



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년06월25일
(11) 등록번호 10-1870589
(24) 등록일자 2018년06월18일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 495/04 (2006.01) A61K 31/353 (2006.01)
A61K 31/4365 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 495/04 (2013.01)
A61K 31/353 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7005768
- (22) 출원일자(국제) 2015년08월27일
심사청구일자 2017년04월10일
- (85) 번역문제출일자 2017년02월28일
- (65) 공개번호 10-2017-0042624
- (43) 공개일자 2017년04월19일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2015/069601
- (87) 국제공개번호 WO 2016/030444
국제공개일자 2016년03월03일
- (30) 우선권주장
14182468.0 2014년08월27일
유럽특허청(EPO)(EP)
- (56) 선행기술조사문헌
WO2011051478 A1

- (73) 특허권자
프렉스톤 테라퓨틱스 에스에이
스위스, 제네바, 체하-1228 플랑 레 와트, 14 슈망 데 오
- (72) 발명자
샤르방, 델핀
프랑스, 에프-01170 켉스, 튀 데 베르트 캉파뉴, 487
망토, 밥티스트
프랑스, 에프-67380 링글세임, 튀 데 라 리베르테, 13
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
손민

전체 청구항 수 : 총 12 항

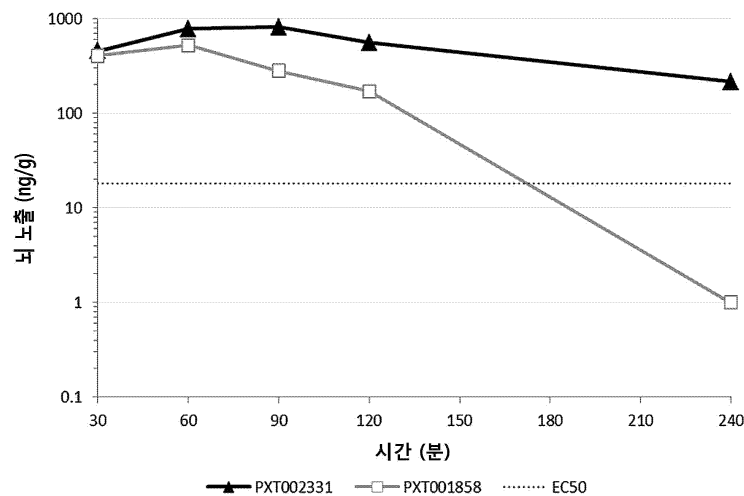
심사관 : 민경난

(54) 발명의 명칭 신규 크로몬 옥심 유도체 및 대사성 글루타메이트 수용체의 알로스테릭 조절자로서의 그것의 용도

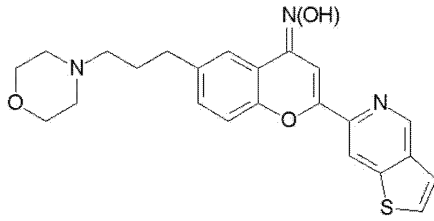
(57) 요약

본 발명은 글루타메이트에 민감한 신경계 수용체의 조절자이고, 더 나아가, 경구 투여시 유리하게 높은 뇌 노출 (뒷면에 계속)

대표도 - 도1



을 나타내는 화학식 (I)의 신규 크로몬 옥심 유도체에 관한 것이다:



(I)

본 발명은 또한 이 화합물을 포함하는 약학적 조성물 및 변화된 글루타메이트성(glutamatergic) 신호전달 및/또는 기능과 연관된 병증, 또는 글루타메이트 수준 또는 신호전달의 변화로 영향을 받을 수 있는 병증, 특히 급성 및 만성 신경학적 및/또는 정신의학적 장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 이의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/4365 (2013.01)

A61K 31/5377 (2013.01)

A61K 9/0053 (2013.01)

(72) 발명자

포멜, 빈센트

프랑스, 에프-74570 그로이시, 슈망 두 보이스 데 페세스, 228

콩케, 프랑수아

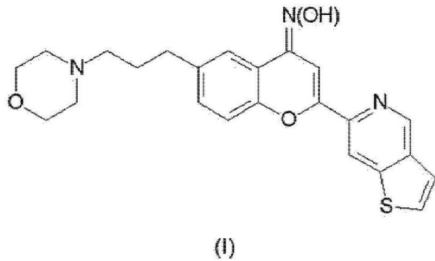
프랑스, 74160 버몬트, 루트 데 피톤즈, 86

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:



청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 (I)에 포함된 옥심기에서 (E)-배위를 갖는, 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염은 하이드로클로라이드염인, 화합물.

청구항 4

제2항에 있어서, 상기 약학적으로 허용가능한 염은 하이드로클로라이드염인, 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항의 화합물 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는, 변화된 글루타메이트성 (glutamatergic) 신호전달 또는 기능과 연관된 병증, 또는 글루타메이트 수준 또는 신호전달의 변화로 영향을 받을 수 있는 병증의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 약학적 조성물로서,

상기 글루타메이트성 신호전달 또는 기능과 연관된 병증, 또는 글루타메이트 수준 또는 신호전달의 변화로 영향을 받을 수 있는 병증은 치매, 파킨슨증 및 운동장애, 급성 또는 만성 통증, 불안 장애, 정신분열증, 기분 장애, 내분비 및 대사 질환, 당뇨, 내분비샘 장애, 저혈당, 또는 암으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

제5항에 있어서, 상기 치매는 알츠하이머형 치매(DAT); 알츠하이머 질환; 픽 질환(Pick's disease); 혈관성 치매; 루이체 질환(Lewy-body disease); 알콜 중독, 갑상샘 저하증 및 비타민 B12 결핍을 포함하는 대사, 독성 및 결핍 질환에 기인한 치매; AIDS-치매 콤플렉스; 크로이츠펠트-야콥 질환(Creutzfeld-Jacob disease); 또는 비전형적 아급성 해면상 뇌병증(atypical subacute spongiform encephalopathy)으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 9

제5항에 있어서, 상기 파킨슨증 및 운동장애는 파킨슨 질환; 다계통 위축(multiple system atrophy); 진행성 핵상 마비(progressive supranuclear palsy); 피질기저 퇴행(corticobasal degeneration); 간렌즈의 핵변성(hepatolenticular degeneration); 헌팅턴 질환(Huntington's disease) 및 편무도병(hemiballismus)을 포함하

는 무도증; 아테토시스(athetosis); 연축기운목(spasmodic torticollis), 직업적 운동 질환(occupational movement disorder) 및 질레 드 라 뚜렛 증후군(Gilles de la Tourette syndrome)을 포함하는 근긴장이상; 레보도파-유도된 운동이상(levodopa-induced dyskinesia)을 포함하는 지연성 또는 약물 유도된 운동이상; 떨림; 근육간대경련으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 10

제5항에 있어서, 상기 불안 장애는 공황 장애; 공포증; 강박-반응성 장애; 외상 후 스트레스 장애를 포함하는 스트레스 장애; 또는 범불안 장애로부터 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 11

제5항에 있어서, 상기 기분 장애는 우울 장애 또는 양극성 장애로부터 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항의 화합물 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는, 파킨슨병의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 약학적 조성물.

청구항 13

제5항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 경구로 투여되는, 약학적 조성물.

청구항 14

제12항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 경구로 투여되는, 약학적 조성물.

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 신경 흥분성 아미노산인 글루타메이트에 민감한 신경계 수용체의 조절자이고, 더 나아가, 경구 투여 시 유리하게 뇌에 높은 노출을 나타내는 신규 크로몬 옥심 유도체에 관한 것이다. 이러한 성질은 본 발명에 따른 크로몬 옥심 유도체가 약제로서, 예를 들면, 급성 및 만성 신경학적 및/또는 정신의학적인 장애의 치료 또는 예방에 특히 적합하게 한다.

배경 기술

[0002] 글루타메이트는 수많은 신경 기능에 연관되어 있다고 알려져 있다. 그러므로, 중요한 역할은, 특히 신경 충격의 전도, 시냅스 가소성, 신경계 발달, 학습 및 기억과 관련하여 글루타메이트성(glutamatergic) 수용체에 기인한다고 본다.

[0003] 글루타메이트는 또한 허혈, 저산소증, 간질 발작(epileptic fit) 또는 뇌의 외상성 전신장애 후에 관찰되는 신경세포의 죽음에 책임이 있는 주된 내인성 신경독소이다. 그러므로 글루타메이트 수용체는 명백하게 신경계 및 신경변성 질환의 다양한 장애와 연관되는 것으로 고려된다.

[0004] 글루타메이트성 시스템은 글루타메이트 대사의 효소뿐만 아니라 글루타메이트 수용체 및 운반체를 포함한다. 2개의 주된 유형의 글루타메이트성 수용체는 하기로 특징지어진다: 이온성(iGluR) 및 대사성(mGluR) 수용체. 이온성 글루타메이트 수용체는 이의 약리학 및 나중의 분자생물학을 기반으로 확인되었다. iGluR 패밀리는 NMDA(N-메틸-D-아스파르테이트), AMPA(알파-아미노-3-하이드록시-5-메틸-4-이소옥사졸 프로피온산) 및 선택적으

로 서브패밀리 구성원에 결합하는 화학적 작용제로 불리는, 카이네이트 수용체 서브패밀리를 포함한다. iGluR는 글루타메이트의 결합시 양이온의 유입을 허용하는 전위차 의존적 이온 통로이다. 이는 직접적으로 활동 전위 발생에 책임이 있고, 중추신경계(CNS)에서 신경 가소성 변화를 개시하며, 만성 통증을 포함하여 많은 질환들에 책임이 있다. 대사성 글루타메이트 수용체는 7개 막관통 영역 G-단백질-짝지움 수용체(GPCR)의 패밀리이다. 지금까지, 8개의 mGluR 서브타입이 확인되었고(mGluR1-mGluR8), 서열 상동성, 전달(transduction) 메커니즘 및 약리학적 프로파일에 기반하여 3개의 그룹(I-III)으로 분류된다. mGluR는 GPCR 슈퍼 패밀리의 패밀리3에 속하므로, 이는 글루타메이트 결합 부위가 위치되는 큰 세포 외 아미노 말단 영역(ATD)에 의해 특징지어진다. mGluR은 신경계(중추 및 말초) 도처에 편재되어 있고 많은 기관계의 항상성에 역할을 하는 것으로 나타났다. 이는 시냅스 전달의 장기 상승 작용(LTP)과 장기억압(LTD)의 유도, 압력수용적 반사(baroreceptive reflex)의 조절, 공간학습, 운동학습, 자세 및 운동 통합에서 특히 중요한 역할을 한다고 밝혀졌고, 불안, 우울, 지폐 스펙트럼 장애(autism spectrum disorder), 외상 후 스트레스 장애 및 양극성 장애와 같은 신경정신병학의 질환 뿐만 아니라 파킨슨 질환, 레보도파-유도성 운동이상(levodopa-induced dyskinesia), 알츠하이머 질환, 근위축성 측삭경화증, 척수손상 실조증, 뇌전증 또는 헌팅턴 질환과 같은 급성 또는 만성 변성 질환에 연관되는 것으로 고려된다.

[0005] 그러므로, 글루타메이트성 경로가 많은 신경성 손상 및 상처의 생리병리학에 연관되는 것으로 명백히 증명되었다. 간질 및 예를 들면 알츠하이머 질환, 헌팅턴 질환, 파킨슨 질환 및 근위축성 측색 경화증과 같은 만성 또는 급성 변성 질환(Mattson MP., *Neuromolecular Med.*, 3(2), 65-94, 2003), 또한 AIDS-유도성 치매, 다발성 경화증, 척수성 근위축, 망막병증, 뇌졸중, 허혈, 저산소증, 저혈당증 및 다양한 외상성 뇌손상을 포함하는 많은 신경계 장애들은, 글루타메이트 수준의 불균형에 의해 초래된 신경세포의 죽음을 수반한다. 또한, 약-유도성 신경독성은, 예를 들면 선조체 도파민성 신경세포에 대한 메트암페타민(METH)의 신경독성 효과가 실제로 글루타메이트 수용체의 과다-자극에 의해 매개 될 수 있다고 밝혀졌다(Stephans SE and Yamamoto BK, *Synapse* 17(3), 203-9, 1994). 글루타메이트에 작용하는 화합물의 항우울제 및 항불안제-유사 효과는 마우스에서도 관찰되었으며, 이는 글루타메이트성 전달이 주요 우울증, 정신분열증 및 불안과 같은 정동 장애의 병리생리학에 연루되어 있음을 제시한다(Palucha A et al., *Pharmacol. Ther.* 115(1), 116-47, 2007; Cryan JF et al., *Eur. J. Neurosc.* 17(11), 2409-17, 2003; Conn PJ et al., *Trends Pharmacol. Sci.* 30(1), 25-31, 2009). 그 결과, 글루타메이트성 신호전달 또는 기능을 조절할 수 있는 화합물은 신경계의 많은 장애의 유망한 치료 화합물을 구성할 것이다.

[0006] 게다가, 글루타메이트 수준 또는 신호전달을 조절하는 화합물은 글루타메이트 수준 및/또는 글루타메이트 수용체의 기능 불량에 의해 직접적으로 매개되지 않고 글루타메이트 수준 또는 신호전달의 변화에 영향을 받는 질환 및/또는 장애에 치료적으로 중요할 수 있다.

[0007] 아미노산 L-글루타메이트(본원에서는 단순히 글루타메이트로 언급됨)는 포유류 중추 및 말초 신경계(각각 CNS 및 PNS)에서 주된 흥분성 신경전달자이다. 그것은 신경계의 모든 기능에 참여하고, 뉴런 이동, 분화 및 죽음에서부터 시냅스의 형성 및 제거까지의 모든 단계에서 신경계발달에 영향을 미친다. 글루타메이트는 신경계에 어디에나 고농도로 분산되어 있고 학습 및 기억, 운동 제어, 시냅스가소성, 감각적 인지, 시각, 호흡 및 심혈관 기능의 조절과 같은 사실상 모든 생리학적 기능에 수반된다(Meldrum, 2000). 글루타메이트성 체계의 이상은 신경독성 및 신경전달, 신경활성(neuroenergetic) 및 세포 생존 능력에 다른 유해한 효과를 초래한다고 알려져 있다. 그런 이유로, 상당한 많은 연구가 글루타메이트성 체계와 신경학적 또는 정신의학적인 장애와의 잠재적 연관성을 조사하기 위해 수행되었다.

[0008] 글루타메이트는 2부류의 수용체를 통해서 작동한다(Brauner-Osborne H et al., *J. Med. Chem.* 43(14), 2609-45, 2000). 첫번째 글루타메이트 수용체 부류는 뉴런의 세포막내 양이온 채널의 열림과 직접적으로 짝지어진다. 그러므로 이는 이온성 글루타메이트성 수용체(iGluR)라고 불린다. iGluR은 이의 선택적 작용제:N-메틸-D-아스파르테이트(NMDA), α-아미노-3-하이드록시-5-메틸-4-이소옥사졸-프로피온산(AMPA), 및 카이네이트(KA)에 따라 명명되는 3가지 서브타입으로 나뉜다. 두번째 글루타메이트 수용체 부류는 대사성 글루타메이트 수용체(mGluR)라고 불리는 G-단백질-짝지움 수용체(GPCR)로 구성된다. 이러한 mGluR은 시냅스 전 및 후 모두에 위치되어 있다. 이는 다수의 2차 전달자체계와 짝지어져 있고 이의 역할은 이온성 채널 또는 GTP를 결합하는 G-단백질을 통해 2차 전달자를 생산하는 효소들의 활성을 조절하는 것이다(Conn PJ and Pin JP., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 37, 205-37, 1997). 비록 이는 일반적으로 직접적으로 빠른 시냅스 전달에 수반되어 있지 않지만, mGluR은 시냅스 후 채널 및 이의 수용체 또는 시냅스 전 방출 또는 글루타메이트의 재포착을 조절함으로써 시냅스의 효능을 조절한다. 그러므로 mGluR은 시냅스 전달의 장기 상승 작용(LTP) 및 장기 억압(LTD), 압력수용적

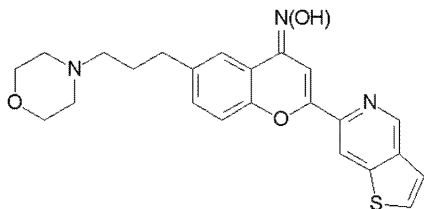
반사의 조절, 공간학습, 운동학습, 및 자세 및 운동 통합과 같은 다양한 생리적 과정에 중요한 역할을 한다.

