



공개특허 10-2022-0102662



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0102662
(43) 공개일자 2022년07월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 38/07 (2006.01) *A61K 31/13* (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01) *A61K 31/403* (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01) *A61K 31/4402* (2006.01)
A61K 31/4453 (2006.01) *A61K 31/47* (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01) *A61K 31/4706*

(2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 38/07 (2013.01)
A61K 31/13 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2022-7022906(분할)

(22) 출원일자(국제) 2015년05월06일

심사청구일자 없음

(62) 원출원 특허 10-2016-7034031

원출원일자(국제) 2015년05월06일

심사청구일자 2020년04월21일

(85) 번역문제출일자 2022년07월04일

(86) 국제출원번호 PCT/US2015/029477

(87) 국제공개번호 WO 2015/171770

국제공개일자 2015년11월12일

(30) 우선권주장

61/989,183 2014년05월06일 미국(US)

(71) 출원인

노쓰웨스턴유니버시티
미합중국 일리노이주에반스톤클라크스트리트633

(72) 발명자

모스칼, 조셉, 알.

미합중국 일리노이주 60201, 에반스톤, 쇼리던 로드 2775

(74) 대리인

최경준

전체 청구항 수 : 총 47 항

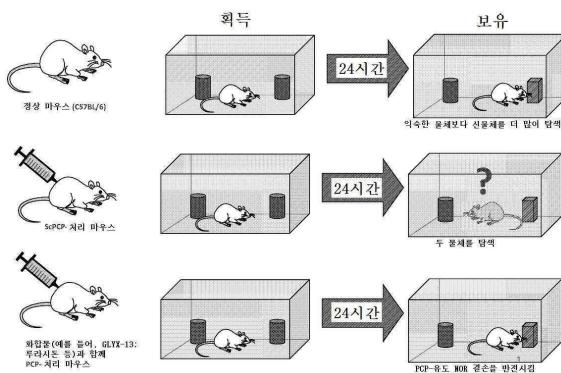
(54) 발명의 명칭 NMDAR 조절 화합물의 조합물

(57) 요약

본 개시내용은 NMDAR 조절 화합물의 조합물을 특징으로 한다. 본 개시내용은 1종 이상의 NMDAR 길항제 및 GLYX-13(이들 각각은 본 명세서에서 "성분"으로서 지칭됨)을 포함하는 조합물을 특징으로 한다. 조합물의 유리한 효과는 GLYX-13의 투여(예를 들어, 단일 용량)가 NMDAR 길항제-유도 인지기능장애(예를 들어, 신물체 인식에서의 NMDAR 길항제-유도 기능장애, 예를 들어, NMDAR 길항제의 반복 투약을 통해 유도됨)를 반전시키고/시키거나 예방 할 수 있다는 발견에 부분적으로 기반한다.

대 표 도 - 도1

신물체 인식 결합 모델



(52) CPC특허분류

A61K 31/135 (2013.01)

A61K 31/403 (2013.01)

A61K 31/404 (2013.01)

A61K 31/4402 (2013.01)

A61K 31/4453 (2013.01)

A61K 31/47 (2013.01)

A61K 31/4704 (2013.01)

A61K 31/4706 (2013.01)

A61K 31/485 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

NMDAR 길항제가 강하게 투여된 환자에서 인지기능장애를 실질적으로 반전시키거나 또는 예방하는 방법으로서, 유효량의 GLYX-13을 투여하는 단계를 포함하는, 인지기능장애를 실질적으로 반전시키거나 또는 예방하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 유효량의 GLYX-13을 투여하는 단계는 상기 NMDAR 길항제가 강하게 투여되기 전에 일어나는, 인지기능장애를 실질적으로 반전시키거나 또는 예방하는 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 유효량의 GLYX-13을 투여하는 단계는 상기 NMDAR 길항제가 강하게 투여된 후에 일어나는, 인지기능장애를 실질적으로 반전시키거나 또는 예방하는 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 유효량의 GLYX-13을 투여하는 단계는 상기 NMDAR 길항제의 강한 투여와 실질적으로 동시에 일어나는, 인지기능장애를 실질적으로 반전시키거나 또는 예방하는 방법.

청구항 5

인지기능장애의 치료가 필요한 환자에서의 인지기능장애의 치료 방법으로서, GLYX-13 및 NMDAR 길항제를 투여하는 단계를 포함하는, 인지기능장애의 치료 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 인지기능장애는 인지능력의 결손, 선천성 결함, 환경 인자(들) 또는 약물 유도 중 하나 이상에 기인하는, 인지기능장애의 치료 방법.

청구항 7

제5항에 있어서, 상기 인지기능장애는 학습 장애 및/또는 난독증인, 인지기능장애의 치료 방법.

청구항 8

신경학적 또는 다른 장애의 치료 방법으로서, GLYX-13 및 NMDAR 길항제를 투여하는 단계를 포함하는, 신경학적 또는 다른 장애의 치료 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 장애는 뇌졸증, 정신병적 장애, 통증(신경병증성 통증), 우울증(주요 우울증), 파킨슨병 및 알츠하이머병으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 신경학적 또는 다른 장애의 치료 방법.

청구항 10

중추 신경계 질환의 치료가 필요한 환자에서의 중추 신경계 질환의 치료 방법으로서, GLYX-13 및 NMDAR 길항제를 투여하는 단계를 포함하는, 중추 신경계 질환의 치료 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 중추 신경계 질환은 신경퇴행성 질환, 뇌졸증, 외상성 뇌 손상 및 척수 손상으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 중추 신경계 질환의 치료 방법.

청구항 12

조현병의 치료가 필요한 환자에서의 조현병의 치료 방법으로서, GLYX-13 및 NMDAR 길항제를 투여하는 단계를 포함하는, 조현병의 치료 방법.

청구항 13

우울증의 치료가 필요한 환자에서의 우울증의 치료 방법으로서, GLYX-13 및 NMDAR 길항제를 투여하는 단계를 포함하는, 우울증의 치료 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 우울증은 난치성 우울증인, 우울증의 치료 방법.

청구항 15

제5항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GLYX-13 및 상기 NMDAR 길항제는 실질적으로 동시에 투여되는, 치료 방법.

청구항 16

제5항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GLYX-13 및 상기 NMDAR 길항제는 순차적으로 투여되는, 치료 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 GLYX-13은 상기 NMDAR 길항제 전에 투여되는, 치료 방법.

청구항 18

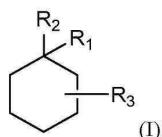
제16항에 있어서, 상기 GLYX-13은 상기 NMDAR 길항제 후에 투여되는, 치료 방법.

청구항 19

GLYX-13 및 NMDAR 길항제를 포함하는 약제학적으로 허용가능한 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 NMDAR 길항제는 하기 화학식 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드러그를 갖는, 방법 또는 약제학적 조성물:



식 중:

R_1 은, 각각 할로; $-OH$; NR^aR^b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환되는, 폐닐, 티엔일, 또는 벤조티엔일이되, 각각의 R^a 및 R^b 는 H 및 C_1-C_3 알킬; C_1-C_3 알킬; 및 C_1-C_3 알콕시로부터 독립적으로 선택되고;

R_2 는 $-NR^cR^d$ 이되, 각각의 R^c 및 R^d 는 $-OH$ 또는 C_1-C_3 알콕시로 선택적으로 치환되는 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^c 및 R^d 는 이들이 각각 부착된 질소 원자와 함께 1 내지 2개의 독립적으로 선택된 C_1-C_3 알킬로 선택적으로 치환되는 5 내지 7원 고리를 형성하고; 그리고

R_3 은 H, 옥소 또는 C_1-C_3 알킬이다.

청구항 21

제20항에 있어서, R_1 은 할로; -OH; NR^aR^b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환되는, 페닐이되, 각각의 R^a 및 R^b 는 H 및 C_1-C_3 알킬; C_1-C_3 알킬; 및 C_1-C_3 알콕시로부터 독립적으로 선택되는, 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, R_1 은 페닐, 3-하이드록시페닐, 3-메톡시페닐, 3-아미노페닐, 3-메틸페닐, 4-플루오로페닐, 4-하이드록시페닐, 3-메톡시페닐 또는 2-클로로페닐인, 방법.

청구항 23

제20항에 있어서, R_2 는 $-NH(C_1-C_3$ 알킬) 또는 피페리딘일인, 방법.

청구항 24

제20항에 있어서, R_3 은 H 또는 옥소(oxo)인, 방법.

청구항 25

제20항에 있어서, R_1 은 페닐이고, R_2 는 피페리딘일이며, R_3 은 H인, 방법.

청구항 26

제20항에 있어서, R_1 은 2-클로로페닐이고, R_2 는 $-NH(CH_3)$ 이며, R_3 은 옥소인, 방법.

청구항 27

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 NMDAR 길항제는 케타민, 메만틴, 라니세민(AZD6765), CERC-301, 텍스트로메토르판, 텍스트로르판, 펜사이클리딘, 다이조실핀(MK-801), 아만타딘, 이펜프로딜, AV-101, AZD 6423 및 릴루졸 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드러그로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법 또는 약제학적 조성물.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 NMDAR 길항제는 케타민인, 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 NMDAR 길항제는 (*S*)-케타민인, 방법.

청구항 30

제27항에 있어서, 상기 NMDAR 길항제는 펜사이클리딘인, 방법.

청구항 31

제27항에 있어서, 상기 NMDAR 길항제는 메만틴 또는 아만타딘인, 방법.

청구항 32

제27항에 있어서, 상기 NMDAR 길항제는 다이조실핀(MK-801)인, 방법.

청구항 33

제27항에 있어서, 상기 NMDAR 길항제는 텍스트로메토르판 또는 텍스트로르판인, 방법.

청구항 34

제27항에 있어서, 상기 NMDAR 길항제는 라니세민(AZD6765), CERC-301, AV-101, AZD 6423 또는 이펜프로딜인,

방법.

청구항 35

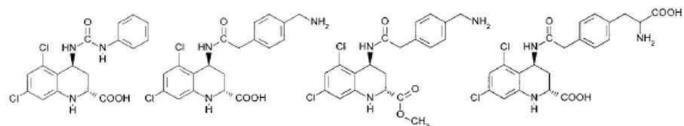
제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, NMDAR 길항제는 아산화질소, 아토목세틴, 텍스트랄로판, 디페니딘, 에티사이클리딘, 가사이클리딘, 이보가인, 메톡세타민, 나이트로메만틴, 롤리사이클리딘, 테노사이클리딘, 메톡시딘, 틸레타민, 네라멕산, 엘리프로딜, 에톡사드롤, 텍속사드롤, 메타돈, WMS-2539, NEFA, 레마세마이드, 델루세민, 8A-PDHQ, 압티가넬(세레스타트, CNS-1102), HU-211, 레마세마이드, 런코필린, TK-40, 트락소프로딜(CP-101,606), 1-아미노사이클로프로판카복실산(ACPC), 키뉴렌산 또는 이의 유도체, 2-카복시테트라하이드로퀴놀린 또는 이의 유도체, 2-카복시인돌 또는 이의 유도체, 4-하이드록시-2-퀴놀린 또는 이의 유도체, 4-하이드록시퀴놀린 또는 이의 유도체, 퀴녹살린-2,3-다이온 또는 이의 유도체, 삼환식 길항제, 라코스아마이드, L-페닐알라닌, 미다포텔 및 압티가넬, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드러그로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법 또는 약제학적 조성물.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 NMDAR 길항제는 2-카복시 테트라하이드로퀴놀린 또는 이의 유도체인, 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 NMDAR 길항제는 하기로 이루어진 군 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드러그로부터 선택되는, 방법:

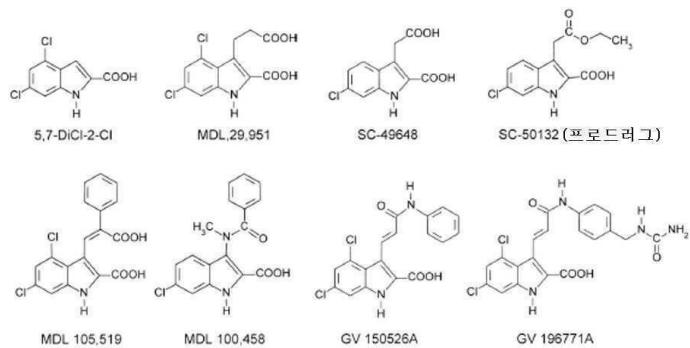


청구항 38

제35항에 있어서, 상기 NMDAR 길항제는 2-카복시인돌 또는 이의 유도체인, 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 NMDAR 길항제는 하기로 이루어진 군 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드러그로부터 선택되는, 방법:

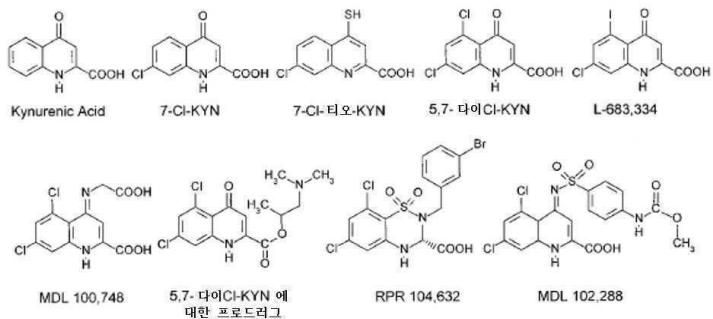


청구항 40

제35항에 있어서, 상기 NMDAR 길항제는 키뉴렌산 또는 이의 유도체인, 방법.

