(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0110935
(43) 공개일자 2024년07월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/381 (2006.01) *A61P 25/18* (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01) *A61P 25/24* (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01) *A61P 3/04* (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/381 (2013.01)
A61P 25/18 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2024-7012895
(22) 출원일자(국제) 2022년09월21일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년04월18일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/076747
(87) 국제공개번호 WO 2023/049721
국제공개일자 2023년03월30일
(30) 우선권주장
63/261,515 2021년09월23일 미국(US)
63/362,003 2022년03월28일 미국(US)

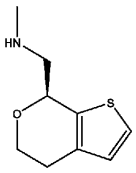
(71) 출원인
스미토모 파마 아메리카, 인크.
미국, 매사추세츠 01752-7010, 말보로, 워터포드 드라이브 84
(72) 발명자
브리스토우, 린다 제인
미국 01752 매사추세츠 말보로 워터포드 드라이브 84 스미토모 파마 아메리카, 인크. 씨/오
데딕, 니나
미국 01752 매사추세츠 말보로 워터포드 드라이브 84 스미토모 파마 아메리카, 인크. 씨/오
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 69 항

(54) 발명의 명칭 **대사 장애를 치료하는 방법**

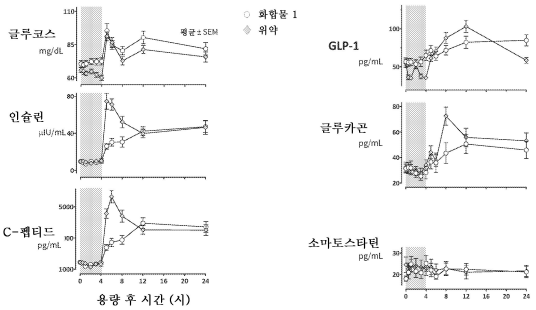
(57) 요 약

화합물, 제약 조성물, 및 대사 장애 및 정신의학적 장애 및 대사 장애와 연관된 질환을 치료하는 방법을 포함하는 그의 사용 방법이 본원에 제공된다. 예를 들어, 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약 조성물, 및 대사 장애 및 대사 장애와 연관된 정신의학적 장애를 치료하는 방법을 포함하는 그의 사용 방법이 본원에 제공된다.



화합물 I

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61P 25/22 (2018.01)
A61P 25/24 (2018.01)
A61P 3/00 (2018.01)
A61P 3/04 (2018.01)
A61P 3/10 (2018.01)
(72) 발명자
허요시-코르초크, 에바
미국 01752 매사추세츠 말보로 워터포드 드라이브 84 스미토모 파마 아메리카, 인크. 씨/오
홉킨스, 세트 캐보트
미국 01752 매사추세츠 말보로 워터포드 드라이브 84 스미토모 파마 아메리카, 인크. 씨/오
존스, 필립 글린
미국 01752 매사추세츠 말보로 워터포드 드라이브 84 스미토모 파마 아메리카, 인크. 씨/오
코블란, 케네스 에스.
미국 01752 매사추세츠 말보로 워터포드 드라이브 84 스미토모 파마 아메리카, 인크. 씨/오
밀라노비치, 스네자나
미국 01752 매사추세츠 말보로 워터포드 드라이브 84 스미토모 파마 아메리카, 인크. 씨/오
사이난, 콜린 마리
미국 01752 매사추세츠 말보로 워터포드 드라이브 84 스미토모 파마 아메리카, 인크. 씨/오
시옹, 광난
미국 01752 매사추세츠 말보로 워터포드 드라이브 84 스미토모 파마 아메리카, 인크. 씨/오

명 세 서

청구범위

청구항 1

정신분열증, 우울증 또는 불안의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 정신분열증, 우울증 또는 불안을 치료하는 방법으로서,

a) 대상체의 취침시간에 치료 유효량의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 단계 ("저녁 용량"); 및

b) 아침에 치료 유효량의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 단계 ("아침 용량")

를 포함하는 방법.

청구항 2

정신분열증, 우울증 또는 불안의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 체중을 감소시키면서 정신분열증, 우울증 또는 불안을 치료하는 방법으로서,

a) 대상체의 취침시간에 치료 유효량의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 단계 ("저녁 용량"); 및

b) 아침에 치료 유효량의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 단계 ("아침 용량")

를 포함하고, 대상체의 체중은 화합물 1 투여 약 4-52주 후에 감소되는 것인 방법.

청구항 3

정신분열증, 우울증 또는 불안의 치료 및 인슐린 분비 효율의 개선을 필요로 하는 2형 당뇨병 인간 대상체에서 정신분열증, 우울증 또는 불안을 치료하고 인슐린 분비 효율을 개선하는 방법으로서,

a) 대상체의 취침시간에 치료 유효량의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 단계 ("저녁 용량"); 및

b) 아침에 치료 유효량의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 단계 ("아침 용량"),

및 대상체의 인슐린 분비 효율을 개선하는 것

을 포함하는 방법.

청구항 4

BMI ≥ 25에 의해 정의된 초과 체질량 지수 (BMI)를 갖는, 정신분열증, 우울증 또는 불안의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 정신분열증, 우울증 또는 불안을 치료하는 방법으로서, 치료 유효량의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 5

당뇨병 또는 대사 증후군을 갖는, 정신분열증, 우울증 또는 불안의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 정신분열증, 우울증 또는 불안을 치료하는 방법으로서, 치료 유효량의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 6

비만; 과체중 또는 증가된 체중; 증가된 체질량 지수; 대사 증후군; 당뇨병 또는 당뇨병-관련 장애 (1형 당뇨병 (인슐린-의존성 당뇨병, IDDM) 및 2형 당뇨병 (비-인슐린-의존성 당뇨병, NIDDM)); 당뇨병 합병증; 글루코스 내성 장애; 상승된 혈액 글루코스; 인슐린 저항성; 인슐린 불감수성; 고혈당증; 지방간 질환; 비-알콜성 지방간 질환; 간 인슐린 저항성; 포도당뇨; 증가된 혈액 트리글리세리드; 증가된 식욕; 또는 이상지질혈증으로부터 선택된 대사 장애를 갖는, 정신분열증, 우울증 또는 불안의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 정신분열증, 우울증 또는 불안을 치료하는 방법으로서, 치료 유효량의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 7

인슐린 저항성, 인슐린 불감수성, 글루코스 내성 장애 및 상승된 혈액 글루코스로부터 선택된 대사 장애를 갖는, 정신분열증, 우울증 또는 불안의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 정신분열증, 우울증 또는 불안을 치료하는 방법으로서, 치료 유효량의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 8

정신분열증, 우울증 또는 불안의 치료를 필요로 하고, 지연된 위 배출을 추가로 필요로 하는 인간 대상체에서 정신분열증, 우울증 또는 불안을 치료하는 방법으로서, 치료 유효량의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 9

정신분열증, 우울증 또는 불안의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 정신분열증, 우울증 또는 불안을 치료하는 방법으로서, 급식 상태에서 치료 유효량의 화합물 1을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 10

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 아침 및 저녁 용량이 동일하거나 상이하고, 아침 및 저녁에 약 150 ng/mL 내지 약 400 ng/mL 범위의 화합물 1의 평균 최고 혈장 농도 및 아침 및 저녁에 약 25 ng/mL 내지 약 200 ng/mL 범위의 화합물 1의 평균 최저 혈장 농도를 제공하기에 충분한 것인 방법.

청구항 11

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 아침 용량이 약 12.5 mg 내지 약 150 mg인 방법.

청구항 12

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 저녁 용량이 약 12.5 mg 내지 약 125 mg인 방법.

청구항 13

제4항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1이 1일 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 14

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 BMI ≥ 25, 27.5 또는 30 kg/㎡에 의해 정의된 초과 BMI를 갖는 것인 방법.

청구항 15

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 BMI ≥ 25, 27.5 또는 30 kg/㎡에 의해 정의된 초과 BMI 및 정신분열증, 우울증 또는 불안 진단 전에 BMI < 25 kg/㎡의 이력을 갖는 것인 방법.

청구항 16

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 화합물 1을 사용한 요법을 시작하기 전에 정형 또는 비정형 항정신병제를 받고 있는 것인 방법.

청구항 17

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 화합물 1을 사용한 요법을 시작하기 전에 리스페리돈, 올란자핀, 쿠에티아핀 또는 아리피프라졸을 받고 있는 것인 방법.

청구항 18

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 BMI ≥ 30 kg/㎡에 의해 정의된 초과 BMI 및 정신분열증, 우울증 또는 불안 진단 전에 BMI < 25 kg/㎡의 이력을 갖고, 대상체가 정형 또는 비정형 항정신병제를 받고 있는 것인 방법.

청구항 19

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 정형 또는 비정형 항정신병제에 의해 유도된 초과 BMI를 갖는 것인 방법.

청구항 20

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 당뇨병을 갖는 것인 방법.

청구항 21

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 당뇨병에 대한 의약을 받고 있는 것인 방법.

청구항 22

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 대사 증후군을 갖는 것인 방법.

청구항 23

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 대사 증후군에 대한 의약을 받고 있는 것인 방법.

청구항 24

제1항 내지 제6항, 제8항 및 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 비만; 과체중 또는 증가된 체중; 증가된 체질량 지수; 대사 증후군; 당뇨병 또는 당뇨병-관련 장애 (1형 당뇨병 (인슐린-의존성 당뇨병, IDDM) 및 2형 당뇨병 (비-인슐린-의존성 당뇨병, NIDDM)); 당뇨병 합병증; 글루코스 내성 장애; 상승된 혈액 글루코스; 인슐린 저항성; 인슐린 불감수성; 고혈당증; 지방간 질환; 비-알콜성 지방간 질환; 간 인슐린 저항성; 포도당뇨; 증가된 혈액 트리글리세리드; 증가된 식욕; 또는 이상지질혈증으로부터 선택된 대사 장애를 갖는 것인 방법.

청구항 25

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 인슐린 저항성을 갖는 것인 방법.

청구항 26

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 인슐린 저항성에 대한 의약을 받고 있는 것인 방법.

청구항 27

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 인슐린 불감수성을 갖는 것인 방법.

청구항 28

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 글루코스 출현 속도, 글루코스 소멸 속도 및/또는 글리세롤 출현 속도에 기초하여 인슐린 감수성을 갖는 것인 방법.

청구항 29

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 인슐린 불감수성에 대한 의약을 받고 있는 것인 방법.

청구항 30

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 글루코스 내성 장애를 갖는 것인 방법.

청구항 31

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 환자의 인슐린, C-펩티드, 및/또는 급식에 대한 글루코스 반응에 기초하여 글루코스 내성 장애를 갖는 것인 방법.

청구항 32

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 글루코스, c-펩티드, 인슐린, 글루카곤, 렙틴, GLP-1 및

이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 다중 대사 바이오마커에 기초하여 글루코스 내성 장애를 갖는 것인 방법.

청구항 33

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 β-세포 기능의 마커 및 인크레틴에 기초하여 글루코스 내성 장애를 갖는 것인 방법.

청구항 34

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 글루코스 내성 장애에 대한 의약을 받고 있는 것인 방법.

청구항 35

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 상승된 혈액 글루코스를 갖는 것인 방법.

청구항 36

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 상승된 혈액 글루코스에 대한 의약을 받고 있는 것인 방법.

청구항 37

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 식사 후 대상체의 충만도, 배고픔 및/또는 포만감에 기초하여 지연된 위 배출을 필요로 하는 것인 방법.

청구항 38

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 정신분열증 진단 또는 항정신병제 요법의 시작 이후 BMI의 증가에 기초하여 지연된 위 배출을 필요로 하는 것인 방법.

청구항 39

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 ^{13}C 스피룰리나 호흡 테스트 (GEBT)에 기초하여 지연된 위 배출을 필요로 하는 것인 방법.

청구항 40

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1이 급식 상태에서 투여되는 것인 방법.

청구항 41

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 정신분열증의 치료를 필요로 하는 것인 방법.

청구항 42

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 정신분열증의 치료를 필요로 하고, 대상체가 CGI-S 점수 ≤ 4 (정상 내지 중등도 질병), SAS 점수 < 2, AIMS 점수 < 3 및 BARS 점수 < 3을 갖는 것인 방법.

청구항 43

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 정신분열증의 치료를 필요로 하고, 대상체가 양성 및 음성 증상 척도 (PANSS) 총 점수 ≤ 80을 갖는 것인 방법.

청구항 44

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 우울증의 치료를 필요로 하는 것인 방법.

청구항 45

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 aMDD의 치료를 필요로 하는 것인 방법.

청구항 46

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 불안의 치료를 필요로 하는 것인 방법.

청구항 47

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 GAD의 치료를 필요로 하는 것인 방법.

청구항 48

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 남성의 경우 ≥ 40 인치 (101.6 cm) 또는 여성의 경우 ≥ 35 인치 (88.9 cm)의 허리 둘레를 갖는 것인 방법.

청구항 49

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 트리글리세리드 농도 ≥ 150 mg/dL (1.69 mmol/L), 또는 트리글리세리드 저하 의약을 사용한 진행 중인 치료를 갖는 것인 방법.

청구항 50

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 (i) 남성의 경우 < 40 mg/dL (1.03 mmol/L) 또는 여성의 경우 < 50 mg/dL (1.29 mmol/L)의 HDL-콜레스테롤 농도, 또는 (ii) 콜레스테롤 저하 의약을 사용한 진행 중인 치료를 갖는 것인 방법.

청구항 51

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 공복 글루코스 농도 ≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L)를 갖는 것인 방법.

청구항 52

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 (i) 기립 또는 앙와위 혈압 ≥ 130/85 mmHg, 또는 (ii) 항고혈압 의약을 사용한 진행 중인 치료를 갖는 것인 방법.

청구항 53

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 하기 기준 (a) - (e) 중 3개, 4개 또는 5개를 갖는 것인 방법:

a) 남성의 경우 ≥ 40 인치 (101.6 cm) 또는 여성의 경우 ≥ 35 인치 (88.9 cm)의 허리 둘레;

b) 트리글리세리드 농도 ≥ 150 mg/dL (1.69 mmol/L), 또는 트리글리세리드 저하 의약을 사용한 진행 중인 치료;

c) (i) 남성의 경우 < 40 mg/dL (1.03 mmol/L) 또는 여성의 경우 < 50 mg/dL (1.29 mmol/L)의 HDL-콜레스테롤 농도, 또는 (ii) 콜레스테롤 저하 의약을 사용한 진행 중인 치료;

d) 공복 글루코스 농도 ≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L); 및

e) (i) 기립 또는 앙와위 혈압 ≥ 130/85 mmHg, 또는 (ii) 항고혈압 의약을 사용한 진행 중인 치료.

청구항 54

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 5.7% ≤ HbA1c ≤ 6.4%에 의해 입증된 바와 같은 혈당 유래 인슐린 저항성을 갖는 것인 방법.

청구항 55

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 공복 HOMA-IR ([인슐린 uIU/ml x 글루코스 mg/dl] / 405) ≥ 2.22에 의해 입증된 바와 같은 혈당 유래 인슐린 저항성을 갖는 것인 방법.

청구항 56

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 하기 기준 (a) - (e) 중 3개, 4개 또는 5개를 갖고:

f) 남성의 경우 ≥ 40 인치 (101.6 cm) 또는 여성의 경우 ≥ 35 인치 (88.9 cm)의 허리 둘레;

g) 트리글리세리드 농도 ≥ 150 mg/dL (1.69 mmol/L), 또는 트리글리세리드 저하 의약을 사용한 진행 중인 치료;

h) (i) 남성의 경우 < 40 mg/dL (1.03 mmol/L) 또는 여성의 경우 < 50 mg/dL (1.29 mmol/L)의 HDL-콜레스테롤 농도, 또는 (ii) 콜레스테롤 저하 의약을 사용한 진행 중인 치료;

i) 공복 글루코스 농도 ≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L); 및

j) (i) 기립 또는 앙와위 혈압 ≥ 130/85 mmHg, 또는 (ii) 항고혈압 의약을 사용한 진행 중인 치료;

추가로 여기서 대상체는 5.7% ≤ HbA1c ≤ 6.4% 또는 공복 HOMA-IR ([인슐린 uIU/ml x 글루코스 mg/dl] / 405) ≥ 2.22에 의해 입증된 바와 같은 혈당 유래 인슐린 저항성을 갖는 것인 방법.

청구항 57

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 급식 상태 및 공복 상태에서 화합물 1 및 화합물 1의 N-데스메틸 대사산물에 대한 C_{max} 및 $AUC_{0-\infty}$ 비율이 90% 초과 또는 95% 초과인 방법.

청구항 58

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염의 1일 용량이 약 12.5 mg 내지 약 150 mg인 방법.

청구항 59

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염의 1일 용량이 약 25 mg 내지 약 100 mg인 방법.

청구항 60

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염의 1일 용량이 약 12.5, 25, 37.5, 50, 62.5, 75, 87.5, 100, 112.5 또는 125 mg인 방법.

청구항 61

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체의 혈당 제어가 화합물 1이 투여되지 않은 경우와 비교하여 개선되는 것인 방법.

청구항 62

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체의 포만감이 화합물 1이 투여되지 않은 경우와 비교하여 증가되는 것인 방법.

청구항 63

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체의 식욕이 화합물 1이 투여되지 않은 경우와 비교하여 감소되는 것인 방법.

청구항 64

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체의 글루코스 변동이 화합물 1이 투여되지 않은 경우와 비교하여 감소되는 것인 방법.

청구항 65

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체의 인슐린 흡수가 화합물 1이 투여되지 않은 경우와 비교하여 개선되는 것인 방법.

청구항 66

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체의 체지방이 화합물 1이 투여되지 않은 경우와 비교하여 감소되는 것인 방법.

청구항 67

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1이 제약상 허용되는 염인 방법.

청구항 68

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1이 히드로클로라이드 염인 방법.

청구항 69

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1이 결정질 히드로클로라이드 염인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2021년 9월 23일에 출원된 미국 가출원 번호 U.S.S.N. 63/261,515 및 2022년 3월 28일에 출원된 U.S.S.N. 63/362,003을 우선권 주장하며, 이들의 전체 내용은 마치 본원에 완전히 설명된 것처럼 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 개시내용은 화합물, 제약 조성물, 및 대사 장애를 치료하는 방법 및 대사 장애와 연관된 정신의학적 장애 및 질환을 치료하는 방법을 포함하는 그의 사용 방법에 관한 것이다.

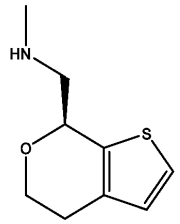
배 경 기 술

[0005] 대사 장애는 하기를 포함하는, 점점 더 널리 퍼진 카테고리의 장애이다: 비만 [대사 증후군, 이상지질혈증, III형 이상지질혈증, 고혈압, 인슐린 저항성, 당뇨병 (1형 및 2형 당뇨병 포함), 관상 동맥 질환 및 심부전을 포함하나 이에 제한되지는 않는 비만 동반질환 포함]; 과체중 또는 증가된 체중; 증가된 체질량 지수; 대사 증후군; 당뇨병 [1형 당뇨병 (인슐린-의존성 당뇨병, IDDM) 및 2형 당뇨병 (비-인슐린-의존성 당뇨병, NIDDM)을 포함하는 당뇨병-관련 장애 포함]; 당뇨병 합병증 (죽상경화증, 관상 심장 질환, 뇌졸중, 말초 혈관 질환, 신장병증, 고혈압, 신경병증 및 신장병증을 포함하나 이에 제한되지는 않음); 글루코스 내성 장애; 상승된 혈액 글루코스; 인슐린 저항성; 인슐린 불감수성; 고혈당증; 지방간 질환; 비-알콜성 지방간 질환; 간 인슐린 저항성; 포도당뇨; 증가된 혈액 트리글리세리드; 증가된 식욕; 또는 이상지질혈증. 대사 증후군만으로도 북미인의 대략 25%에 영향을 미친다. Mottillo et al. JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY 54(14), 1113-32 (2010). 다양한 인자가 대사 장애 발병에 영향을 미칠 수 있다. 특정 신경학적 또는 정신의학적 질환 및 장애에 대한 제약적 치료 (예를 들어, 정신분열증을 치료하기 위한 항정신병제)는 대사 장애, 예컨대 체중 증가, 지질 장애 및 글루코스 조절곤란과 연관이 있었다. Pillinger et al. LANCET PSYCHIATRY 7, 64-77 (2020). 따라서, 신경학적 및 정신의학적 질환 및 장애 및 이의 치료와 연관된 대사 장애의 치료를 포함하는 대사 장애를 치료하기 위한 신규 치료제가 필요하다.

발명의 내용

[0006] 요약

[0007] 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 사용하여 정형 및 비정형 항정신병제를 사용한 치료에 의해 야기되는 장애를 포함하는 대사 장애를 치료하는 방법이 본원에 제공된다:



화합물 1

[0008]

[0009] 일부 실시양태에서, 대사 장애는 신경학적 또는 정신의학적 질환 또는 장애와 연관된다. 일부 실시양태에서, 신경학적 또는 정신의학적 질환 또는 장애는 정신분열증이다. 일부 실시양태에서, 신경학적 또는 정신의학적 질환 또는 장애는 보조 주요 우울 장애 (aMDD)이다.

[0010] 일부 실시양태에서, 신경학적 또는 정신의학적 질환 또는 장애는 범불안 장애 (GAD)이다.

[0011] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는, 정신분열증의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 정신분열증을 치료하는 방법에 관한 것이다:

[0012] (a) 대상체의 취침시간에 치료 유효량의 화합물 1을 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("저녁 용량"); 및

[0013] (b) 아침에 치료 유효량의 화합물 1을 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("아침 용량").

[0014] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는, 정신분열증의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 정신분열증을 치료하는 방법에 관한 것이다:

[0015] (a) 대상체의 취침시간에 화합물 1을 약 150 ng/mL 내지 약 400 ng/mL 범위의 평균 최고 혈장 농도 및 약 25 ng/mL 내지 약 200 ng/mL 범위의 평균 최저 혈장 농도를 제공하기에 충분한 양으로 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("저녁 용량"); 및

[0016] (b) 아침에 화합물 1을 약 150 ng/mL 내지 약 400 ng/mL 범위의 평균 최고 혈장 농도 및 약 25 ng/mL 내지 약 200 ng/mL 범위의 평균 최저 혈장 농도를 제공하기에 충분한 양으로 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("아침 용량").

[0017] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는, 정신분열증의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 체중을 감소시키면서 정신분열증을 치료하는 방법에 관한 것이다:

[0018] (a) 대상체의 취침시간에 치료 유효량의 화합물 1을 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("저녁 용량"); 및

[0019] (b) 아침에 치료 유효량의 화합물 1을 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("아침 용량"),

[0020] 대상체의 체중은 화합물 1 투여 약 4-52주 후에 감소된다.

[0021] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는, 정신분열증의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 체중을 감소시키면서 정신분열증을 치료하는 방법에 관한 것이다:

[0022] (a) 대상체의 취침시간에 화합물 1을 약 150 ng/mL 내지 약 400 ng/mL 범위의 평균 최고 혈장 농도 및 약 25 ng/mL 내지 약 200 ng/mL 범위의 평균 최저 혈장 농도를 제공하기에 충분한 양으로 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("저녁 용량"); 및

[0023] (b) 아침에 화합물 1을 약 150 ng/mL 내지 약 400 ng/mL 범위의 평균 최고 혈장 농도 및 약 25 ng/mL 내지 약 200 ng/mL 범위의 평균 최저 혈장 농도를 제공하기에 충분한 양으로 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("아침 용량"),

[0024] 대상체의 체중은 화합물 1 투여 약 4-52주 후에 감소된다.

[0025] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는, 정신분열증의 치료 및 인슐린 분비 효율의 개선을 필요로 하는 2형 당뇨병 인간 대상체에서 정신분열증을 치료하고 인슐린 분비 효율을 개선하는 방법에 관한 것이다:

[0026] (a) 대상체의 취침시간에 치료 유효량의 화합물 1을 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("저녁 용량"); 및

[0027] (b) 아침에 치료 유효량의 화합물 1을 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("아침 용량"),

[0028] 및 대상체의 인슐린 분비 효율을 개선함.

[0029] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는, 정신분열증의 치료 및 인슐린 분비 효율의 개선을 필요로 하는 2형 당뇨병 인간 대상체에서 정신분열증을 치료하고 인슐린 분비 효율을 개선하는 방법에 관한 것이다:

[0030] (a) 대상체의 취침시간에 화합물 1을 약 150 ng/mL 내지 약 400 ng/mL 범위의 평균 최고 혈장 농도 및 약 25 ng/mL 내지 약 200 ng/mL 범위의 평균 최저 혈장 농도를 제공하기에 충분한 양으로 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("저녁 용량"); 및

[0031] (b) 아침에 화합물 1을 약 150 ng/mL 내지 약 400 ng/mL 범위의 평균 최고 혈장 농도 및 약 25 ng/mL 내지 약 200 ng/mL 범위의 평균 최저 혈장 농도를 제공하기에 충분한 양으로 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("아침 용량"),

[0032] 및 대상체의 인슐린 분비 효율을 개선함.

[0033] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는, 보조 주요 우울 장애 (aMDD)의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 보조 주요 우울 장애 (aMDD)를 치료하는 방법에 관한 것이다:

[0034] (a) 대상체의 취침시간에 치료 유효량의 화합물 1을 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("저녁 용량"); 및

[0035] (b) 아침에 치료 유효량의 화합물 1을 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("아침 용량").

[0036] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는, 보조 주요 우울 장애 (aMDD)의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 보조 주요 우울 장애 (aMDD)를 치료하는 방법에 관한 것이다:

[0037] (a) 대상체의 취침시간에 화합물 1을 약 150 ng/mL 내지 약 400 ng/mL 범위의 평균 최고 혈장 농도 및 약 25 ng/mL 내지 약 200 ng/mL 범위의 평균 최저 혈장 농도를 제공하기에 충분한 양으로 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("저녁 용량"); 및

[0038] (b) 아침에 화합물 1을 약 150 ng/mL 내지 약 400 ng/mL 범위의 평균 최고 혈장 농도 및 약 25 ng/mL 내지 약 200 ng/mL 범위의 평균 최저 혈장 농도를 제공하기에 충분한 양으로 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("아침 용량").

[0039] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는, 범불안 장애 (GAD)의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 범불안 장애 (GAD)를 치료하는 방법에 관한 것이다:

[0040] (a) 대상체의 취침시간에 치료 유효량의 화합물 1을 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("저녁 용량"); 및

[0041] (b) 아침에 치료 유효량의 화합물 1을 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("아침 용량").

[0042] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는, 범불안 장애 (GAD)의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 범불안 장애 (GAD)를 치료하는 방법에 관한 것이다:

[0043] (a) 대상체의 취침시간에 화합물 1을 약 150 ng/mL 내지 약 400 ng/mL 범위의 평균 최고 혈장 농도 및 약 25 ng/mL 내지 약 200 ng/mL 범위의 평균 최저 혈장 농도를 제공하기에 충분한 양으로 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("저녁 용량"); 및

[0044] (b) 아침에 화합물 1을 약 150 ng/mL 내지 약 400 ng/mL 범위의 평균 최고 혈장 농도 및 약 25 ng/mL 내지 약 200 ng/mL 범위의 평균 최저 혈장 농도를 제공하기에 충분한 양으로 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("아침 용량").

[0045] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는, 체중 감소를 필요로 하는 인간 대상체에서 체중을 감소시키는 방법에 관한 것이다:

[0046] (a) 대상체의 취침시간에 치료 유효량의 화합물 1을 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("저녁 용량"); 및

[0047] (b) 아침에 치료 유효량의 화합물 1을 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("아침 용량"),

[0048] 대상체의 체중은 화합물 1 투여 약 4-52주 후에 감소된다.

[0049] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는, 체중 감소를 필요로 하는 인간 대상체에서 체중을 감소시키는 방법에 관한 것이다:

[0050] (a) 대상체의 취침시간에 화합물 1을 약 150 ng/mL 내지 약 400 ng/mL 범위의 평균 최고 혈장 농도 및 약 25 ng/mL 내지 약 200 ng/mL 범위의 평균 최저 혈장 농도를 제공하기에 충분한 양으로 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("저녁 용량"); 및

[0051] (b) 아침에 화합물 1을 약 150 ng/mL 내지 약 400 ng/mL 범위의 평균 최고 혈장 농도 및 약 25 ng/mL 내지 약 200 ng/mL 범위의 평균 최저 혈장 농도를 제공하기에 충분한 양으로 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("아침 용량"),

[0052] 대상체의 체중은 화합물 1 투여 약 4-52주 후에 감소된다.

[0053] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는, 2형 당뇨병의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 인슐린 분비 효율을 증가시킴으로써 2형 당뇨병을 치료하는 방법에 관한 것이다:

[0054] (a) 대상체의 취침시간에 치료 유효량의 화합물 1을 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("저녁 용량"); 및

[0055] (b) 아침에 치료 유효량의 화합물 1을 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("아침 용량"),

[0056] 및 대상체의 인슐린 분비 효율을 개선함.

[0057] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는, 2형 당뇨병의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 인슐린 분비 효율을 증가시킴으로써 2형 당뇨병을 치료하는 방법에 관한 것이다:

[0058] (a) 대상체의 취침시간에 화합물 1을 약 150 ng/mL 내지 약 400 ng/mL 범위의 평균 최고 혈장 농도 및 약 25 ng/mL 내지 약 200 ng/mL 범위의 평균 최저 혈장 농도를 제공하기에 충분한 양으로 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("저녁 용량"); 및

[0059] (b) 아침에 화합물 1을 약 150 ng/mL 내지 약 400 ng/mL 범위의 평균 최고 혈장 농도 및 약 25 ng/mL 내지 약 200 ng/mL 범위의 평균 최저 혈장 농도를 제공하기에 충분한 양으로 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("아침 용량"),

[0060] 및 대상체의 인슐린 분비 효율을 개선함.

[0061] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는, 정신분열증, 우울증 또는 불안의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 정신분열증, 우울증 또는 불안을 치료하는 방법을 제공한다:

[0062] a) 대상체의 취침시간에 치료 유효량의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 단계 ("저녁 용량"); 및

[0063] b) 아침에 치료 유효량의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 단계 ("아침 용량").

[0064] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는, 정신분열증, 우울증 또는 불안의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 체중을 감소시키면서 정신분열증, 우울증 또는 불안을 치료하는 방법을 제공한다:

[0065] a) 대상체의 취침시간에 치료 유효량의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 단계 ("저녁 용량"); 및

[0066] b) 아침에 치료 유효량의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 단계 ("아침 용량"),

[0067] 대상체의 체중은 화합물 1 투여 약 4-52주 후에 감소된다.

[0068] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는, 정신분열증, 우울증 또는 불안의 치료 및 인슐린 분비 효율의 개선을 필요로 하는 2형 당뇨병 인간 대상체에서 정신분열증, 우울증 또는 불안을 치료하고 인슐린 분비 효율을 개선하는 방법을 제공한다:

[0069] a) 대상체의 취침시간에 치료 유효량의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 단계 ("저녁 용량"); 및

[0070] b) 아침에 치료 유효량의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 단계 ("아침 용량"),

[0071] 및 대상체의 인슐린 분비 효율을 개선함.

[0072] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 BMI ≥ 25에 의해 정의된 초과 체질량 지수 (BMI)를 갖는, 정신분열증, 우울증 또는 불안의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 정신분열증, 우울증 또는 불안을 치료하는 방법으로서, 치료 유효량의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0073] 또 다른 실시양태는 당뇨병 또는 대사 증후군을 갖는, 정신분열증, 우울증 또는 불안의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 정신분열증, 우울증 또는 불안을 치료하는 방법으로서, 치료 유효량의 화합물 1을 대상체에게 투

여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0074] 한 실시양태는 비만; 과체중 또는 증가된 체중; 증가된 체질량 지수; 대사 증후군; 당뇨병 또는 당뇨병-관련 장애 (1형 당뇨병 (인슐린-의존성 당뇨병, IDDM) 및 2형 당뇨병 (비-인슐린-의존성 당뇨병, NIDDM)); 당뇨병 합병증; 글루코스 내성 장애; 상승된 혈액 글루코스; 인슐린 저항성; 인슐린 불감수성; 고혈당증; 지방간 질환; 비-알콜성 지방간 질환; 간 인슐린 저항성; 포도당뇨; 증가된 혈액 트리글리세리드; 증가된 식욕; 또는 이상지질혈증으로부터 선택된 대사 장애를 갖는, 정신분열증, 우울증 또는 불안의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 정신분열증, 우울증 또는 불안을 치료하는 방법으로서, 치료 유효량의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0075] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 인슐린 저항성, 인슐린 불감수성, 글루코스 내성 장애 및 상승된 혈액 글루코스로부터 선택된 대사 장애를 갖는, 정신분열증, 우울증 또는 불안의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 정신분열증, 우울증 또는 불안을 치료하는 방법으로서, 치료 유효량의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0076] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 정신분열증, 우울증 또는 불안의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 정신분열증, 우울증 또는 불안을 치료하는 방법으로서, 치료 유효량의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 인간 대상체는 지연된 위 배출을 추가로 필요로 하는 것인 방법을 제공한다.

[0077] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 정신분열증, 우울증 또는 불안의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 정신분열증, 우울증 또는 불안을 치료하는 방법으로서, 급식 상태에서 치료 유효량의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0078] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 화합물 1의 제약상 허용되는 염이 히드로클로라이드 염인 본원에 기재된 바와 같은 방법에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 히드로클로라이드 염은 결정질이다. 전술한 실시양태에서, 화합물 1은 아침 식사 이전에 또는 아침 식사와 함께 투여될 수 있고/거나, 저녁 용량은 저녁 식사 이전에 또는 저녁 식사와 함께 투여될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0079] 도 1은 인간 임상 연구에서 다양한 대사 파라미터에 대한 화합물 1의 효과를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0080] 상세한 설명

[0081] 실시양태의 설명은 하기와 같다.

[0082] 정의

[0083] 본 개시내용의 해석을 돕기 위한 정의가 본원에 제공된다. 적절한 경우, 단수형으로 사용되는 용어는 또한 복수형을 포함할 것이다. 문맥상 명백히 달리 나타내지 않는 한, 본원에서 사용된 용어는 하기 의미를 갖는다.

[0084] 본원에 기재된 모든 방법은 본원에 달리 표시되지 않거나 문맥상 명백히 모순되지 않는 한 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본원에 제공된 임의의 및 모든 예 또는 예시적인 언어 (예를 들어, "예컨대")의 사용은 단지 본 개시내용을 더 잘 예시하기 위한 것이며 달리 청구된 본 개시내용의 범위를 제한하지 않는다.

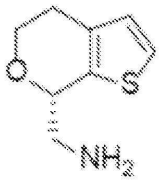
[0085] 달리 명시되지 않는 한, 단어 "포함하다(includes)" (또는 그에 대한 임의의 변경, 예를 들어 "포함하다(include)", "포함하는(including)" 등)는 개방형으로 의도된다. 예를 들어, "본원에서 사용된 바와 같은 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 윤활막내, 흉골내, 척수강내, 간내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기술을 포함한다"는 비경구가 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 윤활막내, 흉골내, 척수강내, 간내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기술을 포함하나 이에 제한되지는 않음을 의미한다.

[0086] 본 명세서 전반에 걸쳐 하나 이상의 범위가 언급되는 경우, 각각의 범위는 범위를 기술하는 종점을 포함하여 범위 내의 각각의 별개의 지점을 포함하는 것으로 이해되며, 마치 동일한 범위가 본원에 완전히 기술된 바와 같다.

[0087] "항정신병제"는 일반적으로 "정형" 및 "비정형" 항정신병제로 범주화된다. 일반적으로, 정형 항정신병제 약물은 도파민성 시스템에 작용하여 도파민 유형 2 (D2) 수용체를 차단한다. 비정형 항정신병제는 도파민성 수용체

에 대한 더 낮은 친화성 및 점유율을 갖고, 세로토닌성 5-HT2A 수용체의 높은 정도의 점유율을 갖는다. 일반적으로 처방되는 정형 항정신병제는 할로페리돌, 록사핀, 티오리다진, 몰린돈, 티오틱센, 플루페나진, 메소리다진, 트리플루오페라진, 페르페나진 및 클로르프로마진을 포함한다. 일반적으로 처방되는 비정형 항정신병제는 아리피프라졸, 클로자핀, 지프라시돈, 리스페리돈, 쿠에티아핀 및 올란자핀을 포함한다.

[0088] 화합물 1의 N-데스메틸 대사산물은 문헌 [Chen YL et al., J. Pharm. Biomed. Anal. 2021;207]에 보고되었으며, 하기 화학 구조를 갖는다:



[0089]

[0090] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "대상체" 및 "환자"는 상호교환가능하게 사용된다. 달리 명시되지 않는 한, "환자" 또는 "대상체"는 인간 및 다른 동물, 특히 포유동물을 모두 포함한다. 그러므로, 방법은 인간 요법 및 수의학 적용 둘 모두에 적용가능하다. 일부 실시양태에서, 환자는 포유동물, 예를 들어 영장류이다. 일부 실시양태에서, 환자는 인간이다.

[0091] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "치료", "치료하다" 및 "치료하는"은 본원에 기재된 바와 같이 질환 또는 장애, 또는 그의 하나 이상의 증상의 역전, 경감, 발병 지연 또는 진행 억제를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 치료는 하나 이상의 증상이 발생한 후에 투여될 수 있다. 다른 실시양태에서, 치료는 증상 없이 투여될 수 있다. 예를 들어, 치료는 증상 발생 전에 감수성 개체에게 투여될 수 있다 (예를 들어, 증상의 병력, 진단 및/또는 유전적 또는 다른 감수성 인자의 측면에서). 예를 들어 재발을 예방하거나 지연시키기 위해 증상이 해결된 후에도 치료를 계속할 수도 있다.

[0092] 문구 "제약상 허용되는"은 문구가 수식하는 물질 또는 조성물이 타당한 의학적 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등 없이 인간 및 비인간 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합해야 하며 합리적인 이익/위험 비율에 부합해야 함을 의미한다. 물질이 조성물 또는 제형의 일부인 경우, 해당 물질은 또한 조성물 또는 제형의 다른 성분과 화학적으로 및/또는 독성학적으로 양립가능해야 한다.

[0093] 달리 명시되지 않는 한, 용어 "본 개시내용의 화합물"은 본원에 도시된 임의의 구조식의 화합물 (예를 들어, 화합물 1, 화학식 I의 화합물), 뿐만 아니라 이성질체, 예컨대 입체이성질체 (부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 라세미체 포함), 기하 이성질체, 형태 이성질체 (회전이성질체 및 회전장애이성질체 포함), 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 (중수소 치환 포함), 및 그의 고유하게 형성된 모이어티 (예를 들어, 다형체 및/또는 용매화물, 예컨대 수화물)를 지칭한다. "거울상이성질체"는 서로 겹쳐질 수 없는 거울상인 한 쌍의 입체이성질체이다. 한 쌍의 거울상이성질체의 1:1 혼합물은 "라세미" 혼합물이다. 1:1이 아닌 한 쌍의 거울상이성질체의 혼합물은 "중간" 혼합물이다. "라세미체" 또는 "라세미"는 적절한 경우 라세미 혼합물을 지정하는데 사용된다. 염을 형성할 수 있는 모이어티가 존재하는 경우, 염, 특히 제약상 허용되는 염도 포함된다. 일부 실시양태에서, "화합물"의 언급은 유리 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 둘 모두를 포함하도록 의도된다. 관례적으로, 화합물의 구조식이 명시적으로 언급될 때 문구 "또는 그의 제약상 허용되는 염"이 명시적으로 언급되지만, 이에 따라 제약상 허용되는 염의 포함 또는 배제에 차이가 의도되지 않는다. 특정 실시양태에서, 용어 "화합물"은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 지칭한다.

[0094] 본원에서 화합물 1의 투여에 대해 언급할 때, 화합물 1이 그의 유리 형태로 정의되지 않는 한, 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 투여될 수 있음이 이해될 것이다. 임의의 염 형태에 대한 언급 없이 화합물 1의 용량이 제공되는 경우, 화합물 1은 유리 형태 또는 염으로서 투여될 수 있고, 용량은 화합물 1의 유리 형태 또는 그의 염의 중량을 기준으로 할 수 있다는 것이 이해될 것이다. 마찬가지로, 화합물 1 또는 그의 염에 대해 용량이 표현되는 경우, 용량은 화합물 1의 유리 형태 또는 그의 염의 중량을 기준으로 할 수 있다는 것이 이해될 것이다.

[0095] 본 개시내용의 화합물은 비대칭 중심, 키랄 축 및 키랄 평면을 가질 수 있으며 (예를 들어, 문헌 [E. L. Eliel and S. H. Wilen, Stereo-chemistry of Carbon Compounds, John Wiley & Sons, New York, 1994, pages 1119-1190]에 기재된 바와 같음), 라세미 혼합물, 개별 이성질체 (예를 들어, 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 기

하 이성질체, 형태 이성질체 (회전이성질체 및 회전장애이성질체 포함), 호변이성질체 및 중간체 혼합물로서 발생하며, 모든 가능한 이성질체 및 이들의 혼합물이 본 개시내용에 포함된다.

[0096] 조성물의 "거울상이성질체 과잉률" 또는 "% 거울상이성질체 과잉률"은 하기 표시된 방정식을 사용하여 계산될 수 있다. 하기 표시된 예에서, 조성물은 90%의 하나의 거울상이성질체 (예를 들어 S 거울상이성질체) 및 10%의 다른 거울상이성질체 (예를 들어 R 거울상이성질체)를 함유한다. 이 예에서, %ee = (90-10)/100 = 80%.

[0097] 그러므로, 90%의 하나의 거울상이성질체 및 10%의 다른 거울상이성질체를 함유하는 조성물은 80%의 거울상이성질체 과잉률을 갖는다고 한다. 본원에 기재된 일부 조성물은 적어도 약 50%, 75%, 90%, 95% 또는 99%의 거울상이성질체 과잉률의 S 거울상이성질체를 함유한다. 다시 말해서, 조성물은 R 거울상이성질체에 비해 거울상이성질체 과잉률의 S 거울상이성질체를 함유한다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 일부 조성물은 적어도 약 50%, 75%, 90%, 95% 또는 99%의 거울상이성질체 과잉률의 R 거울상이성질체를 함유한다. 다시 말해서, 조성물은 S 거울상이성질체에 비해 거울상이성질체 과잉률의 R 거울상이성질체를 함유한다.

[0098] 예를 들어, 이성질체/거울상이성질체는 일부 실시양태에서 상응하는 거울상이성질체가 실질적으로 없는 상태로 제공될 수 있으며, 또한 본원에서 상호교환가능하게 사용된 바와 같이 "광학적으로 풍부화된", "거울상이성질체적으로 풍부화된", "거울상이성질체적으로 순수한" 및 "비-라세미"로 지칭될 수 있다. 이들 용어는 하나의 거울상이성질체의 중량%가 라세미 조성물의 대조군 혼합물 중 하나의 거울상이성질체의 양보다 큰 (예를 들어, 중량 기준으로 1:1보다 큰) 조성물을 지칭한다. 예를 들어, S 거울상이성질체의 거울상이성질체적으로 풍부화된 제제는 R 거울상이성질체에 비해 약 50 중량% 초과, 예컨대 적어도 약 75 중량%, 추가로 예컨대 적어도 약 80 중량%의 S 거울상이성질체를 갖는 화합물의 제제를 의미한다. 일부 실시양태에서, 풍부화도는 약 80 중량%보다 훨씬 더 클 수 있으며, 이는 "실질적으로 거울상이성질체적으로 풍부화된", "실질적으로 거울상이성질체적으로 순수한" 또는 "실질적으로 비-라세미" 제제를 제공하며, 이는 다른 거울상이성질체에 비해 적어도 약 85 중량%, 예컨대 적어도 약 90 중량%, 및 추가로 예컨대 적어도 95 중량%의 하나의 거울상이성질체를 갖는 조성물의 제제를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 적어도 약 90 중량%의 하나의 거울상이성질체로 구성된다. 다른 실시양태에서, 화합물은 적어도 약 95%, 98%, 또는 99 중량%의 하나의 거울상이성질체로 구성된다.

[0099] 일부 실시양태에서, 화합물은 (S)- 및 (R)-이성질체의 라세미 혼합물이다. 다른 실시양태에서, 혼합물의 개별 화합물이 (S)- 또는 (R)-이성질체 배열로 우세하게 존재하는 화합물의 혼합물이 본원에 제공된다. 예를 들어, 화합물 혼합물은 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 약 99.5% 초과 또는 그 이상의 (S)-거울상이성질체 과잉률을 갖는다. 다른 실시양태에서, 화합물 혼합물은 약 55% 초과 내지 약 99.5%, 약 60% 초과 내지 약 99.5%, 약 65% 초과 내지 약 99.5%, 약 70% 초과 내지 약 99.5%, 약 75% 초과 내지 약 99.5%, 약 80% 초과 내지 약 99.5%, 약 85% 초과 내지 약 99.5%, 약 90% 초과 내지 약 99.5%, 약 95% 초과 내지 약 99.5%, 약 96% 초과 내지 약 99.5%, 약 97% 초과 내지 약 99.5%, 약 98% 초과 내지 약 99.5% 초과, 약 99% 초과 내지 약 99.5%, 또는 그 이상의 (S)-거울상이성질체 과잉률을 갖는다.

[0100] 다른 실시양태에서, 화합물 혼합물은 약 55% 초과, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 약 99.5% 또는 그 이상의 (R)-거울상이성질체 순도를 갖는다. 일부 다른 실시양태에서, 화합물 혼합물은 약 55% 초과 내지 약 99.5%, 약 60% 초과 내지 약 99.5%, 약 65% 초과 내지 약 99.5%, 약 70% 초과 내지 약 99.5%, 약 75% 초과 내지 약 99.5%, 약 80% 초과 내지 약 99.5%, 약 85% 초과 내지 약 99.5%, 약 90% 초과 내지 약 99.5%, 약 95% 초과 내지 약 99.5%, 약 96% 초과 내지 약 99.5%, 약 97% 초과 내지 약 99.5%, 약 98% 초과 내지 약 99.5% 초과, 약 99% 초과 내지 약 99.5% 또는 그 이상의 (R)-거울상이성질체 과잉률을 갖는다.

[0101] 다른 실시양태에서, 화합물 혼합물은 입체화학적 배향, 즉 (S)- 또는 (R)-이성질체를 제외하고 동일한 화학적 실체를 함유한다. 예를 들어, 본원에 개시된 화합물이 --CH(R)-- 단위를 갖고 R이 수소가 아닌 경우, --CH(R)--은 동일한 화학적 실체 각각에 대해 (S)- 또는 (R)-입체화학적 배향이다. 일부 실시양태에서, 동일한 화학적 실체의 혼합물은 (S)- 및 (R)-이성질체의 라세미 혼합물이다. 또 다른 실시양태에서, 동일한 화학적 실체 (그들의 입체화학적 배향은 제외)의 혼합물은 우세하게 (S)-이성질체 또는 우세하게 (R)-이성질체를 함유한다. 예를 들어, 동일한 화학적 실체의 혼합물 내 (S)-이성질체는 (R)-이성질체에 비해 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 약 99.5% 또는 그 이상으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 동일한 화학적 실체의 혼합물 내 (S)-이성질체는 약 55% 초과 내지 약 99.5%,

약 60% 초과 내지 약 99.5%, 약 65% 초과 내지 약 99.5%, 약 70% 초과 내지 약 99.5%, 약 75% 초과 내지 약 99.5%, 약 80% 초과 내지 약 99.5%, 약 85% 초과 내지 약 99.5%, 약 90% 초과 내지 약 99.5%, 약 95% 초과 내지 약 99.5%, 약 96% 초과 내지 약 99.5%, 약 97% 초과 내지 약 99.5%, 약 98% 초과 내지 약 99.5% 초과, 약 99% 초과 내지 약 99.5%, 또는 그 이상의 (S)-거울상이성질체 과잉률로 존재한다.

