



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0129869
 (43) 공개일자 2012년11월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4178 (2006.01) *A61K 31/4152*
 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2012-7013201
 (22) 출원일자(국제) 2010년10월22일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2012년05월22일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2010/053825
 (87) 국제공개번호 WO 2011/050305
 국제공개일자 2011년04월28일
 (30) 우선권주장
 61/254,062 2009년10월22일 미국(US)
 61/292,725 2010년01월06일 미국(US)

(71) 출원인
벤더르빌트 유니버시티
 미국 테네시주 37240 네쉬빌 305 컬크랜드 홀 오
 피스 오브 테크놀로지 트렌스퍼
 (72) 발명자
콘, 피. 제프리
 미국, 테네시 37027, 브렌트우드, 그레이 포인트
 코트 9012
린즐리, 크레이그 더블유.
 미국, 테네시 37027, 브렌트우드, 브리플리 코트
 401
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
강명구

전체 청구항 수 : 총 96 항

(54) 발명의 명칭 MG L U R4 알로스테릭 강화제, 조성물 및 신경 기능이상을 치료하는 방법

(57) 요 약

대사성 글루타메이트 수용체 아형 4(mGluR4)의 알로스테릭 강화제/양성 알로스테릭 조절제로서 유용한 피라졸 화합물; 상기 화합물을 만들기 위한 합성 방법; 상기 화합물을 포함하는 약제학적 조성물; 및 예를 들면, 신경 및 정신적 장애 또는 글루타메이트 기능이상과 연관된 다른 질환 상태의 치료에 상기 화합물을 사용하는 방법.

(72) 발명자

홉킨스, 코레이 알.

미국, 테네시 37135, 놀렌스빌, 롯지 홀 로드 151

니스웬더, 콜린 엠.

미국, 테네시 37027, 브렌트우드, 브룬스윅 드라이
브 9634

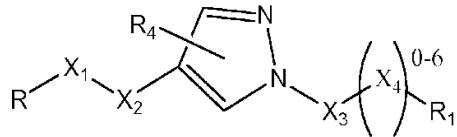
고글리오티, 로코 디.

미국, 테네시 37082, 킹스톤 스프링스, 도그 크릭
로드 1116비]

특허청구의 범위

청구항 1

포유류에서 mGluR4 활성과 연관된 신경전달 기능이상(neurotransmission dysfunction) 및 다른 질환 상태의 치료를 위한 방법, 상기 방법은 적어도 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 유도체를 포유류에서 상기 기능이상을 치료하기 위한 유효한 투여량으로 상기 포유류에 투여하는 단계를 포함하고, 상기 화합물은 화학식:



(I)

로 표현되는 구조를 가지며, 여기서:

X_1 은 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, CH_2 , CR_2R_3 , NH , NR_4 , S , SO , SO_2 ;

X_2 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, NH , NR_4 , CH_2 또는 CR_2R_3 , S , SO , SO_2 ;

X_3 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S , SO , SO_2 , CH_2 , CR_2R_3 ;

X_4 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S , SO , SO_2 , CH_2 , CR_2R_3 , CR_2R_2 , COOR_4 , CR_4R_4 , R_4 로 임의로 치환된 아릴, R_4 로 임의로 치환된 헤테로아릴;

R 은 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리;

R_1 은 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리;

R_2 는 H , 할로겐, CF_3 , C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리 중에서 선택되고, R_2 및 R_3 은 환화되어 하나 이상의 R_8 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리를 형성할 수 있고;

R_3 는 H , 할로겐, CF_3 , C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리 중에서 선택되고, R_2 및 R_3 은 환화되어 하나 이상의 R_8 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리를 형성할 수 있고;

R_4 는 다음 중에서 선택됨: H , OH , NR_1R_2 , 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, CN , CONR_1R_2 , $\text{SO}_2\text{NR}_1\text{R}_2$, OC_{1-6} 알킬, CF_3 , OCF_3 , OCOCH_3 , CO , $-\text{COO}^-$, 아세트산 유도체(특히 아세트산 t-부틸 에스테르 및 아세트산 메틸 에스테르를 포함함), 및 COOH .

청구항 2

제1항에 있어서, 포유류는 사람인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 기능이상은 파킨슨병인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 기능이상은 정신분열증, 정신병, "정신분열증-스펙트럼" 장애, 우울증, 양극성 장애, 인지 장애, 섬망(delirium), 기억상실 장애, 불안 장애, 주의력 장애, 비만, 식이 장애, 또는 NMDA 수용체-연관 장애인 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 기능이상은 파킨슨병; 불안; 알코올 섭취 후 운동 작용; 신경세포 운명결정(neurogenic fate commitment) 및 신경세포 생존; 간질; 또는 특정 암, 예를 들면, 수아세포종, 염증(예를 들면, 다발경화증) 및 대사 장애 (예를 들면, 당뇨병) 및 글루타메이트성 기능이상 연관성 미각 증진 및 mGluR4 수용체가 관여하는 질환인 방법.

청구항 6

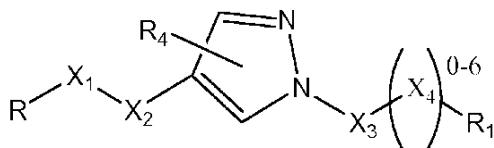
제1항에 있어서, 포유류는 투여 단계 전에 기능 이상으로 진단되었던 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 기능이상을 치료할 필요성을 가지는 포유류를 확인하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 8

대상에서 mGluR4 활성을 강화하기 위한 방법, 상기 방법은 화학식:



(I)

로 표현되는 구조를 가지는 적어도 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 유도체를, 대상에서 mGluR4 수용체 활성을 강화하기 위한 유효한 투여량으로 상기 대상에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서:

X₁은 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, CH₂, CR₂R₃, NH, NR₄, S, SO, SO₂;

X₂는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, NH, NR₄, CH₂ 또는 CR₂R₃, S, SO, SO₂;

X₃는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S, SO, SO₂, CH₂, CR₂R₃;

X₄는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S, SO, SO₂, CH₂, CR₂R₃, CR₂R₂, COOR₄, CR₄R₄, R₄로 임의로 치환된 아릴, R₄로 임의로 치환된 헤테로아릴;

R은 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 아릴, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리;

R₁은 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 아릴, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리;

R₂는 H, 할로겐, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리 중에서 선택되고, R₂ 및 R₃은 환화되어 하나 이상의 R₈로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리를 형성할 수 있고;

R₃는 H, 할로겐, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리 중에서 선택되고, R₂ 및 R₃은 환화되어 하나 이상의 R₈로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는

C_{3-8} 원 고리를 형성할 수 있고;

R_4 는 다음 중에서 선택됨: H, OH, NR_1R_2 , 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, CN, $CONR_1R_2$, $SO_2NR_1R_2$, OC_{1-6} 알킬, CF_3 , OCF_3 , $OCOCH_3$, CO, $-COO-$, 아세트산 유도체(특히 아세트산 t-부틸 에스테르 및 아세트산 메틸 에스테르를 포함함), 및 COOH.

청구항 9

제8항에 있어서, 대상은 포유류인 방법.

청구항 10

제8항에 있어서, 대상은 사람인 방법.

청구항 11

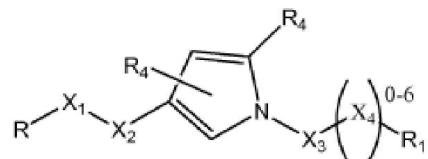
제8항에 있어서, 대상은 투여 단계 전에 mGluR4 수용체 활성을 강화를 필요로 한다고 진단받았던 방법.

청구항 12

제8항에 있어서, mGluR4 수용체 활성을 강화할 필요성을 가지는 대상을 확인하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 13

적어도 하나의 세포에서 mGluR4 활성을 강화하는 방법, 상기 방법은 화학식:



(I)

로 표현되는 구조를 가지는 적어도 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 유도체를, 적어도 하나의 세포에서 mGluR4 수용체 활성을 강화하기 위한 유효량으로 적어도 하나의 세포와 접촉시키는 단계를 포함하고, 여기서:

X_1 은 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, CH_2 , CR_2R_3 , NH, NR_4 , S, SO, SO_2 ;

X_2 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, NH, NR_4 , CH_2 또는 CR_2R_3 , S, SO, SO_2 ;

X_3 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S, SO, SO_2 , CH_2 , CR_2R_3 ;

X_4 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S, SO, SO_2 , CH_2 , CR_2R_3 , CR_2R_2 , $COOR_4$, CR_4R_4 , R_4 로 임의로 치환된 아릴, R_4 로 임의로 치환된 헤테로아릴;

R 은 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C_{3-8} 원 고리;

R_1 은 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C_{3-8} 원 고리;

R_2 는 H, 할로겐, CF_3 , C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C_{3-8} 원 고리 중에서 선택되고, R_2 및 R_3 은 환화되어 하나 이상의 R_8 로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C_{3-8} 원 고리를 형성할 수 있고;

R_3 는 H, 할로겐, CF_3 , C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는

C_{3-8} 원 고리 중에서 선택되고, R_2 및 R_3 은 환화되어 하나 이상의 R_8 로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C_{3-8} 원 고리를 형성할 수 있고;

R_4 는 다음 중에서 선택됨: H, OH, NR_1R_2 , 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, CN, $CONR_1R_2$, $SO_2NR_1R_2$, OC_{1-6} 알킬, CF_3 , OCF_3 , $OCOCH_3$, CO, $-COO^-$, 아세트산 유도체(특히 아세트산 t-부틸 에스테르 및 아세트산 메틸 에스테르를 포함함), 및 COOH.

청구항 14

제13항에 있어서, 세포는 포유류 세포인 방법.

청구항 15

제13항에 있어서, 세포는 사람 세포인 방법.

청구항 16

제13항에 있어서, 세포는 접촉 단계 이전에 대상으로부터 분리되었던 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 대상은 포유류인 방법.

청구항 18

제16항에 있어서, 대상은 사람인 방법.

청구항 19

제16항에 있어서, 접촉 단계는 대상에 대한 투여를 통하는 방법.

청구항 20

제13항에 있어서, 화합물은 약 1.0×10^{-5} 미만의 EC_{50} 를 가지면서 mGluR4의 강화를 나타내는 방법.

청구항 21

제13항에 있어서, 화합물은 약 1.0×10^{-6} 미만의 EC_{50} 를 가지면서 mGluR4의 강화를 나타내는 방법.

청구항 22

제13항에 있어서, 화합물은 약 1.0×10^{-7} 미만의 EC_{50} 를 가지면서 mGluR4의 강화를 나타내는 방법.

청구항 23

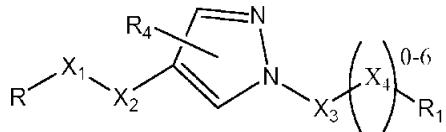
제13항에 있어서, 화합물은 약 1.0×10^{-8} 미만의 EC_{50} 를 가지면서 mGluR4의 강화를 나타내는 방법.

청구항 24

제13항에 있어서, 화합물은 약 1.0×10^{-9} 미만의 EC_{50} 를 가지면서 mGluR4의 강화를 나타내는 방법.

청구항 25

화학식:



로 표현되는 구조를 가지는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 유도체, 여기서:

X_1 은 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, CH_2 , CR_2R_3 , NH , NR_4 , S , SO , SO_2 ;

X_2 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, NH , NR_4 , CH_2 또는 CR_2R_3 , S , SO , SO_2 ;

X_3 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S , SO , SO_2 , CH_2 , CR_2R_3 ;

X_4 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S , SO , SO_2 , CH_2 , CR_2R_3 , CR_2R_2 , COOR_4 , CR_4R_4 , R_4 로 임의로 치환된 아릴, R_4 로 임의로 치환된 헤테로아릴;

R 은 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리;

R_1 은 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리;

R_2 는 H , 할로겐, CF_3 , C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리 중에서 선택되고, R_2 및 R_3 은 환화되어 하나 이상의 R_8 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리를 형성할 수 있고;

R_3 는 H , 할로겐, CF_3 , C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리 중에서 선택되고, R_2 및 R_3 은 환화되어 하나 이상의 R_8 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리를 형성할 수 있고;

R_4 는 다음 중에서 선택됨: H , OH , NR_1R_2 , 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, CN , CONR_1R_2 , $\text{SO}_2\text{NR}_1\text{R}_2$, OC_{1-6} 알킬, CF_3 , OCF_3 , OCOCH_3 , CO , $-\text{COO}^-$, 아세트산 유도체(특히 아세트산 t-부틸 에스테르 및 아세트산 메틸 에스테르를 포함함), 및 COOH .

청구항 26

제25항에 있어서, R 은 아릴 또는 헤테로아릴이고, H , 할로겐, CF_3 , OCF_3 , OCF_2 , C_{1-6} 알킬, OC_{1-6} 알킬, C_{1-6} 시클로알킬, OCOCH_3 로 임의로 치환된 화합물.

청구항 27

제25항에 있어서, R_1 은 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 CR_2R_3 아릴, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 CR_2R_3 헤테로아릴, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 헤테로아릴, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리인 화합물.

청구항 28

제26항에 있어서, 헤테로아릴은 임의로 치환되고, 푸란, 피리딘, 티아졸, 피리미딘 중에서 선택되는 화합물.

청구항 29

제26항에 있어서, 헤테로아릴은 2-피리딘인 화합물.

청구항 30

제29항에 있어서, 2-피리딘은 적어도 하나의 H 및/또는 적어도 하나의 할로겐 및/또는 적어도 하나의 C₁₋₆ 알킬로 치환된 화합물.

청구항 31

제26항에 있어서, R은 치환되거나 치환되지 않고, 푸란, 피리딘, 티아졸, 피리미딘, 티아디아졸, 페닐, 또는 푸란 중에서 선택되는 화합물.

청구항 32

제25항에 있어서, R₁은 치환되거나 치환되지 않고, 아릴 또는 헤테로아릴 중에서 선택되는 화합물.

청구항 33

제32항에 있어서, R₁은 페닐 또는 시클로헥실인 화합물.

청구항 34

제33항에 있어서, R₁은 페닐이고, H, 할로겐, CN, CF₃, C₁₋₆ 알킬, OCF₃, C₃₋₁₀ 시클로알킬 중 적어도 하나 또는 이들의 임의의 조합으로 임의로 치환된 화합물.

청구항 35

제32항에 있어서, R₁은 치환되거나 치환되지 않고, 페닐, 시클로알킬, 피리딘, 알킬, 푸란, 아세트산 유도체, 아세트산 t-부틸 에스테르, 아세트산 메틸 에스테르), 티오펜, 벤조디옥졸, 이소퀴놀린, 피롤리딘-디온, 피롤리딘-온, 모르폴린, 티아졸, 옥사졸, 피라졸, 벤조푸란, 벤조디옥세핀, 벤족사진, 벤조디옥신, 벤조티아졸, 퀴놀린-2-온, 크로만, 및 벤조푸란 중에서 선택되는 화합물.

청구항 36

제32항에 있어서, R₁은 치환되거나 치환되지 않고, 페닐, 푸란, 티오펜, 벤조디옥세핀, 벤조디옥졸, 벤조디옥신, 벤조푸란, 이소퀴놀린, 페닐-모르폴린 및 크로만 중에서 선택되는 화합물.

청구항 37

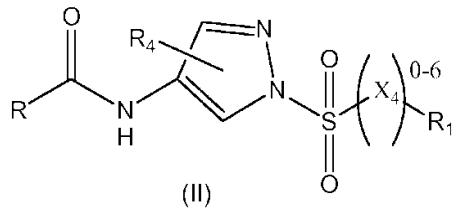
제32항에 있어서, R₁은 H, 할로겐, CN, CF₃, C₁₋₆ 알킬, OCF₃, C₃₋₁₀ 시클로알킬, -O-CO-CH₃, OC₁₋₆알킬, OCF₂, CO, -COOH, -COO- 중 적어도 하나 또는 이들의 임의의 조합으로 치환된 화합물.

청구항 38

제25항에 있어서, X₁은 CO, X₂는 NH, X₃은 SO₂, 및 X₄는, 존재한다면, CR₄R₄인 화합물.

청구항 39

제25항에 있어서, 다음 화학식을 갖는 화합물:



여기서:

X₄는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S, SO, SO₂, CH₂, CR₂R₃, CR₂R₂, COOR₄, CR₄R₄, R₄로 임의로 치환된 아릴, R₄로 임의로 치환된 헤테로아릴;

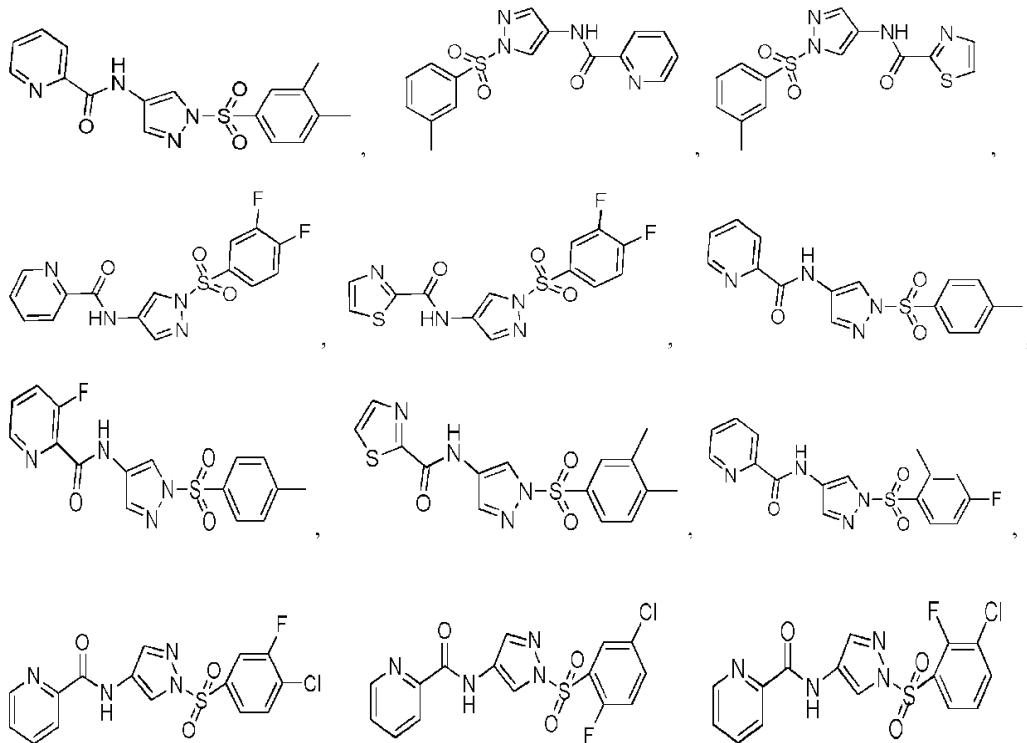
R은 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 아릴, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리;

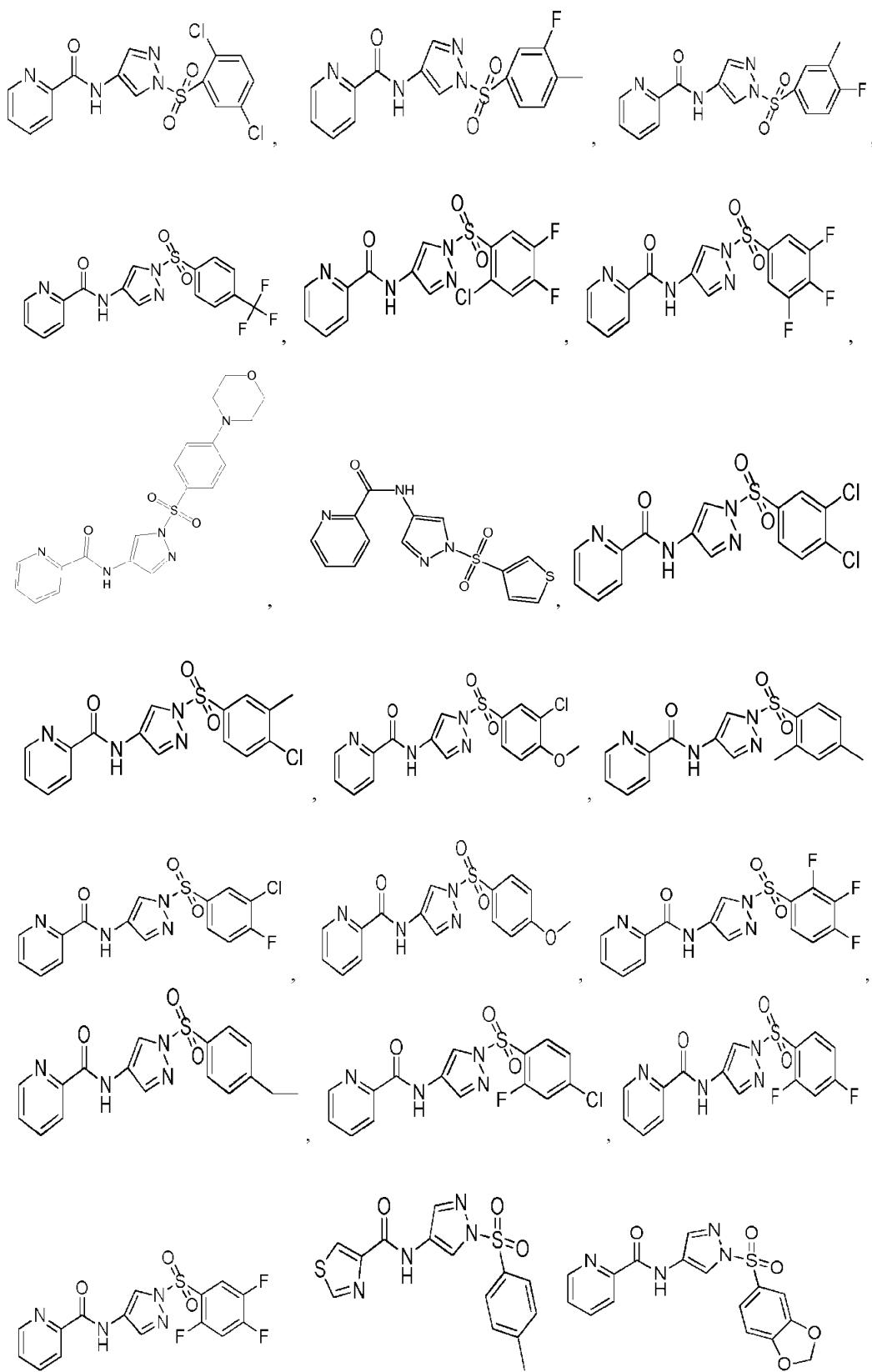
R₁은 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 아릴, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리; 및

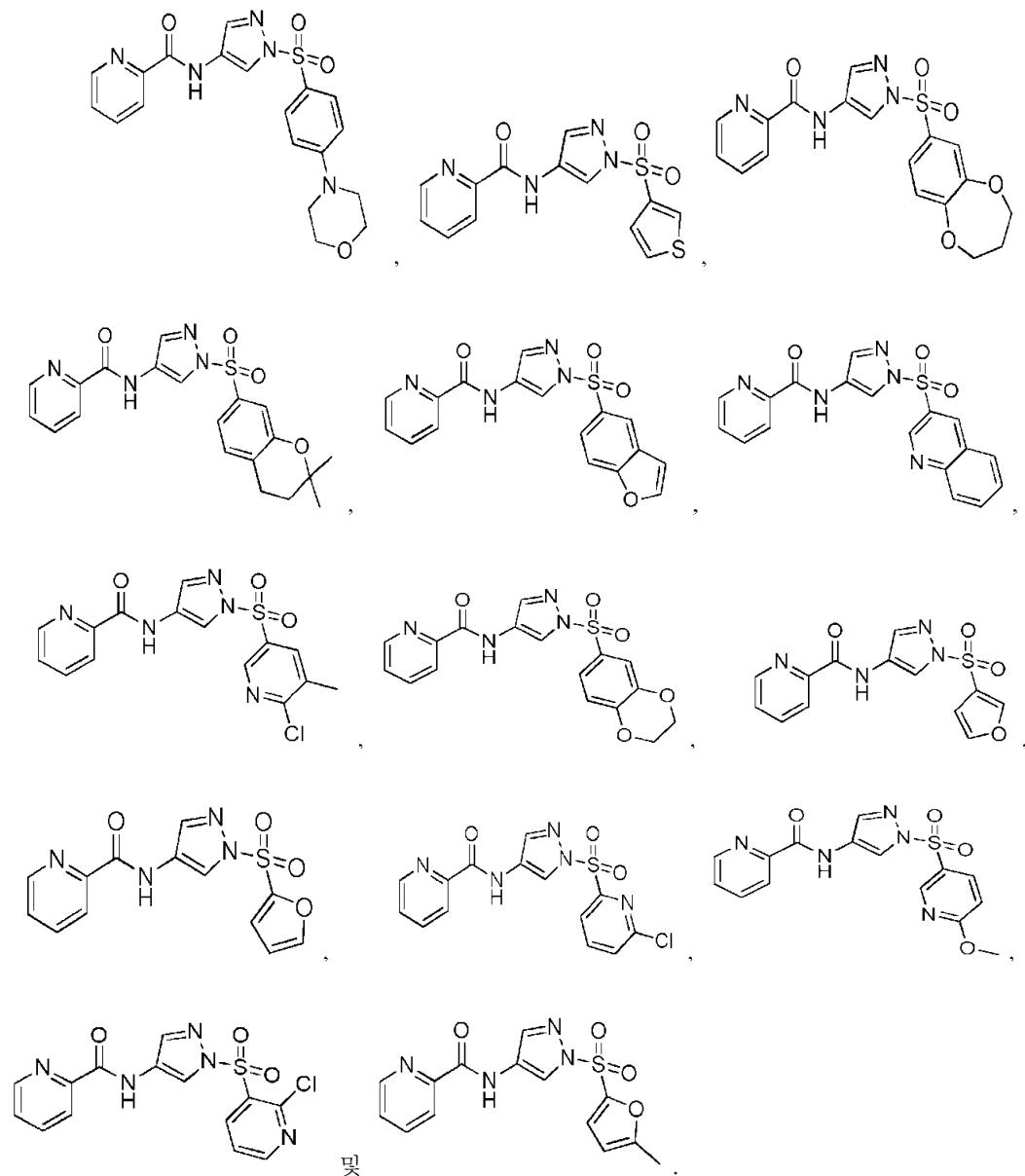
R₄는 다음 중에서 선택됨: H, OH, NR₁R₂, 할로겐, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 시클로알킬, CN, CONR₁R₂, SO₂NR₁R₂, OC₁₋₆ 알킬, CF₃, OCF₃, OCOCH₃, CO, -COO-, 아세트산 유도체(특히 아세트산 t-부틸 에스테르 및 아세트산 메틸 에스테르를 포함함), 및 COOH.

청구항 40

제25항에 있어서, 다음 화학식을 갖는 화합물:

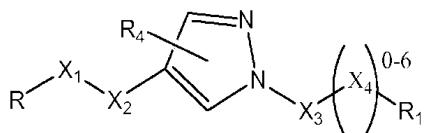






청구항 41

화학식:



(I)

로 표현되는 구조를 가지는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 유도체, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물, 여기서:

X_1 은 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, CH_2 , CR_2R_3 , NH , NR_4 , S , SO , SO_2 ;

X_2 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, NH , NR_4 , CH_2 또는 CR_2R_3 , S , SO , SO_2 ;

X_3 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S , SO , SO_2 , CH_2 , CR_2R_3 ;

X_4 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S , SO , SO_2 , CH_2 , CR_2R_3 , CR_2R_2 , COOR_4 , CR_4R_4 , R_4 로 임의로

치환된 아릴, R₄로 임의로 치환된 헤테로아릴;

R은 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 아릴, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리;

R₁은 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 아릴, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리;

R₂는 H, 할로겐, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리 중에서 선택되고, R₂ 및 R₃은 환화되어 하나 이상의 R₈로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리를 형성할 수 있고;

R₃는 H, 할로겐, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리 중에서 선택되고, R₂ 및 R₃은 환화되어 하나 이상의 R₈로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리를 형성할 수 있고;

R₄는 다음 중에서 선택됨: H, OH, NR₁R₂, 할로겐, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 시클로알킬, CN, CONR₁R₂, SO₂NR₁R₂, OC₁₋₆ 알킬, CF₃, OCF₃, OCOCH₃, CO, -COO-, 아세트산 유도체(특히 아세트산 t-부틸 에스테르 및 아세트산 메틸 에스테르를 포함함), 및 COOH.

청구항 42

제41항에 있어서, 화합물은 약 1.0x 10⁻⁵ 미만의 EC₅₀를 가지면서 mGluR4의 강화를 나타내는 약제학적 조성물.

청구항 43

제41항에 있어서, 화합물은 약 1.0x 10⁻⁶ 미만의 EC₅₀를 가지면서 mGluR4의 강화를 나타내는 약제학적 조성물.

청구항 44

제41항에 있어서, 화합물은 약 1.0x 10⁻⁷ 미만의 EC₅₀를 가지면서 mGluR4의 강화를 나타내는 약제학적 조성물.

청구항 45

제41항에 있어서, 화합물은 약 1.0x 10⁻⁸ 미만의 EC₅₀를 가지면서 mGluR4의 강화를 나타내는 약제학적 조성물.

청구항 46

제41항에 있어서, 화합물은 약 1.0x 10⁻⁹ 미만의 EC₅₀를 가지면서 mGluR4의 강화를 나타내는 약제학적 조성물.

청구항 47

제41항에 있어서, R은 아릴 또는 헤테로아릴이고, H, 할로겐, CF₃, OCF₃, OCF₂, C₁₋₆ 알킬, OC₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 시클로알킬, OCOCH₃로 임의로 치환된 약제학적 조성물.

청구항 48

제47항에 있어서, 헤테로아릴은 임의로 치환되고, 푸란, 피리딘, 티아졸, 피리미딘 중에서 선택되는 약제학적 조성물.

청구항 49

제48항에 있어서, 헤�테로아릴은 2-피리딘인 약제학적 조성물.

청구항 50

제49항에 있어서, 2-피리딘은 적어도 하나의 H, 및/또는 적어도 하나의 할로겐 및/또는 적어도 하나의 C₁₋₆ 알킬로 치환된 약제학적 조성물.

청구항 51

제41항에 있어서, R₁은 치환되거나 치환되지 않고, 아릴 또는 헤테로아릴 중에서 선택된 약제학적 조성물.

청구항 52

제51항에 있어서, R₁은 적어도 하나의 R₄로 임의로 치환된 페닐인 약제학적 조성물.

청구항 53

제41항에 있어서, R은 치환되거나 치환되지 않고, 푸란, 피리딘, 티아졸, 피리미딘, 티아디아졸, 페닐, 또는 푸란 중에서 선택된 약제학적 조성물.

청구항 54

제41항에 있어서, R₁은 치환되거나 치환되지 않고, 페닐, 시클로알킬, 피리딘, 알킬, 푸란, 아세트산 유도체, 아세트산 t-부틸 에스테르, 아세트산 메틸 에스테르), 티오펜, 벤조디옥졸, 이소퀴놀린, 피롤리딘-디온, 피롤리딘-온, 모르폴린, 티아졸, 옥사졸, 피라졸, 벤조푸란, 벤조디옥세핀, 벤족사진, 벤조디옥신, 벤조티아졸, 퀴놀린-2-온, 크로만, 및 벤조푸란 중에서 선택된 약제학적 조성물.

청구항 55

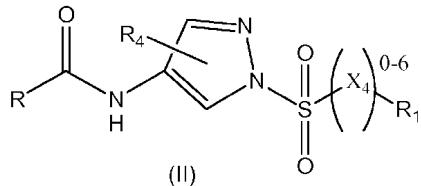
제41항에 있어서, R₁은 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 푸란, 티오펜, 벤조디옥세핀, 벤조디옥졸, 벤조디옥신, 벤조푸란, 이소퀴놀린, 페닐-모르폴린 및 크로만인 약제학적 조성물.

청구항 56

제41항에 있어서, X₁은 CO, X₂는 NH, X₃은 SO₂, 및 X₄는, 존재한다면, CR₄R₄인 약제학적 조성물.