- [0009] 오늘날까지, 8개의 mGluR은 클로닝 되었고 이의 서열 상동성, 약리학적 성질 및 신호 전달 메커니즘에 따라서 3개의 그룹으로 분류되었다. 그룹 I 은 mGluR1 및 mGluR5, 그룹 II는 mGluR2 및 mGluR3 및 그룹 III은 mGluR4, mGluR6, mGluR7 및 mGluR8을 포함한다(Pin JP and Acher F., *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.*, 1(3), 297-317, 2002; Schoepp DD et al., *Neuropharmacology*, 38(10), 1431-76, 1999).
- [0010] mGluR 리간드/조절자는 이의 수용체와의 상호작용 부위에 따라 2가지 패밀리로 분류될 수 있다(Brauner-Osborne H et al., *J. Med. Chem.* 43(14), 2609-45, 2000). 첫번째 패밀리는 수용체의 큰 세포의 N-말단 부분(대략 560개의 아미노산)에 위치되어 있는 mGluR의 글루타메이트 결합-부위와 상호작용할 수 있는 오르토스테릭(orthosteric) 리간드(또는 경쟁적 리간드)로 구성된다. 오르토스테릭 리간드의 예로는 그룹 I mGluR에 대하여 S-DHPG 또는 LY-367385, 그룹 II mGluR에 대하여 LY-354740 또는 (2R-4R)-APDC, 및 그룹 III mGluR에 대하여 ACPT-I 또는 L-AP4가 있다. 두번째 mGluR 리간드 패밀리는 수용체의 세포외 활성 부위와 다른 부위와 상호작용할 수 있는 알로스테릭 리간드/조절자로 구성된다(Bridges TM et al., *ACS Chem Biol*, 3(9), 530-41, 2008). 이의 작용은 외인성 리간드 글루타메이트에 의해 유도되는 효과의 조절을 초래한다. 알로스테릭 조절자의 예로는 그룹 I mGluR에 대하여 Ro-674853, MPEP 또는 JNJ16259685, 그룹 II mGluR에 대하여 CBiPES, LY181837 또는 LY487379가 있다.
- [0011] mGluR 서브타입 4(mGluR4)에 대한 알로스테릭 조절자의 예가 기재되어 있다. PHCCC, MPEP 및 SIB1893(Maj M et al., *Neuropharmacology*, 45(7), 895-903, 2003; Mathiesen JM et al., *Br. J. Pharmacol.* 138(6), 1026-30, 2003)은 2003년에 처음 기재된 것이다. 더욱 최근에는, 더욱 강력한 양성 알로스테릭 조절자가 문헌(Niswender CM et al., *Mol. Pharmacol.* 74(5), 1345-58, 2008; Niswender CM et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18(20), 5626-30, 2008; Williams R et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 19(3), 962-6, 2009; Engers DW et al., *J. Med. Chem.* May 27 2009)과 아미도 및 헤테로방향족 화합물의 패밀리를 기재하는 2개의 특허 공보(WO 2009/010454 및 WO 2009/010455)에 보고되어 있다.
- [0012] 수 많은 연구들은 이미 신경보호시 mGluR 조절자의 잠재적 응용을 기재했다(Bruno V et al., *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 21(9), 1013-33, 2001). 예를 들면, 그룹 I mGluR의 길항 화합물은 불안 및 허혈 후 신경세포 손상의 동물모델에서 흥미로운 결과가 나타났고(Pilc A e *Neuropharmacology*, 43(2), 181-7, 2002; Meli E et al., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 73(2), 439-46, 2002), 그룹 II mGluR의 작용제는 파킨슨 및 불안의 동물모델에서 좋은 결과를 나타냈다(Konieczny J et al., *Naunyn-Schmiederbergs Arch. Pharmacol.*, 358(4), 500-2, 1998).
- [0013] 그룹 III mGluR 조절자는 정신분열증(Palucha-Poniewiera A et al., *Neuropharmacology*, 55(4), 517-24, 2008) 및 만성 통증(Goudet C et al., *Pain*, 137(1), 112-24, 2008; Zhang HM et al., *Neuroscience*, 158(2), 875-84, 2009)의 몇가지 동물 모델에서 긍정적인 결과를 나타냈다.
- [0014] 그룹 III mGluR은 또한 호모시스테인 및 호모시스테인의 흥분독성 작용에 영향을 끼쳐 알츠하이머 질환에서 나타나는 뉴런 병리학 및 면역노화(immunosenescence)에 기여함이 나타났다(참조: Boldyrev AA and Johnson P, *J. Alzheimers Dis.* 11(2), 219-28, 2007).
- [0015] 게다가, 그룹 III mGluR 조절자는 파킨슨 질환 및 신경퇴화의 동물모델에서 유망한 결과를 나타냈다(Conn PJ et al., *Nat. Rev. Neuroscience*, 6(10), 787-98, 2005; Vernon AC et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 320(1), 397-409, 2007; Lopez S et al., *Neuropharmacology*, 55(4), 483-90, 2008; Vernon AC et al., *Neuroreport*, 19(4), 475-8, 2008; Williams CJ et al., *J. Neurochem.*, 129(1), 4-20, 2014). 더 나아가, 이러한 항파킨슨 병 및 신경보호 효과와 연관되어 있는 mGluR 서브타입이 mGlu4라는 것이 선택적 리간드로 입증되었다(Marino MJ et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100(23), 13668-73, 2003; Battaglia G et al., *J. Neurosci.* 26(27), 7222-9, 2006; Niswender CM et al., *Mol. Pharmacol.* 74(5), 1345-58, 2008).
- [0016] mGluR4조절자는 불안 완화 활성(Stachowicz K et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 498(1-3), 153-6, 2004) 및 항-우울 작용(Palucha A et al., *Neuropharmacology* 46(2), 151-9, 2004; Klak K et al., *Amino Acids* 32(2), 169-72, 2006)을 수행한다는 것이 또한 밝혀졌다.
- [0017] 게다가, mGluR4는 글루카곤 분비 억제제(Uehara S., *Diabetes* 53(4), 998-1006, 2004)와 연관되어 있음이 또한 밝혀졌다. 그러므로, 오르토스테릭 또는 양성 알로스테릭 mGluR4의 조절자는 그것의 혈당강하 효과를 통해 제2형 당뇨병 치료를 위한 잠재성을 가지고 있다.

- [0018] 게다가, mGluR4는 전립선 암 세포주(Pessimissis N et al., *Anticancer Res.* 29(1), 371-7, 2009) 또는 결장직 장암(Chang HJ et al., *Cli. Cancer Res.* 11(9), 3288-95, 2005))에서 발견되는 것으로 밝혀졌고 PHCCC로의 그것의 활성화는 수모세포종의 성장의 억제함이 밝혀졌다(Iacovelli L et al., *J. Neurosci.* 26(32) 8388-97, 2006). 그러므로 mGluR4 조절자는 암의 치료를 위해 잠재적 역할을 가질 것이다.
- [0019] 마지막으로, 미각 조직에서 발견되는 우마미 맛의 수용체는 mGluR4 조절자의 변이체임이 밝혀졌다(Eschle BK., *Neuroscience*, 155(2), 522-9, 2008). 그 결과, mGluR4 조절자는 또한 감미제, 향미제, 향미증진제 또는 식품 첨가물로 유용할 것이다.
- [0020] 약학적 활성 화합물을 위한 크로몬-유도체 핵심 구조는 특허 출원 WO 2004/092154에 기재되었다. 후출원에서, 이는 단백질 인산화효소의 억제제로서 기재되어 있다.
- [0021] EP-A-0 787 723는 mGluR의 길항제 활성을 갖고 있다고 알려진 사이클로프로파크로멘카복실산(cyclopropachromencarboxylic acid) 유도체에 관한 것이다.
- [0022] 대사형 글루타메이트 수용체의 새로운 부류의 리간드는 WO 2011/051478에 기재되었다. 이 문헌에서 크로몬 옥심 유도체는 mGluR의 매우 강력한 조절자, 특히 mGluR4의 양성 알로스테릭 조절자이고, 특히 급성 및 만성 신경학적 및/또는 정신의학적 장애의 치료 또는 예방에서 약으로 유리하게 사용될 수 있다.
- [0023] 본 발명에서, 놀랍게도 WO 2011/051478에서 기재된 화합물의 부류로부터의 새로운 크롬옥심 유도체가 mGluR의 양성 알로스테릭 조절자로서의 강력한 활성이 나타나는 것 뿐만 아니라 매우 유리한 약동학적 성질을 갖고 있음이 밝혀졌다. 특히, 새로운 화합물이 아래에 나타난 화학식 (I)의 WO 2011/051478에서 교시된 화합물과 비교했을 때 경구 투여 이후에 향상된 뇌 노출을 나타낸다고 밝혀졌다. 그러므로, 본 발명은 약동학적 성질을 향상시키고, 특히, 뇌의 투과성을 향상시키는, 새로운 강력한 mGlu4의 조절자, 특히 mGluR4의 양성 알로스테릭 조절자가 제공하는 문제를 해결한다.

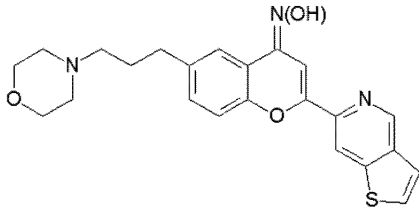
발명의 내용

- [0024] 그러므로, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용하는 염, 용매화물 또는 프로드럭에 관한 것이다:



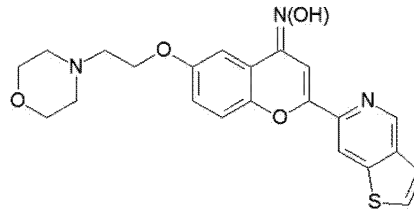
(I)

- [0025]
- [0026] 화학식 (I)의 화합물은 본 명세서에서 또한 "PXT 002331"이라고 언급된다.
- [0027] 따라서, 본 발명은 화합물 6-(3-모폴린-4-일-프로필)-2-(싸이에노[3,2-c]피리딘-6-일)-4수소-크로멘-4-온 옥심 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드럭에 관한 것이다.
- [0028] 본 발명에 따른 화학식 (I)은 WO 2011/051478의 실시예 127에 따른 구조적으로 관련된 화합물의 강력한 치료 활성을 실질적으로 보유하면서도, 뜻밖에도, 또한 실시예 2에 증명된 바와 같이, 상당히 향상된 약동학적 성질 및 특히 상당히 향상된 뇌 노출을 나타내는 것으로 밝혀졌다.



화학식 (I)의 화합물
("PXT002331")

mGluR4에 대한 효능: pEC₅₀ = 7.12
뇌 AUC_(0-inf) (h*ng/g) (10mg/kg p.o) = 2713
뇌/혈장 비율($\tau=1.5h$) = 6.5



WO 2011/051478의 실시예 127
("PXT001858")

mGluR4에 대한 효능: pEC₅₀ = 7.44
뇌 AUC_(0-inf) (h*ng/g) (10mg/kg p.o) = 838
뇌/혈장 비율($\tau=1.5h$) = 2.0

[0029]

[0030]

이러한 향상된 약동학적 성질은 화학식 (I)의 화합물이 약으로서, 특히 뇌로 침투하는 약으로서, 예를 들면 신경학적 및/또는 정신의학적 장애에서 의학적 증대를 위해, 매우 유리하도록 한다. 이러한 유리한 약동학적 양상에 따라, 화학식 (I)의 화합물은 더 나아가, 실시예 3에 기술된 바와 같이, 파킨슨 질환의 MPTP-마카크(macaque) 모델에서, 특히 25mg/kg 이하의 용량으로 경구 투여에 의해 강력한 항-파킨슨 효능을 나타낸다고 증명되었다.

[0031]

본 발명에 따라, 화학식 (I)의 화합물은 신경계의 mGluR의 뇌 침투 조절자로서 유용하다. 특히, 화학식 (I)의 화합물은 mGluR의 뇌 침투 알로스테릭 조절자로서 유용하고 mGlu4의 뇌 침투 양성 알로스테릭 조절자로서 가장 유리하게 사용될 수 있다.

[0032]

본 발명은 또한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드럭을 약학적으로 허용되는 부형제와 조합하여 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 따라서, 본 발명은 약제로서 사용을 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드럭에 관한 것이다.

[0033]

본 발명은 또한 변화된 글루타메이트성 신호전달 및/또는 기능과 연관된 병증, 또는 글루타메이트 수준 또는 신호전달의 변화로 영향을 받을 수 있는 병증의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드럭, 또는 임의의 상기 언급된 실체를 약학적으로 허용되는 부형제와 함께 조합하여 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 화학식 (I) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드럭의 변화된 글루타메이트성 신호전달 및/또는 기능과 연관된 병증, 또는 글루타메이트 수준 또는 신호전달의 변화로 영향을 받을 수 있는 병증의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 약제의 제조를 위한 용도 또한 본 발명의 범위 내에 있다.

[0034]

게다가, 본 발명은 변화된 글루타메이트성 신호전달 및/또는 기능과 연관된 병증, 또는 포유류에서 글루타메이트 수준 또는 신호전달의 변화로 영향을 받을 수 있는 병증을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 따라서, 본 발명은 변화된 글루타메이트성 신호전달 및/또는 기능과 연관된 병증, 또는 글루타메이트 수준 또는 신호전달의 변화로 영향을 받을 수 있는 병증을 치료 또는 예방하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체(바람직하게는 포유류, 보다 바람직하게는 인간)에게 화학식 (I) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드럭, 또는 임의의 상기 언급된 실체를 약학적으로 허용되는 부형제와 함께 조합하여 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0035]