[0102] 또 다른 실시양태에서, 동일한 화학적 실체 (그들의 입체화학적 배향은 제외)의 혼합물 내 (R)-이성질체는 (S)-이성질체에 비해 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 약 99.5% 또는 그 이상으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 동일한 화학적 실체 (그들의 입체화학적 배향은 제외)의 혼합물 내 (R)-이성질체는 약 55% 초과 내지 약 99.5%, 약 60% 초과 내지 약 99.5%, 약 65% 초과 내지 약 99.5%, 약 70% 초과 내지 약 99.5%, 약 75% 초과 내지 약 99.5%, 약 80% 초과 내지 약 99.5%, 약 85% 초과 내지 약 99.5%, 약 90% 초과 내지 약 99.5%, 약 95% 초과 내지 약 99.5%, 약 96% 초과 내지 약 99.5%, 약 97% 초과 내지 약 99.5%, 약 98% 초과 내지 약 99.5% 초과, 약 99% 초과 내지 약 99.5%, 또는 그 이상의 (R)-거울상이성질체 과잉률로 존재한다.

[0103] 기하 이성질체는 화합물이 이중 결합 또는 분자에 일정량의 구조적 강성을 부여하는 일부 다른 특색을 함유할 때 발생할 수 있다. 화합물이 이중 결합을 함유하는 경우, 이중 결합은 E- 또는 Z-배열일 수 있다. 화합물이 이치환된 시클로알킬을 함유하는 경우, 시클로알킬 치환기는 시스- 또는 트랜스-배열을 가질 수 있다.

[0104] 형태 이성질체 (또는 배좌이성체)는 하나 이상의 결합에 대한 회전이 상이할 수 있는 이성질체이다. 회전이성질체는 단일 결합에 대해서만 회전이 상이한 배좌이성체이다.

[0105] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "회전장애이성질체"는 분자 내 제한된 회전으로 인해 발생하는 축방향 또는 평면 키랄성에 기초한 구조 이성질체를 지칭한다.

[0106] 광학적 활성 (R)- 및 (S)- 이성질체는 키랄 신톤 또는 키랄 시약을 사용하여 제조될 수 있거나, 통상적인 기술 (예를 들어, 적합한 분리를 달성하기 위해 적절한 용매 또는 용매 혼합물을 사용하여 키랄 SFC 또는 HPLC 크로마토그래피 컬럼, 예컨대 CHIRALPAK® 및 CHIRALCEL® 컬럼 (다이셀 코포레이션(DAICEL Corp.)으로부터 입수가능함) 또는 다른 동등한 컬럼에서 분리됨)을 사용하여 분해될 수 있다.

[0107] 본 개시내용의 화합물은 광학적 활성 또는 라세미 형태로 단리될 수 있다. 광학적 활성 형태는 라세미 형태의 분해에 의해 또는 광학적 활성 출발 물질로부터의 합성에 의해 제조될 수 있다. 본 개시내용의 화합물을 제조하는데 사용된 모든 공정 및 그 안에서 제조된 중간체는 본 개시내용의 일부인 것으로 간주된다. 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 생성물이 제조되는 경우, 통상적인 방법, 예를 들어 크로마토그래피 또는 분별 결정화에 의해 분리될 수 있다.

[0108] 공정 조건에 따라, 본 개시내용의 최종 생성물은 유리 (중성) 또는 염 형태로 수득된다. 이들 최종 생성물의 유리 형태 및 염은 모두 본 개시내용의 범위 내에 있다. 원하는 경우, 화합물의 한 형태가 또 다른 형태로 전환될 수 있다. 유리 염기 또는 산은 염으로 전환될 수 있으며; 염은 유리 화합물 또는 또 다른 염으로 전환될 수 있으며; 본 개시내용의 이성질체 화합물의 혼합물은 개별 이성질체로 분리될 수 있다.

[0109] 제약상 허용되는 염이 바람직하다. 그러나, 예를 들어 제조 동안 사용될 수 있는 단리 또는 정제 단계에서 다른 염이 유용할 수 있으며, 그러므로 본 개시내용의 범위 내에 포함되는 것으로 간주된다.

[0110] 본원에서 사용된 바와 같은 "제약상 허용되는 염"은 타당한 의학적 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하며 합리적인 이익/위험 비율에 부합하는 적합한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유래된 염을 지칭한다.

[0111] 제약상 허용되는 산 부가 염은 무기산 및 유기산으로 형성될 수 있다. 염이 유도될 수 있는 무기산은 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 포함한다. 염이 유도될 수 있는 유기산은 예를 들어 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 톨루엔술폰산, 술포살리실산 등을 포함한다. 제약상 허용되는 산 부가 염은 아세테이트, 아스코르베이트, 아디페이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 브로마이드/히드로브로마이드, 바이카보네이트/카보네이트, 바이술페이트/술페이트, 캄포르술포네이트, 카프레이트, 클로라이드/히드로클로라이드, 클로르테오필로네이트, 시트레이트, 에탄디술포네이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 글루타메이트, 글루타레이트, 글리콜레이트, 히푸레이트, 히드로아이오다이드/아이오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우릴술페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트/히드록시말로네이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸술페이트, 무케이트, 나프토에이트, 나프실레이트, 니코티네이트, 니트레

이트, 옥타데카노에이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 페닐아세테이트, 포스페이트/인산수소/인산이수소, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술파메이트, 술포살리실레이트, 타르트레이트, 토실레이트, 트리플루오로아세테이트 및 크시나포에이트 염을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 제약상 허용되는 염은 히드로클로라이드 염이다.

[0112] 제약상 허용되는 염기 부가 염은 무기 및 유기 염기로 형성될 수 있다. 염이 유도될 수 있는 무기 염기는 예를 들어 주기율표의 I열부터 XII열까지의 금속 및 암모늄염을 포함한다. 특정 실시양태에서, 염은 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 은, 아연 또는 구리로부터 유도되며; 특히 적합한 염은 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염을 포함한다. 염이 유도될 수 있는 유기 염기는 예를 들어 1차, 2차 및 3차 아민, 자연 발생 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 시클릭 아민, 염기성 이온 교환 수지 등을 포함한다. 유기 아민의 예는 이소프로필아민, 벤자틴, 콜리네이트, 디에탄올아민, 디에틸아민, 리신, 메글루민, 피페라진 및 트로메타민을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0113] 본 개시내용의 제약상 허용되는 염은 통상적인 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이들 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 물 또는 유기 용매에서, 또는 이 둘의 혼합물에서 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있으며; 일반적으로 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴과 같은 비수성 매질이 바람직하다. 적합한 염의 목록은 문헌 [Allen, L.V., Jr., ed., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, Pharmaceutical Press, London, UK (2012)]에서 찾아볼 수 있으며, 이의 관련 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0114] 수소 결합에 대한 공여자 및/또는 수용자로서 작용할 수 있는 기를 함유하는 본 개시내용의 화합물은 적합한 공결정 형성자와 함께 공결정을 형성할 수 있다. 이들 공결정은 공지된 공결정 형성 절차에 의해 본 개시내용의 화합물로부터 제조될 수 있다. 이러한 절차는 분쇄, 가열, 공승화, 공용융, 또는 본 개시내용의 화합물을 결정화 조건 하에 공결정 형성자와 용액 중에서 접촉시키는 것 및 이에 의해 형성된 공결정을 단리하는 것을 포함한다. 적합한 공결정 형성자는 WO 2004/078163에 기재된 것들을 포함한다. 따라서, 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물 및 공결정 형성자를 포함하는 공결정을 추가로 제공한다.

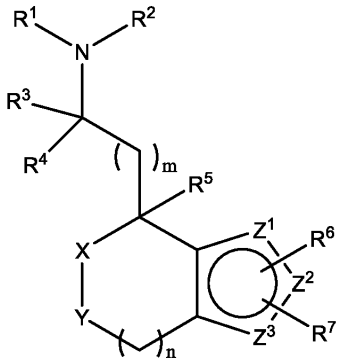
[0115] 본원에 제공된 임의의 화학식은 또한 화합물의 동위원소 표지된 형태 뿐만 아니라 표지되지 않은 형태를 나타내는 것으로 의도된다. 동위원소 표지된 화합물은 하나 이상의 원자가 선택된 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된다는 점을 제외하고는 본원에 제공된 화학식에 의해 도시된 구조를 갖는다. 본 개시내용의 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소, 염소 및 아이오드의 동위원소, 예컨대 각각 ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{123}I, ^{124}I 및 ^{125}I를 포함한다. 본 개시내용은 본원에 정의된 바와 같은 다양한 동위원소 표지된 화합물, 예를 들어 방사성 동위원소, 예컨대 ^{3}H 및 ^{14}C가 존재하는 화합물, 또는 비-방사성 동위원소, 예컨대 ^{2}H 및 ^{13}C가 존재하는 화합물을 포함한다. 이러한 동위원소 표지된 화합물은 대사 연구 (^{14}C 사용), 반응 동역학 연구 (예를 들어 ^{2}H 또는 ^{3}H 사용), 검출 또는 이미지화 기술, 예컨대 양전자 방출 단층촬영 (PET) 또는 단일-광자 방출 컴퓨터 단층촬영 (SPECT) (약물 또는 기질 조직 분포 검정 포함), 또는 환자의 방사성 치료에 유용하다. 특히, ^{18}F 또는 표지된 화합물은 PET 또는 SPECT 연구에 특히 바람직할 수 있다.

[0116] 또한, 더 무거운 동위원소, 특히 중수소 (즉, ^{2}H 또는 D)로의 치환은 더 큰 대사적 안정성, 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요구사항 또는 치료 지수 개선으로 인한 특정 치료적 장점을 제공할 수 있다. 이러한 맥락에서 중수소는 본 개시내용의 화합물의 치환기로서 간주되는 것으로 이해된다. 이러한 더 무거운 동위원소, 구체적으로 중수소의 농도는 동위원소 풍부화 인자에 의해 정의될 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "동위원소 풍부화 인자"는 명시된 동위원소의 동위원소 존재비와 자연 존재비 사이의 비율을 의미한다. 본 개시내용의 화합물의 치환기가 중수소로 표시되는 경우, 이러한 화합물은 각 지정된 중수소 원자에 대해 적어도 3500 (각 지정된 중수소 원자에서 52.5% 중수소 혼입), 적어도 4000 (60% 중수소 혼입), 적어도 4500 (67.5% 중수소 혼입), 적어도 5000 (75% 중수소 혼입), 적어도 5500 (82.5% 중수소 혼입), 적어도 6000 (90% 중수소 혼입), 적어도 6333.3 (95% 중수소 혼입), 적어도 6466.7 (97% 중수소 혼입), 적어도 6600 (99% 중수소 혼입), 또는 적어도 6633.3 (99.5% 중수소 혼입)의 동위원소 풍부화 인자를 갖는다.

[0117] 본 개시내용의 동위원소 표지된 화합물은 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기술

에 의해 또는 하기 기재된 반응식 또는 실시예 및 제조에 개시된 공정 (또는 하기 본원에 기재된 것과 유사한 공정)에 의해, 달리 사용되는 비-동위원소 표지된 시약을 적절한 또는 쉽게 이용가능한 동위원소 표지된 시약으로 치환함으로써 제조될 수 있다. 이러한 화합물은 예를 들어 표적 단백질 또는 수용체에 결합하는 잠재적인 제약 화합물의 능력을 결정하거나 생체내 또는 시험관내에서 생물학적 수용체에 결합된 본 개시내용의 화합물을 이미지화하기 위한 표준 및 시약으로서 다양한 잠재적 용도를 갖는다.

[0118] 국제 특허 공개 WO2011/069063 (및 대응 미국 특허 번호 8,710,245), WO2019/161238 (및 대응 미국 특허 번호 10,815,249), 및 WO2018/151861 (및 대응 미국 특허 번호 11,129,807) (이들 각각은 그 전문이 참조로 포함됨)은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 이의 제조 방법을 기술하고 있다:



(I)

[0119]

[0120] 상기 식에서:

[0121] X 및 Y 중 하나는 O이고 다른 하나는 CH_2이거나; 또는 X 및 Y 둘 모두는 CH_2이고;

[0122] Z^1, Z^2 및 Z^3 중 하나는 S이고; (i) Z^1, Z^2 및 Z^3 중 2개는 C이거나; 또는 (ii) Z^1, Z^2 및 Z^3 중 하나는 C이고 Z^1, Z^2 및 Z^3 중 하나는 N이고;

[0123] R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 (i) 수소, 알킬, 알콕실, 아미노알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴 또는 아르알킬 (이들 각각은 임의로 치환됨)이거나; 또는 (ii) $-(CH_2)_p-R^8$ (여기서 R^8은 SO_2알킬 또는 SO_2아릴이고, 이들 각각은 임의로 치환됨)이거나; 또는 (iii) R^1 및 R^2는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴을 형성하고;

[0124] R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 (i) 수소, 알킬, 알콕실, 아미노알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴 또는 아르알킬 (이들 각각은 임의로 치환됨)이거나; 또는 (ii) $-(CH_2)_p-R^9$ (여기서 R^9는 CF_3, CN, 니트로, 아미노, 히드록실 또는 시클로알콕실이고, 이들 각각은 임의로 치환됨)이거나; 또는 (iii) R^3 및 R^4는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 임의로 치환된 시클로알킬 또는 헤테로시클릴을 형성하거나; 또는 (iv) R^3 및 R^1은 이들이 부착된 원자와 함께 임의로 치환된 헤테로시클릴을 형성하고, R^4는 (i) 또는 (ii)이거나; 또는 (v) R^3 및 R^4는 함께 조합되어 이중 결합을 형성하고 R^1 및/또는 R^2 및 이들이 부착된 원자와 함께 임의로 치환된 헤테로아릴 (예를 들어, 이미다졸릴 또는 티아졸릴)을 형성하고;

[0125] R^5는 (i) 수소, 알킬, 알콕실, 아미노알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴 또는 아르알킬 (이들 각각은 임의로 치환됨)이거나; 또는 (ii) $-(CH_2)_p-R^{10}$ (여기서 R^{10}은 CF_3, CN, 니트로, 아미노, 히드록실 또는 시클로알콕실이고, 이들 각각은 임의로 치환됨)이거나; 또는 (iii) R^5 및 R^1은 이들이 부착된 원자와 함께 임의로 치환된 헤테로시클릴을 형성하고;

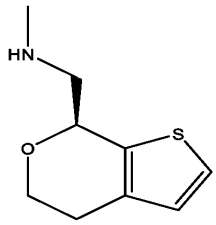
[0126] R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 (i) 수소, 할로, 알킬, 알콕실, 아미노알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴 또는 아르알킬 (이들 각각은 임의로 치환됨)이거나; 또는 (ii) $-(CH_2)_p-R^{11}$ (여기서 R^{11}은 CF_3, CN, 니트로, 아미노, 히드록실, 시클로알콕실, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고, 이들 각각은 임의로 치환됨)이거나; 또는 (iii) R^6 및 R^7은 이들이 부착된 원자와 함께 임의로 치환된 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하고; 단, Z^1, Z^2 및 Z^3 중 하나가 N인 경우, R^7은 부재하고;

[0127] m은 0, 1 또는 2이고;

[0128] n은 0, 1 또는 2이고;

[0129] p의 각 발생은 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0130] 국제 특허 공개 WO2011/069063 (및 대응 미국 특허 번호 8,710,245), WO2019/161238 (및 대응 미국 특허 번호 10,815,249), WO2018/151861 (및 대응 미국 특허 번호 11,129,807), WO2019/161236, WO2020/118032 및 국제 특허 출원 번호 PCT/US2021/026953은 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염, 화합물 1을 사용하여 정신의학적 장애를 치료하는 방법, 및 이의 제조 방법을 기술하고 있다:



화합물 1

[0131]

[0132] 본원에 기재된 정신의학적 장애, 특히 정신분열증, 우울증 및 불안의 치료를 위해 화합물 1을 사용하는 방법은 WO2020/118032 (Hopkins SC, 신경학적 및 정신의학적 장애를 치료하는 방법) 및 문헌 [Dedic N. et al., SEP-363856, a Novel Psychotropic Agent with a Unique, Non-D2 Receptor Mechanism of Action, J Pharmacol Exp Ther 371:1-14, October 2019]에 기재되어 있다.

[0133] 화합물 1의 화학명은 (S)-(4,5-디히드로-7H-티에노[2,3-c]피란-7-일)-N-메틸메탄아민 (이는 약어로 "(S)-TPMA"일 수 있음) 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 화합물에 대한 다양한 명명법을 이해할 것이다. 따라서, 화합물 1은 또한 (S)-1-(4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-7-일)-N-메틸메탄아민, (S)-1-(5,7-디히드로-4H-티에노[2,3-c]피란-7-일)-N-메틸메탄아민 등 또는 그의 제약상 허용되는 염으로서 식별될 수 있다. 예를 들어, 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염은 SEP-0363856 또는 SEP-856 또는 울로타론트로도 공지되어 있다.

[0134] 화합물 1은 유리 염기로서 또는 제약상 허용되는 염의 형태로 본원에 기재된 방법에서 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 염산 (HCl) 염이 본원에 기재된 방법에서 사용된다.

[0135] 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염은 무정형 또는 결정질 형태일 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염의 결정질 형태가 본원에 기재된 방법에서 사용된다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 HCl 염의 결정질 형태 A가 본원에 기재된 방법에서 사용된다.

[0136] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 HCl 염의 결정질 형태 A는 2-세타 기준으로 9.6 ± 0.2°, 14.9 ± 0.2°, 20.5 ± 0.2°, 및 25.1 ± 0.2°의 피크를 포함하는, 일부 실시양태에서 20.2 ± 0.2° 및 20.8 ± 0.2°의 피크를 추가로 포함하는, 및 일부 실시양태에서 20.2 ± 0.2° 및 20.8 ± 0.2°의 피크 및 17.9 ± 0.2°, 24.8 ± 0.2° 및 27.1 ± 0.2° 중 2개 이상의 피크를 추가로 포함하는 분말 X선 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0137] 일부 실시양태에서, 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염은 실질적으로 거울상이성질체적으로 순수하다. 일부 예에서, 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물은 조성물 내 화합물 1 및 그의 (R)-거울상이성질체의 총량에 비해 약 90%, 95%, 97%, 99%, 99.5%, 99.7% 또는 99.9% 이상의 화합물 1을 포함한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 HCl 염의 실질적으로 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 A가 본원에 기재

된 방법에서 사용된다.

[0138] 방법

[0139] 2013년 미국 정신의학회(American Psychiatric Association)에 의해 출판된 정신 장애 진단 및 통계 매뉴얼 제5판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Ed.) ("DSM-5"), 및 개정판 또는 보충판은 통상의 기술자가 다양한 질환 및 장애의 진단에 의존하는 표준 진단 시스템을 제공하며, 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. DSM-5는 혼합 명시자를 포함시켜 준증후군 혼합 증상이 있는 환자의 큰 비율을 포착하려고 시도한다. 또한, 국제 질환 통계 분류 (ICD 11) 코딩 시스템은 특정 진단 (예를 들어, 미국에서 청구 목적으로)에 대해 소통하는 인식된 시스템이며, 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 예를 들어, ICD 11의 5장은 내분비, 영양 또는 대사 질환에 대한 코드에 관한 것이며, ICD 11의 6장은 정신, 행동 또는 신경발달 장애에 대한 코드에 관한 것이다.

[0140] 본 개시내용의 방법은 대사 장애를 치료하거나 그 중증도를 완화하고 동반 대사 장애를 갖는 환자에서 정신의학적 장애 및 질환, 예컨대 정신분열증, 우울증 및 불안을 치료하기 위한 본원에 개시된 화합물 및 조성물의 용도에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 대사 장애는 국제 질환 통계 분류 (ICD 11) 코딩 시스템의 5장에 기재되어 있다. 일부 실시양태에서, 대사 장애는 국제 질환 통계 분류 (ICD 11) 코딩 시스템의 5장에 내분비, 영양 또는 대사 장애 중 하나로서 기재되어 있다.

[0141] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 대사 장애를 갖는 환자를 치료하는 방법으로서, 유효량의 본원에 개시된 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 제약 조성물을 환자에게 경구 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.

[0142] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 대사 장애를 갖는 환자를 치료하는 방법으로서, 유효량의 본원에 개시된 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 환자에게 경구 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.

[0143] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 대사 장애를 갖는 환자를 치료하는 방법으로서, 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 환자에게 경구 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 대사 장애가 비만 [대사 증후군, 이상지질혈증, III형 이상지질혈증, 고혈압, 인슐린 저항성, 당뇨병 (1형 및 2형 당뇨병 포함), 관상 동맥 질환 및 심부전을 포함하나 이에 제한되지는 않는 비만 동반질환 포함]; 과체중 또는 증가된 체중; 증가된 체질량 지수; 대사 증후군; 당뇨병 [1형 당뇨병 (인슐린-의존성 당뇨병, IDDM) 및 2형 당뇨병 (비-인슐린-의존성 당뇨병, NIDDM)을 포함하는 당뇨병-관련 장애 포함]; 당뇨병 합병증 (죽상경화증, 관상 심장 질환, 뇌졸중, 말초 혈관 질환, 신장병증, 고혈압, 신경병증 및 신장병증을 포함하나 이에 제한되지는 않음); 글루코스 내성 장애; 상승된 혈액 글루코스; 인슐린 저항성; 인슐린 불감수성; 고혈당증; 지방간 질환; 비-알콜성 지방간 질환; 간 인슐린 저항성; 포도당뇨; 증가된 혈액 트리글리세리드; 증가된 식욕; 또는 이상지질혈증인 방법에 관한 것이다.

[0144] 대사 장애는 다양한 기준 또는 기준의 조합에 기초할 수 있다. 한 실시양태에서, 대상체는 남성의 경우 ≥ 40 인치 (101.6 cm) 또는 여성의 경우 ≥ 35 인치 (88.9 cm)의 허리 둘레를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 트리글리세리드 농도 ≥ 150 mg/dL (1.69 mmol/L), 또는 트리글리세리드 저하 의약을 사용한 진행 중인 치료를 갖는다. 또 다른 실시양태에서 대상체는 (i) 남성의 경우 < 40 mg/dL (1.03 mmol/L) 또는 여성의 경우 < 50 mg/dL (1.29 mmol/L)의 HDL-콜레스테롤 농도, 또는 (ii) 콜레스테롤 저하 의약을 사용한 진행 중인 치료를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 공복 글루코스 농도 ≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L)를 갖는다. 한 실시양태에서, 대상체는 (i) 기립 또는 앙와위 혈압 ≥ 130/85 mmHg, 또는 (ii) 항고혈압 의약을 사용한 진행 중인 치료를 갖는다.

[0145] 한 실시양태에서, 대상체는 하기 기준 (a) - (e) 중 3개, 4개 또는 5개를 갖는다: (a) 남성의 경우 ≥ 40 인치 (101.6 cm) 또는 여성의 경우 ≥ 35 인치 (88.9 cm)의 허리 둘레; (b) 트리글리세리드 농도 ≥ 150 mg/dL (1.69 mmol/L), 또는 트리글리세리드 저하 의약을 사용한 진행 중인 치료; (c) (i) 남성의 경우 < 40 mg/dL (1.03 mmol/L) 또는 여성의 경우 < 50 mg/dL (1.29 mmol/L)의 HDL-콜레스테롤 농도, 또는 (ii) 콜레스테롤 저하 의약을 사용한 진행 중인 치료; (d) 공복 글루코스 농도 ≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L); 및 (e) (i) 기립 또는 앙와위 혈압 ≥ 130/85 mmHg, 또는 (ii) 항고혈압 의약을 사용한 진행 중인 치료.

[0146] 한 실시양태에서, 대상체는 5.7% ≤ HbA1c ≤ 6.4%에 의해 입증된 바와 같은 혈당 유래 인슐린 저항성을 갖는다. 한 실시양태에서, 대상체는 공복 HOMA-IR ([인슐린 uIU/ml x 글루코스 mg/dl] / 405) ≥ 2.22에 의해 입증된 바와 같은 혈당 유래 인슐린 저항성을 갖는다.

[0147] 한 실시양태에서, 대상체는 하기 기준 (a) - (e) 중 3개, 4개 또는 5개를 갖는다: (a) 남성의 경우 ≥ 40 인치 (101.6 cm) 또는 여성의 경우 ≥ 35 인치 (88.9 cm)의 허리 둘레; (b) 트리글리세리드 농도 ≥ 150 mg/dL (1.69 mmol/L), 또는 트리글리세리드 저하 의약을 사용한 진행 중인 치료; (c) (i) 남성의 경우 < 40 mg/dL (1.03 mmol/L) 또는 여성의 경우 < 50 mg/dL (1.29 mmol/L)의 HDL-콜레스테롤 농도, 또는 (ii) 콜레스테롤 저하 의약을 사용한 진행 중인 치료; (d) 공복 글루코스 농도 ≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L); 및 (e) (i) 기립 또는 앙와위 혈압 ≥ 130/85 mmHg, 또는 (ii) 항고혈압 의약을 사용한 진행 중인 치료; 및 추가로 여기서 대상체는 5.7% ≤ HbA1c ≤ 6.4% 또는 공복 HOMA-IR ([인슐린 uIU/ml x 글루코스 mg/dl] / 405) ≥ 2.22에 의해 입증된 바와 같은 혈당 유래 인슐린 저항성을 갖는다.

[0148] 한 실시양태에서, 대상체는 당뇨병을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 당뇨병에 대한 의약을 받고 있다. 한 실시양태에서, 대상체는 대사 증후군을 갖는다. 한 실시양태에서, 대상체는 대사 증후군에 대한 의약을 받고 있다. 한 실시양태에서, 대상체는 인슐린 저항성을 갖는다. 한 실시양태에서, 대상체는 인슐린 저항성에 대한 의약을 받고 있다. 한 실시양태에서 대상체는 인슐린 불감수성을 갖는다. 한 실시양태에서, 대상체는 글루코스 출현 속도, 글루코스 소멸 속도 및/또는 글리세롤 출현 속도에 기초하여 인슐린 감수성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 인슐린 불감수성에 대한 의약을 받고 있다. 한 실시양태에서, 대상체는 글루코스 내성 장애를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 환자의 인슐린, C-펩티드, 및/또는 급식에 대한 글루코스 반응에 기초하여 글루코스 내성 장애를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 글루코스, c-펩티드, 인슐린, 글루카곤, 렙틴, GLP-1 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 다중 대사 바이오마커에 기초하여 글루코스 내성 장애를 갖는다. 한 실시양태에서, 대상체는 β-세포 기능의 마커 및 인크레틴에 기초하여 글루코스 내성 장애를 갖는다. 한 실시양태에서, 대상체는 글루코스 내성 장애에 대한 의약을 받고 있다. 한 실시양태에서, 대상체는 상승된 혈액 글루코스를 갖는다. 한 실시양태에서 대상체는 상승된 혈액 글루코스에 대한 의약을 받고 있다. 일부 실시양태에서, 대사 장애는 신경학적 또는 정신의학적 질환 또는 장애와 연관된다. 다른 실시양태에서, 정신의학적 질환 또는 장애는 대사 장애와 연관된다. 한 실시양태에서, 신경학적 또는 정신의학적 질환 또는 장애는 정신분열증이다. 한 실시양태에서, 정신의학적 질환 또는 장애는 우울증이다. 한 실시양태에서, 신경학적 또는 정신의학적 질환 또는 장애는 보조 주요 우울 장애 (aMDD)이다. 한 실시양태에서, 정신의학적 질환 또는 장애는 불안이다. 한 실시양태에서, 신경학적 또는 정신의학적 질환 또는 장애는 범불안 장애 (GAD)이다.

[0149] 화합물 1은 전형적으로 취침시간에 1일 1회 투여함으로써 정신분열증 치료에 사용되는 것으로 공지되어 있다. 취침시간 투여 후 화합물 1의 농도는 야간 동안의 최고 농도 및 주간 동안의 최저 농도를 특징으로 한다. 50 mg 취침시간 용량의 경우 최고 농도는 전형적으로 100 ng/mL 초과인 반면, 최저 농도는 전형적으로 100 ng/mL 미만이다. 화합물 1의 아침 시간 용량은 주간 동안의 농도를 증가시킨다. 아침 용량은 12.5 mg에서 개시되고 50 mg 아침 용량까지 2일마다 2배씩 증량된다. 취침시간에 50 mg 및 아침에 50 mg 투여될 때 표적 최고-최저 농도는 정상 상태에서 200 내지 100 ng/mL이다. 아침 용량은 적정된다. 적정 스케줄은 12.5 mg에서 투여를 개시하고 50 mg 용량이 달성될 때까지 2일마다 2배씩 증량하는 것이다. 원하는 경우 보다 점진적이거나 공격적인 적정 스케줄이 사용될 수 있다.

[0150] 래트 및 마우스에서의 여러 전임상 연구 뿐만 아니라 인간에서의 임상 연구에 의해 예시된 바와 같이, 화합물 1이 대사 장애의 치료 및 정신의학적 장애 및 대사 장애와 연관된 질환의 치료에 유용한 것으로 밝혀졌다 (실시예 참조).

[0151] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는, 정신분열증의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 정신분열증을 치료하는 방법에 관한 것이다:

[0152] (a) 대상체의 취침시간에 치료 유효량의 화합물 1을 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("저녁 용량"); 및

[0153] (b) 아침에 치료 유효량의 화합물 1을 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("아침 용량").

[0154] 일부 실시양태에서, 아침 용량은 약 12.5 mg 내지 약 150 mg이다. 일부 실시양태에서, 아침 용량은 약 12.5 mg 내지 약 25 mg, 또는 약 12.5 mg 내지 약 37.5 mg, 또는 약 12.5 mg 내지 약 50 mg, 또는 약 12.5 mg 내지 약 75 mg, 또는 약 12.5 mg 내지 약 100 mg, 또는 약 12.5 mg 내지 약 125 mg이다. 일부 실시양태에서, 아침 용량은 약 12.5 mg, 또는 약 25 mg, 또는 약 37.5 mg, 또는 약 50 mg, 또는 약 75 mg, 또는 약 100 mg, 또는 약 125 mg이다. 이들 범위는 또한 본원에 개시된 다른 실시양태를 설명하는데 사용될 수 있다.

[0155] 일부 실시양태에서, 저녁 용량은 약 12.5 mg 내지 150 mg이다. 일부 실시양태에서, 저녁 용량은 약 12.5 mg 내

지 약 25 mg, 또는 약 12.5 mg 내지 약 37.5 mg, 또는 약 12.5 mg 내지 약 50 mg, 또는 약 12.5 mg 내지 약 75 mg, 또는 약 12.5 mg 내지 약 100 mg, 또는 약 12.5 mg 내지 약 125 mg이다. 일부 실시양태에서, 저녁 용량은 약 12.5 mg, 또는 약 25 mg, 또는 약 37.5 mg, 또는 약 50 mg, 또는 약 75 mg, 또는 약 100 mg, 또는 약 125 mg이다. 이들 범위는 또한 본원에 개시된 다른 실시양태를 설명하는데 사용될 수 있다.

[0156] 일부 실시양태에서, 아침 용량 또는 저녁 용량 중 하나는 약 12.5 mg이고, 아침 용량 또는 저녁 용량 중 다른 하나는 약 50 mg이다. 일부 실시양태에서, 아침 용량 또는 저녁 용량 중 하나는 약 25 mg이고, 아침 용량 또는 저녁 용량 중 다른 하나는 약 50 mg이다. 일부 실시양태에서, 아침 용량 또는 저녁 용량 중 하나는 약 37.5 mg이고, 아침 용량 또는 저녁 용량 중 다른 하나는 약 50 mg이다. 일부 실시양태에서, 아침 용량 또는 저녁 용량 중 하나는 약 50 mg이고, 아침 용량 또는 저녁 용량 중 다른 하나는 약 50 mg이다. 일부 실시양태에서, 저녁 용량은 약 50 mg이고, 아침 용량은 약 50 mg, 또는 약 37.5 mg, 또는 약 25 mg, 또는 약 12.5 mg이다. 이들 범위는 또한 본원에 개시된 다른 실시양태를 설명하는데 사용될 수 있다.

[0157] 일부 실시양태에서, 총 1일 용량은 약 150 mg을 초과하지 않는다. 일부 실시양태에서, 총 1일 용량은 약 125 mg을 초과하지 않는다. 일부 실시양태에서, 총 1일 용량은 약 100 mg을 초과하지 않는다. 일부 실시양태에서, 총 1일 용량은 약 87.5 mg을 초과하지 않는다. 일부 실시양태에서, 총 1일 용량은 약 75 mg을 초과하지 않는다. 일부 실시양태에서, 총 1일 용량은 약 67.5 mg을 초과하지 않는다. 일부 실시양태에서, 총 1일 용량은 약 50 mg을 초과하지 않는다. 일부 실시양태에서, 총 1일 용량은 약 37.5 mg을 초과하지 않는다. 일부 실시양태에서, 총 1일 용량은 약 25 mg을 초과하지 않는다. 이들 범위는 또한 본원에 개시된 다른 실시양태를 설명하는데 사용될 수 있다.

[0158] 한 실시양태에서, 아침 용량은 식사 전 4시간까지 또는 식사와 함께 투여된다. 한 실시양태에서, 아침 용량은 식사 전 4시간까지 투여된다. 한 실시양태에서, 아침 용량은 식사와 함께 투여된다. 한 실시양태에서, 저녁 용량은 식사 전 4시간까지 또는 식사와 함께 투여된다. 한 실시양태에서, 저녁 용량은 식사 전 4시간까지 투여된다. 한 실시양태에서, 저녁 용량은 식사와 함께 투여된다.

[0159] 한 실시양태에서, 아침 용량 및 저녁 용량 각각은 식사 전 4시간까지 또는 식사와 함께 투여된다. 한 실시양태에서, 아침 용량 및 저녁 용량 각각은 식사 전 4시간까지 투여된다. 한 실시양태에서, 아침 용량 및 저녁 용량 각각은 식사와 함께 투여된다. 한 실시양태에서, 아침 용량 및 저녁 용량 중 하나는 식사 전 4시간까지 투여되고, 아침 용량 및 저녁 용량 중 다른 하나는 식사와 함께 투여된다.

[0160] 한 실시양태에서 투여량은 1일 1회 투여된다. 실제로, 1일 2회 투여를 사용하는 본원에 기재된 임의의 방법은 마찬가지로 본원에 기재된 용량에 기초하여 1일 1회 투여를 사용하여 실행될 수 있다는 것이 이해될 것이다.

[0161] 한 실시양태에서 투여량은 급식 상태에서 투여된다. 한 실시양태에서, 급식 상태 및 공복 상태에서 화합물 1 및 화합물 1의 N-데스메틸 대사산물에 대한 C_{max} 및 $AUC_{0-\infty}$ 비율은 90% 초과 또는 95% 초과이다.

[0162] 빠르면 4주 후에 본 발명의 방법을 실시할 때 치료적 이익이 관찰될 수 있고, 요법은 8주 이상, 12주 이상, 26주 이상 또는 52주 이상 동안 지속될 수 있다는 것이 이해될 것이다.

[0163] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는, 정신분열증의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 정신분열증을 치료하는 방법에 관한 것이다:

[0164] (a) 대상체의 취침시간에 화합물 1을 약 150 ng/mL 내지 약 400 ng/mL 범위의 평균 최고 혈장 농도 및 약 25 ng/mL 내지 약 200 ng/mL 범위의 평균 최저 혈장 농도를 제공하기에 충분한 양으로 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("저녁 용량"); 및

[0165] (b) 아침에 화합물 1을 약 150 ng/mL 내지 약 400 ng/mL 범위의 평균 최고 혈장 농도 및 약 25 ng/mL 내지 약 200 ng/mL 범위의 평균 최저 혈장 농도를 제공하기에 충분한 양으로 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("아침 용량").

[0166] 일부 실시양태에서, 평균 최고 혈장 농도는 약 100 ng/mL 내지 약 400 ng/mL의 범위이다. 일부 실시양태에서, 평균 최고 혈장 농도는 약 150 ng/mL 내지 약 400 ng/mL의 범위이다. 일부 실시양태에서, 평균 최고 혈장 농도는 약 100 ng/mL 내지 약 350 ng/mL, 또는 약 100 ng/mL 내지 약 300 ng/mL, 또는 약 100 ng/mL 내지 약 250 ng/mL, 또는 약 100 ng/mL 내지 약 200 ng/mL, 또는 약 100 ng/mL 내지 약 150 ng/mL의 범위이다. 일부 실시양태에서, 평균 최고 혈장 농도는 약 150 ng/mL 내지 약 400 ng/mL, 또는 약 150 ng/mL 내지 약 350 ng/mL, 또는 약 150 ng/mL 내지 약 300 ng/mL, 또는 약 150 ng/mL 내지 약 250 ng/mL, 또는 약 150 ng/mL 내지 약 200

ng/mL의 범위이다. 일부 실시양태에서, 평균 최고 혈장 농도는 약 200 ng/mL 내지 약 400 ng/mL, 또는 약 200 ng/mL 내지 약 350 ng/mL, 또는 약 200 ng/mL 내지 약 300 ng/mL, 또는 약 200 ng/mL 내지 약 250 ng/mL의 범위이다. 일부 실시양태에서, 평균 최고 혈장 농도는 약 250 ng/mL 내지 약 400 ng/mL, 또는 약 250 ng/mL 내지 약 350 ng/mL, 또는 약 250 ng/mL 내지 약 300 ng/mL의 범위이다. 일부 실시양태에서, 평균 최고 혈장 농도는 약 300 ng/mL 내지 약 400 ng/mL, 또는 약 300 ng/mL 내지 약 350 ng/mL의 범위이다. 이들 범위는 또한 본원에 개시된 다른 실시양태를 설명하는데 사용될 수 있다.

[0167] 일부 실시양태에서, 평균 최저 혈장 농도는 약 25 ng/mL 내지 약 200 ng/mL의 범위이다. 일부 실시양태에서, 평균 최저 혈장 농도는 약 25 ng/mL 내지 약 150 ng/mL, 또는 약 25 ng/mL 내지 약 100 ng/mL, 또는 약 25 ng/mL 내지 약 75 ng/mL, 또는 약 25 ng/mL 내지 약 50 ng/mL의 범위이다. 일부 실시양태에서, 평균 최저 혈장 농도는 약 50 ng/mL 내지 약 200 ng/mL, 또는 약 50 ng/mL 내지 약 150 ng/mL, 또는 약 50 ng/mL 내지 약 100 ng/mL, 또는 약 50 ng/mL 내지 약 75 ng/mL의 범위이다. 일부 실시양태에서, 평균 최저 혈장 농도는 약 75 ng/mL 내지 약 200 ng/mL, 또는 약 75 ng/mL 내지 약 150 ng/mL, 또는 약 75 ng/mL 내지 약 100 ng/mL의 범위이다. 일부 실시양태에서, 평균 최저 혈장 농도는 약 100 ng/mL 내지 약 200 ng/mL, 또는 약 100 ng/mL 내지 약 150 ng/mL의 범위이다. 일부 실시양태에서, 평균 최저 혈장 농도는 약 150 ng/mL 내지 약 200 ng/mL의 범위이다. 이들 범위는 또한 본원에 개시된 다른 실시양태를 설명하는데 사용될 수 있다.

[0168] 일부 실시양태에서, 최대 최고 혈장 농도는 약 400 ng/mL이고, 최대 최저 혈장 농도는 약 200 ng/mL이다. 이들 범위는 또한 본원에 개시된 다른 실시양태를 설명하는데 사용될 수 있다.

[0169] 일부 실시양태에서, 평균 최고 혈장 농도는 약 150 ng/mL 내지 약 250 ng/mL이고, 평균 최저 농도는 약 25 ng/mL 내지 125 ng/mL이다. 일부 실시양태에서, 평균 최고 혈장 농도는 약 175 ng/mL 내지 약 225 ng/mL이고, 평균 최저 농도는 약 25 ng/mL 내지 100 ng/mL이다. 일부 실시양태에서, 평균 최고 혈장 농도는 약 150 ng/mL 내지 약 225 ng/mL이고, 평균 최저 농도는 약 50 ng/mL 내지 100 ng/mL이다. 일부 실시양태에서, 평균 최고 혈장 농도는 약 225 ng/mL이고, 평균 최저 농도는 약 90 ng/mL이다.

[0170] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는, 정신분열증의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 체중을 감소시키면서 정신분열증을 치료하는 방법에 관한 것이다:

[0171] (a) 대상체의 취침시간에 치료 유효량의 화합물 1을 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("저녁 용량"); 및

[0172] (b) 아침에 치료 유효량의 화합물 1을 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("아침 용량"),

[0173] 대상체의 체중은 화합물 1 투여 약 4-52주 후에 감소된다.

[0174] 일부 실시양태에서, 대상체의 체중은 화합물 1 투여 약 4-52주 후에 감소된다. 일부 실시양태에서, 대상체의 체중은 화합물 1 투여 약 4-26주 후에 감소된다. 일부 실시양태에서, 대상체의 체중은 화합물 1 투여 약 4주, 또는 약 6주, 또는 약 8주, 또는 약 10주, 또는 약 12주 후에 감소된다. 일부 실시양태에서, 대상체의 체중은 화합물 1 투여 약 14주, 또는 약 16주, 또는 약 18주, 또는 약 20주 후에 감소된다. 일부 실시양태에서, 대상체의 체중은 화합물 1 투여 약 22주, 또는 약 24주, 또는 약 26주 후에 감소된다. 일부 실시양태에서, 대상체의 체중은 약 20-52주, 또는 약 4-26주, 또는 약 12-26주, 또는 약 36-52주, 또는 약 8-32주, 또는 약 44-52주, 또는 약 4-12주 후에 감소된다. 이들 범위는 또한 본원에 개시된 다른 실시양태를 설명하는데 사용될 수 있다.

[0175] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는, 정신분열증의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 체중을 감소시키면서 정신분열증을 치료하는 방법에 관한 것이다:

[0176] (a) 대상체의 취침시간에 화합물 1을 약 150 ng/mL 내지 약 400 ng/mL 범위의 평균 최고 혈장 농도 및 약 25 ng/mL 내지 약 200 ng/mL 범위의 평균 최저 혈장 농도를 제공하기에 충분한 양으로 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("저녁 용량"); 및

[0177] (b) 아침에 화합물 1을 약 150 ng/mL 내지 약 400 ng/mL 범위의 평균 최고 혈장 농도 및 약 25 ng/mL 내지 약 200 ng/mL 범위의 평균 최저 혈장 농도를 제공하기에 충분한 양으로 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("아침 용량"),

[0178] 대상체의 체중은 화합물 1 투여 약 4-52주 후에 감소된다.

[0179] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는, 정신분열증의 치료 및 인슐린 분비 효율의 개선을 필요로 하

는 2형 당뇨병 인간 대상체에서 정신분열증을 치료하고 인슐린 분비 효율을 개선하는 방법에 관한 것이다:

[0180] (a) 대상체의 취침시간에 치료 유효량의 화합물 1을 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("저녁 용량"); 및

[0181] (b) 아침에 치료 유효량의 화합물 1을 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("아침 용량"),

[0182] 및 대상체의 인슐린 분비 효율을 개선함.

[0183] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는, 정신분열증의 치료 및 인슐린 분비 효율의 개선을 필요로 하는 2형 당뇨병 인간 대상체에서 정신분열증을 치료하고 인슐린 분비 효율을 개선하는 방법에 관한 것이다:

[0184] (a) 대상체의 취침시간에 화합물 1을 약 150 ng/mL 내지 약 400 ng/mL 범위의 평균 최고 혈장 농도 및 약 25 ng/mL 내지 약 200 ng/mL 범위의 평균 최저 혈장 농도를 제공하기에 충분한 양으로 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("저녁 용량"); 및

[0185] (b) 아침에 화합물 1을 약 150 ng/mL 내지 약 400 ng/mL 범위의 평균 최고 혈장 농도 및 약 25 ng/mL 내지 약 200 ng/mL 범위의 평균 최저 혈장 농도를 제공하기에 충분한 양으로 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("아침 용량"),

[0186] 및 대상체의 인슐린 분비 효율을 개선함.

[0187] 그러므로, 본 개시내용은 본원에 기재된 방법을 사용하여 정신분열증 및 2형 당뇨병을 모두 갖는 환자에서 정신분열증 및 당뇨병을 모두 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0188] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는, 보조 주요 우울 장애 (aMDD)의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 보조 주요 우울 장애 (aMDD)를 치료하는 방법에 관한 것이다:

[0189] (a) 대상체의 취침시간에 치료 유효량의 화합물 1을 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("저녁 용량"); 및

[0190] (b) 아침에 치료 유효량의 화합물 1을 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("아침 용량").

[0191] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는, 보조 주요 우울 장애 (aMDD)의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 보조 주요 우울 장애 (aMDD)를 치료하는 방법에 관한 것이다:

[0192] (a) 대상체의 취침시간에 화합물 1을 약 150 ng/mL 내지 약 400 ng/mL 범위의 평균 최고 혈장 농도 및 약 25 ng/mL 내지 약 200 ng/mL 범위의 평균 최저 혈장 농도를 제공하기에 충분한 양으로 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("저녁 용량"); 및

[0193] (b) 아침에 화합물 1을 약 150 ng/mL 내지 약 400 ng/mL 범위의 평균 최고 혈장 농도 및 약 25 ng/mL 내지 약 200 ng/mL 범위의 평균 최저 혈장 농도를 제공하기에 충분한 양으로 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("아침 용량").

[0194] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는, 범불안 장애 (GAD)의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 범불안 장애 (GAD)를 치료하는 방법에 관한 것이다:

[0195] (a) 대상체의 취침시간에 치료 유효량의 화합물 1을 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("저녁 용량"); 및

[0196] (b) 아침에 치료 유효량의 화합물 1을 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("아침 용량").

[0197] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는, 범불안 장애 (GAD)의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 범불안 장애 (GAD)를 치료하는 방법에 관한 것이다:

[0198] (a) 대상체의 취침시간에 화합물 1을 약 150 ng/mL 내지 약 400 ng/mL 범위의 평균 최고 혈장 농도 및 약 25 ng/mL 내지 약 200 ng/mL 범위의 평균 최저 혈장 농도를 제공하기에 충분한 양으로 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("저녁 용량"); 및

[0199] (b) 아침에 화합물 1을 약 150 ng/mL 내지 약 400 ng/mL 범위의 평균 최고 혈장 농도 및 약 25 ng/mL 내지 약 200 ng/mL 범위의 평균 최저 혈장 농도를 제공하기에 충분한 양으로 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("아침 용량").

[0200] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는, 인간 대상체에서 체중을 감소시키는 방법에 관한 것이다:

[0201] (a) 대상체의 취침시간에 치료 유효량의 화합물 1을 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("저녁 용량"); 및

[0202] (b) 아침에 치료 유효량의 화합물 1을 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("아침 용량"),

[0203] 대상체의 체중은 화합물 1 투여 약 4-52주 후에 감소된다.

[0204] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는, 인간 대상체에서 체중을 감소시키는 방법에 관한 것이다:

[0205] (a) 대상체의 취침시간에 화합물 1을 약 150 ng/mL 내지 약 400 ng/mL 범위의 평균 최고 혈장 농도 및 약 25 ng/mL 내지 약 200 ng/mL 범위의 평균 최저 혈장 농도를 제공하기에 충분한 양으로 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("저녁 용량"); 및

[0206] (b) 아침에 화합물 1을 약 150 ng/mL 내지 약 400 ng/mL 범위의 평균 최고 혈장 농도 및 약 25 ng/mL 내지 약 200 ng/mL 범위의 평균 최저 혈장 농도를 제공하기에 충분한 양으로 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("아침 용량"),

[0207] 대상체의 체중은 화합물 1 투여 약 4-52주 후에 감소된다.

[0208] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는, 인간 대상체에서 2형 당뇨병을 치료하는 방법에 관한 것이다:

[0209] (a) 대상체의 취침시간에 치료 유효량의 화합물 1을 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("저녁 용량"); 및

[0210] (b) 아침에 치료 유효량의 화합물 1을 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("아침 용량"),

[0211] 이로써 인슐린 분비 효율을 개선한다.

[0212] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는, 인간 대상체에서 2형 당뇨병을 치료하는 방법에 관한 것이다:

[0213] (a) 대상체의 취침시간에 화합물 1을 약 150 ng/mL 내지 약 400 ng/mL 범위의 평균 최고 혈장 농도 및 약 25 ng/mL 내지 약 200 ng/mL 범위의 평균 최저 혈장 농도를 제공하기에 충분한 양으로 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("저녁 용량"); 및

[0214] (b) 아침에 화합물 1을 약 150 ng/mL 내지 약 400 ng/mL 범위의 평균 최고 혈장 농도 및 약 25 ng/mL 내지 약 200 ng/mL 범위의 평균 최저 혈장 농도를 제공하기에 충분한 양으로 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("아침 용량"),

[0215] 이로써 인슐린 분비 효율을 개선한다.