청구항 57

제41항에 있어서, 화학식:



으로 표현되는 구조를 가지는 화합물, 여기서

X₄는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S, SO, SO₂, CH₂, CR₂R₃, CR₂R₂, COOR₄, CR₄R₄, R₄로 임의로 치환된 아릴, R₄로 임의로 치환된 헤테로아릴;

R은 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 헤테로아릴, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 아릴, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리;

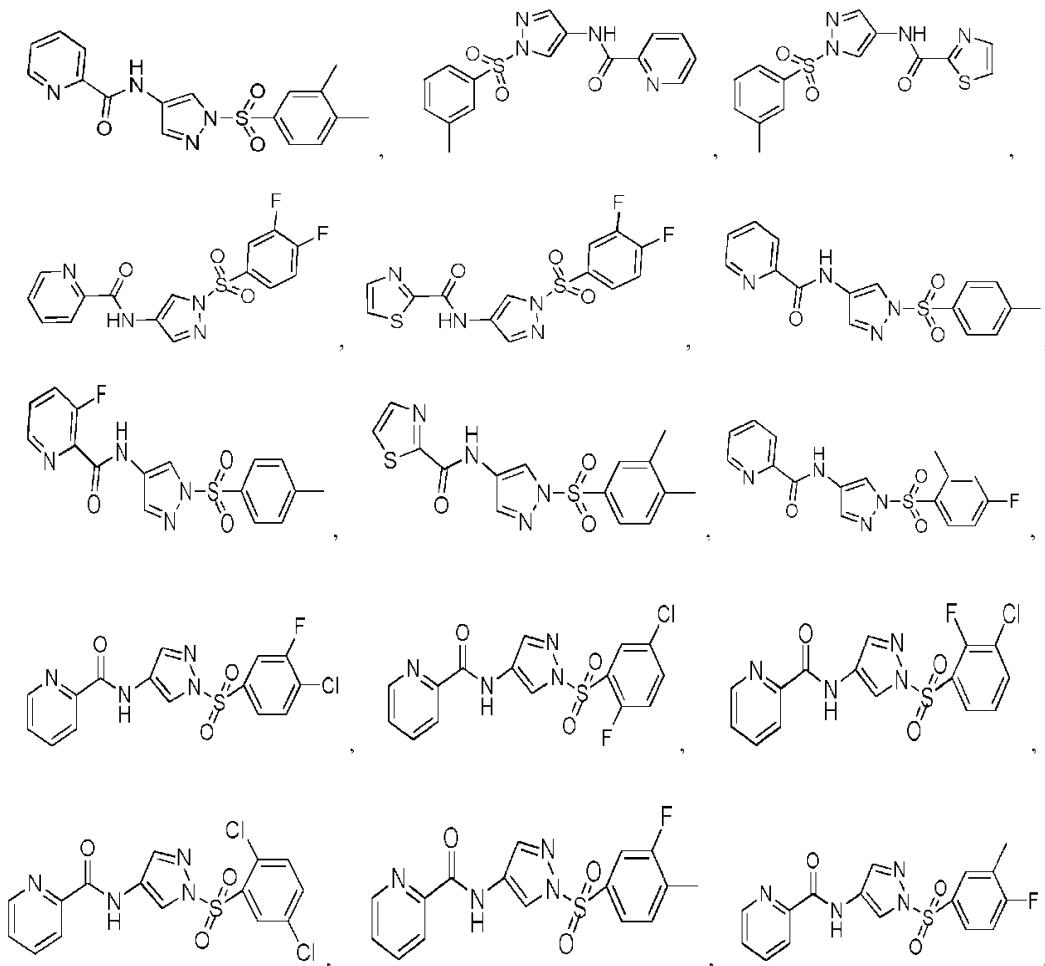
R₁은 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 헤테로아릴, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 아릴, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리; 및

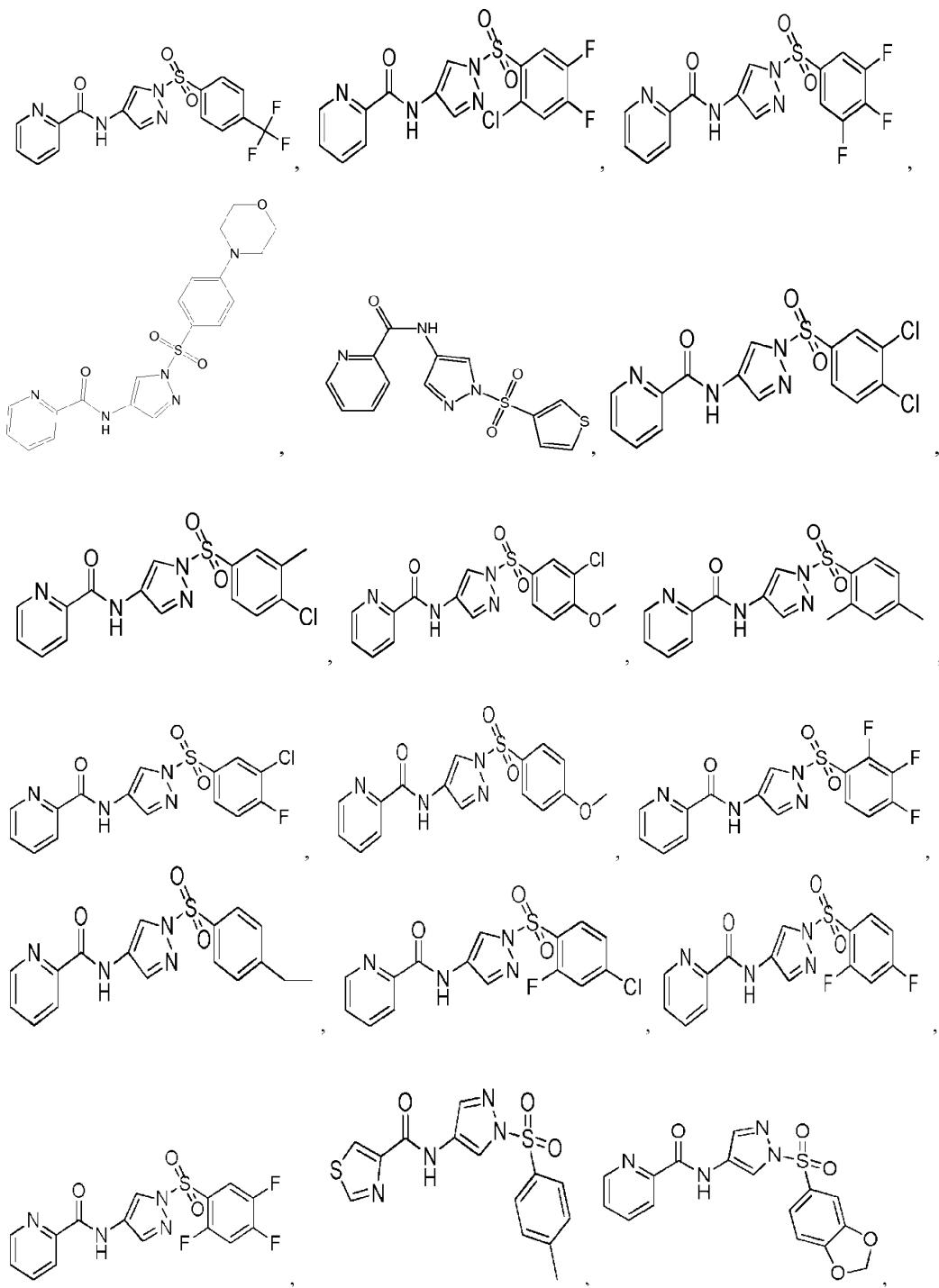
R₄는 다음 중에서 선택됨: H, OH, NR₁R₂, 할로겐, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 시클로알킬, CN, CONR₁R₂, SO₂NR₁R₂, OC₁₋₆ 알킬,

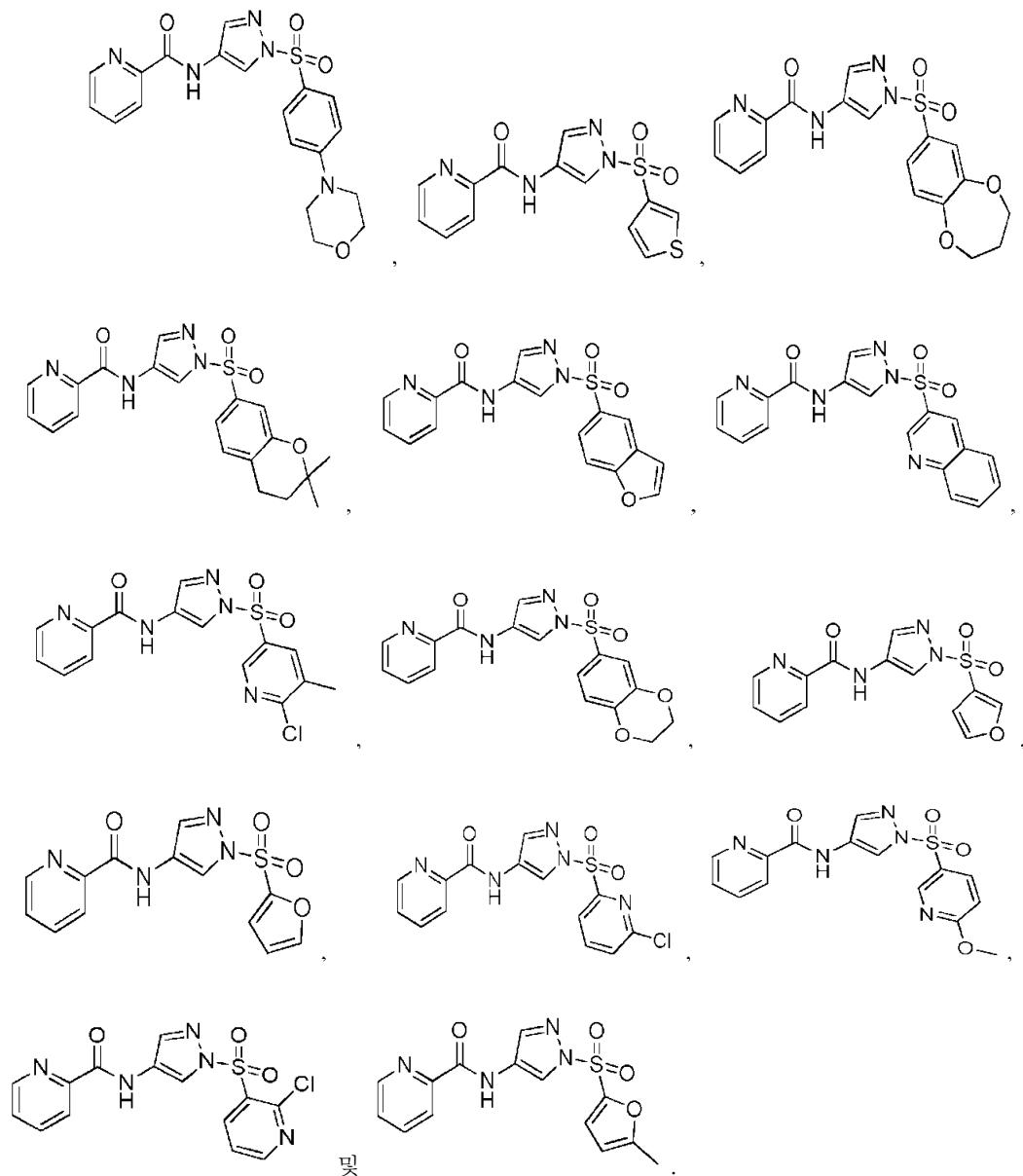
CF_3 , OCF_3 , OCOCH_3 , CO , $-\text{COO}-$, 아세트산 유도체(특히 아세트산 t-부틸 에스테르 및 아세트산 메틸 에스테르를 포함함), 및 COOH .

청구항 58

제34항에 있어서, 다음의 화학식을 가지는 화합물:







청구항 59

적어도 하나의 세포에서 mGluR4 활성을 강화하기 위한 방법, 상기 방법은 적어도 하나의 세포와 적어도 하나의 제25항의 화합물을, 적어도 하나의 세포에서 mGluR4 수용체 활성을 강화시키기 위한 유효량으로 접촉시키는 단계를 포함함.

청구항 60

대상에서 mGluR4 활성을 강화하기 위한 방법, 상기 방법은 치료적 유효량의 적어도 하나의 제25항의 화합물을, 대상에서 mGluR4 수용체 활성을 강화하기 위한 유효한 투여량으로 상기 대상에 투여하는 단계를 포함함.

청구항 61

제60항에 있어서, 대상은 포유류인 방법.

청구항 62

제60항에 있어서, 대상은 사람인 방법.

청구항 63

제60항에 있어서, 대상은 투여 단계 이전에 mGluR4 수용체 활성의 강화가 필요하다고 진단되었던 방법.

청구항 64

제60항에 있어서, mGluR4 수용체 활성을 강화할 필요성을 가지는 대상을 확인하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 65

적어도 하나의 제25항의 화합물을, 포유류에서 장애를 치료하기 위한 유효한 투여량으로 상기 포유류에 투여하는 단계를 포함하는, 포유류에서 mGluR4 신경전달 기능이상 및 다른 질환 상태와 연관된 장애를 치료하기 위한 방법.

청구항 66

제65항에 있어서, 장애는 정신병, 정신분열증, 품행장애, 과괴적 행동 장애, 양극성 장애, 정신적 불안의 발현 (psychotic episode), 정신병과 연관된 불안, 정신병적 기분 장애 가령 중증 주요 우울 장애; 정신병적 장애와 연관된 기분 장애, 급성 조증(mania), 양극성 장애와 연관된 우울증, 정신분열증과 연관된 기분 장애, 정신지체의 행동적 징후, 품행장애, 자폐 장애; 운동 장애, 뚜레뜨 증후군, 운동불능-근경직 증후군, 파킨슨병과 연관된 운동 장애, 지연성 운동장애, 약제 유발성 및 신경퇴행 기반 이상운동증, 주의력결핍 과잉행동 장애, 인지 장애, 치매, 및 기억 장애 중에서 선택되는 방법.

청구항 67

제65항에 있어서, 장애는 파킨슨병인 방법.

청구항 68

제65항에 있어서, 장애는 mGluR4 수용체 활성 기능이상과 연관된 신경 및/또는 정신적 장애인 방법.

청구항 69

제65항에 있어서, 장애는 다음 중에서 선택된 mGluR4 신경전달 기능이상과 연관된 신경 또는 정신적 장애인 방법: 정신분열증, 정신병, "정신분열증-스펙트럼" 장애, 우울증, 양극성 장애, 인지 장애, 섬망, 기억상실 장애, 불안 장애, 주의력 장애, 비만, 식이 장애, 및 NMDA 수용체-연관 장애.

청구항 70

제65항에 있어서, 포유류는 사람인 방법.

청구항 71

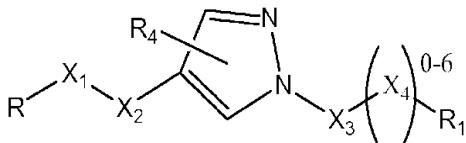
제65항에 있어서, 포유류는 투여 단계 이전에 상기 장애를 가진 것으로 진단되었던 방법.

청구항 72

제65항에 있어서, 상기 장애를 치료할 필요성을 가지는 포유류를 확인하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 73

포유류에서 mGluR4 수용체 활성을 강화하기 위한 의약의 제조를 위한 방법, 상기 방법은 화학식:



(I)

로 표현되는 구조를 가지는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 약제학적으로 허용가능한

유도체를, 약제학적으로 허용가능한 담체와 조합하는 단계를 포함하고, 여기서:

X_1 은 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, CH_2 , CR_2R_3 , NH , NR_4 , S , SO , SO_2 ;

X_2 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, NH , NR_4 , CH_2 또는 CR_2R_3 , S , SO , SO_2 ;

X_3 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S , SO , SO_2 , CH_2 , CR_2R_3 ;

X_4 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S , SO , SO_2 , CH_2 , CR_2R_3 , CR_2R_2 , COOR_4 , CR_4R_4 , R_4 로 임의로 치환된 아릴, R_4 로 임의로 치환된 헤테로아릴;

R 은 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리;

R_1 은 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리;

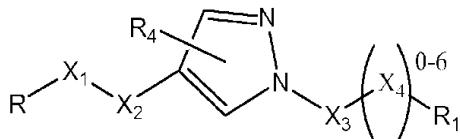
R_2 는 H , 할로겐, CF_3 , C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리 중에서 선택되고, R_2 및 R_3 은 환화되어 하나 이상의 R_8 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리를 형성할 수 있고;

R_3 는 H , 할로겐, CF_3 , C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리 중에서 선택되고, R_2 및 R_3 은 환화되어 하나 이상의 R_8 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리를 형성할 수 있고;

R_4 는 다음 중에서 선택됨: H , OH , NR_1R_2 , 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, CN , CONR_1R_2 , $\text{SO}_2\text{NR}_1\text{R}_2$, OC_{1-6} 알킬, CF_3 , OCF_3 , OCOCH_3 , CO , $-\text{COO}^-$, 아세트산 유도체(특히 아세트산 t-부틸 에스테르 및 아세트산 메틸 에스테르를 포함함), 및 COOH .

청구항 74

포유류에서 mG1uR4 수용체 활성을 강화하기 위한 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 유도체의 용도, 여기서 상기 화합물은 화학식:



(I)

로 표현되는 구조를 가지고, 여기서:

X_1 은 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, CH_2 , CR_2R_3 , NH , NR_4 , S , SO , SO_2 ;

X_2 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, NH , NR_4 , CH_2 또는 CR_2R_3 , S , SO , SO_2 ;

X_3 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S , SO , SO_2 , CH_2 , CR_2R_3 ;

X_4 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S , SO , SO_2 , CH_2 , CR_2R_3 , CR_2R_2 , COOR_4 , CR_4R_4 , R_4 로 임의로 치환된 아릴, R_4 로 임의로 치환된 헤�테로아릴;

R 은 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리;

R_1 은 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 헤테로아릴, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C_{3-8} 원 고리;

R_2 는 H, 할로겐, CF_3 , C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C_{3-8} 원 고리 중에서 선택되고, R_2 및 R_3 은 환화되어 하나 이상의 R_8 로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C_{3-8} 원 고리를 형성할 수 있고;

R_3 는 H, 할로겐, CF_3 , C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C_{3-8} 원 고리 중에서 선택되고, R_2 및 R_3 은 환화되어 하나 이상의 R_8 로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C_{3-8} 원 고리를 형성할 수 있고;

R_4 는 다음 중에서 선택됨: H, OH, NR_1R_2 , 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, CN, $CONR_1R_2$, $SO_2NR_1R_2$, OC_{1-6} 알킬, CF_3 , OCF_3 , $OCOCH_3$, CO, $-COO^-$, 아세트산 유도체(특히 아세트산 t-부틸 에스테르 및 아세트산 메틸 에스테르를 포함함), 및 COOH.

청구항 75

제74항에 있어서, 화합물은 약 1.0×10^{-5} 미만의 EC_{50} 를 가지면서 mGluR4의 강화를 나타내는 용도.

청구항 76

제74항에 있어서, 화합물은 약 1.0×10^{-6} 미만의 EC_{50} 를 가지면서 mGluR4의 강화를 나타내는 용도.

청구항 77

제74항에 있어서, 화합물은 약 1.0×10^{-7} 미만의 EC_{50} 를 가지면서 mGluR4의 강화를 나타내는 용도.

청구항 78

제74항에 있어서, 화합물은 약 1.0×10^{-8} 미만의 EC_{50} 를 가지면서 mGluR4의 강화를 나타내는 용도.

청구항 79

제74항에 있어서, 화합물은 약 1.0×10^{-9} 미만의 EC_{50} 를 가지면서 mGluR4의 강화를 나타내는 용도.

청구항 80

제74항에 있어서, 화합물은 약제학적으로 허용가능한 담체와 조합되는 용도.

청구항 81

제74항에 있어서, 포유류는 사람인 용도.

청구항 82

제81항에 있어서, 미각 증진제로서의 용도.

청구항 83

제74항에 있어서, 포유류에서 장애의 치료제로서의 용도.

청구항 84

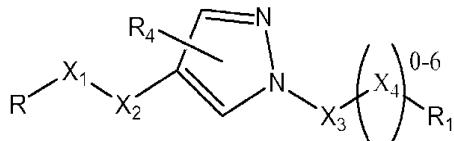
제83항에 있어서, 장애는 신경 및/또는 정신적 장애 또는 mGluR4 수용체 활성 기능이상과 연관된 다른 질환 상태인 용도.

청구항 85

제83항에 있어서, 장애는 파킨슨병인 용도.

청구항 86

포유류에서 mGluR4 활성과 연관된 신경전달 기능이상 또는 다른 질환 상태의 치료를 위한 방법, 상기 방법은 적어도 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 유도체를 포유류에서 상기 기능이상을 치료하기 위한 유효한 투여량으로 대사성 글루타메이트 수용체 활성을 증가시키는 공지의 부작용을 가지는 약제와 함께, 상기 포유류에 병용-투여하는 단계를 포함하고, 상기 화합물은 화학식:



(I)

로 표현되는 구조를 가지고, 여기서:

X₁은 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, CH₂, CR₂R₃, NH, NR₄, S, SO, SO₂;

X₂는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, NH, NR₄, CH₂ 또는 CR₂R₃, S, SO, SO₂;

X₃는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S, SO, SO₂, CH₂, CR₂R₃;

X₄는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S, SO, SO₂, CH₂, CR₂R₃, CR₂R₂, COOR₄, CR₄R₄, R₄로 임의로 치환된 아릴, R₄로 임의로 치환된 헤테로아릴;

R은 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 아릴, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리;

R₁은 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 아릴, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리;

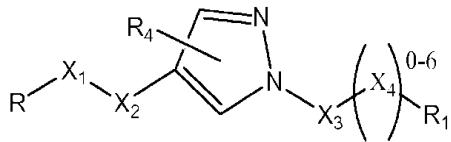
RR₂는 H, 할로겐, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리 중에서 선택되고, R₂ 및 R₃은 환화되어 하나 이상의 R₈로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리를 형성할 수 있고;

R₃는 H, 할로겐, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리 중에서 선택되고, R₂ 및 R₃은 환화되어 하나 이상의 R₈로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리를 형성할 수 있고;

R₄는 다음 중에서 선택됨: H, OH, NR₁R₂, 할로겐, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 시클로알킬, CN, CONR₁R₂, SO₂NR₁R₂, OC₁₋₆ 알킬, CF₃, OCF₃, OCOCH₃, CO, -COO-, 아세트산 유도체(특히 아세트산 t-부틸 에스테르 및 아세트산 메틸 에스테르를 포함함), 및 COOH.

청구항 87

포유류에서 mGluR4 활성과 연관된 신경전달 기능이상 또는 다른 질환 상태의 치료를 위한 방법, 상기 방법은 적어도 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 유도체를 포유류에서 상기 기능이상을 치료하기 위한 유효한 투여량으로 대사성 글루타메이트 수용체 활성 증가와 연관된 장애를 치료하는 것으로 공지인 약제와 함께, 상기 포유류에 병용-투여하는 단계를 포함하고, 상기 화합물은 화학식:



(I)

로 표현되는 구조를 가지고, 여기서:

X_1 은 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, CH_2 , CR_2R_3 , NH , NR_4 , S , SO , SO_2 ;

X_2 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, NH , NR_4 , CH_2 또는 CR_2R_3 , S , SO , SO_2 ;

X_3 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S , SO , SO_2 , CH_2 , CR_2R_3 ;

X_4 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S , SO , SO_2 , CH_2 , CR_2R_3 , CR_2R_2 , COOR_4 , CR_4R_4 , R_4 로 임의로 치환된 아릴, R_4 로 임의로 치환된 헤테로아릴;

R 은 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리;

R_1 은 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리;

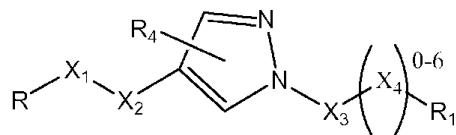
R_2 는 H , 할로겐, CF_3 , C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리 중에서 선택되고, R_2 및 R_3 은 환화되어 하나 이상의 R_8 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리를 형성할 수 있고;

R_3 는 H , 할로겐, CF_3 , C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리 중에서 선택되고, R_2 및 R_3 은 환화되어 하나 이상의 R_8 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리를 형성할 수 있고;

R_4 는 다음 중에서 선택됨: H , OH , NR_1R_2 , 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, CN , CONR_1R_2 , $\text{SO}_2\text{NR}_1\text{R}_2$, OC_{1-6} 알킬, CF_3 , OCF_3 , OCOCH_3 , CO , $-\text{COO}^-$, 아세트산 유도체(특히 아세트산 t-부틸 에스테르 및 아세트산 메틸 에스테르를 포함함), 및 COOH .

청구항 88

포유류에서 mGluR4 활성과 연관된 신경전달 기능이상 또는 다른 질환 상태의 치료를 위한 방법, 상기 방법은 적어도 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 유도체를 포유류에서 상기 기능이상을 치료하기 위한 유효한 투여량으로 신경전달 기능이상 또는 mGluR4의 강화와 연관된 다른 질환 상태를 치료하는 것으로 공지인 약제와 함께, 상기 포유류에 병용-투여하는 단계를 포함하고, 상기 화합물은 화학식:



(I)

로 표현되는 구조를 가지고, 여기서:

X_1 은 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, CH_2 , CR_2R_3 , NH , NR_4 , S , SO , SO_2 ;

X_2 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, NH, NR₄, CH₂ 또는 CR₂R₃, S, SO, SO₂;

X_3 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S, SO, SO₂, CH₂, CR₂R₃;

X_4 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S, SO, SO₂, CH₂, CR₂R₃, CR₂R₂, COOR₄, CR₄R₄, R₄로 임의로 치환된 아릴, R₄로 임의로 치환된 헤테로아릴;

R은 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 아릴, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리;

R₁은 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 아릴, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리;

R₂는 H, 할로겐, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리 중에서 선택되고, R₂ 및 R₃은 환화되어 하나 이상의 R₈로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리를 형성할 수 있고;

R₃는 H, 할로겐, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리 중에서 선택되고, R₂ 및 R₃은 환화되어 하나 이상의 R₈로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리를 형성할 수 있고;

R₄는 다음 중에서 선택됨: H, OH, NR₁R₂, 할로겐, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 시클로알킬, CN, CONR₁R₂, SO₂NR₁R₂, OC₁₋₆ 알킬, CF₃, OCF₃, OCOC₃H₇, CO, -COO-, 아세트산 유도체(특히 아세트산 t-부틸 에스테르 및 아세트산 메틸 에스테르를 포함함), 및 COOH.

청구항 89

제86항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 병용-투여는 실질적으로 동시적인 방법.

청구항 90

제86항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 병용-투여는 순차적인 방법.

청구항 91

제86항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 포유류는 사람인 방법.

청구항 92

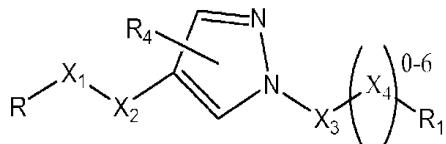
제86항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 기능이상은 파킨슨병인 방법.

청구항 93

제86항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 기능이상은 정신분열증, 정신병, "정신분열증-스펙트럼" 장애, 우울증, 양극성 장애, 인지 장애, 섬망, 기억상실 장애, 불안 장애, 주의력 장애, 비만, 식이 장애, 또는 NMDA 수용체-연관 장애인 방법.

청구항 94

다음을 포함하는 키트, 화학식:



(I)

로 표현되는 구조를 가지는 화합물, 여기서:

X_1 은 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, CH_2 , CR_2R_3 , NH , NR_4 , S , SO , SO_2 ;

X_2 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, NH , NR_4 , CH_2 또는 CR_2R_3 , S , SO , SO_2 ;

X_3 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S , SO , SO_2 , CH_2 , CR_2R_3 ;

X_4 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S , SO , SO_2 , CH_2 , CR_2R_3 , CR_2R_2 , COOR_4 , CR_4R_4 , R_4 로 임의로 치환된 아릴, R_4 로 임의로 치환된 헤테로아릴;

R 은 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리;

R_1 은 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리;

R_2 는 H , 할로겐, CF_3 , C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리 중에서 선택되고, R_2 및 R_3 은 환화되어 하나 이상의 R_8 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리를 형성할 수 있고;

R_3 는 H , 할로겐, CF_3 , C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리 중에서 선택되고, R_2 및 R_3 은 환화되어 하나 이상의 R_8 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리를 형성할 수 있고;

R_4 는 다음 중에서 선택되고: H , OH , NR_1R_2 , 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, CN , CONR_1R_2 , $\text{SO}_2\text{NR}_1\text{R}_2$, OC_{1-6} 알킬, CF_3 , OCF_3 , OCOCH_3 , CO , $-\text{COO}^-$, 아세트산 유도체(특히 아세트산 t-부틸 에스테르 및 아세트산 메틸 에스테르를 포함함), 및 COOH ;

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 유도체, 및 다음 중 하나 이상:

- 대사성 글루타메이트 수용체 활성을 증가시키는 공자의 부작용을 가지는 약제,
- 대사성 글루타메이트 수용체 활성을 증가와 연관된 장애를 치료하는 것으로 공지인 약제, 및/또는
- 신경전달 기능이상 또는 다른 질환 상태를 치료하는 것으로 공지인 약제.

청구항 95

제94항에 있어서, 화합물(들) 및 약제(들)은 함께-제형화되는 키트.

청구항 96

제94항에 있어서, 화합물(들) 및 약제(들)은 함께-포장되는 키트.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 대사성 글루타메이트 수용체 아형 4(mGluR4)의 알로스테릭 강화제/양성 알로스테릭 조절제로서 유용한 피라졸 화합물; 상기 화합물을 만들기 위한 합성 방법; 상기 화합물을 포함하는 약제학적 조성물; 및 예를 들면, 신경 및 정신적 장애 또는 글루타메이트 기능이상과 연관된 다른 질환 상태의 치료에 상기 화합물을 사용하는 방법이다.

배경 기술

[0002]

아미노산 L-글루타메이트(본 명세서에서 단순히 글루타메이트로 지칭됨)는 포유류 중추신경계(central nervous system, CNS)의 주요 흥분성 신경전달물질(neurotransmitter)이다. CNS 내에서, 글루타메이트는 시냅스 가소성(synaptic plasticity) (예를 들면, 장기 강화(학습 및 기억의 기초)), 운동 조절 및 감각 인지에서 핵심 역할을 담당한다. 정신분열증(schizophrenia), 일반 정신병 및 인지 결손(cognitive deficit)을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 신경 및 정신적 장애가 글루타메이트성 시스템의 기능이상과 관련됨이 현재는 잘 이해되어 있다. 따라서, 글루타메이트성 시스템의 조절이 중요한 치료적 목표이다.

[0003]

글루타메이트는 두 가지 구별되는 수용체를 통해 작용한다: 이온성(ionotropic) 및 대사성(metabotropic) 글루타메이트 수용체. 첫 번째 종류인, 이온성 글루타메이트 수용체는 흥분성 시냅스후(post-synaptic) 전류를 매개하는 다중-소단위 리간드-개폐(ligand-gated) 이온 채널로 구성된다. 세 가지 아형(subtype)의 이온성 글루타메이트 수용체가 확인되어 있으며, 글루타메이트가 세 수용체 아형 모두에 대한 작동제(agonist)로서 기능함에도 불구하고, 각각의 아형을 활성화하는 선택적 리간드가 발견되었다. 이온성 글루타메이트 수용체는 이들의 개별적인 선택적 리간드에 따라 명명된다: 카이네이트(kainate) 수용체, AMPA 수용체 및 NMDA 수용체.

[0004]

대사성 글루타메이트 수용체(mGluR)로 지칭되는 두 번째 종류인 글루타메이트 수용체는 이들의 위치(시냅스전 또는 시냅스후)를 기초로 하여 신경전달물질 방출 또는 시냅스 전달(synaptic transmission)의 강도를 조절하는 G-단백질 결합 수용체(G-protein coupled receptor, GPCR)이다. mGluR는 수용체의 아미노-말단 도메인 내 거대한(~560 아미노산) "파리지옥(venus fly trap)" 작동제 결합 도메인을 특징으로 하는 패밀리 C GPCR이다. 상기 고유한 작동제 결합 도메인이 패밀리 C GPCR를 패밀리 A 및 B GPCR로부터 구별하며, 여기서 작동제 결합 도메인은 7-가닥 막관통(7TM) 영역 내 또는 가닥을 상기 영역에 연결하는 세포외 루프 내에 위치한다. 현재까지, 여덟 가지 구별된 mGluR가 확인되었고, 복제되고 순서가 밝혀졌다. 구조적 유사성, 세포내 신호전달 경로로의 주요 결합 및 약리학을 기초로 하여, mGluR는 세 개의 그룹으로 배정되었다: 그룹 I (mGluR1 및 mGluR5), 그룹 II (mGluR2 및 mGluR3) 및 그룹 III (mGluR4, mGluR6, mGluR7 및 mGluR8). 그룹 I mGluR는 Gαq/11을 통해 결합되어 이노시톨 포스페이트 및 대사를 증가시키고 및 그 결과로 세포내 칼슘이 증가한다. 그룹 I mGluR는 주로 시냅스후에(post-synaptically) 위치하고 이온 채널 활성 및 신경의 흥분성에 조절 효과를 갖는다. 그룹 II (mGluR2 및 mGluR3) 및 그룹 III (mGluR4, mGluR6, mGluR7 및 mGluR8) mGluR는 주로 시냅스전에(pre-synaptically) 위치하며 여기서 이들은 글루타메이트와 같은 신경전달물질의 방출을 조절한다. 그룹 II 및 그룹 III mGluR는 Gαi 및 이의 아데닐레이트 시클라제와 같은 연관된 효과기(effector)에 결합한다.

[0005]

mGluR4는 그룹 III mGluR 하위패밀리에 속하며 중추신경계 내 시냅스전 위치에 우세하게 위치하고(Benitez et al., 2000; Bradley et al., 1996; Bradley et al., 1999; Mateos et al., 1998; Phillips et al., 1997) 여기서 mGluR4는 GABA 및 글루타메이트 모두의 방출을 조절하기 위한 자기(auto)- 및 이종(hetero)-수용체로서 기능한다. mGluR4는 또한 일부 시냅스후 위치에서 낮은 수준으로 발현되는 것으로 나타났다(Benitez et al., 2000). 수많은 보고가 mGluR4가 대부분의 뇌 부위에, 특히 기저핵(basal ganglia) (Bradley et al., 1999; Corti et al., 2002; Kuramoto et al., 2007; Marino et al., 2003a), 학습 및 기억(Bradley et al., 1996), 시력(Akazawa et al., 1994; Koulen et al., 1996; Quraishi et al., 2007), 소뇌 기능(Makoff et al., 1996), 식사 및 시상하부 호르몬의 조절(Flor et al., 1995), 잠 및 각성(Noriega et al., 2007) 그리고 많은 다른 기능에서 핵심적인 역할을 하는 것으로 공지인 뉴런에 발현됨을 나타낸다. 현재 파킨슨병(Parkinson's disease)(Battaglia et al., 2006; Lopez et al., 2007; Marino et al., 2005; Marino et al., 2003b; Ossowska et al., 2007; Valenti et al., 2003), 불안증(Stachowicz et al., 2006; Stachowicz et al., 2004), 알코올 섭취 후 운동 작용(Blednov et al., 2004), 신경세포 운명결정(neurogenic fate commitment) 및 신경세포 생존(Saxe et al., 2007), 간질(Chapman et al., 2001; Pitsch et al., 2007; Snead et al., 2000; Wang et al., 2005) 및 암, 특히 수아세포종(medulloblastoma)(Iacovelli et al., 2004)에서 mGluR4 조절에 대한 역할을 기술하는 많은 문헌 보고가 존재한다.