본 발명에 따른 화합물 또는 약학적 조성물로 치료 및/또는 예방될 수 있는, 변화된 글루타메이트성 신호전달 및/또는 기능과 연관된 병증, 또는 글루타메이트 수준 또는 신호전달의 변화로 영향을 받을 수 있는 병증은 하기의 예시를 포함한다: 간질(신생아, 영아기, 아동기 및 성인 증후군을 포함), 부분(위치-연관) 및 전신 간질, 부분 및 전신적, 경련 및 비경련성 발작(의식의 손상의 존재 및 부재) 및 간질 지속 상태; 알츠하이머형 치매(DAT), 알츠하이머 질환, 픽 질환(Pick's disease), 혈관성 치매, 루이체 질환(Lewy-body disease), 대사, 독성 및 결핍 질환에 기인한 치매(알콜 중독, 갑상샘 저하증 및 비타민 B12 결핍을 포함); AIDS-치매 콤플렉스(AIDS-dementia complex), 크로이츠펠트-야콥 질환(Creutzfeldt-Jacob disease) 및 비전형적 아급성 해면상 뇌 병증을 포함하는 치매 및 관련된 질환; 파킨슨 질환, 다계통 위축(multiple system atrophy), 진행성 핵상 마비(progressive supranuclear palsy), 피질기저 퇴행(corticobasal degeneration), 간렌즈의 핵변성(hepatolenticular degeneration), 무도증(헌팅턴 질환 및 편무도병(hemiballismus)을 포함), 아테토시스(athetosis), 근긴장이상(연축기운목(spasmodic torticollis), 직업적 운동 질환(occupational movement

disorder) 및 질레 드 라 뚜렛 증후군(Gilles de la Tourette syndrome)을 포함), 지연성 또는 약물 유도된 운동이상(레보도파-유도된 운동이상(levodopa-induced dyskinesia)을 포함), 떨림, 근육간대경련을 포함하는 파킨슨증 및 운동 장애; 운동 뉴런 질환 또는 근위축성 측삭경화증(ALS), 프리드리치 실조(Friedreich's ataxia) 및 다른 유전성 소뇌 실조와 같은 척수소뇌 변성증(spino cerebellar degeneration) 주로 척수성 근위축, 유전성 신경병증, 및 모반증을 포함하는 다른 신경 변성 및/또는 유전성 장애; 3차 신경통, 얼굴 신경 장애, 다른 뇌신경, 신경근 및 신경총 장애, 수근관 증후군(carpal tunnel syndrome) 및 좌골신경통을 포함하는 단발성 신경염, 유전성 및 특발성 말초 신경 병증, 염증 및 독성 신경 병증을 포함하는 말초 신경계 장애; 다발성 경화증 및 다른 신경계의 탈수 초성 질환; 영아 뇌성 마비 (경련성), 단 마비, 하반신 마비 또는 완전 마비, 편측 마비 및 반부전마비, 축 늘어진 또는 경련성, 및 다른 마비성 증후군; 지주막하 출혈, 출혈성 뇌혈관 질환, 뇌전동맥의 폐색 및 협착증, 혈전증 및 색전증을 포함하는 대뇌동맥의 폐색, 뇌 허혈, 뇌졸중, 일과성 허혈성 발작, 죽상동맥 경화증, 뇌혈관 치매, 동맥류, 관상 동맥 우회로 수술 및 이식술에 기인한 대뇌 결손을 포함하는 뇌혈관 질환; 자폐증, 아스페르거 증후군, 소아기 붕괴성 장애, 및 레트(Rett), 증후군을 포함하는 자폐증 스펙트럼 장애(autism spectrum disorder); 고전적 편두통 및 군발성 두통과 같은 변이들을 포함하는 편두통; 두통; 중증근 무력증, 급성 근육 연축을 포함하는 근육 병증, 근육성 이영양증, 근육 긴장증 및 가족성 주기성 사지마비를 포함하는 근신경 질환; 망막질환, 및 시력장애를 포함하는 눈 및 시각 경로 질환; 두개 내 외상/상처 및 이의 후유증; 신경 및 척수에 외상/상처 및 이의 후유증; 비의약품 물질의 중독 및 독성 효과; 약, 중추, 말초 및 자율 신경계에 작용하는 의약품 물질 및 생물학적 제제에 의한 불의의 중독; 의약품 및 생체의약품의 신경학적 및 정신 의학적 부작용; 팔약근 조절 및 성기능의 교란; 정신 지체, 학습 장애, 운동 기능 장애, 의사소통 장애, 전반적 발달 장애, 집중력 결핍 및 파괴적 행동 장애, 수유 및 섭식 장애, TIC 장애, 배설장애를 포함하는 대개 유아기, 아동기, 사춘기에 진단되는 정신 장애; 섬망 및 다른 인지 장애; 알콜-관련 장애, 니코틴-관련 장애, 코카인, 오피오이드, 대마, 환각제 및 다른 약물과 관련된 장애를 포함하는 장애들과 관련된 물질; 정신분열증 및 다른 정신 이상; 우울 장애 및 양극성 장애를 포함하는 기분 장애; 공황 장애, 공포증, 강박-반응성 장애, 스트레스 장애(예, 외상 후 스트레스 장애), 범불안 장애를 포함하는 불안 장애; 식욕부진 및 폭식증을 포함하는 섭식장애; 디스모니아(불면증, 과수면증, 기면증, 호흡 관련 수면 장애) 및 사건 수면증을 포함하는 수면장애; 약-유도성 운동 장애(항정신병 약물 유발 장애 및 지연성 운동 이상을 포함); 당뇨, 내분비샘 기능장애, 저칼슘혈증을 포함하는 내분비 및 대사성 질환; 급성 및 만성 통증; 오심 및 구토; 과민성 대장 증후군; 또는 암.

[0036] 특히, 본 발명에 따른 화합물 또는 약학적 조성물에 의해 치료 및/또는 예방될 수 있는 글루타메이트성 신호전달 및/또는 기능과 연관된 병증, 또는 글루타메이트 수준 또는 신호전달의 변화로 영향을 받을 수 있는 병증은 하기를 포함한다: 알츠하이머형 치매(DAT), 알츠하이머 질환, 픽 질환, 혈관성 치매, 루이스체 질환, 대사, 독성 및 결핍 질환에 기인한 치매(알콜 중독, 갑상샘 저하증 및 비타민 B12 결핍을 포함), AIDS-치매 콤플렉스, 크로이츠펠트-야콥 질환 및 비전형적 아급성 해면상 뇌병증을 포함하는 치매 및 관련된 질환; 파킨슨 질환, 다계통 위축, 진행성 핵상 마비, 피질기저 퇴행, 간렌즈의 핵변성, 무도증(헌팅턴 질환 및 편무도병을 포함), 아테토시스, (연축 기운 목, 직업적 운동 질환, 질레 드 라 뚜렛 증후군을 포함하는)근 긴장 이상, 지연성 또는 약물 유도된 운동이상(레보도파-유도된 운동이상을 포함), 떨림, 근육간대경련을 포함하는 파킨슨증 및 운동 장애; 급성 및 만성 통증; 공황 장애, 공포증, 강박-반응성 장애, 스트레스 장애(외상 후 스트레스 장애를 포함) 및 범불안 장애를 포함하는 불안 장애; 정신분열증 및 다른 정신 장애; 우울 장애 또는 양극성 장애를 포함하는 기분 장애; 당뇨, 내분비샘의 장애 및 저칼슘혈증을 포함하는 내분비 및 대사 질환; 또는 암.

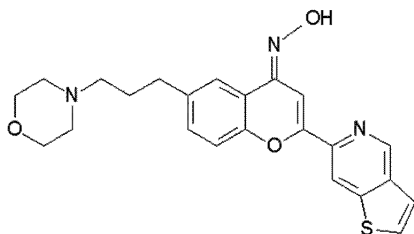
[0037] 본 발명은 그러므로 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드럭, 또는 임의의 상기 언급된 실체를 약학적으로 허용되는 부형제와 함께 조합하여 포함하는 하기로부터 선택된 질환/장애/병증의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 약학적 조성물에 관한 것이다: 알츠하이머형 치매(DAT), 알츠하이머 질환, 픽 질환, 혈관성 치매, 루이스체 질환, 대사, 독성 및 결핍 질환에 기인한 치매(알콜 중독, 갑상샘 저하증 및 비타민 B12 결핍을 포함), AIDS-치매 콤플렉스, 크로이츠펠트-야콥 질환 및 비전형적 아급성 해면상 뇌병증을 포함하는 치매 및 관련된 질환; 파킨슨 질환, 다계통 위축, 진행성 핵상 마비, 피질기저 퇴행, 간렌즈의 핵변성, 무도증(헌팅턴 질환 및 편무도병을 포함), 아테토시스, 근긴장이상(연축 기운 목, 직업적 운동 질환, 질레 드 라 뚜렛 증후군을 포함), 지연성 또는 약물 유도된 운동이상(레보도파-유도된 운동이상을 포함), 떨림, 근육간대경련을 포함하는 파킨슨증 및 운동 장애; 급성 및 만성 통증; 공황 장애, 공포증, 강박-반응성 장애, 스트레스 장애(외상 후 스트레스 장애를 포함) 및 범불안 장애를 포함하는 불안 장애; 조현병 및 다른 정신 장애; 우울 장애 또는 양극성 장애를 포함하는 기분 장애; 당뇨, 내분비샘의 장애 및 저칼슘혈증을 포함하는 내분비 및 대사 질환; 또는 암. 본 발명은 특히 파킨슨 질환의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 포함하는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드럭 또는 임의의 상기 언급된 실체를

약학적으로 허용되는 부형제와 함께 조합하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

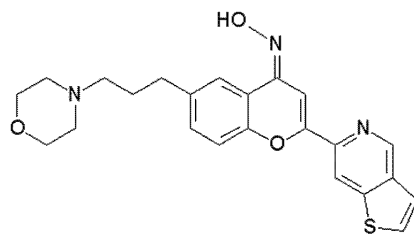
[0038] 본 발명의 범위는, 예를 들면 무기산 또는 유기산과 함께, 아미노기와 같은, 양성자화되기 쉬운 비공유 전자쌍을 갖고 있는 원자의 양성자화에 의해 형성될 수 있는 화학식 (I)의 모든 약학적으로 허용되는 염, 또는 당해 분야에 잘 알려진 생리적으로 허용되는 양이온과 함께 하이드록시기의 염을 포함할 수 있다. 예시적인 염 기 첨가 염은, 예를 들면, 나트륨 또는 칼슘 염을 포함하는 알칼리 금속 염; 칼슘 또는 마그네슘 염과 같은 알칼리 토금속 염; 암모늄 염; 트리메틸아민, 트리에틸아민, 디사이클로헥실아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 프로카인염, 메글루민 염, 디에탄올아민 염 또는 에틸렌아민 염과 같은 지방족 아민 염; N,N-디벤질에틸렌디아민 염, 벤네타민 염(benetamine salt)와 같은 아랄킬(aralkyl) 아민 염; 피리딘염, 피콜린 염, 퀴놀린 염 또는 이소퀴놀린 염과 같은 헤테로사이클릭방향족 아민 염; 테트라메틸암모늄 염, 테트라에틸암모늄 염, 벤질트리메틸암모늄 염, 벤질트리에틸암모늄 염, 벤지트리부틸암모늄 염, 메틸트리옥틸암모늄 염 또는 테트라부틸암모늄 염과 같은 4차 암모늄 염; 아르기닌 염 또는 리신 염과 같은 및 염기성 아미노산 염을 포함한다. 예시적인 산 첨가 염, 예를 들어, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 술페이트 염, 나이트레이트 염, 포스페이트 염(예: 포스페이트, 하이드로젠포스페이트, 또는 디하이드로젠포스페이트), 카보네이트 염, 하이드로젠카보네이트 염 또는 퍼클로레이트 염과 같은 무기산 염; 아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 펜타노에이트, 헥사노에이트, 헵타노에이트, 옥타노에이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 운데카노에이트, 락테이트, 말레이트, 옥살레이트, 퓨마레이트, 타르트레이트, 말레이트, 시트레이트, 니코티네이트, 벤조에이트, 살리실레이트 또는 아스코르베이트 염과 같은 유기산 염; 메탄술포네이트, 에탄술포네이트, 2-하이드록시에탄술포네이트, 벤젠술포네이트, p-톨루엔술포네이트(토실레이트), 2-나프탈렌술포네이트, 3-페닐술포네이트, 또는 캄포술포네이트와 같은 술포테이트 염; 및 아스파르테이트 또는 글루타메이트와 같은 산성 아미노산 염을 포함한다. 바람직한 약학적으로 허용되는 화합물 (I)의 염은 하이드로클로라이드 염, 하이드로브로마이드 염, 메실레이트 염, 술페이트 염, 타르타레이트 염, 퓨마레이트 염, 아세테이트 염, 시트레이트 염, 및 포스페이트 염을 포함한다. 화학식 (I)의 화합물의 보다 바람직한 약학적으로 허용되는 염은 하이드로클로라이드 염이다. 따라서, 하이드로클로라이드 염, 하이드로브로마이드 염, 메실레이트 염, 술페이트 염, 타르트레이트 염, 퓨마레이트 염, 아세테이트 염, 시트레이트 염, 또는 포스페이트 염 형태의 화학식 (I)의 화합물이 바람직하다. 보다 바람직하게는, 화합물 (I)의 화합물은 하이드로클로라이드 염 형태가 바람직하다. 보다 바람직하게는, 화합물 (I)의 화합물은 비스하이드로클로라이드 모노하이드레이트 염(즉, $\cdot 2HCl \cdot H_2O$) 형태가 바람직하다.

[0039] 게다가, 본 발명의 범위는 물과의 용매화물, 예를 들면 수화물 또는 유기 용매, 예를 들면 메탄올, 에탄올 또는 아세토나이트릴과의 용매화물, 예를 들어 각각 메타놀레이트, 에타놀레이트 또는 아세토나이트릴레이트를 포함한 임의의 용매화물 형태; 또는 임의의 다형체의 화학식 (I)의 화합물의 고체 형태를 포함한다. 화학식 (I)의 화합물의 이러한 용매화물은 또한 화학식 (I)의 화합물의 약학적으로 허용되는 염의 용매화물을 포함하는 것이 이해될 것이다.

[0040] 더 나아가, 본 발명은 혼합물 또는 순수 또는 실질적으로 순수한 형태의 화합물 (I)의 입체배열 또는 입체구조 이성질체를 포함하는 모든 가능한 이성질체를 포함한다. 특히, 화학식 (I)은 하기와 같은 옥심기(=N-OH)에서 (E)-입체배열 또는 (Z)-입체배열을 가질수 있고, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물의 (E)-이성질체, 화학식 (I)의 화합물의 (Z)-이성질체 및 화학식 (I)의 화합물의 (E)-이성질체와 (Z)-이성질체 혼합물을 포함한다.



화학식 (I)의 화합물의 (E)-이성질체



화학식 (I)의 화합물의 (Z)-이성질체

[0041]

[0042] 바람직한 화학식 (I)의 화합물은, 특히 활성 측면에서 유리한, (E)-이성질체이다. 따라서, 적어도 70 mol-%, 보다 바람직하게는 80 mol-%, 보다 더 바람직하게는 90 mol-%, 보다 더 바람직하게는 95 mol-%, 보다 더 바람직하게는 98 mol-%, 및 보다 더 바람직하게는 99 mol-%의 화학식 (I)의 화합물이 (E)-이성질체의 형태

로 존재하는 것이 바람직하다. 마찬가지로, 본 발명의 약학적 조성물에 포함되는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드럭의 적어도 70 mol-%, 보다 바람직하게는 80 mol-%, 보다 더 바람직하게는 90 mol-%, 보다 더 바람직하게는 95 mol-%, 보다 더 바람직하게는 98 mol-%, 및 보다 더 바람직하게는 99 mol-%가 (E)-이성질체 형태로 존재하는 것, 즉 화학식 (I)의 화합물에 포함된 옥심기에서 (E)-입체배열을 갖는 것이 바람직하다.

[0043] 화학식 (I)의 화합물의 약학적으로 허용되는 프로드럭은 화학적으로 또는 대사적으로 절단가능한 기를 갖고 가용매분해로 또는 생리학적 조건에서 생체내에서 약학적으로 활성인 화학식 (I)의 화합물이 되는 유도체이다. 화학식 (I)의 화합물의 프로드럭은 하이드록시기 같은 화합물의 작용기들을 사용하여 통상적인 방법으로 형성될 수 있다. 프로드럭 유도체 형태는 종종 포유류 유기체에서 용해성, 조직 적합성 또는 지연방출의 이점을 제공한다(Bundgaard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985). 이러한 프로드럭은 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물의 하이드록시기를 적절한 아실할라이드 또는 적절한 산무수물과 반응시킴으로써 제조되는 아실옥시 유도체를 포함한다. 프로드럭으로서 특히 바람직한 아실옥시 유도체들은 $-OC(=O)-CH_3$, $-OC(=O)-C_2H_5$, $-OC(=O)-C_3H_7$, $-OC(=O)-(tert-부틸)$, $-OC(=O)-C_{15}H_{31}$, $-OC(=O)-CH_2CH_2COONa$, $-O(C=O)-CH(NH_2)CH_3$ 또는 $-OC(=O)-CH_2-N(CH_3)_2$ 이다. 따라서, 약학적으로 허용되는 프로드럭은 옥심 $-OH$ 기가, 예를 들면, $-OC(=O)-CH_3$, $-OC(=O)-C_2H_5$, $-OC(=O)-C_3H_7$, $-OC(=O)-(tert-부틸)$, $-OC(=O)-C_{15}H_{31}$, $-OC(=O)-CH_2CH_2COONa$, $-O(C=O)-CH(NH_2)CH_3$ 또는 $-OC(=O)-CH_2-N(CH_3)_2$ 와 같은 상기 O-아실-옥심(또는 아실옥시 유도체)의 형태인 화학식 (I)의 화합물일 것이다. 화학식 (I)의 화합물의 옥심 $-OH$ 기는 예를 들면, $-O-CH_3$, $-O-C_2H_5$, $-O-C_3H_7$ 또는 $-O-(tert-부틸)$ 와 같은 O-알킬-옥심의 형태로 존재할 수 있다. 화학식 (I)의 화합물의 옥심 $-OH$ 기는 또한 $-O-P(=O)-[O-(CH_3)_2]$, $-O-P(=O)-[O-(C_2-C_5)_2]$, $-O-P(=O)-[O-(C_3-C_7)_2]$ 또는 $-O-P(=O)-[O-(tert-부틸)_2]$ 와 같은 O-디알킬포스포닐옥시의 형태 또는 O-인산 $-O-P(=O)-(OH)_2$ 의 형태 또는 O-황산 $-O-SO_2-OH$ 의 형태로 존재할 수 있다. 그러므로 본 발명에 따른 약학적으로 허용되는 프로드럭은 바람직하게는, 옥심 $-OH$ 기가 O-아실-옥심기, O-알킬-옥심기, O-디알킬포스포닐옥시기, O-인산기, 또는 O-황산기의 형태로 존재하는 화학식 (I)의 화합물이다.

