



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0033207  
(43) 공개일자 2024년03월12일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/4985 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 31/4985 (2013.01)  
A61P 3/04 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7033062(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2016년03월16일  
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2017-7026643  
원출원일자(국제) 2016년03월16일  
심사청구일자 2021년03월11일
- (85) 번역문제출일자 2023년09월25일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2016/055735
- (87) 국제공개번호 WO 2016/146712  
국제공개일자 2016년09월22일
- (30) 우선권주장  
15159296.1 2015년03월16일  
유럽특허청(EPO)(EP)  
15193513.7 2015년11월06일  
유럽특허청(EPO)(EP)

- (71) 출원인  
오게다 엔.브이.  
벨기에, 비-1800 빌보르더, 미디어란 50
- (72) 발명자  
호베이다, 하미드  
벨기에 1050 브뤼셀 루 베르켄다엘 124  
프라세르, 그라에메  
벨기에 1470 보우스발 루 보이스 데 코닌스 19에이
- (74) 대리인  
특허법인정진

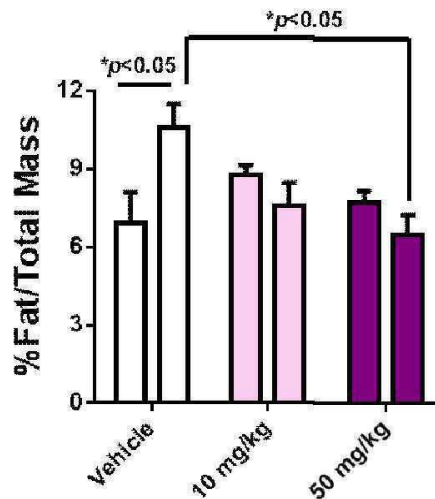
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 체지방 과다의 치료적 또는 미용적 치료를 위한 NK-3 수용체 길항제

(57) 요약

본 발명은 환자의 병적인 체지방 과다의 치료 및/또는 체지방 증가의 예방을 위한 NK3R 길항제의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 체지방 과다의 손실을 자극하는 미용 방법에 관한 것으로, 이는 NK-3 수용체 길항제를 투여하는 것을 포함한다.

대표도 - 도1



## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

NK-3 수용체 길항제를 포함하는, 환자의 체지방 과다 치료 또는 체지방 증가 예방용 약학적 조성물로서, 상기 NK-3 수용체 길항제는 (R)-(4-플루오로페닐)(8-메틸-3-(3-메틸-1,2,4-싸이아디아졸-5-일)-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)메탄은 또는 이의 약학적으로 허용가능한 용매화물이고,

상기 체지방 과다 치료 또는 체지방 증가 예방은 골밀도 또는 골중 미네랄의 감소 없이 그리고 지방 제외 체중의 손실이 없는, 약학적 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

상기 NK-3 수용체 길항제가 (R)-(4-플루오로페닐)(8-메틸-3-(3-메틸-1,2,4-싸이아디아졸)-5-일)-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)메타온인, 약학적 조성물.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 약학적 조성물은 NK-3 수용체 길항제 및 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 비히클을 포함하는, 약학적 조성물.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

병적인 체지방 과다로 고통 받는 환자의 치료 또는 병적인 체지방 과다를 앓는 경향이 있는 환자의 체지방 증가 예방을 위한 것인, 약학적 조성물.

#### 청구항 5

제4항에 있어서,

병적인 체지방 과다로 고통 받는 환자 또는 병적인 체지방 과다를 앓는 경향이 있는 환자는 호르몬 불균형을 앓는 개인들; 과체중에 대한 유전적 감수성을 앓는 개인들; 및 지방-특이적 체중 감소가 치료적 효과로 여겨지는 개인들 중 선택되는 것인, 약학적 조성물.

#### 청구항 6

제5항에 있어서,

상기 호르몬 불균형을 앓는 개인들은 에스트로젠-저하 치료의 대상이 되는 여성들; 및 에스트로겐의 자연적인 연령-관련 저하를 겪는 여성들 중 선택되는 것인, 약학적 조성물.

#### 청구항 7

제5항에 있어서,

상기 호르몬 불균형을 앓는 개인들은 난소 호르몬 수준의 변화를 겪는 여성들에서 선택되는 것인, 약학적 조성물.

#### 청구항 8

제5항에 있어서,

상기 호르몬 불균형을 앓는 개인들은 안드로젠-저하 치료의 대상이 되는 남성들; 및 순환 테스토스테론의 자연

적인 연령-관련 저하를 겪는 남성들 중 선택되는 것인, 약학적 조성물.

**청구항 9**

제5항에 있어서,

상기 지방-특이적 체중 감소가 치료적 효과로 여겨지는 개인들은 과체중 개인들; 호르몬 치료는 물론 스테로이드, 통증, 또는 항정신병성 약물 치료를 포함하나 이에 제한되지 않는 체중 증가를 수반하는 의학적인 치료를 받는 개인들; 부적절한 식습관을 가진 개인들; 중 선택되는 것인, 약학적 조성물.

**청구항 10**

제4항에 있어서,

상기 환자는 렙틴-민감성 환자인, 약학적 조성물.

**청구항 11**

제10항에 있어서,

상기 환자는 렙틴-민감성 여성 환자인, 약학적 조성물.

**청구항 12**

렙틴-관련 질환을 치료하기 사용하기 위한 NK-3 수용체 길항제를 포함하는 약학적 조성물로서,

상기 NK-3 수용체 길항제는 (R)-(4-플루오로페닐)(8-메틸-3-(3-메틸-1,2,4-싸이아디아졸-5-일)-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)메탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 용매화물이고,

상기 렙틴-관련 질환은 대사 장애; 지질 조절 장애; 선천성 렙틴 결핍증; 시상하부 무월경증; 랩슨-멘덴홀(Rabson-Mendenhall) 증후군; 및 골다공증 중에서 선택되는, 약학적 조성물.

**청구항 13**

제12항에 있어서,

상기 대사 장애가 당뇨, 심혈관 질환 또는 대사 증후군인, 약학적 조성물.

**청구항 14**

제12항에 있어서,

상기 지질 조절 장애가 지방 이상증, 선천성 및 후천성 지방 이상증, 이상 지질 혈증, 비 알코올성 지방 간질환, 비 알코올성 지방성 간염 또는 고지질혈증인, 약학적 조성물.

**청구항 15**

제12항에 있어서,

시상하부 무월경증은 운동-유발 시상하부 무월경증인, 약학적 조성물.

**청구항 16**

제12항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 NK-3 수용체가 (R)-(4-플루오로페닐)(8-메틸-3-(3-메틸-1,2,4- 싸이아디아졸)-5-일)-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)메탄인, 약학적 조성물.

**청구항 17**

순환 렙틴 수준을 증가시키기 위한 NK-3 수용체 길항제를 포함하는 약학적 조성물로서,

상기 NK-3 수용체 길항제는 (R)-(4-플루오로페닐)(8-메틸-3-(3-메틸-1,2,4-싸이아디아졸-5-일)-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)메탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 용매화물인, 약학적

조성물.

**청구항 18**

제17항에 있어서,

상기 NK-3 수용체가 (R)-(4-플루오로페닐)(8-메틸-3-(3-메틸-1,2,4-싸이아디아졸)-5-일)-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)메타온인, 약학적 조성물.

**청구항 19**

대상에게 NK-3 수용체 길항제를 투여하고, 임의로 기대하는 미용 효과가 얻어질 때까지 상기 투여를 연장하는 것을 포함하는, 대상의 체지방 손실을 자극하여 체형을 개선하기 위한 약학적 조성물로서,

상기 NK-3 수용체 길항제는 (R)-(4-플루오로페닐)(8-메틸-3-(3-메틸-1,2,4-싸이아디아졸)-5-일)-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)메타는 또는 이의 약학적으로 허용가능한 용매화물이고,

상기 체지방 과다 치료 또는 체지방 증가 예방은 골밀도 또는 골중 미네랄의 감소 없이 그리고 지방 제외 체중의 손실이 없는, 약학적 조성물.

**청구항 20**

제19항에 있어서,

상기 NK-3 수용체가 (R)-(4-플루오로페닐)(8-메틸-3-(3-메틸-1,2,4-싸이아디아졸)-5-일)-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)메타온인, 약학적 조성물.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 체지방 과다 및/또는 체중 과다의 치료, 특히 체지방 과다의 치료 및/또는 체지방 증가의 예방에 헌신하는 제품 분야에 관한 것이다. 본 발명은 또한 체형을 개선 또는 날씬하게 하기 위한 및/또는 과다한 체중의 손실을 자극, 특히 과다한 체지방의 손실을 자극하기 위한 미용 방법에 관한 것이다.

[0002] 특히, 본 발명은 체지방 과다 및/또는 체중 과다의 치료적 또는 미용적 치료, 바람직하게는 환자의 체지방 과다 치료 및/또는 체지방 증가 예방을 위한 NK-3 수용체 길항제(NK3R 길항제라고도 지칭됨)의 용도에 관한 것이다. 더욱 구체적으로 본 발명은 체지방의 감소 및/또는 지방 증가의 예방을 위한 선택적인 NK3R 길항제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물의 용도에 관한 것이며, 이전에 출원인의 이름으로 출원된 국제 특허 출원 WO 2011/121137, WO 2013/050424, WO 2014/154895, WO2014/154896 및 WO2014/154897에 기재되어 있다.

**배경 기술**

[0003] 체중 증가는 세계 인구, 특히 북미와 유럽에서 증가하는 문제이다. 체중 과다, 특히 복부지방은 상당히 높은 위험의 제2형 당뇨병, 관상동맥 심장 질환, 뇌졸중, 고혈압, 다양한 유형의 암 및 많은 다른 주요 질환을 포함하는 수 많은 동방질병(comorbidity), 및 모든 원인으로 인한 종합적인 사망과 관련된다(Must 등, 1999, JAMA 282 : 1523-1529, Calle 등, 1999, N. Engl. J. Med. 341 : 1097-1 105).

[0004] 체중 증가의 치료 및/또는 예방을 위한 종래의 치료법은 예컨대 GLP-1 아고니스트 및 Contrave 또는 Lorcaserin 과 같은 중추 신경 전달 물질 조절제를 포함한다. 그러나 이러한 약물은 일반적으로 대단하지 않은 정도의 체중 감량(치료 1년후 3-8%)을 유발하며, 체장염 및 심혈관 질환(GLP-1 아고니스트)을 포함하는 안전 문제 및 기분 및/또는 신경 전달 물질 전달제에 대한 인지의 변화와 관련된다.

[0005] 비-의학적 치료법은 표준식이 요법 및 운동, 초 저칼로리 식단, 행동 요법, 식욕 억제제, 발열 약물, 식품 흡수 억제제와 관련된 약물 요법, 턱 와이어, 허리 끈 및 풍선과 같은 기계적 장치 및 위 우회 수술을 포함한다. 그러나 이러한 비-의학적 치료법은 널리 사용됨에도 불구하고 매우 효과적이지 않다. 에너지 제한 식단에 집착하는 것은 문제가 되며 일반적으로 성공적이지 않고, 위 우회 수술의 효능은 장기적 체중 관리의 관점에서 시간이 갈수록 약해지는 경향이 있다.

[0006] 체중 과다의 치료를 위한 신규 약물의 개발은 종종 독성 및 빈맥(심장 박동 증가), 폐의 고혈압, 심장 판막 손

상 및 약물 의존(중독)을 포함하는 부작용에 의해 제한되었다.

- [0007] 그러므로, 체지방 과다 및/또는 체중 과다의 치료 및/또는 예방에 유용한 새로운 제품에 대한 필요가 있다.
- [0008] 국부적인 지방의 축적은 WHO 기준에 따라 건강한 개인들에게서 비 병리학적인 방식(즉, 질병의 부담 증가와 관련되지 않음)으로 일반적인 비만과 함께 발생할 수 있다. 이러한 지방 축적은 비록 건강에 직접적으로 영향을 주지 않는다고 하더라도 미적이지 못한 것으로 여겨질 수 있습니다. 그러므로 건강한 사람들의 체중을 안정화하고, 국소적인 지방 축적 없이 날씬하게 유지시킬 수 있는 미용 방법을 개발하는 것도 유용하다.
- [0009] 이러한 치료적 또는 미용적 전략은 만일 가벼운 체중을 유지하면서 바람직하게 체지방 감소를 목표로 하는 것을 가능하게 한다면 더욱 유용할 것이다.
- [0010] 놀랍게도, 출원인은 뉴로키닌-3 수용체(NK3R)의 선택적인 길항작용이 체중 조절, 특히 체지방 감소의 관점에서 유용하다는 것을 발견하였다. NK3 수용체는 시상 하부-뇌하수체-생식기 축(HPG 축)을 조절하는 것으로 알려진 타겟이며, 이러한 축은 신체 대사와 관련이 있다. 출원인은 또한 NK3R 길항제의 사용이 순환 렙틴(leptin) 수준을 증가시킨다는 것을 입증하였으며, 이는 체중 및 체지방에 대해 관측된 효과를 설명한다. 사실, 렙틴은 에너지 항상성 달성을 가능하게 하고, 일부 환자에서 인상적인 체중 감소를 유발할 수 있는 “포만감 호르몬”으로 알려져 있다.
- [0011] 본 발명은 더욱 놀랍게도 NK3 수용체와 유사하게 HPG 축을 조절하는 것으로 알려진 다른 타겟의 저해 또는 음성적 조절이 역으로 체중 증가를 증가시키는 것으로 보고하였다. 이는 특히 GnRH 수용체 (Ozono et al., 2012, Jpn J Clin Oncol 42 : 477-84, Tascilar et al., 2011, Turk J Pe디아트릭스) 및 kisspeptin(GPR54) 수용체 (Tolson et al., 2014; J Clin Invest 124:3075-3079)에서 나타났다.
- [0012] 게다가, 한 연구에서는 MK3-녹아웃 생쥐가 체중 증가를 보였다 (Siociak et al., Psychopharmacology, 2007, 197, 185-195). 이러한 결과는 NK3 수용체의 유전적 결핍이 NK3R 길항제에 의한 수용체 활성의 약학적 저해와 동화될 수 없고, 수용체의 유전적 결핍이 많은 다른 변화를 야기하기 때문에 본 발명의 발견과 모순되는 것이 아니다.
- [0013] 일반적인 식단을 먹이거나 고-지방 식단을 먹이고, SB222200 NK3R 길항제가 투여된 쥐에 대해 또 다른 연구가 수행되었다(Li 등, J. Neuroendocrinology, 2014, 26, 521-527). 이 연구에서는 체중에 미치는 영향이 관찰되지 않았다. SB222200 NK3R 길항제는 비-최적 약리학적 프로파일을 갖는 것으로 알려져 있으며, 이는 SB222200의 쥐에서 관측된 체중에 대한 효과의 부재를 설명할 수 있다.
- [0014] 게다가, 이전의 약물 개발 및 다양한 NK3R 길항제의 임상 시험에도 불구하고, 이전에는 NK3R 길항제가 체중 조절, 특히 체지방 감소 및 체지방 증가 예방의 관점에서 유용하다는 점이 밝혀진 바가 없다는 점에서 본 발명은 더욱 놀랍다.
- [0015] 본 발명은 우선 NK3R 길항제의 사용이 비만-유발 체중 증가를 예방한다는 점을 입증한다. 또한, NK3R 길항제의 사용은 실질적인 근육의 손실 없이 체지방 감소에 의한 체중 감소를 가능하게 한다는 것이 입증되었다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

**과제의 해결 수단**

- [0016] 그러므로 본 발명은 체중 과다 및/또는 체지방 과다의 치료에 사용되기 위한 NK-3 수용체 길항제에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 환자의 체지방 과다의 치료 또는 체지방 증가의 예방에 사용되는 NK-3 수용체 길항제에 관한 것으로; NK-3 수용체 길항제는 3-메틸-2-페닐-N-[(1S)-1-페닐프로필]-4-퀴놀린카복사마이드가 아닌 것을 조건으로 한다.
- [0017] 일 실시예에 따르면, 상기 NK-3 수용체 길항제는 하기의 화합물; 이들의 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 전구약물, 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 산 염 수화물, N-산화물 및 동형 결정형으로 이루어진 군에서 선택된다:
- [0018] (a) 3-메틸-2-페닐-N-[(1S)-1-페닐프로필]-4-퀴놀린카복사마이드;

[0019] (b) (R)-N-(1-(3-(1-벤조일-3-(3,4-디클로로페닐)피페리딘-3-일)프로필)-4-페닐피페리딘-4-일)-N-메틸아세트아마이드;

[0020] (c) (R)-[[2-페닐-4-퀴놀리닐]카보닐]아미노]-메틸 에스테르 벤젠아세트산;

[0021] (d) N1-[1-3-[(3R)-1-벤조일-3-(3-(3,4-디클로로페닐)-3-피페리디닐)프로필]-4-페닐-피페리디닐]-N,N-디메틸유레아 하이드로클로라이드;

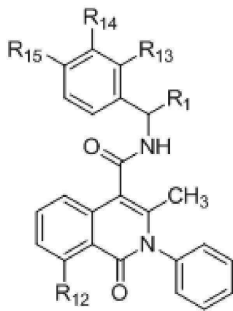
[0022] (e) 3-메탄설폰아미도-2-페닐-N-[(1S)-1-페닐프로필]퀴놀린-4-카복사마이드;

[0023] (f) 3-하이드록시-2-페닐-N-[(1S)-1-페닐프로필]-4-퀴놀린카복사마이드;

[0024] (g) 메틸 2-(3-((4-(t-부틸)피페라진-1-일)메틸)-8-플루오로-2-페닐퀴놀린-4-카보닐)-1-페닐하이드라진카복실레이트;

[0025] (h) 화학식 A의 화합물:

[0026] [화학식 A]



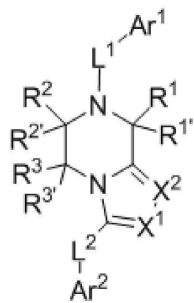
[0027] 상기 화학식에서 R<sub>1</sub>은 에틸, 사이클로프로필 또는 사이클로부틸이고;

[0029] R<sub>12</sub>는 플루오로 또는 클로로이며;

[0030] R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> 및 R<sub>15</sub>는 각각 독립적으로 수소, 플루오로 또는 클로로이고, 이 때 R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> 및 R<sub>15</sub> 중 2개는 수소인 것;

[0031] (i) 화학식 I의 화합물:

[0032] [화학식 I]



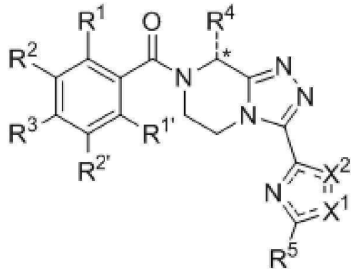
[0033] 상기 화학식에서 Ar<sup>1</sup>은 5- 내지 6- 원 아릴 또는 헤테로아릴기, 3- 내지 6- 원 사이클로알킬기, 3- 내지 6- 원자의 헤테로사이클릴기 또는 C3-C6 알킬기로서, 각 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴기는 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 아탈킬, 헤테로아릴, 하이드록실, 알콕시, 할로알콕시, 알콕시알콕시, 알킬아미노, 카복시, 알콕시카보닐, 알킬카보닐옥시, 알킬카보닐아미노, 할로알킬카보닐아미노, 카바모일, 알킬카바모일, 카바모일아미노, 알킬카바모일아미노, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 알킬설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나, 또는 2개의 치환기가 알킬렌디옥시기 또는 할로알킬렌디옥시기를 형성하거나, 또는 2개의 치환기가 이들이 결합된 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬기와 함께 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 모이어티를 형성 또는 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬기와 접합하여 하나 이상의 아릴 모이어티를 형성하며, 상기 치환기의 각각은 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 사이클로프로

필, 알콕시, 할로알콕시, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 추가 치환기로 임의로 치환되며;

