



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102131503 A

(43) 申请公布日 2011. 07. 20

(21) 申请号 200980133111. 7 *A61K 31/4545* (2006. 01)

(22) 申请日 2009. 06. 30 *A61K 31/465* (2006. 01)

(30) 优先权数据 *A61K 31/4709* (2006. 01)

61/076, 772 2008. 06. 30 US *A61K 31/4725* (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日 *A61K 45/06* (2006. 01)

2011. 02. 25 *A61P 25/16* (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2009/058230 2009. 06. 30

(87) PCT申请的公布数据

W02010/000763 EN 2010. 01. 07

(71) 申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 B·戈麦斯-曼西利亚

F·加斯帕里尼

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 林柏楠

(51) Int. Cl.

A61K 31/404 (2006. 01)

A61K 31/4427 (2006. 01)

权利要求书 4 页 说明书 31 页 附图 7 页

(54) 发明名称

用于治疗帕金森病的包含 mGluR 调节剂的组合产品

(57) 摘要

本发明涉及 mGluR 调节剂、例如 mGluR5 调节剂与以下至少一种 :L- 多巴、多巴胺调节剂 (例如多巴胺激动剂)、多巴脱羧酶抑制剂或儿茶酚 -O- 甲基转移酶抑制剂的组合产品,其用于治疗帕金森病和相关障碍。

1. mGluR 调节剂与以下至少一种化合物或在任何情况下其可药用盐组合用于帕金森病和 / 或与帕金森病相关的障碍的治疗、预防或延缓其进展的应用 :

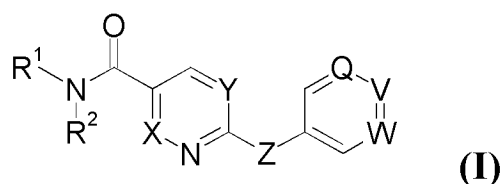
- i) L-多巴, 或
- ii) 多巴脱羧酶抑制剂, 或
- iii) 儿茶酚 -O- 甲基转移酶抑制剂,
- iv) 多巴胺激动剂。

2. 依据权利要求 1 的应用, 其中调节剂是 mGluR5 调节剂。

3. 依据权利要求 1 或权利要求 2 的应用, 其中调节剂是 mGluR 拮抗剂。

4. 依据权利要求 2 或权利要求 3 的应用, 其中调节剂是 mGluR5 拮抗剂。

5. 依据前述权利要求中任意一项的应用, 其中调节剂是游离碱或酸加成盐形式的式 (I) 化合物 :



其中 :

R¹ 表示任选取代的烷基或任选取代的苄基 ; 且

R² 表示氢 (H)、任选取代的烷基或任选取代的苄基 ; 或

R¹ 和 R² 与它们连接的氮原子一起形成任选取代的具有少于 14 个环原子的杂环 ;

R³ 表示卤素、烷基、烷氧基、烷基氨基或二烷基氨基 ;

R⁴ 表示羟基 (OH)、卤素、烷基或烷氧基 ;

Q 表示 CH、CR⁴ 或 N ;

V 表示 CH、CR⁴ 或 N ;

W 表示 CH、CR⁴ 或 N ;

X 表示 CH 或 N ;

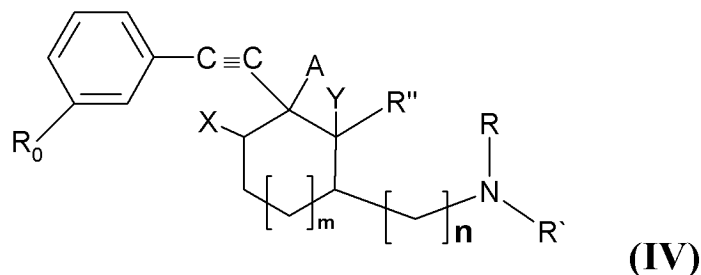
Y 表示 CH、CR³ 或 N ;

Z 表示 CH₂、NH 或 O ; 且

条件是 Q、V 和 W 不同时是 N。

6. 依据权利要求 1 至 4 中任意一项的应用, 其中调节剂是游离碱或酸加成盐形式的式 (II) 化合物, 其中式 (II) 化合物是其中的 Q、V 和 W 中的至少一个是 N 的式 (I) 化合物。

7. 依据权利要求 1 至 4 中任意一项的应用, 其中调节剂是游离碱或酸加成盐形式的式 (IV) 或式 (V) 化合物 :



其中 :

m 是 0 或 1,

n 是 0 或 1, 且

A 是羟基

X 是氢, 且

Y 是氢, 或

A 与 X 或与 Y 形成单键;

R_0 是氢、 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基、三氟甲基、卤素、氰基、硝基、 $-COOR_1$, 其中 R_1 是 (C_{1-4}) 烷基或 $-COR_2$, 其中 R_2 是氢或 (C_{1-4}) 烷基, 且

R 是 $-COR_3$ 、 $-COOR_3$ 、 $-CONR_4R_5$ 或 $-SO_2R_6$, 其中 R_3 是 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{3-7}) 环烷基或者任选取代的苯基、2-吡啶基或 2-噻吩基; R_4 和 R_5 独立地是氢或 (C_{1-4}) 烷基; 且 R_6 是 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{3-7}) 环烷基或任选取代的苯基,

R' 是氢或 (C_{1-4}) 烷基, 且

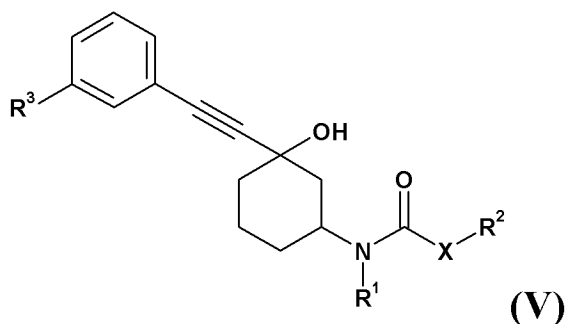
R'' 是氢或 (C_{1-4}) 烷基, 或

R' 和 R'' 一起形成基团 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_m-$

其中 m 是 0、1 或 2, 在这种情况下 n 和 m 之一不是 0,

条件是: 当 n 是 0, A 是羟基, X 和 Y 都是氢, R 是 COOEt , 且 R' 和 R'' 一起形成基团 $-(\text{CH}_2)_2-$ 时, R_0 不是氢、三氟甲基和甲氧基,

或者



其中

R^1 表示氢或烷基;

R^2 表示未取代或取代的杂环或

R^2 表示未取代或取代的芳基;

R^3 表示烷基或卤素;

X 表示单键或烷二基, 其任选被一个或多个氧原子或羰基或羰基氧基间隔。

8. 依据前述权利要求中任意一项的应用, 其中所述障碍是帕金森病相关的左旋多巴 (L-多巴) 诱导的运动障碍。

9. 依据前述权利要求中任意一项的应用, 其中所述障碍是帕金森病非 L-多巴诱导的运动障碍。

10. 依据前述权利要求中任意一项的应用, 其中多巴脱羧酶抑制剂是卡比多巴或苄丝肼。

11. 依据前述权利要求中任意一项的应用, 其中儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂是托卡朋或恩他卡朋。

12. 依据前述权利要求中任意一项的应用,其中多巴胺激动剂是溴隐亭、培高利特、普拉克索、罗匹尼罗、卡麦角林、阿朴吗啡或利舒脲。

13. 需要所述治疗的个体的帕金森病和 / 或与帕金森病相关的障碍的治疗、预防或延缓其进展的方法,其包括向所述个体施用治疗有效量的 mGluR 调节剂。

14. 依据权利要求 13 的方法,其中 mGluR 调节剂如在权利要求 2 至 7 中任意一项中所定义。

15. 依据权利要求 13 或权利要求 14 的方法,其中 mGluR 调节剂是 mGluR5 调节剂。

16. 依据权利要求 14 的方法,其中 mGluR 调节剂是 mGluR5 拮抗剂。

17. 依据权利要求 13 至 16 中任意一项的方法,其中所述障碍如在权利要求 8 或权利要求 9 中所定义。

18. 组合产品,其包含 mGluR 调节剂或其可药用盐以及以下至少一种:

i) L-多巴,或

ii) 多巴脱羧酶抑制剂,或

iii) 儿茶酚 -O- 甲基转移酶抑制剂

iv) 多巴胺激动剂

或者在任何情况下其可药用盐。

19. 权利要求 15 的组合产品,其中 mGluR 调节剂如在权利要求 2 至 7 中任意一项中所定义。

20. 权利要求 15 或 16 的组合产品,其中多巴脱羧酶抑制剂、儿茶酚 -O- 甲基转移酶抑制剂和多巴胺激动剂如在权利要求 10、11 和 12 中所定义。

21. 用于帕金森病和 / 或与帕金森病相关的障碍的治疗、预防或延缓其进展的药物组合物,其包含 mGluR 调节剂与以下至少一种:

i) L-多巴,或

ii) 多巴脱羧酶抑制剂,或

iii) 儿茶酚 -O- 甲基转移酶抑制剂,

iv) 多巴胺激动剂。

22. 依据权利要求 15 的组合物,其中 mGluR 调节剂如在权利要求 2 至 7 中任意一项中所定义。

23. 依据权利要求 15 或权利要求 16 的组合物,其中 mGluR 调节剂是 mGluR5 调节剂。

24. 依据权利要求 16 或权利要求 17 的组合物,其中 mGluR 调节剂是 mGluR5 拮抗剂。

25. 依据权利要求 16 至 18 中任意一项的组合物,其中所述障碍如在权利要求 8 或权利要求 9 中所定义。

26. 依据权利要求 16 至 18 中任意一项的组合物,其用于帕金森病的治疗、预防或延缓其进展。

27. 药盒,其包含:

(a) 以第一种单位剂型存在的一定量的 mGluR 调节剂或其可药用盐;

(b) 一定量的至少一种活性成分,其选自:L-多巴或多巴脱羧酶抑制剂或儿茶酚 -O- 甲基转移酶抑制剂或多巴胺激动剂或当适用时其各自的可药用盐;和

(c) 用于装载所述第一种、第二种等单位剂型的容器;和

(d) 在帕金森病和 / 或与帕金森病相关的障碍的治疗、预防或延缓其进展中使用所述调节剂的说明书。

28. 依据权利要求 27 的药盒, 其中 mGluR 调节剂如在权利要求 2 至 7 中任意一项中所定义, 且其中所述障碍如在权利要求 8 或权利要求 9 中所定义。

用于治疗帕金森病的包含 mGluR 调节剂的组合产品

[0001] 本发明涉及药物组合产品,其包含作为代谢型谷氨酸受体调节剂(“mGluR 调节剂”)的化合物以及以下至少一种:L-多巴、多巴胺调节剂(例如多巴胺激动剂)、多巴脱羧酶抑制剂或儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂,所述代谢型谷氨酸受体调节剂包括代谢型谷氨酸受体拮抗剂(“mGluR 拮抗剂”)。

[0002] 具体而言,本发明涉及含有代谢型谷氨酸 5 型受体拮抗剂(“mGluR5 拮抗剂”)的新组合产品。

[0003] WO 2005/079802、WO 2003/047581、WO 2004/000316、WO2005/044265、WO 2005/044266、WO 2005/044267、WO 2006/114262 和 WO2007/071358 公开了 mGluR5 拮抗剂及它们作为药物的用途。

[0004] 目前已经令人惊讶地发现,包含代谢型谷氨酸受体调节剂(例如下文定义的那些)与以下至少一种:L-多巴、多巴胺激动剂、多巴脱羧酶抑制剂或儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂的组合产品具有有益的作用,且可用于治疗可通过调节代谢型谷氨酸受体而治疗的障碍或病症/障碍。

[0005] 因此,本发明涉及组合产品,诸如组合制剂或药物组合物,其分别包含代谢型谷氨酸受体调节剂或其可药用盐以及以下至少一种:

[0006] i)L-多巴,或

[0007] ii)多巴脱羧酶抑制剂,或

[0008] iii)儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂

[0009] iv)多巴胺激动剂

[0010] 或者在任何情况下其可药用盐。

[0011] 多巴脱羧酶抑制剂是例如卡比多巴或苄丝肼。

[0012] 儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂是例如,托卡朋或恩他卡朋。

[0013] 多巴胺激动剂是例如溴隐亭、培高利特、普拉克索、罗匹尼罗、卡麦角林、阿朴吗啡或利舒脉。

[0014] 所述组合产品优选是药物组合物或组合药物制剂。

[0015] 在该药物组合物中,组合搭档即代谢型谷氨酸受体调节剂或其可药用盐与以下至少一种:

[0016] i)L-多巴,或

[0017] ii)多巴脱羧酶抑制剂,或

[0018] iii)儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂

[0019] iv)多巴胺激动剂

[0020] 可以一起、相继或分别以一种联合的单位剂型或以两种单独的单位剂型施用。该单位剂型也可以是固定组合产品。

[0021] 用于本文的术语“组合产品”应被理解为一种或多种可以一起、相继或分别以一种联合的单位剂型或以两种单独的单位剂型施用的物质。

[0022] 剂型可以相互伴随、同时、部分-同时、分别地或依次施用。所述组合的各剂型不

必是相同的剂型,且可包括以下一种或多种:

[0023] 经肠:口服(胶囊剂、片剂、溶液剂)、经直肠(栓剂)

[0024] 胃肠外:静脉注射剂、皮下注射、肌肉注射、腹膜内注射、乳房内注射

[0025] 经呼吸道:吸入、鼻内、气管内

[0026] 局部:经粘膜施用、经皮肤施用。

[0027] 此外,所述各药物的释放特性可能不同,例如组合产品的一种或多种组分可以是延长释放剂型。

[0028] 近来已发现具有 mGluR 调节活性、特别是拮抗活性的化合物,可用于帕金森病和与帕金森病相关的障碍的治疗。

[0029] 具体而言,已发现 mGluR 调节剂可用于治疗运动障碍,这是一种与帕金森病及其治疗相关的障碍。具体而言,已发现 mGluR5 调节剂、例如 mGluR5 拮抗剂可用于治疗帕金森病和相关障碍例如帕金森运动障碍,例如,帕金森病左旋多巴(L-多巴)诱导的帕金森运动障碍。

[0030] 目前已经令人惊讶地发现包含代谢型谷氨酸受体调节剂(例如如下文所定义的那些)与至少一种选自 L-多巴、多巴胺激动剂、多巴脱羧酶抑制剂或儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂的化合物的组合产品具有有益的作用,且可用于治疗可通过调节代谢型谷氨酸受体而治疗的障碍或病症/障碍,例如帕金森病和/或与此相关的障碍。

[0031] 因此,本发明的第一个方面涉及 mGluR 调节剂与第二种活性剂组合用于帕金森病和/或与此相关的障碍的治疗(无论是治疗性的或预防性的)、预防和/或延缓其进展的应用。

[0032] 在一个实施方案中,本发明涉及 mGluR 调节剂、例如拮抗剂与第二种活性剂组合用于帕金森运动障碍、例如帕金森病左旋多巴(L-多巴)诱导的运动障碍(PD-LID)的治疗、预防和/或延缓其进展的应用。

[0033] 在本发明的一个实施方案中使用了特定的组合产品。所述组合产品包含:

[0034] 本发明的活性剂、尤其是 mGluR5 调节剂;和

[0035] L-多巴;

[0036] 至少一种选自卡比多巴、苄丝肼、托卡朋、恩他卡朋、溴隐亭、培高利特、普拉克索、罗匹尼罗、卡麦角林、阿朴吗啡或利舒脲的活性剂。

[0037] 在本发明的另一个实施方案中使用了特定的组合产品。所述组合产品包含:

[0038] 本发明的活性剂、尤其是 mGluR5 调节剂;和

[0039] 至少一种选自 L-多巴、卡比多巴、苄丝肼、托卡朋、恩他卡朋、溴隐亭、培高利特、普拉克索、罗匹尼罗、卡麦角林、阿朴吗啡或利舒脲的活性剂。

[0040] 本发明的又一个方面涉及需要所述治疗的个体的帕金森病和/或与帕金森病相关的障碍的治疗、预防或延缓其进展的方法,其包括向所述个体施用治疗有效量的 mGluR 调节剂、例如 mGluR5 调节剂以及第二种活性剂,所述第二种活性剂为例如至少一种选自 L-多巴、多巴胺激动剂、多巴脱羧酶抑制剂或儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂的化合物。

[0041] 在一个实施方案中,所述方法用于帕金森运动障碍、例如帕金森病左旋多巴(L-多巴)诱导的运动障碍(PD-LID)的治疗、预防和/或延缓其进展。

[0042] 本发明的又一个方面涉及药物组合物,其包含用于帕金森病和/或与帕金森病相

关的障碍的治疗、预防或延缓其进展的 mGluR 调节剂、例如 mGluR5 调节剂、以及第二种活性剂,所述第二种活性剂为例如至少一种选自 L-多巴、多巴脱羧酶抑制剂或儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂的化合物。在一个实施方案中,该组合物用于帕金森运动障碍、例如帕金森病左旋多巴(L-多巴)诱导的运动障碍(PD-LID)的治疗、预防或延缓其进展。在一个实施方案中,该药物组合物用于帕金森病的治疗、预防或延缓帕金森病的进展。

[0043] 本发明的又一个方面涉及 mGluR 调节剂、例如 mGluR 调节剂与第二种活性剂在制备药物中的应用,所述药物用于帕金森病和/或与帕金森病相关的障碍的治疗、预防或延缓其进展,所述第二种活性剂为例如至少一种选自 L-多巴、多巴脱羧酶抑制剂或儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂的化合物。在一个实施方案中,所述药物用于帕金森运动障碍、例如帕金森病左旋多巴(L-多巴)诱导的运动障碍(PD-LID)的治疗、预防或延缓其进展。

[0044] mGluR 调节剂可以是 mGluR5 调节剂。在某些实施方案中, mGluR 调节剂是 mGluR 拮抗剂、例如 mGluR5 拮抗剂。

[0045] 特别令人关注的是的障碍是由 L-多巴诱导的帕金森运动障碍。

[0046] 本发明的活性剂、尤其是 mGluR5 受体的调节剂可用于帕金森运动障碍例如帕金森病 L-多巴诱导的运动障碍的治疗、预防或延缓其进展。帕金森运动障碍通常作为使用左旋多巴(L-多巴)(一种多巴胺的前体)治疗帕金森病的副作用而发生,尽管其并非仅仅由此而出现。帕金森运动障碍的特性包括运动功能损伤,例如缓慢与不协调的不自主运动、摇晃、僵直与行走困难的外观表现。用 L-多巴治疗的患者帕金森病的症状通常减轻,但他们保持站立甚或坐立的困难度增加了。在长期使用 L-多巴后,大部分患者发生了运动障碍。

[0047] 在用 L-多巴治疗周期期间运动障碍可能在任何时间发生。在一个实施方案中,本文所述的 mGluR 调节剂如本文所述以组合的形式或单独地用于在患者中 L-多巴血浆峰浓度时发生的运动障碍的治疗。在一个实施方案中,本文所述的 mGluR 调节剂如本文所述以组合的形式或单独地用于当患者中 L-多巴升高或下降时发生的运动障碍(双相型运动障碍)的治疗。

[0048] 运动障碍亦可发生在未服用 L-多巴的帕金森病患者中。在一个实施方案中,所述的化合物用于非 L-多巴诱导的帕金森运动障碍的治疗。

[0049] 使用本发明的活性剂与第二种活性剂组合治疗可包括与帕金森运动障碍相关特性的减轻,包括例如但不限于不自主运动的幅度的降低、不自主运动次数的减少、进行正常任务能力的改善、行走能力的改善、运动障碍发作的间隔的延长,所述第二种活性剂为例如至少一种选自 L-多巴、多巴脱羧酶抑制剂或儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂的化合物。

[0050] 在预防性治疗的情况下,本发明的活性剂、尤其是列表 P 中所定义的活性剂可用于帕金森运动障碍发作的延缓或预防。

[0051] 在本说明书中,如果没有给出特定其他定义,应适用以下定义:

[0052] “烷基”表示直链或支链烷基基团,优选表示直链或支链 C₁₋₁₂ 烷基,特别优选表示直链或支链 C₁₋₆ 烷基,例如甲基、乙基、正-或异-丙基、正-、异-、仲-或叔丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、正十一烷基、正十二烷基,特别优选甲基、乙基、正丙基和异丙基。

[0053] “烷二基”表示直链或支链烷二基,通过两个不同碳原子连接至分子,其优选表示

直链或支链 C_{1-12} 烷二基, 特别优选表示直链或支链 C_{1-6} 烷二基; 例如甲烷二基 ($-\text{CH}_2-$)、1, 2- 乙烷二基 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)、1, 1- 乙烷二基 ($(-\text{CH}(\text{CH}_3)-)$)、1, 1-、1, 2-、1, 3- 丙烷二基和 1, 1-、1, 2-、1, 3-、1, 4- 丁烷二基, 特别优选甲烷二基、1, 1- 乙烷二基、1, 2- 乙烷二基、1, 3- 丙烷二基或 1, 4- 丁烷二基。

[0054] “烷氧基”、“烷氧基烷基”、“烷氧基羰基”、“烷氧基羰基烷基”和“卤素烷基”的每一烷基部分应具有如上述定义“烷基”中所述相同的含义。

[0055] “链烯基”表示直链或支链链烯基, 优选 C_{2-6} 链烯基, 例如乙烯基、烯丙基、1- 丙烯基、异丙烯基、2- 丁烯基、2- 戊烯基、2- 己烯基等, 优选表示 C_{2-4} 链烯基。

[0056] “烯二基”表示直链或支链烯二基, 通过两个不同碳原子连接至分子, 其优选表示直链或支链 C_{2-6} 烯二基; 例如 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}-$, 特别优选 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 。

[0057] “炔基”表示直链或支链炔基, 优选 C_{2-6} 炔基, 例如乙炔基、炔丙基、1- 丙炔基、异丙炔基、1-(2- 或 3) 丁炔基、1-(2- 或 3) 戊炔基、1-(2- 或 3) 己炔基等, 优选表示 C_{2-4} 炔基, 特别优选表示乙炔基。

[0058] “芳基”表示芳族烃基, 优选 C_{6-10} 芳族烃基; 例如苯基、萘基, 尤其是苯基。

[0059] “芳烷基”表示结合于“烷基”的“芳基”(均如上所定义), 代表例如苄基、 α - 甲基苄基、2- 苄基乙基、 α , α - 二甲基苄基, 尤其是苄基。

[0060] “杂环”表示饱和、部分饱和或芳族环系, 其含有至少一个杂原子。优选地, 杂环由 3 至 11 个环原子组成, 其中 1-3 个环原子是杂原子。杂环可以作为单环系或作为双环或三环环系存在, 优选作为单环环系或作为苯并稠和环系。双环或三环环系可以通过稠和两个或多个环、通过桥连原子、例如氧、硫、氮或通过桥连基团如烷二基或烯二基而形成。杂环可以被一个或多个选自下组的取代基取代: 氧代 ($=\text{O}$)、卤素、硝基、氰基、烷基、烷二基、烯二基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、卤素烷基、芳基、芳氧基和芳基烷基。杂环部分的实例包括吡咯、吡咯啉、吡咯烷、吡唑、吡唑啉、吡唑烷、咪唑、咪唑啉、咪唑烷、三唑、三唑啉、三唑烷、四唑、呋喃、二氢呋喃、四氢呋喃、呋咱 (噁二唑)、二氧戊环、噁吩、二氢噁吩、四氢噁吩、噁唑、噁唑啉、噁唑烷、异噁唑、异噁唑啉、异噁唑烷、噻唑、噻唑啉、噻唑烷、异噻唑、异噻唑啉、异噻唑烷、噻二唑、噻二唑啉、噻二唑烷、吡啶、哌啶、哒嗪、吡嗪、哌嗪、三嗪、吡喃、四氢吡喃、噻喃、四氢噻喃、噁嗪、噻嗪、二噁烯、吗啉、嘌呤、蝶呤和相应的苯并稠和的杂环, 例如吲哚、异吲哚、香豆素、cumaronecinoline、异喹啉 (isochinoline)、噌啉等。

[0061] “杂原子”是不是碳和氢的原子, 优选氮 (N)、氧 (O) 或硫 (S)。

[0062] “卤素”表示氟、氯、溴或碘, 优选表示氟、氯或溴, 特别优选表示氯。

[0063] 各种具有 mGluR、特别 mGluR5 调节活性的化合物在本文描述。当说明书提及本发明的化合物、活性剂或活性成分时, 通常意指具有 mGluR 调节活性的化合物, 除非另外说明。在本发明的实施方案中, mGluR 调节剂是 mGluR5 拮抗剂。当本说明书提及 mGluR 拮抗剂时, 一般指包括能够与 mGluR 相互作用以抑制例如 mGluR 天然配体的作用的化合物, 例如因此 mGluR 表达细胞的响应通路是未受激发的。

[0064] 在一个实施方案中, mGluR 调节剂是 mGluR5 拮抗剂。

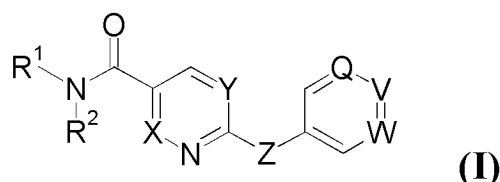
[0065] 本文所述的 mGluR 调节剂可存在游离或酸加成盐形式。在本说明书中, 除外另外指出, 对“本文所述的 mGluR 调节剂”的称谓应理解为包括化合物的任意形式, 例如游离碱或酸加成盐形式。也包括不适合药用但可用于例如分离或纯化游离的本文所述的 mGluR 调节剂的盐, 如苦味酸盐或高氯酸盐。对于治疗用途, 仅应用可药用的盐或游离化合物 (适合时以药物制剂形式), 因此是优选的。

[0066] 应该理解, 方法的任意讨论或对活性成分的称谓还包括可药用的盐。如果这些活性成分具有例如至少一个碱性中心, 它们可以形成酸加成盐。如果需要, 也可以形成相应的具有另外的碱性中心的酸加成盐。具有酸性基团 (例如 COOH) 的活性成分也可以与碱形成盐。活性成分或其可药用的盐也可以以水合物形式使用或可包括其他用于结晶的溶剂。mGluR5 调节剂、例如拮抗剂的实例和它们的制备是已知的, 例如 WO 03/047581 和 WO2006/114262, 其并入本文作为参考。

[0067] 由于可能存在于本文所述的 mGluR 调节剂及其盐中的不对称碳原子, 化合物可以存在旋光活性形式或光学异构体混合物形式, 例如外消旋混合物或非对映异构混合物形式。所有光学异构体和它们的混合物、包括外消旋混合物是本发明的一部分。

[0068] 在一个实施方案中, mGluR 调节剂是游离碱或酸加成盐形式的式 (I) 化合物:

[0069]



[0070] 其中

[0071] R^1 表示任选取代的烷基或任选取代的苄基; 且

[0072] R^2 表示氢 (H)、任选取代的烷基或任选取代的苄基; 或

[0073] R^1 和 R^2 与它们连接的氮原子一起形成任选取代的具有少于 14 个环原子的杂环;

[0074] R^3 表示卤素、烷基、烷氧基、烷基氨基或二烷基氨基;

[0075] R^4 表示羟基 (OH)、卤素、烷基或烷氧基;

[0076] Q 表示 CH、 CR^4 或 N;

[0077] V 表示 CH、 CR^4 或 N;

[0078] W 表示 CH、 CR^4 或 N;

[0079] X 表示 CH 或 N;

[0080] Y 表示 CH、 CR^3 或 N;

[0081] Z 表示 CH_2 、NH 或 O; 且

[0082] 条件是 Q、V 和 W 不同时是 N。

[0083] 在另一个实施方案中, mGluR 调节剂是游离碱或酸加成盐形式的式 (II) 化合物, 其中式 (II) 化合物是其中的 Q、V 和 W 中至少一个是 N 的式 (I) 化合物。

[0084] 在另一个实施方案中, mGluR 调节剂是游离碱或酸加成盐形式的式 (III) 化合物, 其中式 (III) 化合物是其中的 Y 是 CR^3 的式 (II) 化合物。

[0085] 式 (I)、(II) 和 (III) 和相应的中间体化合物中存在的优选取代基、优选的数值范围或优选的基团范围定义如下。

[0086] X 优选表示 CH。

[0087] Y 优选表示 CH 或 CR^3 , 其中 R^3 优选表示卤素, 特别优选氯。

[0088] Z 优选表示 NH。

[0089] R^3 优选表示氟、氯、 C_{1-4} 烷基例如甲基。

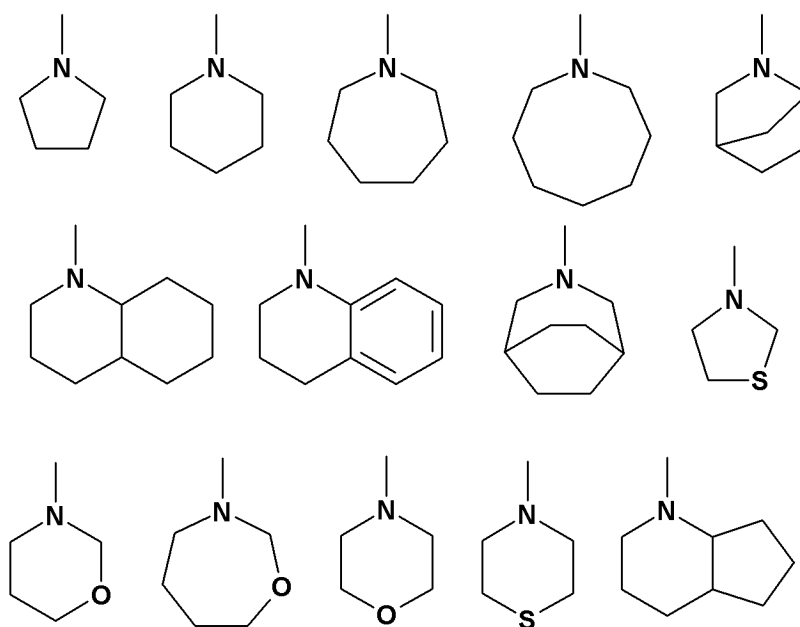
[0090] R^3 特别优选表示氯。

[0091] R^1 和 R^2 优选与它们所连接的氮原子一起形成未取代或取代的杂环, 其具有 3-11 个环原子和 1-4 个杂原子; 杂原子选自 N、O、S, 取代基选自氧代 (= O)、羟基、卤素、氨基、硝基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基烷基、 C_{1-4} 卤素烷基、 C_{6-10} 芳基、卤素- C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳氧基和 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基。

[0092] R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成未取代、单或二取代的具有 5-9 个环原子和 1-3 个杂原子的杂环; 其中杂原子选自 N 和 O; 取代基选自卤素和 C_{1-4} 烷基。

