

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2011-0027817 (43) 공개일자 2011년03월16일
(51) Int. Cl. <i>A61K 31/404</i> (2006.01) <i>A61K 31/4427</i> (2006.01) <i>A61K 31/4545</i> (2006.01) <i>A61P 25/16</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2011-7002251 (22) 출원일자(국제출원일자) 2009년06월30일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2011년01월28일 (86) 국제출원번호 PCT/EP2009/058230 (87) 국제공개번호 WO 2010/000763 국제공개일자 2010년01월07일 (30) 우선권주장 61/076,772 2008년06월30일 미국(US)		(71) 출원인 노파르티스 아게 스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35 (72) 발명자 고메즈-만실라, 발타자르 스위스 체하-4051 바젤 콜렌베르크라쎄 24 가스파리니, 파브리시오 스위스 체하-4415 라우젠 바이에르호프스트라쎄 10 (74) 대리인 양영준, 위혜숙

전체 청구항 수 : 총 28 항

(54) MGLUR 조절제를 포함하는 파킨슨병 치료용 조합물

(57) 요약

본 발명은, 파킨슨병 및/또는 관련 장애의 치료에 사용하기 위한, 엘-도파, 도파민 조절제 (예를 들어, 도파민 효능제), 도파 데카르복실라제 억제제 또는 카테콜-O-메틸 트랜스퍼라제 억제제 중 하나 이상과 mGluR 조절제 (예를 들어, mGluR5 조절제)의 조합물에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

파킨슨병(Parkinson's Disease) 및/또는 파킨슨병과 관련된 장애의 치료, 예방 또는 진행 지연에 있어서의,

- i) 엘-도파(L-dopa), 또는
- ii) 도파 데카르복실라제 억제제, 또는
- iii) 카테콜-O-메틸 트랜스퍼라제 억제제
- iv) 도파민 효능제

중 하나 이상, 또는 임의의 경우에 이들의 제약상 허용되는 염과 조합된 mGluR 조절제의 용도.

청구항 2

제1항에 있어서, 조절제가 mGluR5 조절제인 용도.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 조절제가 mGluR 길항제인 용도.

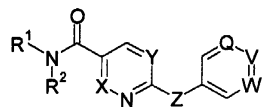
청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, 조절제가 mGluR5 길항제인 용도.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 조절제가 유리 염기 형태 또는 산 부가염 형태의 하기 화학식 I의 화합물인 용도.

<화학식 I>



상기 식에서,

R^1 은 임의로 치환된 알킬 또는 임의로 치환된 벤질을 나타내고;

R^2 는 수소 (H), 임의로 치환된 알킬 또는 임의로 치환된 벤질을 나타내거나; 또는

R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 14개 미만의 고리 원자를 갖는 임의로 치환된 헤테로사이클을 형성하고;

R^3 은 할로젠, 알킬, 알콕시, 알킬아미노 또는 디알킬아미노를 나타내고;

R^4 는 히드록시 (OH), 할로젠, 알킬 또는 알콕시를 나타내고;

Q는 CH, CR^4 또는 N을 나타내고;

V는 CH, CR^4 또는 N을 나타내고;

W는 CH, CR^4 또는 N을 나타내고;

X는 CH 또는 N을 나타내고;

Y는 CH, CR^3 또는 N을 나타내고;

Z는 CH₂, NH 또는 O를 나타내며;

단, Q, V 및 W는 동시에 N이 아니다.

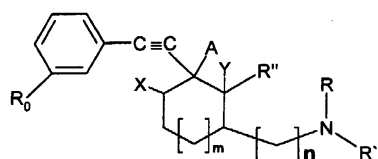
청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 조절제가 유리 염기 형태 또는 산 부가염 형태의 화학식 II의 화합물이며, 여기서 화학식 II의 화합물이 Q, V 및 W 중 하나 이상이 N인 화학식 I의 화합물인 용도.

청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 조절제가 유리 염기 형태 또는 산 부가염 형태의 하기 화학식 IV 또는 하기 화학식 V의 화합물인 용도.

<화학식 IV>



(상기 식에서,

m은 0 또는 1이고;

n은 0 또는 1이고;

A는 히드록시이고;

X는 수소이고;

Y는 수소가거나; 또는

A는 X 또는 Y와 단일 결합을 형성하고;

R₀은 수소, (C₁₋₄)알킬, (C₁₋₄)알콕시, 트리플루오로메틸, 할로젠, 시아노, 니트로, -COOR₁이고, 여기서 R₁은 (C₁₋₄)알킬 또는 -COR₂이고, 여기서 R₂는 수소 또는 (C₁₋₄)알킬이며;

R은 -COR₃, -COOR₃, -CONR₄R₅ 또는 -SO₂R₆이고, 여기서 R₃은 (C₁₋₄)알킬, (C₃₋₇)시클로알킬, 또는 임의로 치환된 페닐, 2-피리딜 또는 2-티에닐이고; R₄ 및 R₅는 독립적으로 수소 또는 (C₁₋₄)알킬이며; R₆은 (C₁₋₄)알킬, (C₃₋₇)시클로알킬 또는 임의로 치환된 페닐이고;

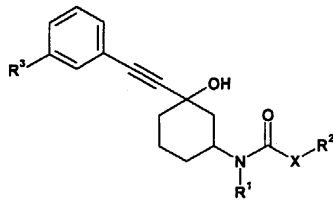
R'은 수소 또는 (C₁₋₄)알킬이고;

R''은 수소 또는 (C₁₋₄)알킬이거나; 또는

R' 및 R''은 함께 -CH₂-(CH₂)_m-기를 형성하고, 여기서 m은 0, 1 또는 2이고, 이 경우 n 및 m 중 하나는 0이 아니며;

단, n이 0이고, A가 히드록시이고, X 및 Y가 모두 수소이고, R이 COOEt이고, R' 및 R''이 함께 -(CH₂)₂-기를 형성하는 경우, R₀는 수소, 트리플루오로메틸 및 메톡시가 아님)

<화학식 V>



(상기 식에서,

R^1 은 수소 또는 알킬을 나타내고;

R^2 는 치환되지 않거나 치환된 헤테로사이클을 나타내거나; 또는

R^2 는 치환되지 않거나 치환된 아릴을 나타내고;

R^3 은 알킬 또는 할로젠을 나타내고;

X는 단일 결합, 또는 하나 이상의 산소 원자 또는 카르보닐기 또는 카르보닐옥시기가 임의로 개재된 알칸디일-기를 나타냄).

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 장애가 파킨슨병 레보도파 (엘-도파) 유발성 운동이상증인 용도.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 장애가 파킨슨병 엘-도파 비-유발성 운동이상증인 용도.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 도파 데카르복실라제 억제제가 카르비도파 또는 벤세라지드인 용도.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 카테콜-O-메틸 트랜스퍼라제 억제제가 톨카폰 또는 엔타카폰인 용도.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 도파민 효능제가 브로모크립틴, 페르골리드, 프라미펙솔, 로피니롤, 카베르골린, 아포모르핀 또는 리수리드인 용도.

청구항 13

치료적 유효량의 mGluR 조절제를 파킨슨병 및/또는 파킨슨병과 관련된 장애의 치료, 예방 또는 진행 지연이 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 파킨슨병 및/또는 파킨슨병과 관련된 장애의 치료, 예방 또는 진행 지연 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, mGluR 조절제가 제2항 내지 제7항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 것인 방법.

청구항 15

제13항 또는 제14항에 있어서, mGluR 조절제가 mGluR5 조절제인 방법.

청구항 16

제14항에 있어서, mGluR 조절제가 mGluR5 길항제인 방법.

청구항 17

제13항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 장애가 제8항 또는 제9항에 정의된 바와 같은 것인 방법.

청구항 18

mGluR 조절제 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및

- i) 엘-도파, 또는
- ii) 도파 데카르복실라제 억제제, 또는
- iii) 카테콜-O-메틸 트랜스퍼라제 억제제
- iv) 도파민 효능제

중 하나 이상, 또는 임의의 경우에 이들의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조합물.

청구항 19

제18항에 있어서, mGluR 조절제가 제2항 내지 제7항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 것인 조합물.

청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서, 도파 데카르복실라제 억제제, 카테콜-O-메틸 트랜스퍼라제 억제제 및 도파민 효능제가 제10항, 제11항 및 제12항에 정의된 바와 같은 것인 조합물.

청구항 21

mGluR 조절제, 및

- i) 엘-도파, 또는
- ii) 도파 데카르복실라제 억제제, 또는
- iii) 카테콜-O-메틸 트랜스퍼라제 억제제
- iv) 도파민 효능제

중 하나 이상을 포함하는, 파킨슨병 및/또는 파킨슨병과 관련된 장애의 치료, 예방 또는 진행 지연을 위한 제약 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서, mGluR 조절제가 제2항 내지 제7항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 것인 조성물.

청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서, mGluR 조절제가 mGluR5 조절제인 조성물.

청구항 24

제22항 또는 제23항에 있어서, mGluR 조절제가 mGluR5 길항제인 조성물.

청구항 25

제22항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 장애가 제8항 또는 제9항에 정의된 바와 같은 것인 조성물.

청구항 26

제22항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 파킨슨병의 치료, 예방 또는 진행 지연을 위한 조성물.

청구항 27

- (a) 제1 단위 투어 형태의, 소정량의 mGluR 조절제 또는 그의 제약상 허용되는 염;

(b) 엘-도파 또는 도파 데카르복실라제 억제제 또는 카테콜-O-메틸 트랜스퍼라제 억제제 또는 도파민 효능제, 또는 각각의 경우에서 적절한 경우에는 이들의 제약상 허용되는 염으로부터 선택된, 소정량의 하나 이상의 활성 성분;

(c) 상기 제1 단위 형태, 제2 단위 형태 등을 담기 위한 용기; 및

(d) 파킨슨병 및/또는 파킨슨병과 관련된 장애의 치료, 예방 또는 진행 지연에 상기 조절제를 사용하기 위한 설명서

를 포함하는 키트.

청구항 28

제27항에 있어서, mGluR 조절제가 제2항 내지 제7항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 것이며, 장애가 제8항 또는 제9항에 정의된 바와 같은 것인 키트.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 대사성 글루타메이트 수용체의 길항제 ("mGluR 길항제")를 비롯한 대사성 글루타메이트 수용체의 조절제 ("mGluR 조절제")로 작용하는 화합물, 및 엘-도파(L-dopa), 도파민 조절제 (예를 들어, 도파민 효능제), 도파 데카르복실라제 억제제 또는 카테콜-O-메틸 트랜스퍼라제 억제제 중 하나 이상을 포함하는 제약 조합물에 관한 것이다.

[0002] 특히, 본 발명은 대사성 글루타메이트 유형-5 수용체의 길항제 ("mGluR5 길항제")와의 신규 조합물에 관한 것이다.

배경기술

[0003] WO 2005/079802, WO 2003/047581, WO 2004/000316, WO 2005/044265, WO 2005/044266, WO 2005/044267, WO 2006/114262 및 WO 2007/071358에는 mGluR5 길항제 및 그의 약제로서의 용도가 개시되어 있다.

발명의 내용

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0004] 놀랍게도, 예를 들어 하기 정의된 바와 같은 대사성 글루타메이트 수용체의 조절제, 및 엘-도파, 도파민 효능제, 도파 데카르복실라제 억제제 또는 카테콜-O-메틸 트랜스퍼라제 억제제로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 화합물을 포함하는 조합물이, 대사성 글루타메이트 수용체 조절에 의해 치료될 수 있는 장애 또는 병태/장애의 치료에서 유익한 효과를 가지며 유용하다는 것이 본 발명에서 밝혀졌다.

[0005] 이에 따라, 본 발명은 각각 대사성 글루타메이트 수용체 조절제 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및

[0006] i) 엘-도파, 또는

[0007] ii) 도파 데카르복실라제 억제제, 또는

[0008] iii) 카테콜-O-메틸 트랜스퍼라제 억제제

[0009] iv) 도파민 효능제

[0010] 중 하나 이상, 또는 임의의 경우에 이들의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조합물, 예컨대 조합 제제 또는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0011] 도파 데카르복실라제 억제제로는, 예를 들어 카르비도파 또는 벤세라지드가 있다.

[0012] 카테콜-O-메틸 트랜스퍼라제 억제제로는, 예를 들어 톨카폰 또는 엔타카폰이 있다.

[0013] 도파민 효능제로는, 예를 들어 브로모크립틴, 페르골리드, 프라미펙솔, 로피니롤, 카베르골린, 아포모르핀 또는

리수리드가 있다.

- [0014] 바람직하게는, 조합물은 제약 조성물 또는 조합 제약 제제이다.
- [0015] 상기 제약 조성물에서, 조합 파트너, 즉, 대사성 글루타메이트 수용체 조절제 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및
- [0016] i) 엘-도파, 또는
- [0017] ii) 도파 데카르복실라제 억제제, 또는
- [0018] iii) 카테콜-O-메틸 트랜스퍼라제 억제제
- [0019] iv) 도파민 효능제
- [0020] 중 하나 이상은, 하나의 조합 단위 투여 형태 또는 2개의 개별 단위 투여 형태로 함께, 차례로 또는 개별적으로 투여될 수 있다. 단위 투여 형태는 또한 고정된 조합물일 수 있다.
- [0021] 본원에 사용된 용어 "조합물"은, 하나의 조합 단위 투여 형태 또는 2개의 개별 단위 투여 형태로 함께, 차례로 또는 개별적으로 투여될 수 있는 하나 이상의 물질을 의미하는 것으로 간주될 것이다.
- [0022] 투여 형태는 일제히, 동시에, 부분적으로 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 조합물의 투여 형태는, 반드시 동일한 투여 형태이지는 않을 수 있으며, 하기 투여 형태 중 하나 이상이 이에 포함될 수 있다.
- [0023] 장관내: 경구 (캡슐, 정제, 액제), 직장내 (좌제)
- [0024] 비경구: 정맥내 주사, 피하 주사, 근육내 주사, 복강내 주사, 유방내 주사
- [0025] 호흡기: 흡입, 비강내, 기관내
- [0026] 국소: 점막 적용, 피부 적용.
- [0027] 추가로, 의약의 방출 프로파일은 동일하지 않을 수 있는데, 예를 들어 하나 이상의 조합물 성분이 서방형일 수 있다.
- [0028] 최근, mGluR 조절 활성 (특히, 길항 활성)을 갖는 화합물이 파킨슨병(Parkinson's Disease) 및 파킨슨병과 관련된 장애를 치료하는 데 사용될 수 있다는 것이 밝혀졌다.
- [0029] 특히, mGluR 조절제가 파킨슨병 및 그의 치료와 관련된 장애인 운동이상증(dyskinesia)을 치료하는 데 사용될 수 있다는 것이 밝혀졌다. 특히, mGluR5 조절제 (예를 들어, mGluR5 길항제)가 파킨슨병 및 관련 장애, 예를 들어 파킨슨 운동이상증, 예컨대 파킨슨병 레보도파 (엘-도파) 유발성 파킨슨 운동이상증(Parkinson's Disease levodopa (L-dopa) induced Parkinson's dyskinesia)을 치료하는 데 사용될 수 있다는 것이 밝혀졌다.
- [0030] 본 발명에 이르러, 놀랍게도, 예를 들어 하기 정의된 바와 같은 대사성 글루타메이트 수용체의 조절제, 및 엘-도파, 도파민 효능제, 도파 데카르복실라제 억제제 또는 카테콜-O-메틸 트랜스퍼라제 억제제로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 화합물을 포함하는 조합물이, 예를 들어 대사성 글루타메이트 수용체 조절에 의해 치료될 수 있는 장애 또는 병태/장애, 예컨대 파킨슨병 및/또는 그와 관련된 장애의 치료에서 유익한 효과를 가지며 유용하다는 것이 밝혀졌다.
- [0031] 따라서, 본 발명의 제1 측면은 파킨슨병 및/또는 그와 관련된 장애의 치료 (치료적이든 또는 예방적이든), 예방 및/또는 진행 지연을 위한, 제2 활성제와 조합된 mGluR 조절제의 용도에 관한 것이다.
- [0032] 한 실시양태에서, 본 발명은 파킨슨 운동이상증, 예를 들어 파킨슨병 레보도파 (엘-도파) 유발성 운동이상증 (PD-LID)의 치료, 예방 및/또는 진행 지연을 위한, 제2 제제와 조합된 mGluR 조절제 (예를 들어, 길항제)의 용도에 관한 것이다.
- [0033] 본 발명의 한 실시양태에서 특정 조합물이 사용된다. 상기 조합물은
- [0034] 본 발명의 제제, 특히 mGluR5 조절제; 및
- [0035] 엘-도파;
- [0036] 카르비도파, 벤세라지드, 톨카폰, 엔타카폰, 브로모크립틴, 페르골리드, 프라미펙솔, 로피니롤, 카베르골린, 아포모르핀 또는 리수리드로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 활성제