- [0035]  $L^1$ 은  $R^{2'}$ 가  $R^2$ 와 함께 옥소 치환기를 형성한다는 조건하에서 할로, 메틸 또는 에틸기로부터 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되는  $C_1-C_2$  알킬렌이거나, 또는  $L^1$ 은 카보닐 또는 설폰일이거나, 또는  $L^1$ 은  $(C=O)-CH_2-$ 로, 여기서 C=O는 피페라진 질소에,  $CH_2$ 는  $Ar^1$ 에 연결되며;
- [0036]  $R^1$ 은 H,  $C_1-C_4$  알킬, 아릴 또는 아랄킬기로, 상기 알킬, 아릴 또는 아랄킬은 각기 할로 또는 하이드록실중에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되며;
- [0037]  $R^{1'}$ 은 H 또는  $C_1-C_4$  알킬기이며;
- [0038]  $R^2$ 는 H 또는  $C_1-C_4$  알킬기이며;
- [0039]  $R^{2'}$ 은 H 또는  $C_1-C_4$  알킬기이거나,  $L^1$ 이 할로, 메틸 또는 에틸기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된  $C_1-C_2$  알킬렌인 경우  $R^{2'}$ 은  $R^2$ 와 함께 옥소 치환기를 형성하며;
- [0040]  $R^3$ 은 H 또는 하나의 하이드록시기로 임의로 치환된  $C_1-C_4$  알킬기이며;
- [0041]  $R^{3'}$ 은 H 또는  $C_1-C_4$  알킬기이며;
- [0042]  $X^1$  및  $X^2$ 는 독립적으로 N 또는 C-Z에서 선택되고, 여기서 Z는 H 또는  $X^1$  및  $X^2$ 가 동시에 C-Z가 아니라는 조건하에서  $C_1-C_2$  알킬기이며;
- [0043]  $L^2$ 는 단일 결합 혹은 카보닐이며;
- [0044]  $Ar^2$ 는 5- 내지 6- 원 아릴 또는 헤테로아릴기로, 아릴 또는 헤테로아릴기 각각은 할로, 시아노, 알킬, 하이드록시알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 헤테로아릴알킬, 하이드록실, 알콕시, 할로알콕시, 알킬아미노, 카복시, 알콕시카보닐, 알킬카보닐옥시, 알킬카보닐아미노, 할로알킬카보닐아미노, 아실아미노, 카바모일, 알킬카바모일, 카바모일알킬, 카바모일아미노, 알킬카바모일아미노, 알킬설폰일, 할로알킬설폰일, 아릴설폰일알킬, 설폰아미노, 알킬설폰아미노, 알킬설폰일아미노, 할로알킬설폰일아미노로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나, 두개의 치환기가 알킬렌다이옥시기 또는 할로알킬렌다이옥시기를 형성 또는 아릴 또는 헤테로아릴기와 접합하여 하나 이상의 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 모이티를 형성하며, 상기 치환기의 각각은 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 사이클로알킬, 알킬로 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 하이드록실, 알콕시알킬, 하이드록시알콕시, 알킬아미노, 알킬설폰일아미노, 알콕시카보닐아미노, 아미노알콕시, 또는 알콕시카보닐아미노알콕시로부터 선택되는 하나 이상의 추가 치환기로 임의로 치환된다.
- [0045] 일 실시예에 따르면, 상기 NK-3 수용체 길항제는 상기 정의된 (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h) 및 (i)로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0046] 일 실시예에 따르면, 상기 NK-3 수용체 길항제는 상기에서 정의된 화학식 I의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물이다.
- [0047] 일 실시예에 따르면, 상기 NK-3 수용체 길항제는 하기 화학식 III의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 용매화물이다:



[0048] [화학식 III]



[0049]

[0050] 식 중에서,

[0051] R<sup>1</sup>은 H, F 또는 메틸기이며;

[0052] R<sup>1'</sup>은 H이며;

[0053] R<sup>2</sup>은 H, F, Cl 또는 메톡시이며;

[0054] R<sup>2'</sup>은 H 또는 F이며;

[0055] R<sup>3</sup>은 H, F, Cl, 메틸, 트리플루오로메틸, 나이트릴이거나 또는 R<sup>5</sup>가 메틸이 아니라는 조건하에서 R<sup>3</sup>은 싸이오펜-2-일이며;

[0056] R<sup>4</sup>는 메틸, 에틸, n-프로필, 하이드록시에틸, 메톡시에틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸 또는 플루오로메틸이며;

[0057] R<sup>5</sup>은 메틸, 에틸, 메톡시메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 1-플루오로에틸, 1,1-디플루오로에틸 또는 2,2,2-트리플루오로에틸이며;

[0058] X<sup>1</sup>은 N이고, X<sup>2</sup>는 S 또는 O이거나; 또는 X<sup>1</sup>은 S이고 X<sup>2</sup>는 N이며;

[0059] ---은 X<sup>1</sup> 및 X<sup>2</sup>에 따라 단일 또는 이중결합이며;

[0060] \*---은 화학식 III 화합물의 (R)-거울상이성질체 또는 라세미체를 의미한다.

[0061] 일 실시예에 따르면, 본 발명에 따라 사용하기 위한 상기 NK-3 수용체 길항제는 NK-3 수용체 길항제 및 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 운송 수단을 포함하는 약학적 조성물의 형태이다.

[0062] 일 실시예에 따르면, 상기 NK-3 수용체 길항제는 병적인 체지방 과다 및/또는 체중 과다로 고통 받는 환자의 치료에 사용되기 위한 것이다.

[0063] 일 실시예에 따르면, 상기 NK-3 수용체 길항제는 병적인 체지방 과다로 고통 받는 환자의 치료 또는 병적인 체지방 과다를 앓는 경향이 있는 환자의 체지방 증가 예방에 사용되기 위한 것이다.

[0064] 일 실시예에 따르면, 병적인 체지방 과다 및/또는 체중 과다를 앓는 환자는 호르몬 불균형을 앓는 개인들; 과체중에 대한 유전적 감수성을 앓는 개인들; 및 지방-특이적 체중 감소가 치료적 효과로 여겨지는 개인들 중 선택된다. 일 실시예에 따르면, 병적인 체지방 과다로 고통 받는 환자 또는 병적인 체지방 과다를 앓는 경향이 있는 환자는 호르몬 불균형을 앓는 개인들; 과체중에 대한 유전적 감수성을 앓는 개인들; 및 지방-특이적 체중 감소가 치료적 효과로 여겨지는 개인들 중 선택된다.

[0065] 일 실시예에 따르면, 호르몬 불균형을 앓는 개인들은 에스트로겐-저하 치료의 대상이 되는 여성들; 및 에스트로겐의 자연적인 연령-관련 저하를 겪는 여성들 중에서 선택된다.

[0066] 일 실시예에 따르면, 호르몬 불균형을 앓는 개인들은 난소 호르몬 수준의 변화를 겪는 여성들에서 선택된다.

[0067] 일 실시예에 따르면, 호르몬 불균형을 앓는 개인들은 안드로겐-저하 치료의 대상이 되는 남성들; 및 순환 테스토스테론의 자연적인 연령-관련 저하를 겪는 남성들 중에서 선택된다.



- [0068] 일 실시예에 따르면, 상기 지방-특이적 체중 감소가 치료적 효과로 여겨지는 개인들은 과체중 개인들; 호르몬 치료는 물론 스테로이드, 통증, 또는 항정신병성 약물 치료를 포함하나 이에 제한되지 않는 체중 증가를 수반하는 의학적인 치료를 받는 개인들; 부적절한 식습관을 가진 개인들; 중에서 선택된다.
- [0069] 일 실시예에 따르면, 환자는 렙틴-민감성 환자, 바람직하게는 렙틴 민감성 여성이다
- [0070] 본 발명은 또한 렙틴-관련 질환의 치료에 사용되기 위한 NK-3 수용체 길항제에 관한 것이다.
- [0071] 일 실시예에 따르면, 상기 렙틴-관련 질환은 당뇨, 심혈관 질환 또는 대사 증후군과 같은 대사 장애; 선천성 및 후천성 지방 이상증을 포함하는 지방 이상증, 이상 지질 혈증, 비 알코올성 지방 간질환, 비 알코올성 지방성 간염 또는 고지질혈증과 같은 지질 조절 장애; 선천성 렙틴 결핍증; 운동-유발 시상하부 무월경증을 포함하는 무월경증; 랩슨-멘덴홀(Rabson-Mendenhall) 증후군; 및 골다공증 중에서 선택된다.
- [0072] 일 실시예에 따르면, 렙틴-관련 질환의 치료에 사용되기 위한 NK-3 수용체 길항제는 상기에서 정의된 (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h) 및 (i)로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0073] 일 실시예에 따르면, 렙틴-관련 질환의 치료에 있어서, 상기 NK-3 수용체 길항제는 상기에서 정의된 화학식 I의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 용매화물이다. 일 실시예에 따르면, 렙틴-관련 질환의 치료에 있어서, 상기 NK-3 수용체 길항제는 상기에서 정의된 화학식 III의 화합물이다. 한 구체적인 실시예에 따르면, 렙틴-관련 질환의 치료에 있어서, NK-3 수용체 길항제는 k-5이다.
- [0074] 본 발명은 또한 대상의 체중 및/또는 체지방 손실을 자극하여 체형을 개선하기 위한 미용 처치 방법을 제공하며, 상기 미용 처치 방법은 대상에게 NK-3 수용체 길항제를 투여하고, 임의로 기대되는 미용 효과가 얻어질 때까지 상기 투여를 연장하는 것을 포함한다. 특히, 본 발명은 대상의 체중 및/또는 체지방 손실을 자극하여 체형을 개선하기 위한 미용 처치 방법을 제공하며, 상기 미용 처치 방법은 대상에게 NK-3 수용체 길항제를 투여하고, 임의로 기대되는 미용 효과가 얻어질 때까지 상기 투여를 연장하는 것을 포함하고, 상기 NK-3 수용체 길항제는 3-메틸-2-페닐-N-[(1S)-1-페닐프로필]-4-퀴놀린카복사마이드가 아닌 것을 조건으로 한다.
- [0075] 일 실시예에 따르면, 본 발명의 미용 처치 방법에 있어서, 상기 대상은 좋은 건강 상태에 있으며 18.5 내지 25kg/m<sup>2</sup>의 BMI를 갖는 개인이다.
- [0076] 일 실시예에 따르면, 본 발명의 미용 처치 방법에 있어서, 상기 NK-3 수용체 길항제는 하기의 화합물; 이들의 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 전구약물, 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 산 염 수화물, N-산화물 및 동형 결정형으로 이루어진 군에서 선택된다:
- [0077] (a) 3-메틸-2-페닐-N-[(1S)-1-페닐프로필]-4-퀴놀린카복사마이드;
- [0078] (b) (R)-N-(1-(3-(1-벤조일-3-(3,4-디클로로페닐)피페리딘-3-일)프로필)-4-페닐피페리딘-4-일)-N-메틸아세트아마이드;
- [0079] (c) (R)-[[2-페닐-4-퀴놀리닐]카보닐]아미노]-메틸 에스테르 벤젠아세트산;
- [0080] (d) N1-[1-3-[(3R)-1-벤조일-3-(3-(3,4-디클로로페닐)-3-피페리디닐)프로필]-4-페닐-피페리디닐]-N,N-디메틸유레아 하이드로클로라이드;
- [0081] (e) 3-메탄설폰아미도-2-페닐-N-[(1S)-1-페닐프로필]퀴놀린-4-카복사마이드;
- [0082] (f) 3-하이드록시-2-페닐-N-[(1S)-1-페닐프로필]-4-퀴놀린카복사마이드;
- [0083] (g) 메틸 2-(3-((4-(t-부틸)피페라진-1-일)메틸)-8-플루오로-2-페닐퀴놀린-4-카보닐)-1-페닐하이드라진카복실레이트;
- [0084] (h) 상기에서 정의된 일반 화학식 A의 화합물;
- [0085] (i) 상기에서 정의된 일반 화학식 I의 화합물.
- [0086] 일 실시예에 따르면, 본 발명의 미용 처치 방법에 있어서, 상기 NK-3 수용체 길항제는 상기에서 정의된 (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h) 및 (i)로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0087] 일 실시예에 따르면, 본 발명의 미용 처치 방법에 있어서, 상기 NK-3 수용체 길항제는 상기에서 정의된 화학식 I의 화합물, 그리고 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 용매화물이다.

[0088] 일 실시예에 따르면, 본 발명의 미용 처치 방법에 있어서, 상기 NK-3 수용체 길항제는 상기에서 정의된 화학식 III의 화합물이다.

**도면의 간단한 설명**

[0089] 도 1은 각 그룹(운송 수단-대조군 대 10 및 50mg/kg의 화합물 k-5로 처리한 그룹)에 대해 복용 전 단계(좌측 기둥) 대 복용 단계(우측 기둥)의 마지막 주(13주)의 %지방/전체 질량 비를 보여주는 히스토그램이다. 데이터는 평균±SEM; N=4-6/그룹, 2-way ANOVA를 이용하여 통계 처리, Bonferroni's MCT로 나타내었다.

도 2는 운송 수단-대조군 대 50mg/kg의 화합물 k-5로 처리한 그룹의 처리에 따른 혈장 렙틴 수준을 보여주는 그래프이다(\*: p<0.05, 2-way ANOVA & Sidak's MCT).

도 3은 운송 수단-대조군 대 50mg/kg의 화합물 k-5로 처리한 그룹의 처리에 따른 체중 상승의 백분율을 보여주는 그래프이다.

도 4는 각 그룹(플라시보 그룹 대 20, 60 및 180mg의 화합물 k-5로 처리한 그룹)에 대해 복용 전 단계 대 최종 복용 4시간 후의 혈장 렙틴 수준을 보여주는 다이어그램이다(\* p<0.05; paired t-test).

도 5는 각 그룹(운송 수단-대조군 대 10mg/kg의 화합물 k-5로 처리한 그룹)에 대해 기저 발정 주기(좌측 기둥) 대 처리 발정 주기(우측 기둥)의 혈장 렙틴 수준을 보여주는 히스토그램이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0090] 정의

[0091] 하기의 정의 및 설명은 출원 전체에 걸쳐 사용되는 용어를 위한 것으로, 출원 전체는 발명의 상세한 설명 및 청구범위를 모두 포함한다.

[0092] 용어 “NK3R 길항제” 또는 “NK-3 수용체 길항제”는 뉴로키닌 B 수용체(NK3R)에 결합할 수 있으나, 수용체에 대해 그 자체의 기능적 활성이 거의 없거나 전혀 없는-그러므로 자연적으로 발생하고, 내인성인 리간드(예컨대, NKB)의 활동을 방해, 차단 또는 간섭하는-화합물을 지칭한다. 바람직하게는 상기 NK3R 길항제는 경쟁적으로 또는 비-경쟁적으로 아고니스트(예컨대, 내인성 리간드)와 같은 위치에서 NK3R과 결합하나, 수용체의 활성 형태에 의해 촉발되는 세포내 반응을 활성화시키지는 않는 화합물이다. 따라서 길항제는 아고니스트에 의해 유도된 세포내 반응을 저해한다.

[0093] NK3R 길항제에 대해 기재할 때, 사용되는 용어는 달리 지시되지 않는 한 다음의 정의에 맞추어 해석되어야 한다.

[0094] 기(group)은 치환될 수 있으며, 이러한 기는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있고, 바람직하게는 하나, 둘 또는 세 개의 치환기로 치환될 수 있다. 치환기는 예컨대, 할로젠, 하이드록실, 옥소, 니트로, 아미도, 카복실, 아미노, 시아노, 할로알콕시 및 알로알킬로 이루어진, 그러나 이에 제한되지는 않는 군에서 선택될 수 있다.

[0095] 본 명세서에 사용되는 “알킬, 아릴, 또는 사이클로알킬로 각각은 선택적으로 ...로 치환” 또는 “알킬, 아릴, 사이클로알킬, 선택적으로 ...로 치환”와 같은 용어는 “...로 선택적으로 치환된 알킬”, “...로 선택적으로 치환된 아릴” 및 “...로 선택적으로 치환된 사이클로알킬”을 포함한다.

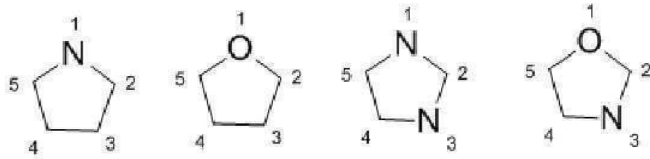
[0096] 용어 “할로” 또는 “할로젠”은 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 아이오도를 의미한다. 바람직하게는, 할로기는 플루오로 및 클로로이다.

[0097] 그 자체 혹은 또 다른 치환기의 일부로의 용어 “알킬”은 화학식 C<sub>n</sub>H<sub>2n-1</sub>의 하이드로카빌 라디칼을 의미하며, n은 1과 같거나 또는 그보다 큰 수이다. 일반적으로, 본 발명의 알킬기는 1 내지 6개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 1 내지 3개의 탄소 원자, 이보다 더 바람직하게는 1 내지 2개의 탄소 원자를 포함한다. 알킬기는 선형이거나 분쇄형일 수 있으며, 본 명세서에 지시된 대로 치환될 수 있다.

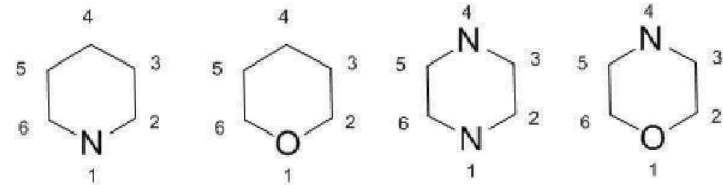
[0098] 적합한 알킬기는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸 및 t-부틸, 펜틸 및 이의 이성질체(예컨대, n-펜틸, iso-펜틸), 및 헥실 및 이의 이성질체(예컨대, n-헥실, iso-헥실)을 포함한다. 바람직한 알킬기는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸 및 t-부틸을 포함한다. C<sub>x-y</sub>-알킬 및 C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>-알킬은 x 내지 y의 탄소 원자를 포함하는 알킬기를 지칭한다.

