



등록특허 10-2616545



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년12월26일

(11) 등록번호 10-2616545

(24) 등록일자 2023년12월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07C 275/60 (2006.01) A61K 31/17 (2006.01)

A61K 31/325 (2006.01) A61P 25/20 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07C 275/60 (2013.01)

A61K 31/17 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-7013113

(22) 출원일자(국제) 2017년10월06일

심사청구일자 2020년09월24일

(85) 번역문제출일자 2019년05월07일

(65) 공개번호 10-2019-0072561

(43) 공개일자 2019년06월25일

(86) 국제출원번호 PCT/US2017/055598

(87) 국제공개번호 WO 2018/067971

국제공개일자 2018년04월12일

(30) 우선권주장

62/404,917 2016년10월06일 미국(US)

(56) 선행기술조사문현

WO2015130121 A1\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문현

(73) 특허권자

재즈 파마슈티칼즈 아일랜드 리미티드

아일랜드 두블린 4 워털루 로드 워털루 익스체인지

(72) 발명자

허리,파이온

아일랜드 13 더블린 턴베리 스퀘어 6

카터,로렌스 패트릭

미국 94304 캘리포니아 팰로 앤토 포터 드라이브  
3180

(74) 대리인

특허법인 피씨알

전체 청구항 수 : 총 7 항

심사관 : 방성철

(54) 발명의 명칭 카바모일 폐닐알라닌을 화합물 및 이의 용도

### (57) 요약

본 발명은 카바모일 폐닐알라닌을 화합물 및 장애를 치료하기 위한 이의 사용 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

*A61K 31/325* (2013.01)

*A61P 25/20* (2018.01)

*A61P 25/24* (2018.01)

*A61P 25/28* (2018.01)

---

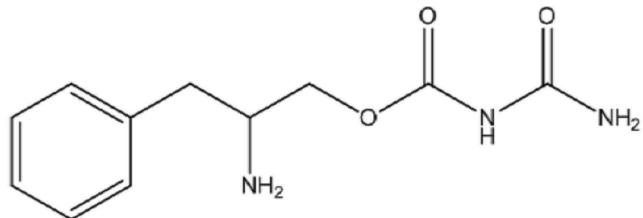
## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

치료를 필요로 하는 대상의 기면증, 탈력 발작, 주간 졸립증, 약물 중독, 우울증, 조울증, 또는 비만을 치료하거나, 금연을 필요로 하는 대상의 금연을 촉진시키기 위해 사용되는 약학적 조성물로서, 하기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물:

[화학식 1]

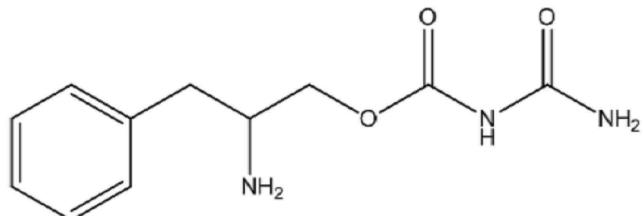


#### 청구항 2

인지 기능 개선(pro-cognitive effect)을 필요로 하는 대상의 인지 기능 개선을 유도하기 위해 사용되는 약학적 조성물로서, 상기 대상은 조울증, 주요 우울증, 분열 정동성 장애, PTSD, 알츠하이머 병, 파킨슨 병, 치매, 또는 다발성 경화증이 있는 대상인 것이고,

하기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물:

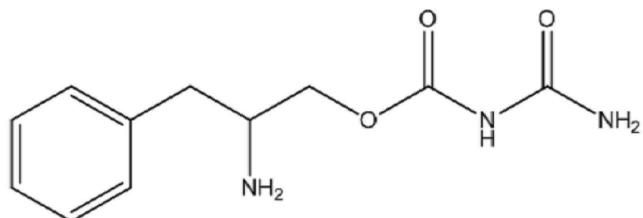
[화학식 1]



#### 청구항 3

치료를 필요로 하는 대상의 PTSD와 관련된 악몽 및/또는 수면-관련 장애를 치료하기 위해 사용되는 약학적 조성물로서, 하기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물:

[화학식 1]

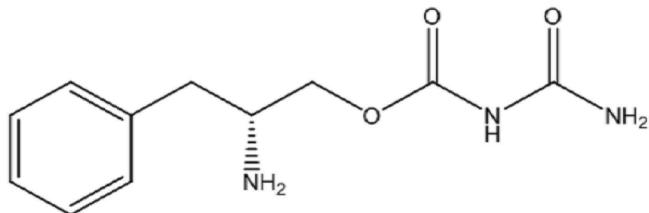


#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 하기 화학식 2의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 것인 약학적 조성물:

[화학식 2]

**청구항 5**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 약학적 조성물은 투여 제형인 것인 약학적 조성물.

**청구항 6**

제5항에 있어서,  
상기 약학적 조성물은 속방형 경구 투여 제형인 것인 약학적 조성물.

**청구항 7**

제6항에 있어서,  
상기 속방형 경구 투여 제형은 정제 또는 캡슐인 것인 약학적 조성물.

**청구항 8**

삭제

**청구항 9**

삭제

**청구항 10**

삭제

**청구항 11**

삭제

**청구항 12**

삭제

**청구항 13**

삭제

**청구항 14**

삭제

**청구항 15**

삭제

**청구항 16**

삭제

**청구항 17**

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

### 발명의 설명

#### 기술 분야

- [0001] 본 발명은 35 U.S.C. § 119 (e) 하에서, 2016년 10월 6일자로 출원된 미국 출원 제62/404,917호의 이익을 주장하며, 그 전체 내용은 본 명세서에 참조에 의해 통합된다.
- [0002] 본 발명은 카바모일 폐닐알라닌을 화합물 및 장애를 치료하기 위한 이의 사용 방법에 관한 것이다.

#### 배경 기술

- [0003] (*R*)-2-아미노-3-페닐프로필 카바메이트(APC)는 폐닐알라닌 유사체로서, 주간 졸립증, 탈력 발작, 기면증, 피로, 우울증, 조울증, 섬유근육통 등을 포함하는 다양한 장애의 치료에 유용하다는 것이 입증되었다. 예를 들어, 미국 특허 제8,232,315호; 제8,440,715호; 제8,552,060호; 제8,623,913호; 제8,729,120호; 제8,741,950호; 제8,895,609호; 제8,927,602호; 제9,226,910호; 및 제9,359,290호; 및 미국 공개공보 제2012/0004300호 및 제2015/0018414호 참조. APC(다른 명칭도 가짐) 및 관련된 화합물을 제조하는 방법은 미국 특허 제5,955,499호; 제5,705,640호; 제6,140,532호 및 제5,756,817호에서 찾아볼 수 있다. 모든 목적을 위하여 상기 모든 특허 및 출원은 그 전체가 본 명세서에 참조에 의해 통합된다.
- [0004] 본 발명은 APC 유사체 및 장애를 치료하기 위한 이의 사용 방법을 제공함으로써 해당 기술분야에서의 단점을 극복한다.

#### 발명의 내용

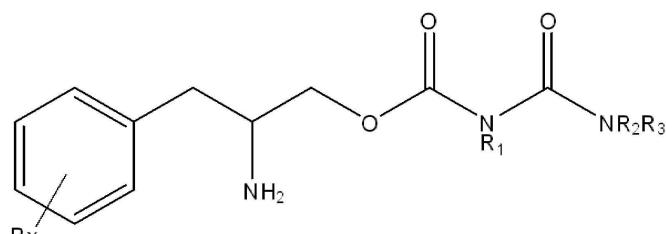
##### 해결하려는 과제

- [0005] 본 발명은 해당 기술분야에서의 단점을 극복하기 위한 발명이다.

