%로 상당히 감소되었음을 나타낸다. 이들 데이터는 데이 1에 화합물 (1D)의 단일 30 mg/kg 투여량은 특히, 소등 기간 동안 수면-향상 효과 및 유도성 수면을 가졌다는 증거를 제공한다.

[0431] 3 시간 "시간 블록" 내로 수집된 데이 1 각성, REM 수면, 및 NREM 수면의 퍼센트 양은 도 6에 나타낸다. 도 6A에 따라서, 투여 후 3 내지 6 시간에서 각성의 총 양 - 약 47% -는 비히클 그룹에 대한 약 65%와 비교할 때 화합물 (1D) 투여에 대해 상당히 감소되었다. 도 6C에 따라서, NREM 수면의 총 양 - 약 46% -은 비히클 그룹에 대한 약 30%와 비교할 때 상당히 증가되었다. 도 6B는 REM 수면에서 소비된 시간의 퍼센트에 대해 상대적으로 부수적 효과가 있지만 상당한 효과가 없음을 나타낸다. 이들 데이터는 다시 데이 1에 화합물 (1D)의 단일 30 mg/kg 투여량이 특히, 소등 기간 동안 수면-향상 효과 및 유도성 수면을 가졌다는 증거를 제공한다.

[0432] 데이 4 에, 도 7A는 각성에서 소비된 시간의 퍼센트가, 도 5A에서와 같이, 다시 소등 기간 동안 많은 시점에서 감소 경향을 나타냈음을 나타낸다. 동시에, 도 7C은 NREM 수면에서 소비된 시간의 퍼센트는 비히클 그룹과 비교하여 데이 4 소등 기간 동안 많은 시점에서 증가된 경향을 나타냈고 투여 후 4 시간에서 상당히 증가되었다, 즉, 비히클에 대한 약 20%와 비교하여 화합물 (1D)의 30 mg/kg/일에 대해 약 42%임을 나타낸다. 도 7B는 REM 수면에서 소비된 시간의 퍼센트에 대해 상대적으로 부수적 효과가 있지만 상당한 효과가 없음을 나타낸다. 도 8A로부

터, 투여 후 3 내지 6 시간에서 각각을 비히클 그룹과 비교하여 (약 78% 및 19%, 각각) 각성의 총 양 - 약 55% -은 다시 상당히 감소되었음에 주목될 수 있고, 반면 도 8C에 따라서, NREM 수면의 총 양은 다시 상당히 증가되었다 - 약 41% -. 도 8B는 REM 수면에서 소비된 시간의 퍼센트에 대해 상대적으로 부수적 효과가 있지만 상당한 효과가 없음을 나타낸다.

[0433] 데이 7 에, 도 9A는 각성에서 소비된 시간의 퍼센트는 소등 기간 동안 몇몇 시점에서 감소 경향을 나타냈음을 나타낸다. 동시에, 도 9C는 바람직한 NREM 수면에서 소비된 시간의 퍼센트는 또한 비히클 그룹과 비교하여 데이 7 소등 기간 동안 몇몇 시점에서 증가된 경향을 나타냈음을 나타낸다. 도 9B는 REM 수면에서 소비된 시간의 퍼센트에 대해 상대적으로 부수적 효과가 있지만 상당한 효과가 없음을 나타낸다. 도 10A로부터, 투여 후 3 내지 6 시간에서 각성의 총 양은 다시 감소되는 경향을 나타냈음이 주목될 수 있고 반면, 도 10C에 따라서, NREM 수면의 총 양은 다시 비히클 그룹과 비교할 때 증가된 경향을 나타냈다. 도 10B는 REM 수면에서 소비된 시간의 퍼센트에 대해 상대적으로 부수적 효과가 있지만 상당한 효과가 없음을 나타낸다.

[0434] 7 일 기간에 걸친 화합물 (1D) 투여의 결과는 최소 속성 내성, 즉, 연속적 약물 투여량에 대한 체감 반응에 따라서 시간 경과시 덜 효과적으로 만드는 것을 나타낸다. 도 5-10으로부터, 바람직하게는, 화합물 (1D)의 30 mg/kg/일의 투여 또는 반복 투여는 소등 기간 이후 시간 동안 ("불켜기 기간", 즉, 투여 후 약 13 시간 내지 약 24 시간) 각성에서 소비된 시간의 퍼센트 또는 NREM 수면에서 소비된 시간의 퍼센트에 대한 상당한 유해 효과가 없음이 또한 주목될 수 있다. 따라서, 7 일 동안의 반복 투여는 30 mg/kg/일의 화합물 (1D) 투여량에서 래트에서 내약성 또는 잔류 효과를 유도하지 않았다.

[0435] 종합적으로, 이들 데이터는 화합물 (1D)의 30 mg/kg/일 투여량의 투여는 래트에서 상당한 수면-향상 효과를 유발함을 나타냈다.

[0436] 화합물 (1D)의 데이 7 최종 투여 후 약 25 시간에 시작하는 데이 8에 대한 도 11A에 나타난 데이터는 각성에서 소비된 시간의 퍼센트가 몇몇 시점, 예를 들어, 27, 35, 및 46 시간에서 상당히 증가되었음을 나타내고, 반면, 도 11C에 따라서, NREM 수면에서 소비된 시간의 퍼센트는 비히클 그룹과 비교할 때 소등 및 불켜기 기간 동안 동일 시점에서 상당히 감소되었다. 이들 데이터는 7 일 동안 화합물 (1D)의 30 mg/kg/일의 반복 투여, 이후 1 일 투여 중단은 래트에서 데이 8 재발된 불면증을 유도함을 암시한다고 해석이 가능할 수 있다. 그러나, 그러한 해석은 다른 발견과는 모순이다. 예를 들어, 도 11B는 화합물 (1D)의 이전 투여가 REM 수면에서 소비된 시간에서 데이 8에 효과가 없었음을 나타낸다. 또한, 도 12A-12C로부터, 화합물 (1D)의 이전 투여는 대부분의 소등 기간 동안 상당한 효과가 없었고, 각성 및 NREM 수면의 퍼센트 양에 대해 데이 8에 단지 초기 소등 기간 (24-27 시간) 동안 상당한 효과를 가지고, 각각의 전자를 증가시키면서 후자를 감소시킨다는 것이 주목될 수 있다.

[0437] 6.15 실시예 15: 졸피렘과 비교하여 화합물 (1D)의 생체 내 투여

[0438] 0.5 w/v% 메틸셀룰로스 수성 용액 내 화합물 (1D)을 10 mg/kg 또는 100 mg/kg의 투여량 수준에서 실시예 14에서 기술된 바와 같이 래트 집단에게 한번 경구로 투여하고 뇌 파 (EEG를 통해) 및 사지 운동 (EMG를 통해)에 대한 그의 효과를 평가하였다. 대조 래트는 0.5% MC 비히클 또는 0.5% MC 내 10 mg/kg의 수면 조절 약물 졸피렘 (Sigma-Aldrich Japan K.K., Tokyo)의 양성 대조구를 경구로 한번 유사한 방법으로 투여받았다. 졸피렘 타르트레이트에 대한 정보를 규정한 March 2017에 따라서, 권장 인간 단일-투여 경구 투여량은 5 또는 10 mg, 즉, 60 kg 인간에 대해 각각 0.083 또는 0.17 mg/kg임에 유의하라. 이전 연구는 10 mg/kg 보다 훨씬 더 큰 졸피렘 단일 경구 투여량에서, 래트에서 NREM 수면의 유도가 예상되었음을 확립하였다. 이 실시예에서 반대로 다르게 개시되지 않는다면, 이 실시예에 대한 실험 절차는 실시예 14에서 기술된 바와 같았다.

[0439] 투여1 시간 이전에 EEG 및 EMG 기록을 시작하고 투여 후 적어도 24 시간 동안 계속하였다. 표 19에서 나타난 교차 실험 투여 디자인은 비히클 치료되는 래트와 비교하여 EEG/EMG 분석에 의해 수면-각성 주기에 대한 화합물 (1D) 또는 졸피렘의 효과를 평가하기 위해 사용되었다.

표 19

[0440] 표 19: 교차 실험 투여 디자인

기간	시험 물질	투여량 (mg/kg/일)	그룹 명명 / 래트 수
15.1	비히클	0	그룹 C / 4
	화합물 (1D)	10	그룹 D / 4
15.2	화합물 (1D)	10	그룹 C / 4
	비히클	0	그룹 D / 4

15.3	비히클	0	그룹 E / 4
	화합물 (1D)	100	그룹 F / 3
15.4	화합물 (1D)	100	그룹 E / 4
	비히클	0	그룹 F / 3
15.5	비히클	0	그룹 G / 3
	졸피뎀	10	그룹 H / 4
15.6	졸피뎀	10	그룹 G / 3
	비히클	0	그룹 H / 4

[0441] 7 일 세척 기간이 기간 15.1 및 15.2, 기간 15.3 및 15.4, 및 기간 15.5 및 15.6 사이에서 사용되었다. 시험으로부터 얻은 결과를 도 13-18에 나타낸다. 도 13-18에서, 특정의 데이터 포인트 또는 막대에 인접한 기호 +는, 그 데이터 포인트 또는 막대에 대해, $p < 0.05$ 으로 이표본 학생 t-시험에 의해 비히클과는 상당한 차이가 있음을 나타낸다. 또한 이들 도면에서, 특정의 데이터 포인트 또는 막대에 인접한 기호 *는, 그 데이터 포인트 또는 막대에 대해, $p < 0.01$ 으로 이표본 학생 t-시험에 의해 비히클과는 상당한 차이가 있음을 나타내고 특정의 데이터 포인트 또는 막대에 인접한 기호 Δ는, 그 데이터 포인트 또는 막대에 대해, $p < 0.001$ 으로 이표본 학생 t-시험에 의해 비히클과는 상당한 차이가 있음을 나타낸다.

[0442] 화합물 (1D)의 10 mg/kg 투여량에서, 도 13A는 1 시간 "시간 블록" 내로 수집된 각성에서 소비된 시간의 퍼센트가, 비히클 그룹에 상대적으로 화합물 (1D)로 소등 기간 동안 투여 후 2, 5, 및 8 시간에서 더 낮았음을 나타낸다. 그러나, 각성은 비히클 그룹과 비교할 때 투여 후 6 시간, 즉, 소등 기간 동안, 및 투여 후 15 시간, 즉, 불켜기 기간 동안 상당히 증가되었다. 도 13C는 NREM 수면에서 소비된 시간의 퍼센트가 비히클 그룹에 상대적으로 화합물 (1D)로 투여 후 2, 5, 및 8 시간에서 더 높았음을 나타낸다. 그러나, NREM 수면은 비히클 그룹과 비교할 때 투여 후 6 및 15 시간에서 상당히 감소되었다. 도 13B는 REM 수면에서 소비된 시간의 퍼센트에 대해 상대적으로 부수적 효과가 있지만 상당한 효과가 없음을 나타낸다. 도 14A-14C, 각각에 나타낸 바와 같이, 데이터를 3 시간 "시간 블록" 내로 수집할 때 각성, REM 수면, 및 NREM 수면의 퍼센트 양에서 또한 상대적으로 부수적 효과가 있지만 상당한 변화가 없었다. 종합적으로, 이들 데이터는 화합물 (1D)의 단일 10 mg/kg 투여량의 투여가 래트에서 부수적 수면-향상 효과를 가졌음을 암시했다.