[0093] R^1 和 R^2 优选与它们所连接的氮原子一起形成未取代、单或双取代的杂环, 所述杂环选自:

[0094]



[0095] 且取代基选自氟、氯、甲基、乙基、丙基、丁基、三氟甲基、氟丙基和二氟丙基。

[0096] R^1 和 R^2 优选彼此独立地表示 C_1-C_4 烷基或苄基, 其任选被 C_1-C_4 烷氧基或卤素取代。

[0097] 以上所述一般或优选的基团定义既适用于式 (I)、(II) 和 (III) 的终产物, 也相应地适用于每种情况下制备所需的原料和中间体。这些基团定义可以彼此任意组合, 即包括所给优选范围之间的组合。此外, 个别定义不一定适用。

[0098] 根据本发明, 优选式 (I)、(II) 和 (III) 化合物, 其含有以上作为优选所列含义的组合。

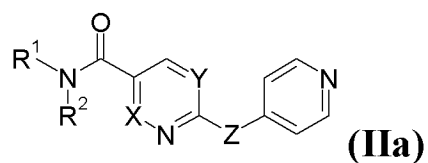
[0099] 根据本发明, 特别优选式 (I)、(II) 和 (III) 化合物, 其含有以上作为特别优选所列的含义的组合。

[0100] 根据本发明, 非常特别优选式 (I) 化合物, 其含有以上作为非常特别优选所列的含义的组合。

[0101] 优选那些式 (I)、(II) 和 (III) 化合物, 其中 R^2 表示未取代或取代的杂环。

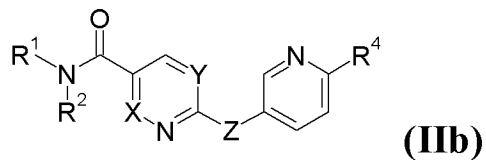
[0102] 特别优选以下所示式 (IIa 至 IIe) 化合物：

[0103]



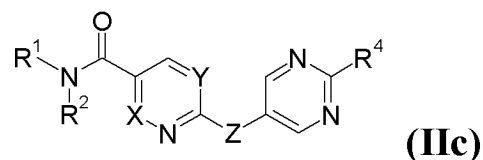
[0104] 其中各取代基具有本说明书中给出的含义；

[0105]



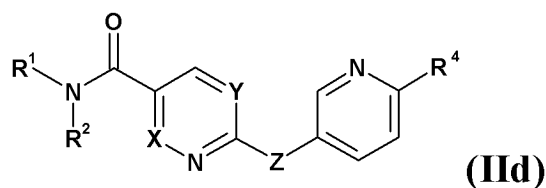
[0106] 其中各取代基具有本说明书中给出的含义；

[0107]



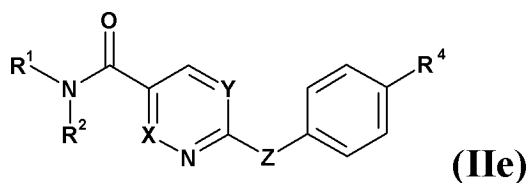
[0108] 其中各取代基具有本说明书中给出的含义；

[0109]



[0110] 其中 R⁴ 表示 C₁-C₄ 烷基, 优选甲基, 其他取代基具有本说明书给出的含义；

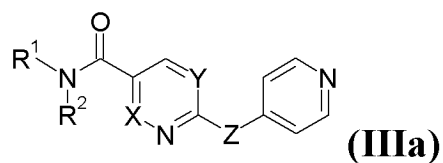
[0111]



[0112] 其中 R⁴ 表示卤素, 优选氯, 其他取代基具有本说明书给出的含义。

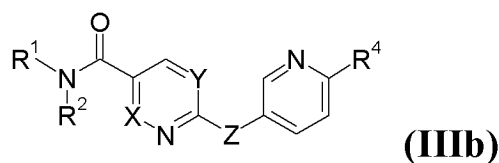
[0113] 其他优选的本发明化合物具有以下所示式 (IIIa 至 IIIe)：

[0114]



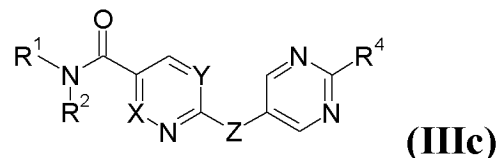
[0115] 其中所有取代基具有本说明书给出的含义；

[0116]



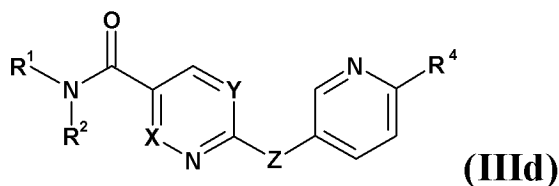
[0117] 其中各取代基具有本说明书中给出的含义；

[0118]



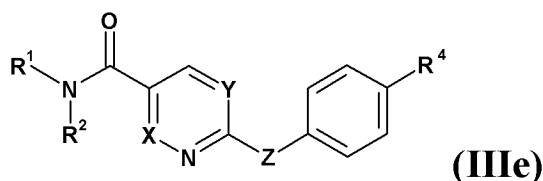
[0119] 其中各取代基具有本说明书中给出的含义；

[0120]



[0121] 其中 R⁴ 表示 C₁-C₄ 烷基, 优选甲基, 其他取代基具有本说明书给出的含义；

[0122]

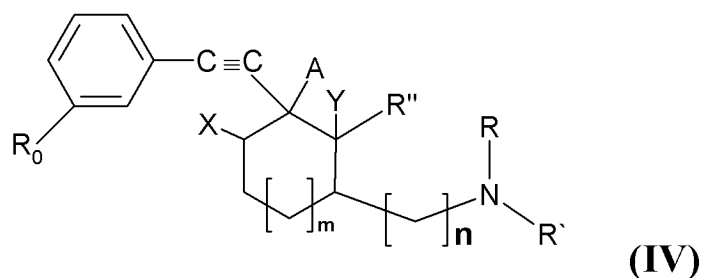


[0123] 其中 R⁴ 表示卤素, 优选氯, 其他取代基具有本说明书给出的含义。

[0124] 具体的式 (I)、(II) 和 (III) 化合物包括本文所给实施例中所述的那些。

[0125] 在另一个实施方案中, mGluR 调节剂是游离碱或酸加成盐形式的式 (IV) 化合物；

[0126]



[0127] 其中

[0128] m 是 0 或 1,

[0129] n 是 0 或 1, 且

[0130] A 是羟基

[0131] X 是氢, 且

[0132] Y 是氢, 或

[0133] A 与 X 或与 Y 形成单键；

[0134] R₀ 是氢、(C₁₋₄) 烷基、(C₁₋₄) 烷氧基、三氟甲基、卤素、氰基、硝基、-COOR₁, 其中 R₁ 是 (C₁₋₄) 烷基或 -COR₂, 其中 R₂ 是氢或 (C₁₋₄) 烷基, 且

[0135] R 是 $-\text{COR}_3$ 、 $-\text{COOR}_3$ 、 $-\text{CONR}_4\text{R}_5$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}_6$, 其中 R_3 是 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{3-7}) 环烷基或者任选取代的苯基、2-吡啶基或 2-噻吩基; R_4 和 R_5 独立地是氢或 (C_{1-4}) 烷基; 且 R_6 是 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{3-7}) 环烷基或任选取代的苯基,

[0136] R' 是氢或 (C_{1-4}) 烷基, 且

[0137] R'' 是氢或 (C_{1-4}) 烷基, 或

[0138] R' 和 R'' 一起形成基团 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_m-$

[0139] 其中 m 是 0、1 或 2, 在这种情况下 n 和 m 之一不是 0,

[0140] 条件是: 当 n 是 0, A 是羟基, X 和 Y 都是氢, R 是 COOEt , 且 R' 和 R'' 一起形成基团 $-(\text{CH}_2)_2-$ 时, R_0 不是氢、三氟甲基和甲氧基。

[0141] 示例性式 (IV) 化合物包括:

[0142] $(-)-(3aR, 4S, 7aR)-4-$ 羟基 $-4-$ 间甲基乙炔基 $-$ 八氢 $-$ 吲哚 $-1-$ 甲酸甲酯

[0143] $(-)-(3aR, 4S, 7aR)-4-$ 羟基 $-4-$ 间甲基乙炔基 $-$ 八氢 $-$ 吲哚 $-1-$ 甲酸乙酯

[0144] $(-)-(3aR, 4S, 7aR)-$ 呋喃 $-2-$ 基 $-(4-$ 羟基 $-4-$ 间甲基乙炔基 $-$ 八氢 $-$ 吲哚 $-1-$ 基) $-$ 甲酮

[0145] $(\pm)-(3aRS, 4SR, 7aRS)-4-(3-$ 氯苯基乙炔基) $-4-$ 羟基 $-$ 八氢 $-$ 吲哚 $-1-$ 甲酸乙酯

[0146] $(\pm)-(3aRS, 4SR, 7aRS)-4-(3-$ 氟 $-$ 苯基乙炔基) $-4-$ 羟基 $-$ 八氢 $-$ 吲哚 $-1-$ 甲酸乙酯

[0147] $(3aRS, 4SR, 7aRS)-4-$ 羟基 $-4-$ 苯基乙炔基 $-$ 八氢 $-$ 吲哚 $-1-$ 甲酸 (S) (四氢呋喃 $-3-$ 基) 酯

[0148] $(3aRS, 4SR, 7aRS)-4-$ 羟基 $-4-$ 苯基乙炔基 $-$ 八氢 $-$ 吲哚 $-1-$ 甲酸 (R) (四氢呋喃 $-3-$ 基) 酯

[0149] $(3aRS, 4SR, 7aRS)-4-$ 羟基 $-4-(3-$ 氯苯基乙炔基) $-$ 八氢 $-$ 吲哚 $-1-$ 甲酸 $-(S)$ (四氢呋喃 $-3-$ 基) 酯

[0150] $(\pm)-(3aRS, 4SR, 7aRS)-4-$ 羟基 $-4-$ 间甲基乙炔基 $-$ 八氢 $-$ 吲哚 $-1-$ 甲酸乙酯

[0151] $(\pm)-(3aRS, 4SR, 7aRS)-4-(4-$ 氟 $-$ 苯基乙炔基) $-4-$ 羟基 $-$ 八氢 $-$ 吲哚 $-1-$ 甲酸乙酯

[0152] $(\pm)-(3aRS, 4SR, 7aRS)-4-(3-$ 氯苯基乙炔基) $-4-$ 羟基 $-1-$ 甲磺酰基 $-$ 八氢 $-$ 吲哚

[0153] $(\pm)-(3aRS, 7aRS)-4-$ 苯基乙炔基 $-2, 3, 3a, 6, 7, 7a-$ 六氢 $-$ 吲哚 $-1-$ 甲酸乙酯和

[0154] $(\pm)-(RS)-4-$ 苯基乙炔基 $-2, 3, 5, 6, 7, 7a-$ 六氢 $-$ 吲哚 $-1-$ 甲酸乙酯

[0155] $(\pm)-(3RS, 7aRS)-2, 2, 2-$ 三氟 $-1-(4-$ 苯基乙炔基 $-2, 3, 3a, 6, 7, 7a-$ 六氢 $-$ 吲哚 $-1-$ 基) $-$ 乙酮

[0156] $(\pm)-(RS)-4-$ 间甲基乙炔基 $-2, 3, 5, 6, 7, 7a-$ 六氢 $-$ 吲哚 $-1-$ 甲酸乙酯

[0157] $(\pm)-(3RS, 7aRS)-4-$ 间甲基乙炔基 $-2, 3, 3a, 6, 7, 7a-$ 六氢 $-$ 吲哚 $-1-$ 甲酸乙酯

[0158] $(\pm)-(3RS, 7aRS)-4-(4-$ 氯 $-$ 苯基乙炔基) $-2, 3, 3a, 6, 7, 7a-$ 六氢 $-$ 吲哚 $-1-$ 甲酸乙酯

[0159] $(\pm)-(3RS, 7aRS)-4-(2-$ 氟 $-$ 苯基乙炔基) $-2, 3, 3a, 6, 7, 7a-$ 六氢 $-$ 吲哚 $-1-$ 甲酸乙酯

- [0160] (±)-(3RS,7aRS)-4-(3-氟-苯基乙炔基)-2,3,3a,6,7,7a-六氢-吡啶-1-甲酸乙酯
- [0161] (±)-(RS)-4-(3-氟-苯基乙炔基)-2,3,5,6,7,7a-六氢-吡啶-1-甲酸乙酯
- [0162] (±)-(3RS,7aRS)-4-(3-甲氧基-苯基乙炔基)-2,3,3a,6,7,7a-六氢-吡啶-1-甲酸乙酯
- [0163] (±)-(RS)-4-(3-甲氧基-苯基乙炔基)-2,3,5,6,7,7a-六氢-吡啶-1-甲酸乙酯
- [0164] (±)-(3aRS,4RS,7aSR)-4-羟基-4-苯基乙炔基-八氢-异吡啶-2-甲酸乙酯
- [0165] (±)-(3aRS,4RS,7aSR)-4-羟基-4-间甲苯基乙炔基-八氢-异吡啶-2-甲酸乙酯
- [0166] (±)-(3aRS,4RS,7aSR)-4-羟基-4-对甲苯基乙炔基-八氢-异吡啶-2-甲酸乙酯
- [0167] (±)-(3aRS,4RS,7aSR)-4-(3-氰基-苯基乙炔基)-4-羟基-八氢-异吡啶-2-甲酸乙酯
- [0168] (±)-(3aRS,4RS,7aSR)-4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基乙炔基)-八氢-异吡啶-2-甲酸乙酯
- [0169] (±)-(3aRS,4RS,7aSR)-4-(3-氟-苯基乙炔基)-4-羟基-八氢-异吡啶-2-甲酸乙酯
- [0170] (±)-(3aRS,4RS,7aSR)-4-羟基-4-苯基乙炔基-八氢-异吡啶-2-甲酸叔丁酯
- [0171] (±)-(3aRS,4RS,7aSR)-4-羟基-4-间甲苯基乙炔基-八氢-异吡啶-2-甲酸叔丁酯
- [0172] (±)-(3aRS,4RS,7aSR)-4-羟基-4-间甲苯基乙炔基-八氢-异吡啶-2-甲酸甲酯
- [0173] (±)-(3aRS,4RS,7aSR)-呋喃-2-基-(4-羟基-4-间甲苯基乙炔基-八氢-异吡啶-2-基)-甲酮
- [0174] (±)-(3aRS,4RS,7aSR)-环丙基-(4-羟基-4-间甲苯基乙炔基-八氢-异吡啶-2-基)-甲酮
- [0175] (±)-(3aRS,4RS,7aSR)-(4-羟基-4-间甲苯基乙炔基-八氢-异吡啶-2-基)-吡啶-3-基-甲酮
- [0176] (±)-((1SR,3SR)-3-羟基-3-间甲苯基乙炔基-环己基)-甲基-氨基甲酸甲酯和
- [0177] (±)-((1RS,3SR)-3-羟基-3-间甲苯基乙炔基-环己基)-甲基-氨基甲酸甲酯
- [0178] (±)-(1RS,3SR)-((3-羟基-3-间甲苯基乙炔基-环己基)-(4-甲氧基-苄基)-氨基甲酸乙酯
- [0179] (±)-(1RS,3RS)-((3-羟基-3-间甲苯基乙炔基-环己基)-(4-甲氧基-苄基)-氨基甲酸乙酯
- [0180] (±)-[(1RS,3SR)-3-羟基-3-(3-甲氧基-苯基乙炔基)-5,5-二甲基-环己基]-甲基-氨基甲酸甲酯
- [0181] (±)-(1RS,3SR)-(3-羟基-5,5-二甲基-3-间甲苯基乙炔基-环己基)-甲基-氨基