##### 과제의 해결 수단

- [0006] 본 발명은 APC 유사체의 식별에 관한 것이다. 따라서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:

- [화학식 I]



- [0008]

- [0009] 여기서,

- [0010] 상기 화학식 I에 있어서,

- [0011] R은 탄소 원자 1 내지 8개의 선택적으로 치환된 저급 알킬(lower alkyl), 할로겐, 1 내지 3개의 탄소 원자를 함유하는 선택적으로 치환된 알콕시, 니트로, 히드록시, 시아노, 트리플루오로메틸, 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 함유하는 선택적으로 치환된 티오알콕시이고;

- [0012]  $x$ 는 0 내지 3의 정수이며, 단,  $x$ 가 2 또는 3 일 때 R은 동일하거나 상이할 수 있고;
- [0013]  $R_1$ ,  $R_2$  및  $R_3$ 는 독립적으로 수소, 탄소 원자 1 내지 8개의 선택적으로 치환된 저급 알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 또는 탄소 원자 3 내지 7개의 선택적으로 치환된 사이클로알킬이거나; 또는  $R_2$  및  $R_3$ 는 결합되어 알킬기 및 아릴기로 이루어진 군으로부터 선택된 구성요소로 선택적으로 치환된 5 내지 7-원 헤테로고리를 형성할 수 있고, 상기 헤�테로고리는 1 내지 2개의 질소 원자 및 0 내지 1 개의 산소 원자를 포함할 수 있으며, 상기 질소 원자는 서로 또는 산소 원자와 직접 결합하지 않는다.
- [0014] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물 및 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0015] 본 발명은 추가적으로 APC로 치료할 수 있는 장애를 치료하는 방법에 관한 것으로서, 예를 들어, 치료를 필요로 하는 대상의 기면증, 탈력 발작, 주간 졸립증, 약물 중독, 성기능 장애, 피로, 섬유근육통, 주의 결핍/파이행동 장애, 하지 불안 증후군, 우울증, 조울증, 또는 비만을 치료하거나, 금연을 필요로 하는 대상의 금연을 촉진시키는 방법으로서, 본 발명의 화합물을 대상에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0016] 본 발명은 하기의 도면 및 명세서에서 보다 상세히 설명된다.

### **발명의 효과**

- [0017] [0018] 본 발명은 APC 유사체 및 장애를 치료하기 위한 이의 사용 방법을 제공함으로써 해당 기술분야에서의 단점을 극복한다.

### **발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0019] 본 발명은 다른 형태로 구현될 수 있으며, 본 명세서에 개시된 구현예에 한정되는 것으로 해석되어서는 안된다. 오히려, 구현예들은 본 개시가 철저하고 완전하게 이루어질 수 있도록 제공되는 것이며, 당업자에게 본 발명의 범위를 충분히 전달할 수 있도록 제공되는 것이다. 예를 들어, 일 구현예와 관련하여 설명된 특징들은 다른 구현예들에도 적용될 수 있고, 특정 구현예와 관련하여 설명된 특징들은 그 구현예로부터 배제될 수 있다. 추가적으로, 본 명세서에서 제안된 구현예에 대한 많은 변형 및 추가는 본 발명의 범위를 벗어나지 않는 본 개시 내용에 비추어 당업자에게 명백할 것이다.
- [0020] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자에게 일반적으로 이해되는 의미와 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서의 발명의 설명에 사용된 용어는 단지 특정 구현예들을 설명하기 위한 것이며 본 발명을 제한하는 것으로 의도된 것은 아니다.
- [0021] 문맥이 달리 나타내지 않는 한, 본 명세서에 기술된 본 발명의 다양한 특징들은 임의의 조합으로 사용될 수 있도록 특히 의도된다.
- [0022] 나아가, 본 발명은 또한 본 발명의 일부 구현예들에서, 본 명세서에 기술된 임의의 특징 또는 특징들의 조합이 배제되거나 생략될 수 있음을 고려한다.
- [0023] 설명하면, 명세서에 복합체가 성분 A, B 및 C를 포함하는 것으로 명시된 경우, 이는 특히 A, B 또는 C, 또는 이들의 조합 중 임의의 것은, 단독으로든 또는 임의의 조합으로든 생략될 수 있고 포기될 수 있는 것으로 특히 의도된다.
- [0024] 모든 목적을 위하여 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특히 출원, 특히, 및 기타 참고 문헌은 그 전체가 본 명세서에 참조에 의해 통합된다.
- [0025] 본 명세서에서 사용된, 단수 (“a,”, “an,” 또는 “the”)는 하나 이상을 의미할 수 있다. 예를 들어, 세포 (“a” cell)은 단일 세포 또는 복수의 세포를 의미할 수 있다.
- [0026] 또한 본 명세서에서 사용된, “및/또는”은 관련된 리스트 항목들 중 하나 이상의 가능한 임의의 모든 조합을 가리키며 포함하고, 뿐만 아니라 택일적으로(“또는”) 해석되는 경우에는 조합이 제외될 수 있는 것을 가리키며 포함한다.
- [0027] 또한, 본 명세서에서 본 발명의 화합물 또는 작용제(agent)의 양, 투여량, 시간, 온도 등과 같은 측정 가능한 값을 언급할 때 사용된 “약,”이라는 용어는 특정한 양의  $\pm 10\%$ ,  $\pm 5\%$ ,  $\pm 1\%$ ,  $\pm 0.5\%$ , 또는 심지어  $\pm 0.1\%$ 의 변동을 포함하는 것을 의미한다.

