



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0048541
(43) 공개일자 2017년05월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/343 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/343 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7009052
(22) 출원일자(국제) 2015년08월29일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2017년04월03일
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/047610
(87) 국제공개번호 WO 2016/036619
국제공개일자 2016년03월10일
(30) 우선권주장
62/044,856 2014년09월02일 미국(US)
62/169,635 2015년06월02일 미국(US)

(71) 출원인
반다 파마슈티칼즈, 인코퍼레이티드.
미국 워싱턴 디씨 20037 펜실베이니아 에비뉴 엔더
블유 2200 스위트 300-이
(72) 발명자
레이브단, 크리스찬
미국 매릴랜드주 20854, 포토맥 엘드위크 코트 22
폴리메로폴로스, 미하엘, 에이치.
미국 매릴랜드주 20854, 포토맥 리버스 벤드 라인
10627
(74) 대리인
특허법인이룸리온

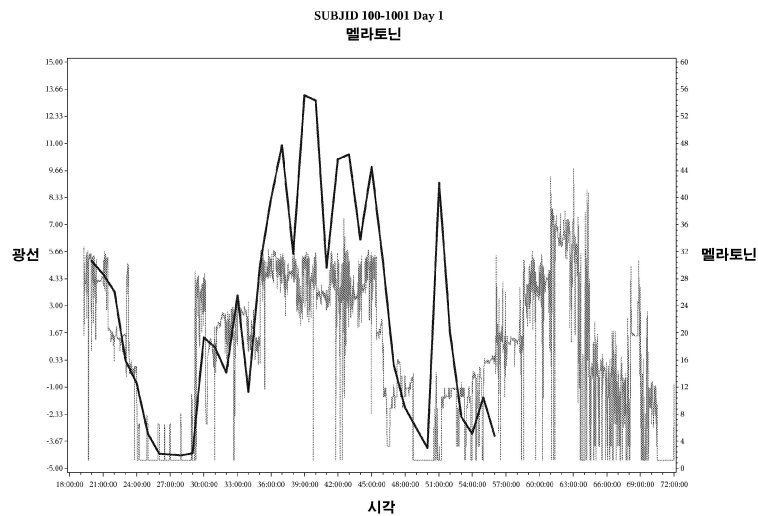
전체 청구항 수 : 총 34 항

(54) 발명의 명칭 스미스 마제니스 증후군을 치료하기 위한 타시멜테온

(57) 요약

본 발명의 일 구현예는 스미스 마제니스 증후군(SMS)을 가진 개인의 수면 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도4



(52) CPC특허분류

A61K 2300/00 (2013.01)

Y10S 514/923 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

스미스 마제니스 증후군(SMS)을 가진 환자의 수면 장애를 치료하는 방법으로서,

상기 방법은 매일 타시멜테온(tasimelteon)의 유효양을 상기 환자에게 내부적으로 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 수면 장애의 치료는 야간 수면의 향상으로서 명시화되는, 방법.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 야간 수면의 향상은 상기 환자의 수면 간격 내에서 켜 시기의 퍼센트의 감소로서 명시화되는, 방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 수면 장애의 치료는 야간 수면의 총량; 야간 기상 수, 시기 및 길이; 수면 시작; 켜 시간; 낮잠 수, 시기 및 길이; 임상 전반적 인상-개선 지수(CGI-C)의 향상; 임상 전반적 인상-중증도 지수(CGI-S)의 향상; 및 행동의 향상으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 향상으로서 명시화되는, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 타시멜테온은 매일 1회 투여되는, 방법.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 타시멜테온의 용량은 약 5mg/일 내지 약 100mg/일인, 방법.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 타시멜테온의 용량은 약 20mg/일인, 방법.

청구항 8

제5항에 있어서,

상기 타시멜테온은 취침 시간 전에 투여되는, 방법.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 타시멜테온은 취침 시간 30분 내지 2시간 전에 투여되는, 방법.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 타시멜테온은 취침 시간 30분 내지 1시간 30분 전에 투여되는, 방법.

청구항 11

제10항에 있어서,

상기 타시멜테온은 취침 시간 1시간 전에 투여되는, 방법.

청구항 12

제5항에 있어서,

상기 치료 효과는 타시멜테온의 매일 투여를 지속함으로써 유지되는, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

겐 시간 동안 상기 환자의 멜라토닌 활성을 저해하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 14

제13항에 있어서,

상기 멜라토닌 활성의 저해는 상기 환자의 눈이 광선에 노출되는 것을 감소시키는 단계, 멜라토닌의 생성을 저해하는 활성 약학적 성분을 상기 환자에게 내부적으로 투여하는 단계, 또는 멜라토닌 활성을 길항하는 활성 약학적 성분을 상기 환자에게 내부적으로 투여하는 단계로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상에 의해 영향을 받는, 방법.

청구항 15

스미스 마제니스 증후군(SMS)에 걸린 개인의 수면 장애를 치료하는 방법으로서,

상기 방법은 겐 시간 동안 상기 개인의 멜라토닌 생성을 저해하는 단계; 및

수면 전에 멜라토닌 길항제의 유효량을 상기 개인에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 16

제15항에 있어서,

상기 멜라토닌 생성의 저해는 상기 개인의 눈이 광선에 노출되는 것을 감소시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 17

제16항에 있어서,

상기 개인의 눈이 광선에 노출되는 것의 감소는 광선 차단 안경을 개별적으로 착용하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 18

제16항에 있어서,

상기 개인의 눈이 광선에 노출되는 것의 감소는 광선 필터링 안경을 개별적으로 착용하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 19

제15항에 있어서,

상기 멜라토닌 생성의 저해는 베타 차단제의 유효량을 상기 개인에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 20

제15항에 있어서,

상기 멜라토닌 길항제는 타시멜테온인, 방법.