基甲酸甲酯

[0182] (±)-[(1RS,3SR)-3-(3-氟-苯基乙炔基)-3-羟基-5,5-二甲基-环己基]-甲基-氨基甲酸甲酯

[0183] (±)-[(1RS,3RS)-3-(3-氟-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-甲基-氨基甲酸甲酯

[0184] (±)-[(1RS,3SR)-3-(3-氟-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-甲基-氨基甲酸甲酯

[0185] (±)-[(1RS,3RS)-3-羟基-3-(3-甲氧基-苯基乙炔基)-环己基]-甲基-氨基甲酸甲酯

[0186] (±)-[(1RS,3SR)-3-羟基-3-(3-甲氧基-苯基乙炔基)-环己基]-甲基-氨基甲酸甲酯

[0187] (±)-[(1RS,3RS)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-甲基-氨基甲酸甲酯

[0188] (±)-[(1RS,3SR)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-甲基-氨基甲酸甲酯

[0189] (±)-(1RS,3RS)-N-(3-羟基-3-间甲苯基乙炔基-环己基)-乙酰胺

[0190] (±)-(1RS,3SR)-N-(3-羟基-3-间甲苯基乙炔基-环己基)-乙酰胺

[0191] (±)-(1RS,3RS)-(3-羟基-3-间甲苯基乙炔基-环己基)-氨基甲酸乙酯

[0192] (±)-(1RS,3SR)-(3-羟基-3-间甲苯基乙炔基-环己基)-氨基甲酸乙酯

[0193] (±)-(1RS,3RS)-[3-(3-氟-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-氨基甲酸乙酯

[0194] (±)-(1RS,3SR)-[3-(3-氟-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-氨基甲酸乙酯

[0195] (±)-(1RS,3RS)-[3-(3-甲氧基-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-氨基甲酸乙酯

[0196] (±)-(1RS,3RS)-N-[3-(3-氟-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-乙酰胺

[0197] (±)-(1RS,3SR)-N-[3-(3-氟-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-乙酰胺

[0198] (±)-(1RS,3SR)-[3-羟基-3-(3-甲氧基-苯基乙炔基)-环己基]-氨基甲酸乙酯

[0199] (±)-(1RS,3RS)-N-[3-羟基-3-(3-甲氧基-苯基乙炔基)-环己基]-乙酰胺

[0200] (±)-(1RS,3SR)-N-[3-羟基-3-(3-甲氧基-苯基乙炔基)-环己基]-乙酰胺

[0201] (±)-(1RS,3RS)-[3-羟基-3-(3-甲氧基-苯基乙炔基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯

[0202] (±)-(1RS,3SR)-[3-羟基-3-(3-甲氧基-苯基乙炔基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯

[0203] (±)-(1RS,3RS)-(3-羟基-3-间甲苯基乙炔基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯

[0204] (±)-(1RS,3SR)-(3-羟基-3-间甲苯基乙炔基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯

[0205] (±)-(1RS,3RS)-(3-(3-氟-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯

[0206] (±)-(1RS,3SR)-(3-(3-氟-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯

[0207] (±)-(1RS,3RS)-[3-(3-氟-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-氨基甲酸甲酯

[0208] (±)-(1RS,3SR)-[3-(3-氟-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-氨基甲酸甲酯

[0209] (±)-(3-苯基乙炔基-环己-2-烯基)-氨基甲酸乙酯和(±)-3-苯基乙炔基-环己-3-烯基)-氨基甲酸乙酯

[0210] (±)-甲基-(3-苯基乙炔基-环己-3-烯基)-氨基甲酸乙酯

[0211] (±)-(4aRS,5RS,8aSR)-5-羟基-5-苯基乙炔基-八氢-喹啉-1-甲酸乙酯

[0212] (±)-[(4aRS,5SR,8aSR)-5-(3-氯-苯基乙炔基)-5-羟基-八氢-喹啉-1-基]-呋喃-2-基-甲酮

[0213] (±)-[(4aRS,5RS,8aSR)-5-(3-氯-苯基乙炔基)-5-羟基-八氢-喹啉-1-基]-呋喃-2-基-甲酮

[0214] (±)-(4aRS,5RS,8aSR)-5-(3-氯-苯基乙炔基)-5-羟基-八氢-喹啉-1-甲酸叔丁酯

[0215] (±)-[(4aRS,5SR,8aSR)-5-(3-氯-苯基乙炔基)-5-羟基-八氢-喹啉-1-基]-吗啉-4-基-甲酮

[0216] (±)-[(4aRS,5SR,8aSR)-5-(3-氯-苯基乙炔基)-5-羟基-八氢-喹啉-1-基]-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮

[0217] (±)-(4aRS,5RS,8aSR)-5-(3-氯-苯基乙炔基)-5-羟基-八氢-喹啉-1-甲酸乙酯和

[0218] (±)-(4aRS,5SR,8aSR)-5-(3-氯-苯基乙炔基)-5-羟基-八氢-喹啉-1-甲酸乙酯

[0219] (±)-(4aRS,5SR,8aSR)-5-羟基-5-间甲苯基乙炔基-八氢-喹啉-1-甲酸乙酯

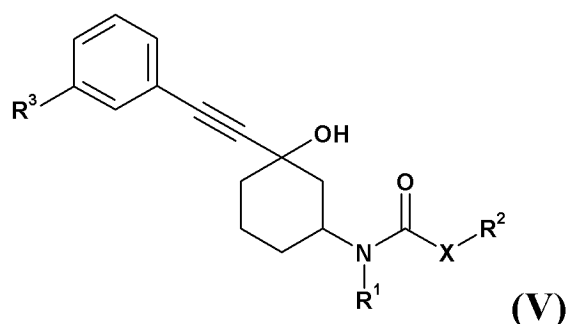
[0220] (±)-(4aRS,5RS,8aSR)-5-羟基-5-间甲苯基乙炔基-八氢-喹啉-1-甲酸乙酯。

[0221] 式 (IV) 化合物特别是八氢吲哚化合物 (Octahydroindole)。

[0222] 在本发明的一个特定的实施例中提供了以上列出的示例性的式 (IV) 化合物与至少一种选自 L-多巴、卡比多巴、苄丝肼、托卡朋或恩他卡朋的活性剂的组合产品。

[0223] 在另一个实施方案中, mGluR 调节剂是游离碱或酸加成盐形式的式 (V) 化合物:

[0224]



[0225] 其中

[0226] R¹ 表示氢或烷基;

[0227] R² 表示未取代或取代的杂环或

[0228] R² 表示未取代或取代的芳基;

[0229] R³ 表示烷基或卤素;

[0230] X 表示单键或烷二基,其任选被一个或多个氧原子或羰基或羰基氧基间隔。

[0231] 示例性式 (V) 化合物包括:

- [0232] 呋喃-3-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺
- [0233] 呋喃-2-甲酸[(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺
- [0234] 呋喃-2-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺
- [0235] 3H-咪唑-4-甲酸[(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺
- [0236] 3H-咪唑-4-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺
- [0237] 4H-[1,2,4]三唑-3-甲酸[(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺
- [0238] 4H-[1,2,4]三唑-3-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺
- [0239] 2-甲基-呋喃-3-甲酸[(±)-(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺
- [0240] N-[(±)-(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-3,4-二氟苯甲酰胺
- [0241] 苯并[1,3]二氧杂环戊烯-2-甲酸[(±)-(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺
- [0242] 5-甲基-吡嗪-2-甲酸[(±)-(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺
- [0243] 喹啉-2-甲酸[(±)-(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺
- [0244] 苯并呋喃-2-甲酸[(±)-(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺
- [0245] 苯并噁唑-2-甲酸[(±)-(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺
- [0246] 2,5-二甲基-呋喃-3-甲酸[(±)-(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺
- [0247] (R,S)-四氢-呋喃-3-甲酸[(±)-(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺
- [0248] 呋喃-3-甲酸((1R,3R)-3-羟基-3-间甲苯基乙炔基-环己基)-酰胺
- [0249] 呋喃-3-甲酸((1S,3S)-3-羟基-3-间甲苯基乙炔基-环己基)-酰胺
- [0250] 呋喃-3-甲酸((±)-(1R,3R)-3-羟基-3-间甲苯基乙炔基-环己基)-酰胺
- [0251] 呋喃-2-甲酸((1R,3R)-3-羟基-3-间甲苯基乙炔基-环己基)-酰胺
- [0252] 呋喃-2-甲酸((1S,3S)-3-羟基-3-间甲苯基乙炔基-环己基)-酰胺
- [0253] 呋喃-2-甲酸((±)-(1R,3R)-3-羟基-3-间甲苯基乙炔基-环己基)-酰胺
- [0254] 异噁唑-5-甲酸((1R,3R)-3-羟基-3-间甲苯基乙炔基-环己基)-酰胺
- [0255] 异噁唑-5-甲酸((1S,3S)-3-羟基-3-间甲苯基乙炔基-环己基)-酰胺
- [0256] 异噁唑-5-甲酸((±)-(1R,3R)-3-羟基-3-间甲苯基乙炔基-环己基)-酰胺
- [0257] 5-甲基-吡嗪-2-甲酸((±)-(1R,3R)-3-羟基-3-间甲苯基乙炔基-环己基)-酰胺
- [0258] 4H-[1,2,4]三唑-3-甲酸((±)-(1R,3R)-3-羟基-3-间甲苯基乙炔基-环己基)-酰胺

基)-酰胺

[0259] 3H-咪唑-4-甲酸((±)-(1R,3R)-3-羟基-3-间甲基乙炔基-环己基)-酰胺

[0260] 四氢-吡喃-4-甲酸((±)-(1R,3R)-3-羟基-3-间甲基乙炔基-环己基)-酰胺

[0261] 1-甲基-1H-咪唑-4-甲酸((±)-(1R,3R)-3-羟基-3-间甲基乙炔基-环己基)-酰胺

[0262] (R,S)-四氢-呋喃-2-甲酸((±)-(1R,3R)-3-羟基-3-间甲基乙炔基-环己基)-酰胺

[0263] (R,S)-四氢-呋喃-3-甲酸((±)-(1R,3R)-3-羟基-3-间甲基乙炔基-环己基)-酰胺

[0264] 呋喃-3-甲酸[(1R,3R)-3-(3-氟-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0265] 呋喃-3-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氟-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0266] 呋喃-2-甲酸[(1R,3R)-3-(3-氟-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0267] 呋喃-2-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氟-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0268] 3H-咪唑-4-甲酸[(±)-(1R,3R)-3-(3-氟-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0269] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-3,4-二氟苯甲酰胺

[0270] N-[(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-3,4-二氟苯甲酰胺

[0271] 吡啶-2-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0272] 吡啶-2-甲酸[(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0273] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-烟酰胺

[0274] N-[(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-烟酰胺

[0275] 苯并[1,3]二氧杂环戊烯-2-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0276] 5-甲基-吡嗪-2-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0277] 2-甲基-呋喃-3-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0278] (R)-四氢-呋喃-2-甲酸[(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0279] (S)-四氢-呋喃-2-甲酸[(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0280] 异噁唑-5-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0281] 5-甲基-吡嗪-2-甲酸[(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0282] 2-甲基-呋喃-3-甲酸[(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺
异噁唑-5-甲酸[(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0283] 5-氯-呋喃-2-甲酸[(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0284] 5-氯-呋喃-2-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0285] (S)-四氢-呋喃-3-甲酸[(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0286] (R)-四氢-呋喃-3-甲酸[(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0287] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-异烟酰胺

[0288] N-[(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-异烟酰胺

[0289] 3,5-二氟-吡啶-2-甲酸[(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0290] 3,5-二氟-吡啶-2-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0291] 6-甲基-吡啶-2-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0292] 6-甲基-吡啶-2-甲酸[(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0293] 5-氯-吡啶-2-甲酸[(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0294] 5-氯-吡啶-2-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0295] 6-氯-吡啶-2-甲酸[(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0296] 6-氯-吡啶-2-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0297] 5-氯-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸[(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0298] 5-氯-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0299] 5-氯-1H-吡咯-2-甲酸[(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0300] 5-氯-1H-吡咯-2-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0301] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-4-二甲基氨基-苯甲酰胺

[0302] 1H-吡咯-3-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0303] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-4-甲基-苯甲酰胺

[0304] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-4-甲基-苯甲酰胺

[0305] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-3-氟-苯甲酰胺

[0306] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-2-乙基-丁酰胺

[0307] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-4-(2,5-二甲氧基-苯基)-4-氧代-丁酰胺

[0308] 2-(2-苄氧基-乙氧基)-N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-乙酰胺

[0309] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-2-苯基-乙酰胺

[0310] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-3-(1H-吡啶-4-基)-丙酰胺

[0311] 2-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-乙酰胺

[0312] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-2-苯氧基-丙酰胺

[0313] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-2-(2-氟-苯基)-乙酰胺

[0314] 5-羟基-1H-吡啶-2-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0315] 1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0316] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-对氨基甲酰苯甲酸甲酯

[0317] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-乙酰胺

[0318] 5-氯-N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-2-羟基-苯甲酰胺

[0319] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-4-羟基-苯甲酰胺

[0320] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-2-羟基-苯甲酰胺

[0321] 4-氨基-N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-苯甲酰胺

[0322] 4-氨基-5-氯-N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-

[0323] 3-氨基-4-氯-N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-苯甲酰胺

[0324] 3-氨基-N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-4-甲基-苯甲酰胺

[0325] 2-氨基-N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-烟酰胺

[0326] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-4-羟基-3-甲氧基-苯甲酰胺

[0327] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-2-氟-苯甲酰胺

[0328] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-4-甲磺酰基-苯甲酰胺

[0329] 吡啶-2-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0330] 3-氨基-吡嗪-2-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0331] 6-氨基-N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-烟酰胺

[0332] 4-(4-氨基-苯甲酰基氨基)-苯甲酸[(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-

基-环己基]-酰胺

[0333] 2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢-嘧啶-4-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0334] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-异烟酰胺

[0335] 3-氯-N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-苯甲酰胺

[0336] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-2,3-二甲氧基-苯甲酰胺

[0337] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-4-氧代-4-苯基-丁酰胺

[0338] 2-氯-N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-烟酰胺

[0339] 5-溴-N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-烟酰胺

[0340] 异喹啉-1-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0341] 吡嗪-2-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0342] 3-苯甲酰基-吡啶-2-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0343] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-2-甲基-烟酰胺

[0344] 喹啉-2-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0345] 哒嗪-4-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0346] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-2-甲硫基-烟酰胺

[0347] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-4-三氟甲基-烟酰胺

[0348] 2-氯-N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-异烟酰胺

[0349] 2-氯-N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-6-甲基-烟酰胺

[0350] 6-氯-N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-烟酰胺

[0351] 2-氯-N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-6-甲基-异烟酰胺

[0352] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-2-(4,5-二甲氧基-3-氧代-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基)-乙酰胺

[0353] 1,4,5,6-四氢-环戊二烯并吡啶-3-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0354] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-3-(1H-吡啶-2-基)-丙酰胺