- [0028] 본 발명의 조성물에 적용된, “필수적으로 이루어지는”(및 문법적 변형)이라는 용어는, 추가적인 구성요소가 조성물을 실질적으로 변경하지 않는 한 조성물이 추가적인 구성요소를 함유할 수 있다는 것을 의미한다. 조성물에 적용된 “실질적으로 변경,”이라는 용어는, 열거된 성분으로 이루어진 조성물의 효능에 비하여 적어도 약 20 % 이상 조성물의 치료학적 효능을 증가 또는 감소시키는 것을 의미한다.
- [0029] 본 명세서에 사용된 “치료학적 유효량(effective amount)” 또는 “유효량”이라는 용어는, 당업계에 잘 알려진 바와 같이, 조절 효과를 유발하는, 예를 들어, 대상의 상태(예를 들어, 하나 이상의 증상) 개선, 상태 진행을 지연 또는 감소, 장애 발생을 방지 또는 지연, 및/또는 임상적 변수, 질환 또는 질병의 변화 등을 포함하여, 장애, 질환 또는 질병에 걸린 대상에게 유익한 효과가 될 수 있는 본 발명의 조성물, 화합물, 또는 작용제의 양을 의미한다. 예를 들어, 치료학적 유효량 또는 유효량은 대상의 상태를 5 % 이상, 예를 들어, 10 % 이상, 15 % 이상, 20 % 이상, 25 % 이상, 30 % 이상, 35 % 이상, 40 % 이상, 45 % 이상, 50 % 이상, 55 % 이상, 60 % 이상, 65 % 이상, 70 % 이상, 75 % 이상, 80 % 이상, 85 % 이상, 90 % 이상, 95 % 이상, 또는 100 % 이상 향상시키는 조성물, 화합물, 또는 작용제의 양을 의미할 수 있다.
- [0030] “치료하다” 또는 “치료하는” 또는 “치료”는 당업계에 잘 알려진 바와 같이, 조절 효과를 유발하는, 예를 들어, 대상의 상태(예를 들어, 하나 이상의 증상) 개선, 상태 진행을 지연 또는 감소, 및/또는 임상적 변수, 질환 또는 질병의 변화 등을 포함하여, 장애, 질환 또는 질병으로 고생하는 대상에게 유익한 효과가 될 수 있는 임의의 유형의 작용을 의미한다.
- [0031] “APC로 치료할 수 있는 장애”는 대상에 APC를 투여하면 대상의 장애의 하나 이상의 증상이 치료되는 임의의 장애를 의미한다.
- [0032] 본 명세서에서 사용된 “약학적으로 허용 가능한”은, 생물학적으로나 다른면에서 바람직하지 않는 것이 아닌 물질을 의미하며, 즉, 그 물질은 상당히 유해한 생물학적 영향을 유발하는 것 없이 또는 그것이 함유된 조성물의 임의의 다른 구성요소에 유해한 방식으로 상호작용하는 것 없이, 본 발명의 조성물과 함께 개인에게 투여될 수 있다. 그 물질은 당업자에게 잘 알려진 바와 같이, 당연히 활성 성분의 열화를 최소화하고 대상에의 부작용을 최소화하도록 선택될 것이다(예를 들어, *Remington's Pharmaceutical Science*; 21<sup>st</sup> ed. 2005 참조).
- [0033] “동시에”는 결합된 효과를 생성하기에 시간상 충분히 가까운 것을 의미한다(즉, 동시에에는 일제히 일 수 있거나, 또는 2개 이상의 사건이 상호 전 또는 후의 짧은 시간 내에 발생하는 것일 수 있음). 일부 구현예에서, “동시에” 2 종 이상의 화합물의 투여는 2 종의 화합물이 하나의 존재가 다른 것의 생물학적 효과를 변화시키기에 충분한 정도로 시간적으로 충분히 근접하게 투여되는 것을 의미한다. 두 화합물은 동일한 또는 상이한 제제로 투여되거나 순차적으로 투여될 수 있다. 동시 투여는 투여하기 전에 화합물을 혼합하여 이루어지거나, 예를 들어 동일한 시점이지만 상이한 해부학적 위치에서 또는 상이한 투여 경로를 사용하여 2 개의 상이한 제제로 화합물을 투여함으로써 수행될 수 있다.
- [0034] “알킬”이라는 용어는 1 내지 12 개의 탄소 원자, 예를 들어, 1 내지 8 개, 1 내지 6 개, 또는 1 내지 4 개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 사슬을 나타낸다. 알킬기의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, tert-부틸 등을 포함한다.
- [0035] “치환된 알킬”은 알킬의 원자가, 예를 들어, 탄소, 질소, 황, 산소, 규소, 또는 할로겐 원자, 또는 대안적으로 질소, 황, 산소, 또는 할로겐 원자로 치환 된 알킬을 의미한다. 이 용어는 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 사이클로알킬기 상의 치환체를 포함한다.
- [0036] “치환된 알킬”에서 알킬기의 임의의 원자에 부착될 수 있는 치환체의 예는 사이클릴기, 헤테로사이클릴기; 아릴기, 헤테로아릴기, 아미노기, 아미도기, 니트로기, 시아노기, 아자이드기, 히드록시기, 알콕시기, 아실옥시기, 티오알콕시기, 아실 티오알콕시기, 할로겐기, 술포네이트기, 술폰아미드기, 에스테르기, 카르복시산, 산소(예를 들어, 카보닐기), 및 황(예를 들어, 티오카보닐기)을 포함한다. 치환체는 또한 문자에 향상된 수용성을 부여하는 임의의 화학 작용기를 포함한다(예를 들어, 비치환되거나 치환된; 카르복시산, 카르복시 에스테르, 카르복스 아미도, 모르폴리노, 피페라지닐, 이미다졸릴, 티오모르폴리노, 또는 테트라졸릴기).
- [0037] “할로” 및 “할로겐”이라는 용어는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드의 임의의 라디칼을 지칭한다.
- [0038] “알콕시”라는 용어는 상기 정의된 바와 같은 알킬 또는 치환된 알킬에 연결된 산소를 나타낸다.
- [0039] “티오알콕시”라는 용어는 상기 정의된 바와 같은 알킬 또는 치환된 알킬에 연결된 황을 의미한다.

[0040] "사이클로 알킬"이라는 용어는 3-8 개의 탄소 원자, 예컨대 3-6 개의 탄소 원자를 함유하는 모노사이클릭 포화 카보사이클릭기를 의미한다. 사이클로알킬기의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸 등을 포함한다.

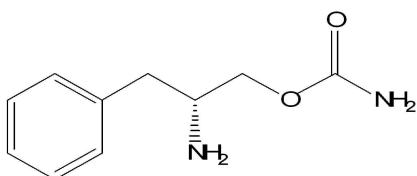
[0041] "아릴"이라는 용어는 각 고리의 0, 1, 2 또는 3 개의 원자가 치환체로 치환될 수 있는 방향족 5-8 원 모노사이클릭 또는 8-12 원 바이사이클릭 고리 시스템을 지칭한다. 이 용어는 또한 고리를 중 하나에서 고리 탄소의 하나, 둘 또는 세개에 수소 원자가 첨가된(예컨대, 부분적으로 포화된 고리) 방향족 바이사이클릭 고리 시스템을 포함한다. 아릴기의 예는 페닐, 나프тиル 등을 포함한다.

[0042] "아릴알킬"이라는 용어는 상기 정의된 바와 같은 알킬 또는 치환된 알킬에 연결된 아릴기를 나타낸다.

[0043] "헤테로사이클"이라는 용어는 모노사이클릭이면 1-3 개의 헤테로 원자를, 또는 바이사이클릭이면 1-6 개의 헤테로 원자를 포함하며, 상기 헤테로 원자는 산소, 질소 또는 황에서 선택된 것이고, 각 고리의 0, 1, 2 또는 3 개의 원자가 치환체로 치환될 수 있는 방향족 또는 비방향족 5-8 원 모노사이클릭 또는 8-12 원 바이사이클릭 고리 시스템을 지칭한다. 이 용어는 또한 고리를 중 하나에서 고리 탄소의 하나, 둘 또는 세개에 수소 원자가 첨가된(예컨대, 부분적으로 포화된 고리) 방향족 및 비방향족 바이사이클릭 고리 시스템을 포함한다. 헤�테로사이클기의 예는 피리딜, 퓨릴 또는 퓨라닐, 벤조퓨라닐, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 피리미디닐, 티오페닐 또는 티에닐, 벤조티오페닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 디하이드로퀴놀리닐, 디하이드로이소퀴놀리닐, 나프티리디닐, 디하이드로나프티리디닐, 퀴나졸리닐, 인돌릴, 인디졸릴, 티아졸릴, 벤조티아졸릴, 옥사지닐, 벤조옥사지닐, 옥사졸릴, 벤조옥사졸릴, 디하이드로벤조디옥시닐 등을 포함한다.

[0044] 아릴 및 헤�테로아릴기에 대한 적합한 치환체는 알킬기에 대한 치환체와 동일하다.