청구항 21

제20항에 있어서,

상기 타시멜테온은 약 5mg/일 내지 약 100mg/일의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 22

제21항에 있어서,

상기 타시멜테온은 약 20mg/일 내지 약 50mg/일의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 23

제22항에 있어서,

상기 타시멜테온은 약 20mg/일의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 24

제15항에 있어서,

상기 멜라토닌 길항제는 취침 시간 30분 내지 2시간 전에 투여되는, 방법.

청구항 25

제15항에 있어서,

상기 멜라토닌 길항제는 취침 시간 30분 내지 1시간 30분 전에 투여되는, 방법.

청구항 26

제25항에 있어서,

상기 멜라토닌 길항제는 취침 시간 약 1시간 전에 투여되는, 방법.

청구항 27

광선 유도된 멜라토닌 생성을 나타내는 개인의 멜라토닌 생성을 조절하는 방법으로서,

상기 방법은 켜 시간 동안 상기 개인의 멜라토닌 생성을 저해하는 단계; 및

수면 동안 상기 개인의 멜라토닌 생성을 자극하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 28

제27항에 있어서,

상기 개인의 멜라토닌 생성의 자극은 수면 전에 멜라토닌 길항제의 유효량을 상기 개인에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 29

제27항에 있어서,

상기 개인의 멜라토닌 생성의 자극은 상기 개인 눈을 광선에 노출시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 30

제29항에 있어서,

상기 개인 눈의 광선에 노출은 상기 개인 눈을 광선의 폭발에 노출시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 31

스미스 마제니스 증후군(SMS)에 걸린 개인의 수면 장애를 치료하는 방법으로서,
상기 방법은 켜 시간 동안 상기 개인의 멜라토닌 생성을 저해하는 단계; 및
수면 동안 상기 개인의 멜라토닌 생성을 자극하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 32

제31항에 있어서,
상기 개인의 멜라토닌 생성 자극은 수면 전에 멜라토닌 길항제의 유효양을 상기 개인에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 33

제31항에 있어서,
상기 개인의 멜라토닌 생성 자극은 상기 개인의 눈을 광선에 노출시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 34

제33항에 있어서,
상기 개인 눈의 광선에 노출은 상기 개인 눈을 광선의 폭발에 노출시키는 단계를 포함하는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2014년 9월 2일 출원된 미국가출원 제62/044,856호 및 2015년 6월 2일 출원되어 동시-계류 중인 미국가출원 제62/169,635호의 이점을 청구하고, 미국가출원 각각은 충분히 개시된 바와 같이 본원에 통합된다.

배경 기술

[0002] 스미스 마제니스 증후군(Smith-Magenis Syndrome, SMS)은 17p11.2의 중간 결손 또는 RAI1 유전자의 돌연변이로부터 야기되는 드물게(25,000 명 중 1 명) 임상적으로 인식가능한 증후군이다.

[0003] SMS는 경미한 두개안면 및 골격 변종, 표현적 말투/언어 지연, 정신운동 및 성장 지연, 및 현저한 신경행동 표현형의 분명한 패턴을 특징으로 한다. 이러한 표현형은 고정관념, 자해행동 및 공격적 행동을 포함한다.

[0004] SMS의 일반적인 증상은 만성적으로 방해받은 수면 패턴이고, 이는 모든 연령대에서 발견된다. 심각한 수면 장애는 SMS 환자들에서 거의 보편적인바(75% -100%의 개인들/간병인들이 증상들을 보고), 상기 환자 및 가족에게 주요한 도전이 된다. 수면 장애는 일생을 거쳐 계속되고; 유아는 전형적으로 과잉수면을 전형적으로 나타낸다. 그러나, 젊은 시절에, 잠드는 것의 어려움, REM(급속 안구 운동) 수면의 진입 또는 지속에 대한 불능, 감소된 야간 수면, 잦은 야간 및 이른 아침 기상을 가진 단축되고 자주 깨는 수면 사이클 및 과도한 낮잠을 포함하는 극도의 수면 장애는 초기 유아기에서 시작하여 성인기까지 지속된다. 더욱이, 방해받은 수면은 짜증, 과잉 행동, 주의력 결핍, 및 "수면 공격"을 포함하는, SMS를 가진 어린이의 부적응 행동의 가장 강력한 예측인자인 것으로 나타난다.

[0005] 이러한 수면 장애에 기여하는 요인 중 하나는 호르몬인, 그의 생성이 광선에 의해 저해되는 반면, 오직 야간에 정상적 방출되는 멜라토닌의 명백한 "역(inverse)" 서캐디언 패턴이다. 몇몇 연구는 SMS 환자들에서 플라즈마 멜라토닌이 낮 동안 높고 밤에 낮음을 보고한바 있고, 이는 정상 패턴과 반대된다. 이러한 주간 멜라토닌 분비 패턴의 주된 원인은 알려지지 않았기 때문에, 이러한 명백하게 "반대의" 멜라토닌 분비 패턴이 동일 개인 내에서 일정하고 SMS 환자 전반들에 걸쳐 보편적인지 여부는 여전히 불확실하다. 그러나, 멜라토닌 분비 패턴 및 광선 유도 저해가 정상인 2명의 환자들의 보고된 결과는 SMS의 수면 장애가 비정상적인 주행성 멜라토닌 분리에 유일하게 기여하는 것이 아닐 수 있음을 제안하기 때문에 중요하다.