- [0099] 접미사 “엔” (“알킬렌”)이 알킬기에 접합되어 사용되는 경우, 이는 다른 기에 부착되는 지점으로 2개의 단일 결합을 가지는 본 명세서에 정의된 알킬기를 의미하도록 의도된 것이다. 용어 “알킬렌”은 메틸렌, 에틸렌, 메틸메틸렌, 프로필렌, 에닐에틸렌, 및 1,2-디메틸에틸렌을 포함한다.
- [0100] 단독 또는 조합에서의 용어 “할로알킬”은 상기 본 명세서에서 정의된 의미를 갖는 알킬 라디칼을 지칭하며, 여기서 상기 정의된 할로겐으로 하나 이상의 수소가 치환된다. 이러한 할로알킬 라디칼의 예는 클로로메틸, 1-브로모에틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 1,1,1-트리플루오로에틸 및 이와 유사한 것을 포함한다.  $C_x-y$ -할로알킬 및  $C_x-C_y$ -알킬은 x 내지 y의 탄소 원자를 포함하는 알킬기를 지칭한다. 바람직한 할로알킬기는 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸이다.
- [0101] 본 명세서에 사용되는 용어 “사이클로알킬”은 고리 알킬기로, 즉 1 또는 2개의 고리 구조를 갖는 1가이며, 포화되거나 불포화된 하이드로카빌기이다. 사이클로알킬은 단일고리 또는 이중고리 하이드로카빌기를 포함한다. 사이클로알킬기는 3개 이상의 탄소 원자를 고리에 포함하며, 일반적으로 본 발명에 따르면 3 내지 10, 바람직하게는 3 내지 8개의 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 3 내지 6개의 탄소 원자를 포함한다. 사이클로알킬기의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실을 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 특히 사이클로프로필이 바람직하다.
- [0102] 접미사 “엔”을 사이클기와 접합하여 사용하는 경우, 이는 다른 기와 결합하는 지점으로 2개의 단일 결합을 가지는 본 명세서에서 정의된 사이클기를 의미하도록 의도된다. 그러므로, 본 명세서에서 “사이클로알킬렌”은 화학식  $C_nH_{2n-2}$ 의 포화된 단일고리 하이드로카빌 2 라디칼을 지칭한다. 적합한 사이클로알킬렌기는  $C_{3-6}$  사이클로알킬렌기, 바람직하게는  $C_{3-5}$  사이클로알킬렌(예컨대, 1,2-사이클로프로필렌, 1,1-사이클로프로필렌, 1,1-사이클로부틸렌, 1,2-사이클로부틸렌, 1,3-사이클로부틸렌, 1,3-사이클로펜틸렌, 또는 1,1-사이클로펜틸렌), 더욱 바람직하게는  $C_{3-4}$  사이클로알킬렌(예컨대, 1,2-사이클로프로필렌, 1,1-사이클로프로필렌, 1,1-사이클로부틸렌, 1,2-사이클로부틸렌)이다.
- [0103] 사이클로알킬기의 하나 이상의 탄소 원자가 헤테로 원자로 치환된 경우, 그 결과 고리는 본 명세서에서 “헤테로사이클로알킬” 또는 “헤테로사이클릴”로 지칭된다.
- [0104] 그 자체 혹은 또 다른 기의 일부로 본 명세서에서 사용되는 용어 “헤테로사이클릴”, “헤테로사이클로알킬” 또는 “헤테로사이클로”는 비-방향족성의, 완전 포화되거나 부분적으로 불포화된, 최소 하나의 헤테로 원자를 최소 하나의 탄소 원자-포함 고리에 갖는 사이클기(예컨대, 3 내지 7원 단일고리, 7 내지 11원 이중고리, 또는 총 3 내지 10개의 고리 원자를 포함)를 지칭한다. 헤테로 원자를 포함하는 헤테로사이클기의 각 고리는 질소, 산소 및/또는 황 원자로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로 원자를 가질 수 있으며, 상기 질소 및 황 헤테로 원자는 선택적으로 산화될 수 있고, 상기 질소 헤테로 원자는 선택적으로 4중화될 수 있다. 헤테로사이클기의 일부 탄소 원자는 옥소(예컨대, 피페리돈, 피롤리딘)로 치환될 수 있다. 상기 헤테로사이클기는 고리 또는 고리 시스템의 원자가가 허용하는 일부 헤테로 원자 또는 탄소 원자에 결합할 수 있다. 다중고리 헤테로사이클의 고리는 접합(fused)되거나, 브리지되거나(bridged) 및/또는 하나 이상의 스피로(spiro) 원자를 통해 연결될 수 있다. 예시적인 헤테로사이클기는 옥세타닐(oxetanyl), 피페리디닐, 아제티디닐, 2-이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리디닐, 이소사졸리디닐, 옥사졸리디닐, 이소사졸리디닐, 싸이아졸리디닐, 이소싸이아졸리디닐, 피페리디닐, 3H-인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 2-옥소피페라지닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐, 2-피라졸리디닐, 3-피라졸리디닐, 테트라하이드로-2H-피라닐, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 3,4-디하이드로-2H-피라닐, 3-디옥소라닐, 1,4-디옥사닐, 2,5-디옥시미다졸리디닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 인돌리닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀린-1-일, 테트라하이드로이소퀴놀린-2-일, 테트라하이드로이소퀴놀린-3-일, 테트라하이드로이소퀴놀린-4-일, 싸이오몰포린-4-일, 싸이오몰포린-4-일설폭사이드, 싸이오몰포린-4-일설포, 1,3-디옥소라닐, 1,4-옥사싸이아닐, !H-피롤리지닐, 테트라하이드로-1,1-디옥소싸이오페닐, N-포밀피페라지닐 및 몰포린-4-일을 포함한다.

[0105] 선택된 헤테로사이클릴 및 헤테로사이클렌 모이어티의 고리 원자는 하기 도식에 기반하여 번호가 붙여진다.



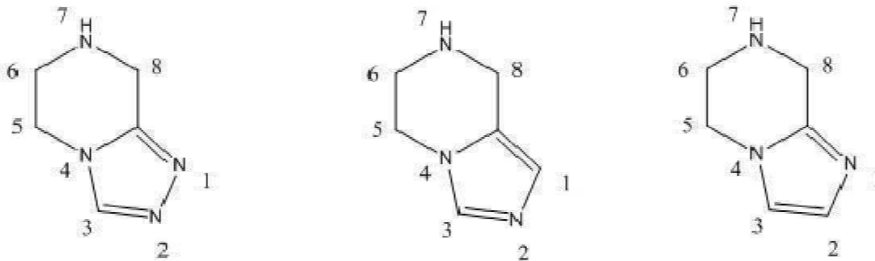
pyrrolidinyl    tetrahydrofuranyl    imidazoliny    oxazolidiny



piperidiny    tetrahydropyranly    piperaziny    morpholiny

[0106]

[0107] 접합된 피페라진의 고리 원자는 하기 도식에 기반하여 번호가 붙여진다.



5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo  
[4,3-a]pyrazine

5,6,7,8-tetrahydroimidazo  
[1,5-a]pyrazine

5,6,7,8-tetrahydroimidazo  
[1,2-a]pyrazine

[0108]

[0109] 본 명세서에 사용된 용어 “아릴”은 일반적으로 5 내지 12개의 원자, 바람직하게는 6 내지 10개의 원자를 포함하고 최소 하나의 고리는 방향족성인 단일 고리(예컨대, 페닐) 또는 함께 접합되거나(예컨대, 나프틸) 공유결합으로 연결되는 다중 방향족성 고리를 갖는 다중 불포화되고, 방향족성인 하이드로카빌기를 지칭한다. 방향족성 고리는 선택적으로 이에 접합된 1 내지 2개의 추가 고리(사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴)를 포함할 수 있다. 아릴은 또한 본 명세서에 열거된 카보사이클릭 시스템의 부분적 수소화된 유도체를 포함하도록 의도된다. 아릴의 예시는 페닐, 바이페닐릴, 바이페닐레닐, 5- 또는 6-테트라리닐, 나프탈렌-1- 또는 -2-일, 4-, 5-, 6 또는 7-인데닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 또는 5-아세나프틸레닐, 3-, 4- 또는 5-아세나프테닐, 1- 또는 2-펜타레닐, 4- 또는 5-인다닐, 5-, 6-, 7- 또는 8-테트라하이드로나프틸, 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸, 1,4-디하이드로나프틸, 1-, 2-, 3-, 4- 또는 5-피레닐을 포함한다.

[0110]

본 명세서에서 사용되는 용어 “아릴렌”은 페닐렌, 바이페닐일렌, 나프틸렌, 인데닐렌, 펜타레닐렌, 아주레닐린 및 이와 유사한 것과 같은 2가의 카보사이클릭 방향족성 고리 시스템을 포함하도록 의도된다. 아릴렌은 또한 상기 열거된 카보사이클릭 시스템의 부분적으로 수소화된 유도체를 포함하도록 의도된다. 이러한 부분적으로 수소화된 유도체의 예로는 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸렌, 1,4-디하이드로나프틸렌, 및 이와 유사한 것이 있다.

[0111]

아릴기의 최소 하나의 탄소 원자가 헤테로 원자로 치환된 경우, 그 결과물 고리는 본 명세서에서 헤테로아릴 고리로 지칭된다.

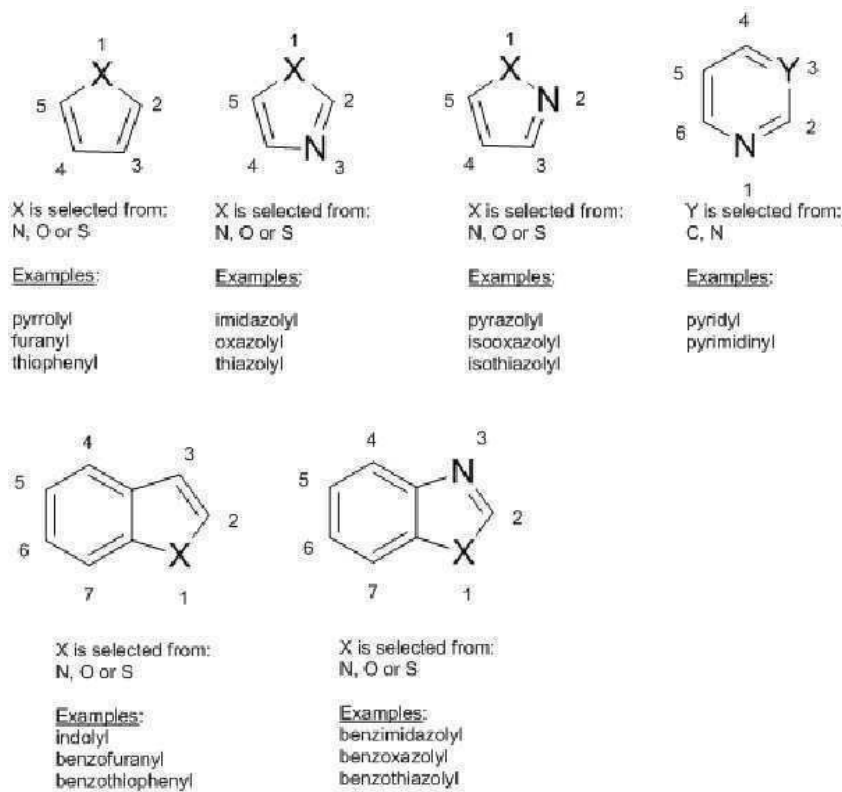
[0112]

본 명세서에서 그 자체 또는 또 다른 기의 일부로 사용되는 용어 “헤테로아릴”은 이에 한정되지는 않지만, 5 내지 12 탄소 원자의 방향족성 고리 또는 1 내지 2개의 서로 접합되거나 공유결합으로 연결되고, 전형적으로 5 내지 6개의 원자를 포함하는 고리를 포함하며, 최소 하나는 방향족성인 고리 시스템을 지칭하며, 하나 이상의 이러한 고리 중 하나 이상의 탄소 원자가 산소, 질소 및/또는 황 원자로 치환되며, 질소 및 황 헤테로 원자는 선택적으로 산화될 수 있고, 질소 헤테로 원자는 선택적으로 4중화될 수 있다. 이러한 고리는 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 고리에 접합될 수 있다. 이러한 헤테로아릴의 예는 퓨라닐, 싸이오페닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이소사졸릴, 싸이아졸릴, 이소싸이아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 싸이아

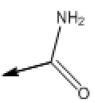
디아졸릴, 테트라아졸릴, 옥사트리아졸릴, 싸이아트리아졸릴, 프리디닐, 피리미딜, 피라지닐, 피리다지닐, 옥사지닐, 디옥시닐, 싸이아지닐, 트리아지닐, 이디다조[2,1-b][1,3]싸이아졸릴, 싸이에노[3,2-b]퓨라닐, 싸이에노[3,2-b]싸이오페닐, 싸이에노[2,3-d][1.3]싸이아졸릴, 싸이에노[2,3-d]이미다졸릴, 테트라졸로[1,5-a]피리디닐, 인돌릴, 인돌리지닐, 이소인돌릴, 벤조퓨라닐, 이소벤조퓨라닐, 벤조싸이오페닐, 이소벤조싸이오페닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 1,3-벤즈옥사졸릴, 1,2-벤즈이소사졸릴, 2,1-벤즈이소사졸릴, 1,3-벤조싸이아졸릴, 1,2-벤조이소싸이아졸릴, 2,1-벤조이소싸이아졸릴, 벤조트리아졸릴, 1,2,3-벤즈옥사디아졸릴, 2,1,3-벤즈옥사디아졸릴, 1,2,3-벤조싸이아디아졸릴, 2,1,3-벤조싸이아디아졸릴, 싸이에노피리디닐, 퓨리닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 6-옥소-피리다진-1(6H)-일, 2-옥소피리딘-1(2H)-일, 6-옥소-피리다진-1(6H)-일, 2-옥소피리딘-1(2H)-일, 1,3-벤조디옥소릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신노리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐을 포함한다.

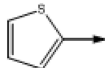
[0113] 본 명세서에 사용되는 용어 “헤테로아릴렌”은 피리디닐렌 및 이와 유사한 것을 포함하는 2가 카보사이클릭 방향족성 고리 시스템을 의미한다.

[0114] 선택된 헤테로아릴 또는 헤테로아릴렌 모이어티의 고리 원자는 아래 도식과 같이 번호가 붙여진다:



[0115]

[0116] 본 명세서에 사용되는 용어 “카바모일”은 화학식  의 기를 의미하며, 여기서 화살표는 결합 지점을 정의한다.

[0118] 본 명세서에 사용되는 용어 “싸이오펜-2-일”은 화학식  의 기를 의미하며, 여기서 화살표는 결합 지점을 정의한다.

[0119] NK3R 길항제는 비대칭 중심을 포함할 수 있으며, 다른 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 따라서, 본 발명은 모든 가능한 입체이성질체를 포함하며, 라세미(racemic) 화합물뿐 만 아니라, 개개의 거울상 이성질체 및 그들의 비-라세미 혼합물 또한 포함한다. 한 화합물이 단일 입체이성질체로서 요구되는 경우, 당업계에 알려진 최종 산물 또는 어떠한 편리한 중간체의 분해 또는 키랄 크로마토그래피 방법과 같은 입체특이적 합성을 통해 얻어질 수 있다.



- [0120] 본 명세서에서 비대칭성 탄소의 결합은 실선(—), 지그재그선(~~~~), 실췌기선(—|—), 또는 점췌기선(·····)을 사용하여 그려진다. 비대칭성 탄소 원자의 결합을 그리기 위한 실선의 사용은 문맥상 특정 입체이성질체가 의도되는 것으로 명확하지 않는 한, 어떠한 상대적 비의 모든 가능한 입체이성질체가 포함되는 것을 의미하도록 지시하는 것으로 의미된다. 예로 하나의 비대칭성 탄소를 갖는 한 화합물의 비대칭성 탄소 원자의 결합을 그리는 실선은 두 이성질체 모두의 라세미 혼합물을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 “라세미”는 두 이성질체의 1/1 비율을 의미한다. 비대칭성 탄소 원자의 결합을 그리기 위한 실 또는 점 췌기선의 사용은 오직 보여지는 그 입체이성질체만 포함되는 것을 의미하도록 지시하는 것으로 의미된다.
- [0121] NK3R 길항제는 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 존재할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염은 이의 산 첨가 및 염기성 염을 포함한다. 적합한 산 첨가 염은 비-독성 염을 형성하는 산으로부터 형성된다. 예는 아세테이트, 아디페이트, 아스파테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 바이카보네이트/카보네이트, 바이설페이트/설페이트, 보레이트, 캄실레이트, 시트레이트, 사이클라메이트, 에디실레이트, 에실레이트, 포르메이트, 퓨라레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 헥사플루오로포스페이트, 하이벤제이트, 하이드로클로라이드/클로라이드, 하이드로브로마이드/브로마이드, 하이드로아이오다이드/아이오다이드, 이세싸이오네이트, 락테이트, 말레이트, 말로네이트, 메실레이트, 메틸설페이트, 나프틸레이트, 2-납실레이트, 니코티네이트, 나이트레이트, 오로테이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/하이드로젠 포스페이트/디하이드로젠 포스페이트, 파이로글루타메이트, 사카레이트, 스테아레이트, 석시네이트, 탄네이트, 타르트레이트, 토실레이트, 트리플루오로아세테이트 및 시노포에이트 염을 포함한다. 적합한 염기성 염을 비-독성 염을 형성하는 염기로부터 형성된다. 예는 알루미늄, 아르기닌, 벤자틴, 칼슘, 콜린, 디에틸아민, 디올아민, 글리신, 라이신, 마그네슘, 메글루민, 올아민, 칼륨, 나트륨, 트로메타민, 2-(디에틸아미노)에탄올, 에탄올아민, 몰포린, 4-(2-하이드록시에틸)몰포린 및 아연 염을 포함한다. 산과 염기의 반염(hemisalt), 예를 들어 헤미설페이트 및 헤미칼슘 염 또한 형성될 수 있다. 바람직하게는, 약학적으로 허용가능한 염은 하이드로클로라이드/클로라이드, 하이드로브로마이드/브로마이드, 바이설페이트/설페이트, 나이트레이트, 시트레이트 및 아세테이트를 포함한다.
- [0122] 약학적으로 허용가능한 염은 하기 방법들 중 하나 이상의 방법으로 제조될 수 있다:
- [0123] (i) 화합물을 희망하는 산과 반응시킨다;
- [0124] (ii) 화합물을 희망하는 염기와 반응시킨다;
- [0125] (iii) 희망하는 산을 사용하여 화합물의 적합한 프리커서로부터 산 또는 염기의 불안정한 보호기를 제거하거나, 적합한 고리형 프리커서를 개환한다; 또는
- [0126] (iv) 적합한 산과 반응시키거나, 적합한 이온 교환 칼럼을 이용하여 화합물의 한 가지 염을 다른 염으로 전환시킨다.
- [0127] 모든 이러한 반응은 전형적으로 용액 내에서 수행된다. 상기 염은 용액으로부터 침전 될 수 있으며, 여과로 수집되거나 용매의 증발로 회수될 수 있다. 염의 이온화도는 완벽히 이온화된 것부터 거의 이온화되지 않은 것까지 변화할 수 있다.
- [0128] 본 명세서에서 용어 “용매화물”은 관심 있는 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 용매 분자, 예컨대 에탄올을 포함하는 분자 복합체를 설명하기 위해 사용된다. 용어 “수화물”은 상기 용매가 물일 때 사용된다.
- [0129] 그 외에, 일반적으로 관심 있는 화합물의 염에 관해서는 약학적으로 허용가능한 염이 바람직하지만, 가장 넓은 의미에서의 본 발명은 또한 비-약학적으로 허용가능한 염을 포함하며, 이는 예컨대 관심 있는 화합물의 분리 및/또는 정제에 사용될 수 있음이 인지되어야 한다. 예를 들어, 광학적 활성을 갖는 산 또는 염기로 형성된 염은 화합물의 광학 활성 이성질체의 분리를 용이하게 할 수 있는 부분입체이성질체 염을 형성하도록 사용될 수 있다.
- [0130] 본 발명은 또한 일반적으로 MK3R 길항제의 모든 약학적으로 허용가능한 프레드러그(predrug) 및 전구약물을 아우른다.
- [0131] 본 명세서에서 사용된 용어 “전구약물”은 에스테르와 같은 생체 내 생물 변환 생성물이 활성 약물인 관심 있는 화합물의 약학적으로 허용가능한 유도체를 의미한다. 전구약물은 증가된 생체-이용가능성을 특성으로 하며, 생체 내에서 활성 화합물로 쉽게 대사된다. 본 발명의 목적에 적합한 전구약물은 카복실산 에스테르, 특히 알킬

에스테르, 아릴 에스테르, 아실옥시알킬 에스테르 및 다이옥소렌 카복실산 에스테르; 아스코르브산 에스테르, 알킬싸이오 에스테르 또는 아릴 싸이오에스테르와 같은 싸이오에스테르; 및 아마이드를 포함한다.

[0132] 본 명세서에서 사용된 용어 “프레드러그”는 약물 중을 형성하도록 변형되는 어떠한 화합물을 의미하며, 여기서 변형은 인체의 내부 혹은 외부에서, 그리고 프레드러그가 약물의 투여가 지시되는 인체 영역에 도달하기 전 또는 이후에 발생할 수 있다.

[0133] 용어 “약학적으로 허용가능한”은 규제 기관에 의해 승인되거나 승인될 수 있음, 혹은 동물에게, 특히 사람에게는 인간에게 사용될 수 있는 것으로 알려진 약전에 기재됨을 의미한다. 이는 생물학적으로 또는 다른 방식으로 바람직하지 않은 물질이 아닐 수 있으며, 즉, 그 물질은 어떠한 바람직하지 않은 생물학적 효과를 유발하거나 그것이 포함된 조성물의 어떠한 성분과 유해한 방식으로 상호 작용하는 것 없이 개체에게 투여될 수 있다.

[0134] 용어 “생리학적으로 허용가능한”은 사용 조건에서 독성 또는 해로운 효과가 없으며, 활성 물질에 대해 불활성인 매개체를 지칭한다. 이러한 매개체는 예를 들어 그 목적에 따라 향미제, 착색제, 충전제, 방부제, 희석제, 습윤제 또는 현탁제 등과 같은 첨가제를 포함할 수 있다. 이러한 매개체는 또한 활성 물질의 즉각적 방출, 변형된 방출 또는 조절된 방출을 가능하게 할 수 있다.

[0135] 용어 “인간”은 양 성 및 발달기의 임의의 단계(예컨대, 신생아, 영아, 유년기, 청소년기, 성인기)의 대상을 지칭한다.

[0136] 용어 “투여” 또는 이의 변형(예컨대, 투여하다)은 필요에 따라 대상 또는 환자에게 활성제 또는 활성 성분(예컨대, NK-3 길항제)을 단독 또는 조성물의 일부로 제공하는 것을 의미한다.