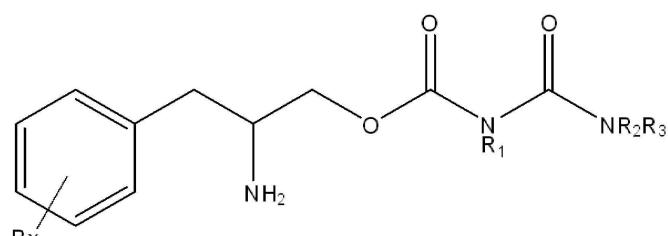
[0045] 본 발명은 동등하거나 유사한 생물학적 및 치료학적 활성을 갖는 것으로 예상되는 APC 유사체의 식별 및 특성화에 관한 것이다. APC 유리 염기의 구조는 다음과 같다.



[0046]

따라서, 본 발명의 한 측면은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:

[화학식 I]



[0049]

상기 화학식 I에 있어서,

[0051] R은 탄소 원자 1 내지 8개의 선택적으로 치환된 저급 알킬, 할로겐, 1 내지 3개의 탄소 원자를 함유하는 선택적으로 치환된 알콕시, 니트로, 히드록시, 시아노, 트리플루오로메틸, 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 함유하는 선택적으로 치환된 티오알콕시이고;

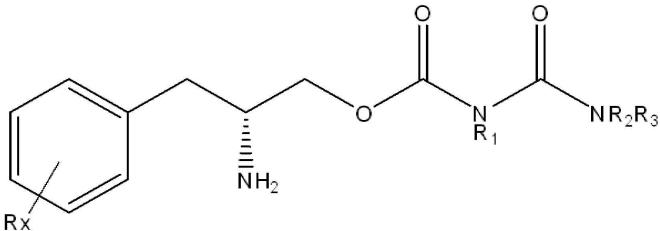
[0052] x는 0 내지 3의 정수이며, 단, x가 2 또는 3 일 때 R은 동일하거나 상이할 수 있고;

[0053] R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 독립적으로 수소, 탄소 원자 1 내지 8개의 선택적으로 치환된 저급 알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 또는 탄소 원자 3 내지 7개의 선택적으로 치환된 사이클로알킬이거나; 또는

[0054] R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 결합되어 알킬기 및 아릴기로 이루어진 군으로부터 선택된 구성요소로 선택적으로 치환된 5 내지 7-원 헤테로고리를 형성할 수 있고, 상기 헤�테로고리는 1 내지 2개의 질소 원자 및 0 내지 1 개의 산소 원자를 포함할 수 있으며, 상기 질소 원자는 서로 또는 산소 원자와 직접 결합하지 않는다.

[0055] 일부 구현예에서, 상기 화합물은 하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다:

[화학식 II]

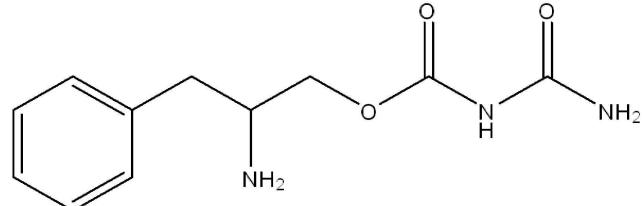


[0057]

[0058] 일부 구현예에서, 상기 화합물은 하기 화학식 1의 화합물(페닐알라니놀 알로파네이트) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다:

[0059]

[화학식 1]

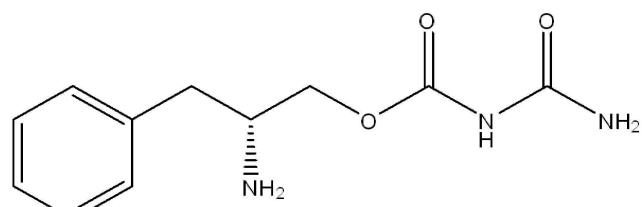


[0060]

[0061] 일부 구현예에서, 상기 화합물은 하기 화학식 2의 화합물(D-페닐알라니놀 알로파네이트) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다:

[0062]

[화학식 2]



[0063]

[0064] 일부 구현예에서, 상기 화학식 I의 화합물은 상기 화학식 1의 화합물이 아니거나, 상기 화학식 2의 화합물이 아니다.

[0065]

본 명세서에서 제공되는 화합물, 제제 및 단위 제형(dosage form)은 본 발명의 화합물, 뿐만 아니라 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 호변 이성질체(tautomer)를 포함하는 이성질체, 용매화물 및 복합체의 속방을 달성하기 위해 이용될 수 있다.

[0066]

본 발명의 화합물의 적합한 염은 아세테이트, 아디페이트, 알지네이트, 아스파테이트, 벤조에이트, 부티레이트, 시트레이트, 푸마레이트, 글리콜레이트, 헤미설레이트, 헤파노에이트, 혼합화물, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로아이오다이드, 2-히드록시에탄설포네이트, 락테이트, 말레이이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 니코티네이트, 나이트레이트, 옥살레이트, 팔모에이트, 페티네이트, 퍼설페이트, 히드록시나프토에이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 석시네이트, 설레이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트 및 운데카노에이트를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 옥살산과 같은 다른 산들은, 그 자체로 약학적으로 허용되는 것은 아니지만, 본 발명의 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 산 부가 염을 수득하는데 있어서 중간체로서 유용한 염의 제조에 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 염은 하이드로클로라이드 염이다.

[0067]

본 명세서에서 화학식의 화합물은 그 안에 4 급화(quaternization)의 임의의 염기성 질소-함유기를 갖는 화합물을 포함한다.

[0068]

본 명세서에서 논의는, 단순화를 위하여, 입체 이성질체를 언급하지 않고 제공된다. 당업자는 본 발명의 화합물이 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있고 따라서 라세미체 및 라세미 혼합물 및 단일 광학 이성질체로서 존재할 수 있음을 알 것이다. 이러한 화합물의 이러한 모든 이성질체 형태는 본 발명에 명백하게 포함된다.