[0006] SMS 증후군의 유전적 기초를 이해하는데 상당한 진전이 있었다. 그러나, 서캐디언 리듬 장애 및 상기 표현형의 다른 특이적인 특징의 분자적 기초는 충분히 특징지어지지 않았고, 서캐디언 시계 및 솔방울샘(pineal) 기능은 상기 질병의 가장 심각한 증상을 기술할 수 있는 약리학적 중개를 위한 선택을 제공할 것이다. SMS 내 상기 생물학적 기형 조내의 정확한 이해가 획득될 때까지, 베타 차단제 및 외인성 멜라토닌(미국 내)과 같은 기존 약물로 치료는 SMS 환자의 일탈적인 수면 패턴 및 행동을 만족스럽게 향상시키지 않을 것인바, 환자들 및 그들의 가족들에게 부담을 지속적으로 덜 수 없을 것이다. 현재, SMS에 수면 장애를 위해 효과적인 치료는 없다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 일 구현예에서, 본 발명은 SMS를 가진 환자의 수면 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 매일 타시멜테온(tasimelteon)의 유효량을 상기 환자에게 내부적으로 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0008] 다른 구현예에서, 본 발명은 SMS에 걸린 개인의 수면 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 켜 시간 동안 상기 개인의 멜라토닌 생성을 저해하는 단계; 및 수면 전에 멜라토닌 길항제의 유효량을 상기 개인에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0009] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 광선 유도된 멜라토닌 생성을 나타내는 개인의 멜라토닌 생성을 조절하는 방법으로서, 상기 방법은 켜 시간 동안 상기 개인의 멜라토닌 생성을 저해하는 단계; 및 수면 동안 상기 개인의 멜라토닌 생성을 자극하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0010] 여전히 다른 구현예에서, 본 발명은 SMS에 걸린 개인의 수면 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 켜 시간 동안 상기 개인의 멜라토닌 생성을 저해하는 단계; 및 수면 동안 상기 개인의 멜라토닌 생성을 자극하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0011] 본 발명의 이들 및 다른 특징들은 본 발명의 다양한 실시예들을 보여주는 첨부된 도면과 관련하여 취해진 본 발명의 다양한 측면들의 하기 상세한 설명으로부터 보다 쉽게 이해될 것이다.

도 1 내지 3은 연구의 연속 3일 동안 SMS를 가진 개인에 대해 측정된 코티솔 수치 및 광선 노출 수치를 보여준다.

도 4 내지 6은 연구의 연속 3일 동안 SMS를 가진 개인에 대해 측정된 멜라토닌 수치 및 광선 노출 수치를 보여준다.

본 발명의 도면은 변경하기 위한 것이 아니라는 점에 유의해야 한다. 상기 도면은 본 발명의 오직 전형적인 측면들을 보여주기 위한 것인바, 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 간주되어서는 안된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0012] 본 발명자들은 플라즈마 멜라토닌 및 코티솔에 의해 측정되는 바로서 SMS를 가진 개인들의 서캐디언(circadian) 리듬을 특징으로 하고, 상기 멜라토닌 또는 코티솔 서캐디언 패턴들(지연된, 진보된, 논(Non)24, 다양한) 및 상기 SMS 표현형의 다양한 측면들(예컨대, 수면 패턴들, 행동적 문제들) 사이에 연관성이 있는지 평가하고, 유전적 돌연변이의 특성(예컨대, 17p11.2 결손, RAI1 돌연변이의 정도)과 멜라토닌 및 코티솔의 수치들 및 서캐디언 패턴들 및/또는 멜라토닌 억제 검사(MST)에 대한 반응 사이에 연관성이 있는지를 결정하며, 멜라토닌 억제 검사(MST)에 의해 결정된 바로서 SMS를 가진 개인들의 광선 민감도를 평가하기 위한 목적을 가지는 연구를 수행하였다.

[0013] 본 연구는 3단계로 구성되었다: 스크리닝 단계 이후, 서캐디언 멜라토닌 프로파일이 추가적인 조사를 보장하는 대상들을 위한 선택적 가변 단계를 가진 평가 단계.

[0014] 상기 스크리닝 단계 동안, 참가자들에게 동의/승인을 제공하고, 초기 적격성을 평가하였다. 대상들은 SMS 진단 이전에 그들 관련 정보를 제공하고, 모든 기본 행동 평가 및 삶의 질 설문을 완료하며, 유전자 검사를 위한 혈액 샘플을 채취하도록 요청 받았다. 샘플들은 RAI1 유전자의 상세한 분석을 위해 핵심 유전자 검사실로 송부되었다. 상기 분석의 결과는 상기 진단이 적격성 기준을 충족시킨다면, 대상이 상기 시도를 시작하기 전에 반환될 필요가 없었다.

[0015] 상기 평가 단계 동안, 3개의 테스트 부분(TS1, TS2 및 TS3)는 각각, 1, 2 및 4주에 1주일 간격으로 수행되었다. 이러한 부분은 혈액 샘플이 유치 도뇨관(indwelling catheter)로부터 매 시간 채취된 36시간 멜라토닌 및 코티솔 평가를 포함하였다. 상기 대상이 TS1에 도착하였을 때, 그들은 광선 노출 및 모니터 활성을 평가하기 위한 수면기록계(actigraphy watch)를 장착하였다. 혈액 샘플들은 첫째날 밤 오후 8시에 시작되었고, 각 검사 시기 동안 36시간 동안 매시간 계속되었다.

[0016] 개인들에 대한 선택적 멜라토닌 억제 검사(MST)로 구성된 상기 가변 단계는 지연된, 진보된 또는 논(Non)24 서캐디언 프로파일을 가지기 위해 결정되었다. 상기 MST 동안, 플라즈마 샘플들은 멜라토닌 측정을 위해 매시간 수집되었다. 멜라토닌 발현 1 내지 2시간 후에, 대상들은 플라즈마 멜라토닌 농도의 예상된 피크와 일치하기 위해 노출된 시간으로, 180분 동안 밝은 광선에 노출되었다. 광선 노출 시기 동안, 혈액 샘플들은 매 30분 마다 수집되었다.