[0006]

그 외에도, mGluR4 수용체(랑게르ハン스 섬(islets of Langerhans)에서 발현됨)의 활성화가 글루카곤 분비를 억제 할 수 있다는 증거가 존재한다(Uehara et al., 2004). 따라서, mGluR4의 활성화는 저혈당(hypoglycemia), 제2형 당뇨병 및 비만과 같은 글루코스 대사의 결핍을 비롯한 장애를 위한 효과적인 치료일 수 있다.

[0007]

또한, 그룹 III mGluR, 특히 mGluR4의 활성화가 다발성 경화증(multiple sclerosis) 및 연관된 장애와 같은 신경성염증 질환을 위한 효과적인 치료일 수 있다는 보고가 존재한다(Besong et al., 2002).

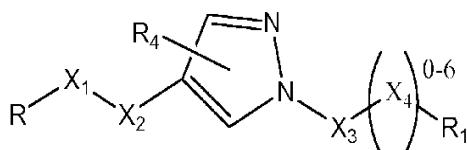
[0008] 미각 조직에서 발현되는 mGluR4 수용체의 두 가지 변형체가 존재하며; 따라서 mGluR4의 활성화는 맛 증진제, 특정 맛의 차단, 또는 조미료, 착향료 또는 다른 식품 첨가제로서 사용될 수 있다(Kurihara, 2009; Chaudhari et al, 2009).

[0009] mGluR4 연구에서의 전진에도 불구하고, 여전히 글루타메이트성 신경전달 기능이상 및 질환과 관련된 신경 및 정신적 장애, 그리고 염증성 중추신경계 장애, 수아세포종, 대사 장애 및 맛 증진 연관된 글루타메이트성 기능이상 및 mGluR4 수용체가 관여하는 질환의 치료에 또한 효과적인, mGluR4를 효과적으로 강화하는 화합물의 부족이 존재한다. 추가로, 종래의 mGluR4 수용체 조절제는 전형적으로 만족스러운 수용해성이 부족하고 불량한 경구 생체이용률(bioavailability)을 나타낸다. 이를 필요 및 다른 필요는 본 발명에 의해 만족된다.

발명의 내용

[0010] 본 명세서에 구체화되고 광범위하게 기술된 본 발명의 목적에 따르면, 본 발명은, 한 양태에서, mGluR4 수용체 활성의 알로스테릭 조절제로서 유용한 화합물, 이를 만드는 방법, 이를 포함하는 약제학적 조성물, 및 이를 이용하여 글루타메이트 기능이상, 예를 들면 파킨슨병과 연관된 신경 및 정신적 장애를 치료하는 방법에 대한 것이다. 또한 개시된 것은 mGluR4 활성과 관련된 질환을 치료하기 위해 유용한 방법 및 약제학적 조성물이다. 한 양태에서, 개시된 화합물은 오르소스테릭(orthosteric) 작동제 결합 부위에 결합하거나 오르소스테릭 작동제 그 자체로서 작용하지 않으면서 작동제에 대한 mGluR4 수용체의 민감도에 영향을 끼칠 수 있다.

[0011] 개시된 것은 포유류에서 mGluR4 활성과 연관된 신경전달 기능이상 또는 다른 질환 상태의 치료를 위한 방법이며, 상기 방법은 적어도 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 유도체를 포유류에서 상기 기능이상을 치료하기 위한 유효한 투여량으로 상기 포유류에 투여하는 단계를 포함하며, 상기 화합물은 화학식 (I):



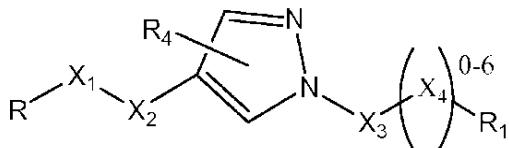
[0012]

[0013] (I)

[0014] 로 표현되는 구조를 가지고, 여기서

[0015] X₁은 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, CH₂, CR₂R₃, NH, NR₄, S, SO, SO₂; X₂는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, NH, NR₄, CH₂ 또는 CR₂R₃, S, SO, SO₂; X₃는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S, SO, SO₂, CH₂, CR₂R₃, CR₂R₂, COOR₄, CR₄R₄, R₄로 임의로 치환된 아릴, R₄로 임의로 치환된 헤테로아릴; R은 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 헤테로아릴, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 아릴, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리; R₁은 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 헤테로아릴, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 아릴, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리; R₂는 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리 중에서 선택되고, R₂ 및 R₃은 환화되어 하나 이상의 R₈로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리를 형성할 수 있고; R₃는 H, 할로겐, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리 중에서 선택되고, R₂ 및 R₃은 환화되어 하나 이상의 R₈로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리를 형성할 수 있고; R₄는 다음 중에서 선택된다: H, OH, NR₁R₂, 할로겐, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 시클로알킬, CN, CONR₁R₂, SO₂NR₁R₂, OC₁₋₆ 알킬, CF₃; OCF₃, OCOCH₃, CO, -COO-, 아세트산 유도체(특히 아세트산 t-부틸 에스테르 및 아세트산 메틸 에스테르를 포함함), 및 COOH.

[0016] 또한 개시된 것은 대상에서 mGluR4 활성을 강화하기 위한 방법이고, 상기 방법은 화학식 (I):



[0017]

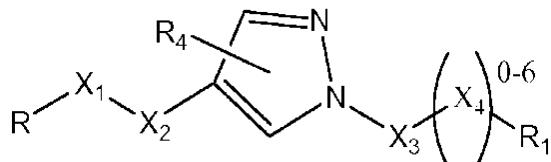
[0018] (I)

[0019]

로 표현되는 구조를 가지는 적어도 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 유도체를, 대상에서 mGluR4 수용체 활성을 강화하기 위한 유효한 투여량으로 상기 대상에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 X_1 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, CH_2 , CR_2R_3 , NH , NR_4 , S , SO , SO_2 ; X_2 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, NH , NR_4 , CH_2 또는 CR_2R_3 , S , SO , SO_2 ; X_3 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S , SO , SO_2 , CH_2 , CR_2R_3 ; X_4 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S , SO , SO_2 , CH_2 , CR_2R_3 , COOR_4 , CR_4R_4 , R_4 로 임의로 치환된 아릴, R_4 로 임의로 치환된 헤테로아릴; R 는 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리; R_1 는 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리; R_2 는 H , 할로겐, CF_3 , C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리 중에서 선택되고, R_2 및 R_3 은 환화되어 하나 이상의 R_8 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리를 형성할 수 있고; R_3 은 H , 할로겐, CF_3 , C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리 중에서 선택되고, R_2 및 R_3 은 환화되어 하나 이상의 R_8 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리를 형성할 수 있고; R_4 는 다음 중에서 선택된다: H , OH , NR_1R_2 , 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, CN , CONR_1R_2 , $\text{SO}_2\text{NR}_1\text{R}_2$, OC_{1-6} 알킬, CF_3 , OCF_3 , OCOCH_3 , CO , $-\text{COO}^-$, 아세트산 유도체 (특히 아세트산 t-부틸 에스테르 및 아세트산 메틸 에스테르를 포함함), 및 COOH .

[0020]

또한 개시된 것은 적어도 하나의 세포에서 mGluR4 활성을 강화하는 방법이고, 상기 방법은 화학식 (I):



[0021]

[0022] (I)

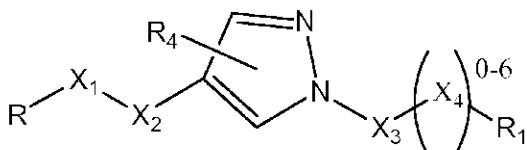
[0023]

로 표현되는 구조를 가지는 적어도 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 유도체를, 적어도 하나의 세포에서 mGluR4 수용체 활성을 강화하기 위한 유효량으로 적어도 하나의 세포와 접촉시키는 단계를 포함하며, 여기서 X_1 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, CH_2 , CR_2R_3 , NH , NR_4 , S , SO , SO_2 ; X_2 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, NH , NR_4 , CH_2 또는 CR_2R_3 , S , SO , SO_2 ; X_3 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S , SO , SO_2 , CH_2 , CR_2R_3 ; X_4 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S , SO , SO_2 , CH_2 , CR_2R_3 , CR_2R_2 , COOR_4 , CR_4R_4 , R_4 로 임의로 치환된 아릴, R_4 로 임의로 치환된 헤테로아릴; R 는 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리; R_1 는 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리; R_2 는 H , 할로겐, CF_3 , C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리를 형성할 수 있고; R_3 은 H , 할로겐, CF_3 , C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리를 형성할 수 있고; R_4 는 다음 중에서 선택된다: H , OH , NR_1R_2 , 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, CN , CONR_1R_2 , $\text{SO}_2\text{NR}_1\text{R}_2$, OC_{1-6} 알킬, CF_3 , OCF_3 , OCOCH_3 , CO , $-\text{COO}^-$, 아세트산 유도체 (특히 아세트산 t-부틸 에스테르 및 아세트산 메틸 에스테르를 포함함), 및 COOH .

고리 중에서 선택되고, R_2 및 R_3 은 환화되어 하나 이상의 R_8 로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C_{3-8} 원 고리를 형성할 수 있고; R_3 는 H, 할로겐, CF_3 , C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C_{3-8} 원 고리 중에서 선택되고, R_2 및 R_3 은 환화되어 하나 이상의 R_8 로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C_{3-8} 원 고리를 형성할 수 있고; R_4 는 다음 중에서 선택된다: H, OH, NR_1R_2 , 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, CN, $CONR_1R_2$, $SO_2NR_1R_2$, OC_{1-6} 알킬, CF_3 , OCF_3 , $OCOCH_3$, CO, $-COO^-$, 아세트산 유도체(특히 아세트산 t-부틸 에스테르 및 아세트산 메틸 에스테르를 포함함), 및 COOH.

[0024]

또한 개시된 것은 화학식 (I):



[0025]

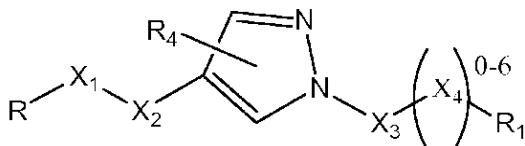
(I)

[0026]

로 표현되는 구조를 가지는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 유도체이고, 여기서 X_1 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, CH_2 , CR_2R_3 , NH, NR_4 , S, SO, SO_2 ; X_2 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, NH, NR_4 , CH_2 또는 CR_2R_3 , S, SO, SO_2 ; X_3 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S, SO, SO_2 , CH_2 , CR_2R_3 ; X_4 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S, SO, SO_2 , CH_2 , CR_2R_3 , $COOR_4$, CR_4R_4 , R_4 로 임의로 치환된 아릴, R_4 로 임의로 치환된 헤테로아릴; R는 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C_{3-8} 원 고리; R_1 는 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C_{3-8} 원 고리; R_2 는 H, 할로겐, CF_3 , C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C_{3-8} 원 고리를 형성할 수 있고; R_3 는 H, 할로겐, CF_3 , C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C_{3-8} 원 고리 중에서 선택되고, R_2 및 R_3 은 환화되어 하나 이상의 R_8 로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C_{3-8} 원 고리를 형성할 수 있고; R_4 는 다음 중에서 선택된다: H, OH, NR_1R_2 , 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, CN, $CONR_1R_2$, $SO_2NR_1R_2$, OC_{1-6} 알킬, CF_3 , OCF_3 , $OCOCH_3$, CO, $-COO^-$, 아세트산 유도체(특히 아세트산 t-부틸 에스테르 및 아세트산 메틸 에스테르를 포함함), 및 COOH.

[0028]

또한 개시된 것은 약제학적 조성물로, 상기 조성물은 화학식 (I):



[0029]

(I)

[0030]

로 표현되는 구조를 가지는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 유도체; 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하고, 여기서 X_1 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, CH_2 , CR_2R_3 , NH, NR_4 , S, SO, SO_2 ; X_2 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, NH, NR_4 , CH_2 또는 CR_2R_3 , S, SO, SO_2 ; X_3 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S, SO, SO_2 , CH_2 , CR_2R_3 ; X_4 는 다음

중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S, SO, SO₂, CH₂, CR₂R₃, CR₂R₂, COOR₄, CR₄R₄, R₄로 임의로 치환된 아릴, R₄로 임의로 치환된 헤테로아릴; R는 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 아릴, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리; R₁는 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 아릴, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리; R₂는 H, 할로겐, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리를 형성할 수 있고; R₃는 H, 할로겐, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리를 형성할 수 있고; R₄는 다음 중에서 선택된다: H, OH, NR₁R₂, 할로겐, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 시클로알킬, CN, CONR₁R₂, SO₂NR₁R₂, OC₁₋₆ 알킬, CF₃, OCF₃, OCOCH₃, CO, -COO-, 아세트산 유도체(특히 아세트산 t-부틸 에스테르 및 아세트산 메틸 에스테르를 포함함), 및 COOH.

[0032]

또한 개시된 것은 적어도 하나의 세포에서 mGluR4 활성을 강화하기 위한 방법이며, 상기 방법은 적어도 하나의 개시된 화합물을 적어도 하나의 세포에서 mGluR4 수용체 활성을 강화하기 위해 유효한 양으로 적어도 하나의 세포와 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0033]

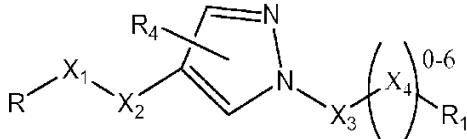
또한 개시된 것은 대상에서 mGluR4 활성을 강화하기 위한 방법이고, 상기 방법은 상기 대상에 치료적으로 유효한 양의 적어도 하나의 개시된 화합물을 대상에서 mGluR4 수용체 활성을 강화하기 위한 유효한 투여량으로 투여하는 단계를 포함한다.

[0034]

또한 개시된 것은 포유류에서 mGluR4 신경전달 기능이상 또는 다른 mGluR4 매개된 질환 상태와 연관된 장애의 치료를 위한 방법이고, 상기 방법은 적어도 하나의 개시된 화합물을 포유류에서 상기 장애를 치료하기 위한 유효한 투여량으로 상기 포유류에 투여하는 단계를 포함한다.

[0035]

또한 개시된 것은 화합물을 만드는 방법이고, 상기 방법은 하기 실시예에 나타나는 바와 같이 화학식 (I):



[0036]

(I)

[0038]

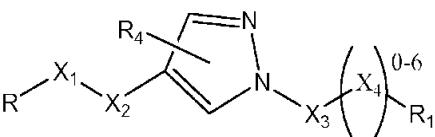
로 표현되는 구조를 가지는 아민 화합물을 제공하는 단계를 포함하고, 여기서 변수들은 본 명세서에서 규정된다.

[0039]

또한 개시된 것은 개시된 제조 방법의 생성물이다.

[0040]

또한 개시된 것은 포유류에서 mGluR4 수용체 활성을 강화하기 위한 의약의 제조를 위한 방법이고, 상기 방법은 화학식 (I):



[0041]

(I)

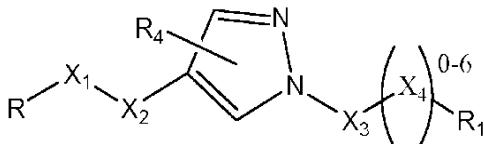
[0043]

로 표현되는 구조를 가지는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 유도체를 약제학적으로 허용가능한 담체와 조합하는 단계를 포함하며, 여기서 X1은 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, CH₂, CR₂R₃, NH, NR₄, S, SO, SO₂; X₂는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐,

NH, NR₄, CH₂ 또는 CR₂R₃, S, SO, SO₂; X₃는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S, SO, SO₂, CH₂, CR₂R₃; X₄는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S, SO, SO₂, CH₂, CR₂R₃, CR₂R₂, COOR₄, CR₄R₄, R₄로 임의로 치환된 아릴, R₄로 임의로 치환된 헤테로아릴; R는 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 아릴, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리; R₁는 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 아릴, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리; R₂는 H, 할로젠, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리 중에서 선택되고, R₂ 및 R₃은 환화되어 하나 이상의 R₈로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리를 형성할 수 있고; R₃는 H, 할로젠, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리 중에서 선택되고, R₂ 및 R₃은 환화되어 하나 이상의 R₈로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리를 형성할 수 있고; R₄는 다음 중에서 선택된다: H, OH, NR₁R₂, 할로젠, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 시클로알킬, CN, CONR₁R₂, SO₂NR₁R₂, OC₁₋₆ 알킬, CF₃, OCF₃, OCOCH₃, CO, -COO-, 아세트산 유도체(특히 아세트산 t-부틸 에스테르 및 아세트산 메틸 에스테르를 포함함), 및 COOH.

[0044] 또한 개시된 것은 의약의 제조를 위한 개시된 방법의 생성물이다.

[0045] 또한 개시된 것은 포유류에서 mGluR4 수용체 활성을 강화하기 위한 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 유도체의 용도이며, 여기서 상기 화합물은 화학식 (I):



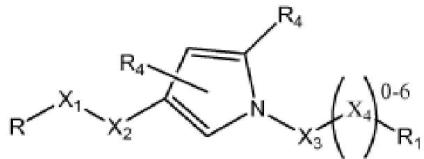
[0046]

[0047] (I)

[0048] 표 표현되는 구조를 가지며, 여기서 X₁는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, CH₂, CR₂R₃, NH, NR₄, S, SO, SO₂; X₂는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, NH, NR₄, CH₂ 또는 CR₂R₃, S, SO, SO₂; X₃는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S, SO, SO₂, CH₂, CR₂R₃; X₄는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S, SO, SO₂, CH₂, CR₂R₃, CR₂R₂, COOR₄, CR₄R₄, R₄로 임의로 치환된 아릴, R₄로 임의로 치환된 헤�테로아릴; R는 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 아릴, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리; R₁는 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 아릴, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리 중에서 선택되고, R₂ 및 R₃은 환화되어 하나 이상의 R₈로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리를 형성할 수 있고; R₃는 H, 할로젠, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리 중에서 선택되고, R₂ 및 R₃은 환화되어 하나 이상의 R₈로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리를 형성할 수 있고; R₄는 다음 중에서 선택된다: H, OH, NR₁R₂, 할로젠, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 시클로알킬, CN, CONR₁R₂, SO₂NR₁R₂, OC₁₋₆ 알킬, CF₃, OCF₃, OCOCH₃, CO, -COO-, 아세트산 유도체(특히 아세트산 t-부틸 에스테르 및 아세트산 메틸 에스테르를 포함함), 및 COOH.

[0049] 또한 개시된 것은 포유류에서 mGluR4 활성과 연관된 신경전달 기능이상 및 다른 질환 상태의 치료를 위한 방법이고, 상기 방법은 적어도 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 유도체를 포유류에서 상기 기능이상을 치료하기 위한 유효한 투여량으로, 대사성 클루타메이트 수용체 활성을 증가시키는 공자의 부작용을 가지는 약제와 함께, 상기 포유류에 병용투여하는 단계를 포함하며, 상기

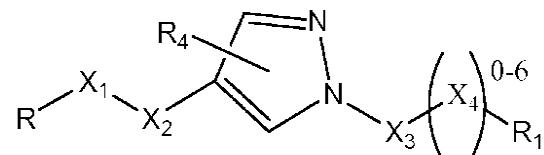
화합물은 화학식 (I):



[0051] (I)

[0052] 로 표현되는 구조를 가지며, 여기서 X_i 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, CH_2 , CR_2R_3 , NH , NR_4 , S , SO , SO_2 ; X_2 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, NH , NR_4 , CH_2 또는 CR_2R_3 , S , SO , SO_2 ; X_3 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S , SO , SO_2 , CH_2 , CR_2R_3 ; X_4 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S , SO , SO_2 , CH_2 , CR_2R_3 , CR_2R_2 , COOR_4 , CR_4R_4 , R_4 로 임의로 치환된 아릴, R_4 로 임의로 치환된 헤테로아릴; R 는 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리; R_1 는 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리; R_2 는 H , 할로겐, CF_3 , C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리 중에서 선택되고, R_2 및 R_3 은 환화되어 하나 이상의 R_8 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리를 형성할 수 있고; R_3 는 H , 할로겐, CF_3 , C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리 중에서 선택되고, R_2 및 R_3 은 환화되어 하나 이상의 R_8 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리를 형성할 수 있고; R_4 는 다음 중에서 선택된다: H , OH , NR_1R_2 , 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, CN , CONR_1R_2 , $\text{SO}_2\text{NR}_1\text{R}_2$, OC_{1-6} 알킬, CF_3 , OCF_3 , OCOCH_3 , CO , $-\text{COO}^-$, 아세트산 유도체(특히 아세트산 t-부틸 에스테르 및 아세트산 메틸 에스테르를 포함함), 및 COOH .

[0053] 또한 개시된 것은 포유류에서 mGluR4 활성과 연관된 신경전달 기능이상 및 다른 질환 상태의 치료를 위한 방법이고, 상기 방법은 적어도 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 유도체를 포유류에서 상기 기능이상을 치료하기 위한 유효한 투여량으로 대사성 글루타메이트 수용체 활성의 증가와 연관된 장애를 치료하는 것으로 공지인 약제와 함께 상기 포유류에 병용투여하는 단계를 포함하며, 상기 화합물은 화학식 (I):



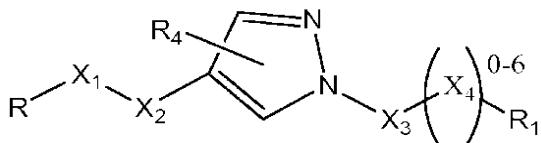
[0055] (I)

[0056] 로 표현되는 구조를 가지며, 여기서 X_i 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, CH_2 , CR_2R_3 , NH , NR_4 , S , SO , SO_2 ; X_2 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, NH , NR_4 , CH_2 또는 CR_2R_3 , S , SO , SO_2 ; X_3 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S , SO , SO_2 , CH_2 , CR_2R_3 ; X_4 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S , SO , SO_2 , CH_2 , CR_2R_3 , CR_2R_2 , COOR_4 , CR_4R_4 , R_4 로 임의로 치환된 아릴, R_4 로 임의로 치환된 헤테로아릴; R 는 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리; R_1 는 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리; R_2 는 H , 할로겐, CF_3 , C_{1-6}

알킬, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리 중에서 선택되고, R₂ 및 R₃은 환화되어 하나 이상의 R₈로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리를 형성할 수 있고; R₃은 H, 할로겐, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리 중에서 선택되고, R₂ 및 R₃은 환화되어 하나 이상의 R₈로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리를 형성할 수 있고; R₄는 다음 중에서 선택된다: H, OH, NR₁R₂, 할로겐, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 시클로알킬, CN, CONR₁R₂, SO₂NR₁R₂, OC₁₋₆ 알킬, CF₃, OCF₃, OCOCH₃, CO, -COO-, 아세트산 유도체(특히 아세트산 t-부틸 에스테르 및 아세트산 메틸 에스테르를 포함함), 및 COOH.

[0057]

또한 개시된 것은 포유류에서 mGluR4 활성과 연관된 신경전달 기능이상 및 다른 질환 상태의 치료를 위한 방법으로, 상기 방법은 적어도 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 유도체를 포유류에서 상기 기능이상을 치료하기 위한 유효한 투여량으로 신경전달 기능이상 또는 다른 질환 상태를 치료하는 것으로 공지인 약제와 함께 상기 포유류에 병용투여하는 단계를 포함하며, 상기 화합물은 화학식 (I):



[0058]

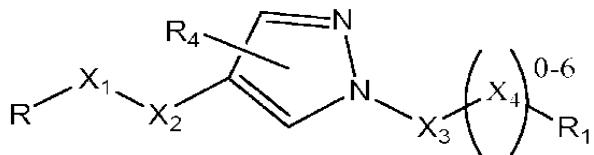
(I)

[0059]

로 표현되는 구조를 가지며, 여기서 X₁는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, CH₂, CR₂R₃, NH, NR₄, S, SO, SO₂; X₂는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, NH, NR₄, CH₂ 또는 CR₂R₃, S, SO, SO₂; X₃는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S, SO, SO₂, CH₂, CR₂R₃; X₄는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S, SO, SO₂, CH₂, CR₂R₃, CR₂R₂, COOR₄, CR₄R₄, R₄로 임의로 치환된 아릴, R₄로 임의로 치환된 헤테로아릴; R는 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 헤테로아릴, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 아릴, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리; R₁는 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 헤테로아릴, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 아릴, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리; R₂는 H, 할로겐, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리 중에서 선택되고, R₂ 및 R₃은 환화되어 하나 이상의 R₈로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리를 형성할 수 있고; R₃은 H, 할로겐, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리 중에서 선택되고, R₂ 및 R₃은 환화되어 하나 이상의 R₈로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리를 형성할 수 있고; R₄는 다음 중에서 선택된다: H, OH, NR₁R₂, 할로겐, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 시클로알킬, CN, CONR₁R₂, SO₂NR₁R₂, OC₁₋₆ 알킬, CF₃, OCF₃, OCOCH₃, CO, -COO-, 아세트산 유도체(특히 아세트산 t-부틸 에스테르 및 아세트산 메틸 에스테르를 포함함), 및 COOH.

[0061]

또한 개시된 것은 화학식 (I):



[0062]

(I)

[0063]

로 표현되는 구조를 가지는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 약제학적으로 허용가능한

유도체, 및 대사성 글루타메이트 수용체 활성을 증가시키는 공지의 부작용을 가지는 약제, 대사성 글루타메이트 수용체 활성의 증가와 연관된 장애를 치료하는 것으로 공지인 약제, 및/또는 신경전달 기능이상을 치료하는 것으로 공지인 약제 중 하나 이상을 포함하는 키트이며, 여기서 X_1 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, CH_2 , CR_2R_3 , NH , NR_4 , S , SO , SO_2 ; X_2 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, NH , NR_4 , CH_2 또는 CR_2R_3 , S , SO , SO_2 ; X_3 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S , SO , SO_2 , CH_2 , CR_2R_3 ; X_4 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S , SO , SO_2 , CH_2 , CR_2R_3 , CR_2R_2 , COOR_4 , CR_4R_4 , R_4 로 임의로 치환된 아릴, R_4 로 임의로 치환된 헤테로아릴; R 는 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리; R_1 는 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리; R_2 는 H , 할로겐, CF_3 , C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리를 형성할 수 있고; R_3 는 H , 할로겐, CF_3 , C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리를 형성할 수 있고; R_4 는 다음 중에서 선택된다: H , OH , NR_1R_2 , 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, CN , CONR_1R_2 , $\text{SO}_2\text{NR}_1\text{R}_2$, OC_{1-6} 알킬, CF_3 , OCF_3 , OCOCH_3 , CO , $-\text{COO}^-$, 아세트산 유도체(특히 아세트산 t -부틸 에스테르 및 아세트산 메틸 에스테르를 포함함), 및 COOH .

[0065] 본 발명의 추가적인 장점은 이어지는 설명에서 부분적으로 제시될 것이며, 부분적으로는 이 설명으로부터 명백할 것이거나, 본 발명의 실시를 통해 습득할 수 있다. 본 발명의 장점은 첨부된 청구 범위에서 특별하게 지적되는 성분 및 조합의 방식으로 확인되고 획득될 것이다. 전술된 일반 설명 및 이어지는 상세한 설명 모두가 단지 예시적이고 서술을 위한 것일 뿐이며 청구된 본 발명을 제한하지 않음이 이해되어야 한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0066] 본 발명은 이어지는 본 발명의 상세한 설명 및 여기에 포함된 실시예를 참고로 하여 더욱 쉽게 이해될 수 있다.

[0067] 본 발명의 화합물, 조성물, 제품, 시스템, 장치, 및/또는 방법을 개시하고 기술하기 전에, 이들이 달리 명시되지 않은 한 특정 합성 방법에, 또는 달리 명시되지 않은 한, 특정 시약에 제한되지 않고, 달라질 수 있음이 이해되어야 한다. 또한 본 명세서에 사용된 전문 용어가 단지 특정 양태를 기술하는 목적을 위한 것이며 제한하는 것으로 의도되지 않음이 이해되어야 한다. 본 명세서에 기술된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 물질이 본 발명의 실시 또는 검사에 사용될 수 있음에도 불구하고, 이제 예시의 방법 및 물질이 기술된다.

[0068] 본 명세서에 언급된 모든 간행물은 간행물이 인용되는 것과 관련하여 방법 및/또는 물질을 개시하고 기술하기 위해 본 명세서에 참고 문헌으로 포함된다. 본 명세서에 논의된 간행물은 오로지 본 출원의 출원 날짜보다 이른 개시에 대해서만 제공된다. 본 명세서의 어떤 것도 본 발명이 선행 기술로 인해 그러한 간행물에 선행되지 않음을 허용하는 것으로 간주되어서는 안된다. 또한, 본 명세서에 제공된 공개 날짜는 실제의 공개 날짜와 다를 수 있고, 독립적으로 확인되어야 한다.

A. 정의

[0070] 본 명세서 및 첨부된 청구 범위에 사용된, 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 문맥에서 분명히 달리 지정하지 않는 한 복수의 지칭 대상을 포함한다. 따라서, 예를 들면, "관능기", "알킬" 또는 "잔기"의 언급은 둘 이상의 그러한 관능기, 알킬, 또는 잔기, 등의 혼합을 포함한다.

[0071] 본 명세서에서 범위는 "약(about)" 하나의 특정 수치, 및/또는 내지 "약" 또 다른 특정 수치와 같이 표현될 수 있다. 그러한 범위가 표현되는 경우, 추가의 양태는 하나의 특정 수치 및/또는 내지 다른 특정 수치를 포함한다. 유사하게, 수치가 선행하는 "약"의 사용에 의해 추정치로 표현되는 경우, 상기 특정 수치가 추가의 양태를 형성함이 이해될 것이다. 또한 각각의 범위의 종점은 다른 종점과의 관계에서, 그리고 다른 종점과는 독립적으로 모두 중요함이 이해될 것이다. 또한 본 명세서에 개시된 많은 수치들이 존재하며, 각각의 값은 또한 그 수치 자체 외에도 "약" 특정 수치로서 본 명세서에 개시됨이 이해된다. 예를 들면, 수치 "10"이 개시되는 경

우에는, "약 10"이 또한 개시된다. 또한 두 가지 특정 단위 사이의 각각의 단위가 또한 개시됨이 이해된다. 예를 들면, 10 및 15가 개시된 경우에는, 11, 12, 13 및 14가 또한 개시된다.

[0072] 본 명세서에 사용된, 용어 "임의적(optional)" 또는 "임의로"는 이후 기술된 사건 또는 상황이 일어날 수 있거나 일어나지 않을 수 있고, 상기 기재가 상기 사건 또는 상황이 발생하는 경우 및 그렇지 않은 경우를 포함하는 것을 의미한다.

[0073] 본 명세서에 사용된, 용어 "수용체 양성 알로스테릭 조절제"는 동물, 특히 포유류, 예를 들면 사람에서 내생적 리간드(가령 글루타메이트)의 존재 또는 부재에서 수용체의 활성을 직접 또는 간접적으로 증가시키는 임의의 외래적으로 투여된 화합물 또는 제제를 가리킨다. 용어 "수용체 양성 알로스테릭 조절제"는 "수용체 알로스테릭 강화제" 또는 "수용체 알로스테릭 작동제"인 화합물뿐만 아니라 "수용체 알로스테릭 강화제" 및 "mGluR 수용체 알로스테릭 작동제" 모두로서 혼합된 활성을 가지는 화합물을 포함한다.

[0074] 본 명세서에 사용된, 용어 "수용체 알로스테릭 강화제"는 동물, 특히 포유류, 예를 들면 사람에서 수용체의 알로스테릭 부위에 결합하는 경우, 내생적 리간드(가령 글루타메이트)에 의해 발생되는 반응을 직접 또는 간접적으로 증가시키는 임의의 외래적으로 투여된 화합물 또는 제제를 가리킨다. 수용체 알로스테릭 강화제는 오르소스테릭 부위가 아닌 부위(알로스테릭 부위)에 결합하고 작동제에 대한 수용체의 반응을 긍정적으로 증가시킨다. 수용체의 탈감작(desensitization)을 유발하지 않기 때문에, 수용체 알로스테릭 강화제로서 화합물의 활성을 순수한 수용체 알로스테릭 작동제의 용도를 뛰어넘는 장점을 제공한다. 그러한 장점은 예를 들면, 증가된 안전역(safety margin), 더 높은 내약성, 감소된 남용 가능성, 및 감소된 독성을 포함할 수 있다.

[0075] 본 명세서에 사용된, 용어 "수용체 알로스테릭 작동제"는 동물, 특히 포유류, 예를 들면 사람에서 내생적 리간드(가령 글루타메이트)의 부재에서 수용체의 활성을 직접적으로 증가시키는 임의의 외래적으로 투여된 화합물 또는 제제를 가리킨다. 수용체 알로스테릭 작동제는 수용체의 알로스테릭 글루타메이트 부위에 결합하고 수용체의 오르소스테릭 부위에 직접적으로 영향을 준다.