- [0069] 달리 언급하지 않는 한, 본 명세서에 기술된 구조는 또한 단지 하나 이상의 동위원소적으로 풍부한 원자의 존재만 다를 뿐인 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 중수소 또는 삼중수소에 의하여 수소가 치환, 또는  $^{13}\text{C}$ - 또는  $^{14}\text{C}$ -가 풍부한 탄소에 의하여 탄소가 치환된 것을 제외하고는, 본 발명의 구조를 갖는 화합물은 본 발명의 범위 내에 있다. 이러한 화합물은, 예를 들어, 생물학 분석에서 분석 도구 또는 프로브로서 유용하다.
- [0070] 본 명세서에서 논의는 또한 화합물의 다형체(polymorph), 수화물, 클라스레이트(clathrate), 용매화물, 포접화합물(inclusion compound), 이성질체, 또는 다른 형태를 언급하지 않고 제공된다. 이러한 화합물의 이러한 모든 형태는 본 발명에 명백하게 포함된다.
- [0071] 또한, 본 발명의 화합물은 생체 내(*in vivo*)에서 활성 화합물로 전환되는 화합물의 프로드러그(prodrug)를 포함한다. 예를 들어, 화합물은 세포의 투과성을 향상시키도록 변형될 수 있고(예를 들어, 극성기의 에스테르화에 의해) 그 후 세포의 효소에 의해 전환되어 활성체를 생성할 수 있다. 프로드러그처럼 하전된 부분 또는 반응성 부분을 차폐(masking)하는 방법은 당업자에게 공지되어 있다(예를 들어, P. Korgsgaard-Larsen and H. Bundgaard, A Textbook of Drug Design and Development, Reading U.K., Harwood Academic Publishers, 1991 참조).
- [0072] "프로드러그"란 용어는 생체 내에서 급속히 변형되어, 예를 들어, 혈액 내 가수분해에 의해, 상기 화학식의 모화합물(parent compound)을 생성하는 화합물을 말하고, 예를 들어, T. Higuchi 및 V. Stella의, Prodrugs as Novel delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series 및 Edward B. Roche, 편집의, Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association 및 Pergamon Press, 1987를 참조하며, 이들 모두는 본 명세서에서 참조에 의해 통합된다. 또한, 미국 특허 제6,680,299호 참조. 예시적인 프로드러그는 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물의 활성을 갖는 활성 약물로 대상에 의해 생체 내에서 대사되는 프로드러그를 포함하며, 상기 프로드러그는, 예를 들어, 미국 특허 제6,680,324호 및 미국 특허 제6,680,322호에 기재된 바와 같이, 알코올 또는 카르복시산기가 화합물 내에 존재하는 경우 이의 에스테르; 아민기 또는 카르복시산기가 화합물 내에 존재하는 경우 이의 아미드; 아민기가 화합물 내에 존재하는 경우 이의 우레탄; 알코올기가 화합물 내에 존재하는 경우 이의 아세탈 또는 케탈; 아민기가 화합물 내에 존재하는 경우 이의 N-만니히 염기(N-Mannich base) 또는 이민; 또는 카르보닐기가 화합물 내에 존재하는 경우 이의 시프 염기(Schiff base), 옥심, 아세탈, 에놀 에스테르, 옥사졸리딘, 또는 티아졸리딘이다.
- [0073] 본 명세서에서 사용된 용어 "약학적으로 허용 가능한 프로드러그"(및 유사한 용어)는, 적절한 의학적 판단 범위 내에서, 지나친 독성, 염증, 알레르기 반응 등을 일으키지 않고 인간 및/또는 다른 동물들의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합리적인 위험/이익 비율에 상응하며, 이들의 의도된 용도에 효과적인, 본 발명의 화합물의 프로드러그 뿐만 아니라 가능하다면 본 발명의 화합물의 쌍성 이온 형태(zwitterionic form)를 의미한다.
- [0074] 본 발명의 화합물은 당업계에 공지된 방법에 의해 합성될 수 있다. 일부 구현예에서, 화학식 1의 화합물 및 화학식 2의 화합물과 같은 화합물은 산성 반응 매질에서 과량의 시아네이트, 예를 들어, 소듐 시아네이트를 사용하여 폐닐알라닌을 또는 APC로부터 합성될 수 있다.
- [0075] 본 발명의 다른 측면은 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물, 예를 들어, 제형에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 조성물은 본 발명의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물이다. 일부 구현예에서, 제형은 경구 제형, 예를 들어, 정제 또는 캡슐, 예를 들어, 속방형 제형이다.
- [0076] 일부 구현예에서, 제형은 정제를 대상에 투여한 후 15 분 미만의 시간 내에 그 안에 함유된 본 발명 화합물의 85 % 이상, 예를 들어, 85 % 이상, 90 % 이상, 95 % 이상, 96 이상 %, 97 % 이상, 98 % 이상 또는 99 % 이상을 방출하는 속방형 정제이다.
- [0077] 속방형 제제를 포함하여 본 발명의 화합물의 제제는 예를 들어, 충전된 캡슐, 압축된 정제 또는 캐플렛 같은 경구 투여에 적합한 단위 제형, 또는 통상적인 기술을 사용하여 경구 투여에 적합한 다른 제형으로 가공될 수 있다. 기재된 바와 같이 제조된 속방형 제형은, 경구 투여에 적합하게 되어 미리 선택된 간격 동안 치료 수준의 화합물을 달성하고 유지할 수 있다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 속방형 제형은 원형, 타원형, 긴 원통형 또는 다각형을 포함하는 임의의 원하는 모양 및 크기의 고체 경구 제형을 포함할 수 있다. 이러한 일 구현 예에서, 속방형 제형의 표면은 평평하거나, 둥글거나, 오목하거나, 또는 볼록할 수 있다.
- [0078] 특히, 속방형 제제가 정제로 제조되는 경우, 속방형 정제는 상대적으로 큰 퍼센트 및 절대적으로 많은 양의 화합물을 함유하고 따라서 많은 양의 액체 또는 액체/고체 혼탁액을 섭취할 필요성을 대체함으로써, 환자의 준수(compliance) 및 편의성을 개선시킬 것으로 기대된다. 본 명세서에 기재된 하나 이상의 속방형 정제는 예를 들

어, 근접한 간격으로, 경구 섭취에 의해, 상대적으로 짧은 시간에 치료적 유효 투여량의 화합물을 대상에 제공할 수 있다.

[0079] 원하거나 필요한 경우, 당업계에 공지된 물질 및 방법을 이용하여, 속방형 제형의 외부 표면은, 예를 들어, 유색 코팅 또는 수분 차단 층으로 코팅될 수 있다.

[0080] 일부 구현예에서, 본 발명의 일 측면은 화학식 I의 화합물의 경구 전달을 위한 속방형 압축 정제에 관한 것으로, 상기 정제는:

화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 정제의 약 90-98 중량%의 양으로;

[0082] 1종 이상의 결합제를 정제의 약 1-5 중량%의 양으로; 및

[0083] 1종 이상의 윤활제를 정제의 약 0.1-2 중량%의 양으로 포함하고,

[0084] 상기 정제는 정제를 대상에 투여한 후 15 분 미만의 시간 내에 그 안에 함유된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 85 % 이상을 방출한다.

[0085] 한 구현예에서, 정제는:

화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 정제의 약 91-95 중량%의 양으로;

[0087] 1종 이상의 결합제를 정제의 약 2-3 중량%의 양으로;

[0088] 1종 이상의 윤활제를 정제의 약 0.1-1 중량%의 양으로; 및

[0089] 선택적으로, 화장용 필름 코팅을 정제의 약 3-4 중량%의 양으로 포함하고,

[0090] 상기 정제는 정제를 대상에 투여한 후 15 분 미만의 시간 내에 그 안에 함유된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 85 % 이상을 방출한다.

[0091] 한 구현예에서, 정제는:

화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 정제의 약 93.22 중량%의 양으로;

[0093] 1종 이상의 결합제(예를 들어, 하이드록시프로필셀룰로오스)를 정제의 약 2.87 중량%의 양으로;

[0094] 1종 이상의 윤활제(예를 들어, 마그네슘 스테아레이트)를 정제의 약 0.52 중량%의 양으로; 및

[0095] 선택적으로, 화장용 필름 코팅(예를 들어, Opadry<sup>®</sup> II yellow)을 정제의 약 3-4 중량%의 양으로 포함하고,

[0096] 상기 정제는 정제를 대상에 투여한 후 15 분 미만의 시간 내에 그 안에 함유된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 85 % 이상을 방출한다.

[0097] 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의 속방형 경구 제형에 관한 것으로, 상기 경구 제형은:

화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 경구 제형의 약 90-98 중량%의 양으로;

[0099] 1종 이상의 결합제를 경구 제형의 약 1-5 중량%의 양으로; 및

[0100] 1종 이상의 윤활제를 경구 제형의 약 0.1-2 중량%의 양으로 포함하고,

[0101] 상기 경구 제형은 경구 제형을 대상에 투여한 후 15 분 미만의 시간 내에 그 안에 함유된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 85 % 이상을 방출한다.