[0216] 또 다른 실시양태에서, BMI ≥ 25에 의해 정의된 초과 체질량 지수 (BMI)를 갖는, 정신분열증, 우울증 또는 불안의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 정신분열증, 우울증 또는 불안을 치료하는 방법으로서, 치료 유효량의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.

[0217] 한 실시양태에서, 당뇨병 또는 대사 증후군을 갖는, 정신분열증, 우울증 또는 불안의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 정신분열증, 우울증 또는 불안을 치료하는 방법으로서, 치료 유효량의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.

[0218] 또 다른 실시양태는 비만; 과체중 또는 증가된 체중; 증가된 체질량 지수; 대사 증후군; 당뇨병 또는 당뇨병-관련 장애 (1형 당뇨병 (인슐린-의존성 당뇨병, IDDM) 및 2형 당뇨병 (비-인슐린-의존성 당뇨병, NIDDM)); 당뇨병 합병증; 글루코스 내성 장애; 상승된 혈액 글루코스; 인슐린 저항성; 인슐린 불감수성; 고혈당증; 지방간 질환; 비-알콜성 지방간 질환; 간 인슐린 저항성; 포도당뇨; 증가된 혈액 트리글리세리드; 증가된 식욕; 또는 이상지질혈증으로부터 선택된 대사 장애를 갖는, 정신분열증, 우울증 또는 불안의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 정신분열증, 우울증 또는 불안을 치료하는 방법으로서, 치료 유효량의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0219] 또 다른 실시양태에서, 인슐린 저항성, 인슐린 불감수성, 글루코스 내성 장애 및 상승된 혈액 글루코스로부터 선택된 대사 장애를 갖는, 정신분열증, 우울증 또는 불안의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 정신분열증, 우울증 또는 불안을 치료하는 방법으로서, 치료 유효량의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.

[0220] 또 다른 실시양태는 정신분열증, 우울증 또는 불안의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 정신분열증, 우울증 또는 불안을 치료하는 방법으로서, 치료 유효량의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 인

간 대상체는 지연된 위 배출을 추가로 필요로 하는 것인 방법을 제공한다.

[0221] 또 다른 실시양태는 정신분열증, 우울증 또는 불안의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 정신분열증, 우울증 또는 불안을 치료하는 방법으로서, 급식 상태에서 치료 유효량의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0222] 한 실시양태에서, 대상체의 혈당 제어는 화합물 1이 투여되지 않은 경우와 비교하여 개선된다. 한 실시양태에서, 대상체의 글루코스 내성은 화합물 1이 투여되지 않은 경우와 비교하여 개선된다. 한 실시양태에서, 대상체의 포만감은 화합물 1이 투여되지 않은 경우와 비교하여 증가된다. 한 실시양태에서, 대상체의 식욕은 화합물 1이 투여되지 않은 경우와 비교하여 감소된다. 한 실시양태에서, 대상체의 글루코스 변동은 화합물 1이 투여되지 않은 경우와 비교하여 감소된다. 한 실시양태에서, 대상체의 인슐린 흡수는 화합물 1이 투여되지 않은 경우와 비교하여 개선된다. 한 실시양태에서, 대상체의 체지방은 화합물 1이 투여되지 않은 경우와 비교하여 감소된다. 한 실시양태에서, 대상체의 복부 체지방은 화합물 1이 투여되지 않은 경우와 비교하여 감소된다.

[0223] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 정신분열증의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 본원에 기재된 바와 같은 화합물 1을 사용하여 정신분열증을 치료하는 방법을 제공한다.

[0224] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 보조 주요 우울 장애 (aMDD)의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 본원에 기재된 바와 같은 화합물 1을 사용하여 보조 주요 우울 장애 (aMDD)를 치료하는 방법을 제공한다.

[0225] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 범불안 장애 (GAD)의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 본원에 기재된 바와 같은 화합물 1을 사용하여 범불안 장애 (GAD)를 치료하는 방법을 제공한다.

[0226] 본원에서 사용된 바와 같은 대사 장애의 클래스의 비제한적인 예는 이전에 언급된 것들에 추가로 하기를 포함한다:

[0227] ICD 11에서 식별된 내분비 질환

[0228] 갑상선 또는 갑상선 호르몬 시스템의 장애; 당뇨병; 글루코스 조절 또는 췌장 내부 분비의 다른 장애; 부갑상선 또는 부갑상선 호르몬 시스템의 장애; 뇌하수체 호르몬 시스템의 장애; 부신 또는 부신 호르몬 시스템의 장애; 생식선 호르몬 시스템의 장애; 특정 사춘기 장애; 다분비선 기능장애; 달리 분류되지 않은 내분비 장애; 내분비 시스템의 신생물; 내분비 종양.

[0229] ICD 11에서 식별된 영양 장애

[0230] 영양부족; 과체중, 비만 또는 특정 영양 과잉; 신경계의 영양 또는 독성 장애; 다른 명시된 영양 장애; 상세불명 영양 장애.

[0231] ICD 11에서 식별된 대사 질환

[0232] 선천성 대사 이상; 대사산물 흡수 또는 수송의 장애; 체액, 전해질 또는 산-염기 균형의 장애; 지질단백질 대사 장애 또는 특정 명시된 지질혈증; 대사적 또는 수송체 간 질환; 다른 대사 장애; 낭포성 섬유증; 유산, 자궁외 임신 또는 포상기태 임신에 따른 대사 장애; 상세불명 대사 장애.

[0233] 일부 실시양태에서, 대사 장애를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 대사 장애는 비만 [대사 증후군, 이상지질혈증, III형 이상지질혈증, 고혈압, 인슐린 저항성, 당뇨병 (1형 및 2형 당뇨병 포함), 관상 동맥 질환 및 심부전을 포함하나 이에 제한되지는 않는 비만 동반질환 포함]; 과체중 또는 증가된 체중; 증가된 체질량 지수; 대사 증후군; 당뇨병 [1형 당뇨병 (인슐린-의존성 당뇨병, IDDM) 및 2형 당뇨병 (비-인슐린-의존성 당뇨병, NIDDM)을 포함하는 당뇨병-관련 장애 포함]; 당뇨병 합병증 (죽상경화증, 관상 심장 질환, 뇌졸중, 말초 혈관 질환, 신장병증, 고혈압, 신경병증 및 신장병증을 포함하나 이에 제한되지는 않음); 글루코스 내성 장애; 상승된 혈액 글루코스; 인슐린 저항성; 인슐린 불감수성; 고혈당증; 지방간 질환; 비-알콜성 지방간 질환; 간 인슐린 저항성; 포도당뇨; 증가된 혈액 트리글리세리드; 증가된 식욕; 또는 이상지질혈증이다. 일부 실시양태에서, 대사 장애를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 대사 장애는 대사 증후군이다.

[0234] 체중 증가 (증가된 체중)는 비정형 항정신병제의 가장 잘 인식된 대사적 부작용이지만, 그 크기는 작용제에 따라 다양하다. 과도한 체중 증가는 올란자핀 및 클로자핀을 사용한 치료 후 눈에 띄게 관찰되며 수많은 다른 비정형 및 정형 항정신병제와 연관된다. 또한, 체중 증가는 고혈당증 및 당뇨병의 위험을 증가시키며, 이는 결국 증가된 심혈관 질환 위험 및 사망률을 유발한다.

[0235] 위 배출 및 GI 운동성은 식욕 및 에너지 소비에 상당한 효과를 갖는다. 위 배출의 억제 및/또는 지연은 증가된 포만감을 유발하며 이에 의해 음식 섭취를 감소시킬 수 있다 (Cifuentes et al., 2021). 비만은 빠른 위 배출 및 큰 공복 위 부피를 포함하여 다중 대사적 이상과 연관되며, 이는 증가된 음식 섭취 및 식욕을 초래할 수 있다. 2형 당뇨병의 치료 및 만성 체중 관리를 위해 사용되는 GLP-1 수용체 효능제 (예를 들어, 세마글루티드 및 리라글루티드)는 전임상 종 및 인간에서 위 배출을 지연시키는 것으로 나타났다 (J van Can et al., 2014).

[0236] 위 배출 지연은 화합물 1을 사용한 개선된 글루코스 내성을 담당하는 메커니즘 중 하나이다. 추가적으로, 화합물 1은 또한 에너지 균형 및 급식을 지배하는 항상성 및 쾌락 신경회로를 조정한다.

[0237] 한 실시양태에서, 대상체는 식사 후 대상체의 충만도, 배고픔 및/또는 포만감에 기초하여 지연된 위 배출을 필요로 한다. 한 실시양태에서, 대상체는 정신분열증 진단 또는 항정신병제 요법의 시작 이후 BMI의 증가에 기초하여 지연된 위 배출을 필요로 한다. 한 실시양태에서, 대상체는 ^{13}C 스피룰리나 호흡 테스트 (GEBT)에 기초하여 지연된 위 배출을 필요로 한다.

[0238] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 대사 장애 또는 그의 증상, 예컨대 증가된 백분율 체지방; 개체에서 감소된 제지방 질량 백분율; 높은 혈압 (고혈압), 심혈관 질환, 고혈당증, 고요산혈증 및 다낭성 난소 증후군을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0239] 대사 증후군 (대사 증후군 X 또는 증후군 X로도 공지됨)은 심혈관 질환의 위험을 증가시키는 의학적 장애의 조합이다. 문헌 [Mottillo et al. JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY 54(14), 1113-32 (2010)] 및 [Saof-Ali et al. DIABETOLOGY & METABOLIC SYNDROME 12(67), (2020)]에 기재된 바와 같이, 대사 증후군 진단은 하기 기준 중 적어도 3개를 필요로 한다 (미국 국립 콜레스테롤 교육 프로그램 (NCEP), 2001 및 개정된 NCEP, 2004):

[0240] 1) 중심 비만 (허리 둘레: 남성 >102 cm (~40 인치); 여성 >88 cm (~35 인치));

[0241] 2) 상승된 트리글리세리드 (≥150 mg/dl);

[0242] 3) 감쇠된 고밀도 지질단백질 (HDL) 콜레스테롤 (남성 <40 mg/dl; 여성 <50 mg/dl);

[0243] 4) 전신성 고혈압 (상승된 혈압) (수축기 ≥130/ 이완기 ≥85 mm Hg);

[0244] 5) 상승된 공복 글루코스 (≥110 mg/dl) [rNCEP 상승된 공복 글루코스 (≥100 mg/dl)].

[0245] 그러나, 추가적인 기준은 대사 증후군 또는 대사 장애에 대한 진단, 예컨대 체질량 지수 (예를 들어, BMI > 30 kg/㎡)를 뒷받침할 수 있다. 대사 증후군은 또한 상승된 총 콜레스테롤과 관련될 수 있다. 상승된 LDL 콜레스테롤은 약 100, 약 130, 약 160 또는 약 200 mg/dL 이상의 수준에 의해 표시된다. 대사 증후군은 또한 상승된 총 콜레스테롤과 관련될 수 있다. 글루코스 불내성 장애는 75-g 경구 글루코스 내성 테스트 (WHO 및 ADA에 따름)에서 약 140 내지 약 199 mg/dL (7.8 내지 11.0 mmol)의 2시간 글루코스 수준 (혈당증)으로서 정의된다. 약 200 mg/dl 이상의 혈당증은 당뇨병으로 간주된다. 고혈당증 또는 고혈당은 약 7, 약 10, 약 15 또는 약 20 mmol/L보다 더 높은 혈액 글루코스 수준으로서 정의될 수 있다. 저혈당증 또는 저혈당은 약 4 또는 약 6 mmol/L 미만 (72 내지 108 mg/dl)의 식전 혈액 글루코스 또는 약 5 또는 약 8 mmol/L 미만 (90 내지 144 mg/dl)의 식후 2시간 혈액 글루코스로서 정의될 수 있다. 인슐린 저항성은 정상적인 양의 인슐린이 정상 이하의 생물학적 반응을 생성하는 상태로서 정의된다. 인슐린 저항성은 고인슐린혈증 정상혈당 클램프 기술, 항상성 모델 평가 (HOMA), 또는 정량적 인슐린 감수성 체크 지수 (QUICKI)에 의해 측정될 수 있다. 고요산혈증은 혈액 내 요산의 비정상적으로 높은 수준, 예를 들어 여성의 경우 360 μmol/L (6 mg/dL) 초과 및 남성의 경우 400 μmol/L (6.8 mg/dL) 초과이다. 다낭성 난소 증후군 (PCOS)은 희소배란, 무배란, 과량의 안드로겐 및/또는 다낭성 난소와 연관된다. 대사 증후군은 또한 흑색극세포증과 연관될 수 있다. 대사 증후군은 또한 전염증성 상태 (예를 들어, 혈액 내 상승된 C-반응성 단백질 수준, 예를 들어 10 mg/L 초과) 및 미세알부민뇨 (소변 알부민 배설 비율 ≥20 mg/min 또는 알부민:크레아티닌 비율 ≥30 mg/g)와 연관될 수 있다.

[0246] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 지방간 질환 또는 이와 관련된 상태를 치료하는데 사용될 수 있다. 지방간 질환은 비-알콜성 지방간염 (NASH), 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 단순 지방간 (지방증), 경화증, 간염, 간 섬유증 또는 지방괴사증을 치료하는 방법일 수 있다. 지방간 질환은 간 효소 테스트 (ALT, AST), 간 초음파, 피브로테스트(FibroTest)®, 스테아토테스트(SteatoTest)®, 국제 정규화된 비율 (INR)을 포함하는 응고 연구, 뿐만 아니라 M30-아팝토센스(Apoptosense) ELISA, 적혈구 침강 속도, 글루코스, 알부민, 및 신장 기능을 포함하는 혈액 테스트를 포함하여 관련 기술분야에 공지된 진단 방법에 의해 평가될 수 있다. 지방간 질환은

또한 전염증성 상태 (예를 들어, 혈액 내 상승된 C-반응성 단백질 수준, 예를 들어 10 mg/L 초과) 뿐만 아니라 간세포 암종과 연관될 수 있다. 지방간 질환은 또한 무베타지질단백질혈증, 글리코겐 저장 질환, 웨버-크리스찬 질환, 윌만병, 임신성 급성 지방간, 지방이상증, 염증성 장 질환, HIV, 및 C형 간염 (특히 유전자형 3), 및 알파 1-항트립신 결핍과 연관될 수 있다.

[0247] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 백분율 체지방을 감소시키거나 백분율 제지방 질량을 증가시키거나 비만 (뿐만 아니라 연관 상태)을 치료하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 클래스 I 비만, 클래스 II 비만, 클래스 III 비만, 상승된 체중, 상승된 체질량 지수 (BMI), 상승된 신체 부피 지수 (BVI), 상승된 체지방 백분율, 상승된 지방 대 근육 비율, 상승된 허리 둘레, 또는 상승된 허리-엉덩이 비율을 치료하는데 사용될 수 있다. 클래스 I 비만은 약 30 내지 약 35의 BMI를 특징으로 하고, 클래스 II 비만 (중증 비만)은 약 35 내지 약 40의 BMI를 특징으로 하고, 클래스 III 비만 (병적 비만)은 40 이상의 BMI를 특징으로 한다. 약 45 또는 50보다 큰 BMI는 초비만인으로 간주된다. 상승된 체중은 연령, 성별, 키, 체격 및/또는 민족성을 고려하여 평가될 수 있다. 상승된 허리-엉덩이 비율은 남성의 경우 약 0.9 초과 및 여성의 경우 약 0.7 초과로서 정의된다.

[0248] 한 실시양태에서, 대상체는 BMI ≥ 25, 27.5 또는 30에 의해 정의된 초과 BMI를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 BMI ≥ 25, 27.5 또는 30에 의해 정의된 초과 BMI 및 정신분열증, 우울증 또는 불안 진단 전에 BMI < 25 kg/㎡의 이력을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 BMI ≥ 30에 의해 정의된 초과 BMI 및 정신분열증, 우울증 또는 불안 진단 전에 BMI < 25 kg/㎡의 이력을 갖고, 대상체는 정형 또는 비정형 항정신병제를 받고 있다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 정형 또는 비정형 항정신병제에 의해 유도된 BMI ≥ 25, 27.5 또는 30을 갖는다.

[0249] 대사 장애는 상호-관련되어 있으며 다양한 시스템 전반에 걸쳐 장애를 초래할 수 있다. 핵심 대사 장애를 해결하는 것은 환자에서 예를 들어 하기를 포함하는 관련 상태의 중증도를 감소시킬 수 있다: 예를 들어 허혈성 심장 질환, 협심증 및 심근 경색증, 울혈성 심부전, 높은 혈압, 비정상적 콜레스테롤 수준, 심부 정맥 혈전증, 및 폐색전증을 포함하는 심혈관 장애; 예를 들어 뇌졸중, 대퇴감각이상증, 편두통, 특발성, 및 두개내 고혈압, 우울증 (특히 여성에서) 및 사회적 징표출현을 포함하는 신경학적 장애; 예를 들어 통풍, 불량한 이동성, 골관절염 및 허리 통증을 포함하는 류마티스 및 정형외과 장애; 예를 들어 튼살, 흑색극세포증, 림프부종 및 봉와직염을 포함하는 피부과 장애; 예를 들어 위식도 역류 질환 (GERD) 및 담석증 (담석)을 포함하는 위장 장애; 예를 들어 폐쇄성 수면 무호흡증, 비만 호흡저하 증후군, 천식, 및 전신 마취 동안 증가된 합병증을 포함하는 호흡기 장애; 예를 들어 발기 기능장애, 요실금, 만성 신부전 및 성선기능저하증을 포함하는 비뇨기과 및 신장학 장애.

[0250] 일부 실시양태에서, 대사 장애는 신경학적 또는 정신의학적 질환 또는 장애와 연관된다. 일부 실시양태에서, 신경학적 또는 정신의학적 질환 또는 장애는 개정된 또는 보충된 DSM-5 또는 국제 질환 통계 분류 (ICD 11) 코딩 시스템에 기재되어 있다. 항정신병제는 신경학적 또는 정신의학적 질환 또는 장애를 포함하는 여러 질환과 연관된 정신증을 치료하는데 사용되고, 화합물 1은 또한 유사한 목적으로 사용될 수 있다.

[0251] 신경학적 또는 정신의학적 질환 또는 장애의 클래스의 비제한적인 예는 운동 장애, 인지 장애, 통증, 신경발달 장애; 정신분열증 스펙트럼 및 다른 정신병적 장애; 양극성 및 관련 장애; 우울 장애; 불안 장애; 강박 및 관련 장애; 외상- 및 스트레스원-관련 장애; 해리성 장애; 신체 증상 및 관련 장애; 급식 및 섭식 장애; 배설 장애; 수면-각성 장애; 성기능 장애; 젠더 디스포리아; 파괴적, 충동 조절 및 품행 장애; 물질-관련 및 중독 장애; 신경인지 장애; 인격 장애; 성도착증 장애; 다른 정신 장애; 및 의약-유도 운동 장애 및 의약의 다른 유해 효과를 포함한다.

[0252] 신경학적 또는 정신의학적 질환 또는 장애의 클래스의 비제한적인 예는 하기를 포함한다:

[0253] 운동 장애

[0254] 진전; 운동이상증; 근긴장이상; 틱; 발성장애; 운동실조 (예를 들어, 척수소뇌성 운동실조); 근간대경련; 본태성 진전; 간질; 지연성 운동이상증; 하지 불안 증후군; 투렛 증후군; 다계통 위축 (MSA); 다발성 경화증; 헌팅턴병; 파킨슨병; 파킨슨증; 비정형 파킨슨증 (예를 들어 파킨슨병 진전 포함); 윌슨병; 뇌졸중. 무운동증 및 무운동성-경직 증후군의 예는 파킨슨병, 약물-유도 파킨슨증, 뇌염후 파킨슨증, 이차성 파킨슨증, 파킨슨 플러스 증후군, 비정형 파킨슨증, 특발성 파킨슨증, 진행성 핵상 마비, 다계통 위축, 피질기저핵 변성, 파킨슨증-ALS 치매 복합증 및 기저핵 석회화, 의약-유도 파킨슨증 (예컨대 신경이완제-유도 파킨슨증, 신경이완제 악성 증후군, 신경이완제-유도 급성 근긴장이상, 신경이완제-유도 급성 정좌불능증, 신경이완제-유도 지연성 운동이

상증 및 의약-유도 체위성 진전), 질 드 라 투렛 증후군, 간질, 근육 경련 및 진전을 포함하는 근육 강직 또는 약화와 연관된 장애를 포함한다. 운동이상증의 예는 약물 (예를 들어, L-도파) 유도 운동이상증 진전 (예컨대 안정 진전, 체위성 진전, 의도성 진전), 무도병 (예컨대 시덴햄 무도병, 헌팅턴병, 양성 유전성 무도병, 신경유극적혈구증가증, 증상성 무도병, 약물-유도 무도병 및 편무도병), 근간대경련 (전신성 근간대경련 및 국소 근간대경련 포함), 틱 (단순 틱, 복합성 틱 및 증상성 틱 포함)을 포함한다. 근긴장이상의 예는 전신성 근긴장이상, 특발성 근긴장이상, 약물-유도 근긴장이상, 증상성 근긴장이상, 발작성 근긴장이상, 경구하악 근긴장이상, 연축성 발성장애, 연축성 사경, 축성 근긴장이상, 근긴장이상 작가 경련 및 편마비 근긴장이상을 포함한다. 운동 질환 또는 장애의 다른 예는 상동형 운동 장애, 지속성 (만성) 운동 장애, 의약-유도 운동 장애, 심인성 운동 장애, 물질/의약-유도 운동 장애, 추체외로 운동 장애, 과다운동성 운동 장애, 과소운동성 운동 장애, 교대성 편마비, 앙겔만 증후군, 할러포르덴-스파츠병, 운동실조, 치상 소뇌성 운동실조, 모세혈관확장성 운동실조 (루이스-바 증후군), 프리드리히 운동실조, 유전성 척수성 운동실조, 유전성 척수성 경화증, 마카도-조셉병, 척수소뇌성 운동실조, 진행성 근간대성 운동실조, 아테토시스, 발리스무스, 안검경련 (눈 떨림), 뇌성 마비, 지연성 근긴장이상, 지연성 운동이상증, 특발성 염전 근긴장이상, 염전 근긴장이상, 국소성 근긴장이상, 특발성 가족성 근긴장이상, 특발성 비가족성 근긴장이상, 경부 근긴장이상 (연축성 사경), 원발성 근긴장이상, 구강안면 근긴장이상, 발달 협응 장애, 구근척수성 근육 위축 (케네디병), 샤이-드래거 증후군, 및 강직-인간 (Stiff-Person) (강직-인간(Stiff-Man)) 증후군을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 복부 간질, 결여 발작, 후천성 간질, 후천성 간질성 실어증, 아이카르디 증후군, 알퍼스병, 알퍼스-후텐로허 증후군, 앙겔만 증후군, 양성 국소 간질, 아동기의 양성 국소 간질, 양성 두개내 고혈압, 양성 롤란드 간질 (BRE), CDKL5 장애, 아동기 결여 간질, 치상 소뇌성 운동실조, 두즈 증후군, 드라베 증후군, 인지장애 국소 발작, 대발작을 동반한 간질, 근간대경련 결여를 동반한 간질, 간질성 편마비, 열성 발작, 국소 발작, 전두엽 간질, 전신성 강직-간대성 발작, 유전성 간질, Glut1 결핍 증후군, 시상하부 과오종, 특발성 간질, 특발성 전신성 간질, 특발성 편재화-관련 간질, 특발성 부분 간질, 특발성 발작, 청소년 결여 간질, 청소년 근간대성 간질, 라포라병, 라포라 진행성 근간대경련 간질, 란다우-클레프너 증후군, 라슈르-그레이엄-리틀 증후군, 레녹스 증후군, 레녹스-가스토 증후군, 의학적으로 난치성 간질, 근심-측두엽 경화증, 근간대성 발작, 신생아 간질, 후두엽 간질, 오타하라 증후군, 파나이오토풀로스 증후군, 두정엽 간질, PCDH19 간질, 광과민성 간질, 진행성 근간대성 간질, 라스무센 뇌염, 라스무센 증후군, 난치성 간질, 발작 장애, 간질 지속증, 스터지-웨버 증후군, 증상성 전신성 간질, 증상성 부분 간질, TBCK-관련 ID 증후군, 측두엽 간질, 측두엽 발작, 강직-간대성 발작, 웨스트 증후군, 진전, 소뇌성 진전, 소뇌성 유출 진전, 의도성 진전, 본태성 진전, 양성 본태성 진전, 파킨슨 진전, 및 의약-유도 체위성 진전을 포함하여 간질 및/또는 발작의 하나 이상의 증상을 치료하는 방법을 제공한다.

[0255] 인지 장애

[0256] 알츠하이머병; 인지 장애; 치매 (예를 들어 의미적 치매; 전두측두엽 치매; 우울증 특색을 동반한 치매; 지속성 피질하 치매; 루이소체 치매; 파킨슨증-ALS 치매 복합증; 알츠하이머병을 포함한 또 다른 질환 또는 장애와 연관된 치매; 허혈; 다발성-경색 치매; 외상; 혈관 문제; 뇌졸중; HIV 질환; 파킨슨병; 헌팅턴병; 다운 증후군; 픽병; 크로이츠펠트-야콥병; 주산기 저산소증, 또는 물질 남용 포함), 섬망; 기억상실 장애; 또는 연령 관련 인지 저하. 인지 장애는 인지 기능 또는 인지 도메인, 예를 들어 작업 기억, 주의력 및 경계력, 언어 학습 및 기억, 시각적 학습 및 기억, 추론 및 문제 해결 (예를 들어, 집행 기능, 처리 속도 및/또는 사회적 인지)의 저하를 포함한다. 특히, 인지 장애는 주의력 결핍, 혼란스러운 사고, 느린 사고, 이해의 어려움, 집중력 저하, 문제 해결 장애, 기억력 저하, 생각 표현의 어려움, 및/또는 생각, 감정 및 행동 통합의 어려움, 또는 관련없는 생각의 소멸의 어려움을 나타낼 수 있다. 인지 장애는 인지 결함 (DSM-5에 의해 정의된 바와 같은 인지 도메인은 복합 주의력, 집행 기능, 학습 및 기억, 언어, 지각-운동, 사회적 인지임)으로서 나타날 수 있으며; 때때로 도파민 신호전달 결함과 연관되고; 때때로 기저핵 기능장애와 연관되고; 때때로 조절곤란된 보행 활동과 연관되고; 때때로 전두엽 피질 기능 손상과 연관된다.

[0257] 통증

[0258] 섬유근육통; 신경병증성 통증 (예를 들어 포진 후 (또는 대상포진 후) 신경통, 반사성 교감신경 이영양증/작열통 또는 신경 외상, 환지통, 수근관 증후군, 및 말초 신경병증 (예컨대 당뇨병 신경병증 또는 만성 알콜 사용으로부터 발생하는 신경병증) 포함); 신경병증성 통증을 수반하는 감작; 염증성 통증; 급성 통증; 침해성 통증; 관절염 통증; 류머티스성 관절염; 골관절염; 관절 통증; 근골격 통증; 요통; 등통증; 부푼 디스크; 엉덩이 통증; 내장 통증; 두통; 긴장성 두통; 급성 긴장성 두통; 만성 긴장성 두통; 만성 군발성 두통; 일반 편두통; 고전적 편두통; 군발성 두통; 혼합성 두통; 외상후 두통; 눈의 피로 두통; 단기-지속 편측 신경통형 (SUNCT) 두

통; SUNCT 증후군; 헤르페스 조스터; 급성 헤르페스 조스터; 대상포진; 포진 후 신경통 (대상포진); 작열통; 중추성 통증; 중추성 통증 증후군; 만성 요통; 신경통; 신경병증성 통증 증후군; 신경병증; 당뇨병 신경병증; 당뇨병-관련 신경병증; 당뇨병-관련 신경 통증; 섬유염; 화학요법에 의해 야기되는 말초 신경병증; 말초 신경 질환; 말초 신경병증; 신경 통증; 신경 외상; 신경병증성 통증을 수반하는 감작; 복합 부위 통증 증후군; 압박성 신경병증; 두개안면 통증; 만성 관절 통증; 만성 무릎 통증; 만성 통증 증후군; 암성 통증; 삼차 신경통; 유통성 틱; 반사성 교감신경 작열통; 통증성 말초 신경병증; 척수 신경 손상; 거미막염; 척추 통증; 베른하르트-로스 증후군 (대퇴감각이상증); 수근관 증후군; 뇌척수액 증후군; 샤르코-마리-투스병; 유전성 운동 및 감각 신경병증; 비골근 위축; 군발성-틱 증후군; 미골 통증 증후군; 구획 증후군; 퇴행성 디스크 질환; 요추 수술 실패 증후군; 생식기-골반 통증/침투 장애; 통풍; 염증성 통증; 요추 신경근병증; 신경종 (통증성 흉터); 다발성 경화증과 연관된 통증; 골반저 장애; 환지통; 이상근 증후군; 심인성 통증; 근골 통증 증후군; 레이더 증후군; 연관 통증; 반사성 교감신경 이영양증 증후군; 좌골신경통; 좌골신경통 통증: 척추측만증; 디스크 이탈; 체성 통증; 척추관 협착증; 강직-인간 증후군(Stiff-Person Syndrome)/강직-인간 증후군(Stiff-Man Syndrome); 절단 통증; 동정적으로 유지되는 통증; 톨로사-헌트 증후군; 편타; 라임병과 연관된 통증.

[0259] 신경발달 장애

[0260] 지적 장애 (지적 발달 장애); 전반적 발달 지연; 상세불명 지적 장애 (지적 발달 장애); 언어 장애; 언어음 장애; 아동기-발병 유창성 장애 (말더듬); 사회적 (실용적) 의사소통 장애; 상세불명 의사소통 장애; 자폐 스펙트럼 장애 (예를 들어 아스퍼거 증후군; 전반적 발달 장애; 레트 증후군; 및 취약 X 증후군 포함); 주의력 결핍/과잉행동 장애; 다른 명시된 주의력 결핍/과잉행동 장애; 상세불명 주의력 결핍/ 과잉행동 장애; 특정 학습 장애; 아동기 학습 장애; 발달 협응 장애; 상동형 운동 장애; 틱 장애; 다른 명시된 틱 장애; 상세불명 틱 장애; 다른 명시된 신경발달 장애; 상세불명 신경발달 장애.

[0261] 정신분열증 스펙트럼 및 다른 정신병적 장애

[0262] 분열형 (인격) 장애; 망상 장애; 단기 정신병적 장애; 공유 정신병적 장애 정신분열형 장애; 정신분열증 (편집증, 혼란형, 긴장형 또는 미분화형); 분열정동성 장애; 물질/의약-유도 정신병적 장애; 또 다른 의학적 상태로 인한 정신병적 장애; 또 다른 정신 장애와 연관된 긴장증 (긴장증 명시자); 또 다른 의학적 상태로 인한 긴장형 장애; 상세불명 긴장증; 다른 명시된 정신분열증 스펙트럼 및 다른 정신병적 장애; 상세불명 정신분열증 스펙트럼 및 다른 정신병적 장애. 정신분열증은 원인을 알 수 없는 장애이며, 이는 일반적으로 성인기 초기에 처음으로 나타나며, 특징, 예컨대 정신병적 증상, 단계적 진행 및 발달, 및/또는 사회적 행동 및 직업적 능력 저하에 의해 표시된다. 특징적인 정신병적 증상은 사고 내용의 장애 (예를 들어, 복합적, 단편적, 일관되지 않은, 믿기 어려운 또는 단순히 망상적인 내용, 또는 박해에 대한 생각) 및 정신 장애 (예를 들어, 연상 상실, 상상의 나래, 일관되지 않음, 불가해성), 뿐만 아니라 지각 장애 (예를 들어, 환각), 감정 (예를 들어, 피상적 또는 부적절한 감정), 자기-지각, 의도, 충동, 및/또는 인간 간 관계, 및 정신운동 장애 (예를 들어, 긴장증)이다. 다른 증상은 또한 이 장애와 연관된다. 정신분열증은 서브그룹으로 분류된다: 망상 및 환각 및 사고 장애 부재, 혼란형 행동, 및 정서적 평탄화를 특징으로 하는 편집증 유형; 사고 장애 및 무감각이 함께 존재하는 혼란형 유형 ("파과형 정신분열증"으로도 불림); 현저한 정신운동 장애가 명백하고 증상이 긴장형 혼미 및 왁스 같은 유연성을 포함할 수 있는 긴장형 유형; 및 정신병적 증상이 존재하나 편집증, 혼란형 또는 긴장형 유형에 대한 기준을 충족하지 못하는 미분화형 유형. 정신분열증의 증상은 일반적으로 양성, 음성 및 인지 증상의 세 가지 광범위한 카테고리로 나타난다. 양성 증상은 정상적인 경험의 "과잉"을 나타내는 증상, 예컨대 환각 및 망상이다. 음성 증상은 대상체가 정상적인 경험의 부족을 앓고 있는 증상, 예컨대 무쾌감증 및 사회적 상호작용 부족이다. 인지 증상은 정신분열증 환자의 인지 장애, 예컨대 지속적인 주의력 부족 및 의사 결정 장애와 관련된다.

[0263] 한 실시양태에서, 대상체는 정신분열증의 치료를 필요로 한다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 정신분열증의 치료를 필요로 하고, 대상체는 CGI-S 점수 ≤ 4 (정상 내지 중등도 질병), SAS 점수 < 2, AIMS 점수 < 3 및 BARS 점수 < 3을 갖는다. 한 실시양태에서, 대상체는 정신분열증의 치료를 필요로 하고, 대상체는 양성 및 음성 증상 척도 (PANSS) 총 점수 ≤ 80을 갖는다.

[0264] 양극성 및 관련 장애

[0265] 양극성 I 장애; 양극성 II 장애; 순환성 장애; 물질/의약-유도 양극성 및 관련 장애; 또 다른 의학적 상태로 인한 양극성 및 관련 장애; 다른 명시된 양극성 및 관련 장애; 상세불명 양극성 및 관련 장애; 양극성 및 관련 장애에 대한 명시자. 양극성 장애 (양극성 I 및 양극성 II 둘 모두 포함)는 집단의 대략 2%의 유병률을 갖고 남

녀 모두에게 영향을 미치는 심각한 정신의학적 장애이다. 이는 고양된 기분(즉, 조증)과 우울한 기분 사이를 순환하는 것을 특징으로 하는 재발-완화 상태이며, 이는 다른 장애, 예컨대 주요 우울 장애 및 정신분열증과 구별된다. 양극성 I은 완전한 조증 에피소드의 발생에 의해 정의되지만, 대부분의 개체는 상당한 우울증을 경험한다. 조증의 증상은 고양된 또는 과민한 기분, 과잉행동, 과대성, 감소된 수면 욕구, 생각의 질주, 및 일부 경우에 정신증을 포함한다. 우울증 에피소드는 무쾌감증, 슬픈 기분, 절망감, 낮은 자존감, 집중력 저하 및 무기력을 특징으로 한다. 양극성 II는 대상체가 우울 상태에서 훨씬 더 많은 시간을 보내지만 주요 우울증 에피소드 및 경조증 (덜 중증인 조증) 에피소드의 발생으로서 정의된다. 다른 관련 상태는 순환성 장애를 포함한다.

[0266] 우울 장애

[0267] 우울증; 파괴적 기분 조절곤란 장애; 주요 우울 장애 (MDD) (단극성 우울증); 보조 주요 우울 장애 (aMDD), 지속성 우울 장애 (기분부전증); 월경전 불쾌 장애; 물질/의약-유도 우울 장애; 치료-저항성 우울증; 또 다른 의학적 상태로 인한 우울 장애; 다른 명시된 우울 장애; 상세불명 우울 장애.

[0268] 불안 장애

[0269] 불안; 분리 불안 장애; 선택적 무언증; 특정 공포증; 사회 불안 장애 (사회적 공포증); 공황 장애; 공황 발작 명시자; 광장공포증; 일반화된 (또는 일반적) 불안 장애; 물질/의약-유도 불안 장애; 또 다른 의학적 상태로 인한 불안 장애; 다른 명시된 불안 장애; 상세불명 불안 장애. 불안 장애는 일반적으로 상황에 대한 과잉반응으로 일반화되고 집중되지 않는 공포, 걱정 및 불안을 특징으로 한다. 불안 장애는 공포, 불안 또는 회피 행동을 유도하는 상황 또는 사물의 유형 및 연관된 인지적 관념에 따라 상이하다. 인지된 미래의 위협에 대한 정서적 반응인 반면, 공포는 인지된 또는 실제 즉각적인 위협과 연관되어 있다는 점에서 불안은 공포와 다르다. 또한 연관된 사고 또는 신념의 내용에 따라 상이하다. 불안 장애의 예는 분리 불안 장애, 선택적 무언증, 특정 공포증, 사회 불안 장애 (사회적 공포증), 공황 장애, 공황 발작 명시자, 광장공포증, 범불안 장애, 물질/의약-유도 불안 장애, 또 다른 의학적 상태로 인한 불안 장애, 질병 불안 장애, 사회적 (실용적) 의사소통 장애, 다른 명시된 불안 장애, 및 상세불명 불안 장애; 반응성 애착 장애, 억제되지 않은 사회적 참여 장애, 외상후 스트레스 장애 (PTSD), 급성 스트레스 장애 및 적응 장애를 포함하는 스트레스원-관련 장애를 포함한다.

[0270] 강박 및 관련 장애

[0271] 강박 장애; 신체 기형 장애; 저장 장애; 발모광 (털뽑기 장애); 찰과상 (피부-뜯기) 장애; 물질/의약-유도 강박 및 관련 장애; 또 다른 의학적 상태로 인한 강박 및 관련 장애; 다른 명시된 강박 및 관련 장애; 상세불명 강박 및 관련 장애.

[0272] 외상- 및 스트레스원-관련 장애

[0273] 반응성 애착 장애; 억제되지 않은 사회적 참여 장애; 외상후 스트레스 장애; 급성 스트레스 장애; 적응 장애; 다른 명시된 외상- 및 스트레스원-관련 장애; 상세불명 외상- 및 스트레스원-관련 장애.

[0274] 해리성 장애

[0275] 해리성 정체감 장애; 해리성 기억상실; 이인증/비현실감 장애; 다른 명시된 해리성 장애; 상세불명 해리성 장애.

[0276] 신체 증상 및 관련 장애

[0277] 신체 증상 장애; 질병 불안 장애; 전환 장애 (기능성 신경학적 증상 장애); 다른 의학적 상태에 영향을 미치는 심리적 인자; 인위성 장애; 다른 명시된 신체 증상 및 관련 장애; 상세불명 신체 증상 및 관련 장애.

[0278] 급식 및 섭식 장애

[0279] 이식증; 반추 장애; 회피적/제한적 음식 섭취 장애; 신경성 식욕부진; 신경성 폭식증; 폭식 장애; 다른 명시된 급식 또는 섭식 장애; 상세불명 급식 또는 섭식 장애.

[0280] 배설 장애

[0281] 유뇨증; 유분증; 다른 명시된 배설 장애; 상세불명 배설 장애.

[0282] 수면-각성 장애

[0283] 불면증 장애; 과다수면 장애; 기면증; 폐쇄성 수면 무호흡증 저호흡증; 중추성 수면 무호흡증; 수면-관련 호흡 저하; 일주기 리듬 수면-각성 장애; 비급속 안구 운동 수면 각성 장애; 악몽 장애; 급속 안구 운동 (REM) 수면 행동 장애; 하지 불안 증후군; 물질/의약-유도 수면 장애; 다른 명시된 불면증 장애; 상세불명 불면증 장애; 다른 명시된 과다수면 장애; 상세불명 과다수면 장애; 다른 명시된 수면-각성 장애; 상세불명 수면-각성 장애.

[0284] 성기능 장애

[0285] 지연된 사정; 발기 장애; 여성 오르가즘 장애; 여성 성적 관심/각성 장애; 생식기-골반 통증/침투 장애; 남성 활동저하 성욕 장애; 조기 (이른) 사정; 물질/의약-유도 성기능 장애; 다른 명시된 성기능 장애; 상세불명 성기능 장애.

[0286] 젠더 디스포리아

[0287] 젠더 디스포리아; 다른 명시된 젠더 디스포리아; 상세불명 젠더 디스포리아.

[0288] 파괴적, 충동 조절 및 품행 장애

[0289] 사회적 장애; 적대적 반항 장애; 간헐적 폭발성 장애; 품행 장애; 반사회적 인격 장애; 방화광; 병적도벽; 다른 명시된 파괴적, 충동 조절 및 품행 장애; 상세불명 파괴적; 충동 조절 및 품행 장애.

[0290] 물질-관련 및 중독 장애

[0291] 중독; 알콜 사용 장애; 알콜 중독증; 알콜 금단; 상세불명 알콜-관련 장애; 태아 알콜 증후군; 카페인 중독증; 카페인 금단; 상세불명 카페인-관련 장애; 대마초 사용 장애; 대마초 중독증; 대마초 금단; 상세불명 대마초-관련 장애; 펜시클리딘 사용 장애; 다른 환각제 사용 장애; 펜시클리딘 중독증; 다른 환각제 중독증; 환각제 지속성 지각 장애; 상세불명 펜시클리딘-관련 장애; 상세불명 환각제-관련 장애; 흡입제 사용 장애; 흡입제 중독증; 상세불명 흡입제-관련 장애; 오피오이드 사용 장애; 오피오이드 중독증; 오피오이드 금단; 상세불명 오피오이드-관련 장애; 진정제, 최면제 또는 항불안제 사용 장애; 진정제, 최면제 또는 항불안제 중독증; 진정제, 최면제 또는 항불안제 금단; 상세불명 진정제-, 최면제- 또는 항불안제-관련 장애; 자극제 사용 장애; 자극제 중독증; 자극제 금단; 상세불명 자극제-관련 장애; 담배 사용 장애; 담배 금단; 상세불명 담배-관련 장애; 다른 (또는 비공지된) 물질 사용 장애; 다른 (또는 비공지된) 물질 중독증; 다른 (또는 비공지된) 물질 금단; 상세불명 다른 (또는 비공지된) 물질-관련 장애; 도박 장애.

[0292] 신경인지 장애

[0293] 섬망; 다른 명시된 섬망; 상세불명 섬망; 주요 및 경증 신경인지 장애; 알츠하이머병으로 인한 주요 또는 경증 신경인지 장애; 주요 또는 경증 전두측두엽 신경인지 장애; 루이소체를 동반한 주요 또는 경증 신경인지 장애; 주요 또는 경증 혈관 신경인지 장애; 외상성 뇌 손상으로 인한 주요 또는 경증 신경인지 장애; 물질/의약-유도 주요 또는 경증 신경인지 장애; HIV 감염으로 인한 주요 또는 경증 신경인지 장애; 프리온 질환으로 인한 주요 또는 경증 신경인지 장애; 파킨슨병으로 인한 주요 또는 경증 신경인지 장애; 헌팅턴병으로 인한 주요 또는 경증 신경인지 장애; 또 다른 의학적 상태로 인한 주요 또는 경증 신경인지 장애; 다중 병인으로 인한 주요 또는 경증 신경인지 장애; 상세불명 신경인지 장애.

[0294] 인격 장애

[0295] 인격 장애에 대한 차원 모델; 일반적 인격 장애; 편집증 인격 장애; 분열성 인격 장애; 분열형 인격 장애; 반사회적 인격 장애; 경계성 인격 장애; 히스테리성 인격 장애; 자기애적 인격 장애; 회피적 인격 장애; 의존성 인격 장애; 강박성 인격 장애; 또 다른 의학적 상태로 인한 인격 변화; 다른 명시된 인격 장애; 상세불명 인격 장애.

[0296] 성도착증 장애

[0297] 관음증 장애; 노출증 장애; 접촉도착증 장애; 성적 피학성 장애; 성적 가학성 장애; 소아성애 장애; 물품음란증 장애; 의상도착증 장애; 다른 명시된 성도착증 장애; 상세불명 성도착증 장애.

[0298] 다른 정신 장애

[0299] 또 다른 의학적 상태로 인한 다른 명시된 정신 장애; 또 다른 의학적 상태로 인한 상세불명 정신 장애; 다른 명시된 정신 장애; 상세불명 정신 장애.

[0300] 의약-유도 운동 장애 및 의약의 다른 유해 효과

[0301] 신경이완제-유도 파킨슨증 다른 의약-유도 파킨슨증; 신경이완제 악성 증후군; 의약-유도 급성 근긴장이상; 의약-유도 급성 정좌불능증; 지연성 운동이상증; 지연성 근긴장이상 지연성 정좌불능증; 의약-유도 체위성 진전; 다른 의약-유도 운동 장애; 항우울제 중단 증후군; 의약의 다른 유해 효과.

[0302] 신경학적 또는 정신의학적 질환 및 장애의 증상

[0303] 신경학적 또는 정신의학적 질환 또는 장애는 다양한 증상으로서 나타날 수 있다. 신경학적 또는 정신의학적 질환 또는 장애의 증상의 비제한적인 예는 증상, 예컨대 무관심, 우울증, 불안, 인지 장애, 정신증, 공격성, 초조, 충동 조절 장애, 수면 장애, 고양된 또는 과민한 기분, 과잉행동, 과대성, 감소된 수면 욕구, 생각의 질주, 및 일부 경우에, 정신증, 무쾌감증, 슬픈 기분, 절망감, 낮은 자존감, 집중력 저하 및 무기력, 근위축성 측삭 경화증, 원발성 측삭 경화증, 진행성 근육 위축, 진행성 연수 (위축) 마비, 가성연수 마비 척수성 근육 위축 질환 (예를 들어, SMA 유형 I (베르드니히-호프만병이라고도 불림), SMA 유형 II, SMA 유형 III (쿠겔베르그-웰란더병이라고도 불림), 및 케네디병 (진행성 척수연수 근육 위축이라고도 불림)), 할러포르덴-스파츠병, 자이텔베르거병 (유아 신경축삭 이영양증), 부신백질이영양증, 알렉산더병, 상염색체 우성 소뇌성 운동실조 (ADCA), 순수 자율신경 부전 (브래드버리-에글스톤 증후군), 카다실 증후군, 및 신경 세로이드 리포푸신증 장애, 예컨대 바텐병 (스필마이어-보그트-쇼그렌)); 노인성 치매, 조기 발병 알츠하이머병, 알츠하이머형 치매, 인지, 기억상실, 기억상실/기억상실 증후군, 의식 장애, 혼수상태, 주의력 저하, 언어 장애, 실인증, 실어증, 실행증, 경증 인지 장애 (MCI), 양성 건망증, 경증 신경인지 장애, 주요 신경인지 장애, 질환으로 인한 신경인지 장애 (예를 들어, 헌팅턴병, 파킨슨병, 프리온 질환, 외상성 뇌 손상, HIV 또는 AIDS), 빈스방거병 (피질하 백질뇌병증), 및 카그라스 증후군; 또는 본원에 개시된 신경학적 또는 정신의학적 질환 또는 장애와 연관된 임의의 다른 증상을 포함한다.

[0304] 제약 조성물

[0305] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 및 제약상 허용되는 부형제 또는 담체를 포함하는 조성물 (예를 들어, 제약 조성물)이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 대사 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 담체 및 부형제의 예는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있으며, 예를 들어 문헌 [Ansel, Howard C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004]; [Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000]; 및 [Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005]에 자세히 기재되어 있다. 제형은 또한 하나 이상의 완충제, 안정화제, 계면활성제, 습윤제, 윤활제, 유화제, 현탁화제, 보존제, 항산화제, 불투명화제, 활택제, 가공 보조제, 착색제, 감미제, 향료, 향미제, 희석제, 및 약물 (즉, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약 조성물)의 우아한 제시를 제공하기 위한 다른 공지된 첨가제 또는 제약 제품 (즉, 의약)의 제조를 돕기 위한 보조제를 포함할 수 있다.