[0076] 본 명세서에 사용된, 용어 "대상"은 투여의 목표물을 가리킨다. 본 명세서에 개시된 방법의 대상은 척추동물, 가령 포유류, 어류, 조류, 파충류, 또는 양서류일 수 있다. 따라서, 본 명세서에 개시된 방법의 대상은 사람, 사람이 아닌(non-human) 영장류, 말, 돼지, 토끼, 개, 양, 염소, 소, 고양이, 기니피그 또는 설치류일 수 있다. 상기 용어는 특정 연령 또는 성별을 의미하지 않는다. 따라서, 여성이건 남성이건 간에 성체 및 신생 대상뿐 아니라 태아가 포함되는 것으로 의도된다. 환자는 질환 또는 장애로 고통받는 대상을 가리킨다. 용어 "환자"는 사람 및 수의학의 대상을 포함한다.

[0077] 개시된 방법의 일부 양태에서, 대상은 투여 단계 전에 하나 이상의 신경 및/또는 정신적 장애 및/또는 글루타메이트 기능이상과 연관된 임의의 다른 질환 상태의 치료를 필요로 한다고 진단받았다. 개시된 방법의 일부 양태에서, 대상은 투여 단계 전에 대사성 글루타메이트 수용체 활성의 강화를 필요로 한다고 진단받았다. 개시된 방법의 일부 양태에서, 대상은 투여 단계 전에 대사성 글루타메이트 수용체 활성의 부분적 작동(agonism)을 필요로 한다고 진단받았다. 일부 양태에서, 개시된 방법은 개시된 장애의 치료에 대한 필요성을 가지는 대상을 확인하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0078] 본 명세서에 사용된, 용어 "치료(treatment)"는 질환, 병리적 용태, 또는 장애를 치유, 개선, 안정화 또는 예방하려는 의도를 가지는 환자의 의학적 관리를 가리킨다. 상기 용어는 특히 질환, 병리적 용태, 또는 장애의 개선을 지향하는 치료인 적극적 치료를 포함하고, 또한 연관된 질환, 병리적 용태, 또는 장애의 원인의 제거를 지향하는 치료인 원인 치료를 포함한다. 그 외에도, 상기 용어는 질환, 병리적 용태, 또는 장애의 치유보다는 증상의 완화를 목적하는 치료인 고식적 치료; 연관된 질환, 병리적 용태, 또는 장애의 발병을 최소화하거나 부분적으로 또는 완전히 억제하는 것을 지향하는 치료인 예방적 치료; 및 연관된 질환, 병리적 용태, 또는 장애의 개선을 지향하는 또다른 특정한 요법을 보조하기 위해 사용하는 치료인 보조 치료를 포함한다.

[0079] 본 명세서에 사용된, 용어 "예방하다" 또는 "예방하는"은 어떤 것을 발생하는 것으로부터, 특히 사전의 조치를 통해 배제, 방지, 사전 제거, 선제조치, 중지, 또는 방해하는 것을 가리킨다. 감소, 억제 또는 예방이 본 명세서에 사용된 경우, 달리 특정하게 지시하지 않는 한, 다른 두 단어의 사용이 또한 분명하게 개시됨이 주지된다.

[0080] 본 명세서에 사용된, 용어 "진단된"은 숙련가, 예를 들면, 의사에 의한 신체 검사를 거치고, 본 명세서에 개시된 화합물, 조성물, 또는 방법에 의해 진단되거나 치료될 수 있는 용태를 가지는 것으로 발견된 것을 의미한다. 예를 들면, "mGluR4 활성의 강화로 치료가능한 장애로 진단된"은 숙련가, 예를 들면, 의사에 의한 신체 검사를 거치고 mGluR4 활성을 강화할 수 있는 화합물 또는 조성물에 의해 진단되거나 치료될 수 있는 용태를 가지는 것

으로 발견된 것을 의미한다. 추가의 예로, "mGluR4 활성을 필요로 한다고 진단된"은 숙련가, 예를 들면, 의사에 의한 신체 검사를 거치고 비정상의 mGluR4 활성을 특징으로 하는 용태를 가지는 것으로 발견된 것을 가리킨다. 그러한 진단은 본 명세서에서 논의된 파킨슨병, 등과 같은 장애와 관련될 수 있다.

[0081] 본 명세서에 사용된, 구절 "장애에 대한 치료를 필요로 하는 것으로 확인된" 등은 장애의 치료에 대한 필요성을 기초로 한 대상의 선별을 가리킨다. 예를 들면, 대상이 숙련가에 의한 초기 진단을 기초로 하여 장애(예를 들어, mGluR4 활성과 관련된 장애)의 치료에 대한 필요성을 가지는 것으로 확인될 수 있고 그 이후 장애에 대한 치료를 거칠 수 있다. 상기 확인은 한 양태에서, 진단한 사람이 아닌 다른 사람을 통해 수행될 수 있는 것으로 생각된다. 또한, 추가의 양태에서, 투여는 이후에 투여를 실시하는 사람에 의해 수행될 수 있는 것으로 생각된다.

[0082] 본 명세서에 사용된, 용어 "대사성 글루타메이트 수용체 활성의 강화를 필요로 하는 것으로 진단된"은 숙련가, 예를 들면, 의사에 의한 신체 검사를 거치고 대사성 글루타메이트 수용체 활성의 강화에 의해 진단되거나 치료될 수 있는 용태를 가지는 것으로 발견된 것을 가리킨다.

[0083] 본 명세서에 사용된, "대사성 글루타메이트 수용체 활성의 부분적 작동을 필요로 하는 것으로 진단된"은 숙련가, 예를 들면, 의사에 의한 신체 검사를 거치고, 대사성 글루타메이트 수용체 활성의 부분적 작동에 의해 진단되거나 치료될 수 있는 용태를 가지는 것으로 발견된 것을 의미한다.

[0084] 본 명세서에 사용된, "글루타메이트 기능이상과 연관된 신경 및/또는 정신적 장애 또는 임의의 질환 상태 중 하나 이상의 치료를 필요로 하는 것으로 진단된"은 숙련가, 예를 들면, 의사에 의한 신체 검사를 거치고 글루타메이트 기능이상과 연관된 신경 및/또는 정신적 장애 중 하나 이상을 가지는 것으로 발견된 것을 의미한다.

[0085] 본 명세서에 사용된, 용어 "투여하는" 및 "투여"는 약제학적 제조물을 대상에 제공하는 임의의 방법을 가리킨다. 그러한 방법은 당해 분야의 숙련가에게 공지이며 경구 투여, 경피 투여, 흡입에 의한 투여, 비강 투여, 국소 투여, 질내 투여, 안내 투여, 이간 투여, 뇌내 투여, 직장 투여, 및 정맥내 투여, 동맥내 투여, 근육내 투여, 및 폐하 투여와 같은 주사를 포함하는 비경구 투여를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 투여는 지속적이거나 간헐적(intermittent)일 수 있다. 다양한 양태에서, 제조물은 치료적으로 투여될 수 있고; 즉, 존재하는 질환 또는 용태를 치료하기 위해 투여된다. 추가의 다양한 양태에서, 제조물은 예방적으로 투여될 수 있고; 즉, 질환 또는 용태의 예방을 위해 투여된다.

[0086] 본 명세서에 사용된, 용어 "유효량"은 바람직한 결과를 얻기 위해 또는 바람직하지 않은 용태에 대한 효과를 갖기 위해 충분한 양을 가리킨다. 예를 들면, "치료적 유효량"은 바람직한 치료 결과를 얻기 위해 또는 바람직하지 않은 증상에 대한 효과를 갖기 위해 충분하지만, 일반적으로 유해한 부작용을 일으키기에는 불충분한 양을 가리킨다. 어떠한 특정 환자를 위해 특히 치료적으로 효과적인 투여량 수준은 다음을 비롯한 다양한 요인에 의존할 것이다: 치료되는 장애 및 장애의 중증도; 사용되는 특정 조성물; 환자의 연령, 체중, 일반적 건강, 성별 및 식습관; 투여 기간; 투여의 경로; 사용되는 특정 화합물의 방출 속도; 치료의 기간; 사용되는 특정 화합물과 병용으로 또는 우연적으로 사용되는 약제 및 의료 분야에 공지인 유사 요인. 예를 들면, 화합물의 투여량을 바람직한 치료 효과를 얻기 위해 필요한 수준보다 낮은 수준부터 시작하고 바람직한 효과가 얻어질 때까지 투여량을 점진적으로 증가시키는 것이 당해 분야의 기술에 공지이다. 필요한 경우에, 효과적인 일일 투여량은 투여의 목적을 위해 다중 용량으로 나눠질 수 있다. 그 결과, 단일 용량 조성물은 하루 용량을 이루기 위한 그러한 양 또는 이의 약수배(submultiple)를 함유할 수 있다. 임의의 금기(contraindication)가 있는 경우, 투여량은 의사 개개인에 의해 조정될 수 있다. 투여량은 달라질 수 있고, 하루 한 회 이상의 용량 투여로, 하루 또는 수 일 동안 투여될 수 있다. 용법은 소정의 부류의 약제학적 제품을 위한 적절한 투여량에 관한 문헌에서 찾을 수 있다. 추가의 다양한 양태에서, 제조물이 "예방적 유효량"으로 투여될 수 있고; 이것은, 질환 또는 용태의 예방을 위해 효과적인 양이다.

[0087] 본 명세서에 사용된, 용어 "약제학적으로 허용가능한 담체"는 멸균 수성 또는 비-수성 용액, 분산액, 혼탁액 또는 에멀션(emulsion), 뿐만 아니라 사용 직전에 멸균 주사용 용액 또는 분산액으로 재구성하기 위한 멸균 분말을 가리킨다. 적절한 수성 및 비-수성 담체, 희석제, 용매 또는 비히클의 예는 물, 에탄올, 폴리올(가령 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 카르복시메틸셀룰로오스 및 이들의 적절한 혼합물, 식물성 오일(가령 올리브 오일) 및 주사용 유기 에스테르 가령 에틸 올레이트를 포함한다. 적절한 유동성이 예를 들면, 레시틴과 같은 코팅 물질의 사용을 통해, 분산액의 경우 필요한 입자 크기를 유지시키는 것을 통해 그리고 계면활성제의 사용을 통해 유지될 수 있다. 이를 조성물은 또한 보조제 가령 보존제, 습윤제, 에멀전화제 및 분산제를 함유할 수 있다. 미생물 작용의 방지는 다양한 항생제 및 항진균제 가령 파라벤, 클로로부탄올, 폐놀, 소르브산

등의 포함을 통해 보장될 수 있다. 등장화제 가령 설탕, 염화 나트륨 등을 포함하는 것이 또한 바람직할 수 있다. 주사용 약제학적 형태의 지연된 흡수는 흡수를 지연시키는 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴과 같은 제제의 포함을 통해 야기될 수 있다. 주사용 데포(depot) 형태는 약제의 미세캡슐화 매트릭스를 폴리락타이드-폴리글리콜라이드, 폴리(오르소에스테르) 및 폴리(무수물)과 같은 생분해가능한 중합체 내에 형성하여 만들어진다. 약제 대 중합체의 비율 및 사용되는 특정한 중합체의 성질에 따라, 약제 방출의 속도는 제어될 수 있다. 데포 주사 제형은 또한 약제를 신체 조직에 적합성을 갖는 리포솜 또는 마이크로에멀전 내에 포집하여 제조된다. 주사 제형은 예를 들면, 세균-보류(bacterial-retaining) 필터를 통해 여과하거나 사용 직전에 멸균수 또는 다른 멸균 주사용 매질에 용해되거나 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태인 살균제를 포함시켜 멸균될 수 있다. 적절한 불활성 담체는 락토오스와 같은 설탕을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 활성 성분의 입자의 적어도 95 중량%는 0.01 내지 10 마이크로미터의 범위의 효과적인 입자 크기를 가진다.

[0088] 본 명세서 및 마지막의 청구 범위에서 사용된 화학종의 잔기는 특정 반응 도식 또는 이후의 제형 또는 화학 생성물 내 화학종의 수득 생성물인 부분을, 상기 부분이 실제로 상기 화학종에서 얻어졌는지는 관계없이 가리킨다. 따라서, 폴리에스테르 내 에틸렌 글리콜 잔기는 폴리에스테르 내 하나 이상의 $-OCH_2CH_2O-$ 단위를, 상기 에틸렌 글리콜이 폴리에스테르를 제조하기 위해 사용되었는지는 관계없이 가리킨다. 유사하게, 폴리에스테르 내 세바식 산 잔기는 폴리에스테르 내 하나 이상의 $-CO(CH_2)_8CO-$ 부분을, 상기 잔기가 폴리에스테르를 얻기 위해 세바식 산 또는 이의 에스테르를 반응시켜 얻어졌는지는 관계없이 가리킨다.

[0089] 본 명세서에 사용된, 용어 "치환된"은 유기 화합물의 모든 허용가능한 치환기를 포함하는 것으로 간주된다. 광범위한 양태에서, 상기 허용가능한 치환기는 유기 화합물의 아시클릭 및 시클릭, 분지된 및 분지되지 않은, 카르보시클릭 및 헤테로시클릭, 및 방향족 및 비-방향족 치환기를 포함한다. 예시적 치환기는 예를 들면, 하기 기술된 것을 포함한다. 허용가능한 치환기는 하나 이상일 수 있고 적절한 유기 화합물에 대해 동일하거나 상이할 수 있다. 본 개시의 목적을 위해, 질소와 같은 헤테로원자는 본 명세서에 기술된 유기 화합물의 수소 치환기 및 /또는 헤테로원자의 원자가를 충족하는 임의의 허용가능한 치환기를 가질 수 있다. 본 개시는 유기 화합물의 허용가능한 치환기에 의해 어떠한 방식으로도 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 또한, 용어 "치환" 또는 "~로 치환된"은 그러한 치환이 치환된 원자 및 치환기의 허용되는 원자가를 따르며, 상기 치환이 안정한 화합물, 예를 들면, 재배열, 환화, 탈리(elimination), 등에 의한 것과 같은 변환을 갑자기 일으키지 않는 화합물을 야기한다는 암시적인 단서 조항을 포함한다.

[0090] 다양한 용어의 정의에 있어서, " A^1 ", " A^2 ", " A^3 " 및 " A^4 "는 본 명세서에서 다양한 특정 치환기를 나타내는 포괄적인 표시로서 사용된다. 이를 표시는 본 명세서에 개시된 것들에 제한되지 않은 어떠한 치환기도 될 수 있으며, 이들이 한 경우에 특정 치환기로 정의되는 경우, 이들은 또 다른 경우에, 일부 다른 치환기로 정의될 수 있다.

[0091] 본 명세서에 사용된 용어 "알킬"은 1 내지 24 탄소 원자의 분지되거나 분지되지 않은 포화된 탄화수소 기, 가령 메틸, 에틸, n -프로필, 이소프로필, n -부틸, 이소부틸, s -부틸, t -부틸, n -펜틸, 이소펜틸, s -펜틸, 네오펜틸, 헥실, 헬틸, 옥틸, 노닐, 데실, 도데실, 테트라데실, 헥사데실, 에이코실, 테트라코실, 등이다. 알킬 기는 시클릭 또는 아시클릭일 수 있다. 알킬 기는 분지되거나 분지되지 않을 수 있다. 알킬 기는 또한 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 예를 들면, 알킬 기는 본 명세서에 기술된 바와 같이, 임의로 치환된 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 아미노, 에테르, 할라이드, 힉드록시, 니트로, 실릴, 설포-옥소, 또는 티올을 포함하지만 이에 제한되지 않는 하나 이상의 기로 치환될 수 있다. "저급 알킬" 기는 하나 내지 여섯(예를 들어, 하나 내지 넷)개 탄소 원자를 함유하는 알킬 기이다.

[0092] 본 명세서 전반에 걸쳐 "알킬"은 일반적으로 치환되지 않은 알킬 기 및 치환된 알킬 기를 모두 가리키기 위해 사용되지만; 치환된 알킬 기는 본 명세서에서 또한 알킬 기 상의 특정 치환기(들)을 식별하여 특정하게 지칭된다. 예를 들면, 용어 "할로겐화 알킬"은 특정하게 하나 이상의 할라이드, 예를 들어, 불소, 염소, 브롬, 또는 요오드로 치환된 알킬기를 가리킨다. 용어 "알콕시알킬"은 특정하게 하기 기술된 바와 같은 하나 이상의 알콕시기로 치환된 알킬 기를 가리킨다. 용어 "알킬아미노"는 특정하게 하기 기술된 바와 같은 하나 이상의 아미노기, 등으로 치환된 알킬 기를 가리킨다. "알킬"이 한 경우에 사용되고 "알킬알코올"과 같은 특정 용어가 또 다른 경우에 사용되는 경우, 용어 "알킬"이 또한 "알킬알코올" 등과 같은 특정 용어를 지칭하지 않음을 암시하는 것으로 이해되지 않는다.

[0093] 이러한 관행은 또한 본 명세서에 기술된 다른 기를 위해 사용된다. 즉, "시클로알킬"과 같은 용어가 치환되지

않은 및 치환된 시클로알킬 부분을 모두 가리키는 반면, 치환된 부분은 그 외에도, 본 명세서에서 특정하게 식별될 수 있는데; 예를 들면, 특정 치환된 시클로알킬은 예를 들어, "알킬시클로알킬"로서 지칭될 수 있다. 유사하게, 치환된 알콕시는 예를 들어, "할로겐화 알콕시"로 특정하게 지칭될 수 있고, 특정 치환된 알케닐은 예를 들어, "알케닐알코올", 등일 수 있다. 또한, "시클로알킬"과 같은 일반적 용어 및 "알킬시클로알킬"과 같은 특정 용어를 사용하는 관행은 일반적 용어가 또한 특정 용어를 포함하지 않음을 암시하는 것으로 이해되지 않는다.

[0094] 본 명세서에 사용된 용어 "시클로알킬"은 적어도 세 개의 탄소 원자로 이루어진 비-방향족 탄소-기초 고리이다. 시클로알킬 기의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 노르보르닐, 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 용어 "헵테로시클로알킬"은 상기 명시된 바와 같이 시클로알킬 기의 한 유형이고, 고리의 탄소 원자 중 적어도 하나가 헵테로원자 가령, 이에 제한되지 않지만, 질소, 산소, 황 또는 인으로 대체된 용어 "시클로알킬"의 의미 내에 포함된다. 시클로알킬 기 및 헵테로시클로알킬 기는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 시클로알킬 기 및 헵테로시클로알킬 기는 본 명세서에 기술된 바와 같이 임의로 치환된 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 아미노, 에테르, 할라이드, 히드록시, 니트로, 실릴, 설포-옥소, 또는 티올을 포함하지만 이에 제한되지 않는 하나 이상의 기로 치환될 수 있다.

[0095] 본 명세서에 사용된 용어 "폴리알킬렌 기"는 서로 연결된 둘 이상의 CH_2 기를 가지는 기이다. 폴리알킬렌 기는 화학식 $-(\text{CH}_2)_a-$ 로 표현될 수 있고, 여기서 "a"는 2 내지 500 중의 한 정수이다.

[0096] 본 명세서에 사용된 용어 "알콕시" 및 "알콕실"은 에테르 결합을 통해 결합된 알킬 또는 시클로알킬 기를 가리키고; 즉, "알콕시" 기는 $-\text{O}^1\text{A}^1$ 으로 정의될 수 있고, 여기서 A^1 은 상기 명시된 바와 같은 알킬 또는 시클로알킬이다. "알콕시"는 또한 직전에 서술한 바와 같은 알콕시 기의 중합체를 포함하고; 즉, 알콕시는 폴리에테르 가령 $-\text{O}^1\text{A}^1-\text{O}^2\text{A}^2$ 또는 $-\text{O}^1\text{A}^1-(\text{O}^2\text{A}^2)_a-\text{O}^3\text{A}^3$ 일 수 있고, 여기서 "a"는 1 내지 200 중의 한 정수이고 A^1 , A^2 , 및 A^3 은 알킬 및/ 또는 시클로알킬 기이다.

[0097] 본 명세서에 사용된 용어 "알케닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 구조식을 갖는 2 내지 24 개 탄소 원자의 탄화수소 기이다. $(\text{A}^1\text{A}^2)\text{C}=\text{C}(\text{A}^3\text{A}^4)$ 와 같은 비대칭 구조는 E 및 Z 이성질체를 모두 포함하는 것으로 의도된다. 이것은 본 명세서의 구조식에서 비대칭 알켄이 존재한다고 간주될 수 있거나, 결합 표시 C=C로 분명하게 표시될 수 있다. 알케닐 기는 본 명세서에 기술된 바와 같은 임의로 치환된 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알키닐, 아릴, 헵테로아릴, 알데히드, 아미노, 카르복실산, 에스테르, 할라이드, 히드록시, 케톤, 아지드, 니트로, 실릴, 설포-옥소, 또는 티올을 포함하지만 이에 제한되지 않는 하나 이상의 기로 치환될 수 있다.

[0098] 본 명세서에 사용된 용어 "시클로알케닐"은 적어도 세 개의 탄소 원자로 이루어지고 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합, 즉, C=C을 함유하는 비-방향족 탄소-기초 고리이다. 시클로알케닐 기의 예는 시클로프로페닐, 시클로부테닐, 시클로펜테닐, 시클로펜타디에닐, 시클로헥세닐, 시클로헥사디에닐, 노르보르네닐, 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 용어 "헵테로시클로알케닐"은 상기 명시된 바와 같이 시클로알케닐 기의 한 유형이고, 고리의 탄소 원자 중 적어도 하나가 헵테로원자 가령, 이에 제한되지 않지만, 질소, 산소, 황 또는 인으로 대체된 용어 "시클로알케닐"의 의미 내에 포함된다. 시클로알케닐 기 및 헵테로시클로알케닐 기는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 시클로알케닐 기 및 헵테로시클로알케닐 기는 본 명세서에 기술된 바와 같은 임의로 치환된 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알키닐, 아릴, 헵테로아릴, 알데히드, 아미노, 카르복실산, 에스테르, 에테르, 할라이드, 히드록시, 케톤, 아지드, 니트로, 실릴, 설포-옥소, 또는 티올을 포함하지만 이에 제한되지 않는 하나 이상의 기로 치환될 수 있다.

[0099] 본 명세서에 사용된 용어 "알키닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 구조식을 갖는 2 내지 24 개 탄소 원자의 탄화수소 기이다. 알키닐 기는 본 명세서에 기술된 바와 같은 임의로 치환된 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알키닐, 아릴, 헵테로아릴, 알데히드, 아미노, 카르복실산, 에스테르, 에테르, 할라이드, 히드록시, 케톤, 아지드, 니트로, 실릴, 설포-옥소, 또는 티올을 포함하지만 이에 제한되지 않는 하나 이상의 기로 치환되지 않거나 치환될 수 있다.

[0100] 본 명세서에 사용된 용어 "시클로알키닐"은 적어도 일곱 개의 탄소 원자로 이루어지고 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 비-방향족 탄소-기초 고리이다. 시클로알키닐 기의 예는 시클로헵티닐, 시클로옥ти닐, 시클로노나닐, 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 용어 "헵테로시클로알키닐"은 상기 명시된 바와 같이 시클

로알케닐 기의 한 유형이고, 고리의 탄소 원자 중 적어도 하나가 헤테로원자 가령, 이에 제한되지 않지만, 질소, 산소, 황 또는 인으로 대체된 용어 "시클로알키닐"의 의미 내에 포함된다. 시클로알키닐 기 및 헤테로시클로알키닐 기는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 시클로알키닐 기 및 헤테로시클로알키닐 기는 본 명세서에 기술된 바와 같은 임의로 치환된 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알데히드, 아미노, 카르복실산, 에스테르, 에테르, 할라이드, 히드록시, 케톤, 아지드, 니트로, 실릴, 설포-옥소, 또는 티올을 포함하지만 이에 제한되지 않는 하나 이상의 기로 치환될 수 있다.

[0101] 본 명세서에 사용된 용어 "아릴"은 벤젠, 나프탈렌, 폐닐, 바이페닐, 폐녹시벤젠, 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 탄소-기초 방향족 기를 함유하는 기이다. 용어 "아릴"은 또한 "헤테로아릴"을 포함하고, 이것은 방향족 기의 고리 내에 포함된 적어도 하나의 헤테로원자를 가지는 방향족 기를 함유하는 기로서 정의된다. 헤테로원자의 예는 질소, 산소, 황, 및 인을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 유사하게, 용어 "비-헤테로아릴"은 또한 용어 "아릴"에 포함되며 헤테로원자를 함유하지 않는 방향족 기를 함유하는 기로 정의된다. 아릴 기는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 아릴 기는 본 명세서에 기술된 바와 같은 임의로 치환된 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알데히드, 아미노, 카르복실산, 에스테르, 에테르, 할라이드, 히드록시, 케톤, 아지드, 니트로, 실릴, 설포-옥소, 또는 티올을 포함하지만 이에 제한되지 않는 하나 이상의 기로 치환될 수 있다. 용어 "바이아릴"은 아릴 기의 특정한 유형이고 "아릴"의 정의 내에 포함된다. 바이아릴은 나프탈렌에서와 같이 융합된 고리 구조를 통해 함께 결합되거나, 바이페닐에서와 같이 하나 이상의 탄소-탄소 결합을 통해 부착된 두 개의 아릴 기를 가리킨다.

[0102] 본 명세서에 사용된 용어 "알데히드"는 화학식 $-C(O)H$ 로 표현된다. 본 명세서 전반에 걸쳐 "C(O)"는 카르보닐 기, 즉, C=O에 대한 축약형 표기이다.

[0103] 본 명세서에 사용된 용어 "아민" 또는 "아미노"는 화학식 $NA^1A^2A^3$ 으로 표현되며, 여기서 A^1 , A^2 및 A^3 는 독립적으로, 수소 또는 본 명세서에 기술된 바와 같은 임의로 치환된 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴 기일 수 있다.

[0104] 본 명세서에 사용된 용어 "카르복실산"은 화학식 $-C(O)OH$ 로 표현된다.

[0105] 본 명세서에 사용된 용어 "에스테르"는 화학식 $-OC(O)A^1$ 또는 $-C(O)OA^1$ 로 표현되며, 여기서 A^1 는 본 명세서에 기술된 바와 같은 임의로 치환된 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴 기일 수 있다. 본 명세서에 사용된 용어 "폴리에스테르"는 화학식 $-A^1O(O)C-A^2-C(O)O)_a-$ 또는 $-A^1O(O)C-A^2-OC(O))_a-$ 로 표현되며, 여기서 A^1 및 A^2 는 독립적으로, 본 명세서에 기술된 임의로 치환된 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴 기일 수 있고 "a"는 1 내지 500 중의 한 정수이다. "폴리에스테르"는 적어도 두 개의 카르복실산 기를 가지는 화합물과 적어도 두 개의 히드록실 기를 가지는 화합물 사이의 반응에 의해 제조된 기를 기술하기 위해 사용된 용어이다.

[0106] 본 명세서에 사용된 용어 "에테르"는 화학식 A^1OA^2 로 표현되며, 여기서 A^1 및 A^2 는 독립적으로, 본 명세서에 기술된 임의로 치환된 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴 기일 수 있다. 본 명세서에 사용된 용어 "폴리에테르"는 화학식 $-(A^1O-A^2)_a-$ 로 표현되며, 여기서 A^1 및 A^2 는 독립적으로, 본 명세서에 기술된 임의로 치환된 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴 기일 수 있고 "a"는 1 내지 500 중의 한 정수이다. 폴리에테르 기의 예는 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리프로필렌 옥사이드, 및 폴리부틸렌 옥사이드를 포함한다.

[0107] 본 명세서에 사용된 용어 "할라이드"는 할로겐 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 가리킨다.

[0108] 본 명세서에 사용된 용어 "헤테로시클"은 고리 구조원 중 적어도 하나가 탄소가 아닌, 단일 및 다중-시클릭 방향족 또는 비-방향족 고리 시스템을 가리킨다. 헤테로시클은 피리딘, 피리미딘, 푸란, 티오펜, 피롤, 이속사졸, 이소티아졸, 피라졸, 옥사졸, 티아졸, 이미다졸, 옥사졸, 가령 1,2,3-옥사디아졸, 1,2,5-옥사디아졸 및 1,3,4-옥사디아졸, 티아디아졸, 가령 1,2,3-티아디아졸, 1,2,5-티아디아졸, 및 1,3,4-티아디아졸, 트리아졸, 가령 1,2,3-트리아졸, 1,3,4-트리아졸, 테트라졸, 가령 1,2,3,4-테트라졸 및 1,2,4,5-테트라졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 트리아진, 가령 1,2,4-트리아진 및 1,3,5-트리아진, 테트라진, 가령 1,2,4,5-테트라진, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 아제티딘, 테트라히드로피란, 테트라히드로푸란, 디옥산, 등을 포함한다.

- [0109] 본 명세서에 사용된 용어 "히드록실"은 화학식 $-OH$ 로 표현된다.
- [0110] 본 명세서에 사용된 용어 "케톤"은 화학식 $A^1C(O)A^2$ 로 표현되며, 여기서 A^1 및 A^2 는 독립적으로, 본 명세서에 기술된 임의로 치환된 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴 기일 수 있다.
- [0111] 본 명세서에 사용된 용어 "아지드"는 화학식 $-N_3$ 으로 표현된다.
- [0112] 본 명세서에 사용된 용어 "니트로"는 화학식 $-NO_2$ 으로 표현된다.
- [0113] 본 명세서에 사용된 용어 "니트릴"은 화학식 $-CN$ 으로 표현된다.
- [0114] 본 명세서에 사용된 용어 "실릴"은 화학식 $-SiAA^2A^3$ 으로 표현되며, 여기서 A^1 , A^2 및 A^3 은 독립적으로, 수소 또는 본 명세서에 기술된 임의로 치환된 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알키닐, 아릴, 또는 헤�테로아릴 기일 수 있다.
- [0115] 본 명세서에 사용된 용어 "설포-옥소"는 화학식 $-S(O)A^1$, $-S(O)_2A^1$, $-OS(O)_2A^1$ 또는 $-OS(O)_2OA^1$ 으로 표현되며, 여기서 A^1 는 수소 또는 본 명세서에 기술된 임의로 치환된 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알키닐, 아릴, 또는 헤�테로아릴 기일 수 있다. 본 명세서 전반에 걸쳐 "S(O)"는 S=O에 대한 축약형 표기이다. 용어 "설포닐"은 화학식 $-S(O)_2A^1$ 로 표현되는 설포-옥소 기를 가리키기 위해 본 명세서에 사용되며, 여기서 A^1 는 수소 또는 본 명세서에 기술된 임의로 치환된 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알키닐, 아릴, 또는 헤�테로아릴 기일 수 있다. 본 명세서에 사용된 용어 "설퐧"은 화학식 $A^1S(O)_2A^2$ 으로 표현되며, 여기서 A^1 및 A^2 는 독립적으로, 본 명세서에 기술된 임의로 치환된 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알키닐, 아릴, 또는 헤�테로아릴 기일 수 있다. 본 명세서에 사용된 용어 "설폴사이드"는 화학식 $A^1S(O)A^2$ 으로 표현되며, 여기서 A^1 및 A^2 는 독립적으로, 본 명세서에 기술된 임의로 치환된 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알키닐, 아릴, 또는 헤�테로아릴 기일 수 있다.
- [0116] 본 명세서에 사용된 용어 "티올"은 화학식 $-SH$ 으로 표현된다.
- [0117] 용어 "유기 잔기"는 탄소 함유 잔기, 즉, 적어도 하나의 탄소 원자를 포함하는 잔기를 정의하며, 본 명세서의 상기에서 정의된 탄소-함유 기, 잔기, 또는 라디칼을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 유기 잔기는 다양한 헤테로원자를 함유할 수 있거나, 산소, 질소, 황, 인, 등을 비롯한 헤테로원자를 통해 또 다른 분자에 결합될 수 있다. 유기 잔기의 예는 알킬 또는 치환된 알킬, 알콕시 또는 치환된 알콕시, 모노 또는 디-치환된 아미노, 아미드 기, 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 유기 잔기는 바람직하게는 1 내지 18개 탄소 원자, 1 내지 15개 탄소 원자, 1 내지 12개 탄소 원자, 1 내지 8개 탄소 원자, 1 내지 6개 탄소 원자, 또는 1 내지 4개 탄소 원자를 포함할 수 있다. 추가의 양태에서, 유기 잔기는 2 내지 18개 탄소 원자, 2 내지 15개 탄소 원자, 2 내지 12개 탄소 원자, 2 내지 8개 탄소 원자, 2 내지 4개 탄소 원자, 또는 2 내지 4개 탄소 원자를 포함할 수 있다.
- [0118] 용어 "잔기"의 매우 유사한 동의어는 용어 "라디칼"이며, 이것은 명세서 및 마지막의 청구 범위에서 사용된 바와 같이, 본 명세서에 기술된 문자의 단편(fragment), 기, 또는 하위구조를, 상기 문자가 어떻게 제조되었는지와 관계없이 가리킨다. 예를 들면, 특정 화합물을 내 2,4-티아졸리딘디온 라디칼은 구조
-
- [0119]
- [0120] 를, 티아졸리딘디온이 상기 화합물을 제조하기 위해 사용되는지와 관계없이 갖는다. 일부 양태에서 라디칼(예를 들면 알킬)은 하나 이상의 "치환기 라디칼"을 여기에 결합시켜 더욱 개질될 수 있다(즉, 치환된 알킬). 소정의 라디칼 내 원자의 수는 본 명세서의 다른 곳에서 반대로 지시되지 않는 한 본 발명에 있어서 중요하지 않다.
- [0121] 본 명세서에서 정의되고 사용된 용어 "유기 라디칼"은 하나 이상의 탄소 원자를 함유한다. 유기 라디칼은 예를 들면, 1-26개 탄소 원자, 1-18개 탄소 원자, 1-12개 탄소 원자, 1-8개 탄소 원자, 1-6개 탄소 원자 또는 1-4개

탄소 원자를 가질 수 있다. 추가의 양태에서, 유기 라디칼은 2-26개 탄소 원자, 2-18개 탄소 원자, 2-12개 탄소 원자, 2-8개 탄소 원자, 2-6개 탄소 원자 또는 2-4개 탄소 원자를 가질 수 있다. 유기 라디칼은 흔히 유기 라디칼 중 적어도 일부의 탄소 원자에 결합된 수소를 가질 수 있다. 어떠한 무기 원자도 포함하지 않는 유기 라디칼의 예는 5, 6, 7, 8-테트라하이드로-2-나프틸 라디칼이다. 일부 양태에서, 유기 라디칼은 할로겐, 산소, 황, 질소, 인, 등을 비롯하여 여기에 결합된 또는 내부의 1-10개 무기 헤테로원자를 함유할 수 있다. 유기 라디칼의 예는 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 모노-치환된 아미노, 디-치환된 아미노, 아실옥시, 시아노, 카르복시, 카르보알콕시, 알킬카르복사미드, 치환된 알킬카르복사미드, 디알킬카르복사미드, 치환된 디알킬카르복사미드, 알킬설포닐, 알킬설피닐, 티오알킬, 티오할로알킬, 알콕시, 치환된 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 또는 치환된 헤�테로시클릭 라디칼을 포함하지만 이에 제한되지 않고, 여기서 상기 용어는 본 명세서의 다른 곳에서 정의된다. 헤�테로원자를 포함하는 유기 라디칼의 몇 안되는 비-제한적 예는 알콕시 라디칼, 트리플루오로메톡시 라디칼, 아세트옥시 라디칼, 디메틸아미노 라디칼 등을 포함한다.