[0137] **상세한 설명**

[0138] 본 발명은 체지방 과다 및/또는 체중 과다의 치료 또는 미용적 처치, 바람직하게는 체지방 과다의 치료 및/또는 체지방 증가의 예방을 위한 NK-3 수용체 길항제(본 명세서에서 NK3R 길항제라고도 지칭된다)의 용도에 관한 것이다. 적합한 NK3R 길항제 및 제형화는 하기에 기재된다.

[0139] **NK3R 길항제**

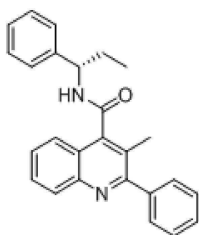
[0140] 어떠한 적합한 NK3R 길항제도 본 발명의 치료 및 미용 방법에 사용될 수 있다. “적합한 NK3R 길항제”는 적절한 약리학적 프로파일을 가지며, 특히 뇌 장벽을 통과할 수 있는 NK3R 길항제를 지칭한다. 특히, 이에 제한되는 것은 아니지만 이의 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 전구약물, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매 화물, 산 염 수화물, N-산화물 및 동형 결정형을 포함하는 어떠한 NK3R 길항제도 사용될 수 있다.

[0141] 일 실시예에 따르면, 상기 NK3R 길항제는 펩타이드 NK3R 길항제뿐만 아니라, 이에 제한되는 것은 아니지만 이의 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 전구약물, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 산 염 수화물, N-산화물 및 동형 결정형을 포함하는 비-펩타이드 소 분자 길항제를 포함하는 군에서 선택된다.

[0142] 일 실시예에 따르면, 본 발명에서 사용되는 NK3R 길항제는 선택적 NK3R 길항제이다. “선택적 NK3R 길항제”는 NK1 및/또는 NK2 수용체에 대해 선택적인 NK3 수용체의 길항제를 지칭한다.

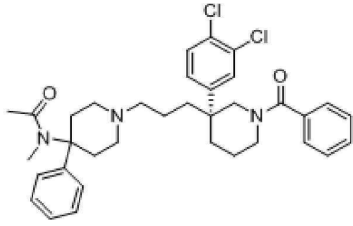
[0143] 일 실시예에 따르면, 상기 NK3R 길항제는 하기 화합물(또는 이의 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 전구약물, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 산 염 수화물, N-산화물 및 동형 결정형)로 이루어진 군에서 선택된다:

[0144] (a) SB 222200 (예컨대, Tocris Bioscience에서 구입 가능하다); 3-메틸-2-페닐-N-[(1S)-1-페닐프로필]-4-퀴놀린카복사마이드 (Cas No. 174635-69-9)



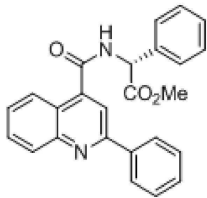
[0145] (b) SB 142801 (Osanetant) (예컨대, 독일의 Axon Medchem에서 구입 가능하다); (R)-N-(1-(3-(1-벤조일-3-(3,4-디클로로페닐)피페리딘-3-일)프로필)-4-페닐피페리딘-4-일)-N-메틸아세트아마이드 (CAS No. 160492-56-8)





[0147]

[0148] (c) SB 218795 (예컨대, Tocris Bioscience에서 구입 가능하다); (R)-[[2-페닐-4-퀴놀리닐]카보닐]아미노]-메틸 에스테르 벤젠아세트산 (CAS No. 174635-53-1)

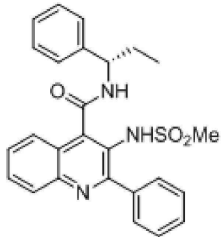


[0149]

[0150] (d) SSR 146977 하이드로클로라이드 (예컨대, Tocris Bioscience에서 구입 가능하다); N1-[1-3-[(3R)-1-벤조일-3-(3-(3,4-디클로로페닐)-3-피페리디닐)프로필]-4-페닐-피페리디닐]-N,N-디메틸우레아 하이드로클로라이드 (CAS No. 264618-38-4)

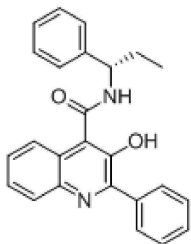
[0151]

(e) AZD2524, AZD4901이라고도 함 (Astra Zeneca); 3-메탈설포아미도-2-페닐-N-[(1S)-1-페닐프로필]퀴놀린-4-카복사마이드 (CAS No. 941690-55-7)



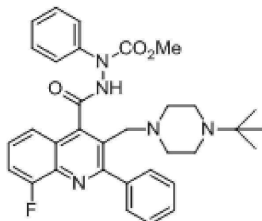
[0152]

[0153] (f) SB 223412 (Talnetant) (예컨대, Tocris Bioscience에서 구입 가능하다); 3-하이드록시-2-페닐-N-[(1S)-1-페닐프로필]-4-퀴놀린카복사마이드 (CAS No. 174636-32-9)



[0154]

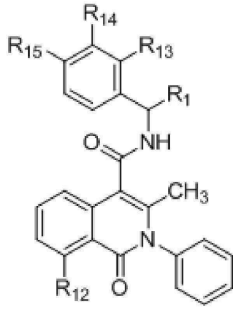
[0155] (g) 화합물 8m, Elliott et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2006, 16, 5752-5756에 개시됨; 메틸 2-(3-((4-(tert-butyl)피페라진-1-일)메틸-8-플루오로-2-페닐퀴놀린-4-카보닐)-1-페닐하이드라진카복실레이트



[0156]

[0157] (h) 하나 이상의 US8,420,667의 일반 화학식 A로 개시된 NK3R 길항제 이소퀴놀론 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[0158] [화학식 A]



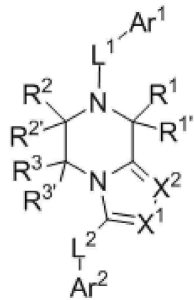
[0159] 상기 화학식에서 R<sub>1</sub>은 에틸, 사이클로프로필 또는 사이클로부틸이고;

[0161] R<sub>12</sub>는 플루오로 또는 클로로이며;

[0162] R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> 및 R<sub>15</sub>는 각각 독립적으로 수소, 플루오로 또는 클로로이고, 이 때 R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> 및 R<sub>15</sub> 중 2개는 수소인 것

[0163] (i) 하나 이상의 W02011/121137의 일반 화학식 I로 개시된 NK3R 길항제:

[0164] [화학식 I]



[0165] 상기 화학식에서 Ar<sup>1</sup>은 5- 내지 6- 원 아릴 또는 헤테로아릴기, 3- 내지 6- 원 사이클로알킬기, 3- 내지 6- 원자의 헤테로사이클릴기 또는 C3-C6 알킬기로서, 각 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴기는 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴, 하이드록실, 알콕시, 할로알콕시, 알콕시알콕시, 알킬아미노, 카복시, 알콕시카보닐, 알킬카보닐옥시, 알킬카보닐아미노, 할로알킬카보닐아미노, 카바모일, 알킬카바모일, 카바모일아미노, 알킬카바모일아미노, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 설펜과모일, 알킬설펜과모일, 알킬설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나, 또는 2개의 치환기가 알킬렌디옥시기 또는 할로알킬렌디옥시기를 형성하거나, 또는 2개의 치환기가 이들이 결합된 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬기와 함께 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 모이어티를 형성 또는 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬기와 접합하여 하나 이상의 아릴 모이어티를 형성하며, 상기 치환기의 각각은 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 사이클로프로필, 알콕시, 할로알콕시, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 추가 치환기로 임의로 치환되며;

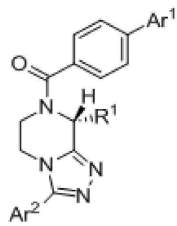
[0167] L<sup>1</sup>은 R<sup>2'</sup>가 R<sup>2</sup>와 함께 옥소 치환기를 형성한다는 조건하에서 할로, 메틸 또는 에틸기로부터 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되는 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬렌이거나, 또는 L<sup>1</sup>은 카보닐 또는 설포닐이거나, 또는 L<sup>1</sup>은 (C=O)-CH<sub>2</sub>-로, 여기서 C=O는 피페라진 질소에, CH<sub>2</sub>는 Ar<sup>1</sup>에 연결되며;

[0168] R<sup>1</sup>은 H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, 아릴 또는 아랄킬기로, 상기 알킬, 아릴 또는 아랄킬은 각기 할로 또는 하이드록실중에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되며;

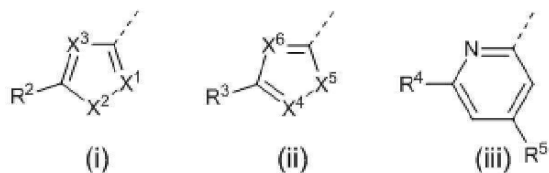
[0169] R<sup>1'</sup>은 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬기이며;

- [0170]  $R^2$ 는 H 또는  $C_1-C_4$  알킬기이며;
- [0171]  $R^{2'}$ 은 H 또는  $C_1-C_4$  알킬기이거나,  $L^1$ 이 할로, 메틸 또는 에틸기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된  $C_1-C_2$  알킬렌인 경우  $R^{2'}$ 은  $R^2$ 와 함께 옥소 치환기를 형성하며;
- [0172]  $R^3$ 은 H 또는 하나의 하이드록시기로 임의로 치환된  $C_1-C_4$  알킬기이며;
- [0173]  $R^{3'}$ 은 H 또는  $C_1-C_4$  알킬기이며;
- [0174]  $X^1$  및  $X^2$ 는 독립적으로 N 또는 C-Z에서 선택되고, 여기서 Z는 H 또는  $X^1$  및  $X^2$ 가 동시에 C-Z가 아니라는 조건하에서  $C_1-C_2$  알킬기이며;
- [0175]  $L^2$ 는 단일 결합 혹은 카보닐이며;
- [0176]  $Ar^2$ 는 5- 내지 6- 원 아릴 또는 헤테로아릴기로, 아릴 또는 헤테로아릴기 각각은 할로, 시아노, 알킬, 하이드록시알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 헤테로아릴알킬, 하이드록실, 알콕시, 할로알콕시, 알킬아미노, 카복시, 알콕시카보닐, 알킬카보닐옥시, 알킬카보닐아미노, 할로알킬카보닐아미노, 아실아미노, 카바모일, 알킬카바모일, 카바모일알킬, 카바모일아미노, 알킬카바모일아미노, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 아릴설포닐알킬, 설파모일, 알킬설파모일, 알킬설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나, 두개의 치환기가 알킬렌다이옥시기 또는 할로알킬렌다이옥시기를 형성 또는 아릴 또는 헤테로아릴기와 접합하여 하나 이상의 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 모이머티를 형성하며, 상기 치환기의 각각은 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 사이클로알킬, 알킬로 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 하이드록실, 알콕시알킬, 하이드록시알콕시, 알킬아미노, 알킬설포닐아미노, 알콕시카보닐아미노, 아미노알콕시, 또는 알콕시카보닐아미노알콕시로부터 선택되는 하나 이상의 추가 치환기로 임의로 치환된다.
- [0177] (j) 하나 이상의 W02013/050424의 일반 화학식 II로 개시된 NK3R 길항제 및 이의 약학적으로 허용가능한 용매화물:

[0178] [화학식 II]



- [0179]
- [0180] 식 중에서,  $Ar^1$ 은 치환되지 않은 싸이오펜-2-일, 치환되지 않은 페닐, 또는 4-플루오로페닐이며;
- [0181]  $R^1$ 은 H 또는 메틸이며;
- [0182]  $Ar^2$ 는 하기 일반 화학식 (i), (ii) 또는 (iii)이며:



- [0183]
- [0184] 식 중에서,  $R^2$ 는 선형 또는 분쇄형의  $C_1-C_4$  알킬,  $C_1-C_2$  할로알킬, 선형 또는 분쇄형의  $C_2-C_3$  알케닐,  $C_3-C_4$  싸이클로알킬 또는 디( $C_1-C_2$  알킬)아미노이며;

[0185]  $X^1$ 은 N 또는  $C-R^6$ 로, 여기서  $R^6$ 는 H, 플루오로 또는 C1-C2 알킬이며;

[0186]  $X^2$ 는 O 또는 S이며;

[0187]  $X^3$ 은 N, 또는  $X^3$ 은  $X^1$ 이 N이고,  $X^2$ 가  $N-R^7$ 인 조건하에서 CH이며, 여기서  $R^7$ 은 선형 또는 분쇄형의 C1-C3 알킬 또는 사이클로프로필이고;

[0188]  $R^3$ 은 선형 또는 분쇄형의 C1-C4 알킬 또는 C3-C4 사이클로알킬이며;

[0189]  $X^4$ 는 N 또는  $C-R^8$ 로 여기서  $R^8$ 은 H 또는 C1-C2 알킬이며;

[0190]  $X^5$ 는 O 또는 S이며;

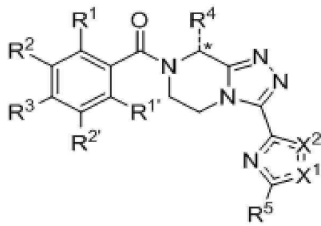
[0191]  $X^6$ 는 N, 또는  $X^6$ 는  $X^4$ 가 N이고  $X^5$ 가  $N-R^9$ 인 조건하에서 CH이며, 여기서  $R^9$ 은 선형 또는 분쇄형의 C1-C3 알킬 또는 사이클로프로필이고;

[0192]  $R^4$ 는 할로, 시아노, 메틸 또는 하이드록실이며;

[0193]  $R^5$ 는 H 또는 할로이다.

[0194] (k) 하나 이상의 WO2014/154895의 일반 화학식 III로 개시된 NK3R 길항제 및 이의 약학적으로 허용가능한 용매 화물:

[0195] [화학식 III]



[0196]

[0197] 식 중에서,

[0198]  $R^1$ 은 H, F 또는 메틸기이며;

[0199]  $R^{1'}$ 은 H이며;

[0200]  $R^2$ 는 H, F, Cl 또는 메톡시이며;

[0201]  $R^{2'}$ 은 H 또는 F이며;

[0202]  $R^3$ 은 H, F, Cl, 메틸, 트리플루오로메틸, 나이트릴이거나 또는  $R^5$ 가 메틸이 아니라는 조건하에서  $R^3$ 은 싸이오펜-2-일이며;

[0203]  $R^4$ 는 메틸, 에틸, n-프로필, 하이드록시에틸, 메톡시에틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸 또는 플루오로메틸이며;

[0204]  $R^5$ 는 메틸, 에틸, 메톡시메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 1-플루오로에틸, 1,1-디플루오로에틸 또는 2,2,2-트리플루오로에틸이며;

[0205]  $X^1$ 은 N이고,  $X^2$ 는 S 또는 O이거나; 또는  $X^1$ 은 S이고  $X^2$ 는 N이며;

[0206]  $\equiv$ 은  $X^1$  및  $X^2$ 에 따라 단일 또는 이중결합이며;

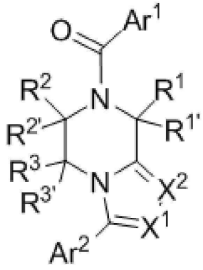
[0207] \*--은 화학식 III 화합물의 (R)-거울상이성질체 또는 라세미체를 의미한다.

[0208] (1) 하나 이상의 WO2014/154896에 개시된 NK3R 길항제;

[0209] (m) 하나 이상의 WO2014/154897에 개시된 NK3R 길항제.

[0210] 일 실시예에 따르면, 그룹 (i)의 화학식 I의 화합물은 WO2011/121137에 개시된 대로 화학식 Ib의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 용매화물이다:

[0211] [화학식 Ib]

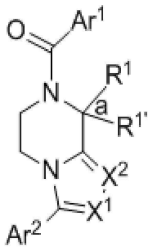


[0212]

[0213] 식 중에서, Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>은 화학식 I에서 정의된 것과 같다.

[0214] 일 실시예에 따르면, 그룹 (i)의 화학식 I의 화합물은 WO2011/121137에 개시된 대로 화학식 Ic의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 용매화물이다:

[0215] [화학식 Ic]

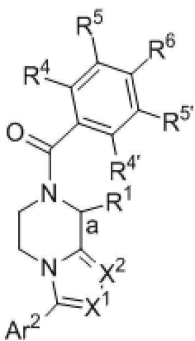


[0216]

[0217] 식 중에서, a는 R<sup>1</sup>을 피페라진 모이어티에 연결하는 결합을 그린 것이며, Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, X<sup>1</sup> 및 X<sup>2</sup>은 화학식 I에서 정의된 것과 같다.

[0218] 일 실시예에 따르면, 그룹 (i)의 화학식 I의 화합물은 WO2011/121137에 개시된 대로 화학식 Id-1의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 용매화물이다:

[0219] [화학식 Id-1]



[0220]

[0221] 식 중에서, a는 R<sup>1</sup>을 피페라진 모이어티에 연결하는 결합을 그린 것이며; 및

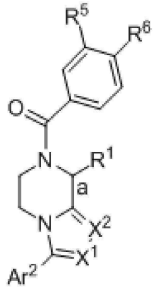
[0222] Ar<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, X<sup>1</sup> 및 X<sup>2</sup>는 화학식 I에서 정의된 것과 같으며; 및

[0223] R<sup>4</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>5'</sup> 및 R<sup>6</sup>는 독립적으로 H, 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, C3-C6 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 하이드록실, 알콕시, 할로알콕시, 알콕시알콕시, 알킬아미노, 카복시, 알콕시카보닐, 알킬카

보닐옥시, 알킬카보닐아미노, 할로알킬카보닐아미노, 카바모일, 알킬카바모일, 카바모일아미노, 알킬카바모일아미노, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 알킬설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노으로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는 R<sup>5</sup>는 R<sup>4</sup> 또는 R<sup>6</sup>와 함께 또는 R<sup>5</sup>은 R<sup>4</sup> 또는 R<sup>6</sup>와 함께 알킬렌디옥시기 또는 할로알킬렌디옥시기를 형성하거나, 또는 R<sup>5</sup>는 R<sup>4</sup> 또는 R<sup>6</sup>와 함께, 또는 R<sup>5</sup>은 R<sup>4</sup> 또는 R<sup>6</sup>와 함께 그들이 결합한 페닐기에 접합된 아릴 모이어티를 형성하며; 상기 치환기의 각각은 임의로 하나 이상의 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 사이클로프로필 중에서 선택되는 추가 치환기로 치환된다.

[0224] 일 실시예에 따르면, 그룹 (i)의 화학식 I의 화합물은 W02011/121137에 개시된 대로 화학식 Ie-1의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염 및 용매화물이다:

[0225] [화학식 Ie-1]



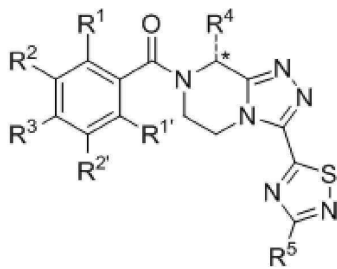
[0226] 식 중에서, a는 R<sup>1</sup>을 피페라진 모이어티에 연결하는 결합을 그린 것이며; 및

[0228] Ar<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, X<sup>1</sup> 및 X<sup>2</sup>는 화학식 I에서 정의된 것과 같으며; 및

[0229] R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>는 독립적으로 H, 할로, 시아노, 알킬, 사이클로프로필, 아릴, 헤테로아릴 중에서 선택되며, 상기 아릴 및 헤테로아릴기의 각각은 임의로 하나 이상의 할로, 알킬, 사이클로프로필 중 선택되는 치환기로 치환되거나, 또는 R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>는 함께 그들이 결합한 페닐 고리에 접합된 페닐 모이어티를 형성한다.