- [0037] 를 포함한다.
- [0038] 본 발명의 또다른 실시양태에서 특정 조합물이 사용된다. 상기 조합물은
- [0039] 본 발명의 제제, 특히 mGluR5 조절제; 및
- [0040] 엘-도파, 카르비도파, 벤세라지드, 톨카폰, 엔타카폰, 브로모크립틴, 페르골리드, 프라미펙솔, 로피니롤, 카베르골린, 아포모르핀 또는 리수리드로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 활성제
- [0041] 를 포함한다.
- [0042] 본 발명의 추가의 측면은, 파킨슨병 및/또는 파킨슨병과 관련된 장애의 치료, 예방 또는 진행 지연이 필요한 대상체에게, 치료적 유효량의 mGluR (예를 들어, mGluR5) 조절제를 제2 제제 (예를 들어, 엘-도파, 도파민 효능제, 도파 데카르복실라제 억제제 또는 카테콜-O-메틸 트랜스퍼라제 억제제로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 화합물)와 함께 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 파킨슨병 및/또는 파킨슨병과 관련된 장애의 치료, 예방 또는 진행 지연 방법에 관한 것이다.
- [0043] 한 실시양태에서, 상기 방법은 파킨슨 운동이상증, 예를 들어 파킨슨병 레보도파 (엘-도파) 유발성 운동이상증 (PD-LID)의 치료, 예방 및/또는 진행 지연을 위한 것이다.
- [0044] 본 발명의 추가의 측면은, mGluR (예를 들어, mGluR5) 조절제를 제2 제제 (예를 들어, 엘-도파, 도파 데카르복실라제 억제제 또는 카테콜-O-메틸 트랜스퍼라제 억제제로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 화합물)와 함께 포함하는, 파킨슨병 및/또는 파킨슨병과 관련된 장애의 치료, 예방 또는 진행 지연을 위한 제약 조성물에 관한 것이다. 한 실시양태에서, 상기 조성물은 파킨슨 운동이상증, 예를 들어 파킨슨병 레보도파 (엘-도파) 유발성 운동이상증 (PD-LID)의 치료, 예방 또는 진행 지연을 위한 것이다. 한 실시양태에서, 상기 제약 조성물은 파킨슨병의 치료, 예방 또는 진행 지연을 위한 것이다.
- [0045] 본 발명의 추가의 측면은, 파킨슨병 및/또는 파킨슨병과 관련된 장애의 치료, 예방 또는 진행 지연을 위한 의약의 제조에 있어서의, 제2 제제 (예를 들어, 엘-도파, 도파 데카르복실라제 억제제 또는 카테콜-O-메틸 트랜스퍼라제 억제제로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 화합물)와 조합된 mGluR (예를 들어, mGluR5) 조절제의 용도에 관한 것이다. 한 실시양태에서, 상기 의약은 파킨슨 운동이상증, 예를 들어 파킨슨병 레보도파 (엘-도파) 유발성 운동이상증 (PD-LID)의 치료, 예방 또는 진행 지연을 위한 것이다.
- [0046] mGluR 조절제는 mGluR5 조절제일 수 있다. 특정 실시양태에서, mGluR 조절제는 mGluR (예를 들어, mGluR5) 길항제이다.
- [0047] 특히 관심이 있는 장애로는 엘-도파에 의해 유발되는 파킨슨 운동이상증이 있다.
- [0048] 본 발명의 제제, 특히 mGluR5 수용체의 조절제는 파킨슨 운동이상증, 예를 들어 파킨슨병 엘-도파 유발성 운동이상증의 치료, 예방 또는 진행 지연에 유용하다. 파킨슨 운동이상증은 종종 도파민의 전구체인 레보도파 (엘-도파)를 이용한 파킨슨병 치료의 부작용으로서 나타나나, 이는 유일한 원인은 아니다. 파킨슨 운동이상증의 특징에는 운동 손상, 예를 들어 느리고 비협동적인 불수의운동의 출현, 진탕, 경직(stiffness) 및 보행 장애가 포함된다. 엘-도파로 치료받은 환자는 종종 감소된 파킨슨병 증상을 가지나, 이들은 서있거나 심지어 앉아있는 것을 유지하기가 점점 더 곤란해지는 것을 경험한다. 지속적인 엘-도파의 사용 후에는, 환자의 대부분에서 운동이상증이 발병한다.
- [0049] 운동이상증은 엘-도파를 이용한 치료 주기 동안 임의의 시점에 나타날 수 있다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 mGluR 조절제 (본원에 기재된 바와 같은 조합 또는 단독 상태)는 환자의 최고 엘-도파 혈장 농도의 시점에 나타나는 운동이상증의 치료를 위한 것이다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 mGluR 조절제 (본원에 기재된 바와 같은 조합 또는 단독 상태)는 환자의 엘-도파 혈장 농도가 상승 또는 하강할 때 나타나는 운동이상증 (이상성(diphasic) 운동이상증)의 치료를 위한 것이다.
- [0050] 운동이상증은 또한 엘-도파를 섭취하지 않는 파킨슨병 환자에게서 발병할 수 있다. 한 실시양태에서, 상기 화합물은 엘-도파 비-유발성 파킨슨 운동이상증(non-L-dopa induced Parkinson's dyskinesia)의 치료를 위한 것이다.
- [0051] 제2 제제 (예를 들어, 엘-도파, 도파 데카르복실라제 억제제 또는 카테콜-O-메틸 트랜스퍼라제 억제제로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 화합물)와 조합된 본 발명의 제제를 이용한 치료는, 파킨슨 운동이상증과 관련된 특징의 감소 (예를 들어, 불수의운동의 정도의 감소, 불수의운동의 횟수의 감소, 통상의 작업 수행 능력의

개선, 개선된 보행 능력, 운동이상증의 증상 발현 간의 증가된 시간 간격이 포함되나, 이에 제한되지는 않음)를 포함할 수 있다.

[0052] 예방적 치료의 경우에, 본 발명의 제제 (특히, 목록 P에 정의된 바와 같은 제제)는 파킨슨 운동이상증의 발병을 지연시키거나 예방하는 데 사용될 수 있다.

[0053] 본 명세서에서, 다른 구체적인 정의가 주어지지 않는다면 하기 정의가 적용될 것이다.

[0054] "알킬"은 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 바람직하게는 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-12} 알킬, 특히 바람직하게는 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, n- 또는 이소-프로필, n-, 이소-, sec- 또는 tert-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, n-데실, n-운데실, n-도데실을 나타내며, 특히 바람직하게는 메틸, 에틸, n-프로필 및 이소-프로필이다.

[0055] "알칸디일"은 2개의 상이한 탄소 원자에 의해 분자에 결합된 직쇄 또는 분지쇄 알칸디일기, 바람직하게는 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-12} 알칸디일, 특히 바람직하게는 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-6} 알칸디일, 예를 들어 메탄디일 ($-CH_2-$), 1,2-에탄디일 ($-CH_2-CH_2-$), 1,1-에탄디일 ($(-CH(CH_3)-)$), 1,1-, 1,2-, 1,3-프로판디일 및 1,1-, 1,2-, 1,3-, 1,4-부탄디일을 나타내며, 특히 바람직하게는 메탄디일, 1,1-에탄디일, 1,2-에탄디일, 1,3-프로판디일 또는 1,4-부탄디일이다.

[0056] "알콕시", "알콕시알킬", "알콕시카르보닐", "알콕시카르보닐알킬" 및 "할로젠알킬"의 각각의 알킬 부분은 상기 언급된 "알킬"의 정의에 기재된 바와 동일한 의미를 가질 것이다.

[0057] "알케닐"은 직쇄 또는 분지쇄 알케닐기, 바람직하게는 C_{2-6} 알케닐, 예를 들어 비닐, 알릴, 1-프로페닐, 이소프로페닐, 2-부테닐, 2-펜테닐, 2-헥세닐 등을 나타내고, 바람직하게는 C_{2-4} 알케닐을 나타낸다.

[0058] "알켄디일"은 2개의 상이한 탄소 원자에 의해 분자에 결합된 직쇄 또는 분지쇄 알켄디일기, 바람직하게는 직쇄 또는 분지쇄 C_{2-6} 알켄디일, 예를 들어 $-CH=CH-$, $-CH=C(CH_3)-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-C(CH_3)=CH-CH_2-$, $-CH=C(CH_3)-CH_2-$, $-CH=CH-C(CH_3)H-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-C(CH_3)=CH-CH=CH-$, $-CH=C(CH_3)-CH=CH-$ 를 나타내며, 특히 바람직하게는 $-CH=CH-CH_2-$, $-CH=CH-CH=CH-$ 이다.

[0059] "알키닐"은 직쇄 또는 분지쇄 알키닐기, 바람직하게는 C_{2-6} 알키닐, 예를 들어 에티닐, 프로파르길, 1-프로피닐, 이소프로피닐, 1- (2- 또는 3) 부티닐, 1- (2- 또는 3) 펜티닐, 1- (2- 또는 3) 헥시닐 등을 나타내고, 바람직하게는 C_{2-4} 알키닐을 나타내며, 특히 바람직하게는 에티닐을 나타낸다.

[0060] "아릴"은 방향족 탄화수소기, 바람직하게는 C_{6-10} 방향족 탄화수소기, 예를 들어 페닐, 나프틸, 특히 페닐을 나타낸다.

[0061] "아르알킬"은 "알킬"에 결합된 "아릴" (둘 모두 상기 정의됨), 예를 들어 벤질, α -메틸벤질, 2-페닐에틸, α , α -디메틸벤질, 특히 벤질을 나타낸다.

[0062] "헤테로사이클"은 1개 이상의 헤테로 원자를 함유하는 포화, 부분 포화 또는 방향족 고리계를 나타낸다. 바람직하게는, 헤테로사이클은 3 내지 11개의 고리 원자 (이들 중 1 내지 3개의 고리 원자가 헤테로 원자임)로 구성된다. 헤테로사이클은 단일 고리계, 또는 비시클릭 또는 트리시클릭 고리계, 바람직하게는 단일 고리계 또는 벤즈-융합 (benz-annelated) 고리계로 존재할 수 있다. 비시클릭 또는 트리시클릭 고리계는 2개 이상의 고리의 융합에 의해 형성될 수 있거나, 가교 원자 (예를 들어, 산소, 황, 질소) 또는 가교기 (예를 들어, 알칸디일 또는 알켄디일)에 의해 형성될 수 있다. 헤테로사이클은 옥소 (=O), 할로젠, 니트로, 시아노, 알킬, 알칸디일, 알켄디일, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알콕시카르보닐알킬, 할로젠알킬, 아릴, 아릴옥시 및 아릴알킬로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 헤테로시클릭 잔기의 예에는 피롤, 피롤린, 피롤리딘, 피라졸, 피라졸린, 피라졸리딘, 이미다졸, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 트리아졸, 트리아졸린, 트리아졸리딘, 테트라졸, 푸란, 디히드로푸란, 테트라히드로푸란, 푸라잔 (옥사디아졸), 디옥솔란, 티오펜, 디히드로티오펜, 테트라히드로티오펜, 옥사졸, 옥사졸린, 옥사졸리딘, 이속사졸, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 티아졸, 티아졸린, 티아졸리딘, 이소티아졸, 이소티아졸린, 이소티아졸리딘, 티아디아졸, 티아디아졸린, 티아디아졸리딘, 피리딘, 피페리딘, 피리다진, 피라진, 피페라진, 트리아진, 피란, 테트라히드로피란, 티오피란, 테트라히드로티오피란, 옥사진, 티아진, 디옥신, 모르폴린, 퓨린, 프테린, 및 상응하는 벤즈-융합 헤테로

테로사이클, 예를 들어 인돌, 이소인돌, 쿠마린, 쿠마론시놀린, 이소치놀린, 신놀린 등이 포함된다.

[0063] "헤테로 원자"는 탄소 및 수소 이외의 원자, 바람직하게는 질소 (N), 산소 (O) 또는 황 (S)이다.

[0064] "할로젠"은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도, 바람직하게는 플루오로, 클로로 또는 브로모, 특히 바람직하게는 클로로를 나타낸다.

[0065] mGluR (특히, mGluR5) 조절 활성을 갖는 다양한 화합물이 본원에 기재되어 있다. 본 명세서에 본 발명의 화합물, 제제 또는 활성 성분이 언급된 경우, 이는 달리 특정하지 않는 한, 일반적으로 mGluR 조절 활성을 갖는 화합물을 의미하는 것으로 받아들여야 한다. 본 발명의 실시양태에서, mGluR 조절제는 mGluR5 길항제이다. 본 명세서에 mGluR 길항제가 언급된 경우, 이는 일반적으로 mGluR과 상호작용하여 mGluR에 대한 천연 리간드의 효과를 억제 (예컨대, mGluR 발현 세포의 반응 경로가 자극되지 않을 정도로)할 수 있는 화합물을 포함하는 것으로 받아들여야 한다.

[0066] 한 실시양태에서, mGluR 조절제는 mGluR5 길항제이다.

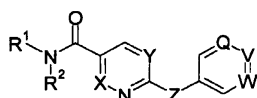
[0067] 본원에 기재된 바와 같은 mGluR 조절제는 유리 형태 또는 산 부가염 형태로 존재할 수 있다. 달리 나타내지 않는 한, 본 명세서에 언급된 "본원에 기재된 바와 같은 mGluR 조절제"는 임의의 형태, 예를 들어 유리 염기 형태 또는 산 부가염 형태의 화합물을 포함하는 것으로 이해해야 한다. 또한, 제약적 용도에 부적합하나, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 유리 mGluR 조절제의 단리 또는 정제를 위해 사용될 수 있는 염, 예컨대 피크레이트 또는 퍼클로레이트도 포함된다. 치료적 용도를 위해서는, 제약상 허용되는 염 또는 유리 화합물만이 (적절한 경우, 제약 제제의 형태로) 사용되고, 따라서 이들이 바람직하다.

[0068] 임의의 방법적 논의 또는 활성 성분 에 대한 언급에는 제약상 허용되는 염 또한 포함된다는 것을 이해할 것이다. 이들 활성 성분이, 예를 들어 하나 이상의 염기 중심을 가질 경우, 이들은 산 부가염을 형성할 수 있다. 상응하는 산 부가염은 또한, 원할 경우 추가로 존재하는 염기 중심을 갖도록 형성될 수 있다. 산 기 (예를 들어, COOH)를 갖는 활성 성분은 또한 염기와 염을 형성할 수 있다. 활성 성분 또는 그의 제약상 허용되는 염은 또한 수화물 형태로 사용될 수 있거나, 결정화에 사용되는 다른 용매를 포함할 수 있다. mGluR5 조절제 (예를 들어, 길항제) 및 그의 제조의 예는, 예를 들어 WO 03/047581 및 WO 2006/114262 (모두 이 거명에 의해 본원에 포함됨)로부터 공지되어 있다.