[0044] 화학식 (I)의 화합물은 그 자체가 투여되거나 약제로서 제형화될 수 있다. 본 발명의 범위내에 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물을 활성성분으로 포함하는 약학적 조성물이 포함된다. 약학적 조성물은 선택적으로 담체, 희석제, 충전제, 봉해제, 운할제, 결합제, 착색제, 색소, 안정화제, 보존제, 또는 향산화제와 같은 하나 또는 그 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함한다.

[0045] 약학적 조성물은 Remington's Pharmaceutical Sciences(20th Edition)에 기재된 기술과 같은, 당업자에게 잘 알려진 기술에 의해 제형화 될 수 있다. 약학적 조성물은 경구, 비경구, 예를 들어 근육내, 정맥내, 피하, 진피내, 동맥내, 직장, 비강, 국소, 에어로졸 또는 질내 투여의 투여 형태로 제형화될 수 있다. 경구 투여를 위한 제형은 제피 및 비제피 정제, 연질 젤라틴 캡슐, 경질 젤라틴 캡슐, 로젠지, 트로키, 용액, 에멀전, 현탁액, 시럽, 엘릭서, 재구성을 위한 분말 및 과립, 분산성 산제 및 과립, 약용 껌, 추잉정 및 발포정을 포함한다. 비경구 투여를 위한 제형은 용액, 에멀전, 현탁액, 재구성을 위한 분말 및 과립을 포함한다. 에멀전은 비경구 투여를 위한 바람직한 제형이다. 직장 및 질내 투여를 위한 제형은 좌제 및 오블라(ovula)를 포함한다. 비강 투여를 위한 제형은 예를 들어, 계량된 흡입기에 의한 흡입(inhalation) 및 취입(insufflation)을 통해 투여될 수 있다. 국소 투여를 위한 제형은 크림, 젤, 연고, 안약(salve), 패치 경피 전달 시스템을 포함한다.

[0046] 본 발명에 따른 화학식(I)의 화합물 또는 화학식(I)의 화합물을 포함하는 상기 기재된 약학적 조성물은 대상체에게 하기 중 하나 이상을 포함하고 이에 제한되지 않는 임의의 편리한 투여 경로로 전신적/말초적 또는 목적하는 작용 부위에 투여할 수 있다: 경구(예, 정제, 캡슐 또는 섭취할 수 있는 용액으로서), 국소(예, 경피, 비강내, 눈, 협측, 설하), 비경구(예, 주사 기술 또는 주입 기술을 이용, 예를 들면, 하기를 포함: 주사, 예를 들면, 피하, 진피, 근육내, 정맥내, 동맥내, 심장내, 척추 강내, 척추내, 피막내, 피막하, 안와내, 복강내, 기관내, 표피하, 관절내, 지주막하내, 또는 흉골내, 예를 들면 데포(depot)의 이식, 예를 들면 피하 또는 근육내), 폐(예를 들면, 입 또는 코를 통해 에어로졸을 사용하는 흡입 또는 취입 치료), 위장, 자궁내, 안구내, 피하, 안구(유리체내 또는 전방내), 직장 및 질. 본 발명에 따른 화학식 (I)의 화합물 또는 본 발명의 약학적 조성물을 경구로 투여하는 것이 특히 바람직하다.

[0047] 상기 화합물 또는 약학적 조성물이 비경구로 투여되는 경우, 이러한 투여의 예는 하기 중 하나 이상을 포함한다: 정맥내, 동맥내, 복강내, 척추강내, 뇌실내, 요도내, 흉골내, 두개내, 근육내 또는 피하, 및/또는 주

입 기술을 사용. 비경구 투여를 위해서, 화합물은 다른 물질들, 예를 들면 혈액과 등장성인 용액으로 만들기 위한 충분한 염 또는 글루코오스를 포함하는 무균 수용액의 형태로 잘 사용된다. 수용액은, 만약 필요하다면 충분히 완충되어야 한다(바람직하게 pH 3에서 9까지). 무균 조건하의 적절한 비경구 제형의 제조는 당업자에게 이미 잘 알려진 표준 약학적 기술에 의해 성취된다.

[0048] 상기 화합물 또는 약학적 조성물은 또한 즉시-, 지연-, 변형-, 지속-, 필스-, 또는 제어-방출 적용을 위한, 향미제 또는 착색제를 포함할 수 있는, 정제, 캡슐, 오블(ovule), 엘릭서, 수용액 또는 현탁액의 형태로 경구로 투여될 수 있다. 본 발명에 따른 화합물 또는 약학적 조성물의 경구적 투여가 특히 바람직하다.

[0049] 정제는 미결정 셀룰로오스, 락토오스, 시트르산 나트륨, 탄산칼슘, 이염기성 인산 칼슘 및 글리신과 같은 부형제, 전분(바람직하게는 옥수수, 감자 또는 타피오카 전분), 소듐 전분 글리콜레이트, 크로스카멜로오스 소듐 및 특정 복합물 실리케이이트과 같은 붕해제, 및 폴리바이닐피롤리돈, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 (HPMC), 하이드록시프로필셀룰로오스(HPC), 수크로오스, 젤라틴 및 아카시아와 같은 과립 결합제를 포함할 수 있다. 또한, 마그네슘 스테아레이트, 스테아린산, 글리세릴 베헤네이트 및 탈크와 같은 활택제가 포함될 수 있다. 유사한 타입의 고체 조성물은 또한 젤라틴 캡슐에서 충전제로 사용될 수 있다. 이와 관련하여 바람직한 부형제는 락토오스, 녹말, 셀룰로오스, 밀크 슈가 또는 고분자량 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 수용성 현탁액 및/또는 엘릭서를 위해, 제제는 다양한 감미제, 향미제, 착색제 또는 염료와 함께, 가용화제 및/또는 현탁화제와 함께, 및 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜 및 글리세린, 및 이의 조합물과 같은 희석제와 함께 조합될 수 있다.

[0050] 대안적으로, 상기 화합물 또는 약학적 조성물은 좌제 또는 페서리(pessary)형태로 투여될 수 있거나, 겔, 하이드로겔, 로션, 용액, 크림, 연고 또는 살포제의 형태로 국소적으로 적용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한, 예를 들면 피부 패치를 사용함으로써, 피부에 또는 경피에 투여될 수 있다.

[0051] 고체 화합물 또는 약학적 조성물은 또한 폐 경로, 직장 경로, 또는 안구 경로로 투여될 수 있다. 안구 용으로, 등장성의 pH 조절된 식염수 중의 미분된 현탁액으로, 바람직하게는, 선택적으로 벤질알코늄 클로라이드와 같은 보존제와 조합하여 등장성의 pH 조절된 무균 생리 식염수의 용액으로서 제형화 될 수 있다. 대안적으로, 그들은 페트롤라툼(petrolatum)과 같은 연고로 제형화 될 것이다.

[0052] 피부로의 국소 적용을 위해서, 상기 화합물 또는 약학적 조성물은 예를 들어, 팜유, 유동 파라핀, 백색 바셀린, 프로필렌 글리콜, 가용화 왁스 및 물 중 하나 이상의 혼합물에 현탁되거나 용해된 활성 화합물을 포함하는 적절한 연고로서 제형화될 수 있다. 대안적으로, 그들은, 예를 들어, 팜유, 솔비탄 모노스테아레이트, 프로필렌 글리콜, 액상 파라핀, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스터 왁스, 2-옥틸도데카놀, 벤질 알코올 및 물 중 하나 이상의 혼합물에 현탁되거나 용해된 적절한 로션 또는 크림으로 제형화될 수 있다.

[0053] 전형적으로, 의사는 개개 대상체에게 가장 적절한 실제 용량을 결정할 것이다. 임의의 특정 개개 대상체를 위한 구체적인 용량 수준 및 용량 주기는 다양할 수 있고 사용되는 구체적 화합물, 대사적 안정성 및 그 화합물의 작용 기간, 나이, 몸무게, 일반 건강, 성, 식이, 투여의 방식 및 시간, 배설 시간, 약 조합, 특정 병증의 중증도, 및 개개 대상체가 받고 있는 치료를 포함하는 다양한 요소들에 의존할 것이다.

[0054] (대략 70kg의 몸무게를 갖는)인간에게 투여하기 위한 화학식 (I)의 화합물의 제시되는 비-제한 용량은, 단위 용량당 활성 성분이 0.05 내지 2000mg, 바람직하게는 0.1mg 내지 1000mg일 수 있다. 단위 용량은 예를 들면 하루에 1 내지 4번 투여될 수 있다. 용량은 투여경로에 의존할 것이다. (인간과 같은) 포유류에 경구 투여를 위한 화학식 (I)의 화합물의 특히 바람직한 용량은 예를 들면 하루에 1, 2, 3 또는 4번 투여되는(바람직하게는 하루에 두번), 약 1 내지 약 25mg/kg 체중(예, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, or 25 mg/kg)이다. 보다 바람직하게는, 화학식 (I)의 화합물은 각 투여당 2 내지 25mg/kg 체중으로, 대상체(예, 포유류, 바람직하게는 인간)에게 하루에 2번 투여될 수 있다. 치료되어야 할 병증의 중증도 뿐만 아니라 환자/대상체의 나이 및 몸무게에 따라 용량에 일상적 변화를 줄 수 있다는 것이 이해될 것이다. 정확한 용량 및 투여 경로는 궁극적으로 주치의사 또는 수의사의 재량에 달려있을 것이다.

[0055] 본 발명에 따른 화학식 (I)의 화합물은 단독요법으로(예를 들어, 임의의 추가 치료제를 함께 투여하지 않고, 파킨슨 질환과 같은 화학식 (I)의 화합물로 치료되거나 예방될 동일한 질병에 대한 임의의 추가 치료제를 함께 투여하지 않고) 투여될 수 있다. 그러나, 화학식 (I)의 화합물은 또한 하나 이상의 다른 치료제와 함께 병용하여 투여될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물이 동일한 질환이나 병증에 대한 제2치료제와 병용하여 투여할 때, 각 화합물의 용량은 상응하는 화합물이 단독으로 사용될 때의 용량과는 다를 수 있다. 화학식 (I)의 화합

물과 하나 이상의 치료제와의 병용은 화학식 (I)의 화합물 및 다른 치료제(들)을 (단일 약학적 조성물 또는 분리된 제형으로서) 동시/공동(simultaneous/concomitant)투여하거나 화학식 (I)의 화합물 및 다른 치료제(들)을 순차적/개별 투여하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들면, 만약 화학식 (I)의 화합물이 파킨슨증 또는 운동 장애의 치료 또는 예방, 특히 파킨슨 질환의 치료 또는 예방을 위해 사용되는 경우, (예를 들어, 레보도파와 같은) 항파킨슨약은 화학식 (I)의 화합물과 병용하여 투여될 수 있다.

[0056] 더 나아가, 화학식 (I)의 화합물은 또한 방사성 동위 원소인 하나 이상의 원자를 포함하는 전구체를 사용하여(예를 들어, 실시예 1에 기술된 바와 같이) 그의 합성을 수행함으로써 방사성 표지될 수 있다. 바람직하게는, ¹⁴C, ³H, ³⁵S, 또는 ¹²⁵I와 같은 탄소 원자, 수소 원자, 황 원자 또는 요오드 원자의 방사성 동위 원소가 사용된다. ³H(삼중수소)로 표지된 화합물은 또한 화학식 (I)의 화합물을 수소 교환 반응, 예를 들어, 삼중수소 처리된 아세트산(즉, ¹H 대신 ³H 을 포함하는 아세트산) 중에서 백금-촉매 교환 반응, 삼중 수소 처리된 트리플루오로아세트산 중에서 산-촉매 교환반응, 또는 삼중 수소를 사용한 이중 촉매 교환 반응을 수행하여 제조될 수 있다. 합성 화학분야의 당업자에게 있어서, 화학식 (I)의 화합물을 방사선 표지하는 다양한 추가의 방법 또는 방사선 표지된 유도체의 제조는 매우 명백하다. 형광 라벨도 당업계에 공지된 방법에 따라 화학식 (I)의 화합물에 결합될 수 있다.

[0057] 치료나 예방을 필요로 하는 대상체와 같은, 대상체 또는 환자는 동물(예: 비-인간 동물), 척추 동물, 포유 동물, 설치류(예: 기니아피그, 햄스터, 래트, 마우스), 생쥐(예: 마우스), 개(예: 도그), 고양이(예: 캣), 말(예: 홀스), 영장류, 유인원(simian)(예: 몽키 또는 에입(ape)), 원숭이(예: 마모셋, 개코원숭이), 에입(예: 고질라, 침팬지, 오랑우탄, 긴팔원숭이), 또는 인간일 수 있다. 본 발명에서, 특히 경제적으로, 농업경제적으로, 또는 과학적으로 중요한 동물이 다뤄질 것으로 예상된다. 과학적으로 중요한 유기체는, 이로 한정되지 않고, 마우스, 래트, 및 토끼를 포함한다. 하등 유기체는, 예를 들어 드로소필라 멜라고나스터(*Drosophila melanogaster*)와 같은 초파리 및 카에노르하브디티스 엘레간스(*Caenorhabditis elegans*)와 같은 선충류가 또한 과학적 접근에 사용될 수 있다. 비-제한적 농업경제적으로 중요한 동물의 비-제한적 예는 양, 소 및 돼지이며, 예를 들어 캣 및 도그는 경제적으로 중요한 동물로서 고려될 수 있다. 바람직하게는, 대상체/환자는 포유류이다; 보다 바람직하게, 대상체/환자는 인간이다.

[0058] 본원에서 사용되는 장애 또는 질환의 "치료"라는 용어는 당업계에 잘 알려져 있다. 장애 또는 질환의 "치료"는 장애 또는 질환이 의심되거나 대상체/환자에서 진단된 것을 암시한다. 장애 또는 질환으로 앓는 것으로 의심되는 환자/대상체는 통상적으로 당업자가 쉽게 특정 병리적 병증에 기인한다고 알 수 있는(즉, 장애 또는 질환의 진단) 특정 임상 및/또는 병리적 증상을 나타낸다.

[0059] 장애 또는 질환의 "치료"는 예를 들면, 장애 또는 질환을 중지시키거나(즉, 증상의 악화가 없음) 또는 장애 또는 질환의 진행을 지연시킨다(질환의 정지가 단지 일시적 상태인 경우). 또한, 장애 또는 질환의 "치료"는 장애 또는 질환을 앓는 대상체/환자의 부분적 반응(예: 증상의 개선) 또는 완전한 반응(예: 증상의 사라짐)을 이끌 수 있다. 따라서, 장애 또는 질환의 "치료"는 또한, 예를 들면 장애 또는 질환의 진행을 중지시키거나 장애 또는 질환의 진행을 지연시킬 수 있는, 장애 또는 질환의 개선을 지칭할 수 있다. 이러한 부분적 또는 완전한 반응은 재발될 수 있다. 대상체/환자는 치료에 대해 넓은 범위의 반응(예: 본원에 기재된 것으로서의 예시적인 반응)을 경험할 수 있다는 것이 또한 이해될 것이다.

[0060] 장애 또는 질환의 치료는, 특히, 치유력 있는 치료(바람직하게는 완전한 반응으로 이어지고 결국 장애 또는 질환을 치료) 및 완화 치료(증상 완화를 포함)를 포함할 수 있다.