[0443] 화합물 (1D)의 100 mg/kg 투여량에서, 도 15A는 각성에서 소비된 시간의 퍼센트가 비히클 그룹과 비교할 때 소등 기간 동안 투여 후 3 및 5 시간에서 및 불켜기 기간 동안 투여 후 17 시간에서 상당히 감소되었음을 나타낸다. 도 15C는 NREM 수면에서 소비된 시간의 퍼센트를 비히클 그룹과 비교할 때 소등 기간 동안 투여 후 3, 4, 5, 및 7 시간에서 및 불켜기 기간 동안 투여 후 17 및 18 시간에서 상당히 증가되었음을 나타낸다. 도 15B는 REM 수면에서 소비된 시간의 퍼센트에 대해 상대적으로 부수적 효과가 있지만 상당한 효과가 없음을 나타낸다. 도 16A 및 16C, 각각에 나타낸 바와 같이 데이터를 3 시간 블록 내로 수집할 때 각성 및 NREM 수면의 퍼센트 양에서 필적하는 상당한 변화가 명백하였다 - 0-3, 3-6, 및 15-18 시간에서 각성에서 상당한 증가 및 0-3, 3-6, 6-9, 및 15-18 시간에서 NREM 수면에서 상당한 감소. 도 16B는 REM 수면에서 소비된 시간의 퍼센트에 대해 상대적으로 부수적 효과가 있지만 상당한 효과가 없음을 나타낸다. 종합적으로, 이들 데이터는 화합물 (1D)의 단일 100 mg/kg 투여량의 투여가 특히 소등 기간 동안 래트에서 상당한 수면-향상 효과를 가졌음을 나타냈다.

[0444] 졸피뎀의 10 mg/kg 투여량에서, 도 17A는 각성에서 소비된 시간의 퍼센트가 각각을 비히클 그룹과 비교하여 (약 79% 및 71%, 각각) 소등 기간 동안 투여 후 1 및 10 시간에서 상당히 감소되었음 - 각각 약 46% 및 43% -를 나타낸다. 부가적으로, 각성에서 소비된 시간의 퍼센트는 비히클 그룹과 비교할 때 (약 51%) 불켜기 기간 동안 투여 후 15 시간에서 상당히 증가되었다 - 약 69% -. 도 17C는 NREM 수면에서 소비된 시간의 퍼센트가 비히클 그룹과 비교할 때 (약 18% 및 47%, 각각) 소등 기간 동안 투여 후 1 시간에서 상당히 증가되었고 불켜기 기간 동안 투여 후 15 시간에서 상당히 감소되었음 - 약 53% 및 30%, 각각 -를 나타낸다. 도 17B는 REM 수면에서 소비된 시간의 퍼센트에 대해 상대적으로 부수적 효과가 있지만 상당한 효과가 없음을 나타낸다. 데이터를 3 시간 블록 내로 수집한 도 18C 및 18A는, 각각, 비히클 그룹과 비교할 때 투여 후 0-3 시간에서 NREM 수면에서 상당한 증가를 확인하고 투여 후 0-12 시간 사이의 기간에 걸쳐 각성에서 감소되는 경향을 나타낸다. 도 18B는 REM 수면에서 소비된 시간의 퍼센트에 대해 상대적으로 부수적 효과가 있지만 상당한 효과가 없음을 나타낸다. 종합적으로, 이들 결과는 10 mg/kg의 단일 졸피뎀 투여량이 소등 기간 동안 수면-향상 효과 및 유도성 수면을 제공했음을 나타냈다. 이들 결과는 이들 조건 하에서 수행된 실험이 래트에서 화합물 (1D)의 수면-향상 효과를 검출하기에 충분히 민감임을 또한 나타냈다.

[0445] 6.16 실시예 16: 화합물 (1D)의 안전성 인자

[0446] 실시예 13은 심지어 600 mg/kg까지의 투여량에서도 래트의 일반적 물리적 상태 또는 행동에 효과가 없었기 때문에, 화합물 (1D)의 NOAEL은 적어도 600 mg/kg임을 나타냈다. 반면 화합물 (1D)의 10 mg/kg 투여량이 부수적 수면-향상 효과를 가짐을 나타냈던 실시예 15와 반대로, 실시예 14는 화합물 (1D)이 30 mg/kg의 투여량에서 불면증 완화 / NREM 수면 유도에 효과적임을 나타냈다. 이들 실시예에 의해 제공된 데이터로부터, 화합물 (1D)에 대한 안전성 인자는 적어도 20 배, 즉, ($> 600 \text{ mg/kg}$)/30 mg/kg라고 결정될 수 있다.

[0447] 6.17 실시예 17: 화합물 (1C), 405, 및 W-212393의 결합 효능 및 활성 반응

[0448] ORL-1, 뮤-오피오이드, 카파-오피오이드, 및 델타-오피오이드 수용체에 대한 화합물 (1C) 또는 405, 이들 화합물의 자유 산 및 자유 염기 형태의 결합 효능, K_i 을 방사리간드 투여량-변위 어세이에 의해 미국 특허 제 8,476,271 호의 실시예 18에서 결정하였다. 유사하게, ORL-1 수용체에 대한 화합물 W-212393, 이 화합물의 자유 염기 형태의 결합 효능을 미국 특허 제 8,476,271 호의 실시예 18 및 거기서 언급된 실시예에서 제공된 절차에 따라서 결정하고, 이들은 모두 그의 전체가 여기에 참고로서 포함된다. 결합 효능 결과가 표 20에 요약된다.

표 20

[0449] 표 20: 수용체 결합의 효능

시험 물질	K_i (nM) [평균 $\pm$ SD]			
	ORL-1	오피오이드 수용체		
		뮤	카파	델타
화합물 (1C)	2.4 ± 0.2	1631 ± 77	2280 ± 213	4763 ± 509
화합물 405	1.1 ± 0.1	61.6 ± 8.7	75.4 ± 7.8	691 ± 57
화합물 W-212393	0.7 ± 0.1	ND	ND	ND

[0450] ND = 결정안됨

[0451] ORL-1, 뮤-오피오이드, 및 카파-오피오이드 수용체에 대한 화합물 (1C) 및 405의 활성 반응을 기능적 [^{35} S]GTP γ S 결합 어세이에 의해 미국 특허 제 8,476,271 호의 실시예 18에서 결정하였다. 유사하게, ORL-1 수용체에 대한 화합물 W-212393의 활성 반응을 미국 특허 제 8,476,271 호의 실시예 18 및 거기서 언급된 실시예에서 제공된 절차에 따라서 결정하고, 이들은 모두 그의 전체가 여기에 참고로서 포함된다. 활성 반응 결과가 표 21에 요약된다.

표 21

[0452] 표 21: 활성 반응

시험 물질	GTP γ S (EC_{50} : nM, E_{max} : %) [평균 $\pm$ 평균의 표준 오차]					
	ORL-1		오피오이드 수용체			
			Mu		카파	
	EC_{50}	E_{max}	EC_{50}	E_{max}	EC_{50}	E_{max}
화합물 (1C)	4.03 ± 0.86	47.8 ± 1.3	$> 20,000$	0	$> 20,000$	3.0 ± 0.6
화합물 405	0.55 ± 0.1	47.5 ± 3.5	$> 20,000$	0	$> 20,000$	0
화합물 W-212393	2.04 ± 0.14	102.7 ± 0.3	ND	ND	ND	ND

[0453] ND = 결정안됨

[0454] 표 21의 ORL-1 E_{max} 결과로부터 약 47-48%의 값을 갖는 화합물 (1C) 및 405는 각각 부분 작용제임이 주목될 수 있다. 반면, 약 103%의 E_{max} 를 갖는 화합물 W-212393은 작용제, 즉, 완전 작용제이다.

[0455] 6.18 실시예 18: 인간에서의 화합물 (1D)의 생체 내 혈장 농도

[0456] 메틸 셀룰로스 현탁액의 형태인 3, 10, 또는 30 mg 화합물 (1D)의 단일 경구 투여량의 투여 후 36 시간까지 동안 인간에서 화합물 (1D)의 혈장 농도를 평가하였다. 건강한 남성 개체 네 명에게 각각의 투여량을 투여하였다.

[0457] 도 19A는 각각의 투여량: 3, 10, 및 30 mg에서 선형 스케일 대 시간인 선형 시간에 대한 화합물 (1D)의 인간 혈장 농도의 플롯을 제공한다. 도 19B는 각각의 투여량에서 로그 스케일 대 선형 시간에 대한 화합물 (1D)의 인간 혈장 농도의 플롯에서의 동일 결과를 제공한다. 도 19A에 표시된 표적 혈장 노출은 래트 모델링 결과로부터 80%의 개체에서 효과적인 투여량에 관한 것이다.

[0458] 그러한 플롯으로부터 얻은 약물동력학 정보는 아래 표 22에 요약하고, 여기서 AUC_t 은 투여 시간으로부터 면적 증가가 측정가능한 최종 스케줄된 샘플링 시점 (즉, 3 mg 투여량에서 12 h, 10 mg 투여량에서 4 중 3 개체에 대해 18 시간 (다른 개체에 대해 12 h), 및 30 mg 투여량에서 18 h)까지 결정된 곡선하면적을 나타내고; AUC_{inf} 은 투여 시간으로부터 무한 시간까지의 외삽으로 결정된 곡선하면적을 나타내고; C_{max} 는 화합물 (1D)의 최대 혈장 농도; t_{max} 는 C_{max} 가 달성된 시간; $t_{1/2}$ 는 반감기; 및 CV%는 퍼센트인 변동계수이다.

표 22

[0459] 표 22: 화합물 (1D)의 인간 투여에 대한 약물동력학 요약 통계

화합물 (1D) 투여량		3 mg	10 mg	30 mg
AUC_t (ng h/mL)	평균	154	438	505
	SD	14	107	140
	최소	135	300	388
	최대	168	550	708
	CV%	9.1	24	28
AUC_{inf} (ng h/mL)	평균	161	447	512
	SD	14	101	139
	최소	144	320	398
	최대	176	557	714
	CV%	8.7	23	27
C_{max} (ng/mL)	평균	30	77	83
	SD	5	17	17
	최소	23	56	69
	최대	34	98	106
	CV%	17	22	21
t_{max} (시간)	평균	1.6	1.5	1.8
	SD	0.25	0.4	1.0
	최소	1.5	1.0	1.0
	중앙값	1.5	1.5	1.5
	최대	2.0	2.0	3.0
$t_{1/2}$ (시간)	평균	2.3	2.6	2.8
	SD	0.3	0.3	0.3
	최소	2.1	2.4	2.6
	최대	2.6	3.0	3.2

[0460] 표 22에서의 결과는 세 개의 투여량을 통해 화합물 (1D)의 신속한 위장관 흡수가 있었음을 나타낸다. 특히, 평균 t_{max} 는 세 개의 투여량을 통해 유사하고, 즉, 1.6, 1.5 및 1.8 시간, 최소 약 1 시간 내지 최대 약 3 시간의 범위였다. 표 22에서의 결과는 짧은 종결 제거 반감기가 있음을 또한 나타낸다. 특히, 평균 $t_{1/2}$ 는 짧았고 세 개의 투여량을 통해 유사하고, 즉, 2.3, 2.6 및 2.8 시간, 최소 약 2.1 시간 내지 최대 약 3.2 시간의 범위였다.

[0461] 6.19 실시예 19: 동물에서의 방사표지 화합물 (1D)의 생체 내 클리어런스

[0462] 래트, 개, 및 원숭이로부터의 화합물 (1D)의 클리어런스를 화합물의 방사표지 형태에 대해 동물 (및 필요시 대조구)로부터의 배설물 샘플을 분석함에 의해 결정하였다.