[0230] 일 실시예에 따르면, 그룹 (k)의 화학식 III의 화합물은 W02014/154895에 개시된 대로 화학식 IIIa의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 용매화물이다:

[0231] [화학식 IIIa]



[0232] 식 중에서, R<sup>1</sup>은 H, F 또는 메틸이며;

[0234] R<sup>1'</sup>은 H이며;

[0235] R<sup>2</sup>는 H, F, Cl 또는 메톡시이며;

[0236] R<sup>2'</sup>은 H 또는 F이며;

[0237] R<sup>3</sup>은 H, F, Cl, 메틸, 트리플루오로메틸 또는 나이트릴이며;

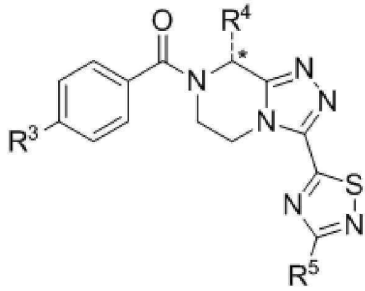
[0238] R<sup>4</sup>는 메틸, 에틸, n-프로필, 하이드록시에틸, 메톡시에틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸 또는 플루오로메틸이며, 바람직하게는 R<sup>4</sup>는 메틸, 에틸, n-프로필 또는 하이드록시에틸이며;

[0239] R<sup>5</sup>는 메틸, 에틸, 메톡시메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 1-플루오로에틸, 1,1-디플루오로에틸 또는 2,2,2-트리플루오로에틸이며, 바람직하게는 R<sup>5</sup>는 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸 또는 디플루오로메틸이며, 바람직하게는 R<sup>5</sup>는 메틸, 에틸 또는 트리플루오로메틸이며;

[0240] \*---은 화학식 Ia 화합물의 (R)-거울상이성질체 또는 라세미체를 의미한다.

[0241] 일 실시예에 따르면, 그룹 (k)의 화학식 III의 화합물은 W02014/154895에 개시된 대로 화학식 IIIa-1의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 용매화물이다:

[0242] [화학식 IIIa-1]



[0243]

[0244] 식 중에서, R<sup>3</sup>은 H, F, Cl, 메틸, 트리플루오로메틸 또는 나이트릴이며, 바람직하게는 R<sup>3</sup>은 H, F 또는 Cl이며;

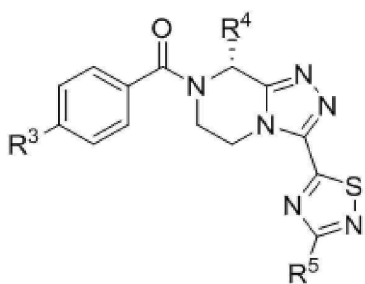
[0245] R<sup>4</sup>는 메틸, 에틸, n-프로필, 하이드록시에틸, 메톡시에틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸 또는 플루오로메틸이며, 바람직하게는 R<sup>4</sup>는 메틸, 에틸, n-프로필 또는 하이드록시에틸이며;

[0246] R<sup>5</sup>는 메틸, 에틸, 메톡시메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 1-플루오로에틸, 1,1-디플루오로에틸 또는 2,2,2-트리플루오로에틸이며, 바람직하게는 R<sup>5</sup>는 메틸, 에틸, 메톡시메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸 또는 플루오로메틸이며, 바람직하게는 R<sup>5</sup>는 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸 또는 디플루오로메틸이며, 바람직하게는 R<sup>5</sup>는 메틸, 에틸 또는 트리플루오로메틸이며;

[0247] \*---은 (R)-거울상이성질체 또는 라세미체를 의미한다.

[0248] 일 실시예에 따르면, 그룹 (k)의 화학식 III의 화합물은 W02014/154895에 개시된 대로 화학식 IIIa-1 '의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 용매화물이다:

[0249] [화학식 IIIa-1']



[0250]

[0251] 식 중에서, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 화학식 IIIa-1에 정의된 것과 같다.

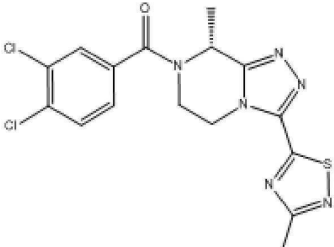
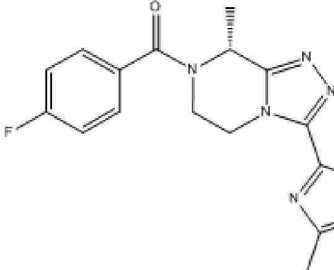
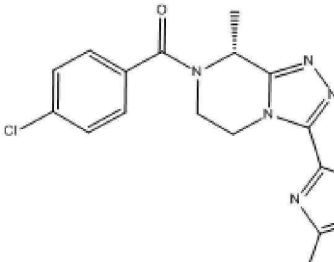
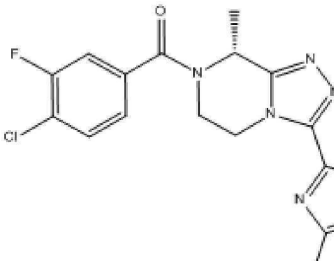
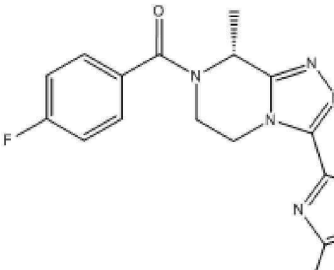
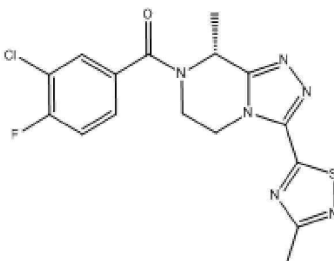
[0252] 일 실시예에 따르면, W02011/121137에 개시된 그룹 (i), W02013/050424에 개시된 그룹 (j) 및 W02014/154895에 개시된 그룹 (k)의 구체적인 화합물은 하기의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 용매화물을 포함한다:

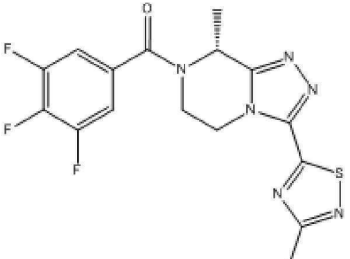
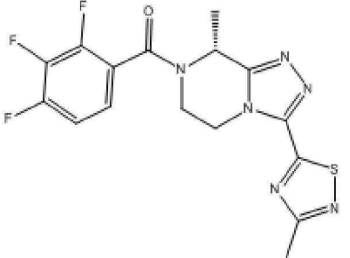
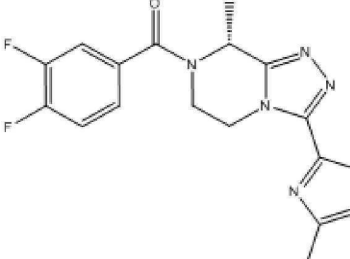
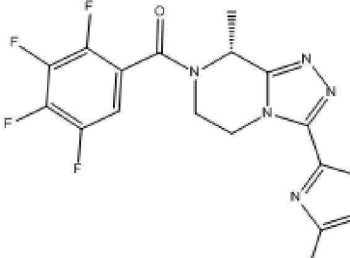
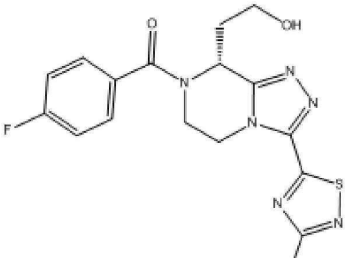
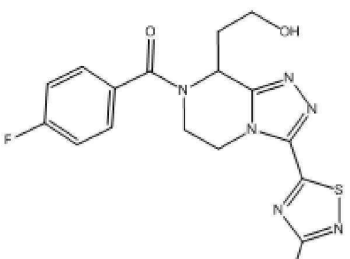


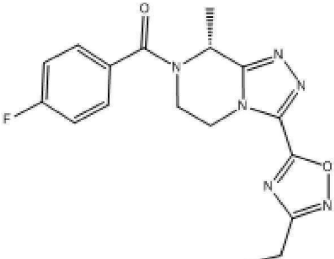
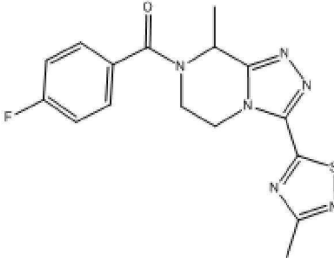
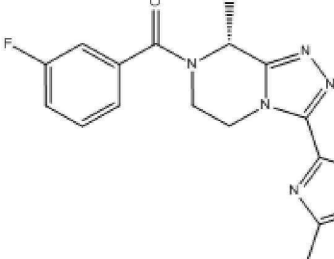
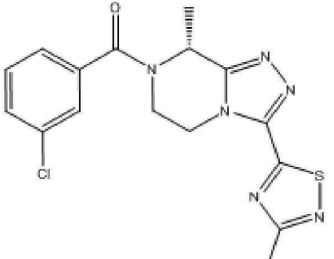
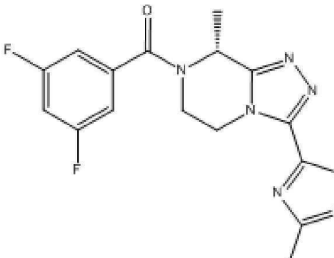
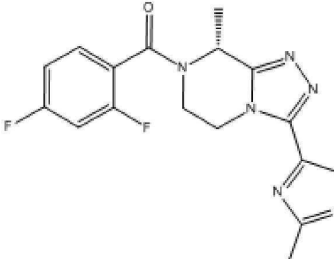
표 1

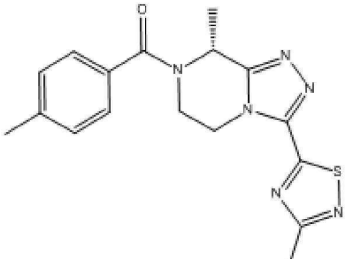
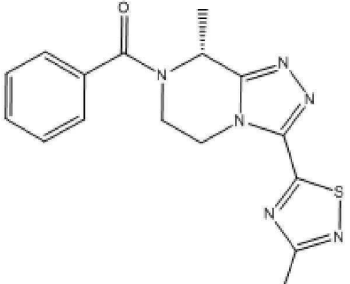
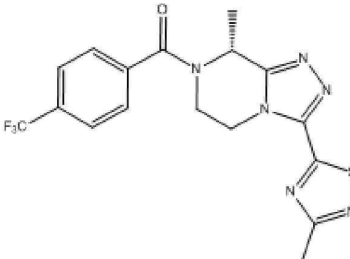
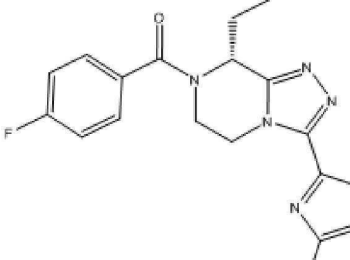
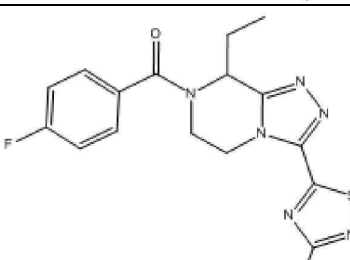
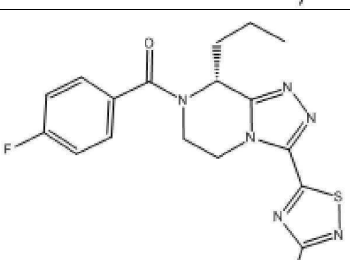
[0253]

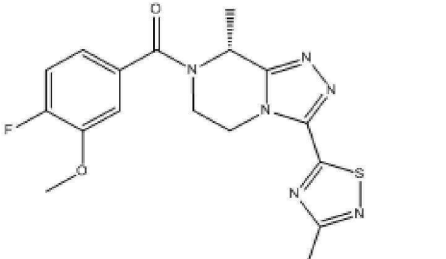
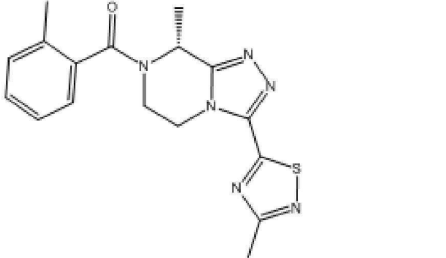
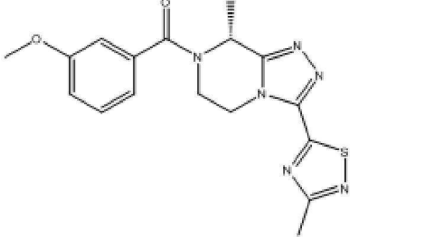
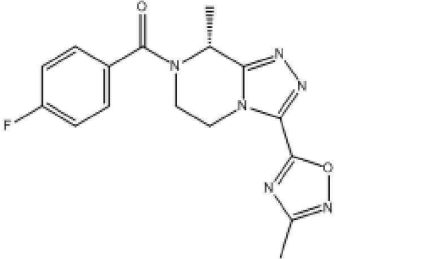
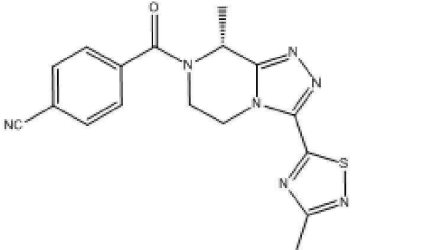
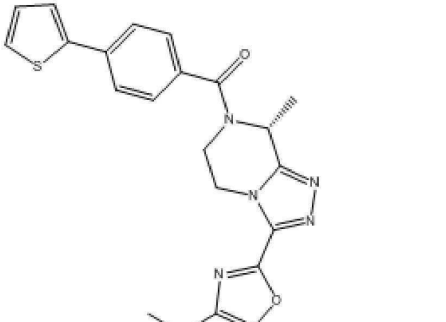
Cpd n°	구조	화학명	분자량
i-71		(R)-(4-플루오로페닐)(3-(2-(4-플루오로페닐)싸이아졸-4-일)-8-메틸-1,5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)메탄온	438.5
i-114		(8-메틸-3-(2-페닐옥사졸-4-일)-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)(4-(싸이오펜-2-일)페닐)메탄온	468.5
i-144		(R)-(8-메틸-3-(퀴놀린-2-일)-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)(4-(싸이오펜-2-일)페닐)메탄온	452.5
i-156		(R)-(3-(2-(2,4-디플루오로페닐)싸이아졸-4-일)-8-메틸-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)(4-(싸이오펜-2-일)페닐)메탄온	520.6
j-1		(R)-(8-메틸-3-(2-메틸싸이아졸-4-일)-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)(4-(싸이오펜-2-일)페닐)메탄온	421.53
j-19		(R)-(8-메틸-3-(4-메틸싸이아졸-2-일)-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)(4-(싸이오펜-2-일)페닐)메탄온	421.54

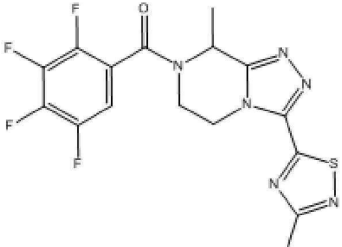
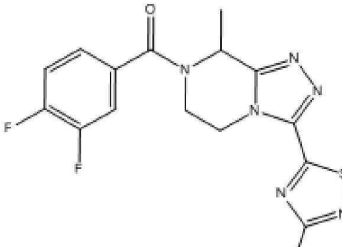
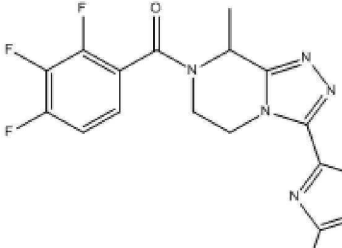
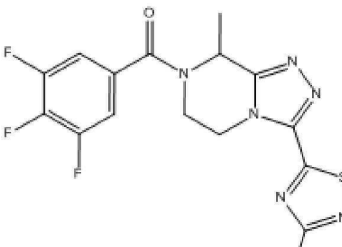
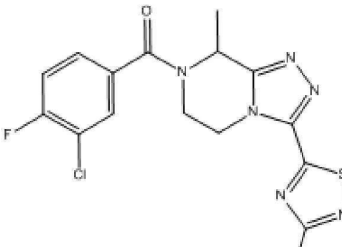
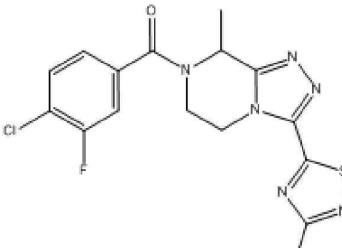
k-1		(R)-3-(3,4-디클로로페닐)(8-메틸-3-(3-메틸-1,2,4-싸이아디아졸-5-일)-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)메탄온	409.29
k-2		(R)-3-(3-에틸-1,2,4-싸이아디아졸-5-일)-8-메틸-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)(4-플루오로페닐)메탄온	372.42
k-3		(R)-3-(4-클로로페닐)(8-메틸-3-(3-메틸-1,2,4-싸이아디아졸-5-일)-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)메탄온	374.85
k-4		(R)-3-(4-클로로-3-플루오로페닐)(8-메틸-3-(3-메틸-1,2,4-싸이아디아졸-5-일)-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)메탄온	392.84
k-5		(R)-3-(4-플루오로페닐)(8-메틸-3-(3-메틸-1,2,4-싸이아디아졸-5-일)-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)메탄온	358.39
k-6		(R)-3-(3-클로로-4-플루오로페닐)(8-메틸-3-(3-메틸-1,2,4-싸이아디아졸-5-일)-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)메탄온	392.84

k-7		<p>(R)-8-(8-메틸-3-(3-메틸-1,2,4-싸이아디아졸-5-일)-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)(3,4,5-트리플루오로페닐)메탄온</p>	394.37
k-8		<p>(R)-8-(8-메틸-3-(3-메틸-1,2,4-싸이아디아졸-5-일)-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)(2,3,4-트리플루오로페닐)메탄온</p>	394.37
k-9		<p>(R)-3-(3-(3-메틸-1,2,4-싸이아디아졸-5-일)-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)메탄온</p>	376.38
k-10		<p>(R)-8-(8-메틸-3-(3-메틸-1,2,4-싸이아디아졸-5-일)-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)(2,3,4,5-테트라플루오로페닐)메탄온</p>	412.36
k-11		<p>(R)-(4-플루오로페닐)(8-(2-하이드록시에틸)-3-(3-메틸-1,2,4-싸이아디아졸-5-일)-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)메탄온</p>	388.42
k-12		<p>(4-플루오로페닐)(8-(2-하이드록시에틸)-3-(3-메틸-1,2,4-싸이아디아졸-5-일)-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)메탄온</p>	388.42

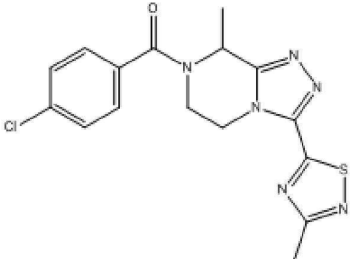
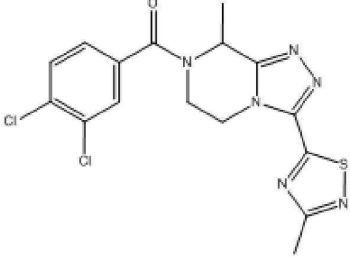
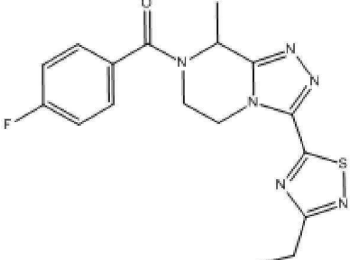
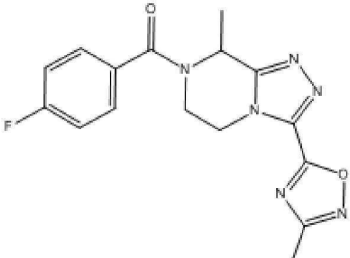
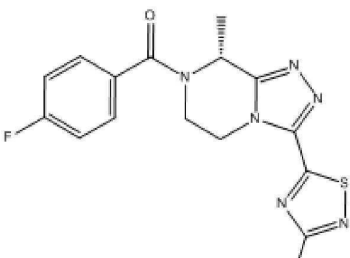
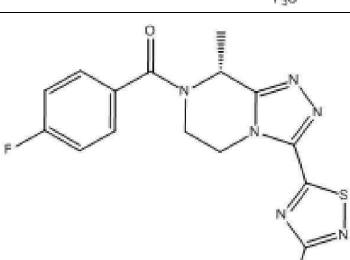
k-13		(R)-3-(3-에틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-8-메틸-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일(4-플루오로페닐)메탄온	356.35
k-14		(4-플루오로페닐)(8-메틸-3-(3-메틸-1,2,4-싸이아디아졸-5-일)-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)메탄온	358.39
k-15		(R)-3-(3-플루오로페닐)(8-메틸-3-(3-메틸-1,2,4-싸이아디아졸-5-일)-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)메탄온	358.39
k-16		(R)-3-(3-클로로페닐)(8-메틸-3-(3-메틸-1,2,4-싸이아디아졸-5-일)-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)메탄온	374.85
k-17		(R)-3-(3,5-디플루오로페닐)(8-메틸-3-(3-메틸-1,2,4-싸이아디아졸-5-일)-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)메탄온	376.38
k-18		(R)-(2,4-디플루오로페닐)(8-메틸-3-(3-메틸-1,2,4-싸이아디아졸-5-일)-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)메탄온	376.38