[0355] 6-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基氨基甲酰基]-吡啶-2-甲酸异丙酯

[0356] 喹啉-6-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

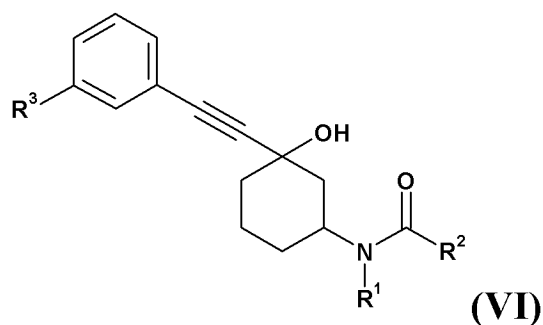
[0357] 5-甲基-异噁唑-4-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0358] 苯并呋喃-3-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0359] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-2-(2-甲氧基-苯氧基)-乙酰胺。

[0360] 在本发明的一个特定的实施例中提供了以上列出的示例性的式 (V) 化合物与至少一种选自 L-多巴、卡比多巴、苄丝肼、托卡朋或恩他卡朋的活性剂的组合产品。

[0361] 在另一个实施方案中, mGluR 调节剂是游离碱或酸加成盐形式的式 (VI) 化合物,
[0362]



[0363] 其中

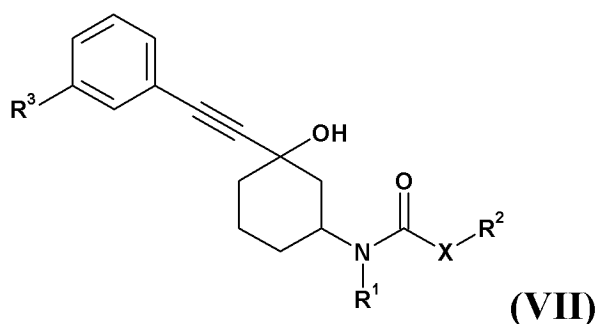
[0364] R^1 表示氢或烷基;

[0365] R^2 表示未取代或取代的杂环或

[0366] R^2 表示未取代或取代的芳基;

[0367] R^3 表示烷基或卤素。

[0368] 在另一个实施方案中, mGluR 调节剂是游离碱或酸加成盐形式的式 (VII) 化合物:
[0369]



[0370] 其中

[0371] R^1 表示氢或烷基;

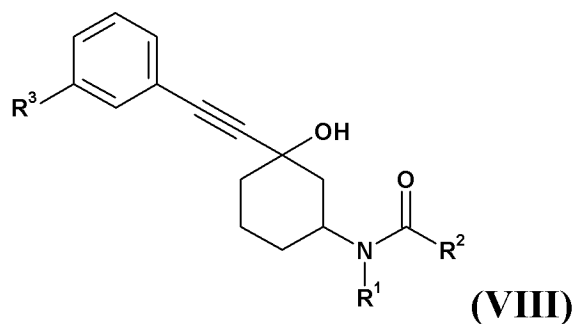
[0372] R^2 表示未取代或取代的杂环或

[0373] R^2 表示未取代或取代的芳基;

[0374] R^3 表示烷基或卤素;

[0375] X 表示单键或烷二基, 其任选被一个或多个氧原子或羰基或羰基氧基间隔。

[0376] 在另一个实施方案中, 本发明提供游离碱或酸加成盐形式的式 (VIII) 化合物,
[0377]



[0378] 其中

[0379] R^1 表示氢或烷基；

[0380] R^2 表示未取代或取代的杂环或

[0381] R^2 表示未取代或取代的芳基，

[0382] R^3 表示烷基或卤素。

[0383] 式 (VII) 和式 (VIII) 中优选的取代基、优选的数值范围或优选的基团范围定义如下。

[0384] R^1 优选表示氢或 C_{1-4} 烷基。

[0385] R^1 特别优选表示氢。

[0386] R^3 优选表示氟、氯、 C_{1-4} 烷基。

[0387] R^3 特别优选表示氯或甲基。

[0388] R^2 优选表示未取代或取代的具有 3-11 个环原子和 1-4 个杂原子的杂环；杂原子选自 N、O、S，取代基选自氧代 (= O)、羟基、卤素、氨基、硝基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基烷基、 C_{1-4} 卤素烷基、 C_{6-10} 芳基、卤素 - C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基氧基、 C_{6-10} - 芳基 - C_{1-4} 烷基。

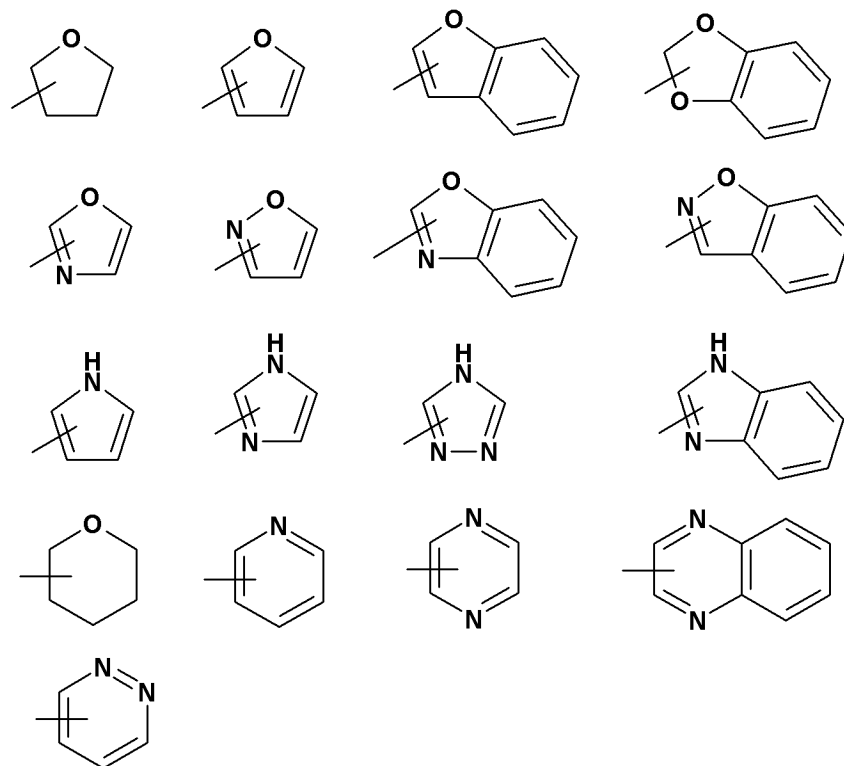
[0389] R^2 进一步优选表示苯基或取代的苯基，取代基选自羟基、氨基、卤素、硝基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基烷基、 C_{1-4} 卤素烷基、 C_{6-10} 芳基、卤素 - C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳氧基、 C_{6-10} - 芳基 - C_{1-4} 烷基。

[0390] R^2 特别优选表示未取代、单或二取代的杂环，具有 5-9 个环原子和 1-3 个杂原子；杂原子选自 N、O；取代基选自卤素、 C_{1-4} 烷基。

[0391] R^2 特别优选表示未取代、单或二取代的苯基，取代基选自氟、氯、羟基、甲基、甲氧基、甲氧基羰基、三氟甲氧基、氨基、二甲基氨基、甲硫基、甲基磺酰基。

[0392] R^2 非常特别优选表示未取代、单或二取代的杂环，所述杂环选自：

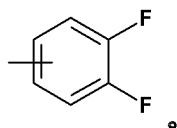
[0393]



[0394] 取代基选自氟、氯、甲基、甲硫基、氨基。

[0395] R^2 进一步非常特别优选表示选自以下的取代基：

[0396]



[0397] X 优选表示 C_{1-6} 烷二基、在末端具有氧原子的 C_{1-6} 烷二基或在末端具有羰基的 C_{1-6} 烷二基、在末端具有羰基氧基的 C_{1-6} 烷二基。

[0398] X 特别优选表示甲烷二基 ($-CH_2-$)、1,2- 乙烷二基 ($-CH_2-CH_2-$)、1,1- 乙烷二基 ($-CH(CH_3)-$)、甲烷二基氧基 ($-O-CH_2-$)、1,2- 乙烷二基氧基 ($-O-CH_2-CH_2-$)、1,1- 乙烷二基氧基 ($-O-CH(CH_3)-$)、甲烷二基羰基 ($-CO-CH_2-$)、1,2- 乙烷二基羰基 ($-CO-CH_2-CH_2-$)、1,1- 乙烷二基羰基 ($-CO-CH(CH_3)-$)、甲烷二基羰基氧基 ($-C(O)O-CH_2-$)、1,2- 乙烷二基羰基氧基 ($-C(O)O-CH_2-CH_2-$)、1,1- 乙烷二基羰基氧基 ($-C(O)O-CH(CH_3)-$)。对 X 所定义的功能基优选结合于基团 R^2 。

[0399] 以上提及的一般或优选基团定义可以彼此组合，即包括所给优选范围之间的组合。此外，个别定义不一定适用。

[0400] 根据本发明，优选式 (VII) 化合物，其含有以上作为优选所列的含义的组合。

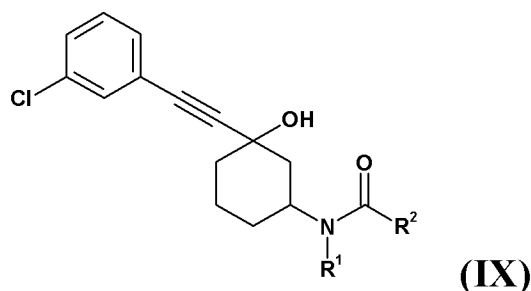
[0401] 根据本发明，特别优选式 (VII) 化合物，其含有以上作为特别优选所列的含义的组合。

[0402] 本发明非常特别优选式 (VII) 化合物，其含有以上作为非常特别优选所列的含义的组合。

[0403] 优选式 (VII) 化合物，其中 R^2 表示未取代或取代的杂环。

[0404] 在另一个实施方案中，本发明提供式 (IX) 化合物

[0405]

[0406] 其中 R^1 和 R^2 如上所定义。[0407] 在另一个实施方案中,本发明提供如上所定义的式 (IX) 化合物,其中 R^2 如上所定义且 R^1 表示氢。

[0408] 式 (VII)、(VIII) 和 (IX) 化合物的实例包括:

[0409] 呋喃-3-甲酸 [(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0410] 呋喃-3-甲酸 [(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0411] 呋喃-2-甲酸 [(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0412] 呋喃-2-甲酸 [(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0413] 3H-咪唑-4-甲酸 [(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0414] 3H-咪唑-4-甲酸 [(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0415] 4H-[1,2,4]三唑-3-甲酸 [(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0416] 4H-[1,2,4]三唑-3-甲酸 [(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0417] 2-甲基-呋喃-3-甲酸 [(±)-(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0418] N-[(±)-(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-3,4-二氟苯甲酰胺

[0419] 苯并[1,3]二氧杂环戊烯-2-甲酸 [(±)-(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0420] 5-甲基-吡嗪-2-甲酸 [(±)-(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0421] 喹喔啉-2-甲酸 [(±)-(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0422] 苯并呋喃-2-甲酸 [(±)-(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0423] 苯并噁唑-2-甲酸 [(±)-(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0424] 2,5-二甲基-呋喃-3-甲酸 [(±)-(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0425] (R,S)-四氢-呋喃-3-甲酸 [(±)-(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

- [0426] 呋喃-3-甲酸((1R,3R)-3-羟基-3-间甲苯基乙炔基-环己基)-酰胺
- [0427] 呋喃-3-甲酸((1S,3S)-3-羟基-3-间甲苯基乙炔基-环己基)-酰胺
- [0428] 呋喃-3-甲酸((±)-(1R,3R)-3-羟基-3-间甲苯基乙炔基-环己基)-酰胺
- [0429] 呋喃-2-甲酸((1R,3R)-3-羟基-3-间甲苯基乙炔基-环己基)-酰胺
- [0430] 呋喃-2-甲酸((1S,3S)-3-羟基-3-间甲苯基乙炔基-环己基)-酰胺
- [0431] 呋喃-2-甲酸((±)-(1R,3R)-3-羟基-3-间甲苯基乙炔基-环己基)-酰胺
- [0432] 异噁唑-5-甲酸((1R,3R)-3-羟基-3-间甲苯基乙炔基-环己基)-酰胺
- [0433] 异噁唑-5-甲酸((1S,3S)-3-羟基-3-间甲苯基乙炔基-环己基)-酰胺
- [0434] 异噁唑-5-甲酸((±)-(1R,3R)-3-羟基-3-间甲苯基乙炔基-环己基)-酰胺
- [0435] 5-甲基-吡嗪-2-甲酸((±)-(1R,3R)-3-羟基-3-间甲苯基乙炔基-环己基)-酰胺
- [0436] 4H-[1,2,4]三唑-3-甲酸((±)-(1R,3R)-3-羟基-3-间甲苯基乙炔基-环己基)-酰胺
- [0437] 3H-咪唑-4-甲酸((±)-(1R,3R)-3-羟基-3-间甲苯基乙炔基-环己基)-酰胺
- [0438] 四氢-吡喃-4-甲酸((±)-(1R,3R)-3-羟基-3-间甲苯基乙炔基-环己基)-酰胺
- [0439] 1-甲基-1H-咪唑-4-甲酸((±)-(1R,3R)-3-羟基-3-间甲苯基乙炔基-环己基)-酰胺
- [0440] (R,S)-四氢-呋喃-2-甲酸((±)-(1R,3R)-3-羟基-3-间甲苯基乙炔基-环己基)-酰胺
- [0441] (R,S)-四氢-呋喃-3-甲酸((±)-(1R,3R)-3-羟基-3-间甲苯基乙炔基-环己基)-酰胺
- [0442] 呋喃-3-甲酸[(1R,3R)-3-(3-氟-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺
- [0443] 呋喃-3-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氟-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺
- [0444] 呋喃-2-甲酸[(1R,3R)-3-(3-氟-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺
- [0445] 呋喃-2-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氟-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺
- [0446] 3H-咪唑-4-甲酸[(±)-(1R,3R)-3-(3-氟-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺
- [0447] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-3,4-二氟苯甲酰胺
- [0448] N-[(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-3,4-二氟苯甲酰胺
- [0449] 吡啶-2-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺
- [0450] 吡啶-2-甲酸[(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺
- [0451] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-烟酰胺
- [0452] N-[(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-烟酰胺
- [0453] 苯并[1,3]二氧杂环戊烯-2-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺
- [0454] 5-甲基-吡嗪-2-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺
- [0455] 2-甲基-呋喃-3-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

胺

[0456] (R)-四氢-呋喃-2-甲酸[(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0457] (S)-四氢-呋喃-2-甲酸[(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0458] 异噁唑-5-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0459] 5-甲基-吡嗪-2-甲酸[(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0460] 2-甲基-呋喃-3-甲酸[(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0461] 异噁唑-5-甲酸[(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0462] 5-氯-呋喃-2-甲酸[(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0463] 5-氯-呋喃-2-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0464] (S)-四氢-呋喃-3-甲酸[(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0465] (R)-四氢-呋喃-3-甲酸[(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0466] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-异烟酰胺

[0467] N-[(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-异烟酰胺

[0468] 3,5-二氟-吡啶-2-甲酸[(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0469] 3,5-二氟-吡啶-2-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0470] 6-甲基-吡啶-2-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0471] 6-甲基-吡啶-2-甲酸[(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0472] 5-氯-吡啶-2-甲酸[(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0473] 5-氯-吡啶-2-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0474] 6-氯-吡啶-2-甲酸[(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0475] 6-氯-吡啶-2-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0476] 5-氯-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸[(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