[0122] 본 명세서에서 정의되고 사용된 용어인 "무기 라디칼"은 어떠한 탄소 원자도 함유하지 않으며 따라서 오로지 탄소가 아닌 원자만 포함한다. 무기 라디칼은 수소, 질소, 산소, 규소, 인, 황, 셀레늄, 및 불소, 염소, 브롬 및 요오드와 같은 할로겐 중에서 선택된 원자의 결합된 조합을 포함하고, 개별적으로 또는 이들의 화학적으로 안정한 조합으로 함께 결합되어 존재할 수 있다. 무기 라디칼은 상기 나열된 바와 같은 함께 결합된 10개 이하, 또는 바람직하게는 하나 내지 여섯 또는 하나 내지 네 개의 무기 원자를 가진다. 무기 라디칼의 예는 아미노, 히드록시, 할로겐, 니트로, 티올, 살레이트, 포스페이트, 및 유사한 일반적으로 공지인 무기 라디칼을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 무기 라디칼은 비록 주기율표의 금속 이온이 일부 경우에 음이온성 무기 라디칼 가령 살레이트, 포스페이트, 또는 유사 음이온성 무기 라디칼에 대한 약제학적으로 허용 가능한 양이온으로서 기능할 수 있지만, 주기율표의 금속 원소(가령 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 전이 금속, 란탄족 금속, 또는 악티늄족 금속)에 결합되어 있지 않다. 전형적으로, 무기 라디칼은 본 명세서의 다른 곳에서 달리 특정하게 지시하지 않는 한 준금속 원소 가령 봉소, 알루미늄, 갈륨, 게르마늄, 비소, 주석, 납 또는 텔루륨, 또는 영족 기체(noble gas) 원소를 포함하지 않는다.

[0123] 용어 "약제학적으로 허용 가능한"은 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 물질, 즉, 허용불가한 수준의 바람직하지 않는 생물학적 효과를 일으키거나 유해한 방식으로 상호작용하지 않는 물질을 기술한다.

[0124] 본 명세서에 사용된, 용어 "유도체"는 모 화합물(예를 들어, 본 명세서에 개시된 화합물)의 구조에서 유래한 구조를 가지는 화합물 및 이의 구조가 본 명세서에 개시된 화합물과 충분히 유사한 화합물, 그리고 상기 유사성을 기초로 하여, 당해 분야의 숙련가에 의해 청구된 화합물과 동일하거나 유사한 활성 및 활용도를 나타내거나, 전구체로서 청구된 화합물과 동일하거나 유사한 활성 및 활용도를 유발할 것으로 예측될 수 있는 화합물을 가리킨다. 예시적인 유도체는 염, 에스테르, 아미드, 에스테르 또는 아미드의 염, 및 모 화합물의 N-옥사이드를 포함한다.

[0125] 용어 "가수분해가능한 잔기"는 예를 들어, 염기성 또는 산성 조건 하에 가수분해를 일으킬 수 있는 관능기를 가리키는 것으로 이해된다. 가수분해가능한 잔기의 예는 제한 없이, 산 할라이드 또는 활성화된 카르복실산의 잔기, 트리알킬실릴 할라이드의 잔기, 알킬옥시메틸 할라이드의 잔기, 및 당해 분야에 공지인 다양한 다른 보호기를 포함한다(예를 들면, "Protective Group in Organic Synthesis," T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999를 참조).

[0126] 용어 "이탈기(leaving group)"는 결합 전자를 가짐으로써 안정한 종으로 이동될 수 있는, 전자를 끄는 (withdrawing) 능력을 갖는 원자(또는 원자의 기)를 가리킨다. 적절한 이탈기의 예는 트리플레이트, 메실레이트, 토실레이트, 브로실레이트 및 할라이드를 포함하지만 이에 제한되지 않는 설포네이트 에스테르를 포함한다.

[0127] 본 명세서에 기술된 화합물은 하나 이상의 이중 결합을 함유할 수 있고, 따라서, 잠재적으로 시스/트랜스(E/Z) 이성질체, 뿐만 아니라 다른 입체형태적 이성질체를 생성할 수 있다. 반대로 언급되지 않는 한, 본 발명은 모든 그러한 가능한 이성질체뿐만 아니라 그러한 이성질체의 혼합물을 포함한다.

[0128] 반대로 언급되지 않는 한, 실선으로만 나타나고 삼각형 또는 빗금선으로 나타나지 않은 화학 결합을 가지는 화학식은 각각의 가능한 이성질체, 예를 들어, 각각의 거울상이성질체 및 부분입체이성질체, 그리고 이성질체의 혼합물, 가령 라세미 또는 비-라세미(sclemic) 혼합물로 간주된다. 본 명세서에 기술된 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있고, 따라서, 잠재적으로 부분입체이성질체 및 광학 이성질체를 생성할 수 있다. 반

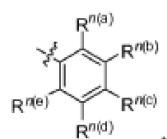
대로 언급되지 않는 한, 본 발명은 모든 그러한 가능한 부분입체이성질체, 뿐만 아니라 이들의 라세미 혼합물, 이들의 실질적으로 순수한 분해된 거울상이성질체, 모든 가능한 기하 이성질체, 및 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 입체이성질체, 뿐만 아니라 분리된 특정 입체이성질체의 혼합물이 또한 포함된다. 그러한 화합물을 제조하기 위해 사용된 합성 절차의 과정, 또는 당해 분야의 숙련가에게 공지인 라세미화 또는 에피머화(epimerization) 절차의 이용 도중에, 그러한 절차의 생성물은 입체이성질체의 혼합물일 수 있다.

[0129] 일부 양태에서, 화합물의 구조는 화학식:



[0130]

로 표현될 수 있고, 이것은 화학식:



[0132]

과 동등하다고 이해되며, 여기서 n 은 전형적으로 한 정수이다. 즉, R^n 은 다섯 개의 독립적인 치환기, $R^{n(a)}$, $R^{n(b)}$, $R^{n(c)}$, $R^{n(d)}$, $R^{n(e)}$ 를 나타내는 것으로 이해된다. "독립적인 치환기"는 각각의 R 치환기가 독립적으로 정의될 수 있음을 의미한다. 예를 들면, 한 경우에 $R^{n(a)}$ 이 할로겐이라면, 이 경우 $R^{n(b)}$ 가 반드시 할로겐은 아니다. 유사하게, 기 R 이 네 개의 치환기로서 정의되는 경우, R 은 네 개의 독립적인 치환기, R^a , R^b , R^c , 및 R^d 를 나타내는 것으로 이해된다. 반대로 지시되지 않는 한, 치환기는 임의의 특정 순서 또는 배열에 제한되지 않는다.

[0134] 다음의 약어가 본 명세서에서 사용된다. DMF: 디메틸 포름아미드. EtOAc: 에틸 아세테이트. THF: 테트라하이드로푸란. DIPEA 또는 DIEA: 디이소프로필에틸아민. HOt: 1-히드록시벤조트리아졸. EDC: 1-에틸-3-[3-디메틸아미노프로필]카르보디이미드 히드로클로라이드. DMSO: 디메틸суль파이드. DMAP: 4-디메틸아미노피리딘. RT: 실온, h: 시간. Min: 분. DCM: 디클로로메탄. MeCN: 아세토니트릴. MeOH: 메탄올. iPrOH: 2-프로판올. n-BuOH: 1-부탄올.

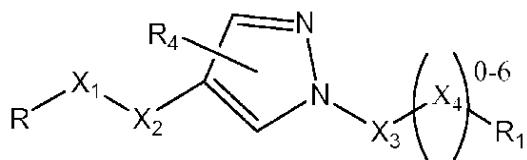
[0135] 개시된 것은 본 발명의 조성물을 제조하는데 사용하기 위한 성분, 뿐만 아니라 본 명세서에 개시된 방법 내에서 사용하기 위한 조성물 그 자체이다. 이를 및 다른 물질은 본 명세서에 개시되며, 이를 물질의 조합, 하위조합(subset), 상호작용, 기, 등이 개시되는 경우, 각각의 다양한 개별 및 통합된 조합 및 이들 화합물의 전치(permuation)의 특정한 언급이 분명하게 개시될 수 없는 반면, 각각은 본 명세서에 특정하게 고려되고 기술됨이 주지된다. 예를 들면, 특정 화합물이 개시되고 논의되며 상기 화합물을 비롯한 많은 분자로 만들어질 수 있는 많은 변형이 논의되는 경우, 특정하게 반대로 지시되지 않는 한 화합물의 각각의 그리고 모든 조합 및 전치 및 가능한 변형이 구체적으로 고려된다. 따라서, 한 부류의 문자 A, B, 및 C가 개시되고 뿐만 아니라 한 부류의 문자 D, E, 및 F 그리고 조합 문자의 예인, A-D가 개시된다면, 비록 각각이 개별적으로 열거되지 않더라도 각각은 개별적이고 통합적으로 고려되며 조합, A-E, A-F, B-D, B-E, B-F, C-D, C-E, 및 C-F가 개시된 것으로 간주됨을 의미한다. 유사하게, 이를 중 임의의 하위조합 또는 조합이 또한 개시된다. 따라서, 예를 들면, A-E, B-F, 및 C-E의 하위-군이 개시된 것으로 간주될 수 있다. 이러한 개념은 본 발명의 조성물을 만들고 사용하는 방법 내 단계를 포함하지만 이에 제한되지 않는 본 출원의 모든 양태에 적용된다. 따라서, 수행될 수 있는 다양한 추가적인 단계가 존재한다면 각각의 이를 추가적인 단계가 임의의 특정 양태 또는 본 발명의 방법의 양태의 조합으로 수행될 수 있음이 주지된다.

[0136] 본 명세서에 개시된 조성물이 특정한 기능을 가짐이 주지된다. 본 명세서에 개시된 것은 개시된 기능을 수행하기 위한 특정 구조적 요구사항이며, 개시된 구조와 관련된 동일한 기능을 수행할 수 있는 다양한 구조가 존재하며, 이를 구조가 전형적으로 동일한 결과를 성취할 것임이 주지된다.

B. 화합물

[0138] 한 양태에서, 본 발명은 mGluR4 활성의 강화제로서 유용한 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 유도체에 대한 것이다. 일반적으로, 각각의 개시된 유도체가 임의로 더욱 치환될 수 있음이 고려된다. 또한 임의의 하나 이상의 유도체가 임의로 본 발명에서 제외될 수 있음이 고려된다. 개시된 화합물이 개시된 방법에 의해 제공될 수 있음이 주지된다. 또한 개시된 화합물이 개시된 사용의 방법에서 이용될 수 있음이 주지된다.

[0139] 한 양태에서, 본 발명은 화학식 (I):



[0140] (I)

[0141]로 표현되는 구조를 가지는 화합물, 여기서:

[0142] X₁은 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, CH₂, CR₂R₃, NH, NR₄, S, SO, SO₂;

[0143] X₂는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, NH, NR₄, CH₂ 또는 CR₂R₃, S, SO, SO₂;

[0144] X₃는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S, SO, SO₂, CH₂, CR₂R₃;

[0145] X₄는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S, SO, SO₂, CH₂, CR₂R₃, CR₂R₂, COOR₄, CR₄R₄, R₄로 임의로 치환된 아릴, R₄로 임의로 치환된 헤테로아릴;

[0146] R은 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 아릴, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리;

[0147] R₁은 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 아릴, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리;

[0148] R₂는 H, 할로겐, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리 중에서 선택되고, R₂ 및 R₃은 환화되어 하나 이상의 R₈로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리를 형성할 수 있고;

[0149] R₃는 H, 할로겐, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리 중에서 선택되고, R₂ 및 R₃은 환화되어 하나 이상의 R₈로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리를 형성할 수 있고;

[0150] R₄는 다음 중에서 선택되고: H, OH, NR₁R₂, 할로겐, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 시클로알킬, CN, CONR₁R₂, SO₂NR₁R₂, OC₁₋₆ 알킬, CF₃, OCF₃, OCOCH₃, CO, -COO-, 아세트산 유도체(특히 아세트산 t-부틸 에스테르 및 아세트산 메틸 에스테르를 포함함), 및 COOH, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 유도체에 대한 것이다.

[0151] 또한 개시된 것은 화학식 (I)의 화합물이고, 여기서 R₁은 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 CR₂R₃ 아릴, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 CR₂R₃ 헤테로아릴, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 헤테로아릴, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 아릴, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리이다.

[0152] 또한 개시된 것은 화학식 (I)의 화합물이고, 여기서 R은 H, 할로겐, CF₃, OCF₃, OCF₂, C₁₋₆ 알킬, -O-CO-CH₃, OC₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 시클로알킬로 임의로 치환된 아릴 또는 헤�테로아릴이다.

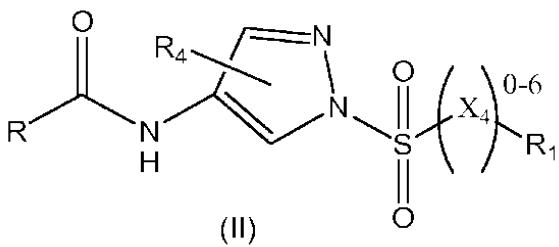
[0153] 또한 개시된 것은 화학식 (I)의 화합물이고, 여기서 R은 H, 할로겐, CF₃, OCF₃, OCF₂, C₁₋₆ 알킬, OC₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 시클로알킬로 임의로 치환된 헤�테로아릴이다.

[0154] 또한 개시된 것은 화학식 (I)의 화합물이고, 여기서 R은 H, 할로겐, CF₃, OCF₃, OCF₂, C₁₋₆ 알킬, OC₁₋₆ 알킬, C₁₋₆

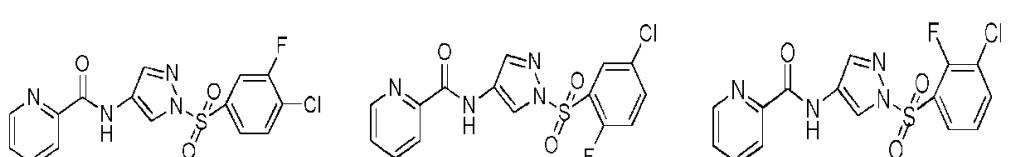
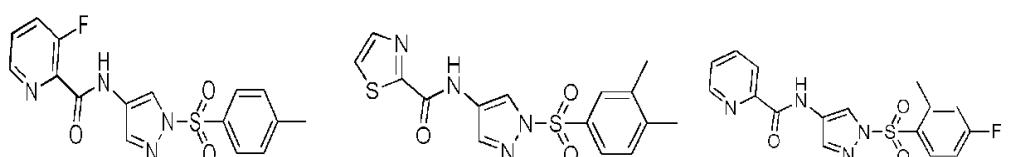
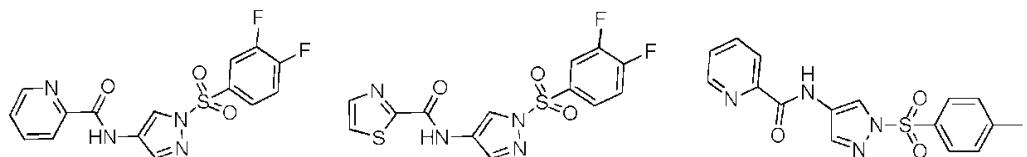
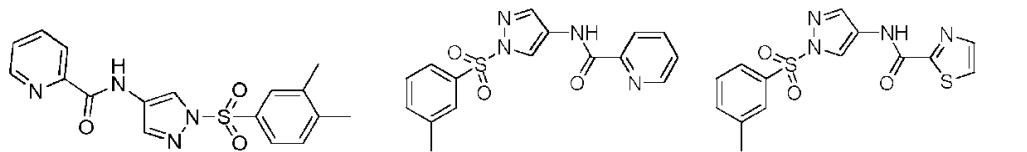
시클로알킬로 임의로 치환된 헤�테로아릴이다.

[0155] 또한 개시된 것은 화학식 (I)의 화합물이고, 여기서 R은 치환되거나 치환되지 않고, 푸란, 피리딘, 티아졸, 피리미딘, 티아디아졸, 페닐, 또는 푸란 중에서 선택된다.

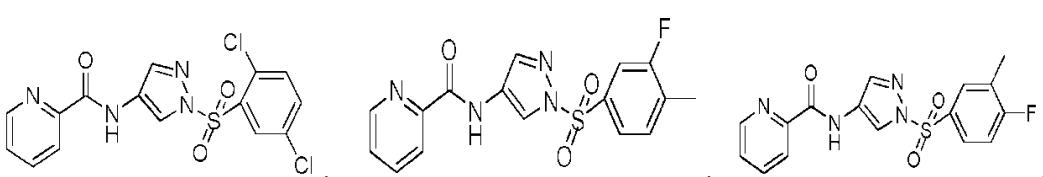
- [0156] 또한 개시된 것은 화학식 (I)의 화합물이고, 여기서 R은 2-파리딘이다.
- [0157] 또한 개시된 것은 화학식 (I)의 화합물이고, 여기서 R은 2-파리딘이고, 할로겐으로 임의로 치환되고/또는 C₁₋₆ 알킬로 치환된다.
- [0158] 또한 개시된 것은 화학식 (I)의 화합물이고, 여기서 R₁은 치환되거나 치환되지 않고, 아릴 또는 헤테로아릴 중에서 선택된다.
- [0159] 또한 개시된 것은 화학식 (I)의 화합물이고 여기서 R₁은 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 시클로알킬, 파리딘, 알킬, 푸란, 아세트산 유도체(특히 아세트산 t-부틸 에스테르 및 아세트산 메틸 에스테르를 포함함), 티오펜, 벤조디옥졸, 이소퀴놀린, 피롤리딘-디온, 피롤리딘-온, 모르폴린, 티아졸, 옥사졸, 피라졸, 벤조푸란, 벤조디옥세핀, 벤족사진, 벤조디옥신, 벤조티아졸, 퀴놀린-2-온, 크로만, 및 벤조푸란이다.
- [0160] 또한 개시된 것은 화학식 (I)의 화합물이고 여기서 R₁은 치환되거나 치환되지 않고, 페닐, 푸란, 티오펜, 벤조디옥세핀, 벤조디옥졸, 벤조디옥신, 벤조푸란, 이소퀴놀린, 페닐-모르폴린 및 크로만 중에서 선택된다.
- [0161] 또한 개시된 것은 화학식 (I)의 화합물이고 여기서 R₁은 H, 할로겐, CN, CF₃, C₁₋₆ 알킬, OCF₃, C₃₋₁₀ 시클로알킬, -O-CO-CH₃, -O-C₁₋₆알킬, OCF₂, -CN, CO, -COOH, COO 중 적어도 하나로 치환된다.
- [0162] 또한 개시된 것은 화학식 (I)의 화합물이고, 여기서 X₁은 CO, X₂는 NH, X₃는 SO₂, X₄는(존재한다면) CR₁R₂, 할로겐, -COOR₄, CR₄R₄⁰이다.
- [0163] 또다른 양태에서, 본 발명은 화학식 (II):



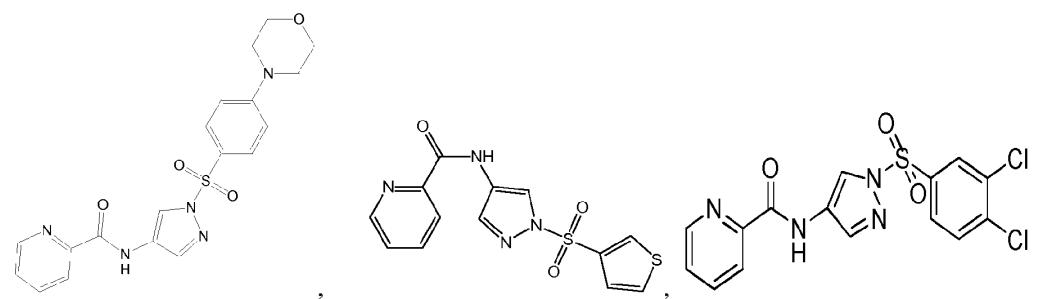
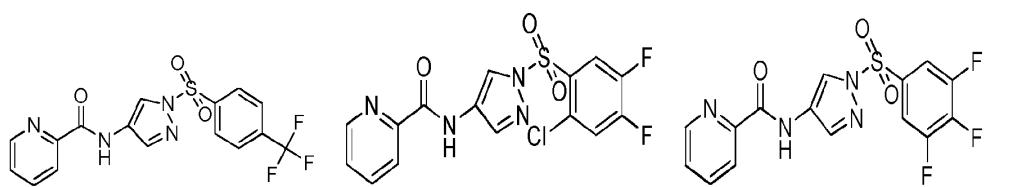
- [0164]
- [0165] 로 표현되는 구조를 가지는 화합물에 관한 것이며, 여기서 R, R₁, R₄ 및 X₄는 상기에 기술된다.
- [0166] 또한 개시된 것은 다음의 화학식 (I)의 화합물이고:



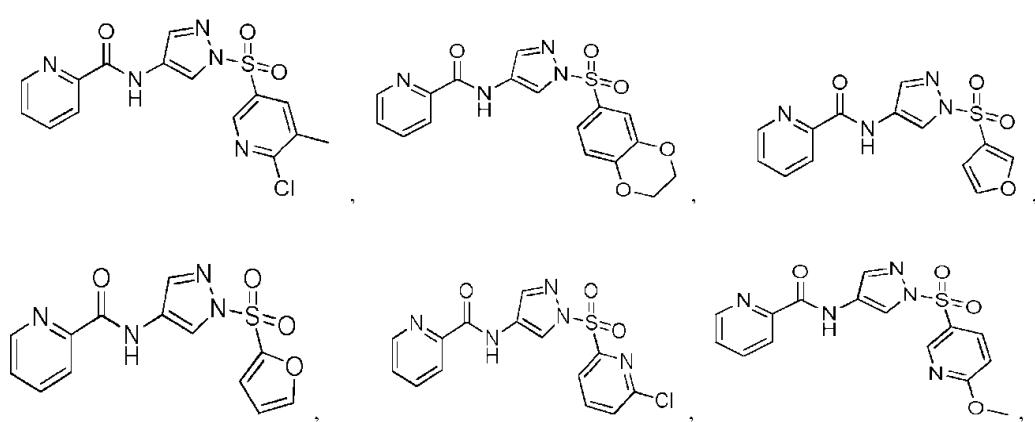
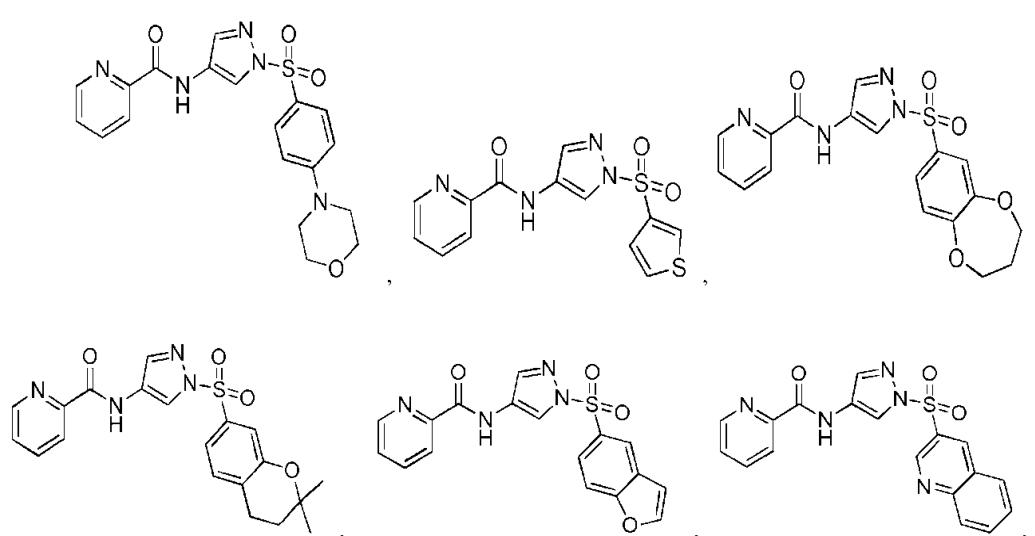
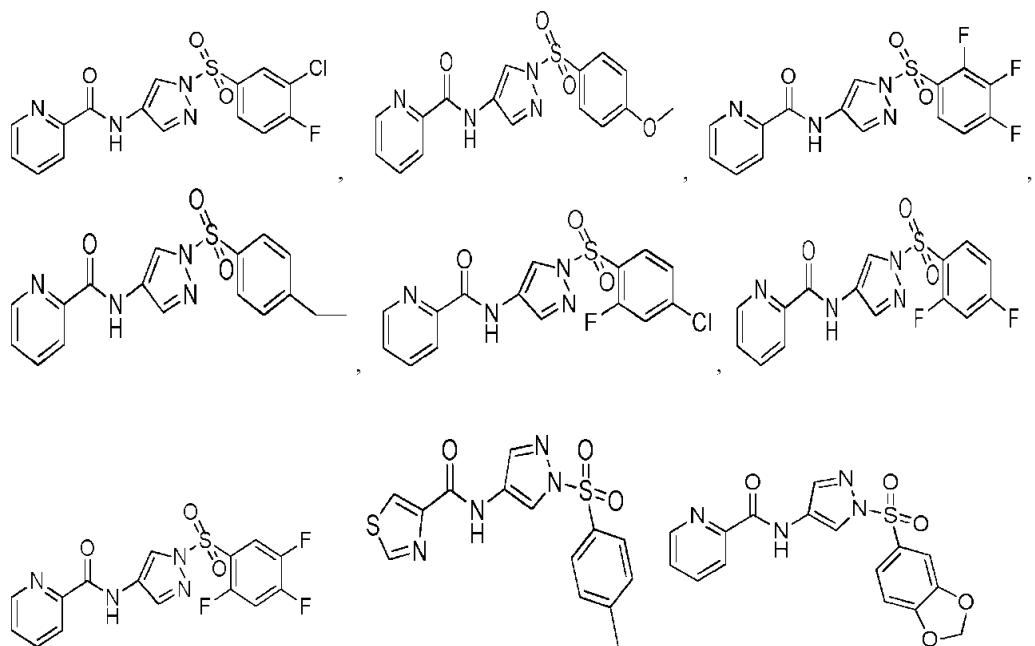
[0167]

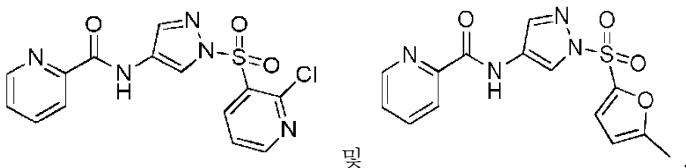


[0168]



[0169]





[0173]

[0174]

본 명세서에 개시된 화합물은 모든 염 형태, 예를 들면, 염기성 기, 그 중에서도, 아민의 염, 뿐만 아니라 산성 기, 그 중에서도, 카르복실산의 염을 모두 포함할 수 있다. 다음은 양성자화된 염기성 기와 함께 염을 형성할 수 있는 음이온의 비-제한적인 예이다: 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 살레이트, 바이설레이트, 카르보네이트, 바이카르보네이트, 포스페이트, 포르메이트, 아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 피루베이트, 락테이트, 옥살레이트, 말로네이트, 말레이트, 석시네이트, 타르트레이트, 푸마레이트, 시트레이트, 등. 다음은 산성 기의 염을 형성할 수 있는 양이온의 비-제한적인 예이다: 암모늄, 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 비스무트, 리신, 등.

[0175]

본 개시의 유사체(화합물)는 본 명세서에 분명하게 예시되지 않은 유사체의 제조를 위해 조제자가 합리적인 합성 전략을 적용하는 것을 돋기 위해 여러 범주로 분류된다. 상기 범주 분류는 본 명세서에 기술된 임의의 주제 조성물에 대한 증가 또는 감소된 효과를 암시하지 않는다.

C. 약제학적 조성물

[0177]

한 양태에서, 본 발명은 개시된 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 즉, 약제학적 조성물은 치료적 유효량의 적어도 하나의 개시된 화합물 또는 개시된 방법의 적어도 하나의 생성물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하여 제공될 수 있다.

[0178]

특정 양태에서, 개시된 약제학적 조성물은 활성 성분인 개시된 화합물(이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함), 약제학적으로 허용가능한 담체, 및, 임의로, 다른 치료적 성분 또는 보조제를 포함한다. 본 조성물은 경구, 직장, 국소, 및 비경구(피하, 근육내, 및 정맥내 포함) 투여를 위해 적절한 것들을 포함하지만, 임의의 소정의 경우에서 가장 적절한 경로는 특정 숙주, 및 활성 성분이 이를 위해 투여되는 용태의 성질 및 중증도에 의존할 것이다. 약제학적 조성물은 편리하게 단위 용량 형태로 제시되고 약제학 분야에서 공지인 임의의 방법으로 제조될 수 있다.

[0179]

본 명세서에 사용된, 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 약제학적으로 허용가능한 무독성 염기 또는 산으로부터 제조된 염을 가리킨다. 본 발명의 화합물이 산성인 경우, 이의 상응하는 염은 무기 염기 및 유기 염기를 비롯한 약제학적으로 허용가능한 무독성 염기로부터 편리하게 제조될 수 있다. 그러한 무기 염기에서 유래된 염은 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리(제1 및 제2), 제2철(ferric), 제1철(ferrous), 리튬, 마그네슘, 망간(제1 및 제2), 칼륨, 나트륨, 아연 등 염을 포함한다. 특히 바람직한 것은 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 칼륨 및 나트륨 염이다. 약제학적으로 허용가능한 유기 무독성 염기에서 유래된 염은 일차, 이차, 및 삼차 아민, 뿐만 아니라 시클릭 아민 및 치환된 아민 가령 자연발생 및 합성 치환된 아민의 염을 포함한다. 염을 형성할 수 있는 다른 약제학적으로 허용가능한 유기 무독성 염기는 이온 교환 수지 가령, 예를 들면, 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 히드라바민, 이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 퓨린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민 등을 포함한다.

[0180]

본 명세서에 사용된, 용어 "약제학적으로 허용가능한 무독성 산"은 무기 산, 유기 산, 및 이들로부터 제조된 염, 예를 들면, 아세트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 카포설폰산, 시트르산, 에탄설폰산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 브롬화수소산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄설폰산, 점액산, 질산, 과모인산, 판토텐산, 인산, 석신산, 황산, 타르타르산, p-톨루엔설폰산 등을 포함한다. 바람직한 것은 시트르산, 브롬화수소산, 염산, 말레산, 인산, 황산, 및 타르타르산이다.

[0181]

본 발명의 실시에서, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 활성 성분으로서 통상적인 약제학적 조제 기술에 따라 약제학적 담체와 긴밀한 혼합물로 조합될 수 있다. 담체는 투여, 예를 들어, 경구 또는 비경구(정맥내 포함) 투여를 위해 바람직한 제조물의 형태에 따라 광범위한 형태를 취할 수 있다. 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 각각 소정량의 활성 성분을 함유하는, 캡슐, 카세제(cachet) 또는 정제와 같은 경구 투여를 위해 적절한 구별된 단위로 제시될 수 있다. 또한, 조성물은 분말, 과립, 용액, 수성 액체 내

현탁액, 비-수성 액체, 수중유형(oil-in-water) 에멀전 또는 유중수형(water-in-oil) 액상 에멀전으로서 제시될 수 있다. 상기 제시된 흔한 투여 형태 외에도, 본 발명의 화합물, 및/또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 또한 방출 제어형(controlled release) 수단 및/또는 수송 장치를 통해 투여될 수 있다. 조성물은 약제학의 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 그러한 방법은 활성 성분을 하나 이상의 필요한 성분을 구성하는 담체와 조합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 조성물은 활성 성분을 액체 담체 또는 미세하게 분쇄된 고체 담체 또는 둘 모두와 균질하고 긴밀하게 혼합하여 제조된다. 제품은 이후 바람직한 형태로 편리하게 성형될 수 있다.