[0102] 본 명세서에서 제공되는 제제 및 단위 제형은 화학식 I의 화합물, 뿐만 아니라 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 호변 이성질체를 포함하는 이성질체, 용매화물 및 복합체의 속방을 달성하기 위해 이용될 수 있다.

[0103] 일부 구현예에서, 정제는 정제를 대상에 투여한 후 15 분 미만의 시간 내에, 예를 들어, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 또는 5 분 미만의 시간 내에, 그 안에 함유된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 % 이상을 방출한다. 일부 구현예에서, 정제는 정제를 대상에 투여한 후 30 분 미만의 시간 내에 그 안에 함유된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 % 이상을 방출한다.

- [0104] 특정 구현예에서, 정제는 봉해제를 포함하지 않는다. 본 명세서에서 사용된 용어 "봉해제"는 수성 환경에서 정제의 분해를 촉진시키기 위해 정제에 첨가되는 작용제를 의미한다. 본 발명의 정제는 분해되기보다는 용해된다는 점에서 유리하다. 본 발명에서 제제 내의 봉해제의 존재는 실제로 화학식 I의 화합물의 병출을 느리게 할 수 있다.
- [0105] 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 정제의 약 90 중량%, 90.5 중량%, 91 중량%, 91.5 중량%, 92 중량%, 92.5 중량%, 93 중량%, 93.5 중량%, 94 중량%, 94.5 중량%, 95 중량%, 95.5 중량%, 96 중량%, 96.5 중량%, 97 중량%, 97.5 중량% 또는 98 중량%의 양으로 또는 그 안의 임의의 값 또는 범위의 양으로 존재한다. 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 90 % 내지 약 98 %, 약 92 % 내지 약 98 %, 약 94 % 내지 약 98 %, 약 96 % 내지 약 98 %, 약 90 % 내지 약 92 %, 약 90 % 내지 약 94 %, 약 90 % 내지 약 96 %, 약 92 % 내지 약 94 %, 약 92 % 내지 약 96 %, 또는 약 94 % 내지 약 96 %의 양으로 존재한다.
- [0106] 특정 구현예에서, 1종 이상의 결합제는 정제의 약 1 중량%, 1.5 중량%, 2 중량%, 2.5 중량%, 3 중량%, 3.5 중량%, 4 중량%, 4.5 중량%, 또는 5 중량%의 양으로 또는 그 안의 임의의 값 또는 범위의 양으로 존재한다. 특정 구현예에서, 1종 이상의 결합제는 약 1 % 내지 약 5 %, 약 2 % 내지 약 5 %, 약 3 % 내지 약 5 %, 약 4 % 내지 약 5 %, 약 1 % 내지 약 2 %, 약 1 % 내지 약 3 %, 약 1 % 내지 약 4 %, 약 2 % 내지 약 3 %, 약 2 % 내지 약 4 %, 또는 약 3 % 내지 약 4 %의 양으로 존재한다. 정제는 1종 이상의 결합제, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 그 이상의 결합제를 포함할 수 있다.
- [0107] 특정 구현예에서, 1종 이상의 결합제는 히드록시프로필 셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 폴리비닐 알코올, 히드록시에틸 셀룰로오스, 포비돈, 코포비돈, 전호화분 녹말, 텍스트린, 젤라틴, 말토텍스트린, 녹말, 제인, 아카시아, 알긴산, 카보머(가교된 폴리아크릴레이트), 폴리메타크릴레이트, 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 구아 검, 수소화된 식물성 오일(유형 1), 메틸셀룰로오스, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 및 소듐 알지네이트 중 1종 이상 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 1종 이상의 결합제는 히드록시프로필 셀룰로오스이다.
- [0108] 특정 구현예에서, 1종 이상의 윤활제는 정제의 약 0.1 중량%, 0.2 중량%, 0.3 중량%, 0.4 중량%, 0.5 중량%, 0.6 중량%, 0.7 중량%, 0.8 중량%, 0.9 중량%, 1.0 중량%, 1.1 중량%, 1.2 중량%, 1.3 중량%, 1.4 중량%, 1.5 중량%, 1.6 중량%, 1.7 중량%, 1.8 중량%, 1.9 중량%, 또는 2.0 중량%의 양으로 또는 그 안의 임의의 값 또는 범위의 양으로 존재한다. 특정 구현예에서, 1종 이상의 윤활제는 약 0.1 % 내지 약 2.0 %, 약 0.5 % 내지 약 2.0 %, 약 1.0 % 내지 약 2.0 %, 약 1.5 % 내지 약 2.0 %, 약 0.1 % 내지 약 0.5 %, 약 0.1 % 내지 약 1.0 %, 약 0.1 % 내지 약 1.5 %, 약 0.5 % 내지 약 1.0 %, 약 0.5 % 내지 약 1.5 %, 또는 약 1.0 % 내지 약 1.5 %의 양으로 존재한다. 정제는 1종 이상의 윤활제, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 그 이상의 윤활제를 포함할 수 있다. 속방형 제제가 정제화된 투여 제형으로 제공되는 경우, 정제화하는 동안 "퍼퍼(puffer)" 시스템의 사용으로 훨씬 더 낮은 윤활제 수준이 달성될 수 있다. 이러한 시스템은 당업계에 공지되어 있고, 상업적으로 이용가능하며, 제제 전체가 아니라 편치 및 다이 표면에 직접적으로 윤활유를 적용한다.
- [0109] 특정 구현예에서, 1종 이상의 윤활제는 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 칼슘 스테아레이트, 수소화된 피마자 오일, 수소화된 식물성 오일, 경질 미네랄 오일, 마그네슘 스테아레이트, 미네랄 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 벤조에이트, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 및 징크 스테아레이트 중 1종 이상 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 1종 이상의 윤활제는 마그네슘 스테아레이트이다. 다른 구현예에서, 마그네슘 스테아레이트는 1종 이상의 다른 윤활제 또는, 소듐 라우릴 설페이트와 같은 계면활성제와 조합하여 사용될 수 있다. 특히, 마그네슘 스테아레이트의 잠재적인 소수성을 극복하기 위해 필요하다면, 마그네슘 스테아레이트를 사용할 때 소듐 라우릴 설페이트가 포함될 수 있다(Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 20<sup>th</sup> edition, Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins(2000)).
- [0110] 일부 구현예에서, 1종 이상의 결합제는 히드록시프로필 셀룰로오스이다. 일부 구현예에서, 1종 이상의 윤활제는 마그네슘 스테아레이트이다. 일부 구현예에서, 1종 이상의 결합제는 히드록시프로필 셀룰로오스이고 1종 이상의 윤활제는 마그네슘 스테아레이트이다.
- [0111] 특정 구현예에서, 정제는 코팅된다. 코팅은, 제한 없이, 유색 보호코팅(overcoat)일 수 있다.
- [0112] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 화합물의 하이드로클로라이드 염이다.