[0463] 특히, 액체 신틸레이션 카운팅 ("LSC")을 총 방사표지 화합물 (1D) 물질, 즉, 최초 또는 부모 화합물 및 그의 대사물의 결정에 대해 사용하였다. 합성된 방사표지 화합물 (1D)은 분자의 퀴놀살린 골격의 페닐 그룹 탄소 원자로서 ^{14}C 를 포함하였고 [^{14}C]-화합물 (1D)로서 여기서 표기된다. 약물동력학 연구에 대한 방사표지로서 ^{14}C 사용은 인식된 기술이고 링 구조 내로 방사표지 매립은 비-화합물 (1D)-관련 분자로서의 방사표지의 이동 또는 교환

을 제한하기 위해 수행되었다. 합성된 [^{14}C]-화합물 (1D)의 로트에 대한 특정 방사능은 2.50 MBq/mg (67.6 $\mu\text{Ci/mg}$) [물질이 자유 염기 형태로 존재한다면 3.49 MBq/mg (94.4 $\mu\text{Ci/mg}$)]이고 HPLC에 의해 결정된 방사화학적 순도는 98.5% 초과였다. 합성된 방사표지 [^{14}C]-화합물 (1D)을 사용 이전 -80°C 의 온도에서 광을 피해 저장하였다.

[0464] 실험 동물에 [^{14}C]-화합물 (1D) (적절한 비히클, 예를 들어, 메틸 셀룰로스 현탁액 내)의 경구 투여 이후, 배설물 샘플을 특정된 시간 간격에 걸쳐서 수집하였다. 소변 샘플을 투여 후 고정된 간격에서 수집하였다. 대변 샘플을 균질화하고 가용화 이전에 회석하였다. 이들 샘플의 분취량을 거기에 액체 신틸레이션 유체의 부가 이후 카운팅했다. 배설물 샘플 내 방사능에 대한 검출 한계는 LSC에 의해 결정된 배경 카운트 (블랭크 샘플로부터)의 두 배로 설정되었다. [^{14}C]-화합물 (1D)을 약 25°C 의 온도에서 및 15 일 (랫트 소변) 및 36 일 (개 소변)까지 동안 4°C 에서 냉장 보관된 때의 소변 내 약 4-5 시간 안정하였다. 랫트 소변으로부터 [^{14}C]-화합물 (1D)의 회복은 대표적으로 약 91.6로부터 약 99.1%까지였다. 개 소변으로부터 [^{14}C]-화합물 (1D)의 회복은 대표적으로 약 100.9로부터 약 105.0%까지였다.

[0465] 랫트에게 투여된 [^{14}C]-화합물 (1D)의 경구 투여량은 신속히 흡수되고, 널리 분포되고 신속히 제거되었다. 랫트의 경구 투여 이후 최고 [^{14}C]-화합물 (1D) 부담을 갖는 장기는 간 및 신장이었다. 그러나, 여기서 실시예 8로부터, 방사표지 화합물이 간에서의 높은 혈액 흐름 때문에 랫트 간에서 보였지만, 비-방사표지 화합물 (1F)은 랫트 간 마이크로솜 또는 인간 간 마이크로솜에 의해 무시할 정도로 대사되었음에 주목해야 한다. 단지 흔적 수준 (정량 한계 아래)의 [^{14}C]-화합물 (1D)-유도 방사능이 투여 후 72 시간 어느 랫트 조직에서도 발견되었다.

[0466] 시험된 모든 종에서 검출된 [^{14}C]-화합물 (1D)의 주요 대사물이 없었다. 단지 몇몇 부수적 대사물을 동물 담즙, 소변, 및 대변 내 탠덤 질량 분광계 검출 ("HPLC-MS-MS")를 갖는 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 확인하였다. 이들 대사물은 6-히드록사이드, 1-히드록사이드, 데카복실레이트, 및 [^{14}C]-화합물 (1D)의 +2 형태였다.

[0467] 1 주 연구에서, [^{14}C]-화합물 (1D)의 제거는 주로 수컷 랫트에서는 대변을 통해 및 원숭이는 소변 둘 음을 통해 및 개에서는 대변을 통하였고; 아래 표 23은 결과의 요약을 제공하고 여기서 평균 % 제거는 [^{14}C]-화합물 (1D)로서 투여된 ^{14}C 의 양에 대한 회수된 ^{14}C 양의 비의 평균으로부터 결정된다.

표 23

[0468] 표 23: 경구 투여 168 시간 이내 [^{14}C]-화합물 (1D)-유도 방사능의 %제거

제거 경로	평균 % 제거		
	랫트 (수컷) ^a	원숭이 (암컷)	개 (수컷)
대변 ^b	84.1	81.3	46.3
소변	14.9	20.7	50.3
대변 + 소변	99.0	102.0	96.6

[0469] ^a 암컷 랫트 내 신장 약물 클리어런스는 수컷의 약 두 배이다.

[0470] ^b 비흡수 및 담즙 배설 약물을 포함한다.

[0471] 더 짧은 지속기간 연구에서, 암컷 랫트는 수컷 랫트보다 소변을 통해 화합물 (1D)을 더욱 제거하고; 표 24 아래는 이들 결과를 요약한다.

표 24

[0472]

표 24: 경구 투여 48 시간 이내 화합물 (1D) -유도 방사능의 % 제거

제거 경로	평균 % 제거	
	랫트 (수컷)	랫트 (암컷)
대변	41.6	27.9
소변	54.4	66.8
대변 + 소변	96.0	94.7

[0473]

그러나, 표 24 내 데이터로부터 제거된 총 양은 수컷 및 암컷 랫트에 대해 실질적으로 동일함에 주목해야 한다.

[0474]

이 실시예로부터 주목될 수 있는 바와 같이, 총 평균 % 제거는 시험된 모든 종에 대해 극히 높아서, 약 95%의 낮은 값으로부터 본질적으로 100%까지의 범위이다. 요약하여, 이 실시예 결과로부터 명백한 바와 같이, [¹⁴C]-화합물 (1D)은 시험된 모든 동물 종에서 불량하게 생체 내 대사되었다.

[0475]

6.20 실시예 20: 인간에서의 화합물 (1D)의 생체 내 신장 클리어런스

[0476]

화합물 (1D)의 신장 클리어런스를 메틸 셀룰로스 현탁액의 형태인 화합물 (1D)의 3, 10, 또는 30 mg의 단일 경구 투여량 투여 후 36 시간까지에 대해 인간에서 평가하였다. 건강한 네 명의 남성 개체에 각각의 투여량을 투여하였다. 아래 표 25은 평균 신장 클리어런스, 평균 총 양 배설 비변화 ad 화합물 (1D), 및 배설 비변화 평균 퍼센트 투여량의 형태에서의 결과를 제공한다.

표 25

[0477]

표 25: 화합물 (1D)의 신장 클리어런스 및 제거

투여량 (mg)	평균 신장 클리어런스 (mL/분)	평균 총 양 배설 비변화 (mg)	평균 % 투여량 배설 비변화
3.0	275	2.66	89
10	266	6.95	70
30	270	8.37	28

[0478]

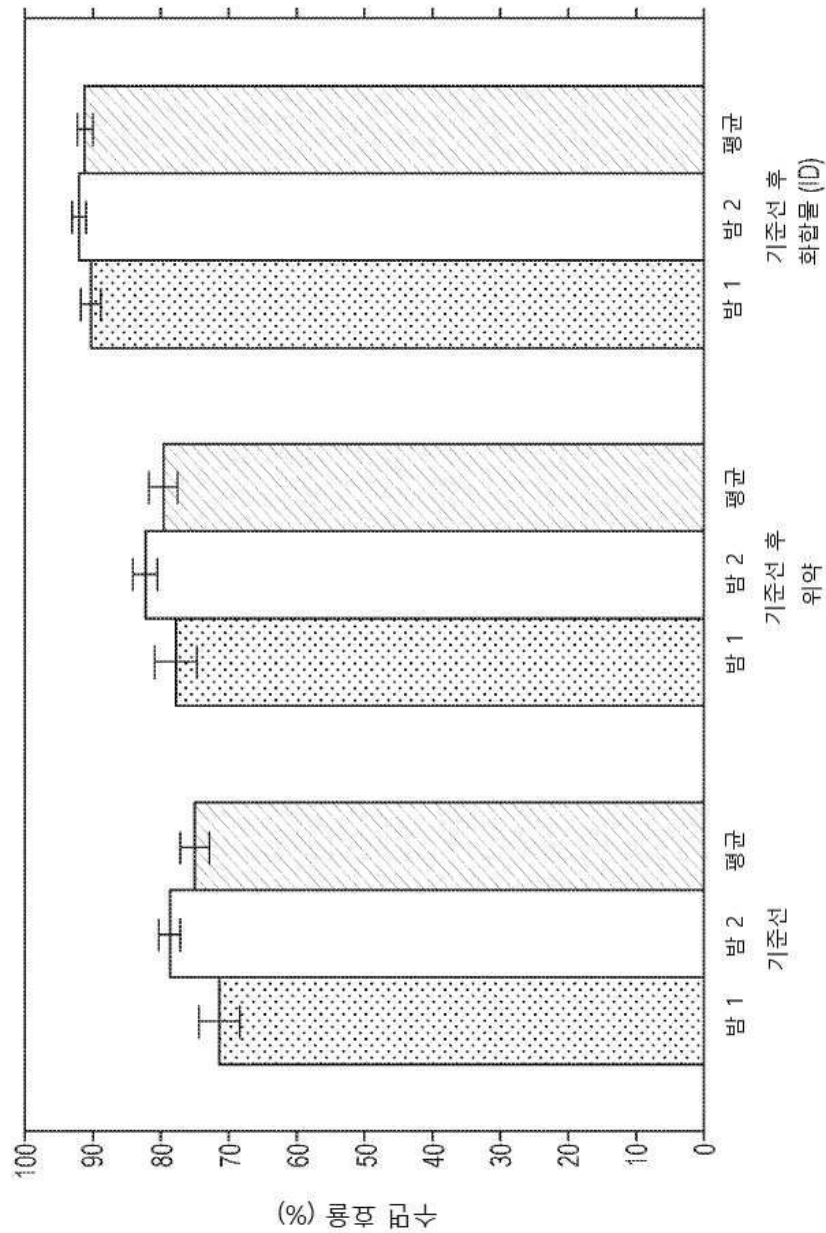
표 25에서의 결과는 화합물 (1D)이 인간 소변 내 크게 변화없이 배설됨을 나타냈다. 부가적으로, 사구체 여과 외에 신세뇨관 분비가 있었다. 특히, 화합물 (1D)의 3 mg 경구 투여량은 본질적으로 위장관으로부터 수성 현탁액으로부터 완전히 흡수되었고, 3 및 10 mg 투여량에 대해, 화합물 (1D)의 상대적 신속 흡수 및 제거가 있었다.