[0306] 본 개시내용의 조성물은 경구적으로, 비경구적으로, 흡입에 의해, 국소적으로, 직장으로, 비강으로, 협측으로, 설하로, 질로 또는 이식된 저장소를 통해 투여될 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 윤활막내, 흉골내, 척수강내, 간내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 바람직하게는, 조성물은 경구, 복강내 또는 정맥내로 투여된다. 본 개시내용의 조성물의 멸균 주사가능한 형태는 수성 또는 유성 현탁액일 수 있다. 이들 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 관련 기술분야에 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사가능한 제제는 또한 무독성 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중 멸균 주사가능한 용액 또는 현탁액, 예를 들어 1,3-부탄디올 중 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거 용액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 고정 오일은 통상적으로 용매 또는 현탁화 매질로서 사용된다. 본 개시내용의 제약상 허용되는 조성물은 캡슐, 정제, 수성 현탁액 또는 용액을 포함하는 임의의 경구적으로 허용되는 투여 형태로 경구 투여될 수 있다.

[0307] 단일 투여 형태의 조성물을 생산하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 본 개시내용의 화합물의 양은 치료되는 숙주 및 특정 투여 방식을 포함하는 다양한 인자에 따라 달라질 것이다. 또한, 임의의 특정 대상체에 대한 특정 투여량 및 치료 요법은 사용되는 특정 화합물의 활성; 대상체의 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별 및/또는 식이; 투여 시간, 배설 속도, 약물 조합, 및 치료 의사의 판단 및 치료될 특정 질환의 중증도를 포함하는 다양한 인자에 따라 달라질 것임을 이해해야 한다. 조성물 내 본 개시내용의 화합물의 양은 또한 조성물 내 특정

화합물에 따라 달라질 것이다.

[0308] 본 개시내용의 화합물 및 조성물은 바람직하게는 투여 용이성 및 투여량 균일성을 위해 투여 단위 형태로 제형화된다. 본원에서 사용된 바와 같은 표현 "투여 단위 형태"는 치료될 대상체에 적절한 작용제의 물리적으로 별개의 단위를 지칭한다. 그러나, 본 개시내용의 화합물 및 조성물의 총 일일 사용량은 타당한 의학적 판단의 범위 내에서 주치의에 의해 결정될 것이라는 것이 이해될 것이다.

[0309] 조합 요법

[0310] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 하나 이상의 요법과 함께 본원에 개시된 화합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 본원에 기재된 대사 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 요법은 환자의 식이 루틴에 대한 조정, 환자의 운동 루틴에 대한 조정, 또는 의약이다.

[0311] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 본원에 개시된 화합물을 하나 이상의 의약과 함께 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 본원에 기재된 대사 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 본 개시내용의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 적합한 의약은 항비만제 (식욕 억제제 포함), 항당뇨병제, 항고혈당제, 지질강하제, 항고혈압제, 항파킨슨병 약물, 항알츠하이머병 약물, 항우울제, 항정신병제, 항허혈제, CNS 억제제, 항콜린제, 누트로픽제, 간질 의약, 주의력 (예를 들어, ADD/ADHD) 의약, 수면-촉진 의약, 각성상태-촉진 의약, 및 통증 의약을 포함한다.

[0312] 본 개시내용의 화합물과 함께 사용될 수 있는 적합한 지질 강하제는 담즙산 격리제, HMG-CoA 리덕타제 억제제, HMG-CoA 신타제 억제제, 콜레스테롤 흡수 억제제, 아실 조효소 A-콜레스테롤 아실 트랜스퍼라제 (ACAT) 억제제, CETP 억제제, 스쿠알렌 신테타제 억제제, PPAR-알파 효능제, FXR 수용체 조정제, LXR 수용체 조정제, 지질단백질 합성 억제제, 레닌-안지오텐신 시스템 억제제, PPAR-델타 부분 효능제, 담즙산 재흡수 억제제, PPAR-감마 효능제, 트리글리세리드 합성 억제제, 미세소체 트리글리세리드 수송 억제제, 전사 조정제, 스쿠알렌 에폭시다제 억제제, 저밀도 지질단백질 수용체 유도제, 혈소판 응집 억제제, 5-LO 또는 FLAP 억제제, 니아신, 및 니아신-결합 크로뮴을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0313] 본 개시내용의 화합물과 함께 사용될 수 있는 적합한 항고혈압제는 이뇨제, 베타-아드레날린성 차단제, 칼슘 채널 차단제, 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제, 중성 엔도펩티다제 억제제, 엔도텔린 길항제, 혈관확장제, 안지오텐신 II 수용체 길항제, 알파/베타 아드레날린성 차단제, 알파 1 차단제, 알파 2 효능제, 알도스테론 억제제, 미네랄코르티코이드 수용체 억제제, 레닌 억제제, 및 안지오포이에틴 2 결합제를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0314] 본 개시내용의 화합물과 함께 사용될 수 있는 적합한 항당뇨병제는 다른 아세틸-CoA 카르복실라제 (ACC) 억제제, DGAT-1 억제제, AZD7687, LCQ908, DGAT-2 억제제, 모노아실글리세롤 O-아실트랜스퍼라제 억제제, PDE-10 억제제, AMPK 활성화제, 술포닐우레아 (예를 들어, 아세토헥사미드, 클로르프로파미드, 디아비네즈, 글리벤클라미드, 글리피지드, 글리부리드, 블리미피리드, 글리클라지드, 글리펜티드, 글리퀴돈, 글리솔아미드, 톨라자미드, 톨부타미드), 메글리티니드, 알파-아밀라제 억제제 (예를 들어, 텐다미스타트, 트레아스타틴, AL-3688), 알파-글루코시드 히드롤라제 억제제 (예를 들어, 아카보스), 알파-글루코시다제 억제제 (예를 들어, 아디포신, 카미글리보스, 에미글리테이트, 미글리톨, 보글리보스, 프라디미신-Q, 사르보스타틴), PPAR-감마 효능제 (예를 들어, 발라글리타존, 시글리타존, 다르글리타존, 엔글리타존, 이사글리타존, 피오글리타존, 로시글리타존, 트로글리타존), PPAR-알파/감마 효능제 (예를 들어, CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, MK-0767, SB-219994), 비구아니드 (예를 들어, 메트포르민, 부포르민), GLP-1 조정제 (엑센딘-3, 엑센딘-4), 리라글루티드, 알비글루티드, 엑세나티드 (바이에타), 타스포글루티드, 릭시세나티드, 둘라글루티드, 세마글루티드, N,N-9924, TTP-054, PTP-1B 억제제 (트로두스케민, 히르티오살 추출물), SIRT-1 억제제 (예를 들어, 레스베라트롤, GSK2245840, GSK184072), DPP-IV 억제제 (예를 들어, 시타글립틴, 빌다글립틴, 알로글립틴, 두토글립틴, 리나글립틴, 삭사글립틴), 인슐린 분비촉진제, 지방산 산화 억제제, A2 길항제, JNK 억제제, 글루코키나제 활성화제 (예를 들어, TTP-399, TTP-355, TTP-547, AZD1656, ARRY403, MK-0599, TAK-329, AZD5658, GKM-001), 인슐린, 인슐린 모방제, 글리코겐 포스포릴라제 억제제 (예를 들어, GSK1362885), VPAC2 수용체 효능제, SGLT2 억제제 (다파글리플로진, 카나글리플로진, BI-10733, 토포글리플로진, ASP-1941, THR1474, TS-071, ISIS388626, LX4211), 글루카곤 수용체 조정제, GPR119 조정제 (예를 들어, MBX-2982, GSK1292263, APD597, PSN821), FGF21 유도체, TGR5 (GPBAR1) 수용체 효능제 (예를 들어, INT777), GPR40 효능제 (예를 들어, TAK-875), GPR120 효능제, 니코틴산 수용체 (HM74A) 활성화제, SGLT1 억제제 (예를 들어, GSK1614235), 카르니틴 팔미토일 트랜스퍼라제 효소 억제제, 프룩토스 1,6-디포스파타제 억제제, 알도스 리덕타제 억제제, 미네랄코르

티코이드 수용체 억제제, TORC2 억제제, CCR2 억제제, CCR5 억제제, PKC (예를 들어, PKC-알파, PKC-베타, PKC-감마) 억제제, 지방산 신테타제 억제제, 세린 팔미토일 트랜스퍼라제 억제제, GPR81 조정제, GPR39 조정제, GPR43 조정제, GPR41 조정제, GPR105 조정제, Kv1.3 억제제, 레티놀 결합 단백질 4 억제제, 글루코코르티코이드 수용체 조정제, 소마토스타틴 수용체 (예를 들어, SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR5) 억제제, PDHK2 억제제, PDHK4 억제제, MAP4K4 억제제, IL1-베타 조정제, 및 RXR-알파 조정제를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0315] 적합한 항비만제는 11-베타-히드록시스테로이드 데히드로게나제 1 억제제, 스테아로일-CoA 디새튜라제 (SCD-1) 억제제, MCR-4 효능제, CCK-A 효능제, 모노아민 재흡수 억제제 (예를 들어, 시부트라민), 교감신경모방제, 베타-3-아드레날린성 수용체 효능제, 도파민 수용체 효능제 (예를 들어, 브로모크립틴), 멜라닌세포-자극 호르몬 및 그의 유사체, 5-HT_{2C} 효능제 (예를 들어, 로카세린/벨빅), 멜라닌 농축 호르몬 길항제, 렙틴, 렙틴 유사체, 렙틴 효능제, 갈라닌 길항제, 리파제 억제제 (예를 들어, 테트라히드로립스타틴/오를리스타트), 식욕감퇴제 (예를 들어, 봄베신 효능제), NPY 길항제 (예를 들어, 벨네페리트), PYY_{3-36} (및 그의 유사체), BRS3 조정제, 오피오이드 수용체 혼합 길항제, 갑상선모방제, 데히드로에피안드로스테론, 글루코코르티코이드 효능제 또는 길항제, 오렉신 길항제, GLP-1 효능제, 섬모 신경영양 인자 (예를 들어, 액소카인), 인간 아구티-관련 단백질 (AGRP) 억제제, H3 길항제 또는 역효능제, 뉴로메딘 U 효능제, MTP/ApoB 억제제 (예를 들어, 장-선택적 MTP 억제제, 예컨대 딜로타피드, JTT130, 우시스타피드, SLX4090), MetAp2 억제제 (예를 들어, ZGN-433), 글루카곤, GIP 및 GLP1 수용체 중 2개 이상에서 혼합 조정 활성을 갖는 작용제 (예를 들어, MAR-701, ZP2929), 노르에피네프린 재흡수 억제제, 오피오이드 길항제 (예를 들어, 날트렉손), CB1 수용체 길항제 또는 역효능제, 그렐린 효능제 또는 길항제, 옥신토모듈린 및 그의 유사체, 모노아민 흡수 억제제 (예를 들어, 테소펜신), 및 조합 작용제 (예를 들어, 부프로피온 플러스 조니사미드 (엠파틱), 프람린티드 플러스 메트레렙틴, 부프로피온 플러스 날트렉손 (콘트라브), 펜터민 플러스 토피라메이트 (큐시미아)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0316] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물과 조합하여 사용되는 항비만제는 장-선택적 MTP 억제제 (예를 들어, 딜로타피드, 미트라타피드, 임플리타피드, R56918), CCK-A 효능제, 5-HT_{2C} 효능제 (예를 들어, 로카세린/벨빅), MCR4 효능제, 리파제 억제제 (예를 들어, 세틸리스타트), PYY_{3-36} (그의 유사체 및 PEG화 유사체 포함), 오피오이드 길항제 (예를 들어, 날트렉손), 올레오일 에스트론, 오비네피티드, 프람린티드, 테소펜신, 렙틴, 브로모크립틴, 오를리스타트, AOD-9604, 및 시부트라민으로부터 선택된다.

[0317] 적합한 항파킨슨병 약물은 도파민 대체 요법 (예를 들어, L-도파, 카르비도파, COMT 억제제, 예컨대 엔타카폰 또는 톨카폰), 도파민 효능제 (예를 들어, D1 효능제, D2 효능제, 혼합 D1/D2 효능제, 브로모크립틴, 퍼골리드, 카버골린, 로피니롤, 프라미펙솔, 피리베딜, 또는 돔페리돈과 조합된 아포모르핀), 히스타민 H2 길항제, 모노아민 옥시다제 억제제 (예컨대 셀레길린, 라사길린, 사피나미드 및 트라닐시프로민), 특정 비정형 항정신병제, 예컨대 피마반세린 (비-도파민성 비정형 항정신병제 및 세로토닌 5-HT_{2A} 수용체의 역효능제), 및 아만타딘을 포함한다.

[0318] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 레보도파 (선택적 뇌외 데카르복실라제 억제제, 예컨대 카르비도파 또는 벤세라지드와 함께 또는 없이), 항콜린제, 예컨대 비페리덴 (임의로 그의 히드로클로라이드 또는 락테이트 염으로서) 및 트리헥시페니딜(벤즈헥실)히드로클로라이드, COMT 억제제, 예컨대 엔타카폰 또는 톨카폰, MAO A/B 억제제, 항산화제, A2a 아데노신 수용체 길항제, 콜린성 효능제, NMDA 수용체 길항제, 세로토닌 수용체 길항제 및 도파민 수용체 효능제, 예컨대 알렌테몰, 브로모크립틴, 페놀도팜, 리수리드, 낙사골리드, 퍼골리드 및 프라미펙솔과 조합하여 사용될 수 있다. 도파민 효능제는 제약상 허용되는 염 형태, 예를 들어 알렌테몰 히드로브로마이드, 브로모크립틴 메실레이트, 페놀도팜 메실레이트, 낙사골리드 히드로클로라이드 및 퍼골리드 메실레이트일 수 있다는 것이 이해될 것이다. 리수리드 및 프라미펙솔은 일반적으로 비-염 형태로 사용된다.

[0319] 적합한 항알츠하이머병 약물은 베타-세크레타제 억제제, 감마-세크레타제 억제제, 콜린에스테라제 억제제, 예컨대 도네페질, 갈란타민 또는 리바스티그민, HMG-CoA 리덕타제 억제제, 이부프로펜을 포함하는 NSAID, 비타민 E, 및 항-아밀로이드 항체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항알츠하이머병 약물은 메만틴이다.

[0320] 적합한 항우울제 및 항불안제는 노르에피네프린 재흡수 억제제 (3차 아민 삼환계 및 2차 아민 삼환계 포함), 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI), 모노아민 옥시다제 억제제 (MAOI), 가역적 모노아민 옥시다제 억제제 (RIMA), 세로토닌 및 노르아드레날린 재흡수 억제제 (SNRI), 코르티코트로핀 방출 인자 (CRF) 길항제, α-아드레날린 수용체 길항제, 뉴로키닌-1 수용체 길항제, 비정형 항우울제, 벤조디아제핀, 5-HT1A 효능제 또는 길항제, 특히 5-HT1A 부분 효능제, 및 코르티코트로핀 방출 인자 (CRF) 길항제를 포함한다.

[0321] 특정 적합한 항우울제 및 항불안제는 아미트립틸린, 클로미프라민, 독세핀, 이미프라민 및 트리미프라민; 아목사핀, 데시프라민, 시탈로프람, 에스시탈로프람, 마프로틸린, 노르트립틸린 및 프로트립틸린; 플루옥세틴, 플루복사민, 파록세틴 및 설트랄린; 이소카르복사지드, 페넬진, 트라닐시프로민 및 셀레길린; 모클로베미드: 벤라팍신; 데스벤라팍신, 둘록세틴; 아프레피탄트; 부프로피온, 빌라조돈, 미르타자핀, 리튬, 네파조돈, 트라조돈 및 빌록사진; 알프라졸람, 클로르디아제폭시드, 클로나제팜, 클로라제페이트, 디아제팜, 할라제팜, 로라제팜, 옥사제팜 및 프라제팜; 부스피론, 플레시녹산, 게피론 및 입사피론, 레복세틴, 보르티옥세틴, 클로라제페이트, 및 케타민 및 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적합한 항우울제 및 항불안제는 티아넵틴 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0322] 적합한 항정신병제 및 기분 안정제는 D2 길항제, 5HT2A 길항제, 비정형 항정신병제, 리튬 및 항경련제를 포함한다.

[0323] 특정 적합한 항정신병제 및 기분 안정제는 클로르프로마진, 플루페나진, 할로페리돌, 아미술프리드, 페르페나진, 티오리다진, 트리플루오페라진, 아리피프라졸, 아세나핀, 클로자핀, 올란자핀, 팔리페리돈, 브렉스피프라졸, 팔리페리돈, 카리프라진, 피마반세린, 일로페리돈, 루마테페론, MIN-101, 쿠에티아핀, 리스페리돈, 지프라시돈, 루라시돈, 플루펜틱솔, 레보메프로마진, 페리시아진, 페르페나진, 피모지드, 프로클로르페라진, 주클로펜틱솔, 올란자핀 및 플루옥세틴, 리튬, 카르바마제핀, 라모트리진, 발프로산, 일로페리돈, 티오틱센, 가바펜틴, 티아가빈 및 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0324] 적합한 간질 의약은 레베티라세탐, 옥스카르바제핀, 클로바잠, 레티가빈, 조니사미드, 펠바메이트, 에스클리카르바제핀 아세테이트, 라코사미드, 카르바마제핀, 티아가빈, 메트숙시미드, 프로가비드, 발프로산, 라모트리진, 브리바라세탐, 루피나미드, 토피라메이트 및 페람파넬을 포함한다.

[0325] 적합한 주의력 의약은 메틸 페니데이트, 아토목세틴, 구안파신, D-암페타민, 리스덱스암페타민, 메틸암페타민 및 클로니딘을 포함한다.

[0326] 적합한 수면-촉진 의약은 라멜테온, 트리아졸람, 조피클론, 에스조피클론, 졸피뎀, 테마제팜 및 트라조돈을 포함한다.

[0327] 적합한 각성상태-촉진 의약은 모다피닐, D-암페타민, 카페인 및 아르모다피닐을 포함한다.

[0328] 적합한 통증 의약은 덱스트로메토르판, 타펜타돌, 부프레노르핀, 코데인, 펜타닐, 히드로코돈, 히드로모르폰, 모르핀, 날록세골, 옥시코돈, 트라마돌, 가바펜틸, 디플루프레드네이트, 프레가발린, 아세틸 살리실산, 브롬페낙, 디클로페낙, 디플루니살, 인도메타신, 케토롤락, 멜록시캄 및 나프록센을 포함한다.

[0329] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 및 조성물은 다른 요법과 조합하여 사용될 수 있다. 적합한 요법은 정신요법, 인지 행동 요법, 전기경련 요법, 경두개 자기 자극, 미주 신경 자극 및 심부-뇌 자극을 포함한다.

[0330] 화합물 1은 항정신병제이다. 항정신병제는 정신분열증, 분열정동성 장애, 양극성 장애, 망상 장애, 정신분열증 스펙트럼 장애, 정신분열증 음성 증상, 약화형 정신증 증후군, 전구성 정신분열증, 망상 장애, 정신증, 정신병적 장애 및 주요 우울증을 포함하는 정신병을 치료하는데 사용될 수 있는 것으로 공지되어 있다. 항정신병제는 또한 정신병, 파킨슨병과 연관된 망상, 환각, 공격성, 초조 및 섬망 초조를 포함하는 신경정신의학적 증상, 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증, 인지 상실, 기억 상실, 기억상실/기억상실 증후군, 간질, 의식 장애, 혼수상태, 주의력 저하, 언어 장애, 레녹스 증후군, 과다운동성 증후군, 노인성 치매, 알츠하이머형 치매, 및 신경발달 장애를 완화하기 위해 투여된다. 화합물 1은 D2 수용체에 작용하는 정형 또는 비정형 항정신병제에 의해 치료되는 상태 또는 증상을 치료하기 위해 투여될 수 있다. 화합물 1은 이들 정형 및 비정형 항정신병제와 연관된 유해 사건을 일으키지 않는다는 장점을 갖는다.

[0331] 화합물 1은 또한 정형 및 비정형 항정신병제의 투여에 의해 야기되는 유해한 대사 사건, 예컨대 2형 당뇨병을 포함하여 원치않는 체중 증가 및 상승된 글루코스 수준을 역전시키고 동시에 정신병적 상태를 치료하기 위해 투여될 수 있다.

[0332] 실시예

[0333] 본 개시내용의 화합물은 본원에 제공된 방법, 반응식 및 실시예, 및 국제 특허 공개 WO2011/069063 (및 대응 미국 특허 번호 8,710,245), WO2019/161238 (및 대응 미국 특허 번호 10,815,249), WO2018/151861 (및 대응 미국 특허 번호 11,129,807), WO2019/161236, WO2020/118032, 및 국제 특허 출원 번호 PCT/US2021/026953 (이들 각각은 그 전문이 참조로 포함됨)을 고려하여 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다양한 방식으로

제조될 수 있다.

[0334] 본 개시내용의 화합물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이 합성 유기 화학 기술분야에 공지된 합성 방법 또는 그의 변경에 의해 하기 기재된 방법을 사용하여 합성될 수 있다. 바람직한 방법은 본원에 기재되고/거나 참조된 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 반응은 사용된 시약 및 재료에 적절하고 변환이 수행되기에 적합한 용매 또는 용매 혼합물에서 수행된다. 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자는 분자에 존재하는 기능성이 제안된 변환과 일치해야 한다는 것을 이해할 것이다. 이는 때때로 본 개시내용의 원하는 화합물을 수득하기 위해 합성 단계의 순서를 변형하거나 또 다른 것보다 하나의 특정 공정 계획을 선택하기 위한 판단을 요구할 것이다. 달리 구체적으로 언급된 경우를 제외하고 실시예는 상대적인 입체화학으로 도시된다.

[0335] 출발 물질은 일반적으로 상업적 공급원, 예컨대 시그마 알드리치(Sigma Aldrich) 또는 다른 상업적 판매자로부터 입수가능하거나, 본 개시내용에 기재되거나 참조된 바와 같이 제조되거나, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 방법을 사용하여 용이하게 제조된다 (예를 들어, 일반적으로 문헌 [Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.)], [Larock, R.C., Comprehensive Organic Transformations, 2nd ed., Wiley-VCH Weinheim, Germany (1999)], 또는 [Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin] (보충물 포함) (또한 Beilstein 온라인 데이터베이스를 통해 입수가능함)에 기재된 방법에 의해 제조됨).

[0336] 예시 목적으로, 본원에 도시되거나 참조된 반응식은 본 개시내용의 화합물 뿐만 아니라 핵심 중간체를 합성하기 위한 잠재적인 경로를 제공한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 개시내용의 화합물을 합성하기 위해 다른 합성 경로가 사용될 수 있음을 이해할 것이다. 특정 출발 물질 및 시약이 반응식에 도시되어 있지만, 다른 출발 물질 및 시약을 쉽게 치환하여 다양한 유도체 및/또는 반응 조건을 제공할 수 있다. 또한, 본원에 기재되거나 참조된 방법에 의해 제조된 많은 화합물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 통상적인 화학을 사용하여 본 개시내용에 비추어 추가로 변형될 수 있다.

[0337] 비임상/임상 연구

[0338] 본원에 개시된 예시적 화합물을 비임상 동물 모델 뿐만 아니라 인간 임상 연구에서 테스트하였다.

[0339] 실시예 1: 경구 글루코스 내성 테스트 (oGGT) 연구

[0340] 실시예 1.1: 마른 수컷 C57BL/6J 마우스에서 글루코스 내성에 대한 화합물 1의 효과

[0341] 마른 수컷 C57BL/6J 마우스에서 글루코스 제어에 대한 화합물 1의 투여 효과를 탐구하기 위해 화합물 1을 조사하였다. 급성 경구 글루코스 내성 테스트 (OGTT)를 밤새 금식 후에 수행하였으며, 글루코스 부하 30분 전에 화합물 1을 4개 용량 (0.3, 1, 3 및 10 mg/kg po)으로 투여하였다. 비히클 대조군을 연구 설계에 포함시켰다. 또한, GLP 1 수용체 효능제, 엑센딘-4 (1 μg/kg ip)를 양성 대조군으로 사용하였으며, 이 그룹에는 글루코스 부하 10분 전에 투여하였다. 테스트 동안 다양한 시점에서 혈액 샘플을 채취하고, 후속적으로 혈장 글루코스 및 인슐린 함량을 평가하였다.

[0342] 재료 및 방법

[0343] 동물 및 축산업: 62마리의 마른 수컷 C57BL/6J JAX 마우스 (예비 2마리; 10주령; 22-27 g; 가능한 한 25 g에 가까움)를 찰스 리버, 유케이, 리미티드(Charles River, UK, Limited)로부터 구입하였다. 도착 당일 (목요일)에 마우스를 칭량하고, 도착 시 및 연구 전반에 걸쳐 폴리프로필렌 케이지에 정상 단계 12시간 명암 주기 (07:00에 조명 켜기)로 개별적으로 수용하였다. 케이지는 21±4℃의 온도에서 톱밥, 빨간색 아크릴 하우스, 빨간색 아크릴 터널, 씨즐네스트 및 네슬렛을 함유하였다. 도착 시, 마우스를 칭량하고, 수송으로부터 회복을 돕기 위해 젖은 매쉬를 제공하였다. 다음날 및 다음주 월요일에 마우스를 칭량하였다. 상대 습도 (RH)는 전형적으로 55±15%였으며 UK 실천 강령에 자세히 설명된 바와 같이 연장된 기간 40%RH 미만 또는 70%RH 초과를 회피하였다. 순응 단계 동안 4일에 시술실의 낮은 RH (평균 35.91% 이상)가 기록되었으며, 이는 주로 외부 조건에 의해 발생하였으며, 연구에 영향을 미친 것으로 생각되지 않았다. 동물은 달리 언급되지 않는 한 자유롭게 연구 지속시간 동안 표준 유지 식이 (엔비고 테클라드(Envigo Teklad) 2018) 및 수돗물에 자유롭게 접근할 수 있었다.

[0344] 실험 절차: 동물은 도착 후 5일에 시작하여 3일 취급 단계를 거쳤다. 취급 마지막 날에 마우스는 비히클을 1회 경구 투여받았다. 취급 단계 시작 시, 동물을 칭량하였으며 (전자 탑팬 저울을 사용하여 0.1 g에 가장 가까운 단위까지), 통계학자에 의해 6개의 체중 일치 치료 그룹으로 할당되었다. 기준선 투여일에, 마우스를 16:45에

시작하여 정해진 스케줄에 따라 대략 16시간 동안 금식시켰다. 마우스를 물에만 접근할 수 있고 음식에는 접근할 수 없는 깨끗한 개별 케이지에 넣었다. 다음날 아침, 마우스는 동일한 환경 조건으로 유지된 별도의 방으로 이동되고 OGTT를 거쳤다. 연구 그룹은 하기와 같았다: 그룹 A - 비히클 (n = 10); 그룹 B - 엑센딘-4 (1 μg/kg ip) (n = 10); 그룹 C - 화합물 1 (0.3 mg/kg po) (n = 10); 그룹 D - 화합물 1 (1 mg/kg po) (n = 10); 그룹 E - 화합물 1 (3 mg/kg po) (n = 10); 그룹 F -화합물 1 (10 mg/kg po) (n = 10).

[0345] 밤새 금식 후, 비히클 또는 약물 치료 전에 모든 동물로부터 기준선 혈액 샘플 (B1; 30 μl)을 채취하였다. 5분 후, 그룹 A, C, D, E 및 F의 마우스는 경구 경로에 의해 투여받았다 (글루코스 전 30분). 20분 후 (글루코스 부하 10분 전에), 그룹 B의 마우스는 엑센딘-4를 복강내 경로에 의해 투여받았다. 모든 마우스는 2.0 g/kg (400 mg/mL 용액; 용량 부피 5 mL/kg)의 용량으로 D 글루코스의 경구 글루코스 부하를 제공받았다. 추가 혈액 샘플 (30 μl)을 글루코스 투여 전 3분 (B2) 및 글루코스 투여 후 15 (20 μl), 30 (20 μl), 60 (25 μl) 및 120 (25 μl) 분에 채취하였다. 모든 혈액 샘플을 리튬 헤파린화된 튜브 (사스테드 마이크로벳(Sarstedt Microvette) CB300LH)에 수집하고, 원심분리에 의해 혈장을 분리하여 혈장의 단일 분취액을 생성하고, 이를 냉동시키고 (-80℃), 후속적으로 글루코스 (써모일렉트론 인피니티(Thermoelectron infinity) 글루코스 시약, TR15421) 및 인슐린 (Alpco 마우스 초민감성 인슐린 키트 80 INSMSU-E10)에 대해 검정하였다.

[0346] OGTT 완료 시, 모든 동물은 스케줄 1 방법 (상승하는 농도의 CO_2에 대한 노출, 사망은 경추 탈구에 의해 확인됨)에 의해 인도적으로 사망시켰다. 최종 혈액 샘플을 리튬 헤파린-코팅 튜브 (사스테드 CB300LH)에 심장 천자에 의해서만 그룹 A, C, D, E 및 F로부터 채취하였으며, 혈장을 원심분리에 의해 분리하였다. 화합물을 미국 찰스 리버 래보러토리즈(Charles River Laboratories)로 운송하기 전에 단일 혈장 분취액 (대략 100 μl)을 냉동 저장하였다.

[0347] 결과

[0348] 모든 동물은 테스트 전반에 걸쳐 양호한 상태였으며 프로토콜의 어떤 단계에서도 유해 효과가 나타나지 않았다. 혈장 글루코스는 글루코스 부하 후 30분에 6.2 mM 내지 24 mM의 기준선 (B1) 농도에서 피크에 도달하였고, 후속적으로 비히클-대조군 동물에서 글루코스 후 120분에 10 mM로 감소하였다 (표 1.1.1). 글루코스 부하 10분 전 엑센딘-4 (1 μg/kg ip) 처리는 글루코스 후 모든 시점에서 혈장 글루코스의 통계적으로 유의한 ($p<0.01$) 감소를 생성하였고, 비히클-처리된 대조군 동물과 비교하여 전체 AUC 및 AUCB2 (0-60 및 0-120분)를 유사하게 감소시켰다 (표 1.1.1, 표 1.1.2, 표 1.1.3). 글루코스 부하 30분 전에 투여된 화합물 1의 4개 용량 (0.3, 1, 3 및 10 mg/kg po)은 글루코스 용량 후 15 및 30분에 혈장 글루코스를 유의하게 및 용량 의존적으로 ($p<0.001$, 비히클 대조군 참조) 감소시켰다 (표 1.1.1). 10 mg/kg 용량만이 대조군과 비교하여 60분 시점에서 혈장 글루코스를 유의하게 ($p<0.01$) 감소시켰으며, 120분 시점에서 비히클 처리된 동물과 비교하여 10 및 3 mg/kg po 용량 둘 모두에서 혈장 글루코스의 증가가 관찰되었다 ($p<0.01$) (표 1.1.1). 화합물 1에 의해 유도된 혈장 글루코스의 이러한 감소는 AUC 및 AUCB2의 통계적으로 유의한 ($p<0.05$) 및 용량 의존적 감소를 초래하였다 (둘 모두 0-60; 표 1.1.2, 표 1.1.3). 120분 시점에서 관찰되는 혈장 글루코스 증가 추세로 인해, 화합물 1의 가장 높은 용량 (10 mg/kg po)만이 총 AUC(0-120분)에 대해 유의한 효과 (감소; $p<0.01$)를 가졌다 (표 1.1.2, 표 1.1.3).

[0349] 화합물 1은 혈장 글루코스에서와 마찬가지로 혈장 인슐린에서도 유사한 프로파일을 가졌다. 구체적으로, 테스트된 용량에서, 혈장 인슐린은 글루코스 부하 후 15분 및 모든 (총 0-120에서 추세) AUC 계산 모두에서 비히클 처리된 대조군 대응부와 비교하여 유의하게 ($p<0.05$) 및 용량 의존적으로 감소되었다 (표 1.1.4, 표 1.1.5, 표 1.1.6). 글루코스에 대해 관찰된 것만큼 현저하지는 않지만 (및 통계적으로 유의하지 않음), 혈장 인슐린이 120분 시점에서 대조군 수준보다 상승하는 추세가 있었다 (표 1.1.4).

[0350] 표 1.1.1: 표 1 혈장 글루코스 (mM)

치료	n	평균	SEM	비히클의 %	p
치료전 기준선 (B1)					
모든 치료	60	6.28	0.00		
치료후 기준선 (B2)					
비히클 po	10	9.57	0.34		
엑센딘-4 1μg/kg ip	10	10.66	0.45	111.4	0.194
화합물 1 - 0.3 mg/kg po	10	6.75	0.58	70.6	0.111
화합물 1 - 1 mg/kg po	10	9.25	0.87	96.7	0.111
화합물 1 - 3 mg/kg po	10	8.83	0.63	92.4	0.111
화합물 1 - 10 mg/kg po	10	8.57	0.44	89.6	0.111
15 분					
비히클 po	10	22.94	0.67		
엑센딘-4 1μg/kg ip	10	15.13	0.58	65.9	<0.001***
화합물 1 - 0.3 mg/kg po	10	19.39	0.83	84.5	0.010*
화합물 1 - 1 mg/kg po	10	15.84	0.77	69.1	<0.001***
화합물 1 - 3 mg/kg po	10	13.82	0.68	60.2	<0.001***
화합물 1 - 10 mg/kg po	10	12.42	0.39	54.2	<0.001***
30 분					
비히클 po	10	24.02	1.26		
엑센딘-4 1μg/kg ip	10	12.81	0.86	53.3	<0.001***
화합물 1 - 0.3 mg/kg po	10	21.40	1.10	89.1	0.098
화합물 1 - 1 mg/kg po	10	18.68	0.81	77.8	<0.001***
화합물 1 - 3 mg/kg po	10	18.63	0.84	77.5	<0.001***
화합물 1 - 10 mg/kg po	10	15.11	0.64	62.9	<0.001***
60 분					
비히클 po	10	14.65	1.70		
엑센딘-4 1μg/kg ip	10	8.56	0.76	58.4	0.002**
화합물 1 - 0.3 mg/kg po	10	13.15	1.31	89.8	0.830
화합물 1 - 1 mg/kg po	10	14.36	1.52	98.1	0.830
화합물 1 - 3 mg/kg po	10	12.18	1.50	83.1	0.338
화합물 1 - 10 mg/kg po	10	9.35	1.03	63.8	0.009**

[0351] 120 분

치료	n	평균	SEM	비히클의 %	p
비히클 po	10	9.97	0.38		
엑센딘-4 1μg/kg ip	10	7.46	0.41	74.8	0.003**
화합물 1 - 0.3 mg/kg po	10	9.76	0.86	97.9	>0.999
화합물 1 - 1 mg/kg po	10	10.63	0.47	106.6	0.589
화합물 1 - 3 mg/kg po	9	12.94	0.78	129.7	0.010**
화합물 1 - 10 mg/kg po	10	15.29	1.80	153.3	<0.001***

[0352]

[0353] 채혈 순서, 기준선 체중 및 치료전 기준선 (B1) 글루코스의 치료 그룹 간의 차이에 대해 평균을 역변환하고 조정하였다.

[0354] 평균의 표준 오차 (SEM)는 통계 모델의 잔차로부터 계산되었다.

[0355] 분석은 로그 변환된 데이터의 강력한 회귀에 의해 이루어졌다.

[0356] 비히클과의 비교는 엑센딘-4에 대한 다중 t 테스트 및 화합물 1에 대한 윌리엄스 테스트에 의해 이루어졌다. *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

[0357] 표 1.1.2: 혈장 글루코스 AUC (mM.hr)

치료	n	평균	SEM	비히클의 %	p
곡선 아래 면적 (0-60 분)					
비히클 po	10	19.73	0.93		
엑센딘-4 1µg/kg ip	10	12.14	0.62	61.5	<0.001***
화합물 1 - 0.3 mg/kg po	10	16.95	0.62	85.9	0.009**
화합물 1 - 1 mg/kg po	10	15.74	0.67	79.8	<0.001***
화합물 1 - 3 mg/kg po	10	14.64	0.66	74.2	<0.001***
화합물 1 - 10 mg/kg po	10	12.51	0.48	63.4	<0.001***
곡선 아래 면적 (0-120 분)					
비히클 po	10	32.14	1.84		
엑센딘-4 1µg/kg ip	10	20.44	1.03	63.6	<0.001***
화합물 1 - 0.3 mg/kg po	10	28.47	1.20	88.6	0.185
화합물 1 - 1 mg/kg po	10	28.24	1.39	87.9	0.185
화합물 1 - 3 mg/kg po	9	28.37	1.60	88.3	0.185
화합물 1 - 10 mg/kg po	10	24.86	1.60	77.4	0.004**

[0358]

[0359] 채혈 순서, 기준선 1일차 체중 및 1일차 치료전 기준선 (B1) 글루코스의 치료 그룹 간의 차이에 대해 평균을 역변환하고 조정하였다.

[0360] 평균의 표준 오차 (SEM)는 통계 모델의 잔차로부터 계산되었다.

[0361] 분석은 로그 변환된 데이터의 강력한 회귀에 의해 이루어졌다.

[0362] 비히클과의 비교는 엑센딘-4에 대한 다중 t 테스트 및 화합물 1에 대한 윌리엄스 테스트에 의해 이루어졌다. **p<0.01, ***p<0.001.

[0363] 표 1.1.3: 혈장 글루코스 AUCB2 (mM.hr)

치료	n	평균	SEM	비히클과의 차이	p
기준선 위의 AUC (0-60 분)					
비히클 po	10	9.81	1.16		
엑센딘-4 1µg/kg ip	10	1.49	0.77	-8.32	<0.001***
화합물 1 - 0.3 mg/kg po	10	10.12	0.93	0.31	>0.999
화합물 1 - 1 mg/kg po	10	6.95	1.10	-2.86	0.011*
화합물 1 - 3 mg/kg po	10	6.32	0.54	-3.49	0.002**
화합물 1 - 10 mg/kg po	10	3.89	0.62	-5.93	<0.001***
기준선 위의 AUC (0-120 분)					
비히클 po	10	12.41	2.27		
엑센딘-4 1µg/kg ip	10	-0.58	1.28	-12.99	<0.001***
화합물 1 - 0.3 mg/kg po	10	14.52	1.70	2.11	>0.999
화합물 1 - 1 mg/kg po	10	11.12	1.99	-1.29	0.841
화합물 1 - 3 mg/kg po	9	11.39	1.38	-1.02	0.841
화합물 1 - 10 mg/kg po	10	7.79	1.78	-4.62	0.097

[0364]

[0365] 채혈 순서, 기준선 체중 및 치료전 기준선 (B1) 글루코스의 치료 그룹 간의 차이에 대해 평균을 조정하였다.

[0366] 평균의 표준 오차 (SEM)는 통계 모델의 잔차로부터 계산되었다.

[0367] 분석은 비변환된 데이터의 강력한 회귀에 의해 이루어졌다.

[0368] 비히클과의 비교는 엑센딘-4에 대한 다중 t 테스트 및 화합물 1에 대한 윌리엄스 테스트에 의해 이루어졌다. *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

[0369] 표 1.1.4: 혈장 인슐린 (ng/mL)

치료	n	평균	SEM	비히클의 %	p
치료전 기준선 1일차 (B1)					
모든 치료	60	0.13	0.00		
치료후 기준선 (B2)					
비히클 po	10	0.15	0.04		
엑센딘-4 1μg/kg ip	10	0.34	0.04	221.2	0.004**
화합물 1 - 0.3 mg/kg po	10	0.15	0.04	99.4	>0.999
화합물 1 - 1 mg/kg po	10	0.15	0.04	97.6	>0.999
화합물 1 - 3 mg/kg po	10	0.18	0.05	119.9	0.630
화합물 1 - 10 mg/kg po	10	0.19	0.03	125.7	0.513
15 분					
비히클 po	10	1.25	0.12		
엑센딘-4 1μg/kg ip	10	1.92	0.40	154.4	0.010*
화합물 1 - 0.3 mg/kg po	10	0.86	0.05	68.7	0.025*
화합물 1 - 1 mg/kg po	10	0.65	0.06	52.0	<0.001***
화합물 1 - 3 mg/kg po	10	0.60	0.10	48.2	<0.001***
화합물 1 - 10 mg/kg po	10	0.60	0.05	48.5	<0.001***
30 분					
비히클 po	10	1.00	0.05		
엑센딘-4 1μg/kg ip	10	1.10	0.13	110.3	0.520
화합물 1 - 0.3 mg/kg po	10	1.04	0.12	104.4	>0.999
화합물 1 - 1 mg/kg po	10	0.81	0.06	81.0	0.198
화합물 1 - 3 mg/kg po	10	0.74	0.10	74.3	0.066
화합물 1 - 10 mg/kg po	10	0.52	0.05	52.1	<0.001***
60 분					
비히클 po	10	0.51	0.03		
엑센딘-4 1μg/kg ip	10	0.37	0.06	73.1	0.010**
화합물 1 - 0.3 mg/kg po	10	0.59	0.05	116.1	>0.999
화합물 1 - 1 mg/kg po	10	0.50	0.04	98.2	>0.999
화합물 1 - 3 mg/kg po	10	0.47	0.04	91.2	0.549
화합물 1 - 10 mg/kg po	10	0.38	0.02	75.0	0.019*

[0370] 120 분

치료	n	평균	SEM	비히클의 %	p
비히클 po	10	0.42	0.06		
엑센딘-4 1μg/kg ip	10	0.27	0.04	63.5	0.026*
화합물 1 - 0.3 mg/kg po	10	0.40	0.05	95.4	>0.999
화합물 1 - 1 mg/kg po	10	0.43	0.06	102.0	>0.999
화합물 1 - 3 mg/kg po	9	0.52	0.06	121.9	0.428
화합물 1 - 10 mg/kg po	10	0.61	0.06	143.6	0.090

[0371]

[0372] 채혈 순서, 기준선 체중 및 치료전 기준선 (B1) 인슐린의 치료 그룹 간의 차이에 대해 평균을 역변환하고 조정하였다.

[0373] 평균의 표준 오차 (SEM)는 통계 모델의 잔차로부터 계산되었다.

[0374] 분석은 로그 변환된 데이터의 강력한 회귀에 의해 이루어졌다.

[0375] 비히클과의 비교는 엑센딘-4에 대한 다중 t 테스트 및 화합물 1에 대한 윌리엄스 테스트에 의해 이루어졌다. *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

[0376] 표 1.1.5: 혈장 인슐린 (ng/mL.hr) - 곡선 아래 면적 (AUC)

치료	n	평균	SEM	비히클의 %	p
곡선 아래 면적 (0-60 분)					
비히클 po	10	0.85	0.03		
엑센딘-4 1μg/kg ip	10	1.06	0.07	125.7	0.053
화합물 1 - 0.3 mg/kg po	10	0.79	0.06	93.2	0.542
화합물 1 - 1 mg/kg po	10	0.63	0.04	73.8	0.012*
화합물 1 - 3 mg/kg po	10	0.61	0.07	71.5	0.006**
화합물 1 - 10 mg/kg po	10	0.48	0.03	56.2	<0.001***
곡선 아래 면적 (0-120 분)					
비히클 po	10	1.33	0.05		
엑센딘-4 1μg/kg ip	10	1.48	0.11	110.9	0.342
화합물 1 - 0.3 mg/kg po	10	1.30	0.09	97.4	0.805
화합물 1 - 1 mg/kg po	10	1.11	0.09	83.3	0.110
화합물 1 - 3 mg/kg po	9	1.06	0.11	79.4	0.051
화합물 1 - 10 mg/kg po	10	0.98	0.06	73.6	0.007**

[0377]

[0378] 채혈 순서, 기준선 체중 및 치료전 기준선 (B1) 인슐린의 치료 그룹 간의 차이에 대해 평균을 역변환하고 조정하였다.

[0379] 평균의 표준 오차 (SEM)는 통계 모델의 잔차로부터 계산되었다.

[0380] 분석은 로그 변환된 데이터의 강력한 회귀에 의해 이루어졌다.

[0381] 비히클과의 비교는 엑센딘-4에 대한 다중 t 테스트 및 화합물 1에 대한 윌리엄스 테스트에 의해 이루어졌다. *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

[0382] 표 1.1.6: 혈장 인슐린 (ng/mL.hr) - 기준선 위의 AUC

치료	n	평균	SEM	비히클과의 차이	p
기준선 위의 AUC (0-60 분)					
비히클 po	10	0.70	0.04		
엑센딘-4 1μg/kg ip	10	0.72	0.04	0.02	0.772
화합물 1 - 0.3 mg/kg po	10	0.62	0.05	-0.08	0.234
화합물 1 - 1 mg/kg po	10	0.46	0.04	-0.24	<0.001***
화합물 1 - 3 mg/kg po	10	0.43	0.05	-0.27	<0.001***
화합물 1 - 10 mg/kg po	10	0.28	0.02	-0.42	<0.001***
기준선 위의 AUC (0-120 분)					
비히클 po	10	1.04	0.06		
엑센딘-4 1μg/kg ip	10	0.76	0.08	-0.28	0.010*
화합물 1 - 0.3 mg/kg po	10	0.99	0.08	-0.05	0.635
화합물 1 - 1 mg/kg po	10	0.77	0.07	-0.26	0.016*
화합물 1 - 3 mg/kg po	9	0.75	0.07	-0.28	0.012*
화합물 1 - 10 mg/kg po	10	0.59	0.06	-0.44	<0.001***

[0383]

[0384] 채혈 순서, 기준선 체중 및 치료전 기준선 (B1) 인슐린의 치료 그룹 간의 차이에 대해 평균을 조정하였다.

[0385] 평균의 표준 오차 (SEM)는 통계 모델의 잔차로부터 계산되었다.

[0386] 분석은 비변환된 데이터의 강력한 회귀에 의해 이루어졌다.

[0387] 비히클과의 비교는 엑센딘-4에 대한 다중 t 테스트 및 화합물 1에 대한 윌리엄스 테스트에 의해 이루어졌다. *p<0.05, ***p<0.001.

[0388] 실시예 1.2: 당뇨병 db/db 마우스에서 글루코스 내성에 대한 화합물 1의 효과

[0389] 수컷 db/db 마우스에서 글루코스 제어에 대한 화합물 1의 투여 효과를 탐구하기 위해 화합물 1을 조사하였다. 급성 경구 글루코스 내성 테스트 (OGTT)를 밤새 금식 후에 수행하였으며, 글루코스 부하 30분 전에 화합물 1을

4개 용량 (0.3, 1, 3 및 10 mg/kg po)으로 투여하였다. 비히클 대조군을 연구 설계에 포함시켰다. 또한, GLP 1 수용체 효능제, 엑센딘-4 (300 μg/kg ip)를 양성 대조군으로 사용하였으며, 이 그룹에는 글루코스 부하 10분 전에 투여하였다. 테스트 동안 다양한 시점에서 혈액 샘플을 채취하고, 후속적으로 혈장 글루코스 및 인슐린 함량을 평가하였다.

[0390] 재료 및 방법

[0391] 동물 및 축산업: 62마리의 수컷 db/db 마우스 (예비 2마리; 6-7주령)를 찰스 리버, 이탈리아, 리미티드(Charles River, Italy, Limited)로부터 구입하였다. 도착 당일 (목요일)에 마우스를 칭량하고, 폴리프로필렌 케이지에 정상 단계 12시간 명암 주기 (07:00에 조명 켜기)로 그룹 수용하였다. 케이지는 24±2℃의 온도에서 톱밥, 빨간색 하우스, 빨간색 터널, 씨즐네스트 및 네슬렛을 함유하였다. 도착 시, 마우스를 칭량하고, 수송으로부터 회복을 돕기 위해 젖은 매쉬를 제공하였다. 다음날 및 다음주 월요일에 마우스를 칭량하였다. 상대 습도 (RH)는 55±15%였다. 동물은 달리 언급되지 않는 한 자유롭게 연구 지속시간 동안 표준 유지 식이 (엔비고 테클라드 2018) 및 수돗물에 자유롭게 접근할 수 있었다.