[0017] 결과(Results)

[0018] 심각한 수면 장애 및 세포유전학적으로 확인된 SMS 진단의 병력을 가진, 7 내지 35세의, 8명의 참가자들은 상기 평가 단계를 완료하였다. 상기 멜라토닌 및 코티솔 정점시각(acrophase)의 시기는 ~24.0 시간의 서캐디언 시기를 가진 것으로, 4주일 평가 동안 일관되었다. 멜라토닌 분리는 대략 오후 2시 및 오후 5시 30분 사이의 평균 정점시각을 가진 주간 시간 동안 주로 발생하였고, 멜라토닌 분비 정점시각이 오전 5시경에 발생한 참가자 1명을 제외하고는, 야간 동안 멜라토닌은 매우 낮은 수준으로 생성되거나, 생성되지 않았다. 평균 코티솔 정점시각은 모든 참가자들에서 약 오전 9시 내지 오전 11시 30분의 범위를 가졌다. 활동기록기에 의해 기록된 상기 수면/깨어난 패턴은 여러 번 활동을 가진 심각하게 단절된 야간 수면, 및 낮잠 또는 활동이 없거나 적은 시기를 보여주었다. 이러한 패턴들은 참가자들 사이 및 낮(days) 사이에 다양하였다.

[0019] SMS를 가진 개인들은 비정상적인 주간을 보였으나, 플라즈마 멜라토닌의 안정적인 분비 패턴은 심각한 수면 장애를 일으키는 것으로 생각된다. 반면에, 그들의 코티솔 리듬은 정상적인 것처럼 보인다. SMS를 가진 개인들은 특히 상기 수면 시기를 자주 방해하는 야간 활성의 여러 시기를 특징으로 하는 심각한 야간 수면 장애를 겪고, 낮은 수면 효율, 다양한 수면 시작 및 아침 기상, 및 예측할 수 없는 수면 품질을 초래한다.

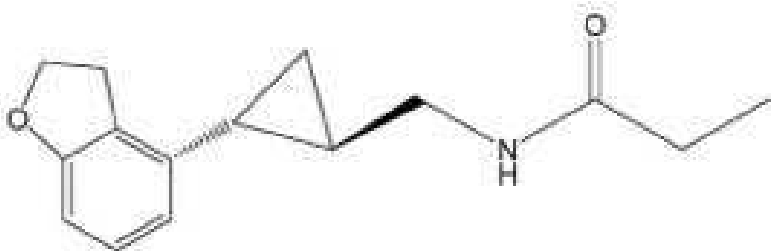
[0020] 공격적인 행동, 짜증, 과잉 행동, 주의력 결핍을 포함하는, SMS 개인에서 부적응 행동의 가장 강력한 예측인자로 여겨지는 수면 장애는 상기 환자들 및 그들의 가족에 주요한 도전 과제이다. 그의 상세한 특징은 효과적인 치료를 개발하는데 필수적이고, 이는 중대하게 필요로 한다.

[0021] 타시멜테온(tasimelteon)

[0022] 타시멜테온은 두개의 고친화력 멜라토닌 수용체, Mel1a (MT1R) 및 Mel1b (MT2R)에 특이적으로 결합하는 서캐디언(circadian) 조절인자이다. 이러한 수용체는 뇌의 시교차 상핵(SCN)에서 고밀도로 발견되고, 이는 우리의 수면/각성 주기 동기화의 원인이 된다. 타시멜테온은 이전 임상 연구에서 수면 인자를 향상시키기 위해 제시되고, 이는 체내 시계의 비동기화를 자극하였다. 지금까지 타시멜테온은 수백명의 개인에서 연구되었고 우수한 내약성 프로파일을 보여주었다.

[0023] 타시멜테온은 trans-N-[[2-(2,3-디히드로벤조푸란-4-일)시클로프로프-1-일]메틸]프로판아미드(trans-N-[[2-(2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)cycloprop-1-yl]methyl]propanamide)의 화학명을 가지고, 화학식 I의 구조를 가진다.

[0024] [화학식 I]



[0025]

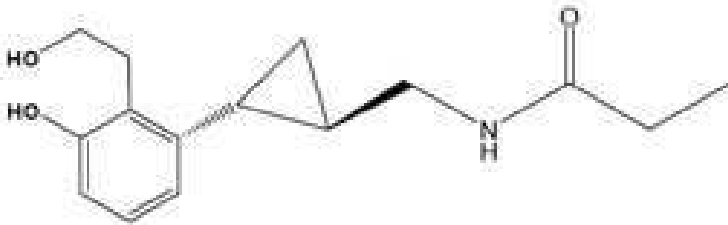
[0026] 타시멜테온은 미국특허 제5,856,529호 및 미국특허 출원공개 제2009/0105333호에 개시되어 있고, 이들 모두는 충분히 개시된 바와 같은 참고문헌으로서 본원에 통합된다.

[0027] 타시멜테온은 약 78℃(DSC)의 용점을 가진 흰색 내지 황백색 분말이고, 95% 에탄올, 메탄올, 아세토니트릴, 에틸아세테이트, 이소프로판올, 폴리에틸렌글리콜(PEG-300 및 PEG-400) 내 매우 용해가능하거나 자유롭게 용해가능하며, 물 내 단지 약간 용해가능하다. 물 내 타시멜테온의 포화 용액의 고유 pH는 8.5이고, 그의 수성 용해도는 pH에 의해 실질적으로 영향을 받지 않는다. 타시멜테온은 MT1R에 상대적으로 MT2R에 대해 2~4배 큰 친화도를 가진다. MT1R에 대한 그의 친화도 (K_i)은 0.3 내지 0.4이고, MT2R에 대해서는 0.1 내지 0.2이다. 타시멜테온은 멜라토닌 길항제이기 때문에 본 발명의 실시예에 유용하다.