[0061] 또한 본원에서 사용되는 장애 또는 질환의 "예방(prevention)" 또는 "방지(prophylaxis)" 라는 용어는 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들면, 본원에서 정의된 바와 같은 장애 또는 질환을 앓는 경향이 있다고 의심되는 환자/대상체는, 특히, 장애 또는 질환의 예방/방지로부터 이익을 얻을 수 있다. 상기 대상체/환자는 유전적 소인을 포함하고 이로 제한되지 않는, 장애 또는 질환에 대해 감수성 또는 소인을 가질 수 있다. 이러한 소인은, 예를 들어, 유전적 표지자 또는 표현형 지시자를 사용하여 표준 분석에 의해 결정될 수 있다. 본 발명에 따라 예방되는 장애 또는 질환은 상기 환자/대상체에서 진단되지 않았거나 진단될 수 없다(예를 들면, 상기 환자/대상체는 어떠한 임상적 또는 병리적 증상도 나타내지 않는다)는 것이 이해될 것이다. 그러므로 용어 "예방" 또는 "방지"는, 임의의 임상 및/또는 병리적 증상이 주치의사에 의해 진단 또는 결정되거나 진단 또는 결정될 수 있기 전, 본 발명에 따른 화합물의 사용을 포함한다. 용어 "예방" 및 "방지"는 본원에서 상호 교환적으로 사용된다.

[0062]

본 명세서에는 특허 출원 및 과학적 문헌을 포함하는 수 많은 문헌이 인용되어 있다. 이 문헌의 개시는, 본 발명의 특허성과 관련되는 것으로 간주되지는 않지만, 그 전체가 참고로 본원에 포함된다. 더욱 구체적으로, 모든 참고 문헌들은 마치 각각의 문헌들이 구체적으로 및 개별적으로 참고로 포함되는 것과 동일한 정도로 참고로 포함된다.

도면의 간단한 설명

[0063]

본 발명은 또한 다음의 예시적 도면에 의해 기술된다. 첨부된 도면은 하기와 같다:

도 1: 래트에서 경구 투여 이후 PXT002331 및 PXT001858 뇌 노출(10mg/kg)

도 2: 래트에서 경구 투여 이후 PXT002331 및 PXT001858 혈장 농도(10mg/kg)

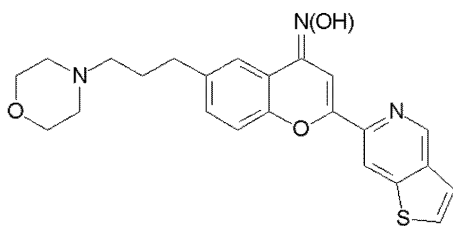
도 3: 래트에서 경구 투여 이후 PXT002331 및 PXT001858 뇌 수준(10mg/kg)

도 4: 래트에서 경구 투여 이후 PXT002331 및 PXT001858 뇌/혈장 비율(10mg/kg)

도 5: 파킨슨 질환의 1-메틸-4-페닐-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘(MPTP) 마카크 모델에서 PXT002331의 항-파킨슨증 효능의 평가(실시예 3). **(A)** 단독 치료(stnad-alone)로서 T002331; 4일 동안 하루 2번 경구 투여, 4일째 파킨슨 증후군 스코어 평가; 데이터들은 2시간에 걸쳐 관측되고 평균 + 평균의 표준오차(s.e.m.)이다(각 그룹당 n=7; 8마리의 원숭이 중 1마리는 처음에 배제되었다); "Veh" = 비히클; "LD opt" = L-도파 최적 용량; * = P < 0.05 vs Veh; *** = P < 0.001 vs Veh; 통계적 분석: Friedman에 이은 Dunn. **(B)** PXT002331(25 mg/kg) + 저용량 L-도파(4-9 mg/kg)를 사용한 병용 치료 - 파킨슨증 시간 과정; 4일 동안 하루에 2번 경구 투여, 4일째에 평가; L-도파 최적 용량("LDopt"): >20 mg/kg; L-도파 준최적 용량 ("LDso"): 4-9 mg/kg; L-도파(준최적 용량) 및 PXT002331의 병용 치료: 1일/4일에 하루 두번. **(C)** PXT002331 + 저용량 L-도파를 사용한 병용 치료 - 저용량 L-도파 단독, 및 L-도파 최적 용량과 비교하여 저용량 L-도파 및 PXT002331로 치료한 원숭이에서 파킨슨 증후군 스코어의 차이; 4일째에 평가, L-도파를 투여한 후 1시간 및 2시간 사이(즉, PXT002331을 투여 한지 2시간 및 3시간 이후); PXT002331 + L-도파로 치료한 모든 원숭이는 파킨슨 증후군 스코어가 상당히 향상되었다. **(D)** PXT002331 + 저용량 L-도파를 사용한 병용 치료 - PXT002331의 다른 용량에 대한 용량-반응 평가; 4일째에 파킨슨 증후군의 평가; "Veh" = 비히클; "low LD" = 저용량 L-도파; "LD opt" = 최적 용량 L-도파; * = P < 0.05 vs low LD; 통계적 분석: 비모수 일방향(non-parametric one-way) 반복, ANOVA(Friedman's 시험)에 이은 Dunn의 다중 비교; N=7. **(E)** 경구 투여에 따른 L-도파(저용량 또는 최적 용량)과 조합된 PXT002331에 대한 초기 단계 PD 원숭이 모델에서의 전산화된 운동 활성; * = P < 0.05 vs 비히클; ** = P < 0.01 vs 비히클; *** = P < 0.001 vs 비히클; 통계적 분석: Friedman에 이은 Dunnett; N=5(6마리 원숭이/1마리 배제됨). **(F)** PXT002331 + 최적 용량 L-도파를 사용한 병용 치료 - 장애 스코어 및 운동 이상 스코어.

본 발명은 특히 다음 항목에 관한 것이다:

1. 하기 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드럭:



(I)

2. 제1 항목에 있어서, 상기 화합물은 화학식 (I)에 포함된 옥심기에서 (E)-배위를 갖는, 화합물.
3. 제1 항목 또는 제2 항목에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염은 하이드로클로라이드염인, 화합물.
4. 제1 항목 내지 제3 항목 중 어느 한 항목에 있어서, 약제로 사용을 위한, 화합물.
5. 제1 항목 내지 제3 항목 중 어느 한 항목의 화합물 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는, 약학적 조성물.

6. 제1 항목 내지 제3 항목 및 제5 항목 중 어느 한 항목에 있어서, 변화된 글루타메이트성 신호전달 및/또는 기능과 연관된 병증, 또는 글루타메이트 수준 또는 신호전달의 변화로 영향을 받을 수 있는 병증의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 화합물 또는 약학적 조성물.

7. 변화된 글루타메이트성 신호전달 및/또는 기능과 연관된 병증, 또는 글루타메이트 수준 또는 신호전달의 변화로 영향을 받을 수 있는 병증의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 약제의 제조를 위한, 제1 항목 내지 제3 항목 중 어느 한 항목의 화합물의 용도.

8. 제1 항목 내지 제3 항목 중 어느 한 항목의 화합물 또는 제5 항목의 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 변화된 글루타메이트성 신호전달 및/또는 기능과 연관된 병증, 또는 글루타메이트 수준 또는 신호전달의 변화로 영향을 받을 수 있는 병증을 치료하는 방법.

9. 제6 항목, 제7 항목 또는 제8 항에 있어서, 상기 글루타메이트성 신호전달 및/또는 기능과 연관된 병증, 또는 글루타메이트 수준 또는 신호전달의 변화로 영향을 받을 수 있는 병증은 치매, 파킨슨증 및 운동장애, 급성 또는 만성 통증, 불안 장애, 정신분열증, 기분 장애, 내분비 및 대사 질환, 당뇨, 내분비샘 장애, 저혈당, 또는 암으로부터 선택되는, 화합물 또는 약학적 조성물, 용도 또는 방법.

10. 제9 항목에 있어서, 상기 치매는 알츠하이머형 치매(DAT); 알츠하이머 질환; 픽 질환; 혈관성 치매; 루이체 질환; 알콜 중독, 갑상샘 저하증 및 비타민 B12 결핍을 포함하는 대사, 독성 및 결핍 질환에 기인한 치매; AIDS-치매 콤플렉스; 크로이츠펠트-야콥 질환; 또는 비전형적 아급성 해면상 뇌병증으로부터 선택되는, 화합물 또는 약학적 조성물, 용도 또는 방법.

11. 제9 항목에 있어서, 상기 파킨슨증 및 운동장애는 파킨슨 질환; 다계통 위축; 진행성 핵상 마비; 피질기저 퇴행; 간렌즈의 핵변성; 헌팅턴 질환 및 편두도병을 포함하는 무도증; 아테토시스; 연속기운목, 직업적 운동 질환 및 질레 드 라 뚜렛 증후군을 포함하는 근긴장이상; 레보도파-유도된 운동이상을 포함하는 지연성 또는 약물 유도된 운동이상; 떨림; 근육간대경련으로부터 선택되는, 화합물 또는 약학적 조성물, 용도 또는 방법.

12. 제9 항목에 있어서, 상기 불안 장애는 공황 장애; 공포증; 강박-반응성 장애; 외상 후 스트레스 장애를 포함하는 스트레스 장애; 또는 범불안 장애로부터 선택되는, 화합물 또는 약학적 조성물, 용도 또는 방법.

13. 제9 항목에 있어서, 상기 기분 장애는 우울 장애 또는 양극성 장애로부터 선택되는, 화합물 및 약학적 조성물, 용도 또는 방법.

14. 제1 항목 내지 제3 항목 및 제5 항목 중 어느 한 항목에 있어서, 파킨슨병의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 화합물 또는 약학적 조성물.

15. 파킨슨병의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 약제의 제조를 위한, 제1 항목 내지 제3 항목의 어느 한 항의 화합물의 용도.

16. 제1 항목 내지 제3 항목 및 제5 항목 중 어느 한 항목의 화합물 및 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 것을 포함하는 파킨슨 질환을 치료하는, 방법.

17. 제6 항목 내지 제16 항목 중 어느 한 항목에 있어서, 상기 화합물, 상기 약학적 조성물 또는 상기 약제를 경구로 투여하는 것인, 화합물 또는 약학적 조성물, 용도 또는 방법.

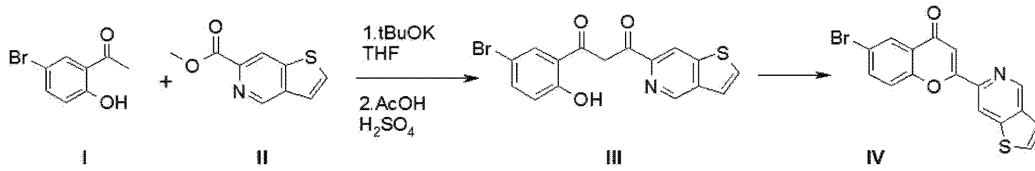
18. 제8 항목 내지 제14 항목, 제16 항목 및 제17 항목 중 어느 한 항목에 있어서, 상기 대상체는 인간인, 방법.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0064] 실시예 1 : 화학식 (I)의 화합물의 제조

[0065] 1) 일반적 합성 경로

[0066] 본 발명에 따른 화학식 (I)의 화합물(즉, PXT002331)은 몇몇의 합성적 접근에 의해, 용액상 또는 고체상 화학프로토콜 또는 혼합 용액 및 고체상 프로토콜 사용하여, 쉽게 입수 가능한 출발 물질로부터 제조될 수 있다. 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물은 하기에 기술된 합성 계획을 사용하여 제조될 수 있다.



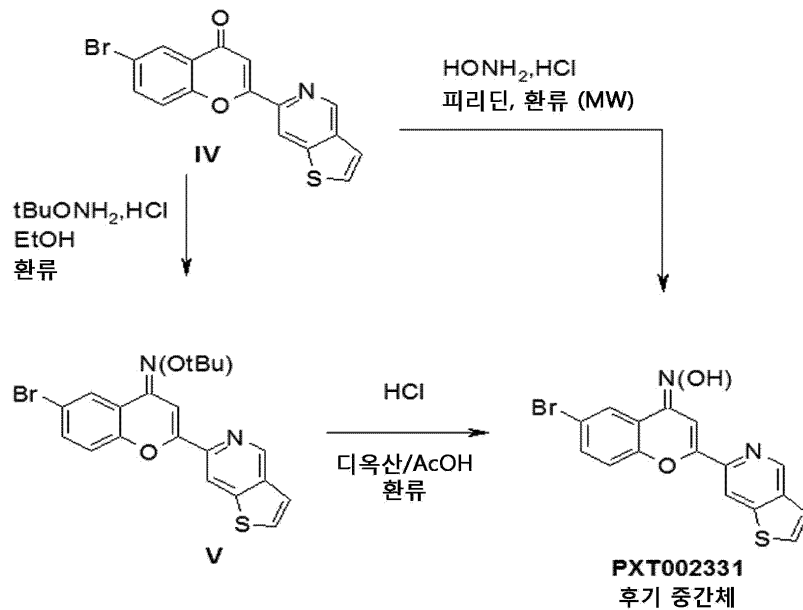
[0067]

[0068]

시판되는 브로모 아세트페논 I은 시판되는 싸이에노[3,2-c]피리딘 메틸 에스터 II와 테트라하이드로푸란(THF)과 같은 용매 및 칼륨 tert-부톡사이드(tBuOK)와 같은 약한 염기 존재 하에서 반응시켜 중간체 디케톤 III을 수득한다. 이 반응은 또한 베이커 벤카타라만 재배열(Baker Venkataraman rearrangement; Baker, W., *J.Chem.Soc.*, 1933, 1381)이라고 알려져 있다.

[0069]

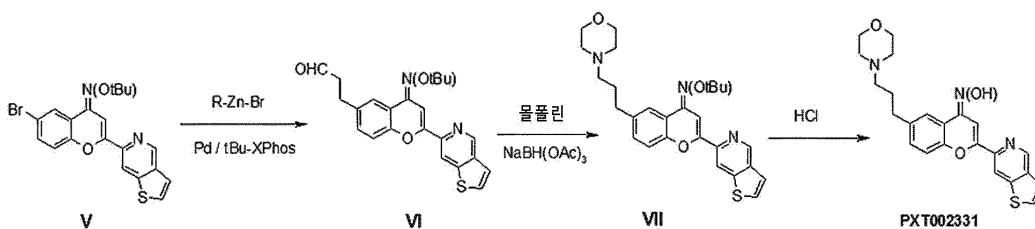
이어서, 중간체 디케톤 III은 산성 조건에서 환류 아세트산(AcOH) 중의 황산(H₂SO₄)과 같은 강한 탈수제 존재 하에 고리화되어 크로몬 IV를 생성한다.



[0070]

[0071]

옥심의 도입은, 마이크로파 조건하에서 피리딘 또는 에탄올 중에서 유도체 IV를 하이드록시 아민클로라이드(HONH₂, HCl)와 반응시킴으로써 짝지는 반응 단계에서 PXT002331을 생성하는 크로몬 옥심 후기(advanced) 중간체를 직접적으로 수득함으로써 얻어질 수 있다. PXT002331을 생성하는 후기 중간체는 또한 에탄올 중의 tert-부틸 하이드록실 아민 클로라이드(tBuONH₂, HCl)를 사용하여 전술한 2단계 절차를 수행하고, 후속 단계에서 t-부틸기를 THF 및 아세트산과 같은 극성 용매의 혼합물 중에서 염산(HCl)과 같은 산 조건하에서 탈보호함으로써 얻어질 수 있다.



[0072]

[0073]

알킬렌 측쇄의 도입은 상업적으로 입수 가능한 아연 시약 및 적절한 리간드/팔라듐 촉매 시스템을 사용하여 네기시 교차-커플링(Negishi cross-coupling)과 같은 백금 촉매 교차-커플링 반응에 의해 얻어진다. 이어서 작용화한 후, 트리아세톡시 보로하이드라이드와 같은 약한 환원제를 사용하는 표준 환원 아미노화 반응을 수행하여 후속 중간체 VII를 우수한 수율로 생성한다. 산성 조건에서 옥심 보호기의 최종 탈보호로 화학식 (I)의 화합물, 즉 PXT002331을 생성한다.