- [0477] 5-氯-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺
- [0478] 5-氯-1H-吡咯-2-甲酸[(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺
- [0479] 5-氯-1H-吡咯-2-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺
- [0480] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-4-二甲基氨基-苯甲酰胺
- [0481] 1H-吡咯-3-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺
- [0482] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-4-甲基-苯甲酰胺
- [0483] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-4-甲基-苯甲酰胺
- [0484] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-3-氟-苯甲酰胺
- [0485] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-2-乙基-丁酰胺
- [0486] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-4-(2,5-二甲氧基-苯基)-4-氧代-丁酰胺
- [0487] 2-(2-苄氧基-乙氧基)-N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-乙酰胺
- [0488] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-2-苯基-乙酰胺
- [0489] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-3-(1H-吡啶-4-基)-丙酰胺
- [0490] 2-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-乙酰胺
- [0491] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-2-苯氧基-丙酰胺
- [0492] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-2-(2-氟-苯基)-乙酰胺
- [0493] 5-羟基-1H-吡啶-2-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺
- [0494] 1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺
- [0495] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-对氨基酰苯甲酸甲酯
- [0496] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-乙酰胺
- [0497] 5-氯-N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-2-羟基-苯甲酰胺
- [0498] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-4-羟基-苯甲酰胺
- [0499] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-2-羟基-苯甲酰胺
- [0500] 4-氨基-N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-苯甲酰胺
- [0501] 4-氨基-5-氯-N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

- [0502] 3-氨基-4-氯-N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-苯甲酰胺
- [0503] 3-氨基-N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-4-甲基-苯甲酰胺
- [0504] 2-氨基-N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-烟酰胺
- [0505] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-4-羟基-3-甲氧基-苯甲酰胺
- [0506] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-2-氟-苯甲酰胺
- [0507] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-4-甲磺酰基-苯甲酰胺
- [0508] 吡啶-2-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺
- [0509] 3-氨基-吡嗪-2-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺
- [0510] 6-氨基-N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-烟酰胺
- [0511] 4-(4-氨基-苯甲酰基氨基)-苯甲酸[(1R,3R)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺
- [0512] 2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢-嘧啶-4-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺
- [0513] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-异烟酰胺
- [0514] 3-氯-N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-苯甲酰胺
- [0515] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-2,3-二甲氧基-苯甲酰胺
- [0516] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-4-氧代-4-苯基-丁酰胺
- [0517] 2-氯-N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-烟酰胺
- [0518] 5-溴-N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-烟酰胺
- [0519] 异喹啉-1-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺
- [0520] 吡嗪-2-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺
- [0521] 3-苯甲酰基-吡啶-2-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺
- [0522] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-2-甲基-烟酰胺
- [0523] 喹啉-2-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺
- [0524] 哒嗪-4-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺
- [0525] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-2-甲硫基-烟酰胺
- [0526] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-4-三氟甲基-烟酰胺
- [0527] 2-氯-N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-异烟酰胺
- [0528] 2-氯-N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-6-甲基-烟酰胺
- [0529] 6-氯-N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-烟酰胺
- [0530] 2-氯-N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-6-甲基-异烟酰胺

[0531] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-2-(4,5-二甲氧基-3-氧代-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基)-乙酰胺

[0532] 1,4,5,6-四氢-环戊二烯并吡唑-3-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0533] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-3-(1H-吡啶-2-基)-丙酰胺

[0534] 6-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基氨基甲酰基]-吡啶-2-甲酸异丙酯

[0535] 喹啉-6-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0536] 5-甲基-异噁唑-4-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0537] 苯并呋喃-3-甲酸[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-酰胺

[0538] N-[(1S,3S)-3-(3-氯-苯基乙炔基)-3-羟基-环己基]-2-(2-甲氧基-苯氧基)-乙酰胺。

[0539] 在本发明的一个特定的实施例中提供了以上列出的示例性的式(VII)、(VIII)和(IX)化合物与至少一种选自L-多巴、卡比多巴、苄丝肼、托卡朋或恩他卡朋的活性剂的组合产品。

[0540] 在另一个实施例中提供了八氢吡啶化合物(Octahydroindole)与恩他卡朋的组合产品。

[0541] 在又一个实施例中提供了八氢吡啶化合物(Octahydroindole)与L-多巴、卡比多巴和恩他卡朋的组合产品,例如八氢吡啶化合物(Octahydroindole)与**Stalevo®**的组合产品。

[0542] 在另外的实施例中,mGluR调节剂是mGluR5调节剂且是八氢吡啶化合物(Octahydroindole),例如是4-羟基-4-间甲苯基乙炔基-八氢-吡啶-1-甲酸甲酯。

[0543] 因此本发明包括4-羟基-4-间甲苯基乙炔基-八氢-吡啶-1-甲酸甲酯与L-多巴、卡比多巴、苄丝肼、托卡朋、恩他卡朋、溴隐亭、培高利特、普拉克索、罗匹尼罗、卡麦角林、阿朴吗啡或利舒脲中一种或多种的组合产品。

[0544] mGluR、特别是mGluR5调节剂的其他实例包括WO 2004/014881中所定义的式(I)化合物和WO 2007/021575中所定义的式(I)化合物;这些公开的内容在此引入作为参考。

[0545] 本文所述的mGluR调节剂可对人mGluR、特别是mGluR5显示显著的、选择性的调节、尤其拮抗作用。这可在体外例如在重组人代谢型谷氨酸受体、尤其其PLC-偶联的亚型如mGluR5上测定,其中使用不同的方法,例如根据L. P. Daggett等,Neuropharm. 第34卷,第871-886页(1995),P. J. Flor等,J. Neurochem. 第67卷,58-63页(1996)测定对激动剂诱导的细胞内Ca²⁺浓度升高的抑制作用,或通过如T. Knoepfel等,Eur. J. Pharmacol. 第288卷,第389-392页(1994),L. P. Daggett等.,Neuropharm. 第67卷,第58-63页(1996)和其中所引文献所述测定激动剂诱导的肌醇磷酸周转升高被抑制的程度。人mGluR亚型的分离和表达如US专利5,521,297所述。所选本发明活性剂显示,在表达hmGluR5a的重组细胞中所测定的对于激动剂(例如谷氨酸或使君子酸)诱导的细胞内Ca²⁺浓度升高或激动剂(例如谷氨酸或使君子酸)诱导的肌醇磷酸周转的抑制作用的IC₅₀值为约1nM至约

50 μ M。

[0546] 本文所述的 mGluR 调节剂如本文所述以组合的形式或单独地用于帕金森病及与帕金森病相关的障碍的治疗、预防或延缓其进展。帕金森病是通常损伤患者的运动技能与语言的中枢神经系统退行性障碍。帕金森病的特性是不同的并且包括以下情况中的一种或多种：颤抖、僵硬、运动徐缓、运动不能、步态与姿势障碍、姿势不稳、语言与吞咽障碍及认知损害例如记忆丧失、痴呆与反应缓慢。本文所述的 mGluR 调节剂如本文所述以组合的形式或单独地可用于帕金森病的一种或多种特性的治疗、预防或延缓其进展。

[0547] 在一个实施方案中，本文所述的 mGluR 调节剂如本文所述以组合的形式或单独地用于与帕金森病相关的障碍的治疗、预防或延缓其进展。此类障碍的一个实例是帕金森运动障碍，例如帕金森病 L-多巴诱导的运动障碍。帕金森运动障碍通常作为使用左旋多巴（L-多巴）（一种多巴胺的前体）治疗帕金森病的副作用而发生，尽管其并非仅仅由此而出现。帕金森运动障碍的特性包括运动功能损伤，例如缓慢与不协调的不自主运动、摇晃、僵直与行走困难的外观表现。用 L-多巴治疗的患者帕金森病的症状通常减轻，但他们保持站立甚或坐立的困难度增加了。在长期使用 L-多巴后，大部分患者发生了运动障碍。

[0548] 在用 L-多巴治疗周期期间运动障碍可能在任何时间发生。在一个实施方案中，本文所述的 mGluR 调节剂如本文所述以组合的形式或单独地用于在患者中 L-多巴血浆峰浓度时发生的运动障碍的治疗。在一个实施方案中，本文所述的 mGluR 调节剂如本文所述以组合的形式或单独地用于当患者中 L-多巴升高或下降时发生的运动障碍（双相型运动障碍）的治疗。

[0549] 运动障碍亦可发生在未服用 L-多巴的帕金森病患者中。在一个实施方案中，所述的化合物用于非 L-多巴诱导的帕金森运动障碍的治疗。

[0550] 治疗可包括与帕金森运动障碍相关特性的减轻，包括例如但不限于不自主运动的幅度的降低、不自主运动次数的减少、进行正常任务能力的改善、行走能力的改善、运动障碍发作的间隔的延长。

[0551] 在预防性治疗的情况下，本文所述的 mGluR 调节剂如本文所述以组合的形式或单独地可用于帕金森运动障碍发作的延缓或预防。

[0552] 对于上述适应症（病症和障碍），适合的剂量将取决于例如所应用的化合物、宿主、施用方式和所治疗病症的性质和严重程度而异。但是，一般而言，在日剂量约 0.01 至约 100mg/kg 体重、优选约 0.1 至约 10mg/kg 体重、例如 1mg/kg 提示可在动物中获得的满意结果。在更大的哺乳动物、例如人中，指示日剂量为约 0.1 至约 1000mg、优选约 1 至约 400mg、最优选约 10 至约 100mg mGluR 拮抗剂、例如 mGluR5 拮抗剂或其他调节剂，方便地例如以每天最多四次的分剂量施用。

[0553] 对于根据本发明的用途，mGluR 调节剂（例如 mGluR5 调节剂、特别是 mGluR5 拮抗剂）可以作为单一活性剂或与其他活性剂组合以任意常规的方式施用，例如口服，例如以片剂或胶囊的形式，或胃肠外，例如以注射溶液或混悬液的形式。

[0554] 此外，本发明提供了用于治疗帕金森病的包含 mGluR 调节剂（例如 mGluR5 调节剂、特别是 mGluR5 拮抗剂）以及至少一种药学载体或稀释剂的药物组合物。在一个实施方案中，所述的组合物用于帕金森运动障碍例如帕金森病 L-多巴诱导的运动障碍的治疗。这类组合物可以以常规方式制备。单位剂型可以含有例如约 2.5 至约 25mg 一种或多种 mGluR

调节剂、例如 mGluR5 拮抗剂或其他调节剂。

[0555] 根据本发明的药物组合物是用于经肠如鼻、直肠或口服或者经胃肠外如肌肉内或静脉内施用于温血动物（人和动物）的药物组合物，其仅包含有效剂量的药理学活性成分或还包含显著量的可药用载体。活性成分的剂量取决于温血动物的种类、体重、年龄和个体状况、个体药动学数据、待治疗的疾病和施用方式。

[0556] 药物组合物包含约 1% 至约 95%、优选约 20% 至约 90% 活性成分。根据本发明的药物组合物可以例如为单位剂量的形式，如安瓿、小瓶、栓剂、糖锭剂、片剂或胶囊剂形式。

[0557] 本发明的药物组合物以本身已知的方式制备，例如借助常规的溶解、冻干、混合、制粒或成型工艺制备。这类的制备方法在 WO 2005/079802、WO 2003/047581、WO 2004/000316、WO 2005/044265、WO 2005/044266、WO 2005/044267、WO 2006/114262 和 WO 2007/071358 中举例说明。

[0558] 药物组合物和药物可描述为“以体积计”的两种或更多种组分的混合物，“以体积计”在本文中被定义为除以所述组合物中所有组分的体积的一种组分的体积。该比率可转化为或者报道为总的组合物体积的百分比。这样的量也可用“v/v”或“百分比 v/v”表示。类似地，短语“以重量计”或“以质量计”描述了除以所述组合物的所有组分的重量或质量的一种组分的重量或质量。该比率可转化为或者报道为总的组合物重量或质量的百分比。这样的量也可用“w/w”、“重量百分比”或“百分比 w/w”表示。

[0559] 本发明的又一个方面是用于依据本发明的疾病或病症的治疗、预防或延缓其进展的药盒，其包含：

[0560] (a) 以第一种单位剂型存在的一定量的 mGluR 调节剂或其可药用盐；

[0561] (b) 一定量的至少一种活性成分，其选自：L-多巴或多巴脱羧酶抑制剂或儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂或多巴胺激动剂或当适用时其各自的可药用盐；和

[0562] (c) 用于装载所述第一种、第二种等单位剂型的容器。

[0563] 本发明的一个实施方案中，本发明同样地涉及“成套药盒”，例如，其意指本发明的将被组合使用的组分可以独立地或者通过使用具有不同量的组分的不同固定组合给药，即同时或在不同时间点给药。

[0564] 那么，成套药盒的各部分可以例如同时施用或者按时间顺序间隔、即对于成套药盒的任何部分而言在不同时间点且以相同或不同的时间间隔施用。优选地，选择时间间隔以便各部分组合使用对所治疗疾病或病症的效应高于仅使用各组分中的任意一种可获得的效应。

[0565] 本发明因而还涉及成套药盒，其包含：

[0566] (a) 以第一种单位剂型存在的一定量的 mGluR 调节剂或其可药用盐；

[0567] (b) 一定量的至少一种活性成分，其选自：L-多巴或多巴脱羧酶抑制剂或儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂或多巴胺激动剂或当适用时其各自的可药用盐，

[0568] 所述成套药盒为组分 (a) 至 (b) 的两种或三种或更多种独立单位的形式，尤其用于本发明的疾病或病症的治疗、预防或延缓其进展。

[0569] 本发明还涉及包含本发明的组合产品以及用于同时、分别或依次使用的说明书的商业包装产品。

[0570] 在一个优选的实施方案中，（商业）产品是商业包装产品，包含作为活性成分的本

发明组合产品（以组分（a）或（b）的两种或三种或更多种独立单位的形式）以及用于在本文所提及的疾病的治疗或延缓所述疾病的进展中将其同时、独立或依次使用或它们的任何组合的说明书。

[0571] 本文提及的所有优选方案应用于本发明的组合产品、组合物、应用、治疗方法、“成套药盒”和商业包装产品。

[0572] 这些药物制剂用于经肠如口服以及经直肠或经胃肠外给予恒温动物，该制剂仅包含药物活性化合物或者还包含常规的药物辅料。例如，药物制剂含有约 0.1% 至 90%，优选约 1% 至约 80% 的活性化合物。用于经肠给药或胃肠外给药、以及用于眼部给药的药物制剂是例如以单位剂量的形式，如包衣片剂、片剂、胶囊剂或栓剂以及安瓿剂。它们是以本身已知的方法制备的，例如，使用常规的混合、制粒、包衣、增溶或冻干的方法。因此，用于口服使用的药物制剂可以通过将（各）活性化合物与固体赋形剂混合，如果需要，将所得到的混合物制粒，并且如果需要或必需，在加入适当的辅料后将混合物或颗粒制成片剂或包衣片的片芯。

[0573] 活性化合物的剂量取决于多种因素，如给药方式、恒温动物的物种、年龄和 / 或个体情况。

[0574] 本发明药物组合产品的活性成分的优选剂量为治疗有效的剂量，尤其是那些可从商业途径获得的剂量。

[0575] 通常，在口服给药的情况下，对于例如体重约 75kg 的患者，估计的近似日剂量为约 1mg 至约 360mg。

[0576] 活性化合物的剂量取决于多种因素，如给药方式、恒温动物的物种、年龄和 / 或个体情况。

[0577] 上文所述的本发明的药物组合物就分别应用而言可用于同时应用或以任何次序依次应用，或作为固定组合产品应用。

[0578] mGluR 调节剂、例如 mGluR 拮抗剂对帕金森病及其相关障碍例如帕金森运动障碍、例如如本文所述的帕金森病左旋多巴（L-多巴）诱导的帕金森运动障碍的作用，可以以下方式进行。