[0028] 관련 측면들에서, 본 발명은 상기 멜라토닌 길항제로서 타시멜테온 대사물질의 용도에 관한 것이다. 타시멜테온 대사물질은 예를 들어, 페놀-카르복실산 유사체(M9) 및 하이드록시프로필-페놀 유사체 (M11)를 포함한다. 각각은 타시멜테온의 경구 투여 다음 인간들에서 형성된다.

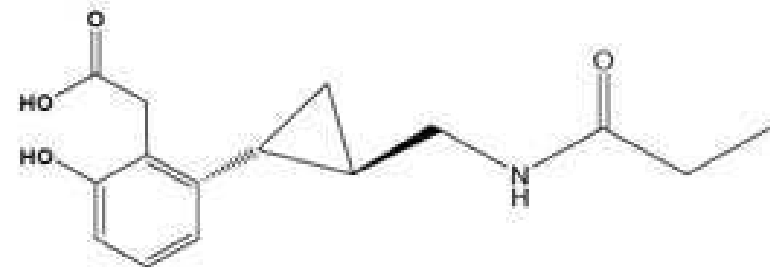
[0029] 구체적으로, 본 발명의 측면들은 무정형 또는 결정형의, 타시멜테온 또는 화학식 II 또는 화학식 III의 화합물의 염, 용매화물 및 수화물 포함하는, 타시멜테온 또는 화학식 II 또는 화학식 III의 화합물의 용도를 포함한다.

[0030] [화학식 II(M11)]



[0031]

[0032] [화학식 III(M9)]

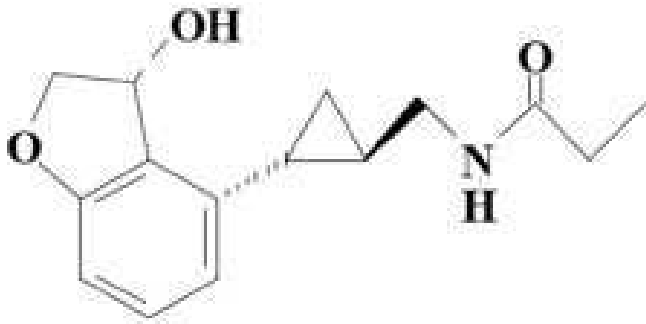


[0033]

[0034] 본원에서 R-트랜스 형태로 나타내더라도, 본 발명은 그의 입체 이성질체, 즉, R-시스, S-트랜스 및 S-시스의 용도를 포함한다. 또한, 본 발명은 예를 들어, 그러한 화합물의 에스테르를 포함하는, 타시멜테온 또는 화학식 II 또는 화학식 III의 화합물의 프로드럭의 용도를 포함한다. 하기의 논의는 타시멜테온을 언급할 것이지만, 화학식 II 및 III의 화합물 또한 본 발명의 측면들의 실시예에 유용하다는 것을 이해해야 한다.

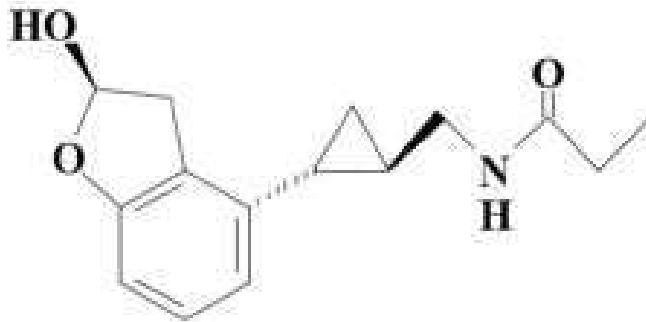
[0035] 타시멜테온의 대사물질은 예를 들어, Vachharajani et al., J. Pharmaceutical Sci., 92(4):760-772 에 의한 "Preclinical Pharmacokinetics and Metabolism of BMS-214778, a Novel Melatonin Receptor Agonist" 에 서술되는 것들을 포함하고, 이는 참고문헌으로서 본원에 통합된다. 상기 타시멜테온의 활성 대사물질은 본 발명의 방법에서 역시 사용될 수 있다. 상기 타시멜테온의 활성 대사물질은 본 발명의 방법에서 또한 사용될 수 있고, 타시멜테온 또는 그의 활성 대사물질의 약학적으로 허용가능한 염들일 수 있다. 예를 들어, 상기 화학식 II 및 III의 대사물질 이외에, 상기 타시멜테온의 대사물질은 또한 화학식 IV의 모노하이드록실화된 유사체 M13, 화학식 V의 M12 및 화학식 VI의 M14를 포함한다.

[0036] [화학식 IV]



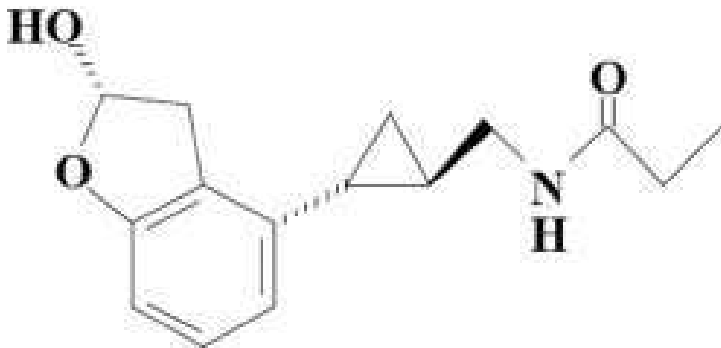
[0037]

[0038] [화학식 V]



[0039]

[0040] [화학식 VI]



[0041]

[0042] 타시멜테온은 당업계 공지된 절차에 의해 합성될 수 있다. 4-비닐-2,3-디하이드로벤조퓨란 사이클로프로필(4-vinyl-2,3-dihydrobenzofuran cyclopropyl) 중간체의 제조는 미국특허번호 제 7754902호에 서술된 바와 같이 수행될 수 있고, 이는 충분한 진술을 통해 참고 문헌으로서 본원에 통합된다.