[0074]

2) 화학식 (I)의 화합물의 합성

[0075] 다음의 실험적 설명에서 사용되는 상업적으로 입수 가능한 출발물질은 달리 보고되지 않는 한 알드리치 (Aldrich), 시그마(Sigma), ACROS 또는 ABCR로부터 구매되었다.

[0076] 하기에 기재된 화합물은 프로그램 AutoNom v1.0.1.1 (MDL Information Systems, Inc.)에서 사용된 기준에 따라 명명되었다.

[0077] ¹H NMR 분석은 BRUKER NMR, model DPX-400 MHz FT-NMR을 사용하여 수행되었다. 중수소화된 용매의 잔류 신호가 내부기준으로 사용되었다. 화학적 이동(δ)은 잔류 용매 신호에 대해 ppm으로 보고된다(DMSO-d₆에서 ¹H NMR에 대해 δ = 2.50, 및 CDCl₃에서 7.26). s(일중선), d(이중선), t(삼중선), q(사중선), br(넓음). 실험부의 몇몇 화합물들은 상이한 비율의 E/Z 이성질체의 혼합물로 존재한다. E/Z 이성질체의 비율은 최종 화합물 PXT002331에 대해 잘 결정되었다.

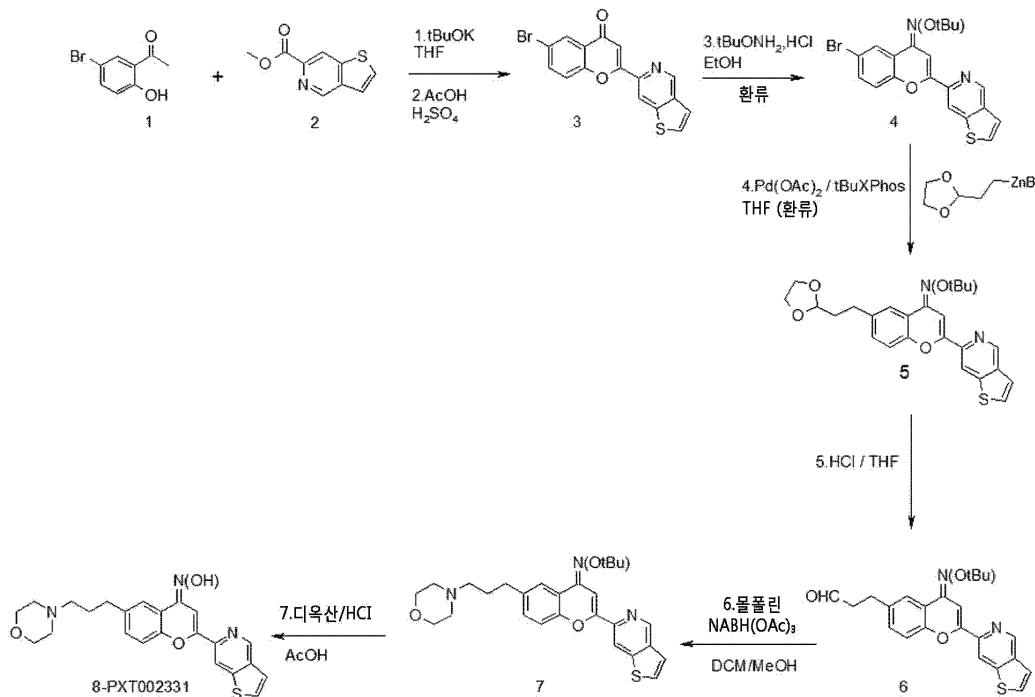
[0078] 하기에 제공되는 MS 데이터는 다음과 같이 얻어졌다: 매스 스펙트럼: LCMS Waters ZMD (ESI)

[0079] HPLC 분석은 Waters X-bridge TM C8 50 mm x 4.6 mm 칼럼을 사용하고 2mL/min의 유량; 8분 구배 H₂O:CH₃CN:TFA 100:0:0.1% - 0:100:0.05%로 UV 검출(254 nm)하여 수득되었다.

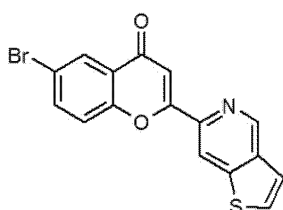
[0080] 매스 지시된 예비 HPLC 정제는, 다르게 보고되지 않는 한, Sunfire Prep C18 OBD 칼럼 19x100 mm 5 μm가 장착된 Waters의 매스 지시된 오토 정제 Fraction lynx로 수행되었다. 모든 정제는 ACN/H₂O 또는 ACN/H₂O/HCOOH(0.1%)의 구배로 수행되었다.

[0081] 화학식 (I)의 화합은 하기의 반응식에 나타나는 바와 같이 제조되었다:

[0082] 반응식



[0083] 단계 1 및 2: 6-브로모-2-(싸이에노[3,2-c]피리딘-6-yl)-4H-크로멘-4-온(3)



[0085]

[0086] 0°C의 THF(500 mL) 중의 칼륨 tert-부톡사이드(156.0 g, 1.39 mol, 3.0 eq)의 현탁액에 THF(500 mL) 중의 5-브로모-2-하이드록시아세토펜의 용액(100.0 g, 0.47 mol, 1 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 격렬히 교반했다. THF(1.0 L) 중의 싸이에노피리딘 에스테르의 용액(98 g, 0.51 mol, 1.1 eq)을 반응 혼합물에 첨가했다. 생성된 붉은 현탁액을 1시간 동안 환류시켰으며, 이때 LC/MS 분석은 반응 종료를 나타내었다. 반응 혼합물을 실온(RT)으로 냉각시키고 진한 주황색 현탁액을 수득하고 얼음물(5.0L)에 부었다. 수성층을 격렬한 교반하에 HCl 수용액(1.5N)을 첨가하여 중화시켰다. 생성된 황색 고체를 여과에 의해 모으고, 물로 세척한 후, 흡인하에 건조시켰다. 조물질(crude mass)은 다시 45°C에서 16시간 동안 가압하여 밤새 건조시켜 156 g의 황색 고체를 수득하였다.

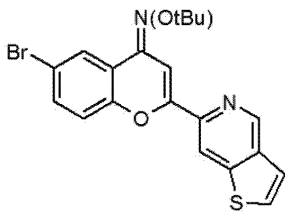
[0087] 이어서, 황색 고체(156g)를 빙초산(1.0L) 및 농축된 황산(H₂SO₄, 10mL) 중에 실온에서 현탁시켰다. 이 혼합물을 110°C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물은 갈색의 현탁액으로 변했다. (LC/MS에 의해)반응의 완료를 확인한 후, 조물질을 얼음물(2.0L)에 현탁시키고 NaOH 수용액(1N)을 첨가하여 중화시켰다. 수득된 베이지색 고체를 여과로 수거하고, 물로 세척한 후, 흡인하에 건조시켰다. 물질을 고진공 하에 50°C 에서 하루밤 더 건조시켜 표제 화합물 140.0g을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[0088] 수율 : 83%.

[0089] LC/MS : 실측된 매쓰 (m/z, M+1, 358.0), 면적 94.78%.

[0090] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) d 9.32(s, 1H), 9.06(s, 1H), 8.15(m, 2H), 8.06(m, 1H), 7.84(d, J 5.4 Hz, 1H), 7.77(d, J 5.4 Hz, 1H), 7.32(s, 1H).

[0091] 단계 3 : 6-브로모-2-(싸이에노[3,2-c]피리딘-6-일)-4H-크로멘-4-온 0-tert-부틸-옥심(4)



[0092]

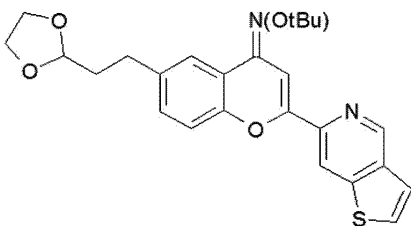
[0093] 밀봉된 튜브에서, 무수 에탄올(300mL) 중의 6-브로모-2-(싸이에노[3,2-c]피리딘-6-일)-4H-크로멘-4-온 (20.0 g, 56 mmol, 1 eq) 및 0-tert-부틸 하이드록실아민 하이드로클로라이드(14.0 g, 112 mmol, 2 eq)의 현탁액을 115°C에서 20시간 동안 가열하였다. TLC에 의해 반응의 완료를 확인한 후, 반응 혼합물을 여과하고 황색 고체를 냉각 에탄올(50mL)로 세척하고 진공하에 건조시켜 표제 화합물 20g을 황색 고체로서 수득하였다.

[0094] 수율 : 83%

[0095] LC/MS : 실측된 매쓰 (m/z, M+1, 429.0), 면적 97.83%.

[0096] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) d 9.25(s, 1H), 8.78(s, 1H), 8.05(m, 2H), 7.71(m, 2H), 7.59(s, 1H), 7.48(s, 1H), 1.40(s, 9H).

[0097] 단계 4 : 6-(2-[1,3]디옥솔란-2-일-에틸)-2-(싸이에노[3,2-c]피리딘-6-일)-4H-크로멘-4-온 0-tert-부틸-옥심(5)



[0098]

[0099] 무수 THF(500 mL) 중의 6-브로모-2-(싸이에노[3,2-c]피리딘-6-일)-4H-크로멘-4-온 0-tert-부틸-옥심

(100.0 g, 233 mmol, 1 eq) 및 2-디-*tert*-부틸포스포노-2',4',6'-트리아이소프로필비페닐(4.9 g, 11.6 mmol, 0.05 eq)의 탈기된 용액에 백금(II) 아세테이트(2.6 g, 11.6 mmol, 0.05 eq), 뒤이어 2-(1,3-디옥솔란-2-일)에틸아연 브로마이드 용액(0.5 M, THF 중, 652 mL, 362 mmol, 1.5 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 14시간 동안 가열하였다. LC/MS에 의해 반응의 완료를 확인한 후, 반응 혼합물을 물(20mL)로 퀀칭(quenched)하고 진공하에 농축시켰다. 생성된 조 황색 오일을 사이클로헥산/에틸 아세테이트(80/20)를 용리제로서 사용하여 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 85g을 황색 고체로서 수득하였다.

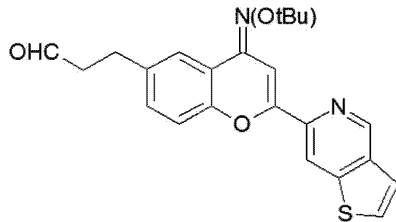
[0100] 수율 : 82%

[0101] HPLC : 93.00%(254 nm), RT: 2.50 분.

[0102] LC/MS: 실측된 매쓰 (m/z, M+1, 451.0), 면적 93.96%.

[0103] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) d 9.27(s, 1H), 8.77(s, 1H), 8.05(d, *J* 5.4 Hz, 1H), 7.78(s, 1H), 7.73(d, *J* 5.4 Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 7.43(m, 2H), 4.85(m, 1H), 3.93(m, 2H), 3.80(m, 2H), 2.75(m, 2H), 1.90(s, 2H), 1.39(s, 9H).

[0104] 단계 5 : 3-(4-*tert*-부톡시이미노-2-(싸이에노[3,2-*c*]피리딘-6-일)-4H-크로멘-6-일)-프로피온알데하이드(6)



[0105]

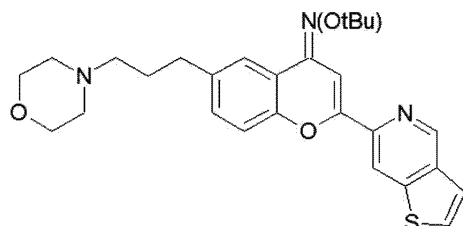
[0106] THF(1.0 L) 중의 6-(2-[1,3]디옥솔란-2-일-에틸)-2-(싸이에노[3,2-*c*]피리딘-6-일)-4H-크로멘-4-온 0-*tert*-부틸-옥심(100.0 g, 222 mmol, 1 eq) 용액에 HCl 수용액(3 N, 1.0 L)을 천천히 첨가하였다. 생성된 황색 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하여 짙은 황색 현탁액을 수득하였다. LC/MS에 의한 반응 완료 후, 반응 혼합물을 NaHCO₃ 포화수용액을 첨가하여 중화시키고 CH₂Cl₂(2 x 5.0 L)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 식염수(2.0L)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축시켜 표제 화합물 89g을 황색 고체로서 수득하였다. 생성된 황색 고체를 추가 정제없이 조제하여 다음 단계로 사용하였다.

[0107] 수율 : 92%

[0108] LC/MS : 실측된 매쓰 (m/z, M+1, 407.3), 면적 91%.

[0109] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) d 9.79(s, 1H), 9.09(s, 1H), 8.39(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.67(s, 1H), 7.52(d, *J* 5.4 Hz, 1H), 7.43(d, *J* 5.4 Hz, 1H), 7.17(m, 2H), 2.93(m, 2H), 2.77(s, 2H), 1.37(s, 9H).

[0110] 단계 6 : 6-(3-모폴린-4-일-프로필)-2-(싸이에노[3,2-*c*]피리딘-6-일)-4H-크로멘-4-온 0-*tert*-부틸 옥심(7)



[0111]

[0112] CH₂Cl₂(1.0 L) 및 메탄올(500 mL) 중의 3-(4-*tert*-부톡시이미노-2-(싸이에노[3,2-*c*]피리딘-6-일)-4H-크로멘-6-일)-프로피온알데하이드(100.0 g, 246 mmol, 1 eq), 모폴린(50 mL, 492 mmol, 2 eq)의 혼합물에 질소기체 하에 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(104 g, 492 mmol, 2eq)를 첨가했다. 반응물은 실온에서 3시간 동안 교반하였다. (LC/MS에 의한)반응의 완료 후에, 혼합물은 NaHCO₃ 포화수용액을 첨가하여 중화시키고

CH₂Cl₂(2 x 5.0 L)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 식염수(2u.0L)로 세척하고, 황산 나트륨상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축시켜 진한 갈색 고체를 수득하였다. 생성된 조 갈색 고체를 실리카겔상에서 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 73.0g을 황색 고체로서 수득하였다.

[0113]

수율 : 63%.

[0114]

HPLC : 95.97%(254 nm).

[0115]

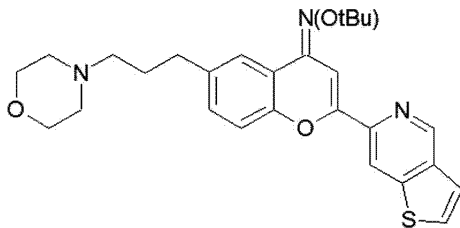
LC/MS: 실측된 매쓰 (m/z, M+1, 478.3), 면적 96.62%.

[0116]

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) d 9.24(s, 1H), 8.74(s, 1H), 8.03(d, J 5.4 Hz, 1H), 7.76(s, 1H), 7.70(d, J 5.4 Hz, 1H), 7.59(m, 1H), 7.39(m, 2H), 3.56(m, 4H), 2.65(m, 2H), 2.28(m, 6H), 1.73(m, 2H), 1.36(s, 9H).

[0117]

단계 7 : 6-(3-모폴린-4-일-프로필)-2-(싸이에노[3,2-c]피리딘-6-일)-4H-크로멘-4-온 옥심



[0118]

아세트산(100mL) 중의 6-(3-모폴린-4-일-프로필)-2-(싸이에노[3,2-c]피리딘-6-yl)-4H-크로멘-4-온 O-tert-부틸 옥심(10.0 g, 21 mmol, 1 eq)의 교반된 용액에 실온에서 비활성 대기 하에 디옥산-HCl(4 M, 150 mL, 3 eq) 용액을 첨가했다. 반응 혼합물을 80° C에서 14시간 동안 가열하였다(LC/MS 모니터링은 100% 전환율을 나타냄). 유기용매를 진공 하에 농축시켰으며, 고체 매쓰가 침전되기 시작했다. 황색 고체를 여과하고 디옥산(200mL), Et₂O(2 x 50 mL)로 세척하여 8g의 황색 고체를 HCl 염으로서 수득하였다.