청구항 41

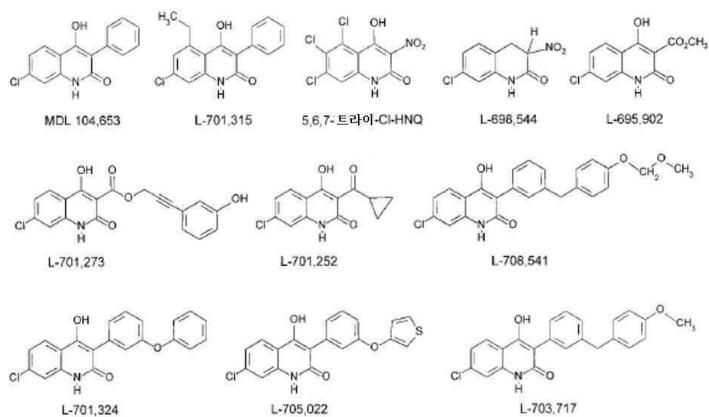
제40항에 있어서, 상기 NMDAR 길항제는 하기로 이루어진 군 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드러그로부터 선택되는, 방법:

**청구항 42**

제35항에 있어서, 상기 NMDAR 길항제는 4-하이드록시퀴놀린 또는 이들의 유도체인, 방법.

청구항 43

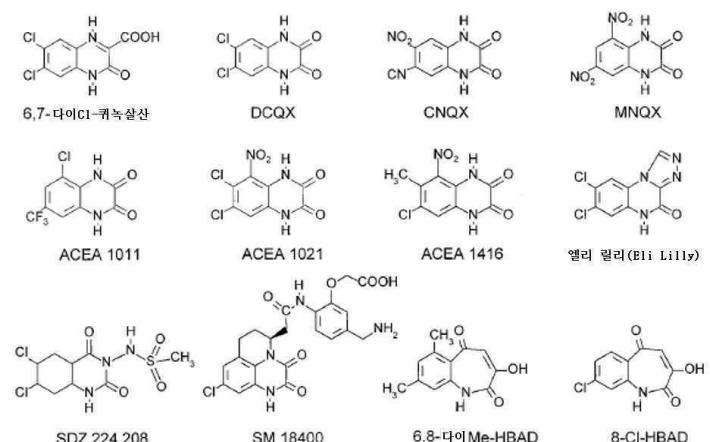
제42항에 있어서, 상기 NMDAR 길항제는 하기로 이루어진 군 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드러그로부터 선택되는, 방법:

**청구항 44**

제35항에 있어서, 상기 NMDAR 길항제는 퀴녹살린-2,3-다이온 또는 이의 유도체인, 방법.

청구항 45

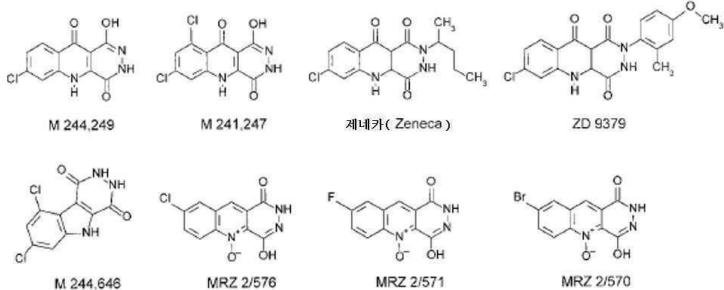
제44항에 있어서, 상기 NMDAR 길항제는 하기로 이루어진 군 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드러그로부터 선택되는, 방법:

**청구항 46**

제35항에 있어서, 상기 NMDAR 길항제는 삼환식 길항제인, 방법.

청구항 47

제46항에 있어서, 상기 NMDAR 길항제는 하기로 이루어진 군 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드러그로부터 선택되는, 방법:



발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호참조

본 출원은 2014년 5월 6일자로 출원된 미국 기출원 특허 제 61/989,183호의 유익을 주장하며, 이 기초출원은 본 명세서에 참고로 포함된다.

배경 기술

[0003] N-메틸-d-아스파르트산염(NMDA) 수용체(NMDAR)는, 특히, 흥분성 아미노산 글루타메이트 및 글리신 및 합성 화합물 NMDA에 대해 반응성인 시냅스 후 이온성 수용기이다. NMDA 수용체는 수용체 관련 통로를 통해 시냅스 후 세포 내로의 2가와 1가 이온 둘 다의 유동을 제어한다(Foster *et al.*, *Nature* 1987, 329:395-396; Mayer *et al.*, *Trends in Pharmacol. Sci.* 1990, 11:254-260). NMDA 수용체는 뉴런 구성 및 시냅스 연결을 구체화함에 있어서 발생 동안 연루되었고, 경험-의존적 시냅스 변형에 연루될 수 있다. 추가로, NMDA 수용체는 또한 장기간 강화작용 및 중추 신경계 장애에 수반되는 것으로 생각된다.

[0004] NMDA 수용체는 다수의 더 고급의 인지 기능, 예컨대 기억 획득, 보유 및 학습뿐만 아니라 특정 인지 경로에서 그리고 통증 지각을 겪는 시냅스 가소성에서 주된 역할을 한다(Collingridge *et al.*, *The NMDA Receptor*, Oxford University Press, 1994). 추가로, NMDA 수용체의 특정 특성은 그들이 의식 자체의 기저를 이루는 뇌에서의 정보 처리에 연루될 수 있다는 것을 시사한다.

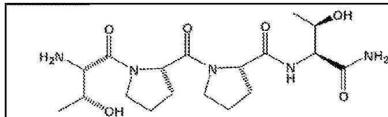
[0005] NMDA 수용체는 광범위한 CNS 장애에 연루되는 것으로 나타나기 때문에 특별한 관심을 끌었다. 예를 들어, 뇌졸증 또는 외상성 손상에 의해 야기되는 뇌 혀혈 동안, 과량의 흥분성 아미노산 글루타메이트가 손상 또는 산소 결핍 뉴런으로부터 방출된다. 이 과량의 글루타메이트는 그들의 리간드 개폐 이온 통로를 개방하는 NMDA 수용체에 결합하며; 결국 칼슘 유입은 생화학적 캐스케이드를 야기하는 고수준의 세포내 칼슘을 생성하여 단백질 분해 및 세포사를 야기한다. 흥분독성으로서 알려진 이 현상은 또한 저혈당증 및 심장정지로부터 뇌전증의 범위까지 다른 장애와 관련된 신경 손상을 초래하는 것으로 생각된다. 추가로, 헌팅턴, 파킨슨 및 알츠하이머병의 만성 신경퇴화에서의 유사한 관련을 나타내는 예비 보고가 있다. NMDA 수용체의 활성화는 뇌졸증후 경련을 초래하는 것으로 나타났고, 뇌전증의 특정 모델에서, NMDA 수용체의 활성화는 발작의 생성에 필요한 것으로 나타났다. 동물 마취제 PCP(펜사이클리딘)에 의한 NMDA 수용체 Ca^{++} 통로의 차단은 조현병과 유사한 인간에서의 정신 상태를 생성하기 때문에, NMDA 수용체의 신경 정신병학적 연루가 또한 인식되었다(문헌[Johnson, K. and Jones, S., 1990]에서 검토). 추가로, NMDA 수용체는 또한 특정 유형의 공간 학습에 연루되었다.

[0006] NMDA 수용체는 시냅스 후 막에 함입된 몇몇 단백질 쇄로 이루어진 것으로 믿어진다. 어느 정도까지 발견된 처음 두 유형의 서브유닛은 큰 세포외 영역을 형성하는데, 이는 Ca^{++} 에 대해 투과성인 기공 또는 통로, 및 카복실 말단 영역을 형성하기 위해 루프형으로 되고 폴딩된 몇몇 막관통 영역인 대부분의 다른자리 입체성 결합 부위를 함유할 가능성이 있다. 통로의 개방 및 폐쇄는 세포밖 표면 상에 존재하는 단백질의 도메인에 대한 다양한 리간

드의 결합(다른자리 입체성 부위)에 의해 조절된다. 리간드의 결합은 통로 개방, 부분적 개방, 부분적 폐쇄 또는 폐쇄에 의해 궁극적으로 반영되는 단백질의 전반적 구조에서 입체배좌 변화에 영향을 미치는 것으로 생각된다.

[0007] NMDA 수용체 길항제는 N-메틸-D-아스파르트산염 수용체(NMDAR)의 작용을 길항하거나 또는 저해하는 작용을 한다. 그러나, 침체된 NMDA 수용체 기능은 인지 능력에 영향을 미치는 것을 포함하는 부작용과 관련될 수 있다.

[0008] 최근에, GLYX-13으로서 칭해지는 NMDAR의 개선된 부분적 효현제가 보고되었다. GLYX-13은 다음의 구조에 의해 예시된다:



[0009] [0010] 이는 분자량이 413.47이며, 화학식이 C₁₈H₃₁N₅O₆임. GLYX-13은 누트로픽(nootropic), 신경보호 및 통각억제 활성을 나타내고, 학습, 기억 및 생체내 인지를 향상시킨다.

발명의 내용

[0011] 본 개시내용은 1종 이상의 NMDAR 길항제 및 GLYX-13(이들 각각은 본 명세서에서 "성분"으로서 지칭됨)을 포함하는 조합물을 특징으로 한다. 조합물의 유리한 효과는 GLYX-13의 투여(예를 들어, 단일 용량)가 NMDAR 길항제-유도 인지기능장애(예를 들어, 신물체 인식(novel object recognition)에서의 NMDAR 길항제-유도 기능장애, 예를 들어, NMDAR 길항제의 반복 투약을 통해 유도됨)를 반전시키고/시키거나 예방할 수 있다는 발견에 부분적으로 기반한다. 조합물은 추가로 1종 이상의 다른 생물학적으로 활성인 성분(예를 들어, 1종 이상의 다른 항우울제 화합물) 및/또는 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제 및/또는 담체를 추가로 포함할 수 있다. 조합물의 성분(또한 때때로 본 명세서에서 화학적 독립체 또는 화학적 화합물로서 지칭됨)은 환자에게 순차적 방식으로 (각각의 성분은 상이한 시간에 투여됨) 또는 실질적으로 동시에 방식으로 투여될 수 있다. 성분은 일부 약제학적으로 허용가능한 담체에 존재할 수 있으며, 따라서 동시에 투여된다는 것이 인식될 것이다. 대안적으로, 각각의 성분은 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있는 별도의 약제학적 담체, 예컨대, 통상적인 경구 제형, 또는 비경구 형태(또는 경구 및 다른 비경구일 수 있는 하나의 성분)로 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, GLYX-13을 이용한 전처리(즉, 1종 이상의 NMDAR 길항제의 투여 전에 제공됨)가 특히 유리할 수 있다.