[0043] 프로 드럭, 예컨대, 에스테르들 및 약학적으로 허용가능한 염들은 당업계의 통상의 기술자에 의해 준비될 수 있다.

[0044] SMS-관련 수면 장애의 치료(Treatment of SMS-related sleep disturbances)

[0045] SMS를 가진 적어도 일부 개인들에서, 멜라토닌 생성dI 광선 노출로 증가하는 것 -광선 유도된 멜라토닌 생성-은 예상했던 패턴과는 반대이다. 예를 들어, 도 4-6은 본 연구의 1, 2 및 3일 동안 멜라토닌 분비(굵은 선) 및 환자의 광선 노출(얇은 선)을 보여준다. 광선 노출 및 멜라토닌 생성 사이에 강력한 상관관계가 보여진다. 도 1-3은 환자의 코티솔 분비(얇은 선)에 대한 유사한 결과를 보여준다.

[0046] SMS 환자들의 방해받은 수면 패턴들 - 또는 광선-유도된 멜라토닌 생성을 보여주는 다른 개인들-은 꽤 시간 동안 멜라토닌 생성을 저해하고 및/또는 수면 동안 멜라토닌 생성을 증가시킴으로써 치료될 수 있다. 예를 들어,

멜라토닌의 생성은 예를 들어, 광선 차단 또는 광선 필터링 안경을 사용하여 상기 개인의 눈이 광선에 노출되는 것을 감소시킴으로써 저해될 수 있다. 그러한 안경은 당업자에게 명백한 바와 같이, 안경, 콘택트렌즈 등을 포함할 수 있다. 광선 차단 안경은 광선의 넓은 스펙트럼, 또는 예를 들어, 멜라토닌 생성을 자극하기 위해 결정되는 파장 또는 파장의 범위를 필터링하기 위해 작동할 수 있다.

[0047] 본 발명의 다른 구현예에서, 멜라토닌 생성은 베타 차단제의 유효량을 상기 개인에게 투여함으로써 저해될 수 있다. 본 발명의 일부 구현예에서, 그러한 투여는 예를 들어, 광선 센서, 광선 미터(meter), 또는 장치와 통신하거나 통합되는 유사한 장치를 사용하여 측정된 바와 같이, 광선에 대한 상기 개인의 노출에 비례하여 베타 차단제의 용량을 상기 개인에 전달하기 위해 작동가능한 장치를 사용하여 이루어질 수 있다.

[0048] 멜라토닌 생성 증가는 상기 개인에 멜라토닌 길항체를 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 멜라토닌 길항체는 타시멜테온일 수 있고, 약 5mg 내지 100mg, 예컨대, 약 20mg 내지 약 50mg, 예컨대, 약 20mg의 용량으로 수면 전에 매일 1회 투여될 수 있고, 예컨대, 수면 약 0.5시간 내지 약 1.5시간 전에, 예컨대, 수면 약 1시간 전에 투여될 수 있다.

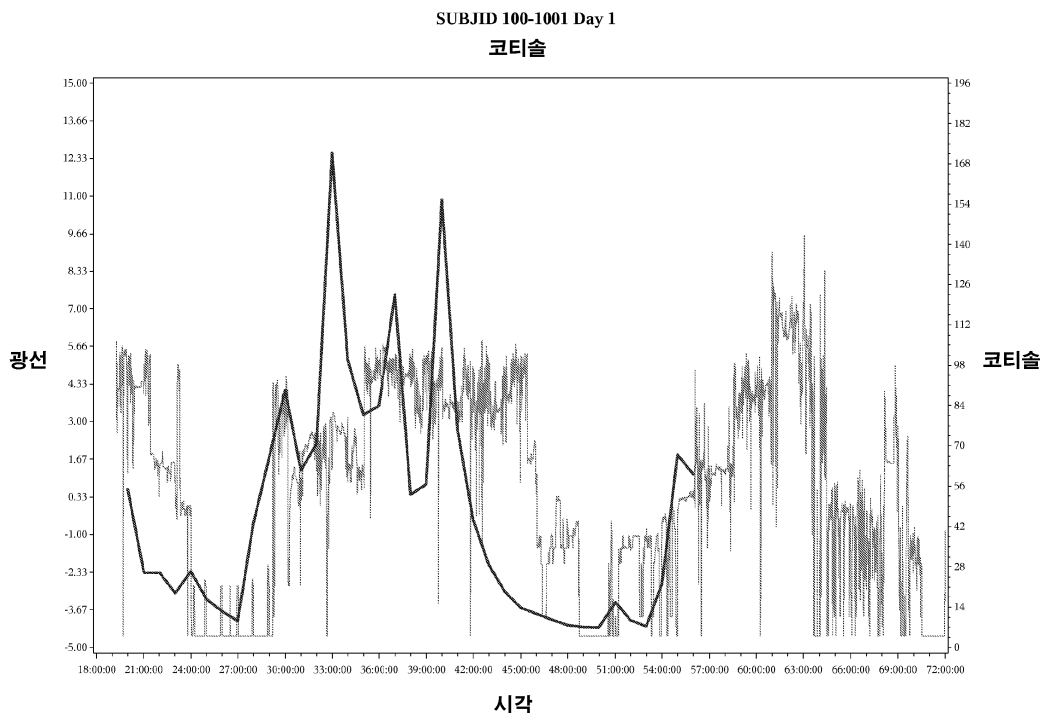
[0049] 수면 장애의 개선은 여러 방법으로 측정될 수 있는데, 예를 들어, 야간 수면의 향상으로, 이는 상기 환자의 수면 간격 내에서 깬 시간의 퍼센트의 감소; 야간 수면의 총량; 야간 기상 횟수의 수, 시기 및 길이; 수면 시작; 깬 시간; 낮잠의 수, 시기 및 길이; 임상 전반적 인상-개선 지수(CGI-C)의 향상; 임상 전반적 인상-중증도 지수(CGI-S)의 향상; 및 행동의 향상으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 향상을 포함할 수 있다.