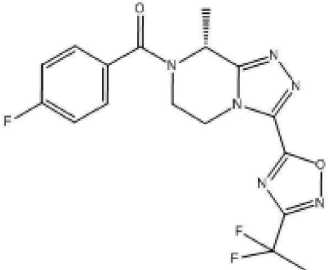
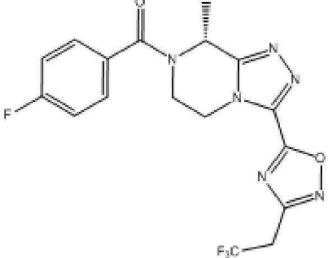
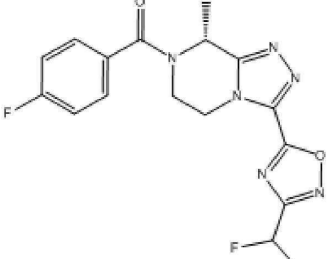
k-19		(R)-8-메틸-3-(3-메틸-1,2,4-싸이아디아졸-5-일)-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)(p-톨릴)메탄온	354.43
k-20		(R)-8-메틸-3-(3-메틸-1,2,4-싸이아디아졸-5-일)-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)(페닐)메탄온	340.4
k-21		(R)-8-메틸-3-(3-메틸-1,2,4-싸이아디아졸-5-일)-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)(4-(트리플루오로메틸)페닐)메탄온	408.4
k-22		(R)-8-에틸-3-(3-메틸-1,2,4-싸이아디아졸-5-일)-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)(4-플루오로페닐)메탄온	372.42
k-23		(8-에틸-3-(3-메틸-1,2,4-싸이아디아졸-5-일)-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)(4-플루오로페닐)메탄온	372.42
k-24		(R)-(4-플루오로페닐)(3-(3-메틸-1,2,4-싸이아디아졸-5-일)-8-프로필-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)메탄온	386.45

k-25		(R)-4-(4-플루오로-3-메톡시페닐)(8-메틸-3-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)메탄온	388.42
k-26		(R)-4-(8-메틸-3-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)(o-톨릴)메탄온	354.43
k-27		(R)-4-(3-메톡시페닐)(8-메틸-3-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)메탄온	370.43
k-28		(R)-4-(4-플루오로페닐)(8-메틸-3-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)메탄온	342.33
k-29		(R)-4-(8-메틸-3-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-5,6,7,8-테트라하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7-카보닐)벤조나이트릴	365.41
k-30		(R)-3-(3-에틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-8-메틸-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일(4-(싸이오펜-2-일)페닐)메탄온	420.49

<p>k-31</p>		<p>(8-메틸-3-(3-메틸-1,2,4-싸이아디아졸-5-일)-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)(2,3,4,5-테트라플루오로페닐)메탄온</p>	<p>412.36</p>
<p>k-32</p>		<p>(3,4-디플루오로페닐)(8-메틸-3-(3-메틸-1,2,4-싸이아디아졸-5-일)-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)메탄온</p>	<p>376.38</p>
<p>k-33</p>		<p>(8-메틸-3-(3-메틸-1,2,4-싸이아디아졸-5-일)-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)(2,3,4-트리플루오로페닐)메탄온</p>	<p>394.37</p>
<p>k-34</p>		<p>(8-메틸-3-(3-메틸-1,2,4-싸이아디아졸-5-일)-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)(3,4,5-트리플루오로페닐)메탄온</p>	<p>394.37</p>
<p>k-35</p>		<p>(3-클로로-4-플루오로페닐)(8-메틸-3-(3-메틸-1,2,4-싸이아디아졸-5-일)-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)메탄온</p>	<p>392.84</p>
<p>k-36</p>		<p>(4-클로로-3-플루오로페닐)(8-메틸-3-(3-메틸-1,2,4-싸이아디아졸-5-일)-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)메탄온</p>	<p>392.84</p>



k-37		(4-클로로페닐)(8-메틸-3-(3-메틸-1,2,4-싸이아디아졸-5-일)-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)메탄온	374.85
k-38		(3,4-디클로로페닐)(8-메틸-3-(3-메틸-1,2,4-싸이아디아졸-5-일)-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)메탄온	409.29
k-39		(3-(3-에틸-1,2,4-싸이아디아졸-5-일)-8-메틸-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)(4-플루오로페닐)메탄온	372.42
k-40		(3-(3-에틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-8-메틸-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)(4-플루오로페닐)메탄온	356.35
k-41		(R)-(4-플루오로페닐)(8-메틸-3-(3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-싸이아디아졸-5-일)-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)메탄온	412.36
k-42		(R)-(3-(3-(디플루오로메틸)-1,2,4-싸이아디아졸-5-일)-8-메틸-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)(4-플루오로페닐)메탄온	394.37

k-43		(R)-3-(3-(1,1- 디플루오로에틸)-1,2,4- 옥사디아졸-5-일)-8-메틸-5,6-디하 이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a] 피라진-7(8H)-일)(4-플루오로페 닐)메탄온	392.34
k-44		(R)-(4-플루오로페닐)(8- 메틸-3-(3-(2,2,2-트리플루오로에 틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-5,6- 디하이드로-[1,2,4] 트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)- 일)메탄온	410.33
k-45		((8R)-3-(3-(1- 플루오로에틸)-1,2,4- 옥사디아졸-5-일)-8-메틸-5,6-디하 이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a] 피라진-7(8H)-일)(4-플루오로페 닐)메탄온	374.34

[0254] 표 1에서, 용어 “Cpd” 는 화합물을 의미한다. 상기 화합물들은 ChemBioDraw<sup>®</sup>을 Ultra version 12.0 (PerkinElmer)을 이용하여 이름 붙여졌다.구체적인 실시예에 따르면, NK3R 길항제는 k-5이다.

[0255] 구체적인 실시예에 따르면, NK3R 길항제는 SB222200이 아니다.

[0256] **NK3R 길항제를 포함하는 제제**

[0257] 본 발명은 또한 체지방 과다 및/또는 체중 과다의 치료 또는 미용에 있어서, 바람직하게는 체지방 과다의 치료 및/또는 체지방 증가의 예방에 있어서 사용되는 NK3R 길항제를 포함하는 제제에 관한 것이다.

[0258] 체지방 과다 및/또는 체중 과다를 치료하는, 바람직하게는 체지방 과다를 치료 및/또는 체지방 증가를 예방하는 경우에 있어서, 상기 제제는 약학적 조성물이다. 일 실시예에 따를 때, 상기 약학적 조성물은 상기 기재된 NK3R 길항제 및 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 운송 수단(vehicle)을 포함하며, 이는 예컨대 최소 1종 이상의 담체, 희석제, 부형제 및/또는 보조제와 같다. 상기에서 지시된 바와 같이, NK3R 길항제는 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 전구약물, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 산 염 수화물, N-산화물 또는 동형 결정형일 수 있다.

[0259] 체지방 과다 및/또는 체중 과다의 미용에 있어서, 상기 제제는 미용적 조성물이다. 일 실시예에 따르면, 상기 미용적 조성물은 상기 기재된 NK3R 길항제 및 최소 1종의 생리학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 부형제 및/또는 보조제를 포함한다. 상기에서 지시된 바와 같이, NK3R 길항제는 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 전구약물, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 산 염 수화물, N-산화물 또는 동형 결정형일 수 있다.

[0260] 본 발명에 따라 사용하기 위한 NK3R 길항제의 양 뿐만 아니라, 이의 제형화는 치료의 치료적 또는 미용적 목적에 따라 달라지며, 통상의 기술자에게 명확할 것이다.

[0261] 비-제한적인 예로서, 상기 제제는 경구 투여, 비경구 투여(정맥 내, 근육 내 또는 피하 주사, 또는 정맥 내 주입과 같은), 국소 투여(안구 포함), 흡입 투여, 예로 피부 패치, 임플란트, 좌약 등에 의한 경피 투여에 적합한 형태일 수 있다. 방법 및 이의 제조에 사용되는 담체, 희석제 및 부형제 뿐 만 아니라 적합한 투여 형태-고체, 반-고체 또는 액체이며, 투여의 방식에 따라 달라지는-는 통상의 기술자에게 명확할 것이다. 예로 Remington's Pharmaceutical Sciences 최신판을 참조하라.

- [0262] 이러한 제조의 몇몇의 바람직한, 그러나 비-제한적인 예는 정제, 환제, 분말, 로젠지(lozenge), 사세(sachet), 까세(cachet), 엘릭서(elixir), 현탁액, 유액, 용액, 시럽, 에어로졸, 연고, 크림, 로션, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 좌제, 적제, 1회분 및/또는 연속 투여로 투여되는 멸균 주사액 및 포장 분말(대개 사용 전 원상태로 만들어진다)을 포함하며, 이는 이러한 제제에 적합한 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 소르비톨, 만니톨, 녹말, 껌 아카시아, 인산칼슘, 알지네이트, 트래거캔스(tragacanth), 젤라틴, 규산칼슘, 미결정 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌글리콜, 셀룰로오스, (살균)수, 메틸셀룰로오스, 메틸 및 프로필하이드록시벤조에이트, 활석, 스테아레이트 마그네슘, 식용유, 식물성 유지 및 광물유, 또는 이들의 적합한 혼합물과 같은 담체, 부형제 및 희석제로 제형화될 수 있다. 상기 제제는 율활제, 습윤제, 유화 및 현탁제, 분산제, 분해제, 증량제, 충전제, 보존제, 감미제, 향미제, 유동 조절제, 방출제 등과 같은 이러한 제형화에 일반적으로 사용되는 다른 성분을 포함할 수 있다. 상기 조성물은 그 안에 포함된 활성 성분의 빠르고, 지속적이거나 지연된 방출을 제공할 수 있도록 제형화될 수 있다.
- [0263] 구체적인 실시예에 따르면, 상기 제제는 경구 투여에 적합한 형태이다. 바람직한 실시예에 따르면, 상기 제제는 정제, 환제, 분말, 로젠지(lozenge), 사세(sachet), 까세(cachet), 엘릭서(elixir), 현탁액, 유액, 용액, 시럽, 에어로졸, 연고, 크림, 로션, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 또는 적제의 형태이다. 구체적인 실시예에 따르면, 상기 제제는 정제의 형태이다. 또 다른 구체적인 실시예에 따르면, 상기 제제는 연질 또는 경질 젤라틴 캡슐의 형태이다. 또 다른 구체적인 실시예에 따르면, 상기 제제는 루즈(loose) 분말의 형태로, 바람직하게는 사세에 포함된다.
- [0264] 본 발명의 제제는 바람직하게는 단위 투약의 형태이며, 예를 들어 임의로 제품의 정보 및/또는 사용을 위한 지시 사항을 포함하는 하나 이상의 리플릿(leaflet)과 함께 상자, 블리스터(blister), 바이알(vial), 병, 사세, 앰플(ampoule) 또는 다른 적합한 단일-용량 혹은 다중-용량의 홀더(holder) 또는 용기(적합하게 표지된)에 적절하게 포장될 수 있다. 일반적으로, 이러한 단위 용량은 0.05 내지 1000mg, 대개 1 내지 500mg, 바람직하게는 2 내지 150mg의 NK3R 길항제, 즉 단위 용량 당 약 2, 4, 8, 16, 32, 64 또는 128mg를 포함한다. 또 다른 실시예에 따르면, 이러한 단위 용량은 단위 용량 당 0.05 내지 1000mg, 대개 1 내지 500mg, 바람직하게는 2 내지 400mg, 바람직하게는 2 내지 200mg의 NK3R 길항제를 포함한다.
- [0265] 치료 또는 미용 용도 및 투여 경로에 따라, NK3R 길항제는 대개 체중 1kg 당 0.001 내지 10mg, 더욱 종종 체중 1kg 당 0.01 내지 4mg, 바람직하게는 체중 1kg 당 0.02 내지 1.5mg로 투여되며, 예컨대 매일 환자의 체중 1kg 당 약 0.02, 0.04, 0.08, 0.16, 0.32, 0.64 또는 1.28mg이 단일 용량으로, 매일 1회 이상으로 나누어져서, 또는 필수적 지속적으로 투여, 즉 점적 주입을 이용하여 투여될 수 있다. 또 다른 실시예에 따르면, NK3R 길항제는 대개 체중 1kg당 0.001 내지 10mg, 더욱 종종 체중 1kg 당 0.01 내지 7mg, 바람직하게는 매일 환자의 체중 1kg 당 0.03 내지 3.5mg이 단일 용량으로, 매일 1회 이상으로 나누어져서, 또는 필수적 지속적으로 투여, 즉 점적 주입을 이용하여 투여될 수 있다.
- [0266] 일 실시예에 따르면, 55mg 미만, 바람직하게는 40mg 미만, 더욱 바람직하게는 30mg 미만, 더욱 더 바람직하게는 20mg 미만의 NK3R 길항제가 환자에게 투여된다. 또 다른 실시예에 따르면, 55mg 초과, 바람직하게는 55 내지 200mg, 더욱 바람직하게는 60 내지 180mg의 NK3R 길항제가 환자에게 투여된다.
- [0267] 일 실시예에 따르면 본 발명의 치료 또는 미용 방법에 사용되는 상기 NK3R 길항제는 다른 치료제 및/또는 활성 성분과 병용하여 투여될 수 있다.
- [0268] 본 발명의 일 실시예에서, NK3R 길항제는 다른 추가 활성 성분 또는 화합물과 병용하여 투여될 수 있으며, 상기 추가 활성 성분 또는 화합물은 본 발명에서 사용되기 위한 NK3R 길항제의 치료적 또는 미용적 활성에 유해하지 않을 것을 조건으로 한다.
- [0269] 유리하게는, 추가 활성 성분이 체중 감소 또는 체지방 감소를 자극하고 및/또는 체중 증가 또는 체지방 증가의 예방에 기여한다.
- [0270] 영양과 관련되고 및/또는 체중 감소 또는 체지방 감소를 자극하는 추가 활성 화합물 또한 약학적 혹은 미용적 형태로 본 발명에서 사용되기 위한 NK3R 길항제에 첨가될 수 있다. 예를 들어, 비타민, 미네랄염, 필수 아미노산, 필수 지방산, 무기질(oilgo-elements), 다양한 천연 추출물, 섬유, 항산화제, 플라보노이드가 있다.
- [0271] 병용 요법의 경우, NK3R 길항제 및 다른 활성 물질은 용량 형태에 관하여는 개별적으로 또는 서로 함께 투여될 수 있고, 투여 시간에 관하여는 연속적으로 또는 동시에 투여될 수 있다. 따라서, 한 성분 제제의 투여는 다른 성분 제제(들)의 투여 전, 투여와 동시에, 또는 투여 후일 수 있다.

- [0272] **용도**
- [0273] 본 발명은 체지방 과다 및/또는 체중 과다의 치료 또는 미용, 바람직하게는 체지방 과다의 치료 및/또는 체지방 증가의 예방에서의 상기 기재된 NK3R 길항제 및 이의 제제의 용도에 관한 것이다.
- [0274] “치료 처치”는 “미용 처치”와 구분되어야 한다. 달리 명시되지 않으면, “처치”는 “치료 처치”로 이해되어야 한다. 관련된 용어인 “처치하다” 및 “처치하는”에서도 동일하게 적용된다.
- [0275] **치료적 용도**
- [0276] 치료 처치의 맥락에서, 환자의 “체지방 과다 및/또는 체중 과다”는 “병적인 체지방 과다 및/또는 체중 과다”로 이해되어야 하며, 즉 질병(전형적으로는 글루코스 대사 장애, 인슐린 저항, 대사 증후군, 당뇨 또는 혈관 장애)의 증가되는 부담과 관련된 체지방 과다 및/또는 체중 과다를 지칭하며, 특히 복부 비만이 있는 경우이다. 더 나아가, 이러한 맥락에서 “환자의 체지방 증가 예방”은 만일 지방 증가가 발생하면, 질병(전형적으로는 글루코스 대사 장애, 인슐린 저항, 대사 증후군, 당뇨 또는 혈관 장애)의 증가되는 부담과 관련된 체지방 과다, 특히 복부 비만이 있는 경우가 발생하는 경우의 체지방 증가 예방을 지칭한다. 용어 “과체중”은 과도한 체지방이 건강에 대한 부작용을 가질 정도로 축적되어, 기대 수명의 단축 및/또는 건강 문제의 증가로 이끄는 의학적 상태를 의미한다. 체중과 신장을 비교하는 지표인 체질량지수(BMI)에 따르면, 만일 BMI가 25 내지 30kg/m<sup>2</sup>인 경우, 사람을 “과체중”으로 정의하며, 30kg/m<sup>2</sup>보다 더 큰 경우에는 “비만”으로 정의한다. 그러므로 과체중 환자는 비만이 아니다.
- [0277] 일반적인 의미에서, “치료 처치”는 치료, 예방 또는 방지 조치 및 질병 발생의 연기를 지칭하며; 여기서의 목적은 환자에서 표적이 된 병적인 상태 또는 장애를 지연시키거나, 예방하거나 또는 늦추는(감소시키는) 것이다.
- [0278] 용어 “환자”는 온혈 동물, 더욱 바람직하게는 인간으로, 의학적 관리를 기다리거나, 또는 받거나, 또는 의학적 과정의 대상이거나, 또는 일 것이거나, 또는 질병 발생이 관찰된다. 환자는 장애를 가지는 경향이 있거나, 장애가 예방 또는 지연된 자들뿐만 아니라, 이미 장애를 가진 자들을 포함한다.
- [0279] 일 실시예에서, “치료 처치”는 병적인 체지방 과다 및/또는 체중 과다로 고통받는 환자에서 하기의 사항 중 하나 이상을 달성하는 것을 의미한다: (a) 체지방 과다 및/또는 체중 과다의 중증도를 감소시키는 것; (b) 체지방 과다 및/또는 체중 과다의 발생을 제한 또는 예방하는 것; (c) 체지방 과다 및/또는 체중 과다의 악화를 억제하는 것; 및 (d) 이전에 체지방 과다 및/또는 체중 과다를 겪었던 환자의 체지방 과다 및/또는 체중 과다의 재발을 제한 또는 예방하는 것.
- [0280] 일 실시예에 따르면, 만일 활성제의 치료적 양을 투여한 후 환자가 체중 및/또는 체지방 질량의 관측되고 및/또는 측정 가능한 안정화 또는 감소; 및/또는 체중 과다 및/또는 체지방 과다와 연관된 증상 중 하나 이상에서 어느 정도의 완화; 감소된 이환율 및 사망률, 및 삶의 질 향상; 을 보이는 경우, 환자는 성공적으로 “치료되었다.” 질환의 성공적인 치료 및 개선을 평가하기 위한 상기 지표들은 이미 통상의 기술자에게 익숙한 통상적 절차를 통해 측정이 가능하다.
- [0281] 일 실시예에 따르면, “체중 과다를 치료”는 본 명세서에서 정의된 대로 통상의 기술자에 의해 결정된 용량의 NK3R 길항제의 투여가 치료되는 환자의 체중 감소를 가능하게 한다는 것을 의미한다. 이러한 NK3R 길항제는 또한 체중 증가의 예방, 및/또는 가능한 낮게 체중을 안정화하는 것, 및/또는 특히 체중 과다 발생의 위험을 가진 환자의 체중 과다의 발생 지연을 가능하게 한다.
- [0282] 일 실시예에 따르면, “체지방 과다를 치료”는 본 명세서에서 정의된 대로 통상의 기술자에 의해 결정된 용량의 NK3R 길항제의 투여가 치료되는 환자의 체지방 감소를 가능하게 한다는 것을 의미한다. 이러한 NK3R 길항제는 또한 체지방 축적의 예방, 및/또는 가능한 낮춰진 채로 체지방을 유지, 및/또는 특히 체중 과다의 발생 및/또는 종종 복부 비만으로 나타나는 병적인 특성(즉, 증가하는 질병의 부담과 관련된)의 체지방 과다의 발생의 위험이 있는 환자에서의 체지방 축적 지연을 가능하게 한다.
- [0283] 일 실시예에 따르면, “체지방 과다 및/또는 체중 과다의 치료”는 체중 증가의 치료, 예방, 저지 및 감소 중 하나 이상을 지칭하며, 하기의 사항 중 최소 하나 이상이 달성된다:
- [0284] 체지방 및/또는 체중의 감소, 바람직하게는 체지방의 감소;
- [0285] 체중 증가의 예방 및/또는 체중 증가의 중지;