- [0113] 정제는 속방에 적합한 임의의 형태일 수 있고 상기 정제를 대상에 투여한 후 15 분 미만의 시간 내에 그 안에 함유된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 85 % 이상을 방출할 수 있다. 일부 구현예에서, 정제는 신속한 용해를 촉진시키기 위해, 표면적 대 부피 비를 최대화한다. 일부 구현예에서, 정제는 긴 타원형이다.
- [0114] 정제는 단위 제형으로서 투여하기에 적합한 임의의 양의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 정제는 약 1 mg 내지 약 1000 mg의 약물 또는 그 안의 임의의 값 또는 범위, 예를 들면, 약 10 mg 내지 약 500 mg, 예를 들면, 약 37.5 mg, 약 75 mg, 약 150 mg, 또는 약 300 mg의 약물을 함유한다.
- [0115] 본 명세서에 기재된 바와 같은 하나 이상의 제형의 유효량을 투여함으로써, APC로 치료할 수 있는 상태를 치료하기 위한 방법이 본 명세서에 개시된다. 예를 들어, 본 발명의 제형은 치료를 필요로 하는 대상의 기면증, 탈력 발작, 주간 졸립증, 약물 중독, 성 기능 장애, 피로, 섬유근육통, 주의 결핍/과잉행동 장애, 하지 불안 증후군, 우울증, 조울증, 또는 비만을 치료하거나, 금연을 필요로 하는 대상의 금연을 촉진시키기 위하여 투여될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제8,232,315호; 제8,440,715호; 제8,552,060호; 제8,623,913호; 제8,729,120호; 제8,741,950호; 제8,895,609호; 제8,927,602호; 제9,226,910호; 및 제9,359,290호; 및 미국 공개 특허 제2012/0004300호 및 제2015/0018414호;를 참조하며, 이를 각각은 치료될 장애와 관련하여 그 전체가 참조에 의해 통합된다.
- [0116] 도파민 운반체(DAT) 및 알파2 아드레날린성 수용체(실시예 2에서 결합 프로파일 참조)에 대해 유사한 친화도를 갖는 본 발명의 화합물은 인지 기능 개선(pro-cognitive) 작용제로서 및 외상 후 스트레스 장애(PTSD)의 치료제로서 유용할 수 있다. 특히, DAT에서 도파민(DA)의 재흡수를 억제하는 메틸페니데이트(Ritalin, Concerta)와 같은 화합물은 주의력 결핍 과다활동 장애(ADHD)와 같은 주의력 장애 및 인지 장애에서 효능이 있는 것으로 나타났다. DA 신호 증가는 창조적 사고와 주의 집중을 증가시킬 수 있다. 또한, DAT에서의 재흡수 억제는 또한 노르에피네프린(NE)의 재흡수를 억제하고 NE 신호를 증가시킬 수 있다. NE는 알파2 아드레날린 수용체에 대한 높은 친화성을 가지고 있으며, 알파2 수용체에서의 활성은 전두엽 피질(PFC) 지연-관련 발사(firing)를 강화시키고 PFC 기능을 향상시키는 것으로 나타났다. 따라서, 본 발명의 화합물은 ADHD, 조울증, 주요 우울증, 분열 정동성 장애 및 PTSD와 같은 정신병 상태를 포함하는 손상된 주의력, 주의력 처리, 인지, 또는 수행 기능을 포함하는 장애; 및 알츠하이머 병, 파킨슨 병, 모든 형태의 치매, 또는 다발성 경화증 같은 신경 질환을 치료하는데 유용할 수 있다. 따라서, 본 발명의 한 측면은 인지 기능 개선을 필요로 하는 대상의 전인식 효과를 유도하는 방법으로서, 본 발명의 화합물을 대상에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0117] 상기한 인지 기능 개선 효과에 더하여, 도파민 수송체(DAT) 및 알파2 아드레날린성 수용체에 대해 유사한 친화도를 갖는 본 발명의 화합물은 악몽 및 PTSD와 관련된 수면-관련 장애를 치료하는데 유용할 수 있다. 프로조신(Prozocin)은 알파1 수용체 길항제로서 PTSD의 증상을 치료하는데 사용되어왔다. 본 발명의 화합물은 알파 아드레날린성 자동수용체에서 이들의 유사한 활성에 기초하여 PTSD의 증상을 치료하는데 유용할 수 있다. 알파2 수용체에서의 활성은 편도체의 감정적 응답을 손상시킬 수 있는데, PFC에서 발사를 강화시키면 감정적 응답성이 감소되고 PTSD에서 침행 기능이 향상될 수 있다. 따라서, 본 발명의 또 다른 측면은 치료를 필요로 하는 대상의 PTSD와 관련된 악몽 및/또는 수면-관련 장애를 치료하는 방법으로서, 본 발명의 화합물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다.
- [0118] 본 명세서에 개시된 제형은 또한 개별적으로 포장된, 복수의 속방형 정제 또는 캡슐을 포함하는 용기를, 포함하는 키트로서 제공될 수 있으며, 이 정제 또는 캡슐은 호일 봉투나 블리스터 팩과 같이, 개별적으로 포장될 수 있다. 정제 또는 캡슐은 수분 침투를 방지하기 위해 건조제 또는 기타 물질과 함께 또는 이들을 사용하지 않고 많은 형태로 포장될 수 있다. 인쇄된 라벨과 같은, 지침 자료 또는 수단도 정제의 투여를 위해, 예를 들어, 미리 선택된 시간에 걸쳐 및/또는 미리 선택된 간격으로 순차적으로 투여하여, 미리 선택된 시간 동안 생체 내에서 원하는 수준의 화합물을 산출하여, 미리 선택된 상태를 치료하기 위하여 포함될 수 있다.
- [0119] 본 명세서에 개시된 치료상의 효과를 달성하기 위하여 약 1 내지 약 2000 mg의 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일 용량이 투여될 수 있다. 예를 들어, 약 10-1000 mg, 예를 들어, 약 20-500 mg의 일 용량이 단일 또는 분할 투여로 투여된다. 일부 구현예에서, 일 용량은 약 0.01 내지 약 150 mg/kg 체중, 예를 들어, 약 0.2 내지 약 18 mg/kg 체중일 수 있다.
- [0120] 본 발명의 일 구현예에서, 장애를 치료하기 위해 필요에 따라 본 발명의 화합물이 대상에 투여된다. 화합물은 연속적으로 또는 간헐적으로 투여될 수 있다. 일 구현예에서, 화합물은 대상에 하루에 1 회 이상, 예를 들어, 1

일 2 회, 3 회 또는 4 회, 또는 매 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7 일마다 1 회 투여된다. 또 다른 구현예에서, 화합물은 대상에 일주일에 1 회 이내, 예를 들어 2 주마다 1 회 이내, 1 개월에 1 회 이내, 2 개월마다 1 회 이내, 3 개월마다 1 회 이내, 4 개월마다 1 회 이내, 5 개월마다 1 회 이내, 6 개월마다 1 회 이내 또는 그 이상마다 1회 이내로 투여된다. 추가의 구현예에서, 화합물은 2 개 이상의 다른 일정으로, 예를 들어, 초기에는 더 빈번하게 (예를 들어 특정 수준까지 축적하기 위해, 예를 들어, 하루에 한 번 또는 그 이상) 그리고 나서 덜 빈번하게 (예를 들어, 일주일에 한번 또는 그 이하) 투여된다. 다른 구현예에서, 화합물은 임의의 불연속 투여 요법에 의해 투여될 수 있다. 일 실시예에서, 화합물은 3 일마다, 4 일마다, 5 일마다, 6 일마다, 7 일마다, 8 일마다, 9 일마다, 또는 10 일마다 또는 그 이상마다 1회 이내 투여될 수 있다. 투여는 1, 2, 3, 4 주 또는 1, 2, 3 개월, 또는 그 이상 지속될 수 있다. 선택적으로, 휴식 기간 후에, 화합물은 동일하거나 상이한 일정 하에 투여될 수 있다. 대상에 대한 화합물의 약물학적 효과에 따라, 휴식 기간은 1, 2, 3 또는 4 주, 또는 그 이상일 수 있다. 또 다른 구현예에서, 화합물은 특정 수준까지 축적되도록 투여될 수 있고, 그 후 일정한 수준으로 유지된 다음 테일링 투여량(tailing dosage)으로 투여될 수 있다.