[0050] 타시멜테온 투여로 치료하는 경우, 치료는 타시멜테온의 매일 투여를 지속함으로써 유지될 수 있다. 본 발명의 일부 구현예에 따라, 타시멜테온 투여는 예를 들면, 상기 환자의 눈이 광선에 노출되는 것을 감소시키는 단계, 멜라토닌의 생성을 저해하는 활성 약학적 성분을 상기 환자에게 내부적으로 투여하는 단계, 또는 멜라토닌 활성을 길항하는 활성 약학적 성분을 상기 환자에게 내부적으로 투여하는 단계로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상에 의해, 깬 시간 동안 상기 환자의 멜라토닌 활성의 저해를 가지는 것으로 조합될 수 있다.

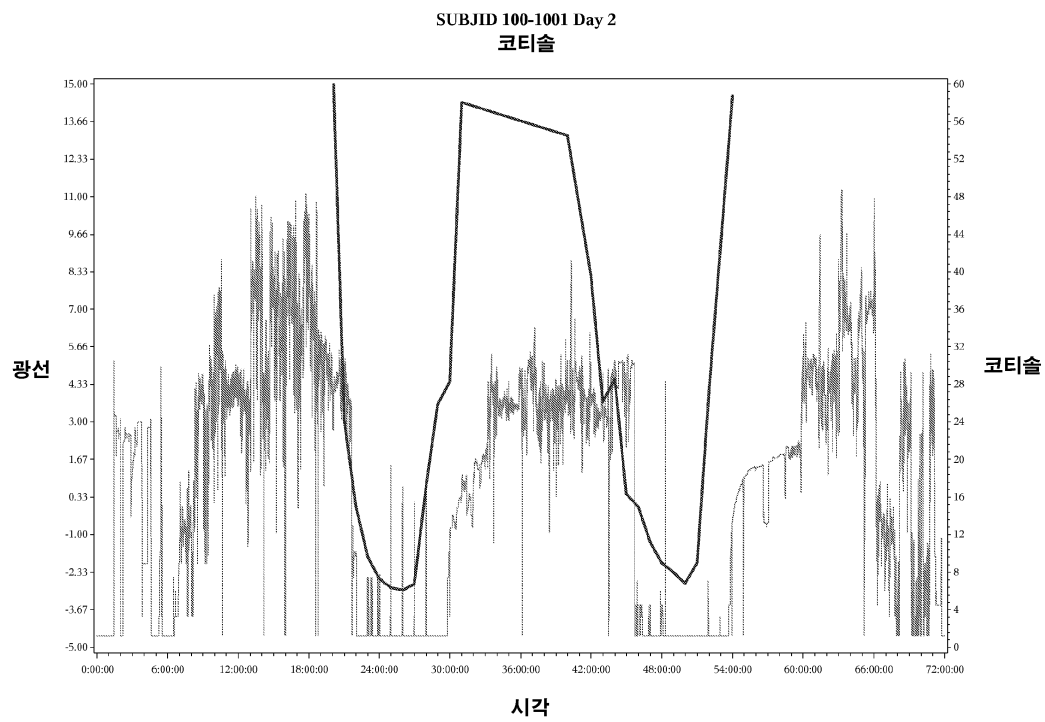
[0051] 본 발명의 다른 측면들 및 실시예들은 상기 설명 및 본 연구의 첨부된 요약으로부터 당업자에게 명백할 것이고, 본 발명의 범위 내이다.