- [0286] 혈장 트리글리세라이드(plasma triglyceride) 수준의 감소 또는 유지;
- [0287] 렙틴 저항의 향상;
- [0288] 고혈당의 감소 및/또는 당뇨병의 발병률 또는 중증도의 감소;
- [0289] 고지혈증 및/또는 고중성지질혈증의 감소;
- [0290] 음식 섭취의 감소;
- [0291] 심혈관 장애, 수면 장애, 대사성 증상, 당뇨-관련 증상을 포함하는 체중 증가와 관련된 증상 중 최소 하나의 개선;
- [0292] 폭식 장애, 야간 섭식 증후군, 강박적 식습관, 통제 불가 식습관 또는 과식 중 선택되는 증상의 최소 부분적인 개선(예를 들어 종결 또는 빈도의 감소).
- [0293] 따라서, 본 발명은 체중 과다 및/또는 체지방 과다의 치료, 특히 체지방 과다의 치료 및/또는 체지방 증가의 예방에 사용되는 NK3R 길항제에 관한 것이다. 일 실시예에 따르면, 본 발명은 병적인 체중 과다 및/또는 체지방 과다의 치료 처치에 사용되는 NK3R 길항제에 관한 것이다. 일 실시예에 따르면, 본 발명은 병적인 체중 과다 및/또는 체지방 과다의 치료 처치에 사용되는 NK3R 길항제를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0294] 일 실시예에 따르면, 본 발명은 체중 과다 및/또는 체지방 과다의 치료를 위한 약제의 제조에서의 NK3R 길항제의 용도에 관한 것이다. 구체적인 실시예에 따르면, 본 발명은 체중 과다 및/또는 체지방 과다의 치료를 위한 약제의 제조에서의 NK3R 길항제의 용도에 관한 것이며, NK3R 길항제를 포함하는 정제의 제조를 포함한다. 구체적인 실시예에 따르면, 본 발명은 체중 과다 및/또는 체지방 과다의 치료를 위한 약제의 제조에서의 NK3R 길항제의 용도에 관한 것이며, NK3R 길항제를 포함하는 캡슐의 제조를 포함한다. 구체적인 실시예에 따르면, 본 발명은 체중 과다 및/또는 체지방 과다의 치료를 위한 약제의 제조에서의 NK3R 길항제의 용도에 관한 것이며, NK3R 길항제를 포함하는 루즈 분말의 사세의 제조를 포함한다.
- [0295] 일 실시예에 따르면, 본 발명은 체중 과다 및/또는 체지방 과다의 치료 방법에 관한 것이며, 유효량의 NK3R 길항제를 체중 과다 및/또는 체지방 과다로 고통받는 환자에게 투여하는 것, 및 임의로 기대되는 치료 효과가 얻어질 때 까지 상기 투여를 연장하는 것을 포함한다.
- [0296] 일 실시예에 따르면, 본 발명은 또한 체중 과다 및/또는 체지방 과다의 치료 방법에 관한 것이며, 유효량의 NK3R 길항제를 포함하는 약학적 조성물을 체중 과다 및/또는 체지방 과다로 고통받는 환자에게 투여하는 것, 및 임의로 기대되는 치료 효과가 얻어질 때까지 상기 투여를 연장하는 것을 포함한다.
- [0297] 본 명세서에서 사용된 용어 “치료적으로 유효한 양” (또는 더욱 간단히 “유효량”)은 병적인 체지방 과다 및/또는 체중 과다를 치료하기에 효과적인 활성제(즉 NK3R 길항제)의 양을 의미한다. 상기 유효량은 환자마다 상이하하며, 연령, 환자의 크기 및 건강, 치료되는 증상의 특성 및 정도, 치료 의사의 권고 사항 및 투여를 위해 선택된 치료제 또는 치료제의 병용에 따라 달라진다.
- [0298] 특히, 본 발명은 복부 지방 축적의 치료 및/또는 예방에 관한 것이며, 이의 영향은 이환율과 사망률 관점에서 매우 걱정스럽다.
- [0299] 본 발명의 치료에서, 체지방 손실은 지방 제외 체중의 손실 없이(즉, 근육 위축 없이) 발생하며, 따라서 체중 감소는 본질적으로 목표한 체지방 감소와 관련된다.
- [0300] 본 발명의 치료에서, 체지방 손실은 골밀도 또는 골중미네랄의 감소 없이 발생하며, 따라서 체중 감소는 본질적으로 목표한 체지방 감소와 관련된다.
- [0301] 본 발명의 치료에서, 체지방 손실은 골밀도 또는 골중미네랄의 감소 없이, 그리고 지방 제외 체중의 손실 없이(즉, 근육 위축 없이) 발생하며, 따라서 체중 감소는 본질적으로 목표한 체지방 감소와 관련된다.
- [0302] 특정한 실시예에서, 본 발명의 치료 방법은 동일한 치료적 지시 및/또는 상보적인 지시를 위한 최소 하나의 추가적인 활성 성분의 투여를 포함할 수 있다. 바람직한 실시예에서, NK3R 길항제는 체중 과다 및/또는 체지방 과다의 치료를 위한 활성 성분으로 투여되는 유일한 성분이다.
- [0303] 본 발명에 따른 NK3R 길항제의 치료적 용도는 병적인 체지방 과다 및/또는 체중 과다로 고통받는 환자, 특히 병적인 체지방 과다로 고통받는 환자를 위한 것으로 의도되었다. 본 발명에 따른 NK3R 길항제의 치료적 용도는 또



한 병적인 체지방 과다 및/또는 체중 과다를 앓는 경향이 있는 환자, 특히 병적인 체지방 과다를 앓는 경향이 있는 환자를 위한 것으로 의도되었다. 구체적인 실시예에 따르면, 본 발명에서 환자들은 비만을 앓지 않는다.

- [0304] 본 발명에 따른 NK3R 길항제의 체지방 과다의 치료 및/또는 체지방 증가의 예방을 위한 치료적 용도는 렙틴-민감성 환자, 바람직하게는 렙틴 민감성 여성 환자를 위한 것으로 의도되었다. 본 맥락에서, 일 실시예에 따르면, “렙틴-민감성 환자”는 (i) 순환 렙틴 수준이 낮은(저콜레스테롤혈증 상태) 환자 및 (ii) 순환 렙틴 수준이 정상이나 환자가 렙틴-민감성 상태에 남아 있는 경우의 환자를 포함한다. 본 맥락에서, 구체적인 실시예에 따르면, “렙틴-민감성 환자”는 순환 렙틴 수준의 변화가 체지방 질량에 영향을 미치는 환자를 지칭한다.
- [0305] 일 실시예에 따르면, 환자는 호르몬 불균형을 앓는 개인들이다. 구체적인 실시예에 따르면, 환자는 성 호르몬(즉, 남성의 경우 안드로겐이며 여성의 경우 에스트로겐) 수준의 예상되는 감소로 인해 체중 증가의 위험이 있는 개인들이다. 구체적인 예는 다음을 포함한다:
- [0306] 예를 들어 유방암, 자궁 경부암, 자궁암의 치료; 또는 자궁 내막증, 자궁 근종, 과한 월경 출혈 및 다낭성 난소 증후군(PCOS)의 치료; 의 맥락에서 에스트로겐-저하 요법의 대상이 되는 여성;
- [0307] 폐경 전 및 폐경기에 발생하는 에스트로겐의 자연적인 연령-관련 저하를 겪는 여성;
- [0308] 예를 들어, 전립선-암 또는 양성 전립성 비대증(BPH)의 치료의 맥락에서 안드로겐-저하 요법의 대상이 되는 남성;
- [0309] 순환 테스토스테론의 자연적인 연령-관련 저하를 겪는 남성;
- [0310] 구체적인 실시예에 따르면, 환자는 여성이며, 특히 난소 호르몬 수준의 변화를 겪는 여성이다.
- [0311] 구체적인 실시예에 따르면, 환자는 에스트로겐-저하 요법의 대상이 되는 여성이다. 구체적인 실시예에 따르면, 환자는 에스트로겐의 자연적인 연령-관련 저하를 겪는 여성이다.
- [0312] 구체적인 실시예에 따르면, 환자는 안드로겐-저하 요법의 대상이 되는 남성이다. 구체적인 실시예에 따르면, 환자는 순환 테스토스테론의 자연적인 연령-관련 저하를 겪는 남성이다.
- [0313] 일 실시예에 따르면, 환자는 체중 과다에 대한 유전적 감수성을 앓는 개인들이다.
- [0314] 일 실시예에 따르면, 환자는 체중의 지방-특이적 감소가 치료 효과로 여겨지는 개인들이다. 구체적인 실시예는 과체중 개인들; 호르몬 치료는 물론 스테로이드, 통증 또는 항정신병성 약물 치료를 포함하나 이에 제한되지 않는 체중 증가를 수반하는 의학적인 치료를 받는 개인들이다.
- [0315] 일 실시예에 따르면, 환자는 과체중 개인들이다. 구체적인 실시예에 따르면, 환자는 비만이 아니다. 일 실시예에 따르면 환자는 체중 증가를 야기할 수 있는 의학적 치료를 받는 개인들이다. 일 실시예에 따르면, 환자는 부적절한 식습관을 가진 개인들이다.
- [0316] 본 발명은 또한 이를 필요로 하는 환자의 순환 렙틴 수준을 증가시키기 위한 NK3R 길항제 및 상기 기재된 바와 같은 이의 체제의 용도에 관한 것이다. 일 실시예에 따르면, 본 발명은 환자의 순환 렙틴 수준을 증가시키기 위해 사용되는 NK3R 길항제에 관한 것이다. 일 실시예에 따르면, 본 발명은 환자의 순환 렙틴 수준을 증가시키기 위한 약제의 제조를 위한 NK3R 길항제의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 NK3R 길항제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 환자의 순환 렙틴 수준을 증가시키기 위한 방법을 제공한다.
- [0317] 본 발명은 또한 렙틴-관련 질환의 치료를 위한 NK3R 길항제 및 상기 기재된 바와 같은 이의 체제의 용도에 관한 것이다. 일 실시예에 따르면, 본 발명은 렙틴-관련 질환의 치료에 사용되는 NK3R 길항제에 관한 것이다. 일 실시예에 따르면 본 발명은 렙틴-관련 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 NK3R 길항제의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 NK3R 길항제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 렙틴-관련 질환의 치료 방법을 제공한다.
- [0318] 일 실시예에 따르면, 순환 렙틴 수준이 건강한 대상과 비교하여 낮을 때, 질환은 렙틴과 관련이 있다. 특히 혈액 및/또는 혈장에서의 순환 렙틴 수준의 결정은 예컨대, 효소 면역 측정법(ELISA)과 같은 통상의 기술자에게 알려진 수단으로 수행될 수 있다.
- [0319] 일 실시예에 따르면, 건강한 대상과 비교하여 렙틴 또는 렙틴 유전자의 구조가 변형되고, 이에 따라 그 기능이 변형되는 경우, 또는 렙틴 수용체 또는 렙틴 수용체 유전자의 구조가 변형되고, 이에 따라 그 기능이 변형되는 경우, 질환은 렙틴과 관련이 있다.

- [0320] 일 실시예에 따르면, “렙틴-관련 질환”은 증가하는 렙틴 수준이 대부분의 환자 표현형을 개선하거나 정상화하고, 이에 따라 환자에게 유익한 경우의 질환이다. 렙틴-관련 질환은 (i) 순환 렙틴 수준이 낮은 질환(저콜레스테롤 상태) 및 (ii) 순환 렙틴 수준이 정상이나, 이러한 질환에 영향을 받은 환자가 렙틴-민감성 상태에 남아 있는 경우의 질환을 포함한다.
- [0321] 일 실시예에 따르면, 상기 렙틴-관련 질환은 당뇨병(특히 유형 1 당뇨병), 심혈관 질환 또는 대사 синдром과 같은 대사 장애; 선천성 및 후천성 지방 이상증을 포함하는 지방 이상증, 이상 지질 혈증, 비 알코올성 지방 간질환(NAFD), 비 알코올성 지방성 간염(NASH) 또는 고지질혈증과 같은 지질 조절 장애; 선천성 렙틴 결핍증(CLD); 운동-유발 시상하부 무월경증을 포함하는 무월경증; 랩슨-멘덴홀(Rabson-Mendenhall) 증후군; 골다공증 중에서 선택된다.
- [0322] 일 실시예에 따르면, 본 발명은 어떠한 렙틴-민감성 상태에서 렙틴 대체 요법으로서의 NK3R 길항제의 용도에 관한 것이다. 일 실시예에서, 본 발명은 제조합 렙틴의 치환 생성물로서, 바람직하게는 제조합 메티오닐 인간 렙틴의 치환 생성물로서, 더욱 바람직하게는 메트레렙틴의 치환 생성물로서의 NK3R 길항제의 용도에 관한 것이다.
- [0323] **미용 용도**
- [0324] 본 발명은 또한 대상의 체지방 과다 및/또는 체중 과다의 미용 처치를 위한 NK3R 길항제 또는 이의 제제의 용도에 관한 것이다.
- [0325] 미용적 맥락에서, 대상의 “체지방 과다 및/또는 체중 과다”는 “아름답지 않은 체지방 과다 및/또는 체중 과다”로 이해되어야 하며, 즉 병적인 증상 또는 질환의 증가하는 부담과 관련이 없는 체중 과다 또는 지방의 축적을 지칭한다. 이러한 체중 과다 또는 체지방 과다는 전형적으로 셀룰라이트로 존재하며, 바람직하게는 자이노이드(gynoid) 유형에 따라 분포된다.
- [0326] 용어 “대상”은 좋은 건강상태에 있고, 일반적인 비대의, 즉 18.5 내지 25kg/m<sup>2</sup>의 BMI를 가지며, 이의 체중 과다 또는 지방 축적이 병적인 증상 또는 질환(전형적으로 글루코스 대사 장애, 인슐린 저항, 대사 증후군, 당뇨병 또는 혈관 질환)의 증가하는 부담과 관련이 없는 온혈 동물, 더욱 바람직하게는 인간을 지칭한다.
- [0327] “미용 처치”는 체중 및/또는 체지방의 감소를 자극함으로써 체형을 개선하여 대상에게 미적인/미용적인 효과를 제공하도록 의도된다. 이는 대상이 체중을 안정화하고, 국소적인 지방 분포 없이 날씬하게 유지하는 것을 가능하게 한다. 본 발명에 따른 미용 방법은 특히 엉덩이 및 둔부의 셀룰라이트 감소에 특히 적합하다.
- [0328] 따라서 본 발명은 대상의 체중 및/또는 체지방의 감소를 자극하여 체형을 개선하기 위한 미용 처치 방법에 관한 것이며, 상기 대상에게 상기 정의된 NK-3 수용체 길항제를 투여하는 것과 임의로 기대하는 미용 효과가 얻어질 때까지 상기 투여를 연장하는 것을 포함한다.
- [0329] 일 실시예에 따르면, 본 발명은 또한 대상의 체중 및/또는 체지방의 감소를 자극하여 체형을 개선하기 위한 미용 처치 방법에 관한 것이며, 상기 대상에게 상기 정의된 NK-3 수용체 길항제를 포함하는 미용 조성물을 투여하는 것과 임의로 기대하는 미용 효과가 얻어질 때까지 상기 투여를 연장하는 것을 포함한다.
- [0330] 본 발명의 미용 방법은 비-치료적이다.
- [0331] 일 실시예에 따르면, 본 발명의 미용 방법은 좋은 건강상태의 개인들인 대상을 목적으로 한다. 특히, 상기 대상은 WHO 기준에 따른 일반적인 비대를 가지며, 따라서 비만이 아니다.
- [0332] 유리하게는, 본 발명의 미용 방법에 있어서, 체지방 감소는 지방 제외 체중의 손실 없이(즉, 근육 위축 없음) 발생하며, 따라서 체중 감소는 본질적으로 목표한 체지방 감소와 관련된다.
- [0333] 구체적인 실시예에 따르면, 본 발명의 미용 방법에 있어서, 상기 NK3R 길항제는 경구 투여에 적합하며, 식품 보충제로서 섭취하도록 의도된다. 이는 영양과 관련되고, 및/또는 체중 감소 또는 체지방 감소를 자극하는 어떠한 추가 화합물을 더 포함할 수 있다. 예를 들어, 이는 비타민, 미네랄염, 필수 아미노산, 필수 지방산, 무기질, 다양한 식물 추출물, 섬유, 항산화제, 플라보노이드를 포함할 수 있다. 식욕 감퇴 특성을 가진 천연 성분도 언급될 수 있다.
- [0334] 특정한 실시예에서, 상기 NK3R 길항제는 체형을 날씬하게 하고 및/또는 국소화된 지방 축적 또는 지방 이상증을 감소 또는 억제하고, 및/또는 체중 과다 및/또는 셀룰라이트의 감소를 자극하고, 및/또는 이의 축적을 제한하기 위해 활성 성분으로 투여되는 유일한 성분이다. 또 다른 실시예에서, 상기 NK3R 길항제는 활성 성분으로 투여되



는 유일한 성분이다.

[0335] **실시에**

[0336] 본 발명은 다음의 예시들을 참조하여 더 잘 이해될 것이다.

[0337] 실시예 1. 원숭이의 %지방/전체 질량의 감소

[0338] 비인간 영장류(NHP)와 인간의 유사성 때문에, 게막이 원숭이가 적절한 종으로 선택되었다. 투여의 경로는 구강으로, 인간에게서 의도된 경로와 동일하다.

[0339] 성적으로 성숙(복용 이전에 4세의 연령 범위)하고, 목적-교배된 아시아 원산의 게막이 원숭이(Macaca fascicularis)가 사용되었다. 연구에 들어가기 앞서, 성적 성숙도는 최소 2회의 월경(월경 사이의 20 내지 50일)을 기록하는 것으로 증명되었다.

[0340] NHP는 신선과 과일과 빵으로 보충된 영장류를 위한 상업용 펠릿을 하루 2회 제공하는 표준 실험 식단을 유지하였다. 풍족한 식단 및 환경도 연구 기간동안 제공되었다. 동물들은 12시간의 빛과 12시간의 어둠 순환을 제공하도록 자동 조절되는 인공 조명과 함께 기후(19 내지 25°C) 및 습도(40 내지 70%)가 조절된 환경에 수용되었다.

[0341] NHP는 3개의 그룹으로 나누어 졌다: 운송 수단 그룹(N=6), 및 각각 10mg/kg(N=4) 및 50mg/kg(N=6)로 화합물 k-5를 복용하는 그룹. 모든 NHP는 13주의 연구 기간에 걸쳐 하루에 1번(아침) 구강 위관 영양법으로 복용되었다. 복용 운송 수단은 물에 대한 0.5% 농도의 메틸셀룰로오스였다.

[0342] 모든 NHP는 복용-전 단계 및 복용 단계의 마지막 주(13주)에서 체중 측정 및 DEXA 스캔(Dual-energy X-ray absorptionmetry, Hologic DEXA QDR® 4000의 대상이 되었다. 측정은 도르벤(dorbene) 및 안티세단(antisedan)으로 케타민(ketamine) 마취 하에서 이루어졌다.

[0343] 전체 몸은 지방제외체중, 골밀도, 골중미네랄 및 지방 질량의 측정을 위해 DEXA로 스캔되었다.