[0069] 본원에 기재된 바와 같은 mGluR 조절제 및 그의 염에 비대칭 탄소 원자(들)이 존재할 수 있기 때문에, 상기 화합물은 광학 활성 형태 또는 광학 이성질체 혼합물의 형태, 예를 들어 라세미 혼합물 또는 부분입체이성질체 혼합물의 형태로 존재할 수 있다. 모든 광학 이성질체 및 이들의 혼합물 (라세미 혼합물 포함)은 본 발명의 일부이다.

[0070] 한 실시양태에서, mGluR 조절제는 유리 염기 형태 또는 산 부가염 형태의 하기 화학식 I의 화합물이다.

[0071] <화학식 I>



[0072] 상기 식에서,
[0073]

[0074] R¹은 임의로 치환된 알킬 또는 임의로 치환된 벤질을 나타내고;

[0075] R²는 수소 (H), 임의로 치환된 알킬 또는 임의로 치환된 벤질을 나타내거나; 또는

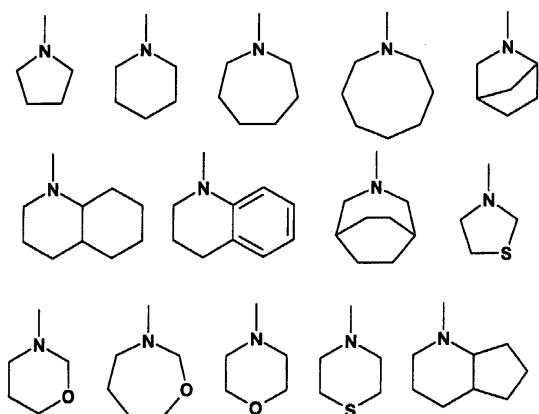
[0076] R¹ 및 R²는 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 14개 미만의 고리 원자를 갖는 임의로 치환된 헤테로사이클을 형성하고;

[0077] R³은 할로젠, 알킬, 알콕시, 알킬아미노 또는 디알킬아미노를 나타내고;

[0078] R⁴는 히드록시 (OH), 할로젠, 알킬 또는 알콕시를 나타내고;

[0079] Q는 CH, CR⁴ 또는 N을 나타내고;

- [0080] V는 CH, CR⁴ 또는 N을 나타내고;
- [0081] W는 CH, CR⁴ 또는 N을 나타내고;
- [0082] X는 CH 또는 N을 나타내고;
- [0083] Y는 CH, CR³ 또는 N을 나타내고;
- [0084] Z는 CH₂, NH 또는 O를 나타내며;
- [0085] 단, Q, V 및 W는 동시에 N이 아니다.
- [0086] 또다른 실시양태에서, mGluR 조절제는 유리 염기 형태 또는 산 부가염 형태의 화학식 II의 화합물 (Q, V 및 W 중 하나 이상이 N인 화학식 I의 화합물)이다.
- [0087] 추가의 실시양태에서, mGluR 조절제는 유리 염기 형태 또는 산 부가염 형태의 화학식 III의 화합물 (Y가 CR³인 화학식 II의 화합물)이다.
- [0088] 화학식 I, II 및 III의 화합물, 및 상응하는 중간체 화합물에 존재하는 바람직한 치환기, 바람직한 수치 범위 또는 바람직한 라디칼 범주가 하기 정의되어 있다.
- [0089] X는 바람직하게는 CH를 나타낸다.
- [0090] Y는 바람직하게는 CH 또는 CR³ (여기서, R³은 바람직하게는 할로젠, 특히 바람직하게는 클로로를 나타냄)을 나타낸다.
- [0091] Z는 바람직하게는 NH를 나타낸다.
- [0092] R³은 바람직하게는 플루오로, 클로로, C₁₋₄ 알킬, 예를 들어 메틸을 나타낸다.
- [0093] R³은 특히 바람직하게는 클로로를 나타낸다.
- [0094] R¹ 및 R²는 바람직하게는 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 3 내지 11개의 고리 원자 및 1 내지 4개의 헤테로 원자를 갖는 치환되지 않거나 치환된 헤테로사이클을 형성하고; 여기서 헤테로 원자는 N, O, S로 구성된 군으로부터 선택되고, 치환기는 옥소 (=O), 히드록시, 할로젠, 아미노, 니트로, 시아노, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 알콕시알킬, C₁₋₄ 알콕시카르보닐, C₁₋₄ 알콕시카르보닐알킬, C₁₋₄ 할로젠알킬, C₆₋₁₀ 아릴, 할로젠-C₆₋₁₀ 아릴, C₆₋₁₀ 아릴옥시 및 C₆₋₁₀-아릴-C₁₋₄ 알킬로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0095] R¹ 및 R²는 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 5 내지 9개의 고리 원자 및 1 내지 3개의 헤테로 원자를 갖는 치환되지 않거나 단일 또는 이중 치환된 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 헤테로 원자는 N 및 O로 구성된 군으로부터 선택되고, 치환기는 할로젠 및 C₁₋₄ 알킬로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0096] R¹ 및 R²는 바람직하게는 이들이 부착된 질소 원자와 함께,



[0097] 로 구성된 군으로부터 선택된 치환되지 않거나 단일 또는 이 중 치환된 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 치환기는 플루오로, 클로로, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 트리플루오로에틸, 플루오로프로필 및 디플루오로프로필로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0098] R^1 및 R^2 는 바람직하게는 서로 독립적으로, C_1 - C_4 알킬 또는 벤질 (C_1 - C_4 알콕시 또는 할로겐으로 임의로 치환됨)을 나타낸다.

[0099] 상기 언급된 일반적이거나 바람직한 라디칼 정의는 화학식 I, II 및 III의 최종 생성물뿐만 아니라, 그의 제조를 위해 각각의 경우에 필요한 출발 물질 또는 중간체에도 상응하게 적용된다. 이들 라디칼 정의는 원하는 대로 서로 조합될 수 있다 (즉, 주어진 바람직한 범위들 사이의 조합이 포함됨). 또한, 개별적인 정의들이 적용되지 않을 수 있다.

[0100] 본 발명에 따라, 바람직한 것으로 상기 언급된 의미들의 조합을 함유하는 화학식 I, II 및 III의 화합물이 바람직하다.

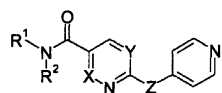
[0101] 본 발명에 따라, 특히 바람직한 것으로 상기 열거된 의미들의 조합을 함유하는 화학식 I, II 및 III의 화합물이 특히 바람직하다.

[0102] 본 발명에 따라, 매우 특히 바람직한 것으로 상기 열거된 의미들의 조합을 함유하는 화학식 I의 화합물이 매우 특히 바람직하다.

[0103] R^2 가 치환되지 않거나 치환된 헤테로사이클을 나타내는 화학식 I, II 및 III의 화합물이 바람직하다.

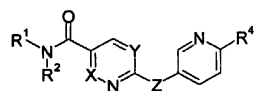
[0104] 하기 나타낸 바와 같은 화학식 IIa 내지 IIe의 화합물이 특히 바람직하다.

[0105] <화학식 IIa>



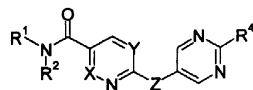
[0106] 상기 식에서, 치환기들은 본 명세서에 주어진 의미를 갖는다.

[0108] <화학식 IIb>



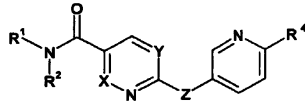
[0109] 상기 식에서, 치환기들은 본 명세서에 주어진 의미를 갖는다.

[0111] <화학식 IIc>



[0112] 상기 식에서, 치환기들은 본 명세서에 주어진 의미를 갖는다.

<화학식 IIId>

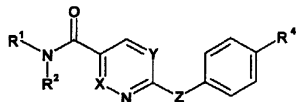


상기 식에서,

R⁴는 C₁-C₄ 알킬, 바람직하게는 메틸을 나타내고,

다른 치환기들은 본 명세서에 주어진 의미를 갖는다.

<화학식 IIe>



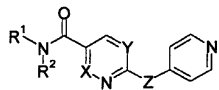
상기 식에서,

R⁴는 할로젠, 바람직하게는 클로로를 나타내고,

다른 치환기들은 본 명세서에 주어진 의미를 갖는다.

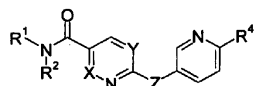
추가로, 하기 나타낸 바와 같은 화학식 IIIa 내지 IIIe의 화합물이 본 발명의 화합물로 바람직하다.

<화학식 IIIa>



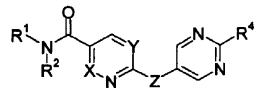
상기 식에서, 모든 치환기들은 본 명세서에 주어진 의미를 갖는다.

<화학식 IIIb>



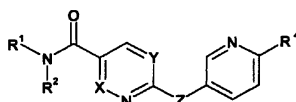
상기 식에서, 치환기들은 본 명세서에 주어진 의미를 갖는다.

<화학식 IIIc>



상기 식에서, 치환기들은 본 명세서에 주어진 의미를 갖는다.

<화학식 IIId>

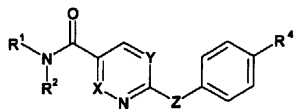


상기 식에서,

R⁴는 C₁-C₄ 알킬, 바람직하게는 메틸을 나타내고,

다른 치환기들은 본 명세서에 주어진 의미를 갖는다.

[0139] <화학식 IIIe>



[0140]

[0141] 상기 식에서,

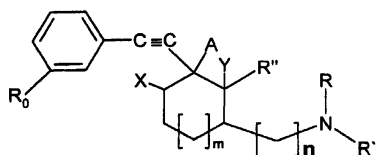
[0142] R^4 는 할로젠, 바람직하게는 클로로를 나타내고,

[0143] 다른 치환기들은 본 명세서에 주어진 의미를 갖는다.

[0144] 화학식 I, II 및 III의 특정 화합물에는 본원의 실시예에 기재된 것들이 포함된다.

[0145] 또다른 실시양태에서, mGluR 조절제는 유리 염기 형태 또는 산 부가염 형태의 하기 화학식 IV의 화합물이다.

[0146] <화학식 IV>



[0147]

[0148] 상기 식에서,

[0149] m은 0 또는 1이고;

[0150] n은 0 또는 1이고;

[0151] A는 히드록시이고;

[0152] X는 수소이고;

[0153] Y는 수소가거나; 또는

[0154] A는 X 또는 Y와 단일 결합을 형성하고;

[0155] R_0 은 수소, (C_{1-4}) 알킬, (C_{1-4}) 알콕시, 트리플루오로메틸, 할로젠, 시아노, 니트로, $-COOR_1$ 이고, 여기서 R_1 은 (C_{1-4}) 알킬 또는 $-COR_2$ 이고, 여기서 R_2 는 수소 또는 (C_{1-4}) 알킬이며;

[0156] R은 $-COR_3$, $-COOR_3$, $-CONR_4R_5$ 또는 $-SO_2R_6$ 이고, 여기서 R_3 은 (C_{1-4}) 알킬, (C_{3-7}) 시클로알킬, 또는 임의로 치환된 페닐, 2-피리딜 또는 2-티에닐이고; R_4 및 R_5 는 독립적으로 수소 또는 (C_{1-4}) 알킬이며; R_6 은 (C_{1-4}) 알킬, (C_{3-7}) 시클로알킬 또는 임의로 치환된 페닐이고;

[0157] R' 은 수소 또는 (C_{1-4}) 알킬이고;

[0158] R'' 은 수소 또는 (C_{1-4}) 알킬이거나; 또는

[0159] R' 및 R'' 은 함께 $-CH_2-(CH_2)_m$ -기를 형성하고, 여기서 m은 0, 1 또는 2이고, 이 경우 n 및 m 중 하나는 0이 아니며;

[0160] 단, n이 0이고, A가 히드록시이고, X 및 Y가 모두 수소이고, R이 COOEt이고, R' 및 R'' 이 함께 $-(CH_2)_2$ -기를 형성하는 경우, R_0 는 수소, 트리플루오로메틸 및 메톡시가 아니다.

[0161] 화학식 IV의 예시적인 화합물에는 하기 화합물들이 포함된다.

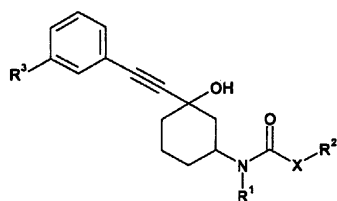
[0162] (-)-(3aR,4S,7aR)-4-히드록시-4-m-톨릴에티닐-옥타히드로-인돌-1-카르복실산 메틸 에스테르

[0163] (-)-(3aR,4S,7aR)-4-히드록시-4-m-톨릴에티닐-옥타히드로-인돌-1-카르복실산 에틸 에스테르

- [0164] (-)-(3aR, 4S, 7aR)-푸란-2-일-(4-히드록시-4-m-톨릴에티닐-옥타히드로-인돌-1-일)-메탄온
- [0165] (±)-(3aRS, 4SR, 7aRS)-4-(3-클로로페닐에티닐)-4-히드록시-옥타히드로-인돌-1-카르복실산 에틸 에스테르
- [0166] (±)-(3aRS, 4SR, 7aRS)-4-(3-플루오로-페닐에티닐)-4-히드록시-옥타히드로-인돌-1-카르복실산 에틸 에스테르
- [0167] (3aRS, 4SR, 7aRS)-4-히드록시-4-페닐에티닐-옥타히드로-인돌-1-카르복실산(S)(테트라히드로푸란-3-일)에스테르
- [0168] (3aRS, 4SR, 7aRS)-4-히드록시-4-페닐에티닐-옥타히드로-인돌-1-카르복실산(R)(테트라히드로푸란-3-일)에스테르
- [0169] (3aRS, 4SR, 7aRS)-4-히드록시-4-(3-클로로페닐에티닐)-옥타히드로-인돌-1-카르복실산(S)(테트라히드로푸란-3-일)에스테르
- [0170] (±)-(3aRS, 4SR, 7aRS)-4-히드록시-4-m-톨릴에티닐-옥타히드로-인돌-1-카르복실산 에틸 에스테르
- [0171] (±)-(3aRS, 4SR, 7aRS)-4-(4-플루오로-페닐에티닐)-4-히드록시-옥타히드로-인돌-1-카르복실산 에틸 에스테르
- [0172] (±)-(3aRS, 4SR, 7aRS)-4-(3-클로로페닐에티닐)-4-히드록시-1-메탄술폰닐-옥타히드로-인돌
- [0173] (±)-(3aRS, 7aRS)-4-페닐에티닐-2,3,3a,6,7,7a-헥사히드로-인돌-1-카르복실산 에틸 에스테르 및 (±)-(RS)-4-페닐에티닐-2,3,5,6,7,7a-헥사히드로-인돌-1-카르복실산 에틸 에스테르
- [0174] (±)-(3RS, 7aRS)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-페닐에티닐-2,3,3a,6,7,7a-헥사히드로-인돌-1-일)-에탄온
- [0175] (±)-(RS)-4-m-톨릴에티닐-2,3,5,6,7,7a-헥사히드로-인돌-1-카르복실산 에틸 에스테르
- [0176] (±)-(3RS, 7aRS)-4-m-톨릴에티닐-2,3,3a,6,7,7a-헥사히드로-인돌-1-카르복실산 에틸 에스테르
- [0177] (±)-(3RS, 7aRS)-4-(4-클로로-페닐에티닐)-2,3,3a,6,7,7a-헥사히드로-인돌-1-카르복실산 에틸 에스테르
- [0178] (±)-(3RS, 7aRS)-4-(2-플루오로-페닐에티닐)-2,3,3a,6,7,7a-헥사히드로-인돌-1-카르복실산 에틸 에스테르
- [0179] (±)-(3RS, 7aRS)-4-(3-플루오로-페닐에티닐)-2,3,3a,6,7,7a-헥사히드로-인돌-1-카르복실산 에틸 에스테르
- [0180] (±)-(RS)-4-(3-플루오로-페닐에티닐)-2,3,5,6,7,7a-헥사히드로-인돌-1-카르복실산 에틸 에스테르
- [0181] (±)-(3RS, 7aRS)-4-(3-메톡시-페닐에티닐)-2,3,3a,6,7,7a-헥사히드로-인돌-1-카르복실산 에틸 에스테르
- [0182] (±)-(RS)-4-(3-메톡시-페닐에티닐)-2,3,5,6,7,7a-헥사히드로-인돌-1-카르복실산 에틸 에스테르
- [0183] (±)-(3aRS, 4RS, 7aSR)-4-히드록시-4-페닐에티닐-옥타히드로-이소인돌-2-카르복실산 에틸 에스테르
- [0184] (±)-(3aRS, 4RS, 7aSR)-4-히드록시-4-m-톨릴에티닐-옥타히드로-이소인돌-2-카르복실산 에틸 에스테르
- [0185] (±)-(3aRS, 4RS, 7aSR)-4-히드록시-4-p-톨릴에티닐-옥타히드로-이소인돌-2-카르복실산 에틸 에스테르
- [0186] (±)-(3aRS, 4RS, 7aSR)-4-(3-시아노-페닐에티닐)-4-히드록시-옥타히드로-이소인돌-2-카르복실산 에틸 에스테르
- [0187] (±)-(3aRS, 4RS, 7aSR)-4-히드록시-4-(3-메톡시-페닐에티닐)-옥타히드로-이소인돌-2-카르복실산 에틸 에스테르
- [0188] (±)-(3aRS, 4RS, 7aSR)-4-(3-플루오로-페닐에티닐)-4-히드록시-옥타히드로-이소인돌-2-카르복실산 에틸 에스테르
- [0189] (±)-(3aRS, 4RS, 7aSR)-4-히드록시-4-페닐에티닐-옥타히드로-이소인돌-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르
- [0190] (±)-(3aRS, 4RS, 7aSR)-4-히드록시-4-m-톨릴에티닐-옥타히드로-이소인돌-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르
- [0191] (±)-(3aRS, 4RS, 7aSR)-4-히드록시-4-m-톨릴에티닐-옥타히드로-이소인돌-2-카르복실산 메틸 에스테르
- [0192] (±)-(3aRS, 4RS, 7aSR)-푸란-2-일-(4-히드록시-4-m-톨릴에티닐-옥타히드로-이소인돌-2-일)-메탄온
- [0193] (±)-(3aRS, 4RS, 7aSR)-시클로프로필-(4-히드록시-4-m-톨릴에티닐-옥타히드로-이소인돌-2-일)-메탄온
- [0194] (±)-(3aRS, 4RS, 7aSR)-(4-히드록시-4-m-톨릴에티닐-옥타히드로-이소인돌-2-일)-피리딘-3-일-메탄온
- [0195] (±)-((1SR, 3SR)-3-히드록시-3-m-톨릴에티닐-시클로헥실)-메틸-카르밤산 메틸 에스테르 및 (±)-((1RS, 3SR)-3-히드록시-3-m-톨릴에티닐-시클로헥실)-메틸-카르밤산 메틸 에스테르
- [0196] (±)-(1RS, 3SR)-((3-히드록시-3-m-톨릴에티닐-시클로헥실)-(4-메톡시-벤질)-카르밤산 에틸 에스테르