[0579] 第一，通过成像技术已发现，本发明的化合物能够穿过大脑并与 mGluR 受体、特别是 mGluR5 受体结合。第二，已观察到服用诸如本文所述的 mGluR 调节剂的患者已显示认知的增加等。

[0580] 本文提及的这些化合物的临床试验例如可以按下面的试验设计之一进行。熟练的医师可考察患者行为与能力的许多方面。例如，本领域技术人员当然可意识到可将这些试验视为指南，并且试验的某些方面可以根据情况与环境进行改进和重新定义。

[0581] 如本文所述以组合的形式的或单独的本文所述的 mGluR 调节剂在以上提及的障碍的治疗中的效用可在包括下文所示的一系列标准试验中得到证实。

[0582] 临床设计：改善试验

[0583] 试验 A：正常患者人群

[0584] 对于具有正常对照的患者人群每天给药一次，持续一周或更长时间。设计试验以允许改善，即存在可测定的受损功能的参数增加。在给药期间的开始和结束测试患者，比较并分析结果。

[0585] 试验 B:缺陷人群

[0586] 对具有帕金森病及其相关障碍例如帕金森运动障碍、例如帕金森病左旋多巴 (L-多巴) 诱导的帕金森运动障碍的缺陷的患者人群每天给药一次,持续一周或更长时间并测试。设计试验以允许改善,即存在可测定的受损功能的参数增加。在给药期间的开始和结束测试患者,比较并分析结果。

[0587] 设计试验的考虑

[0588] • 当设计试验时,本领域技术人员将理解:需要同时避免地板效应和天花板效应。换言之,研究设计应该使得认知以可测定方式增加或降低。

[0589] • 人为损害功能例如认知的状况是测定功能增强的一种方式。这类状况例如有睡眠剥夺和药理学攻击。

[0590] • 对所有试验需要安慰剂对照。

[0591] 在评估数据时,必须进行来自重复评估的学习和实践效应可能性的评价。当设计试验时,应当考虑这类效应污染数据以产生假阳性的可能性,例如,测试不应当是相同的(例如用同样的词汇列表进行记忆),但被设计用来研究同样的机理。其他对策可包括仅在试验结束时单次测试。

[0592] 实施例 1:化合物 A(一种选择性 mGluR5 拮抗剂)与左旋多巴组合在人类患者中抗运动障碍作用的评价

[0593] 方法

[0594] 该研究为双盲、安慰剂对照、平行分组的住院病人研究,针对进行稳定的多巴胺能(每天 800-1000mg L-多巴;一些患者还服用卡麦角林、罗匹尼罗或普拉克索)治疗的患有中等至严重程度 LID 的 PD 患者。每天施用两次安慰剂或化合物 A(每天从 50 至最大 300mg 逐步增加剂量),作为添加疗法(add on therapy)。在 31 个随机的患者中(平均年龄 61.1 岁,48.4%为女性),15 个接受化合物 A(25-150mg,每日两次),且 16 个接受安慰剂。所有的患者完成了 16-天的治疗期。

[0595] 评价

[0596] 主要效果变量为用于测定抗运动障碍作用的 Lang-Fahn 日常生活活动运动障碍量表(LFADLDS),及用于测定抗帕金森病作用的统一帕金森病评分量表(UPDRS)部分 III。异常不自主运动量表和 UPDRS 部分 IV 项目 32-33 为次要变量。

[0597] 结果

[0598] 由基线至第 16 天的 LFADLDS 变化证明了化合物 A 比安慰剂优越(处置差异 = 3.02 ;p = 0.02),AIMS(5.31 ;p < 0.001) 和 UPDRS 总得分(1.16 ;p = 0.01) 自基线的变化也证明了这一点。在 UPDRS 部分 III 观察到不显著的处置差异。因此化合物 A 与左旋多巴的组合显示了临床相关的和显著的抗运动障碍作用,而不改变 L-多巴治疗的抗帕金森病作用。

[0599] 实施例 2:化合物 A(一种选择性 mGluR5 拮抗剂)与左旋多巴(LD)组合在 MPTP 猴中抗运动障碍和抗帕金森病作用的评价

[0600] 方法

[0601] 研究 6 只两侧黑质纹状体有 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)损害的食蟹猴(Macaca fascicularis)的运动行为。这些 MPTP 猴被 LD 长期处理,并出现了运动

障碍。在施用 LD 之前一小时施用化合物 A (5、25、125 或 250mg/kg)。还将化合物 A (每天 25mg/kg) 与 LD 组合施用 1 周。

[0602] 评价

[0603] 主要效果变量为用于测定抗运动障碍作用的 Lang-Fahn 日常生活活动运动障碍量表 (LFADLDS), 及用于测定抗帕金森病作用的统一帕金森病评分量表 (UPDRS) 部分 III。

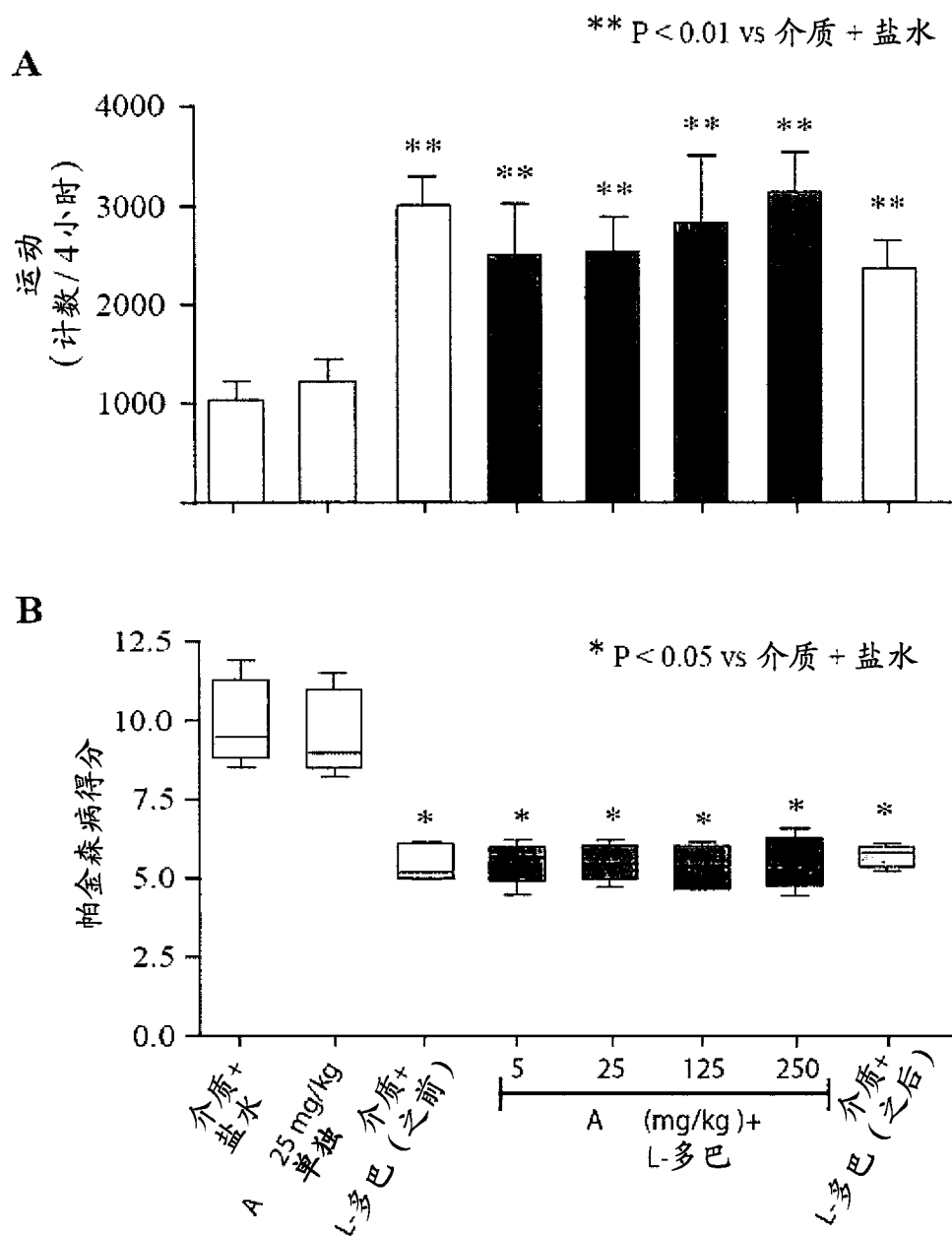
[0604] 结果

[0605] LD 的施用增加了运动并降低了 MPTP 猴的帕金森病得分, 但也诱导了运动障碍。在施用 LD 之前一小时施用化合物 A (5、25、125 或 250mg/kg) 的情况下, 根据对运动和抗帕金森病得分的测定表明保持了 LD 的抗帕金森病活性, 而在化合物 A 量为 25、125 和 250mg/kg 时运动障碍显著降低。向这些猴急性施用 5、25 和 125mg/kg 的化合物 A 的药物动力学显示化合物 A 血浆水平呈剂量相关增加。在施用 LD 之前 1 小时使用化合物 A 进行预处理的时间选择是合适的, 这使得运动障碍峰值的出现接近化合物 A 血浆峰值水平或升高的水平的出现。

[0606] 同样地, 每天将 25mg/kg 的化合物 A 与 LD 组合施用达 1 周。与单独施用 LD 的响应相比, 25mg/kg 的化合物 A 与低剂量的 LD 增加了猴的运动。25mg/kg 的化合物 A 与较高剂量的诱导运动障碍的 LD 组合显示最大抗帕金森病效应, 并降低运动障碍。在所有的试验中, 化合物 A 单独施用及与 LD 组合施用没有有害的行为影响。

[0607] 这些结果显示了化合物 A 与 LD 的组合在对 MPTP 帕金森病猴的治疗中的有益的运动影响。这支持了 mGluR5 拮抗剂在 PD 中修复脑 mGluR5 受体神经传递和降低运动障碍的应用。

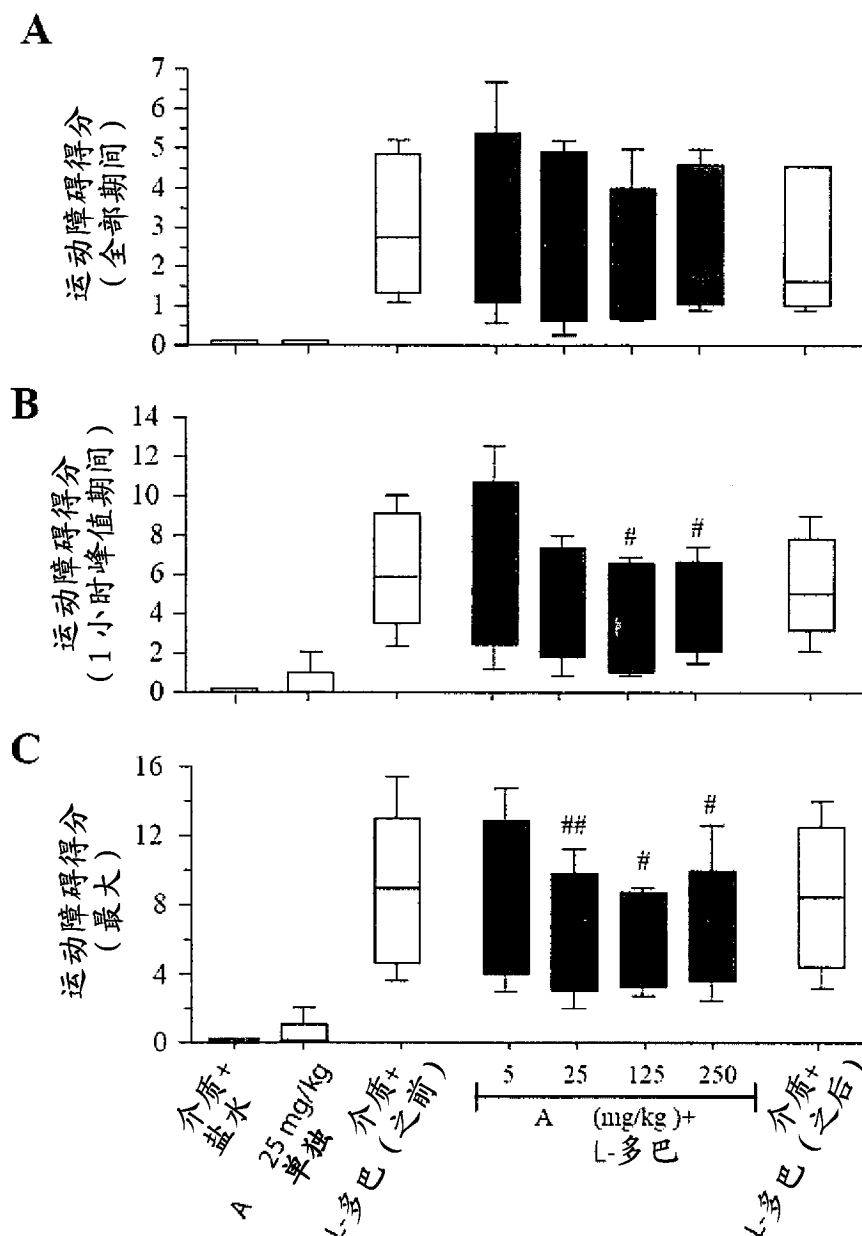
化合物 A 对 L-多巴抗帕金森响应的剂量-响应



A) 运动的值表示为平均值 $\pm$ S.E.M. B) 帕金森病得分表示为: 中位数 (水平线)、四分位距 (盒) 和全距 (棒)

图 1

化合物 A 对 L-多巴诱导的运动障碍的剂量-响应

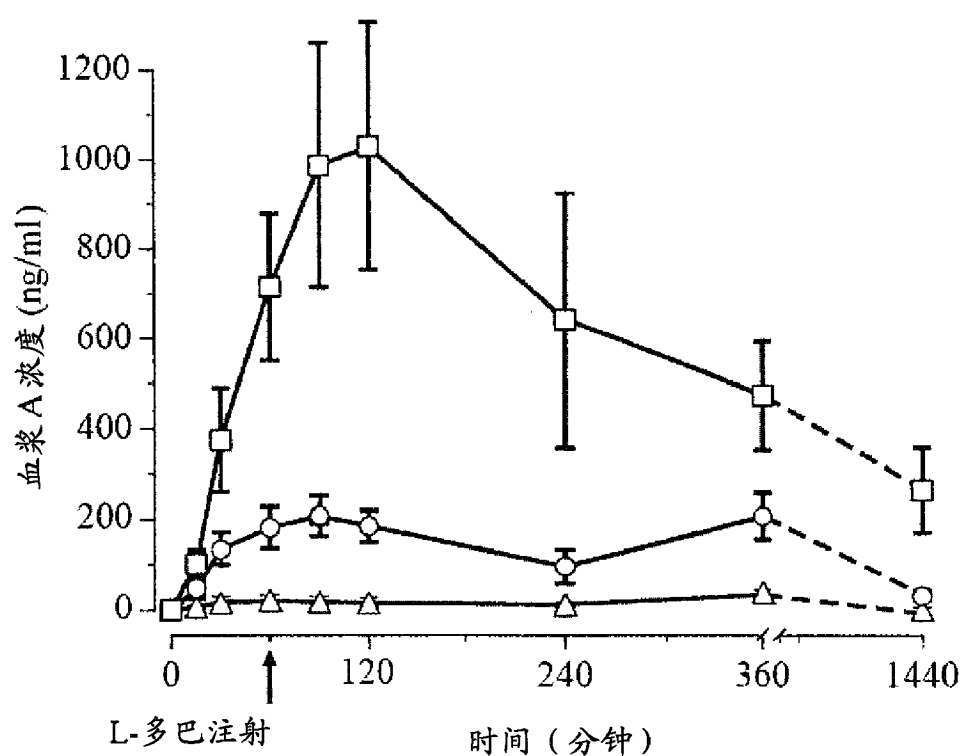


$P < 0.01$, # $P < 0.05$ vs 介质 + L-多巴 (之前)

A) 对于 L-多巴效应的全部期间的平均运动障碍得分。B) 对于 1 小时峰值期间的平均运动障碍得分。C) 观察到的在最大的 15 分钟的运动障碍得分。数值表示为：中位数 (水平线)、四分位距 (盒) 和全距 (棒)。

图 2

在 MPTP 猴中化合物 A 的平均血浆浓度 (n=6)



—△— A	5mg/kg + L-多巴	—○— A	25mg/kg + L-多巴
—□— A	125mg/kg + L-多巴		

处置	Tmax (小时)	Cmax (ng/ml)	AUC24小时(ng.h/ml)
A 5 mg/kg + L-多巴	5.3 ± 0.7	42.6 ± 9.5	481 ± 124.9
A 25 mg/kg + L-多巴	3.6 ± 1.1	267.5 ± 46.1	3025 ± 662.1
A 125 mg/kg + L-多巴	2.2 ± 0.4	1289.0 ± 303.3	10708 ± 2489.9

Tmax, Cmax 和 AUC 24 小时的数值表示为平均值 ± S.E.M.