[0479]

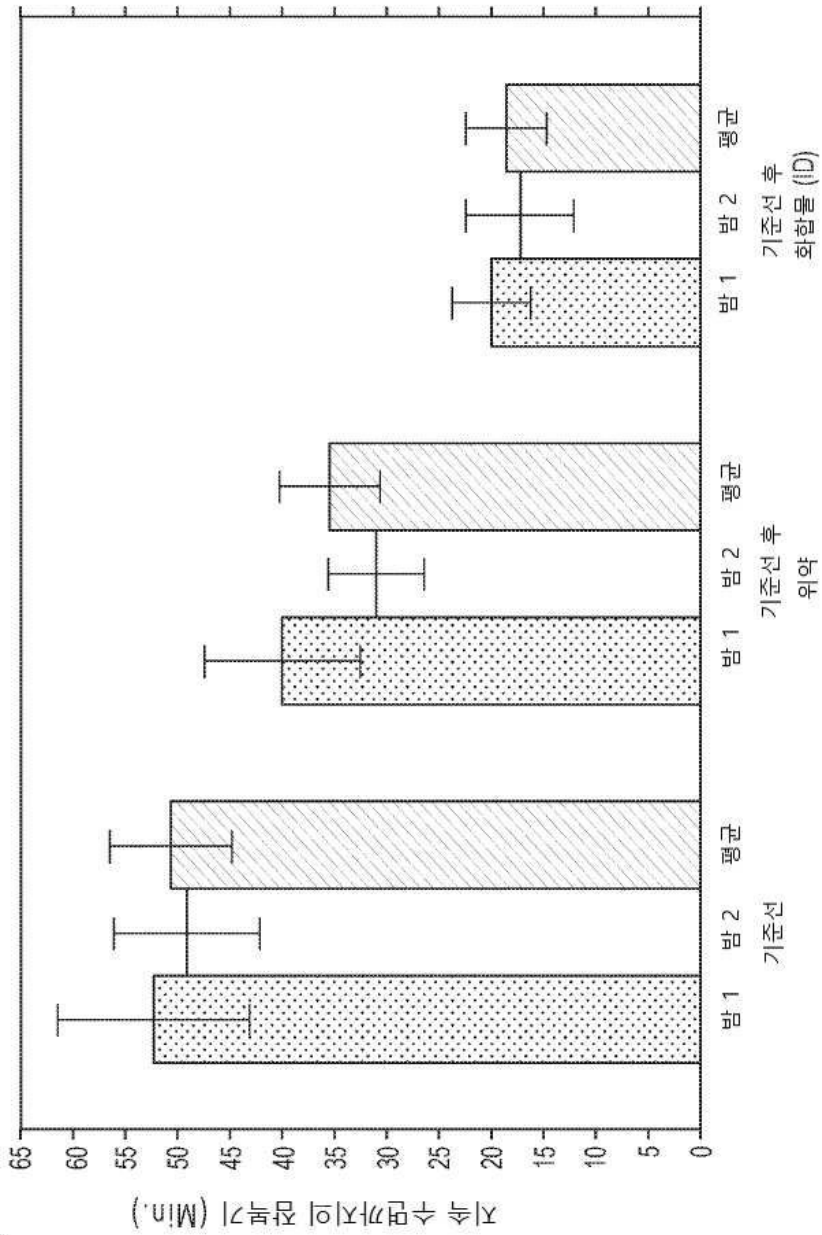
본발명은 본발명의 몇몇 양상 및 본발명의 범위 이내인 기능적으로 동등한 구체예의 예시로서 의도된 실시예에서 개시된 특정 구체예에 의해 범위가 제한되지 않는다. 사실, 또한 여기서 나타난 및 기술된 것들 외의 본발명의 다양한 변형은 본업계에서의 숙련자에게 명백하고 첨부된 청구범위의 범위 내에 속한다고 의도된다. 많은 참고문헌이 언급되었고, 그 전체 개시물은 모든 목적에 대해 여기에 참고로서 포함된다.