[0344] 모든 NHP는 렙틴 수준 측정의 대상이 되었다. 밤새 금식한 동물로부터 아침 8시에 복용 2일 전(‘복용-전’), 첫 복용으로부터 24시간 후, 복용 52일차 및 복용 86일차에 혈액 샘플을 수집하였다. 혈청 샘플은 이러한 혈액 샘플로부터 추출하여 분석 전까지 냉동(-20°C) 보관되었다. 이러한 혈청 샘플의 렙틴 농도는 표준 곡선에 대한 선형 회귀 분석에 기초한 ELISA 분석(Monkey Kit: MyBiosource Cat. N° MBS705354)에 의해 결정되었다.

[0345] *체중에 대한 효과:* 연구의 복용 단계 동안 약 12%의 평균 체중 증가가 운송 수단-처리 원숭이에서 관찰되었다(도 3). 이와 비교하여, 복용 단계 동안 k-5 처리 그룹의 평균 체중에서는 유의미한 변화가 없었다.

[0346] *체조성물에 대한 효과:* 연구 기간 동안 어떠한 그룹의 어떠한 측정에서도 지방제외체중, 골밀도 및 골중미네랄에서의 유의미한 변화가 없었다. DEXA 분석은 NHP로 연구가 국한될 때 종종 관찰되는 것처럼, %지방/전체 질량이 13-주 연구 동안 운송 수단 그룹에서 증가하였다는 것을 밝혔다. 반면에, 도 1에 나타난 것처럼, 13-주의 치료 기간 동안 화합물 k-5를 복용한 그룹에서는 %지방/전체 질량에서 유의미한 변화가 관측되지 않았다. N 값이 6 대상/그룹이었던 운송 수단-처리 및 50mg/kg-처리 그룹사이에는 통계학적으로 유의미한 차이가 있었다. 결국 이러한 데이터는 화합물 k-5로 처리하는 것이 지방제외체중을 감소시키지 않으면서 체지방 증가를 예방한다는 점을 입증한다.

[0347] *렙틴에 대한 효과:* 도 2는 화합물 k-5 처리가 (a) 동일한 그룹내에서 복용-전 수준 및 (b) 운송 수단 처리 그룹내에서의 시간-대응 수준과 비교하여 초기 복용 으로부터 24시간 이후 혈청 렙틴 수준을 유의미하게 증가시킨다는 점을 보여준다. 또한, 상기 도는 투여 기간 동안 운송 수단-처리 그룹에 비해 k-5 처리 그룹에서 혈청 렙틴 수준이 지속적으로 더 높았다는 것을 보여준다.

[0348] *연구 결론:* 본 발명의 화합물로 처리된 성적으로 성숙한, 암컷 원숭이는 운송 수단 처리 대조군과 비교하여 체중 증가가 감소하였다. 이러한 체중 증가에서의 차이는 전적으로 운송 수단 대조군과 비교하여 약물-관련 %지방 질량의 감소로 인한 것이며, 골 또는 근육 밀도의 변화에 의한 것이 아니다. 게다가, 이러한 운송 수단 그룹에 비한 %지방 질량의 감소는 처리에 반응한 순환 렙틴 농도의 유의미한 증가와 관련이 있다.

[0349] 실시예 2: 건강한 여성에서의 총 체중 감소

[0350] **건강한 여성에서의 다중으로 상승하는 복용량 투여**

[0351] 각기 6명의 건강한 여성으로 구성된 3개의 패널 A, B 및 C를 무작위로 나누어 다른 용량 수준의 화합물 k-5를

받게 하였다. 이들 3개의 폐널에서, 화합물 k-5는 21일 연속으로 투여된다.

[0352] 대상은 첫 번째 복용 전 날(D-1)부터 24일(21일의 마지막 복용으로부터 72시간 후)까지 거주하였다. 주간 비-주거 방문은 28일, 35일(±1일) 및 42일의 후속 방문(±2일)에 이루어졌다. k-5 화합물의 상승하는 다중 복용량은 21일 연속으로 1일 1회 용법으로 투여되었다. 이전 연구에 기초하여 제안된 복용 수준은 20mg, 60mg 및 180mg이었다. 대상들은 q.d 요법에서 및 가벼운 아침 식사 후에 시행 약제를 받았다.

[0353] **대상 포함의 주요 기준**

[0354] 대상은 그들의 병력 및 건강 상태에 기초하여 모집되었다. 특히 아래의 모든 조건을 만족하는 대상들이 본 연구에 본 연구에 참여할 자격이 있었다:

- [0355] 1) 18세 이상 45세 이하의 폐경 전 여성.
- [0356] 2) 병력, 신체검사, 혈액화학치 평가, 혈액학 평가, 응고 및 소변검사, 생체 신호의 측정 및 ECG로 결정되는 임상적 중요 이상이 없는 건강한 사람. 의사에 의해 격리된 범위 밖의 값이 임상적 중요성이 없는 것으로 판단된 경우 허용 되었다. 이러한 결정은 대상의 원본 문서에 기록되어야 했다.
- [0357] 3) 50 내지 100kg 범위의 체중을 가졌다.
- [0358] 4) 연구 화합물의 투여 24시간 전, 연구 기간 및 모든 다른 임상 방문의 24시간 전에 알코올 섭취를 삼가는 것으로 동의하였다.
- [0359] 5) 조사자 및 후원 의료 감시 요원에 의해 승인되지 않는 한, 연구 화합물 투여 이전 14일 동안 및 연구 기간 동안 처방 의약품을 사용하지 않기로 동의하였다.
- [0360] 6) 조사자 및 후원 의료 감시 요원에 의해 승인되지 않는 한, 연구 화합물 투여 이전 14일 동안부터 마지막 추적 방문을 통해 처방전 없이 구입할 수 있는(OTC) 의약품(코르티코스테로이드, 아스피린, 출혈 완화제, 항히스타민제 및 기타 비-스테로이드성 항염증제[NSAIDs]을 포함한다) 및 한약(허브티, St.John's Wort를 포함한다)을 사용하지 않는 것으로 동의하였다. 파라세타몰을 권장 복용량으로 종종 사용하는 것은 허용되었다.
- [0361] 7) 대상은 그들이 연구의 목적 및 이에 필요한 절차를 이해하였으며, 연구에 참여할 의사가 있다는 것을 나타내는 정보 제공 동의 문서에 서명하여야 했다.
- [0362] 8) 연구 방문 스케줄 및 본 프로토콜에 구체화된 다른 요구 사항, 금지 사항 및 제한 사항을 고수하겠다는 의지/능력.

[0363] **체중 측정**

[0364] 체중은 복용 시작으로부터 28일전 및 2일전 사이(D-28부터 D-2), 연구-종결 방문(D42, 즉 연구 화합물 섭취의 중단으로부터 21일 후)에 수행된 선별 검사에서 측정되었다.

[0365] **결과**

[0366] 체중에 대해 선별 및 연구 후 값 사이의 차이점을 조사하기 위해 짝지어진 샘플에 대한 2-꼬리 T-검사가 사용되었다. 복용 그룹당 평균 값은 하기의 표로 표시되어 있다:

**표 2**

[0367]

복용 그룹	체중 선별(kg)	체중 D42(kg)	전 vs 후 차이 (kg)	전 vs 후차이 (%)	매칭 p-값
Cpd k-5 20 mg	58.2	58.0	-0.13	-0.23%	0.70
Cpd k-5 60 mg	73.3	71.9	-1.38	-1.92%	0.15
Cpd k-5 180 mg	69.0	66.9	-2.10	-3.14%	<0.02

[0368] 이러한 결과에 기초하여 화합물 k-5의 용량이 증가할수록 체중이 낮아지는 용량-의존적 경향이 존재하며, 건강한 여성에서 시험된 가장 높은 용량 그룹에서 0.02의 유의미한 수준에 도달한다는 결론을 얻을 수 있다. 실시예 3 : 정상 비대의 건강한 여성의 체중 감소

[0369] 정상 비대의, 즉 18.5 내지 25kg/m<sup>2</sup> 범위의 BMI를 갖는 건강한 여성이 21일 연속으로 60mg의 화합물 k-5를 받았

다.

[0370] D42에 계획된 후속 방문(연구 화합물 섭취 중지로부터 21일 후)뿐만 아니라 복용 시작으로부터 28일 전 및 2일 전 사이(D-28부터 D-2)에 수행된 선별 검사에서 체중이 측정되었다.

[0371] 복용 전 후의 체중 및 BMI는 아래와 같이 나타난다:

표 3

대상	신장(cm)	선별 체중 (kg)	체중 D42 (kg)	차이 (kg)	차이 (%)	선별 BMI	BMI D42
1	173	66.4	64.2	-2.2	-3.43%	22.18	21.45
2	163	63	61	-2	-3.28%	23.71	22.95
3	178	68.3	67.8	-0.5	-0.74%	21.55	21.39

[0373] 이러한 결과는 NK3R 길항제의 사용이 건강한 여성의 체중 감소를 가능하게 함을 보여준다. 실시예 4. 과체중 여성의 체중 감소

[0374] 과체중, 즉 25 내지 30kg/m<sup>2</sup> 범위의 BMI를 가진 여성이 21일 연속으로 180mg의 화합물 k-5를 받았다.

[0375] D42에 계획된 후속 방문(연구 화합물 섭취 중지로부터 21일 후)뿐만 아니라 복용 시작으로부터 28일 전 및 2일 전 사이(D-28부터 D-2)에 수행된 선별 검사에서 체중이 측정되었다.

[0376] 복용 전 후의 체중 및 BMI는 아래와 같이 나타난다:

표 4

대상	신장(cm)	선별 체중 (kg)	체중 D42 (kg)	차이 (kg)	차이 (%)	선별 BMI	BMI D42
4	156	68	65.2	-2.8	-4.29%	27.94	26.79
5	160	71.2	67	-4.2	-6.27%	27.81	26.17
6	179	87	84	-3	-3.57%	27.15	26.21

[0378] 이러한 결과는 NK3R 길항제의 사용이 과체중 여성의 체중 감소를 가능하게 함을 보여준다.

[0380] 실시예 5. 여성의 혈장 렙틴 수준에 대한 효과

[0381] 이는 무작위의, 이중-블라인드(double-blind), 플라시보-제어(placebo-controlled) 연구였다. 모든 대상은 연구 적격을 선별하기 전에 서면 정보 동의서를 제공하였다. 20 내지 45세의 연령 및 19 내지 30kg/m<sup>2</sup>의 체질량지수를 가진 건강한 여성 지원자들이 포함되었다. 참가자들은 규칙적인 배란 생리 주기의 존재 및 선별로부터 최소 3개월 이전의 모든 호르몬 피임법의 중단을 포함한 좋은 신체 건강 상태일 필요가 있었다. 8명의 비-비만 여성 지원자(각 패널의 BMI 중앙 값: 22.3, 23.4, 25.2kg/m<sup>2</sup>)의 세 패널 각각은 화합물 k-5의 캡슐 또는 적합한 플라시보를 21일 동안 6:2의 비율로 투여 받았다. 대상은 가벼운 표준화된 아침 식사 후에 1일 1회 요법으로 연구 약제를 받았다. 이러한 패널들의 참가자는 그들의 생리 주기를 동기화하였다; 즉 복용의 시작은 항상 월경 주기의 3±2일 쯤이었다. 연구된 복용량 수준은 20, 60 및 180mg의 화합물 k-5였다. 혈액 샘플들이 21일(복용의 마지막 날)뿐만 아니라 복용 이전일에 수집되었으며, 혈장 분획물은 분석 이전에 유지되고 냉동(-20°C) 보관되었다. 이러한 혈장 샘플의 렙틴 농도는 표준 곡선에 대한 선형 회귀 분석에 기초한 ELISA 분석 (Human Leptin Kit: R&D Systems, Cat. No. DLP00)으로 결정되었다.

[0382] 렙틴에 대한 효과: 도 4는 화합물 k-5 처리가 유의미하게(\*p<0.05; paired t-test) 처리 21일후에 모든 복용 수준에서 복용 전 수준과 비교하여 여성의 혈장 렙틴 수준을 증가시킨다는 것을 나타낸다. 이와 비교하여, 플라시보 처리는 혈장 렙틴 수준에 대해 유의미한 효과를 보이지 않았다.

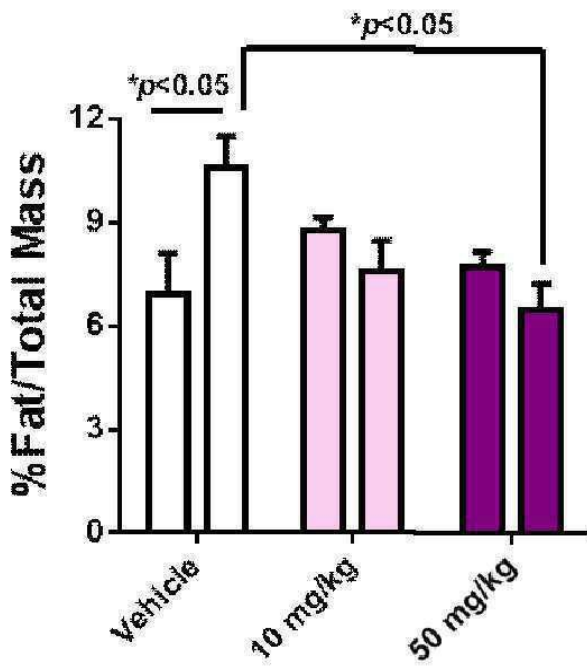
[0383] 연구 결론: 화합물 k-5는 비-비만, 폐경 전의 여성의 순환 렙틴 수준을 증가시킨다. 렙틴이 체중 증가 및 지방 과다에 효과가 있는 것으로 알려진 호르몬이므로, 이러한 결과는 상기에서 암컷인 비-인간 영장류(실시예 1)에

대해 제시된 데이터와 유사하게 모든 체중 조성에 대한 %지방 밀도와 관련 될 수 있다.

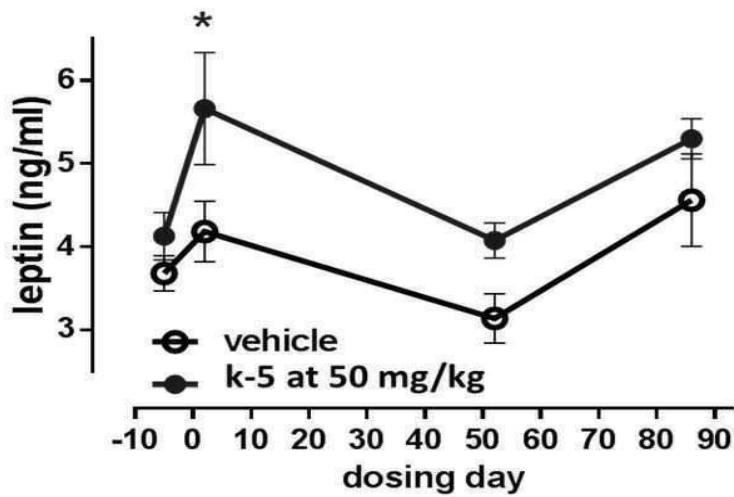
- [0385] 실시예 6. 발정 주기 동안의 암컷 들쥐의 혈장 렙틴 수준에 미치는 영향
- [0386] 들쥐는 생리 주기를 갖지 않으나, 대신 ~4일의 기간 동안 규칙적으로 발생하는 최고 에스트로겐 수준(배란 제외)에 의해 명확히 정의될 수 있는 발정 주기를 갖는다.
- [0387] 성적으로 성숙한 암컷 들쥐로부터 매일 아침 일간 혈장 샘플이 수집되었으며, 개개 들쥐의 발정 주기 타이밍을 정의하기 위해 그 최고 에스트로겐 수준(발정 전기와 일치)이 분석되었다.
- [0388] 다음으로, 들쥐들은 4일의 ‘기저(baseline)’ 발정 주기 동안 구강으로 운송 수단(0.5% 메틸셀룰로오스)과 함께 BID(즉 하루 2회)로 복용하였다. 혈장 샘플들은 매일 아침마다 수집되었으며, 렙틴 분석 이전에 냉동 보관되었다.
- [0389] 그 후, 상기 들쥐들은 4일의 ‘처리(treatment)’ 발정 주기 동안 구강 BID로 10mg/kg의 k-5 화합물을, 또는 운송 수단을 처리하는 2개의 그룹으로 나누어졌다. 혈장 샘플들은 매일 아침마다 수집되었으며, 렙틴 분석 이전에 냉동 보관되었다.
- [0390] 단일 실험에서, ‘기저’ 및 ‘처리’ 주기 동안 매일 수집된 혈장 샘플은 표준 곡선에 대한 선형 회귀 분석에 기초한 ELISA 분석의 일반적인 실험에 의해 분석되었다. 4일의 발정 주기 동안의 렙틴 수준은 개개의 들쥐에 대해 신뢰성 있는 데이터 분석 소프트웨어(GraphPad Prism)을 이용하여 AUC(area-under-the-curve)의 결정으로 계산 되었다.
- [0391] 렙틴에 대한 효과: 도 5는 화합물 k-5 처리가 4일의 발정 주기 동안 동일한 쥐가 ‘기저’ 주기에 운송 수단으로 처리된 경우와 비교하여 암컷 들쥐의 혈장 렙틴 수준을 유의미하게(\* $p < 0.05$ ; paired t-test) 증가시킨다는 것을 나타낸다.
- [0392] 연구 결론: 화합물 k-5 처리는 발정 기간 동안 비-비만이고 성적으로 성숙한 암컷 들쥐의 순환 렙틴 수준을 증가시킨다. 렙틴이 체중 증가 및 지방 과다에 효과가 있는 것으로 알려진 호르몬이므로, 이러한 발견은 상기에서 암컷인 비-인간 영장류(실시예 1) 및 여성(실시예 5)에 대해 제시된 데이터와 유사하게 모든 체중 조성에 대한 %지방 밀도와 관련 될 수 있다.

도면

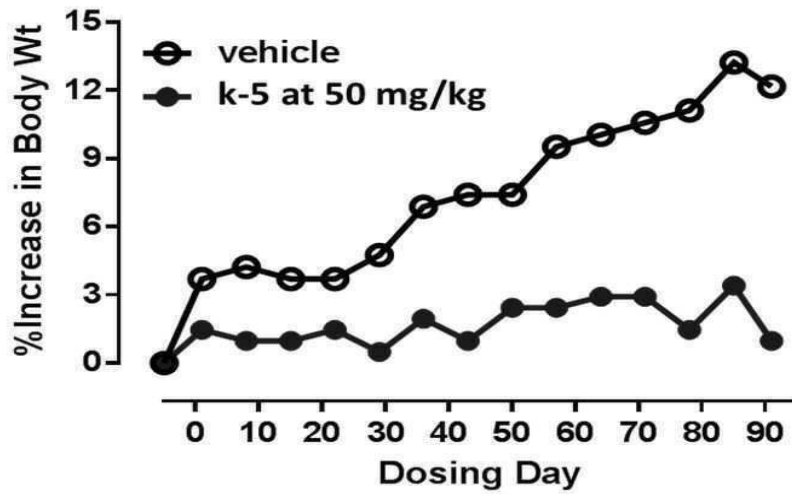
도면1



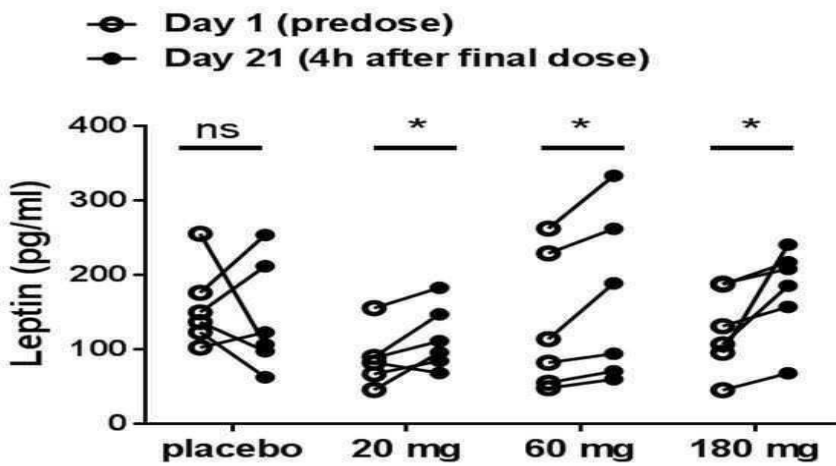
도면2



도면3



도면4



도면5