[0392] 실험 절차: 동물은 도착 후 5일에 시작하여 3일 취급 단계를 거쳤다. 취급 마지막 날에 마우스는 비히클을 1회 경구 투여받았다. 취급 단계 시작 시, 동물을 칭량하였으며 (전자 탑팬 저울을 사용하여 0.1 g에 가장 가까운 단위까지), 통계학자에 의해 6개의 체중 일치 치료 그룹으로 할당되었다. 기준선 투여일에, 마우스를 16:45에 시작하여 정해진 스케줄에 따라 대략 16시간 동안 금식시켰다. 마우스를 물에만 접근할 수 있고 음식에는 접근할 수 없는 깨끗한 개별 케이지에 넣었다. 다음날 아침, 마우스는 동일한 환경 조건으로 유지된 별도의 방으로 이동되고 OGTT를 거쳤다. 연구 그룹은 하기와 같았다: 그룹 A - 비히클 (n = 10); 그룹 B - 엑센딘-4 (1 μg/kg ip) (n = 10); 그룹 C - 화합물 1 (0.3 mg/kg po) (n = 10); 그룹 D - 화합물 1 (1 mg/kg po) (n = 10); 그룹 E - 화합물 1 (3 mg/kg po) (n = 10); 그룹 F -화합물 1 (10 mg/kg po) (n = 10).

[0393] 밤새 금식 후, 비히클 또는 약물 치료 전에 모든 동물로부터 기준선 혈액 샘플 (B1; 30 μl)을 채취하였다. 5분 후, 그룹 A, C, D, E 및 F의 마우스는 경구 경로에 의해 투여받았다 (글루코스 전 30분). 20분 후 (글루코스 부하 10분 전에), 그룹 B의 마우스는 엑센딘-4를 복강내 경로에 의해 투여받았다. 모든 마우스는 2.0 g/kg (400 mg/mL 용액; 용량 부피 5 mL/kg)의 용량으로 D 글루코스의 경구 글루코스 부하를 제공받았다. 추가 혈액 샘플 (30 μl)을 글루코스 투여 전 3분 (B2) 및 글루코스 투여 후 15 (20 μl), 30 (20 μl), 60 (25 μl) 및 120 (25 μl) 분에 채취하였다. 모든 혈액 샘플을 리튬 헤파린화된 튜브 (사스테드 마이크로벳 CB300LH)에 수집하고, 원심분리에 의해 혈장을 분리하여 혈장의 단일 분취액을 생성하고, 이를 냉동시키고 (-80℃), 후속적으로 글루코스 (써모일렉트론 인피니티 글루코스 시약, TR15421) 및 인슐린 (Alpco 마우스 초민감성 인슐린 키트 80 INSMSU-E10)에 대해 검정하였다.

[0394] OGTT 완료 시, 모든 동물은 스케줄 1 방법 (상승하는 농도의 CO_2에 대한 노출, 사망은 경추 탈구에 의해 확인됨)에 의해 인도적으로 사망시켰다. 최종 혈액 샘플을 리튬 헤파린-코팅 튜브 (사스테드 CB300LH)에 심장 천자에 의해서만 그룹 A, C, D, E 및 F로부터 채취하였으며, 혈장을 원심분리에 의해 분리하였다. 화합물을 미국 찰스 리버 래보러토리즈로 운송하기 전에 단일 혈장 분취액 (대략 100 μl)을 냉동 저장하였다.

[0395] 결과

[0396] 모든 동물은 테스트 전반에 걸쳐 양호한 상태였으며 프로토콜의 어떤 단계에서도 유해 효과가 나타나지 않았다. 혈장 글루코스는 글루코스 부하 후 30분에 9.42 mM 내지 54.93 mM의 기준선 (B1) 농도에서 피크에 도달하였고, 후속적으로 비히클-대조군 동물에서 글루코스 후 120분에 20.44 mM로 감소하였다 (표 1.2.1). 글루코스 부하 10분 전 엑센딘-4 (300 μg/kg ip) 처리는 글루코스 후 모든 시점에서 혈장 글루코스의 통계적으로 유의한 ($p<0.001$) 감소를 생성하였고, 비히클-처리된 대조군 동물과 비교하여 전체 AUC 및 AUCB2 (0-60 및 0-120분)를 유사하게 감소시켰다 (표 1.2.1, 표 1.2.2, 표 1.2.3).

[0397] 글루코스 부하 30분 전에 투여된 화합물 1의 3개 용량 (1, 3 및 10 mg/kg po)은 15분에 혈장 글루코스를 유의하게 ($p<0.001$, 비히클 대조군 참조) 감소시켰고, 화합물 1의 4개 용량 (0.3, 1, 3 및 10 mg/kg po)은 글루코스 용량 후 30분에 혈장 글루코스를 감소시켰다 ($p<0.01$, 비히클 대조군 참조) (표 1.2.1). 비히클 처리된 동물과 비교하여 1, 3 및 10 mg/kg po 용량 ($p<0.001$)에서 120분 시점에서 이후 혈장 글루코스의 반동 증가가 관찰되었다 (표 1.2.1). 화합물 1에 의해 유도된 혈장 글루코스의 이러한 감소는 AUC 및 AUCB2의 통계적으로 유의한 ($p<0.05$) 감소를 초래하였다 (둘 모두 0-60; 표 1.2.2, 표 1.2.3).

[0398] 화합물 1은 혈장 글루코스에서와 마찬가지로 혈장 인슐린에서도 유사한 프로파일을 가졌다. 구체적으로, 1, 3

및 10 mg/kg po에서, 혈장 인슐린은 글루코스 부하 후 15 및 60분 모두에 및 10 mg/kg po ($p<0.05$)에 의해 글루코스 부하 후 30분에 비히클 치료된 대조군 대응부와 비교하여 유의하게 ($p<0.01$) 및 용량-의존적으로 감소되었다. AUC 계산에서, 3 및 10 mg/kg po의 용량은 유의하게 ($p<0.01$) 및 용량-의존적으로 감소되었다 (표 1.2.4, 표 1.2.5). 1, 3 및 10 mg/kg po 용량에서 AUCB2에서, 혈장 인슐린은 글루코스 부하 후 0-60분에 및 3 및 10 mg/kg po 용량의 경우 60-120분에 비히클 치료된 대조군 대응부와 비교하여 유의하게 ($p<0.05$) 감소되었다 (표 1.2.6).

[0399] 표 1.2.1: 혈장 글루코스 (mM)

치료	n	평균	SEM	비히클의 %	p
치료전 기준선 (B1)					
모든 치료	60	9.42	0.00		
치료후 기준선 (B2)					
비히클 po	10	17.80	0.62		
엑센딘-4 300 µg/kg ip	10	17.81	0.78	100.0	0.995
화합물 1 - 0.3 mg/kg po	10	17.18	0.86	96.5	>0.999
화합물 1 - 1 mg/kg po	10	18.32	0.85	102.9	0.868
화합물 1 - 3 mg/kg po	10	18.25	0.91	102.5	0.868
화합물 1 - 10 mg/kg po	10	19.96	1.19	112.1	0.121
15 분					
비히클 po	10	51.61	2.32		
엑센딘-4 300 µg/kg ip	10	20.37	2.06	39.5	<0.001***
화합물 1 - 0.3 mg/kg po	10	45.05	2.08	87.3	0.051
화합물 1 - 1 mg/kg po	10	40.33	1.66	78.1	<0.001***
화합물 1 - 3 mg/kg po	10	32.62	1.59	63.2	<0.001***
화합물 1 - 10 mg/kg po	10	35.94	1.26	69.6	<0.001***
30 분					
비히클 po	10	54.93	2.61		
엑센딘-4 300 µg/kg ip	10	19.07	2.21	34.7	<0.001***
화합물 1 - 0.3 mg/kg po	10	46.08	1.32	83.9	0.004**
화합물 1 - 1 mg/kg po	10	45.78	0.90	83.3	0.003**
화합물 1 - 3 mg/kg po	10	38.07	1.21	69.3	<0.001***
화합물 1 - 10 mg/kg po	10	40.39	1.22	73.5	<0.001***
60 분					
비히클 po	10	39.22	3.66		
엑센딘-4 300 µg/kg ip	10	12.91	1.13	32.9	<0.001***
화합물 1 - 0.3 mg/kg po	10	36.82	1.36	93.9	>0.999
화합물 1 - 1 mg/kg po	10	38.69	1.25	98.6	>0.999
화합물 1 - 3 mg/kg po	10	35.07	1.35	89.4	>0.999
화합물 1 - 10 mg/kg po	10	41.26	1.07	105.2	0.638
120 분					
비히클 po	10	20.44	2.15		
엑센딘-4 300 µg/kg ip	10	10.71	0.58	52.4	<0.001***
화합물 1 - 0.3 mg/kg po	10	21.59	1.33	105.6	0.499
화합물 1 - 1 mg/kg po	10	27.20	0.96	133.1	<0.001***
화합물 1 - 3 mg/kg po	10	27.59	1.02	135.0	<0.001***
화합물 1 - 10 mg/kg po	10	37.75	1.05	184.7	<0.001***

[0400]

[0401]

[0402] 채혈 순서, 기준선 체중 및 치료전 기준선 (B1) 글루코스의 치료 그룹 간의 차이에 대해 평균을 역변환하고 조정하였다.

[0403] 평균의 표준 오차 (SEM)는 통계 모델의 잔차로부터 계산되었다.

[0404] 분석은 로그 변환된 데이터의 강력한 회귀에 의해 이루어졌다.

[0405] 비히클과의 비교는 엑센딘-4에 대한 다중 t 테스트 및 화합물 1에 대한 윌리엄스 테스트에 의해 이루어졌다. **p<0.01, ***p<0.001.

[0406] 표 1.2.2: 혈장 글루코스 AUC (mM.hr)

치료	n	평균	SEM	비히클의 %	p
곡선 아래 면적 (0-60 분)					
비히클 po	10	45.79	2.16		
엑센딘-4 300 µg/kg ip	10	17.77	1.61	38.8	<0.001***
화합물 1 - 0.3 mg/kg po	10	39.78	1.22	86.9	0.033*
화합물 1 - 1 mg/kg po	10	39.13	1.03	85.5	0.020*
화합물 1 - 3 mg/kg po	10	33.73	1.10	73.7	<0.001***
화합물 1 - 10 mg/kg po	10	37.05	0.98	80.9	<0.001***
곡선 아래 면적 (0-120 분)					
비히클 po	10	76.29	4.88		
엑센딘-4 300 µg/kg ip	10	30.22	2.45	39.6	<0.001***
화합물 1 - 0.3 mg/kg po	10	69.62	2.40	91.3	0.332
화합물 1 - 1 mg/kg po	10	71.87	1.89	94.2	0.332
화합물 1 - 3 mg/kg po	10	65.29	2.15	85.6	0.332
화합물 1 - 10 mg/kg po	10	76.47	1.87	100.2	0.332

[0407]

[0408] 채혈 순서, 기준선 체중 및 1일차 치료전 기준선 (B1) 글루코스의 치료 그룹 간의 차이에 대해 평균을 역변환하고 조정하였다.

[0409] 평균의 표준 오차 (SEM)는 통계 모델의 잔차로부터 계산되었다.

[0410] 분석은 로그 변환된 데이터의 강력한 회귀에 의해 이루어졌다.

[0411] 비히클과의 비교는 엑센딘-4에 대한 다중 t 테스트 및 화합물 1에 대한 윌리엄스 테스트에 의해 이루어졌다. *p<0.05, ***p<0.001.

[0412] 표 1.2.3: 혈장 글루코스 (mM.hr) - 기준선 위의 AUC

치료	n	평균	SEM	비히클과의 차이	p
기준선 위의 AUC (0-60 분)					
비히클 po	10	27.40	1.73		
엑센딘-4 300 µg/kg ip	10	-1.09	1.16	-28.49	<0.001***
화합물 1 - 0.3 mg/kg po	10	22.68	1.12	-4.73	0.012*
화합물 1 - 1 mg/kg po	10	20.57	0.68	-6.84	<0.001***
화합물 1 - 3 mg/kg po	10	15.51	1.24	-11.89	<0.001***
화합물 1 - 10 mg/kg po	10	16.84	0.95	-10.56	<0.001***
기준선 위의 AUC (0-120 분)					
비히클 po	10	39.96	4.66		
엑센딘-4 300 µg/kg ip	10	-8.04	2.07	-47.99	<0.001***
화합물 1 - 0.3 mg/kg po	10	34.90	2.03	-5.06	0.181
화합물 1 - 1 mg/kg po	10	34.65	1.64	-5.31	0.181
화합물 1 - 3 mg/kg po	10	28.44	2.29	-11.51	0.052
화합물 1 - 10 mg/kg po	10	35.89	2.53	-4.07	0.052

[0413]

[0414] 채혈 순서, 기준선 체중 및 치료전 기준선 (B1) 글루코스의 치료 그룹 간의 차이에 대해 평균을 조정하였다.

[0415] 평균의 표준 오차 (SEM)는 통계 모델의 잔차로부터 계산되었다.

[0416] 분석은 비변환된 데이터의 강력한 회귀에 의해 이루어졌다.

[0417] 비히클과의 비교는 엑센딘-4에 대한 다중 t 테스트 및 화합물 1에 대한 윌리엄스 테스트에 의해 이루어졌다.

*p<0.05, ***p<0.001.

[0418] 표 1.2.4: 혈장 인슐린 (ng/mL)

치료	n	평균	SEM	비히클의 %	p
치료전 기준선 1일차 (B1)					
모든 치료	60	3.61	0.00		
치료후 기준선 (B2)					
비히클 po	10	3.96	0.27		
엑센딘-4 300 µg/kg ip	10	8.99	0.47	227.2	<0.001***
화합물 1 - 0.3 mg/kg po	10	3.63	0.32	91.8	0.710
화합물 1 - 1 mg/kg po	10	3.62	0.28	91.5	0.710
화합물 1 - 3 mg/kg po	10	3.88	0.17	98.1	0.710
화합물 1 - 10 mg/kg po	10	3.03	0.27	76.5	0.021*
15 분					
비히클 po	10	6.43	0.80		
엑센딘-4 300 µg/kg ip	10	11.33	2.21	176.4	0.001**
화합물 1 - 0.3 mg/kg po	10	5.75	0.47	89.5	0.503
화합물 1 - 1 mg/kg po	10	4.11	0.33	63.9	0.010*
화합물 1 - 3 mg/kg po	10	3.38	0.27	52.6	<0.001***
화합물 1 - 10 mg/kg po	10	2.81	0.19	43.7	<0.001***
30 분					
비히클 po	10	4.12	0.46		
엑센딘-4 300 µg/kg ip	10	9.42	0.96	228.5	<0.001***
화합물 1 - 0.3 mg/kg po	10	3.96	0.41	96.2	0.804
화합물 1 - 1 mg/kg po	10	3.61	0.29	87.6	0.484
화합물 1 - 3 mg/kg po	10	3.24	0.26	78.6	0.162
화합물 1 - 10 mg/kg po	10	2.73	0.28	66.3	0.013*
60 분					
비히클 po	10	4.25	0.39		
엑센딘-4 300 µg/kg ip	10	8.95	0.47	210.5	<0.001***
화합물 1 - 0.3 mg/kg po	10	3.76	0.33	88.4	0.310
화합물 1 - 1 mg/kg po	10	2.96	0.27	69.7	0.005**
화합물 1 - 3 mg/kg po	10	2.94	0.26	69.2	0.004**
화합물 1 - 10 mg/kg po	10	2.76	0.19	64.9	<0.001***

[0419]

치료	n	평균	SEM	비히클의 %	p
120 분					
비히클 po	10	4.14	0.40		
엑센딘-4 300 µg/kg ip	10	9.87	0.65	238.7	<0.001***
화합물 1 - 0.3 mg/kg po	10	3.87	0.26	93.7	0.566
화합물 1 - 1 mg/kg po	10	3.54	0.20	85.6	0.465
화합물 1 - 3 mg/kg po	10	3.55	0.15	85.9	0.465
화합물 1 - 10 mg/kg po	10	4.09	0.28	98.9	0.465

[0420]

[0421] 채혈 순서, 기준선 체중 및 치료전 기준선 (B1) 인슐린의 치료 그룹 간의 차이에 대해 평균을 역변환하고 조정하였다.

[0422] 평균의 표준 오차 (SEM)는 통계 모델의 잔차로부터 계산되었다.

[0423] 분석은 로그 변환된 데이터의 강력한 회귀에 의해 이루어졌다.

[0424] 비히클과의 비교는 엑센딘-4에 대한 다중 t 테스트 및 화합물 1에 대한 윌리엄스 테스트에 의해 이루어졌다. *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

[0425] 표 1.2.5: 혈장 인슐린 (ng/mL.hr) - 곡선 아래 면적 (AUC)

치료	n	평균	SEM	비히클의 %	p
곡선 아래 면적 (0-60 분)					
비히클 po	10	4.66	0.43		
엑센딘-4 300 µg/kg ip	10	9.93	0.87	213.0	<0.001***
화합물 1 - 0.3 mg/kg po	10	4.34	0.38	93.1	0.598
화합물 1 - 1 mg/kg po	10	3.62	0.25	77.7	0.080
화합물 1 - 3 mg/kg po	10	3.28	0.23	70.3	0.013*
화합물 1 - 10 mg/kg po	10	2.79	0.21	59.9	<0.001***
곡선 아래 면적 (0-120 분)					
비히클 po	10	8.67	0.75		
엑센딘-4 300 µg/kg ip	10	19.34	1.13	223.1	<0.001***
화합물 1 - 0.3 mg/kg po	10	8.10	0.66	93.4	0.543
화합물 1 - 1 mg/kg po	10	6.94	0.46	80.0	0.061
화합물 1 - 3 mg/kg po	10	6.54	0.39	75.4	0.017*
화합물 1 - 10 mg/kg po	10	6.24	0.42	72.0	0.006**

[0426]

[0427] 채혈 순서, 기준선 체중 및 치료전 기준선 (B1) 인슐린의 치료 그룹 간의 차이에 대해 평균을 역변환하고 조정하였다.

[0428] 평균의 표준 오차 (SEM)는 통계 모델의 잔차로부터 계산되었다.

[0429] 분석은 로그 변환된 데이터의 강력한 회귀에 의해 이루어졌다.

[0430] 비히클과의 비교는 엑센딘-4에 대한 다중 t 테스트 및 화합물 1에 대한 윌리엄스 테스트에 의해 이루어졌다. *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

[0431] 표 1.2.6: 혈장 인슐린 (ng/mL.hr) - 기준선 위의 AUC

치료	n	평균	SEM	비히클과의 차이	p
기준선 위의 AUC (0-60 분)					
비히클 po	10	0.97	0.38		
엑센딘-4 300 µg/kg ip	10	0.89	0.83	-0.08	0.844
화합물 1 - 0.3 mg/kg po	10	0.67	0.12	-0.30	0.462
화합물 1 - 1 mg/kg po	10	0.02	0.21	-0.95	0.027*
화합물 1 - 3 mg/kg po	10	-0.53	0.21	-1.50	0.001**
화합물 1 - 10 mg/kg po	10	-0.31	0.18	-1.28	0.001**
기준선 위의 AUC (0-120 분)					
비히클 po	10	1.33	0.73		
엑센딘-4 300 µg/kg ip	10	0.98	1.08	-0.35	0.680
화합물 1 - 0.3 mg/kg po	10	0.66	0.26	-0.67	0.428
화합물 1 - 1 mg/kg po	10	-0.23	0.44	-1.56	0.083
화합물 1 - 3 mg/kg po	10	-1.10	0.37	-2.43	0.037*
화합물 1 - 10 mg/kg po	10	0.01	0.41	-1.32	0.037*

[0432]

[0433] 채혈 순서, 기준선 체중 및 치료전 기준선 (B1) 인슐린의 치료 그룹 간의 차이에 대해 평균을 조정하였다.

[0434] 평균의 표준 오차 (SEM)는 통계 모델의 잔차로부터 계산되었다.

[0435] 분석은 비변환된 데이터의 강력한 회귀에 의해 이루어졌다.

[0436] 비히클과의 비교는 엑센딘-4에 대한 다중 t 테스트 및 화합물 1에 대한 윌리엄스 테스트에 의해 이루어졌다. *p<0.05,**p<0.01.

[0437] 실시예 2: 올란자핀-유도 체중 증가 모델

[0438] 실시예 2.1: 암컷 스프라그 돌리 래트에서 체중에 대한 화합물 1 및 올란자핀의 효과

[0439] 고지방 분말화된 식이로 사육된 암컷 스프라그 돌리 래트에서 최대 15일 동안 1일 1회 화합물 1의 투여 효과를 탐구하기 위해 화합물 1을 조사하였다. 체중 및 음식 및 물 섭취를 매일 평가하였다. 올란자핀은 참조 비교기로서 포함되었다. 이 모델은 체중에 대한 올란자핀 효과에 민감하다.

[0440] 재료 및 방법

[0441] 동물: 74마리 (예비 2마리)의 암컷 스프라그 돌리 래트 (체중 범위 200-300g)를 찰스 리버, 켄트주 마게이트로부터 주문하였다. 래트를 21 ± 2℃의 주변 온도에서 톱밥 베딩 및 풍부화가 있는 케이지에 개별적으로 수용하였다. 도착 시 (목요일), 래트를 칭량하고, 수송으로부터 회복을 돕기 위해 젖은 매쉬를 제공하였다. 다음날 및 다음주 월요일에 래트를 칭량하였다. 동물을 역상 명암 주기 (10:00-18:00시까지 8시간 동안 조명 끄기)로 유지하였으며, 그 동안 방은 빨간색 조명으로 비추었다. 금요일 및 다음주 월요일에 래트를 칭량하였다. 상대 습도는 전형적으로 55 ± 15%였으며 UK 실천 강령에 자세히 설명된 바와 같이 연장된 기간 40%RH 미만 또는 70%RH 초과를 회피하였다. 12마리의 동물 (그룹 F)을 제외하고, 모든 동물은 고지방 분말화된 식이 (VRF1 플러스 20% 라드)에 자유롭게 접근할 수 있었다. 그룹 F의 12마리의 동물은 엔비고 테클라드 2018 유지 식이를 분말화된 형태로 받았다. 모든 래트는 항상 여과된 물에 접근할 수 있었다. 식이는 알루미늄 뚜껑이 있는 유리 급식 병에 함유되었다 (솔메디아 래보러토리 서플라이어즈(Solmedia Laboratory Suppliers). 에섹스주 롬퍼드). 각 뚜껑은 음식에 대한 접근을 허용하도록 그 안에 잘려진 3-4 cm 구멍을 가졌다. 동물은 실험 전 적어도 2주 동안 이러한 조건에 익숙해졌다.

[0442] 실험 절차: 동물은 3일 기준선 준비 기간을 거쳤으며, 이 기간 동안 모든 래트는 비히클을 1일 1회 투여받았다. 투여는 대략 08:45에 시작하여 중간 지점이 대략 소등 시간이 되도록 시간을 정하였다. 투여 시 동물, 음식 및 물을 칭량하였다. 기준선 기간이 끝날 무렵, 동물을 칭량하였으며 (전자 탑팬 저울을 사용하여 0.1 g에 가장 가까운 단위까지), 통계학자에 의해 할당되었다. 예비 동물은 인도적으로 연구로부터 철수되었다. 후속적으로, 래트는 하기와 같이 1일 1회 투여받았다: 그룹 A - 비히클 (3 mL/kg po (n = 12); 그룹 B - 올란자핀 (3 mg/kg po) (n = 12); 그룹 C - 화합물 1 (1 mg/kg po) (n = 12); 그룹 D - 화합물 1 (3 mg/kg po) (n = 12); 그룹 E - 화합물 1 (10 mg/kg po) (n = 12); 그룹 F - 비히클 (유지 식이) (n = 12).

[0443] 투여 (무작위화된 순서로)는 매일 대략 08:45시에 시작되었으며 (0시), 즉 투여의 중간 지점은 대략 소등 시간이다. 체중, 음식 및 물 섭취를 투여 시 매일 기록하였다. 모든 래트를 투여 전 및 후에 관찰하고, 상태에 대한 코멘트를 적절하게 기록하였다. 14일차 오후 (대략 16:00)에 동물을 정해진 스케줄에 따라 금식시켰다. 실험은 15일차 다음날 아침에 종료되었다. 15일차 아침에, 금식 후 16시간에 최종 판독이 이루어졌다 (즉, 체중 측정). 그 후, 동물은 (기재된 바와 같이) 투여받았다. 4시간 후, 측면 꼬리 정맥으로부터 리튬 헤파린을 함유하는 튜브로 혈액 샘플 (1 mL)을 채취하였다. 혈액을 4℃에서 5분 동안 2,400 g에서 원심분리하여 5개의 혈장 분취액을 생성하였으며, 이를 시그니처 디스커버리 리미티드에서 임의의 혈장 분석을 위해 냉동 저장하였다 (글루코스, 인슐린, 트리글리세리드, 콜레스테롤 (HDL, LDL, 총) 및 NEFA). 그 후, 동물을 스케줄 1 방법 (증가하는 농도의 CO_2에 대한 노출, 사망은 경추 탈구에 의해 확인됨)에 의해 종결시켰다. 최종 혈액 샘플 (약 4 mL)을 EDTA-코팅 튜브에 넣고, 단일 혈장 분취액 (대략 1 mL)을 깨끗한 분취액 튜브에 냉동 저장하였다 (대략 -80℃). 간을 절개하고, 미상엽을 제거하였다. 미상엽 및 나머지 간 모두를 칭량하고, 별도로 냉동 저장하였다 (드라이아이스에 저장한 후, 대략 -80℃의 냉동고로 옮겼다). 미상엽은 간 트리글리세리드에 대한 임의의 추가 분석을 거쳤다.

[0444] 결과

[0445] 올란자핀 (3 mg/kg/일, po)은 비히클 처리된 래트와 비교하여 체중 (표 2.1.1) 및 음식 섭취 (표 2.1.2)를 유의하게 증가시켰다. 초기 효과는 치료 후 1-2일만큼 조기에 관찰되었다. 대조적으로, 화합물 1 (1, 3 및 10 mg/kg/일, po)은 비히클 치료와 비교하여 체중 및 음식 섭취를 유의하게 및 용량-의존적으로 감소시켰다. 중요하게는, 초기 감소 (1-4일차) 후, 나머지 치료 지속시간 전반에 걸쳐 체중 및 음식 섭취를 유지하였다. 또한, 신체 조성 분석은 화합물 1로 처리된 동물에서 퍼센트 지방의 유의한 및 용량-의존적 감소를 밝혀내었다 (표 2.1.3). 이러한 예비 결과는 비정형 항정신병제와 비교하여 화합물 1의 차별화된 체중 증가 프로파일을 시사한다. 잠재적으로 체중 감소의 결과로, 간 트리글리세리드 수준은 화합물 1을 사용하여 개선되었다 (즉, 비히클과 비교하여 용량-의존적 감소, 표 2.1.4). 올란자핀에서는 간 트리글리세리드에 대한 통계적으로 유의한 효과가 관찰되지 않았다.

표 2.1.1 체중 변화 (g)

시간	치료	n	평균	SEM	vs 비히클	
					차이	p
전체 (1-14일차)	비히클 - 3 mL/kg po	12	11.7	2.7		
	올란자핀 - 3 mg/kg po	12	33.2	3.6	21.5	<0.001***
	화합물 1 - 1 mg/kg po	12	4.0	1.7	-7.7	0.033*
	화합물 1 - 3 mg/kg po	12	-1.9	1.4	-13.6	<0.001***
	화합물 1 - 10 mg/kg po	12	-5.8	2.4	-17.5	<0.001***

[0446]

[0447] 기준선 (1일차)에 치료 그룹 간의 차이에 대해 평균을 조정한다. 평균의 표준 오차 (SEM)는 통계 모델의 잔차로부터 계산된다. 다중 비교는 화합물 1을 비히클과 비교하기 위한 윌리엄스 테스트 및 올란자핀을 비히클과 비교하기 위한 다중 t 테스트에 의해 이루어진다. *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

표 2.1.2 일일 음식 섭취 (g/일)

시간	치료	n	평균	SEM	차이	% 변화	p
전체 (1-13일차)	비히클 - 3 mL/kg po	12	14.5	0.5			
	올란자핀 - 3 mg/kg po	12	16.4	0.4	2.0	13.6	0.001**
	화합물 1 - 1 mg/kg po	12	13.4	0.5	-1.1	-7.3	0.073
	화합물 1 - 3 mg/kg po	12	12.4	0.2	-2.1	-14.4	<0.001***
	화합물 1 - 10 mg/kg po	12	11.5	0.3	-3.0	-20.5	<0.001***

[0448]

[0449] 기준선에서 치료 그룹 간의 차이에 대해 평균을 조정한다 (-2 내지 0일차의 평균).

[0450] 평균의 표준 오차 (SEM)는 통계 모델의 잔차로부터 계산된다.

[0451] 다중 비교는 화합물 1을 비히클과 비교하기 위한 윌리엄스 테스트 및 올란자핀을 비히클과 비교하기 위한 다중 t 테스트에 의해 이루어진다. *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

표 2.1.3 신체 조성 결과

치료	n	평균	SEM	vs 비히클		
				차이	% 변화	p
신체 내 물 (%)						
비히클 - 3 mL/kg po	12	60.7	1.0			
올란자핀 - 3 mg/kg po	12	59.9	0.9	-0.8	-1.4	0.446
화합물 1 - 1 mg/kg po	12	62.2	0.6	1.5	2.5	0.166
화합물 1 - 3 mg/kg po	12	62.8	0.7	2.1	3.5	0.061
화합물 1 - 10 mg/kg po	12	64.4	0.5	3.6	6.0	0.001**
래트당 물 (g)						
비히클 - 3 mL/kg po	12	160.7	2.7			
올란자핀 - 3 mg/kg po	12	166.5	1.9	5.8	3.6	0.083
화합물 1 - 1 mg/kg po	12	160.4	2.2	-0.3	-0.2	0.918
화합물 1 - 3 mg/kg po	12	159.0	2.5	-1.7	-1.0	0.818
화합물 1 - 10 mg/kg po	12	159.3	1.9	-1.4	-0.9	0.818
신체 내 지방 (%)						
비히클 - 3 mL/kg po	12	15.6	1.4			
올란자핀 - 3 mg/kg po	12	16.9	1.1	1.4	8.8	0.308
화합물 1 - 1 mg/kg po	12	13.6	0.7	-2.0	-13.0	0.135
화합물 1 - 3 mg/kg po	12	12.6	0.9	-2.9	-18.9	0.035*
화합물 1 - 10 mg/kg po	12	11.0	0.6	-4.5	-29.1	0.001**
래트당 지방 (g)						
비히클 - 3 mL/kg po	12	41.9	4.0			
올란자핀 - 3 mg/kg po	12	47.0	3.6	5.2	12.4	0.142
화합물 1 - 1 mg/kg po	12	35.4	1.8	-6.4	-15.4	0.069
화합물 1 - 3 mg/kg po	12	32.6	2.2	-9.3	-22.2	0.011*
화합물 1 - 10 mg/kg po	12	27.8	1.5	-14.1	-33.7	<0.001***
신체 내 단백질 (%)						
비히클 - 3 mL/kg po	12	20.84	0.37			
올란자핀 - 3 mg/kg po	12	20.46	0.36	-0.38	-1.8	0.278
화합물 1 - 1 mg/kg po	12	21.34	0.15	0.50	2.4	0.157
화합물 1 - 3 mg/kg po	12	21.63	0.27	0.78	3.8	0.031*
화합물 1 - 10 mg/kg po	12	21.89	0.19	1.05	5.0	0.004**
래트당 단백질 (g)						
비히클 - 3 mL/kg po	12	55.0	0.8			
올란자핀 - 3 mg/kg po	12	56.9	0.8	1.9	3.5	0.058

[0452]

표 2.1.3 신체 조성 결과

치료	n	평균	SEM	vs 비히클		
				차이	% 변화	p
화합물 1 - 1 mg/kg po	12	54.9	0.5	-0.2	-0.3	0.889
화합물 1 - 3 mg/kg po	12	54.7	0.8	-0.3	-0.6	0.889
화합물 1 - 10 mg/kg po	12	54.1	0.6	-0.9	-1.7	0.443

[0453]

[0454] 치료 그룹 간의 1일차 체중 차이에 대해 평균을 조정한다.

[0455] 평균의 표준 오차 (SEM)는 통계 모델의 잔차로부터 계산된다.

[0456] 다중 비교는 화합물 1을 비히클과 비교하기 위한 윌리엄스 테스트 및 올란자핀을 비히클과 비교하기 위한 다중 t 테스트에 의해 이루어진다. *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

표 2.1.4 간 트리글리세리드

치료	n	평균	SEM	vs 비히클	
				%	p
트리글리세리드 (µmol/g)					
비히클 - 3 mL/kg po	12	32.51	4.81		
올란자핀 - 3 mg/kg po	12	25.07	5.06	77.1	0.244
화합물 1 - 1 mg/kg po	12	20.79	3.56	64.0	0.048*
화합물 1 - 3 mg/kg po	12	18.01	2.19	55.4	0.011*
화합물 1 - 10 mg/kg po	12	14.19	1.29	43.6	<0.001***
총 트리글리세리드 (µmol)					
비히클 (3 mL/kg po)	12	265.60	36.29		
올란자핀 - 3 mg/kg po	12	227.46	46.94	85.6	0.480
화합물 1 - 1 mg/kg po	12	170.40	30.19	64.2	0.046*
화합물 1 - 3 mg/kg po	12	143.97	15.36	54.2	0.008**
화합물 1 - 10 mg/kg po	12	117.77	10.41	44.3	<0.001***

[0457]

[0458] 채혈 순서 및 치료 그룹 간의 1일차 체중 차이에 대해 평균을 역변환하고 조정한다. 평균의 표준 오차 (SEM)는 통계 모델의 잔차로부터 계산된다. 다중 비교는 화합물 1을 비히클과 비교하기 위한 윌리엄스 테스트 및 올란자핀을 비히클과 비교하기 위한 다중 t 테스트에 의해 이루어진다. *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

[0459] 실시예 2.2: 이전에 올란자핀으로 치료된 암컷 스프라그 돌리 래트의 체중에 대한 화합물 1의 효과

[0460] 테스트 화합물의 투여가 체중을 대조군 수준으로 또는 그 이상으로 복구시키는지 여부를 탐구하는 것을 포함하여, 이전에 올란자핀으로 치료된 래트의 체중 및 대사 파라미터에 대한 화합물 1의 투여 효과를 탐구하기 위해 화합물 1을 조사하였다. 동물은 7일의 기간 동안 1일 1회 비히클 또는 올란자핀을 받았다. 비히클-처리된 동물과 비교하여 올란자핀을 받은 동물의 체중 증가가 나타났다. 후속적으로, 8일차부터, 올란자핀-처리된 동물은 올란자핀을 계속 받거나, 비히클로 전환되거나, 화합물 1 (0.3, 1 및 3 mg/kg, po)로 전환되었다.

[0461] 재료 및 방법

[0462] 동물: 74마리 (예비 2마리)의 암컷 스프라그 돌리 래트 (체중 범위 200-250g)를 찰스 리버, 켄트주 마게이트로부터 주문하였다. 래트를 21±2℃의 주변 온도에서 톱밥 베딩 및 풍부화가 있는 케이지에 개별적으로 수용하였다. 도착 시 (목요일), 래트를 칭량하고, 수송으로부터 회복을 돕기 위해 젖은 매쉬를 제공하였다. 다음날 및 다음주 월요일에 래트를 칭량하였다. 동물을 역상 명암 주기 (10:00-18:00 h까지 8시간 동안 조명 끄기)로 유지하였으며, 그 동안 방은 빨간색 조명으로 비추었다. 금요일 및 다음주 월요일에 래트를 칭량하였다. 상대 습도는 전형적으로 55 ± 15%였으며 UK 실천 강령에 자세히 설명된 바와 같이 연장된 기간 40%RH 미만 또는 70%RH 초과를 회피하였다. 모든 동물은 고지방 분말화된 식이 (VRF1 플러스 20% 라드)에 자유롭게 접근할 수 있었고, 모든 래트는 항상 여과된 물에 접근할 수 있었다. 식이는 알루미늄 뚜껑이 있는 유리 급식 병에 함유되었다 (솔메디아 래보러토리 서플라이어즈, 에섹스주 롬퍼드). 각 뚜껑은 음식에 대한 접근을 허용하도록 그 안에 잘려진 3-4 cm 구멍을 가졌다. 동물은 실험 전 적어도 2주 동안 이러한 조건에 익숙해졌다.

[0463] 실험 절차: 동물은 3일 기준선 준비 기간을 가졌으며, 이 기간 동안 모든 래트는 비히클을 1일 1회 투여받았다. 투여는 대략 08:45에 시작하여 중간 지점이 대략 소등 시간이 되도록 시간을 정하였다. 투여 시 동물, 음식 및 물을 칭량하였다. 이 기준선 기간이 끝날 무렵, 동물을 칭량하였으며 (전자 탑팬 저울을 사용하여 0.1 g에 가장 가까운 단위까지), 통계학자에 의해 2개의 체중-일치 치료 그룹으로 할당되었다. 후속적으로, 래트는 하기와 같이 1일 1회 투여받았다: 치료 1 (po) 1-4 또는 1-7일차: 그룹 A - 비히클 (3 mL/kg) (n = 12); 그룹 B-F - 올란자핀 (3 mg/kg) (n = 62).

[0464] 올란자핀 (3 mg/kg po)은 사내에서 이전에 이 모델에서 체중을 4-6%만큼 증가시키는 것으로 나타났다. 투여는 매일 대략 08:45시에 시작되었으며 (0시), 즉 투여의 중간 지점은 대략 소등 시간이었다. 음식 섭취에 대한 약물의 영향을 최대화하기 위해 이 전략을 취하였다. 연속 7일 동안 투여를 계속하였고, 매일 0시에 래트를 칭량하였다 (0.1 g에 가장 가까운 단위까지). 각 투여 세션 전 및 완료 시, 동물을 검사하고, 동물의 상태에 관한 임의의 명백한 행동적/생리학적 효과 또는 다른 관련 관찰을 수동으로 기록하였다. 4일차부터, 고지방 식이로 사육된 비히클-치료된 대조군과 비교하여 올란자핀을 사용하여 체중의 통계적으로 유의한 증가가 분명한지 여부를 평가하기 위해 체중 데이터를 분석하였다. 이것이 통계적 유의성에 도달하였을 때, 그룹 B-F의 래트는 하기와 같이 이용가능한 체중에 기초하여 통계학자에 의해 추가로 할당되었다: 치료 2: 그룹 A - 비히클 (수성 메틸

셀룰로스, 1%, 3 mL/kg po) (n = 12); 그룹 B - 올란자핀 (3 mg/kg po) (n = 12); 그룹 C - 화합물 1 (0.3 mg/kg po) (n = 12); 그룹 D - 화합물 1 (1 mg/kg po) (n = 12); 그룹 E - 화합물 1 (3 mg/kg po) (n = 12); 그룹 F - 비히클 (물, 3 mL/kg) (n = 12). 후속적으로, 8일차부터, 동물은 올란자핀을 계속 받거나, 비히클 또는 화합물 1 (0.3, 1 및 3 mg/kg, po)로 전환되었다. 신체 섭취 및 음식 섭취를 매일 평가하였다.

[0465] 투여는 매일 대략 08:45시에 시작되었으며 (0시), 즉 투여의 중간 지점은 대략 소등 시간이었다. 체중, 음식 및 물 섭취를 투여 시 매일 기록하였다. 모든 래트를 투여 전 및 후에 관찰하고, 상태에 대한 코멘트를 적절하게 기록하였다. 14일차 오후 (대략 16:00)에 동물을 정해진 스케줄에 따라 금식시켰다. 실험은 15일차 다음날 아침에 종료되었다. 15일차 아침에, 금식 후 16시간에 최종 판독이 이루어졌다 (즉, 체중 측정). 그 후, 동물은 (기재된 바와 같이) 투여받았다. 4시간 후, 측면 꼬리 정맥으로부터 리튬 헤파린을 함유하는 튜브로 2개의 혈액 샘플 (20 μL 및 1 mL)을 채취하였다. HbA1c의 결정 전에 20 μL 샘플을 냉동 저장하였다 (전체 혈액) (로슈 Tina-quant A2c Gen 3, Cobas C111). 더 큰 혈액 샘플을 4℃에서 5분 동안 2,400 g에서 원심분리하여 5개의 혈장 분취액을 생성하였으며, 이를 시그니처 디스커버리 리미티드에서 임의의 혈장 분석을 위해 냉동 저장하였다 (글루코스, 인슐린, 트리글리세리드, 콜레스테롤 (HDL, LDL, 총) 및 NEFA). 그 후, 동물을 스케줄 1 방법 (증가하는 농도의 CO_2에 대한 노출, 사망은 경추 탈구에 의해 확인됨)에 의해 종결시켰다. 최종 혈액 샘플 (약 4 mL)을 EDTA-코팅 튜브에 넣고, 단일 혈장 분취액 (대략 1 mL)을 깨끗한 분취액 튜브에 냉동 저장하였다 (대략 -80℃). 간을 절개하고, 미상엽을 제거하였다. 미상엽 및 나머지 간 모두를 칭량하고, 별도로 냉동 저장하였다 (드라이아이스에 저장한 후, 대략 -80℃의 냉동고로 옮겼다). 미상엽은 간 트리글리세리드에 대한 추가 분석을 거쳤다. 잠재적 신체 조성 분석을 위해 시체를 냉동 저장하였다 (대략 -20℃). 공복 글루코스 및 인슐린 수준, 간 트리글리세리드 및 체지방 조성을 포함하는 대사 파라미터를 연구 종료 시 결정하였다.

[0466] 결과

[0467] 이전 간행물에 따르면, 올란자핀 (3 mg/kg/일, po)은 비히클 처리된 래트와 비교하여 체중 (표 2.2.1) 및 음식 섭취 (표 2.2.2)를 유의하게 증가시켰다. 초기 효과는 투여 후 2-3일만큼 조기에 관찰되었다. 8일차에, 동물은 올란자핀을 계속 받거나, 비히클 또는 화합물 1 치료로 전환되었다. 화합물 1 치료로의 전환은 테스트된 모든 용량 (0.3, 1 및 3 mg/kg, po)에서 올란자핀-유도 체중 증가 및 음식 섭취를 역전시켰다. 중요하게는, 비히클과 비교하여 화합물 1 치료로 전환된 래트에서 올란자핀-유도 체중 증가의 더 빠른 역전이 나타났다. 또한, 신체 조성 분석은 올란자핀을 연속적으로 받은 래트와 비교하여 화합물 1 치료로 전환된 동물의 퍼센트 지방의 유의한 감소를 밝혀내었다 (표 2.2.3). 간 트리글리세리드 수준은 화합물 1을 사용하여 감소되었지만, 감소는 통계적 유의성에 도달하지 못하였다 (표 2.2.4). 이러한 예비 결과는 화합물 1이 이전 항정신병제 약물 치료와 연관된 체중 증가를 감소시킨다는 것을 시사한다.

표 2.2.1: 체중 변화 (g)

시간	치료	n	평균	SEM	vs 비히클 (A)		vs 비히클 (F)		vs 올란자핀 (B)	
					차이	p	차이	p	차이	p
1주차 (1-8일차)	비히클 po	12	12.41	2.04						
	올란자핀 3 mg/kg po	61	25.48	0.93	13.07	<0.001***				
2주차 (8-14일차)	비히클 (수성 메틸 셀룰로스) po	12	9.15	2.00						
	올란자핀 - 3 mg/kg po	12	16.70	1.91	7.55	0.006**	-5.85	0.025*	-17.90	<0.001***
	화합물 1 - 0.3 mg/kg po	12	-1.19	1.91	-10.34	<0.001***	-11.03	<0.001***	-23.08	<0.001***
	화합물 1 - 1 mg/kg po	12	-6.37	1.91	-15.52	<0.001***	-9.97	<0.001***	-22.02	<0.001***
	화합물 1 - 3 mg/kg po	12	-5.31	1.91	-14.46	<0.001***			-12.05	<0.001***
	비히클 (물) po	13	4.65	1.83	-4.50	0.098				

[0468]

[0469] 평균은 혼합 효과 모델로부터 추정된다. 평균의 표준 오차 (SEM)는 통계 모델의 잔차로부터 계산된다. 화합물 1을 별도의 던넷 테스트에 의해 비히클 (A) 및 올란자핀 (B)과 비교하고 윌리엄스 테스트에 의해 비히클 (F)과 비교하였다. 다중 t 테스트에 의한 다른 비교. *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

표 2.2.2: 일일 음식 섭취 (g/일)

시간	치료	n	평균	SEM	vs 비히클(A)		vs 비히클(F)		vs 올란자핀(B)	
					차이	p	차이	p	차이	p
1주차 (1-7일차)	비히클 (수성 메틸 셀룰로스) po	12	15.31	0.35						
	올란자핀 3 mg/kg po	61	17.21	0.18	1.90	<0.001***				
2주차 (8-13일차)	비히클 (수성 메틸 셀룰로스) po	12	15.13	0.36						
	올란자핀 3 mg/kg po	12	16.73	0.32	1.60	<0.001***	-1.89	<0.001***	-3.75	<0.001***
	화합물 1 - 0.3 mg/kg po	12	12.98	0.32	-2.14	<0.001***				
	화합물 1 - 1 mg/kg po	12	12.17	0.32	-2.95	<0.001***	-2.70	<0.001***	-4.56	<0.001***
	화합물 1 - 3 mg/kg po	12	12.41	0.32	-2.71	<0.001***	-2.46	<0.001***	-4.31	<0.001***
	비히클 (물) po	13	14.87	0.31	-0.26	0.573			-1.86	<0.001***

[0470]

[0471] 평균은 혼합 효과 모델로부터 추정된다. 평균의 표준 오차 (SEM)는 통계 모델의 잔차로부터 계산된다.

[0472] 화합물 1을 별도의 던넷 테스트에 의해 비히클 (A) 및 올란자핀 (B)과 비교하고 윌리엄스 테스트에 의해 비히클 (F)과 비교하였다. 다중 t 테스트에 의한 다른 비교. **p<0.01, ***p<0.001.

표 2.2.3: 신체 조성 데이터

치료	n	평균	SEM	vs 비히클 (A)		vs 비히클 (F)		vs 올란자핀 (B)	
				차이	%변화	p	차이	p	차이	p
신체 내 물 (%)										
비히클 (수성 메틸 셀룰로스) po	12	62.6	0.5							
올란자핀 - 3 mg/kg po	12	60.4	0.4	-2.2	-3.6	0.006**				
화합물 1 - 0.3 mg/kg po	12	63.1	0.5	0.6	0.9	0.816	0.6	0.585	2.8	0.002**
화합물 1 - 1 mg/kg po	12	63.0	0.5	0.4	0.6	0.934	0.5	0.585	2.6	0.004**
화합물 1 - 3 mg/kg po	12	63.1	0.7	0.5	0.8	0.866	0.6	0.585	2.7	0.003**
비히클 (물) po	13	62.5	0.6	-0.1	-0.1	0.913			2.1	0.007**
레트당 물 (g)										
비히클 (수성 메틸 셀룰로스) po	12	163.4	1.4							
올란자핀 - 3 mg/kg po	12	163.9	1.6	0.6	0.3	0.835				
화합물 1 - 0.3 mg/kg po	12	165.2	2.2	1.9	1.1	0.835	-2.0	0.469	1.3	0.934
화합물 1 - 1 mg/kg po	12	160.8	1.7	-2.6	-1.6	0.668	-6.4	0.023*	-3.2	0.524
화합물 1 - 3 mg/kg po	12	160.5	2.3	-2.9	-1.8	0.595	-6.7	0.018*	-3.4	0.456
비히클 (물) po	13	167.2	2.1	3.8	2.3	0.159			3.3	0.229
시체 내 지방 (%)										
비히클 (수성 메틸 셀룰로스) po	12	13.4	0.6							
올란자핀 - 3 mg/kg po	12	15.8	0.6	2.4	18.3	0.016*	-1.0	0.399	-3.3	0.004**
화합물 1 - 0.3 mg/kg po	12	12.5	0.6	-0.9	-6.5	0.709	-0.9	0.399	-3.2	0.005**
화합물 1 - 1 mg/kg po	12	12.6	0.6	-0.8	-5.7	0.784	-0.9	0.399	-3.2	0.005**
화합물 1 - 3 mg/kg po	12	12.4	0.7	-0.9	-7.0	0.663	-1.1	0.350	-3.4	0.003**
비히클 (물) po	13	13.5	0.7	0.1	1.0	0.893			-2.3	0.020*

[0473]

[0474] 치료 그룹 간의 1일차 체중 차이에 대해 평균을 조정한다.

[0475] 평균의 표준 오차 (SEM)는 통계 모델의 잔차로부터 계산된다.