[0012] 따라서, 일 양상에서, 유효량의 GLYX-13을 투여하는 단계를 포함하는, NMDAR 길항제가 강하게 투여된 환자에서 인지기능장애를 실질적으로 반전시키거나 또는 예방하는 방법이 제공된다.

[0013] 다른 양상에서, 유효량의 GLYX-13 및 1종 이상의 NMDAR 길항제를 투여하는 단계를 포함하는, 인지기능장애의 치료가 필요한 환자에서 인지기능장애를 치료하는 방법이 제공된다. 인지기능장애는 인지능력의 결손, 선천성 결함, 환경 인자(들) 또는 약물 유도 중 하나 이상에 기인할 수 있고, 학습 장애 및/또는 난독증을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 유효량의 GLYX-13을 투여하는 단계는 1종 이상의 NMDAR 길항제가 강하게 투여되기 전에 또는 후에 일어난다. 다른 실시형태에서, 유효량의 GLYX-13을 투여하는 단계는 1종 이상의 NMDAR 길항제의 강한 투여와 실질적으로 동시에 일어난다.

[0014] 추가 양상에서, 유효량의 GLYX-13 및 1종 이상의 NMDAR 길항제를 투여하는 단계를 포함하는 신경학적 또는 다른 장애(예를 들어, 뇌졸증, 정신병적 장애, 통증(신경병증성 통증), 우울증(주요 우울증), 파킨슨병 및 알츠하이머병); 중추 신경계 질환(예를 들어, 신경퇴행성 질환, 뇌졸증, 외상성 뇌 손상 및 척수 손상); 조현병; 및/또는 우울증(예를 들어, 난치성 우울증)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 장애, 병태 또는 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, GLYX-13 및 1종 이상의 NMDAR 길항제는 실질적으로 동시에 투여된다. 다른 실시형태에서, GLYX-13 및 1종 이상의 NMDAR 길항제는 순차적으로 투여되며, 예를 들어, GLYX-13은 1종 이상의 NMDAR 길항제 전에 또는 후에 투여된다.

[0015] 일 양상에서, GLYX-13, 1종 이상의 NMDAR 길항제 및 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제 및/또는 담체를 포함하는, 약제학적으로 허용가능한 조성물이 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0016]

도 1은 신물체 인식 모델의 개요를 나타내는 다이어그램을 도시한 도면.

도 2는 7연속일 동안 케타민(30mg/kg IP)의 1일 2회 주사로 전처리한 다음에 시험 1시간 전에 멸균 식염수 비히클(케타민 그룹), 시험 1시간 전에 GLYX-13(1mg/kg IV) 주사(GLYX-13 + 케타민 그룹), 또는 7일 동안 1일 2회 멸균 식염수 주사 및 시험 1시간 전에 비히클 주사한 성체 수컷 C57BL/6 수컷 마우스에서의 신물체 인식 시험의 평균 \pm SEM 변별도 지수 스코어를 나타내는 도면. 변별도 지수는 다음의 식: (신물체(즉, 새로운 물체)를 탐색하는데 소모된 시간 - 익숙한 물체를 탐색하는데 소모된 시간)/(신물체와 익숙한 물체 둘 다를 탐색하는데 소모된 총 시간)을 이용하여 계산된다. N = 8 내지 10마리/그룹. * p < .001, 비히클 그룹에 비해 DI에서의 유의한 감소, # p < 0.001, 케타민 그룹에 비해 DI에서의 유의한 반전(피셔(Fisher)의 PLSD 사후검증). 도 2의 데이터는 GLYX-13(1mg/kg IV)이 마우스에서의 신물체 인식에서 만성 케타민-유도 기능장애를 반전시킨다는 것을 입증한다.

도 3은 7연속일 동안 PCP(10mg/kg IP)의 1일 2회 주사로 전처리한 다음에 시험 1시간 전에 멸균 식염수 비히클(PCP 그룹), 시험 1시간 전에 GLYX-13(1mg/kg IV) 주사(GLYX-13 + PCP 그룹), 또는 7일 동안 1일 2회 멸균 식염수 주사 및 시험 1시간 전에 비히클 주사한 성체 수컷 C57BL/6 수컷 마우스에서의 신물체 인식 시험의 평균 \pm SEM 변별도 지수 스코어를 나타내는 도면. 변별도 지수는 다음의 식: (신물체를 탐색하는데 소모된 시간 - 익숙한 물체를 탐색하는데 소모된 시간)/(신물체와 익숙한 물체 둘 다를 탐색하는데 소모된 총 시간)을 이용하여 계산된다. N = 8 내지 10마리/그룹. * p < .001, 비히클 그룹에 비해 DI에서의 유의한 감소, # p < 0.001, PCP 그룹에 비해 DI에서의 유의한 반전(피셔의 PLSD 사후검증). 도 3의 데이터는 GLYX-13(1mg/kg IV)이 마우스에서의 신물체 인식에서 만성 펜사이클리딘-유도 기능장애를 반전시킨다는 것을 입증한다.

도 4는 체감각 피질에서 GLYX-13의 3mpk 및 30mpk 다음에 케타민의 전처리에 의한 상당한 약화를 나타내는 도면.

도 5는 케타민(10mg/kg sc) 전 30분에 GLYX-13(3mg/kg iv)로 전처리하고 이후 20분에 시험한 성체 수컷 C57BL/6 수컷 마우스에서의 신물체 인식의 평균 \pm SEM 변별도 지수 스코어를 나타내는 도면. 변별도 지수는 다음의 식: (신물체를 탐색하는데 소모된 시간 - 익숙한 물체를 탐색하는데 소모된 시간)/(신물체와 익숙한 물체 둘 다를 탐색하는데 소모된 총 시간)을 이용하여 계산된다. N = 8 내지 11마리/그룹. *** p < .0001, 비히클 그룹에 비해 DI에서의 유의한 감소, ## p < 0.01, 케타민 그룹에 비해 DI에서의 유의한 반전(피셔의 PLSD 사후검증). 도 5의 데이터는 GLYX-13(3mg/kg iv)이 마우스에서 급성 케타민(10mg/kg sc) 유도 기능장애 신물체 인식에서의 기능장애를 반전시킨다는 것을 입증한다.

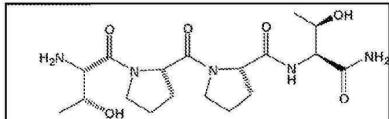
도 6는 케타민(10mg/kg iv) 전 30분에 GLYX-13(3mg/kg iv)으로 전처리한 2 내지 3개월령 수컷 스프래그 둘리 래트에서 오픈 필드에서의 상동 거동(돌기 및 머리 흔들기)의 평균(\pm SEM)을 나타내는 도면. 비히클 처리 동물은 GLYX-13 및 케타민 주사 대신 식염수 비히클 주사를 받았다. 동물을 최종 용량 직후에 오픈 필드에 배치하고, 거동을 20분 동안 분석하였다. N = 8 내지 12. 도 6의 데이터는 GLYX-13(3mg/kg iv)이 래트에서 케타민(10mg/kg iv) 유도 상동증을 저해한다는 것을 입증한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017]

본 개시내용은 1종 이상의 NMDAR 길항제 및 GLYX-13(이들 각각은 본 명세서에서 "성분"으로서 지칭됨)을 포함하는 조합물을 특징으로 한다. 조합물의 유리한 효과는 GLYX-13의 투여(예를 들어, 단일 용량)가 NMDAR 길항제-유도 인지기능장애(예를 들어, 신물체 인식에서의 NMDAR 길항제-유도 기능장애, 예를 들어, NMDAR 길항제의 반복 투약을 통해 유도됨)를 반전시키고/시키거나 예방할 수 있다는 발견에 부분적으로 기반한다. 조합물은 추가로 1종 이상의 다른 생물학적으로 활성인 성분(예를 들어, 1종 이상의 다른 항우울제 화합물) 및/또는 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제 및/또는 담체를 추가로 포함할 수 있다. 조합물의 성분(또한 때때로 본 명세서에서 화학적 독립체 또는 화학적 화합물로서 지칭됨)은 환자에게 순차적 방식으로(각각의 성분은 상이한 시간에 투여됨) 또는 실질적으로 동시 방식으로 투여될 수 있다. 성분은 일부 약제학적으로 허용가능한 담체에 존재할 수 있으며, 따라서 동시에 투여된다는 것이 인식될 것이다. 대안적으로, 각각의 성분은 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있는 별도의 약제학적 담체, 예컨대, 통상적인 경구 제형, 또는 비경구 형태(또는 경구 및 다른 비경구일 수 있는 하나의 성분)로 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, GLYX-13을 이용한 전처리(즉, 1종 이상의 NMDAR 길항제의 투여 전에 제공됨)가 특히 유리할 수 있다.

[0018] "GLYX-13"은 다음의 식으로 표시하며:



[0019] [0020] 다형체, 수화물, 용매, 유리 염기 및/또는 상기 화합물의 적합한 염 형태를 포함한다.

[0021] "치료하는"은 임의의 효과, 예를 들어, 병태, 질환, 장애 등을 줄이거나, 감소시키거나, 조절하거나 또는 제거하여 개선을 야기하는 것을 포함한다.

[0022] 본 명세서에서 사용되는 용어 "알콕시"는 산소(알킬-0-)에 부착된 직선형 또는 분지형기를 지칭한다. 예시적인 알콕시기는 본 명세서에서 C₁-C₆ 알콕시, 및 C₂-C₆ 알콕시로서 각각 지칭되는 1 내지 6 또는 2 내지 6개의 탄소 원자의 알콕시를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 예시적인 알콕시기는 메톡시, 에톡시, 아이소프로록시 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0023] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "알킬"은 본 명세서에서 각각 C₁-C₆알킬, C₁-C₄알킬, 및 C₁-C₃알킬로서 지칭되는 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 탄소 원자와 같은 포화 직선형 또는 분지형 탄화수소를 지칭한다. 예시적인 알킬기는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 2-메틸-1-프로필, 2-메틸-2-프로필, 2-메틸-1-뷰틸, 3-메틸-1-뷰틸, 3-메틸-2-뷰틸, 2,2-다이메틸-1-프로필, 2-메틸-1-펜틸, 3-메틸-1-펜틸, 4-메틸-1-펜틸, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 2,2-다이메틸-1-뷰틸, 3,3-다이메틸-1-뷰틸, 2-에틸-1-뷰틸, 뷔틸, 아이소뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, 아이소펜틸, 네오펜틸, 헥실 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "할로알킬"은 알킬기의 1종 이상의 수소원자가 1종 이상의 독립적으로 선택된 할로겐으로 치환된 포화 직선형 또는 분지형 알킬기를 지칭한다. 용어 "할로알킬"은 알킬기의 모든 수소 원자가 독립적으로 선택된 할로겐으로 치환된 알킬기(때때로 "퍼할로" 알킬기로서 지칭됨)를 포함한다. 예시적인 할로알킬기는 CH₂F, CH₂CH₂Cl, CF₃, CHFCH₂Cl를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0024] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 F, Cl, Br 또는 I를 지칭한다.

[0025] 본 명세서에서 사용되는 용어 "옥소"(oxo)는 라디칼 =O를 지칭한다.

[0026] 본 명세서에서 사용되는 용어 "NMDA 수용체 길항제" 및 "NMDAR 길항제"는 일반적으로 둘 다 NMDA 수용체의 글리신 결합 부위에 결합할 수 있고, N-메틸-D-아스파르트산염 수용체(NMDAR)의 작용을 길항 또는 저해하는 작용을 하는 화학적 독립체를 지칭한다.

[0027] "약제학적으로 또는 약학적으로 허용가능한"은, 적절하다면, 동물 또는 인간에게 투여될 때 유해 반응, 알레르기 반응 또는 기타 뜻밖의 반응을 생성하지 않는 분자 독립체 및 조성물을 포함한다. 인간 투여를 위해, 제제는 FDA 사무국의 생물학적 표준에 의해 요구되는 바와 같은 멀균, 발열원성, 일반적 안전성 및 순도 표준을 충족하여야 한다.

[0028] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "약제학적으로 허용가능한 담체" 또는 "약제학적으로 허용가능한 부형제"는 약제학적 투여와 양립가능한 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 등장제 및 흡수 지연제를 지칭한다. 약제학적으로 활성인 물질에 대한 이러한 매질 및 제제의 사용은 당업계에 잘 공지되어 있다. 본 명세서에 기재된 조성물은 또한 보충적, 추가적 또는 향상된 치료적 기능을 제공하는 다른 활성 화합물을 함유할 수 있다.