[0182] 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용가능한 담체 및 화합물 또는 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 또한 하나 이상의 다른 치료적으로 활성인 화합물과의 조합으로 약제학적 조성물 내에 포함될 수 있다. 사용되는 약제학적 담체는 예를 들면, 고체, 액체, 또는 기체일 수 있다. 고체 담체의 예는 락토오스, 백토(terra alba), 수크로오스, 탈크, 젤라틴, 아가(agar), 페틴, 아카시아, 마그네슘 스테아레이트, 및 스테아르산을 포함한다. 액체 담체의 예는 설탕 시럽, 땅콩 오일, 올리브 오일, 및 물이다. 기체 담체의 예는 이산화탄소 및 질소를 포함한다.

[0183] 경구 투여 형태를 위한 조성물을 제조하는데 있어서, 임의의 편리한 약제학적 매질이 사용될 수 있다. 예를 들면, 물, 글리콜, 오일, 알코올, 쟉향료, 보존제, 착색제 등이 현탁액, 엘릭서(elixir) 및 용액과 같은 경구 액체 제조물을 형성하기 위해 사용될 수 있고; 반면에 녹말, 설탕, 미세결정질 셀룰로오스, 희석제, 과립화제, 활택제, 결합제, 붕해제 등과 같은 담체가 분말, 캡슐 및 정제와 같은 경구 고체 제조물을 형성하기 위해 사용될 수 있다. 이들의 투여 용이성으로 인해, 고체 약제학적 담체가 사용되는 정제 및 캡슐은 바람직한 경구 투여 단위이다. 임의로, 정제는 표준 수성 또는 비-수성 기술을 통해 코팅될 수 있다.

[0184] 본 발명의 조성물을 함유하는 정제는 임의로 하나 이상의 부차적인 성분 또는 보조제와 함께 압축 또는 타정되어 제조될 수 있다. 압축된 정제는 결합제, 활택제, 불활성 희석제, 표면 활성 또는 분산제와 임의로 혼합된 분말 또는 과립과 같은 자유-유동 형태의 활성 성분을 적절한 기계에서 압축하여 제조될 수 있다. 타정된 정제는 불활성 액체 희석제로 가습된 분말화된 화합물의 혼합물을 적절한 기계에서 타정하여 만들 수 있다.

[0185] 본 발명의 약제학적 조성물은 활성 성분인 본 발명의 화합물(또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 약제학적으로 허용가능한 담체, 및 임의로 하나 이상의 추가적인 치료제 또는 보조제를 포함할 수 있다. 본 조성물은 경구, 직장, 국소, 및 비경구(폐하, 근육내, 및 정맥내 포함) 투여를 위해 적절한 조성물을 포함하지만, 임의의 소정의 경우에서 가장 적절한 경로는 특정 숙주, 및 활성 성분이 이를 위해 투여되는 용태의 성질 및 중증도에 의존할 것이다. 약제학적 조성물은 단위 용량 형태로 편리하게 제시되고 약제학 분야에서 공지인 임의의 방법으로 제조될 수 있다.

[0186] 비경구 투여를 위해 적절한 본 발명의 약제학적 조성물은 물 내 활성 화합물의 용액 또는 현탁액으로서 제조될 수 있다. 적절한 계면활성제는 가령, 예를 들면, 히드록시프로필셀룰로오스를 포함할 수 있다. 분산액은 또한 오일 내 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜, 및 이들의 혼합물로 제조될 수 있다. 또한, 보존제가 미생물의 유해한 성장을 방지하기 위해 포함될 수 있다.

[0187] 주사 용도를 위해 적절한 본 발명의 약제학적 조성물은 멸균 수용액 또는 분산액을 포함한다. 더욱이, 조성물은 그러한 멸균 주사용 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말의 형태일 수 있다. 모든 경우에, 최종 주사용 형태는 멸균되어야 하며 용이한 주사가능성(syringability)을 위해 효과적으로 액상이어야 한다. 약제학적 조성물은 제조 및 저장의 조건하에 안정해야 하며; 따라서, 바람직하게는 세균 및 진균과 같은 미생물의 오염 작용에 대항하여 보존되어야 한다. 담체는 예를 들면, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 식물성 오일, 및 이들의 적절한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산액 매질일 수 있다.

[0188] 본 발명의 약제학적 조성물은 국소 용도를 위해 적절한 형태 가령, 예를 들면, 에어로졸, 크림, 연고, 로션, 살포 분말, 구강 세정제, 가글, 등일 수 있다. 또한, 조성물은 경피 장치에서 사용을 위해 적절한 형태일 수 있다. 이들 제형은 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 이용하여, 통상적인 가공 방법을 통해 제조될 수 있다. 한 예로서, 크림 또는 연고는 친수성 물질과 물을, 약 5 wt% 내지 약 10 wt%의 화합물과 함께 혼합하여 제조되어 바람직한 농도를 가지는 크림 또는 연고를 생성한다.

[0189] 본 발명의 약제학적 조성물은 직장 투여를 위해 적절한 형태로 제조될 수 있고, 여기서 담체는 고체이다. 혼합

물이 단위 투여 죄약을 형성하는 것이 바람직하다. 적절한 담체는 코코아 버터 및 당해 분야에서 흔히 사용되는 다른 물질을 포함한다. 죄약은 통상적으로 먼저 조성물을 연화되거나 용해된 담체와 혼합하고 이후 식힌 후 틀에서 성형하여 형성될 수 있다.

[0190] 전술된 담체 성분 외에도, 상기 기술된 약제학적 제형은 적절하게, 희석제, 완충제, 착향료, 결합제, 표면활성제, 증점제, 활택제, 보존제(항산화제 포함) 등과 같은 하나 이상의 부가적인 담체 성분을 포함할 수 있다. 더욱이, 의도된 수용자의 혈액과 등장성인 제형을 제공하기 위해 다른 보조제가 포함될 수 있다. 본 발명의 화합물, 및/또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 함유하는 조성물은 또한 분말 또는 액체 농축 형태로 제조될 수 있다.

[0191] 유효량의 개시된 화합물과의 조합으로 투여될 mGluR 작동제의 강화된 양은 하루에 체중의 킬로그램당 약 0.1 밀리그램(약 0.1 mg/kg/일) 내지 약 100 mg/kg/일로 달라질 것으로 예상되고, 유효량의 개시된 화합물 없이 투여되는 경우에 동일한 효과를 제공하기 위해 요구되는 양보다 적을 것으로 예상된다. 병용-투여되는 mGluR 작동제의 바람직한 양은 당해 분야의 숙련가에 의해 결정될 수 있다.

[0192] 대사성 글루타메이트 수용체 활성의 강화를 필요로 하는 치료 조건에서 적절한 투여 수준은 일반적으로 하루에 환자 체중 kg당 약 0.01 내지 500 mg일 것이며 단일 또는 다중 용량으로 투여될 수 있다. 바람직하게는, 투여 수준은 하루 약 0.1 내지 약 250 mg/kg; 더욱 바람직하게는 하루 0.5 내지 100 mg/kg일 것이다. 적절한 투여 수준은 하루 약 0.01 내지 250 mg/kg, 하루 약 0.05 내지 100 mg/kg, 또는 하루 약 0.1 내지 50 mg/kg일 수 있다. 상기 범위 내에서 투여량은 하루 0.05 내지 0.5, 0.5 내지 5.0 또는 5.0 내지 50 mg/kg일 수 있다. 경구 투여를 위해, 조성물은 치료받는 환자의 투여량의 중상적 조정을 위해 바람직하게는 1.0 내지 1000 밀리그램의 활성 성분, 특히 1.0, 5.0, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 및 1000 밀리그램의 활성 성분을 함유하는 정제의 형태로 제공된다. 화합물은 하루 1 내지 4 번, 바람직하게는 하루 한 번 또는 두 번의 용법으로 투여될 수 있다. 상기 투여 용법은 최적의 치료 반응을 제공하기 위해 조정될 수 있다.

[0193] 그러나, 임의의 특정 환자를 위한 특정 투여량 수준이 다양한 요인에 의존할 것이 주지된다. 그러한 요인은 환자의 연령, 체중, 일반 건강, 성별, 및 식습관을 포함한다. 다른 요인은 투여의 시간 및 경로, 방출 속도, 약제 조합, 및 치료가 가해지는 특정 질환의 유형 및 중증도를 포함한다.

[0194] 개시된 약제학적 조성물은 추가로 상기 언급된 병리적 용태의 치료에 일반적으로 사용되는 다른 치료적으로 활성인 화합물을 포함할 수 있다.

[0195] 개시된 조성물이 개시된 화합물로부터 제조될 수 있음이 주지된다. 개시된 조성물이 개시된 사용의 방법에서 이용될 수 있음이 주지된다.

[0196] 본 명세서에 추가로 개시된 것은 하나 이상의 개시된 mGluR4 강화제 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물이다.

[0197] 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 본 발명의 화합물 외에도 하나 이상의 다른 활성 성분을 함유하는 것들을 포함한다.

[0198] 상기 조합은 개시된 화합물과 하나의 다른 활성 화합물과의 조합, 뿐만 아니라 둘 이상의 다른 활성 화합물과의 조합을 포함한다. 유사하게, 개시된 화합물은 개시된 화합물이 유용한 질환 또는 용태의 위험을 예방, 치료, 제어, 개선, 또는 감소시키는데 사용되는 다른 약제와 조합으로 사용될 수 있다. 그러한 다른 약제는 본 발명의 화합물과 동시에 또는 순서대로, 이를 위해 흔히 사용되는 경로 및 양으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물이 하나 이상의 다른 약제와 동시에 사용되는 경우, 본 발명의 화합물외에 그러한 다른 약제를 함유하는 약제학적 조성물이 바람직하다. 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 또한 본 발명의 화합물 외에도 하나 이상의 다른 활성 성분을 함유하는 것들을 포함한다.

[0199] 본 발명의 화합물 대 두 번째 활성 성분의 중량비는 달라질 수 있고 각각의 성분의 효과적인 투여량에 의존할 것이다. 일반적으로, 각각의 효과적인 투여량이 사용될 것이다. 따라서, 예를 들면, 본 발명의 화합물이 또 다른 제제와 조합되는 경우, 본 발명의 화합물 대 다른 제제의 중량비는 일반적으로 약 1000:1 내지 약 1:1000, 바람직하게는 약 200:1 내지 약 1:200의 범위일 것이다. 본 발명의 화합물 및 다른 활성 성분의 조합은 일반적으로 또한 전술된 범위 내에 존재할 것이지만, 각 경우에, 각각의 활성 성분의 효과적인 투여량이 사용되어야 한다.

[0200] 그러한 조합에서 본 발명의 화합물 및 다른 활성 제제는 분리되어 또는 함께 투여될 수 있다. 또한, 한 요소의

투여는 다른 제제의 투여 전에, 동시에, 또는 이후가 될 수 있다.

[0201] 따라서, 주제 화합물은 단독으로 또는 주제 처방에 유익한 것으로 공지인 다른 제제 또는 효능, 안전성, 편리함을 증가시키거나, 개시된 화합물의 원하지 않는 부작용 또는 독성을 감소시키는 수용체 또는 효소에 영향을 주는 다른 약제와의 조합으로 사용될 수 있다. 주제 화합물 및 다른 제제는 병행 요법이나 고정된 조합으로 병용 투여될 수 있다.

[0202] 한 양태에서, 화합물은 항-알츠하이머제, 베타-분비효소(beta-secretase) 억제제, 감마-분비효소 억제제, HMG-CoA 환원효소 억제제, NSAIDS's(비-스테로이드성 항-염증성 약제) 가령 이부프로펜, 비타민 E, 및 항-아밀로이드 항체와 조합으로 사용될 수 있다. 추가의 양태에서, 주제 화합물은 진정제, 수면제, 불안완화제, 항정신병제, 항불안제, 시클로피롤론, 이미다조피리딘, 피라졸로피리미딘, 약신경안정제(minor tranquilizer), 멜라토닌 작동제 및 길항제, 멜라토닌성 제제, 벤조디아제핀, 바르비투레이트, 5HT-2 길항제, 등, 가령: 아디나졸람(adinazolam), 알로바르비탈(allobarbital), 알로니미드(alonimid), 알프라졸람(alprazolam), 아미설프라이드(amisulpride), 아미트립틸린(amitriptyline), 아모바르비탈(amobarbital), 아목사핀(amoxapine), 아리피프라졸(aripiprazole), 벤타제팜(bentazepam), 벤족타민(benzocetamine), 브로티졸람(brotizolam), 부프로피온(bupropion), 부스프리온(buspirone), 부타바르비탈(butabarbital), 부탈비탈(butalbital), 카푸라이드(capuride), 카르보클로랄(carbocloral), 클로랄 베타인(chloral betaine), 클로랄 히드레이트(chloral hydrate), 클로미프라민(clomipramine), 클로나제팜(clonazepam), 클로페리돈(cloperidone), 클로라제페이트(clorazepate), 클로르디아제폭사이드(chlordiazepoxide), 클로레테이트(clorethate), 클로르프로마진(chlorpromazine), 클로자핀(clozapine), 시프라제팜(cyprazepam), 테시프라민(desipramine), 텍스클라몰(dexclamol), 디아제팜(diazepam), 디클로랄페나존(dichloralphenazone), 디발프로엑스(divalproex), 디펜히드라민(diphenhydramine), 독세핀(doxepin), 에스타졸람(estazolam), 에트클로르비놀(ethchlorvynol), 에토미데이트(etomidate), 페노밤(fenobam), 플루니트라제팜(flunitrazepam), 플루펜티솔(flupentixol), 플루페나진(fluphenazine), 플루라제팜(flurazepam), 플루복사민(fluvoxamine), 플루옥세틴(fluoxetine), 포사제팜(fosazepam), 글루테티미드(glutethimide), 할라제팜(halazepam), 할로페리돌(haloperidol), 히드록시진(hydroxyzine), 이미프라민(imipramine), 리튬, 로라제팜(lorazepam), 로르메타제팜(lormetazepam), 마프로틸린(maprotiline), 메클로퀄론(mecloqualone), 멜라토닌(melatonin), 메포바르비탈(mephobarbital), 메프로바메이트(meprobamate), 메타퀄론(methaqualone), 미다플루르(midaflur), 미다졸람(midazolam), 네파조돈(nefazodone), 니소바메이트(nisobamate), 니트라제팜(nitrazepam), 노르트립틸린(nortriptyline), 올란자핀(olanzapine), 옥사제팜(oxazepam), 파랄데히드(paraldehyde), 파록세틴(paroxetine), 웬토바르비탈(pentobarbital), 페르라핀(perlapine), 페르페나진(perphenazine), 페넬진(phenelzine), 페노바르비탈(phenoxybarbital), 프라제팜(prazepam), 프로메타진(promethazine), 프로포폴(propofol), 프로트립틸린(protriptyline), 케제팜(quazepam), 케티아핀(quetiapine), 레클라제팜(reclazepam), 리스페리돈(risperidone), 로레타미드(roletamide), 세코바르비탈(secobarbital), 세르트랄린.sertraline), 수프로클론(suproclone), 테마제팜(temazepam), 티오리다진(thioridazine), 티오틱센(thiothixene), 트라카졸레이트(tracazolate), 트라닐시프로마인(tranlylcypromamine), 트라조돈(trazodone), 트리아졸람(triazolam), 트레피팜(trepipam), 트리세타미드(tricetamide), 트리클로포스(triclofos), 트리플루오페라진(trifluoperazine), 트리메토진(trimetozine), 트리미프라민(trimipramine), 울다제팜(uldazepam), 벤라팍신(venlafaxine), 잘레플론(zaleplon), 지프라시돈(ziprasidone), 졸라제팜(zolazepam), 졸피뎀(zolpidem), 및 이의 염, 및 이들의 조합, 등과의 조합으로 사용될 수 있거나 주제 화합물은 광선 요법 또는 전기 자극법과 같은 물리적인 방법의 사용과 함께 투여될 수 있다.

[0203] 추가의 양태에서, 화합물은 레보도파(levodopa)(카르비도파(carbidopa) 또는 벤세라지드(benserazide)와 같은 선택적인 뇌외(extracerebral) 탈카르복실화효소 억제제와 함께 또는 없이), 항콜린제 가령 비페리덴(biperiden)(임의로 이의 히드로클로라이드 또는 락테이트 염) 및 트리헥시페니딜(벤즈헥솔) 히드로클로라이드, COMT 억제제 가령 엔타카폰(entacapone), MOA-B 억제제, 항산화제, A2a 아데노신 수용체 길항제, 콜린성 작동제, NMDA 수용체 길항제, 세로토닌 수용체 길항제 및 도파민 수용체 작동제 가령 알렌테몰(alentemol), 브로모크립틴(bromocriptine), 페놀도팜(fenoldopam), 리서라이드(lisuride), 낙사골리드(naxagolide), 페르골리드(pergolide) 및 프라미펙솔(pramipexole)과 조합으로 사용될 수 있다. 도파민 작동제가 약제학적으로 허용 가능한 염, 예를 들면, 알렌테몰 히드로브로마이드, 브로모크립틴 메실레이트, 페놀도팜 메실레이트, 낙사골리드 히드로클로라이드 및 페르골리드 메실레이트의 형태일 수 있음이 이해될 것이다. 리서라이드 및 프라미펙솔은 흔히 비-염 형태로 사용된다.

[0204]

추가의 양태에서, 화합물은 페노티아진(phenothiazine), 티오잔텐(thioxanthene), 헤테로시클릭 디벤자제핀(dibenzazepine), 부티로페논(butyrophenone), 디페닐부틸페페리딘 및 인돌론(indolone) 부류의 신경이완제로 부터의 화합물과의 조합으로 사용될 수 있다. 페노티아진의 적절한 예는 클로르프로마진(chlorpromazine), 메소리다진(mesoridazine), 티오리다진(thioridazine), 아세토페나진(acetophenazine), 플루페나진(fluphenazine), 페르페나진(perphenazine) 및 트리플루오페라진(trifluoperazine)을 포함한다. 티오잔텐의 적절한 예는 클로르프로틱센(chlorprothixene) 및 티오틱센(thiothixene)을 포함한다. 디벤자제핀의 한 예는 클로자핀(clozapine)이다. 부티로페논의 한 예는 할로페리돌(haloperidol)이다. 디페닐부틸페페리딘의 한 예는 피모지드(pimozide)이다. 인돌론의 한 예는 몰린돌론(molindolone)이다. 다른 신경이완제는 록사핀(loxapine), 설피라이드(sulpiride) 및 리스페리돈(risperidone)을 포함한다. 신경이완제가 주제 화합물과 조합으로 사용되는 경우 약제학적으로 허용가능한 염, 예를 들면, 클로르프로마진 히드로클로라이드, 메소리다진 베실레이트, 티오리다진 히드로클로라이드, 아세토페나진 말레이트, 플루페나진 히드로클로라이드, 플루르페나진 에나테이트, 플루페나진 테카노에이트, 트리플루오페라진 히드로클로라이드, 티오틱센 히드로클로라이드, 할로페리돌데카노에이트, 록사핀 석시네이트 및 몰린돈 히드로클로라이드의 형태일 수 있음이 이해될 것이다. 페르페나진, 클로르프로틱센, 클로자핀, 할로페리돌, 피모지드 및 리스페리돈은 흔히 비-염 형태로 사용된다. 따라서, 주제 화합물은 아세토페나진, 알렌테몰, 아리피프라졸, 아미설프라이드, 벤즈헥솔, 브로모크립틴, 비페리텐, 클로르프로마진, 클로르프로토ックス센, 클로자핀, 디아제팜, 폐놀도팜, 플루페나진, 할로페리돌, 레보도파, 벤세라지드를 갖는 레보도파, 카르비도파를 갖는 레보도파, 리서라이드, 록사핀, 메소리다진, 몰린돌론, 낙사골리드, 올란자핀, 페르골리드, 페르페나진, 피모지드, 프라미헥솔, 케티아핀, 리스페리돈, 설피라이드, 테트라베나진, 트리헥시페니딜, 티오리다진, 티오틱센, 트리플루오페라진 또는 지프라시돈과의 조합으로 사용될 수 있다.

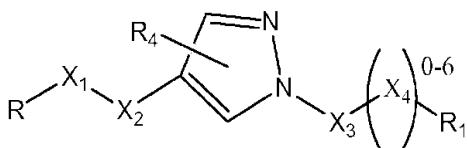
[0205]

한 양태에서, 화합물은 항우울제 또는 항불안제, 가령 노르에피네프린 재흡수 억제제(삼차 아민 트리시클릭 및 이차 아민 트리시클릭을 포함), 선택적인 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs), 모노아민 산화 효소 억제제(monoamine oxidase inhibitors, MAOIs), 모노아민 산화 효소의 가역적 억제제(reversible inhibitors of monoamine oxidase, RIMAs), 세로토닌 및 노르아드레날린 재흡수 억제제(serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors, SNRIs), 코르티코트로핀 방출 인자(corticotropin releasing factor, CRF) 길항제, α -아드레날린수용체 길항제, 뉴로키닌-1 수용체 길항제, 비정형(atypical) 항우울제, 벤조디아제핀, 5-HT1A 작동제 또는 길항제, 특히 5-HT1A 부분 작동제, 및 코르티코트로핀 방출 인자(corticotropin releasing factor, CRF) 길항제와의 조합으로 사용될 수 있다. 특정 제제는 다음을 포함한다: 아미트립ти린(amitriptyline), 클로미프라민(clomipramine), 독세핀(doxepin), 이미프라민(imipramine) 및 트리미프라민(trimipramine); 아목사핀(amoxapine), 데시프라민(desipramine), 마프로틸린(maprotiline), 노르트립ти린(nortriptyline) 및 프로트립ти린(protriptyline); 플루옥세틴(fluoxetine), 플루복사민(fluvoxamine), 파록세틴(paroxetine) 및 세르트랄린.sertraline); 이소카르복사지드(isocarboxazid), 페넬진(phenelzine), 트라닐시프로민(tranylcypromine) 및 셀레길린(selegiline); 모클로베미드(moclobemide); 벤라파신(venlafaxine); 둘록세틴(duloxetine); 아프레피탄트(aprepitant); 부프로피온(bupropion), 리튬, 네파조돈(nefazodone), 트라조돈(trazodone) 및 빌록사진(viloxazine); 알프라졸람(alprazolam), 클로르디아제폭사이드(chlordiazepoxide), 클로나제팜(clonazepam), 클로르아제페이트(chlorazepate), 디아제팜(diazepam), 할라제팜(halazepam), 로라제팜(lorazepam), 옥사제팜(oxazepam) 및 프라제팜(prazepam); 부스피론(buspirone), 플레시녹산(flesinoxan), 제피론(gepirone) 및 입사피론(ipsapirone), 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

[0206]

mGluR4 활성의 강화를 필요로 하는 용태의 치료에서 적절한 투여 수준은 일반적으로 하루에 환자 체중 kg당 약 0.01 내지 500 mg일 것이며 단일 또는 다중 용량으로 투여될 수 있다. 바람직하게는, 투여 수준은 하루 약 0.1 내지 약 250 mg/kg; 더욱 바람직하게는 하루 0.5 내지 100 mg/kg일 것이다. 적절한 투여 수준은 하루 약 0.01 내지 250 mg/kg, 하루 약 0.05 내지 100 mg/kg, 또는 하루 약 0.1 내지 50 mg/kg일 수 있다. 상기 범위 내에서 투여량은 하루 0.05 내지 0.5, 0.5 내지 5.0 또는 5.0 내지 50 mg/kg일 수 있다. 경구 투여를 위해, 조성물은 치료받는 환자의 투여량의 증상적 조정을 위해 바람직하게는 1.0 내지 1000 밀리그램의 활성 성분, 특히 1.0, 5.0, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 및 1000 밀리그램의 활성 성분을 함유하는 정제의 형태로 제공된다. 화합물을 하루 1 내지 4 번, 바람직하게는 하루 한 번 또는 두 번의 용법으로 투여될 수 있다. 상기 투여 용법은 최적의 치료 반응을 제공하기 위해 조정될 수 있다. 그러나, 임의의 특정 환자를 위한 특정 투여량 수준 및 투여 빈도가 달라질 수 있고 사용되는 특정 화합물의 활성, 상기 화합물의 대사 안정성 및 작용의 길이, 연령, 체중, 일반 건강, 성별, 식습관, 투여의 방식 및 시간, 방출 속도, 약제 조합, 특정 용태의 종종도, 및 치료를 받는 숙주를 포함하는 다양한 요인에 의존할 것이 주지될 것이다.

[0207] 한 양태에서, 본 발명은 화학식 (I):



[0208]

[0209] (I)

[0210] 로 표현되는 구조를 가지는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 유도체; 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이고, 여기서 X_1 은 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, CH_2 , CR_2R_3 , NH , NR_4 , S , SO , SO_2 ; X_2 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, NH , NR_4 , CH_2 또는 CR_2R_3 , S , SO , SO_2 ; X_3 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S , SO , SO_2 , CH_2 , CR_2R_3 ; X_4 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S , SO , SO_2 , CH_2 , CR_2R_3 , CR_2R_2 , COOR_4 , CR_4R_4 , R_4 로 임의로 치환된 아릴, R_4 로 임의로 치환된 헤테로아릴; R 은 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리; R_1 은 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리; R_2 는 H , 할로겐, CF_3 , C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리를 형성할 수 있고; R_3 는 H , 할로겐, CF_3 , C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리 중에서 선택되고, R_2 및 R_3 은 환화되어 하나 이상의 R_8 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리를 형성할 수 있고; R_4 는 다음 중에서 선택된다: H , OH , NR_1R_2 , 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, CN , CONR_1R_2 , $\text{SO}_2\text{NR}_1\text{R}_2$, OC_{1-6} 알킬, CF_3 , OCF_3 , OCOCH_3 , CO , $-\text{COO}^-$, 아세트산 유도체(특히 아세트산 t -부틸 에스테르 및 아세트산 메틸 에스테르를 포함함), 및 COOH .

D. 화합물 및 조성물을 사용하는 방법

[0211] mGluR4는 군 III mGluR 하위페밀리에 속하며 중추신경계의 시냅스전 위치에 우세하게 위치하고, 상기 위치에서 이것은 GABA 및 글루타메이트 모두의 방출을 조절하는 자기- 또는 이종수용체로서 기능한다. 그 외에도, mGluR4는 또한 일부 시냅스후 위치에서 낮은 수준으로 발현된다. mGluR4는 대부분의 뇌 영역에서, 특히 CNS의 다음 기능에서 핵심적인 역할을 하는 것으로 공지인 뉴런에서 발현된다:

[0212] a) 학습 및 기억;

[0213] b) 수의운동(voluntary movement) 및 다른 운동 기능의 조절

[0214] c) 운동 학습

[0215] d) 감정적 반응

[0216] e) 반복적 작업 및 반복적 사고 과정을 포함하는 습관형성

[0217] f) 보상 시스템

[0218] g) 시각 및 후각

[0219] h) 소뇌 기능;

[0220] i) 식사 및 시상하부 호르몬의 조절; 및

[0221] j) 수면 및 각성.

[0222] 이와 같이, mGluR4는 CNS-관련 질환, 증후군 및 비-CNS 관련 질환 또는 용태 등, 예를 들면, 다음의 조절에서

중추적인 역할을 담당한다:

[0224] a) 파킨슨병, 파킨슨증, 및 무운동(akinesia) 또는 서동(bradykinesia)을 비롯한 다른 장애

[0225] b) 근긴장이상증(Dystonia)

[0226] c) 헌팅턴병 및 불수의운동 및 이상운동증(dyskinesias)를 비롯한 다른 장애

[0227] d) 뚜레뜨(Tourette's) 증후군 및 연관된 턱 장애

[0228] e) 강박/신경증(Obsessive/compulsive) 장애 및 다른 강박적 행동 장애

[0229] f) 중독성 장애(약제 남용, 식이 장애를 포함)

[0230] g) 정신분열증 및 다른 정신적 장애

[0231] h) 외상후 스트레스 장애

[0232] i) 불안 장애;

[0233] j) 알코올 섭취후 운동 작용 또는 다른 약제-유발성 운동 장애;

[0234] k) 신경세포 운명결정 및 신경세포 생존;

[0235] l) 간질;

[0236] m) 특정 암, 예를 들면, 수아세포종;

[0237] n) 제2형 당뇨병, 및/또는 다른 대사 장애; 및

[0238] o) 미각 증강/차단.

[0239] 개시된 화합물은 대사성 글루타메이트 수용체 활성(mGluR4)의 강화제로서 작용할 수 있다. 그러므로, 한 양태에서, 개시된 화합물은 포유류에서 상기 기능이상을 유발하는 하나 이상의 mGluR4 연관 장애를 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0240] 개시된 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 다른 약제가 유용성을 가지는 전술된 질환, 장애 및 용태의 위험의 치료, 예방, 제어, 개선 또는 감소에서 단일 제제로서 또는 하나 이상의 다른 약제와 병용으로 사용될 수 있고, 여기서 약제 모두의 조합은 둘 중의 한 약제 단독보다 더 안전하거나 더욱 효과적이다. 다른 약제(들)은 이를 위해 흔히 사용되는 경로 및 양으로, 개시된 화합물과 동시에 또는 순서대로 투여될 수 있다. 개시된 화합물이 하나 이상의 다른 약제와 동시에 사용되는 경우, 그러한 약제 및 개시된 화합물을 함유하는 단위 용량 형태의 약제학적 조성물이 바람직하다. 그러나, 병용 요법은 또한 중복되는 스케줄로 투여될 수 있다. 하나 이상의 활성 성분 및 개시된 화합물의 조합이 또한 둘 중의 하나인 단일 제제보다 더욱 효과적일 것으로 고려된다.

1. 치료 방법

[0242] 본 명세서에 개시된 화합물은 글루타메이트 기능이상과 연관된 다양한 신경 및 정신적 장애의 위험을 치료, 예방, 개선, 제어 또는 감소시키기 위해 유용하다. 따라서, 제공된 것은 대상에서 상기 장애를 치료 또는 예방하는 방법이며, 상기 방법은 적어도 하나의 개시된 화합물; 적어도 하나의 개시된 약제학적 조성물; 및/또는 적어도 하나의 개시된 생성물을 대상에서 상기 장애를 치료하기 위한 유효한 투여량으로 상기 대상에 투여하는 단계를 포함한다.

[0243] 또한 제공된 것은 대상에서 글루타메이트 기능이상과 연관된 하나 이상의 신경 및/또는 정신적 장애의 치료를 위한 방법이며, 상기 방법은 적어도 하나의 개시된 화합물; 적어도 하나의 개시된 약제학적 조성물; 및/또는 적어도 하나의 개시된 생성물을 대상에서 상기 장애를 치료하기 위한 유효한 투여량으로 상기 대상에 투여하는 단계를 포함한다.

[0244] 글루타메이트 기능이상과 연관된 장애의 예는 다음을 포함한다: 급성 및 만성 신경 및 정신적 장애 가령 심장 우회술 및 이식 후 뇌 결손(cerebral deficit), 뇌졸중, 뇌허혈, 척수 외상, 두부 외상, 주산기 저산소증(perinatal hypoxia), 심장 마비, 저혈당성 신경 손상, 치매(AIDS-유발성 치매 포함), 알츠하이머병, 헌팅턴 무도병, 근위축성 측삭경화증, 다발경화증, 안구 손상, 망막병증, 인지 장애, 특발성 및 약제-유발성 파킨슨병, 근 경련 및 근 경직과 연관된 장애 가령 진전증(tremor), 간질, 경련, 편두통(편두통성 두통을 포함), 요실금, 약물 내성, 중독성 행동, 가령 약물(아편, 니코틴, 담배 제품, 알코올, 벤조디아제핀, 코카인, 진정제, 수면제,

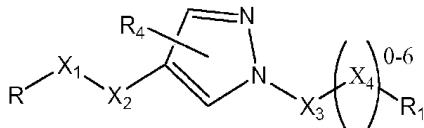
등을 포함)에의 중독, 그러한 중독성 약물(아편, 니코틴, 담배 제품, 알코올, 벤조디아제핀, 코카인, 진정제, 수면제, 등과 같은 약물 포함)의 금단, 비만, 정신병, 정신분열증, 불안(일반적인 불안 장애, 공황 장애, 및 강박 신경증 장애 포함), 기분 장애(우울증, 조증, 조울증 포함), 삼차 신경병증, 청력 손실, 이명, 눈의 황반변성, 구토, 뇌부종, 통증(급성 및 만성 통증 상태, 심각한 통증, 난치성 통증, 신경병증성 통증, 및 외상후 통증 포함), 자연성 운동장애(tardive dyskinesia), 수면 장애(기면증 포함), 주의력결핍/과잉행동 장애, 품행장애, 당뇨병 및 다른 대사 장애, 미각 변화, 및 암.

[0245] 본 명세서에 개시된 조성물에 의해 치료되거나 예방될 수 있는 불안 장애는 일반적인 불안 장애, 공황 장애, 및 강박 신경증 장애를 포함한다. 중독성 행동은 약물(아편, 니코틴, 담배 제품, 알코올, 벤조디아제핀, 코카인, 진정제, 수면제, 등을 포함)에의 중독, 그러한 중독성 약물(아편, 니코틴, 담배 제품, 알코올, 벤조디아제핀, 코카인, 진정제, 수면제, 등과 같은 약물을 포함)의 금단 및 약물 내성을 포함한다.

[0246] 따라서, 개시된 방법의 일부 양태에서, 장애는 치매, 섬망, 기억상실 장애, 노화-관련 인지기능 감퇴, 정신분열증, 정신병 가령 정신분열증, 정신분열형 장애, 분열정동 장애, 망상 장애, 단기 정신병적 장애, 약물-관련 장애, 운동 장애, 간질, 무도증, 통증, 편두통, 당뇨병, 근긴장이상증, 비만, 식이 장애, 뇌부종, 수면 장애, 기면증, 불안, 정동 장애, 공황 발작, 단극성 우울증, 양극성 장애, 정신병적 우울증이다.