[0476] 화합물 1을 별도의 던넷 테스트에 의해 비히클 및 올란자핀과 비교하고 윌리엄스 테스트에 의해 올란자핀/비히클과 비교하였다. 다중 t 테스트에 의한 다른 비교. *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

치료	n	평균	SEM	vs 비히클 (A)			vs 비히클 (F)		vs 올란자핀(B)	
				차이	%변화	p	차이	p	차이	p
레트당 지방 (g)										
비히클 (수성 메틸 셀룰로스) po	12	35.3	1.6							
올란자핀 - 3 mg/kg po	12	43.3	1.7	8.0	22.7	0.007**				
화합물 1 - 0.3 mg/kg po	12	32.7	2.1	-2.6	-7.4	0.698	-3.7	0.201	-10.6	0.001**
화합물 1 - 1 mg/kg po	12	32.3	1.6	-2.9	-8.3	0.623	-4.0	0.195	-10.9	0.001**
화합물 1 - 3 mg/kg po	12	32.0	1.9	-3.3	-9.4	0.535	-4.4	0.161	-11.3	<0.001***
비히클 (물) po	13	36.3	1.9	1.1	3.1	0.706			-6.9	0.018*
시체 내 단백질 (%)										
비히클 (수성 메틸 셀룰로스) po	12	20.73	0.20							
올란자핀 - 3 mg/kg po	12	20.24	0.17	-0.49	-2.4	0.150				
화합물 1 - 0.3 mg/kg po	12	20.90	0.23	0.17	0.8	0.924	0.36	0.273	0.66	0.135
화합물 1 - 1 mg/kg po	12	21.00	0.17	0.27	1.3	0.756	0.47	0.189	0.76	0.069
화합물 1 - 3 mg/kg po	12	21.18	0.22	0.45	2.2	0.403	0.65	0.065	0.94	0.019*
비히클 (물) po	13	20.53	0.20	-0.20	-0.9	0.554			0.29	0.377
레트당 단백질 (g)										
비히클 (수성 메틸 셀룰로스) po	12	54.1	0.6							
올란자핀 - 3 mg/kg po	12	55.0	0.4	0.9	1.6	0.321				
화합물 1 - 0.3 mg/kg po	12	54.7	0.7	0.6	1.1	0.841	-0.4	0.609	-0.3	0.976
화합물 1 - 1 mg/kg po	12	53.7	0.5	-0.4	-0.8	0.921	-1.5	0.117	-1.3	0.309
화합물 1 - 3 mg/kg po	12	53.7	0.7	-0.4	-0.7	0.938	-1.4	0.117	-1.3	0.333
비히클 (물) po	13	55.1	0.6	1.0	1.9	0.235			0.2	0.858
최종 시체 중량 (g)										
비히클 (수성 메틸 셀룰로스) po	12	261.3	1.3							
올란자핀 - 3 mg/kg po	12	271.9	2.3	10.6	4.1	0.006**				
화합물 1 - 0.3 mg/kg po	12	261.4	4.1	0.1	0.0	>0.999	-6.7	0.073	-10.5	0.017*
화합물 1 - 1 mg/kg po	12	255.4	2.0	-5.9	-2.2	0.280	-12.7	0.001**	-16.5	<0.001***
화합물 1 - 3 mg/kg po	12	253.3	2.1	-6.0	-2.3	0.264	-12.8	<0.001***	-16.6	<0.001***
비히클 (물) po	13	268.1	2.8	6.8	2.6	0.068			-3.8	0.298

[0477]

[0478] 치료 그룹 간의 1일차 체중 차이에 대해 평균을 조정한다.

[0479] 평균의 표준 오차 (SEM)는 통계 모델의 잔차로부터 계산된다.

[0480] 화합물 1을 별도의 던넷 테스트에 의해 비히클 및 올란자핀과 비교하고 윌리엄스 테스트에 의해 올란자핀/비히클과 비교하였다. 다중 t 테스트에 의한 다른 비교. *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

표 2.2.4: 간 트리글리세리드 데이터

치료	n	평균	SEM	vs 비히클 (A)		vs 비히클 (F)		vs 올란자핀 (B)	
				%	p	%	p	%	p
트리글리세리드 (μmol/g)									
비히클 (수성 메틸 셀룰로스) po	12	37.1	8.2						
올란자핀 - 3 mg/kg po	12	37.1	8.2	100.0	>0.999				
화합물 1 - 0.3 mg/kg po	12	26.5	6.8	71.3	0.569	84.0	0.572	71.3	0.569
화합물 1 - 1 mg/kg po	12	20.3	3.8	54.7	0.143	64.5	0.538	54.7	0.143
화합물 1 - 3 mg/kg po	12	29.7	6.9	80.0	0.816	94.3	0.538	80.0	0.816
비히클 (물) po	13	31.5	5.4	84.8	0.593			84.8	0.593
트리글리세리드 (μmol 총)									
비히클 (수성 메틸 셀룰로스) po	12	346	76						
올란자핀 - 3 mg/kg po	12	348	79	100.4	0.989				
화합물 1 - 0.3 mg/kg po	12	242	64	70.0	0.538	82.8	0.547	69.7	0.529
화합물 1 - 1 mg/kg po	12	175	34	50.5	0.088	59.8	0.404	50.3	0.086
화합물 1 - 3 mg/kg po	12	261	59	75.4	0.702	89.3	0.404	75.1	0.693
비히클 (물) po	13	293	52	84.5	0.588			84.1	0.579

[0481]

[0482] 종결 순서 및 치료 그룹 간의 1일차 체중 차이에 대해 평균을 역변환하고 조정한다. 평균의 표준 오차 (SEM)는 통계 모델의 잔차로부터 계산된다. 화합물 1을 별도의 던넷 테스트에 의해 비히클 (A) 및 올란자핀 (B)과 비교하고 윌리엄스 테스트에 의해 비히클 (F)과 비교하였다. 다중 t 테스트에 의한 다른 비교.

[0483] 실시예 2.3: 암컷 스프라그 돌리 래트에서 올란자핀-유도 체중 증가에 대한 화합물 1의 효과

[0484] 고지방 분말화된 식이로 사육된 암컷 스프라그 돌리 래트에서 최대 15일 동안 1일 1회 화합물 1의 투여 효과를 탐구하기 위해 화합물 1을 조사하고 있다. 화합물의 효과를 단독으로 및 올란자핀의 존재 하에 모두 평가한다. 시부트라민은 참조 비교기로서 포함된다. 이 모델은 체중에 대한 올란자핀 효과에 민감하다. 연구의 목적은 테스트 화합물의 투여가 올란자핀-유도 체중 증가에 영향을 미치는지 여부 및 테스트된 용량에서 화합물이 단독으로 투여될 때 체중 및 음식 및 물 섭취에 어떤 효과를 갖는지 여부를 조사하는 것이다.

[0485] 재료 및 방법

[0486] 동물: 74마리 (예비 2마리)의 암컷 스프라그 돌리 래트 (체중 범위 200-300g)를 찰스 리버, 켄트주 마게이트로부터 주문한다. 래트를 21 ± 2℃의 주변 온도에서 톱밥 베딩 및 풍부화가 있는 케이지에 개별적으로 수용한다. 도착 시 (목요일), 래트를 칭량하고, 수송으로부터 회복을 돕기 위해 젖은 매쉬를 제공한다. 다음 날 및 다음주 월요일에 래트를 칭량한다. 동물을 역상 명암 주기 (10:00-18:00시까지 8시간 동안 조명 끄기)로 유지하며, 그 동안 방은 빨간색 조명으로 비출 것이다. 금요일 및 다음주 월요일에 래트를 칭량한다. 상대 습

도는 전형적으로 55 ± 15%이며 UK 실천 강령에 자세히 설명된 바와 같이 연장된 기간 40%RH 미만 또는 70%RH 초과를 회피한다. 모든 동물은 고지방 분말화된 식이 (VRF1 플러스 20% 라드)에 자유롭게 접근할 수 있고, 모든 래트는 항상 여과된 물에 접근할 수 있다. 식이는 알루미늄 뚜껑이 있는 유리 급식 병에 함유된다 (솔메디아 래보러토리 서플라이어즈, 에섹스주 롬퍼드). 각 뚜껑은 음식에 대한 접근을 허용하도록 그 안에 잘려진 3-4 cm 구멍을 갖는다. 동물은 실험 전 적어도 2주 동안 이러한 조건에 익숙해진다. 시부트라민은 참조 작용제로서 사용된다.

[0487] 실험 절차: 동물은 3일 기준선 준비 기간을 거치며, 이 기간 동안 모든 래트는 비히클을 1일 1회 투여받는다. 투여는 대략 08:45에 시작하여 중간 지점이 대략 소등 시간이 되도록 시간을 정한다. 투여 시 동물, 음식 및 물을 칭량한다. 기준선 기간이 끝날 무렵, 동물을 칭량하며 (전자 탑팬 저울을 사용하여 0.1 g에 가장 가까운 단위까지), 통계학자에 의해 할당된다 (하기 표 참조). 예비 동물은 인도적으로 연구로부터 철수된다. 후속적으로, 래트는 하기와 같이 1일 1회 투여받는다: 치료 1: 그룹 A - 비히클 (5 mL/kg po) (n = 12); 그룹 B - 비히클 (5 mg/kg po) (n = 12); 그룹 C - 화합물 1 (po) (n = 12); 그룹 D - 화합물 1 (po) (n = 12); 그룹 E - 시부트라민 (po) (n = 12); 그룹 F - 시부트라민 (po) (n = 12); 치료 2: 그룹 A - 비히클 (5 mL/kg po) (n = 12); 그룹 B - 올란자핀 (3 mg/kg po) (n = 12); 그룹 C - 비히클 (3 mg/kg po) (n = 12); 그룹 D - 올란자핀 (3 mg/kg po) (n = 12); 그룹 E - 비히클 (5 mL/kg po) (n = 12); 그룹 F - 올란자핀 (3 mg/kg) (n = 12).

[0488] 투여는 매일 대략 08:45시에 시작되며 (0시), 즉 투여의 중간 지점은 대략 소등 시간이다. 치료 2는 치료 1 후에 가능한 한 빨리 투여된다. 체중, 음식 및 물 섭취를 투여 시 매일 기록한다. 모든 래트를 투여 전 및 후에 관찰하고, 상태에 대한 코멘트를 적절하게 기록한다.

[0489] 14일차 오후 (대략 16:00)에 동물을 정해진 스케줄에 따라 금식시킨다. 실험은 15일차 다음날 아침에 종료된다. 15일차 아침에, 금식 후 16시간에 최종 판독이 이루어진다 (즉, 체중 측정). 그 후, 동물은 (기재된 바와 같이) 투여받는다. 4시간 후, 측면 꼬리 정맥으로부터 리튬 헤파린을 함유하는 튜브로 혈액 샘플 (1 mL)을 채취한다. 혈액을 4℃에서 5분 동안 2,400 g에서 원심분리하여 5개의 혈장 분취액을 생성하며, 이를 시그니처 디스커버리 리미티드에서 임의의 혈장 분석을 위해 냉동 저장한다 (글루코스, 인슐린, 트리글리세리드, 콜레스테롤 (HDL, LDL, 총) 및 NEFA). 그 후, 동물을 스케줄 1 방법 (증가하는 농도의 CO_2에 대한 노출, 사망은 경추 탈구에 의해 확인됨)에 의해 종결시킨다. 최종 혈액 샘플 (약 4 mL)을 리튬 헤파린-코팅 튜브에 넣고, 단일 혈장 분취액 (대략 1 mL)을 깨끗한 분취액 튜브에 냉동 저장한다 (대략 -80℃). 잠재적 신체 조성 분석을 위해 시체를 냉동 저장한다 (대략 -20℃).

[0490] 실시예 3: 식이-유도 비만 (DIO) 마우스 모델

[0491] 식이-유도 비만 (DIO) 마우스 모델에서 화합물 1의 효과

[0492] 식이 유도 비만 (DIO) 마우스는 증가된 지방증, 인슐린 저항성 및 글루코스 불내성을 나타내는 잘 특징화된 비만 모델이다 (Kleinert et al., 2018). 본 연구의 목적은 고지방 식이 (지방으로부터 유래된 45% kcal)에 대한 장기간 접근으로 인해 비만을 나타내는 수컷 마우스에서 35일 기간 동안 1일 1회 경구 투여되는 화합물 1의 효과를 결정하는 것이었다. GLP1 수용체 효능제인 리라글루티드는 양성 참조 대조군으로서 사용되었다. 화합물 1의 1회 1일 경구 투여의 효과를 35일 동안 체중, 음식 및 물 섭취에 대해 매일 평가하였다. 또한, 공복 혈장 글루코스 및 인슐린을 15일차에 측정하였고, 경구 글루코스 내성 테스트 (OGTT)를 28일차에 수행하였다. 신체 조성을 25일차에 DEXA에 의해 분석하였다.

[0493] 재료 및 방법

[0494] 동물: 75마리 (주요 연구 72마리; 예비 3마리)의 수컷 C57Bl/6J 마우스를 7-8주령에 찰스 리버 UK (영국 켄트주 마게이트)로부터 주문하였다. 도착 시, 동물을 정상적인 명암 주기 (조명 켜기: 07:00-19:00h)로 그룹 수용하였으며, 고지방 식이 (D12451 식이, 지방으로서 45% kcal; 리써치 다이어츠(Research Diets), 미국 뉴저지주) 및 여과된 수돗물에 자유롭게 접근할 수 있었다. 적어도 14주 동안 고지방 식이에 대한 노출 후, 동물을 역상 명암 주기 (9:30-17:30시까지 8시간 동안 조명 끄기)로 개별적으로 수용하였으며, 연구 지속시간 동안 자유롭게 고지방 식이 (D12451; 20% 단백질, 35% 탄수화물 및 45% 지방; 리써치 다이어츠, 미국 뉴저지주) 및 여과된 물을 제공하였다. 기준선 단계가 시작될 때까지 매주 동물을 칭량하였으며; 그 후 매일 칭량하였다.

[0495] 실험 절차: 취급 절차는 연구에서 스트레스-관련 효과의 발병률을 감소시켰다 (예를 들어, 만성 연구에서 기준선 투여에 대한 체중 반응은 더 안정적임). 이 취급/습관화 단계는 7일 동안 1일 1회 계속되었다 (주말 제외). 취급 단계 이후, 동물은 경구 및 피하 경로를 통해 비히클을 1일 1회 투여받는 7일 기준선 단계를 거쳤다. 아

침 투여의 중간 지점이 대략 09:30 am이 되도록 모든 투여는 매일 대략 08:30 am에 시작되었다. 기준선 및 약물 치료 단계 동안, 체중, 음식 및 물 섭취를 투여 시 매일 기록하였다. 모든 마우스를 투여 전 및 후에 관찰하고, 상태에 대한 코멘트를 적절하게 기록하였다. 마우스는 하기와 같이 체중, 음식 및 물 섭취에 기초하여 통계학자에 의해 6개 그룹으로 할당되었다: 그룹 A - 비히클 (탈이온수 po) (n = 12); 그룹 B - 화합물 1 (0.3 mg/kg po) (n = 12); 그룹 C - 화합물 1 (1 mg/kg po) (n = 12); 그룹 D - 화합물 1 (3 mg/kg po) (n = 12); 그룹 E - 화합물 1 (10 mg/kg po) (n = 12); 그룹 F - 리라글루티드 (0.2 mg/kg 피하) (n = 12). 예비 동물은 인도적으로 연구로부터 철수되거나 통계학자의 재량에 따라 그룹에 포함되었다.

[0496] 1일차부터, 모든 마우스는 비히클, 화합물 1 또는 리라글루티드를 1일 1회 투여받았다. 모든 투여는 매일 대략 08:30에 시작되었으며, 경구 또는 피하 (sc) 경로를 통해 이루어지고, 중간 지점은 약 09:30이었다. 체중, 음식 및 물 섭취를 매일 아침 투여 시점에 기록하였다. 모든 마우스를 각 투여 세션 전 및 후에 관찰하고, 상태에 대한 코멘트를 적절하게 기록하였다. 피하 주사의 경우, 바늘 삽입 부위의 잠재적인 자극을 최소화하기 위해 부위를 매일 회전시켰다. 15일차에 혈액 샘플을 채취할 때까지 투여를 계속하였다.

[0497] 15일차 혈액 샘플링 (글루코스 및 인슐린): 15일차에 동물은 정해진 스케줄에 따라 4시간 동안 음식을 제거하였다. 금식 후 3시간 후에, 각 마우스는 투여받았다 (다시 정해진 스케줄에 따라). 30분 후 단일 혈액 샘플 (30 μl)을 측면 꼬리 정맥으로부터 리튬 헤파린-코팅 튜브 (사스테드 CB300LH)로 채취하고, 가능한 한 빨리 원심분리기에서 회전시켰다. 혈장을 깨끗한 분취액 튜브에 분주하고, 드라이아이스에서 즉시 냉동시켰다. 혈장 글루코스 (써모일렉트론 인피니티 글루코스 시약 TR15421) 및 인슐린 (Alpco 마우스 초민감성 인슐린 키트 80 INSMSU-E10)을 결정할 때까지 혈장 샘플을 냉동 저장하였다 (대략 -80℃). 25일차에 DEXA를 수행할 때까지 투여를 계속하였다.

[0498] 25일차 DEXA: 25일차에, Lunar PIXImus 밀도계를 사용하여 이소플루란으로 마취된 마우스에 대해 DEXA에 의해 신체 조성 분석을 수행하였다 (판독은 용량 후 취하였지만 정해진 스케줄에 따르지 않았다). 머리를 배제하기 위해 정의된 관심 영역 (ROI)을 사용하여 마우스를 분석하였다. 그러므로, 머리를 포함하거나 포함하지 않은 결과가 생성되었다. 샘플 중량 (g), 제지방 질량 (g), 지방 질량 (g), 지방 질량 (%), BMC (뼈 미네랄 함량) 및 BMD (뼈 미네랄 밀도)에 대한 결과가 보고되었다. 마우스는 투여받았고, 체중, 음식 및 물 섭취를 이전의 모든 날과 마찬가지로 측정한다. DEXA 스캐닝은 투여와 관련된 정해진 스케줄에 따라 수행되지 않았다. 연구는 경구 글루코스 테스트 (OGTT)가 수행될 때까지 계속되었다.

[0499] 29일차 OGTT: 28일차에, 마우스를 정해진 스케줄에 따라 대략 16:00에 시작하여 금식시켰다 (음식을 칭량함). 밤새 금식 후 다음날 아침 (금식 후 대략 16시간)에 OGTT를 수행하였다. OGTT는 정상적인 명암 주기로 방에서 수행되었다. 동물을 정상적인 조명 하에 유지되는 별도의 방으로 이동시켰다. 마우스는 글루코스 챌린지 (2.0 g/kg po)의 투여 30분 전에 정해진 스케줄에 따라 투여받았다. 투여 직전 (B1, 30 μl), 글루코스 투여 직전 (B2, 30 μl) 및 글루코스 투여 후 15분 (30 μl), 30분 (30 μl), 60분 (30 μl) 및 120분 (30 μl) 후에 혈액 샘플을 채취하였다. 모든 혈액 샘플을 리튬 헤파린-코팅 튜브 (사스테드 CB300LH)에 채취하였으며, 가능한 한 빨리 원심분리기에서 회전시켰다. 혈장 글루코스 (써모일렉트론 인피니티 글루코스 시약 TR15421) 및 인슐린 (Alpco 마우스 초민감성 인슐린 키트 80 INSMSU-E10)을 결정할 때까지 혈장 샘플을 냉동 저장하였다 (대략 -80℃). OGTT 종료 시, 마우스는 칭량된 음식의 양을 돌려받고 일반 시설실로 복귀하였다. 투여는 35일차까지 계속된다.

[0500] 35일차 종결: 35일차에 모든 마우스는 투여받았고, 투여 후 30분에 마우스는 스케줄 1 방법 (경추 탈구와 함께 증가하는 농도의 CO_2에 대한 노출)에 의해 인도적으로 사망시켰다. 사후 혈액 샘플 (대략 0.6 mL)을 심장 천자에 의해 채취하였다. 2개의 혈액 샘플을 수집하였다: 하나는 EDTA-코팅 튜브 (생체분석을 위해)에 200 μl, 다른 하나는 리튬 헤파린-코팅 튜브에 수집되었다. 생체분석을 위해 보내지거나 트리글리세리드, NEFA 및 콜레스테롤에 대해 검정될 때까지 혈장 샘플을 저장하였다 (대략 -80℃). 혈액 샘플링 직후, 간을 제거하고 칭량하였다. 오른쪽 엽을 절개하고, 한 부분 (80-129 mg, 칭량됨)을 냉동바이알 (3.6 mL)에 저장하고, 나머지 오른쪽 엽을 스크류캡 마이크로튜브 (CP5915, 알파 래보러토리즈(Alpha laboratories))에 저장하였다. 샘플을 대략 -80℃에서 저장하기 전에 드라이아이스에서 즉시 냉동시켰다. 이들 샘플은 간 트리글리세리드 (TRIGL: Cat. 04657594 190), 콜레스테롤 및 NEFA의 분석을 위해 사용될 수 있다.

[0501] 결과: 35일 동안 화합물 1의 단일 매일 투여 (0.3, 1, 3 및 10 mg/kg, po)는 DIO 마우스에서 체중을 용량-의존적으로 감소시켰으며 (표 3.1), 10 mg/kg 용량에서 7.5%의 가장 큰 감소가 있었다. 체중 감소는 음식 섭취에 대한 유의한 효과 없이 발생하였지만 (표 3.2), 물 섭취의 용량-의존적 증가가 있었으며 (표 3.3), 이는 에너지

소비에 긍정적인 효과를 잠재적으로 시사한다. 신체 조성 분석을 25일차에 DEXA에 의해 수행하였다 (표 3.4). 결정된 총 지방 질량은 10 mg/kg 용량에서 약간 감소되었으며, 이는 그날 관찰된 보통의 체중 감소와 일치한다. 15일차에, 4시간 금식 후, 동물은 투여받았고, 30분 후에 혈장 샘플을 수집하였다. 화합물 1은 DIO 마우스에서 상승된 공복 글루코스 및 인슐린 수준을 용량-의존적으로 감소시켰으며, 이는 개선된 인슐린 감수성을 시사한다 (표 3.5). 16시간 금식 후 28일차에 수행된 oGTT에서 글루코스 및 인슐린의 혈장 저하가 또한 관찰되었다 (표 3.6 - 3.11). 이는 나이브 및 당뇨병 db/db 마우스에서의 이전 결과와 일치하며, 개선된 인슐린 감수성 및/또는 화합물 1 치료 후 위 배출에 대한 효과를 반영한다. 화합물 1은 또한 간 중량을 용량-의존적으로 감소시켰으며, 간 트리글리세리드의 감소 추세가 관찰되었다 (표 3.12 및 3.13). 혈장 지질 파라미터는 화합물 1에 의해 유의하게 변화되지 않았다. 전반적으로, 화합물 1은 DIO 마우스 모델에서 체중을 감소시키고 혈당 제어를 개선하였다.

[0502] 표 3.1 체중 변화 (g)

시간	치료	n	평균	SEM	차이	p
1-5주차 (1-35일차)	비히클 (탈이온수) po	12	-0.29	0.49		
	화합물 1 0.3 mg/kg po	12	-1.48	0.32	-1.19	0.092
	화합물 1 1 mg/kg po	12	-1.83	0.51	-1.53	0.035*
	화합물 1 3 mg/kg po	12	-2.69	0.43	-2.40	0.001**
	화합물 1 10 mg/kg po	12	-3.46	0.55	-3.17	<0.001***
	리라글루티드 0.2 mg/kg sc	11	-8.00	0.62	-7.71	<0.001***

[0503]

[0504] 기준선 (1일차)에 치료 그룹 간의 차이에 대해 평균을 조정한다.

[0505] 평균의 표준 오차 (SEM)는 통계 모델의 잔차로부터 계산된다.

[0506] 비히클과의 비교는 화합물 1에 대한 윌리엄스 테스트 및 리라글루티드에 대한 다중 t 테스트에 의해 이루어졌다. *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

[0507] 표 3.2 일일 음식 섭취의 평균 (g/일)

시간	치료	n	평균	SEM	차이	p
1-5주차 (1-34일차)	비히클 (탈이온수) po	12	2.69	0.05		
	화합물 1 0.3 mg/kg po	12	2.55	0.05	-0.14	0.426
	화합물 1 1 mg/kg po	12	2.66	0.05	-0.03	0.426
	화합물 1 3 mg/kg po	12	2.65	0.05	-0.03	0.426
	화합물 1 10 mg/kg po	12	2.59	0.04	-0.09	0.226
	리라글루티드 0.2 mg/kg sc	11	2.21	0.06	-0.47	<0.001***

[0508]

[0509] 기준선에서 치료 그룹 간의 차이에 대해 평균을 조정한다 (-6 내지 0일차의 평균).

[0510] 평균의 표준 오차 (SEM)는 통계 모델의 잔차로부터 계산된다.

[0511] 비히클과의 비교는 화합물 1에 대한 윌리엄스 테스트 및 리라글루티드에 대한 다중 t 테스트에 의해 이루어졌다. *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

[0512] 표 3.3 일일 물 섭취의 평균 (g/일)

시간	치료	n	평균	SEM	차이	p
1-5주차 (1-34일차)	비히클 (탈이온수) po	12	3.21	0.08		
	화합물 1 0.3 mg/kg po	12	3.49	0.11	0.28	0.065
	화합물 1 1 mg/kg po	12	3.66	0.10	0.45	0.004**
	화합물 1 3 mg/kg po	12	3.68	0.12	0.46	0.003**
	화합물 1 10 mg/kg po	12	3.86	0.08	0.65	<0.001***
	리라글루티드 0.2 mg/kg sc	11	3.27	0.12	0.05	0.724

[0513]

[0514] 기준선에서 치료 그룹 간의 차이에 대해 평균을 조정한다 (-6 내지 0일차의 평균).

[0515] 평균의 표준 오차 (SEM)는 통계 모델의 잔차로부터 계산된다.

[0516] 비히클과의 비교는 화합물 1에 대한 윌리엄스 테스트 및 리라글루티드에 대한 다중 t 테스트에 의해 이루어졌다. *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.00

[0517] 표 3.4 DEXA (25일차)

치료	n	평균	SEM	차이	p
TTM (g)					
비히클 (탈이온수) po	12	41.56	0.37		
화합물 1 0.3 mg/kg po	12	41.12	0.37	-0.43	0.925
화합물 1 1 mg/kg po	12	41.61	0.39	0.05	0.925
화합물 1 3 mg/kg po	11	40.53	0.48	-1.03	0.188
화합물 1 10 mg/kg po	12	39.40	0.49	-2.16	0.003**
리라글루티드 0.2 mg/kg sc	11	34.51	0.77	-7.05	<0.001***
지방 질량 (g)					
비히클 (탈이온수) po	12	15.78	0.52		
화합물 1 0.3 mg/kg po	12	16.26	0.41	0.48	>0.999
화합물 1 1 mg/kg po	12	15.63	0.48	-0.15	>0.999
화합물 1 3 mg/kg po	11	15.53	0.59	-0.25	0.956
화합물 1 10 mg/kg po	12	13.92	0.63	-1.86	0.028*
리라글루티드 0.2 mg/kg sc	11	9.75	0.73	-6.03	<0.001***
지방 질량 (%)					
비히클 (탈이온수) po	12	37.45	1.20		
화합물 1 0.3 mg/kg po	12	38.93	1.06	1.48	>0.999
화합물 1 1 mg/kg po	12	37.32	1.03	-0.13	>0.999
화합물 1 3 mg/kg po	11	37.83	1.31	0.38	>0.999
화합물 1 10 mg/kg po	12	35.08	1.29	-2.37	0.260
리라글루티드 0.2 mg/kg sc	11	27.32	1.81	-10.13	<0.001***
제지방 질량 (g)					
비히클 (탈이온수) po	12	25.78	0.41		
화합물 1 0.3 mg/kg po	12	24.87	0.52	-0.91	0.662
화합물 1 1 mg/kg po	12	25.98	0.42	0.20	0.662
화합물 1 3 mg/kg po	11	25.00	0.38	-0.78	0.502
화합물 1 10 mg/kg po	12	25.48	0.38	-0.30	0.502
리라글루티드 0.2 mg/kg sc	11	24.76	0.38	-1.02	0.101
제지방 질량 (%)					
비히클 (탈이온수) po	12	62.55	1.20		
화합물 1 0.3 mg/kg po	12	61.07	1.06	-1.48	>0.999
화합물 1 1 mg/kg po	12	62.68	1.03	0.13	>0.999
화합물 1 3 mg/kg po	11	62.17	1.31	-0.38	>0.999
화합물 1 10 mg/kg po	12	64.92	1.29	2.37	0.260
리라글루티드 0.2 mg/kg sc	11	72.68	1.81	10.13	<0.001***

[0518]

[0519] 스캔 순서 및 1일차 체중의 치료 그룹 간의 차이에 대해 평균을 조정한다. TTM=총 질량.

[0520] 평균의 표준 오차 (SEM)는 통계 모델의 잔차로부터 계산된다.

[0521] 비히클과의 비교는 화합물 1에 대한 윌리엄스 테스트 및 리라글루티드에 대한 다중 t 테스트에 의해 이루어졌다. *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

[0522] 표 3.5 15일차 혈장 글루코스 (mM) 및 인슐린 (ng/mL)

치료	n	평균	SEM	차이	p
혈장 글루코스 (mM)					
비히클 (탈이온수) po	12	13.98	0.32		
화합물 1 0.3 mg/kg po	12	13.31	0.20	-0.68	0.186
화합물 1 1 mg/kg po	12	12.68	0.33	-1.30	0.014*
화합물 1 3 mg/kg po	12	12.56	0.31	-1.42	0.007**
화합물 1 10 mg/kg po	12	11.74	0.47	-2.24	<0.001***
리라글루티드 0.2 mg/kg sc	11	11.59	0.59	-2.39	<0.001***
혈장 인슐린 (ng/mL)					
비히클 (탈이온수) po	12	2.26	0.18		
화합물 1 0.3 mg/kg po	12	1.82	0.12	-0.45	0.113
화합물 1 1 mg/kg po	12	1.85	0.18	-0.42	0.113
화합물 1 3 mg/kg po	12	1.70	0.24	-0.56	0.038*
화합물 1 10 mg/kg po	12	1.37	0.21	-0.89	<0.001***
리라글루티드 0.2 mg/kg sc	11	0.57	0.11	-1.69	<0.001***

[0523]

[0524] 채혈 순서 및 1일차 체중의 치료 그룹 간의 차이에 대해 평균을 조정한다.

[0525] 평균의 표준 오차 (SEM)는 통계 모델의 잔차로부터 계산된다.

[0526] 분석은 비변환된 데이터의 강력한 회귀에 의해 이루어졌다.

[0527] 비히클과의 비교는 화합물 1에 대한 윌리엄스 테스트 및 리라글루티드에 대한 다중 t 테스트에 의해 이루어졌다. *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

[0528] 표 3.6 OGTT 혈장 글루코스 (mM)

치료	n	평균	SEM	비히클의 %	p
치료전 기준선 (B1)					
비히클 (탈이온수) po	12	14.64	0.49		
화합물 1 0.3 mg/kg po	12	14.21	0.65	-0.43	0.921
화합물 1 1 mg/kg po	12	14.73	0.54	0.10	0.921
화합물 1 3 mg/kg po	12	14.25	0.75	-0.39	0.647
화합물 1 10 mg/kg po	12	13.68	0.39	-0.96	0.130
리라글루티드 0.2 mg/kg sc	11	10.56	0.32	-4.08	<0.001***
치료후 기준선 (B2)					
비히클 (탈이온수) po	12	17.55	0.63		
화합물 1 0.3 mg/kg po	12	15.67	0.90	-1.89	0.048*
화합물 1 1 mg/kg po	12	14.95	0.73	-2.60	0.027*
화합물 1 3 mg/kg po	12	15.53	1.04	-2.02	0.027*
화합물 1 10 mg/kg po	12	15.62	0.54	-1.93	0.027*
리라글루티드 0.2 mg/kg sc	11	11.72	0.55	-5.84	<0.001***
15 분					
비히클 (탈이온수) po	11	28.25	0.63		
화합물 1 0.3 mg/kg po	12	21.53	1.48	-6.72	<0.001***
화합물 1 1 mg/kg po	12	17.27	0.58	-10.98	<0.001***
화합물 1 3 mg/kg po	12	17.42	0.57	-10.83	<0.001***
화합물 1 10 mg/kg po	12	17.60	0.43	-10.65	<0.001***
리라글루티드 0.2 mg/kg sc	11	25.43	0.40	-2.82	0.004**
30 분					
비히클 (탈이온수) po	11	23.33	0.86		
화합물 1 0.3 mg/kg po	12	24.60	1.67	1.27	>0.999
화합물 1 1 mg/kg po	11	21.61	1.32	-1.72	0.297
화합물 1 3 mg/kg po	12	20.23	1.19	-3.11	0.251
화합물 1 10 mg/kg po	12	22.63	0.69	-0.71	0.251
리라글루티드 0.2 mg/kg sc	11	19.87	0.71	-3.46	0.023*
60 분					
비히클 (탈이온수) po	11	22.53	1.35		
화합물 1 0.3 mg/kg po	12	24.57	1.41	2.03	0.777
화합물 1 1 mg/kg po	12	23.11	1.49	0.58	0.777
화합물 1 3 mg/kg po	12	22.66	1.54	0.13	0.777
화합물 1 10 mg/kg po	12	25.69	1.07	3.16	0.103

[0529]

치료	n	평균	SEM	비히클의 %	p
리라글루티드 0.2 mg/kg sc	11	14.23	0.82	-8.30	<0.001***
120 분					
비히클 (탈이온수) po	11	17.86	1.09		
화합물 1 0.3 mg/kg po	12	18.99	1.11	1.13	0.374
화합물 1 1 mg/kg po	12	21.23	1.14	3.36	0.036*
화합물 1 3 mg/kg po	12	20.06	1.24	2.20	0.036*
화합물 1 10 mg/kg po	12	21.98	0.82	4.12	0.002**
리라글루티드 0.2 mg/kg sc	11	11.67	0.76	-6.19	<0.001***

[0530]

[0531] 채혈 순서 및 1일차 체중의 치료 그룹 간의 차이에 대해 평균을 조정한다.

[0532] 평균의 표준 오차 (SEM)는 통계 모델의 잔차로부터 계산된다.

[0533] 분석은 비변환된 데이터의 강력한 회귀에 의해 이루어졌다.

[0534] 비히클과의 비교는 화합물 1에 대한 윌리엄스 테스트 및 리라글루티드에 대한 다중 t 테스트에 의해

이루어졌다. *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

[0535] 표 3.7 OGTT 혈장 글루코스 (mM) AUC

치료	n	평균	SEM	차이	p
곡선 아래 면적 (0-60 분)					
비히클 (탈이온수) po	11	23.72	0.65		
화합물 1 0.3 mg/kg po	12	22.91	1.29	-0.81	0.432
화합물 1 1 mg/kg po	11	19.89	0.94	-3.83	0.001**
화합물 1 3 mg/kg po	12	19.37	0.85	-4.35	<0.001***
화합물 1 10 mg/kg po	12	21.15	0.49	-2.57	<0.001***
리라글루티드 0.2 mg/kg sc	11	18.85	0.44	-4.87	<0.001***
곡선 아래 면적 (0-120 분)					
비히클 (탈이온수) po	11	43.98	1.77		
화합물 1 0.3 mg/kg po	12	43.95	2.32	-0.02	0.992
화합물 1 1 mg/kg po	11	42.24	2.16	-1.73	0.715
화합물 1 3 mg/kg po	12	40.23	1.92	-3.75	0.715
화합물 1 10 mg/kg po	12	45.19	1.09	1.21	0.715
리라글루티드 0.2 mg/kg sc	11	31.69	0.86	-12.29	<0.001***

[0536]

[0537] 채혈 순서 및 1일차 체중의 치료 그룹 간의 차이에 대해 평균을 조정한다.

[0538] 평균의 표준 오차 (SEM)는 통계 모델의 잔차로부터 계산된다.

[0539] 분석은 비변환된 데이터의 강력한 회귀에 의해 이루어졌다.

[0540] 비히클과의 비교는 화합물 1에 대한 윌리엄스 테스트 및 리라글루티드에 대한 다중 t 테스트에 의해 이루어졌다. **p<0.01, ***p<0.001

[0541] 표 3.8 OGTT 혈장 글루코스 (mM) 기준선 위의 AUC

치료	n	평균	SEM	차이	p
기준선 위의 AUC (0-60 분)					
비히클 (탈이온수) po	11	6.40	0.55		
화합물 1 0.3 mg/kg po	12	6.85	0.77	0.45	>0.999
화합물 1 1 mg/kg po	11	4.69	0.60	-1.71	0.199
화합물 1 3 mg/kg po	12	3.95	1.48	-2.45	0.199
화합물 1 10 mg/kg po	12	5.51	0.73	-0.89	0.199
리라글루티드 0.2 mg/kg sc	11	7.15	0.57	0.75	0.529
기준선 위의 AUC (0-120 분)					
비히클 (탈이온수) po	11	9.54	1.25		
화합물 1 0.3 mg/kg po	12	12.61	1.43	3.07	0.691
화합물 1 1 mg/kg po	11	11.09	1.64	1.56	0.691
화합물 1 3 mg/kg po	12	9.46	3.26	-0.07	0.691
화합물 1 10 mg/kg po	12	13.98	1.60	4.45	0.095
리라글루티드 0.2 mg/kg sc	11	8.25	1.00	-1.29	0.612

[0542]

[0543] 채혈 순서 및 1일차 체중의 치료 그룹 간의 차이에 대해 평균을 조정한다.

[0544] 평균의 표준 오차 (SEM)는 통계 모델의 잔차로부터 계산된다.

[0545] 분석은 비변환된 데이터의 강력한 회귀에 의해 이루어졌다.

[0546] 비히클과의 비교는 화합물 1에 대한 윌리엄스 테스트 및 리라글루티드에 대한 다중 t 테스트에 의해 이루어졌다.

[0547] 표 3.9 OGTT 혈장 인슐린 (ng/mL)

치료	n	평균	SEM	차이	p
치료전 기준선 (B1)					
비히클 (탈이온수) po	12	1.46	0.10		
화합물 1 0.3 mg/kg po	12	1.57	0.14	0.11	>0.999
화합물 1 1 mg/kg po	12	1.59	0.20	0.13	>0.999
화합물 1 3 mg/kg po	12	1.23	0.25	-0.23	0.654
화합물 1 10 mg/kg po	12	1.39	0.18	-0.07	0.654
리라글루티드 0.2 mg/kg sc	11	0.46	0.06	-1.00	<0.001***
치료후 기준선 (B2)					
비히클 (탈이온수) po	12	2.02	0.11		
화합물 1 0.3 mg/kg po	12	1.70	0.08	-0.31	0.163
화합물 1 1 mg/kg po	12	1.74	0.16	-0.28	0.163
화합물 1 3 mg/kg po	12	1.43	0.13	-0.58	0.006**
화합물 1 10 mg/kg po	12	1.47	0.14	-0.55	0.006**
리라글루티드 0.2 mg/kg sc	11	0.59	0.10	-1.42	<0.001***
15 분					
비히클 (탈이온수) po	11	10.42	1.37		
화합물 1 0.3 mg/kg po	12	6.21	0.57	-4.21	<0.001***
화합물 1 1 mg/kg po	12	3.85	0.60	-6.58	<0.001***
화합물 1 3 mg/kg po	12	3.36	0.29	-7.07	<0.001***
화합물 1 10 mg/kg po	12	3.42	0.40	-7.00	<0.001***
리라글루티드 0.2 mg/kg sc	11	4.89	0.84	-5.53	<0.001***
30 분					
비히클 (탈이온수) po	11	5.27	0.47		
화합물 1 0.3 mg/kg po	12	4.29	0.37	-0.98	0.059
화합물 1 1 mg/kg po	12	3.10	0.60	-2.17	<0.001***
화합물 1 3 mg/kg po	12	2.57	0.27	-2.70	<0.001***
화합물 1 10 mg/kg po	12	3.10	0.31	-2.17	<0.001***
리라글루티드 0.2 mg/kg sc	11	2.70	0.26	-2.57	<0.001***
60 분					
비히클 (탈이온수) po	11	2.31	0.18		
화합물 1 0.3 mg/kg po	12	2.32	0.13	0.01	>0.999
화합물 1 1 mg/kg po	12	2.46	0.26	0.15	>0.999
화합물 1 3 mg/kg po	12	1.69	0.19	-0.62	0.150
화합물 1 10 mg/kg po	12	2.14	0.19	-0.18	0.150
리라글루티드 0.2 mg/kg sc	11	0.82	0.09	-1.49	<0.001***

[0548]

치료	n	평균	SEM	차이	p
120 분					
비히클 (탈이온수) po	11	2.01	0.10		
화합물 1 0.3 mg/kg po	12	1.92	0.13	-0.09	>0.999
화합물 1 1 mg/kg po	12	2.38	0.19	0.37	0.707
화합물 1 3 mg/kg po	12	1.86	0.12	-0.15	0.707
화합물 1 10 mg/kg po	12	2.17	0.16	0.17	0.486
리라글루티드 0.2 mg/kg sc	11	0.55	0.07	-1.46	<0.001***

[0549]

[0550] 채혈 순서 및 1일차 체중의 치료 그룹 간의 차이에 대해 평균을 조정한다.

[0551] 평균의 표준 오차 (SEM)는 통계 모델의 잔차로부터 계산된다.

[0552] 분석은 로그 변환된 데이터의 강력한 회귀에 의해 이루어졌다.

[0553] 비히클과의 비교는 화합물 1에 대한 윌리엄스 테스트 및 리라글루티드에 대한 다중 t 테스트에 의해 이루어졌다. **p<0.01, ***p<0.001

[0554] 표 3.10 OGTT 혈장 인슐린 (ng/mL) AUC

치료	n	평균	SEM	차이	p
곡선 아래 면적 (0-60 분)					
비히클 (탈이온수) po	11	5.21	0.51		
화합물 1 0.3 mg/kg po	12	4.07	0.19	-1.15	0.008**
화합물 1 1 mg/kg po	12	3.01	0.29	-2.21	<0.001***
화합물 1 3 mg/kg po	12	2.39	0.18	-2.82	<0.001***
화합물 1 10 mg/kg po	12	2.70	0.26	-2.51	<0.001***
리라글루티드 0.2 mg/kg sc	11	2.45	0.30	-2.76	<0.001***
곡선 아래 면적 (0-120 분)					
비히클 (탈이온수) po	11	7.31	0.59		
화합물 1 0.3 mg/kg po	12	6.16	0.23	-1.14	0.042*
화합물 1 1 mg/kg po	12	5.44	0.46	-1.87	0.001**
화합물 1 3 mg/kg po	12	4.19	0.31	-3.11	<0.001***
화합물 1 10 mg/kg po	12	4.85	0.41	-2.46	<0.001***
리라글루티드 0.2 mg/kg sc	11	3.16	0.34	-4.15	<0.001***

[0555]

[0556] 채혈 순서 및 1일차 체중의 치료 그룹 간의 차이에 대해 평균을 조정한다.

[0557] 평균의 표준 오차 (SEM)는 통계 모델의 잔차로부터 계산된다.

[0558] 분석은 로그 변환된 데이터의 강력한 회귀에 의해 이루어졌다.

[0559] 비히클과의 비교는 화합물 1에 대한 윌리엄스 테스트 및 리라글루티드에 대한 다중 t 테스트에 의해 이루어졌다. *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

[0560] 표 3.11 OGTT 혈장 인슐린 (ng/mL) 기준선 위의 AUC

치료	n	평균	SEM	차이	p
기준선 위의 AUC (0-60 분)					
비히클 (탈이온수) po	11	3.32	0.49		
화합물 1 0.3 mg/kg po	12	2.34	0.14	-0.98	0.003**
화합물 1 1 mg/kg po	12	1.20	0.30	-2.12	<0.001***
화합물 1 3 mg/kg po	12	1.05	0.18	-2.27	<0.001***
화합물 1 10 mg/kg po	12	1.30	0.18	-2.01	<0.001***
리라글루티드 0.2 mg/kg sc	11	1.92	0.31	-1.40	<0.001***
기준선 위의 AUC (0-120 분)					
비히클 (탈이온수) po	11	3.42	0.55		
화합물 1 0.3 mg/kg po	12	2.76	0.16	-0.66	0.170
화합물 1 1 mg/kg po	12	1.80	0.50	-1.62	0.001**
화합물 1 3 mg/kg po	12	1.50	0.35	-1.92	0.001**
화합물 1 10 mg/kg po	12	2.05	0.25	-1.37	0.001**
리라글루티드 0.2 mg/kg sc	11	1.99	0.36	-1.43	0.005**

[0561]

[0562] 채혈 순서 및 1일차 체중의 치료 그룹 간의 차이에 대해 평균을 조정한다.

[0563] 평균의 표준 오차 (SEM)는 통계 모델의 잔차로부터 계산된다.

[0564] 분석은 비변환된 데이터의 강력한 회귀에 의해 이루어졌다.

[0565] 비히클과의 비교는 화합물 1에 대한 윌리엄스 테스트 및 리라글루티드에 대한 다중 t 테스트에 의해 이루어졌다. **p<0.01, ***p<0.001

[0566] 표 3.12 간 중량 (mg)

치료	n	평균	SEM	차이	% 변화	p
간 (mg)						
비히클 (탈이온수) po	12	1735	73			
화합물 1 0.3 mg/kg po	12	1515	68	-220	-12.7	0.014*
화합물 1 1 mg/kg po	12	1429	58	-306	-17.6	<0.001***
화합물 1 3 mg/kg po	12	1311	38	-424	-24.5	<0.001***
화합물 1 10 mg/kg po	12	1333	72	-402	-23.2	<0.001***
리라글루티드 0.2 mg/kg sc	11	1205	52	-530	-30.5	<0.001***

[0567]

[0568] 1일차 체중의 치료 그룹 간의 차이에 대해 평균을 조정한다.

[0569] 평균의 표준 오차 (SEM)는 통계 모델의 잔차로부터 계산된다.

[0570] 비히클과의 비교는 화합물 1에 대한 윌리엄스 테스트 및 리라글루티드에 대한 다중 t 테스트에 의해 이루어졌다. *p<0.05, ***p<0.001

[0571] 표 3.13 간 지질 데이터

치료	n	평균	SEM	%	p
트리글리세리드 (µmol/g)					
비히클 (탈이온수) po	12	108.9	28.7		
화합물 1 0.3 mg/kg po	12	96.2	11.7	88.4	0.898
화합물 1 1 mg/kg po	12	106.9	24.4	98.2	0.898
화합물 1 3 mg/kg po	12	77.7	16.9	71.3	0.339
화합물 1 10 mg/kg po	12	90.5	17.7	83.1	0.339
리라글루티드 0.2 mg/kg sc	11	35.1	5.8	32.3	<0.001***
트리글리세리드 (µmol 총)					
비히클 (탈이온수) po	12	178.5	48.2		
화합물 1 0.3 mg/kg po	12	139.3	18.1	78.0	0.504
화합물 1 1 mg/kg po	12	151.3	36.0	84.8	0.504
화합물 1 3 mg/kg po	12	101.1	21.9	56.6	0.072
화합물 1 10 mg/kg po	12	117.9	26.3	66.1	0.072
리라글루티드 0.2 mg/kg sc	11	42.6	6.7	23.8	<0.001***
콜레스테롤 (mg/g)					
비히클 (탈이온수) po	12	3.71	0.26		
화합물 1 0.3 mg/kg po	12	3.68	0.18	99.4	>0.999
화합물 1 1 mg/kg po	12	4.12	0.36	111.2	0.471
화합물 1 3 mg/kg po	12	3.93	0.18	105.9	0.471
화합물 1 10 mg/kg po	12	3.93	0.41	106.0	0.471
리라글루티드 0.2 mg/kg sc	11	3.40	0.21	91.7	0.293
콜레스테롤 (mg 총)					
비히클 (탈이온수) po	12	6.07	0.31		
화합물 1 0.3 mg/kg po	12	5.32	0.36	87.7	0.519
화합물 1 1 mg/kg po	12	5.94	0.53	97.9	0.519
화합물 1 3 mg/kg po	12	5.07	0.30	83.6	0.136
화합물 1 10 mg/kg po	12	5.28	0.57	87.1	0.136
리라글루티드 0.2 mg/kg sc	11	3.99	0.26	65.8	<0.001***

[0572]

[0573] 1일차 체중의 치료 그룹 간의 차이에 대해 평균을 역변환하고 조정한다.