도면

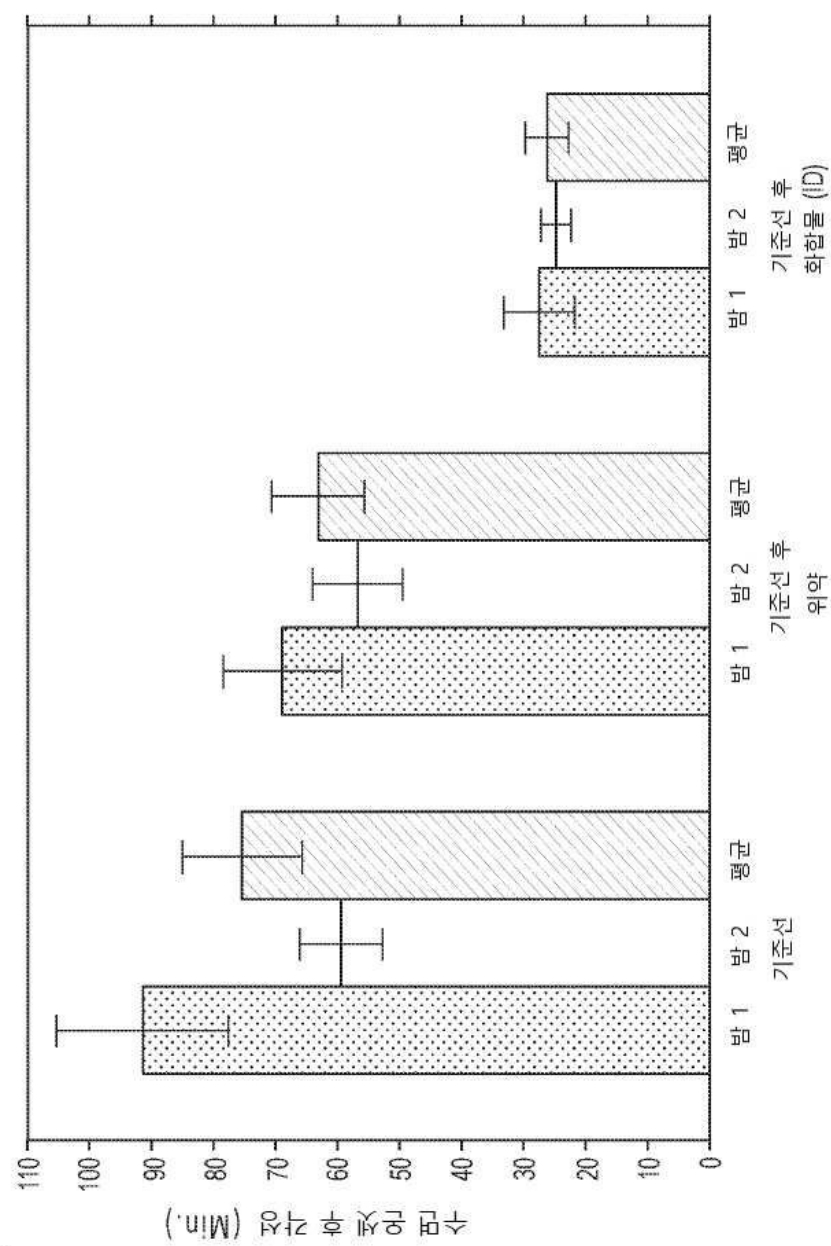
도면1



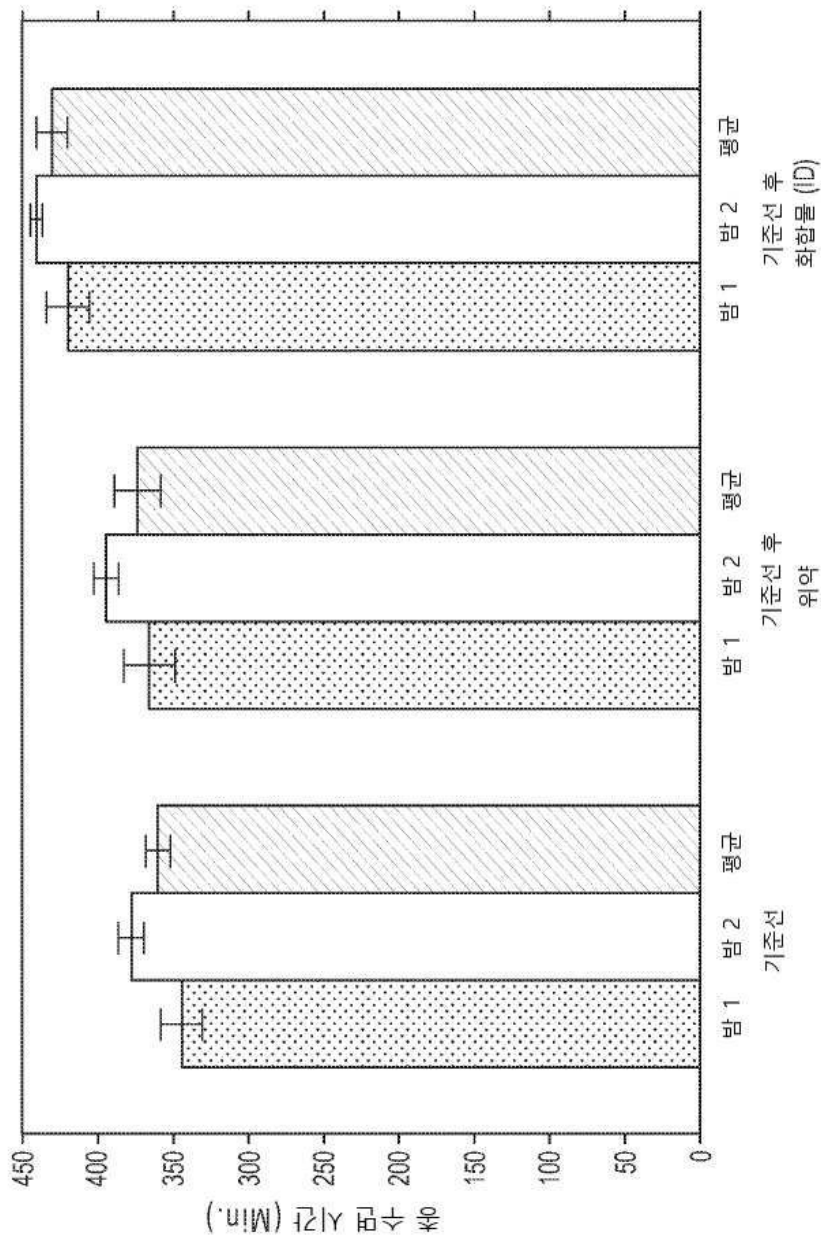
도면2



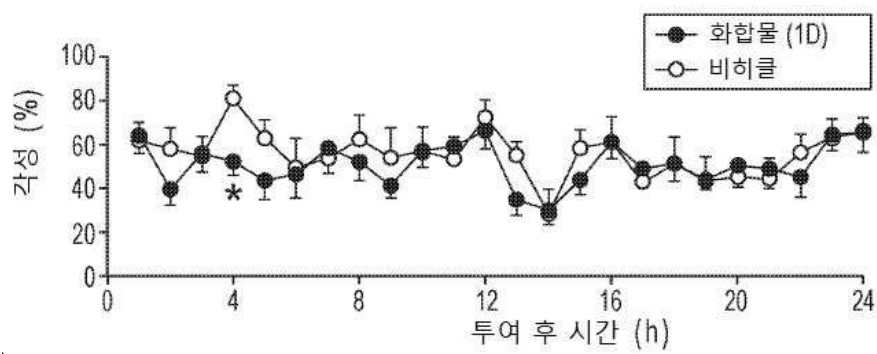
도면3



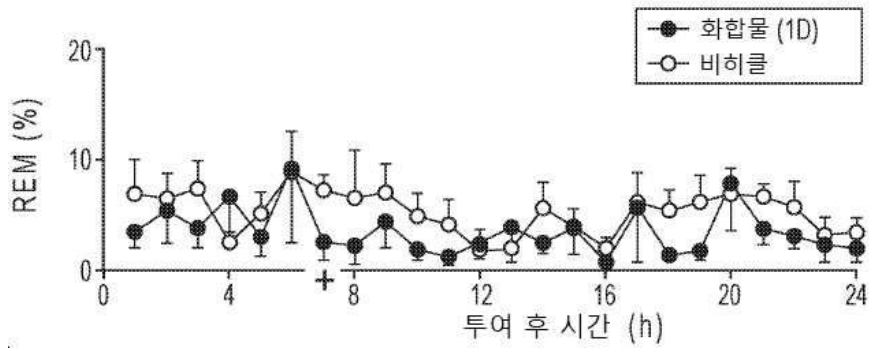
도면4



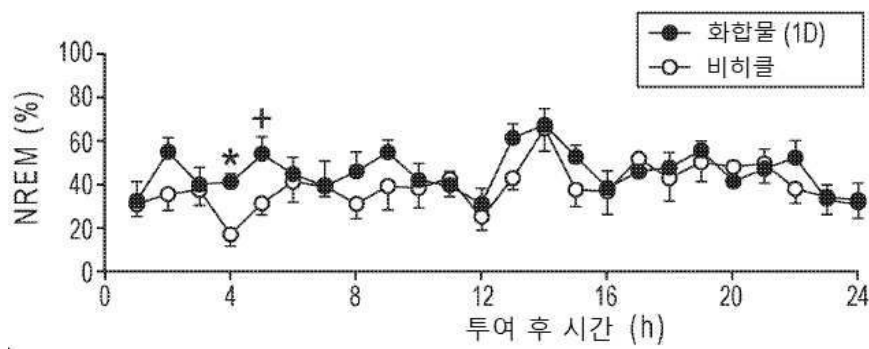
도면5a



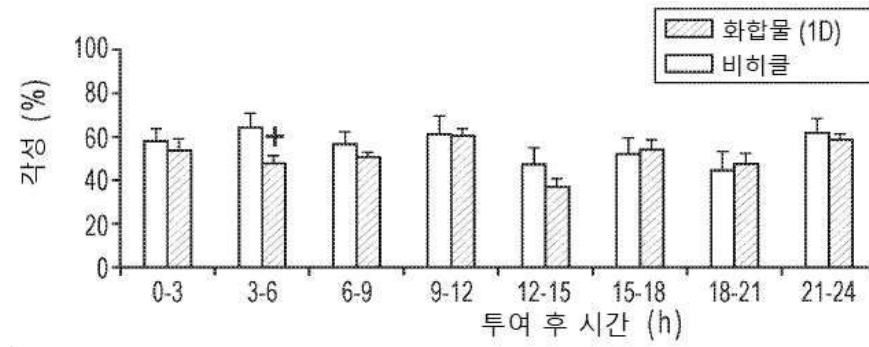
도면5b



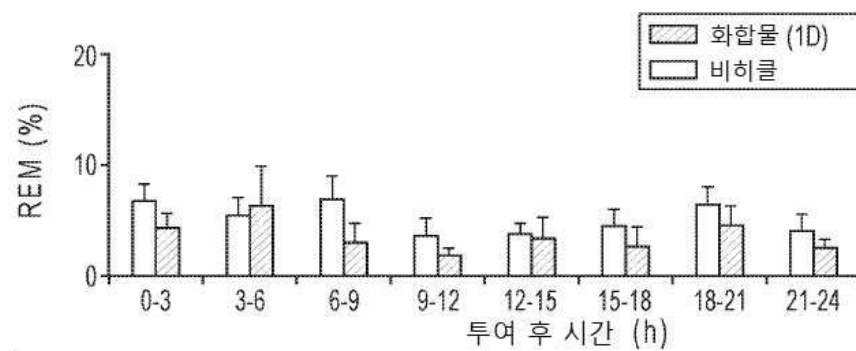
도면5c



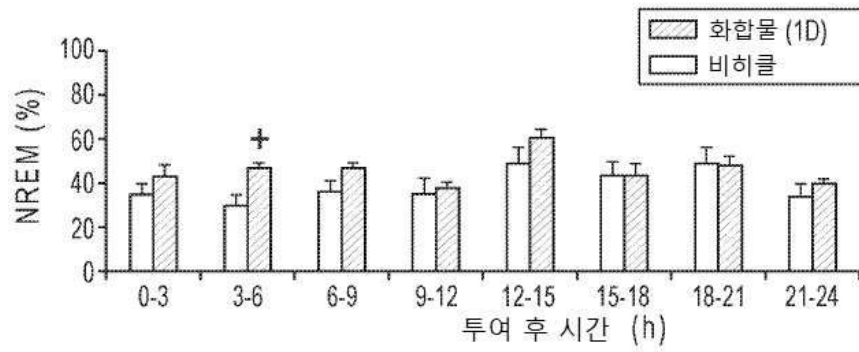
도면6a



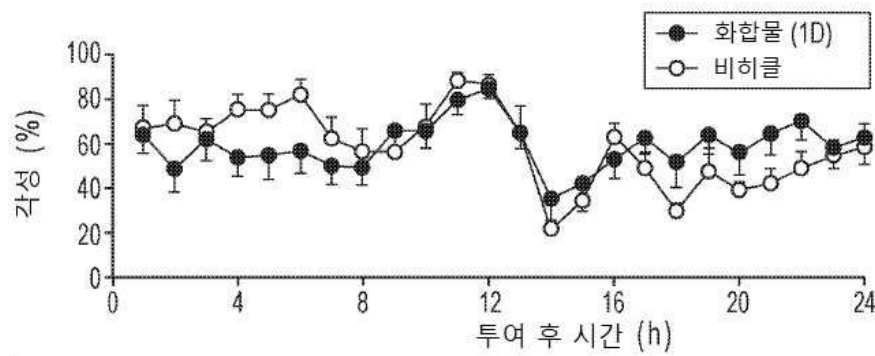
도면6b



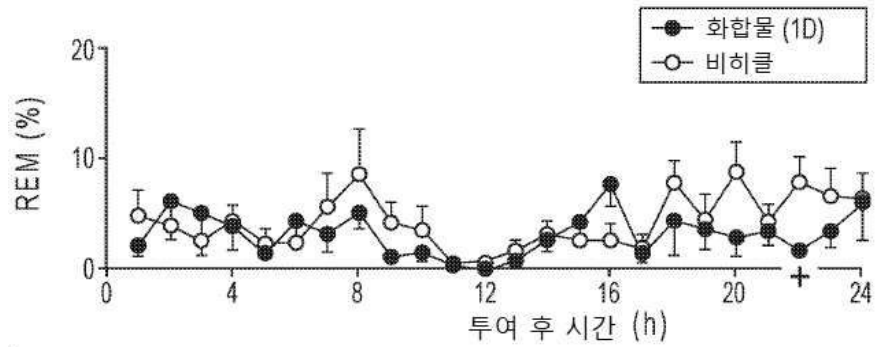
도면6c



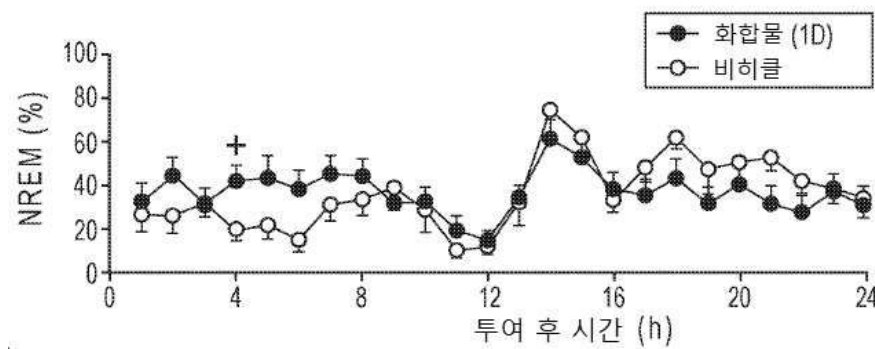
도면7a



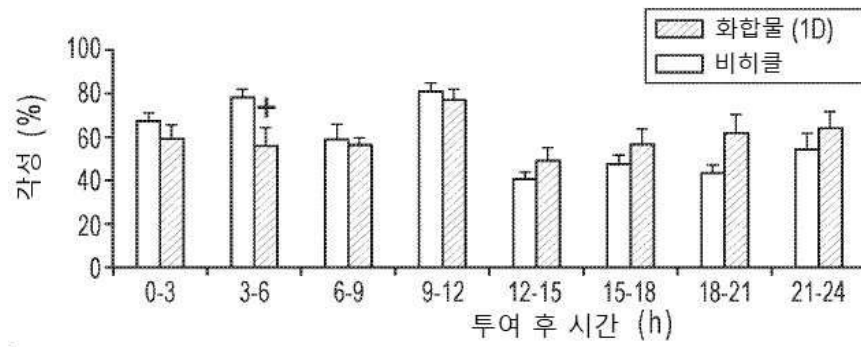