[0029] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "약제학적 조성물"은 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체 및/또는 부형제와 함께 제형화된 본 명세서에 개시된 조성물의 성분 중 적어도 하나를 포함하는 조성물을 지칭한다.

[0030] "개체", "환자" 또는 "대상체"는 상호호환적으로 사용되고, 포유류, 바람직하게는 마우스, 래트, 기타 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말 또는 영장류, 및 가장 바람직하게는 인간을 포함하는 임의의 동물을 포함한다. 본 발명의 조합물은 포유류, 예컨대 인간에게 투여될 수 있지만, 또한 기타 포유류, 예컨대 수의과적 치료가 필요한 동물, 예를 들어, 가축 동물(예를 들어, 개, 고양이 등), 농장 동물(예를 들어, 소, 양, 돼지, 말 등) 및 실험 동물(예를 들어, 래트, 마우스, 기니픽 등)에게 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법에서 치료되는 포유류는, 예를 들어, 통증 또는 우울증의 치료가 요망되는 포유류이다.

[0031] 용어 "유효량"은 연구원, 수의사, 의사 또는 기타 임상의에 의해 추구되는 조직, 시스템 또는 동물 또는 인간의

생물학적 또는 의학적 반응을 유발할 대상 성분의 양을 지칭한다. 예로서, 유효량은 본 명세서에 기재된 임의의 질환, 장애 및 병태를 치료하는데 효과적인 양일 수 있다. 대안적으로, 유효량은 NMDAR 길항제-유도 인지기능장애(예를 들어, 신물체 인식의 NMDAR 길항제-유도 기능장애; 예를 들어, NMDAR 길항제의 반복된 투약을 통해 유도됨)를 반전시키고/시키거나 예방하는 것을 초래하는 요망되는 치료적 및/또는 예방적 효과를 달성하는데 필요한 양, 예컨대 GLYX-13의 양을 지칭할 수 있다.

[0032] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "약제학적으로 허용가능한 염(들)"은 본 조합물에서 사용되는 성분에 존재할 수 있는 산성 또는 염기성 기의 염을 지칭한다. 특성이 염기성인 본 조합물에 포함된 화합물은 매우 다양한 무기산 및 유기산을 형성할 수 있다. 이러한 염기성 화합물의 약제학적으로 허용가능한 산 부가염을 제조하기 위해 사용될 수 있는 산은 비독성 산 부가염을 형성하는 것, 즉, 말산염, 옥살산염, 염화물, 브롬화물, 요오드화물, 질산염, 황산염, 중황산염, 인산염, 포스포산, 아이소니코틴산염, 아세트산염, 락트산염, 살리실산염, 시트르산염, 타르타르산염, 올레산염, 탄산염, 판토텐산염, 산성 주석산염, 아스코르브산염, 숙신산염, 말레산염, 젠티스산염, 푸마르산염, 글루콘산염, 글루카론산염, 단산염, 품산염, 벤조산염, 글루타메이트, 메탄설폰산염, 에탄설폰산염, 벤젠설폰산염, *p*-톨루엔설폰산염 및 파모에이트(즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-하이드록시-3-나프토에이트)) 염을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 약학적으로 허용가능한 음이온을 함유하는 염을 형성하는 것이다. 천연에서 산성인 본 조합물에 포함된 화합물은 다양한 약학적으로 허용가능한 양이온과 함께 염기염을 형성할 수 있다. 이러한 염의 예는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염 및, 특히, 칼슘, 마그네슘, 나트륨, 리튬, 아연, 칼륨 및 철염을 포함한다. 염기성 또는 산성 모이어티를 포함하는 본 조합물에 포함되는 화합물은 또한 다양한 아미노산과 약제학적으로 허용가능한 염을 형성할 수 있다. 본 조합물에 포함되는 화합물은 산성기와 염기성기를 둘 다; 예를 들어, 하나의 아미노 및 하나의 카복실산기를 함유할 수 있다. 이러한 경우에, 화합물은 산 부가염, 양성이온, 또는 염기염으로서 존재할 수 있다.

[0033] 본 조합물에 포함되는 화합물은 1종 이상의 카이랄 중심 및/또는 이중 결합을 함유할 수 있고, 따라서, 기하학적 이성질체, 거울상 이성질체 또는 부분입체이성질체로서 존재한다. 거울상이성질체 및 부분입체이성질체는 입체 발생 탄소 원자 주위의 치환체의 입체배치에 따라서 기호 "(+)," "(-)" 또는 "R" 또는 "S"로 표기될 수 있지만, 당업자는 구조가 절대적으로 키랄 중심을 의미할 수 있다는 것을 인식할 것이다. 탄소-탄소 이중 결합 주위의 치환체의 배열 또는 사이클로알킬 또는 복소환식 고리 주위의 치환체의 배열로부터 초래되는 기하학적 이성질체가 또한 본 발명의 화합물에 존재할 수 있다. 탄소-탄소 이중 결합 주위의 치환체는 "Z" 또는 "E" 입체배치와 같이 표기되되, 용어 "Z" 및 "E"는 IUPAC 표준에 따라 사용된다. 달리 구체화되지 않는 한, 이중 결합을 도시하는 구조는 "E" 와 "Z" 이성질체를 둘 다 포함한다. 탄소-탄소 이중 결합 주위의 치환체는 대안적으로 "시스" 또는 "트랜스"로서 지칭될 수 있으며, 여기서 "시스"는 이중 결합의 동일한 측 상의 치환체를 나타내고, "트랜스"는 이중결합의 반대측 상의 치환체를 나타낸다. 탄소환식 고리 주위의 치환체의 배열은 또한 "시스" 또는 "트랜스"로서 표기될 수 있다. 용어 "시스"는 고리 평면의 동일측 상의 치환체를 나타내며, 용어 "트랜스"는 고리 평면의 반대측 상의 치환체를 나타낸다. 치환체가 고리 평면의 동일측과 반대측 상 둘 다에 배치되는 화합물의 혼합물은 "시스/트랜스"로 표기된다.

[0034] 본 조합물에 포함된 화합물은 약제학적으로 허용가능한 용매, 예컨대 물, 에탄올 등과 함께 용매화뿐만 아니라 비용매화된 형태로 존재할 수 있고, 본 발명은 용매화된 형태와 비용매화된 형태 둘 다를 포괄하는 것으로 의도된다. 일 실시형태에서, 화합물은 무정형이다. 일 실시형태에서, 화합물은 단일 다형체이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 다형체의 혼합물이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 결정질 형태이다.

[0035] 용어 "프로드러그"는 생체내에서 변환되어 개시된 화합물 또는 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물을 수득하는 화합물을 지칭한다. 변환은 다양한 위치(예컨대, 장 내강에서 또는 장, 혈액 또는 간의 수송 중에)에서 다양한 메커니즘에 의해(예컨대, 에스터라제, 아미다제, 포스파타제, 산화적 및 또는 환원적 대사에 의해) 일어날 수 있다. 프로드러그는 당업계에 잘 공지되어 있다(예를 들어, 문헌[Rautio, Kumpulainen, et al, Nature Reviews Drug Discovery 2008, 7, 255] 참조). 예를 들어, 본 발명의 화합물 또는 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물이 카복실산 작용기를 함유한다면, 프로드러그는 산기의 수소 원자의 (C_1-C_8)알킬, (C_2-C_{12})알칸오일옥시메틸, 4 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 1-(알칸오일옥시)에틸, 5 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 1-메틸-1-(알칸오일옥시)-에틸, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카본일옥시메틸, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 1-(알콕시카본일옥시)에틸, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 1-메틸-1-(알콕시카본일옥시)에틸, 3 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 N-(알콕시카본일)아미노메틸, 4 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 1-(N-(알콕시카본일)아미노)에틸, 3-프탈리딜, 4-크로토놀락톤일, 감마-뷰티로락톤-4-일, 다이-N,N-(C_1-C_2)알킬아미노(C_2-C_3)알킬(예컨대 β -다이메틸아미노에틸), 카바모일-(C_1-C_2)알킬, N,N-다이

(C₁-C₂)알킬카바모일-(C₁-C₂)알킬 및 피페리디노-, 피롤리디노- 또는 몰폴리노(C₂-C₃)알킬과 같은 기로의 치환에 의해 형성되는 에스터를 포함할 수 있다.

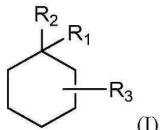
[0036] 조합물 성분

GLYX-13은 본 명세서에 참고로 포함되는 미국 특허 제5,763,393호 및 제4,086,196호에 기재된 것과 같은 잘 공지된 재조합 또는 합성 방법에 의해 얻어질 수 있다. 또한 GLYX-13의 다형체, 수화물, 동족체, 용매, 유리염기, 및/또는 적합한 염 형태, 예컨대, 이하로 제한되지 않지만, 아세트산염이 상정된다. 웨타이드는 미국 특허 제5,763,393호에서 추가로 기재된 바와 같은 고리화 또는 비고리화된 형태일 수 있다. 일부 실시형태에서, GLYX-13 유사체는 Thr 또는 Pro기 중 하나 이상에 대한 모이어티의 삽입 또는 결실, 예컨대 CH₂, OH 또는 NH₂ 모이어티의 결실을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, GLYX-13은 하나 이상의 할로겐, C₁-C₃ 알킬(선택적으로 할로겐 또는 아미노로 치환됨), 하이드록실 및/또는 아미노로 선택적으로 치환될 수 있다. 본 명세서에서 사용하기 위해 상정되는 다른 화합물은 본 명세서에 전문이 참고로 포함되는 미국 특허 제5,763,393호, 미국 특허 제6,107,271호 및 문헌[Wood et al., *Neuro. Report*, 19, 1059-1061, 2008]에 개시된 NMDAR의 글리신-부위 효현체를 포함한다.

[0038] 본 명세서에 개시된 웨타이드는 천연과 비천연 아미노산 둘 다, 예를 들어, 모든 천연 아미노산(또는 이들의 유도체), 모든 비천연 아미노산(또는 이들의 유도체) 또는 천연 아미노산과 비천연 아미노산의 혼합물을 포함할 수 있다는 것이 이해될 수 있다. 예를 들어, GLYX-13에서 아미노산 중 1, 2, 3종 이상은 각각 독립적으로 d- 또는 l-입체배치를 가질 수 있다.

[0039] 일부 실시형태에서, NMDAR 길항제는 케타민, 메만틴, 라니세민(AZD6765), CERC-301, 텍스트로메토르판, 텍스트로르판, 펜사이클리딘, 다이조실핀(MK-801), 아만타딘, 이펜프로딜, AV-101, AZD 6423 및 텔루졸 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드러그로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또한 앞서 언급한 NMDAR 길항제의 유도체가 상정된다.

[0040] 특정 실시형태에서, NMDAR 길항제는 하기 화학식 I 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드러그를 가진다:



[0041] 식 중:

[0043] R₁은 페닐, 티엔일, 또는 벤조티엔일이며, 이를 각각은 할로; -OH; NR^aR^b로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환되어, 각각의 R^a 및 R^b는 H 및 C₁-C₃ 알킬; C₁-C₃ 알킬; 및 C₁-C₃ 알콕시로부터 독립적으로 선택되고;

[0044] R₂는 -NR^cR^d이되, 각각의 R^c 및 R^d는 -OH 또는 C₁-C₃ 알콕시로 선택적으로 치환되는 H 및 C₁-C₆ 알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^c 및 R^d는 각각이 부착된 질소 원자와 함께 1 내지 2개의 독립적으로 선택된 C₁-C₃ 알킬로 선택적으로 치환되는 5 내지 7원 고리를 형성하고; 그리고

[0045] R₃은 H, 옥소 또는 C₁-C₃ 알킬이다.