[0247] 또한 제공된 것은 다음을 포함하는 불안을 치료 또는 예방하기 위한 방법이다: 적어도 하나의 개시된 화합물; 적어도 하나의 개시된 약제학적 조성물; 및/또는 적어도 하나의 개시된 생성물을 대상에서 상기 장애를 치료하기 위한 유효한 투여량으로 대상에 투여하는 단계. 현재, 정신 장애의 진단 및 통계 매뉴얼(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)(DSM-IV)(1994, 미국 정신의학회(American Psychiatric Association), 워싱턴, D.C.)의 제4판이 불안 및 관련 장애를 포함하는 진단 수단을 제공하고 있다. 이들은 다음과을 포함한다: 광장공포증이 있거나 없는 공황 장애, 공황 장애의 병력이 없는 광장공포증, 특정 공포증, 대인 공포증, 강박-신경증 장애, 외상후 스트레스 장애, 급성 스트레스 장애, 일반적인 불안 장애, 일반 의학적 용태로 인한 불안 장애, 약물-유발성 불안 장애 및 달리 특정하지 않은 불안 장애.

[0248] 한 양태에서, 본 발명은 포유류에서 mGluR4 활성과 연관된 신경전달 기능이상 및 다른 질환 상태의 치료를 위한 방법에 대한 것이며, 상기 방법은 적어도 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 유도체를 포유류에서 상기 기능이상을 치료하기 위한 유효한 투여량으로 포유류에 투여하는 단계를 포함하고, 상기 화합물은 화학식 (I):



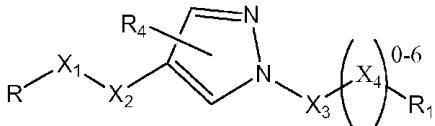
[0249]

[0250] (I)

[0251] 로 표현되는 구조를 가지며, 여기서 X_1 은 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, CH_2 , CR_2R_3 , NH , NR_4 , S , SO , SO_2 ; X_2 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, NH , NR_4 , CH_2 또는 CR_2R_3 , S , SO , SO_2 ; X_3 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S , SO , SO_2 , CH_2 , CR_2R_3 ; X_4 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S , SO , SO_2 , CH_2 , CR_2R_3 , COOR_4 , CR_4R_4 , R_4 로 임의로 치환된 아릴, R_4 로 임의로 치환된 헤테로아릴; R 은 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리; R_1 은 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리; R_2 는 H , 할로겐, CF_3 , C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리 중에서 선택되고, R_2 및 R_3 은 환화되어 하나 이상의 R_8 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리를 형성할 수 있고; R_3 은 H , 할로겐, CF_3 , C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리 중에서 선택되고, R_2 및 R_3 은 환화되어 하나 이상의 R_8 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리를 형성할 수 있고; R_4 는 다음 중에서 선택된다: H , OH , NR_1R_2 , 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시

클로알킬, CN, CONR₁R₂, SO₂NR₁R₂, OC₁₋₆ 알킬, CF₃, OCF₃, OCOCH₃, CO, -COO-, 아세트산 유도체(특히 아세트산 t-부틸 에스테르 및 아세트산 메틸 에스테르를 포함함), 및 COOH.

[0252] 한 양태에서, 본 발명은 대상에서 mGluR4 활성을 강화하기 위한 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 화학식 (I):

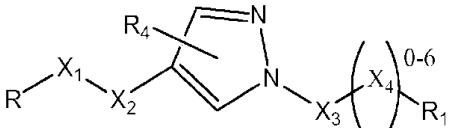


[0253]

[0254] (I)

[0255] 로 표현되는 구조를 가지는 적어도 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 유도체를, 상기 대상에서 mGluR4 수용체 활성을 강화하기 위한 유효한 투여량으로 대상에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 X₁은 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, CH₂, CR₂R₃, NH, NR₄, S, SO, SO₂; X₂는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, NH, NR₄, CH₂ 또는 CR₂R₃, S, SO, SO₂; X₃는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S, SO, SO₂, CH₂, CR₂R₃; X₄는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S, SO, SO₂, CH₂, CR₂R₃, CR₂R₂, COOR₄, CR₄R₄, R₄로 임의로 치환된 아릴, R₄로 임의로 치환된 헤테로아릴; R은 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 아릴, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리; R₁은 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 아릴, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리; R₂는 H, 할로겐, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리 중에서 선택되고, R₂ 및 R₃은 환화되어 하나 이상의 R₈로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리를 형성할 수 있고; R₃는 H, 할로겐, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리 중에서 선택되고, R₂ 및 R₃은 환화되어 하나 이상의 R₈로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리를 형성할 수 있고; R₄는 다음 중에서 선택된다: H, OH, NR₁R₂, 할로겐, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 시클로알킬, CN, CONR₁R₂, SO₂NR₁R₂, OC₁₋₆ 알킬, CF₃, OCF₃, OCOCH₃, CO, -COO-, 아세트산 유도체(특히 아세트산 t-부틸 에스테르 및 아세트산 메틸 에스테르를 포함함), 및 COOH.

[0256] 한 양태에서, 본 발명은 적어도 하나의 세포에서 mGluR4 활성을 강화하기 위한 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 화학식 (I):



[0257]

[0258] (I)

[0259] 로 표현되는 구조를 가지는 적어도 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 유도체를, 적어도 하나의 세포에서 mGluR4 수용체 활성을 강화하기 위한 유효량으로 적어도 하나의 세포와 접촉시키는 단계를 포함하고, 여기서 X₁은 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, CH₂, CR₂R₃, NH, NR₄, S, SO, SO₂; X₂는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, NH, NR₄, CH₂ 또는 CR₂R₃, S, SO, SO₂; X₃는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S, SO, SO₂, CH₂, CR₂R₃; X₄는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S, SO, SO₂, CH₂, CR₂R₃, CR₂R₂, COOR₄, CR₄R₄, R₄로 임의로 치환된 아릴, R₄로 임의로 치환된 헤�테로아릴; R은 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 아릴, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리; R₁은 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 아릴, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리; R₂는 H, 할로겐, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리 중에서 선택되고, R₂ 및 R₃은 환화되어 하나 이상의 R₈로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리를 형성할 수 있고; R₃는 H, 할로겐, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리 중에서 선택되고, R₂ 및 R₃은 환화되어 하나 이상의 R₈로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리를 형성할 수 있고; R₄는 다음 중에서 선택된다: H, OH, NR₁R₂, 할로겐, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 시클로알킬, CN, CONR₁R₂, SO₂NR₁R₂, OC₁₋₆ 알킬, CF₃, OCF₃, OCOCH₃, CO, -COO-, 아세트산 유도체(특히 아세트산 t-부틸 에스테르 및 아세트산 메틸 에스테르를 포함함), 및 COOH.

고리; R₁은 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 헤테로아릴, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 아릴, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리; R₂는 H, 할로겐, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리 중에서 선택되고, R₂ 및 R₃은 환화되어 하나 이상의 R₈로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리를 형성할 수 있고; R₃는 H, 할로겐, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리 중에서 선택되고, R₂ 및 R₃은 환화되어 하나 이상의 R₈로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리를 형성할 수 있고; R₄는 다음 중에서 선택된다: H, OH, NR₁R₂, 할로겐, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 시클로알킬, CN, CONR₁R₂, SO₂NR₁R₂, OC₁₋₆ 알킬, CF₃, OCF₃, OCOCH₃, CO, -COO-, 아세트산 유도체(특히 아세트산 t-부틸 에스테르 및 아세트산 메틸 에스테르를 포함함), 및 COOH.

[0260] 특정 양태에서, 대상, 예를 들어 포유류 또는 사람은 투여 단계 이전에 기능이상으로 진단받았다. 추가의 양태에서, 개시된 방법은 기능이상의 치료에 대한 필요성을 가지는 대상, 예를 들어 포유류 또는 사람을 확인하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 추가의 양태에서, 대상, 예를 들어 포유류 또는 사람은 투여 단계 이전에 mGluR4 수용체 활성의 강화에 대한 필요성을 가지는 것으로 진단받았다. 추가의 양태에서, 개시된 방법은 mGluR4 수용체 활성의 강화에 대한 필요성을 가지는 대상, 예를 들어 포유류 또는 사람을 확인하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 추가의 양태에서, 세포(예를 들어, 포유류 세포 또는 사람 세포)는 접촉 단계 이전에 대상, 예를 들어 포유류 또는 사람으로부터 분리되었다. 추가의 양태에서, 접촉 단계는 대상, 예를 들어 포유류 또는 사람에의 투여를 통한다.

[0261] 한 양태에서, 본 발명은 적어도 하나의 세포에서 mGluR4 활성을 강화하기 위한 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 적어도 하나의 세포를 적어도 하나의 개시된 화합물과 적어도 하나의 세포에서 mGluR4 수용체 활성을 강화하기 위한 유효량으로 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0262] 한 양태에서, 본 발명은 대상에서 mGluR4 활성을 강화하기 위한 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 적어도 하나의 개시된 화합물의 치료적 유효량을 대상에서 mGluR4 수용체 활성을 강화하기 위한 유효한 투여량으로 상기 대상에 투여하는 단계를 포함한다.

[0263] 한 양태에서, 본 발명은 포유류에서 mGluR4 신경전달 기능이상 또는 다른 질환 상태와 연관된 장애의 치료를 위한 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 적어도 하나의 개시된 화합물을 포유류에서 장애를 치료하기 위한 유효한 투여량으로 상기 포유류에 투여하는 단계를 포함한다.

[0264] 개시된 화합물은 광범위한 신경 및 정신적 장애 및 글루타메이트 기능이상과 연관된 다른 질환 상태를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 이를 질환의 비-제한적인 예는 운동 장애, 가령 운동불능증(akinesias) 및 운동불능-근경직 증후군(파킨슨병 포함), 근긴장이상증, 간질, 무도증, 퇴행성 신경 질환 가령 치매, 헌팅턴병, 근위축성 측삭경화증, 알츠하이머병, 피크병, 크로이츠펠트-야콥병, 통증, 편두통, 당뇨병, 비만 및 식이 장애, 수면 장애 가령 기면증, 및 불안 또는 정동 장애, 가령 일반적인 불안 장애, 공황 발작, 단극성 우울증, 양극성 장애, 정신병적 우울증, 및 관련 장애, 인지 장애 가령 치매(알츠하이머병, 허혈, 외상, 뇌졸중, HIV 질환, 파킨슨병, 헌팅턴병 및 다른 일반 의학적 용태 또는 약물 남용 연관성), 섬망, 기억상실 장애, 노화-관련 인지 감퇴, 정신분열증 또는 정신병 가령 정신분열증(편집증, 비조직형, 긴장증 또는 미분화형), 정신분열형 장애, 분열정동 장애, 망상 장애, 단기 정신병적 장애, 약물-연관 장애, 암 및 염증(MS 포함)을 포함한다. 상기 장애 중에서도, 파킨슨병, 운동 장애, 인지 장애, 퇴행성 신경 질환, 비만 및 통증의 치료가 특히 중요하다.

[0265] 한 양태에서, 개시된 화합물은 운동 장애를 치료하기 위해 사용될 수 있거나, 운동 장애를 치료하기 위한 약제학적 조성물의 성분일 수 있다. 그와 같이, 본 명세서에 개시된 것은 운동 장애를 치료하기 위한 방법이고, 상기 방법은 적어도 하나의 화합물을 포유류에서 장애를 치료하기 위한 유효한 투여량으로 치료를 필요로 하는 포유류에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 장애는 파킨슨병, 헌팅턴병, 근긴장이상증, 월슨병, 무도증, 실조증, 발리즘, 정좌불능, 무정위 운동증, 운동완만, 근육 강직, 자세의 불안정, 유전성 실조증 가령 프리드리히형 실조증, 마카도-조셉병, 척수소뇌성 실조증, 뚜레뜨 증후군 및 다른 턱 장애, 본태성 진전증, 뇌성 마비, 뇌졸증, 뇌병증, 및 중독 중에서 선택된다.

[0266] 추가의 양태에서, 개시된 화합물은 인지 장애를 치료하기 위해 사용될 수 있거나, 인지 장애를 치료하기 위한 약제학적 조성물의 성분일 수 있다. 그와 같이, 본 명세서에 개시된 것은 인지 장애를 치료하기 위한 방법이고, 상기 방법은 적어도 하나의 화합물을 포유류에서 장애를 치료하기 위한 유효한 투여량으로 치료를 필요로 하는

포유류에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 장애는 치매(알츠하이머병, 허혈, 외상, 뇌졸중, HIV 질환, 파킨슨병, 헌팅턴병 및 다른 일반적인 의학적 용태 또는 약물 남용 연관성), 섬망, 기억상실 장애 및 노화-관련 인지 감퇴 중에서 선택된다. 정신 장애의 진단 및 통계 매뉴얼(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)(DSM-IV-TR)(2000, 미국 정신의학회(American Psychiatric Association), 워싱턴, D.C.)의 제4판(개정판)이 인지 장애, 가령 치매(알츠하이머병, 허혈, 외상, 뇌졸중, HIV 질환, 파킨슨병, 헌팅턴병 및 다른 일반적인 의학적 용태 또는 약물 남용 연관성), 섬망, 기억상실 장애 및 노화-관련 인지 감퇴를 위한 진단 수단을 제공하고 있다.

[0267] 추가의 양태에서, 개시된 화합물은 퇴행성 신경 장애를 치료하기 위해 사용될 수 있거나, 퇴행성 신경 장애를 치료하기 위한 약제학적 조성물의 성분일 수 있다. 그와 같이, 본 명세서에 개시된 것은 퇴행성 신경 장애를 치료하기 위한 방법이고, 상기 방법은 적어도 하나의 화합물을 포유류에서 퇴행성 신경 장애를 치료하기 위한 유익한 투여량으로 치료를 필요로 하는 포유류에 투여하는 단계를 포함한다.

[0268] 또한 추가의 양태에서, 개시된 화합물은 정신분열증 또는 정신병을 치료하기 위한 방법을 제공한다. 그와 같이, 본 명세서에 개시된 것은 정신분열증 또는 정신병에 관련된 장애를 치료하기 위한 방법이고, 상기 방법은 적어도 하나의 화합물을 포유류에서 장애를 치료하기 위한 유익한 투여량으로 치료를 필요로 하는 포유류에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 정신분열증 또는 정신병에 관련된 상기 장애는 편집증, 비조직형, 긴장증 또는 미분화형, 정신분열형 장애, 분열정동 장애, 망상 장애, 단기 정신병적 장애, 약물-유발성 정신병적 장애 중에서 선택된다. 정신 장애의 진단 및 통계 매뉴얼(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)(DSM-IV-TR)(2000, 미국 정신의학회(American Psychiatric Association), 워싱턴, D.C.)의 제4판(개정판)이 편집증, 비조직형, 긴장증 또는 미분화형, 정신분열형 장애, 분열정동 장애, 망상 장애, 단기 정신병적 장애, 약물-유발성 정신병적 장애를 포함하는 진단적 수단을 제공하고 있다.

[0269] 주제 화합물은 또한 mGluR 작동제를 비롯한 다른 제제와의 조합으로, 전술된 질환, 장애 및 용태의 위험을 예방, 치료, 제어 개선 또는 감소시키는데 유용하다.

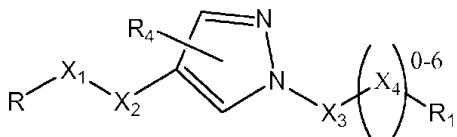
2. 병용투여 방법

[0271] 개시된 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 다른 약제가 유용성을 가지는 전술된 질환, 장애 및 용태의 위험을 치료, 예방, 제어, 개선 또는 감소시키는데 단일 제제로서 또는 하나 이상의 다른 약제와 병용으로 사용될 수 있고, 여기서 약제 모두의 조합은 어느 하나의 약제 단독인 경우보다 더 안전하거나 더욱 효과적이다. 다른 약제(들)은 이를 위해 혼히 사용되는 경로 및 양으로, 개시된 화합물과 동시에 또는 순서대로 투여될 수 있다. 개시된 화합물이 동시에 하나 이상의 다른 약제와 사용되는 경우, 그러한 약제 및 화합물을 함유하는 단위 용량 형태의 약제학적 조성물이 바람직하다. 그러나, 병용 요법은 또한 중복 스케줄로 투여될 수 있다. 또한 하나 이상의 활성 성분 및 개시된 화합물의 조합이 단일 제제로서 어느 하나보다 더욱 효과적일 것으로 생각된다.

[0272] 한 양태에서, 화합물은 항-알츠하이머제, 베타-분비효소 억제제, 감마-분비효소 억제제, 무스카린성 작동제, 무스카린성 강화제 HMG-CoA 환원효소 억제제, NSAID 및 항-아밀로이드 항체와 병용 투여될 수 있다. 추가의 양태에서, 화합물은 진정제, 수면제, 불안완화제, 항정신병제, 선택적인 세로토닌 재흡수 억제제(SSRIs), 모노아민 산화 효소 억제제 (MAOIs), 5-HT2 길항제, GlyT1 억제제 등 가령, 이에 제한되지 않지만: 리스페리돈, 클로자핀, 할로페리돌, 플루옥세틴, 프라제팜, 자노멜린, 리튬, 폐노바르비톨, 및 이의 염 및 이들의 조합과 병용으로 투여될 수 있다.

[0273] 추가의 양태에서, 주제 화합물은 레보도파(선택적인 뇌외 탈카르복실화효소 억제제와 함께 또는 없이), 항콜린제 가령 비페리텐, COMT 억제제 가령 엔타카폰, A2a 아데노신 길항제, 콜린성 작동제, NMDA 수용체 길항제 및 도파민 작동제와 병용으로 사용될 수 있다.

[0274] 한 양태에서, 본 발명은 포유류에서 mGluR4 활성과 연관된 신경전달 기능이상 및 다른 질환 상태의 치료를 위한 방법에 대한 것이며, 상기 방법은 적어도 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 유도체를 대사성 글루타메이트 수용체 활성을 증가시키는 공자의 부작용을 가지는 약제와 함께 포유류에서 상기 기능이상을 치료하기 위한 유익한 투여량으로 포유류에 병용-투여하는 단계를 포함하고, 상기 화합물은 화학식 (I):



[0275]

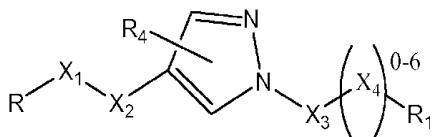
(I)

[0276]

로 표현되는 구조를 가지며, 여기서 X_1 은 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, CH_2 , CR_2R_3 , NH , NR_4 , S , SO , SO_2 ; X_2 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, NH , NR_4 , CH_2 또는 CR_2R_3 , S , SO , SO_2 ; X_3 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S , SO , SO_2 , CH_2 , CR_2R_3 ; X_4 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S , SO , SO_2 , CH_2 , CR_2R_3 , CR_2R_2 , COOR_4 , CR_4R_4 , R_4 로 임의로 치환된 아릴, R_4 로 임의로 치환된 헤테로아릴; R 은 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리; R_1 은 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리; R_2 는 H , 할로겐, CF_3 , C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리를 형성할 수 있고; R_3 는 H , 할로겐, CF_3 , C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리를 형성할 수 있고; R_4 는 다음 중에서 선택된다: H , OH , NR_1R_2 , 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, CN , CONR_1R_2 , $\text{SO}_2\text{NR}_1\text{R}_2$, OC_{1-6} 알킬, CF_3 , OCF_3 , OCOCH_3 , CO , $-\text{COO}-$, 아세트산 유도체(특히 아세트산 t-부틸 에스테르 및 아세트산 메틸 에스테르를 포함함), 및 COOH .

[0278]

한 양태에서, 본 발명은 포유류에서 mGluR4 활성과 연관된 신경전달 기능이상 및 다른 질환 상태의 치료를 위한 방법에 대한 것이고, 상기 방법은 적어도 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 유도체를 대사성 글루타메이트 수용체 활성의 증가와 연관된 장애를 치료하는 공지의 약제와 함께 포유류에서 상기 기능이상을 치료하기 위한 유효한 투여량으로 포유류에 병용-투여하는 단계를 포함하고, 상기 화합물은 화학식 (I):



[0279]

(I)

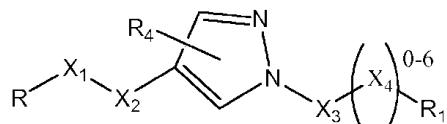
[0280]

로 표현되는 구조를 가지며, 여기서 X_1 은 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, CH_2 , CR_2R_3 , NH , NR_4 , S , SO , SO_2 ; X_2 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, NH , NR_4 , CH_2 또는 CR_2R_3 , S , SO , SO_2 ; X_3 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S , SO , SO_2 , CH_2 , CR_2R_3 ; X_4 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S , SO , SO_2 , CH_2 , CR_2R_3 , CR_2R_2 , COOR_4 , CR_4R_4 , R_4 로 임의로 치환된 아릴, R_4 로 임의로 치환된 헤�테로아릴; R 은 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리; R_1 은 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리를 형성할 수 있고; R_2 및 R_3 은 환화되어 하나 이상의 R_8 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리를 형성할 수 있고; R_4 는 다음 중에서 선택된다: H , OH , NR_1R_2 , 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, CN , CONR_1R_2 , $\text{SO}_2\text{NR}_1\text{R}_2$, OC_{1-6} 알킬, CF_3 , OCF_3 , OCOCH_3 , CO , $-\text{COO}-$, 아세트산 유도체(특히 아세트산 t-부틸 에스테르 및 아세트산 메틸 에스테르를 포함함), 및 COOH .

있고; R_3 는 H, 할로겐, CF_3 , C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C_{3-8} 원 고리 중에서 선택되고, R_2 및 R_3 은 환화되어 하나 이상의 R_8 로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C_{3-8} 원 고리를 형성할 수 있고; R_4 는 다음 중에서 선택된다: H, OH, NR_1R_2 , 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, CN, $CONR_1R_2$, $SO_2NR_1R_2$, OC_{1-6} 알킬, CF_3 , OCF_3 , $OCOCH_3$, CO, -COO-, 아세트산 유도체(특히 아세트산 t-부틸 에스테르 및 아세트산 메틸 에스테르를 포함함), 및 COOH.

[0282]

한 양태에서, 본 발명은 포유류에서 mGluR4 활성과 연관된 신경전달 기능이상 및 다른 질환 상태의 치료를 위한 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 적어도 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 유도체를 신경전달 기능이상 및 다른 질환 상태를 치료하는 공지의 약제와 함께 포유류에서 상기 기능이상을 치료하기 위한 유효한 투여량으로 포유류에 병용-투여하는 단계를 포함하며, 상기 화합물은 화학식 (I):



[0283]

(I)

[0284]

로 표현되는 구조를 가지며, 여기서 X_1 은 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, CH_2 , CR_2R_3 , NH, NR_4 , S, SO , SO_2 ; X_2 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, NH, NR_4 , CH_2 또는 CR_2R_3 , S, SO, SO_2 ; X_3 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S, SO, SO_2 , CH_2 , CR_2R_3 ; X_4 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S, SO, SO_2 , CH_2 , CR_2R_3 , CR_2R_2 , $COOR_4$, CR_4R_4 , R_4 로 임의로 치환된 아릴, R_4 로 임의로 치환된 헤테로아릴; R 은 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C_{3-8} 원 고리; R_1 은 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C_{3-8} 원 고리; R_2 는 H, 할로겐, CF_3 , C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C_{3-8} 원 고리 중에서 선택되고, R_2 및 R_3 은 환화되어 하나 이상의 R_8 로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C_{3-8} 원 고리를 형성할 수 있고; R_3 는 H, 할로겐, CF_3 , C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C_{3-8} 원 고리 중에서 선택되고, R_2 및 R_3 은 환화되어 하나 이상의 R_8 로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C_{3-8} 원 고리를 형성할 수 있고; R_4 는 다음 중에서 선택된다: H, OH, NR_1R_2 , 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, CN, $CONR_1R_2$, $SO_2NR_1R_2$, OC_{1-6} 알킬, CF_3 , OCF_3 , $OCOCH_3$, CO, -COO-, 아세트산 유도체(특히 아세트산 t-부틸 에스테르 및 아세트산 메틸 에스테르를 포함함), 및 COOH.

[0286]

E. 대사성 글루타메이트 수용체 활성

[0287]

개시된 화합물 및 조성물은 대사성 글루타메이트 수용체 활성, 특히 mGluR4 활성의 강화제로서 작용하는 이들의 능력에 대해, 당해 분야에 공지인 임의의 적절한 공지의 방법론을 통해 평가될 수 있다. 예를 들면, 래트 mGluR4 및 G-단백질 조절 내향성 정류 칼륨 채널(Inwardly Rectifying Potassium channel, GIRK)로 공-형질감염된 사람 mGluR4 또는 HEK 세포로 형질감염된 중국 햄스터 난소(Chinese Hamster Ovary (CHO)) 세포를 하마마츠(Hamamatsu) FDSS 형광측정 플레이트 판독기에서 분석을 위해 깨끗한 바닥(bottom) 분석 플레이트에 도말했다. 세포를 Ca^{2+} -민감성 형광 염료 또는 탈륨 반응성 염료 중 하나로 로딩하고 플레이트를 세척하고 적절한 동적 플레이트 판독기에 위치시켰다. 사람 mGluR4 분석을 위해, 형광 기준선(baseline)을 3-5 초 동안 설정한 후에, 개시된 화합물을 이후 세포에 부가하고, 세포에서의 반응을 측정했다. 대략적으로 2.5 분 후에, 최대의 작동제 반응의 대략 20%를 이끌어내는 농도(EC20)의 mGluR4 오르소스테릭 작동제(예를 들어 글루타메이트 또는 L-AP4)를 세포에 부가하고, 반응을 측정했다. 2 분 후에, 최대의 작동제 반응의 대략 80%를 이끌어내는 농도(EC80)의 mGluR4 작동제(예를 들어 글루타메이트 또는 L-AP4)를 세포에 부가하고, 반응을 측정했다. 래트 mGluR4/GIRK 실험을 위해, 기준선을 대략 5초 동안 설정하고, 개시된 화합물을 부가하고, EC20 또는 EC80 중 하

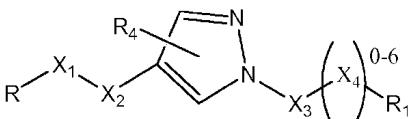
나의 농도의 작동제를 대략 2.5 분 후에 부가했다. 개시된 화합물에 의한 mGluR4의 작동제 반응의 강화를 화합물의 부재에서 EC20 농도의 작동제에 대한 반응에 비교한, 화합물의 존재하에 EC20 농도의 작동제에 대한 반응의 증가로서 관찰했다. 유사하게, 개시된 화합물에 의한 mGluR4의 작동제 반응의 길항작용을 화합물의 부재에서 EC80 농도의 작동제에 대한 반응에 비교한, 화합물의 존재하에 EC80 농도의 작동제에 대한 반응의 감소로서 관찰했다.

상기 기술된 분석은 두 가지 방식으로 수행되었다. 첫 번째 방식에서, 다양한 농도의 개시된 화합물을 세포에 부가하고, 이후 단일 고정 농도의 작동제를 부가한다. 화합물이 강화제로서 작용하는 경우, 강화에 대한 EC₅₀ 값을 및 상기 농도의 작동제에서 화합물에 의한 최대 정도의 강화를 비선형 곡선 적합(non-linear curve fitting)을 통해 측정한다. 화합물이 비경쟁성 길항제로 작용하는 경우, IC₅₀ 값을 비선형 곡선 적합을 통해 측정한다. 두 번째 방식에서, 여러 가지 고정 농도의 개시된 화합물을 플레이트의 다양한 웰에 부가하고, 이후 각각의 농도의 개시된 화합물에 대해 다양한 농도의 작동제를 부가한다. 각각의 농도의 화합물에서 작동제의 EC₅₀ 값은 비선형 곡선 적합을 통해 측정한다. 샘플 화합물의 농도 증가에 따른 작동제의 EC₅₀ 값의 감소(작동제 농도-반응 곡선의 좌향 이동)는 샘플 화합물의 소정 농도에서 mGluR4 강화의 정도를 나타낸다. 작동제 농도에서 우향 이동과 함께 또는 없이, 샘플 화합물의 농도 증가에 따른 작동제의 최대 반응 감소는 mGluR4에서 비경쟁성 길항작용의 정도를 나타낸다. 두 번째 방식은 또한 샘플 화합물이 또한 작동제에의 mGluR4에 대한 최대 반응에 영향을 미치는지 나타낸다.

특히, 다음 예의 화합물은 전술된 분석에서 일반적으로 약 10 μ M 미만의 강화에 대한 EC₅₀을 가지면서, mGluR4 수용체를 강화하는 활성을 가지는 것으로 발견되었다. 개시된 화합물의 한 양태는 약 500 nM 미만의 강화에 대한 EC₅₀를 가지면서 래트 및 사람 mGluR4 수용체를 강화하는 활성을 가진다. 이들 화합물은 또한 작동제 EC₅₀의 좌향 이동을 3-배 이상으로 야기한다. 이들 화합물은 사람 및 래트 mGluR4의 양성 알로스테릭 조절제(강화제)이고 다른 일곱 가지 아형의 대사성 글루타메이트 수용체에 비해 mGluR4에 대해 선택적이었다.

F. 의약의 제조

한 양태에서, 본 발명은 포유류에서 mGluR4 수용체 활성을 강화하기 위한 의약의 제조를 위한 방법에 대한 것이고, 상기 방법은 화학식 (I):



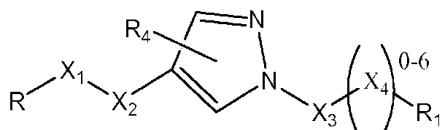
(I) 로 표현되는 구조를 가지는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 유도체를 약제학적으로 허용가능한 담체와 조합하는 단계를 포함하고, 여기서 X_1 은 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, CH_2 , CR_2R_3 , NH , NR_4 , S , SO , SO_2 ; X_2 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, NH , NR_4 , CH_2 또는 CR_2R_3 , S , SO , SO_2 ; X_3 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S , SO , SO_2 , CH_2 , CR_2R_3 ; X_4 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S , SO , SO_2 , CH_2 , CR_2R_3 , CR_2R_2 , COOR_4 , CR_4R_4 , R_4 로 임의로 치환된 아릴, R_4 로 임의로 치환된 헤테로아릴; R 은 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리; R_1 은 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리; R_2 는 H , 할로겐, CF_3 , C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리 중에서 선택되고, R_2 및 R_3 은 환화되어 하나 이상의 R_8 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리를 형성할 수 있고; R_3 는 H , 할로겐, CF_3 , C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리 중에서 선택되고, R_2 및 R_3 은 환화되어 하나

이상의 R₈로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리를 형성할 수 있고; R₄는 다음 중에서 선택된다: H, OH, NR₁R₂, 할로젠, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 시클로알킬, CN, CONR₁R₂, SO₂NR₁R₂, OC₁₋₆ 알킬, CF₃, OCF₃, OCOCH₃, CO, -COO-, 아세트산 유도체(특히 아세트산 t-부틸 에스테르 및 아세트산 메틸 에스테르를 포함함), 및 COOH.

[0295] 따라서, 개시된 화합물 및 조성물은 또한 포유류(예를 들어, 사람)에서 글루타메이트 수용체 활성을 강화(예를 들어, 하나 이상의 신경 및/또는 정신적 장애 및 글루타메이트 기능이상과 연관된 다른 질환 상태의 치료)하기 위한 의약의 제조를 위한 방법에 관한 것일 수 있고, 상기 방법은 하나 이상의 개시된 화합물, 생성물, 또는 조성물을 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 조합하는 단계를 포함한다.

G. 화합물의 용도

[0297] 한 양태에서, 본 발명은 포유류에서 mGluR4 수용체 활성을 강화하기 위한 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 유도체의 용도에 대한 것이고, 여기서 상기 화합물은 화학식 (I):



[0298]

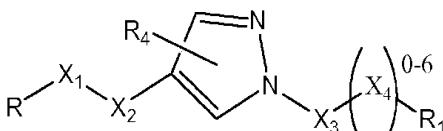
[0299] (I)

[0300]로 표현되는 구조를 가지며, 여기서 X₁은 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, CH₂, CR₂R₃, NH, NR₄, S, SO, SO₂; X₂는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, NH, NR₄, CH₂ 또는 CR₂R₃, S, SO, SO₂; X₃는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S, SO, SO₂, CH₂, CR₂R₃; X₄는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S, SO, SO₂, CH₂, CR₂R₃, CR₂R₂, COOR₄, CR₄R₄, R₄로 임의로 치환된 아릴, R₄로 임의로 치환된 헤테로아릴; R은 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 헤테로아릴, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 아릴, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리; R₁은 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 헤테로아릴, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된 아릴, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리; R₂는 다음 중에서 선택되고 H, 할로젠, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리, R₂ 및 R₃은 환화되어 하나 이상의 R₈로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리를 형성할 수 있고; R₃는 다음 중에서 선택되고 H, 할로젠, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 하나 이상의 R₄로 임의로 치환된, C, O, S 또는 N을 함유하는 C₃₋₈원 고리를 형성할 수 있고; R₄는 다음 중에서 선택된다: H, OH, NR₁R₂, 할로젠, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 시클로알킬, CN, CONR₁R₂, SO₂NR₁R₂, OC₁₋₆ 알킬, CF₃, OCF₃, OCOCH₃, CO, -COO-, 아세트산 유도체(특히 아세트산 t-부틸 에스테르 및 아세트산 메틸 에스테르를 포함함), 및 COOH.