도면7b



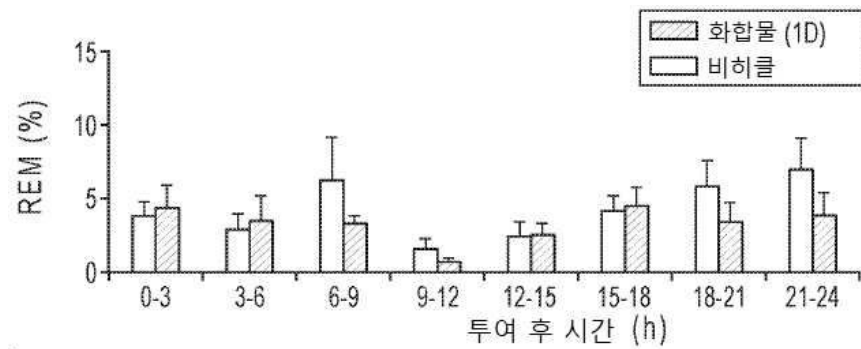
도면7c



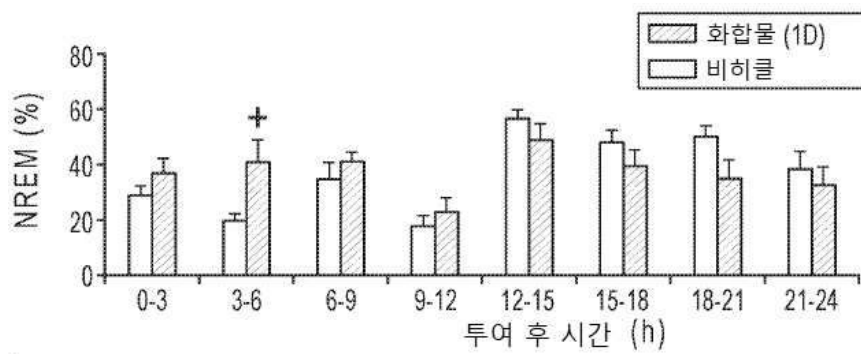
도면8a



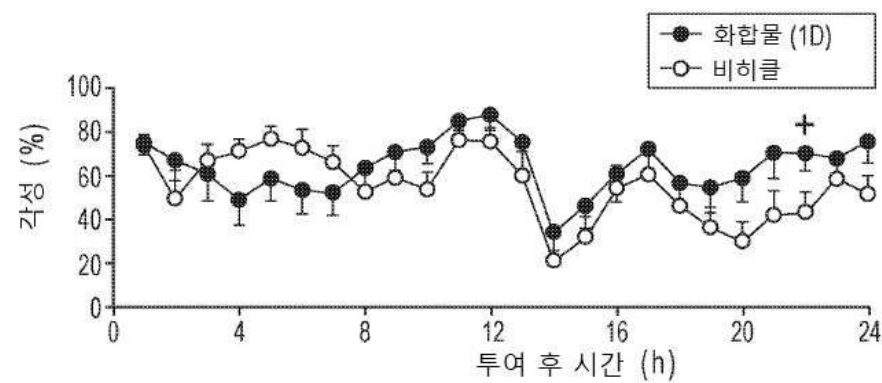
도면8b



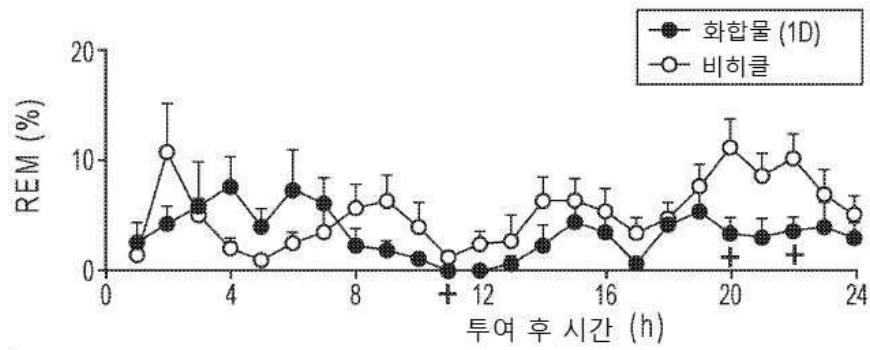
도면8c



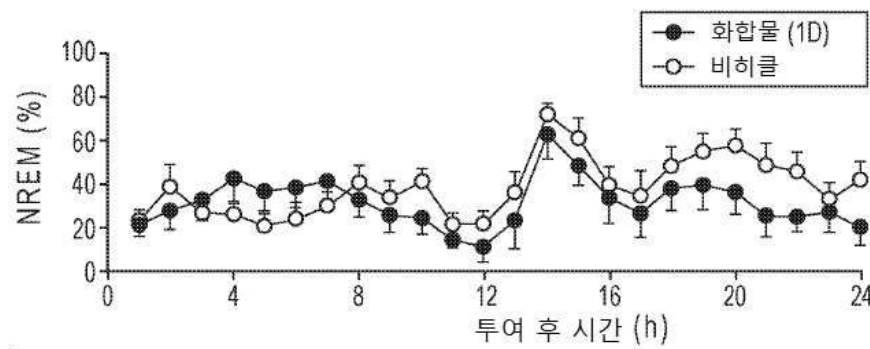
도면9a



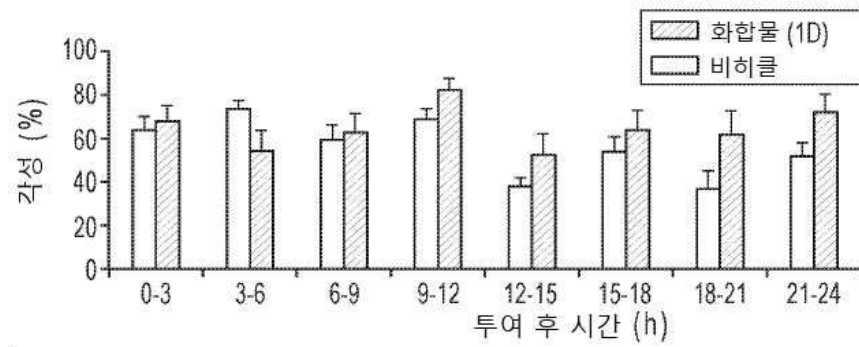
도면9b



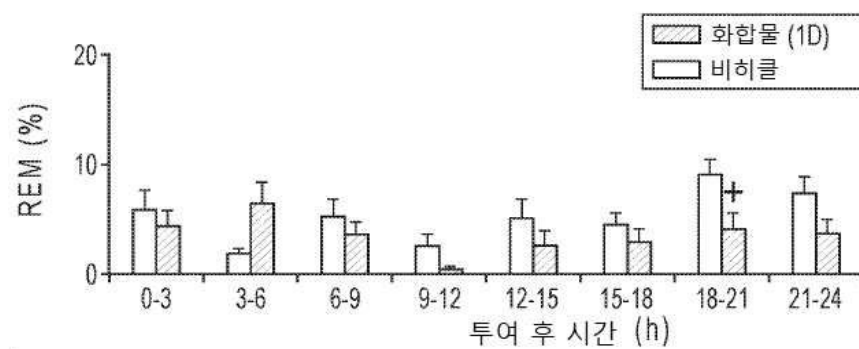
도면9c



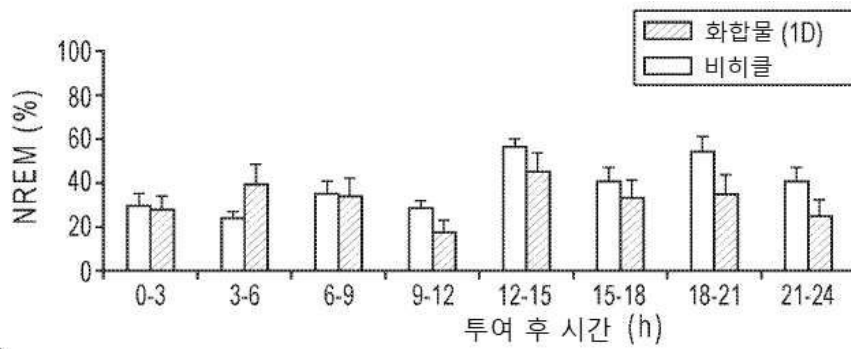
도면10a



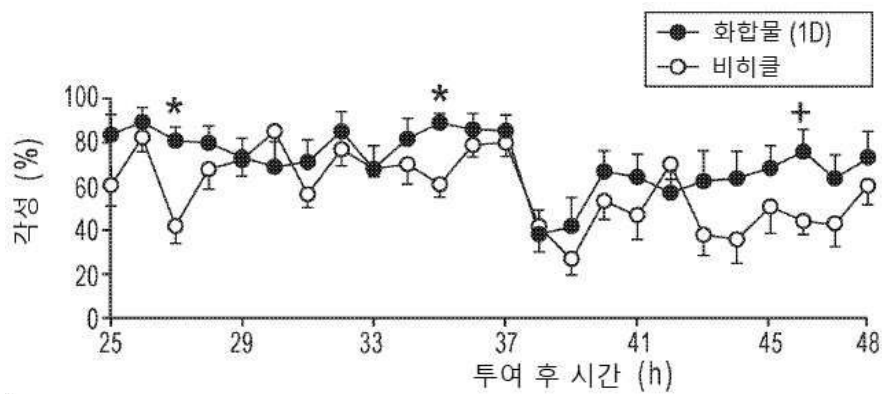
도면10b



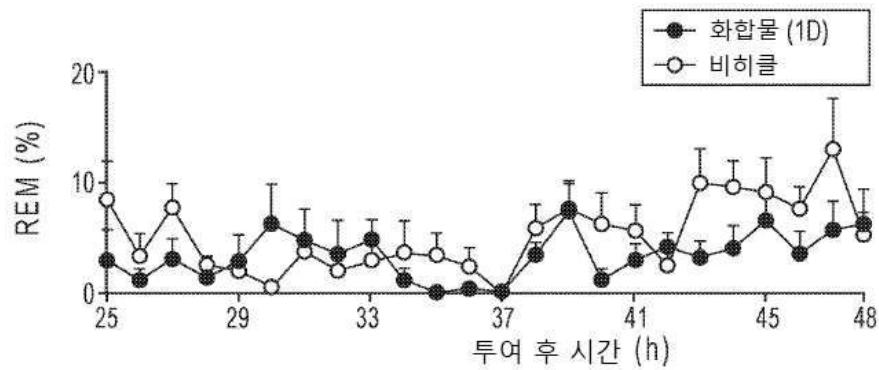
도면10c



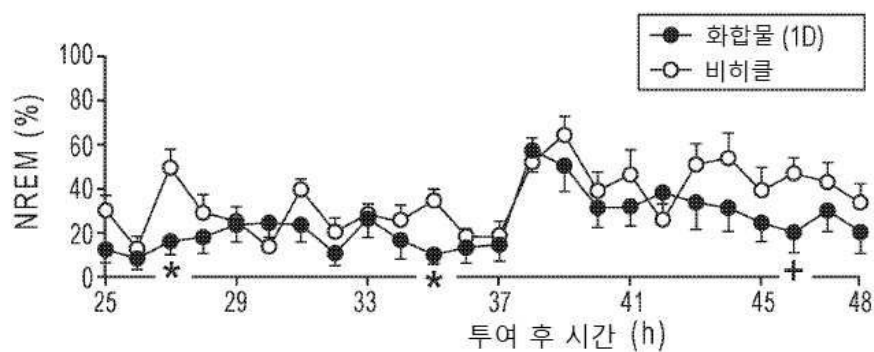
도면11a