[0046] 특정 실시형태에서, R₁은 페닐이며, 이는 할로; -OH; NR^aR^b로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환되어, 각각의 R^a 및 R^b는 H 및 C₁-C₃ 알킬; C₁-C₃ 알킬; 및 C₁-C₃ 알콕시로부터 독립적으로 선택된다. 예를 들어, R₁은 페닐, 3-하이드록시페닐, 3-메톡시페닐, 3-아미노페닐, 3-메틸페닐, 4-플루오로페닐, 4-하이드록시페닐, 3-메톡시페닐, 또는 2-클로로페닐일 수 있다. 다른 실시형태에서, R₁은 선택적으로 치환된 티엔일 또는 선택적으로 치환된 벤조티엔일이다.

- [0047] 특정 실시형태에서, R_2 는 $-NR^cR^d$ 이되, 각각의 R^c 및 R^d 는 $-OH$ 또는 C_1-C_3 알콕시로 선택적으로 치환되는 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되며, 예를 들어, H 및 C_1-C_6 알킬, 예를 들어, H 및 C_1-C_3 알킬, 예를 들어, R^c 및 R^d 중 하나는 H 이고, 다른 하나는 C_1-C_3 알킬이다. 예를 들어, R_2 는 $-NH(C_1-C_3$ 알킬), 예컨대 $-NH(CH_3)$ 일 수 있다. 다른 실시형태에서, R_2 는 $-NR^cR^d$ 이되, R^c 및 R^d 는 각각이 부착된 질소 원자와 함께 1 내지 2 독립적으로 선택된 C_1-C_3 알킬, 예컨대 피페리딘일로부터 선택적으로 치환되는 5 내지 7원 고리를 형성한다.
- [0048] 특정 실시형태에서, R_3 은 H 또는 옥소이다.
- [0049] 특정 실시형태에서:
- [0050] R_1 은 할로; $-OH$; NR^aR^b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환되는 페닐이되, 각각의 R^a 및 R^b 는 H 및 C_1-C_3 알킬; C_1-C_3 알킬; 및 C_1-C_3 알콕시로부터 독립적으로 선택되고(예를 들어, R_1 은 페닐, 3-하이드록시페닐, 3-메톡시페닐, 3-아미노페닐, 3-메틸페닐, 4-플루오로페닐, 4-하이드록시페닐, 3-메톡시페닐 또는 2-클로로페닐임);
- [0051] R_2 는 $-NR^cR^d$ 이되, 각각의 R^c 및 R^d 는 $-OH$ 또는 C_1-C_3 알콕시로 선택적으로 치환되는 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되며(예를 들어, H 및 C_1-C_6 알킬, 예를 들어, H 및 C_1-C_3 알킬), 예를 들어 R^c 및 R^d 중 하나는 H 이고, 다른 하나는 C_1-C_3 알킬이고; 예를 들어, R_2 는 $-NH(C_1-C_3$ 알킬), 예컨대 $-NH(CH_3)$ 일 수 있으며; 그리고
- [0052] R_3 은 H 또는 옥소(예를 들어, 옥소)이다.
- [0053] 특정 실시형태에서:
- [0054] R_1 은 페닐이며, 이는 할로; $-OH$; NR^aR^b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환되되, 각각의 R^a 및 R^b 는 H 및 C_1-C_3 알킬; C_1-C_3 알킬; 및 C_1-C_3 알콕시로부터 독립적으로 선택되고(예를 들어, R_1 은 페닐, 3-하이드록시페닐, 3-메톡시페닐, 3-아미노페닐, 3-메틸페닐, 4-플루오로페닐, 4-하이드록시페닐, 3-메톡시페닐 또는 2-클로로페닐임);
- [0055] R_2 는 $-NR^cR^d$ 이되, R^c 및 R^d 는 이들이 각각 부착된 질소 원자와 함께 1 내지 2 독립적으로 선택된 C_1-C_3 알킬, 예컨대 피페리딘일로부터 선택적으로 치환되는 5 내지 7원 고리를 형성하며;
- [0056] R_3 은 H 또는 옥소(예를 들어, H)이다.
- [0057] 특정 실시형태에서, R_1 은 페닐이고, R_2 는 피페리딘일이며, R_3 은 H 이다. 예를 들어, 화합물은 펜사이클리딘일 수 있다.
- [0058] 특정 실시형태에서, R_1 은 2-클로로페닐이고, R_2 는 $-NH(CH_3)$ 이며, R_3 은 옥소이다. 예를 들어, 화합물은 케타민, 예를 들어, (*S*)-케타민일 수 있다.
- [0059] 특정 실시형태에서, NMDAR 길항제는 메만틴 또는 아만타딘이다. 특정 실시형태에서, NMDAR 길항제는 다이조실핀(MK-801)이다. 특정 실시형태에서, NMDAR 길항제는 텍스트로메토르판 또는 텍스트로르판이다. 특정 실시형태에서, NMDAR 길항제는 라니세민(AZD6765), CERC-301 또는 이펜프로딜이다. 특정 실시형태에서, NMDAR 길항제는 AV-101 또는 AZD 6423이다.
- [0060] 일부 실시형태에서, NMDAR 길항제는 아산화질소, 아토목세틴, 텍스트랄로판, 디페니딘, 에티사이클리딘, 가사이클리딘, 이보가인, 메톡세타민, 나이트로메만틴, 르리사이클리딘, 테노사이클리딘, 메톡시딘, 틸레타민, 네라멕산, 엘리프로딜, 에톡사드롤, 텍속사드롤, 메타돈, WMS-2539, NEFA, 레마세마이드, 멜루세민, 8A-PDHQ, 압티가넬(세레스타트, CNS-1102), HU-211, 레마세마이드, 린코필린, TK-40, 트라소프로딜(CP-101,606), 1-아미노사이클로프로판카복실산(ACPC), 키뉴렌산 또는 이의 유도체, 2-카복시테트라하이드로퀴놀린 또는 이의 유도체, 2-카

복시인돌 또는 이의 유도체, 4-하이드록시-2-퀴놀린 또는 이의 유도체, 4-하이드록시퀴놀린 또는 이의 유도체, 퀴녹살린-2,3-다이온 또는 이의 유도체, 삼환식 길항제, 라코스아마이드, L-페닐알라닌, 미다포텔 및 암티가넬, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드러그로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0061] 또한, 예를 들어, 본 명세서에 그의 전문이 참고로 포함되는 문헌[Kvist et. al., *J. Biol. Chem.* 2013; 288: 33124-33135]에 기재된 것을 참조한다. 또한, 예를 들어, 문헌[Traynelis et al., *Pharmacological Reviews* 2010, 62, 405, 이의 전문은 본 명세서에 참고로 포함됨(예를 들어, CGP-61594; CGP-58411; ACEA-1011 및 1021; L-701,324; (R)-AP5; (R)-AP7; PMPA; (R)-CPP; NVP-AAM077; PPDA; (R)-a-AA; PBPD; UBP141; CGS-19755(셀포텔); CGP-43487; CGP-40116; 코난토킨, 예를 들어, Br, G, Pr1, Pr2, Pr3, R 및 T; 라디프로딜; 및 MK-0657)에 기재된 것을 참조한다.

[0062] 특정 실시형태에서, NMDAR 길항제는 키뉴렌산 또는 이의 유도체, 2-카복시테트라하이드로퀴놀린 또는 이의 유도체, 2-카복시인돌 또는 이의 유도체, 4-하이드록시-2-퀴놀린 또는 이의 유도체, 퀴녹살린-2,3-다이온 또는 이의 유도체, 또는 삼환식 길항제이다. 이러한 화합물의 예는 본 명세서에 그리고, 예를 들어, 본 명세서에 참고로 포함되는 문헌[Danysz et al., *Pharmacological Reviews* 1998, 50, 597]에 기재되어 있다.

방법

[0064] 일 양상에서, 유효량의 GLYX-13을 투여하는 단계를 포함하는, NMDAR 길항제가 강하게 투여된 환자에서 인지기능장애를 실질적으로 반전시키거나 또는 예방하는 방법이 제공된다.

[0065] 다른 양상에서, 유효량의 GLYX-13 및 1종 이상의 NMDAR 길항제를 투여하는 단계를 포함하는, 인지기능장애의 치료가 필요한 환자에서 인지기능장애를 치료하는 방법이 제공된다. 인지기능장애는 인지능력의 결손, 선천성 결함, 환경 인자(들) 또는 약물 유도 중 하나 이상에 기인할 수 있고, 학습 장애 및/또는 난독증을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 유효량의 GLYX-13은 1종 이상의 NMDAR 길항제가 강하게 투여되기 전에 또는 후에 생긴다. 다른 실시형태에서, 유효량의 GLYX-13은 1종 이상의 NMDAR 길항제의 강한 투여와 실질적으로 동시에 생긴다.

[0066] 추가 양상에서, 본 명세서에 기재된 조합물, 예를 들어 유효량의 GLYX-13 및 1종 이상의 NMDAR 길항제를 투여하는 단계를 포함하는 신경학적 또는 다른 장애(예를 들어, 뇌졸증, 정신병적 장애, 통증(예를 들어, 신경병증성 통증), 우울증(예를 들어, 주요 우울증), 파킨슨병 및 알츠하이머병); 중추 신경계 질환(예를 들어, 신경퇴행성 질환, 뇌졸증, 외상성 뇌 손상 및 척수 손상); 조현병; 및/또는 우울증(예를 들어, 난치성 우울증)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 장애, 병태 또는 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 다른 예시적 병태는 학습 장애, 자폐장애, 주의력 결핍 과잉 행동 장애, 불안, 편두통, 뚜렷 증후군, 공포증, 외상후 스트레스 장애, 치매, 노화와 관련된 기억 손상, AIDS 치매, 헌팅턴 질환, 경직, 근육간대경련, 근경련, 양극성 장애, 신경병증성 통증, 물질남용 장애, 요실금, 허혈, 특수 학습 장애, 발작, 뇌졸증후 경련, 뇌허혈, 저혈당증, 심장정지 및 뇌전증을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, GLYX-13 및 1종 이상의 NMDAR 길항제는 실질적으로 동시에 투여된다. 다른 실시형태에서, GLYX-13 및 1종 이상의 NMDAR 길항제는 순차적으로 투여되며, 예를 들어, GLYX-13은 1종 이상의 NMDAR 길항제 전에 또는 후에 투여된다.

[0067] 상정된 방법은 본 명세서에 기재된 조합물, 예를 들어, 유효량의 GLYX-13 및 1종 이상의 NMDAR 길항제를 투여하는 단계를 포함하는, 치료가 필요한 환자에서 자폐증 및/또는 자폐 스펙트럼 장애를 치료하는 방법을 포함한다. 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 조합물, 예를 들어, 유효량의 GLYX-13 및 1종 이상의 NMDAR 길항제를 투여하는 단계를 포함하는, 치료가 필요한 환자에서 자폐증의 증상을 감소시키는 방법이 상정된다. 예를 들어, 투여 시, 조합물은 하나 이상의 자폐증 증상, 예컨대 눈맞춤 회피, 사회화 기능상실, 주의력 결핍, 안 좋은 기분, 과 활동성, 비정상적 소리 민감증, 부적절한 말, 수면 장애 및 보속증의 발생률을 감소시킬 수 있다. 이러한 감소된 발생률은 비치료 개체 또는 비치료 개체(들)에서의 발생률에 대해 측정될 수 있다.

[0068] 일부 실시형태에서, 자폐증으로 고통받고 있는 환자는 또한 다른 의학적 병태, 예컨대 취약 X 증후군, 결절성 경화증, 선천성 풍진 증후군 및 비치료 폐닐케토뇨증으로 고통받는다.