- [0197] (±)-(1RS,3RS)-((3-히드록시-3-m-톨릴에티닐-시클로헥실)-(4-메톡시-벤질)-카르바산 에틸 에스테르
- [0198] (±)-[(1RS,3SR)-3-히드록시-3-(3-메톡시-페닐에티닐)-5,5-디메틸-시클로헥실]-메틸-카르바산 메틸 에스테르
- [0199] (±)-(1RS,3SR)-(3-히드록시-5,5-디메틸-3-m-톨릴에티닐-시클로헥실)-메틸-카르바산 메틸 에스테르
- [0200] (±)-[(1RS,3SR)-3-(3-플루오로-페닐에티닐)-3-히드록시-5,5-디메틸-시클로헥실]-메틸-카르바산 메틸 에스테르
- [0201] (±)-[(1RS,3RS)-3-(3-플루오로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-메틸-카르바산 메틸 에스테르
- [0202] (±)-[(1RS,3SR)-3-(3-플루오로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-메틸-카르바산 메틸 에스테르
- [0203] (±)-[(1RS,3RS)-3-히드록시-3-(3-메톡시-페닐에티닐)-시클로헥실]-메틸-카르바산 메틸 에스테르
- [0204] (±)-[(1RS,3SR)-3-히드록시-3-(3-메톡시-페닐에티닐)-시클로헥실]-메틸-카르바산 메틸 에스테르
- [0205] (±)-[(1RS,3RS)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-메틸-카르바산 메틸 에스테르
- [0206] (±)-[(1RS,3SR)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-메틸-카르바산 메틸 에스테르
- [0207] (±)-(1RS,3RS)-N-(3-히드록시-3-m-톨릴에티닐-시클로헥실)-아세트아미드
- [0208] (±)-(1RS,3SR)-N-(3-히드록시-3-m-톨릴에티닐-시클로헥실)-아세트아미드
- [0209] (±)-(1RS,3RS)-(3-히드록시-3-m-톨릴에티닐-시클로헥실)-카르바산 에틸 에스테르
- [0210] (±)-(1RS,3SR)-(3-히드록시-3-m-톨릴에티닐-시클로헥실)-카르바산 에틸 에스테르
- [0211] (±)-(1RS,3RS)-[3-(3-플루오로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-카르바산 에틸 에스테르
- [0212] (±)-(1RS,3SR)-[3-(3-플루오로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-카르바산 에틸 에스테르
- [0213] (±)-(1RS,3RS)-[3-(3-메톡시-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-카르바산 에틸 에스테르
- [0214] (±)-(1RS,3RS)-N-[3-(3-플루오로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아세트아미드
- [0215] (±)-(1RS,3SR)-N-[3-(3-플루오로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아세트아미드
- [0216] (±)-(1RS,3SR)-[3-히드록시-3-(3-메톡시-페닐에티닐)-시클로헥실]-카르바산 에틸 에스테르
- [0217] (±)-(1RS,3RS)-N-[3-히드록시-3-(3-메톡시-페닐에티닐)-시클로헥실]-아세트아미드
- [0218] (±)-(1RS,3SR)-N-[3-히드록시-3-(3-메톡시-페닐에티닐)-시클로헥실]-아세트아미드
- [0219] (±)-(1RS,3RS)-[3-히드록시-3-(3-메톡시-페닐에티닐)-시클로헥실]-카르바산 tert-부틸 에스테르
- [0220] (±)-(1RS,3SR)-[3-히드록시-3-(3-메톡시-페닐에티닐)-시클로헥실]-카르바산 tert-부틸 에스테르
- [0221] (±)-(1RS,3RS)-(3-히드록시-3-m-톨릴에티닐-시클로헥실)-카르바산 tert-부틸 에스테르
- [0222] (±)-(1RS,3SR)-(3-히드록시-3-m-톨릴에티닐-시클로헥실)-카르바산 tert-부틸 에스테르
- [0223] (±)-(1RS,3RS)-(3-(3-플루오로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실)-카르바산 tert-부틸 에스테르
- [0224] (±)-(1RS,3SR)-(3-(3-플루오로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실)-카르바산 tert-부틸 에스테르
- [0225] (±)-(1RS,3RS)-[3-(3-플루오로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-카르바산 메틸 에스테르
- [0226] (±)-(1RS,3SR)-[3-(3-플루오로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-카르바산 메틸 에스테르
- [0227] (±)-(3-페닐에티닐-시클로헥스-2-에닐)-카르바산 에틸 에스테르 및 (±)-(3-페닐에티닐-시클로헥스-3-에닐)-카르바산 에틸 에스테르
- [0228] (±)-메틸-(3-페닐에티닐-시클로헥스-3-에닐)-카르바산 에틸 에스테르
- [0229] (±)-(4aRS,5RS,8aSR)-5-히드록시-5-페닐에티닐-옥타히드로-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르
- [0230] (±)-[(4aRS,5SR,8aSR)-5-(3-클로로-페닐에티닐)-5-히드록시-옥타히드로-퀴놀린-1-일]-푸란-2-일-메탄온
- [0231] (±)-[(4aRS,5RS,8aSR)-5-(3-클로로-페닐에티닐)-5-히드록시-옥타히드로-퀴놀린-1-일]-푸란-2-일-메탄온

- [0232] (±)-(4aRS, 5RS, 8aSR)-5-(3-클로로-페닐에티닐)-5-히드록시-옥타히드로-퀴놀린-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르
- [0233] (±)-[(4aRS, 5SR, 8aSR)-5-(3-클로로-페닐에티닐)-5-히드록시-옥타히드로-퀴놀린-1-일]-모르폴린-4-일-메탄온
- [0234] (±)-[(4aRS, 5SR, 8aSR)-5-(3-클로로-페닐에티닐)-5-히드록시-옥타히드로-퀴놀린-1-일]-(4-메틸-피페라진-1-일)-메탄온
- [0235] (±)-(4aRS, 5RS, 8aSR)-5-(3-클로로-페닐에티닐)-5-히드록시-옥타히드로-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르 및 (±)-(4aRS, 5SR, 8aSR)-5-(3-클로로-페닐에티닐)-5-히드록시-옥타히드로-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르
- [0236] (±)-(4aRS, 5SR, 8aSR)-5-히드록시-5-m-톨릴에티닐-옥타히드로-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르
- [0237] (±)-(4aRS, 5RS, 8aSR)-5-히드록시-5-m-톨릴에티닐-옥타히드로-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르.
- [0238] 화학식 IV의 화합물로는 특히 옥타히드로인들이 있다.
- [0239] 본 발명의 특정 실시예에서, 엘-도파, 카르비도파, 벤세라지드, 톨카폰 또는 엔타카폰으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 활성제와 화학식 IV의 상기 열거된 예시적인 화합물의 조합물이 제공된다.
- [0240] 추가의 실시양태에서, mGluR 조절제는 유리 염기 형태 또는 산 부가염 형태의 하기 화학식 V의 화합물이다.
- [0241] <화학식 V>



- [0242]
- [0243] 상기 식에서,
- [0244] R¹은 수소 또는 알킬을 나타내고;
- [0245] R²는 치환되지 않거나 치환된 헤테로사이클을 나타내거나; 또는
- [0246] R²는 치환되지 않거나 치환된 아릴을 나타내고;
- [0247] R³은 알킬 또는 할로젠을 나타내고;
- [0248] X는 단일 결합, 또는 하나 이상의 산소 원자 또는 카르보닐기 또는 카르보닐옥시기가 임의로 개재된 알칸디일-기를 나타낸다.
- [0249] 화학식 V의 예시적인 화합물에는 하기 화합물들이 포함된다.
- [0250] 푸란-3-카르복실산 [(1S, 3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0251] 푸란-2-카르복실산 [(1R, 3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0252] 푸란-2-카르복실산 [(1S, 3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0253] 3H-이미다졸-4-카르복실산 [(1R, 3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0254] 3H-이미다졸-4-카르복실산 [(1S, 3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0255] 4H-[1,2,4]트리아졸-3-카르복실산 [(1R, 3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0256] 4H-[1,2,4]트리아졸-3-카르복실산 [(1S, 3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0257] 2-메틸-푸란-3-카르복실산 [(±)-(1R, 3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0258] N-[(±)-(1R, 3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-3,4-디플루오로-벤즈아미드

- [0259] 벤조[1,3]디옥솔-2-카르복실산 [(±)-(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0260] 5-메틸-피라진-2-카르복실산 [(±)-(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0261] 퀴녹살린-2-카르복실산 [(±)-(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0262] 벤조푸란-2-카르복실산 [(±)-(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0263] 벤조옥사졸-2-카르복실산 [(±)-(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0264] 2,5-디메틸-푸란-3-카르복실산 [(±)-(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0265] (R,S)-테트라히드로-푸란-3-카르복실산 [(±)-(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0266] 푸란-3-카르복실산 ((1R,3R)-3-히드록시-3-m-톨릴에티닐-시클로헥실)-아미드
- [0267] 푸란-3-카르복실산 ((1S,3S)-3-히드록시-3-m-톨릴에티닐-시클로헥실)-아미드
- [0268] 푸란-3-카르복실산 ((±)-(1R,3R)-3-히드록시-3-m-톨릴에티닐-시클로헥실)-아미드
- [0269] 푸란-2-카르복실산 ((1R,3R)-3-히드록시-3-m-톨릴에티닐-시클로헥실)-아미드
- [0270] 푸란-2-카르복실산 ((1S,3S)-3-히드록시-3-m-톨릴에티닐-시클로헥실)-아미드
- [0271] 푸란-2-카르복실산 ((±)-(1R,3R)-3-히드록시-3-m-톨릴에티닐-시클로헥실)-아미드
- [0272] 이속사졸-5-카르복실산 ((1R,3R)-3-히드록시-3-m-톨릴에티닐-시클로헥실)-아미드
- [0273] 이속사졸-5-카르복실산 ((1S,3S)-3-히드록시-3-m-톨릴에티닐-시클로헥실)-아미드
- [0274] 이속사졸-5-카르복실산 ((±)-(1R,3R)-3-히드록시-3-m-톨릴에티닐-시클로헥실)-아미드
- [0275] 5-메틸-피라진-2-카르복실산 ((±)-(1R,3R)-3-히드록시-3-m-톨릴에티닐-시클로헥실)-아미드
- [0276] 4H-[1,2,4]트리아졸-3-카르복실산 ((±)-(1R,3R)-3-히드록시-3-m-톨릴에티닐-시클로헥실)-아미드
- [0277] 3H-이미다졸-4-카르복실산 ((±)-(1R,3R)-3-히드록시-3-m-톨릴에티닐-시클로헥실)-아미드
- [0278] 테트라히드로-피란-4-카르복실산 ((±)-(1R,3R)-3-히드록시-3-m-톨릴에티닐-시클로헥실)-아미드
- [0279] 1-메틸-1H-이미다졸-4-카르복실산 ((±)-(1R,3R)-3-히드록시-3-m-톨릴에티닐-시클로헥실)-아미드
- [0280] (R,S)-테트라히드로-푸란-2-카르복실산 ((±)-(1R,3R)-3-히드록시-3-m-톨릴에티닐-시클로헥실)-아미드
- [0281] (R,S)-테트라히드로-푸란-3-카르복실산 ((±)-(1R,3R)-3-히드록시-3-m-톨릴에티닐-시클로헥실)-아미드
- [0282] 푸란-3-카르복실산 [(1R,3R)-3-(3-플루오로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0283] 푸란-3-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-플루오로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0284] 푸란-2-카르복실산 [(1R,3R)-3-(3-플루오로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0285] 푸란-2-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-플루오로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0286] 3H-이미다졸-4-카르복실산 [(±)-(1R,3R)-3-(3-플루오로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0287] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-3,4-디플루오로-벤즈아미드
- [0288] N-[(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-3,4-디플루오로-벤즈아미드
- [0289] 피리딘-2-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0290] 피리딘-2-카르복실산 [(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0291] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-니코틴아미드
- [0292] N-[(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-니코틴아미드
- [0293] 벤조[1,3]디옥솔-2-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0294] 5-메틸-피라진-2-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드