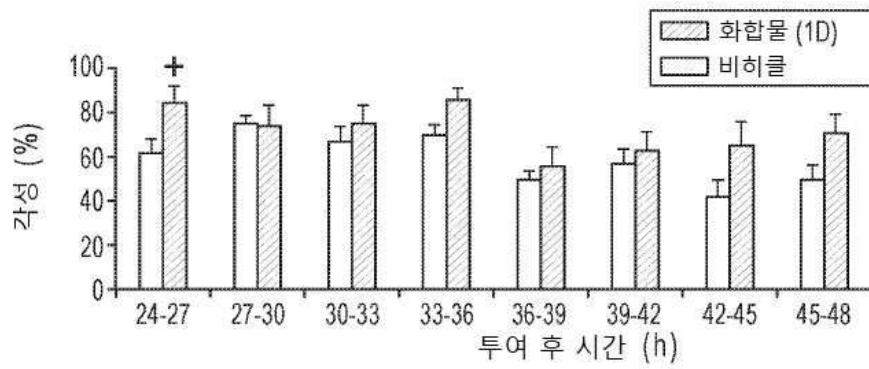
도면11b



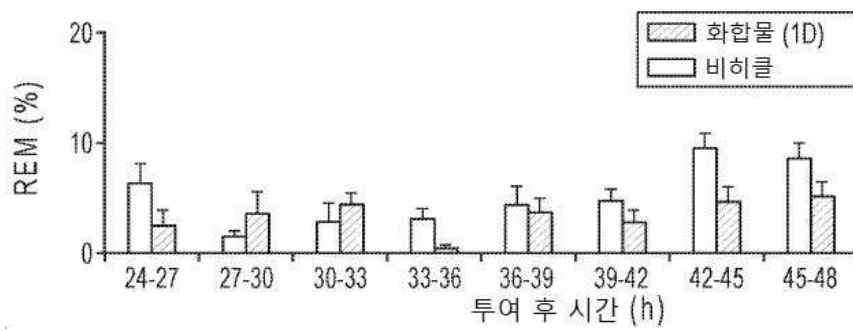
도면11c



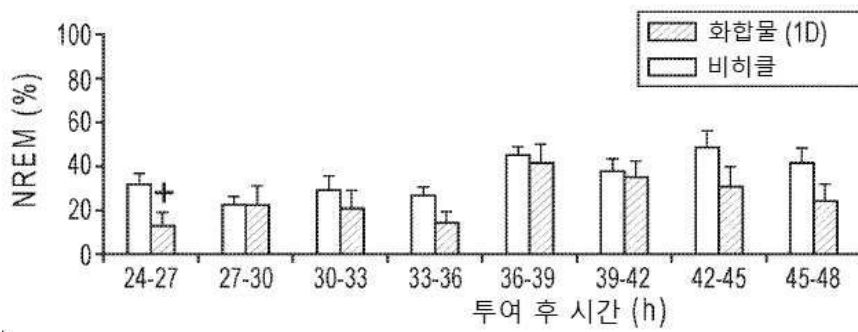
도면12a



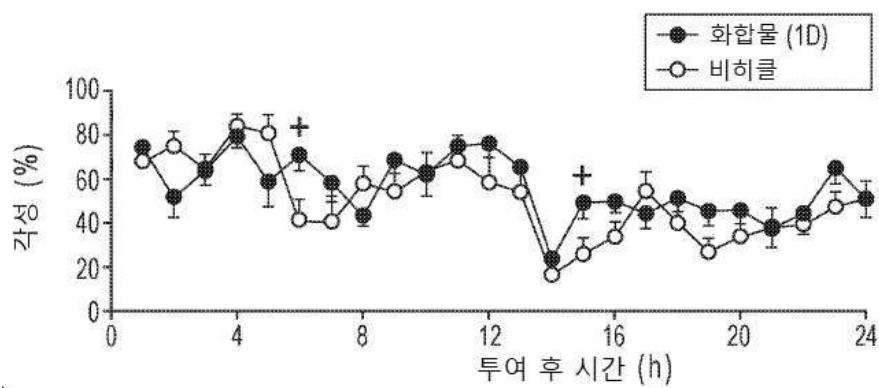
도면12b



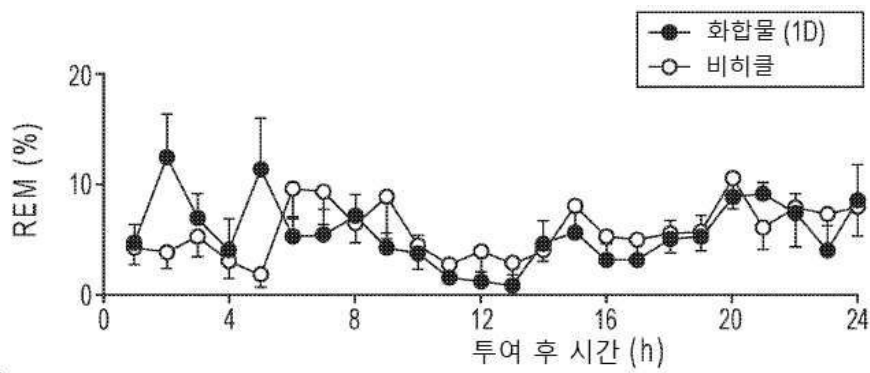
도면12c



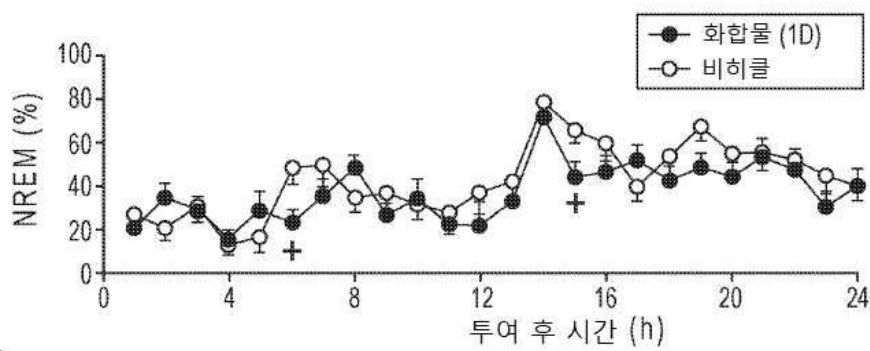
도면13a



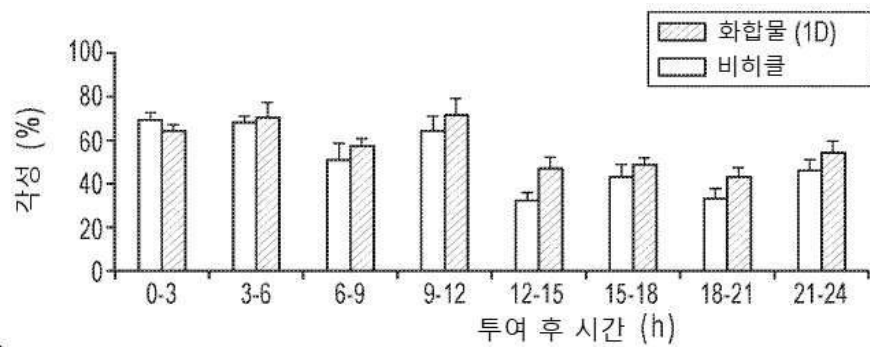
도면13b



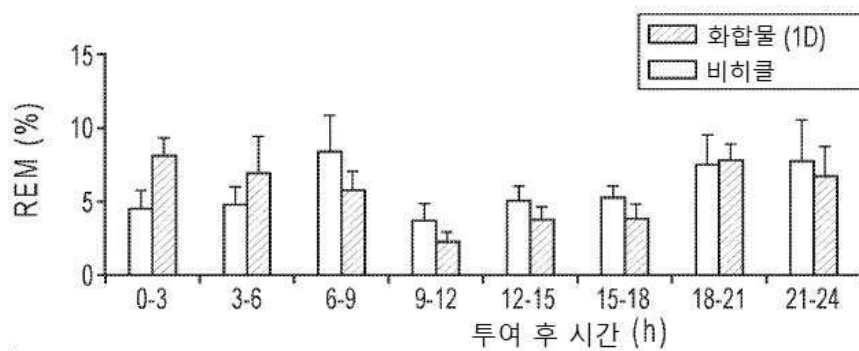
도면13c



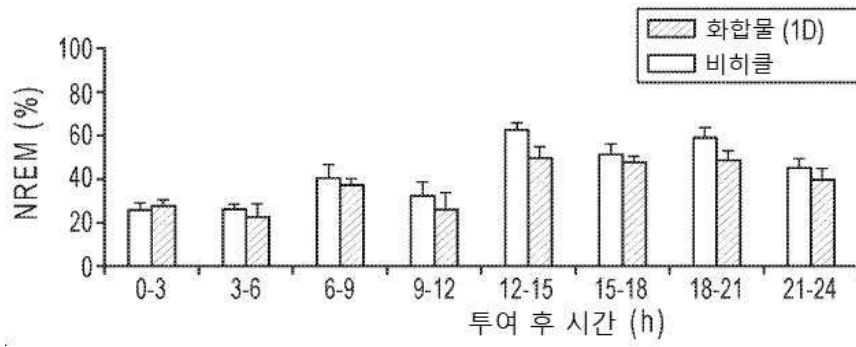
도면14a



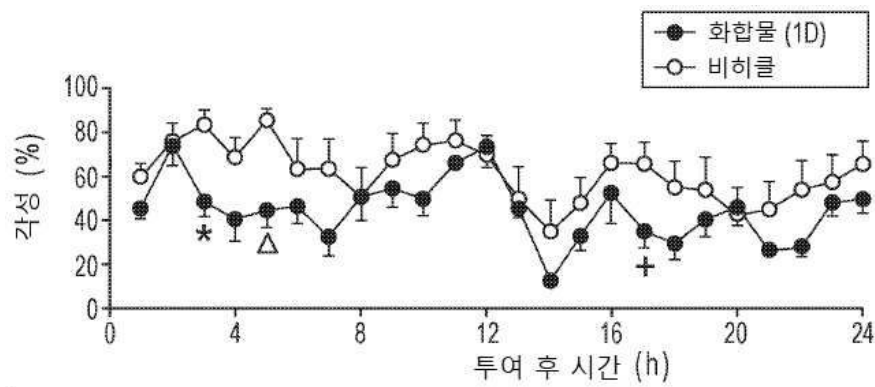
도면14b



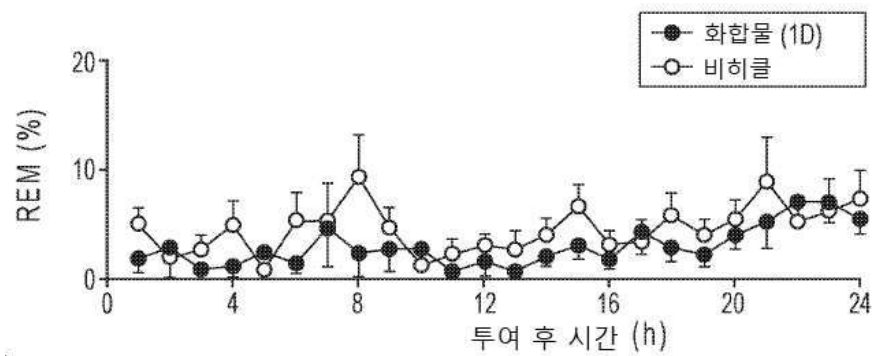
도면14c