[0069] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 조합물, 예를 들어, 유효량의 GLYX-13 및 1종 이상의 NMDAR 길항제를 투여하는 단계를 포함하는 치료가 필요한 환자에서 장애를 치료하는 방법이 상정되며, 장애는 뇌 허혈, 뇌졸증, 뇌 외상, 뇌 종양, 급성 신경병증성 통증, 만성 신경병증성 통증, 수면장애, 약물중독, 우울증, 특정 시력 장애, 에탄올 금단, 불안, 기억 및 학습 장애, 자폐증, 뇌전증, AIDS 치매, 다계통위축, 진행성 핵상마비, 프레

드리히 운동실조, 다운 증후군, 취약 X 증후군, 결절성 경화증, 소뇌 위축증, 뇌 마비, 약물-유도 시신경염, 말초신경병증, 척수병증, 허혈성 망막병증, 당뇨망막병증, 녹내장, 심장정지, 행동장애, 충동조절장애, 알츠하이머병, 초기 알츠하이머를 수반하는 기억 상실, 주의력 결핍 장애, ADHD, 조현병, 아편류, 니코틴 중독, 에탄올 중독의 개선, 외상성 뇌 손상, 척수 손상, 외상후 스트레스 증후군, 및 헌팅턴 무도병으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0070] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 치료가 필요한 환자에서 본 명세서에 기재된 조합물, 예를 들어, 유효량의 GLYX-13 및 1종 이상의 NMDAR 길항제를 투여하는 단계를 포함하는, 주의력 결핍 장애, ADHD(주의력 결핍 과활동성 장애), 조현병, 불안, 아편류, 니코틴 및/또는 에탄올 중독의 개선(예를 들어, 이러한 중독을 치료하거나 또는 이러한 중독으로부터의 금단증상의 부작용을 개선시키는 방법), 척수 손상 당뇨망막병증, 외상성 뇌 손상, 외상후 스트레스 증후군 및/또는 헌팅턴 무도병을 치료하는 방법이 상정된다. 예를 들어, 조현병, 중독(예를 들어 에탄올 또는 아편류), 자폐증, 헌팅턴 무도병, 외상성 뇌 손상, 척수 손상, 외상후 스트레스 증후군 및 당뇨망막병증으로 고통받는 환자는 모두 변경된 NMDA 수용체 발현 또는 기능으로 고통받을 수 있다.

[0071] 예를 들어, 본 명세서에서 본 명세서에 기재된 조합물, 예를 들어, 유효량의 GLYX-13 및 1종 이상의 NMDAR 길항제를 투여하는 단계를 포함하는, 치료가 필요한 환자에서 우울증을 치료하는 방법이 제공된다. 특정 실시형태에서, 치료-내성 환자는 본 명세서에 기재된 조합물의 투여 전에 적어도 2 유형의 항우울제 치료로 치료된 환자로 동정된다. 다른 실시형태에서, 치료-내성 환자는 항우울제 치료 중 적어도 하나의 유형에서 부작용을 꺼리거나 또는 용인하지 못하는 것으로 동정된 환자이다.

[0072] 가장 통상적인 우울증 병태는 주요우울장애 및 비관우울증을 포함한다. 다른 우울증 병태는 독특한 환경 하에서 발생한다. 이러한 우울증 병태는 정신병적 우울증, 출산후 우울증, 계절성 우울증 장애(SAD), 우울 장애, 만성 의학적 병태(예컨대 암 또는 만성 통증)에 의해 야기되는 우울증, 화학요법, 만성 스트레스, 외상후 스트레스 장애 및 양극성 장애(또는 조울병 장애)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0073] 난치성 우울증은 삼환식 항우울제, MAOI, SSRI 및 이중 및 삼중 흡수 저해제 및/또는 불안 제거제 약물을 포함하는 표준 약학적 치료뿐만 아니라 비약학적 치료, 예컨대 정신요법, 전기경련요법, 미주신경자극술 및/또는 반복 고주파 자장 자극에 대해 내성이 있는 우울증으로 고통받는 환자에서 생긴다. 치료 내성 환자는 1가지 이상의 표준 약학적 또는 비약학적 치료를 받음에도 불구하고 우울증의 하나 이상의 증상(예를 들어, 지속적 불안 또는 슬픈 느낌, 무력감, 절망, 비관의 느낌)의 경감을 경험하지 못한 환자로서 동정될 수 있다. 특정 실시형태에서, 치료-내성 환자는 2종의 상이한 항우울 약물을 이용하는 치료를 받음에도 불구하고, 우울증의 하나 이상의 증상의 경감을 경험하지 못한 환자이다. 다른 실시형태에서, 치료-내성 환자는 4종의 상이한 항우울 약물을 이용하는 치료를 받음에도 불구하고, 우울증의 하나 이상의 증상의 경감을 경험하지 못한 환자이다. 치료-내성 환자는 1가지 이상의 표준 약학적 또는 비약학적 치료의 부작용을 꺼리거나 또는 용인할 수 없는 환자로서 동정될 수 있다.

[0074] 또 다른 양상에서, 동물에 대해 통증 경감을 향상시키기 위한 그리고 무통증을 제공하기 위한 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 신경병증성 통증을 치료하기 위한 방법이 제공된다. 신경병증성 통증은 급성 또는 만성일 수 있다. 일부 경우에, 신경병증성 통증은 병태, 예컨대 헤르페스, HIV, 외상성 신경 손상, 뇌졸증, 허혈후 섬유근육통, 복합부위 통증 증후군, 복합부위 통증 증후군, 척수 손상, 좌골신경통, 환상지통, 당뇨병성 말초신경병증, 및 암 화학치료-유도 신경병증성 통증과 관련될 수 있다. 환자에 대한 통증완화를 향상시키기 위한 그리고 무통증을 제공하기 위한 방법이 또한 상정된다.

[0075] 특정 실시형태에서, 조현병을 치료하기 위한 방법이 제공된다. 예를 들어, 편집형 조현병, 해체형 조현병(즉, 파괴성 조현병), 긴장형 조현병, 미분화형 조현병, 잔여 유형 조현병, 정신분열병 후 우울증, 및 단순 조현병은 본 명세서에 상정된 방법 및 조성물을 이용하여 치료될 수 있다. 정신병 장애, 예컨대 조현정동 장애, 망상 장애, 단기 정신병적 장애, 공유 정신병적 장애, 및 망상 또는 환각을 지니는 정신병적 장애가 또한 본 명세서에 상정된 조성물을 이용하여 치료될 수 있다.

[0076] 편집형 조현병은 망상 또는 청각 환각이 존재하지만, 사고 장애, 와해된 행동 또는 정서적 둔마는 없는 것을 특징으로 할 수 있다. 망상은 피해망상 및/또는 과대망상일 수 있지만, 이에 추가로, 다른 테마, 예컨대 질투, 종교성 또는 신체화가 또한 존재할 수 있다.

[0077] 혼란형 조현병은 사고 장애 및 둔마가 함께 존재하는 것을 특징으로 할 수 있다.

[0078] 긴장형 조현병은 대상체가 거의 부동이거나 또는 불안해하는 목적없는 움직임을 나타낼 수 있는 것을 특징으로

할 수 있다. 증상은 긴장성 혼미 및 납골증을 포함할 수 있다.

[0079] 미분류형 조현병은 정신병 증상이 존재하지만 편집증, 혼란형 또는 긴장형에 대한 기준이 충족되지 않은 경우를 특징으로 할 수 있다.

[0080] 잔류형 조현병은 양성 증상이 낮은 강도만으로 존재하는 경우를 특징으로 할 수 있다.

[0081] 조현병후 우울증은 일부 저수준 조현병 증상이 여전히 존재할 수도 있는 우울병 에피소드가 조현병 병기의 여파에서 생기는 경우를 특징으로 한다.

[0082] 단순 조현병은 정신병 에피소드의 이력이 없는 현저한 음성 증상의 서서히 퍼지는 그리고 진행성 발생을 특징으로 할 수 있다.

[0083] 일부 실시형태에서, 양극성 장애, 경계선 인격장애, 약물 중독, 및 약물-유도 정신증을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 기타 정신 장애에서 존재할 수 있는 정신병 증상을 치료하는 방법이 제공된다.

[0084] 다른 실시형태에서, 존재할 수 있는 망상(예를 들어, "비-업기(non-bizarre")), 예를 들어, 망상 장애를 치료하는 방법이 제공된다.

[0085] 또한, 사회 불안 장애, 회피성 인격장애 장애 및 분열형 인격 장애 장애를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 병태에서 사회적 위축을 치료하는 방법이 제공된다.

[0086] 추가적으로, 강박 장애(obsessive-compulsive disorder: OCD)를 치료하는 방법이 제공된다.

[0087] 또한 세포를 본 명세서에 기재된 조합물, 예를 들어, 유효량의 GLYX-13 및 1종 이상의 NMDAR 길항제를 접촉시키는 단계를 포함하는 세포에서 자폐증 표적 유전자 발현을 조절하는 방법이 제공된다. 자폐증 유전자 발현은, 예를 들어, ABAT, APOE, CHRNA4, GABRA5, GFAP, GRIN2A, PDYN 및 PENK로부터 선택될 수 있다. 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 조합물, 예를 들어, 유효량의 GLYX-13 및 1종 이상의 NMDAR 길항제를 투여하는 단계를 포함하는, 시냅스 가소성 장애로 고통받는 환자에서 시냅스 가소성을 조절하는 방법이 제공된다.

[0088] 다른 실시형태에서, 치료가 필요한 환자에서, 본 명세서에 기재된 조합물, 예를 들어, 유효량의 GLYX-13 및 1종 이상의 NMDAR 길항제를 투여하는 단계를 포함하는, 알츠하이머병의 치료 또는 예를 들어, 초기 알츠하이머를 수반하는 기억 상실의 치료 방법이 제공된다. 또한 본 명세서에서 단백질을 본 명세서에 기재된 조합물, 예를 들어, 유효량의 GLYX-13 및 1종 이상의 NMDAR 길항제와 접촉시키는 단계를 포함하는 시험관내 또는 생체내(예를 들어, 세포 내), 알츠하이머 아밀로이드 단백질(예를 들어, 베타 아밀로이드 펩타이드, 예를 들어, 동형 A β_{1-42})을 조절하는 방법이 제공된다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, GLYX-13 또는 다른 개시된 화합물은 해마 절편에서 장기간 강화작용뿐만 아니라 세포자멸사 뉴런 세포사를 저해하는 이러한 아밀로이드 단백질의 능력을 차단할 수 있다. 일부 실시형태에서, 개시된 화합물(예를 들어, GLYX-13)은 치료가 필요한 알츠하이머 환자에 대해 신경보호 특성을 제공할 수 있으며, 예를 들어, 후기 알츠하이머 관련 뉴런 세포사에 대한 치료 효과를 제공할 수 있다.

[0089] 일부 실시형태에서, 환자는 인간, 예를 들어 인간 소아 환자이다.

[0090] 본 개시내용은 유효량의 GLYX-13 및 1종 이상의 NMDAR 길항제를, 이들 치료제의 공동 작용으로부터 유리한 효과를 제공하는 것으로 의도되는 특정 치료의 부분으로서 공동투여하는 것을 포함하는(이들로 제한되지 않음) "병용 요법"을 상정한다. 조합물의 유리한 효과는 치료제의 조합으로부터 초래되는 약동학적 또는 약역학적 공동작용을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 병용되는 이들 치료제의 투여는 전형적으로 정해진 시간 기간(보통 선택된 조합에 따라서 며칠, 몇 주 또는 몇 년)에 걸쳐 수행된다. 병용 요법은 순차적 방식으로 다수 치료제의 투여를 포함하는 것으로 의도되며, 즉, 각각의 치료제는 상이한 시간의 투여뿐만 아니라 실질적으로 동시 방식으로 이들 치료제 또는 치료제 중 적어도 둘의 투여이다. 실질적으로 동시 투여는 대상체에게, 예를 들어, 각각의 치료제의 고정비를 갖는 단일 정제 또는 캡슐 또는 각각의 치료제에 대한 다중, 단일 캡슐을 수반할 수 있다. 각각의 치료제의 순차적 또는 실질적으로 동시 투여는 경구 경로, 정맥내 경로, 근육내 경로 및 점막 조직을 통한 간접 흡수를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 임의의 적절한 경로에 의해 달성될 수 있다. 치료제는 동일한 경로에 의해 또는 상이한 경로에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 선택된 조합의 치료제는 정맥내 주사에 의해 투여될 수 있는 반면, 조합의 다른 치료제는 경구로 투여될 수 있다. 대안적으로, 예를 들어, 모든 치료제는 경구로 투여될 수 있거나 또는 모든 치료제가 정맥내 주사에 의해 투여될 수 있다.

[0091] 병용 요법은 또한 다른 생물학적으로 활성인 성분 및 비약물 요법과의 추가 조합에서 상기 기재한 바와 같은 치

료제의 투여를 포함할 수 있다. 병용 요법이 비약물 치료를 추가로 포함하는 경우, 치료제와 비약물 치료의 공동작용으로부터 유리한 효과가 달성되는 한, 비약물 치료는 임의의 적합한 시간에 수행될 수 있다. 예를 들어, 적절한 경우에, 비약물 치료가 치료제의 투여로부터 일시적으로(며칠 또는 심지어 몇 주일 가능성이 있음) 제거될 때, 유리한 효과가 여전히 달성된다.