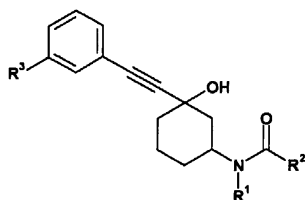
- [0295] 2-메틸-푸란-3-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0296] (R)-테트라히드로-푸란-2-카르복실산 [(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0297] (S)-테트라히드로-푸란-2-카르복실산 [(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0298] 이속사졸-5-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0299] 5-메틸-피라진-2-카르복실산 [(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0300] 2-메틸-푸란-3-카르복실산 [(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0301] 이속사졸-5-카르복실산 [(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0302] 5-클로로-푸란-2-카르복실산 [(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0303] 5-클로로-푸란-2-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0304] (S)-테트라히드로-푸란-3-카르복실산 [(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0305] (R)-테트라히드로-푸란-3-카르복실산 [(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0306] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-이소니코틴아미드
- [0307] N-[(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-이소니코틴아미드
- [0308] 3,5-디플루오로-피리딘-2-카르복실산 [(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0309] 3,5-디플루오로-피리딘-2-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0310] 6-메틸-피리딘-2-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0311] 6-메틸-피리딘-2-카르복실산 [(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0312] 5-클로로-피리딘-2-카르복실산 [(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0313] 5-클로로-피리딘-2-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0314] 6-클로로-피리딘-2-카르복실산 [(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0315] 6-클로로-피리딘-2-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0316] 5-클로로-1-메틸-1H-피롤-2-카르복실산 [(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0317] 5-클로로-1-메틸-1H-피롤-2-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0318] 5-클로로-1H-피롤-2-카르복실산 [(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0319] 5-클로로-1H-피롤-2-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0320] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-4-디메틸아미노-벤즈아미드
- [0321] 1H-피롤-3-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0322] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-4-메틸-벤즈아미드
- [0323] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-4-메틸-벤즈아미드
- [0324] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-3-플루오로-벤즈아미드
- [0325] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-2-에틸-부티르아미드
- [0326] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-4-(2,5-디메톡시-페닐)-4-옥소-부티르아미드
- [0327] 2-(2-벤질옥시-에톡시)-N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아세트아미드
- [0328] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-2-페닐-아세트아미드
- [0329] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-3-(1H-인돌-4-일)-프로피온아미드
- [0330] 2-벤조[1,3]디옥솔-5-일-N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아세트아미드

- [0331] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-2-페녹시-프로피온아미드
- [0332] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-2-(2-플루오로-페닐)-아세트아미드
- [0333] 5-히드록시-1H-인돌-2-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0334] 1-메틸-1H-피롤-2-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0335] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-테레프탈람산 메틸 에스테르
- [0336] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-2-(2-트리플루오로메톡시-페닐)-아세트아미드
- [0337] 5-클로로-N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-2-히드록시-벤즈아미드
- [0338] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-4-히드록시-벤즈아미드
- [0339] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-2-히드록시-벤즈아미드
- [0340] 4-아미노-N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-벤즈아미드
- [0341] 4-아미노-5-클로로-N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-2-메톡시-벤즈아미드
- [0342] 3-아미노-4-클로로-N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-벤즈아미드
- [0343] 3-아미노-N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-4-메틸-벤즈아미드
- [0344] 2-아미노-N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-니코틴아미드
- [0345] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-4-히드록시-3-메톡시-벤즈아미드
- [0346] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-2-플루오로-벤즈아미드
- [0347] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-4-메탄술폰닐-벤즈아미드
- [0348] 피리딘-2-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0349] 3-아미노-피라진-2-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0350] 6-아미노-N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-니코틴아미드
- [0351] 4-(4-아미노-벤조일아미노)-벤조산 [(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0352] 2,6-디옥소-1,2,3,6-테트라히드로-피리미딘-4-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0353] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-이소니코틴아미드
- [0354] 3-클로로-N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-벤즈아미드
- [0355] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-2,3-디메톡시-벤즈아미드
- [0356] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-4-옥소-4-페닐-부티르아미드
- [0357] 2-클로로-N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-니코틴아미드
- [0358] 5-브로모-N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-니코틴아미드
- [0359] 이소퀴놀린-1-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0360] 피라진-2-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0361] 3-벤조일-피리딘-2-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0362] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-2-메틸-니코틴아미드
- [0363] 퀴녹살린-2-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0364] 피리다진-4-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0365] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-2-메틸술폰닐-니코틴아미드

- [0366] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드
- [0367] 2-클로로-N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-이소니코틴아미드
- [0368] 2-클로로-N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-6-메틸-니코틴아미드
- [0369] 6-클로로-N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-니코틴아미드
- [0370] 2-클로로-N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-6-메틸-이소니코틴아미드
- [0371] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-2-(4,5-디메톡시-3-옥소-1,3-디히드로-이소벤조푸란-1-일)-아세트아미드
- [0372] 1,4,5,6-테트라히드로-시클로펜타피라졸-3-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0373] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-3-(1H-인돌-2-일)-프로피온아미드
- [0374] 6-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실카르바모일]-피리딘-2-카르복실산 이소프로필 에스테르
- [0375] 퀴놀린-6-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0376] 5-메틸-이속사졸-4-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0377] 벤조푸란-3-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0378] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-2-(2-메톡시-페녹시)-아세트아미드.
- [0379] 본 발명의 특정 실시예에서, 엘-도파, 카르비도파, 벤세라지드, 톨카폰 또는 엔타카폰으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 활성제와 화학식 V의 상기 열거된 예시적인 화합물의 조합물이 제공된다.

[0380] 추가의 실시양태에서, mGluR 조절제는 유리 염기 형태 또는 산 부가염 형태의 하기 화학식 VI의 화합물이다.

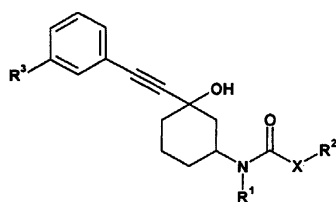
[0381] <화학식 VI>



- [0382]
- [0383] 상기 식에서,
- [0384] R¹은 수소 또는 알킬을 나타내고;
- [0385] R²는 치환되지 않거나 치환된 헤테로사이클을 나타내거나; 또는
- [0386] R²는 치환되지 않거나 치환된 아릴을 나타내고;
- [0387] R³은 알킬 또는 할로젠을 나타낸다.

[0388] 또다른 실시양태에서, mGluR 조절제는 유리 염기 형태 또는 산 부가염 형태의 하기 화학식 VII의 화합물이다.

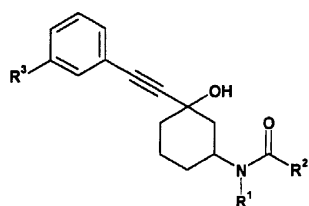
[0389] <화학식 VII>



[0390]

- [0391] 상기 식에서,
- [0392] R^1 은 수소 또는 알킬을 나타내고;
- [0393] R^2 는 치환되지 않거나 치환된 헤테로사이클을 나타내거나; 또는
- [0394] R^2 는 치환되지 않거나 치환된 아릴을 나타내고;
- [0395] R^3 은 알킬 또는 할로젠을 나타내고;
- [0396] X는 단일 결합, 또는 하나 이상의 산소 원자 또는 카르보닐기 또는 카르보닐옥시기가 임의로 개재된 알칸디일-기를 나타낸다.
- [0397] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 유리 염기 형태 또는 산 부가염 형태의 하기 화학식 VIII의 화합물을 제공한다.

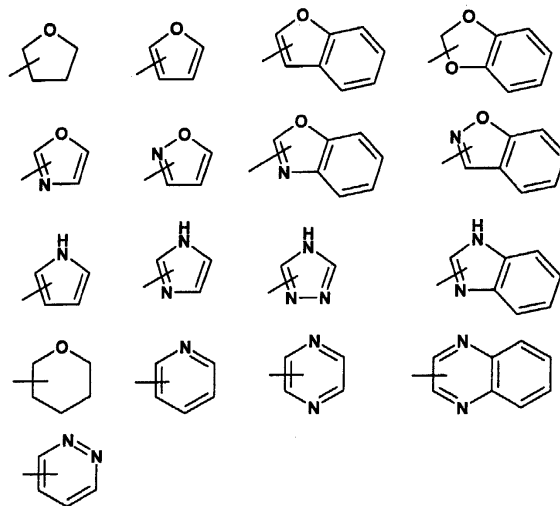
[0398] <화학식 VIII>



- [0399]
- [0400] 상기 식에서,
- [0401] R^1 은 수소 또는 알킬을 나타내고;
- [0402] R^2 는 치환되지 않거나 치환된 헤테로사이클을 나타내거나; 또는
- [0403] R^2 는 치환되지 않거나 치환된 아릴을 나타내고;
- [0404] R^3 은 알킬 또는 할로젠을 나타낸다.
- [0405] 화학식 VII 및 VIII의 화합물에 존재하는 바람직한 치환기, 바람직한 수치 범위 또는 바람직한 라디칼 범주가 하기 정의되어 있다.
- [0406] R^1 은 바람직하게는 수소 또는 C_{1-4} 알킬을 나타낸다.
- [0407] R^1 은 특히 바람직하게는 수소를 나타낸다.
- [0408] R^3 은 바람직하게는 플루오로, 클로로, C_{1-4} 알킬을 나타낸다.
- [0409] R^3 은 특히 바람직하게는 클로로 또는 메틸을 나타낸다.
- [0410] R^2 는 바람직하게는 3 내지 11개의 고리 원자 및 1 내지 4개의 헤테로 원자를 갖는 치환되지 않거나 치환된 헤테로사이클을 나타내고; 여기서 헤테로 원자는 N, O, S로 구성된 군으로부터 선택되고, 치환기는 옥소 (=O), 히드록시, 할로젠, 아미노, 니트로, 시아노, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시알킬, C_{1-4} 알콕시카르보닐, C_{1-4} 알콕시카르보닐알킬, C_{1-4} 할로젠알킬, C_{6-10} 아릴, 할로젠- C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴옥시, C_{6-10} -아릴- C_{1-4} 알킬로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0411] R^2 는 보다 바람직하게는 페닐 또는 치환된 페닐을 나타내고, 여기서 치환기는 히드록시, 아미노, 할로젠, 니트로, 시아노, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시알킬, C_{1-4} 알콕시카르보닐, C_{1-4} 알콕시카르보닐알킬, C_{1-4} 할로젠알킬, C_{6-10} 아릴, 할로젠- C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴옥시, C_{6-10} -아릴- C_{1-4} 알킬로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0412] R^2 는 특히 바람직하게는 5 내지 9개의 고리 원자 및 1 내지 3개의 헤테로 원자를 갖는 치환되지 않거나 단일 또는 이중 치환된 헤테로사이클을 나타내고, 여기서 헤테로 원자는 N, O로 구성된 군으로부터 선택되고, 치환기는 할로젠, C_{1-4} 알킬로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0413] R^2 는 특히 바람직하게는 치환되지 않거나 단일 또는 이중 치환된 페닐을 나타내고, 여기서 치환기는 플루오로, 클로로, 히드록시, 메틸, 메톡시, 메톡시카르보닐, 트리플루오로메톡시, 아미노, 디메틸아미노, 메틸티오, 메틸술포닐로 구성된 군으로부터 선택된다.



[0414] R^2 는 매우 특히 바람직하게는 로 구성된 군으로부터 선택된 치환되지 않거나 단일 또는 이중 치환된 헤테로사이클을 나타내고, 여기서 치환기는 플루오로, 클로로, 메틸, 메틸티오, 아미노로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0415] R^2 는 보다 매우 특히 바람직하게는 로 구성된 군으로부터 선택된 치환기를 나타낸다.

[0416] X는 바람직하게는 C_{1-6} 알칸디일, 말단에 산소기를 갖는 C_{1-6} 알칸디일, 또는 말단에 카르보닐기를 갖는 C_{1-6} 알칸디일, 말단에 카르보닐옥시기를 갖는 C_{1-6} 알칸디일을 나타낸다.

[0417] X는 특히 바람직하게는 메탄디일 ($-CH_2-$), 1,2-에탄디일 ($-CH_2-CH_2-$), 1,1-에탄디일 ($(-CH(CH_3)-)$), 메탄디일옥시 ($-O-CH_2-$), 1,2-에탄디일옥시 ($-O-CH_2-CH_2-$), 1,1-에탄디일옥시 ($(-O-CH(CH_3)-)$), 메탄디일카르보닐 ($-CO-CH_2-$), 1,2-에탄디일카르보닐 ($-CO-CH_2-CH_2-$), 1,1-에탄디일카르보닐 ($(-CO-CH(CH_3)-)$), 메탄디일카르보닐옥시 ($-C(O)O-CH_2-$), 1,2-에탄디일카르보닐옥시 ($-C(O)O-CH_2-CH_2-$), 1,1-에탄디일카르보닐옥시 ($(-C(O)O-CH(CH_3)-)$)를 나타낸다. X에 대해 정의된 관능기들이 R^2 기에 결합하는 것이 바람직하다.

[0418] 상기 언급된 일반적이거나 바람직한 라디칼 정의는 원하는 대로 서로 조합될 수 있다 (즉, 주어진 바람직한 범위들 사이의 조합이 포함됨). 또한, 개별적인 정의들이 적용되지 않을 수 있다.

[0419] 본 발명에 따라, 바람직한 것으로 상기 언급된 의미들의 조합을 함유하는 화학식 VII의 화합물이 바람직하다.

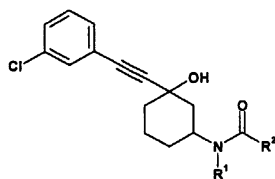
[0420] 본 발명에 따라, 특히 바람직한 것으로 상기 열거된 의미들의 조합을 함유하는 화학식 VII의 화합물이 특히 바람직하다.

[0421] 본 발명에 따라, 매우 특히 바람직한 것으로 상기 열거된 의미들의 조합을 함유하는 화학식 VII의 화합물이 매우 특히 바람직하다.

[0422] R^2 가 치환되지 않거나 치환된 헤테로사이클을 나타내는 화학식 VII의 화합물이 바람직하다.

[0423] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 IX의 화합물을 제공한다.

[0424] <화학식 IX>



[0425]

[0426] 상기 식에서, R¹ 및 R²는 상기 정의된 바와 같다.

[0427] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 R²가 상기 정의된 바와 같고 R¹이 수소를 나타내는 상기 정의된 바와 같은 화학식 IX의 화합물을 제공한다.

[0428] 화학식 VII, VIII 및 IX의 화합물의 예에는 하기 화합물들이 포함된다.