[0574] 평균의 표준 오차 (SEM)는 통계 모델의 잔차로부터 계산된다.

[0575] 비히클과의 비교는 화합물 1에 대한 윌리엄스 테스트 및 리라글루티드에 대한 다중 t 테스트에 의해 이루어졌다. ***p<0.001

[0576] 실시예 4: 마른 C57BL/6J 마우스에서 위 배출

[0577] 마른 C57BL/6J 마우스에서 위 배출에 대한 화합물 1의 효과

[0578] 본 연구의 목적은 마른 수컷 C57BL6/JRj 마우스에서 아세트아미노펜 흡수 테스트를 사용하여 위 배출 속도에 대한 경구 화합물 1 투여의 효과를 테스트하는 것이었다. 이 검정은 위 배출의 평가를 위해 임상적으로 확립된 방법이다.

[0579] 재료 및 방법

[0580] 동물: 60마리의 수컷 C57BL/6JRj 마우스 (체중 범위 23-25 g)를 장비에(Janvier), 프랑스로부터 주문하였다.

[0581] 실험 절차: 사료를 먹인 수컷 C57BL/6JRj 마우스 (8주령)를 연구 시작 전 6일 동안 순응시켰다. 연구 -1일차에, 동물을 체중에 기초하여 6개의 치료 그룹 (그룹당 n=10)으로 무작위화하고, 평균 음식 섭취의 50%를 제공함으로써 반-금식시켰다. 다음날 아침 (1일차, t=-30분), 동물은 비히클 또는 화합물 1 (0.3, 1, 3 또는 10 mg/kg)을 PO 투여받았다. 세마글루티드 (10 nmol/kg)를 하나의 그룹에 SC 투여하였고, 양성 검정 대조군으로서 사용하였다. t=0분에, 아세트아미노펜 용액을 투여하였다 (160 mg/kg, PO). 아세트아미노펜 결정을 위한 혈액 샘플을 t= 10, 30, 60 및 120분에 수집하였다.

[0582] 결과

[0583] 비히클과 비교하여, 화합물 1은 아세트아미노펜 투여 후 10분, 30분 및 60분에 용량-의존적 방식으로 위 배출을 억제하였다. 화합물 1의 4개 용량 (0.3, 1, 3 및 1 mg/kg)은 모두 비히클과 비교하여 유의하게 더 낮은 혈청 아세트아미노펜 (AUC0-120분)을 나타내었다. 세마글루티드 (10 nmol/kg)는 아세트아미노펜 투여 후 10분, 30분 및 60분에 위 배출을 억제하였고 비히클과 비교하여 더 낮은 혈청 아세트아미노펜 AUC0-120분을 가졌다. 결론적으로, 화합물 1은 마른 마우스에서 위 배출에 대한 억제 효과를 나타내었다. 이는 TAAR1 효능제인 화합물 1의 급성 투여가 경구 글루코스 챌린지에 대한 반응으로 글루코스 변동을 감소시키는 메커니즘 중 하나를 나타낸다. 결과는 하기 표 4.1에 나타내었다:

[0584] 표 4.1 혈청 아세트아미노펜 농도 - AUC (0-120분)

치료	n	평균	SEM	P
비히클 po	10	36568	1504	
화합물 1 0.3 mg/kg po	10	27476	1341	<0.01**
화합물 1 1 mg/kg po	10	19847	1021	<0.001***
화합물 1 3 mg/kg po	10	15167	1893	<0.001***
화합물 1 10 mg/kg po	10	13316	1287	<0.001***
세마글루티드 10 nmol/kg, sc	10	27552	2363	<0.01**

[0585]

[0586] n = 10의 평균 + SEM으로서 표현된 값. 던넷 테스트 1-인자 선형 모델.

[0587] **: P < 0.01, ***: P < 0.001 비히클과 비교됨.

[0588] 실시예 5: 정신분열증을 갖는 인간 대상체에서 ECG 간격 및 대사 효과에 대한 화합물 1의 아침 용량의 효과

[0589] 본 연구의 목적은 정신분열증을 갖는 성인 인간 대상체에서 심전도 (ECG) 간격에 대한 경구 화합물 1의 단일 용량 투여의 효과를 테스트하는 것이었다. 1차 목적은 심박수 (QTc) 효과에 대해 보정된 QT 간격을 평가하는 것이었고, 2차 목적은 심전도 효과를 평가하는 것이었으며, 이들 둘 모두는 위약과 비교하였으며, 활성 대조군으로서 목시플록사신을 사용하였다. 최종 목적은 정신분열증을 갖는 성인에서 화합물 1의 단일 용량의 안전성 및 내약성을 평가하고 대사 효과를 평가하는 것이었다.

[0590] 방법론: 이는 정신분열증을 갖는 대상체에서 ECG 간격에 대한 화합물 1 150 mg의 효과의 1상, 무작위화된, 단일-용량, 활성- 및 위약-대조, 3-기간 교차 연구였다. 화합물 1 및 매칭 위약을 이중-맹검 방식으로 사용하였다. 목시플록사신을 공개-라벨 방식으로 활성 대조군으로서 사용하였다.

[0591] 기간 1의 투여 전에, 대상체는 화합물 1 150 mg (맹검), 위약 (맹검) 및 목시플록사신 400 mg (공개-라벨)을 기간 1부터 기간 3까지 상이한 순서로 투여한 이중 윌리엄스 설계에 따라 6개 시퀀스 중 하나로 1일차에 무작위로

할당되었다. 임의의 2개 용량 사이에 5일 휴약 기간이 제공되었다.

[0592] 대상체: 18.0 내지 35.0 kg/㎡ (포함)의 체질량 지수 (BMI)를 갖는 18세 내지 65세 (포함)의 임의의 인종의 남성 또는 여성 대상체가 연구에 등록되었다. 대상체는 임상 인터뷰에 의해 확립된 바와 같은 정신분열증의 1차 진단을 위한 정신 장애 진단 및 통계 매뉴얼 기준을 충족해야 하였다. 68명의 대상체가 등록되었고, 60명의 대상체가 연구를 완료하였다.

[0593] 실험 절차: 화합물 1 및 매칭 위약을 이중-맹검 방식으로 투여하였다. 단일 용량의 화합물 1 (150 mg) 또는 일치 위약 또는 목시플록사신 400 mg을 아침에 경구 투여하였다. 연속적 12-리드 ECG 홀터 모니터링, 안전성 평가를 위한 표준 디지털 12-리드 ECG, 및 혈액 샘플로부터 데이터를 수집하였다.

[0594] 결과

[0595] 150 mg의 화합물 1은 심박수 또는 심장 전도, 즉 PR 간격 및 QRS 지속시간에 대해 임상적으로 관련된 효과를 갖지 않았다. -2일차, 기준선, 기준선 후 및 추적조사 방문에서 C-SSRS에 대한 긍정적인 결과는 없었다. 사망은 없었다. 전반적으로, 대부분의 AE는 조사자에 의해 중증도가 경증 또는 중등도로서 평가되었다: 화합물 1을 받은 32명 (50.8%)의 대상체는 70개의 AE를 경험하였고, 목시플록사신을 받은 8명 (12.7%)의 대상체는 8개의 AE를 경험하였고, 위약을 받은 2명 (3.2%)의 대상체는 3개의 AE를 경험하였다. 화합물 1을 받은 대상체에서 가장 흔한 (≥ 5% 대상체) AE는 메스꺼움 및 졸림 (각각 16명 [25.4%] 대상체), 현기증 및 구토 (각각 7명 [11.1%] 대상체), 및 설사 (4명 [6.3%] 대상체)였다. 1명의 대상체에서 하나의 SAE (저혈압)는 중증이고 화합물 1과 관련된 것으로 평가되었고, 목시플록사신을 받은 1명의 대상체는 중증 정신분열증을 경험하였다 (조사자 용어: 정신분열증에 따른 이차적인 정신증의 악화). 150 mg의 화합물 1은 본 연구에서 정신분열증을 갖는 성인에서 일반적으로 잘 관용되었다.

[0596] 화합물 1의 대사 효과를 조사하였다. 도 1은 식사에 대한 반응으로 화합물 1의 대사 효과를 예시한다. 0시에, 150 mg의 화합물 1을 인간 대상체에게 투여하였다. 대상체를 밤새 금식시키고, 아침에 투여한 후 추가로 4시간 동안 금식시켰다 (즉, 도 1의 음영 부분). 혈장 중 화합물 1의 중위수 최고 농도는 468 ng/mL (평균 Cmax)였으며, 이는 용량 후 중위수 시간 3.60시간에 발생하였다. C-펩티드, 인슐린, 글루카곤 및 GLP-1을 측정하기 위해 멀티플렉싱 (U-plex MSD) 검정을 사용하고, 글루코스를 측정하기 위해 별도의 옥시다제 검정을 사용하고, 소마토스타틴을 측정하기 위해 별도의 ELISA 검정을 사용하여 혈장 샘플을 분석하였다. 각 대상체는 화합물 1 및 위약을 받았으며, 5일의 기간 사이 휴약이 있었다.

[0597] 식사 투여 후, 화합물 1은 위약과 비교하여 인슐린 및 C-펩티드 수준을 유의하게 낮추고 글루코스 반응을 약화시켰으며, 이는 급식에 대한 반응으로 혈당 제어에 대한 화합물 1의 효과를 나타낸다 (도 1에서 볼 수 있는 바와 같음). 화합물 1은 또한 식사를 소비한 후 8시간 후에 GLP-1 및 글루카곤 수준에 영향을 미쳤다. 소마토스타틴 수준에 대한 효과는 검출되지 않았다.

[0598] 실시예 6: 정맥내 글루코스 내성 테스트 (IVGGT) 연구

[0599] 마른 수컷 CD1 마우스에서 글루코스 내성에 대한 화합물 1의 효과

[0600] 본 연구는 마른 금식된 수컷 CD1 마우스에서 글루코스 제어에 대한 화합물 1의 투여 효과를 평가하는 것을 목표로 하였다. 급성 정맥내 글루코스 내성 테스트 (IVGTT)를 밤새 금식 후에 수행하였으며, 글루코스 부하 30분 전에 화합물 1을 4개 용량 (0.3, 1, 3 및 10 mg/kg po)으로 투여하였다. 비히클 대조군을 연구 설계에 포함시켰다. 또한, GLP 1 수용체 효능제, 엑센딘-4 (40 μg/kg iv)를 양성 대조군으로 사용하였으며, 이 그룹에는 글루코스 부하와 동시에 투여하였다. 테스트 동안 다양한 시점에서 혈액 샘플을 채취하고, 후속적으로 혈장 글루코스 및 인슐린 함량을 평가하였다.

[0601] 재료 및 방법

[0602] 동물 및 축산업: 64마리의 마른 수컷 CD-1 마우스 (예비 4마리; 20-25 g)를 찰스 리버, 유케이, 리미티드 (켄트주 마게이트)로부터 구입하였다. 축산업은 일반적으로 실시예 1.1에 상기 기재된 바와 같았다.

[0603] 실험 절차: 실험 절차를 일반적으로 글루코스 내성 테스트가 oGTT가 아닌 IVGTT인 것을 제외하고는 실시예 1.1에 상기 기재된 바와 같이 수행하였다. 연구 그룹은 하기와 같았다: 그룹 A - 비히클 (n = 10, po); 그룹 B - 엑센딘-4 (40 μg/kg, ip)(n=10); 그룹 C - 화합물 1 (0.3 mg/kg, po)(n=10); 화합물 1 (1 mg/kg, po)(n=10); 화합물 1 (3 mg/kg, po)(n=10); 화합물 1 (10 mg/kg, po)(n=10).

[0604] 밤새 금식 후, 동물은 정맥내 경로 (IVGTT)를 통해 글루코스 내성 테스트를 거쳤다. 측면 꼬리 정맥을 통해, 비히클 또는 약물 치료 전에 모든 동물로부터 기준선 혈액 샘플 (B1; 30 μl)을 채취하였다. 5분 후, 마우스는 경구 경로에 의해 상세하게 치료 1을 투여받았다 (상기 표 참조; 글루코스 전 대략 30분). 30분 후, 마우스는 정맥내 경로에 의해 (측면 꼬리 정맥에 의해) 치료 2를 투여받았다. 혈액 샘플을 글루코스 챌린지 후 5 (20 μl), 10 (20 μl), 30 (20 μl) 및 60 (20 μl) 분에 채취하였다 (18 g 마우스를 가정함; 더 큰 동물의 경우 샘플을 증가시킴). B2 샘플 (30 μl)을 또한 글루코스 투여 직전 채취하였다. 모든 혈액 샘플 (꼬리 정맥으로부터)을 리튬 헤파린화된 튜브 (사스테드 마이크로벳 CB300LH)에 수집하고, 원심분리에 의해 혈장을 분리하여 혈장의 단일 분취액을 생성하고, 이를 냉동시키고 (대략 -80℃), 후속적으로 단일 복제물로서 글루코스 (써모일렉트론 인피니티 글루코스 시약, TR15421) 및 인슐린 (Alpco 초민감성 마우스 인슐린 ELISA)에 대해 검정하였다.

[0605] 결과

[0606] 모든 동물은 테스트 전반에 걸쳐 양호한 상태였으며 프로토콜의 어떤 단계에서도 유해 효과가 나타나지 않았다. 혈장 글루코스는 비히클-처리된 대조군 동물에서 글루코스 부하 후 5분에 6.12 mM의 기준선 (B1) 농도로부터 30.69 mM로 피크에 도달하였고, 후속적으로 글루코스 후 60분에 11.01 mM로 감소되었다. 엑센딘-4 (40 μg/kg iv)는 글루코스 후 30분 및 60분에 혈장 글루코스의 통계적으로 유의한 ($p<0.05$) 감소를 생성하였으며, 비히클-처리된 대조군 동물과 비교하여 전체 AUC 및 AUCB2 (0-60분)를 유사하게 감소시켰다 (표 6.1 - 6.3).

[0607] 글루코스 부하 30분 전에 투여된 화합물 1의 4개 용량 (0.3, 1, 3 및 10 mg/kg po)은 글루코스 부하 후 임의의 시점에서 글루코스 수준에 대해 유의한 효과를 갖지 않았다.

[0608] 엑센딘-4는 글루코스 부하 후 5분, 10분 (둘 모두 $p<0.001$) 및 30분 ($p<0.05$)에 혈장 인슐린의 통계적으로 유의한 증가를 생성하였다. 혈장 인슐린은 글루코스 부하 후 5분에 0.17 ng/mL의 기준선 평균 값으로부터 1.99 ng/mL의 피크로 증가되었다. 엑센딘-4 처리된 동물의 평균 혈장 인슐린 수준은 글루코스 부하 후 60분까지 비히클 처리된 동물과 유의하게 상이하지 않았다.

[0609] 화합물 1은 혈장 글루코스에서와 마찬가지로 혈장 인슐린에서 동일한 프로파일을 가졌다. 구체적으로, 테스트된 용량에서, 혈장 인슐린은 글루코스 부하 후 및 모든 AUC 계산에서 비히클 처리된 대조군 대응부와 비교하여 유의하게 감소되지 않았다 (표 6.4 - 6.6).

[0610] 예상된 바와 같이, 정맥내 엑센딘-4는 동물에서 글루코스 제어를 개선하였고, 이는 글루코스-자극된 인슐린 분비를 촉진하는 분자의 공지된 효과와 일치하는 혈장 인슐린의 일시적인 증가와 연관되었다. 화합물 1의 경구 투여는 정맥내 글루코스 투여 후 혈장 글루코스 또는 인슐린에 대해 통계적으로 유의한 효과를 갖지 않았다.

[0611] 화합물 1 (0.3, 1, 3 및 10 mg/kg po)을 사용한 급성 치료는 60분 기간에 걸쳐 비히클 치료된 대조군과 비교하여 정맥내 글루코스 부하 후 혈장 글루코스 및 인슐린 변동에 대해 유의한 효과를 갖지 않았다. GLP-1 수용체 효능제인 엑센딘 4 (40 μg/kg iv)는 글루코스와 함께 공동-투여되었을 때 비히클 치료된 대조군 마우스와 비교하여 혈장 글루코스를 유의하게 감소시키고 혈장 인슐린을 증가시켰다.

[0612] ivGTT 동안 글루코스 변동에 대한 화합물 1의 효과의 부재는 oGTT (상기 실시예 1.1. 참조)에서 개선된 글루코스 내성이 위 배출의 지연에 의해 매개된다는 것을 추가로 확인시켜 준다.

표 6.1: 혈장 글루코스 (mM)

치료	n	평균	SEM	비히클의 %	p
치료전 기준선 (B1)					
모든 치료	60	6.12	0.00		
치료후 기준선 (B2)					
비히클 po + 글루코스 1 g/kg iv	10	9.43	0.46		
비히클 po + 글루코스 1 g/kg, 엑센딘-4 40 µg/kg iv	10	9.30	0.81	98.6	0.873
화합물 1 0.3 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	10.18	0.45	107.9	0.661
화합물 1 1 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	9.92	0.40	105.1	0.661
화합물 1 3 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	9.92	0.54	105.2	0.661
화합물 1 10 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	10.61	0.63	112.4	0.264
5 분					
비히클 po + 글루코스 1 g/kg iv	10	30.69	0.42		
비히클 po + 글루코스 1 g/kg, 엑센딘-4 40 µg/kg iv	10	28.43	0.93	92.6	0.085
화합물 1 0.3 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	30.44	0.88	99.2	0.849
화합물 1 1 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	29.57	0.62	96.4	0.479
화합물 1 3 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	28.19	0.95	91.8	0.470
화합물 1 10 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	30.80	1.00	100.3	0.470
10 분					
비히클 po + 글루코스 1 g/kg iv	10	24.79	0.99		
비히클 po + 글루코스 1 g/kg, 엑센딘-4 40 µg/kg iv	10	22.15	1.54	89.4	0.059
화합물 1 0.3 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	27.52	1.02	111.0	0.363
화합물 1 1 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	26.03	0.86	105.0	0.363
화합물 1 3 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	25.65	1.00	103.5	0.363
화합물 1 10 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	26.59	1.09	107.3	0.307
30 분					
비히클 po + 글루코스 1 g/kg iv	10	14.16	1.87		
비히클 po + 글루코스 1 g/kg, 엑센딘-4 40 µg/kg iv	10	8.35	0.75	59.0	0.013*
화합물 1 0.3 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	12.44	1.76	87.9	>0.999

[0613]

표 6.1: 혈장 글루코스 (mM)

치료	n	평균	SEM	비히클의 %	p
화합물 1 1 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	14.28	1.91	100.8	>0.999
화합물 1 3 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	13.79	2.87	97.4	>0.999
화합물 1 10 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	16.88	2.42	119.2	0.527
60 분					
비히클 po + 글루코스 1 g/kg iv	10	11.01	0.75		
비히클 po + 글루코스 1 g/kg, 엑센딘-4 40 µg/kg iv	10	6.36	0.26	57.8	<0.001***
화합물 1 0.3 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	11.08	0.80	100.7	>0.999
화합물 1 1 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	10.90	0.78	99.0	>0.999
화합물 1 3 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	9.98	1.44	90.7	>0.999
화합물 1 10 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	12.57	1.23	114.2	0.416

[0614]

[0615] 채혈 순서, 기준선 체중 및 치료전 기준선 (B1) 글루코스의 치료 그룹 간의 차이에 대해 평균을 역변환하고 조정한다. 평균의 표준 오차 (SEM)는 통계 모델의 잔차로부터 계산된다. 분석은 로그 변환된 데이터의 강력한 회귀에 의해 이루어졌다. 비히클과의 비교는 엑센딘-4에 대한 다중 t 테스트 및 화합물 1에 대한 윌리엄스 테스트에 의해 이루어졌다. *p<0.05, ***p<0.001.

표 6.2: 혈장 글루코스 AUC (mM.hr)

치료	n	평균	SEM	비히클의 %	p
곡선 아래 면적 (0-60 분)					
비히클 po + 글루코스 1 g/kg iv	10	17.22	0.88		
비히클 po + 글루코스 1 g/kg, 엑센딘-4 40 µg/kg iv	10	12.65	0.63	73.5	<0.001***
화합물 1 0.3 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	17.23	0.97	100.1	>0.999
화합물 1 1 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	16.96	0.99	98.5	>0.999
화합물 1 3 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	16.50	1.24	95.9	>0.999
화합물 1 10 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	18.86	1.01	109.6	0.369

[0616]

[0617] 채혈 순서, 기준선 체중 및 치료전 기준선 (B1) 글루코스의 치료 그룹 간의 차이에 대해 평균을 역변환하고 조정한다.

[0618] 평균의 표준 오차 (SEM)는 통계 모델의 잔차로부터 계산된다.

[0619] 분석은 로그 변환된 데이터의 강력한 회귀에 의해 이루어졌다.

[0620] 비히클과의 비교는 엑센딘-4에 대한 다중 t 테스트 및 화합물 1에 대한 윌리엄스 테스트에 의해 이루어졌다. ***p<0.001.

표 6.3: 혈장 글루코스 (mM.hr) - 기준선 위의 AUC (AUCB2)

치료	n	평균	SEM	비히클과의 차이	p
기준선 위의 AUC (0-60 분)					
비히클 po + 글루코스 1 g/kg iv	10	7.65	1.07		
비히클 po + 글루코스 1 g/kg, 엑센딘-4 40 µg/kg iv	10	3.22	0.88	-4.43	0.005**
화합물 1 0.3 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	7.18	0.81	-0.47	>0.999
화합물 1 1 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	7.12	1.28	-0.53	>0.999
화합물 1 3 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	6.40	1.13	-1.25	>0.999
화합물 1 10 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	8.83	0.80	1.18	0.576

[0621]

[0622] 채혈 순서, 기준선 체중 및 치료전 기준선 (B1) 글루코스의 치료 그룹 간의 차이에 대해 평균을 조정한다.

[0623] 평균의 표준 오차 (SEM)는 통계 모델의 잔차로부터 계산된다.

[0624] 분석은 비변환된 데이터의 강력한 회귀에 의해 이루어졌다.

[0625] 비히클과의 비교는 엑센딘-4에 대한 다중 t 테스트 및 화합물 1에 대한 윌리엄스 테스트에 의해 이루어졌다. **p<0.01

표 6.4: 혈장 인슐린 (ng/mL)

치료	n	평균	SEM	비히클의 %	p
치료전 기준선 1일차 (B1)					
모든 치료	60	0.09	0.00		
치료후 기준선 (B2)					
비히클 po + 글루코스 1 g/kg iv	10	0.18	0.08		
비히클 po + 글루코스 1 g/kg, 엑센딘-4 40 µg/kg iv	10	0.17	0.08	95.1	0.872
화합물 1 0.3 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	0.23	0.04	126.4	>0.999
화합물 1 1 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	0.14	0.06	78.9	0.666
화합물 1 3 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	0.15	0.07	83.0	0.666
화합물 1 10 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	0.14	0.03	80.9	0.666
5 분					
비히클 po + 글루코스 1 g/kg iv	10	0.57	0.11		
비히클 po + 글루코스 1 g/kg, 엑센딘-4 40 µg/kg iv	10	1.99	0.29	347.3	<0.001***
화합물 1 0.3 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	0.57	0.10	99.3	0.983
화합물 1 1 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	0.46	0.09	80.8	0.604
화합물 1 3 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	0.38	0.13	65.8	0.244
화합물 1 10 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	0.30	0.14	52.5	0.060
10 분					
비히클 po + 글루코스 1 g/kg iv	10	0.56	0.09		
비히클 po + 글루코스 1 g/kg, 엑센딘-4 40 µg/kg iv	10	1.84	0.19	327.2	<0.001***
화합물 1 0.3 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	0.58	0.05	103.4	>0.999
화합물 1 1 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	0.54	0.09	96.6	>0.999
화합물 1 3 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	0.55	0.05	97.7	>0.999
화합물 1 10 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	0.47	0.23	83.0	0.453
30 분					
비히클 po + 글루코스 1 g/kg iv	10	0.38	0.16		
비히클 po + 글루코스 1 g/kg, 엑센딘-4 40 µg/kg iv	10	0.57	0.05	149.8	0.037*
화합물 1 0.3 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	0.43	0.03	113.1	>0.999
화합물 1 1 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	0.31	0.05	82.3	0.921
화합물 1 3 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	0.39	0.04	103.0	0.921
화합물 1 10 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	0.36	0.20	94.7	0.921
60 분					
비히클 po + 글루코스 1 g/kg iv	10	0.36	0.06		
비히클 po + 글루코스 1 g/kg, 엑센딘-4 40 µg/kg iv	10	0.42	0.04	117.2	0.232
화합물 1 0.3 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	0.41	0.02	112.3	0.596
화합물 1 1 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	0.38	0.04	106.5	0.596
화합물 1 3 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	0.45	0.03	123.4	0.179
화합물 1 10 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	0.43	0.09	120.4	0.179

[0626]

[0627]

[0628] 채혈 순서, 기준선 체중 및 치료전 기준선 (B1) 인슐린의 치료 그룹 간의 차이에 대해 평균을 역변환하고 조정한다.

[0629] 평균의 표준 오차 (SEM)는 통계 모델의 잔차로부터 계산된다.

[0630] 분석은 로그 변환된 데이터의 강력한 회귀에 의해 이루어졌다.

[0631] 비히클과의 비교는 엑센딘-4에 대한 다중 t 테스트 및 화합물 1에 대한 윌리엄스 테스트에 의해 이루어졌다.

*p<0.05, ***p<0.001.

표 6.5: 혈장 인슐린 (ng/mL.hr) - 곡선 아래 면적 (AUC)

치료	n	평균	SEM	비히클의 %	p
곡선 아래 면적 (0-60 분)					
비히클 po + 글루코스 1 g/kg iv	10	0.43	0.06		
비히클 po + 글루코스 1 g/kg, 엑센딘-4 40 μg/kg iv	10	0.93	0.08	218.8	<0.001***
화합물 1 0.3 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	0.48	0.02	112.0	>0.999
화합물 1 1 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	0.38	0.05	89.6	0.974
화합물 1 3 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	0.44	0.03	103.4	0.974
화합물 1 10 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	0.40	0.13	94.6	0.893

[0632]

[0633] 채혈 순서, 기준선 체중 및 치료전 기준선 (B1) 인슐린의 치료 그룹 간의 차이에 대해 평균을 역변환하고 조정한다.

[0634] 평균의 표준 오차 (SEM)는 통계 모델의 잔차로부터 계산된다.

[0635] 분석은 로그 변환된 데이터의 강력한 회귀에 의해 이루어졌다.

[0636] 비히클과의 비교는 엑센딘-4에 대한 다중 t 테스트 및 화합물 1에 대한 윌리엄스 테스트에 의해 이루어졌다. ***p<0.001.

표 6.6: 혈장 인슐린 (ng/mL.hr) - 기준선 위의 AUC (AUCB2)

치료	n	평균	SEM	비히클과의 차이	p
기준선 위의 AUC (0-60 분)					
비히클 po + 글루코스 1 g/kg iv	10	0.25	0.04		
비히클 po + 글루코스 1 g/kg, 엑센딘-4 40 μg/kg iv	10	0.73	0.11	0.48	<0.001***
화합물 1 0.3 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	0.26	0.03	0.00	>0.999
화합물 1 1 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	0.23	0.05	-0.02	>0.999
화합물 1 3 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	0.29	0.06	0.04	>0.999
화합물 1 10 mg/kg po + 글루코스 1 g/kg iv	10	0.24	0.04	-0.02	>0.999

[0637]

[0638] 채혈 순서, 기준선 체중 및 치료전 기준선 (B1) 인슐린의 치료 그룹 간의 차이에 대해 평균을 조정한다.

[0639] 평균의 표준 오차 (SEM)는 통계 모델의 잔차로부터 계산된다.

[0640] 분석은 비변환된 데이터의 강력한 회귀에 의해 이루어졌다.

[0641] 비히클과의 비교는 엑센딘-4에 대한 다중 t 테스트 및 화합물 1에 대한 윌리엄스 테스트에 의해 이루어졌다. ***p<0.001.

[0642] 실시예 7: 인간에서 위 정체 및 배출에 대한 1상 연구

[0643] 위 배출 속도의 무작위화된, 공개 라벨, 단일 용량, 교차 연구: 정신분열증을 갖는 대상체에서 화합물 1 대 이전 항정신병제 (PA) 표준 치료

[0644] 본 연구의 목적은 대사 조절곤란을 앓고 있는 정신분열증 대상체에서 위 정체 및 배출에 대한 화합물 1의 효과를 검사하고, 글루코스 조절에 대한 화합물 1의 효과에 대한 가능한 기계적 설명을 제공하는 것이다.

[0645] 연구 설계: 이는 2개의 치료 시퀀스를 갖는 무작위화된, 공개-라벨, 단일 용량 2-기간 교차 연구이다. 각 치료 시퀀스에 대해, 대상체는 단일 용량의 화합물 1 및 이전 항정신병제 (PA) 표준 치료를 무작위 순서로 받는다.

[0646] 대상체: 정신분열증 진단 전에 BMI ≤ 25 kg/㎡의 이력을 갖는 18세 내지 65세 (포함)의 임의의 인종의 남성 또는 여성 대상체가 연구에 적격이 있다. 대상체는 DSM 5를 참조로서 사용하여 임상 인터뷰에 의해 확립되고 DSM 5에 대한 구조화된 임상 인터뷰, 임상 시험 버전 [SCID-CT]을 사용하여 확인된 바와 같은 정신분열증의 1차 진단을 위한 정신 장애 진단 및 통계 매뉴얼 (DSM-5) 기준을 충족해야 하고, 스크리닝 당시 정신분열증에 대한 치료로서 리스페리돈, 올란자핀, 쿠에티아핀 또는 아리피프라졸을 받고 있어야 한다. 대상체는 또한 스크리닝 시

CGI-S 점수 ≤ 4 (정상 내지 중등도 질병)를 가져야 하고, 스크리닝 시 SAS (< 2), AIMS (< 3) 및 BARS (< 3)의 모든 개별 항목에서 정상 내지 경증 증상을 가져야 한다.

[0647] 스크리닝 시, 대상체는 대사 적격성 기준 1을 충족해야 한다:

[0648] 대상체는 하기 대사 증후군 기준 중 임의의 3개를 가져야 한다:

[0649] a) 허리 둘레:

[0650] 남성의 경우 ≥ 40 인치 (101.6 cm)

[0651] 여성의 경우 ≥ 35 인치 (88.9 cm)

[0652] b) 트리글리세리드 농도 ≥ 150 mg/dL (1.69 mmol/L)

[0653] 또는 트리글리세리드 저하 의약을 사용한 진행 중인 치료

[0654] c) HDL-콜레스테롤 농도:

[0655] 남성의 경우 < 40 mg/dL (1.03 mmol/L)

[0656] 여성의 경우 < 50 mg/dL (1.29 mmol/L)

[0657] 또는 콜레스테롤 저하 의약을 사용한 진행 중인 치료

[0658] d) 공복 글루코스 농도 ≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L)

[0659] e) 기립 또는 앙와위 혈압 ≥ 130/85 mmHg

[0660] 또는 항고혈압 의약을 사용한 진행 중인 치료

[0661] 스크리닝 시, 대상체는 대사 적격성 기준 2를 충족해야 한다:

[0662] 대상체는 하기 기준 중 하나에 의해 입증된 바와 같은 혈당 유래 인슐린 저항성을 나타내야 한다:

[0663] a) 5.7% ≤ HbA1c ≤ 6.4%

[0664] b) 공복 HOMA-IR ([인슐린 uIU/ml x 글루코스 mg/dl] / 405) ≥ 2.22

[0665] 실험 절차:

[0666] 스크리닝 평가 후, 대상체는 임상 연구 유닛에 체크인할 것이다. 기준선 평가 후, 대상체의 각 코호트는 화합물 1로 무작위화되거나 PA를 계속하게 될 것이다. 경구 향정신성 의약 (또는 향정신성 성향을 갖는 임의의 다른 의약)의 휴약은 화합물 1로 무작위화된 대상체에 대해 -16일차 내지 -1일차에 발생할 것이다 (항정신병제 의약 반감기에 따라).

[0667] a. 제1 투여일에, 밤새 금식 및 아침 랩스/평가 후, 대상체는 무작위화에 따라 화합물 1 또는 그의 PA 의약을 받을 것이며, 식사 후 4시간 기간에 걸쳐 연속적인 γ 카메라 평가와 함께 ^{99m}Tc-표지된 식사를 가질 것이다. 그 후, 대상체는 휴약 기간을 거칠 것이다.

[0668] b. 제2 투여일에, 밤새 금식 및 아침 랩스/평가 후, 대상체는 제2 기간 치료를 받을 것이다: 제1 기간에 화합물 1을 받은 대상체는 PA를 받을 것이며, 제1 기간에 PA를 받은 대상체는 화합물 1을 받을 것이다. ^{99m}Tc 표지된 식사를 소비한 후, 대상체는 4시간 기간에 걸쳐 연속적인 γ 카메라 평가를 거칠 것이다. 대상체는 안정화되고 (임상 평가/필요에 따라 최대 6일), 퇴원할 것이다. 퇴원 후 7 ± 2일 후에 추적조사 방문이 필요할 것이다.

[0669] 4시간에 위 배출 $T_{1/2}$ 및 위 정체의 1차 종점, 뿐만 아니라 2시간에 위 정체의 2차 종점을 측정한다. 유해 사건 발병률, 실험실 평가의 변화, 활력 징후, 12-리드 ECG 파라미터, 및 C-SSRS에 기초한 자살 생각 및 자살 행동의 빈도 및 중증도를 안전성 종점으로서 관찰한다.

[0670] 실시예 8: 인간에서 체중 연관 파라미터에 대한 1상 연구

[0671] 체중 연관 파라미터의 이중-맹검, 무작위화된, 다중 용량 연구: 대사 조절곤란을 앓고 있는 정신분열증 대상체에서 화합물 1 대 과다-캡슐화된 이전 항정신병제 (PA) 표준 치료

[0672] 본 연구의 목적은 대사 조절곤란을 앓고 있는 정신분열증 대상체에서 인슐린 감수성 (글루코스 출현 속도, 글루

코스 소멸 속도 및 글리세롤 출현 속도) 및 신체 조성 (총 체지방, 복부 지방 및 피하 지방증)에 대한 화합물 1의 효과를 검사하는 것이다. 연구의 다른 목적은 1) 대사 효과의 바이오마커; 2) 공복 혈청 지질, 트리글리세리드/HDL 비율, HbA1C, 허리 둘레 및 체중; 및 3) PK/바이오마커에 대한 화합물 1의 효과를 평가하는 것을 포함한다.

[0673] 연구 설계: 이는 정신분열증을 갖는 남성 및 여성 성인 대상체에서 이중-맹검, 무작위화된, 다중 용량 연구이다. 48명의 대상체는 4주 동안 이전 항정신병제 (PA)의 적합한 휴약 기간 후에 경구 화합물 1 (100 mg의 최대 총 1일 용량 [최대 50 mg 1일 2회])을 받도록 1:1 비율로 무작위화된다. 내약성을 개선하기 위해 총 100 mg/일 용량까지의 적정이 포함된다. 본 연구는 1일 2회 투여 요법 (식사와 함께 저녁 투여 및 식사와 함께 아침 투여)을 사용한다.

[0674] 대상체: 정신분열증 진단 전에 BMI ≤ 25 kg/㎡의 이력을 갖는 18세 내지 65세 (포함)의 임의의 인종의 남성 또는 여성 대상체가 연구에 적격이 있다. 대상체는 DSM 5를 참조로서 사용하여 임상 인터뷰에 의해 확립되고 DSM 5에 대한 구조화된 임상 인터뷰, 임상 시험 버전 [SCID-CT]을 사용하여 확인된 바와 같은 정신분열증의 1차 진단을 위한 정신 장애 진단 및 통계 매뉴얼 (DSM-5) 기준을 충족해야 하고, 스크리닝 당시 정신분열증에 대한 치료로서 리스페리돈, 올란자핀, 쿠에티아핀 또는 아리피프라졸을 받고 있어야 한다. 대상체는 또한 스크리닝 시 CGI-S 점수 ≤ 4 (정상 내지 중등도 질병)를 가져야 하고, 스크리닝 시 SAS (< 2), AIMS (< 3) 및 BARS (< 3)의 모든 개별 항목에서 정상 내지 경증 증상을 가져야 한다.

[0675] 대상체는 또한 스크리닝 시 양성 및 음성 증상 척도 (PANSS) 총 점수 ≤ 80 및 스크리닝 시 하기 PANSS 항목: P7 (적개심) 및 G8 (비협조성)에서 ≤ 4의 점수를 가져야 한다.

[0676] 스크리닝 시, 대상체는 대사 적격성 기준 1을 충족해야 한다:

[0677] 대상체는 하기 대사 증후군 기준 중 임의의 3개를 가져야 한다:

[0678] a) 허리 둘레:

[0679] 남성의 경우 ≥ 40 인치 (101.6 cm)

[0680] 여성의 경우 ≥ 35 인치 (88.9 cm)

[0681] b) 트리글리세리드 농도 ≥ 150 mg/dL (1.69 mmol/L)

[0682] 또는 트리글리세리드 저하 의약을 사용한 진행 중인 치료

[0683] c) HDL-콜레스테롤 농도:

[0684] 남성의 경우 < 40 mg/dL (1.03 mmol/L)

[0685] 여성의 경우 < 50 mg/dL (1.29 mmol/L)

[0686] 또는 콜레스테롤 저하 의약을 사용한 진행 중인 치료

[0687] a) 공복 글루코스 농도 ≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L)

[0688] b) 기립 또는 앙와위 혈압 ≥ 130/85 mmHg

[0689] 또는 항고혈압 의약을 사용한 진행 중인 치료.

[0690] 스크리닝 시, 대상체는 대사 적격성 기준 2를 충족해야 한다:

[0691] 대상체는 하기 기준 중 하나에 의해 입증된 바와 같은 혈당 유래 인슐린 저항성을 나타내야 한다:

[0692] 5.7% ≤ HbA1c ≤ 6.4%

[0693] 공복 HOMA-IR ([인슐린 uIU/ml x 글루코스 mg/dl] / 405) ≥ 2.22.

[0694] 실험 절차: 기준선 평가 후에, 대상체는 구조적 MRI 스캔 뿐만 아니라 글루코스 클램프를 거친 후 무작위화를 거친다. 화합물 1로 무작위화된 대상체는 최대 16일 동안 맹검 휴약 (약물의 반감기에 따른 지속시간) 및 후속 화합물 1 적정을 거친다. 안정적이고 잘 관용된 화합물 1 노출에 도달 시, 대상체는 15일 동안 동일한 화합물 1 투여 요법을 계속한다. 이전 항정신병제 (PA)로 무작위화된 대상체는 현재 PA 맹검 (과다 캡슐화된) 치료를 계속 받고 있다. PA로 무작위화된 대상체는 맹검 가성 휴약/적정 기간을 갖는다.

[0695] MRI 스캔 뿐만 아니라 글루코스 클램프는 치료 단계의 마지막에 수행된다. PA로 무작위화된 대상체는 맹검 외래 환자 과다-캡슐화된 항정신병제를 계속 받는 반면, 화합물 1로 무작위화된 대상체는 이전 PA에 대해 맹검 안정화를 갖는다.

[0696] 1차 종점:

[0697] 인슐린은 기준선부터 치료 종료까지 낮은 용량 고인슐린혈증 정상혈당 클램프 (HEC)의 정상 상태 동안 글루코스 폐기 속도의 변화를 자극하였다.

[0698] 인슐린은 기준선부터 치료 종료까지 높은 용량 HEC의 정상 상태 동안 글루코스 폐기 속도의 변화를 자극하였다.

[0699] 복부 피하 지방 조직, 내장 지방 조직, 간 양성자 밀도 지방 분율 (PDFF), 관심 근육 및 장기, 치료 종료까지 PA에 대한 기준선의 변화.

[0700] 안전성 종점

[0701] 전체 유해 사건 (AE), 심각한 AE (SAE), 및 중단을 초래하는 AE (또는 SAE)의 발병률.

[0702] 실험실 평가, 활력 징후, 12-리드 ECG 파라미터에서 각 예정된 방문에서 PA에 대한 기준선으로부터의 변화 및 관찰된 값.

[0703] C-SSRS에 기초한 자살 생각 및 자살 행동의 빈도 및 중증도.

[0704] 다른 종점:

[0705] PA에 대한 기준선부터 각 기준선 이후 시점까지의 다중 대사 바이오마커 글루코스, c-펩티드, 인슐린, 및 다른 잠재적 바이오마커 (글루카곤, GLP 1을 포함하나 이에 제한되지는 않음)의 변화.

[0706] PA에 대한 기준선부터 치료 종료까지의 공복 혈청 지질 (VLDL), 트리글리세리드/ HDL 비율, HbA1C, 허리 둘레 및 체중의 변화.

[0707] 7-포인트 글루코스 측정의 곡선 아래 면적 (AUC)의 변화.

[0708] 실시예 9: 인간에서 글루코스 및 인슐린 연관된 파라미터에 대한 1상 연구

[0709] 글루코스 및 인슐린 연관된 파라미터의 공개 라벨, 고정된 시퀀스, 다중 용량 연구: 대사 조절곤란을 앓고 있는 정신분열증 대상체에서 화합물 1 대 이전 항정신병제 (PA) 표준 치료

[0710] 본 연구의 목적은 대사 조절곤란이 있는 정신분열증 환자 집단에서 글루코스 내성 및 β-세포 기능의 마커 및 인크레틴, 뿐만 아니라 위 배출에 대한 화합물 1의 효과를 검사하는 것이다. 연구의 다른 목적은 위 배출 및 충만도, 배고픔 및 포만감의 시각적 아날로그 척도에 대한 화합물 1의 효과를 평가하는 것을 포함한다. 본 연구는 대사 효과의 바이오마커의 조정이 발생하는 화합물 1의 개별 대상체 노출을 정의한다.

[0711] 1차 목적

[0712] 글루코스 내성에 대한 화합물 1의 효과를 평가하기 위함.

[0713] β-세포 기능의 마커 및 인크레틴에 대한 화합물 1의 효과를 평가하기 위함.

[0714] 2차 목적

[0715] 위 배출에 대한 화합물 1의 효과를 평가하기 위함.

[0716] 충만도, 배고픔 및 포만감의 시각적 아날로그 척도에 대한 화합물 1의 효과를 평가하기 위함.

[0717] 안전성 목적

[0718] 화합물 1의 안전성 및 내약성을 평가하기 위함.

[0719] 다른 목적

[0720] 인슐린 저항성의 항상성 모델 평가 (HOMA-IR) 값에 대한 화합물 1의 효과를 측정하기 위함.

[0721] 1차 종점

[0722] oGTT에서 글루코스, 인슐린, c-펩티드의 oGTT 유래된 혈장 $AUC_{0-120분}$의 기준선 (PA)으로부터 안정적 용량 (화합

물 1) 기간 평가까지의 변화.

[0723] 글루코스, 인슐린, c-펩티드, 및 Œ≤ 세포 반응성 지수의 혼합 식사 내성 테스트 (MMTT) 유래된 혈장 $AUC_{0-240분}$의 기준선 (PA)으로부터 안정적 용량 (화합물 1) 기간 평가까지의 변화.

[0724] 2차 종점

[0725] 아세트아미노펜 수준의 혈장 $AUC_{0-240분}$ 및 C_{max}의 기준선 (PA)으로부터 안정적 용량 (화합물 1) 기간 평가까지의 변화.

[0726] 위 배출 최종 배설 반감기 ($T_{1/2}$), kPCD 및 지체 시간의 기준선부터 안정적 용량 (화합물 1) 기간 평가까지의 변화.

[0727] 충만도, 배고픔 및 포만감의 시각적 아날로그 척도 (VAS)의 변화, 기준선 - 모든 시점에 대한 반복 테스트 (PA 기준선부터 화합물 1 안정적 용량 기간 평가까지).

[0728] 안전성 종점

[0729] 전체 AE, 심각한 AE (SAE), 및 중단을 초래하는 AE (또는 SAE)의 발병률.

[0730] 실험실 평가, 활력 징후, 12-리드 ECG 파라미터의 기준선 (PA)으로부터 변화 및 관찰된 값.

[0731] C-SSRS에 기초한 자살 생각 및 자살 행동의 빈도 및 중증도.

[0732] 다른 종점

[0733] HOMA-IR에서 각 예정된 방문에서 기준선으로부터의 변화 및 관찰된 값.

[0734] 연구 설계: 이는 정신분열증을 갖는 남성 및 여성 성인 대상체에서 공개-라벨, 고정된 시퀀스, 다중 용량 설계 연구이다. 24명의 대상체는 대략 2주 동안 화합물 1의 경구 정제 (100 mg의 최대 총 1일 용량 [최대 50 mg 1일 2회])를 받는다. 내약성을 개선하기 위해 총 100 mg/일 용량까지의 적정이 포함된다. 본 연구는 1일 2회 투여 요법 (식사와 함께 저녁 투여 및 식사와 함께 아침 투여)을 사용한다.

[0735] 대상체: 정신분열증 진단 전에 BMI ≤ 25 kg/m^2의 이력을 갖는 18세 내지 65세 (포함)의 임의의 인종의 남성 또는 여성 대상체가 연구에 적격이 있다. 대상체는 DSM 5를 참조로서 사용하여 임상 인터뷰에 의해 확립되고 DSM 5에 대한 구조화된 임상 인터뷰, 임상 시험 버전 [SCID-CT]을 사용하여 확인된 바와 같은 정신분열증의 1차 진단을 위한 정신 장애 진단 및 통계 매뉴얼 (DSM-5) 기준을 충족해야 하고, 스크리닝 당시 정신분열증에 대한 치료로서 리스페리돈, 올란자핀, 쿠에티아핀 또는 아리피프라졸을 받고 있어야 한다. 대상체는 또한 스크리닝 시 CGI-S 점수 ≤ 4 (정상 내지 중등도 질병)를 가져야 하고, 스크리닝 시 SAS (< 2), AIMS (< 3) 및 BARS (< 3)의 모든 개별 항목에서 정상 내지 경증 증상을 가져야 한다.

[0736] 대상체는 또한 스크리닝 시 양성 및 음성 증상 척도 (PANSS) 총 점수 ≤ 80 및 스크리닝 시 하기 PANSS 항목: P7 (적개심) 및 G8 (비협조성)에서 ≤ 4의 점수를 가져야 한다.

[0737] 스크리닝 시, 대상체는 대사 적격성 기준 1을 충족해야 한다:

[0738] 대상체는 하기 대사 증후군 기준 중 임의의 3개를 가져야 한다:

[0739] d) 허리 둘레:

[0740] 남성의 경우 ≥ 40 인치 (101.6 cm)

[0741] 여성의 경우 ≥ 35 인치 (88.9 cm)

[0742] e) 트리글리세리드 농도 ≥ 150 mg/dL (1.69 mmol/L)

[0743] 또는 트리글리세리드 저하 의약을 사용한 진행 중인 치료

[0744] f) HDL-콜레스테롤 농도:

[0745] 남성의 경우 < 40 mg/dL (1.03 mmol/L)

[0746] 여성의 경우 < 50 mg/dL (1.29 mmol/L)

[0747] 또는 콜레스테롤 저하 의약을 사용한 진행 중인 치료

[0748] c) 공복 글루코스 농도 ≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L)

[0749] d) 기립 또는 앙와위 혈압 ≥ 130/85 mmHg

[0750] 또는 항고혈압 의약을 사용한 진행 중인 치료.

[0751] 스크리닝 시, 대상체는 대사 적격성 기준 2를 충족해야 한다:

[0752] 대상체는 하기 기준 중 하나에 의해 입증된 바와 같은 혈당 유래 인슐린 저항성을 나타내야 한다:

[0753] 5.7% ≤ HbA1c ≤ 6.4%

[0754] 공복 HOMA-IR ([인슐린 Uiu/ml x 글루코스 mg/dl] / 405) ≥ 2.22.