[0092] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 조합물의 1종 이상의 성분이 피하 및 정맥내를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 환자에 대해 비경구로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 조합물의 1종 이상의 성분은 서방형 정맥 주사를 통해 또는 이식 장치로부터의 방출에 의해 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 환자는 GLYX-13의 1(단일) 용량 후 1시간, 2시간, 4시간, 8시간, 12시간 후, 1일 후, 1주 후, 2일 후, 3일 후, 4일 후, 5일 후, 6일 후 또는 심지어 8일 후에, 예를 들어, 인지기능장애에서 실질적인 개선을 가진다.

[0093] 치료 중인 자폐증 병태의 특성에, 요망되는 치료 시간의 길이, 환자의 연령 및 병태에 따라 다른 요법에서의 사용을 위해 필요한 치료적 유효량의 개시된 화합물은 담당의사에 의해 궁극적으로 결정된다. 그러나, 일반적으로, 성인 인간 치료에서 사용되는 용량은 전형적으로 본 명세서에 기재된 조합물의 각각의 성분의 1일 당 약 0.01mg/kg 내지 약 1000mg/kg(예를 들어, 1일 당 약 0.01mg/kg 내지 약 100mg/kg, 1일 당 약 0.01mg/kg 내지 약 10mg/kg, 1일 당 약 0.1mg/kg 내지 약 100mg/kg, 1일 당 약 0.1mg/kg 내지 약 50mg/kg, 1일 당 약 0.1mg/kg 내지 약 10mg/kg)의 범위에 있다. 특정 실시형태에서, 성인 인간 치료에서 사용되는 GLYX-13 용량은 전형적으로 1일 당 약 0.01mg/kg 내지 약 100mg/kg(예를 들어, 1일 당 약 0.01mg/kg 내지 약 10mg/kg, 1일 당 약 0.1mg/kg 내지 약 100mg/kg, 1일 당 약 0.1mg/kg 내지 약 50mg/kg, 1일 당 약 0.1mg/kg 내지 약 10mg/kg, 1일 당 약 1mg/kg)의 범위에 있다. 특정 실시형태에서, 성인 인간 치료에서 사용되는 NMDAR 길항제의 용량은 전형적으로 1일 당 약 0.01mg/kg 내지 약 100mg/kg(예를 들어, 1일 당 약 0.1mg/kg 내지 약 100mg/kg, 1일 당 약 0.1mg/kg 내지 약 50mg/kg, 1일 당 약 10mg/kg 또는 1일 당 약 30mg/kg)의 범위에 있다. 요망되는 용량은 단일 용량으로 또는 적절한 간격으로, 예를 들어 1일 당 2, 3, 4회 이상의 하위 용량으로 투여되는 다회 용량으로서 편리하게 투여될 수 있다.

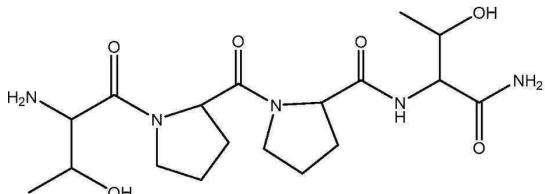
[0094] 다수의 인자는 본 명세서에 기재된 조합물의 각각의 성분이 넓은 범위의 투약량에 걸쳐 투여되도록 야기할 수 있다. 다른 치료제와 병용하여 제공될 때, 본 발명의 화합물의 투약량은 상대적으로 더 낮은 투약량으로 제공될 수 있다. 특정 실시형태에서, GLYX-13의 투약량은 약 1ng/kg 내지 약 100mg/kg일 수 있다. GLYX-13의 투약량은 약 1 μ g/kg, 25 μ g/kg, 50 μ g/kg, 75 μ g/kg, 100 μ g/kg, 125 μ g/kg, 150 μ g/kg, 175 μ g/kg, 200 μ g/kg, 225 μ g/kg, 250 μ g/kg, 275 μ g/kg, 300 μ g/kg, 325 μ g/kg, 350 μ g/kg, 375 μ g/kg, 400 μ g/kg, 425 μ g/kg, 450 μ g/kg, 475 μ g/kg, 500 μ g/kg, 525 μ g/kg, 550 μ g/kg, 575 μ g/kg, 600 μ g/kg, 625 μ g/kg, 650 μ g/kg, 675 μ g/kg, 700 μ g/kg, 725 μ g/kg, 750 μ g/kg, 775 μ g/kg, 800 μ g/kg, 825 μ g/kg, 850 μ g/kg, 875 μ g/kg, 900 μ g/kg, 925 μ g/kg, 950 μ g/kg, 975 μ g/kg, 1mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 20mg/kg, 25mg/kg, 30mg/kg, 35mg/kg, 40mg/kg, 45mg/kg, 50mg/kg, 60mg/kg, 70mg/kg, 80mg/kg, 90mg/kg 또는 100mg/kg을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 임의의 투약량일 수 있다.

[0095] 일부 실시형태에서, 개시된 화합물, 예를 들어 GLYX-13은 인지기능장애를 반전 또는 예방하는 양으로 투약될 수 있다.

[0096] 개시된 화합물은 액체 또는 고체 제형의 부분으로서, 예를 들어, 수성 또는 유성 혼탁액, 용액, 에멀전, 시럽 및/또는 엘리시르의 부분으로서 제공될 수 있다. 조성물은 또한 사용 전에 물 또는 다른 적합한 비허클을 이용하여 구성하기 위한 건조 분말로서 제형화될 수 있다. 이러한 액체 제제는 혼탁제, 유화제, 비수성 비허클 및 보존제를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 첨가제를 함유할 수 있다. 혼탁제는, 솔비톨 시럽, 메틸 셀룰로스, 글루코스/당 시럽, 젤라틴, 하이드록시에틸셀룰로스, 카복시메틸 셀룰로스, 알루미늄 스테아레이트 젤 및 수소화된 식용 지방을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 유화제는 레시틴, 솔비탄 모노올레이트 및 아카시아를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 비수성 비허클은 식용유, 아몬드유, 정제 코코넛유, 유성 에스터, 프로필렌 글리콜 및 에틸 알코올을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 보존제는 메틸 또는 프로필 하이드록시벤조산염 및 솔브산을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 상정된 화합물은 또한 주사 또는 연속 주입에 의하는 것을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 비경구 투여를 위해 제형화될 수 있다. 주사용 제형은 혼탁액, 용액 또는 유성 또는 수성 비허클 중의 에멀전의 형태일 수 있고, 혼탁제, 안정화제 및 분산제를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 제형 제제를 함유할 수 있다. 조성물은 또한 멸균, 무발열원수(예를 들어, 주사용수)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 적합한 비허클을 이용하는 재구성을 위한 분말 형태로 제공될 수 있다.

[0097] 일부 실시형태에서, 개시된 화합물, 예를 들어 GLYX-13은 정맥내 주사에 적합한 수성 조성물의 부분으로서 제공

될 수 있다. 특정 실시형태에서, 이러한 조성물은: (i) 하기 화학식을 갖는 약제학적으로 활성인 화합물:



; 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 60mg/ml 내지 약 200mg/ml(예를 들어, 약 125mg/ml 내지 약 175mg/ml; 예를 들어, 약 150mg/ml 또는 약 75mg/ml); (ii) 물(예를 들어, 주사용수); 및 (iii) 산을 포함할 수 있되; 안정한 수성 조성물은 25°C에서 pH가 약 3.9 내지 약 5.5(예를 들어, 약 4.0 내지 약 5.0, 약 4.2 내지 약 5.0, 약 4.1 내지 약 4.7, 약 4.2 내지 약 4.8, 약 4.0, 약 4.5)이다. 특정 실시형태에서, 이러한 조성물은 용기(예를 들어, 사전충전한 주사기 또는 바이알) 내에 배치될 수 있으며, 이때 화합물의 양은 적어도 1회 단일 용량으로서 추출될 수 있다. 특정 실시형태에서, 단일 용량은 용적이 약 1ml 내지 약 4ml(예를 들어, 3ml)일 수 있다.

[0098] 특정 실시형태에서, 수성 조성물은 약 200mg 내지 약 500mg(예를 들어, 약 450mg; 약 375; 또는 약 225mg)의 약제학적으로 활성인 화합물을 포함할 수 있다.

[0099] 특정 실시형태에서, 산은 푸마르산, 말산, 락트산, 염산, 브로민화수소산, 아세트산, 시트르산, 인산, 질산, 황산 및 아스코르브산으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 특정 실시형태에서, 산은 수성 조성물 중에서 염소 이온을 제공한다(예를 들어, 염산).

[0100] 특정 실시형태에서, 약 150mg/ml의 약제학적으로 활성인 화합물을 포함하고 환자에 대해 용적이 약 3ml, 약 800 mOsm/kg 내지 약 900 mOsm/kg의 생리적 삼투질농도를 포함하는 수성 액체 조성물의 용량의 투여가 상기 환자에서 얻어진다. 다른 실시형태에서, 약 75mg/ml의 약제학적으로 활성인 화합물을 포함하고 환자에 대해 용적이 약 3ml, 약 375 mOsm/kg 내지 약 475 mOsm/kg의 생리적 삼투질농도를 포함하는 안정한 수성 액체 조성물의 용량의 투여가 상기 환자에서 얻어진다.

[0101] 실시예

[0102] 마우스에서 시험하는 신물체 인식 시험(Novel Object recognition Test: "NOR")은 문헌[Hashimoto K, Fujita Y, Shimizu E, Iyo M (2005). Phencyclidine-induced cognitive deficits in mice are improved by subsequent subchronic administration of clozapine, but not haloperidol. European journal of pharmacology 519(1-2): 114-117]으로부터 적합하게 하였다. 또한, 예를 들어, 문헌[Rajagopal, et al., Current Pharmaceutical Design 2014, 20, 1] 참조. NOR 박스는 플렉시글라스(Plexiglas)(52cm L; 52cm W; 31 cm H)로 제조된 개방형 박스이다. 본 발명자들이 마우스에 대해 사용한 박스의 치수는 래트에 대해 사용한 것과 동일하였다. 박스는 바닥 위로 대략 30 cm에 위치시켰다. 박스의 벽은 래트 NOR 연구에서의 검정색 배경과 대조적으로 백색 배경을 가진다. 본 발명자들은 C57BL/6 마우스가 검정색에 비해 백색 배경에서 더 많이 탐색한다는 것을 발견하였다. 시험 3일 전에, 마우스를 비어있는 NOR 영역에 1시간 동안 익숙해 지게 하였다. 마우스에서의 NOR 시험은 획득 및 보유 시행이 지속기간 중에 10분이고, 이후에 마우스를 그들의 우리로 복귀시킬 동안 시행 간 간격이 24시간이었다는 것을 제외하고는 래트 NOR을 연구하기 위해 이전에 사용한 것과 유사한 반면, 래트에서, 획득 및 보유 시행은 1분 ITI에 의해 분리되는 지속기간에 3분이었다(문헌[Horiguchi M, Meltzer HY (2012). The role of 5-HT1A receptors in phencyclidine (PCP)-induced novel object recognition (NOR) deficit in rats. Psychopharmacology 221(2): 205-215]). 본 발명자들은 획득 및 보유 시행 탐색을 위해 3, 5 및 10분을 비교하였고, 10분이 신뢰가능한 데이터 수집에 대해 최적이 된다는 것을 발견하였다. 이후의 맹검 스코어링을 위해 시행을 둘 다 기록하였다.

[0103] 모든 데이터를 평균 ± S.E.M으로서 표현한다. 탐색 데이터를 이원분산분석(ANOVA)에 의해 분석하였다. 이는 약물 치료의 주된 효과, 작업의 주된 효과, 및 약물 치료와 물체 탐색 사이의 상호작용을 검출하였다. 유의한 효과를 발견하였을 때, 사후 스튜던트 t 검정에 의한 추가 분석을 수행하여 신물체를 탐색하는데 소모된 시간과 익숙한 물체를 탐색하는데 소모된 시간을 비교하는 것을 수행하였다. 일차 종말점은 변별도 지수(DI)였다. DI(신물체-익숙한 물체/신물체+익숙한 물체) 데이터를 일원 ANOVA 다음에, 유의한 효과가 ANOVA에 의해 검출되었을 때, 본페로니 검정(Bonferroni test)을 이용하여 분석하였다.