[0429] 푸란-3-카르복실산 [(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드

[0430] 푸란-3-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드

[0431] 푸란-2-카르복실산 [(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드

[0432] 푸란-2-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드

[0433] 3H-이미다졸-4-카르복실산 [(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드

[0434] 3H-이미다졸-4-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드

[0435] 4H-[1,2,4]트리아졸-3-카르복실산 [(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드

[0436] 4H-[1,2,4]트리아졸-3-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드

[0437] 2-메틸-푸란-3-카르복실산 [(±)-(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드

[0438] N-[(±)-(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-3,4-디플루오로-벤즈아미드

[0439] 벤조[1,3]디옥솔-2-카르복실산 [(±)-(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드

[0440] 5-메틸-피라진-2-카르복실산 [(±)-(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드

[0441] 퀴녹살린-2-카르복실산 [(±)-(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드

[0442] 벤조푸란-2-카르복실산 [(±)-(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드

[0443] 벤조옥사졸-2-카르복실산 [(±)-(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드

[0444] 2,5-디메틸-푸란-3-카르복실산 [(±)-(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드

[0445] (R,S)-테트라히드로-푸란-3-카르복실산 [(±)-(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드

[0446] 푸란-3-카르복실산 ((1R,3R)-3-히드록시-3-m-톨릴에티닐-시클로헥실)-아미드

[0447] 푸란-3-카르복실산 ((1S,3S)-3-히드록시-3-m-톨릴에티닐-시클로헥실)-아미드

[0448] 푸란-3-카르복실산 ((±)-(1R,3R)-3-히드록시-3-m-톨릴에티닐-시클로헥실)-아미드

[0449] 푸란-2-카르복실산 ((1R,3R)-3-히드록시-3-m-톨릴에티닐-시클로헥실)-아미드

[0450] 푸란-2-카르복실산 ((1S,3S)-3-히드록시-3-m-톨릴에티닐-시클로헥실)-아미드

[0451] 푸란-2-카르복실산 ((±)-(1R,3R)-3-히드록시-3-m-톨릴에티닐-시클로헥실)-아미드

[0452] 이속사졸-5-카르복실산 ((1R,3R)-3-히드록시-3-m-톨릴에티닐-시클로헥실)-아미드

[0453] 이속사졸-5-카르복실산 ((1S,3S)-3-히드록시-3-m-톨릴에티닐-시클로헥실)-아미드

[0454] 이속사졸-5-카르복실산 ((±)-(1R,3R)-3-히드록시-3-m-톨릴에티닐-시클로헥실)-아미드

- [0455] 5-메틸-피라진-2-카르복실산 ((±)-(1R,3R)-3-히드록시-3-*m*-톨릴에티닐-시클로헥실)-아미드
- [0456] 4H-[1,2,4]트리아졸-3-카르복실산 ((±)-(1R,3R)-3-히드록시-3-*m*-톨릴에티닐-시클로헥실)-아미드
- [0457] 3H-이미다졸-4-카르복실산 ((±)-(1R,3R)-3-히드록시-3-*m*-톨릴에티닐-시클로헥실)-아미드
- [0458] 테트라히드로-피란-4-카르복실산 ((±)-(1R,3R)-3-히드록시-3-*m*-톨릴에티닐-시클로헥실)-아미드
- [0459] 1-메틸-1H-이미다졸-4-카르복실산 ((±)-(1R,3R)-3-히드록시-3-*m*-톨릴에티닐-시클로헥실)-아미드
- [0460] (R,S)-테트라히드로-푸란-2-카르복실산 ((±)-(1R,3R)-3-히드록시-3-*m*-톨릴에티닐-시클로헥실)-아미드
- [0461] (R,S)-테트라히드로-푸란-3-카르복실산 ((±)-(1R,3R)-3-히드록시-3-*m*-톨릴에티닐-시클로헥실)-아미드
- [0462] 푸란-3-카르복실산 [(1R,3R)-3-(3-플루오로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0463] 푸란-3-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-플루오로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0464] 푸란-2-카르복실산 [(1R,3R)-3-(3-플루오로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0465] 푸란-2-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-플루오로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0466] 3H-이미다졸-4-카르복실산 [(±)-(1R,3R)-3-(3-플루오로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0467] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-3,4-디플루오로-벤즈아미드
- [0468] N-[(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-3,4-디플루오로-벤즈아미드
- [0469] 피리딘-2-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0470] 피리딘-2-카르복실산 [(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0471] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-니코틴아미드
- [0472] N-[(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-니코틴아미드
- [0473] 벤조[1,3]디옥솔-2-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0474] 5-메틸-피라진-2-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0475] 2-메틸-푸란-3-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0476] (R)-테트라히드로-푸란-2-카르복실산 [(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0477] (S)-테트라히드로-푸란-2-카르복실산 [(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0478] 이속사졸-5-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0479] 5-메틸-피라진-2-카르복실산 [(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0480] 2-메틸-푸란-3-카르복실산 [(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0481] 이속사졸-5-카르복실산 [(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0482] 5-클로로-푸란-2-카르복실산 [(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0483] 5-클로로-푸란-2-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0484] (S)-테트라히드로-푸란-3-카르복실산 [(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0485] (R)-테트라히드로-푸란-3-카르복실산 [(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0486] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-이소니코틴아미드
- [0487] N-[(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-이소니코틴아미드
- [0488] 3,5-디플루오로-피리딘-2-카르복실산 [(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0489] 3,5-디플루오로-피리딘-2-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0490] 6-메틸-피리딘-2-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드

- [0491] 6-메틸-피리딘-2-카르복실산 [(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0492] 5-클로로-피리딘-2-카르복실산 [(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0493] 5-클로로-피리딘-2-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0494] 6-클로로-피리딘-2-카르복실산 [(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0495] 6-클로로-피리딘-2-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0496] 5-클로로-1-메틸-1H-피롤-2-카르복실산 [(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0497] 5-클로로-1-메틸-1H-피롤-2-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0498] 5-클로로-1H-피롤-2-카르복실산 [(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0499] 5-클로로-1H-피롤-2-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0500] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-4-디메틸아미노-벤즈아미드
- [0501] 1H-피롤-3-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0502] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-4-메틸-벤즈아미드
- [0503] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-4-메틸-벤즈아미드
- [0504] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-3-플루오로-벤즈아미드
- [0505] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-2-에틸-부티르아미드
- [0506] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-4-(2,5-디메톡시-페닐)-4-옥소-부티르아미드
- [0507] 2-(2-벤질옥시-에톡시)-N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아세트아미드
- [0508] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-2-페닐-아세트아미드
- [0509] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-3-(1H-인돌-4-일)-프로피온아미드
- [0510] 2-벤조[1,3]디옥솔-5-일-N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아세트아미드
- [0511] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-2-페녹시-프로피온아미드
- [0512] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-2-(2-플루오로-페닐)-아세트아미드
- [0513] 5-히드록시-1H-인돌-2-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0514] 1-메틸-1H-피롤-2-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0515] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-테레프탈람산 메틸 에스테르
- [0516] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-2-(2-트리플루오로메톡시-페닐)-아세트아미드
- [0517] 5-클로로-N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-2-히드록시-벤즈아미드
- [0518] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-4-히드록시-벤즈아미드
- [0519] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-2-히드록시-벤즈아미드
- [0520] 4-아미노-N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-벤즈아미드
- [0521] 4-아미노-5-클로로-N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-2-메톡시-벤즈아미드
- [0522] 3-아미노-4-클로로-N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-벤즈아미드
- [0523] 3-아미노-N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-4-메틸-벤즈아미드
- [0524] 2-아미노-N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-니코틴아미드
- [0525] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-4-히드록시-3-메톡시-벤즈아미드
- [0526] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-2-플루오로-벤즈아미드

- [0527] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-4-메탄술폰닐-벤즈아미드
- [0528] 피리딘-2-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0529] 3-아미노-피라진-2-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0530] 6-아미노-N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-니코틴아미드
- [0531] 4-(4-아미노-벤조일아미노)-벤조산 [(1R,3R)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0532] 2,6-디옥소-1,2,3,6-테트라히드로-피리미딘-4-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0533] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-이소니코틴아미드
- [0534] 3-클로로-N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-벤즈아미드
- [0535] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-2,3-디메톡시-벤즈아미드
- [0536] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-4-옥소-4-페닐-부티르아미드
- [0537] 2-클로로-N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-니코틴아미드
- [0538] 5-브로모-N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-니코틴아미드
- [0539] 이소퀴놀린-1-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0540] 피라진-2-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0541] 3-벤조일-피리딘-2-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0542] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-2-메틸-니코틴아미드
- [0543] 퀴놀살린-2-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0544] 피리다진-4-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0545] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-2-메틸술폰닐-니코틴아미드
- [0546] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드
- [0547] 2-클로로-N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-이소니코틴아미드
- [0548] 2-클로로-N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-6-메틸-니코틴아미드
- [0549] 6-클로로-N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-니코틴아미드
- [0550] 2-클로로-N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-6-메틸-이소니코틴아미드
- [0551] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-2-(4,5-디메톡시-3-옥소-1,3-디히드로-이소벤조푸란-1-일)-아세트아미드
- [0552] 1,4,5,6-테트라히드로-시클로펜타피라졸-3-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0553] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-3-(1H-인돌-2-일)-프로피온아미드
- [0554] 6-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실카르바모일]-피리딘-2-카르복실산 이소프로필 에스테르
- [0555] 퀴놀린-6-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0556] 5-메틸-이속사졸-4-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0557] 벤조푸란-3-카르복실산 [(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-아미드
- [0558] N-[(1S,3S)-3-(3-클로로-페닐에티닐)-3-히드록시-시클로헥실]-2-(2-메톡시-페녹시)-아세트아미드.
- [0559] 본 발명의 특정 실시예에서, 엘-도파, 카르비도파, 벤세라지드, 톨카폰 또는 엔타카폰으로 구성된 군으로부터

선택된 하나 이상의 활성제와 화학식 VII, VIII 및 IX의 상기 열거된 예시적인 화합물의 조합물이 제공된다.

- [0560] 또다른 실시예에서, 엔타카폰과 조합된 옥타히드로인돌의 조합물이 제공된다.
- [0561] 추가의 실시예에서, 엘-도파, 카르비도파 및 엔타카폰과 조합된 옥타히드로인돌의 조합물이 제공되며, 그 예로는 옥타히드로인돌과 스타레보(Stalevo; 등록상표)의 조합물이 있다.
- [0562] 추가의 실시예에서, mGluR 조절제는 mGluR5 조절제이며 옥타히드로인돌 (예를 들어, 4-히드록시-4-m-톨릴에티닐-옥타히드로-인돌-1-카르복실산 메틸 에스테르)이다.
- [0563] 따라서, 본 발명은 엘-도파, 카르비도파, 벤세라지드, 톨카폰, 엔타카폰, 브로모크립틴, 페르골리드, 프라미펙솔, 로피니롤, 카베르골린, 아포모르핀 또는 리수리드 중 하나 이상과 4-히드록시-4-m-톨릴에티닐-옥타히드로-인돌-1-카르복실산 메틸 에스테르의 조합물을 포함한다.
- [0564] mGluR (특히, mGluR5) 조절제의 추가의 예에는 WO 2004/014881에 정의된 화학식 I의 화합물 및 WO 2007/021575에 정의된 화학식 I의 화합물이 포함되며, 이 거명에 의해 이들 공보의 내용은 본원에 포함된다.
- [0565] 본원에 기재된 바와 같은 mGluR 조절제는 인간 mGluR (특히, mGluR5)에서 현저하고 선택적인 조절 작용 (특히, 길항 작용)을 나타낼 수 있다. 이는 시험관 내에서, 예를 들어 재조합 인간 대사성 글루타메이트 수용체, 특히 그의 PLC-커플링된 아형 (예를 들어, mGluR5)에서, 예를 들어 문헌 [L. P. Daggett et al., Neuropharm. Vol. 34, pages 871-886 (1995)], [P. J. Flor et al., J. Neurochem. Vol. 67, pages 58-63 (1996)]에 따라 효능제 유도 세포내 Ca^{2+} 농도 상승의 억제제를 측정하거나, 문헌 [T. Knoepfel et al., Eur. J. Pharmacol. Vol. 288, pages 389-392 (1994)], [L. P. Daggett et al., Neuropharm. Vol. 67, pages 58-63 (1996)] 및 이들 문헌에 인용된 참고문헌들에 기재된 바와 같이 효능제 유도 이노시톨 포스페이트 전환율 (turnover) 상승이 어느 정도로 억제되는지 측정하는 것과 같은 다양한 절차를 이용하여 측정할 수 있다. 인간 mGluR 아형의 단리 및 발현은 미국 특허 제5,521,297호에 기재되어 있다. 본 발명의 선별된 제제는 hmGluR5a를 발현하는 재조합 세포에서 측정시, 효능제 (예를 들어, 글루타메이트 또는 퀴스켈레이트) 유도 세포내 Ca^{2+} 농도 상승의 억제, 또는 효능제 (예를 들어, 글루타메이트 또는 퀴스켈레이트) 유도 이노시톨 포스페이트 전환율의 억제에 대해 약 1 nM 내지 약 50 μ M의 IC50 값을 나타낸다.
- [0566] 본원에 기재된 바와 같은 mGluR 조절제 (본원에 기재된 바와 같은 조합 또는 단독 상태)는 파킨슨병 및 파킨슨병과 관련된 장애의 치료, 예방 또는 진행 지연에 유용하다. 파킨슨병은 종종 환자의 운동 기능과 언어 능력을 손상시키는 중추신경계의 퇴행성 장애이다. 파킨슨병의 특징은 다양하며, 진전(tremor), 경직(rigidity), 운동감소증(bradykinesia), 운동불능증(akinesia), 보행 및 자세 장애, 자세 불안정, 언어 및 연하 장애, 인지손상 (예를 들어, 기억상실, 치매, 반응속도 저하) 중 하나 이상이 이에 포함된다. 본원에 기재된 바와 같은 mGluR 조절제 (본원에 기재된 바와 같은 조합 또는 단독 상태)는 파킨슨병의 특징 중 하나 이상의 치료, 예방 또는 진행 지연에 유용할 수 있다.
- [0567] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 mGluR 조절제 (본원에 기재된 바와 같은 조합 또는 단독 상태)는 파킨슨병과 관련된 장애의 치료, 예방 또는 진행 지연에 유용하다. 이러한 장애의 예로는 파킨슨 운동이상증, 예를 들어 파킨슨병 엘-도파 유발성 운동이상증이 있다. 파킨슨 운동이상증은 종종 도파민의 전구체인 레보도파 (엘-도파)를 이용한 파킨슨병 치료의 부작용으로서 나타나나, 이는 유일한 원인은 아니다. 파킨슨 운동이상증의 특징에는 운동손상, 예를 들어 느리고 비협동적인 불수의운동의 출현, 진탕, 경직 및 보행 장애가 포함된다. 엘-도파로 치료받은 환자는 종종 감소된 파킨슨병 증상을 가지나, 이들은 서있거나 심지어 앉아있는 것을 유지하기가 점점 더 곤란해지는 것을 경험한다. 지속적인 엘-도파의 사용 후에는, 환자의 대부분에서 운동이상증이 발병한다.
- [0568] 운동이상증은 엘-도파를 이용한 치료의 주기 동안 임의의 시점에서 나타날 수 있다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 mGluR 조절제 (본원에 기재된 바와 같은 조합 또는 단독 상태)는, 환자의 최고 엘-도파 혈장 농도의 시점에 나타나는 운동이상증의 치료를 위한 것이다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 mGluR 조절제 (본원에 기재된 바와 같은 조합 또는 단독 상태)는, 환자의 엘-도파 혈장농도가 증가 또는 감소할 때 나타나는 운동이상증 (이상성 운동이상증)의 치료를 위한 것이다.
- [0569] 운동이상증은 또한 엘-도파를 섭취하지 않은 파킨슨병 환자에게서 발병할 수 있다. 한 실시양태에서, 상기 화합물은 엘-도파 비-유발성 파킨슨 운동이상증의 치료를 위한 것이다.