[0755] 실험 절차: 기준선 평가 후에, 대상체는 경구 글루코스 내성 테스트 (oGTT), 혼합 식사 내성 테스트 (MMTT) 및 스피룰리나 호흡 테스트 (GEBT)를 거친 후, 최대 16일 동안 PA 휴약 (약물의 반감기에 따른 지속시간) 및 후속 화합물 1 적정을 거친다. 안정적이고 잘 관용된 화합물 1 노출에 도달 시, 대상체는 5 내지 8일 동안 동일한 화합물 1 투여 요법을 계속하며; 이 기간 동안 대상체는 oGTT, MMTT 및 GEBT 테스트를 거친다. oGTT 및 MMTT는 > 10시간의 밤새 금식 후에 아침에 수행된다.

[0756] 화합물 1 대상체에 대한 적정 단계 (지속시간: 최대 16일):

[0757] (저녁에 50 mg + 아침에 12.5 mg) x 2일 (용량 수준 1)

[0758] (저녁에 50 mg + 아침에 25 mg) x 2일 (용량 수준 2)

[0759] (저녁에 50 mg + 아침에 37.5 mg) x 2일 (용량 수준 3)

[0760] (저녁에 50 mg + 아침에 50 mg) x 2일 (용량 수준 4).

[0761] 각 용량 수준에서 2일 투여 후, 다음 수준으로의 용량 증량 전에 유해 사건 (AE), 활력 징후 및 선택된 바이오마커 (포함하나 이에 제한되지는 않음)를 검토한다. 적정 단계 동안 투여되는 용량은 개략적인 평가의 조합에 기초하여 증가, 유지 또는 감소될 수 있다. 조사자는 적정 결정에 대한 안내를 위해 의학적 모니터 및 담당 의사와 상담할 수 있다.

[0762] 용량 증량을 잘 관용하는 경우 (각 수준에서 2일 후 증량), 적정 기간 동안 (저녁 및 아침 투여) 8일차 말까지 적정을 완료하고, 이어서 연구 평가 수집을 위해 화합물 1 안정적 용량 기간에 5 - 8일 동안 동일한 표적 노출 (용량 수준 4)이 이어진다. 더 느린 적정 (1개 이상의 용량 수준에서 2일 초과)을 필요로 하는 대상체는 표적 노출 (용량 수준 4) 또는 대상체의 개별적으로 가장 높은 관용되는 용량 수준에 도달하는데 최대 16일을 소요하고, 이어서 화합물 1 안정적 용량 기간에 5 내지 8일의 동일한 투여 스케줄이 이어진다. 표적 노출에 대한 용량 증가를 관용하지 않는 대상체는 5 내지 8일의 화합물 1 안정적 용량 기간 동안 가장 높은 개별적으로 관용되는 용량으로 계속한다.

[0763] 75 g 경구 글루코스 내성 테스트 (oGTT)는 정의된 카테고리의 글루코스 불내성 및 2형 당뇨병을 진단하기 위한 참조 방법이다:

식사 시작에 대한 평가	-15 분	t = 0	10 분	20 분	30 분	60 분	90 분	120 분	
75 g 경구 글루코스 용액	-	X	-	-	-	-	-	-	
혈장 글루코스, 인슐린, c-펩티드[a]	X	X[b]	X	X	X	X	X	X	
PK 샘플	X	X[b]	X	X	X	X	X	X	

[0764]

[0765] 약어: PK = 약동학; t=0은 글루코스 용액의 첫 번째 마시기를 나타낸다.

[0766] [a.] 대사 효과의 추가적인 바이오마커를 수집한다.

[0767] [b.] 경구 글루코스 용액을 소비한 직후 t=0에서 샘플을 수집한다.

[0768] 혼합 식사 내성 테스트 (MMTT)는 β-세포가 글루코스 외에 특정 아미노 산 및 지방산에 반응하기 때문에 인슐린 분비에 대한 포괄적인 생리학적 자극이다. 전형적으로, MMTT는 액체 식사와 함께 수행된다. 전형적인 다량 영양소 조성은 ~25 - 30% 지방; ~15 - 20% 단백질; ~50 - 55% 탄수화물이다. 대상체는 10분 이내에 전체 식사를 소비하되 과도하게 서두르지 않도록 지시받는다. 식사를 소비한 직후, 위 배출 속도의 평가를 위해 1500 mg의 액체 아세트아미노펜을 제공한다.

[0769]

식사 시작에 대한 평가	-15 분	t=0	10 분	20 분	30 분	60 분	90 분	120 분	180 분	240 분	300 분
표준 테스트 식사 조식	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1500 mg 액체 아세트아미노펜	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-
혈장 글루코스, 인슐린, C-펩티드[a]	X	X[b]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
아세트아미노펜 혈액 샘플	X	X[b]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
VAS	X		-	-	-	X	X	X	X	X	X
PK 샘플	X	X[b] -	X	X	X	X	X	X	X	X	X

[0770] 약어: PK = 약동학; t=0은 표준 식사 테스트의 첫 번째 급식을 나타낸다; VAS = 충만도, 배고픔, 포만감, 향후 음식 소비의 시각적 아날로그 척도.

[0771] [a.] 대사 효과의 추가적인 바이오마커를 수집한다 (각주 n 아래 SOA 참조).

[0772] [b.] 첫 번째 물기/마시기 직후 t=0에서 샘플을 수집한다.

[0773] 충만도, 배고픔 및 포만감의 시각적 아날로그 척도 (VAS): 포만감, 충만도, 배고픔 및 향후 음식 소비 측정은 자기-투여되는 100 mm 시각적 아날로그 척도 (VAS)이다. VAS는 각각 "전혀" (각각 만족함, 배부름, 배고픔, 관심 있음) 내지 "완전히 만족함", "완전히 배부름", "더 배고프지 않음", "많이"로 표지된 앵커를 갖는다.

[0774] ^{13}C 스피룰리나 호흡 테스트 (GEBT): GEBT는 하기 4단계로 수행된다: 식전 호흡 샘플 수집, 제공된 GEBT 식사 소비, 식후 호흡 샘플 수집 (45, 90, 120, 150, 180, 240분) 및 GEBT 샘플의 실험실로의 제출. GEBT 테스트 결과는 전형적으로 측정항목 "kPCD"를 사용하여 보고된다. 임의의 측정 시간 t에서, kPCD(t) = 1000 X [분당 배설된 테스트 식사 내 퍼센트 탄소-13 용량 (PCD) ($^{13}CO_2$로서)]. 더 큰 kPCD 값은 더 빠른 위 배출 속도에 비례하는 더 빠른 $^{13}CO_2$ 배설 속도를 의미한다.

[0775] 양성 및 음성 증후군 척도 (PANSS): PANSS 점수는 스크리닝, 체크인 및 화합물 1 적정 기간의 마지막 날에 수집된다.

[0776] PANSS는 정신병적 장애를 갖는 성인에서 정신병리학의 중증도의 인터뷰-기반 측정이다. 측정은 30개 항목 및 3개 척도로 구성된다: 양성 척도는 환각, 망상 및 관련 증상을 평가하고; 음성 척도는 정서적 금단, 동기 부족 및 유사한 증상을 평가하고; 일반적인 정신병리학 척도는 다른 증상, 예컨대 불안, 신체적 우려 및 방향감각상실을 다룬다. 1 내지 7의 앵커된 리커트(Likert) 척도 (여기서 2 이상의 값은 점진적으로 더 중증인 증상의 존재를 나타냄)를 사용하여 각 항목의 점수를 매긴다. 그 후, 개별 항목을 합산하여 3개 척도의 점수, 뿐만 아니라 총 점수를 결정한다. 또한, 복합 척도 점수 (양성 척도 점수 마이너스 음성 척도 점수)를 계산하여 양성 및 음성 증상의 상대적 수가를 표시할 수 있다. PANSS 인터뷰 및 점수매기기에 필요한 총 시간은 대략 30-40분이다 (Kay 1994, Opler 1992; Perkins 2000). PANSS 평가자는 본 연구에 대한 평가를 인증받기 전에 특정 훈련 및 교육 기준을 충족해야 할 것이다. PANSS는 정보제공자 (예를 들어, 간병인, 친척, 친구, 사회복지사)의 입력을 요구한다.

[0777] 임상 전반적 인상 - 중증도 척도 (CGI-S): CGI-S 점수는 스크리닝 시 수집된다. CGI-S는 7 포인트 척도로 대상체의 현재 질병 상태의 임상의-등급 평가이며, 여기서 더 높은 점수는 더 큰 질병 중증도와 연관된다. 임상 인터뷰 후, CGI-S는 1 내지 2분 내에 완료될 수 있다. CGI-S는 현장의 자격있는 평가자에 의해 투여된다.

[0778] 심슨-앵거스 척도 (SAS): SAS는 스크리닝 시 수집된다. SAS는 10개 항목으로 이루어진 신경이완제-유도 파킨슨증의 임상의-등급 평가이다. 항목은 앵커-기반이며, 5 포인트 중증도 척도로 평가되며, 강성, 보행 (운동완

서), 진전, 정좌불능증, 어깨 떨림, 미간 천자 및 타액분비를 다룬다 (Siddiqui 2009; Simpson 1970). SAS는 현장의 자격있는 평가자에 의해 투여된다.

[0779] 반즈 정좌불능증 평가 척도 (BARS): BARS는 스크리닝 시 수집된다. BARS는 신경이완제-유도 정좌불능증의 평가를 위한 평가 척도이지만, 다른 약물과 연관된 정좌불능증을 측정하는 데에도 사용될 수 있다. BARS는 객관적인 초조를 평가하는 1개 항목, 주관적인 초조 (인식 및 관련 고통)를 표적화하는 2개 항목, 및 1개의 전반적 임상 평가 항목을 포함하여 4개 항목으로 이루어진다. 6 포인트 척도 (정좌불능증 부재부터 중증 정좌불능증까지)를 갖는 전반적 평가를 제외하고 모든 항목은 앵커되어 있으며 4 포인트 척도를 사용한다. 주관적인 항목 및 객관적인 항목을 합산하여 총 점수를 산출한다. BARS는 약 10분 내에 투여될 수 있다 (Barnes 1989; Barnes 2003). BARS는 현장의 자격있는 평가자에 의해 투여된다.

[0780] 비정상적 불수의 운동 척도 (AIMS): AIMS는 스크리닝 시 수집된다. AIMS는 휴식 중인 대상체 (신발을 벗은 상태)에 대한 눈에 띄지 않는 관찰 및 대상체를 향한 여러 질문 또는 지침으로 이루어진 비정상적 운동의 임상의-등급 평가이다. 임상의는 0 (없음) 내지 4 (중증) 범위의 중증도 척도를 사용하여 얼굴 부위, 사지 및 몸통을 포함한 여러 신체 부위의 운동이상증을 평가한다. 치아 상태와 관련된 2개 항목, 뿐만 아니라 전반적 중증도, 무능력 및 대상체의 비정상적 운동에 대한 인식을 평가하는 3개의 전반적 인상 항목이 있다 (Guy 1976; Munetz 1988). AIMS 평가자는 본 연구에 대한 평가를 인증받기 전에 특정 자격증명 및 교육 기준을 충족해야 한다. AIMS는 현장의 자격있는 평가자에 의해 투여된다.

[0781] 실시예 10: 건강한 인간 대상체에서 화합물 1 정제 제형의 약동학에 대한 음식 효과

[0782] 목적: 정제 형태 화합물 1의 약동학 (PK)에 대한 음식 공동-투여의 효과를 결정하였다.

[0783] 방법: 본 연구는 20명의 건강한 지원자에서 공개-라벨 무작위화된 2-기간 교차 설계를 사용하였다. 대상체는 밤새 금식한 후, 2개의 투여 시퀀스 (A → B 또는 B → A) 중 하나로 무작위로 할당되었으며, 여기서 A는 공복 상태이고, B는 급식 상태였다. 각 기간 동안, 50 mg 화합물 1 정제를 경구 투여하였다. 급식 및 공복 투여 기간은 1주에 의해 분리되었다. PK 분석을 위해 각 기간으로부터 연속 혈장 샘플을 수집하였다.

[0784] 검증된 LC-MS/MS 방법을 사용하여 PK 혈장 샘플을 화합물 1 농도 및 그의 N-데스메틸 (활성) 대사산물에 대해 분석하였다. 샘플 세정을 위해 고체상 추출을 사용하였다. 상응하는 분석물질을 위해 안정적 동위원소-표지된 내부 표준을 사용하였다. Phoenix WinNonlin® 소프트웨어를 사용하여 비구획 PK 파라미터를 계산하였다.

[0785] 결과: 기하 평균 화합물 1 C_{max}는 급식 상태 하에 157.89 ng/mL이고, 공복 상태 하에 157.95 ng/mL였다. C_{max}의 기하 평균 비율은 99.96%이고, 90% CI는 94.48 - 105.77%였다. 기하 평균 화합물 1 $AUC_{0-\infty}$는 공복 상태 하에 1584.2 ng*h/mL이고, 공복 상태 하에 1589.2 ng*h/mL였다. $AUC_{0-\infty}$의 기하 평균 비율은 99.69%이고, 90% CI는 95.02 - 104.58%였다. 공복 상태와 비교하여 급식 상태에서 t_{max} (1.47시간의 중위수 차이)의 지연이 있었으며, 이는 급식 상태 하에 위 배출의 지연에 의해 야기될 가능성이 있다. 대사산물의 경우, 급식/공복의 C_{max} 비율은 94.77%이고, $AUC_{0-\infty}$ 비율은 98.29%였다.

[0786] 결론: 화합물 1의 50 mg 정제 형태에 대한 음식 효과 연구는 급식 또는 공복 상태 하에 화합물 1 C_{max} 및 $AUC_{0-\infty}$에 차이가 없음을 나타냈으며, 음식과 함께 투여할 때 t_{max}가 약간 증가하였는데, 이는 아마도 식사 동안 지연된 위 배출로 인한 것일 수 있다. 급식 대 공복 투여 조건 하에 N-데스메틸 활성 대사산물 대 모 화합물 1의 비율에는 변화가 없었다.

[0787] 본원에 인용된 모든 특허, 공개 출원 및 참고문헌의 교시내용은 그 전문이 참조로 포함된다.

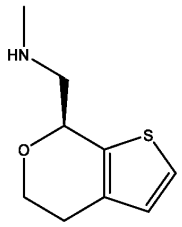
[0788] 본 개시내용의 다양한 바람직한 실시양태 [A] 내지 [CZ]는 하기 본문에서 설명될 수 있다:

[0789] [실시양태 A] 하기를 포함하는, 대사 장애를 갖는 환자를 치료하는 방법: 유효량의 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 제약 조성물을 환자에게 경구 투여하는 것.

[0790] [실시양태 B] 하기를 포함하는, 대사 장애를 갖는 환자를 치료하는 방법: 유효량의 본원에 개시된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 환자에게 경구 투여하는 것.

[0791] [실시양태 C] 본원에 개시된 화합물을 하나 이상의 의약과 함께 투여하는 것을 포함하는, 본원에 기재된 대사 장애를 치료하는 방법.

[0792] [실시양태 D] 하기를 포함하는, 대사 장애를 갖는 환자를 치료하는 방법: 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 환자에게 경구 투여하는 것.



화합물 1

[0793]

[0794] [실시양태 E] 상기 실시양태 [A] 내지 [D] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 대사 장애가 비만; 과체중 또는 증가된 체중; 증가된 체질량 지수; 대사 증후군; 당뇨병 또는 당뇨병-관련 장애 (1형 당뇨병 (인슐린-의존성 당뇨병, IDDM) 및 2형 당뇨병 (비-인슐린-의존성 당뇨병, NIDDM)); 당뇨병 합병증; 글루코스 내성 장애; 상승된 혈액 글루코스; 인슐린 저항성; 인슐린 불감수성; 고혈당증; 지방간 질환; 비-알콜성 지방간 질환; 간 인슐린 저항성; 포도당뇨; 증가된 혈액 트리글리세리드; 증가된 식욕; 또는 이상지질혈증인 방법.

[0795] [실시양태 F] 상기 실시양태 [A] 내지 [E] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 대사 장애가 신경학적 또는 정신의학적 질환 또는 장애와 연관되는 것인 방법.

[0796] [실시양태 G] 상기 실시양태 [F] 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 신경학적 또는 정신의학적 질환 또는 장애가 운동 장애; 인지 장애; 통증; 신경발달 장애; 정신분열증 스펙트럼 및 다른 정신병적 장애; 양극성 및 관련 장애; 우울 장애; 불안 장애; 강박 및 관련 장애; 외상- 및 스트레스원-관련 장애; 해리성 장애; 신체 증상 및 관련 장애; 급식 및 섭식 장애; 배설 장애; 수면-각성 장애; 성기능 장애; 젠더 디스포리아; 파괴적, 충동 조절 및 품행 장애; 물질-관련 및 중독 장애; 신경인지 장애; 인격 장애; 성도착증 장애; 다른 정신 장애; 또는 의약-유도 운동 장애 및 의약의 다른 유해 효과인 방법.

[0797] [실시양태 H] 상기 실시양태 [G] 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 정신분열증 스펙트럼 및 다른 정신병적 장애가 분열형 (인격) 장애; 망상 장애; 단기 정신병적 장애; 공유 정신병적 장애 정신분열형 장애; 정신분열증 (편집증, 혼란형, 긴장형 또는 미분화형); 분열정동성 장애; 물질/의약-유도 정신병적 장애; 또 다른 의학적 상태로 인한 정신병적 장애; 또 다른 정신 장애와 연관된 긴장증 (긴장증 명시자); 또 다른 의학적 상태로 인한 긴장형 장애; 상세불명 긴장증; 다른 명시된 정신분열증 스펙트럼 및 다른 정신병적 장애; 또는 상세불명 정신분열증 스펙트럼 및 다른 정신병적 장애인 방법.

[0798] [실시양태 I] 상기 실시양태 [A] 내지 [H] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 화합물, 화학식 I의 화합물 또는 화합물 1이 제약상 허용되는 염인 방법.

[0799] [실시양태 J] 상기 실시양태 [D] 내지 [I] 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 화합물 1의 제약상 허용되는 염이 HCl 염인 방법.

[0800] [실시양태 K] 상기 실시양태 [D] 내지 [J] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 화합물 1이 결정질인 방법.

[0801] [실시양태 L] 상기 실시양태 [D] 내지 [K] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 10 mg 내지 250 mg의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

[0802] [실시양태 M] 상기 실시양태 [D] 내지 [L] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 25 mg 내지 100 mg의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

[0803] [실시양태 N] 상기 실시양태 [A] 내지 [M] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 치료 유효량의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 치료 유효량의 하나 이상의 다른 치료제를 투여하는 것을 포함하는 방법.

[0804] [실시양태 O] 상기 실시양태 [A] 내지 [N] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 대사 장애가 국제 질환 통계 분류 (ICD 11) 코딩 시스템의 5장에 기재되어 있는 것인 방법.

[0805] [실시양태 P] 상기 실시양태 [A] 내지 [O] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 대사 장애가 국제 질환 통계 분류 (ICD 11) 코딩 시스템의 5장에 내분비, 영양 또는 대사 장애 중 하나로서 기재되어 있는 것인 방법.

[0806] [실시양태 Q] 상기 실시양태 [F] 내지 [P] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 신경학적 또는 정신의학적 질환 또는 장애가 개정된 또는 보충된 DSM-5 또는 국제 질환 통계 분류 (ICD 11) 코딩 시스템에 기재되어 있는 것인 방법.

[0807] [실시양태 R] 상기 실시양태 [A] 내지 [Q] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 본원에 개시된 화합물 및 조성물이 다른 요법과 조합하여 사용될 수 있는 것인 방법.

[0808] [실시양태 S] 상기 실시양태 [A] 내지 [R] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 다른 요법이 정신요법, 인지 행동 요법, 전기경련 요법, 경두개 자기 자극, 미주 신경 자극 및 심부-뇌 자극인 방법.

[0809] [실시양태 T] 하기를 포함하는, 정신분열증의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 정신분열증을 치료하는 방법: (a) 대상체의 취침시간에 치료 유효량의 화합물 1을 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("저녁 용량"); 및 (b) 아침에 치료 유효량의 화합물 1을 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("아침 용량").

[0810] [실시양태 U] 하기를 포함하는, 정신분열증의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 정신분열증을 치료하는 방법: (a) 대상체의 취침시간에 화합물 1을 약 150 ng/mL 내지 약 400 ng/mL 범위의 평균 최고 혈장 농도 및 약 25 ng/mL 내지 약 200 ng/mL 범위의 평균 최저 혈장 농도를 제공하기에 충분한 양으로 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("저녁 용량"); 및 (b) 아침에 화합물 1을 약 150 ng/mL 내지 약 400 ng/mL 범위의 평균 최고 혈장 농도 및 약 25 ng/mL 내지 약 200 ng/mL 범위의 평균 최저 혈장 농도를 제공하기에 충분한 양으로 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("아침 용량").

[0811] [실시양태 V] 하기를 포함하는, 정신분열증의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 체중을 감소시키면서 정신분열증을 치료하는 방법: (a) 대상체의 취침시간에 치료 유효량의 화합물 1을 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("저녁 용량"); 및 (b) 아침에 치료 유효량의 화합물 1을 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("아침 용량"), 대상체의 체중은 화합물 1 투여 약 4-52주 후에 감소된다.

[0812] [실시양태 W] 하기를 포함하는, 정신분열증의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 체중을 감소시키면서 정신분열증을 치료하는 방법: (a) 대상체의 취침시간에 화합물 1을 약 150 ng/mL 내지 약 400 ng/mL 범위의 평균 최고 혈장 농도 및 약 25 ng/mL 내지 약 200 ng/mL 범위의 평균 최저 혈장 농도를 제공하기에 충분한 양으로 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("저녁 용량"); 및 (b) 아침에 화합물 1을 약 150 ng/mL 내지 약 400 ng/mL 범위의 평균 최고 혈장 농도 및 약 25 ng/mL 내지 약 200 ng/mL 범위의 평균 최저 혈장 농도를 제공하기에 충분한 양으로 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("아침 용량"), 대상체의 체중은 화합물 1 투여 약 4-52주 후에 감소된다.

[0813] [실시양태 X] 하기를 포함하는, 정신분열증의 치료 및 인슐린 분비 효율의 개선을 필요로 하는 2형 당뇨병 인간 대상체에서 정신분열증을 치료하고 인슐린 분비 효율을 개선하는 방법: (a) 대상체의 취침시간에 치료 유효량의 화합물 1을 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("저녁 용량"); 및 (b) 아침에 치료 유효량의 화합물 1을 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("아침 용량"), 및 대상체의 인슐린 분비 효율을 개선함.

[0814] [실시양태 Y] 하기를 포함하는, 정신분열증의 치료 및 인슐린 분비 효율의 개선을 필요로 하는 2형 당뇨병 인간 대상체에서 정신분열증을 치료하고 인슐린 분비 효율을 개선하는 방법: (a) 대상체의 취침시간에 화합물 1을 약 150 ng/mL 내지 약 400 ng/mL 범위의 평균 최고 혈장 농도 및 약 25 ng/mL 내지 약 200 ng/mL 범위의 평균 최저 혈장 농도를 제공하기에 충분한 양으로 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("저녁 용량"); 및 (b) 아침에 화합물 1을 약 150 ng/mL 내지 약 400 ng/mL 범위의 평균 최고 혈장 농도 및 약 25 ng/mL 내지 약 200 ng/mL 범위의 평균 최저 혈장 농도를 제공하기에 충분한 양으로 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("아침 용량"), 및 대상체의 인슐린 분비 효율을 개선함.

[0815] [실시양태 Z] 하기를 포함하는, 보조 주요 우울 장애 (aMDD)의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 보조 주요 우울 장애 (aMDD)를 치료하는 방법: (a) 대상체의 취침시간에 치료 유효량의 화합물 1을 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("저녁 용량"); 및 (b) 아침에 치료 유효량의 화합물 1을 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("아침 용량").

[0816] [실시양태 AA] 하기를 포함하는, 보조 주요 우울 장애 (aMDD)의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 보조 주요 우울 장애 (aMDD)를 치료하는 방법: (a) 대상체의 취침시간에 화합물 1을 약 150 ng/mL 내지 약 400 ng/mL 범위

의 평균 최고 혈장 농도 및 약 25 ng/mL 내지 약 200 ng/mL 범위의 평균 최저 혈장 농도를 제공하기에 충분한 양으로 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("저녁 용량"); 및 (b) 아침에 화합물 1을 약 150 ng/mL 내지 약 400 ng/mL 범위의 평균 최고 혈장 농도 및 약 25 ng/mL 내지 약 200 ng/mL 범위의 평균 최저 혈장 농도를 제공하기에 충분한 양으로 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("아침 용량").

[0817] [실시양태 AB] 하기를 포함하는, 범불안 장애 (GAD)의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 범불안 장애 (GAD)를 치료하는 방법: (a) 대상체의 취침시간에 치료 유효량의 화합물 1을 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("저녁 용량"); 및 (b) 아침에 치료 유효량의 화합물 1을 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("아침 용량").

[0818] [실시양태 AC] 하기를 포함하는, 범불안 장애 (GAD)의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 범불안 장애 (GAD)를 치료하는 방법: (a) 대상체의 취침시간에 화합물 1을 약 150 ng/mL 내지 약 400 ng/mL 범위의 평균 최고 혈장 농도 및 약 25 ng/mL 내지 약 200 ng/mL 범위의 평균 최저 혈장 농도를 제공하기에 충분한 양으로 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("저녁 용량"); 및 (b) 아침에 화합물 1을 약 150 ng/mL 내지 약 400 ng/mL 범위의 평균 최고 혈장 농도 및 약 25 ng/mL 내지 약 200 ng/mL 범위의 평균 최저 혈장 농도를 제공하기에 충분한 양으로 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("아침 용량").

[0819] [실시양태 AD] 하기를 포함하는, 체중 감소를 필요로 하는 인간 대상체에서 체중을 감소시키는 방법: (a) 대상체의 취침시간에 치료 유효량의 화합물 1을 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("저녁 용량"); 및 (b) 아침에 치료 유효량의 화합물 1을 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("아침 용량"), 대상체의 체중은 화합물 1 투여 약 4-52주 후에 감소된다.

[0820] [실시양태 AE] 하기를 포함하는, 체중 감소를 필요로 하는 인간 대상체에서 체중을 감소시키는 방법: (a) 대상체의 취침시간에 화합물 1을 약 150 ng/mL 내지 약 400 ng/mL 범위의 평균 최고 혈장 농도 및 약 25 ng/mL 내지 약 200 ng/mL 범위의 평균 최저 혈장 농도를 제공하기에 충분한 양으로 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("저녁 용량"); 및 (b) 아침에 화합물 1을 약 150 ng/mL 내지 약 400 ng/mL 범위의 평균 최고 혈장 농도 및 약 25 ng/mL 내지 약 200 ng/mL 범위의 평균 최저 혈장 농도를 제공하기에 충분한 양으로 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("아침 용량"), 대상체의 체중은 화합물 1 투여 약 4-52주 후에 감소된다.

[0821] [실시양태 AF] 하기를 포함하는, 2형 당뇨병의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 2형 당뇨병을 치료하는 방법: (a) 대상체의 취침시간에 치료 유효량의 화합물 1을 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("저녁 용량"); 및 (b) 아침에 치료 유효량의 화합물 1을 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("아침 용량"), 이로써 인슐린 분비 효율을 개선한다.

[0822] [실시양태 AG] 하기를 포함하는, 2형 당뇨병의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 2형 당뇨병을 치료하는 방법: (a) 대상체의 취침시간에 화합물 1을 약 150 ng/mL 내지 약 400 ng/mL 범위의 평균 최고 혈장 농도 및 약 25 ng/mL 내지 약 200 ng/mL 범위의 평균 최저 혈장 농도를 제공하기에 충분한 양으로 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("저녁 용량"); 및 (b) 아침에 화합물 1을 약 150 ng/mL 내지 약 400 ng/mL 범위의 평균 최고 혈장 농도 및 약 25 ng/mL 내지 약 200 ng/mL 범위의 평균 최저 혈장 농도를 제공하기에 충분한 양으로 상기 대상체에게 투여하는 단계 ("아침 용량"), 이로써 인슐린 분비 효율을 개선한다.

[0823] [실시양태 AH] 하기를 포함하는, 정신분열증, 우울증 또는 불안의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 정신분열증, 우울증 또는 불안을 치료하는 방법: a) 대상체의 취침시간에 치료 유효량의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 단계 ("저녁 용량"); 및 b) 아침에 치료 유효량의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 단계 ("아침 용량").

[0824] [실시양태 AI] 하기를 포함하는, 정신분열증, 우울증 또는 불안의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 체중을 감소시키면서 정신분열증, 우울증 또는 불안을 치료하는 방법: a) 대상체의 취침시간에 치료 유효량의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 단계 ("저녁 용량"); 및 b) 아침에 치료 유효량의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 단계 ("아침 용량"), 대상체의 체중은 화합물 1 투여 약 4-52주 후에 감소된다.

[0825] [실시양태 AJ] 하기를 포함하는, 정신분열증, 우울증 또는 불안의 치료 및 인슐린 분비 효율의 개선을 필요로 하는 2형 당뇨병 인간 대상체에서 정신분열증, 우울증 또는 불안을 치료하고 인슐린 분비 효율을 개선하는 방법: a) 대상체의 취침시간에 치료 유효량의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 단계 ("저녁 용량"); 및 b) 아침에 치료 유효량의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 단계 ("아침 용량"), 및 대상체의 인슐린 분비 효율을 개선함.

[0826] [실시양태 AK] 하기를 포함하는, BMI ≥ 25에 의해 정의된 초과 체질량 지수 (BMI)를 갖는, 정신분열증, 우울증 또는 불안의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 정신분열증, 우울증 또는 불안을 치료하는 방법: 치료 유효량

의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 것.

[0827] [실시양태 AL] 하기를 포함하는, 당뇨병 또는 대사 증후군을 갖는, 정신분열증, 우울증 또는 불안의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 정신분열증, 우울증 또는 불안을 치료하는 방법: 치료 유효량의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 것.

[0828] [실시양태 AM] 하기를 포함하는, 비만; 과체중 또는 증가된 체중; 증가된 체질량 지수; 대사 증후군; 당뇨병 또는 당뇨병-관련 장애 (1형 당뇨병 (인슐린-의존성 당뇨병, IDDM) 및 2형 당뇨병 (비-인슐린-의존성 당뇨병, NIDDM)); 당뇨병 합병증; 글루코스 내성 장애; 상승된 혈액 글루코스; 인슐린 저항성; 인슐린 불감수성; 고혈당증; 지방간 질환; 비-알콜성 지방간 질환; 간 인슐린 저항성; 포도당뇨; 증가된 혈액 트리글리세리드; 증가된 식욕; 또는 이상지질혈증으로부터 선택된 대사 장애를 갖는, 정신분열증, 우울증 또는 불안의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 정신분열증, 우울증 또는 불안을 치료하는 방법: 치료 유효량의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 것.

[0829] [실시양태 AN] 하기를 포함하는, 인슐린 저항성, 인슐린 불감수성, 글루코스 내성 장애 및 상승된 혈액 글루코스로부터 선택된 대사 장애를 갖는, 정신분열증, 우울증 또는 불안의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 정신분열증, 우울증 또는 불안을 치료하는 방법: 치료 유효량의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 것.

[0830] [실시양태 AO] 하기를 포함하는, 정신분열증, 우울증 또는 불안의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 정신분열증, 우울증 또는 불안을 치료하는 방법으로서, 여기서 인간 대상체는 지연된 위 배출을 추가로 필요로 하는 것인 방법: 치료 유효량의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 것.

[0831] [실시양태 AP] 하기를 포함하는, 정신분열증, 우울증 또는 불안의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 정신분열증, 우울증 또는 불안을 치료하는 방법: 급식 상태에서 치료 유효량의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 것.

[0832] [실시양태 AQ] 상기 실시양태 [T] 내지 [AJ] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 아침 용량이 약 12.5 mg 내지 125 mg인 방법.

[0833] [실시양태 AR] 상기 실시양태 [T] 내지 [AJ] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 저녁 용량이 약 12.5 mg 내지 125 mg인 방법.

[0834] [실시양태 AS] 상기 실시양태 [T] 내지 [AJ] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 아침 용량이 식사 전 4시간까지 또는 식사와 함께 투여되는 것인 방법.

[0835] [실시양태 AT] 상기 실시양태 [T] 내지 [AJ] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 저녁 용량이 식사 전 4시간까지 또는 식사와 함께 투여되는 것인 방법.

[0836] [실시양태 AU] 상기 실시양태 [T] 내지 [AJ] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 아침 용량 및 저녁 용량 각각이 식사 전 4시간까지 또는 식사와 함께 투여되는 것인 방법.

[0837] [실시양태 AV] 상기 실시양태 [T] 내지 [AJ] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 아침 용량 및 저녁 용량 각각이 식사와 함께 투여되는 것인 방법.

[0838] [실시양태 AW] 상기 실시양태 [AH] 내지 [AP] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 화합물 1이 1일 1회 투여되는 것인 방법.

[0839] [실시양태 AX] 상기 실시양태 [T] 내지 [AW] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 대상체가 BMI ≥ 25, 27.5 또는 30 kg/㎡에 의해 정의된 초과 BMI를 갖는 것인 방법.

[0840] [실시양태 AY] 상기 실시양태 [T] 내지 [AX] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 대상체가 BMI ≥ 25, 27.5 또는 30 kg/㎡에 의해 정의된 초과 BMI 및 정신분열증, 우울증 또는 불안 진단 전에 BMI < 25 kg/㎡의 이력을 갖는 것인 방법.

[0841] [실시양태 AZ] 상기 실시양태 [T] 내지 [AY] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 대상체가 정형 또는 비정형 항정신병제를 받고 있는 것인 방법.

[0842] [실시양태 BA] 상기 실시양태 [T] 내지 [AZ] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 대상체가 화합물 1을 사용한 요법을 시작하기 전에 리스페리돈, 올란자핀, 쿠에티아핀 또는 아리피프라졸을 받고 있는 것인 방법.

[0843] [실시양태 BB] 상기 실시양태 [T] 내지 [BA] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 대상체

가 BMI ≥ 30 kg/㎡에 의해 정의된 초과 BMI 및 정신분열증, 우울증 또는 불안 진단 전에 BMI < 25 kg/㎡의 이력을 갖고, 대상체가 정형 또는 비정형 항정신병제를 받고 있는 것인 방법.

[0844] [실시양태 BC] 상기 실시양태 [T] 내지 [BB] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 대상체가 정형 또는 비정형 항정신병제에 의해 유도된 초과 BMI를 갖는 것인 방법.

[0845] [실시양태 BD] 상기 실시양태 [T] 내지 [BC] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 대상체가 당뇨병을 갖는 것인 방법.

[0846] [실시양태 BE] 상기 실시양태 [T] 내지 [BD] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 대상체가 당뇨병에 대한 의약을 받고 있는 것인 방법.

[0847] [실시양태 BF] 상기 실시양태 [T] 내지 [BE] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 대상체가 대사 증후군을 갖는 것인 방법.

[0848] [실시양태 BG] 상기 실시양태 [T] 내지 [BF] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 대상체가 대사 증후군에 대한 의약을 받고 있는 것인 방법.

[0849] [실시양태 BH] 상기 실시양태 [T] 내지 [AL] 및 [AN] 내지 [BG] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 대상체가 비만; 과체중 또는 증가된 체중; 증가된 체질량 지수; 대사 증후군; 당뇨병 또는 당뇨병-관련 장애 (1형 당뇨병 (인슐린-의존성 당뇨병, IDDM) 및 2형 당뇨병 (비-인슐린-의존성 당뇨병, NIDDM)); 당뇨병 합병증; 글루코스 내성 장애; 상승된 혈액 글루코스; 인슐린 저항성; 인슐린 불감수성; 고혈당증; 지방간 질환; 비-알콜성 지방간 질환; 간 인슐린 저항성; 포도당뇨; 증가된 혈액 트리글리세리드; 증가된 식욕; 또는 이상지질혈증으로부터 선택된 대사 장애를 갖는 것인 방법.

[0850] [실시양태 BI] 상기 실시양태 [T] 내지 [BH] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 대상체가 인슐린 저항성을 갖는 것인 방법.

[0851] [실시양태 BJ] 상기 실시양태 [T] 내지 [BI] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 대상체가 인슐린 저항성에 대한 의약을 받고 있는 것인 방법.

[0852] [실시양태 BK] 상기 실시양태 [T] 내지 [BJ] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 대상체가 인슐린 불감수성을 갖는 것인 방법.

[0853] [실시양태 BL] 상기 실시양태 [T] 내지 [BK] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 대상체가 글루코스 출현 속도, 글루코스 소멸 속도 및/또는 글리세롤 출현 속도에 기초하여 인슐린 감수성을 갖는 것인 방법.

[0854] [실시양태 BM] 상기 실시양태 [T] 내지 [BL] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 대상체가 인슐린 불감수성에 대한 의약을 받고 있는 것인 방법.

[0855] [실시양태 BN] 상기 실시양태 [T] 내지 [BM] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 대상체가 글루코스 내성 장애를 갖는 것인 방법.

[0856] [실시양태 BO] 상기 실시양태 [T] 내지 [BN] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 대상체가 환자의 인슐린, C-펩티드, 및/또는 급식에 대한 글루코스 반응에 기초하여 글루코스 내성 장애를 갖는 것인 방법.

[0857] [실시양태 BP] 상기 실시양태 [T] 내지 [BO] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 대상체가 글루코스, c-펩티드, 인슐린, 글루카곤, 렙틴, GLP-1 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 다중 대사 바이오마커에 기초하여 글루코스 내성 장애를 갖는 것인 방법.

[0858] [실시양태 BQ] 상기 실시양태 [T] 내지 [BP] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 대상체가 β-세포 기능의 마커 및 인크레틴에 기초하여 글루코스 내성 장애를 갖는 것인 방법.

[0859] [실시양태 BR] 상기 실시양태 [T] 내지 [BQ] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 대상체가 글루코스 내성 장애에 대한 의약을 받고 있는 것인 방법.

[0860] [실시양태 BS] 상기 실시양태 [T] 내지 [BR] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 대상체가 상승된 혈액 글루코스를 갖는 것인 방법.

[0861] [실시양태 BT] 상기 실시양태 [T] 내지 [BS] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 대상체가 상승된 혈액 글루코스에 대한 의약을 받고 있는 것인 방법.

[0862] [실시양태 BU] 상기 실시양태 [T] 내지 [BT] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 대상체가 식사 후 대상체의 충만도, 배고픔 및/또는 포만감에 기초하여 지연된 위 배출을 필요로 하는 것인 방법.

[0863] [실시양태 BV] 상기 실시양태 [T] 내지 [BU] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 대상체가 정신분열증 진단 또는 항정신병제 요법의 시작 이후 BMI의 증가에 기초하여 지연된 위 배출을 필요로 하는 것인 방법.

[0864] [실시양태 BW] 상기 실시양태 [T] 내지 [BV] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 대상체가 ^{13}C 스피룰리나 호흡 테스트 (GEBT)에 기초하여 지연된 위 배출을 필요로 하는 것인 방법.

[0865] [실시양태 BX] 상기 실시양태 [T] 내지 [BW] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 화합물 1이 급식 상태에서 투여되는 것인 방법.

[0866] [실시양태 BY] 상기 실시양태 [T] 내지 [BX] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 대상체가 정신분열증의 치료를 필요로 하는 것인 방법.

[0867] [실시양태 BZ] 상기 실시양태 [T] 내지 [BY] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 대상체가 정신분열증의 치료를 필요로 하고, 대상체가 CGI-S 점수 ≤ 4 (정상 내지 중등도 질병), SAS 점수 < 2, AIMS 점수 < 3 및 BARS 점수 < 3을 갖는 것인 방법.

[0868] [실시양태 CA] 상기 실시양태 [T] 내지 [BZ] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 대상체가 정신분열증의 치료를 필요로 하고, 대상체가 양성 및 음성 증상 척도 (PANSS) 총 점수 ≤ 80을 갖는 것인 방법.

[0869] [실시양태 CB] 상기 실시양태 [T] 내지 [CA] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 대상체가 우울증의 치료를 필요로 하는 것인 방법.

[0870] [실시양태 CC] 상기 실시양태 [T] 내지 [CB] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 대상체가 aMDD의 치료를 필요로 하는 것인 방법.

[0871] [실시양태 CD] 상기 실시양태 [T] 내지 [CC] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 대상체가 불안의 치료를 필요로 하는 것인 방법.

[0872] [실시양태 CE] 상기 실시양태 [T] 내지 [CD] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 대상체가 GAD의 치료를 필요로 하는 것인 방법.

[0873] [실시양태 CF] 상기 실시양태 [T] 내지 [CE] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 대상체가 남성의 경우 ≥ 40 인치 (101.6 cm) 또는 여성의 경우 ≥ 35 인치 (88.9 cm)의 허리 둘레를 갖는 것인 방법.

[0874] [실시양태 CG] 상기 실시양태 [T] 내지 [CF] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 대상체가 트리글리세리드 농도 ≥ 150 mg/dL (1.69 mmol/L), 또는 트리글리세리드 저하 의약을 사용한 진행 중인 치료를 갖는 것인 방법.

[0875] [실시양태 CH] 상기 실시양태 [T] 내지 [CG] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 대상체가 (i) 남성의 경우 < 40 mg/dL (1.03 mmol/L) 또는 여성의 경우 < 50 mg/dL (1.29 mmol/L)의 HDL-콜레스테롤 농도, 또는 (ii) 콜레스테롤 저하 의약을 사용한 진행 중인 치료를 갖는 것인 방법.

[0876] [실시양태 CI] 상기 실시양태 [T] 내지 [CH] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 대상체가 공복 글루코스 농도 ≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L)를 갖는 것인 방법.

[0877] [실시양태 CJ] 상기 실시양태 [T] 내지 [CI] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 대상체가 (i) 기립 또는 앙와위 혈압 ≥ 130/85 mmHg, 또는 (ii) 항고혈압 의약을 사용한 진행 중인 치료를 갖는 것인 방법.

[0878] [실시양태 CK] 상기 실시양태 [T] 내지 [CJ] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 대상체가 하기 기준 (a) - (e) 중 3개, 4개 또는 5개를 갖는 것인 방법: (a) 남성의 경우 ≥ 40 인치 (101.6 cm) 또는 여성의 경우 ≥ 35 인치 (88.9 cm)의 허리 둘레; (b) 트리글리세리드 농도 ≥ 150 mg/dL (1.69 mmol/L), 또

는 트리글리세리드 저하 의약을 사용한 진행 중인 치료; (c) (i) 남성의 경우 < 40 mg/dL (1.03 mmol/L) 또는 여성의 경우 < 50 mg/dL (1.29 mmol/L)의 HDL-콜레스테롤 농도, 또는 (ii) 콜레스테롤 저하 의약을 사용한 진행 중인 치료; (d) 공복 글루코스 농도 ≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L); 및 (e) (i) 기립 또는 앙와위 혈압 ≥ 130/85 mmHg, 또는 (ii) 항고혈압 의약을 사용한 진행 중인 치료.

[0879] [실시양태 CL] 상기 실시양태 [T] 내지 [CK] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 대상체가 5.7% ≤ HbA1c ≤ 6.4%에 의해 입증된 바와 같은 혈당 유래 인슐린 저항성을 갖는 것인 방법.

[0880] [실시양태 CM] 상기 실시양태 [T] 내지 [CL] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 대상체가 공복 HOMA-IR ([인슐린 uIU/ml x 글루코스 mg/dl] / 405) ≥ 2.22에 의해 입증된 바와 같은 혈당 유래 인슐린 저항성을 갖는 것인 방법.

[0881] [실시양태 CN] 상기 실시양태 [T] 내지 [CM] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 대상체가 하기 기준 (a) - (e) 중 3개, 4개 또는 5개를 갖는 것인 방법: (a) 남성의 경우 ≥ 40 인치 (101.6 cm) 또는 여성의 경우 ≥ 35 인치 (88.9 cm)의 허리 둘레; (b) 트리글리세리드 농도 ≥ 150 mg/dL (1.69 mmol/L), 또는 트리글리세리드 저하 의약을 사용한 진행 중인 치료; (c) (i) 남성의 경우 < 40 mg/dL (1.03 mmol/L) 또는 여성의 경우 < 50 mg/dL (1.29 mmol/L)의 HDL-콜레스테롤 농도, 또는 (ii) 콜레스테롤 저하 의약을 사용한 진행 중인 치료; (d) 공복 글루코스 농도 ≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L); 및 (e) (i) 기립 또는 앙와위 혈압 ≥ 130/85 mmHg, 또는 (ii) 항고혈압 의약을 사용한 진행 중인 치료; 및 추가로 여기서 대상체는 5.7% ≤ HbA1c ≤ 6.4% 또는 공복 HOMA-IR ([인슐린 uIU/ml x 글루코스 mg/dl] / 405) ≥ 2.22에 의해 입증된 바와 같은 혈당 유래 인슐린 저항성을 갖는 것인 방법.

[0882] [실시양태 CO] 상기 실시양태 [T] 내지 [CN] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 급식 상태 및 공복 상태에서 화합물 1 및 화합물 1의 N-데스메틸 대사산물에 대한 C_{max} 및 $AUC_{0-\infty}$ 비율이 90% 초과 또는 95% 초과인 방법.

[0883] [실시양태 CP] 상기 실시양태 [AK] 내지 [AP] 및 [AW] 내지 [CO] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 화합물 1의 1일 용량이 약 12.5 mg 내지 약 150 mg인 방법.

[0884] [실시양태 CQ] 상기 실시양태 [AK] 내지 [AP] 및 [AW] 내지 [CO] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 화합물 1의 1일 용량이 약 25 mg 내지 약 100 mg인 방법.

[0885] [실시양태 CR] 상기 실시양태 [AK] 내지 [AP] 및 [AW] 내지 [CO] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 화합물 1의 1일 용량이 약 12.5, 25, 37.5, 50, 62.5, 75, 87.5, 100, 112.5 또는 125 mg인 방법.

[0886] [실시양태 CS] 상기 실시양태 [T] 내지 [CR] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 대상체의 혈당 제어가 화합물 1이 투여되지 않은 경우와 비교하여 개선되는 것인 방법.

[0887] [실시양태 CT] 상기 실시양태 [T] 내지 [CS] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 대상체의 포만감이 화합물 1이 투여되지 않은 경우와 비교하여 증가되는 것인 방법.

[0888] [실시양태 CU] 상기 실시양태 [T] 내지 [CT] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 대상체의 식욕이 화합물 1이 투여되지 않은 경우와 비교하여 감소되는 것인 방법.

[0889] [실시양태 CV] 상기 실시양태 [T] 내지 [CU] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 대상체의 글루코스 변동이 화합물 1이 투여되지 않은 경우와 비교하여 감소되는 것인 방법.

[0890] [실시양태 CW] 상기 실시양태 [T] 내지 [CV] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 대상체의 인슐린 흡수가 화합물 1이 투여되지 않은 경우와 비교하여 개선되는 것인 방법.

[0891] [실시양태 CX] 상기 실시양태 [T] 내지 [CW] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 대상체의 체지방이 화합물 1이 투여되지 않은 경우와 비교하여 감소되는 것인 방법.

[0892] [실시양태 CY] 상기 실시양태 [T] 내지 [CX] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 화합물 1이 제약상 허용되는 염인 방법.

[0893] [실시양태 CZ] 상기 실시양태 [T] 내지 [CY] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 화합물 1의 제약상 허용되는 염이 히드로클로라이드 염인 방법.

[0894] [실시양태 DA] 상기 실시양태 [T] 내지 [CZ] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 화합물 1이 결정질인 방법.

[0895] [실시양태 DB] 상기 실시양태 [T] 내지 [DA] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 화합물 1이 결정질 히드로클로라이드 염인 방법.

[0896] [실시양태 DC] 상기 실시양태 [T] 내지 [DB] 중 어느 하나 또는 본 개시내용의 다른 실시양태에 있어서, 치료 유효량의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 치료 유효량의 하나 이상의 다른 치료제를 투여하는 것을 포함하는 방법.

[0897] 예시적인 실시양태가 특별히 도시되고 설명되었지만, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 첨부된 청구범위에 포함된 실시양태의 범위를 벗어나지 않고 형태 및 세부사항의 다양한 변화가 이루어질 수 있음을 이해할 것이다.

도면

도면1