[0120]

수율 : 90%

[0121]

HPLC 정제 : 98.44%(254 nm). E/Z 비율 = 97.54 % / 1.75%.

[0122]

LC/MS: 실측된 매쓰 (m/z, M+, 422.3), 면적 97.3%.

[0123]

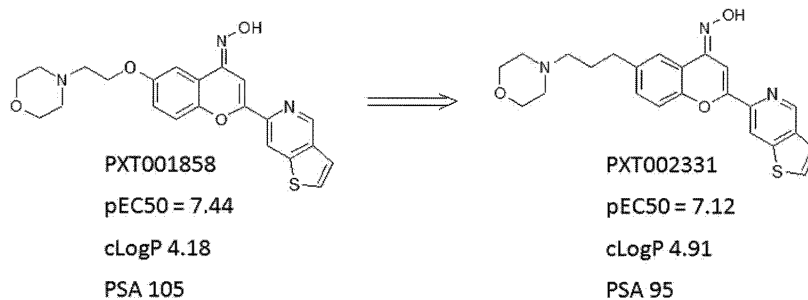
¹H NMR (DMSO, 400MHz) d 11.06(brs, 1H), 10.72(brs, 1H), 9.28(s, 1H), 8.80(s, 1H), 8.07(d, J 5.4 Hz, 1H), 7.76-7.70(m, 3H), 7.47-7.41(m, 2H), 3.95(m, 2H), 3.80(m, 2H), 3.42(m, 2H), 3.08(m, 4H), 2.71(m, 2H), 2.10(m, 2H).

[0124]

실시예 2 : 화학식 (I)의 화합물의 생물학적 평가

[0125]

본 발명에 따르는 화학식 (I)의 화합물(즉, PXT002331)을 WO 2011/051478의 실시예 171에 기재된 칼슘 분석법을 사용하여 인간 mGlu4에 대한 작용적 및/또는 양성 알로스테릭 조절자 활성을 평가했다. PXT002331는 pEC₅₀ = 7.12(EC₅₀이 약 0.076 μM 인 것에 상응)의 효능을 갖는 것으로 밝혀졌으며 이는 pEC₅₀이 7.44(EC₅₀이 약 0.036 μM인 것에 상응)인 WO 2011/051478의 실시예 127(즉, "PXT001858")에 필적한다.



[0126]

[0127]

PXT002331의 시험관 내 ADME 프로파일은 또한 1상 대사 안정성과 관련하여 매우 유사하였다: CL (h/r):

55/101 μl/min/mg 단백질 및 장 흡수: CaCo-2 (A-B, pgp): 4.11 .10⁻⁶ cm/s, 유출 없음.

[0128] 두 가지 경우, 즉 PXT002331 및 PXT001858 모두에서, 혈장 단백질 결합은 1% 미만의 유리 분획으로 높았고, 화합물은 하이드로클로라이드 염으로서 용해도 결여를 나타내지 않았다(물에서 s > 10 mg/ml).

[0129] 그러나, 매우 유사한 물리-화학적 성질 및 ADME 프로파일에도 불구하고, PXT002331은 PXT001858와 비교할 때 예기치 않은 매우 유리한 경구 생체 내 PK 프로파일을 나타내는 것으로 밝혀졌다.

[0130] 생체 내 약동학적 평가:

[0131] PXT002331 및 PXT001858를 10mg/kg으로 경구로(p.o.) 수컷 스프라그-돌리(Sprague-Dawley) 래트에게 투여 했다. 투여량은 10ml/kg이었다. 병렬적으로, PXT002331을 1mg/kg으로 정맥내(i.v.) 투여하였으며, 2mg/kg의 투여용적이었다. 혈액 샘플(200 μl)을 경구 투여에 대해서는 15분에서 24시간의 범위에서 및 i.v.투여에 대해서는 5분에서 24시간의 범위에서 0.2% K₂EDTA를 포함하는 빙-냉각 튜브에 수집하였다. 튜브를 4°C에서 10,000 rpm으로 5분간 원심분리하였다. 혈장(상등액)을 다른 튜브로 분리시키고 분석할 때까지 -80° C에서 보관했다. 3마리의 동물의 2개의 그룹을 각 투여 경로에 사용했다: 하나의 그룹에서는, 혈액 샘플을 수집하여 24시간 동안에 걸쳐 혈장 노출의 동력학을 측정하고, 두 번째 그룹에서는, 하나 종료점(0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 4.0 시간)에서 혈액 및 뇌를 수집하여 뇌 노출 및 뇌/혈장 비율의 동력학을 결정하였다.

[0132] 화합물 분석:

[0133] 각각의 모 화합물(유리 염기)을 LC-MS/MS 방법을 사용하여 혈장 샘플 및 뇌 균질물에서 분석했다. 농도는 혈장에 대해서는 ng/ml 또는 뇌 조직에 대해서는 ng/g으로 표시했다.

[0134] 결과:

[0135] 10mg/kg에서, 동일한 비히클(트윈-80 / 에탄올 / 30% HPBCD(2/10/88))을 사용시, PXT002331은 AUC(1.1 배) 및 Cmax(0.7 배)로 나타나는 바와 같이 PXT001858보다 비교할만한 혈장 노출을 나타냈다. 이 실험에서 PXT002331의 경구 생체이용률은 39%였다. 유사한 구강 흡수에도 불구하고 PXT002331은 PXT001858에 비해 뇌/혈장 비율이 높았고(T=1.5시간에 6.5 vs 2.0; 도 4 참조), 이는 뇌의 AUC에서 3배의 향상으로 이어진다. 귀납적인 하나의 잠정적 가설은 구강 흡수 동안 장 및 간에서 제2상 컨쥬게이션(conjugation)의 차이에 의존할 수 있다. 두 화합물 모두를 UGT(UDP-글루쿠로노실 트랜스퍼라제)의 존재하에서 시험관 내에 분석했을 때, PXT002331은 PXT001858에 비해 훨씬 낮은 수준의 글루쿠론산화(glucuronidation)를 나타냈다(아래 참조). 그럼에도 불구하고, 시험관 내에서 관찰된 차이는 단독으로는 PXT002331에서 얻어진 예기치 못한 유리한 PK 결과를 설명할 수 없다. 이 실험에서 얻어진 결과는 또한 도 1 내지 4 및 표 1 내지 3에 요약되어 있다.

표 1

[0136] 래트에게 10 mg/kg으로 경구 투여 후 PXT002331 및 PXT001858PK의 PK 변수

경구 PK 10mpk	혈장/뇌 비율 (T=1.5 h)	Cmax (뇌) (ng/G 조직)	혈장 AUC inf(h*ng/ml)	뇌 AUC inf(h*ng/g)
PXT002331	6.5	818	432	2713
PXT001858	2.0	521	394	838

표 2

[0137] 래트의 간 마이크로솜에서 PXT002331 및 PXT001858의 시험관 내 글루쿠론산화

시간 (분)	0	5	15	30	60
PXT002331	0	0	0	0	0
PXT001858	0	164	353	798	2 556

표 3

[0138] 래트의 장 마이크로졸에서 PXT002331 및 PXT001858의 시험관 내 글루크론산화(피크 면적)

시간 (분)	0	5	15	30	60
PXT002331	0	2 492	4 724	8 369	16 897
PXT001858	0	13 840	30 396	68 072	14 8307

[0139] 이 결과는 본 발명에 따른 화학식 (I)의 화합물, 즉 PXT002331이 WO 2011/051478의 실시예 127의 화합물("PXT001858")에 비해 매우 유리한 약동학적 특성을 갖고 상당히 향상된 뇌 노출을 보인다는 것을 증명한다. 이 특성은 화학식 (I)의 화합물이, 예를 들어, 신경학적 및/또는 정신의학적인 장애의 치료 또는 예방을 위한 치료제로서 특히 적합하도록 한다.

[0140] 실시예 3 : 파킨슨 질환의 MPTP 원숭이 모델에서 화학식 (I)의 화합물의 생체내 평가

[0141] 본 발명에 따른 화학식 (I)의 화합물(즉, PXT002331)의 항-파킨슨 효능은, 파킨슨 질환의 임상적 및 병리적 특징 대부분을 재현하고 "골드 스탠다드"로 간주되는, 파킨슨 질환의 1-메틸-4-페닐-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘(MPTP) 마카크 모델(마카카 파시쿨라리스(*Macaca fascicularis*)인 마카크 사용)에서 평가되었다(Porrás G et al., *Cold Spring Harb Perspect Med.*, 2(3):a009308, 2012 및 MPTP 모델의 일반적 기체에 대해 이에 인용된 참조문).

[0142] 이 연구의 결과는 도 5A 내지 도 5F에 요약되어 있다. 특히, 단독 투여로서 PXT002331은 MPTP-처리된 마카크에서 강력한 항-파킨슨 증후군 활성을 나타내며, 하루 2번 2 내지 25 mg/kg 경구 투여량(p.o.)에서 파킨슨 증후군 스코어가 최적으로 향상됨을 밝혀졌다(도 5A 참조). 이 실험에서 PXT002331은 4일 동안 경구로 하루에 2번 투여되었고, 파킨슨 증후군 스코어는 4일째에 2시간의 관찰에 거쳐서 측정되었다(데이터는 평균값 + 평균 표준 오차; 그룹당 n=7 원숭이).

[0143] 또한, PXT002331(25 mg/kg)의 항-파킨슨 증후군 효능은 저용량(준최적량)의 L-도파(레보도파; 4-9 mg/kg)와 조합하여 측정되었다(도 5B 및 5C 참조). 용량은 4일 동안 하루에 2번 경구로 투여되고 파킨슨 증후군 스코어는 4일째에 평가 되었다(L-도파 투여 후 1시간 및 2시간 사이, 즉 PXT002331 투여 후 2시간 및 3시간 사이). 도 5B에 도시된 바와 같이, PXT002331 및 준최적량의 L-도파의 병용 투여로 L-도파(준최적량) 단독 투여와 비교해서 파킨슨 증후군 스코어가 현저히 향상됨이 밝혀졌다. 이 데이터는 L-도파와 PXT002331의 조합으로 얻어지는 "온"-타임("on"-time)의 증가를 나타내며, 이는 또한 "온"-타임이 파킨슨 질환환자의 제3상에서 임상적 효능의 평가를 위한 중점이라는 사실에 의해 반영되는 바와 같이, 임상적으로 높은 관련성을 갖는 장점이다. 놀랍게도, 모든 치료된 원숭이들은 파킨슨 증후군 스코어에서 상당한 향상을 나타내었는데, 이는 PXT002331의 항-파킨슨 증후군 효과의 확고함을 나타낸다(도 5C 참조). 이러한 결과는 PXT002331이 L-도파(레보도파)와 함께 애드-온(add-on) 치료제로서 유리하게 사용될 수 있음을 확인시켜 준다.

[0144] PXT002331(용량: 2 mg/kg - 100 mg/kg)과 저용량 L-도파(저용량)와의 조합에 대한 용량-반응 평가 결과는 도 5D에 나타나 있다(파킨슨 증후군 스코어의 평가는 4일째에 수행되었다). L-도파와 조합된 PXT002331은 상이한 용량 범위에 걸쳐 경구 투여시 매우 강력한 항-파킨슨 증후군 효능은 제공한다는 것이 밝혀졌다. 최적 항-파킨슨 증후군 효능은 2 mg/kg to 25 mg/kg의 PXT002331 투여량으로 투여할 때 달성되었다.

[0145] 또한, 운동 활성의 상당한 향상이 저용량 L-도파 또는 최적 용량 L-도파와 병용하여 경구 투여되는 PXT002331(25 mg/kg)에 대해 증명될 수 있었으며, 이는 도 5E에 나타나 있다(초기 단계 PD 원숭이 모델; N=5). 이 실험에서, 각각의 원숭이에 움직임 감지기를 장착하였으며, 모든 종류의 움직임을 구별하기 위해 24가지 광선 및 비디오 트랙 레코더로 신호를 수집하였다. 운동 활성은 1시간 동안 측정되었다.

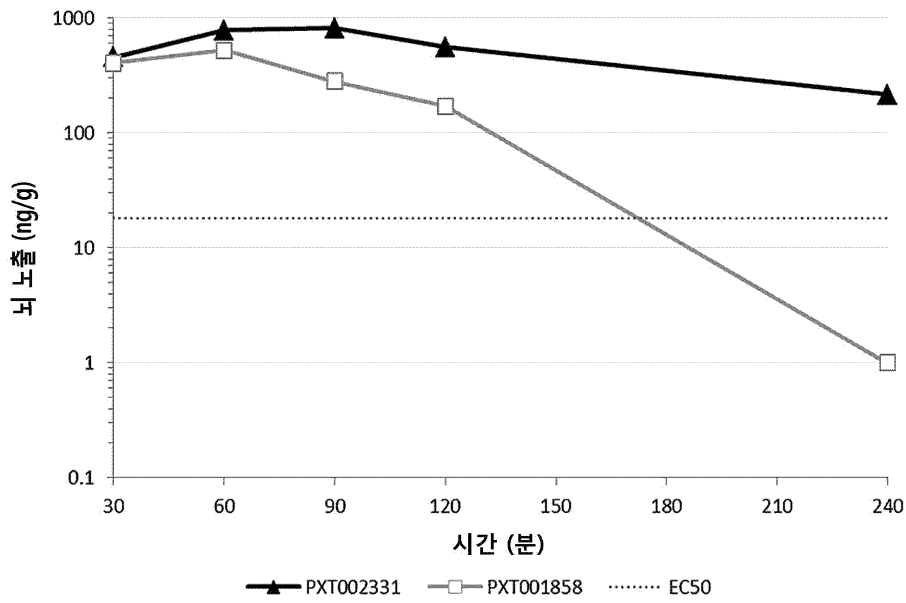
[0146] 도 5F에 나타난 바와 같이, 또한 L-도파(최적 용량)과 조합되는 PXT002331의 증가 된 용량은 운동 이상을 유발하지 않으면서 장애 스코어를 향상시키는 것으로 밝혀졌다. 장애 스코어에서 특히 유리한 향상은 L-도파(최적 용량)와 조합되는 25 mg/kg PXT002331을 사용하여 달성될 수 있었다. 게다가, PXT002331(용량: 25 mg/kg - 100 mg/kg)과 최적(높은) 용량 L-도파와의 시험된 배합물 중 어떤 경우도, L-도파로 치료하는 동안 통상 발생하는 바람직하지 않은 부작용인 운동장애를 유발하지 않았다.

[0147] 이러한 결과는 PXT002331이, 단독 요법(추가 항파킨슨 약의 병용 없음) 및 L-도파(레보도파)와 같은 추가 항 파킨슨 약을 사용하는 병용요법 모두에서, 파킨슨 질환의 치료 또는 예방을 위한 사용에서 매우 유리함을 확인시켜 준다. 이들 실험에서, 하루 2번 경구 투여되는 2 mg/kg 내지 25 mg/kg의 PXT002331 용량이 특히

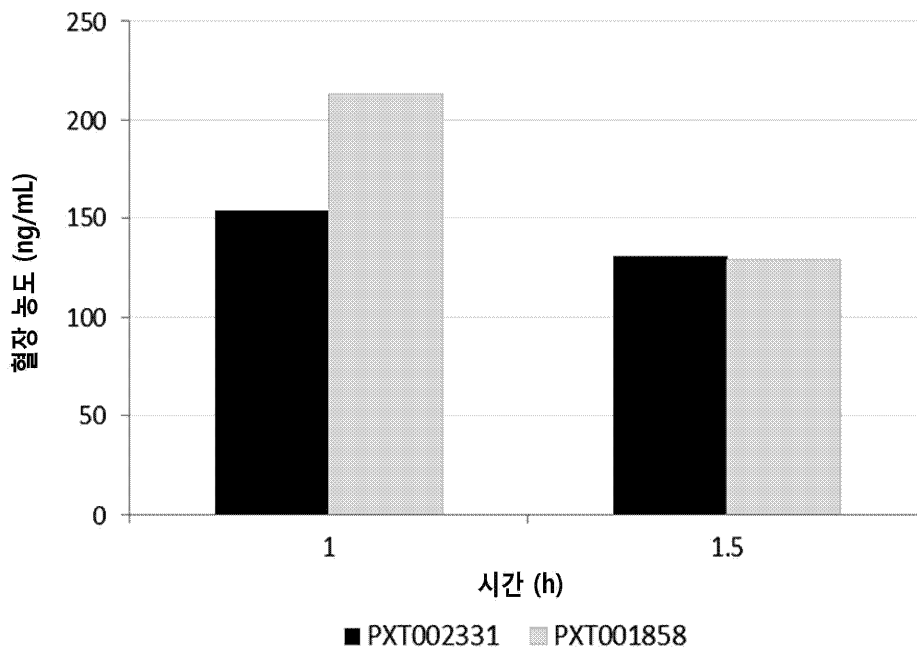
효과적이라는 것이 밝혀졌다.