- [0570] 치료는 파킨슨 운동이상증과 관련된 특징의 감소 (예를 들어, 불수의운동의 정도의 감소, 불수의운동의 횟수의 감소, 통상의 작업 수행 능력의 개선, 개선된 보행 능력, 운동이상증의 증상 발현 간의 증가된 시간 간격이 포함되나, 이에 제한되지는 않음)를 포함할 수 있다.
- [0571] 예방적 치료의 경우에, 본원에 기재된 바와 같은 mGluR 조절제 (본원에 기재된 바와 같은 조합 또는 단독 상태)는 파킨슨 운동이상증의 발병을 지연시키거나 예방하는 데 사용될 수 있다.
- [0572] 상기 언급된 징후 (질병 및 장애)에 대한 적절한 투여량은, 예를 들어 사용되는 화합물, 숙주, 투여 방식 및 치료될 질병의 특성 및 중증도에 따라 달라질 것이다. 그러나, 일반적으로 체중 1 kg 당 약 0.01 내지 약 100 mg, 바람직하게는 체중 1 kg 당 약 0.1 내지 약 10 mg, 예컨대 1 mg/kg의 1일 투여량으로 동물에서의 만족스러운 결과가 얻어지는 것으로 제시된다. 보다 큰 포유동물, 예컨대 인간에서 제시되는 1일 투여량은 mGluR (예컨대, mGluR5) 길항제 또는 다른 조절제 약 0.1 내지 약 1000 mg, 바람직하게는 약 1 내지 약 400 mg, 가장 바람직하게는 약 10 내지 약 100 mg의 범위이며, 이는 예를 들어 1일 4회 이하의 분할 용량으로 편리하게 투여된다.
- [0573] 본 발명에 따른 용도를 위해, mGluR 조절제 (예컨대, mGluR5 조절제, 특히 mGluR5 길항제)는 단일 활성 제제로서 또는 다른 활성 제제와 함께, 임의의 통상적 방식으로, 예를 들어 경구로 (예컨대, 정제 또는 캡슐의 형태로) 또는 비경구로 (예컨대, 주사액 또는 현탁액의 형태로) 투여될 수 있다.
- [0574] 더욱이, 본 발명은 mGluR 조절제 (예컨대, mGluR5 조절제, 특히 mGluR5 길항제)를 1종 이상의 제약적 담체 또는 희석제와 함께 포함하는, 파킨슨병의 치료에 사용하기 위한 제약 조성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 상기 조성물은 파킨슨 운동이상증, 예컨대 파킨슨병 엘-도파 유발성 운동이상증의 치료에 사용하기 위한 것이다. 상기 조성물은 통상적인 방식으로 제조될 수 있다. 단위 투여 형태는, 예를 들어 약 2.5 내지 약 25 mg의 하나 이상의 mGluR 조절제 (예컨대, mGluR5 길항제) 또는 다른 조절제를 함유할 수 있다.
- [0575] 본 발명에 따른 제약 조성물은 온혈 동물 (인간 및 동물)에게 장관내 (예컨대, 비강내, 직장내 또는 경구) 또는 비경구 (예컨대, 근육내 또는 정맥내) 투여하기 위한, 유효량의 약리학적 활성 성분을 단독으로 또는 상당량의 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는 조성물이다. 활성 성분의 용량은 온혈 동물의 종, 체중, 연령 및 개체의 상태, 개체의 약동학적 데이터, 치료해야 할 질환 및 투여 방식에 따라 달라진다.
- [0576] 제약 조성물은 약 1% 내지 약 95%, 바람직하게는 약 20% 내지 약 90%의 활성 성분을 포함한다. 본 발명에 따른 제약 조성물은, 예를 들어 단위 용량 형태, 예컨대 앰플, 바이알, 좌제, 당의정, 정제 또는 캡슐의 형태일 수 있다.
- [0577] 본 발명의 제약 조성물은 그 자체로 공지된 방식으로, 예를 들어 통상적 용해, 동결건조, 혼합, 과립화 또는 당제화 공정으로 제조된다. 이러한 공정은 WO 2005/079802, WO 2003/047581, WO 2004/000316, WO 2005/044265, WO 2005/044266, WO 2005/044267, WO 2006/114262 및 WO 2007/071358에 예시되어 있다.
- [0578] 제약 조성물 및 의약품은 2종 이상의 성분의 "용적 기준의" 혼합물로서 나타낼 수 있으며, 이는 본원에서, 한 성분의 용적분을 조성물의 모든 성분의 용적으로 나눈 것으로서 정의된다. 상기 비율은 총 조성물 용적의 백분율로 변환 또는 기록될 수 있다. 이러한 양은 또한 "v/v" 또는 "% v/v"로 표시될 수 있다. 유사하게, 어구 "중량 기준의" 및 "질량 기준의"는, 한 성분의 중량분 또는 질량분을 조성물의 모든 성분의 중량 또는 질량으로 나눈 것을 나타낸다. 상기 비율은 총 조성물 중량 또는 질량의 백분율로 변환 또는 기록될 수 있다. 이러한 양은 또한 "w/w", "질량 %" 또는 "% w/w"로 표시될 수 있다.
- [0579] 본 발명의 추가의 측면은,
- [0580] (a) 제1 단위 투여 형태의, 소정량의 mGluR 조절제 또는 그의 제약상 허용되는 염;
- [0581] (b) 엘-도파 또는 도파 데카르복실라제 억제제 또는 카테콜-O-메틸 트랜스퍼라제 억제제 또는 도파민 효능제, 또는 각각의 경우에서 적절한 경우에는 이들의 제약상 허용되는 염으로부터 선택된, 소정량의 하나 이상의 활성 성분; 및
- [0582] (c) 상기 제1 단위 형태, 제2 단위 형태 등을 담기 위한 용기
- [0583] 를 포함하는, 본 발명에 따른 질환 또는 병태의 예방, 진행 지연, 치료를 위한 키트이다.
- [0584] 이러한 측면의 변형 실시양태에서, 본 발명은 또한, 예를 들어 본 발명에 따른 조합될 성분이 독립적으로 투여될 수 있거나, 또는 구별된 양의 성분을 함유하는 상이한 고정된 조합물을 사용하여 (즉, 동시에 또는 상이한

시점에) 투여될 수 있다는 의미에서, "부분품의 키트"에 관한 것이다.

- [0585] 부분품의 키트의 부분품은 또한, 예를 들어 동시에 또는 시차를 두고 (부분품의 키트의 임의의 부분품에 대하여 상이한 시점에, 및 동일한 또는 상이한 시간 간격으로) 투여될 수 있다. 바람직하게는, 치료되는 질환 또는 병태에 대해, 부분품들의 병용시의 효과가 성분 중 어느 하나만을 사용하여 얻을 효과에 비해 더 크도록 시간 간격이 선택된다.
- [0586] 이에 따라, 본 발명은 또한,
- [0587] (a) 제1 단위 투여 형태의, 소정량의 mGluR 조절제 또는 그의 제약상 허용되는 염;
- [0588] (b) 엘-도파 또는 도파 데카르복실라제 억제제 또는 카테콜-O-메틸 트랜스퍼라제 억제제 또는 도파민 효능제, 또는 각각의 경우에서 적절한 경우에는 이들의 제약상 허용되는 염으로부터 선택된, 소정량의 하나 이상의 활성 성분
- [0589] 을 성분 (a) 내지 (b)의 2개 또는 3개 이상의 개별 단위 형태로 포함하는, 특히 본 발명에 따른 질환 또는 병태의 예방, 진행 지연, 치료를 위한 부분품의 키트에 관한 것이다.
- [0590] 본 발명은 더욱이, 본 발명에 따른 조합물을 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 설명서와 함께 포함하는 상용 패키지에 관한 것이다.
- [0591] 바람직한 실시양태에서, 본원에 언급된 바와 같은 질환의 진행 지연 또는 치료에 있어서, (상업적) 제품은 활성 성분으로서의 본 발명에 따른 조합물을 (성분 (a) 또는 (b)의 2개 또는 3개 이상의 개별 단위 형태로), 그의 동시, 개별 또는 순차적 사용, 또는 이들의 임의의 조합을 위한 설명서와 함께 포함하는 상용 패키지이다.
- [0592] 본원에 언급된 모든 바람직한 실시양태는 본 발명의 조합물, 조성물, 용도, 치료 방법, "부분품의 키트" 및 상용 패키지에 적용된다.
- [0593] 본 발명의 제약 제제는 항온동물에게 장관내, 예컨대 경구, 및 또한 직장내 또는 비경구 투여하기 위한 것이며, 상기 제제는 약리학적 활성 화합물을 단독으로 포함하거나 통상적인 제약 보조 물질과 함께 포함한다. 예를 들어, 제약 제제는 약 0.1% 내지 90%의 활성 화합물, 바람직하게는 약 1% 내지 약 80%의 활성 화합물로 구성된다. 장관내 또는 비경구, 및 또한 안부 투여를 위한 제약 제제는, 예를 들어 단위 용량 형태, 예컨대 코팅 정제, 정제, 캡슐 또는 좌제, 및 또한 앰플로 존재한다. 이들은 그 자체로 공지된 방식으로, 예를 들어 통상적인 혼합, 과립화, 코팅, 가용화 또는 동결건조 공정을 이용하여 제조된다. 이에 따라, 경구 사용을 위한 제약 제제는 활성 화합물(들)을 고체 부형제와 조합하고, 원한다면 얻어진 혼합물을 과립화시키고, 요구되거나 필요하다면 혼합물 또는 과립에 적합한 보조 물질을 첨가한 후 정제 또는 코팅된 정제 코어로 가공함으로써 얻어질 수 있다.
- [0594] 활성 화합물의 투여량은 다양한 요인, 예컨대 투여 방식, 항온동물의 종, 연령 및/또는 개체의 상태에 따라 달라질 수 있다.
- [0595] 본 발명에 따른 제약 조합물의 활성 성분에 대한 바람직한 투여량은 치료적 유효 투여량, 특히 상업적으로 이용되는 투여량이다.
- [0596] 통상적으로, 경구 투여의 경우에, 예를 들어 대략 75 kg 체중의 환자에 대해 약 1 mg 내지 약 360 mg의 대략적인 1일 용량이 예상될 것이다.
- [0597] 활성 화합물의 투여량은 다양한 요인, 예컨대 투여 방식, 항온동물의 종, 연령 및/또는 개체의 상태에 따라 달라질 수 있다.
- [0598] 상기 기재된 바와 같은 본 발명에 따른 제약 조성물은 동시 사용 또는 임의의 순서의 순차적 사용을 위해, 개별 사용을 위해, 또는 고정된 조합물로서 사용될 수 있다.
- [0599] 본원에 기재된 바와 같은 파킨슨병 및 관련 장애, 예컨대 파킨슨 운동이상증 (예를 들어, 파킨슨병 레보도파 (엘-도파) 유발성 파킨슨 운동이상증)에 대한 mGluR 조절제 (예를 들어, mGluR 길항제)의 작용은 하기 방식으로 수행될 수 있다.
- [0600] 우선, 이미지화 기술을 통해, 본 발명의 화합물이 뇌를 투과하여 mGluR 수용체, 특히 mGluR5 수용체에 결합할 수 있다는 것이 밝혀졌다. 다음으로, 본원에 기재된 바와 같은 화합물, 예컨대 mGluR 조절제를 섭취한 환자들에서 인지력 증가 등이 나타난다는 것이 관측되었다.

- [0601] 본원에 언급된 화합물의 임상 시험은, 예를 들어 하기 연구 설계들 중 하나로 수행될 수 있다. 숙련의는 환자 행동 및 능력의 다수의 측면을 고찰할 수 있다. 물론, 당업자는 이러한 연구들이 지침으로서 간주되고, 연구의 특정 측면이, 예를 들어 상황 및 환경에 따라 변형 및 재정의될 수 있음을 이해할 것이다.
- [0602] 상기 언급된 장애의 치료에 있어서, 본원에 기재된 바와 같은 mGluR 조절제 (기재된 바와 같은 조합 또는 단독)의 유용성은 하기의 것들을 비롯한 소정 범위의 표준 시험에서 확인할 수 있다.
- [0603] 임상 설계: 개선 시험
- [0604] 시험 A: 정상 환자 집단
- [0605] 정상 대조군의 환자 집단에게 1주일 이상의 기간 동안 1일 1회 투여하고, 시험하였다. 시험은 개선용으로 설계되었다 (즉, 손상된 기능의 측정가능한 파라미터 증가가 있음). 투여 기간의 시작점 및 종결점에서 환자를 시험하였고, 결과를 비교 및 분석하였다.
- [0606] 시험 B: 결핍 집단
- [0607] 파킨슨병 및 관련 장애, 예컨대 파킨슨 운동이상증 (예를 들어, 파킨슨병 레보도파 (엘-도파) 유발성 파킨슨 운동이상증)과 관련된 결핍이 있는 환자 집단에게 1주일 이상의 기간 동안 1일 1회 투여하고, 시험하였다. 시험은 개선용으로 설계되었다 (즉, 손상된 기능의 측정가능한 파라미터 증가가 있음). 투여 기간의 시작점 및 종결점에서 환자를 시험하였고, 결과를 비교 및 분석하였다.
- [0608] 시험 설계를 위해 고려할 사항
- [0609] ● 시험 설계시, 당업자는 바닥 효과 및 천장 효과 모두를 막아야 할 필요성을 인식할 것이다. 바꾸어 말하면, 연구 설계는 인지력이 측정가능하게 높아지거나 낮아지도록 해야한다.
- [0610] ● 인위적으로 기능 (예컨대, 인지력)을 손상시키는 조건은 해당 기능의 향상을 시험하는 한 방식이다. 이러한 조건에는, 예를 들어 수면 방해 및 약리학적 약물 투여가 있다.
- [0611] ● 모든 시험에 대해, 플라시보 (Placebo) 대조군이 요구된다.
- [0612] ● 데이터 평가에서, 반복된 평가로부터 학습 및 실행 효과의 가능성을 평가해야 한다. 위양성 (false positive)을 야기하여 데이터를 손상시키는 상기 효과의 가능성을 시험 설계시 고려해야 한다 (예를 들어, 시험은 동일 (예컨대, 동일한 단어 목록을 암기함)해서는 안되지만, 동일한 메커니즘을 연구하도록 설계함). 다른 대응책에는 시험의 종결점에서만 단일 시험하는 것이 포함될 수 있다.
- [0613] 실시예 1: 인간 환자에서, 레보도파와 조합된 화합물 A (선택적 mGluR5 길항제)의 항운동이상증 효과 평가
- [0614] 방법
- [0615] 연구는, 안정적인 도파민성 (엘-도파 800 내지 1000 mg/일; 일부 환자는 카베르골린, 로피니롤 또는 프라미펙솔 요법 또한 받음) 요법을 받는, 중간 정도 내지 중증의 LID를 앓는 PD 환자에 대한 이중 맹검, 플라시보 대조군, 평행군(parallel-group) 입원 환자 연구였다. 플라시보 또는 화합물 A를 1일 2회 (50 내지 최대 300 mg/일로 적정됨) 추가 요법으로서 투여하였다. 31명의 무작위 환자 (평균 연령 61.1세, 여성 48.4%) 중 15명이 화합물 A (25 내지 150 mg, 1일 2회)를 투여받았고, 16명이 플라시보를 투여받았다. 모든 환자가 16일의 처치 기간을 완료하였다.
- [0616] 평가
- [0617] 1차 효능 변수는, 항-운동이상증 효과를 측정하기 위한 랑-판 일상 생활 활동 운동이상증 척도(Lang-Fahn Activities of Daily Living Dyskinesia Scale; LFADLDS), 및 항-파킨슨증후군(anti-parkinsonian) 효과를 위한 통합 파킨슨병 평가 척도(Unified Parkinson Disease Rating Scale; UPDRS) 파트 III이었다. 비정상적 불수의운동 척도(Abnormal Involuntary Movement Scale) 및 UPDRS 파트 IV 항목 32-33은 2차 효능 변수였다.
- [0618] 결과
- [0619] 기준선으로부터 제16일까지의 LFADLDS 변화는 플라시보에 대한 화합물 A의 우월성 (치료 차이 = 3.02; $p=0.02$)을 시사하였고, 이는 AIMS (5.31; $p<0.001$) 및 UPDRS 합계 점수 (1.16; $p=0.01$)에서의 기준선으로부터의 변화도 마찬가지였다. UPDRS 파트 III에서는 유의하지 않은 치료 차이를 보였다. 이와 같이, 레보도파와 조합된 화합물 A는 엘-도파 요법의 항-파킨슨증후군 효과를 변화시키지 않으면서, 임상적으로 관련성이 있고 유의한 항

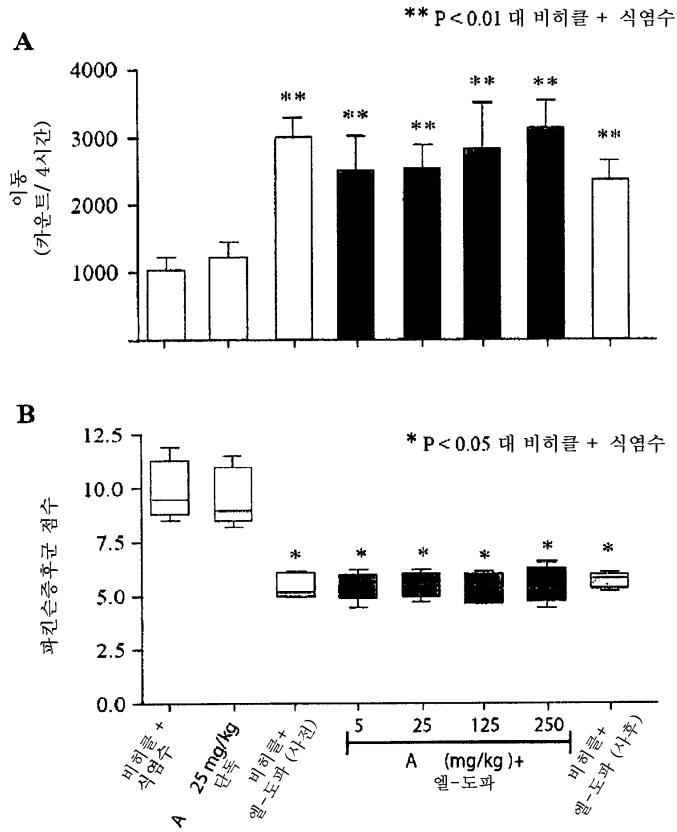
-운동이상증 효과를 보였다.