[0121] 본 발명의 일 구현예에서, 본 발명의 화합물은 추가의 치료제와 동시에 대상에게 전달된다. 추가의 치료제는 상기 화합물과 동일한 조성물 또는 별도의 조성물로 전달될 수 있다. 추가의 치료제는 상기 화합물과 비교하여 상이한 일정 또는 상이한 경로에 의해 대상에게 전달될 수 있다. 추가의 치료제는 대상에게 이익을 제공하는 임의의 치료제일 수 있다. 추가의 치료제는 흥분제, 항정신병제제, 항우울제, 신경 질환용제제 및 화학치료제를 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 같은 시간 동안 투여될 수 있는 하나의 치료제는 재즈 제약회사(Jazz Pharmaceuticals)에 의해 통상적으로 판매되고, 기면증과 탄력 발작의 치료를 위하여 사용되는, Xyrem®이다. 미국 특허 제8,952,062호 및 제9,050,302호 참조.

[0122] 본 발명은 수의학적 및 의학적 응용뿐만 아니라 연구에서도 활용된다. 적합한 대상은 통상적으로 포유류 대상이다. 본 명세서에서 사용된 용어 "포유류"는 인간, 비인간 영장류, 소, 양, 염소, 돼지, 말, 고양이, 개, 토끼, 설치류(예를 들어, 래트 또는 마우스), 등을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 인간 대상에는 신생아, 유아, 청소년, 성인 및 노인 대상이 포함된다.

[0123] 특정 구현예에서, 대상은 APC로 치료할 수 있는 장애를 갖는 인간 대상이다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법에 사용되는 대상은 APC로 치료할 수 있는 장애의 동물 모델이다.

[0124] 대상은 본 발명의 방법을 "필요로 하는" 대상, 예를 들어, 본 발명의 방법의 치료 효과를 필요로 하는 대상일 수 있다. 예를 들어, 대상은 APC로 치료할 수 있는 장애를 앓고 있고, APC로 치료할 수 있는 장애를 가진 것으로 의심 받고, 및/또는 APC로 치료할 수 있는 장애를 경험할 것으로 예상되는 대상일 수 있으며, 본 발명의 방법 및 조성물은 치료 및/또는 예방을 위한 처치에 사용된다.

[0125] 본 발명은 하기의 비제한적인 실시예에서 보다 상세히 설명된다.

## 실시예 1

### 화학식 2의 화합물의 합성

[0126] APC(15.0g) 및 소듐 시아네이트(6.4 g)를 메틸렌 클로라이드(150 mL)에 혼탁시키고 아이스-베스에서 냉각시켰다. 반응 혼합물을 메탄설폰산(10.6 mL)을 45 분에 걸쳐 적가하였다. 아이스-베스를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응이 완료되지 않았고, 반응 혼합물을 아이스-베스에서 냉각시킨 후 소듐 시아네이트(4.2 g) 및 메탄설폰산(4.2 mL)을 추가로 첨가 하였다. 실온에서 추가로 6 시간 동안 교반 한 후, 반응 혼합물을 아이스-베스에서 냉각시키고, 10 % 수산화 나트륨 수용액을 첨가하여 반응 혼합물의 산성 pH를 약 9의 pH로 조정하였다. 유기 상을 분리시키고 염수로 세척한 다음, 무수 소듐설페이트로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 목적하는 생성물을 백색 고체(5.7 g)로 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 2.49–2.51 (1H, m), 2.62 (1H, dd, J=3.9, 5.9 Hz) 3.10 (1H, m), 3.32 (3H, s, br), 3.82 (1H, dd, J=6.5, 5.4 Hz), 3.90 (1H, dd, J=10.5, 5.1 Hz), 7.06–7.32 (7H, m).

[0127] 상기 절차에서 수득된 유리 염기를 메탄올(20 mL)에 용해시키고 이소프로판을 내 4.5 N 염화수소 용액(5.8 mL)을 혼합물에 첨가하고, 얻은 혼합물을 냉장고에 넣었다. 백색 침전물을 여과하여 모으고 아세톤으로 세척한 다음 에틸 에테르로 세척하였다. 건조시킨 후 생성물 중량 5.9g(90.2 %). m.p.(uncorr.): 199.1–199.2 °C.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 2.89 (1H, dd, J=12.9, 9.5 Hz), 3.10 (1H, dd, J=13.5, 5.2 Hz), 3.38 (1H, s, br), 3.98 (1H, dd, J=11.5, 6.0 Hz), 4.20 (1H, dd, J=11.7, 2.1 Hz), 7.14–7.37 (7H, m), 8.46 (3H, s, br), 9.76 (1H, s). 원소 분석: 계산치 C 48.27 %, H 5.89 %, N 15.35 %; 실측치 C 48.36 %, H 5.82 %, N 15.18 %;

C 48.50 %, H 5.86 %, N 15.39 %.

[0130] 실시예 2

[0131] 결합 프로파일의 특성화

화학식 2의 화합물에 대해 APC와 비교하여 약리 활성을 테스트하였다. 도파민 운반체(DAT), 노르에피네프린 운반체(NET), 세로토닌(5-HT) 운반체(SERT), 알파2A 아드레날린성 수용체(Alpha2A), 알파2C 아드레날린성 수용체(Alpha2C), D2S 도파민 수용체(D2S), D2L 도파민 수용체(D2L), 및 소포성 모노아민 운반체(VMAT2)에 대한 결합을 포함하는, 각 화합물에 대한 결합 프로파일을 제공하기 위해 8개의 결합 분석이 수행되었다. 방사성 표지된 리간드를 사용하는 경쟁적 결합 분석이 각 화합물에 대해  $10 \mu M$ 에서 수행되었다. 각 표적에 대한 방사성 리간드는 다음과 같았다: DAT-BTCP, NET-프로트립틸린(protriptyline), SERT-이미프라민(imipramine), Alpha2A-요힘빈(yohimbine), Alpha2C-요힘빈, D2S-7-OH-DPAT, D2L-부타클라몰(butaclamol), VMAT2-테트라베나진(tetraabenazine). 수용체 및 운반체의 공급원은 세포 막 분획으로부터 준비되었다.

[0133] 결과를 표 1에 나타내었다. APC와 화학식 2의 화합물의 결합 프로파일의 유사성은 유사한 생물학적 활성을 나타낸다.

**표 1**

: 결합 프로파일

화합물	각 전달체 또는 수용체 표적에서의 결합 저해 %							
	Alpha2A	Alpha2C	D2S	D2L	NET	DAT	SERT	VMAT2
APC	16.5	7.4	18.7	-3.4	6.2	81.4	4.0	12.0
화학식 2의 화합물	28.0	52.1	11.8	-5.5	2.7	80.6	3.4	-1.0

[0135] 전술한 내용은 본 발명의 예시이며, 본 발명을 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 본 발명은 다음의 청구 범위에 의해 정의되며, 청구 범위의 균등물도 그 안에 포함된다. 본 명세서에 인용된 모든 간행물, 특히 출원, 특히, 특히 공보 및 기타 참고문헌은 그 참조가 제시된 문장 및/또는 단락과 관련된 교시를 위해 그 전체가 참조에 의해 통합된다.