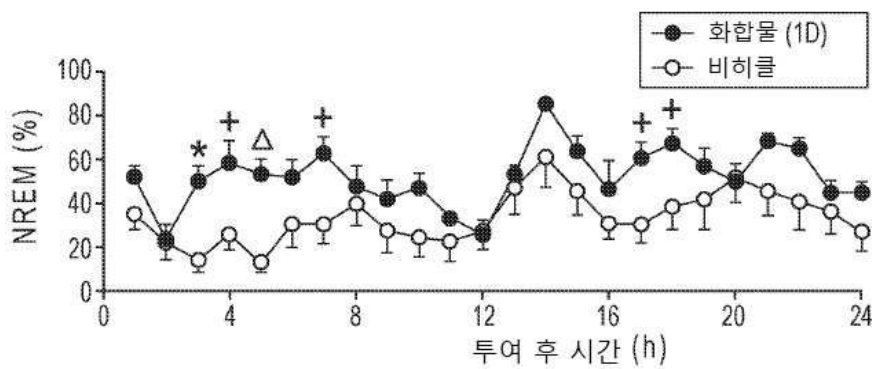
도면15a



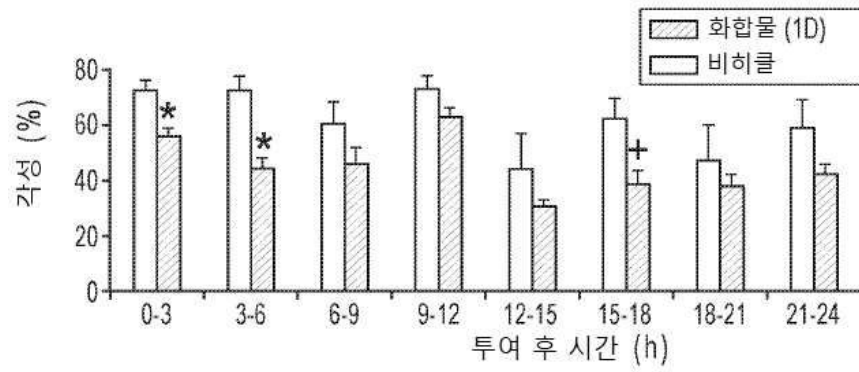
도면15b



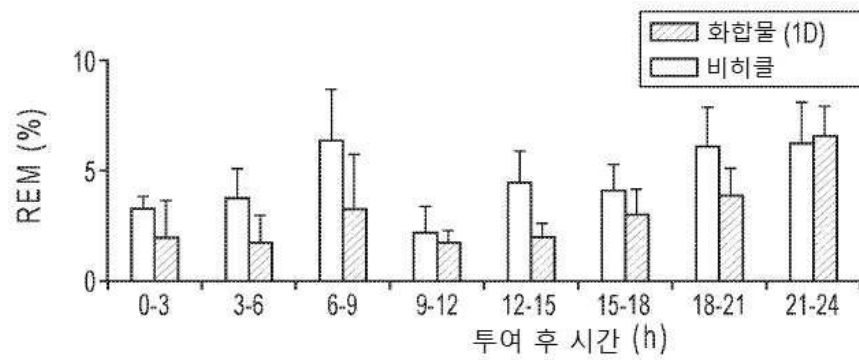
도면15c



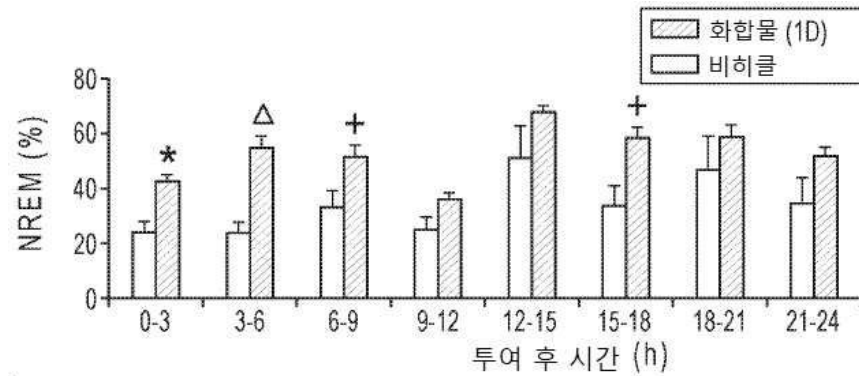
도면16a



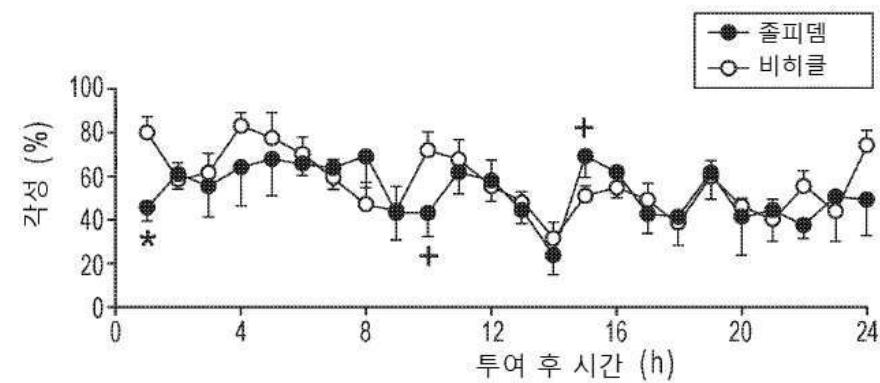
도면16b



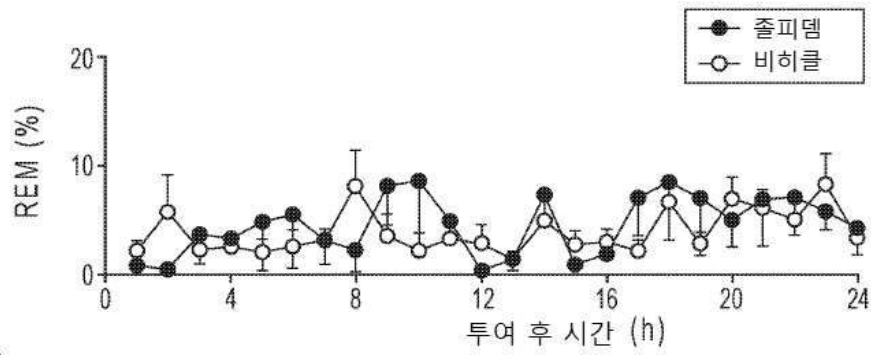
도면16c



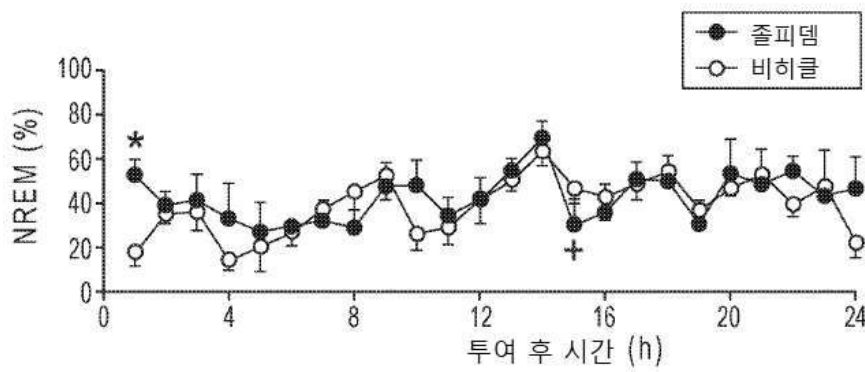
도면17a



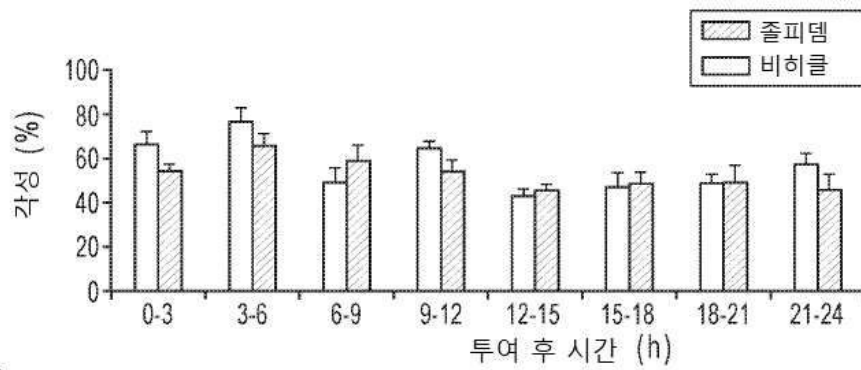
도면17b



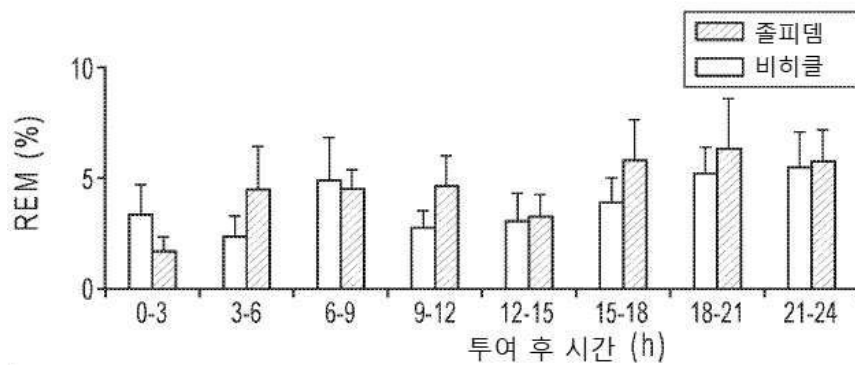
도면17c



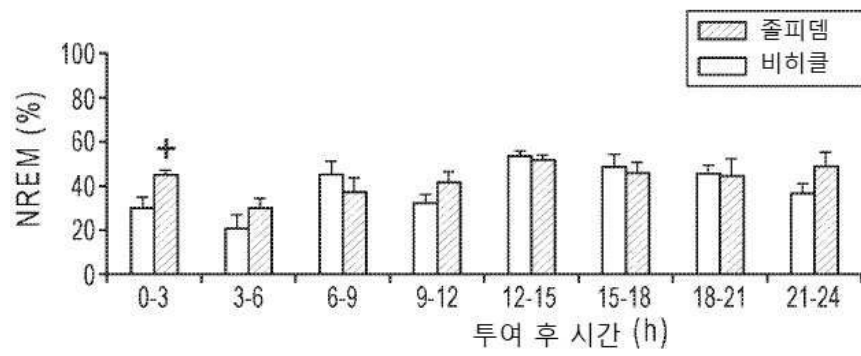
도면18a



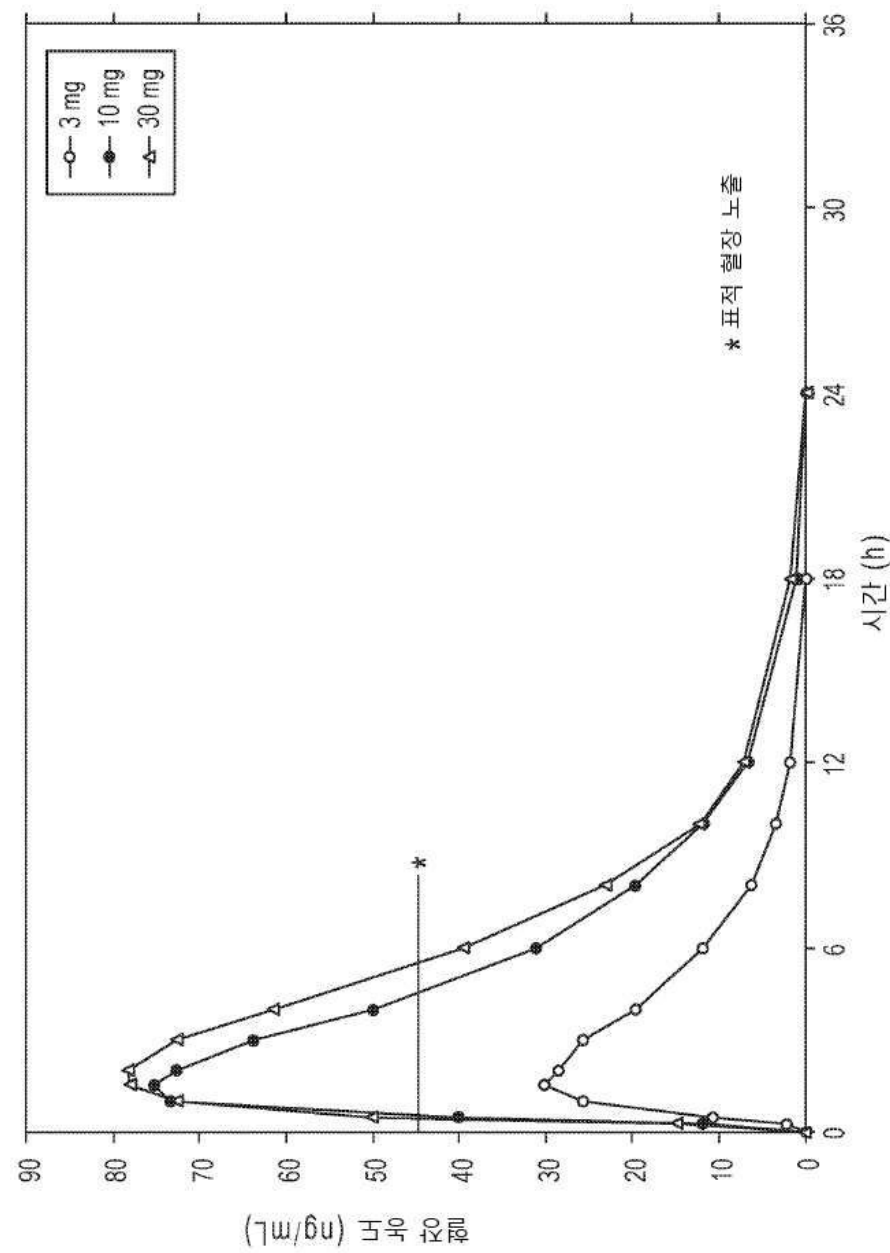
도면18b



도면18c



도면19a



도면19b