도면

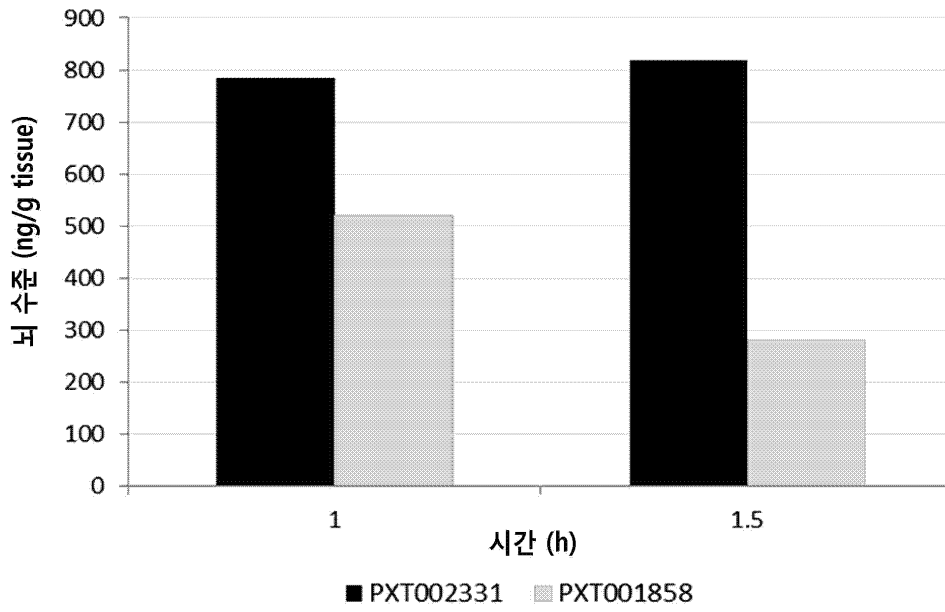
도면1



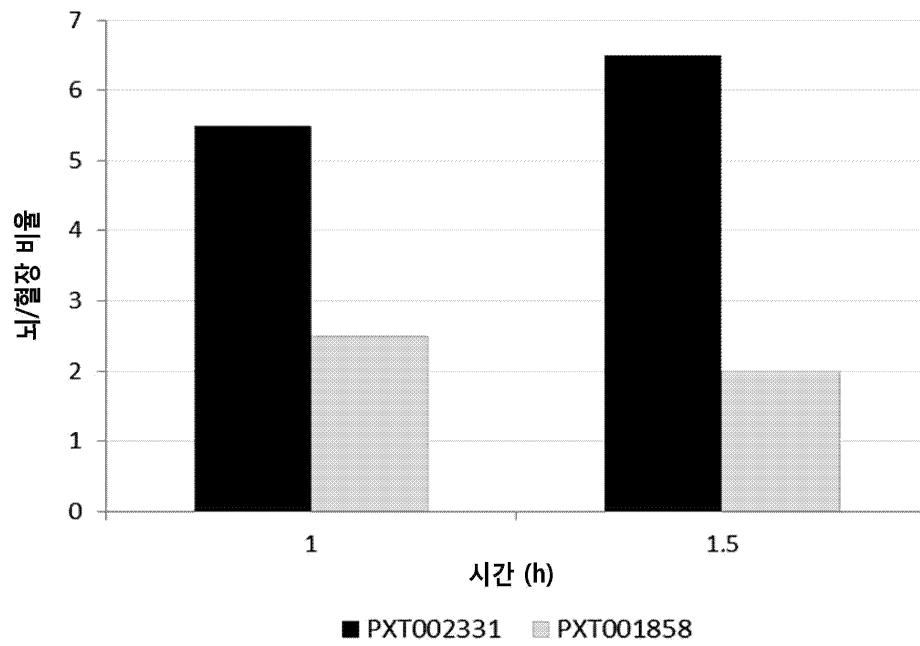
도면2



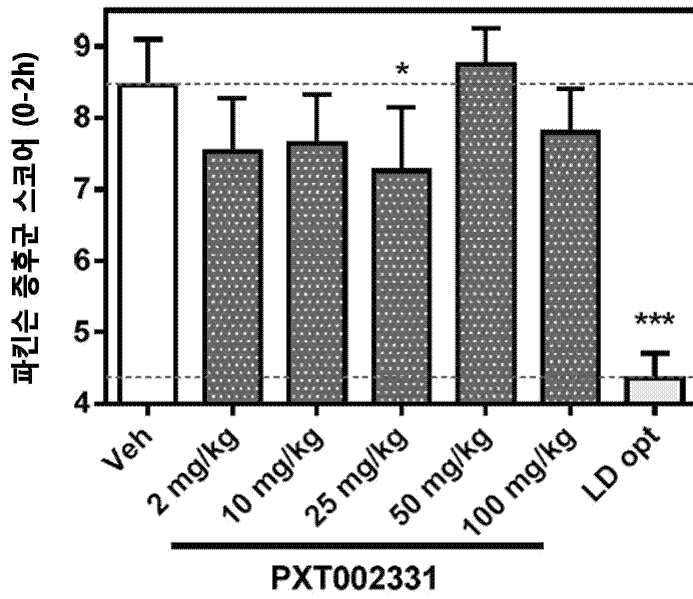
도면3



도면4

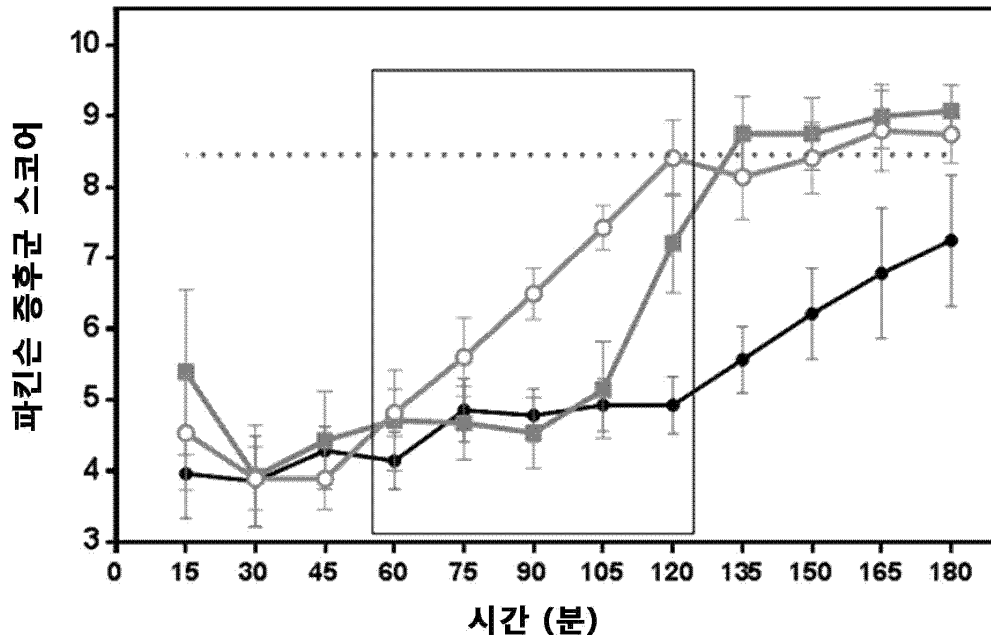


도면5a



도면5b

파킨슨증 시간 과정



... 기선
 ● LDopt
 ◻ LDso
 ◼ LDso + 25 mg/kg PXT002331

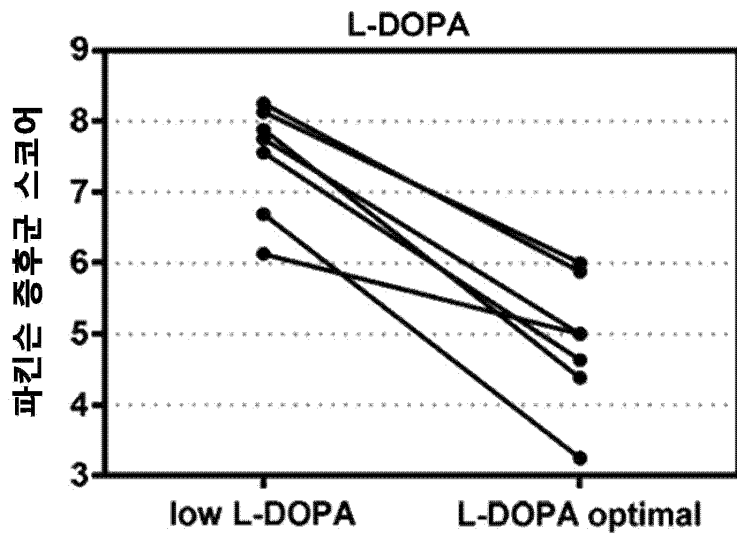
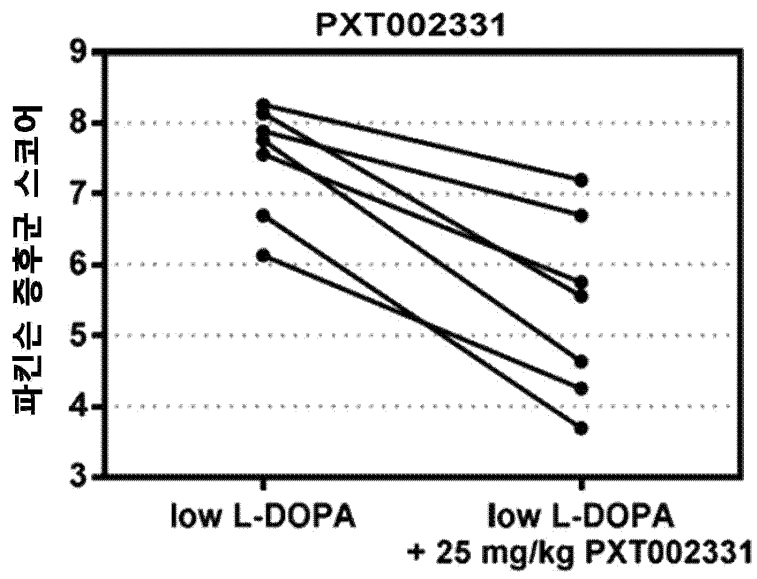
** P < 0.01
 *** P < 0.001
 **** P < 0.0001
 ns: 통계학적으로 유의하지 않음

이원 변량 분석 후
 Bonferroni's 다중 비교 시험

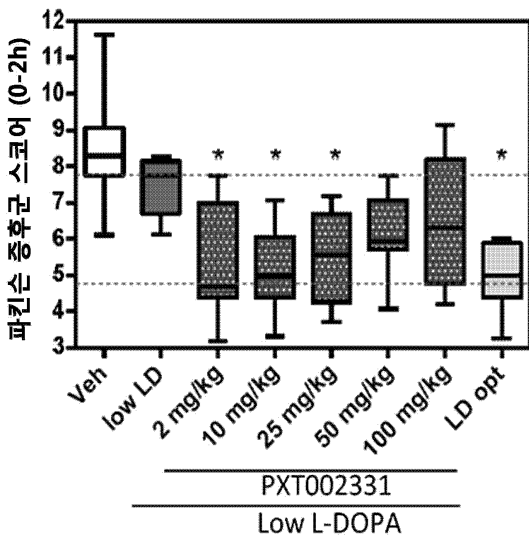
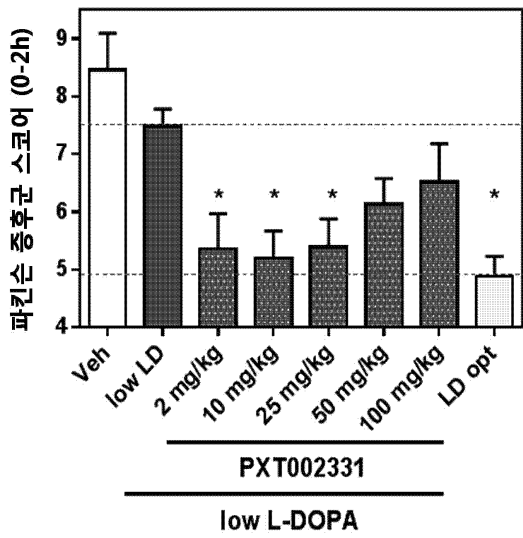
N=7

LDso + PXT (25 mg/kg) vs	30분	60분	90분	105분	120분	135분
Vehicle	****	****	****	****	**	ns
LDso	ns	ns	***	****	ns	ns
LDopt	ns	ns	ns	ns	****	****

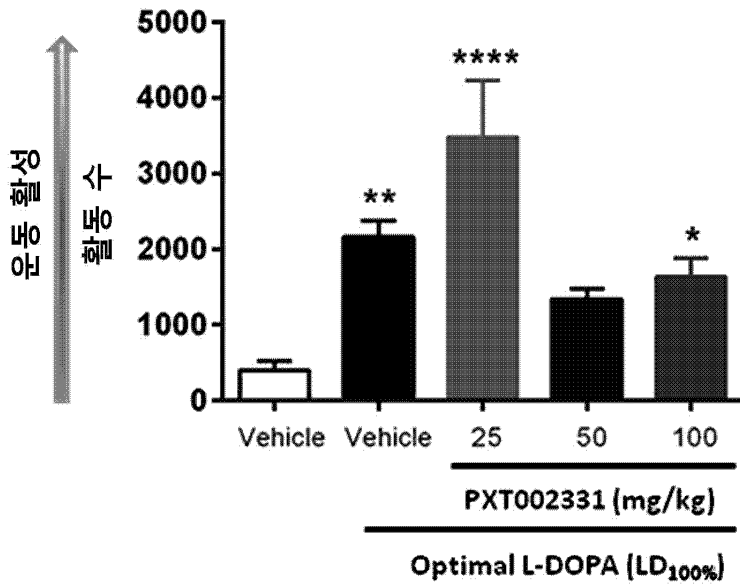
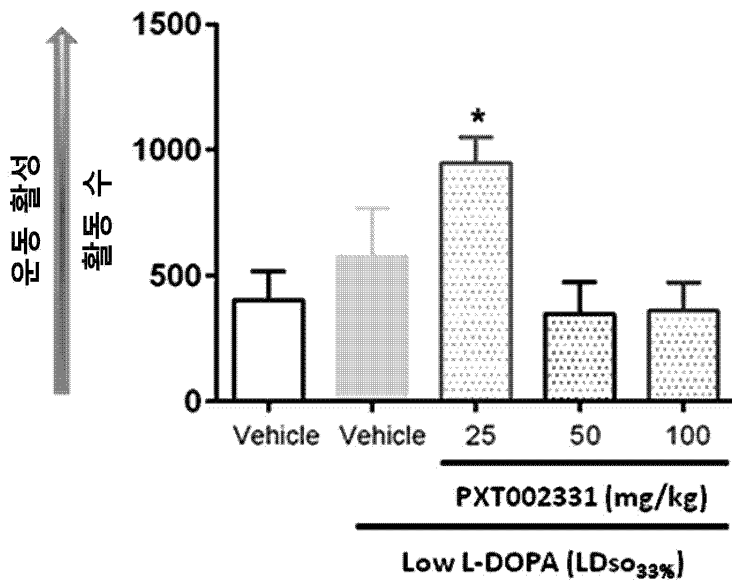
도면5c



도면5d



도면5e



도면5f