图 3

与化合物A的血浆浓度相比的L-多巴诱导的运动障碍的时程

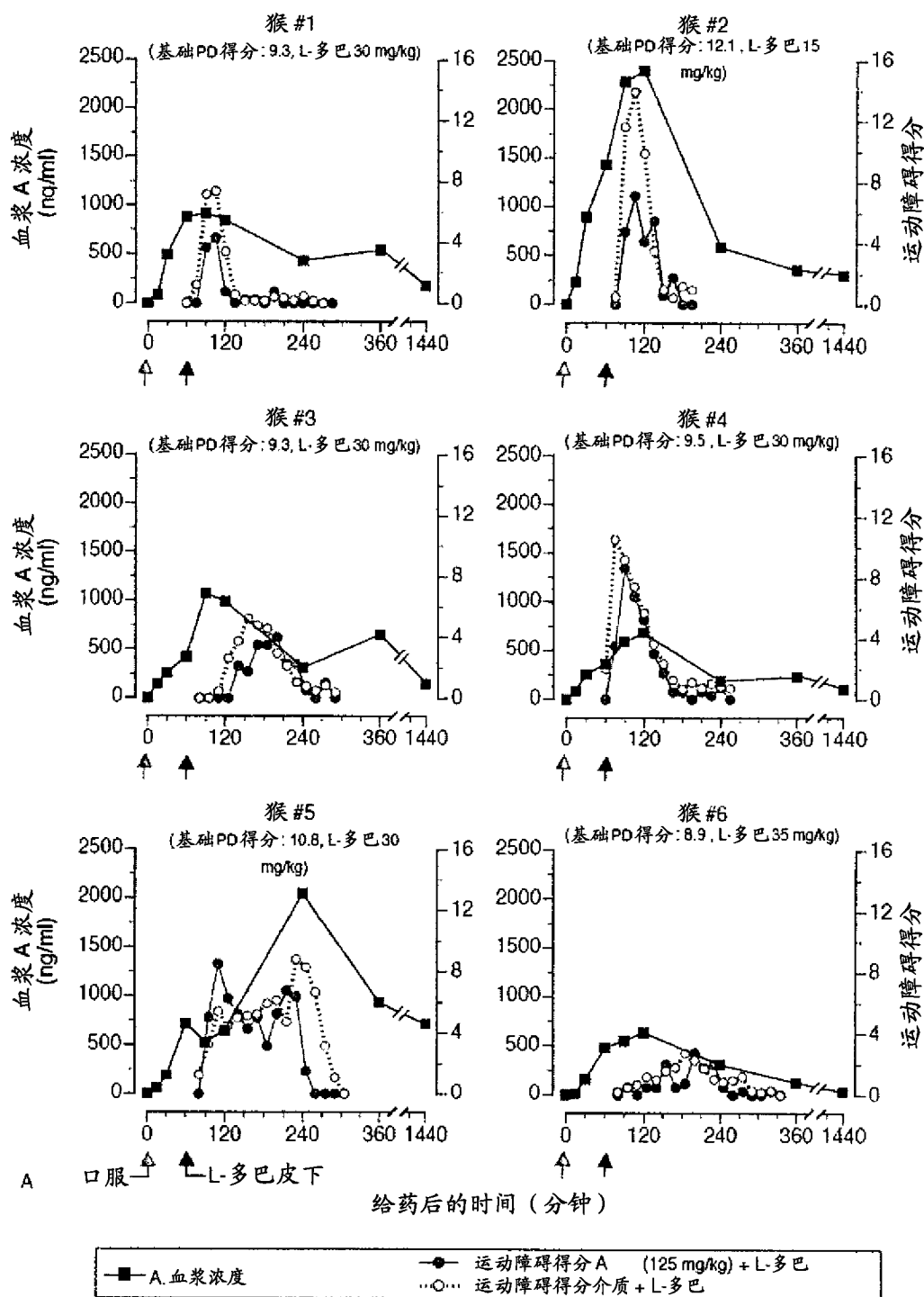
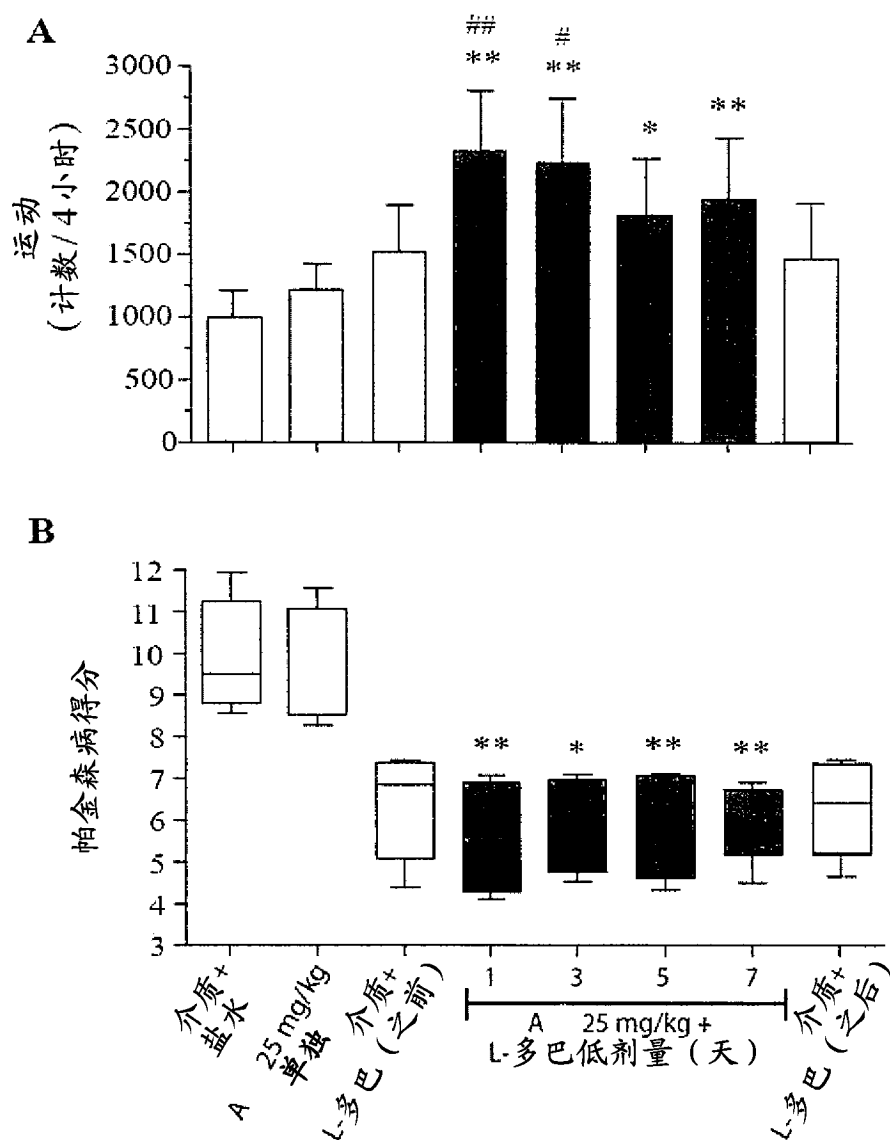


图 4

用 25 mg/kg 的化合物 A 与低剂量的 L-多巴反复处置
对于抗帕金森病响应的作用



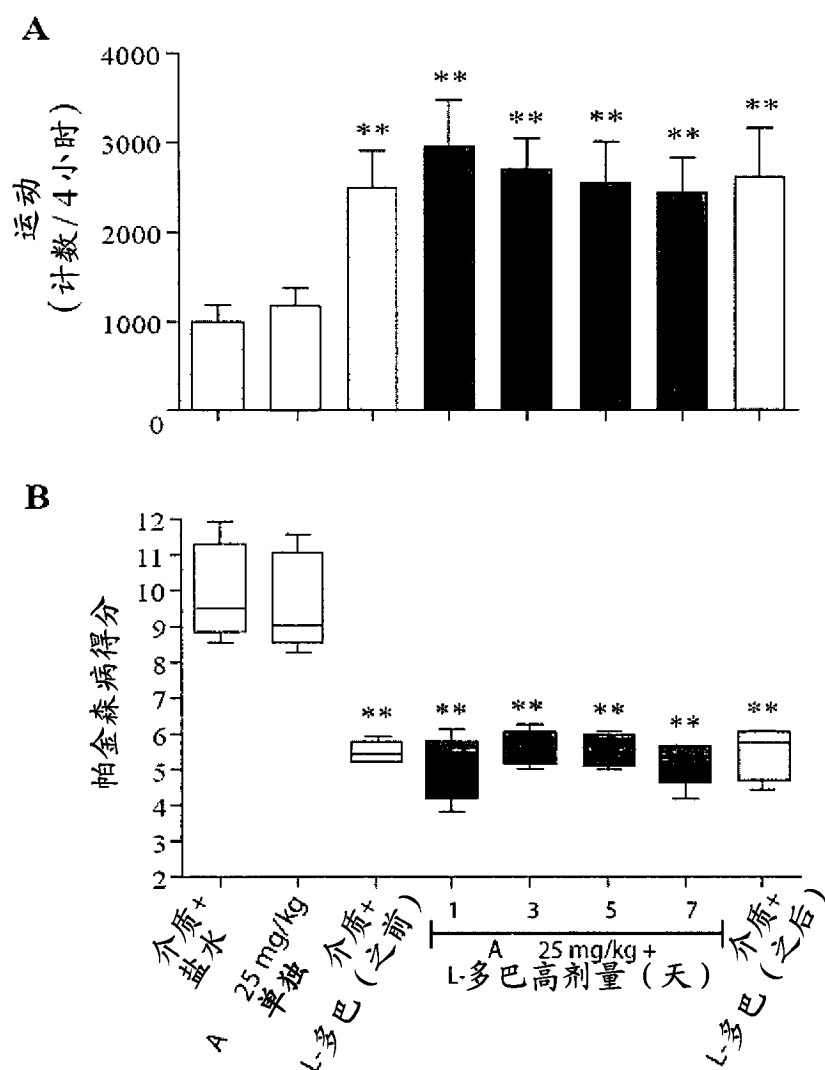
** $P < 0.01$, * $P < 0.05$ vs 介质 + 盐水

$P < 0.01$, # $P < 0.05$ vs 介质 + L-多巴 (之前)

A) 运动的值表示为平均值 $\pm$ S.E.M. B) 帕金森病得分表示为:
中位数 (水平线)、四分位距 (盒) 和全距 (棒)

图 5

用25 mg/kg 的化合物 A与低剂量的 L-多巴反复
处置对于抗帕金森病响应的作用



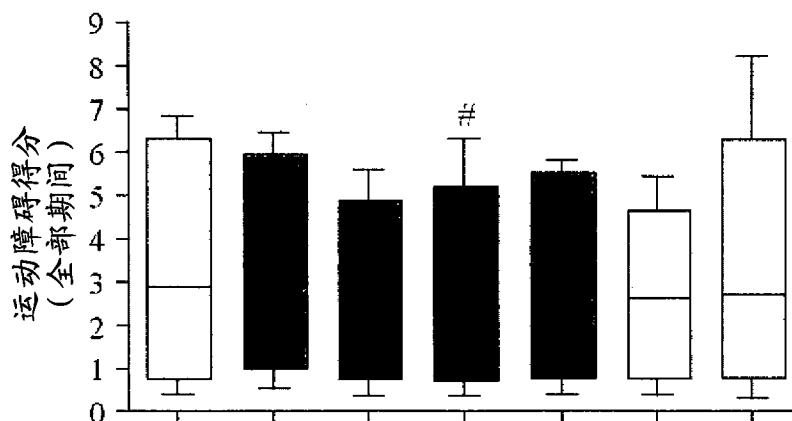
** $P < 0.01$ vs 介质+盐水

A)运动的值表示为平均值 $\pm$ S.E.M. B) 帕金森病得分表示为:
中位数 (水平线)、四分位距 (盒) 和全距 (棒)

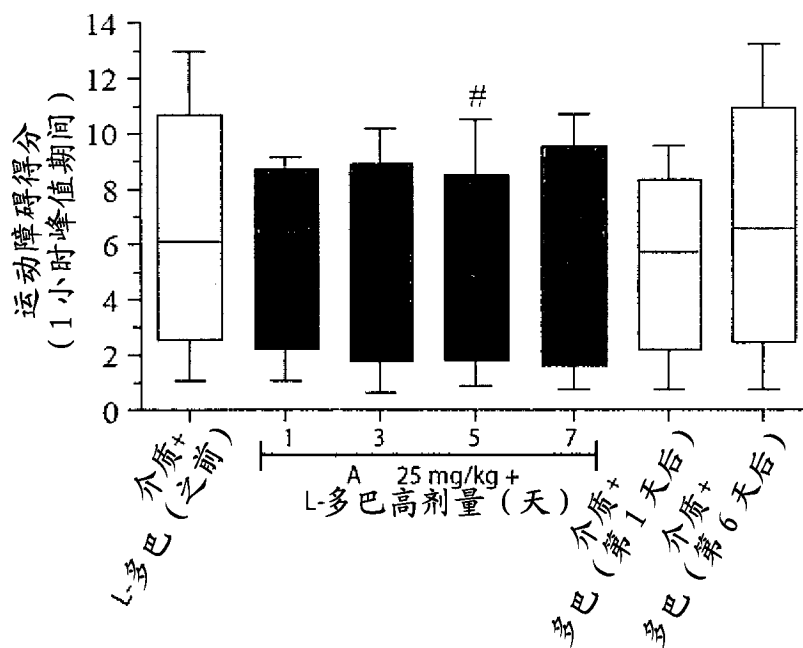
图 6

用 25 mg/kg 的化合物 A 与高剂量的 L-多巴反复
处置对于运动障碍的作用

A



B



$P < 0.05$ vs 介质 + L-多巴 (之前)

A) 对于 L-多巴效应的全部期间的平均运动障碍得分。

B) 对于 1 小时峰值期间的平均运动障碍得分。

数值表示为：中位数（水平线）、四分位距（盒）和全距（棒）。

图 7