[0301] 포유류에서 mGluR4 수용체 활성을 강화하기 위한 개시된 용도는 또한 대상에서, 예를 들면 포유류 또는 사람에서 하나 이상의 장애, 예를 들면 신경 및 정신적 장애 및 글루타메이트 기능이상과 연관된 다른 질환 상태(예를 들어, 파킨슨병)를 치료하는 용도에 관한 것일 수 있다.

H. 키트

[0303] 한 양태에서, 본 발명은 화학식 (I):



[0304]

[0305] (I)

로 표현되는 구조를 가지는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 유도체, 및 대사성 글루타메이트 수용체 활성을 증가시키는 공지의 부작용을 가지는 약제, 대사성 글루타메이트 수용체 활성 증가와 연관된 장애를 치료하는 것으로 공지의 약제, 및/또는 신경전달 기능이상 및 다른 질환 상태를 치료하는 것으로 공지인 약제 중 하나 이상을 포함하는 키트에 대한 것이고, 여기서 X_1 은 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, CH_2 , CR_2R_3 , NH , NR_4 , S , SO , SO_2 ; X_2 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S , SO , SO_2 , CH_2 , CR_2R_3 ; X_3 는 다음 중에서 선택되고: 카르보닐, 티오카르보닐, S , SO , SO_2 , CH_2 , CR_2R_3 , CR_2R_2 , COOR_4 , CR_4R_4 , R_4 로 임의로 치환된 아릴, R_4 로 임의로 치환된 헤테로아릴; R 은 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리; R_1 은 다음 중에서 선택되고: 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리; R_2 는 H , 할로겐, CF_3 , C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리를 형성할 수 있고; R_3 는 H , 할로겐, CF_3 , C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 하나 이상의 R_4 로 임의로 치환된, C , O , S 또는 N 을 함유하는 C_{3-8} 원 고리를 형성할 수 있고; R_4 는 다음 중에서 선택된다: H , OH , NR_1R_2 , 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, CN , CONR_1R_2 , $\text{SO}_2\text{NR}_1\text{R}_2$, OC_{1-6} 알킬, CF_3 , OCF_3 , OCOCH_3 , CO , $-\text{COO}-$, 아세트산 유도체(특히 아세트산 t-부틸 에스테르 및 아세트산 메틸 에스테르를 포함함), 및 COOH .

[0307] 다양한 양태에서, 상기 키트는 개시된 화합물, 조성물, 및/또는 생성물을 함께-포장, 함께-제형화 및/또는 함께-수송되는 다른 성분과 함께 포함할 수 있다. 예를 들면, 약제 제조자, 약제 판매자, 의사, 또는 약사는 개시된 경구 투여 형태 및 환자에 수송을 위한 또다른 성분을 포함하는 키트를 제공할 수 있다.

[0308] 추가의 양태에서, 상기 키트는 하나 이상의 개시된 화합물, 조성물, 및/또는 생성물과 하나 이상의 다른 성분(예를 들어, 대사성 글루타메이트 수용체 활성을 증가시키는 공지의 부작용을 가지는 약제, 대사성 글루타메이트 수용체 활성 증가와 연관된 장애를 치료하는 것으로 공지인 약제, 및/또는 신경전달 기능이상 및 다른 질환 상태를 치료하는 것으로 공지인 약제 중 하나 이상)을 환자에 대한 병용투여에 관한 설명서를 포함할 수 있다. 예를 들면, 약제 제조자, 약제 판매자, 의사, 또는 약사는 하나 이상의 개시된 화합물, 조성물, 및/또는 생성물을 하나 이상의 다른 성분(예를 들어, 대사성 글루타메이트 수용체 활성을 증가시키는 공지의 부작용을 가지는 약제, 대사성 글루타메이트 수용체 활성 증가와 연관된 장애를 치료하는 것으로 공지인 약제, 및/또는 신경전달 기능이상 및 다른 질환 상태를 치료하는 것으로 공지인 약제 중 하나 이상)과 함께 환자에 대한 병용투여에 관한 설명서를 포함하는 키트를 제공할 수 있다.

I. 실험

[0310] 다음의 실시예는 당해 분야의 숙련가에게 본 명세서에 청구된 화합물, 조성물, 제품, 장치 및/또는 방법이 어떻게 만들어지고 평가되는지에 대한 완전한 개시 및 설명을 제공하기 위해 제시되며, 순수하게 본 발명을 예시하는 것으로 의도되며 본 발명자들이 그들의 발명으로 간주하는 내용의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 수치(예를 들어, 양, 온도, 등)와 관련하여 정확성을 보장하기 위해 노력하였지만, 일부 오차 및 편차를 고려해야 할 것이다. 달리 표시하지 않는 한, 부(part)는 중량부(parts by weight)이고, 온도는 °C로 나타나거나 주변 온도이고, 압력은 대기압이거나 유사기압이다.

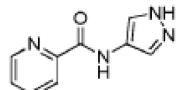
[0311] 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 여러 가지 방법이 이어지는 실시예에 예시된다. 출발 물질 및 필연적인 중간물은 일부 경우에는 시판되는 것이거나, 문헌의 절차에 따라 또는 본 명세서에 예시되는 바와 같이 제조할 수 있다. 모든 NMR 스펙트럼은 배리안(Variian) 아이노바(Inova) 400 (400 MHz) 또는 배리안 아이노바 500 (500 MHz) 분광광도계에서 기록했다. ^1H 화학적 이동(chemical shift)은 CDCl_3 내 내부표준으로서의 Me_4Si 로부터의

ppm 다운필드(downfield)인 δ 값으로 기록된다. 데이터는 다음과 같이 기록한다: 화학적 이동, 다중도(s = 단일선, d = 이중선, t = 삼중선, q = 사중선, br = 넓은선, m = 다중선), 적분, 결합 상수 (Hz). ^{13}C 화학적 이동은 77.23 ppm으로 맞춰진 CDCl_3 탄소 퍼크를 이용한 ppm 단위의 δ 값으로 기록한다. 저해상도 질량 스펙트럼은 전자분무 이온화를 이용하는 HP 1100 MSD로 얻었다. 고해상도 질량 스펙트럼은 전자분무 이온화를 이용하는 브루커 달토닉스(Bruker Daltonics) 3T 푸리에 변환 이온 시클로트론 공명(Fourier transform ion cyclotron resonance) 질량분석기(FT/ICR)에서 기록했다. 분석용 박막 크로마토그래피(Analytical thin layer chromatography)는 이엠 리어전트(EM Reagent) 0.25 mm 실리카겔 60-F 플레이트 상에서 수행했다. 분석용 HPLC는 214 및 254 nm의 UV 검출을 이용하는 HP 1100에서 ELSD 검출, LC/MS (J-Sphere80-C18, 3.0 x 50 mm, 4.1 분 구배, 5%[0.05%TFA/ CH_3CN]:95%[0.05%TFA/ H_2O] 내지 100% [0.05%TFA/ CH_3CN])로 수행했다. 분취 정제는 주문제작 HP1100 정제 시스템(참조 16)에서 질량 검출로 유발되는 수집과 함께 수행했다. 추출, 세척 및 크로마토그래피를 위한 용매는 HPLC 등급이었다. N-Boc-p-페닐렌디아민은 플루카(Fluka)에서 구매했고 1,2-벤젠디설포닐 디클로라이드는 TCI 아메리카(TCI America)에서 구매했다. 모든 다른 시약은 알드리치(Aldrich Chemical Co.)에서 구매했고 정제없이 사용했다.

[0312] 실시예

[0313] 일반 절차:

[0314] *N*-(1*H*-파라졸-4-일)파콜린아미드

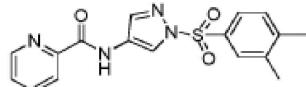


[0315]

[0316] 절차 A

[0317] 에탄올(80 mL) 내 4-니트로-1*H*-파라졸(2.5 g, 22 mmol)의 용액을 아르곤 대기하에 파르(Parr) 용기에 부가했다. 주의하면서 상기 용기에, 10% Pd/C(0.2 g)를 부가했다. 용기를 밀봉하고 H_2 를 40 psi의 압력으로 부가했다. 용기를 3 시간 동안 혼들고 이후에 촉매를 여과로 제거했다. 촉매를 에탄올로 세척하고 여과액을 조합하여 감압하에 건조하게 되도록 중발시켰다. 잔여물을 THF (350mL)에 용해시키고, 트리에틸 아민(6.9 mL, 49 mmol)으로 처리하고 아르곤 대기하에 얼음조에서 냉각시켰다. 파콜리노일 클로라이드 히드로클로라이드(3.94 g, 22.3 mmol)를 한 번에 부가했다. 반응이 종료되었을 때, 용매를 감압하에 제거하고 잔여물을 디클로로메탄에 용해시켰다. 상기 용액을 물, 포화, 건조 NaHCO_3 로 추출하고, 용매를 감압하에 제거했다. 미정제 잔여물을 에틸 아세테이트로부터 재-결정화하여 *N*-(1*H*-파라졸-4-일)파콜린아미드(2.19 g, 52%)를 제공했다. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 10.88 (s, 1 H), 8.7 (s, 1 H), 8.12 (m, 2 H), 8.04 (m, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.65 (m, 1 H). MS: m/z = 189 [$\text{M} + 1$]⁺.

[0318] 실시예 1: *N*-(1-((3,4-디메틸페닐)설포닐)-1*H*-파라졸-4-일)파콜린아미드



[0319]

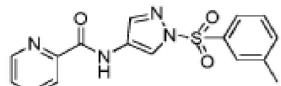
[0320] 절차 B

[0321] DMF(25 mL) 내 *N*-(1*H*-파라졸-4-일)파콜린아미드(0.6 g, 3 mmol)의 용액을 아르곤 대기하에 얼음조에서 냉각시켰다. 상기 용액을 NaH (60% 오일 분산액)(0.133 g, 3.33 mmol)으로 처리하고, 얼음조에서 15 분 동안 교반하고, 주변 온도에서 부가적인 15 분 동안 교반했다. 혼합물을 이후 3,4-디메틸벤젠-1-설포닐 클로라이드(0.77 g, 3.8 mmol)로 처리하고 주변 온도에서 1 시간 동안 교반되게 했다. 녹이면서, 상기 혼합물을 대략 150 mL의 얼음에 쏟고 고체를 여과하여 제거했다. 상기 고체를 디클로로메탄에 용해시키고, 포화, 건조 NaHCO_3 로 추출하고, 용매를 감압하에 제거했다. 잔여물을 메탄올로 재결정화하여 표제 화합물을 제공했다. (0.75 g, 66%).

[0322] LCMS: R_t = 1.17 min., >98% @ 220 및 254 nm, m/z = 357 [$\text{M} + \text{H}$]⁺.

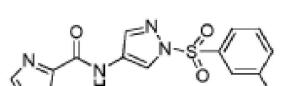
[0323] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ 8.72 (d, 1 H, J= 4.68 Hz), 8.66 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.08 (m, 2H), 7.76 (s, 1 H), 7.70 (m, 2 H), 7.42 (d, 1 H, J= 8.08 Hz), 2.30 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H).

[0324] 실시예 2: *N*-(1-(*m*-톨릴설포닐)-1*H*-파라졸-4-일)파콜린아미드



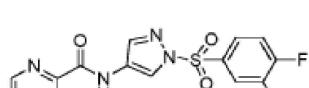
[0325] LCMS = >98% @ 220 및 254 nm, *m/z* = 343 [M + H]⁺

[0327] 실시예 3: *N*-(1-(*m*-톨릴설포닐)-1*H*-파라졸-4-일)티아졸-2-카르복사미드



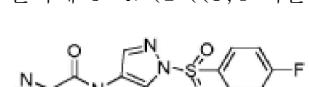
[0328] LCMS = >98% @ 220 및 254 nm, *m/z* = 349 [M + H]⁺.

[0330] 실시예 4: *N*-(1-((3,4-디플루오로페닐)설포닐)-1*H*-파라졸-4-일)파콜린아미드



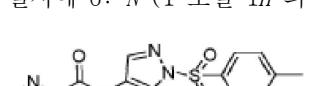
[0331] LCMS = >98% @ 220 및 254 nm, *m/z* = 365.2 [M + H]⁺.

[0333] 실시예 5: *N*-(1-((3,4-디플루오로페닐)설포닐)-1*H*-파라졸-4-일)티아졸-2-카르복사미드



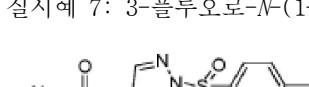
[0335] LCMS = >98% @ 220 및 254 nm, *m/z* = 370 [M + H]⁺.

[0336] 실시예 6: *N*-(1-토실-1*H*-파라졸-4-일)파콜린아미드



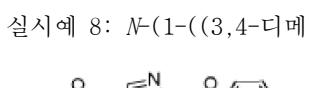
[0338] LCMS = >98% @ 220 및 254 nm, *m/z* = 357 [M + H]⁺.

[0339] 실시예 7: 3-플루오로-*N*-(1-토실-1*H*-파라졸-4-일)파콜린아미드



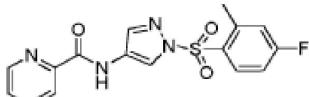
[0341] LCMS = >98% @ 220 및 254 nm, *m/z* = 361 [M + H]⁺.

[0342] 실시예 8: *N*-(1-((3,4-디메틸페닐)설포닐)-1*H*-파라졸-4-일)티아졸-2-카르복사미드



[0344] LCMS = >98% @ 220 및 254 nm, *m/z* = 363 [M + H]⁺.

[0345] 실시예 9: *N*-(1-((4-플루오로-2-메틸페닐)설포닐)-1*H*-파라졸-4-일)파콜린아미드

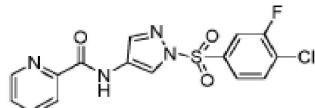


[0346]

[0347] LCMS = >98% @ 220 및 254 nm, m/z = 361 [$M + H$]⁺.

[0348]

실시예 10: *N*-(1-((4-클로로-3-플루오로페닐)설포닐)-1*H*-파라졸-4-일)파콜린아미드

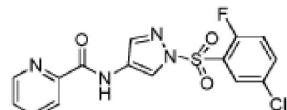


[0349]

[0350] LCMS = >98% @ 220 및 254 nm, m/z = 381 [$M + H$]⁺.

[0351]

실시예 11: *N*-(1-((5-클로로-2-플루오로페닐)설포닐)-1*H*-파라졸-4-일)파콜린아미드

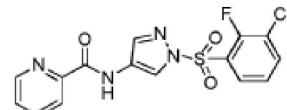


[0352]

[0353] LCMS = >98% @ 220 및 254 nm, m/z = 381 [$M + H$]⁺.

[0354]

실시예 12: *N*-(1-((3-클로로-2-플루오로페닐)설포닐)-1*H*-파라졸-4-일)파콜린아미드

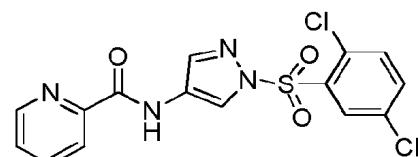


[0355]

[0356] LCMS = >98% @ 220 및 254 nm, m/z = 381 [$M + H$]⁺.

[0357]

실시예 13: *N*-(1-((2,5-디클로로페닐)설포닐)-1*H*-파라졸-4-일)파콜린아미드

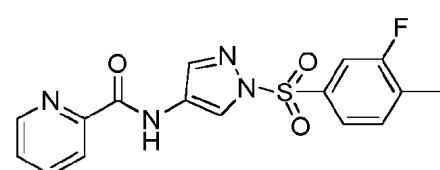


[0358]

[0359] LCMS = >98% @ 220 및 254 nm, m/z = 397 [$M + H$]⁺.

[0360]

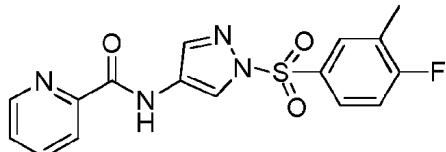
실시예 14: *N*-(1-((3-플루오로-4-메틸페닐)설포닐)-1*H*-파라졸-4-일)파콜린아미드



[0361]

[0362] LCMS = >98% @ 220 및 254 nm, m/z = 361 [$M + H$]⁺.

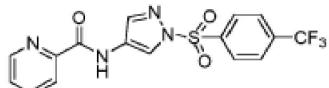
[0363] 실시예 15: *N*-(1-((4-플루오로-3-메틸페닐)설포닐)-1*H*-파라졸-4-일)파콜린아미드



[0364]

[0365] LCMS = >98% @ 220 및 254 nm, m/z = 361 [M + H]⁺.

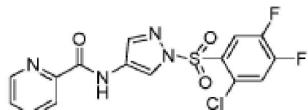
[0366] 실시예 16: *N*-(1-((4-(트리플루오로메틸)페닐)설포닐)-1*H*-파라졸-4-일)파콜린아미드



[0367]

[0368] LCMS = >98% @ 220 및 254 nm, m/z = 397.2 [M + H]⁺.

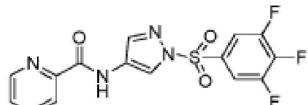
[0369] 실시예 17: *N*-(1-((2-클로로-4,5-디플루오로페닐)설포닐)-1*H*-파라졸-4-일)파콜린아미드



[0370]

[0371] LCMS = >98% @ 220 및 254 nm, m/z = 399.0 [M + H]⁺.

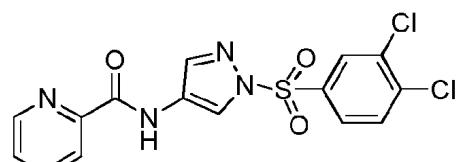
[0372] 실시예 18: *N*-(1-((3,4,5-트리플루오로페닐)설포닐)-1*H*-파라졸-4-일)파콜린아미드



[0373]

[0374] LCMS = >98% @ 220 및 254 nm, m/z = 383.0 [M + H]⁺.

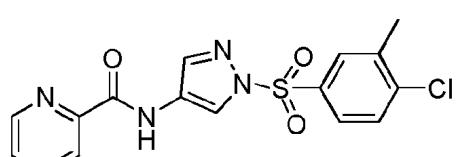
[0375] 실시예 19: *N*-(1-((3,4-디클로로페닐)설포닐)-1*H*-파라졸-4-일)파콜린아미드



[0376]

[0377] LCMS = >98% @ 220 및 254 nm, m/z = 397.0 [M + H]⁺.

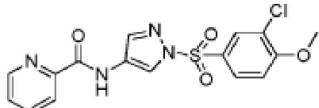
[0378] 실시예 20: *N*-(1-((4-클로로-3-메틸페닐)설포닐)-1*H*-파라졸-4-일)파콜린아미드



[0379]

[0380] LCMS = >98% @ 220 및 254 nm, m/z = 377.2 [M + H]⁺.

[0381] 실시예 21: *N*-(1-((3-클로로-4-메톡시페닐)설포닐)-1*H*-파라졸-4-일)파콜린아미드

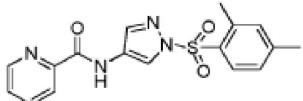


[0382]

[0383] LCMS = >98% @ 220 및 254 nm, m/z = 393.0 $[M + H]^+$.

[0384]

실시예 22: *N*-(1-((2,4-디메틸페닐)설포닐)-1*H*-파라졸-4-일)파콜린아미드

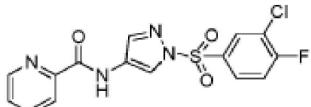


[0385]

[0386] LCMS = >98% @ 220 및 254 nm, m/z = 357.2 $[M + H]^+$.

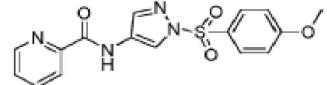
[0387]

실시예 23: *N*-(1-((3-클로로-4-플루오로페닐)설포닐)-1*H*-파라졸-4-일)파콜린아미드



[0388]

[0389] LCMS = >98% @ 220 및 254 nm, m/z = 381.0 $[M + H]^+$.



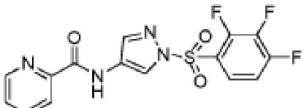
[0390]

실시예 24: *N*-(1-((4-메톡시페닐)설포닐)-1*H*-파라졸-4-일)파콜린아미드

[0391] LCMS = >98% @ 220 및 254 nm, m/z = 359.0 $[M + H]^+$.

[0392]

실시예 25: *N*-(1-((2,4-트리플루오로페닐)설포닐)-1*H*-파라졸-4-일)파콜린아미드

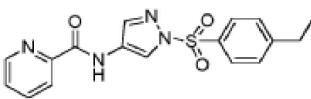


[0393]

[0394] LCMS = >98% @ 220 및 254 nm, m/z = 383.0 $[M + H]^+$.

[0395]

실시예 26: *N*-(1-((4-에틸페닐)설포닐)-1*H*-파라졸-4-일)파콜린아미드

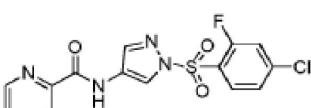


[0396]

[0397] LCMS = >98% @ 220 및 254 nm, m/z = 357.2 $[M + H]^+$.

[0398]

실시예 27: *N*-(1-((4-클로로-2-플루오로페닐)설포닐)-1*H*-파라졸-4-일)파콜린아미드



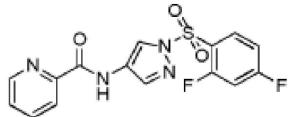
[0399]

[0400] LCMS = >98% @ 220 및 254 nm, m/z = 381.0 $[M + H]^+$.

[0401]

[0401] LCMS = >98% @ 220 및 254 nm, m/z = 365.2 $[M + H]^+$.

[0402] 실시예 28: *N*-(1-((2,4-디플루오로페닐)설포닐)-1*H*-파라졸-4-일)파콜린아미드

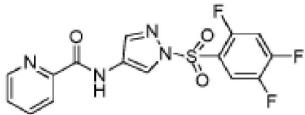


[0403]

[0404] LCMS = >98% @ 220 및 254 nm, m/z = 365.2 $[M + H]^+$

[0405]

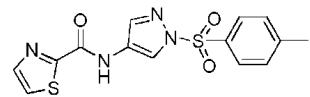
실시예 29: *N*-(1-((2,4-5-트리플루오로페닐)설포닐)-1*H*-파라졸-4-일)파콜린아미드



[0406]

[0407] LCMS = >98% @ 220 및 254 nm, m/z = 383.0 $[M + H]^+$.

[0408] 실시예 30: *N*-(1-토실-1*H*-파라졸-4-일)티아졸-2-카르복사미드



[0409]

[0410] LCMS = 98% @ 254 nm, m/z = 349 $[M + H]$

[0411]

실시예 31: *N*-(1-(벤조[d][1,3]디옥졸-5-일설포닐)-1*H*-파라졸-4-일)파콜린아미드

[0412]

실시예 32: *N*-(1-((4-모르폴리노페닐)설포닐)-1*H*-파라졸-4-일)파콜린아미드

[0413]

실시예 33: *N*-(1-(티오펜-3-일설포닐)-1*H*-파라졸-4-일)파콜린아미드

[0414]

실시예 34: *N*-(1-((3,4-디히드로-2*H*-벤조[b][1,4]디옥세핀-7-일)설포닐)-1*H*-파라졸-4-일)파콜린아미드

[0415]

실시예 35: *N*-(1-((2,2-디메틸크로만-7-일)설포닐)-1*H*-파라졸-4-일)파콜린아미드

[0416]

실시예 36: *N*-(1-(벤조푸란-5-일설포닐)-1*H*-파라졸-4-일)파콜린아미드

[0417]

실시예 37: *N*-(1-(퀴놀린-3-일설포닐)-1*H*-파라졸-4-일)파콜린아미드

[0418]

실시예 38: *N*-(1-((6-클로로-5-메틸파리딘-3-일)설포닐)-1*H*-파라졸-4-일)파콜린아미드

[0419]

실시예 39: *N*-(1-((2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)설포닐)-1*H*-파라졸-4-일)파콜린아미드

[0420]

실시예 40: *N*-(1-(푸란-3-일설포닐)-1*H*-파라졸-4-일)파콜린아미드

[0421]

실시예 41: *N*-(1-(푸란-2-일설포닐)-1*H*-파라졸-4-일)파콜린아미드

[0422]

실시예 42: *N*-(1-((6-클로로파리딘-2-일)설포닐)-1*H*-파라졸-4-일)파콜린아미드

[0423]

실시예 43: *N*-(1-((6-메톡시파리딘-3-일)설포닐)-1*H*-파라졸-4-일)파콜린아미드

[0424]

실시예 44: *N*-(1-((2-클로로파리딘-3-일)설포닐)-1*H*-파라졸-4-일)파콜린아미드

[0425]

실시예 45: *N*-(1-((5-메틸푸란-2-일)설포닐)-1*H*-파라졸-4-일)파콜린아미드

[0426]

실시예 46: *N*-(1-((6-클로로파리딘-3-일)설포닐)-1*H*-파라졸-4-일)파콜린아미드

[0427]

실시예 47: N-(1-((2,4-디메틸티아졸-5-일)설포닐)-1H-파라졸-4-일)파콜린아미드

실시예	화학식	MW	EC ₅₀ (nM)
1	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₃ S	356.399	144
2	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O ₃ S	342.372	163
3	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₃ S ₂	348.4	234
4	C ₁₅ H ₁₀ F ₂ N ₄ O ₃ S	364.327	1740
5	C ₁₃ H ₈ F ₂ N ₄ O ₃ S ₂	370.354	4160
6	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O ₃ S	342.372	9880
7	C ₁₆ H ₁₃ FN ₄ O ₃ S	360.363	
8	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O ₃ S ₂	362.427	652
9	C ₁₆ H ₁₃ FN ₄ O ₃ S	360.363	2340
10	C ₁₅ H ₁₀ ClFN ₄ O ₃ S	380.781	3910
11	C ₁₅ H ₁₀ ClFN ₄ O ₃ S	380.781	2250
12	C ₁₅ H ₁₀ ClFN ₄ O ₃ S	380.781	5240
13	C ₁₅ H ₁₀ Cl ₂ N ₄ O ₃ S	397.236	197
14	C ₁₆ H ₁₃ FN ₄ O ₃ S	360.363	137
15	C ₁₆ H ₁₃ FN ₄ O ₃ S	360.363	124
16	C ₁₆ H ₁₁ F ₃ N ₄ O ₃ S	396.344	266
17	C ₁₅ H ₉ ClF ₂ N ₄ O ₃ S	398.772	1170
18	C ₁₅ H ₉ F ₃ N ₄ O ₃ S	382.317	234
19	C ₁₅ H ₁₀ Cl ₂ N ₄ O ₃ S	397.236	204
20	C ₁₆ H ₁₃ CIN ₄ O ₃ S	376.817	151
21	C ₁₆ H ₁₃ CIN ₄ O ₄ S	392.817	260
22	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₃ S	356.399	486
23	C ₁₅ H ₁₀ ClFN ₄ O ₃ S	380.781	138
24	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O ₄ S	358.372	170
25	C ₁₅ H ₉ F ₃ N ₄ O ₃ S	382.317	282
26	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₃ S	356.399	248
27	C ₁₅ H ₁₀ ClFN ₄ O ₃ S	380.781	128
28	C ₁₅ H ₁₀ F ₂ N ₄ O ₃ S	364.327	1620
29	C ₁₅ H ₉ F ₃ N ₄ O ₃ S	382.317	1770
30	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₃ S ₂	348.4	324

[0428]

실시 예	명칭	화학식	hEC ₅₀	MW	LCMS
실시 예 31	N-(1-(벤조[d][1,3]디옥嗓-5-일설포닐)-1H-파라졸-4-일)파콜린아미드	C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O ₅ S	2.16E-07	372.36	LCMS: >98% @ 220 및 254 nm, m/z = 373 [M + H]
실시 예 32	N-(1-((4-모르폴리노페닐)설포닐)-1H-파라졸-4-일)파콜린아미드	C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O ₄ S	1.82E-06	413.45	LCMS: >98% @ 220 및 254 nm, Rt = 1.02 min., m/z = 415 [M + H]
실시 예 33	N-(1-(티오-펜-3-일설포닐)-1H-파라졸-4-일)파콜린아미드	C ₁₃ H ₁₀ N ₄ O ₃ S ₂	1.06E-06	334.37	LCMS: >98% @ 220 및 254 nm, Rt = 0.98 min., m/z = 335 [M + H]
실시 예 34	N-(1-((3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-7-일)설포닐)-1H-파라졸-4-일)파콜린아미드	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₅ S	2.40E-07	400.41	LCMS: >98% @ 220 및 254 nm, Rt = 1.11 min., m/z = 401 [M + H]
실시 예 35	N-(1-((2,2-디메틸크로만-7-일)설포닐)-1H-파라졸-4-일)파콜린아미드	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₄ S	1.50E-06	412.46	LCMS: >98% @ 220 및 254 nm, Rt = 1.25 min., m/z = 413 [M + H]
실시 예 36	N-(1-(벤조푸란-5-일설포닐)-1H-파라졸-4-일)파콜린아미드	C ₁₇ H ₁₂ N ₄ O ₄ S	2.50E-07	368.37	LCMS: >98% @ 220 및 254 nm, Rt = 1.10 min., m/z = 369 [M + H]
실시 예 37	N-(1-(퀴놀린-3-일설포닐)-1H-파라졸-4-일)파콜린아미드	C ₁₈ H ₁₃ N ₅ O ₃ S	2.23E-07	379.39	LCMS: >98% @ 220 및 254 nm, Rt = 1.08 min., m/z = 380 [M + H]
실시 예 38	N-(1-((6-클로로-5-메틸파리딘-3-일)설포닐)-1H-파라졸-4-일)파콜린아미드	C ₁₅ H ₁₂ ClN ₅ O ₃ S	2.05E-07	377.81	LCMS: >98% @ 220 및 254 nm, Rt = 1.11 min., m/z = 378 [M + H]
실시 예 39	N-(1-((2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)설포닐)-1H-파라졸-4-일)파콜린아미드	C ₁₇ H ₁₄ N ₄ O ₅ S	3.35E-07	386.38	LCMS: >98% @ 220 및 254 nm, Rt = 1.07 min., m/z = 387 [M + H]
실시 예 40	N-(1-(푸란-3-일설포닐)-1H-파라졸-4-일)파콜린아미드	C ₁₃ H ₁₀ N ₄ O ₄ S	2.31E-06	318.31	LCMS: >98% @ 220 및 254 nm, Rt = 0.94 min., m/z = 319 [M + H]
실시 예 41	N-(1-(푸란-2-일설포닐)-1H-파라졸-4-일)파콜린아미드	C ₁₃ H ₁₀ N ₄ O ₄ S	2.45E-06	318.31	LCMS: >98% @ 220 및 254 nm, Rt = 0.97 min., m/z = 319 [M + H]
실시 예 42	N-(1-((6-클로로파리딘-2-일)설포닐)-1H-파라졸-4-일)파콜린아미드	C ₁₄ H ₁₀ ClN ₄ O ₃ S	4.48E-07	363.78	LCMS: >98% @ 220 및 254 nm, Rt = 1.02 min., m/z = 363 [M + H]
실시 예 43	N-(1-((6-메톡시파리딘-3-일)설포닐)-1H-파라졸-4-일)파콜린아미드	C ₁₅ H ₁₃ N ₅ O ₄ S	6.40E-07	359.36	LCMS: >98% @ 220 및 254 nm, Rt = 1.05 min., m/z = 360 [M + H]
실시 예 44	N-(1-((2-클로로파리딘-3-일)설포닐)-1H-파라졸-4-일)파콜린아미드	C ₁₄ H ₁₀ ClN ₄ O ₃ S	7.37E-06	363.78	LCMS: >98% @ 220 및 254 nm, Rt = 1.00 min., m/z = 364 [M + H]
실시 예 45	N-(1-((5-메틸푸란-2-일)설포닐)-1H-파라졸-4-일)파콜린아미드	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₄ S	1.28E-06	332.33	LCMS: >98% @ 220 및 254 nm, Rt = 1.03 min., m/z = 333 [M + H]
실시 예 46	N-(1-((6-클로로파리딘-3-일)설포닐)-1H-파라졸-4-일)파콜린아미드	C ₁₄ H ₁₀ ClN ₄ O ₃ S	1.01E-06	363.78	LCMS: >98% @ 220 및 254 nm, Rt = 1.03 min., m/z = 364 [M + H]
실시 예 47	N-(1-((2,4-디메틸티아졸-5-일)설포닐)-1H-파라졸-4-일)파콜린아미드	C ₁₄ H ₁₃ N ₅ O ₃ S ₂	6.42E-06	363.42	LCMS: >98% @ 220 및 254 nm, Rt = 1.03 min., m/z = 364 [M + H]

[0429]

[0430] 다양한 변형 및 변화가 본 발명의 범위 또는 사상에서 벗어나지 않고 본 발명에 만들어 질 수 있음이 당해 분야의 숙련가에게 명백할 것이다. 본 명세서 및 본 명세서에 개시된 본 발명의 실시의 고려로부터 본 발명의 다른 양태가 당해 분야의 숙련가에게 명백할 것이다. 본 명세서 및 실시예는 단지 예시적이며, 본 발명의 진정한 범위 및 사상은 다음의 청구 범위에 의해 나타나는 것으로 간주됨이 의도된다.

[0431]

달리 표시되지 않는 한, 성분의 양, 반응 조건과 같은 특성 등을 나타내는 본 명세서에서 사용된 모든 수는 모든 경우에 용어 "약"에 의해 수식되는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 반대로 지시되지 않는 한, 본 명세서에 제시된 수치적인 파라미터는 본 발명에 의해 결정되는 것으로 요구되는 바람직한 특성에 따라 달라질 수 있는 추정치이다.