[0104] 도 2의 데이터는 GLYX-13(1mg/kg IV)이 마우스에서의 신규한 대상 인식에서 만성 케타민-유도 기능장애를 반전 시킨다는 것을 입증한다. 도 3의 데이터는 GLYX-13(1mg/kg IV)이 마우스에서의 신규한 대상 인식에서 만성 펜사

이클리딘-유도 기능장애를 반전시킨다는 것을 입증한다. 도 4는 체감각 피질 다음에 케타민에서 GLYX-13의 3mpk 및 30mpk의 전처리에 의한 상당한 약화를 나타낸다. 도 5의 데이터는 GLYX-13(3mg/kg iv) 전처리가 마우스에서 급성 케타민(10mg/kg sc) 유도 기능장애 신물체 인식의 기능장애를 반전시킨다는 것을 입증한다. 도 6의 데이터는 GLYX-13(3mg/kg iv)이 래트에서 케타민(10mg/kg iv) 유도 상동증을 저해한다는 것을 입증한다.

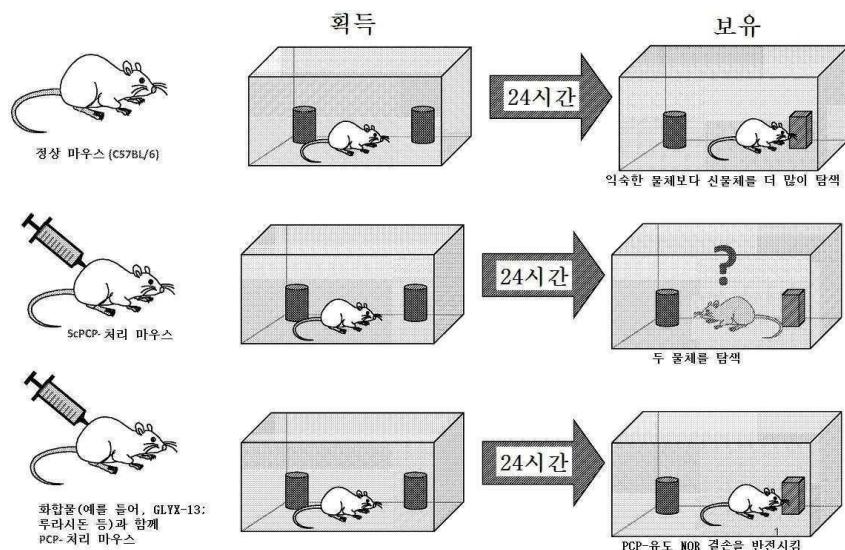
[0105] 당업자는 일상적일 뿐인 실험을 이용하여, 본 명세서에 기재된 발명의 구체적 실시형태에 대한 다수의 동등물을 인식하거나 또는 확인할 수 있다. 이러한 동등물은 다음의 청구범위에 의해 포함되는 것으로 의도된다.

[0106] 명세서에 인용되는 모든 특허, 공개된 특허 출원, 웹사이트 및 기타 참고문헌의 전문은 본 명세서에 그들의 전문이 참고로 명확하게 포함된다.

도면

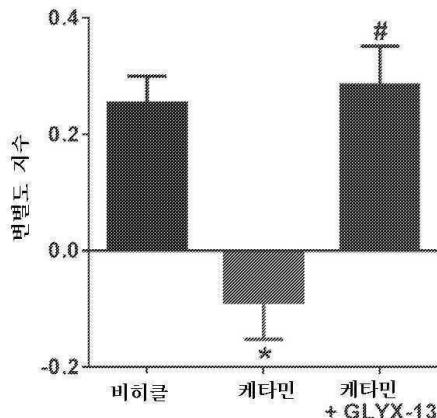
도면1

신물체 인식 결합 모델



도면2

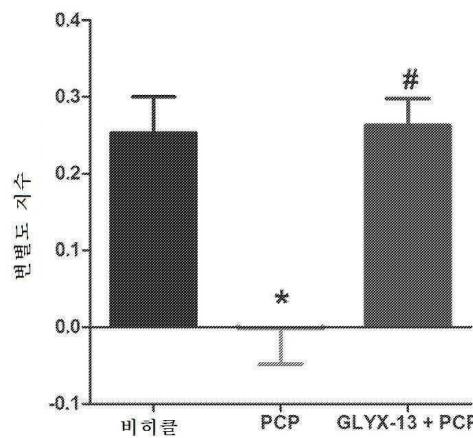
GLYX-13(1 mg/kg IV)은 마우스에서의 신물체 인식에서
만성 케타민-유도 기능장애를 반전시킨다



7연속일 동안 케타민(30 mg/kg IP)의 1일 2회 주사로 전처리한 다음에 시험 1시간 전에 멀균 식염수 비히클(케타민 그룹), 시험 1시간 전에 GLYX-13(1 mg/kg IV) 주사(GLYX-13 + 케타민 그룹), 또는 7일 동안 1일 2회 멀균 식염수 주사 및 시험 1시간 전에 비히클 주사한 성체 수컷 C57BL/6 수컷 마우스에서의 신물체 인식 시험의 평균 ± SEM 변별도 지수는 다음의 식: (신물체를 탐색하는데 소모된 시간 - 익숙한 물체를 탐색하는데 소모된 시간)/ (신물체와 익숙한 물체 둘 다를 탐색하는데 소모된 총 시간)을 이용하여 계산된다. N = 8 내지 10마리/그룹.
 * p < .001, 비히클 그룹에 비해 DI에서의 유의한 감소, # p < 0.001, 케타민 그룹에 비해 DI에서의 유의한 반전(피셔(Fisher)의 PLSD 사후검증).

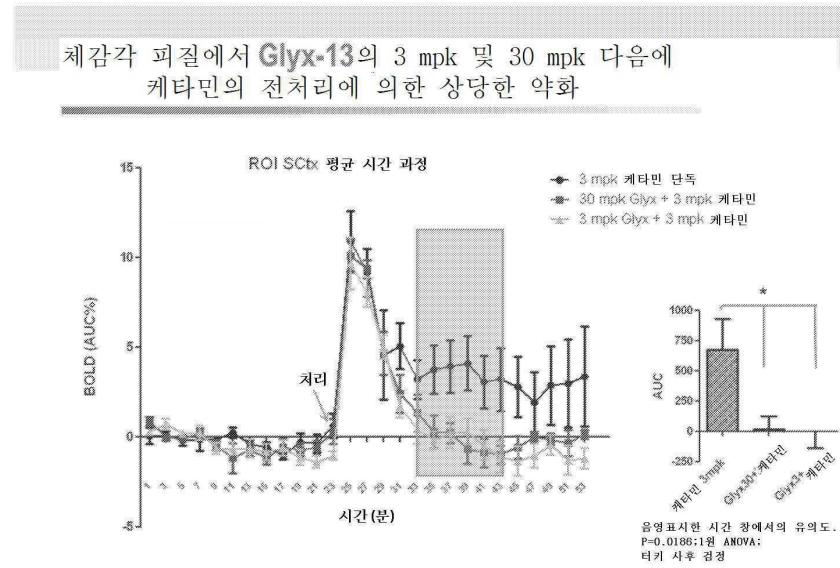
도면3

GLYX-13(1 mg/kg IV)은 마우스에서의 신물체 인식에서의
만성 펜사이클리딘-유도 기능장애를 반전시킨다



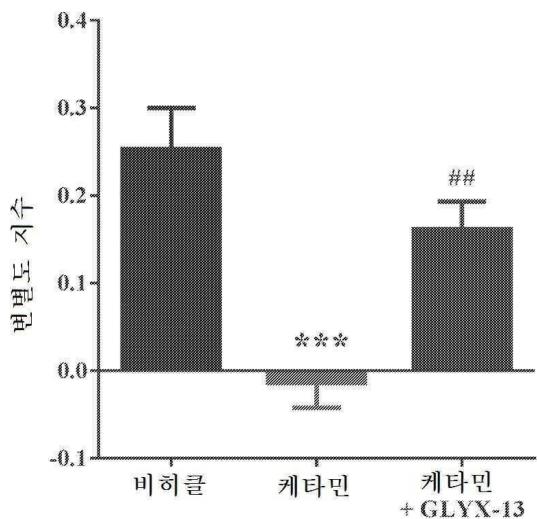
7연속일 동안 PCP(10 mg/kg IP)의 1일 2회 주사로 전처리한 다음에 시험 1시간 전에 멀균 식염수 비히클(PCP 그룹), 시험 1시간 전에 GLYX-13(1 mg/kg IV) 주사(GLYX-13 + PCP 그룹), 또는 7일 동안 1일 2회 멀균 식염수 주사 및 시험 1시간 전에 비히클 주사한 성체 수컷 C57BL/6 수컷 마우스에서의 신물체 인식 시험의 평균 ± SEM 변별도 지수 스포어, 변별도 지수는 다음의 식: (신물체를 탐색하는데 소모된 시간 - 익숙한 물체를 탐색하는데 소모된 시간)/(신물체와 익숙한 물체 둘 다를 탐색하는데 소모된 총 시간)을 이용하여 계산된다. N = 8 내지 10마리/그룹. * p < .001, 비히클 그룹에 비해 DI에서의 유의한 감소, # p < 0.001, PCP 그룹에 비해 DI에서의 유의한 반전(피셔의 PLSD 사후검증)

도면4



도면5

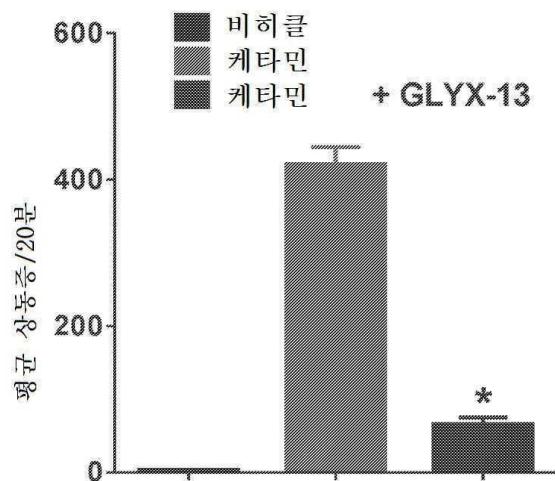
GLYX-13(3mg/kg iv)은 마우스에서 급성 케타민(10mg/kg sc) 유도 기능장애 신물체 인식에서의 기능장애를 반전시킨다



케타민 (10 mg/kg sc) 전 30분에 GLYX-13 (3 mg/kg iv)로 전처리하고 이후 20분에 시험한 성체 수컷 C57BL/6 수컷 마우스에서의 신물체 인식의 평균 \pm SEM 변별도 지수 스코어. 변별도 지수는 다음의 식: (신물체를 탐색하는데 소모된 시간 - 익숙한 물체를 탐색하는데 소모된 시간)/(신물체와 익숙한 물체 둘 다를 탐색하는데 소모된 총 시간)을 이용하여 계산된다. N = 8 내지 11마리/그룹. *** p < .0001, 비히클 그룹에 비해 DI에서의 유의한 감소, ## p < 0.01, 케타민 그룹에 비해 DI에서의 유의한 반전 (파서의 PLSD 사후검증)

도면6

GLYX-13(3mg/kg iv)은 래트에서 케타민(10mg/kg iv)
유도 상동증을 저해한다



케타민(10 mg/kg iv) 전 30분에 GLYX-13(3 mg/kg iv)으로 전처리한 2 대지 3개월령 수컷 스프래그 돌리 래트에서 오픈 필드에서의 상동 거동(돌기 및 머리 흔들기)의 평균 수(\pm SEM). 비히클 처리 동물은 GLYX-13 및 케타민 주사 대신 식염수 비히클 주사를 받았다. 동물을 최종 용량 직후에 오픈 필드에 배치하고, 거동을 20분 동안 분석하였다. N = 8 대지 12.