- [0620] 실시예 2: MPTP 원숭이에서, 레보도파 (LD)와 조합된 화합물 A (선택적 mGluR5 길항제)의 항운동이상증 및 항파킨슨증후군 효과 평가
- [0621] 방법
- [0622] 양측 흑질선조체의 1-메틸-4-페닐-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘 (MPTP) 병변이 있는 6마리의 마카카 과시쿨라리스 원숭이의 운동 거동을 조사하였다. 상기 MPTP 원숭이들을 만성적으로 LD로 처리하여 운동이상증을 발병시켰다. 화합물 A (5, 25, 125 또는 250 mg/kg)를 LD 투여 1시간 전에 투여하고, 또한 화합물 A를 1주 동안 매일 25 mg/kg으로 LD와 함께 투여하였다.
- [0623] 평가
- [0624] 1차 효능 변수는, 항-운동이상증 효과를 측정하기 위한 랑-판 일상 생활 활동 운동이상증 척도 (LFADLDS), 및 항-파킨슨증후군 효과를 위한 통합 파킨슨병 평가 척도 (UPDRS) 파트 III이었다.
- [0625] 결과
- [0626] LD의 투여는 MPTP 원숭이의 이동(locomotion)을 증가시키고 파킨슨증후군 점수를 감소시켰으나, 운동이상증 또한 유발하였다. 화합물 A (5, 25, 125 또는 250 mg/kg)를 LD 투여 1시간 전에 투여한 경우, 이동 및 항파킨슨증후군 점수로 측정시 LD의 항파킨슨증후군 활성은 유지된 반면, 운동이상증은 화합물 A 25, 125 및 250 mg/kg에서 유의하게 감소하였다. 상기 원숭이들에게 화합물 A를 급성 투여하는 것의 약동학은, 5, 25 및 125 mg/kg에서 화합물 A의 혈장 수준의 용량 관련 증가를 보였다. 화합물 A에 의한 사전 처리 타이밍 (LD 투여 1시간 전)은 적절하였다 (즉, 운동이상증 피크가 화합물 A의 피크 또는 상승 혈장 수준과 가깝게 나타남).
- [0627] 또한, 25 mg/kg의 화합물 A를 LD와 함께 1주 동안 매일 투여하였다. 화합물 A 25 mg/kg과 낮은 용량의 LD는, LD 단독에 의한 원숭이들의 반응에 비해 이들의 이동을 증가시켰다. 화합물 A 25 mg/kg과 운동이상증을 유발하는 높은 용량의 LD는, 최대 항파킨슨증후군 반응 및 감소된 운동이상증을 보였다. 모든 실험에서, 화합물 A 단독 또는 LD와 조합된 화합물 A는 해로운 거동 효과를 전혀 갖지 않았다.
- [0628] 상기 결과는 MPTP 파킨슨증후군 원숭이의 치료에 있어서 화합물 A와 LD를 조합하는 것의 유익한 운동 효과를 입증하였다. 이는 PD에서 뇌 mGluR5 수용체 신경전달을 복구하고 운동이상증을 감소시키는 데 있어서의 mGluR5 길항제의 용도를 뒷받침한다.

도면

도면1

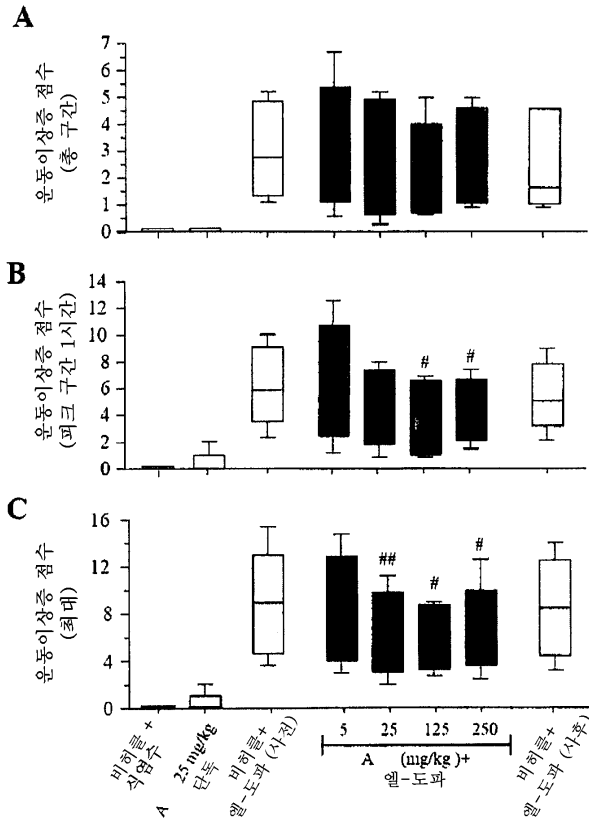
엘-도파 항파킨슨증후군 반응에서 화합물 A의 용량-반응



A) 이동 활동에 대한 값을 평균 $\pm$ S.E.M.으로 나타내었다.
 B) 파킨슨증후군 점수를 중앙값 (수평선), 사분위수 범위 (박스) 및 범위 (바)로서 예시하였다.

도면2

엘-도파-유발성 운동이상증에서 화합물 A의 용량-반응

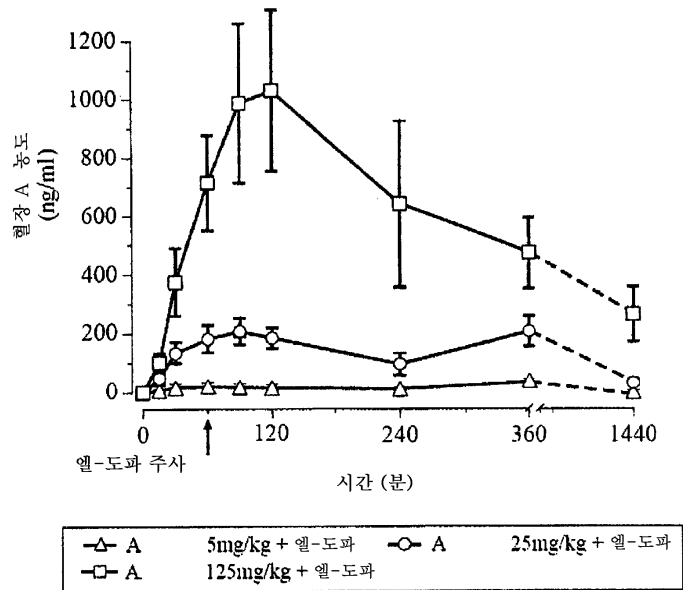


$P < 0.01$, # $P < 0.05$ 대 비하렐 + 엘-도파 (사전)

A) 엘-도파 효과의 총 지속시간에 대한 평균 운동이상증 점수. B) 피크 구간 1시간에 대한 평균 운동이상증 점수. C) 관측된 최대 운동이상증 점수 (15분). 값은 중앙값 (수평선), 사분위수 범위 (박스) 및 범위 (바)로서 나타내었다.

도면3

MPTP 원숭이 (n=6)에서 화합물 A의 평균 혈장 농도

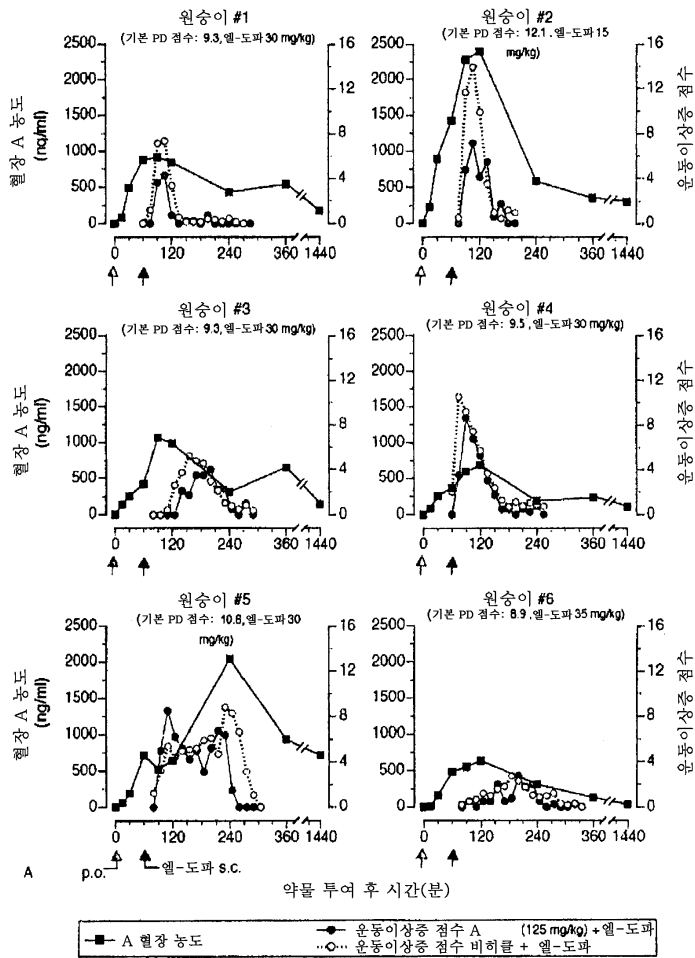


	처리	Tmax (시간)	Cmax (ng/ml)	AUC 24시간 (ng·시간/ml)
A	5 mg/kg + 엘-도파	5.3 ± 0.7	42.6 ± 9.5	481 ± 124.9
A	25 mg/kg + 엘-도파	3.6 ± 1.1	267.5 ± 46.1	3025 ± 662.1
A	125 mg/kg + 엘-도파	2.2 ± 0.4	1289.0 ± 303.3	10708 ± 2489.9

Tmax, Cmax 및 AUC 24시간 값은 평균 ± S.E.M.으로 나타내었다.

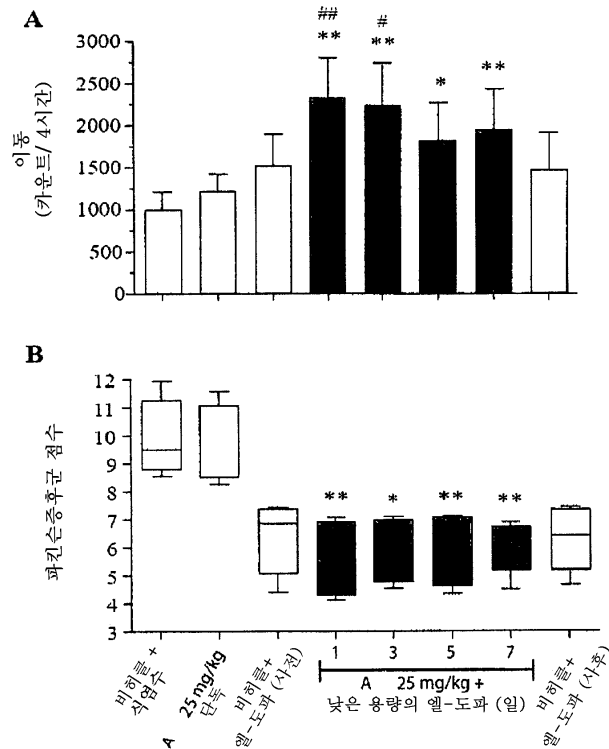
도면4

시간 경과에 따른 엘-도파-유발성 운동이상증과 화합물 A 혈장 농도 비교



도면5

항파킨슨증후군 반응에서 화합물 A 25 mg/kg 및 낮은 용량의 엘-도파를 이용한 반복 처치의 효과



** $P < 0.01$. * $P < 0.05$ 대 비히클 + 식염수

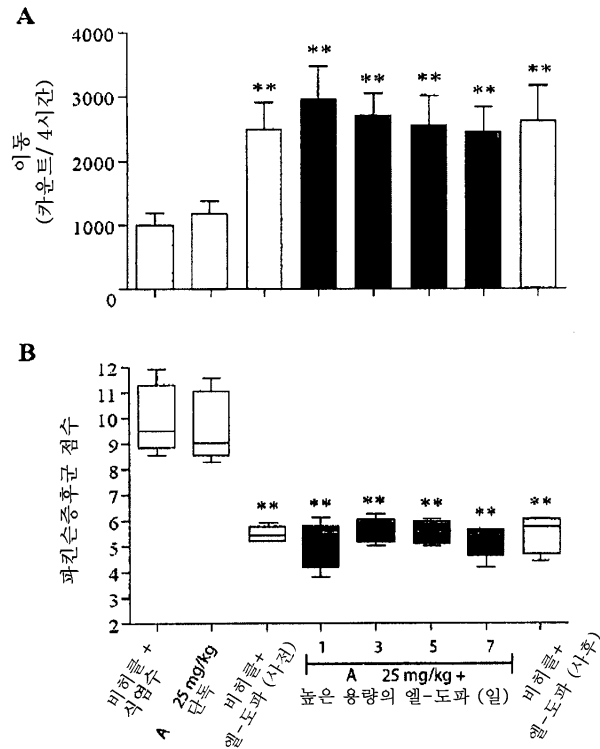
$P < 0.01$. # $P < 0.05$ 대 비히클 + 엘-도파 (사전)

A) 이동 활동에 대한 값을 평균 $\pm$ S.E.M.으로 나타내었다.

B) 파킨슨증후군 점수를 중앙값 (수평선), 사분위수 범위 (박스) 및 범위 (바)로서 예시하였다.

도면6

항파킨슨증후군 반응에서 화합물 A 25 mg/kg 및 높은 용량의 엘-도파를 이용한 반복 처치의 효과



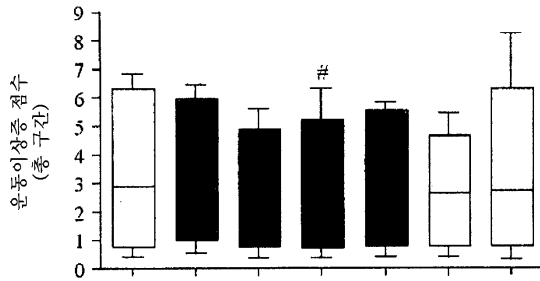
** $P < 0.01$ 대 비히클 + 식염수

A) 이동 활동에 대한 값을 평균 $\pm$ S.E.M.으로 나타내었다.
 B) 파킨슨증후군 점수를 중앙값 (수평선), 사분위수 범위 (박스) 및 범위 (바)로서 예시하였다.

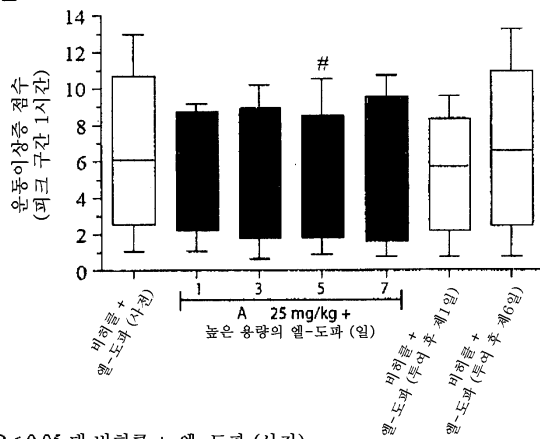
도면7

운동이상증에서 화합물 A 25 mg/kg 및
높은 용량의 엘-도파를 이용한 반복 처치의 효과

A



B



$P < 0.05$ 대 비히클 + 엘-도파 (사전)

A) 엘-도파 효과의 총 지속시간에 대한 평균 운동이상증 점수.
B) 피크 구간 1시간에 대한 평균 운동이상증 점수. 값은 중앙값 (수평선), 사분위수 범위 (박스) 및 범위 (바)로서 나타내었다.