도면

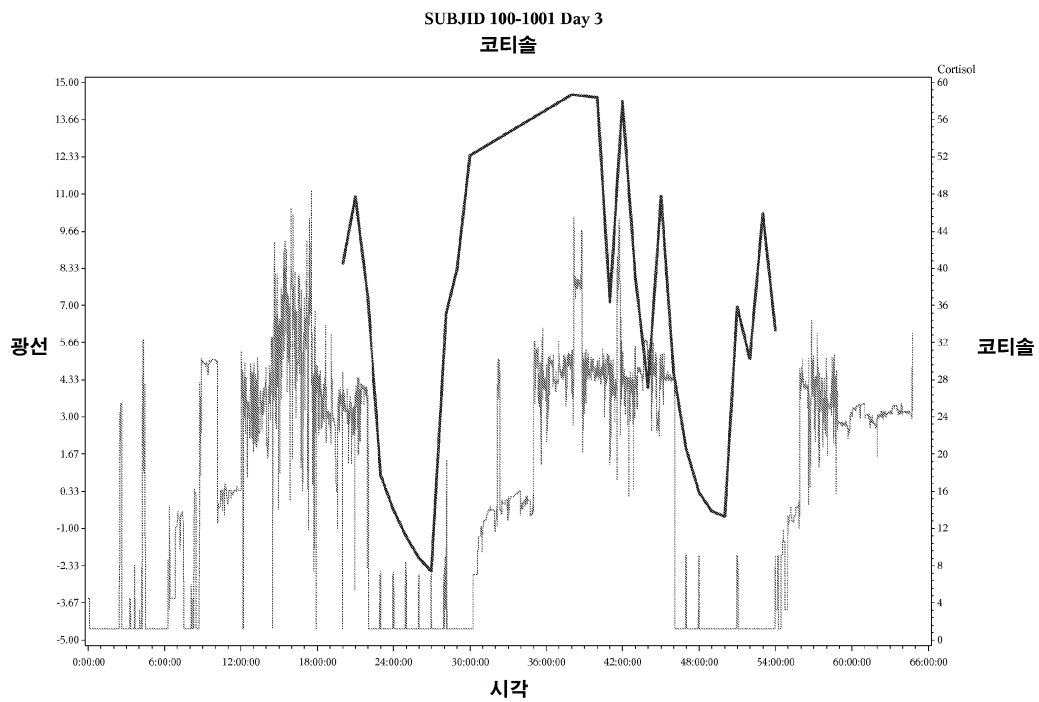
도면1



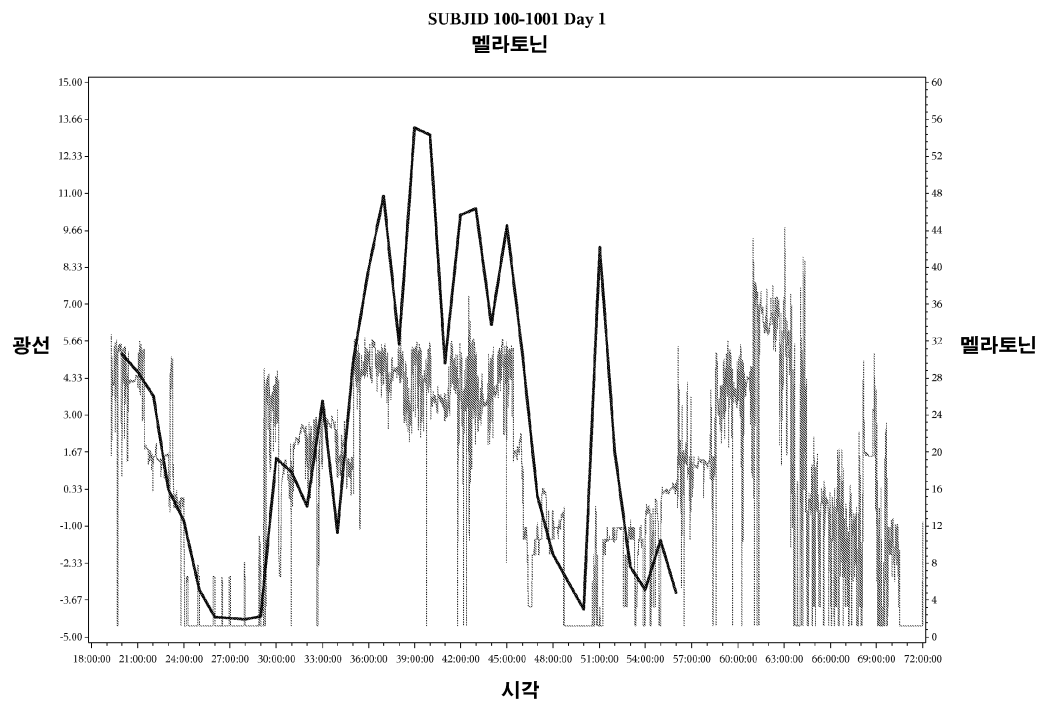
도면2



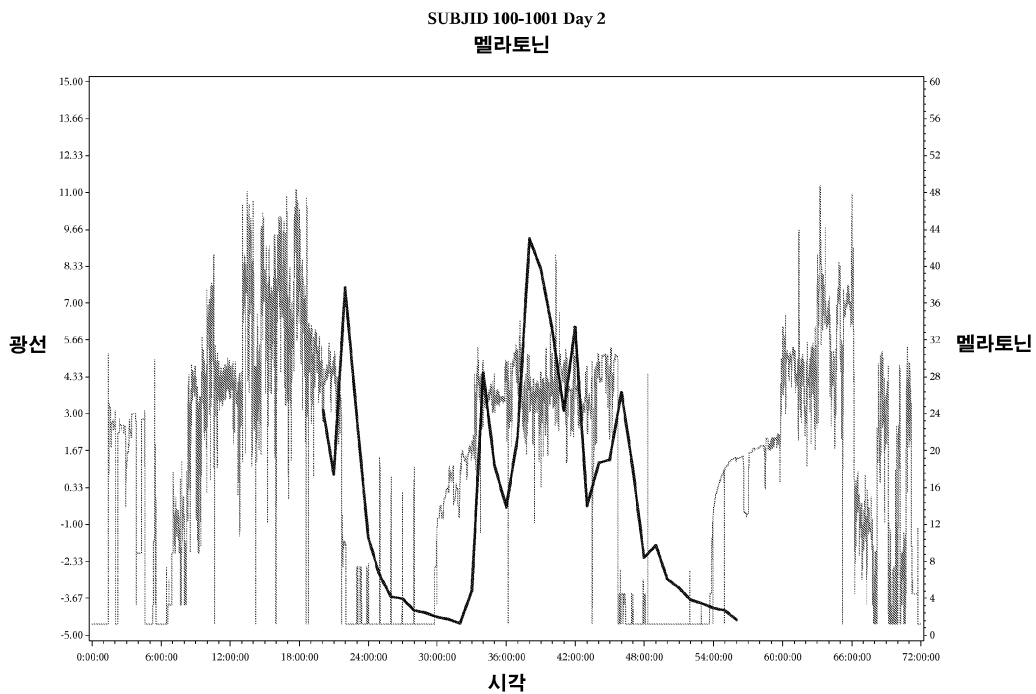
도면3



도면4



도면5



도면6

